



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107849060 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(21)申请号 201680042321.5

(22)申请日 2016.07.27

(30)优先权数据

62/199418 2015.07.31 US

62/352349 2016.06.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/054483 2016.07.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/021823 EN 2017.02.09

(71)申请人 辉瑞公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 M.J.伯奇 K.D.彭舍瓦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 张宇腾 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 498/18(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

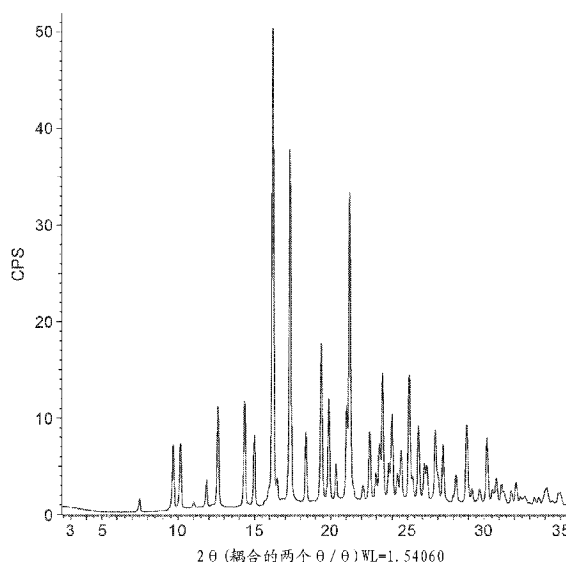
权利要求书2页 说明书21页 附图6页

(54)发明名称

劳拉替尼游离碱的结晶形式

(57)摘要

本发明涉及(10*R*)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-5-氧代-10,15,16,17-四氢-2*H*-8,4-(次甲基桥)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈(劳拉替尼)游离碱的结晶形式(形式7)。本发明还涉及包含形式7的药物组合物以及涉及使用形式7和这样的组合物治疗哺乳动物中的异常细胞生长诸如癌症的方法。



1. (10*R*)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2*H*-8,4-(次甲基桥)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈(劳拉替尼)游离碱的结晶形式,其具有包含在选自以下的 2θ 值处的两个或更多个峰的粉末X射线衍射(PXRD)图: 9.6、10.1、14.3、16.2和17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

2. 权利要求1的结晶形式,其具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6、10.1和16.2 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

3. 权利要求2的结晶形式,其具有进一步包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

4. 权利要求2或3的结晶形式,其具有进一步包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 14.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

5. 权利要求1-4中的任一项的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1})值:2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

6. 权利要求1-5中的任一项的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm)值: 39.1和142.1 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

7. 权利要求1-6中的任一项的结晶形式,其具有 ^{19}F 固态NMR谱,所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振(ppm)值: -108.2和-115.2 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

8. 劳拉替尼游离碱的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含两个或更多个选自以下的波数(cm^{-1})值:774、1553、1619、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

9. 权利要求8的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1})值:2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

10. 权利要求9的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数(cm^{-1})值: 1619 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

11. 权利要求9或10的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数(cm^{-1})值:1553 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

12. 权利要求9、10或11的结晶形式,其具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数(cm^{-1})值:774 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

13. 权利要求8-12中的任一项的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm)值: 39.1和142.1 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

14. 权利要求8-13中的任一项的结晶形式,其具有 ^{19}F 固态NMR谱,所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振(ppm)值: -108.2和-115.2 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

15. 劳拉替尼游离碱的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含两个或更多个选自以下的共振(ppm)值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

16. 权利要求15的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm)值: 39.1和142.1 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

17. 权利要求16的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包含共振(ppm)值: 112.3 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

18. 权利要求16或17的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包含共振(ppm)值: 25.8 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

19. 权利要求16、17或18的结晶形式,其具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包

含共振 (ppm) 值: $117.7 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

20. 劳拉替尼游离碱的结晶形式, 其具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含选自以下的共振 (ppm) 值: -108.2 和 $-115.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

21. 权利要求20的结晶形式, 其具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振 (ppm) 值: $-115.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

22. 权利要求20或21的结晶形式, 其具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振 (ppm) 值: $-108.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

23. 药物组合物, 其包含根据权利要求1-22中的任一项的劳拉替尼游离碱的结晶形式和药学上可接受的载体或赋形剂。

24. 治疗哺乳动物中的异常细胞生长的方法, 所述方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的根据权利要求1-22中的任一项的劳拉替尼游离碱的结晶形式。

25. 权利要求24的方法, 其中异常细胞生长是癌症。

26. 权利要求25的方法, 其中所述癌症由间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 或c-ros癌基因1受体酪氨酸激酶 (ROS1) 介导。

27. 权利要求25或26的方法, 其中所述癌症是非小细胞肺癌 (NSCLC)。

28. 根据权利要求1-22中的任一项的劳拉替尼游离碱的结晶形式在治疗哺乳动物中的异常细胞生长的方法中的用途。

29. 权利要求28的用途, 其中所述异常细胞生长是癌症。

30. 权利要求29的用途, 其中所述癌症由ALK或ROS1介导。

31. 权利要求29或30的用途, 其中所述癌症是NSCLC。

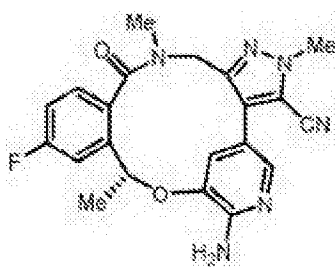
劳拉替尼游离碱的结晶形式

发明领域

[0001] 本发明涉及(10*R*)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2*H*-8,4-(次甲基桥)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈(劳拉替尼(lorlatinib))游离碱的新结晶形式(形式7),涉及包含形式7的药物组合物,以及涉及使用形式7和这样的组合物治疗哺乳动物中的异常细胞生长的方法。

[0002] 发明背景

如WHO Drug Information,第29卷,第4期,第541页(2015)中所述,由式(I)表示的化合物(10*R*)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2*H*-8,4-(次甲基桥(metheno))吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈(PF-06463922):



(I)

已经被指定为国际非专有名称(INN)劳拉替尼。劳拉替尼是野生型和抗性突变形式的间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-ros癌基因1(ROS1)受体酪氨酸激酶的有效的大环抑制剂。

[0003] 国际专利公开号W0 2013/132376和美国专利号8,680,111中公开了作为无定形固体的劳拉替尼游离碱的制备。劳拉替尼游离碱的溶剂化形式公开于国际专利公开号W0 2014/207606。每一前述文件的内容通过引用以其整体并入本文。

[0004] 人类癌症包括各种各样的疾病,其共同构成全世界发达国家中主要的死亡原因之一(American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005)。癌症的进展由一系列复杂的多种遗传和分子事件引起,所述事件包括基因突变、染色体易位和核型异常(Hanahan & Weinberg, The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70)。尽管癌症的潜在遗传原因多样且复杂,但是已观察到每种癌症类型表现出促进其进展的共同的特征和获得性的能力。这些获得性的能力包括细胞生长失调、持续的添补血管的能力(即,血管发生)和肿瘤细胞局部扩散以及转移到第二器官场所的能力(Hanahan & Weinberg 2000)。因此,鉴定抑制在癌症进展期间改变的分子靶标或靶向多种肿瘤中的癌症进展所共同的多个过程的新型治疗剂的能力代表了显著的未满足的需求。

[0005] 受体酪氨酸激酶(RTK)在细胞过程,包括细胞增殖、迁移、代谢、分化和存活中发挥重要作用。RTK活性在正常细胞中受到严格控制。来自相应基因的点突变、扩增和重排的组成性地增强的RTK活性已经牵涉许多类型的癌症的发展和进展。(Gschwind 等人, The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev.

Cancer 2004; 4, 361-370; Krause & Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 172-187.)。

[0006] 间变性淋巴瘤激酶(ALK)是一种受体酪氨酸激酶,与白细胞酪氨酸激酶(LTK)一起归为胰岛素受体(IR)超家族内的一个亚家族。在1994年,ALK首先作为在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)细胞系中与核磷蛋白(NPM)的融合蛋白被发现。(Morris 等人, Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 1994; 263:1281-1284.) 由染色体易位引起的NPM-ALK牵涉人间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的发病机理(Pulford 等人, Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. J. Cell Physiol., 2004; 199: 330-58)。已经确定了组成性地活化的ALK嵌合蛋白的异常表达在ALCL发病机制中的作用(Wan 等人, Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large cell lymphoma cells. Blood, 2006; 107:1617-1623)。随后在ALCL (50-60%)、炎性肌纤维母细胞肿瘤(27%)和非小细胞肺癌(NSCLC) (2-7%)中检测到导致ALK融合的有关染色体重排。(Palmer 等人, Anaplastic lymphoma kinase: signaling in development and disease. Biochem. J. 2009; 420:345-361.)。

[0007] 包含棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)基因和ALK基因的部分的EML4-ALK融合基因首先在NSCLC存档的临床样本和细胞系中被发现。(Soda 等人, Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. Nature 2007; 448:561-566; Rikova 等人, Cell 2007; 131:1190-1203.) 当在转基因小鼠中表达时, EML4-ALK融合变体表现出转化NIH-3T3成纤维细胞并引起肺腺癌,这证实了EML4-ALK融合激酶的有效致癌活性。(Soda 等人, A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008; 105:19893-19897.) 也有报道在家族性和散发性神经母细胞瘤病例中的ALK的致癌性突变。(Caren 等人, High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumors. Biochem. J. 2008; 416:153-159.)。

[0008] ROS1是一种属于胰岛素受体亚家族的原癌基因受体酪氨酸激酶,并参与细胞增殖和分化过程。(Nagarajan 等人 Proc Natl Acad Sci 1986; 83:6568-6572)。在人类中, ROS1在各种不同组织的上皮细胞中表达。已经在胶质母细胞瘤以及中枢神经系统的肿瘤中发现ROS1表达和/或活化的缺陷(Charest 等人, Genes Chromos. Can. 2003; 37(1): 58-71)。已经描述了导致ROS1激酶的异常融合蛋白的涉及ROS1的遗传改变,包括胶质母细胞瘤(Charest 等人 (2003); Birchmeier 等人 Proc Natl Acad Sci 1987; 84:9270-9274; 和NSCLC (Rimkunas 等人, Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of FIG-ROS1 Fusion, Clin Cancer Res 2012; 18:4449-4457)中的FIG-ROS1缺失易位、NSCLC中的SLC34A2-ROS1易位(Rikova 等人 Cell 2007; 131:1190-1203)、NSCLC(Rikova 等人 (2007))和胆管上皮癌(Gu 等人 PLoS ONE 2011; 6(1): e15640)中的CD74-ROS1易位,以及已知引起小鼠中的肿瘤生长的ROS1的截短的活性形式(Birchmeier 等人 Mol. Cell. Bio. 1986; 6(9):3109-3115)。已经报道了在肺癌患者肿瘤样品中的另外的融合物,包括

TPM3-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1和LRIG3-ROS1 (Takeuchi 等人, RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer, Nature Medicine 2012; 18(3):378-381)。

[0009] 在2011年ALK/ROS1/c-MET抑制剂克唑替尼被批准用于治疗通过FDA批准的测试检测到的ALK-阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。克唑替尼还显示出治疗具有ROS1易位的NSCLC的效力(Shaw 等人 Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. 在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)的年会(芝加哥, 2012年6月1-5日)上发表)。正如针对其它酪氨酸激酶抑制剂在临床上观察到的那样,已经描述了赋予对ALK抑制剂的抗性的ALK和ROS1中的突变(Choi 等人, EML4-ALK Mutations in Lung Cancer than Confer Resistance to ALK Inhibitors, N Engl J Med 2010; 363:1734-1739; Awad 等人, Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1, N Engl J Med 2013; 368:2395-2401)。

[0010] 因此,ALK和ROS1是癌症治疗干预的有吸引力的分子靶标。仍然需要鉴定具有针对野生型和突变形式的ALK和ROS1的新型活性谱的化合物。

[0011] 本发明提供了具有所需的性质如高结晶度、高纯度、低吸湿性以及有利的溶解和机械性质的新型劳拉替尼游离碱的结晶形式(形式7)。特别地,形式7提供了相对于国际专利公开号W0 2014/207606中公开的乙酸溶剂合物的药物产品制剂中的改善的物理稳定性。这样的溶剂化形式可能对药物开发提出挑战,特别是在物理稳定性方面。因此,仍然需要鉴定具有所需物理化学性质的新形式。

[0012] 发明概述

在一个方面,本发明提供了一种新颖的劳拉替尼游离碱的结晶形式(形式7)。劳拉替尼游离碱的形式7由以下方法中的一种或多种表征:(1) 粉末X射线衍射(PXRD) (2 θ); (2) 拉曼光谱(cm^{-1}); (3) ^{13}C 固态NMR光谱(ppm);或(4) ^{19}F 固态NMR光谱(ppm)。

[0013] 在第一方面,本发明提供了劳拉替尼游离碱(形式7),其特征在于具有:

(1) 粉末X射线衍射(PXRD)图(2 θ),其包含:(a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表1中的以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 表示的峰的峰;(b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表1中的以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰的峰;或(c) 在基本上与图1中所示的相同的2 θ 值处的峰;或

(2) 拉曼光谱,其包含:(a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表2中的以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 表示的值的波数(cm^{-1})值;(b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表2中的以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 表示的特征值的波数(cm^{-1})值;或(c) 基本上与图2中所示的相同的波数(cm^{-1})值;或

(3) ^{13}C 固态NMR谱(ppm),其包含:(a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表3中的以ppm ± 0.2 ppm表示的值的共振(ppm)值;(b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表3中的以ppm ± 0.2 ppm表示的特征值的共振(ppm)值;或(c) 基本上与图3中所示的相同的共振(ppm)值;或

(4) ^{19}F 固态NMR谱(ppm),其包含:(a) 1或2个选自表4中的以ppm ± 0.2 ppm表示的值的共振(ppm)值;或(b) 基本上与图4中所示的相同的共振(ppm)值;

或前述实施方案(1) (a)-(c)、(2) (a)-(c)、(3) (a)-(c)或(4) (a)-(b)中的任意2、3或4个的组合,条件是它们并不与彼此相矛盾。

[0014] 在另一方面,本发明还提供了药物组合物,其包含根据本文所述的任一实施方案的劳拉替尼游离碱(形式7)和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0015] 在另一方面,本发明提供了治疗包括人在内的哺乳动物中的异常细胞生长的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的劳拉替尼游离碱(形式7)。

[0016] 在另一方面,本发明提供了治疗哺乳动物中的异常细胞生长的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的包含根据本文所述的任一方面或实施方案的劳拉替尼游离碱(形式7)的药物组合物。

[0017] 在另一方面,本发明提供了根据本文所述的任一方面或实施方案的劳拉替尼游离碱(形式7)或包含这样的形式7的药物组合物在治疗哺乳动物中的异常细胞生长的方法中的用途。

[0018] 在又一个方面,本发明提供了根据本文所述的任一方面或实施方案的劳拉替尼游离碱(形式7)在制备用于治疗哺乳动物中的异常细胞生长的药物中的用途。

[0019] 在常见的实施方案中,异常细胞生长是癌症。在一个实施方案中,异常细胞生长是由ALK或ROS1介导的癌症。在一些这样的实施方案中,异常细胞生长是由ALK介导的癌症。在其它这样的实施方案中,异常细胞生长是由ROS1介导的癌症。在进一步的实施方案中,异常细胞生长是由至少一种遗传上改变的酪氨酸激酶,例如遗传上改变的ALK或遗传上改变的ROS1激酶介导的癌症。

[0020] 在一些这样的实施方案中,癌症选自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴瘤性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊索瘤(spinal axis tumor)、脑干胶质瘤或垂体腺瘤及其组合。

[0021] 在其它这样的实施方案中,癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、鳞状细胞癌、激素难治性前列腺癌、乳头状肾细胞癌、结肠直肠癌、神经母细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)和胃癌。在具体的实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在具体的实施方案中,癌症是由ALK或ROS1介导的NSCLC,更具体地说,由遗传上改变的ALK或遗传上改变的ROS1介导的NSCLC。

[0022] 附图简述

图1. 劳拉替尼游离碱(形式7)的PXRD图。

[0023] 图2. 劳拉替尼游离碱(形式7)的FT-拉曼光谱。

[0024] 图3. 劳拉替尼游离碱(形式7)的碳CPMAS谱。

[0025] 图4. 劳拉替尼游离碱(形式7)的氟MAS谱。

[0026] 图5. 劳拉替尼游离碱(形式7)的乳糖片剂的PXRD图。

[0027] 图6. 劳拉替尼游离碱(形式7)的磷酸氢钙(DCP)片剂的PXRD图。

[0028] 图7. 劳拉替尼游离碱(形式7)的乳糖片剂的FT-拉曼光谱。

[0029] 图8. 劳拉替尼游离碱(形式7)的DCP片剂的FT-拉曼光谱。

[0030] 发明详述

通过参考本发明的实施方案的以下详细描述和本文包括的实施例,可以更容易地理解本发明。应该理解的是,本文使用的术语仅仅是为了描述具体实施方案的目的,而不意图是限制性的。应进一步理解的是,除非本文具体定义,否则应赋予本文使用的术语其在相关领

域已知的传统含义。

[0031] 如本文所使用的,除非另外指出,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用。例如,“一个”取代基包括一个或多个取代基。

[0032] 术语“约”是指当被本领域普通技术人员考虑时具有落入所接受的均值的标准误差内的值。

[0033] 如本文所使用的,术语“基本上相同”是指考虑特定方法典型的可变性。例如,关于X射线衍射峰位置,术语“基本上相同”是指考虑峰位置和强度的典型的可变性。本领域技术人员将认识到,峰位置(2 θ)将显示出一些可变性,通常高达 $\pm 0.2^\circ$ 。此外,本领域技术人员将认识到,相对峰强度将显示设备间的可变性以及由于结晶度、优先取向、制备的样品表面以及本领域技术人员已知的其它因素而导致的可变性,并且应当仅作为定性的量度。类似地,拉曼光谱波数(cm^{-1})值显示可变性,通常高达 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$,同时 ^{13}C 和 ^{19}F 固态NMR谱(ppm)显示可变性,通常高达 $\pm 0.2\text{ppm}$ 。

[0034] 本文使用的术语“结晶”是指具有规则重复排列的分子或外表面平面。结晶形式可以在热力学稳定性、物理参数、x射线结构和制备过程方面不同。

[0035] 术语“无定形”是指无序固态。

[0036] 本文使用的术语“溶剂合物”是指在表面上、在晶格中或在表面上和晶格中具有通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂如水、乙酸、甲醇等或者它们的混合物。术语“水合物”可以具体用于描述包含水的溶剂合物。

[0037] 本文使用的术语“无水”是指含有如通过标准方法如卡尔-费歇尔分析(Karl Fisher analysis)所测定的小于约1% (w/w)吸附水分的结晶形式。

[0038] 本文描述的本发明可以在缺少本文未具体公开的任何(一个或多个)要素的情况下适当地实施。因此,例如,在本文中的每种情况下,术语“包括”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”中的任何一个可以用另外两个术语中的任一个来代替。

[0039] 在一个方面,本发明提供了劳拉替尼游离碱(形式7)。如本文所公开的,形式7是具有有利于在药物制剂中使用的物理稳定性、可制造性和机械性质的无水、非溶剂化的劳拉替尼游离碱的结晶形式。本文所述的方法提供了劳拉替尼游离碱(形式7),其是基本上纯的并且不含代替形式,包括前面公开的溶剂化形式。

[0040] 如本文所述,形式7通过PXRD、拉曼光谱以及 ^{13}C 和 ^{19}F 固态NMR光谱来表征。这样的结晶形式可以通过另外的技术,例如傅立叶变换红外光谱(FTIR)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)或差热分析(DTA)来进一步表征。

[0041] 在本发明每个方面的一些实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)由其粉末X射线衍射(PXRD)图表征。在本发明每个方面的其它实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)由其拉曼光谱表征。在本发明每个方面的其它实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)由其 ^{13}C 固态NMR谱表征。在本发明每个方面的其它实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)由其 ^{19}F 固态NMR谱表征。

[0042] 在进一步的实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)由这些方法中的两个、三个或四个的组合来表征。本文提供了包括以下两种或更多种的示例性组合:粉末X射线衍射(PXRD)图(2 θ);拉曼光谱波数值(cm^{-1}); ^{13}C 固态NMR谱(ppm);或 ^{19}F 固态NMR谱(ppm)。应该理解,可以使用两种、三种或四种技术的其它组合来唯一地表征本文公开的劳拉替尼游离

碱(形式7)。

[0043] 在一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在选自以下的 2θ 值处的一个或多个峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 14.3 、 16.2 和 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在选自以下的 2θ 值处的两个或更多个峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 14.3 、 16.2 和 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在选自以下的 2θ 值处的三个或更多个峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 14.3 、 16.2 和 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。

[0044] 在另一个实施方案中,形式7具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 和 16.2 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在一些这样的实施方案中,形式7具有进一步包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在其它这样的实施方案中,形式7具有进一步包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 14.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。

[0045] 在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,形式7具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 10.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,形式7具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 16.2 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,形式7具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,形式7具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 和 10.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。

[0046] 在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 16.2 和 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 14.3 和 16.2 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在仍另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有包含在以下 2θ 值处的峰的PXRD图: 9.6 、 10.1 、 14.3 、 16.2 和 17.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在一些这样的实施方案中, PXRD图进一步包含在选自表1中的峰的 2θ 值处的一个或多个另外的峰。

[0047] 在具体实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有PXRD图,其包含: (a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表1中的以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 表示的峰的峰; (b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表1中的以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰的峰;或(c) 在基本上与图1中所示的相同的 2θ 值处的峰。

[0048] 在一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,其包含一个或多个选自以下的波数(cm^{-1})值: 774 、 1553 、 1619 、 2229 和 2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,其包含两个或更多个选自以下的波数(cm^{-1})值: 774 、 1553 、 1619 、 2229 和 2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,其包含三个或更多个选自以下的波数(cm^{-1})值: 774 、 1553 、 1619 、 2229 和 2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。

[0049] 在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1})值: 2229 和 2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1})值: 2229 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1})值: 2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在一些这样的实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数(cm^{-1})值: 1619 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。在其它这样的实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数

(cm^{-1}) 值: $1553 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在仍其它这样的实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱进一步包含波数(cm^{-1}) 值: $774 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0050] 在另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值1619、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值: 1553、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在又另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值: 774、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在其它实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值: 774、1619、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值: 774、1553、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。在仍另一个实施方案中,形式7具有拉曼光谱,所述拉曼光谱包含波数(cm^{-1}) 值: 774、1553、1619、2229和2240 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0051] 在具体实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有拉曼光谱,其包含:(a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表2中的以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 表示的值的波数(cm^{-1}) 值;(b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表2中的以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 表示的特征值的波数(cm^{-1}) 值;或(c)基本上与图2中所示的相同的波数(cm^{-1}) 值。

[0052] 在一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含一个或多个选自以下的共振(ppm) 值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含两个或更多个选自以下的共振(ppm) 值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含三个或更多个选自以下的共振(ppm) 值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 ppm ± 0.2 ppm。

[0053] 在一些实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 39.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 39.1和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在一些这样的实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包含共振(ppm) 值: 112.3 ppm ± 0.2 ppm。在其它这样的实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包含共振(ppm) 值: 25.8 ppm ± 0.2 ppm。在仍其它这样的实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱进一步包含共振(ppm) 值: 117.7 ppm ± 0.2 ppm。

[0054] 在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 39.1、112.3和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 25.8、39.1和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 39.1、117.7和142.1 ppm ± 0.2 ppm。在另一个实施方案中,形式7具有 ^{13}C 固态NMR谱,所述 ^{13}C 固态NMR谱包含共振(ppm) 值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 ppm ± 0.2 ppm。

[0055] 在具体实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有 ^{13}C 固态NMR谱(ppm),其包含:(a) 1、2、3、4、5或多于5个选自表3中的以ppm ± 0.2 ppm表示的值的共振(ppm) 值;(b) 1、2、3、4、5或多于5个选自表3中的以ppm ± 0.2 ppm表示的特征值的共振(ppm) 值;或(c)

基本上与图3中所示的相同的共振 (ppm) 值。

[0056] 在一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含一个或多个选自以下的共振 (ppm) 值: -108.2 和 $-115.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

[0057] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振 (ppm) 值: $-115.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。在另一个实施方案中, 形式7具有 ^{19}F 固态NMR谱 (ppm), 其包含共振 (ppm) 值: $-108.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有 ^{19}F 固态NMR谱, 所述 ^{19}F 固态NMR谱包含共振 (ppm) 值: -108.2 和 $-115.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

[0058] 在另一个实施方案中, 形式7具有 ^{19}F 固态NMR谱 (ppm), 其包含: (4) ^{19}F 固态NMR谱 (ppm), 其包含: (a) 1或2个选自表4中的以 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 表示的值的共振 (ppm) 值; 或 (b) 基本上与图4中所示的相同的共振 (ppm) 值。

[0059] 在其它实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 由不与彼此相矛盾的上述实施方案中的两个、三个或四个的组合表征。下面提供了可以用于唯一地表征劳拉替尼游离碱的形式7 的示例性实施方案。

[0060] 在一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有包含在以下 2θ 值处的峰的粉末X射线衍射图: 9.6 、 10.1 和 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0061] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有包含在以下 2θ 值处的峰的粉末X射线衍射图: 9.6 、 10.1 、 16.2 和 $17.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0062] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有包含在以下 2θ 值处的峰的粉末X射线衍射图: 9.6 、 10.1 、 16.2 、 14.3 和 $17.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0063] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有: (a) 包含在以下 2θ 值处的峰的粉末X射线衍射图: 9.6 、 10.1 、 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$; 和 (b) 拉曼光谱, 其包含波数 (cm^{-1}) 值: 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0064] 在又另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有: (a) 包含在以下 2θ 值处的峰的粉末X射线衍射图: 9.6 、 10.1 和 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$; 和 (b) ^{13}C 固态NMR谱, 其包含共振 (ppm) 值: 39.1 和 $142.1 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

[0065] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有拉曼光谱, 所述拉曼光谱包含波数 (cm^{-1}) 值: 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0066] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有拉曼光谱, 所述拉曼光谱包含波数 (cm^{-1}) 值: 1619 、 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0067] 在仍另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有拉曼光谱, 所述拉曼光谱包含波数 (cm^{-1}) 值: 1553 、 1619 、 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0068] 在又另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有拉曼光谱, 所述拉曼光谱包含波数 (cm^{-1}) 值: 774 、 1553 、 1619 、 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

[0069] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有: (a) 拉曼光谱, 其包含波数 (cm^{-1}) 值: 2229 和 $2240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; 和 (b) ^{13}C 固态NMR谱, 其包含共振 (ppm) 值: 39.1 和 $142.1 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

[0070] 在另一个实施方案中, 劳拉替尼游离碱 (形式7) 具有: (a) 拉曼光谱, 其包含波数 (cm^{-1}) 值: 2240 和 $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; 和 (b) ^{19}F 固态NMR谱, 其包含共振 (ppm) 值: -115.2

和-108.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0071] 在仍另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹⁹F固态NMR谱,所述¹⁹F固态NMR谱包含共振(ppm)值: -115.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0072] 在其它实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹⁹F固态NMR谱,所述¹⁹F固态NMR谱包含共振(ppm)值: -115.2和-108.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0073] 在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹³C固态NMR谱,所述¹³C固态NMR谱包含共振(ppm)值: 39.1和142.1 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0074] 在另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹³C固态NMR谱,所述¹³C固态NMR谱包含共振(ppm)值: 39.1、112.3和142.1 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0075] 在又一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹³C固态NMR谱,所述¹³C固态NMR谱包含共振(ppm)值: 25.8、39.1、112.3和142.1 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0076] 在仍另一个实施方案中,劳拉替尼游离碱(形式7)具有¹³C固态NMR谱,所述¹³C固态NMR谱包含共振(ppm)值: 25.8、39.1、112.3、117.7和142.1 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

[0077] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含根据本文所述的任一实施方案表征的劳拉替尼游离碱(形式7)和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0078] 在另一方面,本发明提供了治疗哺乳动物,优选人中的异常细胞生长的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的药物组合物。

[0079] 本文使用的术语“治疗有效量”是指被施用的化合物的量,其将在某些程度上减轻所治疗的病症的一种或多种症状。关于癌症的治疗,治疗有效量是指具有以下效果的量: (1) 减小肿瘤尺寸, (2) 抑制(即,在某些程度上减缓,优选停止)肿瘤转移, (3) 在某些程度上抑制(即,在某些程度上减缓,优选停止)肿瘤生长或肿瘤侵袭力,和/或 (4) 在某些程度上减轻(或优选消除)一种或多种与癌症相关的体征或症状。

[0080] 如本文所用,“哺乳动物”是指人或动物对象。在某些优选的实施方案中,哺乳动物是人。

[0081] 除非另外指明,否则本文所用的术语“治疗(treating)”是指逆转、缓解、抑制进展或预防这样的术语所适用的病症或状况或这样的病症或状况的一种或多种症状。除非另外指明,否则本文使用的术语“治疗(treatment)”是指作为在紧邻其上定义的“治疗(treating)”的治疗行为。术语“治疗(treating)”还包括对象的辅助治疗和新辅助治疗。

[0082] 除非另有说明,否则如本文所用的“异常细胞生长”是指不依赖正常调节机制(例如,丧失接触抑制)的细胞生长。异常细胞生长可以是良性的(非癌性的)或恶性的(癌性的)。在本文提供的方法的常见实施方案中,异常细胞生长是癌症。

[0083] 如本文所用,“癌症”是指由异常细胞生长引起的任何恶性和/或侵袭性生长或肿瘤。术语“癌症”包括但不限于起源于身体特定部位的原发性癌症,已经从其开始的部位扩散到身体的其它部位的转移性癌症,缓解后从原始的原发性癌症的复发,以及第二种原发性癌症(这是在具有与后者不同类型的先前癌症病史的人中的新的原发性癌症)。

[0084] 在一些实施方案中,异常细胞生长是由间变性淋巴瘤激酶(ALK)介导的癌症。在一些这样的实施方案中,ALK是遗传上改变的ALK。在其它实施方案中,异常细胞生长是由ROS1激酶介导的癌症。在一些这样的实施方案中,ROS1激酶是遗传上改变的ROS1激酶。在常见的实施方案中,异常细胞生长是癌症,特别是NSCLC。在一些这样的实施方案中,NSCLC由ALK或

ROS1介导。在具体的实施方案中,癌症是由遗传上改变的ALK或遗传上改变的ROS1介导的NSCLC。

[0085] 本发明的药物组合物可以例如呈适合口服施用的形式(作为片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液剂、混悬剂)、肠胃外注射的形式(作为无菌溶液剂、混悬剂或乳剂)、局部施用的形式(作为软膏剂或乳膏剂)或直肠施用的形式(作为栓剂)。药物组合物可以是适合精确剂量单次施用的单位剂量形式。药物组合物将包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性成分的根据本发明的化合物。此外,其可以包括其它医学或药学试剂、载体、助剂等。

[0086] 示例性的肠胃外施用形式包括活性化合物在无菌水溶液,例如丙二醇水溶液或右旋糖水溶液中的溶液或混悬液。如果需要,这样的剂型可以被适当地缓冲。

[0087] 合适的药物载体包括惰性稀释剂或填充剂、水和各种有机溶剂。如果需要,药物组合物可以含有附加成分,例如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此,对于口服施用,含有各种赋形剂(如柠檬酸)的片剂可以与各种崩解剂(如淀粉、海藻酸和某些复合硅酸盐)以及与粘合剂(如蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。此外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石经常用于制片目的。类似类型的固体组合物也可用于软和硬填充明胶胶囊中。优选的材料包括乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇。当需要含水混悬剂或酞剂口服施用时,其中的活性化合物可以与各种甜味剂或调味剂,着色剂或染料,以及如果需要,乳化剂或助悬剂以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合相组合。

[0088] 制备具有特定量的活性化合物的各种药物组合物的方法对于本领域技术人员来说是已知的,或是显而易见的。例如,参见Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版(1975)。

实施例

[0089] 以下提供的实施例和制剂进一步说明和例示了本发明的具体方面和实施方案。应该理解的是,本发明的范围不受以下实施例的范围的限制。

[0090] 通用方法1. 粉末X射线衍射(PXRD)

图1中的PXRD数据是根据以下通用方案采集的。

[0091] 仪器方法:

PXRD图在Bruker-AXS Ltd上采集。D4粉末X射线衍射仪装有自动样品转换器、 θ - θ 测角仪、自动光束发散狭缝和PSD Vantec-1检测器。X射线管电压和安培数分别设定为40kV和40mA。将衍射仪调准,并在数据采集当天使用刚玉参考物质进行校准检查。在Cu波长处采集数据,使用0.018度的步长和从2.0至65.0度 2θ 扫描11.3小时的扫描时间。样品粉末通过将粉末放置在稍微涂抹油脂的低背景支架中制备。将样品粉末用载玻片压制以确保获得适当的样品高度并在采集期间旋转。使用Bruker DIFFRAC软件采集数据,并通过DIFFRAC EVA软件(3.1版本)进行分析。

[0092] 将采集的PXRD图导入Bruker DIFFRAC EVA软件。在选择峰位置之前,确认所测量的活性药物成分(API)形式7的PXRD图与来自单晶数据的模拟图一致。使用Bruker软件进行峰值搜索。仔细检查峰的选择,以确保所有的峰都被捕获,并且所有的峰位已被准确地分配。

[0093] 峰挑选方法:

使用EVA软件(3.1版本)中的峰值搜索算法实现峰挑选。使用1的阈值和0.27(最大0.55,最小0.02)的宽度值来进行初步峰值分配。目视检查自动分配的输出信息以确保有效性,并在必要时手动进行调整。峰强度相对于等于100%的最高强度峰标准化。通常选择相对强度 $\geq 2\%$ 的峰。将峰值位置中的 $\pm 0.2^\circ$ 2- σ 的典型误差应用于该数据。与该测量相关的小的误差可以作为包括以下的各种因素的结果而发生:(a)样品制备(例如样品高度), (b)仪器, (c)校准, (d)操作员(包括当确定峰值位置时存在的那些错误)和(e)材料的性质(例如,优选的取向和透明度误差)。因此峰值被认为具有 $\pm 0.2^\circ$ 2- σ 的典型相关误差。当列表中的两个峰被认为是重叠的($\pm 0.2^\circ$ 2- σ)时,从列表中移除强度较低的峰。也从峰值列表中移除作为在较高强度毗邻峰的肩峰(shoulders)存在的峰。

[0094] 理想情况下,粉末图应当与参照相一致。其可以是来自相同形式的晶体结构或内标如二氧化硅的模拟粉末图。用于产生表1中列出的峰的API的形式7的测量的PXRD图与来自单晶结构的模拟图相一致。

[0095] 通用方法2.拉曼光谱

图2中的拉曼光谱数据是根据以下通用方案采集的。

[0096] 仪器方法:

拉曼光谱使用连接到Vertex 70 FTIR光谱仪(Bruker,UK)的RAM II FT拉曼模块采集。该仪器配有1064 nm的Nd:YAG激光和液氮冷却的锗检测器。在数据获取之前,使用白光源以及聚苯乙烯和萘参照进行仪器性能和校准验证。

[0097] 在光谱采集期间旋转的截短的NMR管(5mm直径)中分析样品。对来自旋转器中的样品的反向散射的拉曼信号进行优化,并且使用以下参数来获取来自每个样品的谱:

激光功率:500 mW

光谱分辨率:2 cm^{-1}

采集范围:4000 - 50 cm^{-1}

扫描次数:512

切趾函数:Blackmann-Harris 4-项

在该实验配置中峰位置的变异性在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 以内。

[0098] 峰挑选方法

在峰挑选之前,将Stokes散射拉曼信号的强度标度标准化为1.00。然后使用GRAMS/AI v.9.1软件(Thermo Fisher Scientific)中的峰挑选功能来鉴定峰位置,阈值设置为0.007。

[0099] 相对强度在1.00-0.75、0.74-0.30和低于0.29的峰分别被标记为强、中和弱。

[0100] 由于FT-拉曼和色散型拉曼是类似的技术,所以预计本文报道的FT-拉曼光谱的峰位置将与使用色散型拉曼测量所观察到的那些峰位置相一致(假设适当的仪器校准)。

[0101] 通用方法3.固态NMR (ssNMR) 光谱:

图3和4中的碳CPMAS和氟MAS ssNMR数据是根据以下通用方案采集的。

[0102] 仪器方法:

固态NMR(ssNMR)分析在环境温度和压力下在置于Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (^1H 频率)NMR谱仪中的Bruker-BioSpin CPMAS探针上进行。将填充的转子在魔角定向并以14.5 kHz旋转。使用质子去耦交叉极化魔角旋转实验采集碳ssNMR谱。在谱获取期间应

用80-90 kHz的相位调制的质子去耦场。交叉极化接触时间设置为2ms,且再循环延迟设置为5秒。对扫描次数进行了调整,以获得足够的信噪比。使用晶状金刚烷的外标(将其高磁场共振设定为29.5ppm(由纯净的TMS确定))参比碳谱。使用质子去耦直接极化魔角旋转实验采集氟ssNMR谱。在谱获取期间应用80-90 kHz的相位调制的质子去耦场。将再循环延迟设置为60秒。对扫描次数进行了调整,以获得足够的信噪比。使用在50/50体积/体积的三氟乙酸和水的外标(将其共振设定为-76.54ppm)上进行的直接极化实验参比氟化学位移标度。

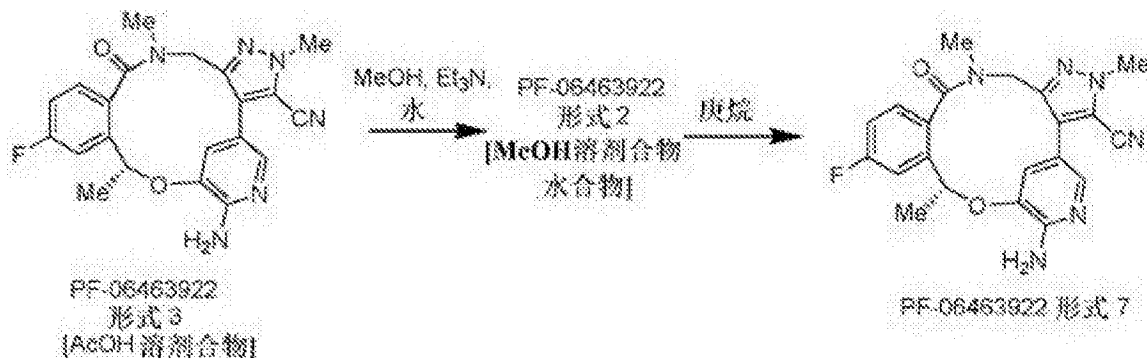
[0103] 峰挑选方法:

使用Bruker-BioSpin TopSpin 3.2版软件进行自动峰挑选。通常,将5%相对强度的阈值用于初步选择峰。目视检查自动峰挑选的输出信息以确保有效性,并在必要时手动进行调整。

[0104] 尽管本文中报道了具体的 ^{13}C 和 ^{19}F 固态NMR峰值,但由于仪器、样品和样品制备的差异,确实存在这些峰值的范围。由于峰值的固有变化,这在固态NMR领域中是常规实践。 ^{13}C 和 ^{19}F 化学位移x轴值的典型变异性对于结晶固体而言为加或减0.2ppm的量级。本文报道的固态NMR峰高度是相对强度。固态NMR强度可以根据实验参数的实际设置和样品的受热历程而变化。

[0105] 实施例1

(10R)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2H-8,4-(次甲基桥)吡唑并[4,3-h][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷-3-甲腈(劳拉替尼)游离碱的形式7的实验室规模制备



通过如国际专利公开号W0 2014/207606中所述制备的劳拉替尼的乙酸溶剂合物(形式3)经由劳拉替尼的中间体甲醇溶剂合物水合物形式(形式2)来制备劳拉替尼游离碱的形式7。

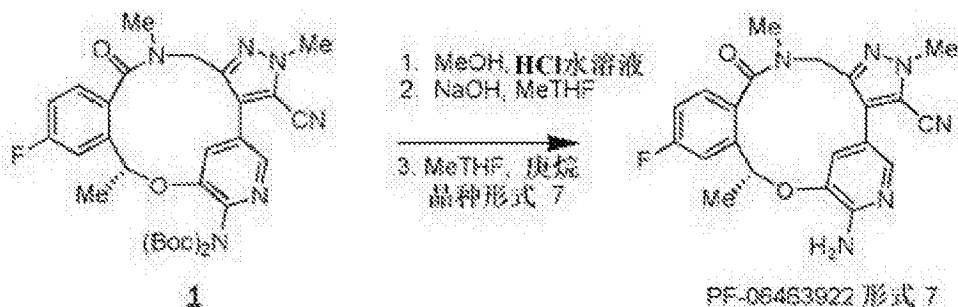
[0106] 在室温在具有磁力搅拌的Easymax烧瓶中将劳拉替尼的乙酸溶剂合物(形式3)(5 g, 10.72 mmol)在甲醇(10 mL/g, 1235.9 mmol)中浆化,经10分钟加入三乙胺(1.2 当量, 12.86 mmol)。将所得溶液加热至60℃,并经10分钟加入水(12.5 mL/g, 3469.3 mmol),同时保持温度为60℃。通过刮擦玻璃容器内部引发结晶以形成迅速沉淀的混悬液,将其研磨以使系统保持流动。然后经1小时将混悬液冷却至25℃,然后冷却至5℃并粒化4小时。将白色浆液过滤并用1 mL/g冷冻的水/甲醇(1:1)洗涤,然后在50℃下真空干燥过夜以提供劳拉替尼的甲醇溶剂合物水合物形式2。

[0107] 然后通过庚烷中的劳拉替尼的甲醇溶剂合物水合物形式2的再浆化来制备形式7。称取100mg 劳拉替尼形式2放入4打兰小瓶中,加入3mL庚烷。将混合物在滚筒混合器上在

室温下浆化2小时。通过PXRD确认形式转化,其显示至劳拉替尼游离碱的形式7的完全形式改变。

[0108] 实施例2

(10R)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2H-8,4-(次甲基桥)吡唑并[4,3-h][2,5,11]苯并氧杂二氮杂十四烷环-3-甲腈(劳拉替尼)游离碱的形式7的替代性制备



向配备有顶置式搅拌器的100 mL Easymax反应器中加入双-Boc保护的大环1 (如国际专利公开号W0 2014/207606的实施例4中所述制备) (7g, 10 mmol) 和甲醇 (28 mL; 4 mL/g PF-06668559)。将浆液加热至60℃并用6N盐酸 (9 mL, 54 mmol) 处理并保持3小时。一旦确定反应完成,将混合物冷却至40℃并用1N氢氧化钠 (39mL, 39 mmol) 处理以部分中和混合物。用2-甲基四氢呋喃 (53mL) 处理混合物,然后用1N氢氧化钠 (13.5mL, 13.5mmol) 中和至 pH 7。将混合物用氯化钠 (10.1g, 173mmol) 处理并升温至60℃。用分液漏斗除去底部的水层。将有机相在60℃下用水 (50mL) 洗涤。用分液漏斗除去水洗液。将有机层无尘地过滤到装有顶部搅拌器和蒸馏头的干净的125mL反应器中。向有机混合物中加入另外的2-甲基四氢呋喃 (70mL), 并通过常压蒸馏将混合物浓缩至约30mL的体积。将该溶液用2-甲基四氢呋喃 (12mL) 处理并调节至60℃。

[0109] 将溶液用正庚烷 (10.5mL) 处理,随后加入劳拉替尼游离碱的形式7的晶种 (45mg, 0.11mmol)。在将浆液老化1小时之后,在60℃下经2小时加入正庚烷 (73.5mL)。将得到的浆液在60℃下保持1小时,随后经1小时冷却至20℃并粒化16小时。过滤浆液,并将产物滤饼用正庚烷 (12mL) 洗涤。将固体在60℃的烘箱中干燥12小时,得到作为白色固体的PF-0463922游离碱的形式7 (8.24mmol, 3.36g), 产率82%, 纯度> 98%。

[0110] 劳拉替尼游离碱(形式7)的表征

PXRD数据

图1显示根据通用方法1采集的劳拉替尼游离碱(形式7)的PXRD数据。表1中提供了在衍射角 $2-\theta^{\circ}$ ($^{\circ}2\theta$) $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的PXRD峰的列表及其相对强度。区分形式7的特征性PXRD峰用星号(*)指示。

[0111] 表1: 形式7的PXRD峰列表 ($2-\theta^{\circ}$)

角度 °2 θ $\pm$ 0.2 °2 θ	强度 %
7.5	2.6
9.6*	12.9
10.1*	13.0
11.0	1.3
11.8	6.0
12.6*	19.9
14.3*	22.1
15.0	13.9
16.2*	100.0
17.3*	72.1
18.3	14.0
19.3*	31.4
19.9	20.3
20.3	7.6
21.2	60.7
22.1	3.2
22.5	13.7
23.3	25.2
24.0	17.2
24.6	9.8

[0112] FT-拉曼数据

图2显示根据通用方法2采集的劳拉替尼游离碱(形式7)的FT-拉曼光谱。在表2中以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 提供FT-拉曼峰(cm^{-1})的列表和定性强度。区分形式7的特征性FT-拉曼峰(cm^{-1})用星号(*)指示。标准化峰强度如下所示:W =弱; M =中等; S =强。

[0113] 表2: 形式7的FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波数 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	标准化峰强度
3064	w
3012	w
2983	w
2937	w
2917	w
2871	w
2240*	m
2229*	m
1645	w
1619*	s
1572	w
1553*	s
1440	m
1422	m
1396	w
1367	w
1347	w
1335	w
1315	m
1301	w
1260	w
1232	w
1220	w
1203	w
1155	w

1143	w
1085	w
1068	w
1035	w
972	w
949	w
937	w
908	w
903	w
889	w
862	w
807	w
774*	w
733	w
702	w
693	w
663	w
641	w
633	w
623	w
601	w
590	w
570	w
559	w
492	w
472	w
460	w
442	w
426	w
383	w
321	w
287	w
263	w
256	w
234	w

[0114] ssNMR数据

图3显示了根据通用方法3采集的劳拉替尼游离碱(形式7)的碳CPMAS谱。化学位移以百万分率(ppm)表示,并以在29.5ppm处的固相金刚烷的外部样品为参照。表3中以ppm $\pm$ 0.2ppm提供了形式7的ssNMR ^{13}C 化学位移(ppm)的列表。区分形式7的特征性ssNMR ^{13}C 化学

位移 (ppm) 用星号 (*) 指示。

[0115] 表3: 形式7的ssNMR ^{13}C 化学位移 (ppm)

^{13}C 化学位移 [ppm $\pm$ 0.2 ppm]	强度
21.6	88
25.8*	85
27.3	68
34.7	70
38.2	73
39.1*	77
46.7	51
48.2	50
71.3	68
73.2	68
110.9	12
112.3*	75
114.1	78
114.5	64
116.3	37
117.7*	84
120.1	51
125.5	33
127.6	76
129.8	48
131.8	60
132.1	62
134.1	42

137.2	33
139.5	62
139.9	68
142.1*	100
143.8	55
144.9	50
150.8	39
151.8	38
162.8	27
163.8	29
164.9	17
165.9	16
168.1	37
170.3	41

[0116] 图4显示根据通用方法3采集的劳拉替尼游离碱(形式7)的氟MAS(ssNMR)谱。化学位移以百万分率(ppm)表示,以在-76.54 ppm处的三氟乙酸的外部样品(50%V/V(在H₂O中))为参照。

[0117] 表4中以ppm ± 0.2 ppm提供了形式7的ssNMR ¹⁹F化学位移(ppm)。区分形式7的特征性ssNMR ¹⁹F化学位移(ppm)用星号(*)指示。

[0118] 表4: 形式7的ssNMR ¹⁹F化学位移(ppm)

¹⁹ F 化学位移 [ppm ± 0.2 ppm]	强度
-115.2*	100
-108.2*	76

[0119] 实施例3

劳拉替尼游离碱(形式7)的代表性药物产品制剂

包含劳拉替尼游离碱(形式7)的立即释放(IR)片剂可以使用片剂制剂中常用的常规赋形剂来制备。

[0120] 片剂通常含有1%-30%的劳拉替尼(按w/w计)。微晶纤维素、无水磷酸氢钙(DCP)和乳糖一水合物可以用作片剂填充剂,且淀粉羟乙酸钠可以用作崩解剂。硬脂酸镁可以用作润滑剂。

[0121] 表5中提供了含有作为片剂填充剂的无水磷酸氢钙(DCP)的形式7的典型IR片剂制剂(DCP片剂)。

[0122] 表5. 使用作为片剂填充剂的无水磷酸氢钙(DCP)的IR片剂的典型组成组成%

形式7	活性成分	1-30
微晶纤维素	填充剂	35-60
无水磷酸氢钙	填充剂	10-35
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	2-5
硬脂酸镁	润滑剂	0.5-1.5
总片剂重量		100.0

[0123] 表6中提供了含有作为片剂填充剂的乳糖的形式7的典型IR片剂制剂(乳糖片剂)。

[0124] 表6. 使用作为片剂填充剂的乳糖的IR片剂的典型组成组成%

形式7	活性成分	1-30
微晶纤维素	填充剂	35-60
乳糖一水合物	填充剂	10-35
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	2-5
硬脂酸镁	润滑剂	0.5-1.5
总片剂重量		100.0

[0125] 劳拉替尼游离碱(形式7)的IR片剂可以在压缩之前使用干法造粒工艺来制造。在这个过程中,将结晶物质与一定比例的落入上述范围内的赋形剂混合,并使用辊压机将混合物干燥制粒。作为这一过程的一部分,将颗粒碾碎。在压制之前将颗粒与其余的任何赋形剂(例如硬脂酸镁)混合。

[0126] 图5和6分别显示了包含10% w/w的劳拉替尼游离碱(形式7)的原型乳糖片剂和DCP片剂的PXRD图。图7和8分别显示了包含10% w/w的劳拉替尼游离碱(形式7)的原型乳糖片剂和DCP片剂的FT-拉曼光谱。

[0127] 实施例4

劳拉替尼游离碱(形式7)的热力学稳定性

在一定范围的水活度和温度条件下,使用浆液实验来评价无水劳拉替尼游离碱(形式7)的热力学稳定性。将形式7的混悬液在不同的溶剂体系中在三个不同的温度5℃、室温和40℃下和为0.25-1.00的水活度下平衡两周。2周后,分离平衡的固体,并通过PXRD评价固体形式。

[0128] 表7中总结的结果表明,无水形式7 API可以在几种溶剂体系中形成溶剂化形式并在纯水中形成水合物,但是在探索的条件下不转化为不同的无水固体状态。

[0129] 表7. 无水劳拉替尼形式7的浆液输出信息。形式5、13、16和20是劳拉替尼游离碱的溶剂化形式且形式18是水合物。

溶剂	水活度	5℃	RT	40℃
nBuOH	0	形式7	形式20	形式7
iProAc	0	形式7	形式7	形式7
MiBK	0	形式7	形式7	形式7
TBME	0	形式7	形式7	形式7
甲苯	0	形式7	形式7	形式7

IPA	0.25	形式16	形式7	形式7
IPA	0.50	形式13	形式13	形式5
IPA	0.70	形式13	形式13	形式5
IPA	0.90	形式13	形式13	形式13
水	1.00	形式7+形式18	形式18	形式7

[0130] 实施例5

无水劳拉替尼游离碱(形式7)和药物产品的固态物理稳定性

在升高的相对湿度(%RH)下在延长的时间段内以及在加速稳定性条件下在较短的时段内研究无水劳拉替尼游离碱(形式7)API的物理稳定性。在环境温度和75%RH和90%RH的湿度水平下储存12个月以及在70℃/75%RH和80℃/75%RH下储存1周的形式7没有经历任何物理变化。结果显示在表8中。

[0131] 表8. 形式7 API的长期稳定性

条件	时间	固体形式
75%RH, 环境温度	12个月	形式7
90%RH, 环境温度	12个月	形式7
70℃/75%RH	1周	形式7
80℃/40%RH	1周	形式7

[0132] 形式7的代表性药物产品制剂相对于WO 2014/207606中公开的劳拉替尼游离碱的乙酸溶剂合物表现出优异的物理稳定性。

[0133] 使用FT-拉曼和固态NMR光谱在各种条件下研究了药物产品中劳拉替尼形式7和乙酸溶剂合物的物理稳定性。结果总结在表9中。

[0134] 表9. 形式7药物产品与乙酸溶剂合物相比的物理稳定性(比较物理杂质的量)

条件	时间	劳拉替尼乙酸溶剂合物	劳拉替尼游离碱形式7
70℃/75%RH	1周	杂质 >50%	没有检测到变化
50℃/75%RH	2周	>10% 杂质<50%	没有检测到变化
70℃/40%RH	2周	杂质 >50%	没有检测到变化
70℃/10%RH	3周	杂质 >50%	没有检测到变化
25℃/60%RH	12个月	>10% 杂质<50%	没有检测到变化
30℃/65%RH	12个月	>10% 杂质<50%	没有检测到变化

[0135] 表10. 几种药物产品制剂的劳拉替尼游离碱形式7的物理稳定性研究的总结

条件	赋形剂	时间	产生的固体形式
50℃/75%RH	具有乳糖、硬脂酸镁、交联聚维酮XL(Polyplasdone XL)的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有DCP、硬脂酸、淀粉乙醇酸钠(Explotab)的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有甘露醇、硬脂酸镁、淀粉乙醇酸钠的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有DCP、硬脂酸、交联聚维酮XL的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有乳糖、硬脂酸、淀粉乙醇酸钠的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有DCP、硬脂酸镁、交联聚维酮XL的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有甘露醇、硬脂酸、交联聚维酮XL的片剂	2周	形式7
50℃/75%RH	具有DCP、硬脂酸镁、淀粉乙醇酸钠的片剂	2周	形式7

[0136] 实施例6

代表性片剂制剂

使用干法造粒制造工艺制备25mg、50mg和100mg立即剂量的立即释放的薄膜包衣片剂。片剂的组成提供在表11中。

[0137] 表11. 三种不同强度的IR片剂的组成

*在加工过程中被移除。不出现在最终产品中

组分	组分作用	25 mg片剂 (mg/片剂)	50 mg片剂 (mg/片剂)	100 mg片剂 (mg/片剂)
劳拉替尼游离碱 (形式7)	活性成分	25.000	50.000	100.00
微晶纤维素	填充剂	143.325	286.650	355.540
无水磷酸氢钙	填充剂	71.675	143.350	177.800
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	7.500	15.000	20.000
硬脂酸镁	润滑剂	2.500	5.000	13.330
片剂核心重量		250.00	500.00	666.670
Opadry II Tan或Lavender	包衣剂	7.500	15.000	20.000
无菌冲洗用水*		(42.500)	(85.000)	(113.330)
总重量 (mg)		257.500	515.000	686.670

[0138] 实施例7

代表性片剂制剂的化学稳定性

对于根据实施例6制备的25mg片剂,在25°C/60%RH和30°C/75%RH下生成化学稳定性数据12个月,并且在40°C/75%RH下生成化学稳定性数据6个月。监测三种主要的降解产物(酰胺、甲醛二聚体和氧化光降解产物)以评估测试制剂的化学稳定性。这些化学杂质的化学稳定性数据提供在表12中。

[0139] 表12. 劳拉替尼形式7的25 mg IR薄膜包衣片剂的化学稳定性数据的总结

杂质	12个月	12个月	6个月
	25°C/60%RH	30°C/75%RH	40°C/75%RH
酰胺	NMT 0.05	0.08	0.15
二聚体	0.09	0.16	0.19
光降解产物	NMT 0.05	NMT 0.05	NMT 0.05

[0140] 在不脱离本发明的基本方面的情况下,可以对前述内容进行修改。尽管已经参照一个或多个具体实施方案对本发明进行了详细描述,但是本领域普通技术人员将认识到可以对本申请中具体公开的实施方案进行改变,并且这些改变和改进在本发明的范围和精神内。

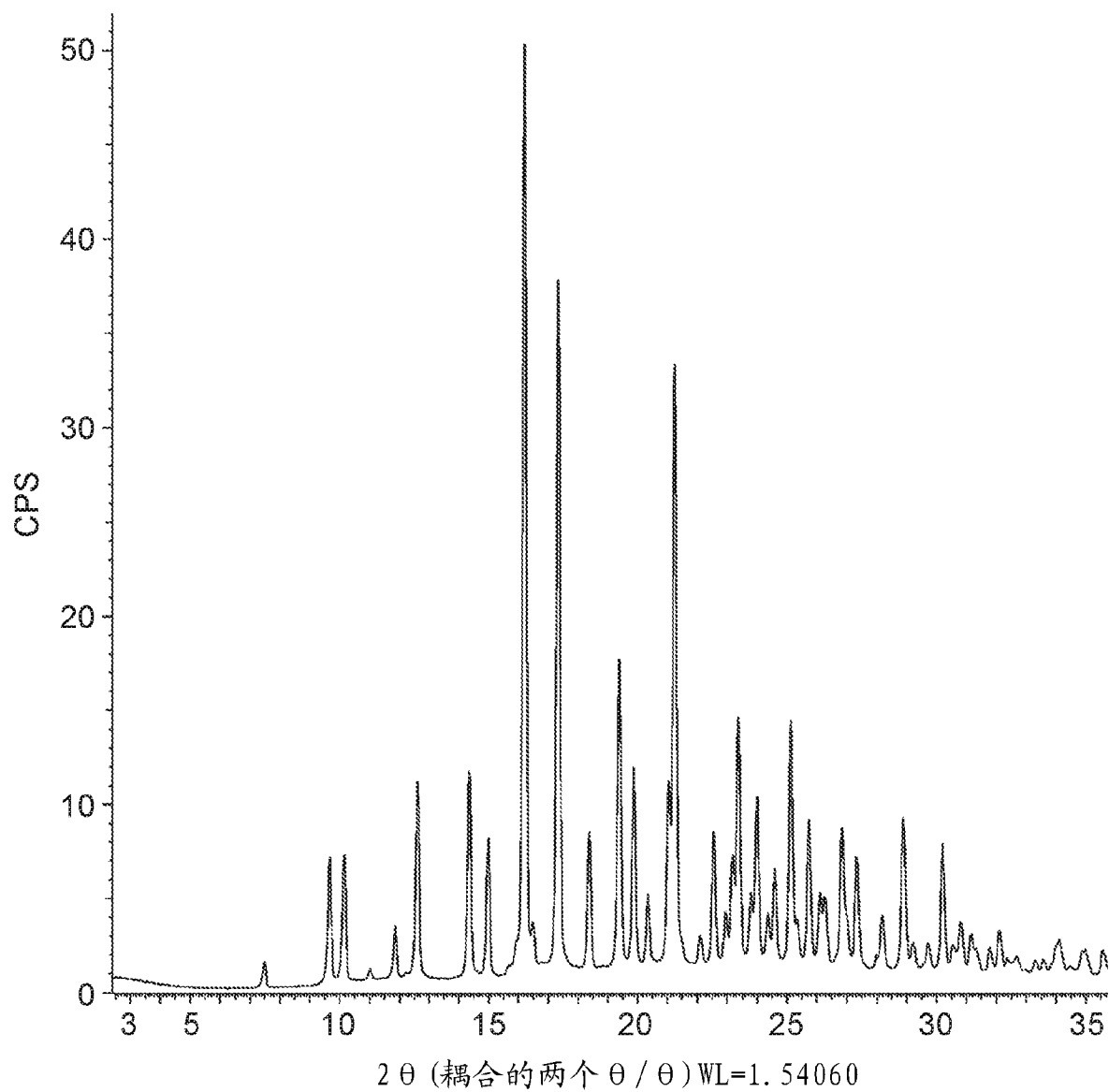


图 1

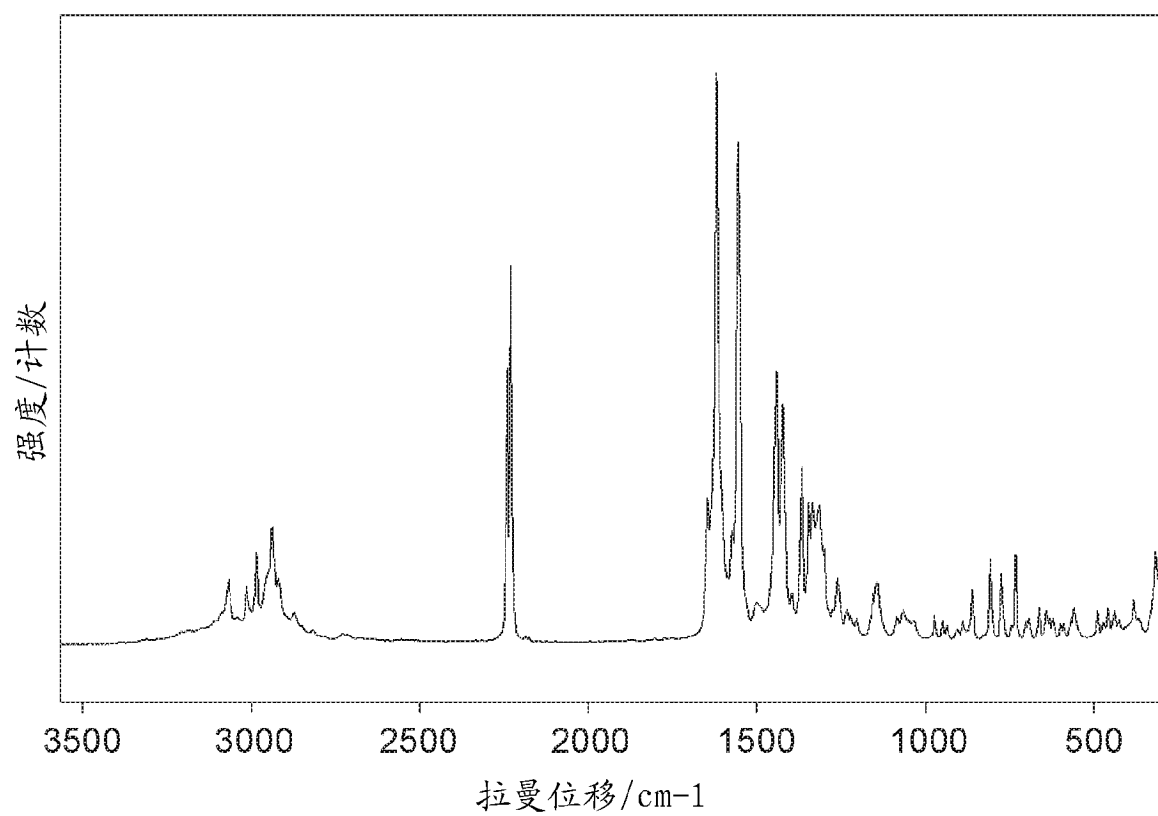


图 2

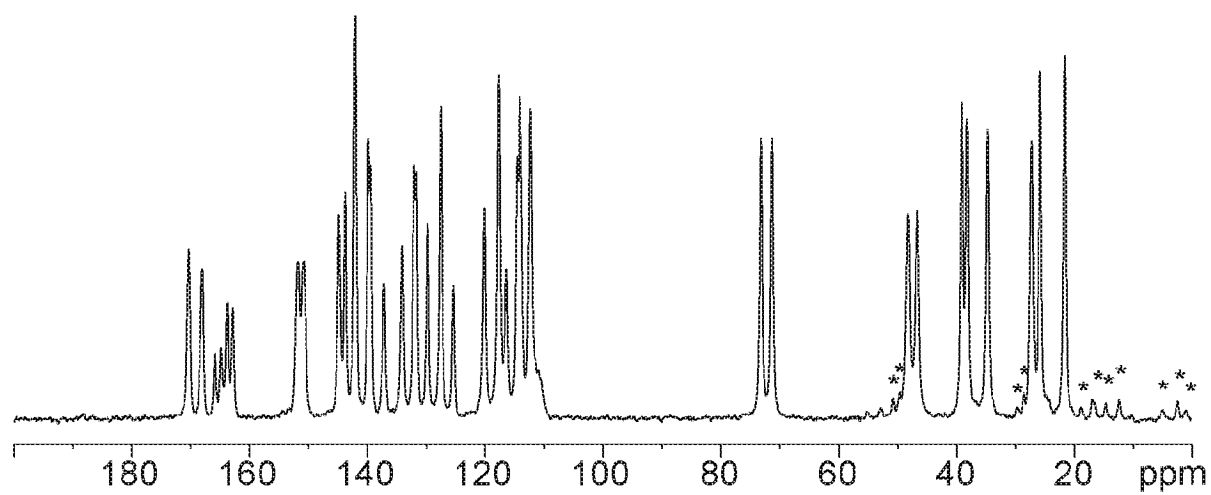


图 3

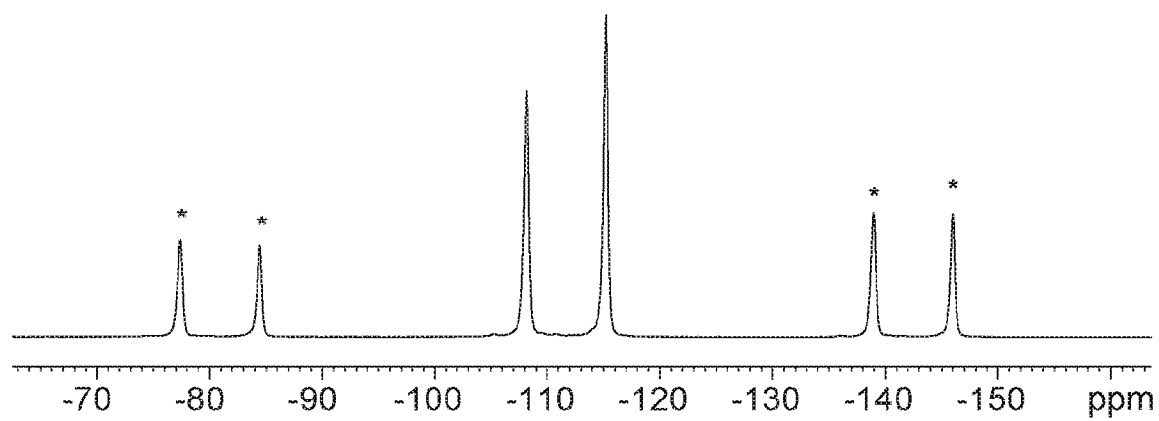


图 4

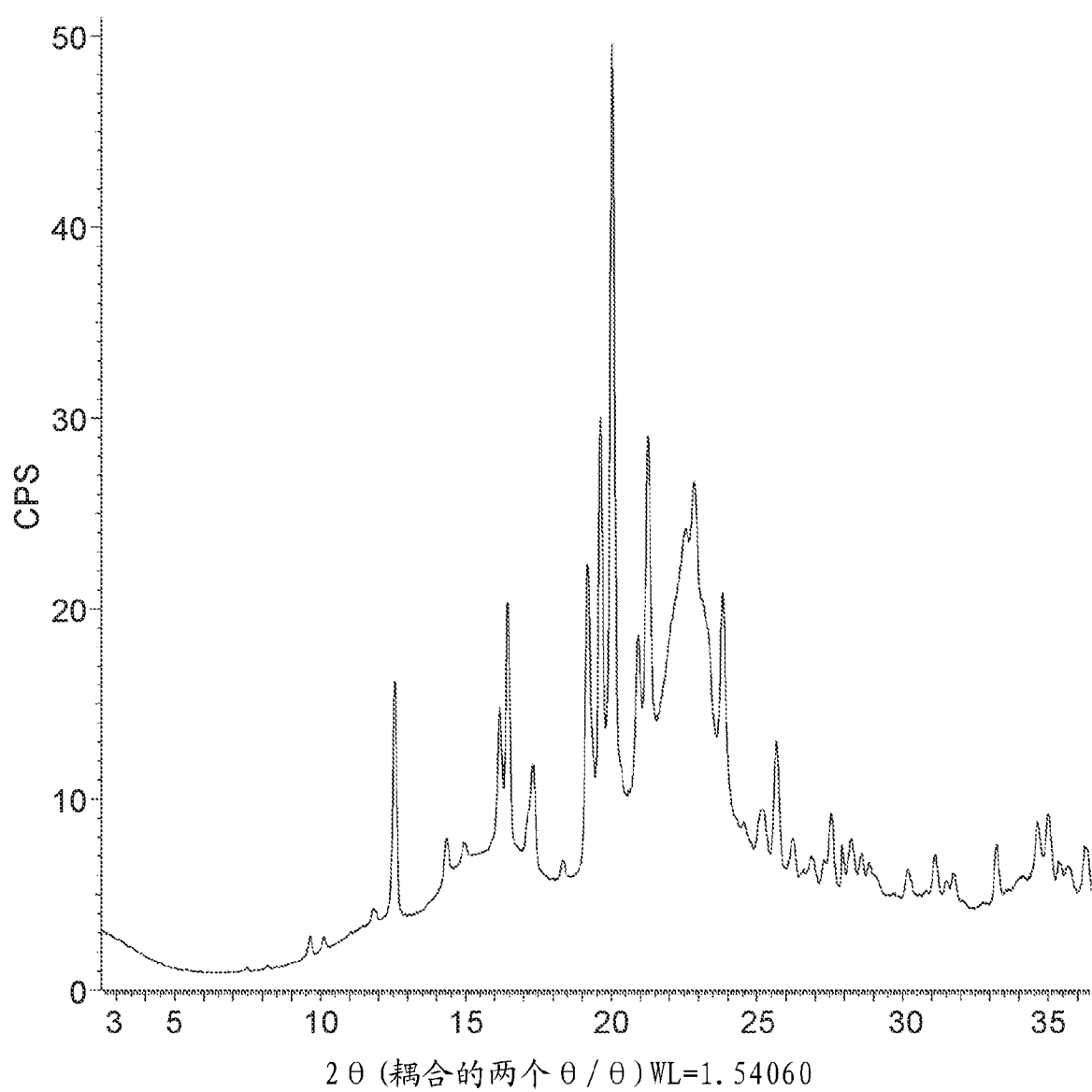


图 5

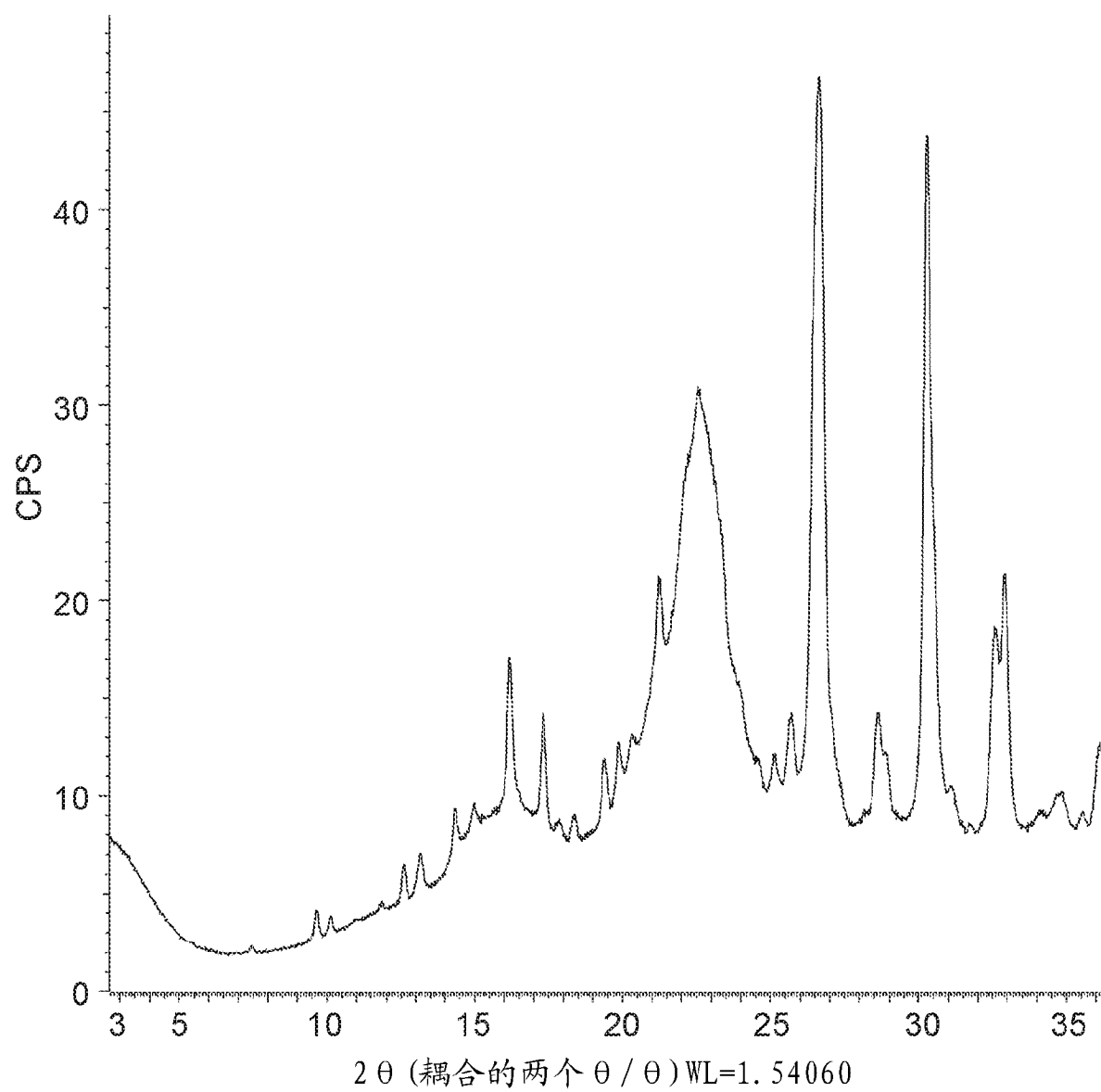


图 6

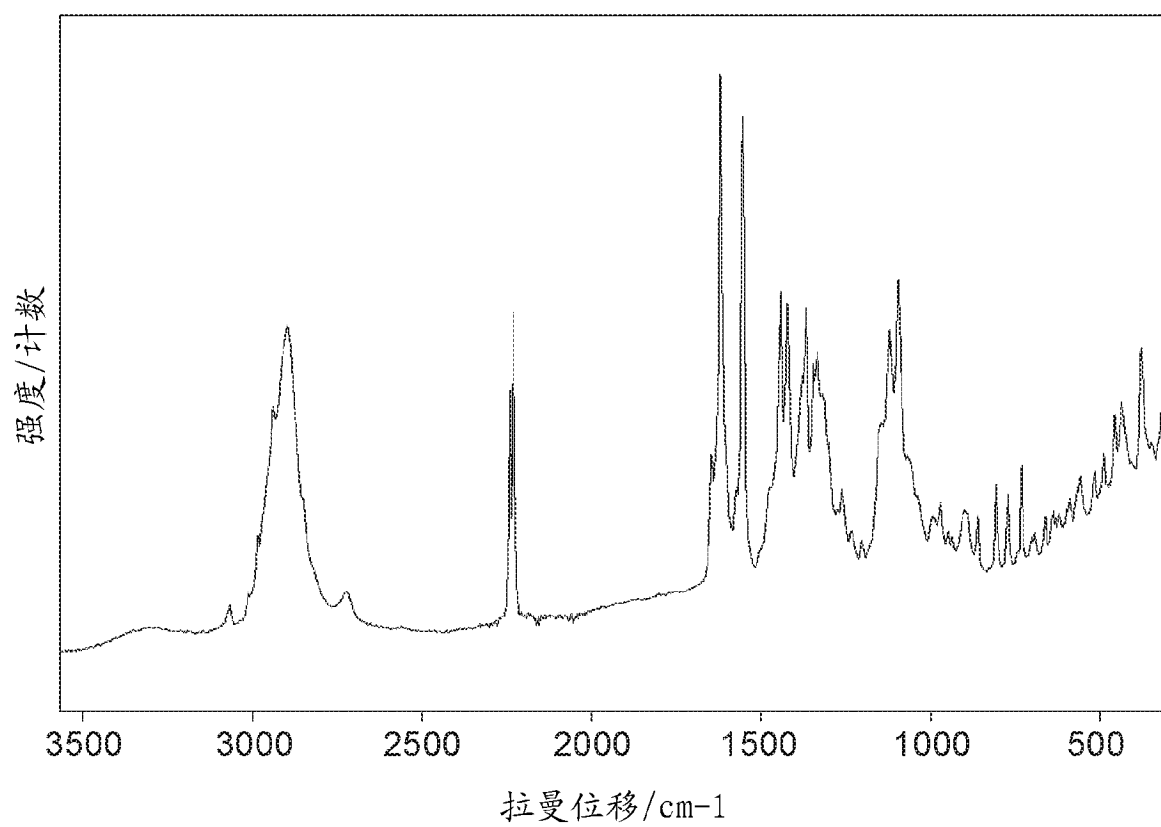


图 7

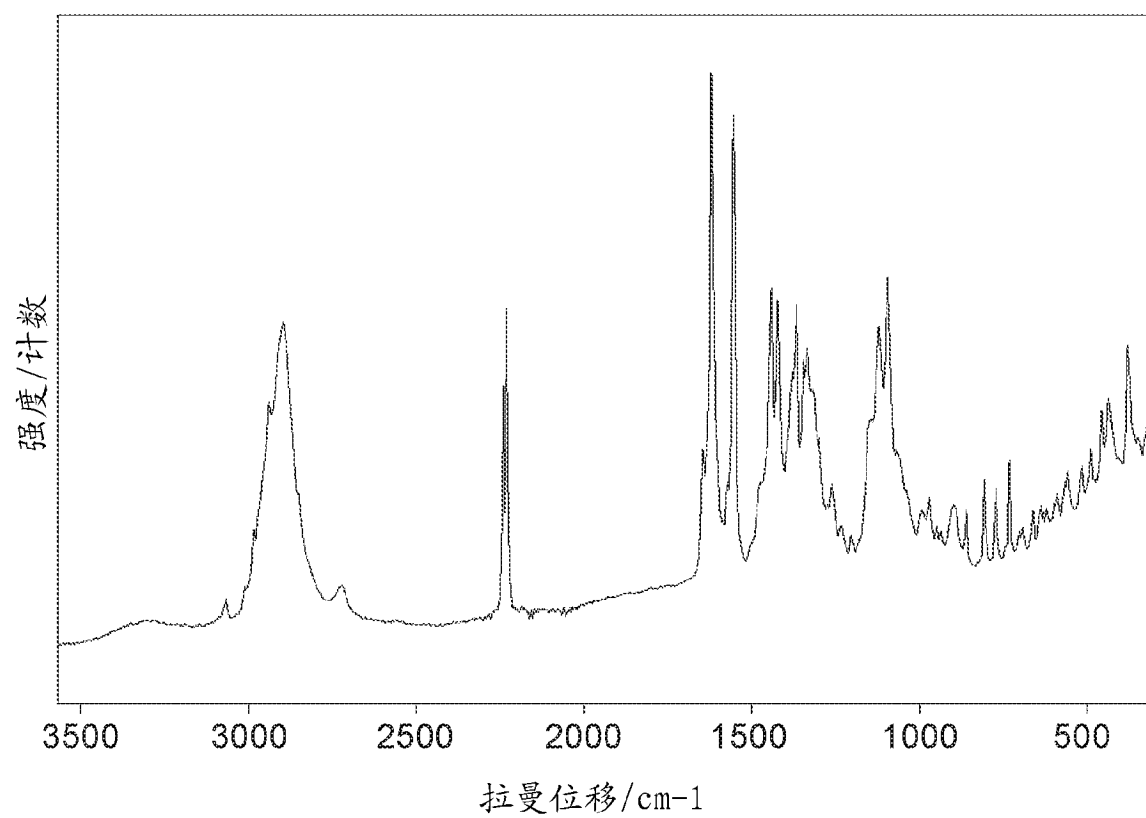


图 8