(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114621119 A
(43)申请公布日 2022.06.14

(21)申请号 202210322935.6

(22)申请日 2019.05.14

(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/086755 2018.05.14 CN

(62)分案原申请数据
201980047155.1 2019.05.14

(71)申请人 昌郁医药公司
地址 开曼群岛大开曼岛

(72)发明人 艾鑫淼 徐锋 李卫东 陈丽

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 韦昌金 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07C 271/22(2006.01)
C07C 269/08(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)

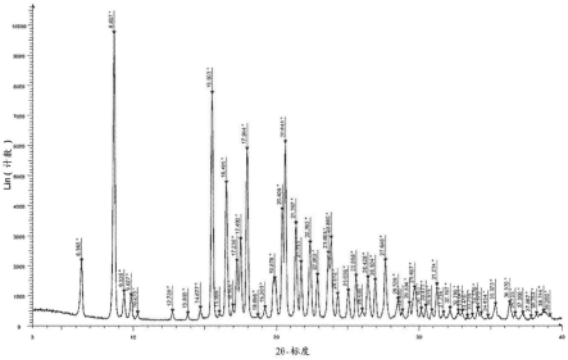
权利要求书1页 说明书42页 附图4页

(54)发明名称

萘普生和普瑞巴林的1-(酰氧基)-烷基氨基甲酸酯药物缀合物的结晶形式

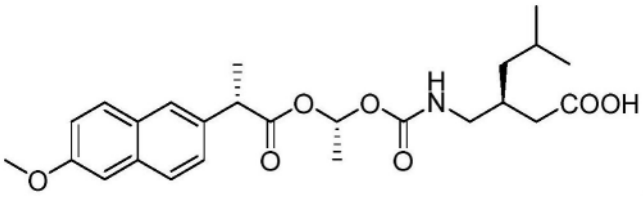
(57)摘要

本文描述了药物缀合物(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的结晶形式及其药物组合物。还描述了使用该结晶形式治疗疾病和病况的方法。



CN 114621119 A

1.式I化合物的结晶形式：



。

2.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有X射线粉末衍射(XRPD)峰。

3.根据权利要求2所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

4.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。

5.根据权利要求2至4中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

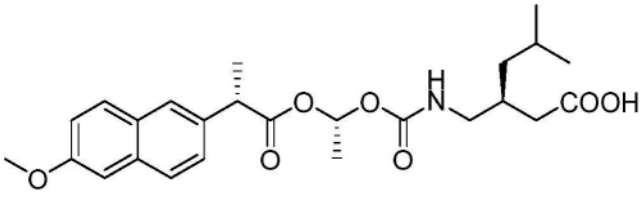
6.根据前述权利要求中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、9.3、9.8、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、19.9、20.4、20.6、21.4、21.7、22.4、22.9、23.7、23.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、27.6、29.7和31.3度2θ处具有XRPD峰。

7.根据前述权利要求中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的化学纯度大于约90％。

8.根据权利要求7所述的结晶形式，其中通过HPLC分析确定所述结晶形式的化学纯度。

9.根据前述权利要求中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的对映体纯度大于约90％。

10.一种制备式I化合物的结晶形式的方法：



，

其中所述方法包括：

(i)将式I化合物溶解在溶剂中，以获得所述式I化合物的溶液；以及

(ii)从所述式I化合物的溶液中分离所述结晶形式。

萘普生和普瑞巴林的1-(酰氧基)-烷基氨基甲酸酯药物缀合物的结晶形式

本申请是申请日为2019年05月14日、申请号为201980047155.1、发明名称为“萘普生和普瑞巴林的1-(酰氧基)-烷基氨基甲酸酯药物缀合物的结晶形式”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2019年05月14日、申请号为PCT/CN2019/086809)的分案申请。

交叉引用

[0001] 本专利申请要求2018年5月14日提交的第PCT/CN2018/086755号PCT申请的权益；该PCT申请通过引用整体并入本文。

背景技术

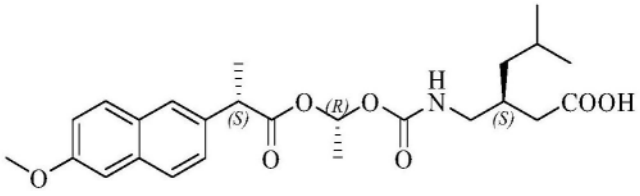
[0001] (S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸是普瑞巴林和萘普生的药物缀合物。

[0002] 药物的无定形和结晶形式具有不同的物理/化学性质和/或生物利用度。任何结晶物质的关键特性是多晶型行为。多晶型物是具有不同物理性质的相同分子的晶体，因为晶格含有不同的分子排列。多晶型物表现出的不同物理性质会影响药学参数，如储存、稳定性、可压缩性、密度和溶出速率。这些性质在药物产品的配制、制备和生物利用度方面至关重要。在极端情况下，多晶型物之间的溶解度差异可导致转化为缺乏效力、乃至具有不希望的毒性的结晶形式。另外，结晶形式的物理性质在药物加工中可能至关重要。

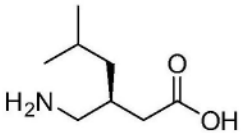
[0003] 仍然需要(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的多晶型物。本发明满足了这一需求，并且还提供了相关的优点。

发明内容

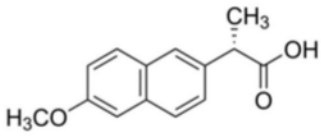
[0004] 在一个方面，本文提供了包含(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基氨基)甲基)-5-甲基己酸(“式I化合物”)的结晶形式的组合物，该化合物是普瑞巴林和萘普生的缀合物。在动物研究中，式I化合物在口服给药后有效吸收，并且在吸收后迅速转化为萘普生和普瑞巴林。在健康志愿者中的临床前毒理学和安全性药理学研究以及I期临床研究表明，式I化合物不会导致超出由萘普生和普瑞巴林暴露预期的任何药理学效应。



式I



（普瑞巴林）



（萘普生）

[0005] 在一个方面，本发明提供了一种包含式I化合物的结晶形式的组合物。在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有X射线粉末衍射(XRPD)峰。在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0006] 在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0007] 在一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、9.3、9.8、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、19.9、20.4、20.6、21.4、21.7、22.4、22.9、23.7、23.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、27.6、29.7和31.3度2θ处具有XRPD峰。

[0008] 在一些实施方案中，所述结晶形式的化学纯度大于约90％。在一些实施方案中，通过HPLC分析确定所述结晶形式的化学纯度。在一些实施方案中，所述结晶形式的对映体纯度大于约90％。在一些实施方案中，所述结晶形式的非对映体纯度大于约90％。

[0009] 在一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约100℃至约140℃的范围内。在一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约100℃至约130℃的范围内。在一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约118℃至约121℃的范围内。在一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约119℃至约121℃的范围内。

[0010] 在一些实施方案中，所述组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

[0011] 在另一方面，本公开提供了一种药物组合物，其包含本文公开的结晶形式。在一些实施方案中，该药物组合物是固体剂型。在一些实施方案中，该药物组合物是胶囊。在一些实施方案中，该药物组合物是液体。在一些实施方案中，该药物组合物是悬浮液。在一些实施方案中，该药物组合物是水性悬浮液。在一些实施方案中，该药物组合物包含所述结晶形式在水中的溶液。在一些实施方案中，该药物组合物包含结晶形式在盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油溶液或其组合中的溶液。在一些实施方案中，该药物组合物用于静脉内给药。在一些实施方案中，该药物组合物用于口服给药。

[0012] 在一些实施方案中，本文提供的药物组合物进一步包含选自润湿剂、乳化剂、缓冲

剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂的一种或多种赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

[0013] 在另一方面，本公开提供了一种用于预防或治疗受试者的疾病的试剂盒，该试剂盒包含本公开的组合物或药物组合物，以及该试剂盒的使用说明书。在一些实施方案中，所述受试者是动物。在一些实施方案中，所述受试者是人。在一些实施方案中，所述疾病是疼痛或炎性疾病。

在一些实施方案中，所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。在一些实施方案中，所述炎性疾病是关节炎。在一些实施方案中，所述试剂盒进一步包含至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中，所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。在一些实施方案中，本公开的组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。在一些实施方案中，本公开的组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

[0014] 在另一方面，本公开提供了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的组合物或药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者是人。在一些实施方案中，所述疾病是疼痛或炎性疾病。在一些实施方案中，所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。在一些实施方案中，所述炎性疾病是关节炎。

[0015] 在一些实施方案中，本文公开的治疗方法进一步包括向所述受试者施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中，所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。在一些实施方案中，本公开的组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。在一些实施方案中，本公开的组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。在一些实施方案中，本公开的组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂同时施用。

[0016] 在另一方面，本公开提供了一种制备式I化合物的结晶形式的方法，其中所述方法包括：(i)将包含式I化合物的组合物溶解在溶剂中，以获得所述式I化合物的溶液；以及(ii)从所述式I化合物的溶液中分离所述结晶形式。在一些实施方案中，所获得的结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有XRPD峰。在一些实施方案中，所获得的结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在一些实施方案中，所获得的结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。在一些实施方案中，所获得的结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0017] 在一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至高于环境温度的温度。在一些实施方案中，所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至低于环境温度的温度。在一些实施方案中，所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至约0℃至约25℃之间的温度。

[0018] 在一些实施方案中，所述制备本文提供的式I化合物的结晶形式的方法进一步包括向所述式I化合物的溶液中添加另外的溶剂。

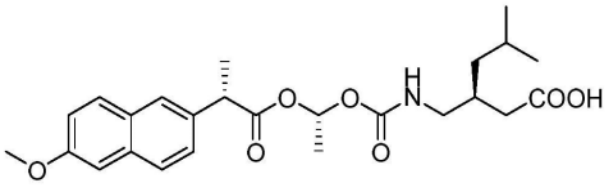
[0019] 在一些实施方案中，所述溶剂包括极性质子溶剂。例如，在一些实施方案中，所述

溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约40℃至大约回流温度的温度。在一些实施方案中，所述另外的溶剂包括烷烃。在一些实施方案中，所述另外的溶剂包括庚烷。在一些实施方案中，所述溶剂和所述另外的溶剂以约1:2至约1:3(v/v)的体积比使用。

[0020] 在一些实施方案中，所述溶剂包括庚烷、乙酸乙酯或其混合物。在一些实施方案中，所述溶剂包括体积比约为10:1的庚烷和乙酸乙酯。在一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约50℃至大约回流温度的温度。在一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约70℃的温度。

[0021] 在一些实施方案中，所述溶剂包括甲基环己烷、甲基叔丁基醚或其混合物。在一些实施方案中，所述溶剂包括体积比约为10:1的甲基环己烷和甲基叔丁基醚。在一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约20℃至约40℃的温度。

[0022] 在多个实施方案中，所述制备本文提供的式I化合物的结晶形式的方法进一步包括将种子结晶形式引入所述式I化合物的溶液中。

[0023] 本文公开了式I化合物的结晶形式：。

在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有X射线粉末衍射(XRPD)峰。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、9.3、9.8、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、19.9、20.4、20.6、21.4、21.7、22.4、22.9、23.7、23.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、27.6、29.7和31.3度2θ处具有XRPD峰。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的化学纯度大于约90％。在所述结晶形式的一些实施方案中，通过HPLC分析确定所述结晶形式的化学纯度。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的对映体纯度大于约90％。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的非对映体纯度大于约90％。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约100℃至约140℃的范围内。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约100℃至约130℃的范围内。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约118℃至约121℃的范围内。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述结晶形式的熔点在约119℃至约121℃的范围内。在所述结晶形式的一些实施方案中，所述组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

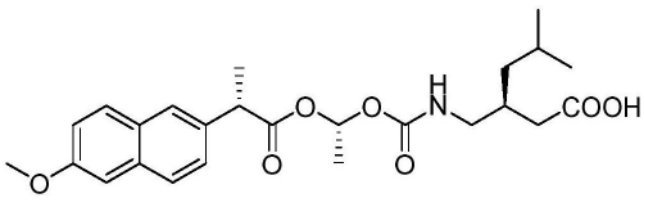
[0024] 本文还公开了一种药物组合物，其包含本文公开的结晶形式。在所述药物组合物

的一些实施方案中，所述药物组合物是固体剂型。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物是胶囊。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物是悬浮液。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物是水性悬浮液。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物是液体。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物包含所述结晶形式在水中的溶液。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物包含结晶形式在盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油溶液或其组合中的溶液。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物用于静脉内给药。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物用于口服给药。在所述药物组合物的一些实施方案中，本文提供的药物组合物进一步包含选自润湿剂、乳化剂、缓冲剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂的一种或多种赋形剂。在所述药物组合物的一些实施方案中，所述药物组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

[0025] 本文还公开了一种用于预防或治疗受试者的疾病的试剂盒，该试剂盒包含本文公开的结晶形式或本文公开的药物组合物，以及该试剂盒的使用说明书。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述受试者是动物。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述受试者是人。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述疾病是疼痛或炎性疾病。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述炎性疾病是关节炎。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述试剂盒进一步包含至少一种另外的治疗剂。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。在所述试剂盒的一些实施方案中，所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

[0026] 本文还公开了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用本文公开的药物组合物。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述受试者是人。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述疾病是疼痛或炎性疾病。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述炎性疾病是关节炎。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述方法进一步包括向所述受试者施用至少一种另外的治疗剂。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。在所述治疗或预防疾病的方法的一些实施方案中，所述药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂同时施用。

[0027] 本文还公开了一种制备式I化合物的结晶形式的方法：



，

其中所述方法包括：

(i)将式I化合物溶解在溶剂中，以获得所述式I化合物的溶液；

以及

(ii)从所述式I化合物的溶液中分离所述结晶形式。

[0028] 在所述方法的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有XRPD峰。在所述方法的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在所述方法的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。在所述方法的一些实施方案中，所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。在所述方法的一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至高于环境温度的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至低于环境温度的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至约0℃至约25℃之间的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述方法进一步包括向所述式I化合物的溶液中添加另外的溶剂。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包括极性质子溶剂。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包含异丙醇。在所述方法的一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约40℃至大约回流温度的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述另外的溶剂包括烷烃。在所述方法的一些实施方案中，所述另外的溶剂包括庚烷。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂和所述另外的溶剂以约1:2至约1:3(v/v)的体积比使用。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包括庚烷、乙酸乙酯或其混合物。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包括体积比约为10:1的庚烷和乙酸乙酯。在所述方法的一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约50℃至大约回流温度的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约70℃的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包括甲基环己烷、甲基叔丁基醚或其混合物。在所述方法的一些实施方案中，所述溶剂包括体积比约为10:1的甲基环己烷和甲基叔丁基醚。在所述方法的一些实施方案中，所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约20℃至约40℃的温度。在所述方法的一些实施方案中，所述方法进一步包括将种子结晶形式引入所述式I化合物的溶液中。

附图说明

[0029] 图1显示了式I化合物的结晶形式的X射线粉末衍射图。

[0030] 图2显示了式I化合物的结晶形式的FT-IR光谱。

[0031] 图3显示了式I化合物的结晶形式的DSC和TGA叠加光谱。

[0032] 图4显示了式I化合物的X射线结构。

具体实施方式

定义

[0033] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0034] 除非上下文另有明确规定，否则如本说明书和权利要求书中所使用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。

[0035] “药学上可接受的媒介物”是指与式I化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0036] “患者”是指动物，如哺乳动物，例如人。本文所述的方法可用于人类治疗和兽医应用两者。在一些实施方案中，该患者是哺乳动物，并且在一些实施方案中，该患者是人。术语“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0037] “防止”或“预防”是指获得疾病或病症的风险降低(即，导致该疾病的至少一种临床症状不在患者中发展，该患者可暴露于或易患该疾病，但尚未经历或显示该疾病的症状)。

[0038] “药物缀合物”是指通过化学连接体与不稳定的化学键连接的生物活性药物。通常，通过在体内通过酶或非酶手段裂解的键将连接体连接到药物上。

[0039] 在一个实施方案中，对任何疾病或病症的“治疗”或“处理”是指改善该疾病或病症(即，阻滞或减少该疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中，“治疗”或“处理”是指改善患者可能无法判别的至少一个物理参数。在又一个实施方案中，“治疗”或“处理”是指在物理上(例如，可判别的症状的稳定)、生理学上(例如，物理参数的稳定)或在这两个方面抑制疾病或病症。在又一个实施方案中，“治疗”或“处理”是指延缓疾病或病症的发作。

[0040] “治疗有效量”是指当向患者施用以治疗疾病时足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的患者的年龄、体重等而不同。

[0041] “溶剂化物”是指与药学上可接受的溶剂的一个或多个分子物理缔合的化合物(例如，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0042] “结晶形式”和“多晶型物”在本文中可互换使用，且意在包括化合物的所有结晶形式和无定形形式，包括例如多晶型物、假多晶型物(PseudoPolymorph)、溶剂化物、水合物、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物(conformational polymophs)和无定形形式，以及它们的混合物，除非提到具体的结晶形式或无定形形式。本发明的化合物包括这些化合物的结晶形式和无定形形式，包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物。

[0043] 如本文所用的，术语“共同施用”、“联合施用”及其语法等同语包括向受试者施用两种或更多种药剂，使得这两种药剂和/或其代谢物同时存在于受试者中。共施用包括以单独的组合物同时施用，以单独的组合物在不同时间施用，或以存在这两种药剂的组合物施用。

[0044] 本文所述化合物的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前药及其混合物。在某些实施方案中，本文所述的化合物为药学上可接受的盐的形式。因此，术语“化学实体”也包括药学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前药和混合

物。

[0045] 当化合物以多晶型物的混合物形式存在时,每种多晶型物组分的百分比可以通过一种或多种本领域公知的技术来确定,包括但不限于固态NMR、IR和XRPD。

[0046] 以下缩写具有以下含义。如果缩写未定义,则适用普遍接受的含义。

Atm:大气

DCC:二环已基碳二亚胺

DCM:二氯甲烷

DIPA:二异丙胺

DMAP:4-N,N-二甲基氨基吡啶

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

DMSO:二甲基亚砜

g:克

h:小时

HPLC:高压液相色谱法

L:升

LC-MS:液相色谱/质谱法

M:摩尔

min:分钟

mL:毫升

mmol:毫摩尔

NHS:N-羟基琥珀酰亚胺

TBAB:四丁基溴化铵

THF:四氢呋喃

TFA:三氟乙酸

TLC:薄层色谱法

TMS:三甲基甲硅烷基

μL:微升

μM:微摩尔

v/v:体积/体积

[0047] 现在将对优选实施方案进行详细的描述。尽管描述了优选的实施方案,但是应当理解,本发明不限于这些优选的实施方案。相反,旨在涵盖可被包含在此处提出的任何权利要求所限定的本发明精神和范围内的替代方案、修改和等同项。

式I化合物((S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基氨基)甲基)-5-甲基己酸)的结晶形式及其制备

[0048] 本文描述的化学实体通常可以通过通常公知的合成方法的适当组合来合成。可用于合成这些化学实体的技术既是容易理解的,又是相关领域技术人员根据本公开内容可以获得的。许多任选取代的起始化合物和其他反应物可以商购获得,例如购自Aldrich Chemical Company(Milwaukee,WI),或者可以由本领域技术人员使用常用的合成方法而容易地制备。

[0049] 根据本发明方法制备的结晶形式可以通过根据本领域的任何方法来表征。例如，根据本发明方法制备的结晶形式可以通过X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、热台显微术和/或光谱法(例如，拉曼光谱法、固态核磁共振(ssNMR)和红外(IR))来表征。

XRPD

[0050] 根据本发明的结晶形式可以通过X射线粉末衍射图(XRPD)来表征。XRPD峰的相对强度可能有所不同，取决于颗粒大小、样品制备技术、样品封固程序和具体使用的仪器。此外，仪器的变化和其他因素也会影响2-θ值。因此，XRPD峰指定可以变化正或负约0.3度。

DSC

[0051] 根据本发明的结晶形式还可以通过其特征性差示扫描量热计(DSC)迹线来鉴定，如图3所示。对于DSC，已知观察到的温度将取决于温度变化的速率以及样品制备技术和使用的具体设备。因此，本文报告的与DSC热谱图有关的值可以变化正或负约4℃。

TGA

[0052] 本发明的结晶形式还可导致与无定形材料或另一种多晶型形式不同的热行为。可以在实验室中通过热重分析(TGA)测量热行为，该热重分析可用来区分某些多晶型形式与其他形式。在一个方面，该结晶形式可以通过热重分析来表征。

[0053] 本发明的结晶形式可用于药物制剂的生产，并且可以通过用来产生结晶和半结晶形式的结晶过程或者用来获得无定形形式的固化过程来获得。在多个实施方案中，如下进行结晶：在反应混合物中生成式I化合物并从反应混合物中分离所需多晶型物，或者将原始化合物溶解在溶剂中(任选地使用热)，随后通过冷却(包括主动冷却)和/或加入反溶剂一段时间使产物结晶/固化。结晶或固化之后可以是在受控条件下进行的干燥，直到在最终多晶型形式中达到所需的水和/或溶剂含量。

[0054] 本文详细公开了式I化合物的示例性结晶形式及其制备方法。应当理解，本文所述的方法还适用于式I的立体异构体及其同位素标记的衍生物(例如，2H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O等)。

[0055] 在一个方面，本发明涉及通过式I化合物的重结晶，由式I化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物制备结晶形式的方法。式I化合物可以通过任何适用的方法来合成。例如，可以按照Feng Xu的国际公开WO 2010/042759中描述的方法制备式I化合物，该公开文本通过引用整体并入本文。此外，在下面的实施例1和2中描述了制备式I化合物的示例性方法。如果需要，式I化合物的分离和纯化可以通过任何合适的分离或纯化程序来实现，例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法，或这些程序的组合。在下面的实施例1和2中详述了合适的分离和分开程序的具体说明。然而，还可以使用其他已知的分离或分开程序。

[0056] 在一些实施方案中，通过这些方法制备的式I化合物在从乙腈水溶液冻干后分离成灰白色或白色固体。通过这些方法获得的式I的化合物可能是部分或完全无定形的。此外，通过这些方法获得的式I化合物可以是可能具有吸湿性的某些碱金属盐形式。

[0057] 由于无定形固体的松散密度低，因此在药物加工条件下难以处理。此外，吸湿性固体的处理进一步需要特殊技术和设备。此外，必须将吸湿性药品包装在具有水蒸气屏障的特殊容器中，这将大大增加此类产品的成本。因此，需要可在药物加工和药物组合物中有利

地使用的具有优异物理化学性质的式I的结晶形式。

[0058] 在结晶前，可以分离出化学纯度在约50-100％，例如约60％-100％、约70％-100％、约80％-100％或约90％-100％范围内的式I化合物。在一些实施方案中，在结晶前，分离出化学纯度大于90％、大于91％、大于92％、大于93％、大于94％、大于95％、大于96％、大于97％、大于98％或大于99％的式I化合物。在一些实施方案中，在结晶前，分离出化学纯度接近100％的式I化合物。

[0059] 在一些实施方案中，通过式I化合物的重结晶来制备式I的结晶形式。在一些实施方案中，该重结晶包括将式I化合物添加到溶剂中以形成溶液或悬浮液。如本公开中所使用的，术语溶液和悬浮液可以互换使用，并且旨在包括将式I化合物置于溶剂或溶剂混合物中而不考虑溶解度的情况。重结晶中使用的溶剂可以是均质溶剂，溶剂的组合，或者式I化合物在其中表现出温度依赖性溶解度的溶剂或溶剂组合。在一些实施方案中，用于重结晶的溶剂是式I化合物在第一温度范围内在其中可溶，而在第二温度范围内在其中难溶的溶剂或溶剂组合。在一些实施方案中，用于重结晶的溶剂是“良”溶剂和“反溶剂”的混合物。

[0060] 合适的“良”溶剂的非限制性实例包括有机醇(例如甲醇、乙醇、1,2-丙二醇、叔丁醇、正丁醇、异丙醇)、乙酸、硝基甲烷、乙腈、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、甲基异丁酮、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、氯苯、1,4-二氧杂环己烷、乙醚、枯烯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、2-乙氧基乙醇、1,2-乙二醇、甲酸乙酯、2-甲氧基乙醇、1-戊醇、茴香醚、二氯甲烷、顺式和反式1,2-二氯乙烯、氯仿、二甲基乙酰胺、乙酸丙酯及其混合物。

[0061] 合适的“反溶剂”的非限制性实例包括烷烃，如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、顺式或反式十氢化萘、环己烷、甲基环己烷及其混合物。

[0062] 在一些实施方案中，溶解过程在升高的温度下进行。在一些实例中，式I化合物在重结晶溶剂体系中的溶解在约40-90℃、50-90℃、60-90℃、70-90℃、80-90℃、40-80℃、50-80℃、60-80℃、70-80℃、40-70℃、50-70℃、60-70℃、40-60℃、50-60℃或40-50℃的温度下进行。在一些实例中，溶解温度是从大约室温到最高且包括重结晶溶剂沸点的温度的范围内的温度。因此，在一些实施方案中，采用加热，并且任选地采用摇动或搅拌，将式I化合物溶解在溶剂或溶剂混合物中。可以将加热后的溶液保持在升高的温度下，以确保式I化合物的完全溶解。也可以在升高的温度下对加热后的溶液进行过滤，以去除任何未溶解的组分。在一些实施方案中，将溶解后的溶液缓慢冷却，以提供式I的结晶形式，其可以通过过滤和/或干燥与残留的溶剂分开。在一些实施方案中，将该溶液冷却至约-25℃至约25℃，例如约-15℃至约25℃、约0℃至约25℃、约-15℃至约15℃或约-5℃至约5℃的温度。在一些实施方案中，将该溶液冷却至约0-30℃、5-30℃、10-30℃、15-30℃、20-30℃、25-30℃、0-20℃、5-20℃、10-20、15-20℃、18-20℃、0-10℃、5-10℃或0-5℃的温度。

[0063] 在一些实施方案中，可以进一步干燥所获得的式I化合物的结晶形式。干燥可以在大气压或减压下，在大气温度或升高的温度下进行。

[0064] 也可以采用结晶领域技术人员已知的其他方法(例如，溶剂蒸发、淹出(drowning-out)、化学反应、少量所需晶形的引晶等)，以提供式I化合物的结晶形式。

[0065] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶涉及将式I化合物溶解在包含异丙醇的溶剂(例如异丙醇)中。在一些实施方案中，溶解的式I化合物的量与所用溶剂的量之比在约

10:1至约1:10w/v，例如约9:1至约1:10、8:1至约1:10、7:1至约1:10、6:1至约1:10、5:1至约1:10、4:1至约1:10、3:1至约1:10、2:1至约1:10、1:2至约1:10、1:3至约1:10、1:4至约1:10、1:5至约1:10、1:6至约1:10、1:7至约1:10、1:8至约1:10或1:9至约1:10w/v的范围内。在一些实施方案中，溶解的式I化合物的量与所用溶剂的量之比约为10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10w/v。

[0066] 在一些实施方案中，溶解的式I化合物的量与所用溶剂的量之比约为1:2w/v。在一些实例中，将式I化合物溶解在包含异丙醇的溶剂中在约20℃至大约回流温度，例如约20℃-80℃、约20℃-70℃、约20℃-60℃、约20℃-50℃、约20℃-40℃、约20℃-30℃、约30℃-80℃、约30℃-70℃、约30℃-60℃、约30℃-50℃、约30℃-40℃、约40℃-80℃、约40℃-70℃、约40℃-60℃、约40℃-50℃、约50℃-80℃、约50℃-70℃、约50℃-60℃、约60℃-80℃、约60℃-70℃或约70℃-80℃的温度下进行。在一些实例中，将式I化合物溶解在包含异丙醇的溶剂中在约40℃，例如约30℃-50℃或约35℃-45℃的温度下进行。

[0067] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步涉及向式I化合物在包含异丙醇的溶剂中的溶液中添加反溶剂。在一些实施方案中，该反溶剂是烷烃，例如庚烷。在一些实施方案中，所添加的庚烷的量与包含异丙醇的溶剂的量之比为约10:1至约1:1v/v，例如9:1-8:1、9:1-7:1、9:1-6:1、9:1-5:1、9:1-4:1、9:1-3:1、9:1-2:1、9:1-1:1、8:1-7:1、8:1-6:1、8:1-5:1、8:1-4:1、8:1-3:1、8:1-2:1、8:1-1:1、7:1-6:1、7:1-5:1、7:1-4:1、7:1-3:1、7:1-2:1、7:1-1:1、6:1-5:1、6:1-4:1、6:1-3:1、6:1-2:1、6:1-1:1、5:1-4:1、5:1-3:1、5:1-2:1、5:1-1:1、4:1-3:1、4:1-2:1、4:1-1:1、3:1-2:1、3:1-1:1或2:1-1:1v/v。在一些实施方案中，所添加的庚烷的量与包含异丙醇的溶剂的量之比为约6:1至约5:1v/v，例如约5.5:1v/v。

[0068] 在一些实施方案中，在一段时间内缓慢(例如，逐滴)添加反溶剂(例如，庚烷)。在一些实施方案中，在约5小时至约1min，例如约4.5h-1min、4h-1min、3.5h-1min、3h-1min、2.5h-1min、2h-1min、1.5h-1min、1h-1min、45min-1min、30min-1min、15min-1min、5min-1min、5h-15min 4.5h-15min、4h-15min、3.5h-15min、3h-15min、2.5h-15min、2h-15min、1.5h-15min、1h-15min、45min-15min、30min-15min、5h-30min、4.5h-30min、4h-30min、3.5h-30min、3h-30min、2.5h-30min、2h-30min、1.5h-30min、1h-30min、45min-30min、5h-45min、4.5h-45min、4h-45min、3.5h-45min、3h-45min、2.5h-45min、2h-45min、1.5h-45min、1h-45min、5h-1h、4.5h-1h、4h-1h、3.5h-1h、3h-1h、2.5h-1h、2h-1h、1.5h-1h、5h-2h、4.5h-2h、4h-2h、3.5h-2h、3h-2h、2.5h-2h、5h-2.5h、4.5h-2.5h、4h-2.5h、3.5h-2.5h、3h-2.5h、5h-3h、4.5h-3h、4h-3h、3.5h-3h、5h-3.5h、4.5h-3.5h、4h-3.5h、5h-4h、4.5h-4h、05 5h-4.5h的时间内添加反溶剂。在一些实施方案中，在约2h-约5min的时间内，例如约1h的时间内添加反溶剂。

[0069] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步涉及在添加反溶剂(例如庚烷)后冷却式I化合物的溶液。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却到至少约0℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却到至多约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃至约5℃、约0℃至约10℃、约0℃至约15℃、约0℃至约20℃、约0℃至约25℃、约0℃至约30℃、约5℃至约10℃、约5℃至约15℃、约5℃至约20℃、约5℃至约25℃、约5℃至约30℃、约10℃至约15℃、约10℃至约20℃、约10℃至约25℃、约10℃至约30℃、约15℃至约20℃、约15℃至约25℃、约15℃至约30℃、约20℃至约25

℃、约20℃至约30℃或约25℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃或约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约15℃至约25℃，例如约20℃的温度。

[0070] 在一些实施方案中，将溶液在该温度下保持约5小时至约1min，例如约4.5h-1min、4h-1min、3.5h-1min、3h-1min、2.5h-1min、2h-1min、1.5h-1min、1h-1min、45min-1min、30min-1min、15min-1min、5min-1min、5h-15min 4.5h-15min、4h-15min、3.5h-15min、3h-15min、2.5h-15min、2h-15min、1.5h-15min、1h-15min、45min-15min、30min-15min、5h-30min、4.5h-30min、4h-30min、3.5h-30min、3h-30min、2.5h-30min、2h-30min、1.5h-30min、1h-30min、45min-30min、5h-45min、4.5h-45min、4h-45min、3.5h-45min、3h-45min、2.5h-45min、2h-45min、1.5h-45min、1h-45min、5h-1h、4.5h-1h、4h-1h、3.5h-1h、3h-1h、2.5h-1h、2h-1h、1.5h-1h、5h-2h、4.5h-2h、4h-2h、3.5h-2h、3h-2h、2.5h-2h、5h-2.5h、4.5h-2.5h、4h-2.5h、3.5h-2.5h、3h-2.5h、5h-3h、4.5h-3h、4h-3h、3.5h-3h、5h-3.5h、4.5h-3.5h、4h-3.5h、5h-4h、4.5h-4h、5h-4.5h。在一些实施方案中，将溶液在该温度下保持约超过5小时，例如约6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h或20h。在一些实施方案中，将溶液在该温度下保持约1h。在一些实施方案中，将溶液冷却至约15℃至约25℃，例如约20℃的温度，并在该温度下保持约1h。在一些实施方案中，将溶液冷却至第一较低温度，并在该温度下保持第一时间段，然后冷却至第二温度，并在第二较低温度下保持第二时间段。在一些实施方案中，将溶液冷却至约15℃至约25℃，例如约20℃的温度，并在该温度下保持约1h，然后冷却至约0-10℃，并在该温度下保持约15小时。

[0071] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步涉及过滤和/或洗涤所获得的结晶形式。可以使用任何合适的溶剂进行洗涤，例如使用包含异丙醇、庚烷或其混合物的溶剂进行洗涤。在一些实施方案中，用庚烷洗涤所获得的结晶形式。

[0072] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物溶解在包含乙酸乙酯、庚烷或其混合物的溶剂中。在一些实施方案中，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比为约20:1至约1:20v/v，例如，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比为约20至约1。在一些实施方案中，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比至少约为1。在一些实施方案中，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比至多约为20。在一些实施方案中，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比为约20至约15、约20至约10、约20至约5、约20至约1、约15至约10、约15至约5、约15至约1、约10至约5、约10至约1或约5至约1。在一些实施方案中，溶剂中庚烷与乙酸乙酯的量之比为约20:1、约15:1、约10:1、约5:1、约1:1、约1:5、约1:10、约1:15或约1:20。在一些实施方案中，溶剂中庚烷的量与乙酸乙酯的量之比约为10:1v/v。在一些实施方案中，式I化合物在包含庚烷和乙酸乙酯的溶剂中的溶解在高于环境温度的温度，例如约50℃至大约回流温度的温度下进行。在一些实施方案中，在约50℃-80℃、约60℃-80℃、约70℃-80℃、约50℃-70℃、约60℃-70℃或约50℃-60℃的温度下进行溶解。在一些实施方案中，在约70℃的温度下进行溶解。

[0073] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物在庚烷和乙酸乙酯中的溶液冷却至约0℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物在庚烷和乙酸乙酯中的溶液冷却至大约至少约0℃的温度。在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物在庚烷和乙酸乙酯中的溶液冷却至大约至多约30℃的温度。在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物在庚烷和乙酸乙酯中的溶液冷却

至约0℃至约5℃、约0℃至约10℃、约0℃至约15℃、约0℃至约20℃、约0℃至约25℃、约0℃至约30℃、约5℃至约10℃、约5℃至约15℃、约5℃至约20℃、约5℃至约25℃、约5℃至约30℃、约10℃至约15℃、约10℃至约20℃、约10℃至约25℃、约10℃至约30℃、约15℃至约20℃、约15℃至约25℃、约15℃至约30℃、约20℃至约25℃、约20℃至约30℃或约25℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，式I化合物的重结晶包括将式I化合物在庚烷和乙酸乙酯中的溶液冷却至约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃或约30℃的温度。

[0074] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步涉及过滤和/或洗涤所获得的结晶形式。可以使用任何合适的溶剂进行洗涤，例如使用包含乙酸乙酯和/或庚烷的溶剂进行洗涤。

[0075] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶涉及将式I化合物溶解在包含甲基环己烷和/或甲基叔丁基醚的溶剂中。在一些实施方案中，式I化合物的重结晶涉及将式I化合物溶解在甲基环己烷和甲基叔丁基醚的混合物中。甲基环己烷与甲基叔丁基醚的量之比可以是约1:1至约30:1v/v。在一些实施方案中，甲基环己烷与甲基叔丁基醚的量之比可以至少约为1。在一些实施方案中，甲基环己烷与甲基叔丁基醚的量之比可以至多约为30。在一些实施方案中，甲基环己烷与甲基叔丁基醚的量之比可以是约1至约5、约1至约10、约1至约15、约1至约20、约1至约25、约1至约30、约5至约10、约5至约15、约5至约20、约5至约25、约5至约30、约10至约15、约10至约20、约10至约25、约10至约30、约15至约20、约15至约25、约15至约30、约20至约25、约20至约30或约25至约30。在一些实施方案中，甲基环己烷与甲基叔丁基醚的量之比可以是约1、约5、约10、约15、约20、约25或约30。

[0076] 式I化合物在包含甲基环己烷和/或甲基叔丁基醚的溶剂中的溶解在约10℃至约60℃的温度下进行。在一些实施方案中，在大约至少约10℃的温度下进行溶解。在一些实施方案中，在大约至多约60℃的温度下进行溶解。在一些实施方案中，在约10℃至约15℃、约10℃至约20℃、约10℃至约25℃、约10℃至约30℃、约10℃至约35℃、约10℃至约40℃、约10℃至约45℃、约10℃至约50℃、约10℃至约55℃、约10℃至约60℃、约15℃至约20℃、约15℃至约25℃、约15℃至约30℃、约15℃至约35℃、约15℃至约40℃、约15℃至约45℃、约15℃至约50℃、约15℃至约55℃、约15℃至约60℃、约20℃至约25℃、约20℃至约30℃、约20℃至约35℃、约20℃至约40℃、约20℃至约45℃、约20℃至约50℃、约20℃至约55℃、约20℃至约60℃、约25℃至约30℃、约25℃至约35℃、约25℃至约40℃、约25℃至约45℃、约25℃至约50℃、约25℃至约55℃、约25℃至约60℃、约30℃至约35℃、约30℃至约40℃、约30℃至约45℃、约30℃至约50℃、约30℃至约55℃、约30℃至约60℃、约35℃至约40℃、约35℃至约45℃、约35℃至约50℃、约35℃至约55℃、约35℃至约60℃、约40℃至约45℃、约40℃至约50℃、约40℃至约55℃、约40℃至约60℃、约45℃至约50℃、约45℃至约55℃、约45℃至约60℃、约50℃至约55℃、约50℃至约60℃或约55℃至约60℃的温度下进行溶解。在一些实施方案中，在约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃或约60℃的温度下进行溶解。在一些实施方案中，在约20℃至约40℃的温度下进行溶解。

[0077] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步包括将式I化合物在甲基环己烷和/或甲基叔丁基醚中的溶液冷却至约0℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至大约至少约0℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至大约至多约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃至约5℃、约0℃至约10℃、约0℃至约15℃、约0℃至约

20℃、约0℃至约25℃、约0℃至约30℃、约5℃至约10℃、约5℃至约15℃、约5℃至约20℃、约5℃至约25℃、约5℃至约30℃、约10℃至约15℃、约10℃至约20℃、约10℃至约25℃、约10℃至约30℃、约15℃至约20℃、约15℃至约25℃、约15℃至约30℃、约20℃至约25℃、约20℃至约30℃或约25℃至约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃或约30℃的温度。在一些实施方案中，将溶液冷却至约0℃至约25℃的温度，以提供结晶的(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸。

[0078] 在一些实施方案中，式I化合物的重结晶进一步涉及过滤和/或洗涤所获得的结晶形式。可以使用任何合适的溶剂进行洗涤，例如使用包含甲基环己烷和/或甲基叔丁基醚的溶剂进行洗涤。

[0079] 在一些实施方案中，通过本文公开的方法获得的式I化合物的结晶形式在8.6°±0.3°、15.5°±0.3°、16.4°±0.3°、17.9°±0.3°和20.6°±0.3°处具有特征吸收峰。在一些实施方案中，式I的结晶形式具有至少一个另外的特征吸收峰，其选自6.4°±0.3°、9.3°±0.3°、9.8°±0.3°、17.2°±0.3°、17.5°±0.3°、19.9°±0.3°、20.4°±0.3°、21.4°±0.3°、21.7°±0.3°、22.4°±0.3°、22.9°±0.3°、23.7°±0.3°、23.9°±0.3°、24.3°±0.3°、25.0°±0.3°、25.6°±0.3°、26.4°±0.3°、26.9°±0.3°、27.6°±0.3°、29.7°±0.3°和31.3°±0.3°处的峰。在一些实施方案中，式I的结晶形式在6.4°±0.3°、8.6°±0.3°、9.3°±0.3°、9.8°±0.3°、15.5°±0.3°、16.4°±0.3°、17.2°±0.3°、17.5°±0.3°、17.9°±0.3°、19.9°±0.3°、20.4°±0.3°、20.6°±0.3°、21.4°±0.3°、21.7°±0.3°、22.4°±0.3°、22.9°±0.3°、23.7°±0.3°、23.9°±0.3°、24.3°±0.3°、25.0°±0.3°、25.6°±0.3°、26.4°±0.3°、26.9°±0.3°、27.6°±0.3°、29.7°±0.3°和31.3°±0.3°处具有特征吸收峰。

[0080] 在一些实施方案中，通过本文公开的方法获得的式I的结晶形式在X射线粉末衍射图中在8.6°±0.3°、15.5°±0.3°、16.4°±0.3°、17.9°±0.3°和20.6°±0.3°处具有特征吸收峰。在一些实施方案中，式I的结晶形式的X射线粉末衍射图具有至少一个另外的特征吸收峰，其选自6.4°±0.3°、9.3°±0.3°、9.8°±0.3°、17.2°±0.3°、17.5°±0.3°、19.9°±0.3°、20.4°±0.3°、21.4°±0.3°、21.7°±0.3°、22.4°±0.3°、22.9°±0.3°、23.7°±0.3°、23.9°±0.3°、24.3°±0.3°、25.0°±0.3°、25.6°±0.3°、26.4°±0.3°、26.9°±0.3°、27.6°±0.3°、29.7°±0.3°和31.3°±0.3°处的峰。在其他实施方案中，该式的结晶形式在X射线粉末衍射图中在6.4°±0.3°、8.6°±0.3°、9.3°±0.3°、9.8°±0.3°、15.5°±0.3°、16.4°±0.3°、17.2°±0.3°、17.5°±0.3°、17.9°±0.3°、19.9°±0.3°、20.4°±0.3°、20.6°±0.3°、21.4°±0.3°、21.7°±0.3°、22.4°±0.3°、22.9°±0.3°、23.7°±0.3°、23.9°±0.3°、24.3°±0.3°、25.0°±0.3°、25.6°±0.3°、26.4°±0.3°、26.9°±0.3°、27.6°±0.3°、29.7°±0.3°和31.3°±0.3°处具有特征吸收峰。在一些实施方案中，通过本文公开的方法获得的式I的结晶形式的X射线粉末衍射图与图1所示的X射线粉末衍射图基本上相同。

[0081] 在一些实施方案中，式I的结晶形式的熔点在约100℃至约140℃的范围内。在一些实施方案中，式I的结晶形式的熔点在约100℃至约130℃的范围内。在一些实施方案中，式I的结晶形式的熔点在约115℃至约125℃的范围内。在一些实施方案中，式I的结晶形式的熔点在约117℃至约123℃的范围内，例如在约118℃至约122℃的范围内。在一些实施方案中，式I的结晶形式的熔点在约119℃至约121℃的范围内。

治疗用途

[0082] 式I的结晶形式和/或其药物组合物可用于治疗有需要的受试者中的疾病。合适的受试者可以是，例如，人、非人灵长类动物(包括但不限于大猩猩、黑猩猩、猩猩或猴子)、啮齿动物(包括但不限于小鼠、大鼠、豚鼠或沙鼠)、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、兔或山羊。在一些实施方案中，该受试者是哺乳动物，例如人。

[0083] 在一些实施方案中，将本发明的结晶形式施用于哺乳动物，优选人，以治疗神经障碍、癫痫或疼痛，包括但不限于中央介导的疼痛、周围介导的疼痛、结构或软组织损伤相关疼痛、进行性疾病相关疼痛(即肿瘤)、肌肉骨骼疼痛和神经性疼痛状态，所有这些都包括急性(即急性损伤或创伤、术前和术后、头痛如偏头痛)、慢性(即神经性疼痛状况，如糖尿病性周围神经病和治疗后神经痛)和炎性状况(即，骨关节炎或类风湿性关节炎、急性损伤或创伤的后遗症)疼痛状态、抑郁、焦虑、精神错乱、衰弱发作、运动机能减退、颅脑病症、神经变性病症、恐慌、失眠、胃肠道病症、成瘾性病症(例如酒精、可卡因)、不宁腿综合征。

[0084] 在其他实施方案中，将本发明的结晶形式施用于动物，例如人，作为针对各种病症的预防/防止措施，所述病症包括对以下疾病的易感性：神经障碍、癫痫、疼痛，包括但不限于中央介导的疼痛、周围介导的疼痛、结构或软组织损伤相关疼痛、进行性疾病相关疼痛(即肿瘤)、肌肉骨骼疼痛和神经性疼痛状态，所有这些都包括急性(即急性损伤或创伤、术前和术后、头痛如偏头痛)、慢性(即神经性疼痛状况，如糖尿病性周围神经病和治疗后神经痛)和炎性状况(即，骨关节炎或类风湿性关节炎、急性损伤或创伤的后遗症)疼痛状态、抑郁、焦虑、精神错乱、衰弱发作、运动机能减退、颅脑病症、神经变性病症、恐慌、失眠、胃肠道病症、成瘾性病症(例如酒精、可卡因)和不宁腿综合征。

[0085] 在进一步的实施方案中，本发明的结晶形式用于预防一种病症，并同时用于治疗上文提及的另一种病症，例如，结晶形式可以用于预防精神错乱或成瘾并治疗疼痛。或者例如，结晶形式可以用于预防疼痛和治疗炎性疾病。或者例如，结晶形式可以用于预防炎性疾病和治疗疼痛。

[0086] 本发明的结晶形式或其药物组合物在治疗疼痛(例如，神经性疼痛和肌肉骨骼疼痛)、炎性疾病(例如关节炎)中的适用性可以通过本领域已知的方法来确定。示例性方法可见于，例如，美国专利5,563,175、美国专利6,001,876、美国专利6,028,214、美国专利6,117,906、美国专利8,268,887、国际申请公开WO 1992/09560、国际申请公开WO 1993/23383、国际申请公开WO 1997/29101、国际申请公开1997/33858、国际申请公开1997/33859、国际申请公开WO 1998/17627、国际申请公开WO 1999/08671、国际申请公开WO 1999/21824、国际申请公开WO 1999/31057、国际申请公开WO 1999/37296、国际申请公开WO 1999/31075、国际申请公开WO 1999/61424、国际申请公开WO 2000/23067、国际公开WO 2000/31020、国际公开WO 2000/50027和国际公开WO 2002/00209，其中每一个均通过引用整体并入本文。

[0087] 可以使用本领域描述的已知程度，使用本发明的结晶形式和/或其药物组合物治疗或预防疼痛(例如神经性疼痛和肌肉骨骼疼痛)和/或炎性疾病(例如关节炎)。在一些实施方案中，本文公开的结晶形式可能比相应的非结晶形式和/或母体药物分子(普瑞巴林和/或萘普生)在治疗或预防疼痛(例如神经性疼痛和肌肉骨骼疼痛)或炎性疾病(例如关节炎)方面更有效，因为所公开的结晶形式在体内释放萘普生和普瑞巴林两者。

[0088] 在一些实施方案中，对于每种母体药物可能需要较少的量才能在血液中达到治疗浓度，即不希望受到理论的束缚，据认为本文公开的式I化合物的结晶形式在从胃肠腔吸收到血液中之前是稳定的，然后它们水解以在血液中释放萘普生和普瑞巴林。因此，本文公开的式I化合物的结晶形式在口服时与萘普生相比具有较低的胃肠毒性。例如，认为诸如萘普生等NSAID非选择性地抑制COX-1和COX-2酶两者。这导致抑制前列腺素合成和白细胞活化。前列腺素在体内充当信号分子，诱导炎症。因此，萘普生通过抑制COX-1/2诱导抗炎性和镇痛作用。提出非特异性NSAID诱导的胃肠损伤的主要原因是由于其通过减少碳酸氢盐、前列腺素的产生，直接损伤胃粘膜上皮并损害修复过程，从而破坏了粘膜屏障。该损伤是NSAID对上胃肠系统的全身和局部作用的净效应。然而，许多研究表明，与全身暴露相比，高NSAID如萘普生浓度的局部暴露在导致胃肠损伤(例如，溃疡或出血)方面起关键作用(Banoob,D.W.等人,Ann Pharmacother.2002,36(1),163-6;Petroski,D.;Clin Ther.1993,15(2),314-20;Van,G.A.等人,Dig.Dis.Sci.1993,38(11),1970-7;D'Haens,G.等人,J.Clin.Gastroenterol.1993,17(3),207-12.34;Ivey,K.J.等人,Dig Dis Sci.,1980,25(2),97-99)。令人感兴趣的是，通过使用前药策略在吸收过程中"掩盖"NSAID的生物活性，可以显著地使胃肠损伤最小化(Ruchita,S.等人,Curr Drug Deliv.,2017,14(1),16-26)。与萘普生相比，本文公开的结晶形式完整地沿胃肠道穿过肠壁吸收，因此可以显著降低萘普生诱导的胃肠道副作用。

[0089] 式I化合物的结晶形式也可以比萘普生和普瑞巴林单药疗法在治疗或预防疼痛(例如神经性疼痛和肌肉骨骼疼痛)、疱疹后神经痛、炎性疾病(例如关节炎)方面更有效(Haruhiko N.等人,J.Med.Sci.,2012,28,59-68;Seiji Ohtori等人.Yonsei Med.J.2013,54(5),1253-1258;Carlo Luca Romano等人,J.Orthopaed Traumatol,2009,10,185-191)。

药物组合物

[0090] 本发明的药物组合物通常被配制成提供治疗有效量的本发明结晶形式或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物作为活性成分。需要时，该药物组合物含有本文公开的结晶形式或其药学上可接受的盐和/或配位络合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体，包括惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[0091] 本发明的药物组合物可单独施用，或与一种或多种通常也以药物组合物形式施用的其他药剂联合施用。需要时，本发明的结晶形式和其他药剂可以混合成制品，或者这两种组分可被配制成分开的制品以便分开或同时联合使用。

[0092] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中式I的结晶形式的浓度小于100％、90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％、0.4％、0.3％、0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.009％、0.008％、0.007％、0.006％、0.005％、0.004％、0.003％、0.002％、0.001％、0.0009％、0.0008％、0.0007％、0.0006％、0.0005％、0.0004％、0.0003％、0.0002％或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0093] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中式I的结晶形式的浓度大于90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、19.75％、19.50％、19.25％、19％、18.75％、

18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0094] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物中式I的结晶形式的浓度在约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0095] 在一些实施方案中，1mL药物组合物中式I的结晶形式的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0096] 在一些实施方案中，1mL药物组合物中式I的结晶形式的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0097] 在一些实施方案中，1mL药物组合物中式I的结晶形式的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g的范围内。

[0098] 根据本发明的式I的结晶形式在宽剂量范围内是有效的。例如，在成年人的治疗中，0.01至1000mg/天、0.5至100mg/天、1至50mg/天以及5至40mg/天的剂量是可使用的剂量实例。示例性剂量为100至2000mg/天。确切的剂量将取决于给药途径、施用式I的结晶形式的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0099] 下面描述了非限制示例性药物组合物及其制备方法。

用于口服给药的药物组合物

[0100] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服给药的药物组合物，其包含本发明的

式I的结晶形式以及适于口服给药的药物赋形剂。

[0101] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服给药的固体药物组合物，其包含：(i)有效量的本发明的式I的结晶形式；任选地(ii)有效量的第二药剂；和(iii)一种或多种适合口服给药的药物赋形剂。在一些实施方案中，所述组合物进一步包含：(iv)有效量的第三药剂。

[0102] 在一些实施方案中，所述药物组合物可以是适合于口服的液体药物组合物。本发明的适合于口服给药的药物组合物可以呈现为离散的剂型，如胶囊、扁囊剂或片剂，或各自含有预定量的作为粉末或颗粒的活性成分的液体或气雾喷雾剂，溶液，或在水性或非水性液体中的悬浮液，水包油乳液，或油包水液体乳液。这样的剂型可通过任何药学方法制备，但所有方法均包括使活性成分与载体关联，从而构成一种或多种必需成分的步骤。通常，该组合物如下制备：将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀地和紧密地混合，然后，如有必要，将产物成形为所需的呈现形式。例如，可通过压缩或模塑，任选地采用一种或多种辅助成分来制备片剂。可通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒，任选地与诸如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂的赋形剂混合来制备压缩片剂。可通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模制来制备模制片剂。

[0103] 在一些实施方案中，用于口服递送的药物组合物可以是胶囊、片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、颗粒、粉末、乳液、糖浆或酏剂的形式。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体是口服胶囊。

[0104] 口服施用的组合物可含有一种或多种可选的试剂，例如，甜味剂如果糖、阿斯巴甜或糖精，调味剂如薄荷、冬青油或樱桃，着色剂，以及防腐剂，以提供药学上可口的制品。此外，对于片剂或丸剂形式，可对药物组合物进行包衣，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而在延长的一段时间内提供持续的作用。围绕渗透活性驱动化合物的选择性渗透膜也适合于口服施用本文公开的化合物和组合物。在这些后来的平台中，来自围绕胶囊的环境的液体被驱动化合物吸收，该驱动化合物溶胀，以通过孔口置换试剂或试剂组合物。这些递送平台可提供与立即释放制剂的尖峰曲线不同的基本上为零阶的递送曲线。还可以使用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可包含标准媒介物，如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁、交联羧甲纤维素钠、二氧化硅二氧化硅等。这类媒介物优选是药物级的。对于口服液体制品，例如悬浮液、酏剂和溶液，合适的载体、赋形剂或稀释剂包括水、盐水、亚烷基二醇(例如丙二醇)、聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇)、油、醇、pH 4至pH 6之间的微酸性缓冲液(例如，约5mM至约50mM的乙酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐)等。另外，可添加调味剂、防腐剂、着色剂、胆汁盐、酰基肉碱等。

[0105] 本发明进一步包括包含式I的结晶形式的无水药物组合物和剂型。本发明的无水药物组合物和剂型可使用无水或低含水量成分以及低水分或低湿度条件来制备。本发明的含有乳糖的药物组合物和剂型如果预计在制备、包装和/或储存过程中与水分和/或湿气发生实质性接触，则可以制成无水的。可制备并储存无水药物组合物，以使得其无水性质得以保持。因此，无水组合物可以使用已知防止暴露于水的材料进行包装，使得它们可以容纳在合适的制剂试剂盒(formulary kit)中。合适的包装的实例包括但不限于气密的箔、塑料等，单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0106] 式I的结晶形式可以按照常规药物配制技术与药物载体在紧密掺合物中进行组合。取决于施用所需的制品形式，载体可以采取多种形式。在制备用于口服剂型的组合物时，任何常用的药物介质都可用作载体，例如在口服液体制品(如悬浮液、溶液和酏剂)或气雾剂情况下的水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；或者在口服固体制品的情况下可使用诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂等载体，在一些实施方案中不使用乳糖。例如，对于固体口服制品，合适的载体包括粉末、胶囊和片剂。如果需要的话，片剂可以通过标准水性或非水性技术进行包衣。

[0107] 适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉，明胶，天然和合成的树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉状西黄蓍胶、瓜尔胶，纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)，聚乙烯吡咯烷酮，甲基纤维素，预胶化淀粉，羟丙基甲基纤维素，微晶纤维素，及其混合物。

[0108] 用于本文公开的药物组合物和剂型的合适的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如，颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。

[0109] 可以在本发明的组合物中使用崩解剂，以提供在暴露于水性环境时发生崩解的片剂。太多的崩解剂可能产生可在瓶中崩解的片剂。过少则可能不足以发生崩解，因此可以改变活性成分从剂型中的释放速率和程度。因此，可以使用既不过少也不过多从而不会有害地改变活性成分的释放的足量崩解剂来形成本文公开的多晶型物的剂型。使用的崩解剂的量可以根据制剂的类型和给药方式而不同，并且本领域普通技术人员可以容易地辨别。约0.5至约15重量％的崩解剂或约1至约5重量％的崩解剂可以在药物组合物中使用。可用来形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶或其混合物。

[0110] 可用来形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括，例如，syloid硅胶、合成二氧化硅的凝固气溶胶或其混合物。润滑剂可任选地以小于药物组合物的约1重量％的量添加。

[0111] 在一些情况下，胶体颗粒包括至少一种阳离子剂和至少一种非离子型表面活性剂，如泊洛沙姆、泰洛沙泊、聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、失水山梨醇酯或聚乙二醇硬脂酸酯。在一些情况下，该阳离子剂是烷基胺、叔烷基胺、季铵化合物、阳离子脂质、氨基醇、双胍盐、阳离子化合物或其混合物。在一些情况下，该阳离子剂是双胍盐，如氯己定、聚氨基丙基双胍、苯乙双胍、烷基双胍或其混合物。在一些情况下，该季铵化合物为苯扎卤铵、劳拉卤铵(lauralkonium halide)、西曲溴铵(cetrimide)、十六烷基三甲基卤化铵、十四烷基三甲基卤化铵、十二烷基三甲基卤化铵、西曲卤铵(cetrimonium halide)、苄索卤铵(benzethonium halide)、山萮基苄基二甲基卤化铵(behenalkonium halide)、十六烷基苄基二甲基卤化铵、鲸蜡基乙基二甲基卤化铵、鲸蜡基吡啶鎓卤化物、苯并十二烷基卤化铵(benzododecinium halide)、氯烯丙基六亚甲基四胺卤化物、肉豆蔻基苄基二甲基卤化铵

(rnyristylalkonium)、司拉卤铵(stearalkonium halide)或其两种或更多种的混合物。在一些情况下,该阳离子剂是苯扎氯铵、劳拉氯铵、苯并十二烷基溴化铵、苄索氯铵、十六烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵或其两种或更多种的混合物。在一些情况下,油相是矿物油和轻质矿物油、中链甘油三酯(MCT)、椰子油;氢化油,包括氢化棉籽油、氢化棕榈油、氢化蓖麻油或氢化大豆油;聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物,包括聚氧乙烯(poluoxyl)-40氢化蓖麻油、聚氧乙烯-60氢化蓖麻油或聚氧乙烯-100氢化蓖麻油。

[0112] 当需要水性悬浮液和/或酏剂供口服给药时,其内的活性成分可与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料以及(如果需要的话)乳化剂和/或悬浮剂,连同诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合的稀释剂一起组合。

[0113] 片剂可以是未包衣的或通过已知的技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时期内提供持续的作用。例如,可采用时间延迟材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。供口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者呈现为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0114] 可用来形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。换言之,可以采用亲水性表面活性剂的混合物,可以采用亲脂性表面活性剂的混合物,或者可以采用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0115] 合适的亲水性表面活性剂通常可具有至少10的HLB值,而合适的亲脂性表面活性剂通常可具有等于或小于约10的HLB值。用来表征非离子型两亲性化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡("HLB"值)。具有较低HLB值的表面活性剂更加亲脂或疏水,并且在油中具有较高的溶解度,而具有较高HLB值的表面活性剂更加亲水,并且在水溶液中具有较高的溶解度。亲水性表面活性剂通常被认为是HLB值大于约10的那些化合物以及HLB标度通常不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地,亲脂性(即疏水性)表面活性剂是HLB值等于或小于约10的化合物。然而,表面活性剂的HLB值仅仅是粗略的指导,通常用来支持工业、药物和化妆品乳液的配制。

[0116] 亲水性表面活性剂可以是离子型的或非离子性的。合适的离子型表面活性剂包括但不限于烷基铵盐;梭链孢酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基酰化物(acylactylates);单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化酒石酸酯和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0117] 在上述组中,举例而言,离子型表面活性剂包括:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单甘油酯和二甘油酯的单乙酰化酒石酸酯和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单甘油酯和二甘油酯;单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0118] 离子型表面活性剂可以是离子化形式的卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸

的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十四烷基硫酸酯、多库酯、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱，及其盐和混合物。

[0119] 亲水性非离子型表面活性剂可以包括但不限于烷基葡糖苷；烷基麦芽糖苷；烷基硫代葡糖苷；月桂基聚乙二醇甘油酯；聚氧化烯烷基醚，如聚乙二醇烷基醚；聚氧化烯烷基酚，如聚乙二醇烷基酚；聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯，如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯失水山梨醇脂肪酸酯，如聚乙二醇失水山梨醇脂肪酸酯；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的亲水性酯交换产物；聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物；聚氧乙烯化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；和它们的混合物；聚乙二醇失水山梨醇脂肪酸酯和多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油组成的组中的至少一个成员的亲水性酯交换产物。该多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0120] 其他亲水性非离子型表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40失水山梨醇油酸酯、PEG-80失水山梨醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油-10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0121] 仅举例而言，合适的亲脂性表面活性剂包括：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙酰化甘油脂肪酸酯；低级醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；失水山梨醇脂肪酸酯；聚乙二醇失水山梨醇脂肪酸酯；甾醇和甾醇衍生物；聚氧乙烯化甾醇和甾醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；单甘油酯和二甘油酯的乳酸衍生物；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的疏水性酯交换产物；油溶性维生素/维生素衍生物；及其混合物。在该组中，优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物，或者是多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的组中的至少一个成员的疏水性酯交换产物。

[0122] 在一个实施方案中，所述组合物可包含增溶剂，以确保本发明化合物的良好溶解和/或溶出，并使本发明化合物的沉淀减至最小。这对于非口服使用的组合物，例如注射用组合物，可能特别重要。还可添加增溶剂以提高亲水性药物和/或其他组分如表面活性剂的溶解度，或将组合物保持为稳定或均匀的溶液或分散体。

[0123] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下物质:醇和多元醇,如乙醇、异丙醇、丁醇、苄醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、还氧二元醇(transcutol)、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物;平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇的醚,如四氢糠醇PEG醚(四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol))或甲氧基PEG醚;酰胺和其他含氮化合物,如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、ε-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯,如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯及其异构体、δ-戊内酯及其异构体、β-丁内酯及其异构体;以及本领域已知的其他增溶剂,如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙醚和水。在多个实施方案中,使用包含12-羟基硬脂酸的聚乙二醇单酯和聚乙二醇二酯和约30%的游离聚乙烯乙二醇(以Solutol HS 15形式获得)的增溶剂作为增溶剂。

[0124] 也可使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、还氧二元醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、四氢呋喃聚乙二醇醚和丙二醇。

[0125] 可包含的增溶剂的量没有特别限制。给定的增溶剂的量可以限制为生物可接受的量,其可以由本领域技术人员容易地确定。在一些情况下,以下可能是有利的:包含远远超过生物可接受量的增溶剂的量,例如,以最大化药物的浓度,在将该组合物提供给受试者之前使用常规技术如蒸馏或蒸发移除过多的增溶剂。因此,如果存在的话,基于药物和其他赋形剂的合并重量,增溶剂的重量比可以是10%、25%、50%、100%或高达约200%(重量)。如果需要,也可以使用极少量的增溶剂,如5%、2%、1%或甚至更少。通常,增溶剂可以以约1%至约100%,更典型地约5%至约25%(重量)的量存在。

[0126] 所述组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。这类添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂(viscomodulators)、张力调节剂(tonicifiers)、调味剂、着色剂、添味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及其混合物。

[0127] 另外,为了方便处理、增强稳定性或出于其他原因,可以向组合物中掺入酸或碱。药学上可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成二水方解石(hydrocalcite)、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。同样合适的是作为药学上可接受酸的盐的碱,所述酸例如是乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。也可以使用多元酸的盐,如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当所述碱为盐时,阳离子可以是任何方便的药学上可接受的阳离子,如铵、碱金属、碱土金属等。实例可以包括但不限于钠、

钾、锂、镁、钙和铵。

[0128] 合适的酸是药学上可接受的有机或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

用于注射的药物组合物。

[0129] 在一些实施方案中，本发明提供了用于注射的药物组合物，其包含本发明的化合物和适合于注射的药物赋形剂。组合物中的组分和试剂的量如本文所述。

[0130] 本发明的新型组合物可掺入其中以供注射给药的形式包括水性或油性悬浮液，或乳液，其具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，以及酏剂、甘露醇、右旋糖，或无菌水溶液以及类似的药物媒介物。

[0131] 在盐水中的水溶液也常规地用于注射。也可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。例如，通过使用诸如卵磷脂的包衣以在分散体的情况下维持所需的颗粒大小，以及通过使用表面活性剂，可以保持适当的流动性。可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来阻止微生物的作用。

[0132] 通过根据需要将所需量的本发明化合物掺入含有如上列举的各种其他成分的适当溶剂中，随后过滤除菌，来制备无菌注射溶液。通常，通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中来制备分散体，该无菌媒介物含有基础分散介质和来自上文列举的那些成分中的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，某些理想的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由其先前过滤除菌的溶液产生活性成分加任何额外所需成分的粉末。

[0133] 在一些实施方案中，式I的结晶形式被配制为用于静脉内给药的液体制剂。当静脉内施用式I的结晶形式时，水是优选的媒介物。盐水溶液以及右旋糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体媒介物，尤其是用于可注射溶液。合适的药物媒介物还包括赋形剂，如淀粉、纤维素、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要的话，本发明的组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。另外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。

[0134] 包含式I的结晶形式的药物组合物可以借助于常规混合、溶解、制粒、制糖锭、磨细、乳化、包封、包埋或冻干工艺来制备。可以使用一种或多种有助于将式I的结晶形式加工成可药用制品的生理学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂，以常规方式配制药物组合物。适当的制剂取决于选定的给药途径。本发明的药物组合物可以采取溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、小丸、胶囊、含液体的胶囊、粉末、持续释放制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂、混悬剂或其他任何适合使用的形式。

用于局部(例如经皮)递送的药物组合物。

[0135] 在一些实施方案中，本发明提供了用于经皮递送的药物组合物，其包含本发明的化合物和至少一种适于经皮递送的药物赋形剂。

[0136] 本发明的组合物可被配制成适合局部或外用给药的固体、半固体或液体形式的制品，如凝胶、水溶性胶冻剂、乳膏、洗剂、悬浮液、泡沫、粉末、浆液、软膏、溶液、油剂、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳液、盐水溶液、基于二甲亚砜(DMSO)的溶液。通常，具有较高密度的载体能够使区域长时间地暴露于活性成分。相比而言，溶液制剂可使活性成分更直接地暴露于所选区域。

[0137] 所述药物组合物还可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂，后者是允许增加治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的渗透，或帮助治疗分子穿过皮肤的角质层渗透屏障的递送的化合物。这些渗透促进分子中的许多是局部制剂领域的技术人员所知的。这类载体和赋形剂的实例包括但不限于保湿剂(例如，尿素)、二醇(例如，丙二醇)、醇(例如，乙醇)、脂肪酸(例如，油酸)、表面活性剂(例如，肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砜、萜类(例如，薄荷醇)、胺、酰胺、烷烃、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶，以及聚合物如聚乙二醇。

[0138] 供本发明的方法使用的另一种示例性制剂采用经皮递送装置(“贴剂”)。这样的透皮贴剂可用来提供控制量的本发明化合物的连续或不连续输注(有或没有另一种药剂)。

[0139] 用于递送药剂的透皮贴剂的构建和应用在本领域中是已知的。参见，例如美国专利5,023,252、4,992,445和5,001,139。这样的贴剂可被构建用于药剂的连续、脉冲或按需递送。

用于吸入的药物组合物。

[0140] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。该液体或固体组合物可以含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地，该组合物通过口服或鼻呼吸途径施用，以达到局部或全身效果。在优选的药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化的溶液可以直接从雾化装置吸入，或者雾化装置可以连接到面罩或间歇正压呼吸机。可从以适当方式递送制剂的装置施用溶液、悬浮液或粉末组合物，优选口服或经鼻施用。

[0141] 适用于雾化器和液体喷雾装置以及EHD气雾剂装置的液体药物制剂通常包含式I的结晶形式以及药学上可接受的媒介物。优选地，该药学上可接受的媒介物是液体，如醇、水、聚乙二醇或全氟化碳。任选地，可以添加另一种材料以改变本文公开的化合物的溶液或悬浮液的气雾剂性质。优选地，这种材料是液体，如醇、二醇、聚二醇或脂肪酸。配制适用于气雾剂装置的液体药物溶液或悬浮液的其他方法是本领域技术人员已知的(参见，例如，Biesalski，美国专利5,556,611)。

用于治疗眼科病症的药物组合物

[0142] 所述组合物被配制用于眼部施用，并且它包含有效量的一种或多种本发明的结晶形式和适合于眼部给药的药物赋形剂。本发明的适合于眼部给药的药物组合物可以呈现为离散的剂型，如各自在溶液中含有预定量的活性成分的滴剂或喷雾剂，或在水性或非水性液体中的悬浮液，水包油乳液或油包水液体乳液。滴眼剂可通过将活性成分溶解于无菌水溶液如生理盐水、缓冲溶液等中，或通过合并将在使用前溶解的粉末组合物来制备。如本领域中已知的，可以选择其他媒介物，包括但不限于：平衡盐溶液、盐水溶液、水溶性聚醚如聚乙二醇、聚乙烯类如聚乙烯醇和聚维酮、纤维素衍生物如甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素、石油衍生物如矿物油和白凡士林、动物脂肪如羊毛脂、丙烯酸聚合物如羧基聚亚甲基凝胶、

植物脂肪如花生油和多糖如葡聚糖和粘多糖如透明质酸钠。如果需要，可以添加在滴眼剂中常用的添加剂。这样的添加剂包括等渗剂(例如，氯化钠等)、缓冲剂(例如，硼酸、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠等)、防腐剂(例如，苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇等)、增稠剂(例如，糖类，如乳糖、甘露醇、麦芽糖等;例如，透明质酸或其盐，如透明质酸钠、透明质酸钾等;例如，粘多糖，如硫酸软骨素等;例如，聚丙烯酸钠、羧基乙烯基聚合物、交联聚丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或本领域技术人员已知的其他试剂)。

其他药物组合物

[0143] 也可以由本文所述的组合物和一种或多种适合于舌下、颊部、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内给药的药学上可接受的赋形剂制备药物组合物。这类药物组合物的制备是本领域公知的。参见，例如，Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编,Handbook of Clinical Drug Data,第十版,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编,Principles of Drug Action,第三版,Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编,Basic and Clinical Pharmacology,第九版,McGraw Hill,20037ybg;Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第十版,McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第三十二版(The Pharmaceutical Press,London,1999);所有这些均通过引用而整体并入本文。

[0144] 在一些实施方案中，式I的结晶形式被配制为直肠或阴道组合物，如栓剂或保留灌肠剂，例如含有诸如可可脂或其他甘油酯的常规栓剂基质。

[0145] 在一些实施方案中，式I的结晶形式还可以被配制为贮库型(depot)制品。此类长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射而施用。因此，例如，式I的结晶形式可以用合适的聚合材料或疏水材料(例如，在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来配制，或者配制为微溶的衍生物，例如，配制为微溶的盐。

[0146] 在一些实施方案中，式I的结晶形式被配制为纯活性剂。

[0147] 在一些实施方案中，式I的结晶形式被配制为与式I的其他结晶形式的混合物。

给药方式

[0148] 式I化合物的结晶形式或本发明药物组合物的施用可以通过能够将所述结晶形式递送至作用部位的任何方法来实现。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌肉内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如，经皮施用)、直肠给药、通过经由导管或支架或通过吸入局部递送。式I化合物的结晶形式或本发明的药物组合物也可以经脂肪内(intraadiposally)或鞘内施用。

[0149] 在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物经口服施用。在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物例如通过输注、团注、通过皮肤的局部给药、通过上皮或粘膜皮肤内衬(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)的吸收来施用。

[0150] 式I化合物的结晶形式的施用可以是全身的或局部的。各种递送系统是已知的(例如包封在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊等中)，其可用来施用式I的结晶形式和/或其药物组合物。给药方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、鼻内、脑内、阴道内、经皮、直肠、通过吸入或局部给药，特别是向耳、鼻、眼或皮肤局部给药。

在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物经口服施用，例如以口服胶囊的形式施用。

[0151] 在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式通过控制/持续释放系统来施用。本发明的结晶形式例如可通过从支架的支撑物、从支架移植物、从移植物或从支架的盖子或鞘局部递送来施用。在一些实施方案中，本发明的结晶形式与基质混合。这样的基质可以是聚合物基质，并且可用来将化合物接合到支架。适合此类用途的聚合物基质包括，例如，基于内酯的聚酯或共聚酯，如聚交酯、聚己内酯乙交酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如，PEO-PLLA)；聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物(例如，聚羟乙基甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷酮)、诸如聚四氟乙烯的氟化聚合物以及纤维素酯。

[0152] 合适的基质可以是非降解的，或者可随时间而降解，从而释放一种或多种化合物。可以与本发明的结晶形式一起使用的其他合适的聚合材料描述于例如Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(编),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen and Ball(编),Wiley,New York(1984);Langer等人,1983,J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23161;Levy等人,1985,Science 228:190;During等人,1989,Ann.Neurol.251351;和Howard等人,1989,J.Neurosurg.711105，其中每一个均通过引用整体并入本文。

[0153] 在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式通过口服持续释放递送系统来施用。可用于口服持续释放的聚合物包括，例如，羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素)。任何合适的纤维素醚也可用于口服持续释放递送系统。

[0154] 在另外其他的实施方案中，肠溶衣包衣的制品可用于口服持续释放给药。包衣材料包括，例如，具有pH依赖性溶解度的聚合物(即pH控制的释放)，具有缓慢或pH依赖性溶胀、溶解或侵蚀速率的聚合物(即时间控制的释放)，被酶降解的聚合物(即酶控制的释放)，以及形成可被压力升高所破坏的坚固层的聚合物(即压力控制的释放)。

[0155] 在另外其他的实施方案中，渗透递送系统用于口服持续释放给药(Verma等人，Drug Dev.Ind.Pharm.2000,261695-708)。在一些实施方案中，OROS™渗透装置用于口服持续释放递送装置，例如如美国专利3,845,770和美国专利3,916,899所公开的。

[0156] 在另外其他的实施方案中，蜡可以用于口服持续释放给药。合适的持续释放蜡的实例公开于美国专利3,402,240(巴西棕榈蜡、小烛树蜡、茅草蜡和小冠巴西棕榈蜡)；美国专利4,820,523(氢化植物油、蜂蜡、巴西棕榈蜡、石蜡、小烛树蜡、地蜡及其混合物)；和美国专利4,421,736(石蜡和蓖麻蜡的混合物)。

[0157] 在一些实施方案中，药物释放脂质基质可用于口服持续释放给药。例如，本文公开的组合物和/或化合物的固体微粒可以包被有控制释放脂质薄层(例如，山萮酸甘油酯和/或棕榈酸硬脂酸甘油酯)，如美国专利6,375,987和美国专利6,379,700所公开的。可以任选地将脂质包被的颗粒压缩以形成片剂。另一种适用于持续释放口服给药的基于脂质的控制释放基质材料包括美国专利6,171,615公开的聚乙二醇化甘油酯。

[0158] 在一些实施方案中，可将本文所述的不同控制释放系统置于式I的结晶形式和/或

其药物组合物的靶标附近，因此仅需要全身剂量的一部分(例如，Goodson，于“Medical Applications of Controlled Release，”同上，vol.2，pp.115-138(1984))。在一些实施方案中，式I的结晶形式的所需量约为全身剂量的1/20、1/15、1/10、1/9.1/8.1/7、1/6、1/5、1/4、1/3或1/2。也可以使用在Langer，1990，Science 24911527-1533中讨论的其他控制释放系统。

[0159] 在另外其他的实施方案中，局部递送系统用于式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的递送。例如，可以使用LeBon，B.等人，Journal of Pain and Symptom Management，2009，37(5)，913和Singh，V.等人，Asian Journal of Pharmaceutics，2013，1-3月，pp.1-7中描述的系统。

[0160] 式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物优选地在体内施用至患者后提供萘普生和普瑞巴林。不希望受到理论的束缚，可以化学地和/或酶促地切割式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的药物缀合物的连接体。在哺乳动物的胃、肠腔、肠组织、血液、肝脏、脑和/或其他任何合适的组织中存在的一种或多种酶可切割式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的连接体。切割机理并不重要。不希望受到理论的束缚，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的连接体可在被胃肠道(例如，在胃内或肠内)吸收之前和/或被胃肠道(例如，在哺乳动物的肠组织、血液、肝脏或其他合适的组织中)吸收之后切割。在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的连接体在被胃肠道吸收之前切割，并且萘普生和普瑞巴林都常规地吸收到体循环中。在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的连接体在被胃肠道吸收之后切割，并且萘普生和普瑞巴林通过被动扩散、主动转运或两者吸收到体循环中。

[0161] 如果式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的连接体在被胃肠道吸收之后切割，则萘普生和普瑞巴林可能有机会从大肠吸收到体循环中。在这种情况下，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物优选地作为持续释放系统来施用。在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物通过口服持续释放给药来递送。在这些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物每天施用一次或两次，例如，每天一次。

剂量

[0162] 式I的结晶形式和/或其药物组合物通常将以有效达到预期目的的量使用。为了用来治疗或预防诸如疼痛(例如神经性疼痛和肌肉骨骼疼痛)和炎性疾病(例如关节炎)等疾病或病症，式I的结晶形式和/或其药物组合物以治疗有效量施用或应用。在本文公开的特定病症或病况的治疗中有效的式I的结晶形式和/或其药物组合物的量将取决于该病症或病况的性质，并且可以通过如前所述的本领域已知的标准临床技术来确定。另外，可以任选地利用体外试验或体内试验来帮助确定最佳剂量范围。

[0163] 除其他因素外，式I的结晶形式和/或其药物组合物的给药量当然取决于所治疗的受试者、受试者的体重、病患的严重程度、给药方式和处方医师的判断。例如，可以通过单次给药、通过多次应用或控制释放以药物组合物的形式递送剂量。在一些实施方案中，通过口服持续释放给药来递送式I的结晶形式和/或其药物组合物。在这些实施方案中，式I的结晶形式和/或其药物组合物每天施用五次、四次、三次、两次或一次。在一些实施方案中，每天两次通过口服持续释放给药来递送式I的结晶形式和/或其药物组合物。在一些实施方案中，每天一次通过口服持续释放给药来递送式I的结晶形式和/或其药物组合物。

[0164] 给药可以间歇性地重复，可以单独提供或与其他药物联合提供，并且只要有效治疗疾病状态或病症需要，就可以继续提供。在一些实施方案中，可以调整式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供约0.5mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物。在一些实施方案中，可以调整式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供至少约0.5mg/天的药物缀合物。在一些实施方案中，可以调整式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供至多约20,000mg/天的药物缀合物。

[0165] 在一些实施方案中，可以调整式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供约0.5mg/天至约5mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约50mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约100mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约200mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约300mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约0.5mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约50mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约100mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约200mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约300mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约5mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约100mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约200mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约300mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约50mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约200mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约300mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约100mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约300mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约200mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约500mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约300mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约500mg/天至约1,000mg/天的药物缀合物、约500mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约500mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约500mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约500mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约1,000mg/天至约2,000mg/天的药物缀合物、约1,000mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约1,000mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约1,000mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约2,000mg/天至约5,000mg/天的药物缀合物、约2,000mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约2,000mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物、约5,000mg/天至约10,000mg/天的药物缀合物、约5,000mg/天至约20,000mg/天的药物缀合物或约10,000mg/天至约20,000mg/天的药物缀合

物。

[0166] 在一些实施方案中，可以调整式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供约0.5mg/天的药物缀合物、约5mg/天的药物缀合物、约50mg/天的药物缀合物、约100mg/天的药物缀合物、约200mg/天的药物缀合物、约300mg/天的药物缀合物、约500mg/天的药物缀合物、约1,000mg/天的药物缀合物、约2,000mg/天的药物缀合物、约5,000mg/天的药物缀合物、约10,000mg/天的药物缀合物或约20,000mg/天的药物缀合物。

[0167] 在一些实施方案中，可以调整式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的剂量，以提供约50mg/天至约2000mg/天的药物缀合物(相当于约25mg/天的萘普生、17mg/天的普瑞巴林，和约1000mg/天的萘普生、690mg/天的普瑞巴林)。

[0168] 剂量范围可以通过熟练技术人员已知的方法来确定。

[0169] 在用于人体之前，可以在体外和体内测定式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的所需治疗或预防活性。在一些实施方案中，本文所述的式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的治疗有效剂量将在不引起实质性毒性的情况下提供治疗益处。式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物的毒性可以使用标准药学程序来确定。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数。本文所述的式I的结晶形式和/或其药物组合物的剂量可以在包括有效剂量、没有或几乎没有毒性的循环浓度范围内。

联合疗法

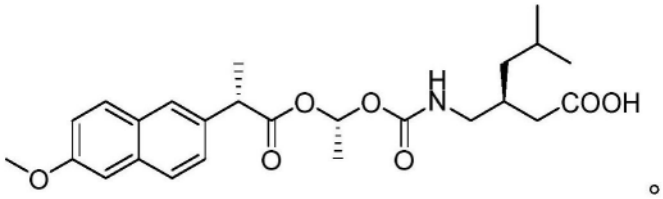
[0170] 在某些实施方案中，式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物可以与采用至少一种其他治疗剂的疗法联合使用。式I化合物的结晶形式和/或其药物组合物和其他治疗剂可以累加地或协同地作用。在一些实施方案中，式I化合物的结晶形式和其他治疗剂累加地作用。在一些实施方案中，式I的结晶形式和其他治疗剂协同地作用。

[0171] 在一些实施方案中，包含式I的结晶形式的药物组合物与另一种治疗剂同时施用，后者可以是与式I的结晶形式相同的药物组合物的一部分，或是不同的药物组合物。在其他实施方案中，在施用另一种治疗剂之前或之后，施用包含式I的结晶形式的药物组合物。

[0172] 在一些实例中，式I化合物的结晶形式与式I化合物的无定形形式、式I的另一种结晶形式、萘普生和/或普瑞巴林联合施用。

本发明提供了包括但不限于以下实施方式：

1.式I化合物的结晶形式：



。

2.根据实施方式1所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有X射线粉末衍射(XRPD)峰。

3.根据实施方式2所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

4.根据实施方式1所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。

5.根据实施方式2至4中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在

约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

6.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、9.3、9.8、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、19.9、20.4、20.6、21.4、21.7、22.4、22.9、23.7、23.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、27.6、29.7和31.3度2θ处具有XRPD峰。

7.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的化学纯度大于约90％。

8.根据实施方式7所述的结晶形式，其中通过HPLC分析确定所述结晶形式的化学纯度。

9.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的对映体纯度大于约90％。

10.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的非对映体纯度大于约90％。

11.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的熔点在约100℃至约140℃的范围内。

12.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的熔点在约100℃至约130℃的范围内。

13.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的熔点在约118℃至约121℃的范围内。

14.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式的熔点在约119℃至约121℃的范围内。

15.根据前述实施方式中任一项所述的结晶形式，其中组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

16.一种药物组合物，其包含前述实施方式中任一项的结晶形式。

17.根据实施方式16所述的药物组合物，其中所述药物组合物是固体剂型。

18.根据实施方式16或17所述的药物组合物，其中所述药物组合物是胶囊。

19.根据实施方式16所述的药物组合物，其中所述药物组合物是悬浮液。

20.根据实施方式19所述的药物组合物，其中所述药物组合物是水性悬浮液。

21.根据实施方式16所述的药物组合物，其中所述药物组合物是液体。

22.根据实施方式21所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含所述结晶形式在水中的溶液。

23.根据实施方式21所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含所述结晶形式在盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油溶液或其组合中的溶液。

24.根据实施方式22或23所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于静脉内给药。

25.根据实施方式16至23中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于口服给药。

26.根据实施方式16至25中任一项所述的药物组合物，其进一步包含选自润湿剂、乳化剂、缓冲剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂的一种或多种赋形剂。

27.根据实施方式16至26中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

28.一种用于预防或治疗受试者的疾病的试剂盒，该试剂盒包含实施方式1至15中任一项的结晶形式，或实施方式16至27中任一项的药物组合物，以及该试剂盒的使用说明书。

29.根据实施方式28所述的试剂盒，其中所述受试者是动物。

30.根据实施方式28或29所述的试剂盒，其中所述受试者是人。

31.根据实施方式28至30中任一项所述的试剂盒，其中所述疾病是疼痛或炎性疾病。

32.根据实施方式31所述的试剂盒，其中所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。

33.根据实施方式31所述的试剂盒，其中所述炎性疾病是关节炎。

34.根据实施方式28至33中任一项所述的试剂盒，其中所述试剂盒进一步包含至少一种另外的治疗剂。

35.根据实施方式34所述的试剂盒，其中所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。

36.根据实施方式34或35所述的试剂盒，其中所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。

37.根据实施方式34或35所述的试剂盒，其中所述结晶形式或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

38.一种治疗或预防有需要的受试者的疾病的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用实施方式16至27中任一项的药物组合物。

39.根据实施方式38所述的方法，其中所述受试者是人。

40.根据实施方式38或39所述的方法，其中所述疾病是疼痛或炎性疾病。

41.根据实施方式40所述的方法，其中所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。

42.根据实施方式40所述的方法，其中所述炎性疾病是关节炎。

43.根据实施方式38至42中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述受试者施用至少一种另外的治疗剂。

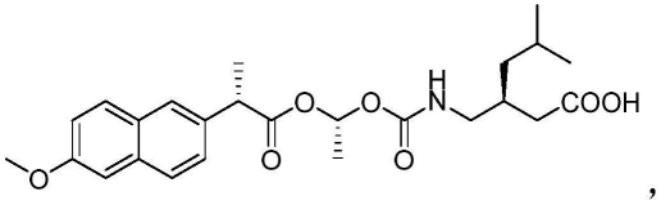
44.根据实施方式43所述的方法，其中所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。

45.根据实施方式43或44所述的方法，其中所述药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。

46.根据实施方式43或44所述的方法，其中所述药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

47.根据实施方式43至46中任一项所述的方法，其中所述药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂同时施用。

48.一种制备式I化合物的结晶形式的方法：



，

其中所述方法包括：

(iii)将式I化合物溶解在溶剂中，以获得所述式I化合物的溶液；以及

(iv)从所述式I化合物的溶液中分离所述结晶形式。

49.根据实施方式48所述的方法，其中所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有XRPD峰。

50.根据实施方式49所述的方法，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

51.根据实施方式48所述的方法，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。

52.根据实施方式49至51中任一项所述的方法，其中所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

53.根据实施方式48至52中任一项所述的方法，其中所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至高于环境温度的温度。

54.根据实施方式48至53中任一项所述的方法，其中所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至低于环境温度的温度。

55.根据实施方式48至54中任一项所述的方法，其中所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至约0℃至约25℃之间的温度。

56.根据实施方式48至55中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述式I化合物的溶液中添加另外的溶剂。

57.根据实施方式48至56中任一项所述的方法，其中所述溶剂包括极性质子溶剂。

58.根据实施方式48至57中任一项所述的方法，其中所述溶剂包含异丙醇。

59.根据实施方式48至58中任一项所述的方法，其中所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约40℃至大约回流温度的温度。

60.根据实施方式57至59中任一项所述的方法，其中所述另外的溶剂包括烷烃。

61.根据实施方式57至60中任一项所述的方法，其中所述另外的溶剂包括庚烷。

62.根据实施方式56至61中任一项所述的方法，其中所述溶剂和所述另外的溶剂以约1:2至约1:3(v/v)的体积比使用。

63.根据实施方式48至56中任一项所述的方法，其中所述溶剂包括庚烷、乙酸乙酯或其混合物。

64.根据实施方式63所述的方法，其中所述溶剂包括体积比约为10:1的庚烷和乙酸乙酯。

65.根据实施方式63或64所述的方法，其中所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约50℃至大约回流温度的温度。

66.根据实施方式63至65中任一项所述的方法，其中所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约70℃的温度。

67.根据实施方式48至56中任一项所述的方法，其中所述溶剂包括甲基环己烷、甲基叔丁基醚或其混合物。

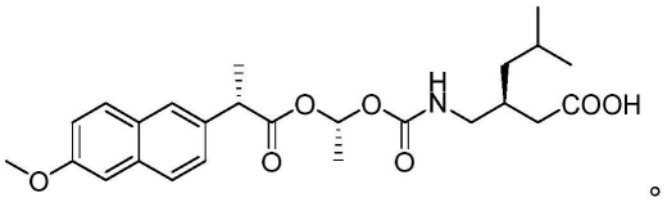
68.根据实施方式67所述的方法，其中所述溶剂包括体积比约为10:1的甲基环己烷和甲基叔丁基醚。

69.根据实施方式67或68所述的方法，其中所述溶解步骤包括将所述式I化合物和溶剂加热至约20℃至约40℃的温度。

70.根据实施方式48至69中任一项所述的方法，其进一步包括将种子结晶形式引入所述式I化合物的溶液中。

实施方案

[0173] 实施方案1:一种包含式I化合物的结晶形式的组合物：



。

[0174] 实施方案2:实施方案1的组合物，其中所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有X射线粉末衍射(XRPD)峰。

[0175] 实施方案3:实施方案2的组合物，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0176] 实施方案4:实施方案1的组合物，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。

[0177] 实施方案5:实施方案2至4中任一项的组合物，其中所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0178] 实施方案6:前述实施方案中任一项的组合物，其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、9.3、9.8、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、19.9、20.4、20.6、21.4、21.7、22.4、22.9、23.7、23.9、24.3、25.0、25.6、26.4、26.9、27.6、29.7和31.3度2θ处具有XRPD峰。

[0179] 实施方案7:前述实施方案中任一项的组合物，其中所述结晶形式的化学纯度大于约90％。

[0180] 实施方案8:实施方案7的组合物，其中通过HPLC分析确定所述结晶形式的化学纯度。

[0181] 实施方案9:前述实施方案中任一项的组合物，其中所述结晶形式的对映体纯度大于约90％。

[0182] 实施方案10:前述实施方案中任一项的组合物，其中所述结晶形式的非对映体纯度大于约90％。

[0183] 实施方案11:前述实施方案中任一项的组合物，其中所述结晶形式的熔点在约100℃至约140℃的范围内。

[0184] 实施方案12:前述实施方案中任一项的组合物,其中所述结晶形式的熔点在约100℃至约130℃的范围内。

[0185] 实施方案13:前述实施方案中任一项的组合物,其中所述结晶形式的熔点在约118℃至约121℃的范围内。

[0186] 实施方案14:前述实施方案中任一项的组合物,其中所述结晶形式的熔点在约119℃至约121℃的范围内。

[0187] 实施方案15:前述实施方案中任一项的组合物,其中所述组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

[0188] 实施方案16:一种药物组合物,其包含前述实施方案中任一项的组合物。

[0189] 实施方案17:根据实施方案16的药物组合物,其中所述药物组合物是固体剂型。

[0190] 实施方案18:根据实施方案16或17的药物组合物,其中所述药物组合物是胶囊。

[0191] 实施方案19:根据实施方案16的药物组合物,其中所述药物组合物是悬浮液。

[0192] 实施方案20:根据实施方案19的药物组合物,其中所述药物组合物是水性悬浮液。

[0193] 实施方案21:根据实施方案16的药物组合物,其中所述药物组合物是液体。

[0194] 实施方案22:根据实施方案21的药物组合物,其中所述药物组合物包含所述结晶形式在水中的溶液。

[0195] 实施方案23:根据实施方案21的药物组合物,其中所述药物组合物包含所述结晶形式在盐水溶液、右旋糖水溶液、甘油溶液或其组合中的溶液。

[0196] 实施方案24:根据实施方案22或23的药物组合物,其中所述药物组合物用于静脉内给药。

[0197] 实施方案25:根据实施方案16至23中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服给药。

[0198] 实施方案26:根据实施方案16至25中任一项的药物组合物,其进一步包含选自润湿剂、乳化剂、缓冲剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂的一种或多种赋形剂。

[0199] 实施方案27:根据实施方案16至26中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含式I化合物的至少两种结晶形式。

[0200] 实施方案28:一种用于预防或治疗受试者的疾病的试剂盒,该试剂盒包含实施方案1至15中任一项的组合物,或实施方案16至27中任一项的药物组合物,以及该试剂盒的使用说明书。

[0201] 实施方案29:根据实施方案28的试剂盒,其中所述受试者是动物。

[0202] 实施方案30:根据实施方案28或29的试剂盒,其中所述受试者是人。

[0203] 实施方案31:根据实施方案28至30中任一项的试剂盒,其中所述疾病是疼痛或炎性疾病。

[0204] 实施方案32:根据实施方案31的试剂盒,其中所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。

[0205] 实施方案33:根据实施方案31的试剂盒,其中所述炎性疾病是关节炎。

[0206] 实施方案34:根据实施方案28至33中任一项的试剂盒,其中所述试剂盒进一步包含至少一种另外的治疗剂。

[0207] 实施方案35:根据实施方案34的试剂盒,其中所述至少一种另外的治疗剂是用于

治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。

[0208] 实施方案36:根据实施方案34或35的试剂盒,其中所述组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。

[0209] 实施方案37:根据实施方案34或35的试剂盒,其中所述组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

[0210] 实施方案38:一种治疗或预防有需要的受试者的疾病的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用有效量的实施方案1至15中任一项的组合物或实施方案16至27中任一项的药物组合物。

[0211] 实施方案39:根据实施方案38的方法,其中所述受试者是人。

[0212] 实施方案40:根据实施方案38或39的方法,其中所述疾病是疼痛或炎性疾病。

[0213] 实施方案41:根据实施方案40的方法,其中所述疼痛是神经性疼痛或肌肉骨骼疼痛。

[0214] 实施方案42:根据实施方案40的方法,其中所述炎性疾病是关节炎。

[0215] 实施方案43:根据实施方案38至42中任一项的方法,其中所述方法进一步包括向所述受试者施用至少一种另外的治疗剂。

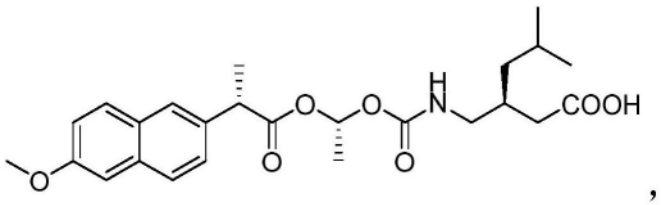
[0216] 实施方案44:根据实施方案43的方法,其中所述至少一种另外的治疗剂是用于治疗疼痛或神经系统疾病的药剂。

[0217] 实施方案45:根据实施方案43或44的方法,其中所述组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂累加地作用。

[0218] 实施方案46:根据实施方案43或44的方法,其中所述组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂协同地作用。

[0219] 实施方案47:根据实施方案43至46中任一项的方法,其中所述组合物或药物组合物和所述至少一种另外的治疗剂同时施用。

[0220] 实施方案48:一种制备式I化合物的结晶形式的方法:



,

其中所述方法包括:

将包含式I化合物的组合物溶解在溶剂中,以获得所述式I化合物的溶液;以及

从所述式I化合物的溶液中分离所述结晶形式。

[0221] 实施方案49:根据实施方案48的方法,其中所述结晶形式的特征在于在约8.6、15.5、16.4、17.9和20.6度2θ处具有XRPD峰。

[0222] 实施方案50:根据实施方案49的方法,其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、17.2、17.5、20.4、21.4、22.4、23.7、23.9或27.6度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0223] 实施方案51:根据实施方案48的方法,其中所述结晶形式的特征在于在约6.4、8.6、15.5、16.4、17.2、17.5、17.9、20.4、20.6、21.4、22.4、23.7、23.9和27.6度2θ处具有XRPD峰。

[0224] 实施方案52:根据实施方案49至51中任一项的方法,其中所述结晶形式的特征在于在约9.3、9.8、19.9、21.7、22.9、24.3、25.0、6、26.4、26.9、29.7或31.3度2θ处具有至少一个另外的XRPD峰。

[0225] 实施方案53:根据实施方案48至52中任一项的方法,其中所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至高于环境温度的温度。

[0226] 实施方案54:根据实施方案48至53中任一项的方法,其中所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至低于环境温度的温度。

[0227] 实施方案55:根据实施方案48至54中任一项的方法,其中所述从式I化合物的溶液中分离结晶形式的步骤包括将所述式I化合物的溶液冷却至约0℃至约25℃之间的温度。

[0228] 实施方案56:根据实施方案48至55中任一项的方法,其中所述方法进一步包括向所述式I化合物的溶液中添加另外的溶剂。

[0229] 实施方案57:根据实施方案48至56中任一项的方法,其中所述溶剂包括极性质子溶剂。

[0230] 实施方案58:根据实施方案48至57中任一项的方法,其中所述溶剂包括异丙醇。

[0231] 实施方案59:根据实施方案48至58中任一项的方法,其中所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约40℃至大约回流温度的温度。

[0232] 实施方案60:根据实施方案57至59中任一项的方法,其中所述另外的溶剂包括烷烃。

[0233] 实施方案61:根据实施方案57至60中任一项的方法,其中所述另外的溶剂包括庚烷。

[0234] 实施方案62:根据实施方案56至61中任一项的方法,其中所述溶剂和所述另外的溶剂以约1:2至约1:3(v/v)的体积比使用。

[0235] 实施方案63:根据实施方案48至56中任一项的方法,其中所述溶剂包括庚烷、乙酸乙酯或其混合物。

[0236] 实施方案64:根据实施方案63的方法,其中所述溶剂包括体积比约为10:1的庚烷和乙酸乙酯。

[0237] 实施方案65:根据实施方案63或64的方法,其中所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约50℃至大约回流温度的温度。

[0238] 实施方案66:根据实施方案63至65中任一项的方法,其中所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约70℃的温度。

[0239] 实施方案67:根据实施方案48至56中任一项的方法,其中所述溶剂包括甲基环己烷、甲基叔丁基醚或其混合物。

[0240] 实施方案68:根据实施方案67的方法,其中所述溶剂包括体积比约为10:1的甲基环己烷和甲基叔丁基醚。

[0241] 实施方案69:根据实施方案67或68的方法,其中所述溶解步骤包括将所述包含式I化合物的组合物和溶剂的混合物加热至约20℃至约40℃的温度。

[0242] 实施方案70:根据实施方案48至69中任一项的方法,其进一步包括将种子结晶形式引入所述式I化合物的溶液中。

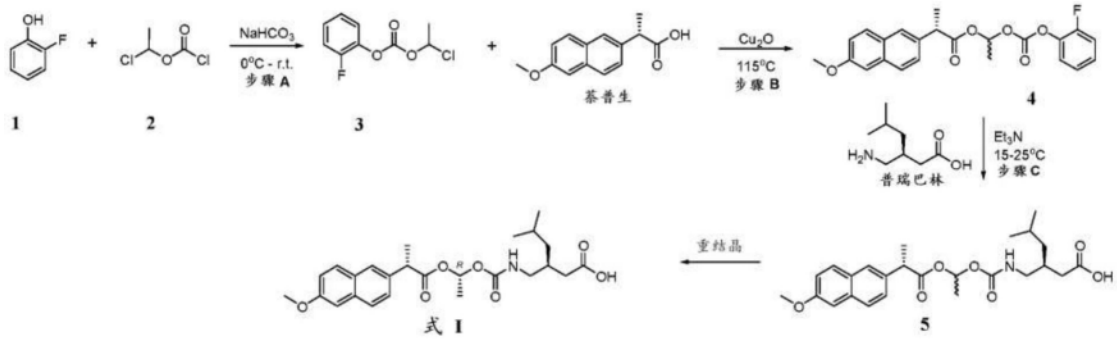
[0243] 虽然本文已经显示并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员明

显的是，这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解，在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本发明的范围，由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

实施例

[0244] 以下实施例详细描述了式I化合物及其结晶形式的制备。本领域技术人员将会明白，可以对材料和方法进行许多修改，而不会脱离发明的范围。

实施例1：式I化合物的示例性合成及其结晶



方案1

步骤A：2-氟苯基碳酸1-氯乙酯(3)的合成

[0245] 在合适的反应容器中充入水和碳酸氢钠，随后充入起始材料2-氟-苯酚(1)。将混合物冷却至约0～5℃的温度，并在保持0～5℃温度的同时缓慢添加氯甲酸1-氯乙酯(2)。将温度升高至约15±5℃。当通过2-氟-苯酚的消失(标准：≤2.0％，通过HPLC)判断反应完全时，建立反应。添加正庚烷，分离有机相，用水和盐水洗涤。浓缩溶液，然后添加甲苯，再次浓缩溶液。再重复一次甲苯添加和浓缩循环。

步骤B：(S)-((R,S)-1-((2-氟苯氧基)羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(4)的合成

[0246] 向合适的反应容器中萘普生的甲苯溶液中加入2-氟苯基碳酸1-氯乙酯(3)和氧化亚铜。将混合物的温度升高至约115±5℃。当通过2-氟苯基碳酸1-氯乙酯的消失(标准：≤2.5％，通过HPLC)判断反应完全时，建立反应。在约50±5℃下添加甲基叔丁基醚。过滤所得混合物，并在约25±5℃下收集滤液。将纯化水加入到滤液中，然后将混合物冷却至约0±5℃。将混合物用氢氧化铵碱化至pH约9～11，分离有机相，并用氢氧化铵和盐水洗涤。浓缩溶液，然后添加乙腈，并再次浓缩溶液。重复进行乙腈添加和浓缩循环更多次，直到残留的甲苯不超过10％(根据GC方法)。

步骤C：(S)-3-(((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(式I化合物)的合成

[0247] 向合适的反应容器中(S)-((R,S)-1-((2-氟苯氧基)羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(4)在乙腈和甲基叔丁基醚中的混合物的溶液中加入纯化水和普瑞巴林。在将温度保持在约15±5℃的同时缓慢添加三乙胺。将温度升高至约25±3℃进行反应。当通过(S)-((R,S)-1-((2-氟苯氧基)羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯的消失(标准：≤0.5％，通过HPLC)判断反应完全时，建立反应。将所得混合物用$KHSO_4$酸化至pH 3～5，并用甲基叔丁基醚萃取。合并的有机层用纯化水和盐水洗涤。然后将有机相浓缩。添加异丙

醇，并再次浓缩溶液。重复异丙醇添加和浓缩循环一次或多次，直到总残留乙腈和甲基叔丁基醚的总和不超过5％(通过GC方法)。在约40～45℃下向混合物中加入正庚烷并搅拌，然后以设置的适当间隔逐渐降低温度，以从体系中结晶(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(5)。当沉淀完成时，将不均匀混合物离心并收集固体。

[0248] 将(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(5)的粗产物添加至合适的容器中异丙醇和水的溶液中。在将温度升高至45±3℃的同时，搅拌混合物，直到所有固体溶解，然后以设置的适当时间间隔逐渐降低温度，以从体系中重结晶(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸。当沉淀停止时，将不均匀混合物离心，并收集预期的纯(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(式I)。

[0249] 使用IS10傅立叶变换红外光谱仪(Thermo)进行(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的FT-IR(傅立叶变换红外光谱法)。将样品与干燥的粉状溴化钾(KBR)混合，以制成按重量计含有约1％样品的混合物。在高压和真空下将混合物压缩成圆盘。表1列出了主要吸光度频率的分配，图2显示了FT-IR光谱。

表1.(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的FT-IR光谱中主要吸光度频率的分配

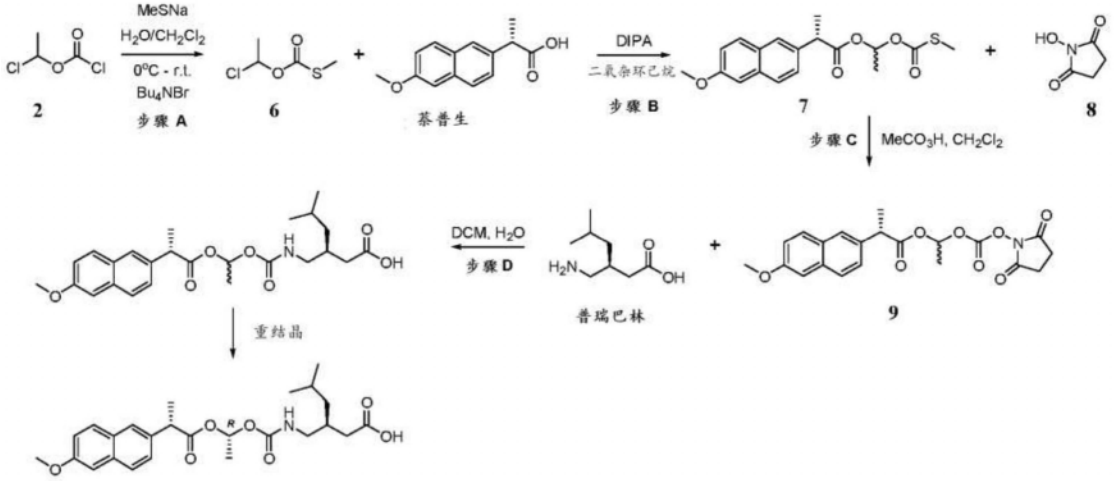
频率(cm^{-1})	振动模式	分配
3500-3100	ν_{O-H}	-OH
3378	ν_{N-H}	-NH
3019	$\nu_{=C-H}$	=C-H
2962,2869	ν_{C-H}	-C-H
1754,1698,1632	$\nu_{C=O}$	C=O
1606,1506,1446	$\nu_{C=C}$	芳香环
1268,1228	ν_{C-O-C}	-C(=O)-O-C

[0250] 使用Bruker Altra Shield TM 400 NMR，作为在DMSO-d6中的溶液获得(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的NMR谱(^{1}H-NMR，^{13}C-NMR)。^{1}H-NMR(DMSO-d6,400MHz):δ7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.76(d,J=7.2Hz,1H),7.69(brs,1H),7.35(重叠,1H),7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.15(d,J=8.8,2.4Hz,1H),6.73(q,J=5.2Hz,1H),3.90(q,J=7.2Hz,1H),3.87(s,3H),2.89(m,1H),2.82(m,1H),2.17(dd,J=15.6,5.6Hz,1H),1.99(dd,J=15.6,7.2Hz,1H),1.89(m,1H),1.57(hept,J=6.8Hz,1H),1.45(d,J=7.2Hz,3H),1.38(d,J=5.6Hz,3H),1.05(m,1H),0.98(m,1H),0.80(d,J=6.8Hz,3H),0.80(d,J=6.8Hz,3H)。^{13}C NMR(DMSO-d6,101MHz)δ174.35,172.60,157.67,154.49,135.70,133.75,129.64,128.83,127.36,126.72,126.18,119.14,106.12,89.34,55.60,44.88,44.02,41.17,37.43,33.40,25,08,23.22,22.90,20.07,18.92。

[0251] 使用带有正模式电喷雾电离的Xevo G2-XS QTof HRMS系统的Waters Acquity I Class UPLC进行MS(质谱法)。将样品以0.1mg/mL的浓度溶解在乙腈中。MS光谱在m/z

482.2154处显示[M+Na]$^+$的离子峰(计算值:482.2155,$C_{25}H_{33}NO_7$.Na)。

实施例2:(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的备选合成路线



步骤A:O-1-氯乙基S-甲基硫代甲酸酯(6)的合成

[0252] 在N_2大气压下,向反应器中加入DCM(2.0vol.)、氯甲酸1-氯乙酯(1.0当量)(2)和TBAB(0.01当量),并将温度冷却至约0±5℃。在约0±5℃下向反应器逐滴加入NaSMe(水溶液,20%,w/w)(1.15当量)。在约0±5℃下搅拌4小时后,对反应混合物进行取样以供GC分析,直到色谱图中的氯甲酸1-氯乙酯少于1.5%(峰面积)。将去离子水(2.0体积)添加到体系中以洗涤混合物三次,分离并收集有机相。用5%NaCl水溶液(3.0体积)进一步洗涤有机相,然后分离并收集。在低于20℃下减压浓缩有机相,直到残留体积为1.0±0.2体积。对反应产物O-1-氯乙基S-甲基硫代甲酸酯(6)进行取样,以供GC分析。O-1-氯乙基S-甲基硫代甲酸酯的GC纯度≥95%。

步骤B:(S)-((R,S)-1-(甲基硫基羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(7)的合成

[0253] 在氮气氛下,将O-1-氯乙基S-甲基硫代甲酸酯(1.0当量)、萘普生(1.1当量)和KI(0.1当量)溶解在反应器中的1,4-二氧杂环己烷(2.0体积)中。将该混合物加热至约50±5℃。将DIPA(1.0当量)逐滴加入到反应器中,并将温度保持在约60℃以下,随后将混合物搅拌20～30分钟。然后使反应温度达到约75±5℃。在约75±5℃下,每2.0±0.2小时取反应混合物样品进行HPLC分析,持续20小时。通过HPLC测定萘普生≤30%(峰面积)后,将反应冷却至约25±5℃。然后向反应混合物中加入去离子水(8.0体积)和MTBE(8.0体积),并搅拌该混合物。停止搅拌,然后分离各层,并收集有机相。用去离子水(8.0体积)洗涤有机相,分离并收集。然后用18%的K_2CO_3水溶液(重量/重量,8.0体积)洗涤有机相两次。分离并收集有机相。通过HPLC分析混合物,直到基于HPLC,萘普生<1.0%(峰面积)。

[0254] 用15%NaCl水溶液(5.0体积)洗涤有机相。分离并收集有机相。在低于40℃下减压浓缩有机相。向反应器中充入庚烷(5.0体积),并在低于40℃下再次减压浓缩混合物,直到残留体积为2～3体积。再次重复该过程。然后,将一部分庚烷(5体积)添加到反应器中。溶液变成浆液,并在20～25℃下搅拌16h。然后将混合物过滤,并用庚烷(0.5体积)洗涤固体两次。收集固体样品进行HPLC分析。重复该程序,直到(S)-((R,S)-1-(甲基硫基羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(7)的纯度≥95%。将固体产物在30±5℃下真空干燥。分离

的产物是所需的非对映体，并且具有以下特征：mp：65-66℃。IR(KBr)ν_{max}:3055,2986,2937,2916,2848,1750,1719,1606,1451,1392,1264,1177,1134,1050,910,854,747cm^{-1}。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.56(d,J＝2.8Hz,1H),7.54(t,J＝2.1Hz,1H),7.51(s,0.5H),7.50(s,0.5H),7.26-7.24(m,0.5H),7.24-7.21(m,0.5H),7.01(t,J＝2.2Hz,0.5H),6.99(t,J＝2.2Hz,0.5H),6.96(s,1H),6.85(dq,J＝10.9,5.4Hz,1H),3.75-3.67(m,4H),2.14(s,1.5H),1.98(s,1.5H),1.44(d,J＝1.6Hz,1.5H),1.43(d,J＝1.6Hz,1.5H),1.33(d,J＝5.5Hz,1.5H),1.24(d,J＝5.5Hz,1.5H)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ171.43,171.32,169.00,168.80,156.64,156.60,133.92,133.79,132.70,132.66,128.26,128.21,127.85(2),126.16,126.08,125.14,125.02,124.97(2),117.97,117.85,104.49,104.46,89.31,89.05,54.12(2),44.15,44.11,18.34,18.24,17.38,17.18,12.15,11.97。

步骤C：(S)-((R,S)-1-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基氧基)羰基氧基)乙基)2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(9)的合成

[0255] 在N_2气氛下，将(S)-((R,S)-1-(甲基硫基羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(1.0当量)(7)和NHS(20.0当量)(8)溶解在反应器中的DCM(10.0体积)中。在低于25℃下，在2～3小时内，将提前48小时制备的过乙酸溶液(15％wt)(2.5当量)逐滴加入到反应器中。将混合物在15±5℃下再继续搅拌1～2小时，然后使反应混合物升温至20～25℃。在20～25℃下搅拌6小时后，对反应混合物进行取样以进行HPLC分析。继续搅拌，直到基于峰面积，(S)-((R,S)-1-(甲基硫基羰基氧基)乙基2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯≤5.0％。

[0256] 向反应器中添加5％NaCl(5.0体积)水溶液的一部分。分离各层，并收集有机相。用5％$NaHCO_3$(5.0体积)洗涤有机相数次，直到HPLC色谱图中的萘普生≤1.5％(峰面积)。

[0257] 用10％$Na_2S_2O_3$(5.0体积)水溶液洗涤有机相。分离各相，并收集有机相。有机相通过硅藻土(celatom)过滤。用DCM(1.0体积)洗涤滤饼两次，合并并收集滤液。用15％NaCl(5.0体积)进一步洗涤滤液，然后分离并浓缩有机相。粗(S)-((R,S)-1-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基氧基)羰基氧基)乙基)2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯)(9)直接转入下一步。产生所需的非对映体，其具有以下特征：白色晶体，mp：145-146℃。IR(KBr)ν_{max}:2992,2942,1819,1792,1744,1632,1606,1506,1486,1454,1393,1373,1260,1234,1202,1048,910,879,812,735,644cm^{-1}。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71(dd,J＝8.5,4.5Hz,2H),7.65(s,1H),7.38(s,0.5H),7.36(s,0.5H),7.17-7.08(m,2H),6.88-6.79(m,1H),3.98-3.83(m,4H),2.82(s,2H),2.73(s,2H),1.58(m,4.5H),1.48(d,J＝5.4Hz,1.5H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ172.31,172.18,168.39(2),168.24(2),157.75,157.68,149.87,149.73,134.66,134.40,133.80,133.74,129.45,129.33,128.93,128.90,127.36,127.32,126.18,126.15(2),126.09,119.09,118.85,105.58(2),93.89,93.79,55.33(2),45.27,45.04,25.44(2),25.29(2),19.27,19.19,18.41,18.34。HRMS(ESI)实测为438.1157，($[M+Na]^+$，针对$C_{21}H_{21}NO_8$计算为438.1159)。

步骤D：(S)-3-(((((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(式I)的合成

[0258] 在N_2下，将粗(S)-((R,S)-1-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基氧基)羰基氧基)乙基)2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯(9)(理论产率×根据HPLC的纯度，1.0当量)溶解在反应器中的DCM(10.0体积)中。向反应器中添加普瑞巴林(1.0当量)和去离子水(1.5体积)。将反应混合

物在25±3℃下搅拌，然后取样进行HPLC分析。然后当HPLC分析中(S)-((R,S)-1-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基氧基)羰基氧基)乙基)2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸酯的峰面积≤1.0%时，向反应器中添加一部分去离子H_2O(5.0体积)。分离各层，并收集有机相。有机相进一步用去离子H_2O(5.0体积)洗涤，随后用15%NaCl(5.0体积)水溶液洗涤。分离各层，收集并浓缩有机相。

[0259] 将粗(S)-3-(((R,S)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(理论产量×纯度，1.0当量)与硅胶(100～200目)(2.0wt.%)混合。然后将该混合物加载到硅胶(100～200目，5.5wt.%)填充柱上，以庚烷(165体积)和EtOAc(50体积)的混合物作为流动相。收集高于90%HPLC纯度的(S)-3-(((R,S)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸级分，并在低于45℃下减压浓缩。

[0260] 在N_2氮气下，将(S)-3-(((R,S)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(1.0当量)溶解在反应器中的IPA(2.0体积)中。将混合物加热至约40±5℃并搅拌，以达到澄清的溶液。向反应器中逐滴加入庚烷(5.5体积)，并搅拌混合物1.0小时。将该混合物冷却至20±5℃并搅拌1小时。然后将其冷却至约5±5℃并搅拌15小时。过滤不均匀混合物，并用庚烷(0.5体积)洗涤所得固体两次。收集固态(S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸(式I)。

实施例3:式I的结晶形式的差示扫描量热分析

[0261] 使用TA-Q200差示扫描量热分析仪获得式I的结晶形式的差示扫描量热曲线。样品吹扫流速为50mL/min，加热速率为10℃/min。平衡时的样品池温度为25℃，最终温度设定为300℃。光谱显示在119.90℃处具有急剧的吸热转变(熔点)，起始温度为117.88℃，ΔH为127.7J/g。在119-120℃的峰值吸热下，样品明显融化。图3给出了DSC和TGA曲线的叠加。结合DSC和TGA的结果，确认了式I的结晶形式的结晶度。

实施例4:立体化学的确定

[0262] (S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸含有三个手性中心。在合成过程中，萘普生部分的S-构型通过S-萘普生起始材料的对映体纯度来控制，而普瑞巴林部分的S-构型通过S-普瑞巴林起始材料的对映体纯度来控制。连接体部分的新形成的酰氧基碳在分离出的主要非对映体中具有R-立体化学构型。通过单晶X射线衍射分析，对主要非对映体(结晶的)进行了酰氧基碳构型的明确分配。以下给出了单晶X射线衍射的数据信息和确认的立体结构，并且图4显示了式I化合物的X射线结构。

表2:(S)-3-(((R)-1-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰基氧基)乙氧基)羰基-氨基)甲基)-5-甲基己酸的X射线晶体学数据

经验式	$C_{25}H_{33}NO_7$
通式分子量	459.52
温度	293(2)
波长	0.71073 A
晶系，空间群	三斜晶系，P1
晶胞尺寸	a = 20.506(4) Å α= 90°
	b = 18.967(4) Å β= 90°
	c = 6.2866(13) Å γ= 90°
体积	2445.1(9) $Å^3$
Z，计算的密度	4, 1.248 Mg/m^3
吸收系数	0.091 mm^{-1}
F(000)	984
晶体大小	0.24*0.22*0.18 mm^3
用于数据采集的θ角	2.15 至 25.02°.
限制指数	-24<=h<=24, -22<=k<=20, -7<=l<=6
收集到的反射 / 独特	19364 / 4319 [R(int) = 0.0454]

θ = 25.01 的完成度	99.8%
吸收校正	来自当量的半经验校正
最大和最小透射	0.9838 和 0.9785
精修方法	F^2 上的全矩阵最小二乘
数据/约束/参数	4319 / 1 / 309
F^2 上的拟合优度	1.027
最终 R 指数[I>2sigma(I)]	R1 = 0.0447，wR2 = 0.1027
R 指数(所有数据)	R1 = 0.0532，wR2 = 0.1087
绝对结构参数	0.4(10)
最大衍射峰和孔	0.196 和-0.160 e. $Å^{-3}$

实施例5.式I化合物的旋光度

[0263] 观察到的式I化合物(5mg/mL,溶解于MeOH中)的比旋度约为+31°至+33.0°。

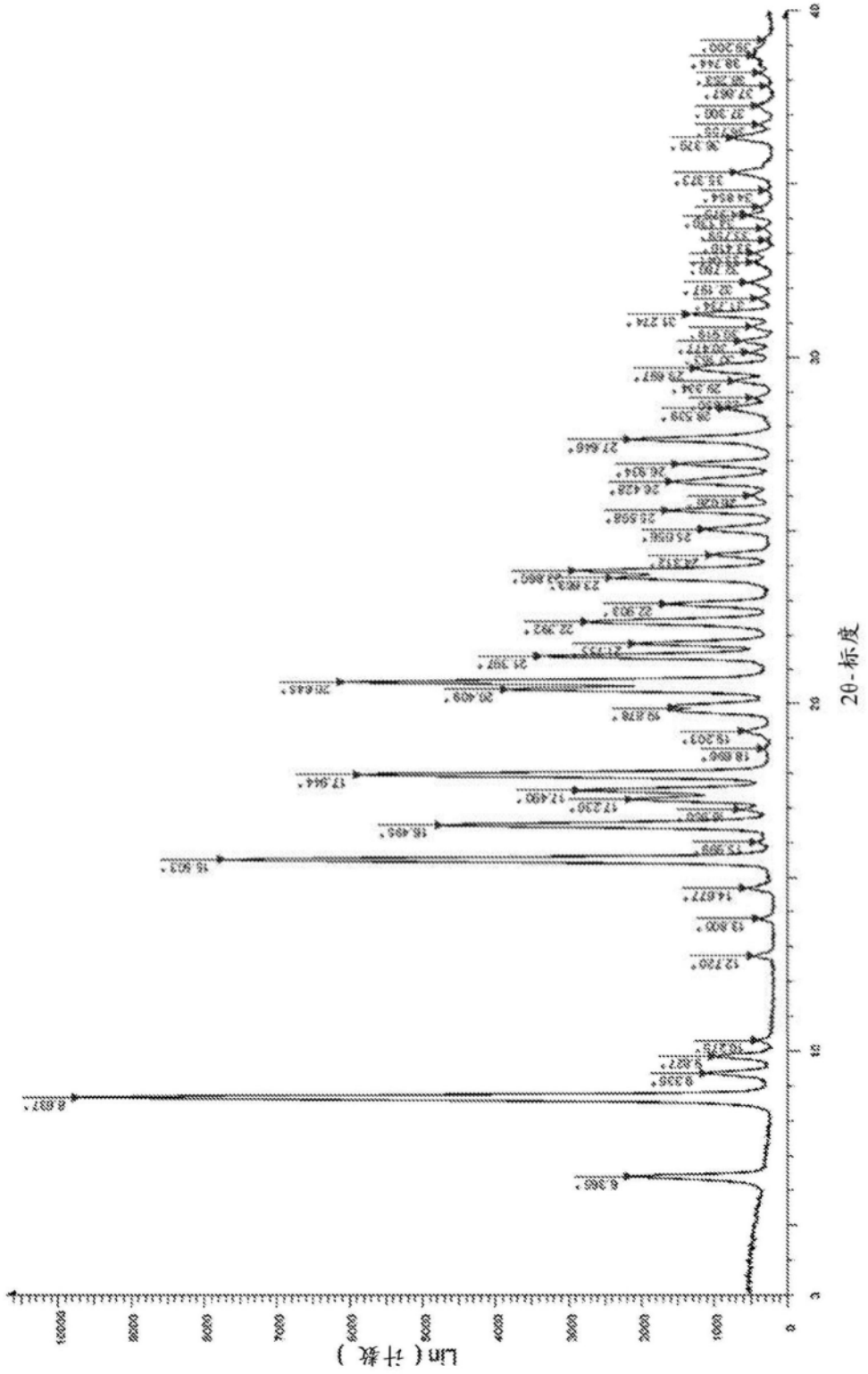


图1

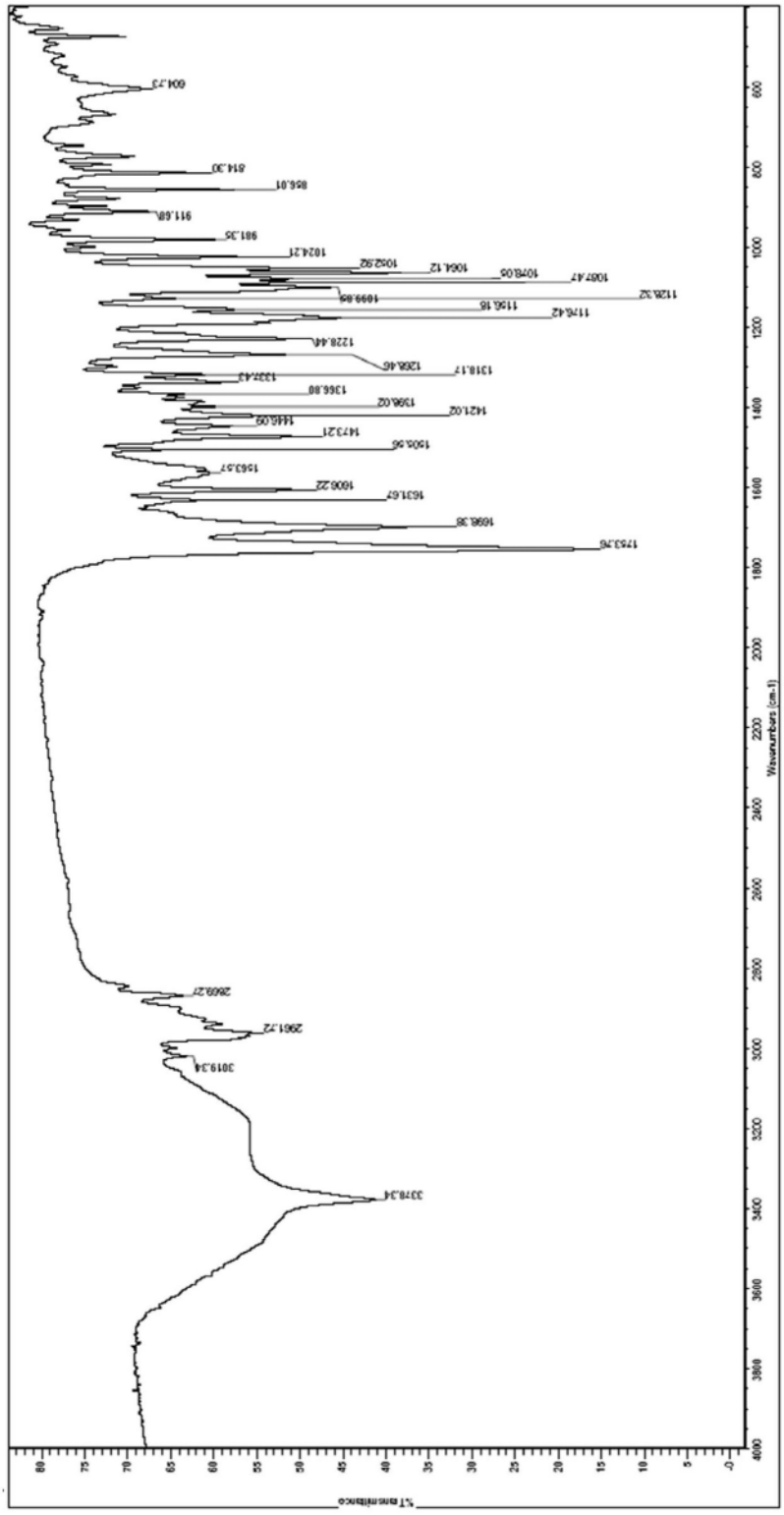

604.73
814.30
856.01
911.68
981.35
1024.21
1052.92
1064.12
1078.05
1087.47
1128.32
1099.86
1156.18
1176.42
1228.44
1268.46
1318.17
1337.43
1366.80
1396.02
1421.02
1446.09
1473.21
1505.56
1563.57
1606.22
1631.67
1698.38
1753.76
2869.27
2961.72
3019.34
3378.34
Wavenumbers (cm-1)
%Transmittance

图2

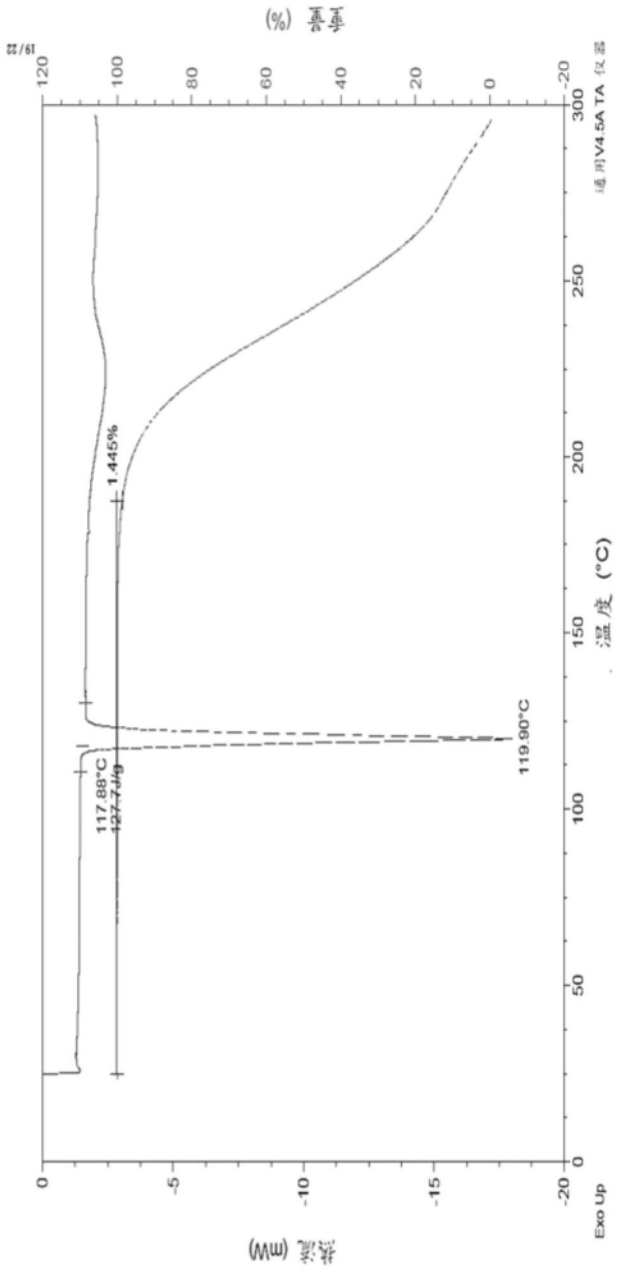

重量 (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
300
250
200
150
100
50
0
温度 (°C)
1.445%
119.90°C
117.88°C
127.7J/g
-5
-10
-15
Exo Up

图3

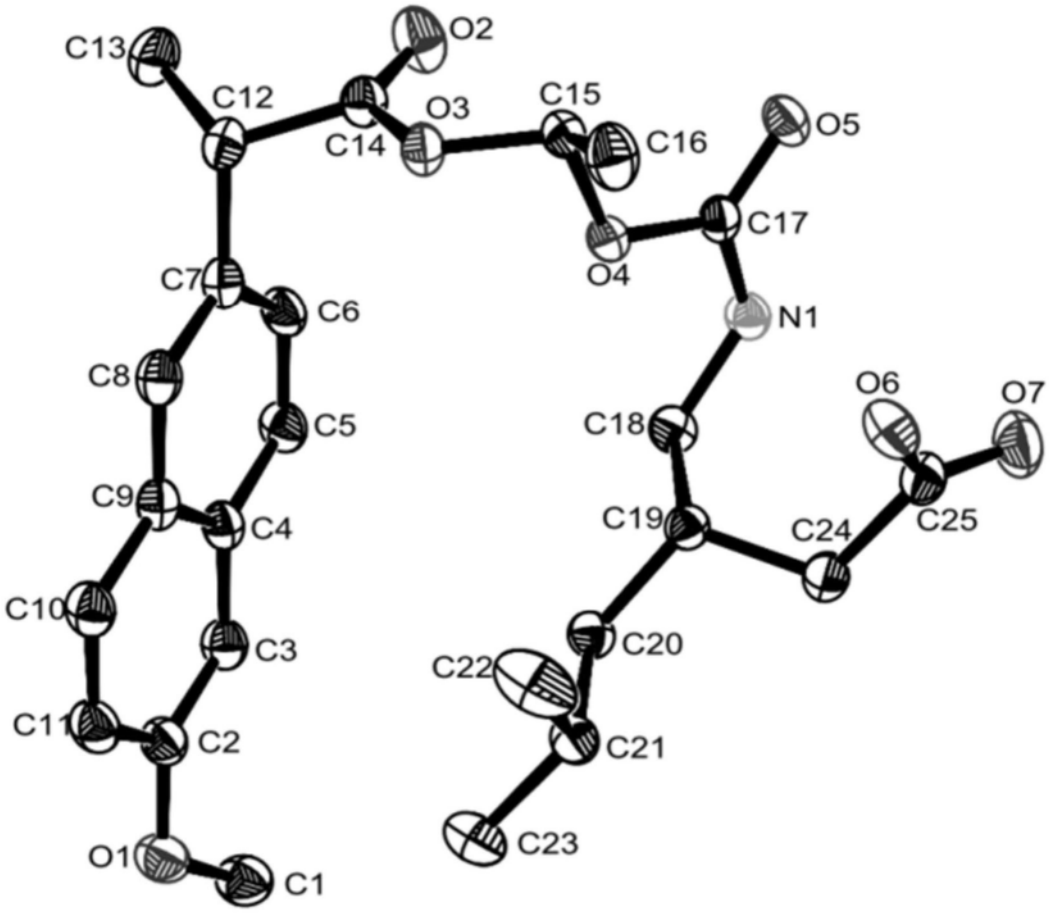

O2
C13
C12
O3
C15
O5
C14
C16
C17
O4
C7
C6
N1
C8
O6
O7
C5
C18
C9
C4
C19
C24
C25
C10
C3
C20
C22
C11
C2
C21
C23
O1
C1

图4