



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112654607 B

(45) 授权公告日 2023. 01. 13

(21) 申请号 201980058360.8	(73) 专利权人 北京诺诚健华医药科技有限公司
(22) 申请日 2019.09.18	地址 102206 北京市昌平区科技园区生命园路8号院一区8号楼
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112654607 A	(72) 发明人 陈向阳 王作鹏 俞丽琴
(43) 申请公布日 2021.04.13	(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理 事务所(普通合伙) 11400
(30) 优先权数据 62/732,994 2018.09.18 US	专利代理师 郭玥 方挺
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.03.05	(51) Int.Cl. C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/CN2019/106433 2019.09.18	(56) 对比文件 CN 104341388 A,2015.02.11 WO 2016105582 A1,2016.06.30 CN 107257686 A,2017.10.17
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/057549 EN 2020.03.26	审查员 康蕾
	权利要求书1页 说明书13页 附图10页

(54) 发明名称

6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基) 尼克酰胺的晶型

(57) 摘要

本发明涉及6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基) 尼克酰胺的各种晶型。本发明还涉及含有这些晶型的药物组合物。

1. 一种6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)尼克酰胺的晶型,其X射线衍射峰位于 $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 2θ 处,其中最强的峰位于 $18.7 \pm 0.2^{\circ}$ 的 2θ 处。

2. 一种药物组合物,其包含权利要求1的晶型及药学上可接受的载体。

6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)尼克酰胺的 晶型

[0001] 本发明涉及6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)尼克酰胺的不同晶型。

[0002] 本发明的背景

[0003] 6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)尼克酰胺(化合物I)是一种取代的尼克酰胺类Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。化合物I的制备及其在治疗癌症、炎症和自身免疫疾病中的用途见W02015/028662,在此全文引入作为参考。

附图说明

[0004] 图1为A型的XRPD图

[0005] 图2为水合物A型的DSC曲线图

[0006] 图3为水合物A型的TGA曲线图

[0007] 图4为B型的XRPD图

[0008] 图5为B型的DSC曲线图

[0009] 图6为B型的TGA曲线图

[0010] 图7为C型的XRPD图

[0011] 图8为C型的DSC和TGA曲线图

[0012] 图9为D型的XRPD图

[0013] 图10为D型的DSC曲线图

[0014] 图11为D型的TGA曲线图

[0015] 图12为E型的XRPD图

[0016] 图13为F型的XRPD图

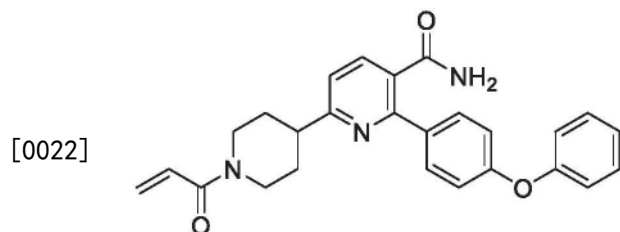
[0017] 图14为F型的DSC曲线图

[0018] 图15为F型的TGA曲线图

[0019] 图16为A-F晶型的相互转换

[0020] 本发明的详细说明

[0021] 本发明涉及6-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)尼克酰胺(化合物I)的特定晶型。化合物I的晶型在稳定性、溶解性和引湿性方面至少具有一个优势,并且适用于药物研究和生产。



化合物 I

[0023] 晶型A

[0024] 如W02015/048662所述,晶型A由原料化合物I制备所得。晶型A可以由原料化合物I

溶于二氯甲烷后用乙酸乙酯沉淀得到。

[0025] 本发明中A型的XRPD如图1所示,其在 2θ 值为 $5.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出最强的峰。

[0026] 此外,A型的XRPD进一步在 2θ 值为 $19.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0027] 此外,A型的XRPD进一步在 2θ 值为 $13.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0028] A型的XRPD数据见表1。

[0029] 表1

[0030]	2 θ	d 间隔	强度(%)
	5.39	16.41	100.00
	8.41	10.51	77.19
	10.11	8.75	19.53
[0031]	11.06	8.00	15.79
	13.23	6.69	17.33
	13.64	6.49	4.27
	14.29	6.20	9.80
	16.08	5.51	27.72
	16.35	5.42	21.31
	17.71	5.01	13.12
	18.69	4.75	64.74
	19.14	4.64	43.60
	21.02	4.23	16.01
	21.85	4.07	22.24
	23.25	3.83	8.69
	23.61	3.77	7.55
	25.25	3.53	5.99
	26.82	3.32	4.31
	29.59	3.02	3.00

[0032] 本发明中A型是一种同构形式,比如在晶格中具有空腔/空隙,以允许具有适当大小的各种客体分子参与。同构形式具有相似的晶格结构和基本相同的XRPD图。

[0033] 根据制备条件,例如溶剂类型、干燥等,A型可以是无水物、溶剂合物或水合物。它们具有基本相同的XRPD图。

[0034] 当加热到大约 63°C (起始温度) 和 99°C (起始温度),A型的水合物显示两个吸热峰,其峰温度分别是 70.3 和 105.7°C 。DSC曲线见图2。

[0035] 当加热到大约 97°C (起始温度),A型的无水物显示一个吸热峰,其峰温度是 105.7°C 。

[0036] 当加热到 250°C ,A型的水合物出现 2.8% 的失重,其TGA曲线见图3。

[0037] 当加热到 200°C ,A型的无水物出现 2.2% 的失重。

[0038] 本发明的A型在水中于室温下平衡24小时后,其溶解度为 0.013mg/mL 。

[0039] 晶型B

[0040] 晶型B可以由A型通过不同的结晶方法制备,例如反溶剂添加、缓慢冷却和打浆。

[0041] 本发明中B型的XRPD如图4所示,其在 2θ 值为 $16.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出最强的峰。

[0042] 此外,B型的XRPD进一步在 2θ 值为 $8.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0043] 此外,B型的XRPD进一步在 2θ 值为 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0044] B型的XRPD数据见表2。

[0045] 表2

2θ	d间隔	强度(%)
8.83	10.01	45.83
13.57	6.53	36.35
14.51	6.10	20.80
15.03	5.89	10.88
16.06	5.52	100.00
17.69	5.01	6.28
20.99	4.23	20.08
21.58	4.12	47.22
22.06	4.03	72.29
23.17	3.84	26.40
23.51	3.78	8.45
24.50	3.63	9.17
26.75	3.33	5.00
28.16	3.17	8.63
31.00	2.88	8.41
33.20	2.70	8.08

[0047] B型为无水物。

[0048] 当加热到大约 164°C (起始温度),B型显示一个吸热峰,其DSC曲线见图5。

[0049] 当加热到 150°C ,本发明中B型出现3.0%的失重,其TGA曲线见图6。

[0050] B型在水中于室温下平衡24小时后,其溶解度为0.006mg/mL。

[0051] 晶型C

[0052] 晶型C可以由A型通过不同的结晶方法制备,例如缓慢蒸发、缓慢冷却、打浆和在不同的溶剂系统中液体蒸汽扩散。

[0053] 本发明中C型的XRPD如图7所示,其在 2θ 值为 $8.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出最强的峰。

[0054] 此外,C型的XRPD进一步在 2θ 值为 $16.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0055] 此外,C型的XRPD进一步在 2θ 值为 $21.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0056] C型的XRPD数据见表3。

[0057] 表3

[0058]

2 θ	d间隔	强度 (%)
5.40	16.37	57.16
8.37	10.56	100.00
9.04	9.79	4.48
11.08	7.98	5.22
13.26	6.68	11.05
13.67	6.48	2.01
14.32	6.18	11.76
16.08	5.51	26.99
16.27	5.45	30.98
17.26	5.14	9.00
17.66	5.02	12.67
18.10	4.90	7.36
18.65	4.76	24.56
19.08	4.65	22.51
19.83	4.48	4.25
20.58	4.32	3.32
20.95	4.24	4.56
21.34	4.16	14.04
21.75	4.09	22.38
22.35	3.98	3.19
23.08	3.85	2.37
23.62	3.77	5.59
24.15	3.69	1.98
24.54	3.63	2.37
24.81	3.59	2.46
25.20	3.53	5.64
26.87	3.32	2.24
27.35	3.26	2.70
29.89	2.99	2.50
32.74	2.74	1.23

[0059] C型是一种同构形式,例如在晶格中具有空腔/空隙,以允许具有适当大小的各种客体分子参与。

[0060] 当加热到大约116℃(起始温度),C型显示一个吸热峰。C型在70℃和150℃之间有8.3%的阶梯失重。DSC和TGA曲线见图8。

[0061] 除了15-20°区域的差异外,C和A型具有相似的XRPD图。C和A型可能属于同一晶型,比如具有相似的晶格结构。

[0062] 晶型D

[0063] 晶型D可由A型在甲醇中于室温下通过缓慢蒸发得到。

[0064] 本发明中D型的XRPD如图9所示,其在 2θ 值为 $5.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示出最强的峰。

[0065] 此外,D型的XRPD进一步在 2θ 值为 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0066] 此外,D型的XRPD进一步在 2θ 值为 $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0067] D型的XRPD数据见表4。

[0068] 表4

2θ	d间隔	强度(%)
2.96	29.80	52.55
5.25	16.84	100.00
6.78	13.04	11.85
10.52	8.41	19.75
11.67	7.58	9.85
12.19	7.26	14.47
12.61	7.02	24.19
15.02	5.90	94.65
15.81	5.61	31.14
18.18	4.88	30.09
18.89	4.70	42.66
20.27	4.38	22.09
20.90	4.25	18.75
25.16	3.54	7.42
30.31	2.95	6.91

[0070] 本发明中D型为水合物。

[0071] 当加热到大约 75°C (起始温度) 和 109°C (起始温度),本发明中D型显示两个吸热峰,其DSC曲线见图10。

[0072] 当加热到 100°C ,本发明中D型出现7.1%的失重,其TGA曲线见图11。

[0073] 本发明中D型在水中于室温下平衡24小时后,其溶解度为 0.018mg/mL 。

[0074] 晶型E

[0075] E型可以通过氮气吹扫D型或将D型加热到 100°C 以上来制备。

[0076] 本发明中E型的XRPD如图12所示,其在 2θ 值为 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示特征峰。

[0077] 此外,E型的XRPD进一步在 2θ 值为 $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0078] 此外,E型的XRPD进一步在 2θ 值为 $3.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0079] E型的XRPD数据见表5。

[0080] 表5

[0081]	2θ	d 间隔	强度(%)
	3.51	25.18	54.63
	5.06	17.45	37.86
	7.00	12.63	15.73
	7.47	11.83	14.79
	10.15	8.72	40.13
	10.68	8.29	22.10
	12.44	7.12	24.11
	14.10	6.28	39.63
	15.03	5.89	89.81
	16.13	5.50	58.50
	16.27	5.45	64.29
	17.69	5.01	91.92
	18.41	4.82	45.67
	19.69	4.51	93.87
	20.66	4.30	96.16
	21.42	4.15	100.00
	22.18	4.00	61.56
[0082]	23.67	3.76	36.26
	24.89	3.58	30.86
	25.65	3.47	19.45
	27.50	3.24	13.61
	30.19	2.96	19.71
	32.86	2.73	5.63

[0083] E型为无水物。

[0084] 晶型F

[0085] F型可以由A、B或D型,通过在一种溶剂或溶剂混合物(例如甲醇、乙醇、乙腈、甲醇/水或乙醇/水)中打浆制备。

[0086] 本发明中F型的XRPD如图13所示,其在2θ值为 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处显示出最强的峰。

[0087] 此外,F型的XRPD进一步在2θ值为 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0088] 此外,F型的XRPD进一步在2θ值为 $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处显示出一个或多个特征峰。

[0089] F型的XRPD数据见表6。

[0090] 表6

[0091]

2θ	d 间隔	强度(%)
6.18	14.30	47.96
11.20	7.90	6.61
11.85	7.47	33.51
12.38	7.15	77.36
12.88	6.87	3.98
13.43	6.59	16.62
14.25	6.22	20.00
14.64	6.05	11.77
15.03	5.89	6.50
16.05	5.52	15.91
17.89	4.96	30.09
18.75	4.73	100.00
18.96	4.68	35.16
19.48	4.56	7.84

[0092]

19.75	4.50	15.42
20.12	4.41	43.61
21.16	4.20	6.47
21.52	4.13	7.51
21.81	4.07	9.82
22.03	4.04	15.23
22.81	3.90	47.92
23.61	3.77	20.50
23.86	3.73	20.57
24.74	3.60	6.37
25.94	3.43	4.67
26.38	3.38	3.62
26.87	3.32	13.70
27.22	3.28	5.36
27.65	3.23	11.63
29.22	3.06	4.23
29.66	3.01	6.86
31.28	2.86	8.51
32.54	2.75	2.45
34.24	2.62	0.99
35.03	2.56	1.43
37.95	2.37	2.10

[0093] F型为无水物。

[0094] 当加热到大约161℃(起始温度),本发明中F型显示一个吸热峰,其DSC曲线见图14。

[0095] 当加热到200℃,本发明中F型出现1.5%的失重,其TGA曲线见图15。

[0096] 本发明中F型在水中于室温下平衡24小时后,其溶解度为0.004mg/mL。

[0097] 药物组合物

[0098] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含治疗有效量的A、B、C、D或F型,或其任何比例的混合物和药学上可接受的载体。

[0099] 晶型A、B、D和F可用作药物组合物中的活性药物成分(API),其中F型为优选。

[0100] 药学上可接受的载体,作为非活性成分,可由本领域技术人员按常规标准来选择。药学上可接受的载体包括但不限于非水溶液、悬浮液、乳液、微乳液、胶束溶液、凝胶和软膏。药学上可接受的载体还可包含包括但不限于盐和电解质水溶液的成分;离子和非离子渗透剂,例如氯化钠、氯化钾、甘油和葡萄糖;pH调节剂和缓冲剂,例如氢氧化盐、磷酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、硼酸盐,以及三氯胺;抗氧化剂,例如亚硫酸氢盐、亚硫酸盐、偏亚硫酸氢盐、硫代亚硫酸盐、抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、谷胱甘肽、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、生育酚和抗坏血酸棕榈酸酯等的盐、酸和/或碱;表面活性剂,例如卵磷脂、磷脂,包括但不限于磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇;泊洛沙姆和普洛沙明;聚山梨酯80、聚山梨酯60和聚山梨酯20等聚山梨酯;聚乙二醇和聚丙烯二醇等聚醚;聚乙烯醇和聚维酮等聚乙烯;纤维素衍生物,如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素及其盐类;石油衍生物,如矿物油和白凡士林;脂肪,如羊毛脂、花生油、棕榈油、大豆油;单甘油酯、二甘油酯和甘油三酯;丙烯酸聚合物,如羧聚亚甲基凝胶和疏水改性的交联丙烯酸酯共聚物;多糖如葡聚糖和糖胺聚糖如透明质酸钠。这些药学上可接受的载体可以使用众所周知的防腐剂来防止细菌污染,防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、乙二胺四乙酸及其盐、苯乙酰氯、氯己定、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、硫柳汞和苯乙醇,或者可以是制成单一或多种用途的非防腐的配方。

[0101] 例如,化合物I的A、B、C、D或F型的片剂或胶囊可包含没有生物活性且与活性化合物没有反应的其他赋形剂。片剂的赋形剂可包括填料、粘合剂、润滑剂和助溶剂、粉碎剂、润湿剂和释放速率调节剂。粘合剂促进制粒的粘附,对片剂很重要。粘合剂的实例包括但不限于羧甲基纤维素、纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、卡拉亚胶、淀粉、淀粉和黄芩胶、聚(丙烯酸)和聚乙烯吡咯烷酮。

[0102] 例如,化合物I的A、B、C、D或F型的贴片制剂可包含一些非活性成分,例如1,3-丁二醇、氨基乙酸二羟基铝、依地酸二钠、D-山梨醇、明胶、高岭土、对羟基苯甲酸甲酯、聚山梨酯80、聚维酮、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、酒石酸、二氧化钛和纯净水。贴片还可包含皮肤渗透促进剂,例如乳酸酯(例如,乳酸月桂酯)或二甘醇单乙醚。

[0103] 晶型A、B、D和F在稳定性、溶解性和引湿性方面显示出至少一个优点,适合用于药物研究和生产。

[0104] A型在80℃(密闭)下放置1天,25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)下放置1周后稳定。

[0105] B型在80℃(密闭)下放置1天,25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)下放置1周后稳定。B型在80%相对湿度下的吸水率为0.5%,略有引湿性,在DVS试验后,B型的晶型没有改变。

[0106] D型在25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)下放置1周后稳定。

[0107] F型在80℃(密闭)下放置1天,25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)下放置1周后稳定。F型在80%相对湿度下的吸水率为1.2%,略有引湿性,在DVS试验后,F型的晶型没有改变。

[0108] 打浆竞争实验证实,A、B和D型在不同溶剂体系中打浆后转变为无水的F型。A和F型在25℃/60%RH和40℃/75%RH条件下放置1周后,均表现出较好的理化稳定性,但D型在80℃下放置一天后转变为B和D型的混合物。A、B、D和F型在水中的平衡溶解度分别为0.013、

0.006、0.018和0.004mg/mL。DVS确认B和F型略有引湿性，A型有引湿性，D型为相对稳定的水合物。A型在92.5%RH下放置17天后，其结晶度下降。

[0109] F型在室温到50/70℃之间，在热力学上比A/B/D型更稳定。

[0110] 以下实施例进一步说明本发明。这些实施例仅旨在说明本发明，而不应被认为是限制性的。

实施例

[0111] XRPD的测试是用Panalytical Empyrean X射线粉末衍射仪进行的。本发明的X射线粉末衍射的参数如下：

[0112] X射线反射：Cu, K α

[0113] K α 1 (Å) : 1.540598; K α 2 (Å) : 1.544426

[0114] K α 2/K α 1强度比：0.50

[0115] 电压：45kV

[0116] 电流：40mA

[0117] 扫描范围：3.0°至40.0°

[0118] 本发明的DSC数据是通过TA Q2000获得的。本发明DSC方法的参数如下：

[0119] 升温速度：10℃/min

[0120] 吹扫气体：氮气

[0121] 本发明的TGA数据是通过TA Q5000获得的。本发明TGA方法的参数如下：

[0122] 升温速度：10℃/min

[0123] 吹扫气体：氮气

[0124] 本发明的动态蒸汽吸附 (DVS) 数据是通过SMS DVS Intrinsic获得的。本发明DVS方法的参数如下：

[0125] 温度：25℃

[0126] 气体和流速：氮气，200mL/min

[0127] dm/dt：0.002%/min

[0128] RH范围：0%RH-95%RH

[0129] 实施例1.A型的制备

[0130] 原料化合物I是由W02015/048662实施例3中描述的步骤制备。将原料化合物I溶解于二氯甲烷中；然后边搅拌边滴加乙酸乙酯直到固体析出。固体过滤分离并用乙酸乙酯洗涤。

[0131] A型的XRPD数据包括表1所列的衍射峰。XRPD图如图1所示。DSC曲线如图2所示。TGA曲线如图3所示。

[0132] 实施例2.B型的制备

[0133] B型可通过以下不同方法制备。不同制备所得的XRPD数据相似(包含相同的主衍射峰)。

[0134] 将15.1mgA型溶解于0.4mLN-甲基吡咯烷酮中，然后边搅拌边滴加4mL水得到一悬浮液。离心、干燥得到B型。用该方法制备的B型的XRPD数据包括表2中所示的衍射峰。XRPD图如图4所示。DSC曲线如图5所示。TGA曲线如图6所示。

[0135] 将15.1mg A型溶解于1.4mL乙腈中,然后边搅拌边滴加8mL水得到一悬浮液。离心、干燥得到B型。

[0136] 向2.0mL乙腈/水(1:1,v/v)中加入25.2mg A型,并将所得混合物在50℃下搅拌2小时。过滤后,滤液以0.1℃/min的速度缓慢冷却至5℃,得到悬浮液。离心、干燥得到B型。

[0137] 向0.5mL乙腈中加入15.0mg A型,并在室温下将所得混合物搅拌72小时。离心、干燥得到B型。

[0138] 向0.5mL乙腈/水(1:1,v/v)中加入15.0mg A型,并在室温下将所得混合物搅拌72小时。离心、干燥得到B型。

[0139] 向0.5mL N,N-二甲基甲酰胺中加入15.6mg A型,并在室温下将所得混合物搅拌72小时。离心、干燥得到B型。

[0140] 向3.5mL乙醇中加入79.7mg A型,过滤。向滤液中添加1mg B型晶种,然后在室温下滴加14mL水,得到悬浮液。离心、干燥得到B型。

[0141] 实施例3.C型的制备

[0142] 向0.3mL甲基异丁基酮中加入14.9mg A型,并将所得混合物在50℃下搅拌72小时。离心、干燥得到C型。

[0143] 实施例4.D型的制备

[0144] 将14.4mg A型溶解于0.6mL甲醇中,溶液过滤并在室温下蒸发获得D型。在本实施例中制备的D型的XRPD数据包括表4中所列的衍射峰。XRPD图如图9所示。

[0145] 实施例5.E型的制备

[0146] E型仅在30℃下氮气吹扫水合物D型样品30分钟或加热至105℃后观察到。E型的XRPD图如图12所示。

[0147] 实施例6.F型的制备

[0148] F型可通过以下不同方法制备。不同制备所得的XRPD数据相似(包含相同的主衍射峰)。

[0149] 向2.5mL乙腈中加入100.1mg A型,并在室温下将所得混合物搅拌20天。离心、干燥得到F型。

[0150] 向15mL水中加入100mg A型,再加入1mg F型晶种,然后将混合物在50℃搅拌2小时。过滤、真空干燥得到F型。

[0151] 向2mL正丙醇中加入20.9mg A型。在50℃搅拌1小时后,过滤并向滤液中加入1mg F型晶种,随后在50℃下搅拌并滴加12mL水。离心、干燥得到F型。通过该方法制备所得的F型的XRPD数据包括表6中所列的衍射峰。XRPD图如图13所示。

[0152] 实施例7.A型的稳定性评估

[0153] 将约10mg A型样品加入到1.5-mL玻璃瓶中,并在80℃(密闭)下放置1天,25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)下放置1周,然后用XRPD和HPLC纯度检测。评估结果见表7。

[0154] A型分别在80℃放置一天,在25℃/60%RH和40℃/75%RH放置1周前后的XRPD图变化不大。

[0155] 结果表明,在80℃(密闭)1天,A型没有变化,在25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)1周,纯度没有下降。

[0156] 表7

[0157]	初始晶型	初始纯度 (%) (面积)	80°C/1 天		25°C/60%RH/1 周		40°C/75%RH/1 周	
			纯度/初始 纯度 (%)	晶型	纯度/初始 纯度 (%)	晶型	纯度/初始 纯度 (%)	晶型
	A	99.5	100.0	A	100.0	A	100.1	A

[0158] 实施例8.B型的稳定性评估

[0159] 向1.5-mL玻璃瓶中加入约4mg B型样品,并在80°C (密闭) 下放置1天,25°C/60%RH和40°C/75%RH (敞口) 下放置1周,然后用XRPD和HPLC纯度检测。评估结果见表8。

[0160] B型在80°C放置一天,在25°C/60%RH和40°C/75%RH下放置1周前后的XRPD图变化不大。

[0161] 结果表明,在80°C (密闭) 1天,B型没有变化,在25°C/60%RH和40°C/75%RH (敞口) 1周,纯度没有下降。

[0162] 表8

[0163]	初始晶型	初始纯度 (%) (面积)	80°C/1 天		25°C/60%RH/1 周		40°C/75%RH/1 周	
			纯度/初始 纯度 (%)	晶型	纯度/初始 纯度 (%)	晶型	纯度/初始 纯度 (%)	晶型
	B	99.9	99.7	B	99.5	B	99.7	B

[0164] 实施例9.B型的引湿性评估

[0165] 使用动态蒸汽吸附 (DVS) 仪器通过吸湿性评估约10mg本发明中的B型样品,并在DVS测试前后使用XRPD测试。结果表明,在80%RH,B型吸水率为0.5%,表明B型略有引湿性。DVS测试前后B型的XRPD图没有变化。

[0166] 引湿性的定义参照中国药典2010 (测试条件:25°C±1°C,80%相对湿度):

[0167] 潮解:吸收足够的水形成液体

[0168] 极具引湿性:质量的增加等于或大于15%

[0169] 有引湿性:质量的增加小于15%,等于或大于2%

[0170] 略有引吸湿:质量的增加小于2%,等于或大于0.2%

[0171] 无或几乎无引吸湿:质量的增加小于0.2%

[0172] 实施例10.D型的稳定性评估

[0173] 向1.5-mL玻璃瓶中加入约4mg D型样品,并在25°C/60%RH和40°C/75%RH (敞口) 下放置1周,然后用XRPD和HPLC纯度检测。评估结果见表9。

[0174] D型在25°C/60%RH和40°C/75%RH下放置1周前后的XRPD图变化不大。但D型在80°C下放置1周显示D型转变为B和D型的混合物。

[0175] 结果表明,在25°C/60%RH和40°C/75%RH (敞口) 1周,D型没有变化,纯度没有显著下降。

[0176] 表9

[0177]	初始晶型	初始纯度 (%) (面积)	25°C/60%RH/1 周		40°C/75%RH/1 周	
			纯度/初始 纯度 (%)	晶型	纯度/初始 纯度 (%)	晶型
	D	99.7	99.9	D	99.9	D

[0178] 实施例11.F型的稳定性评估

[0179] 向1.5-mL玻璃瓶中加入约7mg F型样品,并在80°C (密闭) 下放置1天,25°C/60%RH

和40℃/75%RH(敞口)下放置1周,然后用XRPD和HPLC纯度检测。评估结果见表10。

[0180] F型在80℃放置一天,在25℃/60%RH和40℃/75%RH下放置1周前后的XRPD图变化不大。

[0181] 结果表明,在80℃(密闭)1天,F型没有变化,在25℃/60%RH和40℃/75%RH(敞口)1周,纯度没有下降。

[0182] 表10

初始晶型	初始纯度(%) (面积)	80℃/1天		25℃/60%RH/1周		40℃/75%RH/1周	
		纯度/初始纯度(%)	晶型	纯度/初始纯度(%)	纯度/初始纯度(%)	晶型	纯度/初始纯度(%)
F	100.0	100.0	F	100.0	F	100.0	F

[0184] 实施例12.F型的引湿性评估

[0185] 使用动态蒸汽吸附(DVS)仪器通过吸湿性评估约10mg F型样品,并在DVS测试前后使用XRPD测试。结果表明,在80%RH,F型吸水率为1.2%,表明F型略有引湿性。DVS测试后F型没有变化。

[0186] 实施例13.A-F型室温下在水中的溶解度

[0187] 将10mg A、B、D和F型样品分别加入1.5-mL玻璃瓶中,然后添加1.0mL水。混合物在室温下以25rpm滚动24小时。将悬浮液离心并过滤分离上清液,用于HPLC浓度和纯度的测试,残余固体用XRPD表征。表11显示了A、B、D和F型溶解度的评估总结。

[0188] 表11

固体晶型	溶解度(mg/mL)	pH	晶型变化
A型	0.013	7.4	转变为B型
B型	0.006	7.7	不变
D型	0.018	8.0	不变
F型	0.004	6.9	不变

[0190] 实施例14.晶型A-F的表征总结

[0191] 表12显示晶型A-F的表征总结。

[0192] 表12

晶型	TGA 中的重量损失(%)	DSC 中的吸热峰(℃, 起始)	晶型特征
A型	1.8	62.7*, 96.6	无水
B型	1.9	161.6	无水
C型	11.0	127.1	溶剂合物
D型	3.7	52.3, 115.6*	水合物
E型	NA	NA	无水
F型	1.5	161.2	无水

[0194] *:峰值温度.NA:没有检测。

[0195] 实施例15.晶型A-F的相互转换

[0196] 通过加热和打浆竞争实验,研究了晶型A-F之间的关系。A和C型具有相似的XRPD图,C型为同构溶剂合物,表明A和C型可能属于同一晶型种类。D型水合物在高温脱水后转化为无水E型,在室温(25±2℃)的甲醇/水($a_w \sim 0.5$)和乙醇/水($a_w = 0 \sim 1$)溶剂体系中打

浆后转化为无水F型。C型溶剂合物在50℃的水中打浆21天后可转化为无水B型。无水A和B型在室温到50/70℃的乙腈、乙醇、甲醇/水(1:1,v/v)和水中打浆后,转化为无水F型。相互转化关系如图16所示。总之,在室温和50/70℃之间F型是A/B/D/F型中最稳定的无水晶型。

[0197] 现以完整、清楚、简洁和准确的术语描述了本发明及其制备和使用的方式和工艺,以使本领域的技术人员能够制备和使用本发明。应当理解,上述内容描述了本发明的优选实施例,并且可以在不脱离权利要求所阐述的本发明的范围的情况下对其进行修改。为了特别指出并清楚地要求保护本发明,以下权利要求包括了本说明书。

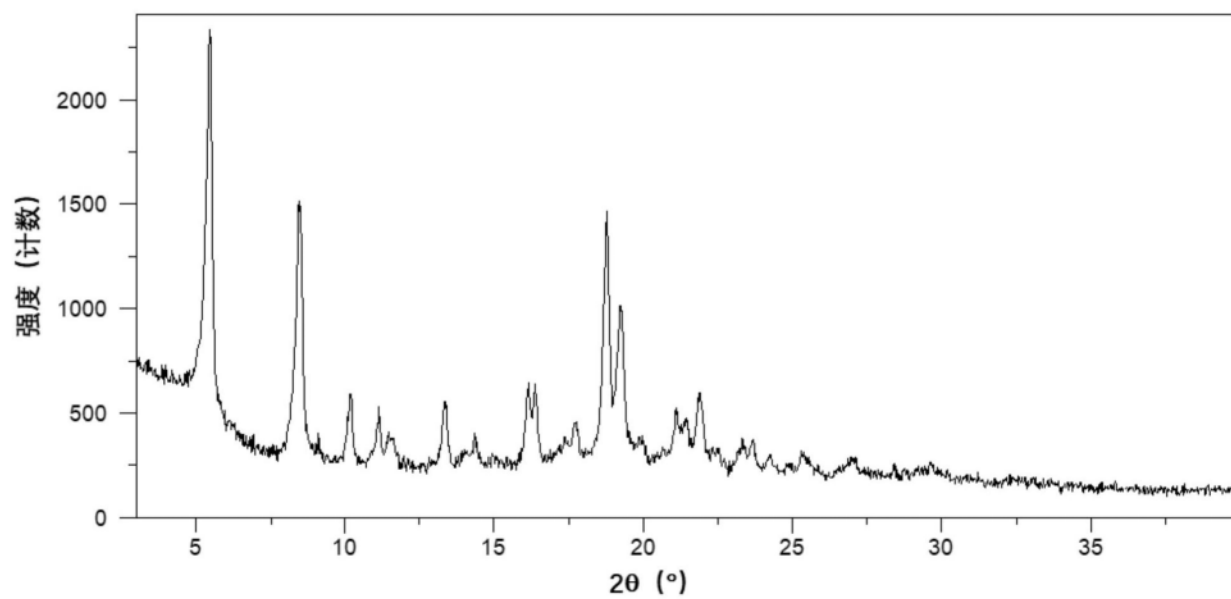


图1

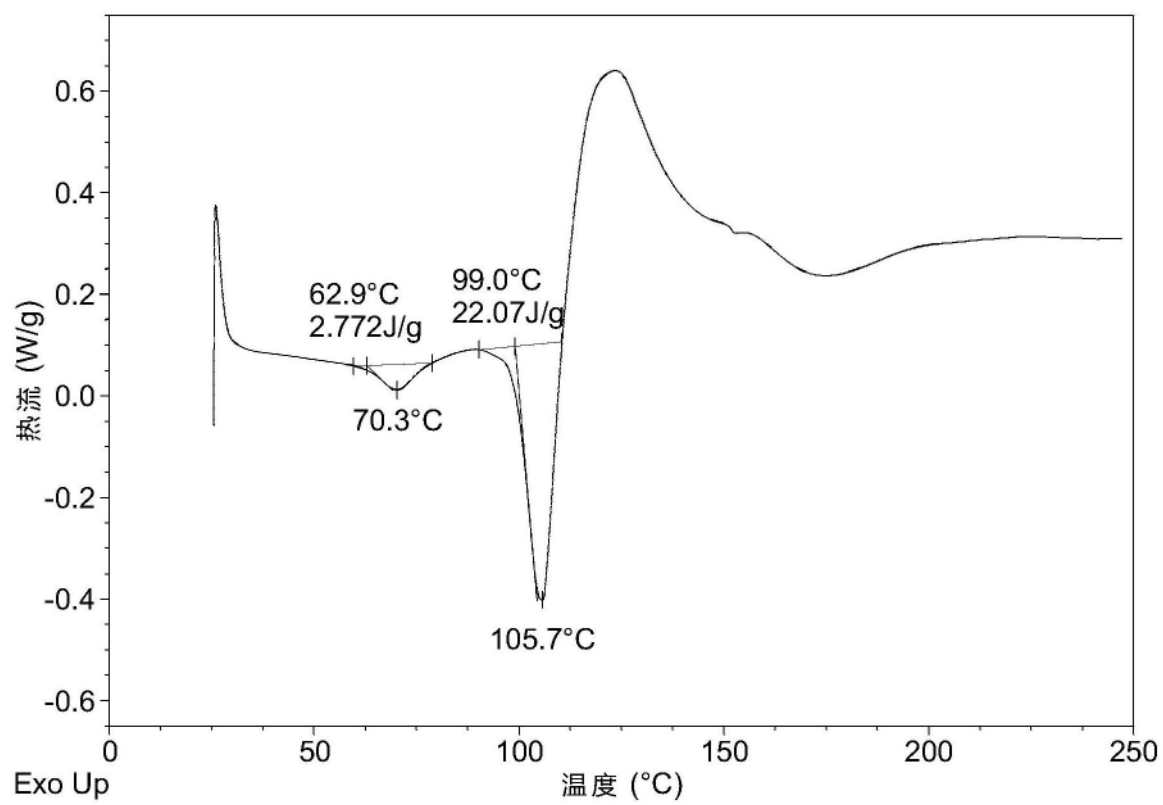


图2

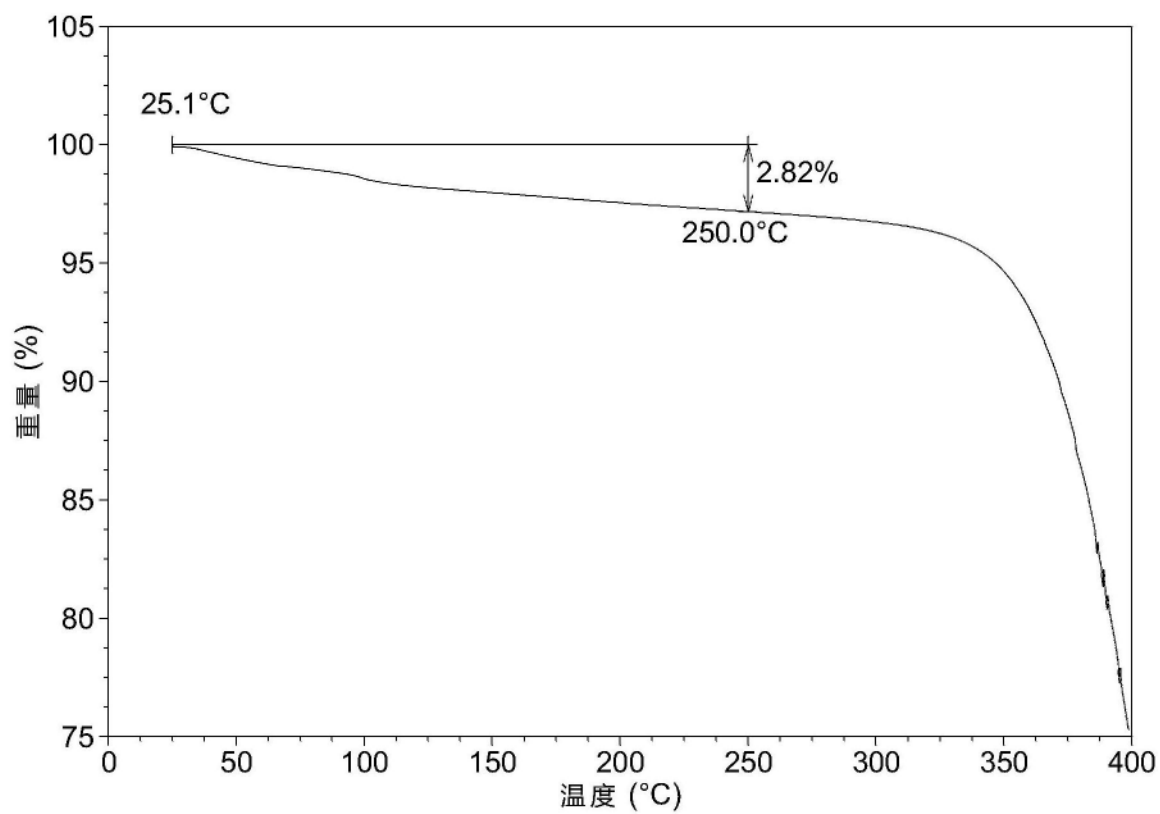


图3

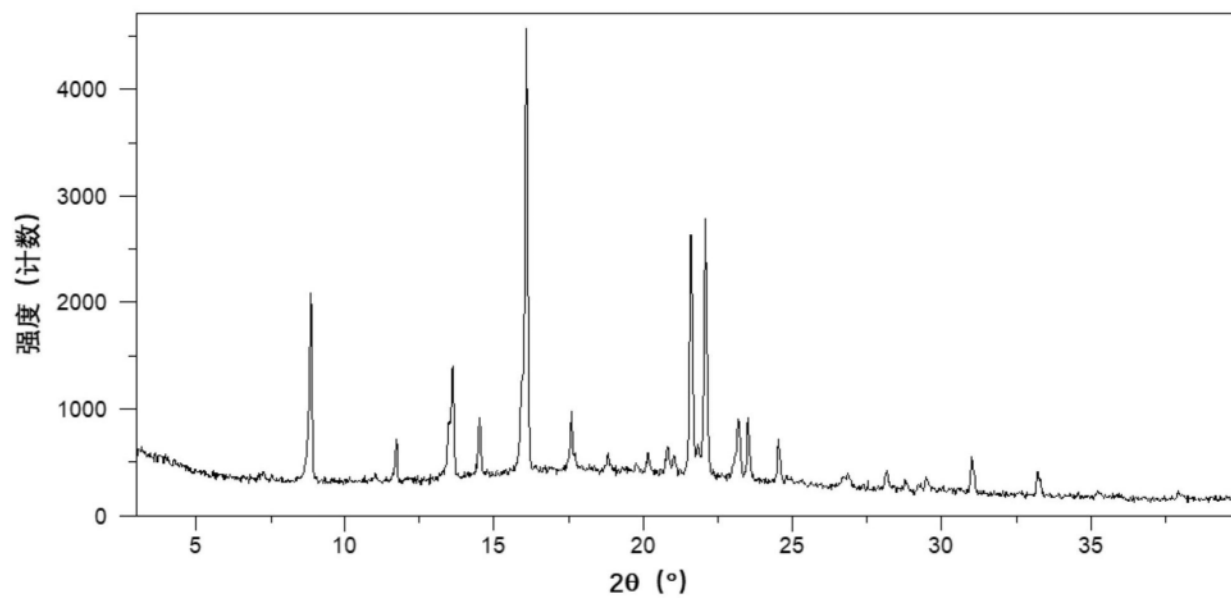


图4

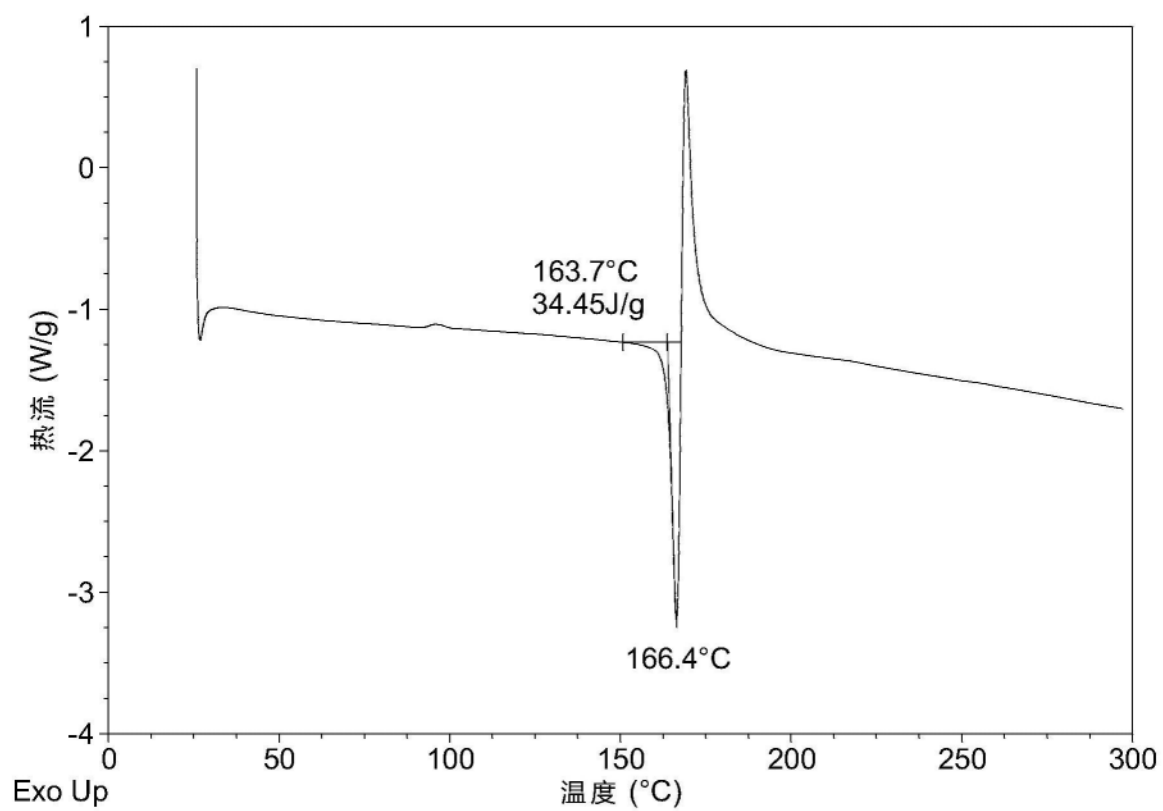


图5

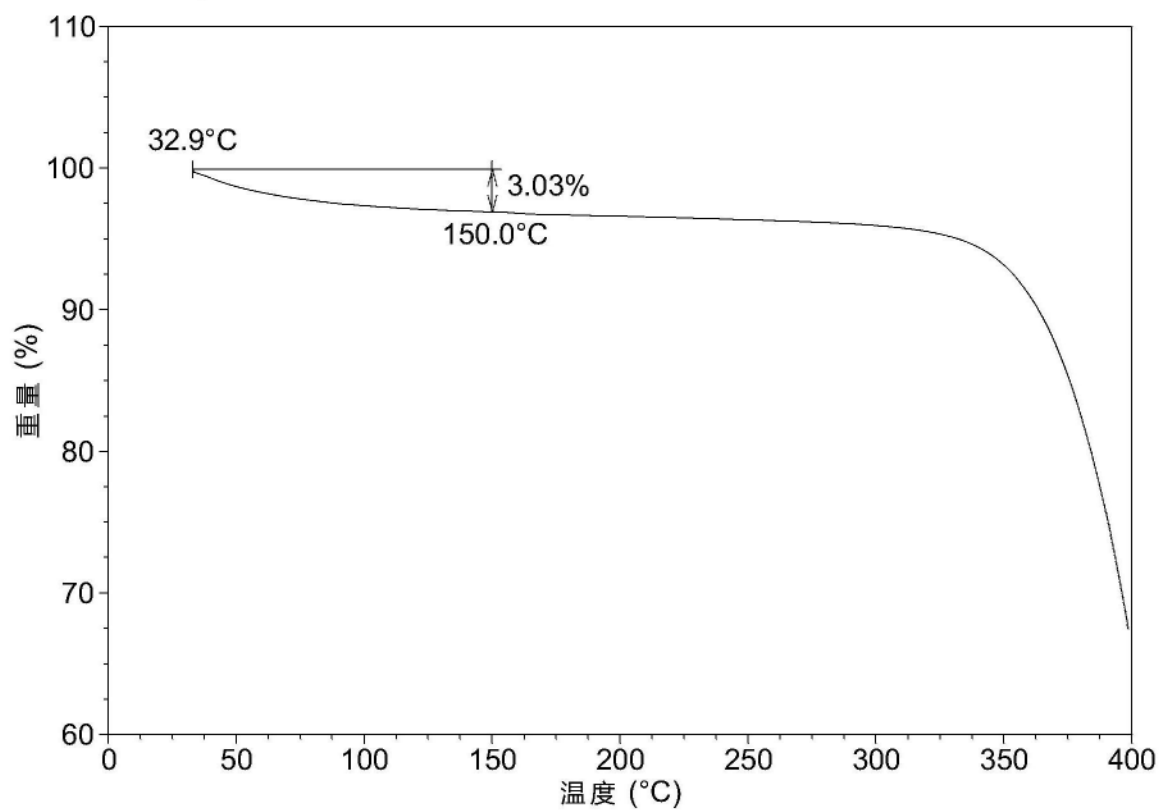


图6

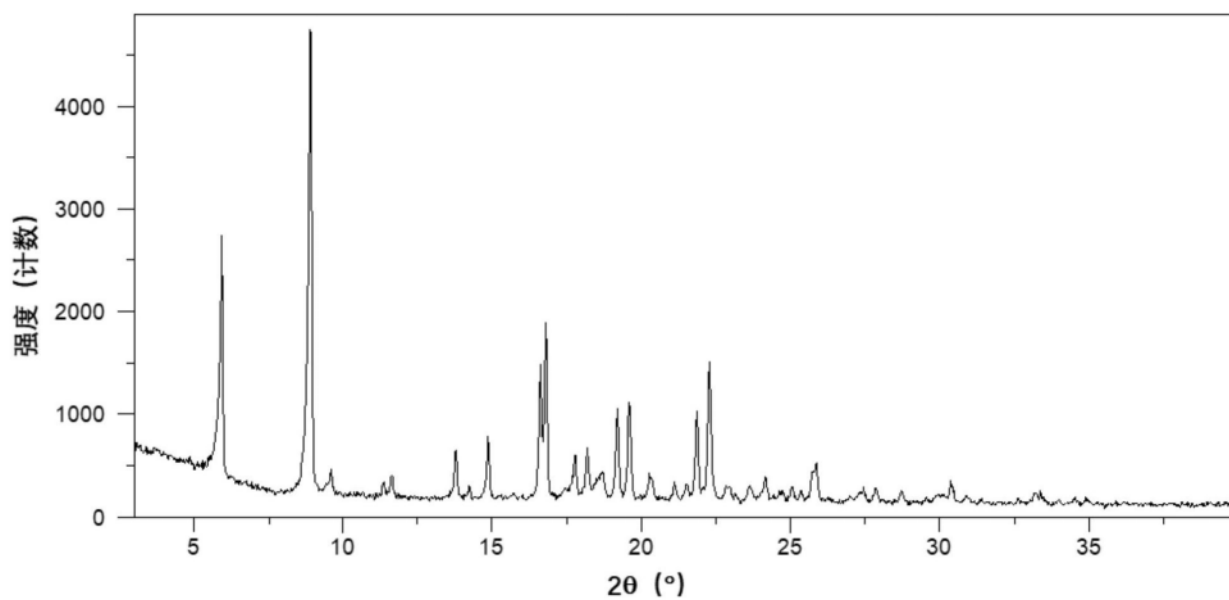


图7

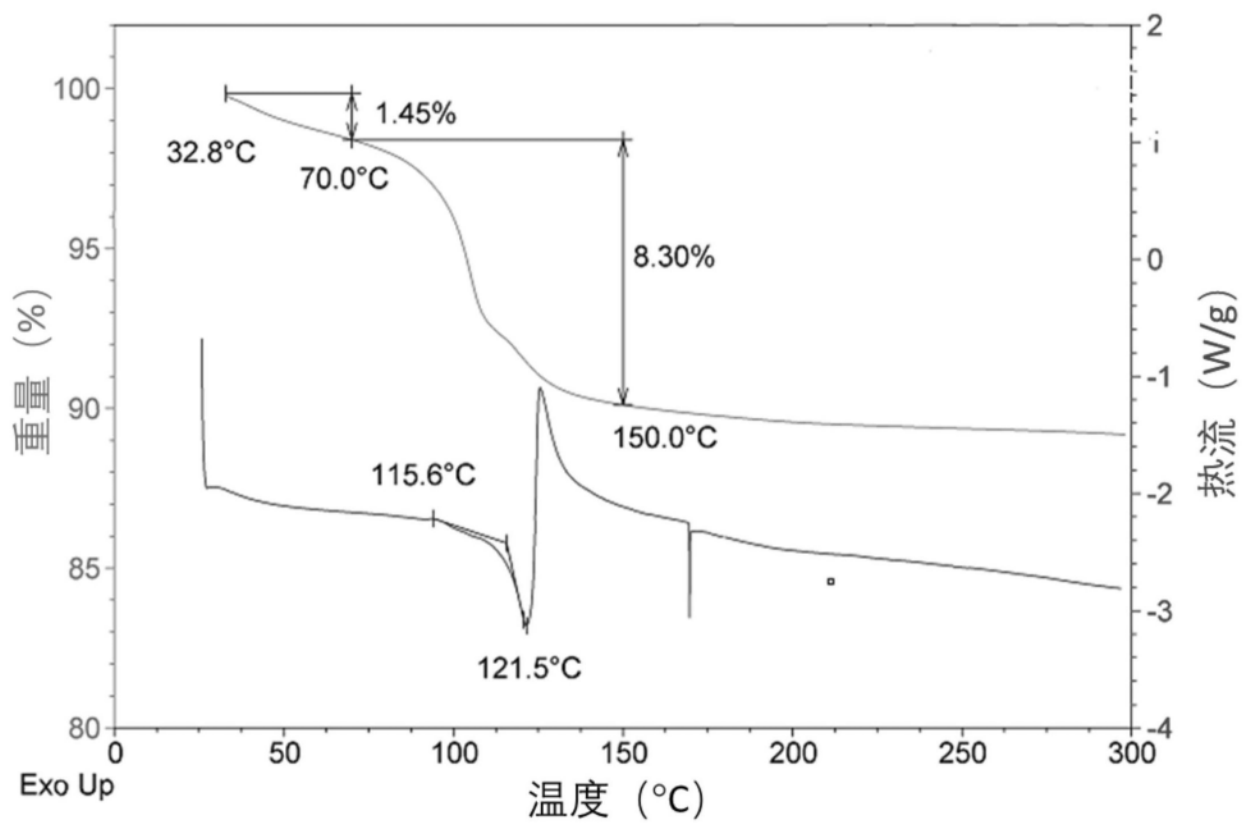


图8

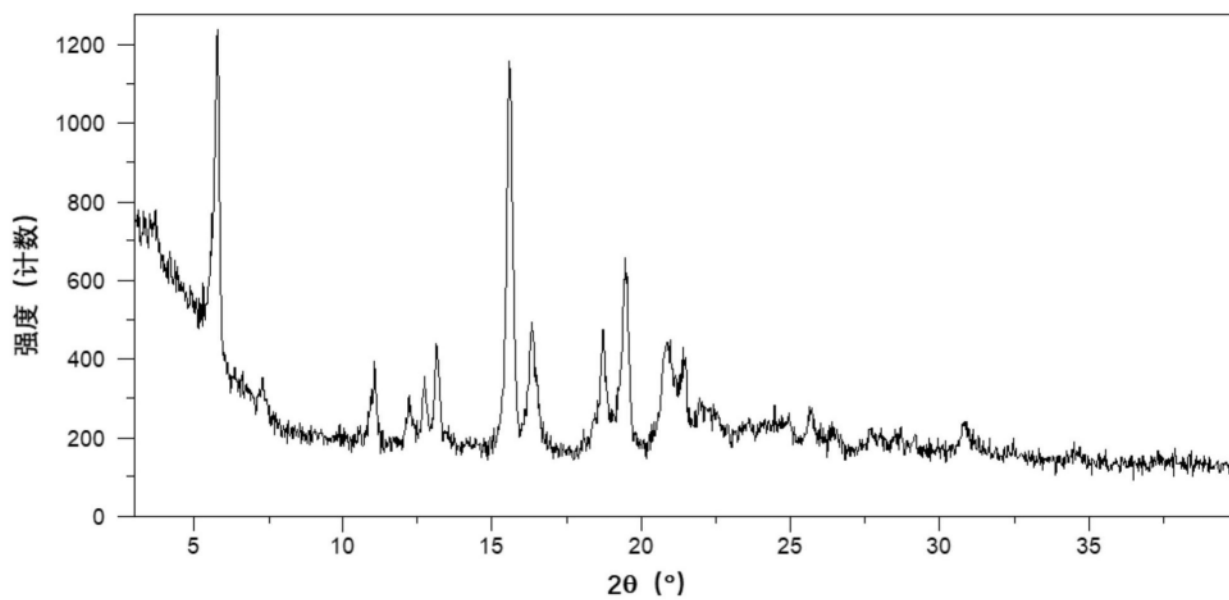


图9

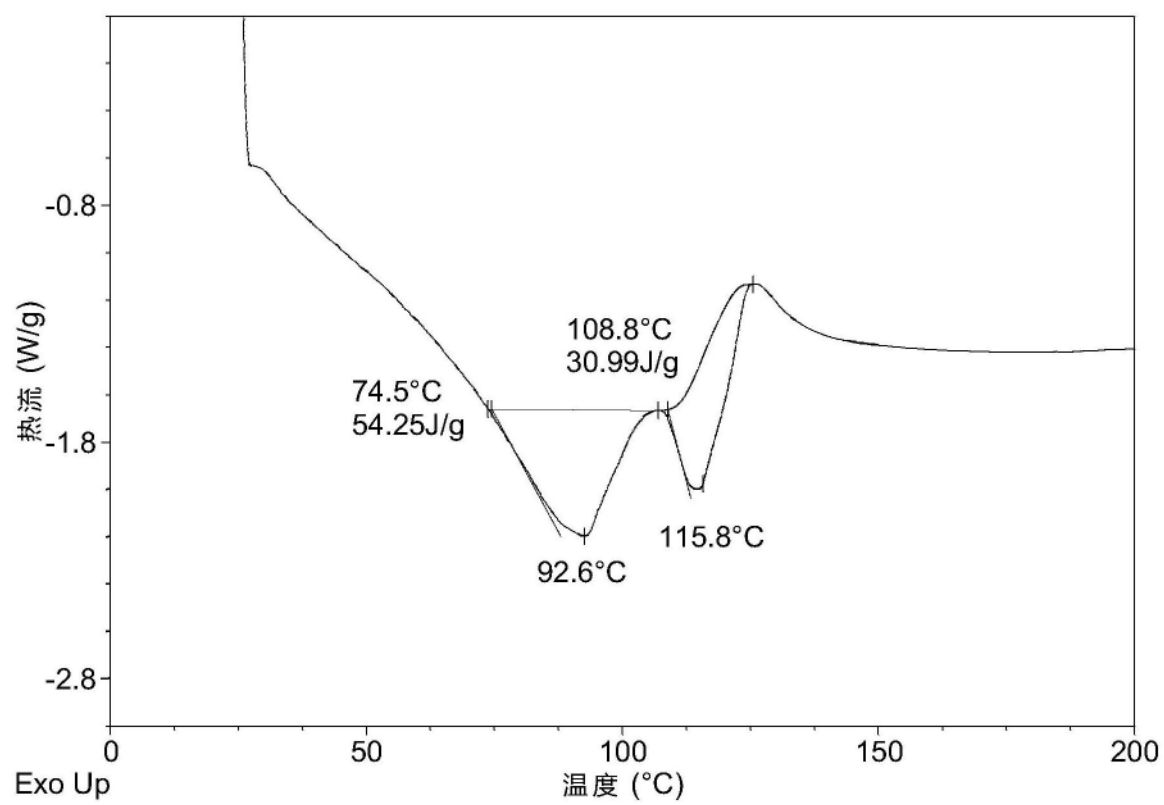


图10

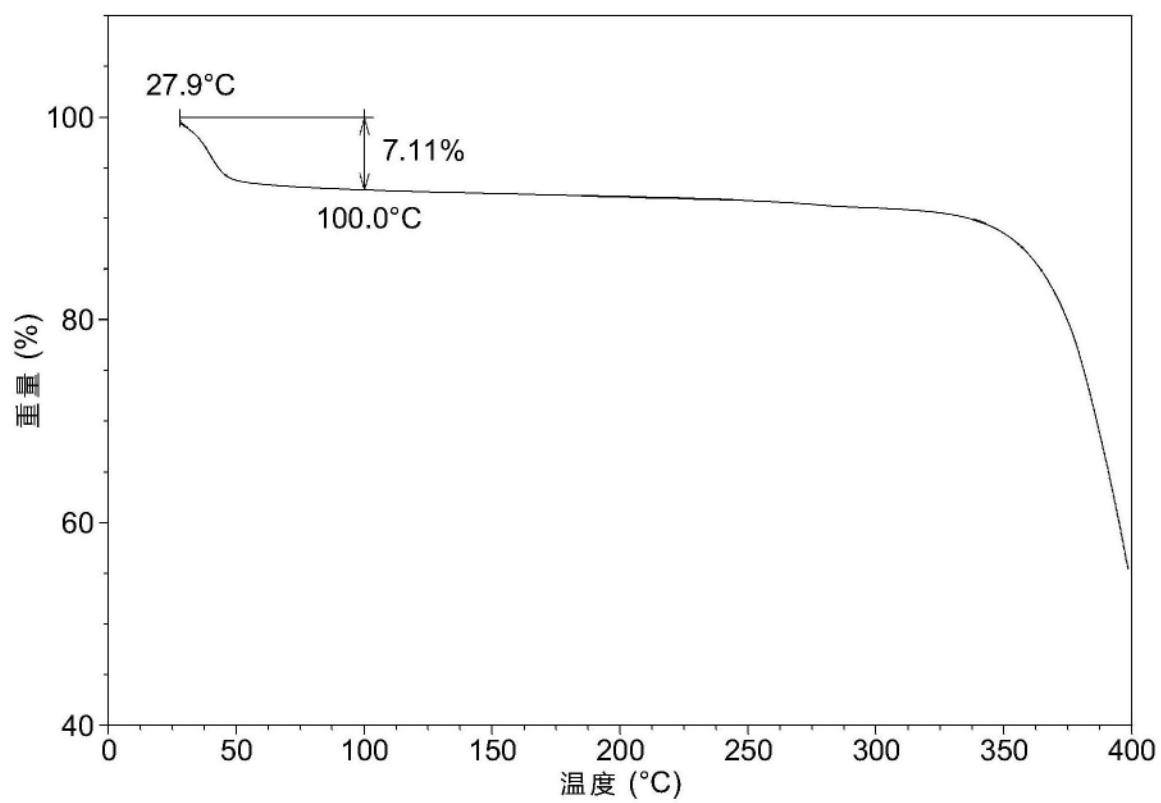


图11

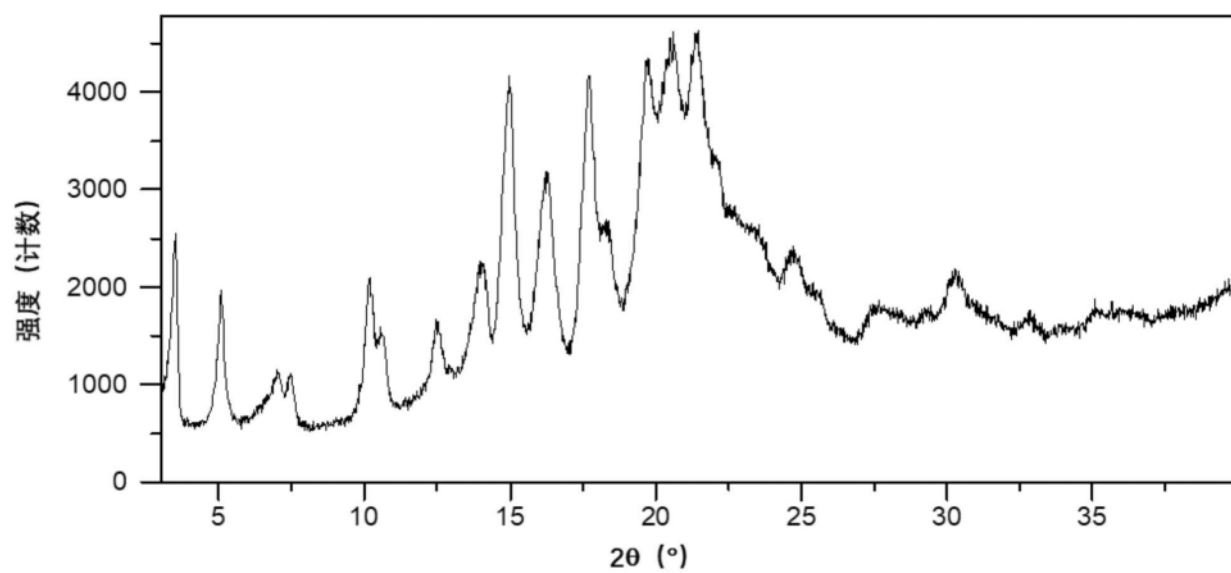


图12

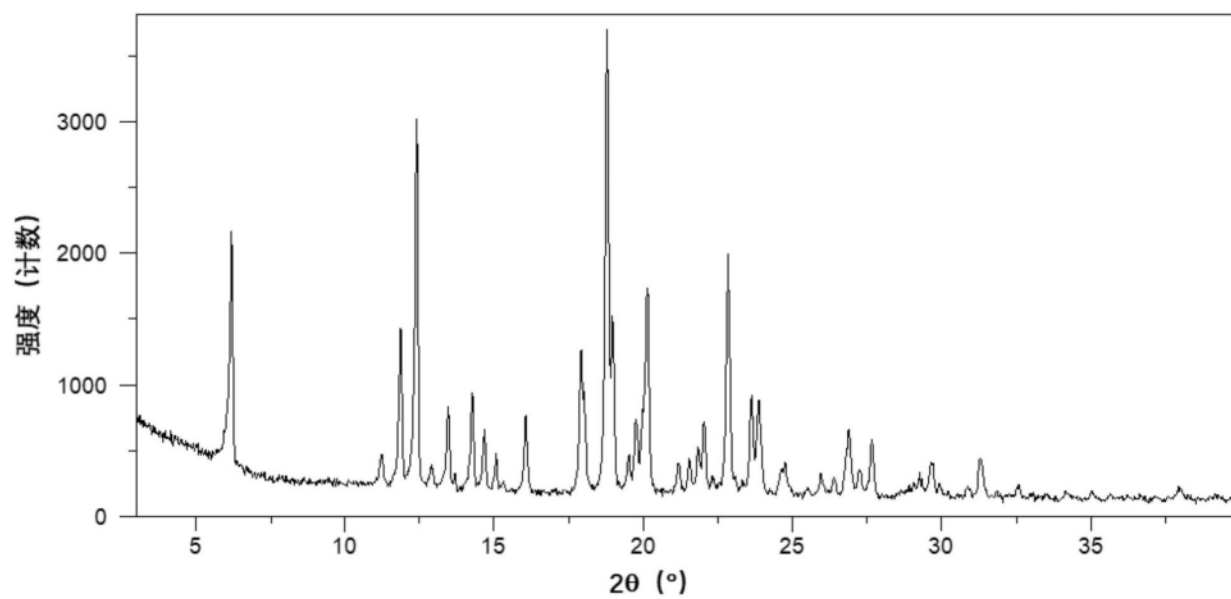


图13

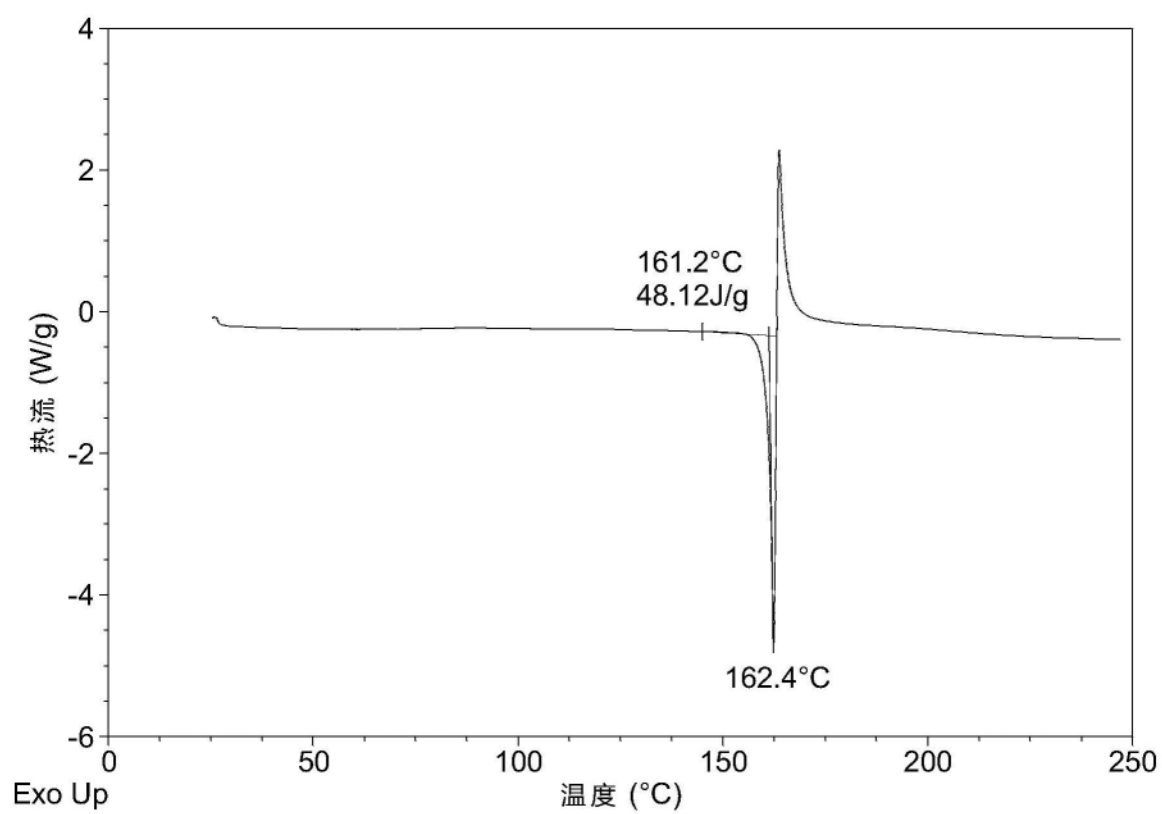


图14

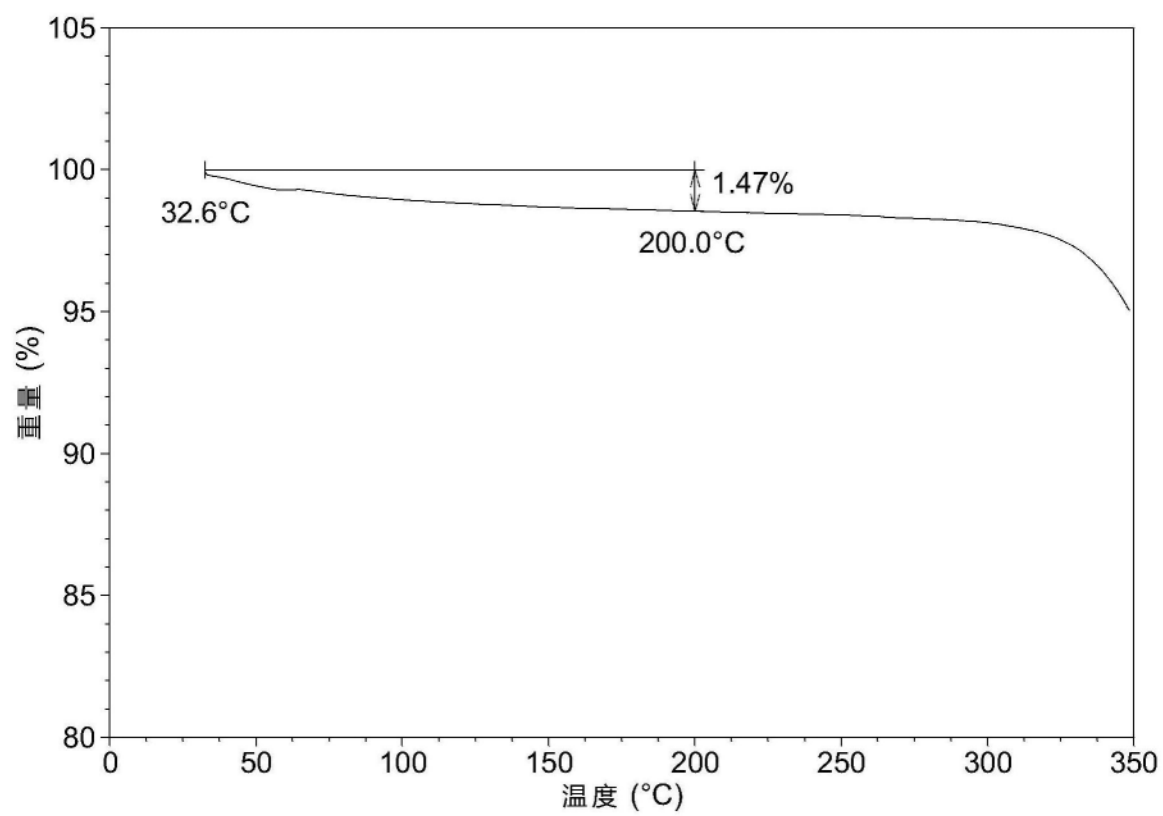
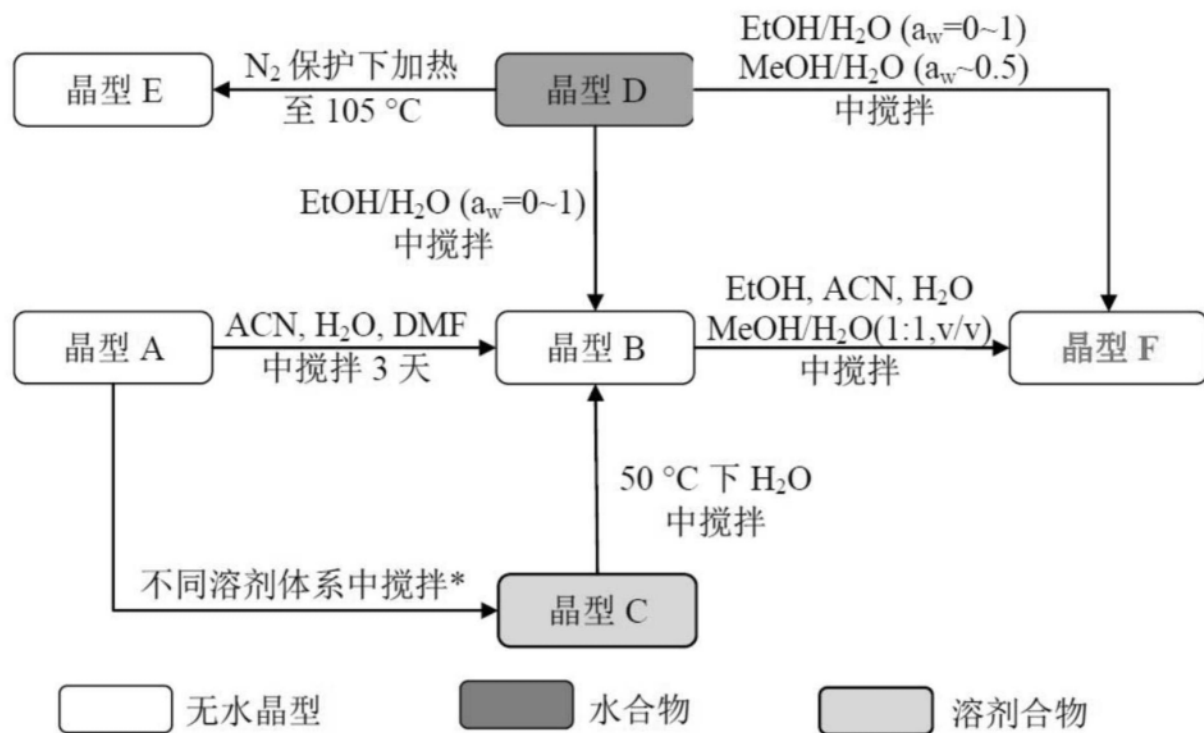


图15



*: 溶剂包括 *acetone*, *1,4-dioxane*, *EtOAc*, *MTBE*, *IPAc*, *n-heptane* 等

图16