(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115515955 A
(43)申请公布日 2022.12.23

(21)申请号 202180028991.2
(22)申请日 2021.04.14
(30)优先权数据
20170197.6 2020.04.17 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/059604 2021.04.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/209477 EN 2021.10.21
(71)申请人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特
(72)发明人 A·贝克 D-M·格鲁亚
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 林毅斌
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61P 33/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书20页 附图16页

(54)发明名称

4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚及其盐的结晶形式

(57)摘要

本发明涉及4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚及其盐的新型结晶,以及其制造方法,以及其药物制剂和治疗寄生虫感染例如疟疾的用途。

CN 115515955 A

1.4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其代表磺酸盐或游离碱形式。

2.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为I型,其特征在于粉末X-射线衍射图在7.1°±0.2°、12.9°±0.2°、15.4°±0.2°、18.2°±0.2°和/或21.2°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

3.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为II型,其特征在于粉末X-射线衍射图在7.8°±0.2°、15.0°±0.2°、17.6°±0.2°、20.7°±0.2°和/或23.3°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

4.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为III型,其特征在于粉末X-射线衍射图在10.2°±0.2°、13.8°±0.2°、15.1°±0.2°、18.8°±0.2°和/或19.9°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

5.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为IV型,其特征在于粉末X-射线衍射图在6.9°±0.2°、12.6°±0.2°、15.0°±0.2°、15.7°±0.2°和/或22.2°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

6.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为V型,其特征在于粉末X-射线衍射图在6.9°±0.2°、15.7°±0.2°、17.5°±0.2°、22.2°±0.2°和/或25.4 ± 0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

7.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为VI型,其特征在于粉末X-射线衍射图在6.7°±0.2°、9.3°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°和/或25.0°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

8.根据权利要求1所述的4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式,其指定为VII型,其特征在于粉末X-射线衍射图在6.7°±0.2°、9.9°±0.2°、16.3°±0.2°、19.1°±0.2°和/或24.3°±0.2的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰。

9.用作药物的根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物。

10.用于治疗和/或预防寄生虫感染的根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物,其中所述寄生虫感染优选为疟疾,或由疟原虫物种引起的寄生虫感染。

11.一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物,其中所述药物组合物优选地包含治疗有效量的第二药理活性物质,并且其中药理活性物质优选为抗疟药。

12.根据权利要求11所述的药物组合物,其还包含至少一种额外的化合物,所述额外的化合物选自生理学上可接受的赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和/或除根据权利要求1至8中任一项所述的化合物之外的额外的药物活性物质。

13.药盒,其包含治疗有效量的至少一种根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物和/或至少一种根据权利要求11或12中任一项所述的药物组合物和治疗有效量的除根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物之外的至少一种另外的药理活性物质,其中所述另外的药理活性物质优选为抗疟剂。

14.一种用于治疗和/或预防的方法,其包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的结晶化合物。

15.用于制造根据权利要求1至8中任一项所述的结晶变体的方法。

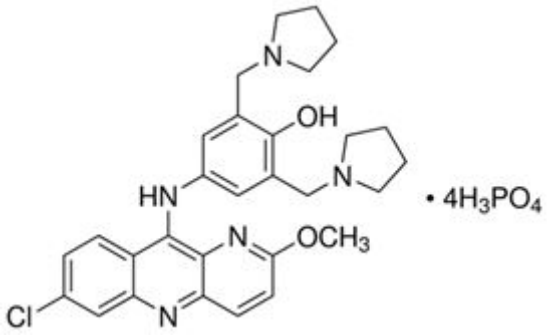
4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚及其盐的结晶形式

技术领域

[0001] 本发明涉及4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚及其盐的新型结晶,以及其制造方法,以及其药物制剂和用途。

[0002] 发明背景

咯萘啶(Pyronaridine)((4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚四磷酸盐)是市售抗疟剂,其于1970年在中国预防医学科学院中国寄生虫病研究所首次合成。市售API咯萘啶为如下所示的四磷酸盐:



咯萘啶((4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚四磷酸盐)

在CN105461713A中也描述了咯萘啶的四磷酸盐一水合物形式。

[0003] 对于咯萘啶在固定剂量的联合药物型药物(单次施用包含两种API药物的固体剂型的药物产品)中的潜在用途,由于四磷酸盐实体中非活性物质的重量分数高(43重量%,归因于无水四磷酸盐中的四磷酸根抗衡离子)和强吸水行为,市售API(四磷酸盐)的使用具有某些缺点。根据欧洲药典(Ph. Eur.)基于相对湿度40%和相对湿度80%之间吸水率的差异,将市售API分类为吸湿性的(参见实验章节的实施例1中所描述的实验数据)。咯萘啶的吸湿性在升高的相对湿度下在制造行为和物理稳定性行为方面是特别不利的,这是由于在药物产品制造和储存期间吸水率有强烈增加的风险。

[0004] 已知化合物的不同的盐形式可能具有不同的性能,因此,可以基于药学活性成分的不同盐形式来改进制剂、溶解曲线、稳定性或保质期。不同的盐也可能产生不同的多晶形式,这可能提供额外的机会来改善药物成分的性能和特性。

[0005] 在材料科学中,多晶型现象是固体材料以两种或更多种晶型存在的能力,这些晶型的晶格具有不同的分子排列和/或构象。溶剂合物是含有化学计量或非化学计量量的掺入到晶体结构内的溶剂的结晶固体加合物。如果掺入的溶剂是水,则溶剂合物通常也称为水合物。多晶型物可以通过不同的技术诸如粉末X-射线衍射(XRD)、热重分析和差示扫描量热法彼此区分。这些技术中的一种或多种可用于表征特定的多晶型物并区分化合物的不同多晶形式。

[0006] 固体材料的不同多晶型物(包括溶剂化形式)可以具有不同的性能诸如熔点、化学反应性、表观溶解度、溶解速率、蒸气压、吸湿性、粒子形状、流动性、可压实性和密度。这些

性能会直接影响加工和制造固体药物的能力,以及直接影响药物产品的稳定性、溶解性和生物利用度。因此,多晶型现象会影响药物产品的质量、安全性和功效。例如,亚稳态药物固体形式会响应环境条件的改变或随时间而改变其结晶结构或溶剂化/去溶剂化。因此,固体物质的不同多晶型物之间的稳定性和保质期可能会有所不同。药学上可用的化合物的新型多晶形式和溶剂合物可以提供改善药物产品性能特性的机会。

[0007] 本发明的一个目的是提供一种4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的新形式,其表现出有利于药物开发的固态性能盐,诸如特别是在API实体中非活性物质的较低的重量分数和改善的吸水行为。

[0008] 发明描述

本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的新结晶形式,其具有有利于药物开发的固态性能。特别地,本发明的新结晶形式在API实体中几乎没有或没有非活性物质并且它们表现出改善的吸水行为(与市售的四磷酸盐相比),这在药物开发方面是有利的。

[0009] 特别是,本发明提供了以下新固态形式:

·新型结晶甲苯磺酸盐形式—称为I型;

·新型结晶苯磺酸盐形式—称为II型;

·新型结晶半乙二磺酸盐形式—称为III型;

·新型结晶萘磺酸盐形式—称为IV型;

·新型结晶萘磺酸盐形式—称为V型;

·无水游离碱VI型;和

·无水游离碱VII型。

[0010] 除非另有说明,否则本发明描述了化学纯(根据NMR分析,化学纯度≥98%)的咯萘啶及其盐的固态形式。

[0011] 所有形式都可以根据标准方法进行表征,所述标准方法可见于例如Rolf Hilfiker, "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-VCH. Weinheim 2006 (第6章: X-Ray Diffraction, 第6章: Vibrational Spectroscopy, 第3章: Thermal Analysis, 第9章: Water Vapour Sorption, 和其中的参考文献)和H.G. Brittain, 'Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999 (第6章和其中的参考文献)。

[0012] 如本文所用,除非另有说明,否则X-射线粉末衍射图测定使用单色Cu-Kα_1在1.5406 Å的辐射波长下进行。此外,除非另有说明,否则X-射线粉末衍射图测定在室温下进行。

[0013] 咯萘啶及其盐的固态形式包括晶型或结晶形式。如本文所用,固态形式、晶型、结晶形式、多晶型物和多晶形式可互换使用。

[0014] 晶型可在本文中提及为用"基本上如某图所示"或"如某图所示"的图形数据来表征。这种图形数据例如包括粉末X-射线衍射图和DSC或TGA。图形数据潜在地提供了用于定义特定固态形式的附加技术信息,该固态形式不能或不易通过提及峰位置和/或相对强度的数值来描述。技术人员理解,数据的这种图形表示可经受小的变化,例如由于各种因素诸如仪器响应以及样品浓度和纯度的变化,相对峰强度和峰位置可能发生变化。技术人员容

易地能够将本文的附图中所示的图形数据与未知晶型生成的图形数据进行比较，并确认这两组图形数据表征的是相同晶型还是两种不同晶型。

[0015] 固态形式可在本文中提及为用从更多不同的数据分组中选择的分析数据来表征，例如通过具有一组特定峰的X-射线粉末衍射图，或通过如某图中所示出的X-射线粉末衍射图，或通过“其组合”(或“这些数据的组合”)来表征。这些表述，例如“其组合”考虑了技术人员可以使用所陈述的特征性分析数据的任何组合来表征固态形式。例如，技术人员可以使用一组例如四个、五个或六个特征性X-射线粉末衍射图峰来表征晶型，并用在粉末衍射图中观察到的一个或多个附加的特征例如在粉末X-射线粉末衍射图中的附加峰、特征性峰形、峰强度或者甚至某个位置无峰来对该表征进行补充。替代地，技术人员可以使用一组例如四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性粉末X-射线粉末衍射图峰来表征晶型，并用使用另一种分析方法观察到的一个或多个附加的特征例如使用正被表征的晶型的DSC热谱图的特征对该表征数据进行补充。

[0016] 本文所述的晶型(或多晶型物)是纯的或基本上不含任何其他结晶(或多晶形式)。如本文所用，意指所述结晶形式包含10％或更少的任何其他已知形式的主题化合物，如例如通过PXRD测定的。

[0017] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“粉末”是指以粒子或颗粒形式的固体化合物，其中所述粒子或颗粒可以被倾倒。

[0018] 如本文所用，除非另有说明，否则DSC测定使用Mettler-Toledo DSC 821以5 K/min的加热速率使用50 mL/min的氮气吹扫气体来进行。

[0019] 如本文所用，除非另有说明，否则TGA测定使用Mettler-Toledo TGA 851以5 K/min的加热速率使用50 mL/min的氮气吹扫气体来进行。

[0020] 如本文所用，除非另有说明，否则水蒸气吸附(Water Vapour Sorption)等温线测定采用来自SMS的DVS-1或DVS-Intrinsic系统进行。

[0021] 如本文所用且除非另有说明，否则术语“无水”是指如通过TGA测定的包含不超过1％(w/w)的水或有机溶剂的结晶材料。在本发明的上下文中，化合物的无水固态形式是指在晶体内不含限定量的结晶水(或其他溶剂)的形式。

[0022] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“溶剂合物”是指在晶体结构中掺入了溶剂的晶型。当溶剂是水时，这种形式通常称为“水合物”。

[0023] 以下缩写是指在上下文中所用的缩写：iso-BuOH(异丁醇)、n-BuOH(正丁醇)、dec(分解)、DSC(差示扫描量热法)、DI(去离子)、DMSO(二甲亚砜)、EtOH(乙醇)、FeSSIF(进食状态模拟肠液)、FaSSIF(禁食状态模拟肠液)、g(克)、HPLC(高效液相色谱)，hr(小时)、MHz(兆赫)、MeOH(甲醇)、min(分钟)、mL(毫升)、mmol(毫摩尔)、mM(毫摩尔浓度)、mp(熔点)、MS(质谱)、MW(微波)、NMR(核磁共振)、Ph. Eur. (欧洲药典)、PTFE(聚四氟乙烯)、2-PrOH (2-丙醇)、RH(相对湿度)、RT(室温)、TGA(热重分析)、THF(四氢呋喃)、TMS(三甲基甲硅烷基)、UV(紫外)、wt%(重量百分比)、X-射线粉末衍射图(XRPD)、粉末X-射线衍射(PXRD)。

[0024] 在一个方面，本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式，指定为I型。结晶形式I是甲苯磺酸盐且可通过以下数据表征：

a) 在7.1°±0.2°、12.9°±0.2°、15.4°±0.2°、18.2°±0.2°和/或21.2°±0.2°的

衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图；

b) 在7.1°±0.2°、12.9°±0.2°、15.4°±0.2°、18.2°±0.2°和/或21.2°±0.2°的衍射角2θ处具有峰，并且还在11.9°±0.2°、14.1°±0.2°、14.6°±0.2°、16.7°±0.2°和/或19.3°±0.2°的衍射角2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个额外峰的粉末X-射线衍射图；

c) 根据表型I的粉末X-射线衍射图；或

d) 基本上如图型Ia所示的XRPD图；

以及这些数据的组合。

[0025] 对应于图型Ia的XRPD的峰列表示于表型I。

[0026] 表型I：I型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-Kα$_1$辐射) ± 0.2°
1	7.1
2	9.1
3	11.9
4	12.9
5	14.1
6	14.6
7	15.4
8	16.1
9	16.7
10	17.6
11	18.2
12	18.8
13	19.3
14	20.2
15	21.2
16	21.9
17	22.8
18	26.7

甲苯磺酸盐I型可以通过以下物理性能进一步表征：

- 甲苯磺酸根含量：1.05 eq. 甲苯磺酸根；

- 甲苯磺酸盐I型的热行为表现出小吸热事件(约135℃)和151℃处的熔点。DSC和TGA曲线示于图型Ib和型Ic中。TTGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。

[0027] - I型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内，吸水率水平中等，为2.4wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将甲苯磺酸盐I型分类为吸湿性的(第5.11节)。I型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型Id。

[0028] - 在37℃下确定I型在禁食状态模拟肠液[FaSSIF，pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.56 mg/mL(15分钟后)、约0.55 mg/mL(60分钟后)和约0.54 mg/mL(120分钟后)。

[0029] I型是表现出非常好的结晶度的无水形式。

[0030] 在另一个方面，本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨

基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式,指定为II型。结晶形式II是苯磺酸盐且可通过以下数据表征:

a) 在7.8°±0.2°、15.0°±0.2°、17.6°±0.2°、20.7°±0.2°和/或23.3°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图;

b) 在7.8°±0.2°、15.0°±0.2°、17.6°±0.2°、20.7°±0.2°和/或23.3°±0.2°的衍射角2θ处具有峰,并且还在8.7°±0.2°、12.6°±0.2°、16.1°±0.2°、18.3°±0.2° 和/或19.1°±0.2°的衍射角2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个额外峰的粉末X-射线衍射图;

c) 根据表型II的粉末X-射线衍射图;或

d) 基本上如图型II所示的XRPD图;

以及这些数据的组合。

[0031] 对应于图型IIa的XRPD的峰列表示于表型II。

[0032] 表型II:II型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-Kα$_1$辐射) ± 0.2°
1	7.8
2	8.7
3	12.6
4	15
5	16.1
6	17.6
7	18.3
8	19.1
9	20.7
10	21.4
11	23.3
12	24
13	24.7
14	25.5
15	26.1
16	7.8

II型苯磺酸盐可以通过以下物理性能进一步表征:

- 苯磺酸根含量:1.15 eq. 苯磺酸根;

- II型的热行为表现出小吸热事件(在126℃)和171℃处的熔点。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型IIb和型IIc中。

[0033] - II型的水蒸气吸附行为揭示了在40-90% rh的相对湿度(rh)范围内,吸水率水平非常小,为1.4wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将苯磺酸盐II型分类为轻微吸湿性的(第5.11节)。II型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型IId。

[0034] - 在37℃下确定II型在禁食状态模拟肠液[FaSSIF,pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.45 mg/mL(15分钟后)、约0.44 mg/mL(60分钟后)和约0.44 mg/mL(120分钟后)。

[0035] II型是表现出非常好的结晶度的无水形式。

[0036] 在另一个方面，本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式，指定为III型。结晶形式III是半乙二磺酸盐且可通过以下数据表征：

a) 在10.2°±0.2°、13.8°±0.2°、15.1°±0.2°、18.8°±0.2° 和/或19.9°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图；

b) 在10.2°±0.2°、13.8°±0.2°、15.1°±0.2°、18.8°±0.2° 和/或19.9°±0.2°的衍射角2θ处具有峰，并且还在11.8°±0.2°、17.7°±0.2°、20.6°±0.2°、21.2°±0.2°和/或23.2的衍射角2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个额外峰的粉末X-射线衍射图；

c) 根据表型III的粉末X-射线衍射图；或

d) 基本上如图型IIIa所示的XRPD图；

以及这些数据的组合。

[0037] 对应于图型IIIa的XRPD的峰列表示于表型III。

[0038] 表型III：III型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-Kα_1辐射) ± 0.2°
1	10.2
2	11.8
3	12.5
4	13.8
5	15.1
6	15.5
7	15.9
8	17.7
9	18.8
10	19.2
11	19.9
12	20.3
13	20.6
14	21.2
15	21.7
16	22.5
17	23.2
18	23.7

半乙二磺酸盐III型可以通过以下物理性能进一步表征：

- 乙二磺酸根含量：0.5 eq. 乙二磺酸根；

- 热行为在220℃处表现出重叠的熔化/分解。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型IIIb和型IIIc中。

[0039] - III型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内吸水率水平为1.5wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将III型分类为轻微吸湿性的(第5.11节)。III型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型IIId。

[0040] - 在37℃下确定III型在禁食状态模拟肠液[FaSSIF,pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.46 mg/mL(15分钟后)、约0.48 mg/mL(60分钟后)和约0.47 mg/mL(120分钟后)。

[0041] III型是表现出非常好的结晶度的无水形式。尽管根据欧洲药典(Ph. Eur.)III型具有轻微的吸湿性,这种形式在暴露于升高的RH水平(高达90% RH)时未表现出形成水合物的趋势。

[0042] 在另一个方面,本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式,指定为IV型。结晶形式IV是萘磺酸盐且可通过以下数据表征:

a) 在6.9°±0.2°、12.6°±0.2°、15.0°±0.2°、15.7°±0.2°和/或22.2°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图;

b) 在6.9°±0.2°、12.6°±0.2°、15.0°±0.2°、15.7°±0.2°和/或22.2°±0.2°的衍射角2θ处具有峰,并且还在9.5°±0.2°、17.2°±0.2°、18.7°±0.2°、19.7°±0.2°和/或20.8°±0.2°的衍射角2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个额外峰的粉末X-射线衍射图;

c) 根据表型IV的粉末X-射线衍射图;或

d) 基本上如图型IVa所示的XRPD图;

以及这些数据的组合。

[0043] 对应于图型IVa的XRPD的峰列表示于表型IV。

[0044] 表型IV:IV型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-Kα_1辐射) ± 0.2°
1	6.6
2	6.9
3	9.5
4	10.9
5	12.6
6	13.9
7	15
8	15.7
9	16.7
10	17.2
11	17.5
12	18.7
13	19
14	19.7
15	20.2
16	20.8
17	21.6
18	22.2

萘磺酸盐IV型可以通过以下物理性能进一步表征:

- 萘磺酸根含量(通过NMR确定):1 eq. 萘磺酸根;

- IV型的热行为在约169℃处表现出熔点。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型IVb和型IVc中。

[0045] - IV型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内吸水率水平为0.6wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将IV型分类为轻微吸湿性的(第5.11节)。IV型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型IVd。

[0046] - 在37℃下确定IV型在禁食状态模拟肠液[FaSSIF,pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.17 mg/mL(15分钟后)、约0.56 mg/mL(60分钟后)和约0.82 mg/mL(120分钟后)。

[0047] IV型是表现出非常好的结晶度的无水形式。尽管根据欧洲药典(Ph. Eur.) IV型具有轻微的吸湿性,这种形式在暴露于升高的RH水平(高达90% RH)时未表现出形成水合物的趋势。

[0048] 在另一个方面,本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式,指定为V型。结晶形式V为另一种萘磺酸盐形式并且可通过以下数据表征:

a) 在6.9°±0.2°、15.7°±0.2°、17.5°±0.2°、22.2°±0.2°和/或25.4 ± 0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图;

b) 在6.9°±0.2°、15.7°±0.2°、17.5°±0.2°、22.2°±0.2°和/或25.4 ± 0.2°的衍射角2θ处具有峰,并且还在20.8°±0.2°、21.7°±0.2°和/或29.3°±0.2°的衍射角2θ处具有一个、两个或三个额外峰的粉末X-射线衍射图;

c) 根据表型V的粉末X-射线衍射图;或

d) 基本上如图型Va所示的XRPD图;

以及这些数据的组合。

[0049] 对应于图型Va的XRPD的峰列表示于表型V。

[0050] 表型V:V型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-$K\alpha_1$辐射) ± 0.2°
1	6.9
2	15.7
3	17.5
4	20.8
5	21.7
6	22.2
7	25.4
8	29.3

萘磺酸盐V型可以通过以下物理性能进一步表征:

- 萘磺酸根含量(通过NMR确定):1 eq. 萘磺酸根;

- V型的热行为在约169℃处表现出熔点。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型Vb和型Vc。

[0051] - V型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内吸水率水平为0.6wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将V型分类为轻微吸湿性的(第5.11节)。V型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型Vd。

[0052] - 在37℃下确定V型在禁食状态模拟肠液[FaSSIF,pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.17 mg/mL(15分钟后)、约0.56 mg/mL(60分钟后)和约0.82 mg/mL(120分钟后)。

[0053] V型是表现出非常好的结晶度的无水形式。V型根据欧洲药典(Ph. Eur.)是非吸湿性的并且在暴露于升高的RH水平(高达90% RH)时未表现出形成水合物的趋势。

[0054] 在另一个方面,本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式,指定为VI型。结晶形式VI是游离碱形式并且可通过以下数据表征:

a) 在6.7°±0.2°、9.3°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°和/或25.0°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图;

b) 在6.7°±0.2°、9.3°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°和/或25.0°±0.2°的衍射角2θ处具有峰,并且在10.0°±0.2°、11.0°±0.2°、13.4°±0.2°、14.5°±0.2°和/或20.7°±0.2°的衍射角2θ处还具有一个、两个、三个、四个或五个额外峰的粉末X-射线衍射图;

c) 根据表型VI的粉末X-射线衍射图;或

d) 基本上如图型VIa所示的XRPD图;

以及这些数据的组合。

[0055] 对应于图型VIa的XRPD的峰列表示于表型VI。

[0056] 表型VI:VI型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ(Cu-Kα_1辐射) ± 0.2°
1	6.7
2	9.3
3	10.0
4	11.0
5	12.0
6	13.4
7	14.5
8	15.7
9	16.1
10	17.2
11	17.9
12	18.8
13	19.0
14	19.4
15	20.1
16	20.7
17	24.7
18	25.0
19	27.0

游离碱VI型可以通过以下物理性能进一步表征:

- VI型的热行为在约174℃处表现出小吸热事件,接着在约176℃处表现出放热事件和表现出183℃处的熔点。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型VIb和型VIc。

[0057] - VI型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内吸水率水平<0.1 wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将VI型分类为非吸湿性的(第5.11节)。游离碱VI型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型VId。

[0058] VI型是表现出非常好的结晶度的无水形式。VI型根据欧洲药典(Ph. Eur.)是非吸湿性的并且在暴露于升高的RH水平(高达98% RH)时未表现出形成水合物的趋势。

[0059] 在另一个方面,本发明提供了4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的一种结晶形式,指定为VII型。

[0060] 结晶形式VII可通过以下数据表征:

a) 在6.7°±0.2°、9.9°±0.2°、16.3°±0.2°、19.1°±0.2°和/或24.3°±0.2°的衍射角(2θ)处具有一个、两个、三个、四个或五个峰的粉末X-射线衍射图;

b) 在6.7°±0.2°、9.9°±0.2°、16.3°±0.2°、19.1°±0.2°和/或24.3°±0.2°的衍射角2θ处具有峰,并且在17.6°±0.2°、19.8°±0.2°、25.0°±0.2°和/或25.5°±0.2°的衍射角2θ处还具有一个、两个、三个或四个额外峰的粉末X-射线衍射图;

c) 根据表型VII的粉末X-射线衍射图;或

d) 基本上如图型VIIa所示的XRPD图;

以及这些数据的组合。

[0061] 对应于图型VIIa的XRPD的峰列表示于表型VII。

[0062] 表型VII:VII型的粉末X-射线峰列表

编号	°2θ (Cu-Kα_1辐射) ± 0.2°
1	6.7
2	9.9
3	16.3
4	17.6
5	19.1
6	19.8
7	24.3
8	25.0
9	25.5

游离碱VII型可以通过以下物理性能进一步表征:

- VII型的热行为在约183℃处表现出熔点。TGA揭示了分解前的重量损失非常小(<1wt%)。DSC和TGA曲线示于图型VIIb 和型VIIc。

[0063] - VII型的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内吸水率水平<0.1 wt%。根据欧洲药典(Ph. Eur.)标准基于40-80% rh吸水率的差异可将VII型分类为非吸湿性的(第5.11节)。VII型的水蒸气吸附等温线(25℃)示于图型VIId。

[0064] VII型是表现出非常好的结晶度的无水形式。VII型根据欧洲药典(Ph. Eur.)是轻微吸湿性的并且在暴露于升高的RH水平(高达98% RH)时未表现出形成水合物的趋势。

[0065] 一般而言，无水固态形式对于固体药物的工艺和/或制造特别有利，因为无水物不存在由于热处理时脱水而导致的任何相转化的风险。

[0066] 在本发明的又一方面，提供了用作药物的根据本发明的结晶化合物。

[0067] 本发明还涉及用于疟疾的治疗和/或预防的根据本发明的结晶化合物。

[0068] 如本文所定义的疟疾的治疗和/或预防包括治疗和/或预防由恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)、三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)和/或诺氏疟原虫(*Plasmodium knowlesi*)引起的感染。

[0069] 此外，本发明涉及一种药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种根据本发明的结晶化合物。在一个具体的实施方案中，药物组合物还包含至少一种选自生理学上可接受的赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和/或除根据本发明的结晶化合物之外的额外的药理活性物质(活性成分、药物)的额外化合物。

[0070] 本发明还涵盖一种药盒，其包含治疗有效量的至少一种根据本发明的结晶化合物和/或至少一种根据本发明的药物组合物和治疗有效量的至少一种除根据本发明的结晶化合物之外的另外的药理活性物质(活性成分、药物)。

[0071] 本发明还涵盖治疗和/或预防疟疾的方法，其包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的根据本发明的结晶化合物。

[0072] 本发明的产品可以与一种或多种其他的药理活性物质(成分、药物)联合用于治疗、预防、抑制或改善本发明的产品或其他物质对其有用的疾病或病况。通常，药物的组合比单独的药物更安全或更有效，或者组合比基于单个药物的加合性能所预期的更安全或更有效。此类其他药物可以通过通常与本发明的产品同时或序贯使用的途径和用量施用。当本发明的产品与一种或多种其他药物同时使用时，优选包含此类其他药物和本发明的产品的组合产品。然而，联合疗法还包括其中本发明的产品和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表施用的疗法。预期当与其他活性成分组合使用时，本发明的产品或其他活性成分或两者可以比各自单独使用时更低的剂量有效使用。因此，本发明的药物组合物(如本文所述的药物组合物)包括除了本发明的产品之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。

[0073] 可以与本发明的产品组合施用且要么单独施用要么在相同药物组合物中施用的其他药理活性物质(活性成分、药物)的实例包括但不限于抗疟剂诸如特别是以下化合物：青蒿素或青蒿素衍生物(诸如蒿甲醚、青蒿琥酯或双氢青蒿素)、甲氟喹、奎宁、环氯胍、氯胍、二甲双胍、多西环素、卤泛群、苯芴醇、乙嘧啶、磺胺多辛、哌喹、阿托伐醌、6-氟-2-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-喹啉-4-甲酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺(CAS: 1469439-69-7)(或6-氟-2-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-喹啉-4-甲酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺的任何药学上可接受的盐，诸如特别是琥珀酸盐)、KAF156 (CAS:1261113-96-5)、他非诺喹(CAS: 106635-80-7)、MMV390048 (CAS: 1314883-11-8)、DSM265 (CAS: 1282041-94-4)、AZ412(或MMV253, CAS: 1821293-40-6)和/或SAR121。

[0074] 本发明的药物组合物(如本文所述)可以通过实现其预期目的的任何方式施用。例如，可以通过口服、肠胃外、局部、肠内、静脉内、肌肉内、吸入、鼻、关节内、脊柱内、经气管、经眼、皮下、腹膜内、经皮或经颊途径施用。替代地或同时，可以通过口服途径施用。施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康和体重、同时治疗(如果有的话)的种类、治疗频率以及所

需效果的性质。优选肠胃外施用。特别优选口服施用。

[0075] 合适的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、半固体、散剂、颗粒剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、吸入剂、注射剂、泥罨剂、凝胶剂、胶带(tape)、滴眼剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、混悬剂、乳剂，这些剂型可以根据本领域已知的方法生产。

[0076] 一般而言，用于生产药物组合物和/或药物制剂的非化学途径包括在本领域已知的合适的机械工具上的加工步骤，这些加工步骤将本发明的一种或多种产品转变成适合施用于需要这种治疗的患者的剂型。通常，将本发明的一种或多种产品转变成这种剂型包括添加一种或多种化合物，所述化合物选自载体、赋形剂、助剂和除本发明产品之外的药物活性成分。合适的加工步骤包括但不限于合并、研磨、混合、造粒、溶解、分散、均质化、浇铸和/或压缩相应的活性和非活性成分。用于执行所述加工步骤的机械工具在本领域中是已知的，例如来自Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry，第5版。

[0077] 特别适合口服使用的是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、汁液或滴剂，适合直肠使用的是栓剂，适合肠胃外使用的是溶液剂，优选油基或水性溶液剂，此外是混悬剂、乳剂或植入物，适合局部使用的是软膏剂、乳膏剂或散剂。本发明的产品也可以被冻干并且所得到的冻干物例如用于制备注射制剂。所示制剂可以是灭菌的和/或包含辅助剂，诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、染料、调味剂和/或多种其他活性成分，例如一种或多种维生素。

[0078] 合适的赋形剂是有机或无机物质，它们适用于肠内(例如口服)、肠胃外或局部施用并且不与本发明的产品反应，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物诸如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇或淀粉(玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉)、纤维素制剂和/或磷酸钙例如磷酸三钙或磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或凡士林。

[0079] 如果需要，可加入崩解剂诸如上述淀粉以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐诸如海藻酸钠。助剂包括但不限于流动调节剂和润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐(诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙)和/或聚乙二醇。糖衣丸芯提供有合适的涂层，如果需要，该涂层耐受胃液。为此目的，可以使用浓缩的糖溶液，该糖溶液可以任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了产生耐受胃液的包衣或提供给予延长作用的优点的剂型，片剂、糖衣丸或丸剂可以包括内部剂型和外部剂型组分，后者在前者之上呈包封形式。这两种组分可以被肠溶层隔开，肠溶层用于抵抗在胃中的崩解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣，使用的此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、乙酰醇、合适的纤维素制剂例如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液等材料的混合物。染料或颜料可以添加到片剂或糖衣丸包衣中，例如，用于识别或表征活性化合物剂量的组合。

[0080] 合适的载体物质是适合肠内(例如口服)或肠胃外施用或局部应用并且不与新化合物反应的有机或无机物质，例如水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物诸如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石和凡士林。特别地，片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、混悬剂、滴剂或栓剂用于肠内施用，溶液剂、优选油性或水性溶液剂以及此外的混悬剂、乳剂或植入物用

于肠胃外施用，以及软膏剂、乳膏剂或散剂用于局部应用。也可以将本发明的产品冻干并且获得的冻干物例如可以用于生产注射制剂。

[0081] 所示制剂可以是灭菌的和/或可以包含赋形剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、调味剂和/或芳香剂。如果需要，它们还可以包含一种或多种其他活性化合物，例如一种或多种维生素。

[0082] 可口服使用的其他药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊剂，以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊剂。推入配合式胶囊剂可含有颗粒形式的活性化合物，该颗粒可与填充剂诸如乳糖、粘结剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合。在软胶囊剂中，优选将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体诸如脂肪油或液体石蜡中。此外，可以添加稳定剂。

[0083] 在其中可掺入本发明的新型组合物用于口服施用的液体形式包括水性溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂以及含有食用油诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂，以及酏剂和类似的药物溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成和天然树胶，诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0084] 药物制剂可用作人类医学和兽医学中的药物。如本文所用，术语“有效量”是指将引起例如研究人员或临床医生正在寻找的组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的药物或药剂的量。此外，术语“治疗有效量”是指与未接受该量的相应受试者相比，导致疾病、病症或副作用的改善的治疗、治愈、预防或缓解或者降低疾病或病症的进展速度的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。本发明的一种或多种产品的所述治疗有效量是技术人员已知的或可以通过本领域已知的标准方法容易地确定。

[0085] 本发明的产品和额外的药理活性物质通常与商业制剂类似地施用。通常，治疗有效的合适剂量在于每剂量单位0.0005 mg和1000 mg之间、优选0.005 mg和500 mg之间且尤其是0.5 mg和100mg之间。日剂量优选为约0.001 mg/kg至10 mg/kg体重。

[0086] 技术人员将容易理解，剂量水平可以根据具体化合物、症状的严重程度和受试者对副作用的易感性而变化。一些特定的化合物比其他化合物更有效。本领域技术人员可通过多种方式容易地确定给定化合物的优选的剂量。优选的方式是测定给定化合物的生理学效力。

[0087] 为了本发明的目的，所有哺乳动物物种都被视为包括在内。在一个优选的实施方案中，此类哺乳动物选自“灵长类动物、人类、啮齿动物、马科动物、牛科动物、犬科动物、猫科动物、驯养动物、牲口、家畜、宠物、奶牛、绵羊、猪、山羊、马、小马、驴、驴骡、马骡、野兔、兔、猫、狗、豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠”。更优选地，这样的哺乳动物是人类。动物模型备受实验研究关注，为治疗人类疾病提供了模型。

[0088] 然而，个体患者的具体剂量取决于多种因素，例如取决于所用具体化合物的功效、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食种类、施用的时间和途径、排泄率、施用的种类和待施用的剂型、药物组合和疗法所涉及的特定病症的严重程度。个体患者的具体治疗有效剂量可以容易地通过常规实验确定，例如由建议或参加治疗性治疗的医生或医师确定。

[0089] 在许多病症的情况下，特定细胞对用主题化合物治疗的易感性可以通过体外测试来确定。通常，将细胞培养物与不同浓度的主题化合物组合一段足以使活性剂表现出相关

反应的时间,通常在约一小时至一周之间。对于体外测试,可以使用来自活检样品的培养细胞。

[0090] 本发明还涵盖用于制造根据本发明的结晶变体的方法。

[0091] 一个具体的实施方案包括用于制造结晶形式I的方法,其包括以下步骤:

- 提供分散体,其中试剂(游离碱和对甲苯磺酸)的浓度优选在50-100 mg/mL的范围内;
- 在环境温度下搅拌分散体(其中温度优选在室温和65℃之间,更优选在30℃和55℃之间);
- 进行多次(优选4-10次)加热/冷却循环(环境温度至0℃和10℃之间的温度,并倒过来),接着在0℃和10℃之间的温度下浆化数小时(优选3至30小时);和
- 分离固体材料并随后在环境温度下(优选在氮气气氛下)干燥固体材料。

[0092] 另一个具体的实施方案包括用于制造结晶形式II的方法,其包括以下步骤:

- 提供分散体,其中游离碱浓度优选在50-100 mg/mL的范围内;
- 在环境温度下搅拌分散体(其中温度优选在室温和65℃之间,更优选在30℃和55℃之间);
- 进行多次(优选4-10次)加热/冷却循环(环境温度至0℃和10℃之间的温度,并倒过来),接着在0℃和10℃之间的温度下浆化数小时(优选3至30小时);和
- 分离固体材料并随后在环境温度下(优选在氮气气氛下)干燥固体材料。

[0093] 另一个具体的实施方案包括用于制造结晶形式III的方法,其包括以下步骤:

- 提供分散体,其中游离碱浓度优选在50-100 mg/mL的范围内;
- 在环境温度下搅拌分散体(其中温度优选在室温和65℃之间,更优选在30℃和55℃之间);
- 进行多次(优选4-10次)加热/冷却循环(环境温度至0℃和10℃之间的温度,并倒过来),接着在0℃和10℃之间的温度下浆化数小时(优选3至30小时);和
- 分离固体材料并随后在环境温度下(优选在氮气气氛下)干燥固体材料。

[0094] 另一个具体的实施方案包括用于制造结晶形式IV的方法,其包括以下步骤:

- 提供分散体,其中游离碱浓度优选在50-100 mg/mL的范围内;
- 在环境温度下搅拌分散体(其中温度优选在室温和65℃之间,更优选在30℃和55℃之间);
- 进行多次(优选4-10次)加热/冷却循环(环境温度至0℃和10℃之间的温度,并倒过来),接着在0℃和10℃之间的温度下浆化数小时(优选3至30小时);和
- 分离固体材料并随后在环境温度下(优选在氮气气氛下)干燥固体材料。

[0095] 另一个具体的实施方案包括用于制造结晶形式V的方法,其包括以下步骤:

- 提供分散体,其中游离碱浓度优选在50-100 mg/mL的范围内;
- 在环境温度下搅拌分散体(其中温度优选在室温和65℃之间,更优选在30℃和55℃之间);
- 进行多次(优选4-10次)加热/冷却循环(环境温度至0℃和10℃之间的温度,并倒过来),接着在0℃和10℃之间的温度下浆化数小时(优选3至30小时);和
- 分离固体材料并随后在环境温度下(优选在氮气气氛下)干燥固体材料。

[0096] 附图简要说明

图型Ia示出了I型的典型粉末X-射线衍射图；

图型Ib示出了I型的典型DSC扫描；

图型Ic示出了I型的典型TGA扫描；

图型Id示出了I型的典型水蒸气吸附等温线；

图型IIa示出了II型的典型粉末X-射线衍射图；

图型IIb示出了II型的典型DSC扫描；

图型IIc示出了II型的典型TGA扫描；

图型IId示出了II型的典型水蒸气吸附等温线；

图型IIIa示出了III型的典型粉末X-射线衍射图；

图型IIIb示出了III型的典型DSC扫描；

图型IIIc示出了III型的典型TGA扫描；

图型IIId示出了III型的典型水蒸气吸附等温线；

图型IVa示出了IV型的典型粉末X-射线衍射图；

图型IVb示出了IV型的典型DSC扫描；

图型IVc示出了IV型的典型TGA扫描；

图型IVd示出了IV型的典型水蒸气吸附等温线；

图型Va示出了V型的典型粉末X-射线衍射图；

图型Vb示出了V型的典型DSC扫描；

图型Vc示出了V型的典型TGA扫描；

图型Vd示出了V型的典型水蒸气吸附等温线；

图型VIa示出了VI型的典型粉末X-射线衍射图；

图型VIb示出了VI型的典型DSC扫描；

图型VIc示出了VI型的典型TGA扫描；

图型VId示出了VI型的典型水蒸气吸附等温线；

图型VIIa示出了VII型的典型粉末X-射线衍射图；

图型VIIb示出了VII型的典型DSC扫描；

图型VIIc示出了3的典型TGA扫描；

图型VIId示出了VII型的典型水蒸气吸附等温线；

图四磷酸盐a (Fig. tetraphosphatea)示出了四磷酸盐(现有技术形式)的典型粉末X-射线衍射图；

图四磷酸盐b示出了四磷酸盐(现有技术形式)的典型DSC扫描；

图四磷酸盐c示出了四磷酸盐(现有技术形式)的典型TGA扫描;和

图四磷酸盐d示出了四磷酸盐(现有技术形式)的典型水蒸气吸附等温线。

[0097] 本发明通过以下实施例更详细地得到解释,但不限于此。

实施例

[0098] 实施例1:现有技术形式-市售咯萘啶(四磷酸盐形式)的表征

四磷酸盐形式的NMR数据：

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.84 (s, 9H), 2.09 (s, 1H), 1.83 (d, J = 3.8 Hz, 6H)。

[0099] 已通过欧洲药典(European Pharmacopeia)第6版第2.9.33章中所述的标准技术获得了市售四磷酸盐形式的粉末X-射线衍射图,其特征在于图四磷酸盐中所示的X-射线粉末衍射图(单色Cu-Kα_1辐射,λ= 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL透射衍射仪)。

[0100] 对应于图四磷酸盐中所示的X-射线粉末衍射图的峰列表如下所示:

编号	°2θ(Cu-K α_1辐射) ± 0.2°
1	5.6
2	6.4
3	7.8
4	8.9
5	9.9
6	11.5
7	12.6
8	14.2
9	14.7
10	16.1
11	17.1
12	18
13	19.3
14	20.3
15	20.9
16	21.3
17	22.2
18	22.7

四磷酸盐形式通过以下物理性能来表征:

- 四磷酸盐形式显示熔点/分解点>220℃。TGA扫描揭示了在高达90℃时约2.1 wt%的重量损失阶段。DSC和TGA曲线示于图四磷酸盐b和四磷酸盐c中。

[0101] - 四磷酸盐形式的水蒸气吸附行为揭示了在40-80% rh的相对湿度(rh)范围内>4.9wt%的强吸水率水平。根据欧洲药典标准(第5.11节)基于40% rh和80% rh之间的吸水率差异,四磷酸盐形式可分类为吸湿性的。四磷酸盐形式的水蒸气吸附等温线(25℃)如图四磷酸盐d所示。

[0102] - 在37℃下确定四磷酸盐形式在禁食状态模拟肠液[FaSSIF,pH 6.5]中的溶解水平分别为约0.50 mg/mL(15分钟后)、约0.50 mg/mL(60分钟后)、约0.49 mg/L(120分钟后)。

[0103] 实施例2:新型盐I型的制备方法

在50℃、搅拌下将约41 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱和16 mg对甲苯磺酸分散在4 mL EtOAc中。然后开始

进行多个冷却-加热循环(50-4℃历时约10小时,4-50℃历时0.5小时)即4-5个冷却/加热循环,随后在4℃下最终浆化24小时。通过离心从上清液中分离得到的固态残余物,并在氮气吹扫气体下在80℃下干燥48小时以得到粉末样品。

[0104] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 6.99 (m, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (s, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (d, J = 3.5 Hz, 6H)。

[0105] 实施例3:新型盐II型的制备方法

在50℃、搅拌下将约40 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱和13.2 mg苯磺酸分散在4 mL EtOAc中。然后开始进行多个冷却-加热循环(50-4℃历时约10小时,4-50℃历时0.5小时)即4-5个冷却/加热循环,随后在4℃下最终浆化24小时。通过离心从上清液中分离得到的固态残余物,并在氮气吹扫气体下在80℃下干燥48小时以得到粉末样品。

[0106] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.31 (tdd, J = 6.7, 4.6, 1.5 Hz, 4H), 7.12 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 8H), 2.09 (s, 0H), 1.87 (s, 3H)。

[0107] 实施例4:新型盐III型的制备方法

在50℃、搅拌下将约42 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱和15.5 mg乙二磺酸分散在4 mL EtOAc中。然后开始进行多个冷却-加热循环(50-4℃历时约10小时,4-50℃历时0.5小时)即4-5个冷却/加热循环,随后在4℃下最终浆化24小时。通过离心从上清液中分离得到的固态残余物,并在氮气吹扫气体下在80℃下干燥48小时以得到粉末样品。

[0108] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (s, 8H), 2.63 (s, 2H), 1.87 (t, J = 3.6 Hz, 7H)。

[0109] 实施例5:新型盐IV型的制备方法

在50℃、搅拌下将约39 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱和16 mg萘-2-磺酸分散在4 mL THF中。然后开始进行多个冷却-加热循环(50-4℃历时约10小时,4-50℃历时0.5小时)即4-5个冷却/加热循环,随后在4℃下最终浆化24小时,接着将抗溶剂蒸汽扩散过夜。通过离心从上清液中分离得到的固态残余物并在氮气吹扫气体下在80℃下干燥48小时以得到粉末样品。

[0110] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 0H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 8.02 - 7.94 (m, 0H), 7.93 - 7.80 (m, 0H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 0H), 7.52 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 0H), 7.40 - 7.24 (m, 0H), 7.10 (s, 0H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 0H), 2.93 (s, 1H), 1.86 (d, J = 4.1 Hz, 1H)。

[0111] 实施例6:新型盐V型的制备方法

在50℃、搅拌下将约39 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-

2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱和16 mg萘-2-磺酸分散在4 mL THF中。然后开始进行多个冷却-加热循环(50-4℃历时约10小时,4-50℃历时0.5小时)即4-5个冷却/加热循环,随后在4℃下最终浆化24小时,接着将抗溶剂蒸汽扩散过夜。通过离心从上清液中分离得到的固态残余物并在氮气吹扫气体下在80℃下干燥48小时以得到粉末样品。

[0112] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 0H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 8.03 - 7.94 (m, 0H), 7.93 - 7.77 (m, 0H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 0H), 7.52 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 0H), 7.41 - 7.24 (m, 0H), 4.09 (s, 0H), 3.88 (s, 0H), 2.94 (s, 1H), 1.87 (s, 1H)。

[0113] 实施例7:盐形式的无漏槽溶解评估

对选定形式的小型无漏槽溶解研究的结果总结如下。

[0114] 称取约10-20 mg固体样品到玻璃小瓶中。加入7 ml相应的FaSSIF(pH 6.5)介质(预热至37℃)并在37℃下以450 rpm摇动悬浮液。5分钟、15分钟、60分钟和120分钟后,取出1 ml悬浮液并通过0.2 μm注射器过滤器过滤。在适当稀释后通过HPLC分析澄清的滤液以测定溶解的API的量。为了获得无漏槽状态,在取出样品后加入1 ml经预热的FaSSiF溶液。

[0115] 将澄清的溶液收集在HPLC小瓶中,必要时进一步稀释滤液,最后进行HPLC分析。

[0116] 用于pH依赖性溶解度&小型无漏槽溶解的HPLC方法:

- 柱:Chromolith RP-18e 100 - 3 mm
- 溶剂A:水/甲酸(999:1;v/v)
- 溶剂B:乙腈/甲酸(999:1;v/v)
- 注射体积:5 μL
- 柱温:37℃
- 检测器波长:218 nm

HPLC-梯度:

时间 (分钟)	洗脱剂 A (%)	洗脱剂 B (%)	流速 (mL/min)
0.0	90	10	1.70
0.3	90	10	1.70
2.0	10	90	1.70
2.75	10	90	1.70
2.76	90	10	2.50
4.00	90	10	2.50

时间	在 FaSSIF pH 6.5 中的溶解水平(μg/mL)	
	咯萘啶(四磷酸盐,现有技术形式)	甲苯磺酸盐 I 型
5 min	501.4	547.9
15 min	501.9	557.9
60 min	501.3	552.8
120 min	491.3	537.7

时间	在 FaSSIF pH 6.5 中的溶解水平(μg/mL)		
	苯磺酸盐 II 型	乙二磺酸盐 III 型	萘磺酸盐 IV 型
5 min	432.8	406.7	116.6
15 min	447.0	462.7	209.0
60 min	440.1	483.3	488.8
120 min	444.5	469.7	630.0

时间	在 FaSSIF pH 6.5 中的溶解水平(μg/mL)		
	萘磺酸盐 V 型		
5 min	95.2		
15 min	171.1		
60 min	564.1		
120 min	817.6		

实施例8:游离碱的新型无水VI型的制备方法

将约20 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱(将得自四磷酸盐[咯萘啶四磷酸盐(0.1 g)]的盐水解的材料溶于水(1.0 mL)并通过SCX柱(500 mg预填充的甲苯磺酸树脂)。该柱用水(10 mL)并接着用甲醇(10 mL)洗脱以去除酸性杂质。最后,通过用甲醇氨溶液(10 mL)处理柱而得到游离碱并将洗脱液浓缩以获得游离碱),在DSC铝盘(100μL)中制备,并在氮气气氛(50 mL/min)下使用5K/min的线性加热速率在DSC仪器中加热至140℃。达到140℃后,将样品从DSC池中取出,并保持在环境条件下。

[0117] 实施例9:游离碱的新型无水VII型的制备方法

将约20 mg 4-[(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基)氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚游离碱(将得自四磷酸盐[咯萘啶四磷酸盐(0.1 g)]的盐水解的材料溶于水(1.0 mL)并通过SCX柱(500 mg预填充的甲苯磺酸树脂)。该柱用水(10 mL)并接着用甲醇(10 mL)洗脱以去除酸性杂质。最后,通过用甲醇氨溶液(10 mL)处理柱而得到游离碱并将洗脱液浓缩以获得游离碱),在DSC铝盘(100μL)中制备,并在氮气气氛(50 mL/min)下使用5K/min的线性加热速率在DSC仪器中加热至约175℃。达到175℃后,将样品从DSC池中取出,并保持在环境条件下。

[0118] 实施例10:四磷酸盐和游离碱VI型和VII型的溶解度数据的比较

得自所选形式的热力学溶解度研究的结果总结如下。

[0119] 将约5 mg固体样品称重到4 ml玻璃小瓶中。加入1 ml相应的水性缓冲液并在37℃下以450 rpm将悬浮液振摇24小时。在1小时、6小时和24小时后,检查小瓶中是否存在未溶解的化合物并测定pH值。如果需要,调节pH。24小时后,使用1 ml注射器和0.2 μm注射器过滤器进行固液分离。在适当稀释后通过HPLC分析澄清的滤液以测定溶解的API的量。

[0120] 用于pH依赖性溶解度和小型无漏槽溶解的HPLC方法:

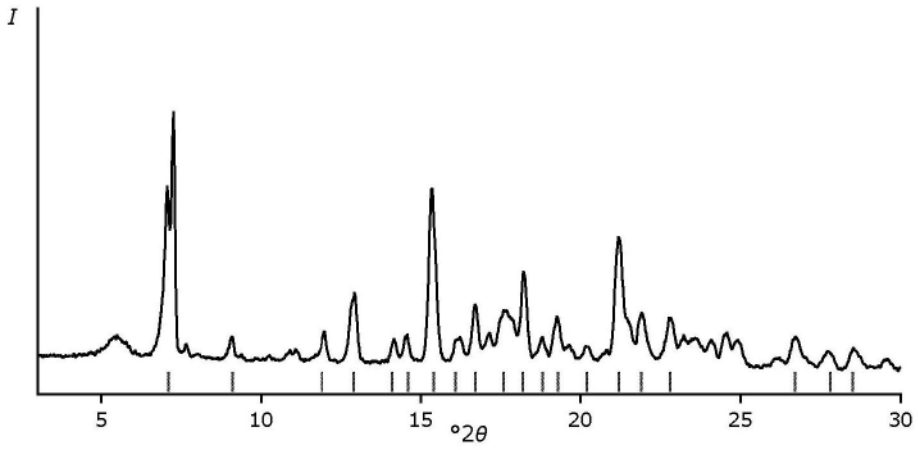
- 柱:Chromolith RP-18e 100 - 3 mm
- 溶剂A:水/甲酸(999:1;v/v)
- 溶剂B:乙腈/甲酸(999:1;v/v)
- 注射体积:5 μL
- 柱温:37℃
- 检测器波长:218 nm

HPLC-梯度:

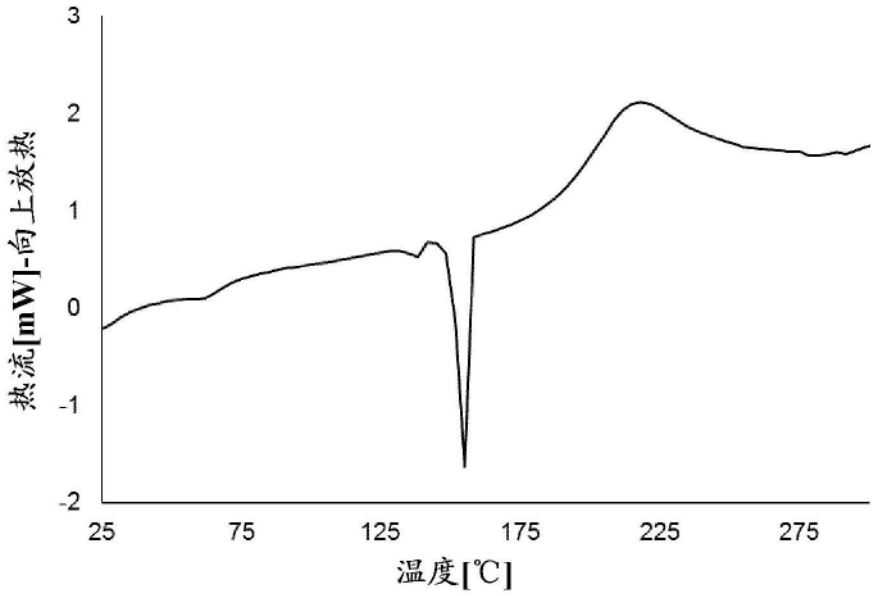
时间 (分钟)	洗脱剂 A (%)	洗脱剂 B (%)	流速 (mL/min)
0.0	90	10	1.70
0.3	90	10	1.70
2.0	10	90	1.70
2.75	10	90	1.70
2.76	90	10	2.50
4.00	90	10	2.50

缓冲液	溶解度水平		
	咯萘啶(四磷酸盐，现有技术形式)	游离碱 VI 型	游离碱 VII 型
USP SGFsp 缓冲液 pH 1.2	>8.6 mg/mL	>9.7 mg/mL	>9.6 mg/mL
USP PBS 缓冲液 pH 7.4	~0.13 mg/mL	~0.09 mg/mL	~0.07 mg/mL
FeSSIF pH 5.0	>8.2 mg/mL	>8.7 mg/mL	>8.9 mg/mL

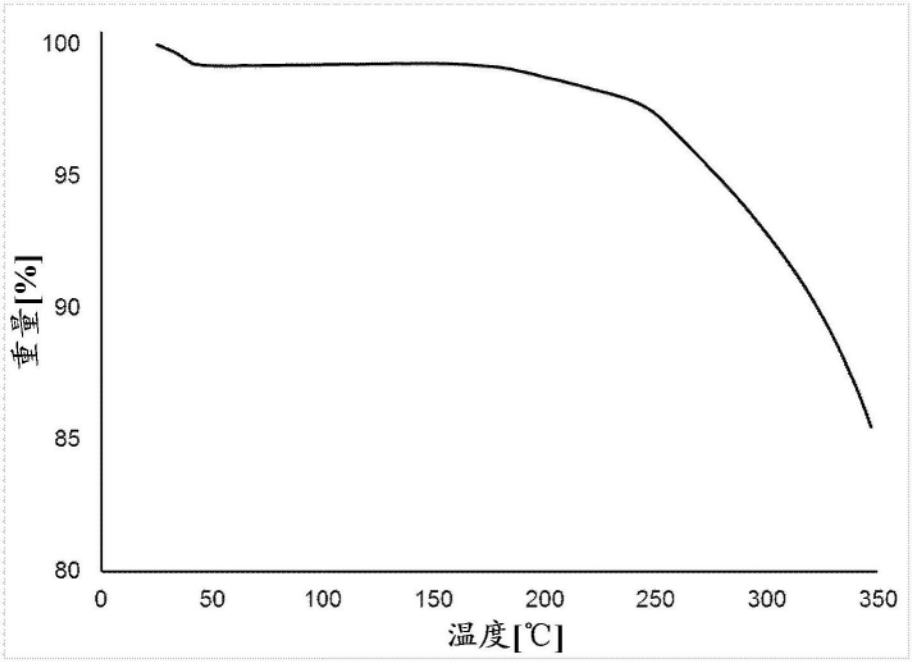
。



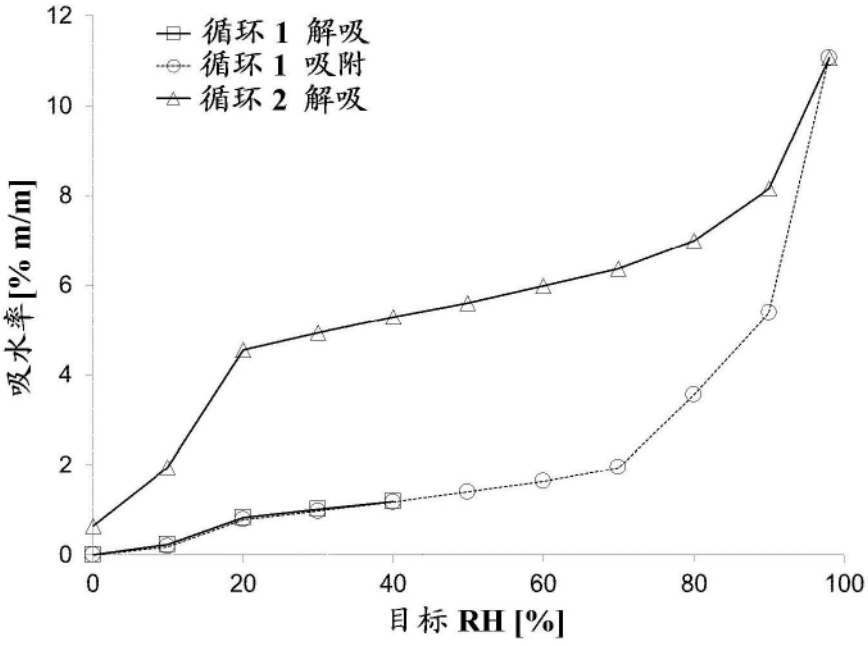
图型Ia:I型的粉末X-射线衍射图



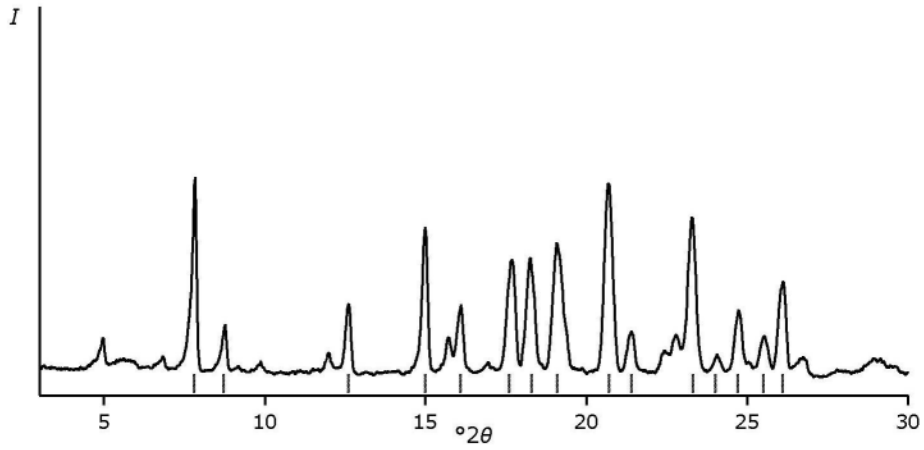
图型Ib:I型的DSC扫描(5 K/min)



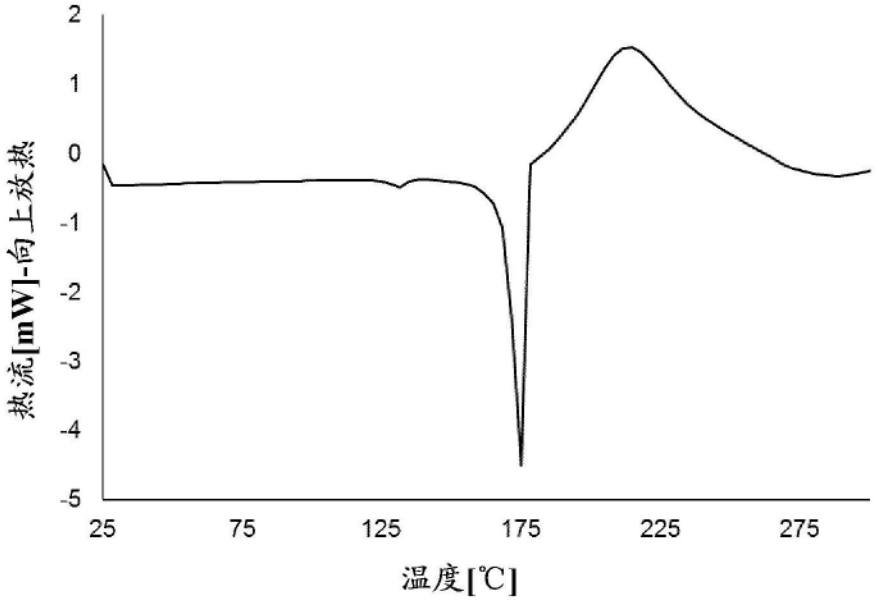
图型Ic:I型的TGA扫描(5 K/min)



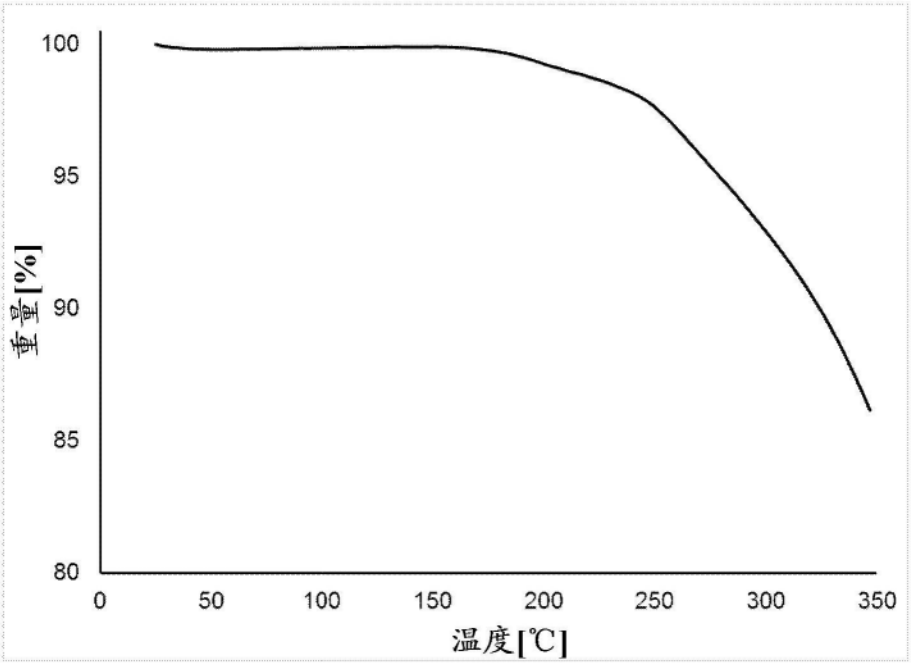
图型Id:I型的水蒸气吸附等温线(25℃)



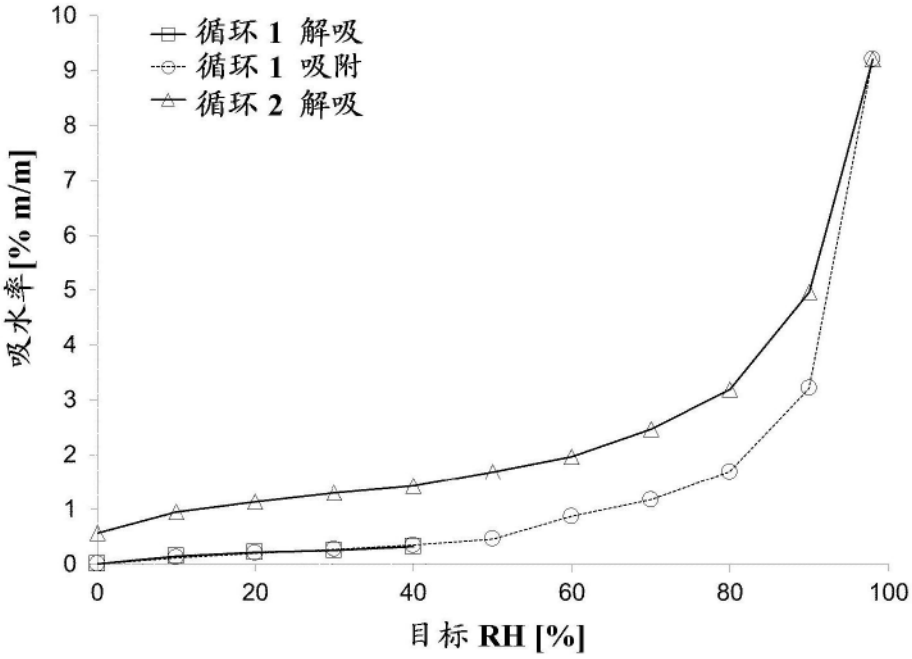
图型IIa:II型的粉末X-射线衍射图



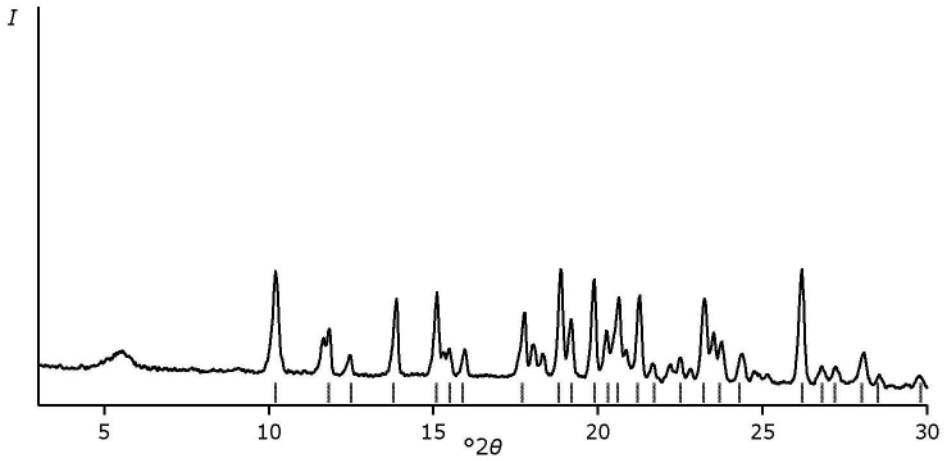
图型IIb:II型的DSC扫描(5 K/min)



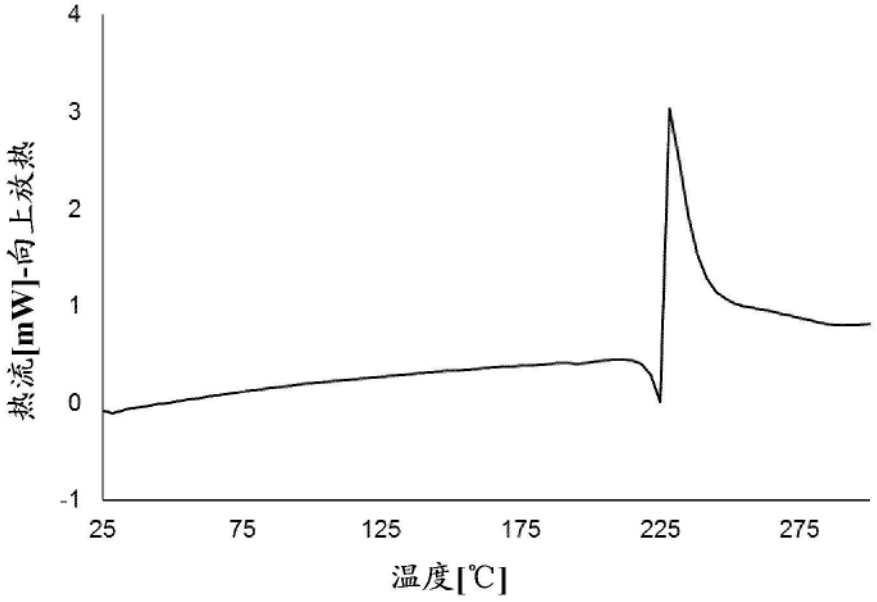
图型IIc:II型的TGA扫描(5 K/min)



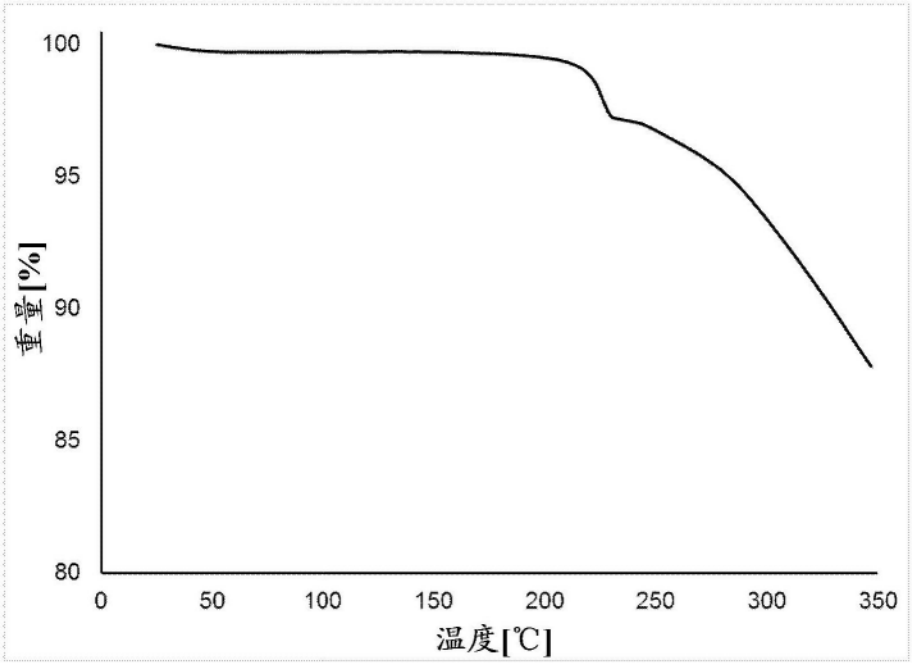
图型IId:II型的水蒸气吸附等温线(25℃)



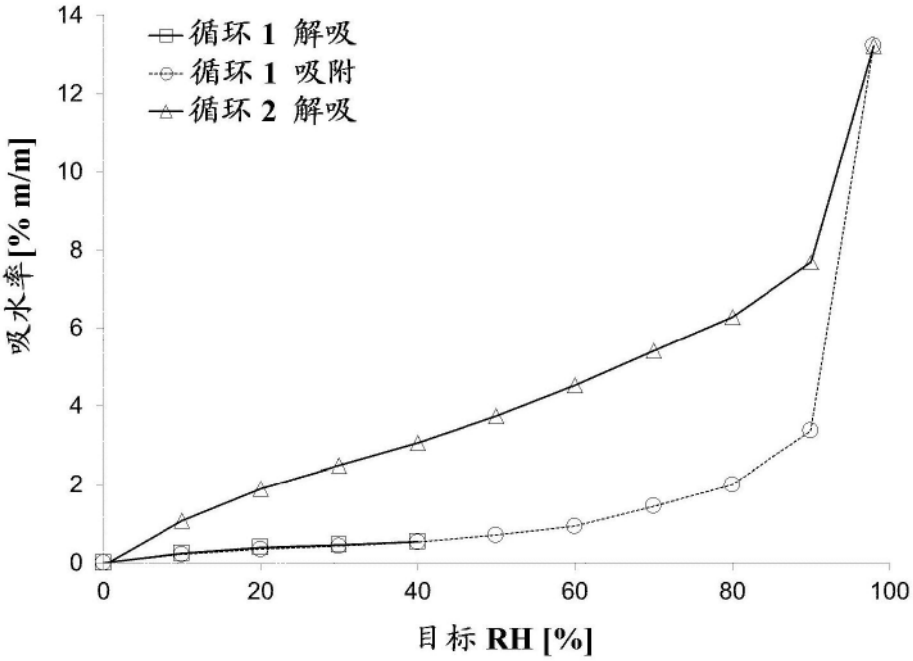
图型IIIa:III型的粉末X-射线衍射图



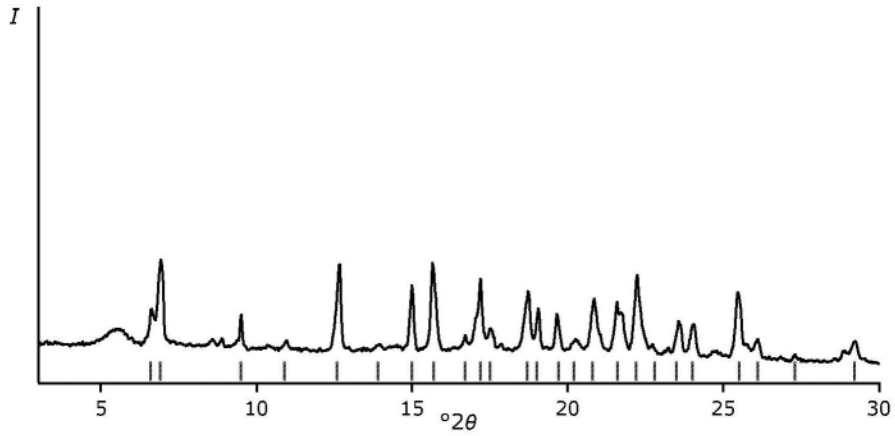
图型IIIb:III型的DSC扫描(5 K/min)



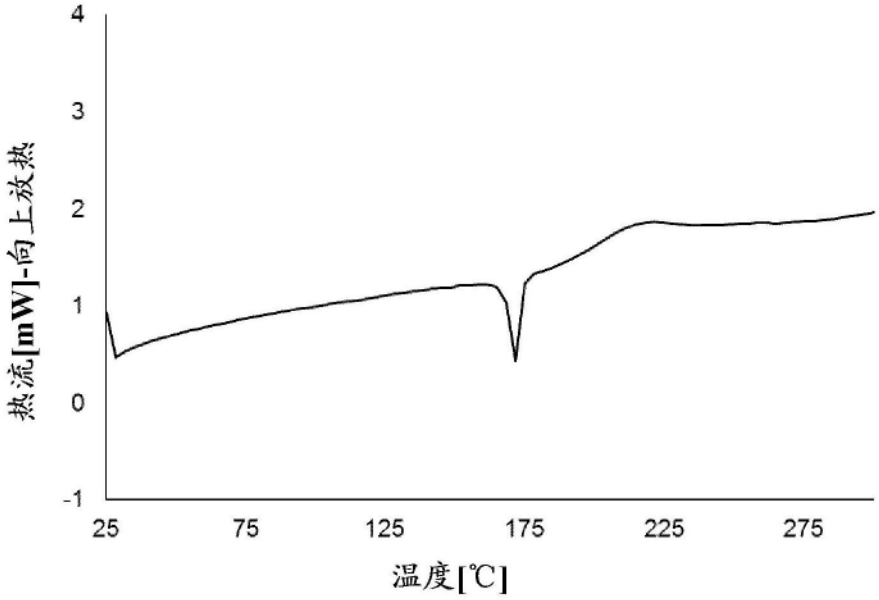
图型IIIc:III型的TGA扫描(5 K/min)



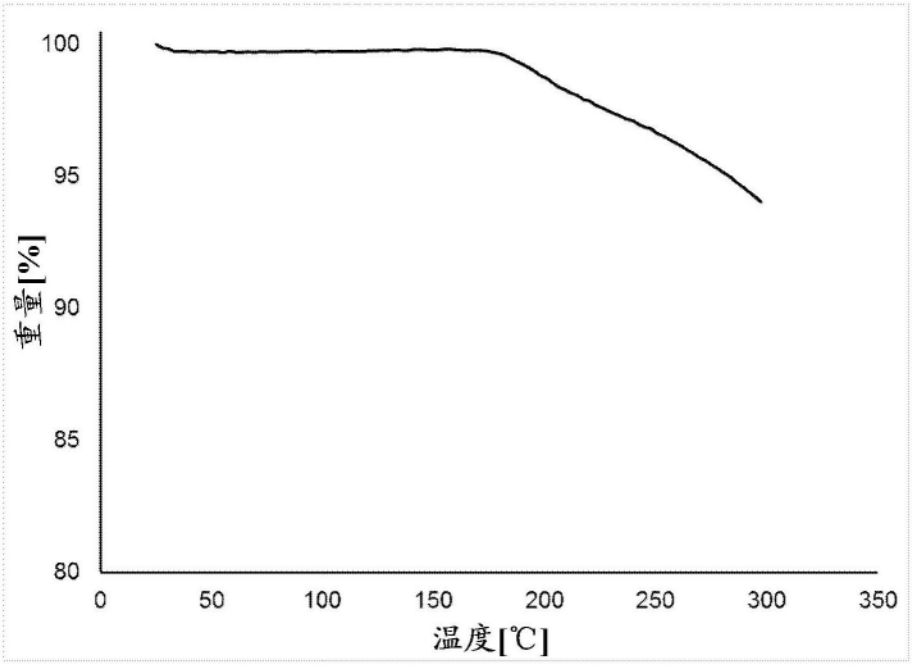
图IIId:III型的水蒸气吸附等温线(25℃)



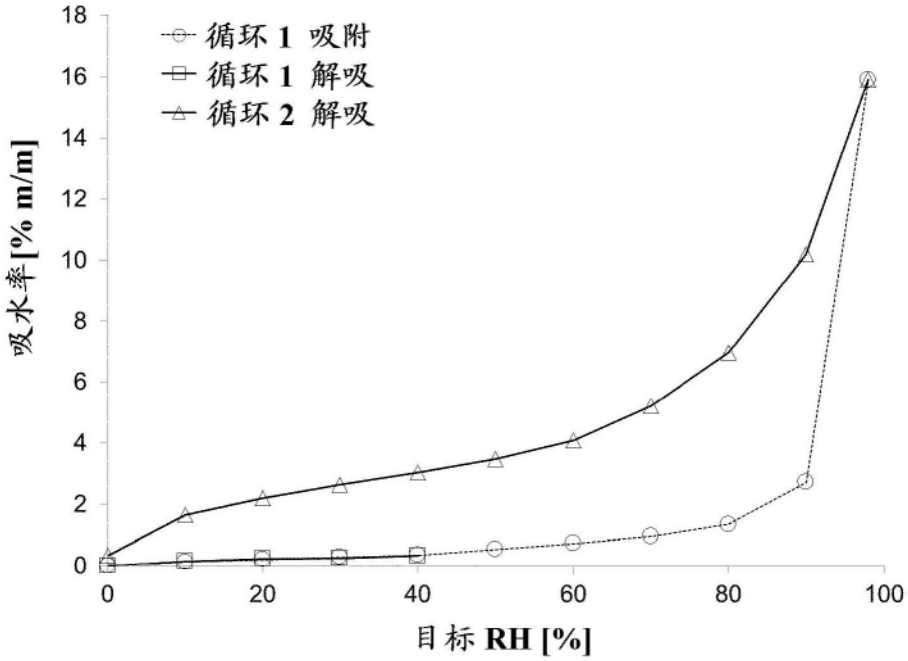
图型IVa:IV型的粉末X-射线衍射图



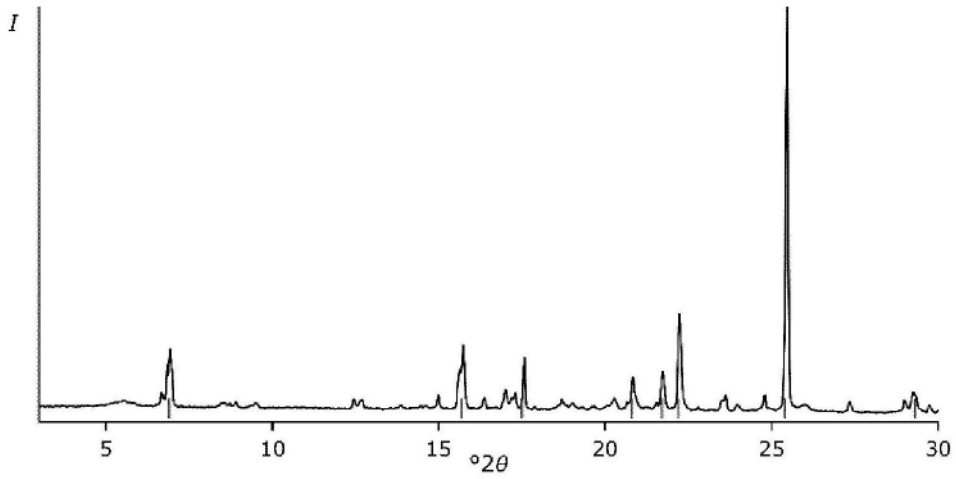
图型IVb:IV型的DSC扫描(5 K/min)



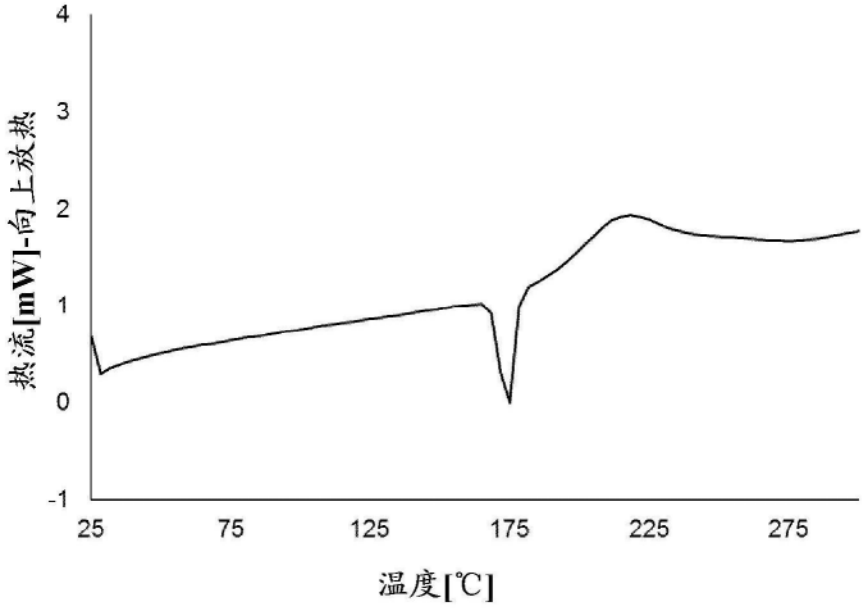
图型IVc:IV型的TGA扫描(5 K/min)



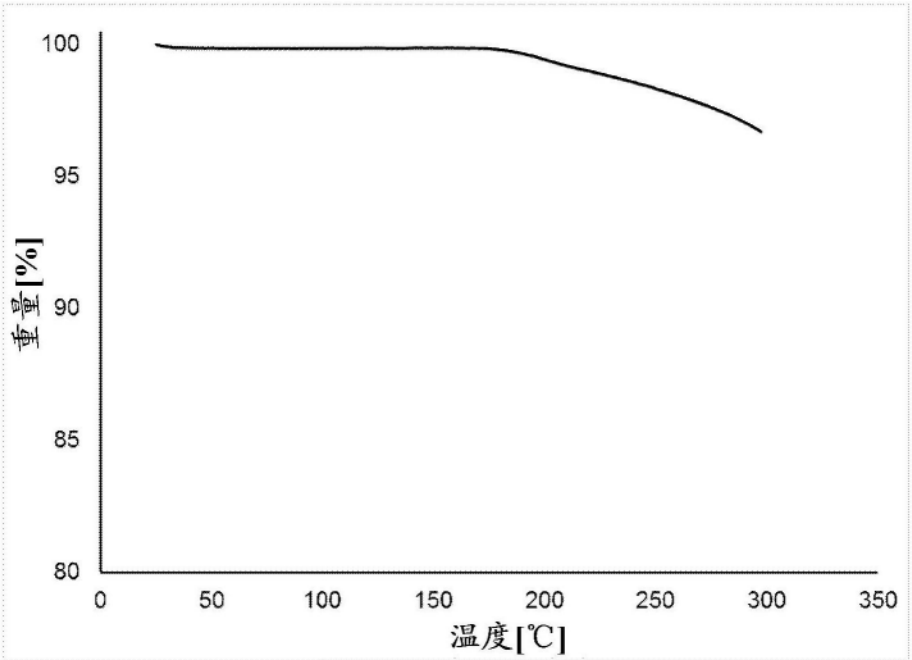
图型IVd:IV型的水蒸气吸附等温线(25℃)



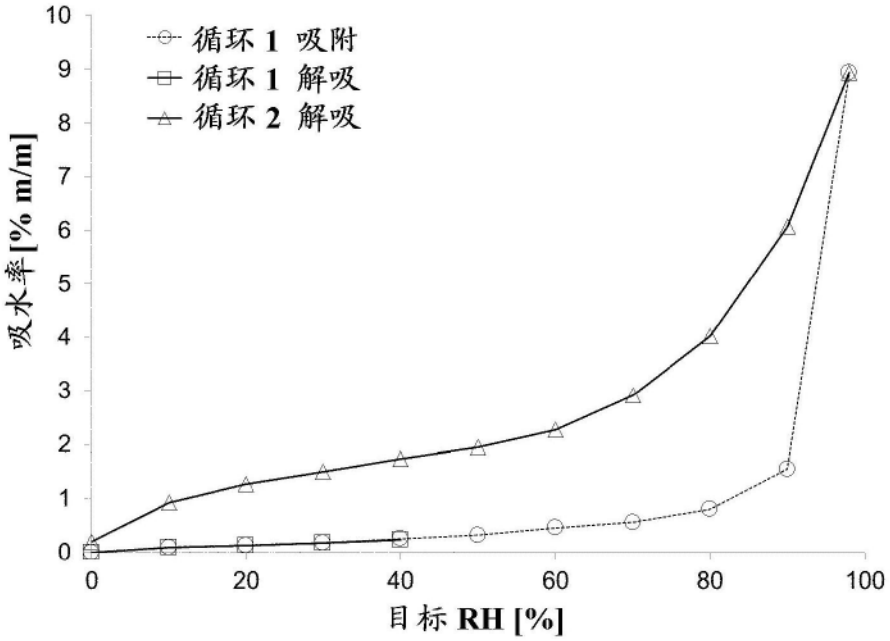
图型Va:V型的粉末X-射线衍射图



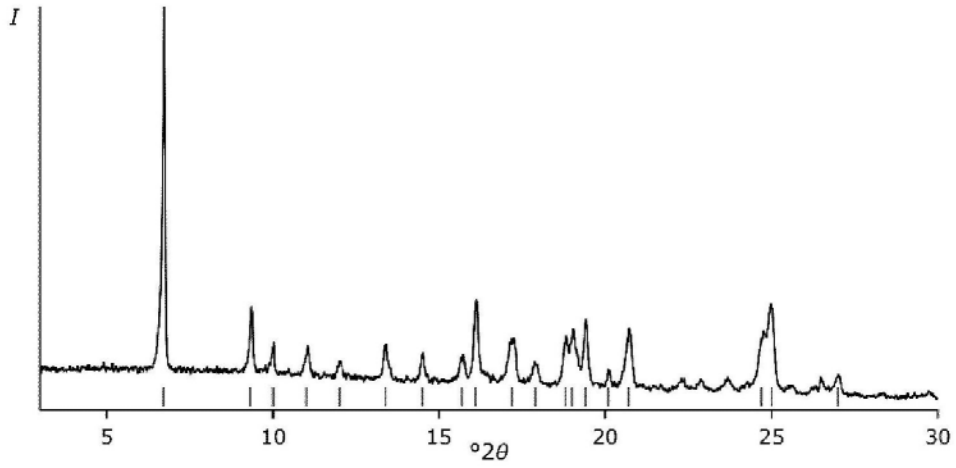
图型Vb:V型的DSC扫描(5 K/min)



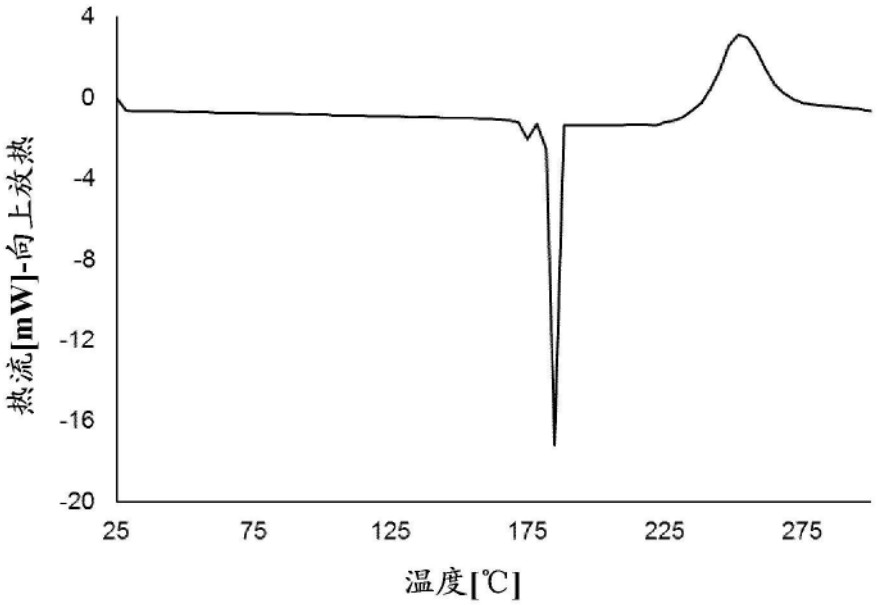
图型Vc:V型的TGA扫描(5 K/min)



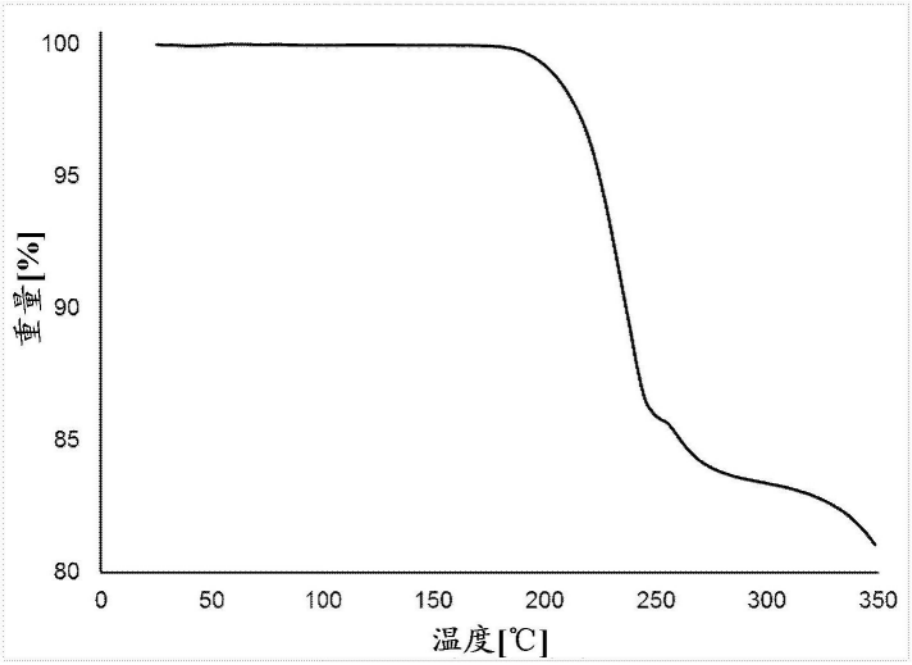
图型Vd:V型的水蒸气吸附等温线(25℃)



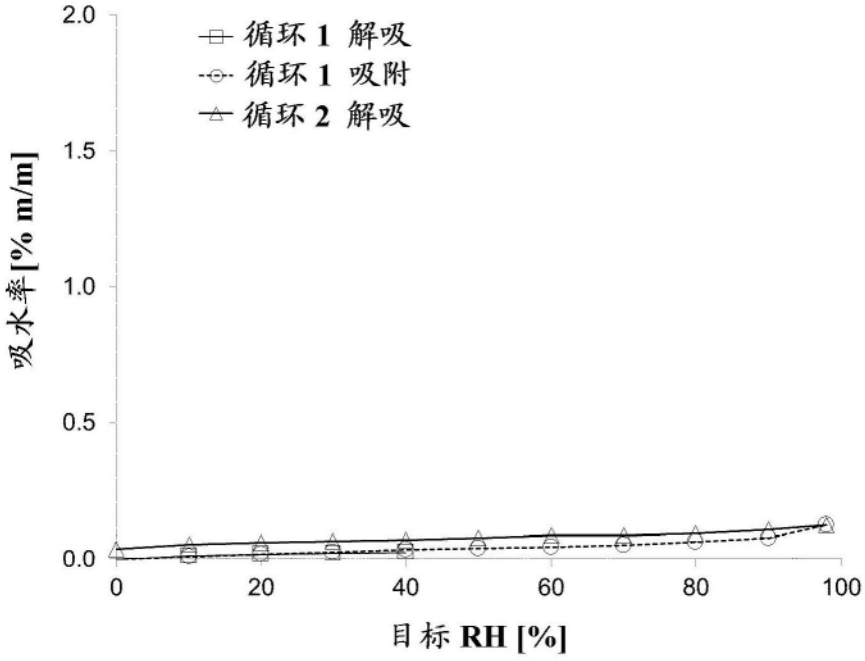
图型VIa:VI型的粉末X-射线衍射图



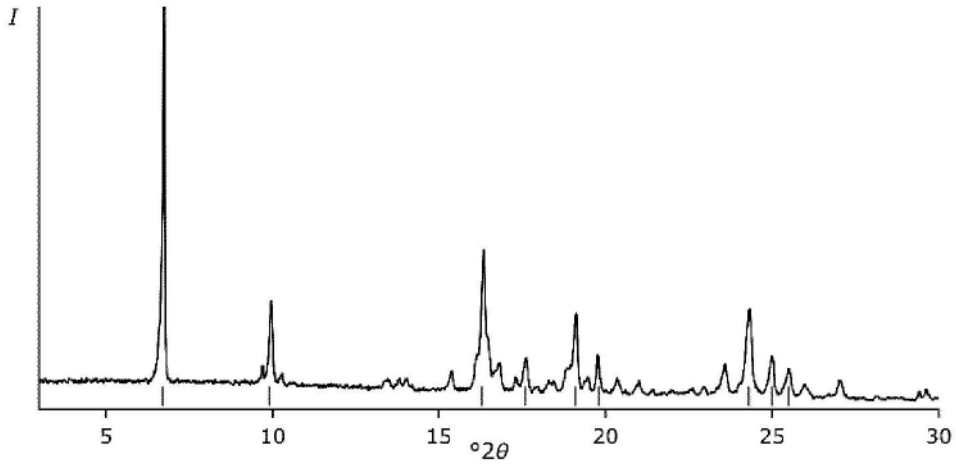
图型VIb:VI型的DSC扫描(5 K/min)



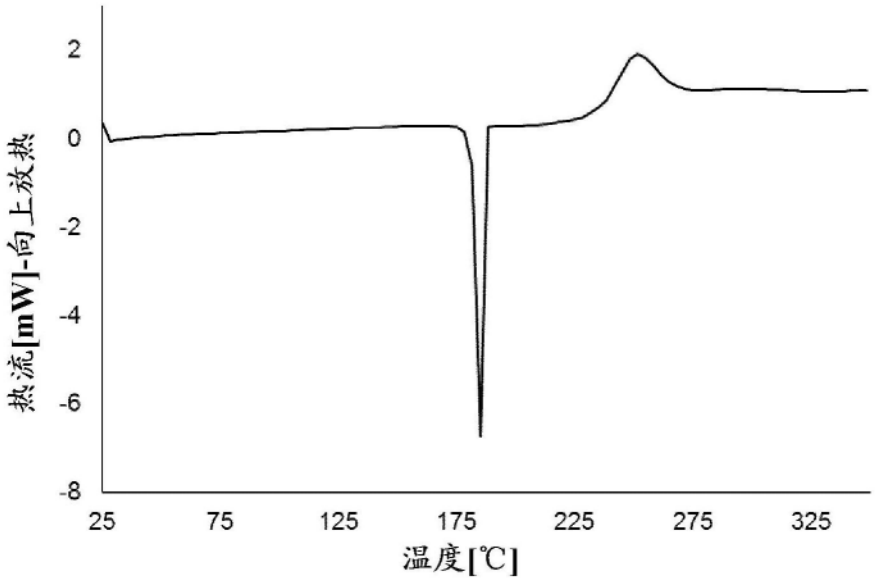
图型VIc:VI型的TGA扫描(5 K/min)



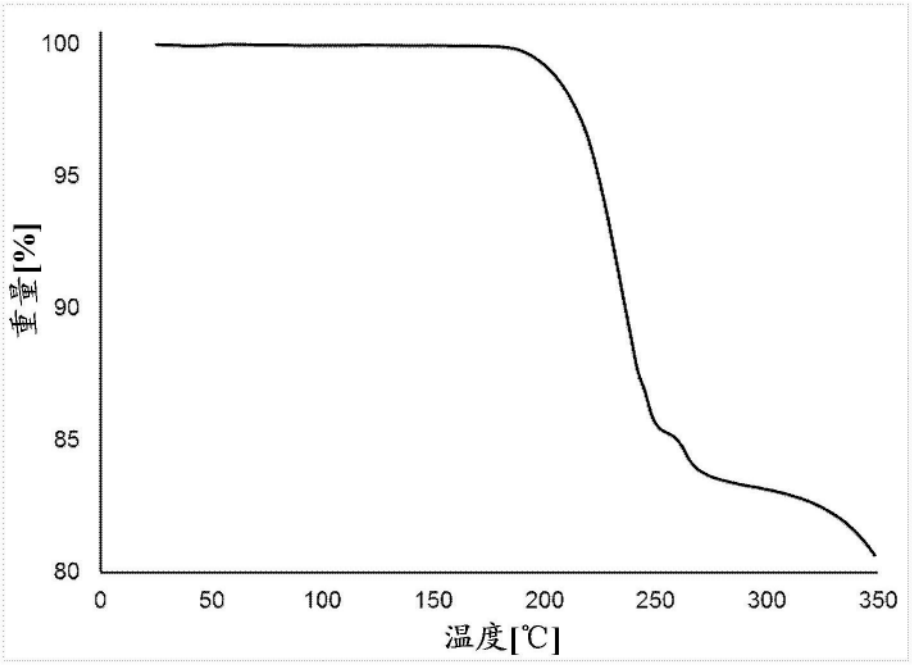
图型VId:VI型的水蒸气吸附等温线(25℃)



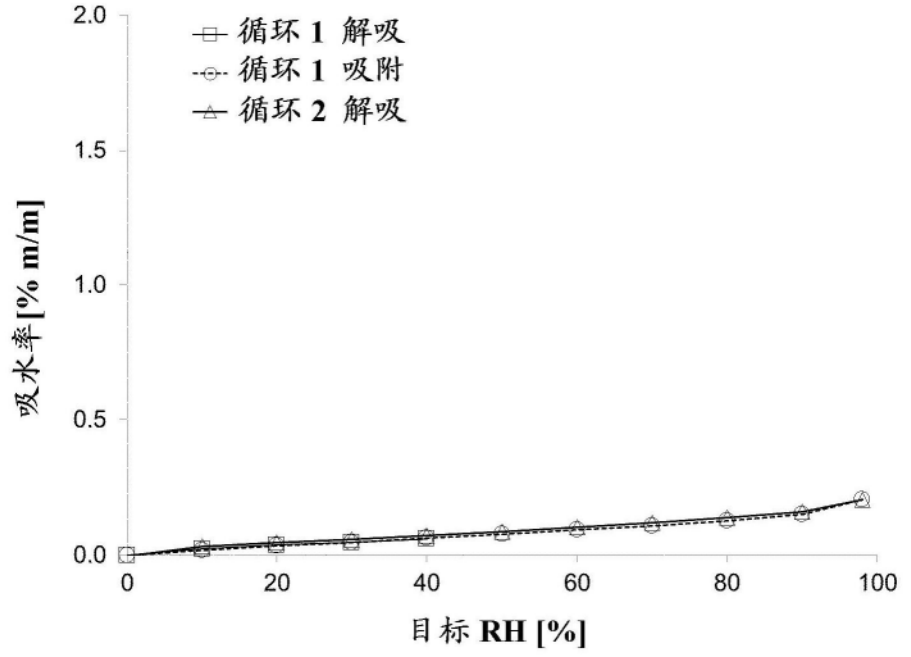
图型VIIa:VII型的粉末X-射线衍射图



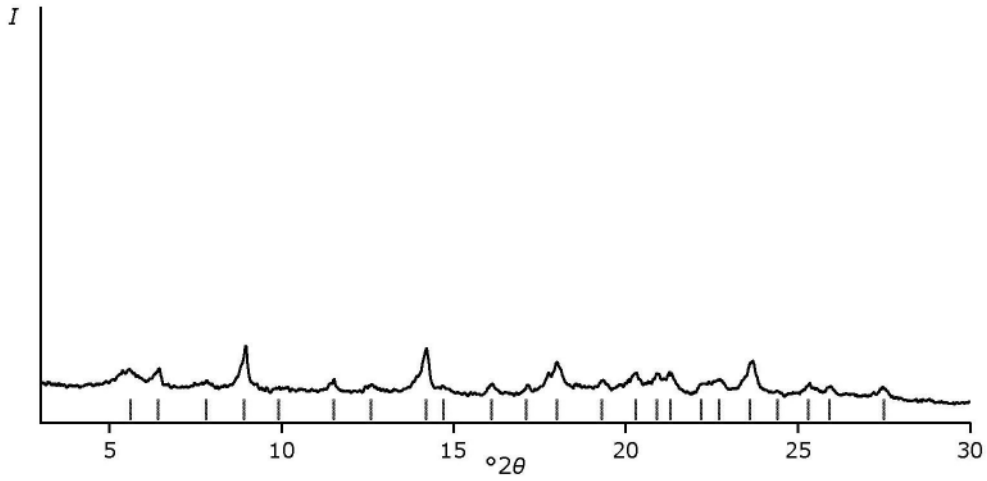
图型VIIb:VII型的DSC扫描(5 K/min)



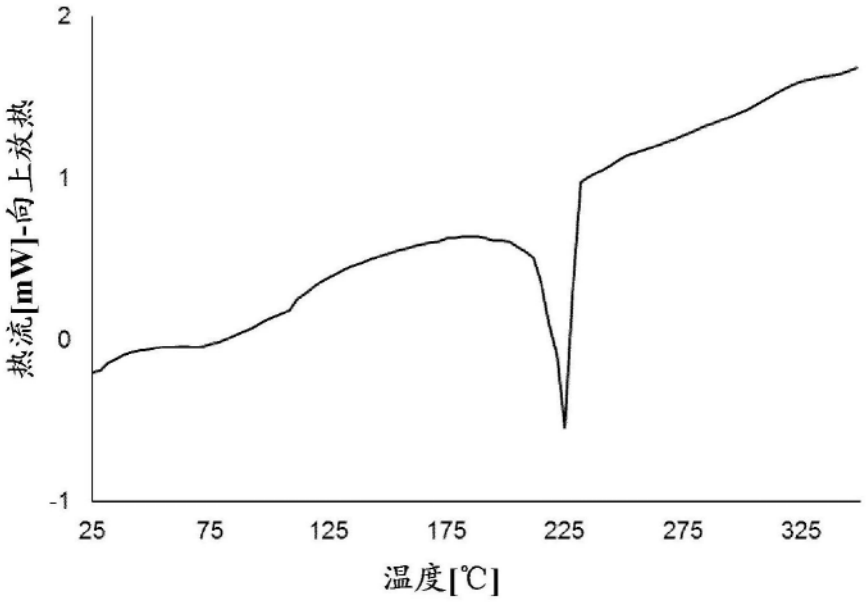
图型VIIc:VII型的TGA扫描(5 K/min)



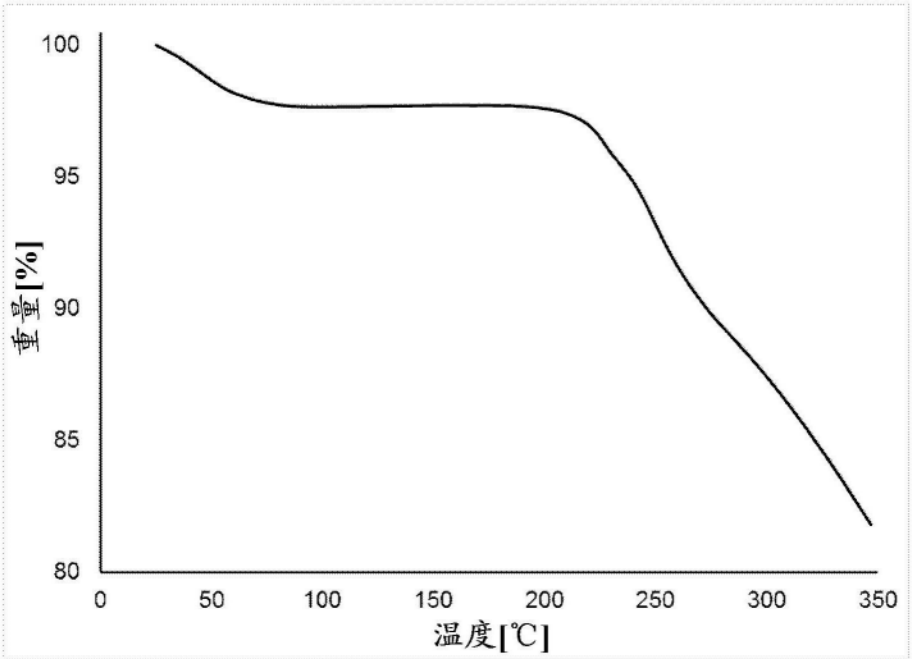
图型VIId:VII型的水蒸气吸附等温线(25℃)



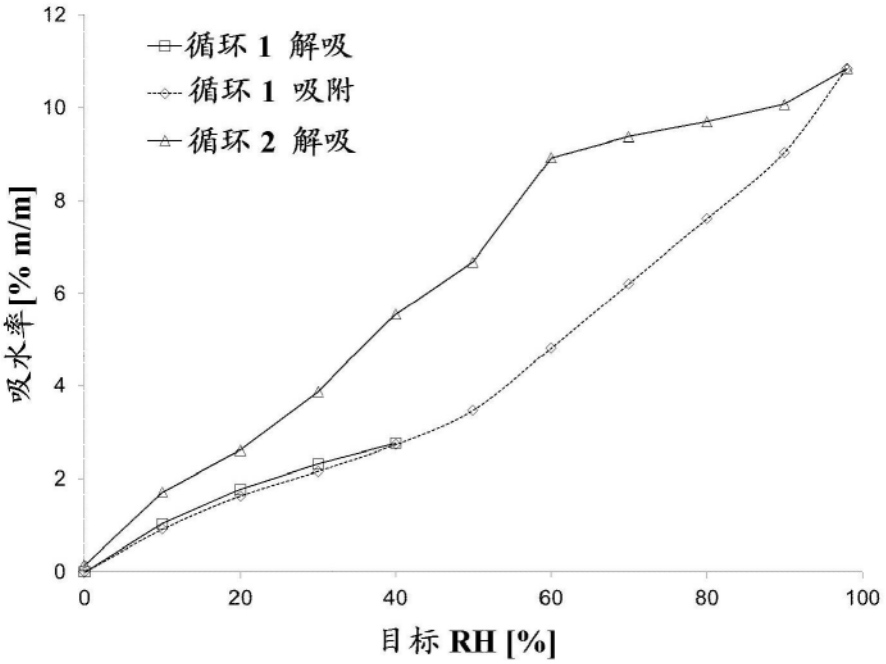
图四磷酸盐a:四磷酸盐形式的粉末X-射线衍射图



图四磷酸盐b:四磷酸盐形式的DSC扫描(5 K/min)



图四磷酸盐c:四磷酸盐形式的TGA扫描(5 K/min)



图四磷酸盐d:四磷酸盐形式的水蒸气吸附等温线(25℃)