



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801924 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880102446.8

杰弗里·史密斯

(22) 申请日 2008.06.06

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(30) 优先权数据

60/933,791 2007.06.08 US

61/124,527 2008.04.16 US

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.08

C07D 207/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/007144 2008.06.06

A61P 25/08 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02008/153958 EN 2008.12.18

(71) 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 安东尼·C·布莱克伯恩

约翰·A·德马泰 赖恩·M·哈特

扬·M·库尔曼 迈克尔·梅斯勒

权利要求书 4 页 说明书 63 页 附图 28 页

(54) 发明名称

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的结晶形式及与其相关的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的新颖盐及其结晶形式和组合物,它们调节组胺 H3 受体的活性并可用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱,所述组胺 H3 受体相关紊乱例如认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍例如发作性睡病、轮班综合征,作为药物治疗副作用的困倦、有助于任务完成的警醒保持、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆、阿尔茨海默病等。

1. 一种化合物,其选自:

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐;

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐;

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐;以及

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

2. 权利要求1的化合物,其为(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

3. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 7.8° 的峰。

4. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 10.3° 的峰。

5. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 15.5° 的峰。

6. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在如下位置的峰:约 7.8° 、约 10.3° 和约 15.5° 。

7. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在如下位置的峰:约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° 。

8. 权利要求2的化合物,其具有基本如图5所示的X射线衍射图。

9. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 7.7° 的峰。

10. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 11.8° 的峰。

11. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在约 18.7° 的峰。

12. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在如下位置的峰:约 7.7° 、约 11.8° 和约 18.7° 。

13. 权利要求2的化合物,其所具有的X射线衍射图包含以 2θ 表达的在如下位置的峰:约 7.7° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.4° 、约 18.0° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° 。

14. 权利要求2的化合物,其具有基本如图16所示的X射线衍射图。

15. 权利要求2至14中任一项的化合物,其所具有的红外吸收迹线包含在如下位置的峰:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 和约 1686cm^{-1} 。

16. 权利要求2至14中任一项的化合物,其所具有的红外吸收迹线包含在如下位置的峰:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} 。

17. 权利要求2至14中任一项的化合物,其具有基本如图7所示的红外吸收迹线。

18. 权利要求2至17中任一项的化合物,其具有基本如图8所示的动态蒸气吸附分布。

19. 权利要求2至18中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含在约 149°C 的吸热。

20. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 135℃至约 155℃的吸热。

21. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 145℃的吸热。

22. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 140℃至约 160℃的吸热。

23. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含相关热流为约 106 焦耳 / 克的吸热。

24. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其具有基本如图 6 所示的差示扫描量热法迹线。

25. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 140℃至约 160℃的吸热。

26. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 150℃的吸热。

27. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 145℃至约 155℃的吸热。

28. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 151℃的吸热。

29. 权利要求 2 至 18 中任一项的化合物,其具有基本如图 17 所示的差示扫描量热法迹线。

30. 权利要求 2 至 29 中任一项的化合物,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 746cm⁻¹、约 1596cm⁻¹ 和约 2963cm⁻¹。

31. 权利要求 2 至 29 中任一项的化合物,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 416cm⁻¹、约 746cm⁻¹、约 788cm⁻¹、约 1284cm⁻¹、约 1596cm⁻¹、约 1612cm⁻¹、约 2963cm⁻¹ 和约 3073cm⁻¹。

32. 权利要求 2 至 29 中任一项的化合物,其具有基本如图 19 所示的拉曼光谱。

33. 权利要求 2 的化合物,其具有:

1) 包含以 2θ 表达的在如下位置的峰的 X 射线衍射图:约 7.8°、约 10.3° 和约 15.5°;

2) 包含在约 149℃的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1738cm⁻¹、约 1726cm⁻¹ 和约 1686cm⁻¹。

34. 权利要求 2 的化合物,其具有:

1) 包含以 2θ 表达的在如下位置的峰的 X 射线衍射图:约 7.8°、约 10.3°、约 11.8°、约 12.9°、约 13.6°、约 15.5°、约 18.1°、约 18.7°、约 19.7°、约 20.2°、约 22.0° 和约 23.2°;

2) 包含外推起始温度为约 145℃、峰温度为约 149℃且相关热流为约 106 焦耳 / 克的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1738cm⁻¹、约 1726cm⁻¹、约 1686cm⁻¹、约 1304cm⁻¹、约 1213cm⁻¹ 和约 1146cm⁻¹;以及

4) 基本如图 8 所示的动态蒸气吸附分布。

35. 权利要求 2 的化合物,其具有:

1) 包含以 2θ 表达的在如下位置的峰的 X 射线衍射图:约 7.7° 、约 11.8° 和约 18.7° ;

2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 746cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 和约 2963cm^{-1} 。

36. 权利要求 2 的化合物,其具有:

1) 包含以 2θ 表达的在如下位置的峰的 X 射线衍射图:约 7.7° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.4° 、约 18.0° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。

37. 一种组合物,其包含权利要求 1 至 36 中任一项的所述化合物。

38. 权利要求 37 的组合物,其中所述化合物占所述组合物的约 50% wt 或更大。

39. 权利要求 37 的组合物,其中所述化合物占所述组合物的约 95% wt 或更大。

40. 权利要求 37 的组合物,其中所述化合物占所述组合物的约 99% wt 或更大。

41. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 36 中任一项的所述化合物和药用载体。

42. 在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的权利要求 1 至 36 中任一项的化合物或权利要求 41 的药物组合物。

43. 权利要求 42 的方法,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱选自认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

44. 权利要求 42 的方法,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。

45. 权利要求 42 的方法,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。

46. 在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的权利要求 1 至 36 中任一项的化合物或权利要求 41 的药物组合物。

47. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

48. 权利要求 47 的用途,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱选自认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

49. 权利要求 47 的用途,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。

50. 权利要求 47 的用途,其中所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。

51. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物在制备用于诱导觉醒的药物中的用途。

52. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中。

53. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法在人体或动物身体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中。

54. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法在人体或动物身体中治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的方法中:认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

55. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法在人体或动物身体中治疗睡眠障碍或觉醒障碍的方法中。

56. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法在人体或动物身体中治疗认知障碍的方法中。

57. 权利要求 1 至 36 中任一项的化合物,其用在通过疗法在人体或动物身体中诱导觉醒的方法中。

58. 制备药物组合物的方法,所述方法包括将权利要求 1 至 36 中任一项的所述化合物与药用载体混合。

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的结晶形式及与其相关的组合物和方法

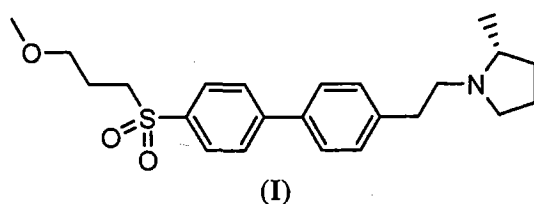
技术领域

[0001] 本发明涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的新颖盐及其结晶形式和组合物,它们调节组胺 H3 受体的活性并可用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱 (histamine H3-receptor associated disorder),所述组胺 H3 受体相关紊乱例如认知障碍 (cognitive disorder)、癫痫 (epilepsy)、脑创伤 (brain trauma)、抑郁症 (depression)、肥胖症 (obesity)、睡眠障碍 (disorder of sleep) 和觉醒 (wakefulness) 例如发作性睡病 (narcolepsy)、轮班综合征 (shift-work syndrome)、作为药物疗法副作用的困倦 (drowsiness as a side effect from a medication)、有助于任务完成的警醒保持 (maintenance of vigilance to aid in completion of task)、猝倒症 (cataplexy)、睡眠过度 (hypersomnia)、嗜睡综合征 (somnolence syndrome)、时差综合征 (jet lag)、睡眠性呼吸暂停 (sleep apnea)、注意力缺陷伴多动症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、精神分裂症 (schizophrenia)、变态反应 (allergy)、上呼吸道中的变应性应答 (allergic response in the upper airway)、变应性鼻炎 (allergic rhinitis)、鼻充血 (nasal congestion)、疼痛 (pain)、痴呆 (dementia)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 等。

背景技术

[0002] 化合物 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷 (如下所示的化合物 I) 属于一类组胺 H3 受体调节剂,其可用于治疗与组胺 H3 受体相关的疾病和紊乱。

[0003]



[0004] 因为一直在寻找例如加工性、稳定性、溶解性、贮存期限和体内药理学得以改进的药物化合物,所以始终需要药物分子的新的或较纯的盐、水合物、溶剂化物和多晶型晶体形式。本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐的结晶形式有助于满足这些需要和其它需要中的一种或多种。

发明内容

[0005] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的选自下述的盐和结晶形式:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐;

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐;(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐;和(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0006] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。

[0007] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式。

[0008] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0009] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式。

[0010] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0011] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式。

[0012] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0013] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式。

[0014] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐或其结晶形式。

[0015] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐或其结晶形式。

[0016] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐或其结晶形式。

[0017] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐或其结晶形式。

[0018] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和药用载体。

[0019] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式和药用载体。

[0020] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和药用载体。

[0021] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式和药用载体。

[0022] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙

烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和药用载体。

[0023] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式和药用载体。

[0024] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和药用载体。

[0025] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式和药用载体。

[0026] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐或其药物组合物。

[0027] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0028] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐或其药物组合物。

[0029] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0030] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐或其药物组合物。

[0031] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0032] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐或其药物组合物。

[0033] 本发明的一些实施方案涉及在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0034] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐或其药物组合物。

[0035] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0036] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联

苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐或其药物组合物。

[0037] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0038] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐或其药物组合物。

[0039] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0040] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐或其药物组合物。

[0041] 本发明的一些实施方案涉及在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式或其药物组合物。

[0042] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的柠檬酸盐及其结晶形式在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0043] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的马来酸盐及其结晶形式在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0044] 本发明的一些实施方案涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐及其结晶形式在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0045] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的柠檬酸盐及其结晶形式,它们用在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中。

[0046] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的马来酸盐及其结晶形式,它们用在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中。

[0047] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐及其结晶形式,它们用在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中。

[0048] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的柠檬酸盐及其结晶形式,它们用在用于通过疗法在人体或动物身体中来治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中。

[0049] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的马来酸盐及其结晶形式,它们用在用于通

过疗法在人体或动物身体中来治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中。

[0050] 本发明的一些实施方案涉及本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐及其结晶形式,它们用在用于通过疗法在人体或动物身体中来治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中。

[0051] 在一些实施方案中, H3 受体相关紊乱选自认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病等。

[0052] 本发明的一个方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的化合物或其结晶形式与药用载体混合。

[0053] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的柠檬酸盐及其结晶形式的方法。

[0054] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的马来酸盐及其结晶形式的方法。

[0055] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐及其结晶形式的方法。

附图说明

[0056] 图 1 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式 (形式 1) 的粉末 X 射线衍射 (PXRD) 图,其使用 PANalytical X'Pert Plus 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置 (2θ geometry) 进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0057] 图 2 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式 (形式 1) 的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q1000 进行记录, 25 - 170°C , 速率为 10°C / 分钟。

[0058] 图 3 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式 (形式 1) 的 FTIR 谱,其使用运行 OPUS 4.2 软件的 Bruker Tensor 27FTIR 光谱仪进行记录。

[0059] 图 4 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式 (形式 1) 的热重量分析 (TGA) 热分析图,其使用 TA Instruments TGA Q500 在氮气气氛下从 30°C 记录至 250°C , 将重量变化百分比记录为温度的函数。

[0060] 图 5 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式 (来自实施例 1.2) 的粉末 X 射线衍射 (PXRD) 图,其使用 PANalytical X'Pert Plus 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0061] 图 6 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式 (来自实施例 1.2) 的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q1000 进行记录, 25 - 170°C , 速率为 10°C / 分

钟。

[0062] 图 7 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.2)的 FTIR 谱,其使用运行 OPUS 4.2 软件的 Bruker Tensor 27FTIR 光谱仪进行记录。

[0063] 图 8 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.2)的动态蒸气吸附(dynamic vapor sorption, DVS)扫描,其使用 VTI-SGA 100 进行记录。

[0064] 图 9 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施 1.2)的热重量分析(TGA)热分析图,其使用 TA Instruments TGA Q500 在氮气气氛下从 30℃ 记录至 250℃,将重量变化百分比记录为温度的函数。

[0065] 图 10 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式(形式 1)的 FTIR 谱的所选区域,其使用运行 OPUS 4.2 软件的 Bruker Tensor 27FTIR 光谱仪进行记录。

[0066] 图 11 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.2)的 FTIR 谱的所选区域,其使用运行 OPUS 4.2 软件的 Bruker Tensor 27FTIR 光谱仪进行记录。

[0067] 图 12 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的新颖结晶形式的粉末 X 射线衍射(PXRD)图,其使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0068] 图 13 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的新颖结晶形式的差示扫描量热法(DSC)热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q2000 进行记录,25-210℃,速率为 10℃ / 分钟。

[0069] 图 13 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的新颖结晶形式的热重量分析(TGA)热分析图,其使用 TA Instruments TGA Q500 在氮气气氛下从 25℃ 记录至 250℃,将重量变化百分比记录为温度的函数。

[0070] 图 14 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的新颖结晶形式的动态蒸气吸附(DVS)扫描,其使用 VTI-SGA100 进行记录。

[0071] 图 15 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的新颖结晶形式的拉曼光谱(Raman spectrum),其使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman 仪器进行记录。

[0072] 图 16 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.5)的粉末 X 射线衍射(PXRD)图,其使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0073] 图 17 描绘了 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙

基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.5)的差示扫描量热法(DSC)热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q1000 进行记录,25-200℃,速率为 10℃/分钟。

[0074] 图 18 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.5)的热重量分析(TGA)热分析图,其使用 TA Instruments TGA Q500 在氮气气氛下从 25℃记录至 200℃,将重量变化百分比记录为温度的函数。

[0075] 图 19 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.5)的拉曼光谱,其使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman 仪器进行记录。

[0076] 图 20 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式(形式 2)的粉末 X 射线衍射(PXRD)图,其使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0077] 图 21 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式(形式 2)的差示扫描量热法(DSC)热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q2000 进行记录,25-210℃,速率为 10℃/分钟。

[0078] 图 22 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的新颖结晶形式(形式 2)的拉曼光谱,其使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman 仪器进行记录。

[0079] 图 23 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的新颖结晶形式的粉末 X 射线衍射(PXRD)图,其使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置进行记录,扫描角度为 5.0° - 40.0° 2θ 。

[0080] 图 24 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的新颖结晶形式的差示扫描量热法(DSC)热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q2000 进行记录,25-250℃,速率为 10℃/分钟。

[0081] 图 25 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的新颖结晶形式的热重量分析(TGA)热分析图,其使用 TA Instruments TGA Q500 在氮气气氛下从 25℃记录至 250℃,将重量变化百分比记录为温度的函数。

[0082] 图 26 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的新颖结晶形式的拉曼光谱,其使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman 仪器进行记录。

[0083] 图 27 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的新颖结晶形式的拉曼光谱的所选区域,其使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman 仪器进行记录。

[0084] 图 28 描绘了(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的新颖结晶形式(来自实施例 1.7,方法 4)的差示扫描

量热法 (DSC) 热分析图,其使用 TA Instruments DSC Q1000 进行记录,25-260℃,速率为 10℃ / 分钟。

具体实施方式

[0085] 本发明特别涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐及其结晶形式。

[0086] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。

[0087] 本发明的另一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式。

[0088] 本发明的另一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式。

[0089] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0090] 本发明的另一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式。

[0091] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的马来酸盐及其结晶形式。

[0092] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0093] 本发明的另一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式。

[0094] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐及其结晶形式。

[0095] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0096] 本发明的另一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式。

[0097] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式和 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式可通过它们在例如差示扫描量热法 (DSC)、粉末 X 射线衍射 (PXRD) 和其它固态方法中的独特固态特征 (solid state signature) 来鉴定。对结晶形式中的水含量或溶剂含量进行的进一步表征可通过下述任意方法来计量,所述方法例如热重量分析 (TGA)、DSC 等。对于 DSC,已知就热事件 (thermal event) 而观察到的温度将取决于温度变化速率以及样品制备技术和所用具体仪器。因此,本文报道的与 DSC 热分析图有关的值可变化约 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 。对于 PXRD,峰的相对强度可发生变化,这取决于样品制备技术、样品安置方法

(mounting procedure) 和所用具体仪器。此外,仪器变量和其它因素通常可影响 2θ 值。因此,衍射图的峰归属可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。本发明的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式和 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式的物理性质总结在下表 1 中。

[0098] 表 1

[0099]

	(R)-1-[2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式1)	(R)-1-[2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式2)
PXRD	图1:在如下位置的相对强度 $\geq 16\%$ 的峰:6.6°、9.9°、11.0°、13.1°、15.8°、17.5°、18.9°、19.6°和23.0° 2 θ 。	图20:在如下位置的相对强度 $\geq 20\%$ 的峰:5.9°、6.0°、9.0°、11.8°、12.3°、12.6°、14.7°、15.0°、16.2°、17.9°、18.9°、19.8°、20.2°、20.8°、20.9°、21.5°、21.9°、23.2°、24.0°和24.7° 2 θ 。
DSC	图2:在约102°C和约125°C的吸热。	图21:外推起始温度为约76°C且峰温度为约88°C的吸热。
FTIR 或拉曼光谱	图3(FTIR):在如下位置的峰:2980、2930、2830、1732、1587、1312、1213和1142cm ⁻¹ 。	图22(拉曼光谱):在如下位置的峰:约413cm ⁻¹ 、约1140cm ⁻¹ 、约1284cm ⁻¹ 、约1596cm ⁻¹ 、约1612cm ⁻¹ 、约2935cm ⁻¹ 和约3072cm ⁻¹ 。
TGA	图4:重量损失在低于约125°C时可忽略不计。	
	(R)-1-[2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式(来自实施例1.2)]	(R)-1-[2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式(来自实施例1.5)]

PXRD	图 5 :在如下位置的相对强度 $\geq 12\%$ 的峰: 7.8° 、 10.3° 、 11.8° 、 12.9° 、 13.6° 、 15.5° 、 18.1° 、 18.7° 、 19.7° 、 20.2° 、 22.0° 和 23.2° 2θ 。	图 16 :在如下位置的相对强度 $\geq 20\%$ 的峰: 7.7° 、 10.3° 、 11.8° 、 12.9° 、 13.6° 、 15.4° 、 17.4° 、 17.5° 、 17.8° 、 18.0° 、 18.7° 、 19.5° 、 19.7° 、 20.2° 、 20.9° 、 21.3° 、 22.0° 、 22.3° 、 23.2° 和 25.4° 2θ 。
DSC	图 6 :在约 149°C 的吸热。	图 17 :外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热。
FTIR 或拉曼光谱	图 7 (FTIR) :在如下位置的峰: 3528 、 3030 、 2853 、 1738 、 1726 、 1686 、 1593 、 1304 、 1213 、 1146cm^{-1} 。	图 19 (拉曼光谱) :在如下位置的峰: 约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。
TGA	图 9 :重量损失在低于约 150°C 时可忽略不计	图 18 :重量损失在低于约 150°C 时可忽略不计
	(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式	(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式

PXRD	图 12 : 在如下位置的相对强度 $\geq 12\%$ 的峰 : 7.9° 、 8.5° 、 10.3° 、 11.9° 、 12.7° 、 15.9° 、 17.2° 、 18.6° 、 19.9° 、 20.2° 、 21.6° 、 22.4° 和 23.6° 。	图 23 : 在如下位置的相对强度 $\geq 12\%$ 的峰 : 8.7° 、 11.6° 、 13.0° 、 13.5° 、 14.1° 、 14.3° 、 16.2° 、 16.4° 、 16.7° 、 17.0° 、 18.5° 、 18.7° 、 20.4° 、 20.9° 、 21.5° 、 22.0° 、 25.0° 、 25.4° 和 25.6° 。
DSC	图 13 : 外推起始温度为约 121°C 、峰温 度为约 122°C 且相关热流 (associated heat flow) 为 72 焦耳 / 克的吸热。	图 24 : 外推起始温度为约 111°C 、峰 温度为约 114°C 且相关热流为 63 焦耳 / 克的吸热。
拉曼光 谱	图 15 : 在如下位置的峰 : 约 423cm^{-1} 、 约 883cm^{-1} 、约 1017cm^{-1} 、约 1089cm^{-1} 、 约 1283cm^{-1} 、约 1598cm^{-1} 、约 1613 cm^{-1} 、约 2985cm^{-1} 、约 3045cm^{-1} 和约 3072cm^{-1} 。	图 26 : 在如下位置的峰 : 约 417cm^{-1} 、 约 629cm^{-1} 、约 748cm^{-1} 、约 843cm^{-1} 、 约 1090cm^{-1} 、约 1151cm^{-1} 、约 1196 cm^{-1} 、约 1290cm^{-1} 、约 1523cm^{-1} 、约 1599cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2817cm^{-1} 、 约 2920cm^{-1} 和约 3066cm^{-1} 。
TGA	图 13 : 重量损失在低于约 121°C 时可忽 略不计。	图 25 : 重量损失在低于约 111°C 时可 忽略不计。

[0100]

[0101]

[0102] 在 TGA 数据中观察到的可忽略不计的重量损失表明 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐为无水的非溶剂化的结晶形式。

[0103] 此外, (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式的 DVS 数据 (参见图 8) 表明其是非吸湿性的。

[0104] 在 TGA 数据中观察到的可忽略不计的重量损失 (参见图 13) 表明 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐为无水的非溶剂化的结晶形式。

[0105] 此外, (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式的 DVS 数据 (参见图 14) 表明其是非吸湿性的。

[0106] 在 TGA 数据中观察到的可忽略不计的重量损失 (参见图 25) 表明 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐为无水的非溶剂化的结晶形式。

[0107] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的 2 种形式的粉末 X 射线衍射峰显示在下表 2 和 3 中。

[0108] 表 2

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(形式 1)的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
6.6	7.8	9.4	9.9	11.0
11.9	13.1	15.8	17.5	18.9
19.6	20.9	22.0	23.0	24.1
26.5	27.8	33.1	37.4	

[0110] 表 3

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(形式 2)的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
5.9	6.0	9.0	10.3	11.8
12.3	12.6	12.9	13.6	14.7
15.0	15.4	16.2	16.8	17.3
17.9	18.9	19.8	20.1	20.9
21.5	21.9	22.7	23.2	24.0
24.7	26.0	26.7	27.2	28.2
34.3				

[0112] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的粉末 X 射线衍射峰显示在下表 4 和 5 中。

[0113] 表 4

[0114]

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(来自实施例 1.2)的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
5.2	7.8	10.3	11.8	12.3
12.9	13.0	13.6	14.5	15.5
16.0	16.4	16.9	17.4	18.1
18.7	19.7	19.8	20.2	21.0
22.0	23.2	23.7	24.1	25.5
26.0	26.6	27.5	28.2	28.9
30.3	31.2	32.3	33.4	35.0
35.6	36.1	37.2	39.1	

[0115] 表 5

[0116]

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(来自实施例 1.5)的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
5.2	7.8	10.3	11.8	12.3
12.9	13.2	13.6	14.4	15.4
15.6	16.0	17.0	17.4	17.5
17.8	18.0	18.7	19.4	19.7
20.2	21.0	22.0	22.3	23.2
23.6	24.1	25.22	25.4	25.9
27.3	28.1	28.8	30.2	32.3
33.3	35.5	36.1		

[0117] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的粉末 X 射线衍射峰显示在下表 6 中。

[0118] 表 6

[0119]

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
7.9	8.5	10.3	11.9	12.7
15.9	16.4	16.6	17.2	18.6
19.9	20.2	20.9	21.6	22.4
23.6	24.5	27.5	27.9	28.8
32.0				

[0120] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的粉末 X 射线衍射峰显示在下表 8 中。

[0121] 表 7

[0122]

(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的 PXRD 衍射峰(°2θ)				
6.9	8.7	10.2	10.7	11.6
13.0	13.5	14.1	14.3	16.2
16.4	16.7	17.0	17.4	18.5

[0123]	18.7	20.4	20.9	21.5	22.0
	22.1	22.4	25.0	25.4	25.6
	27.2	27.6	30.1	33.5	

[0124] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式1)

[0125] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的粉末X射线衍射图包含在约 6.6° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在约 13.1° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在约 15.8° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 6.6° 、约 13.1° 和约 15.8° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 6.6° 、约 9.9° 、约 11.0° 、约 13.1° 、约 15.8° 、约 17.5° 、约 18.9° 、约 19.6° 和约 23.0° 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图1所示的粉末X射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0126] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线(trace)包含在约 102°C 和约 125°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度(extrapolated onset temperature)为约 80°C 至约 100°C 的第一吸热和外推起始温度为约 105°C 至约 125°C 的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 85°C 至约 95°C 的第一吸热和外推起始温度为约 110°C 至约 120°C 的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 93°C 的第一吸热和外推起始温度为约 115°C 的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度(peak temperature)为约 90°C 至约 110°C 的第一吸热和峰温度为约 115°C 至约 135°C 的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 102°C 的第一吸热和峰温度为约 125°C 的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含相关热流为约45焦耳/克的第一吸热和相关热流为约9焦耳/克的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 93°C 、峰温度为约 102°C 且相关热流为约45焦耳/克的第一吸热和外推起始温度为约 115°C 、峰温度为约 125°C 且相关热流为约9焦耳/克的第二吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图2所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的DSC特征可变化约 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 。

[0127] 在一些实施方案中,差示扫描量热法(DSC)的扫描速率为约 $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0128] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的红外吸收迹线包含在约 1732cm^{-1} 和约 1587cm^{-1} 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的红外吸收迹线包含在如下位置的峰:约 1732cm^{-1} 、约 1587cm^{-1} 、约 1312cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1142cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图3所示的红外吸收迹线,其中“基本”是指

所报道的 FTIR 峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0129] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0130] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的 X 射线衍射图:约 6.6° 、约 13.1° 和约 15.8° ;

[0131] 2) 包含在约 102°C 和约 125°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;和

[0132] 3) 包含在约 1732cm^{-1} 和约 1587cm^{-1} 的峰的红外吸收迹线。

[0133] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0134] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的 X 射线衍射图:约 6.6° 、约 9.9° 、约 11.0° 、约 13.1° 、约 15.8° 、约 17.5° 、约 18.9° 、约 19.6° 和约 23.0° ;

[0135] 2) 包含在约 102°C 和约 125°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;和

[0136] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1732cm^{-1} 、约 1587cm^{-1} 、约 1312cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1142cm^{-1} 。

[0137] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0138] 1) 包含在如下位置的峰(以 2θ 表达)的 X 射线衍射图:约 6.6° 、约 13.1° 和约 15.8° ;

[0139] 2) 包含外推起始温度为约 93°C 且峰温度为约 102°C 的第一吸热和外推起始温度为约 115°C 且峰温度为约 125°C 的第二吸热的差示扫描量热法迹线;和

[0140] 3) 包含在约 1732cm^{-1} 和约 1587cm^{-1} 的峰的红外吸收迹线。

[0141] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0142] 1) 包含在如下位置的峰(以 2θ 表达)的 X 射线衍射图:约 6.6° 、约 9.9° 、约 11.0° 、约 13.1° 、约 15.8° 、约 17.5° 、约 18.9° 、约 19.6° 和约 23.0° ;

[0143] 2) 包含外推起始温度为约 93°C 、峰温度为约 102°C 且相关热流为约 45 焦耳/克的第一吸热和外推起始温度为约 115°C 、峰温度为约 125°C 且相关热流为约 9 焦耳/克的第二吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0144] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1732cm^{-1} 、约 1587cm^{-1} 、约 1312cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1142cm^{-1} 。

[0145] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式 2)

[0146] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 5.9° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 9.0° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 18.9° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 5.9° 、约 9.0° 和约 18.9° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位

置(以 2θ 表达)的峰:约 5.9° 、约 6.0° 、约 9.0° 、约 12.3° 、约 14.7° 、约 16.2° 、约 18.9° 、约 19.8° 和约 24.0° 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 20 所示的粉末 X 射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0147] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 65°C 至约 85°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 70°C 至约 80°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 76°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 80°C 至约 100°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 88°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 76°C 且峰温度为约 88°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 21 所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[0148] 在一些实施方案中,差示扫描量热法(DSC)的扫描速率为约 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0149] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 413cm^{-1} 、约 1140cm^{-1} 和约 1596cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 413cm^{-1} 、约 1140cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2935cm^{-1} 和约 3072cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 22 所示的拉曼光谱,其中“基本”是指所报道的拉曼光谱峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0150] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0151] 1) 包含在如下位置的峰(以 2θ 表达)的 X 射线衍射图:约 5.9° 、约 9.0° 和约 18.9° ;

[0152] 2) 包含外推起始温度为约 76°C 且峰温度为约 88°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0153] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 413cm^{-1} 、约 1140cm^{-1} 和约 1596cm^{-1} 。

[0154] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0155] 1) 包含在如下位置的峰(以 2θ 表达)的 X 射线衍射图:约 5.9° 、约 6.0° 、约 9.0° 、约 12.3° 、约 14.7° 、约 16.2° 、约 18.9° 、约 19.8° 和约 24.0° ;

[0156] 2) 包含外推起始温度为约 76°C 且峰温度为约 88°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;和

[0157] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 413cm^{-1} 、约 1140cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2935cm^{-1} 和约 3072cm^{-1} 。

[0158] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式(来自实施例 1.2)

[0159] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的 X 射线衍射图包

含在约 7.8° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的 X 射线衍射图包含在约 10.3° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的 X 射线衍射图包含在约 15.5° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的 X 射线衍射图包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰:约 7.8° 、约 10.3° 和约 15.5° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的 X 射线衍射图包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰:约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 5 所示的 X 射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0160] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线包含在约 149°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 135°C 至约 155°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 140°C 至约 150°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 145°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 140°C 至约 160°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 149°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有约 106 焦耳/克的相关热流。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 145°C 、峰温度为约 149°C 且相关热流为约 106 焦耳/克的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 6 所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[0161] 在一些实施方案中,差示扫描量热法 (DSC) 的扫描速率为约 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0162] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的红外吸收迹线包含在如下位置的峰:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 和约 1686cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的红外吸收迹线包含在如下位置的峰:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 7 所示的红外吸收迹线,其中“基本”是指所报道的 FTIR 峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0163] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其具有基本如图 8 所示的动态蒸气吸附分布,其中“基本”是指所报道的 DVS 特征可变化约 $\pm 5\% \text{ RH}$ 。

[0164] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0165] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图:约 7.8° 、约 10.3° 和约 15.5° ;

[0166] 2) 包含在约 149°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;和

[0167] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 和约 1686cm^{-1} 。

[0168] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0169] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图: 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0170] 2) 包含在约 149°C 的吸热的差示扫描量热法迹线; 和

[0171] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线: 约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} 。

[0172] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有:

[0173] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图: 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0174] 2) 包含在约 149°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;

[0175] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线: 约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} ; 和

[0176] 4) 基本如图 8 所示的动态蒸气吸附分布, 其中“基本”是指所报道的 DVS 特征可变化约 $\pm 5\%$ RH。

[0177] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有:

[0178] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图: 约 7.8° 、约 10.3° 和约 15.5° ;

[0179] 2) 包含外推起始温度为约 145°C 且峰温度为约 149°C 的吸热的差示扫描量热法迹线; 以及

[0180] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线: 约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 和约 1686cm^{-1} 。

[0181] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有:

[0182] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图: 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0183] 2) 包含外推起始温度为约 145°C 、峰温度为约 149°C 且相关热流为约 106 焦耳/克的吸热的差示扫描量热法迹线; 以及

[0184] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线: 约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} 。

[0185] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有:

[0186] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图: 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0187] 2) 包含外推起始温度为约 145°C 、峰温度为约 149°C 且相关热流为约 106 焦耳/克的吸热的差示扫描量热法迹线; 以及

[0188] 3) 包含在如下位置的峰的红外吸收迹线:约 1738cm^{-1} 、约 1726cm^{-1} 、约 1686cm^{-1} 、约 1304cm^{-1} 、约 1213cm^{-1} 和约 1146cm^{-1} ;以及

[0189] 4) 基本如图 8 所示的动态蒸气吸附分布。

[0190] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式(来自实施例 1.5)

[0191] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 7.7° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 11.8° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 18.7° (以 2θ 表达) 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达) 的峰:约 7.7° 、约 11.8° 和约 18.7° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达) 的峰:约 7.7° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.4° 、约 18.0° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 16 所示的粉末 X 射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0192] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 140°C 至约 160°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 145°C 至约 155°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 150°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 145°C 至约 155°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 151°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 17 所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[0193] 在一些实施方案中,差示扫描量热法(DSC)的扫描速率为约 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0194] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 746cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 和约 2963cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 19 所示的拉曼光谱,其中“基本”是指所报道的拉曼光谱峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0195] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式,其具有:

[0196] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图:约 7.8° 、约 10.3° 和约 15.5° ;

[0197] 2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹

线 ; 以及

[0198] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱 : 约 746cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 和约 2963cm^{-1} 。

[0199] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有 :

[0200] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图 : 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0201] 2) 包含外推起始温度为约 145°C 至约 155°C 且峰温度为约 145°C 至约 155°C 的吸热的差示扫描量热法迹线 ; 以及

[0202] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱 : 约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。

[0203] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有 :

[0204] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图 : 约 7.8° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.5° 、约 18.1° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0205] 2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹线 ; 以及

[0206] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱 : 约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。

[0207] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有 :

[0208] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图 : 约 7.7° 、约 11.8° 和约 18.7° ;

[0209] 2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹线 ; 和

[0210] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱 : 约 746cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 和约 2963cm^{-1} 。

[0211] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式, 其具有 :

[0212] 1) 包含在如下位置 (以 2θ 表达) 的峰的 X 射线衍射图 : 约 7.7° 、约 10.3° 、约 11.8° 、约 12.9° 、约 13.6° 、约 15.4° 、约 18.0° 、约 18.7° 、约 19.7° 、约 20.2° 、约 22.0° 和约 23.2° ;

[0213] 2) 包含外推起始温度为约 150°C 且峰温度为约 151°C 的吸热的差示扫描量热法迹线 ; 以及

[0214] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱 : 约 416cm^{-1} 、约 746cm^{-1} 、约 788cm^{-1} 、约 1284cm^{-1} 、约 1596cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2963cm^{-1} 和约 3073cm^{-1} 。

[0215] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式

[0216] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联

苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式,其所具有的粉末X射线衍射图包含在约 7.9° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在约 11.9° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在约 17.2° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在约 19.9° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 7.9° 、约 11.9° 、约 17.2° 和约 19.9° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 7.9° 、约 8.5° 、约 10.3° 、约 11.9° 、约 12.7° 、约 15.9° 、约 17.2° 、约 18.6° 、约 19.9° 、约 21.6° 和约 22.4° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末X射线衍射图在 13.3° 和 15.3° (以 2θ 表达)之间基本没有任何峰。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图12所示的粉末X射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0217] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 110°C 至约 130°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 115°C 至约 125°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 121°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 112°C 至约 132°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 122°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有约72焦耳/克的相关热流。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 121°C 、峰温度为约 122°C 且相关热流为约72焦耳/克吸热的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图13所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的DSC特征可变化约 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 。

[0218] 在一些实施方案中,差示扫描量热法(DSC)的扫描速率为约 $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0219] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 423cm^{-1} 、约 1598cm^{-1} 和约 2985cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 423cm^{-1} 、约 883cm^{-1} 、约 1017cm^{-1} 、约 1089cm^{-1} 、约 1283cm^{-1} 、约 1598cm^{-1} 、约 1613cm^{-1} 、约 2985cm^{-1} 、约 3045cm^{-1} 和约 3072cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图15所示的拉曼光谱,其中“基本”是指所报道的拉曼光谱峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0220] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式,其具有:

[0221] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的X射线衍射图:约 7.9° 、约 11.9° 、约 17.2° 和约 19.9° ;

[0222] 2) 包含外推起始温度为约 110°C 至约 130°C 且峰温度为约 112°C 至约 132°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0223] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 423cm^{-1} 、约 1598cm^{-1} 和约 2985cm^{-1} 。

[0224] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式,其具有:

[0225] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的 X 射线衍射图:约 7.9° 、约 8.5° 、约 10.3° 、约 11.9° 、约 12.7° 、约 15.9° 、约 17.2° 、约 18.6° 、约 19.9° 、约 21.6° 和约 22.4° ;

[0226] 2) 包含外推起始温度为约 110°C 至约 130°C 、峰温度为约 112°C 至约 132°C 且相关热流为 72 焦耳/克的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0227] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 423cm^{-1} 、约 883cm^{-1} 、约 1017cm^{-1} 、约 1089cm^{-1} 、约 1283cm^{-1} 、约 1598cm^{-1} 、约 1613cm^{-1} 、约 2985cm^{-1} 、约 3045cm^{-1} 和约 3072cm^{-1} 。

[0228] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式

[0229] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式,其所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 8.7° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 14.1° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在约 16.4° (以 2θ 表达)的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 8.7° 、约 14.1° 和约 16.4° 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的粉末 X 射线衍射图包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰:约 6.9° 、约 8.7° 、约 10.7° 、约 11.6° 、约 13.0° 、约 14.1° 、约 16.2° 、约 16.4° 、约 16.7° 、约 17.0° 、约 20.9° 和约 25.6° 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 23 所示的粉末 X 射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0230] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式,其所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 100°C 至约 120°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 105°C 至约 115°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 111°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 103°C 至约 123°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含峰温度为约 114°C 的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有约 63 焦耳/克的相关热流。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的差示扫描量热法迹线包含外推起始温度为约 111°C 、峰温度为约 114°C 且相关热流为约 63 焦耳/克的吸热。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 24 所示的差示扫描量热法迹线,其中“基本”是指所报道的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[0231] 在一些实施方案中,差示扫描量热法(DSC)的扫描速率为约 10°C /分钟。

[0232] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式,其所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 417cm^{-1} 、约 1599cm^{-1} 和约 2920cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的拉曼光谱包含在如下位置的峰:约 418cm^{-1} 、约 629cm^{-1} 、约 748cm^{-1} 、约 843cm^{-1} 、约 1090cm^{-1} 、

约 1151cm^{-1} 、约 1196cm^{-1} 、约 1290cm^{-1} 、约 1523cm^{-1} 、约 1597cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2817cm^{-1} 、约 2920cm^{-1} 和约 3066cm^{-1} 。在一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图 26 所示的拉曼光谱,其中“基本”是指所报道的拉曼光谱峰可变化约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 。

[0233] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式,其具有:

[0234] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的 X 射线衍射图:约 8.7° 、约 14.1° 和约 16.4° ;

[0235] 2) 包含外推起始温度为约 100°C 至约 120°C 且峰温度为约 103°C 至约 123°C 的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0236] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 418cm^{-1} 、约 1597cm^{-1} 和约 2920cm^{-1} 。

[0237] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式,其具有:

[0238] 1) 包含在如下位置(以 2θ 表达)的峰的 X 射线衍射图:约 6.9° 、约 8.7° 、约 10.7° 、约 11.6° 、约 13.0° 、约 14.1° 、约 16.2° 、约 16.4° 、约 16.7° 、约 17.0° 、约 20.9° 和约 25.6° ;

[0239] 2) 包含外推起始温度为约 100°C 至约 120°C 、峰温度为约 103°C 至约 123°C 且相关热流为 63 焦耳/克的吸热的差示扫描量热法迹线;以及

[0240] 3) 包含在如下位置的峰的拉曼光谱:约 418cm^{-1} 、约 629cm^{-1} 、约 748cm^{-1} 、约 843cm^{-1} 、约 1090cm^{-1} 、约 1151cm^{-1} 、约 1196cm^{-1} 、约 1290cm^{-1} 、约 1523cm^{-1} 、约 1597cm^{-1} 、约 1612cm^{-1} 、约 2817cm^{-1} 、约 2920cm^{-1} 和约 3066cm^{-1} 。

[0241] 组合物和药物组合物

[0242] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和/或 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0243] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0244] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0245] 本发明的组合物也包括药物组合物。因此,本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和药用载体。

[0246] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式和药用载体。

[0247] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和药用载体。

[0248] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式和药用载体。

[0249] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和药用载体。

[0250] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式和药用载体。

[0251] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和药用载体。

[0252] 本发明的一些实施方案涉及药物组合物,其包含本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式和药用载体。

[0253] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。

[0254] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式。

[0255] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0256] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式。

[0257] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0258] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式。

[0259] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0260] 本发明还提供组合物和/或药物组合物,其包含(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式。

[0261] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约1、约2.5、约5、约7.5、约10、约15、约20、约25、约50、约60、约70、约75、约80、约85、约90、约95或约95% wt(重量百分比)或更大重量百分比的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和/或其结晶形式。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约1、约2.5、约5、约7.5、约10、约15、约20、约25、约50、约60、约70、约75、约80、约85、约90、约95或约95% wt或更大重量百分比的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和/或其结晶形式。

[0263] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约1、约2.5、约5、约7.5、约10、约15、约20、约25、约50、约60、约70、约75、约80、约85、约90、约95或约95% wt或更大重量百分比的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0264] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约1、约2.5、约5、约

7.5、约 10、约 15、约 20、约 25、约 50、约 60、约 70、约 75、约 80、约 85、约 90、约 95 或约 95% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 1% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0266] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 5% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0267] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 10% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0268] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 20% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0269] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 25% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0270] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 50% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0271] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 75% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0272] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 80% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0273] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 90% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0274] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 95% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0275] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 99% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0276] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 1% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0277] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 5% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0278] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 10% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0279] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 20% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0280] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 25% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0281] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 50% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0282] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 75% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0283] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 80% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0284] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 90% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0285] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 95% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0286] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 99% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐和 / 或其结晶形式。

[0287] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 1% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和 / 或其结晶形式。

[0288] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 5% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和 / 或其结晶形式。

[0289] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 10% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单马来酸盐和 / 或其结晶形式。

[0290] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 20% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0291] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 25% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0292] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 50% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0293] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 75% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0294] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 80% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0295] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 90% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0296] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 95% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0297] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 99% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐和/或其结晶形式。

[0298] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 1% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和/或其结晶形式。

[0299] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 5% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和/或其结晶形式。

[0300] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 10% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和/或其结晶形式。

[0301] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 20% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和/或其结晶形式。

[0302] 在一些实施方案中,本发明的组合物和/或药物组合物包含约 25% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和/或其结晶形式。

[0303] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 50% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0304] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 75% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0305] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 80% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0306] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 90% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0307] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 95% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0308] 在一些实施方案中,本发明的组合物和 / 或药物组合物包含约 99% wt 或更大重量百分比的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐和 / 或其结晶形式。

[0309] 药物组合物

[0310] 药物组合物可通过任意合适的方法来制备,典型地如下制备:将活性化合物(或多种活性化合物)与液体载体和 / 或微细分散的固体载体以所需的比例均匀混合,然后如果需要,使所得混合物形成所需的形状。

[0311] 因此,本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的柠檬酸盐和 / 或其结晶形式与药用载体混合。

[0312] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐与药用载体混合。

[0313] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式与药用载体混合。

[0314] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐与药用载体混合。

[0315] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式与药用载体混合。

[0316] 本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的

马来酸盐和 / 或其结晶形式与药用载体混合。

[0317] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐与药用载体混合。

[0318] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式与药用载体混合。

[0319] 本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的盐酸盐和 / 或其结晶形式与药用载体混合。

[0320] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐与药用载体混合。

[0321] 一些实施方案涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将本文所述的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式与药用载体混合。

[0322] 常规赋型剂例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制片润滑剂和崩解剂可用在用于口服给药的片剂和胶囊剂中。用于口服给药的液体制剂可呈如下形式:溶液剂、乳剂、水性混悬剂、油性混悬剂和糖浆剂。可选择地,口服制剂可呈干燥粉末剂的形式,所述干燥粉末剂可在使用前用水或另一种合适的液体媒介物复原(reconstitute)。可将其它添加剂例如助悬剂、乳化剂、非水性媒介物(包括食用油)、防腐剂、矫味剂和着色剂加到液体制剂中。肠胃外剂型可如下制备:将本发明化合物溶解在合适的液体媒介物中,对溶液进行过滤灭菌,然后装填到合适的小瓶或安瓿中并密封。这些方法只是本领域公知的用于制备剂型的多种合适方法中的几个实例。

[0323] 可使用本领域技术人员公知的技术将本发明化合物配制成药物组合物。除本文提到的那些外,合适的药用载体是本领域已知的,例如参见 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2000, LippincottWilliams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al)。

[0324] 尽管可能的是在可选择的用途中可将本文所述的化合物或其结晶形式以粗化学物质或纯化学物质的形式给药,但优选的是所述化合物或活性成分以还含有药用载体的药物制剂或药物组合物的形式来提供。

[0325] 因此,本发明还提供如下药物制剂,所述药物制剂含有本发明化合物或其药用盐或衍生物及其一种或多种药用载体和 / 或预防性成分。在与制剂中的其它成分相容方面,载体必须是“可接受的”,并且对其接受者来说不是过度有毒的。

[0326] 因此,本发明还提供如下药物制剂,所述药物制剂含有本发明的盐或其溶剂化物、水合物或衍生物及其一种或多种药用载体和 / 或预防性成分。在与制剂中的其它成分相容方面,载体必须是“可接受的”,并且对其接受者来说不是过度有毒的。除本文提到的那些外,用于制备和鉴定合适水合物和溶剂化物的典型方法是本领域技术人员公知的,参见例如 K. J. Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,” in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95,

MarcelDekker, Inc., New York, 1999 中的 202-209 页, 将其整体并入本文作为参考。

[0327] 药物制剂包括适于口服给药、直肠给药、鼻腔给药、局部给药(包括含服给药和舌下给药)、阴道给药或肠胃外给药(包括肌肉给药、皮下给药和静脉内给药)的那些药物制剂或形式适于吸入给药、吹入给药或透皮贴剂给药的那些药物制剂。透皮贴剂以受控速率如下递送药物:以有效的方式提供用于吸收的药物并使药物的降解最小化。典型地,透皮贴剂包含不可渗透的背层、单一的压敏粘合剂层和具有剥离衬里的可除去的保护层。基于技工(artisan)的需要,本领域技术人员应该理解和知晓适于制备所需有效透皮贴剂的技术。

[0328] 因此,可将本发明化合物及常规辅料、载体或稀释剂制成药物制剂及其单位剂量的形式,就上述形式而言,本发明化合物可按如下剂型用于口服使用:固体剂型(例如片剂或填充胶囊剂)或液体剂型(例如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂或填充有这些剂型的胶囊剂);按栓剂的形式用于直肠给药;或按无菌可注射溶液剂的形式用于肠胃外(包括皮下)使用。上述药物组合物及其单位剂量形式可包含常规比例的常规成分及具有或不具有其它活性化合物或成分(principle),并且上述单位剂量形式可含有与所用预定每日剂量范围相称的任何合适有效量的活性成分。

[0329] 对于口服给药,药物组合物可呈以下形式:例如片剂、胶囊剂、混悬剂或液体制剂。优选将药物组合物制成含有具体量活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为胶囊剂、片剂、粉末剂、颗粒剂或混悬剂,其中常规添加剂例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;其中粘合剂例如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;其中崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;和其中润滑剂例如滑石或硬脂酸镁。所述活性成分也可按组合物的形式通过注射来给药,其中例如盐水、右旋糖或水可用作合适的药用载体。

[0330] 当使用本发明化合物时,剂量可在宽范围内变化,如对医师来说所习惯和已知的那样,对剂量进行调整以在每种个体情况下适应个体状况。例如,剂量取决于待治疗的疾病的性质和严重程度、患者的状况、所使用的化合物、治疗的是急性病症还是慢性病症、是否进行预防或除本发明化合物外是否还给药其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括但不限于约 0.001mg 至约 5000mg、约 0.001mg 至约 2500mg、约 0.001mg 至约 1000mg、0.001mg 至约 500mg、0.001mg 至约 250mg、约 0.001mg 至 100mg、约 0.001mg 至约 50mg 和约 0.001mg 至约 25mg。可在一天内给药多次剂量,特别是当认为需要相对大的量时,所述多次剂量例如 2、3 或 4 次剂量。基于个体状况并且当患者的医师或护理人员认为合适时,可能需要上调或下调本文所述的剂量。

[0331] 治疗中所需要使用的活性成分的量不但随所选择的具体盐而变化,而且随给药途径、所治疗的病症的性质和患者的年龄和状况而变化,并且最终由护理医师或临床医师来确定。通常,本领域技术人员理解如何将一种模型系统(通常为动物模型)中得到的体内数据外推至另一种模型(例如人类)。在一些情况下,这些外推可仅基于一种动物模型与另一种动物模型的体重比较,所述动物例如哺乳动物,优选为人类,然而更常见的是,这些外推不是简单地基于体重而是结合了多种因素。代表性的因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医药情况、疾病的严重程度、给药途径、药理学所考虑的因素例如所用具体化合物的活性、效力、药代动力学和毒理学分布、是否使用药物递送系统、病症是慢性的还

是急性的、是否进行治疗或预防或除本发明化合物外是否还给药其它活性化合物并作为药物联用的部分。根据上面提到的各种因素来选择用本发明化合物和 / 或组合物治疗病症的给药方案。因此,所使用的实际给药方案可变化很大,因此可偏离优选的给药方案,并且本领域技术人员应该意识到的是,可对除这些典型范围外的剂量和给药方案进行试验,以及当合适时,可用在本发明的方法中。

[0332] 所需剂量可便利地以单一剂量的形式来提供或以分份剂量的形式来提供,所述分份剂量以合适的间隔来给药,例如每天两次、三次、四次或更多次亚剂量 (sub-dose)。亚剂量本身可被进一步分成例如多个离散的松散分开的给药形式。可将每日剂量分成数个 (例如 2、3 或 4 个) 部分给药形式,特别是当认为给药相对大的量是合适的时。如果合适 (取决于个体行为),则可能需要上调或下调所指出的每日剂量。

[0333] 本发明化合物及其结晶形式可按很多种口服和肠胃外剂型来给药。对本领域技术人员来说显而易见的是,下述剂型可包含作为活性组分的本发明化合物或本发明化合物的药用盐。

[0334] 为了由本发明化合物制备药物组合物,所选择的合适药用载体可以是固体、液体或这两者的混合物。固体制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,所述物质也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。

[0335] 在粉末剂中,载体是微细分散的固体,其与微细分散的活性组分形成混合物。

[0336] 在片剂中,将活性组分与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。

[0337] 粉末剂和片剂可含有不同百分量的活性化合物。代表性的在粉末剂或片剂中的量可含有 0.5 至约 90% 的活性化合物,然而本领域技术人员应该知道何时需要上述范围外的量。对于粉末剂和片剂,合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制备”意在包括对活性化合物与作为载体的包囊材料进行配制,由此提供活性组分 (带有或不带有载体) 被载体包围并因此与载体结合的胶囊剂。类似地,本发明包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服给药的固体形式。

[0338] 为了制备栓剂,首先使低熔点蜡 (例如脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂) 熔化,并例如通过搅拌将活性组分均匀分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0339] 适于阴道给药的制剂可按如下剂型来提供:阴道栓剂、塞剂 (tampon)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂 (paste)、泡沫剂或喷雾剂,它们除活性成分外还含有本领域已知的合适载体。

[0340] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂 (例如水溶液剂或水 - 丙二醇溶液剂)。例如,可将肠胃外注射液体制剂配制在水性聚乙二醇溶液中的溶液剂。注射剂 (例如无菌可注射水性或油性混悬剂) 可按照已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂 (例如在 1,3- 丁二醇中的溶液剂)。可接受且可使用的媒介物和溶剂有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常将无菌非挥发油用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可使用任意温和的非挥发油,其包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸可用于

制备注射剂。

[0341] 因此,可将本发明化合物及其结晶形式配制成用于肠胃外给药(例如通过注射(例如推注或连续输注)),并可按单位剂量形式存在于加有防腐剂的安瓿、预装填注射器、小体积输注容器或多剂量容器中。药物组合物可呈如下形式:在油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液剂或乳剂,并可含有配制试剂(formulatory agent)例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可选择地,活性成分可呈粉末形式(其通过对无菌固体进行无菌分装或通过对溶液进行冷冻干燥来得到)以在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)复原。

[0342] 适于口服使用的水性制剂可如下制备:将活性组分溶解或悬浮在水中并根据需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

[0343] 适于口服使用的水性混悬剂可如下制备:将微细分散的活性组分分散在含有粘性物质的水中,所述粘性物质例如天然胶、合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它公知的助悬剂。

[0344] 本发明还包括这样的固体制剂,其被预期在使用前才转化成用于口服给药的液体制剂。这样的液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造甜味剂、天然增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0345] 就局部给药至表皮而言,可将本发明化合物配制成软膏剂、乳膏剂、洗剂或透皮贴剂。

[0346] 例如,软膏剂和乳膏剂可用水性或油性基质配制,其中加入合适的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可用水性或油性基质配制,并通常还可含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。

[0347] 适于在口腔中局部给药的制剂包括:锭剂,其含有在经矫味的基质(flavored base)(通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的活性剂;软锭剂(pastille),其含有在惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;和漱口剂,其含有在合适液体载体中的活性成分。

[0348] 通过常规手段例如用点滴器(dropper)、吸移管(pipette)或喷雾器将溶液剂或混悬剂直接施用至鼻腔中。所述制剂可按单一剂量形式或多剂量形式来提供。就点滴器或吸移管的多剂量形式而言,可通过患者使用合适的预定体积的溶液剂或混悬剂来实现给药多剂量形式。就喷雾而言,这可例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[0349] 给药至呼吸道也可通过气雾剂制剂来实现,其中在具有合适推进剂的加压包装中提供活性成分。如果本发明化合物或包含它们的药物组合物以气雾剂的形式(例如以鼻腔气雾剂的形式)或通过吸入来给药,则其可例如使用喷雾器、雾化器、泵式雾化器(pump nebulizer)、吸入装置、计量吸入器或干燥粉末吸入器来进行。用于将本发明化合物以气雾剂的形式给药的药物形式可通过本领域技术人员公知的方法来制备。例如,对于这样的制剂,可使用本发明化合物于水、水/醇混合物或合适盐水溶液中的溶液剂或分散剂,它们使用常规添加剂,例如苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、增溶剂、分散剂和其它添加剂,以及在合适时使用常规推进剂,例如二氧化碳、CFC(例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷和二氯四氟乙烷)、HFA(例如1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷和1,1,1,2-四氟乙烷)等。气雾剂也可便利地含有表面活性剂例如卵磷脂。药物剂量可通过提供计量阀来控制。

[0350] 在意在给药至呼吸道的制剂（包括鼻内制剂）中，所述化合物通常可具有小的粒度（例如 10 微米或更小的粒度）。这样的粒度可通过本领域已知的方法例如通过微粉化来得到。当需要时，可使用适于得到活性成分持续释放的制剂。

[0351] 可选择地，活性成分可按干燥粉末的形式来提供，所述干燥粉末为例如所述化合物于合适粉末基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物例如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）中的粉末混合物。便利地，粉末载体可在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可按单位剂量形式例如存在于胶囊或药筒（cartridge）（例如明胶胶囊或明胶药筒）或泡罩包装（blister pack）中，可从所述胶囊或药筒或泡罩包装中通过吸入器给药所述粉末。

[0352] 药物制剂优选呈单位剂量形式。在所述形式中，将制剂细分为含有合适量的活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是经包装的制剂、含有离散数量制剂的包装（例如经包装的在小瓶或安瓿中的片剂、胶囊剂和粉末剂）。另外，单位剂量形式可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或其可以是合适数目的呈包装形式的上述剂型中的任意一种。

[0353] 用于口服给药的片剂或胶囊剂和用于静脉内给药的液体制剂是优选的组合物。

[0354] 本发明的一些实施方案包括制备用于“组合疗法”的药物组合物的方法，所述方法包括将本文所述的至少一种化合物或其结晶形式与本文所述的至少一种已知药物和药用载体混合。

[0355] 应该注意的是，当 H3 受体调节剂在药物组合物中用作活性成分时，它们不仅意欲在人类中使用，而且意欲在其它非人类哺乳动物中使用。实际上，动物保健领域中的最新进展表明，应该考虑在家畜（例如猫和狗）和在其它家畜（例如牛、鸡、鱼等）中使用活性剂例如 H3 受体调节剂用于治疗与 H3 受体相关的疾病或紊乱。毫无疑问地相信本领域技术人员能理解所述化合物在上述情况下的用途。

[0356] 适应症和方法

[0357] 组胺 [2-(咪唑-4-基)乙基胺] 通过四种不同的 G 蛋白偶联受体 (GPCR)（称作 H1、H2、H3 和 H4）来发挥其生理学作用。组胺 H3 受体在 1983 年被首次鉴定，当时确定 H3 受体作为自身受体来控制组胺的合成和组胺的释放（参见 Arrang et al. *Nature* 1983, 302, 832-7）。至少四种人剪接变体和三种大鼠剪接变体在药理学测定中具有经证实的功能性活性（Passani et al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 618-625）。大鼠组胺 H3 受体和人组胺 H3 受体也显示出组成性活性，这意味着它们甚至在没有配体的情况下也可转导信号。组胺 H3 受体也可作为异身受体来调节多种其它递质（包括 5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺和去甲肾上腺素）的释放（参见 Brown et al. *Prog. Neurobiol.* 2001, 63, 637-672）。因此，就靶向于组胺 H3 受体的配体而言有多种治疗应用，其中所述配体发挥拮抗剂或反向激动剂的作用（综述参见 Leurs et al. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005, 4, 107-120 和 Passani et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 618-625）。

[0358] 相应地，临床前研究已经鉴定出多种适于用组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂（例如本发明化合物）进行治疗的适应症。相信本文披露的化合物可用于治疗和 / 或预防数种疾病和紊乱以及缓解其症状。这些化合物可单独使用或与用于治疗和 / 或预防疾病和紊乱的其它化合物联用。非限制性地，这些疾病和紊乱包括以下疾病和紊乱。

[0359] 已经显示组胺 H3 受体拮抗剂可增强觉醒（例如 Lin J. S. et al. *Brain Research* 1990, 523, 325-330）。该效果说明 H3 受体拮抗剂可用于治疗睡眠障碍和觉醒障碍

(Parmentier et al. J Neurosci. 2002, 22, 7695-7711 和 Ligneau et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287, 658-666)。例如, 组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗与不同病理状态例如睡眠性呼吸暂停和帕金森病有关或与生活方式相关情况有关的嗜睡综合征, 所述生活方式相关情况为例如夜间工作所致、过度工作所致或时差所致睡眠剥夺所引起的日间嗜睡 (参见 Passani et al., Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625)。因为嗜睡的高流行性 (总人口中的 19-37%) 和其造成工作事故和交通事故的风险, 所以嗜睡是重要的公共健康问题。

[0360] 睡眠性呼吸暂停 (也称作睡眠呼吸暂停) 是常见的睡眠障碍, 其特征为在睡眠期间呼吸短暂中断。这些称作呼吸暂停的发作持续 10 秒或更长, 并在整个夜晚反复发生。患有睡眠性呼吸暂停的人们由于奋力呼吸而部分清醒, 但在清晨他们可能意识不到他们睡眠中的障碍。睡眠性呼吸暂停中的最常见类型为阻塞性睡眠性呼吸暂停 (OSA), 其是由于咽喉后部的软组织松弛由此阻断气道而导致的。中枢性睡眠性呼吸暂停 (CSA) 是由于针对呼吸的脑正常信号的无规则而导致的。所述紊乱的标志性症状为过度的日间瞌睡。睡眠性呼吸暂停的其它症状包括无休息睡眠、大声打鼾 (喘息后有安静期)、日间入睡、清晨头痛、注意力集中困难、易怒、健忘、情绪或行为变化、体重增加、心率增加、焦虑和抑郁。

[0361] 尽管进行了二十几年的研究和试验, 但基于药物的对阻塞性睡眠性呼吸暂停进行治疗知之甚少。口服给药甲基黄嘌呤茶碱 (化学上类似于咖啡因) 可减少呼吸暂停的发作次数, 但也可产生诸如心悸和失眠那样的副作用。茶碱通常在患有 OSA 的成人中是无效的, 但有时用于治疗 CSA 和患有呼吸暂停的婴儿和儿童。在 2003 年和 2004 年, 已经报道一些神经活性药物特别是现代抗抑郁药 (包括米氮平) 可减少阻塞性睡眠性呼吸暂停的发生率。当其它处置不能完全治疗 OSA 时, 有时开具药物以治疗患者的日间瞌睡或嗜睡。这些药物的范围从刺激剂例如苯丙胺到现代抗发作性睡眠药。在 2004 年注意到药物莫达非尼在该用途中的使用是增加的。

[0362] 此外, 组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可例如用于治疗发作性睡病 (Tedford et al. Soc. Neurosci. Abstr. 1999, 25, 460. 3)。发作性睡病是一种神经学病症, 其最常见的特征为过度日间瞌睡 (EDS)、睡眠发作和 REM 紊乱或快动眼睡眠紊乱。发作性睡病的主要特征为无法抗拒的过度日间瞌睡 (EDS), 甚至在充足的夜间睡眠后。患有发作性睡病的人们可能经常在不合适的时间和地点昏昏欲睡或入睡。此外, 夜间睡眠可被频繁的觉醒所打断。发作性睡病的典型症状包括例如猝倒症, 所述猝倒症是肌肉功能丧失的突然发作, 其范围从轻微的无力 (例如颈部或膝盖柔弱无力、面肌松垂或清楚说话不能) 至完全的身体跌倒。发作可由突然的情绪反应例如发笑、愤怒、吃惊或害怕所引发, 并且可持续几秒至几分钟。发作性睡病的另一种症状为睡眠麻痹, 其是当醒来时暂时的说话不能或运动不能。其它症状包括例如入睡前幻觉 (其是当打盹、入睡和 / 或醒来时发生的逼真的 (经常是可怕的) 梦一般的经历) 和无意识行为 (当人们在睡眠发作期间继续活动 (说话、收拾东西等) 时出现所述无意识行为, 但当醒来时对所进行的活动没有记忆)。日间瞌睡、睡眠麻痹和入睡前幻觉也发生在没有患有发作性睡病的人中, 例如发生在经受睡眠极度缺乏的人中。通常认为猝倒症是发作性睡病所特有的。

[0363] 目前, 针对发作性睡病所能得到的治疗可治疗症状但不能治疗根本原因。对于猝倒症和 REM 睡眠症状, 开具抗抑郁药和抑制 REM 睡眠的其它药物。通常使用例如如下刺激

剂来治疗昏昏欲睡：哌甲酯 (Ritalin)、苯丙胺 (Adderall)、右苯丙胺 (Dexedrine)、去氧麻黄碱 (Desoxyn)、莫达非尼 (Provigil) 等。所使用的其它药物为可待因和司来吉兰。使用氯米帕明、丙米嗪或普罗替林来治疗猝倒症,但这种需要仅在严重病例中才有。在美国,药物 γ -羟基丁酸酯 (盐) (gamma-hydroxybutyrate, GHB) (Xyrem) 被食品和药品监督管理局批准用于治疗猝倒症和与发作性睡病有关的过度日间瞌睡。

[0364] 引起人们兴趣的是,近来已经显示莫达非尼 (Provigil) 可增加下丘脑的组胺释放 (Ishizuka et al. *Neurosci. Lett.* 2003, 339, 143-146)。

[0365] 此外,近来使用发作性睡病的经典杜宾犬 (Doberman) 模型用非咪唑组胺 H3 受体拮抗剂进行的研究显示组胺 H3 受体拮抗剂可减少猝倒症的发作次数和发作的持续时间 (Carruthers *Ann. Meet. Eur. Histamine Res. Soc.* 2004, Abs. p31)。

[0366] 综上,组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗和/或预防与过度日间瞌睡有关的病症,例如睡眠过度、发作性睡病、睡眠性呼吸暂停、时区变化紊乱和与过度日间瞌睡有关的其它紊乱 (例如纤维肌痛和多发性硬化) (Parmentier et al., *J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711 和 Ligneau et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 287, 658-666)。其它病症包括轮班工作、医学紊乱 (medical disorder)、精神病紊乱 (psychiatric disorder)、发作性睡病、原发性睡眠过度等所致的过度瞌睡。组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂也可临时性地用于促进轮班工作者的觉醒或警醒、睡眠剥夺、麻醉后的踉跄、作为药物副作用的昏昏欲睡、军事用途等。

[0367] 此外,觉醒 (wakefulness) 是几种脑功能 (包括注意力、学习和记忆) 的先决条件,并且是在应答环境激变时合适的行为所需要的。已经显示组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂在各种动物模型中可提高认知能力 (cognitive performance) (Hancock and Fox in *Milestones in Drug Therapy*, ed. Buccafusco, 2003)。这些化合物可用作促认知药 (pro-cognitive agent) 并可提高警觉。因此,组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用在其中警觉、注意力和记忆受损的衰老或变性紊乱中,例如用在阿尔茨海默病或其它痴呆中。

[0368] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种神经变性紊乱,其是痴呆的最常见原因。其临床特征为进行性认知衰退伴随神经精神症状和行为变化。最显著的早期症状为记忆丧失,其通常表现为不严重的健忘,所述不严重的健忘就较远记忆的相对保存而言随疾病的进展而不断变得较显著。认知 (智力) 缺损随疾病的进展而延伸至如下领域:发笑、熟练运动、识别和与脑额叶和脑颞叶紧密相关的功能 (例如决策和计划)。对于 AD,尽管有提供症状益处 (特别在短期记忆缺损方面) 的药物,但目前没有治愈的方法。这些药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂例如多奈哌齐 (Aricept)、加兰他敏 (Razadyne) 和利凡斯的明 (Exelon) 及 NMDA 拮抗剂例如美金刚。

[0369] 组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗或预防认知障碍 (Passani et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 618-625)、癫痫 (Vohora et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001, 68, 735-741)、抑郁 (Perez-Garcia et al. *Psychopharmacol.* 1999, 142, 215-220)、注意力缺陷伴多动症 (ADHD), (Fox et al. *Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-61) 和精神分裂症 (Fox et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 313, 176-190)。这些适应症如下简要描述。其它信息请参考以下综述: Leurset al, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005, 4, 107-120 和 Vohora *Investigational Drugs* 2004, 7, 667-673。组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂也可

用作新颖的治疗方法以在昏迷患者或脑创伤患者中恢复皮质活动 (cortical activation) (Passani et al., Trends in Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625)。

[0370] 如上所述,组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗或预防癫痫。癫痫(通常称作癫痫发作疾病)是慢性神经病症,其特征为反复的无端的癫痫发作。根据癫痫发作的活动模式,可将它们描述为部分(局部)发作或全身发作。部分癫痫发作仅涉及脑的局部部位,而全身癫痫发作涉及整个皮质。有多种不同的癫痫综合征,每种癫痫综合征呈现出其自身特有的如下特征组合:癫痫发作的类型、发作的典型年龄、EEG 结果、治疗和预后。一些常见的癫痫发作综合征包括例如婴儿痉挛(韦斯特综合征 (West syndrome))、儿童癫痫小发作和儿童良性局灶性癫痫(良性运动性癫痫 (Benign Rolandic Epilepsy))、少年肌阵挛型癫痫、颞叶癫痫、额叶癫痫和仑-加综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)。

[0371] 本发明化合物可与各种已知药物联用。例如,本发明化合物可与一种或多种预防癫痫发作或降低癫痫发作频率的药物一起使用;这些药物包括卡马西平(常见商标名为 Tegretol)、氯巴占 (Frisium)、氯硝西泮 (Klonopin)、乙琥胺 (Zarontin)、非尔氨酯 (Felbatol)、磷苯妥英 (Cerebyx)、氟西泮 (Dalmane)、加巴喷丁 (Neurontin)、拉莫三嗪 (Lamictal)、左乙拉西坦 (Keppra)、奥卡西平 (Trileptal)、美芬妥英 (Mesantoin)、苯巴比妥 (Luminal)、苯妥英 (Dilantin)、普加巴林 (Lyrica)、扑米酮 (Mysoline)、丙戊酸钠 (Epilim)、噻加宾 (Gabitril)、托吡酯 (Topamax)、丙戊酸半钠 (Depakote)、丙戊酸 (Depakene 或 Convulex) 和氨乙酸钠 (Sabril)。通常使用其它药物以使活性癫痫发作中止或使癫痫发作躁动 (seizure flurry) 中断;这些药物包括地西泮 (Valium) 和劳拉西泮 (Ativan)。仅在治疗顽固性癫痫持续状态中使用的药物包括副醛 (Paral) 和戊巴比妥 (Nembutal)。

[0372] 如上所述,组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂可用作单独的治疗药物或可与其它药物联用。例如,Vohora 等人证明了组胺 H3 受体拮抗剂可用作抗癫痫药或抗癫痫发作药,也证明了亚有效剂量 (subeffective dose) 的 H3 受体拮抗剂与亚有效剂量的已知抗癫痫药的组合的作用 (Vohora et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2001, 68, 735-741)。

[0373] Perez-Garcia 等人 (Psychopharmacol. 1999, 142, 215-220) 测试了组胺 H3 受体激动剂和拮抗剂对焦虑(高架十字迷宫 (elevated plus-maze)) 和抑郁(强迫游泳试验 (forced swimming test)) 的实验小鼠模型的作用能力。他们发现,尽管所述化合物对焦虑模型没有显著的作用,但 H3 受体拮抗剂在抑郁模型中确实具有显著的剂量依赖性作用。因此,组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂可具有抗抑郁作用。

[0374] 临床抑郁是悲伤或忧郁状态,其已经发展到对个体的社会功能和/或日常生活活动产生破坏的程度。对于约 16% 的人口,临床抑郁在他们生命中的至少一个时期产生影响。根据世界卫生组织的报道,临床抑郁在美国和其它国家目前是导致劳动能力丧失的主要原因,并预期到 2020 年其在全世界范围内将成为导致劳动能力丧失的第二个主要原因(在心脏病之后)。

[0375] 本发明化合物可与各种已知药物联用。例如,本发明化合物可与一种或多种目前可得的可缓解抑郁症状的药物一起使用。它们包括例如单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) (例如 Nardil 或 Moclobemide (Manerix))、三环抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) (例如氟西汀 (Prozac)、帕罗西汀 (Paxil)、依他普仑 (Lexapro) 和舍曲林 (Zoloft))、去甲

肾上腺素再摄取抑制剂（例如瑞波西汀（Edronax））和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）（例如文法拉辛（Effexor）和度洛西汀（Cymbalta））。

[0376] 如上所述，组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗或预防注意力缺陷伴多动症（ADHD）。根据 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR，ADHD 是在儿童期出现（大多数在 7 岁前）的发育障碍，其特征为注意力缺乏和 / 或活动亢进-冲动行为的发育不合适水平，并导致一种或多种主要生活活动（例如家庭能力、伙伴（peer）能力、学习能力、职业能力、社会能力或适应能力）受损。成人也可被诊断为患有 ADHD。

[0377] 用于治疗 ADHD 的一线药物大多数为刺激剂，其通过刺激脑中负责集中精神、专心和冲动控制的区域而发挥作用。有时将使用刺激剂治疗通常以活动亢进为特征的综合征称作逆转作用（paradoxical effect），但不是真正的逆转，即刺激剂活化脑抑制机制和自组织机制，这使个体具有较强的自身调节能力。所使用的刺激剂包括例如哌甲酯（以 Ritalin、Ritalin SR 和 RitalinLA 的形式销售）、Metadate、Metadate ER、Metadate CD、Concerta、Focalin、Focalin XR 或 Methylin。所述刺激剂还包括例如苯丙胺 [例如右苯丙胺（以 Dexedrine、Dexedrine Spansules、Adderall 和 Adderall XR（右苯丙胺盐和左苯丙胺盐的混合物的商标名）的形式销售）]、去氧麻黄碱（以 Desoxyn 的形式销售）、安非他酮及多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（以商标名 Wellbutrin 上市）。治疗 ADHD 的非刺激剂药物为阿托西汀（Atomoxetine）（以 Strattera 的形式销售），其是一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂。有时用于 ADHD 的其它药物包括例如苄非他明（Didrex）、Provigil/Alertec/莫达非尼和可乐定。近来已经报道组胺 H3 受体拮抗剂在 ADHD 的新生大鼠模型（rat pup model）中至少与哌甲酯（Ritalin）同样有效（Hancock and Fox in Milestones in Drug Therapy, ed. Buccafusco, 2003）。本发明化合物可与各种已知药物联用。例如，本发明化合物可与一种或多种用于治疗 ADHD 和相关紊乱的药物一起使用。

[0378] 如上所述，组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可用于治疗或预防精神分裂症。精神分裂症是一种精神病学诊断，其描述了如下精神障碍，所述精神障碍以事实的感知和表达缺损和明显的社会或职业功能障碍为特征。经历未经治疗的精神分裂症的人们通常以表达杂乱想法和经历妄想和幻听为特征。尽管最初认为所述紊乱影响认知，但其也可导致行为和情感方面的慢性问题（chronic problem）。经常以“阳性”症状和“阴性”症状来描述精神分裂症。阳性症状包括妄想、幻听和思维障碍，并且通常被认为是精神病的表现。将阴性症状如此命名是因为它们被认为是正常特征或能力的丧失或缺乏，并且包括如下特征：诸如感情和情感消沉、迟钝或受限、少言寡语和动机缺乏。一些精神分裂症模型包括在第三组 [即“分裂综合征（disorganization syndrome）] 中的形式思维障碍和计划困难”。

[0379] 针对精神分裂症的一线药理学治疗通常使用抗精神病药。抗精神病药仅被认为提供精神病阳性症状的症状缓解。较新的非典型抗精神病药（例如氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和阿立哌唑）由于它们的副作用分布是有利的而通常优选于较老的典型抗精神病药（例如氯丙嗪和氟哌啶醇）。尽管非典型抗精神病药与常规抗精神病药相比具有较少的锥体外副作用和迟发性运动障碍，但非典型抗精神病药中的一些（特别是奥氮平和氯氮平）似乎与代谢性副作用例如体重增加、高血糖症和高甘油三酯血症有关，当选择合适的药物疗法时，必须考虑到这些代谢性副作用。

[0380] 组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂可用于治疗肥胖症 (Hancock, *℃*urr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 1190-1197)。神经元组胺在食物摄取中的作用已经确定多年, 并且就已知的介质例如瘦蛋白、支链淀粉 (amylin) 和蛙皮素 (bombesin) 在摄食周期 (feeding cycle) 中的厌食作用 (anorectic action) 而言, 已经涉及神经元组胺释放和 / 或信号传导。在脑中, 就调节下丘脑的组胺释放而言涉及所述 H3 受体。而且, 原位杂化研究已经显示组胺 H3 受体 mRNA 在大鼠褐色脂肪组织中表达, 这说明了其在产热调节中的作用 (Karlstedt et al., *Mol. ℃ell. Neurosci.* 2003, 24, 614-622)。此外, 已经在各种肥胖症临床前模型中对组胺 H3 受体拮抗剂进行了研究, 并且已经证明其在小鼠中可有效减少食物摄取、降低体重和减少总体脂 (Hancock, et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 487, 183-197)。用于治疗肥胖症的最常见药物为西布曲名 (Meridia) 和奥利司他 (Xenical), 这两种药物具有有限的效力和明显的副作用。因此, 需要新颖的抗肥胖症药例如组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂。

[0381] 组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂也可用于治疗上呼吸道变应性应答 (美国专利 5, 217, 986、5, 352, 707 和 5, 869, 479) (包括变应性鼻炎和鼻充血)。变应性鼻炎是影响很多人的频繁发生的慢性疾病。近来通过定量 PCR 对外周组胺 H3 受体表达进行的分析表明 H3 受体 mRNA 在人鼻粘膜中大量表达 (Varty et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 484, 83-89)。此外, 组胺 H3 受体拮抗剂与 H1 受体拮抗剂氯苯那敏的组合在鼻减轻充血 (nasal decongestion) 模型中导致明显的鼻减轻充血而无就肾上腺素能激动剂所观察到的高血压作用 (hypertensive effect) (McLeod et al. *Am. J. Rhinol.* 1999, 13, 391-399)。因此, 组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂可单独使用或与用于治疗变应性鼻炎和鼻充血的 H1 受体阻断剂联用。

[0382] 组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂就处置疼痛而言具有治疗潜力 (Medhurst et al. *Biochemical Pharmacology* (2007), 73(8), 1182-1194)。

[0383] 化合物 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐及其结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐及其结晶形式、(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐及其结晶形式和 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐及其结晶形式具有作为组胺 H3 受体调节剂的活性。因此, 每种化合物都可用在通过接触组胺 H3 受体而调节组胺 H3 受体的方法中。

[0384] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐及其结晶形式

[0385] 在另一个实施方案中, (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐及其结晶形式可用在用于在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中, 所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐或其结晶形式或其药物组合物。

[0386] 本发明还提供如下在个体 (例如患者) 中治疗与组胺 H3 受体有关的疾病的方法: 向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的或治疗有效剂量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基

基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)或其药物组合物。疾病的实例可包括与组胺 H3 受体的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、紊乱或病症。

[0387] 在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症(ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、痴呆、阿尔茨海默病等。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0388] 本发明还提供在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)或其药物组合物。

[0389] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0390] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途,所述组胺 H3 受体相关紊乱选自认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症(ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0391] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于诱导觉醒的药物中的用途。

[0392] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中的用途。

[0393] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途。

[0394] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途:认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症(ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

[0395] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联

苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗睡眠障碍或觉醒障碍的方法中的用途。

[0396] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗认知障碍的方法中的用途。

[0397] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗猝倒症的方法中的用途。

[0398] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中诱导觉醒的方法中的用途。

[0399] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐及其结晶形式

[0400] 在另一个实施方案中,(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐及其结晶形式可用在用于在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)或其药物组合物。

[0401] 本发明还提供如下在个体(例如患者)中治疗与组胺 H3 受体有关的疾病的方法:向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的或治疗有效剂量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)或其药物组合物。疾病的实例可包括与组胺 H3 受体的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、紊乱或病症。

[0402] 在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍何觉醒、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症(ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、痴呆、阿尔茨海默病等。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0403] 本发明还提供在个体中诱导觉醒的方法,所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)或其药物组合物。

[0404] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0405] 本发明的一个方面涉及(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途:认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸

暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0406] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在制备用于诱导觉醒的药物中的用途。

[0407] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中的用途。

[0408] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途。

[0409] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途:认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

[0410] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗睡眠障碍或觉醒障碍的方法中的用途。

[0411] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗认知障碍的方法中的用途。

[0412] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗猝倒症的方法中的用途。

[0413] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中诱导觉醒的方法中的用途。

[0414] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐及其结晶形式

[0415] 在另一个实施方案中,(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐及其结晶形式可用在用于在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中,所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐或其结晶形式或其药物组合物。

[0416] 本发明还提供如下在个体(例如患者)中治疗与组胺 H3 受体有关的疾病的方

法：向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的或治疗有效剂量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）或其药物组合物。疾病的实例可包括与组胺 H3 受体的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、紊乱或病症。

[0417] 在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、痴呆、阿尔茨海默病等。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0418] 本发明还提供在个体中诱导觉醒的方法，所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）或其药物组合物。

[0419] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0420] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在制备用于治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途：认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中，所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0421] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在制备用于诱导觉醒的药物中的用途。

[0422] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中的用途。

[0423] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在通过疗法在人体或动物身体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途。

[0424] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐（包括其结晶形式）在通过疗法在人体或动物身体中治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途：认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

[0425] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐 (包括其结晶形式) 在通过疗法在人体或动物身体中治疗睡眠障碍或觉醒障碍的方法中的用途。

[0426] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐 (包括其结晶形式) 在通过疗法在人体或动物身体中治疗认知障碍的方法中的用途。

[0427] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐 (包括其结晶形式) 在通过疗法在人体或动物身体中治疗猝倒症的方法中的用途。

[0428] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐 (包括其结晶形式) 在通过疗法在人体或动物身体中诱导觉醒的方法中的用途。

[0429] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐及其结晶形式

[0430] 在另一个实施方案中, (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐及其结晶形式可用在用于在个体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中, 所述方法包括向有此需要的个体给药治疗有效量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐或其结晶形式或其药物组合物。

[0431] 本发明还提供如下在个体 (例如患者) 中治疗与组胺 H3 受体有关的疾病的方法: 向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的或治疗有效剂量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐 (包括其结晶形式) 或其药物组合物。疾病的实例可包括与组胺 H3 受体的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、紊乱或病症。

[0432] 在一些实施方案中, 所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、痴呆、阿尔茨海默病等。在一些实施方案中, 所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中, 所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中, 所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0433] 本发明还提供在个体中诱导觉醒的方法, 所述方法包括向有此需要的所述个体给药治疗有效量的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐 (包括其结晶形式) 或其药物组合物。

[0434] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐 (包括其结晶形式) 在制备用于治疗组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途。

[0435] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐 (包括其结晶形式) 在制备用于治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的药物中的用途: 认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障

碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为睡眠障碍或觉醒。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为认知障碍。在一些实施方案中,所述组胺 H3 受体相关紊乱为猝倒症。

[0436] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在制备用于诱导觉醒的药物中的用途。

[0437] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法来治疗人体或动物身体的方法中的用途。

[0438] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途。

[0439] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗选自下述的组胺 H3 受体相关紊乱的方法中的用途:认知障碍、癫痫、脑创伤、抑郁症、肥胖症、睡眠障碍和觉醒障碍、发作性睡病、猝倒症、睡眠过度、嗜睡综合征、时差综合征、睡眠性呼吸暂停、注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、精神分裂症、变态反应、上呼吸道中的变应性应答、变应性鼻炎、鼻充血、疼痛、痴呆和阿尔茨海默病。

[0440] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗睡眠障碍或觉醒障碍的方法中的用途。

[0441] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗认知障碍的方法中的用途。

[0442] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中治疗猝倒症的方法中的用途。

[0443] 本发明的一个方面涉及 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐(包括其结晶形式)在通过疗法在人体或动物身体中诱导觉醒的方法中的用途。

[0444] 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的单柠檬酸盐、二柠檬酸盐、马来酸盐和盐酸盐的结晶形式

[0445] 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式 1)的方法

[0446] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的方法,所述方法包括如下步骤:

[0447] 1) 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲

基-吡咯烷与合适的有机溶剂混合,形成溶液;

[0448] 2) 将含有柠檬酸的水溶液加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中,形成沉淀物;和

[0449] 3) 分离沉淀物,其中所述沉淀物为 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。

[0450] 在一些实施方案中,制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的方法还包括在分离沉淀物前将晶种加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中的步骤。

[0451] 在一些实施方案中,所述晶种为 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。

[0452] 在一些实施方案中,所述晶种为 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0453] 在一些实施方案中,水溶液中存在的柠檬酸与 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的摩尔比例为约 1 比 1。

[0454] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为乙腈。

[0455] 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式 2)的方法

[0456] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的方法,所述方法包括如下步骤:

[0457] 1) 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷与合适的有机溶剂混合,形成溶液;

[0458] 2) 将含有柠檬酸的水溶液加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中,形成单柠檬酸盐溶液;以及

[0459] 3) 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐从单柠檬酸盐溶液中分离出来。

[0460] 在一些实施方案中,水溶液中存在的柠檬酸与 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的摩尔比例为约 1 比 1。

[0461] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为水混溶性有机溶剂。

[0462] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为丙酮。

[0463] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为异丙醇。

[0464] 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的结晶形式的方法

[0465] 本发明的一个方面涉及制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的方法,所述方法包括如下步骤:

[0466] 1) 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷与合适的有机溶剂混合,形成溶液;

[0467] 2) 将含有柠檬酸的水溶液加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中,形成沉淀物;以及

[0468] 3) 分离沉淀物,其中所述沉淀物为(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐。

[0469] 在一些实施方案中,水溶液中存在的柠檬酸与(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的摩尔比为至少2比1。

[0470] 在一些实施方案中,水溶液中存在的柠檬酸与(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的摩尔比为约2.1比1。

[0471] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为乙腈。

[0472] 在一些实施方案中,含有柠檬酸的水溶液在高于约25℃的温度。

[0473] 制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的结晶形式的方法

[0474] 本发明的一个方面涉及制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的方法,所述方法包括如下步骤:

[0475] 1) 将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷与合适的有机溶剂混合,形成溶液;

[0476] 2) 将含有马来酸的水溶液加到(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中,形成马来酸盐溶液;以及

[0477] 3) 将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐从马来酸盐溶液中分离出来。

[0478] 在一些实施方案中,水溶液中存在的马来酸与(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的摩尔比为约1比1。

[0479] 在一些实施方案中,制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的方法还包括在分离(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐前将晶种加到(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中的步骤。

[0480] 在一些实施方案中,所述晶种为(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0481] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为水混溶性有机溶剂。

[0482] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为丙酮。

[0483] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为异丙醇。

[0484] 制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的结晶形式的方法

[0485] 本发明的一个方面涉及制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的方法,所述方法包括如下步骤:

[0486] 1) 将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷与合适的有机溶剂混合,形成溶液;

[0487] 2) 向(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的溶液中加入盐酸,形成沉淀物;以及

[0488] 3) 分离沉淀物,其中所述沉淀物为(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐。

[0489] 在一些实施方案中,所述合适的有机溶剂为乙醚。

[0490] 在一些实施方案中,盐酸是无水的。

[0491] 在一些实施方案中,将盐酸溶解在乙醚中。

[0492] 定义

[0493] 术语“接触”意指将所指明的部分放在一起,无论是在体外系统中还是在体内系统中。因此,使组胺 H3 受体与本发明化合物“接触”包括向具有组胺 H3 受体的个体(优选为人类)给药本发明化合物以及例如将本发明化合物引入到以下样品中,所述样品所含有的细胞制品或较纯制品(more purified preparation)含有组胺 H3 受体。

[0494] 术语“外推起始温度”意指在以下交点处所确定的温度,所述交点为在拐点(通过软件确定)处与曲线相切的线与峰温度前的外推基线的交点。

[0495] 本文使用的术语“水合物”指的是本发明的盐,其还包含化学计量或非化学计量的通过非共价分子间力结合的水。

[0496] 本文使用的术语“溶剂化物”指的是本发明的盐,其还包含化学计量或非化学计量的通过非共价分子间力结合的溶剂。优选的溶剂是挥发性的、无毒的和/或就以痕量给药至人类而言是可接受的。

[0497] 术语“需要治疗”和术语“有此需要”当涉及治疗时可互换使用,其意指由护理者(例如就人类而言为医师、护士、从业护士等;就动物(包括非人类哺乳动物)而言为兽医)作出的有关个体或动物需要治疗或将受益于治疗的判断。这种判断基于各种因素而作出,所述因素在护理者的专业知识范围内而且包括有关个体或动物由于可用本发明化合物治疗的疾病、病症或紊乱而生病或将要生病的知识。因此,本发明化合物可按保护性或预防性方式来使用;或本发明化合物可用于缓解、抑制或改善所述疾病、病症或紊乱。

[0498] 术语“个体”意指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,并最优选为人类。

[0499] 术语“调节”意指具体活性、功能或分子在数量、质量、应答或作用方面的增加或减少。

[0500] 术语“药物组合物”意指包含至少一种活性成分的组合物,所述活性成分包括但不限于本发明化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此所述组合物可在哺乳动物(例如但不限于人类)中经受得住有关具体有效结果的研究。本领域技术人员应该理解和知晓适于确定活性成分是否基于技术人员需要而具有所需有效结果的技术手段。

[0501] 术语“沉淀物”意指从溶液中沉降出来的固体或半固体的形成。

[0502] 术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物、个体或人类中引起生物应答或医药应答的活性化合物或药物的量,所述生物应答或医药应答是研究人员、兽医、医师或其他临床医师所寻找的,其包括如下的一种或多种:

[0503] (1) 预防疾病,例如在可能易患疾病、病症或紊乱但尚未经历或表现出所述疾病的病理学或症状学的个体中预防所述疾病、病症或紊乱;

[0504] (2) 抑制疾病,例如在正在经历或正在表现出疾病、病症或紊乱的病理学或症状学的个体中抑制所述疾病、病症或紊乱(即阻止所述病理学和/或症状学的进一步发展);和

[0505] (3) 缓解疾病,例如在正在经历或正在表现出疾病、病症或紊乱的病理学或症状学

的个体中缓解所述疾病、病症或紊乱（即逆转所述病理学和 / 或症状学）。

[0506] 为了使本文披露的本发明能被更有效地理解，以下提供了实施例。应该理解的是，这些实施例仅用于说明性目的而不能被解释为以任何方式来限制本发明。

[0507] 实施例

[0508] 实施例 1：本发明化合物的合成

[0509] 本发明化合物和它们的合成通过如下实施例来进一步说明。提供进一步定义本发明的下述实施例，然而不是将本发明限制为这些实施例的具体情况。按照 CS[®] hemDraw Ultra 7.0.1 版、AutoNom 2.2 版或 CS[®] hemDrawUltra 9.0.7 版对本文之前和之后描述的化合物进行命名。在一些情况下使用通用名，并且应该理解的是，本领域技术人员可知晓这些通用名。

[0510] 化学：质子核磁共振 (¹H NMR) 谱在配备有 4 核自动转换探头和 z 梯度的 Varian Mercury Vx-400 上记录或在配备有 QNP (四核探头 (Quad NucleusProbe)) 或 BBI (宽带反向 (Broad Band Inverse)) 和 z 梯度的 Bruker Avance-400 上记录。化学位移以百万分数 (ppm) 给出，其中残余溶剂信号用作参考。如下所示使用 NMR 缩写：s = 单峰、d = 双峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、br = 宽峰、dt = 双三重峰、td = 三重双峰、dd = 双二重峰、ddd = 双双二重峰。使用 Smith Synthesizer[™] 或 Emrys Optimizer[™] (Personal Chemistry) 进行微波辐射。薄层色谱 (TLC) 在硅胶 60F₂₅₄ (Merck) 上进行，制备性薄层色谱 (制备性 TLC) 在 PK6F 硅胶 60A 1mm 板 (Whatman) 上进行，以及柱色谱使用 Kieselgel 60, 0.063-0.200mm (Merck) 在硅胶柱上进行。蒸发在 Büchi 旋转蒸发仪上减压进行。在钯过滤中使用硅藻土 545®。

[0511] LCMS 说明：HPLC 泵：LC-10AD VP, Shimadzu Inc.；HPLC 系统控制器：SCL-10A VP, Shimadzu Inc；UV 检测器：SPD-10A VP, Shimadzu Inc；自动进样器：CTC HTS, PAL, Leap Scientific；质谱仪：带有 Turbo Ion SpraySource, AB/MDS Sciex 的 API 150EX；软件：Analyst 1.2。

[0512] 实施例 1.1：(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备 (方法 1)

[0513] 步骤 A：中间体 4'-(2-氯-乙基)-联苯-4-磺酰氯的制备

[0514] 向经氮气冲洗的通气至氢氧化钠水溶液洗涤器的反应器中加入 4'-(2-氯-乙基)-联苯-4-磺酸 (在校正 3.7% wt (重量百分比) 水含量后为 2.101kg, 7.08mol)，然后加入亚硫酸氯 (5.358L, 8.74kg, 73.5mol)。搅拌所得混合物并冷却至 -2.5℃。然后足够缓慢地加入 N,N-二甲基乙酰胺 (68mL, 63.7g, 0.731mol) 以维持所搅拌的反应器内容物在 -3 至 0℃ (反应器夹套冷却)。将反应器内容物加热至 63℃，并在 63-66℃ 继续搅拌 6.4 小时，直到通过 LC/MS 分析证实起始物质基本完全转化成产物。使反应器内容物冷却至 19℃ 后，历时 2.5 小时分六等份加入庚烷 (7.62L)。然后在 30-32℃ 和降至 109 托的压力下将主要由亚硫酸氯组成的挥发物从产物中蒸馏出去。浓缩物体积为 4L。将经浓缩的产物混合物冷却至 22℃，并在 20-22℃ 继续搅拌 15.4 小时。然后过滤产物混合物。经过滤的固体先后用庚烷 (11L) 和去离子水 (11L) 洗涤，这两次洗涤都在环境温度进行，然后在 40℃ 真空干燥至恒重，得到 4'-(2-氯-乙基)-联苯-4-磺酰氯 (1.664kg, 74.6% 收率，通过 HPLC 峰面积确定纯度为 97.9%)。

[0515] 步骤B:中间体4'-(2-氯乙基)-联苯-4-基亚磺酸钠的制备

[0516] 在29℃向经氮气冲洗的含有搅拌的去离子水(14.1L)的反应器中加入亚硫酸钠(3.3145kg,26.3mol)、 Na_2HPO_4 (0.7459kg,5.25mol)和苄基三乙基氯化铵(65.1g,0.265mol)。苄基三乙基氯化铵的加入使反应器内容物的温度升至37℃。所有试剂当在35-37℃继续搅拌16分钟时溶解,之后加入4'-(2-氯-乙基)-联苯-4-磺酰氯(1.6584g,5.26mol)并用去离子水(2.5L)冲洗。然后使搅拌的反应器内容物的温度升至57℃,并在氮气气氛下在57-60℃继续搅拌6小时,直到LC/MS分析表明起始物质完全转化。将搅拌的混合物冷却至42℃,然后过滤。向反应器中加入去离子水(8.3L),并在搅拌下加热至36℃。然后将经过滤的固体回加到反应器中,将所得混合物在38℃搅拌过夜,然后过滤。经过滤的固体在环境温度首先用去离子水(3.3L)洗涤,然后用乙腈(3.3L和2.8L)洗涤两次。将经洗涤的固体在60℃真空干燥,得到粗制白色4'-(2-氯乙基)-联苯-4-基亚磺酸钠(1.2282kg,77.1%收率,通过HPLC峰面积确定纯度为92.6%),其含有4'-(2-氯-乙基)-联苯-4-磺酸(HPLC面积为7.4%)。

[0517] 步骤C:4-(2-氯-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯和4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯的制备

[0518] 在环境温度向搅拌的4'-(2-氯乙基)-联苯-4-基亚磺酸钠(217.9g,719.7mmol)、磷酸氢二钠(102.2g,719.7mmol)、四丁基溴化铵(TBAB)(232.0g,719.7mmol)、溴化钾(85.65g,719.7mmol)和去离子水(809mL)的混合物中加入1-溴-3-甲氧基丙烷(137.7g,899.9mmol)。对所得混合物进行搅拌并在氮气气氛下加热至80℃,此时其变为透明溶液。将反应混合物在80℃搅拌16小时后,加入更多的1-溴-3-甲氧基丙烷(12.11g,79.1mmol)。在80℃再搅拌4小时后,加入更多的1-溴-3-甲氧基丙烷(6.0g,39.2mmol)。继续在80℃再加热两小时(总共22小时),然后停止。当混合物已经冷却至约65℃时,加入甲醇(1.09L),然后使搅拌的混合物冷却至环境温度并过夜。过滤所得白色沉淀物,用去离子水(2×500mL)浆化洗涤(slurry-wash),风干,然后在环境温度在乙酸乙酯(1.0L)中搅拌1小时。使混合物过滤通过硅胶塞以除去TBAB,得到透明黄色滤液。减压除去溶剂,得到淡黄白色固体。将固体在环境温度在庚烷(2×500mL)中浆化洗涤,过滤并风干,此操作所致的纯化程度很低。在73.4℃将经庚烷洗涤的固体(294.8g)溶解在无水乙醇(1.0L)中。使搅拌的溶液冷却至环境温度,然后置于冰-水浴中并保持30分钟。过滤白色固体,在乙醇(2×500mL)中浆化洗涤,首先在40℃真空干燥15小时,接着在60℃真空干燥9小时。通过HPLC峰面积确定所得固体(178.9g,66.0%)为43.5% 4-(2-氯-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯和50.6% 4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_3\text{S}$ 的精确质量计算值:352.09,实测值:LCMS $m/z = 353.1(\text{M}+\text{H}^+)$; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}_3\text{S}$ 的精确质量计算值:396.04,实测值:LCMS $m/z(\%) = 397.2(\text{M}+\text{H}^{+78}\text{Br},100)$, 399.0($\text{M}+\text{H}^{+80}\text{Br},97$); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.72-1.83(m,2H),3.07-3.13(Cl, t, $J = 7.00\text{Hz}, 2\text{H}$),3.12-3.19(s,3H),3.16-3.24(Br, t, $J = 7.18, 2\text{H}$),3.31-3.39(m,4H),3.25-3.33(Br, t, $J = 7.15\text{Hz}, 2\text{H}$),3.88-3.95(Cl, t, $J = 6.99\text{Hz}, 2\text{H}$),7.41-7.48(d, $J = 7.09\text{Hz}, 2\text{H}$),7.69-7.74(d, $J = 8.13\text{Hz}, 2\text{H}$),7.93-7.97(m,4H)。

[0519] 步骤D:中间体4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯的制备

[0520] 在环境温度将总共 161.8g 的在先前实施例中制备的 4-(2-氯-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯和 4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯的混合物(通过 HPLC 峰面积确定分别为 43.5%和 50.6%)溶解在乙腈(1.0L)中。加入 TBAB(88.71g, 275.2mmol) 和 LiBr(95.84g, 1104mmol), 并用更多的乙腈(600mL, 乙腈总共 1.6L) 冲洗到反应烧瓶中。对所得混合物进行搅拌并在氮气气氛下在 60-65℃加热 44 小时, 在此过程中加入更多的 LiBr :5.5 小时后加入 94.75g(1091mmol); 20 小时后加入 99.82g(1149mmol); 以及 28 小时后加入 64.49g(743mmol)。然后使反应混合物冷却至 33℃。将反应混合物中的液相从固体中捞出, 所述固体用乙腈冲洗。将冲洗液加到上清液中, 减压除去溶剂。向蒸发残余物中加入去离子水(1.5L)。白色固体沉淀出来, 将所得混合物在环境温度搅拌 1.0 小时。过滤固体, 用去离子水(3×500mL) 洗涤并在 40-45℃真空干燥 4 天。将经干燥的固体溶解在乙酸乙酯(3.4L) 和乙腈(3.1L) 的混合物中, 使所得溶液过滤通过硅胶塞, 所述硅胶塞随后用乙腈(2×500mL) 洗涤。合并滤液和洗涤液, 减压除去溶剂。将蒸发残余物在 45℃真空干燥, 得到白色固体(160.2g, 99.0%回收率), 其通过 HPLC 峰面积确定为 10.7% 4-(2-氯-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯和 85.6% 4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯。 $C_{18}H_{21}BrO_3S$ 的精确质量计算值: 396.04, 实测值: LCMS m/z (%) = 397.2 ($M+H^{+78}Br$, 100), 399.0 ($M+H^{+80}Br$, 97); 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.72-1.83(m, 2H), 3.12-3.19(s, 3H), 3.16-3.24(t, J = 7.18Hz, 2H), 3.31-3.39(m, 4H) 3.25-3.33(t, J = 7.15Hz, 2H), 7.41-7.48(d, J = 7.09Hz, 2H), 7.69-7.74(d, J = 8.13Hz, 2H), 7.93-7.97(m, 4H)。

[0521] 步骤 E: (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备

[0522] 将 4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯和 4-(2-氯-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯(通过 HPLC 峰面积确定分别为 85.55%和 9.31%)(198.4g, 0.499mol, 以主要起始物质计)转移到 5L 安装有机机械搅拌器、温度探头、冷凝器和氮气进口的 3 颈圆底烧瓶中。将 (R)-2-甲基吡咯烷 L-酒石酸盐 ((R)-2-Methylpyrrolidine-L-tartrate) (95.9g) 加到反应烧瓶中, 然后加入乙腈(2L)。向在氮气气氛下搅拌的上述混合物中加入碳酸钾(213.9g, 1.548mol), 然后加入乙腈(380mL, 包括洗涤用乙腈)。将浆液温热至 60℃, 并缓慢加入水(119mL)。在 60℃继续加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 此时通过 LC/MS 没有观察到起始 4-(2-溴-乙基)-4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯。通过减压蒸馏乙腈来浓缩反应混合物。残余物用水(1.2L) 稀释, 用乙酸乙酯(先后为 2×600mL 和 500mL) 萃取。合并的有机层用 2N HCl(先后为 2×600mL 和 500mL) 洗涤。合并的水层通过冰浴来冷却, 用 50% NaOH 水溶液缓慢中和(保持内部温度在 25℃以内), 并进一步碱化至 pH 为 12-14。含水混合物用乙酸乙酯(先后为 2×600mL 和 500mL) 萃取。合并的乙酸乙酯层用水(先后为 2×600mL 和 500mL) 洗涤, 直到洗涤液具有中性 pH, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并减压除去溶剂。加入庚烷(300mL) 并蒸馏出来以除去残余的乙酸乙酯。将油性残余物真空干燥过夜, 得到粗制产物(126g)。将产物吸收在庚烷(1.6L) 中, 加热至 80℃并搅拌 1 小时。将产物溶解在热庚烷中, 留下杂质, 其为粘性固体。对溶液进行热过滤并减压除去庚烷。将残余物真空干燥过夜, 得到产物, 其为浅黄色蜡状固体(113.2g)。产物的 HPLC 显示纯度为 97.63%(通过峰面积确定)。将其溶解在乙酸乙酯

(700mL) 中,用 2N HCl (500mL, 含有 15% NaCl) 洗涤。需要更多的 2N HCl (300mL) 和水 (先后为 200mL 和 100mL) 用于分离各层。有机层用更多的 2N HCl (400mL) 的洗涤。合并的水层用乙酸乙酯 (3×600mL) 洗涤。酸性水相的 HPLC 显示产物的纯度为 99.09% (通过峰面积确定)。水层用乙酸乙酯 (600mL) 萃取,然后通过缓慢加入 50% NaOH 水溶液来中和,同时通过冰浴冷却来保持温度低于 25℃。然后将水层进一步碱化至 pH 为 12-14。含水混合物用乙酸乙酯 (2×600mL) 萃取,并且乙酸乙酯萃取物先后用水 (700mL) 和 5% NaCl 溶液 (700mL) 洗涤。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥,过滤,并减压除去溶剂。将残余物悬浮在最小体积的庚烷中,将所述庚烷减压蒸馏出来。真空干燥所需要的产物,得到浅黄色蜡状固体 (96.7g, 48.2%)。HPLC 纯度:99.04% (通过峰面积确定);手性测定为 99.3% ee (对映异构体过量百分比)。C₂₃H₃₁NO₃S 的精确质量计算值:401.20, 实测值:LCMS m/z = 401.8 (M+H)⁺, 316.8, 285.2, 207.1, 179.8; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J = 6Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.28 (宽多重峰, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.18Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.94 (s, 4H)。

[0523] 实施例 1.2: (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备

[0524] 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱 (58.7g, 0.146mol) 转移到 1L 安装有机械搅拌器和氮气进口的 3 颈圆底烧瓶中。加入乙腈 (600mL), 将混合物在氮气气氛下搅拌直到得到透明溶液。向含有柠檬酸 (59g, 0.307mol) 的 250mL 锥形瓶 (Erlenmeyer flask) 中加入水 (29.5mL), 在 60℃ 对浆液进行加热, 得到透明溶液。将柠檬酸的温热溶液缓慢加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的乙腈溶液中。使用额外的水 (5mL) 来洗涤锥形瓶, 并将洗涤液加到反应混合物中。5 分钟后, 溶液变得混浊, 将混合物在室温搅拌 1.5 小时。过滤混合物, 固体用乙腈 (300mL) 洗涤并在真空烘箱中在 40℃ 和自制真空 (house vacuum) (~15 托) 下干燥, 得到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐 (104.6g, 91%)。HPLC 纯度为 99.15% (通过峰面积确定)。手性测定为 99.1% ee。C₂₃H₃₁NO₃S 的精确质量计算值:401.20, 实测值:LCMS m/z = 402.0 (M+H)⁺, 316.8, 285.0, 242.5, 207.1, 179.9, 137.0。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J = 6.48Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.61 (m, 8H), 3.05 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.5 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.96 (s, 4H)。

[0525] 实施例 1.3: 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式 (形式 1)

[0526] 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱 (1.01g, 2.52mmol) 转移到 20mL 闪烁小瓶 (scintillation vial) 中。加入乙腈 (10mL), 搅拌混合物直到得到透明溶液。向含有柠檬酸 (510mg, 2.66mmol) 的另一个小瓶中加入水 (0.5mL), 加热浆液以得到透明溶液。将柠檬酸溶液加到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的乙腈溶液中。最初没有观察到沉淀发生, 加入 1-10mg (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙

烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐,由此得到混浊/发生沉淀的溶液。将该溶液置于冰浴中以进一步促进沉淀。过滤混合物,固体滤饼用乙腈洗涤,并置于冻干机上干燥过夜,得到(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐。手性测定为98.9% ee。 $C_{23}H_{31}NO_3S$ 的精确质量计算值:401.20,实测值:LCMS $m/z = 402.2 (M+H)^+$ 。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30(d, $J = 6.06$ Hz, 3H), 1.57(dd, $J = 12.63, 8.08$ Hz, 1H), 1.73-1.84(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.15(m, 1H), 2.55(m, 4H), 2.99(m, 2H), 3.05(br s, 1H), 3.17(s, 3H), 3.30(br s, 1H), 3.35(t, $J = 6.32$ Hz, 4H), 3.44(m, 2H), 3.52(m, 2H), 7.47(d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.76(d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.96(s, 4H)。

[0527] 实施例 1.4a: 制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式2)

[0528] 将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱(1.6g)溶解在丙酮(20mL)中。向(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的丙酮溶液的等分液(0.31mL)中加入柠檬酸(约0.015mL浓度为4.15M的水溶液),由此得到溶液,将所述溶液蒸干。向所得稠厚油状物中加入IPA(异丙醇)(约0.3mL),然后在ReactiTherm中短暂加热至约50°C以使油状物进到溶液中。使溶液冷却下来,并在室温放置过夜。过滤沉淀物,并在IPA中浆化2天,然后其通过离心过滤来回收并风干。通过PXRD和DSC对固体进行表征。

[0529] 实施例 1.4b: 制备(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的结晶形式(形式2)

[0530] 将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱溶解在异丙醇中。向游离碱的溶液中加入柠檬酸。搅拌所得混合物。过滤所得沉淀物。

[0531] 实施例 1.5: (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备(方法1)

[0532] 在室温将(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱(6.14g)溶解在乙腈(61.4mL, 10倍体积)中。柠檬酸(6.17g)的水(3.08mL)溶液通过在约50°C对混合物进行温热来制备。随后在搅拌下将柠檬酸的温热水溶液加到(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的乙腈溶液中。将溶液在室温搅拌15分钟,随后其变得混浊并且盐开始沉淀出来。混合物随时间的过去而变稠,将其搅拌1.5小时,然后对其进行过滤。残余物用ACN(乙腈)洗涤,在真空烘箱中在40°C和自制真空下干燥过夜,得到(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(10.62g, 88%)。HPLC纯度为98.85%(通过峰面积确定)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30(d, $J = 6.06$ Hz, 3H), 1.57(dd, $J = 12.63, 8.08$ Hz, 1H), 1.73-1.84(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.15(m, 1H), 2.55(m, 4H), 2.99(m, 2H), 3.05(br s, 1H), 3.17(s, 3H), 3.30(br s, 1H), 3.35(t, $J = 6.32$ Hz, 4H), 3.44(m, 2H), 3.52(m, 2H), 7.47(d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.76(d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.96(s, 4H)。

[0533] 实施例 1.6: 甲磺酸(2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯的制

备

[0534] 步骤A:通过对2-(联苯-4-基)乙酸进行氯磺酰化来制备2-(4'-(氯磺酰基)联苯-4-基)乙酸

[0535] 将联苯-4-基乙酸(1.50kg,7.07mol)和三氟乙酸(10.5L,16.1kg,7倍体积)的混合物在21℃搅拌。历时2小时加入氯磺酸(3.28L,5.76kg,49.5mol,7当量)且保持内部温度为21-25℃(通过外部冷却)。加入结束后,将反应混合物在20-21℃搅拌20小时。将反应混合物分成两等份(2×11.2kg)并如下所述分批淬灭。

[0536] 将水(4L)和乙酸(1.30kg)的溶液冷却到6℃。历时2.5小时将反应混合物(11.2kg)缓慢加到搅拌的淬灭溶液(quench solution)中且保持温度低于22℃(通过外部冷却)。将混合物再搅拌30分钟,过滤收集固体。滤饼用水(3×1.5L)洗涤并抽吸干燥,得到磺酰氯,其为湿滤饼。对第二份反应混合物重复进行上述操作,得到6.34kg合并的2-(4'-(氯磺酰基)联苯-4-基)乙酸,其为湿滤饼。HPLC纯度为94%(通过峰面积确定)。C₁₄H₁₁ClO₄S的质量计算值:310.0,实测值:LCMS m/z(%)=311.1([M+H]⁺,40),265.0(100);¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, J=8.8Hz,2H),7.80(d, J=8.8Hz,2H),7.61(d, J=8.4Hz,2H),7.45(d, J=8.4Hz,2H),3.75(s,2H)。

[0537] 步骤B:通过对2-(4'-(氯磺酰基)联苯-4-基)乙酸进行烷基化来制备2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙酸

[0538] 水(12.0L)、亚硫酸钠(1.22kg,3.0当量)和磷酸氢二钠(1.14kg,2.5当量)的溶液用氮气脱气至少30分钟。一次性加入含有2-(4'-(氯磺酰基)联苯-4-基)乙酸(1.00kg,3.21摩尔)的湿滤饼。再用氮气鼓泡至少10分钟后,将内容物在60℃加热1小时。当确定反应结束时,向反应溶液中加入四丁基溴化铵(0.10kg,0.10当量)和KI(0.05kg,0.10当量)。将混合物在70-75℃加热,并历时12小时加入1-溴-3-甲氧基丙烷(2.02kg,4.10当量)。将混合物冷却至环境温度,加入50%wtNaOH水溶液(1.33kg),将反应溶液的pH调至13-14。将混合物在80℃加热至少1小时。将混合物冷却至60℃,并加入H₂SO₄水溶液(50v/v%,1.20kg),由此将pH调至4.5-5。然后内容物在60-65℃用2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF;4.3kg)分配,并将两相混合物冷却至25℃。分离各相,有机相用水(2.00kg)洗涤。在40-50℃减压浓缩有机相以除去大部分溶剂。浓缩物用i-PrOH(异丙醇)(1.2kg)稀释并重新浓缩以除去大部分溶剂。浓缩物用i-PrOH(2.36kg)稀释并在70-80℃加热以溶解固体。将溶液冷却至20℃并在20℃陈化至少2小时。过滤收集固体,滤饼用冷的i-PrOH(1.37kg)洗涤。滤饼通过抽吸来干燥,然后进一步减压干燥(30℃/20托),得到2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙酸(0.896kg,80%收率),其为灰白色粉末。HPLC纯度为98.7%(通过峰面积确定)。KF(卡尔-费休法):0.4%wtH₂O。C₁₈H₂₀O₅S的质量计算值:348.1,实测值:LCMS m/z(%)=349.4([M+H]⁺,32),317.1([M+H-CH₃OH]⁺,100);¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.97(d, J=8.6Hz,2H),7.75(d, J=8.6Hz,2H),7.60(d, J=8.3Hz,2H),7.42(d, J=8.3Hz,2H),3.74(s,2H),3.46(t, J=6.0Hz,2H),3.29(s,3H),3.22-3.26(m,2H),2.00-2.07(m,2H)。

[0539] 步骤C:通过对2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙酸进行还原来制备2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙醇

[0540] 2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙酸(1.00kg,2.87mol)和

NaBH₄ (163g, 1.50 当量) 的混合物用 THF (5.42kg) 稀释。将混合物在 5-10℃ 冷却, 加入 BF₃·OEt₂ (三氟化硼合乙醚) (0.62kg, 1.50 当量), 同时保持温度低于 15℃。加入结束后, 将反应混合物在 0-5℃ 再搅拌 1.5 小时。反应结束后, 加入丙酮 (1.74kg), 将反应混合物在 60-65℃ 加热 2 小时。向反应混合物中缓慢加入 NaOH 水溶液 (50% wt, 1.74kg), 将内容物在 80℃ 加热 2 小时。将混合物冷却至 20-25℃ 并减压浓缩至原始体积的 20%。将浓缩物在水 (4.00kg) 和 i-PrOAc (乙酸异丙酯) (8.72kg) 之间分配, 并在 50℃ 加热 1 小时, 分离各相。有机相用水 (2×3.00L) 洗涤。减压浓缩有机相至约 1/3 体积 (3.6L)。将浓缩物在 60℃ 加热, 用庚烷 (4.00kg) 稀释, 冷却至 0-5℃ 并在 0-5℃ 搅拌 2 小时。过滤收集固体, 抽吸干燥并进一步减压干燥 (45℃ /20 托), 得到 2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙醇 (0.905kg, 94%), 其为灰白色粉末。通过 HPLC 确定纯度为 99.0 面积%。KF: 0.19% wt 水。C₁₈H₂₂O₄S 的质量计算值: 334.1, 实测值: LCMS m/z (%) = 335.5 ([M+H]⁺, 58), 303.4 ([M+H-CH₃OH]⁺, 100); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.49 (bs, 1H)。

[0541] 步骤 D: 通过对 2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙醇进行甲磺酰化来制备甲磺酸 (2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯

[0542] 在 0 至 5℃ 将 2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙醇 (12.1kg, 36.2mmol)、乙腈 (ACN, 15.0kg)、甲基叔丁基醚 (MTBE, 57kg) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (6.68kg, 1.40 当量) 的溶液冷却。历时 50 分钟向冷的溶液中加入 MsCl (甲磺酰氯) (5.74kg, 1.40 当量), 加入速率使温度维持在 0-5℃。加入结束后, 将溶液在 0-5℃ 再搅拌 2 小时。溶液用水 (30kg, 2.5 倍体积) 淬灭, 同时保持温度为 0-10℃。使经淬灭的混合物的温度升至 25℃, 并分离各相。有机相用水 (30kg) 在 25-30℃ 洗涤, 并再用水 (30kg) 在 35℃ 洗涤, 其中在每次洗涤后分离各相。有机相用甲基叔丁基醚 (36kg) 稀释, 并在 55-60℃ 加热 1 小时。历时 2 小时将混合物冷却至 0-5℃, 并在 0-5℃ 保持 1 小时。过滤收集固体, 滤饼用甲基叔丁基醚 (19kg) 洗涤, 抽吸干燥并进一步减压干燥 (45℃ /15 托), 得到标题化合物 (12.4kg, 82.9%), 其为白色粉末。C₁₉H₂₄O₆S₂ 的质量计算值: 412.1, 实测值: LCMS m/z (%) = 413.5 ([M+H]⁺, 39), 381.2 (M+H-CH₃OH)⁺, 100); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.48 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H)。

[0543] 实施例 1.7: 制备 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷并转化成二柠檬酸盐

[0544] 方法 1

[0545] 步骤 A: (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备

[0546] 将甲磺酸 (2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯 (1.019kg, 2.47mmol)、无水 K₂CO₃ (1.024kg, 3 当量)、(R)-2-甲基吡咯烷 L-酒石酸盐 (814g, 1.4 当量)、乙腈 (8.15L, 8 倍体积) 和水 (2.86L, 2.8 倍体积) 的两相混合物在 70℃ 加热 24 小时。反

应结束后,混合物通过减压蒸馏来浓缩以除去大部分乙腈(7.7L)。浓缩物用2-丁酮(甲基乙基酮,MEK,3.05L,3倍体积)分配,分离所得相,有机相用20% wtNaCl水溶液(3.0kg)洗涤。蒸馏有机相以共沸除去水。除去2.5L馏出物后,浓缩物用2-丁酮(2.5L)稀释。

[0547] 步骤B:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备

[0548] 将无水柠檬酸(1.043kg,2.2当量)和甲醇(3.06L,3倍体积)加到上述有机相中。在60℃对混合物进行温热,并用2-丁酮(10倍体积)稀释,同时维持温度为55-60℃。历时5小时将混合物冷却至0-5℃,并在0-5℃保持4小时。过滤收集固体,滤饼用2-丁酮(2×1.5L)洗涤。滤饼通过抽吸来干燥,并进一步减压干燥(45℃/10托),得到标题化合物,其为白色粉末(1.642kg,85%)。来自代表性批次的分析数据:HPLC纯度为99.7面积%; $C_{23}H_{32}NO_3S^+$ 的精确质量计算值:402.2097,实测值:LCMS $m/z = 402.2021 [M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.91(bs,6H),7.95(s,4H),7.76(d, J = 8.2Hz,2H),7.48(d, J = 8.2Hz,2H),3.62-3.56(m,1H),3.54-3.41(m,3H),3.36-3.32(m,4H),3.24-3.15(m,2H),3.17(s,3H),3.10-2.96(m,2H),2.61(dd, J = 35.0,15.2Hz,8H),2.23-2.14(m,1H),1.99-1.90(m,2H),1.82-1.75(m,2H),1.66-1.56(m,1H),1.35(d, J = 6.6Hz,3H)。

[0549] 方法2

[0550] 步骤A:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备

[0551] 将甲磺酸(2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯(12.2kg,29.6mol)、无水 K_2CO_3 (12.3kg,3当量)、(R)-2-甲基吡咯烷L-酒石酸盐(9.76kg,1.4当量)、乙腈(97.5L,8倍体积)和水(34.2L,2.8倍体积)的两相混合物在70-75℃加热20小时。反应结束后,混合物通过减压蒸馏来浓缩以除去大部分乙腈。将浓缩物在甲基乙基酮(38.7L,3倍体积)和额外的水(7.7L,0.6倍体积)之间分配。分离所得相,有机相用20% wtNaCl水溶液(36.8kg)洗涤。有机相通过再循环经过在线过滤器而变得澄清,并用2-丁酮(7.8L,0.6倍体积)稀释。

[0552] 步骤B:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备

[0553] 将先前制备的无水柠檬酸(12.4kg,2.2当量)和甲醇(36.7L,3倍体积)的溶液加到上述有机相中。在60-65℃对混合物进行温热,在50-55℃冷却,并用2-丁酮(121L,10倍体积)稀释,同时保持温度为55-60℃。将反应器内容物温热至62℃,然后历时1小时冷却至37℃。将温度快速冷却至10℃以诱发结晶。将所得混合物进一步冷却至0-5℃并陈化9小时。通过过滤来收集固体的尝试是失败的。将所收集的部分湿滤饼重新溶解在热MeOH(甲醇)(90L,7倍体积)中,并回加到未过滤的混合物中。减压蒸馏混合物,并重新加入2-丁酮直到实现所需的20% wt 甲醇/2-丁酮(16.5倍体积)。将溶剂比例和体积调至它们的所需值后,将反应器内容物冷却至30℃,种晶,并在30℃陈化。将内容物进一步冷却至0-5℃并在0-5℃陈化。过滤收集固体,滤饼用2-丁酮(4×2倍体积)洗涤,并在加热和氮气吹扫(nitrogen sweep)下减压干燥,得到第一批标题化合物(12.6kg,54.0%),其为白色粉末,所述粉末含有低水平的柠檬酸单甲酯(mono-methyl citrate)。合并母液和洗涤液并减压浓缩至12% wt 甲醇/2-丁酮(~6倍体积)。冷却至0-5℃并在0-5℃陈化后,

过滤收集固体,用 2-丁酮(3×1 倍体积)洗涤并在 50℃减压干燥,得到第二批(4.12kg, 17.7%)标题化合物,其为白色粉末,所述粉末含有低水平的柠檬酸单甲酯。

[0554] 步骤 C:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的纯化

[0555] 将部分粗制(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐(200g,0.485mol)与无水柠檬酸(4.89g,0.10 当量)一起在水(60mL,0.3 倍体积)和乙腈(1.94L,9.7 倍体积)中浆化,并在 60-65℃加热 48 小时。历时 2.5 小时将浆液冷却至 0-5℃,在 0-5℃陈化 2 小时,并过滤收集固体。滤饼用乙腈(800mL,4 倍体积)洗涤,通过抽吸来干燥并进一步在 45-50℃减压干燥,得到标题化合物,其为白色结晶固体(188.4g,94.2%)。对抗衡离子进行的 HPLC 分析显示 99.5 面积%柠檬酸和 0.39 面积%柠檬酸单甲酯。对母体化合物(parent)进行的 HPLC 分析显示纯度为 99.8 面积%。

[0556] 方法 3

[0557] 步骤 A:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备

[0558] 将甲磺酸(2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯、无水 K₂CO₃(3 当量)、(R)-2-甲基吡咯烷 L-酒石酸盐(1.4 当量)、乙腈(8 倍体积)和水(2.8 倍体积)的两相混合物在 70℃加热 24 小时。反应结束后,混合物通过减压蒸馏来浓缩以除去大部分乙腈。浓缩物用水不混溶性有机溶剂(例如乙酸乙酯或甲基叔丁基醚;3 倍体积)稀释,分离所得相,有机相用水(3 倍体积)洗涤。有机相通过蒸馏来浓缩以除去大部分溶剂,然后加入乙腈(9.7 倍体积)。

[0559] 步骤 B:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备

[0560] 将无水柠檬酸(2.2 当量)和水(0.3 倍体积)加到上述有机相中。将所得混合物在 60℃温热并在 60-65℃加热 12-48 小时。历时 2-4 小时将浆液冷却至 0-5℃,在 0-5℃陈化 2 小时,过滤收集固体。滤饼用乙腈(3×4 倍体积)洗涤,通过抽吸来干燥,并进一步在 40-50℃减压干燥,得到标题化合物。

[0561] 方法 4

[0562] 步骤 A:(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的制备

[0563] 将甲磺酸(2-(4'-(3-甲氧基丙基磺酰基)联苯-4-基)乙基)酯(20.0g, 48.5mmol)、无水 K₂CO₃(20.1g,3 当量)、(R)-2-甲基吡咯烷 L-酒石酸盐(16.0g,1.4 当量)、乙腈(160mL)和水(56mL)的两相混合物在 65℃加热 16 小时。HPLC 显示 6%残余的甲磺酸酯及 11.2%相应的苯乙烯(styrene)。加入水(40mL),通过蒸馏在 95℃除去乙腈(收集到 160mL)。将残余物在室温搅拌 2 天。然后重新加热,并通过蒸馏(加热温度为 86℃)除去另一份溶剂(15mL)。将残余物冷却至 30℃,并用甲基叔丁基醚(160mL)稀释。分离所得相,有机相用水(2×40mL)洗涤。使有机相过滤通过 Celite®,得到浅黄色溶液,将所述溶液加热至 55℃以通过蒸馏除去大部分甲基叔丁基醚,其中共沸以除去水。加入乙腈(369.6mL),加热混合物以通过蒸馏至最大蒸馏头温度(headtemperature)为 80℃来除去剩余的甲基

叔丁基醚。然后将混合物冷却至 70°C。

[0564] 步骤 B : (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的制备

[0565] 柠檬酸的稀糖浆状溶液如下制备：在温热下将柠檬酸 (20.5g) 溶解在水 (11.4mL) 中。在 70°C 将柠檬酸溶液加到来自步骤 A 的溶液中，并历时 30 分钟使混合物冷却至 60°C。将混合物在 60°C 保持 2 小时，在此期间其变成稠厚糊状物。加入水 (5mL)，将混合物加热至 70°C，得到透明溶液。然后将混合物加热至回流温度 (77°C)，蒸馏除去部分溶剂 (38mL)。将溶液冷却至 75°C，加入晶种 (0.38g)，但所述晶种溶解。将溶液冷却至 65°C 并加入另一份晶种 (0.38g)。然后将混合物冷却至 60°C，并在该温度保持 16 小时；历时 20 分钟冷却至 50°C，在该温度保持 1 小时；冷却至 40°C 并保持 1 小时；冷却至 30°C 并保持 30 分钟；以及最后历时 30 分钟冷却至 0-5°C，并在该温度保持 30 分钟。过滤收集固体，用 3% 水 / 乙腈 (2×40mL) 洗涤，抽吸干燥 10 分钟，并搅拌至均一粉末状稠度 (uniform powdery consistency)。继续抽吸干燥过夜，得到微细白色粉末 (31.07g, 81%)。HPLC 纯度为 99.7 面积%。DSC 参见图 28。

[0566] 实施例 1.8a : (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的制备

[0567] 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱 (1.6g) 溶解在丙酮 (20mL) 中。向 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的丙酮溶液的等分液 (0.31mL) 中加入马来酸 (约 0.015mL 浓度为 4.15M 的水溶液)，由此得到溶液，将所述溶液蒸干。向所得稠厚油状物中加入 IPA (约 0.3mL)，然后在 ReactiTherm 中短暂加热至约 50°C 以使油状物进到溶液中。使溶液冷却下来，并在室温搅拌过夜。沉淀物通过离心过滤来收集并风干。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (d, J = 6.27Hz, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 1H), 2.99-3.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.23-3.42 (m, 7H), 3.45-3.70 (m, 3H), 6.05 (s, 4H), 7.51 (d, J = 8.16Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.28Hz, 2H), 7.99 (s, 4H)。

[0568] 实施例 1.8b : (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐的制备

[0569] 将 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱 (1.6g) 溶解在丙酮 (20mL) 中。向 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱的丙酮溶液的等分液 (0.31mL) 中加入马来酸 (约 0.015mL 浓度为 4.15M 的水溶液)，由此得到溶液，将所述溶液蒸干。向所得稠厚油状物中加入 IPA (约 0.3mL)，然后在 ReactiTherm 中短暂加热至约 50°C 以使油状物进到溶液中。使溶液冷却下来，并在室温搅拌过夜。在冷却期间发生沉淀，或任选可加入马来酸盐晶种以有助于沉淀。沉淀物通过离心过滤来收集并风干，得到 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷马来酸盐。

[0570] 实施例 1.9 : (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷盐酸盐的制备

[0571] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷游离碱如下得到：用 0.5N NaOH 水溶液 (25mL) 对 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙

烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐 (2.0g) 进行中和。用乙酸异丙酯萃取后,分离有机物,用水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到无色粘稠油状物。将油状物 (0.2g-0.5g) 溶解在乙醚 (20mL-50mL) 中,然后加入 1M HCl 的乙醚溶液至 pH 为 1,得到粘稠蜡状半固体。将半固体在密闭系统中搅拌过夜后,得到自由流动的白色固体 (free flowing white solid),在氮气保护下过滤,并用乙醚冲洗。

[0572] 实施例 2a:粉末 X 射线衍射分析 (方法 1)

[0573] 使用 PANalytical X'Pert Plus 粉末 X 射线衍射仪以 2θ 几何位置采集数据。使用旋转样品平台 (spinning sample stage) 分析样品,用 Cu $K\alpha$ 辐射 ($\lambda = \sim 1.54 \text{ \AA}$) 进行照射 (illuminate),保持在 45kV 和 40mA,并从 $5.0^\circ 2\theta$ 测量至 $40.0^\circ 2\theta$ 。使用分别为 $1/8^\circ$ 和 $1/4^\circ$ 的管发散 (tube divergence) 狭缝和防散射狭缝来控制波束孔径 (beam aperture),而将检测器防散射狭缝设定为 0.5mm。从 $5^\circ 2\theta$ 至 $40^\circ 2\theta$ 以连续扫描模式采集数据,其中步长为 0.02。使用 PANalytical 顶部负载的圆形不锈钢样品托架来准备样品,并用低背景插入件 (low background insert) 固定。

[0574] 实施例 2b:粉末 X 射线衍射分析 (方法 2)

[0575] 在 X'Pert PRO MPD 粉末衍射仪 (PANalytical, Inc.) 上采集粉末 X 射线衍射 (PXRD) 数据,其中使用设定在 45kV 和 40mA 的 Cu 源、用于除去 Cu $K\beta$ 辐射的 Ni 过滤器和 X' Celerator 检测器。使用旋转样品平台对样品进行分析。扫描覆盖 $5^\circ 2\theta$ 至 $40^\circ 2\theta$ 的范围。使用连续的扫描模式,其中步长为 $0.0170^\circ 2\theta$ 。衍射数据借助 X'Pert Data Viewer 软件 (1.0a 版) 和 X'Pert HighScore 软件 (1.0b 版) 来观察和分析。

[0576] 实施例 3a:热分析 (方法 1)

[0577] 差示扫描量热法 (DSC)

[0578] 使用 TA Instruments Q1000 差示扫描量热法 (DSC) 来采集数据。如下进行分析:将样品密封在具有卷曲盖子 (crimped lid) 的铝盘中,在氮气气氛下以 $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ 从 25°C 加热至 170°C 。

[0579] 热重量分析 (TGA)

[0580] 使用 TA Instruments Q500TGA 来采集数据。如下进行分析:在氮气气氛下在敞口铝盘中以 $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ 的速率从 30°C 加热至 250°C 。

[0581] 实施例 3b:热分析 (方法 2)

[0582] 差示扫描量热法 (DSC)

[0583] 在 TA Instruments, Inc. DSC Q2000 上进行差示扫描量热法 (DSC)。将样品以 $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ 的速率从约 25°C 加热至约 210°C 。使用 Universal Analysis 2000 软件 (4.1D, Build 4.1.0.16 版) 来对热事件 (thermal event) 进行计算。

[0584] 热重量分析 (TGA)

[0585] 在 TA Instruments, Inc. TGA Q500 上进行热重量分析 (TGA)。样品扫描以 $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ 的速率从约 25°C 进行至约 200°C - 250°C 。将样品置于敞口样品盘 (其预先在 TGA 天平上称量皮重) 中。使用 Universal Analysis 2000 软件 (4.1D, Build 4.1.0.16 版) 来对热事件进行计算。

[0586] 实施例 4a:蒸气吸附分析 (方法 1)

[0587] 使用 VTI-SGA100 来进行动态蒸气吸附分析。将样品置于在仪器内部的敞口盘中,

并将其在 0% 相对湿度 (RH) 干燥。当质量随时间的变化 (dm/dt) 小于 0.04% 时认为样品是足够干燥的。干燥后即刻开始的随后实验如下进行: RH 以 5% RH 的步幅从 0% 增加至 95%, 然后是降低 RH 的步骤, 其从 95% 降至 5%。在将仪器移至下一相对湿度的步骤前, 通过 dm/dt 为 0.002% 的变化来确定在任意给定步骤实现平衡的时候。

[0588] 实施例 4b: 蒸气吸附分析 (方法 2)

[0589] 吸湿性使用动态吸湿分析仪 (VTI Corporation, SGA-100) 来测量。在 VTI 天平上将样品按原样置于经称量皮重的样品托架中。干燥步骤在 40°C 和 1% RH 进行 20 分钟。等温条件为 25°C, 其中以 20% RH 的步幅从 10% RH 升至 90% RH, 然后返回到 10% RH。每 5 分钟检查 1 次重量。在继续进行下一步骤前, 需要小于 0.01% 的连续重量变化百分比或 2 小时 (无论哪种情况首先发生)。

[0590] 实施例 5: FTIR

[0591] 实验条件: 如下准备所有样品 (粉末状): 将约 5 毫克样品直接置于在单反跳 MIRacle ATR 配件 (single-bounce MIRacle ATR accessory) 中心的 ZnSe 晶体上。测径器配件 (caliper accessory) 用于向材料施加轻微的压力。

[0592] 在 4000cm^{-1} 下至 600cm^{-1} 的光谱区域中得到光谱, 其中分辨率为 4cm^{-1} 。在采集数据前使用 60 秒的延迟, 然后采集 32 次扫描结果。采集每幅干涉图, 其具有 16,384 个点, 使用 Blackman-Harris 三项多项式校正 (Blackman-Harris 3-term polynomial correction) 来进行变迹 (apodize), 零填充至 32K 个点 (zero-filled to 32K points), 然后得到粉末光谱。为了校正基线的斜率, 使用软件散射基线校正 (software scattering baseline correction)。

[0593] 实施例 6: 拉曼光谱

[0594] 使用 Thermo Nicolet NXR6700FT-Raman System 使用微平台 (microstage) 配件来记录样品的拉曼光谱。所述仪器由在 1064nm 波长运行的 Nd:YAg 激光器、带有氟化钙分光器的干涉仪和 InGaAs 检测器构成。无需背景光谱, 并且拉曼光谱如下记录: 将约 1mg 的每种样品直接置于在样品平台上的粉末杯 (powder cup) 中。

[0595] 为了采集光谱, 在含有 8192 个点的干涉图中得到 1024 个瞬态 (transient), 其中分辨率为 4cm^{-1} 。光谱从 100cm^{-1} 记录至 3700cm^{-1} 。用 Happ-Genzel 函数对干涉图进行变迹, 并且数据被零填充一次, 然后针对相位校正而应用粉末光谱。

[0596] 实施例 7: 对 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的化学计量和 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的化学计量进行 HPLC 确定

[0597] 在这项研究中使用两种 HPLC 方法来表征化学计量。使用方法 1 来对每种样品中的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷 (即化合物 (I)) 的含量进行定量。使用方法 2 来对柠檬酸的含量进行定量。

[0598] 方法 1

[0599] 柱: Ace 3C 18 (Advanced Chromatography Technologies)

[0600] 溶剂 A: 0.05% TFA/水

[0601] 溶剂 B: 0.05% TFA/乙腈

[0602] 流速: 1mL/min

[0603] 梯度:历时 30 分钟从 20% B 至 80% B

[0604] 柱温:30℃

[0605] 检测:UV 吸收 (269nm)

[0606] 方法 2

[0607] 柱:Acclaim OA

[0608] 溶剂:浓度为 100mM 的硫酸钠(用甲磺酸滴定至 pH 为 2.64)

[0609] 流速:0.6mL/min

[0610] 梯度:等梯度

[0611] 柱温:30℃

[0612] 检测:UV 吸收 (210nm)

[0613] 使用如上所述的方法 1, (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷具有 9.6 分钟的保留时间。样品的浓度通过对峰面积进行积分并将其与参考标准品的峰面积进行比较来确定。

[0614] 使用如上所述的方法 2, 柠檬酸具有 4.5 分钟的保留时间。柠檬酸的浓度通过对保留时间为 4.5 分钟的峰面积进行积分并将其与柠檬酸的纯参考标准品的峰面积进行比较来确定。

[0615] 对 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐(形式 1)进行化学计量

[0616] 为了确定 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐中柠檬酸盐的化学计量,称取两份样品,并通过上述两种方法中的每种来测定。对于两份样品,使用方法 1 确定的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的浓度为 1.61mM/ μ g(参见表 8)。对于两份样品,使用方法 2 确定的柠檬酸的浓度为 1.76mM/ μ g(参见表 8)。因此,化学计量确定为 1.09(参见表 8)。上述结果(其在实验误差(10%)内)证实 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷单柠檬酸盐的化学计量为 1 比 1。

[0617] 对 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐进行化学计量

[0618] 为了确定 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐中柠檬酸盐的化学计量,称取两份样品,并通过上述两种方法中的每种来测定。对于两份样品,使用方法 1 确定的 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷的浓度为 1.28mM/ μ g(参见表 8)。对于样品 1,使用方法 2 确定的柠檬酸的浓度为 2.47mM/ μ g,对于样品 2,使用方法 2 确定的柠檬酸的浓度为 2.43mM/ μ g(参见表 8)。因此,对于样品 1,化学计量确定为 1.93,以及对于样品 2,化学计量确定为 1.91(参见表 8)。上述结果(其在实验误差(10%)内)证实 (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯烷二柠檬酸盐的化学计量为 1 比 2。

[0619] 表 8

[0620] (R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡

咯烷

[0621] [化合物(I)]和柠檬酸在所述单柠檬酸盐和二柠檬酸盐中的摩尔比

[0622]

样品	样品制备#	化合物(I)(mM)/ 样品(μg)	柠檬酸(mM)/ 样品(μg)	摩尔比(柠檬酸(mM)/ 化合物(I)(mM))
化合物(I) 单柠檬酸盐	1	1.61	1.76	1.09
	2	1.61	1.76	1.09
化合物(I) 二柠檬酸盐	1	1.28	2.47	1.93
	2	1.28	2.43	1.91

[0623] 实施例 8:[³H]-N-α-甲基-组胺竞争性组胺 H3 受体结合测定

[0624] 组胺受体结合测定使用如下描述的标准实验室方法来进行。使用匀浆器件(polytron)对完整的大鼠脑皮质进行匀化,然后在含有蛋白酶抑制剂的基于 HEPES 的缓冲液中进行差速离心,从而由完整的大鼠脑皮质制备粗制膜部分(membrane fraction)。在使用前将膜在-80℃冷冻。将冷冻的膜解冻并悬浮在冰冷的由含有 5mM EDTA 的 50mM TRIS(pH = 7.4)构成的测定缓冲液中。向 96 孔测定板的每个孔中加入 50 微克(μg)膜蛋白以及试验化合物和 [³H]-N-α-甲基-组胺(最终测定浓度为 1 纳摩尔浓度(nM))。使用不同浓度的 Imetit 作为测定阳性对照。将板在室温培养 30 分钟。测定如下终止:使用细胞收集器(Perkin-Elmer)使测定混合物快速过滤通过 96 孔玻璃纤维过滤板(GF/C)。捕获到的膜用冷的测定缓冲液洗涤三次,然后将板在 50℃干燥。向每个孔中加入 35 微升(μL)闪烁混合物(scintillation cocktail),并使用 TopCount 96 孔板闪烁计数器(Perkin-Elmer)来记录膜所结合的放射性。

[0625] 下表显示了就本发明化合物(I)二柠檬酸盐所观察到的活性。

[0626]

化合物编号	K _i 结合测定 (nM)
化合物 (I) 二柠檬酸盐	0.75

[0627] 实施例 9:人组胺 H3 受体结合测定 [MDS Pharma Services(Taiwan)] 使用 MDS Pharma Services(Taiwan)测定(目录编号为 239810)来测试化合物与人组胺 H3 受体结合的能力。

[0628] 下表显示了就本发明化合物(I)所观察到的活性。

[0629]

化合物编号	结合测定 (K _i , nM)
化合物 (I)	5.37

[0630] 实施例 10:测定对 RAMH 所诱导的饮水的阻断

[0631] 当向啮齿类动物给药时, H3 激动剂例如 R-α-甲基-组胺(RAMH)诱导饮水应答(drinking response),所述饮水应答敏感于 H3 拮抗剂所致的逆转。因此,对 RAMH 所诱导的饮水的阻断可用作针对功能性 H3 拮抗剂活性的体内测定。在上述测定中,将雄性斯普

拉-道来大鼠 (Sprague Dawleyrat) (250-350g) 每三只关在一个笼子中,并在颠倒的 12h 光照循环下喂养 (在 1130h 关闭光照)。在 1030h (在试验当天),将大鼠各自关在新的笼子中并取走食物。120 分钟后,向大鼠给药试验品 (媒介物或 H3 拮抗剂,0.3mg/kg, PO (口服))。30 分钟后,取走水并给药 RAMH (媒介物或 RAMH, 3mg/kg 盐, SC (皮下))。给药 RAMH 后 10 分钟,将经称重的水瓶置于笼子中并允许饮用 20 分钟。通过称量每个瓶子的重量 (精确至 0.1g) 来确定每只动物的水消耗。按照以下公式将数据表达为水摄入的减少百分比:

[0632]
$$[1 - ((\text{拮抗剂} / \text{RAMH}) - (\text{媒介物} / \text{RAMH}) / ((\text{媒介物} / \text{RAMH}) - (\text{媒介物} / \text{媒介物}))] * 100$$

[0633]

化合物编号	对 RAMH 所诱导的饮水的抑制百分比 (%)
化合物 (I) 二柠檬酸盐	104 ± 14

[0634] 基于以上描述,对本发明进行的各种改变 (除本文所述的那些实施方案外) 对本领域技术人员来说应该是显而易见的。这些改变也预期落入所附权利要求书的范围内。将本申请引用的每篇参考文献 (包括所有专利、专利申请和期刊文献) 整体并入本文作为参考。

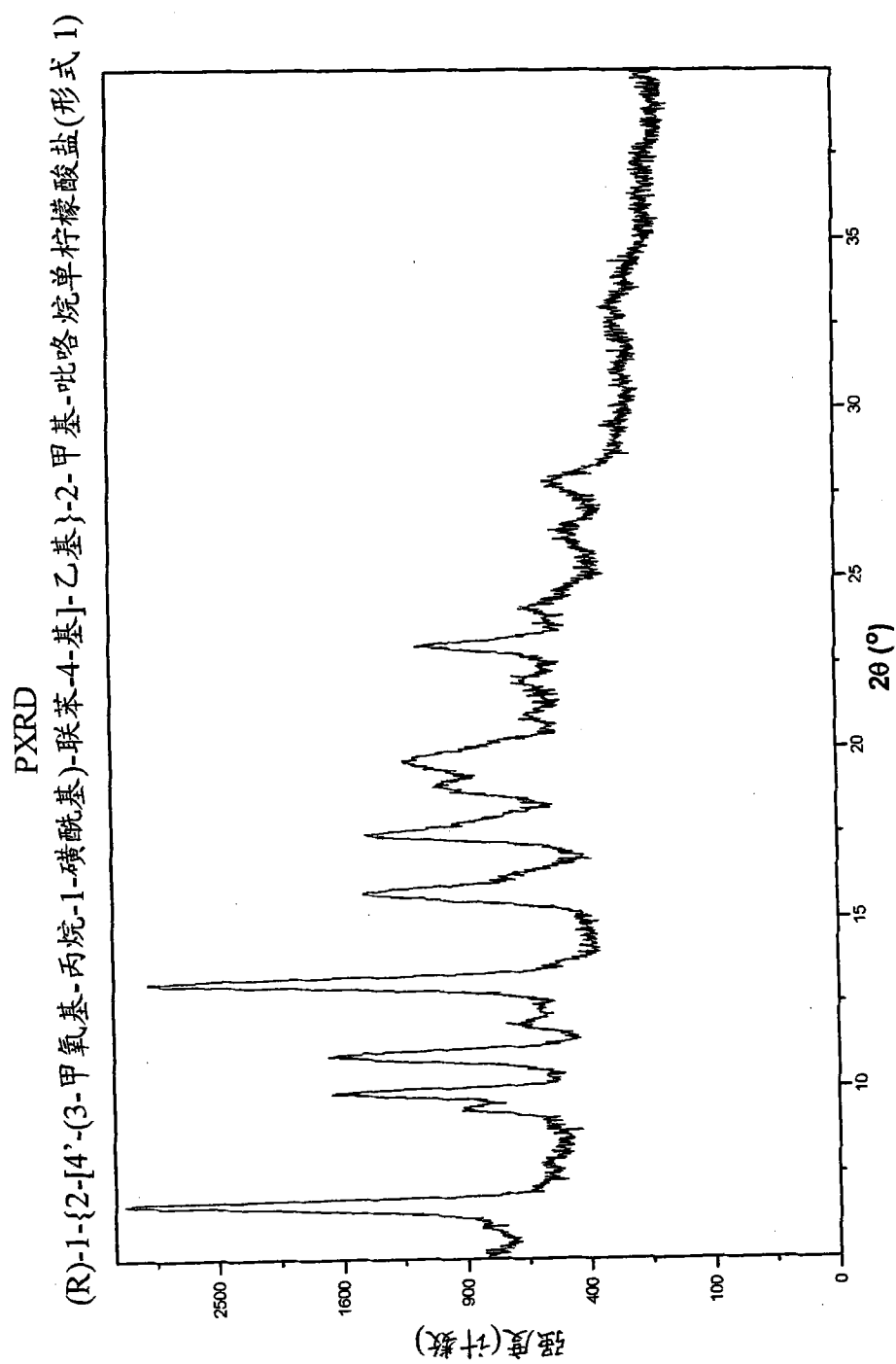


图 1

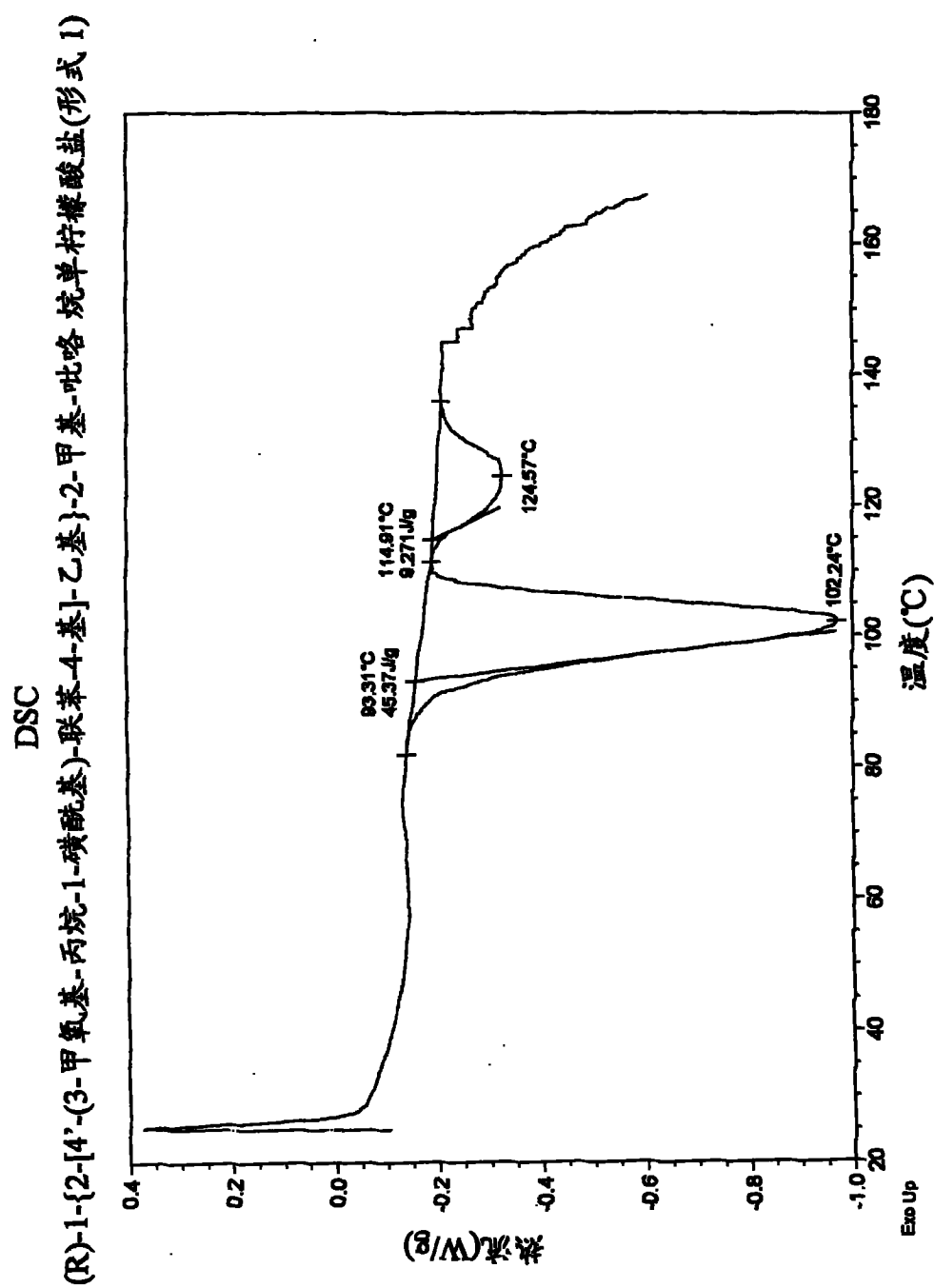


图 2

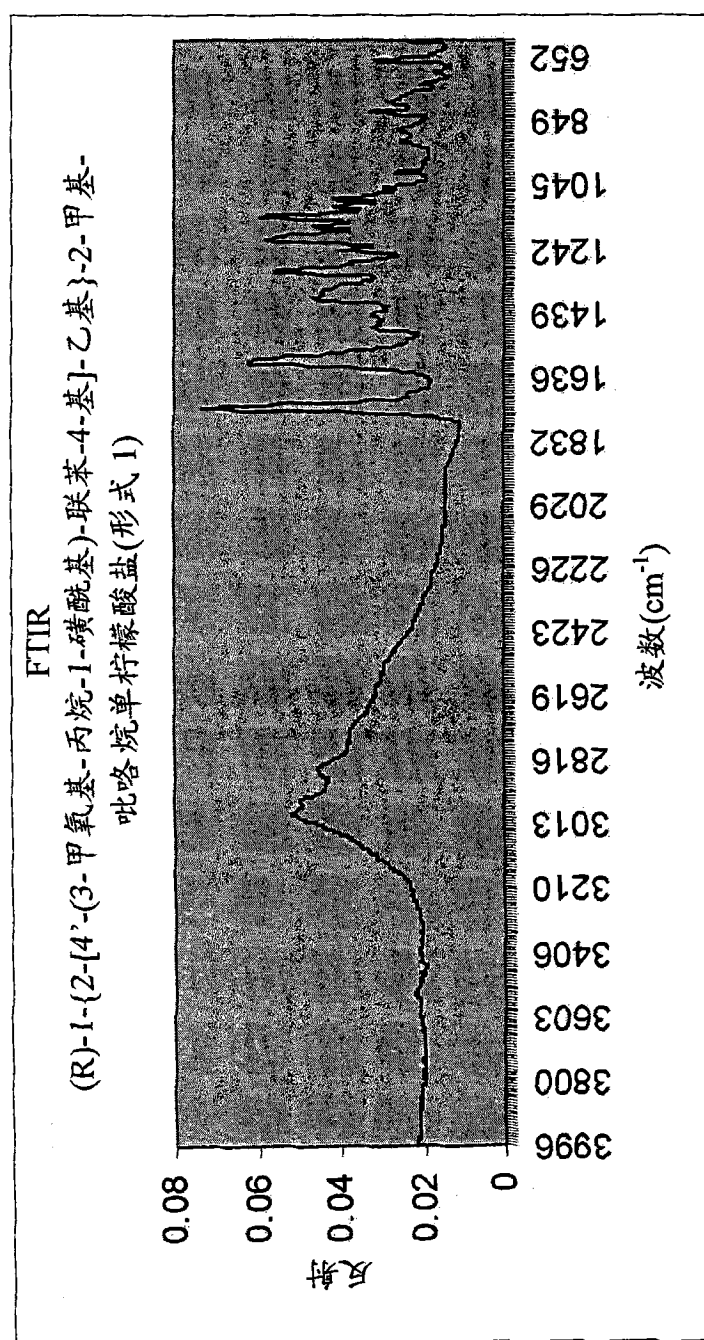


图 3

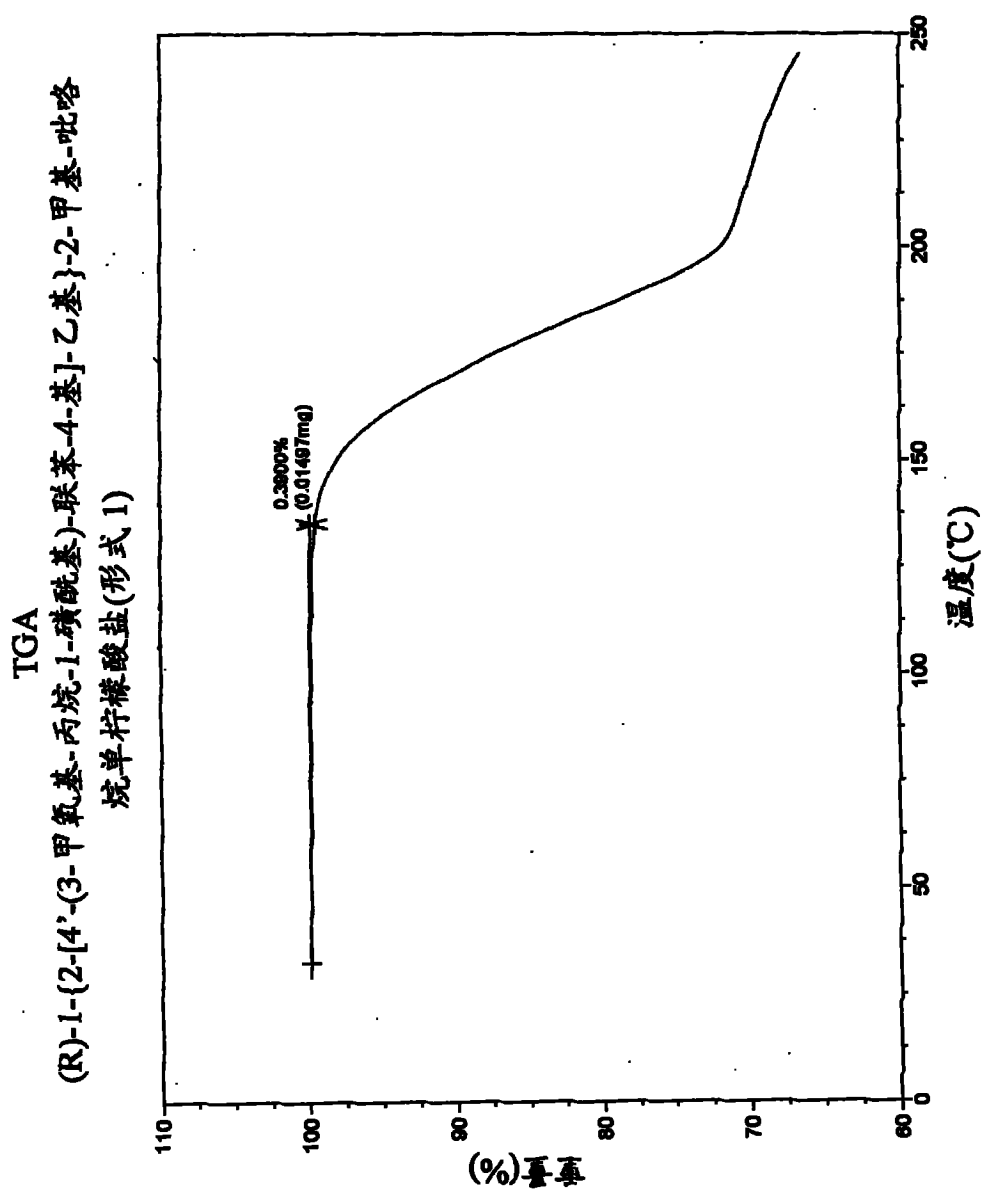


图 4

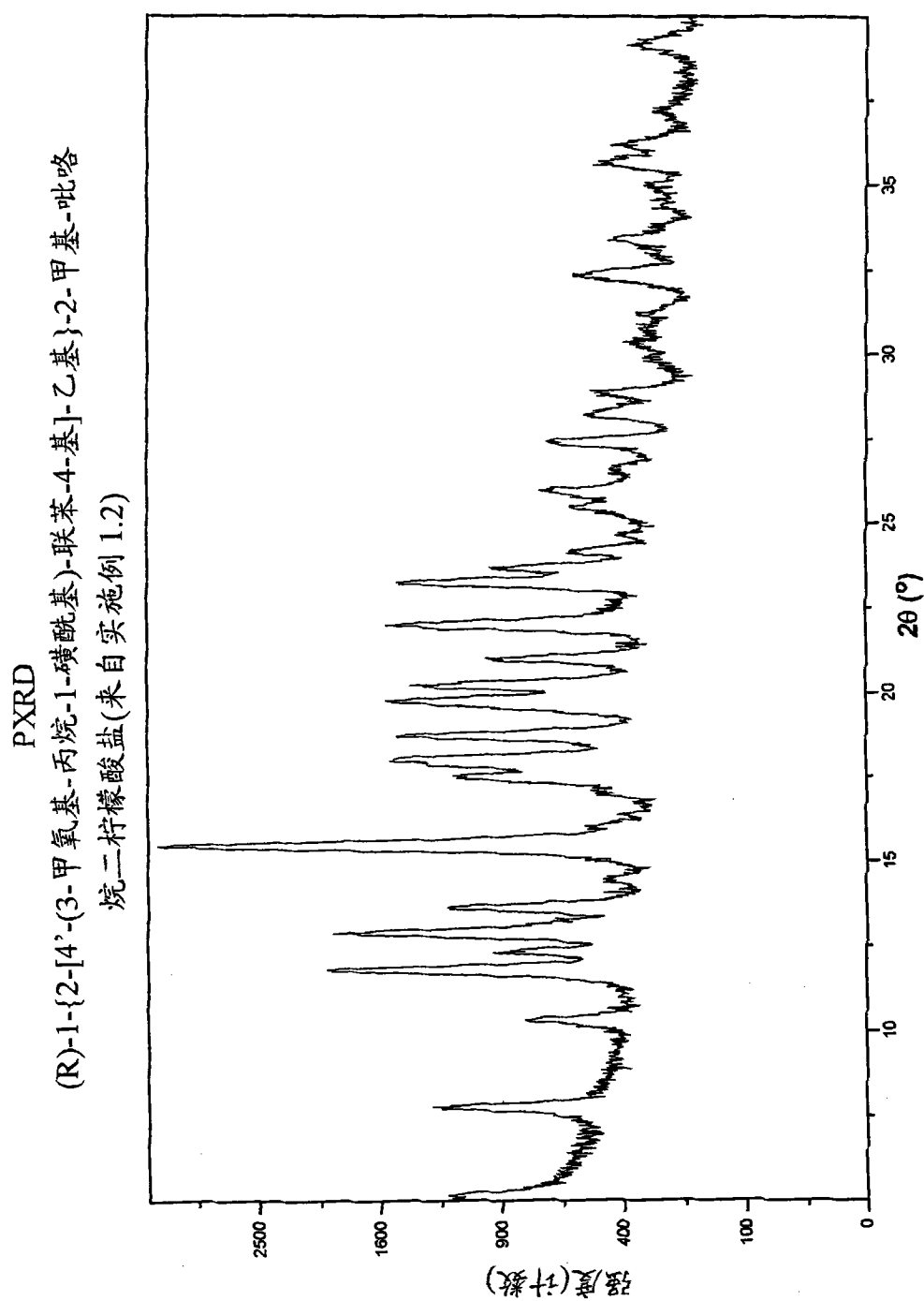


图 5

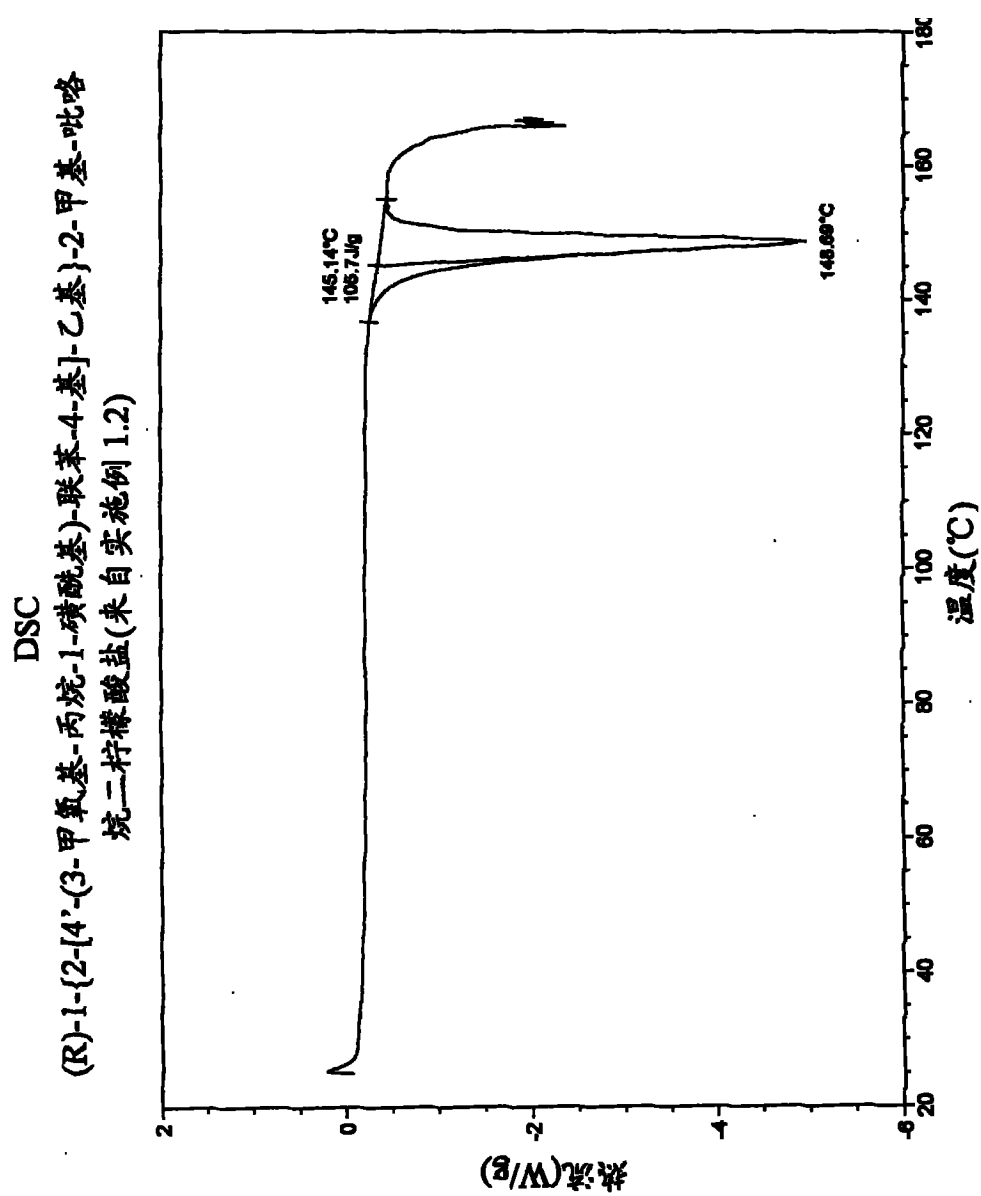


图 6

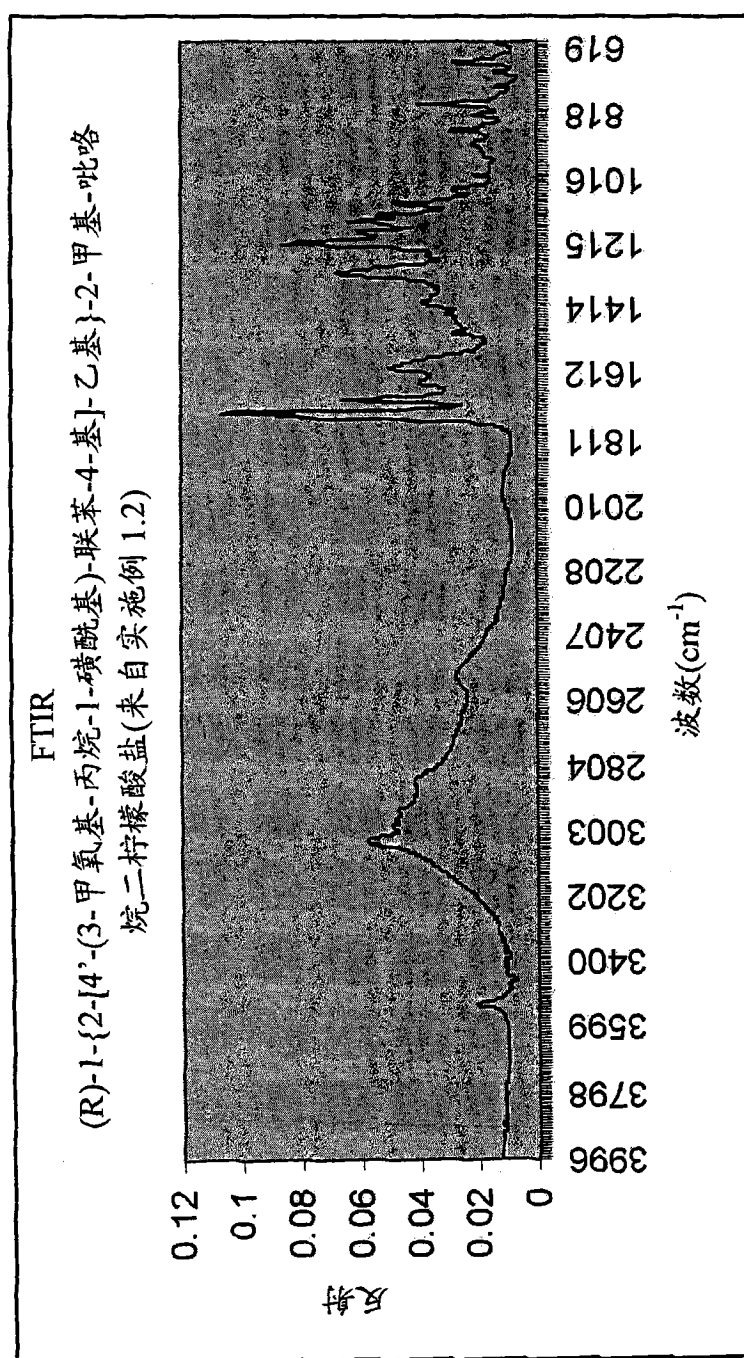


图 7

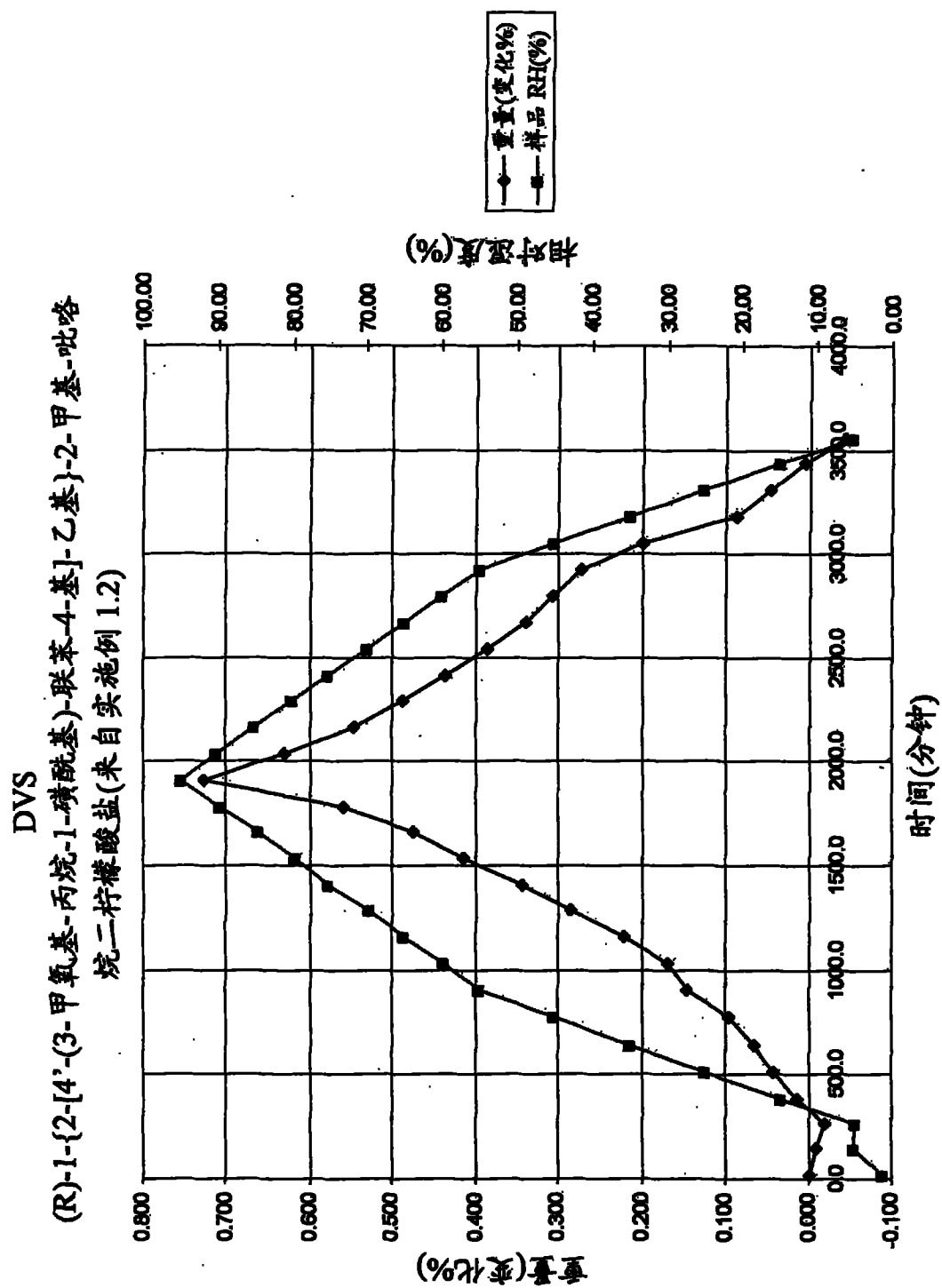


图 8

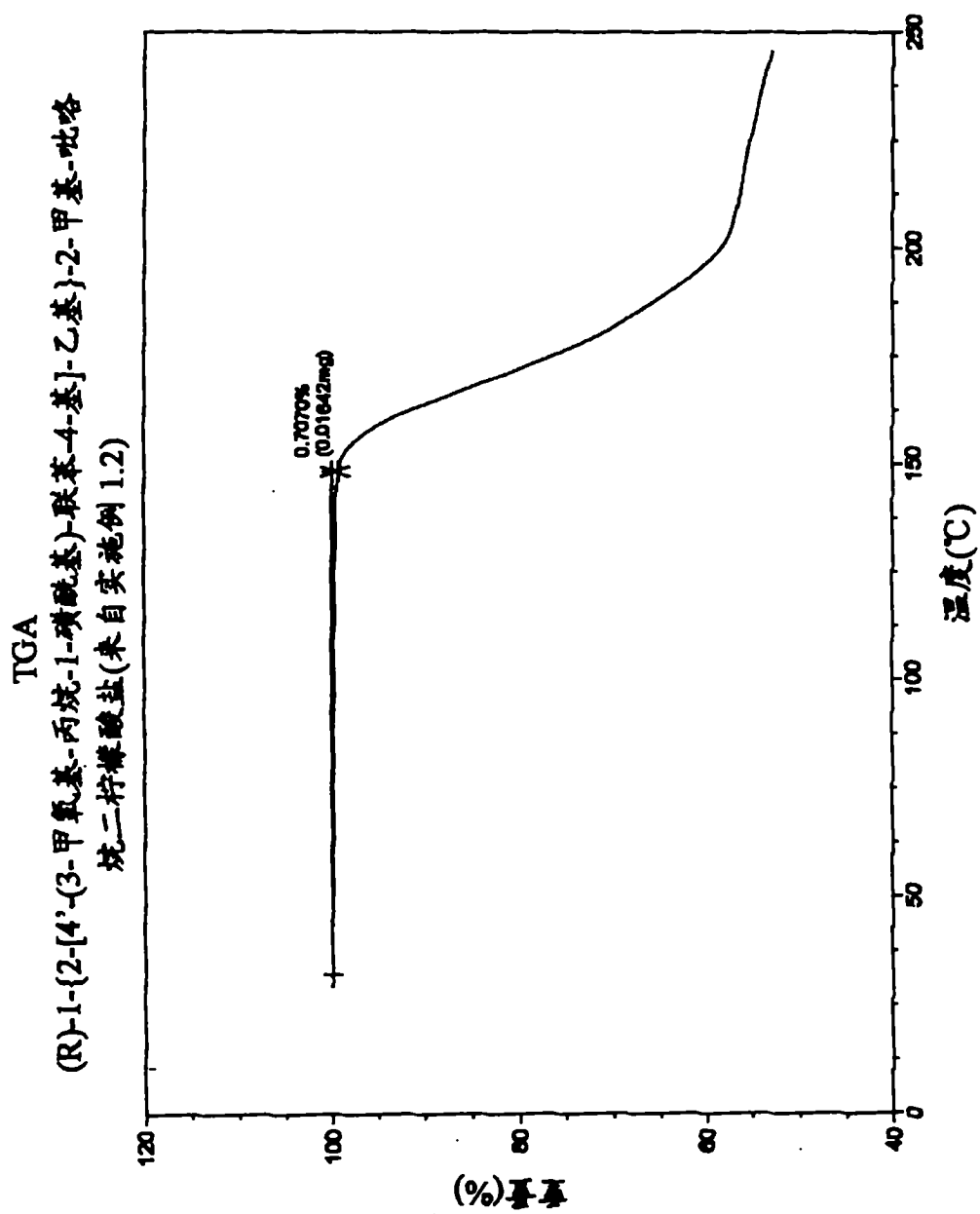


图 9

FTIR(所选择的 cm^{-1} 范围)
(R)-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-2-甲基-吡咯
烷单柠檬酸盐(形式 1)}

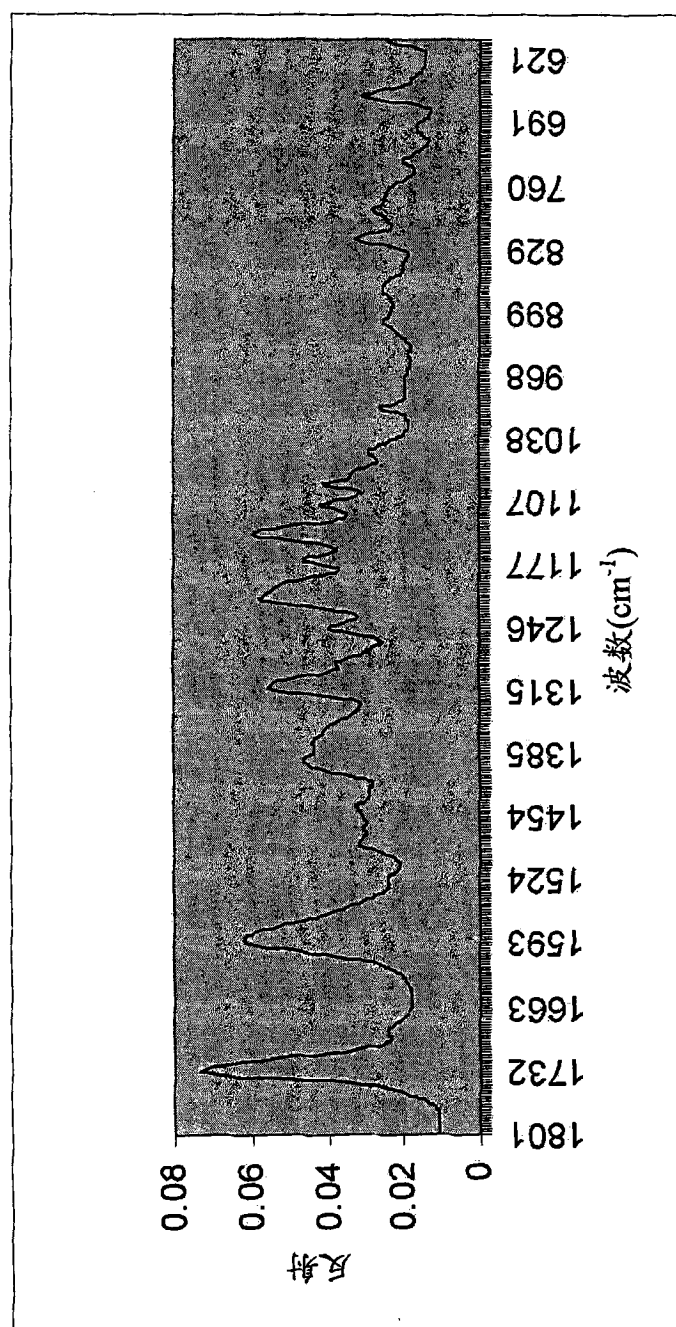


图 10

FTIR(所选择的 cm^{-1} 范围)
(R)-1-1-{2-[4'-(3-甲氧基-丙烷-1-磺酰基)-联苯-4-基]-乙基}-2-甲基-吡咯
烷-二柠檬酸盐(来自实施例 1.2)

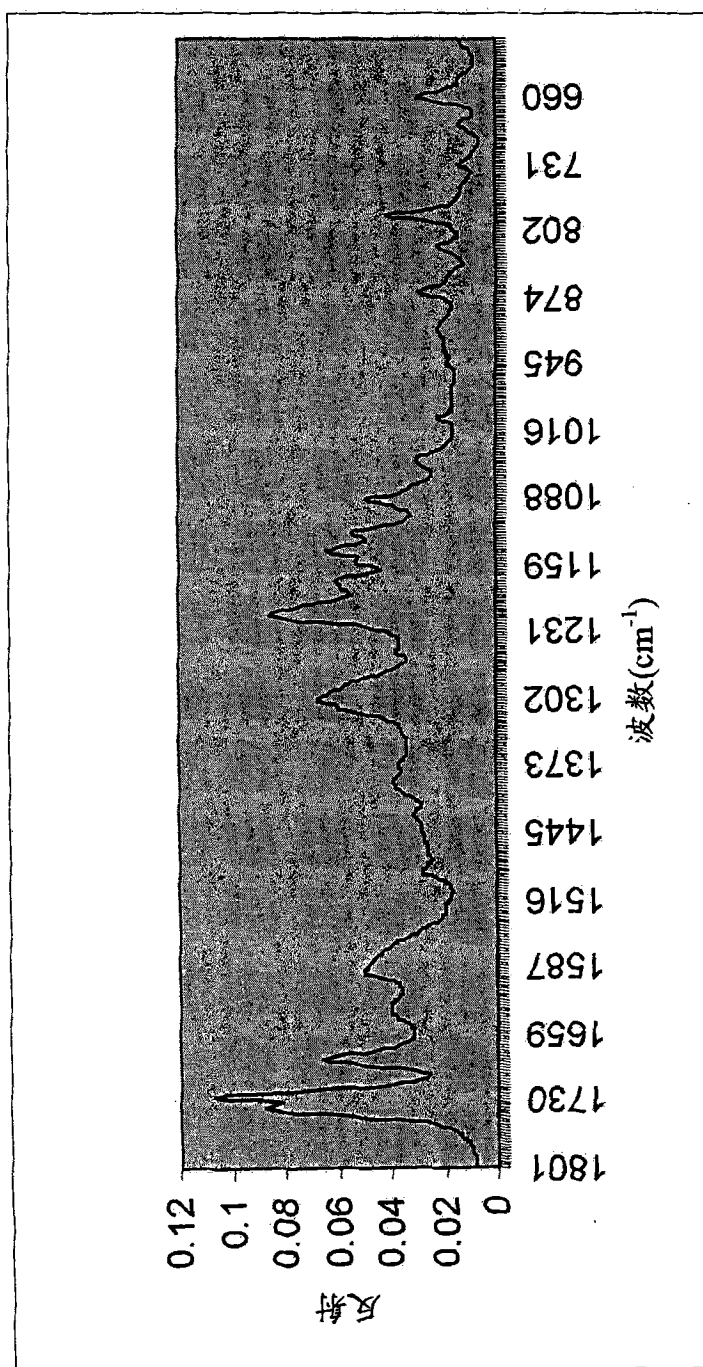


图 11

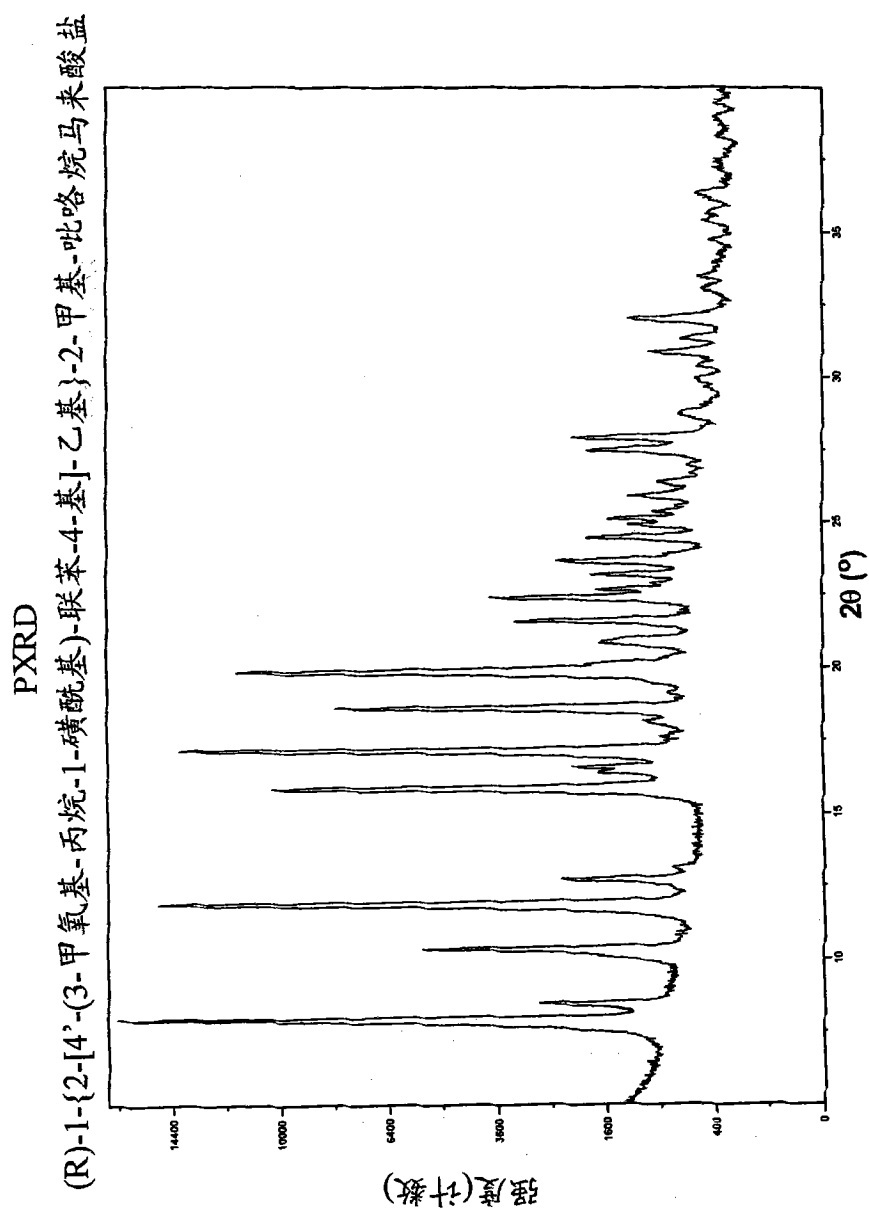


图 12

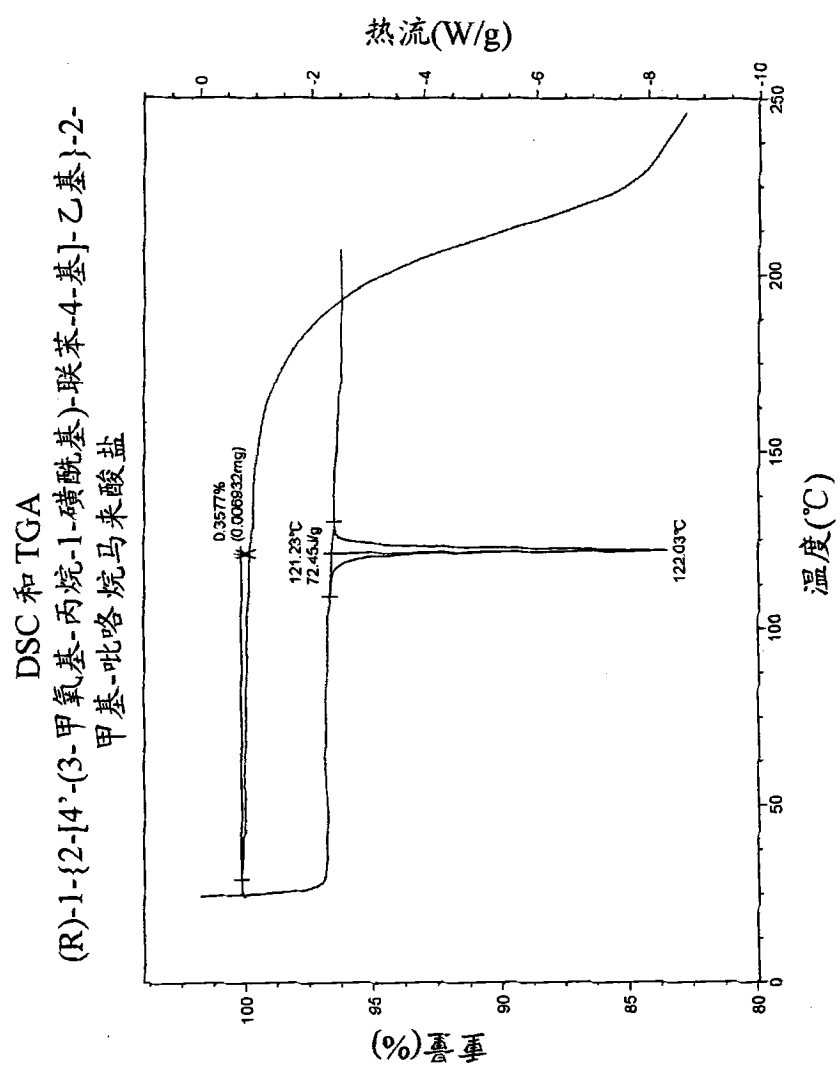


图 13

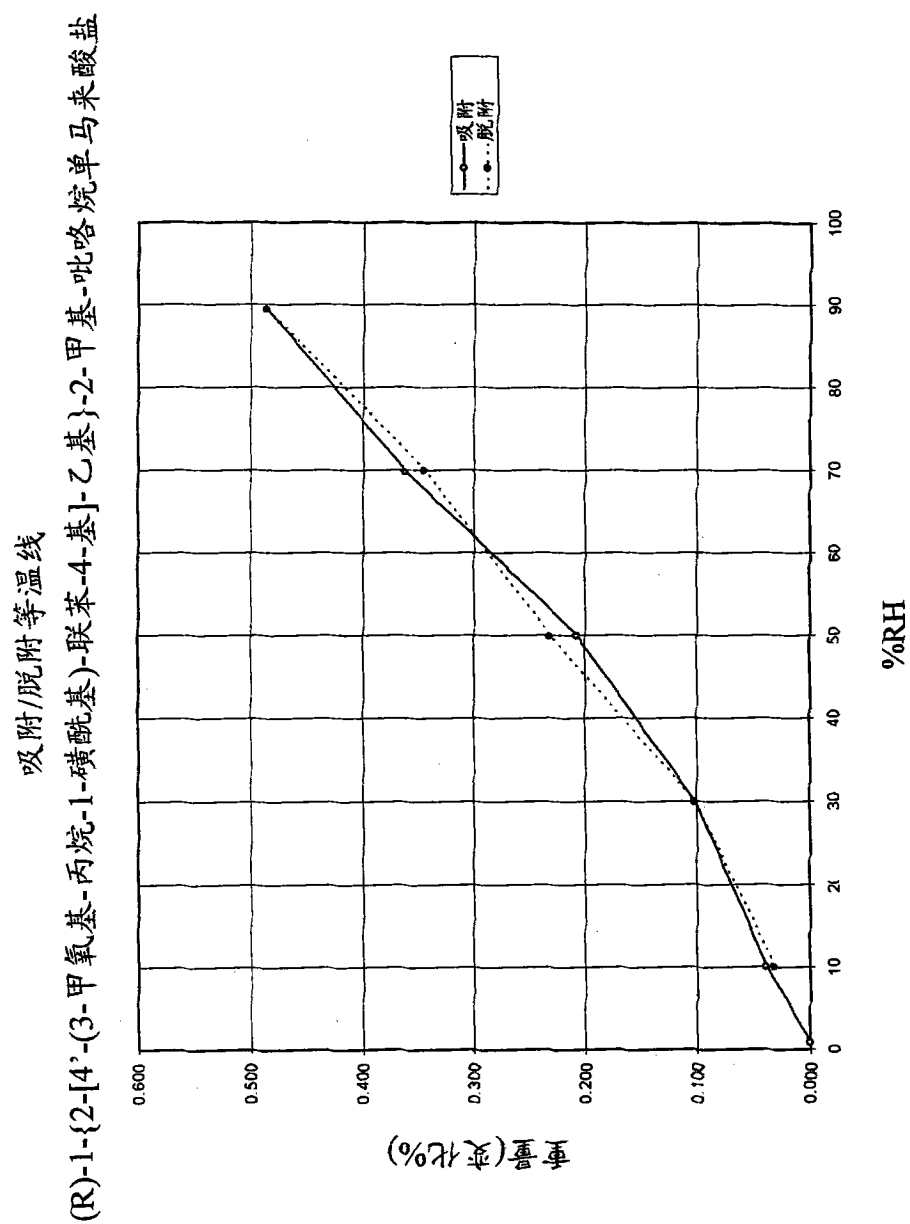


图 14

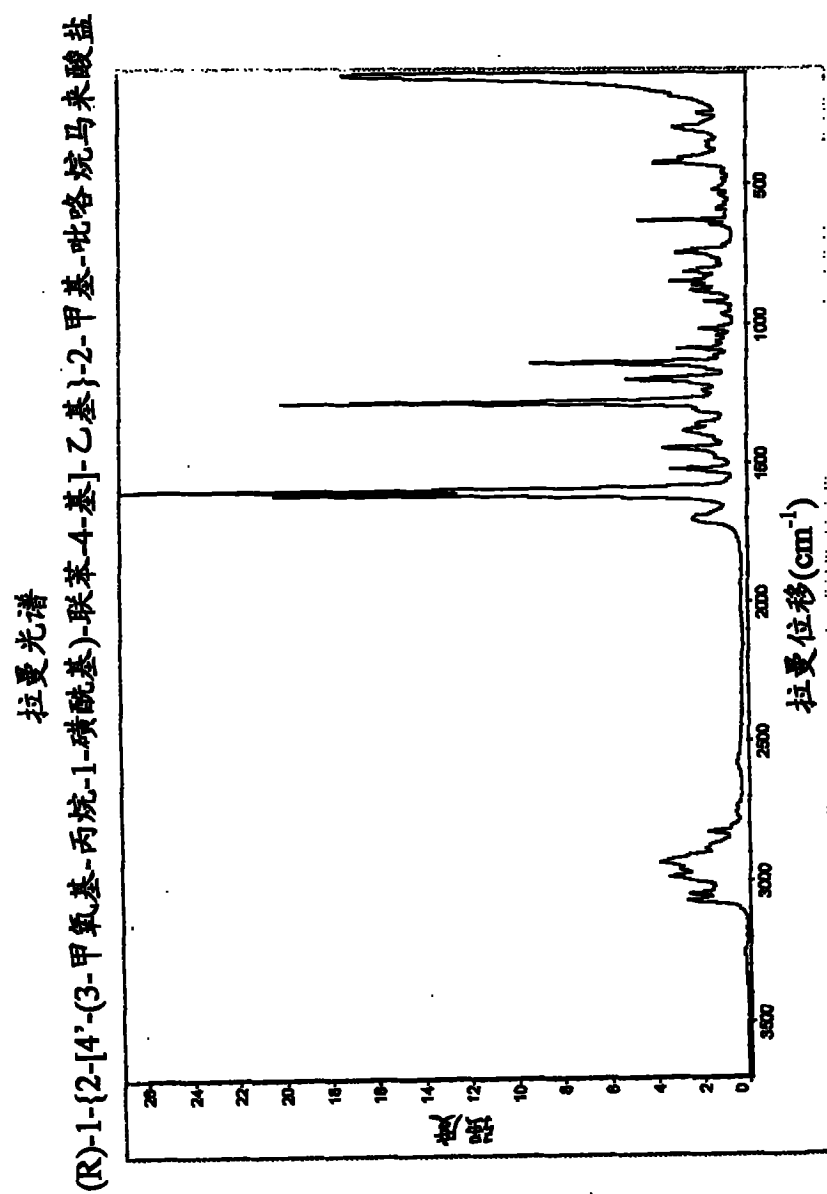


图 15

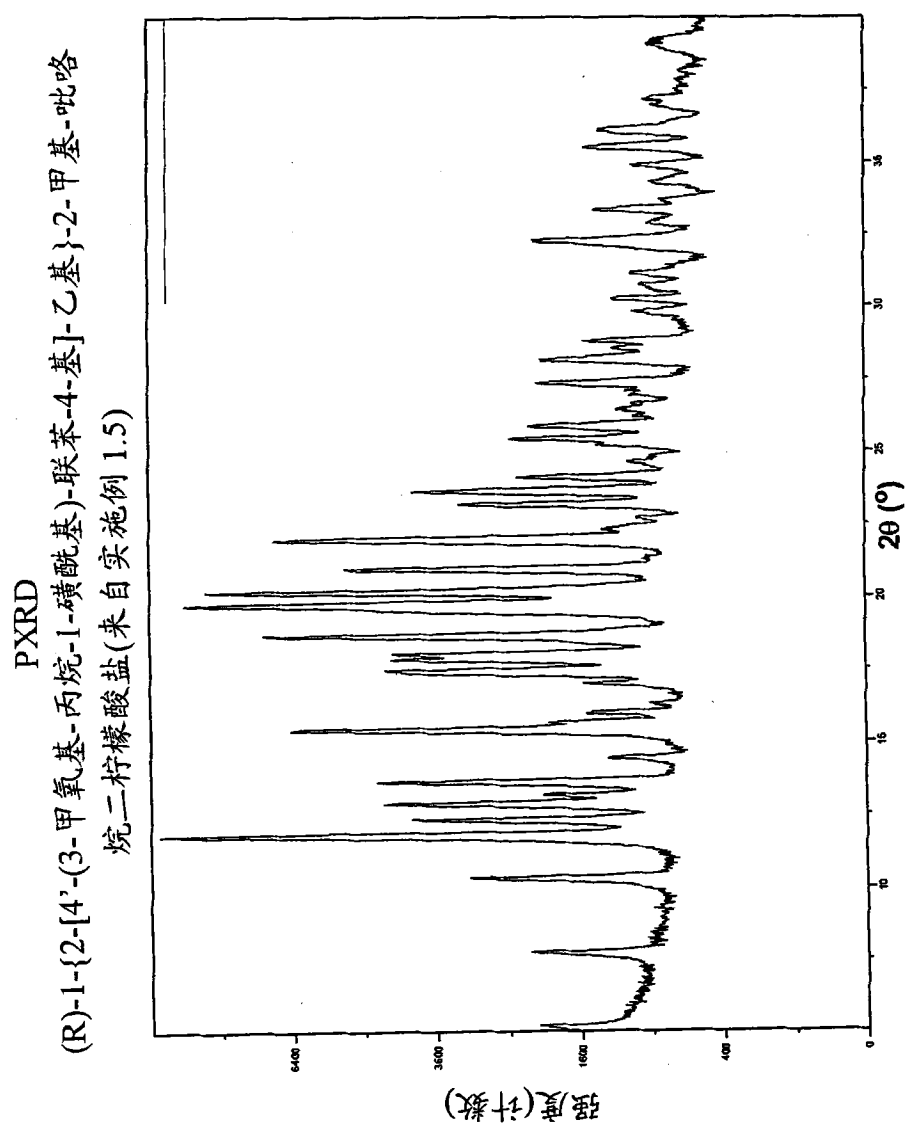


图 16

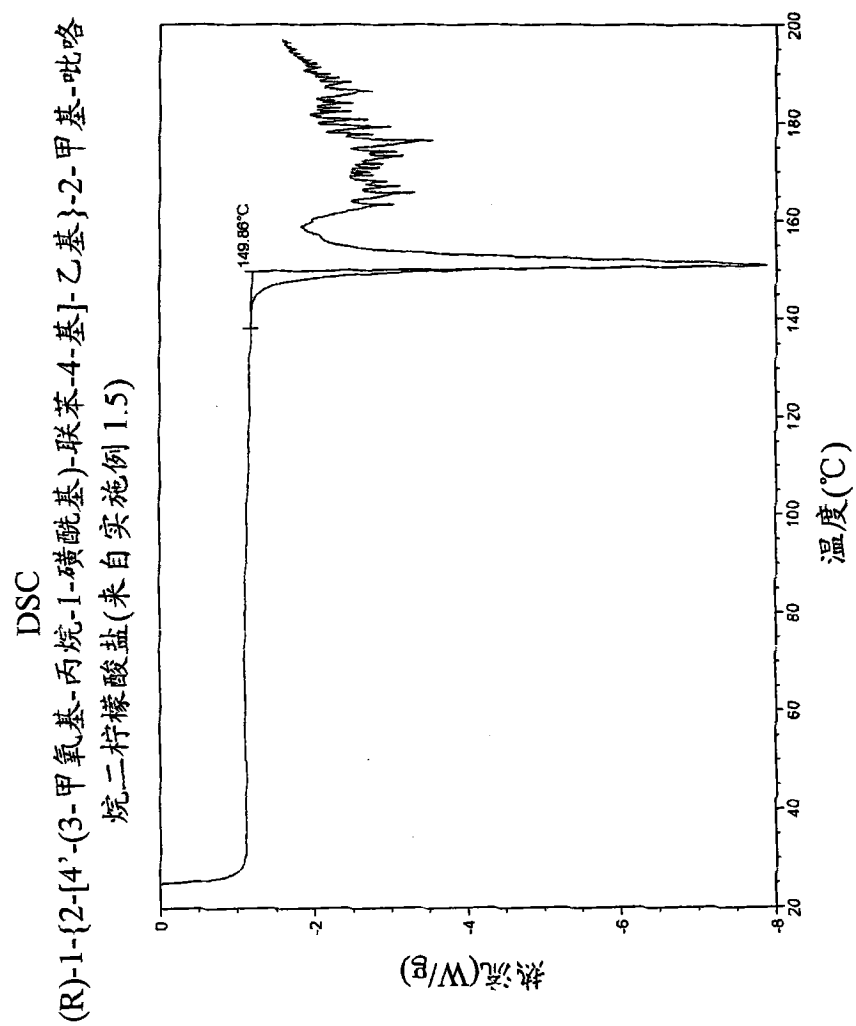


图 17

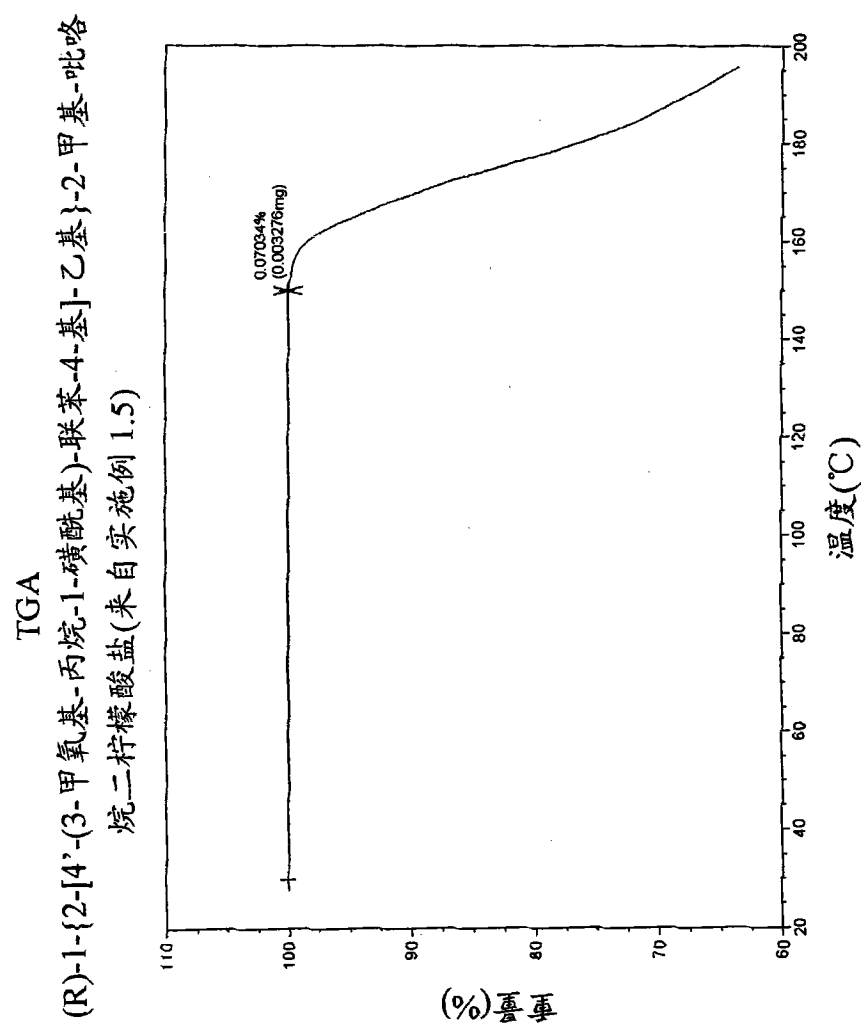


图 18

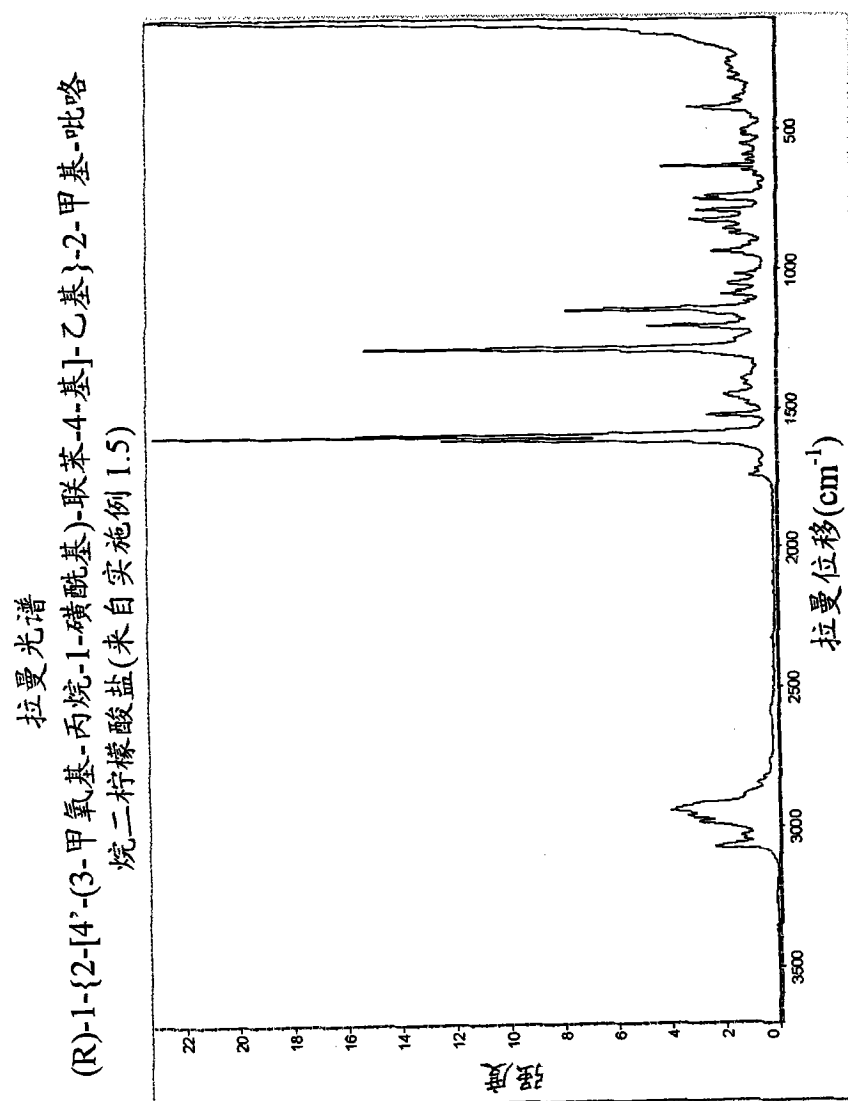


图 19

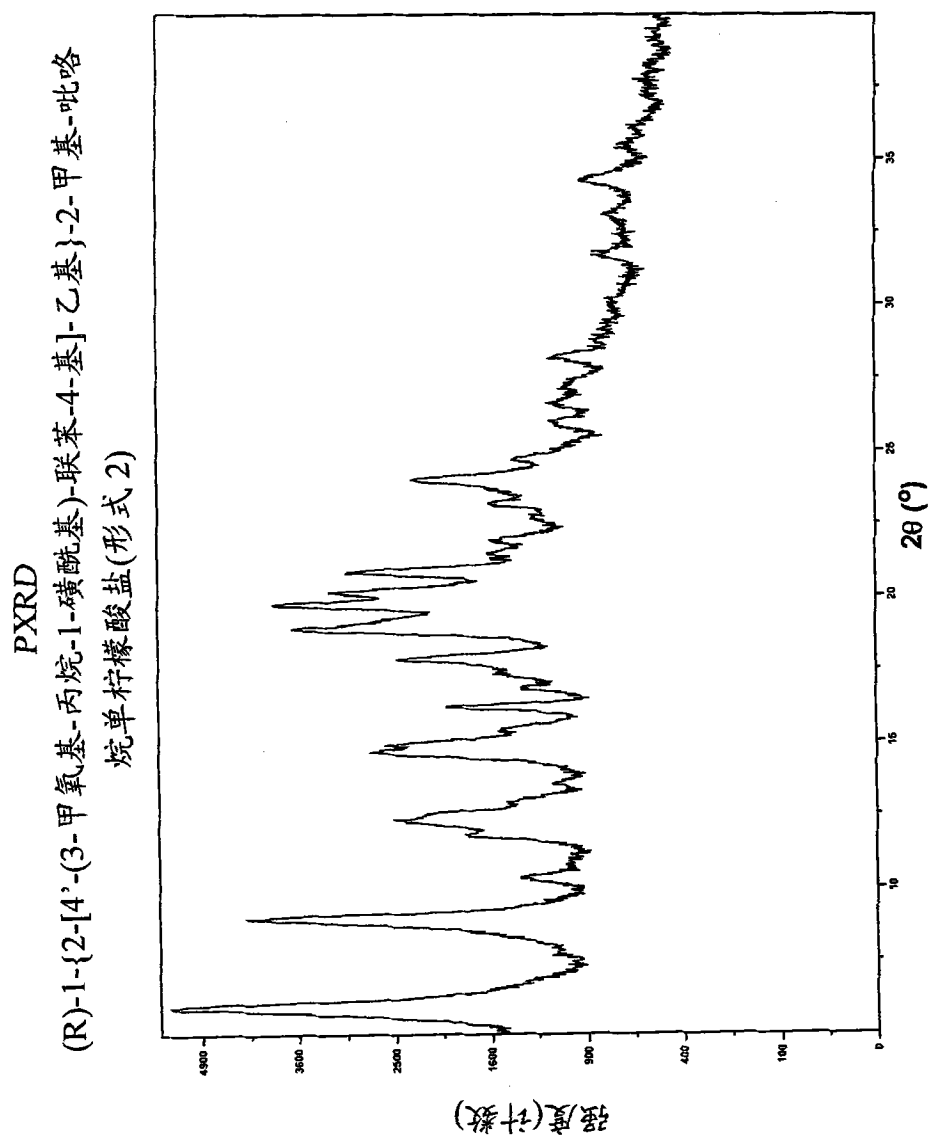


图 20

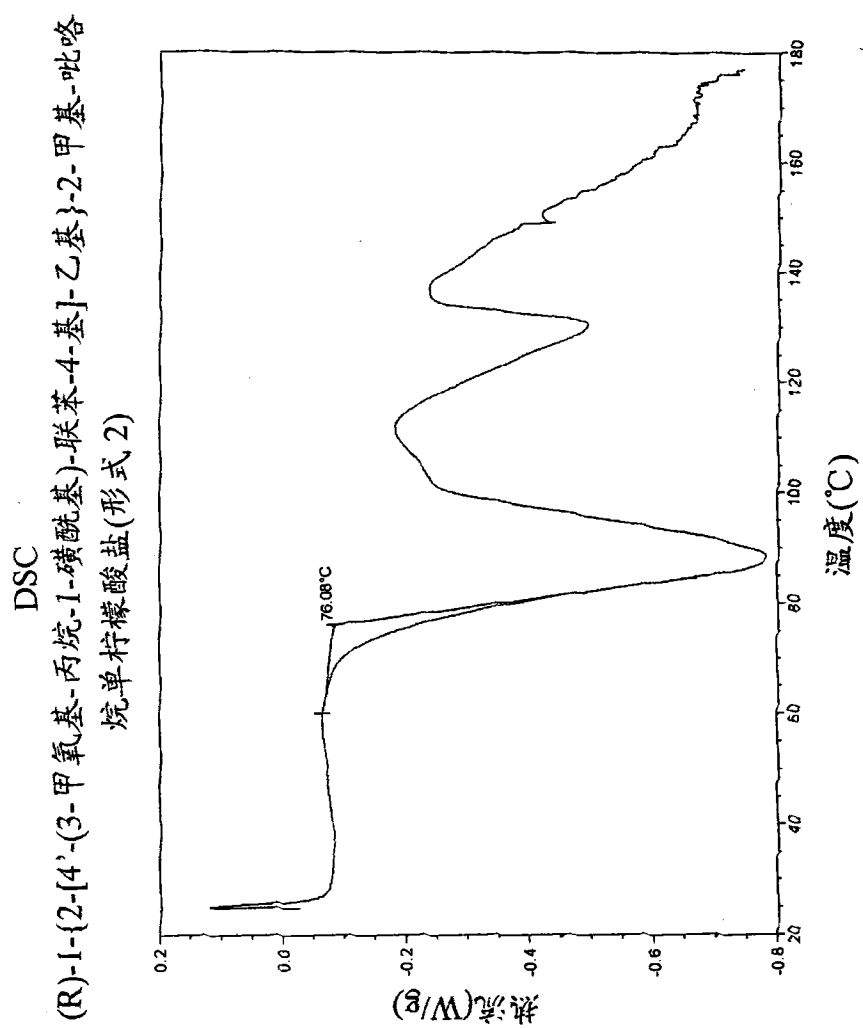


图 21

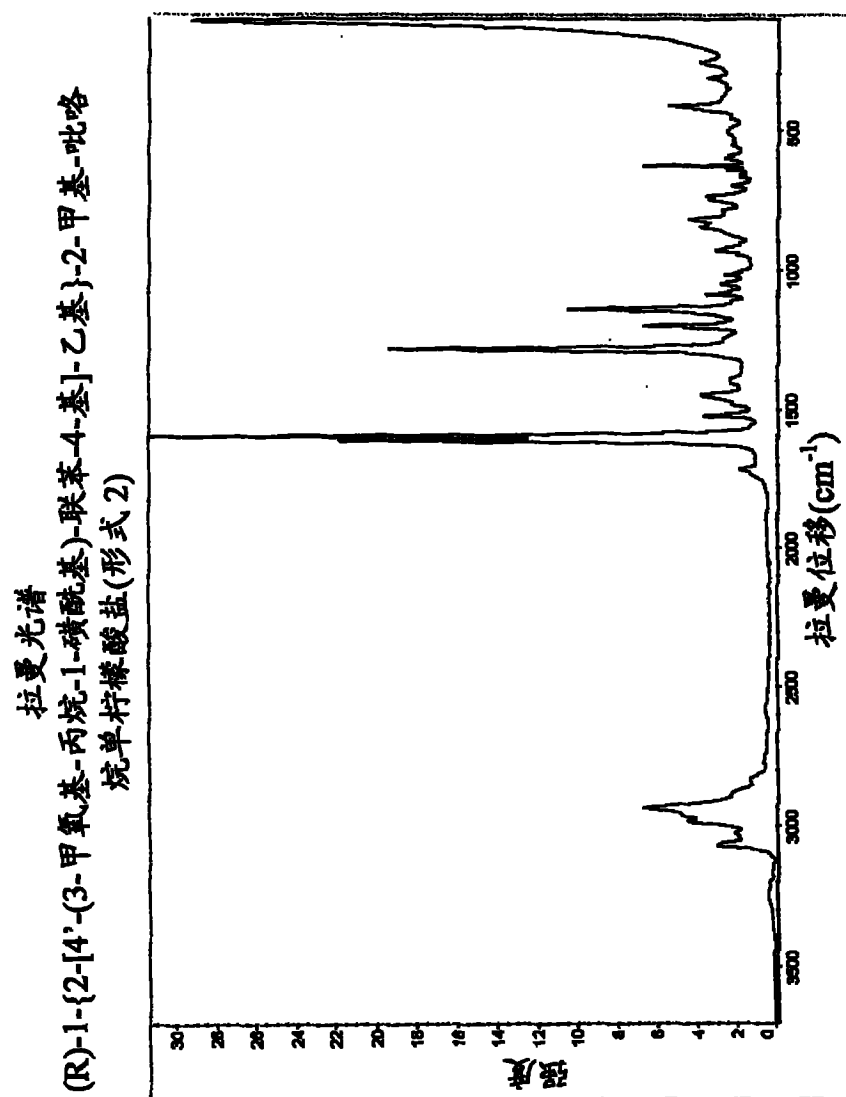


图 22

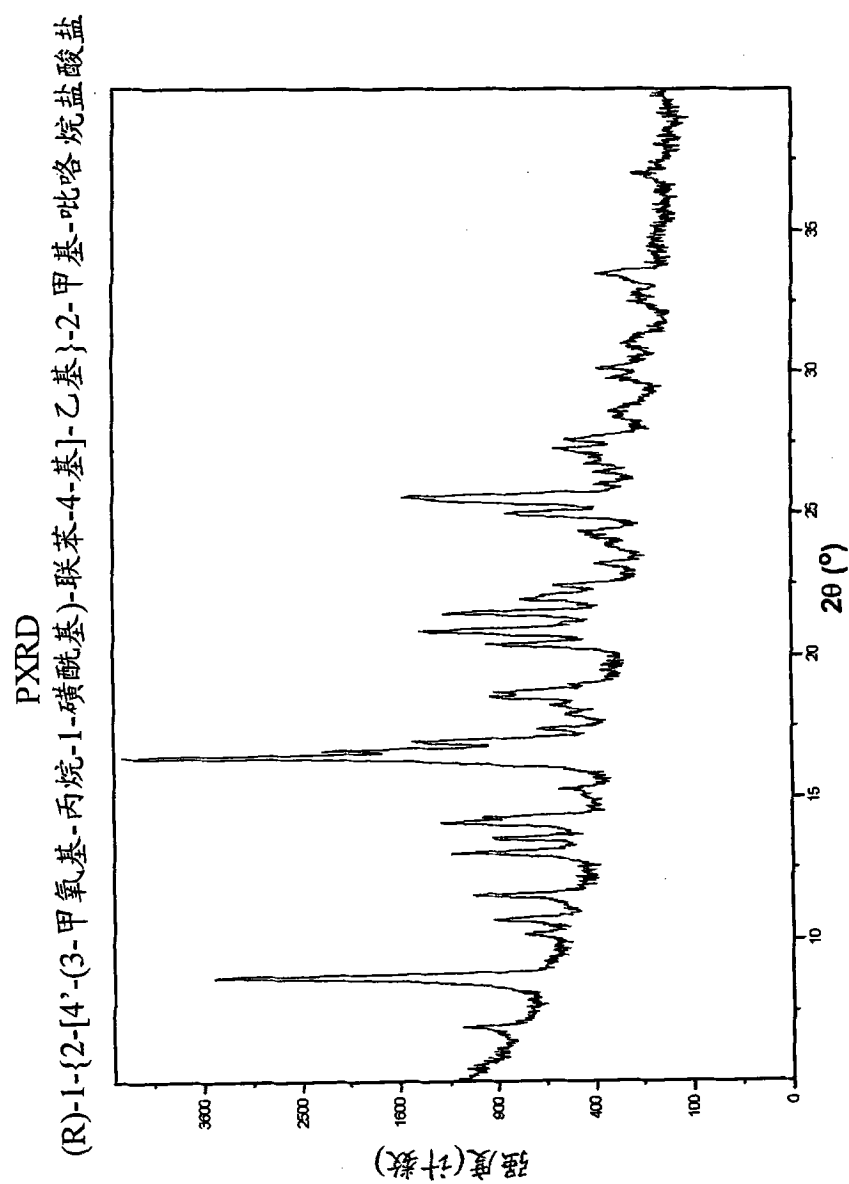


图 23

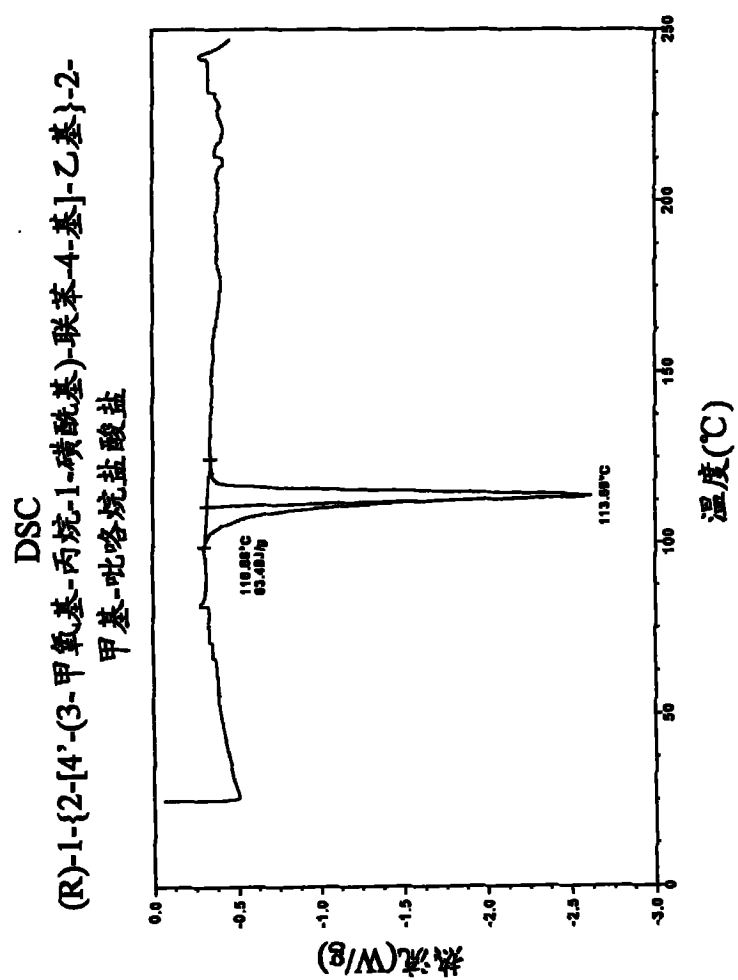


图 24

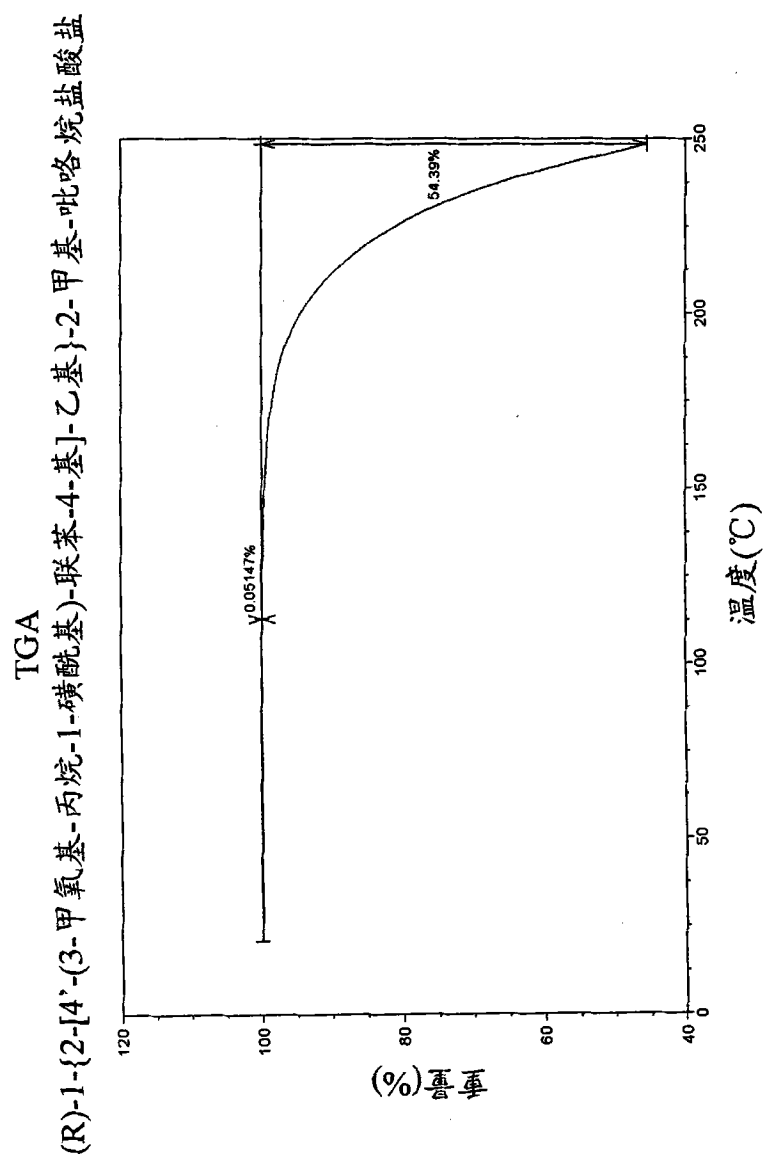


图 25

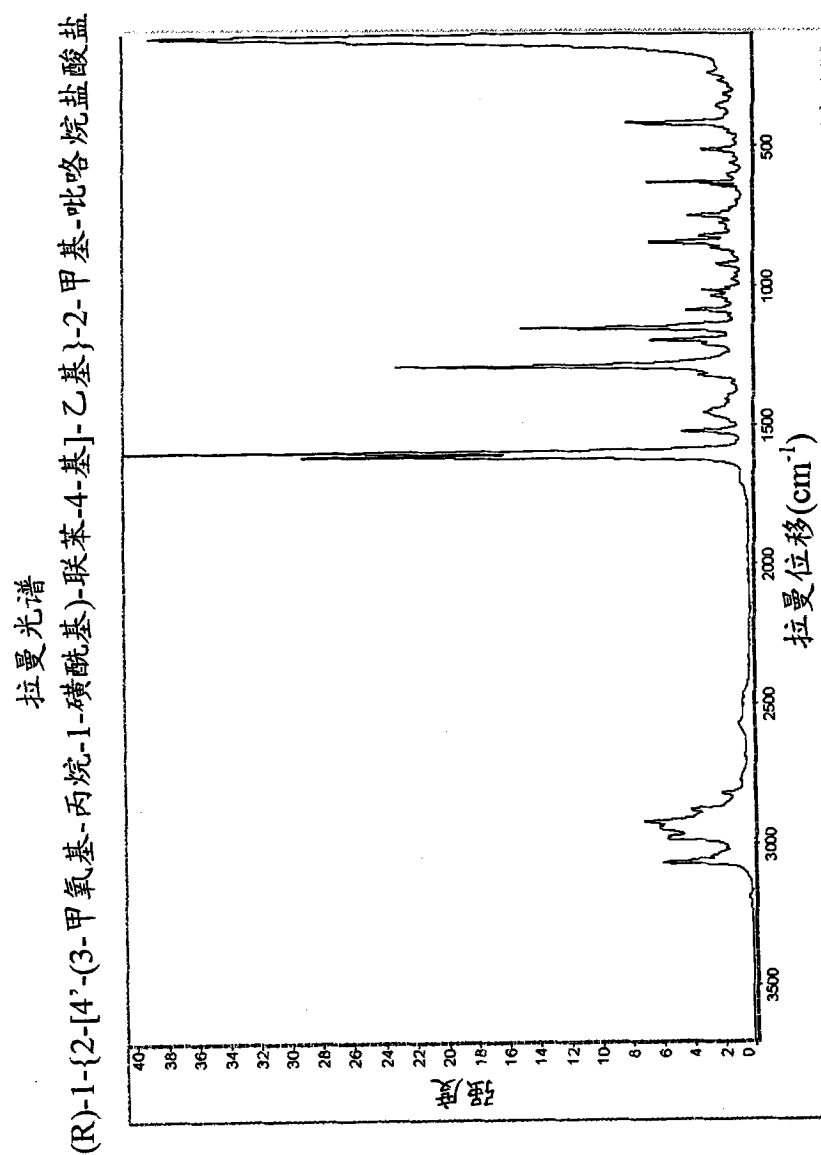


图 26

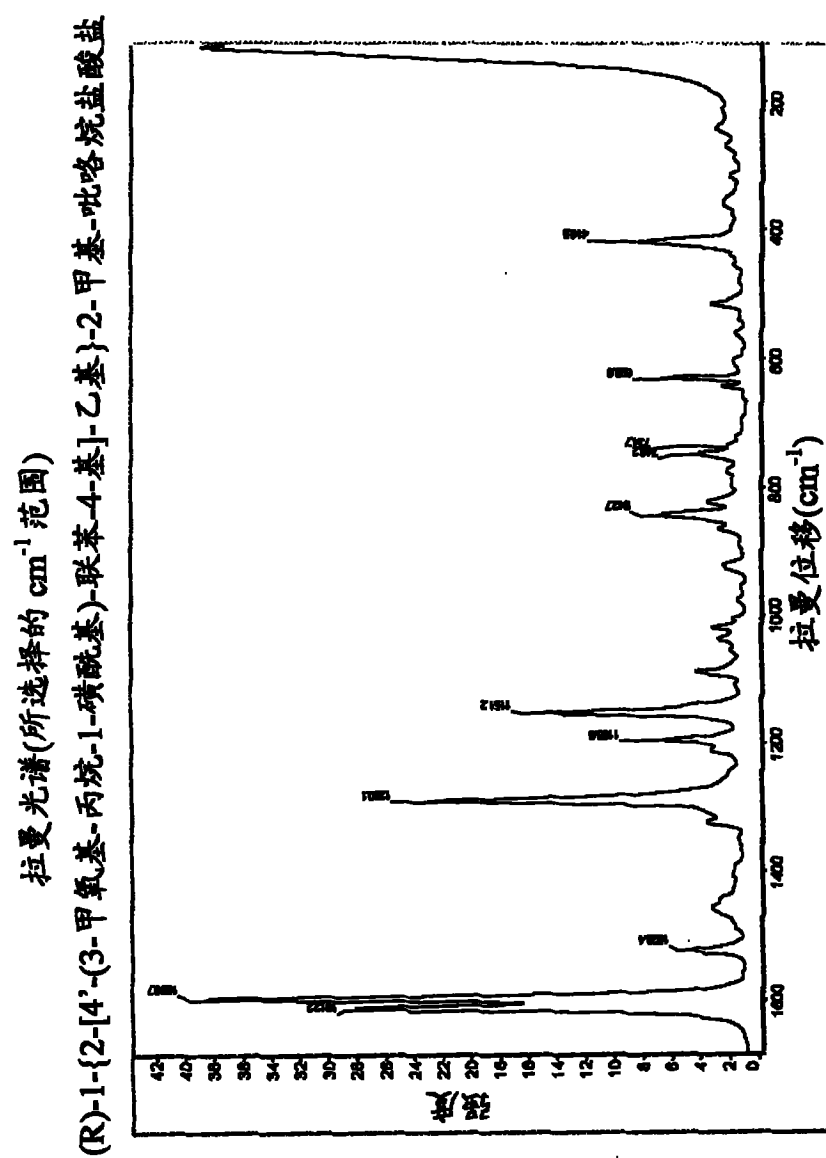


图 27

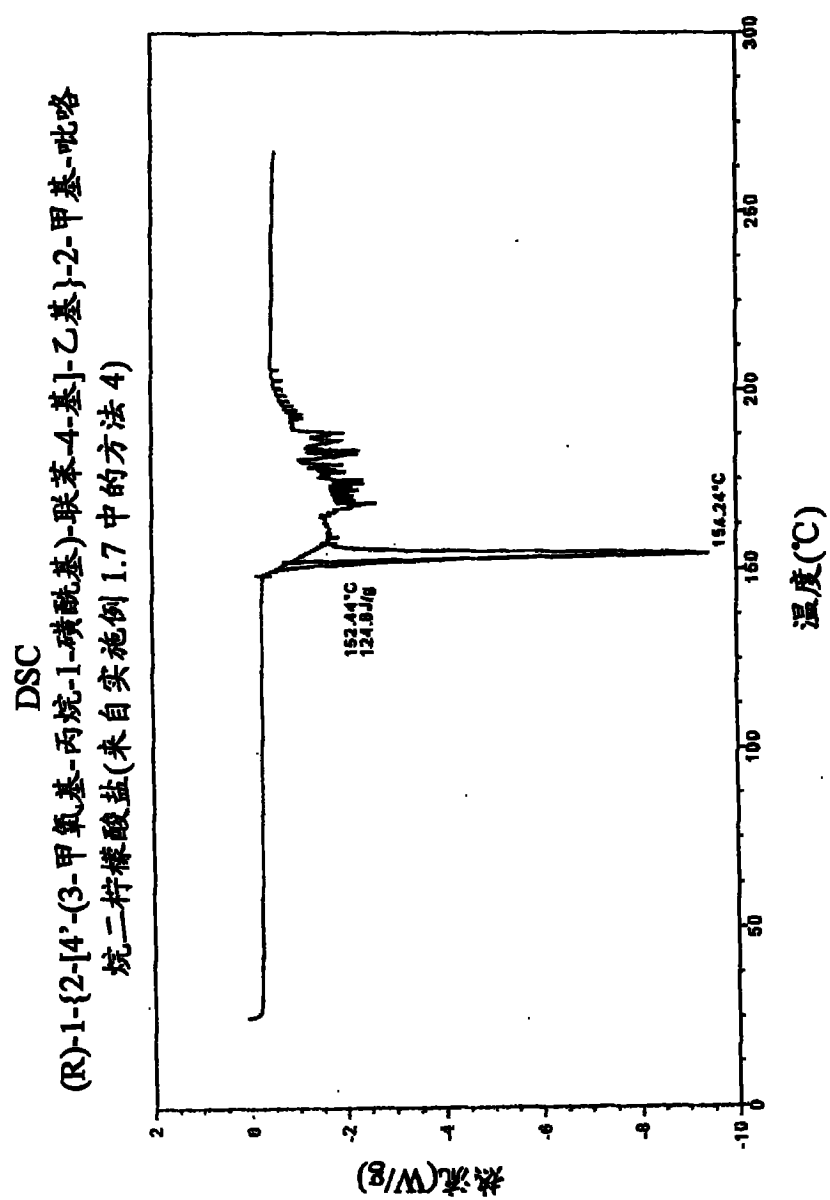


图 28