



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113747892 A

(43) 申请公布日 2021.12.03

(21) 申请号 201980025349.1

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2019.02.20

代理人 吴亦华 吕小羽

(30) 优先权数据

62/633,441 2018.02.21 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/31 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/175 (2006.01)

2020.10.12

A61P 25/28 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/018835 2019.02.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/164997 EN 2019.08.29

(71) 申请人 阿布雷克萨制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·基多恩 W·A·詹兹 吴虹桥

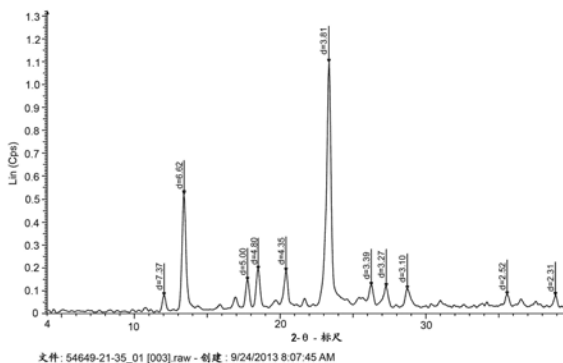
权利要求书2页 说明书16页 附图20页

(54) 发明名称

2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基) 亚甲基] 酰肼多晶型物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了神经营养剂2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基) 亚甲基] 酰肼(J147) 的结晶多晶型形式, 以及生产所述结晶多晶型形式的方法。



1. 一种制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型II的方法,所述晶型II具有包括位于13.37、18.47和23.34 \pm 0.2度 2θ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括:

在溶剂/反溶剂混合物中提供包含饱和的非晶或晶型I的2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的浆料;和

混合所述浆料以提供晶型II。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述浆料包含饱和的晶型I的J147。

3. 根据权利要求1-2所述的方法,其中所述混合步骤在约25 $^{\circ}$ C至约50 $^{\circ}$ C下进行。

4. 根据权利要求1-2所述的方法,其中所述混合步骤在约40 $^{\circ}$ C至约50 $^{\circ}$ C下进行。

5. 根据权利要求1-4所述的方法,其中所述反溶剂是水。

6. 根据权利要求1-5所述的方法,其中所述溶剂是醇。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述醇选自甲醇、乙醇、三氟乙醇、1-丙醇和2-丙醇。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中所述醇是乙醇。

9. 根据权利要求1-5所述的方法,其中所述溶剂为二甲基甲酰胺(DMF)或二甲基乙酰胺(DMA)。

10. 根据权利要求1-4所述的方法,其中所述溶剂/反溶剂混合物是乙醇-水。

11. 根据权利要求1-10所述的方法,其中所述溶剂/反溶剂混合物的比率在约4:1至约1:4的范围内。

12. 根据权利要求1-11所述的方法,其中所述溶剂/反溶剂混合物的比率为约1:2。

13. 根据权利要求1-12所述的方法,其中混合发生在约6小时至约6天内。

14. 根据权利要求1-13所述的方法,其中晶型II的收率在约50%至约100%的范围内。

15. 根据权利要求1-14所述的方法,其中晶型II的纯度为至少98%。

16. 根据权利要求1-15所述的方法,其中2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度 2θ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,其通过以下获得:

从有机溶剂中重结晶2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼,所述有机溶剂选自硝基甲烷、甲乙酮、四氢呋喃、丙酮、乙腈、庚烷、异丙基醚、乙酸异丙酯和三氯甲烷,并且任选地在作为反溶剂的水的存在下。

17. 一种制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I的方法,所述晶型I具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度 2θ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括:

从有机溶剂中重结晶2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼,所述有机溶剂选自硝基甲烷、甲乙酮、四氢呋喃、丙酮、乙腈、庚烷、异丙基醚、乙酸异丙酯和三氯甲烷,并且任选地进一步包含作为反溶剂的水。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述重结晶是以水作为反溶剂进行的,并且有机溶剂与反溶剂的比率在约4:1至约1:4的范围内。

19. 一种制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I的方法,所述晶型I具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度 2θ

处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括:

从溶剂-反溶剂混合物中重结晶2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼,所述混合物包含作为溶剂的醇和作为反溶剂的水或庚烷。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述溶剂与反溶剂的比率在约4:1至约1:4的范围内。

21.根据权利要求19-20所述的方法,其中所述醇的醇是C₁-C₄醇。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述醇选自甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、三氟乙醇、1-丁醇和2-丁醇。

23.根据权利要求19-22所述的方法,其中所述反溶剂是水。

24.2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的分离的晶型I,其具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度2- θ 处的峰的粉末X射线衍射图谱。

25.根据权利要求24所述的分离的晶型I,其进一步包括位于8.64、13.36、19.25、21.64和26.81 \pm 0.2度2- θ 处的X射线衍射峰。

26.2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的分离的晶型II,其具有包括位于13.37、18.47和23.34 \pm 0.2度2- θ 处的峰的粉末X射线衍射图谱。

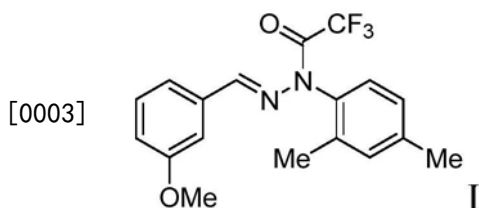
27.根据权利要求26所述的分离的晶型II,其进一步包括位于17.74、20.39、26.25、21.64和28.74 \pm 0.2度2- θ 处的X射线衍射峰。

2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼多晶型物及其制备方法

背景技术

[0001] 本公开涉及药物活性剂的多晶型形式。具体而言,本公开涉及神经保护剂2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的多晶型形式。

[0002] 2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)是在筛选年龄相关病理的细胞模型的有效性时发现的有效口腔活性神经营养剂,且具有式I给出的结构:



[0004] J147具有广泛的神经保护作用,在指示与老化和神经退化性疾病相关的不同神经毒性途径的测定中表现出活性,EC₅₀在10至200nM之间。在转基因AD小鼠模型中,其已被证明改善正常啮齿动物的记忆,并防止突触蛋白损失和认知能力下降。此外,它表现出神经保护、神经抗炎和LTP增强活性。

[0005] 神经营养和益智作用已经与BDNF水平和BDNF响应蛋白的增加有关。有趣的是,尽管有这种作用机制,J147的神经保护作用已被观察到独立于TrkB受体激活。J147已被证明降低可溶性Aβ40和Aβ42水平,目前正在研究其在治疗ALS中的潜在应用。

发明内容

[0006] 本公开涉及2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型II及其制备方法。

[0007] 本公开的某些实施方式提供了一种制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型II的方法,所述晶型II具有包括位于13.37、18.47和23.34±0.2度2-θ处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括:在溶剂/反溶剂混合物中提供包含饱和的非晶或晶型I的2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的浆料;和混合所述浆料以提供晶型II。

[0008] 本公开的某些实施方式提供了2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的分离的晶型I,其具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40±0.2度2-θ处的峰的粉末X射线衍射图谱。

附图说明

[0009] 本专利或申请文件包含至少一张彩色附图。应要求并支付必要费用后,专利局将提供具有彩色附图的本专利或专利申请公布的副本。

[0010] 下文将参考附图描述本公开的各种实施方式,其中:

- [0011] 图1显示了2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I的X射线衍射(XRD)衍射图。
- [0012] 图2A显示了J147的晶型I的差示扫描量热法(DSC)热谱图。
- [0013] 图2B显示了J147的晶型I的热重(TGA)热谱图。
- [0014] 图3A显示了使用TGA的J147的晶型I的动态蒸汽吸附等温线。
- [0015] 图3B显示了使用TGA的J147的晶型I的动力学图。
- [0016] 图4显示了J147的晶型I的傅里叶变换红外(FTIR)光谱。
- [0017] 图5显示了J147的晶型I的拉曼光谱。
- [0018] 图6显示了J147的晶型I的质子核磁共振(NMR)谱。
- [0019] 图7显示了在J147的样品的XRD分析过程中使用二维检测器使用Debye锥形积分的图形输出。
- [0020] 图8显示了J147的筛查样品中所有XRD结果的树状结构图。
- [0021] 图9显示了J147的筛查样品中所有XRD结果的细胞图。
- [0022] 图10显示了J147的筛查样品中所有XRD结果的聚类图。
- [0023] 图11A显示了J147的晶型I的DSC热谱图。
- [0024] 图11B显示了J147的晶型I的XRD谱。
- [0025] 图12A显示了J147的晶型I的代表性显微照片。
- [0026] 图12B显示了J147的晶型I的另一张代表性显微照片。
- [0027] 图13显示了J147的晶型II的XRD谱。
- [0028] 图14A显示了J147的晶型II的DSC热谱图。
- [0029] 图14B显示了J147的晶型II的TGA热谱图。
- [0030] 图15显示了J147的晶型II的代表性显微照片。
- [0031] 图16A显示了使用动态蒸汽吸附(DVS)分析的J147的晶型II的水分吸附-解吸等温线。
- [0032] 图16B显示了使用DVS分析的J147的晶型II的动力学图。
- [0033] 图17显示了J147的晶型II的单晶的计算机预测粉末XRD图谱。该预测图谱与实验图谱的图谱相匹配。

具体实施方式

[0034] 本文的实施方式涉及2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的各种多晶型形式以及制备这样的形式的方法。活性药物成分的多晶型形式的发现被认为是产品开发中的一项重要实践。本文公开的J147的多晶型形式可影响J147的各种物理化学性质,包括但不限于硬度、稳定性、可过滤性、溶解性、吸湿性、熔点、固体密度和可流动性。改变J147的一种或多种物理化学性质可导致在制造方面的下游改进以及对施用API的药物动力学和其他方面具有影响。

[0035] 在一些实施方式中,提供了2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的分离的晶型I,其具有包括位于 11.85 、 17.11 、 17.79 和 23.40 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处的峰的粉末X射线衍射图谱。

[0036] 如本文所用,“分离的”是指分离多晶型形式(特别是J147的多晶型形式)到基本上

排除其他形式以及杂质和(如果需要)溶剂。例如,分离的多晶型物可具有至少约95%、或约98%、或约99%、或约99.5%的纯度,包括达到杂质检测的限度,或名义上100%的纯度。

[0037] 在一些实施方式中,分离的晶型I可进一步包括位于8.64、13.36、19.25、21.64和26.81 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的X射线衍射峰。

[0038] 在一些实施方式中,提供了2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的分离的晶型II,其具有包括位于13.37、18.47和23.34 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的峰的粉末X射线衍射图谱。

[0039] 在一些实施方式中,分离的晶型II可进一步包括位于17.74、20.39、26.25和28.74 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的X射线衍射峰。

[0040] 如下文实施例中公开的,可以存在晶型I和晶型II的谱中的其他XRD小峰。

[0041] 在一些实施方式中,提供了制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I的方法,所述晶型I具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括从有机溶剂中重结晶2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼,所述有机溶剂选自硝基甲烷、甲乙酮、四氢呋喃、丙酮、乙腈、庚烷、异丙基醚、乙酸异丙酯和三氯甲烷。

[0042] 一般而言,本领域技术人员熟悉的重结晶技术适用于本文公开的方法的实践。例如,J147的样品可以溶解在很小量的溶剂中,包括在针对给定溶剂的高温下的溶解。J147已被发现合理地可溶解于一系列溶剂类型,包括极性质子和极性非质子溶剂。J147通常在高度疏水的烃溶剂(例如庚烷)中具有较低的溶解度,或者相反,在水中具有较低的溶解度。因此,这样的溶剂可在重结晶过程中用作共溶剂或反溶剂。可以在有或没有搅拌、混合、搅动等的情况下进行重结晶。

[0043] 在一些实施方式中,制备晶型I的方法可进一步使用水作为反溶剂。在一些实施方式中,有机溶剂与反溶剂水的比率在约4:1至约1:4的范围内。

[0044] 根据本文公开的方法和如下文举例说明的,在一些实施方式中,可获得约50%至约100%或约90%至约100%范围内的晶型I的收率。在一些实施方式中,基于重结晶的J147的量,收率可为至少约95%,或至少约98%,或至少约99%,或定量回收。

[0045] 在一些实施方式中,提供了制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型I的方法,所述晶型I具有包括位于11.85、17.11、17.79和23.40 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括从包含作为溶剂的醇的溶剂-反溶剂混合物中重结晶2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼。在一些这样的实施方式中,溶剂与反溶剂的比率在约4:1至约1:4的范围内。在一些实施方式中,溶剂醇是C₁-C₄醇。因此,例如,醇可选自甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、三氟乙醇、1-丁醇和2-丁醇。在一些实施方式中,反溶剂是水或庚烷。

[0046] 根据本文公开的方法和下文举例说明的方法,在一些实施方式中,可获得约50%至约100%范围内的晶型I的收率。在一些实施方式中,基于重结晶的J147的量,收率可为至少约95%,或至少约98%,或至少约99%,或定量回收。

[0047] 在一些实施方式中,提供了制备2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基)亚甲基]酰肼(J147)的晶型II的方法,所述晶型II具有包括位于13.37、18.47和23.34 \pm 0.2度 $2-\theta$ 处的峰的粉末X射线衍射图谱,所述方法包括在包含作为反溶剂的水的

溶剂-反溶剂混合物中提供包含饱和的晶型I的2,2,2-三氟乙酸1-(2,4-二甲基苯基)-2-[(3-甲氧基苯基) 亚甲基] 酰肼 (J147) 的浆料, 和在环境温度下混合所述浆料以提供晶型II。

[0048] 如本文所用, “混合” 广义上旨在包括混合、搅拌、搅动等。

[0049] 在一些实施方式中, 晶型II可通过非晶J147获得。

[0050] 在一些实施方式中, 获得J147的晶型II的方法可以使用选自醇、二甲基甲酰胺 (DMF) 和二甲基乙酰胺 (DMA) 的溶剂。

[0051] 在一些实施方式中, 获取J147的晶型II的方法包括使用溶剂醇, 该溶剂醇选自甲醇、乙醇、三氟乙醇、1-丙醇和2-丙醇。

[0052] 在一些实施方式中, 在获取J147的晶型II的方法中, 溶剂/反溶剂混合物的比率在约1:2至约1:1的范围内。

[0053] 在一些实施方式中, 获得J147的晶型II的方法包括将饱和J147的浆料混合数天, 例如约6天。在一些实施方式中, 混合可以任选地伴随加热。然而, 实验室环境条件 (即约25摄氏度) 通常是足够的。在一些实施方式中, 在约3天、约4天或约5天之后, 可以以合理的纯度和数量获得晶型II。自然地, 如果需要, 也可以以超过6天的间隔——包括约7天或约8天——分离晶型II。

[0054] 在一些实施方式中, 从浆料形成晶型II的方法包括使用包括连接至再循环系统的容器的设备。在一些实施方式中, 再循环可通过在其中施加剪切力的均化装置进行。均化装置可包括定子和可旋转的转子, 并且通过以大于250rpm的速度旋转转子来施加高剪切混合力。转子也可以以超过500rpm和超过1000rpm的速度旋转。

[0055] 再循环浆料可包括调节通过容器的出口和入口的浆料的流量。用于再循环的能量可由泵提供。为此目的, 可以使用常规的流量调节机构, 例如计量泵、阀等。该过程也可以以连续模式进行。

[0056] 在实施方式中, I型或非晶J147可以在溶解于溶剂中的过饱和溶液中。该溶液可与反溶剂溶液混合。反溶剂是指化学材料在其中具有差的溶解度的任何溶剂。它可以是反溶剂和溶剂的混合物。例如, 反溶剂可以包括水或庚烷。混合该溶液降低了材料在溶剂混合物中的溶解度, 导致其结晶出来。

[0057] 在实施方式中, 方法还可包括将晶种引入容器以促进结晶的步骤。晶种可以放入过饱和溶液或反溶剂中。这些晶种被选择为不溶于个体溶剂和溶剂混合物中。

[0058] 混合可包括调节进入容器的溶液的流量。为此目的, 可以使用常规的流量调节机构, 例如计量泵、阀等。

[0059] 温度可在其引入容器前调整。这可以通过任何常规的温度调节设备来实现, 例如与溶液源相关联的加热器或冷却浴。

[0060] 在实施方式中, 再循环系统可包括均化设备; 用于将浆料从容器转移至均化设备的出口装置; 以及用于将浆料从均化设备接收到容器中的入口装置。均化装置可包括定子和可旋转的转子, 以及通过旋转转子施加高剪切混合力的装置。高剪切混合力可通过以超过250rpm的速度旋转转子来施加。转子也可以以超过500rpm和超过1000rpm的速度旋转。

[0061] 该设备可包括用于调节通过均化设备的浆料的流量的装置。为此目的, 可以使用常规的流量调节机构, 例如计量泵、阀等。该设备还可包括用于调节容器中的浆料的温度的

装置。这可以通过任何常规的温度调节设备来实现,例如与溶液源或容器相关联的加热器或冷却浴。

[0062] 根据本文公开的方法和下文举例说明的方法,在一些实施方式中,可获得约50%至约100%或约90%至约100%范围内的晶型II的收率。在一些实施方式中,基于重结晶的J147的量,收率可为至少约95%,或至少约98%,或至少约99%,或定量回收。

[0063] 提交以下实施例以说明本公开的实施方式。这些实施例仅旨在用于说明,而不旨在限制本公开的范围。此外,除非另有说明,否则份数和百分比均以重量计。如本文所用,“室温”是指约20°C至约25°C的温度。

[0064] 实施例

[0065] 本实施例描述了筛选J147的多晶型行为。该筛选是使用溶剂重结晶、水化实验、竞争性和非竞争性浆料实验以及研磨来操纵测试材料的固态形式而进行的。生成的样品使用差示扫描量热法(DSC)、偏光显微镜、热重分析(TGA)、傅里叶变换核磁共振(NMR)光谱、粉末X射线衍射(XRD)、傅里叶变换红外光谱(FTIR)、拉曼光谱和动态蒸气吸附/解吸(DVS)来表征。该多晶型筛选揭示了J147是多晶型的,并且识别和表征了若干种固态形式。识别了热力学稳定的形式。

[0066] 实验方法

[0067] 显微镜检查:使用配置有偏振可见光源和偏振分析仪的Zeiss Universal和/或Olympus BX53显微镜评估样品的光学性质。样品通常安装在带盖玻片的显微镜载片上。记录颗粒/晶体尺寸和形状和双折射的观察结果。

[0068] 热台显微镜(Hsm):Linkam热台附件与显微镜串联使用。样品被安装在带有盖玻片的显微镜载片上。使用Linkam TMS 94温度控制和Linksys 32数据采集软件系统将样品从室温加热至熔化。记录可能的相变、熔化、重结晶、分解等的观察结果。

[0069] 质子核磁共振谱(¹H-NMR):样品通过将1至10mg API溶解在含0.05% (v/v) 四甲基硅烷(TMS)的氘代三氯甲烷中制备。在环境温度下,在Bruker 400MHz NMR谱仪上收集谱。

[0070] 差示扫描量热法(DSC):差示扫描量热法(DSC)是用于测量测试物品在受控气氛下通过温度梯度扫描时的特征热流量的技术。记录热相变,例如吸热熔化和放热分解。DSC数据是在TA Instruments DSC上收集的。一般而言,质量范围为1至10mg的样品在铝样品盘中卷曲,并使用50mL/min的氮气吹扫,以2、10、20和50°C/min的加热速率从25°C扫描至约150°C。

[0071] 热重分析(TGA):热重分析包括确定样品的质量作为温度的函数。TGA数据是在TA Instruments Q500 TGA上收集的。一般而言,质量范围为2至10mg的样品被放置在敞口的预涂铂样品盘中,并通过细导线连接至微量天平。将样品悬浮在炉中,使用100mL/min的氮气吹扫,以10°C/min的速度将炉从25°C加热至约250°C。观察样品重量变化作为温度的函数。

[0072] X射线粉末衍射(XRD):X射线衍射是用于研究固体材料的结晶性质的分析技术。入射到晶体材料上的X射线在所有方向上散射。在某些方向上,散射的X射线被结构性地增强以形成衍射束。结构性衍射的条件由布拉格定律描述,并取决于晶体结构的独特组成和空间排列。因此,每个分子固体以不同方向和不同强度衍射X射线,从而产生独特的X射线衍射图谱。在一些实验中,使用变温热台来操纵样品温度。

[0073] X射线粉末衍射图谱是使用配备有XYZ台、用于定位的激光视频显微镜和二维

HiStar面积探测器或闪烁探测器的Bruker D8 Discovery衍射仪获得的。使用在40kV和40mA下工作的Cu K辐射1.5406埃源照射样品。X射线光学系统由连接0.5mm的针孔准直器的Gobel镜组成。采用 θ - θ 连续扫描,样品-检测器距离为约30cm,其给出4-40的有效 2θ 范围。样品安装在低背景石英板中。

[0074] 吸湿性——动态蒸汽吸附 (DVS): DVS是重量筛选技术,其测量样品对溶剂(水)的吸附有多快和有多少。在测量样品质量的变化时,样品周围的相对湿度或蒸汽浓度发生变化。蒸汽吸附等温线显示了吸附的蒸汽的平衡量作为相对湿度的函数。每个相对湿度步骤处的质量值用于生成该等温线。等温线分为两部分:逐渐增加的湿度的吸附步骤和逐渐降低的湿度的解吸步骤。还提供了显示质量和湿度作为时间的函数的变化的动力学数据图。

[0075] 使用TA Q2000自动动态蒸气吸附分析仪对样品进行分析。样品在40°C下干燥5小时,然后用干燥氮气吹扫在其上冷却至25°C,直至其在0%RH下不再损失质量。然后,使样品经受0-95%RH,在25°C下以5%RH步进回到0%RH。

[0076] 傅里叶变换红外光谱 (FTIR): 红外光谱是使用Nicolet 510M-0傅里叶变换红外光谱仪获得的,该光谱仪配有Harrick Splitpea™衰减全反射装置。光谱从4000到400 cm^{-1} 采集,分辨率为4 cm^{-1} ;每次分析收集128次扫描。

[0077] 拉曼光谱:拉曼光谱是在780nm处使用激光激发用Thermo DXR色散拉曼光谱仪获得的。该光谱从3300到100 cm^{-1} 采集。样品作为散装粉末进行分析。

[0078] J147样品的筛选:通过XRD、DSC、TGA、质子NMR、FTIR和拉曼光谱进行初步测试。X射线粉末衍射用于检查材料以确定其是否为晶体。图1显示了该材料的XRD图谱,该材料为晶体,命名为晶型I。相应的峰及其丰度显示于下表A。

[0079] 表A

[0080]

角度	d值	强度	强度%
2- θ	埃	Cps	%
8.64	10.23	0.07	35.4
11.85	7.46	0.09	42.2
12.84	6.89	0.04	20.4
13.36	6.62	0.08	36.2
16.04	5.52	0.05	23.8
17.11	5.18	0.09	44.7
17.79	4.98	0.21	100.0
19.25	4.61	0.08	38.4
21.64	4.10	0.08	37.6
23.40	3.80	0.09	42.0
26.81	3.32	0.07	35.3
29.76	3.00	0.06	28.7

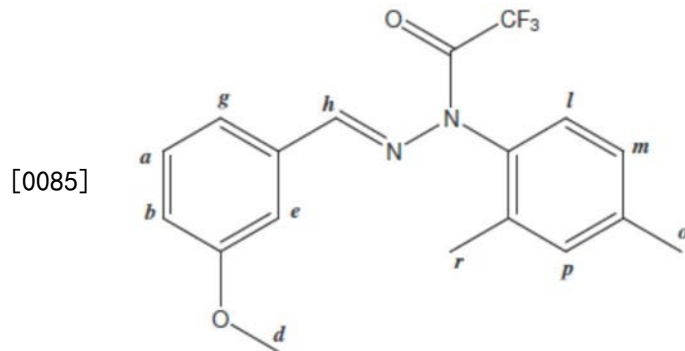
[0081] 通过DSC和TGA测定了晶型I的热行为。DSC热谱图表现出开始温度为62.6°C的熔融吸热。该吸热是分裂的,峰最大值在66.5°C和74.7°C处。熔化热为123.8J/g。该分裂的吸热证明是由于热阶段显微镜观察到的两种多晶型形式的混合物,如下文进一步所描述。扫描TGA热谱图表明,样品不含挥发性物质,在25°C至104.7°C的重量损失小于0.4重量%。图2A

和2B分别显示了DSC和TGA热谱图。

[0082] 动态蒸汽吸附等温线和动力学曲线分别显示于图3A和图3B。该材料被证明非常疏水,似乎不容易发生水合物形成。在95%RH下,观察到总重量损失为约0.5%。该异常事件(高湿度下的重量损失)可能是由于样品和参比盘的吸附特性的不同,而非J147样品。

[0083] 傅里叶变换红外 (FTIR) 光谱显示于图4。根据外观检查,光谱与结构一致。拉曼光谱与FTIR光谱一致,如图5所显示。质子NMR数据与J147的结构一致,显示于图6。质子NMR数据也以表格形式显示在下表B中。

[0084] 表B



[0086]

化学位移 (ppm)	峰类型	峰面积积分	假设性质子分配
7.298, 7.279 ~ 7.26	双峰双峰	4.94	a
7.256	单峰		三氯甲烷
~7.26至~7.23	重叠多峰		p, e, h
~7.22至~7.19	宽多峰	1.02	m
7.134至7.110	多峰	1.04	g
7.059, 7.039	双峰	1.02	l
6.694至6.935	双峰双峰双峰	1.00	b
3.828	单峰	3.06	d
2.419	单峰	3.05	o, r
2.085	单峰	3.08	
1.547	宽峰	0.58	
1.416	宽峰	0.13	杂质
1.255	单峰	1.20	
1.110	宽峰	0.38	
0.897至0.862	重叠多峰	0.17	
0.000	单峰	NA	TMS

[0087] 多晶型物筛选:该筛选是使用基于溶剂的重结晶、然后是固体的X射线衍射分析来进行的。悬浮浆料实验和研磨也被用于寻找额外的固态形式。

[0088] 视觉溶解度测量:将约80mg J147放入25个小瓶的每一个中。加入溶剂并在环境温度下搅拌小瓶数分钟,随后目视观察剩余固体。逐步加入溶剂,直至固体溶解,或直至加入最大体积的溶剂并终止实验。这些储备溶液被用于建立进一步的实验小组。发现J147在除水以外的所有被调查的溶剂中均是相当可溶的。测定可见溶解度并显示在表1中。

[0089] 表1

溶剂	大致的溶解度 mg/mL
甲醇	> 80
乙醇	> 80
三氟乙醇	> 80
1-丙醇	> 80
2-丙醇	40
1-丁醇	40
2-丁醇	40
水	< 1.6
二甲基甲酰胺 (DMF)	> 80
二甲基乙酰胺 (DMA)	> 80
丁胺	> 80
吡啶	> 80
硝基甲烷	> 80
丙酮	> 80
甲乙酮 (MEK)	> 80
异丙醚	> 80
乙酸乙酯	> 80
甲基叔丁基醚 (MTBE)	> 80
乙酸异丙酯	> 80
四氢呋喃 (THF)	> 80
乙腈 (ACN)	> 80
二氯甲烷 (DCM)	> 80
三氯甲烷	> 80
甲苯	> 80
庚烷	8.0

[0091] 溶剂重结晶:为了进行多晶型筛选的基于溶剂的部分,测试材料在大约150种不同的晶体生长条件下使用各种溶剂进行重结晶。重结晶实验的规模为约6mL至15mL。通过使用溶剂混合物的二元梯度阵列改变晶体生长条件。通过在饱和温度下搅动与各种溶剂体系接触的(尽可能)过量的测试材料来制备饱和溶液。如果固体未完全溶解在溶剂中,则通过过滤将母液与残留固体分离。然后将母液加热至饱和温度以上(过热),以溶解任何剩余固体。然后将各溶液的温度调节至生长温度,并引入受控的氮气剪切流以开始溶剂蒸发。由于J147在大多数溶剂中的高溶解度,故所有实验均使用环境生长温度。表2总结了所使用的六种基于溶剂的小组的重结晶条件。每个重结晶小组包含15至27个孔。每个小组内的孔包含不同的溶剂组成。由于每个孔中的溶剂组成不同,故每个孔充当不同的晶体生长实验。基于所进行的XRD分析,发现了J147的新的多晶型物。第一种多晶型物被命名为晶型I,而第二种多晶型物被命名为晶型II。表2总结了用于基于溶剂的多晶型物筛选的重结晶小组。表3至表8显示了在多晶型物筛选的基于溶剂的部分的过程中使用的六个重结晶小组的组成溶剂矩阵。

[0092] 表2

小组	孔的编号	规模 (mL)	溶剂	饱和温度 (°C)	过热温度 (°C)	生长温度 (°C)	N ₂ 流速 (psi)	
[0093]	1	25	15	单一	25	40	25	1
	2	27	15	二元	25	40	25	1
	4	27	6	二元	25	40	25	1
	5	27	6	二元	25	40	25	1
	6	15	6	二元	25	40	25	1

[0094] 表3

孔	溶剂	XRD晶型	外观	
1	甲醇	非晶	橙色玻璃	
2	乙醇	非晶	透明玻璃	
3	三氟乙醇	非晶	透明玻璃	
4	1-丙醇	非晶	透明玻璃	
5	2-丙醇	非晶	透明玻璃	
6	1-丁醇	非晶	透明玻璃	
7	2-丁醇	无样品	无样品	
8	水	无样品	无样品	
[0095]	9	二甲基甲酰胺 (DMF)	非晶	透明玻璃
	10	二甲基乙酰胺 (DMA)	非晶	透明玻璃
	11	丁胺	非晶	橙色玻璃
	12	吡啶	非晶	透明玻璃
	13	硝基甲烷	I	黄色固体
	14	丙酮	非晶	透明玻璃
	15	甲乙酮 (MEK)	I	黄色固体
	16	异丙醚	非晶	透明玻璃
	17	乙酸乙酯	非晶	透明玻璃
	18	甲基叔丁基醚 (MTBE)	非晶	透明玻璃
	19	乙酸异丙酯	非晶	透明玻璃
	20	四氢呋喃 (THF)	I	白色固体
	21	乙腈 (ACN)	非晶	透明玻璃
[0096]	22	二氯甲烷 (DCM)	非晶	透明玻璃
	23	三氯甲烷	I	白色固体
	24	甲苯	非晶	透明玻璃
	25	庚烷	非晶	透明玻璃

[0097] 表4

重结晶小组2的溶剂基质和XRD结果					
溶剂	样品ID	溶剂的比率			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
甲醇	A	12:3	7.5:7.5	3:12	水
乙醇	B	12:3	7.5:7.5	3:12	水
三氟乙醇	C	12:3	7.5:7.5	3:12	水
1-丙醇	D	12:3	7.5:7.5	3:12	水
2-丙醇	E	12:3	7.5:7.5	3:12	水
1-丁醇	F	12:3	7.5:7.5	3:12	水
2-丁醇	G	12:3	7.5:7.5	3:12	水
DMF	H	12:3	7.5:7.5	3:12	水
DMA	I	12:3	7.5:7.5	3:12	水
溶剂	样品ID	XRD晶型			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
甲醇	A	I	非晶	I	水
乙醇	B	I	I	I	水
三氟乙醇	C	非晶	I	I	水
1-丙醇	D	I	非晶	I	水
2-丙醇	E	非晶	I	I	水
1-丁醇	F	非晶	非晶	非晶	水
2-丁醇	G	非晶	I	非晶	水
DMF	H	非晶	非晶	非晶	水
DMA	I	非晶	非晶	非晶	水

[0099] 表5

重结晶小组3的溶剂基质和XRD结果					
溶剂	样品ID	溶剂的比率			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
丁胺	A	12:3	7.5:7.5	3:12	水
吡啶	B	12:3	7.5:7.5	3:12	水
硝基甲烷	C	12:3	7.5:7.5	3:12	水
丙酮	D	12:3	7.5:7.5	3:12	水
乙酸异丙酯	E	12:3	7.5:7.5	3:12	水
THF	F	12:3	7.5:7.5	3:12	水
ACN	G	12:3	7.5:7.5	3:12	水
庚烷	H	12:3	7.5:7.5	3:12	水

溶剂	样品ID	XRD晶型			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
异丙醚	I	12:3	7.5:7.5	3:12	水
丁胺	A	非晶	非晶	非晶	水
吡啶	B	非晶	非晶	非晶	水
硝基甲烷	C	非晶	非晶	I	水
丙酮	D	I	非晶	非晶	水
乙酸异丙酯	E	非晶	非晶	I	水
THF	F	非晶	非晶	I	水
ACN	G	非晶	非晶	I	水
庚烷	H	I	I	非晶	水
异丙醚	I	I	非晶	非晶	水

[0102] 表6

[0103]

重结晶小组4的溶剂基质和XRD结果					
溶剂	样品ID	溶剂的比率			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
甲醇	A	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
乙醇	B	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
三氟乙醇	C	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
1-丙醇	D	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
2-丙醇	E	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
1-丁醇	F	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
2-丁醇	G	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
DMF	H	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
DMA	I	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
溶剂	样品ID	XRD晶型			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
甲醇	A	非晶	非晶	非晶	庚烷
乙醇	B	非晶	非晶	非晶	庚烷
三氟乙醇	C	非晶	I	非晶	庚烷
1-丙醇	D	非晶	非晶	非晶	庚烷
2-丙醇	E	非晶	非晶	非晶	庚烷
1-丁醇	F	非晶	非晶	无足够材料	庚烷
2-丁醇	G	I	I	无足够材料	庚烷
DMF	H	非晶	无足够材料	非晶	庚烷
DMA	I	非晶	非晶	非晶	庚烷

[0104] 表7

[0105]

重结晶小组5的溶剂基质和XRD结果					
溶剂	样品ID	溶剂的比率			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
丁胺	A	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
吡啶	B	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
硝基甲烷	C	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
丙酮	D	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
MEK	E	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
异丙醚	F	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
乙酸乙酯	G	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
MTBE	H	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
乙酸异丙酯	I	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
溶剂	样品ID	XRD晶型			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
丁胺	A	非晶	非晶	非晶	庚烷
吡啶	B	非晶	非晶	无足够材料	庚烷
硝基甲烷	C	非晶	非晶	无足够材料	庚烷
丙酮	D	非晶	非晶	非晶	庚烷
MEK	E	非晶	非晶	非晶	庚烷
异丙醚	F	非晶	非晶	非晶	庚烷
乙酸乙酯	G	非晶	非晶	非晶	庚烷
MTBE	H	无足够材料	非晶	非晶	庚烷
乙酸异丙酯	I	非晶	非晶	非晶	庚烷

[0106]

[0107] 表8

重结晶小组6的溶剂基质和XRD结果					
溶剂	样品ID	溶剂的比率			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
THF	A	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
ACN	B	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
DCM	C	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
三氯甲烷	D	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
甲苯	E	12:3	7.5:7.5	3:12	庚烷
溶剂	样品ID	XRD晶型			助溶剂/反溶剂
		1	2	3	
THF	A	非晶	非晶	非晶	庚烷
ACN	B	非晶	非晶	非晶	庚烷
DCM	C	非晶	无足够材料	非晶	庚烷
三氯甲烷	D	无足够材料	非晶	非晶	庚烷
甲苯	E	非晶	非晶	非晶	庚烷

[0109] 非竞争性浆料实验：在溶剂重结晶实验之外，进行非竞争性浆料实验以寻找新的固态形式。这些实验依赖于不同多晶型形式的溶解度差异（如果化合物以不同多晶型形式存在）。因此，只有具有比原始晶型更低的溶解度（即更稳定）的多晶型物可以从非竞争性浆料实验中产生。

[0110] 当固体与溶剂混合以形成浆料时，最终形成饱和溶液。该溶液对于溶解的多晶型形式是饱和的。然而，该溶液对于任何比最初溶解的多晶型形式更稳定（更稳定的形式具有更低的溶解度）的多晶型形式是过饱和的。因此，任何更稳定的多晶型形式均可从该溶液成核和沉淀。此外，非竞争性浆料实验通常可用于识别与该化合物形成溶剂合物的溶剂。

[0111] 通过将过量供应的材料暴露于溶剂中并在环境温度下搅动所得悬浮液数天来进行浆料实验。过滤固体（Whatman 1级，11 μ m孔径）并通过XRD分析以确定所得晶型。为避免分离后可能的去溶剂化或物理变化，样品在X射线分析前未干燥。非竞争性浆料实验的总结显示于表9。

[0112] 表9

载体	初始晶型	时间段	最终晶型
甲醇/水 (1:1)	I	6天	II
乙醇/水 (1:1)	I	6天	II
三氟乙醇/水 (1:1)	I	6天	II
1-丙醇/水 (1:1)	I	6天	II
2-丙醇/水 (1:1)	I	6天	II
DMF/水 (1:1)	I	6天	II
DMA/水 (1:1)	I	6天	II

[0114] 基于其X射线散射行为，所有晶型I的浆料实验均在浆化6天后产生晶型II。这些数据表明，在环境温度和压力下，晶型II比晶型I更稳定。在这些实验中未分离出新的多晶型物、溶剂合物或水合物。

[0115] 从基于溶剂的重结晶小组产生以及合成的固体通过粉末XRD进行分析。为了减轻首选颗粒效应，使用二维检测系统收集所有的XRD筛选数据。二维检测器沿同心Debye锥形积分，其有助于减少图谱变化。图7显示了使用二维检测器进行Debye锥形积分的示例。如果

在锥形环中出现亮点,则表明强烈的首选颗粒效应,这可导致观察到的衍射图谱的相当大的可变性,包括峰值强度的变化。J147的一些样品基于散射行为的外观表现出首选颗粒效应。

[0116] 该分析的结果揭示,该材料作为两种不同的多晶型物存在。多晶型物被命名为晶型I和晶型II。最初提供的材料被命名为晶型I。每个单独的(基于溶剂的)重结晶实验的所得晶型命名在上文表3至表8中显示。在研究过程中收集的XRD数据通过全断面化学计量处理进行评估,以确定样品的晶型在实验过程中是否发生了变化。为简化评估,X射线非晶样品不包括在化学计量处理中。该分析需要聚类分析和多元统计,以将确定为统计学相同的任何模式分组在一起。该分析的结果总结在图8的树状图、图9的细胞图和图10的聚类图中。这些图提供了产品相似性的图形聚类分析。

[0117] 衍射数据的化学计量分析将样品分为标记为A至C的3个不同的组(或簇)。表10显示了每组(A至C)的成员的数量。

[0118] 表10

组	命名的晶型	成员
A	II	30
B	I	38
C	低结晶性; 没有晶型被识别	1

[0120] 每个组/晶型的特性总结如下。在基于衍射行为将数据分类为不同晶型后,研究每种晶型,以确定是否可以区分该晶型的其他性质。每种晶型的表征开始于通过将代表每种晶型的衍射数据与其他晶型的衍射数据进行比较。这之后通常是DSC、TGA、DVS分析和显微镜检查。

[0121] 晶型I(B组):该晶型的特征衍射行为显示于图1。晶型I样品的XRD图谱均为晶体,且非常相似。在约50%的实验中,这种晶型是从多种溶剂获得的。晶型I样品的DSC曲线表现出开始温度为约63°C的熔融吸热。除了被分析的晶型I样品之一以外,所有的吸热均是分裂的,峰最大值在约67°C至75°C的范围内。这种分裂的吸热据信是由于热阶段显微镜观察到的两种多晶型形式的混合物。代表性DSC热谱图显示于图2A。晶型I的样品在DSC曲线中表现出单一吸热,在约63°C下开始熔化。该XRD图谱与其他晶型I样品相匹配。图11A和图11B分别显示了该样品的DSC和XRD曲线。晶型I的扫描TGA热谱图(图2B)显示其不含挥发性物质,在25°C至104.7°C期间的重量损失低于0.4重量%。

[0122] 晶型I的显微镜评估显示,柱状和针状颗粒的混合物的长度的范围为约10至300微米。加热该样品后,较大的颗粒似乎在约67°C下熔化,较小的针未熔化。图12A和图12B显示了在室温和67°C下的代表性显微照片。这与DSC曲线中的多重吸热一起,表明大多数的晶型I样品实际上可能是晶型I和晶型II的混合物。

[0123] 晶型I的代表性样品的动态蒸汽吸附等温线和动力学曲线分别显示于图3A和图3B。该材料非常疏水,似乎不容易发生水合物形成。在95%RH下,观察到总重量损失为约0.5%。该异常事件(高湿度下的重量损失)很可能是由于样品和参比盘的吸附特性的不同,而非J147样品。晶型I的样品被放入40°C的烤箱中经过周末。XRD数据显示转换为晶型II。对晶型I进行了变温(VT)XRD实验。晶型I的样品在35°C的XRD中维持经过周末,未观察到晶型

转化。总的来说,晶型I归因于该化合物的干燥的、晶体的、多晶型形式。

[0124] 晶型II (A组):晶型II多晶型物并非从重结晶筛选实验获得,而是在所有实验的约50%中观察到。代表晶型II样品的XRD图谱表明样品是晶体,且非常相似。图13显示了晶型II的特征性XRD图谱。峰总结在下表C中。

[0125] 表C

	角度 2- θ°	d值 埃	强度 Cps	强度%
	12.00	7.37	0.08	6.9
	13.37	6.62	0.52	47.4
	17.74	5.00	0.14	13.1
[0126]	18.47	4.80	0.19	17.4
	20.39	4.35	0.18	16.7
	23.34	3.81	1.10	100.0
	26.25	3.39	0.12	11.0
	27.28	3.27	0.12	10.5
	28.74	3.10	0.11	9.6
	35.60	2.52	0.08	7.3
[0127]	38.91	2.31	0.08	7.0

[0128] 这种晶型的DSC热谱图表现出明确的熔融吸热,外推起始温度为约74°C,峰值最大为约75°C,熔化焓为约68J/g。图14A显示了晶型II的DSC曲线。晶型II的TGA热谱图显示其不含挥发性物质,从25°C至75°C重量损失小于0.1%。图14B显示了TGA曲线。晶型II的显微镜评估显示,双折射针状颗粒的长度的范围为约10至50微米。图15显示了晶型II晶体在室温下的代表性显微照片。加热后,在约75°C下观察到一次熔化事件。图16A和16B分别显示了晶型II的水分吸附-解吸等温线和动力学曲线。如晶型I所示,该晶型也非常疏水,似乎不容易发生水合物形成。在95%RH下观察到总重量损失为约0.5%。该异常事件(高湿度下的重量损失)很可能是由于样品和参比盘的吸附特性的不同,而非J147样品。单晶预测粉末XRD图谱与实验晶型II的图谱相匹配,如图17所示。将晶型II的样品放入40°C的烘箱中经过周末。XRD数据未显示晶型转换。总的来说,晶型II归因于该化合物的干燥的、晶体的、多晶型形式。

[0129] 在本实施例中生产了多个J147样品。多晶型筛选重结晶实验产生了J147的晶型I或非晶形式(如表11所示)。通过生成晶型I的饱和浆料并在环境温度下搅拌/搅动数天来产生晶型II多晶型物。许多晶型I样品还含有一定量的晶型II,表明这两种多晶型物具有同时成核和生长的趋势。基于竞争性浆料实验的结果,晶型II似乎是在环境条件下热力学稳定的晶型。

[0130] 表11

[0131]	小组编号	实验编号	晶型I	非晶
	小组1	25	4	21
	小组2	27	12	15
	小组3	27	8	19
	小组4	27	3	24
	小组5	27	无	26

小组6	15	无	13
总计	148	27	118
总计的%	100%	18%	80%

[0132] 竞争性浆料实验:在溶剂重结晶实验之外,还进行了两次竞争性浆料实验,以确定最稳定的晶型。这些实验依赖于不同多晶型形式的溶解度差异。因此,只有具有比最初溶解的晶型更低的溶解度(更稳定)的多晶型形式(和溶剂合物)可以从竞争性浆料实验获得。

[0133] 通过将过量的晶型I和晶型II的材料暴露于小体积的溶剂/水并在环境温度下搅动所得悬浮液数天来进行浆料实验。将固体过滤并通过XRD和DSC分析以确定所得晶型。为避免分离后可能的去溶剂化或物理变化,样品在X射线分析前未干燥。表12显示了竞争性浆料实验的结果。

[0134] 表12

初始晶型 (XRD)	溶剂	浆料时间段	最终晶型 (XRD/DSC)
I & II	1:1比率的乙醇:水	4天	II
I & II	1:1比率的甲醇:水	8天	II

[0136] 竞争性浆料实验导致样品转变为晶型II。这些结果表明,在环境温度和压力下,与晶型I相比,晶型II是溶解性更低、更热力学稳定的多晶型物。

[0137] 研磨:使用Crescent Wig-L-Bug球磨机以每分钟4800次振动(3.2m/s)研磨晶型I一分钟。XRD分析显示在这些条件下没有转变。

[0138] 使用热的重结晶:将小组1的非晶/玻璃样品置于60°C的真空烘箱中6天。这些固体的XRD分析表现出晶型II的XRD图谱。晶型I的样品放入40°C的烤箱中经过周末。XRD数据显示转换为晶型II。对晶型I进行了变温(VT)XRD实验。晶型I的样品在35°C的XRD中维持经过周末,未观察到晶型转化。

[0139] 热力学关系:进行DSC实验以获得熔化热和熔融数据。该数据通常可用于确定多晶型物是否存在对映或单变关系。熔化热规则规定,如果较高熔点的多晶型物具有较低的熔化热,则两种晶型是对映体。相反,如果较高熔点的多晶型物具有较高的熔化热,则两种晶型是单变体。对于单变系统,从一种多晶型物向另一种多晶型物的任何转变都是不可逆的。对于对映体系统,在加热和冷却时,可能在两种多晶型物之间可逆地转化。

[0140] 通过DSC以2°C/分钟的缓慢加热速率对纯晶型I的样品和晶型II的两份样品进行分析,样品尺寸相似。10次运行的平均熔融温度和熔化热数据显示于表13。这些数据表明,晶型I具有较低的熔融温度,晶型II具有较高的熔融温度。熔化热值非常接近,晶型I样品的标准偏差高。

[0141] 表13

样品ID	起始(°C)	熔化热(J/g)
晶型I	63.7±0.4	71.5±7.6
晶型II	73.9±0.1	70.3±0.9

[0143] 静态蒸汽吸附研究:动态蒸汽吸附研究在具有自动水分吸附平衡的密封湿度室内进行。动态蒸汽吸附研究过程中收集的数据通常不处于热力学平衡。为确定晶型I和晶型II材料是否随时间形成水合物,在75%静态湿度室中监测样品。

[0144] 在这些研究中,样品被储存在含有饱和盐溶液的室中的开放式皮氏培养皿中,以保持相对蒸气压。使用环境温度下的饱和氯化钠(75%RH)盐的溶液。

[0145] 样品在第5天和第12天后进行重量分析。在两个时间段后,晶型I和晶型II均未显示出显著的重量变化,表明没有水合物形成。

[0146] 从多晶型物筛选实验产生的原始衍射数据分为两种多晶型形式。这些不同晶型的样品用于进行额外的实验(DSC、TGA、HSM等)以改进晶型。所发现的多晶型形式的简单描述总结于表14。

[0147] 表14

晶型命名	描述	评述
晶型I	亚稳定	纯晶型I难以获得。倾向于与晶型II同时成核和生长。
晶型II	热力学稳定	良好的结晶性和热性质。晶型II易于从晶型I的溶剂浆料和热处理获得。

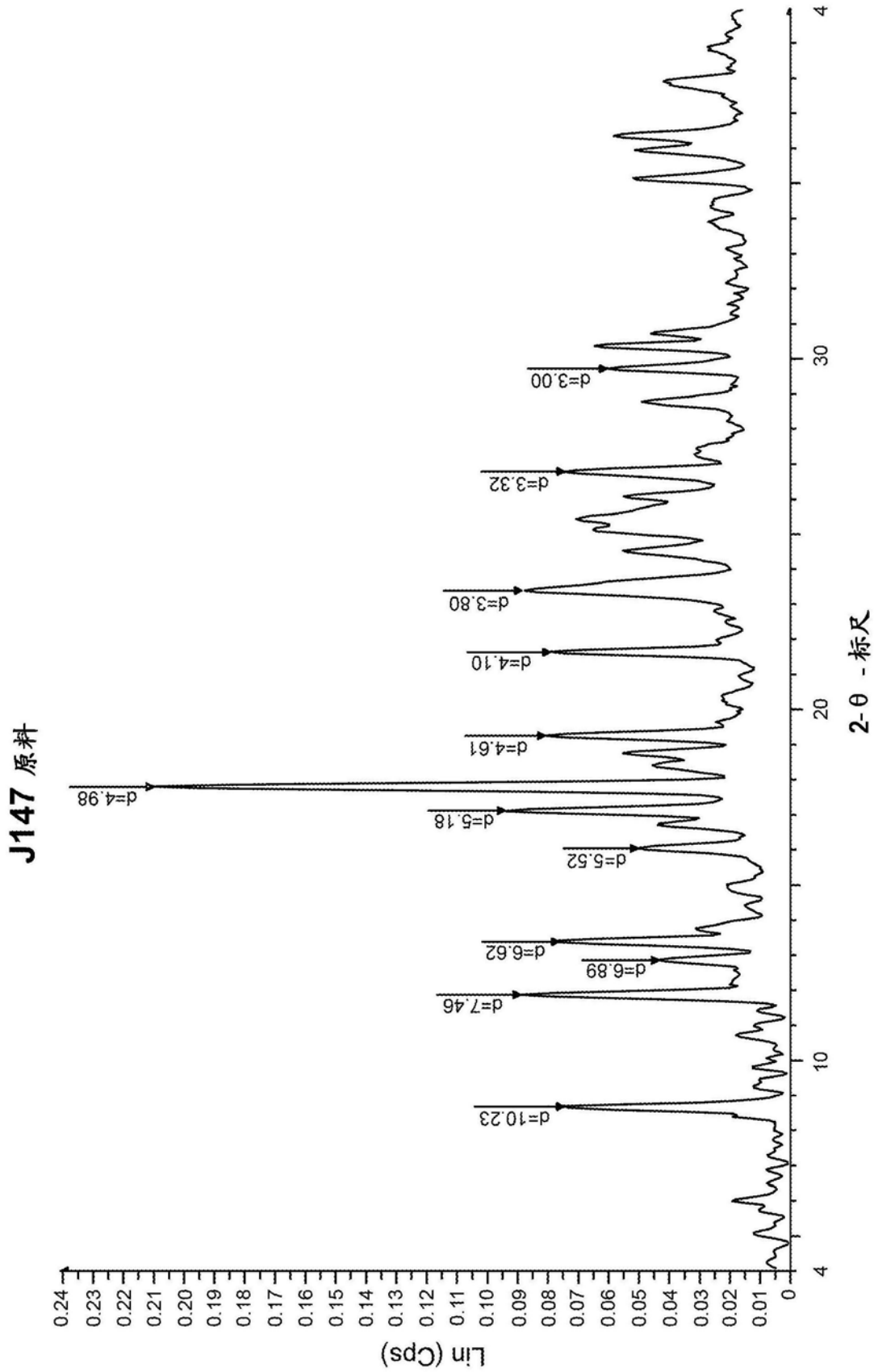
[0149] 表14总结了研究期间观察到的J147的不同固态形式。主要结果是发现J147的两种无水多晶型形式。本实施例中分离的多晶型形式被命名为I和II。在室温和室压下,晶型II是J147的热力学晶型。晶型I是在室温和室压下的亚稳定晶型。

[0150] 各种实验结果已经确认,晶型I是在室温和室压下的亚稳定晶型。在40°C下储存约3天后,观察到晶型I转化为晶型II的证据。晶型I和晶型II在两种不同溶剂体系中(在环境温度下)的50/50混合的竞争性浆料显示晶型I在4和8天后转化为晶型II。在7种不同溶剂体系中进行的晶型I的非竞争性浆料实验显示在6天后转化为晶型II。

[0151] 该筛选需要对材料进行溶剂结晶、加热、研磨、吸附实验以及竞争性和非竞争性浆料实验。总的来说,J147在超过150种不同的晶体生长条件下进行重结晶,并使用粉末X射线衍射进行分析。X射线数据被用于将样品分为不同的组。使用热、光、光谱和其他工具对这些组进行了研究,以阐明该API的独特固态形式。一般而言,J147在非晶形式之外表现出两种不同的多晶型形式,命名为晶型I和II。本实施例中未发现溶剂合物或水合物。在这两种多晶型形式中,在环境条件下热力学稳定的多晶型物为晶型II。

[0152] J147的晶型II的制备实施例

[0153] 分批法:将约100kg来自其合成制备的粗J147从约80kg的乙醇蒸发两次。将该粗产物加入约48kg乙醇中,并将该批次温度调节至28°C。向该批次中逐渐加入约37kg水。该批次在约30°C下保持约1.7小时。从反应器中取出该批次的样品,并通过加入45mL水来沉淀固体。将获得的固体作为晶种添加回到该批次中,并将混合物在30°C下搅拌40分钟。加入另外的约34kg水。该批次在约18°C下保持约58小时,然后冷却至约10°C达另外的约5.5小时。对所得固体的分析表明存在晶型I。通过将浆料加热至约45°C约16小时、然后冷却回到约10°C并在该温度下保持批次约3小时,将晶型I转化为晶型II。在洗涤和干燥后,通过过滤回收约17.7kg的J147的固体晶型II。



文件: 76416-1-1_01 [003].raw - 创建: 8/19/2013 8:19:18 AM

图1

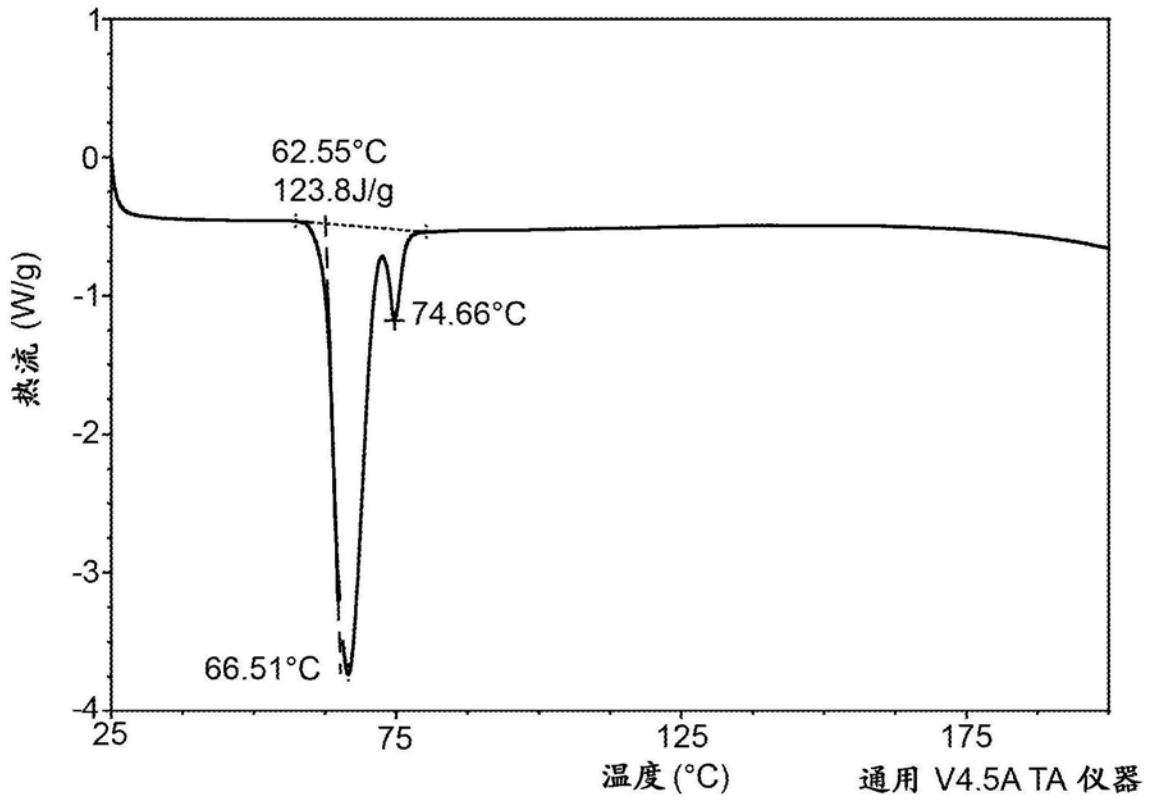


图2A

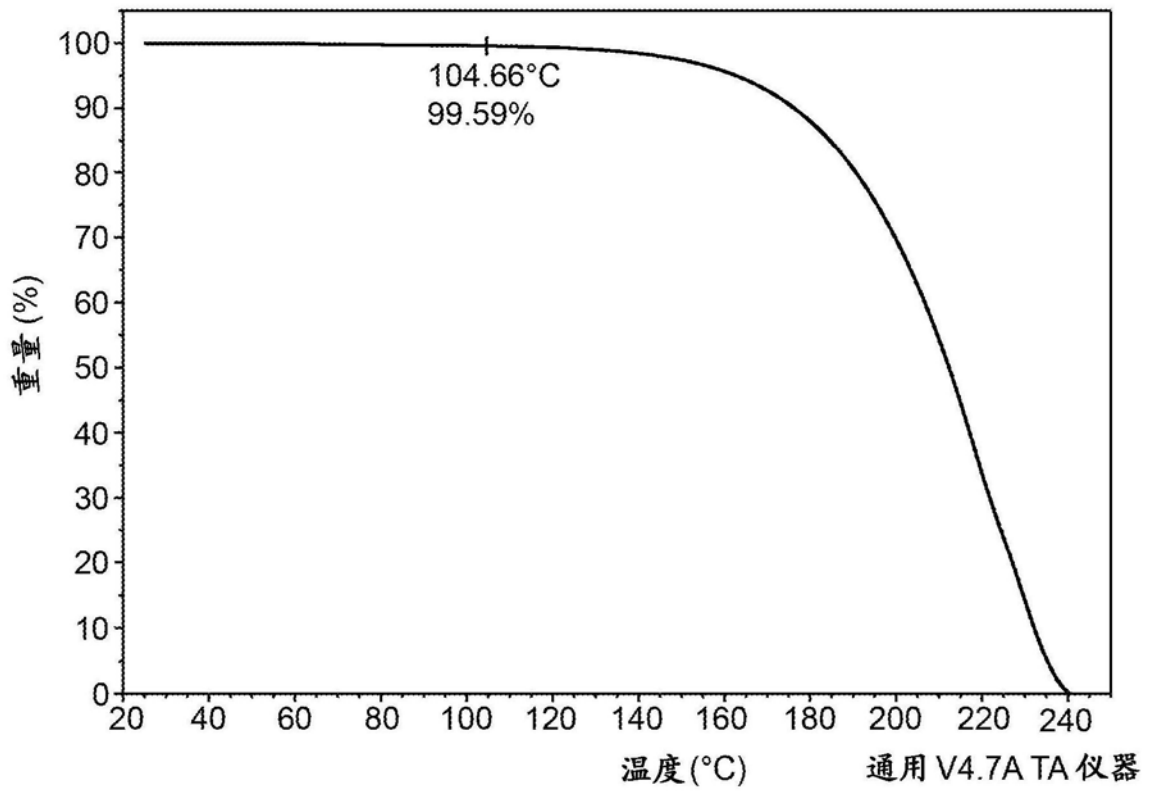


图2B

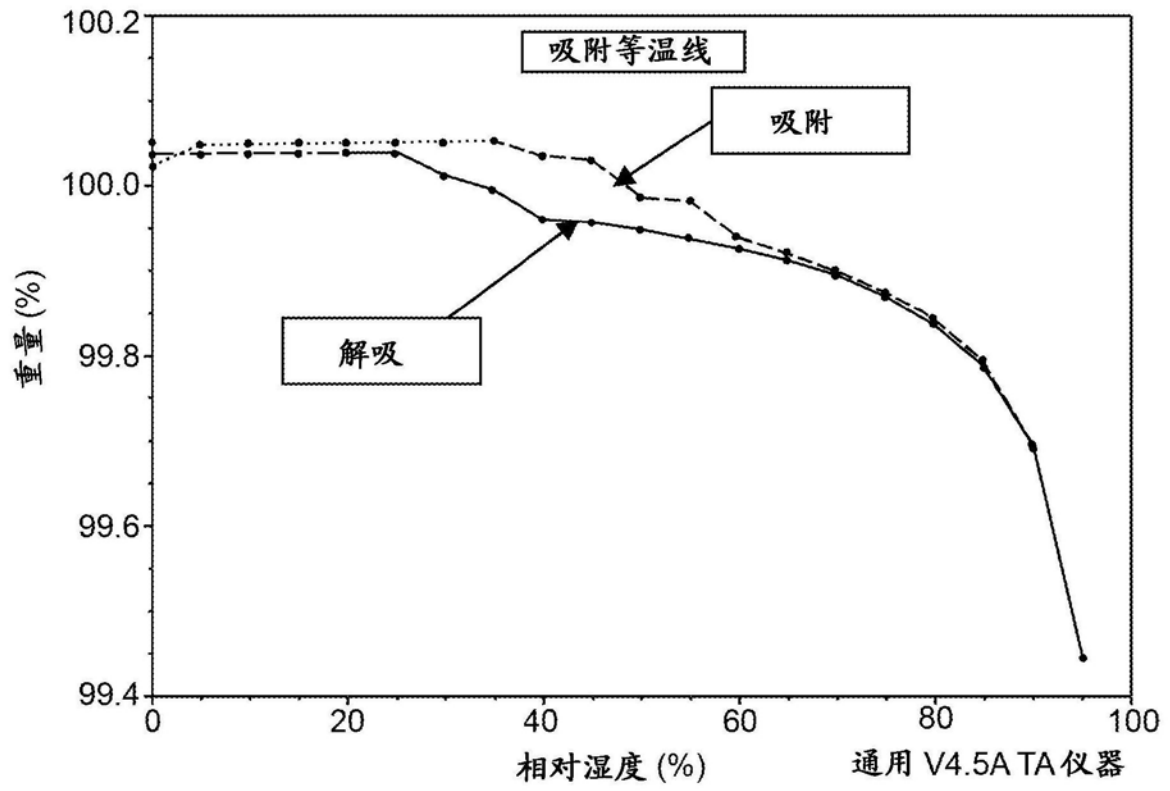


图3A

样品: 76416-1-1 原料
大小: 3.0004 mg
方法: 吸附\解吸

TGA
文件: TAInstDB 13769 36562
操作器: kidon_b
运行日期: 2013年8月19日 14:36
仪器: TGA Q5000 V3.10 Build 258

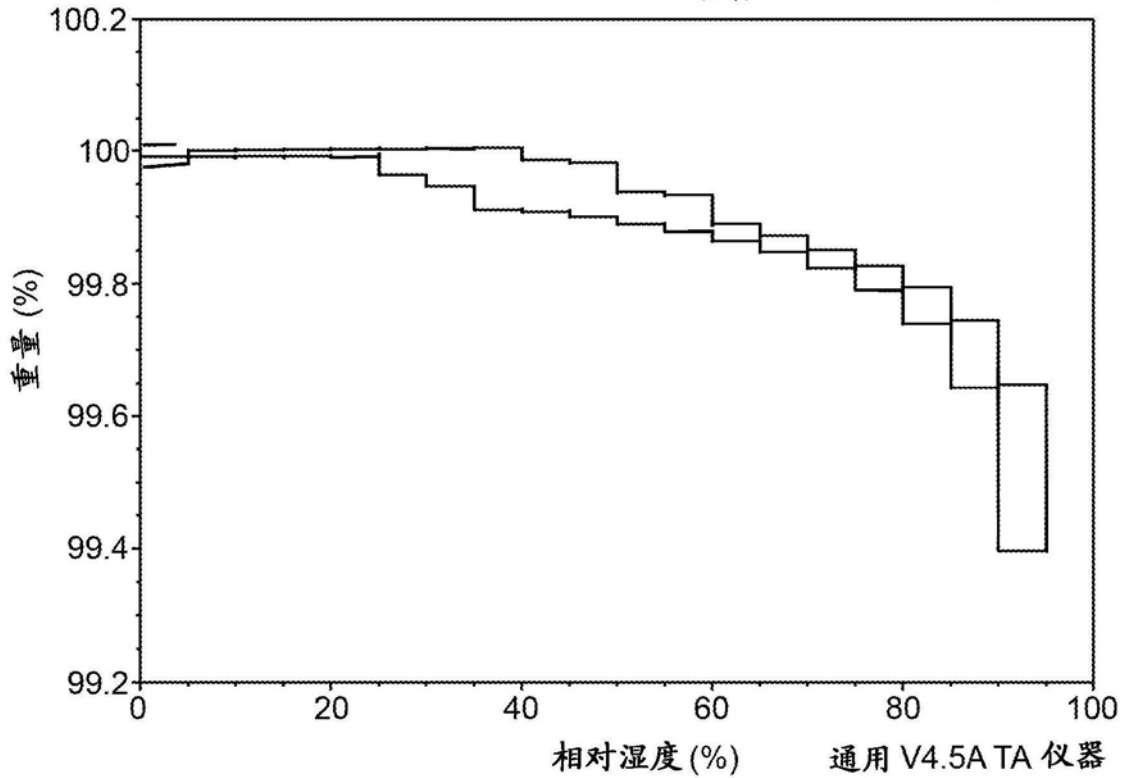


图3B

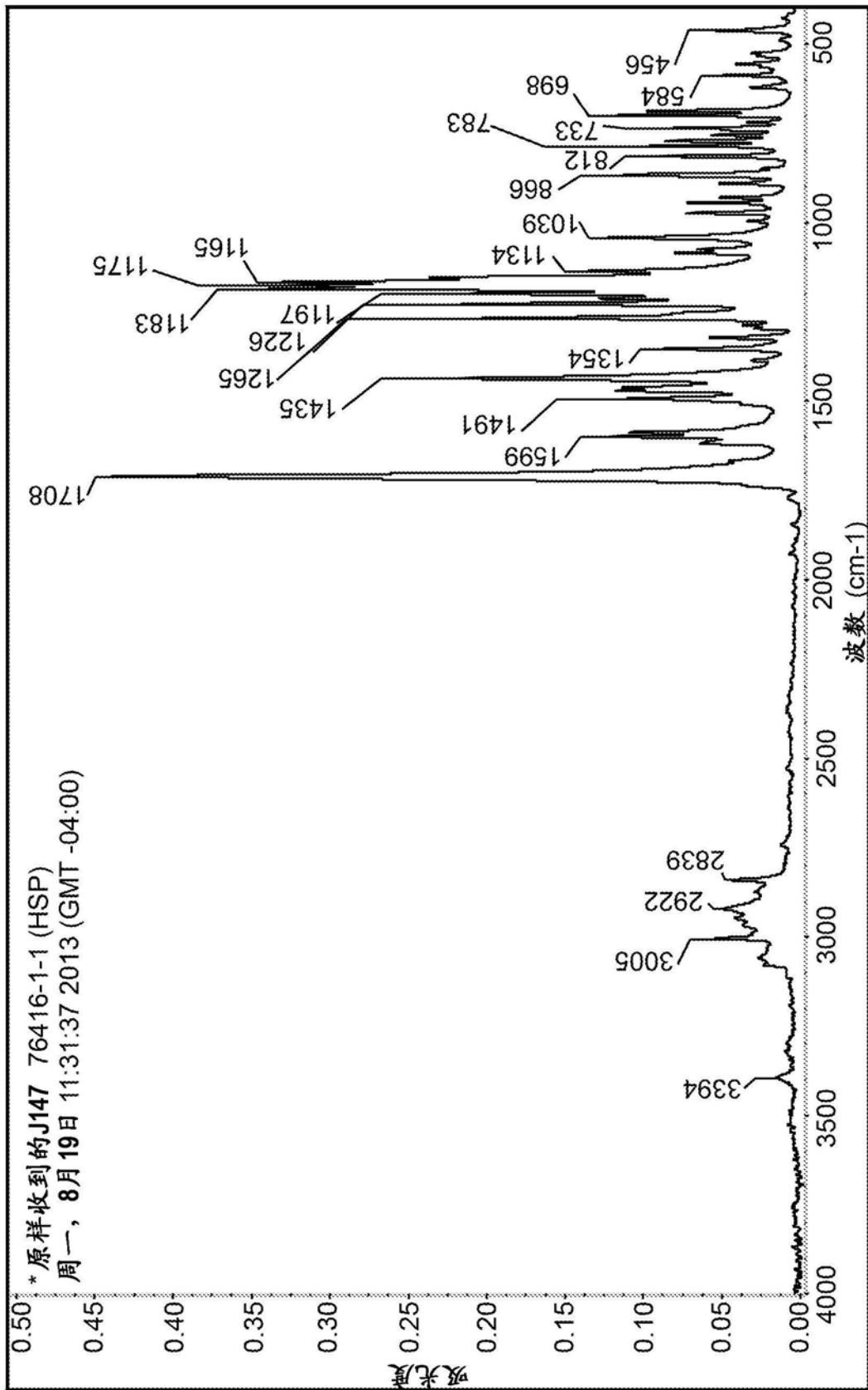


图4

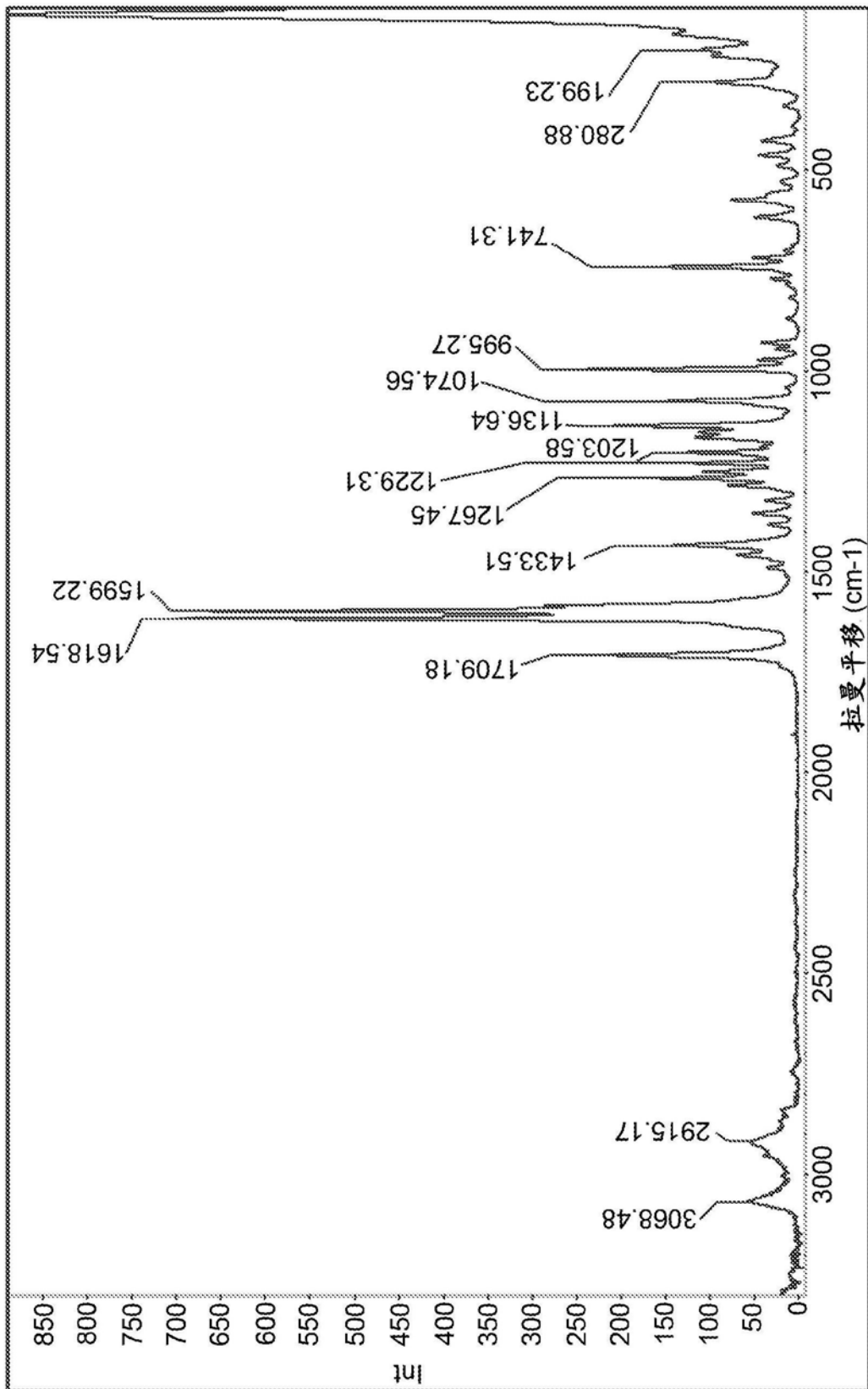


图5

样品名称 J147
 样品 ID 76416-1-1
 TM 形式 ABS-004-02-2100
 课题编号 031374
 分析者 LMK
 PROTON CDC13 N: \\kogovsek_1 21



NAME proj031374
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20130910
 Time 15.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 64
 DS 2
 SWH 8223.685 Hz
 FIDRES 0.125483 Hz
 AQ 3.9846387 sec
 RG 256
 DW 60.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 4.0000000 sec
 TD0 1

CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PL1 -0.50 dB
 PL1W 11.21716404 W
 SFO1 400.1324710 MHz
 SI 32768
 SF 400.1300113 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

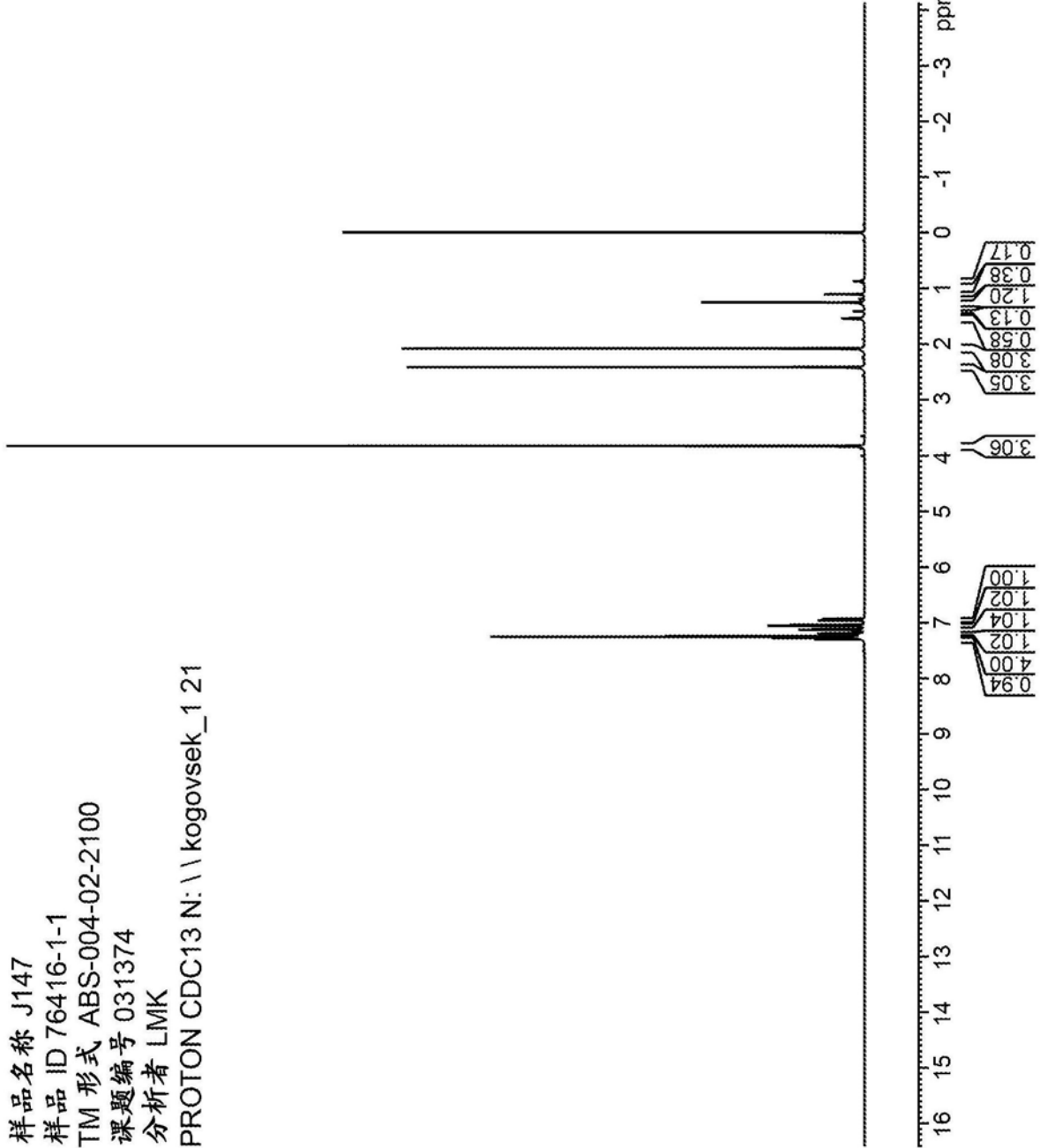
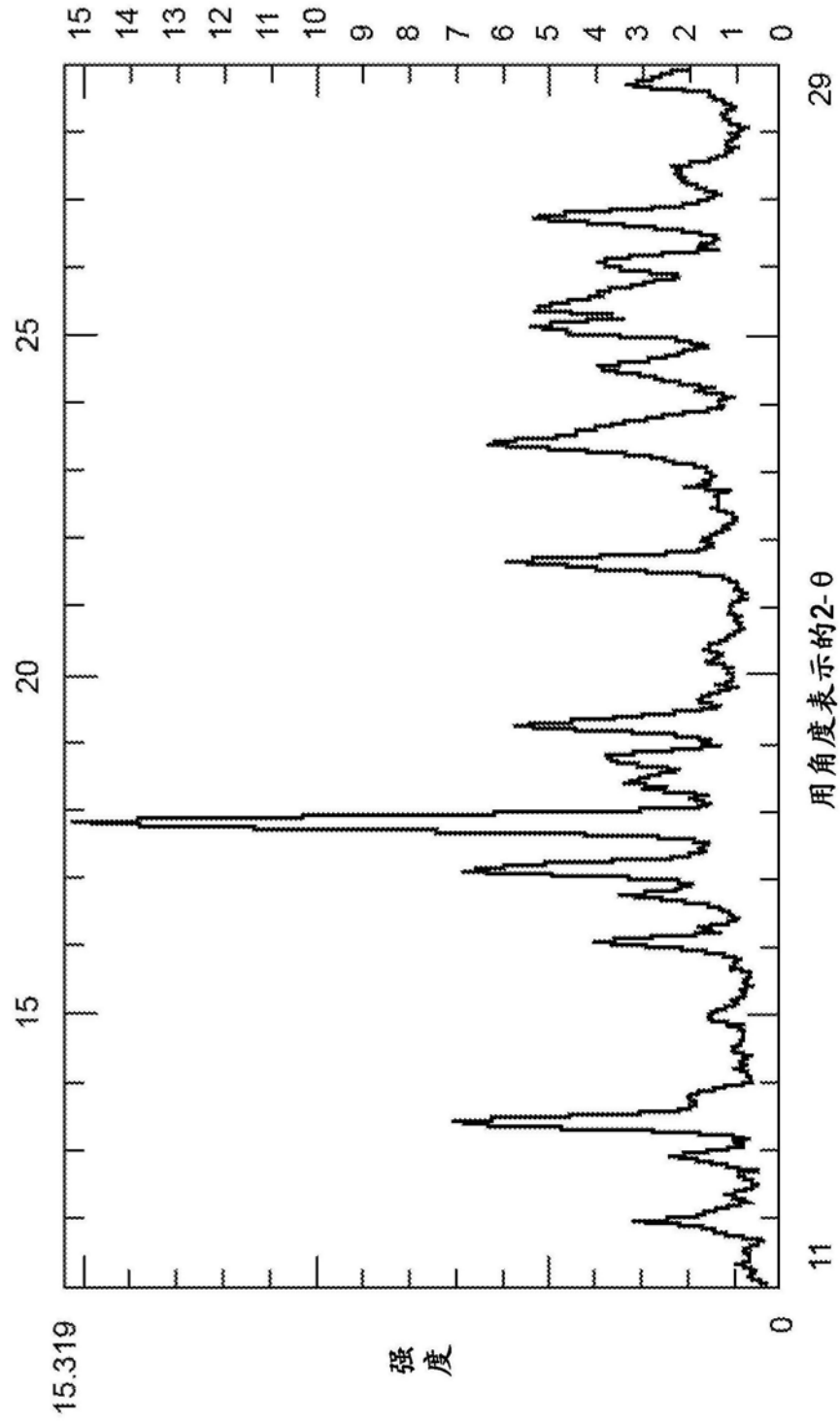


图6



s

图7

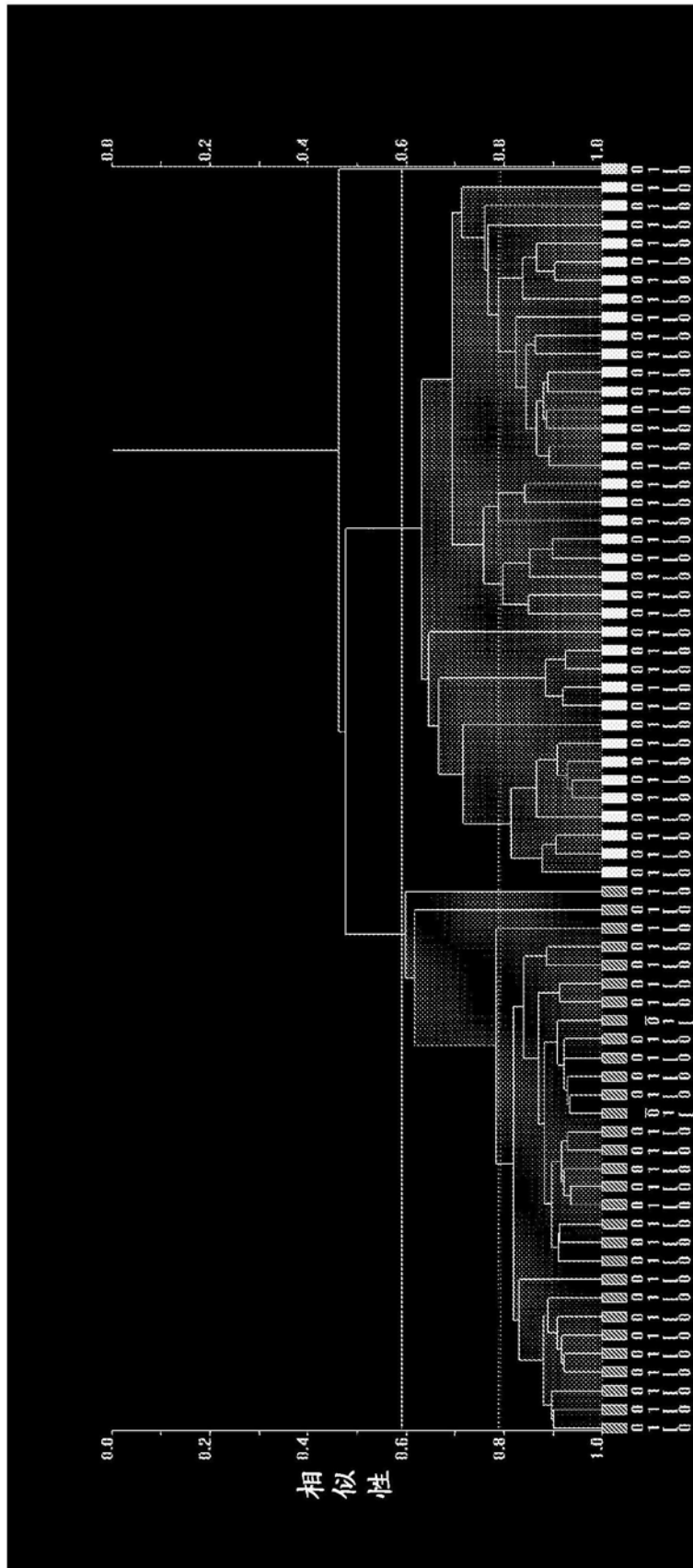


图8

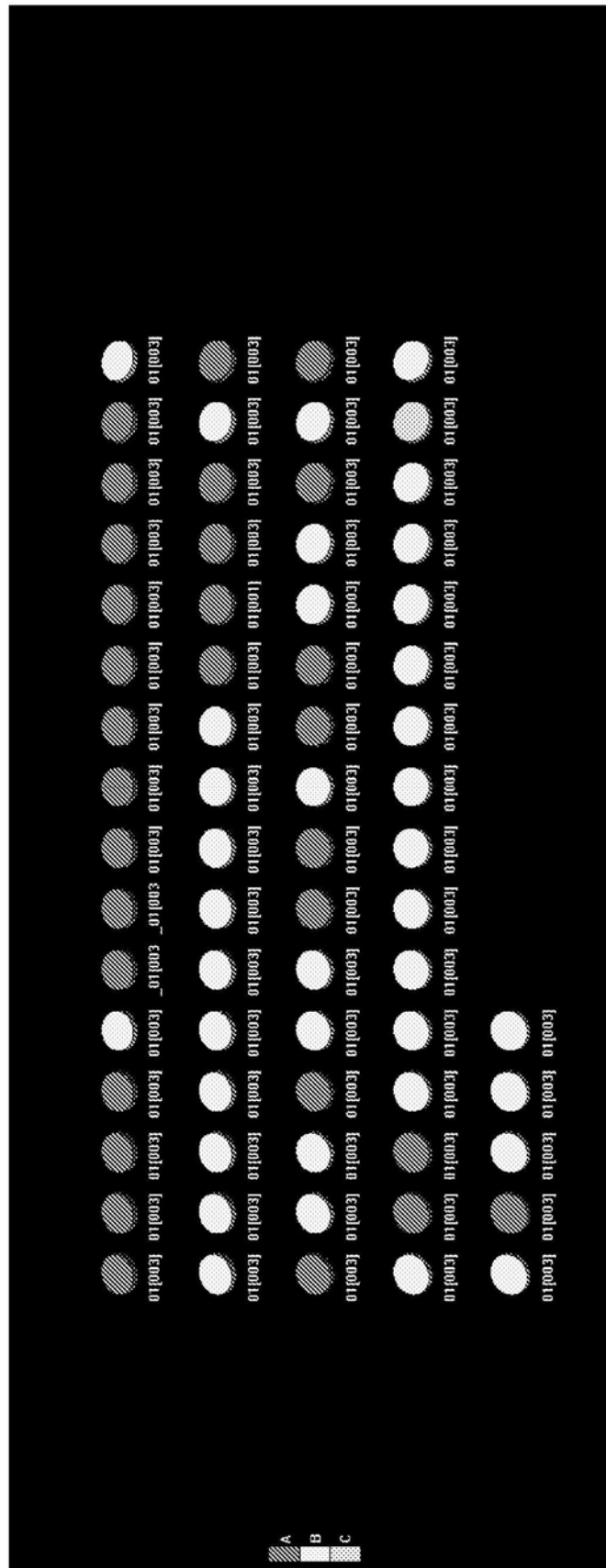


图9

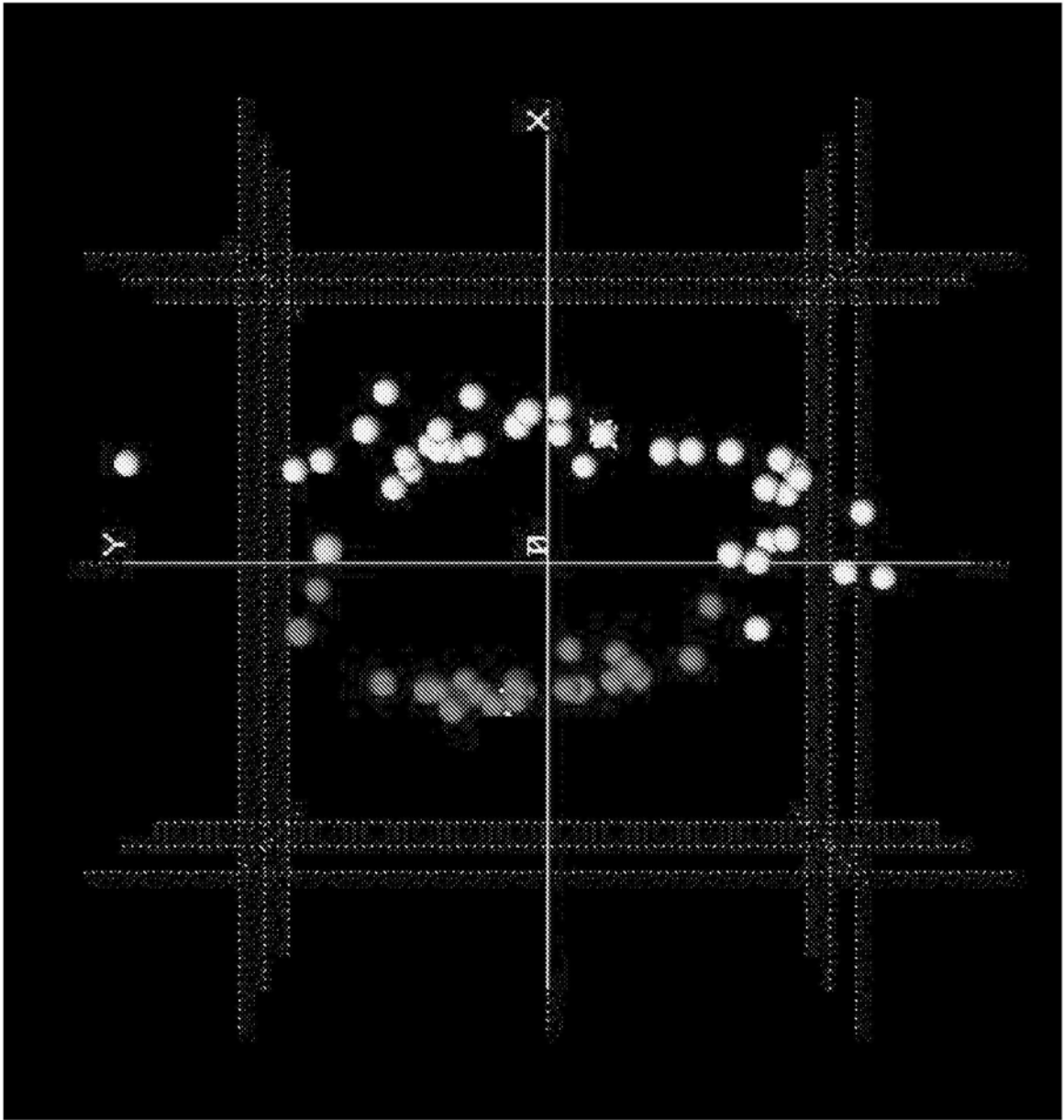


图10

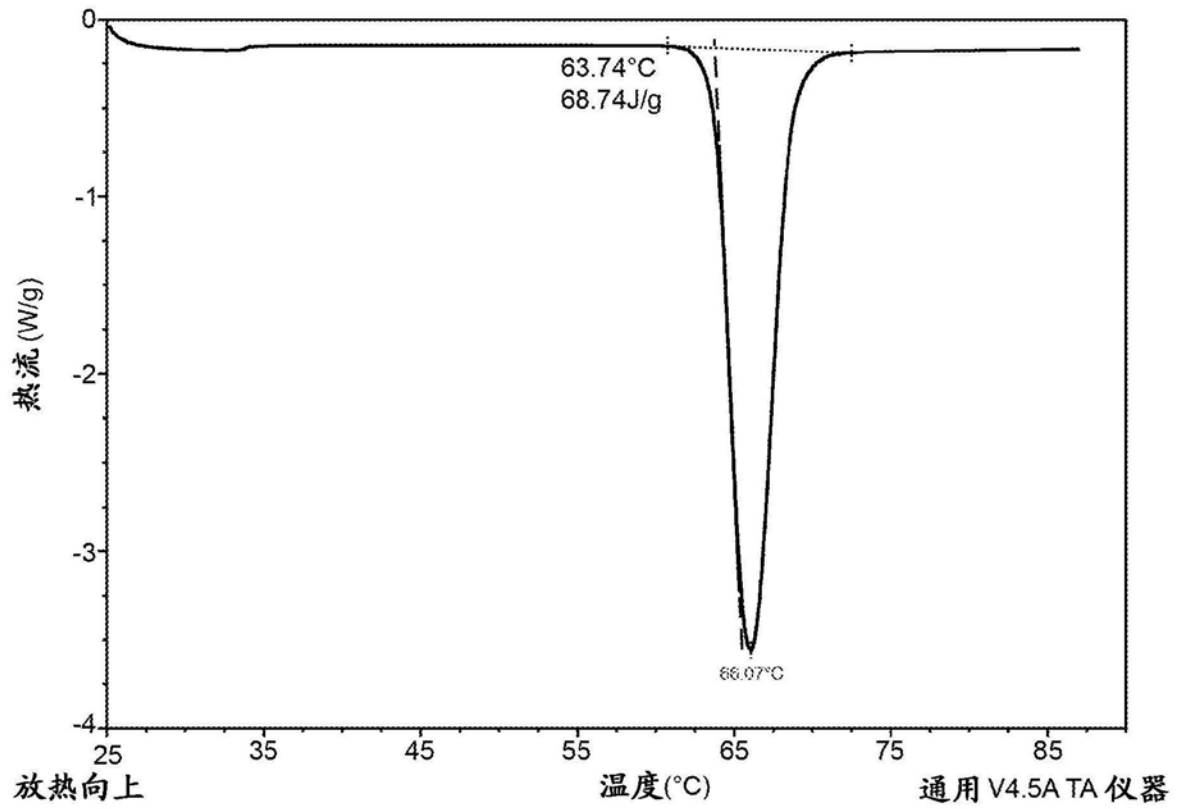


图11A

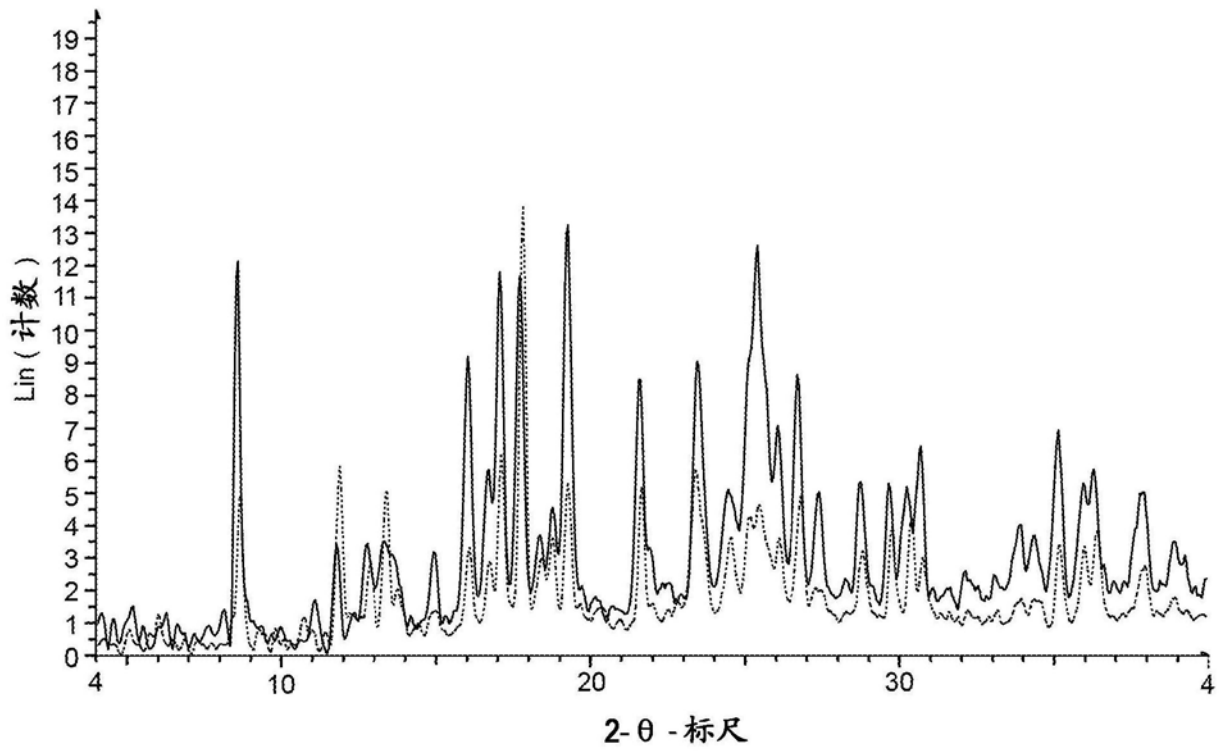


图11B

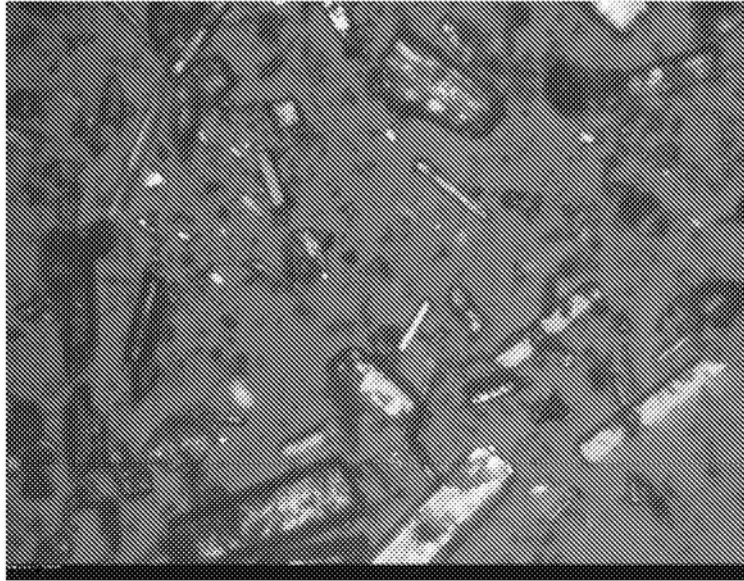


图12A

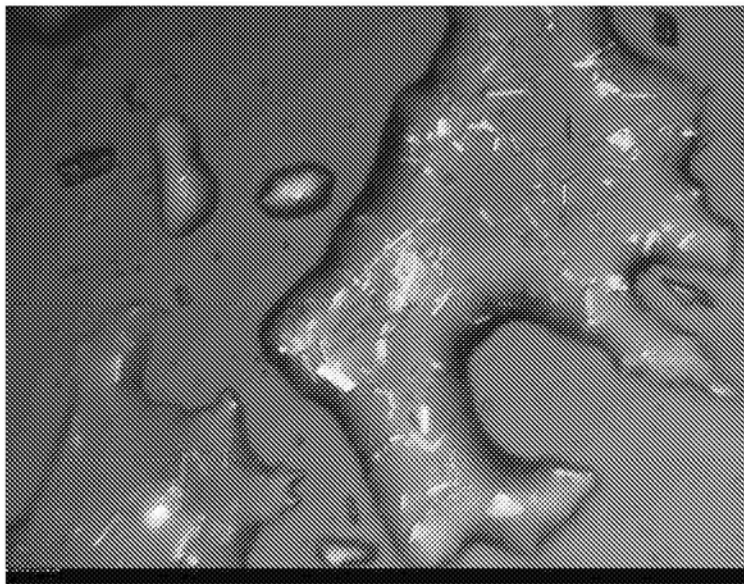
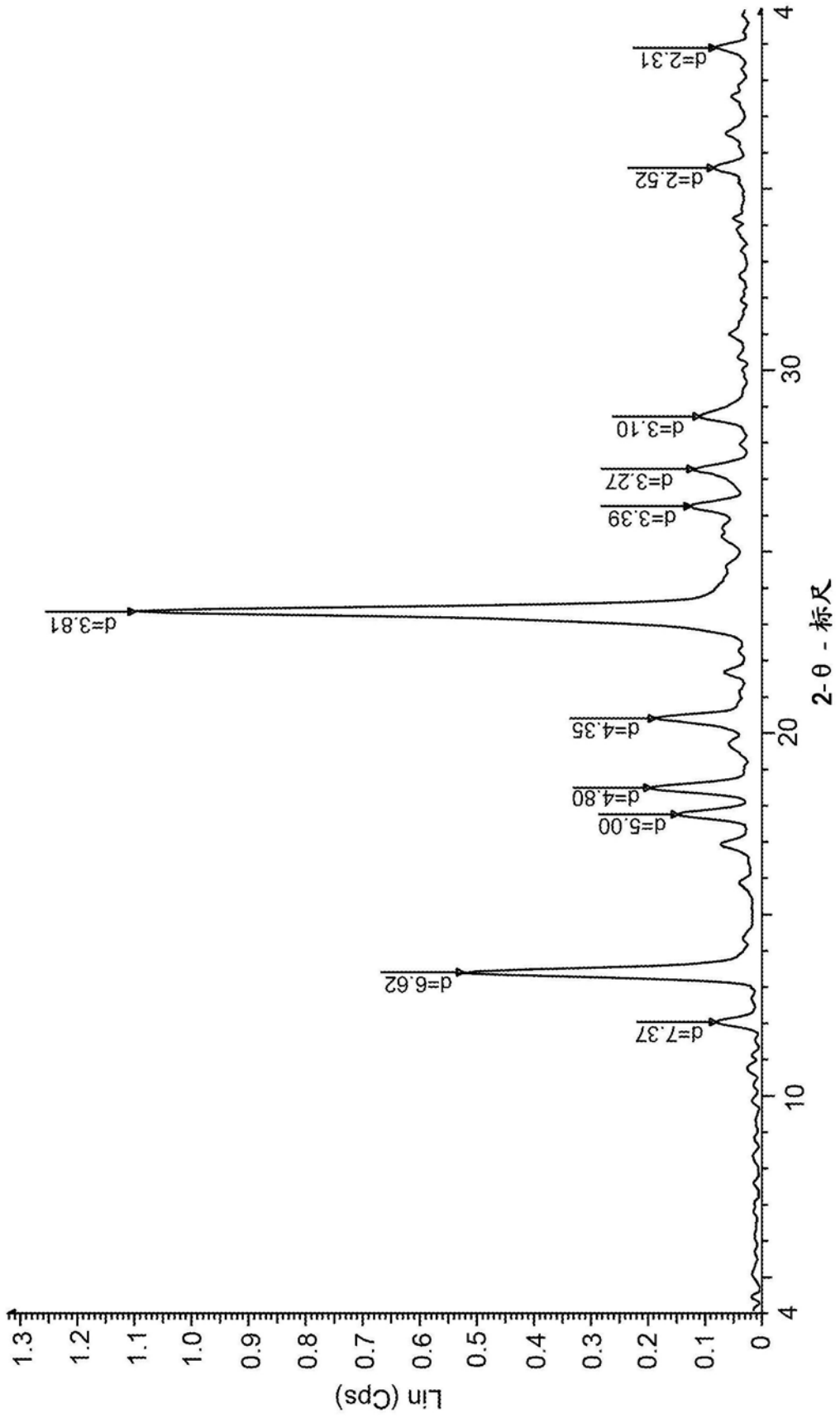


图12B



文件: 54649-21-35_01 [003].raw - 创建: 9/24/2013 8:07:45 AM

图13

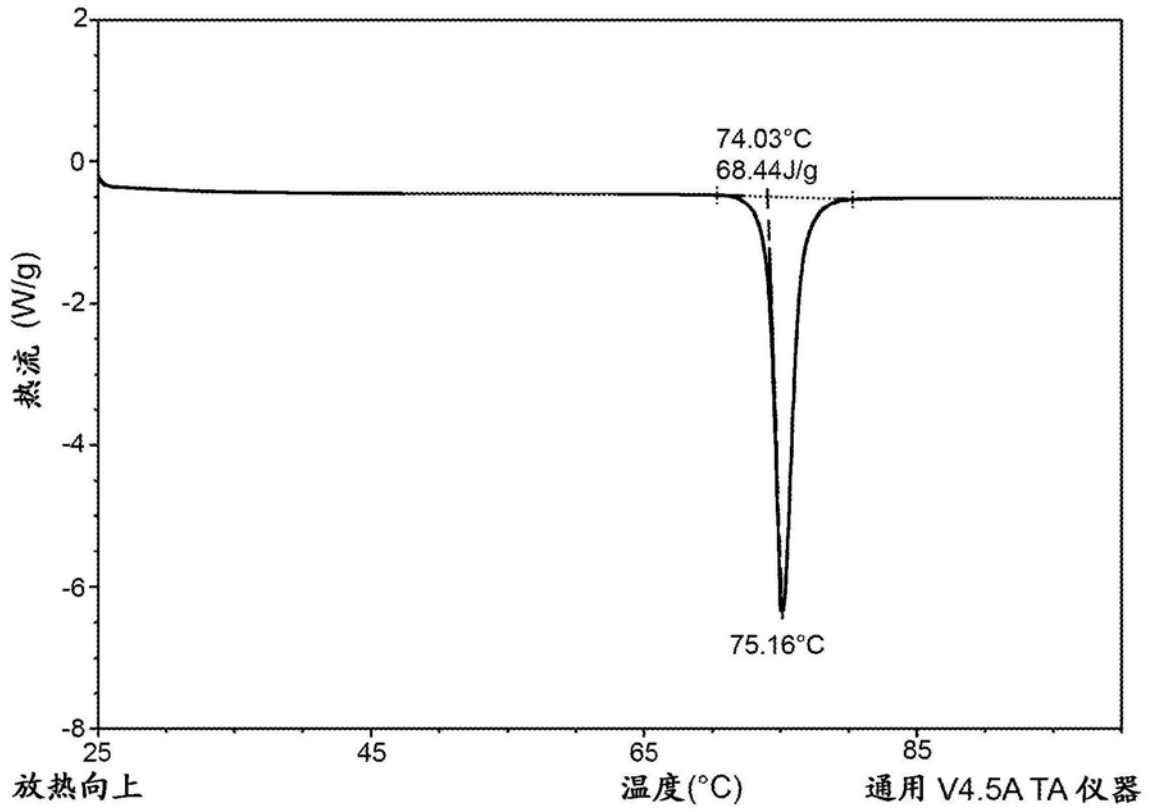


图14A

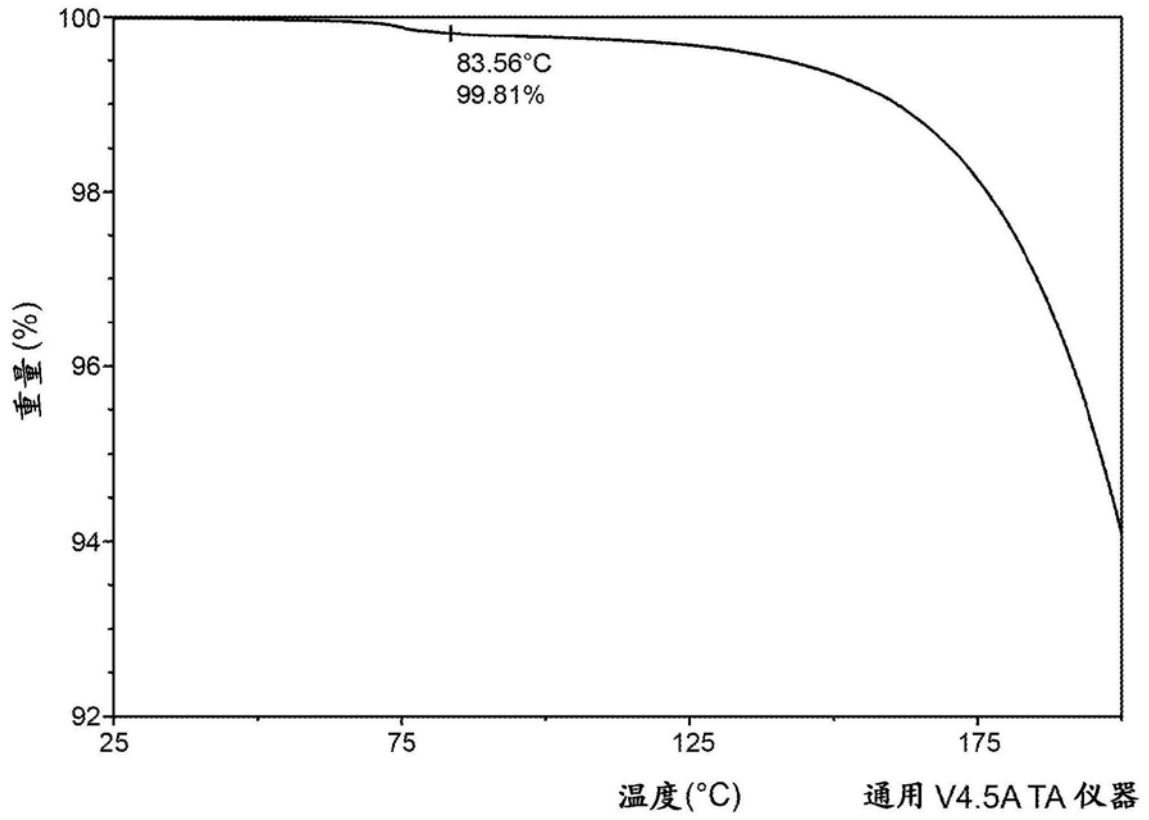


图14B

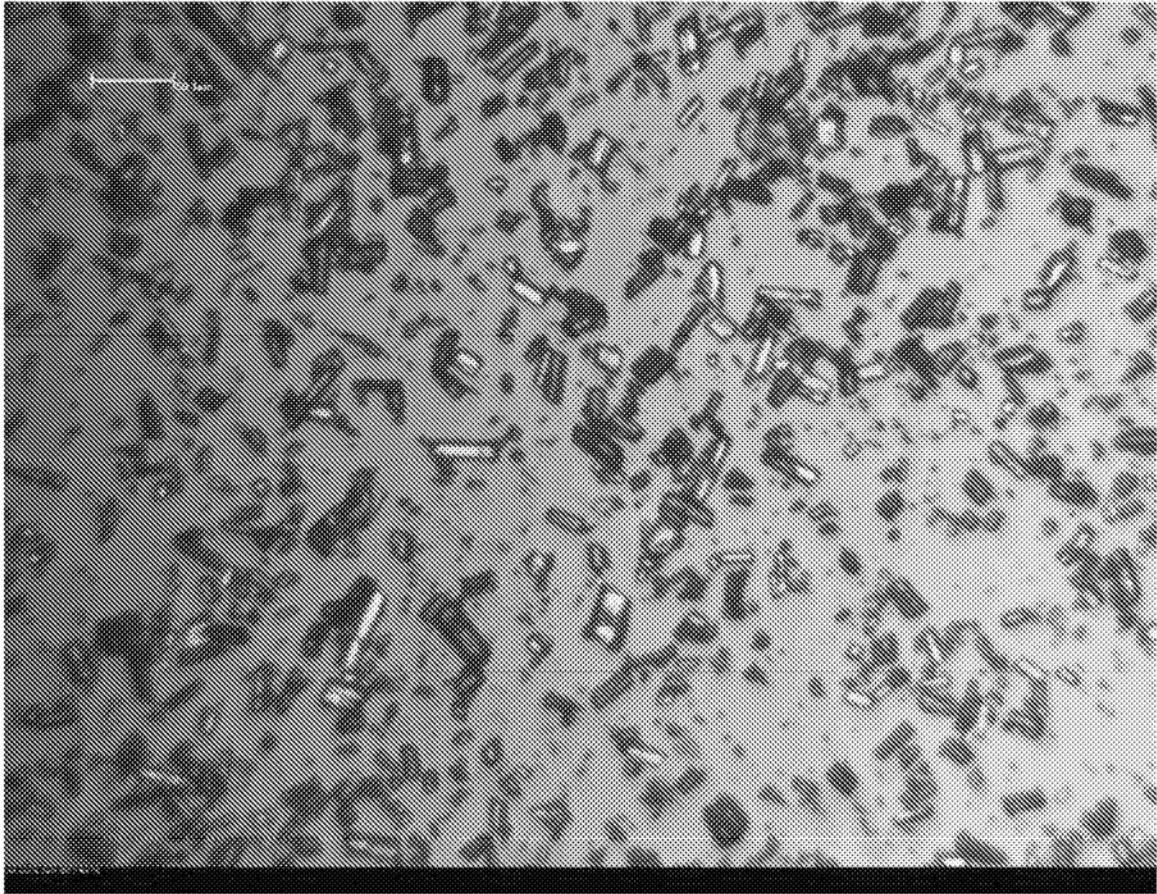


图15

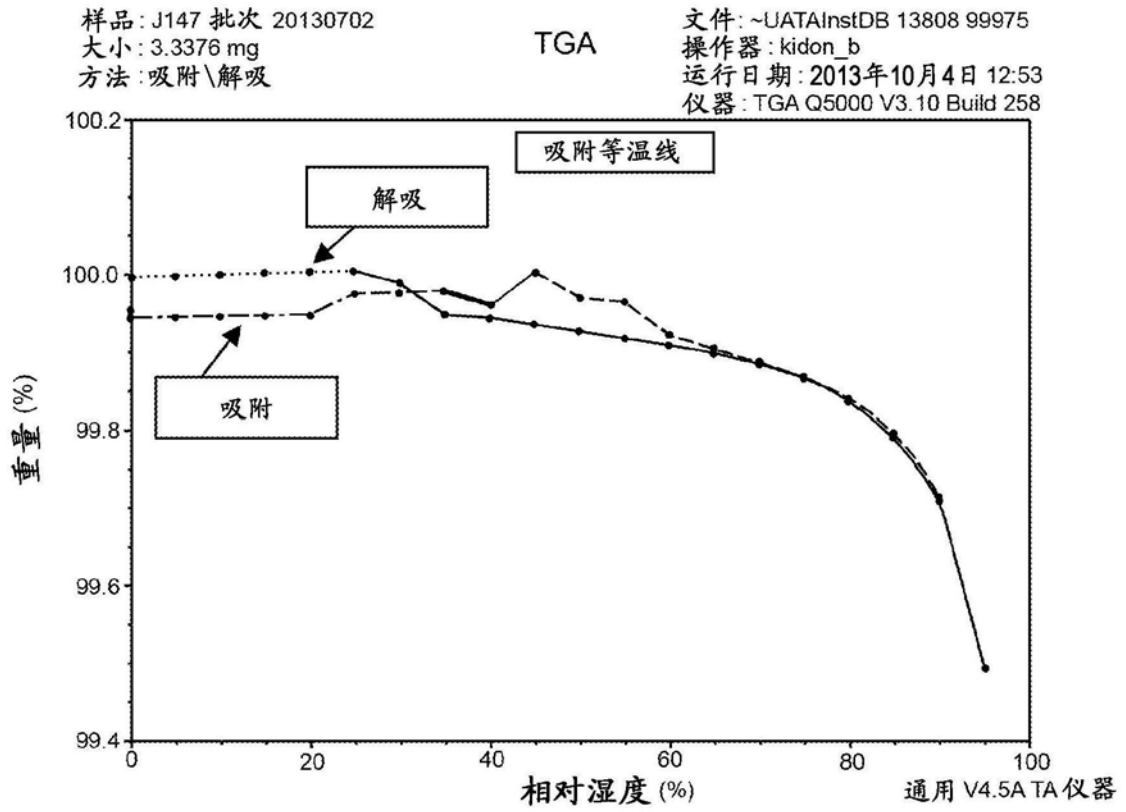


图16A

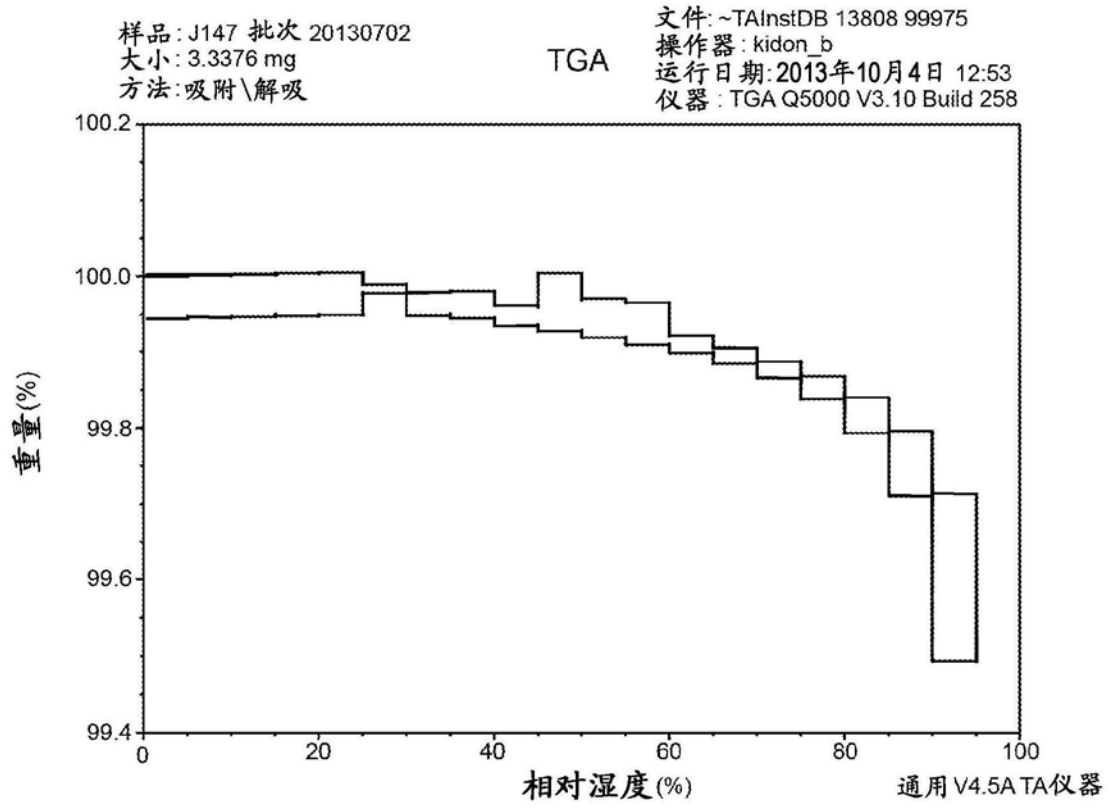


图16B

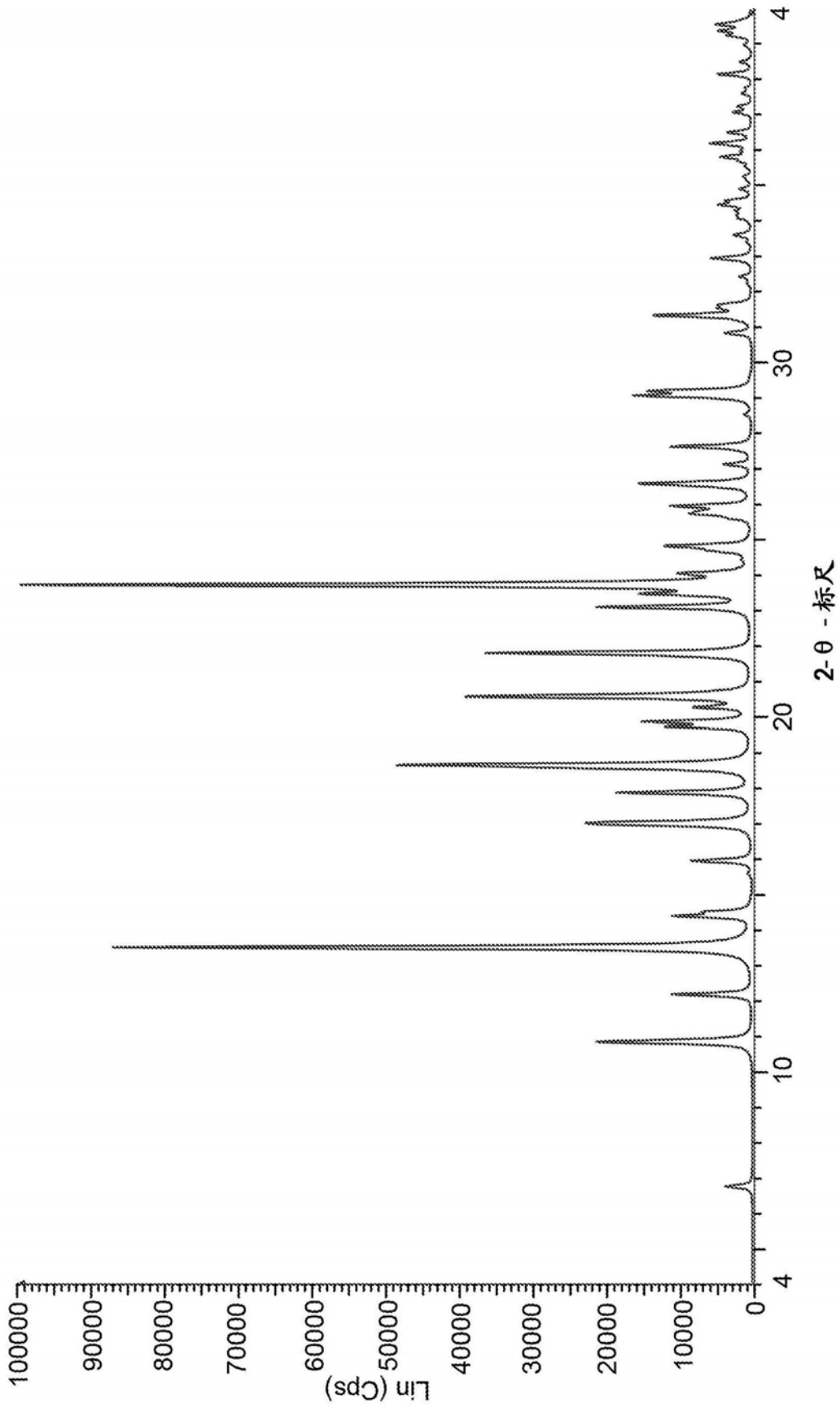


图17