



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113795490 A

(43) 申请公布日 2021.12.14

(21) 申请号 202080033836.5

(22) 申请日 2020.05.12

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/086595 2019.05.13 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/054491 2020.05.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/230028 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 C·S·哈拉彻 李在兴

L·M·韦科勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

权利要求书3页 说明书29页 附图9页

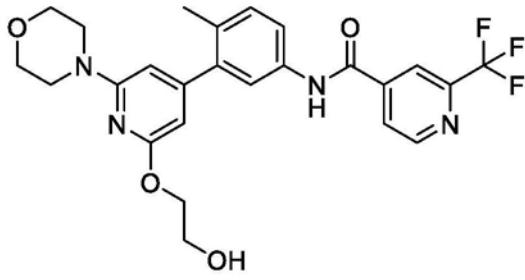
(54) 发明名称

N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的新结晶形式作为Raf抑制剂治疗癌症

(57) 摘要

本发明涉及N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式及其制备方法。此外,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式以及至少一种药学上可接受的赋形剂。本发明的药物组合物可以用作药剂、特别是用于治疗癌症的药剂。

1. 一种以下化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>：



2. 根据权利要求1所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>呈基本上纯的形式。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>具有的X射线粉末衍射图具有选自7.3、10.7、23.0的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰，其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>具有的X射线粉末衍射图具有选自7.3、10.7、16.3、16.7、23.0的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰，其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>具有的X射线粉末衍射图具有选自7.3、10.7、16.3、16.7、17.4、23.0、24.3、25.3、28.3、32.0的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个、三个、四个或五个峰，其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

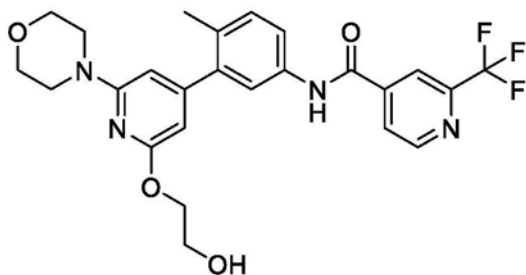
6. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>具有的X射线粉末衍射图与图5中示出的X射线粉末衍射图基本上相同。

7. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>，所述结晶一水合物形式H<sub>A</sub>具有的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图与图6中示出的差示扫描量热法热谱图基本上相同。

8. 一种用于制备式 (I) 的化合物的结晶形式一水合物H<sub>A</sub>的方法，所述方法包括以下步骤：

- (i) 将所述式 (I) 的化合物悬浮在水混溶性溶剂:水混合物中；
- (ii) 将所述混合物加热至最高约 $100^\circ\text{C}$ ；
- (iii) 从母液中分离出获得的晶体的至少一部分；
- (iv) 任选地将分离的晶体洗涤；以及
- (v) 回收所述一水合物形式H<sub>A</sub>。

9. 一种以下化合物的结晶形式A：



10. 根据权利要求9所述的化合物的结晶形式A,所述结晶形式A呈基本上纯的形式。

11. 根据权利要求9或权利要求10所述的化合物的结晶形式A,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式A具有的X射线粉末衍射图具有选自5.8、11.7、14.8的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

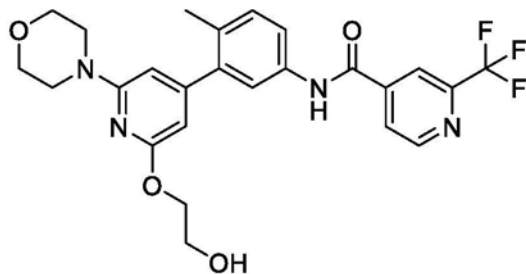
12. 根据权利要求9或权利要求10所述的化合物的结晶形式A,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式A具有的X射线粉末衍射图具有选自5.8、11.7、14.8、15.2、18.7的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

13. 根据权利要求9或权利要求10所述的化合物的结晶形式A,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式A具有的X射线粉末衍射图具有选自5.8、10.0、11.7、12.6、13.1、14.8、15.2、18.7、20.2、25.1的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个、三个、四个或五个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

14. 根据权利要求9或权利要求10所述的化合物的结晶形式A,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式A具有的X射线粉末衍射图与图1中示出的X射线粉末衍射图基本上相同。

15. 根据权利要求9或权利要求10所述的化合物的结晶形式A,所述结晶形式A具有的差示扫描量热法(DSC)热谱图与图2中示出的差示扫描量热法热谱图基本上相同。

16. 一种以下化合物的结晶形式B:



17. 根据权利要求16所述的化合物的结晶形式B,所述结晶形式B呈基本上纯的形式。

18. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物的结晶形式B,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式B具有的X射线粉末衍射图具有选自4.4、13.4、19.5的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

19. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物的结晶形式B,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式B具有的X射线粉末衍射图具有选自4.4、13.4、18.0、19.5、23.6的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个或三个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

20. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物的结晶形式B,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,所述结晶形式B具有的X射线粉末衍射图具有选自4.4、11.3、13.4、18.0、18.9、19.5、21.0、21.8、23.6、25.4的折射角 $2\theta$ 值的至少一个、两个、三个、四个或五个峰,其中所述值是加或减 $0.2^\circ 2\theta$ 。

21. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物的结晶形式B, 当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时, 所述结晶形式B具有的X射线粉末衍射图与图3中示出的X射线粉末衍射图基本上相同。

22. 根据权利要求16或权利要求17所述的化合物的结晶形式B, 所述结晶形式B具有的差示扫描量热法(DSC)热谱图与图4中示出的差示扫描量热法热谱图基本上相同。

23. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1至7、9至22中任一项所述的结晶形式, 以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

24. 根据权利要求1至7中任一项所述的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>、或根据权利要求9至15中任一项所述的结晶形式A、或根据权利要求16至22中任一项所述的结晶形式B, 其用于作为药剂使用。

25. 根据权利要求1至7中任一项所述的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>、或根据权利要求9至15中任一项所述的结晶形式A、或根据权利要求16至22中任一项所述的结晶形式B, 其用于在治疗癌症中使用。

26. 根据权利要求25所述使用的结晶形式, 其中所述癌症选自黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、卵巢癌、宫颈癌或胰腺导管腺癌(PADC)。

27. 根据权利要求1至7、9至22中任一项所述的化合物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

28. 根据权利要求27所述的用途, 其中所述癌症选自黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、卵巢癌、宫颈癌或胰腺导管腺癌(PADC)。

29. 一种治疗癌症的方法, 所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至7、9至22中任一项所述的化合物或根据权利要求23所述的药物组合物。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述癌症选自黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、卵巢癌、宫颈癌或胰腺导管腺癌(PADC)。

31. 根据权利要求25或权利要求26所述使用的结晶形式、或根据权利要求27或权利要求28所述的用途、或根据权利要求29或权利要求30所述的方法, 其中所述癌症表达MAPK突变。

32. 根据权利要求25或权利要求26所述使用的结晶形式、或根据权利要求27或权利要求28所述的用途、或根据权利要求29或权利要求30所述的方法, 其中所述癌症的特征在于选自包含B-Raf蛋白和KRAS蛋白的组的至少一个突变。

33. 根据权利要求25或权利要求26所述使用的结晶形式、或根据权利要求27或权利要求28所述的用途、或根据权利要求29或权利要求30所述的方法, 其中所述癌症选自自由以下组成的组: KRAS和/或BRaf突变型NSCLC(非小细胞肺癌)、N-RAS突变型黑素瘤、KRAS突变型卵巢癌和KRAS突变型胰腺癌(例如, KRAS突变型胰腺导管腺癌(PDAC))。

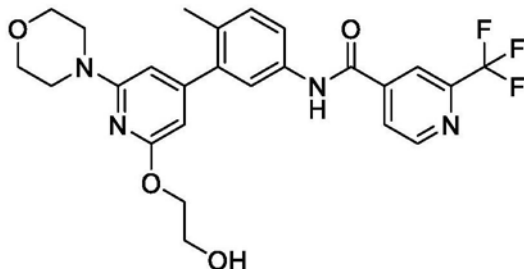
## N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的新结晶形式作为Raf抑制剂治疗癌症

### 技术领域

[0001] 本发明涉及N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。本发明还涉及一种包含所述结晶形式的药物组合物,以及制造所述结晶形式的方法和使用所述结晶形式治疗增生性疾病、特别是癌症的方法。

### 背景技术

[0002] N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺最初作为实例1156的化合物描述在WO 2014/151616中。它是具有式(I)的结构 of Raf抑制剂、特别是CRAF抑制剂和BRAF抑制剂:



[0003]

式 (I)。

[0004] 因此,式(I)的化合物可用于治疗多种癌症,特别是用于治疗具有MAPK途径改变的癌症。

[0005] RAS/RAF/MEK/ERK或MAPK途径是驱动细胞增殖、分化和存活的关键信号传导级联。此途径的失调是许多肿瘤发生实例的基础。MAPK途径的异常信号传导或不当活化已显示于多种肿瘤类型(包括黑素瘤、肺癌和胰腺癌)中,并且可以通过几种不同的机制发生,包括活化RAS和BRAF中的突变。RAS是GTP酶的超家族,并且包括KRAS(v-Ki-ras2Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物),KRAS是受调节的信号传导蛋白,可以由多种单点突变发动(激活),这被称为功能获得性突变。MAPK途径频繁在人类癌症中发生突变,其中KRAS突变和BRAF突变是最常见的(大约30%)。

[0006] 因此,式(I)的化合物可以用于治疗癌症,诸如KRAS突变型NSCLC(非小细胞肺癌)、KRAS突变型胰腺癌(例如,KRAS突变型胰腺导管腺癌(PDAC))、KRAS突变型CRC(结直肠癌)、和NRAS突变型黑素瘤。

[0007] 尚不可能预测特定化合物或化合物的盐是否将首先形成多晶型物或者任何此类多晶型物是否将适用于在适合施用于有需要的患者的药物组合物中的商业用途、或者哪些多晶型物将显示出希望的特性。

[0008] 这是因为特定化合物的不同固态形式通常具有不同的特性。因此,活性药物成分(API)的固态形式在确定治疗性药物的易制备性、吸湿性、稳定性、溶解度、储存稳定性、易

配制性、在胃肠液中的溶解速率和体内生物利用度方面起着重要作用。

[0009] 当使用API的特定固体形式时,还可以在制造过程中和/或在配制过程中改进活性药物成分的加工或处理。与现有技术中提供的先前已知的API的固体形式或固体形式的混合物相比,希望的加工特性意指某些固体形式可以更易于处理,更适于储存和/或允许更好的纯化。

[0010] 因此需要式(I)的化合物的固体形式,所述固体形式的特性将使其适用于药物物质和药物产品的开发。根据本发明,提供了式(I)的化合物的固体形式以及生产这些多晶型物的方法,所述固体形式提供了适用于在工业规模上制造的处理特性。本文提供了具有明确定义的形态以及良好的粉末特性(如高堆积密度、良好的流动性和/或良好的可压实性等)的固体形式。特别地,已经发现一水合物形式 $H_A$ 允许在制造过程中改进晶体的处理和加工。

## 发明内容

[0011] 本发明提供了呈游离形式的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。

[0012] 因此,在第一方面,本文提供了一种呈一水合物形式 $H_A$ 的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。

[0013] 在第二方面,本文提供了一种用于制备式(I)的多晶型物形式一水合物 $H_A$ 的方法,所述包括以下步骤:

[0014] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在水混溶性溶剂:水混合物中;

[0015] (ii) 将所述混合物加热至最高约100°C;

[0016] (iii) 从母液中分离出获得的晶体的至少一部分;

[0017] (iv) 任选地将分离的晶体洗涤;以及

[0018] (v) 回收所述一水合物形式 $H_A$ 。

[0019] 在第三方面,本文提供了呈形式A的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。

[0020] 在第四方面,本文提供了呈形式B的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。

[0021] 在第五方面,本文提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的结晶化合物(例如,一水合物形式 $H_A$ 、或结晶形式A、或结晶形式B)以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0022] 在第六方面,本文提供了所述结晶一水合物形式 $H_A$ 、或所述结晶形式A、或所述结晶形式B,其用作药剂。

[0023] 在第七方面,本文提供了所述结晶一水合物形式 $H_A$ 、或所述结晶形式A、或所述结晶形式B,其用于治疗癌症。

[0024] 在第八方面,本文提供了式I的结晶化合物(例如,多晶型物形式A或形式B或一水合物 $H_A$ ) 在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0025] 在第九方面,本文提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的结晶化合物(例如,多晶型物形式A或形式B或一水合物 $H_A$ )。

[0026] 在第十方面,本文提供了优选呈基本上纯的形式的式(I)的结晶化合物的无定形式、包含这种无定形形式的药物组合物、及其在治疗如本文描述的癌症中的用途。

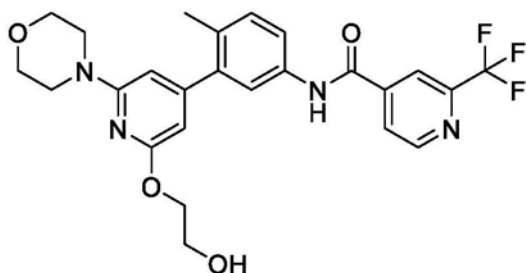
#### 附图说明

- [0027] 图1示出了结晶形式A的X射线粉末衍射谱。  
[0028] 图2示出了结晶形式A的DSC热谱图。  
[0029] 图3示出了结晶形式B的X射线粉末衍射谱。  
[0030] 图4示出了结晶形式B的DSC热谱图。  
[0031] 图5示出了结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的X射线粉末衍射谱。  
[0032] 图6示出了结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的DSC热谱图。  
[0033] 图7示出了结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的TGA热谱图。  
[0034] 图8示出了结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的SEM图像。  
[0035] 图9示出了结晶形式A的SEM图像。

#### 具体实施方式

[0036] 本发明提供了呈游离形式的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(式I的化合物)的结晶形式,所述结晶形式在本文中被描述并且表征。

[0037] 化合物N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺可以通过根据以下式(I)的化学结构表示



[0038]

式(I)。

[0039] 对于制造药物化合物及其配制品,重要的是活性化合物呈可方便处理和加工的形式以便获得商业上可行的、可靠的且可再现的制造方法。式(I)的化合物可以多种固体形式生产,取决于用于生产、纯化或结晶材料的条件。

[0040] 本发明的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A、B和一水合物H<sub>A</sub>具有旨在用于口服固体剂型的药物物质的有好处的理化特性。特别地,一水合物H<sub>A</sub>出人意料地提供了与形式A或形式B相比改进的处理和加工特性,这进而能够实现改进的制造方法。

[0041] 现已发现,出人意料地,所开发的方法能够制造呈具有非常好处且有利的加工特性(如本文描述的)的立方体样形状的晶体(有时为聚集的晶体)的固体形式一水合物H<sub>A</sub>。就改进的粉末处理特性而言,修改物H<sub>A</sub>的较粗且立方体样形状的晶体是有利的。

[0042] 此外,如本文描述的,通过控制关键的过程参数,例如有机溶剂和水、添加温度的选择,可以精细微调一水合物H<sub>A</sub>的粉末特性,如堆积密度、晶体尺寸和形状。

[0043] 本发明的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A、B和一水合物H<sub>A</sub>可以通过制药工业领域中众所周知的用于表征固体的分析方法来表征。此类方法包括但不限于PXRD、DSC和TGA。它可以通过前述分析方法之一或者通过将它们中的两种或更多种组合来表征。特别地,本发明的式(I)的化合物的形式A、B和一水合物H<sub>A</sub>可以通过以下实施例中的任何一个或通过组合以下实施例中的两个或更多个来表征。

[0044] 本发明提供了呈游离形式的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的一水合物,所述一水合物在本文中被描述并且表征。可以通过参考由分析测量产生的一个或多个特征信号来定义一水合物形式H<sub>A</sub>,所述分析测量包括但不限于:图5的X射线粉末衍射图或图6的差示扫描量热法。也可以通过参考以下一个或多个特征信号来定义一水合物形式H<sub>A</sub>:

[0045] 在一个实施例中,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,一水合物形式H<sub>A</sub>展现的X射线粉末衍射图具有以度2- $\theta$ ( $^{\circ}2\theta$ )表示的在角度7.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、10.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 和23.0 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 处的至少一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,一水合物形式H<sub>A</sub>在角度7.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、10.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、16.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、16.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 和23.0 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 处展现出至少一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,一水合物形式H<sub>A</sub>在角度7.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、10.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、16.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、16.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、17.4 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、23.0 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、24.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、25.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、28.3 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 和32.0 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 处展现出至少一个、两个、三个、四个或五个特征峰。在又进一步的实施例中,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,一水合物形式H<sub>A</sub>展现的X射线粉末衍射图与图5和表5基本上一致。

[0046] 在一个实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>以基本上纯的形式存在。

[0047] 在一个实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>展现的差示扫描量热法热谱图具有起始温度为约94 $^{\circ}$ C的以 $^{\circ}$ C为单位表示的特征(吸热)峰。在另一个实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>展现的差示扫描量热法热谱图与图6基本上一致。

[0048] 在一个实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>的特征在于TGA具有示出了根据图7,当以10K/min的速率从约43 $^{\circ}$ C加热至135 $^{\circ}$ C时,基于所述结晶形式的重量约3.7%的质量损失的曲线。在另一个实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>展现的TGA热谱图与图7基本上一致。

[0049] 优选地,本发明涉及呈一水合物形式H<sub>A</sub>的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式,所述结晶形式的特征在于展现出立方体样形状的晶体。

[0050] 在进一步的实施例中,一水合物形式H<sub>A</sub>具有立方晶体形状,例如通过扫描电子显微镜检查法确定。

[0051] 在另一个实施例中,本发明提供了呈形式A的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。可以通过参考由分析测量产生的一个或多个特征信号来定义多晶型物形式A,所述分析测量包括但不限于:图1的X射线粉末衍射图或图2的差示扫描量热法。也可以通过参考以下一个或多个特征信号来定义多晶型物形式A:

[0052] 在一个实施例中,当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时,多晶型物形式A展现的X射线粉末衍射图具有以度2- $\theta$ ( $^{\circ}2\theta$ )表示的在角度5.8 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 、11.7 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 和14.8 $^{\circ}$ +/-0.2 $^{\circ}$ 处的至少

一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式A展现出在角度 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的至少一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式A展现出在角度 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的至少一个、两个、三个、四个或五个特征峰。在又进一步的实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式A展现的X射线粉末衍射图与图1和表3基本上一致。

[0053] 在一个实施例中，多晶型物形式A以基本上纯的形式存在。

[0054] 在一个实施例中，多晶型物形式A展现的差示扫描量热法热谱图具有起始温度约为 $142^\circ\text{C}$ 的以 $^\circ\text{C}$ 为单位表示的特征(吸热)峰。在另一个实施例中，多晶型物形式A展现的差示扫描量热法热谱图与图2基本上一致。

[0055] 在另一个实施例中，本发明提供了呈形式B的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式。可以通过参考由分析测量产生的一个或多个特征信号来定义多晶型物形式B，所述分析测量包括但不限于：图3的X射线粉末衍射图或图4的差示扫描量热法。也可以通过参考以下一个或多个特征信号来定义多晶型物形式B：

[0056] 在一个实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式B展现的X射线粉末衍射图具有以度 $2-\theta$  ( $^\circ 2\theta$ )表示的在角度 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的至少一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式B展现出在角度 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的至少一个、两个或三个特征峰。在另一个实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式B展现出在角度 $5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的至少一个、两个、三个、四个或五个特征峰。在又进一步的实施例中，当使用CuK $\alpha$ 辐射测量时，多晶型物形式B展现的X射线粉末衍射图与图3和表4基本上一致。

[0057] 在一个实施例中，多晶型物形式B以基本上纯的形式存在。

[0058] 在一个实施例中，多晶型物形式B展现的差示扫描量热法热谱图具有起始温度约为 $116^\circ\text{C}$ 的以 $^\circ\text{C}$ 为单位表示的特征(吸热)峰。在另一个实施例中，多晶型物形式B展现的差示扫描量热法热谱图与图4基本上一致。

[0059] 定义

[0060] 在本发明的上下文中，除非另有明确说明，否则以下定义具有所指示的含义：

[0061] 术语“游离形式”是指作为游离碱的化合物N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺。

[0062] 如本文所用，术语“室温”是指在从 $20^\circ\text{C}$ 至 $30^\circ\text{C}$ 范围内的温度。

[0063] 除非另有指定，否则在本领域中常用的标准条件下进行测量。

[0064] 如本文所用，术语“在从 $20^\circ\text{C}$ 至 $30^\circ\text{C}$ 范围内的温度下测量”是指在标准条件下的测量。典型地，标准条件意指在从 $20^\circ\text{C}$ 至 $30^\circ\text{C}$ 的范围内的温度，即在室温下。标准条件可以意指约 $22^\circ\text{C}$ 的温度。

[0065] 关于X射线衍射峰位置的术语“基本上相同”意指考虑典型的峰位置和强度可变

性。例如,本领域技术人员应当理解,峰位置(2 $\theta$ )将显示一些设备之间的可变性,典型地多达0.2°。此外,本领域技术人员应当理解,相对峰强度将显示设备之间的可变性以及由于结晶性、优选的取向、制备的样品表面、和本领域技术人员已知的其他因素而引起的可变性,并且应该仅作为定性量度。提及结晶形式A的“X射线粉末衍射图与图X中示出的X射线粉末衍射图基本上相同”的表述可以与提及结晶形式A的“X射线粉末衍射图,其特征在于图X中示出的代表性X射线粉末衍射图”的表述互换使用。

[0066] 本领域普通技术人员还应理解,可以获得具有取决于所采用的测量条件的测量误差的X射线衍射图。特别地,通常已知X射线衍射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,相对强度也可以取决于实验条件而变化,并且因此,不应考虑确切的强度量级。另外,常规X射线衍射图的衍射角的测量误差典型地为约5%或更小,并且应当考虑与前述衍射角有关的此类测量误差程度。因此,应理解本发明的晶体形式不限于提供与本文披露的图1中描绘的X射线衍射图完全相同的X射线衍射图的晶体形式。提供与图1中披露的X射线衍射图基本上相同的X射线衍射图的任何晶体形式都落入本发明的范围内。确定X射线衍射图的实质特征的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0067] 本发明的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>或形式A或形式B在本文中可以被称为是通过如附图“中示出的”图形数据表征的。此类数据包括例如粉末X射线衍射、DSC和TGA分析。本领域技术人员理解,诸如仪器类型的变化,响应以及样品定向性、样品浓度和样品纯度的变化的因素可能导致当以图形形式呈现时此类数据的小变化,例如与精确的峰位置和强度有关的变化。然而,本文附图中的图形数据与针对另一种或未知的固体形式而生成的图形数据的比较以及两组图形数据涉及相同的晶体形式的确认完全在本领域技术人员的知识范围内。

[0068] 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晶体的分子、原子和/或离子的空间排列不同的结晶形式。

[0069] 如本文所用的术语“脱水(dehydrating或dehydration)”描述了从宿主分子的晶体结构中至少部分地除去水。

[0070] 如本文所用的术语“无水形式”或“无水物”是指其中没有水配合在晶体结构中或被其容纳的结晶固体。无水形式可以仍含有残余的水,所述残余的水不是晶体结构的一部分,但可能吸附在晶体的表面上或吸收到晶体的无序区域中。典型地,无水形式含有基于所述结晶形式的重量不大于2.0w-%、优选不大于1.0w-%的水。

[0071] 如本文所用的术语“水合物”是指其中水配合在晶体结构中或被其容纳(例如,作为晶体结构的一部分)或被截留在晶体中(水夹杂物)的结晶固体。因此,水能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。例如,水合物可被称为半水合物或称为一水合物,取决于水/化合物的化学计量学。水含量可以例如通过卡尔费休库仑分析法(Karl-Fischer-Coulometry)来测量。

[0072] 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,并且不显示具有反射的确定性X射线衍射图。

[0073] 如本文所用,术语“母液”是指固体从所述溶液中结晶后剩余的溶液。

[0074] 如本文所用的术语“反溶剂”是指降低N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺在溶剂中的溶解度的液体。

[0075] 如本文所用,当涉及形式(例如无定形形式、形式A、形式B或一水合物H<sub>A</sub>)而使用时“基本上纯的”或“基本上纯的形式”意指具有基于所述化合物的重量大于90w-%(包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99w-%并且还包括等于约100w-%)的纯度的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的化合物。其余的材料包含所述化合物的一种或多种其他形式、和/或反应杂质和/或由其制备产生的加工杂质。例如,N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式可以被视为是基本上纯的,因为它具有如通过本领域此时已知和普遍接受的手段所测量的大于90w-%的纯度,其中其余的小于10w-%的材料包含N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的一种或多种其他形式和/或反应杂质和/或加工杂质。因此,在实施例,提供了式(I)的化合物形式A、形式B或一水合物H<sub>A</sub>的无定形形式,所述无定形形式具有大于90w-%(包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99w-%)的纯度。

[0076] 如本文所用的术语“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到药物组合物中的物质。赋形剂可以起到尤其是媒介物、稀释剂、释放剂、崩解剂、溶解改性剂、吸收增强剂、稳定剂或制造助剂的作用。赋形剂可以包括填充剂(稀释剂)、粘合剂、崩解剂、润滑剂和助流剂。

[0077] 如本文所用的术语“填充剂”或“稀释剂”是指用于在递送之前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。

[0078] 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维持凝聚和离散部分的物质。

[0079] 如本文所用的术语“崩解剂(disintegrant或disintegrating agent)”是指在添加到固体药物组合物中后促进其在施用后分解或崩解并且允许活性药物成分尽可能有效地释放以允许其迅速溶解的物质。

[0080] 如本文所用的术语“润滑剂”是指被添加到粉末共混物中以防止压实的粉末块在压片或包封过程期间粘附到设备上的物质。它们有助于片剂从模具中喷出并且可以改进粉末流动性。

[0081] 如本文所用的术语“助流剂”是指用于片剂和胶囊配制品以便改进在片剂压缩期间的流动特性并且产生抗结块作用的物质。

[0082] 如本文关于N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺所用的术语“有效量”或“治疗有效量”包括引起所希望的治疗性作用和/或预防性作用的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的量。

[0083] 如本文所用的术语“非吸湿性”是指当用GMS(或DVS)测量时在从0至95%RH范围内的相对湿度下并且在(25.0±0.1)°C的温度下在吸附循环中显示出基于化合物的重量至多2w-%的水吸收量的化合物。非吸湿性优选最高0.2%。

[0084] 如本文可互换使用的术语“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。

[0085] 方法

[0086] 在另一方面,本发明涉及一种用于制备如在以上描述的方面及其相应的实施例中

的任何一个中定义的本发明的式(I)的化合物的结晶形式一水合物 $H_A$ 的方法,所述方法包括:

[0087] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在水混溶性溶剂:水混合物中;

[0088] (ii) 将所述混合物加热至最高约100°C;

[0089] (iii) 从母液中分离出获得的晶体的至少一部分;

[0090] (iv) 任选地将分离的晶体洗涤;以及

[0091] (v) 回收所述一水合物形式 $H_A$ 。

[0092] 在实施例中,所述用于制备本发明的式(I)的化合物的结晶形式一水合物 $H_A$ 的方法包括以下步骤:

[0093] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在水混溶性溶剂:水混合物中;

[0094] (ii) 将所述混合物加热至最高约100°C;

[0095] (iii) 将所述混合物冷却至室温,任选地然后添加更多水;

[0096] (iv) 从母液中分离出获得的晶体的至少一部分;

[0097] (v) 任选地将分离的晶体洗涤;以及

[0098] (vi) 回收所述一水合物形式 $H_A$ 晶体。

[0099] 优选地,将步骤(ii)的混合物加热至约40°C-70°C。

[0100] 可以根据W0 2014/151616 A1的实例1156中披露的程序制备式(I)的化合物起始材料。

[0101] 将步骤(i)中提供的固体起始材料溶解在水混溶性溶剂:水混合物中,例如,所述水混溶性溶剂是丙酮、乙醇、甲醇、丙醇、丁醇、异丙醇、四氢呋喃(THF)、乙腈等。优选地,所述水混溶性溶剂是乙腈、丙酮、甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。最优选地,所述水混溶性溶剂是乙腈、丙酮或乙醇。基于溶剂:水的重量,溶剂:水的比率优选是1:2。

[0102] 可以将反应混合物加热至约100°C的温度并且冷却至约-20°C。优选地,将步骤的混合物加热至约40°C-70°C。更优选地,将混合物加热至50°C。

[0103] 任选地,可以向溶液或悬浮液中添加水以降低式(I)的化合物在溶剂-水混合物中的溶解度。

[0104] 步骤(ii)中的混合物的加热可以进行约4小时的时间段。优选地,将混合物加热2小时的时间段。优选地,经4小时的时间段将混合物加热至50°C。优选经2小时的时间段。

[0105] 冷却步骤可以在至少4小时、例如至少6小时、例如4-24小时的时间段内进行。优选地,冷却步骤在约4小时的时间段内进行。

[0106] 一旦以基本纯的形式(例如,以基本纯的形式,这可以如下描述通过从混合物中取出样品并且通过粉末X射线衍射分析样品来确定)获得一水合物形式 $H_A$ ,就从母液中分离出晶体的至少一部分。优选地,通过任何常规方法诸如过滤、离心、溶剂蒸发或倾析,更优选通过过滤或离心并且最优选通过过滤,从其母液中分离出晶体。

[0107] 任选地,在进一步的步骤中,将分离的晶体用合适的溶剂例如有机溶剂和/或水或其混合物洗涤。合适的有机溶剂包括但不限于水、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇、四氢呋喃等。

[0108] 然后将获得的晶体干燥。干燥可以在约20°C-80°C、优选约30°C至70°C的温度下进行。典型地,干燥可以在约室温下进行。取决于所使用的温度,干燥可以进行在从约2至72小

时范围的时间段。

[0109] 优选地,干燥在约40°C的温度下进行从约4至24小时、优选约7至15小时、更优选在40°C下约8小时。干燥可以在环境压力和/或减压下进行。优选地,干燥在减压(例如,0-100毫巴)下进行。更优选地,干燥在减压下在约40°C的温度下进行约8小时。

[0110] 在另一方面,本发明涉及一种用于制备如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的本发明的式(I)的化合物的结晶形式A的方法,所述方法包括:

[0111] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在有机溶剂中;

[0112] (ii) 添加反溶剂;

[0113] (iii) 分离所获得的晶体;

[0114] (iv) 任选地将分离的晶体洗涤;以及

[0115] (v) 回收所述形式A晶体。

[0116] 在一个实施例中,所述用于制备本发明的式(I)的化合物的结晶形式A的方法包括以下步骤:

[0117] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在有机溶剂中;

[0118] (ii) 通过热过滤将所述混合物过滤;

[0119] (iii) 添加反溶剂;

[0120] (iv) 从10°C-80°C的温度范围下进行浆化;

[0121] (v) 分离所获得的晶体;

[0122] (vi) 任选地将分离的晶体洗涤;以及

[0123] (vii) 回收所述形式A晶体。

[0124] 将步骤(i)中提供的固体起始材料溶解在例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、THF、异丙醇的有机溶剂中。但是,最优选使用乙酸乙酯。

[0125] 反溶剂的添加优选为烃溶剂。例如,所述烃溶剂可以是正己烷、正庚烷、环烷烃,例如环己烷。优选地,所述反溶剂是正庚烷。

[0126] 一旦获得形式A(例如,以基本纯的形式-这可以如下描述例如通过从浆料中取出样品并且通过粉末X射线衍射分析样品来确定),就从母液中分离出晶体的至少一部分。优选地,通过任何常规方法诸如过滤、离心、溶剂蒸发或倾析,更优选通过过滤或离心并且最优选通过过滤,从其母液中分离出晶体。

[0127] 任选地,在进一步的步骤中,将分离的晶体用合适的溶剂例如有机溶剂洗涤。合适的有机溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、正庚烷、乙酸乙酯或其混合物。优选地,将晶体用正庚烷和乙酸乙酯的混合物洗涤。正庚烷的比例可以是按重量计从90%至50%、优选按重量计从80%至60%。

[0128] 干燥可以在约20°C至100°C、优选40°C至80°C、更优选约60°C的温度下进行。典型地,干燥在约室温下进行。最优选地,干燥在60°C下进行。取决于所使用的温度,干燥可以在从约6至72小时、优选从约12至20小时、更优选约15小时的范围内的时间段进行。干燥可以在环境压力或减压下进行。优选地,干燥在减压(例如,0-100毫巴)下进行。

[0129] 在另一方面,本发明涉及一种用于制备如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的本发明的式(I)的化合物的结晶形式B的方法,所述方法包括:

[0130] (i) 将所述式(I)的化合物悬浮在合适的溶剂中;

- [0131] (ii) 将所得混合物酸化;
- [0132] (iii) 将所述混合物浆化;
- [0133] (iv) 使用合适的碱将所述混合物中和;
- [0134] (v) 任选地将步骤 (iv) 中获得的混合物洗涤; 以及
- [0135] (vi) 回收所述形式B。
- [0136] 将步骤 (i) 中提供的固体起始材料在溶剂例如乙腈中浆化。最优选地, 乙腈是浆料中存在的唯一溶剂。
- [0137] 在5°C至10°C下使用合适的酸 (例如像HCl) 进行酸化。浆化在30°C至15°C的温度下进行至少5小时, 诸如5小时、7小时、10小时。优选地, 浆化在5-10小时的时间段内进行。使用合适的碱 (例如像碳酸氢钠) 实现中和。一旦获得形式B (例如, 以基本纯的形式; 这可以如下描述例如通过从浆料中取出并且通过粉末X射线衍射分析样品来进行)。可以回收晶体。优选地, 通过任何常规方法诸如过滤、离心、溶剂蒸发或倾析, 更优选通过过滤或离心并且最优选通过过滤, 从其母液中分离出晶体。
- [0138] 任选地, 在进一步的步骤中, 将分离的晶体用合适的溶剂例如有机溶剂洗涤。合适的有机溶剂包括但不限于乙腈、正庚烷、乙酸乙酯。
- [0139] 浆化包括由但不限于例如搅动、搅拌、混合、摇动、振动、声波处理、湿磨等引起的悬浮在溶剂中的固体材料的任何种类的运动。浆化进行总共约1天或更久。技术人员可以通过从浆料中取出样品并且通过粉末X射线衍射分析样品来监测所应用的N- {3- [2- (羟基乙氧基) -6- (吗啉-4-基) 吡啶-4-基] -4-甲基苯基} -2- (三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺的固体形式向所需的多晶型物形式 (例如形式B) 的转化。
- [0140] 干燥可以在约20°C至100°C、优选40°C至80°C、更优选约60°C的温度下进行。典型地, 干燥在约室温下进行。最优选地, 干燥在60°C下进行。取决于所使用的温度, 干燥可以在从约6至72小时、优选从约12至20小时、更优选约15小时的范围内的时间段进行。干燥可以在环境压力或减压下进行。优选地, 干燥在减压 (例如, 0-100毫巴) 下进行。
- [0141] 可替代地, 可以提供形式A并且将其在40°C至60°C的温度下悬浮在二氯甲烷中1至5天以产生形式B。

#### [0142] 药物组合物和用途

- [0143] 在另一方面, 本发明涉及如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的本发明的N- (3- (2- (2-羟基乙氧基) -6-吗啉代吡啶-4-基) -4-甲基苯基) -2- (三氟甲基) 异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>用于制备药物组合物的用途。
- [0144] 在又另一方面, 本发明涉及一种药物组合物, 所述药物组合物包含优选预定和/或有效量的如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的N- (3- (2- (2-羟基乙氧基) -6-吗啉代吡啶-4-基) -4-甲基苯基) -2- (三氟甲基) 异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>以及至少一种药学上可接受的赋形剂。
- [0145] 优选地, 如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的N- (3- (2- (2-羟基乙氧基) -6-吗啉代吡啶-4-基) -4-甲基苯基) -2- (三氟甲基) 异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>的预定和/或有效量可以是约50-1200mg (例如, 每天) 的单位剂量。因此, 可以以约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约

900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg或约1200mg的单位剂量来施用如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>。可以每天一次、或每天两次、或每天三次、或每天四次施用单位剂量,其中实际施用剂量和施用时间由多个标准来确定,所述标准诸如患者的年龄、体重和性别;待治疗的癌症的程度和严重性;和治疗医师的判断。优选地,每天一次施用N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>的单位剂量。在另一个优选的实施例中,每天两次施用N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>的单位剂量。

[0146] 特别地可以以100mg每天一次(QD)、200mg每天一次、300mg每天一次、400mg每天一次、800mg每天一次或1200mg每天一次(QD)的剂量施用N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>。也可以以100mg、200mg每天两次、400mg每天两次或600mg每天两次(BD)的剂量施用N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>。本文引述的剂量可以适用于N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>作为单药疗法(单一药剂)或作为组合疗法的一部分的施用。

[0147] 当将本文中的剂量描述为“约”指定量时,实际剂量可以从所述量变化最高5%-7%:这种“约”的使用承认,给定剂型中的精确量可能由于多种原因而与预期量略有不同,但不会实质上影响所给予化合物的体内作用。可以每天一次、或每天两次、或每天三次、或每天四次施用c-Raf抑制剂的单位剂量,其中实际施用剂量和施用时间由多个标准来确定,所述标准诸如患者的年龄、体重和性别;待治疗的癌症的程度和严重性;和治疗医师的判断。

[0148] 包含在本发明的药物组合物中的至少一种药学上可接受的赋形剂优选自由以下组成的组:填充剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂及其组合。

[0149] 在优选的实施例中,包含如在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>的药物组合物是口服固体剂型。优选地,所述口服固体剂型选自由以下组成的组:片剂、胶囊等。在特别优选的实施例中,所述口服剂型是片剂或胶囊,最优选片剂。

[0150] 在另一方面,本发明涉及N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>或包含与在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的相同的物质的药物组合物,其用作药剂。

[0151] 在又另一方面,本发明涉及N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的结晶形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>或包含与在以上描述的方面及其相应的实施例中的任何一个中定义的相同的物质的药物组合物,其用于治疗增生性疾病、特别是癌症。

[0152] 在一个实施例中,所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤、胰腺导管腺癌

(PDAC)、宫颈癌、卵巢癌或结直肠癌(CRC)。

[0153] 在一个实施例中,增生性疾病选自具有一个或多个有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)改变的实体瘤、KRAS突变型NSCLC(非小细胞肺癌)、NRAS突变型黑素瘤、KRAS和/或BRAF突变型NSCLC、KRAS和/或BRAF突变型卵巢癌、KRAS突变型胰腺癌(例如,KRAS突变型胰腺导管腺癌(PDAC))。

[0154] 在另一方面,本发明涉及一种治疗和/或预防增生性疾病、特别是癌症的方法,所述方法包括向有此治疗需要的患者施用有效量的如在以上描述的方面及其相应的实施例中定义的N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>。

[0155] 在一个实施例中,所述癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤、胰腺导管腺癌(PDAC)、宫颈癌、卵巢癌或结直肠癌(CRC)。

[0156] 在一个实施例中,增生性疾病选自具有一个或多个有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)改变的实体瘤、KRAS突变型NSCLC(非小细胞肺癌)、NRAS突变型黑素瘤、KRAS和/或BRAF突变型NSCLC、KRAS和/或BRAF突变型卵巢癌、KRAS突变型胰腺癌(例如,KRAS突变型胰腺导管腺癌(PDAC))。

[0157] 在另一个优选的方面,本文提供了一种用于治疗由Raf、特别是B-Raf或C-Raf和/或MAPK途径改变介导的障碍的方法,所述方法包括向有此治疗需要的患者施用有效量的式(I)的结晶化合物(例如,多晶型物形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>)。

[0158] 在另一方面,本发明涉及式I的结晶化合物(例如,多晶型物形式A或形式B或一水合物H<sub>A</sub>)用于制备治疗由Raf、特别是B-Raf或C-Raf和/或MAPK途径改变介导的障碍的药剂的用途。

#### [0159] 实例

[0160] 以下实例说明了本发明的各个方面。实例1概述了如何可以制备化合物1。实例2示出了如何可以使其结晶以产生形式A。实例3和4描述了形式A的XRPD和DSC分析。实例5描述了制备形式B的过程,并且相应的XRPD数据在实例6中示出。实例7示出了形式B的DSC数据。实例8、9、10和11描述了制造一水合物形式H<sub>A</sub>的过程以及一水合物形式H<sub>A</sub>的XRPD、DSC和TGA分析。实例12和13描述了一水合物H<sub>A</sub>和形式B的稳定性测试。实例14和15示出了一水合物形式H<sub>A</sub>和形式A的水活度实验。实例16示出了一水合物H<sub>A</sub>、形式A和形式B的溶解度数据。一水合物H<sub>A</sub>和形式A的释放数据在实例17中示出。实例18示出了形式A和形式B的竞争性浆料实验。实例19描述了形式A和B在压缩下的行为。

#### [0161] 缩写

[0162] API 活性药物成分

[0163] d 天

[0164] DCM 二氯甲烷

[0165] DMSO 二甲亚砜

[0166] dp 尺寸和粒度

[0167] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0168] DSC 差示扫描量热法

[0169] DVS 动态蒸气吸附

- [0170] Equiv 当量
- [0171] GMS 重量水分吸附
- [0172] h 小时
- [0173] HPLC 高效液相色谱法
- [0174] IPA 异丙醇
- [0175] KF 卡尔费休
- [0176] LOQ 定量限
- [0177] min.或min 分钟
- [0178] MC 甲基纤维素
- [0179] MS 质谱法
- [0180] NMR 核磁共振
- [0181] PSD 粒度尺寸
- [0182] RH或rh 相对湿度
- [0183] Rt 保留时间 (min)
- [0184] RT 室温
- [0185] THF 四氢呋喃
- [0186] TFA 三氟乙酸
- [0187] TGA 热重量分析
- [0188] UPLC 超高效液相色谱法
- [0189] v/v 按体积计
- [0190] vol-% 体积百分比
- [0191] w/w 按重量计
- [0192] w-% 重量百分比
- [0193] WL 铜K $\alpha$ 辐射波长( $\lambda_{Cu} = 1.5406 \text{ \AA}$ )
- [0194] XRPD 粉末X射线衍射
- [0195] UPLC方法

<b>仪器</b>		<b>Water Acquity UPLC</b>	
	柱化学	ACQUITY UPLC BEH C18	
	柱制造	Waters	
	粒度 (um)	1.7	
	尺寸 (mm)	2.1 × 100	
	柱温度 (°C)	30	
	流速 (mL/分钟)	0.50	
	注射体积 (uL)	1	
[0196]	样品溶剂	乙腈/水 (75 : 25)	
	样品浓度 (ug/mL)	500	
	波长 (nm)	250	
	流动相 A	在 95%水/5%乙腈中的 0.05% TFA	
	流动相 B	在 95%乙腈/5%水中的 0.05% TFA	
	运行时间 (分钟)	12.5	
	梯度	分钟	%B
		初始	0
<b>仪器</b>		<b>Water Acquity UPLC</b>	
		9.02	100
[0197]		9.80	100
		10.13	0
		12.41	0

[0198] XRPD方法:

[0199] 使用具有XYZ工作台的Bruker D8 Discover x射线衍射仪进行所有多晶型物形式的X射线粉末衍射 (XRPD) 分析。在以下条件下在约40kV和1mA下进行测量:

[0200] 表1

**XRPD**

	检测器	包括控制器 19”的 VANTEC-500
	步长、分辨率	0.02 度
[0201]	测量切片	0.3 mm 和 0.2 mm
	扫描时间	2 min
	X 射线光学	Cu 的 $\lambda_{\mu\text{s}}$ MONTEL 光学
	源狭缝	固定的, 1 mm
	探测器距离	约 30 cm

[0202] 在室温下用  $\text{CuK}\alpha$  辐射记录在  $2^\circ$  与  $45^\circ$  ( $2-\theta$ ) 之间的 X 射线衍射图, 以鉴定整个图。

[0203] DSC 方法:

[0204] 使用来自 TA 仪器公司 (TA instruments) 的 Discovery 差示扫描量热仪在以下条件下进行所有多晶型物形式的差示扫描量热法 (DSC) 分析:

[0205] 表 2

**DSC**

	仪器	TA Discovery DSC
[0206]	温度范围	$30^\circ\text{C}$ - $250^\circ\text{C}$
	扫描速率	10 K/min
	氮气流量	20 mL/min

[0207] 实例 1: 式 (I) 的化合物的合成

[0208] WO 2014/151616 A1 (实例 1156) 中描述了化合物 1 的制备。

[0209] 实例 2: 制备形式 A 的过程

[0210] 向反应器中装入粗 N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺 (4.62kg)、乙酸乙酯 (16.5kg)。将反应混合物搅拌约 15 分钟直到获得澄清溶液, 然后将溶液过滤并且转移到另一个反应器中。向混合物中经至少 2h 装入正庚烷 (37.2kg), 其中内部温度维持在  $63 \pm 3^\circ\text{C}$ 。然后经至少 5h 将混合物冷却至  $27 \pm 3^\circ\text{C}$ 。将混合物老化不少于 6h, 其中内部温度维持在  $27 \pm 3^\circ\text{C}$ 。将混合物过滤并且用正庚烷/乙酸乙酯 (7.8kg/2.6kg) 洗涤。将湿饼在真空环境 (1-109 毫巴) 下在  $60^\circ\text{C}$  下干燥 15h 以得到形式 A 晶体。

[0211] 实例 3: 形式 A 的 XRPD 分析

[0212] 通过 XRPD 分析结晶形式 A, 并且表 3 中示出了十个最具特征的峰 (也参见图 1)。

[0213] 表 3

	以度计的 2- $\theta$	以%计的相对强度
[0214]	5.8	25.8
	10.0	46.9
	11.7	19.0
	12.6	12.4
	13.1	12.3
[0215]	14.8	100.0
	15.2	43.2
	18.7	37.2
	20.2	40.1
	25.1	14.7

[0216] 实例4:形式A的DSC分析

[0217] 根据上面概述的DSC方法和表2,发现结晶形式A在约142°C下开始熔化(参见图2)。

[0218] 形式A在热力学上比形式B更稳定并且具有更高的熔点和熔融焓。

[0219] 实例5:制备形式B的过程

[0220] 在5°C至10°C之间向N-(4-甲基-3-(2-吗啉代-6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-4-基)苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(根据WO 2014/151616 A1(实例1156)制备)(3.65kg,6.22mol)在乙腈(18.25L)中的冰冷却的(5°C至10°C)溶液中逐滴添加2M HCl(18.25L,5体积)。添加完成后,允许将反应混合物缓慢温热至25°C至30°C并且搅拌6h。通过HPLC监测反应的进程。将反应混合物冷却至15°C至20°C并且使用在15°C至20°C之间的饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH=7-7.5。将反应混合物在15°C至20°C下搅拌30min,用乙酸乙酯(36.5L,10体积)稀释,搅拌约5min,并且分离各层。将水层用乙酸乙酯(1x5体积)萃取,将合并的有机层用水(1x10体积)、盐水(1x10体积)洗涤,经硫酸钠干燥,并且过滤以给出呈残余物的形式B的晶体。

[0221] 实例6:形式B的XRPD分析

[0222] 通过XRPD分析结晶形式B,并且表4中示出了十个最具特征的峰(也参见图3)。

[0223] 表4

	以度计的 2- $\theta$	以%计的相对强度
[0224]	4.4	74.1

[0225]

11.3	93.8
13.4	39.3
18.0	34.6
18.9	23.1
19.5	100.0
21.0	17.0
21.8	13.7
23.6	16.8
25.4	11.5

[0226] 实例7:形式B的DSC分析

[0227] 根据上面概述的DSC方法和表2,发现结晶形式B在约116°C下开始熔化(参见图4)。

[0228] 实例8:制备一水合物形式H<sub>A</sub>的过程

[0229] 向在50mL烧瓶中的3g形式A中添加20mL丙酮:水(1:1(v/v)混合物)。将所得混合物加热至60°C。在60°C下继续搅拌2小时(观察到澄清溶液),并且经4小时缓慢冷却至室温(观察到悬浮液)。将混合物在室温下搅拌另外16-20小时。通过抽滤分离固体,将其用5mL丙酮:水(1:1(v/v)混合物)洗涤,并且将滤饼在40°C下在真空下干燥8小时。获得呈灰白色固体的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>。

[0230] 放大:向反应器中装入3.6kg粗N-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺和18kg乙醇-水94:6(w/w)混合物。将内容物搅拌并且加热至62°C直到获得澄清溶液。在冷却至50°C之后,经至少10小时添加36kg水。在经至少7小时进一步冷却至10°C并且维持至少8小时后,将固体滤出,洗涤并且在30°C下在真空下干燥至少21小时以提供呈自由流动的粉末的结晶一水合物形式H<sub>A</sub>。

[0231] 实例9:一水合物形式H<sub>A</sub>的XRPD分析

[0232] 通过XRPD分析结晶一水合物形式H<sub>A</sub>,并且表5中示出了十个最具特征的峰(也参见图5)。

[0233] 表5

[0234]

以度计的2-θ	以%计的相对强度
7.3	28.5
10.7	16.6
16.3	43.6
16.7	92.7
17.4	70.5
23.0	100.0
24.3	22.7

25.3	72.6
28.3	21.4
32.0	11.0

[0235] 实例10:一水合物形式H<sub>A</sub>的DSC分析

[0236] 根据上面概述的DSC方法和表2,结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的DSC分析显示出从约35°C至135°C的吸热事件并且显示在约94°C开始脱水(参见图6)。

[0237] 实例11:一水合物形式H<sub>A</sub>的TGA分析

[0238] 使用来自TA仪器公司的Discovery热重分析量热仪通过热重分析(TGA)在以下条件下分析结晶一水合物形式H<sub>A</sub>(参见表6)。

[0239] 表6

<b>TGA</b>	
仪器	TA Discovery TGA
[0240] 温度范围	42°C-300°C
扫描速率	10 K/min
氮气流量	20 mL/min

[0241] 结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的TGA分析显示出在约43°C与135°C之间约3.7%的质量损失,参见图7。卡尔费休滴定分析显示出3.5%的水含量,相当于一当量,因此为一水合物。

[0242] 实例12:一水合物H<sub>A</sub>的稳定性测试

[0243] 如下表所示,一水合物形式H<sub>A</sub>在散装下例如最高80°C在延长的时间段内高度稳定。没有观察到值得注意的化学纯度变化、XRPD变化、TGA变化。一水合物形式H<sub>A</sub>在曝光(例如1200kLuxh 12h)后也是稳定的,并且在压缩、研磨和用水湿法制粒后也是稳定的。

测试条件 固态	一水合物 H <sub>A</sub>			
	UPLC		XRPD	TGA (%) 在 175°C 下的重量 损失
		CL		
初始纯度 (%)	99.72	黄色	高度结晶	3.68

[0244]

**1 周/80°C, 带螺帽的玻璃小瓶, DP (%)**

样品 1	0.27	A	无变化	3.60
样品 2	0.27	A	无变化	3.56

**2 周/80°C, 带螺帽的玻璃小瓶**

样品 1	0.29	A	无变化	3.67
样品 2	0.29	A	无变化	3.76

**2 周/50°C, 带螺帽的玻璃小瓶**

样品 1	0.29	A	无变化	3.76
样品 2	0.33	A	无变化	3.89

**4 周/50°C, 带螺帽的玻璃小瓶**

测试条件 固态	一水合物 H <sub>A</sub>			
	UPLC		XRPD	TGA (%) 在 175°C 下的重量 损失
		CL		
样品 1	0.28	A	无变化	3.75
样品 2	0.27	A	无变化	3.63
<b>1 周/80°C/75% RH, 敞开的瓶</b>				
样品 1	0.30	A	无变化	3.76
样品 2	0.26	A	无变化	3.86
<b>2 周/80°C/75% RH, 敞开的瓶</b>				
[0245] 样品 1	0.26	A	无变化	3.60
样品 2	0.28	A	无变化	3.66
<b>2 周/50°C/75% RH, 敞开的瓶</b>				
样品 1	0.27	A	无变化	3.66
样品 2	0.25	A	无变化	3.65
<b>4 周/50°C/75% RH, 敞开的瓶</b>				
样品 1	0.30	A	无变化	3.78
样品 2	0.27	A	无变化	3.69
<b>3 个月/40°C/75% RH, 敞开的瓶</b>				
样品 1	0.53	A	无变化	3.55
样品 2	0.30	A	无变化	3.60
<b>氙气灯 (大约 1200 kLuxh)</b>				
样品 1	0.36	A	无变化	3.76
样品 2	0.30	A	无变化	3.90

[0246] 备注

[0247] 降解产物 (DP) 和颜色 (CL)

[0248] A无颜色变化

[0249] 通过UPLC分析DP。它们被计算为面积-%产物。

[0250] 一水合物形式H<sub>A</sub>是高度稳定的,即,即使在高温下也未观察到显著的降解产物变化和物理形式变化。因此,可以期望其为加工成制药药物产品提供合适的储存特性。

[0251] 实例13.形式B的稳定性测试

	测试条件	DP%	物理形式
			游离形式
			CL
	初始纯度 (%)	97.74	灰白色粉末
	DP%		
	固态, 1周 80°C, 密闭容器		
	散装 (UPLC)	2.12	A
	散装 (XRPD)		无变化
[0252]	固态, 1周 80°C/75%相对湿度		
	散装 (UPLC)	3.32	B
	散装 (XRPD)		改变
	固态, 1周 50°C, 密闭容器		
	散装 (UPLC)	2.46	A
	散装 (XRPD)		无变化
	固态, 1周 50°C/75%相对湿度		
	散装 (UPLC)	2.49	A
	散装 (XRPD)		无变化
	氙气灯 (大约 1200 kLuxh)		
[0253]	散装 (HPLC)	3.66	B
	散装 (XRPD)		无变化

[0254] 备注

[0255] 降解产物 (DP) 和颜色 (CL)

[0256] ↓悬浮液\*应力测试后的澄清溶液

[0257] -未进行测试A无颜色变化

[0258] B轻微变色

[0259] 通过UPLC分析DP。它们被计算为面积-%产物。

[0260] 形式B是相对稳定的,即在暴露于升高的温度或湿度后,降解产物没有重大变化并且物理形式也没有变化。因此,可以期望其为加工成制药药物产品提供合适的储存特性。

[0261] 实例14. 一水合物 $H_A$ 的水活度实验

[0262] 将约10mg形式A和一水合物 $H_A$  (1:1比率) 称重到小瓶中。制备形式A在不同有机溶剂中的饱和溶液。分别向小瓶中添加不同体积的饱和溶液和水 (总体积0.5ml)。将混合物在室温 (RT) 或50°C下搅拌。

[0263] 在不同水分活度和温度下进行交叉接种相容性实验或单一形式平衡以观察水活度和温度两者的影响。水活度 ( $a_w$ ) 是物质中水的分蒸气压除以水的标准状态分蒸气压。

[0264] 表7. 在室温下具有不同水活度的溶剂中形式A和一水合物 $H_A$ 的竞争浆料平衡。

	水体积 分数 (%)	IPA体 积分数 (%)	水活度 ( $a_w$ )	形式 A (mg)	一水合物 $H_A$ (mg)	1 d 平衡 后	5 d 平衡 后
[0265]	0	100	0.000	10	10	形式 A	形式 A
	1	99	0.120	10	10	形式 A	形式 A
	3.2	96.8	0.316	10	10	$H_A$	$H_A$
	6	94	0.496	10	10	$H_A$	$H_A$
	11	89	0.699	10	10	$H_A$	$H_A$
	22.8	77.2	0.900	10	10	$H_A$	$H_A$
	34.1	65.9	0.949	10	10	$H_A$	$H_A$
	100	0	1.000	10	10	形式 A + $H_A$	形式 A + $H_A$
[0266]	<b>溶剂或溶剂混合物</b>						
	乙腈 : 水 = 1 : 1			10	10	$H_A$	$H_A$
	丙酮 : 水 = 1 : 1			10	10	$H_A$	$H_A$
	庚烷			10	10	形式 A + $H_A$	形式 A + $H_A$

[0267] 表8. 在50°C下具有不同水活度的溶剂中形式A和一水合物 $H_A$ 的竞争浆料平衡。

	水体积 分数 (%)	IPA体 积分数 (%)	水活度 ( $a_w$ )	形式 A (mg)	一水合物 $H_A$	1 d 平衡 后	5 d 平衡 后
	0	100	0.000	10	10	形式 A	形式 A
	1	99	0.124	10	10	形式 A	形式 A
	3.2	96.8	0.324	10	10	形式 A	形式 A
[0268]	6	94	0.503	10	10	$H_A$	$H_A$
	11	89	0.701	10	10	$H_A$	$H_A$
	22.8	77.2	0.892	10	10	$H_A$	$H_A$
	34.1	65.9	0.941	10	10	$H_A$	$H_A$
	100	0	1.000	10	10	形式 A + $H_A$	形式 A + $H_A$
<b>溶剂或溶剂混合物</b>							
	乙腈 : 水 = 1 : 1			10	10	$H_A$	$H_A$
	丙酮 : 水 = 1 : 1			10	10	$H_A$	$H_A$
[0269]	庚烷			10	10	形式 A + $H_A$	形式 A + $H_A$

[0270] 在室温和50°C下0.3和0.5或更高的水活度下,一水合物 $H_A$ 比形式A更稳定。在乙腈或丙酮与水(1:1)中,一水合物 $H_A$ 比形式A更稳定。然而,在纯水或庚烷中,由于差的溶解度,在5天平衡后仍然观察到两种晶体形式,即形式A保持不变并且修改物 $H_A$ 保持不变。

[0271] 因此,修改物 $H_A$ 显示出在宽范围的条件下与水接触时的固体形式稳定性方面的优点。

[0272] 仅获得形式A,并且形式A在非常低的水活度下稳定,然而,它可以在纯水中维持其晶体形式持续给定的时间段。这可以通过例如用水制粒能够将形式A配制口服固体剂型(参见以下实例15)。

[0273] 实例15.形式A的水活度实验

[0274] 通过在室温或50°C下搅拌,将约100 mg形式A用0.5 mL溶剂平衡。将浆料过滤。通过XRPD研究湿饼。

[0275] 表9.在室温下形式A的水活度实验

	水体积分数 (%)	IPA 体积分数 (%)	水活度 ( $a_w$ )	形式 A (mg)	1 d 平衡后	5 d 平衡后
	0	100	0.000	100	形式 A	形式 A
	1	99	0.120	100	形式 A	形式 A
[0276]	3.2	96.8	0.316	100	形式 A + H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	6	94	0.496	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	11	89	0.699	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	22.8	77.2	0.900	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	34.1	65.9	0.949	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	100	0	1.000	100	形式 A	形式 A

[0277] 表10. 在50℃下形式A的水活度实验

	水体积分数 (%)	IPA 体积分数 (%)	水活度 ( $a_w$ )	形式 A (mg)	1 d 平衡后	5 d 平衡后
	0	100	0.000	100	形式 A	形式 A
	1	99	0.124	100	形式 A	形式 A
[0278]	3.2	96.8	0.324	100	形式 A	形式 A
	6	94	0.503	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	11	89	0.701	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	22.8	77.2	0.892	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	34.1	65.9	0.941	100	H <sub>A</sub>	H <sub>A</sub>
	100	0	1.000	100	形式 A	形式 A

[0279] 在0.3的水活度下,形式A向一水合物H<sub>A</sub>的转化在室温下慢并且需要5天来完全转化。在室温和50℃下分别0.3和0.5或更高的水活度下的溶剂中,形式A转化为一水合物H<sub>A</sub>。在纯水中,形式A保持不变。

[0280] 在环境温度和50℃下分别大于0.3和0.5的水活度的水性-有机溶剂体系中,修改物H<sub>A</sub>比修改物A更稳定。然而,由于在纯水中差的溶解度,修改物A向H<sub>A</sub>的转化需要更长的平衡时间。因此,由于形式A在与水接触后在足够长的时间段内保持不变,因此可以认为它适用于例如通过用水制粒而配制成口服固体剂型。无定形式保持稳定并且在环境湿度下或

在92%RH下不转化为H<sub>A</sub>。

[0281] 实例16:形式A、B、一水合物H<sub>A</sub>的溶解度

[0282] 将样品称重到玻璃小瓶中,并且添加溶剂以制造浆料,然后在25°C下搅拌或摇动24小时。样品和溶剂的量取决于目标浓度,例如如果目标浓度为10mg/mL,则样品重量应为10mg并且溶剂体积的量应为1mL。通过用0.2μm膜以13000rpm离心2分钟,将固体和液体分离。然后将滤液在适当稀释后用于溶解度测试。稀释剂来自UPLC方法。将在平衡后获得的固体在真空下在40°C下干燥2小时后通过XRPD分析。对所选择的样品进行DSC/TGA分析。

[0283] 分析N-(4-甲基-3-(2-吗啉代-6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-4-基)苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺的一水合物H<sub>A</sub>以及形式A和B的相对溶解度并且结果在下表中示出。

[0284] 表11:一水合物H<sub>A</sub>在25°C水性介质中的溶解度。

[0285] 溶解度(大约在25°C下,mg/ml,目标浓度10mg/mL,LOQ=0.002517mg/mL)

[0286]

参数	溶解度(最终pH)	XRPD
pH 1 (0.1N HCl)	<LOQ (1.06)	无变化
pH 2 (0.01N HCl)	<LOQ (2.12)	无变化
pH 4.7 乙酸盐缓冲液	<LOQ (4.73)	无变化
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	<LOQ (6.74)	无变化
pH 9.0 硼酸盐缓冲液	<LOQ (8.88)	无变化
SGF (pH 2)	0.0022 (2.07)	无变化
FeSSIF (pH 5.8)	0.0032 (5.69)	无变化
FaSSIF (pH 6.5)	<LOQ (6.44)	无变化
甲醇	>10	-
乙腈	>10	-
辛醇	>10	-
无水乙醇	>10	-
二氯甲烷	>10	-
乙酸乙酯	>10	-
水	<LOQ (7.22)	无变化

[0287] 表12:形式A和形式B在25°C水性和有机溶剂介质中的溶解度。

在 25°C 下的溶解度, mg/mL (最终 pH)		
	形式 A	形式 B
[0288] 0.1N HCl, pH 1.0	0.2929 (1.07)	1.0264 (1.02)
0.01N HCl, pH 2.0	0.0014 (2.16)	0.1412 (2.04)
乙酸盐缓冲液, pH 4.7	< 0.0003 (4.82)	< 0.0002 (4.78)
磷酸盐缓冲液, pH 6.8	< 0.0003 (6.74)	< 0.0002 (6.75)
硼酸盐缓冲液, pH 9.0	< 0.0003 (9.01)	< 0.0002 (8.97)
水	< 0.0003 (8.93)	< 0.0002 (8.11)
SGF, pH 2.0	0.0220 (2.05)	0.0021 (2.02)
FaSSIF, pH 6.5	0.0008 (6.45)	0.0014 (6.91)
FeSSIF, pH 5.8	0.0413 (5.82)	0.1370 (6.08)
乙醇	> 10	> 10
庚烷	-	< 0.0002
二氯甲烷	> 10	> 10
乙腈	> 10	> 10
乙酸乙酯	> 10	> 10
N,N-二甲基甲酰胺	> 10	> 10

[0289] 在所比较的无水晶体中,物理形式B在若干种水性介质中特别是在低pH(例如pH 1或2)下提供了较高的溶解度。因此,形式B可以预期作为口服固体剂型例如在胃中具有在较好的溶解特性方面有利的表现。与修改物H<sub>A</sub>相比,两种无定形晶体形式A和B更可溶于水性介质并且因此可以有利地用作口服固体剂型药物。

[0290] 实例17:修改物H<sub>A</sub>和形式A的粉末特性

[0291] 将生产修改物H<sub>A</sub>和形式A的千克规模的中试制造批料比较其各自的散装粉末特性。根据相应的释放方法确定粒度分布(PSD)。使用本领域已知的或如本文描述的技术方法进行其他测量。

[0292] 确定粒度的方法

[0293] 原理 夫琅禾费(Fraunhofer)光衍射

[0294] 试剂

[0295] 分散助剂 Tween 20,Fluka号93773,在分散液中大约10%

[0296] 分散液 去离子水

[0297] 设备

[0298] 测量装置 Sympatec HELOS,新帕泰克公司(SympatecGmbH),德国

[0299] 分散装置 悬浮池,例如SUCCELL,新帕泰克公司,德国

[0300] 条件

- [0301] 测量装置
- [0302] 焦距 200mm (R4) 或500mm (R5) 或1000mm (R6)
- [0303] 光学浓度  $\geq 5\%$
- [0304] 测量持续时间 20s
- [0305] 分散装置
- [0306] 搅拌器速度 50%-70%
- [0307] 泵速度 70%-90%
- [0308] 超声处理时间 0s、10s、20s、30s等直到实现适当的解聚
- [0309] 程序
- [0310] 将几滴分散助剂添加到适量的测试物质中。将混合物例如用在涡旋混合器上强烈地混合,以便彻底润湿所述物质并且形成光滑且均匀的糊状物。将所得糊状物用分散液稀释至3-6ml的最终体积,并且将分散液再次混合。使用如上所述的激光衍射仪器确定累积体积分布。可以相应地调整参数,使得测试分散液是代表性的、均匀的且良好分散的。
- [0311] 将粒度确定为根据累积体积分布10%、50%和90%的筛下值 ( $x_{10}$ 、 $x_{50}$ 、 $x_{90}$ ) 以及所讨论的另外的值。

[0312] 表13

[0313]	药物物质形式	修改物 A	一水合物 H <sub>A</sub>
	在释放期间测量的 XRPD	对应于形式 A	对应于修改物 H <sub>A</sub>
	在释放期间测量的 PSD 的直径 X	X10: 2 $\mu\text{m}$ X50: 8 $\mu\text{m}$ X90: 44 $\mu\text{m}$	X10: 131 $\mu\text{m}$ X50: 277 $\mu\text{m}$ X90: 414 $\mu\text{m}$
[0314]	用环剪切测试仪 (在无固结应力下) 进行堆积密度的技术测量	71 kg/m <sup>3</sup>	696 kg/m <sup>3</sup>
	用环剪切测试仪 (在 1250 Pa 正应力下) 进行堆积流动性的技术测量	1.45 “非常内聚的”	13.7 “自由流动的”
	技术扫描电子显微照片 (SEM) 图像指示晶体形状	针状 (图 9)	菱形/立方体状 (图 8)

[0315] 与修改物A晶体 (图9中的SEM图像) 相比,一水合物H<sub>A</sub>晶体 (根据实例8的放大过程制备) 显著更粗 (图8中的SEM图像), 这例如通过直径X10:131 $\mu\text{m}$ 相比于2 $\mu\text{m}$  (>10倍) (通过激光衍射得到的粒度测量获得) 定量地得到支持。

[0316] 这导致一水合物H<sub>A</sub>晶体相比于修改物A晶体显著更大的堆积密度, 例如696kg/m<sup>3</sup>相比于71kg/m<sup>3</sup> (大约10倍)。

[0317] 堆积密度的这种差异允许一水合H<sub>A</sub>晶体的粉末处理更容易。这也适用于在制造过程中一水合物H<sub>A</sub>晶体的改进处理, 即晶体悬浮液的更好搅拌、更快的过滤和洗涤、更容易的筛分、以及一水合物H<sub>A</sub>晶体粉末的下游加工, 即API与赋形剂的共混物的制备。

[0318] 通过控制关键的过程参数,例如有机溶剂和水、添加温度的选择,可以定制一水合物 $H_A$ 的粉末特性,如堆积密度、晶体尺寸和形状等。出人意料地发现,通过仔细监测如本文描述的水添加温度,也可以获得无水物形式A(参见表14)。就改进的粉末处理特性而言,较粗的立方体样修改物 $H_A$ 晶体是有利的。因此,修改物 $H_A$ 显示出有益的特性,因为可以定制如本文描述获得的修改物 $H_A$ 的晶体的形状。

[0319] 表14

方法 关键参数	溶解 12 g 化合物 1/60 g 丙酮。 在 30°C 下经 7 h 添加 120 g 水。	溶解 12 g 化合物 1/60 g 丙酮。 在 50°C 下经 7 h 添加 120 g 水。	溶解 12 g 化合物 1/60 g 异丙醇。 在 30°C 下经 7 h 添加 120 g 水。	溶解 12 g 化合物 1/60 g 异丙醇。 在 50°C 下经 7 h 添加 120 g 水。
通过 XRPD 得到的药物物质形式	对应于形式 A	对应于修改物 $H_A$	对应于修改物 $H_A$	对应于修改物 $H_A$
PSD 的直径 X (如上面的方法)	X10: 1 $\mu\text{m}$ X50: 6 $\mu\text{m}$ X90: 40 $\mu\text{m}$	X10: 204 $\mu\text{m}$ X50: 469 $\mu\text{m}$ X90: 778 $\mu\text{m}$	X10: 101 $\mu\text{m}$ X50: 238 $\mu\text{m}$ X90: 390 $\mu\text{m}$	X10: 156 $\mu\text{m}$ X50: 304 $\mu\text{m}$ X90: 508 $\mu\text{m}$
典型的调整的堆积密度 (通过 FT4 粉末流变仪进行技术测量)	100 $\text{kg}/\text{m}^3$	650 $\text{kg}/\text{m}^3$	420 $\text{kg}/\text{m}^3$	510 $\text{kg}/\text{m}^3$
通过扫描电子显微照片 (SEM) 得到的晶体形状	针状	聚集的立方体	板状	板状

[0321] 实例18. 形式A和形式B的竞争性浆料实验按1:1的比率将约50-100mg形式A和形式B分别称重到小瓶中。将有限的溶剂添加到小瓶中以形成悬浮液。在室温下维持搅拌3天。

[0322] 表15

溶剂	形式 A (mg)	形式 B (mg)	XRPD
丙酮	100	100	形式 A

	乙腈	100	100	溶剂化物
	乙酸乙酯	100	100	形式 A
	乙醇	50	50	形式 A
	甲醇	100	100	形式 A
	庚烷	50	50	形式 A + 形式 B
	异丙醇	50	50	形式 A
	MTBE	50	50	形式 A
[0324]	甲苯	50	50	形式 A
	水	50	50	形式 A + H <sub>A</sub>
	丙酮/水 90 : 10	100	100	修改物 H <sub>A</sub>
	丙酮/水 50 : 50	50	50	修改物 H <sub>A</sub>
	ACN/水 90 : 10	100	100	修改物 H <sub>A</sub>
	ACN/水 50 : 50	50	50	修改物 H <sub>A</sub>
	乙醇/水 90 : 10	100	100	形式 A
	乙醇/水 50 : 50	50	50	修改物 H <sub>A</sub>

[0325] 在形式A和B的竞争性浆料实验中,在大多数所选择的有机溶剂中形式A比形式B更稳定,即初始混合物转化为形式A。

[0326] 仅在乙腈中形成溶剂化物。然而,在水性/有机溶剂混合物中平衡后,观察到修改物H<sub>A</sub>并且是最稳定的形式,除了在乙醇/水90:10混合物中。

[0327] 实例19. 形式A和形式B在压缩下的行为

[0328] 在用水制粒或压缩后,形式A的物理形式保持不变。当在3至6MPa的压力下压缩时,观察到结晶度略微降低。在研磨、压缩和用水制粒后,形式B的XRPD图没有改变。

[0329] 结论

[0330] 修改物H<sub>A</sub>展现出压实的颗粒形态和高的堆积密度。另外,可以通过如本文描述的结晶条件来精细微调其物理特性,例如在所获得的晶体的形状方面。因此,修改物H<sub>A</sub>结晶形式相对于诸如无水形式A或B的其他形式提供了若干优点,特别是在工业加工(例如搅拌、分离、干燥、粉末运输和大批量混合)过程中遇到的挑战方面。

[0331] 在其他制造过程中(例如热熔挤出条件),修改物H<sub>A</sub>相对于诸如无水形式A的其他固体形式也可以是有利的。因此,修改物H<sub>A</sub>尤其有利地适用于开发,尤其是药物产品制造。

[0332] 所有三种形式(A、B和一水合物H<sub>A</sub>)均不吸湿,在大批量储存时稳定,并且预期适用于长期储存。所有三种形式均显示出足够的溶解度。形式B比形式A更可溶,形式A又比形式H<sub>A</sub>更可溶。

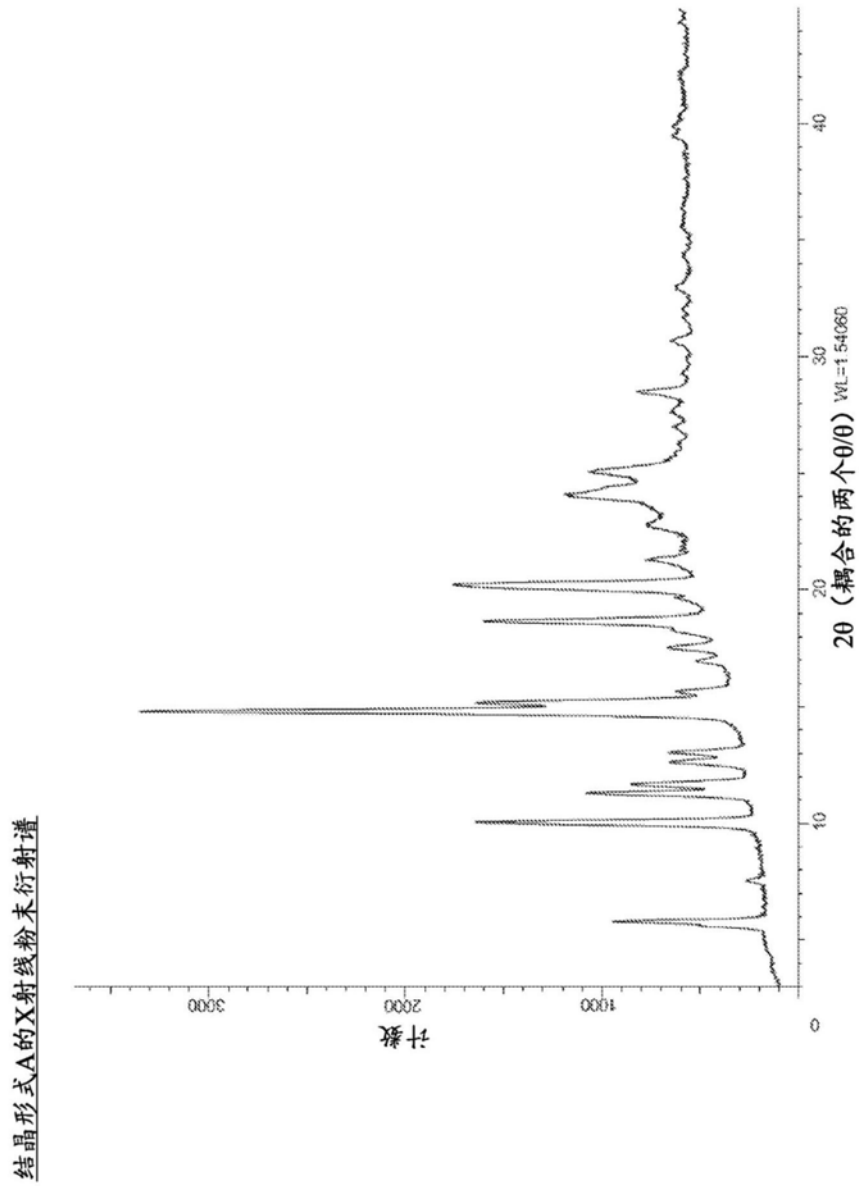


图1

结晶形式A的DSC热谱图

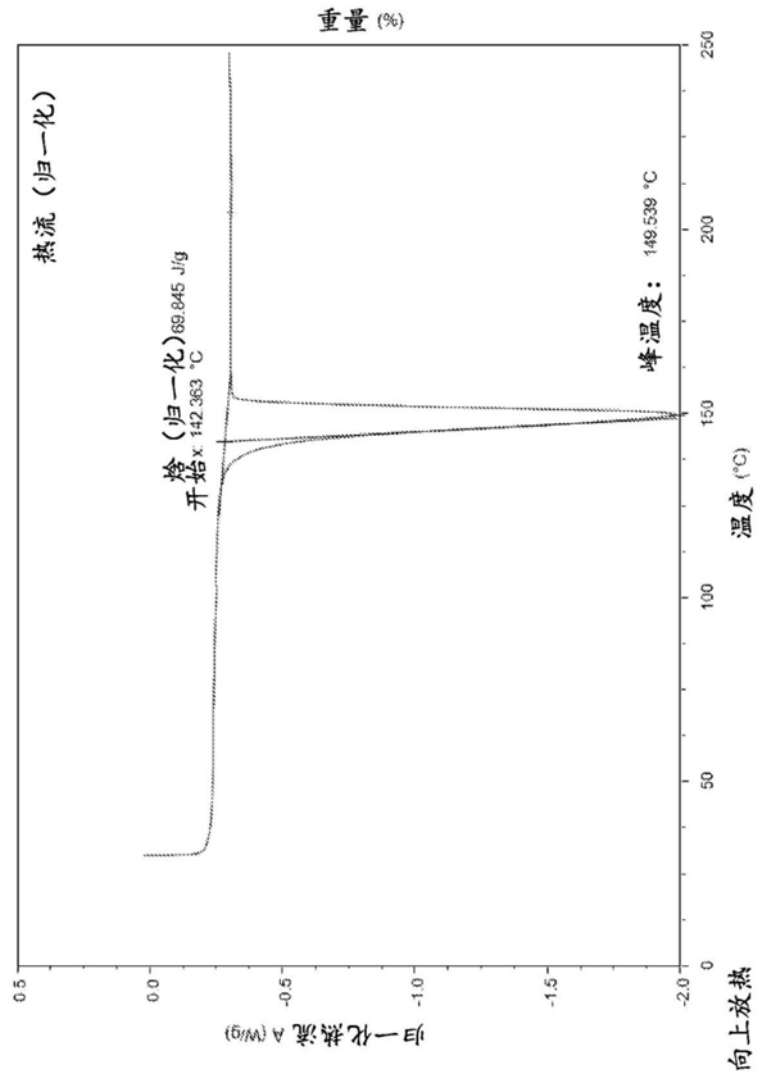


图2

结晶形式B的X射线粉末衍射谱

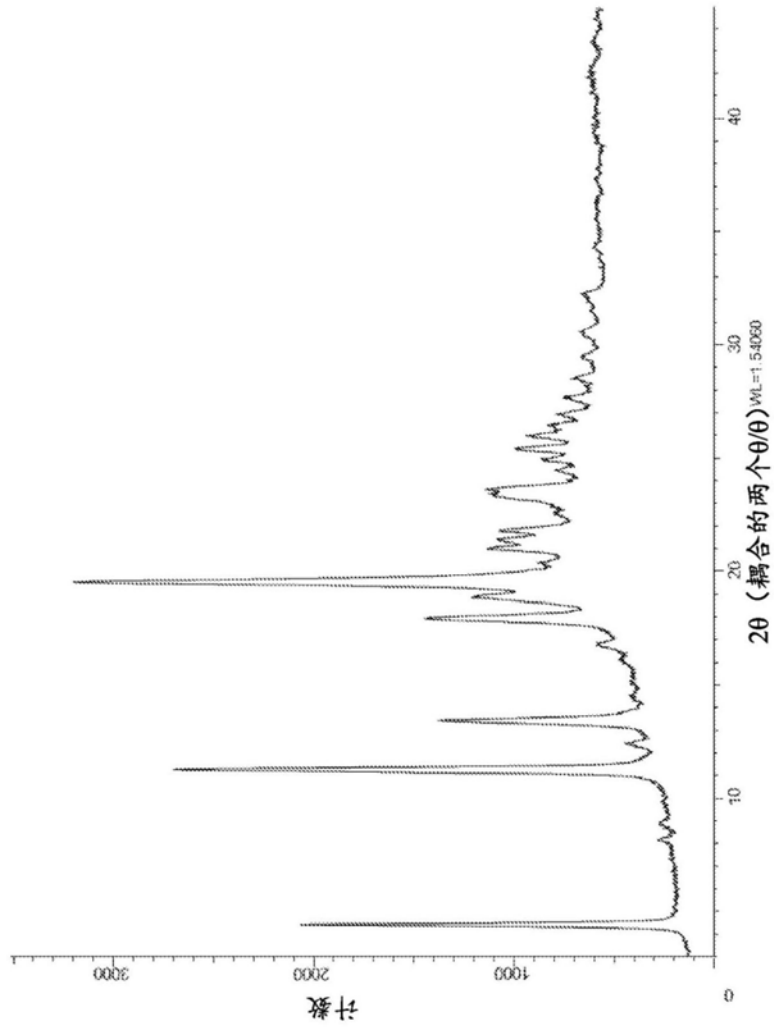


图3

结晶形式B的DSC热谱图

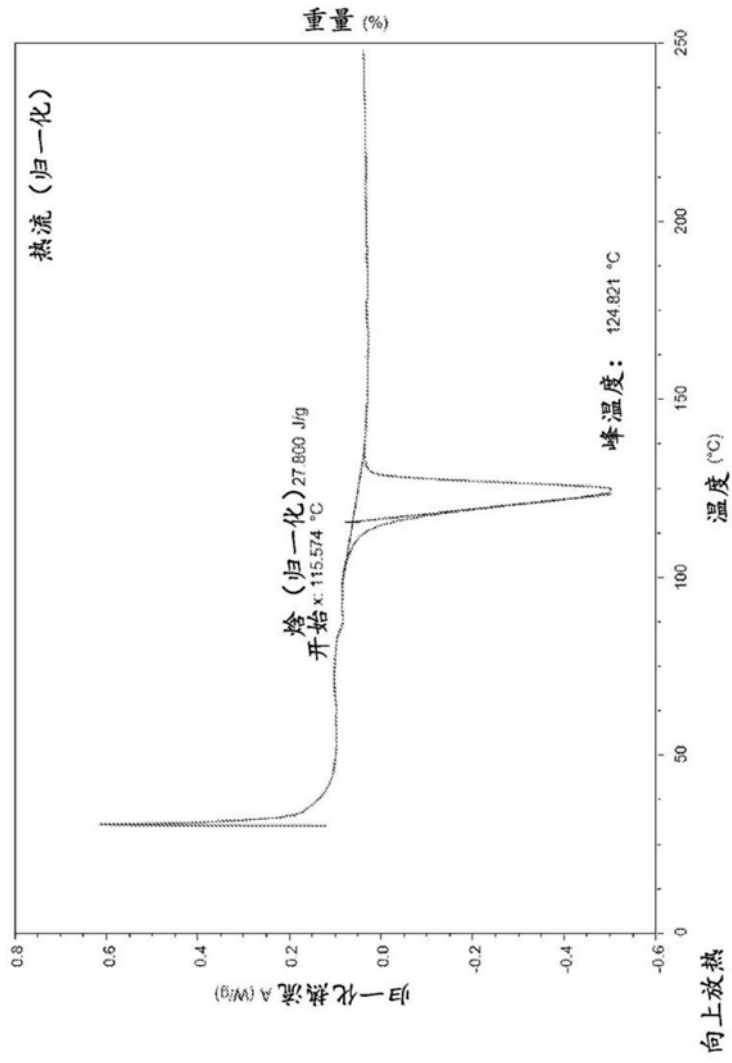


图4

结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的X射线粉末衍射谱

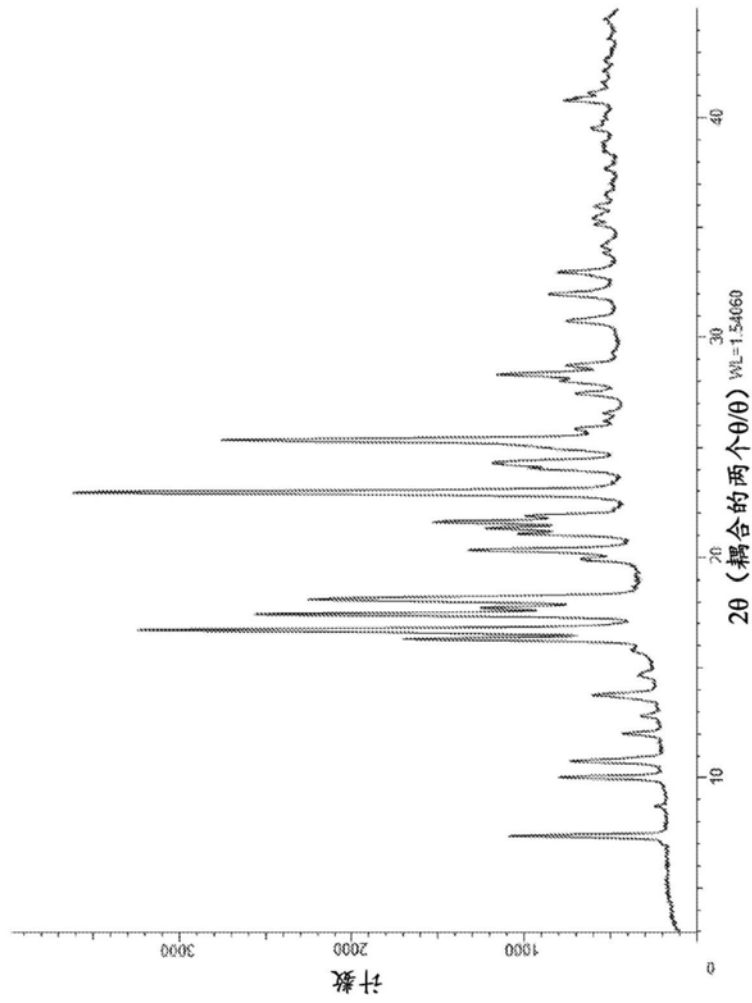


图5

结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的DSC热谱图

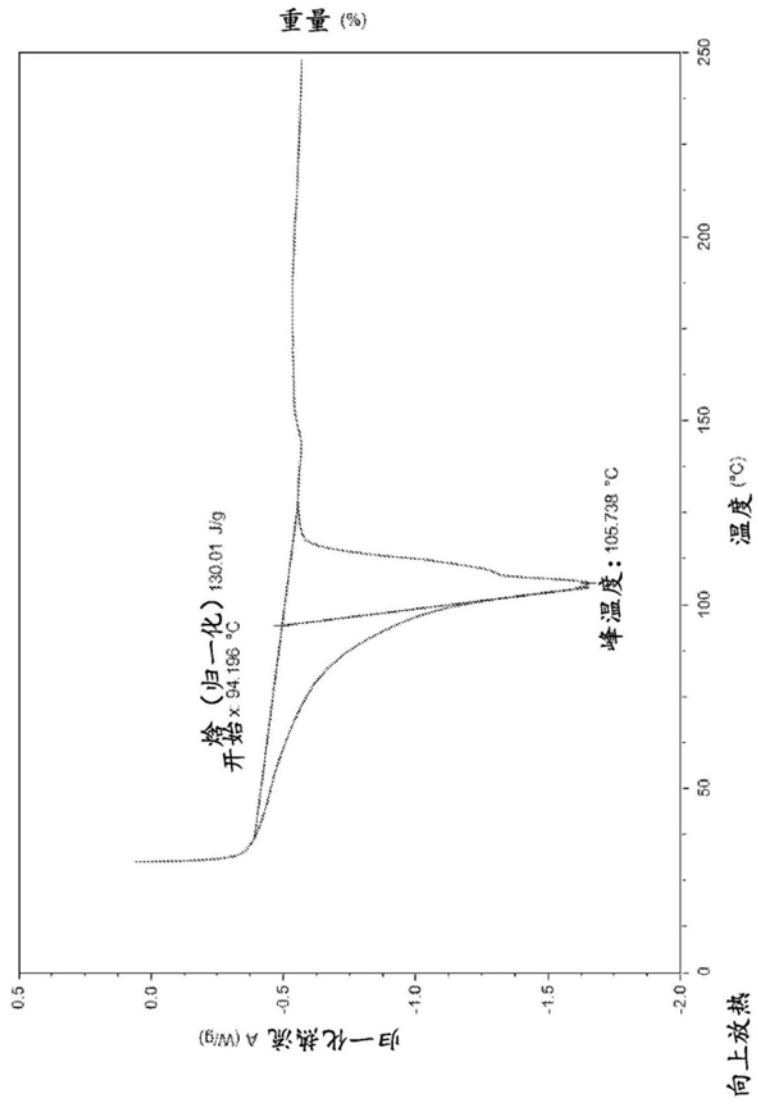


图6

结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的TGA热谱图

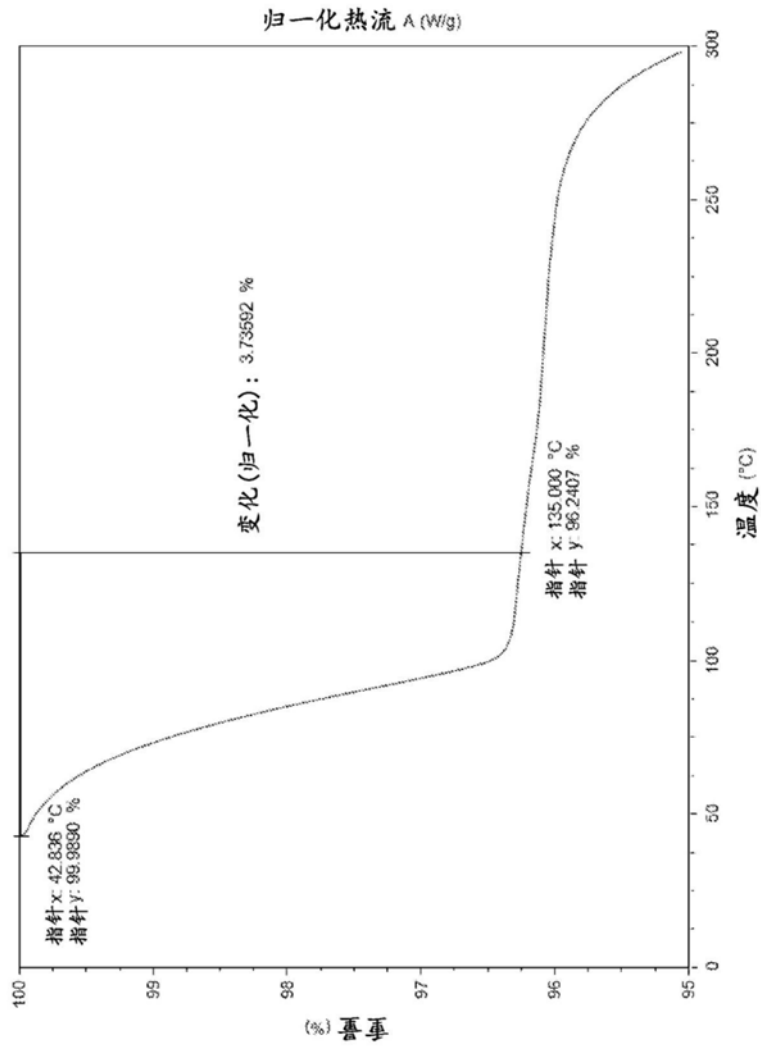
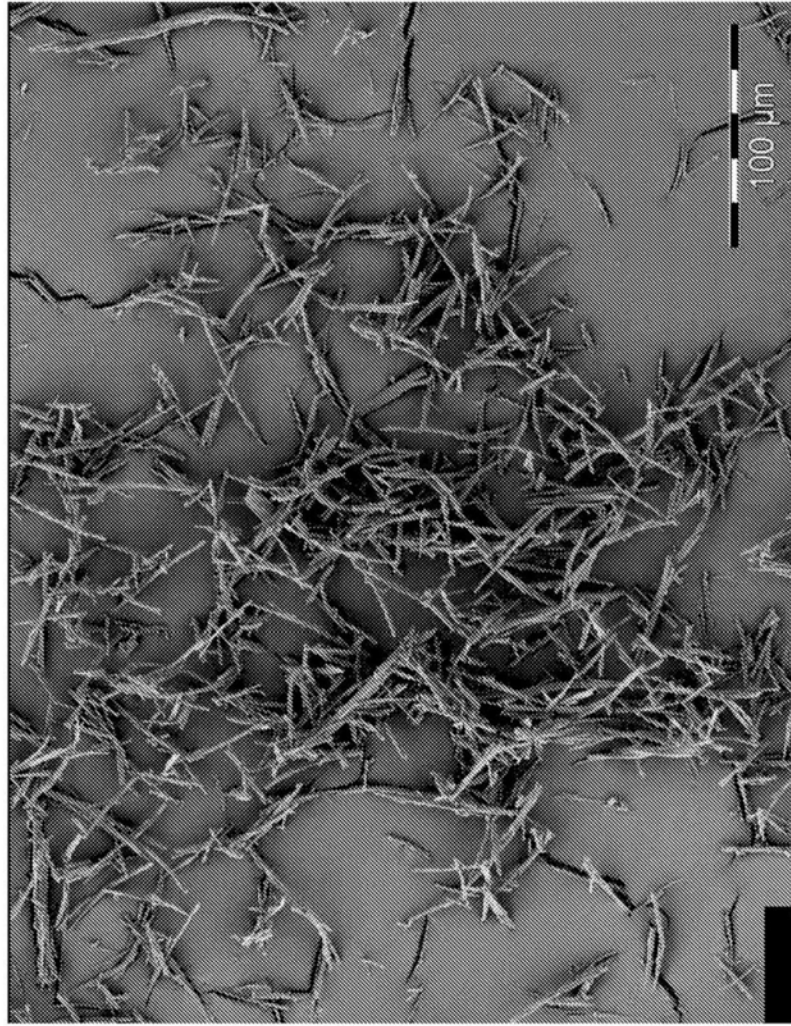


图7

结晶一水合物形式H<sub>A</sub>的SEM图像



图8



结晶形式A的SEM图像

图9