



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117693516 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 12

(21) 申请号 202280052002.8

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22) 申请日 2022.07.27

专利代理人 封新琴

(30) 优先权数据

(51) Int.Cl.

63/226,374 2021.07.28 US

C07J 43/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/038459 2022.07.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/009584 EN 2023.02.02

(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 匡善明 李天睿

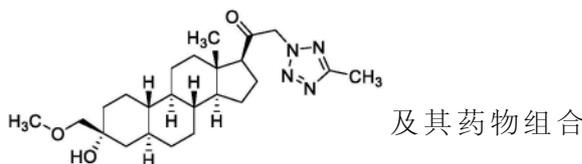
权利要求书2页 说明书39页 附图12页

(54) 发明名称

神经活性类固醇的晶型

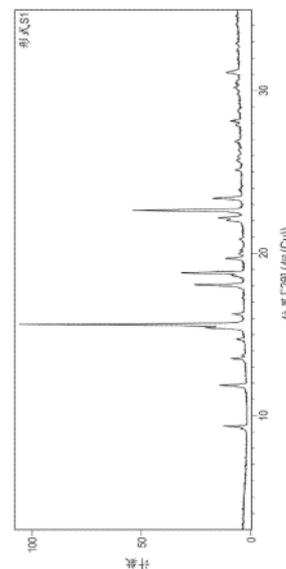
(57) 摘要

本发明涉及无水化合物(1)的晶型,

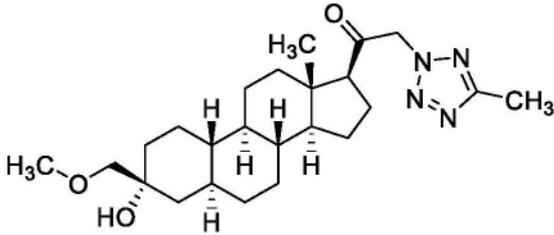


(1),

物。本文还公开了制备化合物(1)的结晶固体形式的方法,以及使用化合物(1)的所述晶型的方法,以及其用于调节GABA活性(例如GABA活性的正变构调节)和治疗CNS相关病症的药物组合物。



1. 一种化合物(1)的晶型,其中化合物(1)由以下结构式表示:



化合物(1),并且

其中所述晶型是结晶无水化合物(1)。

2. 如权利要求1所述的晶型,其中所述晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.6 \pm 0.3$ 、 $18.1 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 和 $22.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

3. 如权利要求2所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.4 \pm 0.3$ 、 $11.9 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$ 和 $23.4 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的晶型,其中当以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,所述晶型在约 $146^\circ\text{C}$ 至约 $157^\circ\text{C}$ 的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的晶型,其中所述晶型的特征在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $164.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $81.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $70.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $62.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

6. 如权利要求5所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $60.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $56.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $47.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $45.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

7. 如权利要求6所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $42.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $39.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $38.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $25.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $22.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

8. 如权利要求1所述的晶型,其中所述晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.3$ 、 $14.6 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $18.0 \pm 0.3$ 和 $20.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

9. 如权利要求8所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $11.6 \pm 0.3$ 、 $15.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $21.2 \pm 0.3$ 和 $29.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

10. 如权利要求9所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.6 \pm 0.3$ 、 $12.9 \pm 0.3$ 和 $29.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

11. 如权利要求1或8至10中任一项所述的晶型,其中当以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,所述晶型在约 $160^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。

12. 如权利要求1或8至11中任一项所述的晶型,其中所述晶型在约 $200^\circ\text{C}$ 或更高的温度下降解。

13. 如权利要求1或8至12中任一项所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $199.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $162.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $12.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

14. 如权利要求13所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对

应于 $70.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $63.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $49.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $15.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

15. 如权利要求14所述的晶型,其中所述晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $62.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $61.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $45.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $37.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至15中任一项所述的晶型和药学上可接受的赋形剂。

17. 一种调节有需要的受试者的GABA<sub>A</sub>受体的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1至15中任一项所述的晶型或权利要求16所述的药物组合物。

18. 一种治疗有需要的受试者的GABA<sub>A</sub>受体介导的CNS相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量如权利要求1至15中任一项所述的晶型或权利要求16所述的药物组合物。

19. 一种治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1至15中任一项所述的晶型或权利要求16所述的药物组合物。

20. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。

21. 如权利要求18至20中任一项所述的方法,其中所述CNS相关病症是情绪障碍。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述情绪障碍是抑郁症。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述抑郁症是产后抑郁症。

24. 如权利要求22所述的方法,其中所述抑郁症是重度抑郁症。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述重度抑郁症是中度重度抑郁症。

26. 如权利要求24所述的方法,其中所述重度抑郁症是严重重度抑郁症。

27. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述CNS相关病症是震颤。

28. 如权利要求27所述的方法,其中所述震颤是特发性震颤。

29. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述CNS相关病症是癫痫发作。

30. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述CNS相关病症是癫痫。

31. 如权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述CNS相关病症是癫痫持续状态。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述癫痫持续状态是惊厥性癫痫持续状态或非惊厥性癫痫持续状态。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述癫痫持续状态是选自以下的惊厥性癫痫持续状态:早期癫痫持续状态、已确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态和超难治性癫痫持续状态。

34. 如权利要求32所述的方法,其中所述癫痫持续状态是选自以下的非惊厥性癫痫持续状态:全身性癫痫持续状态和部分复杂性癫痫持续状态。

35. 一种诱导有需要的受试者的镇静和/或麻醉的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求1至15中任一项所述的晶型或权利要求16所述的药物组合物。

## 神经活性类固醇的晶型

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本PCT申请要求保护于2021年7月28日提交的美国临时申请第63/226,374号的权益,该美国临时申请的全部内容特此通过引用整体并入。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及神经活性类固醇的固体(例如结晶)形式,其可用于调节(例如选择性调节)某些GABA受体的活性以及治疗或减轻患者的CNS相关病症的严重程度,以及预防性预防或减少患者的CNS相关病症的症状的发生。

### 背景技术

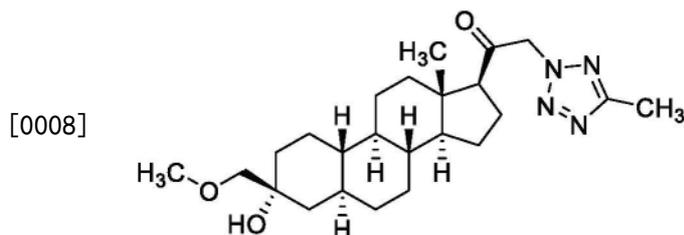
[0004] 脑兴奋性定义为动物的觉醒水平,是介于昏迷至惊厥范围内的连续区,并且由多种神经递质调控。一般而言,神经递质负责调控离子穿过神经元膜的电导。在静息时,神经元膜具有约-70mV的电位(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部为负。电位(电压)是跨过神经元半透膜的离子( $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、有机阴离子)平衡的结果。神经递质储存在突触前囊泡中并且在神经元运动电位的影响下释放。当释放至突触间隙中时,兴奋化学递质(例如乙酰胆碱)将导致膜去极化(电位从-70mV变成-50mV)。此影响由突触后烟碱受体介导,所述突触后烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加膜对 $Na^+$ 离子的渗透性。减小的膜电位以突触后运动电位的形式刺激神经元兴奋性。

[0005] 在 $\gamma$ -氨基丁酸受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的影响由神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导。GABA对总体脑兴奋性具有显著影响,这是因为脑中高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调控氯离子穿过神经元膜的电导来调控单个神经元的兴奋性。GABA与其GRC上的识别位点相互作用以促进氯离子沿GRC的电化学梯度流动至细胞中。该阴离子水平的细胞内增加导致跨膜电位的超极化,从而使神经元对兴奋输入不太敏感(即神经元兴奋性降低)。换言之,神经元中的氯离子浓度越高,脑兴奋性(觉醒水平)越低。

[0006] 本领域需要神经活性类固醇的新且改进的晶型,其用作脑兴奋性的调节剂以及预防和/或治疗CNS相关疾病的药剂。本文所述的该神经活性类固醇的晶型是针对此目的。

### 发明内容

[0007] 本发明提供化合物(1)的晶型,其中化合物(1)由以下结构式表示:



[0009] 化合物(1),并且其中晶型是结晶无水化合物(1)。

[0010] 在一些实施方案中,晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.6 \pm 0.3$ 、 $18.1 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 和 $22.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.4 \pm 0.3$ 、 $11.9 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$ 和 $23.4 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0011] 在一些实施方案中,晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.2$ 、 $15.6 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $18.8 \pm 0.2$ 和 $22.6 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.4 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 和 $23.4 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0012] 在一些实施方案中,当以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,晶型在约 $146^\circ\text{C}$ 至约 $157^\circ\text{C}$ 的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。

[0013] 在一些实施方案中,晶型的特征在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $164.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $81.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $70.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $62.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $60.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $56.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $47.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $45.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $42.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $39.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $38.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $25.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $22.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

[0014] 在一些实施方案中,晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.3$ 、 $14.6 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $18.0 \pm 0.3$ 和 $20.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $11.6 \pm 0.3$ 、 $15.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $21.2 \pm 0.3$ 和 $29.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.6 \pm 0.3$ 、 $12.9 \pm 0.3$ 和 $29.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0015] 在一些实施方案中,晶型的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $16.4 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 和 $20.0 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $11.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 和 $29.0 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.6 \pm 0.2$ 、 $12.9 \pm 0.2$ 和 $29.6 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0016] 在一些实施方案中,当以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,晶型在约 $160^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。在其他实施方案中,晶型(或化合物(1))在约 $200^\circ\text{C}$ 或更高的温度下降解。

[0017] 在一些实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $199.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $162.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $12.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $70.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $63.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $49.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $15.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $62.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $61.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $45.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $37.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。

[0018] 在一些实施方案中,化合物(1)的晶型是大体上纯的。例如,晶型大体上不含杂质(例如包含少于约30wt%的杂质、少于约25wt%的杂质、少于约10wt%的杂质、少于约5wt%

的杂质、少于约1wt%的杂质、少于约0.5wt%的杂质、少于约0.1wt%的杂质或少于约0.05wt%的杂质)。

[0019] 本发明的另一方面提供药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的晶型和药学上可接受的赋形剂。

[0020] 本发明的另一方面提供调节有需要的受试者的GABA<sub>A</sub>受体的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的晶型或本文所述的药物组合物。

[0021] 本发明的另一方面提供调节有需要的受试者的GABA<sub>A</sub>受体介导的CNS相关病症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的晶型或本文所述的药物组合物。

[0022] 本发明的另一方面提供治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的晶型或本文所述的药物组合物。

[0023] 在一些实施方案中,CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。举例而言,CNS相关病症是情绪障碍。在其他实例中,情绪障碍是抑郁症。例如,抑郁症是产后抑郁症(postpartum depression)。在其他情况下,抑郁症是重度抑郁症。举例而言,重度抑郁症是中度重度抑郁症。且在其他实例中,重度抑郁症是严重重度抑郁症。

[0024] 在一些实施方案中,CNS相关病症是震颤(例如特发性震颤)。

[0025] 在一些实施方案中,CNS相关病症是癫痫发作。

[0026] 在一些实施方案中,CNS相关病症是癫痫。

[0027] 在一些实施方案中,CNS相关病症是癫痫持续状态。举例而言,癫痫持续状态是惊厥性癫痫持续状态或非惊厥性癫痫持续状态。在一些情况下,癫痫持续状态是选自以下的惊厥性癫痫持续状态:早期癫痫持续状态、已确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态和超难治性癫痫持续状态。在其他情况下,癫痫持续状态是选自以下的非惊厥性癫痫持续状态:全身性癫痫持续状态和部分复杂性癫痫持续状态。

[0028] 本发明的另一方面提供诱导有需要的受试者的镇静和/或麻醉的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述的晶型或本文所述的药物组合物。

[0029] 附图简述

[0030] 下图是以举例的方式呈现并且不旨在限制所要求保护的发明的范围。

[0031] 图1描绘化合物(1)的形式S1的示例性XRPD图。

[0032] 图2描绘化合物(1)的形式S1的TGA/DSC热分析的示例性热谱图,包括TG曲线和DSC曲线。

[0033] 图3描绘化合物(1)的形式S1的示例性<sup>13</sup>C固态NMR波谱。

[0034] 图4描绘在25°C下化合物(1)的形式S1的示例性DVS等温线图。

[0035] 图5描绘化合物(1)的形式S4的示例性XRPD图。

[0036] 图6描绘化合物(1)的形式S1(顶部)和形式S4(底部)的示例性XRPD图。

[0037] 图7描绘化合物(1)的形式S4的TGA/DSC热分析的示例性热谱图,包括TG曲线和DSC曲线。

[0038] 图8是示出化合物(1)的形式S1与形式S4之间的关系的互变多形图。

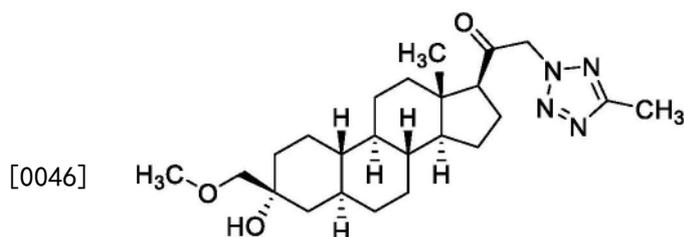
- [0039] 图9描绘化合物(1)的形式S4的示例性<sup>13</sup>C固态NMR波谱。
- [0040] 图10描绘化合物(1)的形式S1(实线)和形式S4(虚线)的示例性<sup>13</sup>C固态NMR波谱的叠加。
- [0041] 图11描绘在25°C下化合物(1)的形式S4的示例性DVS等温线图。
- [0042] 图12是示出化合物(1)的形式S1和形式S4的相互转化条件的图。

### 具体实施方式

[0043] 本发明总体上涉及化合物(1)的晶型(例如无水晶型)、其药学上可接受的制剂、制备化合物(1)的这些晶型的方法,以及这些晶型于调节GABA受体活性(例如正变构调节)和/或治疗CNS相关病症的用途。

[0044] I. 定义

[0045] 如本文所用的“化合物(1)”是指具有以下结构(或结构式)的化合物:



化合物(1)。

- [0047] 如本文所用的“XRPD”是指X射线粉末衍射。
- [0048] 如本文所用的术语“VT-XRPD”是指可变温度XRPD。
- [0049] 如本文所用的术语“XRPD图”和“X射线粉末衍射图”可互换使用且是指样品以不同角度散射的X射线强度的图。
- [0050] 如本文所用的“IPA”是指异丙醇。
- [0051] 如本文所用的“TGA”是指热重分析。
- [0052] 如本文所用的“DSC”是指差示扫描量热法。
- [0053] 如本文所用的“NMR”是指核磁共振。
- [0054] 如本文所用的“DVS”是指动态蒸气吸附。
- [0055] 如本文所用的“DCM”是指二氯甲烷。
- [0056] 如本文所用的“EtOAc”是指乙酸乙酯。
- [0057] 如本文所用的“MeOH”是指甲醇。
- [0058] 如本文所用的“MTBE”是指甲基叔丁基醚。
- [0059] 如本文所用的“RH”是指相对湿度。
- [0060] 如本文所用的“RT”是指室温。
- [0061] 如本文所用的“HPLC”是指高压液相色谱。
- [0062] 如本文所用的“结晶”是指具有高度规则的化学结构、即在晶格中具有长程结构有序的固体。分子在晶格的3维空间中是以规则的周期性方式排列。出于本申请的目的,术语“晶型”、“单一晶型”、“结晶固体形式”和“固体形式”是同义的并且可互换使用;这些术语区分具有不同性质(例如不同XRPD衍射图、不同<sup>13</sup>C SSNMR波谱、不同DSC扫描结果和/或不同

TGA扫描结果)的晶体。

[0063] 术语“大体上结晶”是指可为至少特定重量%结晶的形式。特定重量百分比是70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或介于70%与100%之间的任何百分比。在某些实施方案中,结晶度的特定重量%是至少90%。在某些其他实施方案中,结晶度的特定重量%是至少95%。在一些实施方案中,化合物(1)可为本文所述的任何结晶固体形式(例如形式S1和S4)的大体上结晶的样品。

[0064] 术语“大体上纯的”涉及化合物(1)的具体结晶固体形式(例如形式S2或形式S4)的组合物,所述组合物大体上不含任何杂质和/或化合物(1)的任何其他结晶或固体形式。在一些实例中,化合物(1)的大体上纯的结晶(或固体)形式(例如形式S1或形式S4)或其样品是至少90wt%、至少92wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%、至少98wt%、至少99wt%或至少99.5wt%纯。在一些实施方案中,化合物(1)可为本文所述的任何结晶固体形式(例如形式S1和S4)的大体上纯的样品。在一些实施方案中,化合物(1)可为大体上纯的形式S1。在一些实施方案中,化合物(1)可为大体上纯的形式S4。

[0065] 如本文所用的术语“无水”或“无水物”在提及化合物(1)的晶型时意指,溶剂分子(包括水的溶剂分子)并不形成晶型的晶胞的一部分。尽管如此,无水晶型的样品可含有不形成无水晶型的晶胞的一部分的溶剂分子,例如晶型的生产所留下的残留溶剂。在优选的实施方案中,溶剂可占无水形式的样品的总组成的0.5重量%。在更优选的实施方案中,溶剂可占无水形式的样品的总组成的0.2重量%。在一些实施方案中,化合物(1)的无水晶型的样品不含(或极低水平的)溶剂分子,例如无可检测量的溶剂。

[0066] 如本文所用的术语“溶剂合物”在提及化合物(1)的晶型时意指,溶剂分子(例如有机溶剂和/或水)形成晶型的晶胞的一部分。含有水作为溶剂的溶剂合物在本文中也称为“水合物”。

[0067] 如本文所用的术语“同形”在提及化合物(1)的晶型时意指,该形式可包含不同的化学组分,例如在晶胞中含有不同的溶剂分子,但具有相同的XRPD图。同形晶型在本文中有时被称为“同形体”。

[0068] 本文所述化合物(1)的结晶无水形式(例如形式S1或形式S4)可在特定温度下或在一定温度范围内经历一次或多次转变(例如熔融或者熔融并结晶成另一种晶型)。该特定温度或温度范围在晶型的DSC曲线中可由一个或多个吸热峰来表示(每个吸热峰由起始温度( $T_{\text{起始}}$ )表示)。在一些实施方案中,在该起始温度下,化合物(1)的晶型的样品熔融且经历同时发生的副过程,例如结晶或化学分解。在一些实施方案中,在该起始温度下,化合物(1)的晶型在其他同时发生的过程不存在下熔融。

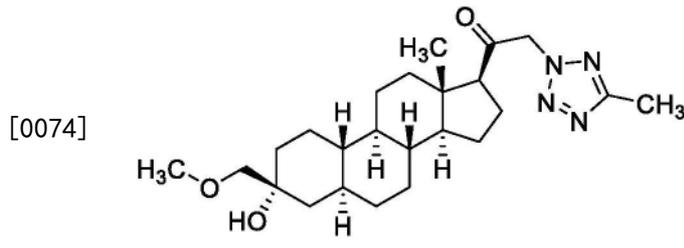
[0069] 术语“特征峰”在提及化合物(1)的晶型的XRPD衍射图中的峰时是指某些峰的集合,将这些峰的在 $0^{\circ}$ - $40^{\circ}$ 范围内的 $2\theta$ 值作为一个整体而独特地指定为化合物(1)的晶型。

[0070] II. 化合物(1)的结晶(固体)形式

[0071] 在一个方面,本发明提供化合物(1)的晶型,如通过本文所述的分析方法所指示。在一些实施方案中,化合物(1)的晶型是无水的(例如形式S1和S4)。化合物(1)以及制备化合物(1)的方法公开于美国专利申请公开案第US20160083417号和PCT申请公开案第WO 2014169831号中。

[0072] A.形式S1

[0073] 本发明提供化合物(1)的形式S1,



[0075] 其是化合物(1)的稳定无水晶型。

[0076] 在一些实施方案中,形式S1的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.6 \pm 0.3$ 、 $18.1 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 和 $22.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.4 \pm 0.3$ 、 $11.9 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$ 和 $23.4 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,形式S1的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.6 \pm 0.3$ 、 $18.1 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $22.6 \pm 0.3$ 、 $9.4 \pm 0.3$ 、 $11.9 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$ 和 $23.4 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的峰。

[0077] 在一些实施方案中,形式S1的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.2$ 、 $15.6 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $18.8 \pm 0.2$ 和 $22.6 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.4 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 和 $23.4 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,形式S1的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $15.4 \pm 0.2$ 、 $15.6 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $18.8 \pm 0.2$ 、 $22.6 \pm 0.2$ 、 $9.4 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 和 $23.4 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的峰。

[0078] 并且在一些实施方案中,形式S1的特征在于X射线粉末衍射图具有图1中所描绘的XRPD图中所呈现的所有或大体上所有的峰。例如,形式S1的特征在于X射线粉末衍射图具有下表2中列出的33个特征峰中的至少15个(例如至少20个、至少25个或至少30个)。

[0079] 在一些实施方案中,当以约 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 至约 $15^\circ\text{C}/\text{min}$ (例如约 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 至 $12^\circ\text{C}/\text{min}$ 、约 $7^\circ\text{C}/\text{min}$ 至约 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ )的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,形式S1在约 $146^\circ\text{C}$ 至约 $157^\circ\text{C}$ (例如约 $147^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 、约 $148^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 、约 $149^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 或约 $150^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ )的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。在一些实施方案中,当以约 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,形式S1在约 $146^\circ\text{C}$ 至约 $157^\circ\text{C}$ (例如约 $147^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 、约 $148^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 、约 $149^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ 或约 $150^\circ\text{C}$ 至约 $156^\circ\text{C}$ )的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。

[0080] 在一些实施方案中,形式S1的特征在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $164.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $81.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $70.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $62.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型S1的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $60.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $56.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $47.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $45.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型S1的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $42.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $39.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $38.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $25.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $22.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型S1的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $164.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $81.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $70.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $62.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $56.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $47.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $45.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型S1的特征

进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $42.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $39.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $38.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $25.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $22.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型S1的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $164.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $81.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $70.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $62.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $60.0 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $56.7 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $47.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $45.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $42.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $39.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $38.3 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $35.5 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $25.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $22.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。并且在一些实施方案中,形式S1的特征在于 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱具有图3中所呈现的所有或大体上所有的峰。例如,形式S1的特征在于, $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱具有下表3中列出的24个特征峰中的至少13个(例如至少15个、至少17个、至少20个或至少22个)。

#### [0081] B.形式S4

[0082] 本发明提供化合物(1)的形式S4,其是化合物(1)的稳定无水晶型。

[0083] 在一些实施方案中,形式S4的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.3$ 、 $14.6 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $18.0 \pm 0.3$ 和 $20.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型S4的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $11.6 \pm 0.3$ 、 $15.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $21.2 \pm 0.3$ 和 $29.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型S4的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.6 \pm 0.3$ 、 $12.9 \pm 0.3$ 和 $29.6 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,形式S4的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.3$ 、 $14.6 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $18.0 \pm 0.3$ 、 $20.0 \pm 0.3$ 、 $11.6 \pm 0.3$ 、 $15.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $21.2 \pm 0.3$ 和 $29.0 \pm 0.3$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0084] 在一些实施方案中,形式S4的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $16.4 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 和 $20.0 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型S4的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $11.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 和 $29.0 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型S4的特征进一步在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $9.6 \pm 0.2$ 、 $12.9 \pm 0.2$ 和 $29.6 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。在一些实施方案中,形式S4的特征在于在X射线粉末衍射图中对应于以 $8.9 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $16.4 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 和 $29.0 \pm 0.2$ 测量的 $2\theta$ 值的一个或多个峰。

[0085] 并且在一些实施方案中,形式S4的特征在于X射线粉末衍射图具有图5中所呈现的所有或大体上所有的峰。例如,形式S4的特征在于X射线粉末衍射图具有下表4中列出的18个特征峰中的至少15个(例如至少10个、至少12个或至少15个)。

[0086] 在一些实施方案中,当以约 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 至约 $15^\circ\text{C}/\text{min}$ (例如约 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 至 $12^\circ\text{C}/\text{min}$ 或约 $7^\circ\text{C}/\text{min}$ 至约 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ )的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,形式S4在约 $160^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ (例如约 $161^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 、约 $162^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 或约 $163^\circ\text{C}$ 至约 $165^\circ\text{C}$ )的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。在一些实施方案中,当以约 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率在约 $30^\circ\text{C}$ 的温度下开始加热时,形式S4在约 $160^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ (例如约 $161^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 、约 $162^\circ\text{C}$ 至约 $166^\circ\text{C}$ 或约 $163^\circ\text{C}$ 至约 $165^\circ\text{C}$ )的 $T_{\text{起始}}$ 下具有吸热峰。并且在一些实施方案中,晶型在约 $200^\circ\text{C}$ 或更高的温度下降解。

[0087] 在一些实施方案中,形式S4的特征在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $200.2 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $199.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $162.8 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.9 \pm 0.3\text{ppm}$ 、 $82.1 \pm 0.3\text{ppm}$ 和 $12.6 \pm 0.3\text{ppm}$ 的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在 $^{13}\text{C}$  SSNMR波谱中对应于 $70.4 \pm 0.3\text{ppm}$ 、

63.6±0.3ppm、49.7±0.3ppm、35.5±0.3ppm和15.5±0.3ppm的一个或多个峰。在其他实施方案中,晶型的特征进一步在于在<sup>13</sup>C SSNMR波谱中对应于62.9±0.3ppm、61.4±0.3ppm、60.6±0.3ppm、45.4±0.3ppm和37.9±0.3ppm的一个或多个峰。并且在一些实施方案中,形式S4的特征在于<sup>13</sup>C SSNMR波谱具有图9中所呈现的所有或大体上所有的峰。例如,形式S4的特征在于<sup>13</sup>C SSNMR波谱具有下表5中列出的34个特征峰中的至少12个(例如至少15个、至少20个或至少25个)。

[0088] III. 生成化合物(1)的晶型的方法

[0089] 本发明的另一方面提供生成化合物(1)的结晶无水形式的方法,所述方法包括(a)将化合物(1)溶解于极性有机溶剂中;(b)用非极性有机溶剂交换极性有机溶剂以生成浆液;(c)将浆液加热至约50°C至小于70°C(例如约55°C至约65°C)的温度;(d)将浆液冷却至环境温度(例如约20°C至约30°C)以形成冷却浆液;和(e)从冷却浆液过滤结晶化合物(1)以生成化合物(1)的形式S1。

[0090] 本发明的另一方面提供生成化合物(1)的结晶无水形式的方法,所述方法包括(a)将化合物(1)溶解于极性有机溶剂中;(b)用非极性有机溶剂交换极性有机溶剂以生成浆液;(c)将浆液加热至70°C或更高的温度;(d)将浆液冷却至环境温度(例如约20°C至约30°C)以形成冷却浆液;和(e)从冷却浆液过滤结晶化合物(1)以生成化合物(1)的形式S4。

[0091] 在这些方法的一些实施方案中,交换步骤(b)包括通过部分真空蒸馏并添加非极性溶剂来去除极性有机溶剂,其中溶剂和化合物(1)的混合物的总体积保持大体上恒定(例如,在溶剂交换期间,混合物的总体积变化不大于±约20%、不大于±约15%、不大于±约10%或不大于±约5%)。

[0092] 在这些方法的一些实施方案中,极性有机溶剂包括四氢呋喃、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷或其任何组合。

[0093] 在这些方法的一些实施方案中,非极性溶剂包括正庚烷、环己烷、戊烷或其任何组合。

[0094] 这些方法的一些实施方案进一步包括,在实施步骤(e)的过滤之前,使冷却浆液保持(或老化)不大于约5小时(例如不大于约5小时、不大于约3小时、不大于约2小时、不大于约1小时或不大于约0.5小时)的时段。

[0095] IV. 药物组合物

[0096] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物(即化合物(1))的固体形式,也称为“活性成分”、“活性药物成分”或“API”,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物包含有效量的活性成分。在某些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的活性成分。在某些实施方案中,药物组合物包含预防有效量的活性成分。

[0097] 本文提供的药物组合物可通过多种途径来施用,这些途径包括但不限于口服(肠内)施用、胃肠外(通过注射)施用、直肠施用、局部施用、经皮施用、真皮内施用、鞘内施用、皮下(SC)施用、肌内(IM)施用、舌下/颊、眼、耳、阴道和鼻内或吸入施用。

[0098] 通常,本文提供的化合物(1)的固体形式是以有效量施用。实际施用的化合物(1)的固体形式的量通常将由医生根据相关情况来确定,所述相关情况包括待治疗的病状、所选择的施途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者的症状的严重程

度等。

[0099] 当用于预防CNS病症发作时,本文提供的化合物(1)的固体形式将以上文所述的剂量水平、通常在医师的建议和监督下施用于具有患上该疾患风险的受试者。具有患上特定疾患风险的受试者通常包括具有该疾患家族史的受试者,或已通过遗传测试或筛选鉴别为尤其易患该疾患的受试者。

[0100] 本文提供的药物组合物也可长期地施用(“长期施用”)。长期施用是指在延长时间段内、例如在3个月、6个月、1年、2年、3年、5年或类似时间内施用化合物(1)的固体形式或其药物组合物,或可无限地持续,例如持续受试者的余生。在某些实施方案中,长期施用预期提供血液或脑中一致水平的化合物(1),例如在延长时间段内在治疗窗内。

[0101] 本发明的药物组合物可进一步使用多种给药方法递送。举例而言,在某些实施方案中,药物组合物可作为注射来给予,例如以便将血液中化合物(1)的浓度升高至有效水平。注射剂量的配置取决于整个身体中期望的活性成分的全身水平,例如,肌肉或皮下注射剂量允许活性成分的缓慢释放。

[0102] 用于口服施用的组合物可采取散装液体溶液或混悬液或散装粉末的形式。然而,更通常而言,组合物是以单位剂型呈现以有助于准确给药。术语“单位剂型”是指作为单位剂量供人类受试者和其他哺乳动物使用的物理上分离的单位,每个单位含有预定量的活性材料,经计算该量与适合的药物赋形剂结合可产生期望的疗效。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或注射器,或在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在这些组合物中,化合物(1)的固体形式通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选地约1重量%至约40重量%),并且其余部分是帮助形成期望给药形式的各种媒介物或赋形剂和加工助剂。

[0103] 口服给药时,代表性方案是每天1至5个,特别是2至4个,并且通常是3个口服剂量。使用这些给药模式,每一剂量提供约0.01mg/kg至约20mg/kg(例如约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.2mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、约0.2mg/kg至约0.8mg/kg、约0.2mg/kg至约0.7mg/kg,或约0.2mg/kg至约0.5mg/kg)的本文提供的化合物(1)的固体形式。在一些情况下,结晶化合物(1)(例如形式S1或形式S4)是以约10mg至约70mg(例如约15mg至约60mg、约25mg至约55mg,或约30mg至约50mg)/口服剂量/天的剂量施用。

[0104] 经皮剂量通常经选择以提供与使用注射剂量所实现相比相似或较低的血液水平,其量通常介于例如用于透皮贴剂的药物储层或药物黏着储层的约0.01重量%至约20重量%、优选地约0.1重量%至约20重量%、优选地约0.1重量%至约10重量%,并且更优选地约0.5重量%至约15重量%的范围内。

[0105] 固体组合物可包括例如以下成分中的任一者或相似性质的化合物(1)的固体形式:粘合剂、表面活性剂、稀释剂或填充剂、缓冲剂、抗粘合剂、助流剂、亲水或疏水性聚合物、阻滞剂(例如延迟释放剂)、稳定剂(stabilizing agent或stabilizer)、崩解剂或超级崩解剂、分散剂、抗氧化剂、消泡剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、吸附剂、防腐剂、增塑剂、包衣或甜味剂或其混合物。举例而言,一种或多种赋形剂可为粘合剂,例如微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、低粘度羟丙基甲基纤维素、黄蓍胶或明胶;稀释剂,例如甘露醇、微晶纤维素、麦芽糊精、淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、羟乙酸淀粉钠(例如Primogel)、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酰

醇富马酸钠或山嵛酸甘油酯;助流剂,例如胶态二氧化硅或滑石;防腐剂,例如山梨酸钾或对羟基苯甲酸甲酯;表面活性剂,例如月桂基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨酯20、聚山梨酯80、鲸蜡基三乙基溴化铵、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物或Cremophor EL;抗氧化剂,例如丁羟基甲苯、丁羟基茴香醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸、柠檬酸、生育酚或生育酚乙酸酯、亚硫酸钠或焦亚硫酸钠、包含羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、丙烯酸酯共聚物、乙酸纤维素、乙酸乙酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、虫胶和其他中的一者或多者的包衣;甜味剂,例如蔗糖、三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜钠(sodium aspartame)或糖精;或调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯、樱桃、葡萄、柠檬或橙子调味剂。任何熟知的药物赋形剂可并入剂型中并且可参见FDA's Inactive Ingredients Guide, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(Pharmaceutical Press, 2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版(Pharmaceutical Press, 2009), 这些文献均以引用方式并入。

[0106] 经皮组合物通常配制为含有活性成分的局部软膏或乳膏。当配制为软膏时,活性成分通常将与石蜡或水可混溶软膏基质组合。可选地,活性成分可与例如水包油乳膏基质一起以乳膏配制。这些经皮制剂是本领域熟知的并且通常包括其他成分以增强活性成分或制剂的真皮渗透和稳定性。所有这些已知经皮制剂和成分包括在本文提供的范围内。所关注局部递送组合物包括液体制剂,例如洗剂(呈混悬液或乳液形式的含有不溶性物质的液体,预期用于外部施用,包括喷雾洗剂)以及水溶液、半固体制剂(例如凝胶,其是分散相已与分散介质合并以产生半固体材料的胶体,例如胶冻)、乳膏(软固体或稠液体)以及软膏(软油质制剂)以及固体制剂(例如局部贴剂)。因此,所关注递送媒介物组分包括但不限于:水包油(O/W)以及油包水(W/O)型乳剂、乳制剂、洗剂、乳膏、软膏、凝胶、血清、粉末、面膜、包装、喷雾剂、气溶胶、棒剂和贴剂。

[0107] 本文提供的化合物(1)的固体形式也可通过经皮装置来施用。因此,经皮施用可使用储层或膜型贴剂或粘附基质或其他基质类型的贴剂来完成。所关注递送组合物包括液体制剂,例如洗剂(呈混悬液或乳液形式的含有不溶性物质的液体,预期用于外部施用,包括喷雾洗剂)以及水溶液、半固体制剂(例如凝胶,其是分散相已与分散介质合并以产生半固体材料的胶体,例如胶冻)、乳膏(软固体或稠液体)和软膏(软油质制剂)以及固体制剂(例如局部贴剂)。因此,所关注递送媒介物组分包括但不限于:水包油(O/W)和油包水(W/O)型乳剂、乳制剂、洗剂、乳膏、软膏、凝胶、血清、粉末、面膜、包装、喷雾剂、气溶胶、棒剂和贴剂。对于透皮贴剂,活性剂层包括一种或多种活性剂,其中的一种是化合物(1)。在某些实施方案中,基质是粘附基质。基质可包括聚合材料。粘附基质的适合聚合物包括但不限于:聚氨酯、丙烯酸酯、苯乙烯嵌段共聚物、硅酮等。举例而言,粘附基质可包括但不限于丙烯酸酯聚合物、聚硅氧烷、聚异丁烯(PIB)、聚异戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段聚合物、其组合等。粘合剂的其他实例描述于Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456页(D. Satas编辑), Van Nostrand Reinhold, New York (1989), 其公开内容通过引用并入本文。

[0108] 在某些实施方案中,活性剂层包括渗透促进剂。渗透促进剂可包括但不限于以下:脂族醇,例如但不限于具有12至22个碳原子的饱和或不饱和高级醇,例如油醇和月桂醇;脂肪酸,例如但不限于亚油酸、油酸、亚麻酸、硬脂酸、异硬脂酸和棕榈酸;脂肪酸酯,例如但不限于肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯和棕榈酸异丙酯;醇胺,例如但不限于三乙醇胺、三

乙醇胺盐酸盐和二异丙醇胺；多元醇烷基醚，例如但不限于多元醇（例如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、脱水山梨醇、山梨醇、异山梨醇、甲基葡萄糖苷、寡糖和还原寡糖）的烷基醚，其中多元醇烷基醚中烷基部分的碳原子数优选地是6至20；聚氧乙烯烷基醚，例如但不限于其中烷基部分的碳原子数是6至20且聚氧乙烯链的重复单元（例如 $-OCH_2CH_2-$ ）数是1至9的聚氧乙烯烷基醚，例如但不限于聚氧乙烯月桂醚、聚氧乙烯鲸蜡醚、聚氧乙烯硬脂醚和聚氧乙烯油醚；甘油酯（例如甘油的脂肪酸酯），例如但不限于具有6至18个碳原子的脂肪酸的甘油酯、甘油二酯、甘油三酯或其组合。在一些实施方案中，聚合物基质包括聚乙烯吡咯烷酮。组合物可进一步包括一种或多种填充剂或一种或多种抗氧化剂。在一些实施方案中，所述经皮制剂可具有多层结构。举例而言，经皮制剂可具有粘附基质和背衬。

[0109] 可经口施用、可注射或可局部施用的组合物的上述组分仅具代表性。其他材料以及处理技术等列于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania的部分8中, 该文献通过引用并入本文。

[0110] 本发明化合物(1)的固体形式也可以持续释放形式或从持续释放药物递送系统施用。代表性持续释放材料的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0111] V. 使用和治疗的方法

[0112] 在替代实施方案中, 化合物(1)的晶型也可包含一个或多个同位素取代。举例而言, 氢可为 $^2\text{H}$ (D或氘)或 $^3\text{H}$ (T或氚); 碳可为例如 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ ; 氧可为例如 $^{18}\text{O}$ ; 氮可为例如 $^{15}\text{N}$ , 等。在其他实施方案中, 具体同位素(例如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{O}$ 或 $^{15}\text{N}$ )可占占据化合物(1)的固体形式的特定位点的元素的总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

[0113] A. 药物组合物

[0114] 在一个方面, 本文提供药物组合物, 所述药物组合物包含本文所述化合物(1)的固体形式(例如形式S1或形式S4)以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中, 化合物(1)的固体形式是以有效量提供于药物组合物中。在某些实施方案中, 化合物(1)的固体形式是以治疗有效量提供。

[0115] 在某些实施方案中, 药物组合物包含有效量的活性成分。在某些实施方案中, 药物组合物包含治疗有效量的活性成分。

[0116] 本文提供的药物组合物可通过多种途径来施用, 这些途径包括但不限于口服(肠内)施用、胃肠外(通过注射)施用、直肠施用、阴道施用、经皮施用、真皮内施用、鞘内施用、皮下(SC)施用、静脉内(IV)施用、肌肉(IM)施用和鼻内施用。

[0117] 通常, 本文提供的化合物(1)的固体形式是以有效量施用。实际施用的化合物(1)的固体形式的量将由医生根据相关情况来决定, 所述相关情况包括待治疗的病状、所选择的施途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者的症状的严重程度等。

[0118] 当用于预防CNS病症发作时, 本文提供的化合物将以上文所述的剂量水平、通常在医师的建议和监督下施用于具有患上该疾患风险的受试者。具有患上特定疾患风险的受试者通常包括具有该疾患家族史的受试者, 或已通过遗传测试或筛选鉴别为尤其易患该疾患的受试者。

[0119] 本文提供的药物组合物也可长期地施用(“长期施用”)。长期施用是指在延长时间段内、例如在3个月、6个月、1年、2年、3年、5年或类似时间内施用化合物或其药物组合物,或可无限地持续,例如持续受试者的余生。在某些实施方案中,长期施用预期提供血液中恒定水平的化合物,例如在延长时间段内在治疗窗内。

[0120] 本发明的药物组合物可进一步使用多种给药方法递送。举例而言,在某些实施方案中,药物组合物可作为团注来给予,例如以将血液中化合物的浓度升高至有效水平。团注剂量的配置取决于整个身体中期望的活性成分的全身水平,例如,肌肉或皮下团注剂量允许活性成分的缓慢释放,而将团注直接递送至静脉(例如经由IV滴注)允许更快地递送,此使血液中活性成分的浓度快速升高至有效水平。在其他实施方案中,药物组合物可以连续输注来施用,例如通过IV滴注,以提供受试者身体中活性成分的稳态浓度的维持。此外,在其他实施方案中,药物组合物可首先作为团注剂量、然后通过连续输注来施用。

[0121] 用于口服施用的组合物可采取散装液体溶液或混悬液或散装粉末的形式。然而,更通常而言,组合物是以单位剂型呈现以有助于准确给药。术语“单位剂型”是指作为单位剂量供人类受试者和其他哺乳动物使用的物理上分离的单位,每个单位含有预定量的活性材料,经计算该量与适合的药物赋形剂结合可产生期望的疗效。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或注射器,或在固体组合物的情况下丸剂、片剂、胶囊等。在这些组合物中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选地约1重量%至约40重量%),并且其余部分是帮助形成期望给药形式的各种媒介物或赋形剂和加工助剂。

[0122] 口服给药时,代表性方案是每天1至5个,特别是2至4个,并且通常是3个口服剂量。使用这些给药模式,每一剂量提供约0.01mg/kg至约20mg/kg的本文提供的化合物,并且优选剂量各自提供约0.1mg/kg至约10mg/kg,并且尤其约1mg/kg至约5mg/kg。

[0123] 经皮剂量通常经选择以提供与使用注射剂量所实现相比相似或较低的血液水平,其量通常介于约0.01重量%至约20重量%、优选地约0.1重量%至约20重量%、优选地约0.1重量%至约10重量%,并且更优选地约0.5重量%至约15重量%的范围内。

[0124] 注射剂量水平介于约0.1mg/kg/小时至至少20mg/kg/小时,皆持续约1小时至约120小时并且尤其24小时至96小时。也可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更大的预装载团注以实现足够的稳态水平。对于40kg至80kg人类患者,预期最大总剂量不超过约5g/天。

[0125] 适于口服施用的液体形式可包括适合水性或非水性媒介物与缓冲剂、助悬剂和分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括例如以下成分中的任一者或相似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁;助流剂,例如胶态二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙类调味剂。

[0126] 可注射组合物通常是基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或此项技术中已知的其他可注射赋形剂。如前文所述,这些组合物中的活性化合物通常为次要组分,通常占约0.05重量%至10重量%,并且剩余部分是可注射赋形剂等。

[0127] 经皮组合物通常配制为含有活性成分的局部软膏或乳膏。当配制为软膏时,活性成分通常将与石蜡或水可混溶软膏基质组合。可选地,活性成分可与例如水包油乳膏基质一起以乳膏配制。这些经皮制剂是本领域熟知的并且通常包括其他成分以增强活性成分或制剂的真皮渗透或稳定性。所有这些已知经皮制剂和成分包括在本文提供的范围内。

[0128] 本文提供的化合物也可通过经皮装置来施用。因此,经皮施用可使用储层或多孔膜型贴剂或固体基质类型的贴剂来完成。

[0129] 可经口施用、可注射或可局部施用的组合物的上述组分仅具代表性。其他材料以及处理技术等列于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的部分8中,该文献通过引用并入本文。

[0130] 本发明的化合物也可以持续释放形式或从持续释放药物递送系统施用。代表性持续释放材料的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0131] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐、即含有药理学上可接受的阴离子(例如盐酸根、氢碘酸根、氢溴酸根、硝酸根、硫酸根、硫酸氢根、磷酸根、乙酸根、乳酸根、柠檬酸根、酒石酸根、琥珀酸根、马来酸根、富马酸根、苯甲酸根、对甲苯磺酸根等)的盐的酸。

[0132] 在另一方面中,本发明提供包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如适于注射、例如用于静脉内(IV)施用的组合物。

[0133] 药学上可接受的赋形剂包括如适于期望具体剂型(例如注射)的任何和所有稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、防腐剂、润滑剂等。药物组合物药剂的配制和/或制造中的一般考虑因素可参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980),和Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins, 2005)。

[0134] 举例而言,可根据已知技术使用适合分散或润湿剂和助悬剂来配制注射用制剂,例如无菌可注射水性混悬液。可采用的示例性赋形剂包括但不限于水、无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或林格氏溶液(Ringer's solution)。

[0135] 在某些实施方案中,药物组合物进一步包含环糊精衍生物。最常用环糊精是 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精,其分别由6 $\alpha$ 、7 $\alpha$ 和8 $\alpha$ -1,4-连接的葡萄糖单元组成,视情况地在所连接糖部分上包含一个或多个取代基,其包括但不限于经取代或未经取代的甲基化、羟烷基化、酰基化和磺烷基醚取代。在某些实施方案中,环糊精是磺烷基醚 $\beta$ -环糊精,例如磺丁基醚 $\beta$ -环糊精,也称为**CAPTISOL®**。参见例如U.S.5,376,645。在某些实施方案中,组合物包含六丙基- $\beta$ -环糊精。在更具体实施方案中,组合物包含六丙基- $\beta$ -环糊精(10%-50%于水中)。

[0136] 可注射组合物可例如通过细菌截留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌,这些灭菌剂呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0137] 通常,本文提供的化合物是以有效量施用。实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况确定,这些相关情况包括欲治疗的疾患、所选施用途径、所施用的实际化合物、单个患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0138] 组合物是以单位剂型呈现以有助于准确给药。术语“单位剂型”是指物作为单位剂量供人类受试者和其他哺乳动物使用的物理上分离的单位,每个单位含有预定量的活性材料,经计算该量与适合的药物赋形剂结合可产生期望的疗效。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或注射器。在这些组合物中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选地约1重量%至约40重量%),并且其余部分是帮助形成期望给药形式

的各种媒介物或载剂和加工助剂。

[0139] 本文提供的化合物可作为唯一活性剂施用,或其可与其他活性剂组合施用。在一个方面,本发明提供本发明的化合物和另一药理学活性剂的组合。组合施用可通过本领域技术人员显而易见的任何技术来进行,包括例如单独、依次、同时和交替施用。

[0140] 尽管对本文提供的药物组合物的描述主要是关于适于施用人类的药物组合物,但本领域技术人员应理解,这些组合物通常适于施用所有种类的动物。为使适于施用人类的药物组合物适于施用各种动物而对这些组合物进行的修饰是本领域熟知的,并且普通熟练兽医药理学家可用普通实验设计和/或实施该修饰。药物组合物的配制和/或制造中的一般考虑因素可参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams&Wilkins, 2005。

[0141] 一个方面提供药盒,所述药盒包含含有化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物(例如固体组合物)。

[0142] B. 组合疗法

[0143] 化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)可与另一种药剂或疗法组合施用。有待施用本文公开的化合物的受试者可具有将受益于另一种药剂或疗法的治疗的疾病、疾患或病症或其症状。组合疗法可通过施用两种或更多种药剂来实现,该两种或更多种药剂中的每一者是单独配制和施用,或通过施用单一制剂中的两种或更多种药剂来实现。在一些实施方案中,组合疗法中的两种或更多种药剂可同时施用。在其他实施方案中,组合疗法中的两种或更多种药剂单独施用。举例而言,第一药剂(或药剂的组合)的施用可比第二药剂(或药剂的组合)的施用早数分钟、数小时、数天或数周。因此,两种或更多种药剂可在彼此的数分钟内,或在彼此的1小时、2小时、3小时、6小时、9小时、12小时、15小时、18小时或24小时内,或在彼此的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、12天、14天内,或在彼此的2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周或周内施用。在一些情况下,甚至更长的间隔是可能的。尽管在许多情况下期望组合疗法中所用的两种或更多种药剂同时存在于患者身体内,但这并非必须。

[0144] 组合疗法也可包括使用组分剂的不同顺序两次或更多次施用组合中所用的一种或多种药剂。举例而言,如果药剂X和药剂Y是组合使用,则可将其以任何组合依次施用一次或多次,例如以X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等的顺序。示例性其他剂描述于下文中。

[0145] 1. 选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI)

[0146] 在一些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物是与SSRI组合施用。SSRI包括增加脑中血清素的水平的抗抑郁药。示例性SSRI包括但不限于西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac)、氟伏沙明(Luvox)、帕罗西汀(Paxil)以及舍曲林(Zoloft)。

[0147] 2. MAO抑制剂(MAOI)

[0148] 在一些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物是与MAOI组合施用。MAOI包括抑制脑中的单胺氧化酶活性的抗抑郁药。示例性MAOI包括但不限于异唑肼

(Isocarboxazid, Marplan)、苯乙肼 (Nardil)、司来吉兰 (Emsam) 和反苯环丙胺 (Tranlycypromine, parnate)。

#### [0149] 3. 去甲肾上腺素再吸收抑制剂 (NERI)

[0150] 在一些实施方案中, 化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 或包含化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 的组合物是与NERI组合施用。示例性NERI包括但不限于托莫西汀 (Strattera)、瑞波西汀 (Edronax, Vestra)、安非他酮 (Wellbutrin, Zyban)、度洛西汀、地昔帕明 (Desipramine, Norpramin)、阿米达林 (Amedalin, UK-3540-1)、达来达林 (Daledalin, UK-3557-15)、依地西汀 (Edivoxetine, LY-2216684)、埃瑞波西汀 (Esreboxetine)、氯他拉明 (Lortalamine, LM-1404)、尼索西汀 (Nisoxetine, LY-94, 939)、他洛普仑 (Talopram, tasulopram) (Lu 3-010)、他叔普仑 (Talsupram, Lu 5-005)、坦达明 (Tandamine, AY-23, 946) 以及维洛沙嗪 (Viloxazine, Vivalan)。

#### [0151] 4. 抗精神病药

[0152] 在一些实施方案中, 化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 或包含化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 的组合物是与抗精神病剂组合施用。抗精神病药包括降低多巴胺通路中的多巴胺能神经传递的D2拮抗剂。示例性抗精神病药包括但不限于阿塞那平 (Asenapine, Saphris)、阿立哌唑 (Abilify)、卡利拉嗪 (Cariprazine, Vrayar)、氯氮平 (Clozaril)、氟哌利多 (Droperidol)、氟培拉平 (Fluperlapine)、美索达嗪 (Mesoridazine)、半富马酸喹硫平 (Quetiapine Hemifumarate)、雷氯必利 (Raclopride)、螺哌隆 (Spiperone)、舒必利、曲美苄胺盐酸盐 (Trimethobenzamide hydrochloride)、三氟拉嗪二盐酸盐、鲁雷斯酮 (lurasidone, Latuda)、奥氮平 (Olanzapine, Zyprexa)、喹硫平 (Seroquel)、佐替平 (Zotepine)、利培酮 (Risperdal)、齐拉西酮 (Geodon)、甲基咪唑达嗪 (Mesotidazine)、氯丙嗪盐酸盐以及氟哌啶醇 (Haldol)。

#### [0153] 5. 大麻素

[0154] 在一些实施方案中, 化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 或包含化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 的组合物是与大麻素组合施用。示例性大麻素包括但不限于大麻二酚 (Epidiolex)、四氢大麻酚酸、四氢大麻酚、大麻二酸、大麻酚、大麻萜醇、大麻环萜酚、四氢次大麻酚和次大麻二酚。

#### [0155] 6. NMDA受体拮抗剂

[0156] 在一些实施方案中, 化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 或包含化合物 (1) 的晶型 (例如形式S1、形式S4或其任何组合) 的组合物是与NMDA受体拮抗剂组合施用。NMDA受体拮抗剂是抑制N-甲基-D-天冬氨酸盐受体作用的一类药物。示例性NMDA拮抗剂包括但不限于氯胺酮 (Ketamine)、艾司氯胺酮、凯托米酮 (Ketobemidone)、艾芬多普利 (Ifendopril)、5,7-二氯犬尿烯酸、立可替奈 (Licostinel)、美金刚、加维斯替奈 (Gavestinel)、苯环利定 (Phencyclidine)、右美沙芬 (Dextromethorphan)、瑞马西安 (Remacemide)、塞福太 (Selfotel)、替来拉明 (Tiletamine)、右丙氧芬 (Dextropropoxyphene)、阿替加奈 (Aptiganel)、地塞比诺 (Dexanabinol) 以及金刚烷胺 (Amantadine)。NMDA受体拮抗剂也包括阿片类, 例如美沙酮、右丙氧芬、哌替啶、左啡诺、曲马多、奈拉美生 (Neramexane) 和凯托米酮。

**[0157] 7. GABA受体激动剂**

**[0158]** 在一些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物是与GABA受体激动剂(例如GABA<sub>A</sub>受体激动剂)组合施用。GABA受体激动剂是一类药物或化合物,其是一种或多种GABA受体的激动剂。示例性GABA受体激动剂包括但不限于氯巴占(Clobazam)、托吡酯(Topiramate)、蝇蕈醇(Muscimol)、普洛加胺(Progabide)、利鲁唑(Riluzole)、巴氯芬(Baclofen)、加巴喷丁(Gabapentin)、胺己烯酸(Vigabatrin)、丙戊酸、噻加宾(Tiagabine)、拉莫三嗪(Lamotrigine)、普瑞巴林(Pregabalin)、苯妥英(Phenyloin)、卡马西平、硫喷妥(Thiopental)、硫阿米妥(Thiamylal)、戊巴比妥(Pentobarbital)、司可巴比妥(Secobarbital)、海索比妥(Hexobarbital)、丁巴比妥(Butobarbital)、异戊巴比妥(Amobarbital)、巴比妥(Barbital)、甲苯比妥(Mephobarbital)、苯巴比妥、扑米酮(Primidone)、咪达唑仑(Midazolam)、三唑仑(Triazolam)、氯甲西洋(Lometazepam)、氟他唑仑(Flutazolam)、硝西洋、氟硝西洋(Fluritrazepam)、尼美西洋(Nimetazepam)、地西洋、美达西洋(Medazepam)、奥沙唑仑(Oxazolam)、环丙安定(Prazeam)、托非索泮(Tofisopam)、瑞马扎氟(Rilmazafonoe)、劳拉西洋(Lorazepam)、替马西洋(Temazepam)、奥沙西洋(Oxazepam)、福达西洋(Fluidazepam)、利眠宁(Chlordizaepoxide)、氯噁唑仑(Cloxazolam)、氟托西洋(Flutoprazepam)、阿普唑仑(Alprazolam)、艾司唑仑(Estazolam)、溴西洋(Bromazepam)、氟西洋(Flurazepam)、氯卓酸钾(Clorzepate Potassium)、卤沙唑仑(Haloxazolam)、氯氟卓酸乙酯(Ethyl Loflazepate)、奎西洋(Qazepam)、氯硝西洋(Clonazepam)、美沙唑仑(Mexazolam)、依替唑仑(Etizolam)、溴替唑仑(Brotizolam)、氯噁西洋(Clotizaepam)、丙泊酚、磷丙泊酚(Fospropofol)、唑吡坦、佐匹克隆(Zopiclone)、艾司佐匹克隆(Exzopiclone)、蝇蕈醇、TFQP/加波沙朵(gaboxadol)、异去甲槟榔次碱(Isoguvacine)、曲酸胺(Kojic amine)、GABA、高牛磺酸、高次牛磺酸、反式-胺基环戊烷-3-甲酸、反式-胺基-4-巴豆酸、b-胍基丙酸、高-b-脯氨酸、六氢异烟酸、3-( (胺基亚胺基甲基) 硫基) -2-丙烯酸(ZAP A)、咪唑乙酸和六氢吡啶-4-磺酸(P4S)。

**[0159] 8. 胆碱酯酶抑制剂**

**[0160]** 在一些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物是与胆碱酯酶抑制剂组合施用。一般而言,胆碱能药是模拟乙酰胆碱和/或丁酰胆碱作用的化合物。胆碱酯酶抑制剂是防止乙酰胆碱分解的一类药物。示例性胆碱酯酶抑制剂包括但不限于多奈哌齐(Donepezil, Aricept)、他克林(Tacrine, Cognex)、利伐斯的明(Rivastigmine, Exelon, Exelon贴片)、加兰他敏(Razadyne, Reminyl)、美金刚/多奈哌齐(Donepezil, Namzaric)、阿伯农(Ambenonium, Mytelase)、新斯的明(Bloxiverz)、吡斯的明(Mestinon Timespan, Regonol)以及加兰他敏(Razadyne)。

**[0161]** 本公开还尤其涵盖向受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物,该受试者先前已施用选自以下组成的组的药剂:支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧、抗体和抗菌剂。在一些实施方案中,在施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物之前向受试者施用另

一剂,并且另一剂选自由以下组成的组:支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧、抗体和抗菌剂。在一些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物是与选自以下的剂共施用受试者:支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧和抗菌剂。

#### [0162] C. 使用和治疗的方法

[0163] 在一个方面,设想化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物可用作一种或多种治疗剂来治疗有需要的受试者(例如患有雷特综合征(Rett syndrome)、脆性X综合征或安格曼综合征(Angelman syndrome)的受试者)的CNS相关病症(例如睡眠障碍、情绪障碍例如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、癫痫发生、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣)。与GABA调节相关的示例性CNS疾患包括但不限于睡眠障碍[例如失眠]、情绪障碍[例如抑郁症(例如重度抑郁症(MDD))、神经官能性忧郁障碍(例如轻度抑郁症)、双相障碍(例如I和/或II)、焦虑障碍(例如广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍)、难治性抑郁症(TRD)、压力、创伤后应激障碍(PTSD)、强迫性障碍(例如强迫症(OCD))、精神分裂症谱系障碍[例如精神分裂症、分裂情感障碍]、惊厥性障碍[例如癫痫(例如癫痫持续状态(SE))、癫痫发作]、记忆和/或认知障碍[例如注意力障碍(例如注意力缺陷多动障碍(ADHD))、痴呆(例如阿兹海默症型痴呆(Alzheimer's type dementia)、路易氏体型痴呆(Lewis body type dementia)、血管型痴呆)、运动障碍[例如亨廷顿氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)]、人格障碍[例如反社会人格障碍、强迫性人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如自闭症、自闭症的单基因病因(例如突触病,例如雷特综合征、脆性X综合征、安格曼综合征)]、疼痛[例如神经病变性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、创伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如卒中、缺血、血管畸形]、物质滥用障碍和/或戒断综合征[例如对阿片类、可卡因和/或酒精成瘾]和耳鸣。

[0164] 在某些实施方案中,CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。在某些实施方案中,CNS相关病症是抑郁症。在某些实施方案中,CNS相关病症是产后抑郁症。在某些实施方案中,CNS相关病症是重度抑郁症。在某些实施方案中,重度抑郁症是中度重度抑郁症。在某些实施方案中,重度抑郁症是严重重度抑郁症。

[0165] 在一个方面,提供减轻或预防受试者的癫痫发作活动的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)。在一些实施方案中,该方法减轻或预防癫痫发生。

[0166] 在又一方面中,提供化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)以及另一药理学活性剂的组合。本文提供的化合物可作为唯一活性剂施用或其可与其他剂组合施用。组合施用可通过本领域技术人员所明了的任何技术来进行,包括例如单独、依次、同时和交替施用。

[0167] 在另一方面中,提供治疗或预防易患或患有与脑兴奋性相关的疾患的受试者的脑兴奋性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式

S4或其任何组合)。

[0168] 在又一方面中,提供治疗或预防受试者的压力或焦虑的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或其药物组合物。

[0169] 在又一方面中,提供减轻或预防受试者失眠的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或其药物组合物。

[0170] 在又一方面中,提供诱导睡眠且大体上维持在正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法,其中不会诱导实质性反弹性失眠,该方法包括施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)。

[0171] 在又一方面中,提供减轻或预防受试者的经期前综合征(PMS)或产后抑郁(postnatal depression,PND)的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)。

[0172] 在又一方面中,提供治疗或预防受试者的情绪障碍的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)。在某些实施方案中,情绪障碍是抑郁症。

[0173] 在又一方面中,提供认知增强或治疗记忆障碍的方法,所述方法是通过向受试者施用治疗有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)来实施。在某些实施方案中,病症是阿尔茨海默氏病。在某些实施方案中,病症是雷特综合征。

[0174] 在又一方面中,提供治疗注意力障碍的方法,所述方法是通过向受试者施用治疗有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)来实施。在某些实施方案中,注意力障碍是ADHD。

[0175] 中枢神经系统(CNS)的炎症(神经炎症)识别为所有神经病症的特征。主要的炎症性神经病症包括多发性硬化(其特征是针对髓磷脂蛋白的免疫介导的反应)以及脑膜脑炎(其中感染因子触发炎症反应)。其他科学证据表明炎症机制在其他神经疾患(例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、卒中和创伤性脑损伤)中的潜在作用。在一个实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)可用于治疗神经炎症。在另一实施方案中,本发明的晶型可用于治疗神经疾患(包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、卒中和创伤性脑损伤)中的炎症。

[0176] 在某些实施方案中,化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)长期地施用于受试者。在某些实施方案中,化合物是经口、皮下、肌内或静脉内施用受试者。

[0177] 1. 神经内分泌病症和功能障碍

[0178] 本文提供可用于治疗神经内分泌病症和功能障碍的方法。如本文所用的“神经内分泌病症”或“神经内分泌功能障碍”是指由与脑直接相关的身体激素产生的不平衡导致的各种疾患。神经内分泌病症涉及神经系统与内分泌系统之间的相互作用。由于下丘脑和垂体腺是脑的两个调控激素产生的区域,对下丘脑或垂体腺的损伤(例如通过创伤性脑损伤)可影响激素的产生以及脑的其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,神经内分泌病症或功能障碍与女性的健康病症或疾患(例如本文所述的女性的健康病症或疾患)相关。在一些实施方案中,与女性的健康病症或疾患相关的神经内分泌病症或功能障碍是多囊性卵巢综

合征。

[0179] 神经内分泌病症的症状包括但不限于行为、情绪和睡眠相关症状、与生殖功能相关的症状,以及躯体症状;包括但不限于疲劳、记忆力差、焦虑、抑郁症、体重增加或减轻、情绪不稳、缺乏专注力、注意力难以集中、力比多丧失(loss of lipido)、不孕、闭经、肌肉质量损失、腹部体脂增加、低血压、心率下降、脱发、贫血、便秘、寒冷耐受不良和皮肤干燥。

## [0180] 2. 神经变性疾病和病症

[0181] 本文所述的方法可用于治疗神经变性疾病和病症。术语“神经变性疾病”包括与神经元的结构或功能的进行性损失或神经元死亡相关的疾病和病症。神经变性疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默氏病(包括轻度、中度或重度认知受损的相关症状);肌萎缩性侧索硬化症(ALS);缺氧和缺血性损伤;共济失调和惊厥(包括其治疗和预防以及由精神分裂情感型病症或由用于治疗精神分裂症的药物导致的癫痫发作的预防);良性健忘;脑水肿;小脑共济失调,包括McLeod神经性棘状红血球增多综合征(MLS);闭合性头部损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如脊髓损伤和头部损伤);痴呆,包括多发性梗塞痴呆和老年痴呆;意识障碍;唐氏综合征(Down syndrome);药物诱发或药剂诱发的帕金森综合征(例如精神安定剂诱发的急性静坐不能、急性肌张力障碍、帕金森综合征或迟发性运动障碍、精神安定剂恶性综合征或药剂诱发的体位性震颤);癫痫;脆性X综合征;吉累斯·德拉图雷特综合征(Gilles de la Tourette's syndrome);头部创伤;听觉障碍和损失;亨廷顿氏病;雷诺克斯综合征(Lennox syndrome);左旋多巴诱发的运动困难;智力迟钝;运动障碍,包括运动不能和运动不能性(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底核退化症、多系统萎缩、帕金森综合征-ALS失智综合征、帕金森氏病、脑炎后帕金森综合征和进行性核上性麻痹);肌肉痉挛以及与肌肉痉挛状态或虚弱相关的病症,包括舞蹈病(例如良性遗传性舞蹈病、药物诱发的舞蹈病、偏身颤搐(hemiballism)、亨廷顿氏病、神经性棘状红血球增多、西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)以及症状性舞蹈病)、运动困难(包括抽动,例如复杂性抽动、单纯性抽动和症状性抽动)、肌阵挛(包括广泛性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如静止性震颤、体位性震颤和意向性震颤)以及肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、张力障碍性指痉挛、偏瘫性肌张力障碍、阵发性肌张力障碍和局灶性肌张力障碍(例如睑痉挛)、口下颌肌肌张力障碍和惊厥性发音困难和斜颈);神经元损害,包括眼睛的眼部损害、视网膜病变或黄斑退化;脑卒中、血栓栓塞性卒中、出血性卒中、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、遗忘症、缺氧症、无氧症、围产期窒息和心脏停搏后的神经毒性损伤;帕金森氏病;癫痫发作;癫痫持续状态;卒中;耳鸣;动脉硬化和病毒感染诱发的神经变性(例如由获得性免疫缺失综合征(AIDS)以及脑病导致)。神经变性疾病也包括但不限于脑卒中、血栓栓塞性卒中、出血性卒中、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、遗忘症、缺氧症、无氧症、围产期窒息和心脏停搏后的神经毒性损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法也包括治疗或预防神经变性病症所特有的神经元功能损失。

## [0182] 3. 情绪障碍

[0183] 本文还提供用于治疗情绪障碍的方法,该情绪障碍是例如临床抑郁症、产后抑郁或产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、忧郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症、紧张性抑郁症、季节性情感障碍、心境恶劣(dysthymia)、双重抑郁症、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁症、轻度抑郁障碍、双相障碍或躁郁症、由慢性医学疾患导致的抑郁症、难治性抑郁症、难治性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,本文所述的方法向

患有抑郁症(例如中度或严重抑郁症)的受试者提供疗效。在一些实施方案中,情绪障碍与本文所述的疾病或病症(例如神经内分泌疾病和病症、神经变性疾病和病症(例如癫痫)、运动障碍、震颤(例如帕金森氏病)、女性的健康病症或疾患)相关。

[0184] 临床抑郁症也称为重度抑郁症、重度抑郁症(MDD)、严重抑郁症、单极性抑郁症、单极性障碍和复发性抑郁症,并且是指特征在于广泛且持续的情绪低落且伴有低自尊以及对平常喜欢的活动丧失兴趣或无法体会到快乐的精神障碍。患有临床抑郁症的一些人难以入睡、体重下降,并通常感觉到激动并且易激惹。临床抑郁症影响个体感觉、思想和行为的方式并且可导致多种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体进行日常活动有困难并且使个体感觉到就像生无可恋一样。

[0185] 围产期抑郁症是指妊娠中的抑郁症。症状包括易激惹、哭泣、感觉到躁动、难以睡眠、极度耗竭(情绪和/或身体)、食欲改变、聚焦困难、焦虑和/或担心增加、与婴儿和/或胎儿的分离感以及对从前令人快乐的活动失去兴趣。

[0186] 产后抑郁(PND)也称为产后抑郁症(PPD),是指侵袭分娩后女性的临床抑郁症类型。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠和饮食习惯改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑和易激惹。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如如本文所述的难治性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如如本文所述的难治性抑郁症)。

[0187] 在一些实施方案中,患有PND的受试者还在妊娠期间经历抑郁症或抑郁症的症状。此抑郁症在本文中被称为围产期抑郁症。在实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者具有增加的经历PND的风险。

[0188] 非典型抑郁症(AD)的特征在于情绪反应性(例如反常性快感缺乏)以及积极性、显著体重增加或食欲增加。患有AD的患者也可因对所感知到的人际排斥过度敏感而具有过度睡眠或嗜眠症(睡眠过度)、肢沉重感和显著社交缺损。

[0189] 忧郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中失去快乐(快感缺乏)、对令人快乐的刺激无反应、抑郁情绪比悲痛或损失更显著、过度体重损失或过度内疚。

[0190] 精神病性重度抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指具体而言具有忧郁性质的重度抑郁发作,其中个体经历诸如幻想和幻觉等精神病性症状。

[0191] 紧张性抑郁症是指涉及运动行为障碍和其他症状的重度抑郁症。个体可能变得缄默和木僵,并且为不动的或展现无目的或奇特的运动。

[0192] 季节性情感障碍(SAD)是指一种类型的季节性抑郁症,其中个体具有在秋季或冬季到来的季节性抑郁发作模式。

[0193] 心境恶劣是指与单极性抑郁症相关的疾患,其中相同的身体和认知问题是明显的。其与严重抑郁症不同且往往持续较长时间(例如至少2年)。

[0194] 双重抑郁症是指持续至少2年且由重度抑郁症的各个时段间隔开的情绪相当低落(心境恶劣)。

[0195] 抑郁性人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0196] 复发性短暂抑郁症(RBD)是指个体约每月一次患抑郁发作、每次发作持续2周或更短时间并且通常小于2-3天的疾患。

[0197] 轻度抑郁障碍或轻度抑郁症是指至少2种症状存在达2周的抑郁症。

[0198] 双相障碍或躁郁症导致包括情绪高点(躁狂症或轻躁狂)和情绪低点(抑郁症)的

极端情绪波动。在躁狂症的各个时间段期间,个体可能感觉到或表现出异常开心、有活力或易激惹。所述个体通常会做出不计后果的决定。对睡眠的需求通常会减少。在抑郁症的各个时段期间,可能存在哭泣、缺乏与他人眼神交流以及消极的人生观。20年来患有该病症的受试者自杀的风险高达6%以上,而30%-40%发生过自残。诸如焦虑障碍和物质使用障碍等其他精神健康问题通常与双相障碍相关。

[0199] 由慢性医学疾患导致的抑郁症是指由诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性压力等慢性医学疾患导致的抑郁症。

[0200] 难治性抑郁症是指个体已因抑郁症而经治疗、但症状未改进的疾患。举例而言,抗抑郁药或心理咨询(心理治疗)无法减轻患有难治性抑郁症的个体的抑郁症症状。在一些情况下,患有难治性抑郁症的个体症状得到改进,但会重现。难治性抑郁症发生在患有抑郁症的患者中,这些患者对标准药理学治疗(包括三环类抗抑郁药、MAOI、SSRI以及双重和三重吸收抑制剂和/或抗焦虑药物)以及非药理学治疗(例如心理治疗、电休克治疗、迷走神经刺激和/或跨颅磁刺激)有抗性。

[0201] 术后抑郁症是指手术程序后的抑郁感(例如因必须面对某人死亡所致)。举例而言,个体可持续地感觉到悲伤或空虚、对平常喜欢的爱好和活动失去快乐或兴趣或持续的无价值或绝望感。

[0202] 与女性的健康疾患或病症相关的情绪障碍是指与女性的健康疾患或病症(例如如本文所述)相关(例如源自该疾患或病症)的情绪障碍(例如抑郁症)。

[0203] 自杀倾向、自杀意念、自杀行为是指个体进行自杀的倾向。自杀意念与自杀想法或不寻常自杀偏见相关。自杀意念的范围变化很大,从例如瞬间想法到广泛想法、详细计划、角色扮演、不完全尝试。症状包括谈及自杀、获得进行自杀的方法、退出社交、全神贯注于死亡、对境遇感觉到被困或绝望、酒精或药物的使用渐增、做有风险或自毁的事、与人告别就像永别一样。

[0204] 抑郁症的症状包括持续的焦虑或悲伤感、无助感、绝望、悲观、无价值、低活力、躁动、入睡困难、失眠、易激惹、疲劳、运动挑战、对令人快乐的活动或爱好失去兴趣、集中力缺失、失去活力、低自尊、缺少积极想法或计划、过度睡眠、过食、食欲不振、失眠、自残、自杀想法和自杀企图。症状的存在、严重程度、频率和持续时间可基于个例而变化。抑郁症的症状及其缓解可由医师或心理学家(例如通过精神状态检查)来确定。

[0205] 在一些实施方案中,该方法包括使用已知抑郁量表(例如汉米尔顿抑郁(Hamilton Depression, HAM-D)量表、临床总体印象改进量表(CGI)以及蒙-奥二氏抑郁评定量表(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS))来监测受试者。在一些实施方案中,疗效可根据受试者展现的汉米尔顿抑郁症(HAM-D)总评分的减少来确定。HAM-D总评分的减少可发生在4天、3天、2天或1天;或96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内。疗效可在指定治疗阶段内进行评估。举例而言,疗效可根据施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)后(例如施用后12小时、24小时或48小时;或24小时、48小时、72小时或96小时或更长时间;或1天、2天、14天、21天或28天;或1周、2周、3周或4周;或1个月、2个月、6个月或10个月;或1年、2年或一生)HAM-D总评分自基线的减小来确定。

[0206] 在一些实施方案中,受试者患有轻度抑郁障碍,例如轻度重度抑郁症。在一些实施

方案中,受试者患有中度抑郁障碍,例如中度重度抑郁症。在一些实施方案中,受试者患有严重抑郁障碍,例如严重重度抑郁症。在一些实施方案中,受试者患有极严重抑郁障碍,例如极严重重度抑郁症。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分(即在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗之前)是至少24。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分是至少18。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分介于14与18之间并且包括14和18。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分介于19与22之间并且包括19和22。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗之前,受试者的HAM-D总评分大于或等于23。在一些实施方案中,基线评分是至少10、15或20。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后,受试者的HAM-D总评分是约0至10(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2或1.8)。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后,HAM-D总评分小于10、7、5或3。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后,HAM-D总评分的减少是自约20至30的基线评分(例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)至约0至10的HAM-D总评分(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2或1.8)。在一些实施方案中,基线HAM-D总评分至用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后的HAM-D总评分的减少是至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、7倍、10倍、25倍、40倍、50或100倍。在一些实施方案中,基线HAM-D总评分至用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后的HAM-D总评分的减少百分比是至少50%(例如60%、70%、80%或90%)。在一些实施方案中,疗效测量为用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗后的HAM-D总评分相对于基线HAM-D总评分的减少(例如在施用后12小时、24小时、48小时;或24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间;或1天、2天、14天或更长时间),是至少10分、15分或20分。

[0207] 在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在14天、10天、4天、3天、2天或1天或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供疗效(例如如根据汉米尔顿抑郁症评分(HAM-D)的减少所测量)。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗的第一天或第二天内提供疗效(例如如根据HAM-D总评分的统计学显著的减少所确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)开始治疗后小于或等于14天内提供疗效(例如如根据HAM-D总评分的统计学显著的减少所确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)开始治疗后小于或等于21天内提供疗效(例如如根据HAM-D总评分的统计学显著的减少所确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)开始治疗后小于或等于28天内提供疗效(例如如根据HAM-D总评分的统计学显著的减少所确定)。在一些实施方案中,疗效是在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)每天一次治疗14天后,HAM-D总评分自基线的减少。在一些实施方案中,受试者在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗前的HAM-D总评分是至少24。在一些实施方案中,受试者在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗前的HAM-D总评分是至少18。在一些实施方案中,受试者在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、

形式S4或其任何组合)治疗前的HAM-D总评分介于14与18之间并且包括14和18。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗受试者后,HAM-D总评分相对于基线HAM-D总评分的减少是至少10。在一些实施方案中,在用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗受试者后,HAM-D总评分相对于基线HAM-D总评分的减少是至少15(例如至少17)。在一些实施方案中,与用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗受试者相关的HAM-D总评分不大于介于6至8范围内的数值。在一些实施方案中,与用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)治疗受试者相关的HAM-D总评分不大于7。

[0208] 在一些实施方案中,该方法在14天、10天、4天、3天、2天或1天或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供疗效(例如如根据临床总体印象改进量表(CGI)的减少所测量)。在一些实施方案中,CNS病症是抑郁障碍,例如重度抑郁症。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在治疗阶段的第二天内提供疗效。在一些实施方案中,疗效是在治疗阶段结束时(例如在施用后14天)CGI评分自基线的减少。

[0209] 在一些实施方案中,该方法在14天、10天、4天、3天、2天或1天或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供疗效(例如如根据蒙-奥二氏抑郁症评定量表(MADRS)的减少所测量)。在一些实施方案中,CNS病症是抑郁障碍,例如重度抑郁症。在一些实施方案中,治疗抑郁障碍(例如重度抑郁症)的方法在治疗阶段的第二天内提供疗效。在一些实施方案中,疗效是在治疗阶段结束时(例如在施用后14天)MADRS评分自基线的减少。

[0210] 重度抑郁症的疗效可根据受试者展现的蒙-奥二氏抑郁症评定量表(MADRS)评分的减少来确定。举例而言,MADRS评分可在4天、3天、2天或1天;或96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内减少。蒙-奥二氏抑郁症评定量表(MADRS)是十项诊断性问卷(关于表观悲伤、所报告悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲减退、专注困难、乏力、感觉无力、悲观想法和自杀想法),精神病医师使用其来测量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度。

[0211] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供疗效(例如如根据爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)的减少所测量)。在一些实施方案中,疗效是通过EPDS测量的改进。

[0212] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供疗效(例如如根据广泛性焦虑障碍7项量表(GAD-7)的减少所测量)。

#### [0213] 4. 焦虑障碍

[0214] 本文提供治疗焦虑障碍(例如广泛性焦虑障碍、恐慌症、强迫症、恐惧症、创伤后应激障碍)的方法。焦虑障碍是涵盖若干不同形式的异常和病态惧怕和焦虑的广泛术语。当前精神病诊断标准识别出众多种焦虑障碍。

[0215] 广泛性焦虑障碍是特征在于并不集中于任何物体或情况的长期焦虑的常见慢性病症。患有广泛性焦虑症的受试者经历非特定持续惧怕和担心并且变得过度关心日常生活。广泛性焦虑障碍是最常侵袭老年人的焦虑障碍。

[0216] 在恐慌症中,个人患有短暂惊恐万分和忧惧发作,通常以发抖、抖动、意识模糊、头

晕、恶心、呼吸困难为特征。这些惊恐发作由APA定义为突然出现且在小于10分钟内达到峰值的惧怕或不适,其可持续若干小时且可由压力、惧怕或甚至运动触发;但具体病因尚不明了。除复发性意外惊恐发作外,恐慌症的诊断还要求这些发作具有慢性结果:担心发作的潜在牵涉、将来发作的持续惧怕或与发作相关的行为的显著变化。因此,患有恐慌症的受试者经历甚至在特定惊恐发作外的症状。通常,惊恐患者会注意到心跳的正常变化,此使其想到其心脏出现问题或其即将罹患另一惊恐发作。在一些情况下,在惊恐发作期间发生身体功能的高度觉察(过度警觉),其中任何所感知到的生理变化理解为可能危及生命的疾病(即极端疑病症)。

[0217] 强迫症是特征主要在于反复强迫(窘迫、持续和侵入性想法或想象)以及强制(渴求实施特定运动或仪式)的焦虑障碍类型。OCD思维模式可类似于迷信,其程度涉及实际上不存在的使动关系的信念。通常,该过程是完全不合逻辑的;举例而言,强制以某一模式行走可用于减轻即将来临的伤害的强迫。并且在许多情况下,强制是完全无法解释的,简单而言是对完成由神经质触发的仪式的渴求。在少数情况下,OCD患者可能仅经历强迫且无明显强制;且极少数患者仅经历强迫。

[0218] 单一最大类别的焦虑障碍是恐惧症,所述恐惧症包括由特定刺激或情况触发的惧怕和焦虑的所有情况。患者通常自遇到其惧怕的物体预期可怕的结果,该物体可为动物至场所至体液中的任何事物。

[0219] 创伤后应激障碍或PTSD是源自创伤经历的焦虑障碍。创伤后应激可源自极端情况,例如战斗、强暴、人质情况或甚至严重意外。其也可源自长期(慢性)暴露于严重压力源,例如持续个体作战但无法应对连续战斗的士兵。常见症状包括重现、回避行为和抑郁。

[0220] 5. 女性的健康病症

[0221] 本文提供用于治疗与女性健康相关的疾患或病症的方法。与女性健康相关的疾患或病症包括但不限于妇科健康和病症(例如经期前综合征(PMS)、经前烦躁症(PMDD)、妊娠问题(例如流产、堕胎)、不孕和相关病症(例如多囊性卵巢综合征(PCOS))、其他病症和疾患以及与女性整体健康和保健相关的问题(例如绝经)。

[0222] 侵袭女性的妇科健康和病症包括月经和月经不规律;尿道健康,包括尿失禁和骨盆底病症;以及诸如细菌性阴道病、阴道炎、子宫纤维瘤和外阴痛的病症。

[0223] 经期前综合征(PMS)是指在女性周期前一至两周出现的身体和情绪症状。症状有所变化但可包括出血、情绪波动、乳房压痛、贪食、疲劳、易激惹、痤疮和抑郁症。

[0224] 经前烦躁症(PMDD)是PMS的严重形式。PMDD的症状类似于PMS但更严重且可干扰工作、社交活动和关系。PMDD症状包括情绪波动、情绪抑郁或绝望感、易发怒、人际矛盾增加、紧张和焦虑、易激惹、对日常活动的兴趣降低、精力难以集中、疲劳、食欲改变、失控或挫败、睡眠问题、身体问题(例如气胀病、乳房压痛、肿胀、头痛、关节或肌肉疼痛)。

[0225] 妊娠问题包括孕前护理和产前护理、妊娠丢失(流产和死产)、未足月产和早产、婴儿猝死综合征(SIDS)、母乳喂养和出生缺陷。

[0226] 流产是指在妊娠的第一个20周内自发结束妊娠。

[0227] 堕胎是指故意终止妊娠,其可在妊娠的第一个28周期间实施。

[0228] 不孕和相关病症包括子宫纤维瘤、多囊性卵巢综合征、子宫内膜异位症和原发性卵巢功能不全。

[0229] 多囊性卵巢综合征 (PCOS) 是指生殖年龄女性的内分泌系统病症。PCOS 是女性中的雄性激素升高导致的症状的集合。大多数患有 PCOS 的女性的卵巢上会生长许多小囊肿。PCOS 的症状包括月经期不规律或闭经期、月经过多、多毛症、痤疮、盆腔疼痛、妊娠困难以及皮肤厚、暗、绒毛状的斑点。PCOS 可与包括 2 型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暂停、心脏病、情绪障碍和子宫内膜癌在内的疾患相关。

[0230] 仅侵袭女性的其他病症和疾患包括特纳综合征 (Turner syndrome)、雷特综合征以及卵巢癌和子宫颈癌。

[0231] 与女性整体健康和保健相关的问题包括对女性使用暴力、具有残疾和其他特殊挑战的女性、骨质疏松症和骨健康以及绝经。

[0232] 绝经是指女性末次月经期后的 12 个月并且标志着月经周期结束。绝经通常发生在女性的 40 多岁或 50 多岁。诸如潮热的躯体症状和绝经的情绪症状可中断睡眠、降低活力或触发焦虑或悲伤或迷失感。绝经包括自然绝经和手术绝经, 手术绝经是因诸如手术 (例如子宫切除术、卵巢切除术; 癌症) 的事件所致的诱导型绝经类型。其是在卵巢受例如辐射、化学疗法或其他药物严重损伤时诱导。

[0233] 6. 癫痫

[0234] 化合物 (1) 的晶型 (例如形式 S1、形式 S4 或其任何组合) 或其药学上可接受的组合物可用于本文所述的方法中, 例如用于治疗本文所述的病症, 例如癫痫、癫痫持续状态或癫痫发作。

[0235] 癫痫是特征在于随时间重复癫痫发作的脑病症。癫痫的类型可包括但不限于全身性癫痫 (例如儿童期失神性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、觉醒时伴有癫痫大发作的癫痫、韦氏综合征 (West syndrome)、Lennox-Gastaut 综合征)、部分性癫痫 (例如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童期良性局灶性癫痫)。

[0236] 7. 癫痫发生

[0237] 化合物 (1) 的晶型 (例如形式 S1、形式 S4 或其任何组合) 以及本文所述的方法可用于治疗或预防癫痫发生。癫痫发生是正常脑发展成癫痫 (发生癫痫发作的慢性疾患) 的渐进过程。癫痫发生是由初始损伤 (例如癫痫持续状态) 导致的神经元损伤导致。

[0238] 8. 癫痫持续状态 (SE)

[0239] 癫痫持续状态 (SE) 可包括例如惊厥性癫痫持续状态, 例如早期癫痫持续状态、已确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态; 非惊厥性癫痫持续状态, 例如全身性癫痫持续状态、复杂性局部癫痫持续状态; 全身性周期性癫痫样放电; 以及周期性一侧性癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特征在于存在惊厥性癫痫持续状态癫痫发作, 并且可包括早期癫痫持续状态、已确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态。早期癫痫持续状态是用第一线疗法来治疗。已确定的癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线疗法治疗但仍存续, 并且施用第二线疗法的癫痫持续状态癫痫发作。难治性癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线和第二线疗法治疗但仍存续, 并且通常施用全身麻醉剂的癫痫持续状态癫痫发作。超难治性癫痫持续状态的特征在于尽管经第一线疗法、第二线疗法和全身麻醉剂治疗 24 小时或更长时间但仍存续的癫痫持续状态癫痫发作。

[0240] 非惊厥性癫痫持续状态可包括例如局灶性非惊厥性癫痫持续状态, 例如复杂性局

部非惊厥性癫痫持续状态、单纯局部非惊厥性癫痫持续状态、微小非惊厥性癫痫持续状态；全身性非惊厥性癫痫持续状态，例如迟发型失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0241] 化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或其药学上可接受的组合物也可在癫痫发作之前作为预防药施用患有CNS病症的受试者，该CNS病症是例如创伤性脑损伤；癫痫持续状态，例如惊厥性癫痫持续状态，例如早期癫痫持续状态、已确定的癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态；非惊厥性癫痫持续状态，例如全身性癫痫持续状态、复杂性局部癫痫持续状态；全身性周期性癫痫样放电；以及周期性一侧性癫痫样放电。

[0242] 9. 癫痫发作

[0243] 癫痫发作是在脑中的异常电活动发作后发生的行为的体检发现或变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。惊厥是人的身体快速且不受控地抖动。在惊厥期间，人的肌肉重复收缩和放松。

[0244] 基于行为和脑活动的类型，癫痫发作分为两大类：全身性和局部性(也称为局限性或局灶性)。癫痫发作类型的分类有助于医师诊断患者是否患有癫痫。

[0245] 全身性癫痫发作是由遍及整个脑的电脉冲产生，而局部癫痫发作是(至少最初)由脑的相对较小部分的电脉冲产生。脑的生成癫痫发作的部分有时称为病灶。

[0246] 存在6种类型的全身性癫痫发作。最常见且引人注目的，并且因此最熟知的类型是全身性惊厥，也称为癫痫大发作。在此类型的癫痫发作中，患者丧失意识且通常虚脱。意识丧失的后是全身性身体僵化(称为癫痫发作的“强直”期)达30至60秒，随后剧烈摇动(“阵挛”期)30至60秒，此后患者进入深度睡眠(“后发作”或癫痫发作后期)。在癫痫大发作期间，可发生损伤和意外，例如咬舌和尿失禁。

[0247] 失神性癫痫发作导致短暂意识丧失(仅几秒)以及极少或无症状。患者、最经常儿童通常中断活动且发愣。这些癫痫发作突然开始和结束并且可以一天发生若干次。患者通常不会意识到其正患癫痫发作，只是其可意识到“消耗时间”。

[0248] 肌阵挛发作是由通常身体两侧的偶发性抖动组成。患者有时将抖动描述为短暂电击。当剧烈时，这些癫痫发作可导致跛行步态或非自愿掷物。

[0249] 阵挛性癫痫发作是同时涉及身体两侧的反节律性抖动。

[0250] 强直性癫痫发作的特征在于肌肉僵化。

[0251] 失张力癫痫发作是由具体而言臂和腿的肌肉张力的突然和全面丧失组成，其通常导致跌倒。

[0252] 本文所述的癫痫发作可包括癫痫性癫痫发作；急性反复性癫痫发作；丛集性癫痫发作；持续性癫痫发作；无间断癫痫发作；延迟型癫痫发作；复发性癫痫发作；癫痫持续状态癫痫发作，例如难治性惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态癫痫发作；难治性癫痫发作；肌阵挛发作；强直性癫痫发作；强直阵挛性癫痫发作；单纯局部癫痫发作；复杂性局部癫痫发作；继发全身性癫痫发作；非典型失神性癫痫发作；失神性癫痫发作；失张力癫痫发作；良性运动性(Rolandic)癫痫发作；热性癫痫发作；情绪性癫痫发作；局灶性癫痫发作；发笑性癫痫发作；全身发作性癫痫发作；婴儿痉挛；杰克逊氏癫痫发作(Jacksonian seizure)；大量双侧肌阵挛癫痫发作；多局灶性癫痫发作；新生儿发作型癫痫发作；夜间癫

痫发作；枕叶癫痫发作；创伤后癫痫发作；微小癫痫发作；希尔凡癫痫发作 (Sylvan seizure)；视觉反射性癫痫发作；或戒断癫痫发作。在一些实施方案中，癫痫发作是与 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、复合型结节性硬化病、雷特综合征或 PCDH19 女性小儿癫痫相关的全身性癫痫发作。

#### [0253] 10. 运动障碍

[0254] 本文还描述了用于治疗运动障碍的方法。如本文所用的“运动障碍”是指与多动性运动障碍和相关肌肉控制异常相关的各种疾病和病症。示例性运动障碍包括但不限于帕金森氏病和帕金森病 (具体定义为运动徐缓)、肌张力障碍、舞蹈病和亨廷顿氏病、共济失调、震颤 (例如特发性震颤)、肌阵挛和惊吓、抽动和图雷特综合征、不宁腿综合征、僵人综合征和步态障碍。

[0255] 本文所述的方法可用于治疗震颤，例如化合物 (1) 的晶型 (例如形式 S1、形式 S4 或其任何组合) 可用于治疗小脑震颤或意向性震颤、肌张力障碍性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森病震颤 (parkinsonian tremor)、生理性震颤、精神性震颤或红核性震颤。震颤包括遗传性、退化和特发性病症，分别例如威尔逊氏症 (Wilson's disease)、帕金森氏病和特发性震颤；代谢疾病 (例如甲状腺-甲状旁腺疾病、肝病和低血糖)；外周神经病变 (与夏马杜三氏 (Charcot-Marie-Tooth) 病、罗-雷二氏 (Roussy-Levy) 病、糖尿病、复杂性区域疼痛综合征相关)；毒素 (尼古丁、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯)；药物诱发的病症 (发作性睡病药、三环、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘酮、甲状腺激素、长春新碱)；以及精神性病症。临床震颤可分类成生理震颤、增强性生理震颤、特发性震颤综合征 (包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤以及任务和位置特异性震颤)、肌张力障碍性震颤、帕金森病震颤、小脑震颤、霍姆斯震颤 (Holmes' tremor, 即红核性震颤)、腭震颤、神经病性震颤、毒性或药物诱发的震颤和精神性震颤。

[0256] 震颤是可涉及一个或多个身体部分 (例如手、臂、眼睛、面部、头部、声带、躯干、腿) 的颤动或颤搐的不随意、时常节律性肌肉收缩和放松。

[0257] 小脑震颤或意向性震颤是在目的性运动后发生的缓慢、宽广的四肢震颤。小脑震颤是由源自例如肿瘤、卒中或疾病 (例如多发性硬化、遗传性退化病症) 的小脑中的病灶或损伤导致。

[0258] 肌张力障碍性震颤发生在受肌张力障碍侵袭的个体中，肌张力障碍是持续不随意肌肉收缩导致扭转和反复性运动和/或疼痛和异常的姿势或位置的运动障碍。肌张力障碍性震颤可侵袭身体的任何肌肉。肌张力障碍性震颤会不规则地发生且通常可通过彻底休息来减轻。

[0259] 特发性震颤或良性特发性震颤是震颤的最常见类型。特发性震颤中的一些可为轻度和非进行性的，并且可为缓慢进行性的，在身体的一侧开始但在 3 年内侵袭两侧。手最常受侵袭，但也可涉及头部、声音、舌、腿和躯干。震颤频率可随着人的年龄而减小，但严重程度可增加。高度激动的情绪、压力、发热、身体耗竭或低血糖可触发震颤和/或增加其严重程度。症状通常随时间演化并且可在发作后可见并持续。

[0260] 直立性震颤的特征在于站立后立即发生的腿和躯干的快速 (例如大于 12Hz) 节律性肌肉收缩。在大腿和小腿中感觉到痉挛且患者在要求在一地点站立时可能不受控地抖动。直立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0261] 帕金森病震颤是由脑内控制运动的结构损伤导致。帕金森病震颤通常为帕金森氏病的前体并且通常视为手的“搓丸样”运动,其也可侵袭下巴、唇、腿和躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后起始。运动在一肢或身体一侧开始且可进展至包括另一侧。

[0262] 生理性震颤可发生在正常个体中且不具临床显著性。其可见于所有随意肌群中。生理性震颤可由某些药物、酒精戒断或医学疾患(包括过度活动性甲状腺和低血糖)导致。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0263] 精神性震颤或歇斯底里性震颤可发生在休息时或姿势性或动力学运动期间。患有精神性震颤的患者可患有转变障碍或另一精神疾病。

[0264] 红核性震颤的特征在于粗大缓慢震颤,其可在休息时、在某姿势下故意地出现。震颤与侵袭中脑经典不寻常卒中的红核的疾患相关。

[0265] 帕金森氏病侵袭脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵硬、震颤以及言语和步态改变。帕金森综合征的特征在于震颤、运动徐缓、僵硬和姿势不稳定。帕金森综合征共有帕金森氏病中所发现的症状,但是症状复合体而非进行性神经变性疾病。

[0266] 肌张力障碍是特征在于导致异常、通常反复性运动或姿势的持续或间歇性肌肉收缩的运动障碍。张力障碍性运动可为模式化、扭转的,并且可为震颤的。肌张力障碍通常由随意运动起始或加剧且与溢流型肌肉活化相关。

[0267] 舞蹈病是通常侵袭肩、臀和面部的特征在于急剧不随意运动的神经病症。亨廷顿氏病是使脑中的神经细胞日渐衰弱的遗传性疾病。症状包括不受控运动、笨拙和平衡问题。亨廷顿氏病可妨碍行走、讲话和吞咽。

[0268] 共济失调是指身体运动的完全控制的损失,并且可侵袭手指、手、臂、腿、肉体、言语和眼睛运动。

[0269] 肌阵挛和惊吓是对突然和意外刺激的反应,其可为听觉的、触觉的、视觉的或前庭的。

[0270] 抽动是通常发作突然、短暂、反复性、但非节律性的不随意运动,其通常模仿正常行为且通常发生在正常活动的背景外。抽动可分类为运动抽动或发音抽动,运动抽动与运动相关,而发音抽动与声音相关。抽动可表征为单纯性或复杂性。举例而言,单纯性运动抽动仅涉及限于特定身体部分的几块肌肉。图雷特综合征是在儿童期发作的遗传性神经精神病症,其特征在于多种运动抽动和至少一种发音抽动。

[0271] 不宁腿综合征是特征在于在休息时不可抑制地移动腿的神经感觉运动病症。

[0272] 僵人综合征是特征在于不随意疼痛性痉挛和肌肉僵硬、通常涉及腰部和腿的进行性运动障碍。通常导致具有腰椎过凸的直腿步态。通常观察到EMG记录和椎旁轴性肌肉的连续运动单元活动的特征性异常。变体包括产生局灶性僵硬、通常侵袭远端腿和足的“僵肢综合征”。

[0273] 步态障碍是指行走方式或风格的异常,其源自神经肌肉、关节炎或其他身体变化。步态是根据负责异常移行的系统进行分类,并且包括偏瘫步态、双瘫步态、神经病性步态、肌病步态、帕金森病步态、舞蹈病样步态、共济失调步态和感觉步态。

[0274] 11. 麻醉/镇静

[0275] 麻醉是遗忘症、止痛、反应性丧失、骨骼肌反射丧失、应激反应减少或同时发生所有这些情况的药理学诱导的可逆状态。这些影响可自单独提供正确影响组合的单一药物获

得,或偶尔与药物组合(例如催眠药、镇静剂、麻醉药、止痛药)获得,以实现极具特异性的结果组合。麻醉允许患者在没有其原本将经历的痛苦和疼痛的情况下经受手术和其他程序。

[0276] 镇静是通过施用药理学剂来减少易激惹或躁动,通常为促进医学程序或诊断程序。

[0277] 镇静和止痛包括介于最小镇静(解除焦虑)至全身麻醉范围内的一系列意识状态。

[0278] 最小镇静也称为解除焦虑。最小镇静是药物诱导的状态,在此期间,患者对口头命令反应正常。认知功能和协调能力可能受损。通气和心血管功能通常不受影响。

[0279] 中度镇静/止痛(清醒镇静)是药物诱导的意识抑制,在此期间,患者对口头命令做出有目的反应,单独或伴有光触觉刺激。通常不需要干预来维持气道通畅。自发通气通常是足够的。心血管功能通常得以维持。

[0280] 深度镇静/止痛是药物诱导的意识抑制,在此期间,患者不容易被唤醒,但在重复或疼痛刺激后会有目的地做出反应(不为自疼痛刺激反射性退出)。独立通气功能可能受损且患者可能需要辅助来维持气道通畅。自发通气可能不足。心血管功能通常得以维持。

[0281] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失,在此期间患者无法觉醒,甚至对疼痛刺激仍无法觉醒。维持独立通气功能的能力通常受损且通常需要辅助来维持气道通畅。由于自发通气抑制或药物诱导的神经肌肉功能抑制,可能需要正压通气。心血管功能可能受损。

[0282] 重症监护室(ICU)中的镇静可抑制患者的环境意识且降低其对外部刺激的反应。其可在危重病患者的护理中发挥作用,并且涵盖广谱症状控制,这些症状将在患者之间以及在其整个病程中因人而异。重症监护中的重度镇静通常与神经肌肉阻滞剂一起用于促进气管内导管耐受性和呼吸机同步化。

[0283] 在一些实施方案中,将镇静(例如长期镇静、连续镇静)在ICU中诱导且维持延长的时间段(例如1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长期镇静剂可具有长作用持续时间。ICU中的镇静剂可具有短消除半衰期。

[0284] 程序化镇静和止痛,也称为清醒镇静,是在使用或不使用止痛药的情况下,施用镇静剂或离解剂,以诱导允许受试者在维持心肺功能的同时耐受不愉快程序的状态的技术。

[0285] 本文还描述了改善受试者的呼吸疾患的一个或多个症状的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或本文所述的药物组合物。

[0286] 在一个方面,本文提供治疗受试者的方法,其中受试者展现出呼吸疾患的一个或多个症状和/或已经诊断患有呼吸疾患,该方法包括向该受试者施用有效量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物。

[0287] 在一些实施方案中,本公开涵盖治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物,其中受试者患有呼吸疾患。

[0288] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物可降低呼吸疾患的一个或多个症状的严重程度,或阻滞或减缓呼吸疾患的一个或多个症状的进展。

[0289] 在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者已用或正用机械通气或氧治疗。在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者已用或正用机械通气治疗。

[0290] 在一些实施方案中,将化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物施用正用或已用机械通气治疗的受试者。在一些实施方案中,在受试者用机械通气治疗的整个过程中持续施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物。在一些实施方案中,在受试者已结束用机械通气治疗后持续施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物。

[0291] 在一些实施方案中,将化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物施用正接受或已接受用镇静剂治疗的受试者。在一些实施方案中,镇静剂是丙泊酚或苯二氮<sup>草</sup>。

[0292] 在一些实施方案中,本公开包括向有需要的受试者施用足以增加血氧饱和的量的化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物。在一些实施方案中,血氧饱和是使用脉搏血氧测定来测量。

[0293] 在一些实施方案中,本公开涵盖治疗患者的细胞因子风暴的方法。在一些实施方案中,治疗细胞因子风暴的方法包括向患者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的步骤。在一些实施方案中,细胞因子风暴的症状是肺炎症。在一些实施方案中,经受细胞因子风暴的患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0294] 12.呼吸疾患

[0295] 在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者患有呼吸窘迫。在一些实施方案中,呼吸窘迫包括急性呼吸窘迫。

[0296] 在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者可展现出一个或多个选自由以下组成的组的症状:气道高反应性、肺组织炎症、肺超敏反应和炎症相关的肺部疼痛。

[0297] 在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者可展现出肺组织炎症。在一些实施方案中,肺组织炎症是支气管炎或支气管扩张。在一些实施方案中,肺组织炎症是肺炎。在一些实施方案中,肺炎是呼吸机相关肺炎或医院获得性肺炎。在一些实施方案中,肺炎是呼吸机相关肺炎。

[0298] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或其药物组合物导致降低患有呼吸疾患的受试者的呼吸窘迫的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的呼吸窘迫的进展。

[0299] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物导致降低患有与冠状病毒相关的疾病的受试者的气道高反应性的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的气道高反应性的进展。

[0300] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组

合)的组合物导致降低患有呼吸疾患的受试者的肺组织炎症的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的肺组织炎症的进展。在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物导致降低患有呼吸疾患的受试者的肺炎的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的肺炎的进展。

[0301] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物导致降低患有呼吸疾患的受试者的肺超敏反应的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的肺超敏反应的进展。

[0302] 在一些实施方案中,向展现出呼吸疾患症状的受试者施用化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)或包含化合物(1)的晶型(例如形式S1、形式S4或其任何组合)的组合物导致降低患有呼吸疾患的受试者的炎症相关的肺部疼痛的严重程度,或阻滞或减缓患有呼吸疾患的受试者的炎症相关的肺部疼痛的进展。

[0303] 在一些实施方案中,患有呼吸疾患的受试者正经受或已经受感染、纤维化、纤维化发作、慢性阻塞性肺病、肉状瘤病(或肺结节病)或哮喘/哮喘相关炎症的治疗。

[0304] 在一些实施方案中,受试者展现出哮喘的症状和/或已经诊断患有哮喘。在一些实施方案中,受试者正经受或已经受哮喘发作。

[0305] 在一些实施方案中,受试者正经受或已经受纤维化或纤维化发作的治疗。在一些实施方案中,纤维化是囊性纤维化。

[0306] 在一些实施方案中,呼吸疾患是由选自以下组成的组的疾病或疾患导致和/或与其相关:囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、先天性双侧输精管缺失(CBAVD)导致的男性不育、轻度肺病、肺结节病、特发性胰腺炎、过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着症、凝血-纤维蛋白溶解缺陷(例如蛋白质C缺陷)、I型遗传性血管水肿、脂质处理缺陷(例如家族性高胆固醇血症)、I型乳糜微粒血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、溶酶体贮积病(例如I-细胞疾病/假胡尔勒氏病(pseudo-Hurler))、黏多糖症、桑德霍夫病(Sandhof)/泰-萨二氏病(Tay-Sachs)、II型克-纳二氏病(Crigler-Najjar type II)、多内分泌病变/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症(Laron dwarfism)、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺低能症、黑色素瘤、I型聚糖症CDG、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神经生长性DI、神经性DI、夏-马图三氏综合征(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩-莫二氏病(Perlizaesus-Merzbacher disease)、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、匹克病(Pick's disease)、若干聚羧酰胺酸神经病症(例如杭丁顿氏症、I型脊髓小脑共济失调、脊髓和延髓肌萎缩)、齿状核苍白球和营养不良性肌强直以及海绵状脑病(例如遗传性库贾氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease,归因于朊病毒蛋白(prion protein)处理缺陷)、法布里病(Fabry disease)、斯-舍二氏综合征(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、干眼病或休格伦氏病(Sjogren's disease))。

[0307] 13. 感染

[0308] 本公开尤其涵盖治疗患有感染的受试者。本公开尤其涵盖治疗患有与感染相关的

疾病的受试者。在一些实施方案中,感染是病毒感染或细菌感染。在一些实施方案中,感染是病毒感染。在一些实施方案中,感染是细菌感染。

[0309] 在一些实施方案中,病毒感染是选自由以下组成的组的病毒:冠状病毒、流感病毒、人类鼻病毒、人类副流感病毒、人类偏肺病毒和汉坦病毒(hantavirus)。在一些实施方案中,病毒是冠状病毒。在一些实施方案中,冠状病毒选自由SARS-CoV、SARS-CoV-2和MERS-CoV组成的组。

[0310] 本公开尤其涵盖治疗患有与冠状病毒相关的疾病的受试者。在一些实施方案中,与冠状病毒相关的疾病选自由以下组成的组:冠状病毒疾病2019(COVID-19)、严重急性呼吸综合征(SARS)以及中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)。在一些实施方案中,与冠状病毒相关的疾病选自由COVID-19组成的组。在一些实施方案中,冠状病毒选自由SARS-CoV-1、SARS-CoV-2和2012-nCoV组成的组。在一些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0311] 在一些实施方案中,细菌感染是选自由以下组成的组的细菌:肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)。在一些实施方案中,金黄色葡萄球菌是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

[0312] VI. 实施例

[0313] 为可更全面地理解本文所述的本发明,列出以下实施例。提供本申请中所述的实施例以说明本文提供的结晶固体形式且不欲以任何方式理解为限制其范围。

[0314] 一般分析方法.

[0315] 除非本文另有说明,否则在化合物(1)的固体(即结晶)形式的分析和表征中遵循以下分析方法。

[0316] A. XRPD分析.

[0317] 使用具有PIXcel检测器(128个通道)的PANalytical X'pert pro实施XRPD分析,在 $3^{\circ}$ 与 $35^{\circ}2\theta$ 之间扫描样品。将固体化合物(1)轻轻研磨以释放任何团聚物并装载至多孔板中,用Mylar聚合物薄膜支撑样品。然后将多孔板置于衍射仪中,并且使用40kV/40mA发电机设置使用以传输模式(步长 $0.0130^{\circ}2\theta$ , 步进时间18.87s)运行的Cu K辐射( $\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ;  $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$ ;  $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$ ;  $\alpha_1:\alpha_2$ 比率=0.5)分析。使数据可视化并使用HighScore Plus 4.7桌面应用程序(PANalytical, 2017)生成图像。每月使用氧化铝粉末标准品校准 $2\theta$ 位置。

[0318] B. TGA/DSC分析.

[0319] 使用来自TA Instruments的TA Q500 TGA收集TGA数据,并且使用来自TA Instruments的TA Q2000 DSC实施DSC。TGA和DSC操作参数提供于表1中。TGA用镍标准品校准并且DSC用钢标准品校准。

[0320] 表1: TGA和DSC分析的参数。

| 参数        | TGA            | DSC                     |
|-----------|----------------|-------------------------|
| 方法        | 斜升             | 斜升                      |
| 样品盘       | 铂, 开放          | 铝, 卷曲                   |
| [0321] 温度 | RT - 期望温度      | 25 °C - 期望温度            |
| 加热速率      | 10°C/min       | 10°C/min 或<br>20°C/min* |
| 吹扫气体      | N <sub>2</sub> | N <sub>2</sub>          |

[0322] \*使用更快加热速率(20°C/min)以增加转变温度测定DSC实验中弱热转变的灵敏度。

[0323] C. <sup>13</sup>C 固态NMR分析.

[0324] 在以100.51MHz (对于<sup>13</sup>C) 以及399.67MHz (对于<sup>1</sup>H) 操作的Bruker Avance I波谱仪 (Bruker, Billerica, MA) 上实施固态NMR (SSNMR) 实验。使用改装有7mm魔角旋转模块 (Revolution NMR, Fort Collins, CO) 的Chemagnetics APEX探针来获取数据。将每一样品装入7mm氧化锆转子中。魔角旋转速度是5kHz。<sup>13</sup>C化学位移是相对于18.84ppm处的3-甲基戊二酸的甲基峰值报告且精确度为±0.4ppm。

[0325] 使用饱和和恢复来测量<sup>1</sup>H T<sub>1</sub>弛豫时间。使用预饱和时段(<sup>1</sup>H p/2, 无延迟, 环路1×)、可变延迟清单、<sup>1</sup>H p/2脉冲以及随后旋转边带(CPTOSS)序列的交叉极化总抑制以及约63.3kHz (3.95ms <sup>1</sup>H p/2) <sup>1</sup>HSPINAL-64解耦来收集<sup>13</sup>C波谱。使用Bruker Topspin 2.1patch level 6软件包中的T1guide来确定样品的<sup>1</sup>H T1值。在5kHz MAS下使用CPTOSS序列、624次获取、20秒脉冲延迟、1.5ms接触时间、3994个获取点(约50ms获取时间)以及约3.46小时实验时间来获取高质量<sup>13</sup>C CPTOSS波谱。在18.5°C的标称温度下进行数据收集。在Topsin软件中处理数据。

[0326] E. 动态蒸气吸附(DVS)分析.

[0327] 将大约10mg-20mg的样品置于网状蒸气吸附天平盘中并通过表面测量系统装载到DVS固有/优势动态蒸气吸附天平中。使样品以10%增量经历40%-90%相对湿度(RH)的斜升特征,保持每一步骤的样品直至在25°C下实现稳定重量(dm/dt 0.004%,最小步长30分钟,最大步长500分钟)。完成吸附循环后,使用相同的程序将样品干燥至0% RH且然后进行第二吸附循环返回至40% RH。实施两个循环。对吸附/解吸附循环中的重量变化作图,从而确定样品的吸湿性质。然后对任何保留的固体进行XRPD分析。使用经认证的校准砝码每月校准微量天平,并针对LiCl、MgCl和NaCl的潮解点校准25°C下的相对湿度。数据未针对样品的初始含水量进行校正,并且数据是根据0%RH下样品的干质量来显示。

[0328] 实施例编号1:化合物(1)的形式S1的制备.

[0329] 方法1.

[0330] 在氮气下,将粗化合物(1)(431g)边搅拌边溶解于四氢呋喃(3500mL)中。通过在部分真空下蒸馏的同时缓慢添加正庚烷(6500mL)来交换溶剂,保持内容物的温度≤40°C,并且将容器内的体积保持在约3500mL。化合物(1)在蒸馏期间开始结晶。在蒸馏结束时,用氮气将真空释放至大气压,并且将所得浆液加热至55°C-60°C。然后将浆液冷却至环境温度(15°C-25°C)并保持1小时。通过过滤收集化合物(1)的无水形式S1,并且用正庚烷(1600mL)

冲洗容器和滤饼。在真空下干燥固体,将温度保持在40℃以下。

[0331] 方法2.

[0332] 在氮气下,将粗化合物(1)(431g)边搅拌边溶解于二氯甲烷(1600mL)或四氢呋喃(2000mL)中。经由精密过滤器(1 $\mu$ m孔径或更小)将溶液转移至第二容器中。将溶液在部分真空下浓缩至约1000-1200mL,同时保持内容物的温度 $\leq$ 40℃。用2000mL异丙醇稀释所得溶液并且加热至回流(如果使用二氯甲烷则加热至45℃-55℃,或者如果使用四氢呋喃则加热至70℃-75℃)。通过在蒸馏的同时缓慢添加异丙醇(5000mL)来交换较低沸点溶剂,以将容器中的内容物维持在约3000mL。在蒸馏结束时,将内容物在回流下维持至少15分钟以确保任何固体溶解。将澄清溶液冷却至68℃-72℃,并且添加化合物(1)的形式S1晶种(4g,1%w/w)以诱导结晶。保持1小时以确保结晶开始后,将内容物冷却至58℃-62℃并保持长达2小时。然后经约2-3小时将内容物缓慢冷却至20℃-25℃,保持1小时,并且然后进一步冷却至0℃-10℃。保持至少15分钟后,通过过滤收集化合物(1)的无水形式S1,并且用冷异丙醇(900mL)洗涤容器和滤饼。在真空下干燥固体,将温度保持在40℃以下。

[0333] 使用XRPD、TGA/DSC、<sup>13</sup>C固态NMR和DVR分析表征化合物(1)的形式S1。

[0334] 1.XRPD分析.

[0335] 图1描绘化合物(1)的形式S1的非归一化X射线粉末衍射图。从非归一化X射线粉末衍射图观察到的某些XRPD峰和其他XRPD数据总结于下表2中。

[0336] 表2:化合物(1)的形式S1的XRPD表征。

[0337]

| <b>XRPD<br/>峰</b> | <b>角度(2θ ± 0.2)<br/>[°]</b> | <b>d-间距[Å]</b> | <b>高度[计数]</b> | <b>相对强度[%]</b> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 1                 | 9.2                         | 9.61           | 130.30        | 1.82           |
| 2                 | 9.4                         | 9.45           | 734.98        | 10.26          |
| 3                 | 11.9                        | 7.45           | 873.59        | 12.19          |
| 4                 | 13.5                        | 6.55           | 477.66        | 6.67           |
| 5                 | 13.7                        | 6.45           | 117.77        | 1.64           |
| 6                 | 14.7                        | 6.02           | 277.38        | 3.87           |
| 7                 | 15.4                        | 5.75           | 1267.97       | 17.70          |
| 8                 | 15.6                        | 5.67           | 7164.28       | 100.00         |
| 9                 | 16.3                        | 5.45           | 396.41        | 5.53           |
| 10                | 17.3                        | 5.13           | 61.38         | 0.86           |
| 11                | 18.1                        | 4.91           | 1556.56       | 21.73          |
| 12                | 18.6                        | 4.76           | 378.49        | 5.28           |
| 13                | 18.8                        | 4.72           | 1946.22       | 27.17          |
| 14                | 19.7                        | 4.51           | 541.51        | 7.56           |
| 15                | 20.0                        | 4.44           | 135.32        | 1.89           |
| 16                | 20.9                        | 4.26           | 117.91        | 1.65           |
| 17                | 22.0                        | 4.04           | 490.09        | 6.84           |
| 18                | 22.2                        | 4.01           | 757.60        | 10.57          |
| 19                | 22.6                        | 3.93           | 3355.82       | 46.84          |
| 20                | 23.4                        | 3.81           | 912.74        | 12.74          |
| 21                | 23.9                        | 3.72           | 78.49         | 1.10           |
| 22                | 25.1                        | 3.55           | 194.23        | 2.71           |
| 23                | 25.7                        | 3.46           | 140.53        | 1.96           |
| 24                | 26.0                        | 3.43           | 109.47        | 1.53           |
| 25                | 26.3                        | 3.38           | 77.29         | 1.08           |
| 26                | 26.9                        | 3.32           | 175.48        | 2.45           |
| 27                | 27.9                        | 3.20           | 147.57        | 2.06           |
| 28                | 28.1                        | 3.17           | 308.90        | 4.31           |
| 29                | 28.8                        | 3.10           | 76.19         | 1.06           |
| 30                | 30.2                        | 2.96           | 153.13        | 2.14           |

[0338]

| <b>XRPD<br/>峰</b> | <b>角度(2θ ± 0.2)<br/>[°]</b> | <b>d-间距[Å]</b> | <b>高度[计数]</b> | <b>相对强度[%]</b> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 31                | 30.5                        | 2.93           | 110.65        | 1.54           |
| 32                | 31.1                        | 2.87           | 375.75        | 5.24           |
| 33                | 32.9                        | 2.72           | 52.07         | 0.73           |

[0339] 2. TGA/DSC分析.

[0340] 参考图2,在TGA曲线上,化合物(1)的形式S1的TGA分析呈现直至185°C 0.1%的重量损失。化合物(1)的形式S1的DSC分析呈现155°C、155.9°C和165.1°C下的熔融-结晶-熔融

转变。这些热分析的结果展示,化合物(1)的形式S1在加热条件下转化成形式S4。

[0341] 3.  $^{13}\text{C}$  固态NMR分析。

[0342] 图3描绘化合物(1)的形式S1的 $^{13}\text{C}$  固态NMR波谱。从NMR波谱观察到的某些峰总结于下表3中。在化合物(1)的形式S1的 $^{13}\text{C}$  固态NMR分析期间观察到单一纯相。

[0343] 表3:化合物(1)的形式S1的 $^{13}\text{C}$  SSNMR表征。

| 峰(ppm)      |      |      |
|-------------|------|------|
| 200         | 50.3 | 35.5 |
| 164.3       | 47.8 | 34.2 |
| 81.3        | 45.9 | 27.3 |
| [0344] 70.5 | 42.6 | 26.4 |
| 62.2        | 42.8 | 25.8 |
| 60.9        | 39.3 | 22.9 |
| 60.0        | 38.3 | 13.2 |
| 56.7        | 35.9 | 11.4 |

[0345] 4. DVS分析。

[0346] 参考图4,化合物(1)的形式S1的DVS分析表明,通过DVS形式S1大体上是非吸湿性的,并且在90% RH下质量吸收为约0.6wt. % (0.14当量水)。在DVS分析后,对样品的XRPD图未观察到变化,这表明如果样品在DVS分析期间经受形式变化,则样品在XRPD分析之前返回至形式S1。

[0347] 实施例编号2:化合物(1)的形式S4的制备。

[0348] 在氮气下,将粗化合物(1) (431g) 边搅拌边溶解于四氢呋喃(2000mL)中。添加正庚烷(400mL),并且然后将溶液在大气压下加热至回流(70°C - 75°C),并且通过在蒸馏的同时缓慢添加正庚烷(5000mL)来交换溶剂,以将容器内的体积保持在约2500mL。化合物(1)在温度达到85°C - 90°C时开始结晶。在蒸馏结束时,将所得浆液冷却至环境温度(15°C - 25°C)并且保持1小时。通过过滤收集化合物(1)的无水形式S4,并且用正庚烷(900mL)冲洗容器和滤饼。在真空下干燥固体,将温度保持在40°C以下。

[0349] 使用XRPD、TGA/DSC、 $^{13}\text{C}$  固态NMR和DVR分析表征化合物(1)的形式S4。

[0350] 1. XRPD分析。

[0351] 图5描绘化合物(1)的形式S4的非归一化X射线粉末衍射图。从非归一化X射线粉末衍射图观察到的某些XRPD峰和其他XRPD数据总结于下表4中。

[0352] 表4:化合物(1)的形式S4的XRPD表征。

[0353]

| <b>XRPD<br/>峰</b> | <b>角度(2θ ± 0.2)<br/>[°]</b> | <b>d-间距[Å]</b> | <b>高度[计数]</b> | <b>相对强度[%]</b> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 1                 | 8.9                         | 9.89316        | 466.84        | 27.36          |
| 2                 | 9.6                         | 9.25209        | 72.63         | 4.26           |
| 3                 | 11.6                        | 7.60842        | 175.27        | 10.27          |
| 4                 | 12.9                        | 6.84691        | 81.97         | 4.80           |
| 5                 | 14.6                        | 6.06120        | 1706.51       | 100.00         |
| 6                 | 15.0                        | 5.90644        | 362.07        | 21.22          |
| 7                 | 16.4                        | 5.40247        | 1106.64       | 64.85          |
| 8                 | 17.4                        | 5.08518        | 368.31        | 21.58          |
| 9                 | 18.0                        | 4.93806        | 860.17        | 50.41          |
| 10                | 20.0                        | 4.43231        | 1496.11       | 87.67          |

[0354]

| <b>XRPD<br/>峰</b> | <b>角度(2θ ± 0.2)<br/>[°]</b> | <b>d-间距[Å]</b> | <b>高度[计数]</b> | <b>相对强度[%]</b> |
|-------------------|-----------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 11                | 21.2                        | 4.19568        | 124.92        | 7.32           |
| 12                | 22.5                        | 3.95642        | 54.85         | 3.21           |
| 13                | 23.3                        | 3.81774        | 38.36         | 2.25           |
| 14                | 25.1                        | 3.55221        | 65.66         | 3.85           |
| 15                | 26.2                        | 3.40780        | 85.51         | 5.01           |
| 16                | 29.0                        | 3.07881        | 102.24        | 5.99           |
| 17                | 29.6                        | 3.02273        | 94.84         | 5.56           |
| 18                | 30.9                        | 2.89665        | 56.05         | 3.28           |

[0355] 图6提供化合物(1)的形式S1(顶部)以和S4(底部)的堆叠的非归一化X射线衍射图。

[0356] 2. TGA/DSC分析

[0357] 参考图7,在TGA曲线上,化合物(1)的形式S4的TGA分析呈现直至185°C 0.1%的重量损失。化合物(1)的形式S4的DSC分析呈现在分解之前在164.8°C下的熔融吸热峰。

[0358] 在形式S1和形式S4的DSC分析中生成的DSC数据展示如图8中所示的形式S1与形式S4之间的互变多形关系。

[0359] 3. <sup>13</sup>C 固态NMR分析.

[0360] 图9描绘化合物(1)的形式S4的<sup>13</sup>C 固态NMR波谱。从NMR波谱观察到的某些峰总结于下表5中。在化合物(1)的形式S4的<sup>13</sup>C 固态NMR分析期间观察到单一纯相。

[0361] 表5:化合物(1)的形式S1的<sup>13</sup>C SSNMR表征。

|        |  | 峰(ppm) |      |      |
|--------|--|--------|------|------|
| [0362] |  | 200.2  | 57.5 | 36.2 |
|        |  | 199.1  | 57.2 | 35.5 |
|        |  | 162.8  | 49.9 | 32.3 |
|        |  | 82.9   | 49.7 | 28.1 |
|        |  | 82.1   | 48.4 | 27.5 |
|        |  | 70.4   | 48.1 | 26.8 |
| [0363] |  | 63.6   | 45.4 | 25.9 |
|        |  | 62.9   | 43.8 | 23.3 |
|        |  | 61.4   | 42.6 | 15.5 |
|        |  | 61     | 40.3 | 12.6 |
|        |  | 60.8   | 37.9 |      |
|        |  | 59.6   | 37.3 |      |

[0364] 图10呈现化合物(1)的形式S1和化合物(1)的形式S4的<sup>13</sup>CSSNMR波谱的叠加用于比较。

[0365] 4. DVS分析

[0366] 参考图11,化合物(1)的形式S4的DVS分析指示,通过DVS形式S4是非吸湿性的,并且在90% RH下质量吸收为约0.12wt.%(0.02当量水)。在DVS分析后对样品的XRPD图未观察到变化,这表明如果样品在DVS分析期间经历形式变化,则样品在XRPD分析之前返回至形式S4。

[0367] 实施例3:化合物(1)的形式S1和形式S4的浆液转化。

[0368] 为验证由DSC数据计算的化合物(1)的形式S1与形式S4之间的转变温度,实施形式S1和形式S4的竞争性浆液实验。

[0369] 在每一实验中,使用几乎相等量的形式S1和形式S4来生成浆液。将各形式悬浮于1.5mL玻璃瓶中的0.3mL溶剂中。将悬浮液在目标温度下磁力搅拌(1000rpm)四(4)天。经由离心(10000rpm,3min)分离剩余固体且使用上文所述的XRPD分析方法分析。实验条件和结果总结于表10中。

[0370] 表10:形式S1和形式S4的竞争性浆液实验的总结。

| 实验        | 形式 S1<br>(mg) | 形式 S4<br>(mg) | 溶剂  | 温度<br>(°C) | 时间点<br>(hr) | 结果    |
|-----------|---------------|---------------|-----|------------|-------------|-------|
| [0371] 5A | 10.2          | 10.1          | IPA | 60         | 1           | 形式 S1 |
| 5B        | 9.9           | 10.1          | IPA | 70         | 1           | 形式 S1 |
| 5C        | 10.3          | 10.2          | IPA | 80         | -           | 形式 S4 |

[0372] 如图12中所示,本实验的结果表明,形式S4在60°C和70°C下转化成形式S1,而形式S1在80°C下转化成形式S4。

[0373] 等同形式和范围

[0374] 在权利要求中,除非指明相反情况或另外从上下文明显看出,否则冠词诸如“一个/种(a/an)”和“所述(the)”可意指一个/种或多于一个/种。除非指示相反的情况或从上

下文显而易见,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、用于或以其它方式与给定产品或过程相关,则认为满足包括组的一个或多个成员之间的“或”的权利要求书或说明。本发明包括其中所述组中只有一个成员存在于、被用于给定产品或方法中或以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、被用于或以其他方式与给定的产品或方法相关的实施方案。

[0375] 此外,本发明包括所有的变化、组合和排列,其中一个或多个限制、要素、条款以及描述性术语从所列出的权利要求中的一项或多项被引入到另一项权利要求。例如,任何从属于另一项权利要求的权利要求可被修改以包括在任何其他从属于同一基本权利要求的权利要求中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为列表例如以Markush组格式时,所述要素的每个子组也被公开,并且任何要素可以从所述组移除。应理解,一般来说,在本发明或本发明的方面被称作包含特定要素和/或特征的情况下,本发明或本发明方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或者基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案在本文中并非都具体陈述。还应注意,术语“包含”和“含有”旨在为开放的并且容许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点被包括在内。此外,除非另外指示或另外从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则在本发明的不同实施方案中,表述为范围的值可假定为任何特定值或所述范围内的子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非在上下文中另有明确规定。

[0376] 该申请指的是各种颁发的专利、公布的专利申请杂志文章和其它出版物,所有所述专利申请通过引用整体并入本文。如果在所并入的任何参考文献与本说明书之间有冲突,则应以本说明书为准。在所引用的参考文献与本说明书产生任何矛盾的情况下,应以本说明书为准。另外,本发明落在先前技术内的任何具体实施方案可明确从任何个或多个权利要求中排除。由于认为这些实施方案为本领域普通技术人员已知,即使本文中未明确描述排除仍可将其排除。出于任何原因,无论是否与先前技术的存在相关,可以从任何权利要求排除本发明的任何具体实施方案。

[0377] 其他实施方案

[0378] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验确定本文所述的具体实施方案的许多等同物。本文描述的本发明实施方案的范围不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求书中所列出。本领域普通技术人员应了解,可在不背离如所附权利要求中所定义的本发明精神或范围的情况下对本描述作出各种改变和修改。

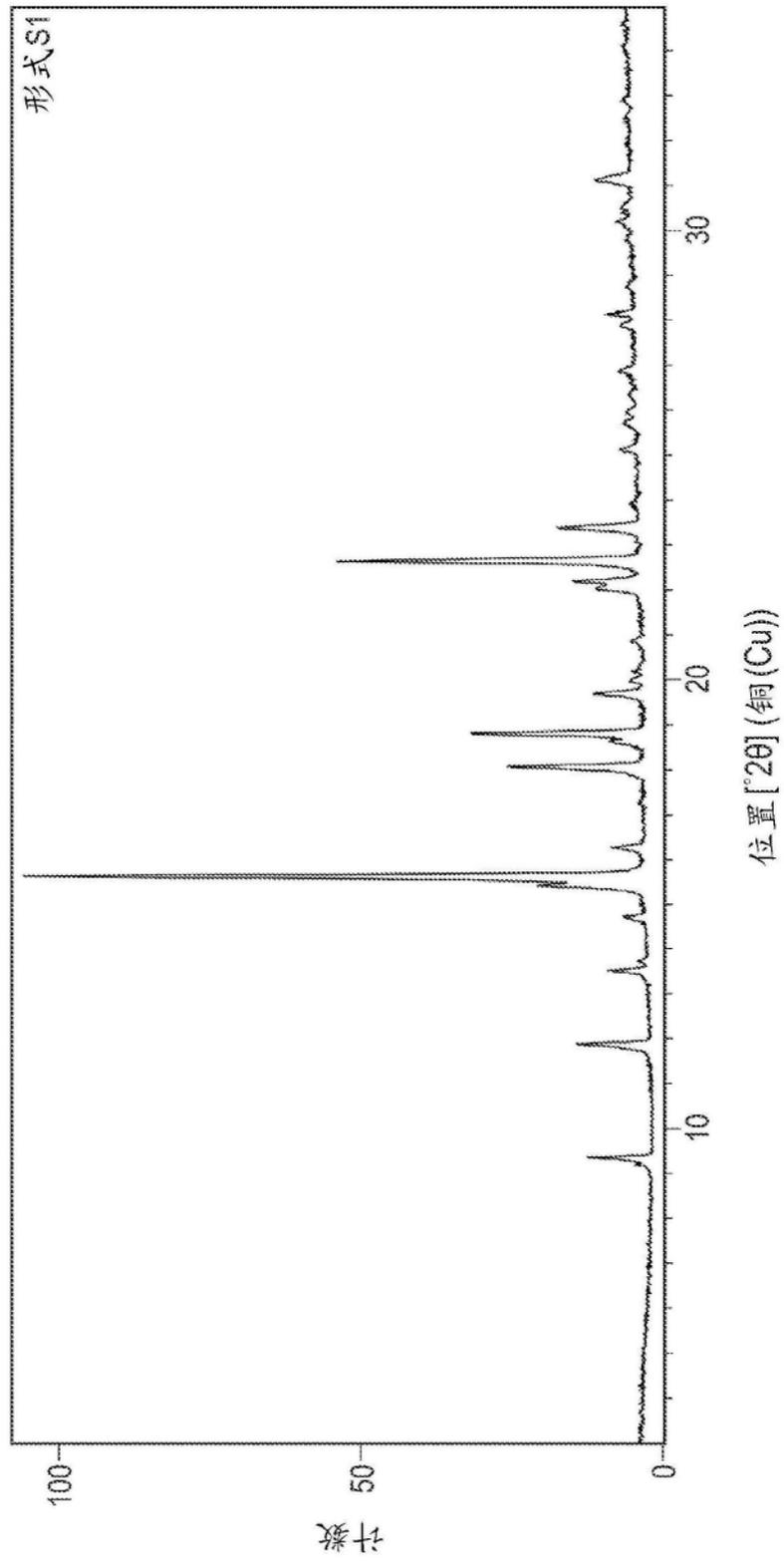


图1

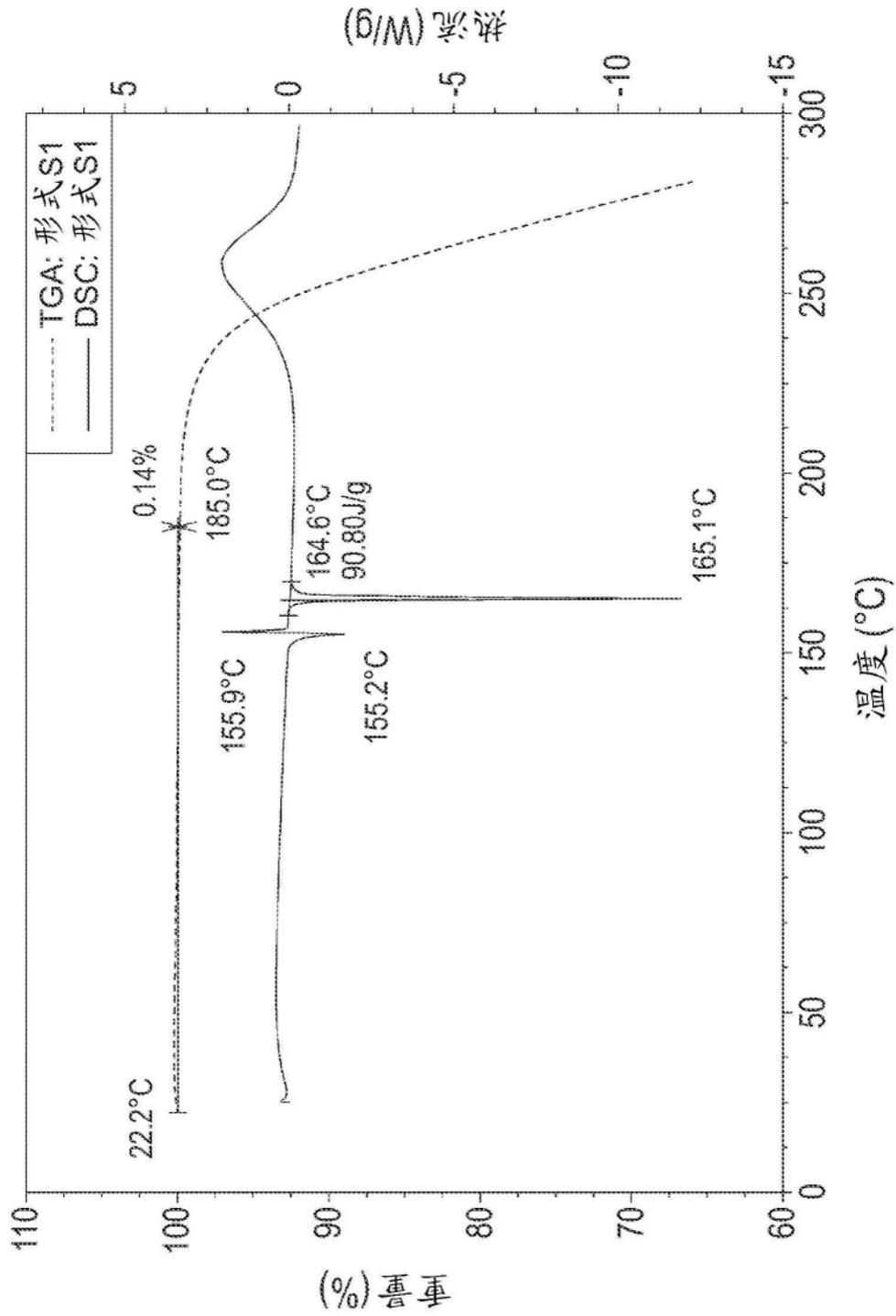


图2

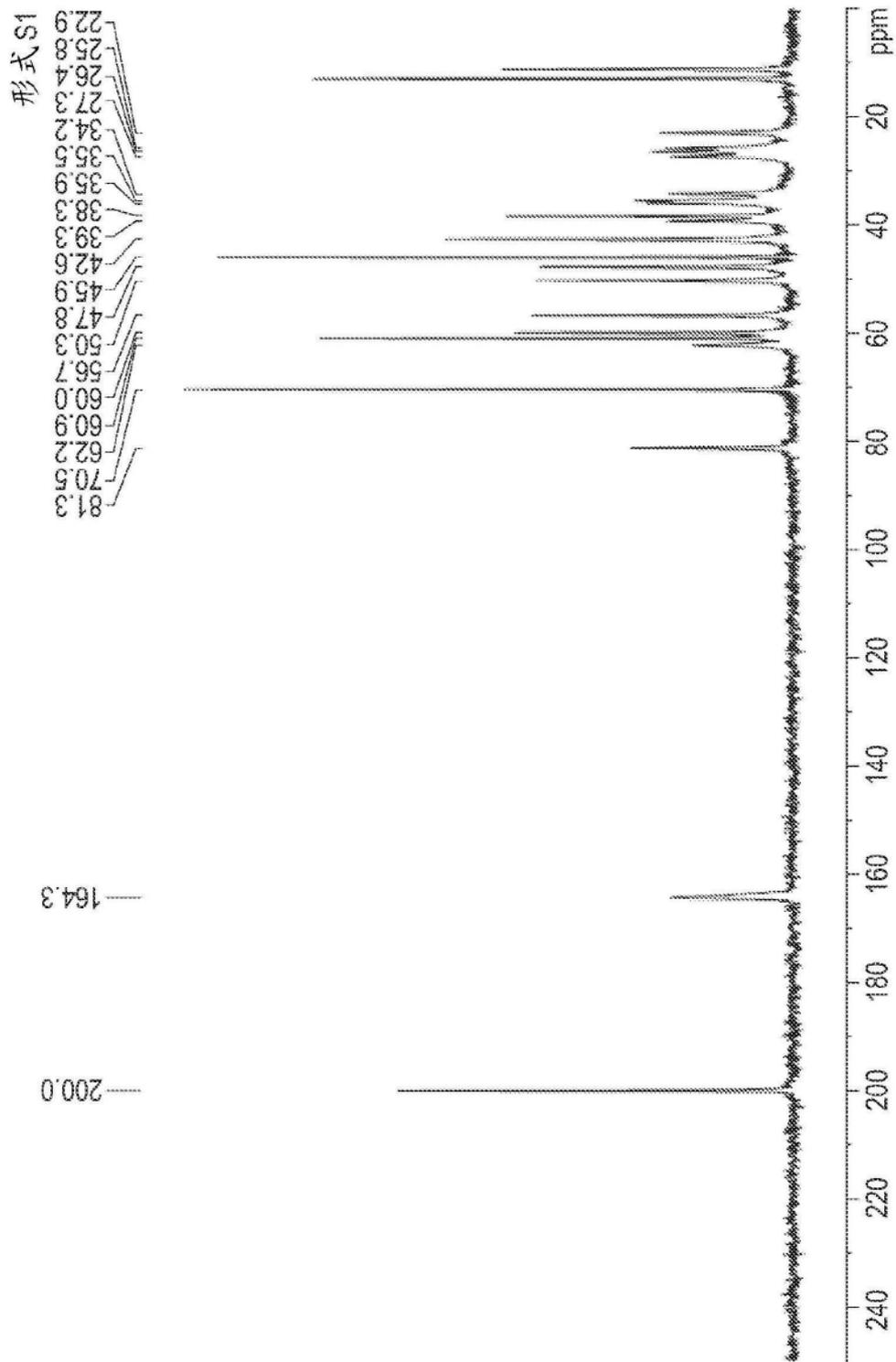


图3

形式S1的DVS等温线图

温度: 25.0°C  
方法: 标准双循环 最小值: 30 min, 最大值: 500 min

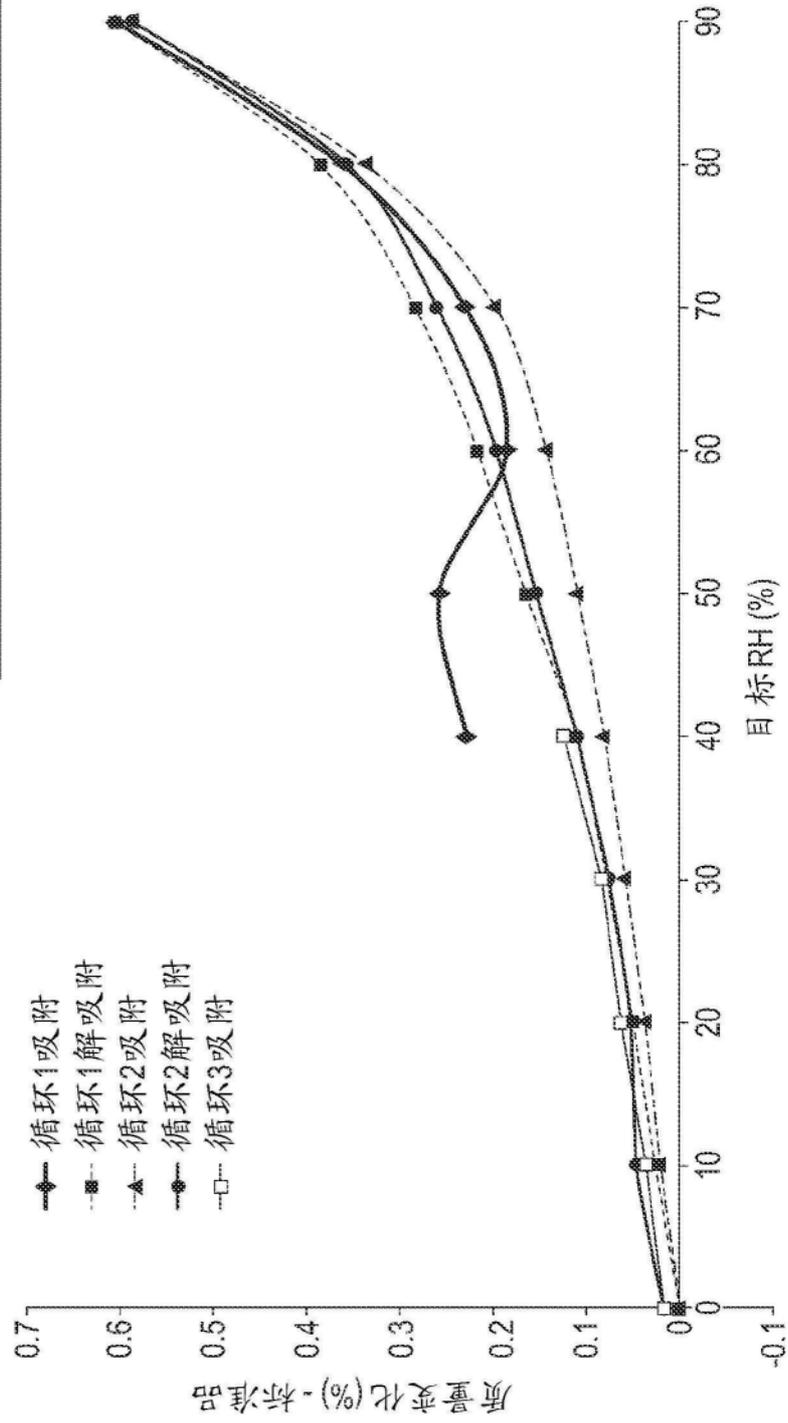


图4

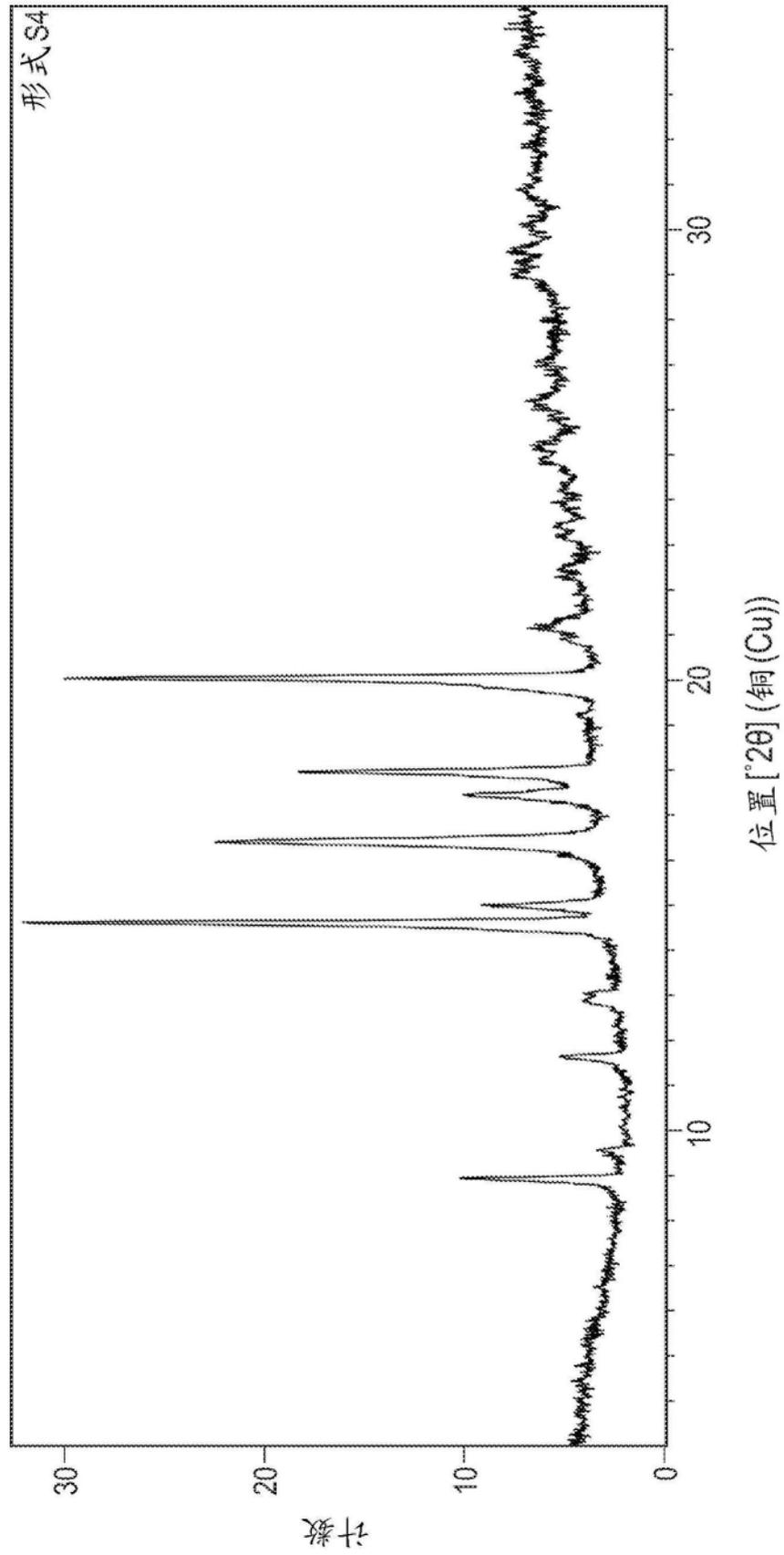


图5

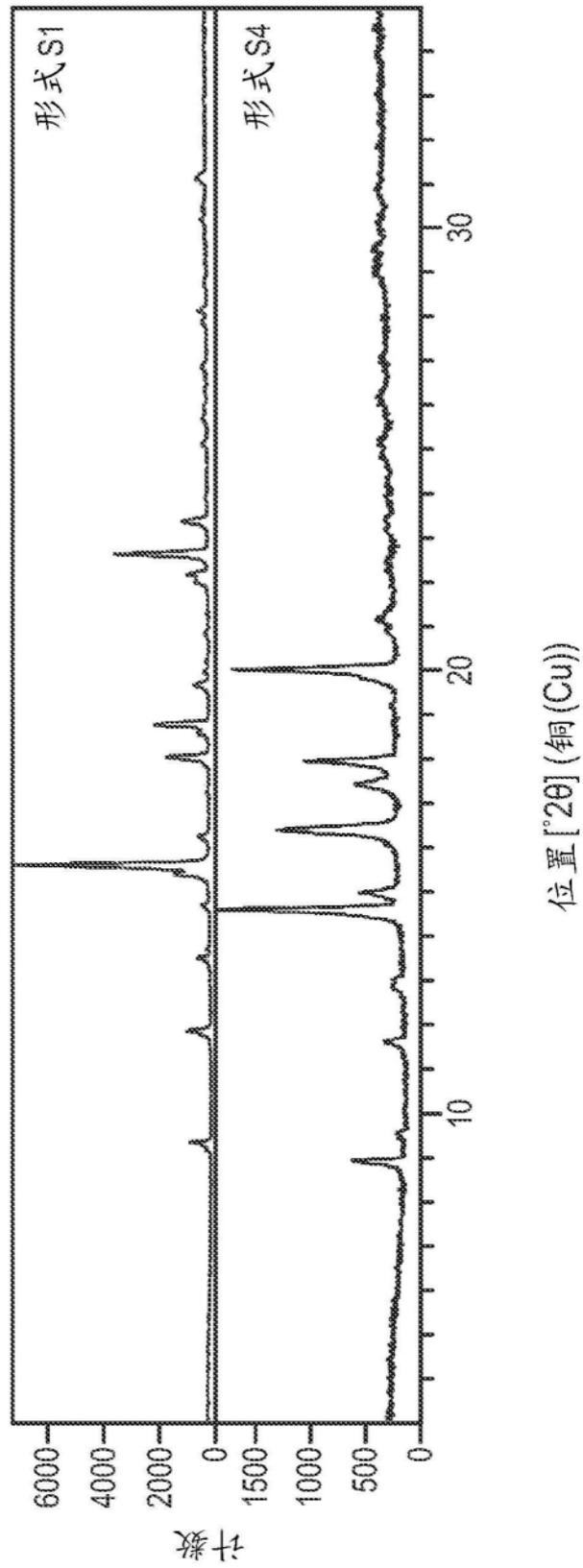


图6

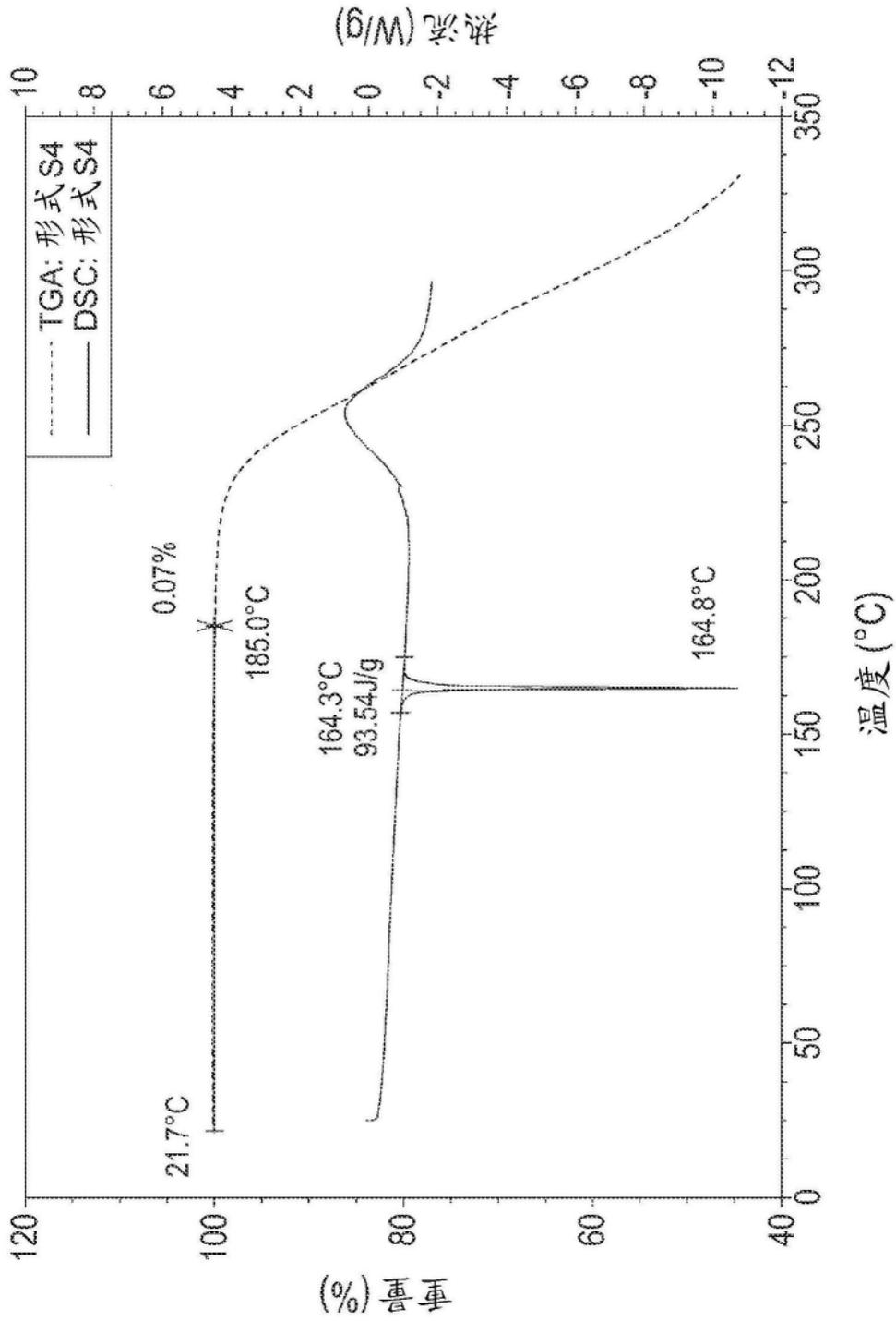


图7

互变多形

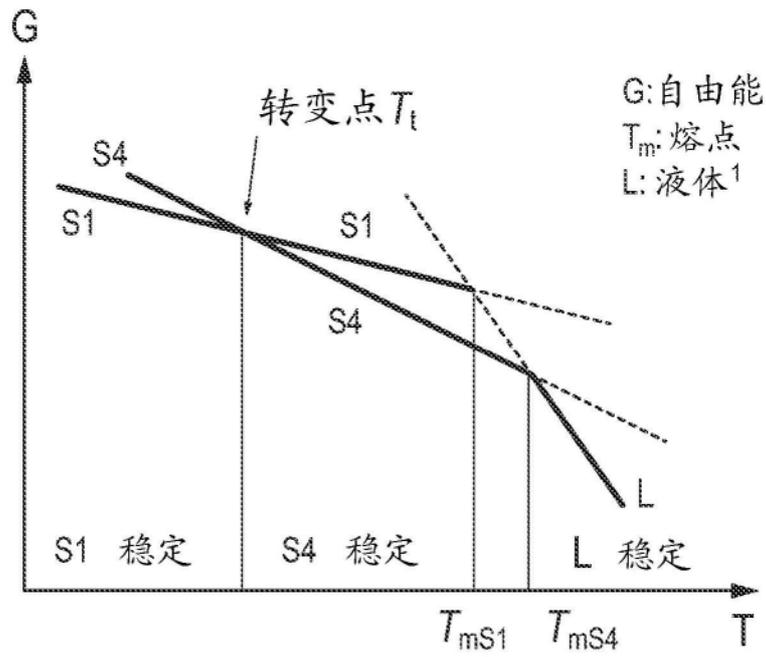


图8

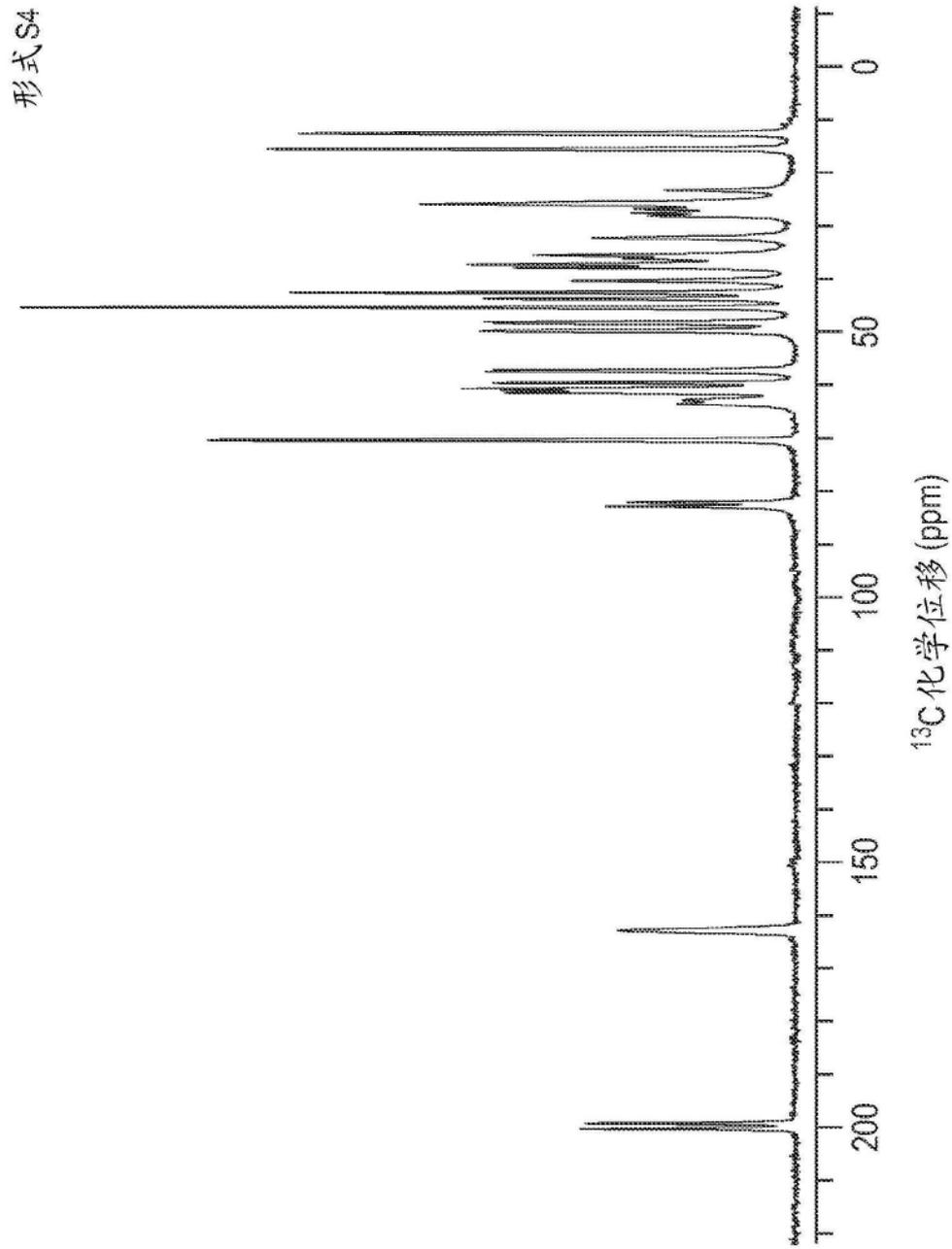


图9

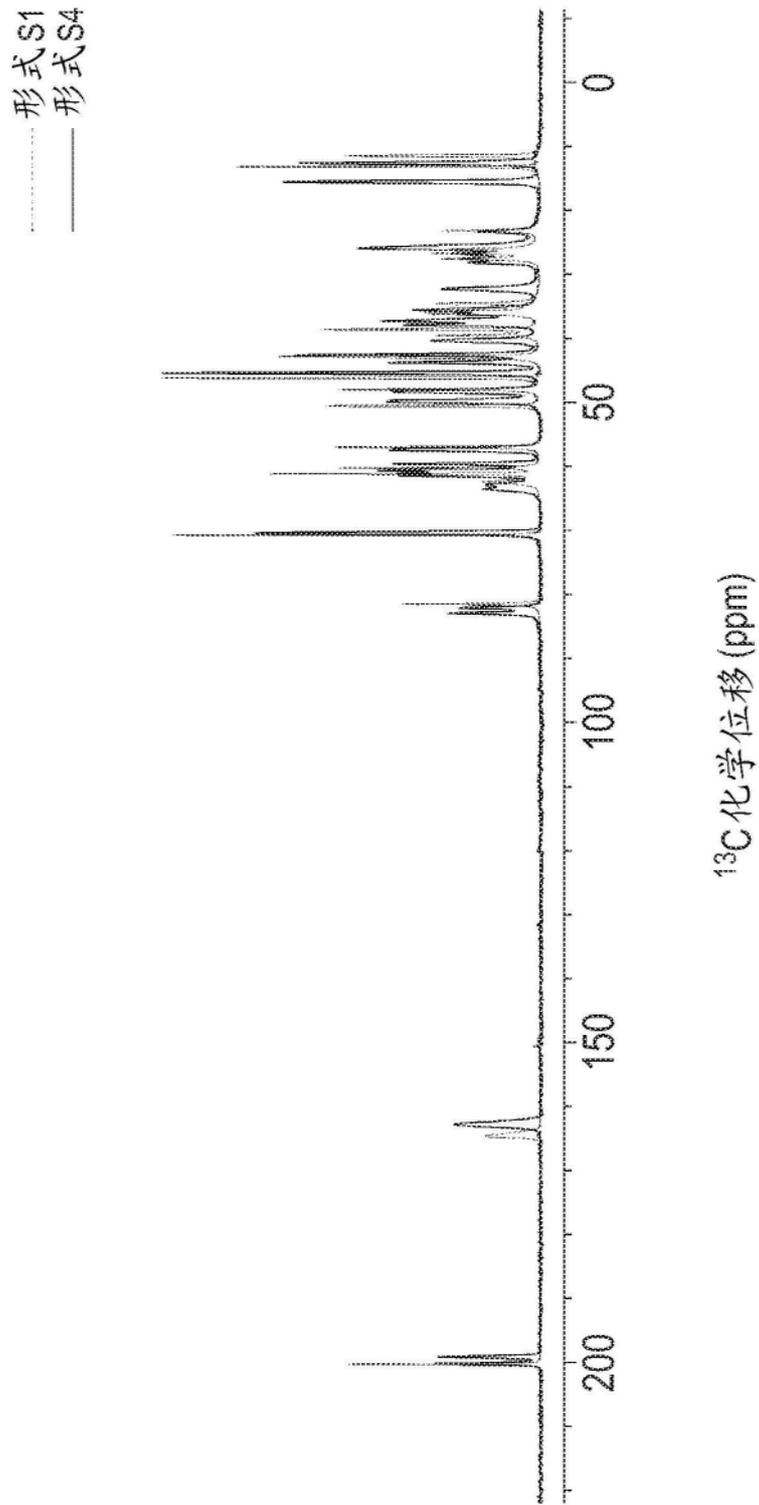


图10

形式S4的DVS等温线图

温度: 25.0°C  
方法: 标准双循环 最小值: 30 min, 最大值: 500 min

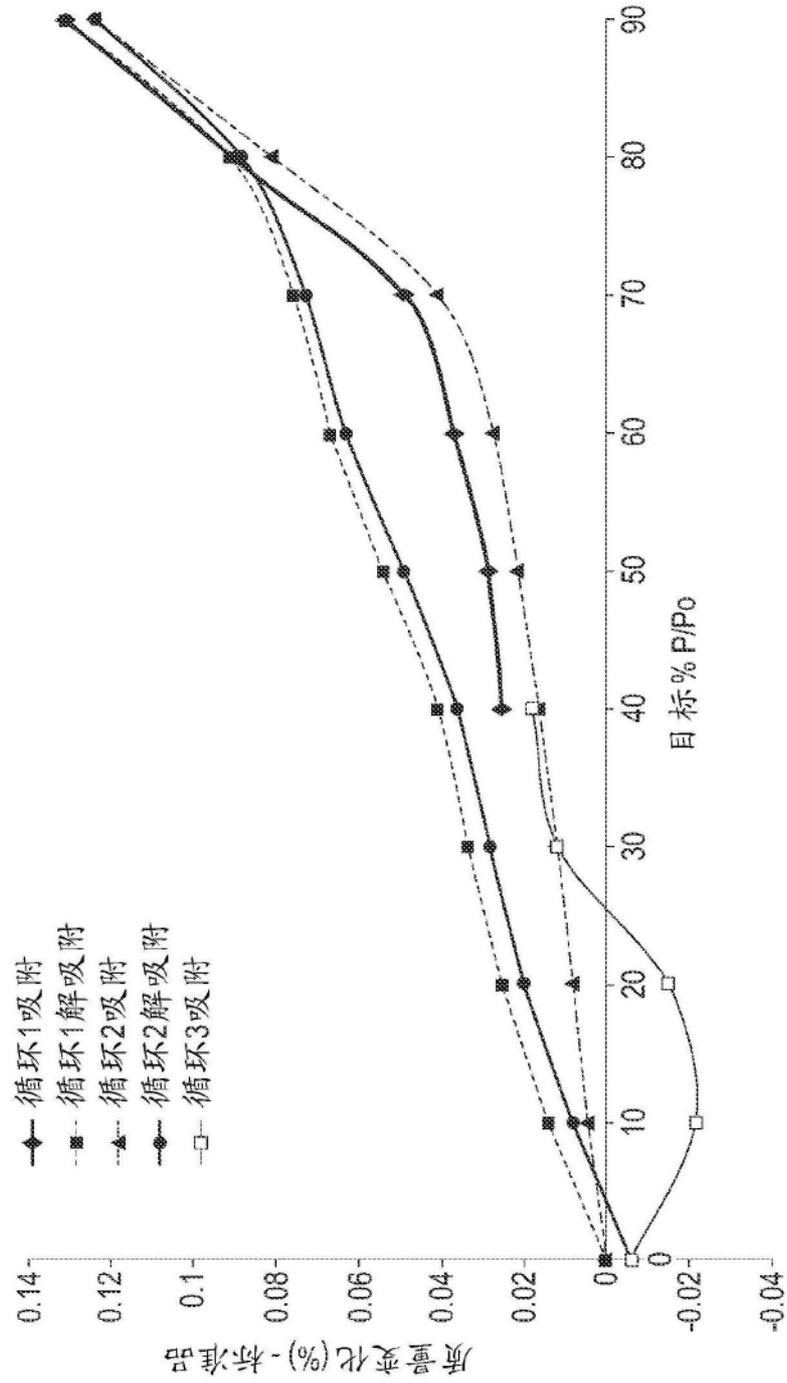


图11

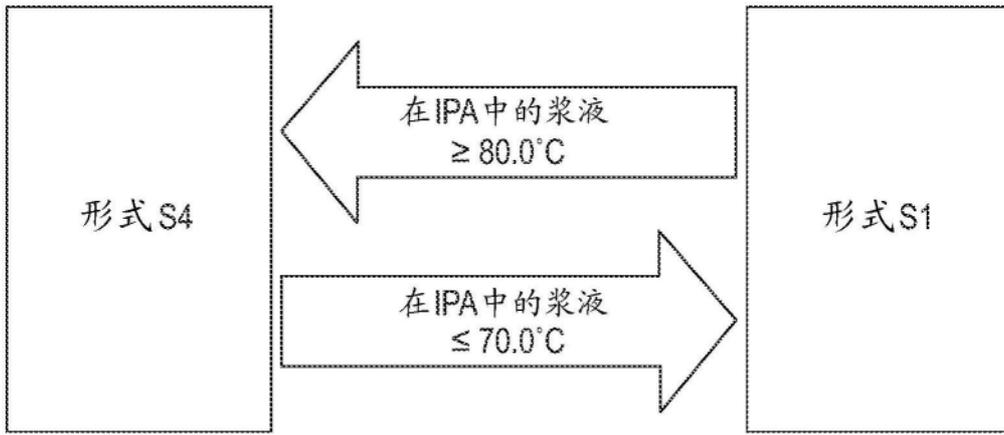


图12