(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117425652 A
(43)申请公布日 2024.01.19

(21)申请号 202280040536.9
(22)申请日 2022.06.07
(30)优先权数据
63/197,848 2021.06.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/072802 2022.06.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/261633 EN 2022.12.15
(71)申请人 细胞内治疗公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 李鹏
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生
(51)Int.Cl.
C07D 471/00(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)
A61K 31/33(2006.01)
C07D 471/12(2006.01)

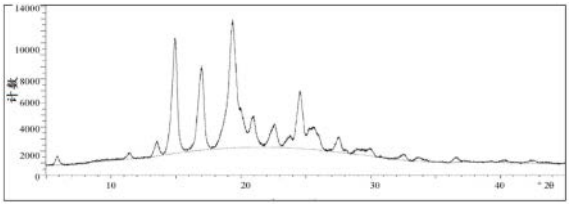
权利要求书3页 说明书31页 附图8页

(54)发明名称

新盐和晶体

(57)摘要

本公开提供了如本文所述的特定取代的杂环稠合的γ-咔啉的新盐、晶体和共晶形式,以及制备和使用它们的方法,和包含它们的药物组合物。



CN 117425652 A

1.(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、结晶盐形式,其中所述盐形式为对甲苯磺酸盐,并且其中所述盐在空气中是化学稳定的。

2.根据权利要求1所述的盐,其中所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约5.9、8.6、11.4、13.6、14.9、17.0、19.4、20.0、20.9、22.6、23.8、24.6、25.3、25.6、25.9、27.5、28.0、29.0、29.9、32.5、33.6、36.6、36.6和36.6的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

3.(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、结晶盐形式(盐1),其中所述盐形式选自盐酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、草酸盐、苯磺酸盐和抗坏血酸盐。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的盐,其中所述盐是至少98%纯的。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于1重量%的游离碱形式的化合物A。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于1重量%的任何对甲苯磺酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、草酸或抗坏血酸。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于0.5重量%或小于0.1重量%的用于制备游离碱形式的化合物A的合成方法的任何合成前体或副产物。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于5000ppm的所有残留溶剂。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于100ppm的1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于1重量%的水。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的盐,其中所述盐包含小于100ppm的对甲苯磺酸烷基酯(例如,甲酯、乙酯和/或异丙酯)。

12.制备(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、结晶对甲苯磺酸盐形式的方法,该方法包括:

(a)将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)游离碱与对甲苯磺酸以及包含丙酮的有机溶剂反应;和

(b)回收由此形成的盐。

13.制备根据权利要求3至11中任一项所述的盐的方法,该方法包括:

(a)将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)游离碱与选自盐酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、草酸、苯磺酸和抗坏血酸的酸反应,例如,与有机溶剂一起;和

(b)回收由此形成的盐。

14.(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、共晶形式。

15.根据权利要求14所述的共晶,其中所述共晶是具有氨基酸(例如,天然α-氨基酸)的共晶,例如,所述氨基酸选自丙氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、甘氨酸、组氨酸和缬氨酸。

16.制备根据权利要求14或15中任一项所述的共晶的方法,该方法包括:

(a)将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)游离碱与晶体共形成剂反应,所述晶体共形成剂任选选自氨基酸,所述氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、苏氨酸、酪氨酸和缬氨酸(例如,丙氨酸或苯丙氨酸),例如,与有机溶剂(例如,选自甲醇、二甲亚砜、丙酮或乙腈,例如丙酮或乙腈)一起;和

(b)回收由此形成的共晶。

17.药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的盐或根据权利要求14或15所述的共晶,与药学上可接受的稀释剂或载体组合或联合。

18.用于预防或治疗人患有的涉及5-HT_{2A}受体、5-羟色胺转运蛋白(SERT)、多巴胺D_1/D_2受体信号传导途径和/或μ-阿片样受体或由其介导的疾病或异常病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1至11中任一项所述的盐或根据权利要求14或15所述的共晶。

19.根据权利要求18所述的方法,其中所述疾病或异常病症是选自以下的障碍:肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁和MDD)、精神病(包括与痴呆相关的精神病,例如晚期帕金森病或妄想狂的幻觉)、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神和神经疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头痛相关的病症、社交恐惧症、痴呆的躁动(例如,阿尔茨海默病的躁动)、自闭症和相关自闭障碍的躁动、胃肠障碍例如胃肠道运动功能障碍和痴呆例如阿尔茨海默病的痴呆或帕金森病的痴呆;情绪障碍;和药物依赖,例如,阿片剂或阿片样物质依赖和/或酒精依赖,或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖)的戒断;或暴饮暴食障碍;或阿片剂或阿片样物质过量;或阿片样物质使用障碍(OUD);或物质使用障碍或物质滥用障碍(例如,如在DSM-V中定义的这些术语),任选在还患有焦虑和/或抑郁的患者中。

20.根据权利要求18所述的方法,其中所述疾病或异常病症是选自以下的障碍:强迫症(OCD)、强迫型人格障碍(OCPD)、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐惧症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、躯体变形障碍、疑病症、病理性理毛行为障碍、偷窃癖、纵火狂、注意力缺陷-多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍和相关障碍,及其组合;或疼痛障碍,例如与疼痛相关的病症,例如头痛、特发性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛(例如,中度至中重度慢性疼痛,例如,在需要24小时延长治疗其它疾病的患者中)、纤维肌痛、牙痛、创伤性疼痛或慢性疲劳;或其中中枢神经系统疾病或障碍是药物依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖(即阿片样物质使用障碍)、可卡因依赖、苯丙胺依赖和/或酒精依赖),或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂、阿片样物质、可卡因或苯丙胺依赖)的戒断,并且其中所述患者还患有共病,例如焦虑、抑郁或精神病,和/或其中所述患者还患有阿片剂或

阿片样物质过量。

21.根据权利要求18-20中任一项所述的方法,其中所述患者患有预先存在的或共病的胃肠障碍和/或肺部障碍,例如,其中所述预先存在的或共病障碍选自肠易激惹综合征、骨盆底障碍、憩室炎、炎性肠病、结肠或结肠直肠癌、乳糜泻、非乳糜泻麸质敏感、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸困难、肺炎、充血性心力衰竭、间质性肺病、气胸、支气管炎、肺栓塞和创伤性胸部损伤(例如,胸骨或肋骨断裂、肋间肌挫伤)。

新盐和晶体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2021年6月7日提交的美国临时申请No.63/197,848的优先权和权益的国际申请,其内容通过引用整体并入本文。

[0003] 领域

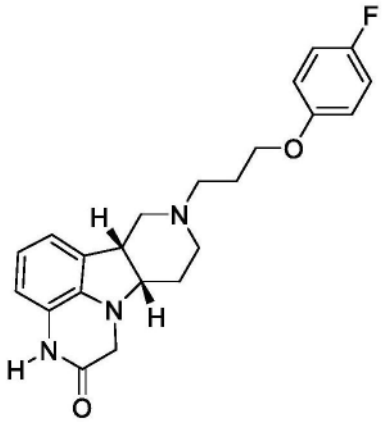
[0004] 本公开涉及如本文所述的特定取代的杂环稠合的γ-咔啉的某些盐、晶体和共晶形式,及其制备,其可用于治疗涉及5-HT_{2A}受体、5-羟色胺转运蛋白(SERT)、涉及多巴胺D_1和/或D_2受体信号传导系统的途径,和/或μ-阿片样受体的疾病。

[0005] 背景

[0006] 已知取代的杂环稠合的γ-咔啉是5-HT_2受体、特别是5-HT_{2A}受体的激动剂或拮抗剂,用于治疗中枢神经系统障碍。这些化合物已公开于美国专利No.6,548,493;7,238,690;6,552,017;6,713,471;7,183,282;U.S.RE39680和U.S.RE39679,它们作为新化合物可用于治疗与5-HT_{2A}受体调节相关的障碍,例如肥胖、焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛相关的病症、社交恐惧症、胃肠道障碍例如胃肠道运动功能障碍和肥胖。美国专利8,309,722和美国专利7,081,455也公开了制备取代的杂环稠合的γ-咔啉的方法和这些γ-咔啉作为用于控制和预防中枢神经系统障碍例如成瘾行为和睡眠障碍的5-羟色胺激动剂和拮抗剂的用途。美国专利8,648,077、9,199,995和9,586,960也公开了此类化合物的某些固体、结晶盐形式。此类化合物的另外的结晶形式公开于例如US 2019/0112309、US 2019/0112310、US 2020/0247805和US 2020/0157100中。

[0007] 最近,已经公开了更新的取代的氧代-稠合的γ咔啉,其保留了许多先前公开的化合物的独特的药理学活性,包括5-羟色胺受体抑制、SERT抑制和多巴胺受体调节,但是对μ-阿片样受体具有预料不到的潜在活性。此类化合物已经公开在例如U.S.10,245,260、U.S.10,799,500、US 2019/0330211、US 2019/0345160、US 2021/0145829和US 2021/0163481中,其各自内容通过引用整体并入本文。

[0008] 例如,如下所示的化合物A是潜在的5-羟色胺5-HT_{2A}受体拮抗剂和μ-阿片样受体部分激动剂或偏向激动剂。该化合物还与多巴胺受体,特别是多巴胺D1受体相互作用。

[0009] 

化合物A

[0010] 还认为化合物A通过其D1受体活性,也可以增强NMDA和AMPA介导的通过mTOR途径

的信号传导。因此,化合物A可用于治疗或预防中枢神经系统障碍,但本领域需要具有这种独特的生物化学和药理学性质的另外的化合物,特别是与化合物A相比药理学或药代动力学性质可能细微改变的那些化合物。

[0011] 游离或药学上可接受的盐形式的取代的杂环稠合的γ-咔啉的制备,其制备中使用的中间体,例如对映异构纯的2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚型中间体,以及制备所述中间体和所述取代的杂环稠合的γ-咔啉的方法公开于美国专利7,183,282、8,309,722、8,779,139、9,315,504和9,751,883中,其各自全部内容通过引用并入本文。

[0012] 此外,以高纯度、高收率和高经济效益制备特定的稠合的γ-咔啉的方法公开于WO 2020/131895和US2022/0041600中。在US2017/0319580和U.S.10,799,500中,说明了游离碱形式的化合物的制备。对该游离碱化合物的进一步研究表明,它可以形成晶体,所述晶体可能不期望地截留(entrap)有机溶剂。参见WO 2020/131895。仅一种化合物A的先前的盐已被具体说明。在WO 2020/131895中也说明了固体甲苯磺酸盐,其在静置时褪色,但显示出可接受的结晶度。

[0013] 仍然需要此类化合物的纯的、稳定的、固体的、结晶形式,以提供最稳定和可靠的药物制剂,其具有可预测的和可再现的生物利用度,特别是对于口服制剂。

[0014] 概述

[0015] 为了寻找化合物A的新盐和多晶型,进行了广泛的盐筛选。化合物A的游离碱形式具有非常差的溶解度。发现其在Tpeak=145℃时形成具有熔融事件(melting event)的棕色结晶粉末,游离碱化合物以尺寸小于20μm的聚结团块存在,并且是轻微吸湿的。该化合物易溶于DMSO,微溶于水杨酸乙酯和苯甲醚,并且难溶于大多数有机溶剂和水。

[0016] 预料不到的是,发现化合物A不易与常见的药学上可接受的酸可重复地形成盐。

[0017] 进行了主要的盐筛选,其中在不同溶剂系统和不同条件下研究了游离碱化合物,然后在不同的条件下并且用不同溶剂、共溶剂和反溶剂系统,使用选择的58种酸进行系统筛选,以确定新的可能的盐形式。此外,使用多种条件使用18种氨基酸的共晶形成剂进行共晶筛选。在这种广泛的筛选和试验之后,发现化合物A最有希望的结晶形式是甲苯磺酸盐、丙氨酸共晶和苯丙氨酸共晶。

[0018] 因此,本公开提供了化合物A的新形式,其特别有利于用于制备盖仑制剂,以及制备和使用该化合物的方法。

[0019] 本发明的其它应用领域将从以下提供的详细描述中变得显而易见。应当理解,详细描述和具体实施例虽然指示了本发明的优选实施方案,但仅旨在用于说明的目的,而不旨在限制本发明的范围。

[0020] 附图简述

[0021] 通过详细描述和附图,将更全面地理解本发明。

[0022] 图1描述了实施例3的化合物A甲苯磺酸盐的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0023] 图2描述了实施例2-B(上)和2-A(下)的化合物A甲苯磺酸盐的TGA-DSC热分析图。

[0024] 图3描述了实施例3的化合物A甲苯磺酸盐的TGA-DSC热分析图。

[0025] 图4描述了实施例5的化合物A甲苯磺酸盐的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0026] 图5描述了实施例5的化合物A甲苯磺酸盐的DSC热分析图。

[0027] 图6描述了实施例5的化合物A甲苯磺酸盐的TG热分析图。

[0028] 图7描述了化合物A草酸盐的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0029] 图8描述了实施例2-E(上)和2-D(下)的化合物A草酸盐的TGA-DSC热分析图。

[0030] 详述

[0031] 以下对优选实施方案的描述本质上仅是示例性的,而绝非旨在限制本发明、其应用或用途。

[0032] 如通篇所用,范围用作描述该范围内的每个和所有值的简写。该范围内的任何值都可以被选择为该范围的端点。此外,本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文。在本公开的定义与引用的参考文献的定义冲突的情况下,以本公开为准。

[0033] 除非另有说明,否则本文和说明书中其它地方所表示的所有百分比和量都应理解为是指重量百分比。给出的量基于材料的有效重量。

[0034] 在第一个实施方案中,本发明提供了(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A),其为固体、结晶盐形式(盐1),其中盐形式选自盐酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、草酸盐、苯磺酸盐和抗坏血酸盐,任选其中盐在空气中是化学稳定的(例如,不经历物理或化学变化,例如外观或颜色变化)。

[0035] 在另外的实施方案中,本公开提供了以下:

[0036] 1.1.盐1,其中所述盐是至少90%纯,例如,至少92%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%纯,例如,如LCMS所示。

[0037] 1.2.盐1或1.1,其中所述盐包含小于10重量%,例如小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的游离碱形式的化合物A。

[0038] 1.3.盐1或1.1-1.2任一项,其中所述盐包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何其它盐形式的化合物A。

[0039] 1.4.盐1或1.1-1.3任一项,其中所述盐包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何对甲苯磺酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、草酸、苯磺酸或抗坏血酸。

[0040] 1.5.盐1或1.1-1.4任一项,其中所述盐包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何游离溶剂(例如,除包含在溶剂化晶体形式中的溶剂之外)。

[0041] 1.6.盐1或1.1-1.5任一项,其中所述盐包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的合成方法中的任何合成前体或副产物,所述合成方法用于制备游离碱形式的化合物A。

[0042] 1.7.盐1或1.1-1.6任一项,其中所述盐是均匀的晶体形式,例如,不含或基本上不含化合物A的其它结晶形式或多晶型物或无定形形式,例如,不含或基本上不含,例如,小于10重量%,优选小于约5重量%,更优选小于约2重量%,还更优选小于约1重量%,还更优选

小于约0.1％,并且最优选小于约0.01重量％的任何其它结晶形式或多晶型形式或无定形形式。

[0043] 1.8.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是对甲苯磺酸盐。

[0044] 1.9.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是盐酸盐。

[0045] 1.10.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是酒石酸盐。

[0046] 1.11.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是苹果酸盐。

[0047] 1.12.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是富马酸盐。

[0048] 1.13.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是谷氨酸盐。

[0049] 1.14.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是草酸盐。

[0050] 1.15.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是抗坏血酸盐。

[0051] 1.16.盐1或1.1-1.7任一项,其中所述盐是苯磺酸盐。

[0052] 1.17.盐1或1.1-1.16任一项,其中所述盐是包含摩尔比为1:1的化合物A游离碱和酸抗衡离子(例如,对甲苯磺酸根阴离子)的盐(即单甲苯磺酸盐)。

[0053] 1.18.盐1或1.1-1.16任一项,其中所述盐是包含摩尔比为1:2或1:3的化合物A游离碱和酸抗衡离子(例如,对甲苯磺酸根阴离子)的盐。

[0054] 1.19.盐1或1.1-1.18任一项,其中所述盐通过使游离碱形式的化合物A与抗衡酸(counter-acid)(例如,对甲苯磺酸)以1:0.9至1:5,例如,1:0.9至1:3,或1:0.9至1:1.5,或1:0.9至1:1.2,或1:0.9至1:1.1,或约1:1的摩尔比反应形成。

[0055] 1.20.盐1或1.1-1.19任一项,其中所述盐通过使游离碱形式的化合物A与抗衡酸(例如,对甲苯磺酸)在溶剂中反应形成,所述溶剂选自甲醇、二甲亚砜、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯、2-丁酮、苄腈、环己烷、四氢呋喃和二异丙醚或其混合物,任选还包含水或己烷。

[0056] 1.21.盐1的任何前述形式,其中所述盐是溶剂化物,例如选自甲醇、二甲亚砜、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯或2-丁酮溶剂化物的溶剂化物。

[0057] 1.22.盐1的任何前述形式,其中所述盐不是溶剂化物。

[0058] 1.23.盐1的任何前述形式,其中所述盐是水合物。

[0059] 1.24.盐1的任何前述形式,其中所述盐不是水合物。

[0060] 1.25.盐1的任何前述形式,其中所述盐是由丙酮、乙酸乙酯、甲苯或2-丁酮溶剂制备(例如,从中结晶)的甲苯磺酸加成盐。

[0061] 1.26.盐1的任何前述形式,其中所述盐是由丙酮或2-丁酮溶剂制备(例如,从中结晶)的甲苯磺酸盐。

[0062] 1.27.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC/TGA热分析图,所述热分析图显示在约40-100℃(例如,约67℃)的一个吸热事件,在约120-180℃(例如,约164℃)的第二个吸热事件,和在约200-280℃(例如,约256℃)的一个放热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是去溶剂化事件和/或第二个吸热事件是盐的熔融,和/或其中所述放热事件是分解。

[0063] 1.28.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC/TGA热分析图,所述热分析图显示在约40-100℃(例如,约56℃)的一个吸热事件,在约120-190℃(例如,约180℃)的第二个吸热事件,在约200-220℃(例如,约216℃)的第三个吸热事件和在约230-290℃(例如,约269℃)的一个

放热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是去溶剂化事件和/或第二个吸热事件是盐的熔融,和/或其中所述放热事件是分解。

[0064] 1.29.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC/TGA热分析图,所述热分析图显示在约84℃的一个吸热事件和在约180℃显的第二个放热事件,例如,其中所述DSC/TGA热分析图显示在约T_{onset}=49℃、T_{peak}=84℃和ΔE=-13J/g的第一个吸热事件,和在约T_{onset}=166℃、T_{peak}=180℃和ΔE=-47J/g的第二个吸热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是去溶剂化,第二个吸热事件是熔融。

[0065] 1.30.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图2或图3中所示的DSC/TGA热分析图。

[0066] 1.31.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由对应于下表的d-间距和/或角(2-θ)值的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,其中所述图包括至少五个、或至少六个、或至少七个、或至少八个所述值,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长变化引起的2θ位移,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生,例如,包括至少那些具有至少0.4、至少0.5或至少0.6的相对强度的峰,或包括峰5、6、7、9、10和12:

[0067] 对甲苯磺酸盐晶体多晶型1的XRPD(Cu阳极,Ni过滤器)

#	角	d值	相对强度
1	5.877	15.02674	7.20
2	8.627	10.24128	1.50
3	11.437	7.73074	4.20
4	13.545	6.53209	10.80
5	14.933	5.92793	89.70
6	16.975	5.21919	63.00
7	19.371	4.5787	100.00
8	19.957	4.44545	30.60
9	20.94	4.23896	24.20
10	22.592	3.93251	18.80
11	23.807	3.7346	9.90
12	24.567	3.62067	44.00
13	25.342	3.51164	15.90
14	25.606	3.47614	16.90
15	25.944	3.4316	11.70
16	27.532	3.23719	11.70
17	28.041	3.17951	1.80
18	28.968	3.07987	3.60
19	29.943	2.98173	6.00
20	32.527	2.75052	4.60
21	33.612	2.66415	2.80
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30
24	36.615	2.45229	3.80

[0068]

[0069] 1.32.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由对应于图1的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长的变化引起的2θ位移,例如,使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的对应于图1的X-射线粉末衍射图。

[0070] 1.33.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约5.9、8.6、11.4、13.6、14.9、17.0、19.4、20.0、20.9、22.6、23.8、24.6、25.3、25.6、25.9、27.5、28.0、29.0、29.9、32.5、33.6、36.6、36.6和36.6的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0071] 1.34.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结

构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约5.88、8.63、11.44、13.55、14.93、16.98、19.37、19.96、20.94、22.59、23.81、24.57、25.34、25.61、25.94、27.53、28.04、28.97、29.94、32.53、33.61、36.55、36.59和36.62的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0072] 1.35.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约15.03、10.24、7.73、6.53、5.93、5.22、4.58、4.45、4.24、3.93、3.74、3.62、3.51、3.48、3.43、3.24、3.18、3.08、2.98、2.75、2.66、2.46、2.454和2.452的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0073] 1.36.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约15.0、10.2、7.7、6.5、5.9、5.2、4.6、4.5、4.2、3.9、3.7、3.6、3.5、3.5、3.4、3.2、3.2、3.1、3.0、2.8、2.7、2.5、2.5和2.5的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0074] 1.37.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图1所示或基本上如图1所示的X-射线粉末衍射图。

[0075] 1.38.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂中或丙酮溶剂中制备,所述盐具有由对应于下表的d-间距和/或角(2-θ)值的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,其中所述图包括至少五个、或至少六个、或至少七个、或至少八个所述值,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长变化引起的2θ位移,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的,例如,包括至少那些具有至少0.4、至少0.5或至少0.6的相对强度的峰,或包括峰1、2、3、4、5、6、8、10、11、12、13、21、23和27:

[0076] 对甲苯磺酸盐晶体多晶型2的XRPD(Cu阳极,Ni过滤器)

[0077]

#	角度	d值	相对强度
1	2.8879	30.59400	59.95
2	5.6562	15.62516	100.00
3	8.4644	10.44645	8.16
4	11.2928	7.83563	26.92
5	13.4082	6.60377	9.39
6	14.8248	5.97578	78.72

[0078]

7	16.6241	5.33282	16.49
8	16.9582	5.22852	90.26
9	18.4273	4.81487	5.19
10	18.6759	4.75131	19.75
11	19.1869	4.62591	32.80
12	19.4590	4.56184	18.15
13	19.8260	4.47822	48.35
14	20.2312	4.38943	6.11
15	20.8301	4.26457	16.06
16	22.1645	4.01075	3.91
17	22.5080	3.95030	10.90
18	22.6768	3.92128	9.65
19	23.3069	3.81667	6.41
20	23.6713	3.75874	9.16
21	24.5094	3.63207	25.32
22	25.0812	3.55056	6.40
23	25.5465	3.48693	24.59
24	25.8673	3.44441	6.35
25	26.8693	3.31820	4.06
26	27.4048	3.25187	11.53
27	27.4701	3.24697	14.54
28	27.9988	3.18686	3.56
29	28.4245	3.14009	2.31
30	28.8342	3.09640	2.51
31	29.2912	3.04911	2.79
32	29.9137	2.98706	2.90
33	31.3520	2.85324	5.46
34	32.4971	2.75526	3.68
35	33.7432	2.65632	3.64
36	34.2165	2.62065	2.52
37	36.5083	2.46123	6.15
38	37.3422	2.40816	1.74
39	37.9031	2.37381	2.00
40	39.2907	2.29311	1.56

[0079] 1.39.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由对应于图4的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长的变化引起的2θ位移,例如,使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的对应于图1的X-射线粉末衍射图。

[0080] 1.40.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约2.9、5.7、8.5、11.3、13.4、14.8、16.6、17.0、18.4、18.7、19.2、19.5、19.8、20.2、20.8、22.2、22.5、22.7、23.3、23.7、24.5、25.1、25.6、25.9、26.9、27.4、27.5、28.0、28.4、28.8、29.9、31.4、32.5、33.7、34.2、36.5、37.3、37.9和39.3的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0081] 1.41.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约2.89、5.66、8.46、11.29、13.41、14.82、16.62、16.96、18.43、18.68、19.19、19.46、19.83、20.23、20.83、22.16、22.51、22.68、23.31、23.67、24.51、25.08、25.55、25.87、26.87、27.41、27.47、28.00、28.43、28.83、29.92、31.35、32.50、33.74、34.22、36.51、37.34、37.90和39.29的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0082] 1.42.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约30.59、15.63、10.45、7.84、6.60、5.98、5.33、5.23、4.81、4.75、4.63、4.56、4.48、4.39、4.26、4.01、3.95、3.92、3.82、3.76、3.63、3.55、3.49、3.44、3.32、3.252、3.247、3.19、3.14、3.10、3.05、2.99、2.85、2.76、2.66、2.62、2.46、2.41、2.37和2.29的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生。

[0083] 1.43.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5、或至少6、或至少7、或至少8个具有选自约30.6、15.6、10.5、7.8、6.6、6.0、5.3、5.2、4.8、4.8、4.6、4.6、4.5、4.4、4.3、4.0、4.0、3.9、3.8、3.8、3.6、3.6、3.5、3.4、3.3、3.3、3.3、3.2、3.1、3.1、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.4和2.3的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生。

[0084] 1.44.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图4所示或基本上如图4所示的X-射线粉末衍射图。

[0085] 1.45.盐1的任何前述形式(例如,盐1.38-1.44任一项),其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC热分析图,所述热分析图显示在约186-190℃(例如,峰188℃)的一个吸热事件,在约189-202℃(例如,峰189℃)的一个急剧放热事件,在约225-230℃(例如,峰226℃)的第二个吸热事件和在约260-310℃(例如,峰304℃)的第二个放热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是熔融事

件,第一个放热事件是重结晶,第二个吸热事件是熔融事件,并且第二个放热事件是分解,并且任选,其中所述盐具有显示在约250℃开始的单一质量损失的TG热分析图。

[0086] 1.46.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图5所示的DSC热分析图和/或如图6所示的TGA热分析图。

[0087] 1.47.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),并且其中所述盐具有约163℃的熔点。

[0088] 1.48.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),并且其中所述盐晶体具有单斜晶型。

[0089] 1.49.盐1的任何前述形式,其中所述盐是甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如上述实施方案1.31至1.44任一项提供的X-射线粉末衍射图相对角(2θ)值,其中所述值偏移至多+/-0.2度,例如,其中所述值基本上均匀地偏移至多+/-0.2度。

[0090] 1.50.盐1.26-1.49任一项,其中所述盐在丙酮溶剂中制备。

[0091] 1.51.盐1.50,其中所述盐通过将一当量的化合物A游离碱与0.95至1.25当量的对甲苯磺酸(例如,对甲苯磺酸一水合物)在丙酮溶剂中混合来制备,任选其中将对甲苯磺酸作为在丙酮溶剂中的溶液加入到反应中。

[0092] 1.52.盐1.51,其中反应包括0.95至1.15当量的对甲苯磺酸(例如,对甲苯磺酸一水合物),或0.95至1.10当量,或0.95至1.05当量,或0.95至1.00当量,或0.95至0.99当量。

[0093] 1.53.盐1.50-1.52任一项,其中所述盐在0℃至40℃,例如0℃至30℃,或0℃至25℃,或0℃至15℃,或5℃至20℃,或5℃至15℃,或10℃至20℃,或10℃至15℃,或5℃至10℃,或其组合的温度制备。

[0094] 1.54.盐1.50-1.53任一项,其中所述盐通过过滤从反应混合物分离,任选其中过滤在0℃至15℃,或5℃至15℃,或0℃至10℃,或5℃至10℃进行。

[0095] 1.55.盐1.54,其中在过滤之后,将所述盐用溶剂(例如,丙酮、2-丁酮、甲基叔丁基醚或其组合)洗涤,任选用冷溶剂(例如,0℃至15℃或5℃至10℃)洗涤,并且在升高的温度(例如,30-100℃,或40至80℃,或40至60℃,或40至50℃)干燥。

[0096] 1.56.盐1.26-1.55任一项,其中所述盐是白色、类白色、苍黄色、淡黄色或灰色(例如,所述盐不是紫色),任选其中所述盐不变成紫色。

[0097] 1.57.盐1的任何前述形式,其中所述盐是由丙酮、乙酸乙酯、乙腈或2-丁酮溶剂制备(例如,从中结晶)的草酸盐。

[0098] 1.58.盐1的任何前述形式,其中所述盐是由乙腈或乙酸乙酯溶剂制备(例如,从中结晶)的草酸盐。

[0099] 1.59.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC/TGA热分析图,所述热分析图显示在约214℃的一个吸热事件和在约225℃的第二个吸热事件,例如,其中所述DSC/TGA热分析图在约T_{onset}=209℃、T_{peak}=214℃和ΔE=-88J/g下显示吸热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是熔融。

[0100] 1.60.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有DSC/TGA热分析图,所述热分析图显示在约215℃的

一个吸热事件,在约216℃的第二个吸热事件和在约225℃的一个放热事件,例如,其中所述DSC/TGA热分析图显示在约T_{onset}=209℃、T_{peak}=215℃和ΔE=-89J/g下的第一个吸热事件,和在约T_{onset}=211℃、T_{peak}=225℃和ΔE=-28.8J/g下的第二个吸热事件,例如,其中所述第一个吸热事件是去溶剂化并且第二个吸热事件是熔融。

[0101] 1.61.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图8所示的DSC/TGA热分析图。

[0102] 1.62.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由对应于下表的d-间距和/或角(2-θ)值的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,其中所述图包括至少五个、或至少六个、或至少七个、或至少八个所述值,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长变化引起的2θ位移,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的,例如,包括至少那些具有至少0.4、至少0.5或至少0.6的相对强度的峰,或包括峰5、6、7、9、10和12:

[0103] 草酸盐晶体多晶型1的XRPD(Cu阳极,Ni过滤器)

[0104]

#	角度	d值	相对强度
1	12.046	7.34112	11.90
2	13.515	6.54647	41.20
3	14.101	6.27577	15.00
4	15.696	5.64131	45.40
5	17.203	5.1504	10.20
6	17.713	5.00338	22.40
7	18.222	4.86465	36.70
8	19.833	4.47306	100.00
9	20.955	4.23597	65.00
10	22.045	4.02886	25.70
11	23.2	3.83081	22.10
12	23.324	3.81074	24.30
13	24.101	3.68958	38.30
14	26.153	3.40457	7.10
15	28.074	3.17583	19.10
16	29.069	3.06939	15.90
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30

[0105]

24	36.615	2.45229	3.80

[0106] 1.63.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由对应于图7的X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,例如,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如由于X-射线波长的变化引起的2θ位移,例如,使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的对应于图1的

X-射线粉末衍射图。

[0107] 1.64.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约12.1、13.5、14.1、15.7、17.2、17.7、18.2、19.8、21.0、22.1、23.2、23.3、24.1、26.2、28.1和29.1的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0108] 1.65.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约12.05、13.52、14.10、15.70、17.20、17.71、18.22、19.83、20.96、22.05、23.20、23.32、24.10、26.15、28.07和29.07的角(2θ)值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,例如,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0109] 1.66.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约7.34、6.55、6.28、5.64、5.15、5.00、4.86、4.47、4.24、4.03、3.83、3.81、3.69、3.40、3.18和3.07的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0110] 1.67.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有由X-射线粉末衍射图表征的晶体结构,所述X-射线粉末衍射图具有至少5个、或至少6个、或至少7个、或至少8个具有选自约7.3、6.6、6.3、5.6、5.2、5.0、4.9、4.5、4.2、4.0、3.8、3.8、3.7、3.4、3.2和3.1的d-间距值的峰,考虑由于样品纯度和仪器变化引起的潜在变化,其中所述X-射线粉末衍射图是使用具有铜阳极和镍过滤器的X-射线衍射仪产生的。

[0111] 1.68.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如图7所示或基本上如图7所示的X-射线粉末衍射图。

[0112] 1.69.盐1的任何前述形式,其中所述盐是草酸盐,任选其中所述盐在乙腈溶剂或乙酸乙酯溶剂中制备(例如,从中结晶),所述盐具有如上述实施方案1.62至1.65中的任一个提供的X-射线粉末衍射图相对角(2θ)值,其中所述值偏移至多+/-0.2度,例如,其中所述值基本上均匀偏移至多+/-0.2度。

[0113] 1.70.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐包含小于5000ppm的所有残留溶剂(例如,丙酮或2-丁酮),例如,小于4000ppm,或小于3000ppm,或小于2000ppm,或小于1000ppm,或小于750ppm,或小于500ppm,或小于250ppm,或小于150ppm,或小于100ppm,或小于50ppm的所有残留溶剂。

[0114] 1.71.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐包含小于100ppm的1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯,

例如,小于75ppm,或小于50ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm。

[0115] 1.72.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐包含小于5重量%的水,例如,小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.9重量%,或小于0.8重量%,或小于0.7重量%,或小于0.6重量%,或小于0.5重量%的水。

[0116] 1.73.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐包含小于100ppm的对甲苯磺酸烷基酯(例如,甲酯、乙酯和/或异丙酯),例如,小于75ppm,或小于50ppm,或小于40ppm,或小于30ppm,或小于20ppm的对甲苯磺酸烷基酯。

[0117] 1.74.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐包含小于50ppm的任何对甲苯磺酸烷基酯(例如,甲酯、乙酯和/或异丙酯),例如,小于40ppm,或小于30ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm的任何对甲苯磺酸烷基酯,例如,小于20ppm的每种对甲苯磺酸烷基酯。

[0118] 1.75.盐1的任何前述形式(例如,甲苯磺酸盐,任选其中所述盐在2-丁酮溶剂或丙酮溶剂中制备(例如,从中结晶)),其中所述盐具有小于50微米的粒径,例如,其中所述盐颗粒具有小于50μm、或小于40μm、或小于30μm、或小于20μm、或小于10μm的D90。

[0119] 1.76.盐1的任何前述形式,其中所述盐表现出如1.1-1.75中所述的特征的任何组合。

[0120] 在第二个实施方案中,本发明提供了(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、共晶形式(共晶2)。

[0121] 在另外的实施方案中,本公开提供了以下:

[0122] 2.1.共晶2,其中所述共晶为至少90%纯的,例如,至少92%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%纯的,例如,如LCMS所示。

[0123] 2.2.共晶2或2.1,其中所述共晶包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的游离碱形式的化合物A。

[0124] 2.3.共晶2或2.1-2.2任一项,其中所述共晶包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何其它共晶形式的化合物A。

[0125] 2.4.共晶2或2.1-2.3任一项,其中所述盐包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何游离晶体共形成剂(例如,丙氨酸、苯丙氨酸或另外的氨基酸)。

[0126] 2.5.共晶2或2.1-2.4任一项,其中所述共晶包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的任何游离溶剂(例如,除溶剂化共晶形式中包含的溶剂之外)。

[0127] 2.6.共晶2或2.1-2.5任一项,其中所述共晶包含小于10重量%,例如,小于8重量%,或小于6重量%,或小于5重量%,或小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.5重量%,或小于0.1重量%的用于制备游离碱形式的化合物A的合成方法的任何合成前体或副产物。

[0128] 2.7.共晶2或2.1-2.6任一项,其中所述共晶为均匀的晶体形式,例如,不含或基本上不含化合物A的其它结晶形式或多晶型或无定形形式,例如,不含或基本上不含,例如,小于10重量%,优选小于约5重量%,更优选小于约2重量%,还优选小于约1重量%,还优选小于约0.1%,最优选小于约0.01重量%的任何其它结晶形式或多晶型或无定形形式。

[0129] 2.8.共晶2或2.1-2.7任一项,其中所述共晶是与氨基酸(例如,天然α-氨基酸)的共晶。

[0130] 2.9.共晶2.8,其中所述氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、苏氨酸、酪氨酸和缬氨酸。

[0131] 2.10.共晶2.8,其中所述氨基酸选自丙氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、甘氨酸、组氨酸和缬氨酸。

[0132] 2.11.共晶2.8,其中所述氨基酸是丙氨酸。

[0133] 2.12.共晶2.8,其中所述氨基酸是苯丙氨酸。

[0134] 2.13.共晶2或2.1-2.12任一项,其中所述共晶为包含摩尔比为1:2、1:1、2:1、3:1或4:1的化合物A游离碱和共形成剂(例如,丙氨酸或苯丙氨酸)的共晶。

[0135] 2.14.共晶2或2.1-2.13任一项,其中所述共晶通过使游离碱形式的化合物A与共形成剂(例如,丙氨酸或苯丙氨酸)在选自甲醇、二甲亚砜、丙酮或乙腈例如丙酮或乙腈的溶剂中反应而形成。

[0136] 另一方面,本发明提供了用于制备(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)的固体、结晶盐形式(例如,盐1)的方法(方法1),该方法包括

[0137] (a)将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)游离碱与选自盐酸、对甲苯磺酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、草酸、苯磺酸和抗坏血酸的酸反应,例如,还有有机溶剂(例如,包括2-丁酮或丙酮);和

[0138] (b)回收由此形成的盐,例如,回收盐1或盐1.1-1.76任一项。

[0139] 在方法1进一步的实施方案中,本公开提供了:

[0140] 1.1方法1,其中所述酸选自对甲苯磺酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、谷氨酸、草酸、苯磺酸和抗坏血酸。

[0141] 1.2方法1.1,其中所述酸选自对甲苯磺酸和草酸。

[0142] 1.3方法1.2,其中所述酸是草酸,并且所述盐是盐1.57至1.69任一项。

[0143] 1.4方法1.2,其中所述酸是对甲苯磺酸,并且所述盐是盐1.25至1.56或1.70至1.76任一项。

[0144] 1.5方法1或1.1至1.4任一项,其中步骤(a)的溶剂选自甲醇、二甲亚砜、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯、2-丁酮、苄腈、环己烷、四氢呋喃和二异丙醚或其混合物,任选还包括水或己烷。

[0145] 1.6方法1.5,其中所述溶剂选自丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯和2-丁酮或其混合物。

[0146] 1.7方法1.6,其中溶剂选自丙酮和2-丁酮。

[0147] 1.8方法1.7,其中所述溶剂是丙酮,例如,所述溶剂由丙酮组成。

[0148] 1.9方法1或1.1-1.8任一项,其中式A化合物和酸在步骤(a)中以约1:0.9至1:5的摩尔比,例如,1:0.9至1:3,或1:0.9至1:1.5,或1:0.9至1:1.2,或1:0.9至1:1.1,或约1:1的摩尔比合并。

[0149] 1.10方法1或1.1-1.9任一项,其中在步骤(a)中,将酸在溶剂中的溶液添加至化合物A游离碱在溶剂中的溶液中。

[0150] 1.11方法1.10,其中化合物A游离碱在溶剂中的浓度(在添加酸之前)为约0.1至0.3g/mL,例如,0.1至0.15g/mL,或约0.1或0.11g/mL。

[0151] 1.12方法1.10或1.11,其中酸在溶剂中的浓度(在将酸添加至游离碱溶液之前)为约1M-5M,例如,2M-3M,或约2.5M,例如,其中所述酸为对甲苯磺酸一水合物,并且浓度为约0.3-1g/mL,例如0.37-0.55g/mL,或约0.45g/mL。

[0152] 1.13方法1或1.1-1.12任一项,其中步骤(a)由1当量游离碱形式的化合物A、溶剂和0.95-1.15当量的酸(例如,对甲苯磺酸一水合物),或0.95-1.10当量、或0.95-1.05当量、或0.95-1.00当量、或0.95-0.99当量的酸组成。

[0153] 1.14方法1.13,其中在加入所有溶剂后化合物A的净浓度为约0.1至0.3g/mL,例如0.1至0.15g/mL,或约0.1g/mL。

[0154] 1.15方法1,或1.1-1.14任一项,其中步骤(a)在0℃至40℃,例如,0℃至30℃,或0℃至25℃,或0℃至15℃,或5℃至20℃,或5℃至15℃,或10℃至20℃,或10℃至15℃,或5℃至10℃,或其组合的温度发生。

[0155] 1.16方法1.14,其中将所述化合物A游离碱、酸和溶剂在10℃至20℃,或10℃至15℃的温度合并,并且在合并完成后,将反应冷却至5℃至15℃,或5℃至10℃,或约5℃的温度。

[0156] 1.17方法1或1.1-1.16任一项,其中步骤(a)发生12-24小时,例如,14-20小时或14-16小时。

[0157] 1.18方法1,或1.1-1.17任一项,其中步骤(b)包括通过过滤分离沉淀的盐产物,随后用溶剂(例如,丙酮、2-丁酮、甲基叔丁基醚或其组合)洗涤。

[0158] 1.19方法1.18,其中所述过滤和洗涤在0℃至15℃,或5℃至15℃,或0℃至10℃,或5℃至10℃进行。

[0159] 1.20方法1.18或1.19,其中所述盐产物用冷溶剂(例如,0℃至15℃或5℃至10℃)洗涤。

[0160] 1.21方法1.18-1.20任一项,其中所述洗涤溶剂是丙酮。

[0161] 1.22方法1.18-1.21任一项,其中步骤(b)还包括在升高的温度(例如,30-100℃,或40-80℃,或40-60℃,或40-50℃)干燥所述盐产物。

[0162] 1.23方法1或1.1-1.22任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于5000ppm的所有残留溶剂(例如,丙酮、甲醇、乙腈、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、庚烷、甲苯、二甲基乙酰胺、二异丙胺和二甲亚砜中的任何一种或多种),例如,小于4000ppm,或小于3000ppm,或小于2000ppm,或小于1000ppm,或小于750ppm,或小于500ppm,或小于250ppm,或小于150ppm,

或小于100ppm,或小于50ppm的所有残留溶剂。

[0163] 1.24方法1或1.1-1.23任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于5000ppm的每种残留溶剂(例如,丙酮、甲醇、乙腈、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、庚烷、甲苯、二甲基乙酰胺、二异丙胺和二甲亚砜中的任何一种或多种),例如小于4000ppm,或小于3000ppm,或小于2000ppm,或小于1000ppm,或小于750ppm,或小于500ppm,或小于250ppm,或小于150ppm,或小于100ppm,或小于50ppm的每种残留溶剂。

[0164] 1.25方法1或1.1-1.24任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于100ppm的1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯,例如,小于75ppm,或小于50ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm。

[0165] 1.26方法1或1.1-1.25任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于5重量%的水,例如,小于4重量%,或小于3重量%,或小于2重量%,或小于1重量%,或小于0.9重量%,或小于0.8重量%,或小于0.7重量%,或小于0.6重量%,或小于0.5重量%的水。

[0166] 1.27方法1或1.1-1.26任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于250ppm的所有重金属(例如,砷、镉、钴、铅、镍、汞、钒、锂、锑和/或铜),例如,小于150ppm,或小于100ppm,或小于50ppm,或小于25ppm,或小于15ppm,或小于10ppm。

[0167] 1.28方法1或1.1-1.27任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于50ppm的任何单一重金属(例如,砷、镉、钴、铅、镍、汞、钒、锂、锑和/或铜),例如,小于40ppm,或小于30ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm,或小于5ppm,或小于1ppm。

[0168] 1.29方法1.27或1.28,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于50ppm的铜,例如小于40ppm,或小于30ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm,或小于5ppm,或小于1ppm。

[0169] 1.30方法1或1.1-1.29任一项,其中所述方法提供了盐,所述盐具有小于50微米的粒径,例如,其中所述盐颗粒具有小于50μm、或小于40μm、或小于30μm、或小于20μm、或小于10μm的D90。

[0170] 1.31方法1或1.1-1.30任一项,其中所述方法提供了化合物A的对甲苯磺酸盐,例如,单甲苯磺酸盐。

[0171] 1.32方法1.31,其中所述盐形成为白色、类白色、苍黄色、淡黄色或灰色固体(例如,所述盐不是紫色)。

[0172] 1.33方法1.31或1.32,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于100ppm的对甲苯磺酸烷基酯(例如,甲酯、乙酯和/或异丙酯),例如,小于75ppm,或小于50ppm,或小于40ppm,或小于30ppm,或小于20ppm的对甲苯磺酸烷基酯。

[0173] 1.34方法1.31、1.32或1.33,其中所述方法提供了盐,所述盐包含小于50ppm的任何对甲苯磺酸烷基酯(例如,甲酯、乙酯和/或异丙酯),例如,小于40ppm,或小于30ppm,或小于25ppm,或小于20ppm,或小于15ppm,或小于10ppm的任何对甲苯磺酸烷基酯,例如,小于20ppm的每种对甲苯磺酸烷基酯。

[0174] 1.35方法1.31-1.34任一项,其中步骤(a)的溶剂是丙酮,并且其中步骤(b)的洗涤溶剂是丙酮。

[0175] 1.36方法1或1.1-1.35任一项,其中在步骤(a)中,游离碱形式的化合物A是重结晶的游离碱形式的化合物A,例如,从丙酮或丙酮/甲醇溶液或悬浮液中重结晶。

[0176] 另一方面,本发明提供了用于制备共晶2的方法(方法2),该方法包括

[0177] (a)将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)游离碱与晶体共形成剂反应,所述晶体共形成剂任选选自氨基酸,所述氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、苏氨酸、酪氨酸和缬氨酸(例如,丙氨酸或苯丙氨酸),例如,还有有机溶剂(例如,选自甲醇、二甲亚砜、丙酮或乙腈,例如丙酮或乙腈);和

[0178] (b)回收由此形成的共晶,例如回收共晶2或2.1-2.14任一项。

[0179] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项作为活性成分,与药学上可接受的稀释剂或载体组合或联合。

[0180] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项作为活性成分,与药学上可接受的稀释剂或载体组合或联合,其中所述盐主要是、或完全或基本上完全是干燥的结晶形式。

[0181] 在特别的实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项作为活性成分,与药学上可接受的稀释剂或载体组合或联合,其中所述组合物是可注射贮库的形式,例如,以提供化合物A的延长释放。

[0182] 在一些实施方案中,药物组合物选自片剂、胶囊剂、小胶囊剂、散剂、糯米纸囊剂、凝胶剂或无菌可注射溶液剂。在一些实施方案中,药物组合物是口服崩解片。在一些实施方案中,药物组合物是长效可注射组合物,例如用于肌内或皮下施用。在一些实施方案中,药物组合物包含1至60mg的化合物A,以当量游离碱的重量测量(例如,对于口服摄入剂型,20-60mg,或20-40mg,或40-60mg;对于口服快速溶解剂型,例如,1-30mg,或5-20mg,或5-15mg,或1-10mg)。

[0183] 在另一个实施方案中,本发明提供了盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项,或包含盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项的药物组合物,其用于治疗涉及5-HT_{2A}受体、5-羟色胺转运蛋白(SERT)、多巴胺D_1/D_2受体信号传导途径和/或μ-阿片样受体或由其介导的疾病或异常病症,例如选自以下的障碍:肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁和MDD)、精神病(包括与痴呆相关的精神病,例如晚期帕金森病或妄想狂的幻觉)、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神和神经疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头痛相关的病症、社交恐惧症、痴呆的躁动(例如,阿尔茨海默病的躁动)、自闭症和相关自闭障碍的躁动、胃肠障碍例如胃肠道运动功能障碍和痴呆例如阿尔茨海默病的痴呆或帕金森病的痴呆;情绪障碍;和药物依赖,例如,阿片剂或阿片样物质依赖和/或酒精依赖,或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖)的戒断;或暴饮暴食障碍;或阿片样物质过量;或阿片样物质使用障碍(OUD);或物质使用障碍或物质滥用障碍(例如,如在DSM-V中定义的这些术语),任选在还患有焦虑和/或抑郁的患者中;或强迫症(OCD)、强迫型人格障碍(OCPD)、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐惧症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、躯体变形障碍、疑病症、病理性理毛行为障碍、偷窃癖、纵火狂、注意力缺陷-多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍和相关障碍,及其组合;或疼痛障碍,例如与疼痛相关的病症,例如头痛、特发性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛(例如,中度至中重度慢性疼痛,例如,在需要24小时延长治疗其它疾病的患者中)、纤维肌痛、牙痛、

创伤性疼痛或慢性疲劳;或其中中枢神经系统疾病或障碍是药物依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖(即阿片样物质使用障碍)、可卡因依赖、苯丙胺依赖和/或酒精依赖),或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂、阿片样物质、可卡因或苯丙胺依赖)的戒断,并且其中所述患者还患有共病,例如焦虑、抑郁或精神病,和/或其中所述患者还患有阿片剂或阿片样物质过量。

[0184] 在另一个实施方案中,本发明提供了方法,所述方法用于预防或治疗人患有的涉及5-HT_{2A}受体、5-羟色胺转运蛋白(SERT)、多巴胺D_1/D_2受体信号传导途径和/或μ-阿片样受体或由其介导的疾病或异常病症,例如,选自以下的障碍:肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁和MDD)、精神病(包括与痴呆相关的精神病,例如晚期帕金森病或妄想狂的幻觉)、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神和神经疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头痛相关的病症、社交恐惧症、痴呆的躁动(例如,阿尔茨海默病的躁动)、自闭症和相关自闭障碍的躁动、胃肠障碍例如胃肠道运动功能障碍和痴呆例如阿尔茨海默病的痴呆或帕金森病的痴呆;情绪障碍;和药物依赖,例如,阿片剂或阿片样物质依赖和/或酒精依赖,或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖)的戒断;或暴饮暴食障碍;或阿片剂或阿片样物质过量;或阿片样物质使用障碍(OUD);或物质使用障碍或物质滥用障碍(例如,如在DSM-V中定义的这些术语),任选在还患有焦虑和/或抑郁的患者中;或强迫症(OCD)、强迫型人格障碍(OCPD)、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐惧症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、躯体变形障碍、疑病症、病理性理毛行为障碍、偷窃癖、纵火狂、注意力缺陷-多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍和相关障碍,及其组合;或疼痛障碍,例如与疼痛相关的病症,例如头痛、特发性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛(例如,中度至中重度慢性疼痛,例如,在需要24小时延长治疗其它疾病的患者中)、纤维肌痛、牙痛、创伤性疼痛或慢性疲劳;或其中中枢神经系统疾病或障碍是药物依赖(例如,阿片剂或阿片样物质依赖(即阿片样物质使用障碍)、可卡因依赖、苯丙胺依赖和/或酒精依赖),或对药物或酒精依赖(例如,阿片剂、阿片样物质、可卡因或苯丙胺依赖)的戒断,并且其中所述患者还患有共病,例如焦虑、抑郁或精神病,和/或其中所述患者还患有阿片剂或阿片样物质过量;所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的盐1或盐1.1-1.76任一项或共晶2或2.1-2.14任一项。

[0185] 在前述方法和用途的一些实施方案中,患者对来自以下一种或多种的副作用没有响应或不能耐受:使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗,例如西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;使用5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗,例如文拉法辛、西布曲明、度洛西汀、托莫西汀、去甲文拉法辛、米那普仑和左米那普仑;使用抗精神病剂治疗,例如氯米帕明、利培酮、喹硫平和奥氮平;使用非麻醉性镇痛剂和/或阿片剂和阿片样药物治疗,或其中所述阿片药物的使用在所述患者中是禁忌的,例如,由于先前的物质滥用或物质滥用的高可能性,例如阿片剂和阿片样药物,包括例如吗啡、可待因、蒂巴因、C_3-去甲蒂巴因、二丙酸吗啡、二烟酸吗啡、二氢可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、羟考酮、羟吗啡酮、芬太尼、α-甲基芬太尼、四唑芬太尼、trefantinil、布芬太尼、瑞芬太尼、奥芬太尼、舒芬太尼、卡芬太尼、哌替啶、安那度、三甲利定、丙氧芬、右丙氧芬、美沙酮、地芬诺酯、地佐辛、喷他佐辛、非那佐辛、布托啡诺、纳布啡、左啡诺、左美沙芬、曲马多、他喷他多和阿尼利定,或其任何组合。

[0186] 在前述方法和用途的一些实施方案中,所述患者患有胃肠障碍和/或肺障碍。传统的阿片样镇痛剂有两种主要的副作用:胃肠紊乱(包括恶心、呕吐和便秘)和呼吸抑制。90-95%患者服用阿片样物质进行长期疼痛治疗会发生严重的便秘,需要长期使用泻剂和/或灌肠剂。更强的阿片样物质例如吗啡、羟考酮和氢吗啡酮比其它阿片样物质产生更严重的便秘。呼吸抑制是阿片样物质治疗的最严重的副作用,因为其会产生死亡的风险,特别是当患者(有意或无意地)将处方阿片样镇痛剂与其它合法或非法的呼吸抑制剂(包括酒精)组合时。因此,如果需要疼痛治疗,特别是慢性疼痛治疗的患者患有预先存在的胃肠或肺障碍,则其特别具有副作用的风险。与传统的阿片样镇痛剂不同,本发明化合物(例如,盐1或盐1.1-1.76任一项,或共晶2或2.1-2.14任一项)提供了镇痛缓解,而没有显著的胃肠副作用,并且没有显著的呼吸抑制。因此,此类化合物将为需要疼痛治疗的患有这些预先存在的GI和肺障碍的患者提供改善的安全性和功效。在进一步的实施方案中,本发明化合物可以与传统的阿片剂组合以提供相对于传统阿片剂具有剂量节省(dose-sparing)效应的改善的疼痛控制(并且同时降低副作用风险)。

[0187] 这在上述方法和用途的一些实施方案中,所述患者患有预先存在的或共病的胃肠障碍和/或肺障碍,例如,其中预先存在的或共病的障碍选自肠易激惹综合征、骨盆底障碍、憩室炎、炎性肠病、结肠或结肠直肠癌、乳糜泻、非乳糜泻麸质敏感、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸困难、肺炎、充血性心力衰竭、间质性肺病、气胸、支气管炎、肺栓塞和创伤性胸部损伤(例如,胸骨或肋骨断裂、肋间肌挫伤)。在一些实施方案中,中枢神经系统障碍是疼痛障碍,例如与疼痛相关的病症,例如头痛、特发性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛(例如,中度至中重度慢性疼痛,例如,在需要24小时延长治疗其它疾病的患者中)、纤维肌痛、牙痛、创伤性疼痛或慢性疲劳。在一些实施方案中,中枢神经系统障碍是阿片样物质使用障碍、阿片剂或阿片样物质戒断,或阿片剂或阿片样物质依赖,并且所述方法提供戒断诱导的症状(例如,胃肠症状,例如腹泻、焦虑、抑郁、疼痛、睡眠紊乱或其任何组合)的缓解。

[0188] 在前述方法和用途的一些实施方案中,所述方法还包括同时施用另外的阿片剂或阿片样活性剂,例如同时、分开或顺序施用,例如其中所述另外的阿片剂或阿片样活性剂选自吗啡、可待因、蒂巴因、C_3-去甲蒂巴因、二丙酸吗啡、二烟酸吗啡、二氢可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、羟考酮、羟吗啡酮、芬太尼、α-甲基芬太尼、四唑芬太尼、trefantinil、布芬太尼、瑞芬太尼、奥芬太尼、舒芬太尼、卡芬太尼、哌替啶、安那度、三甲利定、丙氧芬、右丙氧芬、美沙酮、地芬诺酯、地佐辛、喷他佐辛、非那佐辛、布托啡诺、纳布啡、左啡诺、左美沙芬、曲马多、他喷他多和阿尼利定,或其任何组合。此外,在前述方法和用途的一些实施方案中,所述方法还包括同时施用一种或多种治疗剂,所述治疗剂选自前述并且还选自μ-阿片样物质、κ-阿片样物质、δ-阿片样物质和/或痛敏肽/孤啡肽受体的激动剂或部分激动剂或反向激动剂或拮抗剂,例如,阿片样受体拮抗剂或反向激动剂,例如完全阿片拮抗剂,例如选自纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、美沙酮、烯丙吗啡、左洛啡烷、沙米多芬、纳洛因、cyprodime或norbinaltorphimine。

[0189] 化合物A和类似化合物以及对其有用的合成中间体的制备方法是本领域技术人员已知的,并且可以在例如美国专利10,245,260、10,799,500、10,961,245、10,906,906;WO 2020/131895和WO 2020/131911中找到;其各自内容在此通过引用整体并入。

实施例

[0190] 使用以下设备和方法来分离和表征示例性的盐形式:

[0191] X-射线粉末衍射(XRPD):X-射线粉末衍射研究使用Bragg-Brentano配置的Bruker AXS D2 PHASER,设备#1549进行。该设备使用30kV、10mA的Cu阳极;样品台标准旋转;通过Kβ-滤波片(0.5% Ni)进行单色化。狭缝:固定发散狭缝1.0mm(=0.61°),初级轴向Soller狭缝2.5°,次级轴向Soller狭缝2.5°。检测器:具有接收狭缝5°的检测器敞口的线性检测器LYNXEYE。标准样品座(在(510)硅片中的0.1mm空腔)对背景信号的影响最小。测量条件:扫描范围5-45°2θ,样品旋转5rpm,0.5s/步,0.010°/步,3.0mm检测器狭缝;并且所有测量条件均记录在仪器控制文件中。用于数据收集的软件是Diffrac。Commander v4.6.数据分析使用Diffrac.Eva v4.1.1软件进行。不对图谱进行背景校正或平滑。

[0192] 同步的热重分析(TGA)和差示扫描量热法(TGA/DSC)分析:TGA/DSC研究使用具有34位自动进样器的Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe系统,使用40μL穿孔铝坩埚进行。通常将5-10mg样品装入坩埚中并且在20℃保持5分钟,然后以10℃/分钟将其从20℃加热至350℃。在样品上方保持40mL/分钟的氮气吹扫。用于仪器控制和数据分析的软件是STARe v15.00。不对热分析图进行校正。

[0193] 单独的差示扫描量热法分析(DSC):DSC研究使用带有照相机的Mettler Toledo HP DSC1,使用40μL的敞口铝标准锅进行。将样品在1巴氮气下以4℃/分钟从25℃加热至350℃。

[0194] 单独的热重(TG)分析:TGA使用Mettler Toledo TGA/SDTA851e,使用40μL的敞口铝标准锅进行。将样品在1巴氮气下以4℃/分钟从25℃加热至350℃。

[0195] 傅里叶变换红外光谱(FT-IR):FT-IR研究使用Thermo Scientific Nicolet iS50,设备#2357进行。衰减全反射(ATR)技术与KBr的分束器一起使用。扫描次数为16次,分辨率为4.000,从400cm^{-1}至4000cm^{-1}。软件OMNIC版本9.2用于数据收集和评估。

[0196] 高效液相色谱(HPLC):高效液相色谱分析在Agilent 1290系统,包括CSH C18柱(50mm×2.1mm;1.7μm粒径)、脱气器、泵、自动进样器、恒温器和工作波长为230nm的DAD-型检测器上进行。该柱在35℃以1mL/min的流速运行12分钟,运行时间如下:2分钟梯度从A/B 98:2至75:25;6分钟梯度从A/B 75:25至50:50;2分钟梯度从A/B 50:50至10:90;2分钟A/B 98:2。流动相A:含有0.1%甲酸的Milli-Q水;流动相B:含有0.1%甲酸的乙腈。样品稀释剂是50/50甲醇/乙腈,并且注射体积是2.0μL。

[0197] 质子核磁共振(NMR):在DMSO-d6溶剂中制备样品,并且在室温在Agilent Inova400上收集光谱,并且频率为399.9MHz,扫描宽度为6398Hz,自旋为20Hz。

[0198] 将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(化合物A)如WO 2020/131895所述进行合成并且重结晶。化合物A是棕色结晶粉末,在145℃的峰温度发生熔融事件。该化合物以尺寸小于20μm的聚结团块存在,并且轻微吸湿。该化合物易溶于DMSO,微溶于水杨酸乙酯和苯甲醚,难溶于2-丁醇、甲醇、水、乙酸乙酯、庚烷和环己烷(<11mg/mL)。

[0199] 实施例1:初始盐筛选

[0200] 通过使用六种不同的溶剂(甲醇、DMSO、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯)和14种不同的酸进行第一次初始盐筛选。每个试验在化合物A游离碱与酸的摩尔比为1:1的条件下进行,

使用30mg游离碱和800μL溶剂,除了两种酸(盐酸和硫酸)以1:1和1:3的两种摩尔比进行测试。所述盐筛选,包括制浆试验、冷却结晶、反溶剂、振摇浆液试验,均在Freeslite CM2设备上进行。

[0201] 将30mg化合物A游离碱分配到母板和振摇浆液板(均为96孔板形式)的每个孔中。加入固体酸,然后加入溶剂,或者先加入溶剂,然后加入液体酸。然后将母板加热至50℃,并且使其在该温度平衡2小时。每个孔都装有搅拌棒(搅拌速度为500rpm)。2小时后,过滤残留物,并且将滤液转移至冷却结晶板或沉淀板。

[0202] 将冷却结晶板历经8小时以倒立方速率从50℃缓慢冷却至10℃。将沉淀板用水或庚烷(300μL)作为反溶剂(取决于与筛选溶剂的混溶性)填充。在室温振摇振摇浆液板24小时,所有获得的固体通过XRPD表征。

[0203] 测试酸、溶剂和方法的384种组合。绝大多数导致没有固体形成、无定形固体或被鉴定为化合物A游离碱或酸的固体。31个反应条件产生既不是化合物A游离碱也不是酸的结晶固体,并且这31个固体的XRPD显示20个不同的图谱。

[0204] 这些假定的盐晶体图谱是使用盐酸、对甲苯磺酸、L-酒石酸、L-抗坏血酸、富马酸、硫酸、乙酸、琥珀酸、L-苹果酸、谷氨酸和柠檬酸获得的。对于使用磷酸、苯甲酸或马来酸的试验,没有获得XRPD图。在大多数情况下,只有使用丙酮、乙腈、乙酸乙酯或甲苯溶剂才能成功结晶。大多数阳性结果是使用制浆或振摇浆液法获得的。

[0205] 以稍大的规模(50mg)重复成功的试验,以便具有足够的材料用于表征和盐确认。预料不到的是,只有盐酸、对甲苯磺酸、L-酒石酸和L-抗坏血酸在较大规模上产生XRPD结晶盐产物,并且结果取决于所用溶剂和方法而不同:

[0206]

溶剂	酸	比例	方法	外观	XRPD
甲苯	HCl (IPA)	1:3	制浆	紫色固体	结晶
DMSO	硫酸	1:3	制浆	紫色溶液	无定形
丙酮	对甲苯磺酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	结晶
乙腈	对甲苯磺酸	1:1	制浆	紫色固体	无定形
乙酸乙酯	对甲苯磺酸	1:1	制浆	紫色固体	结晶
甲苯	对甲苯磺酸	1:1	制浆	紫色固体	结晶
丙酮	琥珀酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	无定形
乙腈	琥珀酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	无定形
乙酸乙酯	琥珀酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	无定形
乙腈	L-酒石酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	无定形
乙酸乙酯	L-酒石酸	1:1	制浆	棕色固体(低收率)	结晶
丙酮	L-抗坏血酸	1:1	制浆	棕色粘稠固体	N/A
乙酸乙酯	L-抗坏血酸	1:1	制浆	棕色固体	结晶
丙酮	富马酸	1:1	制浆	棕色溶液	N/A
丙酮	琥珀酸	1:1	冷却	棕色固体	无定形
甲苯/庚烷	硫酸	1:3	沉淀	无沉淀	N/A
甲苯/庚烷	乙酸	1:1	沉淀	油	N/A
丙酮/水	L-苹果酸	1:1	沉淀	无沉淀	N/A
甲苯/庚烷	L-苹果酸	1:1	沉淀	棕色固体	游离碱
甲醇	HCl (IPA)	1:1	振摇	紫色溶液	无定形
丙酮	HCl (IPA)	1:3	振摇	棕色固体	结晶
乙腈	HCl (IPA)	1:3	振摇	紫色固体	结晶

[0207]

丙酮	对甲苯磺酸	1:1	振摇	棕色粘稠固体	N/A
乙腈	对甲苯磺酸	1:1	振摇	紫色固体	无定形
乙酸乙酯	对甲苯磺酸	1:1	振摇	紫色固体	结晶
乙酸乙酯	琥珀酸	1:1	振摇	棕色粘稠固体	差结晶
甲醇	L-抗坏血酸	1:1	振摇	棕色固体	N/A
丙酮	L-抗坏血酸	1:1	振摇	棕色固体	差结晶
DMSO	L-苹果酸	1:1	振摇	棕色溶液	N/A
丙酮	谷氨酸	1:1	振摇	类白色固体	酸
甲醇	柠檬酸	1:1	振摇	棕色固体	无定形
DMSO	柠檬酸	1:1	振摇	棕色溶液	N/A

[0208] (制浆:50℃制浆法;冷却:冷却结晶法;沉淀:沉淀法;振摇:振摇浆液法)。

[0209] 第二、第三和第四初始盐筛选试验使用相同的溶剂和不同组的酸进行(测试44种另外的酸,总共768种另外的反应条件)。几个新的结晶XRPD图在最初的筛选规模(30mg)获得,并且在50mg时重复成功的结果以进一步表征产物。在较大规模下,只有半乳糖二酸、草酸、硫氰酸、乳清酸和龙胆酸产生结晶盐。然而,^{1}H-NMR分析未能确认结晶固体为化合物A的

盐。

[0210] 实施例2:进一步的盐筛选开发

[0211] 使用实施例1中一些成功的酸/溶剂/方法条件,改变溶剂体积和/或物质浓度和/或改变化合物A游离碱与酸的摩尔比(1:1.2、1:1.5或1:2),进行进一步的试验。以500mg规模进一步重复一些试验以证实结果,包括另外的分析,包括^{1}H-NMR、DSC/TGA和/或FTIR。

[0212] 通过NMR发现盐酸盐晶体显示分解。对于对甲苯磺酸(1:1、1:1.5或1:2摩尔比,使用乙酸乙酯或甲苯溶剂)、L-抗坏血酸(1:1或1:2摩尔比,使用乙酸乙酯或丙酮溶剂)、L-酒石酸(1:1.5或1:3摩尔比,使用乙酸乙酯溶剂)、琥珀酸(1:2摩尔比,使用乙酸乙酯溶剂),观察到确认的化合物A结晶盐。在500mg规模下,L-酒石酸和L-抗坏血酸使用1:2摩尔比的游离碱和酸(分别是乙酸乙酯或丙酮溶剂)可靠地产生结晶盐。

[0213] 使用一组8种酸(乙酸、柠檬酸、富马酸、L-抗坏血酸、L-天冬氨酸、L-苹果酸、L-酒石酸、琥珀酸)和六种溶剂(甲苯、甲醇、2-丁酮、苄腈、环己烷、二异丙醚),使用室温制浆法进行另一组试验。只有富马酸/甲醇、L-苹果酸/甲醇和L-酒石酸/环己烷获得了阳性结果。富马酸盐为棕色粉末,马来酸盐为深棕色粘稠固体,并且酒石酸盐为浅棕色粉末。使用富马酸、抗坏血酸和酒石酸在较大规模下进一步试验,只有酒石酸产生可靠的盐晶体,使用乙酸乙酯溶剂具有最佳结果。

[0214] 然后使用酒石酸、抗坏血酸、富马酸、苹果酸、盐酸、对甲苯磺酸、草酸和苯磺酸在另外的溶剂(乙腈、乙酸乙酯、丙腈、苄腈、苯甲醚、乙酸丁酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、环戊基甲基醚、二-丁基醚、丙酮、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、2-丁醇、2-丁酮、DMSO、甲苯)中进行进一步的筛选试验。这些试验中的每一个都在50mg规模下使用1.5当量的酸和300μL溶剂进行。获得以下阳性结果:

[0215]

抗衡离子	溶剂	试验	外观	XRPD
酒石酸	甲酸乙酯	制浆50℃	棕色粘稠状	结晶
抗坏血酸	丙酮	制浆50℃	深棕色粘稠状	结晶
苹果酸	甲苯	制浆50℃	棕色固体	结晶
对甲苯磺酸	丙酮	制浆50℃	棕色粉末	结晶
对甲苯磺酸	乙酸乙酯	制浆50℃	紫色粉末	结晶
对甲苯磺酸	2-丁酮	制浆50℃	棕色粉末	结晶
对甲苯磺酸	丙酮	制浆RT	棕色粉末	结晶
对甲苯磺酸	乙腈	制浆RT	紫色粘稠固体	结晶
草酸	丙酮	制浆50℃	绿色粉末	结晶
草酸	乙腈	制浆50℃	紫色粉末	结晶
草酸	乙酸乙酯	制浆50℃	紫色粉末	结晶
草酸	甲苯	制浆50℃	棕色粉末	结晶
草酸	2-丁酮	制浆50℃	绿色粉末	结晶
草酸	THF	制浆50℃	紫色粉末	结晶
草酸	甲酸乙酯	制浆50℃	紫色粘稠固体	结晶

[0216] 使用对甲苯磺酸和草酸,用1.2mL溶剂以200mg规模进行进一步的试验。对于对甲苯磺酸使用丙酮、2-丁酮,对于草酸使用丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲苯或2-丁酮获得了成功的

结果。

[0217] 最后,以500mg规模重复这些试验,结果如下。

[0218]

试验	抗衡离子	溶剂	试验	外观	XRPD
2-A	对甲苯磺酸	2-丁酮	制浆50℃	棕色粉末	结晶
2B	对甲苯磺酸	丙酮	制浆RT	棕色粉末	结晶
2-C	草酸	丙酮	制浆50℃	绿色粘土	结晶
2-D	草酸	乙腈	制浆50℃	紫色粉末	结晶
2-E	草酸	乙酸乙酯	制浆50℃	紫色粉末	结晶
2-F	草酸	2-丁酮	制浆50℃	绿色粘土	结晶
2-G	草酸	THF	制浆50℃	紫色粘土	结晶

[0219] XRPD的重叠显示,使用2-丁酮和丙酮溶剂形成相同的对甲苯磺酸盐多晶型物。试验2-A和2-B观察到的XRPD图谱与图1(来自实施例3)所示的XRPD图谱相同。^{1}H-NMR光谱也基本相同,并且说明1:1游离碱/酸盐的形成。LCMS显示盐2-A的纯度为约92%,盐2-B的纯度为约88%。FTIR光谱对于两种产物也基本相同,并且与盐的形成一致。

[0220] TGA/DSC显示,两种对甲苯磺酸盐晶体具有显示类似事件的热分析图,尽管峰形和起始温度稍有不同。这可能表明晶体结构中溶剂捕获的差异。对甲苯磺酸盐晶体2-B(上图)和2-A(下图)的TGA/DSC热分析图的重叠如图2所示。

[0221] XRPD的重叠显示,使用每种测试溶剂形成相同的草酸盐多晶型物(试验2-C至2-G)。选择试验2-E和2-F的产物用于进一步分析。^{1}H-NMR光谱显示产物2-E和2-F基本上相同,并且说明1:1游离碱/酸盐的形成。LCMS显示盐2-E的纯度为约88%,并且盐2-F的纯度为约84%。FTIR光谱对于两种产物也基本相同,并且与盐的形成一致。

[0222] 试验2-E的XRPD图谱如图7所示。图7的XRPD峰值列表如下所示:

[0223]

索引	角(°2θ)	d值(Å)	相对强度(%)
1	12.046	7.34112	11.90
2	13.515	6.54647	41.20
3	14.101	6.27577	15.00
4	15.696	5.64131	45.40
5	17.203	5.1504	10.20
6	17.713	5.00338	22.40
7	18.222	4.86465	36.70
8	19.833	4.47306	100.00
9	20.955	4.23597	65.00
10	22.045	4.02886	25.70
11	23.2	3.83081	22.10
12	23.324	3.81074	24.30
13	24.101	3.68958	38.30
14	26.153	3.40457	7.10
15	28.074	3.17583	19.10
16	29.069	3.06939	15.90

[0224] TGA/DSC显示两种草酸盐晶体2-E和2-F具有显示类似事件的热分析图,尽管峰形和起始温度稍有不同。这可能指示晶体结构中溶剂捕获的差异。草酸盐晶体2-F(上图)和2-E(下图)的TGA/DSC热分析图的重叠如图8所示,在160℃-240℃(~25重量%)的温度范围观察到的质量损失可能是草酸盐的分解。

[0225] 这些结果证明了化合物A对甲苯磺酸和草酸盐晶体盐制备的再现性。

[0226] 与草酸盐(在水中0.2-0.3mg/mL)相比,甲苯磺酸盐显示出改善的溶解度(在水中1.2-1.7mg/mL)。

[0227] 实施例3:甲苯磺酸盐规模扩大

[0228] 将(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮的游离碱形式(1.88g)添加至20mL小瓶中。加入11mL 2-丁酮,并且将反应混合物加热至50℃,形成棕色悬浮液。加入固体甲苯磺酸(1.5当量),并且混合物很快变成均匀的棕色溶液。在50℃搅拌的同时,产物缓慢开始结晶。搅拌约1小时后,除去加热,并且在搅拌下使反应混合物冷却至室温(过夜)。得到棕色悬浮液。将混合物在真空下过滤并且用2-丁酮洗涤,得到1.7克类白色至棕色粉末(约62%收率)。该粉末在室温缓慢变成紫色。XRPD图谱如图1所示。XRPD分析显示尖锐的峰,这是良好结晶材料的特征,但存在一些无定形背景。^{1}H-NMR与单甲苯磺酸盐(1:1摩尔比的甲苯基质子与游离碱质子)一致。图1的XRPD峰值列表如下所示:

[0229]

索引	角(°2θ)	d值(Å)	相对强度(%)
1	5.877	15.02674	7.20
2	8.627	10.24128	1.50
3	11.437	7.73074	4.20
4	13.545	6.53209	10.80
5	14.933	5.92793	89.70
6	16.975	5.21919	63.00
7	19.371	4.5787	100.00
8	19.957	4.44545	30.60
9	20.94	4.23896	24.20
10	22.592	3.93251	18.80
11	23.807	3.7346	9.90
12	24.567	3.62067	44.00
13	25.342	3.51164	15.90
14	25.606	3.47614	16.90
15	25.944	3.4316	11.70
16	27.532	3.23719	11.70
17	28.041	3.17951	1.80
18	28.968	3.07987	3.60
19	29.943	2.98173	6.00
20	32.527	2.75052	4.60
21	33.612	2.66415	2.80
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30
24	36.615	2.45229	3.80

[0230] 产物的TGA/DSC热分析图如图3所示。TGA/DSC显示在29℃至198℃的温度范围约3.7重量%的逐渐质量损失,在约84℃的峰值温度观察到去溶剂化事件,并且在约180℃的峰值温度观察到熔融事件。

[0231] 实施例4:共晶筛选

[0232] 使用氨基酸作为共形成剂进行共结晶。研究了18种氨基酸和四种溶剂(甲醇、DMSO、丙酮、乙腈)。制备化合物A游离碱在水中的饱和溶液和共形成剂在水中的饱和溶液,并且将它们混合在一起。最大浓度设定为40mg/mL。饱和溶液以1:1的比例(体积比)混合,并且将合并的溶液在50℃振摇约16小时。通过XRPD分析任何获得的固体。如果XRPD显示新的图谱,则固体也通过FT-IR表征。

[0233] 初始结果显示在72个试验的24个中形成了新的结晶固体(通过XRPD)。仅在使用DMSO、丙酮或乙腈作为溶剂的试验中获得结晶固体。所得固体的FTIR分析表明在8个试验中没有共晶形成,在12个试验中有共晶形成,并且在其余4个试验中结果不清楚。结果表明使用半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、丙氨酸、组氨酸、甘氨酸和缬氨酸形成共晶。对于

赖氨酸和苏氨酸也获得了可疑的结果。

[0234] 以100mg的规模重复阳性和可疑的共晶试验。制备化合物A游离碱在DMSO、丙酮和乙腈中的饱和溶液(最大浓度40mg/mL),并且还用水作为介质制备共形成剂的饱和溶液(最大浓度40mg/mL)。将1.5mL饱和化合物A溶液和1.5mL饱和共形成剂溶液混合在一起,并且在50℃振摇24小时。

[0235] 发现仅使用DMSO的试验导致固体形成,其它试验导致澄清溶液。然而,通过FTIR和DSC/TGA对固体的进一步分析表明它们是DMSO溶剂化物而不是共晶。然后将澄清溶液蒸发至干以得到固体,通过XRPD和FTIR对其进行分析。结果与使用丙氨酸(丙酮溶剂)、苯丙氨酸(丙酮或乙腈溶剂)和组氨酸(丙酮或乙腈溶剂)的可能的共晶形成一致。通过DSC/TGA和^{1}H-NMR进一步表征产物,证实对于丙氨酸和苯丙氨酸而不是组氨酸形成共晶。提供的数据如下表:

[0236]

溶剂	共形成剂	外观	TGA 质量损失(%)	DSC $T_{峰}$(℃)	H-NMR 比例(FB:CI)
丙酮	丙氨酸	棕色固体	1.1 39.7	148.0 278.0	~4:1
丙酮	苯丙氨酸	类白色固体	1.6 26.3	145.0 分解	~1:1
乙腈	苯丙氨酸	类白色固体	3.1 28.8	148.0 251.8	~1:2

[0237] 使用丙氨酸和苯丙氨酸与50mg化合物A游离碱和1:1摩尔比进行另外的试验。测试丙酮-水(1:1、2:1和3:1)和乙腈-水(1:1、2:1和3:1)以努力促进产物的结晶。将反应在50℃在1.2mL溶剂混合物中搅拌过夜。它们中的大多数再次表现为澄清溶液,但在冷却至约7℃时,发生沉淀。通过XRPD分析固体。在大多数溶剂混合物中使用两种氨基酸获得了新的共晶模式。数据表明多种多晶型形式是可用的,然而未确定热力学最稳定的形式。

[0238] 实施例5:甲苯磺酸盐方法优化

[0239] 对化合物A甲苯磺酸盐晶体的制备方法进行了进一步优化。评估溶剂、化学计量和温度的影响。考虑因素包括产物的外观和形式(包括XRPD)、收率、产物纯度(HPLC,^{1}H-NMR)和残留溶剂水平(GC-HS)。

[0240] 对于一致性,重复实施例3的步骤(下表中的试验3-2)。对于其它试验,使用以下一般程序:将游离碱形式的化合物A加入反应器中,然后加入丙酮溶剂。使反应器达到所需的初始温度,然后缓慢加入对甲苯磺酸一水合物在丙酮中的溶液。继续搅拌反应器,同时将温度降低至所需的最终温度。在此期间形成结晶产物。过滤混合物产生的悬浮液,并且用丙酮溶剂洗涤滤饼,然后干燥。

[0241] 发现以溶液而非固体的形式添加甲苯磺酸一水合物、使用较低的温度以及使用丙酮而非2-丁酮导致结果改善。一些结果总结如下表:

[0242]

	3-2	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5
化合物 A-重结晶?	否	否	否	是	是	是

[0243]

溶剂	2-丁酮	丙酮	丙酮	丙酮	1:1 MTBE/丙酮	1:1 MTBE/丙酮
p-TSA	1.5 当量	0.94 当量	0.94 当量	0.98 当量	0.98 当量	0.98 当量
p-TSA 形式	固体	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液
初始温度	50℃	15℃	15℃	15℃	15℃	15℃
最终温度	20℃	0℃	0℃	0℃	0℃	0℃
收率	60%	75%	82%	89%	92%	96%
着色	是	否	否	否	否	轻微
HPLC 纯度	99%	98%	n.a.	99%	99%	n.a.
残留丙酮，ppm	n.a.	533	n.a.	2993	<250	703
残留 MTBE，ppm	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	4037	2979

[0244] 使用修改的条件(5-1至5-5)获得的盐产物为类白色至浅黄色,并且它们在空气中稳定且不会发生颜色变化。在70℃的加速老化条件下测试盐3小时以确认化学稳定性。

[0245] 在进一步的试验中,反应体积增加。发现当最初形成的滤饼用冷丙酮溶剂洗涤且最终温度为5℃时,获得改善的结果。在测试中包括了对合成试剂1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯的存在的HPLC分析。另外的结果总结如下表。

[0246]

	5-6	5-7	5-8	5-9
溶剂	丙酮	丙酮	丙酮	丙酮
p-TSA	0.98当量	0.98当量	0.98当量	0.98当量
p-TSA形式	溶液	溶液	溶液	溶液
初始温度	15℃	15℃	15℃	15℃
最终温度	15℃	15℃	-5℃	5℃
收率	87%	88%	91%	90%
HPLC纯度	99%	99%	99%	99%
残留丙酮,ppm	568	158	217	30
含水量	0.6%	0.6%	0.8%	1.0%
1-(3-Cl-丙氧基)-4-F-苯	<10ppm	<10ppm	<10ppm	<10ppm

[0247] 然后在氮气气氛下,在配有机械搅拌器和温度计的1L反应器中,以90g规模进行优化的步骤。在10℃将90g化合物A游离碱(从丙酮-甲醇中重结晶)悬浮于330mL丙酮中。滴加对甲苯磺酸的丙酮溶液(0.98当量;32.98g,在120mL丙酮中),同时将反应器温度保持在10-15℃,总丙酮体积为450mL(0.2g/mL化合物A游离碱)。将反应在约10℃搅拌16小时,过滤沉淀的结晶产物,并且用丙酮(3×110mL)洗涤滤饼。将产物在50℃真空干燥,得到118.2g产物(90.5%收率)。

[0248] 使用ESI/LCMS、1D和2D NMR、元素分析、HPLC、FTIR、XRPD、单晶XRD、DSC、TGA和完全杂质分析,包括方法相关的杂质、重金属和溶剂,测试来自该方法的产物。所有测试结果与高纯度的所需产物一致。单晶X-射线衍射证明晶体具有单斜晶型。图4显示来自90g规模反应的产物的XRPD图谱。图4的XRPD图谱的峰值列表如下表所示:

[0249] 对甲苯磺酸盐结晶的XRPD(Cu阳极,Ni过滤器)(方法规模扩大)

[0250]

#	角	d值	相对强度
1	2.8879	30.59400	59.95
2	5.6562	15.62516	100.00
3	8.4644	10.44645	8.16
4	11.2928	7.83563	26.92
5	13.4082	6.60377	9.39
6	14.8248	5.97578	78.72
7	16.6241	5.33282	16.49
8	16.9582	5.22852	90.26
9	18.4273	4.81487	5.19
10	18.6759	4.75131	19.75
11	19.1869	4.62591	32.80
12	19.4590	4.56184	18.15
13	19.8260	4.47822	48.35
14	20.2312	4.38943	6.11
15	20.8301	4.26457	16.06
16	22.1645	4.01075	3.91
17	22.5080	3.95030	10.90
18	22.6768	3.92128	9.65
19	23.3069	3.81667	6.41
20	23.6713	3.75874	9.16
21	24.5094	3.63207	25.32
22	25.0812	3.55056	6.40
23	25.5465	3.48693	24.59
24	25.8673	3.44441	6.35
25	26.8693	3.31820	4.06
26	27.4048	3.25187	11.53
27	27.4701	3.24697	14.54
28	27.9988	3.18686	3.56
29	28.4245	3.14009	2.31
30	28.8342	3.09640	2.51
31	29.2912	3.04911	2.79
32	29.9137	2.98706	2.90
33	31.3520	2.85324	5.46
34	32.4971	2.75526	3.68
35	33.7432	2.65632	3.64
36	34.2165	2.62065	2.52
37	36.5083	2.46123	6.15

[0251]

38	37.3422	2.40816	1.74
39	37.9031	2.37381	2.00
40	39.2907	2.29311	1.56

[0252] 图5和6分别显示了来自90g规模反应的DSC和TGA热分析图。DSC热分析图显示从163℃开始的第一个吸热现象,其与快速放热现象(基于相机图像的固-固变化)重叠。该内-外曲线的形状与熔融然后突然重结晶一致。在TGA测试中,在该温度范围内没有质量损失,其与重结晶一致。第二吸热现象(熔融)在209℃和230℃之间可见(在226℃的峰;热量:-61J/g)。在更高的温度,从254℃开始,检测到进一步的放热现象(分解)。由于产物的相变是不一致的,因此熔点被认为是熔融的开始(163℃)。TGA显示了一个质量损失步骤,起始于250℃。

[0253] 然后在氮气气氛下,在装有机械搅拌器和温度计的2L反应器中,以190g的规模进行该90g规模的方法。在较大规模时,使用相对较大体积的丙酮以悬浮化合物A游离碱,并且对于对甲苯磺酸,使用较小体积的丙酮。冷却结晶和干燥条件也得到改善。

[0254] 在10℃将190g化合物A游离碱(从丙酮-甲醇中重结晶)悬浮于1700mL丙酮中。滴加对甲苯磺酸的丙酮溶液(0.98当量;92.85g,在200mL丙酮中),同时将反应器温度保持在10-15℃。总丙酮体积为1900mL(对于化合物A游离碱为0.1g/mL)。将反应在约10℃搅拌3小时,然后历经1.5小时冷却至5℃,然后在5℃搅拌8小时。过滤沉淀的结晶产物,并且用丙酮(3×200mL)洗涤滤饼。将产物在40℃真空干燥,得到249.5g产物(90.5%收率)。两种产物的表征提供如下信息:

[0255]

参数	90g规模	190g规模
外观	浅棕色粉末	苍黄色粉末
HPLC纯度	99%	99%
含水量	0.8%	0.6%
残留溶剂:		
甲醇	<150ppm	<150ppm
丙酮	375ppm	1046ppm
乙腈	<21ppm	<21ppm
MTBE、EtOAc、庚烷、DMSO	每个<250ppm	每个<250ppm
甲苯、DMF、DMA	每个<60ppm	每个<60ppm
1-(3-Cl-丙氧基)-4-F-苯		<10ppm

[0256] 在160-L玻璃衬里的反应器中,以5.2kg化合物A游离碱的规模成功地重复190-g规模的方法。在这种更大的规模下,使用另外的丙酮洗涤反应器进料管线,但终浓度相同,为0.1g/mL。对甲苯磺酸的添加在10-15℃历经约40分钟进行,然后同时搅拌3小时,冷却至5℃(历经约1.5-2小时),然后在5℃搅拌14小时。在真空下在至多40℃的温度进行干燥,净收率为78%,主要是由于产物损失粘到反应器壁和过滤器干燥器上。对于产物获得以下分析结果:

[0257]

参数	5.2 kg 规模
外观	苍黄色粉末

[0258]

HPLC 纯度	99%
含水量	0.6%
残留溶剂:	
甲醇	<150 ppm
丙酮	2869 ppm
乙腈	<21 ppm
MTBE、EtOAc、庚烷、DMSO	每个<250 ppm
甲苯、DMA	每个<60 ppm
1-(3-Cl-丙氧基)-4-F-苯	<10 ppm
对甲苯磺酸甲酯	<20 ppm
对甲苯磺酸乙酯	<10 ppm
对甲苯磺酸异丙酯	<10 ppm
相关物质杂质	净 0.4%
合成中间体	<0.05%
合成副产物	<0.20%
重金属:	
铜 镍、锂、锑 As、Cd、Co、Pb、Hg、V	<10 ppm 每个<10 ppm 每个<1 ppm

[0259] 上文所述的实施例旨在说明本发明,而不应解释为对本发明的限制。

[0260] 上文引用的所有文献都以其整体并入本文作为参考。

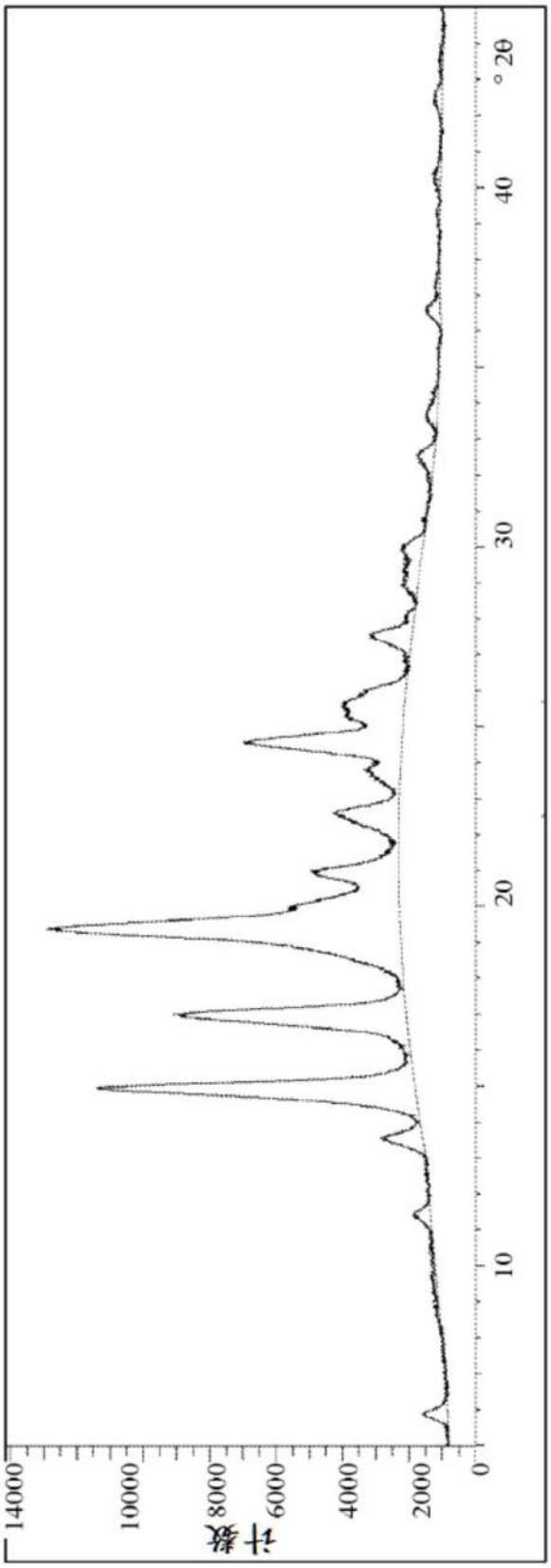


图1

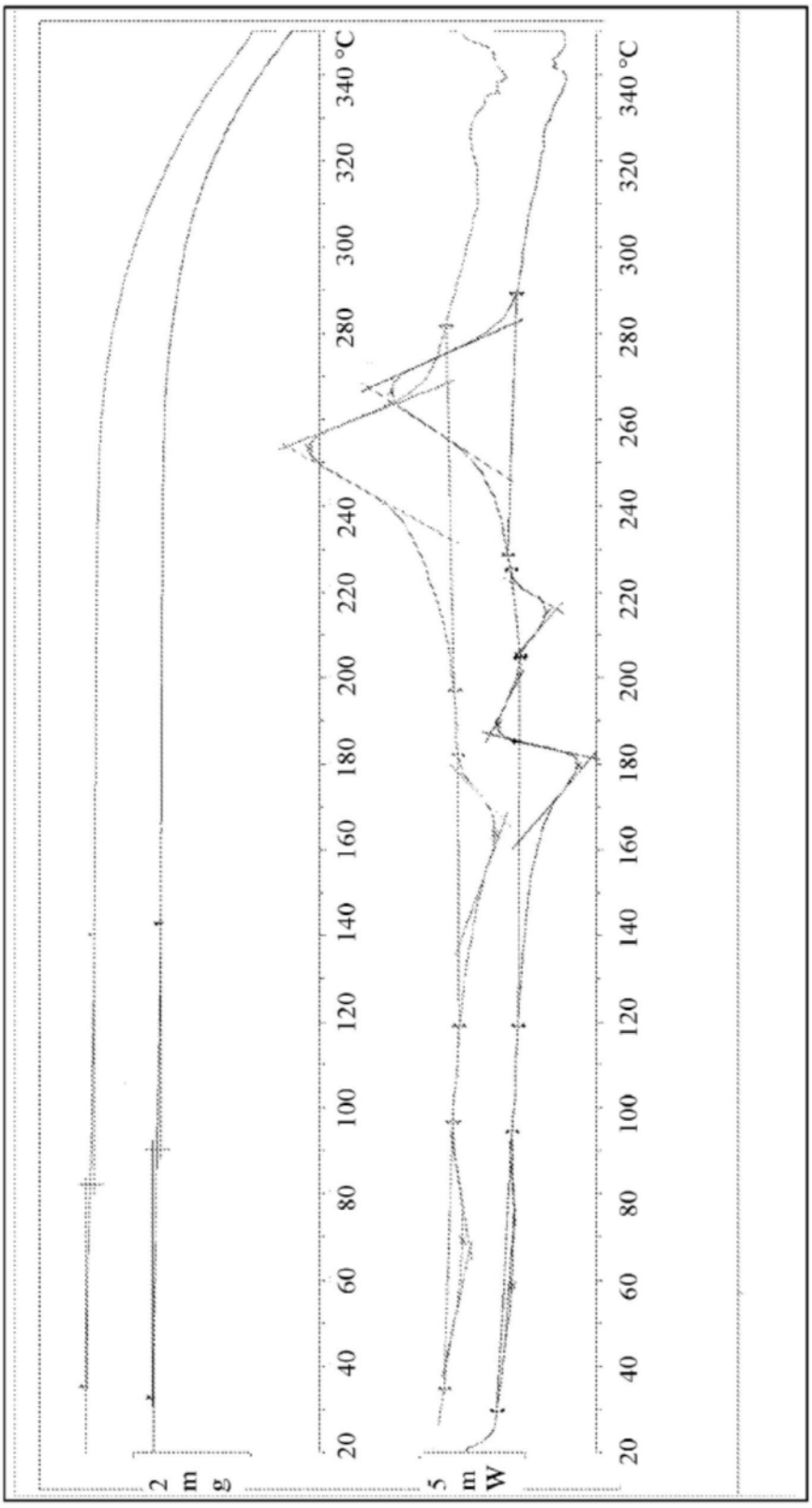

20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
2 mg
5 mW

图2

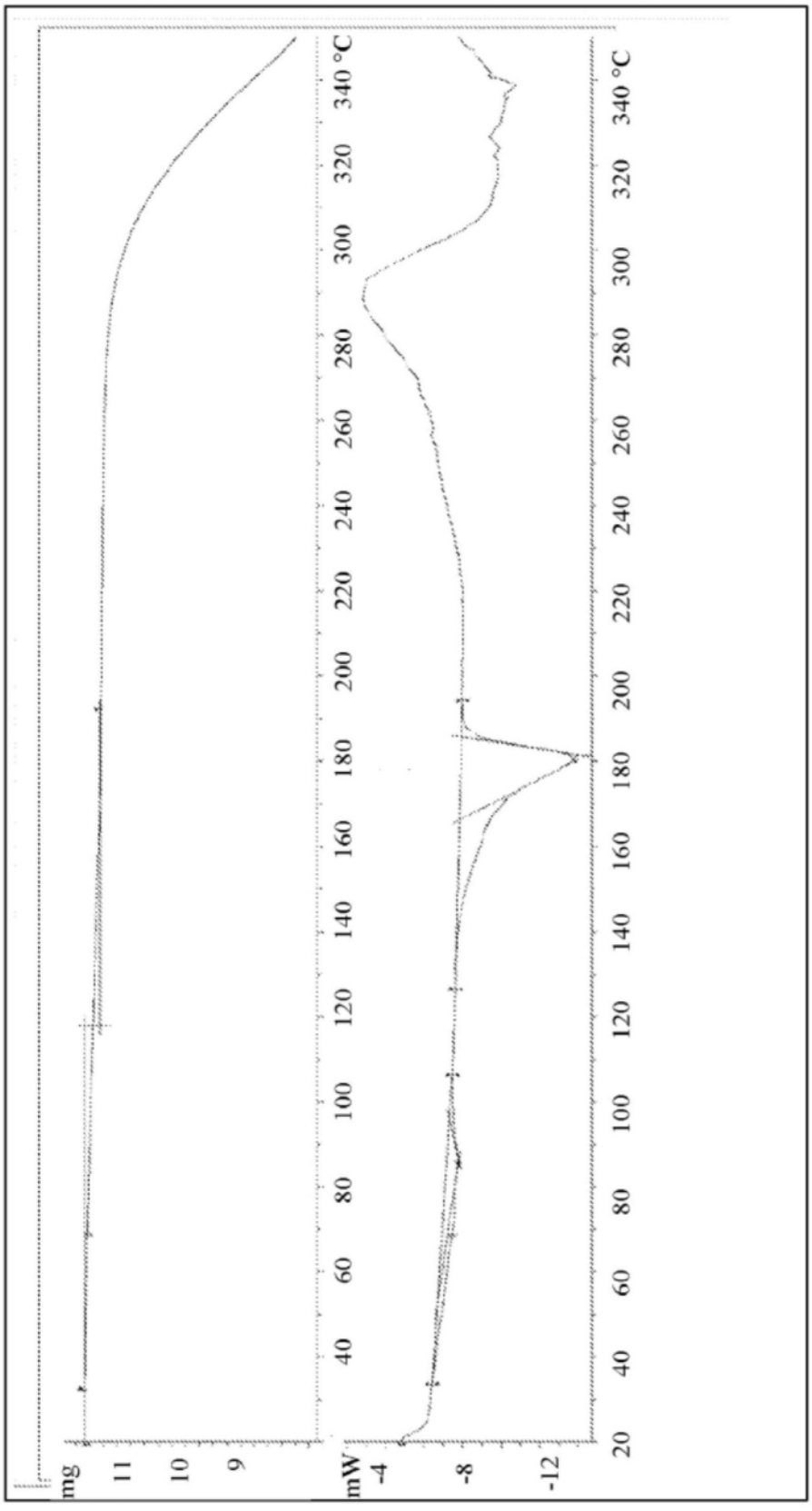

mg
11
10
9
mW
-4
-8
-12
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

图3

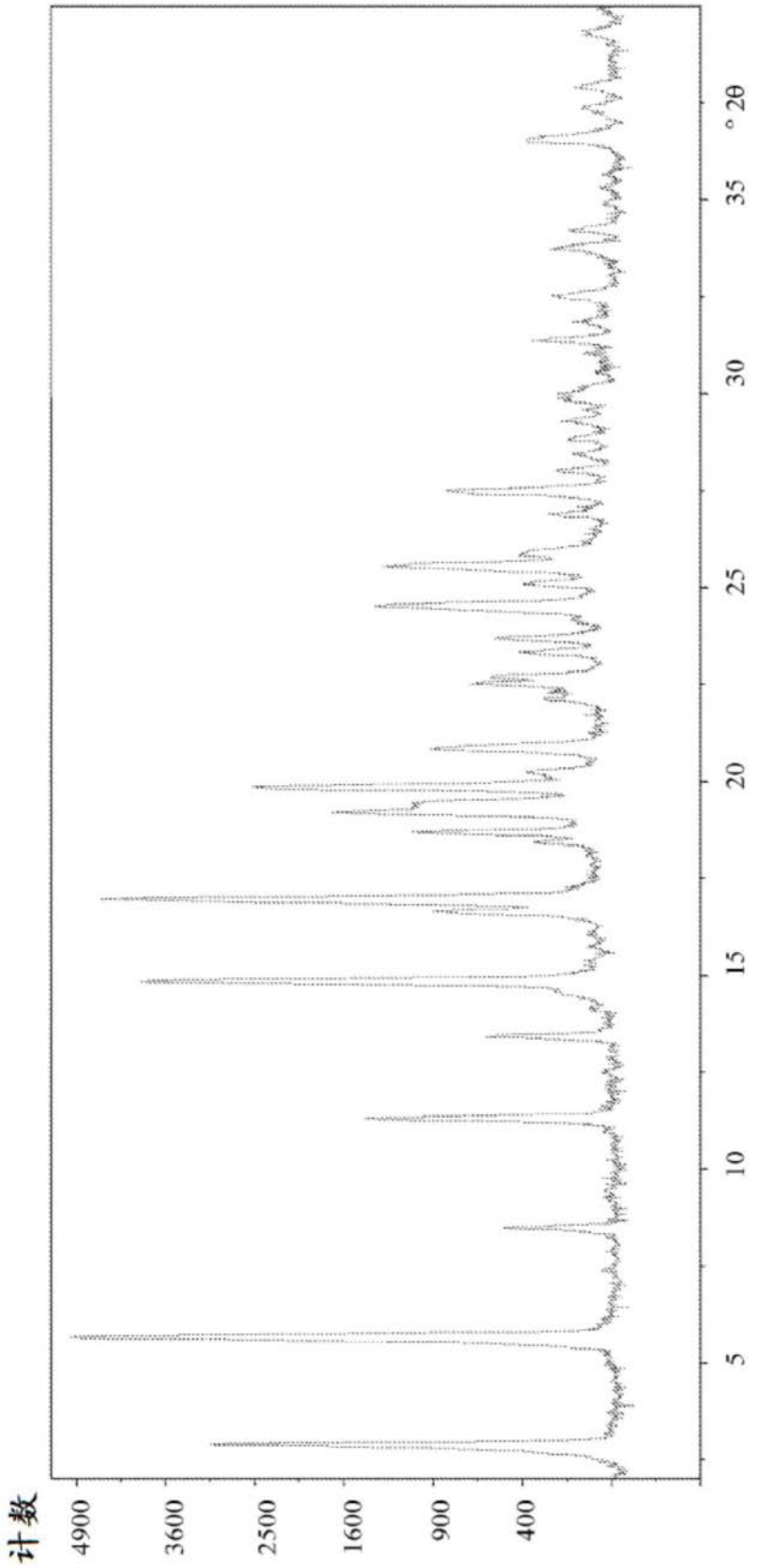


图4

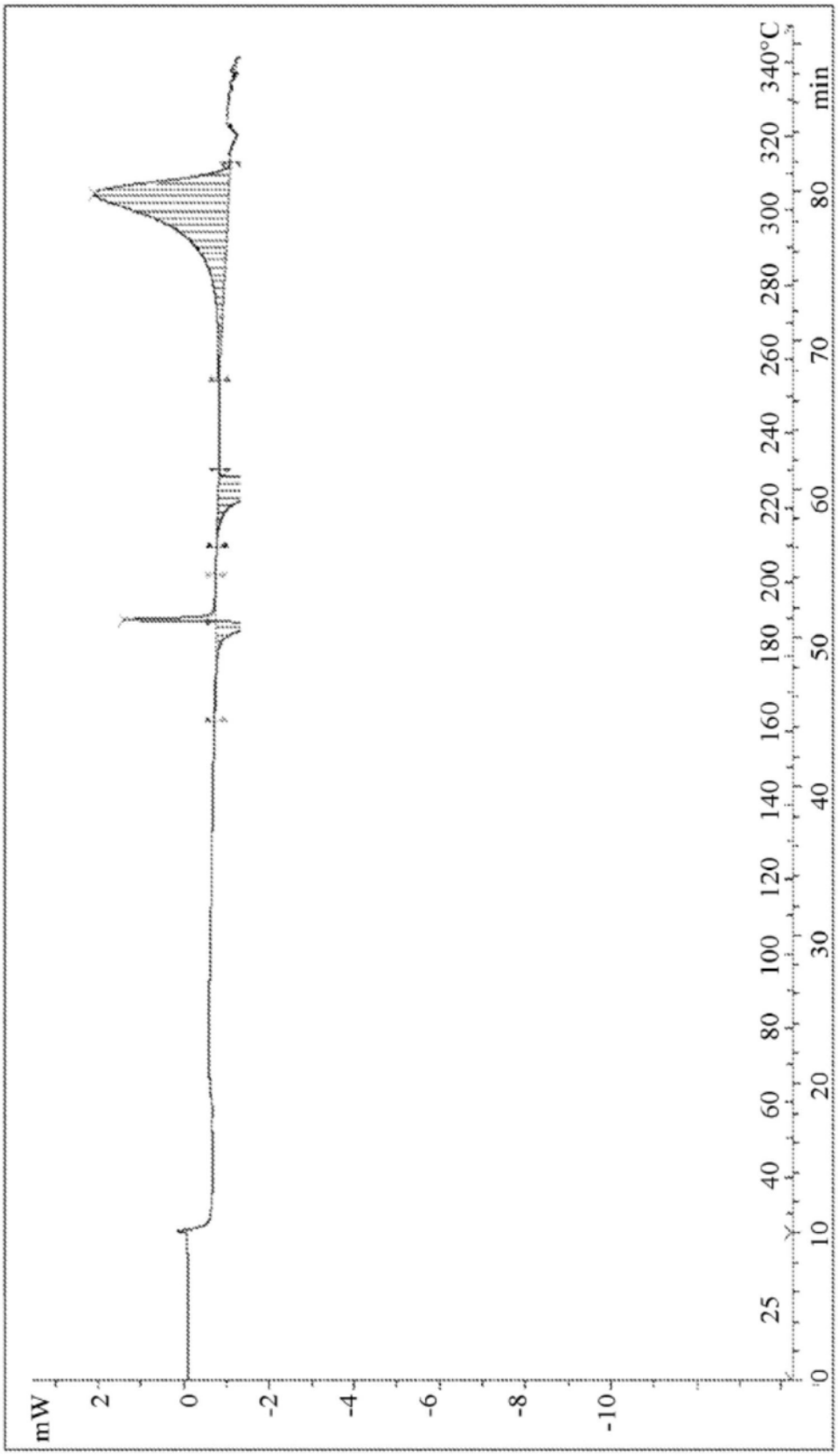

mW
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
0
10
20
30
40
50
60
70
80
min

图5

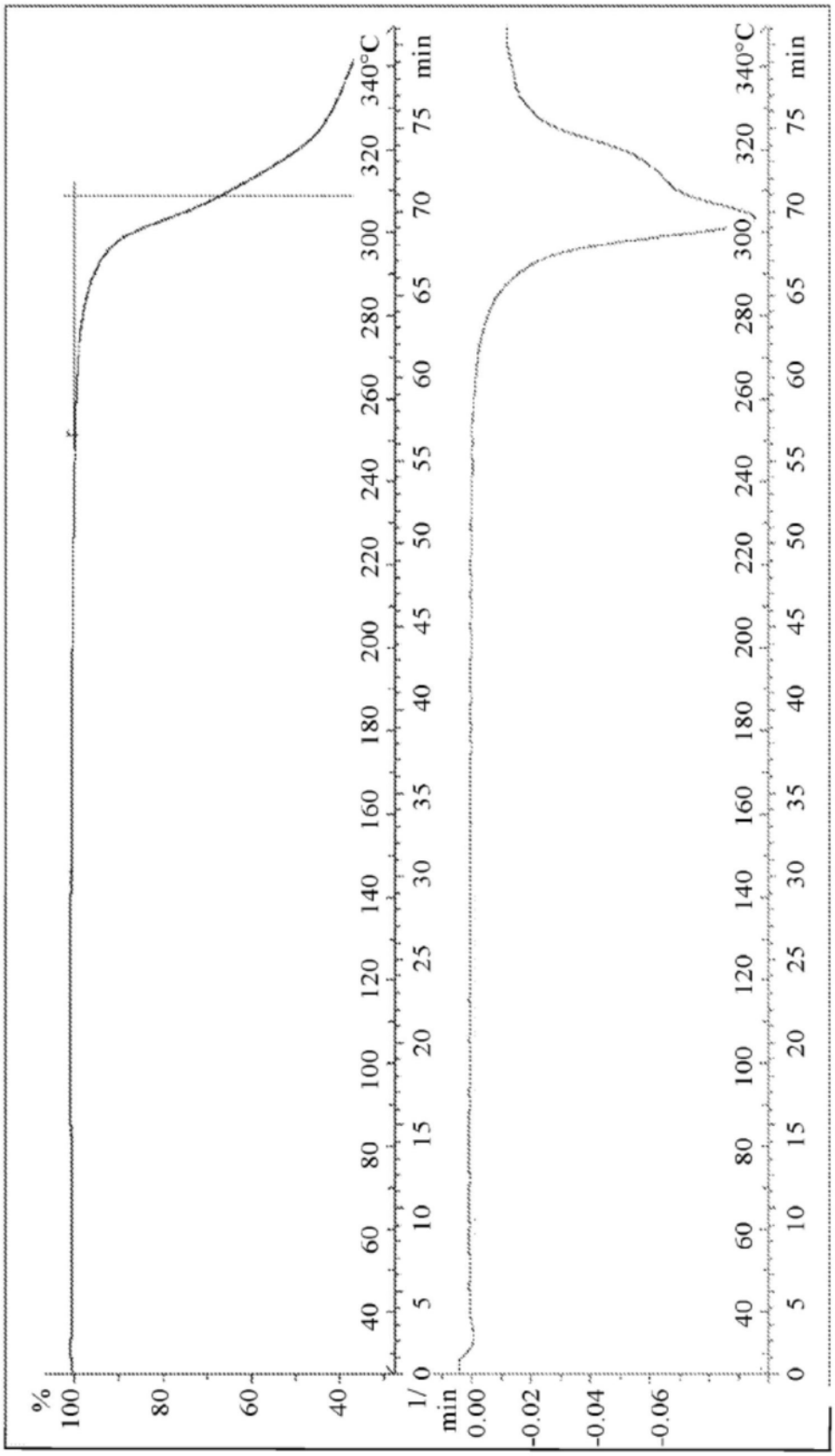

%
100
80
60
40
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 min
1/
min
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 min
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C

图6

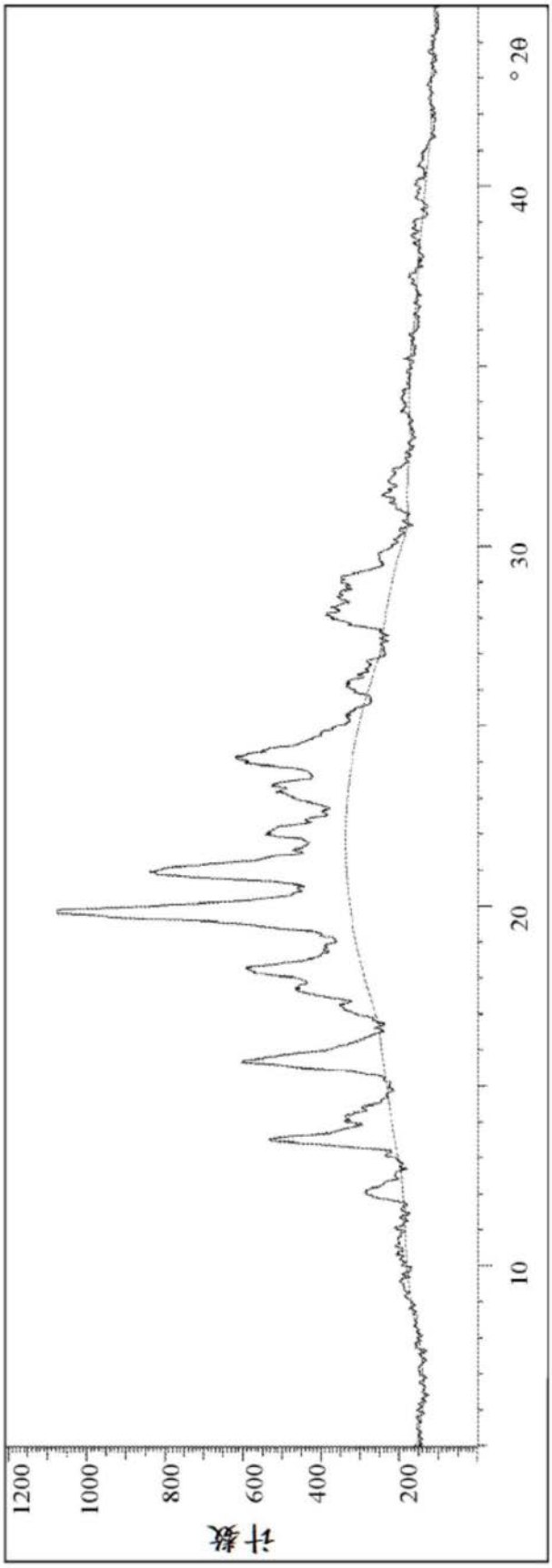


图7

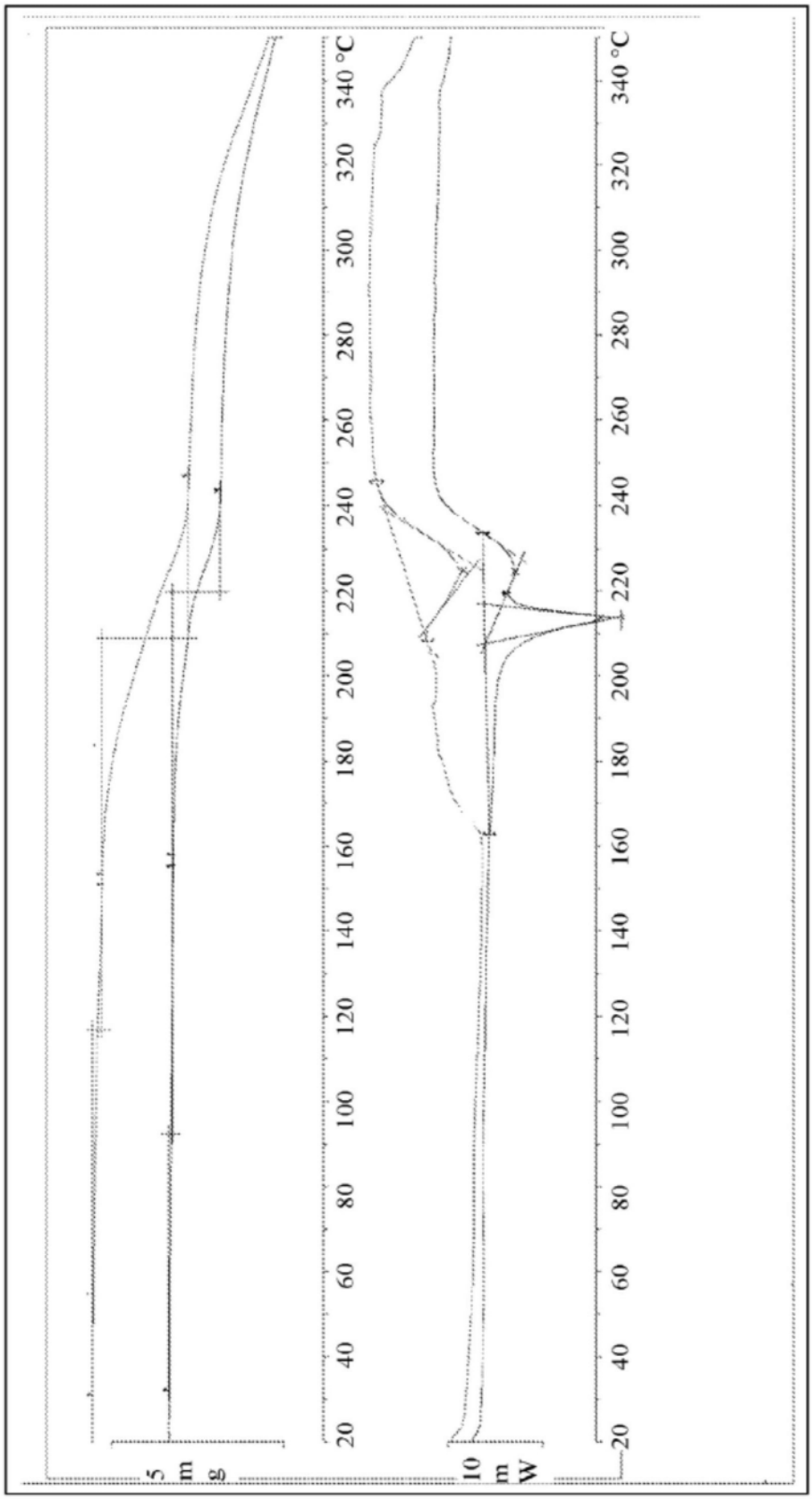

20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
5 mg
10 mW

图8