



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114144232 A

(43) 申请公布日 2022.03.04

(21) 申请号 202080051576.4

(22) 申请日 2020.05.15

(30) 优先权数据

62/848,857 2019.05.16 US

62/949,599 2019.12.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/054628 2020.05.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/230099 EN 2020.11.19

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·K·都德 A·格朗德里

E·鲁萨基 E·萨弗特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 宋卫霞 黄革生

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

权利要求书5页 说明书21页 附图8页

(54) 发明名称

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式

(57) 摘要

本发明描述了N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的具体结晶形式。本发明进一步涉及用于制备所述结晶形式的方法、包含所述结晶形式的药物组合物、以及使用所述结晶形式和药物组合物治疗疾病的方法。

1. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

2. 根据权利要求1所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2-θ角为12.6±0.2°、18.9±0.2°和20.9±0.2°处的反射。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2-θ角为12.6±0.2°、17.0±0.2°、18.9±0.2°、20.9±0.2°和32.5±0.2°处的反射。

4. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,x射线粉末衍射图包含三个、四个、五个或更多个选自由以下组成的组的2θ值:8.5°±0.2°、9.5°±0.2°、11.8°±0.2°、12.3°±0.2°、12.6°±0.2°、13.9°±0.2°、14.8°±0.2°、15.9°±0.2°、16.5°±0.2°、17.0°±0.2°、17.6°±0.2°、18.9°±0.2°、19.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、20.9°±0.2°、21.2°±0.2°、22.4°±0.2°、22.7°±0.2°、23.9°±0.2°、24.3°±0.2°、24.8°±0.2°、25.0°±0.2°、25.9°±0.2°、26.8°±0.2°、27.0°±0.2°、28.3°±0.2°、28.6°±0.2°、28.9°±0.2°、29.8°±0.2°、30.5°±0.2°、31.3°±0.2°、31.5°±0.2°、31.8°±0.2°、32.1°±0.2°、32.5°±0.2°、32.9°±0.2°、33.6°±0.2°、34.0°±0.2°、34.6°±0.2°、35.0°±0.2°、35.6°±0.2°、36.3°±0.2°以及38.8°±0.2°。

5. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A,其特征在于图8中所示的x射线粉末衍射图。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式特征在于当以2℃/min的加热速率测量时,具有包含起始温度为90℃的吸热峰的差示扫描量热法曲线。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式特征在于当以20℃/min的速率从30℃加热到300℃时,具有热重量分析曲线,所述热重量分析曲线显示出基于所述结晶形式的重量不超过3.3重量%的质量损失。

8. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式B。

9. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式B,其特征在于图11中所示的x射线粉末衍射图。

10. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式H<sub>A</sub>。

11. 根据权利要求10所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2-θ角为10.4±0.2°、21.8±0.2°和30.6±0.2°处的反射。

12. 根据权利要求10所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2-θ角为10.4±0.2°、12.0±0.2°、16.8±0.2°、21.8±0.2°和30.6±0.2°处的反射。

13. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式 $H_A$ ,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,x射线粉末衍射图包含三个、四个、五个或更多个选自由以下组成的组的2 $\theta$ 值:7.9°±0.2°、10.4°±0.2°、12.0°±0.2°、13.0°±0.2°、13.3°±0.2°、13.8°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、16.4°±0.2°、16.8°±0.2°、17.5°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、20.5°±0.2°、20.8°±0.2°、21.1°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、22.7°±0.2°、23.0°±0.2°、23.5°±0.2°、23.9°±0.2°、24.2°±0.2°、24.6°±0.2°、25.0°±0.2°、26.0°±0.2°、26.3°±0.2°、26.5°±0.2°、26.8°±0.2°、27.8°±0.2°、28.2°±0.2°、28.5°±0.2°、28.8°±0.2°、29.5°±0.2°、30.0°±0.2°、30.6°±0.2°、31.0°±0.2°、31.3°±0.2°、31.7°±0.2°、32.0°±0.2°、33.2°±0.2°、34.0°±0.2°、34.2°±0.2°、35.3°±0.2°、35.9°±0.2°、36.7°±0.2°、37.0°±0.2°、37.4°±0.2°、37.7°±0.2°、38.2°±0.2°、28.9°±0.2°以及39.6°±0.2°。

14. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式 $H_A$ ,其特征在于图13中所示的x射线粉末衍射图。

15. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A。

16. 根据权利要求15所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2- $\theta$ 角为12.7±0.2°、18.9±0.2°和20.8±0.2°处的反射。

17. 根据权利要求15或16所述的结晶形式,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,x射线粉末衍射图包含在2- $\theta$ 角为12.7±0.2°、15.3±0.2°、18.9±0.2°、20.8±0.2°和25.0±0.2°处的反射。

18. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A,其中当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,x射线粉末衍射图包含三个、四个、五个或更多个选自由以下组成的组的2 $\theta$ 值:5.8°±0.2°、11.3°±0.2°、11.6°±0.2°、12.2°±0.2°、12.7°±0.2°、13.2°±0.2°、14.7°±0.2°、15.3°±0.2°、17.0°±0.2°、17.4°±0.2°、18.6°±0.2°、18.9°±0.2°、19.4°±0.2°、19.8°±0.2°、20.8°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、22.7°±0.2°、23.4°±0.2°、24.0°±0.2°、24.5°±0.2°、25.0°±0.2°、25.5°±0.2°、26.7°±0.2°、27.1°±0.2°、27.7°±0.2°、28.7°±0.2°、29.3°±0.2°、29.6°±0.2°、30.2°±0.2°、31.2°±0.2°、32.0°±0.2°、32.3°±0.2°、32.8°±0.2°、33.7°±0.2°、34.5°±0.2°、35.3°±0.2°、37.0°±0.2°、38.4°±0.2°以及38.6°±0.2°。

19. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A,其特征在于图1中所示的x射线粉末衍射图。

20. 根据权利要求15至19中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式特征在于当以5℃/min的加热速率测量时,具有包含起始温度为194℃的吸热峰的差示扫描量热法曲线。

21. 根据权利要求15至19中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式特征在于当以20℃/min的速率从30℃加热到300℃时,具有热重量分析曲线,所述热重量分析曲线显示出基于

所述结晶形式的重量不超过0.3重量%的质量损失。

22. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式S<sub>A</sub>,其特征在於图4中所示的x射线粉末衍射图。

23. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式S<sub>B</sub>,其特征在於图5中所示的x射线粉末衍射图。

24. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式S<sub>C</sub>,其特征在於图6中所示的x射线粉末衍射图。

25. 一种N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式S<sub>D</sub>,其特征在於图7中所示的x射线粉末衍射图。

26. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-25所述的结晶形式、以及药学上可接受的载体。

27. 一种用于制备N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的方法,所述方法包括:

(a) 将N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺溶解于盐酸和合适的醇溶剂的混合物中;

(b) 添加所述混合物与叔丁基甲基醚;并且任选地

(c) 分离N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

28. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:

(a) 治疗有效量的根据权利要求1-25中任一项所述的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式;

(b) 至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

29. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式A。

30. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式B。

31. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式H<sub>A</sub>。

32. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的形式A。

33. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的形式S<sub>A</sub>。

34. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的形式S<sub>B</sub>。

35. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的形式S<sub>C</sub>。

36. 根据权利要求28所述的药物组合物,其中所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的形式S<sub>D</sub>。

37. 一种片剂配制品,所述片剂配制品包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

38. 根据权利要求37所述的片剂配制品,其中可以将所述片剂配制成单位剂型,每个剂量含有从约5mg至约500mg的活性成分。

39. 根据权利要求38所述的片剂,其中所述单位剂型含有在10mg与200mg之间、包括10mg和200mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

40. 根据权利要求38所述的片剂,其中所述单位剂型含有在25mg与150mg之间、包括25mg和150mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

41. 根据权利要求38所述的片剂,其中所述单位剂型含有20mg、40mg、或60mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A。

42. 根据权利要求37所述的片剂配制品,所述片剂配制品按重量百分比计进一步包含:10%-30%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、60%-80%的一种或多种填充剂、2%-10%的一种或多种崩解剂;以及0.2%-3%的一种或多种助流剂。

43. 根据权利要求37所述的片剂配制品,所述片剂配制品进一步包含颗粒内相、颗粒外相以及薄膜包衣,其中:所述颗粒内相包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、乳糖、Avicel PH101、HP-纤维素低代替\_40UM、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁;所述颗粒外相包含乳糖、纤维素MK GR、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁;并且所述薄膜包衣可以包含一种或多种成膜物质并且可以进一步包含如增塑剂、肠润滑剂、着色剂和/或色素等物质。

44. 根据权利要求37所述的片剂配制品,所述片剂配制品进一步包含颗粒内相、颗粒外相以及薄膜包衣,其中:所述颗粒内相按重量百分比计包含:约22%N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、约33%的乳糖、约18%的Avicel PH101、约5%的HP-纤维素低代替\_40UM、约2%的钠-CMC XL、约0.25%的Aerosil 200PH以及约0.5%的硬脂酸镁。

45. 根据权利要求44所述的片剂配制品,其中所述颗粒外相按重量百分比计含有:约10%的乳糖;约5.6%的纤维素MK GR、约3%的钠-CMC XL、约0.25%的Aerosil 200PH以及约1%的硬脂酸镁;并且所述薄膜包衣按重量百分比计含有含有:约4.8%白色包衣预混物;约0.16%黄色包衣预混物;以及约0.008%红色包衣预混物。

46. 根据权利要求44所述的片剂配制品,其中所述颗粒外相按重量百分比计含有:约10%的乳糖;约5.6%的纤维素MK GR、约3%的钠-CMC XL、约0.25%的Aerosil 200PH以及约1%的硬脂酸镁;并且所述薄膜包衣按重量百分比计含有含有:约8%白色包衣预混物;约0.02%红色包衣预混物;以及约0.02%黑色包衣预混物。

47. 一种用于产生根据权利要求37所述的片剂配制品的方法,所述方法包括:

(a) 共混以下颗粒内相成分:N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、乳糖、Avicel PH101、HP-纤维

素低代替\_40UM、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；

(b) 筛分、共混、辊压并且研磨来自步骤(a)的共混成分；

(c) 共混以下颗粒外相成分：乳糖、纤维素MK GR、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；

(d) 筛分来自步骤(c)的成分；

(e) 共混来自步骤(b)和步骤(d)的成分；

(f) 将步骤(e)的成分压制成片剂并将所述片剂除尘；

(g) 形成薄膜包衣的悬浮液：包含纯净水以及选自白色、黄色、红色和黑色的一种或多种包衣预混物混合物；以及

(h) 将(f)的除尘的片剂进行薄膜包衣。

48. 一种用于治疗ABL1/BCR-ABL1介导的障碍的方法，所述方法包括向需要这种治疗的患者施用有效量的根据权利要求1-25中任一项所述的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式。

## N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式

### 技术领域

[0001] 本发明涉及N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式、其制备方法、包含其的药物组合物和使用其的治疗方法。

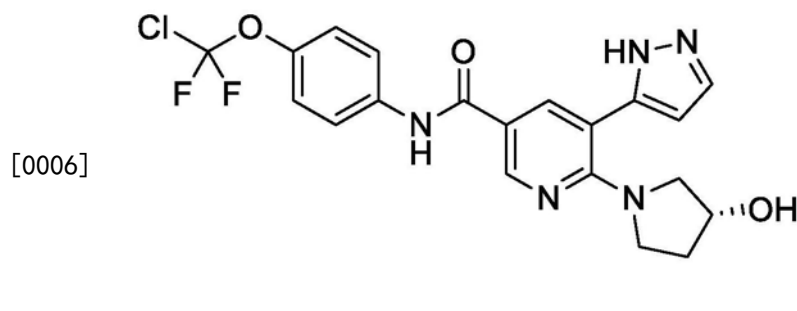
### 背景技术

[0002] 多态性是指物质存在多于一种结晶形式。多晶型物(或结晶变体)具有相同的化学结构,但通常具有完全不同的物理化学性质。多晶型物包括互变多晶型物和单变多晶型物。化学物质以多于一种结晶形式结晶的这种能力可以对药物的保质期、溶解度、配制品特性和加工特性具有深刻的影响。此外,药物的作用可能受药物分子多态性的影响。不同的多晶型物在体内可以具有不同的摄取速率,从而导致比希望的更低或更高的生物活性。在极端情况下,不希望的多晶型物甚至可能显示出毒性。在制造过程中出现未知的结晶形式可能具有重大影响。

[0003] 了解和控制多态性对于新药上市具有决定性的益处。首要的,对药物产品寻找任何可能的多晶型物可以用于减少在药物制备或贮存过程中被其他多晶形式污染的可能性。在一些情况下,没能控制污染可能具有威胁生命的后果。在生产期间结晶出意外的多晶型物可意味着数周或甚至数月的生产停工,这时期科学家发现并纠正新的结晶形式的原因,或进行另一轮试验以获得新的结晶形式的批准。

[0004] 第二,理解哪些药物的结晶形式在某些情况下是可能的,可使研究者将化合物预期的性能最大化,这些性能例如溶解度、配制品特性、加工特性和保质期。在新药开发的早期了解这些因素可以意味着生产的药物更有效、更稳定或更便宜。

[0005] 具有以下式的化合物N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺



[0007] 是BCR-ABL酪氨酸-激酶抑制剂。具有式(I)的化合物、具有式(I)的化合物的制备、以及具有式(I)的化合物的药物组合物最初描述于W0 2013/171639 A1中(作为实例9)。具有式(I)的化合物也称为(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺或阿西米尼(asciminib)。

[0008] W0 2013/171639 A1提供了具有式(I)的化合物,其可用于治疗对Abelson蛋白

(ABL1)、Abelson相关蛋白(ABL2)和相关嵌合蛋白(特别是BCR-ABL1)的酪氨酸激酶活性的抑制有响应的疾病。虽然WO 2013/171639 A1描述了包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的无定形分散体的药物组合物,但没有具体披露N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的任何结晶形式或包含其的药物配制品。

[0009] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式已被发现,并展现出新的物理特性,可以利用新特性以获得新的药理特性,并且可以将其用于N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的药物产品开发。

## 发明内容

[0010] 本发明涉及N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的结晶形式。

[0011] 本发明还涉及N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式。

[0012] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含:(a)治疗有效量的本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或其盐酸盐的结晶形式;以及(b)至少一种药学上可接受的载体。

[0013] 本发明还涉及用于治疗ABL1/BCR-ABL1介导的障碍的方法,所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或其盐酸盐的结晶形式的步骤。

## 附图说明

[0014] 图1描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的结晶形式A的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0015] 图2描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的结晶形式A的差示扫描量热法曲线。

[0016] 图3描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的结晶形式A的热重量分析图。

[0017] 图4描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>A</sub>的XRPD图。

[0018] 图5描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>B</sub>的XRPD图。

[0019] 图6描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>C</sub>的XRPD图。

[0020] 图7描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>D</sub>的XRPD图。

[0021] 图8描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式A的XRPD图。

[0022] 图9描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式A的差示扫描量热法曲线。

[0023] 图10描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式A的热重量分析图。

[0024] 图11描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式B的XRPD图。

[0025] 图12描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式A和B的XRPD图。

[0026] 图13描绘了根据本发明的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的形式H<sub>A</sub>的XRPD图。

[0027] 图14描绘了用于制造包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的片剂的生产过程的流程图。

### 具体实施方式

[0028] 在本发明的上下文中,除非另有明确说明,否则以下定义具有指示的含义:

[0029] 如本文所用,术语“室温”或“RT”是指在20°C至30°C范围内的温度。

[0030] 如本文所用,关于X射线粉末衍射(XRPD)的术语“反射”意指X射线衍射图中的峰,其在某些衍射角(布拉格角)由固体材料中原子的平行面散射的X射线的相长干涉引起,所述固体材料在长程位置顺序以顺序的和重复的模式分布。这种固体材料被分类为结晶材料,而无定形材料被定义为固体材料,其缺乏长程有序且仅显示短程有序,因此导致宽散射。根据文献,长程有序例如延伸超过大约100个至1000个原子,而短程有序仅超过几个原子(参见Vitalij K.Pecharsky和Peter Y.Zavalij的Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials[粉末衍射原理和材料的结构表征],Kluwer Academic Publishers[克吕韦尔学术出版集团],2003年,第3页)。

[0031] 本发明的结晶形式在本文中可以被称为由“如图中所示”(例如XRPD)的图形数据表征。本领域技术人员理解,当以图形形式呈现时,如仪器类型的变化、样品定向性的响应和变化、样品浓度和样品纯度等因素可能导致此类数据的微小变化,例如与精确的峰位置和强度有关的变化。然而,将本文图中的图形数据与另一种或未知的固体形式生成的图形数据进行比较,并且两组图形数据涉及相同晶型的确认完全在本领域技术人员的知识范围内。

[0032] 如本文可互换地使用的,术语“固体形式”或“固态形式”是指化合物的任何结晶和/或无定形相。

[0033] 如本文所用,术语“无定形的”是指非结晶的化合物的固体形式。无定形化合物不具有长程有序,并且不显示带有反射的确定性XRPD图。

[0034] 如本文所用,术语“多晶型物”是指具有相同的化学组成但是形成结晶的分子、原子和/或离子具有不同的空间排列的结晶形式。

[0035] 如本文所用,术语“水合物”是指水在晶体结构中被配合或被其吸收的结晶固体,例如,是晶体结构的一部分或截留在晶体中(水夹杂物)。因此,水能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。当水以化学计量的量存在时,可以通过添加希腊数字前缀来指代水合

物。例如,取决于水/化合物的化学计量性,水合物可被称作半水合物或称为一水合物。水含量可以例如通过Karl-Fischer-电量分析法测量。

[0036] 如本文所用,术语“脱水(dehydrating或dehydration)”描述了从宿主分子的晶体结构中至少部分除去水。

[0037] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指一种或多种有机溶剂在晶体结构中被配合或被其吸收的结晶固体,例如,是晶体结构的一部分或截留在晶体中(水夹杂物)。因此,一种或多种有机溶剂能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。当一种或多种有机溶剂以一个或多个化学计量的量存在时,可以通过添加希腊数字前缀来指代溶剂化物。例如,取决于一种或多种溶剂/化合物的化学计量性,溶剂化物可被称作半溶剂化物或单溶剂化物。溶剂含量可以例如通过GC、NMR、SXR D和/或TGA/MS测量。

[0038] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指在给定剂量下不显示出显著的药理活性、并且除活性药物成分之外被添加至药物组合物中的物质。赋形剂可以起到媒介物、稀释剂、释放剂、崩解剂、溶出改性剂、吸收促进剂、稳定剂或制造助剂等的作用。赋形剂可以包括填充剂(稀释剂)、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及助流剂。

[0039] 如本文所用,术语“填充剂”或“稀释剂”是指在递送之前用于稀释活性药物成分的物质。稀释剂和填充剂还可以用作稳定剂。

[0040] 如本文所用,术语“粘合剂”是指将活性药物成分和药学上可接受的赋形剂结合在一起以保持粘着和离散部分的物质。

[0041] 如本文所用,术语“崩解剂(disintegrant或disintegrating agent)”是指在添加到固体药物组合物中后,在施用后促进活性药物成分分解或崩解并允许其尽可能有效地释放以使其迅速溶出的物质。

[0042] 如本文所用,术语“润滑剂”是指被添加到粉末混合物中以防止压实的粉末块在压片或封装过程期间粘附到设备上的物质。它们有助于药片从模具中排出,并可以改善粉末流动性。

[0043] 如本文所用,术语“助流剂”是指用于片剂和胶囊配制品以改善片剂压制期间的流动性并产生抗结块作用的物质。

[0044] 本发明的一方面提供了化合物N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的游离碱和盐酸盐的不同结晶形式。这些“一种或多种结晶形式”(或“晶型”或“一种或多种结晶变体”或“一种或多种多晶形式”或“一种或多种多晶型物”,所述术语在本文中互换使用)在热力学稳定性、物理参数、x射线结构和制备方法方面有所不同。多晶型物主要以两大类存在:互变的或单变的。“互变的”多晶型物是在给定压力下根据温度或在给定温度下根据压力(称为转变温度或压力)互变的那些多晶型物。相对热力学稳定性在转变温度或压力之上和之下反转。如果一种多晶型物不受温度影响更稳定,则它是“单变的”。多态性典型地是指化合物结晶成一种以上不同晶体种类(具有相同化学结构但物理化学性质完全不同)的能力,而术语假多态性典型地应用于溶剂化物和水合物结晶形式。然而,出于本发明的目的,真正的多晶型物和假多晶型物(即水合物和溶剂化物形式)均包括在“结晶形式”的范围内。另外,“无定形”是指无序的固体状态。应当注意的是,特定结晶形式的不同样品将共享相同的主要X射线粉末衍射(XRPD)“峰”或“反射”,但是关于次要峰的粉末图可能有变化。另外,关于XRPD峰值(以度为单位)的

术语“约”通常意指在给定值的 $0.3^\circ$ 以内、更优选地在 $0.2^\circ$ 以内、并且最优选地在 $0.1^\circ$ 以内。可替代地,当被本领域的普通技术人员考虑时,术语“约”意指(在此和全部上下文中)在均值的可接受的误差标准内。如本文所用,术语“基本上纯的”意指50%以上的结晶N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺或其盐酸盐以本文所述的形式之一存在,并且存在优选地至少70%、更优选地至少80%、并且最优选地至少90%的本文所述结晶形式之一。

[0045] 在一个实施例中,提供了N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式,被称作游离碱的结晶形式A。游离碱的形式A是非吸湿性的(展现在 $25^\circ\text{C}$ 下相对湿度高达92%时,水吸收低于0.1%),并且pH值在3以上时具有相当低的溶解度。使用Cary 100光度计在VanKel仪器上进行测量时,在pH 4.5、pH 6.8和0.1N HCl介质中测定形式A的固有溶出速率如下:

[0046] 表1. 游离碱形式A的固有溶出的结果

溶出介质	固有DR值[mg/min/cm <sup>2</sup> ]
HCL 0.1N	1.8;1.9
乙酸缓冲液pH 4.5	n.a(未溶解)
pH=6.8	n.a(未溶解)

[0048] 在一个实施例中,本发明涉及特征在于以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A:当在 $20^\circ\text{C}$ 至 $25^\circ\text{C}$ 范围内的温度、用具有 $0.1541\text{\AA}$ 的波长的Cu-K $\alpha$ 1,2辐射测量时,具有包含在 $2-\theta$ 角( $2\theta$ 值)处的反射的XRPD图:

[0049]  $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 以及 $20.8 \pm 0.2^\circ$ ;或

[0050]  $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 以及 $25.0 \pm 0.2^\circ$ ;或

[0051]  $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 以及 $38.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0052] 在另一个实施例中,当在 $20^\circ\text{C}$ 至 $25^\circ\text{C}$ 范围内的温度、用具有 $0.1541\text{\AA}$ 的波长的Cu-K $\alpha$ 1,2辐射测量时,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A的特征在于具有XRPD图,所述XRPD图包含至少三个、或至少四个、或至少五个、或全部的选自由以下组成的组的 $2\theta$ 值: $5.8^\circ$ 、 $11.3^\circ$ 、 $11.6^\circ$ 、 $12.2^\circ$ 、 $12.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $17.0^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $22.2^\circ$ 、 $22.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 、 $24.0^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $25.0^\circ$ 、 $25.5^\circ$ 、 $26.7^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $27.7^\circ$ 、 $28.7^\circ$ 、 $29.3^\circ$ 、 $29.6^\circ$ 、 $30.2^\circ$ 、 $31.2^\circ$ 、 $32.0^\circ$ 、 $32.3^\circ$ 、 $32.8^\circ$ 、 $33.7^\circ$ 、 $34.5^\circ$ 、 $35.3^\circ$ 、 $37.0^\circ$ 、 $38.4^\circ$ 以及 $38.6^\circ$ ( $2\theta$ 度数 $\pm 0.2^\circ$ )。

[0053] 在本发明的另一个实施例中,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯

烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的结晶形式A的特征在于图1的XRPD图。

[0054] 通过5°C/min的扫描速率的差示扫描量热法(DSC)(图2)以及热重量分析(TGA)(图3)分析N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A的热特性。

[0055] 另外,在N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A的平衡、结晶和沉淀研究期间发现了若干种溶剂化物。在用各自的溶剂进行平衡和结晶研究期间,分离了甲醇溶剂化物形式S<sub>A</sub>、1-丙醇溶剂化物形式S<sub>B</sub>和乙醇溶剂化物形式S<sub>C</sub>。在用丙酮和水进行沉淀研究中,分离出丙酮溶剂化物形式S<sub>D</sub>。溶剂化物形式S<sub>A</sub>、S<sub>B</sub>、S<sub>C</sub>以及S<sub>D</sub>的特征在于图4至图7中分别所示的XRPD图。

[0056] 在另一个实施例中,本发明涉及N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的结晶形式,其被称作结晶形式A和B以及三水合物、变体H<sub>A</sub>。形式A和B是互变相关的。在低于65°C至90°C的互变转变温度范围内的温度下,形式A具有更好的物理稳定性,而在此范围以上,形式B具有更好的物理稳定性。在环境条件下,形式B自发转变为形式A。当在pH为1的水中平衡时,形式A可以转换为变体H<sub>A</sub>或形式H<sub>A</sub>。

[0057] 盐酸盐的形式A是非吸湿性的(展现在25°C下相对湿度高达95%时,水吸收低于0.4%),并且pH在3以上时具有相当低的溶解度。使用Cary 100光度计在VanKel仪器上进行测量时,在pH 3.5、pH 4.5和0.1N HCl介质中测定形式A的固有溶出速率如下:

[0058] 表2.HCl盐的形式A的固有溶出的结果

溶出介质	固有DR值 [mg/min/cm <sup>2</sup> ]
HCL 0.1N (pH 1)	0.16
HCL 0.01N (pH 2)	2.25
柠檬酸盐缓冲液 (pH 3.5)	0.02
乙酸缓冲液 (pH 4.5)	0.01

[0060] 在另一个实施例中,本发明涉及特征在于以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A:当在20°C至25°C范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角(2θ值)处的反射的XRPD图:

[0061] 12.6±0.2°、18.9±0.2°以及20.9±0.2°;或

[0062] 12.6±0.2°、17.0±0.2°、18.9±0.2°、20.9±0.2°以及32.5±0.2°;或

[0063] 8.5°±0.2°、9.5°±0.2°、11.8°±0.2°、12.3°±0.2°、12.6°±0.2°、13.9°±0.2°、14.8°±0.2°、15.9°±0.2°、16.5°±0.2°、17.0°±0.2°、17.6°±0.2°、18.9°±0.2°、19.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、20.9°±0.2°、21.2°±0.2°、22.4°±0.2°、22.7°±0.2°、23.9°±0.2°、24.3°±0.2°、24.8°±0.2°、25.0°±0.2°、25.9°±0.2°、26.8°±0.2°、27.0°±0.2°、28.3°±0.2°、28.6°±0.2°、28.9°±0.2°、29.8°±0.2°、30.5°±0.2°、31.3°±0.2°、31.5°±0.2°、31.8°±0.2°、32.1°±0.2°、32.5°±0.2°、32.9°±0.2°、33.6°±0.2°、34.0°±0.2°、34.6°±0.2°、35.0°±0.2°、35.6°±0.2°、36.3°±0.2°以及38.8°±0.2°。

[0064] 在另一个实施例中,当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的XRPD图的特征在于至少三个、或至少四个、或至少五个、或全部的选自由以下组成的组的2θ值:8.5°、9.5°、11.8°、12.3°、12.6°、13.9°、14.8°、15.9°、16.5°、17.0°、17.6°、18.9°、19.1°、19.8°、20.4°、20.9°、21.2°、22.4°、22.7°、23.9°、24.3°、24.8°、25.0°、25.9°、26.8°、27.0°、28.3°、28.6°、28.9°、29.8°、30.5°、31.3°、31.5°、31.8°、32.1°、32.5°、32.9°、33.6°、34.0°、34.6°、35.0°、35.6°、36.3°、38.8°(2θ度数±0.2°)。

[0065] 在本发明另一个实施例中,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的特征在于图8和/或图12的XRPD图。

[0066] 通过2℃/min的扫描速率的差示扫描量热法(DSC)(图9)以及热重量分析(TGA)(图10)分析N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的热特性。

[0067] 当在100℃至125℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式B的XRPD图的特征在于至少三个、或至少四个、或至少五个、或全部的选自由以下组成的组的2θ值:8.5°、8.6°、9.2°、10.8°、11.8°、12.7°、13.8°、14.7°、15.6°、14.8°、15.9°、16.1°、16.9°、18.0°、18.4°、18.9°、19.2°、19.5°、19.8°、20.2°、20.4°、20.8°、20.9°、21.1°、21.6°、21.9°、22.3°、22.6°、23.1°、23.4°、23.7°、24.0°、24.1°、24.3°、24.6°、24.7°、25.2°、25.5°、25.9°、26.5°、27.0°、27.6°、28.4°、28.5°、28.9°、29.5°以及29.8°(2θ度数±0.2°)。

[0068] 在本发明另一个实施例中,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式B的特征在于图11和/或图12的XRPD图。

[0069] 在另一个实施例中,本发明涉及特征在于以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶三水合物形式H<sub>A</sub>,当在20℃至25℃范围内的温度、用具有**0.1541Å**的波长的Cu-Kα<sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角(2θ值)处的反射的XRPD图:

[0070] 10.4±0.2°、21.8±0.2°以及30.6±0.2°;或

[0071] 10.4±0.2°、12.0±0.2°、16.8±0.2°、21.8±0.2°以及30.6±0.2°;或

[0072] 7.9°±0.2°、10.4°±0.2°、12.0°±0.2°、13.0°±0.2°、13.3°±0.2°、13.8°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、16.4°±0.2°、16.8°±0.2°、17.5°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、20.5°±0.2°、20.8°±0.2°、21.1°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、22.7°±0.2°、23.0°±0.2°、23.5°±0.2°、23.9°±0.2°、24.2°±0.2°、24.6°±0.2°、25.0°±0.2°、26.0°±0.2°、26.3°±0.2°、26.5°±0.2°、26.8°±0.2°、27.8°±0.2°、28.2°±0.2°、28.5°±0.2°、28.8°±0.2°、29.5°±0.2°、30.0°±0.2°、30.6°±0.2°、31.0°±0.2°、31.3°±0.2°、31.7°±0.2°、32.0°±0.2°、33.2°±0.2°、34.0°±0.2°、34.2°±0.2°、35.3°±

0.2°、35.9°±0.2°、36.7°±0.2°、37.0°±0.2°、37.4°±0.2°、37.7°±0.2°、38.2°±0.2°、28.9°±0.2°以及39.6°±0.2°。

[0073] 在另一个实施例中,当在20°C至25°C范围内的温度、用具有0.1541Å的波长的Cu-Kα1,2辐射测量时,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶三水合物型H<sub>A</sub>的XRPD图的特征在于至少三个、或至少四个、或至少五个、或全部的选自以下组成的组的2θ值:7.9°、10.4°、12.0°、13.0°、13.3°、13.8°、15.5°、15.9°、16.4°、16.8°、17.5°、19.7°、20.1°、20.5°、20.8°、21.1°、21.8°、22.2°、22.7°、23.0°、23.5°、23.9°、24.2°、24.6°、25.0°、26.0°、26.3°、26.5°、26.8°、27.8°、28.2°、28.5°、28.8°、29.5°、30.0°、30.6°、31.0°、31.3°、31.7°、32.0°、33.2°、34.0°、34.2°、35.3°、35.9°、36.7°、37.0°、37.4°、37.7°、38.2°、38.9°以及39.6°(2θ度数±0.2°)。

[0074] 在本发明的另一个实施例中,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶三水合物形式H<sub>A</sub>的特征在于图13的XRPD图。

[0075] 可以使用各种方法以得到N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的游离碱(形式A、S<sub>A</sub>、S<sub>B</sub>、S<sub>C</sub>和S<sub>D</sub>)和盐酸盐(形式A、B和H<sub>A</sub>)的结晶形式。此类方法如上所述以及如以下显示的实例中所述,并包括用溶剂平衡、在室温下结晶、从热饱和溶液中结晶、和通过添加溶剂沉淀。

[0076] 本发明的另一个实施例涉及药物组合物,所述药物组合物包含:

[0077] (a) 治疗有效量的根据本发明的前述实施例之一所述的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或其盐酸盐的结晶形式;以及

[0078] 至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

[0079] 在优选的实施例中,所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的形式A。优选地,存在于所述组合物中的50%以上、更优选地至少70%、仍更优选地至少80%、并且最优选至少90%的结晶形式是所选形式中的一种。

[0080] 如下文详细描述,本发明的药物组合物可以针对以固体或液体形式施用而进行特别配制,包括适用于以下的那些:(1)口服施用,例如浸液(drenche)(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如靶向口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于施用到舌的糊剂;(2)肠胃外施用,例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放配制品;(3)局部应用,例如作为施用到皮肤的乳膏剂、软膏剂或控制释放贴剂或喷雾剂形式;(4)阴道内或直肠内,例如以阴道栓、乳膏或泡沫剂;(5)舌下;(6)经眼;(7)经皮;(8)经鼻;(9)经肺;或(10)鞘内注射。

[0081] 除非另外说明,否则上文和下文中使用的通用术语优选在本披露的上下文中具有以下含义,其中无论在什么情况下使用的更通用的术语可以彼此独立地由更具体的定义代替或保留,从而定义本发明的更详细实施例:

[0082] 术语“崩解剂”意指当潮湿时引起片剂膨胀和溶解,从而使片剂在消化道中破裂,释放出活性成分用于吸收的物质。崩解剂确保当片剂与水接触时,它会迅速分解,促进溶

出。崩解剂选自由以下组成的组：交联的聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、交联的羧甲基纤维素钠，例如交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠，优选地交联羧甲基纤维素钠。

[0083] 术语“填充剂”，也称为“稀释剂”意指通常在片剂和胶囊中使用的以增大剂型含量的惰性成分，因为活性药物的量太少而难以方便地处理(难以生产和处理)。填充剂/稀释剂的实例包括但不限于淀粉、糊精、蔗糖、山梨醇、糖精钠、乙酰氨基磺酸钾、木糖醇、阿斯巴甜、甘露醇、淀粉、PVP(聚乙烯吡咯烷酮)、低分子量HPC(羟丙基纤维素)、微晶纤维素(MCC)、低分子量HPMC(羟丙基甲基纤维素)、低分子量羧甲基纤维素、乙基纤维素、磷酸二钙、硅化微晶纤维素、藻酸盐、明胶、聚环氧乙烷、阿拉伯胶、糊精、蔗糖、硅酸铝镁、聚甲基丙烯酸酯、乳糖醇、乳糖、合适的无机钙盐、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸及其任何组合。填充剂是颗粒内组分，基于片剂配制品的总重量按重量百分比计包含约60%至约80%。

[0084] 术语“助流剂”意指添加到粉末中以改善粉末“流动”的能力或流动性的物质。实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、滑石、碳酸镁、热解法二氧化硅(fumed silica(二氧化硅(silicon dioxide)))、二氧化硅(silica)、气溶胶(无水胶体/胶体二氧化硅)和淀粉、或其任何组合。

[0085] 术语“润滑剂”意指在压制和弹出排间通过在片剂成分与模具壁之间插入中间层来减少摩擦的化合物。润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸盐、硬脂酰富马酸钠、镁盐和硬脂酸镁。

[0086] “治疗有效量”旨在意指当向有需要的受试者施用，足以对通过抑制Abelson蛋白(ABL1)、Abelson相关蛋白(ABL2)和相关嵌合蛋白(特别是BCR-ABL1)的酪氨酸激酶活性，而减轻疾病病症进行治疗的本发明结晶形式的量。本发明的给定化合物的将是治疗有效量的量将根据如疾病状况和其严重程度、有需要的受试者的个体身份等因素而变化，所述量可通过本领域普通技术人员常规地确定。

[0087] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围，适合用于与人和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症，同时具有相称的合理受益/风险比的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0088] 如本文所用，短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌、或硬脂酸)、或溶剂封装材料(涉及将主题化合物从身体的一个器官或身体的一部分携带或运送到身体的另一个器官或身体的另一部分)。在与配制品的其他成分相容并且对患者无害的意义上，每种载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：(1)糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2)淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4)粉状黄芪胶；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；(9)油，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；(10)二醇，如丙二醇；(11)多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12)酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；(15)藻酸；(16)无热原的水；(17)等渗盐水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)pH缓冲溶液；(21)聚酯，聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及(22)药物配制品中所用的其他无毒可相容物质。

[0089] 在组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂，如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0090] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1) 水溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；(2) 油溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等；以及(3) 金属螯合剂，诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0091] 本发明的配制品包括适合于口服、鼻、局部 (包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。配制品可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量一般是产生治疗效果的化合物的量。一般而言，在百分之百范围内，此量将在从约0.1%至约99%活性成分、优选从约5%至约70%、最优选从约10%至约30%的范围内。

[0092] 在某些实施例中，本发明的配制品包含选自由以下组成的组的赋形剂：环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂 (例如胆汁酸) 和聚合物载体 (例如聚酯和聚酸酐)；以及本发明的结晶形式。在某些实施例中，前述配制品使得本发明的所发明的结晶形式在口服方面是生物可利用的。

[0093] 制备这些配制品或组合物的方法包括使本发明的所发明的结晶形式与载体以及任选的一种或多种辅助成分混合在一起的步骤。一般而言，通过如下来制备所述配制品：使本发明的所发明的结晶形式与液体载体或精细固体载体或两者均匀且充分地结合，并且然后如果需要，使产品成形。

[0094] 适用于口服施用的本发明的配制品可以呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂 (使用调味基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、粉剂、颗粒剂的形式，或作为在水性或非水性液体中的溶液、悬浮液或固体分散体，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酞剂或糖浆，或作为软锭剂 (使用惰性基质，例如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)，和/或作为漱口水等，每一形式含有预定量的本发明的所发明的结晶形式作为活性成分。本发明的所发明的结晶形式也能以大丸剂、糖膏剂或糊剂的形式施用。

[0095] 本发明还涉及包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式的片剂配制品，以及其使用方法。

[0096] 在一个实施例中，本文提供的片剂配制品可以配制成单位剂型，每个剂量含有从约5mg至约500mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式。

[0097] 在另外的实施例中，所述单位剂型含有在10mg与200mg之间的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式。

[0098] 在另外的实施例中，所述单位剂型含有在25mg与150mg之间 (包括25mg和150mg) 的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式。

[0099] 在另外的实施例中，所述单位剂型含有20mg、40mg、或60mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式。

[0100] 在另一个实施例中,本发明的片剂配制品按重量百分比计包含:10%-30%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式、60%-80%的一种或多种填充剂、2%-10%的一种或多种崩解剂;以及0.2%-3%的一种或多种助流剂。

[0101] 在另外的实施例中,所述填充剂是选自乳糖、无水乳糖、喷雾干燥的乳糖、可直接压缩淀粉、水解淀粉、MCC(纤维素MK GR、Avicel PH101)、其他纤维素衍生物(钠-CMC XL)、磷酸氢钙二水合物、山梨醇、蔗糖、脱水硫酸钙和葡萄糖中的一种或多种。

[0102] 在另外的实施例中,所述崩解剂是选自交联的聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、羟丙甲纤维素(低取代的羟丙基纤维素)、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠)和羟基乙酸淀粉钠中的一种或多种。

[0103] 在另外的实施例中,所述助流剂是选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、碳酸镁、热解法二氧化硅、二氧化硅、气溶胶(无水胶体/胶体二氧化硅;Aerosil 200PH)和淀粉中的一种或多种。

[0104] 在另一个实施例中,本发明的片剂配制品包含颗粒内相、颗粒外相以及薄膜包衣。

[0105] 在另外的实施例中,所述颗粒内相包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式、乳糖、Avicel PH101、HP-纤维素低代替\_40UM(HP-Cellulose low subst\_40UM)、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁。

[0106] 在另外的实施例中,所述颗粒外相包含乳糖、纤维素MK GR、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁。

[0107] 在另外的实施例中,本发明的片剂配制品可以是薄膜包衣的。

[0108] 在另外的实施例中,所述薄膜包衣可以包含一种或多种成膜物质并且可以进一步包含如增塑剂、润滑剂、着色剂和/或色素等物质。

[0109] 在另外的实施例中,所述薄膜包衣包含纯净水以及一种或多种选自白色、黄色、红色和黑色的包衣预混物的混合物。

[0110] 在另一个实施例中,所述颗粒内相按重量百分比计含有:22%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式、33%乳糖、17%Avicel PH 101、5%HP-纤维素低代替\_40UM、2%钠-CMC XL、0.25%Aerosil 200PH以及0.50%硬脂酸镁。

[0111] 在另外的实施例中,所述颗粒外相按重量百分比计含有:

[0112] 10%乳糖、6%纤维素MK GR、3%钠-CMC XL、0.25%Aerosil 200PH以及1%硬脂酸镁。

[0113] 在另外的实施例中,所述薄膜包衣按重量百分比计含有:4.83%白色包衣预混物;0.16%黄色包衣预混物;0.008%红色包衣预混物以及85%纯净水。

[0114] 在另外的实施例中,所述薄膜包衣按重量百分比计含有:7.96%白色包衣预混物;0.019%红色包衣预混物;0.024%黑色包衣预混物以及85%纯净水。

[0115] 在另外的实施例中,所述片剂配制品包含颗粒内相、颗粒外相以及薄膜包衣,其中:所述颗粒内相包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、乳糖、Avicel PH101、HP-纤维素低代替\_

40UM、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；所述颗粒外相包含乳糖、纤维素MK GR、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；并且所述薄膜包衣可以包含一种或多种成膜物质并且可以进一步包含如增塑剂、肠润滑剂、着色剂和/或色素等物质。

[0116] 在另外的实施例中，所述片剂配制品包含颗粒内相、颗粒外相以及薄膜包衣，其中：所述颗粒内相按重量百分比计包含：约22%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式、约33%乳糖、约17%Avicel PH 101、约5%HP-纤维素低代替\_40UM、约2%钠-CMC XL、约0.25%Aerosil 200PH以及约0.50%硬脂酸镁。

[0117] 在另外的实施例中，所述颗粒外相按重量百分比计含有：约10%乳糖、约6%纤维素MK GR、约3%钠-CMC XL、约0.25%Aerosil 200PH、约1%硬脂酸镁；并且所述薄膜包衣按重量百分比计含有：约4.83%白色包衣预混物；约0.16%黄色包衣预混物；约0.008%红色包衣预混物以及约85%纯净水。

[0118] 在另一个实施例中，所述颗粒外相按重量百分比计含有：约10%乳糖、约6%纤维素MK GR、约3%钠-CMC XL、约0.25%Aerosil 200PH、约1%硬脂酸镁；并且所述薄膜包衣按重量百分比计含有：约7.96%白色包衣预混物；约0.019%红色包衣预混物；约0.024%黑色包衣预混物以及约85%纯净水。

[0119] 本发明还涉及用于生产包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或盐酸盐的结晶形式的片剂的方法，其中所述方法包括：

[0120] (a) 共混以下颗粒内相成分：N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A、乳糖、Avicel PH101、HP-纤维素低代替\_40UM、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；

[0121] (b) 筛分、共混、辊压并且研磨来自步骤(a)的共混成分；

[0122] (c) 共混以下颗粒外相成分：乳糖、纤维素MK GR、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及硬脂酸镁；

[0123] (d) 筛分来自步骤(c)的成分；

[0124] (e) 共混来自步骤(b)和步骤(d)的成分；

[0125] (f) 将步骤(e)的成分压制成片剂并将所述片剂除尘；

[0126] (g) 形成薄膜包衣的悬浮液：包含纯净水以及选自白色、黄色、红色和黑色的一种或多种包衣预混物混合物；以及

[0127] (h) 将(f)的除尘的片剂进行薄膜包衣。

[0128] 本发明的另一个方面涉及治疗ABL1/BCR-ABL1介导的障碍的方法，所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的根据本发明的前述实施例之一所述的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱或其盐酸盐。在优选的实施例中，所述结晶形式是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的盐酸盐的形式A。优选地，施用的50%以上、更优选地至少70%、仍更优选地至少80%、并且最优选至少90%的结晶形式是本发明的形式之一。如上所述，示例性的施用方式包括口服、鼻、肠胃外、局部、经皮和直肠施用。结晶形式的施用可以通过施用本发明的药物组合物或经由任何其他有效方式来

实现。

[0129] 现在通过参考以下实例来证明本发明的特定实施例。应当理解,这些实例仅通过说明本发明的方式而披露,而不应认为以任何方式限制本发明的范围。

[0130] 实例

[0131] 一般测试条件

[0132] 在每个测试条件下采用以下程序。

[0133] 在25°C下用溶剂平衡

[0134] 对于在25°C下平衡,用1ml溶剂将约50mg的药物物质平衡至少1周,并在25°C±0.5°C下在Eppendorf振荡器中平衡约4周。将溶液过滤并在空气中干燥10分钟。将固体部分通过XRPD(X射线粉末衍射)研究。如果来自XRPD的信息不足以评估所述变化,则通过TG和NMR进行另外的研究。

[0135] 在50°C下用溶剂平衡

[0136] 对于用溶剂在50°C下平衡,用1ml溶剂、在50°C±0.1°C下、在Eppendorf振荡器中,将约50mg的药物物质平衡2天。如上所述研究滤液。

[0137] 在25°C下结晶

[0138] 与平衡结合,如果通过重量分析法确定溶解度,则检查残余物的多晶形式。

[0139] 从热饱和溶液中结晶

[0140] 为了从热饱和溶液中结晶,在60°C下将约300mg的药物物质溶解在最少量的溶剂中,并热过滤。未见残余晶体。将溶液置于冰浴中并搅动。在过滤器上收集沉淀物,干燥,并如平衡实例中所述进行研究。

[0141] 通过添加溶剂进行沉淀

[0142] 对于通过添加溶剂进行沉淀,将药物物质溶解于在其中溶解度高的溶剂中,并添加在其中所述物质高度不溶的溶剂。如平衡实例中所述处理沉淀物。

[0143] X射线衍射

[0144] 使用CuK $\alpha$ 辐射在Bruker D8 Advance衍射计上记录本文所述的X射线粉末衍射(XRPD)图。在2°与40°(2- $\theta$ )之间记录XRPD图。

[0145] 本领域普通技术人员将理解,可以获得具有取决于所采用的测量条件的测量误差的XRPD图。特别地,通常已知XRPD图中的强度可以取决于所采用的测量条件而波动。应进一步理解,相对强度还可以取决于实验条件和使用的X射线辐射的波长而变化。对于相同的晶型,样品与参考之间的2- $\theta$ 衍射角的一致性在0.2°以内,并且应考虑与上述衍射角有关的测量误差的此度数。因此,应理解本发明的晶型不限于提供与本文披露的附图中描绘的XRPD图完全相同的X射线衍射图的晶型。任何能够提供与附图中所披露的那些XRPD图基本上一致的XRPD图的晶型均包含在本发明的范围内。确定XRPD图基本相同的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0146] 热重量分析方法

[0147] 用于测试结晶形式的TGA仪器是TA Q5000。在30°C与约300°C范围内的温度,以每分钟20°C的加热速率分析10至20毫克的样品。

[0148] 差示扫描量热法(DSC)

[0149] 用于测试结晶形式的DSC仪器是Mettler DSC1或Perkin Elmer Diamond。将仪器

编程为在30mL/min的氮气流量下、在30℃与300℃范围内的温度、以每分钟10℃的速度加热。

[0150] 实例1

[0151] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式A的制备

[0152] 根据W0 2013/171639 A1的实例9制备N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺(起始材料)。将起始材料悬浮在甲醇中,并在30℃下加热以获得溶液。添加水以结晶游离碱。将悬浮液冷却至10℃,并通过过滤和干燥分离游离碱的晶型A。

[0153] 图1中示出了游离碱的晶型A的XRPD图。如图2所示,游离碱的形式A的差示扫描量热曲线显示了在约194℃处开始熔化,然后在约198℃处出现峰。图3描绘了游离碱的晶型A的热重量分析图。游离碱的晶型A在100K时的单晶数据如下:

分子式:	$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$
分子量:	449.84
空间对称性	单斜
空间群	C2
晶胞容积 ( $\text{\AA}^3$ )	2001.0(8)
[0154] 晶体密度 ( $\text{g/cm}^3$ )	1.493
a ( $\text{\AA}$ )	14.422(3)
b ( $\text{\AA}$ )	9.368(2)
c ( $\text{\AA}$ )	14.989(4)
$\beta$ ( $^\circ$ )	98.853(12)
z	4

[0155] 实例2

[0156] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>A</sub>的制备

[0157] 通过在50℃下在甲醇中平衡游离碱的晶型A,并在60℃下在甲醇中从游离碱的晶型A的热饱和溶液中结晶,来获得游离碱的甲醇溶剂化物形式S<sub>A</sub>。图4中示出了游离碱的晶型S<sub>A</sub>的XRPD图。

[0158] 实例3

[0159] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>B</sub>的制备

[0160] 通过在25℃和50℃下在1-丙醇中平衡游离碱的晶型A(1周和4周),以及在25℃、以及在60℃下1-丙醇中的热饱和溶液结晶,来获得游离碱的1-丙醇溶剂化物形式S<sub>B</sub>。图5中示出了游离碱的晶型S<sub>B</sub>的XRPD图。

[0161] 实例4

[0162] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>c</sub>的制备

[0163] 通过在50℃下在乙醇中平衡游离碱的晶型A,并在60℃下在乙醇中从热饱和溶液中结晶,来获得游离碱的乙醇溶剂化物形式S<sub>c</sub>。图6中示出了游离碱的晶型S<sub>c</sub>的XRPD图。

[0164] 实例5

[0165] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的形式S<sub>p</sub>的制备

[0166] 通过在丙酮和水中添加游离碱的晶型A的溶剂进行沉淀,来获得丙酮溶剂化物形式S<sub>p</sub>。图7中示出了游离碱的晶型S<sub>p</sub>的XRPD图。

[0167] 实例6

[0168] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式A的制备

[0169] 将N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的晶型A悬浮在甲醇中,并添加盐酸。将悬浮液加热以获得溶液。添加叔丁基甲基醚(TBME)以形成盐酸盐的晶型A。将悬浮液冷却,并通过过滤和干燥分离盐酸盐的晶型A。

[0170] 可替代地,盐酸盐的晶型A还可以在以下条件下分离:

[0171] 在35℃下,将N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺(1wt)溶解在甲醇(8wt)中。将盐酸(1.15当量)添加至溶液中以形成盐酸盐的晶型A。将溶液加热至50℃。经35分钟添加叔丁基甲基醚(TBME)(5wt)。将溶液用在TBME(0.01vol)中制成浆液的盐酸盐的晶型A(0.0009wt)的晶种进行接种。将悬浮液老化135分钟。经1.5小时添加TBME(9.25wt)。将浆液经3小时冷却至IT=0℃并保持在0℃。然后将浆液过滤,并将滤饼用甲醇:TBME 1:9w/w(2V)洗涤,并且然后用TBME(2V)洗涤。在50℃下在真空下,将湿滤饼干燥24小时。

[0172] 图8中示出了盐酸盐的晶型A的XRPD图。如图9中所示,盐酸盐的形式A的差示扫描量热曲线描绘了在约90℃的吸热情况。图10描绘了盐酸盐的晶型A的热重量分析图。盐酸盐的晶型A在100K时的单晶数据如下:

	空间对称性	三斜
	空间群	P1
	晶胞容积 ( $\text{\AA}^3$ )	1053.6(6)
	晶体密度 ( $\text{g/cm}^3$ )	1.533
[0173]	a ( $\text{\AA}$ )	8.203(3)
	b ( $\text{\AA}$ )	11.116(3)
	c ( $\text{\AA}$ )	12.627(4)
	$\beta$ ( $^\circ$ )	97.711(12)
	Z	2
[0174]	盐酸盐的晶型A在298K时的单晶数据如下:	
	空间对称性	三斜
	空间群	P1
	晶胞容积 ( $\text{\AA}^3$ )	1082.9(6)
	晶体密度 ( $\text{g/cm}^3$ )	1.491
[0175]	a ( $\text{\AA}$ )	8.245(3)
	b ( $\text{\AA}$ )	11.352(4)
	c ( $\text{\AA}$ )	12.697(4)
	$\beta$ ( $^\circ$ )	97.289(18)
	Z	2

[0176] 实例7

[0177] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐晶种的形式A的制备

[0178] 将N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺游离碱的晶型A和盐酸溶解于异丙醇中,并加热直至固体完全溶出。使澄清溶液在RT下平衡,并观察到自发结晶。将固体材料分离、干燥并通过XRPD、NMR和HPLC分析。

[0179] 实例8

[0180] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式B制备

[0181] 盐酸盐的晶型A和晶型B是互变相关的。加热后,N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的晶型A自发地转化为形式B。这种现象是完全可逆的,前提是未发生分解(在240 $^\circ\text{C}$ 以上观察到分解)。在环境条

件下,形式B自发转变回形式A。尽管无法准确确定转变温度,但已定义了65°C至90°C的范围。在此转变温度以下,盐酸盐的晶型A是热力学稳定形式,并且在此温度以上晶型B是优选形式。

[0182] 图11中示出了盐酸盐的晶型B的XRPD图。图12示出了盐酸盐晶型A和晶型B的XRPD图的叠加。盐酸盐的晶型B在363K时的单晶数据如下:

	空间对称性	三斜
	空间群	P1
	晶胞容积 ( $\text{\AA}^3$ )	1114.6(15)
	晶体密度 ( $\text{g/cm}^3$ )	1.449
[0183]	a ( $\text{\AA}$ )	9.957(8)
	b ( $\text{\AA}$ )	10.461(8)
	c ( $\text{\AA}$ )	11.146(8)
	$\beta$ ( $^\circ$ )	75.71(5)
[0184]	Z	2

[0185] 实例9

[0186] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式A和形式B的热力学稳定性

[0187] 在热研究过程中,因为发现形式B在加热到300°C时会在熔化前分解,所以无法确定盐酸盐的晶型A和晶型B的熔点。

[0188] 通过加热和冷却循环,以每分钟40°C、20°C、10°C、5°C、1°C和0.5°C的不同速率,从-20°C至200°C,然后回到-20°C,来评估加热速率对转变温度的影响。所有这些测量均使用密封的封闭金坩埚。

[0189] 对于每个实验(不同的加热速率),准备一个新鲜的样品。表3中列出了观察到的转变温度。

[0190] 表3:转变温度

加热/冷却速率	样品重量[mg]	转变A→B	转变H→A
40°C/min	3.077	103.7°C	32.2°C
20°C/min	3.396	104.8°C	34.7°C
10°C/min	3.400	102.1°C	37.5°C
5°C/min	7.005	100.3°C	38.5°C
1°C/min	8.994	96.5°C	53.8°C
0.5°C/min	8.331	95.1°C	60.5°C

[0192] 将形式A和形式B通过其相应的XRPD图和热参数进行鉴定和确认。

[0193] 实例10

[0194] N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)

吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的形式H<sub>A</sub>的制备

[0195] 当在水中平衡时,取决于pH值,盐酸盐的晶型A倾向于不成比例 (pH>3.5) 并重结晶为游离碱的晶型A (维持稳定)、或转化为三水合物HA (pH 1)。图13中示出了游离碱的晶型HA的XRPD图。

[0196] 实例11

[0197] 包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的片剂配制品

[0198] 进行了许多试验以开发允许合理的剂量强度的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的合适配制品,所述配制品具有即时释放特性和可接受的尺寸、良好的溶出曲线以及经济的制造工艺。发现N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐薄膜包衣片剂的晶型A显示出对药物开发有利的药理性质。

[0199] 20mg和40mg片剂配制品

[0200]

	组分	组合物 (%)	20 mg API 组合物/单位(mg/单位)	40 mg API 组合物/单位(mg/单位)
内部相	化合物 1 <sup>1,2</sup>	21.62	21.62	43.24
	乳糖 <sup>2</sup>	32.91	32.91	65.82
	Avicel PH 101 <sup>2</sup>	17.72	17.72	35.44
	HP-纤维素低代替_40UM.001	5.00	5.00	10.00
	钠-CMC XL	2.00	2.00	4.00
	Aerosil 200PH	0.25	0.25	0.50
	硬脂酸镁	0.50	0.50	1.00
外部相	乳糖	10.20	10.20	20.40
	纤维素 MK GR	5.55	5.55	11.10
	钠-CMC XL	3.00	3.00	6.00
	Aerosil 200PH	0.25	0.25	0.50
	硬脂酸镁	1.00	1.00	2.00
总核心片剂		100.00	100.00	200.00
	白色包衣预混物		4.832	7.957

	FMP			
	黄色包衣预混物		0.160	
	FMP			
[0201]	红色包衣预混物		0.008	0.019
	FMP			
	黑色包衣预混物			0.024
	FMP			
	纯净水 <sup>3</sup>			
	总包衣		105.0	208.0

[0202] <sup>1</sup>化合物1是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的晶型A的活性产物成分(API)。

[0203] <sup>2</sup>过量使用以补偿任何低于100%的药物物质效力。

[0204] <sup>3</sup>在处理过程中除去。

[0205] 实例12

[0206] 用于形成包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的晶型A的薄膜包衣片剂的生产过程

[0207] 可以合理地调整下面描述的过程,同时保持相同的基本生产步骤以针对不同的批量大小和/或设备特性、和/或基于经验进行补偿:

[0208] 核心片剂的生产由标准混合、筛分、干法制粒、压片和薄膜包衣步骤组成。程序如下:

[0209] 步骤1:将内部相的所有组分按以下顺序混合进合适的容器中:乳糖、化合物1、钠-CMC XL、Aerosil 200PH、HP-纤维素低代替\_40UM以及Avicel PH101。将混合物在扩散混合器中共混。

[0210] 步骤2:使用装有0.800mm手动筛的筛分研磨机或振荡研磨机将来自步骤1的共混物进行筛选。将混合物在扩散混合器中与硬脂酸镁进一步共混。

[0211] 步骤3:使用辊式压实机将来自步骤2的共混物压实,然后使用装有0.8mm筛的筛选研磨机进行研磨。

[0212] 步骤4:将外部相赋形剂按以下顺序装入合适的共混箱中:乳糖、钠-CMC XL、Aerosil 200PH以及纤维素MK GR,之后使用装有0.800mm手动筛的筛分研磨机或振荡研磨机进行筛选。将混合物在扩散混合器中与来自步骤3的共混物共混。

[0213] 步骤5:将来自步骤4的共混物的混合物在扩散混合器中与硬脂酸镁进一步共混。

[0214] 步骤6:使用旋转压片机将来自步骤5的混合物压制成片剂。将核心片剂除尘并检查形式金属。

[0215] 步骤7:将包衣预混合物和纯净水混合以形成包衣悬浮液,所述包衣悬浮液用于在有孔的盘式包衣机中对步骤6的除尘片剂进行薄膜包衣。

[0216] 图14说明了此过程。

[0217] 实例13

[0218] 药代动力学研究

[0219] 用N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的固体无定形分散体和N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式A的胶囊配制品进行了一项狗研究,以证明在人类中食物影响的预测。口服施用150mg剂量后,在给药前禁食过夜和给药后禁食2小时,在禁食和进食状态下,在每组狗模型(n=3)的血浆中,评估固体分散体配制品和结晶配制品的平均±SD药代动力学参数,以观察进食对吸收的影响。在给药前和给药后0.25、0.5、1、2、4、8、24、30和48小时从每只动物采集连续血液样品。

[0220] 表4:研究总结和平均±SD药代动力学参数

[0221] 配制品/处理	无餐食的固体	加餐食的固体	无餐食的结	加餐食的结
	分散体配制品	分散体配制品	晶配制品	晶配制品
Tmax (h) *	2.0 (2.0-2.0)	3.3 (2.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	3.3 (2.0-4.0)
Cmax (ng/mL)	5600 ± 2520	3880 ± 764	2900 ± 1690	3080 ± 857
[0222] 表观 T1/2(h)	3.29 ± 0.135	3.68 ± 0.163	3.25 ± 0.115	3.4 ± 0.0791
AUC0-48h (ng·h/mL)	41300 ± 18200	32000 ± 7920	10300 ± 1520	26000 ± 8450
AUCinf (ng·h/mL)	41400 ± 18200	32100 ± 7930	11200 ± 2990	26100 ± 8600

[0223] \*Tmax为平均值和范围

[0224] 食物效果取决于配制品。进行了以下观察:

[0225] 1. 对于结晶配制品,与无餐食给药相比,加餐食给药后的暴露增加了133% (AUCinf, 26100对11200ng·h/mL) (积极的食物影响)。

[0226] 2. 对于固体分散体配制品,与无餐食给药相比,加餐食给药后的暴露减少了22.5% (AUCinf, 41400对32100ng·h/mL) (消极的食物影响)。

[0227] 3. 在禁食条件下,与结晶配制品相比,固体分散体配制品的暴露高3.7倍 (AUCinf, 41400对11200ng·h/mL)。

[0228] 实例14

[0229] 药代动力学研究

[0230] 用N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的配制品进行了一项狗研究,以证明在人类中食物影响的预测。在口服施用150mg后,禁食大约18小时并在给药2小后进食,在狗模型(n=3)的血浆中评估配制品的平均±SD药代动力学参数,以观察进食对吸收的影响。在给药前和给药后0.25、0.5、1、2、4、8、24、30和48小时从每只动物采集连续血液样品。

[0231] 表5:研究总结和平均±SD药代动力学参数

[0232]	配制品/处理	HCl 盐配制品
	Tmax (h) *	3.3 (2-4)
	Cmax (ng/mL)	6540 ± 920
[0233]	表观 T1/2 (h)	5.0 ± 1.4
	AUC0-48h (ng•h/mL)	51600 ± 7060
	AUCinf (ng•h/mL)	51800 ± 7180
	AUCinf/剂量 (ng•h/mL)/mg	3450 ± 479

[0234] \*Tmax为平均值和范围

[0235] 进行了以下观察：

[0236] 1. 与无餐食的固体分散体配制品相比，盐酸盐配制品的暴露高1.6倍 (AUCinf, 51800对32000ng • h/mL)。

[0237] 2. 预期盐酸盐配制品和固体分散体配制品在人类中提供相当的生物利用度。

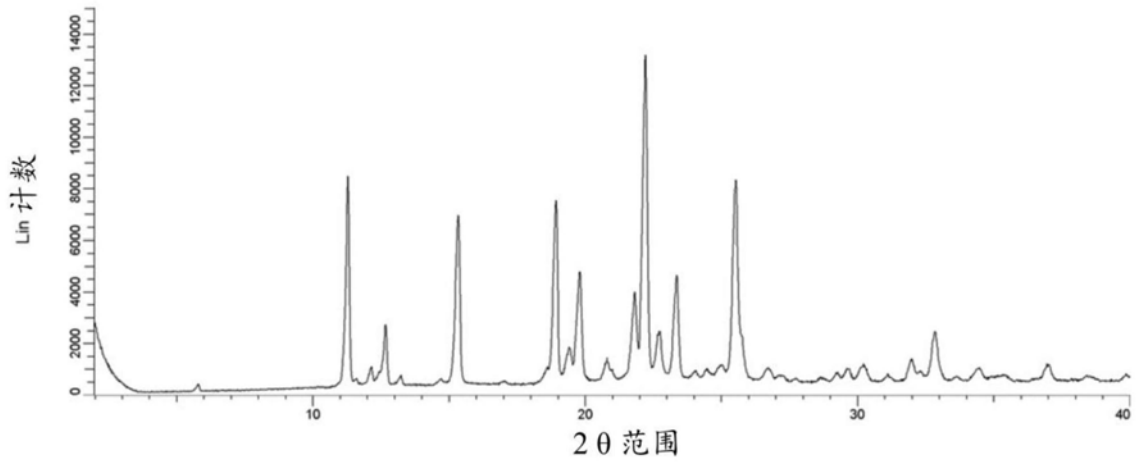


图1

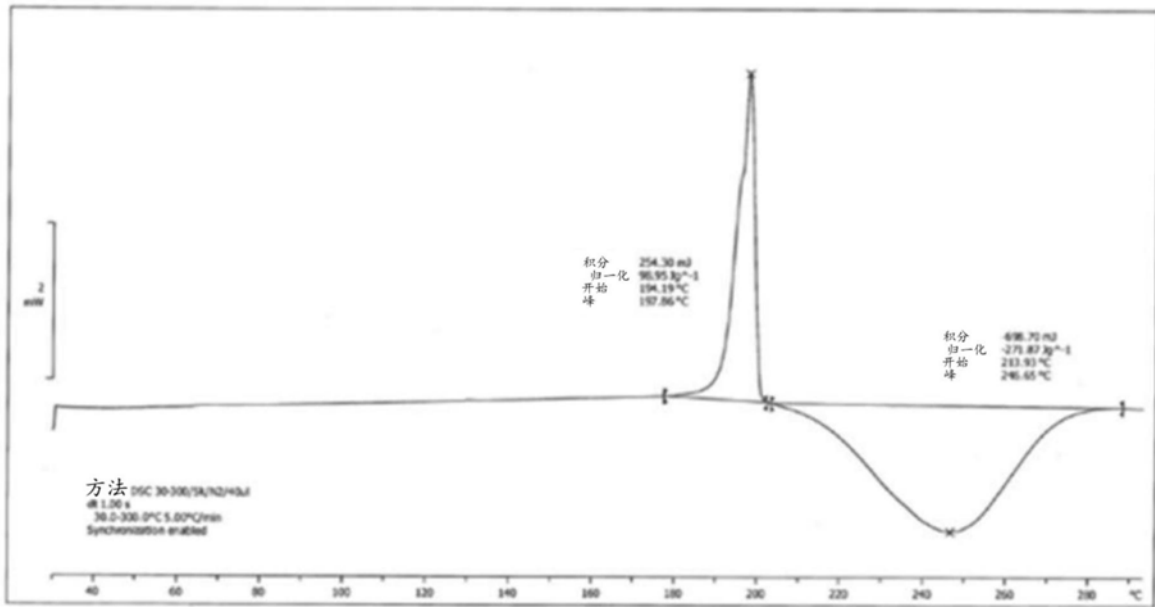


图2

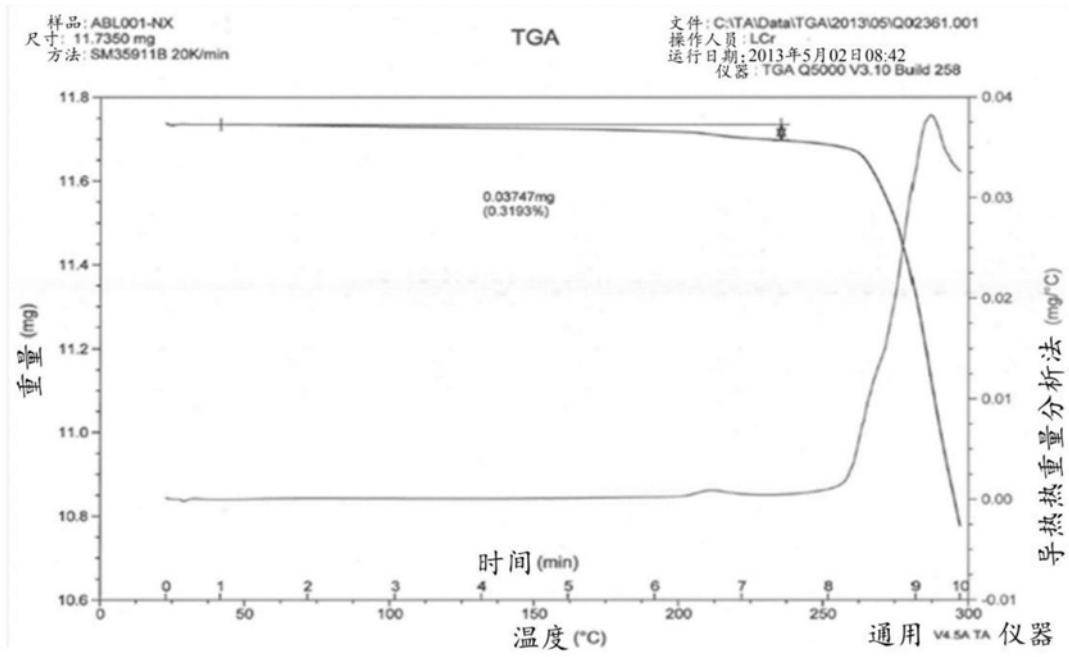


图3

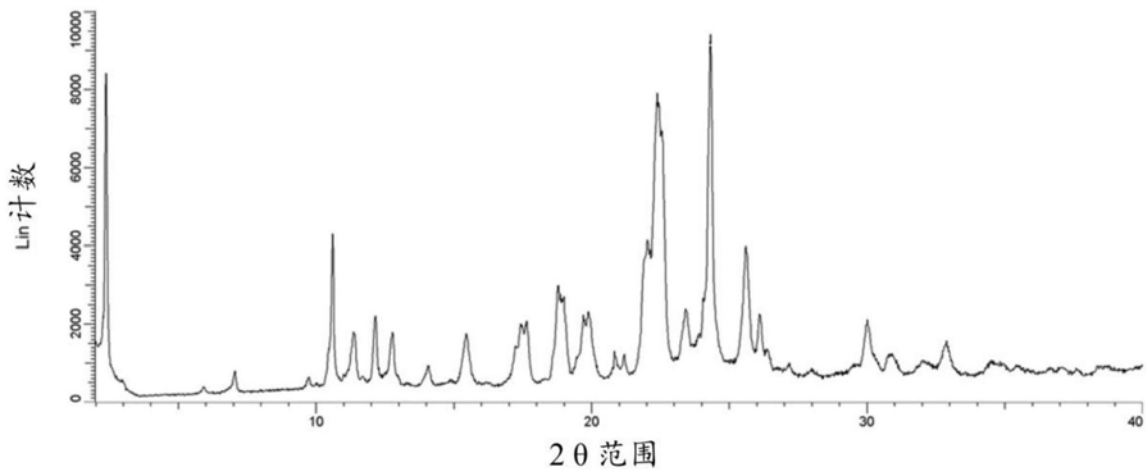


图4

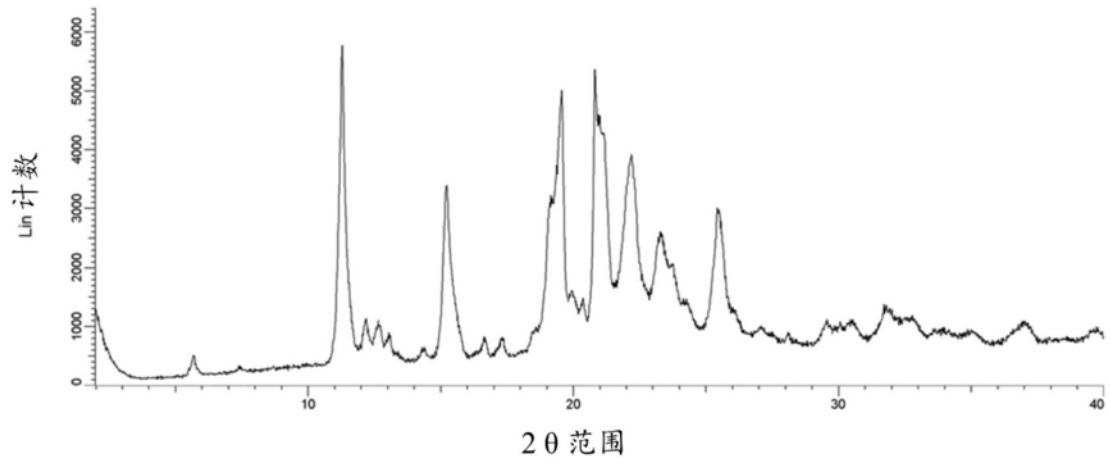


图5

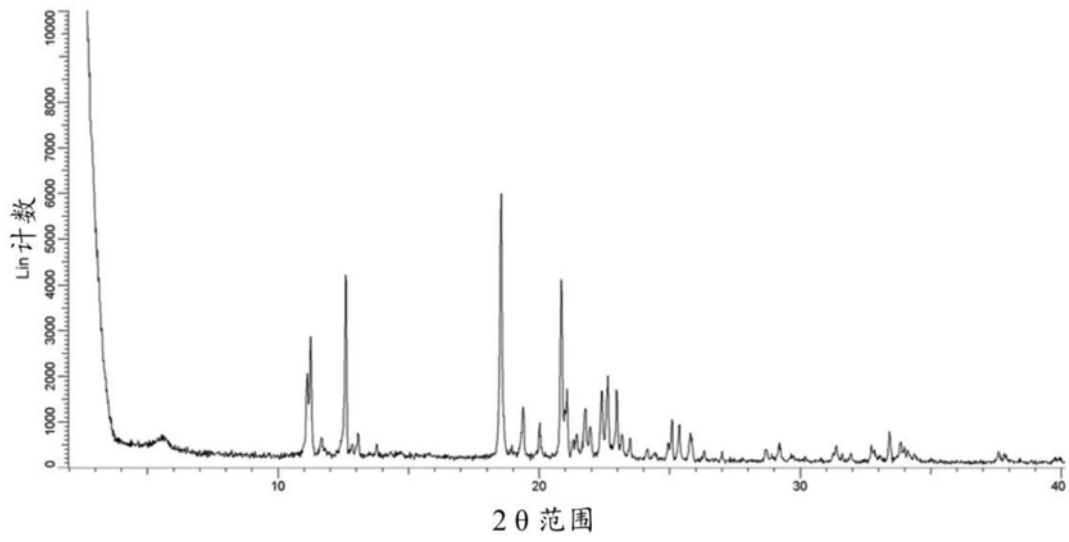


图6

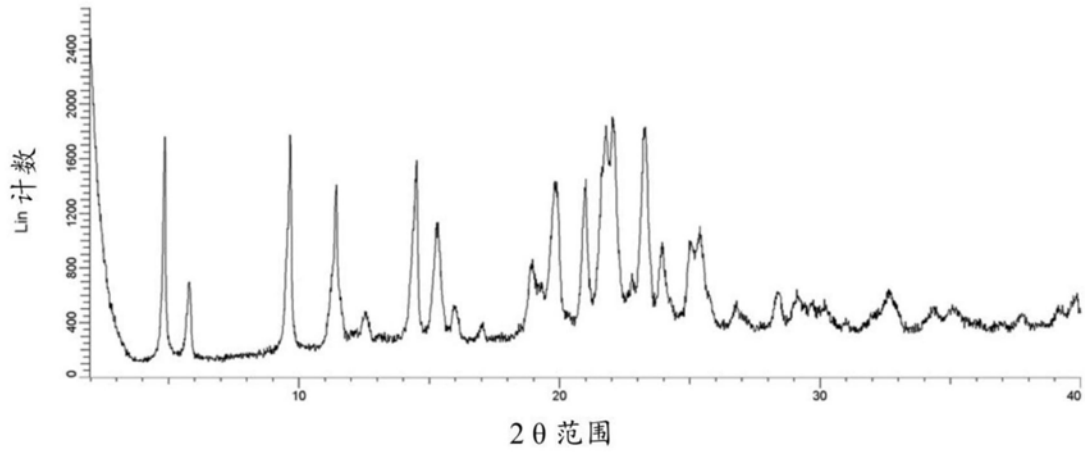


图7

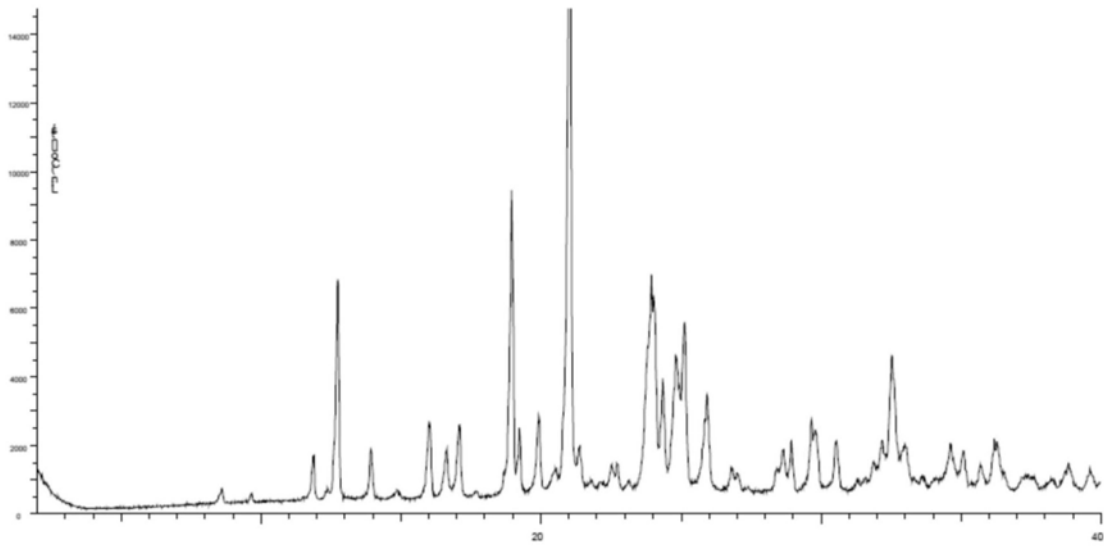


图8

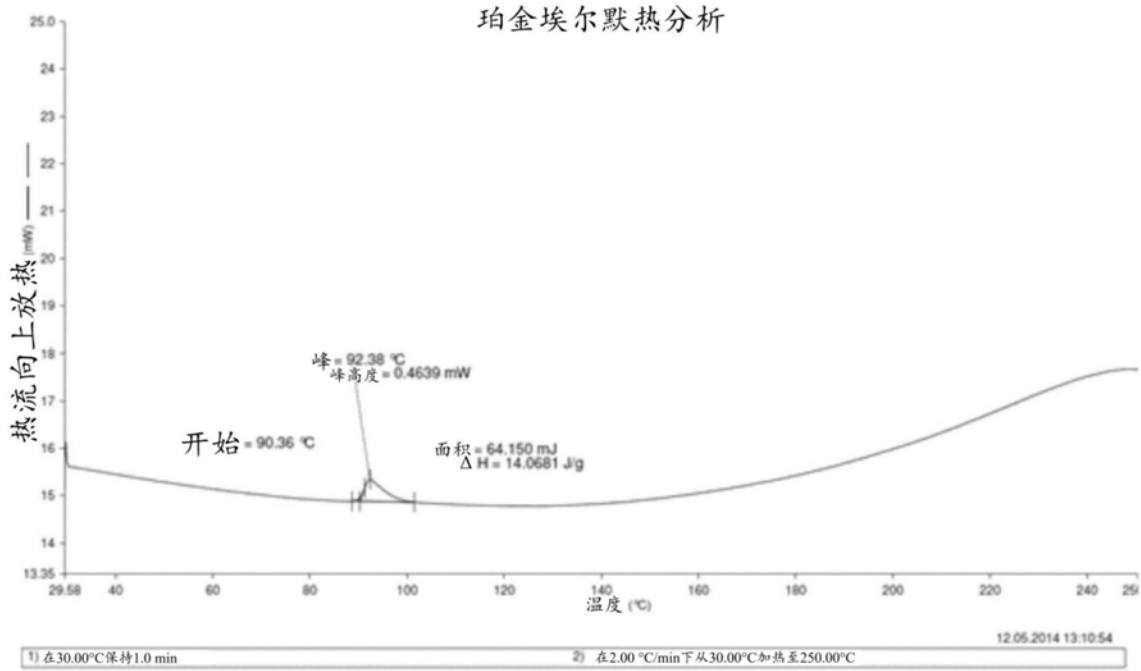


图9

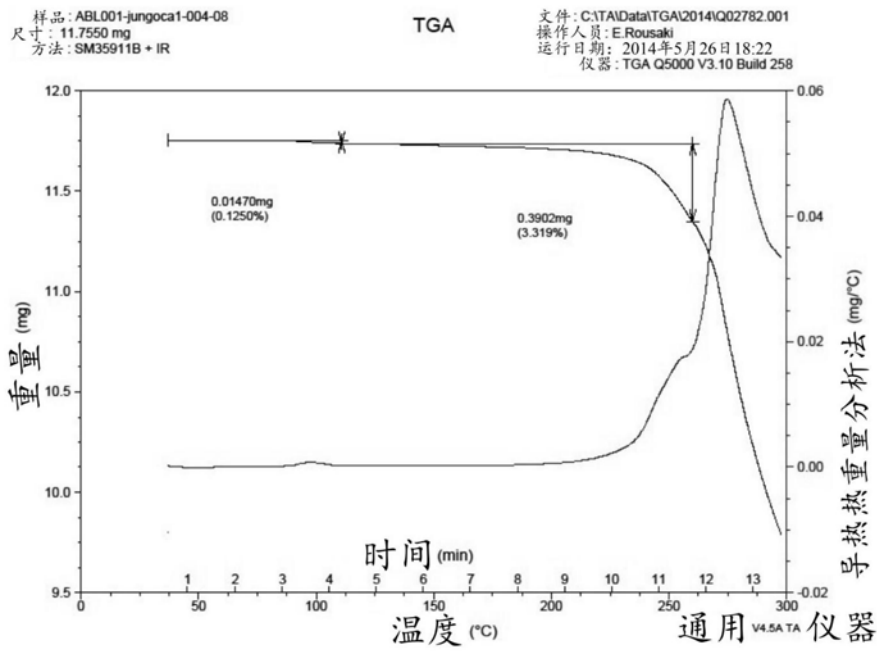


图10

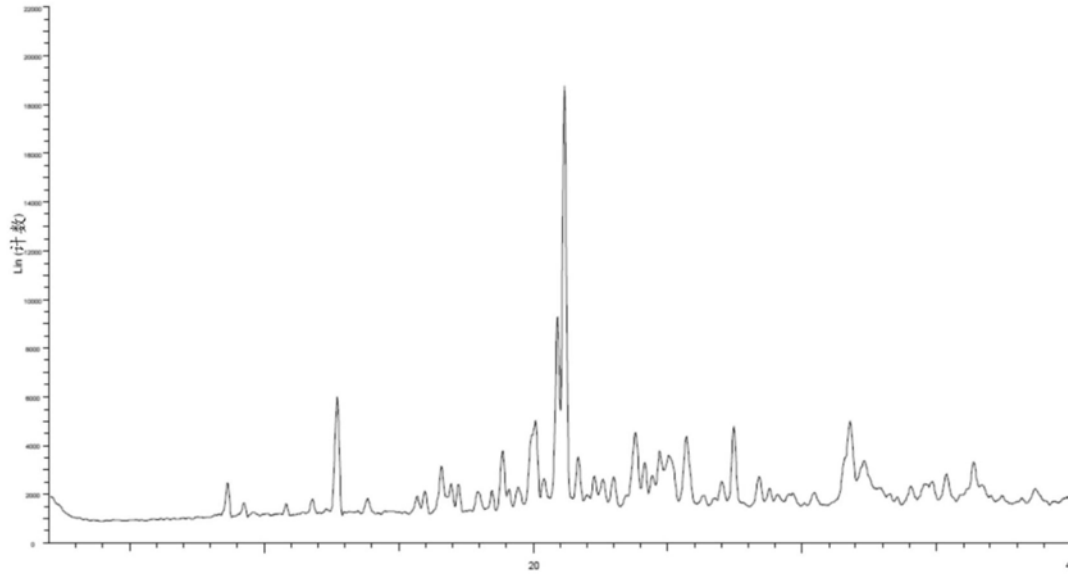


图11

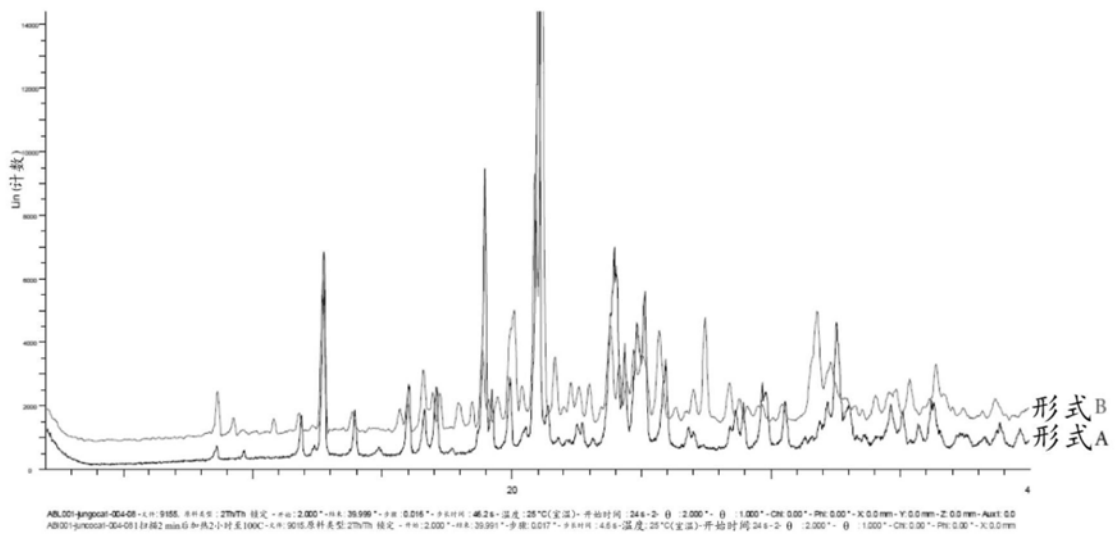


图12

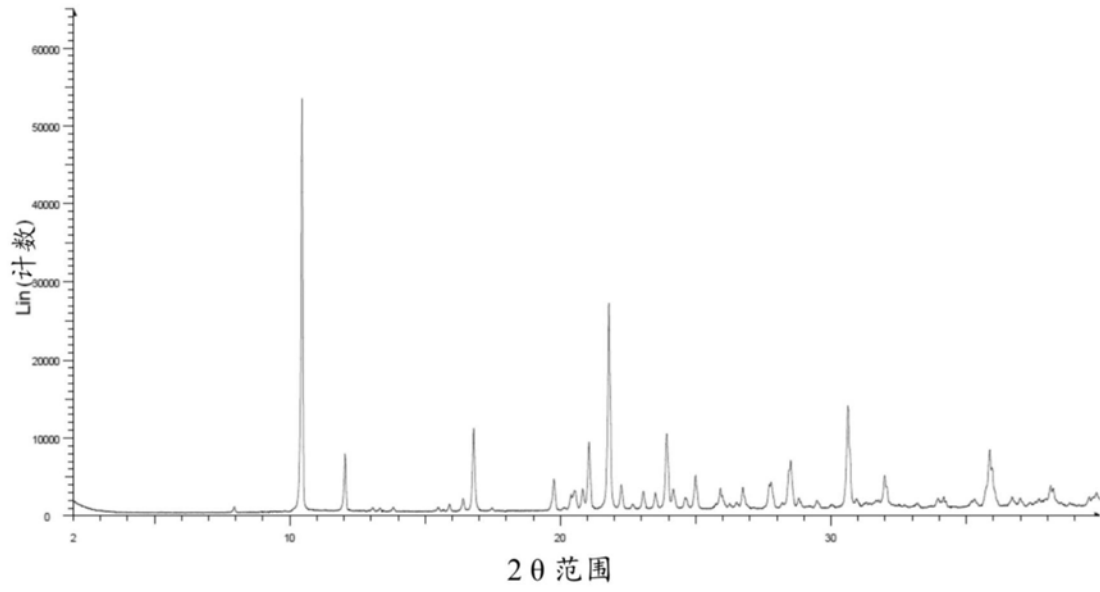


图13

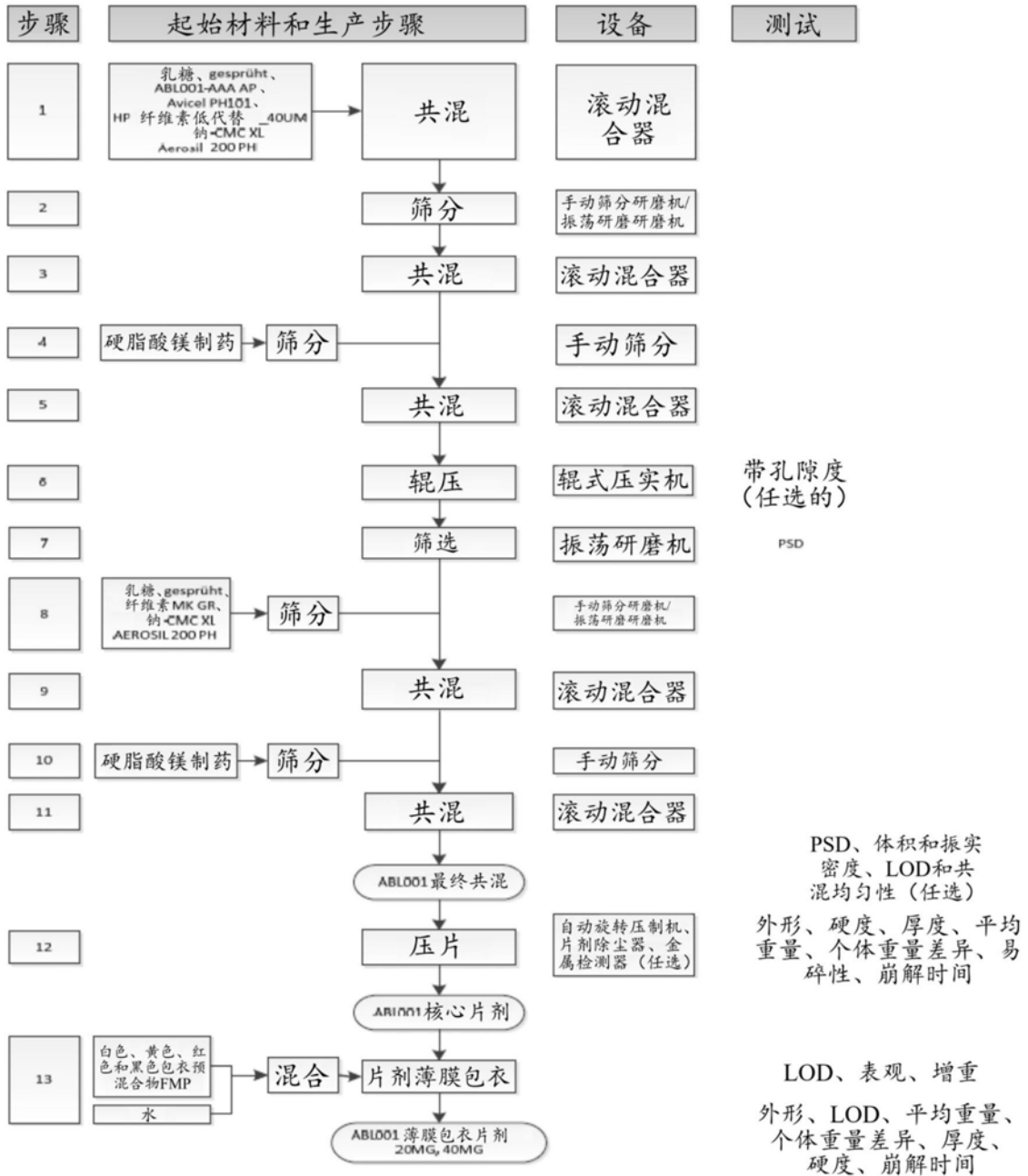


图14