



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103140481 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 05

(21) 申请号 201180019676. X

A61P 25/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 02. 17

A61P 25/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/28 (2006. 01)

61/305, 581 2010. 02. 18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2011/050170 2011. 02. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/102793 EN 2011. 08. 25

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 C. D. 科林斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 295/192 (2006. 01)

A61K 31/495 (2006. 01)

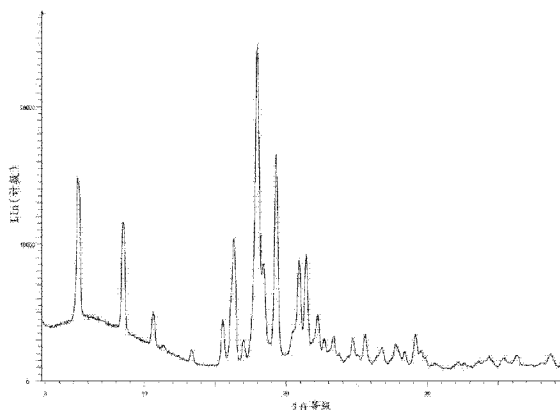
权利要求书2页 说明书36页 附图6页

(54) 发明名称

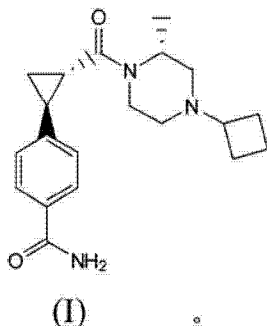
包含环丙基酰胺衍生物的固体形式

(57) 摘要

本发明涉及 4-[(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基]-环丙基}-苯甲酰胺的至少一种固体形式。本发明还涉及包含本申请描述的至少一种固体形式的至少一种药物组合物、所述固体形式的使用方法和包含其的药物组合物的使用方法和所述固体形式的制备方法。



1. 固体形式,其包含化合物 I 形式 I:



2. 权利要求 1 的固体形式,其具有以下 XRPD 图,当用波长约 1.54 埃的辐射测量时,所述图包含选自约 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2θ 的至少一个峰。

3. 权利要求 1 的固体形式,其具有以下 XRPD 图,当用波长约 1.54 埃的辐射测量时,所述图包含选自 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2θ 的至少两个峰。

4. 权利要求 1 的固体形式,其具有以下 XRPD 图,当用波长约 1.54 埃的辐射测量时,所述图包含在约 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2θ 的峰。

5. 权利要求 2-4 中任一项的固体形式,其中所述图还包含在约 16.3 和约 19.3° 2θ 的峰。

6. 权利要求 2-5 中任一项的固体形式,其中所述图还包含在约 20.9 和约 21.4° 2θ 的峰。

7. 权利要求 1 的固体形式,其具有以下 XRPD 图,当用波长约 1.54 埃的辐射测量时,所述图包含在以下十个位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9 和约 21.4° 2θ。

8. 权利要求 1 的固体形式,其具有实质上如图 1 所示的 XRPD 图。

9. 权利要求 1-8 中任一项的固体形式,其具有实质上如图 2 所示的 DSC 热分析图。

10. 权利要求 1-8 中任一项的固体形式,其具有以下 DSC 热分析图,所述 DSC 热分析图包含在约 133.5°C 的吸热。

11. 权利要求 1-10 中任一项的固体形式,其具有实质上如图 3 所示的 TGA 热分析图。

12. 权利要求 1-10 中任一项的固体形式,其具有以下 TGA 热分析图,所述 TGA 热分析图包含在约 20°C 至约 100°C 之间的小于约 1% 的质量损失。

13. 权利要求 12 的固体形式,其中所述质量损失小于约 0.5%。

14. 权利要求 12 或 13 的固体形式,其中所述质量损失为约 0.25%。

15. 权利要求 1-14 中任一项的固体形式,其为基本上结晶的。

16. 权利要求 1-14 中任一项的固体形式,其为基本上纯的。

17. 权利要求 1-14 中任一项的固体形式,其为基本上结晶的和基本上纯的。

18. 药物组合物,其包含权利要求 1-17 中任一项的固体形式和药用载体或稀释剂。

19. 权利要求 18 的药物组合物,其用作药物。

20. 权利要求 1-17 中任一项的固体形式,其用作药物。

21. 权利要求 1-17 中任一项的固体形式,其用于制备治疗选自以下障碍的药物:精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷。

22. 用于治疗温血动物的选自精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷的障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的权利要求 1-17 中任一项的固体形式。

23. 用于治疗温血动物的选自精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷的障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药权利要求 18 的药物组合物。

24. 权利要求 1-17 中任一项的固体形式,其用于治疗精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷或精神分裂症相关的认知缺陷。

25. 权利要求 18 的药物组合物,其用于治疗精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷。

包含环丙基酰胺衍生物的固体形式

发明内容

[0001] 本发明涉及 4-{(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺的至少一种固体形式。本发明还涉及至少一种包含至少一种本申请描述的固体形式的药物组合物、所述固体形式的使用方法和包含其的药物组合物的使用方法和制备所述固体形式的方法。

背景技术

[0002] 在药物组合物的配制中,期望的是所述活性药物为可被常规处理和加工的形式。这一点无论是从获得商业上可行的制造方法角度还是从随后制造包含所述活性药物的药物制剂角度来讲都是重要的。此外,在药物组合物的制造中,期望的是在给药至患者后提供可靠、可重现和恒定的药物血浆浓度分布。

[0003] 所述活性成分的化学稳定性、固态稳定性和贮存期限也是期望的因素。所述药物和含有所述药物的组合物应当优选能被有效贮存相当长的时间而活性组分的物理化学特征(例如,其化学组成、密度、吸湿性和溶解度)不出现显著变化。此外,期望的是提供尽可能化学纯形式的药物。

[0004] 还期望的是提供药物的有利固体形式,其在一些情况下可具有特别令人期望的特征例如容易处理、容易制备适当的药物制剂和更可靠的溶解度分布。

[0005] 仍然需要 4-{(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺的固体形式,其具有一种或多种有利的物理性质例如稳定性、溶解性、加工性和生物利用度。

附图说明

[0006] 图 1 显示化合物 I 形式 I 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0007] 图 2 显示化合物 I 形式 I 的差式扫描量热法 (DSC) 热分析图。

[0008] 图 3 显示化合物 I 形式 I 的热重分析 (TGA) 热分析图。

[0009] 图 4 显示化合物 I 形式 I 的动态蒸汽吸收 (DVS) 等温线图。

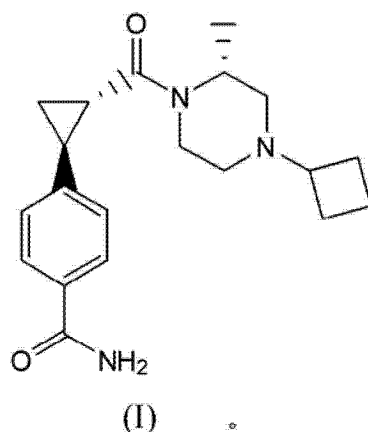
[0010] 图 5 显示化合物 I 形式 I 的 ^{13}C 交叉极化幻角自旋 (CPMAS) 固态核磁共振 (SS-NMR) 光谱。

[0011] 图 6 显示化合物 I 形式 I 的傅里叶变换红外 (FT-IR) 光谱 (上部) 和 FT-拉曼光谱 (下部)。

技术领域

[0012] 本申请的实施方案涉及“化合物 I”的固体形式,化合物 I 的化学名称为 4-{(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺并且化学结构 (I) 如下所示:

[0013]



[0014] 本申请描述的其它实施方案涉及包含本申请描述的至少一种固体形式的至少一种药物组合物、本申请所述的固体形式的使用方法和药物组合物的使用方法和制备所述固体形式的方法。

[0015] 一个实施方案提供基本上结晶的固体形式的化合物 I。术语“基本上结晶的”包括以重量计大于 20%，大于 30%，大于 40%，大于 50%，大于 60%，大于 70%，大于 80%，大于 90%，大于 95%，大于 97%，大于 98% 或大于 99% 的结晶度。

[0016] 另一个实施方案提供部分结晶的固体形式的化合物 I。术语“部分结晶的”包括结晶度小于 20 重量%，小于 10 重量% 或小于 5 重量%。结晶度 (%) 可由技术人员利用多种技术来确定，所述技术包括但不限于例如 XRPD、SS-NMR 光谱、FT-IR 光谱、FT- 拉曼光谱、DSC 热分析、TGA 分析、微量热法和 DVS 分析。

[0017] 另一个实施方案提供基本上纯的固体形式的化合物 I。在具体的实施方案中，术语“基本上纯的”包括以下固体形式样品，就非化合物 I 的化合物而言，所述固体形式样品以重量计为大于 50% 化学纯，大于 60% 化学纯，大于 70% 化学纯，大于 80% 化学纯，大于 90% 化学纯，大于 95% 化学纯，大于 98% 化学纯或大于 99% 化学纯化合物 I。化学纯度 (%) 可由技术人员利用多种技术来确定，所述技术包括但不限于例如 NMR 光谱、高效液相色谱 (HPLC)、质谱 (MS) 和元素分析 (例如，燃烧分析)。在具体的实施方案中，术语“基本上纯的”包括以下所选固体形式样品，就非所选固体形式的固体形式 (例如，其它晶体形式或无定形形式) 而言，所述所选固体形式样品以重量计为大于 50% 物理纯，大于 60% 物理纯，大于 70% 物理纯，大于 80% 物理纯，大于 90% 物理纯，大于 95% 物理纯，大于 98% 物理纯或大于 99% 物理纯固体形式。物理纯度 (%) 可由技术人员利用多种技术来确定，所述技术包括但不限于例如 XRPD、SS-NMR 光谱、FT-IR 光谱、FT- 拉曼光谱、DSC 热分析、TGA 分析、微量热法和 DVS 分析。

[0018] 另一个实施方案提供为化合物 I 形式 I 的固体形式。代表性形式 I 物质的 XRPD 图、DSC 热分析图、TGA 热分析图、DVS 等温线图、SS-NMR 光谱、FT-IR 光谱和 FT- 拉曼光谱显示在图 1-6 中。在具体的实施方案中，化合物 I 形式 I 为基本上结晶的。在其它具体实施方案中，化合物 I 形式 I 为基本上纯的。在其它具体实施方案中，化合物 I 形式 I 为基本上结晶的和基本上纯的。

[0019] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I，其具有包含实质上如表 1 所定义的峰的 XRPD 图。

[0020] 本领域已知的是，所获得的 XRPD 图可根据测量条件 (例如设备、样品制备或所

用机器)而具有一个或多个测量误差。具体地,通常已知的是,XRPD 图中的强度可根据测量条件和样品制备波动。例如,XRPD 领域的技术人员会认识到,峰强度可随进行测试的样品的取向而变化并取决于所用设备的类型和设置。技术人员还会认识到,反射位置可受所述样品在衍射仪中占据的精确高度和衍射仪的零校准的影响。所述样品的表面平面性也可能具有小的影响。因此,本领域技术人员会理解,本申请提供的衍射图数据不能被理解为是绝对的,并且提供与本申请描述的那些 XRPD 图基本相同的 XRPD 图的任何结晶形式落入本申请的范围内。本领域技术人员还应当理解,XRPD 2θ 值会在合理范围内变化,例如在 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 至 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 范围内变化。XRPD 的原理描述在出版物中,所述出版物为例如 Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; and Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York。

[0021] 另一个实施方案涉及具有实质上如图 1 所示 XRPD 图的化合物 I 形式 I。

[0022] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0023] 另一个实施方案涉及以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下任一处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0024] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任两处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0025] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任三处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0026] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任四处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0027] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任五处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0028] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任六处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0029] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任七处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2θ 。

[0030] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐

射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任八处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2 θ 。

[0031] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任九处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2 θ 。

[0032] 另一个实施方案涉及具有以下 XRPD 图的化合物 I 形式 I,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含位于以下位置中的任十处位置的峰:约 5.3、约 8.5、约 10.6、约 15.5、约 16.3、约 18.0、约 18.4、约 19.3、约 20.9、约 21.4° 2 θ 。

[0033] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含选自约 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2 θ 的位置的至少一个峰。

[0034] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含选自约 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2 θ 的位置的至少两个峰。

[0035] 在一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 18.0° 2 θ 的峰。

[0036] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 16.3 和约 19.3° 2 θ 的峰。

[0037] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 5.3、约 18.0 和约 19.3° 2 θ 的峰。

[0038] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 5.3、约 8.5 和约 18.0° 2 θ 的峰。

[0039] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 5.3、约 8.5、约 18.0 和约 19.3° 2 θ 的峰。

[0040] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 5.3、约 8.5、约 16.3、约 18.0 和约 19.3° 2 θ 的峰。

[0041] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 XRPD 图,当用波长为 1.54 埃的辐射测量时,所述 XRPD 图包含在约 5.3、约 8.5、约 16.3、约 18.0、约 19.3、约 20.9 和约 21.4° 2 θ 的峰。

[0042] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I,其具有实质上如图 2 所示的 DSC 热分析图。

[0043] 公知的是,DSC 起始温度(onset temperature)和峰温度以及能量值可随例如样品的纯度和样品大小而变化以及随设备参数(特别是温度扫描速度)而变化。因此,所提供的 DSC 数据不应被认为是绝对值。本领域技术人员可设置差式扫描量热计的设备参数,从而可根据标准方法(例如Höhne, G. W. H. et al(1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin 中描述的那些方法)收集与本申请提供的数据相当的数据。

[0044] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 DSC 热分析图,所述 DSC 热分析图包含起始温度为约 133.5°C 的吸热事件。

[0045] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 DSC 热分析图,所述 DSC 热分析图包含峰温度为约 135.3°C 的吸热事件。

[0046] 在另一个实施方案中,所述 DSC 热分析图在约 20°C 至约 130°C 之间未表现出显著

的吸热事件。

[0047] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I, 其具有实质上如图 3 所示的 TGA 热分析图。

[0048] 公知的是, TGA 迹线会随例如样品的大小和设备参数 (特别是温度扫描速度) 而变化。因此, 所提供的 TGA 数据不应被认为是绝对值。

[0049] 在一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 TGA 热分析图, 当从约 20°C 加热至约 100°C 时, 以样品的总重量计, 所述 TGA 热分析图包含小于约 1% (例如, 小于约 0.75%, 小于约 0.5%, 小于约 0.25% 或约 0%) 的重量损失。

[0050] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 TGA 热分析图, 当从约 100°C 加热至约 160°C 时, 以样品的总重量计, 所述 TGA 热分析图包含小于约 1% (例如, 小于约 0.75%, 小于约 0.5%, 小于约 0.25% 或约 0%) 的重量损失。

[0051] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 不含有大量溶剂 (例如, 水、乙酸乙酯 (EtOAc) 和 / 或乙腈 (ACN))。在具体的实施方案中, 以重量计, 化合物 I 形式 I 含有小于约 3%、小于约 2%、小于约 1%、小于约 0.75%、小于约 0.5%、小于约 0.25% 或小于约 0.1% 的溶剂 (例如, 水、EtOAc 和 / 或 ACN)。

[0052] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 不是溶剂化的。

[0053] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 为无水的。

[0054] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I, 其具有实质上如图 4 所示的 DVS 等温线图。

[0055] 公知的是, DVS 等温线图可因例如样品的纯度和样品的大小而变化并随设备参数 (特别是实验过程中使用的平衡标准设置) 而变化。因此, 本领域技术人员理解的是, 所提供的 DVS 数据不应被认为是绝对值。

[0056] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 DVS 等温线图, 当在约环境温度从约 0% 相对湿度 (RH) 增加至约 90% RH 时, 所述 DVS 等温线图包含的质量增加小于样品总质量的约 3% (例如, 小于约 2.5%, 小于约 2%, 小于约 1.5% 或小于 1%)。

[0057] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 DVS 等温线图, 当在约环境温度从约 0% RH 增加至约 90% RH 时, 所述 DVS 等温线图包含的质量增加在样品总质量的约 1.2% 至约 1.6% (例如, 约 1.4%) 之间。

[0058] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 DVS 等温线图, 当在约环境温度从约 0% RH 增加至约 70% RH 时, 所述 DVS 等温线图包含的质量增加为样品总质量的约 2% (例如, 小于约 1.5%, 小于约 1% 或小于约 0.5%)。

[0059] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I, 其具有实质上如图 5 所示的 CP-MAS SS-NMR 光谱。

[0060] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱, 所述 CP-MAS SS-NMR 光谱在以下 ppm 值处中的任意一处、两处、三处、四处、五处、六处、七处、八处、九处、十处、十一处、十二处或更多处具有峰: 约 171.06; 约 144.17; 约 131.76; 约 127.53; 约 60.47; 约 54.52; 约 52.92; 约 51.56; 约 50.78; 约 45.95; 约 45.04; 约 40.79; 约 28.50; 约 24.58; 约 23.71; 约 18.13; 约 15.75; 约 15.29; 约 14.37; 约 13.67; 和约 13.11ppm。

[0061] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱, 所述 CP-MAS SS-NMR 光谱在约 171.1ppm、约 144.2ppm 和约 131.8ppm 处具有峰。

[0062] 在另一个实施方案中, 化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱, 所述 CP-MAS

SS-NMR 光谱在约 60.5ppm 和约 40.8ppm 处具有峰。

[0063] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱,所述 CP-MAS SS-NMR 光谱在约 28.5ppm 处具有峰。

[0064] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱,所述 CP-MAS SS-NMR 光谱在约 18.1ppm 处具有峰。

[0065] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 化合物 I 形式 I 具有以下 CP-MAS SS-NMR 光谱,所述 CP-MAS SS-NMR 光谱在约 14.4ppm、约 13.7ppm 和约 13.1ppm 处具有峰。

[0066] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I,其具有实质上如图 6(上部的谱图)所示的 FT-IR 谱。

[0067] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 3378.97cm⁻¹ 处具有峰。

[0068] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 3171.70cm⁻¹ 处具有峰。

[0069] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 2939.02cm⁻¹ 处具有峰。

[0070] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 2808.65cm⁻¹ 处具有峰。

[0071] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1646.80cm⁻¹ 处具有峰。

[0072] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1607.63cm⁻¹ 处具有峰。

[0073] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1567.34cm⁻¹ 处具有峰。

[0074] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1414.45cm⁻¹ 处具有峰。

[0075] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1234.13cm⁻¹ 处具有峰。

[0076] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 1055.18cm⁻¹ 处具有峰。

[0077] 在一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-IR 谱,所述 FT-IR 谱在约 798.42cm⁻¹ 处具有峰。

[0078] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I,其具有实质上如图 6(下部的谱图)所示的 FT-拉曼光谱。

[0079] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-拉曼光谱,所述 FT-拉曼光谱在约 3070.22cm⁻¹ 处具有峰。

[0080] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-拉曼光谱,所述 FT-拉曼光谱在约 3006.28cm⁻¹ 处具有峰。

[0081] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT-拉曼光谱,所述 FT-拉曼光谱在约 2940.36cm⁻¹ 处具有峰。

[0082] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 2867.12cm^{-1} 处具有峰。

[0083] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 2808.64cm^{-1} 处具有峰。

[0084] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 2767.97cm^{-1} 处具有峰。

[0085] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 1614.44cm^{-1} 处具有峰。

[0086] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 1562.48cm^{-1} 处具有峰。

[0087] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 1219.17cm^{-1} 处具有峰。

[0088] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 1144.15cm^{-1} 处具有峰。

[0089] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 867.54cm^{-1} 处具有峰。

[0090] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 834cm^{-1} 处具有峰。

[0091] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 具有以下 FT- 拉曼光谱,所述 FT- 拉曼光谱在约 803.77cm^{-1} 处具有峰。

[0092] 在一个实施方案中,本发明提供的固体形式具有一个或多个有利性质。例如,在一些实施方案中,化合物 I 形式 I 显示了有利的性质例如高熔点、大量缺少溶剂(例如,水)内含物、加热时很少或无重量损失和/或低吸湿性。在一些实施方案中,所述性质有利地促进了化合物 I 的制造、贮存、配制和/或递送。

[0093] 本申请提供的一些固体形式就稳定性而言提供有利的形式。本申请使用的术语“稳定性”包括化学稳定性和固态稳定性。

[0094] 化学稳定性包括在正常贮存条件下将固体形式作为单独的物质和/或作为制剂(其中,将所述固体形式按与药用载体、稀释剂或助剂的混合物形式提供)(例如,所述制剂为口服剂型如片剂、胶囊剂等)的一部分加以贮存的能力,具有不显著程度的化学降解或分解。

[0095] 固态稳定性包括在正常贮存条件下将固体形式作为单独的物质和/或作为固体制剂(其中,将所述固体形式按与药用载体、稀释剂或助剂的混合物形式提供)(例如,所述制剂为口服剂型如片剂、胶囊剂等)的一部分加以贮存的能力,具有不显著程度的固态转化(例如,结晶、重结晶、固态相转变、水合、脱水、溶剂化和/或去溶剂化)。

[0096] “正常的贮存条件”包括温度在 -80°C 至 50°C 之间(例如,在 0°C 至 40°C 之间,或在约室温如在约 15°C 至约 30°C 之间的温度),压力在 0.1 至 2 巴之间(例如,大气压),相对湿度(“RHs”) 在 5% 至 95% 之间(例如,10% 至 60% RH),和/或长时间(例如,大于或等于六个月)暴露于 460lux 的紫外/可见光。在这样的条件下,在适当的情况下,本申请提供的固体形式可被发现为小于 15%,小于 10%,或小于 5% 化学降解的/分解的或固态转

化的。技术人员会理解,上述针对温度、压力和 RH 所述的上限和下限表示正常贮存条件的极端情况,并且在正常贮存过程中可能不会经历这些极端情况的一些组合(例如,温度为 50℃ 并且压力为 0.1 巴)。

[0097] 固体形式的制备方法

[0098] 其它实施方案提供制备本申请提供的固体形式的方法。制备所述固体形式的可选择条件可由技术人员利用本申请提供的信息并结合本领域已知的技术和方法来确定。实验温度和时间取决于待被分离的固体形式、化合物在溶液中的浓度和所用的溶剂系统。可通过标准技术例如在不引晶或用固体形式的晶体引晶的条件下引发结晶和 / 或实现结晶。

[0099] 本申请的一些实施方案涉及化合物 I 形式 I 的制备方法。在一些实施方案中,通过以下方法制备形式 I,所述方法包括将化合物 I 溶解在一种或多种适当的溶剂中并分离形式 I。在一些实施方案中,通过以下方法制备形式 I,所述方法包括将化合物在一种或多种溶剂中浆化并分离形式 I。在一些实施方案中,所述浆化在环境温度进行。在一些实施方案中,所述浆化进行约 3 天。在一些实施方案中,将分离的化合物 I 形式 I 风干。在一些实施方案中,用于本申请方法的起始化合物 I 物质为无定形固体形式的化合物 I。在一些实施方案中,适当的溶剂选自 EtOAc 或 ACN 或它们的混合物。

[0100] 在一些实施方案中,制备化合物 I 形式 I 方法中使用的适当溶剂可选自极性非质子性溶剂(例如, DMSO、DMF);乙酸酯类(例如,乙酸 C₁₋₆-烷基酯、乙酸乙酯、乙酸异丙醇酯);醇类(例如,低级烷基醇、直链或支链 C₁₋₆-烷基醇、甲醇、乙醇、异丙醇、1-丙醇);烃类(例如,脂族烃类和芳族烃类、C₆₋₁₂-脂肪族烃类、C₆₋₁₀-芳族烃类、正庚烷);醚类(例如,二烷基醚、二-C₁₋₆-烷基醚、乙醚);酮类(例如,二烷基酮、二-C₁₋₆-烷基酮、丙酮、甲基异丁基酮);腈类(例如,乙腈);氯代溶剂(例如,氯代烷、氯代甲烷、氯代乙烷、二氯甲烷);水性溶剂(例如,水或含水溶剂);和它们的混合物。

[0101] 技术人员会理解的是,本申请提供的固体形式可通过与本申请中描述的方法类似的方法和 / 或根据本申请的实施例来制备,并且根据所述类似方法制备的固体形式可显示出与本申请披露的 XRPD 特征基本相同的 XRPD 特征。当术语“基本上”被用作数据间(例如,两个 XRPD 图)比较的一部分时,其包括当技术人员从相关数据清楚知道它们对应于相同的固体形式时的那些情况,允许例如实验误差和样品间的差异。

[0102] 固态形式的使用方法

[0103] 在一个实施方案中,包含本申请所述化合物 I 的至少一种固体形式可用于调节至少一种组胺 H3 受体。本申请使用的术语“调节”是指例如活化(例如激动剂活性)或抑制(例如拮抗剂和反激动剂活性)至少一种组胺 H3 受体。在一个实施方案中,本申请描述的至少一种固体形式可被用作至少一种组胺 H3 受体的反激动剂。在另一个实施方案中,本申请描述的至少一种固体形式可被用作至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。在另一个实施方案中,本申请描述的至少一种固体形式可被用作至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。在另一个实施方案中,本申请描述的至少一种固体形式可被用作至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。

[0104] 本申请描述的至少一种固体形式可用于治疗对组胺 H3 受体的调节是有益的众多病症或障碍中的一种或多种。本申请描述的至少一种固体形式可例如用于治疗中枢神经系统疾病、外周神经系统疾病、心血管系统疾病、肺系统疾病、胃肠系统疾病或内分泌系统疾病中的至少一种。

[0105] 另一个实施方案提供治疗其中对至少一种组胺 H3 受体的功能进行调节是有益的病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的温血动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0106] 一个实施方案涉及化合物 I 形式 I 在制备用于治疗至少一种障碍的药物中的用途,所述障碍选自精神分裂症 (schizophrenia)、发作性睡病 (narcolepsy)、白天睡眠过多 (excessive daytime sleepiness)、肥胖症、注意力缺陷伴多动症 (attention deficit hyperactivity disorder)、疼痛、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、认知缺陷 (cognition deficiency) 和精神分裂症相关的认知缺陷 (cognition deficiency associated with schizophrenia)。

[0107] 另一个实施方案涉及化合物 I 形式 I 在制备用于治疗至少一种障碍的药物中的用途,所述障碍选自精神分裂症、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷。

[0108] 另一个实施方案涉及在需要治疗的温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷,其中所述方法包括向所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0109] 另一个实施方案涉及在需要所述治疗的温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷,其中所述方法包括向所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0110] 另一个实施方案涉及治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛、阿尔茨海默病、认知缺陷和精神分裂症相关的认知缺陷,所述方法是通过将药理学和药理学有效量的化合物 I 形式 I 给药至需要所述治疗的受试者。

[0111] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种自身免疫性障碍。

[0112] 示例性自身免疫性障碍包括但不限于例如关节炎、皮肤移植、器官移植和类似的外科需要、胶原疾病、各种变态反应、肿瘤及病毒。

[0113] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种精神障碍 (psychiatric disorder)。

[0114] 精神障碍的实例包括但不限于,例如精神障碍 (psychotic disorder) 和精神分裂症样障碍 (Schizophrenia Disorder) 如情感分裂性精神障碍 (schizoaffective disorder)、妄想症 (delusional disorder)、短时精神障碍 (brief psychotic disorder)、感应性精神障碍 (shared psychotic disorder) 和由一般疾患引起的精神障碍;痴呆和其它认知障碍;焦虑障碍 (anxiety disorder),例如不伴有广场恐怖的惊恐性障碍 (panic disorder without agoraphobia)、伴有广场恐怖的惊恐性障碍 (panic disorder with agoraphobia)、不具有惊恐性障碍史的广场恐怖 (agoraphobia without history of panic disorder)、特异性恐怖症 (specific phobia)、社交恐惧症 (social phobia)、强迫症 (obsessive-compulsive disorder)、应激相关障碍 (stress related disorder)、创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder)、急性应激障碍 (acute stress disorder)、广泛性焦虑症 (generalized anxiety disorder) 和由一般疾患引起的一般性焦虑症 (generalized anxiety due to a general medical condition);心境障碍,例如 a) 抑郁

症 (depressive disorder) (包括但不限于例如重症抑郁症 (major depressive disorder) (包括抑郁、重症抑郁、情绪稳定 (mood stabilization) 和 / 或情感淡漠 (apathy)) 和心境恶劣障碍 (dysthymic disorder)), 和 b) 双相性抑郁症 (bipolar depression) 和 / 或双相躁狂症 (bipolar mania), 例如 I 型双相精神障碍 (bipolar I disorder) (包括但不限于具有躁狂性发作、抑郁性发作或混合性发作的那些)、II 型双相精神障碍 (bipolar II) 和 II 型双相精神障碍维持 (bipolar II maintenance), c) 循环型精神障碍 (cyclothymic disorder), 和 d) 由一般疾患引起的心境障碍 (mood disorder due to a general medical condition); 睡眠障碍, 例如白天睡眠过多、发作性睡病、睡眠过度 (hypersomnia) 和睡眠性呼吸暂停 (sleep apnea); 通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的病症, 包括但不限于例如精神发育迟缓 (mental retardation)、唐氏综合症 (downs syndrome)、学习障碍 (learning disorder)、运动技能障碍 (motor skills disorder)、沟通障碍 (communication disorder)、全身性发育障碍 (pervasive developmental disorder)、注意力缺陷 (attention-deficit) 和破坏性行为障碍 (disruptive behavior disorder)、婴儿期或幼童期的喂养和进食障碍 (feeding and eating disorder of infancy or early childhood)、抽动障碍 (tic disorder) 及排泄障碍 (elimination disorder); 与药物相关的病症, 包括但不限于例如药物依赖 (substance dependence)、药物滥用 (substance abuse)、药物中毒 (substance intoxication)、药物戒断 (substance withdrawal)、与酒精相关的病症、与苯丙胺 (或类苯丙胺) 相关的病症、与咖啡因相关的病症、与大麻相关的病症、与可卡因相关的病症、与致幻剂相关的病症、与吸入剂相关的病症、与尼古丁相关的病症、与类鸦片相关的病症、与苯环利定 (或类苯环利定) 相关的病症及与镇静药、安眠药或抗焦虑药相关的病症; 注意力缺陷和破坏性行为障碍; 进食障碍 (eating disorder), 例如肥胖症; 人格障碍 (personality disorder), 包括但不限于例如强迫性人格障碍 (obsessive-compulsive personality disorder); 冲动控制障碍 (impulse-control disorder); 抽动障碍, 包括但不限于例如图雷特精神障碍 (tourette's disorder)、慢性运动或声音抽动障碍 (chronic motor or vocal tic disorder); 及暂时性抽动障碍 (transient tic disorder)。上述至少一种精神障碍在例如 American Psychiatric Association; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 中定义。

[0115] 化合物 I 形式 I 可用于: i) 治疗肥胖症或超重 (例如促进减重和维持减重)、进食障碍 (例如大肆进食 (binge eating)、食欲缺乏 (anorexia)、食欲过盛 (bulimia) 和强迫性进食 (compulsive)) 和 / 或瘾癖 (craving) (对于毒品、烟草、酒精、任何开胃的常量营养物或非必需的食品); ii) 防止体重增加 (例如由药物治疗引起的或戒烟后的体重增加); 和 / 或 iii) 调节食欲和 / 或饱满感。本申请描述的至少一种固体形式可适于通过降低食欲和体重和 / 或维持减重并防止反弹来治疗肥胖症。本申请描述的至少一种固体形式可用于预防或逆转由药物治疗引起的体重增加, 例如由安定药 (精神抑制药) 治疗导致的体重增加; 和 / 或与戒烟相关的体重增加。

[0116] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种神经变性疾病 (neurodegenerative disorder)。

[0117] 示例性的神经变性疾病包括但不限于例如与具有认知缺陷的认知障碍或适应症有关的病症,例如:痴呆;包括早老性痴呆 (pre-senile dementia) (阿尔茨海默病的早期发作 (early onset Alzheimer's disease));老年痴呆 (senile dementia) (阿尔茨海默氏型痴呆 (dementia of the Alzheimer's type));阿尔茨海默病 (AD);家族性阿尔茨海默病 (familial Alzheimer's disease);早发性阿尔茨海默病 (early Alzheimer's disease);轻度至中度阿尔茨海默氏型痴呆 (mild to moderate dementia of the Alzheimer's type);迟发型阿尔茨海默病恶化 (delay of disease progression of Alzheimer's disease);与阿尔茨海默病相关的神经变性 (neurodegeneration associated with Alzheimer's disease)、轻微认知缺损 (mild cognitive impairment) (MCI);遗忘型轻微认知缺损 (amnesic mild cognitive impairment) (aMCI);与年龄有关的记忆缺损 (age-associated memory impairment) (AAMI);卢伊体痴呆 (lewy body dementia);血管性痴呆 (vascular dementia) (VD);HIV-痴呆;AIDS痴呆综合征 (AIDS dementia complex);AIDS-神经系统并发症 (AIDS-neurological complication);额颞痴呆 (frontotemporal dementia) (FTD);帕金森型额颞痴呆 (frontotemporal dementia parkinson's type) (FTDP);拳击员痴呆 (dementia pugilistica);由于传染剂或代谢紊乱导致的痴呆 (dementia due to infectious agents or metabolic disturbance);变性起源的痴呆 (dementia of degenerative origin);多梗塞性痴呆 (dementia-multi-infarct);记忆丧失 (memory loss);帕金森氏病中的认知缺陷 (cognition in parkinson's disease);多发性硬化中的认知缺陷 (cognition in multiple sclerosis);化疗有关的认知缺陷 (cognition deficits associated with chemotherapy);精神分裂症中的认知缺陷 (cognitive deficit in schizophrenia) (CDS);情感分裂性精神障碍 (schizoaffective) 包括精神分裂症;与年龄有关的认知衰退 (age-related cognitive decline) (ARCD);非痴呆性认知缺损 (cognitive impairment no dementia) (CIND);由中风或脑缺血引起的认知缺陷 (cognitive deficit arising from stroke or brain ischemia);先天性和/或发育障碍 (congenital and/or development disorder);进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy) (PSP);肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis) (ALS);皮质基质退化 (corticobasal degeneration) (CBD);外伤性脑损伤 (traumatic brain injury) (TBI);脑炎后帕金森综合征 (postencephalic parkinsonism);皮克氏病 (Pick's disease);尼曼-皮克氏病 (Niemann-Pick's disease);唐氏综合征 (Down's syndrome);亨廷顿氏病 (Huntington's disease);克-雅综合征 (Creutzfeldt-Jacob's disease);阮病毒病 (prion disease);多发性硬化 (multiple sclerosis) (MS);运动神经元病 (motor neuron disease) (MND);帕金森氏病 (Parkinson's disease) (PD); β -淀粉样血管病 (β -amyloid angiopathy);脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy);三核苷酸重复疾病 (trinucleotide repeat disorder);脊髓性肌萎缩 (spinal muscular atrophy);共济失调 (Ataxia);弗里德赖希共济失调 (Friedreich's ataxia);共济失调和小脑或脊髓小脑退化 (Cerebellar or spinocerebellar degeneration);视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica);多系统萎缩症 (multiple system atrophy);传染性海绵状脑病 (transmissible spongiform encephalopathy);注意力缺陷疾病 (attention deficit

disorder) (ADD) ;注意力缺陷伴多动症 (ADHD) ;双相性精神障碍 (bipolar disorder) (BD) 包括急性躁狂症 (acute mania)、双相性抑郁 (bipolardepression)、双相性维持 (bipolar maintenance) ;严重抑郁性障碍 (majordepressive disorder) (MDD) 包括抑郁症、严重抑郁、心境障碍 (mood disorder) (安定)、心境恶劣 (dysthymia) 和情感淡漠 (apathy) ;吉 - 巴综合征 (Guillain-Barrésyndrome) (GBS) ;和慢性炎性脱髓鞘性多神经病 (Chronic inflammatorydemyelinating polyneuropathy) (CIDP)。

[0118] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种神经炎性疾病,包括但不限于例如多发性硬化 (MS),包括但不限于例如复发性减轻性多发性硬化 (relapseremitting multiple sclerosis) (RRMS)、继发性进行性多发性硬化 (secondaryprogressive multiple sclerosis) (SPMS) 及原发性进行性多发性硬化 (primaryprogressive multiple sclerosis) (PPMS) ;帕金森病;多系统萎缩 (MSA) ;皮质基质变性 (corticobasal degeneration) ;进行性核上性麻痹;吉 - 巴综合征 (GBS) ;及慢性炎性脱髓鞘性多神经病 (CIDP)。

[0119] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种注意力缺陷和破坏性行为障碍。

[0120] 示例性的注意力缺陷和破坏性行为障碍包括但不限于例如注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷伴多动症 (ADHD) 及情感障碍。

[0121] 化合物 I 形式 I 可用于治疗疼痛,包括急性或慢性疼痛,包括但不限于广泛疼痛 (Widespread pain)、局部疼痛 (Localized pain)、伤害性疼痛 (Nociceptive pain)、炎性疼痛 (Inflammatory pain)、中枢性疼痛 (Central pain)、中枢和外周神经性疼痛 (Central and peripheral neuropathic pain)、糖尿病性神经性疼痛 (diabetic neuropathic pain)、中枢和外周神经源性疼痛 (Central andperipheral neurogenic pain)、中枢和外周神经痛 (Central and peripheralneuralgia)、腰背痛 (Low back pain)、术后痛 (Postoperative pain)、内脏痛 (Visceral pain) 及骨盆痛 (Pelvic pain) ;异常性疼痛 (Allodynia) ;痛性感觉缺失 (Anesthesia dolorosa) ;灼痛 (Causalgia) ;感觉迟钝 (Dysesthesia) ;纤维肌痛 (Fibromyalgia) ;痛觉增敏 (Hyperalgesia) ;感觉过敏 (Hyperesthesia) ;痛觉过敏 (Hyperpathia) ;缺血性疼痛 (Ischemic pain) ;坐骨神经痛 (Sciatic pain) ;烧伤诱导的疼痛 (Burn-induced pain) ;与膀胱炎有关的疼痛 (pain associated withcystitis),包括但不限于间质性膀胱炎 (interstitial cystitis) ;与多发性硬化症有关的疼痛 (pain associated with multiple sclerosis) ;与关节炎有关的疼痛 (pain associated with arthritis) ;与骨关节炎有关的疼痛 (pain associated withosteoarthritis) ;与类风湿性关节炎有关的疼痛 (pain associated with rheumatoidarthriti s) ;与胰腺炎有关的疼痛 (pain associated with pancreatitis) ;与牛皮癣有关的疼痛 (pain associated with psoriasis) ;与纤维肌痛有关的疼痛 (painassociated with fibromyalgia) ;与 IBS 有关的疼痛 (pain associated with IBS) ;与癌症有关的疼痛 (pain associated with cancer) 和多动腿综合征 (restless legssyndrome)。

[0122] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种以下障碍:孤独症 (autism)、诵读困难 (dyslexia)、时差综合征 (jetlag)、运动过度 (hyperkinesias)、张力障碍 (dystonias)、愤怒爆发 (rage outburst)、肌肉萎缩 (muscular dystrophy)、神经纤维瘤病

(neurofibromatosis)、脊髓损伤 (spinal cord injury)、大脑性瘫痪 (cerebral palsy)、狼疮的神经病性后遗症 (neurological sequelae of lupus) 和脊髓灰质炎后综合征 (Post-Polio Syndrome)。

[0123] 化合物 I 形式 I 可用于制备用于治疗本申请上面描述的至少一种自身免疫性障碍、精神障碍、肥胖症、进食障碍、癫痫障碍、神经变性障碍、神经炎症性障碍、注意力缺陷和破坏性行为障碍和 / 或疼痛障碍的药物。

[0124] 化合物 I 形式 I 可用于制备用于治疗至少一种选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、白天睡眠过多、注意力缺陷伴多动症、肥胖症、疼痛和阿尔茨海默病的障碍的药物。

[0125] 化合物 I 形式 I 可用于制备用于治疗至少一种选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、注意力缺陷伴多动症、肥胖症、疼痛和阿尔茨海默病的药物。

[0126] 化合物 I 形式 I 可用于制备用于治疗至少一种选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病的药物。

[0127] 化合物 I 形式 I 可用于制备用于治疗至少一种选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病的药物。

[0128] 化合物 I 形式 I 可用于治疗至少一种选自精神分裂症中的认知缺陷和阿尔茨海默病的障碍。

[0129] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍为自身免疫性障碍、精神障碍、肥胖症、进食障碍、癫痫障碍、神经变性障碍、神经炎症性障碍、注意力缺陷和破坏性行为障碍和 / 或疼痛障碍,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0130] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、白天睡眠过多、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0131] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0132] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗精神分裂症中的认知缺陷的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0133] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗肥胖症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0134] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗发作性睡病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0135] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗白天睡眠过多的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0136] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0137] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗注意力缺陷伴多动症的方法,所述方法

包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0138] 本发明另一个方面提供在温血动物中治疗疼痛的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的化合物 I 形式 I。

[0139] 在一个实施方案中,所述温血动物为哺乳动物物种,包括但不限于例如人类和家畜(例如狗、猫和马)。在一个实施方案中,所述温血动物为人类。

[0140] 另一个方面提供化合物 I 形式 I 在治疗中的用途。

[0141] 另一实施方案提供化合物 I 形式 I 在制备用于治疗的药物中的用途。除非有明确的相反说明,本申请使用的术语“治疗”还包括“预防”。

[0142] 在另一个实施方案中,化合物 I 形式 I 或包含化合物 I 形式 I 的药物组合物或制剂可与选自以下的至少一种其它药物活性化合物共同、同时、先后或分开给药:

[0143] (i) 抗抑郁药,例如阿戈美拉汀(agomelatine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、丁氨苯丙酮(bupropion)、西酞普兰(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、elzasonan、依他普仑(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxoxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙米嗪(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、马普替林(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、萘法唑酮(nefazodone)、帕罗西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普罗替林(protriptyline)、雷美替胺(ramelteon)、瑞波西汀(reboxetine)、罗巴佐坦(robalzotan)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫代尼索西汀(thionisoxetine)、反苯环丙胺(tranylcypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物;

[0144] (ii) 非典型抗精神病药,包括例如喹硫平(quetiapine)及其药物活性异构体和代谢物;

[0145] (iii) 抗精神病药,包括例如氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿莫沙平(asenapine)、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯普吗嗪(chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠(divalproex)、度洛西汀(duloxetine)、eszopiclone、氟哌啶醇(haloperidol)、伊潘立酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、洛沙平(loxapine)、美索达嗪(mesoridazine)、奥氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奋乃静(perphenazine)、吩噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍吲啉(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普罗酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸盐(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐匹克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齐拉西酮(ziprasidone)及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物;

[0146] (iv) 抗焦虑剂,包括例如阿奈螺酮(alnespirone)、azapirone、苯并二氮杂䓬类、巴比妥盐例如阿地唑仑(adinazolam)、阿普唑仑(alprazolam)、半拉西泮(balezepam)、苯他西泮(bentazepam)、溴西泮(bromazepam)、溴替唑仑(brotizolam)、

丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯萘酸钾 (clorazepate)、氯氮萘 (chlordiazepoxide)、环丙西泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、膦西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0147] (v) 抗惊厥剂, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、氯硝西泮 (clonazepam)、乙琥胺 (ethosuximide)、非尔氨酯 (felbamate)、磷苯妥英 (fosphenytoin)、加巴喷丁 (gabapentin)、lacosamide、lamotrigine、左乙拉西坦 (levetiracetam)、奥卡西平 (oxcarbazepine)、苯巴比妥 (Phenobarbital)、苯妥英 (phenytoin)、pregabalin、卢非酰胺 (rufinamide)、托吡酯 (topiramate)、丙戊酸盐 (valproate)、vigabatrin、唑尼沙胺 (zonisamide) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0148] (vi) 阿尔茨海默病治疗剂, 包括例如多奈哌齐 (donepezil)、利凡斯的明 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine)、美金刚 (memantine) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0149] (vii) 帕金森病治疗剂, 包括例如左旋多巴 (levodopa)、多巴胺激动剂例如阿扑吗啡 (apomorphine)、溴隐亭 (bromocriptine)、卡麦角林 (cabergoline)、普拉克索 (pramipexol)、罗匹尼罗 (ropinirole) 和罗替戈汀 (rotigotine)、MAO-B 抑制剂如司来吉兰 (selegiline) 和雷沙吉兰 (rasagiline) 和其它多巴胺能药如托卡朋 (tolcapone) 和恩他卡朋 (entacapone)、A-2 抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA 拮抗剂、烟碱激动剂和神经元氮氧化物合酶抑制剂及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0150] (viii) 偏头痛治疗剂, 例如阿莫曲坦 (almotriptan)、金刚烷胺 (amantadine)、溴隐亭、布他比妥 (butalbital)、卡麦角林 (cabergoline)、氯醛比林 (dichloralphenazone)、双氢麦角胺 (dihydroergotamine)、依来曲普坦 (eletriptan)、夫罗曲普坦 (frovatriptan)、麦角乙脲 (lisuride)、那拉曲坦 (naratriptan)、培高利特 (pergolide)、pizotifen、普拉克索 (pramipexole)、利扎曲普坦 (rizatriptan)、罗匹尼罗 (ropinirole)、舒马普坦 (sumatriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan)、佐米曲普坦 (zomitriptan) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0151] (ix) 中风治疗剂, 包括例如用如 activase 和 desmoteplase 进行的血栓溶解性疗法、阿昔单抗 (abciximab)、胞磷胆碱 (citicoline)、氯吡格雷 (clopidogrel)、依替巴肽 (eptifibatide)、米诺环素 (minocycline) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0152] (x) 尿失禁治疗剂, 包括例如达非那新 (darifenacin)、falvoxate、奥昔布宁 (oxybutynin)、丙哌维林 (propiverine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、solifenacin、托特罗定 (tolterodine) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0153] (xi) 神经性疼痛治疗剂, 包括利多卡因 (lidocaine)、辣椒素 (capsaicin) 和抗惊厥剂如加巴喷丁 (gabapentin)、吉美前列素 (pregabalin), 和抗抑郁剂如度洛西汀

(duloxetine)、文拉法辛 (venlafaxine)、阿米替林 (amitriptyline)、klomipramine 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0154] (xii) 伤害性疼痛治疗剂, 包括例如对乙酰氨基酚 (paracetamol)、NSAIDs 和考昔类如塞来考昔 (celecoxib)、艾托考昔 (etoricoxib)、lumiracoxib、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞考昔 (parecoxib)、双氯芬酸 (diclofenac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、酮洛芬 (ketoprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、萘丁美酮 (nabumeton)、美洛昔康 (meloxicam)、吡罗昔康 (piroxicam) 和阿片类如吗啡 (morphine)、羟考酮 (oxycodone)、丁丙诺啡 (buprenorphin)、曲马多 (tramadol) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0155] (xiii) 失眠治疗剂, 包括例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿洛巴比妥 (allobarbitol)、阿洛米酮 (alonimid)、异戊巴比妥 (amobarbital)、苯佐他明 (benzocetamine)、仲丁巴比妥 (butabarbitol)、卡普脉 (capuride)、水合氯醛 (chloral)、氯哌啶酮 (clonazepam)、氯乙双酯 (clorethate)、环庚吡啶醇 (dexclonazepam)、乙氯维诺 (ethchlorvynol)、依托咪酯 (etomidate)、格鲁米特 (glutethimide)、哈拉西泮 (halazepam)、羟嗪 (hydroxyzine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑激素 (melatonin)、甲苯比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪达氟 (midazolam)、尼索氨酯 (nisobamate)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚 (propofol)、ramelteon、咯来米特 (roletamide)、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0156] (xiv) 心境稳定剂, 例如卡马西平 (carbamazepine)、双丙戊酸钠 (divalproex)、加巴喷丁 (gabapentin)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、锂剂 (lithium)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、维拉帕米 (verapamil) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0157] (xv) 肥胖症治疗剂, 例如影响能量消耗、糖酵解、糖原异生、糖原分解、脂肪分解、脂肪形成、脂肪吸收、脂肪贮存、脂肪排泄、饥饿和 / 或饱感和 / 或瘾癖机理、食欲 / 动机、食物摄入及胃肠运动的抗肥胖症药；极低热量饮食 (VLCD)；和低热量饮食 (LCD)；

[0158] (xvi) 可用于治疗肥胖症相关病症的治疗剂, 例如双胍类药物、胰岛素 (合成性胰岛素类似物) 和口服抗高血糖剂 (这些口服抗高血糖剂分为膳食葡萄糖调节剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂)；PPAR 调节剂, 例如 PPAR α 和 / 或 γ 激动剂；磺酰脲；降胆固醇剂, 例如 HMG-CoA 还原酶 (3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶) 抑制剂；回肠胆汁酸转运系统抑制剂 (IBAT 抑制剂)；胆汁酸结合树脂；胆汁酸多价螯合剂, 例如考来替泊 (cholestyramine)、考来烯胺 (cholestyramine) 或考来胶 (cholestyramine)；CETP (胆固醇酯转运蛋白) 抑制剂；胆固醇吸收拮抗剂；MTP (微粒体转运蛋白) 抑制剂；烟酸衍生物, 包括缓释产品和组合产品；植物甾醇化合物；普罗布考 (probucol)；抗凝血剂； ω -3 脂肪酸；抗肥胖症治疗剂, 例如西布曲明 (sibutramine)、芬特明 (phentermine)、奥利司他 (orlistat)、安非布他酮 (bupropion)、麻黄碱 (ephedrine) 及甲状腺素 (thyroxine)；抗高血压剂, 例如血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、肾上腺素能阻断剂、 α 肾上腺素能阻断剂、 β 肾上腺素能阻断剂、混合性 α / β 肾上腺素能阻断剂、肾上腺素能刺激剂、

钙通道阻断剂、AT-1 阻断剂、促尿盐排泄剂、利尿剂和血管扩张剂；黑色素浓集激素 (MCH) 调节剂；NPY 受体调节剂；食欲肽受体调节剂 (orexin receptor modulator)；磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 (PKC) 调节剂；核受体（例如 LXR、FXR、RXR、GR、ERR α 、 β 、PPAR α 、 β 、 γ 和 ROR α ）调节剂；单胺运输调节剂，例如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NARI)、去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂 (SNRI)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)、三环抗抑郁剂 (TCA)、去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSA)；5-羟色胺受体调节剂；瘦蛋白 / 瘦蛋白受体调节剂；生长素释放肽 / 生长素释放肽受体调节剂；DPP-IV 抑制剂；及它们的等价物和药物活性异构体、代谢物、药用盐、溶剂化物及前药；

[0159] (xvii) ADHD 治疗剂，例如苯丙胺 (amphetamine)、去氧麻黄碱 (methamphetamine)、右旋苯丙胺 (dextroamphetamine)、阿托西汀 (atomoxetine)、哌甲酯 (methylphenidate)、右旋哌甲酯 (dextromethylphenidate)、莫达非尼 (modafinil) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；和

[0160] (xviii) 药物滥用、药物依赖性和药物戒断治疗剂，例如烟碱替代治疗剂（即胶剂、贴剂和鼻喷雾剂）；烟碱能受体激动剂、部分激动剂及拮抗剂（例如伐伦克林 (varenicline)）；阿坎酸盐 (acamprosate)、安非他酮 (bupropion)、可乐定 (clonidine)、双硫仑 (disulfiram)、美沙酮 (methadone)、纳洛酮 (naloxone)、纳曲酮 (naltrexone) 及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物。

[0161] 当与本申请描述的至少一种固体形式联用时，上述其它药物活性化合物可按 Physicians' Desk Reference (PDR)（例如，第 64 版，2010）中给出的量或按批准的剂量范围和 / 或公开出版物中描述的剂量或本领域技术人员确定的其它量来使用。

[0162] 本申请描述的固体形式可通过任何适于待治疗的病症的方式来给药，所述方式可取决于待给药的本申请描述的固体形式的量。本申请描述的固体形式可通过任何途径以常规药物组合物的形式来给药，所述途径包括但不限于例如口服、肌内、皮下、局部、鼻内、硬膜外、腹膜内、胸内、静脉内、鞘内、脑室内及注射到关节中。在一个实施方案中，所述给药途径为口服。

[0163] 本申请描述的固体形式的“有效量”可由本领域技术人员来确定。例如，待被给药的固体形式的量会随待治疗的患者变化，并且可从每天约 100ng/kg 体重 / 日至 100mg/kg 体重 / 日（例如，每天 10pg/kg / 日至 10mg/kg / 日）。在具体的实施方案中，有效量包括在单一剂量或各个分份剂量的形式中针对哺乳动物的示例性剂量为约 0.05 至约 300mg/kg / 日（例如小于约 200mg/kg / 日）。在具体的实施方案中，针对成人的示例性剂量为约 1 ~ 100（例如 15）mg 活性化合物 / kg 体重 / 日，其可按单一剂量或各个分份剂量（例如 1 ~ 4 次 / 日）的形式来给药。

[0164] 剂量可容易地由本领域技术人员根据本申请公开的内容和本领域的知识来确定。因此，技术人员可容易地确定组合物中固体形式的量和任选的添加剂、媒介物和 / 或载体并以本申请提供的方法来给药。然而，针对任何具体受试者的具体剂量水平和给药频率可基于多种因素而变化，这些因素包括但不限于例如本申请描述的固体形式的溶出度和 / 或生物利用度；受试者的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食；给药模式和时间；排泄速率；药物组合；及具体病症的严重程度。

[0165] 包含所述固态形式的药物组合物

[0166] 一个方面提供药物组合物,所述药物组合物包含化合物 I 形式 I 及至少一种药用载体和 / 或稀释剂。

[0167] 一个实施方案提供在温血动物中治疗本申请所述至少一种障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药包含治疗有效量的合物 I 形式 I 及至少一种药用载体和 / 或稀释剂的药物组合物。

[0168] 一个实施方案提供在温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷,发作性睡病,白天睡眠过多,肥胖症,注意力缺陷伴多动症和阿尔茨海默病,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药包含治疗有效量的合物 I 形式 I 及至少一种药用载体和 / 或稀释剂的药物组合物。

[0169] 一个实施方案提供在温血动物中治疗至少一种障碍的方法,所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症和阿尔茨海默病,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药包含治疗有效量的合物 I 形式 I 及至少一种药用载体和 / 或稀释剂的药物组合物。

[0170] 可接受的固体药物组合物包括但不限于例如粉末剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂及栓剂。在固体药物组合物中,药用载体包括但不限于例如至少一种固体、至少一种液体及它们的混合物。固体载体也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、包囊材料和 / 或片剂崩解剂。合适的载体包括但不限于例如碳酸镁;硬脂酸镁;滑石;乳糖;蔗糖;果胶;糊精;淀粉;西黄蓍胶;甲基纤维素;羧甲基纤维素钠;低熔点蜡;可可脂;及它们的混合物。合适载体的实例是技术人员已知的并且描述在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20th ed. 2000) 中。

[0171] 粉末剂可如下制备:例如对微细分散的固体与化合物 I 形式 I 进行混合。片剂可如下制备:例如以合适的比例对化合物 I 形式 I 与具有必要粘合性质的药用载体进行混合,并压制成所需要的形状和尺寸。栓剂可如下制备:例如对化合物 I 形式 I 与至少一种合适的无刺激性的赋形剂进行混合,所述赋形剂在直肠温度为液体但在低于直肠温度的温度为固体,其中首先将无刺激性的赋形剂融化,然后将化合物 I 形式 I 分散于其中。接着将融化的均质混合物倒入到具有所需尺寸的模具中并冷却和固化。示例性的无刺激性的赋形剂包括但不限于例如可可脂;甘油化明胶;氢化植物油;各种分子量的聚乙二醇的混合物;及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0172] 可接受的液体药物组合物包括混悬剂。口服给药的水性混悬剂可如下制备:将本申请所述至少一种微细分散的固体形式与粘性材料例如天然 / 合成胶、树脂、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠一起分散在水中。

[0173] 在一个实施方案中,本申请所述药物组合物包含约 0.05% 至约 99% w(重量百分比)的化合物 I 形式 I(所有重量百分比均基于全部组合物)。在另一个实施方案中,药物组合物包含约 0.10% 至约 50% (重量百分比)的化合物 I 形式 I(所有重量百分比均基于全部组合物)。

[0174] 另一个实施方案提供用于治疗的药物组合物,所述药物组合物包含化合物 I 形式 I 及药用载体 / 稀释剂。

[0175] 此外,本发明还提供用于上述任何病症的药物组合物,所述药物组合物包含化合

物 I 形式 I 及药用载体。

具体实施方式

[0176] 实施例

[0177] 在以下实施例中进一步定义本发明。应该理解的是,这些实施例仅以示例的方式给出。通过上述说明和所述实施例,本领域技术人员可明确本发明基本特征,且可在不脱离本发明主旨和范围的情况下作出各种变化和修改以使本发明适于各种用途和条件。因此,本发明不限于下述示例性的实施例,而通过所附权利要求书来限定。

[0178] 所有温度为摄氏度(°C)且未经校正。

[0179] 除非另有说明,用于制备实施例化合物的商购试剂按原样使用而无需额外纯化。

[0180] 除非另有说明,用于制备实施例化合物的溶剂为商购无水级,且在不进一步干燥或纯化的情况下使用。

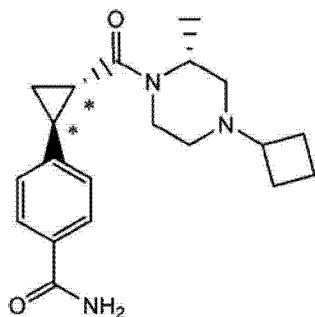
[0181] 除非另有说明,所有原料是商购的。

[0182] 本申请使用以下缩写:ACN:乙腈;aq:含水的;br:宽的;Bu:丁基;calcd:计算值;**Celite®**:硅藻土过滤剂的商标(注册商为 Celite Corporation);CP-MAS SS-NMR:交叉极化幻角自旋固态核磁共振;d:二重峰;dd:双二重峰;ddd:双双二重峰;dddd:双双双二重峰;DABCO:1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;DCE:二氯乙烷;DCM:二氯甲烷;DIPEA:N-乙基-N-异丙基丙-2-胺;DME:甲醚;DMEA:二甲基乙基胺;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DMSO:二甲基亚砜;dq:双四重峰;DSC:差式扫描量热法;dt:双三重峰;DVS:动态蒸汽吸收;EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;ESI:电喷雾离子源;EtOAc:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;Et:乙基;FT-IR:傅里叶变换红外光谱;FT-拉曼:傅里叶变换拉曼光谱;g:克;h:小时;¹H NMR:质子核磁共振;HBTU:O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脒鎓-六氟-磷酸盐;HCl:盐酸;HOBT:N-羟基苯并三唑;HPLC:高压液相色谱;HRMS:高分辨质谱;iPrOH:异丙醇;L:升;m:多重峰;M:摩尔浓度;mL:毫升;Me:甲基;MeOH:甲醇;mg:毫克;MgSO₄:无水硫酸镁(干燥剂);MHz:兆赫;min:分钟;mmol:毫摩尔;mol:摩尔;MPLC:中压液相色谱;MS:质谱;MTBE:甲基叔丁基醚;NaHCO₃:碳酸氢钠;NH₄Cl:氯化铵;Pd/C:钯/炭;ppm:百万分率;q:四重峰;quin:五重峰;rt:室温;s:单峰;sat:饱和的;t:三重峰;TEA:三乙胺;tBuOH:叔丁醇;td:三二重峰;TFA:三氟乙酸;TGA=热重分析法;THF:四氢呋喃;UV=紫外线;XRPD=X射线粉末衍射;和前缀n-,s-,i-,t-和tert-具有它们通常的含义:正、仲、异和叔。

[0183] 实施例1:化合物1的合成(第一路线)

[0184] 4-((反式)-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺,异构体1.

[0185]



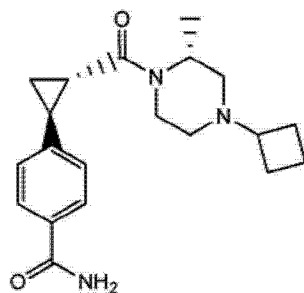
[0186] 注意：* 表明未知绝对立体化学的单一异构体。

[0187] 将实施例 2 (138mg, 0.40mmol) 在 MettlerToledo Minigram SupercriticalFluid Chromatography 设备上用以下条件分离：ChiralPak AD-H (10x250mm, 5 μ m 粒径), 10.0mL/min, 流动相：55% iPrOH (含有 0.1% DMEA), 超临界 CO₂, 调节器设置在 100 巴, 柱温设置在 35°C, UV 为 215nm, 得到 57.8mg 异构体 1 (41.9%) 和 56.5mg 异构体 2 (41.0%), 它们为固体。将产物在手性 SFC (UV 检测) 上在 ChiralPak AD-H (10x250mm, 5 μ m 粒径) 上用恒溶剂法 (流动相：55% EtOH (含有 0.1% DMEA), 超临界 CO₂) 洗脱, 得到的对映异构纯度为 99%, R_t 为 1.92min (异构体 1) 和 3.46min (异构体 2)。异构体 1：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (br. s., 1H) 1.38 (br. s., 3H) 1.59 (ddd, J = 9.57, 4.69, 4.49Hz, 1H) 1.65–1.77 (m, 3H) 1.77–1.98 (m, 3H) 1.98–2.09 (m, 2H) 2.22–2.31 (m, 1H) 2.43 (br. s., 1H) 2.63–2.74 (m, 2H) 2.84 (d, J = 11.33Hz, 1H) 2.96 (t, J = 12.89Hz, 0.5H), 3.36 (t, J = 12.30Hz, 0.5H) 4.04 (d, J = 12.11Hz, 0.5H) 4.31 (d, J = 12.11Hz, 0.5H) 4.38 (br. s., 0.5H) 4.65 (br. s., 0.5H) 7.25 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.20Hz, 2H); HRMS m/z 计算值 C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, 实测值 342.21771; [α]_D+156.3° (c 2.20, MeOH)。

[0188] 实施例 2

[0189] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺, 非对映异构混合物

[0190]



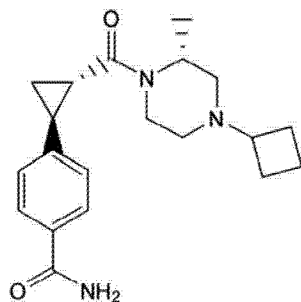
[0191] 将中间体 A 溶解在 DCE (13.0mL) 中。先后加入 TEA (0.958mL, 6.87mmol)、环丁酮 (193mg, 2.75mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (437mg, 2.06mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO₃ 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。将粗制物在制备性 HPLC MS 上在 XBridge Prep C180BD (30x50mm, 5 μ m) Waters 反相柱上用短的高 pH 浅梯度方法纯化 (流动相：20–40% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 运行 10 分钟), 得到 159mg 实施例 2 (33.9%), 其为 (非对映异构混合物)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (d, J = 7.03Hz, 2H) 1.39 (br. s., 2H) 1.59 (ddd, J = 9.18, 5.27, 4.30Hz, 1H) 1.65–1.78 (m, 3H) 1.78–1.98 (m, 3H) 1.98–2.10 (m, 2H) 2.20–2.34 (m, 1H) 2.42 (br. s.,

^1H) 2.62–2.77 (m, 2H) 2.78–2.90 (m, 1H) 2.90–3.05 (m, 1H) 3.94–4.10 (m, 1H) 4.23–4.35 (m, 1H) 7.25 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.80 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H); $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 HRMS m/z 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21804。

[0192] 实施例 3: 化合物 I 的合成 (第二路线)

[0193] 4-[(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基]-环丙基}-苯甲酰胺

[0194]



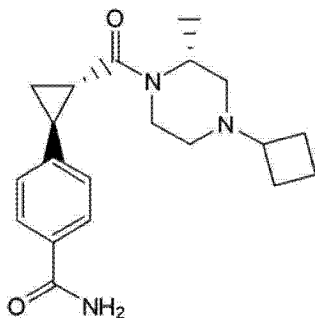
[0195] 在 $t_{\text{夹套}} = 25^\circ\text{C}$, 将中间体 N (10.0g, 48.7 毫摩尔) 混合在 2-MeTHF (200mL) 中。一次性加入 1,1'-羰基二咪唑 (11.0g, 53.6 毫摩尔, 82.1% w/w)。将反应浆液缓慢加热至 $t_{\text{夹套}} = 85^\circ\text{C}$, 约 5 小时后将反应浆液冷却至 $t_{\text{反应混合物}} = 25^\circ\text{C}$ 。向反应浆液中加入中间体 O (13.8g, 58.5 毫摩尔) 和 TEA (7.55mL, 53.6 毫摩尔)。将反应浆液在 $t_{\text{夹套}} = 70^\circ\text{C}$ 加热 3 小时。在 HPLC 上分析样品表明此时完全转化, 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6x100mm) 上使用的梯度方法为 (流动相 20–95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA), 运行 10 分钟)。将反应浆液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 40^\circ\text{C}$ 。加入浓度为 1M 的 Na_2CO_3 / 盐水 (90mL)。分离出水相并将有机相用盐水 (2L) 洗涤。通过 ^1H NMR 对有机相中的标题化合物进行测定并将有机相的体积调整至 10 相对体积 (15.4g 标题化合物)。将有机相冷却至 $t_{\text{夹套}} = 15^\circ\text{C}$ 并用 10% $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 萃取 (加入直到 pH 2.5, 110mL)。收集下层水相并将剩余的有机相用 10% $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (50mL) 再萃取。将合并的水相用 5M KOH 碱化至 pH > 12 并用 MeTHF 萃取两次 (200mL, 50mL)。合并的有机相用盐水 (50mL) 萃取并过滤以除去无机盐。通过 ^1H NMR 对有机相中的标题化合物进行测定, 并且将有机相的体积减小至 6 相对体积 (14.4g 标题化合物, 86mL)。在 $t_{\text{夹套}} = 55^\circ\text{C}$ 开始进行结晶。冷却至 $t_{\text{夹套}} = 40^\circ\text{C}$ 后, 加入庚烷 (21.6mL) 及种晶 (128mg 标题化合物)。将混合物老化后冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$, 随后再加入庚烷 (64.8mL)。过滤出产物并用 MeTHF/ 庚烷洗涤两次 (2*30mL)。在 40°C 真空干燥得到 12.6g 标题化合物 (35.2 毫摩尔, 98.7% w/w, 75% 收率)。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91 (br s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.54 & 4.36 (br s, 1H), 4.17 and 4.01 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 3.20 and 2.80 (t, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.67–2.55 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 1.99–1.88 (m, 2H), 1.88–1.53 (m, 6H), 1.48–1.37 (m, 1H), 1.27 (br s, 3H), 1.12 (br s, 1H); LC-MS (ESI): m/z 342 ($\text{M}+1$)。 R_t 为 1.68min, 在 Xbridge C18 (3.0x50mm, $2.5\mu\text{m}$ 粒径) 上的分析方法为 (流动相: 5–90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸), B: CH_3CN , 运行 8.6 分钟)。在带有 UV- 检测 (250nm) 的 Atlantis T3 柱 (3.0x150mm, $3.0\mu\text{m}$ 粒径) 上分析产物的 LC 纯度, 使用的梯度方法为 (流动相 2–50% B; A: H_2O (含有 0.03% TFA), B: CH_3CN (含有 0.03% TFA), 运行 30 分钟), 在 12.06min 得到的纯度为 99.48 面积%。在手性 SFC (UV 检测) 上分析产物, 在

ChiralPakAD-H(10x 250mm, 5 μ m 粒径)上使用的恒溶剂法为(流动相:55% EtOH(含有0.1% DMEA),超临界 CO₂),得到的对映异构纯度>99% ee, R_t 1.98min。

[0196] 实施例4:化合物I的合成(第三路线)

[0197] 4-{(1S,2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺

[0198]



[0199] 将 N₂ 鼓泡通入中间体 P(6.09g, 18.83mmol)/EtOH(125mL) 和 H₂O(30mL) 中, 向其中加入氢化(二甲基次亚膦酸 -kP)[氢二(二甲基亚磷酸根合 -kP) 铂(II)(0.050g, 0.12mmol)。将反应混合物回流加热 20 小时。将反应混合物再加热 24 小时, 浓缩干燥并在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。将水相用 EtOAc 萃取 3 次, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将粗制物通过硅胶快速色谱法纯化(用以下梯度的 CH₂Cl₂ 和 MeOH 洗脱: 2-10% (平台期在 4%), 直到洗脱出可见的深色带, 然后用 30-100% 梯度的丙酮/庚烷再次纯化), 得到 3.65g 实施例 4(56.8% 收率), 其为固体。¹H NMR(400MHz, 甲醇 -d₄) δ , ppm 1.24(br. s., 1H) 1.36(br. s., 3H) 1.52-1.60(m, 1H) 1.63-1.74(m, 3H) 1.74-1.84(m, 1H) 1.84-1.95(m, 2H) 1.95-2.05(m, 2H) 2.24(br. s., 1H) 2.40(br. s., 1H) 2.60-2.72(m, 2H) 2.82(d, J = 12.50Hz, 1H) 2.94&3.36(t, J = 12.11Hz, 1H) 4.01&4.28(d, J = 13.28Hz, 1H) 4.35&4.62(br. s., 1H) 7.22(d, J = 8.20Hz, 2H) 7.77(d, J = 8.59Hz, 2H)。在分析性 HPLC MS 上, 在 Zorbax SBC18(4.6x 30mm, 1.8 μ m 粒径)上使用 Zorbax 梯度方法(流动相:5-95% B;A:H₂O(含有0.05% TFA), B:CH₃CN, 运行 4.5 分钟)分析产物。MS m/z 342.3[M+H]⁺(ESI), R_t0.584min。在手性 SFC(UV 检测)上在 ChiralPak AD-H(10x250mm, 5 μ m 粒径)上用恒溶剂法(流动相:55% EtOH(含有0.1% DMEA),超临界 CO₂)分析产物, 得到的对映异构纯度>99%, R_t 1.98min。标题化合物对应于上面实施例 1 的“异构体 1”。C₂₀H₂₇N₃O₂ 的 HRMS m/z 计算值为 342.2176[M+H]⁺, 实测值为 342.2176。

[0200] 实施例5:化合物I形式I的制备

[0201] 在制备化合物 I 形式 I 的第一方式中, 将 20mg 无定形形式的化合物 I(根据前面合成路线的实施例 1、2 或 4 来制备)加至容器中。向所述容器中加入 100 μ l EtOAc 以获得悬浮液。将所得浆液在环境温度搅拌 3 天。然后分离出固体结晶物质并风干。

[0202] 在制备化合物 I 形式 I 的第二方式中, 将 20mg 无定形形式的化合物 I(根据前面合成路线之一制备)加至容器中。向所述容器中加入 100 μ l ACN 以获得悬浮液。将所得浆液在环境温度搅拌 3 天。然后分离出固体结晶物质并风干。

[0203] 实施例6:化合物I形式I的分析

[0204] 对根据实施例 5 获得的固体物质进行 XRPD 分析。所选的峰在表 1 中提供。代表

性 XRPD 图显示在图 1 中。所述 XRPD 图证实,所述固体物质为结晶的化合物 I 形式 I。

[0205] 表 1:化合物 I 形式 I 所选的 XRPD 峰

[0206]

峰	2 θ	强度%
1	5.3	60.9
2	8.5	47.3
3	10.6	20.3
4	15.5	18.2
5	16.3	42.3
6	18.0	100
7	18.4	34.2
8	19.3	68.2
9	20.9	36.3
10	21.4	37.3

[0207] 对根据实施例 5 获得的固体物质进行热技术分析。DSC 分析表明形式 I 为高熔点固体,熔化的吸热起始温度为约 133.5°C,并且峰温度为约 135.3°C,如图 2 中所示。TGA 表明当从约 20°C 加热至约 100°C 时,化合物 I 形式 I 表现出约 0.25% 的质量损失,并且当从约 100°C 加热至约 160°C 就表现出进一步的约 0.25% 质量损失。热分析表明化合物 I 形式 I 不含有大量的溶剂或水。代表性 DSC 热分析图如图 2 中所示。代表性 TGA 热分析图显示在图 3 中。

[0208] 对根据实施例 5 获得的固体物质进行 DVS 技术分析。在约环境温度进行恒温 DVS 分析,其中将化合物 I 形式 I 的样品从约 0% RH 增加至约 90% RH。DVS 分析表明在约 0% RH 至约 90% RH 之间,化合物 I 形式 I 吸附小于 2 质量% (约 1.2 质量% 至约 1.4 质量% 之间) 的水。DVS 分析表明形式 I 为基本非吸湿性的。代表性 DVS 等温线图显示在图 4 中。

[0209] 对根据实施例 5 获得的固体物质进行 SS-NMR 分析。所述谱在以下 ppm 值处显露出峰:171.0624;144.1716;131.7559;127.5291;60.4671;54.5210;52.9234;51.5593;50.7770;45.9523;45.0427;40.7924;28.5029;24.5826;23.7109;18.1318;15.7476;15.2935;14.3726;13.6745;和 13.1087。代表性 SS-NMR 光谱如图 5 中所示。

[0210] 对根据实施例 5 获得的固体物质进行 FT-IR 和 FT-拉曼光谱法分析。代表性 FT-IR 谱(上部)和 FT-拉曼光谱(下部)显示在图 6 中。

[0211] 实施例 7:设备和技术

[0212] XRPD 分析

[0213] 用Bruker D8 衍射仪进行XRPD分析,所述衍射仪是从Bruker AXS Inc.TM(Madison, Wisconsin)购买的。通过以下方法获得XRPD光谱:将待分析物质的样品(约20mg)固定在单晶硅晶圆黏片(例如,Bruker 硅零背景X-射线衍射样品支架)上并借助载玻片将所述样品铺展成薄层。将所述样品以30转/分钟旋转(以提高计数统计)并用X-射线照射,所述X-射线是通过在40kV和40mA操作的细长铜聚焦管产生的,波长为1.5406埃(即,约1.54埃)。在2°至40° 2θ范围内,将样品以θ-θ模式暴露1秒/0.02° 2θ增量(连续扫描模式)。运行时间为31分41秒。

[0214] DSC分析

[0215] DSC用TA Instruments(型号为Q1000)进行。称取样品(约2mg)装入铝样品盘中并转移至所述DSC。将所述设备用氮气以50mL/min吹洗并收集25℃至300℃之间的数据,使用的动态加热速度为10℃/min。

[0216] 使用从TA INSTRUMENTS®(New Castle, Delaware)购买的Q SERIESTMQ1000DSC热量计对根据标准方法制备的样品进行DSC分析。将所述设备用氮气以50mL/min吹洗并收集25℃至300℃之间的数据,使用的动态加热速度为10℃/分钟。用标准软件例如来自TA INSTRUMENTS®的Universal v. 4.5A分析热数据。

[0217] DVS分析

[0218] 使用标准设备(例如从Surface Measurement Systems, Ltd.TM(Alpertown, London, UK)购买的DVS设备)对根据标准方法制备的样品进行DVS分析。使维持在环境温度的样品在约0% RH至约90% RH之间循环。记录质量的变化百分比,其预示了吸湿和解吸湿。

[0219] SS-NMR分析

[0220] 将约100mg分析用物质(例如,药物或制剂)填充到用Kel-F盖密封的4mm 二氧化锆旋转器中。为了确定¹³C交叉极化幻角自旋光谱,通常使所述旋转器在5至9kHz之间旋转(以除去化学位移各向异性)并且利用来自氢(以提高敏感性和减少实验次数)的交叉极化记录¹³C谱。磁化传递的接触时间通常为2毫秒并且脉冲间延迟通常为5秒。采用信号平均,记录足够的扫描以使所有主要峰能从噪音中分辨出来。用于结晶药物的常用实验时间为约1小时。

[0221] FT-IR和FT-拉曼分析

[0222] 用装备有DTGS KBr检测器的Thermo Nicolet Nexus 870在400至4000cm⁻¹范围内收集FT-IR/ATR谱,分辨率为4cm⁻¹并且扫描次数为64。ATR中使用的晶体为菱形的。

[0223] 表2:化合物I形式I的FT-IR

[0224]

透射 (cm ⁻¹)	强度
3378.97	0.731
3171.70	0.725
2939.02	0.638

2808.65	0.505
1646.80	0.774
1607.63	1.32
1567.34	0.545
1414.45	0.701
1234.13	0.576
1055.18	0.432
798.42	0.319

[0225]

[0226] 在装备有 InGaAs 检测器的 Thermo Nicolet Nexus 870 上在 100 至 3700 cm^{-1} 范围内收集 FT- 拉曼光谱,分辨率为 8 cm^{-1} ,扫描次数为 64。用 ThermoNicolet 软件 Omnic 软件进行数据采集和分析。

[0227] 表 3 :化合物 I 形式 I 的 FT- 拉曼

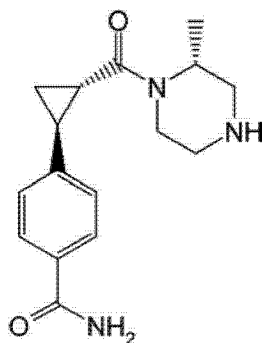
[0228]

拉曼位移 (cm^{-1})	强度
3070.22	4.905
3006.28	5.919
2940.36	6.904
2867.12	2.688
2808.64	2.533
2767.97	2.263
1614.44	26.926
1562.48	4.593
1219.17	6.195
1144.15	7.002

[0229] 中间体 A

[0230] 4-(反式-2-((R)-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0231]

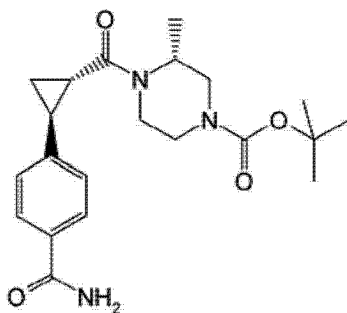


[0232] 将中间体 B(849mg, 2.19mmol) 溶解在 DCM(10.0mL) 中。加入 TFA(5.00mL) 并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发挥发物以得到黄色胶状物。粗制物不经纯化即用在下一步骤中。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm1.33(d, J = 7.03Hz, 3H) 1.37-1.52(m, 3H) 1.65(br. s., 1H) 2.26-2.39(m, 1H) 2.51(br. s., 1H) 3.11(br. s., 1H) 3.21-3.45(m, 4H) 7.27(d, J = 8.20Hz, 2H) 7.81(d, J = 8.20Hz, 2H)。

[0233] 中间体 B

[0234] (R)-4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙基羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0235]

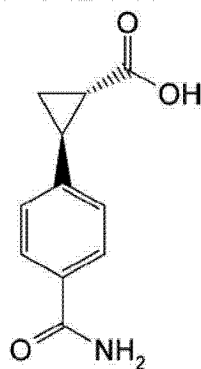


[0236] 将中间体 C(450mg, 2.19mmol) 溶解在 DMF(20mL) 中。先后加入 DIPEA(1.149mL, 6.58mmol) 和 HOBT(444mg, 3.29mmol)、EDC(631mg, 3.29mmol) 和 中 间 体 D(527mg, 2.63mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 天,减压浓缩,重新溶解在 EtOAc 中,用 1M HCl 和饱和 NaHCO₃ 洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤并减压浓缩得到中间体 B,其为固体。将粗制物不经进一步纯化即用在下一步骤中。MS m/z 388.34[M+H]⁺(ESI)。

[0237] 中间体 C

[0238] 反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羧酸

[0239]

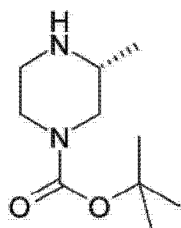


[0240] 将中间体 E (3.4g, 18.16mmol) 溶解在 t-BuOH (90mL) 中。加入研磨的 KOH (5.10g, 90.81mmol), 将反应混合物加热至 70℃, 过夜, 冷却至室温并减压浓缩。将残余物重新溶解在 H₂O 中并用 EtOAc 洗涤。将水相用 1M HCl 酸化至 pH 4-5。过滤沉淀物并真空干燥得到 3.06g 中间体 C (82%), 其为固体。将产物不经进一步纯化即用在下一步骤中。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42 (ddd, J = 8.50, 6.35, 4.69Hz, 1H) 1.55-1.62 (m, 1H) 1.91 (ddd, J = 8.50, 5.37, 4.10Hz, 1H) 2.52 (ddd, J = 9.18, 6.25, 4.10Hz, 1H) 7.20-7.26 (m, 2H) 7.76-7.83 (m, 2H); MS m/z 206.22 [M+H]⁺ (ES⁺)。

[0241] 中间体 D

[0242] (R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

[0243]

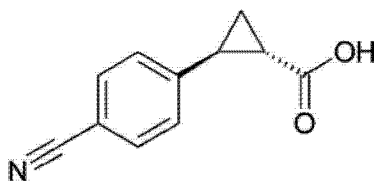


[0244] 将 (R)-2-甲基哌嗪 (5.025g, 50.2mmol) 溶解在 DCM (100mL) 中。在 0℃, 滴加叔丁酸酐 (5.47g, 25.1mmol) 于 DCM (50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。过滤溶液并减压浓缩。向残余物中加入 H₂O (100mL), 将其再次过滤。将滤液用 K₂CO₃ 饱和并用 Et₂O (3x 150mL) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到 5.04g 中间体 D (50%), 其为固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 (d, J = 6.3Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.56 (s, 1H) 2.30-2.46 (m, 1H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.74-2.76 (m, 2H) 2.93-2.95 (m, 1H) 3.93 (br s, 2H)。中间体 D 也可从 Lanzhou Boc Chemical Co. 购买。

[0245] 中间体 E (第一方面)

[0246] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸

[0247]



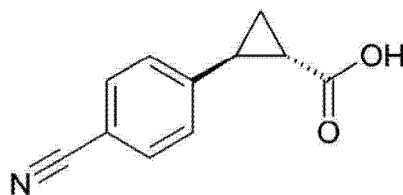
[0248] 将中间体 H (11.2g, 64.7mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中。将溶液冷却至 -10℃。历时 30 分钟的时间加入 Jones 试剂 (65mL)。加入结束后, 将反应混合物温热至室温, 然后通过加入 2-丙醇 (100mL) 猝灭。将所得混合物用 EtOAc (200mL) 稀释。加入 MgSO₄ 并再继续搅拌 30 分钟。过滤混合物并减压浓缩滤液。将残余物重新溶解在 EtOAc (200mL) 中, 用 2x75mL H₂O 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。将粗制物通过用 EtOAc (20mL) 研磨来纯化得到 5.2g 中间体 E (43%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.90-1.98 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 1H) 7.38 (d, J = 8.2Hz, 2H) 7.73 (d, J = 8.2Hz, 2H)。

[0249] Jones 试剂的制备: 通过以下方法制备 Jones 试剂: 将 26.7gCrO₃ 溶解在 23mL 浓 H₂SO₄ 中并用 H₂O 将混合物稀释至 100mL。

[0250] 中间体 E (第二方法)

[0251] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸

[0252]

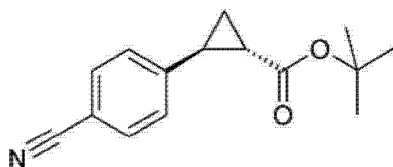


[0253] 将中间体 F (11.6g, 47.7mmol) 溶解在 MeOH (55mL) 中。加入 NaOH (5.7g, 143.1mmol) 的 H₂O (30mL) 溶液, 将所得混合物在 70℃ 加热 4 小时。冷却至室温后, 将混合物浓缩至其体积的三分之一并通过加入 50mL 0.5M NaOH 来稀释。将所得混合物用 2x25mL MTBE 洗涤。分离水层并通过加入浓 HCl 来酸化, 直至 pH 1。将酸化的水相用 2x 50mL EtOAc 萃取。合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸干。粗制物通过快速色谱法纯化 (硅胶, DCM : MeOH 99 : 1 至 90 : 10) 得到 3.1g 中间体 E (36.4%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.87-1.98 (m, 1H) 2.43-2.49 (m, 1H) 7.38 (d, J = 8Hz, 2H) 7.74 (d, J = 8Hz, 2H) 12.43 (s, 1H)。

[0254] 中间体 F

[0255] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸叔丁酯

[0256]

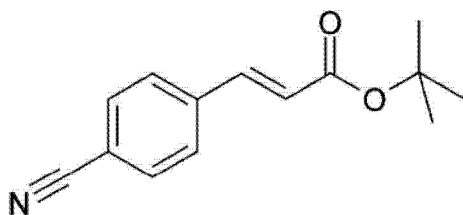


[0257] 在氮气气氛中, 将三甲基碘化铊 (37.9g, 172.4mmol) 溶解在 DMSO (450mL) 中。加入叔丁醇钠 (16.5g, 172.4mmol) 并将所得混合物在室温搅拌 2 小时。加入中间体 G (20g, 86.2mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物通过依次加入 MTBE (500mL) 和盐水 (300mL) 来稀释。分离有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸干。粗制产物通过快速色谱法来纯化 (硅胶, 庚烷 / EtOAc 95 : 5 至 90 : 10) 得到 11.6g 中间体 F (54%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29-1.23 (m, 1H) 1.49 (s, 9H) 1.57-1.69 (m, 1H) 1.83-1.96 (m, 1H) 2.40-2.53 (m, 1H) 7.18 (d, J = 8Hz, 2H) 7.57 (d, J = 8Hz, 2H)。

[0258] 中间体 G

[0259] (E)-3-(4-氰基苯基)丙烯酸叔丁酯

[0260]



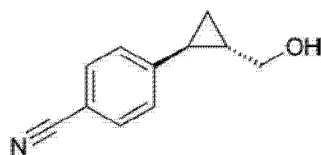
[0261] 向装备有磁力搅拌棒、温度计、加料漏斗和氮气进口的火焰干燥的三颈圆底烧瓶中装入 NaH (3.96g, 94.7mmol) 和无水 THF (120mL)。通过加料漏斗历时 30 分钟的时间滴加溶解在无水的 THF (20mL) 中的二乙氧基膦酰基乙酸叔丁酯 (Tert-butyl diethylphosphono

acetate) (23.2mL, 94.7mmol)。加入结束后,将反应混合物在室温再搅拌 30 分钟。通过加料漏斗历时 30 分钟的时间向反应混合物中滴加溶解在无水 THF (20mL) 中的 4- 氰基苯甲醛 (11.3g, 86.1mmol) 溶液。加入结束后,将反应混合物在室温搅拌 1 小时,然后用 MTBE (200mL) 和饱和 NH_4Cl (150mL) 稀释。分离有机层,用 25mL H_2O 和 25mL 饱和 NH_4Cl 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸干得到 20.0g 中间体 G,其为固体 (100%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56 (s, 9H) 6.47 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H) 7.58 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 7.68 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H)。

[0262] 中间体 H

[0263] 反式 -4-(2-(羟基甲基)环丙基)苯甲腈

[0264]



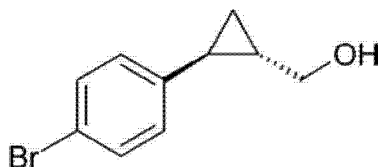
[0265] 向圆底烧瓶中装入中间体 I (10.0g, 44mmol)、二甲基乙酰胺 (125mL)、六氰亚铁(II) 酸钾三水合物 (24.2g, 22mmol)、醋酸钯 (II) (1.3g, 2.2mmol)、DABCO (1.3g, 4.4mmol) 和碳酸钠 (12.2g, 44mmol)。将所得混合物在氮气中加热至 150°C , 保持 17 小时。将反应混合物冷却至室温并用硅胶垫过滤。将所述垫用 EtOAc (200mL) 洗涤。将滤液和洗液合并并用更多的 EtOAc (200mL) 稀释,用盐水 (3x 100mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗制物通过柱色谱法纯化 (硅胶, DCM/MeOH 99 : 1) 得到 10.5g 中间体 H (55%)。

[0266] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.00-1.15 (m, 2H) 1.47-1.58 (m, 1H) 1.88-1.94 (m, 1H) 3.56-3.76 (m, 2H) 7.15 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H) 7.55 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0267] 中间体 I

[0268] 反式 -2-(4-溴苯基)环丙基) 甲醇

[0269]

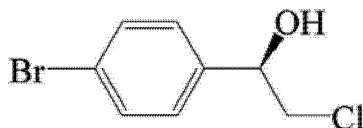


[0270] 在氮气气氛中,将二乙基锌于己烷中的溶液 (1.1M, 695mL, 765mmol) 加至装有 450mL DCM 的火焰干燥的 3- 颈圆底烧瓶中。将所得溶液冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。向冷却的二乙基锌溶液中缓慢加入 TFA (59mL, 765mmol)。加入结束后,将所得混合物搅拌 20 分钟。向混合物中加入 CH_2I_2 (62mL, 765mmol) 于 50mL DCM 中的溶液。再搅拌 20 分钟后,加入 3-(4-溴苯基) 丙 -2- 烯 -1- 醇 (81.6g, 382.9mmol) 于 450mL DCM 中的溶液。加入结束后,将反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。通过缓慢加入 500mL 1M HCl 将过量的试剂猝灭。分离出上部水层并用 200mL DCM 萃取。合并的有机萃取物用 500mL 饱和 NH_4Cl 和 NH_4OH (9 : 1v/v) 的混合物洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗制物通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 庚烷/EtOAc 10 : 1) 得到 76.1g 中间体 I,其为固体 (87.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.90-1.00 (m, 2H) 1.36-1.48 (m, 1H) 1.75-1.85 (m, 1H) 3.62 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 6.95 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H) 7.38 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0271] 中间体 J

[0272] (R)-1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙醇

[0273]

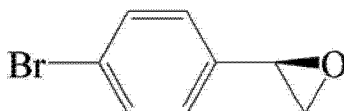


[0274] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ ，将硼烷二甲硫醚 (2.0kg, 24.8 摩尔, 94% w/w) 混合在甲苯 (8L) 中。加入 (R)-(+)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂戊环 (2.6kg, 2.74 摩尔, 1M) 的甲苯溶液。将加料容器用甲苯 (0.5L) 冲洗并将 $t_{\text{夹套}}$ 设置为 45°C 。在单独的容器中，将 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙醇 (7.84kg, 33.6 摩尔) (其是从 Jiangyan KeyanFine Chemical Co.Ltd 购买的) 溶解在 2-MeTHF (75L) 中，并且当第一容器中的 $t_{\text{内部}}$ 高于 40°C 时，历时 3 小时加入所述 2-MeTHF 溶液。将前一容器用 2-MeTHF (2L) 冲洗并加至反应混合物中，将所述反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 45^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。在 HPLC 上对样品进行的分析表明此时完全转化，在 ChromolithPerformance RP-18e (4.6x 100mm) 上使用以下梯度方法 (流动相 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA), 运行 10 分钟)。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ ，然后用 MeOH (36L) 缓慢猝灭。历时 30 分钟加入第一升 MeOH，并历时额外 30 分钟加入剩余的 MeOH。在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空蒸馏掉 MeOH。使有机溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ ，用 1M HCl/ H_2O (7L 浓 HCl+73L H_2O) 洗涤并在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩至约 40L。可将获得的中间体 J 于 2-MeTHF 中的溶液在 10°C 贮存 20 小时或直接用在下一合成步骤中。

[0275] 中间体 K

[0276] (R)-2-(4-溴-苯基)-环氧乙烷

[0277]

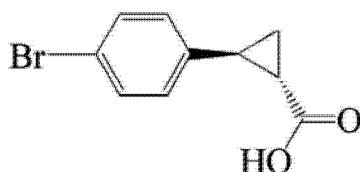


[0278] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ ，将 Aliquat[®] 175 (甲基三丁基氯化铵) (1.12kg, 4.75 摩尔) 加至中间体 J 的 2-MeTHF 溶液 (33.6 摩尔, 40L) 中。历时 20 分钟加入稀释在 H_2O (2L) 中的 NaOH (5.1kg, 57.4 摩尔, 45% w/w)。将反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。在 HPLC 上对样品进行的分析表明此时完全转化，在 Chromolith Performance RP-18e (4.6x 100mm) 上使用以下梯度方法 (流动相 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA), 运行 10 分钟)。分离出水相并将有机相用 H_2O (2x 25L) 洗涤。加入 2-MeTHF (25L)，在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩有机相至约 30L。获得的中间体 K 为于 2-MeTHF 中的溶液，可将该溶液在 5°C 贮存 140 小时或直接用在下一合成步骤中。

[0279] 中间体 L

[0280] (1S, 2S)-2-(4-溴-苯基)-环丙烷羧酸

[0281]



[0282] 在 $t_{\text{夹套}} = -20^{\circ}\text{C}$, 将二甲氧基膦酰基乙酸乙酯 (10.5L, 51.9 摩尔, 98% w/w) 溶解在 2-MeTHF (14L) 中。加入己基锂 / 己烷 (21L, 48.3 摩尔, 2.3M), 加入速度是保持 $t_{\text{内部}}$ 低于 0°C 的速度。将加料容器用 2-MeTHF (3L) 冲洗并使反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌。历时 20 分钟加入中间体 K 的 2-MeTHF 溶液 (33.6 摩尔, 30L)。将加料容器用 2-MeTHF (2L) 冲洗并使反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 65^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少 16 小时, 其中最后 3 小时在 $t_{\text{夹套}} = 75^{\circ}\text{C}$ 。在 HPLC 上分析样品, 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6x 100mm) 上使用以下梯度方法 (流动相 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA), 运行 10 分钟), 分析表明完全转化成中间体 (1S, 2S)-2-(4-溴-苯基)-环丙烷羧酸乙酯。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。历时 20 分钟加入在 H_2O (12L) 中稀释的 NaOH (7.6kg, 85.5 摩尔, 45% w/w)。使所得反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 60^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少 2 小时。在 HPLC 上对样品进行的分析表明此时完全转化 (在 Chromolith Performance RP-18e (4.6x 100mm) 上使用以下梯度方法 (流动相 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA), 运行 10 分钟))。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$, 分离出水相并将有机相用 H_2O (37L) 萃取。将合并的水相用在 H_2O (12.5L) 中稀释的 H_3PO_4 (9L, 131 摩尔, 85% w/w) 酸化至 $\text{pH} < 3.5$ 。仅用 17L 稀 H_3PO_4 (水溶液) 就实现 $\text{pH} < 3.5$ 。将酸性水相用 2-MeTHF (2x15L) 萃取。将合并的有机相 (包括冲洗用 2-MeTHF (2L)) 在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩至约 11L。在 $t_{\text{夹套}} = 35^{\circ}\text{C}$, 将 2-MeTHF 溶液用 EtOH (14.5L) 稀释并历时 20 分钟加入 H_2O (16L)。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 28^{\circ}\text{C}$ 。加入种晶 (16g, 0.066 摩尔) 并将溶液在 $t_{\text{夹套}} = 28^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。将反应混合物历时 6 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 并使其搅拌至少 1 小时。历时 40 分钟加入额外的 H_2O (8L), 过滤出产物并用冷 H_2O (10L) 洗涤。在 40°C 真空干燥得到 6.18kg 中间体 L (21.5 摩尔, 84% w/w), 从 7.84kg 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙酮 (33.6 摩尔) 开始四步的收率为 64%。

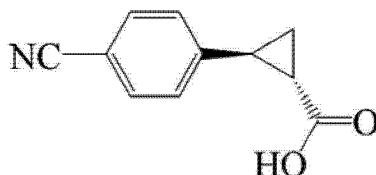
[0283] 中间体 L 的重结晶: 将两批次的中间体 L (6.18+7.04kg) 混合在 EtOH (52L) 中并在 $t_{\text{夹套}} = 70^{\circ}\text{C}$ 加热。加入 H_2O (52L)。将反应溶液历时 2.5 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 30^{\circ}\text{C}$ 。历时 20 分钟加入 H_2O (16L) 并历时 3 小时将结晶冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。过滤出产物并用 H_2O (8L) 和 EtOH (2L) 的混合物洗涤。在 40°C 真空干燥得到 10.0kg 中间体 L (41.5 摩尔, 88% w/w), 在 $t_{\text{夹套}} = 60^{\circ}\text{C}$, 将其重新溶解在甲苯 (39L) 和异辛烷 (57L) 中。得到澄清溶液。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 45^{\circ}\text{C}$ 并使其搅拌 1 小时, 然后历时 2 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。过滤出产物并用甲苯 (4L) 和异辛烷 (36L) 的混合物分两次洗涤。在 40°C 真空干燥得到 7.4kg 中间体 L (29.8 摩尔, 97% w/w), 从开始 7.84+7.93kg 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙酮 (67.5 摩尔) 四步的收率为 44%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.36 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.39 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 173.76, 139.88, 131.20, 128.24, 119.14, 24.73, 24.31, 16.78; LC-MS (ES): m/z 239 ($\text{M}-1(\text{Br}^{79})$) 和 241 ($\text{M}-1(\text{Br}^{81})$)。 $R_t = 5.03$, 在 Xbridge C18 (3.0x 50mm, $2.5\mu\text{m}$ 粒径) 上的分析方法为 (流动相: 5-90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸), B: CH_3CN , 运行 8.6 分钟)。在带有 UV- 检测

的手性柱上分析产物,在 Kromosil 3-Amycoat(150x 4.6mm, 3 μ m 粒径)上使用恒溶剂法(流动相:EtOH/异己烷/TFA(15/85/0.1v/v/v)),得到 98.9% ee 的对映异构纯度, R_t = 5.29min(异构体 1)和 5.97min(异构体 2)。

[0284] 中间体 M

[0285] (1S,2S)-2-(4-氰基-苯基)-环丙烷羧酸

[0286]

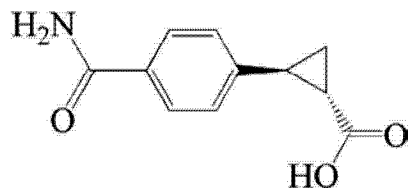


[0287] 将中间体 L(3.7kg, 14.9 摩尔, 97% w/w) 和锌粉(98%+, < 10 μ m)(99g, 1.51 摩尔)混合在 DMF(13.5L)中并将浆液在 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 搅拌。用 0.1-0.2 巴氮气对混合物进行惰化并放置。向浆液中加入二(三叔丁基膦)钯(0)(27.5g, 0.054 摩尔),用 0.1-0.2 巴氮气对浆液进行惰化并放置。将混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 45^\circ\text{C}$,向悬浮液中一次性加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.0kg, 8.52 摩尔),用 0.1-0.2 巴氮气对系统进行惰化并放置(N.B. 氰化物盐为高毒性的)。将所得混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 75^\circ\text{C}$ 并搅拌至少 2 小时。在 HPLC 上对样品进行的分析表明此时完全转化,在 Chromolith Performance RP-18e(4.6x 100mm)上使用以下梯度方法(流动相 20-95% B; A:5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸), B:95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸),运行 8 分钟)。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 。加入硫醇官能化的硅胶(Silicycle, SiliaBond Thiol)(1.07kg, 28% w/w)并将容器惰化。将反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 搅拌至少 36 小时。通过带有活性炭的滤器或等同物(pall-filter)过滤出净化剂。将容器和滤器系统用 2-MeTHF(53L)洗涤。合并滤液和洗液并在 $t_{\text{夹套}} = 5^\circ\text{C}$ 搅拌。得到浅黄色液体。历时 15 分钟加入 NaCl (3.5kg)/ H_2O (16.4L),加入速度是使内部温度保持低于 15°C 的速度。将所得反应混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 45^\circ\text{C}$ 并分离出水相。有机相用 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (2x(2.87kg+16.4L)) 和 $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ (3.5kg+16.4L)洗涤。将有机相冷却至 $t_{\text{夹套}} = 10^\circ\text{C}$ 并历时 45 分钟加入在 H_2O (41L)中稀释的 NaOH (1.54kg, 19.3 摩尔, 50% w/w)。将所得反应混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 30^\circ\text{C}$ 并分离出有机相。将水相在 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 搅拌并用在 H_2O (5.3L)中稀释的 H_3PO_4 (0.90kg, 7.81 摩尔, 85% w/w)将 pH 调整至 6.5,调节速度是维持内部温度低于 25°C 的速度。真空蒸馏掉 2-MeTHF 和 H_2O 直至体积为蒸馏前体积的 85-90%,即约 8L。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^\circ\text{C}$ 并继续加入在 H_2O (8.2L)中稀释的 H_3PO_4 (1.17kg, 10.1 摩尔, 85% w/w)直至 pH = 4。使浆液在 $t_{\text{夹套}} = 10^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。过滤出产物,用 H_2O (2x4L)洗涤。在 40°C 真空干燥得到中间体 M(2.24kg, 11.2 摩尔, 93.2% w/w),收率为 75%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.45(s, 1H), 7.72(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.37(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.50(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.42(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 173.51, 146.68, 132.27, 126.93, 118.97, 108.85, 25.16, 25.04, 17.44; LC-MS(ESI): m/z 186(M-1). R_t = 3.63min, 在 Xbridge C18(3.0x 50mm, 2.5 μ m 粒径)上的分析方法为(流动相:5-90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸), B: CH_3CN ,运行 8.6 分钟)。

[0288] 中间体 N

[0289] (1S,2S)-2-(4-氨甲酰基-苯基)-环丙烷羧酸

[0290]

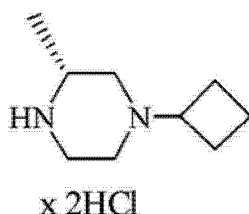


[0291] 在 $t_{\text{夹套}} = 30^{\circ}\text{C}$, 将中间体 M (4.46kg, 22.0 摩尔, 92.5% w/w) 混合在 H_2O (40L) 中。加入在 H_2O (6L) 中稀释的 NaOH (2.25kg, 28.1 摩尔, 50% w/w), 加入速度是使 $t_{\text{内部}}$ 保持低于 35°C 的速度。将加料容器用 H_2O (1L) 冲洗。如果 pH 不 ≥ 12 , 则加入与之前浓度相同的更多 NaOH。加入过氧化氢 (4.89kg, 50.3 摩尔, 35% w/w), 加入速度是维持 $t_{\text{内部}}$ 低于 35°C 的速度。将加料容器用 H_2O (1L) 冲洗并使反应浆液搅拌 0.5-1.0 小时。对样品进行的 HPLC 分析表明此时完全转化, 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6x 100mm) 上使用以下梯度方法 (流动相 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸), B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸), 运行 8 分钟)。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 并当达到该温度是将其搅拌至少 0.5 小时。过滤出中间体 N 的钠盐并用冷 H_2O (2x 7L) 洗涤。将固体在滤器上用在 H_2O (35L) 中稀释的 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (2.76kg, 20.0 摩尔) 浆洗。使浆液在 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。如果 pH 不是 < 3.7 , 则用 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ 对其进行调整。过滤出产物, 用冷 H_2O (3x 14L) 洗涤。在 40°C 真空干燥得到 4.0kg 中间体 N (18.2 摩尔, 93.4% w/w), 收率为 83%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.44 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.39 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 173.83, 167.67, 143.94, 132.17, 127.68, 125.73, 25.21, 24.67, 17.11; LC-MS (ESI): m/z 206 ($M+1$)。 $R_t = 2.13\text{min}$, 在 Xbridge C18 (3.0x 50mm, $2.5\mu\text{m}$ 粒径) 上的分析方法为 (流动相: 5-90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸), B: CH_3CN , 运行 8.6 分钟)。在带有 UV-检测的手性柱上分析产物, 在 Kromosil 3-Amycoat (150x 4.6mm, $3\mu\text{m}$ 粒径) 上使用以下恒溶剂法 (流动相: EtOH/异己烷/TFA (15/85/0.1v/v/v)), 得到的对映异构纯度 $> 99\%$ ee, $R_t = 13.40\text{min}$ (异构体 1) 和 22.22min (异构体 2)。

[0292] 中间体 O

[0293] (R)-1-环丁基-3-甲基哌嗪 $\times 2\text{HCl}$

[0294]



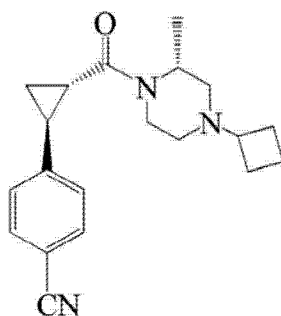
[0295] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$, 将 (R)-Boc-2-甲基哌嗪 (350g, 1.71 摩尔, 98% w/w) (其是从 Lanzhou Boc Chemical Co. 购买的) 溶解在 EtOH (2.75L) 中。一次性加入乙酸 (1.37L), 然后加入环丁酮 (184g, 2.57 摩尔)。将加料容器用 EtOH (250mL) 冲洗并将浅黄色在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。历时 90 分钟分 20 次加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (497g, 2.48 摩尔, 95% w/w)。用 EtOH (340mL) 冲洗。将反应混合物搅拌 2 小时。在 GC 上用 HP-5MS 柱 (长度为 25m, 内直径为 0.32mm , 膜为 $0.52\mu\text{m}$) 分析样品, 使用的梯度方法为 (在 60°C 保持 2 分钟, 然后历时 8 分钟以 $25^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温, 然后在 260°C 保持 2 分钟)。前进口温度 = 200°C , 使用氦气作为气

体,并且检测器温度=300℃。加入更多 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30g, 0.14 摩尔) 以使反应在 1 小时内结束。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^\circ\text{C}$, 然后用 5MNaOH (5.5L) 猝灭。在 $t_{\text{夹套}} = 50^\circ\text{C}$ 真空蒸馏掉 EtOH。在 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$, 将 H_2O 相用甲苯 (5.5L) 萃取。将有机相与第二批次 (开始于 (R)-Boc-2-甲基哌嗪 (300g, 1.47 摩尔, 98% w/w)) 合并。将合并的有机相在 $t_{\text{夹套}} = 50^\circ\text{C}$ 真空浓缩至约 2L。可将所得中间体的甲苯溶液中 5°C 贮存数天。在 $t_{\text{夹套}} = 10^\circ\text{C}$, 将所述甲苯溶液用 2-丙醇 (2L) 稀释, 历时 30 分钟加入在 2-丙醇 (2L) 中稀释的 HCl/2-丙醇 (1.06L, 6.36 摩尔, 6M)。将反应溶液加热至 $t_{\text{夹套}} = 48^\circ\text{C}$ 。在 $t_{\text{内部}} = 46^\circ\text{C}$, 历时 2 小时加入在 2-丙醇 (2L) 中稀释的 HCl/2-丙醇 (2.12L, 12.72 摩尔, 6M)。将反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 48^\circ\text{C}$ 保持额外 3 小时, 然后历时 1 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^\circ\text{C}$ 。加入种晶混合物 (含有中间体 O (0.2g, 0.89 毫摩尔) 的 0.4L 溶液)。将反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 0^\circ\text{C}$ 搅拌过夜并过滤出产物。在 40°C 真空干燥得到 620g 中间体 O (2.63 摩尔, 96.3% w/w), 收率为 83%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.46 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 3.35–3.74 (m, 6H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (d, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 58.50, 49.62, 48.13, 44.30, 24.48, 24.38, 15.25, 13.26。

[0296] 中间体 P

[0297] 4-((1S,2S)-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲腈

[0298]

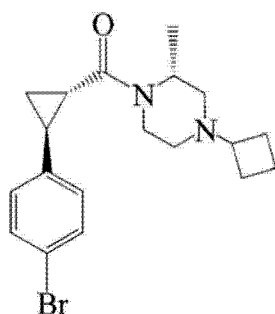


[0299] 在用氩气鼓泡的同时向中间体 Q (8.5g, 22.53mmol) 于 NMP (100mL) 中的溶液中加入锌 (0.737g, 11.26mmol)、氰化锌 (1.984g, 16.90mmol) 和二氯化 [1,1'-二(二叔基膦基)二茂铁] 钯 (II) (0.335g, 0.45mmol)。将其在 100°C 加热 20 小时。仍然存在一些起始物质, 因此再继续加热 24 小时, 然后将反应混合物冷却并高真空浓缩。将所述物质吸收在 EtOAc 中并用硅藻土过滤。浓缩滤液, 分成两等重量份, 其中将每份在 120g 硅胶柱上纯化 (用 50–100% 梯度的 EtOAc/庚烷洗脱) 得到 6.10g 中间体 P (84%)。将产物在分析性 HPLCMS 上分析 (在 X-Bridge C18 (2.1x 30mm, $5\mu\text{m}$ 粒径) 上使用高 pH 梯度方法 (流动相: 5–95% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375% NH_4OH v/v), B: CH_3CN , 运行 2.25 分钟)。MS m/z 324.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI), R_t 1.76min。

[0300] 中间体 Q

[0301] ((1S,2S)-2-(4-溴苯基)环丙基)((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0302]

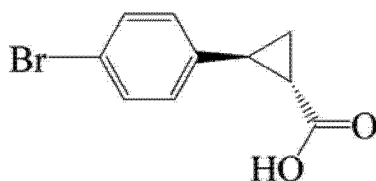


[0303] 在 0℃, 向中间体 R(第二方法) (5.87g, 24.34mmol) 于 DMF (120mL) 中的溶液中先后加入 N, N- 二异丙基乙基胺 (21.20mL, 121.72mmol)、1- 羟基苯并三唑 (4.93g, 36.52mmol)、N-(3- 二甲基氨基丙基)-N'- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (7g, 36.52mmol) 和中间体 O (5.53g, 24.34mmol)。将反应混合物搅拌 15 小时, 然后浓缩反应混合物并将残余物吸收在 EtOAc 中, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。水相用 EtOAc 萃取两次, 合并的有机物用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将所得油状物用 ISCO Companion 设备通过正相色谱法纯化 (在 120g Redisepp 柱上使用 20-100 部 % 梯度的 EtOAc/ 庚烷), 得到 8.50g 中间体 Q (93%), 其为澄清的玻璃状物, 静置时即缓慢固化。¹H-NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.27 (br. s., 3H) 1.38 (br. s., 1H) 1.48-1.58 (m, 1H) 1.64-1.77 (m, 3H) 1.77-1.87 (m, 1H) 1.87-1.99 (m, 2H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.14-2.22 (m, 1H) 2.34 (br. s., 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.85 (dddd, J = 11.43, 3.61, 1.95, 1.76Hz, 1H) 2.90-3.01 (m, 1H) 3.40 (br. s., 1H) 4.03 (d, J = 11.33Hz, 1H) 4.31 (d, J = 11.72Hz, 1H) 4.39 (br. s., 1H) 4.64 (br. s., 1H) 7.09 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.41 (d, J = 8.59Hz, 2H)。将产物在分析性 HPLC MS 上进行分析 (在 X-Bridge C18, 2.1x 30mm, 5 μm 粒径使用高 pH 梯度方法 (流动相: 5-95% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃) 和 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 运行 2.25 分钟))。MSm/z 277.31 [M+H]⁺ (ESI), R_t 2.10min。

[0304] 中间体 R

[0305] (1S, 2S)-2-(4- 溴 - 苯基) - 环丙烷羧酸

[0306]



[0307] 向搅拌的 (反式)-2-(4- 溴苯基) 环丙烷羧酸 (6.52g, 27.04mmol) (可根据 WO 2009/024823 第 82 页上所述的方法制备) 于 400ml EtOH 中的溶液中加入 (R)-(+)-1-(1- 萘基) 乙基胺 (4.63g, 4.37mL, 27.04mmol) 于 100ml EtOH 中的溶液, 然后加入 25ml H₂O。将其在室温搅拌约 4 小时。过滤收集固体并用 40ml 冷 EtOH/H₂O (20/1) 洗涤, 得到 3.18 克盐, 其为白色固体 (回收 58%), 等同于 1.86g 游离酸。将其吸收在 2N NaOH 中并用 EtOAc 萃取 5 次。将水相放置在旋转蒸发仪上以除去剩余的 EtOAc。将所得澄清溶液转移到艾伦美氏烧瓶中, 在冰浴中冷却并在搅拌的同时滴加浓 HCl 至 pH4。过滤收集所得固体得到 1.63g 中间体 R。将产物通过手性 SFC (UV 检测) 进行分析 (在 ChiralPak AD-H (10x 250mm, 5 μm 粒径) 上使用恒溶剂法 (流动相: 25% MeOH (含有 0.1% DMEA), 超临界 CO₂)) 得到的对映异构纯度 > 95%, R_t 3.88min (异构体 1) 和 4.79min (异构体 2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (ddd, J = 8.20, 6.64, 4.69Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 9.28, 5.08, 4.79Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 8.50,

4.69, 4.39Hz, 1H), 2.48–2.63 (m, 1H), 6.87–7.06 (m, 2H), 7.37–7.46 (m, 2H)。

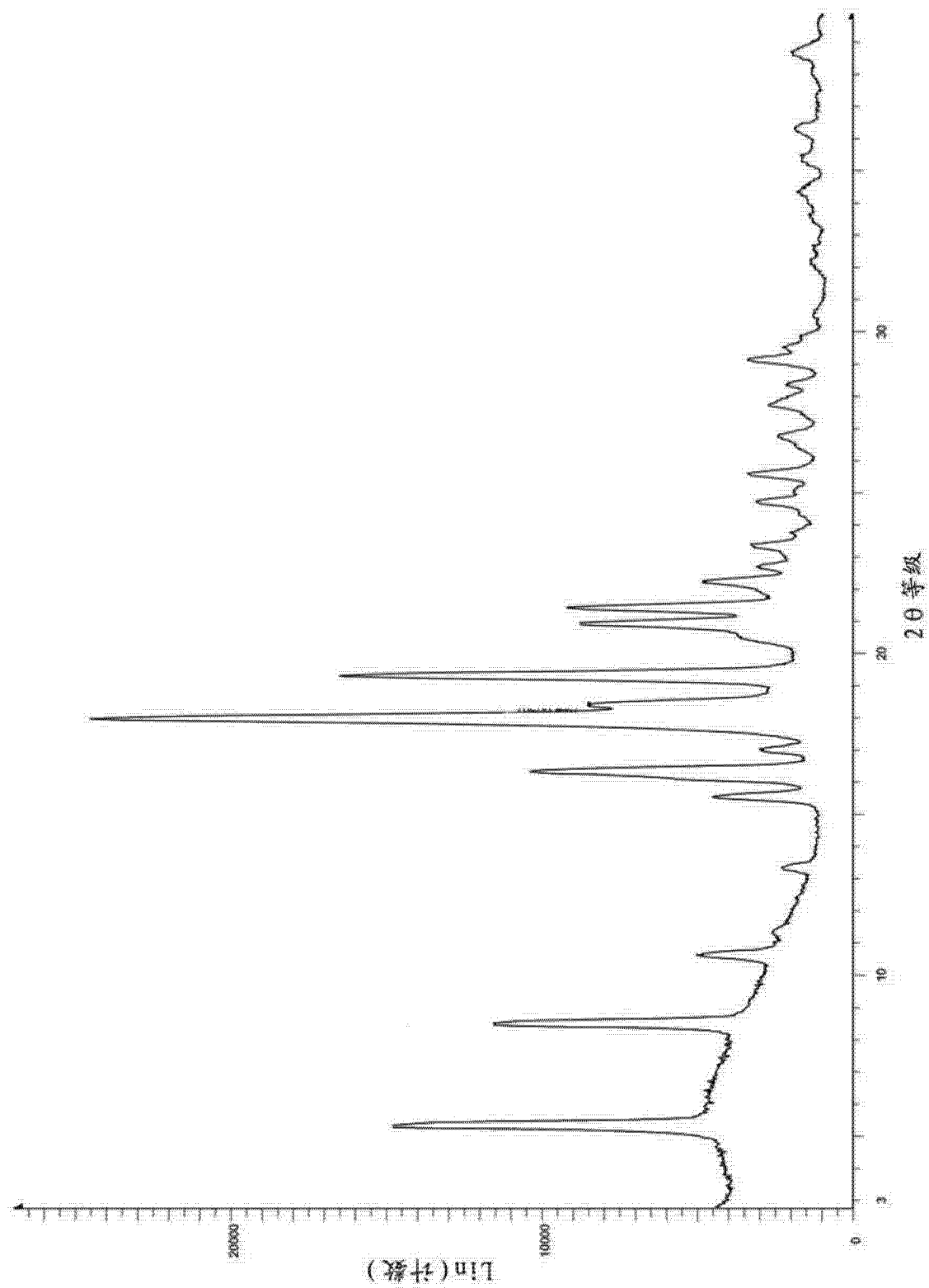


图 1

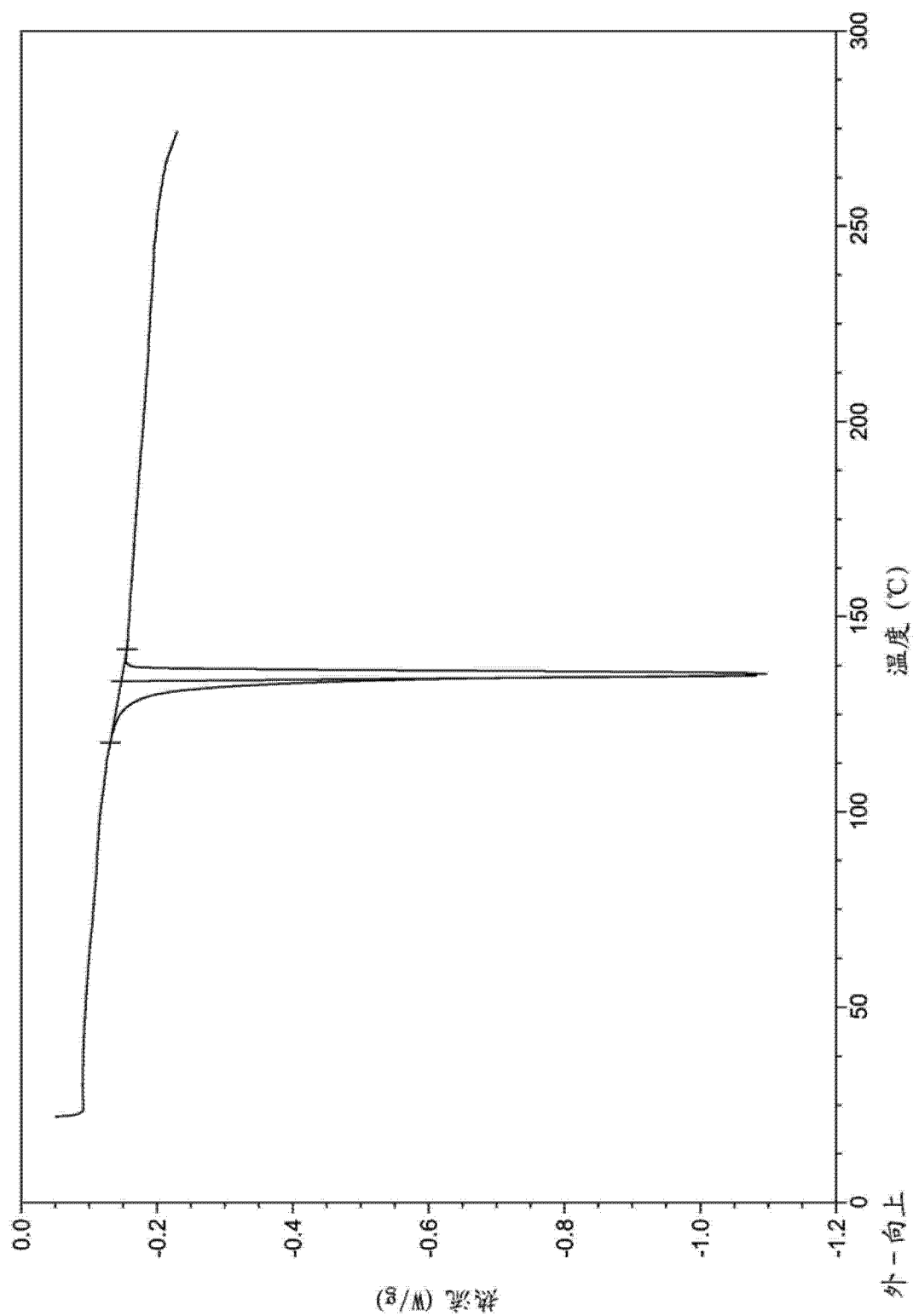


图 2

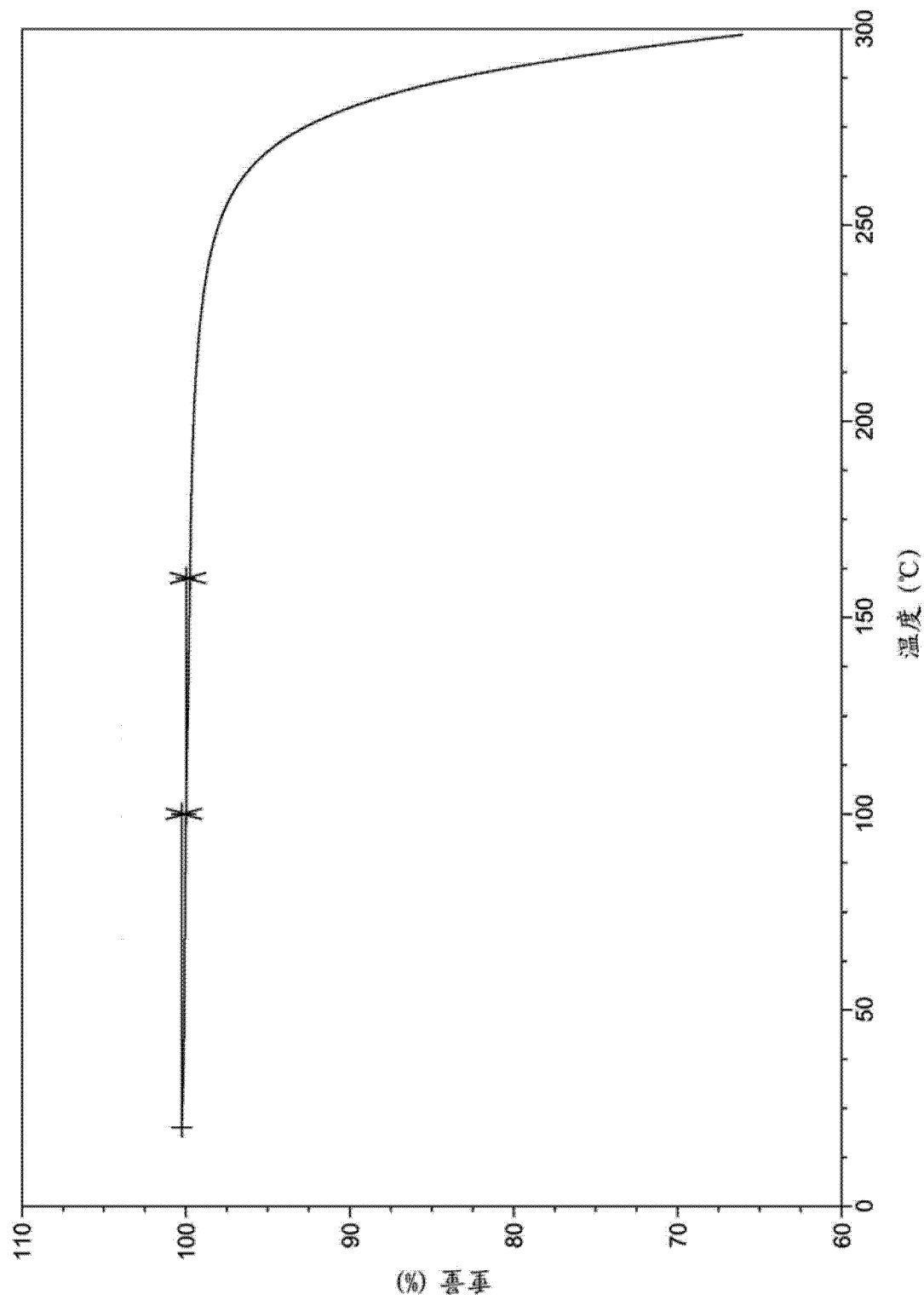


图 3

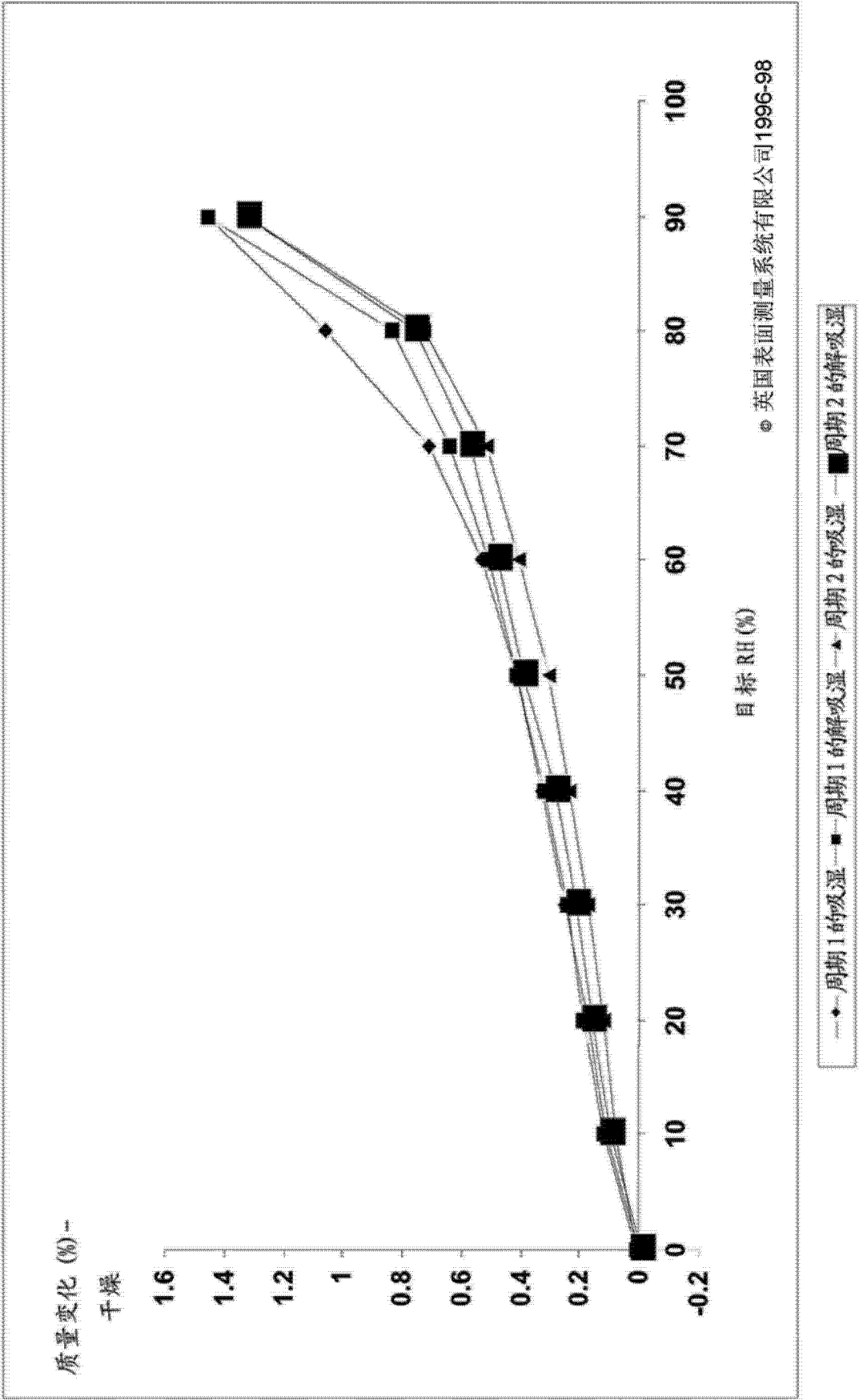


图 4

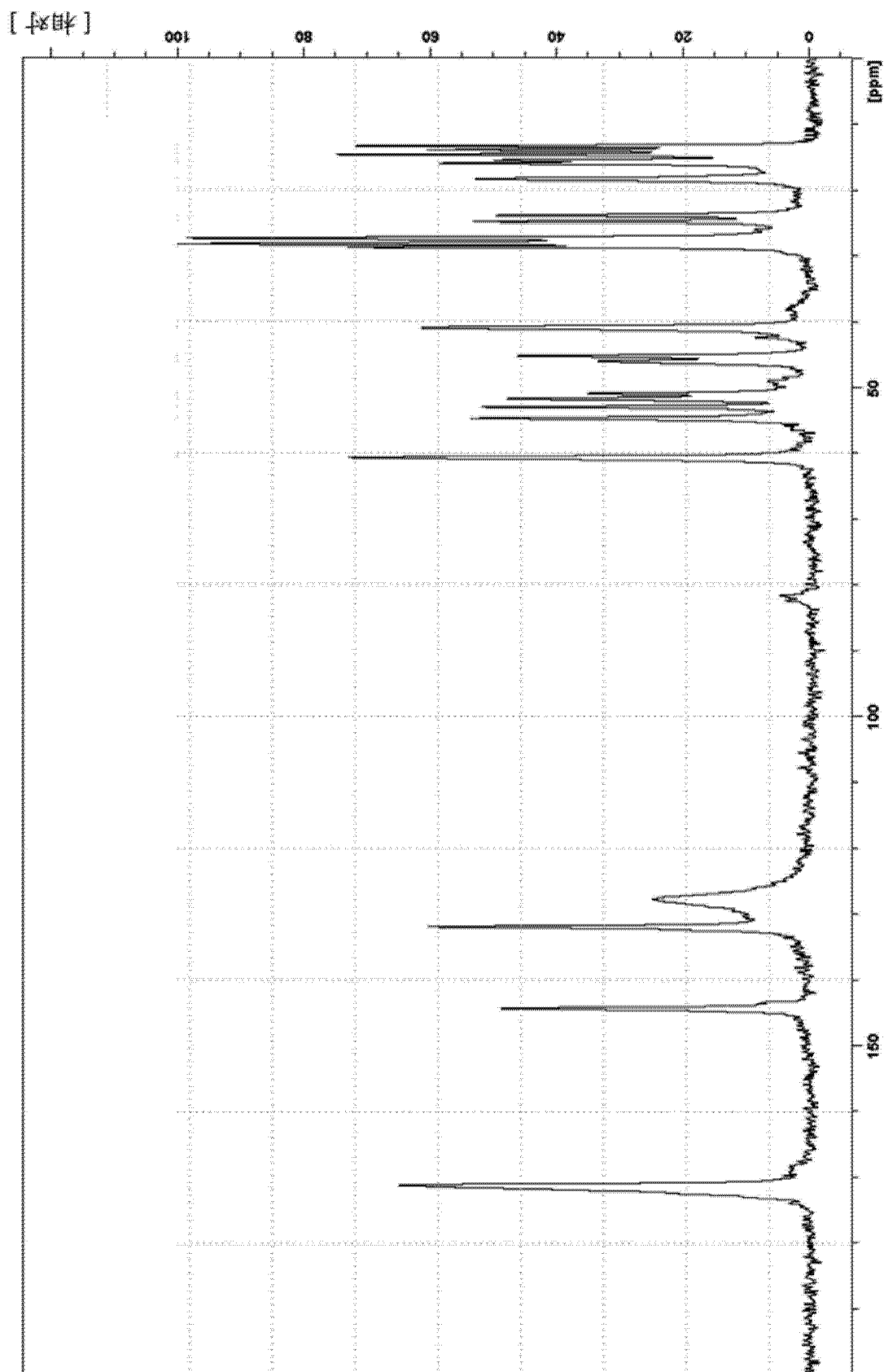


图 5

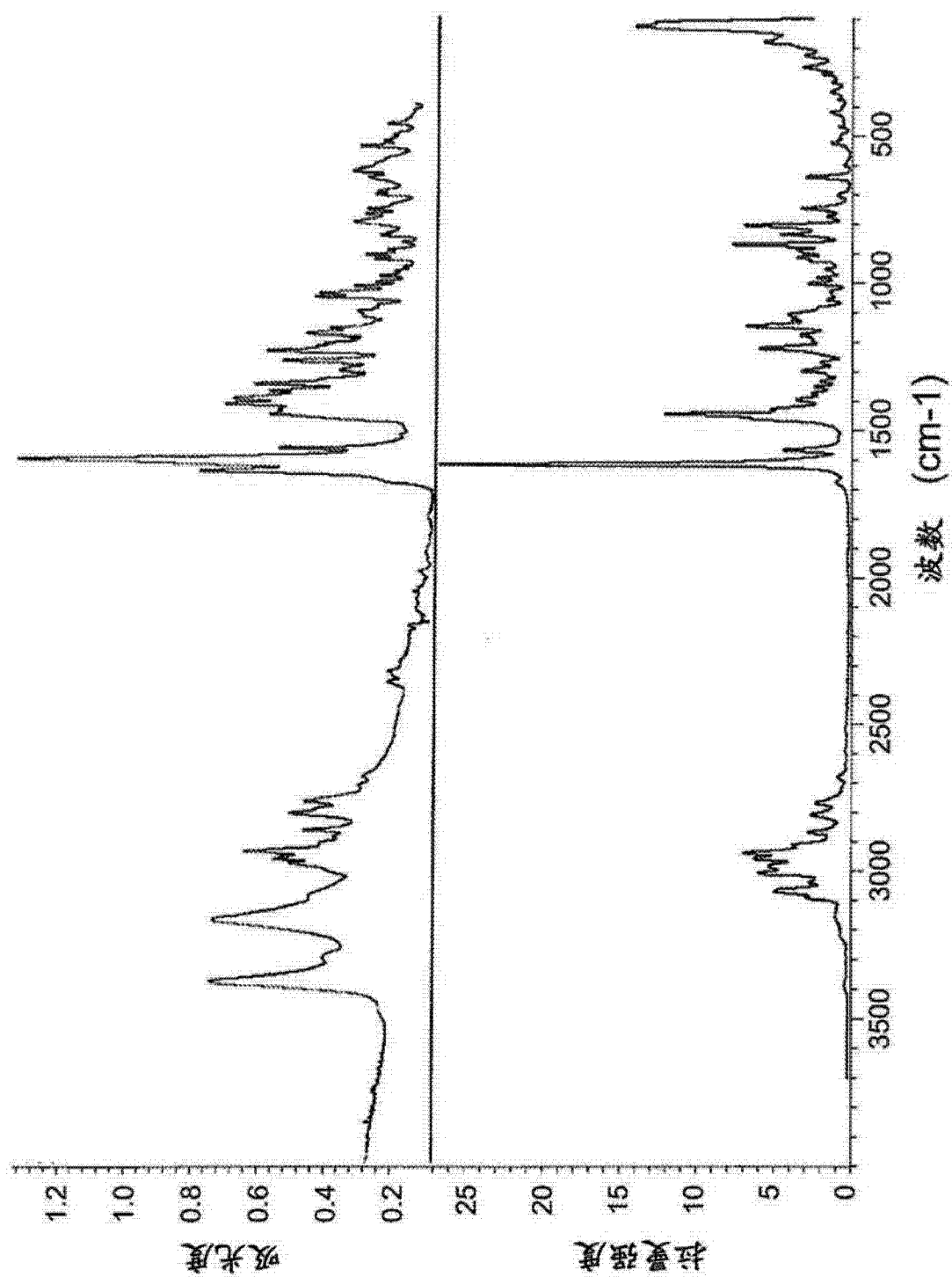


图 6