



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103906744 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201280051671. X  
(22) 申请日 2012. 08. 31  
(30) 优先权数据  
61/530, 104 2011. 09. 01 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2014. 04. 21  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2012/067027 2012. 08. 31  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02013/030374 EN 2013. 03. 07  
(71) 申请人 葛兰素集团有限公司  
地址 英国米德尔塞克斯  
(72) 发明人 M-Y. 李  
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 牟科  
(51) Int. Cl.  
C07D 401/12 (2006. 01)

A61K 31/4545 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

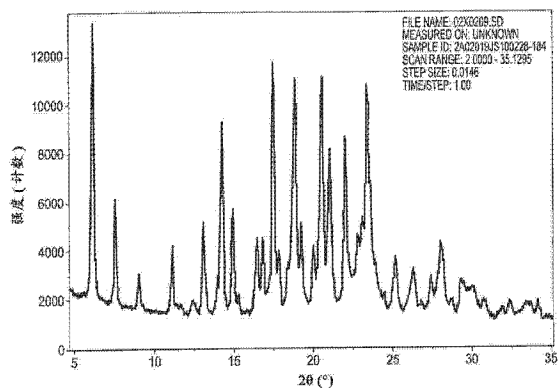
权利要求书1页 说明书21页 附图8页

(54) 发明名称

新晶型

(57) 摘要

本发明公开了一种化合物的新晶型。



1. 瑞拉帕地晶体,其特征在于 X-射线粉末衍射图基本上与图 1 相一致。
2. 瑞拉帕地晶体,其特征在于 X-射线粉末衍射图至少在以下位置包含衍射角 ( $2\theta$ ): 约 6.2、7.6、9.1、11.2 和 14.3 度。
3. 瑞拉帕地晶体,其特征在于 X-射线粉末衍射图至少在以下位置包含衍射角 ( $2\theta$ ): 约 6.2、7.6、9.1、11.2、11.7、12.4、13.1、14.0、14.3、14.9、15.3、16.5、16.8、17.5、17.8、18.5、18.9、19.3、20.0、20.6、21.1 和 22.1 度。
4. 瑞拉帕地晶体,其特征在于拉曼光谱基本上与图 2 相一致。
5. 瑞拉帕地晶体,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰:约 103、276、752、1155、1336、1623 和  $3075\text{cm}^{-1}$ 。
6. 瑞拉帕地晶体,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰:约 103、159、186、276、519、524、613、628、694、736、752、766、776、808、820、1038、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2933、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$  (例如,约 103、808、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$ )。
7. 瑞拉帕地晶体,其特征在于熔点为约  $165^{\circ}\text{C}$  至约  $185^{\circ}\text{C}$ 。
8. 瑞拉帕地晶体,其特征在于 ATR-IR 吸收光谱基本上与图 7 相一致。
9. 瑞拉帕地晶体,其特征在于 ATR-IR 吸收光谱至少在以下波数包含峰:约 2931、1652、1621、1595、1528、1494、1478、1423、1403、1327、1317、1286、1237、1204、1187、1166、1140、1109、1066、1024、992、969、932、865、859、813、795、767、751、708 和 693。
10. 瑞拉帕地晶体,其特征在于选自根据权利要求 1-3 任一项的 XRPD 图、根据权利要求 4-6 任一项的拉曼光谱、根据权利要求 7 的熔点和根据权利要求 8 或 9 的 ATR-IR 吸收光谱中的至少两个性质。
11. 根据前述权利要求任一项的瑞拉帕地晶体,其中所述瑞拉帕地晶体是无水的。
12. 药物组合物,所述组合物包含根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体和药学上可接受的载体。
13. 治疗在受治疗者中 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的疾病或病症的方法,所述方法包括给药至受治疗者有效量的根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体。
14. 根据权利要求 13 的方法,其中所述疾病或病症是阿尔茨海默病。
15. 根据权利要求 13 或 14 的方法,其中所述受治疗者是人。
16. 根据权利要求 14 的方法,其中根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体在与用于治疗阿尔茨海默病的一种或多种其它药剂(例如,选自乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂及其组合的药剂,例如他克林、多奈哌齐、雷司替明、加兰他敏和美金刚胺)的联合治疗中给药。
17. 根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体,其用于治疗。
18. 根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体,其用于治疗 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的疾病或病症。
19. 根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体,其用于治疗阿尔茨海默病。
20. 根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体在制备用于治疗由 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的疾病或病症的药物中的用途。
21. 根据权利要求 1-11 任一项的瑞拉帕地晶体在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

## 新晶型

[0001] 本发明涉及 Lp-PLA<sub>2</sub> 抑制剂化合物 N-[1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-基]-2-[2-(2,3-二氟苯基硫基)-4-氧代-4H-喹啉-1-基]-N-(4'-三氟甲基联苯-4-基甲基)乙酰胺(本文还称作瑞拉帕地)的新晶型,包含此晶型的药物制剂,它们的治疗用途及其制备方法。

[0002] 发明背景

[0003] 化合物瑞拉帕地(rilapladib)描述并例证在例如2002年4月18日公开的PCT公开W002/30904A1及其全世界副本中,其主题在此通过参照整体并入。此申请中公开的化合物,包括瑞拉帕地,是Lp-PLA<sub>2</sub>酶抑制剂且因此被预期用于治疗由Lp-PLA<sub>2</sub>活性介导的病症,例如本文所公开的病症。例如,此类疾病可与单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的增加,与溶血磷脂酰胆碱和氧化游离脂肪酸的形成,与Lp-PLA<sub>2</sub>活性相关的脂质氧化或与内皮功能紊乱相关。此类疾病的实例包括动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、心绞痛、类风湿性关节炎、中风、大脑炎性疾病例如阿尔茨海默病、心肌梗塞、局部缺血、再灌注损伤、败血症、急性炎症、慢性炎症和牛皮癣。与Lp-PLA<sub>2</sub>活性相关的其它病症已在现有技术中描述。瑞拉帕地当前处于涉及阿尔茨海默病治疗的2期临床研究中。参见,例如,ClinicalTrials.gov, Study NCT01428453。

[0004] 在本发明之前已确认了两种瑞拉帕地晶型。一种瑞拉帕地晶型已经确认并为了识别被称为“晶型1”。为了识别被称为“晶型2”的另一晶型则没有那么明确。不受限制,认为晶型2是可掺入一些溶剂的通道实体。虽然广泛相似且明显相关,但称为“晶型2”的产品的固态特征例如XRPD及其它可取决于溶剂组成而不同。

[0005] 涉及瑞拉帕地制备的W002/30904A1实施例5未描述所得晶型且特别地未描述根据本发明的新晶型。通过XRPD和拉曼光谱已发现根据实施例5制备的样品包含瑞拉帕地晶型1和晶型2,在检测范围内无证据证明为根据本发明的新晶型。

[0006] 在数项实验过程中,现已出人意料地发现可将瑞拉帕地制备成新的有利晶型,为了识别在此将其称为“晶型3”。

[0007] 发明概述

[0008] 作为一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于X-射线粉末衍射(“XRPD”)图基本上与图1相一致。

[0009] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于XRPD图至少在以下位置包含衍射角(2θ):约6.2、7.6、9.1、11.2和14.3度。

[0010] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于XRPD图至少在以下位置包含衍射角(2θ):约6.2、7.6、9.1、11.2、11.7、12.4、13.1、14.0、14.3、14.9、15.3、16.5、16.8、17.5、17.8、18.5、18.9、19.3、20.0、20.6、21.1和22.1度。

[0011] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱基本上与图2相一致。

[0012] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰:约103、276、752、1155、1336、1623和3075cm<sup>-1</sup>。

[0013] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰:约 3075、2952、1623、1611、1576、1528、1467、1336、1288、1179、1155、808 和  $103\text{cm}^{-1}$ 。

[0014] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰:约 103、159、186、276、519、524、613、628、694、736、752、766、776、808、820、1038、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2933、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$ 。

[0015] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于熔点约  $165^{\circ}\text{C}$  至约  $185^{\circ}\text{C}$ ,例如,约  $170^{\circ}\text{C}$  至约  $180^{\circ}\text{C}$ 。

[0016] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于红外 (IR) 吸收光谱 (例如,衰减全反射红外或“ATR-IR”)基本上与图 7 相一致。

[0017] 作为另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于 IR (例如 ATR-IR) 吸收光谱至少在以下波数包含峰:约 2931、1652、1621、1595、1528、1494、1478、1423、1403、1327、1317、1286、1237、1204、1187、1166、1140、1109、1066、1024、992、969、932、865、859、813、795、767、751、708 和 693。

[0018] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于一种或多种 (即,至少一种) 前述 XRPD 图和一种或多种前述拉曼光谱。

[0019] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于一种或多种前述 XRPD 图,一种或多种前述拉曼光谱和一种或多种前述熔点。

[0020] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于一种或多种前述 XRPD 图,一种或多种前述拉曼光谱,一种或多种前述熔点和一种或多种前述 IR 光谱。

[0021] 在另一方面,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于选自 XRPD 图、拉曼光谱、熔点和 IR 光谱的至少两个性质,其中那些性质为如根据前述实施方案任一项所定义。

[0022] 作为另一方面,本发明提供了药物组合物,该组合物包含一种或多种上述瑞拉帕地晶型 (在此称作物型 3) 和一种或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,该药物组合物进一步包含另一瑞拉帕地形式。

[0023] 在其它方面,本发明提供了:治疗在受治疗者 (例如哺乳动物,例如人) 中由 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的疾病或病症的方法,该方法包括给药至受治疗者有效量的瑞拉帕地晶型 3; 瑞拉帕地晶型 3 用于治疗中; 以及瑞拉帕地晶型 3 在制备用于治疗由 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0024] 作为另一方面,本发明提供了制备瑞拉帕地晶型 3 的方法。

[0025] 本发明的其它方面根据本发明公开内容将是显而易见的。

[0026] 附图简述

[0027] 图 1. 根据本发明的瑞拉帕地晶型 3 的 XRPD 图实例。

[0028] 图 2. 根据本发明的瑞拉帕地晶型 3 的拉曼光谱实例。

[0029] 图 3. 比较物 - 瑞拉帕地晶型 1 的 XRPD 图实例。

[0030] 图 4. 比较物 - 瑞拉帕地晶型 1 的拉曼光谱实例。

[0031] 图 5. 比较物 - 瑞拉帕地晶型 2 的 XRPD 图实例。

[0032] 图 6. 比较物 - 瑞拉帕地晶型 2 的拉曼光谱实例。

[0033] 图 7. 根据本发明的瑞拉帕地晶型 3 的 ATR-IR 吸收光谱实例。

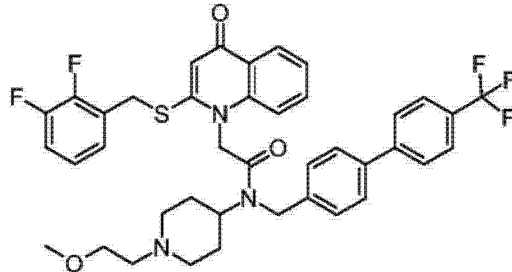
[0034] 图 8. 比较物 - 瑞拉帕地晶型 1 的 ATR-IR 吸收光谱实例。

[0035] 发明详述

[0036] 本文引用的所有公开文献在此通过参照整体并入本文。

[0037] 化合物 N-[1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-基]-2-[2-(2,3-二氟苯基硫基)-4-氧代-4H 喹啉-1-基]-N-(4'-三氟甲基联苯-4-基甲基)乙酰胺

[0038]



[0039] 及其制造和使用方法公开在例如 PCT 公开 W002/30904 中。该化合物还称为 2-[2-[2-(2,3-二氟苯基)甲基硫基]-4-氧代喹啉-1-基]-N-[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-N-[[4-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]乙酰胺 (IUPAC 名称) 及瑞拉帕地 (USAN 名称)。

[0040] 本发明提供了一种新的瑞拉帕地晶型,“晶型 3”,显示一种或多种有利的药学性质或其它瑞拉帕地形式(例如,晶型 1)的其它优点。例如,瑞拉帕地晶型 3 相比晶型 1 和晶型 2 热力学上更稳定。因此,瑞拉帕地晶型 3 更适于与药品相关的放大及大规模生产并降低生产、贮存或使用期间转化为另一形式的风险。除了具有良好稳定性以外,瑞拉帕地晶型 3 可以以良好收率以及减少能源使用而获得。瑞拉帕地晶型 3 还显示出非常好的化学稳定性。

[0041] 瑞拉帕地晶型包括本发明的晶型 3 的表征及区分可使用多种常规分析技术,包括但不限于 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图、拉曼光谱、红外 (IR) 吸收光谱和熔点。

[0042] 在一个实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于 X-射线粉末衍射 (“XRPD”) 图基本上与图 1 相一致。

[0043] 在另一实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于 XRPD 图至少在以下位置包含衍射角 ( $2\theta$ ): 约 6.2、7.6、9.1、11.2 和 14.3 度(在一些实施方案中,对于各前述特定峰  $\pm 0.1$  度)。

[0044] 在另一实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于 XRPD 图至少在以下位置包含衍射角 ( $2\theta$ ): 约 6.2、7.6、9.1、11.2、11.7、12.4、13.1、14.0、14.3、14.9、15.3、16.5、16.8、17.5、17.8、18.5、18.9、19.3、20.0、20.6、21.1 和 22.1 度(在一些实施方案中,对于各前述特定峰  $\pm 0.1$  度)。

[0045] 在另一实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱基本上与图 2 相一致。

[0046] 在另一实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰: 约 103、276、752、1155、1336、1623 和  $3075\text{cm}^{-1}$  (在一些实施方案中,对于各前述特定峰  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ )。

[0047] 在另一实施方案中,本发明提供了瑞拉帕地的晶型,其特征在于拉曼光谱至少在

以下位置包含显著峰：约 3075、2952、1623、1611、1576、1528、1467、1336、1288、1179、1155、808 和  $103\text{cm}^{-1}$ （在一些实施方案中，对于各前述特定峰  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ）。

[0048] 在另一实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于拉曼光谱至少在以下位置包含峰：约 103、159、186、276、519、524、613、628、694、736、752、766、776、808、820、1038、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2933、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$ （在一些实施方案中，对于各前述特定峰  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ）。

[0049] 在另一实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于一种或多种（即，至少一种）前述 XRPD 图和一种或多种前述拉曼光谱。

[0050] 在另一实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于熔点约  $165^{\circ}\text{C}$  至约  $185^{\circ}\text{C}$ ，例如，约  $168$  至约  $182^{\circ}\text{C}$ ，例如，约  $170^{\circ}\text{C}$  至约  $180^{\circ}\text{C}$ 。

[0051] 在一些实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于一种或多种前述 XRPD 图，一种或多种前述拉曼光谱和一种或多种前述熔点。

[0052] 在另一实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于红外（IR）吸收光谱（例如 ATR-IR）基本上与图 7 相一致。

[0053] 作为另一实施方案，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于 IR（例如 ATR-IR）吸收光谱至少在以下波数包含显著峰：约 2931、1652、1621、1595、1528、1494、1478、1423、1403、1327、1317、1286、1237、1204、1187、1166、1140、1109、1066、1024、992、969、932、865、859、813、795、767、751、708 和 693（在一些实施方案中，对于各前述特定波数  $\pm 1$  波数）。

[0054] 在一些实施方案中，本发明提供了瑞拉帕地的晶型，其特征在于一种或多种前述 XRPD 图、一种或多种前述拉曼光谱、一种或多种前述熔点和一种或多种前述 IR 吸收光谱。

[0055] 如本文使用的，“晶型 3 瑞拉帕地”或“瑞拉帕地晶型 3”是指瑞拉帕地晶体，其特征在于至少一个前述 XRPD 图和 / 或至少一个前述拉曼光谱和 / 或至少一种前述熔点和 / 或至少一个前述红外光谱。

[0056] 在一些实施方案中，晶型 3 瑞拉帕地的特征在于选自 XRPD 图、拉曼光谱、熔点和 IR 吸收光谱的至少两个性质，其中那些性质为如根据前述实施方案任一项所定义。

[0057] 瑞拉帕地晶型包括晶型 3 的 X-射线粉末衍射图可使用分析化学和物理表征领域技术人员知晓的常规技术和设备测定。在一些实施方案中，例如用于生成图 1、3 和 5，采用配有使用铜  $\text{K}\alpha$  X-辐射的衍射束石墨单色器的衍射计获得 XRPD 图。

[0058] 采用配置了 Cu 阳极（40kV，40mA）、可变发散狭缝、初级和次级索勒狭缝（Soller Slit）以及位置灵敏探测器的 Bruker D8 高级 X-射线粉末衍射仪获得了图 1、3 和 5 的衍射图。使用  $0.0145$  度  $2\theta$  的步长（每步时间：1 秒）经  $2-35$  度  $2\theta$  范围获得数据。将样品（轻研）加入在数据采集期间旋转的顶部加样杯中。在图 1、3 和 5 中，将  $2\theta$  角（度）（x-轴）对依据每秒计数率的峰强度（y-轴）作图。

[0059] 本领域技术人员熟知并理解所用装置、湿度、温度、粉末晶体取向及涉及获得 X-射线粉末衍射（XRPD）图的其它参数可引起衍射图外观、强度和线位置的一些变化性。与本文所提供图（例如，图 1）“基本上相一致”的 XRPD 图是本领域技术人员将考虑代表与提供该 XRPD 图（例如，图 1）的化合物具有相同晶型的化合物的 XRPD 图。即，该 XRPD 图可与该图（例如，图 1）相同或更可能可有少许不同。此种 XRPD 图可未必显示本文所显示的衍射图的各条线，和 / 或可显示外观、强度的细微改变或所述线的位移，其归因于涉及获得该

数据的条件的差异。本领域技术人员通过比较 XRPD 图可确定结晶化合物样品是否与本文公开的晶型具有相同或不同的晶型。例如,本领域技术人员可将瑞拉帕地样品的 XRPD 图与图 1 重叠并使用本领域专业技能和知识容易确定该样品的 XRPD 图是否与图 1 和瑞拉帕地晶型 3 的 XRPD 图基本上相一致。若该 XRPD 图基本上与图 1 相一致,则可容易及准确鉴定该样品晶型具有与瑞拉帕地晶型 3 相同的晶型。类似地,本领域技术人员可确定由一 XRPD 图获得的给定衍射角(以 $^{\circ} 2\theta$ 表示)是否与本文所显示值大致在相同位置。可使用相同技术,使用图 3 和 5 以确定特定样品是否分别为瑞拉帕地晶型 1 或瑞拉帕地晶型 2。

[0060] 本领域技术人员通过本领域已知的推导方法可容易地由衍射角和辐射源确定 XRPD 图的晶格间距。

[0061] 瑞拉帕地晶型包括瑞拉帕地晶型 3 的拉曼光谱可使用分析化学和物理表征领域技术人员知晓的常规设备和技术测定。在一些实施方案中,例如用于生成图 2、4 和 6,使用 FT-拉曼光谱仪在  $4\text{cm}^{-1}$  分辨率下获得光谱。

[0062] 使用 Nicolet960E. S. P. FT-拉曼光谱仪获得图 2、4 和 6 的拉曼光谱。在  $4\text{cm}^{-1}$  分辨率下获得数据。激光激发是在 1064nm 处(因为使用 FT-拉曼光谱仪所固有的)采用 400mW 的功率。样品扫描数目为 600,使用 InGaAs 检测器和  $\text{CaF}_2$  分束器。样品的制备是通过将接受的固体样品放入玻璃 NMR 管中。该样品在测量期间旋转。将拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )(x-轴)对拉曼强度(y-轴)作图。

[0063] 可在常规知识内调整功率(mW)以及扫描累积最小数以提供与图 2、4 或 6 中所提供的相似质量的光谱。例如,若使用较高的功率,则需要较低的最小扫描累积数以获得与附图中所报道的相似质量的光谱。类似地,若使用较低的功率,则需要较高的最小扫描累积数以获得相似质量的光谱。在一些实施方案中,将使用 400mW 的功率以及最低 600 次扫描累积数(例如,1200 扫描)获得光谱。

[0064] 认为检测器的选择对于获得适于与图 2、4 或 6 中提供的相比较的光谱而言不是关键的。如同本领域技术人员所知晓的,不同的检测器将可能影响峰强度。然而,峰位置应维持相对相同。在一些实施方案中,将使用 InGaAs 检测器获得光谱。

[0065] 预期所观测峰中的轻微变化是基于所使用的特定光谱仪和使用的采集参数。然而,此变化应不超过  $\pm 1$  波数。

[0066] 与本文所提供图(例如,图 2)的“基本上相一致”的拉曼光谱是本领域技术人员将考虑代表与提供该图(例如,图 2)的拉曼光谱的化合物具有相同晶型的化合物的拉曼光谱。即,该拉曼光谱可与该图(例如,图 2)的拉曼光谱相同或更可能可有少许不同。此种拉曼光谱可未必显示本文所提供的衍射图的各条线,和/或可显示外观、强度的细微改变或所述线的位移,其归因于涉及获得该数据的条件的差异。本领域技术人员通过比较拉曼光谱可确定结晶化合物样品是否与本文公开的晶型具有相同或不同的晶型。例如,本领域技术人员可重叠瑞拉帕地样品的拉曼光谱与图 2 并使用本领域专业技能和知识容易确定该样品的拉曼光谱是否与图 2 和瑞拉帕地晶型 3 的拉曼光谱基本上相一致。若该拉曼光谱基本上与图 2 相一致,则可容易及准确鉴定该样品晶型具有与瑞拉帕地晶型 3 相同的晶型。类似地,本领域技术人员可确定由拉曼光谱获得的给定峰是否与本文所提供值大致在相同位置。

[0067] 因为在峰位置标记中可能有一些误差范围,所以确定瑞拉帕地未知晶型是否为瑞

拉帕地晶型 3 的优选方法是重叠该样品的拉曼光谱与图 2 的拉曼光谱。本领域技术人员可将使用本文所述方法获得的瑞拉帕地未知样品的拉曼光谱重叠在图 2 上并使用本领域专业技能和知识容易确定该未知样品的拉曼光谱是否基本上与图 2 相一致并因此为与瑞拉帕地晶型 3 相同的晶型。可使用相同技术,使用图 4 和 6 以确定特定样品是否分别为瑞拉帕地晶型 1 或瑞拉帕地晶型 2。

[0068] 熔点通过常规方法例如毛细管法测定且可显示经其发生完全熔化的范围,或在单个数的情况下,该温度的熔点, +/-1 度。

[0069] 已发现瑞拉帕地晶型 3 的熔点显著高于瑞拉帕地晶型 1。在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 特征在于毛细管熔点范围为约 165°C 至约 185°C,例如,约 168°C 至约 182°C,例如,约 170°C 至约 180°C,例如约 175°C。此范围内的熔点代表存在晶型 3。相比之下,晶型 1 提供的毛细管熔点范围为约 110°C 至约 125°C,取决于样品纯度(特别在约 110°C 至约 120°C 的范围内,例如约 116°C 至约 118°C)。晶型 2 倾向于提供约 110°C 至约 125°C 的类似(毛细管法)熔点范围。

[0070] DSC(差示扫描量热法)法,例如现有技术中知晓的,也可用于测定基于控制加热的相或形变(例如熔化)。本文的一些实施例报道了通过 DSC 的吸热活动起始温度。例如,取决于例如样品纯度,晶型 3 可具有 DSC 起始熔化温度在约 170°C 至约 175°C 的范围内。相比之下,晶型 1 和 2 倾向于具有至少一个显著低于晶型 3 的 DSC 吸热起始温度(例如,在约 100 至约 120°C 的范围内)。

[0071] 本领域技术人员将会理解取决于特定样品的组成,某种物质可显示不同的熔点或吸热起始温度,例如更高的熔点/起始温度或包括更高的熔点/起始温度在内的多熔点/起始温度。一种或多种其它固态表征方法,例如本文公开的那些,可用于测定存在的晶型。

[0072] 瑞拉帕地晶型(例如瑞拉帕地晶型 3)的 IR 光谱可使用分析化学和物理表征领域技术人员知晓的常规技术和设备测定。图 7 和 8 的 IR 光谱的获得是通过衰减全反射比(ATR)红外光谱,根据 USP(美国药典),一般性章节 <197>,欧洲药典 2.2.23 和 JP 一般性测试 2.25,记录约  $4000\text{cm}^{-1}$  至  $650\text{cm}^{-1}$  的光谱。将波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) (x-轴)对透光百分率 (y-轴)作图。

[0073] 更特别地,图 7 和 8 的 IR 光谱使用配有 PerkinElmer 通用衰减全反射比(ATR)配件(pod)的 PerkinElmer Spectrum One 型红外光谱仪获得,该配件配有金刚石/硒化锌复合物单反射 ATR(DATR)晶体。在  $2\text{cm}^{-1}$  分辨率下获得数据并获得 16 次扫描。样品通过使用 ATR 配件压碎接受的样品制备。

[0074] 预期所观测 IR 峰中的细微变化是基于所使用的特定光谱仪和所使用的采集参数。然而,此变化应不超过  $\pm 1$  波数。

[0075] 与本文所提供图(例如,图 7)“基本上相一致”的 IR 光谱是本领域技术人员将考虑代表与提供该图(例如,图 2)的 IR 光谱的化合物具有相同晶型的化合物的 IR 光谱。即,该 IR 光谱可与该图(例如,图 7)的 IR 光谱相同或更可能可有少许不同。本领域技术人员通过比较 IR 光谱可确定结晶化合物样品是否与本文公开的晶型具有相同或不同的晶型。例如,本领域技术人员可重叠瑞拉帕地样品的 IR 光谱与图 7 并使用本领域专业技能和知识容易确定该样品的 IR 光谱是否与图 7 和瑞拉帕地晶型 3 的 IR 光谱基本上相一致。若该 IR 光谱基本上与图 7 相一致,则可容易及准确鉴定该样品晶型具有与瑞拉帕地晶型 3 相

同的晶型。类似地,本领域技术人员可确定由一 IR 光谱获得的给定峰是否与本文所提供值大致在相同位置。可使用相同技术,使用图 8 以确定特定样品是否为瑞拉帕地晶型 1。

[0076] 因为在峰位置标记中可能有一些误差范围,所以确定瑞拉帕地未知晶型是否为瑞拉帕地晶型 3 的优选方法是重叠该样品的 IR 光谱与图 7 的 IR 光谱。本领域技术人员可将使用本文所述方法获得的瑞拉帕地未知样品的 IR 光谱重叠在图 7 上并使用本领域专业技能和知识容易确定该未知样品的 IR 光谱是否基本上与图 7 相一致并因此为与瑞拉帕地晶型 3 相同的晶型。可使用相同技术,使用图 8 以确定特定样品是否为瑞拉帕地晶型 1。

[0077] 在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 具有不超过 3 重量%(w/w)的水合水含量,在更具体实施方案中不超过 2%w/w、1.5%w/w、1%w/w、0.7%w/w 或不超过 0.5%w/w。如本文使用的,“无水的”是指水合水含量 $\leq 0.5\%w/w$ 。水合水含量可通过卡尔·费歇尔(Karl Fischer)法测定,该方法是现有技术中熟知的并描述在例如 1990 美国药典 1619-1621 页和欧洲药典,第二版(1992)2 部,十六分册, v. 3.5-6.1 中。

[0078] 在一些实施方案中,晶型 3 是非吸湿性的。

[0079] 在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 是基本上纯的。如本文使用的,术语“基本上纯的”,当以瑞拉帕地的固态形式(例如多晶型或多无定形物)使用时,是指该固态形式(例如晶型 3),为至少 90 重量%纯度。这意味着该瑞拉帕地晶型含有少于 10 重量%的任何其它化合物,且特别含有少于 10 重量%的任何其它瑞拉帕地晶型。在具体实施方案中,基本上纯的是指至少 95 重量%纯的,至少 97 重量%纯的或至少 99 重量%纯的固态形式。这意味着该瑞拉帕地晶型分别含有少于 5%、3% 或 1 重量%的任何其它化合物,且特别分别含有少于 5%、3% 或 1 重量%的任何其它瑞拉帕地晶型。实际纯度可使用例如本领域知晓的常规方法,例如高效液相色谱(HPLC)以及例如本文公开的用于在鉴定晶型混合物中晶型的方法测定。

[0080] 在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 包含 $\leq 1$ 重量%溶剂。溶剂百分数可使用例如本领域知晓的常规方法,例如气相色谱法容易测定。还可使用通过例如本领域知晓的方法的热重量分析,通过提供加热的百分数重量损失以确定物质的溶剂或水含量。

[0081] 在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 的特征在于下列性质:IR 光谱基本上与图 7 相一致;实际纯度 $\geq 97$ 重量%(通过基于无水和溶剂的 HPLC);总溶剂含量 $\leq 1$ 重量%;以及水合水含量 $\leq 0.5$ 重量%。在具体实施方案中,此瑞拉帕地晶型 3 的进一步特征在于具有基本上与图 1 相一致的 XRPD 图和/或约 175°C 的熔点(例如通过差示扫描量热法或“DSC”)。

[0082] 本发明包括基本上纯晶型以及与一种或多种其它瑞拉帕地晶型混合物(包括,例如,包含超过 10 重量%的总计一种或多种其它晶型的混合物)的晶型 3 瑞拉帕地。瑞拉帕地的其它晶型包括一种或多种其它多晶型,包括但不限于晶型 1,和/或一种或多种溶剂合物包括但不限于水合物,如本领域技术人员将会认可的,多晶型可为基本上无水的或为溶剂合物(例如,成水合物)。

[0083] 晶型 3 瑞拉帕地与其它瑞拉帕地晶型的混合可导致掩蔽或缺失本文所公开的晶型 3 瑞拉帕地的前述 X-射线粉末衍射峰、拉曼光谱峰和 IR 峰中的一种或多种。现有技术中已知用于分析晶型混合物以提供在混合物中存在或不存在特定晶型的准确鉴定的方法。用于混合物中特定晶型的鉴定和/或定量的适当方法是现有技术中熟知的,例如,IR、拉曼、SSNMR、近 IR(NIR)、XRPD 和 ATR-IR。混合物还可导致多熔点;存在熔点 $\geq 165^\circ\text{C}$ 是晶

型 3 存在的指示。

[0084] 制备本发明瑞拉帕地晶型 3 的方法也在本发明的范围内。

[0085] 在一些实施方案中,制备瑞拉帕地晶型 3 的方法包括:

[0086] (a) 形成瑞拉帕地在溶剂中的混合物,

[0087] (b) 从该混合物中结晶瑞拉帕地,其中结晶物质包含晶型 3 瑞拉帕地,和

[0088] (c) 分离包含晶型 3 瑞拉帕地的结晶瑞拉帕地。

[0089] 在一些实施方案中,该方法进一步包括采用瑞拉帕地晶型 3 引晶瑞拉帕地和溶剂的混合物。

[0090] 在一些实施方案中,该方法进一步包括干燥包含晶型 3 瑞拉帕地的经分离瑞拉帕地的步骤。

[0091] 在步骤 (a) 中,形成瑞拉帕地和溶剂的混合物,在一些实施方案中,该瑞拉帕地是不同于晶型 3 的形式,例如,晶型 1 瑞拉帕地。在一些实施方案中,该瑞拉帕地是晶型 3(例如,在之前制备的晶型 3 的重结晶中,该晶型 3 包括来自另一晶型例如晶型 1)。

[0092] 适当的溶剂包括乙腈、THF(四氢呋喃)、乙酸乙酯、甲苯、庚烷、丙酮、乙醇水溶液、MIBK、DiMAC 及其混合物。在一些具体实施方案中,该溶剂包含或为 MIBK 或 MIBK 和 DiMAC 的混合物。

[0093] 在一些实施方案中,该溶剂为 1,4-二氧六环、1-丁醇、1-丙醇、丙酮、丙酮:水(1%)、丙酮:水(50%)、环己烷、环己酮、DEGDME(二甘醇)、二甲醚、碳酸二甲酯、二氧六环:水(1%)、DMA(二甲基乙酰胺)、DMSO、EtOAc(乙酸乙酯)、EtOAc:环己烷(1:2)、EtOAc:甲苯(1:2)、庚烷、IPA(异丙醇)、IPA:iPrOAc(1:2)、IPA:水(1%)、异丙醚(IPE)、乙酸异丙酯(iPrOAc)、MeCN(乙腈)、MeCN:水(1%)、MEK(甲基乙基酮)、MeOAc(甲酸乙酯)、MeOH(甲醇)、MeOH:水(1%)、MeOH:水(20%)、MeOH:水(50%)、MIBK、水饱和的 MIBK、MIBK:DMA(8:1)、NMP(甲基吡咯烷酮)、PEG(聚乙二醇)400、TBME(叔丁基甲基醚)、THF:水(1%)、甲苯、水或其混合物。

[0094] 在一些实施方案中,将瑞拉帕地溶于溶剂中。在其它实施方案中,瑞拉帕地/溶剂混合物为悬浮液。

[0095] 可加热该溶剂和/或混合物以例如促进溶解。在一些实施方案中,该溶剂和/或混合物是在环境温度下,例如约 25°C。在其它实施方案中,冷却该溶剂和/或混合物以例如促进结晶,例如冷却至低于环境温度。

[0096] 从该混合物中结晶瑞拉帕地的步骤 (b) 可任选包括冷却该混合物,例如,从高于环境温度冷却或从环境温度冷却。

[0097] 该方法可涉及例如结晶和重结晶领域已知的溶剂和/或混合物的加热和/或冷却或温度循环。在各种实施方案中,晶型 3 重结晶自一种或多种上述溶剂,通过制备瑞拉帕地晶型 3 在溶剂中的悬浮液以及温度循环,例如,约 0°C 至约 40°C 或 50°C,例如,约 2-3 天(例如 48-60 小时)。

[0098] 在一些实施方案中,该结晶步骤至少在约 12 小时时间,特别地例如至少约 15、24、48、60 或 72 小时(包括约 12、15、24、48、60 和 72 小时)内进行。

[0099] 分离结晶瑞拉帕地的步骤 (c) 可通过常规方法例如过滤来完成。

[0100] 干燥经分离物质可通过常规方法例如在加热或不加热下的真空干燥以完成。

[0101] 本发明包含前述方法实施方案的组合。

[0102] 瑞拉帕地是酶-脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) 的抑制剂且因此且因此被预期用于治疗用途。因此,本发明一方面提供了抑制在有此需要的受治疗者中 Lp-PLA<sub>2</sub> 的方法,该方法包括给药至受治疗者有效量的瑞拉帕地晶型 3。因此,在另一方面本发明提供了用于治疗瑞拉帕地晶型 3。可使用瑞拉帕地晶型 3 的疾病或病症包括在 WO02/30904A1、WO08/140449、WO2008/141176、WO2012/080497、WO2012/037782、WO2012/075917、WO2012/076435 中或在美国专利申请公开号 US2008/0279846 (2008 年 11 月 13 日公开)、US2010/0239565 (2010 年 9 月 23 日公开) 或 US2008/0280829 (2008 年 11 月 13 日公开) 中公开的那些,它们全部在此以参考文献整体引入。在一些实施方案中,瑞拉帕地晶型 3 用于治疗选自动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、心绞痛、类风湿性关节炎、中风、大脑炎性疾病例如阿尔茨海默病、心肌梗塞、局部缺血、再灌注损伤、脓毒症、急性炎症、慢性炎症、牛皮癣、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、血管性痴呆、多发性硬化和皮肤溃疡的疾病或病症。

[0103] 本发明因此包括用于治疗在有此需要的受治疗者中由 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的病症或疾病的方法,该方法包括给药至有此需要的受治疗者有效量的瑞拉帕地晶型 3 或其组合物。

[0104] 在一些实施方案中,由 Lp-PLA<sub>2</sub> 介导的病症或疾病选自动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、心绞痛、类风湿性关节炎、中风、大脑炎性疾病例如阿尔茨海默病、心肌梗塞、局部缺血、再灌注损伤、脓毒症、急性炎症、慢性炎症、牛皮癣、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、血管性痴呆、多发性硬化和皮肤溃疡。在具体实施方案中,该病症或疾病是阿尔茨海默病。

[0105] 在本文给药方法的一些实施方案中,该受治疗者是哺乳动物,例如人。

[0106] 给药方法包括在疗程期间的不同时间给药有效量的瑞拉帕地晶型 3 (包括包含瑞拉帕地晶型 3 的药物组合物)。该瑞拉帕地晶型 3 可在与一种或多种其它药物活性剂的联合治疗中给药,分开给药该药物活性剂和 / 或与至少一种其它药物活性剂作为组合剂型给药。本发明方法包括所有已知的治疗方案。

[0107] 如本文使用的,“治疗 (treatment)”、“治疗 (treating)”等包括预防且是指改善或缓解具体疾病、消除或减少一种或多种疾病的症状、减缓或消除疾病的起始或进展以及在之前遭受或诊断的受治疗者中预防或延迟疾病的复发。预防 (预防或延迟疾病起始) 通常是通过以与将针对发展的疾病或病症的受治疗者的方式相同或相似的方式给药药物来实现。

[0108] “有效量”是指在例如研究者或临床医生所寻找的受治疗者中引起想要的生物学或医学响应的药物 (即瑞拉帕地晶型 3, 任选与包括其它瑞拉帕地晶型在内的其它药剂相组合) 的量。此种响应包括缓解经治疗疾病的症状、改善或缓解特定疾病、消除或减少一种或多种疾病的症状、减缓或消除疾病的起始或进展、在之前遭受或诊断的受治疗者中预防或延迟疾病的复发、和 / 或预防或延迟经治疗疾病的起始。

[0109] 本发明的一个实施方案包括在联合治疗中给药瑞拉帕地晶型 3 或含有该晶型的药物组合物。

[0110] 本发明的一个实施方案包括在与用于上述疾病或病症的治疗的一种或多种其它药剂的联合治疗中给药瑞拉帕地晶型 3 或含有该晶型的药物组合物。

[0111] 本发明的一些实施方案包括在与一种或多种其它药剂的联合治疗中给药瑞拉帕地晶型 3 或含有该晶型的药物组合物,该其它药剂选自抗高血脂、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、抗心绞痛、抗炎或抗高血压药剂或用于降低 Lp(a) 的药剂。前述药剂的实例包括胆固醇合成抑制剂例如他汀类、抗氧化剂例如普罗布考、胰岛素敏化剂、钙通道拮抗剂、抗炎药物例如 NSAID 和 Lp-PLA<sub>2</sub> 抑制剂。用于降低 Lp(a) 的药剂实例包括在 W097/02037、W098/28310、W098/28311 和 W098/28312 (Symphar SA 和 SmithKline Beecham) 中描述的氨基膦酸酯。他汀类包括阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和罗伐他汀。抗糖尿病剂和胰岛素敏化剂 PPAR  $\gamma$  活化剂的实例,例如, GI262570 (葛兰素史克), 和格列酮类化合物例如罗格列酮 (AVANDIA, 葛兰素史克)、曲格列酮和吡格列酮。Lp-PLA<sub>2</sub> 抑制剂的实例包括在上述 W002/30904、W008/140449、W02008/141176、W02012/080497、W02012/037782、W02012/075917、W02012/076435、US2008/0279846、US2010/0239565 和 US2008/0280829 中公开的那些;可用于与瑞拉帕地晶型 3 的联合治疗中的其它附加剂是用于与 Lp-PLA<sub>2</sub> 抑制剂组合使用的这些公开中的任何药剂。

[0112] 本发明的一些实施方案包括在与一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药剂的联合治疗中给药瑞拉帕地晶型 3 或含有该晶型的药物组合物,该其它药剂包括选自乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂及其组合的药剂。此类药剂的具体实例包括他克林 (tacrine)、多奈哌齐 (donepezil) (例如, ARICEPT)、雷司替明 (rivastigmine) (例如, EXELON 和 EXELON PATCH)、加兰他敏 (galantamine) (例如, RAZADYNE) 和美金刚胺 (memantine) (例如, AKATINOL、AXURA、EBIXA/ABIXA、MEMOX 和 NAMENDA)。

[0113] 本发明的一些实施方案包括在与一种或多种其它瑞拉帕地晶型的联合治疗中给药瑞拉帕地晶型 3 或含有该晶型的药物组合物,用于本文公开的瑞拉帕地晶型 3 的任何用途。

[0114] 联合治疗包括共同给药瑞拉帕地晶型 3 和所述其它药剂、顺序给药瑞拉帕地晶型 3 和其它药剂、给药含有瑞拉帕地晶型 3 和其它药剂的组合物或同时给药含有瑞拉帕地晶型 3 和其它药剂的单独的组合物。

[0115] 当在相同制剂中组合时,将理解该两种(或多种)药物化合物必须是稳定的并彼此以及与制剂的其它成分相容并可共同配制用于给药。当单独制剂时它们可以任何常规制剂提供,以如同现有技术中针对此类化合物的已知的方式提供。

[0116] 当晶型 3 瑞拉帕地与第二治疗剂组合使用时,各化合物的剂量可不同于当该化合物单独使用时的剂量。本领域技术人员将会容易知道适当的剂量。

[0117] 本发明包括瑞拉帕地晶型 3 在制备在需要的受治疗者中治疗前述疾病或病症的药物组合物中的用途,其中该组合物包含瑞拉帕地晶型 3 和药学上可接受的载体(例如,作为混合物)。

[0118] 本发明进一步包括瑞拉帕地晶型 3 作为活性治疗物质的用途,特别是在一种或多种前述疾病或病症的治疗中。

[0119] 在另一方面,本发明包括瑞拉帕地晶型 3 在制备用于治疗一种或多种前述疾病或病症的药物中的用途。

[0120] 瑞拉帕地晶型 3 (包括其药物组合物) 的给药可通过眼、口、鼻、透皮、阻塞或无阻塞局部、静脉内(团注及输注)或注射(腹腔内、皮下、肌内、瘤内或肠道外)途径。

[0121] “药学上可接受的载体”是指足够纯度和质量用于配制当适当给药至人时不产生不良反应的药物,以及用作药物(例如,瑞拉帕地晶型 3)载体的任何一种或多种化合物和/或组合物。

[0122] 本发明进一步包括制备药物组合物的方法,该方法包括组合(例如,混合)瑞拉帕地晶型 3 和药学上可接受的载体;并包括得自此方法的那些药物组合物,该方法包括常规制药技术。例如,瑞拉帕地晶型 3 在制剂前可纳米研磨。瑞拉帕地晶型 3 还可通过研磨、微粉化或现有技术中已知的其它粒径减小方法制备。此类方法包括但不限于描述在美国专利号 4,826,689、5,145,684、5,298,262、5,302,401、5,336,507、5,340,564、5,346,702、5,352,459、5,354,560、5,384,124、5,429,824、5,503,723、5,510,118、5,518,187、5,518,738、5,534,270、5,536,508、5,552,160、5,560,931、5,560,932、5,565,188、5,569,448、5,571,536、5,573,783、5,580,579、5,585,108、5,587,143、5,591,456、5,622,938、5,662,883、5,665,331、5,718,919、5,747,001、PCT 申请 W093/25190、W096/24336 和 W098/35666 中的那些,其各自在此通过参考文献引入。本发明药物组合物可使用本领域技术人员知晓的技术和方法制备。一些现有技术中常用的方法描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack 出版社) 中,其全部教导在此通过参考文献引入。适用于本发明中的药学上可接受的载体和药物组合物的实例包括描述在上述 W002/30904A1、W02008/141176、W008/140449、W02012/080497、W02012/037782、W02012/075917、W02012/076435、US2008/0279846、US2010/0239565 和 US2008/0280829 中的载体和组合物。

[0123] 本发明的药物组合物包括经眼、口、鼻、透皮、阻塞或无阻塞局部、静脉内(推注及输注)和注射(腹腔内、皮下、肌内、瘤内或肠道外)给药。该组合物可以剂量单位例如片剂、丸剂、胶囊、粉末、颗粒、脂质体、离子交换树脂、无菌眼用溶液或眼科递送装置(例如促进速释、控释或缓释的隐形眼镜等)、注射溶液或悬浮液、计量气溶胶或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置、栓剂或局部用溶液、软膏、透皮贴剂或其它透皮载体中;用于经眼、口、鼻内、舌下、肠道外、局部、直肠或通过吸入或吹入给药。

[0124] 适于口服给药的本发明组合物包括固体形式例如丸剂、片剂、囊剂,胶囊(各自包括速释、控释和缓释制剂)、颗粒和粉末;以及液体形式例如溶液、糖浆剂、酞剂、乳液和混悬液。用于眼科给药的形式包括无菌溶液或眼科递送装置。用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液、乳液和混悬液。

[0125] 含有本发明药物组合物的剂型含有有效量的提供治疗和/或预防效果所必需的药物(瑞拉帕地晶型 3 和任选的一种或多种其它药物活性剂,例如如本文所述的)。

[0126] 在一些实施方案中,给药的组合物是在单位剂型例如片剂或胶囊中。用于口服给药的各剂量单位可含有,例如,约 1 至约 500mg(例如,约 250mg)(且对于肠胃外给药约 0.1 至约 25mg)瑞拉帕地晶型 3。成人患者的每日给药方案可为,例如,约 1mg 至约 1000mg 之间的口服剂量,例如,约 1mg 至约 500mg 的口服剂量,例如约 250mg 或约 0.1mg 至约 100mg 之间的静脉内、皮下或肌内剂量,例如约 0.1mg 至约 25mg 之间的瑞拉帕地晶型 3,该化合物每天给药 1 至 4 次。适当地,将给药该化合物一段连续治疗期,例如一周或更长。将会理解在前述剂量中,“约”包括特别提及的剂量。

[0127] 剂量将取决于与经治疗特定患者(例如年龄,体重,饮食和给药时间)、经治疗疾

病的严重程度、所使用化合物、给药方式和制剂强度相关的因素而不同。

[0128] 优选采用药学上可接受的载体将口服组合物配制成均质组合物,其中药物(瑞拉帕地晶型 3 及任何任选的其它药物活性剂)在整个混合物中均匀分散,该混合物可容易细分为含有等量药物的剂量单位。该药学上可接受的载体可包括现有技术中已知的用于口服药物剂型的一种或多种化合物,包括例如淀粉、糖(例如,天然糖,例如葡萄糖和  $\beta$ -乳糖)、玉米增甜剂、稀释剂(例如,水)、制粒剂、润滑剂、助流剂、粘合剂、崩解剂、明胶、甲基纤维素、琼脂、膨润土、赋形剂(例如,水、乙二醇、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂和糖浆)、常规制片成分(例如,玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙和任何类型的胶包括天然及合成胶(例如阿拉伯胶和黄芪胶))。

[0129] 片剂和胶囊代表了有利的口服剂量单位形式。可使用标准技术糖包衣或薄膜包衣片剂。片剂还可被包衣或另外配制以提供延长的、控释治疗效果。该剂型可包含内部剂量和外部剂量成分,其中该外部成分是在内部成分上包层的形式。这两类成分可被在胃中抵抗崩解(例如肠溶层)并使内部成分完整通入十二指肠的层或者延释或缓释的层进一步隔开。可使用各种肠溶或非肠溶层或包衣材料(例如聚合酸、虫胶、乙酰基醇和醋酸纤维素或其组合)。

[0130] 在一些实施方案中,该口服剂型是片剂。在此种片剂中的适当添加剂包括稀释剂(还被本领域技术人员称作填充剂)例如微晶纤维素、甘露醇、乳糖(例如无水乳糖、乳糖一水合物及其混合物)、碳酸钙、碳酸镁、磷酸氢钙或其混合物;粘合剂例如羟丙基甲基纤维素(还称作羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉或阿拉伯胶或其混合物;崩解剂例如微晶纤维素(例如同时为稀释剂和崩解剂)、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉羟基乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠或其混合物;润滑剂,例如硬脂酸镁或硬脂酸,助流剂或流动助剂,例如胶体二氧化硅、滑石粉或淀粉和稳定剂例如泊洛沙姆、干燥无定形氧化硅、着色剂、调味剂等。在一些实施方案中,片剂包含稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂,例如乳糖作为稀释剂、粘合剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、硬脂酸镁作为润滑剂、交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂和微晶纤维素作为稀释剂和/或崩解剂。可任选采用例如一种或多种薄膜、密封或肠溶衣包覆片剂。

[0131] 稀释剂的存在范围可为片剂核心的 10-80 重量%。润滑剂的存在范围可为核心的 0.25-2 重量%。崩解剂的存在范围可为核心的 1-10 重量%。微晶纤维素,若存在的话,存在范围可为核心的 10-80 重量%。

[0132] 在一些实施方案中,片剂核心包含微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。在一些实施方案中,该片剂包衣有薄膜衣,该薄膜衣例如包含适当的聚合物、增塑剂和任选的颜料,例如 OPADRY 系列包衣。在一些实施方案中,该薄膜包衣包含羟丙甲纤维素、聚乙二醇(例如,PEG400)和二氧化钛,例如 OPADRY OY-S-28876。

[0133] 对于眼部给药,优选药物组合物为眼科组合物的形式。该眼科组合物适于配制成滴眼制剂并加入适当容器中以促进给药至眼睛,例如配有适当吸液管的滴管。优选地,该组合物是无菌和水基的,使用纯净水。除了瑞拉帕地晶型 3 以外,眼科组合物可含有一种或多种:a) 表面活性剂;b) 增稠剂;c) 抗氧化剂;d) 其它赋形剂例如醇、等渗剂、缓冲剂、防腐剂和/或 pH-调节剂。该眼科组合物的 pH 适当地在 4 至 8 的范围内。眼科组合物还适于配制成软膏。

[0134] 未经进一步详细阐述,认为本领域技术人员可使用以前说明最大程度利用本发明。因此下列实施例仅被解释为说明性的而非以任何方式限制本发明的范围。

[0135] 在以下实施例以及全部本公开中使用缩略词。除非另外说明,下列缩略词为如所指出的定义:

[0136]

ATR	衰减全反射比
CDI	1,1'-羰二咪唑
cGMP	动态药品生产管理规范 (current good clinical manufacturing practice)
DEGDME	二甘醇
DiMAC	二甲基乙酰胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DSC	差示扫描量热法
EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高效液相色谱
IPA	异丙醇
IPE	异丙醚
iPrOAc	乙酸异丙酯
IR	红外
MDC	二氯甲烷

	MeCN	乙腈
	MEK	甲基乙基酮
	MeOAc	甲酸乙酯
	MeOH	甲醇
	MIBK	甲基异丁基酮
	MS (EI)	质谱(电子电离)
	NMP	甲基吡咯烷酮
[0137]	NMR	核磁共振
	PEG	聚乙二醇
	TBME	叔丁基甲基醚
	TBTU	(O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)
	TFA	三氟乙酸
	TG	热重量分析
	THF	四氢呋喃
	XRPD	X-射线粉末衍射

[0138] 本文使用的其它缩略词具有它们的通常含义。

[0139] 实施例 1 - 比较物 - 晶型 1 瑞拉帕地的制备

[0140] (a) 按照 cGMP (动态药品生产管理规范) 制备瑞拉帕地

[0141] 为制备 [2-(2, 3- 二氟苯基硫基)-4- 氧代-4H- 喹啉-1- 基] 乙酸和 N-(1-(2- 甲氧基乙基) 哌啶-4- 基)-4-(4- 三氟甲基苯基) 苄胺, 参见例如 W002/30904。

[0142] 在氮气下在搅拌下将 [2-(2, 3- 二氟苯基硫基)-4- 氧代-4H- 喹啉-1- 基] 乙酸 (54.0g, 0.15mol)、N-(1-(2- 甲氧基乙基) 哌啶-4- 基)-4-(4- 三氟甲基苯基) 苄胺 (58.6g, 0.15mol, 1.0 当量) 和二氯甲烷 (MDC) (900ml) 加入 3L 圆底烧瓶中。加入三乙胺 (56.4ml, 41.0g, 0.4mol, 2.7 当量) 和 TBTU(O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐) (52.7g, 0.16mol, 1.1 当量) 并在室温下搅拌该混合物。约 15 分钟后获得红色溶液。约 2 小时后通过加入 2M HCl 水溶液 (500ml) 淬灭该混合物并搅拌 10 分钟。在水浴冷却下缓慢加入 2MNaOH 水溶液 (600ml)。分离有机层并用水 (500ml) 洗涤 (分离缓慢)。经硫酸钠 (100g) 干燥该 MDC 溶液, 过滤并用 MDC(100ml) 洗涤残留物。蒸发得到红色油状物 (130g)。将其溶于乙酸乙酯 (500ml) 并滤入 2L 圆底烧瓶中。加入庚烷 (500ml) 并在室温下搅拌混合物 1 小时。在 0-5℃ 下 1 小时后过滤产物并用 MDC(100ml) 洗涤残留物。分离得到红油 (130g)。将其溶于乙酸乙酯 (500ml) 并滤入 2L 圆底烧瓶中。加入庚烷 (500ml) 并在室温下搅拌混合物 1 小时。在 0-5℃ 下 1 小时后过滤产物并用庚烷 (100ml) 洗

涤。在 35℃真空干燥箱中干燥过夜得到浅粉色固体 (89g, 81%)。HPLC 显示 98.46% 瑞拉帕地;总杂质 1.54%;最多杂质 0.47%(柱:50x2.1mm XTerra MS C183.5um,柱温:40℃,洗脱液 A:0.1%v/v TFA(三氟乙酸)的 H<sub>2</sub>O 溶液,洗脱液 B:0.1%v/vTFA 的 MeCN 溶液,流速:0.25mL min<sup>-1</sup>,梯度:15-40%B,15 分钟;40%B,20 分钟,40-90%B,15 分钟,90-15%B,1 分钟;9 分钟再平衡,样品制备:1.0mL MeCN+1.0mL H<sub>2</sub>O 中~0.3mg,进样体积:10uL,检测:254nmUV)。

[0143] (b) 按照 cGMP 重结晶以上 (a) 中制备的瑞拉帕地

[0144] 在加热下将来自步骤 (a) 的瑞拉帕地 (85g) 溶于乙酸乙酯 (375ml) 并使用布氏漏斗过滤溶液。将溶液加入 2L 烧瓶中并用乙酸乙酯 (50ml) 冲洗。加入庚烷 (425ml) 并将混合物加热至 70℃。未获得澄清溶液,于是再加入乙酸乙酯 (75ml, 然后 100ml) 直至获得溶液。冷却该溶液至 40℃并加入晶种 (在以上步骤 (a) 制备的瑞拉帕地,100mg)。经约 1 小时将混合物冷却至室温,然后在 0-5℃下搅拌 1 小时。过滤产物、用 1:1 乙酸乙酯:庚烷 (100ml) 洗涤并在真空干燥箱中 40℃下干燥过夜。<sup>1</sup>H NMR 显示残余一些庚烷;HPLC 显示 99.23% 瑞拉帕地;总杂质 0.77%;最多杂质 0.26%(HPLC 条件如步骤 (a))。干燥又一晚后 NMR 显示实质上无庚烷。分析产物瑞拉帕地 (76.2g, 90%) 并发现其与晶型 1 瑞拉帕地相一致。

[0145] (c) 按照 cGMP 制备瑞拉帕地

[0146] 在氮气下在搅拌下将 [2-(2,3-二氟苯基硫基)-4-氧代-4H-喹啉-1-基] 乙酸 (70.0g, 0.193mol)、N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-(4-三氟甲基苯基) 苄胺 (76.0g, 0.193mol) 和二氯甲烷 (MDC) (1.15L) 加入 3L 圆底烧瓶中。加入三乙胺 (72.9ml, 52.9g, 0.523mol, 2.7 当量) 和 TBTU (68.4g, 0.213mol, 1.1 当量) 并在室温下搅拌该混合物一小时。将一滴反应混合物溶于 5ml 甲醇中并通过 HPLC 分析,其显示 71% 瑞拉帕地 (柱 - symmetry C8, 5 μm, 3.9x150mm;流速 - 1ml/min;温度 - 环境温度;波长 - 254nm;梯度 - 90% 的 0.1%TFA 水溶液,10% 乙腈经 10 分钟渐变至 90% 乙腈,维持 8 分钟并渐变回 10% 乙腈)。通过加入 2M HCl (500ml) 淬灭该混合物并搅拌半小时。在水浴冷却下缓慢加入 2M NaOH 水溶液 (600ml)。分离有机层并用水 (500ml) 洗涤。经硫酸钠 (100g) 干燥该 MDC 溶液,过滤并用 MDC (100ml) 洗涤残留物。蒸发得到橙色油状物 (190g)。将其溶于乙酸乙酯 (650ml) 并滤入 2L, 3 颈圆底烧瓶中。加入庚烷 (650ml), 然后是瑞拉帕地晶种 (100mg, 根据以上步骤 (b) 制备)。在 20-25℃下 1 小时以及 0-5℃下 1 小时后过滤产物并用 1:1 乙酸乙酯:庚烷 (100ml) 洗涤。在真空干燥箱中 40℃下干燥过夜 (18 小时) 得到灰棕色固体的瑞拉帕地 (100.0g, 70%)。

[0147] (d) 纯化及重结晶来自 (c) 的瑞拉帕地

[0148] 通过硅胶柱色谱以 25 和 20g 批量纯化来自步骤 (c) 的 45g 瑞拉帕地。各自采用 250g 硅胶,使用 5% 甲醇的 MDC 溶液 (各 3L) 装柱。合并产物级分并蒸发至干燥。将黄色泡沫物溶于乙酸乙酯 (200ml), 滤入一 1L3 颈圆底烧瓶中并用乙酸乙酯 (100ml) 洗涤。将溶液加温至 50℃并加入庚烷 (200ml)。在 40℃下加入瑞拉帕地晶种 (100mg), 在环境温度下搅拌该悬浮液 1 小时并在 0-5℃下搅拌 2 小时。过滤产物、用庚烷 (50ml) 洗涤并在真空干燥箱中 40℃下干燥。得到灰白色固体的瑞拉帕地 (36.7g, 82%)。HPLC 显示 98.94% 瑞拉帕地;1.06% 杂质;最多杂质 0.21%(HPLC 条件如步骤 (a))。NMR 显示无溶剂。

[0149] 以数种方式表征该产物并确定其为称作晶型 1 瑞拉帕地的形式。其提供如图 3 中所示的 XRPD 图、如图 4 中所示的拉曼光谱以及 116-118℃的毛细管熔点。此外,其显示

110°C的 DSC 吸热以及通过 TG(热重量分析)测定的 0.04 重量% 损失,经动态气体吸附仪表征为非吸湿性、无水结晶体。

[0150] XRPD 仪器/采集信息细节如下。使用配置了 Cu 阳极(40kV, 40mA)、可变发散狭缝、初级和次级索勒狭缝(Soller Slit)以及位置灵敏探测器的 Bruker D8 高级 X-射线粉末衍射仪获得粉末衍射图。使用 0.0145 度  $2\theta$  的步长(每步时间:1 秒)经 2-35 度  $2\theta$  范围(铜 K- $\alpha$  辐射)获得数据。将样品(轻研)加入在数据采集期间旋转的顶部加料的杯中。

[0151] XRPD 图在图 3 中示出且其为晶型 1 瑞拉帕的代表。下列峰可特别用于识别晶型 1:5.5、5.9、8.8、10.9、11.5、11.8、12.3、14.5、15.7、16.6、17.4、18.2、18.5、20.4、22.0、23.3 和 24.2 度(分别  $\pm 0.1$  度);峰 5.5、8.8、10.9、14.5 和 18.2 度(分别  $\pm 0.1$  度)可为特别有用的。如本领域技术人员将会理解的,这些峰不代表晶型 1 瑞拉帕地所显示峰的详尽情况(list)。此外,虽然前述峰可用于识别晶型 1,但优选如本文以上所述通过比较全 XRPD 与图 3 的 XRPD 进行瑞拉帕地未知样品的识别。

[0152] 在 Nicolet FT-拉曼 960E. S. P. 上使用 400mW 功率下的 1064nm 激发获得拉曼数据。扫描分辨率为  $4\text{cm}^{-1}$ 。具体细节描述在本文上面。

[0153] 拉曼光谱在图 4 中示出且其为晶型 1 瑞拉帕的代表。可用于识别晶型 1 的谱带包括在 86、112、158、181、263、519、528、615、629、694、739、746、764、777、808、822、1036、1164、1180、1290、1344、1471、1526、1576、1613、1619、2928、2955、3064 和  $3080\text{cm}^{-1}$ (分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ )处的谱带位置;86、112、263、746、1164、1344、1619、3064 和  $3080\text{cm}^{-1}$ (分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ )处的谱带位置可为特别指示性的。最近全波数周围的显著峰的峰位包括 3064、2955、1619、1576、1526、1344、1290、1180、808、112 和  $86\text{cm}^{-1}$ 。这些谱带,分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ,可用于识别晶型 1。如本领域技术人员将会理解的,这些谱带不代表晶型 1 瑞拉帕地所显示峰的详尽情况。此外,虽然前述谱带可用于识别晶型 1,但优选如上所述通过比较全拉曼光谱与图 4 的拉曼光谱进行瑞拉帕地未知样品的识别。

#### [0154] 实施例 2 - 比较物 - 晶型 2 瑞拉帕地的制备

[0155] 通过从甲苯缓慢蒸发重结晶晶型 1 瑞拉帕地。将 500mg 根据实施例 1(d) 制备的瑞拉帕地晶型 1 在加热下溶于甲苯(5-10 体积)中。经一周末蒸发溶液。分离固体并测定性质。所得瑞拉帕地固体提供了不同于实施例 1(d) 的拉曼和 XRPD 光谱并认定为晶型 2 瑞拉帕地。如上所述,虽然广泛相似且明显相关,但晶型 2 相比于晶型 1 没有那么明确,且“晶型 2”固态特征可取决于溶剂组成而不同。

[0156] 此种瑞拉帕地制备提供了图 6 表示的拉曼光谱、图 5 表示的 XRPD 图和 114-116°C 的毛细管熔点。此外,该产品显示出 109°C 的 DSC 吸热以及通过热重量分析的 1.7% 失重。NMR 显示 3.4% 甲苯。

[0157] 图 5 表示了此晶型 2 瑞拉帕地样品的 XRPD 光谱。图 6 表示了此晶型 2 瑞拉帕地样品的拉曼光谱。XRPD 和拉曼仪器/采集信息细节如同实施例 1。最近全波数周围的显著峰的拉曼峰位包括:3063、2947、1612、1576、1528、1343、1290、1180、1164、806、112 和  $80\text{cm}^{-1}$ 。这些谱带,分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ,可用于识别晶型 2。然而,优选如本文以上所述,如可适用的,通过比较全光谱与图 5 或 6 的光谱进行瑞拉帕地未知样品的识别。

#### [0158] 实施例 3 - 瑞拉帕地晶型 3 及其它晶型的制备

[0159] 向微型反应瓶（每瓶使用的溶剂各 2 种）中加入约 1mL 溶剂，所使用的溶剂是乙腈、THF（四氢呋喃）、乙酸乙酯、甲苯、庚烷、丙酮和乙醇水溶液。加入根据实施例 1(d) 制备的瑞拉帕地晶型 1 并在 10°C 下搅拌直至悬浮液形成（在乙醇水溶液的情况下，形成具有凝胶状底层的两相混合物）。在 10°C 下将混合物搅拌过夜，然后升温至 30°C，导致已在除乙醇水溶液以外的溶剂中形成的晶体溶解。然后将混合物冷却至 10°C，其导致固体重结晶。

[0160] 对于一套小瓶 (A)（每瓶使用的溶剂各 1 种），在 10°C 下进一步陈化 3 小时后分离固体。采用来自第 1 套的晶体引晶第二套 (B) 小瓶并在 10°C 下维持整个周末（约 3 天）。

[0161] 分离固体并发现显示以下熔点（毛细管）和 DSC 起始吸热：

[0162]

溶剂	第一套 (A)			第二套 (B)		
		熔点°C	DSC °C		熔点°C	DSC °C
乙腈	A1:	179.9	170	B1:	180.9-182.2	170
THF	A2:	112.3-121.8	103	B2:	2 个熔点： 113.8-120.6; 175.3-176.6	104; 161
乙酸乙酯	A3:	2 个熔点： 112.1-118.9; 176.5-179.9	110; 175	B3:	174.5-177.3	171
甲苯	A4:	115.5	104	B4:	173.9-178.3	100; 170
庚烷	A5:	112.5-122.2	105; 160	B5:	116.4-126.6	108; 162
丙酮	A6:	178.2-179.5	171	B6:	173.3-176.6	172

[0163]

[0164] 来自第 1 套的乙腈结晶产物 (A1) 的 X-射线粉末衍射图示于图 1 且表示晶型 3 瑞拉帕地。下列峰可特别用于识别晶型 3：在以下位置：6.2、7.6、9.1、11.2、11.7、12.4、13.1、14.0、14.3、14.9、15.3、16.5、16.8、17.5、17.8、18.5、18.9、19.3、20.0、20.6、21.1 和 22.1 度（分别 ±0.1 度）的衍射角 (2θ)；在以下位置：6.2、7.6、9.1、11.2 和 14.3 度（分别 ±0.1 度）的衍射角 (2θ) 可为特别有用的。本领域技术人员将会理解，这些峰不表示晶型 3 瑞拉帕地所显示峰的详尽情况。此外，虽然前述峰可用于识别晶型 3，但优选如本文以上所述通过比较全 XRPD 与图 1 的 XRPD 进行瑞拉帕地未知样品的识别。图 1 未表明存在晶型 1 或晶型 2 瑞拉帕地，鉴于各晶型在晶型 3 中约 2% 的监测能力。

[0165] 来自第 1 套的乙腈结晶产物 (A1) 的拉曼光谱示于图 2 且表示晶型 3 瑞拉帕地。下列谱带可特别用于识别晶型 3: 以下位置的谱带: 103、159、186、276、519、524、613、628、694、736、752、766、776、808、820、1038、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2933、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$  (分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ) (例如, 以下位置的谱带: 103、808、1155、1179、1288、1336、1467、1528、1576、1611、1623、2952 和  $3075\text{cm}^{-1}$  (分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ))。103、276、752、1155、1336、1623 和  $3075\text{cm}^{-1}$  (分别  $\pm 1\text{cm}^{-1}$ ) 处的谱带可为特别指示性的。本领域技术人员将会理解这些谱带不表示晶型 3 瑞拉帕地所显示谱带的详尽情况。此外, 虽然前述谱带可用于识别晶型 3, 但优选如上所述通过比较全拉曼光谱与图 2 的拉曼光谱进行瑞拉帕地未知样品的识别。

[0166] 其它经分离固体的 XRPD 和拉曼分析在以下汇总:

[0167] (A2) - 拉曼和 XRPD 光谱类似于实施例 2 的拉曼和 XRPD 光谱。

[0168] (A3) - 拉曼光谱就像合并的实施例 1(d) 和 2 的拉曼光谱。

[0169] (A4) - 拉曼和 XRPD 光谱类似于实施例 2 的拉曼和 XRPD 光谱。

[0170] (A5) - 拉曼和 XRPD 光谱与实施例 1(d) 的拉曼和 XRPD 光谱相一致。

[0171] (A6) - 拉曼和 XRPD 光谱与 (A1) 的拉曼和 XRPD 光谱相一致。

[0172] (B1) - 拉曼和 XRPD 光谱与 (A1) 的拉曼和 XRPD 光谱相一致。

[0173] (B2) - 拉曼和 XRPD 光谱类似于实施例 2 的拉曼和 XRPD 光谱。

[0174] (B3) - 拉曼和 XRPD 光谱与 (A1) 的拉曼和 XRPD 光谱相一致。

[0175] (B4) - 拉曼光谱表示晶型混合物。XRPD 就像合并的 (A1) 和实施例 2 的 XRPD。

[0176] (B5) - 拉曼光谱就像合并的实施例 1(d) 和 2 的拉曼光谱。XRPD 与实施例 1(d) 的 XRPD 相一致。

[0177] (B6) - 拉曼和 XRPD 光谱与 (A1) 的拉曼和 XRPD 光谱相一致。

[0178] 实施例 3 产物的 XRPD 和拉曼仪器 / 采集信息细节如同实施例 1。

[0179] 第 1 套乙腈和丙酮结晶 (A1 和 A6) 以及第 2 套乙腈、乙酸乙酯、甲苯和丙酮 (B1, B3, B4, B6) 结晶的 XRPD、拉曼和 / 或熔点表示存在晶型 3 瑞拉帕地。当观测到 2 个熔点时, 可能存在包括晶型 3 在内的瑞拉帕地晶型混合物。约  $110\text{--}130^\circ\text{C}$  (例如, 约  $112\text{--}127^\circ\text{C}$ ) 的较低熔点表明存在晶型 1 或另外的晶型 (除了晶型 3 以外)。所有样品可包含除了晶型 3 以外的瑞拉帕地晶型。

[0180] 实施例 4 - 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0181] 在  $50^\circ\text{C}$  下将晶型 1 瑞拉帕地悬浮在实施例 3 中使用的七种溶剂中 2 天。将根据实施例 1(d) 制备的瑞拉帕地晶型 1 加至溶剂中直至形成悬浮液并分离固体。经分离结晶物质的毛细管熔点和 DSC 起始吸热如下:

[0182]

溶剂	熔点 $^\circ\text{C}$	DSC $^\circ\text{C}$
乙腈	175.1-177.8	172
THF	175.7-177.7	172

乙酸乙酯	173.1-175.9	172
甲苯	173.4-176.8	170
庚烷	171.9-174.6	172
丙酮	175.6-178.4	173
乙醇水溶液	175.9-178.6	172

[0183] 经分离结晶物质的 XRPD 和拉曼谱图与实施例 3 中描述的 XRPD 和拉曼谱图相一致,表明已形成了瑞拉帕地晶型 3。经分离物质的熔点也表明存在瑞拉帕地晶型 3。

[0184] 实施例 5- 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0185] 在 50°C 下将 1 克根据实施例 1(d) 制备的晶型 1 瑞拉帕地溶于 5 体积乙酸乙酯中。该溶液开始结晶。将其冷却至 0°C,分离结晶物质并在真空干燥箱中干燥 1 小时(回收 0.87g,毛细管熔点 173.8-180.0°C, DSC 起始吸热 171°C)。

[0186] 经分离结晶物质的 XRPD 和拉曼谱图与实施例 3 中描述的 XRPD 和拉曼谱图相一致,表明已形成了瑞拉帕地晶型 3。经分离物质的熔点也表明存在瑞拉帕地晶型 3。

[0187] 实施例 6- 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0188] 在 60°C 下将 1 克根据实施例 1(d) 制备的晶型 1 瑞拉帕地溶于 5mL 乙酸乙酯中。加入 5mL 庚烷,将混合物冷却至 50°C 并接着用晶型 3 瑞拉帕地引晶,该晶型 3 瑞拉帕地结晶自在 50°C 下悬浮在乙腈中 2 天的晶型 1。将混合物冷却至 0°C,分离结晶物质并在真空干燥箱中干燥 1 小时(回收 0.93g,毛细管熔点 173.8-175.1°C, DSC 起始吸热 170°C)。

[0189] 经分离结晶物质的 XRPD 和拉曼谱图与实施例 3 中描述的 XRPD 和拉曼谱图相一致,表明已形成了瑞拉帕地晶型 3。经分离物质的熔点也表明存在瑞拉帕地晶型 3。

[0190] 实施例 7- 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0191] 在 50°C 下将 1 克根据实施例 1(d) 制备的晶型 1 瑞拉帕地溶于 10mL 乙酸乙酯中。用晶型 3 瑞拉帕地引晶该混合物,该晶型 3 瑞拉帕地结晶自在 50°C 下悬浮在乙腈中 2 天的晶型 1。将混合物冷却至 0°C,分离结晶物质并在真空干燥箱中干燥 1 小时(回收 0.85g,毛细管熔点 174.0-176.0°C, DSC 起始吸热 171°C)。

[0192] 经分离结晶物质的 XRPD 和拉曼谱图与实施例 3 中描述的 XRPD 和拉曼谱图相一致,表明已形成了瑞拉帕地晶型 3。经分离物质的熔点也表明存在瑞拉帕地晶型 3。

[0193] 实施例 8- 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0194] 将根据实施例 1(d) 制备的瑞拉帕地晶型(1 克)和乙酸乙酯(5mL)加入 10mL 圆底烧瓶中。将混合物加热至 50°C 以得到溶液,然后在 50°C 下搅拌。数小时后,将混合物冷却至 0-5°C 并搅拌一小时。过滤产物、洗涤并在真空干燥箱中干燥,得到白色固体(960mg, 94%;毛细管熔点 169-170°C;DSC 起始吸热 172°C)。经分离物质的 XRPD 和拉曼谱图与实施例 3 中描述的 XRPD 和拉曼谱图相一致,表明已形成了瑞拉帕地晶型 3。经分离产物的熔点也表明存在瑞拉帕地晶型 3。

[0195] 实施例 9 - 晶型 3 瑞拉帕地的制备

[0196] 瑞拉帕地自相应的胺和酸之间的酰胺偶联反应制备(参见,例如 W002/30904),根

据以下 :a) 首先在 MIBK 和 DiMAC 的混合物中将酸和 1,1'-羰基二咪唑 (“CDI”) 加热,加入胺且如此形成的瑞拉帕地通过采用水和碳酸氢钠水溶液洗涤该反应物、浓缩该 MIBK 溶液并结晶(任选使用瑞拉帕地晶型 3 晶种)分离;b) 从 MIBK 中重结晶瑞拉帕地(可使用瑞拉帕地晶型 3 晶种)。

#### [0197] a) 瑞拉帕地的制备

[0198] 在 60°C 下采用经约 30 分钟按份加入的 1,1'-羰基二咪唑 CDI (7.41g) 处理的 [2-(2,3-二氟苯基硫基)-4-氧代-4H-喹啉-1-基] 乙酸 (15.0g) 在二甲基乙酰胺 (DiMAC, 15mL) 和甲基异丁基酮 (MIBK, 95mL) 混合物中的溶液并接着进一步搅拌 30 分钟以形成咪唑。

[0199] 将溶于 MIBK (30mL) 的 N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-4-(4-三氟甲基苯基) 苄胺 (16.29g) 加至上述咪唑中并加热该混合物,在 83°C 下搅拌直至反应完全 (2-4 小时)。然后冷却 (459) 含有粗反应产物 (N-[1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-基]-2-[2-(2,3-二氟苯基硫基)-4-氧代-4H-喹啉-1-基]-N-(4'-三氟甲基联苯-4-基甲基) 乙酰胺) 的 DiMAC/MIBK 溶液,用 MIBK (45mL) 稀释,用水 (1x60mL)、5%w/v Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2x60mL) 以及最后用水 (1x60mL) 洗涤。然后将该 MIBK 溶液浓缩至约 120mL (88-118°C, 大气压力下)。冷却溶液至 45°C、用瑞拉帕地晶型 3 (15mg) 引晶并在 45°C 下搅拌至少 12 小时。经至少一小时将所得悬浮液冷却至 20°C,进一步搅拌至少 3 小时并滤出。用 MIBK (1x30mL) 洗涤滤饼并在 50°C 下真空干燥以得到结晶瑞拉帕地,晶型 3: 25.90g, 85%。HPLC99.85% 纯度 (HPLC 法使用下列仪器/条件:检测:UV;柱:Phenomenex Luna C1850x2.1mm 内径 5 微米;温度:40-60°C;流速:1-2ml/min;流动相:A=0.05%TFA 水溶液;B=0.05%TFA 乙腈溶液;梯度洗脱:经 8 分钟 0%B 至 95%B;平衡时间:0.5-2min(在梯度程序内);进样体积:1 μL;样品制备:5ml1:1 乙腈:水中 2-3 滴)。

[0200] Hplc 保留时间:5.0 分钟 (λ=254nm 下检测)。

[0201] <sup>1</sup>H nmr (400MHz, D<sub>4</sub>-MeOH): δ 8.2-8.35 (1H, m), 7.35-7.85 (11H, m), 6.95-7.3 (3H, m), 6.44+6.52 (1H, 2x s), 5.31+5.68 (2H, 2x s), 4.71+4.87 (2H, 2x br s), 4.37+4.48 (2H, 2x s), 4.4-4.5+3.9-4.05 (1H, 2x m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.3 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 2.05-2.3 (2H, 2x t), 1.7-2.05 (4H, m)。

[0202] MS(EI): 实测值 (M+1): 736; C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 计算值 735。

#### [0203] b) 重结晶瑞拉帕地

[0204] 在 90°C 下加热瑞拉帕地晶型 3 (30.0g, 40.77mmol, 1 重量) 和 MIBK (210mL, 7 体积) 以获得溶液。过滤该溶液并用另外的热 (70-90°C) MIBK (30mL, 1 体积) 洗涤滤器。将合并的滤液冷却至 45°C, 用瑞拉帕地晶型 3 (30mg, 0.1%wt) 引晶并在 45°C 下搅拌至少 15 小时。将所得悬浮液经至少 1 小时冷却至 20°C 并在 20°C 下搅拌至少 3 小时。通过过滤分离产物, 用 MIBK (1x36mL, 1x1.2 体积) 洗涤并在真空中 50°C 下干燥以得到白色结晶固体的瑞拉帕地晶型 3: 26.55g, 88.5%。HPLC99.9% (条件如同实施例 9 的部分 a))。产物表征数据/方法与此实施例 9 部分 a) 中所述相同。

#### [0205] 实施例 10 - ATR-IR 晶型 3 和晶型 1 (比较物)

[0206] 图 7 是另一瑞拉帕地晶型 3 制品的 ATR-IR 光谱。最近全波数周围的显著峰的峰位包括: 2931、1652、1621、1595、1528、1494、1478、1423、1403、1327、1317、1286、1237、

1204、1187、1166、1140、1109、1066、1024、992、969、932、865、859、813、795、767、751、708 和 693(各前述特定波数  $\pm 1$  波数)。

[0207] 图 8 是另一瑞拉帕地晶型 3 制品的 ATR-IR 光谱。最近全波数周围的显著峰的峰位包括:2928、1652、1620、1598、1527、1495、1478、1468、1401、1329、1297、1271、1240、1201、1187、1164、1143、1112、1071、1030、1016、1005、994、973、933、845、822、789、755、746、712、693 和 665(各前述特定波数  $\pm 1$  波数)。

[0208] 仪器和采集信息细节如本文以上关于图 7 和 8 的描述。本领域技术人员将会理解基于所使用的特定光谱仪以及所使用的采集参数,预期所观测峰的细微变化。然而,此变化应不超过  $\pm 1$  波数。

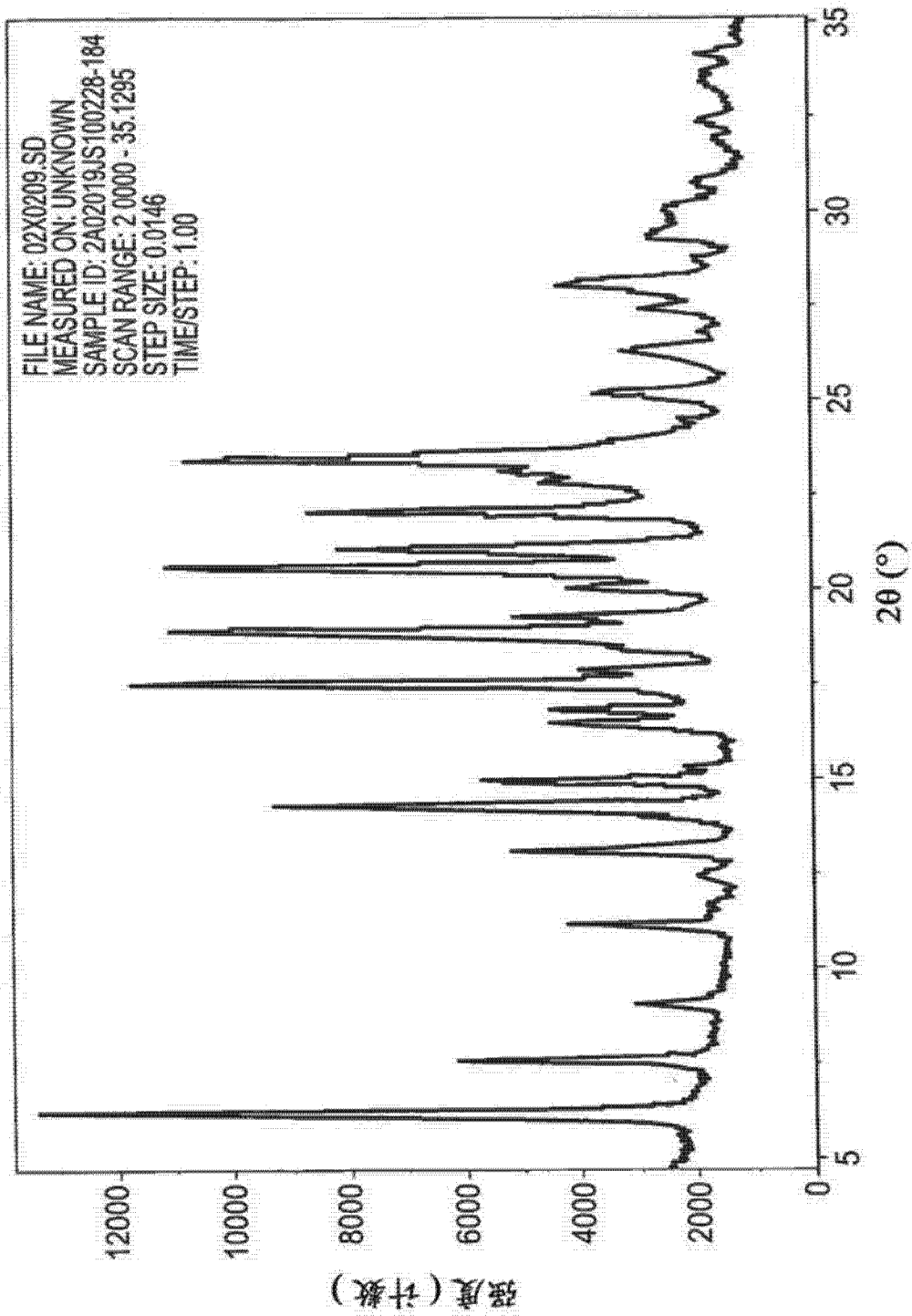


图 1

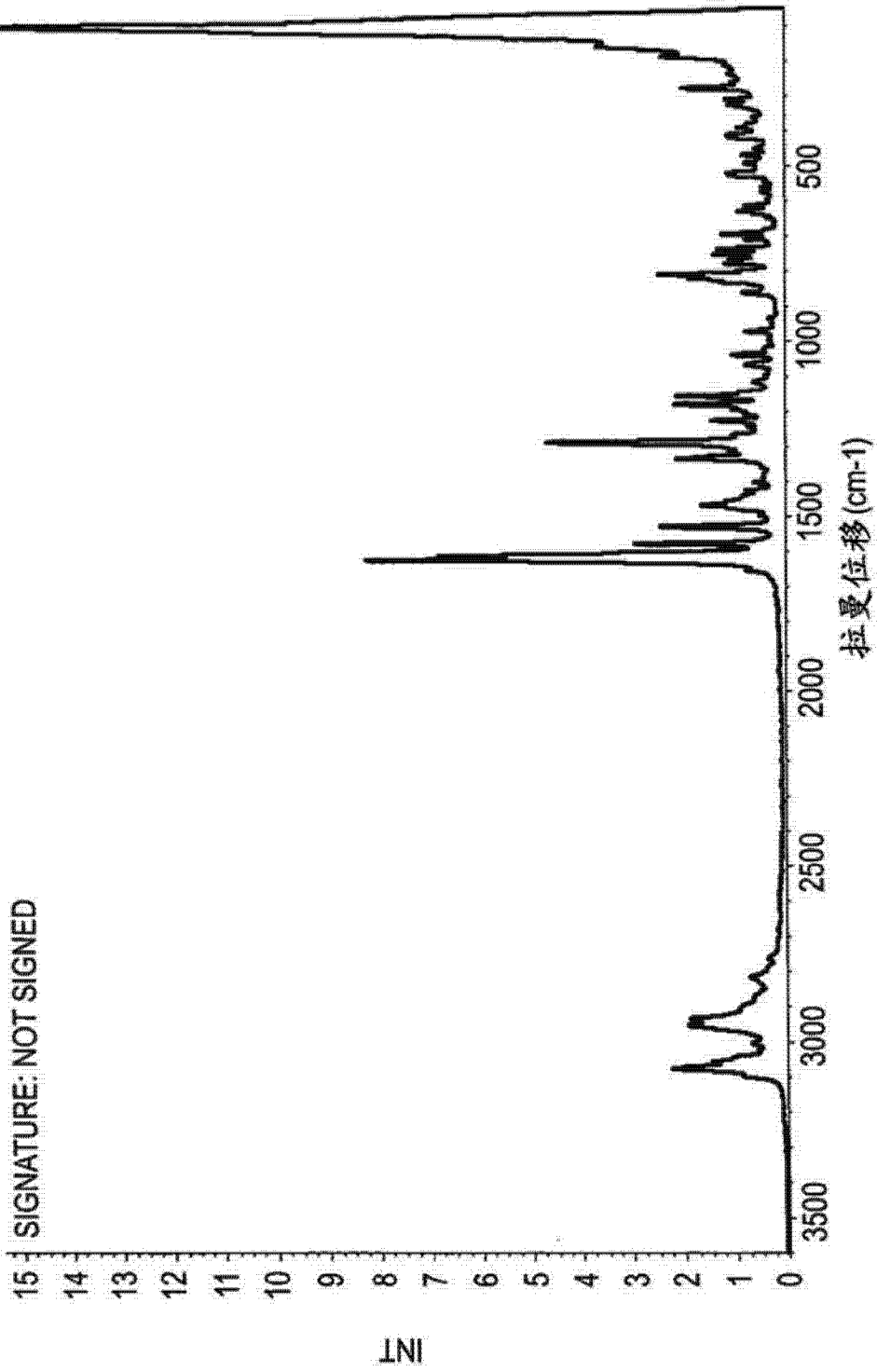


图 2

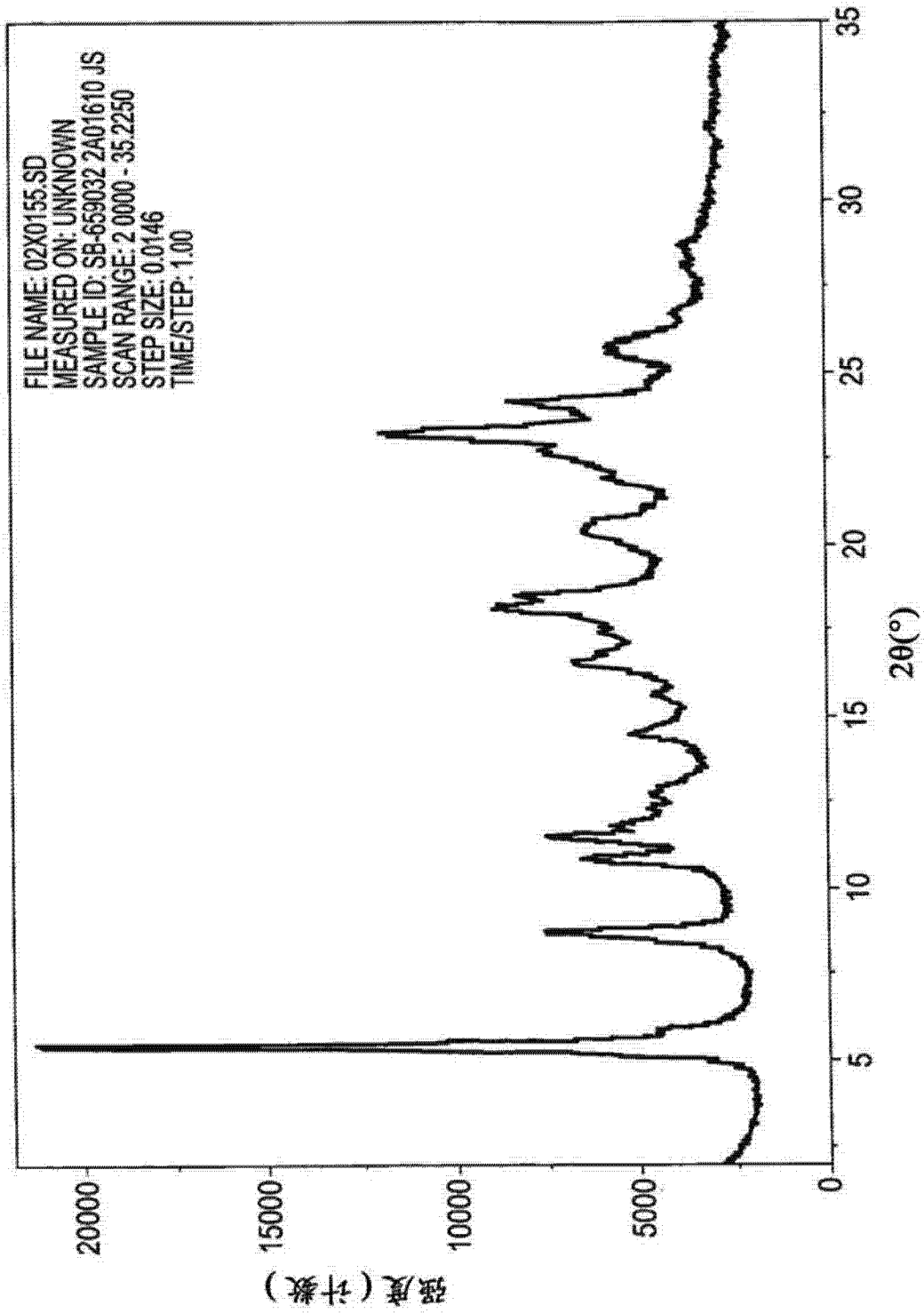


图 3

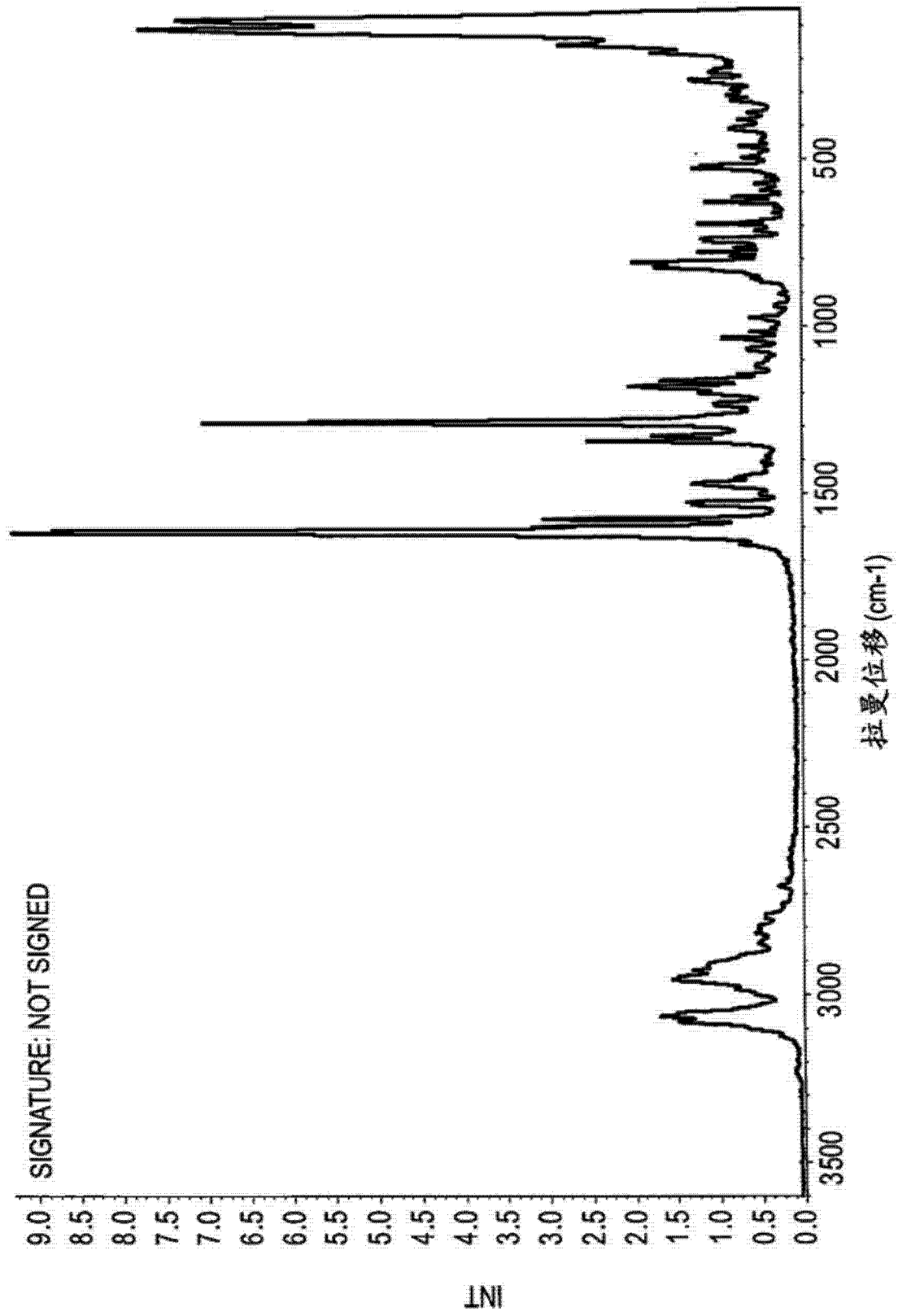


图 4

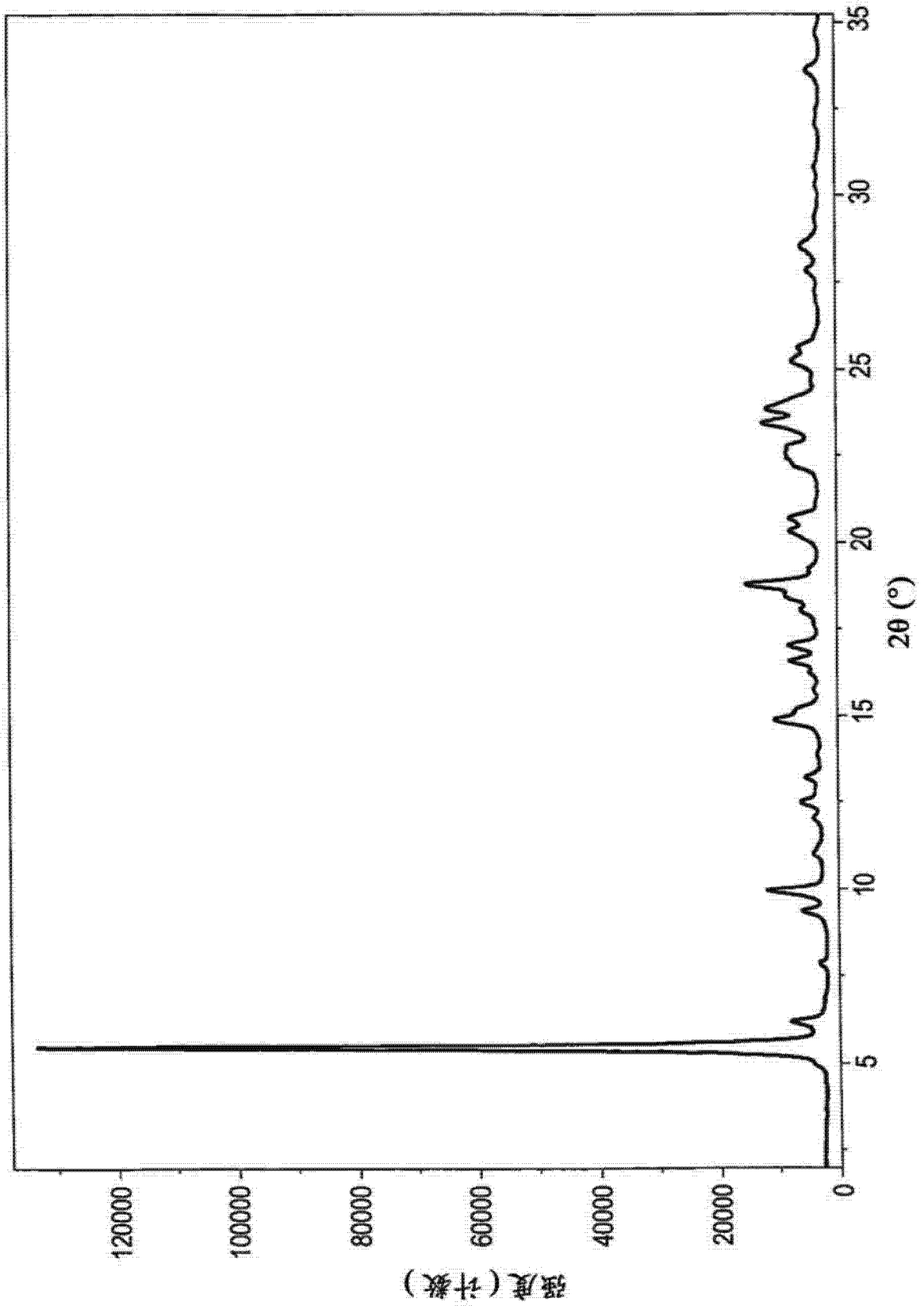


图 5

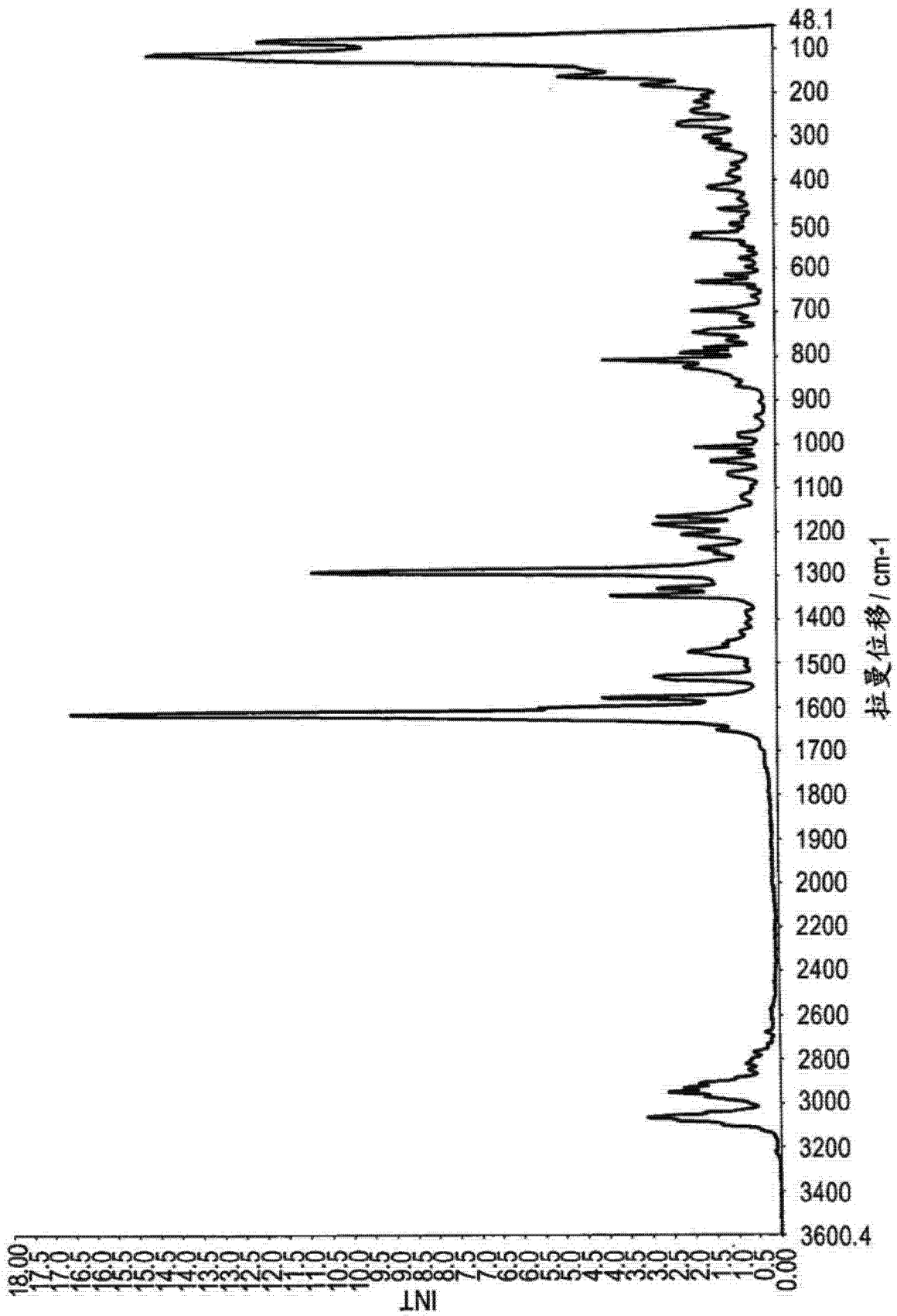


图 6

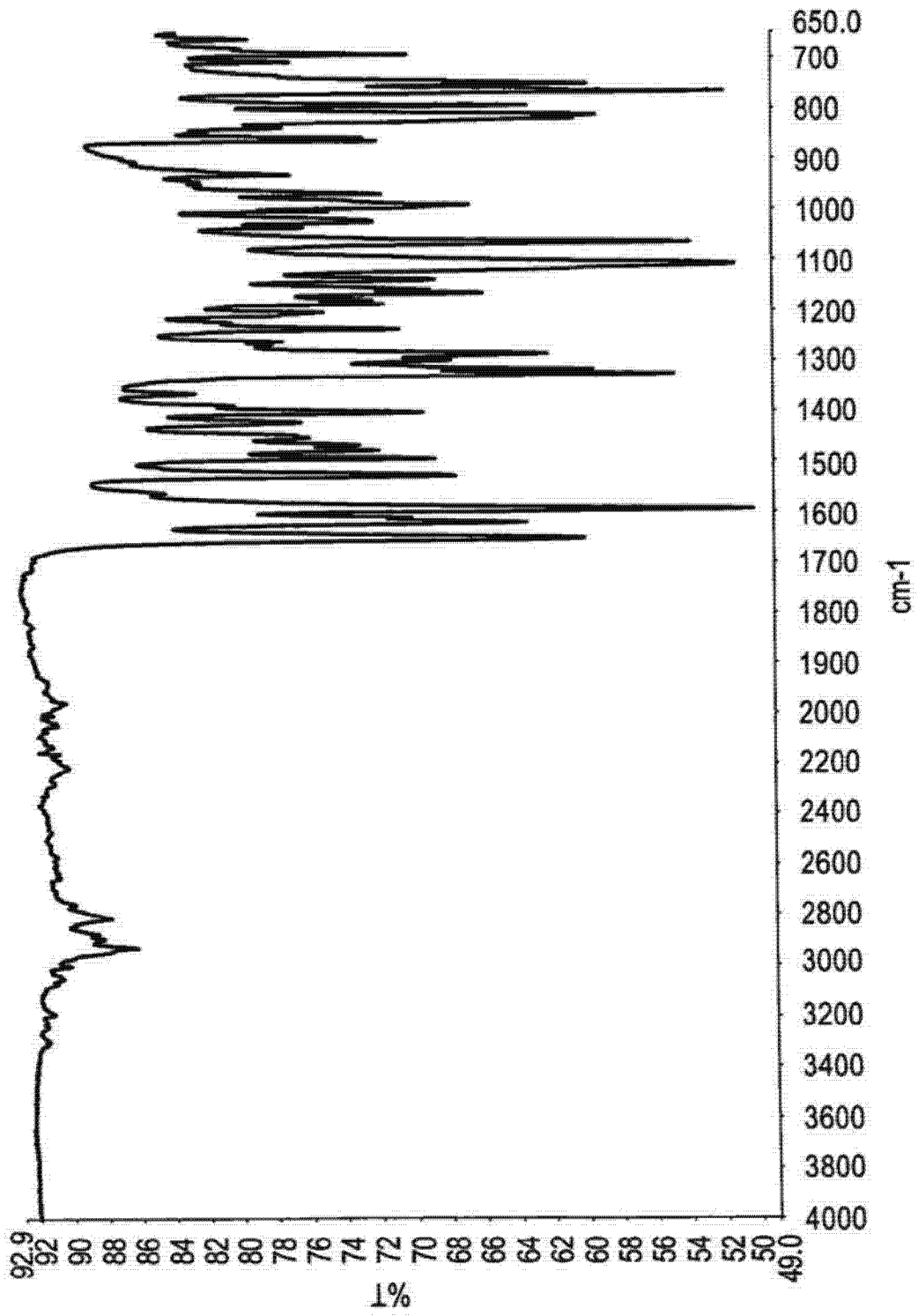


图 7

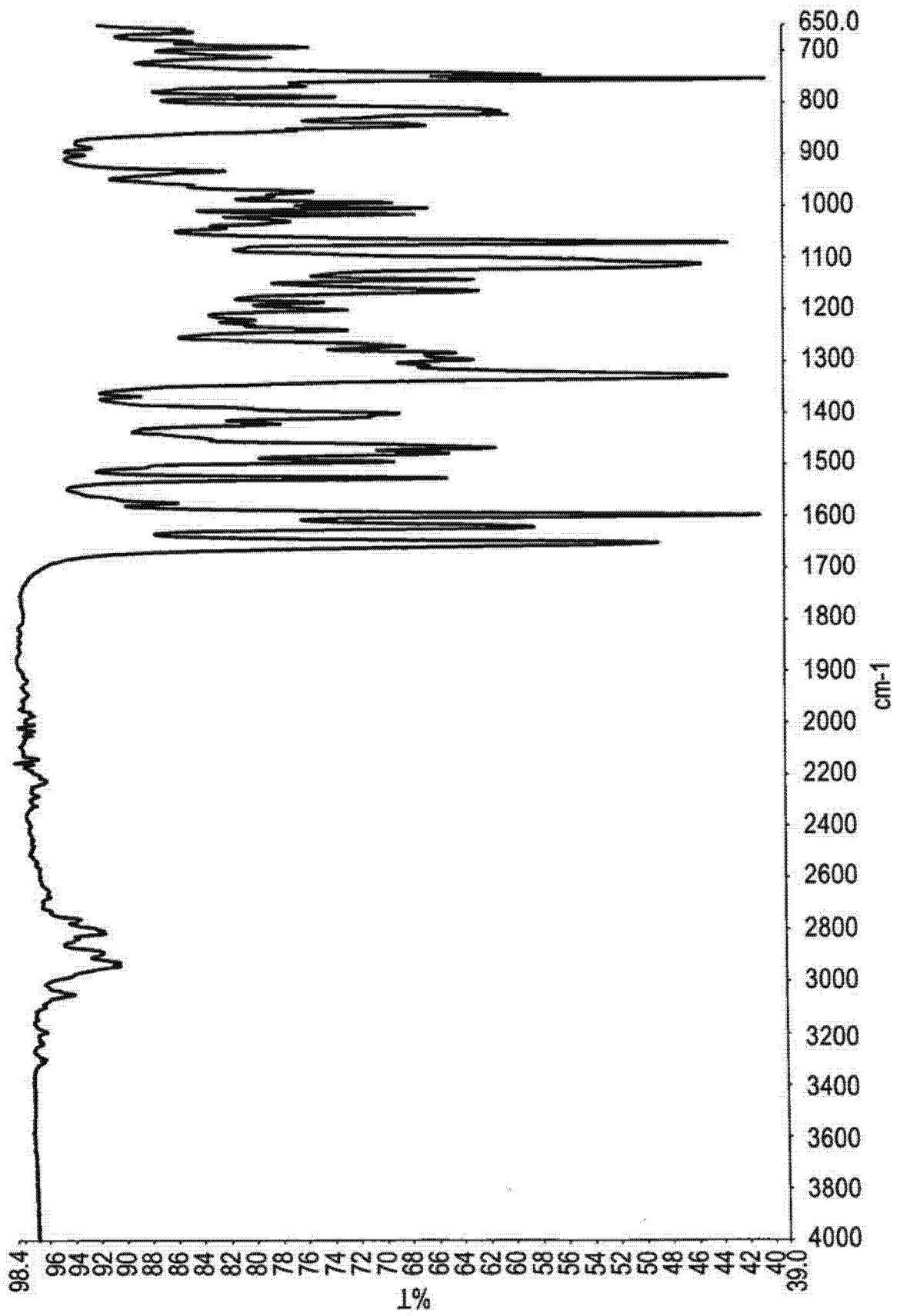


图 8