



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102942572 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 27

(21) 申请号 201210361211. 9 *A61P 1/08* (2006. 01)
(22) 申请日 2008. 03. 28 *A61P 1/10* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 1/14* (2006. 01)
60/921, 111 2007. 03. 29 US *A61P 17/00* (2006. 01)
A61P 17/04 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据
200880017624. 7 2008. 03. 28
(71) 申请人 普罗热尼奇制药公司
地址 美国纽约
申请人 惠氏有限责任公司
(72) 发明人 瓦列里娅·N·斯莫伦斯卡亚
卡杜姆·A·阿尔沙雷菲
朱利奥·佩雷斯 赛义德·M·沙阿
托马斯·A·博伊德
(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 彭鲲鹏 田旻
(51) Int. Cl.
C07D 489/08 (2006. 01)
A61K 31/485 (2006. 01)
A61P 39/02 (2006. 01)
A61P 1/00 (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 33 页 附图 9 页

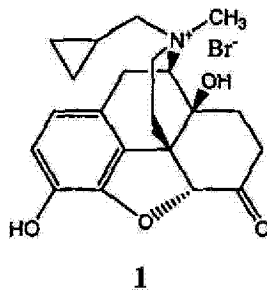
(54) 发明名称

(R)-N- 溴化甲基纳曲酮的晶体形式及其用途

(57) 摘要

本发明提供了一种可用作外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂的 (R)-N- 甲基纳曲酮的新形式及其组合物。

1. 化合物 1 的 B 形式：



其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型, 并且所述化合物基本上不含化合物 1 的 A 形式。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的一个或多个峰。

3. 权利要求 2 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的两个或更多个峰。

4. 权利要求 3 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的三个或更多个峰。

5. 权利要求 4 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、10.64、11.57、12.68、13.44、13.89、14.38、15.42、16.01、16.39、17.18、19.89、20.79、21.44、21.9、23.35、24.49、24.87、25.53 以及 29.17 度的所有峰。

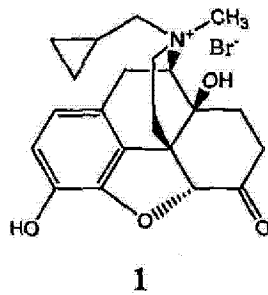
6. 权利要求 5 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自以下的所有峰：

峰号	位置 (2θ)
1	7.9
2	8.18
3	10.64
4	11.57
5	12.68
6	13.44
7	13.89
8	14.38
9	15.42
10	16.01
11	16.39
12	17.18
13	17.74
14	18.12
15	18.47
16	19.37
17	19.89
18	20.3
19	20.79
20	21.44

峰号	位置 (2θ)
21	21.9
22	22.31
23	23.35
24	24.11
25	24.49
26	24.87
27	25.12
28	25.53
29	26.33
30	26.78
31	27.51
32	28.1
33	29.17
34	29.69
35	30.07
36	30.76
37	31.04
38	32.18
39	32.88
40	34.33

7. 权利要求 6 的化合物, 其特征在于所述化合物具有与图 4 所示基本上相似的 X 射线粉末衍射图。

8. 化合物 1 的 D 形式：



其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型。

9. 权利要求 8 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的一个或多个峰。

10. 权利要求 9 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的两个或更多个峰。

11. 权利要求 10 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的三个或更多个峰。

12. 权利要求 11 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、12.85、13.48、16.11、17.53、18.67、19.61、21.06、21.79、22.07、23.25、24.53 以及 26.23 度的所有峰。

13. 权利要求 12 的化合物, 其特征在于所述化合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自以下的所有峰：

峰号	位置 (2θ)
1	7.66
2	8.42
3	9.43
4	10.6
5	11.57
6	12.85
7	13.48
8	13.89
9	14.17
10	14.38
11	14.79
12	15.38
13	16.11
14	17.22
15	17.53
16	18.67
17	19.61
18	20.79

峰号	位置 (2θ)
19	21.06
20	21.79
21	22.07
22	23.25
23	24.53
24	25.43
25	25.91
26	26.23
27	27.2
28	27.71
29	28.06
30	28.55
31	29.03
32	29.86
33	30.56
34	31.11
35	32.22
36	32.7

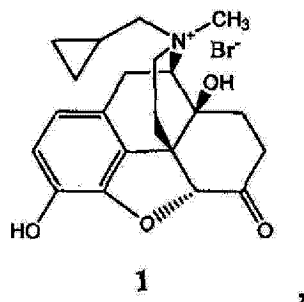
峰号	位置 (2θ)
37	34.12
38	34.89
39	35.82
40	37

峰号	位置 (2θ)
41	37.86
42	38.11
43	38.63
44	39.46

14. 权利要求 13 的化合物, 其特征在于所述化合物具有与图 6 所示基本上相似的 X 射

线粉末衍射图。

15. 化合物 1 的 C 形式：



其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型。

16. 权利要求 15 的化合物,其特征在于所述化合物在其由 $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的一个或多个峰。

17. 权利要求 16 的化合物,其特征在于所述化合物在其由 $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的两个或更多个峰。

18. 权利要求 17 的化合物,其特征在于所述化合物在其由 $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的三个或更多个峰。

19. 权利要求 18 的化合物,其特征在于所述化合物在其由 $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的所有峰。

20. 权利要求 19 的化合物,其特征在于所述化合物在其由 $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自以下的所有峰：

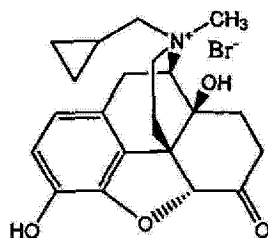
峰号	位置 ($^{\circ}2\theta$)
1	9.1
2	10.8
3	11.4
4	11.6
5	12.8
6	14.35
7	14.8
8	15.5
9	15.9
10	16.25
11	18.25
12	18.5
13	18.85
14	19.15
15	19.7
16	20.85
17	21.2
18	21.65
19	21.85
20	22

峰号	位置 ($^{\circ}2\theta$)
21	22.65
22	22.95
23	23.3
24	23.6
25	24.25
26	25.05
27	25.3
28	25.7
29	26
30	27.05
31	27.5
32	28.1
33	28.9
34	29.5
35	29.9
36	30.45
37	30.75
38	31.5
39	31.75
40	32.15

21. 权利要求 20 的化合物, 其特征在于所述化合物具有与图 8 所示基本上相似的由 $150 \pm 1^{\circ}$ K 温度下收集的单晶数据计算得到的 X 射线粉末衍射图。

22. 权利要求 15 的化合物, 其特征在于所述化合物具有以下单斜晶胞参数:
 $a=7.7724(6)\text{\AA}$, $b=15.2539(6)\text{\AA}$, $c=9.7329(6)\text{\AA}$, $\alpha = 90.00^{\circ}$, $\beta = 91.899(3)^{\circ}$, $\gamma = 90.00^{\circ}$, 其中每个数值是 $\pm 1.5 \text{\AA}$ 。

23. 一种组合物, 其包含化合物 1 的 A 形式和 C 形式的混合物:



1

其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型。

24. 权利要求 23 的组合物, 其特征在于所述组合物在其 X 射线粉末衍射图中具有选自 2θ 为约 10.58 和 22.74 度的一个或两个峰。

25. 权利要求 24 的组合物, 其特征在于所述组合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自 2θ 为约 10.58、11.56、13.88、15.42、20.82、21.86、22.74、23.2、24.74 以及 26.96 度的所有峰。

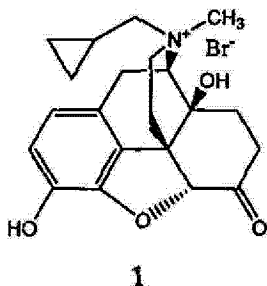
26. 权利要求 25 的组合物, 其特征在于所述组合物在其 X 射线粉末衍射图中基本上具有选自以下的所有峰:

峰号	位置 (°2θ)
1	10.58
2	11.56
3	13.44
4	13.88
5	15.42
6	16.4
7	18.88
8	19.34
9	19.9
10	20.82
11	21.86
12	22.22
13	22.74
14	23.2

峰号	位置 (°2θ)
15	23.84
16	24.74
17	25.7
18	26.96
19	28.7
20	29.14
21	29.64
22	34.02
23	34.66
24	35.08
25	35.98
26	37.14
27	38.32
28	39.24

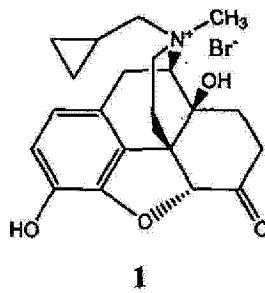
27. 权利要求 26 的组合物,其特征在于所述组合物具有与图 9 所示基本上相似的 X 射线粉末衍射图。

28. 无定形化合物 1:



其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型。

29. 化合物 1 的 A 形式:



其中所述化合物相对于氮而言是 (R)- 构型,其还包含 C 形式、D 形式或无定形化合物 1 中的一种或多种以及任选的 B 形式。

30. 权利要求 29 的组合物,其包含 A 形式和无定形化合物 1。

31. 一种组合物,其包含 B 形式、C 形式、D 形式和无定形化合物 1 中的至少两种。

32. 一种药物组合物,其包含:

(a) 权利要求 29 的化合物;

(b) 权利要求 31 的组合物,或者

(c) B 形式、C 形式、D 形式或无定形化合物 1 中的一种或多种,以及任选地药学上可接受的载体、辅药或赋形剂。

33. 一种口服制剂,其包含权利要求 32 的药物组合物。

34. 一种口服制剂,其包含核心和肠溶包衣,所述核心含有权利要求 32 的药物组合物、螯合剂和表面活性剂。

35. 权利要求 34 的制剂,其中所述核心包含球、珠或丸。

36. 权利要求 35 的制剂,其中所述核心还包含载体、粘合剂、填充剂和 / 或崩解剂。

37. 权利要求 36 的制剂,其还包含粘膜粘附包衣和粘膜粘附释放控制剂,其中所述粘膜粘附包衣包含权利要求 32 的药物组合物。

38. 一种口服制剂,其包含权利要求 32 的药物组合物,其中所述制剂实现以至少两个独立的部分递送所述化合物,第一部分被递送至胃中,第二部分递送至上段肠道中;

其中所述制剂包含含有权利要求 32 的药物组合物的核心、含有所述组合物的粘膜粘附包衣和粘膜粘附释放控制剂,以及

其中将所述第一部分递送至胃基本上来自于所述粘膜粘附包衣,将所述第二部分递送至肠基本上来自于所述核心。

39. 一种口服制剂,其包含核心和肠溶包衣,所述核心含有权利要求 32 的药物组合物、螯合剂和表面活性剂。

40. 权利要求 39 的制剂,其中所述核心包含多颗粒、丸粒、颗粒、球或粒子以及至少一种其它赋形剂。

41. 权利要求 40 的制剂,其中所述核心包含填充剂或粘合剂或崩解剂。

42. 权利要求 41 的制剂,其中所述填充剂或粘合剂包括微晶纤维素。

43. 权利要求 42 的制剂,其中所述核心还包含崩解剂。

44. 权利要求 43 的制剂,其中所述崩解剂是交联聚维酮。

45. 权利要求 44 的制剂,其中所制备的核心在胶囊壳内或者被压制成片剂形式。

46. 一种减轻接受阿片样物质治疗的对象中阿片样物质治疗的副作用的方法,包括向所述对象施用权利要求 32 的药物组合物。

47. 权利要求 46 的方法,其特征在于所述病症是由阿片样物质受体活性引起、介导或加剧的。

48. 一种减轻对象中内源性阿片样物质活性的作用的方法,包括向所述对象施用一种组合物,所述组合物包含有效量的权利要求 32 的药物组合物。

49. 权利要求 48 的方法,其中所述由治疗引起的副作用包括选自以下的至少一种作用:肠动力抑制、胃肠功能障碍、便秘、肠动力减弱、嵌塞(impaction)、胃动力减弱、GI 括约肌收缩、括约肌张力增加、胃肠动力抑制、胃排空抑制、胃排空延迟、排泄不完全、恶心、呕吐、皮肤潮红、胃气胀、腹胀、出汗、烦躁不安、瘙痒和尿潴留。

50. 权利要求 49 的方法,其中所述对象是接受短期施用阿片样物质的患者或接受长期施用阿片样物质的患者。

51. 权利要求 50 的方法,其中所述由治疗引起的副作用包括选自以下的至少一种病症或疾病:肠梗阻、手术后肠梗阻、瘫痪性肠梗阻、产后肠梗阻、腹部手术后形成的胃肠功能障碍以及特发性便秘。

(R)-N- 溴化甲基纳曲酮的晶体形式及其用途

[0001] 本申请是2008年3月28日提交的申请号为200880017624.7(PCT/US2008/004116)之申请“(R)-N- 溴化甲基纳曲酮的晶体形式及其用途”的分案申请。

背景技术

[0002] 阿片样物质被广泛用于患有晚期癌症和其它晚期疾病的患者中以减轻痛苦。阿片样物质是麻醉药,其活化位于中枢神经系统中的阿片样物质受体以减轻疼痛。然而,阿片样物质还与中枢神经系统以外的受体作用,这导致包括便秘、恶心、呕吐、尿潴留以及严重瘙痒的副作用。最显著的是在胃肠(GI)道中的作用,其中阿片样物质抑制胃排空和肠推进运动的活动性,从而降低肠道运输速度,形成便秘。由于阿片样物质所导致的副作用,其对疼痛的有效性常常受到限制,这些副作用可导致虚弱并常导致患者停止使用阿片样物质止痛剂。

[0003] 研究表明,除了止痛剂阿片样物质引起副作用以外,内源性阿片样物质化合物和受体也可影响胃肠(GI)道的活动性,并且可参与动物和人类肠道动力和流体经粘膜运输的正常调节(Koch, T.R 等, Digestive Diseases and Sciences 1991,36,712-728; Schuller, A.G.P. 等, Society of Neuroscience Abstracts 1998,24,524, Reisine, T., and Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition 1996,521-555 以及 Bagnol, D. 等, Regul. Pept. 1993,47,259-273)。因此,内源性化合物和/或受体活性的异常生理水平可导致肠功能障碍。

[0004] 例如,进行过手术(尤其是腹部手术)的患者常患有特定的肠功能障碍,称为术后(或手术后)肠梗阻,这可能是由于天然阿片样物质水平的波动引起的。同样,近期生产过的女性常患有产后肠梗阻,这被认为是认为由作为生产应激结果的类似的天然阿片样物质波动引起的。与术后或产后肠梗阻相关的胃肠功能障碍通常可持续3-5天,其中一些严重的病例可持续1周以上。现在,手术后给患者施用阿片样物质止痛剂几乎是普遍选择的,这可加剧肠功能障碍,从而延迟正常肠功能的恢复、延长住院时间并增加医疗护理成本。

[0005] 已经研究了阿片样物质受体拮抗剂如纳洛酮、纳曲酮和纳美芬,其作为拮抗阿片样物质的不想要的外周作用的方法。然而,这些药剂不仅作用于外周阿片样物质受体,而且还作用于中枢神经系统位点,使得它们有时逆转了阿片样物质的有益止痛作用,或者引起阿片样物质戒断症状。用于控制阿片样物质引起的副作用的优选方法包括施用不易穿过血脑屏障的外周阿片样物质受体拮抗剂化合物。例如,已公开了外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂化合物甲基纳曲酮和相关化合物用于抑制患者中阿片样物质引起的副作用(例如便秘、瘙痒、恶心和/或呕吐)。参见例如美国专利 Nos. 5,972,954、5,102,887、4,861,781 和 4,719,215;以及 Yuan, C.-S. 等, Drug and Alcohol Dependence 1998,52,161。同样,已描述了外周选择性哌啶-N-烷基羧酸酯和3,4-二甲基-4-芳基-哌啶阿片样物质受体拮抗剂可用于治疗阿片样物质引起的副作用便秘、恶心或呕吐以及肠易激综合征和特发性便秘。参见例如美国专利 Nos. 5,250,542、5,434,171、5,159,081 以及 5,270,328。

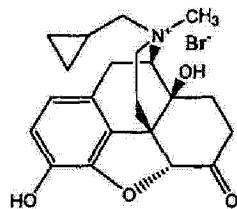
[0006] 期望以适于给需要治疗任意上述病症的患者施用的形式提供外周 μ 阿片样物质

受体拮抗剂化合物将是理想的。

发明内容

[0007] 本发明提供了化合物 1 (一种外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂) 的固体形式：

[0008]



1

[0009] 其中相对于氮而言,所述化合物是 (R)- 构型。本发明还提供了含有这些固体形式的药物组合物和制剂。化合物 1 及其本发明的固体形式可用于治疗、预防、改善、延迟或减轻与阿片样物质施用相关的副作用的严重程度和 / 或发生率,所述副作用例如胃肠道功能障碍 (例如肠动力抑制、便秘、GI 括约肌收缩、恶心、呕吐、胆囊痉挛、阿片样物质肠功能障碍、绞痛)、烦躁不安、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁强直和咳嗽抑制、应激反应抑制以及与施用麻醉止痛剂有关的免疫抑制等,或者它们的组合。下文中阐述本文中所描述的化合物 1 及其本发明的固体形式的其它用途。

附图说明

[0010] 图 1A 示出了 A 形式的 X 射线粉末衍射图。

[0011] 图 1B 示出了由 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 A 形式的 X 射线粉末衍射图。

[0012] 图 2 示出了 A 形式的 DSC 和 TG 重叠图。

[0013] 图 3 示出了无定形化合物 1 的 X 射线粉末衍射图。

[0014] 图 4 示出了 B 形式的 X 射线粉末衍射图。

[0015] 图 5 示出了 B 形式的 DSC 和 TG 重叠图。

[0016] 图 6 示出了 D 形式的 X 射线粉末衍射图。

[0017] 图 7 示出了 D 形式的 DSC 和 TG 重叠图。

[0018] 图 8 示出了 C 形式的 X 射线粉末衍射图,是以在 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 的温度下收集的单晶数据计算的。

[0019] 图 9 示出了 A 形式 +C 形式的混合物的 X 射线粉末衍射图 (择优取向)。

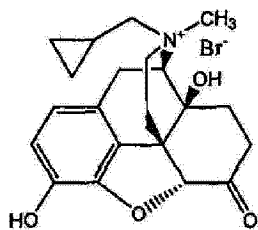
具体实施方式

[0020] 本发明某些实施方案的详细描述

[0021] 本发明某些方面的一般性描述

[0022] 国际专利申请公开 W02006/127899 描述了化合物 1, 即 (R)-N- 溴化甲基纳曲酮, 具有以下结构：

[0023]



[0024] 其中相对于氮而言,所述化合物是(R)-构型。在本发明的某些实施方案中,相对于氮而言,至少约99.6%、99.7%、99.8%、99.85%、99.9%或99.95%的化合物1是(R)-构型。测定样品中存在的(R)-N-溴化甲基纳曲酮的量相对于同一样品中存在的(S)-N-溴化甲基纳曲酮的量的方法详细描述于W02006/127899中,其在此通过引用全文并入本文。在又一些实施方案中,化合物1包含0.15%或更少的(S)-N-溴化甲基纳曲酮。在又一些实施方案中,化合物1包含0.10%或0.05%或更少的(S)-N-溴化甲基纳曲酮。

[0025] 化合物1(也称为“(R)-MNTX”)在治疗模型中表现出外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂活性。因此,化合物1可用于拮抗阿片样物质活性的不想要的副作用,包括与阿片样物质止痛剂治疗有关的那些(例如胃肠道作用(例如胃排空延迟,GI道动力改变等)。在本发明的某些实施方案中,化合物1可用于治疗、预防、改善、延迟或减轻与阿片样物质施用相关的副作用的严重程度和/或发生率,所述副作用例如胃肠道功能障碍(例如肠动力抑制、便秘、GI括约肌收缩、恶心、呕吐、胆囊痉挛、阿片样物质肠功能障碍、绞痛)、烦躁不安、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁强直和咳嗽抑制、应激反应抑制以及与施用麻醉止痛剂有关的免疫抑制等,或者它们的组合。下文中阐述化合物1及其本发明所描述的固体形式的其它用途。

[0026] 化合物1的固体形式:

[0027] 已经发现化合物1可以多种固体形式存在。这些形式包括纯晶体形式,称为多晶型物。这些固体形式还包括溶剂化物、水合物和无定形物。化合物1的所有这些固体形式均涵盖在本发明中。在某些实施方案中,本发明提供了化合物1,其作为选自多晶型物、溶剂化物、水合物和无定形化合物1中一种或多种固体形式的混合物。

[0028] 本文所用的术语“多晶型物”指由特定化学实体得到的不同晶体结构。具体而言,当特定化合物可以一种以上的结构排布进行结晶时,发生多晶型现象。本文所用的术语“溶剂化物”指化学计量或非化学计量的溶剂或溶剂混合物被引入到晶体结构中的晶体形式。类似地,术语“水合物”指化学计量或非化学计量的水被引入到晶体结构中的晶体形式。

[0029] 在本发明的某些实施方案中,化合物1是作为晶体固体提供的。在一些实施方案中,所述晶体固体基本上不含无定形化合物1。本文所用的术语“基本上不含无定形化合物1”意指固体不含有显著量的无定形化合物1。在本发明的某些实施方案中,术语“基本上不含无定形化合物1”意指固体中至少约95wt%的化合物1是晶体形式。在本发明的另一些某些实施方案中,术语“基本上不含无定形化合物1”意指固体中至少约99wt%的化合物1是晶体形式。

[0030] 在本发明的某些实施方案中,化合物1是作为纯晶形提供的,因此不含有被引入到晶体结构中的任何水或溶剂。已经发现化合物1可以至少一种纯晶体形式或多晶型物(本文中称为A形式)存在。

[0031] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 A 形式。在另一些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 A 形式,其特征在于其 X 射线粉末衍射 (“XRPD”) 图中具有 2θ 为约 20.06 度的峰。当用于指本文中所述的任意 2θ 值度数时,本文所用的术语“约”指所示值 ± 0.2 度 2θ 。

[0032] 在某些实施方案中,本文所述的 2θ 度值记到小数点后两位。在另一些实施方案中,本文所述的 2θ 度值记到小数点后一位。在另一些实施方案中,本文所述的 2θ 度值没有小数点后位数。应当理解,当术语“约”用于指本文所述的任意 2θ 度值时,该术语指所示值 ± 0.2 度 2θ ,并且符合该值的所记小数位。

[0033] 根据另一个实施方案,化合物 1 的 A 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ$ K 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 13.6、13.9、16.85、17.35、23、23.85、24.7、26.75 以及 34.75 度的一个或多个峰。在另一些实施方案中,化合物 1 的 A 形式的特征在于,在其由 $150 \pm 1^\circ$ K 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 13.6、13.9、16.85、17.35、23、23.85、24.7、26.75 以及 34.75 度的两个或更多个、或者三个或更多个峰。在另一些实施方案中,化合物 1 的 A 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ$ K 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中基本上具有选自 2θ 为约 13.6、13.9、16.85、17.35、23、23.85、24.7、26.75 以及 34.75 度的所有峰。

[0034] 在另一些实施方案中,化合物 1 的 A 形式的特征在于在其 XRPD 图中其基本上具有下表 1A 中所列出的所有峰。

[0035] 表 1A. A 形式的 XRPD 峰

[0036]

A 形式 (2θ)
11.56
13.44
13.98
15.52
16.4
17.3
19.42
20.06
20.82
21.9

A 形式 (2θ)
22.3
23.34
24.42
24.84
26.38
27
27.64
28.62
29.16
29.7

[0037] 在又一些实施方案中,化合物 1 的 A 形式的特征在于在其 XRPD 图中其基本上具有下表 1B 中所列出的所有峰。

[0038] 表 1B. A 形式的 XRPD 峰

[0039]

峰号	$^{\circ}2\theta$
1	9.42
2	11.56
3	13.44
4	13.98
5	15.52
6	16.4
7	17.3
8	17.78
9	19.42
10	20.06
11	20.82
12	21.9
13	22.3
14	23.34
15	24.42
16	24.84
17	25.82
18	26.38

峰号	$^{\circ}2\theta$
19	27
20	27.64
21	28.62
22	29.16
23	29.7
24	30.04
25	30.5
26	31.1
27	31.5
28	32.28
29	32.96
30	34.34
31	35.1
32	36
33	36.88
34	38.16
35	39.04
36	39.48

[0040] 在本发明的某些实施方案中,化合物 1 的 A 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^{\circ}\text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中基本上具有下表 1C 中所列出的所有峰。

[0041] 表 1C. 在 $150 \pm 1^{\circ}\text{K}$ 下所计算的 A 形式单晶的 XRPD 峰

[0042]

峰号	$^{\circ}2\theta$
1	9.5
2	11.35
3	11.75
4	13.3
5	13.6
6	13.9
7	15.3
8	16.85
9	17.35
10	17.95
11	19.5
12	20.3

峰号	$^{\circ}2\theta$
13	20.65
14	21.15
15	21.8
16	22.75
17	23
18	23.3
19	23.65
20	23.85
21	24.7
22	24.95
23	26.05
24	26.35

[0043]

峰号	$^{\circ}2\theta$
25	26.75
26	27.2
27	28.35
28	29.25
29	29.65
30	30.1
31	31.1

峰号	$^{\circ}2\theta$
32	31.25
33	31.8
34	32.05
35	32.55
36	33.4
37	34.3
38	34.75

[0044] 根据一个方面,化合物 1 的 A 形式具有基本上与图 1A 中所示相似的 XRPD 图。本文所用的短语“基本上所有的峰”意指所述化合物在其 XRPD 中呈现出至少约 80% 的所列举的峰。在另一些实施方案中,短语“基本上所有的峰”意指所述化合物在其 XRPD 中呈现出至少约 85%、90%、95%、97%、98% 或 99% 的所列举的峰。根据另一些实施方案,化合物 1 的 A 形式具有与图 1B 中所示相似的由在 $150 \pm 1^{\circ}\text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD

图。在另一些实施方案中，A 形式的特征在于其具有与图 2 中所示基本上相似的 DSC 图。

[0045] 在本发明的某些实施方案中，A 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰，这些峰是通过比较 B 形式、C 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。在一些实施方案中，A 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰，这些峰在约 1 至约 30 度 2θ 范围内，是通过比较 B 形式、C 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。制备化合物 1 的 A 形式的方法描述于下文的实施例部分中。

[0046] 根据另一个实施方案，本发明提供了作为无定形固体的化合物 1。无定形化合物 1 的 X 射线粉末衍射图示于图 3 中。无定形固体是本领域普通技术人员众所周知的，通常是利用例如冻干、熔融以及超临界流体沉淀等的方法制得的。制备无定形化合物 1 的方法描述于下文的实施例部分中。

[0047] 在某些实施方案中，本发明提供了基本上不含晶体化合物 1 的无定形化合物 1。本文所用的术语“基本上不含晶体化合物 1”意指所述化合物不含显著量的晶体化合物 1。晶体化合物 1 包括本文所述的纯晶体形式、溶剂化物和合物或者可通过制备和 / 或分离无定形化合物 1 而得到的化合物 1 的其它晶体形式。在本发明的某些实施方案中，至少约 95wt% 的所存在的化合物 1 是无定形化合物 1。在本发明的另一些实施方案中，至少约 99wt% 的所存在的化合物 1 是无定形化合物 1。

[0048] 在另一些实施方案中，本发明提供了包含无定形化合物 1 和化合物 1 至少一种晶体形式的组合物。化合物 1 的这些晶体形式包括本文所述的纯晶体形式、溶剂化物和合物或者可通过制备和 / 或分离无定形化合物 1 而得到的化合物 1 的其它晶体形式。在某些实施方案中，本发明提供了包含无定形化合物 1 和本文所述的化合物 1 至少一种晶体形式的组合物。在另一些实施方案中，本发明提供了包含无定形化合物 1 和选自 A 形式、B 形式、C 形式或 D 形式的化合物 1 至少一种晶体形式的组合物。

[0049] 已发现化合物 1 可以至少两种水合物形式或水合物 - 溶剂化物混合物形式存在。在本文中，两种这样的形式被称为 B 形式和 D 形式。

[0050] 在某些实施方案中，本发明提供了化合物 1 的 B 形式。在某些实施方案中，本发明提供了基本上不含其它形式化合物 1 的 B 形式的化合物 1。在另一些实施方案中，B 形式是化合物 1 的水合物 - 甲醇溶剂化物的混合物。根据一个实施方案，B 形式的特征在于在其 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的一个或多个峰。在某些实施方案中，B 形式的特征在于在其 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的两个或更多个、或者三个或更多个峰。在另一些实施方案中，B 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有选自 2θ 为约 7.9、8.18、20.3、21.44、24.11 以及 25.12 度的所有峰。

[0051] 在某些实施方案中，化合物 1 的 B 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有下表 2A 中所列出的所有峰。

[0052] 表 2A. B 形式的 XRPD 峰

[0053]

B 形式 ($^{\circ}2\theta$)
7.9
8.18
10.64
11.57
12.68
13.44
13.89
14.38
15.42
16.01
16.39

B 形式 ($^{\circ}2\theta$)
17.18
19.89
20.79
21.44
21.9
23.35
24.49
24.87
25.53
29.17

[0054] 在另一些实施方案中,化合物 1 的 B 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有下表 2B 中所列出的所有峰。

[0055] 表 2B. B 形式的 XRPD 峰

[0056]

峰号	$^{\circ}2\theta$
1	7.9
2	8.18
3	10.64
4	11.57
5	12.68
6	13.44
7	13.89
8	14.38
9	15.42
10	16.01
11	16.39
12	17.18
13	17.74
14	18.12
15	18.47
16	19.37
17	19.89
18	20.3
19	20.79
20	21.44

峰号	$^{\circ}2\theta$
21	21.9
22	22.31
23	23.35
24	24.11
25	24.49
26	24.87
27	25.12
28	25.53
29	26.33
30	26.78
31	27.51
32	28.1
33	29.17
34	29.69
35	30.07
36	30.76
37	31.04
38	32.18
39	32.88
40	34.33

[0057] 根据一个方面,化合物 1 的 B 形式具有与图 4 中所示基本上相似的 XRPD 图。在另一些实施方案中,本发明提供了具有与图 5 中所示基本上相似的 DSC 图的化合物 1 的 B 形式。

[0058] 在本发明的某些实施方案中,B 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰是通过比较 A 形式、C 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。在一些实施方案中,B 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰在约 1 至约 30 度 2θ 的范围内,是通过比较 A 形式、C 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。制备化合物 1 的 B 形式的方法描述于下文的实施例部分中。

[0059] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 D 形式。在另一些实施方案中,本发明提供了基本上不含其它形式化合物 1 的 D 形式的化合物 1。根据一个实施方案,D 形式的特征在于在其 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的一个或多个

峰。在某些实施方案中, D 形式的特征在于在其 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的两个或更多个、或者三个或更多个峰。在另一些实施方案中, D 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有选自 2θ 为约 7.66、8.42、14.79 以及 21.06 度的所有峰。

[0060] 在某些实施方案中, 化合物 1 的 D 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有下表 3A 中所列出的所有峰。

[0061] 表 3A. D 形式的 XRPD 峰

[0062]

D 形式 ($^{\circ} 2\theta$)
7.66
8.42
12.85
13.48
16.11
17.53
18.67
19.61
21.06
21.79
22.07
23.25
24.53
26.23

[0063] 在另一些实施方案中, 化合物 1 的 D 形式的特征在于在其 XRPD 图中基本上具有下表 3B 中所列出的所有峰。

[0064] 表 3B. D 形式的 XRPD 峰

[0065]

峰号	2θ
1	7.66
2	8.42
3	9.43
4	10.6
5	11.57
6	12.85
7	13.48
8	13.89
9	14.17
10	14.38
11	14.79
12	15.38
13	16.11
14	17.22
15	17.53
16	18.67
17	19.61
18	20.79
19	21.06
20	21.79
21	22.07
22	23.25

峰号	2θ
23	24.53
24	25.43
25	25.91
26	26.23
27	27.2
28	27.71
29	28.06
30	28.55
31	29.03
32	29.86
33	30.56
34	31.11
35	32.22
36	32.7
37	34.12
38	34.89
39	35.82
40	37
41	37.86
42	38.11
43	38.63
44	39.46

[0066] 根据一个方面,化合物 1 的 D 形式的具有与图 6 中所示基本上相似的 XRPD 图。在另一些实施方案中,本发明提供了具有与图 7 中所示基本上相似的 DSC 图的化合物 1 的 D 形式。

[0067] 在本发明的某些实施方案中,D 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰是通过比较 A 形式、B 形式和 C 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。在一些实施方案中, D 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰在约 1 至约 30 度 2θ 的范围内,是通过比较 A 形式、B 形式和 C 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。制备化合物 1 的 D 形式的方法描述于下文的实施例部分中。

[0068] 已发现化合物 1 可以溶剂化物的晶体形式存在。在某些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的晶体形式的正丙醇溶剂化物,这在本文中称为 C 形式。在某些实施方案中,本发明提供了基本上不含其它形式化合物 1 的 C 形式的化合物 1。根据另一个实施方案,化合物 1 的 C 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的一个或多个峰。在某些实施方案中,化合物 1 的 C 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的两个或更多个、或者三个或更多个峰。在另一些实施方案中,化合物 1 的 C 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中基本上具有选自 2θ 为约 10.8、12.8、14.8、15.9、16.25、18.5、19.15、22、23.6、24.25、25.7、27.5、28.1、28.9、31.5 以及 31.75 度的所有峰。

[0069] 在本发明的某些实施方案中,化合物 1 的 C 形式的特征在于在其由 $150 \pm 1^\circ \text{K}$ 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图中基本上具有下表 4A 中所列出的所有峰。

[0070] 表 4A. $150 \pm 1^\circ \text{ K}$ 下由 C 形式单晶计算得到的 XRPD 峰

峰号	2θ
1	9.1
2	10.8
3	11.4
4	11.6
5	12.8
6	14.35
7	14.8
8	15.5

峰号	2θ
9	15.9
10	16.25
11	18.25
12	18.5
13	18.85
14	19.15
15	19.7
16	20.85

[0071]

峰号	2θ
17	21.2
18	21.65
19	21.85
20	22
21	22.65
22	22.95
23	23.3
24	23.6
25	24.25
26	25.05
27	25.3
28	25.7

峰号	2θ
29	26
30	27.05
31	27.5
32	28.1
33	28.9
34	29.5
35	29.9
36	30.45
37	30.75
38	31.5
39	31.75
40	32.15

[0072] 在另一些实施方案中,本发明提供了包含化合物 1 的 A 形式和 C 形式的混合物的组合物。根据另一个实施方案,化合物 1 的 A 形式和 C 形式(择优取向)的混合物的 XRPD 图具有 2θ 为约 10.58 和 22.74 度的一个或两个峰。本领域普通技术人员公知,“择优取向”指的是当晶体在收集 XRPD 数据过程中具有排队趋势时出现的现象。该现象常导致在 XRPD 图中形成较大的峰,本领域技术人员公认这一点。在本发明的某些实施方案中,化合物 1 的 A 形式和 C 形式(择优取向)的混合物的 XRPD 图基本上具有 2θ 为约 10.58、11.56、13.88、15.42、20.82、21.86、22.74、23.2、24.74 以及 26.96 度的所有峰。

[0073] 在另一些实施方案中,化合物 1 的 A 形式和 C 形式(择优取向)的混合物的 XRPD 图基本上具有下表 4B 中所列出的其 XRPD 图中的所有峰。

[0074] 表 4B. A 形式和 C 形式(择优取向)的 XRPD 峰

[0075]

峰号	$^{\circ}2\theta$
1	10.58
2	11.56
3	13.44
4	13.88
5	15.42
6	16.4
7	18.88
8	19.34
9	19.9

峰号	$^{\circ}2\theta$
10	20.82
11	21.86
12	22.22
13	22.74
14	23.2
15	23.84
16	24.74
17	25.7
18	26.96

峰号	$^{\circ}2\theta$
19	28.7
20	29.14
21	29.64
22	34.02
23	34.66

峰号	$^{\circ}2\theta$
24	35.08
25	35.98
26	37.14
27	38.32
28	39.24

[0076] 根据一个方面,化合物 1 的 C 形式具有与图 8 中所示基本上相似的由 $150 \pm 1^{\circ}$ K 温度下收集的单晶数据计算得到的 XRPD 图。根据另一个方面,化合物 1 的 A 形式和 C 形式(择优取向)的混合物具有与图 9 中所示基本上相似的 XRPD 图。

[0077] 在本发明的某些实施方案中,C 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰是通过比较 A 形式、B 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。在一些实施方案中,C 形式的特征在于 X 射线粉末衍射中的代表性峰,这些峰在约 1 至约 $30^{\circ} 2\theta$ 的范围内,是通过比较 A 形式、B 形式和 D 形式的标准制备物的 X 射线衍射图结果来确定的。制备化合物 1 的 C 形式的方法描述于下文的实施例部分中。

[0078] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 A 形式,其包括化合物 1 的一种或多种其它固体形式。在另一些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 A 形式,其包含化合物 1 的水合物,化合物 1 的溶剂化物或无定形化合物 2 中的一种或多种。在又一些实施方案中,本发明提供了化合物 1 的 A 形式,其包含 C 形式、D 形式或无定形中的一种或多种以及任选的 B 形式。因此,本发明的另一个方面提供了化合物 1 的组合物。

[0079] 本文所用的术语“化合物 1 的组合物”指包含 A 形式、C 形式、D 形式和无定形化合物 1 中的至少两种以及任选 B 形式的组合物。在另一些实施方案中,化合物 1 的组合物包含 B 形式、C 形式、D 形式和无定形化合物 1 中的至少两种。在本发明的某些实施方案中,化合物 1 的组合物包含化合物 1 的 A 形式和 D 形式。在又一些实施方案中,化合物 1 的组合物包含 A 形式和无定形化合物 1。

[0080] 可药用组合物

[0081] 如上文所述,本发明提供了化合物 1 的新形式,其可用作外周 μ 阿片样物质受体拮抗剂并且在用于治疗阿片样物质诱导的副作用的临床相关模型中表现出效用。根据本发明的另一个方面,提供了可药用组合物,其包含本文所述的化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物,并且任选地包含可药用载体、辅药或赋形剂(vehicle)。在本发明的某些实施方案中,这样的可药用组合物任选地还包含一种或多种其它治疗剂。

[0082] 如上文所述,本发明的可药用组合物还包含可药用载体、辅药或赋形剂,其中本文中所用的可药用载体、辅药或赋形剂包括任意和所有的溶剂、稀释剂或其它液体赋形剂、

分散助剂或混悬助剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适用于所期望的特定剂型中的那些。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制可药用组合物的多种载体及用于其制备的已知技术。除了与化合物 1 的本发明形式或本发明的化合物 1 的组合物不相容(例如产生任意不想要的生物作用或者以有害方式与可药用组合物的任意其它成分相互作用)的任意常规载体介质以外,其用途均涵盖在本发明的范围之内。可起到可药用载体作用的物质的一些实例包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐),甘氨酸,山梨酸或山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电介质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(例如乳糖、葡萄糖和蔗糖);淀粉(例如玉米淀粉和马铃薯淀粉);纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素);粉末化黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂(例如可可油和栓剂用蜡);油(例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油);二醇(例如丙二醇或乙二醇);酯(例如油酸乙酯和月桂酸乙酯);琼脂;缓冲剂(例如氢氧化镁和氢氧化铝);藻酸;无热原水;等张盐水;林格氏液;乙醇和磷酸盐缓冲液以及其它无毒相容的润滑剂(例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁),以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。根据配方人员的判断,防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0083] 定义

[0084] 本文所用的化合物或可药用组合物的“有效量”可达到所期望的治疗和/或预防作用。“有效量”是化合物或含有化合物的组合物的至少最小量,其足以预防、改善、减轻、延迟或降低与外周 μ 阿片样物质受体的调节相关之病症的一种或多种症状的严重程度和/或与预防、改善、减轻、延迟或降低与阿片样物质止痛治疗相关的副作用(例如胃肠道功能障碍(例如动力障碍型便秘等)、恶心、呕吐(例如恶心)等)的严重程度。化合物或含有化合物的组合物的“有效量”足以预防、改善、减轻、延迟或降低与异常内源性外周阿片样物质或 μ 阿片样物质受体活性相关的疾病、相关的症状(例如特发性便秘、肠梗阻等)。

[0085] 术语“制剂”指用于施用给对象的含有化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以及一种或多种赋形剂的制备物。一般而言,特定的药物添加剂是针对各应用,就能达到化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物的最佳释放、分布和发挥活性的目的而选择的。

[0086] 本文所用的术语“对象”意指哺乳动物,包括人和动物对象,例如家畜(例如马、狗、猫等)。

[0087] 本文所用的表述“剂量单位形式”指适用于待治疗患者的药剂的物理上离散的单位。

[0088] 根据本发明,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物可以有效治疗或减轻与外周 μ 阿片样物质受体之调节有关的疾病的严重程度的任意量和任意施用途径进行施用。所需的准确量随对象而不同,取决于对象的种类、年龄和一般状况、感染的严重程度、具体的药剂、其施用方式等。然而,应当理解的是,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物每日总用量将由主治医生在合理医疗判断的范围内确定。对任意特定的患者或有机体而言,具体的有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的病症和病症的严重程度;所

用具体化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所用具体化合物的施用时间、施用途径和排泄速度；治疗持续时间；与所用具体化合物相组合或同时施用的药物以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0089] 可通过口服、经鼻、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、表面（通过粉末、软膏或滴剂）、口含等给人和其它动物施用本发明的可药用组合物，取决于正在治疗的感染的严重程度。在某些实施方案中，化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物可以约 0.01mg/kg 对象体重 / 天至约 50mg/kg 对象体重 / 天、优选约 1mg/kg 对象体重 / 天至约 25mg/kg 对象体重 / 天的剂量水平一天一次或多次口服或胃肠外施用以达到所期望的治疗作用。

[0090] 用于口服或经鼻施用的液体剂型包括但不限于可药用乳剂、微乳、溶液剂、混悬剂、气雾剂、凝胶剂、糖浆和酏剂。除了化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以外，所述液体剂型还可包含本领域中常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、助溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂以外，口服组合物还可包括辅药，例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。气雾剂制剂通常包含在生理可接受的水性或非水性溶剂中的活性物质的溶液或微细混悬液，并且通常以无菌形式以单剂量或多剂量存在于密封容器中，所述容器可采取与雾化设备一起使用的试剂盒式或再填充式容器的形式。或者，所述密封容器可以是单位分配设备，例如单剂量鼻吸入器或配备计量阀的气雾剂分配器，所述设备旨在一次性处理已经排出的容器内容物。当剂型包含气雾剂分配器时，其将含有可药用抛射剂。所述气雾剂型还可采取泵式喷雾器的形式。

[0091] 可根据已知的技术利用合适的分散剂或润湿剂以及助悬剂来配制注射制剂，例如无菌注射水性或油性混悬液。所述无菌注射制剂还可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳液，如在 1,3-丁二醇中的溶液。其中可使用的可接受赋形剂和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油通常用作溶剂或助悬介质。为此目的，可使用任意温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸（例如油酸）可用于制备注射剂。

[0092] 可例如通过截留细菌的滤器来过滤或在使用之前引入无菌固体组合物形式的灭菌剂来对注射制剂进行灭菌，所述灭菌剂可溶解或分散在无菌水或其它无菌注射介质中。

[0093] 有利地，本文所述的无定形化合物 1 具有提高的水溶性。因此，无定形化合物 1 可用于血管内和肌肉内递送。在某些实施方案中，本发明还涉及用于血管内或肌肉内递送的注射制剂。

[0094] 为了延长化合物 1 的本发明形式或本发明化合物 1 的组合作用的作用，通过皮下或肌肉内注射来延缓所述化合物的吸收通常是理想的。这可以通过利用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。那么所述化合物的吸收速度取决于其溶出速度，而溶出速度可依次取决于晶体大小和晶体形式。或者，通过将化合物溶解或混悬在油介质中来实现胃肠外施用的化合物形式的延迟吸收。注射贮库剂型是通过在生物可降解聚合物（例如聚丙交酯-聚乙交酯）中形成化合物的微胶囊基质而制得的。根据化合物与聚合物的比例以及所用具体聚合物的性质，可以控制化合物的释放速度。其它生物可降解聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。还可通过将化合物包封在与机体组织相容的脂质体或微乳

中来制备贮库型注射制剂。

[0095] 典型的胃肠外组合物由化合物在无菌水性载体或非水性或胃肠外可接受的油中的溶液或混悬液组成,所述载体或油例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。或者,可将溶液冻干,然后在施用之前与合适的溶剂进行重新构建。

[0096] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是栓剂、阴道栓剂 (pessary)、阴道片、泡沫剂或灌肠剂的形式。用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,其可以通过将化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物与合适的非刺激性赋形剂或载体 (例如可可油、聚乙二醇或栓剂用蜡) 相混合而制得,所述赋形剂或载体在环境温度下是固体但是在体温下是液体,从而溶解在直肠或阴道腔中并释放出活性化合物。

[0097] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物与至少一种惰性可药用赋形剂或载体相混合,所述赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或 a) 填充剂或增量剂 (extender), 例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸; b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶; c) 保湿剂,例如甘油; d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠; e) 溶解延迟剂 (solution retarding agent), 例如石蜡; f) 吸收促进剂,例如季铵盐; g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯; h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土; 以及 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情形下,所述剂型还可包含缓冲剂。

[0098] 适于口含或舌下施用的组合物包括片剂、糖锭和锭剂,其中活性成分与载体 (例如糖和阿拉伯胶、黄耆胶或明胶和甘油) 一起配制。

[0099] 利用赋形剂 (例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等), 还可以使用相似类型的固体组合物作为在软明胶胶囊或硬明胶胶囊中的填充剂。可利用包衣剂和壳衣 (例如肠溶包衣和药学配制领域中众所周知的其它包衣剂) 来制备固体剂型的片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒剂。这些剂型可任选地包含遮光剂,并且还可以是仅仅或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。利用赋形剂 (例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等), 还可以使用相似类型的固体组合物作为在软明胶胶囊或硬明胶胶囊中的填充剂。

[0100] 式 1 化合物的本发明形式或化合物 1 的组合物还可以是含有一种或多种如上文所述的赋形剂的微囊化形式。可以利用包衣和壳 (例如肠溶包衣、控制释放包衣和药物制剂领域众所周知的其它包衣) 来制备片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。在这些固体剂型中,可将化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物与至少一种惰性稀释剂 (例如蔗糖、乳糖或淀粉) 相混合。在通常实践中,这些剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,比如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情形下,所述剂型还可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂,并且还可以是仅仅或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0101] 可将用于口服施用的组合物设计成使得当其通过消化道时保护活性成分免受降解,例如通过在片剂或胶囊制剂上的外包衣。

[0102] 在另一个实施方案中,以延时(或“延迟”或“持续”)释放组合物的形式提供化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物。这种延迟释放组合物包含化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以及延迟释放组分。该组合物使得化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物可以靶向释放到下消化道中;例如释放到小肠、大肠、结肠和 / 或直肠中。在某些实施方案中,所述包含化合物 1 的本发明形式或化合物 1 组合物的延迟释放组合物还包含肠溶包衣或 pH 依赖性包衣,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素和其它邻苯二甲酸酯类(例如邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯、丙烯酸甲酯 (Eudragits))。或者,所述延迟释放组合物通过提供 pH 敏感性的丙烯酸甲酯包衣、pH 敏感性的聚合物微球或通过水解降解的聚合物来实现向小肠和 / 或结肠的控制释放。所述延迟释放组合物可与疏水性或凝胶性赋形剂或包衣一起配制。还可通过被细菌酶消化的包衣(例如直链淀粉或果胶)、pH 依赖性聚合物、随时间膨胀的水凝胶塞 (Pulsincap)、时间依赖性的水凝胶包衣和 / 或连接偶氮芳香键的丙烯酸包衣来提供结肠递送。

[0103] 在某些实施方案中,本发明的延迟释放组合物包含羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素和润滑剂。可将化合物 1 的本发明形式或化合物 1 组合物、羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素的混合物配制成用于口服施用的片剂或胶囊。在某些实施方案中,将所述混合物制粒并压制成片剂。

[0104] 在另一些实施方案中,以多颗粒制剂形式提供本发明的延缓释放组合物。将化合物 1 的本发明形式或化合物 1 组合物与合适的聚合物的混合物制粒以形成包衣的丸粒。在某些实施方案中,首先用非功能性包衣对将所述丸粒进行密封包衣,然后再进行功能性包衣。

[0105] 本文所用的“非功能性包衣”是不影响药物释放速度的包衣。非功能性包衣的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇。在某些实施方案中,所述非功能性包衣是 **Opadry**[®] Clear, 其包含羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇。

[0106] 本文所用的术语“功能性包衣”是影响剂型中药物释放速度的包衣。功能性包衣的实例包括乙基纤维素和聚丙烯酸甲酯衍生物 (Eudragits)。

[0107] 本发明化合物用于局部或经皮施用的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性成分与可药用载体以及任意所需的防腐剂或可能需要的缓冲剂相混合。眼用制剂、滴耳剂以及滴眼剂也涵盖在本发明范围内。此外,本发明还涉及经皮贴剂的用途,所述经皮贴剂具有向机体控制递送化合物的额外的优点。这些剂型可通过将所述化合物溶解或分散在合适的介质中来制得。还可使用吸收促进剂以增加化合物的经皮流量。可通过提供控制速度的膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制所述速度。

[0108] 根据施用方法,所述组合物可包含 0.1% -99% (w/w), 优选 0.1% -60% (w/w), 更优选 0.2% -20% (w/w), 最优选 0.25% -12% (w/w) 的化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物。

[0109] 组合产品和组合施用

[0110] 在某些实施方案中,可单独施用化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以治疗本文所述的一种或多种疾病,或者可将其与可用于治疗本文所述的一种或多种疾病的一种或多种其它活性剂相组合(同时或依次)施用。因此,本发明的组合物或其制剂形式可

与一种或多种活性剂同时施用、或在其之前施用或在其之后施用。

[0111] 在某些实施方案中,除了化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以外,本发明的组合物还包含一种或多种其它活性剂。所述其它活性剂不是化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物。在某些实施方案中,本发明提供了一种递送化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物以及至少一种其它活性剂的制剂。

[0112] 在一些实施方案中,本发明的制剂同时含有阿片样物质与化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物。这样的含有阿片样物质与化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物组合产品使得可以在减轻疼痛的同时将与阿片样物质相关的副作用降到最低(例如胃肠道作用(例如胃排空延迟、GI 道动力性改变)等)。

[0113] 可用于疼痛治疗的阿片样物质是本领域中已知的。例如,阿片类化合物包括但不限于阿芬太尼、阿尼利定、阿西马朵林、布马佐辛、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺、可待因、地佐辛、二乙酰吗啡(海洛因)、二氢可待因、地芬诺酯、乙基吗啡、非多托嗪、芬太尼、富纳曲胺(funaltrexamine)、氢可酮、氢吗啡酮、左洛啡烷、左醋美沙朵、左啡诺、洛哌丁胺、美吡利啶(哌替啶)、美沙酮、吗啡、吗啡-6-葡萄糖苷酸、纳布啡、烯丙吗啡、尼可吗啡、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡兰、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、替利定、曲美布丁和曲马多。在一些实施方案中,所述阿片样物质是选自以下的至少一种阿片样物质:阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、美吡利啶(哌替啶)、美沙酮、吗啡、纳布啡、尼可吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡兰、丙氧芬、舒芬太尼和/或曲马多。在本发明的某些实施方案中,所述阿片样物质选自吗啡、可待因、羟考酮、氢可酮、二氢可待因、丙氧芬、芬太尼、曲马多及其混合物。在一个具体实施方案中,所述阿片样物质是洛哌丁胺。在另外一些实施方案中,所述阿片样物质是混合型激动剂,例如布托啡诺。在一些实施方案中,给对象施用一种以上的阿片样物质,例如吗啡和海洛因或美沙酮和海洛因。

[0114] 本发明的组合型组合物中存在的其它活性剂的量通常不超过含有该其它活性剂作为唯一治疗剂的组合物中所通常施用的量。在本发明的某些实施方案中,其它活性剂的量为含有该化合物作为唯一治疗剂的组合物中所通常存在的量的约 50% 至 100%。

[0115] 在某些实施方案中,还可将本发明的制剂与用于胃肠道功能障碍的常规治疗一起和/或组合使用,以有助于改善便秘和肠功能障碍。例如,常规治疗包括但不限于肠道的功能性刺激、便软化剂、轻泻药(例如二苯基甲烷轻泻药、通便轻泻药(osmotic laxative)、渗透性轻泻药、盐轻泻药等)、大便成形剂(bulk forming agent)和轻泻药、润滑剂、静脉内水化(intravenous hydration)以及鼻胃管减压。

[0116] 本发明制剂的用途和试剂盒

[0117] 如上文所述,本发明提供了可用于拮抗阿片样物质止痛治疗的不想要的副作用(例如胃肠道作用(例如的胃排空延迟、GI 道动力性改变)等)的化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂。此外,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可用于治疗处于可通过与 μ 阿片样物质受体结合来改善的疾病状态的对象,或用于其中需要临时性抑制 μ 阿片样物质受体的任何治疗(例如肠梗阻等)中。在本发明的某些实施方案中,使用制剂的方法是在人对象中。

[0118] 因此,施用化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物或其可药用组合物或制剂

来治疗、预防、改善、延迟或减轻阿片样物质使用的副作用可能是有利的,所述副作用例如胃肠道功能障碍,例如肠动力的抑制、便秘、GI 括约肌收缩、恶心、呕吐、胆痉挛、阿片样物质肠功能障碍、绞痛、烦躁不安、瘙痒症、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁僵直和咳嗽抑制、应激反应抑制以及使用麻醉性止痛剂相关的免疫抑制等,或者它们的组合。因此,从生活质量以及减轻长期便秘引起的并发症(例如痔疮、食欲抑制、粘膜破坏、败血症、结肠癌风险以及心肌梗塞)的观点看,对于接受阿片样物质的对象来说,使用化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物或其可药用组合物或制剂可能是有益的。

[0119] 在一些实施方案中,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可用于施用给接受急性阿片样物质施用的对象。在一些实施方案中,所提供的制剂可用于施用给患有手术后胃肠道功能障碍的患者。

[0120] 在另外一些实施方案中,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂还可用于施用给接受长期阿片样物质施用的对象(例如接受阿片样物质治疗的晚期疾病患者,例如 AIDS 患者、癌症患者、心血管患者;接受用于疼痛控制的长期阿片样物质治疗的对象;接受用于维持阿片样物质戒断的阿片样物质治疗的对象)。在一些实施方案中,所述对象是利用阿片样物质来控制慢性疼痛的对象。在一些实施方案中,所述对象是晚期疾病患者。在另外一些实施方案中,所述对象是接受阿片样物质戒断维持治疗的人。

[0121] 本文中所述的化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂的替代性或其它用途可以是治疗、减轻、抑制或预防使用阿片样物质的作用,包括例如内皮细胞(例如血管内皮细胞)的异常迁移或增殖、血管生成增加,以及由机会性感染剂(opportunistic infectious agent)(例如绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*))产生的致死因子的增加。化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂的其它有利用途包括治疗阿片样物质诱导的免疫抑制、抑制血管生成、抑制血管增生、治疗疼痛、治疗炎性病症(例如炎性肠综合征)、治疗感染性疾病和肌肉骨骼系统疾病(例如骨质疏松、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病)以及治疗自身免疫疾病。

[0122] 在某些实施方案中,化合物 1 的本发明形式或本发明的化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可用在预防、抑制、减轻、延迟、减少或治疗胃肠道功能障碍的方法中,所述胃肠道功能障碍包括但不限于肠易激综合征;阿片样物质诱导的肠功能障碍;结肠炎;手术后或产后肠梗阻;恶心和/或呕吐;胃动力和排空的减慢;对胃以及小肠和/或大肠推进的抑制;非推进性节段收缩幅度的增加;Oddi 括约肌收缩;肛门括约肌张力增加;随直肠膨胀的反射性松弛受损;胃、胆囊、胰腺或肠的分泌减少、从肠内容物吸收水的增加;胃食管反流;胃轻瘫;痉挛(cramping);胃气胀;腹部或上腹部疼痛与不适;便秘;特发性便秘;腹部手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横结肠切除术、全结肠切除术、低位前切除术))后胃肠功能障碍以及口服施用的药物或营养物质的延迟吸收。

[0123] 化合物 1 的所提供形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂还可用于包括以下病症的治疗:涉及血管生成的癌症、免疫抑制、镰刀型红细胞贫血病、血管损伤以及视网膜病;以及用于与炎症相关疾病(例如肠易激综合征)、免疫抑制、慢性炎症的治疗。

[0124] 在另一些实施方案中,提供了化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂的兽医应用(例如对家畜(例如马、狗、猫等)的治疗)。因此,涉及所提

供的制剂在与上述针对人对象的用途相似的兽医应用中的用途。例如,对马的胃肠道动力的抑制(例如绞痛和便秘)可能对于马来说是致命的。对于马而言,由于绞痛而产生的疼痛可导致诱导死亡的休克,而长期便秘的状况也可导致马死亡。利用外周阿片样物质受体拮抗剂对马进行治疗已经描述于例如 2005 年 1 月 20 日公开的美国专利申请 No. 20050124657 中。

[0125] 应当理解的是,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可用于联合治疗中,也就是说,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可在进行一种或多种所期望的其它治疗或医疗过程的同时、之前或之后施用。联合方案中所使用的具体联合治疗(治疗剂或方法)将考虑所期望的治疗剂和/或方法的相容性以及所期望实现的治疗作用。应当理解,所用的治疗可实现针对同一病症的所期望作用(例如,可将制剂与用于治疗同一病症的另一种化合物同时施用),或者它们可实现不同的作用(例如控制任何副作用)。本文所用的通常施用以治疗或预防特定疾病或病症的其它治疗性化合物称为“适用于所治疗的疾病或病症”。

[0126] 在另外一些实施方案中,化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂以及单位剂量形式可用于制备药物,包括但不限于可用于治疗应用阿片样物质的副作用(例如胃肠道副作用(例如肠动力的抑制、GI 括约肌收缩、便秘)、恶心、呕吐、烦躁不安、瘙痒等)的药物或其组合。化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物及其可药用组合物和制剂可用于制备可用于治疗接受急性阿片样物质治疗的患者(例如接受急性阿片样物质施用的手术后胃肠道功能障碍的患者)或长期使用阿片样物质的对象(例如接受阿片样物质治疗的晚期疾病患者,例如 AIDS 患者、癌症患者、心血管患者;为控制疼痛而接受长期阿片样物质治疗的对象;或接受阿片样物质治疗来维持阿片样物质戒断的对象)的药物。此外,其可用于制备可用于治疗以下疾病或病症的药物:疼痛,炎性病症例如炎性肠综合征,感染性疾病,肌肉骨骼系统的疾病例如骨质疏松、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病,自身免疫病以及免疫抑制,腹部手术后的术后胃肠功能障碍(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横结肠切除术、全结肠切除术、低位前切除术)),特发性便秘以及肠梗阻(例如手术后肠梗阻、产后肠梗阻),以及例如涉及血管生成的癌症、慢性炎症和/或慢性疼痛、镰刀型红细胞贫血病、血管损伤以及视网膜病的疾病。

[0127] 本发明还包括药品包装和/或包含化合物 1 的本发明形式或化合物 1 的组合物或其可药用组合物或制剂的试剂盒以及容器(例如箔或塑料包装,或其它合适的容器)。任选地,在这些试剂盒中另外提供使用说明书。

[0128] 为了更充分地理解本文所述的本发明,提出了下述实施例。应当理解,这些实施例仅仅用于举例说明的目的,不应当解释为以任何方式限制本发明。

[0129] 本发明每个方面的所有特征都适用于作适当修改后的所有其它方面。

[0130] 实施例

[0131] 一般方法

[0132] 化合物 1 是根据国际专利申请公开 W02006/127899 中详细所述的方法制备的,所述申请在此通过引用全文并入本文。

[0133] X 射线粉末衍射(XRPD):利用 Shimadzu XRD-6000X 射线粉末衍射仪和 Cu K α 辐射进行 X 射线粉末衍射(XRPD)分析。仪器配有细长的聚焦 X 射线管。管电压和电流强度分

别设定为 40kV 和 40mA。散度和散射狭缝设定为 1° ，接受狭缝设定为 0.15mm。通过 NaI 闪烁检测器检测衍射辐射。以 3° / 分钟 (0.4 秒 / 0.02° 步幅) 从 2.5 – 40° 2θ 进行 θ – 2θ 连续扫描。分析硅标准物以检查校正仪器。收集数据并利用 XRD-6100/7000v. 5.0 进行分析。通过将样品置于带有硅插入物的铝支架上来准备样品用于分析。

[0134] XRPD 图分析:利用配有 2θ 范围为 120° 的 CPS(对弯曲位置灵敏的)检测器的 Inel XRG-3000 衍射仪进行 X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析。利用 Cu-K α 辐射以 0.03° 2θ 的分辨率收集实时数据。管电压和电流强度分别设定为 40kV 和 30mA。单色器狭缝设定为 $5\text{mm} \times 160\mu\text{m}$ 或 $2\text{mm} \times 160\mu\text{m}$ 。显示 2.5 – 40° 2θ 的图。将样品装进薄壁玻璃毛细管中来准备样品用于分析。将每一毛细管安置在测角器头上,在数据获取过程中所述测角器头被驱动使得毛细管可旋转。分析样品 5 分钟或 10 分钟。利用硅参比标准物进行仪器校正。

[0135] XRPD 图收集:利用 Bruker D-8 Discover 衍射仪和 Bruker 的 General Area 衍射探测系统 (GADDS, v. 4.1.20) 收集 XRPD 图。利用细聚焦管 (40kV, 40mA)、Göbel 镜以及 0.5mm 的双针孔准直仪产生 Cu K α 辐射的入射光束。将样品样本装入毛细管中并固定在平移台上。利用摄像机和激光给目标区域定位以使得在传播图形中与入射光束交叉。将入射光束进行了扫描以优化方位统计。利用光束截止器使低角入射光束的空气散射最小化。利用位于离样品 15cm 处的 Hi-Star 面探测器收集衍射图并利用 GADDS 进行处理。利用 0.04° 2θ 的步长对所述衍射图的 GADDS 图像的强度进行积分。积分图显示作为 2θ 的函数的衍射强度。在分析之前,分析硅标准物以校验 Si 111 峰位置。利用 2.1.1 版本的 Pattern Match 软件生成 XRPD 峰列表。

[0136] 差示扫描量热法 (“DSC”):利用 TA Instruments 的差示扫描量热计 2920 进行了差示扫描量热测量。将样品置于铝 DSC 盘内,精确记录重量。将所述盘用盖子盖上,无卷曲地放置。在氮气吹洗下以 10°C / 分钟的速度加热样品池,直到 250°C 或 300°C 的最终温度。使用铟金属作为校正标准物。所报道的温度为转变最大值。

[0137] 热重法 (“TG”):利用 TA Instruments 的 2950 热重分析仪进行了热重分析。将各样品置于铝样品盘中并插入到 TG 炉中。在氮气下以 10°C / 分钟的速度给炉加热,直到 350°C 的最终温度。使用镍和 Al₂O₃ 作为校正标准物。

[0138] 溶液 $1\text{D}^1\text{H}$ NMR 谱:在环境温度下利用 Varian ^{UNITY}INOVA-400 光谱仪以 399.796MHz 的 ^1H 拉莫尔 (Larmor) 频率获取溶液 $1\text{D}^1\text{H}$ NMR 谱。将样品溶解在 DMSO- d_6 中。利用 $8.2\mu\text{s}$ 的 ^1H 脉冲宽度、2.50 秒的获取时间、5 秒钟的扫描间延迟获取光谱,谱宽为 6400Hz,具有 32000 个数据点,40 个辅助添加的扫描。利用 Varian VNMR 6.1C 软件和 131072 个点以及 0.2Hz 的指数型线加宽因子来处理自由感应衰减 (FID) 以改善信噪比。不完全氘化的 DMSO 的残留峰在约 2.50ppm。约 3.3ppm 处的相对宽峰是由于水造成的。所述谱以 0.0ppm 处的内标物四甲基硅烷 (TMS) 为参照。

[0139] 实施例 1

[0140] A 形式的制备

[0141] 将化合物 1 (54.7mg) 溶解在 2,2,2-三氟乙醇 (2mL) 中,通过 $0.2\mu\text{m}$ 尼龙滤器将溶液过滤到 20mL 瓶中。将所述 20mL 瓶置于盛有 5mL 乙酸乙酯的 100mL 玻璃罐中。将所述 20mL 瓶不加盖放置,将所述罐加盖使得发生蒸汽扩散。4 天后,在溶液中观察到了单晶。

[0142] 在 150°K 下,单斜晶胞参数和计算的体积为: **$a=7.9013(3)\text{\AA}$** , **$b=$**

12.7337(9)Å, c=9.4247(7)Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 98.868(4)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, **V=936.91(10)Å³**, 其中每个数值是 ± 1.5 。对于化合物 1 而言, A 形式的分子量是 435.35g/mol, $Z = 2$, 因此计算的密度为 1.543g/cm³。测定空间群为 P2₁ (no. 4), 这是手性空间群。在室温下显示了化合物 1 的 A 形式的单晶, 下表 5 中总结了单元晶胞参数。

[0143] 表 5. A 形式的单元晶胞数据

	A 形式 150 °K 数据	A 形式 RT 数据
空间群	P2 ₁ (No. 4)	P2 ₁ (No. 4)
a, Å	7.9013(3)	7.752(2)
b, Å	12.7337(9)	13.038(12)
c, Å	9.4247(7)	9.493(3)
α , 度	90	90
β , 度	98.868(4)	97.98(2)
γ , 度	90	90
V, Å ³	936.91(10)	945.7
Z	2	2
温度 K	150	298

[0144]

[0145] 实施例 2

[0146] B 形式的制备

[0147] 超声下将化合物 1 (52.8mg) 溶解在甲醇 (35mL) 中, 得到澄清溶液。通过 0.2 μ m 尼龙滤器 (Whatman) 过滤所述溶液并利用旋转蒸发仪蒸发 (使用环境温度浴)。待样品看上去已经变干后, 将其置于旋转蒸发仪上约 1 小时。得到含有针状和片状双折射球晶的白色固体。当在约 45°C 进行蒸发时观察到 A 形式的 XRPD 图 + 峰。

[0148] 实施例 3

[0149] C 形式的制备

[0150] 超声下将化合物 1 (321.5mg) 溶解在 TFE (4.28mL) 中。得到澄清的溶液。通过 0.2 μ m 尼龙滤器 (Whatman) 将所述溶液过滤到 20mL 瓶中。将 500 μ L 等份的过滤溶液分配到 1 特拉克姆 (dram) 的瓶中。将 500 μ L 等份的 1-丙醇分配到此瓶中直到总共已添加了 3mL 为止。得到澄清的溶液。将所述溶液于环境条件下放置约 1 小时。发现样品溶液中混悬有极少量的白色沉淀。然后将其置于冰箱中。5 天后得到含有无色固体微粒的澄清溶液。利用吸管将溶液吸出, 倒掉, 使所述固体于环境条件下在空气中干燥过夜。将含有双折射五边形片状物的样品进行单晶 X 射线分析。

[0151] 单斜晶胞参数和计算的体积为: **a=7.7724(6)Å, b=15.2539(6)Å, c=9.7329(6)Å**, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 91.899(3)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, **V= 1153.29(12)Å³**, 其中每个数值是 ± 1.5 。对于化合物 1 而言, A 形式的分子量是 496.45g/mol, $Z = 2$, 所得的晶体结构计算密度为 1.430g/cm³。测定空间群为 P2₁ (no. 4), 这是手性空间群。C 形式的单元晶胞参数总结在下表 6 中。

[0152] 表 6. C 形式的单元晶胞数据

[0153]

	C形式 150 °K 数据
空间群	$P2_1$ (No. 4)
$a, \text{\AA}$	7.7724(6)
$b, \text{\AA}$	15.2539(6)
$c, \text{\AA}$	9.7329(6)
β , 度	91.899(3)
$V, \text{\AA}^3$	1153.29(12)
Z	2
晶体尺寸, mm	0.50 x 0.48 x 0.25
温度 K	150

[0154] 实施例 4

[0155] D 形式的制备

[0156] 在超声下将无定形化合物 1 溶解在甲醇（浓度为约 5mg/mL）中。得到澄清的溶液。通过 0.2 μm 尼龙滤器（Whatman）过滤所述溶液。快速添加乙酸乙酯至乙酸乙酯：甲醇的比例为 4 : 1, 促使 D 形式沉淀。所得的白色固体看上去为非双折射的且是未知的形状。进行缓慢添加乙酸乙酯至相同溶剂比例的实验, 得到澄清的溶液。缓慢蒸发溶液, 得到含有薄针状双折射球晶的白色固体。在甲苯替代乙酸乙酯的快速蒸发实验中也得到了含有大的双折射针状物的白色固体。

[0157] 实施例 5

[0158] 无定形化合物 1 的制备

[0159] 通过冻干水溶液制备了无定形化合物 1。对所述无定形化合物 1 进行循环 DSC 实验, 测定玻璃转化温度为约 23°C。

[0160] 实施例 6

[0161] 化合物 1 的多晶型筛选

[0162] 通过多晶型筛选鉴定本文所述的化合物 1 的形式。在该筛选中, 将化合物 1 用多种溶剂和条件进行处理以实现结晶或沉淀。该筛选的结果总结在下表 7-13 中。这些表显示了所用的溶剂和条件、得到的形式（通过 XRPD 测定）以及晶体习性的描述。在这些表中, 所述条件指定为淤浆、FE、SC、FD、CP、RE 或 SE。这些术语中的每一个均在下文中进行详细定义。

[0163] 本文所用的术语“碰撞沉淀”（“CP”）指在多种溶剂中制备化合物 1 的饱和溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤到开口瓶中的方法。在搅拌下分散等份试样的多种反溶剂直到沉淀产生。在一些情形下, 将样品置于冰箱或制冷器中以促进沉淀。通过用吸管将溶剂吸出而收集固体, 并在分析前于环境条件下在空气中干燥所述固体。

[0164] 本文所用的术语“冷冻干燥”（“FD”）指在水中制备化合物 1 的饱和溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器将所述溶液过滤到开口瓶中的一种方法。通过在液氮或干冰浴中旋转并以异丙醇清洗而使所述溶液以薄层形式冷冻在瓶壁上。将含有所述冷冻样品的瓶置于冻干容器（所述冻干容器与 Flexi-Dry 冻干机相连）中 1 至 3 天。在实验过程中将温度维持在 -50 至 -60°C。

[0165] 术语“快速蒸发”（“FE”）指在多种溶剂中制备化合物 1 的溶液的一种方法, 其

中在添加等份试样之间将样品超声。一旦混合物完全溶解（通过视觉观察判断），就通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤所述溶液。使过滤的溶液在开口瓶中于环境条件下蒸发。分离出固体并进行分析。

[0166] 术语“旋转蒸发”（“RE”）指其中在多种有机溶剂中制备化合物 1 或无定形化合物 1 的浓溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤到开口瓶或烧瓶中的一种方法。在一些情形下，将过滤溶液的 4-5mL 等份试样分配在洁净的瓶中，将所述瓶连接到旋转蒸发仪上，将溶剂蒸干。通常，水浴为环境温度，但在某些情形下，将水浴加热至约 50°C 以促进蒸发。如果在旋转蒸发后样品没有完全干燥，则将所述瓶于 25°C 的真空烘箱中放置 18 小时。分离出固体并进行分析。

[0167] 本文所用的术语“缓慢冷却”（“SC”）指在多种溶剂中于升高的温度下制备化合物 1 的饱和溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器温热过滤到温热的瓶中的方法。给所述瓶加盖并置于热板上，将所述热板拿掉使得样品于环境温度下缓慢冷却。

[0168] 术语“缓慢蒸发”（“SE”）指在多种溶剂中制备化合物 1 的溶液的一种方法，其中在添加等份试样之间将样品超声。一旦混合物完全溶解（通过视觉观察判断），就通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤所述溶液。在某些情形下，然后在搅拌下向所述过滤的溶液中加入等份试样的反溶剂。使溶液在覆盖有针孔穿透的铝箔的瓶中于环境条件下蒸发。分离出固体并进行分析。

[0169] 术语“淤浆实验”指通过在环境温度或升高的温度下将足够的固体添加到给定的溶剂中使得存在未溶解的固体来制备化合物 1 的混悬液的一种方法。然后于环境温度或升高的温度下将混合物加载到在密封瓶中的轨道式振荡器上 7 天。通过真空过滤或利用吸管将液相吸出而分离固体，在分析之前于环境条件下在空气中干燥所述固体。

[0170] 本文所用的术语“蒸汽扩散实验”指在多种溶剂中制备化合物 1 的浓溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤的一种方法。将过滤的溶液分散到 1 特拉姆的瓶中，然后将所述瓶置于盛有约 2mL 反溶剂的 20mL 瓶中。将所述 1 特拉姆的瓶不加盖放置，将所述 20mL 瓶加盖使得形成蒸汽扩散。通过真空过滤收集固体并进行分析。

[0171] 术语“毛细管结晶技术”指对化合物 1 进行毛细管多晶型筛选的一种方法。使用了多种结晶技术。下文描述这些技术。使用了 X 射线粉末衍射性质的毛细管。一旦从结晶试验中观察到固体，就在显微镜下考察它们的双折射和形态。记录任何晶体形状，但是有时固体表现出未知的形态，在一些情形下是由于在毛细管中的堆积或者粒子大小太小造成的。当量足够时，然后通过 XRPD 分析固体样品，将晶体图彼此进行比较以鉴定新的晶体形式。

[0172] 术语“CentriVap 结晶”（“CentriVap”）指在给定溶剂或溶剂混合物中制备化合物 1 溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤的一种方法。通过注射器向毛细管填充 45 μL 溶液。将毛细管离心。在减压下利用机械真空泵于 Labconco **CentriVap**[®] 离心蒸发仪中蒸发溶剂。将蒸发仪温度维持在环境温度。

[0173] 术语“在毛细管中蒸发”（“EC”）指在给定溶剂或溶剂混合物中制备化合物 1 溶液并通过 0.2 μm 尼龙滤器过滤的一种方法。通过注射器向毛细管填充 45 μL 溶液。将毛细管离心。在环境温度和升高的温度下于开口毛细管中进行蒸发。

[0174] 术语“在毛细管中的溶剂 / 反溶剂结晶”指在给定溶剂中制备化合物 1 溶液并通

过 0.2 μm 尼龙滤器过滤的一种方法。向毛细管填充 15 μL 溶液并离心。然后加入 30 μL 反溶剂。将毛细管离心。如果得到澄清的溶液,则将毛细管置于环境条件下以使溶剂蒸发,或在减压下利用机械真空泵于环境条件下在 Labconco CentriVap 离心蒸发仪中进行蒸发。

[0175] 术语“在固体或蒸气压力中的蒸气扩散”(“VS”)指毛细管中堆积约 1cm 化合物 1 的一种方法。通过将毛细管置于盛有约 5mL 不同溶剂的高瓶中而使固体暴露于溶剂蒸汽。约 14 天后除去毛细管。

[0176] 表 7. 化合物 1 的多晶型筛选

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
丙酮	淤浆, 7 天 空气干燥, 1 天	细小的白色片状物, 双折射	A
乙腈	淤浆, 7 天 空气干燥, 1 天	白色, 形态未知, 双折射	A
2-丁酮	淤浆, 7 天 空气干燥, 1 天	白色, 形态未知, 双折射	A
叔丁基甲醚	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色扁平状物, 双折射	A
二氯甲烷	淤浆, 7 天 空气干燥, 1 天	白色, 形态未知, 双折射	A
二异丙醚	淤浆, 7 天 空气干燥, 1 天	白色, 形态未知, 双折射	A
1,4-二噁烷	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色片状物, 双折射	A
乙醇	淤浆, 4 天	澄清溶液	-
	FE, 空气干燥, 3 天	橙色玻璃状膜, 非双折射; 形态未知, 双折射	无定形
	SC	澄清黄色溶液	-
	SE	澄清黄色溶液	-
	RE	黄色玻璃状膜, 非双折射; 黄色, 形态未知, 双折射	无定形
乙酸乙酯	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色片状物和扁平状物, 双 折射	A
庚烷	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色, 形态未知, 双折射	A
六氟异丙醇	FE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	SE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	CP, 用乙腈	白色, 形态未知, 双折射	A
	CP, 用 2-丁酮	白色, 形态未知, 双折射	A
	CP, 用异丙醚	白色针状球晶, 形态未知, 双折射	A
	CP, 用 1,4-二噁烷	橙色片状物, 形态未知, 双 折射; 形态未知, 非双折射	负单峰

[0179]

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
	CP, 用乙酸乙酯	细小扁平状白色球晶, 双折射	A
	CP, 用异丙醇	白色, 形态未知, 双折射	无定形
	CP, 用正丙醇	白色扁平状物, 双折射	A
	RE	白色, 泡状固体	无定形
异丙醇	淤浆, 7 天	白色片状和扁平状物, 双折射	A
甲醇	FE	细小白色扁平状物, 双折射	A
	SE	琥珀色油状膜, 非双折射; 片状物, 形态未知, 双折射	A
	SC	澄清溶液	-
	RE	白色球晶、针状、双折射	B
	RE (放大)	白色球晶、针状和扁平状物, 双折射	B
		白色, 形态未知, 部分双折射; 纤维, 双折射	B
	RE, 在 45°C 至环境温度下	白色, 形态未知, 部分双折射	A+峰
硝基甲烷	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色, 形态未知, 双折射	A
	FE(来自淤浆的液相 2454-01-12)	琥珀色, 大的五角形片状物, 双折射	A
硝基甲烷: 六氟异丙醇 10:1	SE	白色破碎玻璃状, 双折射	A
硝基甲烷: 2,2,2-三氟乙醇 6:1	SE	白色片状物和枝形针状物, 双折射	A
1-丙醇	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色, 形态未知, 双折射	A
四氢呋喃	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色片状物和扁平状物, 双折射	A
甲苯	淤浆, 7 天 空气干燥, 3 天	白色片状物和扁平状物	A
甲苯:六氟 异丙醇 10:1	SE	有纹理的玻璃状膜, 非双折射; 类白色, 形态未知, 非双折射; 类白色针状, 双折射	A
甲苯:2,2,2- 三氟乙醇 6:1	SE	黄色半透明玻璃状膜, 非双折射	-

[0180]

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
2,2,2-三氟乙醇	FE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	SE	透明有纹理的玻璃状膜, 非双折射	-
	CP, 用乙腈	白色片状物, 双折射	A
	CP, 用 2-丁酮	白色扁平状物, 双折射	A
	CP, 用 1,4-二噁烷	白色, 形态未知, 双折射	A
	CP, 用乙酸乙酯	白色, 形态未知, 非双折射	A
	CP, 用异丙醇	白色针状物和扁平状物, 双折射	A
	CP, 用正丙醇	白色, 五角形片状物, 双折射	A+C
	RE	白色泡状固体和枝形针状物, 双折射	无定形
水	FE	黄色玻璃状膜, 非双折射	-
	SE	淡黄色玻璃状膜, 非双折射	-
丙酮:水 50:50	FE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	SE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
丙酮:水 99:1	淤浆, 7 天	白色片状物和扁平状物, 双折射	A
乙腈:水 80:20	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	无定形
	SE	透明玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	无定形
乙腈:水 99:1	淤浆, 7 天	白色片状物和扁平状物, 双折射	A
异丙醇:水 50:50	FE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	SE	类白色, 形态未知, 双折射	A
异丙醇:水 99:1	淤浆, 7 天	细的白色片状物, 双折射	A
丙酮	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A
乙腈	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A
	FE ((来自淤浆的液相 2454-20-02))	无色的有纹理的玻璃状膜, 非双折射	-
四氢呋喃	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A

[0181] 表 8. 蒸汽扩散实验

[0182]

溶剂	反溶剂	时间	习性/描述	XRPD 结果
六氟异丙醇	丙酮	6 天	白色, 形态未知, 双折射	A
	二氯甲烷	14 天	澄清溶液	-

[0183]

2,2,2-三氟乙醇	丙酮	10 天	半透明, 形态未知, 非双折射; 白色片状物, 双折射	A
	二氯甲烷	14 天	澄清溶液	-

[0184] 表 9. 化合物 1 的毛细管多晶型筛选

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
六氟异丙醇	EC, 环境温度	澄清溶液	-
	EC, 40°C	透明玻璃状固体, 非双折射	-
	CentriVap	类白色固体, 玻璃状, 非双折射和粘性液体	-
2,2,2-三氟乙醇	EC, 环境温度	类白色枝状形成物, 双折射	IS
	EC, 40°C	透明黄色玻璃状固体, 非双折射	-
	CentriVap	类白色, 形态未知, 双折射	A
水	EC, 环境温度	澄清淡黄色溶液	-
	EC, 40°C	澄清黄色粘性液体	-
	CentriVap	透明玻璃状, 非双折射	-
丙酮:水 50:50	EC, 环境温度	澄清淡黄色溶液	-
	EC, 40°C	澄清淡黄色粘性物质	-
	CentriVap	类白色, 形态未知, 双折射	A (少量的物质)
乙腈:水 50:50	EC, 环境温度	淡黄色粘性液体	-
	EC, 40°C	透明黄色玻璃状固体, 非双折射	-
	CentriVap	类白色, 形态未知, 双折射	A (少量的物质)
异丙醇:水 50:50	EC, 环境温度	澄清淡黄色溶液	-
	EC, 40°C	透明橙色玻璃状固体, 非双折射	-
	CentriVap	类白色, 形态未知, 双折射	A

[0186] 表 10. 通过溶剂 / 反溶剂结晶进行化合物 1 的毛细管多晶型筛选

[0187]

溶剂	反溶剂	方法	习性/描述	XRPD 结果
HFIPA	乙腈	EC	类白色片状物、扁平状物和杆状物，双折射	IS
	乙腈	CentriVap	透明黄色玻璃状固体，非双折射	-
	2-丁酮	沉淀	透明玻璃状固体，非双折射	-
	乙酸乙酯	沉淀	白色，形态未知，非双折射	A
	异丙醚	沉淀	白色，形态未知，非双折射	A
	异丙醇	EC	透明玻璃状固体，非双折射	-
	异丙醇	CentriVap	透明玻璃状固体，非双折射	-
	正丙醇	EC	澄清粘性液体	-
	正丙醇	CentriVap	透明类白色玻璃状固体，非双折射	-
	甲苯	EC	澄清淡黄色粘性液体	-
	甲苯	CentriVap	透明黄色玻璃状固体，非双折射	-
	硝基甲烷	EC	类白色，形态未知，非双折射；针状物，双折射	A
	硝基甲烷	CentriVap	透明黄色玻璃状固体，非双折射	-
TFE	乙腈	EC	澄清粘性物质	-
	乙腈	CentriVap	类白色枝状形成物，双折射	A
	2-丁酮	EC	澄清粘性液体	-
	2-丁酮	CentriVap	白色枝状形成物，双折射	A

[0188]

溶剂	反溶剂	方法	习性/描述	XRPD 结果
	乙酸乙酯	沉淀	白色，形态未知，部分双折射	A
	异丙醚	沉淀	白色，形态未知，部分双折射	A
	异丙醇	EC	浅黄色粘性液体	-
	异丙醇	CentriVap	类白色枝状形成物，双折射	A (存在大晶体)
	正丙醇	EC	澄清溶液	-
	正丙醇	CentriVap	白色枝状形成物，双折射	A
	甲苯	EC	类白色枝状形成物，双折射	IS
	甲苯	CentriVap	类白色枝状形成物，双折射	A
	硝基甲烷	EC	类白色，形态未知，非双折射	IS
	硝基甲烷	CentriVap	透明玻璃状固体，非双折射	-

[0189] 表 11. 通过蒸汽压力进行化合物 1 的毛细管多晶型筛选

[0190]	溶剂	习性/描述	XRPD 结果
	丙酮	白色, 形态未知, 非双折射	A
	乙腈	白色, 形态未知, 非双折射	A
	2-丁酮 (MEK)	白色, 形态未知, 非双折射	A
	叔丁基甲醚 (MTBE)	白色, 形态未知, 非双折射	A
	乙醇	白色, 形态未知, 非双折射	A
	乙酸乙酯	白色, 形态未知, 非双折射	A
	异丙醇	白色, 形态未知, 非双折射	A
	甲醇	类白色, 形态未知, 非双折射	B
	甲苯	白色, 形态未知, 非双折射	A
	95%RH	白色, 形态未知, 非双折射	A

[0191] 表 12. 无定形化合物 1 的简化多晶型筛选

[0192]	溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
--------	----	----	-------	---------

[0193]

丙酮	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A
乙腈	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A, 负一峰
乙腈:六氟异丙醇 9:1	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 透明, 形态未知, 双折射	A, l.c.
	SE	澄清溶液	-
乙腈:甲醇 4:1	FE	黄色玻璃状膜, 非双折射	-
2-丁酮	淤浆, 7 天	白色细小片状物, 双折射	A
2-丁酮:六氟异丙醇 9:1	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 透明片状物和形态未知, 双折射	IS
2-丁酮: 甲醇 4:1	SE	澄清浅黄色溶液	-
	FE	透明油状膜, 非双折射; 无色针状物和扁平状物, 双折射	IS
乙醇	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	无定形
	RE	白色, 形态未知, 非双折射	无定形
乙酸乙酯	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 双折射	A, 负一峰
乙酸乙酯:甲醇 4:1	SE	细针状白色球晶, 双折射	D
	SE, 放大	黄色针状物, 双折射	D+B
		长针状物, 单晶性质	B
		少许针状物+无色固体薄膜	-
	2410-52-01+溶剂混合物	长针状物	-
	SE, 放大	澄清溶液	-

[0194]

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
	SE, 放大	澄清溶液	-
	SE, 放大	白色, 长针状物	-
	2482-09-03 的一部分	白色, 长针状物, 双折射	B
	SE, 放大	针状物	-
六氟异丙醇	FE	透明玻璃状膜, 非双折射	-
	CP, 用乙腈	澄清溶液, 含有少量半透明固体	-
	CP, 用 2-丁酮	澄清溶液, 含有少量半透明固体	-
	CP, 用乙酸乙酯	白色扁平状物, 双折射	A
	CP, 用异丙醇	澄清溶液, 含有极少量的半透明固体	-
异丙醇	淤浆, 7 天	白色片状物和扁平状物, 双折射; 形态未知, 非双折射	A
异丙醇:六氟异丙醇 9:1	SE	透明玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	IS
异丙醇:甲醇 4:1	SE	澄清淡黄色溶液	-
	FE	橙色的玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	A. l.c.
异丙醚	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 非双折射	A
甲醇	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 无色, 形态未知, 双折射	无定形
	RE	白色破碎玻璃状膜, 非双折射	无定形
	CP, 用异丙醚	白色, 形态未知, 非双折射	B+A
	CP, 用乙酸乙酯	白色, 形态未知, 非双折射	D
		白色沉淀	D
		白色, 形态未知, 非双折射	B
		白色, 细针状物, 部分双折射	B 负峰

[0195]

溶剂	条件	习性/描述	XRPD 结果
		白色, 形态未知, 部分双折射	B 负峰
		白色, 形态未知, 部分双折射	B 负峰
		白色固体	D+B 负峰
		白色固体	D+B 负峰
硝基甲烷	FE	透明玻璃状膜, 非双折射; 白色扁平状物, 双折射	A
四氢呋喃	淤浆, 7 天	类白色, 形态未知, 双折射	A
甲苯	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 非双折射	A
甲苯:六氟异丙醇 9:1	SE	澄清溶液	-
	FE	半透明玻璃状膜, 非双折射; 橙色, 形态未知, 非双折射	无定形
甲苯:甲醇 4:1	SE	澄清溶液, 少量白色针状物和黄色油	-
	FE	黄色玻璃状膜, 非双折射; 白色大的针状物, 双折射	D
2,2,2-三氟乙醇	FE	半透明的玻璃状膜, 非双折射	-
水	FE	淡黄色破碎玻璃状膜, 非双折射; 淡黄色纤维, 双折射	IS
丙酮:水 99:1	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 非双折射	A
乙腈:水 99:1	淤浆, 7 天	白色针状物以及形态未知, 双折射; 形态未知, 部分双折射	A
异丙醇:水 99:1	淤浆, 7 天	白色, 形态未知, 部分双折射	A

[0196] 表 13. 无定形化合物 1 的蒸汽扩散实验

[0197]

溶剂	反溶剂	时间	习性/描述	XRPD 结果
六氟异丙醇	丙酮	11 天	白色, 形态未知, 部分双折射	IS
	四氢呋喃	7 天	白色, 形态未知, 非双折射	-
2,2,2-三氟乙醇	丙酮	11 天	白色, 形态未知, 双折射	IS
	四氢呋喃	7 天	白色, 形态未知, 非双折射	A

[0198] 实施例 7

[0199] A 形式在室温下在多种溶剂中的平衡溶解度列于下表 14 中。在每种情形下, 通过将过量化合物置于不同的溶剂中并于环境温度下避光搅拌过夜来测量 A 形式在室温下的平衡溶解度。在室温下评价了在下述溶剂和缓冲水溶液中的溶解度: 甲醇、乙醇、苄醇、二甲基亚砜、注射用水、抑菌水 (含有 0.9% 苄醇)、5% 葡萄糖、生理盐水 (0.9% NaCl)、pH1.1 (甘氨酸 HCl)、pH4.2 (甘氨酸 HCl)、pH7.1 (磷酸盐缓冲液) 以及 pH9.1 (甘氨酸)。除非另外指明, 所报道的溶解度为最接近的 mg/mL。

[0200] 在模拟人 GI 道的条件下 (pH 1, 0.1N HCl, pH 4.5 醋酸盐缓冲液, pH 7.1 磷酸盐缓冲液, pH 9.0 硼酸盐缓冲液) 制备另外一系列的溶解度样品。将所有溶液储存于 37°C 温箱中过夜, 然后通过 Whatman 的 0.45 μ m 尼龙注射滤器过滤以除去不溶性物质。通过 HPLC 分析滤液的强度, 结果总结在表 14 中。

[0201] 表 14. A 形式在环境温度下的近似溶解度

[0202]

溶剂	在室温下的溶解度 (mg/mL)	在 37 °C 下的溶解度 (mg/mL)
甲醇	2.5	N/T
乙醇	6.1	N/T
苯醇	85.5	N/T
二甲基亚砷	>170	N/T
注射用水	73.5	N/T
抑菌水 (0.9% 苯醇)	86.5	N/T
5% 葡萄糖	61.3	N/T
生理盐水 (0.9% NaCl)	59.7	N/T
0.1 N HCl	76.6	100.8
pH 1.1 (甘氨酸 HCl 缓冲液)	70.1	N/T
pH 4.2 (甘氨酸 HCl 缓冲液)	73.8	N/T
pH 4.5 (醋酸盐缓冲液)	N/T	99.97
pH 7.1 (磷酸盐 缓冲液)	74.9	N/T
pH 9.1 (甘氨酸缓冲液)	71.1	N/T
pH 9.0 (硼酸盐缓冲液)	N/T	100.6
pH 6.8 (磷酸盐 缓冲液)	N/T	100.7

[0203] N/T = “未测定”

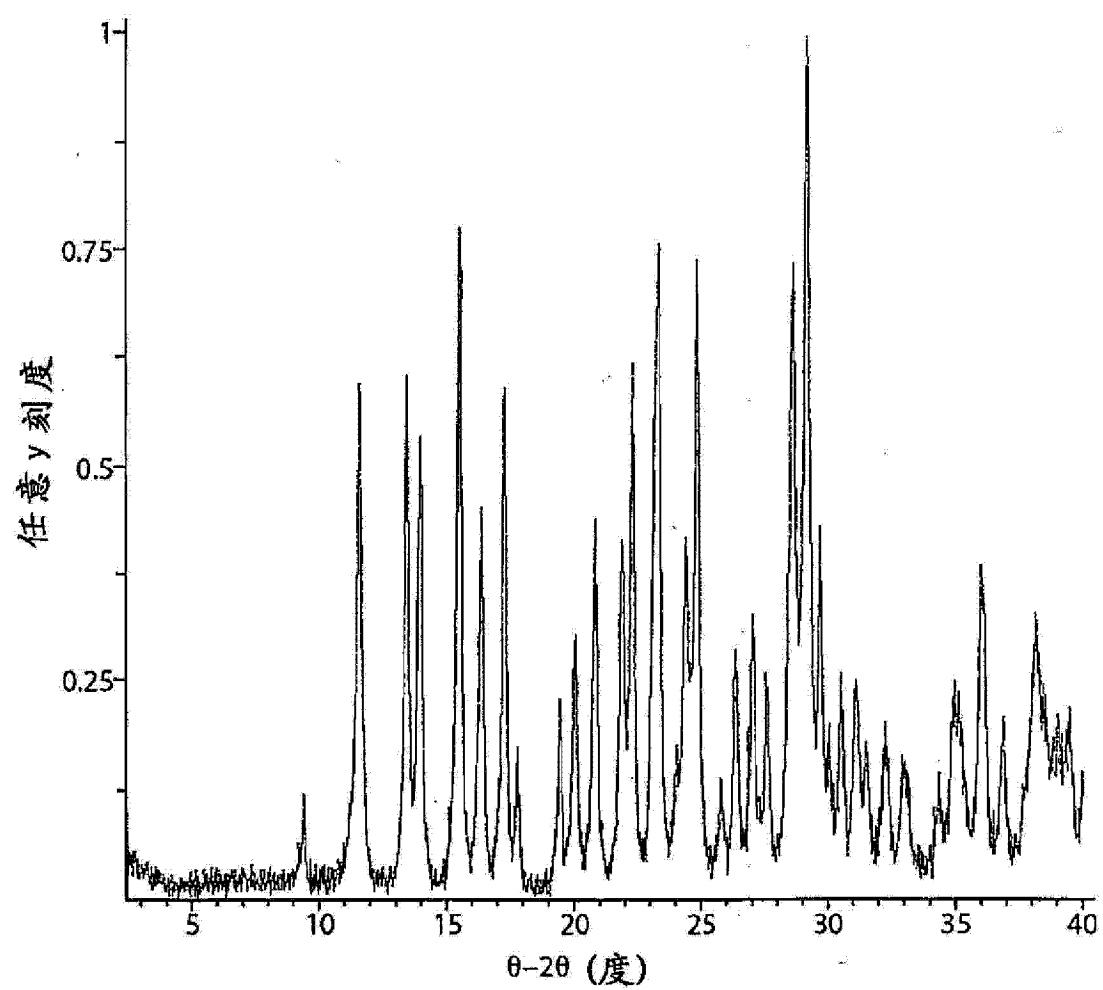


图 1A

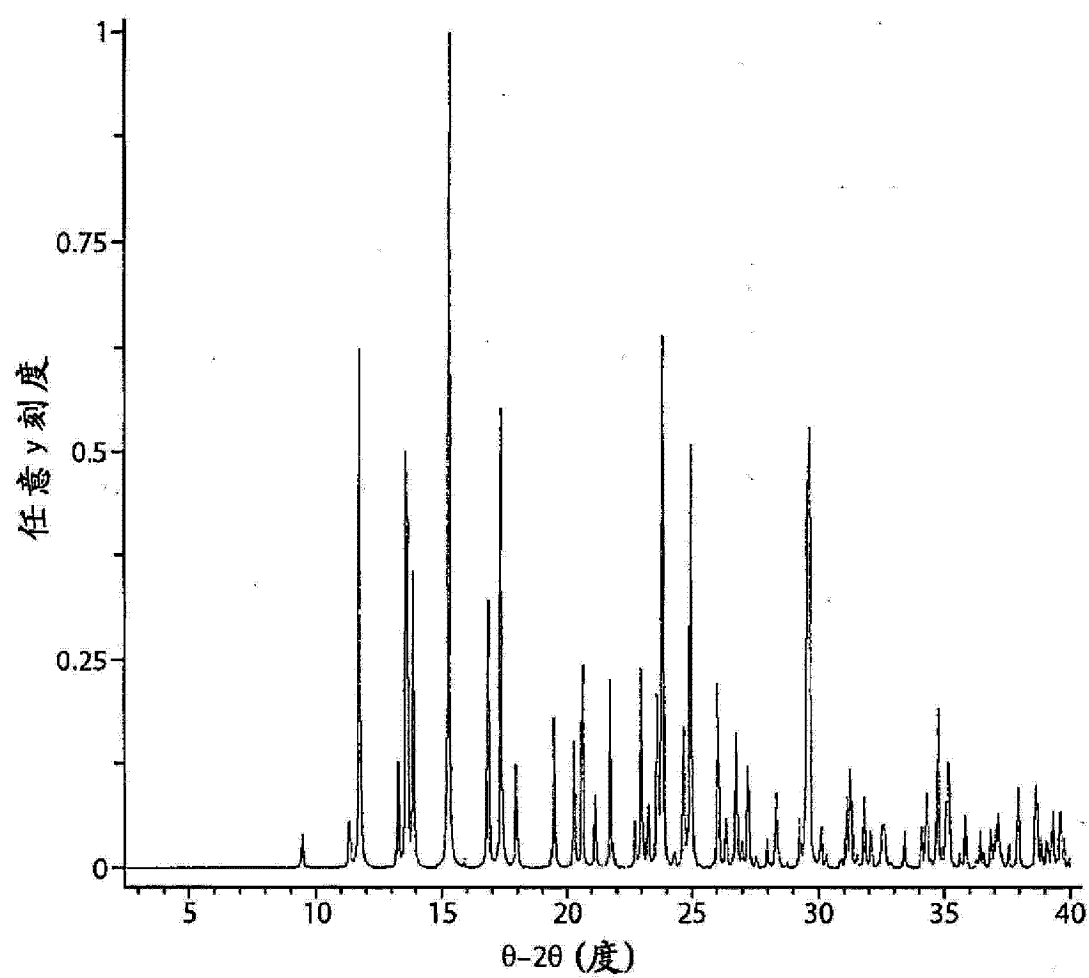


图 1B

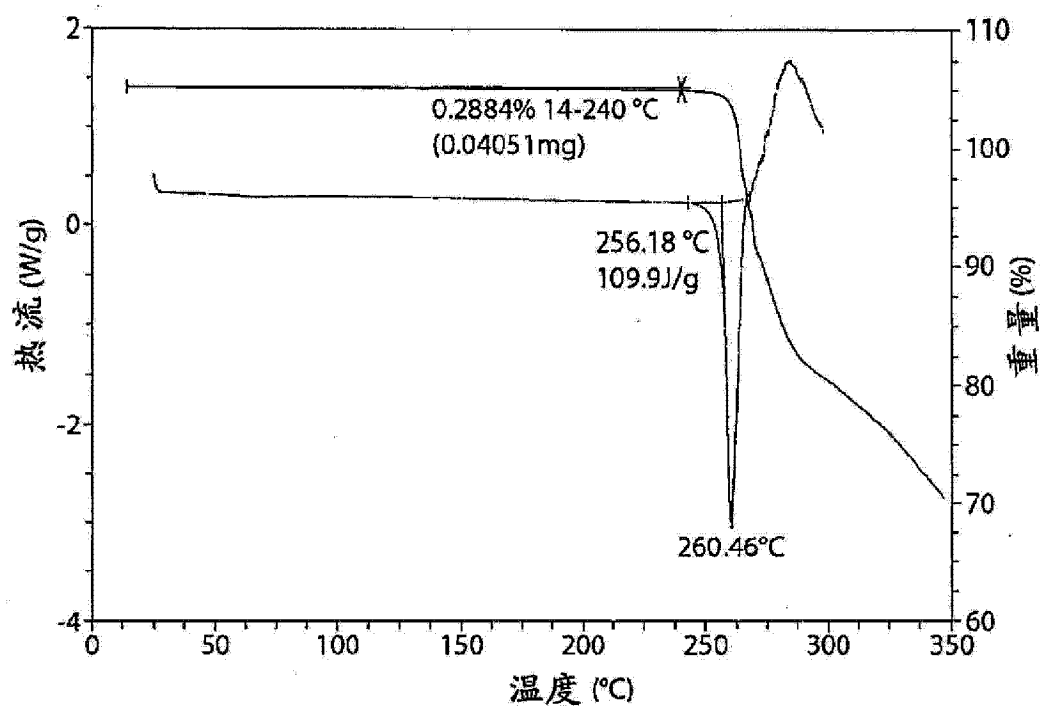


图 2

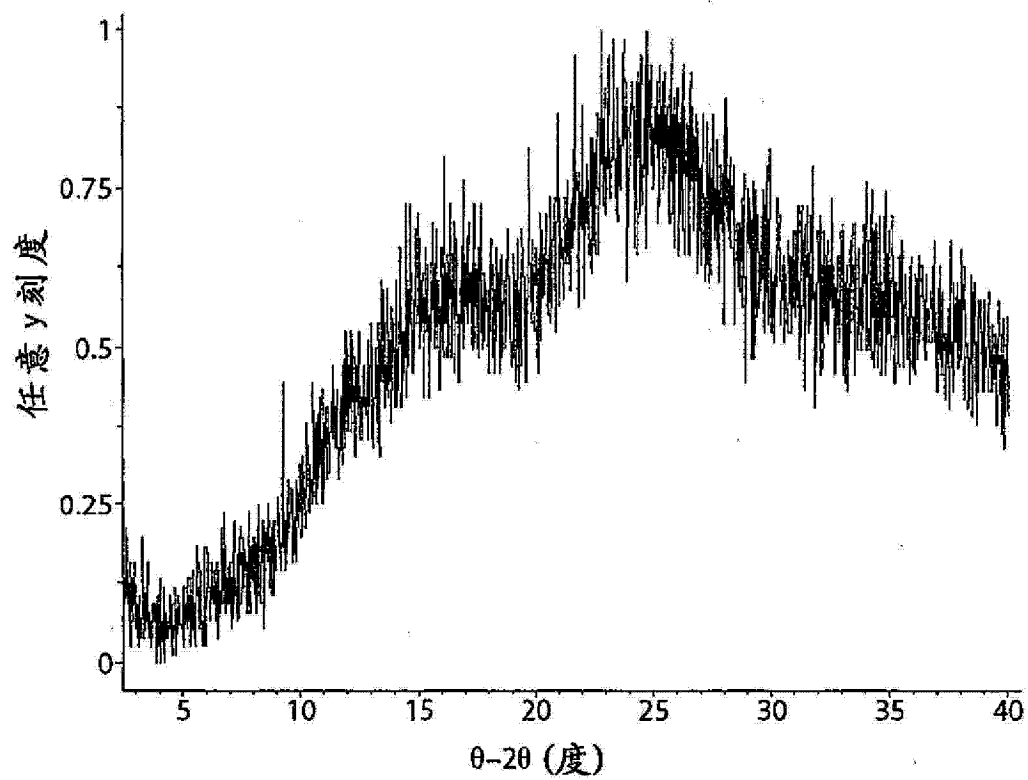


图 3

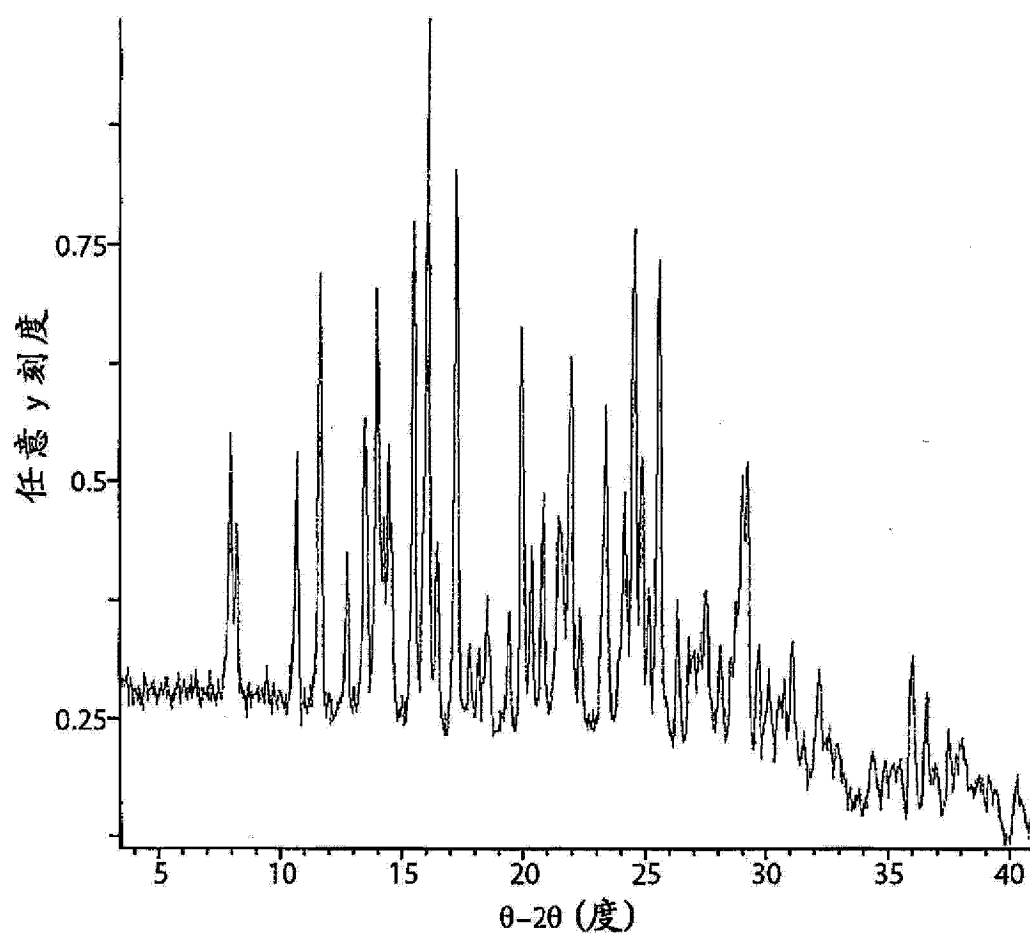


图 4

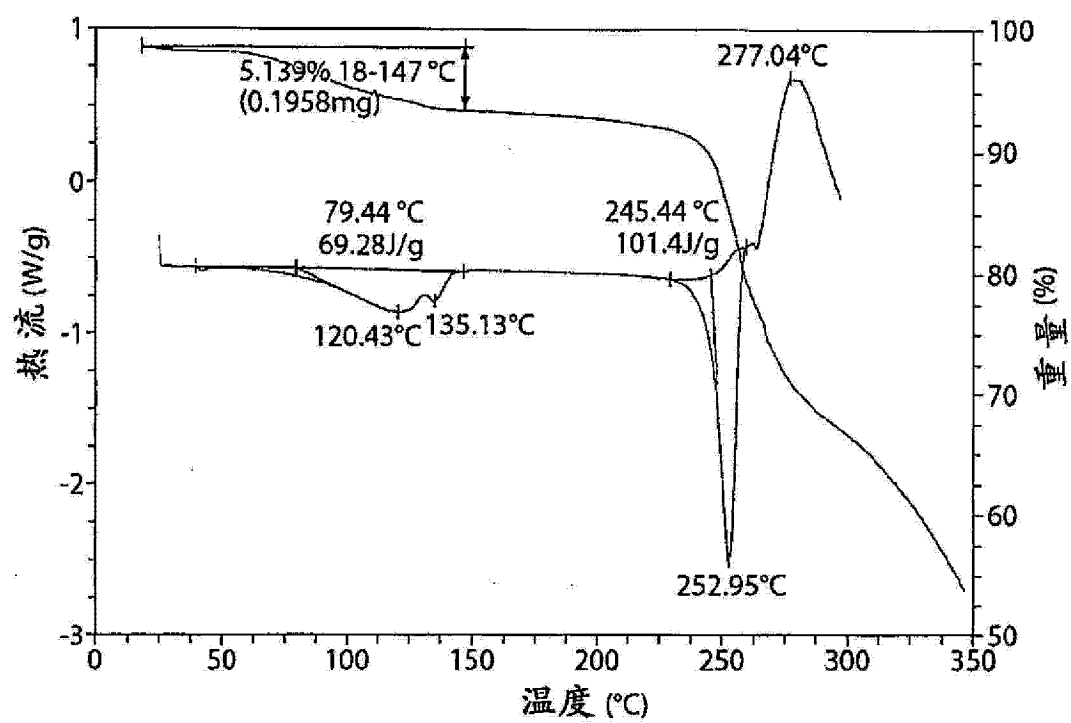


图 5

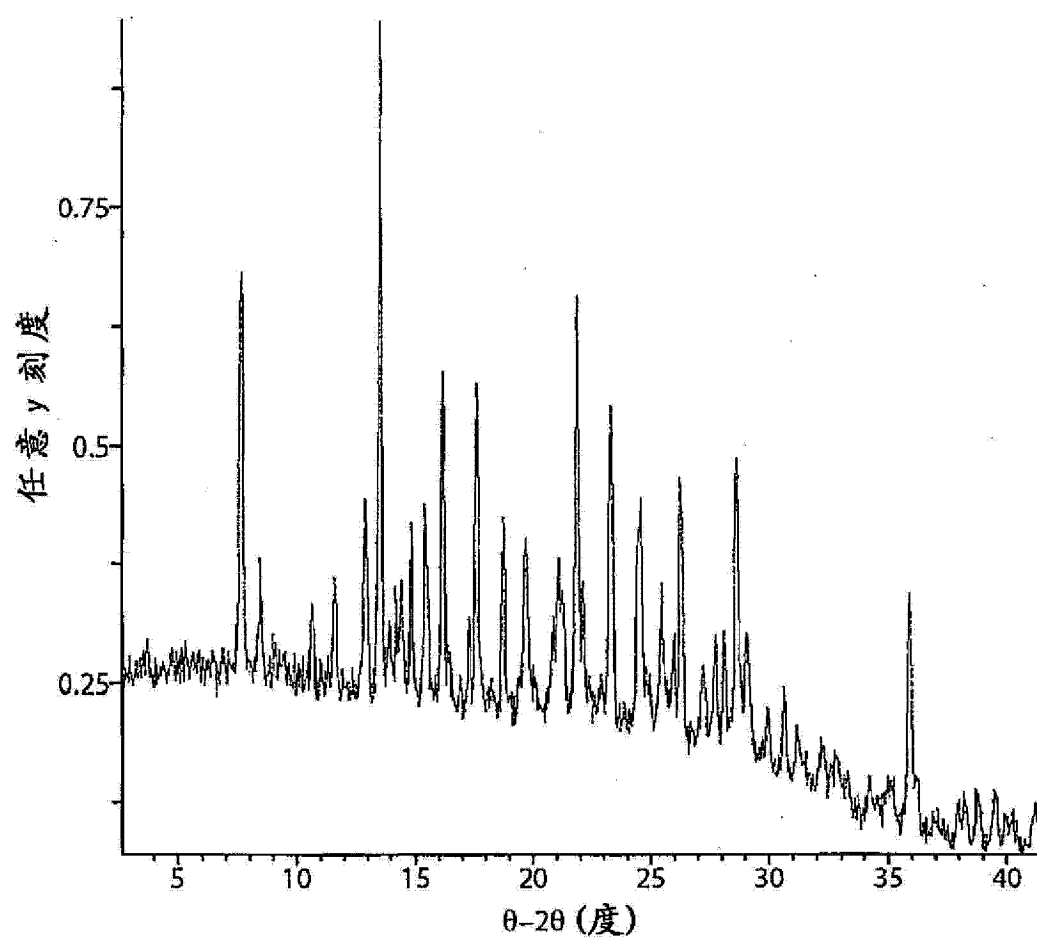


图 6

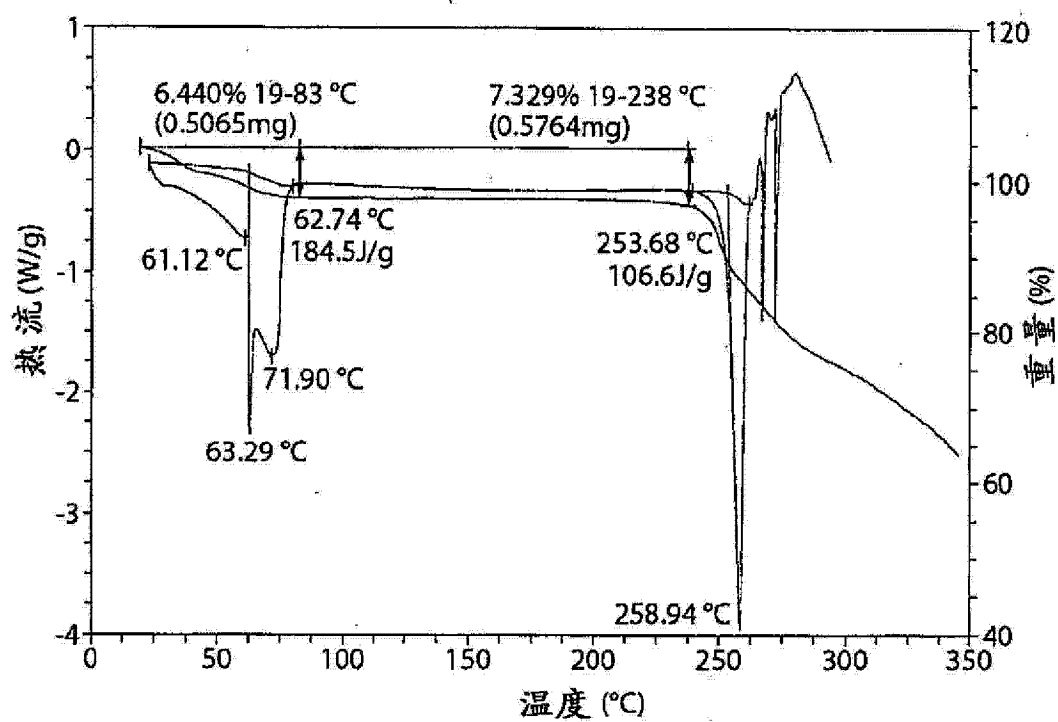


图 7

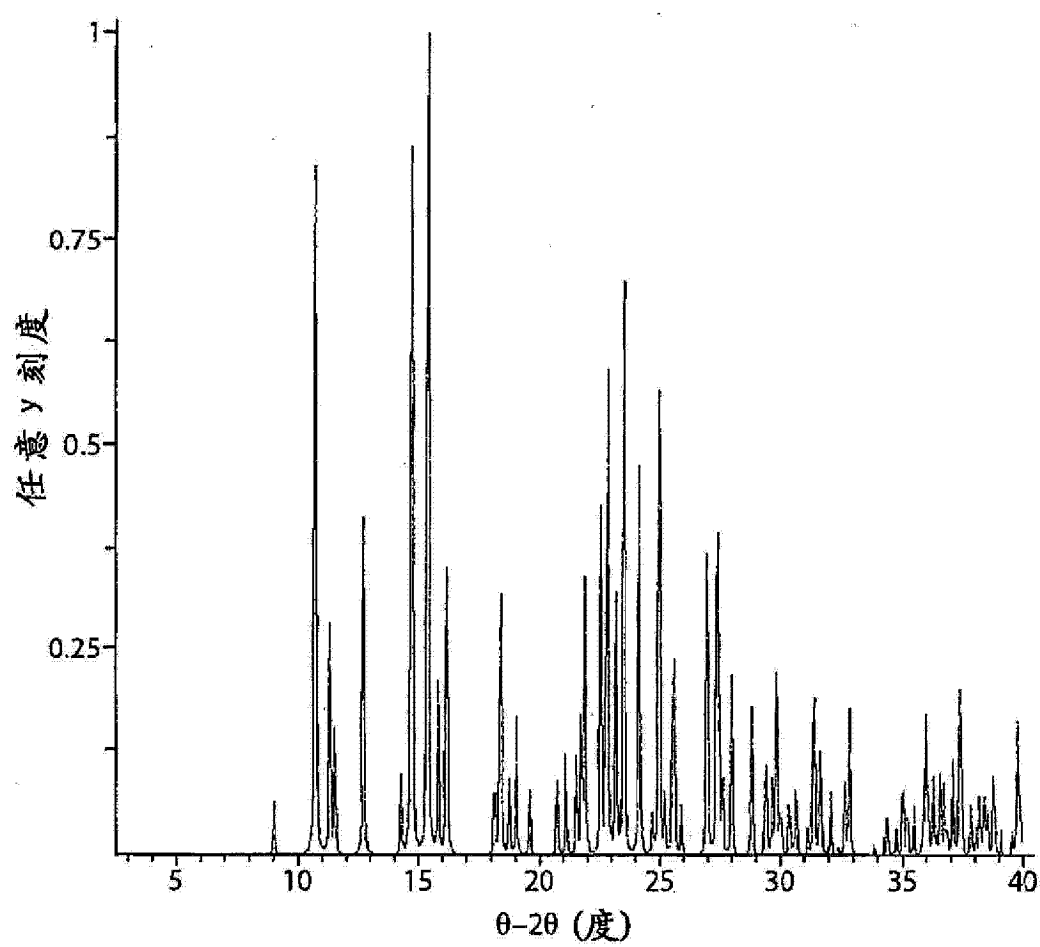


图 8

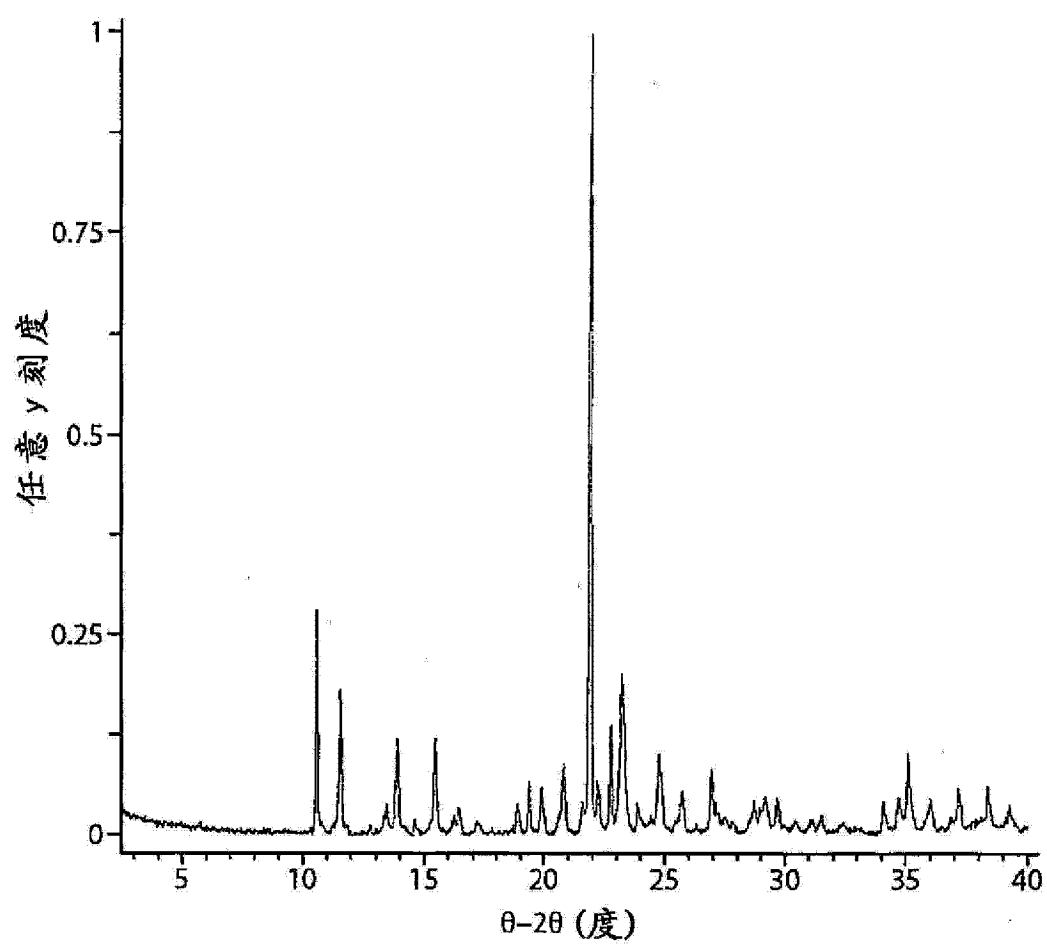


图 9