



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115368313 A

(43) 申请公布日 2022.11.22

(21) 申请号 202211071641.7

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.08.31

C07D 263/57 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/423 (2006.01)

62/047,614 2014.09.08 US

A61P 17/00 (2006.01)

62/203,953 2015.08.12 US

A61P 25/28 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 25/00 (2006.01)

201580048168.2 2015.08.31

A61P 9/00 (2006.01)

(71) 申请人 辉瑞公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 K·P·吉拉德 A·J·詹森

K·N·琼斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

专利代理人 刘鸿林 张晓威

权利要求书1页 说明书18页 附图21页

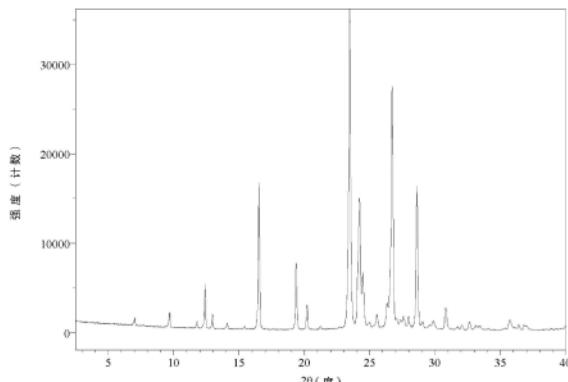
(54) 发明名称

6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的结晶

固体形式

(57) 摘要

本发明涉及6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的结晶固体形式及其制备方法。本发明还涉及含有至少一种固体形式的药物组合物及此类固体形式和组合物的治疗或预防用途。



1. 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述晶形为形式1并且具有包含在15.4±0.2,16.5±0.2,20.2±0.2,26.7±0.2和28.6±0.2的衍射角(2θ)处的峰的粉末X射线衍射图。

2. 权利要求1的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述粉末X射线衍射图进一步包含在29.0±0.2的衍射角(2θ)处的峰。

3. 权利要求2的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述粉末X射线衍射图进一步包含在23.5±0.2的衍射角(2θ)处的峰。

4. 权利要求1至3中任一项的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述晶形具有包含在120.8±0.2及127.7±0.2处的<sup>13</sup>C化学位移(ppm)的固态NMR谱。

5. 权利要求4的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述固态NMR谱进一步包含在139.6±0.2处的<sup>13</sup>C化学位移(ppm)。

6. 权利要求4的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述固态NMR谱进一步包含在144.7±0.2处的<sup>13</sup>C化学位移(ppm)。

7. 权利要求1至6中任一项的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述晶形具有包含在1292±2处的拉曼(Raman)位移峰(cm-1)的拉曼光谱。

8. 权利要求7的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述晶形具有进一步包含在994±2、1273±2及1615±2处的拉曼位移峰(cm-1)的拉曼光谱。

9. 权利要求8的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述拉曼光谱进一步包含在287±2及869±2处的拉曼位移峰(cm-1)。

10. 权利要求9的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其中所述拉曼光谱进一步包含在213±2处的拉曼位移峰(cm-1)。

11. 权利要求1至10中任一项的晶形,其中所述晶形是非吸湿且无水的。

12. 用于治疗哺乳动物的疾病的药物组合物,所述药物组合物包含与至少一种医药学上可接受的赋形剂混合的治疗有效量的权利要求1至11中任一项的晶形,所述疾病选自:老年全身性淀粉样变性(SSA)、家族性淀粉样多神经病(FAP)、家族性淀粉样心肌病(FAC)、肝脏移植后的心脏淀粉样变性、肝脏移植后的周围神经淀粉样变性、软脑膜淀粉样变性、转甲状腺素蛋白突变体相关的腕管综合征、玻璃体沉积以及转甲状腺素蛋白突变体相关的皮肤淀粉样变性。

13. 权利要求12的药物组合物,其中所述疾病为家族性淀粉样多神经病(FAP)或家族性淀粉样心肌病(FAC)。

14. 权利要求1至10中任一项的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形,其包含少于10重量%的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的任何其他物理形式。

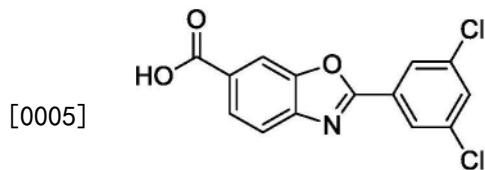
## 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的结晶固体形式

[0001] 本申请是2015年8月31日提交的发明名称为“6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的结晶固体形式”的中国发明专利申请201580048168.2的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的晶形及其制备和使用方法。

[0004] 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑(下文中“式I化合物”)的合成途径描述于美国专利第7214695号中,且式I化合物的葡甲胺盐的固体形式描述于国际申请案第PCT/IB2012/054748号的美国国家阶段的美国专利申请第14/345111号中(出于所有目的,将其全部以其整体通过援引加入本文),且具有以下所示的结构。



I

[0006] 式I化合物使蛋白质转甲状腺素蛋白(transthyretin)(TTR)稳定,转甲状腺素蛋白的解离参与TTR淀粉样变性(亦即,式I化合物阻止天然TTR四聚体解离成单体,从而导致抑制TTR淀粉样原纤维形成),且式I化合物正被开发用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样病。

[0007] 固体形式为医药产业及尤其参与适合剂型的开发的医药行业所关注。若固体形式在临床或稳定性研究期间不保持恒定,则所用或所研究的精确剂型在批次间不可比较。当化合物用于临床研究或商品时,亦需要具有以高纯度制备具有所选固体形式的化合物的方法,因为所存在的杂质可产生不期望的毒理学作用。某些固体形式亦可展现增强的稳定性或可更易于以高纯度大量制造,因此更适合包括于药物制剂中。某些固体形式可显示其他有利物理性质,诸如不具有吸湿趋势、可过滤性、改良的溶解性及增强的溶出速率(归因于不同晶格能)。

[0008] 包括对本文中本发明的背景的论述以阐释本发明的内容。此不应视为承认截至任何权利要求的优先权日,所提及的任何材料是公开的、已知的或者是任何国家中公共常识的部分。

[0009] 发明概述

[0010] 本文公开了式I化合物的固体形式,其中各固体形式可藉由几种不同分析参数单独或以组合形式独特地鉴别,所述几种不同分析参数诸如(但不限于):粉末X射线衍射图峰或者两个或更多个峰的组合;固态NMR <sup>13</sup>C化学位移或者两个或更多个化学位移的组合;以及拉曼位移(Raman shift)峰或者两个或更多个拉曼位移峰的组合。

[0011] 基于本文所提供的公开内容,本领域技术人员会了解,式I化合物的第一晶形(在本文中称为“形式1”)可藉由几种不同的谱峰或图案以不同组合的形式独特地鉴别。下文描述了可用于鉴别形式1的特征峰值的例示性组合,且决不应将这些例示性组合视为限制本文所公开的其他峰值组合。

[0012] 本发明的一个方面提供形式1,其中所述形式具有包含在15.4±0.2及20.2±0.2

的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 及 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 及 $29.0 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 及 $29.0 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0013] 本发明的一个方面提供形式1,其中所述形式具有包含在 $16.5 \pm 0.2$ 、 $26.7 \pm 0.2$ 及 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $16.5 \pm 0.2$ 、 $26.7 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 及 $29.0 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $26.7 \pm 0.2$ 、 $28.6 \pm 0.2$ 及 $29.0 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0014] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在与图1中所示基本上相同的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0015] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在与图21中所示基本上相同的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0016] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在 $287 \pm 2$ 、 $869 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱(Raman spectrum)。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $213 \pm 2$ 、 $287 \pm 2$ 、 $869 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0017] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在 $994 \pm 2$ 、 $1273 \pm 2$ 、 $1292 \pm 2$ 及 $1615 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $213 \pm 2$ 、 $994 \pm 2$ 、 $1273 \pm 2$ 、 $1292 \pm 2$ 及 $1615 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0018] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在与图5中所示基本上相同的位置处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0019] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 、 $127.7 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $127.7 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $127.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0020] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 、 $127.7 \pm 0.2$ 及 $144.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $127.7 \pm 0.2$ 及 $144.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $144.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中,形式1具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $127.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0021] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式具有包含在与图9中所示基本上相同的位置处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0022] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 及 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图;且(ii)具有包含在 $287 \pm 2$ 、 $869 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0023] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图;且(ii)具有包含在 $287 \pm 2$ 、 $869 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位

移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0024] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $15.4 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 及 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图;且(ii)具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0025] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图;且(ii)具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0026] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $26.7 \pm 0.2$ 及 $28.6 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图;且(ii)具有包含在 $127.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0027] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $287 \pm 2$ 、 $869 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱;且(ii)具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $139.6 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0028] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $994 \pm 2$ 、 $1273 \pm 2$ 及 $1292 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱;且(ii)具有包含在 $120.8 \pm 0.2$ 及 $127.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0029] 本发明的另一方面提供形式1,其中所述形式(i)具有包含在 $1292 \pm 2$ 及 $1615 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱;且(ii)具有包含在 $127.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0030] 在某些实施方案中,本发明涉及形式1,其中所述形式是非吸湿且无水的。

[0031] 在某些实施方案中,本发明涉及形式1,其中所述形式包含式I化合物的多个针状物。

[0032] 在另一方面中,本发明预期形式1可在任何其他固体形式(例如,形式2、4及6)或其混合物的存在下存在。因此,在一个实施方案中,本发明提供形式1,其中形式1存在于如下的固体形式,所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%或低于1重量%的式I化合物的任何其他物理形式。举例而言,在一个实施方案中,式I化合物的固体形式包含具有上文所述的粉末X射线衍射图、拉曼光谱、IR光谱及/或NMR谱中的任一者的形式1,其中所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%、或低于1重量%的式I化合物的任何其他物理形式。

[0033] 在某些实施方案中,本发明涉及形式1,其中所述形式是基本上纯的晶形。

[0034] 此外,基于本文所提供的公开内容,本领域技术人员会理解,式I化合物的第二晶形(在本文中称为“形式4”)可藉由几种不同的谱峰或图案以不同组合的形式独特地鉴别。下文描述了可用于鉴别形式4的特征峰值的例示性组合,且决不应将这些例示性组合视为限制本文所公开的其他峰值组合。

[0035] 本发明的一个方面提供形式4,其中所述形式具有包含在 $15.9 \pm 0.2$ 及 $16.9 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中,形式4具有包含在 $15.9 \pm$

0.2、 $16.9 \pm 0.2$ 及 $18.0 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $16.9 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 及 $27.3 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $15.9 \pm 0.2$ 、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $18.0 \pm 0.2$ 及 $27.3 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0036] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述晶形具有包含在与图3中所示基本上相同的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0037] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式具有包含在 $266 \pm 2$ 、 $283 \pm 2$ 及 $1297 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $201 \pm 2$ 、 $266 \pm 2$ 、 $283 \pm 2$ 及 $1297 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $283 \pm 2$ 、 $994 \pm 2$ 、 $1273 \pm 2$ 及 $1547 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0038] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式具有包含在与图7中所示基本上相同的位置处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0039] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 、 $130.7 \pm 0.2$ 及 $140.1 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 、 $124.4 \pm 0.2$ 及 $130.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $130.7 \pm 0.2$ 及 $140.1 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 及 $140.1 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 及 $130.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式4具有包含在 $124.4 \pm 0.2$ 及 $130.7 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0040] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式具有包含在与图11中所示基本上相同的位置处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0041] 本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式(i)具有包含在 $15.9 \pm 0.2$ 及 $16.9 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图；且(ii)具有包含在 $266 \pm 2$ 、 $283 \pm 2$ 及 $1297 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。本发明的另一方面提供形式4，其中所述形式(i)具有包含在 $15.9 \pm 0.2$ 及 $16.9 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图；且(ii)具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 、 $130.7 \pm 0.2$ 及 $140.1 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0042] 本发明的另一方面提供形式4，其中该形式(i)具有包含在 $266 \pm 2$ 、 $283 \pm 2$ 及 $1297 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱；且(ii)具有包含在 $122.1 \pm 0.2$ 、 $130.7 \pm 0.2$ 及 $140.1 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0043] 在某些实施方案中，本发明涉及形式4，其中所述形式是非吸湿且无水的。

[0044] 在某些实施方案中，本发明涉及形式4，其中所述形式包含式I化合物的多个针状物。

[0045] 在另一方面中，本发明预期形式4可在任何其他固体形式(例如，形式1、2及6)或其混合物的存在下存在。因此，在一个实施方案中，本发明提供形式4，其中形式4存在于如下的固体形式，所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%或低于1重量%的式I化合物的任何其他物理形式。举例而言，在一个实施方案中，式I化合物的固体形式包含具有上文所述的粉末X射线衍射图、拉

曼光谱、IR光谱及/或NMR谱中的任一者的形式4，其中所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%或低于1重量%的形式I化合物的任何其他物理形式。

[0046] 在某些实施方案中，本发明涉及形式4，其中所述形式是基本上纯的晶形。

[0047] 此外，基于本文所提供的公开内容，本领域技术人员会了解，形式I化合物的第三晶形（在本文中称为“形式6”）可藉由几种不同的谱峰或图案以不同组合的形式独特地鉴别。下文描述了可用于鉴别形式6的特征峰值的例示性组合，且决不应将这些例示性组合视为限制本文所公开的其他峰值组合。

[0048] 本发明的一个方面提供形式6，其中所述形式具有包含在 $23.8 \pm 0.2$ 及 $27.5 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $13.6 \pm 0.2$ 、 $23.8 \pm 0.2$ 及 $27.5 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $13.6 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $23.8 \pm 0.2$ 及 $27.5 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0049] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述晶形具有包含在与图14中所示基本上相同的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图。

[0050] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式具有包含在 $223 \pm 2$ 、 $1274 \pm 2$ 及 $1434 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $223 \pm 2$ 、 $1274 \pm 2$ 、 $1434 \pm 2$ 及 $1547 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0051] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式具有包含在与图16中所示基本上相同的位置处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0052] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式具有包含在 $109.7 \pm 0.2$ 、 $126.4 \pm 0.2$ 及 $131.5 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $109.7 \pm 0.2$ 及 $126.4 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $126.4 \pm 0.2$ 及 $131.5 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。在另一实施方案中，形式6具有包含在 $109.7 \pm 0.2$ 及 $131.5 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0053] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式具有包含在与图18中所示基本上相同的位置处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0054] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式(i)具有包含在 $23.8 \pm 0.2$ 及 $27.5 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图；且(ii)具有包含在 $223 \pm 2$ 、 $1274 \pm 2$ 及 $1547 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱。

[0055] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式(i)具有包含在 $23.8 \pm 0.2$ 及 $27.5 \pm 0.2$ 的衍射角( $2\theta$ )处的峰的粉末X射线衍射图；且(ii)具有包含在 $109.7 \pm 0.2$ 、 $126.4 \pm 0.2$ 及 $131.5 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0056] 本发明的另一方面提供形式6，其中所述形式(i)具有包含在 $223 \pm 2$ 、 $1274 \pm 2$ 及 $1547 \pm 2$ 处的拉曼位移峰( $\text{cm}^{-1}$ )的拉曼光谱；且(ii)具有包含在 $109.7 \pm 0.2$ 、 $126.4 \pm 0.2$ 及 $131.5 \pm 0.2$ 处的 $^{13}\text{C}$ 化学位移(ppm)的固态NMR谱。

[0057] 在某些实施方案中，本发明涉及形式6，其中该形式为非吸湿且无水的。

[0058] 在另一方面中，本发明预期形式6可在任何其他固体形式(例如，形式1、2及4)或其

混合物的存在下存在。因此，在一个实施方案中，本发明提供形式6，其中形式6存在于如下的固体形式中，所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%、或低于1重量%的式I化合物的任何其他物理形式。举例而言，在一个实施方案中，式I化合物的固体形式包含具有上文所述的粉末X射线衍射图、拉曼光谱、IR光谱及/或NMR谱中的任一者的形式6，其中所述固体形式包含低于95重量%、低于90重量%、低于80重量%、低于70重量%、低于60重量%、低于50重量%、低于40重量%、低于30重量%、低于20重量%、低于10重量%、低于5重量%、低于3重量%或低于1重量%的式I化合物的任何其他物理形式。

[0059] 在某些实施方案中，本发明涉及形式6，其中所述形式是基本上纯的晶形。

[0060] 本发明的另一方面提供包含如本文中所述的形式1、形式2、形式4或形式6的药物组合物。在另一方面中，本发明提供包含本文所述的形式1、形式2、形式4或形式6或者本文所述的药物组合物中的任一者的口服剂型。举例而言，在一个实施方案中，所述口服剂型为片剂、丸剂或胶囊。举例而言，在一个实施方案中，所述口服剂型为片剂或胶囊。

[0061] 在一个实施方案中，本发明提供包含本文所述的形式1、形式2、形式4或形式6或者本文所述的药物组合物中的任一者的片剂。举例而言，在一个实施方案中，所述片剂包含约1至约100mg的形式1、2、4或6。此外，举例而言，所述片剂包含约10mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约20mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约30mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约40mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约50mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约60mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约70mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约80mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约90mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述片剂包含约100mg的形式1、2、4或6。

[0062] 在一个实施方案中，本发明提供包含本文所述的形式1、形式2、形式4、形式6或者本文所述的药物组合物中的任一者的软明胶胶囊。举例而言，在一个实施方案中，所述软明胶胶囊包含约1至约100mg的形式1、2、4或6。此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约10mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约20mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约30mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约40mg的形式1、2、4或6。甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约50mg的形式1、2、4或6。

[0063] 甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约60mg的形式1、2、4或6。

[0064] 甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约70mg的形式1、2、4或6。

[0065] 甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约80mg的形式1、2、4或6。

[0066] 甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约90mg的形式1、2、4或6。

[0067] 甚至此外，举例而言，所述软明胶胶囊包含约100mg的形式1、2、4或6。

[0068] 本发明的另一方面提供如实施例1中所述的用于制备形式1的方法。

[0069] 本发明的另一方面提供用于制备形式4的方法，所述方法包括如实施例2中所述加热形式1。本发明的另一方面提供用于制备形式2的方法，所述方法包括如实施例3中所述将形式1溶解于THF中且蒸发所得溶液。本发明的另一方面提供用于制备形式6的方法，所述方

法包括如实施例4中所述加热形式1。

[0070] 本发明的另一方面提供治疗哺乳动物的转甲状腺素蛋白淀粉样病(诸如老年全身性淀粉样变性(SSA)、家族性淀粉样多神经病(FAP)及家族性淀粉样心肌病(FAC))的方法，所述方法包含向所述哺乳动物给药治疗有效量的本文所述的形式1、形式2、形式4、形式6或者本文所述的药物组合物中的任一者。

[0071] 附图简要说明

[0072] 图1描绘在PANalytical X’Pert PRO MPD衍射仪上进行的形式1的特征性PXRD图。

[0073] 图2描绘图1所示的PXRD图的对应峰清单。

[0074] 图3描绘在PANalytical X’Pert PRO MPD衍射仪上进行的形式4的特征性PXRD图。

[0075] 图4描绘图3所示的PXRD图的对应峰清单。

[0076] 图5描绘在连接(interfaced)至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行的形式1的特征性拉曼光谱。

[0077] 图6描绘用于图5中展示的拉曼光谱的对应峰清单。

[0078] 图7描绘在连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行的形式4的特征性拉曼光谱。

[0079] 图8描绘图7所示的拉曼光谱的对应峰清单。

[0080] 图9描绘在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行的形式1的特征性<sup>13</sup>C固态NMR谱。

[0081] 图10描绘图9所示的<sup>13</sup>C固态NMR谱的对应峰清单。化学位移参考固相金刚烷的外部样本，将其高磁场共振设置为29.5ppm。

[0082] 图11描绘在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行且在15.0kHz的魔角旋转下收集的形式4的特征性<sup>13</sup>C固态NMR谱。由星号标记的峰为旋转边带。

[0083] 图12描绘图11所示的<sup>13</sup>C固态NMR谱的对应峰清单。化学位移参考固相金刚烷的外部样本，将其高磁场共振设置为29.5ppm。

[0084] 图13描绘计算的形式2的粉末x射线图案。

[0085] 图14描绘在PANalytical X’Pert PRO MPD衍射仪上进行的形式6的特征性PXRD图。

[0086] 图15描绘图14所示的PXRD图的对应峰清单。

[0087] 图16描绘在连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行的形式6的特征性拉曼光谱。

[0088] 图17描绘图16所示的拉曼光谱的对应峰清单。

[0089] 图18描绘在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行且在15.0kHz的魔角旋转下收集的形式6的特征性<sup>13</sup>C固态NMR谱。由散列符号标记的峰为旋转边带。

[0090] 图19描绘图18所示的<sup>13</sup>C固态NMR谱的对应峰清单。化学位移参考固相金刚烷的外部样本，将其高磁场共振设置为29.5ppm。

[0091] 图20描绘在PANalytical X’Pert PRO MPD衍射仪上进行的6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的非晶形式的特征性PXRD图。

[0092] 图21描绘在Bruker AXS D8 ADVANCE衍射仪上进行的形式1的特征性PXRD图。

[0093] 发明详述

[0094] 基于化学结构,无法以任何程度的确定性预测化合物是否结晶,其会在何种条件下结晶,可存在多少种所述化合物的结晶固体形式,或那些形式中的任一者的固态结构。任何结晶药物的关键特征为此类物质的多晶型现象。一般而言,药物的晶形部分地由于其优良稳定性而优于药物的非晶形。举例而言,在诸多情况中,在储存后,非结晶药物转化成结晶药物形式。因为药物的非晶形及晶形通常具有不同物理性质及化学性质,故此类相互转化出于药物使用上的安全原因可以是不期望的。由药物化合物的不同固体形式所展现的不同物理性质可影响重要药物参数,诸如储存、稳定性、压缩性、密度(在制剂及产品制造中非常重要)及溶出度(在测定生物利用度中非常重要)。稳定性差异可由以下改变引起:化学反应性(例如,差异性水解或氧化,使得包含某种多晶型物的剂型可比包含不同多晶型物的剂型快速地褪色)、机械改变(例如,由于动力学上有利的晶形转化成热力学上较稳定的晶形,片剂可在储存时破碎)或两者(例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下可较易分解)。多晶型物之间的溶解性差异可在极端情况下导致转变为缺乏效能和/或具有毒性的晶形。此外,晶形的物理性质在药物加工中也可以是非常重要的。举例而言,特定晶形可比其他晶形(亦即,在一种晶形相对于其他形式,粒子形状及大小分布可不同)易于形成溶剂合物,或难以过滤及洗掉杂质。

[0095] 药物没有理想的物理形式,因为不同物理形式提供不同优势。搜寻最稳定形式及此类其他形式很费力,且结果不可预测。因此,寻求多种可用于各种制剂中的独特药物形式(例如盐、多晶型物、非晶形)非常重要。用于特定制剂或治疗应用的药物形式的选择需要考虑多种性质,且用于特定应用的最佳形式可以是具有一种特定的、重要的良好性质,同时其他性质可接受或略微可接受的形式。

[0096] 药物的成功开发要求其满足某些一般需求以成为患者的治疗上有效的疗法。这些要求分为两种类别:(1)对成功制造剂型的要求;及(2)对向患者给药药物制剂后的成功药物传递及处置的要求。

[0097] 同一化合物的不同结晶固体形式常常拥有不同固态性质,诸如熔点、溶解性、溶出度、吸湿性、粉末流动性、机械性质、化学稳定性及物理稳定性。这些固态性质可在过滤、干燥及剂型制造单元操作上提供优势。因此,鉴别同一化合物的不同结晶固体形式后,在任何加工及制造条件的给定集合下,可测定最佳结晶固体形式以及各结晶固体形式的不同固态性质。

[0098] 分子的多晶型物可藉由本领域中已知的多种方法获得。此类方法包括(但不限于)熔融再结晶、熔融冷却、溶剂再结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散及升华。多晶型物可使用熟知技术侦测、鉴别、分类及表征,诸如(但不限于)差示扫描量热法(DSC)、热重法(TGA)、X射线粉末衍射测定法(PXRD)、单晶X射线衍射测定法、固态核磁共振(NMR)、红外线(IR)光谱法、拉曼光谱法(Raman spectroscopy)及热载台光学显微法(hot-stage optical microscopy)。对于药物开发,重要的是提供一种不仅能大规模可靠地制备及纯化,而且在储存时也稳定且不降解的化合物形式(通常称为原料药)。此外,原料药必须适合于以根据所欲期的给药途径而选择的剂型进行配制。

[0099] 已发现,式I化合物可以本文中称为形式1、形式2、形式4及形式6的独特晶形存在。

这些形式可用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样病的配制产品。如上所述,各形式可在诸如生物利用度、稳定性及可制造性的性质方面具有优于其他形式的优势。在本发明的一个方面,已发现式I化合物的晶形,亦即形式1、形式2、形式4及形式6,其很可能比非晶形式适合于大量制备及处理。本文中描述了用于制备高纯度的形式1、形式2、形式4及形式6的方法。本发明的另一目标为提供用于制备式I化合物的各固体形式(基本上不含其他固体形式)的方法。此外,本发明的目标为提供包含如上所述的不同固体形式的式I化合物的药物制剂,及藉由给药此类药物制剂治疗转甲状腺素蛋白淀粉样病的方法。

[0100] 定义

[0101] 除非另外指示,否则如本文中所用,术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻该术语所应用的病症或病状或者此类病症或病状的一或多种症状、抑制其发展或对其进行预防。除非另外指示,否则如本文中所用,术语“治疗(treatment)”系指如上文刚定义的“治疗”的行为。

[0102] 如本文所用,转甲状腺素蛋白或TTR为55kDa均四聚物,其特征为:2,2,2对称性;在二聚体-二聚体界面处具有两个相同漏斗形结合位点,其中甲状腺激素(T4)可在血浆及CSF中结合。TTR通常结合至小于1当量的全视黄醇结合蛋白。TTR为在生理条件下四聚的127个残基的蛋白质。TTR在血清中用作甲状腺素的第三转运体,且在脑脊髓液中用作第一载体。TTR亦经由其与视黄醇结合蛋白结合而转运视黄醇。TTR在低pH下形成淀粉样蛋白。

[0103] 如本文所用,关于特定晶形的术语“基本上纯的”意指,晶形或非晶形包含少于10重量%,优选少于5重量%,优选少于3重量%,优选少于1重量%的化合物的任何其他物理形式。

[0104] 如本文所用,关于X射线衍射峰位置的术语“基本上相同的”意指将典型峰位置及强度变异性考虑在内。举例而言,本领域技术人员会了解,峰位置( $2\theta$ )会表现出一些变异性,通常多达0.1至0.2度,以及测量衍射所使用的装置也有变异性。此外,本领域技术人员会了解,相对峰强度会表现出装置间的变异性以及归因于结晶度、择选取向、所制备的样品表面及本领域技术人员已知的其他因素的变异性,且其仅应被视为定性测量。类似地,如本文所用,关于固态NMR谱及拉曼光谱的“基本上相同的”意欲还包涵本领域技术人员已知的与这些分析技术相关的变异性。举例而言,在固态NMR中测量的<sup>13</sup>C化学位移通常会具有,对于定义明确的峰,多达0.2ppm的变异性化,以及对于宽线(broad line),甚至更大的变异性,而拉曼位移通常会具有约2cm<sup>-1</sup>的变异性。

[0105] 术语“多晶型物”系指同一化合物的不同晶形,且包括(但不限于)其他固态分子形式,包括同一化合物的水合物(例如,存在于结晶结构中的结合水)及溶剂合物(例如,除水以外的结合溶剂)。

[0106] 术语“非晶”系指三维无次序的任何固体物质。在一些情况下,非晶固体可藉由已知技术表征,其包括X射线粉末衍射(PXRD)晶体学、固态核磁共振(ssNMR)波谱法、差示扫描量热法(DSC)或这些技术的某种组合。

[0107] 术语“结晶”系指呈现三维次序的任何固体物质,其与非晶固体物质相比产生具有边界清楚的峰的独特PXRD图。

[0108] 术语“溶剂合物”描述包含原料药及化学计量或非化学计量量的一或多个溶剂分子(例如,乙醇)的分子复合物。当溶剂紧密结合至药物时,所得复合物将具有明确定义的化

学计量,其与湿度无关。然而,当溶剂被微弱地结合时,如在通道溶剂合物(channel solvate)及吸湿化合物中那样,溶剂含量将取决于湿度及干燥条件。在此类情形下,复合物常常会是非化学计量的。

[0109] 术语“水合物”描述包含原料药及化学计量或非化学计量量的水的溶剂合物。

[0110] 术语“粉末X射线衍射图”或“PXRD图”系指以实验方式观察到的衍射图或由其得到的参数。粉末X射线衍射图的特征为峰位置(横坐标)及峰强度(纵坐标)。

[0111] 术语“ $2\theta$ 值”或“ $2\theta$ ”系指基于X射线衍射实验的实验设定以度计的峰位置,且在衍射图中为常见横坐标单位。实验设定要求,若当入射光束与某个晶格面形成角 $\theta$ 时反射衍射,则反射光束以角 $2\theta$ ( $2\theta$ )记录。应理解,本文中提及特定固体形式的特定 $2\theta$ 值,意指如使用如本文中所述的X射线衍射实验条件测量的 $2\theta$ 值(以度计)。

[0112] 式I化合物的固体形式

[0113] 本文所公开的式I化合物的固体形式可藉由以下中的一或多者表征:粉末X射线衍射图(亦即,在各种衍射角( $2\theta$ )处的X射线衍射峰)、固态核磁共振(NMR)波谱图、拉曼光谱图表图案、红外线光谱图、水溶解性、在国际协调会议(International Conference on Harmonization, ICH)高强度光条件下的光稳定性、以及物理及化学储存稳定性。举例而言,式I化合物的固体形式各自藉由在其粉末X射线衍射图中的峰的位置及相对强度来表征。

[0114] 式I化合物的固体形式的粉末X射线衍射图系使用PANalytical X’Pert PRO MPD衍射仪,使用藉由使用Optix长、细焦距源产生的Cu辐射的入射束来收集的。使用椭圆形分级多层镜聚焦Cu  $K\alpha$ 射线穿过试样至侦测器上。在分析之前,分析硅试样(NIST SRM 640d)以验证所观察到的Si 111峰的位置与经NIST鉴定的位置相符。将样品的试样包夹在3 $\mu\text{m}$ 厚的膜之间且以透射几何法分析。使用光束阻挡物、短抗散射延伸部分、抗散射刀口将由空气产生的背景减至最少。使用用于入射束及衍射束的索勒狭缝(Soller slit)以使自轴向发散变宽降至最低。使用离试样240mm远安置的扫描位置敏感性侦测器(X’Celerator)及Data Collector版本2.2b软件收集衍射图。数据采集参数如下表1中所示。

[0115] 表1.PXRD的数据采集参数

电压	45kV
安培数	40mA
入射束索勒缝隙(rad.)	0.04
衍射束索勒缝隙(rad.)	0.02
发散狭缝	1/2°
步长	0.017° $2\theta$
扫描范围	1-39.99° $2\theta$
旋转时间	1.0s
扫描速度	3.2°/min (+/-0.1°/min,视样品而定)
收集时间	720s (+/-2s,视样品而定)
温度	环境温度

[0117] 更一般而言,为了在透射仪器(如用于本文中所报导的测量的PANalytical系统)上进行X射线衍射测量,将样品的试样包夹在3 $\mu\text{m}$ 厚的膜之间且以透射几何法分析。将入射X射线束指向样品,最初以相对于固持器平面的较小角度,随后以持续增加入射束与固持器

平面之间的角度的圆弧移动。与此类X射线粉末分析相关联的测量差异由多种因素引起,包括:(a)在样品制备中的误差;(b)仪器误差;(c)校准误差;(d)操作员误差(包括当测定峰位置时存在的那些误差);及(e)物质的性质(例如,优选取向及透明度误差)。校准误差及样品高度误差通常导致所有峰在相同方向上产生位移。这些位移可自X射线衍射图鉴别,且可藉由补偿所述位移(对所有峰位置值应用系统修正因子)或重新校准仪器来消除。一般而言,该修正系数会使所测量的峰位置与预期峰位置一致,且可在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 范围。

[0118] 本领域技术人员会了解,峰位置( $2\theta$ )会表现出某些装置间变异性,通常 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。因此,当报导峰位置( $2\theta$ )时,本领域技术人员会认识到,此类数值意欲包涵此类装置间变异性。此外,当本发明的晶形被描述为具有与给定的图中所示的基本上相同的粉末X射线衍射峰位置时,术语“基本上相同的”亦意欲包涵在衍射峰位置方面的此类装置间变异性。此外,本领域技术人员会了解,相对峰强度会表现出装置间变异性以及归因于结晶度、择优取向、所制备的样品表面及本领域技术人员已知的其他因素的变异性,且其应仅被视为定性测量。

[0119] PXRD峰鉴别如下进行。针对形式1及形式4分析PXRD图;不评定择优取向及粒子统计作用。在大多数情况下,选择在约 $30^\circ 2\theta$ 范围内的峰。将强度大于或等于最强峰的2%的峰用于峰选择。将峰位置四舍五入至最接近 $0.1^\circ 2\theta$ 。使用TRIADS™ v2.0软件测定沿x轴的峰位置( $^\circ 2\theta$ );TRIADSTM算法由美国专利8576985(其特此以全文通过援引加入本文)描述。如上所述,基于x射线粉末衍射的变异性的USP论述中所概述的建议(参看United States Pharmacopeia,USP 37,NF 32至S1<941>,503,5/1/2014),所给定的峰位置变异性在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内。

[0120] 式I化合物的固体形式亦可使用拉曼光谱法来表征。拉曼光谱使用连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块来收集。使用硫及环己烷进行波长验证。各样品经制备用于藉由将样品物质填充至丸粒状固持器中来分析。使用约0.5W的Nd:YVO<sub>4</sub>雷射功率(1064nm激发波长)辐射各样品。各光谱表示在2cm<sup>-1</sup>的光谱分辨率下收集且在环境温度下获得的256个共添加扫描。在峰最大值处挑选峰位置。相对强度值使用以下标准分类为强(S)、中(M)及弱(W):强(1.00-0.75);中(0.74-0.30)及弱(0.29及低于0.29)。

[0121] 式I化合物的固体形式亦可使用固态NMR谱法来表征。如下收集式1的固体形式的<sup>13</sup>C固态波谱。固态NMR(ssNMR)分析系在环境温度及压力下在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz(1H频率)NMR谱仪中的Bruker-Biospin CPMAS探头上进行。填充的转子系以魔角取向且以15.0kHz旋转。碳ssNMR谱系在环境温度下使用质子解耦交叉极化魔角旋转(CPMAS)实验收集。在波谱获取期间施加80-100kHz的相位调变质子解耦场。交叉极化接触时间设定成2.0ms。再循环延迟设定成:形式1为180秒,形式4为50秒及形式6为5秒。调整扫描次数以获得适当信号噪声比率。碳波谱系使用结晶金刚烷的外标准参考,将其高磁场共振设置为29.5ppm(如由纯四甲基硅烷测定)。自动峰挑选系使用Bruker-BioSpin TopSpin版本3.1软件进行。通常,5%相对强度的临限值用于初步选择峰。以目视检查自动峰挑选的输出以确保有效性,且必要时进行人工调节。尽管本文中报告特定<sup>13</sup>C固态NMR峰值,但由于仪器、样品及样品制备中的差异,这些峰值存在一范围。由于峰值的固有变异,此为固态NMR领域中的普通实践。对于结晶固体,<sup>13</sup>C化学位移x轴值的典型变异性约为加或减0.2ppm的

级别。本文中所报告的固态NMR峰高度为相对强度。固态NMR强度可视CPMAS实验参数的实际设定及样品的热历程而改变。

[0122] 本领域技术人员还会认识到,给定化合物的晶形可以单一多晶型物的基本上纯的形式存在,但亦可以包含两种或更多种不同多晶型物或非晶形式的晶形存在。当固体形式包含两种或更多种多晶型物时,X射线衍射图将具有本发明的个别多晶型物各自的峰特征。举例而言,包含两种多晶型物的固体形式会具有这样的粉末X射线衍射图,其为对应于基本上纯的固体形式的两种X射线衍射图的卷积(convolution)。举例而言,式I的化合物的固体形式可含有第一及第二固体形式,其中所述固体形式含有至少10重量%的所述第一形式。在另一实例中,所述固体形式含有至少20重量%的所述第一形式。甚至另一实例含有至少30重量%、至少40重量%或至少50重量%的所述第一形式。本领域技术人员会认知到,不同量的几种个别形式的诸多此类组合是可能的。

[0123] 形式1

[0124] 形式1为可如实施例1中所述制备的式I化合物的结晶、非吸湿、无水形式。

[0125] 形式1藉由图1所示的PXRD图表征,其在PANalytical X'Pert Pro MPD上,使用藉由使用Optix长、细焦距源产生的Cu辐射的入射束来测量。形式1的PXRD图(以度(2 $\theta$ )及相对强度≥2.0%的相对强度表示)在图2中展示。所述相对强度可视晶体尺寸及形态而改变。

[0126] 形式1已在本文中作为纯物质表征,以使用适当分析方法鉴别形式1特征峰。这些分析方法产生作为形式1的特征的峰值,其具有在可接受的变异性内的指定范围。然而,在形式1与任何其他组分(诸如在制剂中所利用的组分)混合后,预期这些特征峰的相对强度会改变。因此,仪器分析领域的技术人员了解,特定方法的分析参数可能需要其他优化,以在其与药品制剂内的其他组分混合及稀释后能够侦测这些特征峰。举例而言,如以下段落中所述,如果形式1与其他组分混合,可进一步优化PXRD方法以能够侦测形式1的特征峰。PXRD分析领域的技术人员会了解,与形式1特征峰相关联的峰值不会由于此方法的优化而改变。

[0127] 形式1的粉末X射线衍射分析还使用配备有Cu辐射源(K- $\alpha$ 平均)的Bruker AXS D8 ADVANCE衍射仪进行。该系统在第一侧上配备有2.5轴向索勒狭缝。第二侧利用2.5轴向索勒狭缝及电动狭缝。衍射辐射藉由Lynx Eye XE侦测器侦测。X射线管电压及安培数分别设定为40kV及40mA。使用0.037度的步长及10秒的步进时间,以3.0度至40.0度2- $\theta$ 的Cu波长在0-0测角计中收集数据。样品藉由将其放入低背景固持器中来制备,且在收集期间旋转。所得形式1的粉末图案在图21中给出。

[0128] 形式1亦藉由图5中展示的拉曼光谱图来表征,其在连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行。形式1的拉曼光谱峰在图6中展示。

[0129] 形式1亦藉由图9中展示的固态NMR谱图来表征,其在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行。形式1的<sup>13</sup>C化学位移在图10中展示。

[0130] 形式1经由等温蒸气吸附分析来分析,其为测量样品吸收溶剂(诸如干粉吸收水)的速度及数量的重量分析技术。其藉由改变样品周围的蒸气浓度及测量此产生的质量改变来进行此分析。形式1的等温蒸气吸附分析表明形式1为无水的,其中在高达90%相对湿度下,在环境温度下,其可逆增重少于0.25%。

[0131] 形式4

[0132] 形式4为可如实施例2中所述制备的式I化合物的结晶、非吸湿、无水形式。

[0133] 形式4藉由图3中展示的PXRD图表征,其在PANalytical X’Pert PRO MPD上,使用藉由使用Optix长、细焦距源产生的Cu辐射的入射束来测量。形式4的PXRD图(以度(2θ)及相对强度≥2.0%的相对强度表示)在图4中展示。相对强度可视晶体尺寸及形态而改变。

[0134] 形式4亦藉由图7中展示的拉曼光谱图表征,其在连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行。形式4的拉曼光谱峰在图8中展示。

[0135] 形式4亦藉由图11中展示的固态NMR谱图表征,其在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行。形式4的<sup>13</sup>C化学位移在图12中展示。

[0136] 形式2

[0137] 形式2为可如实施例3中所述制备的式I化合物的结晶THF溶剂合物。

[0138] 图13中展示的形式2的计算的粉末图案使用Mercury v.3.1(<http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>)产生。

[0139] 形式6

[0140] 形式6为可如实施例4中所述制备的式I化合物的结晶、非吸湿、无水形式。

[0141] 形式6藉由图14中展示的PXRD图表征,其在PANalytical X’Pert PRO MPD上,使用藉由使用Optix长、细焦距源产生的Cu辐射的入射束来测量。形式6的PXRD图(以度(2θ)及相对强度≥2.0%的相对强度表示)在图15中展示。相对强度可视晶体尺寸及形态而改变。

[0142] 形式6亦藉由图16中展示的拉曼光谱图表征,其在连接至配备有InGaAs侦测器的Nexus 670FT-IR分光光度计(Thermo Nicolet)的NXR FT-Raman模块上进行。形式6的拉曼光谱峰在图17中展示。

[0143] 形式6亦藉由图18中展示的固态NMR谱图表征,其在置于Bruker-Biospin Avance III 500MHz NMR谱仪中的Bruker-Biospin 4mm CPMAS探头上进行。形式6的<sup>13</sup>C化学位移在图19中展示。

[0144] 药物组合物

[0145] 本发明的活性剂(亦即,本文中描述的式I化合物的固体形式)可配制成适合于哺乳动物医疗用途的药物组合物。可采用任何适合的给药途径来向患者提供有效剂量的本文所述的式I化合物的固体形式中的任一者。举例而言,可采用经口或肠胃外制剂等等。剂型包括胶囊、片剂、分散液、悬浮液等等,例如含有本文所述的式I化合物的固体形式的肠溶衣胶囊及/或片剂、肠溶衣丸粒的胶囊及/或片剂。在所有剂型中,本文所述的式I化合物的固体形式可与其他适合组分混合。所述组合物可方便地以单位剂型提供,且藉由药学领域中任何已知方法制备。本发明的药物组合物包含治疗有效量的所述活性剂及一或多种医药学上可接受的惰性载体及任选存在的任何其他治疗成分、稳定剂等等。所述载体必须在与制剂的其他成分相容且不对其接受者过度有害的意义上是药学上可接受的。所述组合物可进一步包含稀释剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)、调味剂、遮味剂、无机盐(例如,氯化钠)、抗微生物剂(例如,苯扎氯铵)、甜味剂、抗静电剂、表面活性剂(例如,聚山梨醇酯,诸如“TWEEN20<sup>TM</sup>”及“TWEEN 80<sup>TM</sup>”、Pluronic<sup>®</sup> F68及F88,购自

BASF)、脱水山梨糖醇酯、脂质(例如,磷脂,如卵磷脂及其他磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、脂肪酸及脂肪酯、类固醇(例如,胆固醇))及螯合剂(例如,EDTA、锌及其他此类适合的阳离子)。适合用于本发明的组合物的其他药物赋形剂及/或添加剂在以下文献中列出:Remington:The Science&Practice of Pharmacy,第19版,Williams&Williams,(1995);“Physician’s Desk Reference”,第52版,Medical Economics,Montvale,NJ(1998);及“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第3版,Ed.A.H.Kibbe,Pharmaceutical Press,2000。本发明的活性剂可配制在组合物中,所述组合物包括适合于口服、经直肠、局部、经鼻、经眼或肠胃外(包括腹膜内、静脉内、皮下或肌肉内注射)给药的那些组合物。

[0146] 所述活性剂在所述制剂中的量会视包括剂型、待治疗的病状、目标患者群体及其他考虑因素的多种因素而改变,且通常会由本领域技术人员容易地确定。治疗有效量应为抑制转甲状腺素蛋白(TTR)解离(亦即,阻止天然TTR四聚体解离成单体)所需的量。所述组合物通常含有约0.001重量%至约99%重量的活性剂,优选约0.01重量%至约5重量%的活性剂,更优选约0.01重量%至2重量%的活性剂,且亦取决于包含于所述组合物中的赋形剂/添加剂的相对量。

[0147] 本发明的药物组合物以常规剂型给药,所述常规剂型藉由将治疗有效量的作为活性成分的活性剂与一或多种适当的药物载体根据常规程序组合来制备。这些程序可涉及按需要将成分混合、粒化及压缩或溶解,以获得所需制剂。

[0148] 所采用的药物载体可为固体或液体。例示性的固体载体包括乳糖、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。例示性的液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地,所述载体可包含本领域已知的时间延迟或缓释材料,诸如单独的或与蜡一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,甲基丙烯酸甲酯等。

[0149] 可采用多种药物形式。因此,若使用固体载体,则所述制剂可进行制片,将其以粉末或丸粒形式或以糖衣锭或口含锭形式放入硬明胶胶囊中。固体载体的量可改变,但通常应为约25mg至约1g。若使用液体载体,则所述制剂可呈糖浆、乳液、软明胶胶囊、在安瓿或小瓶中的无菌可注射溶液或悬浮液、或非水性液体悬浮液的形式。

[0150] 应了解,本发明组合物中所用的本文所述的式I化合物的固体形式的实际剂量将根据所使用的特定固体形式、所配制的特定组合物、给药模式及特定位点、所治疗的主体及疾病而改变。鉴于药剂的实验数据使用常规的剂量测定试验,本领域技术人员可确定用于给定病状集合的最佳剂量。对于口服给药,一般所采用的例示性日剂量为每公斤体重约0.001至约1000mg,更优选每公斤体重约0.001至约50mg,其中以适当间隔重复治疗过程。前药的给药通常以化学上相当于完全活性形式的重量水平的重量水平给药。在实施本发明时,最适合的给药途径以及治疗剂量的量将取决于待治疗疾病的性质及严重性。给药及给药频率亦可根据个别患者的年龄、体重及反应而改变。一般而言,适合的口服剂型可涵盖0.5mg至100mg活性成分的总日剂量的剂量范围,其以一个单次剂量、或等分的剂量给药。在此类制剂中的本文所述的式I化合物的固体形式的优选量为约0.5mg至约20mg,诸如约1mg至约10mg或约1mg至约5mg。

[0151] 本发明的组合物可以通常已知用于制备药物组合物的方式制造,例如使用常规技术,诸如混合、溶解、粒化、乳化、囊封、包埋或冷冻干燥。药物组合物可以常规方式使用一或

多种生理上可接受的载体配制,所述载体可选自促进将活性化合物加工成药学上可用的制剂的赋形剂及辅剂。

[0152] 对于口服给药,本文所述的式I化合物的固体形式可藉由将活性剂与本领域已知的药学上可接受的载体组合来配制。此类载体使本发明的化合物能够被配制为片剂、丸剂、胶囊、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等等,以由待治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可使用与活性剂混合的固体赋形剂,任选地研磨所得混合物且在添加适合的辅剂后加工颗粒的混合物来获得。适合的赋形剂包括:填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;及纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。若需要,则可添加崩解剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者褐藻酸或其盐,诸如褐藻酸钠。

[0153] 可经口使用的医药制剂包括由明胶制成的插接式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶及塑化剂(诸如,甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。插接式胶囊可含有活性成分与以下的混合物:填充剂,诸如乳糖;粘合剂,诸如淀粉;和/或润滑剂,诸如滑石或硬脂酸镁;及任选存在的稳定剂。在软胶囊中,活性剂可溶解或悬浮于适合的液体(诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外,可添加稳定剂。用于口服给药的所有制剂应为适合于该给药的剂量。对于含服给药,组合物可采用以常规方式配制的片剂或口含锭的形式。

[0154] 对于眼部给药,本文所述的式I化合物的固体形式可以药学上可接受的眼用媒剂递送,使得所述化合物维持与眼表面接触足够时段以允许所述化合物透过眼睛的角膜及内部区域,包括例如前房、后房、玻璃体、房水、玻璃体液、角膜、虹膜/睫状体、晶状体、脉络膜/视网膜及巩膜。所述药学上可接受的眼用媒剂可为例如软膏、植物油或囊封材料。本发明的活性剂亦可直接注入玻璃体液及房水或筋膜下(subTenon)。

[0155] 或者,活性成分可为粉末形式以在使用前用适合的媒剂(例如,无菌无热原水)制备。本文所述的式I化合物的固体形式亦可配制在经直肠或经阴道组合物中,诸如栓剂或保留灌肠剂,其例如含有常规栓剂基质,诸如可可脂或其他甘油酯。

[0156] 除上文所述的制剂之外,所述固体形式亦可配制成贮库式制剂。此类长效制剂可藉由植入(例如,皮下或肌肉内)或藉由肌肉内注射来给药。因此,例如,所述固体形式可用适合的聚合或疏水性材料配制(例如,作为在可接受的油中的乳液)或用适合的离子交换树脂配制,或配制成微溶性衍生物,例如微溶性盐。

[0157] 此外,本文所述的式I化合物的固体形式可使用持续释放系统(诸如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质)来递送。多种持续释放材料已确立且为本领域技术人员所已知。

[0158] 所述药物组合物亦可包含适合的固相或凝胶相载体或赋形剂。此类载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶及聚合物,诸如聚乙二醇。

[0159] 在某些实施方案中,本发明涉及前述药物组合物中的任一者,其中所述固体形式为形式1。在某些实施方案中,本发明涉及前述药物组合物中的任一者,其中所述固体形式为形式4。

[0160] 制品

[0161] 本文所述的式I化合物的固体形式可包装成制品,其含有:包装材料;所述包装材料内的如本文所提供的式I化合物的固体形式,其有效调节TTR折叠或者用于治疗、预防或

改善TTR介导的疾病或病症或者涉及TTR折叠异常的疾病或病症的一或多种症状；及标签，其指示所述固体形式用于调节TTR折叠或者用于治疗、预防或改善TTR介导的疾病或病症或者涉及TTR折叠异常的疾病或病症的一或多种症状。

[0162] 本文所提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料为本领域技术人员所熟知。参看例如美国专利第5323907号、第5052558号及第5033252号。药物包装材料的实例包括(但不限于)泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶及适合于所选择的制剂以及所欲期的给药模式及治疗的任何包装材料，所述治疗包括TTR折叠异常作为症状或病因的介体或促成因素而涉及其中的任何疾病或病症的多种治疗。

[0163] 在某些实施方案中，本发明涉及前述制品中的任一者，其中所述固体形式为形式1。在某些实施方案中，本发明涉及前述制品中的任一者，其中所述固体形式为形式2。在某些实施方案中，本发明涉及前述制品中的任一者，其中所述固体形式为形式4。在某些实施方案中，本发明涉及前述制品中的任一者，其中所述固体形式为形式6。

[0164] 体外生物测试

[0165] 多种体外测试可用于评估所述固体形式稳定转甲状腺素蛋白四聚体或阻止形成原纤维的能力。测试可包括原纤维形成分析、血浆选择性分析、测定转甲状腺素蛋白化合物复合物的三维结构(例如，藉由X射线晶体学)、转甲状腺素蛋白四聚体解离或原纤维形成的动力学及测定转甲状腺素蛋白化合物相互作用的化学计量及能量学，例如藉由离心或热量测定。例示性的体外分析的详情提供于美国专利第7214695号(以其全文通过援引加入本文)。

[0166] 使用本发明的固体形式的方法

[0167] 本文所述的式I化合物可用于稳定蛋白质转甲状腺素蛋白(TTR)，其解离参与TTR淀粉样变性(亦即，阻止天然TTR四聚体解离成单体，从而导致抑制TTR淀粉样原纤维形成)，因此提供对包括人类的哺乳动物的转甲状腺素蛋白淀粉样病的治疗。

[0168] 至少一些淀粉样病似乎由超过20种非同源蛋白质或蛋白质片段中的任一者的沉积，从而最终得到原纤维交叉 $\beta$ 层四级结构所致。自正常折叠蛋白质(如转甲状腺素蛋白)形成淀粉样原纤维需要蛋白质折叠异常以产生胜任组装的中间物。转甲状腺素蛋白(TTR)淀粉样化似乎导致老年全身性淀粉样变性(SSA)、家族性淀粉样多神经病(FAP)及家族性淀粉样心肌病(FAC)。SSA与野生型TTR的沉积相关，而FAP及FAC由超过80种TTR变异体中的一者的淀粉样化所导致。参看例如Colon,W.;Kelly,J.W.Biochemistry1992,31,8654-60;Kelly,J.W.Curr.Opin.Struct.Biol.1996,6,11-7;Liu,K.等人,Nat.Struct.Biol.2000,7,754-7;Westerman,P.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.1990,87,2843-5;Saraiva,M.J.等人,J.Clin.Invest.1985,76,2171-7;Jacobson,D.R.等人,N Engl.J.Med.1997,336,466-73;Buxbaum,J.N.;Tagoe,C.E.Ann.Rev.Med.2000,51,543-569;及Saraiva,M.J.Hum.Mutat.1995,5,191-6，其中的每一者以其整体通过援引加入本文。其他TTR淀粉样病包括肝脏移植后的心脏淀粉样变性、肝脏移植后的周围神经淀粉样变性、软脑膜淀粉样变性、转甲状腺素蛋白突变体相关的腕管综合征、玻璃体沉积及转甲状腺素蛋白突变体相关的皮肤淀粉样变性。

[0169] 治疗有效量的式I化合物通常可以药物组合物的形式给药以治疗由TTR解离的调控或调节所介导的疾病。“有效量”欲意指当向需要此类治疗的哺乳动物给药时，足以实现

对由TTR解离所介导的疾病的治疗的药剂的量。因此，化合物1的治疗有效量为足以调控、调节或抑制TTR的解离以使得由该活性介导的疾病病状减轻或缓解的量。“治疗”欲意指至少缓解诸如人类的哺乳动物的疾病病状，且包括：阻止所述疾病病状在哺乳动物中发生，尤其是当发现所述哺乳动物倾向于患有所述疾病病状但尚未诊断患有所述疾病病状时；调节及/或抑制所述疾病病状；和/或缓解所述疾病病状。例示性的疾病病状包括老年全身性淀粉样变性(SSA)、家族性淀粉样多神经病(FAP)、家族性淀粉样心肌病(FAC)、肝脏移植后的心脏淀粉样变性、肝脏移植后的周围神经淀粉样变性、软脑膜淀粉样变性、转甲状腺素蛋白突变体相关的腕管综合征、玻璃体沉积以及转甲状腺素蛋白突变体相关的皮肤淀粉样变性。

## 实施例

[0170] 以下实施例将说明本发明的独特形式(亦即，形式1及形式4)的制备，但不意欲限制如本文所定义的或如以下所主张的本发明的范围。

### [0171] 实施例1—形式1的制备

[0172] 在20°C下将4-氨基-3-羟基苯甲酸(1.0eq, LR)溶解于四氢呋喃(19L/kg)与水(1.9L/Kg)的混合物中。将3,5-二氯苯甲酰氯(1.3当量)以四氢呋喃溶液(1.9L/kg)的形式添加，且将混合物在20°C下搅拌至少30分钟。藉由HPLC认为反应完成(<5%残余4-氨基-3-羟基苯甲酸)后，添加三乙胺(1.2当量)，且将混合物加热至35°C且搅拌至少90分钟。藉由恒定水平的蒸馏用乙醇部分地替换溶剂直至剩余5-15%THF。将浆液冷却至20°C且搅拌至少60分钟，随后过滤浆液。将固体用乙醇(3×4L/kg)洗涤，随后在真空下在65°C下干燥至少16小时，得到纯4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]-3-羟基苯甲酸，收率为88-92%。

[0173] 向4-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]-3-羟基苯甲酸(1.0当量)于四氢呋喃(10L/kg)中的浆液中添加三乙胺(1.1当量)，接着添加水(4当量)。将混合物保持在20-25°C下1小时，随后过滤混合物以移除任何残余的不可溶物质。添加甲磺酸(1.6当量)，且形成浆液。以恒定水平进行用甲苯替换THF/水，直至反应温度为至少107°C，此时终止替换，随后使反应物回流至少15小时。藉由UPLC认为反应完成(亦即，>95%纯)后，将其冷却至20°C，且添加2-丙醇(5L/kg)。将浆液粒化至少60分钟，随后过滤并用2-丙醇洗涤两次(每次洗涤用4L/kg)，且在真空下在60-70°C下干燥最少18小时，得到形式1，收率为82-89%。

### [0174] 实施例2—形式4的制备

[0175] 将形式1(187mg)悬浮于四氢呋喃(7.5mL)中，且将悬浮液在75°C下加热。将澄清溶液经由预升温的0.2μm尼龙过滤器热过滤至在冰/水浴上冷却的含有甲苯(25mL)的容器中。将样品储存在冷冻器(-10至-25°C)中过夜。藉由真空过滤在冷却下收集形式4。

### [0176] 实施例3—形式2的制备

[0177] 使3mg/mL的形式1的THF溶液在环境条件下在罩中蒸发，获得晶体。单晶分析显示以下结果：

	经验式	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>
	式量	308.12
	温度	环境温度
	波长	1.54178 Å
	晶体系统	三斜晶系
[0178]	空间群	P-1
	晶胞尺寸	a = 3.7740(2) Å α = 80.668(3)° b = 13.6536(8) Å β = 89.381(4)° c = 15.5098(9) Å γ = 89.520(3)°
	体积	788.56(8) Å <sup>3</sup>
	Z	4
	密度(计算值)	1.365 Mg/m <sup>3</sup>
	F <sup>2</sup> 精修后的拟合优度	1.112
[0179]	最终 R 指数[I>2Σ(I)]	R1 = 0.0776, wR2 = 0.2360
	R 指数(所有数据)	R1 = 0.1026, wR2 = 0.2561
[0180]	实施例4—形式6的制备	
[0181]	将形式1(4168mg)悬浮于四氢呋喃(100mL)中,在60℃下加热且搅拌。添加二甲基乙酰胺(5mL)。将所得溶液经由预升温的0.2μm尼龙过滤器热过滤至在冰/水浴上冷却的含有二氯甲烷的容器中。将所观察到的固体藉由真空过滤分离,且在环境温度下风干。	
[0182]	实施例5—非晶6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)苯并噁唑的制备	
[0183]	将形式1(79.7mg)悬浮于5mL的二噁烷/水80/20中,且在~80℃下加热。将所得澄清溶液经由预升温的0.2μm尼龙过滤器热过滤至经预升温的容纳小瓶中。随后将样品在干冰/IPA浴上冷冻,且转移至冻结干燥器维持2天。收集固体。	

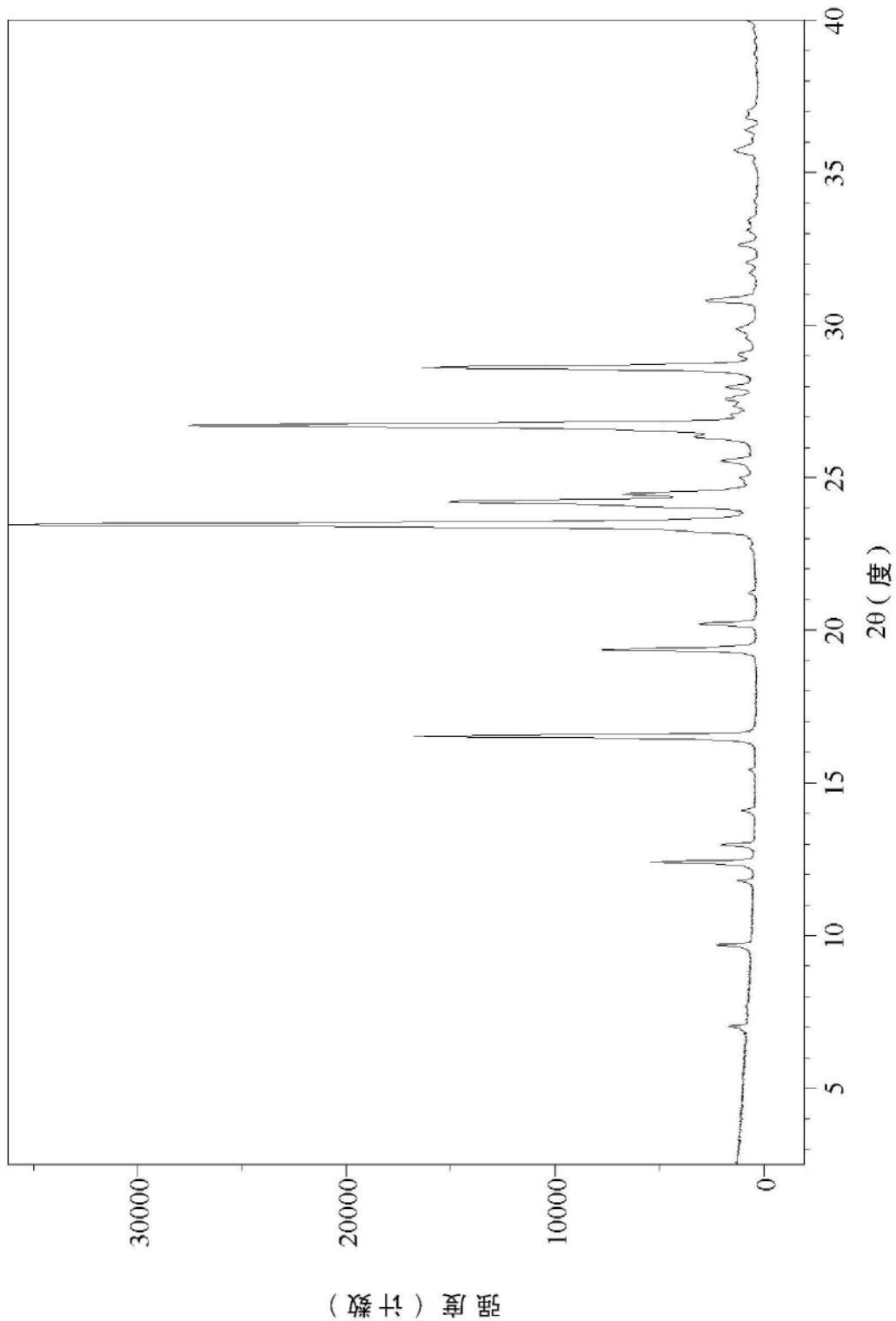


图1

角-2θ (2θ)	强度 (%)
7.0	5
9.7	6
11.8	4
12.4	15
13.0	6
14.1	3
15.4	2
16.5	46
19.4	21
20.2	9
21.2	2
23.5	100
24.2	41
24.5	18
25.0	3
25.6	6
26.4	9
26.7	76
27.1	4
27.4	4
27.6	5
28.0	5
28.6	45
29.0	4
29.6	2

角-2θ (2θ)	强度 (%)
29.9	4

图2

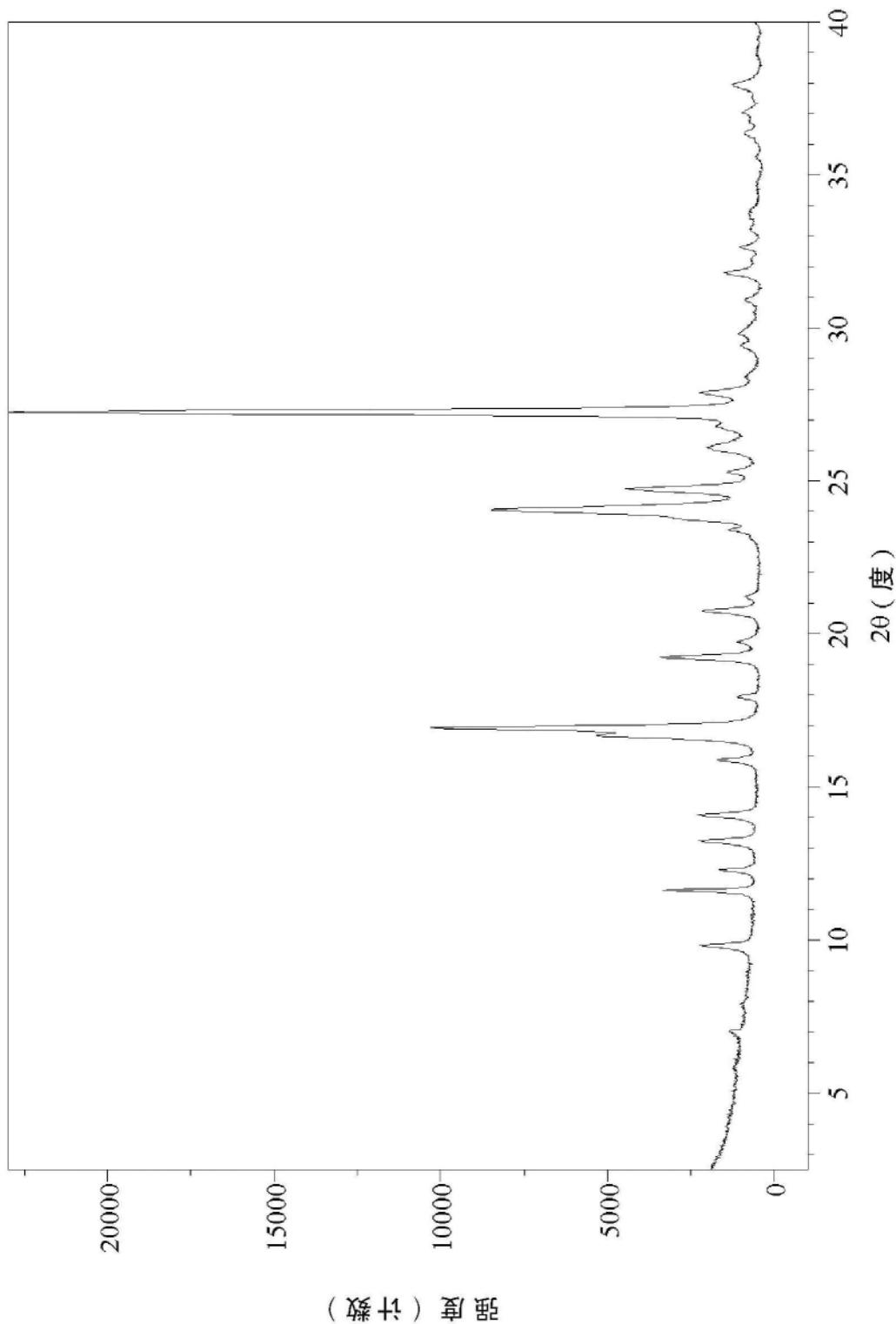


图3

角-2θ (2θ)	强度 (%)
7.0	6
9.8	10
11.6	14
12.3	7
13.2	10
14.1	10
15.9	7
16.7	23
16.9	45
18.0	5
19.2	15
19.7	5
20.8	9
21.2	4
23.4	6
24.1	37
24.7	19
25.3	6
26.1	9
26.8	7
27.3	100
27.9	10
29.4	4
29.8	4

图4

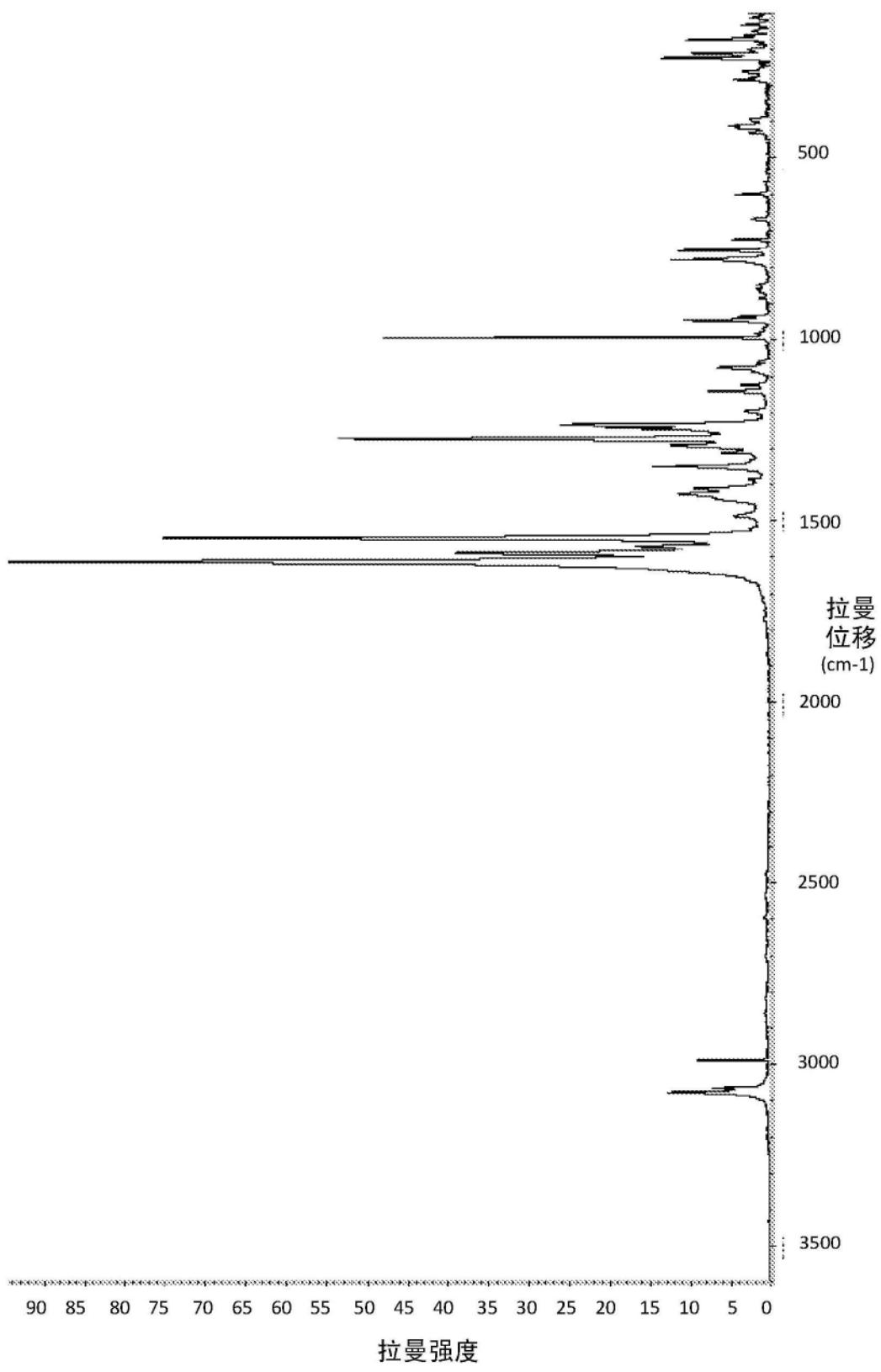


图5

峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )	峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )
173	W	1078	W
213	W	1089	W
225	W	1125	W
263	W	1144	W
278	W	1197	W
287	W	1235	W
396	W	1245	W
412	W	1273	M
416	W	1292	W
431	W	1310	W
601	W	1350	W
668	W	1411	W
726	W	1428	W
756	W	1441	W
780	W	1487	W
851	W	1548	S
861	W	1572	W
869	W	1590	M
884	W	1615	S
937	W	3066	W
947	W	3076	W
983	W		
994	M		
1062	W		

图6

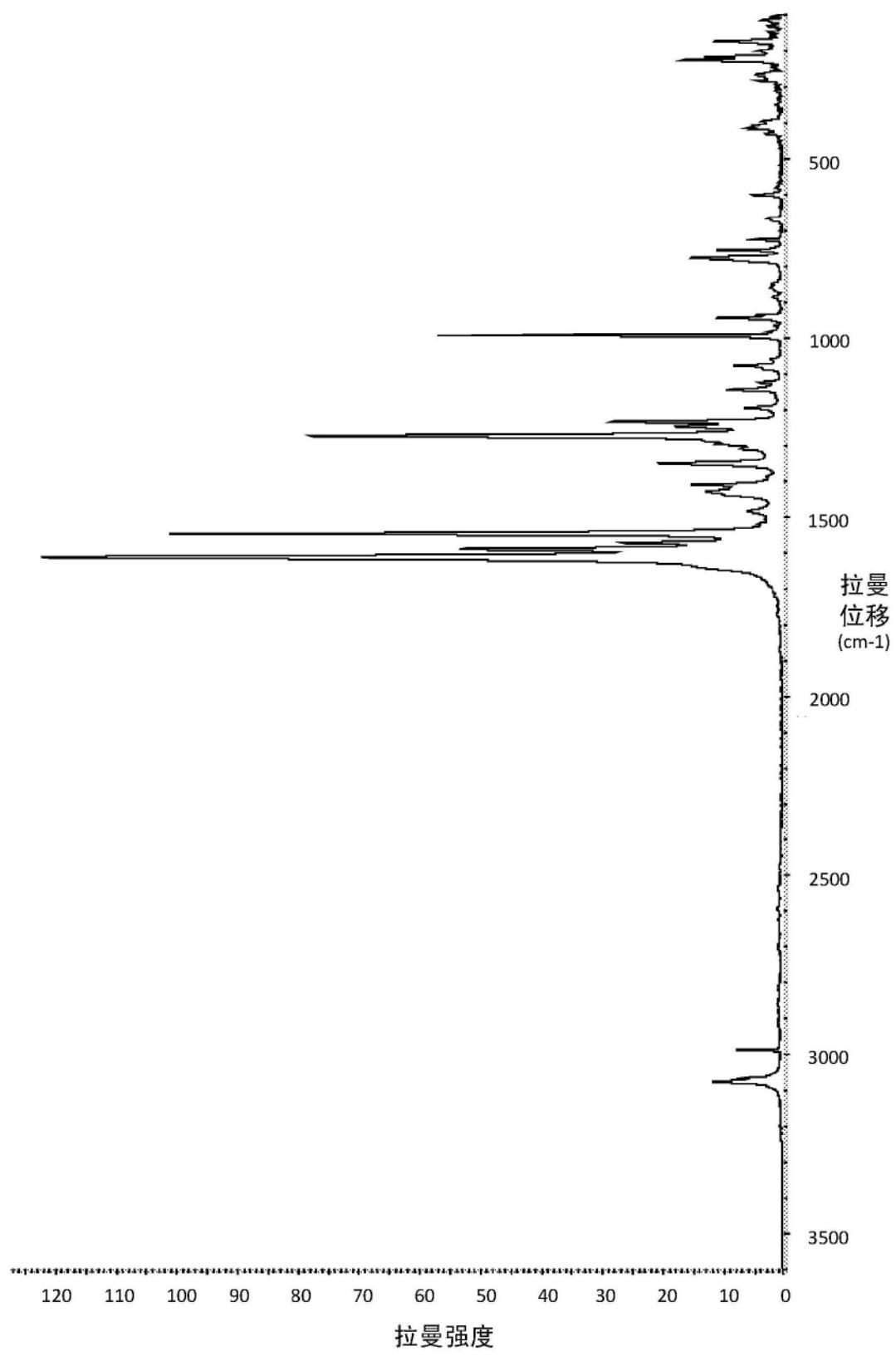


图7

峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )
173	W
201	W
217	W
226	W
266	W
283	W
397	W
411	W
416	W
431	W
602	W
668	W
727	W
755	W
778	W
851	W
859	W
886	W
937	W
945	W
983	W
994	M
1060	W
1077	W

峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )
1088	W
1124	W
1145	W
1195	W
1234	W
1247	W
1273	M
1297	W
1309	W
1351	W
1411	W
1430	W
1439	W
1486	W
1547	S
1573	W
1590	M
1613	S
3066	W
3074	W

图8

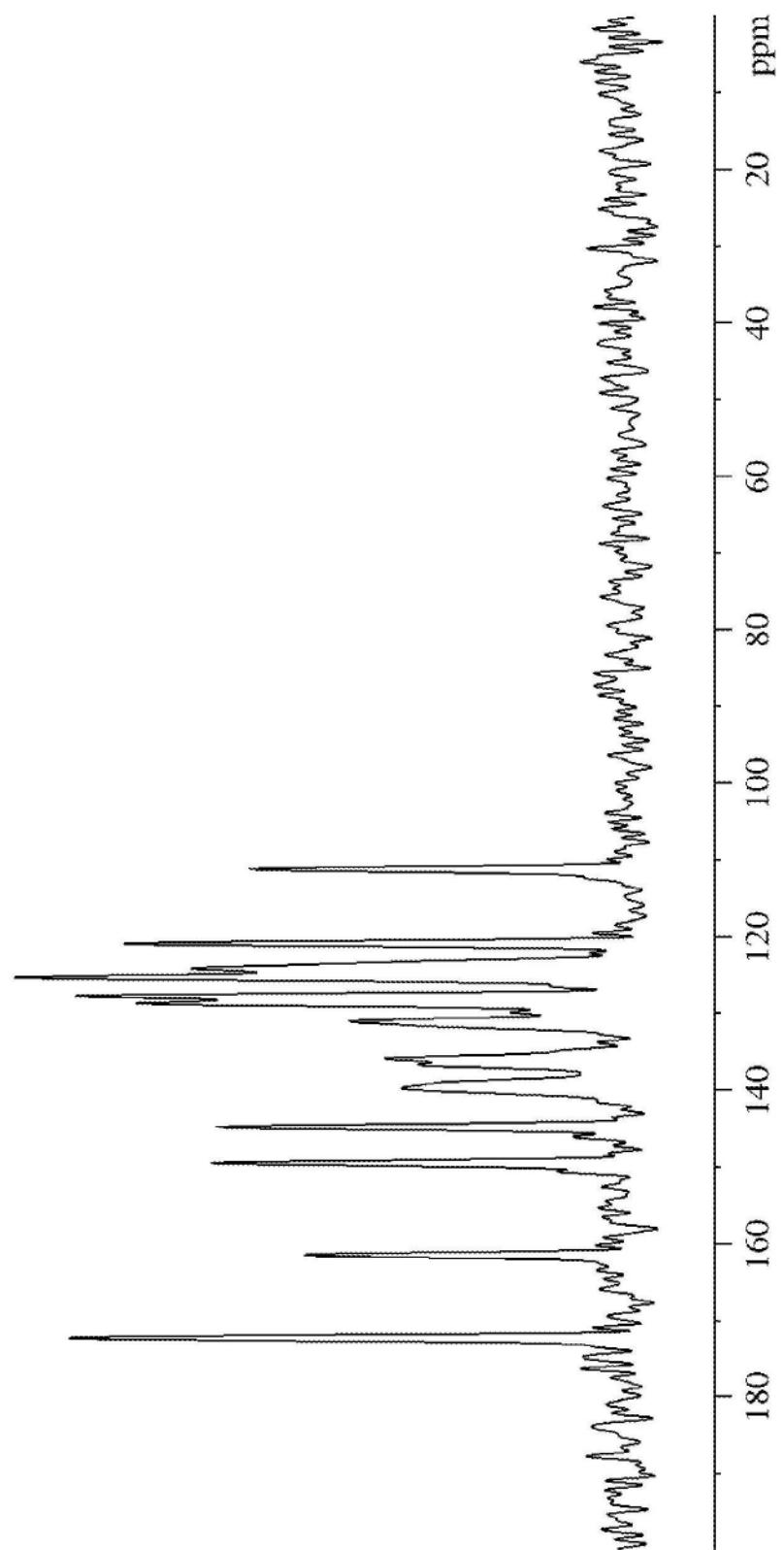


图9

<sup>13</sup> C 化学位移 (ppm)
111.1
120.8
124.1
125.2
127.7
128.6
131.0
135.8
136.6
139.0
139.6
144.7
149.4
161.4
172.2

图10

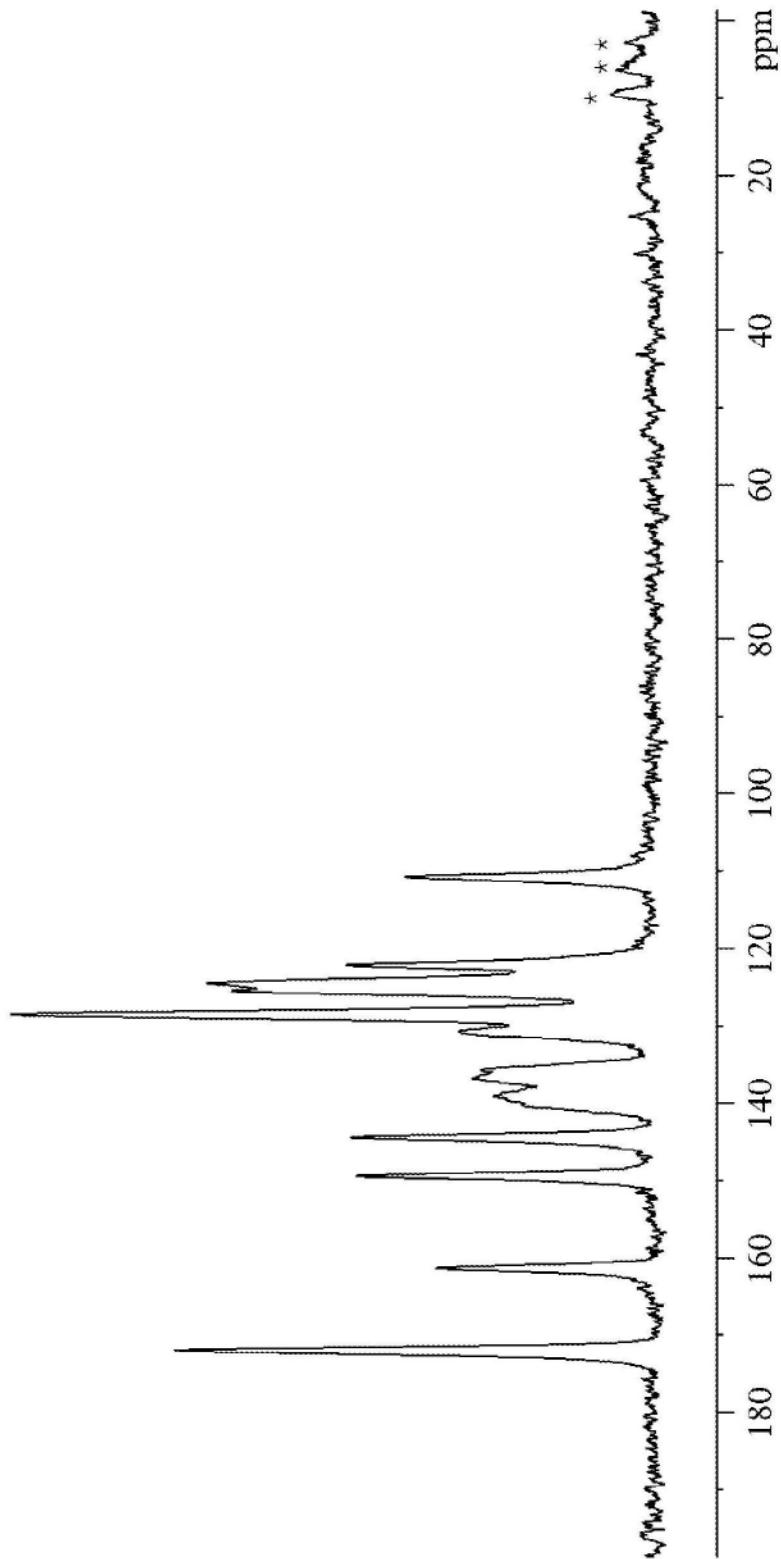
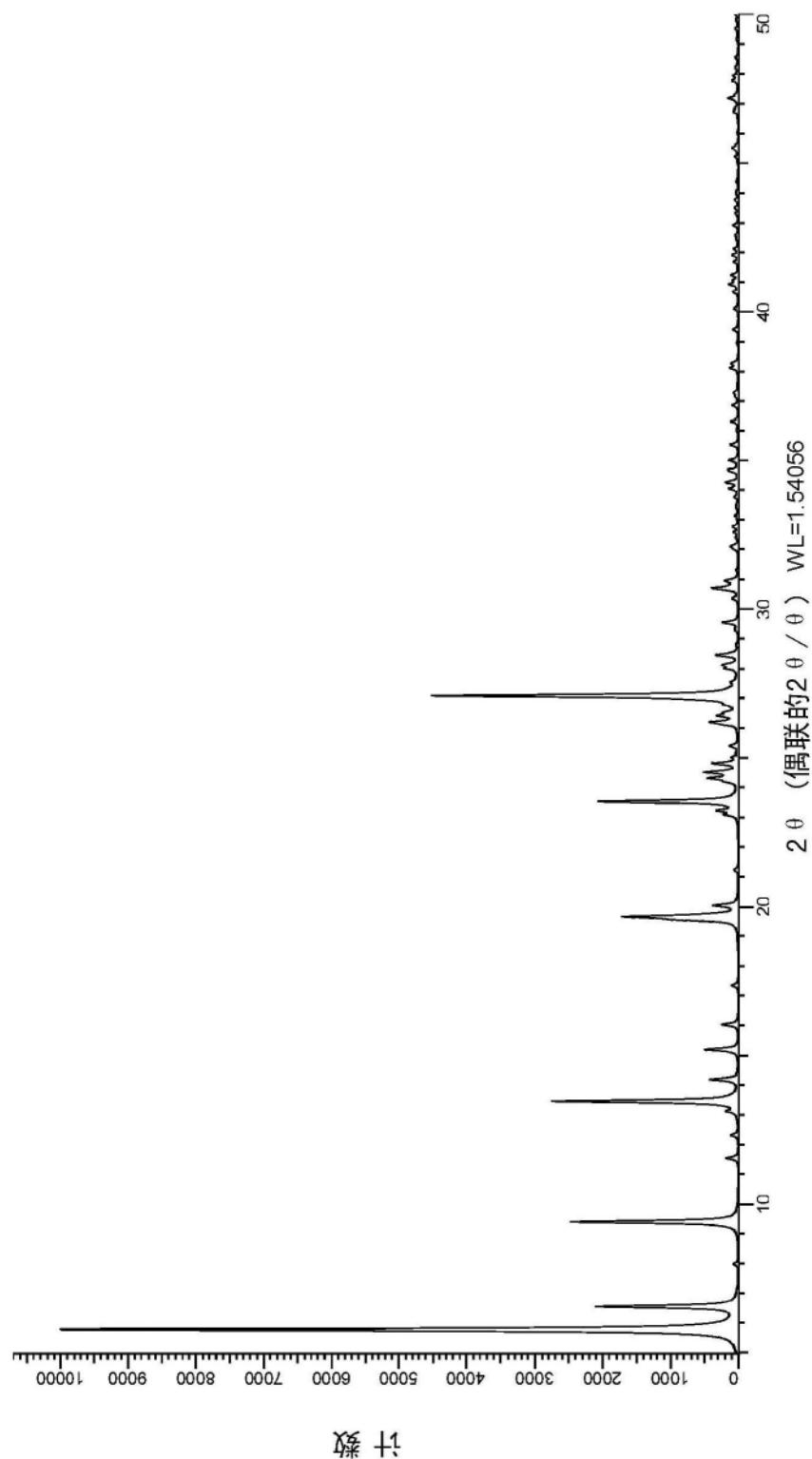


图11

<sup>13</sup> C 化学位移 (ppm)
171.9
161.3
149.4
144.4
140.1
139.1
136.8
135.7
130.7
128.5
125.4
124.4
122.1
110.7

图12



+1

图13

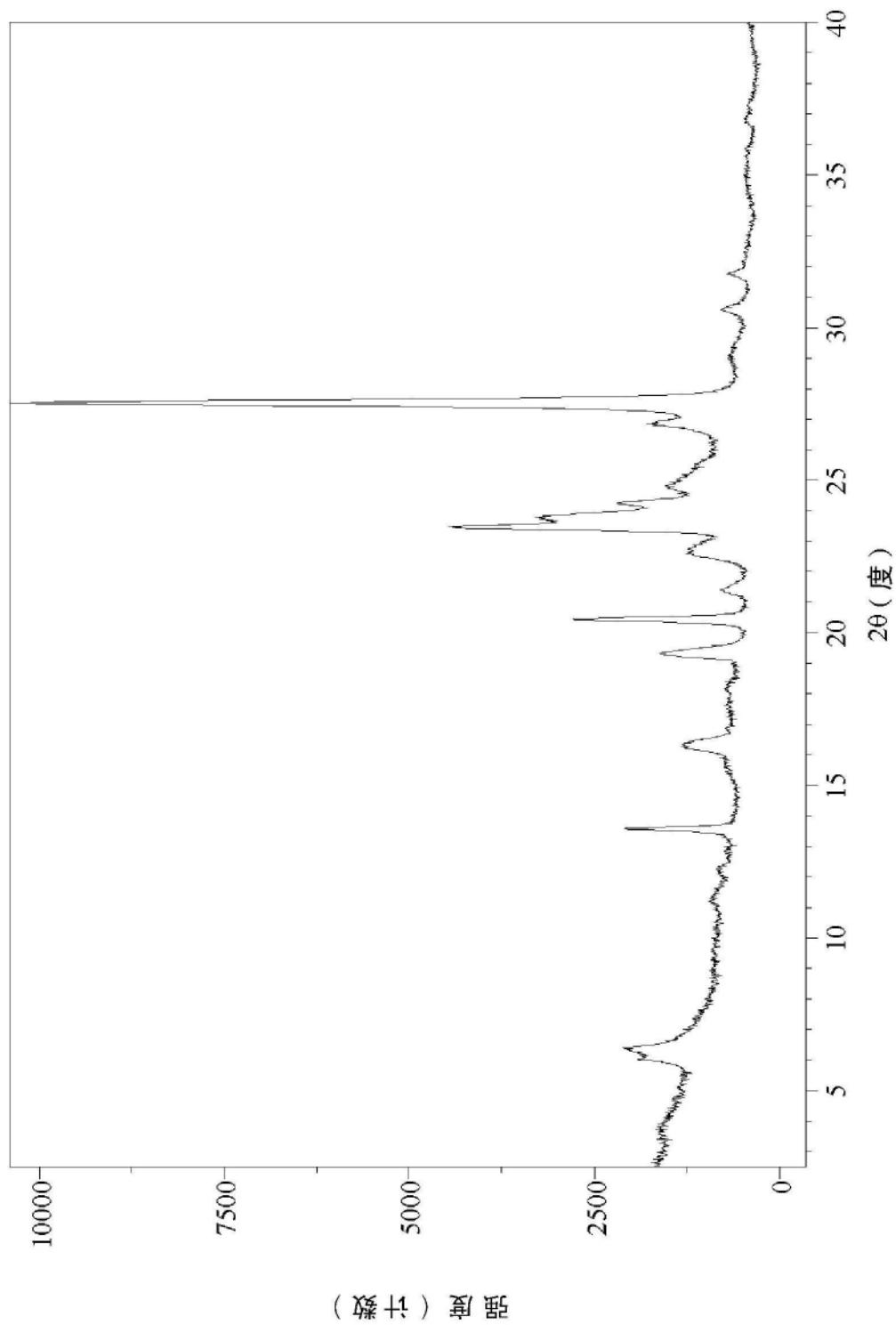


图14

角- $2\theta$ ( $2\theta$ )	强度 (%)
6.0	19
6.4	21
13.6	21
16.3	13
19.3	16
20.4	27
21.4	8
22.7	12
23.5	43
23.8	31
24.2	21
24.8	15
26.9	18
27.5	100

图15

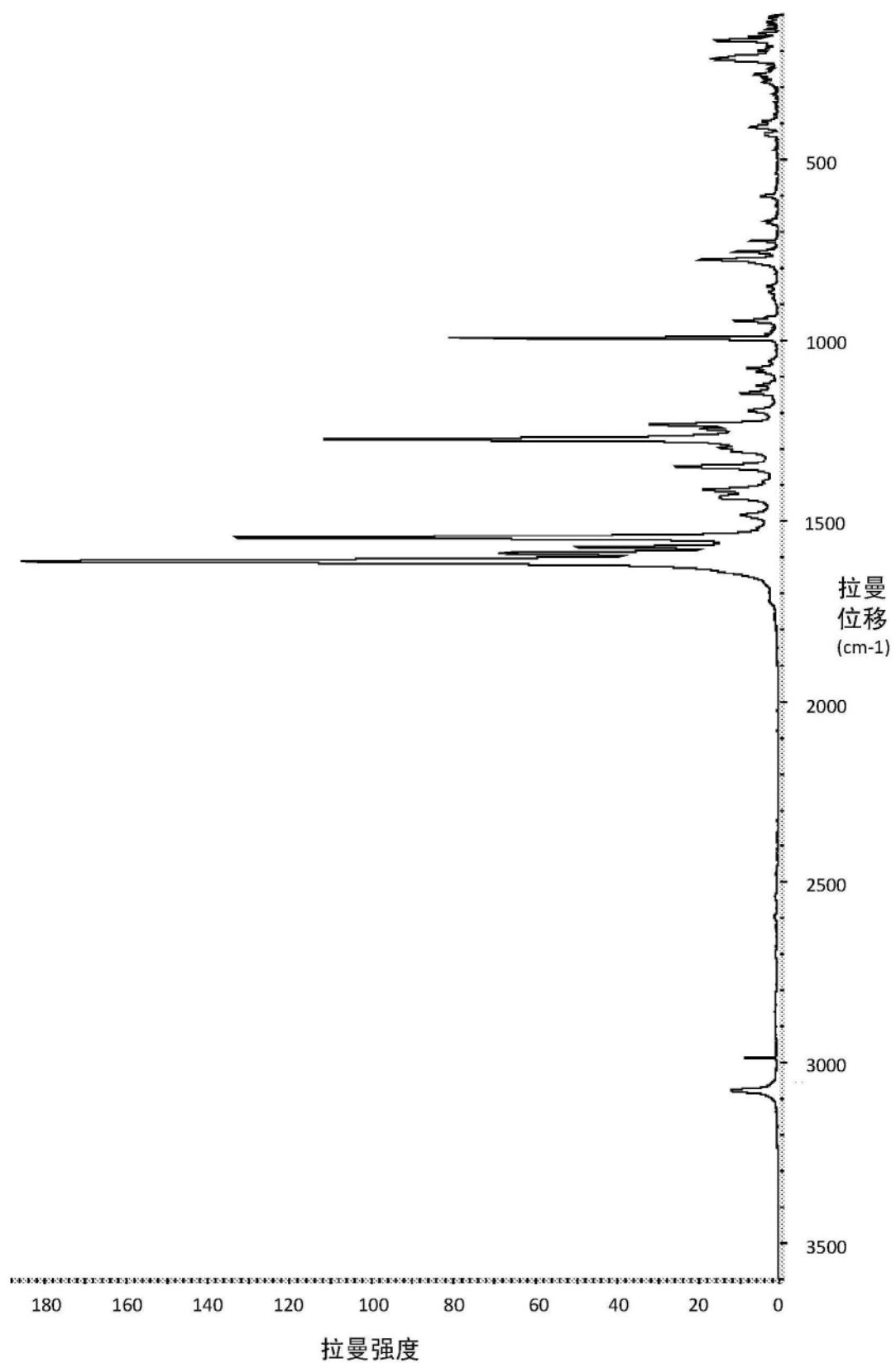


图16

峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )	峰 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W = 弱, M = 中, S = 强 )
172	W	995	M
199	W	1060	W
218	W	1077	W
223	W	1088	W
266	W	1125	W
276	W	1147	W
287	W	1195	W
396	W	1234	W
411	W	1246	W
430	W	1274	M
602	W	1299	W
671	W	1307	W
677	W	1351	W
726	W	1415	W
756	W	1434	W
778	W	1439	W
851	W	1484	W
867	W	1547	S
938	W	1573	W
947	W	1591	M
984	W	1613	S

图17

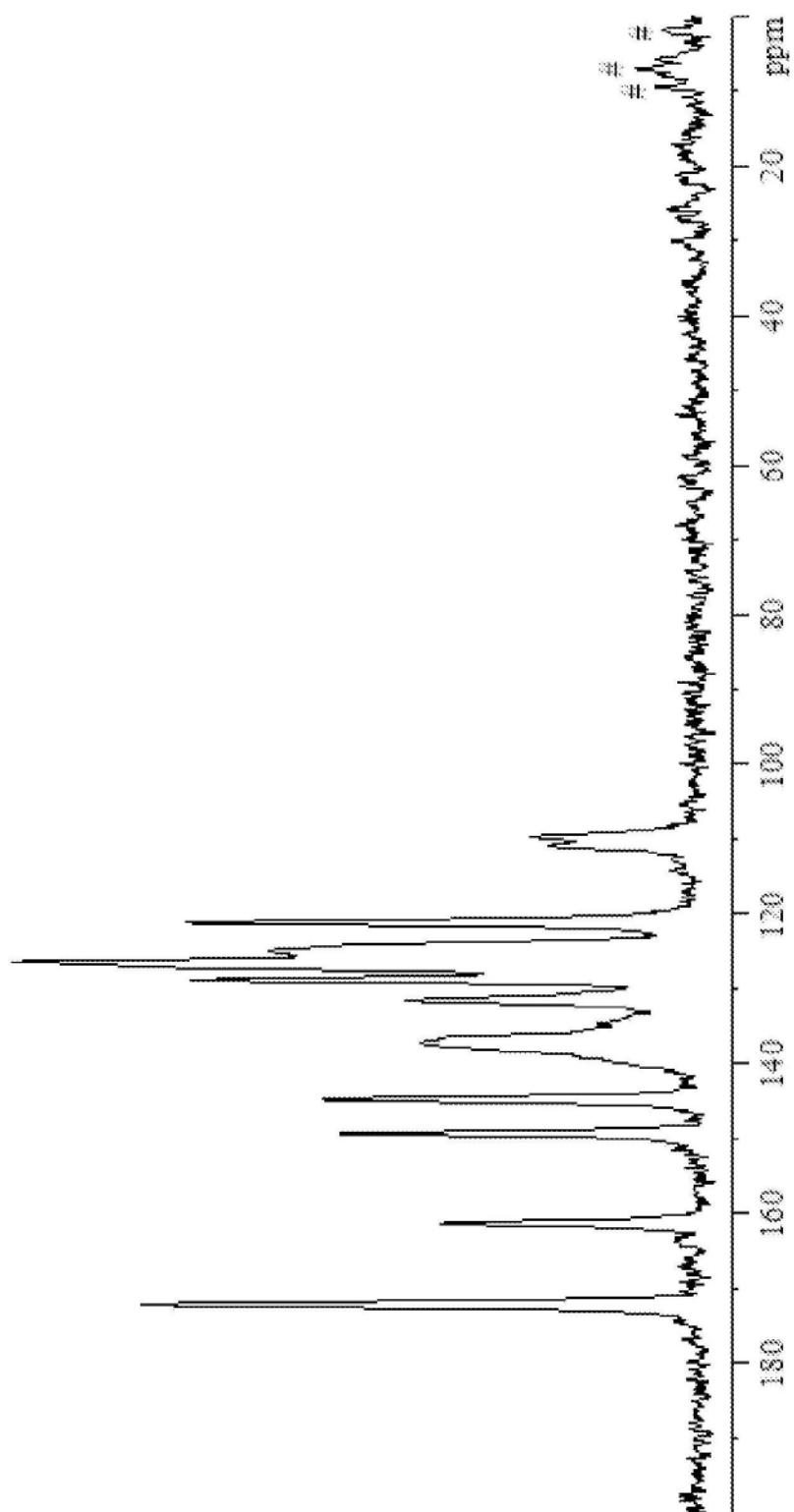
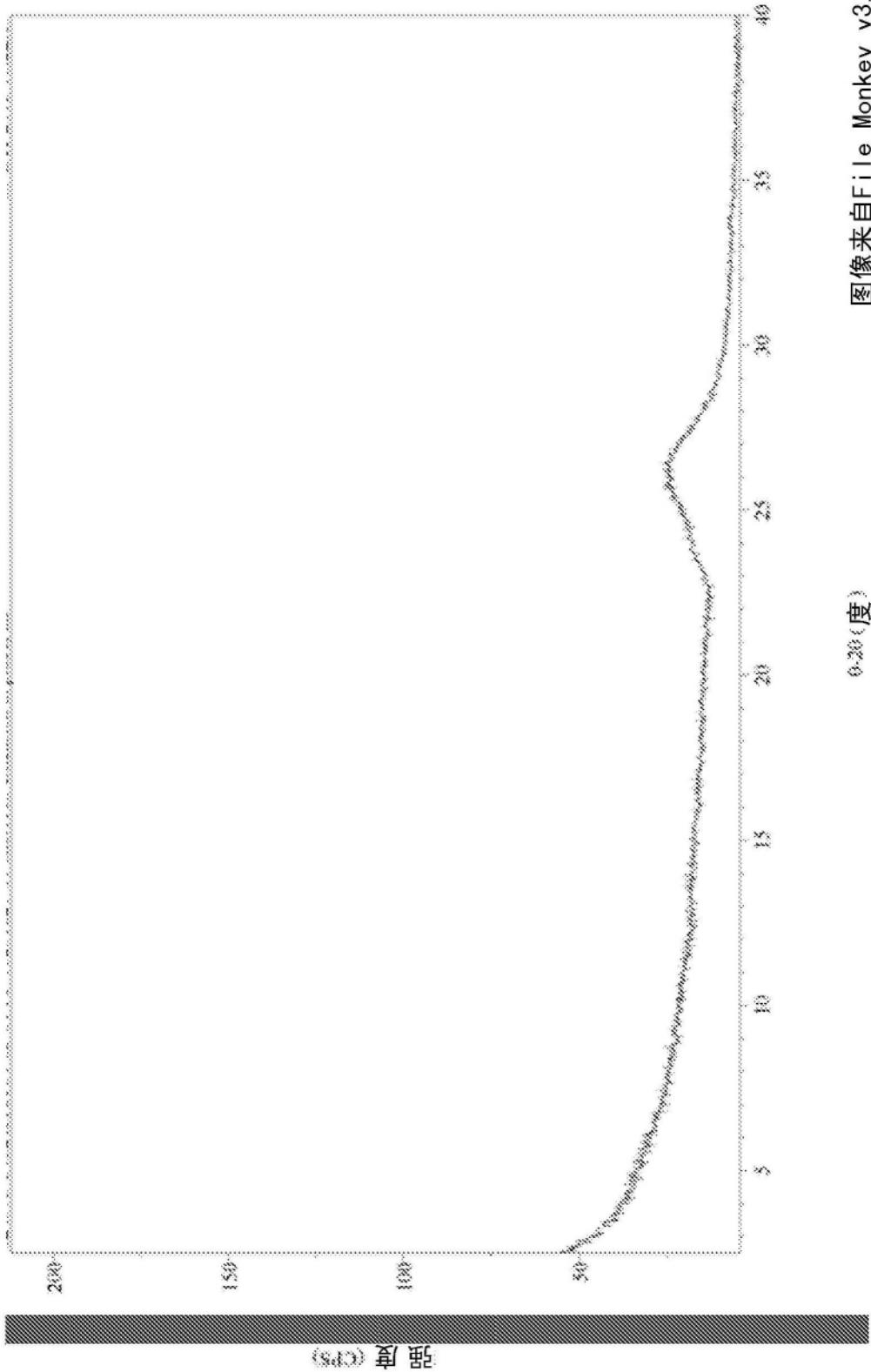


图18

<sup>13</sup> C 化学位移 (ppm)
109.7
110.9
121.2
125.0
126.4
127.0
128.8
131.5
137.2
144.8
149.3
161.3
172.1

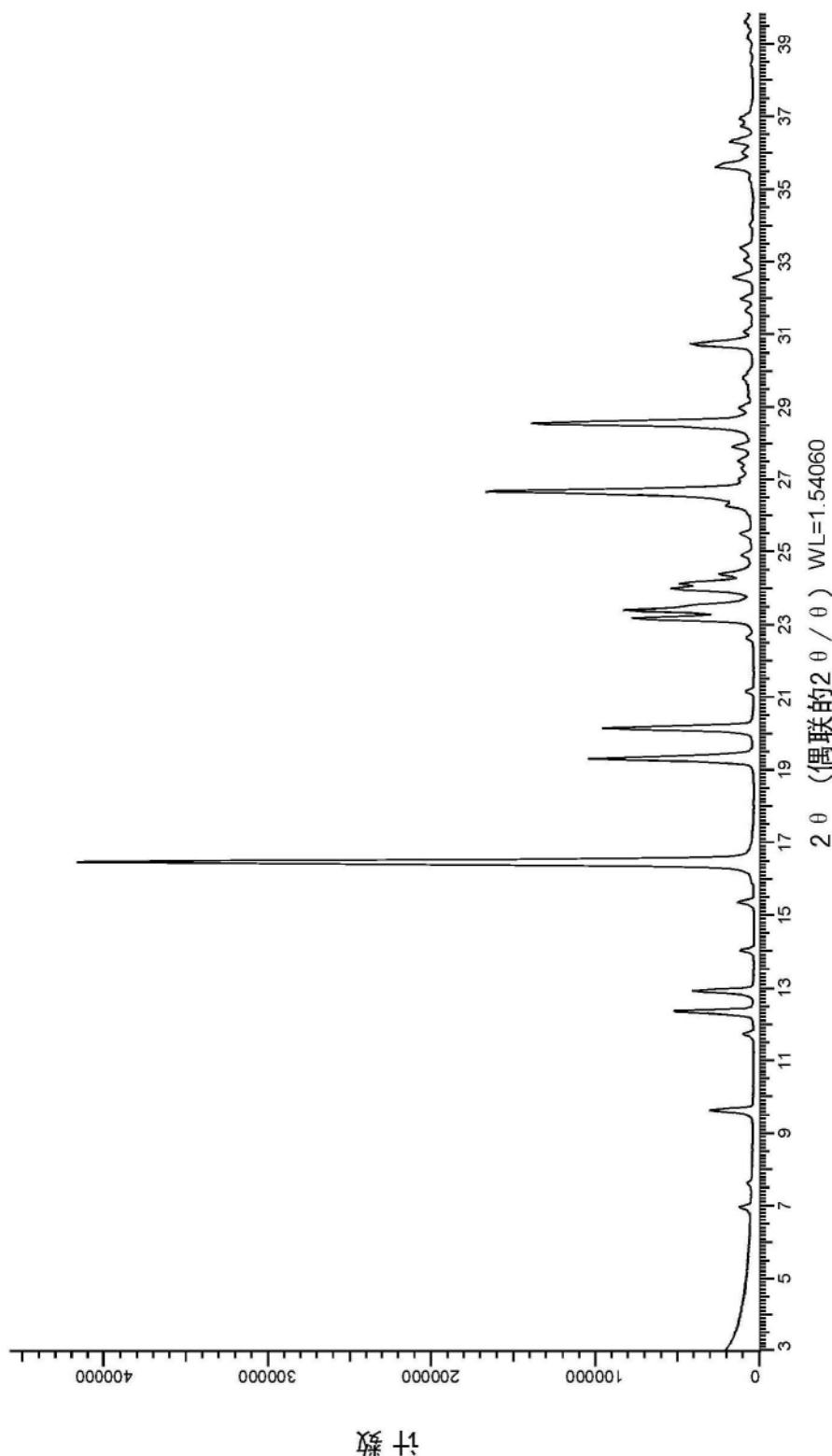
图19



图像来自File Monkey v3.2.3

θ-30(度)

图20



计数

图21