



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119317625 A

(43) 申请公布日 2025.01.14

(21) 申请号 202280070755.1

(22) 申请日 2022.10.19

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/125016 2021.10.20 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/126169 2022.10.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/066296 EN 2023.04.27

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 王铮 周鼎 程子强

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红 何茜

(51) Int.Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书11页 说明书48页 附图30页

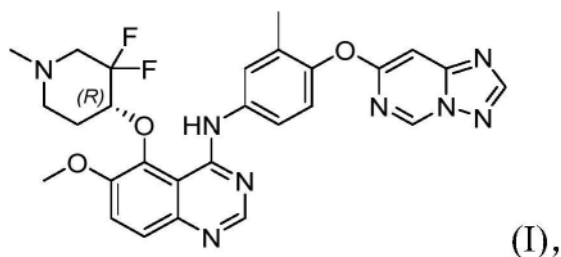
(54) 发明名称

喹唑啉衍生物的结晶形式、其制备、组合物
和用途

(57) 摘要

本申请涉及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺的结晶形式、其制备方法、包含结晶形式中的一者或多者作为活性成分的药物组合物以及所述结晶形式在过度增殖性疾病的治疗中的用途。

1. 一种由以下结构式表示的化合物(I)的结晶形式:



其中所述结晶形式为游离碱与药用酸的复合物、或游离碱。

2. 根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述复合物或游离碱为溶剂化物或非溶剂化物。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶形式,其中所述复合物为盐或共晶或盐的共晶。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的结晶形式,其中所述复合物具有0.5:1至3:1、优选地0.5:1至2.5:1、更优选地1:1至1.5:1的酸/碱摩尔比。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的结晶形式,其中所述药用酸选自以下项组成的组:盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸和己二酸。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式,其中所述药用酸为富马酸。

7. 根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述结晶形式为A型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.9和11.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

8. 根据权利要求7所述的结晶形式,其中所述结晶形式为A型富马酸盐,其特征在于至少包含在5.8、6.9、11.5、12.1和17.7的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

9. 根据权利要求8所述的结晶形式,其中所述结晶形式为A型富马酸盐,其特征在于至少包含在5.8、6.9、11.5、12.1、17.7、20.8和24.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

10. 根据权利要求9所述的结晶形式,其中所述结晶形式为A型富马酸盐,其特征在于至少包含在5.8、6.9、11.5、12.1、17.7、18.9、20.8、23.1、23.7、24.0和28.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

11. 根据权利要求10所述的结晶形式,其中所述结晶形式为A型富马酸盐,其特征在于与图1基本上相同的X射线粉末衍射图。

12. 根据权利要求7至11中任一项所述的结晶形式,其特征在于约167.6°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

13. 根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.6和11.4的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

14. 根据权利要求13所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.6、10.7、11.4、12.9、25.1和28.2的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

15. 根据权利要求14所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.6、10.7、11.4、12.9、15.8、17.9、19.7、25.1和28.2的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

16. 根据权利要求15所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型富马酸盐,其特征在于与图6基本上相同的X射线粉末衍射图。

17. 根据权利要求13至16中任一项所述的结晶形式,其特征在于约91.3°C与约166.3°C

的差示扫描量热仪峰值相变温度。

18. 根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述结晶形式为C型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.8和11.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

19. 根据权利要求18所述的结晶形式,其中所述结晶形式为C型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.8、11.2、11.8、13.6和18.4的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

20. 根据权利要求19所述的结晶形式,其中所述结晶形式为C型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.8、11.2、11.8、13.6、15.1、16.0、17.2、18.4和24.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

21. 根据权利要求20所述的结晶形式,其中所述结晶形式为C型富马酸盐,其特征在于与图10基本上相同的X射线粉末衍射图。

22. 根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述结晶形式为E型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.7、11.6和28.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

23. 根据权利要求22所述的结晶形式,其中所述结晶形式为E型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.7、10.9、11.6、16.9、25.2和28.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

24. 根据权利要求23所述的结晶形式,其中所述结晶形式为E型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.7、10.9、11.6、12.9、15.3、16.9、19.9、25.2和28.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

25. 根据权利要求24所述的结晶形式,其中所述结晶形式为E型富马酸盐,其特征在于至少包含在5.5、6.7、10.9、11.6、12.9、15.3、16.9、18.1、19.9、25.2、27.5和28.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

26. 根据权利要求25所述的结晶形式,其中所述结晶形式为E型富马酸盐,其特征在于与图11基本上相同的X射线粉末衍射图。

27. 根据权利要求22至26中任一项所述的结晶形式,其特征在于约134.5°C与约166.0°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

28. 根据权利要求1或2所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型游离碱,其特征在于至少包含在8.0和11.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

29. 根据权利要求28所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型游离碱,其特征在于至少包含在8.0、11.5、16.0、17.2、18.8和24.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

30. 根据权利要求29所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型游离碱,其特征在于至少包含在8.0、11.5、16.0、17.2、18.2、18.8、20.3、21.9和24.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

31. 根据权利要求30所述的结晶形式,其中所述结晶形式为B型游离碱,其特征在于至少包含在8.0、11.5、13.1、16.0、17.2、18.2、18.8、20.3、21.2、21.9、24.3和27.7的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

32. 根据权利要求31所述的结晶形式,所述结晶形式为B型游离碱,其特征在于与图14基本上相同的X射线粉末衍射图。

33. 根据权利要求28至32中任一项所述的结晶形式,其特征在于约169.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

34. 根据权利要求1或2所述的结晶形式,其中所述结晶形式为C型游离碱,其特征在于

至少包含在6.6和18.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

35. 根据权利要求34所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为C型游离碱, 其特征在于至少包含在6.6、12.7、18.8、20.7和24.4的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

36. 根据权利要求35所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为C型游离碱, 其特征在于至少包含在6.6、12.7、14.1、18.1、18.8、20.7、23.4、24.4和26.7的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

37. 根据权利要求36所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为C型游离碱, 其特征在于至少包含在6.6、9.4、12.7、14.1、14.9、18.1、18.8、20.7、22.9、23.4、24.4和26.7的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

38. 根据权利要求37所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为C型游离碱, 其特征在于与图19基本上相同的X射线粉末衍射图。

39. 根据权利要求34至38中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约86.2°C与约114.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

40. 根据权利要求1或2所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为D型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.8和18.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

41. 根据权利要求40所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为D型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.8、11.8、12.6、18.8、20.6和24.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

42. 根据权利要求41所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为D型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.8、11.8、12.6、18.8、20.6、22.8、23.3和24.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

43. 根据权利要求42所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为D型游离碱, 其特征在于与图23基本上相同的X射线粉末衍射图。

44. 根据权利要求1或2所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为E型游离碱, 其特征在于至少包含在7.2、18.2和22.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

45. 根据权利要求44所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为E型游离碱, 其特征在于至少包含在7.2、18.2、19.2、22.3、23.0和24.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

46. 根据权利要求45所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为E型游离碱, 其特征在于至少包含在7.2、14.9、16.7、18.2、19.2、22.3、23.0、24.0和26.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

47. 根据权利要求46所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为E型游离碱, 其特征在于至少包含在7.2、12.6、14.9、16.7、18.2、19.2、19.7、20.5、22.3、23.0、24.0和26.8的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

48. 根据权利要求47所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为E型游离碱, 其特征在于与图24基本上相同的X射线粉末衍射图。

49. 根据权利要求1或2所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为F型游离碱, 其特征在于至少包含在6.2、11.6和12.6的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

50. 根据权利要求49所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为F型游离碱, 其特征在于至少包含在6.2、11.6、12.6、14.8、16.5和24.4的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

51. 根据权利要求50所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为F型游离碱, 其特征在于至

少包含在6.2、11.6、12.6、14.8、16.5、17.6、19.3、24.4和26.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

52. 根据权利要求51所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为F型游离碱, 其特征在于至少包含在6.2、9.3、11.6、12.6、14.8、16.5、17.6、18.7、19.3、24.4和26.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

53. 根据权利要求52所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为F型游离碱, 其特征在于与图25基本上相同的X射线粉末衍射图。

54. 根据权利要求49至53中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约55.4°C与约109.5°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

55. 根据权利要求1或2所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为G型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.9和12.7的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

56. 根据权利要求55所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为G型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.9、11.9、12.7、14.5和26.2的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

57. 根据权利要求56所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为G型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.9、11.9、12.7、14.5、17.6、19.7、22.9和26.2的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

58. 根据权利要求57所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为G型游离碱, 其特征在于至少包含在5.7、5.9、11.9、12.7、14.5、17.2、17.6、19.7、20.6、22.9、24.8和26.2的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

59. 根据权利要求58所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为G型游离碱, 其特征在于与图28基本上相同的X射线粉末衍射图。

60. 根据权利要求55至59中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约32.9°C、约59.2°C和约110.2°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

61. 根据权利要求1或2所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为丙酮溶剂化物, 其为A型游离碱, 其特征在于至少包含在7.0、9.0和23.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

62. 根据权利要求61所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为丙酮溶剂化物, 其为A型游离碱, 其特征在于至少包含在7.0、9.0、11.6、13.6、15.4、18.1、19.6和23.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

63. 根据权利要求62所述的结晶形式, 其中所述结晶形式为丙酮溶剂化物, 其为A型游离碱, 其特征在于与图31基本上相同的X射线粉末衍射图。

64. 根据权利要求61至63中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约71.3°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

65. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式, 其中所述盐为A型盐酸盐, 其特征在于至少包含在18.1的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

66. 根据权利要求65所述的结晶形式, 其中所述盐为A型盐酸盐, 其特征在于与图35所示基本上相同的X射线粉末衍射图。

67. 根据权利要求65至66中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约110.0°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

68. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式, 其中所述盐为B型盐酸盐, 其特征在

于至少包含在6.9、12.4和25.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

69. 根据权利要求68所述的结晶形式, 其中所述盐为B型盐酸盐, 其特征在于至少包含在6.9、11.9、12.4、17.0、25.0和29.1的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

70. 根据权利要求69所述的结晶形式, 其中所述盐为B型盐酸盐, 其特征在于至少包含在6.9、9.6、11.9、12.4、17.0、21.2、22.7、25.0和29.1的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

71. 根据权利要求70所述的结晶形式, 其中所述盐为B型盐酸盐, 其特征在于至少包含在6.9、9.6、11.9、12.4、17.0、19.9、21.2、22.7、25.0、25.9、27.2和29.1的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射图。

72. 根据权利要求71所述的结晶形式, 其中所述盐为B型盐酸盐, 其特征在于与图38所示基本上相同的X射线粉末衍射图。

73. 根据权利要求68至72中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约241.7°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

74. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式, 其中所述盐为A型甲磺酸盐, 其特征在于至少包含在6.5、19.6和21.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

75. 根据权利要求74所述的结晶形式, 其中所述盐为A型甲磺酸盐, 其特征在于至少包含在5.3、6.5、7.8、13.1、15.7、19.6和21.0的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

76. 根据权利要求75所述的结晶形式, 其中所述盐为A型甲磺酸盐, 其特征在于与图41所示基本上相同的X射线粉末衍射图。

77. 根据权利要求74至76中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约65.1°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

78. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式, 其中所述盐为B型甲磺酸盐, 其特征在于至少包含在6.0、16.3和18.3的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

79. 根据权利要求78所述的结晶形式, 其中所述盐为B型甲磺酸盐, 其特征在于至少包含在6.0、7.2、12.4、16.3、18.3、21.5和26.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

80. 根据权利要求79所述的结晶形式, 其中所述盐为B型甲磺酸盐, 其特征在于与图44所示基本上相同的X射线粉末衍射图。

81. 根据权利要求78至80中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约63.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

82. 根据权利要求1至5中任一项所述的结晶形式, 其中所述盐为A型磷酸盐, 其特征在于至少包含在6.4、14.0和22.9的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

83. 根据权利要求82所述的结晶形式, 其中所述盐为A型磷酸盐, 其特征在于至少包含在6.4、14.0、14.9、20.5、22.9和24.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

84. 根据权利要求83所述的结晶形式, 其中所述盐为A型磷酸盐, 其特征在于至少包含在6.4、14.0、14.9、16.3、18.7、20.5、21.4、22.9和24.5的 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 处的峰的X射线粉末衍射。

85. 根据权利要求84所述的结晶形式, 其中所述盐为A型磷酸盐, 其特征在于与图47所示基本上相同的X射线粉末衍射图。

86. 根据权利要求82至85中任一项所述的结晶形式, 其特征在于约79.1°C与约194.8°C

扫描量热仪热谱图曲线。

102. 一种用于制备根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式的方法,其包括:
在所述结晶形式为游离碱与药用酸的复合物的情况下,

a) 将化合物(I)和酸加入溶剂中,以及

b) 以足以引发所述复合物的沉淀的温度和时间进行浆化;

在所述结晶形式为游离碱的情况下,

a) 将化合物(I)加入溶剂中;以及

b) 以足以引发所述游离碱的沉淀的温度和时间进行浆化。

103. 根据权利要求102所述的方法,其中所述酸选自以下项组成的组:盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸和己二酸。

104. 根据权利要求102或103所述的方法,其中在步骤a)中,在所述结晶形式为游离碱与药用酸的复合物的情况下,将所述化合物(I)和所述酸以在0.5:1至3:1、优选地0.5:1至2.5:1、更优选地1:1至1.5:1范围内的酸/碱摩尔比加入所述溶剂中。

105. 根据权利要求102至104中任一项所述的方法,其中所述溶剂选自以下项组成的组: H_2O 、EtOH、EtOAc、正庚烷、甲酸乙酯、丙酮、环己烷、异丙醇、甲基异丁基酮、四氢呋喃、乙腈、甲基叔丁基醚及其组合。

106. 根据权利要求102至105中任一项所述的方法,进一步包括将所述溶剂用根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式接种。

107. 根据权利要求102至106中任一项所述的方法,其中所述温度为约5°C至50°C。

108. 根据权利要求102至107中任一项所述的方法,其中所述时间为约2小时至7.5小时。

109. 一种用于制备根据权利要求7至12中任一项所述的化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的游离碱溶解于酯或醇中以形成游离碱溶液;

b) 将富马酸溶解于EtOH中以形成酸溶液;

c) 在搅拌的同时将所述酸溶液逐滴加入所述游离碱溶液中;

d) 逐滴加入烷烃;然后任选地将混合物用化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式接种;

e) 在0°C至10°C搅拌12小时至24小时;以及

f) 经由过滤分离固体,然后将所述固体在40°C至60°C真空干燥。

110. 根据权利要求109所述的方法,其中所述酯选自乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯和乙酸异丙酯组成的组。

111. 根据权利要求110所述的方法,其中所述酯为乙酸乙酯。

112. 根据权利要求109所述的方法,其中所述醇选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇组成的组。

113. 根据权利要求112所述的方法,其中所述醇为乙醇。

114. 根据权利要求109所述的方法,其中所述烷烃选自正己烷、正庚烷、正辛烷及其混合物组成的组。

115. 根据权利要求114所述的方法,其中所述烷烃为正庚烷。

116. 一种用于制备根据权利要求13至17中任一项所述的化合物(I)的B型富马酸盐结

晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式悬浮于H₂O中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约11天;以及
- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下敞开储存约4天。

117. 一种用于制备根据权利要求18至21中任一项所述的化合物(I)的C型富马酸盐结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式悬浮于H₂O中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约9天;以及
- c) 分离湿固体。

118. 一种用于制备根据权利要求22至27中任一项所述的化合物(I)的E型富马酸盐结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的富马酸盐型结晶形式溶解于甲酸乙酯中;
- b) 在约室温蒸发所述甲酸乙酯;
- c) 分离固体。

119. 一种用于制备根据权利要求61至64中任一项所述的化合物(I)的A型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

120. 一种用于制备根据权利要求28至33中任一项所述的化合物(I)的B型游离碱结晶形式的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的甲基异丁基酮/环己烷溶剂中;

- b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约7天;以及
- c) 经由离心分离固体。

121. 一种用于制备根据权利要求34至39中任一项所述的化合物(I)的C型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;
- b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约7天;以及
- c) 经由离心分离固体。

122. 一种用于制备根据权利要求40至43中任一项所述的化合物(I)的D型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;
- b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约2小时。

123. 一种用于制备根据权利要求44至48中任一项所述的化合物(I)的E型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;
- b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约4天;

- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约2小时;以及
- d) 在约30°C用N₂吹扫所述固体约20min。

124. 一种用于制备根据权利要求49至54中任一项所述的化合物(I)的F型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于乙腈/正庚烷溶剂中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约2天;
- c) 分离固体。

125. 一种用于制备根据权利要求55至60中任一项所述的化合物(I)的G型游离碱结晶形式的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱溶解于EtOH中;
- b) 加入H₂O,并且获得悬浮液;
- c) 从所述悬浮液中分离固体。

126. 一种用于制备根据权利要求65至67中任一项所述的化合物(I)的A型盐酸盐的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱与浓盐酸以约2:1的酸/碱摩尔比加入具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

127. 一种用于制备根据权利要求68至73中任一项所述的化合物(I)的B型盐酸盐的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱溶解于EtOAc中以形成游离碱溶液;
 - b) 在EtOH中稀释盐酸的EtOAc溶液以形成酸溶液;
 - c) 任选地将化合物(I)的B型盐酸盐的晶种加入所述游离碱溶液中,其中所述晶种不完全溶解;
 - d) 在以约1000rpm的速度搅拌的同时逐滴加入酸溶液;
 - e) 进一步在室温搅拌约8小时,然后在约5°C搅拌约13小时;
 - f) 经由过滤分离固体,然后将所述固体在约室温真空干燥过夜;
- 其中酸/碱的摩尔比为约2:1。

128. 一种用于制备根据权利要求74至77中任一项所述的化合物(I)的A型甲磺酸盐的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱和甲磺酸以约2:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

129. 一种用于制备根据权利要求78至81中任一项所述的化合物(I)的B型甲磺酸盐的方法,其包括:

- a) 将化合物(I)的无定形游离碱和甲磺酸以约2:1的酸/碱加料摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的异丙醇/环己烷溶剂中;
- b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

130. 一种用于制备根据权利要求82至86中任一项所述的化合物(I)的A型磷酸盐的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的无定形游离碱和浓 H_3PO_4 以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;

b) 在室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

131. 一种用于制备根据权利要求87至90中任一项所述的化合物(I)的A型L-酒石酸盐的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的无定形游离碱和L-酒石酸以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;

b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

132. 一种用于制备根据权利要求91至96中任一项所述的化合物(I)的A型己二酸盐的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的无定形游离碱和己二酸以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;

b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

c) 经由离心分离固体并且将所述固体在环境条件下干燥约1天。

133. 一种用于制备根据权利要求97至101中任一项所述的化合物(I)的无定形形式的方法,其包括:

a) 将化合物(I)溶解于溶剂中;以及

b) 去除所述溶剂。

134. 根据权利要求133所述的方法,其中所述溶剂选自由以下项组成的组: H_2O 、EtOH、EtOAc、正庚烷、甲酸乙酯、丙酮、环己烷、异丙醇、甲基异丁基酮、四氢呋喃、乙腈、甲基叔丁基醚及其组合。

135. 一种用于制备根据权利要求98或99所述的化合物(I)的无定形富马酸盐的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的A型富马酸盐溶解于MeOH中;以及

b) 在约60°C通过旋转蒸发去除所述MeOH。

136. 一种用于制备根据权利要求100或101所述的化合物(I)的无定形游离碱的方法,其包括:

a) 将化合物(I)的B型游离碱溶解于DCM中;以及

b) 在约40°C通过旋转蒸发去除所述DCM。

137. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式或根据权利要求97至101中任一项所述的无定形形式、以及药用载体或赋形剂。

138. 一种剂型,其包含治疗有效量的根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式、根据权利要求97至101中任一项所述的无定形形式、或根据权利要求137所述的药物组合物。

139. 一种治疗或改善受试者的过度增殖性疾病的方法,其包括向有此需要的受试者施

用治疗有效量的根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式或根据权利要求97至101中任一项所述的无定形形式。

140. 根据权利要求139所述的方法, 其中所述过度增殖性疾病为癌症。

141. 根据权利要求140所述的方法, 其中所述癌症为ErbB2阳性的。

142. 根据权利要求140或141所述的方法, 其中所述癌症选自以下项组成的组: 乳腺癌、胃癌、胆管癌、结直肠癌、脑癌、肺癌、NSCLC、胰腺癌、头颈部癌、卵巢癌和子宫癌。

143. 根据权利要求139至142中任一项所述的方法, 其中组合施用具有抗癌特性的一种或多种另外的化合物。

144. 根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式或根据权利要求97至101中任一项所述的无定形形式, 其用于在治疗或改善过度增殖性疾病中使用。

145. 根据权利要求144所述的结晶形式或无定形形式, 其中所述过度增殖性疾病为癌症。

146. 根据权利要求145所述的结晶形式或无定形形式, 其中所述癌症为ErbB2阳性的。

147. 根据权利要求145或146所述的结晶形式或无定形形式, 其中所述癌症选自乳腺癌、胃癌、胆管癌、结直肠癌、脑癌、肺癌、NSCLC、胰腺癌、头颈部癌、卵巢癌和子宫癌。

148. 根据权利要求144至147中任一项所述的结晶形式或无定形形式, 其中组合施用具有抗癌特性的一种或多种另外的化合物。

149. 根据权利要求1至96中任一项所述的结晶形式或根据权利要求97至101中任一项所述的无定形形式在制造用于治疗或改善过度增殖性疾病的药物中的用途。

150. 根据权利要求149所述的用途, 其中所述过度增殖性疾病为癌症。

151. 根据权利要求150所述的用途, 其中所述癌症为ErbB2阳性的。

152. 根据权利要求150或151所述的用途, 其中所述癌症选自以下项组成的组: 乳腺癌、胃癌、胆管癌、结直肠癌、脑癌、肺癌、NSCLC、胰腺癌、头颈部癌、卵巢癌和子宫癌。

153. 根据权利要求149至152中任一项所述的用途, 其中组合施用一种或多种抗肿瘤剂。

喹唑啉衍生物的结晶形式、其制备、组合物和用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年10月20日提交的国际专利申请号PCT/CN2021/125016的优先权权益,其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺的结晶形式、其制备方法、包含结晶形式中的一者或多者作为活性成分的药物组合物以及该结晶形式在过度增殖性疾病的治疗中的用途。

背景技术

[0004] I型酪氨酸激酶受体家族由四种结构相关的受体组成:EGFR (ErbB1或HER1)、ErbB2 (HER2)、ErbB3 (HER3) 和ErbB4 (HER4) (综述于:Riese和Stern,Bioessays,1998,20:41-48; Olayioye等人,EMBO Journal,2000,19:3159-3167;以及Schlessinger,Cell,2002,110:669-672)。所有四个家族成员的结构几乎相同,由胞外区或胞外域或配体结合区、单个跨膜区和细胞内胞质酪氨酸激酶结构域组成。

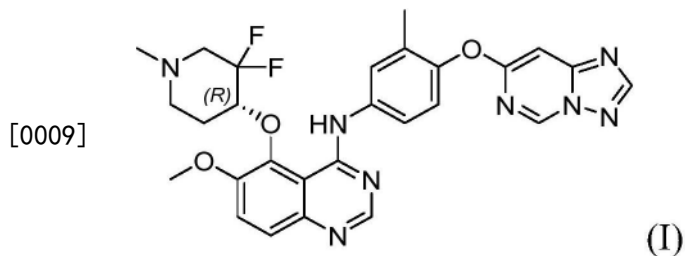
[0005] 已经证明,ErbB2在癌症的发展中起作用。20%至25%的乳腺癌(BC)患者发生ErbB2过度表达(Leyland-Jones B,J Clin Oncol.,2009,5278-86)。每年诊断出约170万新发BC病例(Cardoso F等人,Breast,2018,131-138),并且80%的BC为侵袭性的,其在手术之外需要化学疗法、放射疗法或靶向疗法(Dai X.等人,Am J Cancer Res,2015,2929-2943)。在转移性乳腺癌患者中经常发生脑转移。乳腺癌脑转移(BCBM)患者的总存活在2个月至25.3个月的范围内(Leone J.P.Exp.Hematol.Oncol.,2015,4,33)。手术、全脑放射疗法(WBRT)和立体定向放射手术(SRS)是针对BCBM的三种主要治疗选择。手术用于治疗单发或最多三处脑转移。SRS可用于具有四个或更少颅内病灶的患者。WBRT用于管理多发性脑转移,但可能导致显著的神经认知减退(Venur V.A.等人,Int.J.Mol.Sci.,2016,1543)。

[0006] 与其他类型的乳腺癌相比,ErbB2阳性肿瘤具有更高的脑转移发生率,高达50%的ErbB2阳性乳腺癌患者发生颅内转移(Leyland-Jones B,J Clin Oncol.,2009,5278-86)。ErbB2阳性患者中BCBM的高发性归因于ErbB2阳性乳腺癌细胞对大脑的固有趋向性、接受抗ErbB2疗法治疗的患者的延长的存活期以及抗ErbB2疗法的有限的颅内活性(Venur V.A.等人,Int.J.Mol.Sci.,2016,17,1543)。

[0007] 若干抗ErbB2药剂已开发用于临床,包括单克隆抗体(诸如曲妥珠单抗)、抗体药物缀合物(ADC)(诸如T-DM1)以及酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(诸如拉帕替尼(lapatinib)、来那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)和图卡替尼(tucatinib))(Kabiraji S.等人,Clinical Cancer Research,2018,3351;Askoxylakis V.等人,JNCI J Natl Cancer Inst,2015,763-763;Tanaka,Y.等人,Scientific Reports,2018,343;Zhang,Shirong等人,Acta Pharmacologica Sinica,2017,233-240;Dinkel V等人,Cancer Research,2012,

72)。但是,据信这些抗体、ADC和TKI都不具有中枢神经系统(CNS)穿透性。当使用非脑穿透性上述抗体、ADC和TKI治疗BCBM患者时,观察到的临床疗效有限。

[0008] 国际专利公开号W0 2020/057511 A1(其通过引用以其整体并入本文)公开了喹唑啉化合物,该喹唑啉化合物抑制I型受体酪氨酸激酶,在动物中表现出良好的脑穿透性,并且具有有利的毒性特征(例如降低的对hERG的活性),因此特别可用于治疗I型受体酪氨酸激酶介导的疾病或病症,特别是ErbB2相关疾病或病症(包括癌症(例如,转移性癌症,诸如脑转移))。一种具体化合物,其被鉴别为(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(在本文中也称为化合物(I)),



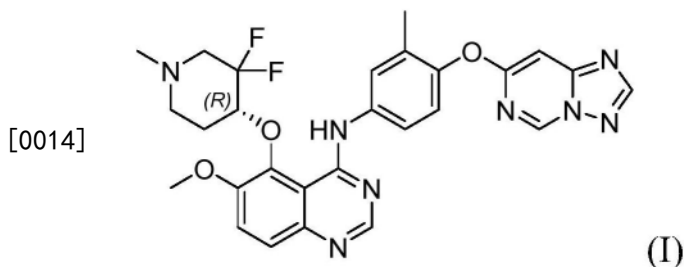
[0010] 已被视为一种高效的血脑屏障(BBB)穿透性ErbB2(HER2)抑制剂,对野生型EGFR表现出高选择性,可最大程度减小EGFR介导的腹泻和皮疹,因此可用于治疗患有或不患有脑转移的ErbB2阳性BC患者(参见W0 2020/057511 A1中的实例31和生化测定)。

[0011] 多态性是单一化合物出现不同结晶形式的现象,并且它是一些化合物和复合物的特性。因此,多晶型物为具有相同分子式的不同固体,但每种多晶型物可具有不同的固态物理特性。因此,单一化合物可产生多种多晶型形式,其中每种形式具有不同且独特的固态物理特性,诸如不同的溶解度特征、熔点温度、流动性、溶出速率和/或不同的X射线衍射峰。这些实际物理特性受到晶胞中分子的构象和取向的影响,其限定物质的特定多晶型形式。由于每种多晶型物的可变溶解度的可能性,因此鉴别药物多晶型物的存在对于为药物提供可预测的溶解度特征至关重要。希望研究药物的所有固态形式,包括所有多晶型形式,并且确定每种多晶型形式的稳定性、溶出度和流动特性。化合物的多晶型形式可在实验室中通过X射线衍射光谱法(诸如X射线粉末衍射(“XRPD”))以及通过其他方法(诸如红外光谱法)来区分。另外,同一原料药或活性药物成分的多晶型形式可单独施用或配制为药品药物组合物,并且在制药领域中众所周知会影响例如原料药的溶解度、稳定性、流动性、易处理性和可压缩性以及药品的安全性和有效性。有关更多信息,参见Hilfiker,Rolf(编),Polymorphism in the Pharmaceutical Industry,Weinheim,Germany:Wiley-VCH 2006。

[0012] 药学上有用的化合物的新的多晶型形式的发现为改善药物产品的性能特征提供了新的机会。因此,持续需要研究表现出I型受体酪氨酸激酶抑制活性的上述喹唑啉化合物的多晶型形式。现已发现,存在化合物(I)的新的多晶型形式。

发明内容

[0013] 在一个方面,本发明涉及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(化合物(I))的结晶形式,其为游离碱与药用酸的复合物、或游离碱。



[0015] 在一些实施例中,游离碱与药用酸的复合物、或游离碱为溶剂化物或非溶剂化物。在一些实施例中,游离碱与药用酸的复合物为盐或共晶或盐的共晶。在一些实施例中,本文公开了化合物(I)的结晶形式,其指定为A型富马酸盐、B型富马酸盐、C型富马酸盐、E型富马酸盐、A型游离碱、B型游离碱、C型游离碱、D型游离碱、E型游离碱、F型游离碱、G型游离碱、A型盐酸盐、B型盐酸盐、A型甲磺酸盐、B型甲磺酸盐、A型磷酸盐、A型L-酒石酸盐和A型己二酸盐。

[0016] 在另一方面,本发明涉及化合物(I)的无定形式,其为药用盐或游离碱。在一些实施例中,本文公开了化合物(I)的无定形式,其指定为无定形富马酸盐和无定形游离碱。

[0017] 在另一方面,本发明涉及用于制备化合物(I)的结晶形式的方法。

[0018] 另外,本文公开了用于制备化合物(I)的无定形式的方法。

[0019] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,该药物组合物包含化合物(I)的结晶形式或无定形式、以及药用载体或赋形剂。

[0020] 在另一方面,本发明涉及包含剂型,该剂型包含治疗有效量的本文所述的结晶形式、无定形式或药物组合物。

[0021] 在另一方面,本发明涉及治疗或改善受试者的过度增殖性疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的化合物(I)的结晶形式或无定形式。

[0022] 在另一方面,本发明涉及化合物(I)的结晶形式或无定形式,其用于在治疗或改善过度增殖性疾病中使用。

[0023] 在另一方面,本发明涉及化合物(I)的结晶形式或无定形式在制造用于治疗或改善过度增殖性疾病的药物中的用途。

附图说明

[0024] 当结合附图阅读时,可进一步理解发明内容以及以下详细描述。出于示出本发明的目的,附图中示出本发明的示例性实施例;但是,本发明不限于附图的具体公开内容。在附图中:

[0025] 图1为A型富马酸盐的代表性XRPD图。

[0026] 图2为A型富马酸盐的代表性TGA曲线。

[0027] 图3为A型富马酸盐的代表性DSC曲线。

[0028] 图4为A型富马酸盐的代表性¹H NMR谱。

[0029] 图5为A型富马酸盐的代表性PLM图像。

[0030] 图6为B型富马酸盐的代表性XRPD图。

[0031] 图7为B型富马酸盐的代表性TGA曲线。

- [0032] 图8为B型富马酸盐的代表性DSC曲线。
- [0033] 图9为B型富马酸盐的代表性¹H NMR谱。
- [0034] 图10为C型富马酸盐的代表性XRPD图。
- [0035] 图11为E型富马酸盐的代表性XRPD图。
- [0036] 图12为E型富马酸盐的代表性TGA曲线。
- [0037] 图13为E型富马酸盐的代表性DSC曲线。
- [0038] 图14为B型游离碱的代表性XRPD图。
- [0039] 图15为B型游离碱的代表性TGA曲线。
- [0040] 图16为B型游离碱的代表性DSC曲线。
- [0041] 图17为B型游离碱的代表性¹H NMR谱。
- [0042] 图18为B型游离碱的代表性PLM图像。
- [0043] 图19为C型游离碱的代表性XRPD图。
- [0044] 图20为C型游离碱的代表性TGA曲线。
- [0045] 图21为C型游离碱的代表性DSC曲线。
- [0046] 图22为C型游离碱的代表性¹H NMR谱。
- [0047] 图23为D型游离碱的代表性XRPD图。
- [0048] 图24为E型游离碱的代表性XRPD图。
- [0049] 图25为F型游离碱的代表性XRPD图。
- [0050] 图26为F型游离碱的代表性TGA曲线。
- [0051] 图27为F型游离碱的代表性DSC曲线。
- [0052] 图28为G型游离碱的代表性XRPD图。
- [0053] 图29为G型游离碱的代表性TGA曲线。
- [0054] 图30为G型游离碱的代表性DSC曲线。
- [0055] 图31为A型游离碱的代表性XRPD图。
- [0056] 图32为A型游离碱的代表性TGA曲线。
- [0057] 图33为A型游离碱的代表性DSC曲线。
- [0058] 图34为A型游离碱的代表性¹H NMR谱。
- [0059] 图35为A型盐酸盐的代表性XRPD图。
- [0060] 图36为A型盐酸盐的代表性TGA曲线。
- [0061] 图37为A型盐酸盐的代表性DSC曲线。
- [0062] 图38为B型盐酸盐的代表性XRPD图。
- [0063] 图39为B型盐酸盐的代表性TGA曲线。
- [0064] 图40为B型盐酸盐的代表性DSC曲线。
- [0065] 图41为A型甲磺酸盐的代表性XRPD图。
- [0066] 图42为A型甲磺酸盐的代表性TGA曲线。
- [0067] 图43为A型甲磺酸盐的代表性DSC曲线。
- [0068] 图44为B型甲磺酸盐的代表性XRPD图。
- [0069] 图45为B型甲磺酸盐的代表性TGA曲线。
- [0070] 图46为B型甲磺酸盐的代表性DSC曲线。

- [0071] 图47为A型磷酸盐的代表性XRPD图。
- [0072] 图48为A型磷酸盐的代表性TGA曲线。
- [0073] 图49为A型磷酸盐的代表性DSC曲线。
- [0074] 图50为A型L-酒石酸盐的代表性XRPD图。
- [0075] 图51为A型L-酒石酸盐的代表性TGA曲线。
- [0076] 图52为A型L-酒石酸盐的代表性DSC曲线。
- [0077] 图53为A型己二酸盐的代表性XRPD图。
- [0078] 图54为A型己二酸盐的代表性TGA曲线。
- [0079] 图55为A型己二酸盐的代表性DSC曲线。
- [0080] 图56为无定形富马酸盐的代表性XRPD图。
- [0081] 图57为无定形富马酸盐的代表性TGA曲线。
- [0082] 图58为无定形富马酸盐的代表性mDSC曲线。
- [0083] 图59为无定形游离碱的代表性XRPD图。
- [0084] 图60为无定形游离碱的代表性TGA曲线。
- [0085] 图61为无定形游离碱的代表性mDSC曲线。

具体实施方式

[0086] 现在将详细参考某些实施例,其实例在所附的详细描述中示出。尽管将描述列举的实施例,但是应当理解,它们并不旨在将本发明限制于那些实施例。相反,本发明旨在覆盖可以包括在如权利要求所限定的本发明的范围内的所有替代、修改和等同形式。本领域技术人员将认识到许多与本文描述的方法和材料类似或等同的方法和材料,其可以用于本发明的实践中。本发明决不限于所述的方法和材料。如果所合并文献和类似材料中的一者或多者与本申请不同或矛盾,包括但不限于定义的术语、术语用法、描述的技术或类似内容,以本申请为准。

[0087] 应当理解,为了清楚起见,在独立实施例的上下文中描述的本发明的某些特征也可在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可单独提供或以任何合适的子组合提供。

[0088] 定义

[0089] 本文使用的术语具有其一般含义,并且此类术语的含义在其每次出现时是独立的。然而,除非另有说明,否则以下定义适用于整个说明书和权利要求。

[0090] 如本文所用,术语“包含”(comprise)、“包含在内”(comprising)、“包括”(include)和“包括在内”(including)旨在指定所陈述的特征、整体、成分或步骤的存在,但它们并不排除一个或多个其他特征、整体、成分、步骤或其组的存在或添加。

[0091] 如本文所用,术语“约”意指大约、大概、大致或左右。当术语“约”与数值范围结合使用时,它通过在该数值之上和之下扩展边界来修饰该范围。一般而言,术语“约”在本文中用于修饰高于和低于给定值20%、典型地10%、更典型地5%、甚至更典型地1%并且甚至更典型地0.1%的方差的数值。有时,此类范围可能在实验误差(用于测量和/或确定给定值或范围的标准方法类型)的范围内。当术语“约”参考来自差示扫描量热法热谱图(DSC)曲线的温度(例如,吸热转变、熔化等的开始)来使用时,除非另有说明,否则每个温度值应理解为

意指给定值 $\pm 5^{\circ}\text{C}$,更典型地 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

[0092] 如本文所用,参考X射线粉末衍射的术语“基本上相同”意指要考虑反射位置和反射的相对强度的变化。例如,2-Theta (2θ) 值的典型精度在 2θ 中给定值 $\pm 0.2^{\circ}$ 的范围内,更典型地在 2θ 中给定值 $\pm 0.1^{\circ}$ 的范围内。因此,例如,在标准条件下的大多数X射线衍射仪上,通常出现在 206.9° 处的反射可出现在 206.7° 与 207.1° 之间,更典型地出现在 206.8° 与 207.0° 之间。此外,本领域技术人员将认识到,相对反射强度将显示设备间变异性以及由于结晶度、优选取向、样品制备和本领域技术人员已知的其他因素引起的变异性,并且应当仅被视为定性量度。

[0093] 如本文所用,当使用来自差示扫描量热法热谱图(DSC)曲线(例如,吸热转变、熔化等的开始)的一个或多个温度来鉴定多晶型形式时,除非另有说明,否则每个温度值应理解为意指给定值 $\pm 5^{\circ}\text{C}$,更典型地 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

[0094] 结晶形式和无定形形式

[0095] 在一个方面,本文提供了化合物(I)的结晶形式,特别是指定为以下的那些:A型富马酸盐、B型富马酸盐、C型富马酸盐、E型富马酸盐、A型游离碱、B型游离碱、C型游离碱、D型游离碱、E型游离碱、F型游离碱、G型游离碱、A型盐酸盐、B型盐酸盐、A型甲磺酸盐、B型甲磺酸盐、A型磷酸盐、A型L-酒石酸盐和A型己二酸盐。另外,本文提供了化合物(I)的无定形形式,特别是指定为无定形富马酸盐和无定形游离碱的那些。还提供了用于制备结晶形式或无定形形式的方法,以及包含结晶形式或无定形形式的药物组合物。

[0096] 化合物(I)的结晶形式可为游离碱与药用酸的复合物、或游离碱。设想到的此类复合物包括但不限于盐或共晶或盐的共晶。化合物(I)的无定形形式可为药用盐或游离碱。

[0097] 如本文所用,术语“结晶形式”意指其中化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列结晶的晶体结构,其全部具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可能导致一种结晶形式占主导地位。化合物的晶体多晶型物可通过在不同条件下结晶来制备。

[0098] 如本文所用,术语“多晶型形式”或“多晶型物”在本说明书的上下文中是指结晶和无定形形式以及溶剂化物和水合物形式。结晶形式在晶格中具有不同的分子排列和/或构象。无定形形式由无序排列的分子组成,其不具有可区分的晶格。溶剂化物为含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的晶型。当原料药以多晶型形式存在时,称其表现出多态性。

[0099] 如本文所用,术语“复合物”是指由在同一晶格中通过离子键/非离子键和电价键/非共价键缔合的两种或更多种不同分子构成的结晶材料,其中一种分子为活性药物成分(API)。在本说明书的上下文中,API可以指化合物(I)。

[0100] 如本文所用,术语“共晶”是指由在同一晶格中通过非离子键和非共价键缔合的两种或更多种不同分子构成的结晶材料,其中一种分子为API。

[0101] 如本文所用,术语“盐”是指由替代酸的部分或全部酸氢以形成离子或电价化合物而得到的许多化合物中的任一者。

[0102] 如本文所用,术语“盐的共晶”是指其中成盐的API和共形成物(或反之亦然)在同一晶格中通过非离子键和非共价键缔合的结晶形式。

[0103] 如本文所用,术语“药用的”表示物质或组合物与包含调配物的其他成分和/或用

以治疗的受试者在化学和/或毒理学上相容。

[0104] 如本文所用,术语“药用酸”可以为含有药用阴离子的此类酸。优选地,本文所述的药用酸的例示性实例包括但不限于盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸和己二酸。适当的酸的更多实例可参见例如:P.H.Stahl和C.G.Wermuth编,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。

[0105] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“药用盐”包括保留指定化合物的游离碱的生物有效性并且并非在生物学或以其他方式不可取的盐。设想到的药用盐形式包括但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药用盐在其施用的量和浓度下为无毒的。此类盐的制备可通过改变化合物的物理特性而不阻止其发挥其生理效应来促进药理用途。物理特性的有用的改变包括降低熔点以促进经粘膜施用以及提高溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0106] 药用盐可包括酸加成盐,诸如含有硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐的那些盐。优选地,本文所述的药用盐的例示性实例包括盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和己二酸盐。本文所述的盐可具有约0.5:1至约3:1、典型地约0.5:1至约2.5:1、更典型地约1:1至约1.5:1的酸/碱摩尔比。例如,本文所述的盐可具有约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1、约1.7:1、约1.8:1、约1.9:1、约2:1、约2.1:1、约2.2:1、约2.3:1、约2.4:1和约2.5:1的酸/碱摩尔比。

[0107] 药用盐可由适当的酸诸如盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎尼酸获得。优选地,适当的酸的例示性实例可包括盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸和己二酸。

[0108] 药用盐可通过标准技术来制备。例如,可将化合物的游离碱形式溶解于合适的溶剂(诸如含有适当的酸的水溶液或水-醇溶液)中,然后通过蒸发溶液来分离。因此,当特定化合物为碱时,所需的药用盐可通过本领域可用的任何合适的方法(例如,用无机酸或用有机酸处理游离碱)来制备。

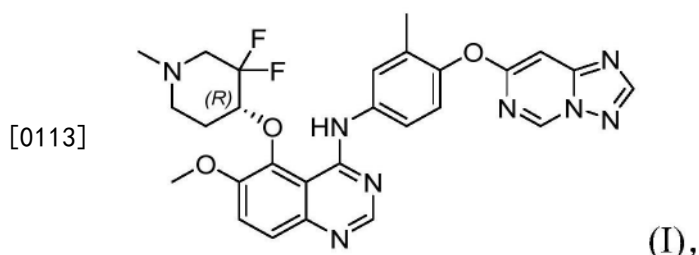
[0109] 应当理解,本文所述的结晶或无定形化合物可以以非溶剂化形式或溶剂化形式存在,并且本发明旨在涵盖所有此类形式。

[0110] 如本文所用,术语“溶剂化物”和“溶剂化的”是指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的趋势。例如,如果溶剂为水,则形成的溶剂化物为水合物;如果溶剂为醇,则形成的溶剂化物为醇化物;如果溶剂为丙酮,则形成的溶剂化物为丙酮溶剂化物。水合物是由一个或多个水分子与物质的一个分子组合形成的,其中水保持其分子状态 H_2O 。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、丙酮、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0111] 如本文所用,术语“非溶剂化物”和“非溶剂化的”表示不存在由固体结构配合或容纳的有机溶剂,该固体结构包括晶体结构和无定形结构两者。非溶剂化形式可能仍含有残留有机溶剂,该残留有机溶剂并非固体结构的一部分,但可能吸附在固体结构的表面上或吸附在固体结构的无序区中。典型地,非溶剂化形式不含有基于结晶形式的重量的超过2.0

重量%、典型地不超过1.0重量%、更典型地不超过0.5重量%的有机溶剂。有机溶剂含量可通过热重分析(TGA)来确定,例如通过以10K/min的加热速率确定25°C至固体形式的熔点范围内的重量损失和/或通过气相色谱法来确定。

[0112] 因此,在一个方面,本文提供了一种由以下结构式表示的化合物(I)的结晶形式:



[0114] 其中结晶形式为游离碱与药用酸的复合物、或游离碱。

[0115] 在某些实施例中,复合物或游离碱为溶剂化物或非溶剂化物。

[0116] 在某些实施例中,复合物为盐或共晶或盐的共晶。

[0117] 在某些实施例中,复合物具有约3:1、优选地约0.5:1至约2.5:1、更优选地约1:1至约1.5:1的酸/碱摩尔比。

[0118] 在某些实施例中,药用酸选自以下项组成的组:盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸和己二酸。

[0119] 在某些实施例中,药用酸为富马酸。

[0120] A型富马酸盐

[0121] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型富马酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.9和11.5处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.8、6.9、11.5、12.1和17.7处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.8、6.9、11.5、12.1、17.7、20.8和24.0处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.8、6.9、11.5、12.1、17.7、18.9、20.8、23.1、23.7、24.0和28.8处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图1基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型富马酸盐,其特征在于约167.6°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0122] B型富马酸盐

[0123] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型富马酸盐,其特征在于至少包含在6.6和11.4处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.6、10.7、11.4、12.9、25.1和28.2处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.6、10.7、11.4、12.9、15.8、17.9、19.7、25.1和28.2处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图6基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型富马酸盐,其特征在于约91.3°C和约166.3°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0124] C型富马酸盐

[0125] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为C型富马酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.8和11.8处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.8、11.2、11.8、13.6和18.4处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在

于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.8、11.2、11.8、13.6、15.1、16.0、17.2、18.4和24.5处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图10基本上相同的X射线粉末衍射图。

[0126] E型富马酸盐

[0127] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为E型富马酸盐,其特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.7、11.6和28.5处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.7、10.9、11.6、16.9、25.2和28.5处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.7、10.9、11.6、12.9、15.3、16.9、19.9、25.2和28.5处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 5.5、6.7、10.9、11.6、12.9、15.3、16.9、18.1、19.9、25.2、27.5和28.5处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图11基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为E型富马酸盐,其特征在于约134.5°C和约166.0°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0128] B型游离碱

[0129] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型游离碱,其特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 8.0和11.5处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 8.0、11.5、16.0、17.2、18.8和24.3处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 8.0、11.5、16.0、17.2、18.2、18.8、20.3、21.9和24.3处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 8.0、11.5、13.1、16.0、17.2、18.2、18.8、20.3、21.2、21.9、24.3和27.7处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图14基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型游离碱,其特征在于约169.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0130] C型游离碱

[0131] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为C型游离碱,其特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.6和18.8处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.6、12.7、18.8、20.7和24.4处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.6、12.7、14.1、18.1、18.8、20.7、23.4、24.4和26.7处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 6.6、9.4、12.7、14.1、14.9、18.1、18.8、20.7、22.9、23.4、24.4和26.7处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图19基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为C型游离碱,其特征在于约86.2°C和约114.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0132] D型游离碱

[0133] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为D型游离碱,其特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 5.7、5.8和18.8处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 5.7、5.8、11.8、12.6、18.8、20.6和24.3处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 5.7、5.8、11.8、12.6、18.8、20.6、22.8、23.3和24.3处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图23基本上相同的X射线粉末衍射图。

[0134] E型游离碱

[0135] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为E型游离碱,其特征在于

至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.2、18.2和22.3处的峰的X射线粉末衍射图；典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.2、18.2、19.2、22.3、23.0和24.0处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.2、14.9、16.7、18.2、19.2、22.3、23.0、24.0和26.8处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.2、12.6、14.9、16.7、18.2、19.2、19.7、20.5、22.3、23.0、24.0和26.8处的峰的X射线粉末衍射图；甚至更典型地，特征在于与图24基本上相同的X射线粉末衍射图。

[0136] F型游离碱

[0137] 在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为F型游离碱，其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.2、11.6和12.6处的峰的X射线粉末衍射图；典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.2、11.6、12.6、14.8、16.5和24.4处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.2、11.6、12.6、14.8、16.5、17.6、19.3、24.4和26.0处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 6.2、9.3、11.6、12.6、14.8、16.5、17.6、18.7、19.3、24.4和26.0处的峰的X射线粉末衍射图；甚至更典型地，特征在于与图25基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为F型游离碱，其特征在于约55.4°C和约109.5°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0138] G型游离碱

[0139] 在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为G型游离碱，其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.7、5.9和12.7处的峰的X射线粉末衍射图；典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.7、5.9、11.9、12.7、14.5和26.2处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.7、5.9、11.9、12.7、14.5、17.6、19.7、22.9和26.2处的峰的X射线粉末衍射图；更典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 5.7、5.9、11.9、12.7、14.5、17.2、17.6、19.7、20.6、22.9、24.8和26.2处的峰的X射线粉末衍射图；甚至更典型地，特征在于与图28基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为G型游离碱，其特征在于约32.9°C、约59.2°C和约110.2°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0140] A型游离碱

[0141] 在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为A型游离碱，其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.0、9.0和23.3处的峰的X射线粉末衍射；典型地，特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 7.0、9.0、11.6、13.6、15.4、18.1、19.6和23.3处的峰的X射线粉末衍射；更典型地，特征在于与图31基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为A型游离碱，其特征在于约71.3°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0142] A型盐酸盐

[0143] 在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为A型盐酸盐，其特征在于至少包含在 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 18.1处的峰的X射线粉末衍射；典型地，特征在于与图35所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中，本文提供了化合物(I)的结晶形式，其为A型盐酸盐，其特征在于约110.0°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0144] B型盐酸盐

[0145] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型盐酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.9、12.4和25.0处的峰的X射线粉末衍射图;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.9、11.9、12.4、17.0、25.0和29.1处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.9、9.6、11.9、12.4、17.0、21.2、22.7、25.0和29.1处的峰的X射线粉末衍射图;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.9、9.6、11.9、12.4、17.0、19.9、21.2、22.7、25.0、25.9、27.2和29.1处的峰的X射线粉末衍射图;甚至更典型地,特征在于与图38基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型盐酸盐,其特征在于约241.7°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0146] A型甲磺酸盐

[0147] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型甲磺酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.5、19.6和21.0处的峰的X射线粉末衍射;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 5.3、6.5、7.8、13.1、15.7、19.6和21.0处的峰的X射线粉末衍射;更典型地,特征在于与图41所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型甲磺酸盐,其特征在于约65.1°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0148] B型甲磺酸盐

[0149] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型甲磺酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.0、16.3和18.3处的峰的X射线粉末衍射;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.0、7.2、12.4、16.3、18.3、21.5和26.5处的峰的X射线粉末衍射;更典型地,特征在于与图44所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为B型甲磺酸盐,其特征在于约63.4°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0150] A型磷酸盐

[0151] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型磷酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.4、14.0和22.9处的峰的X射线粉末衍射;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.4、14.0、14.9、20.5、22.9和24.5处的峰的X射线粉末衍射;更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.4、14.0、14.9、16.3、18.7、20.5、21.4、22.9和24.5处的峰的X射线粉末衍射;甚至更典型地,特征在于与图47所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型磷酸盐,其特征在于79.1°C和约194.8°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0152] A型L-酒石酸盐

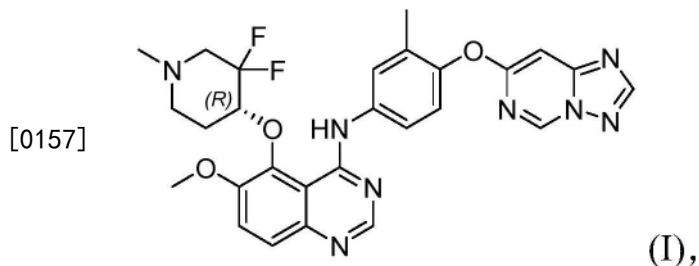
[0153] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型L-酒石酸盐,其特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.5、12.7和18.8处的峰的X射线粉末衍射;典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 6.5、9.4、12.7、18.8、20.7、22.7、24.4和26.5处的峰的X射线粉末衍射;更典型地,特征在于与图50所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型L-酒石酸盐,其特征在于77.6°C和约164.7°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0154] A型己二酸盐

[0155] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型己二酸盐,其特征在

于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 7.4、10.8和25.7处的峰的X射线粉末衍射；典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 7.4、10.8、16.0、17.7、19.7和25.7处的峰的X射线粉末衍射；更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 7.4、10.8、12.6、16.0、17.7、19.7、20.9、23.6和25.7处的峰的X射线粉末衍射；更典型地,特征在于至少包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 7.4、8.5、10.8、12.6、14.9、15.5、16.0、16.9、17.7、19.0、19.7、20.9、23.6、25.7和32.3处的峰的X射线粉末衍射；甚至更典型地,特征在于与图53所示基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的结晶形式,其为A型己二酸盐,其特征在于约106.7°C的差示扫描量热仪峰值相变温度。

[0156] 在另一方面,本文提供了一种由以下结构式表示的化合物(I)的无定形式:



[0158] 其中无定形形式为药用盐或游离碱。

[0159] 无定形富马酸盐

[0160] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的无定形式,其为无定形富马酸盐,其特征在于与图56基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的无定形式,其为无定形富马酸盐,其特征在于与图58基本上相同的差示扫描量热仪热谱图曲线。

[0161] 无定形游离碱

[0162] 在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的无定形形式,其为无定形游离碱,其特征在于与图59基本上相同的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供了化合物(I)的无定形形式,其为无定形游离碱,其特征在于与图61基本上相同的差示扫描量热仪热谱图曲线。

[0163] 在某些实施例中,本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式可以基本上纯的形式提供。具体地,化合物(I)的结晶形式,特别是指定为以下的那些:A型富马酸盐、B型富马酸盐、C型富马酸盐、E型富马酸盐、A型游离碱、B型游离碱、C型游离碱、D型游离碱、E型游离碱、F型游离碱、G型游离碱、A型盐酸盐、B型盐酸盐、A型甲磺酸盐、B型甲磺酸盐、A型磷酸盐、A型L-酒石酸盐和A型己二酸盐,以及化合物(I)的无定形形式,特别是指定为无定形富马酸盐和无定形游离碱的那些,可以基本上纯的形式存在。

[0164] 如本文所用,术语“基本上纯的”意指多晶型形式或无定形材料包括按重量计小于约15%的杂质(包括其他多晶型形式)。在某些实施例中,基本上纯的多晶型形式或无定形材料包括按重量计小于约10%的杂质(包括其他多晶型形式)。在某些实施例中,基本上纯的多晶型形式或无定形材料包括按重量计小于约5%的杂质(包括其他多晶型形式)。在某些实施例中,基本上纯的多晶型形式或无定形材料包括按重量计小于约1%的杂质(包括其他多晶型形式)。在某些实施例中,基本上纯的多晶型形式或无定形材料不包括杂质(包括其他多晶型形式)。

[0165] 本发明还包括同位素标记的(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(化合物(I))的结晶形式和无定形形式,其为相同的,但事实上,一个或多个原子被具有的原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子所取代。可掺入本发的明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮和氧的同位素,分别诸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O和¹⁸O。本文所述的含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的多晶型物在本发明的范围内。某本发明的某些同位素标记的化合物,例如其中掺入放射性同位素(诸如³H和¹⁴C)的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。尤其广泛使用氚化(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素,因为它们易于制备和检测。进一步,用较重的同位素诸如氘(即,²H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如,体内半衰期增加或剂量减少要求)而带来的某些治疗优势,因此可用于一些特定情况下。本发明的同位素标记的盐通常可通过执行W0 2020/057511A1中公开的程序来制备,其通过在制备期间用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,或者如果需要,在盐的制备中使用同位素标记的硫酸。

[0166] 化合物的合成

[0167] 本文所述的化合物可通过以下合成路线合成,该合成路线包括(特别是鉴于本文所包含的描述)类似于化学领域众所周知的方法。起始材料通常可从商业来源诸如Sigma-Aldrich(St.Louis,MO)、Alfa Aesar(Ward Hill,MA)或TCI(Portland,OR)获得,或易于使用本领域技术人员众所周知的方法来制备(例如,通过以下通常所述的方法进行制备: Louis F.Fieser和Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-23卷, New York: Wiley 1967-2006编(还可经由Wiley **InterScience**® 网站获得);或 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. 编Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊(还可经由Beilstein在线数据库获得))。

[0168] 一般而言,化合物(I)可以通过将4-氯-5-((3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉与4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺偶联来制备。偶联可例如在溶剂(例如,丙-2-醇)中在100°C在甲苯磺酸TsOH·H₂O的催化下进行,随后通过手性超临界流体色谱法(SFC)分离外消旋产物的两种异构体。出于说明目的,各个反应步骤的更详细的描述可参见W0 2020/057511 A1的实例部分,其通过引用以其整体并入本文。本领域技术人员将认识到,可使用其他合成路线来合成化合物。

[0169] 最终的结晶或分离将决定多晶型形式,其进一步详述于本文的实例部分中。

[0170] 结晶形式的制备

[0171] 在一个方面,本文提供了一种用于制备化合物(I)的结晶形式的方法,该方法包括:

[0172] 在结晶形式为游离碱与药用酸的复合物的情况下,

[0173] a) 将化合物(I)和酸加入溶剂中,以及

[0174] b) 以足以引发复合物的沉淀的温度和时间进行浆化;

[0175] 在结晶形式为游离碱的情况下,

[0176] a) 将化合物(I)加入溶剂中;以及

[0177] b) 以足以引发游离碱的沉淀的温度和时间进行浆化。

[0178] 在某些实施例中,酸选自以下项组成的组:盐酸、甲磺酸、磷酸、酒石酸、富马酸

和己二酸。

[0179] 在某些实施例中,在步骤a)中,在结晶形式为游离碱与药用酸的复合物的情况下,将化合物(I)和酸以在约0.5:1至3:1、优选地约0.5:1至约2.5:1、更优选地约1:1至约1.5:1范围内的酸/碱摩尔比加入溶剂中。例如,本文所述的盐可具有约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1、约1.7:1、约1.8:1、约1.9:1、约2:1、约2.1:1、约2.2:1、约2.3:1、约2.4:1和约2.5:1的酸/碱摩尔比。

[0180] 在某些实施例中,溶剂选自由以下项组成组: H_2O 、EtOH、EtOAc、正庚烷、甲酸乙酯、丙酮、环己烷、异丙醇、甲基异丁基酮、四氢呋喃、乙腈和甲基叔丁基醚及其组合。

[0181] 在某些实施例中,本文所述的方法进一步包括将溶剂用本文所述的结晶形式接种。

[0182] 在某些实施例中,在步骤b)中,温度为约5°C至50°C。

[0183] 在某些实施例中,在步骤b)中,时间为约2小时至7.5小时。

[0184] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式的方法,该方法包括:

[0185] a) 将化合物(I)的游离碱溶解于酯或醇中以形成游离碱溶液;

[0186] b) 将富马酸溶解于EtOH中以形成酸溶液;

[0187] c) 在搅拌的同时将酸溶液逐滴加入游离碱溶液中;

[0188] d) 逐滴加入烷烃;然后任选地将混合物用化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式接种;

[0189] e) 在0°C至10°C搅拌12小时至24小时;以及

[0190] f) 经由过滤分离固体,然后将该固体在40°C至60°C真空干燥。

[0191] 在某些实施例中,酯选自由乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯和乙酸异丙酯组成的组。

[0192] 在某些实施例中,酯为乙酸乙酯。

[0193] 在某些实施例中,醇选自由甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇组成的组。

[0194] 在某些实施例中,醇为乙醇。

[0195] 在某些实施例中,烷烃选自由正己烷、正庚烷、正辛烷及其混合物组成的组。

[0196] 在某些实施例中,烷烃为正庚烷。

[0197] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的B型富马酸盐结晶形式的方法,该方法包括:

[0198] a) 将化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式悬浮于 H_2O 中;

[0199] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约11天;以及

[0200] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下敞开储存约4天。

[0201] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的C型富马酸盐结晶形式的方法,该方法包括:

[0202] a) 将化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式悬浮于 H_2O 中;

[0203] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约9天;以及

[0204] c) 分离湿固体。

[0205] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的E型富马酸盐结晶形式的方法,该方法包括:

[0206] a) 将化合物(I)的富马酸盐型结晶形式溶解于甲酸乙酯中;

[0207] b) 在约室温蒸发甲酸乙酯;

[0208] c) 分离固体。

[0209] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0210] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;

[0211] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

[0212] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。

[0213] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的B型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0214] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的甲基异丁基酮/环己烷溶剂中;

[0215] b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约7天;以及

[0216] c) 经由离心分离固体。

[0217] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的C型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0218] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;

[0219] b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约7天;以及

[0220] c) 经由离心分离固体。

[0221] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的D型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0222] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;

[0223] b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

[0224] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约2小时。

[0225] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的E型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0226] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于具有约1:4的体积比的四氢呋喃/H₂O溶剂中;

[0227] b) 在约5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌约4天;

[0228] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约2小时;以及

[0229] d) 在约30°C用N₂吹扫固体约20min。

[0230] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的F型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:

[0231] a) 将化合物(I)的无定形游离碱悬浮于乙腈/正庚烷溶剂中;

- [0232] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约2天;
- [0233] c) 分离固体。
- [0234] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的G型游离碱结晶形式的方法,该方法包括:
- [0235] a) 将化合物(I)的无定形游离碱溶解于EtOH中;
- [0236] b) 加入H₂O,并且获得悬浮液;
- [0237] c) 从该悬浮液中分离固体。
- [0238] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型盐酸盐的方法,该方法包括:
- [0239] a) 将化合物(I)的无定形游离碱与浓盐酸以约2:1的酸/碱摩尔比加入具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;
- [0240] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- [0241] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。
- [0242] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的B型盐酸盐的方法,该方法包括:
- [0243] a) 将化合物(I)的无定形游离碱溶解于EtOAc中以形成游离碱溶液;
- [0244] b) 在EtOH中稀释盐酸的EtOAc溶液以形成酸溶液;
- [0245] c) 任选地将化合物(I)的B型盐酸盐的晶种加入游离碱溶液中,其中该晶种不完全溶解;
- [0246] d) 在以约1000rpm的速度搅拌的同时逐滴加入酸溶液;
- [0247] e) 进一步在室温搅拌约8小时,然后在约5°C搅拌约13小时;
- [0248] f) 经由过滤分离固体,然后将所述固体在约室温真空干燥过夜;
- [0249] 其中酸/碱的摩尔比为约2:1。
- [0250] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型甲磺酸盐的方法,该方法包括:
- [0251] a) 将化合物(I)的无定形游离碱和甲磺酸以约2:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;
- [0252] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- [0253] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。
- [0254] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的B型甲磺酸盐的方法,该方法包括:
- [0255] a) 将化合物(I)的无定形游离碱和甲磺酸以约2:1的酸/碱加料摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的异丙醇/环己烷溶剂中;
- [0256] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及
- [0257] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。
- [0258] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型磷酸盐的方法,该方法包括:
- [0259] a) 将化合物(I)的无定形游离碱和浓H₃PO₄以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:4的体积比的丙酮/正庚烷溶剂中;

[0260] b) 在室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

[0261] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。

[0262] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型L-酒石酸盐的方法,该方法包括:

[0263] a) 将化合物(I)的无定形游离碱和L-酒石酸以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;

[0264] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

[0265] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。

[0266] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的A型己二酸盐的方法,该方法包括:

[0267] a) 将化合物(I)的无定形游离碱和己二酸以约1:1的酸/碱摩尔比悬浮于具有约1:2的体积比的EtOAc/正庚烷溶剂中;

[0268] b) 在约室温以约1000rpm的速度磁力搅拌约3天;以及

[0269] c) 经由离心分离固体并且将该固体在环境条件下干燥约1天。

[0270] 此外,在另一方面,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的无定形形式的方法,该方法包括:

[0271] a) 将化合物(I)溶解于溶剂中;以及

[0272] b) 去除该溶剂。

[0273] 在某些实施例中,溶剂选自由以下项组成的组:H₂O、MeOH、EtOH、EtOAc、DCM、正庚烷、甲酸乙酯、丙酮、环己烷、异丙醇、甲基异丁基酮、四氢呋喃、乙腈、甲基叔丁基醚及其组合。

[0274] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的无定形富马酸盐的方法,该方法包括:

[0275] a) 将化合物(I)的A型富马酸盐溶解于MeOH中;以及

[0276] b) 在约60°C通过旋转蒸发去除MeOH。

[0277] 在某些实施例中,本文提供了一种用于制备本文所述的化合物(I)的无定形游离碱的方法,该方法包括:

[0278] a) 将化合物(I)的B型游离碱溶解于DCM中;以及

[0279] b) 在约40°C通过旋转蒸发去除DCM。

[0280] 如本文所用,术语“接种”或“加入晶种”是指将结晶材料加入溶液或混合物中以引发结晶或重结晶。

[0281] 用途

[0282] 本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式可表现出高的对I型受体酪氨酸激酶(特别是HER2)的抑制活性。

[0283] 如本文所用,术语“对I型受体酪氨酸激酶的抑制活性”是指作为对化合物(I)的结晶形式或无定形形式的存在的直接或间接应答,I型受体酪氨酸激酶的活性相对于不存在化合物(I)的结晶形式或无定形形式的情况下的I型受体酪氨酸激酶的活性有所降低。此类活性的降低可能是由于化合物(I)的结晶形式或无定形形式与I型受体酪氨酸激酶的直接相互作用,或者由于化合物(I)的结晶形式或无定形形式与继而影响I型受体酪氨酸激酶的

活性的一种或多种其他因子相互作用。例如,本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式可通过直接结合至I型受体酪氨酸激酶、通过引起(直接或间接)另一因子降低I型受体酪氨酸激酶的活性或者通过(直接或间接)减少存在于细胞或生物体中的I型受体酪氨酸激酶的量来降低I型受体酪氨酸激酶的活性。

[0284] 由于它们对I型受体酪氨酸激酶的抑制活性,化合物(I)的结晶形式和无定形形式可用于疗法中,例如用于治疗至少部分地由一种或多种I受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症(包括癌症)。

[0285] 如本文所用,术语“癌症”是指或描述哺乳动物中通常以异常或不受控制的细胞生长为特征的生理状况。癌症的示例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更多特定实例包括鳞状细胞癌(例如,上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”))、肺腺癌和肺鳞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠道癌)、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝脏癌(liver cancer)、膀胱癌、肝癌(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、脑癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾脏或肾癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、肛门癌、阴茎癌、皮肤癌(包括黑色素瘤)以及头颈部癌。典型地,此类癌症包括乳腺癌、胃癌、胆管癌、结直肠癌、脑癌、肺癌、NSCLC、胰腺癌、头颈部癌、卵巢癌和子宫癌。如本文所用,术语“癌症”旨在涵盖非转移性癌症和转移性癌症两者。在此上下文中,治疗癌症涉及原发性肿瘤和肿瘤转移两者的治疗。

[0286] 如本文所用,术语“哺乳动物”意指患有本文所述的疾病或处于发展本文所述的疾病的风险中的恒温动物,并且包括但不限于豚鼠、犬、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类动物(包括人类)。

[0287] 如本文所用,术语“疗法”旨在具有其通常的含义,其处理疾病以便完全或部分缓解其症状中的一种、一部分或全部,或者纠正或补偿潜在的病理学,从而实现有益或期望的临床结果。为了本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于可检测或不可检测的症状缓解、疾病程度降低、疾病状态稳定(即不恶化)、疾病进展的延迟或减慢,疾病状态的改善或减轻以及缓解(无论是部分还是全部)。“疗法”还可能意味着存活与未接受该疗法的预期存活相比有所延长。需要疗法的个体包括已经患有病症或疾患的个体以及易于患有病症或疾患的个体或待预防病症或疾患的个体。除非有相反的具体指示,否则术语“疗法”还涵盖预防。术语“治疗的”和“治疗地”应当以对应的方式来解释。

[0288] 如本文所用,术语“预防”旨在具有其通常的含义,并且包括防止疾病发展的初级预防,以及在其中疾病已经发展并且暂时或永久保护患者免于疾病恶化或加重或发展出与该疾病相关联的新症状的二级预防。

[0289] 术语“治疗”与“疗法”同义使用。类似地,术语“治疗”可被视为“施加疗法”,其中“疗法”如本文中所定义。

[0290] 在一些实施例中,本发明的化合物具有抗细胞增殖特性,据信该特性源自它们的I型受体酪氨酸激酶抑制活性。因此,预期本发明的化合物可用于治疗由I型受体酪氨酸激酶单独或部分介导的疾病或病症,即该化合物可用于产生通过抑制I型受体酪氨酸激酶单独或部分介导的抗增殖作用。在一些实施例中,通过提供抗增殖作用来治疗的此类疾病或病症为I型受体酪氨酸激酶敏感性癌症,包括但不限于乳腺癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前

列腺癌、膀胱癌、胰腺癌和卵巢癌,或其他细胞增殖性疾病(诸如银屑病)。

[0291] 因此,在一个方面,本文提供了本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式,其用于在疗法中使用。在一些实施例中,本文提供了本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式,其用作药物。在一些实施例中,本发明提供了本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式,其用于在治疗由I型受体酪氨酸激酶单独或部分介导的疾病或病症中使用。在一些实施例中,本发明提供本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式,其用于在治疗或改善过度增殖性疾病(典型地为癌症,更典型地为ErbB2阳性癌症)中使用。

[0292] 在另一方面,本文提供了本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式,其用于在制造用于治疗I型受体酪氨酸激酶相关疾病或病症(优选地ErbB2相关疾病或病症)的药物中使用。在一些实施例中,本文提供了本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式,其用于在制造用于治疗或改善过度增殖性疾病(典型地为癌症,更典型地为ErbB2阳性癌症)药物中使用。

[0293] 药物组合物/剂型

[0294] 本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式可通过适合于待治疗病症的任何方便的途径来施用。合适的途径包括口服、肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻部、局部(包括颊面和舌下)、眼部、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。

[0295] 本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。例如,如果需要肠胃外施用,则组合物将为无菌的并且为适合于注射或输注的溶液或悬浮液的形式。

[0296] 典型的调配物是通过将本文所述的化合物(I)的结晶形式和无定形形式与药用载体或赋形剂混合来制备的。

[0297] 如本文所用,术语“药用载体或赋形剂”意指可用于制备药物组合物的载体或赋形剂,其通常为安全无毒的,既不是生物学上不期望的也不是其他方面不期望的,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途可接受的载体或赋形剂。如本说明书和权利要求中所用的“药用载体或赋形剂”包括一种和一种以上的此类载体或赋形剂。所使用的特定赋形剂、载体或稀释剂将取决于本发明的化合物应用的方式和目的。合适的载体和赋形剂为本领域技术人员众所周知的,并且在例如Ansel,Howard C等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。调配物还可包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、矫味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(即,本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形形式或其药物组合物)展示或有助于药物产品(即,药物)的制造。

[0298] 因此,在一个方面,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本文所述的化

合物(I)的结晶形式或无定形式作为活性成分。在某些实施例中,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形式以及药用载体或赋形剂。

[0299] 本文所述的药物组合物可配制成包含治疗有效量的本文所述的结晶形式、无定形式或药物组合物的剂型。

[0300] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防所鉴别的疾病或病症,或者表现出可检测的治疗或抑制作用的药物药剂的量。该作用可通过本领域已知的任何测定方法来检测。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病症的性质和程度;施用速率;被选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合;以及处方医师酌情决定。针对给定情况的治疗有效量可通过临床医师的技能和判断范围内的常规实验来确定。

[0301] 在一些实施例中,药物组合物可配制为使得能够施用剂量在0.001至500mg/kg体重/天(例如,0.01mg/kg体重/天至400mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至300mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至200mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至150mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至80mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至60mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至50mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至50mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至40mg/kg体重/天)之间的本文所述的化合物(I)的结晶形式或无定形式。在一些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平可能绰绰有余,而在其他情况下,可以采用更大的剂量而不引起任何有害的副作用,前提条件是此类更大的剂量首先分成若干小剂量以用于全天施用。有关施用途径和给药方案的进一步的信息,参见Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990第5卷章节25.3,其通过引用具体地并入本文。

[0302] 治疗方法

[0303] 在另一方面,本文提供了一种治疗或改善有此需要的受试者的过度增殖性疾病的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的结晶形式或无定形式,其归因于本发明的化合物的I型受体酪氨酸激酶抑制活性和脑穿透能力。

[0304] 如本文所用,术语“有此需要的受试者”为患有I型受体酪氨酸激酶相关疾病或病症(例如,癌症)的受试者,或相对于总体人口具有增加的发展出I型受体酪氨酸激酶相关疾病的风险的受试者。在癌症的情况下,有此需要的受试者可能患有癌前病症。术语“受试者”包括恒温动物。在一些实施例中,恒温动物为哺乳动物。在一些实施例中,恒温动物为人。

[0305] 在某些实施例中,过度增殖性疾病为癌症。

[0306] 在某些实施例中,癌症为ErbB2阳性的。

[0307] 在某些实施例中,癌症选自由以下项组成的组:乳腺癌、胃癌、胆管癌、结直肠癌、脑癌、肺癌、NSCLC、胰腺癌、头颈部癌、卵巢癌和子宫癌。

[0308] 在某些实施例中,组合施用具有抗癌特性的一种或多种另外的化合物。

[0309] 组合疗法

[0310] 本文所述的结晶形式、无定形式和药物组合物可单独采用或与另外的治疗剂组合用于治疗。有用的另外的治疗剂包括但不限于抗肿瘤剂,例如具有抗癌特性的另外的化合物。药物组合调配物或给药方案的另外的治疗剂优选地具有与本文所述的化合物互补的活性,使得它们不会对彼此产生不良影响。此类分子适合地以对预期目的有效的量组合存

在。

[0311] 如本文所用,术语“组合”是指同时、单独或依次施用。在一些实施例中,“组合”是指同时施用。在一些实施例中,“组合”是指单独施用。在一些实施例中,“组合”是指依次施用。当依次或单独施用时,施用第二组分的延迟不应导致失去组合的有益效果。

[0312] 有用的抗肿瘤剂的例示性实例可选自以下类别:

[0313] (i) 抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,诸如TKI;DNA烷化剂;抗代谢药物;抗肿瘤抗生素;抗有丝分裂剂;和拓扑异构酶抑制剂;DNA修复机制诸如CHK激酶的抑制剂;DNA依赖性蛋白激酶抑制剂;聚(ADP-核糖)聚合酶的抑制剂(PARP抑制剂);以及Hsp90抑制剂,例如坦螺旋霉素(tanespimycin)和瑞他霉素(retaspimycin),ATR激酶的抑制剂;以及WEE 1激酶的抑制剂;

[0314] (ii) 细胞生长抑制剂,诸如抗雌激素;雌激素受体下调调节剂;抗雄激素;LHRH拮抗剂或LHRH激动剂;孕激素;芳香化酶抑制剂;5 α -还原酶的抑制剂;以及p38抑制剂;

[0315] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂;

[0316] (iv) 生长因子功能的抑制剂,诸如生长因子抗体、生长因子受体抗体、抗体药物缀合物、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂;血小板衍生长因子家族的抑制剂;肝细胞生长因子家族的抑制剂;以及MEK抑制剂和化合物,诸如美国专利公开2004/0116710中公开的那些;

[0317] (v) 抗血管生成剂,诸如抑制血管内皮细胞生长因子作用的那些,诸如但不限于抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗、VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂;化合物,诸如国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些;以及通过其他机制起作用的化合物,或血管生成素及其受体(Tie-1和Tie-2)的抑制剂、PLGF的抑制剂、 δ 样配体(DLL-4)的抑制剂;

[0318] (vi) 血管损伤剂;

[0319] (vii) 反义疗法;

[0320] (viii) 基因疗法方法,包括例如GVAXTM、替代异常基因诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT(基因定向酶前药疗法)方法以及增加患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法(诸如多药耐药基因疗法);

[0321] (ix) 干扰素;

[0322] (x) 免疫疗法方法,包括但不限于增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法;降低T细胞无能或调节性T细胞功能的方法;增强T细胞对肿瘤应答的方法;使用转染的免疫细胞的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法、使用针对肿瘤相关抗原的抗体的方法以及耗尽靶细胞类型的抗体;使用抗独特型抗体的方法;增强自然杀伤细胞功能的方法;以及利用抗体-毒素缀合物的方法;免疫毒素;Toll样受体7或Toll样受体9的激动剂;

[0323] (xi) 有效性增强剂,诸如亚叶酸。

[0324] 出于说明目的,此类组合疗法的更详细的实例可参见WO 2020/057511A1,其通过引用以其整体并入。

[0325] 在某些实施例中,另外的抗肿瘤剂(具有抗癌特性的另外的化合物)选自由TKI(诸如拉帕替尼、来那替尼和阿法替尼)、抗HER2药剂(例如,单克隆抗体诸如曲妥珠单抗,ADC诸如T-DM1、T-DXd)及其组合组成的组。在一些实施例中,另外的抗肿瘤剂包括卡培他滨、抗

HER2抗体、T-DXd和T-DM1。在一些实施例中,存在一种另外的抗肿瘤剂。在一些实施例中,存在两种另外的抗肿瘤剂。在一些实施例中,存在三种或更多种另外的抗肿瘤剂。

[0326] 盐筛选和评估

[0327] 使用化合物(I)的无定形游离碱或B型游离碱作为起始材料,使用不同的酸或共形成物在不同的溶剂体系中进行盐筛选实验。HCl、甲磺酸和对甲苯磺酸以2种加料比进行测试。获得七种结晶盐:A型盐酸盐、B型盐酸盐、A型甲磺酸盐、B型甲磺酸盐、A型磷酸盐、A型L-酒石酸盐、A型富马酸盐和A型己二酸盐。此外,在筛选中还观察到一种结晶游离碱,即A型游离碱。

[0328] 多晶型物研究

[0329] 使用无定形游离碱、B型游离碱和G型游离碱作为化合物(I)的游离碱的多晶型物筛选的起始材料。使用包括但不限于缓慢蒸发、缓慢冷却、浆化、固体-蒸气扩散、液体-蒸气扩散和反溶剂添加的方法建立多晶型物筛选实验。在筛选和鉴别过程期间共观察到游离碱的六种结晶形式,将其分别指定为B型、C型、D型、E型、F型和G型游离碱。大多数形式通过XRPD、TGA、DSC和 ^1H NMR进行表征。鉴别结果显示,B型和E型游离碱为无水物,C型、D型、F型和G型游离碱为水合物,A型游离碱为丙酮溶剂化物。

[0330] 进行浆料竞争实验,以研究B型游离碱与C型游离碱之间的相互转化关系。结果表明,在 $24^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 时,在具有约0.4、0.6和0.8的水活度(a_w)的溶剂体系中浆化后获得B型游离碱。在具有约1的水活度的 H_2O 中浆化后获得C型游离碱,表明B型与C型游离碱之间的临界水活度在0.8至1的范围内。在RT在不同水活度下进一步研究B型无水游离碱与C/F/G型水合物之间的相互转化关系。B型游离碱的饱和溶液是经由B型游离碱在相应溶剂体系中在RT浆化过夜获得的。将B+C+F+G型游离碱的混合物加入B型游离碱的相应饱和溶液中以形成悬浮液。在RT下,以750rpm的速度搅拌四天,对悬浮液采样进行XRPD。在EtOH和EtOH/ H_2O ($a_w = 0.2, 0.4, 0.6, 0.8$) 体系中观察到B型游离碱,而在纯 H_2O 体系中获得G型游离碱。

[0331] 实例

[0332] 出于说明目的,包括以下实例。但是,应当理解,这些实例不限制本发明,而是仅意在建议实施本发明的方法。本领域技术人员将认识到,所述化学反应可以容易地进行调整以制备本文所述的结晶形式或无定形形式,并且用于制备结晶形式或无定形形式的替代方法认为在本发明的范围内。例如,通过对本领域技术人员显而易见的修改,例如,通过利用除所述试剂外的本领域中已知的其他合适的试剂和/或通过对反应条件进行常规修改,可成功地进行本文所述的结晶形式或无定形形式的制备。替代性地,本文所公开的或本领域已知的其他反应将被视为适用于制备本文所述的结晶或无定形形式。本领域技术人员还将认识到,所述结晶形式和无定形形式可以容易地进行调整以制备其他结晶形式和无定形形式,并且用于制备结晶形式和无定形形式的替代方法在本发明的范围内。

[0333] 在如下所述的实例中,除非另有说明,否则所有温度均以摄氏度为单位。试剂购自商业供应商诸如Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或TCI,并且除非另有说明,否则不经进一步纯化即使用。

[0334] 化合物(I)的结晶形式或无定形形式通过X射线粉末衍射(XRPD)、热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)进行表征。使用 ^1H 溶液核磁共振(^1H NMR)或高效液相色谱法(HPLC)结合离子色谱法(IC)确定化学计量。

- [0335] 缩写
- [0336] 用于本发明中的缩略语中的大部分列于表1中。
- [0337] 表1缩略语

[0338]

溶剂或有机部分	
缩写	全名
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
Ac	乙酸盐
ACN	乙腈
DCM	二氯甲烷
DME	二甲氧基乙烷

[0339]

EtOAc	乙酸乙酯
IPA	异丙醇
MIBK	甲基异丁基酮
THF	四氢呋喃
MeOAc	乙酸甲酯
MTBE	甲基叔丁基醚
Me	甲基
Et	乙基
仪器	
DSC	差示扫描量热法
mDSC	调制差示扫描量热法
DVS	动态蒸气吸附
HPLC	高效液相色谱法
KF	卡尔费休滴定法
NMR	核磁共振
XRPD	X 射线粉末衍射
TGA	热重分析
PLM	偏光显微镜
AUC	曲线下面积
PK	药代动力学
FaSSIF	禁食状态模拟肠液
FeSSIF	进食状态模拟肠液
SGF	模拟胃液
Aw	水活度
FWHM	半峰全宽
Rel.Int.	相对强度
TG	热重法
单位	
c	摄氏
°	度
eq.	当量
g	克
h	小时

[0340]	K	开尔文
	L	升
	mg	毫克
	mL	毫升
	min	分钟
	mA	毫安
	kV	千伏
	RH	相对湿度
	RT	室温
	sec	秒
	vol.	体积
	v/v	体积比
	W	瓦特
	wt.	权重
	wt%	重量百分比

[0341] 分析条件

[0342] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0343] 使用PANalytical Empyrean或X'Pert3 X射线粉末衍射仪进行XRPD分析。表2列出了盐筛选和评估以及多晶型物研究使用的典型XRPD参数。

[0344] 表2典型XRPD参数

[0345]	参数	XRPD
	X 射线	Cu, K α
	K α 1 (Å)	1.54060
	K α 2 (Å)	1.54443
	K α 2/K α 1 强度比	0.50
	电压	45 kV
	电流	40mA
	扫描范围 (2 θ /°)	3-40

[0346] 热重分析和差示扫描量热法 (TGA和DSC)

[0347] 在盐筛选和评估以及多晶型物研究中,使用来自TA Instruments的TA Q500、TA Q5000或Discovery 5500 TGA进行TGA。使用来自TA Instruments的TA Q200/Q2000或Discovery 2500DSC进行DSC或mDSC。典型参数列于表3和表4中。

[0348] 表3用于盐筛选和评估以及多晶物研究中的TGA和DSC测试的参数

[0349]	参数	TGA	DSC
	加热速率	10°C/min	10°C/min
	吹扫气体	N ₂	N ₂

[0350] 表4用于盐筛选和评估以及多晶物研究中的mDSC测试的参数

参数	mDSC
模型	常规 mDSC
幅值	1.0 °C
调制	60 s
升温速率	3.0 °C/min
吹扫气体	N ₂

[0352] 动态蒸气吸附 (DVS)

[0353] 经由SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic测量DVS。25°C的相对湿度是根据LiCl、Mg(NO₃)₂和KCl的潮解点进行校准。用于DVS测试的典型参数列于表5中。

[0354] 表5用于DVS测试的参数

参数	DVS
温度	25 °C
气体和流速	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最短 Dm/dt 稳定持续时间	10 min
最长平衡时间	180 min
RH 范围	0% RH 至 95% RH 至 0% RH (对于无水物) ; 室内湿度至 95% RH 至 0% RH 至 95% RH (对于水合物)
RH 步长	10% RH (0% RH 至 90% RH 以及 90% RH 至 0% RH) 5% RH (90% RH 至 95% RH 以及 95% RH 至 90% RH)

[0356] ¹H-核磁共振波谱 (¹H-NMR)

[0357] 使用DMSO-d₆作为溶剂在Bruker 400M NMR波谱仪上采集¹H溶液NMR。

[0358] 偏光显微镜 (PLM)

[0359] PLM图像是使用Carl Zeiss Axio Scope.A1显微镜在RT拍摄的。

[0360] 高效液相色谱法 (HPLC)

[0361] 利用Agilent 1260 HPLC仪器,并且用于纯度和溶解度分析的详细色谱条件列于表6中。

[0362] 表6色谱条件和参数

HPLC	Agilent 1260 检测器	
	柱	Waters Xbridge C18, 150 × 4.6 mm, 5 μm
流动相	A: 0.03% NH ₃ ·H ₂ O 在 H ₂ O 中的溶液	
	B: 0.03% NH ₃ ·H ₂ O 在 ACN 中的溶液	
梯度表	时间 (min)	%B
	0.0	10
	13.0	95
	16.0	95
	16.01	10
	20.0	10
运行时间	20.0 min	
后运行时间	0.0 min	
流速	1.0 mL/min	
注射体积	5 μL	
检测器	UV, 在 214 nm、254 nm 处	
柱温	25 °C	
进样器温度	RT	
稀释剂	乙腈/H ₂ O = 1:1 (v/v)	

[0364] *: 本报告中所述的数据对应于214nm的UV波长。

[0365] 离子色谱仪 (IC)

[0366] 利用Thermo Fisher ICS-1100, 并且详细参数列于表7中。

[0367] 表7离子色谱仪条件和参数

IC	Thermo Fisher ICS-1100	
	柱	IonPac AS18 分析柱 (4 × 250 mm)
流动相	25 mM NaOH	
注射体积	25 gL	
流速	1.0 mL/min	
池温	35 °C	
柱温	35 °C	
电流	80 mA	
运行时间	12.0 min (对于 PO ₄ ³⁻), 6.0 min (对于 Cl), 8 min (对于 SO ₄ ²⁻)	

[0370] 实例1

[0371] 化合物(I)的A型富马酸盐

[0372] 化合物(I)的A型富马酸盐根据以下方法进行制备:

[0373] a) 将500mg化合物(I)的游离碱溶解于约10mL EtOAc中以形成游离碱溶液;

[0374] b) 将158.6mg富马酸(加料摩尔比1.5:1, 酸/游离碱)溶解于约5mL EtOH中以形成酸溶液;

[0375] c) 在搅拌的同时将酸溶液逐滴加入游离碱溶液中;

[0376] d) 逐滴加入约13mL正庚烷;然后任选地将混合物用化合物(I)的A型富马酸盐结晶形式接种;

[0377] e) 在约5°C搅拌约16小时;以及

[0378] f) 经由过滤分离固体,然后将该固体在约50°C真空干燥。

[0379] 化合物(I)的A型富马酸盐为无水物和具有轻微吸湿性的棒状晶体(经由PLM显示在图5中),具有约1.5:1的酸/碱化学计量比,其通过XRPD、TGA、DSC和¹H NMR进行表征。XRPD图和数据分别如图1和表8所示。图2和图3中的TGA/DSC结果显示,在高达150°C时,重量损失为1.9%,并且在167.6°C处存在尖锐的吸热峰。图4中的¹H NMR结果显示酸/碱摩尔比为1.5:1。

[0380] 表8化合物(I)的A型富马酸盐的XRPD数据

[0381]	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	5.78	747.66	0.0768	15.28	14.70
	6.92	2413.36	0.1023	12.78	47.45
	11.53	5085.81	0.1023	7.67	100.00
	12.14	1527.04	0.1023	7.29	30.03
	12.54	113.68	0.0768	7.06	2.24
	12.98	184.78	0.0768	6.82	3.63
	14.20	34.22	0.1535	6.24	0.67

	位置 [°2 θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2 θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	14.96	110.09	0.0768	5.92	2.16
	15.22	169.36	0.1023	5.82	3.33
	16.28	242.45	0.0768	5.44	4.77
	16.55	226.02	0.0768	5.36	4.44
	17.73	1183.03	0.1279	5.00	23.26
	18.92	329.05	0.1023	4.69	6.47
	19.11	121.55	0.0768	4.64	2.39
	19.39	48.28	0.1279	4.58	0.95
	19.76	96.80	0.1023	4.49	1.90
	20.77	441.19	0.1023	4.28	8.67
	21.41	241.17	0.1023	4.15	4.74
	21.81	68.03	0.1023	4.08	1.34
	22.42	75.24	0.1023	3.97	1.48
	22.90	113.57	0.0768	3.88	2.23
	23.12	284.68	0.0768	3.85	5.60
[0382]	23.67	277.14	0.1023	3.76	5.45
	24.01	255.09	0.1279	3.71	5.02
	24.36	137.29	0.1023	3.65	2.70
	25.32	104.25	0.1535	3.52	2.05
	25.71	89.13	0.1535	3.47	1.75
	27.40	110.84	0.1791	3.25	2.18
	27.95	161.33	0.1023	3.19	3.17
	28.20	131.97	0.1023	3.16	2.59
	28.83	358.38	0.1279	3.10	7.05
	29.27	58.13	0.0768	3.05	1.14
	30.27	38.63	0.1535	2.95	0.76
	31.27	70.46	0.1023	2.86	1.39
	32.14	29.79	0.2047	2.78	0.59
	32.81	56.25	0.1535	2.73	1.11
	34.97	74.29	0.0768	2.57	1.46
	35.88	49.94	0.1535	2.50	0.98
	38.00	42.11	0.1535	2.37	0.83
	位置 [°2 θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2 θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0383]	38.63	26.82	0.1535	2.33	0.53

[0384] 实例2

[0385] 化合物(I)的B型富马酸盐

[0386] 将约15mg化合物(I)的A型富马酸盐悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL H₂O中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌11天。经由离心分离固体并且将其在环境条件下露天敞开4天,以得到化合物(I)的B型富马酸盐。XRPD结果在图6和表9中示出。TGA和DSC结果在图7和图8中示出。TGA曲线显示,在高达150°C时,重量损失为4.9%。DSC曲线显示在91.3°C处存在宽的吸热峰,该吸热峰可能是由于去除水或溶剂引起的,并且在166.3°C处存在尖锐的吸热峰。图9中的¹H NMR结果显示富马酸/游离碱的摩尔比为1:1。将化合物(I)的B型富马酸盐加热至140°C并且冷却至室温后,获得化合物(I)的A型富马酸盐。因此,化合物(I)的B型富马酸盐为水合物,其通过加热失去结晶水后转化为无水物。

[0387] 表9化合物(I)的B型富马酸盐的XRPD数据

[0388]	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	6.58	280.25	0.0768	13.43	100.00
	10.73	87.49	0.1535	8.25	31.22
	11.40	190.27	0.0768	7.77	67.89
	12.91	95.03	0.1535	6.86	33.91
	25.11	110.67	0.1023	3.55	39.49
	28.24	75.24	0.1535	3.16	26.85

[0389] 实例3

[0390] 化合物(I)的C型富马酸盐

[0391] 将约15mg化合物(I)的A型富马酸盐悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL H₂O中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌9天。分离湿固体,以得到化合物(I)的C型富马酸盐(分析湿样品)。在环境条件下储存期间,观察到化合物(I)的C型富马酸盐与B型富马酸盐之间的形式转化,因此没有进行进一步表征。化合物(I)的C型富马酸盐具有1:1的酸/碱化学计量比。XRPD图和数据分别如图10和表10所示。

[0392] 表10化合物(I)的C型富马酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	6.78	1150.22	0.1535	13.04	100.00
	7.56	132.31	0.2047	11.70	11.50
	11.18	325.28	0.1791	7.91	28.28
	11.83	416.92	0.1535	7.48	36.25
	12.79	174.89	0.2047	6.92	15.21
	13.56	282.12	0.1535	6.53	24.53
	15.06	195.70	0.1535	5.88	17.01
	16.03	216.09	0.2047	5.53	18.79
	16.40	171.68	0.1535	5.40	14.93
[0393]	17.20	170.28	0.1023	5.16	14.80
	18.40	258.42	0.1023	4.82	22.47
	19.62	42.81	0.4093	4.52	3.72
	20.97	92.64	0.2047	4.24	8.05
	21.53	113.77	0.2047	4.13	9.89
	21.97	102.86	0.1535	4.05	8.94
	22.63	98.51	0.2558	3.93	8.56
	24.49	245.23	0.1279	3.63	21.32
	27.06	128.48	0.1535	3.29	11.17
	28.28	167.84	0.2047	3.16	14.59
	30.32	46.20	0.3070	2.95	4.02

[0394] 实例4

[0395] 化合物(I)的E型富马酸盐

[0396] 将约30mg化合物(I)的A型富马酸盐溶解于玻璃小瓶中的1mL甲酸乙酯中。将溶液保持在室温进行蒸发,以得到化合物(I)的E型富马酸盐。XRPD图和数据分别如图11和表11所示。图12和图13中的TGA和DSC结果显示,在高达150°C时,重量损失为9.4%,并且在134.5°C和166.0°C处存在吸热峰。甲酸:游离碱的摩尔比为1.5:1。

[0397] 表11化合物(I)的E型富马酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0398]	5.48	367.11	0.0768	16.13	29.81
	6.68	1231.48	0.0768	13.24	100.00

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	7.64	271.12	0.0768	11.58	22.02
	10.94	957.43	0.1023	8.09	77.75
	11.59	1176.34	0.0768	7.64	95.52
	12.93	556.94	0.1023	6.85	45.23
	13.34	138.91	0.0768	6.64	11.28
	15.29	483.18	0.1023	5.80	39.24
	15.62	257.76	0.1535	5.67	20.93
	16.25	286.37	0.1023	5.46	23.25
	16.86	845.67	0.1279	5.26	68.67
[0399]	18.13	418.70	0.1023	4.89	34.00
	19.91	550.25	0.1023	4.46	44.68
	20.62	104.12	0.3070	4.31	8.46
	22.30	261.57	0.1023	3.99	21.24
	23.00	485.96	0.1023	3.87	39.46
	23.43	269.40	0.2047	3.80	21.88
	25.16	653.13	0.1023	3.54	53.04
	25.53	192.52	0.1279	3.49	15.63
	27.47	460.42	0.1279	3.25	37.39
	28.45	365.71	0.2558	3.14	29.70
	28.82	273.91	0.1535	3.10	22.24
	30.81	76.68	0.1535	2.90	6.23

[0400] 实例5

[0401] 化合物(I)的B型游离碱

[0402] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL MIBK/环己烷(1:4, v/v)中。将悬浮液在5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌7天。经由离心分离固体,以得到化合物(I)的B型游离碱。XRPD图和数据分别如图14和表12所示。图15和图16中的TGA和DSC结果显示,在高达150°C时,重量损失为3.5%,并且在169.4°C(峰值)处存在尖锐的吸热峰。图17中的¹H NMR结果显示,残留溶剂环己烷/游离碱的摩尔比为0.1:1(对应于0.2%的TGA重量损失)。图18中的PLM显示,化合物(I)的B型游离碱为无水物,并且为具有聚集的轻微吸湿性不规则颗粒。

[0403] 表12化合物(I)的B型游离碱的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	7.95	1663.66	0.1023	11.12	100.00
	9.30	119.65	0.1535	9.51	7.19
	10.89	141.29	0.1535	8.12	8.49
	11.47	1277.05	0.1023	7.71	76.76
	12.26	308.52	0.1023	7.22	18.54
	13.09	378.21	0.1023	6.76	22.73
	13.43	164.38	0.1023	6.59	9.88
	13.98	244.07	0.0768	6.34	14.67
	14.70	185.36	0.1023	6.02	11.14
	15.96	1164.64	0.1023	5.55	70.00
	16.35	172.87	0.1023	5.42	10.39
	17.22	663.22	0.1279	5.15	39.86
	18.21	417.37	0.1279	4.87	25.09
[0404]	18.79	673.71	0.2047	4.72	40.50
	20.25	440.39	0.2047	4.39	26.47
	21.19	264.03	0.1023	4.19	15.87
	21.92	439.89	0.1535	4.05	26.44
	22.61	350.04	0.1279	3.93	21.04
	23.40	156.84	0.1023	3.80	9.43
	23.68	117.14	0.1535	3.76	7.04
	24.28	837.15	0.1279	3.67	50.32
	25.03	292.19	0.1791	3.56	17.56
	25.49	200.28	0.1279	3.49	12.04
	26.66	184.47	0.1279	3.34	11.09
	27.68	331.26	0.1535	3.22	19.91
	28.65	179.58	0.1023	3.12	10.79
	30.10	26.75	0.6140	2.97	1.61

[0405] 实例6

[0406] 化合物(I)的C型游离碱

[0407] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL THF/H₂O (1:4, v/v) 中。将悬浮液在5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌7天。经由离心分离固体,以得到化合物(I)的C型游离碱。XRPD结果在图19和表13中示出。TGA和DSC结果在图20和图21中示出。在TGA/DSC曲线上观察到,在高达150°C时,重量损失为1.5%,并且在86.2°C和114.4°C(峰值)处存在两个吸热峰。图22中的¹H NMR结果表明未检测到溶剂THF。与化合物(I)的D型游离碱的表征结果(参见实例7)结合,推测化合物(I)的C型游离碱为水合物。

[0408] 表13化合物(I)的C型游离碱的XRPD数据

位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
5.42	179.01	0.2047	16.32	18.80
6.05	335.53	0.1023	14.61	35.24
6.55	952.18	0.1279	13.50	100.00
9.36	226.87	0.2558	9.45	23.83
10.77	98.41	0.2047	8.22	10.33
11.96	348.89	0.1535	7.40	36.64
12.23	376.40	0.1279	7.23	39.53
12.65	590.48	0.2814	7.00	62.01
14.10	283.39	0.1023	6.28	29.76
14.86	243.74	0.1023	5.96	25.60
15.42	135.63	0.1535	5.75	14.24
16.14	129.75	0.1535	5.49	13.63
16.44	160.90	0.1535	5.39	16.90
18.14	263.71	0.1791	4.89	27.70
18.81	758.86	0.1791	4.72	79.70
20.29	226.43	0.1535	4.38	23.78
20.69	401.41	0.1791	4.29	42.16
22.87	217.22	0.1791	3.89	22.81
23.37	367.60	0.1791	3.81	38.61
24.41	501.98	0.1535	3.65	52.72
26.67	250.40	0.1791	3.34	26.30
28.33	120.06	0.1535	3.15	12.61
位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
29.77	102.50	0.2047	3.00	10.76

[0411] 实例7

[0412] 化合物(I)的D型游离碱

[0413] 将约60mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的2mL THF/H₂O (1:4, v/v)中。将悬浮液在5°C以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。分离固体并且在环境条件下干燥约2小时,以得到化合物(I)的D型游离碱。XRPD结果在图23和表14中示出。化合物(I)的D型游离碱为水合物,并且可通过将化合物(I)的C型游离碱置于环境条件下来获得。

[0414] 表14化合物(I)的D型游离碱的XRPD数据

	位置 [°2 θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2 θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	5.68	792.36	0.0768	15.56	100.00
	5.83	762.93	0.0768	15.16	96.29
	11.84	357.29	0.0768	7.47	45.09
	12.64	422.36	0.1023	7.00	53.30
	14.79	180.99	0.1023	5.99	22.84
	16.22	51.86	0.4093	5.47	6.55
	18.09	164.35	0.1023	4.90	20.74
[0415]	18.75	611.21	0.1023	4.73	77.14
	20.23	128.90	0.1535	4.39	16.27
	20.62	297.92	0.0768	4.31	37.60
	22.77	98.98	0.2047	3.90	12.49
	23.31	246.12	0.1023	3.82	31.06
	24.33	294.69	0.1023	3.66	37.19
	26.61	186.89	0.1279	3.35	23.59
	28.24	96.43	0.1535	3.16	12.17
	29.71	43.25	0.3070	3.01	5.46

[0416] 实例8

[0417] 化合物(I)的E型游离碱

[0418] 将约60mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的2mL THF/H₂O(1:4, v/v)中。将悬浮液在5℃以约1000rpm的速度磁力搅拌4天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥约2小时。在30℃用N₂吹扫固体20min后。获得化合物(I)的E型游离碱。XRPD图和XRPD数据在图24和表15中示出。推测E型游离碱为无水物,其在暴露于环境条件30min后转化为化合物(I)的C型游离碱。

[0419] 表15化合物(I)的E型游离碱的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	7.15	3056.24	0.1506	12.36	49.09
	9.00	239.01	0.5353	9.83	3.84
	10.21	320.60	0.2007	8.67	5.15
	10.66	426.37	0.2007	8.30	6.85
	11.44	872.10	0.1673	7.74	14.01
	11.88	1254.83	0.1004	7.45	20.15
	12.13	1485.86	0.1004	7.30	23.86
	12.61	2002.58	0.0836	7.02	32.16
	13.26	1599.15	0.1338	6.68	25.68
	14.24	852.55	0.1673	6.22	13.69
	14.89	2101.74	0.1673	5.95	33.76
	15.75	1103.14	0.1673	5.63	17.72
	16.72	2055.28	0.1338	5.30	33.01
[0420]	16.97	1559.56	0.1338	5.23	25.05
	17.51	1624.85	0.0669	5.07	26.10
	18.22	6226.26	0.1338	4.87	100.00
	19.23	2754.51	0.2007	4.62	44.24
	19.69	1912.85	0.2007	4.51	30.72
	20.53	1753.97	0.2676	4.33	28.17
	21.12	1497.95	0.2007	4.21	24.06
	22.32	3223.61	0.1338	3.98	51.77
	22.96	2928.85	0.2342	3.87	47.04
	23.98	2313.82	0.1171	3.71	37.16
	24.49	922.49	0.3011	3.64	14.82
	25.32	893.64	0.4015	3.52	14.35
	26.79	2219.59	0.1171	3.33	35.65
	27.53	1639.47	0.2007	3.24	26.33
	30.12	444.37	0.2676	2.97	7.14
	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0421]	31.59	358.23	0.2007	2.83	5.75

[0422] 实例9

[0423] 化合物(I)的F型游离碱

[0424] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL ACN/正庚烷(1:9, v/v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌2天。经由离心分离固体。F型游离碱为水合物。XRPD图和数据如图25和表16所示。图26中的TGA曲线显示,在高达70°C时,重量损

失为5.7%。图27中的DSC曲线显示,在55.4°C和109.5°C处存在吸热峰。

[0425] 表16化合物(I)的F型游离碱的XRPD数据

[0426]	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	6.21	390.60	0.1023	14.22	100.00
	9.28	91.51	0.2558	9.53	23.43
	11.61	184.30	0.1279	7.62	47.18
	12.60	285.87	0.1791	7.03	73.19
	14.78	104.67	0.1535	6.00	26.80
	16.48	99.59	0.2047	5.38	25.50
	17.63	93.91	0.2047	5.03	24.04
	18.70	68.76	0.3070	4.74	17.60
	19.31	97.94	0.1535	4.60	25.07
	24.40	104.28	0.1535	3.65	26.70
	25.98	95.68	0.3070	3.43	24.50

[0427] 实例10

[0428] 化合物(I)的G型游离碱

[0429] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱溶解于玻璃小瓶中的0.5mL EtOH中。然后将H₂O的反溶剂加入EtOH溶液中,并且获得悬浮液。经由离心分离固体。G型游离碱为水合物。XRPD图和数据如图28和表17所示。图29中的TGA曲线显示,在高达70°C时,重量损失为7.3%。图30中的DSC曲线显示,在32.9°C、59.2°C和110.2°C处存在吸热峰。

[0430] 表17化合物(I)的G型游离碱的XRPD数据

	位置 [°2 θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2 θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0431]	5.72	490.99	0.1023	15.46	100.00
	5.88	419.00	0.0768	15.02	85.34
	9.42	143.63	0.1279	9.38	29.25
	11.90	377.30	0.1279	7.44	76.84
	12.67	424.74	0.1279	6.99	86.51
	13.38	59.99	0.1535	6.62	12.22
	14.54	207.70	0.1023	6.09	42.30
	15.01	138.61	0.1535	5.90	28.23
	17.19	158.21	0.1023	5.16	32.22
	17.64	197.55	0.1279	5.03	40.24
	18.19	146.33	0.2047	4.88	29.80
	19.67	198.37	0.1023	4.51	40.40
	20.57	197.20	0.1535	4.32	40.16
	21.28	121.55	0.2047	4.17	24.76
	22.49	145.94	0.1279	3.95	29.72
	22.92	203.47	0.1535	3.88	41.44
	24.83	183.67	0.1023	3.59	37.41
	26.21	296.80	0.1279	3.40	60.45
	29.11	20.59	0.8187	3.07	4.19

[0432] 实例11

[0433] 化合物(I)的A型游离碱

[0434] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL丙酮/正庚烷(1:4, v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天。化合物(I)的A型游离碱为丙酮溶剂化物,其经由无定形游离碱在丙酮/正庚烷(1:4)中在RT浆化3天来获得。XRPD图和数据分别在图31和表18中示出。图32和图33中的TGA和DSC曲线显示,在高达140°C时,重量损失为9.9%,并且在71.3°C(峰值温度)处吸热。图34中所示的¹H NMR结果显示,丙酮:游离碱的摩尔比为0.7:1(6.9wt%)。

[0435] 表18化合物(I)的A型游离碱的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0436]	7.03	184.41	0.1023	12.57	58.97
	9.02	312.73	0.1023	9.80	100.00
	11.57	45.51	0.3070	7.65	14.55
	13.60	60.29	0.6140	6.51	19.28
	15.35	56.80	0.3070	5.77	18.16
	18.05	124.01	0.2047	4.92	39.65
	19.59	74.78	0.4093	4.53	23.91
	23.26	161.58	0.1279	3.82	51.67

[0437] 实例12

[0438] 化合物(I)的A型盐酸盐

[0439] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和4.6μL浓盐酸(加料摩尔比为2:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL EtOAc/正庚烷(1:2,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的A型盐酸盐。XRPD图和数据分别在图35和表19中示出。图36和图37中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为8.8%,并且在110.0°C(峰值温度)处吸热。盐酸:游离碱的摩尔比为2.5:1。

[0440] 表19化合物(I)的A型盐酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0441]	18.09	51.60	0.4992	4.90	100.00

[0442] 实例13

[0443] 化合物(I)的B型盐酸盐

[0444] 将约500mg化合物(I)的无定形游离碱溶解于约10mL EtOAc中。将935μL盐酸的EtOAc溶液(加料摩尔比为2:1,酸/游离碱)稀释到15mL EtOH中。任选地将化合物(I)的B型盐酸盐作为晶种加入游离碱溶液中并且它不完全溶解。然后在以约1000rpm的速度搅拌的同时逐滴加入酸溶液。混合物变混浊后,将其在RT搅拌8小时,然后在5°C进一步搅拌13小时。经由过滤分离沉淀的固体,并且在RT真空干燥过夜,以得到化合物(I)的B型盐酸盐。XRPD图和数据分别在图38和表20中示出。图39和图40中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为2.3%,并且在241.7°C(峰值温度)处吸热。盐酸:游离碱的摩尔比为2.2:1。

[0445] 表20化合物(I)的B型盐酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	6.92	147.00	0.1535	12.77	67.72
	9.62	81.60	0.2047	9.19	37.59
	11.86	114.20	0.2047	7.46	52.61
	12.35	160.57	0.1791	7.17	73.97
	16.99	109.35	0.1535	5.22	50.37
[0446]	19.89	55.01	0.3070	4.46	25.34
	21.16	67.34	0.4093	4.20	31.02
	22.72	92.52	0.1535	3.91	42.62
	24.96	217.08	0.1535	3.57	100.00
	25.88	46.24	0.3070	3.44	21.30
	27.20	56.91	0.3070	3.28	26.21
	29.05	106.71	0.1535	3.07	49.16

[0447] 实例14

[0448] 化合物(I)的A型甲磺酸盐

[0449] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和5.5mg甲磺酸(加料摩尔比为2:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL丙酮/正庚烷(1:4,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的A型甲磺酸盐。XRPD图和数据分别在图41和表21中示出。图42和图43中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为10.2%,并且在65.1°C(峰值温度)处吸热。酸:游离碱的摩尔比为2.0:1。

[0450] 表21化合物(I)的A型甲磺酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	5.26	81.87	0.2047	16.79	52.38
	6.53	125.58	0.2558	13.53	80.34
[0451]	7.80	106.39	0.3070	11.33	68.06
	13.09	104.87	0.3070	6.76	67.09
	15.69	97.84	0.3070	5.65	62.59
	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0452]	19.64	156.31	0.2047	4.52	100.00
	21.03	121.74	0.1535	4.22	77.88

[0453] 实例15

[0454] 化合物(I)的B型甲磺酸盐

[0455] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和5.4mg甲磺酸(加料摩尔比为2:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL IPA/环己烷(1:4,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的B型甲

磺酸盐。XRPD图和数据分别在图44和表22中示出。图45和图46中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为7.6%,并且在63.4°C(峰值温度)处吸热。酸:游离碱的摩尔比为1.7:1。

[0456] 表22化合物(I)的B型甲磺酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0457]	6.03	227.18	0.1023	14.66	100.00
	7.18	41.09	0.3070	12.31	18.09
	12.42	29.20	0.6140	7.13	12.85
	16.30	79.53	0.3070	5.44	35.01
	18.32	99.47	0.4093	4.84	43.79
	21.52	41.53	0.6140	4.13	18.28
	26.49	69.51	0.3070	3.36	30.60

[0458] 实例16

[0459] 化合物(I)的A型磷酸盐

[0460] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和1.9μL浓H₃PO₄(加料摩尔比为1:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL丙酮/正庚烷(1:4,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的A型磷酸盐。XRPD图和数据分别在图47和表23中示出。图48和图49中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为9.5%,并且在79.1°C和194.8°C(峰值温度)处吸热。酸:游离碱的摩尔比为1.1:1。

[0461] 表23化合物(I)的A型磷酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
[0462]	6.38	271.85	0.1279	13.86	100.00
	13.95	263.49	0.1023	6.35	96.92
	14.93	119.88	0.1535	5.94	44.10
	16.28	69.96	0.2047	5.45	25.73
	18.65	51.33	0.3070	4.76	18.88
	20.45	95.92	0.1535	4.34	35.28
	21.40	72.32	0.4093	4.15	26.60
	22.90	159.58	0.1279	3.88	58.70
	24.46	127.00	0.4093	3.64	46.72

[0463] 实例17

[0464] 化合物(I)的A型L-酒石酸盐

[0465] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和4.3mg L-酒石酸(加料摩尔比为1:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL EtOAc/正庚烷(1:2,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的A型L-酒石酸盐。XRPD图和数据分别在图50和表24中示出。图51和图52中的TGA和DSC曲线显

示,在高达150°C时,重量损失为3.7%,并且在77.6°C和164.7°C处存在吸热峰。L-酒石酸:游离碱的摩尔比为0.5:1。

[0466] 表24化合物(I)的A型L-酒石酸盐的XRPD数据

	位置 [°2θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	6.51	205.26	0.1535	13.57	100.00
	9.36	73.76	0.3070	9.44	35.94
	12.71	182.52	0.2558	6.97	88.92
[0467]	18.81	151.23	0.2303	4.72	73.68
	20.66	113.31	0.2047	4.30	55.20
	22.69	55.54	0.4093	3.92	27.06
	24.35	91.10	0.3582	3.66	44.38
	26.47	27.87	0.8187	3.37	13.58

[0468] 实例18

[0469] 化合物(I)的A型己二酸盐

[0470] 将约15mg化合物(I)的无定形游离碱和4.3mg己二酸(加料摩尔比为1:1,酸/游离碱)悬浮于HPLC小瓶中的0.5mL EtOAc/正庚烷(1:2,v:v)中。将悬浮液在RT以约1000rpm的速度磁力搅拌3天。经由离心分离固体并且在环境条件下干燥1天,以得到化合物(I)的A型己二酸盐。XRPD图和数据分别在图53和表25中示出。图54和图55中的TGA和DSC曲线显示,在高达150°C时,重量损失为3.0%,并且在106.7°C(峰值温度)处吸热。己二酸:游离碱的摩尔比为1.3:1。

[0471] 表25化合物(I)的A型己二酸盐的XRPD数据

	位置 [°2 θ]	高度 [cts]	左侧 FWHM [°2 θ]	d-间距 [Å]	相对Int. [%]
	7.44	396.51	0.1023	11.89	49.17
	8.47	98.93	0.1535	10.44	12.27
	10.81	806.41	0.2047	8.18	100.00
	12.64	205.47	0.1279	7.01	25.48
	14.92	130.14	0.3070	5.94	16.14
	15.51	143.91	0.1535	5.71	17.85
[0472]	16.01	391.31	0.1023	5.54	48.53
	16.87	102.66	0.3070	5.25	12.73
	17.72	314.60	0.1279	5.01	39.01
	18.99	154.58	0.1535	4.67	19.17
	19.70	249.98	0.1535	4.51	31.00
	20.90	188.93	0.1535	4.25	23.43
	23.57	156.30	0.1023	3.77	19.38
	25.73	533.73	0.1535	3.46	66.19
	32.29	35.92	0.3070	2.77	4.45

[0473] 实例19

[0474] 化合物(I)的无定形富马酸盐

[0475] 将约3g化合物(I)的A型富马酸盐溶解于玻璃小瓶中的约50mL MeOH中。将溶液转移至旋转蒸发器中,并且在60°C通过旋转蒸发去除溶剂,以得到化合物(I)的无定形富马酸盐。XRPD图如图56所示。图57中的TGA曲线显示,在高达150°C时,重量损失为3.6%。图58中的mDSC曲线显示,热重分析(TG)的中间温度为79.9°C和107.5°C。甲酸:游离碱的摩尔比为1.5:1。

[0476] 实例20

[0477] 化合物(I)的无定形游离碱

[0478] 将约2g化合物(I)的B型游离碱溶解于玻璃小瓶中的约40mL DCM中。将溶液转移至旋转蒸发器中,并且在40°C通过旋转蒸发去除溶剂,以得到化合物(I)的无定形游离碱。XRPD图如图59所示。图60中的TGA曲线显示,在高达150°C时,重量损失为1.9%。图61中的mDSC曲线显示,热重分析(TG)的中间温度为58.7°C。

[0479] 实例21:无定形游离碱、B型富马酸盐和E型富马酸盐在FaSSIF中的溶解度的比较

[0480] 在FaSSIF中测量无定形游离碱和B/E型富马酸盐的动力学溶解度以评估溶解度。所有溶解度样品(初始固体含量为5mg/mL至10mg/mL)在旋转培养器上保持旋转,并且分别在37°C在1小时、4小时和24小时取样。离心后,收集上清液进行HPLC检测。

[0481] 结果汇总于表26中。与现有技术中所见的无定形游离碱相比,B型富马酸盐和E型富马酸盐在FaSSIF中显示出更高的溶解度。

[0482] 表26 FaSSIF中动力学溶解度评估的结果汇总

	培养基	时间点	无定形游离碱	B 型富马酸盐	E 型富马酸盐
[0483]	在 FaSSIF 中的溶解度 (mg/mL)	1 h	0.28	≥ 0.39	≥ 0.36
		2 h	0.27	≥ 0.39	≥ 0.36
		24 h	0.26	≥ 0.39	≥ 0.36

[0484] 实例22无定形游离碱和A/B/E型富马酸盐在H₂O中的溶解度的比较

[0485] 在37°C,在H₂O中评定无定形游离碱和A/B/E型富马酸盐的平衡溶解度。将约5mg至10mg固体悬浮于H₂O中以得到混合物。将悬浮液搅拌24小时,随后离心并且过滤,以获得上清液进行HPLC检测。

[0486] 结果汇总于表27中。与现有技术中所见的无定形游离碱相比,A型富马酸盐、B型富马酸盐和E型富马酸盐在H₂O中显示出远远更好的溶解度。

[0487] 表27 H₂O中平衡溶解度评估的结果汇总

	培养基	无定形游离碱	A 型富马酸盐	B 型富马酸盐	E 型富马酸盐
[0488]	在 H ₂ O 中的溶解度 (mg/mL)	0.16	≥ 5.0	≥ 5.2	≥ 5.0

[0489] 实例23无定形游离碱、B型游离碱和A/B/E型富马酸盐在pH 4.5缓冲液中的溶解度的比较

[0490] 在37°C,在pH 4.5缓冲液中评定无定形游离碱、B型游离碱和A/B/E型富马酸盐的平衡溶解度。将约5mg至10mg固体悬浮于pH 4.5缓冲液中以得到混合物。将悬浮液搅拌24小时,随后离心并且过滤,以获得上清液进行HPLC检测。

[0491] 结果汇总于表28中。与现有技术中所见的无定形游离碱相比,B型游离碱、A型富马酸盐、B型富马酸盐和E型富马酸盐在pH 4.5缓冲液中显示出更好的溶解度。

[0492] 表28pH 4.5缓冲液中平衡溶解度评估的结果汇总

	培养基	无定形游离碱	B 型游离碱	A 型富马酸盐	B 型富马酸盐	E 型富马酸盐
[0493]	在 pH 4.5 缓冲液中的溶解度 (mg/mL)	0.18	0.3	≥ 8.4	2.3	1.3

[0494] 实例24无定形游离碱和B/E型富马酸盐在pH 6.8缓冲液中的溶解度的比较

[0495] 在37°C,在pH 6.8缓冲液中评定无定形游离碱和B/E型富马酸盐的平衡溶解度。将约5mg至10mg固体悬浮于pH 6.8缓冲液中以得到混合物。将悬浮液搅拌24小时,随后离心并且过滤,以获得上清液进行HPLC检测。

[0496] 结果汇总于表29中。与现有技术中所见的无定形游离碱相比,B型富马酸盐和E型富马酸盐在pH 6.8缓冲液中显示出改善的溶解度。

[0497] 表29pH 6.8缓冲液中平衡溶解度评估的结果汇总

	培养基	无定形游离碱	B 型富马酸盐	E 型富马酸盐
[0498]	在 pH 6.8 缓冲液中的溶解度 (mg/mL)	0.15	0.90	0.92

[0499] 实例25:流动性和可压缩性

[0500] 通过将适量 (m) 材料加入5mL量筒中并且记录其表观体积 (v₀) 来确定堆积密度。通

过将材料的量除以未沉降材料的表观体积 ($\rho_0 = m/v_0$) 来获得堆积密度。对于振实密度,然后将量筒敲击200次。然后将材料的量除以其最终振实体积 ($\rho_1 = m/v_1$) 来计算振实密度。
卡尔指数 = $(\rho_1 - \rho_0) / \rho_1$ 。

[0501] 在具有挡缘的固定底座上形成休止角,以在底座上保留一层粉末。小心地构建对称的粉末锥体。通过测量粉末锥体的高度 (h) 和基圆半径 (r) 并且根据以下方程 $\alpha = \tan^{-1} (h/r)$ 计算休止角 α 来确定休止角。

[0502] 无定形游离碱、F型游离碱、B型富马酸盐和E型富马酸盐的流动性和可压缩性结果汇总于表30中。一般而言,具有更小卡尔指数的粉末将显示出更好的可压缩性和流动性。并且具有更小休止角的粉末将显示出更好的流动性。

[0503] 结果表明,与无定形游离碱相比,F型游离碱、B型富马酸盐和E型富马酸盐显示出相对更好的流动性和可压缩性。

[0504] 表30粉末特性数据汇总

[0505]	固体形式 (样品 ID)	堆积密度 (g/cm ³)	振实密度 (g/cm ³)	卡尔指数	休止角
	无定形游离碱	0.23	0.40	43.8%	39.9°
	F 型游离碱	0.19	0.28	31.9%	35.8°
	B 型富马酸盐	0.36	0.52	30.4%	26.6°
	E 型富马酸盐	0.30	0.51	41.7%	38.3°

[0506] 实例26:接触角

[0507] 通过对水的接触角来评估固体形式的润湿性。表31中汇总的结果显示,所选固体形式的所有样品均可被水润湿。与无定形游离碱样品相比,A型富马酸盐和B型富马酸盐显示出相对更小的接触角,表明A型富马酸盐和B型富马酸盐可能更容易被水润湿。

[0508] 表31接触角结果汇总

[0509]	固体形式	接触角
	无定形游离碱	37.2°
	A型富马酸盐	20.3°
	B型富马酸盐	29.0°

[0510] 实例27:晶体习性

[0511] 使用PLM观察颗粒(无定形游离碱和A型富马酸盐)的晶体习性。结果表明,无定形游离碱样品由不具有明确边界的不规则形状颗粒构成。A型富马酸盐为具有规则形状的棒状颗粒。与无定形游离碱相比,A型富马酸盐表现出更好的晶体习性,其更适合进一步开发。

[0512] 实例28:吸湿性

[0513] 在25°C采集DVS等温线图,以研究所选固体形式稳定性随湿度的变化。结果汇总于表32中。与无定形游离碱相比,B型游离碱、A型富马酸盐、B型富马酸盐和E型富马酸盐在80% RH/25°C下的吸湿性更低。

[0514] 表32 DVS结果汇总

[0515]	固体形式	通过 DVS 确定的在 80% RH/25°C 的重量变化
	无定形游离碱	4.2%
	B 型游离碱	0.2%
	A 型富马酸盐	0.8%
	B 型富马酸盐	2.1%
	E 型富马酸盐	2.1%

[0516] 实例29:机械稳定性

[0517] 通过监测研磨(约5min)和压片(约234Mpa)后的XRPD形式变化来评估固体形式的机械稳定性。XRPD结果显示,在研磨或压片后,未观察到B型游离碱、A型富马酸盐和E型富马酸盐的形式变化(表33),其确认B型游离碱、A型富马酸盐和E型富马酸盐表现出良好的机械稳定性。

[0518] 表33机械稳定性结果汇总

[0519]	固体形式	研磨后XRPD形式变化	压片后XRPD形式变化
	B型游离碱	否	否
	A型富马酸盐	否	否
	E型富马酸盐	否	否

[0520] 实例30:固态稳定性

[0521] 为评估所选形式(无定形游离碱、F型游离碱、A型富马酸盐和B型富马酸盐)的固态稳定性,将样品在40°C/75% RH/露天条件下储存1个月。通过XRPD表征稳定性样品以检查任何固体形式变化,并且通过HPLC表征来检查纯度变化。所有结果均汇总于表34中。

[0522] 结果表明:(1)F型游离碱、A型富马酸盐和B型富马酸盐显示出良好的物理稳定性,如所有条件下均不存在形式变化所证明的;(2)与无定形游离碱在40°C/75% RH储存1个月后的纯度变化相比,F型游离碱、A型富马酸盐和B型富马酸盐表现出更好的化学稳定性,具有更低的纯度变化。

[0523] 表34固态稳定性评估结果

[0524]	初始固体形式	条件	时间	形式变化	纯度/初始值,按 HPLC 面积% 计
	无定形游离碱	40°C, 75% RH	1 个月	否	99.2%
	F 型游离碱			否	100.3%
	A 型富马酸盐			否	100.1%
	B 型富马酸盐			否	99.6%

[0525] 表征结果

[0526] 化合物(I)的富马酸盐形式、游离碱形式和结晶盐形式的表征结果汇总于表35至表37中。

[0527] 表35富马酸盐形式的表征结果

	固体形式	TGA 重量损失 (%, 温度)	DSC 吸热 (°C, 峰值)	摩尔比 (酸/碱)	推测的形式
[0528]	A 型富马酸盐	1.9 (至 150°C)	167.6	1.5:1	无水物
	B 型富马酸盐	4.9 (至 150°C)	91.3, 166.3	1:1	水合物
	C 型富马酸盐	--	--	--	--
	E 型富马酸盐	9.4 (至 150°C)	134.5, 166.0	1.5:1	甲酸的溶剂化物
	无定形富马酸盐	3.6 (至 150°C)	79.9*, 107.5*	1.5:1	--

[0529] --: 由于B型与C型富马酸盐之间的形式转化, 未对C型富马酸盐进行表征和鉴别。

[0530] *: 热重分析的中间温度

[0531] 表36游离碱形式的表征结果

	形式	TGA 重量损失 (%, 温度)	DSC 吸热 (°C, 峰值)	推测的形式
[0532]	A 型游离碱	9.9 (至 140°C)	71.3	丙酮溶剂化物
	B 型游离碱	3.5 (至 150°C)	169.4	无水物
	C 型游离碱	1.5 (至 150°C)	86.2, 114.4	水合物
	D 型游离碱	--	--	水合物
	E 型游离碱	--	--	无水物
	F 型游离碱	5.7 (至 70°C)	55.4, 109.5	水合物
	G 型游离碱	7.3 (至 70°C)	32.9, 59.2, 110.2	水合物

	形式	TGA 重量损失 (%, 温度)	DSC 吸热 (°C, 峰值)	推测的形式
[0533]	无定形游离碱	1.9 (至 150°C)	58.7*	--

[0534] --: 由于材料的量有限并且在N₂吹扫后形式转变为E型游离碱, 因此未通过TGA/DSC对D型游离碱进行表征。E型游离碱在暴露于环境条件后转化为D型, 并且未通过TGA/DSC进行表征。

[0535] *: T_g, 中间温度。

[0536] 表37结晶盐的表征结果

[0537]	固体形式	TGA 重量损失 (150°C, %)	DSC 吸热 (°C, 峰值)	摩尔比 (酸/游离碱)
	A 型盐酸盐	8.8	110.0	2.5:1
	B 型盐酸盐	2.3	241.7	2.2:1
	A 型甲磺酸盐	10.2	65.1	2.0:1
	B 型甲磺酸盐	7.6	63.4	1.7:1
	A 型磷酸盐	9.5	79.1, 194.8	1.1:1
	A 型 L-酒石酸盐	3.7	77.6, 164.7	0.5:1
	A 型富马酸盐	1.9	167.6	1.5:1
	B 型富马酸盐	4.9	91.3, 166.3	1:1
	C 型富马酸盐	1.5	--	--
	E 型富马酸盐	9.4	134.5, 161.6	1.5:1
	A 型己二酸盐	3.0	106.7	1.3

[0538] 前面的描述被认为仅是对本发明原理的说明。进一步,由于许多修改和改变对于本领域技术人员而言将是显而易见的,因此不希望将本发明限制为如上所述的确切构造和过程。因此,可以认为所有合适的修改和等同方案都落入由所附权利要求限定的本发明的范围内。

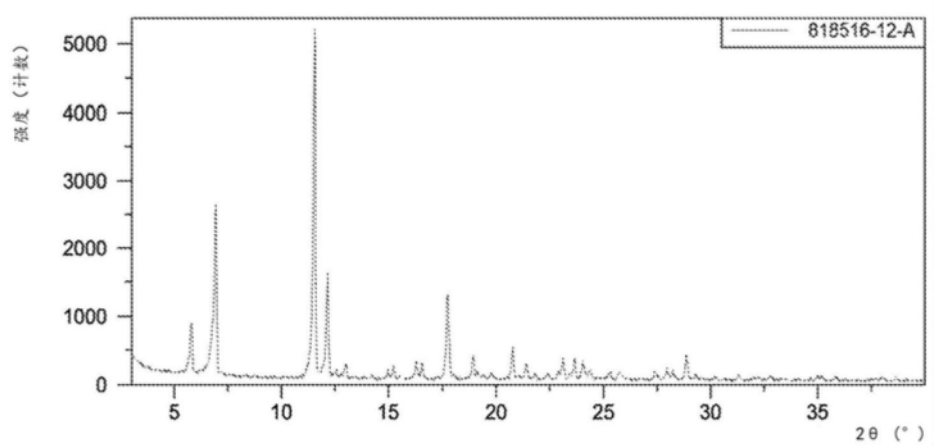


图1

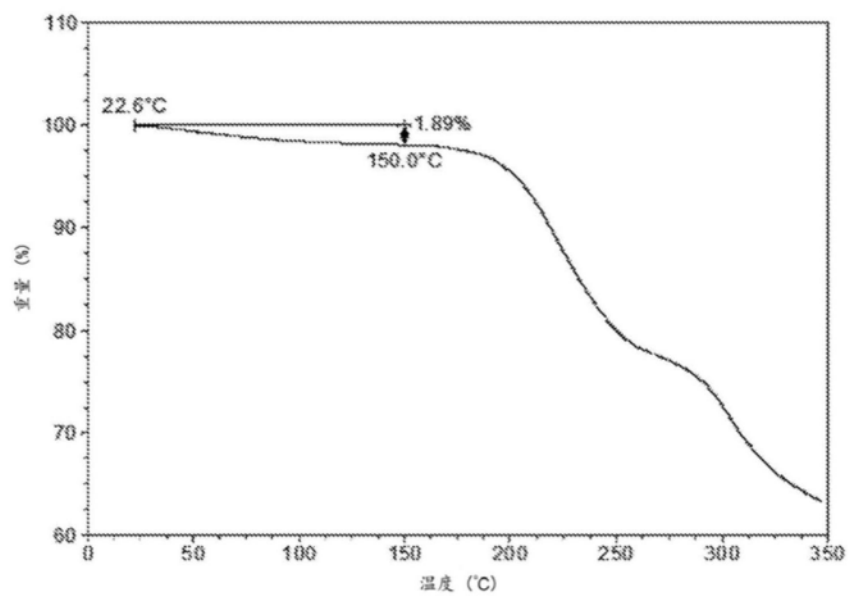


图2

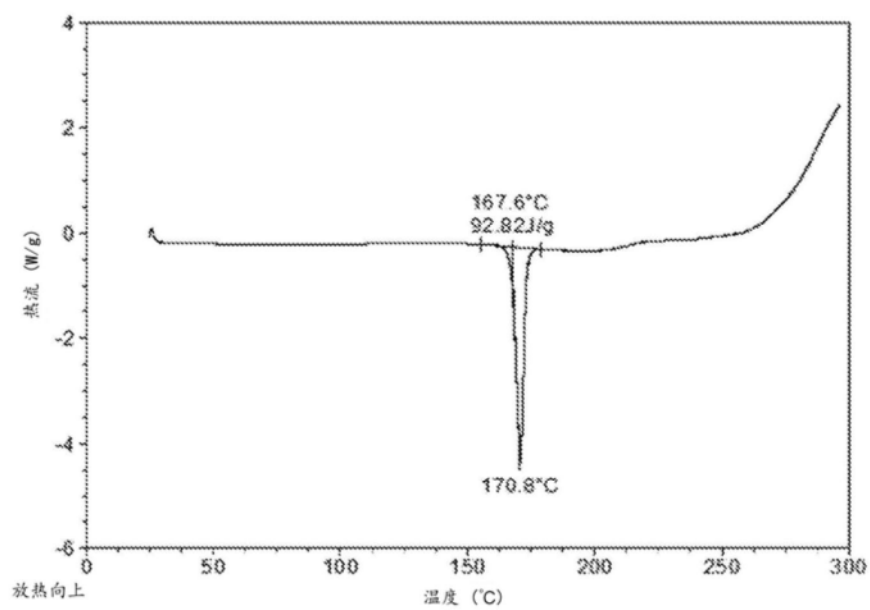


图3

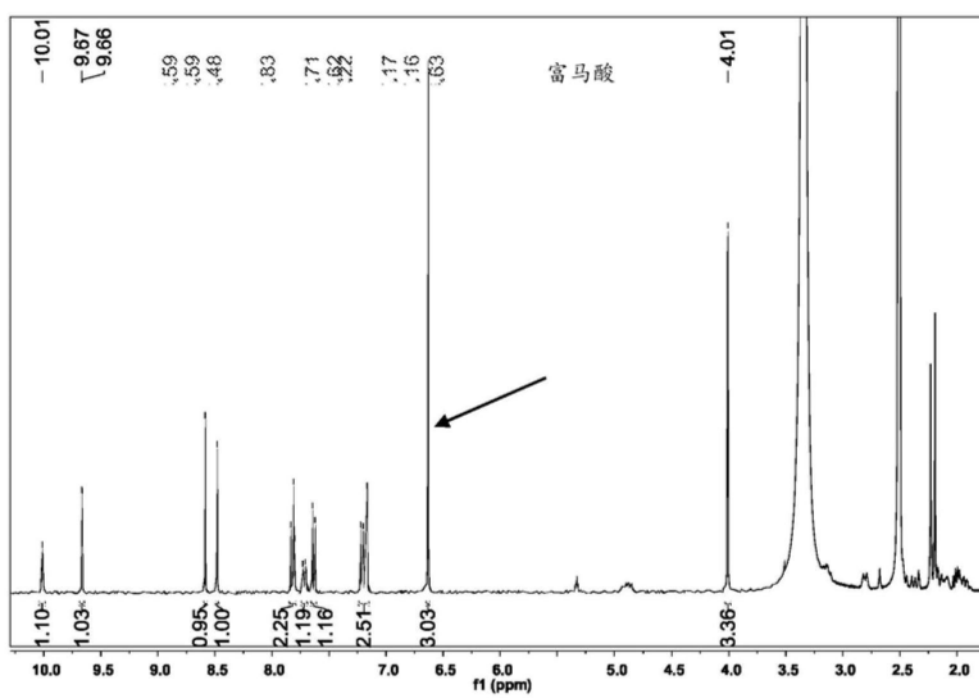


图4

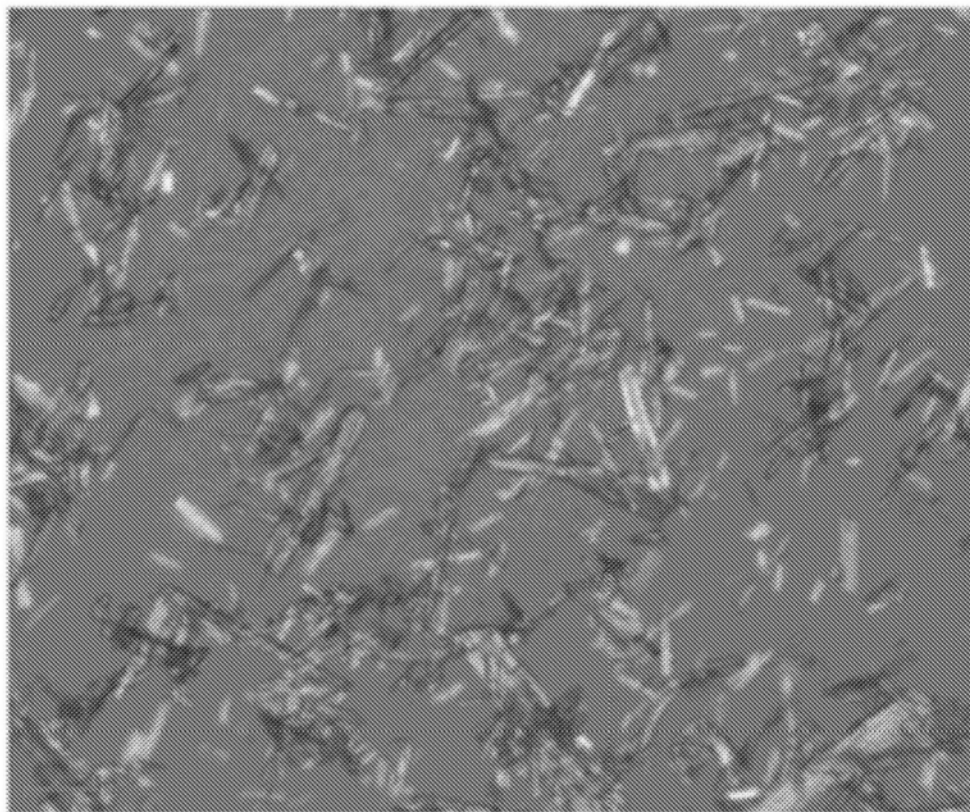


图5

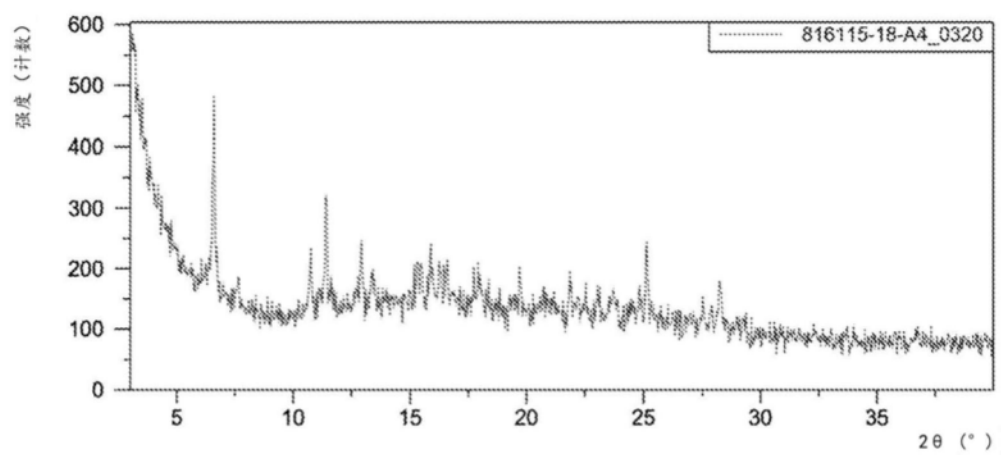


图6

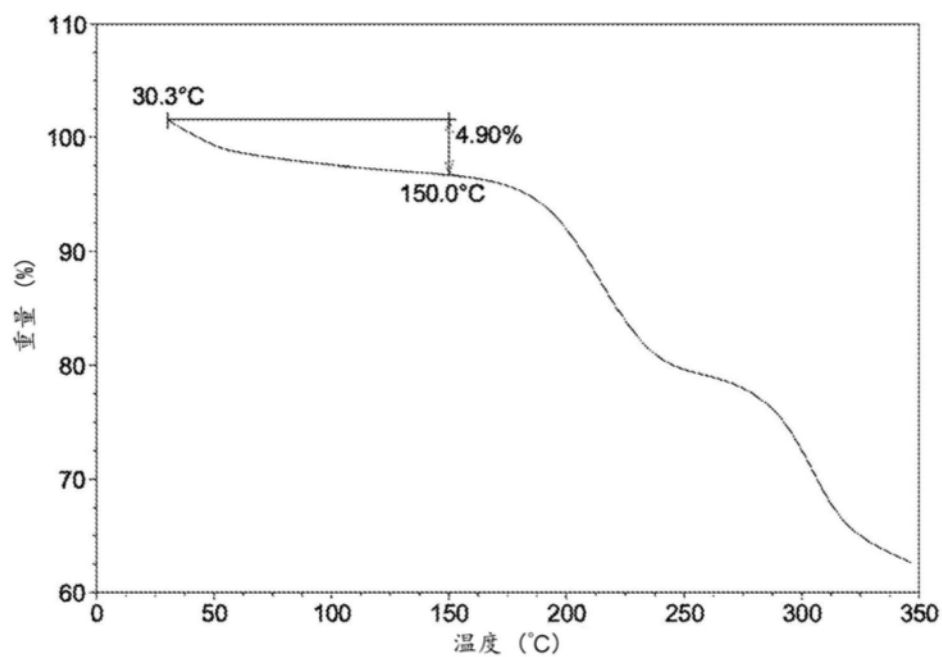


图7

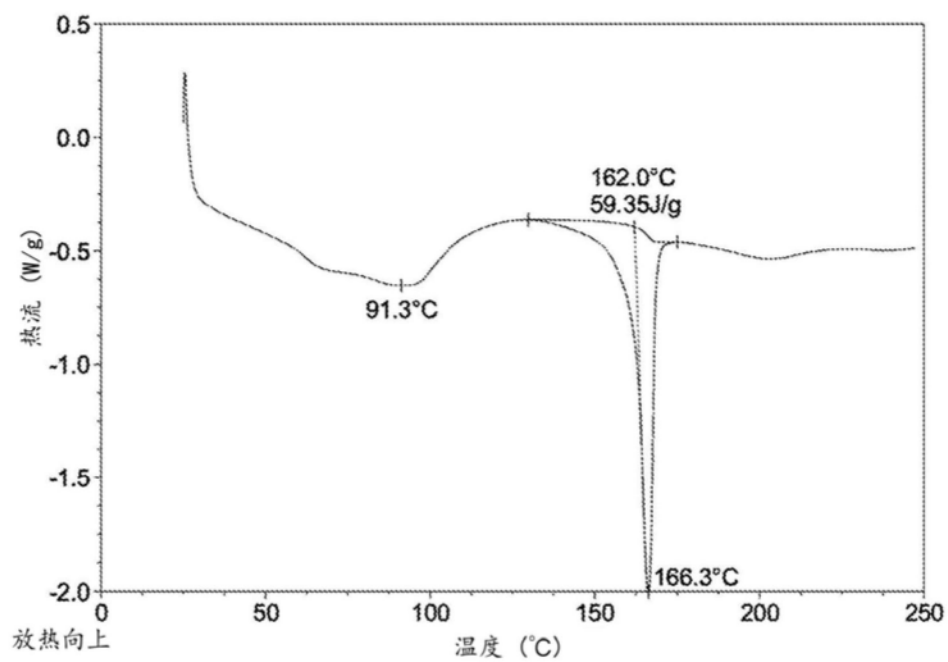


图8

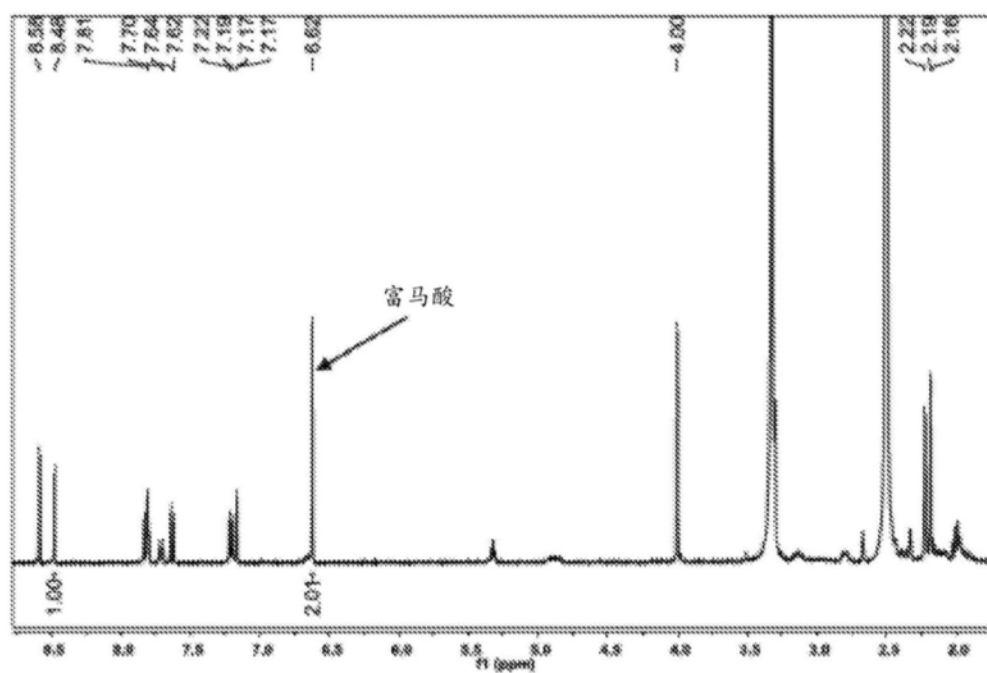


图9

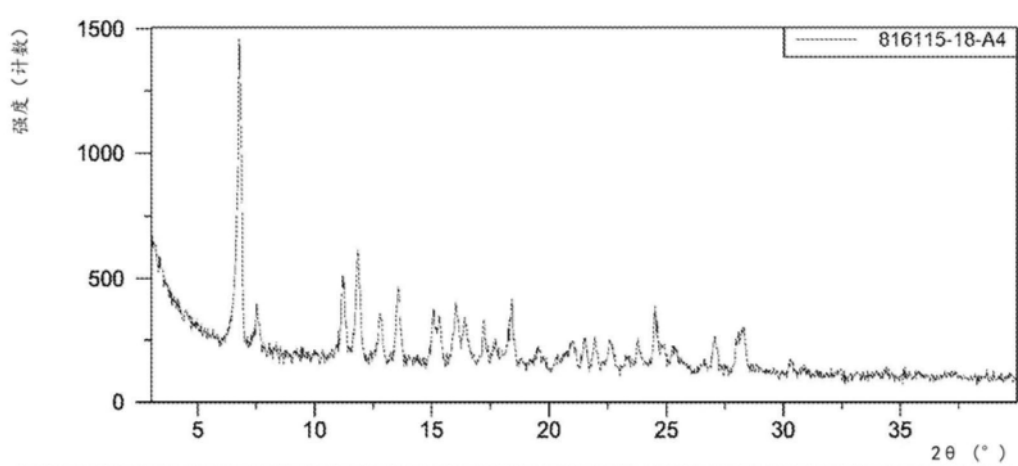


图10

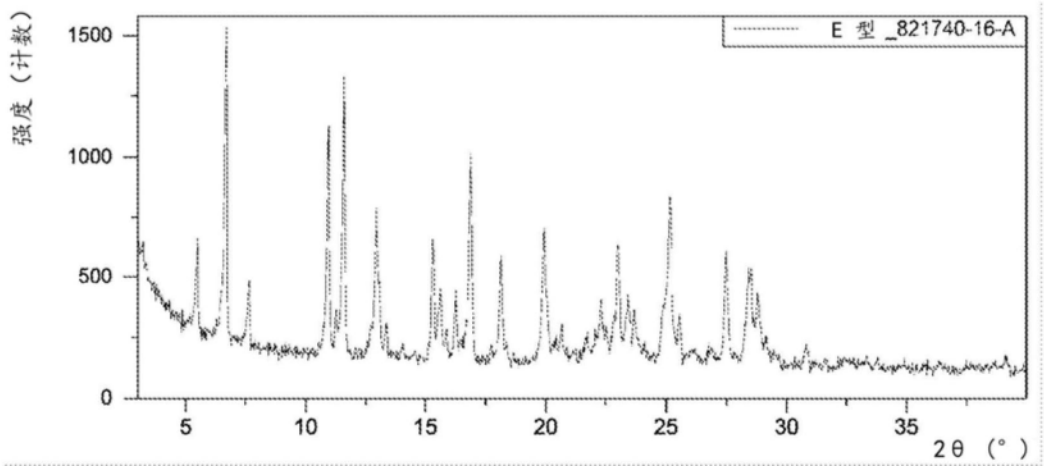


图11

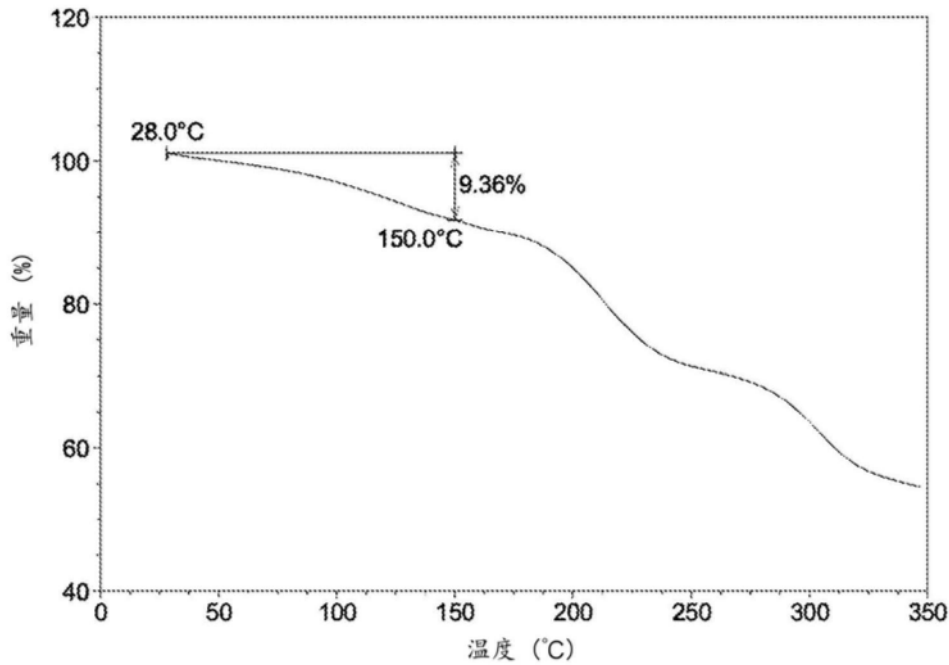


图12

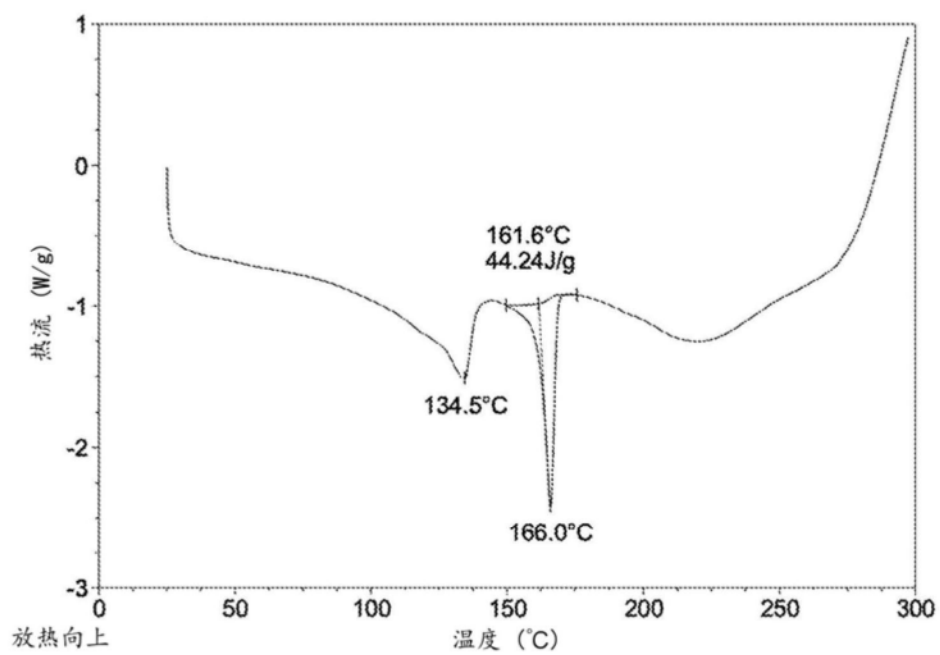


图13

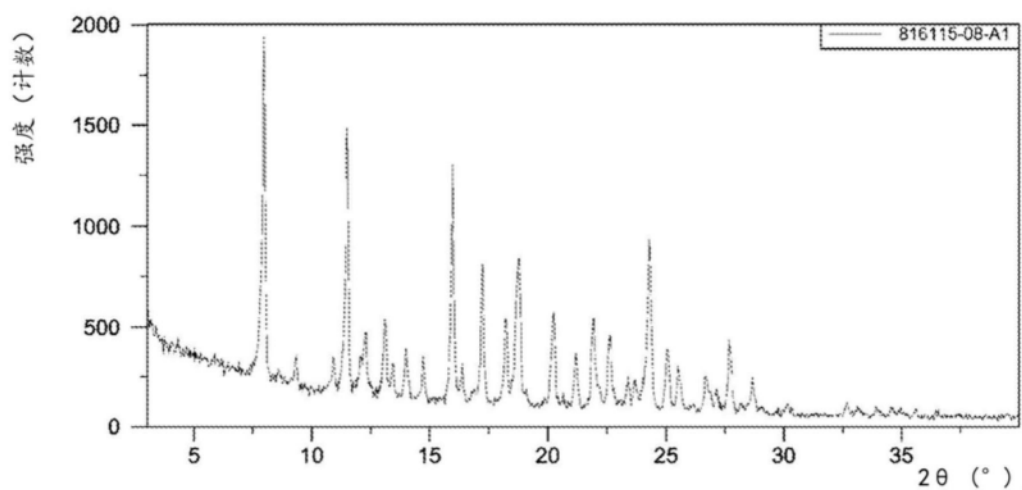


图14

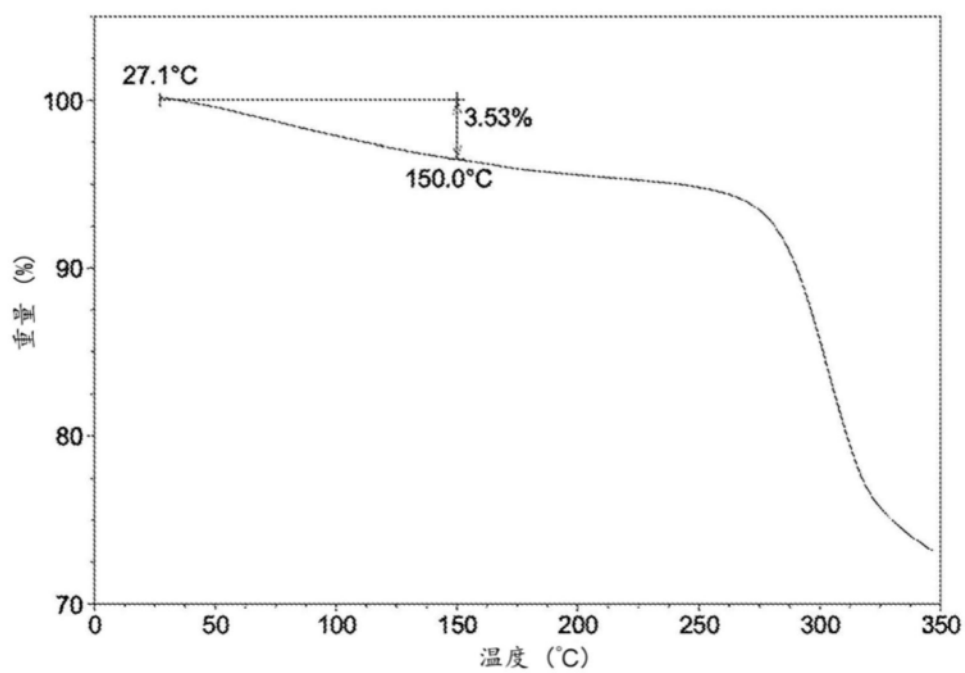


图15

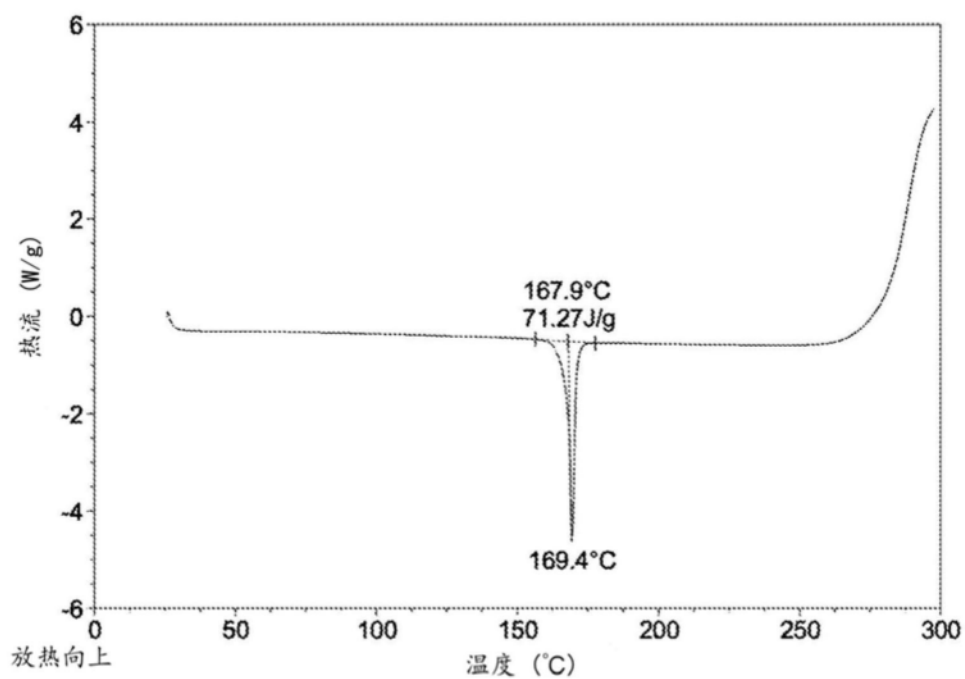


图16

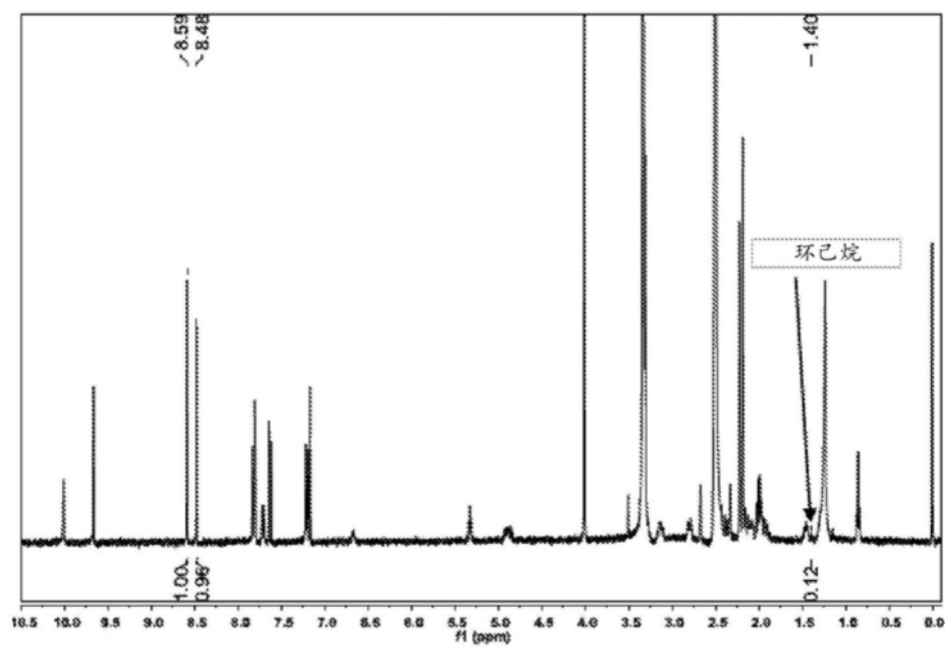


图17

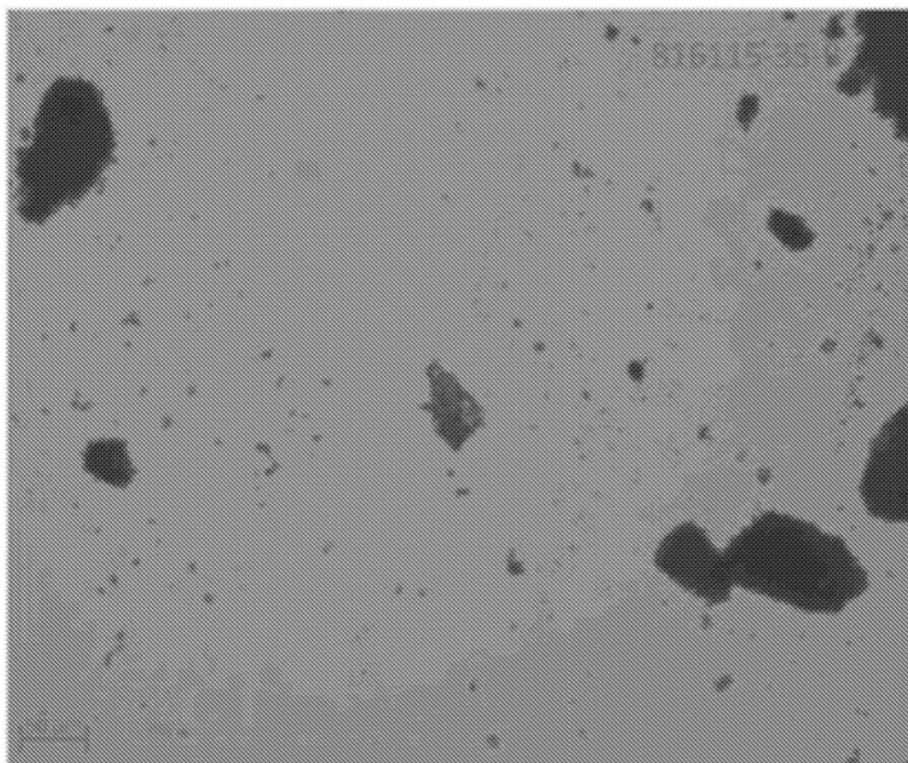


图18

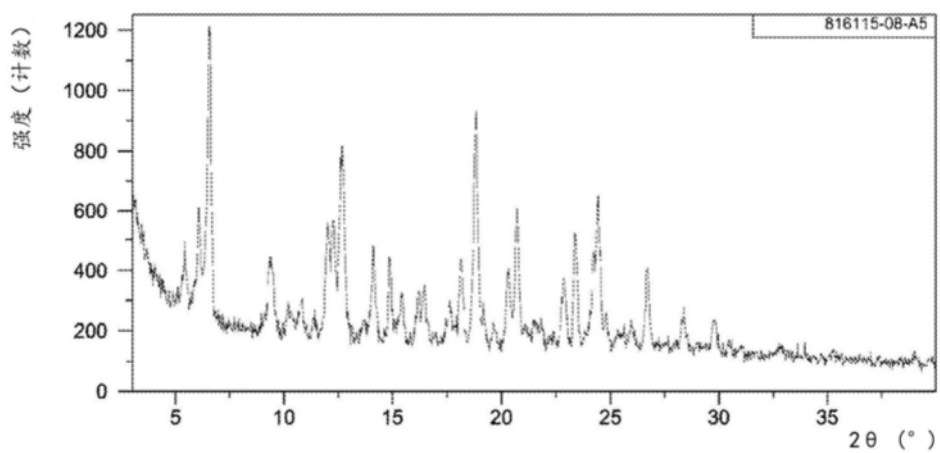


图19

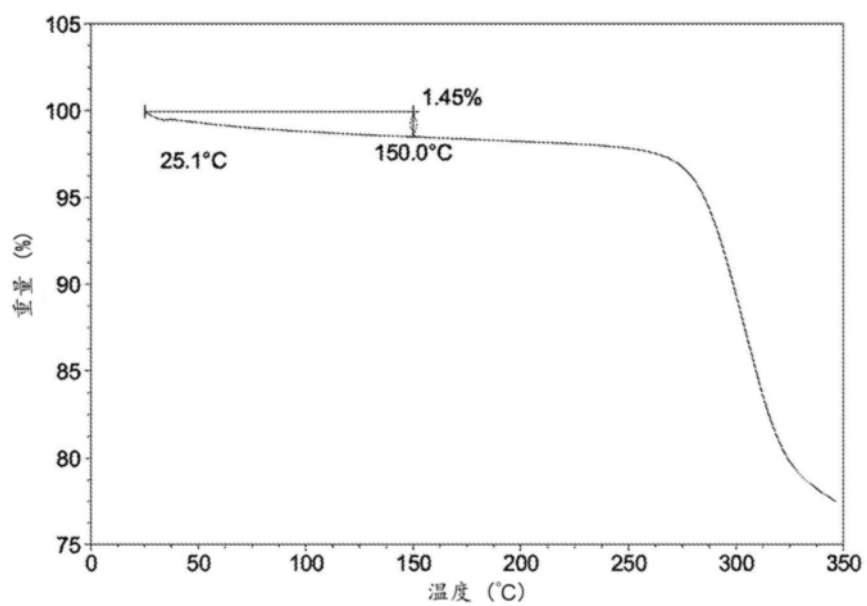


图20

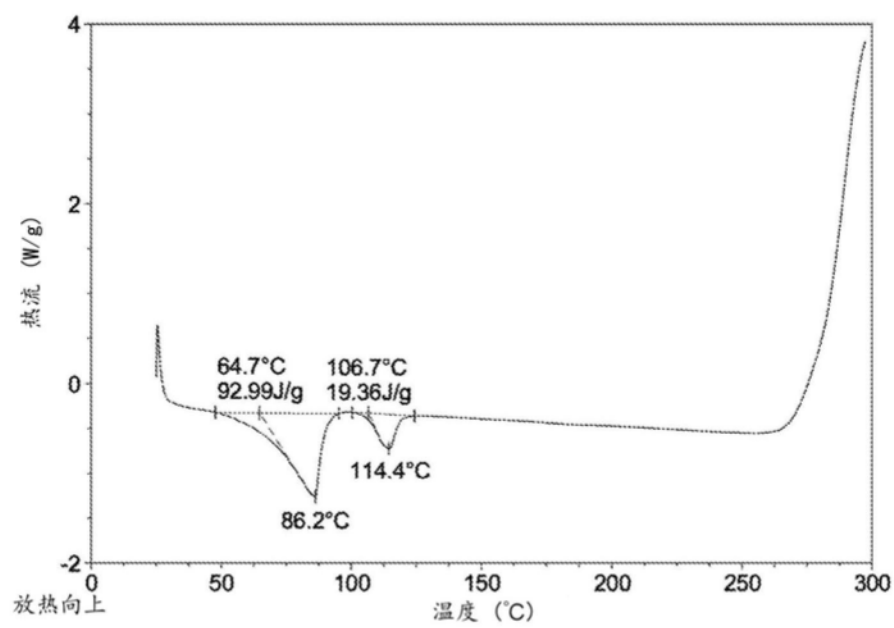


图21

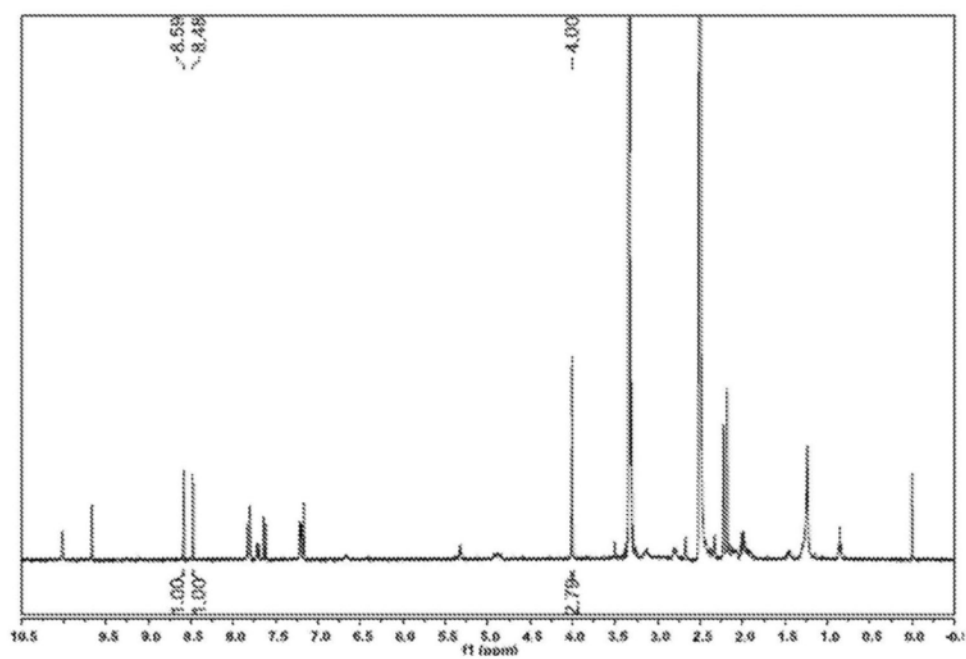


图22

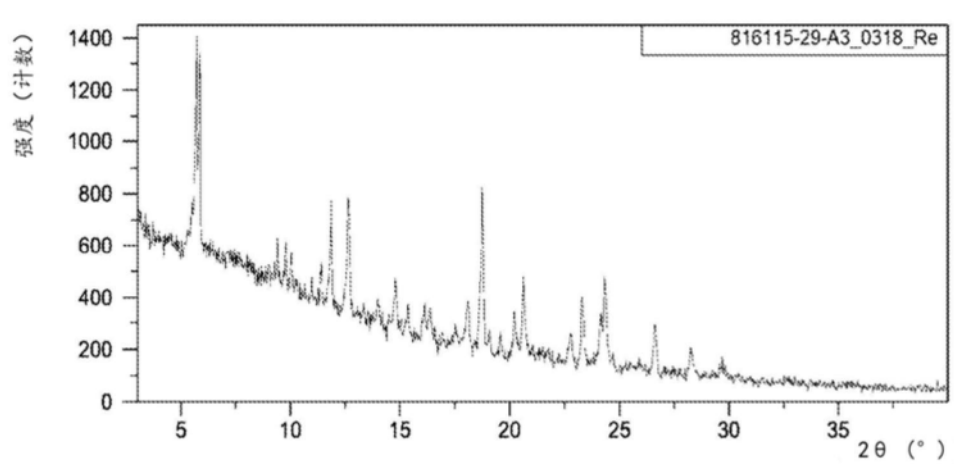


图23

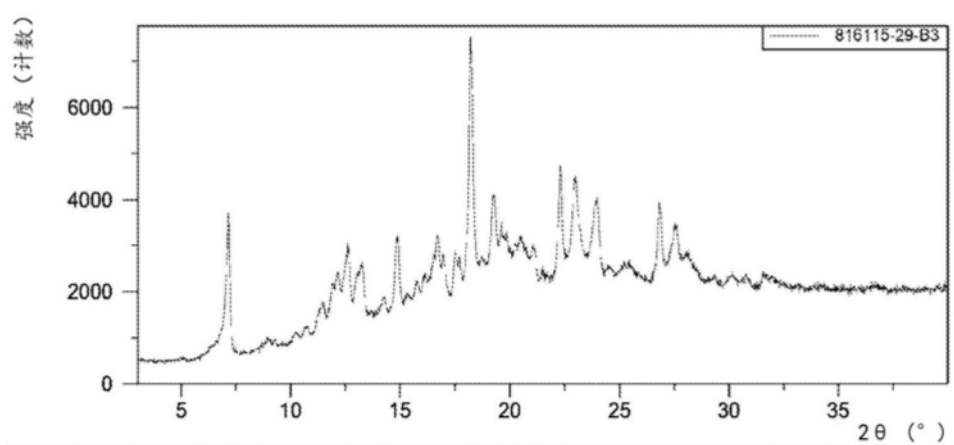


图24

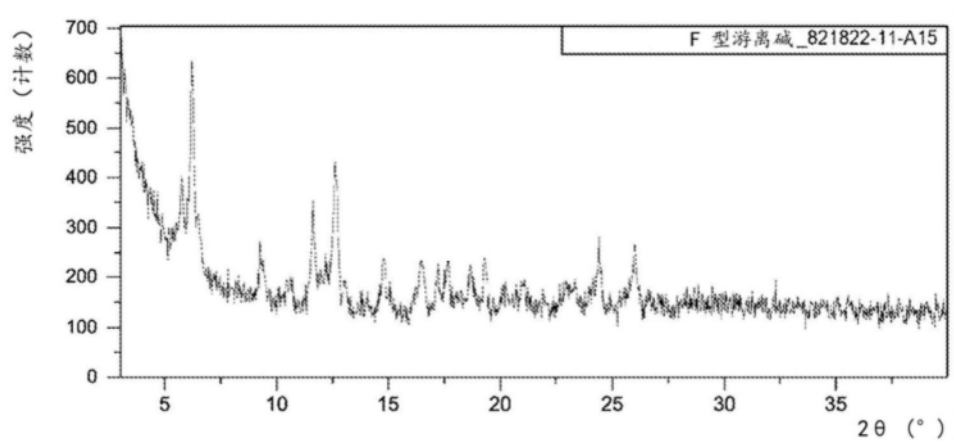


图25

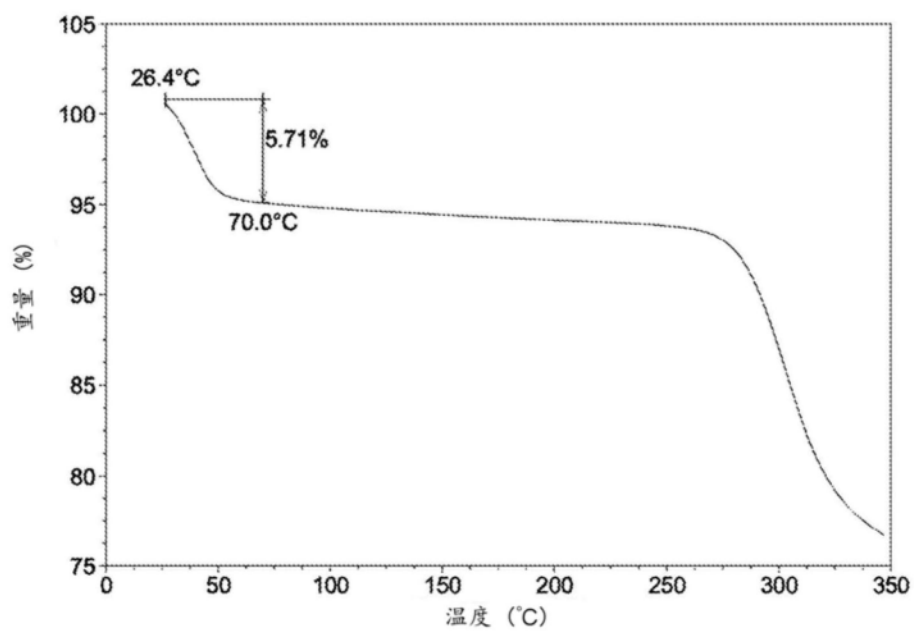


图26

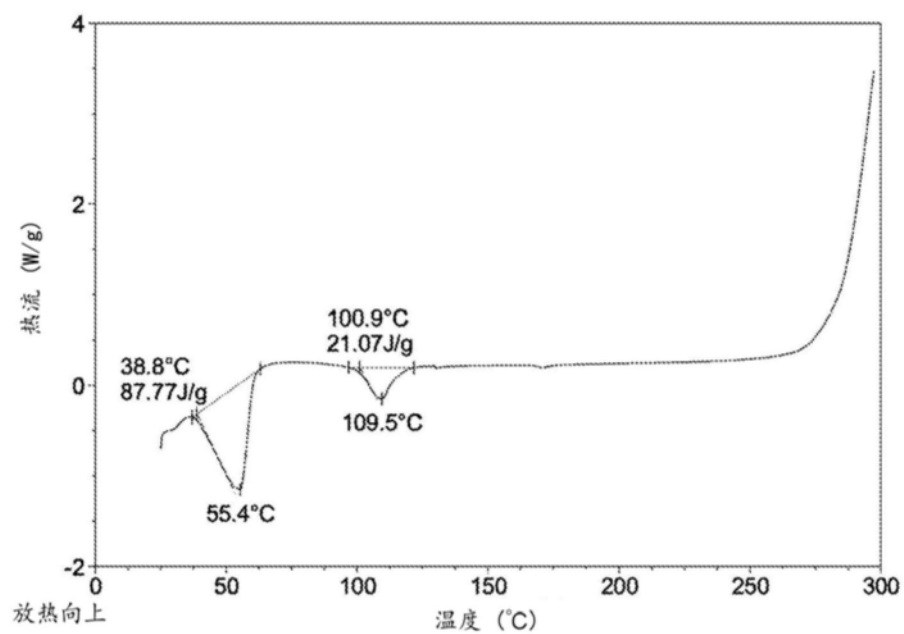


图27

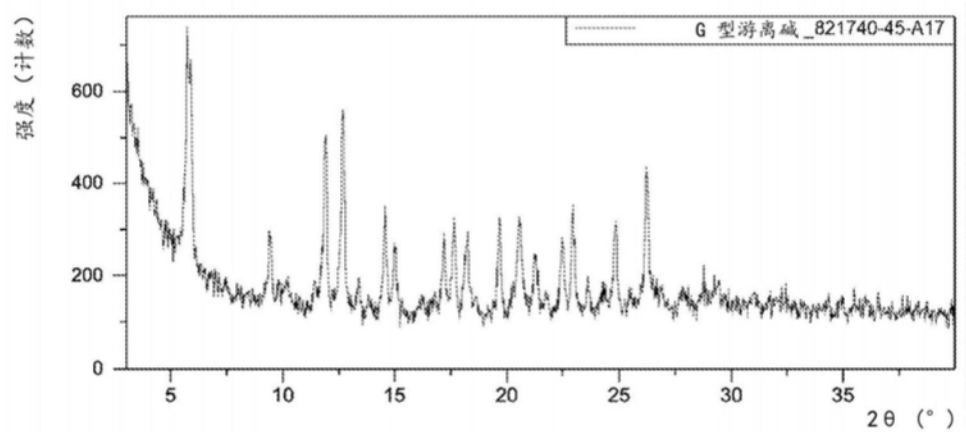


图28

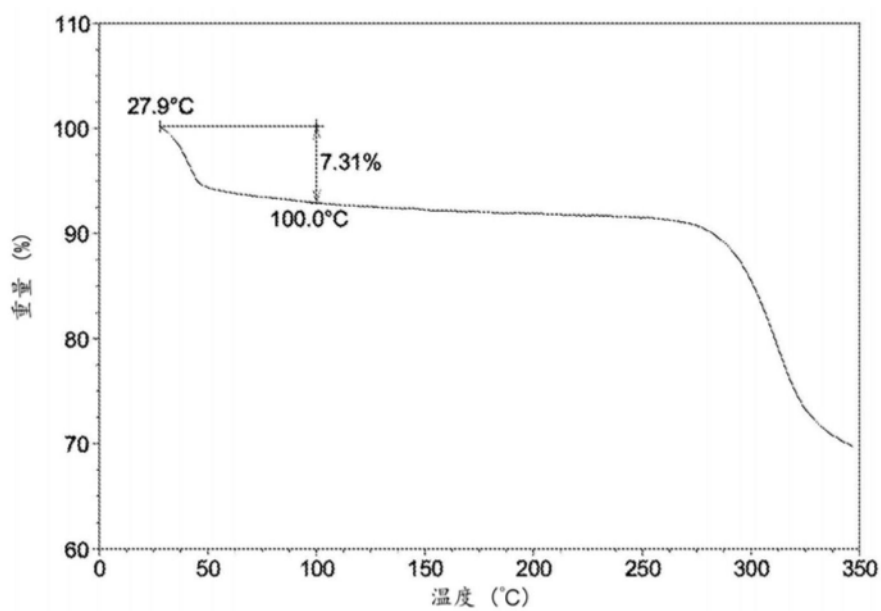


图29

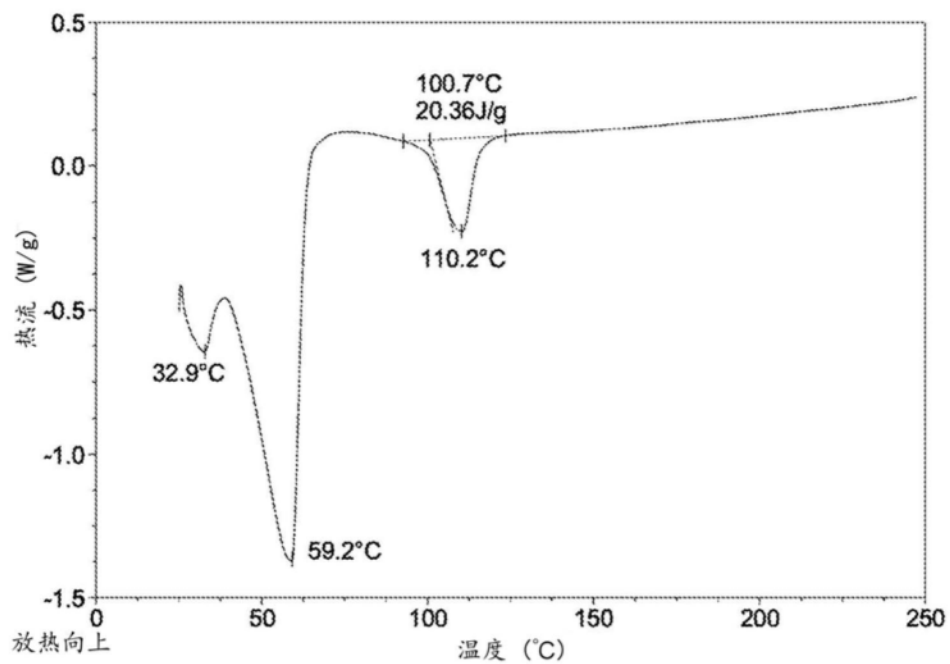


图30

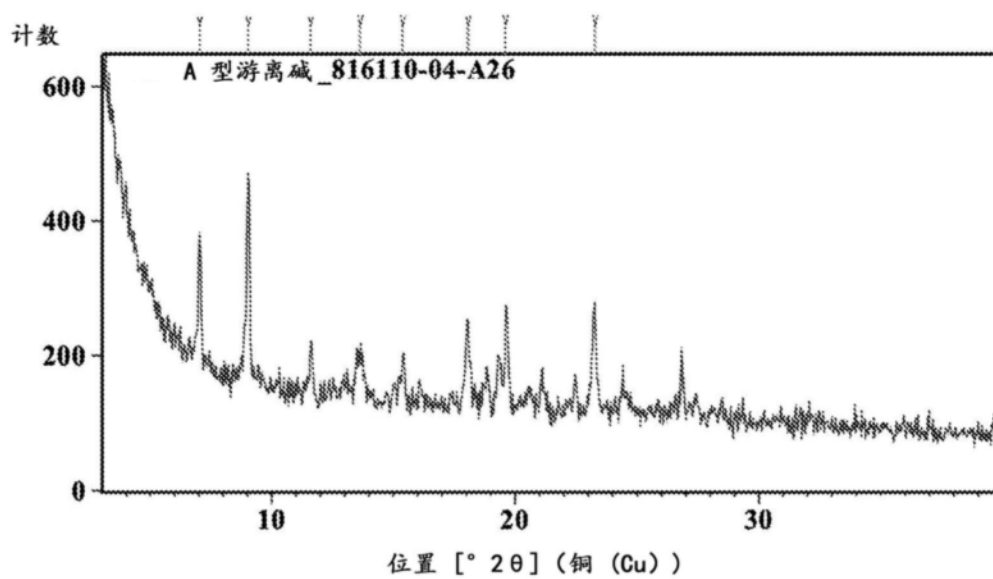


图31

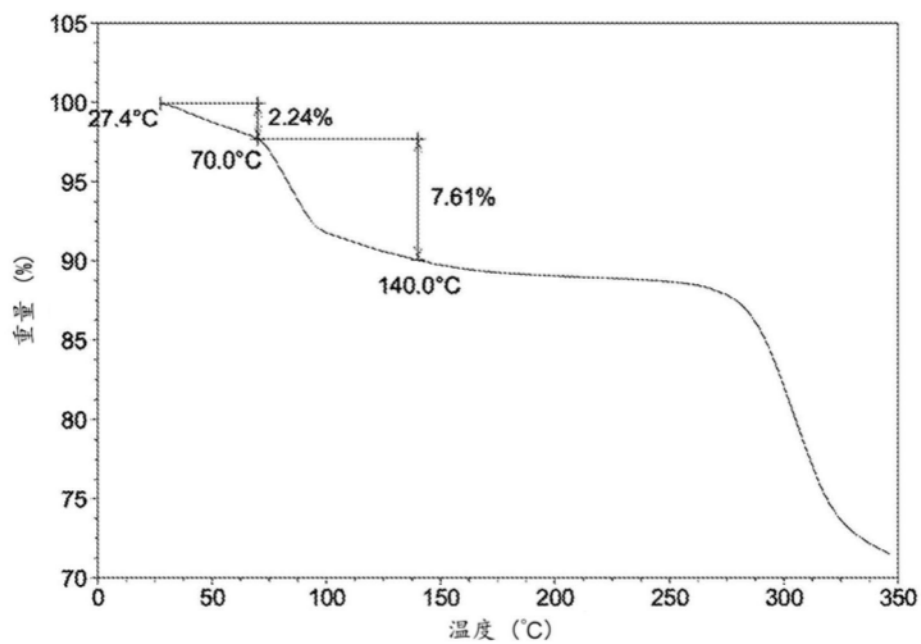


图32

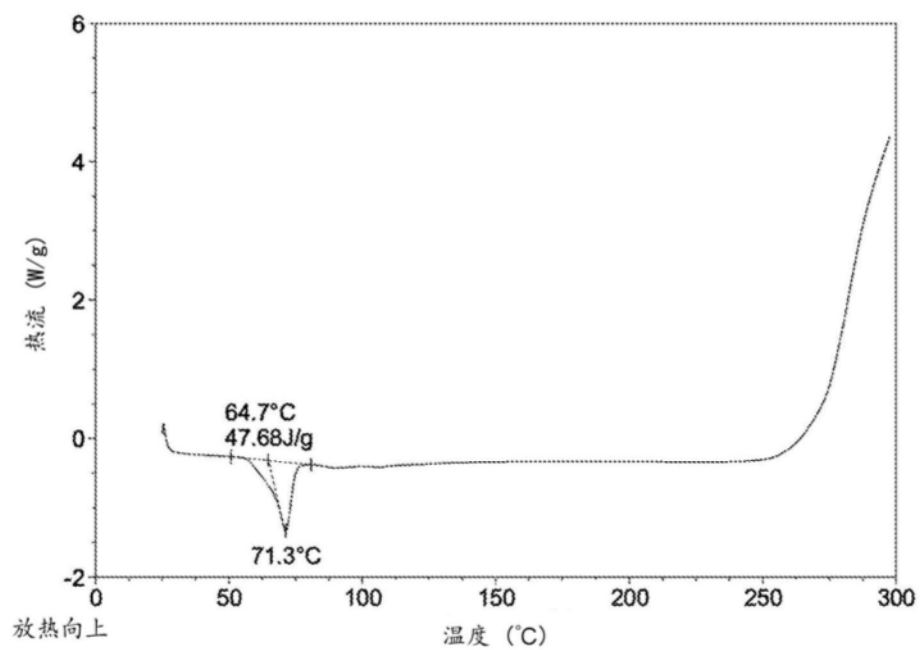


图33

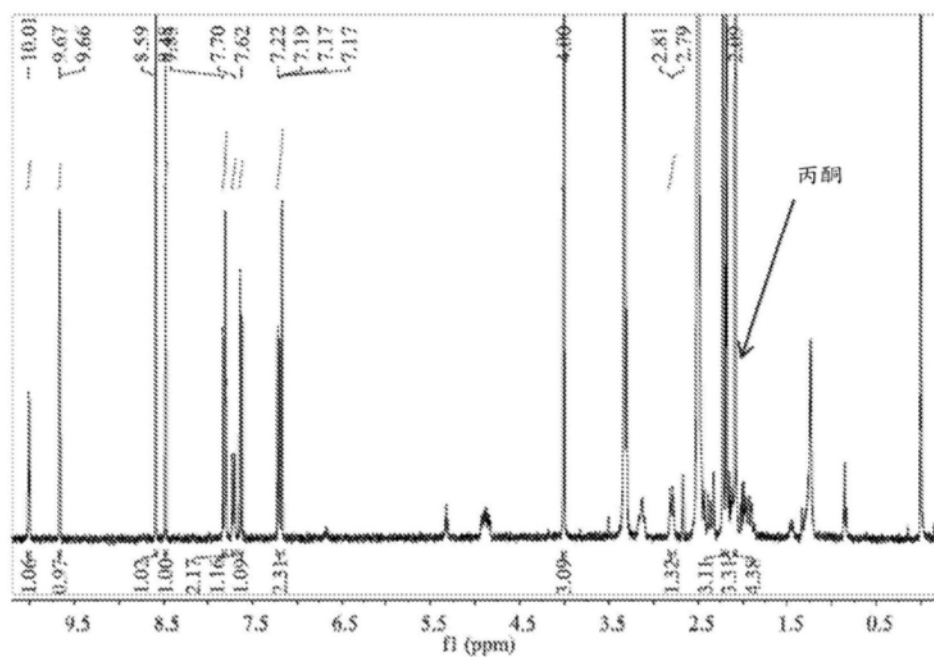


图34

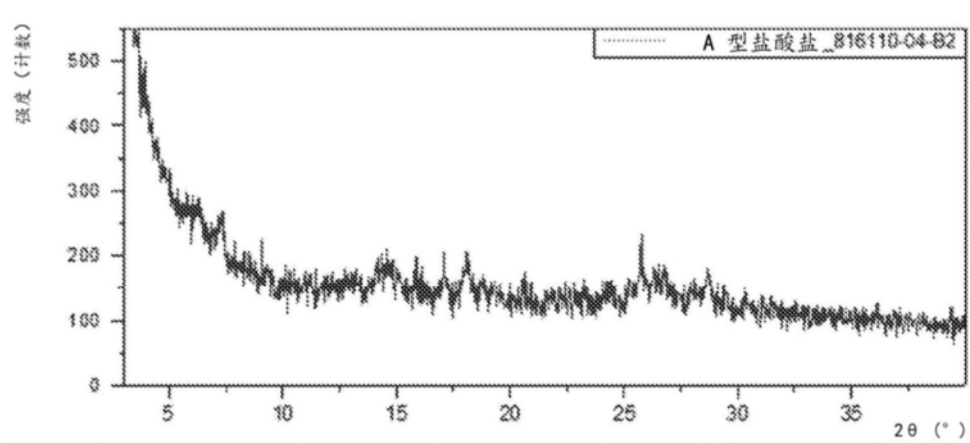


图35

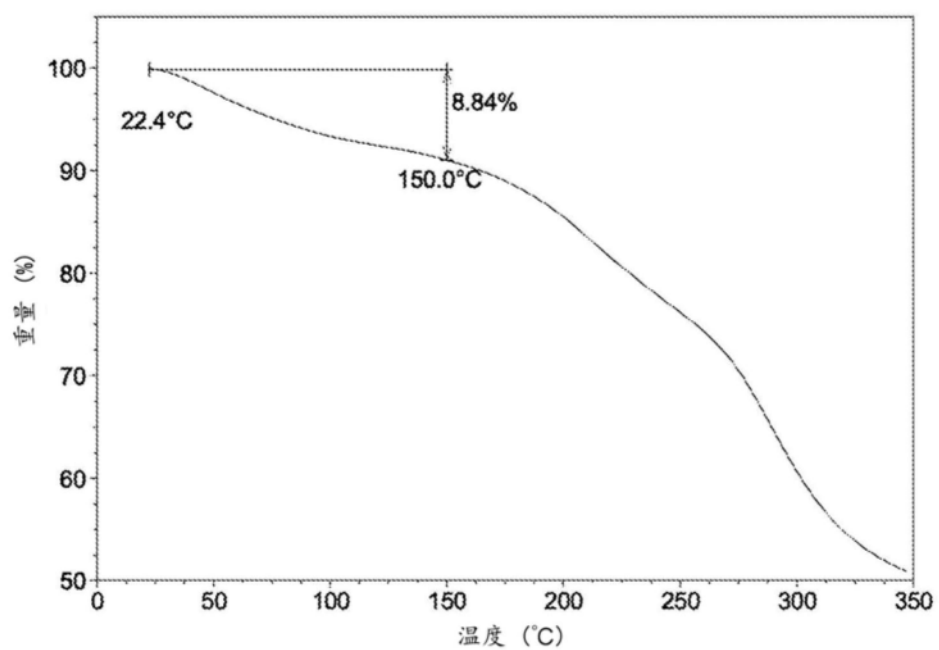


图36

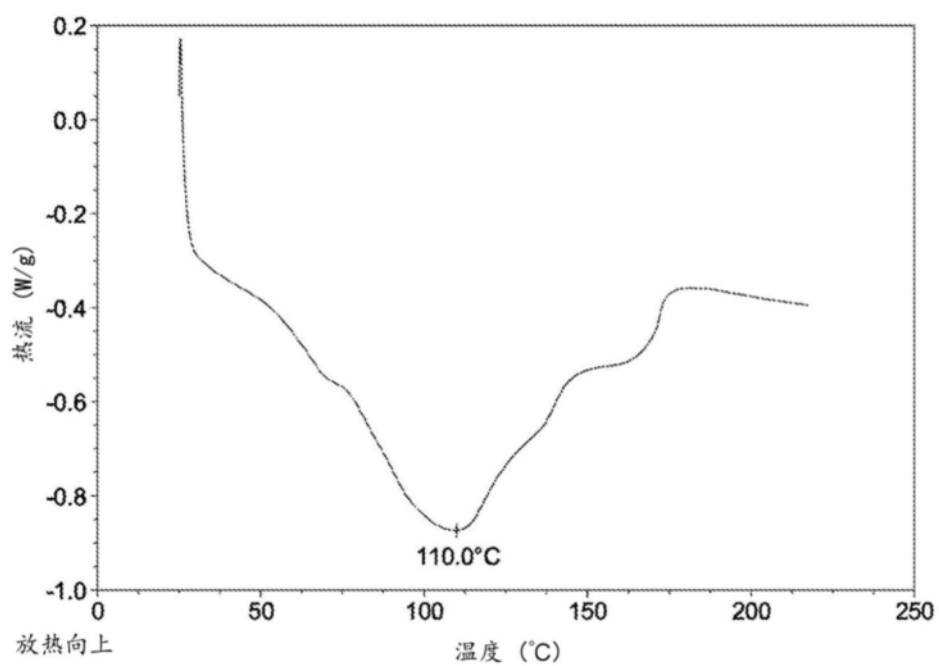


图37

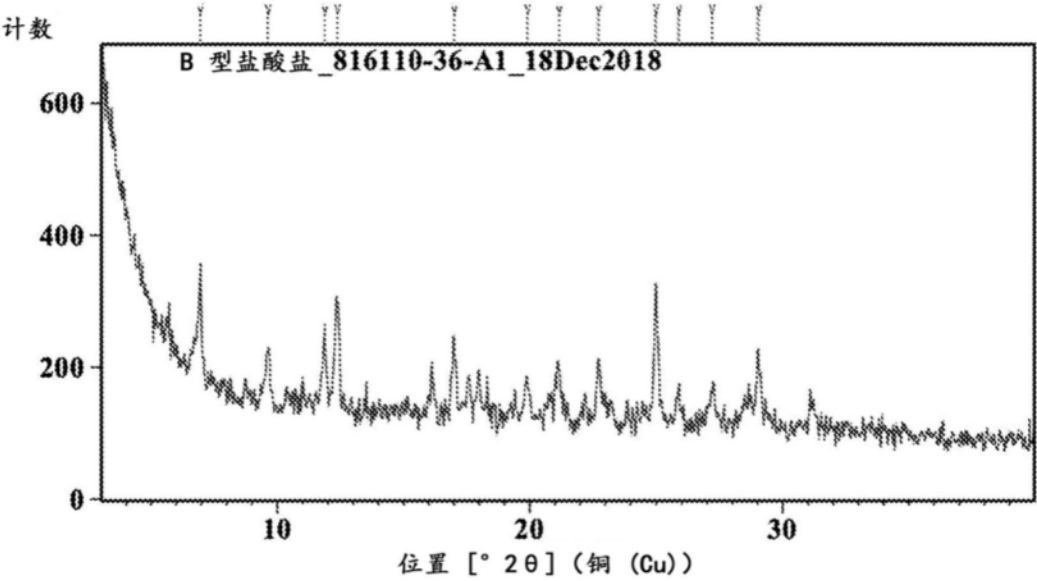


图38

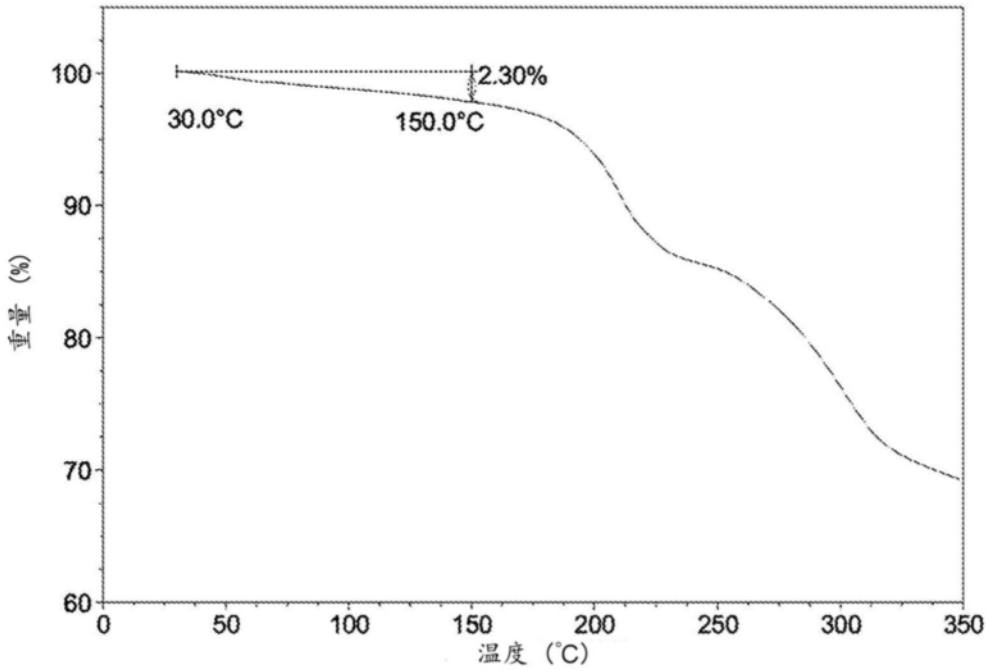


图39

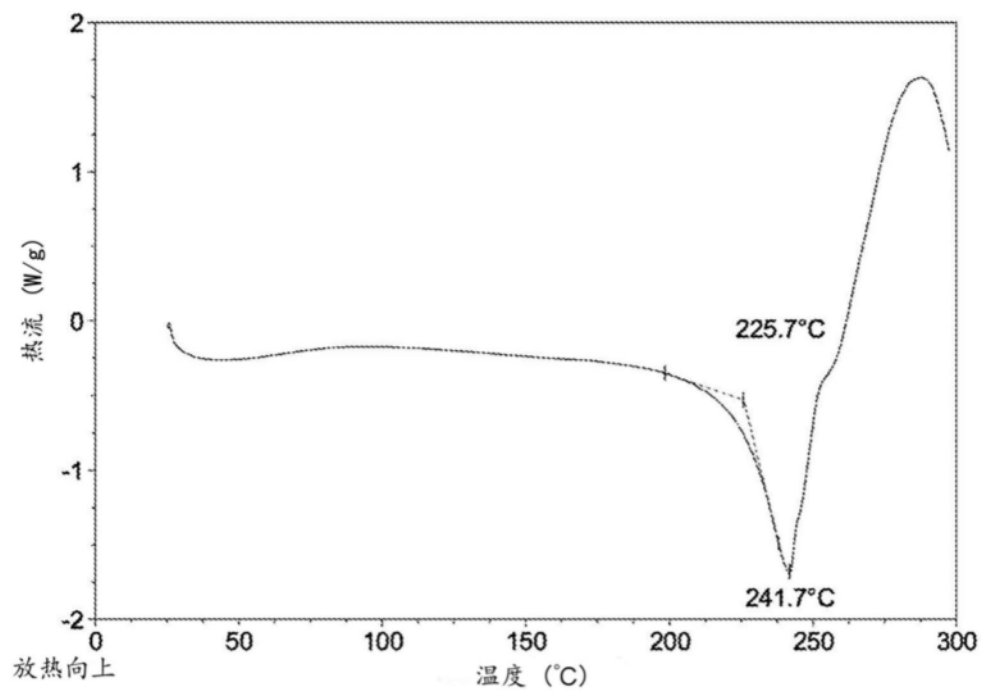


图40

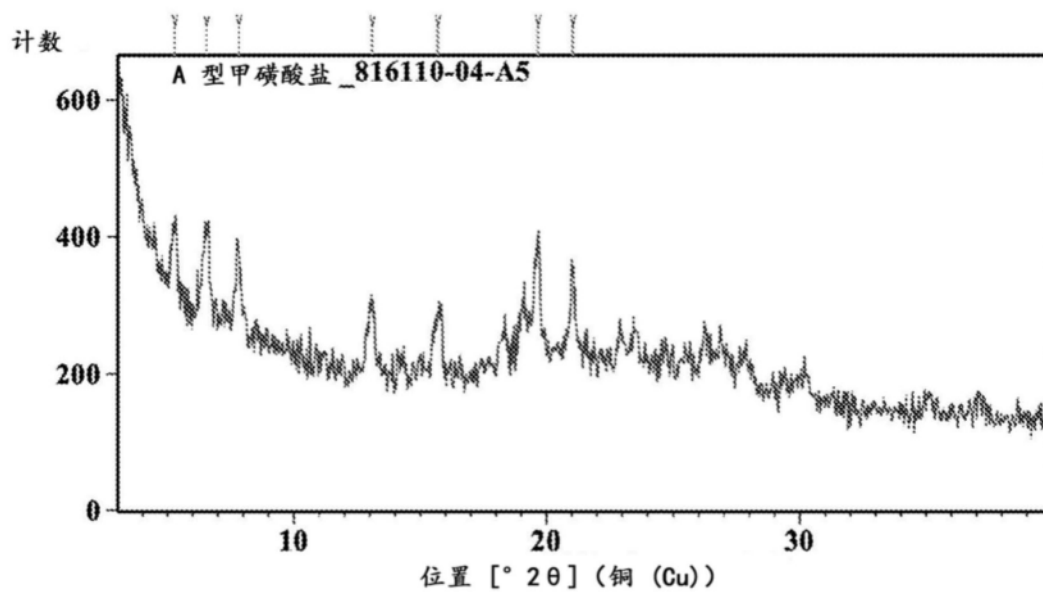


图41

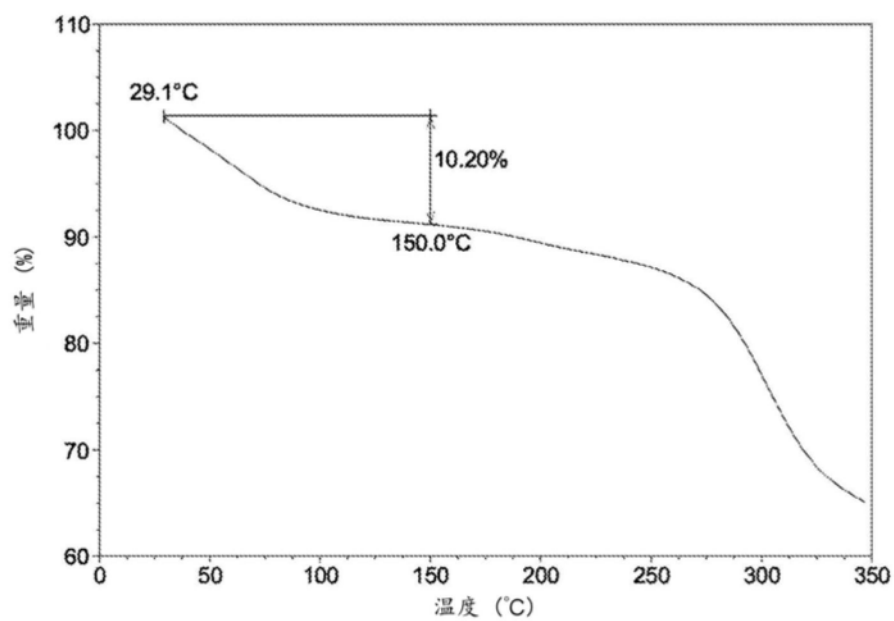


图42

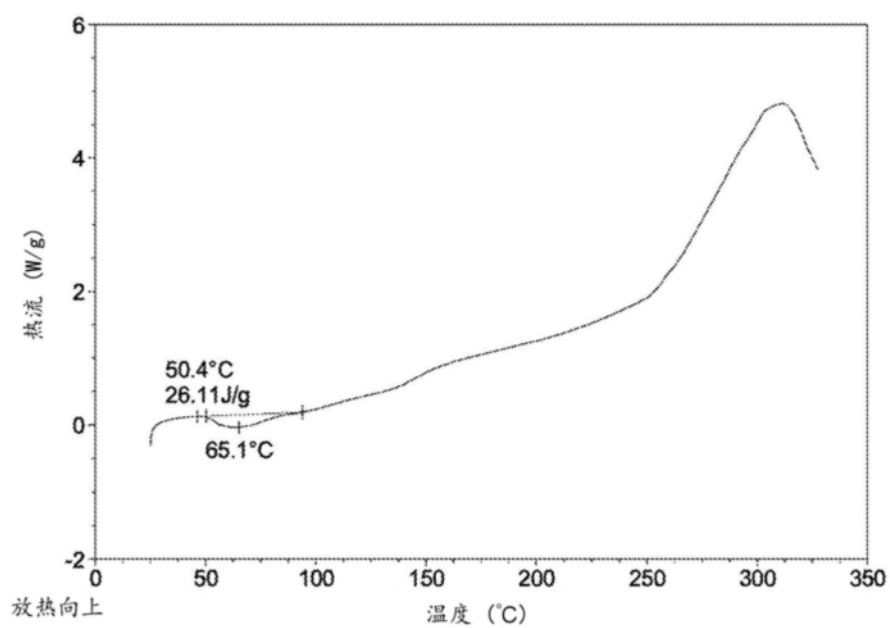


图43

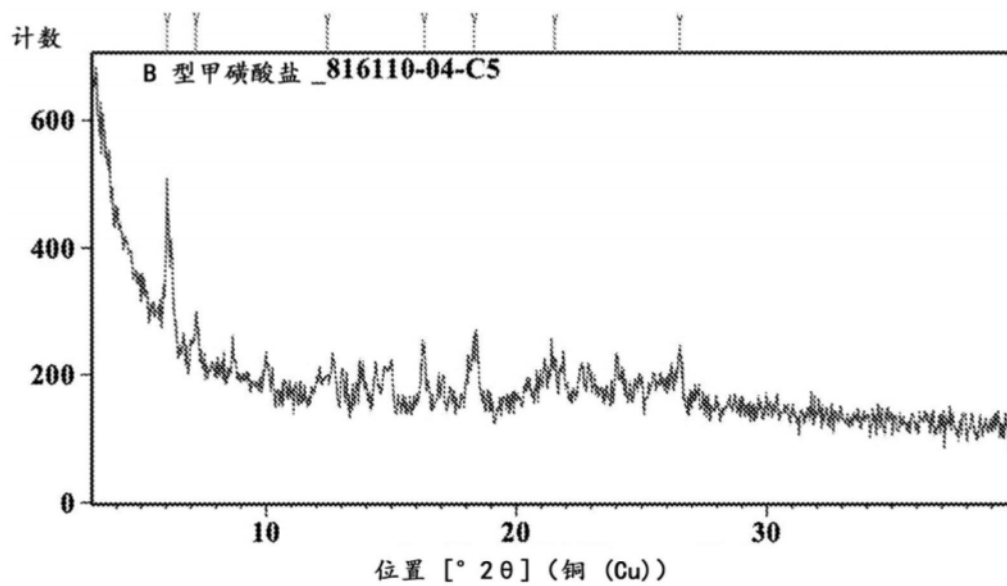


图44

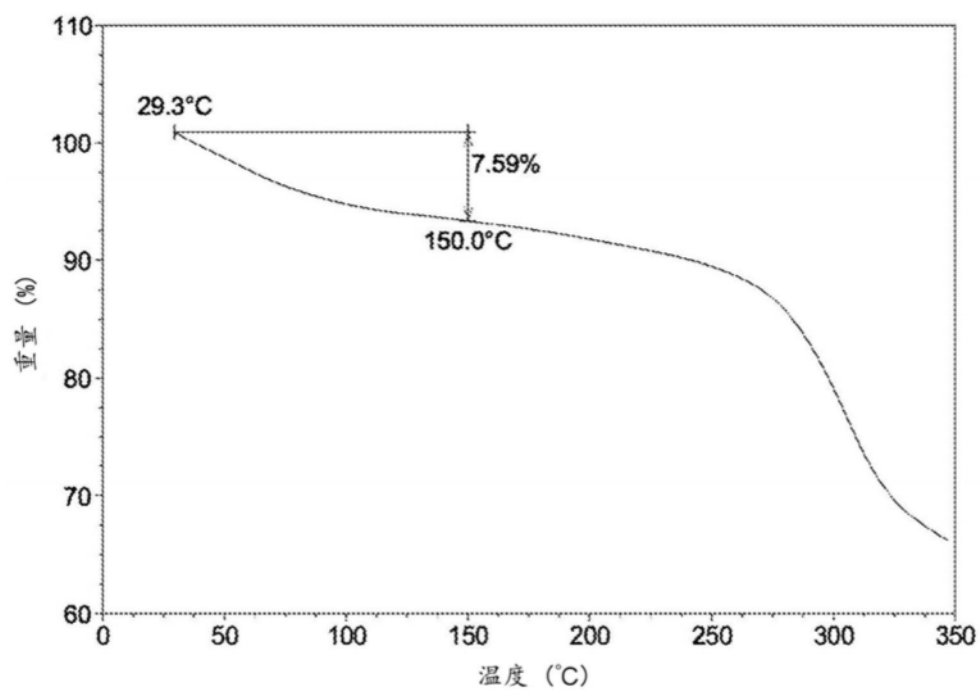


图45

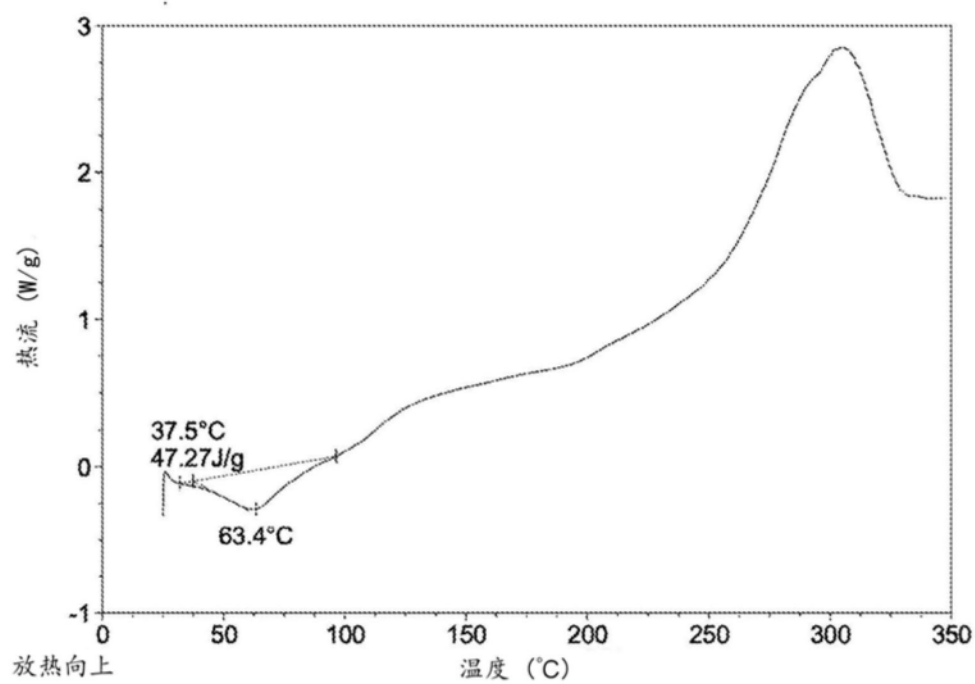


图46

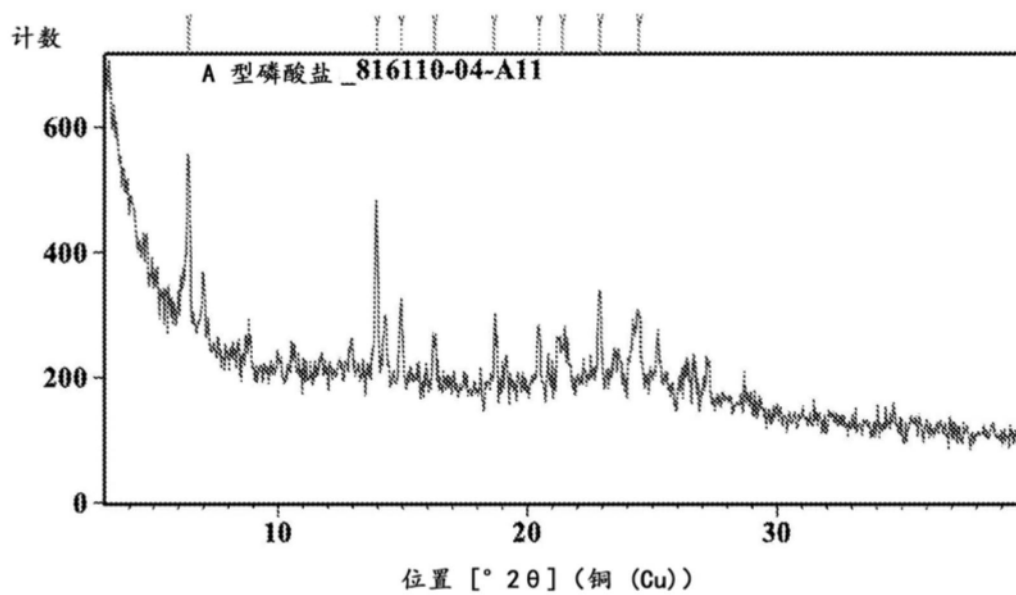


图47

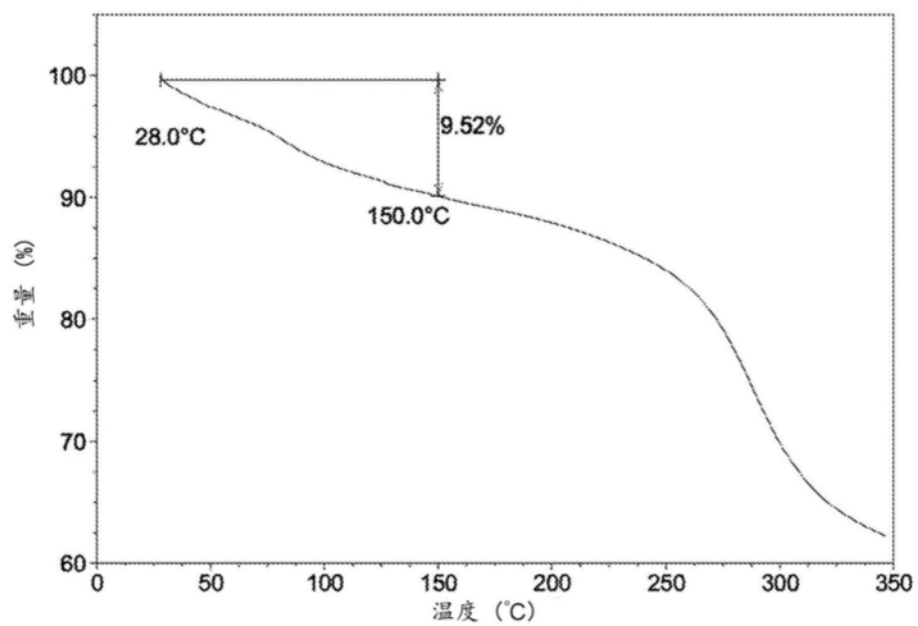


图48

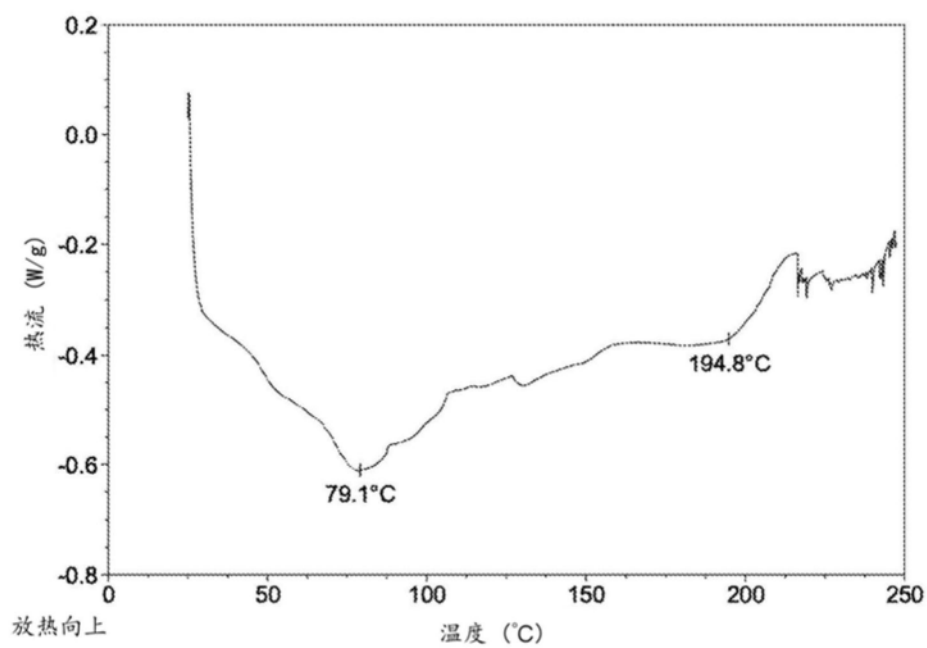


图49

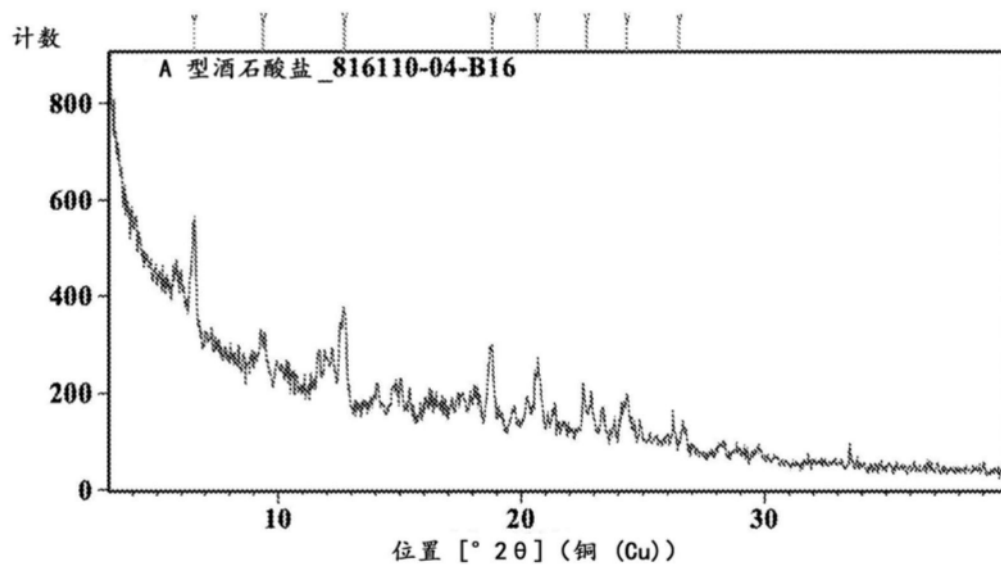


图50

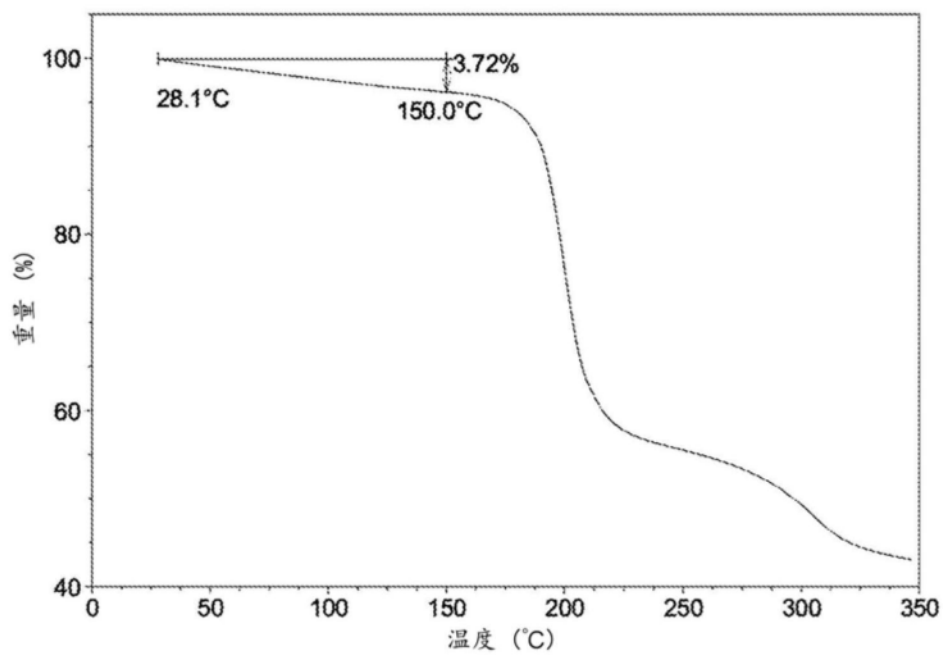


图51

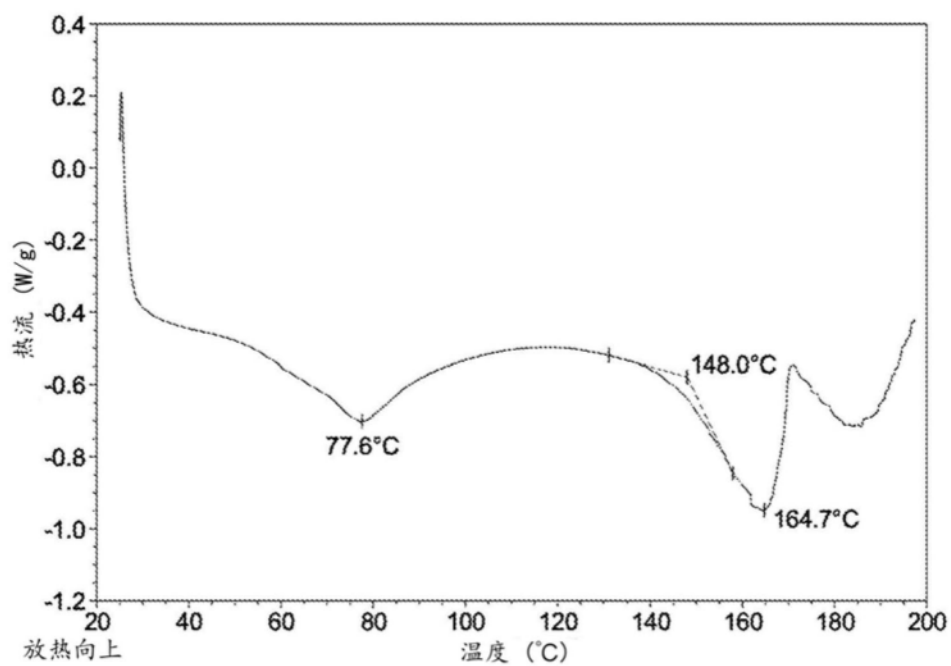


图52

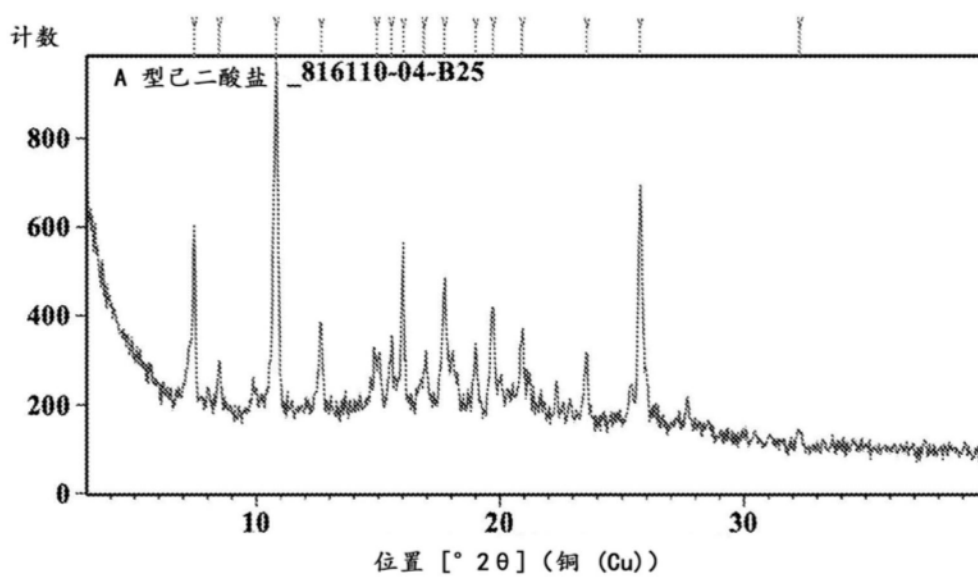


图53

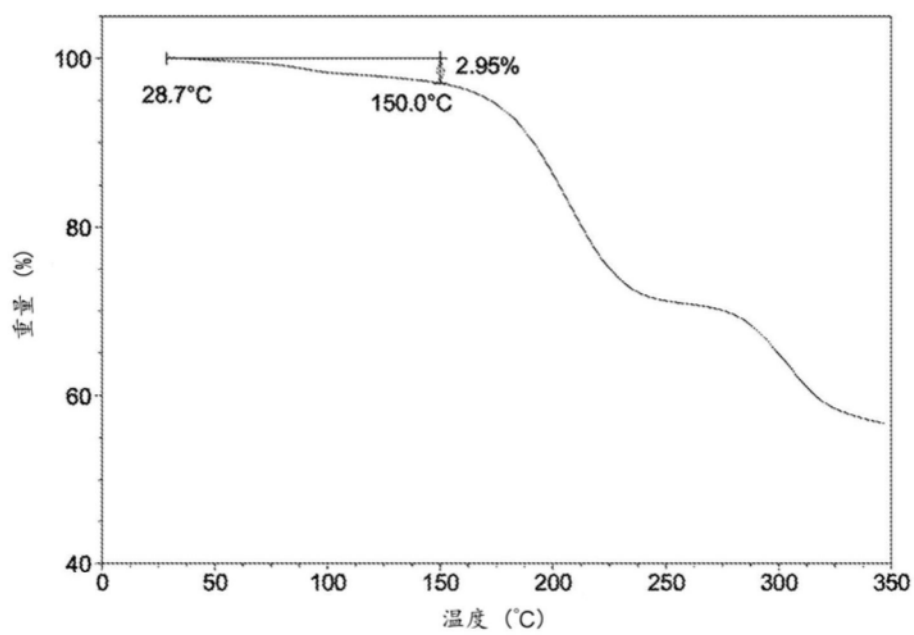


图54

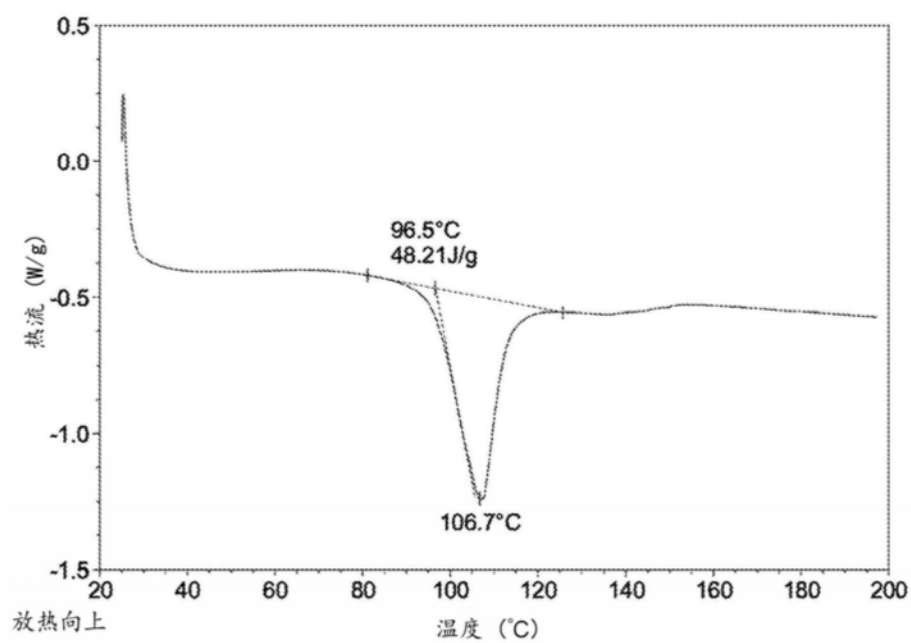


图55

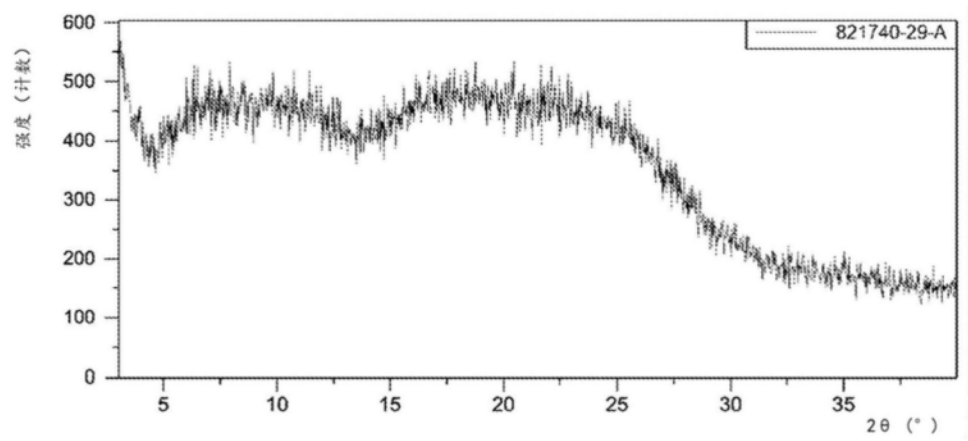


图56

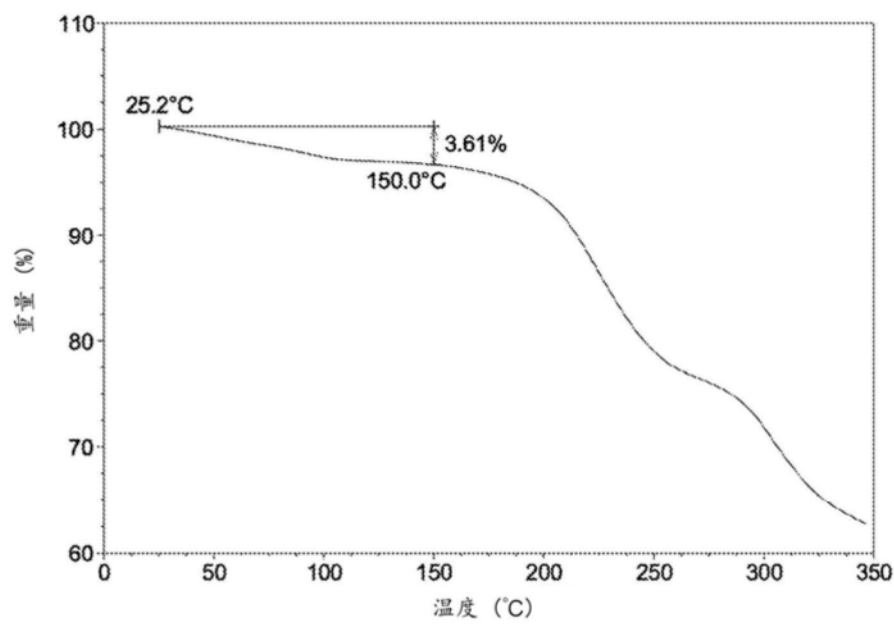


图57

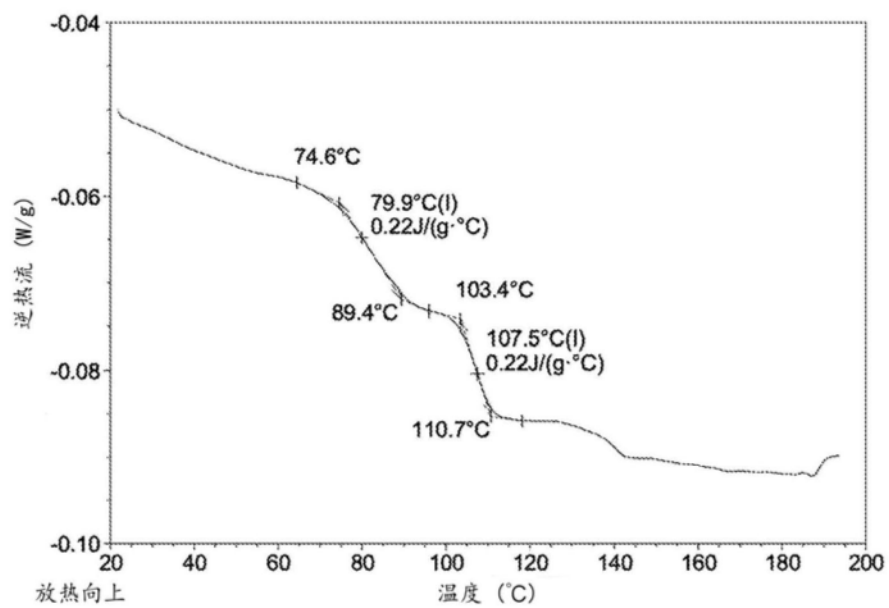


图58

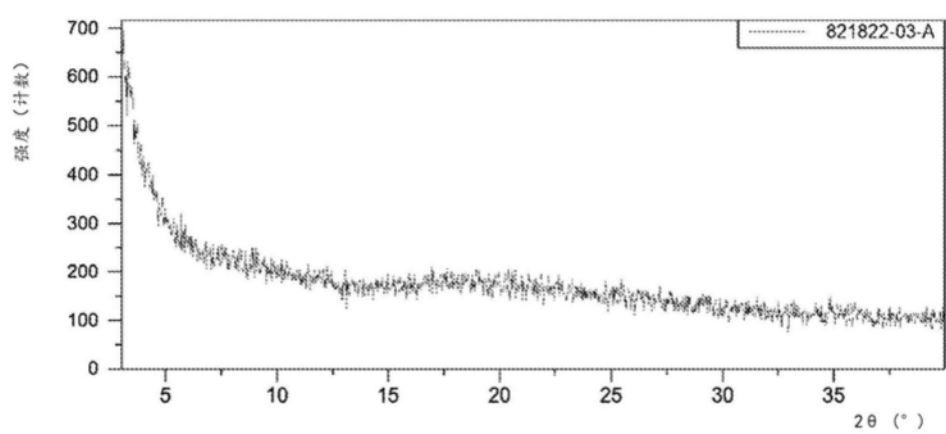


图59

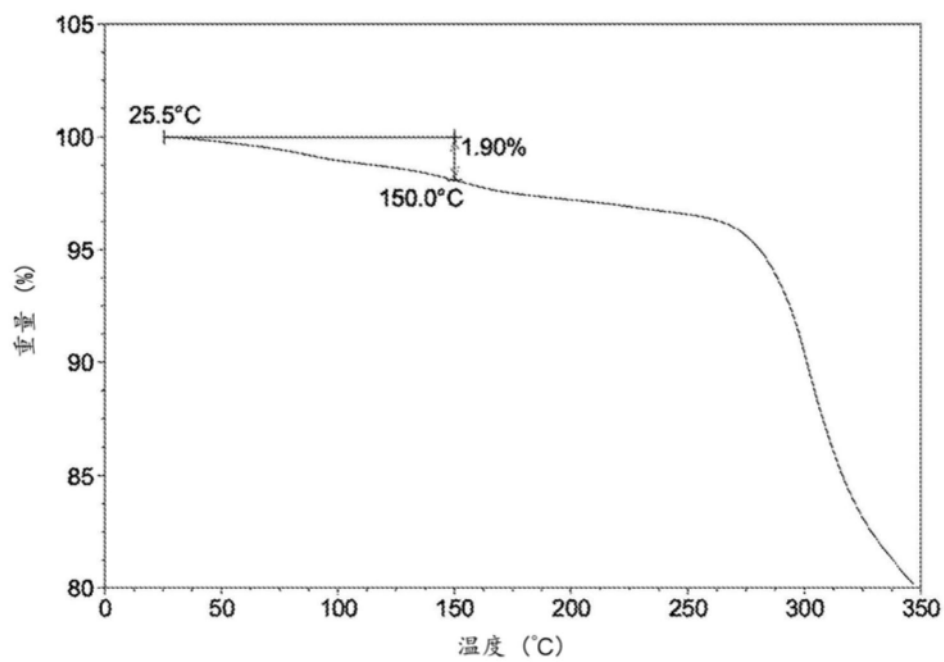


图60

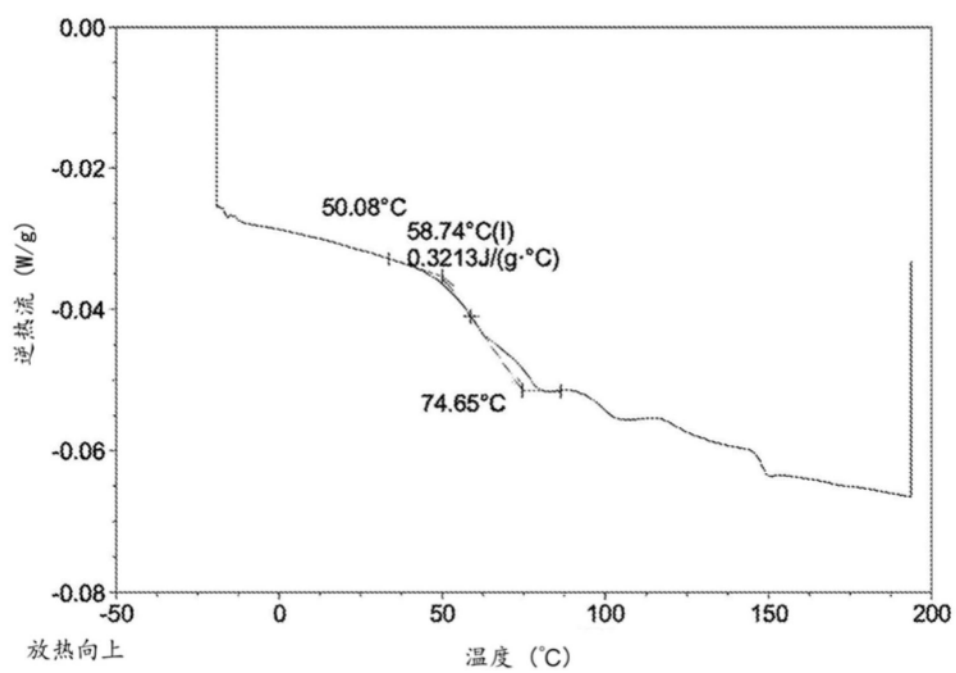


图61