



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118922402 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 08

(21) 申请号 202380024450.1

(22) 申请日 2023.02.14

(30) 优先权数据

63/310,469 2022.02.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/013032 2023.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/158634 EN 2023.08.24

(71) 申请人 联合治疗公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 肯尼斯·法尔斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51) Int. Cl.

C07C 271/28 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

C07C 269/08 (2006.01)

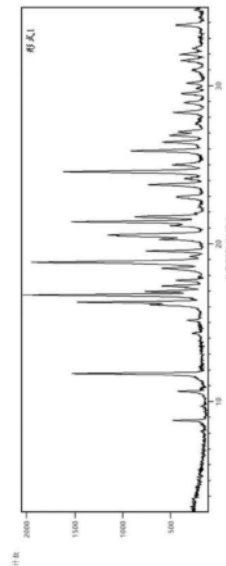
权利要求书5页 说明书38页 附图35页

(54) 发明名称

结晶前列环素 (IP) 受体激动剂及其用途

(57) 摘要

本文描述了结晶形式的前列环素 (IP) 受体激动剂化合物, 及其药物组合物, 及其在治疗可受益于用前列环素 (IP) 受体激动剂化合物治疗的疾病或病况中的使用方法。



1. 一种结晶形式的雷利帕格,其表征为具有:
  - 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 与图2中所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 与图3中所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 与图4中所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。
2. 一种结晶形式的雷利帕格(形式1),其表征为具有:
  - 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 与图12a、图12b、图12c、图12d、图12e、图12f、图13a、图13b、图13c、图13d、图13e、图14a、图14b、图14c、图14d、图14e、图14f、图14g、图15a、图15b、图15c、图16、图17a或图17b中任一者所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。
3. 根据权利要求2所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。
4. 根据权利要求2所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:
  - 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或
  - 与图12a、图12b、图12c、图12d、图12e、图12f、图13a、图13b、图13c、图13d、图13e、图14a、图14b、图14c、图14d、图14e、图14f、图14g、图15a、图15b、图15c、图16、图17a或图17b中任一者所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。
5. 根据权利要求2-4中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为具有:
  - 与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图;或
  - 与图7中所示基本相同的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图;或
  - 示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析 (DTA) 热谱图;或
  - 具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DSC热谱图。
6. 根据权利要求2-5中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为具有:
  - 在0%和90%相对湿度 (RH) 之间至多0.2% (w/w) 的可逆吸水,如通过动态蒸汽吸附 (DVS) 所测定的;或
  - 在0%和90%RH之间的DVS分析之后未改变的XRPD图谱。
7. 根据权利要求5所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:
  - i) 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;

或

与图12a、图12b、图12c、图12d、图12e、图12f、图13a、图13b、图13c、图13d、图13e、图14a、图14b、图14c、图14d、图14e、图14f、图14g、图15a、图15b、图15c、图16、图17a或图17b中任一者所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐射所测量的;

以及

ii) 与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图;或

与图7中所示基本相同的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

8. 根据权利要求5所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

i) 在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐射所测量的;以及

ii) 示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析 (DTA) 热谱图;或具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

9. 一种结晶形式的雷利帕格 (形式1), 其表征为具有在100K处基本等于以下项的晶胞参数:

晶系	三斜晶系
空间群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
$\alpha$ (°)	80.888(3)
$\beta$ (°)	71.953(3)
$\gamma$ (°)	68.331(4)
体积(Å <sup>3</sup> )	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
计算的密度(g/cm <sup>3</sup> )	1.330
吸收系数(mm <sup>-1</sup> )	1.858
F(000)	456.0

10. 一种结晶形式的雷利帕格 (式样2), 其表征为具有:

与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐射所测量的;或在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐射所测量的;或。

11. 根据权利要求10所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为具有:

与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图;或

显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件的TGA/DTA热谱图。

12. 根据权利要求11所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐射所测量的;以及

与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图。

13. 根据权利要求11所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ . 辐

射所测量的;以及

显示81°C至89°C的弱吸热和放热事件以及在约124.7°C处具有起始的宽吸热事件的TGA/DTA热谱图。

14. 根据权利要求10-13中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式的雷利帕格进一步表征为具有在加热时转化为根据权利要求2-9中任一项所述的结晶形式的雷利帕格的XRPD。

15. 根据权利要求10-14中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶式样2的雷利帕格进一步表征为二甲亚砜溶剂化物。

16. 一种结晶形式的雷利帕格(形式3),其表征为具有与图3中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或

在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

17. 根据权利要求16所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为具有:

与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图;或

显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为约17.8%的热重分析(TGA)迹线;或

显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图。

18. 根据权利要求17所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

与图3中所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

19. 根据权利要求17所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为约17.8%的热重分析(TGA)迹线;或显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图。

20. 根据权利要求16-19中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为水合物。

21. 一种结晶形式的雷利帕格(式样4),其表征为具有与图4中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或

在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

22. 根据权利要求21所述的结晶形式的雷利帕格,其进一步表征为具有与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图;或

显示在约29.0°C处具有起始的宽吸热事件、在约127.8°C处具有起始的急剧吸热事件或两者的差示热分析(DTA)热谱图。

23. 根据权利要求22所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

与图4中所示基本相同的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

24. 根据权利要求22所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式表征为具有:

在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .

辐射所测量的;以及

显示在约29.0°C处具有起始的宽吸热事件、在约127.8°C处具有起始的急剧吸热事件或两者的差示热分析(DTA)热谱图。

25. 根据权利要求21-24中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式的雷利帕格进一步表征为具有在干燥时转化为根据权利要求2-9中任一项所述的结晶形式的雷利帕格的XRPD。

26. 根据权利要求21-24中任一项所述的结晶形式的雷利帕格,其中所述结晶形式的雷利帕格进一步表征为具有在干燥时转化为无定形形式的雷利帕格的XRPD。

27. 无定形雷利帕格,其表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

28. 根据权利要求24所述的无定形雷利帕格,其中所述无定形雷利帕格进一步表征为在干燥时转化为根据权利要求2-9中任一项所述的结晶形式的雷利帕格。

29. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-26中任一项所述的结晶雷利帕格和至少一种药学上可接受的赋形剂。

30. 一种药物组合物,其包含根据权利要求27或28所述的无定形形式和至少一种药学上可接受的赋形剂。

31. 根据权利要求29或30所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制为适于通过口服施用、鼻内施用或吸入向对象施用的固体形式药物组合物的形式。

32. 根据权利要求29、30或31所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈片剂、丸剂或胶囊的形式。

33. 根据权利要求29、30或31所述的药物组合物,其中所述药物组合物用干粉吸入器(DPI)或定量吸入器(MDI)向对象施用。

34. 一种在有需要的对象中治疗动脉型肺动脉高压(PAH)的方法,其包括施用根据权利要求1至28中任一项所述的雷利帕格,或根据权利要求29至33中任一项所述的药物组合物。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述PAH选自:

(a) 特发性PAH;

(b) 家族性PAH;

(c) 与选自以下项的胶原血管病相关联的PAH:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎;

(d) 高安动脉炎、多肌炎和皮肌炎;

(e) 与选自以下项的先天性心脏病相关联的PAH:患者中的心房脓毒性缺陷(ASD)、心室脓毒性缺陷(VSD)以及动脉导管未闭;

(f) 与门脉高压相关联的PAH;

(g) 与HIV感染相关联的PAH;

(h) 与摄取药物或毒素相关联的PAH;与遗传性出血性毛细血管扩张症相关联的PAH;

(i) 与脾切除术相关联的PAH;

(j) 与显著的静脉或毛细血管受累相关联的PAH;

(k) 与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关联的PAH;以及

(l) 与患者中的肺毛细血管瘤病(PCH)相关联的PAH。

36. 根据权利要求34所述的方法,其中所述PAH是世界卫生组织(WHO)组1的PAH。

37. 根据权利要求34至36中任一项所述的方法, 其中所述对象具有世界卫生组织(WHO)/纽约心脏协会(NYHA)功能II类至IV类症状。

38. 一种合成无定形雷利帕格的方法, 其包括将结晶形式的雷利帕格转化成无定形形式的雷利帕格, 其中所述无定形雷利帕格表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述方法包括干燥根据权利要求21-24中任一项所述的结晶形式的雷利帕格。

40. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述方法包括在有机溶剂中冻干雷利帕格的溶液。

41. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述有机溶剂是1,4-二噁烷。

42. 根据权利要求40或41所述的方法, 其中所述溶液中雷利帕格的浓度为至多5mg/mL。

43. 根据权利要求40或41所述的方法, 其中所述雷利帕格溶液的浓度为至多3mg/mL。

## 结晶前列环素 (IP) 受体激动剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年2月15日提交的美国临时申请号63/310,469的权益,其通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文描述了固态形式的前列环素 (IP) 受体激动剂雷利帕格 (ralinepag), 以及其药物组合物, 及其在治疗可受益于用雷利帕格治疗的疾病或病况中的使用方法。

### 背景技术

[0004] 前列环素 (IP) 受体在血小板上和若干组织 (包括肺、心脏、主动脉、肝脏、肾脏和血管) 的平滑肌细胞上表达。IP受体的活化导致细胞环腺苷单磷酸 (cAMP) 增加, 随后在动脉中血管舒张并且抑制血小板的聚集。针对PGI<sub>2</sub>替代疗法用于治疗例如动脉型肺动脉高压 (PAH) 已经证明改善血液动力学、运动能力和生存。

### 发明内容

[0005] 本公开涉及各种固态形式的前列环素 (IP) 受体激动剂雷利帕格。此类形式的雷利帕格对于在可受益于前列环素 (IP) 受体激动剂活性的哺乳动物中调节此类活性是有用的。

[0006] 在一方面, 本文描述了结晶形式的雷利帕格, 其表征为具有: 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的; 或与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的; 或与图3中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的; 或与图4中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的。

[0007] 在另一方面, 本文描述了结晶形式的雷利帕格 (形式1), 其表征为具有与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的; 或在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的。

[0008] 在一些实施方案中, 本文描述了结晶形式的雷利帕格 (形式1), 其表征为具有与图12a、图12b、图12c、图12d、图12e、图12f、图13a、图13b、图13c、图13d、图13e、图14a、图14b、图14c、图14d、图14e、图14f、图14g、图15a、图15b、图15c、图16、图17a或图17b中任一者所示基本相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 如使用Cu K $\alpha$ . 辐射所测量的。

[0009] 在一些实施方案中, 结晶形式的雷利帕格 (形式1) 进一步表征为具有: 与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图; 或与图7中所示基本相同的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

[0010] 在一些实施方案中, 结晶形式的雷利帕格 (形式1) 进一步表征为具有: 示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析 (DTA) 热谱图; 具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

[0011] 在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(形式1)进一步表征为具有在0%和90%相对湿度(RH)之间0.1% (w/w)的可逆吸水。

[0012] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格进一步表征为具有在0%和90% RH之间的动态蒸汽吸附(DVS)分析之后未改变的XRPD。

[0013] 在另一方面,本文描述了结晶形式的雷利帕格(形式1),其表征为具有在100K处基本等于以下项的晶胞参数:

	晶系	三斜晶系
	空间群	P-1
	a (Å)	10.1269(9)
	b (Å)	10.7838(8)
	c (Å)	11.1906(8)
	$\alpha$ (°)	80.888(3)
[0014]	$\beta$ (°)	71.953(3)
	$\gamma$ (°)	68.331(4)
	体积(Å <sup>3</sup> )	1078.51(15)
	Z, Z'	2, 1
	计算的密度(g/cm <sup>3</sup> )	1.330
	吸收系数(mm <sup>-1</sup> )	1.858
	F(000)	456.0

[0015] 在又另一方面,本文描述了结晶形式的雷利帕格(形式2),其表征为具有与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0016] 在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样2)进一步表征为具有与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样2)进一步表征为具有显示81°C至89°C的弱吸热和放热事件以及在约124.7°C处具有起始的宽吸热事件的差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样2)进一步表征为具有在加热时转化为结晶形式的雷利帕格(形式1)的XRPD。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样2)进一步表征为二甲亚砷溶剂化物。

[0017] 在又另一方面,本文描述了结晶形式的雷利帕格(形式3),其表征为具有与图3中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0018] 在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(形式3)进一步表征为具有与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(形式3)进一步表征为具有显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为约17.8%的热重分析(TGA)迹线。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(形式3)进一步表征为具有显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(形式3)进一步表征为水合物。

[0019] 在又另一方面,本文描述了结晶形式的雷利帕格(式样4),其表征为具有与图4中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;或在 $15.0 \pm 0.2^\circ$

20、16.7±0.2°20、18.0±0.2°20、18.7±0.2°20、18.9±0.2°20处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0020] 在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样4)进一步表征为具有与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样4)进一步表征为具有显示在约29.0°C处具有起始的宽吸热事件、在约127.8°C处具有起始的急剧吸热事件或两者的差示热分析(DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格(式样4)进一步表征为具有在干燥时转化为结晶形式的雷利帕格(形式1)的XRPD。在一些实施方案中,结晶形式的雷利帕格进一步表征为具有在干燥时转化为无定形雷利帕格的XRPD。

[0021] 在又另一方面,本文描述了无定形雷利帕格,其表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。在一些实施方案中,无定形雷利帕格进一步表征为在干燥时转化为结晶形式的雷利帕格(形式1)。

[0022] 本文还描述了药物组合物,其包含本文所描述的结晶雷利帕格和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物被配制为适于通过口服施用、鼻内施用或吸入向对象施用的固体形式药物组合物的形式。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于向哺乳动物口服施用的固体形式药物组合物的形式。在一些实施方案中,药物组合物呈片剂、丸剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,药物组合物用干粉吸入器(DPI)或定量吸入器(MDI)施用。

[0023] 本文还描述了药物组合物,其包含无定形雷利帕格和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物被配制为适于通过口服施用、鼻内施用或吸入向对象施用的固体形式药物组合物的形式。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于向哺乳动物口服施用的固体形式药物组合物的形式。在一些实施方案中,药物组合物呈片剂、丸剂或胶囊的形式。在一些实施方案中,药物组合物用干粉吸入器(DPI)或定量吸入器(MDI)施用。

[0024] 在一方面,本文描述了在有需要的对象中治疗动脉型肺动脉高压(PAH)的方法,其包括施用结晶雷利帕格或无定形雷利帕格,或包含结晶雷利帕格或无定形雷利帕格的药物组合物。在一些实施方案中,PAH选自:特发性PAH;家族性PAH;与选自以下项的胶原血管病相关联的PAH:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多肌炎和皮炎;与选自以下项的先天性心脏病相关联的PAH:患者中的心房脓毒性缺陷(ASD)、心室脓毒性缺陷(VSD)以及动脉导管未闭;与门脉高压相关联的PAH;与HIV感染相关联的PAH;与摄取药物或毒素相关联的PAH;与遗传性出血性毛细血管扩张症相关联的PAH;与脾切除术相关联的PAH;与显著的静脉或毛细血管受累相关联的PAH;与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关联的PAH以及与患者中的肺毛细血管瘤病(PCH)相关联的PAH。在一些实施方案中,PAH是世界卫生组织(WHO)组1的PAH。在一些实施方案中,对象具有WHO/NYHA功能II类至IV类症状。

[0025] 在一方面,本文描述了合成无定形雷利帕格的方法,其中无定形雷利帕格表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,方法包括将形式1、形式3、式样2或式样4的雷利帕格转化成无定形形式。在一些实施方案中,方法包括干燥结晶式样4的雷利帕格。在一些实施方案中,方法包括冻干有机溶剂中的雷利帕格溶液。在一些实施方案中,有机溶

剂是1,4-二噁烷。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多5mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多3mg/mL。

[0026] 本文所描述的化合物、方法和组合物的其他目标、特征和优点从以下详细描述中将变得显而易见。然而,应当理解的是,详细描述和具体示例尽管指示特定实施方案,但是仅通过说明的方式给出,因为从该详细描述中,在本公开的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见。

### 附图说明

[0027] 本发明的特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下详细说明和附图将更好地理解本发明的特征,在详细说明中阐述了利用本发明原理的说明性实施方案,其中:

[0028] 图1展示了结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0029] 图2展示了结晶式样2的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0030] 图3展示了结晶形式3的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0031] 图4展示了结晶式样4的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0032] 图5展示了无定形雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0033] 图6展示了结晶形式1的雷利帕格的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图。

[0034] 图7展示了结晶形式1的雷利帕格的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

[0035] 图8展示了结晶式样2的雷利帕格的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图。

[0036] 图9展示了结晶形式3的雷利帕格的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图。

[0037] 图10展示了结晶式样4的雷利帕格的热重分析/差示热分析 (TGA/DTA) 热谱图。

[0038] 图11展示了结晶形式1的雷利帕格的模拟 (顶部) 和实验 (底部) XRPD衍射图谱的重叠。

[0039] 图12a至12f展示了获得自实施例3中溶剂溶解度研究筛选的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。所有图在顶部处展示了形式1的参考X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应于优选取向。

[0040] 图13a至13e展示了获得自实施例4中热循环实验后的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。所有图在顶部处展示了形式1的参考XRPD图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应于优选取向。

[0041] 图14a至14e展示了获得自实施例4中热循环后并在40°C在真空烘箱中干燥的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。所有图在顶部处展示了形式1的参考X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应于优选取向。

[0042] 图14f展示了热循环后结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。当干燥时仅形式1在所有样品中被回收。

[0043] 图14g展示了热循环后结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。形式1产生自热循环后所回收的5种固体中的3种。该形式在干燥时保留。发现来自DMA/水和NMP/水的无定形固体干燥为形式1。

[0044] 图15a至15c展示了实施例4中蒸发母液之后所获得的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。(实施例4中母液的添加反溶剂之后获得最后一个描绘的样品)。所有图在顶部处展示了形式1的参考X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应

于优选取向。

[0045] 图16展示了实施例4中急速冷却母液之后所获得的分离的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。所有图在顶部处展示了形式1的参考X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应于优选取向。

[0046] 图17a和17b展示了实施例4中母液的添加反溶剂之后所获得的结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。所有图在顶部处展示了形式1的参考X射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。用 (P0) 标记的XRPD图谱对应于优选取向。

### 具体实施方式

[0047] 虽然小分子抑制剂当在溶液中溶解时通常最初评估其活性,但固态特征诸如多晶型也是重要的。原料药的多晶型形式可以具有不同的物理性质,包括熔点、表观溶解度、溶解速率、光学和机械性质、蒸气压和密度。这些性质可以对加工或制造原料药和药物产品的能力具有直接影响。此外,这些性质的差异可以并且经常导致药物的不同多晶型形式的不同的药物代谢动力学特征。因此,在来自各种制造商的药物产品的“相同性”的监管审核下,多晶型经常是重要的因素。

[0048] 动脉型肺动脉高压 (PAH)、PGI<sub>2</sub>以及IP受体激动剂

[0049] 肺动脉高压 (PH) 是一种罕见的进行性疾病,其特征在于升高的肺血管阻力 (PVR),其可以导致右心室扩大、肥大、心力衰竭和最终死亡。根据当前世界卫生组织 (WHO) 分类,基于不同原因,有五个不同的PH组。这些被称为PH WHO组。组1是动脉型肺动脉高压 (PAH),其特征在于肺血管的增厚和硬化。尽管PAH处理能力在过去15年中已经显著改善,但死亡率仍然不可接受地高,诊断后中值预期寿命为7年。WHO组2包括左心疾病所致的PH。在这些患者中,心脏问题而不是肺血管问题主要对疾病状态负责。WHO组3包括慢性肺疾病和/或低氧(低氧水平)所致的PH。组3包括与间质性肺疾病 (PH-ILD) 相关联的肺动脉高压和与肺纤维化相关联的PH。WHO组4被称为慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH)。WHO组5是PH以未被充分了解的方式继发于其他疾病的情况。治疗取决于PH的形式。例如,PAH经常用前列环素治疗。无论分类如何,PH是严重且通常致命的疾病。

[0050] 根据最初由纽约心脏协会 (NYHA) 开发用于心力衰竭的系统,PH(包括PAH)的严重性分级为四个功能类别,并且然后由WHO针对患有PAH的患者来修改。患者在疾病的最早阶段(即功能I类)通常无症状,但随着疾病进展,其症状(包括劳力性呼吸困难、疲劳、外周性水肿和晕厥)可能与其他心肺疾病难以区分。许多患者直到已发展出WHO/NYHA功能II类或III类症状才被诊断。

[0051] 动脉型肺动脉高压 (PAH) 具有多因素的病理生物学。血管收缩、肺血管壁的重塑和血栓形成有助于增加PAH中的肺血管阻力 (Humbert等人, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S)。

[0052] 本文公开的化合物在治疗动脉型肺动脉高压 (PAH) 及其症状中是有用的。PAH应理解为涵盖2003年世界卫生组织 (WHO) 动脉型肺动脉高压临床分类中所描述的所有形式的动脉型肺动脉高压。那些形式包括特发性PAH (IPAH); 家族性PAH (FPAH); 与其他病况相关联的PAH (APAH), 诸如与胶原血管病相关联的PAH、与先天性体-肺分流相关联的PAH、与门脉高压相关联的PAH、与HIV感染相关联的PAH、与药物或毒素相关联的PAH或其他相关联的PAH;

以及与显著的静脉或毛细血管受累相关联的PAH。

[0053] 特发性PAH是指病因不明的PAH。

[0054] 家族性PAH是指怀疑或证实其遗传传递的PAH。

[0055] 与胶原血管病相关联的PAH应理解为涵盖与硬皮病相关联的PAH、与CREST(皮肤钙质沉着症、雷诺现象、食道功能障碍、硬皮病和毛细血管扩张)综合征相关联的PAH、与系统性红斑狼疮(SLE)相关联的PAH、与类风湿性关节炎相关联的PAH、与高安动脉炎相关联的PAH、与多肌炎相关联的PAH和与皮肌炎相关联的PAH。

[0056] 与先天性体-肺分流相关联的PAH应理解为涵盖与心房脓毒性缺陷(ASD)相关的PAH、与心室脓毒性缺陷(VSD)相关联的PAH以及与动脉导管未闭相关联的PAH。

[0057] 与药物或毒素相关联的PAH应理解为涵盖与摄取阿米雷司相关联的PAH、与摄取芬氟拉明化合物相关联的PAH(例如,与摄取芬氟拉明相关联的PAH或与摄取右芬氟拉明相关联的PAH)、与摄取某些毒性油相关联的PAH(例如,与摄取菜籽油相关联的PAH)、与摄取吡咯里西啶生物碱相关联的PAH(例如,与摄取灌木茶(bush tea)相关联的PAH)以及与摄取野百合碱相关联的PAH。

[0058] 与其他相关联的PAH应理解为涵盖与甲状腺病症相关联的PAH、与糖原贮积病相关联的PAH、与戈谢病相关联的PAH、与遗传性出血性毛细血管扩张症相关联的PAH、与血红蛋白病相关联的PAH、与骨髓增生性病症相关联的PAH以及与脾切除术相关联的PAH。

[0059] 与显著的静脉或毛细血管受累相关联的PAH应理解为涵盖与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关联的PAH和与肺毛细血管瘤病(PCH)相关联的PAH。(参见,例如Simonneau等人, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:5S-12S; McGoon等人, *Chest*, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, *Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2007, 2:369-399; McLaughlin等人, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Strauss等人, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:127-142; Taichman等人, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:1-22)。

[0060] Badesch等人给出了PAH与硬皮病的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(Badesch等人, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132:425-434)。Humbert等人证明了PAH与胶原血管病混合性结缔组织病(MCTD)、系统性红斑狼疮(SLE)、舍格伦综合征和CREST综合征的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Eur. Respir. J.*, 1999, 13:1351-1356)。Miwa等人提出了PAH与CREST综合征的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Int. Heart J.*, 2007, 48:417-422)。Robbins等人示出了PAH与SLE的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Chest*, 2000, 117:14-18)。Aguilar等人说明了PAH与HIV感染的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162:1846-1850)。Rosenzweig等人公布了PAH与先天性心脏缺陷(包括ASD、VSD和动脉导管未闭)的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Circulation*, 1999, 99:1858-1865)。Archer等人提出了PAH与芬氟拉明或右芬氟拉明或安立生坦(anorexigens)的关联的证据(*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158:1061-1067)。McGoon等人证明了PAH与遗传性出血性毛细血管扩张症的关联的证据(*Chest*, 2004, 126:14-34)。Hoepfer等人提出了PAH与脾切除术关联的证据(*Ann. Intern. Med.*, 1999, 130:506-509)。Hoepfer等人示出了PAH与门脉高压的关联以及PGI<sub>2</sub>受体激动剂对PAH的有益效果的证据(*Eur. Respir. J.*, 2005, 25:502-508)。

[0061] PAH的症状包括呼吸困难、心绞痛、晕厥和水肿 (McLaughlin等人, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431)。本文公开的化合物在治疗PAH的症状中是有用的。

[0062] 在一些实施方案中,动脉型肺动脉高压 (PAH) 选自:特发性PAH;家族性PAH;与选自以下项的胶原血管病相关联的PAH:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多肌炎和皮炎;与选自以下项的先天性心脏病相关联的PAH:患者中的心房脓毒性缺陷 (ASD)、心室脓毒性缺陷 (VSD) 以及动脉导管未闭;与门脉高压相关联的PAH;与HIV感染相关联的PAH;与摄取药物或毒素相关联的PAH;与遗传性出血性毛细血管扩张症相关联的PAH;与脾切除术相关联的PAH;与显著的静脉或毛细血管受累相关联的PAH;与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关联的PAH以及与患者中的肺毛细血管瘤病 (PCH) 相关联的PAH。

[0063] 研究表明患有PAH的患者在前列环素和血栓烷A<sub>2</sub>活性具有改变,包括内皮素合成增加以及一氧化氮合酶在肺动脉系统中的表达减少,所有这些都助于血管收缩/血管舒张不平衡、血栓形成、细胞增殖以及肺动脉壁重塑。目前可用于PAH的药物疗法靶向前列环素(也称为前列腺素I<sub>2</sub> [PGI<sub>2</sub>])、内皮素和一氧化氮通路。

[0064] PAH的治疗指南支持使用口服内皮素受体拮抗剂 (ERA)、磷酸二酯酶5型抑制剂 (PDE5-I) 或可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 刺激剂作为单一疗法或联合用于具有WHO/NHYA功能III类的PAH患者。ERA靶向内皮素通路,而PDE5-I和sGC刺激剂靶向一氧化氮通路。有三种商业上可获得的ERA,安贝生坦、波生坦和马西替坦;有两种商业上可获得的PDE5-I,西地那非和他达拉非;以及一种商业上可获得的sGC刺激剂,利奥西呱,这些药物经批准用于治疗PAH。这些药物可以改善患有症状性PAH的患者的运动能力、症状和/或心肺血液动力学变量。关于它们是否延长这个群体的生存时间存在不确定性。

[0065] PGI<sub>2</sub>是花生四烯酸的代谢物并且经由环氧化酶通路形成。内皮细胞是PGI<sub>2</sub>的主要来源。PGI<sub>2</sub>及其模拟物的血管效应主要由PGI<sub>2</sub> (IP) 受体的活化来介导,并且包括血管舒张、平滑肌细胞增殖的抑制和血小板聚集的抑制。IP受体在血小板上和若干组织(包括肺、心脏、主动脉、肝脏、肾脏和血管)的平滑肌细胞上表达。IP受体的活化导致细胞环腺苷单磷酸 (cAMP) 增加,随后在动脉中血管舒张并抑制血小板的聚集。对于PGI<sub>2</sub>替代疗法,已经清楚地证明了改善的血液动力学、运动能力和生存。

[0066] 依前列醇 (Epoprostenol) (一种合成PGI<sub>2</sub>类似物) 是一种强效的血管舒张剂和血小板聚集的抑制剂,并且是经批准用于PAH疗法的第一治疗剂。与常规疗法相比,依前列醇改善了患有PAH的患者的预后,验证了IP受体作为PAH疗法的靶标。然而,依前列醇需要通过移动式泵连续输注,它在室温是不稳定的,并且与静脉导管相关的感染和血栓形成相关联。根据第5届世界研讨会以及欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会 (ESC/ERS) 指南所提出的治疗算法,可注射的前列环素类似物应该在PAH严重性分类为WHO/NYHA功能III至IV类的患者中施用。

[0067] 后续PGI<sub>2</sub>类似物,诸如曲前列环素(连续皮下和静脉内输注、间歇吸入、以及口服)和伊洛前列素(间歇吸入),已经通过改善的运动能力和/或临床症状恶化的延缓而证明疗效。这些前列环素经处方用于患有WHO/NYHA功能II至IV PAH的患者。尽管这些前列环素类似物解决了与依前列醇相关联的一些局限性,但它们除了典型的前列环素相关副作用(诸如头痛、恶心、潮红、腹泻以及下颌疼痛)之外,还具有关于频繁给药(伊洛前列素)和注

射部位疼痛(皮下曲前列环素)的缺点。

[0068] 司来帕格(Selexipag)是一种口服的选择性IP受体激动剂,其在美国和其他地方经批准用于治疗PAH以延缓疾病进展并降低因PAH住院治疗的风险。ESC/ERS指南推荐使用司来帕格来治疗患有严重性为WHO/NYHA功能II至III类的PAH的患者。虽然司来帕格及其活性代谢物具有类似于内源性前列环素的作用模式(IP受体激动),但它们在化学上不同于具有不同药理学性质的前列环素类似物。司来帕格已经示出在17周的治疗后降低PVR,并且证明复合发病率和死亡率终点降低了40%。然而,司来帕格活性代谢物的有效半衰期短(3至4小时)导致BID施用之后峰血浆浓度和谷血浆浓度之间相对大的波动。

[0069] 尽管可用的治疗很多,但患有PAH的患者的功能限制和生存仍不令人满意。司来帕格在延缓疾病进展和降低PAH的住院治疗风险方面的成功支持口服前列环素疗法的实用并为进一步优化非前列腺素IP受体激动剂铺平道路。研究努力聚焦于优化非前列腺素IP受体活化、生物利用率和PK旨在提供与口服制剂的持续不断和强效的靶标衔接,该口服制剂提供与肠胃外的前列腺环素类似的临床疗效。

[0070] 如本文所描述的,对于目前经批准用于治疗PAH的口服前列环素类似物和非前列腺素IP受体激动剂,雷利帕格以及其结晶形式和无定形相、其药物组合物可以是有吸引力的口服替代物。在一些实施方案中,本文公开的化合物在治疗除PAH之外的PH中是有用的。例如,本文公开的化合物对于治疗组3形式的PH,诸如PH-ILD或与肺纤维化相关联的PH是有用的。

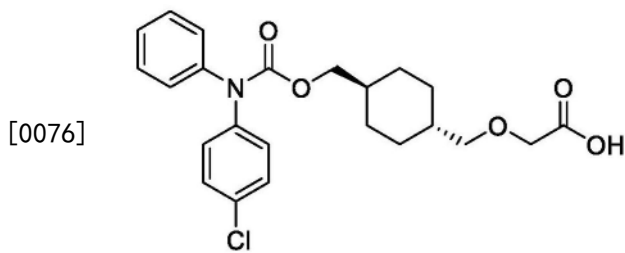
[0071] 本公开的方法和组合物还可以适用于治疗其他病况,诸如血小板聚集;冠状动脉疾病;心肌梗死;短暂性脑缺血发作;心绞痛;中风;缺血再灌注损伤;再狭窄;心房纤颤;血管成形术或冠状动脉旁路手术个体或者患有心房纤颤的个体中的血块形成;动脉粥样硬化血栓形成;哮喘或其症状;糖尿病相关病症,诸如糖尿病性周围神经病变、糖尿病性肾病或糖尿病性视网膜病变;青光眼或其他具有异常眼压的眼疾病;高血压;炎症;牛皮癣;银屑病性关节炎;类风湿性关节炎;克罗恩病;移植排斥;多发性硬化;系统性红斑狼疮(SLE);溃疡性结肠炎;动脉粥样硬化;痤疮;1型糖尿病;2型糖尿病;败血症以及慢性阻塞性肺病症(COPD)。

[0072] 在一些实施方案中,本公开的方法和组合物对于治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)是有用的。在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物对于在手术治疗之后治疗持久性/复发性CTEPH(WHO组4)是有用的。在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物对于治疗不可手术的CTEPH以改善运动能力和/或WHO功能类别是有用的。

[0073] 雷利帕格

[0074] 雷利帕格是指“2-([(1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)-环己基]甲氧基)乙酸”、“乙酸,2-((反-4-((((4-氯苯基)苯基氨基)-羰基)氧基)甲基)环己基)甲氧基)-”、“2-((反-4-((((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基)-氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸”或“APD-811”。其他名称可以是已知的。

[0075] 雷利帕格具有以下化学结构:



[0077] 雷利帕格是一种经开发用于治疗PAH的口服、强效以及选择性IP受体激动剂。雷利帕格已经在健康志愿者群体中的单剂量和多剂量研究中表征。雷利帕格证明 $t_{1/2}$ 比司来帕格(及其活性代谢物MRE-269)的更长,具有在剂量之间的血浆浓度的更小的可变性(峰:谷比率)。司来帕格的相对短的半衰期导致需要BID给药。

[0078] 安全特性表明,在IP受体处的剂量相关药理学发生在0.01mg至0.2mg的较低剂量范围内,副作用与针对IP受体激动剂所报告的那些一致。头对头体外研究已经证明,在增加的细胞cAMP水平下,雷利帕格比司来帕格更强效和有效,导致改善肺动脉血管舒张和更好地抑制人肺动脉平滑肌细胞(PASMC)增殖。

[0079] 雷利帕格导致改善血管舒张和抑制平滑肌增殖,其可以是用于治疗PAH的目前可用的口服前列环素类似物和非前列腺素IP受体激动剂的有吸引力的口服替代物。

[0080] 本文的一个实施方案提供了使IP受体激动的方法,其包括使IP受体与本文公开的雷利帕格或其固态形式接触。

[0081] 先前已经描述了雷利帕格的制备(参见,WO 2009/117095、US 8,895,776、US 10,668,033和US 2020/0375930,其各自通过引用以其整体并入本文)。

[0082] 在一些实施方案中,雷利帕格是无定形的。如本文所使用的,术语“无定形”或“无定形固体形式”或“无定形相”是指缺乏结晶度的固体形式。

[0083] 在一些实施方案中,雷利帕格是结晶的。在一些实施方案中,通过本领域已知的方法来测定结晶度。

[0084] 在一些实施方案中,固体形式的结晶度通过X射线粉末衍射(XRPD)来测定。在一些实施方案中,固体形式的结晶度通过固态NMR来测定。在一些实施方案中,固体形式的结晶度通过傅里叶变换IR光谱(FTIR)来测定。

[0085] 如果多个衍射图谱是可用的,则颗粒统计(PS)和/或优选取向(PO)的评估是可能的。来自多个衍射仪的XRPD图谱当中相对强度的一致性指示良好的取向统计。可替代地,观察到的XRPD图谱可以与基于单晶结构(如果可用)计算的XRPD图谱进行比较。使用区域检测器的二维散射图谱也可以用于评估PS/PO。如果PS和PO两者的作用被确定为可忽略的,则XRPD图谱是样品的粉末平均强度的代表,并且显著峰可以被鉴定为“代表峰”。一般而言,所收集用于确定代表峰的数据越多,越可以确信对那些峰的分类。

[0086] “特征峰”在它们存在的程度上是代表峰的子集,并且用于区分一种结晶多晶型物与另一种结晶多晶型物(多晶型物是具有相同化学组成的结晶形式)。特征峰通过评估哪个代表峰(如果有)针对化合物的所有其他已知的结晶多晶型物于 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内存在于该化合物的一种结晶多晶型物中来确定。并非化合物的所有结晶多晶型物必需具有至少一个特征峰。

[0087] 如本文所使用的术语“优选取向”是指固态形式的微晶的非随机分布的极端情况。

在XRPD中,理想的样品是均匀的并且微晶随机分布在本体固体中。在真正随机的样品中,来自给定平面集的每个可能的反射将具有相等数量的贡献其的微晶。然而,当固态形式处于优选取向时,情况并非如此。因此,比较随机取向衍射图谱与优选取向衍射图谱之间的强度可能看起来完全不同。取决于强度比的定量分析被优选取向极大地扭曲。仔细样品制备对于降低优选取向的发生率是重要的。

[0088] 无定形雷利帕格

[0089] 本文提供了无定形雷利帕格。一些实施方案提供了包含无定形雷利帕格的组合物。

[0090] 在一些实施方案中,无定形雷利帕格表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0091] 在一方面,本文描述了合成无定形雷利帕格的方法,其中该无定形雷利帕格表征为具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,该方法包括将雷利帕格的形式1、形式3、式样2或式样4转化成无定形式。在一些实施方案中,方法包括干燥结晶式样4的雷利帕格。在一些实施方案中,方法包括干燥结晶形式1的雷利帕格。在一些实施方案中,方法包括冻干有机溶剂中的雷利帕格溶液。在一些实施方案中,有机溶剂是1,4-二噁烷。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多10mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多5mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多4mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多3mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多2mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为至多1mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为约0.1mg/mL至约5mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为约0.1mg/mL至约3mg/mL。在一些实施方案中,雷利帕格溶液的浓度为约0.1mg/mL至约4mg/mL。

[0092] 结晶雷利帕格

[0093] 本文还提供了结晶雷利帕格。

[0094] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是非溶剂化的。

[0095] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶雷利帕格是二甲亚砜溶剂化物。

[0096] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是水合物。

[0097] 结晶形式1的雷利帕格

[0098] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是结晶形式1的雷利帕格。在一些实施方案中,本文描述了包含结晶形式1的雷利帕格的组合物。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格被称为结晶式样1的雷利帕格。

[0099] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格是无水的。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格不是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格不是水合的。

[0100] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格由本文所描述的其他固态形式形成。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格是热力学上有利的固态形式的雷利帕格。

[0101] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ 辐射所测量的。

[0102] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .

辐射所测量的。

[0103] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的。

[0104] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

[0105] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图。

[0106] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:与图7中所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0107] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DSC热谱图。

[0108] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:在0%和90%相对湿度(RH)之间0.1% (w/w)的可逆吸水。

[0109] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:在0%和90% RH之间的动态蒸汽吸附(DVS)分析之后未改变的XRPD。

[0110] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:在100K处基本等于以下项的晶胞参数:

晶系	三斜晶系
空间群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
$\alpha$ (°)	80.888(3)
$\beta$ (°)	71.953(3)
$\gamma$ (°)	68.331(4)
体积(Å <sup>3</sup> )	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
计算的密度(g/cm <sup>3</sup> )	1.330
吸收系数(mm <sup>-1</sup> )	1.858
F(000)	456.0

[0111] [0112] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:

[0113] 与图1中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的;以及

[0114] 与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图;

[0115] 或与图7中所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图;或两者。

[0116] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:

[0117] 在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的;以及示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图;或具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DSC热谱图;或两者。

[0118] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:

[0119] 在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K  $\alpha$ . 辐射所测量的;以及

[0120] 示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图;或具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DSC热谱图;或两者。

[0121] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有与图6中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有示出在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:示出具有在约 $127.2^\circ\text{C}$ 处的起始以及在约 $129.5^\circ\text{C}$ 处的峰的急剧吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,其他固态形式的DTA热谱图示出具有 $125^\circ\text{C}$ - $128^\circ\text{C}$ 的起始的吸热事件,这可以归因于通过DTA实验的结晶形式1的雷利帕格的形成。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有与图7中所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DSC热谱图。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有:具有在约 $127.5^\circ\text{C}$ 处的起始以及在约 $129.2^\circ\text{C}$ 处的峰的急剧吸热事件的DSC热谱图。在一些实施方案中,其他固态形式的DSC热谱图示出具有 $125^\circ\text{C}$ - $128^\circ\text{C}$ 的起始的吸热事件,这可以归因于通过DSC实验的结晶形式1的雷利帕格的形成。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有在0%和90%相对湿度(RH)之间0.1% (w/w)的可逆吸水。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有在0%和90% RH之间的动态蒸汽吸附(DVS)分析之后未改变的XRPD。

[0122] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格表征为具有在100K处基本等于以下项的晶胞参数:

	晶系	三斜晶系
	空间群	P-1
	a (Å)	10.1269(9)
	b (Å)	10.7838(8)
	c (Å)	11.1906(8)
	$\alpha$ (°)	80.888(3)
[0123]	$\beta$ (°)	71.953(3)
	$\gamma$ (°)	68.331(4)
	体积(Å <sup>3</sup> )	1078.51(15)
	Z, Z'	2, 1
	计算的密度(g/cm <sup>3</sup> )	1.330
	吸收系数(mm <sup>-1</sup> )	1.858
	F(000)	456.0

[0124] 在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格具有展示优选取向的XRPD图谱。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格具有展示具有大于从不在优选取向的样品所观察到的强度的一些峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,结晶形式1的雷利帕格具有展示对应于优选取向的仅一个或两个峰的XRPD图谱。

[0125] 结晶式样2的雷利帕格

[0126] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是结晶式样2的雷利帕格。在一些实施方案中,本文描述了包含结晶式样2的雷利帕格的组合物。

[0127] 在一些实施方案中,结晶式样2由冻干形成。在一些实施方案中,结晶式样2仅由冻干形成。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格具有较差的结晶度。

[0128] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格是无水的。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格不是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格不是水合的。

[0129] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的。

[0130] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的。

[0131] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格进一步表征为具有与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格进一步表征为具有显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件的差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格进一步表征为具有在加热时转化为形式1的XRPD。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格进一步表征为二甲亚砜溶剂化物。

[0132] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有:

[0133] 与图2中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的;以及

[0134] 与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

[0135] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有:

[0136] 在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的;以及显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件的差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有:

[0137] 在 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu  $K\alpha$ .辐射所测量的;以及显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件的差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

[0138] 在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有与图8中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有显示 $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件以及具有在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处的起始和在约 $127.3^\circ\text{C}$ 处的峰的宽吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中, $81^\circ\text{C}$ 至 $89^\circ\text{C}$ 的弱吸热和放热事件可以归因于结晶式样2的再结晶以及结晶形式1的形成。在一些实施方案中,在约 $124.7^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件可以归因于结晶形式1。在一些实施方案中,结晶式样2的雷利帕格表征为具有在加热时转化为形式1的XRPD。

[0139] 结晶形式3的雷利帕格

[0140] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是结晶形式3的雷利帕格。在一些实施方案中,本文描述了包含结晶形式3的雷利帕格的组合物。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格被称为结晶式样3的雷利帕格。

[0141] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格是高度结晶的。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格是部分结晶的。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格具有较差的结晶度。

[0142] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格仅从具有二甲亚砷的样品回收。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格是二甲亚砷溶剂化物。

[0143] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有与图3中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0144] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0145] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格进一步表征为具有与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格进一步表征为具有显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为17.8%的热重分析(TGA)迹线。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格进一步表征为具有显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的差示热分析(DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格进一步表征为水合物。

[0146] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有与图3中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

[0147] 与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

[0148] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有:

[0149] 具有在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为17.8%的TG迹线;或显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图;

[0150] 或两者。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有:在 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为17.8%的TG迹线;或显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图;或两者。

[0151] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有与图9中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有显示从加热起始升至大约238°C的质量损失为17.8%的TG迹线。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有显示在约74.6°C处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格表征为具有显示具有在约74.6°C处的起始以及在约78.9°C处的峰的急剧吸热事件的DTA热谱图。

[0152] 在一些实施方案中,结晶形式3的雷利帕格具有展示未知的额外峰的XRPD图谱。

[0153] 结晶式样4的雷利帕格

[0154] 在一些实施方案中,结晶雷利帕格是结晶式样4的雷利帕格。在一些实施方案中,本文描述了包含结晶式样4的雷利帕格的组合物。

[0155] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格是高度结晶的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格是部分结晶的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格具有较差的结晶度。

[0156] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格是无水的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格不是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格不是水合的。

[0157] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格仅从水作为反溶剂的样品回收。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格是水合物。

[0158] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有与图4中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0159] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的。

[0160] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格进一步表征为具有与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格进一步表征为具有显示在约 $29.0^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件、在约 $127.8^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件或两者的差示热分析(DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格进一步表征为具有在干燥时转化为形式1的XRPD。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格进一步表征为具有在干燥时转化为无定形雷利帕格的XRPD。

[0161] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有:

[0162] 与图4中所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

[0163] 与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。

[0164] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有:

[0165] 在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及显示在约 $29.0^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件以及在约 $127.8^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图。

[0166] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有:

[0167] 在 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的XRPD图谱,如使用Cu K $\alpha$ .辐射所测量的;以及

[0168] 显示在约 $29.0^\circ\text{C}$ 处具有起始的宽吸热事件以及在约 $127.8^\circ\text{C}$ 处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图。

[0169] 在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有与图10中所示基本相同的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)热谱图。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有显示在熔化前的显著质量损失(21.6%)的TG迹线。在一些实施方案中,这种质量损失

可以归因于残留溶剂或水的损失。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有显示在约29.0°C处具有起始的宽吸热事件以及在约127.8°C处具有起始的急剧吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有:显示具有在约29.0°C处的起始和在约64.0°C处的峰的宽吸热事件,以及具有在约127.8°C处的起始和在约130.4°C处的峰的急剧吸热事件的DTA热谱图。在一些实施方案中,在约29.0°C处具有起始的宽吸热事件可以归因于残留溶剂或水的损失以及结晶式样4的再结晶和结晶形式1的形成。在一些实施方案中,在约127.8°C处具有起始的急剧吸热事件可以归因于结晶形式1。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有在干燥时转化为形式1的XRPD。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有在环境条件下于空气中干燥时转化为形式1的XRPD。在一些实施方案中,结晶式样4的雷利帕格表征为具有在干燥时转化为无定形雷利帕格的XRPD。

#### [0170] 雷利帕格的盐

[0171] 在一方面,制备了雷利帕格的药学上可接受的盐,包括其溶剂化物、水合物和非溶剂化形式。

[0172] 应当理解的是,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且在结晶过程期间用药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等来形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂化物及其结晶形式在本文所描述的过程期间方便地制备或形成。此外,本文所提供的化合物及其结晶形式任选地以非溶剂化以及溶剂化形式存在。

[0173] 如本文所使用的,“药学上可接受的”是指诸如载剂或稀释剂的材料,该材料不废除化合物的生物活性或性质,并且是相对无毒的,即,将材料施用于个体而不引起不期望的生物效应或以有害的方式与含有该材料的组合物的任何组分相互作用。

[0174] 术语“药学上可接受的盐”是指这样的治疗活性剂的形式:其由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子的组合组成,或在替代实施方案中,由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子的组合组成。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P.H. Stahl和C.G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。药用盐通常比非离子种类更可溶并且更迅速地在胃和肠液中溶解,并且因此在固体剂型中是有用的。此外,因为它们的溶解度通常是pH的函数,在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶解是可能的,并且这种能力可以作为延迟和持续释放行为的一个方面来操纵。此外,因为成盐分子可与中性形式平衡,可以调整通过生物膜的通道。

[0175] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使本文公开的化合物与酸反应来获得。在一些实施方案中,本文公开的化合物(即游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟乙基磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸(L)、天冬氨酸(L)、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸(+)、樟脑-10-磺酸(+)、羊蜡酸(癸酸)、羊油酸(己酸)、羊脂酸(辛酸)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨

基磺酸、十二烷基硫酸、1,2-乙二磺酸、乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸(D)、葡萄糖酸(D)、葡萄糖醛酸(D)、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸(DL)、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸(-L)、丙二酸、扁桃酸(DL)、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、2-萘磺酸、烟酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、焦谷氨酸(-L)、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(+L)、硫氰酸、甲苯磺酸(p)以及十一碳烯酸。

[0176] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使雷利帕格与碱反应来获得。在此类情况下,雷利帕格的酸性质子被金属离子(例如,锂离子、钠离子、钾离子、镁离子、钙离子或铝离子)取代。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。

[0177] 在一些情况下,雷利帕格与有机碱(诸如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己基胺、三(羟甲基)胺)配位。在其他情况下,雷利帕格与氨基酸(诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等)形成盐。

[0178] 在一些实施方案中,雷利帕格被制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐或铵盐。

[0179] 在另一方面,制备雷利帕格的共晶,包括其溶剂化物、水合物和非溶剂化形式。通过将质子从一种化合物完全转移至另一种化合物来形成盐。盐和共晶可以基于质子从酸到碱的转移来区分。质子的完全转移发生在酸碱对之间,然而,在共晶形成期间不发生质子转移。

[0180] 施用于哺乳动物(诸如人)的治疗剂(诸如雷利帕格)必须按照监管指南来制备。此类政府规定的指导方针被称为良好制造规范(GMP)。GMP指南概述了活性治疗剂的可接受的污染水平,诸如例如,在最终产物中残留溶剂的量。优选的溶剂是适合于在GMP设施中使用并且与工业安全问题一致的那些。溶剂的类别定义于,例如,国际人用药品注册技术协调会(ICH),“Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3)”,(2005年11月)。

[0181] 溶剂被分成三个类别。1类溶剂是有毒的并且要避免。2类溶剂是在治疗剂的制造期间在使用中受限制的溶剂。3类溶剂是具有低毒性潜力并且对人类健康具有较低风险的溶剂。3类溶剂的数据表明,它们在急性或短期研究中毒性较小并在基因毒性研究中呈阴性。

[0182] 要避免的1类溶剂包括:苯;四氯化碳;1,2-二氯乙烷;1,1-二氯乙烯以及1,1,1-三氯乙烷。

[0183] 2类溶剂的示例为:乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯以及二甲苯。

[0184] 具有低毒性的3类溶剂包括:乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、甲基叔丁基醚(MTBE)、异丙苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯以及四氢呋喃。

[0185] 活性药物成分(API)中的残留溶剂源自API的制备。在一些情况下,通过实际的制造技术没有完全去除溶剂。适当选择用于合成API的溶剂可以提高产率或确定特征(诸如晶

形、纯度和溶解度)。因此,溶剂是合成过程中的关键参数。

[0186] 在一些实施方案中,包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物包含有机溶剂。在一些实施方案中,包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物包括残留量的有机溶剂。

[0187] 在一些实施方案中,包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物包含残留量的3类溶剂。在一些实施方案中,3类溶剂选自乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、甲基叔丁基醚、异丙苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯以及四氢呋喃。在一些实施方案中,3类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、庚烷、异丙醇以及乙醇。

[0188] 在一些实施方案中,包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物包括可检测量的有机溶剂。在一些实施方案中,雷利帕格的药学上可接受的盐是甲苯磺酸盐(即,雷利帕格-甲苯磺酰基)。在一些实施方案中,有机溶剂是3类溶剂(即,1-丁醇)。

[0189] 在其他实施方案中是包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物,其中组合物包含小于约1%的可检测量的溶剂,其中溶剂选自丙酮、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲醇、乙醇、庚烷以及2-丙醇。在进一步实施方案中是包含雷利帕格或其药学上可接受的盐的组合物,其中组合物包含小于约5000ppm的可检测量的溶剂。在又进一步实施方案中是包含雷利帕格的组合物,其中可检测量的溶剂为小于约5000ppm、小于约4000ppm、小于约3000ppm、小于约2000ppm、小于约1000ppm、小于约500ppm或小于约100ppm。

[0190] 定义

[0191] 除非另外说明,否则在本申请中所使用的以下术语具有以下所给出的定义。术语“包括(including)”以及其他形式,诸如“包括(include)”、“包括(includes)”以及“包括(included)”的使用不是限制性的。本文所使用的章节标题仅用于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。

[0192] 对于如本文所使用的制剂、组合物或成分,术语“可接受的”意指对正处于治疗的对象的一般健康没有持续的有害作用。

[0193] 如本文所使用的术语“调节”意为与靶标直接或间接相互作用以便改变靶标的活性,包括(仅通过举例的方式)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或扩展靶标的活性。

[0194] 如本文所使用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、逆激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是激动剂。

[0195] 如本文所使用的,术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等是指可以被使用以使得能够将化合物或组合物递送至期望的生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)以及局部施用。本领域技术人员熟悉可以与本文所描述的化合物和方法一起采用的施用技术。在一些实施方案中,本文所描述的化合物和组合物经口服施用。在一些实施方案中,本文所描述的化合物和组合物经鼻内或通过吸入施用。

[0196] 如本文所使用的术语“共施用”等意在涵盖向单个患者施用所选择的治疗剂,并旨在包括其中通过相同或不同施用途或在相同或不同时间施用试剂的治疗方案。

[0197] 如本文所使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用试剂或化合物的足够量,其将在一定程度上缓解所治疗疾病或病况的一种或多种症状。结果包括减少和/或减轻疾病的病征、症状或原因,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床显著减少所需要的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何个体情况下的适合“有效”量任选地使用诸如剂量递增研究的技术来确定。

[0198] 如本文所使用的术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”意为在效力或持续时间方面增加或延长期望的作用。因此,关于增强治疗剂的作用,术语“增强”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的作用的能力。如本文所使用的,“增强有效量”是指足以增强另一治疗剂在所期望系统中的作用的量。

[0199] 术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人、非人灵长类(诸如黑猩猩以及其他猿类和猴子物种);农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,诸如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一方面,哺乳动物是人。

[0200] 如本文所使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防性地和/或治疗性地缓解、减轻或改善疾病或病况的至少一种症状、预防另外的症状、抑制疾病或病况,例如阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况或阻止疾病或病况的症状。

[0201] 术语“约”意指在统计学上有意义的值的范围内,诸如所述的浓度范围、时间范围、分子量、颗粒尺寸、温度或pH。这样的范围可以在所指示的值或范围的数量级之内,典型地在10%之内,更典型地在5%之内,并且甚至更典型地在3%之内。有时,这样的范围可以在用于测量和/或测定给定值或范围的典型标准方法的实验误差内。由术语“约”所涵盖的可允许变化将取决于研究下的具体系统,并且可以由本领域普通技术人员容易地理解。每当在本申请中叙述范围时,该范围内的每个整数也被认为是本发明的实施方案。

[0202] 如本文所使用以供参考图的术语“基本相同”旨在意指该图被认为代表由本领域技术人员鉴于本领域中可接受的偏差而获得的特征数据的类型和种类。此类偏差可以由与样品尺寸、样品制备、所使用的特定仪器、操作条件和本领域中已知的其他实验条件变化相关的因素引起。例如,本领域技术人员可以理解的是,通过差示扫描量热法(DSC)所测量的吸热起始温度和峰温度可能由于实验的不同而显著变化。例如,本领域技术人员可以容易地识别两个X射线衍射图谱或两个DSC热谱图是否是基本相同的。在一些实施方案中,当两个X射线衍射图谱的特征峰呈现差异不大于 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 时,则认为X射线衍射图谱基本相同。

#### [0203] 药物组合物

[0204] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物和固态形式被配制成药物组合物。以常规方式使用一种或多种药学上可接受的非活性成分配制药剂组合物,该非活性成分有利于将活性化合物加工成药学上所使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的施用途。本文所描述的药物组合物的概述可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania

1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第七版. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 对于此类公开通过引用并入本文。

[0205] 在一些实施方案中, 本文所描述的化合物和固态形式单独施用或与药物组合物中的药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所描述的化合物和组合物的施用可以通过使得能够将化合物递送至作用位点的任何方法来实现。

[0206] 在一些实施方案中, 适合于口服施用的药物组合物呈现为离散单元 (诸如含有预定量的活性成分的胶囊、小袋或片剂); 粉末或颗粒; 在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液; 或水包油液体乳液或油包水液体乳液。在一些实施方案中, 活性成分呈现为大丸剂、药糖剂或糊剂。

[0207] 可以经口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合型胶囊, 以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨糖醇制成的柔软密封胶囊。片剂可以通过 (任选地与一种或多种辅助成分一起) 压制或模制来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压缩呈自由流动形式的活性成分 (诸如粉末或颗粒) 来制备, 该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。在一些实施方案中, 片剂被包衣或刻痕并且被配制以便在其中提供活性成分的缓慢释放或受控释放。用于口服施用的所有制剂应该具有适合于此类施用的剂量。推入配合型胶囊可以含有与填充剂 (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) 以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中, 活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体 (诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇) 中。在一些实施方案中, 添加稳定剂。糖衣丸核心被提供有合适的包衣。为此目的, 可以使用浓缩的糖溶液, 该糖溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶 (carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以添加至片剂或糖衣丸包衣用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0208] 应当理解的是, 除了以上特别提及的成分之外, 本文所描述的化合物和组合物可以包括针对所讨论制剂的类型在本领域中常规的其他试剂, 例如适合于口服施用的试剂可以包括调味剂。

[0209] 在一些实施方案中, 本文所描述的制剂适合于口服或鼻吸入。本文所描述的可吸入制剂包括允许将雷利帕格快速递送至有需要的哺乳动物的循环系统和/或靶器官 (例如, 肺) 中。

[0210] 在某些实施方案中, 可吸入制剂呈干粉形式。在一些实施方案中, 干粉用推进剂递送。在一些实施方案中, 干粉在没有抛射剂的情况下递送。在一些情况下, 干粉是单相固体颗粒共混物。在一些情况下, 当驱动时, 干粉是两相气固系统, 其中干粉分散在空气中。

[0211] 在一些实施方案中, 干粉含有至少一种药学上可接受的赋形剂, 该赋形剂选自 pH 改性剂、张度剂、抛射剂、防腐剂 and 表面活性剂。

[0212] 在一些实施方案中, 干粉包含与防止聚集的较大载剂颗粒共混的微粉化和/或纳米尺寸的前列环素 (IP) 受体激动剂颗粒。干粉中的赋形剂和/或载剂对于肺是内源性的并且易于代谢或清除。

[0213] 在一些情况下,干粉含有乳糖作为载剂。在一些情况下,干粉包含淀粉、甘露醇或葡萄糖作为载剂。在一些情况下,干粉被配制为包含磷脂(例如,磷脂酰胆碱)、胆固醇等的脂质体。载剂颗粒具有低吸湿性(例如,乳糖)以防止由于吸湿而聚集或结块。

[0214] 在一些情况下,本文所描述的干粉可吸入制剂包含雷利帕格的纳米颗粒。在一些情况下,本文所描述的干粉可吸入制剂包含结晶颗粒。在一些实施方案中,本文所描述的干粉可吸入制剂包含无定形颗粒。

[0215] 在一些实施方案中,可吸入制剂用干粉吸入器(DPI)或定量吸入器(MDI)施用。

[0216] 在一些情况下,本文所描述的干粉可吸入制剂用干粉吸入器(DPI)施用。药物通常作为胶囊装入吸入器的腔室内,并且然后通过患者的吸入,优选深且有力的吸入而递送。

[0217] 在一些实施方案中,本文所描述的可吸入制剂用定量吸入器(MDI)施用。在一些实施方案中,本文所描述的可吸入制剂包含抛射剂,并且使用增压式气溶胶进行加压包装用于施用雷利帕格。在一些实施方案中,定量吸入器包括三个主要部分:罐、计量阀和致动器。在增压式气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来确定。在一些情况下,在下压罐的顶部并且致动MDI之后,释放在抛射剂中含有药物的单个计量剂量,产生气溶胶,然后该气溶胶被患者吸入。

[0218] 在一些情况下,本文所描述的干粉可吸入制剂用吹气器(puffer)施用。将干粉置于吹气器中并挤压吹气器。粉末的一部分从喷口喷射到空气中并被吸入。仅以举例的方式,诸如用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊和药筒可以配制成含有本文所描述的干粉制剂。

#### [0219] 给药方法和治疗方案

[0220] 在一个实施方案中,本文公开的化合物和固态形式或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗哺乳动物中疾病或病况的药物,该疾病或病况将受益于前列环素(IP)受体激动剂活性的调节。用于在需要此类治疗的哺乳动物中治疗本文所描述的任何疾病或病况的方法涉及向所述哺乳动物以治疗有效量施用药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0221] 在某些实施方案中,施用含有本文所描述的化合物和固态形式的组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量向已经患有疾病或病况的患者施用组合物。对于该用途有效的量取决于疾病或病况的严重性和病程、以前的治疗、患者的健康状况、体重、和对药物的响应以及主治医生的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定。

[0222] 对应于这样的量的给定试剂的量根据以下因素而变化:诸如具体化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的对象或宿主的特性(例如,体重、性别),但是仍然根据与该案例相关的具体情况来确定,包括,例如,所施用的具体试剂、施用途径、所治疗的病况以及所治疗的对象或宿主。

[0223] 然而,一般而言,对于成年人治疗所采用的剂量典型地在0.01mg-0.6mg每天的范围内。在一个实施方案中,期望剂量方便地以单剂量或以同时或以适当间隔施用的分次剂量(例如作为每天两次或更多次亚剂量)呈现。在一些实施方案中,基于关于个体治疗方案的许多变量,剂型中的每日剂量或活性剂的量低于或高于本文所指示的范围。在不同的实施方案中,每日剂量和单位剂量根据许多变量而改变,这些变量包括但不限于:所使用化合

物的活性、待治疗的疾病或病况、施用模式、个体对象的要求、待治疗的疾病或病况的严重性以及医师的判断。

[0224] 在任何上述方面是在其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的有效量的另外的实施方案是：(a) 全身施用于哺乳动物；和/或 (b) 口服施用于哺乳动物；和/或 (c) 通过吸入施用于哺乳动物。

[0225] 在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以等同于约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.12mg、约0.13mg、约0.14mg、约0.15mg、约0.16mg、约0.17mg、约0.18mg、约0.19mg、约0.2mg、约0.21mg、约0.22mg、约0.23mg、约0.24mg、约0.25mg、约0.26mg、约0.27mg、约0.28mg、约0.29mg、约0.3mg、约0.31mg、约0.32mg、约0.33mg、约0.34mg、约0.35mg、约0.36mg、约0.37mg、约0.38mg、约0.39mg、约0.4mg、约0.41mg、约0.42mg、约0.43mg、约0.44mg、约0.45mg、约0.46mg、约0.47mg、约0.48mg、约0.49mg、约0.5mg、约0.51mg、约0.52mg、约0.53mg、约0.54mg、约0.55mg、约0.56mg、约0.57mg、约0.58mg、约0.59mg或约0.6mg的雷利帕格的量来施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.05mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.10mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.15mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.20mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.25mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.30mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.35mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.40mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.45mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.5mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.55mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.60mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.65mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.70mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.75mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.80mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.85mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.9mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天0.95mg施用。在一些实施方案中，雷利帕格或其药学上可接受的盐以每天1mg施用。在一些实施方案中，剂量为一天一次施用。在一些实施方案中，剂量为一天两次施用。

[0226] 鉴于本公开，其他实施方案和用途对于本领域技术人员来说将显而易见。以下实施例仅作为各种实施方案的说明提供，并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0227] 实施例

[0228] 缩写：

[0229] HPLC-UV = 高效液相色谱-紫外检测

[0230] NMR = 核磁共振

[0231] RH = 相对湿度

[0232] v/v = 体积比

- [0233] w/w=重量比
- [0234] 2-methyl THF=2-甲基四氢呋喃
- [0235] tBME=甲基叔丁基醚
- [0236] t-BuOH=叔丁醇
- [0237] DCM=二氯甲烷、二氯甲烷(methylene chloride)
- [0238] DIPE=二异丙醚
- [0239] DMA=N,N-二甲基乙酰胺
- [0240] DMF=N,N-二甲基甲酰胺
- [0241] DMSO=二甲亚砜
- [0242] DIPE=二异丙醚
- [0243] EtOAc=乙酸乙酯
- [0244] EtOH=乙醇
- [0245] iPrAc=乙酸异丙酯
- [0246] MEK=甲基乙基酮
- [0247] MeOH=甲醇
- [0248] MIBK=甲基异丁基酮
- [0249] NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0250] THF=四氢呋喃
- [0251] to1=甲苯
- [0252] mL=毫升
- [0253]  $\mu$ L=微升
- [0254] 提供以下实施例仅用于说明性目的,并且不限制本文所提供的权利要求的范围。
- [0255] 实施例1:制备雷利帕格
- [0256] 先前已经描述了雷利帕格的制备(参见,WO 2009/117095、US 8,895,776、US 10,668,033和US 2020/0375930,其各自通过引用整体并入本文)。
- [0257] 实施例2:由结晶形式1的雷利帕格制备无定形雷利帕格
- [0258] 实施例2a:尝试1
- [0259] 为制备用于主要多晶型物筛选的无定形材料,将1.2g的雷利帕格溶解于336mL的1,4-二噁烷中,分成24个小瓶(约50mg的雷利帕格每样品)。在冷冻干燥过夜之前,将溶液的小瓶在-50°C冷冻。通过XRPD来分析经冻干的固体的等分试样并经确认为结晶较差的形式1。
- [0260] 实施例2b:尝试2
- [0261] 将来自实施例2a的固体再溶解于100mL甲醇中并且经由旋转蒸发去除溶剂。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为形式1。
- [0262] 实施例2c:尝试3
- [0263] 将来自实施例2b的固体再溶解于100mL DCM中并且经由旋转蒸发去除溶剂。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为形式1。
- [0264] 实施例2d:尝试4
- [0265] 将来自实施例2c的固体溶解于240mL叔丁醇中,将溶液在24个小瓶之间分开并如

实施例2a中所描述的进行冷冻干燥。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为形式1。

[0266] 实施例2e:尝试5

[0267] 将来自实施例2d的一个小瓶的固体溶解于200 $\mu$ L DCM中,随后批量添加2mL庚烷作为反溶剂以沉淀固体。注意到少量沉淀,其粘在小瓶的侧面。将溶液倾析并使用刮刀去除固体用于XRPD分析。观察到形式1。

[0268] 实施例2f:尝试6

[0269] 将来自实施例2d和2e的所有固体合并,并再溶解于336mL 1,4-二噁烷中,随后分成24个小瓶并如实施例2a中所描述的进行冷冻干燥。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为无定形雷利帕格。将其用于主要多晶型物筛选。

[0270] 实施例2g:尝试7

[0271] 为产生另外的无定形材料,将300mg的雷利帕格溶解于84mL 1,4-二噁烷中,在6个小瓶之间等分并如之前冻干。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为新的式样2。

[0272] 实施例2i:尝试8

[0273] 将来自实施例2g的冻干的雷利帕格的6个小瓶各自溶解于16mL 1,4-二噁烷中并如之前冻干。通过XRPD来分析固体的等分试样并经确认为式样2。将样品在40 $^{\circ}$ C真空下干燥大约21h,并且通过XRPD来分析固体的等分试样,并发现式样2残留。通过TGA/DTA对其进行分析。

[0274] 结果总结

[0275] 如在尝试1至8中所见的,快速蒸发MeOH和DCM,将庚烷添加至DCM溶液,冻干t-BuOH和1,4-二噁烷溶液产生了形式1。然而,经由冻干更稀释的雷利帕格的1,4-二噁烷溶液成功地制备了无定形雷利帕格。

[0276] 使用无定形材料用于主要多晶型物筛选,以消除实验中任何潜在晶种材料的存在。

[0277] 实施例3:雷利帕格的溶剂溶解度研究

[0278] 为制备用于溶解度测试的无定形材料,将330mg的雷利帕格溶解于33mL叔丁醇中(经由空气加热枪施加温和加热),然后平均分成33个小瓶(约10mg的雷利帕格每样品)。在冷冻干燥过夜之前,将溶液的小瓶在-50 $^{\circ}$ C冷冻。通过XRPD来分析一小瓶固体,以确认已使雷利帕格呈现无定形。然而,如在实施例2g中,观察到结晶较差的式样2。

[0279] 将32种溶剂和溶剂体系以50 $\mu$ L等分试样添加至32 $\times$ 10mg的经冻干的雷利帕格,达到第一个300 $\mu$ L或直到注意到完全溶解。如果未观察到完全溶解,此后添加100 $\mu$ L等分试样直至总溶剂为1mL。在每次添加之间,手动摇动混合物几秒钟,并且如果完全溶解不明显,则将混合物加热至约40 $^{\circ}$ C并再次检查。

[0280] 在完全溶解发生的情况下,允许溶剂在环境温度蒸发。在没有观察到完全溶解的情况下,经由离心过滤将固体分离。通过XRPD来分析回收的固体。

[0281] 来自溶剂筛选的结果概述于表1中。

[0282] 表1. 无定形\*雷利帕格的溶剂溶解度结果

[0283]

溶剂	估计溶解度 (mg/mL)	经回收固体的XRPD
1,1-甲缩醛	50 (H)	形式1*
1,2-二氯乙烯	200 (H)	形式1
1,4-二噁烷	200 (H)	形式1†
1-丁醇	50 (H)	无固体回收
1-丙醇	50 (H)	形式1†
2-乙氧基乙醇	200 (H)	形式1†
2-甲基四氢呋喃	200	形式1†
2-甲基-1-丙醇	50 (H)	形式1†
2-丙醇	50 (H)	形式1
乙醇/水(48:52 % v/v)	< 10	形式1
乙醇/水(93:7 % v/v)	100 (H)	形式1†
乙醇/水(98.5:1.5 % v/v)	100	形式1†
丙酮	200	形式1*
乙腈	40 (H)	形式1†
苯甲醚	200	形式1
苯甲醇	200	无固体回收
乙酸丁酯	50 (H)	形式1†
二甲亚砜	200 (H)	形式3
乙醇	100 (H)	形式1†
乙酸乙酯	100 (H)	形式1†
庚烷	< 10	形式1
乙酸异丙酯	66.7 (H)	形式1
甲醇	200 (H)	形式1†
甲基乙基酮	200 (H)	形式1†
甲基异丁基酮	100 (H)	形式1†
N,N-二甲基乙酰胺	200	形式1
N,N-二甲基甲酰胺	200	形式1
N-甲基-2-吡咯烷酮	200	无固体回收

溶剂	估计溶解度 (mg/mL)	经回收固体的XRPD
甲基叔丁基醚	25 (H)	形式1†
四氢呋喃	200 (H)	形式1†
甲苯	14.3 (H)	形式1†
水	< 10	形式1*

[0284] (H) = 加热至40°C; \*结晶较差; †优选取向

[0285] 在浓度为10mg/mL或更大时在32个溶剂体系的29个中发现结晶较差的雷利帕格是可溶的。

- [0286] 没有固体获得自1-丁醇、苯甲醇或N-甲基吡咯烷酮。
- [0287] 新的式样形式3产生自在二甲亚砜蒸发时所回收的固体。
- [0288] 在1,1-甲缩醛、丙酮和水蒸发时回收结晶较差的形式1。
- [0289] 剩余的溶剂体系产生形式1。
- [0290] 如本文所描述的,以下样品以优选取向产生结晶形式1的雷利帕格:1,4-二噁烷、1-丙醇、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃、2-甲基-1-丙醇、乙醇/水(93:7%v/v)、乙醇/水(98.5:1.5%v/v)、乙腈、乙酸丁酯、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基醚、四氢呋喃和甲苯。
- [0291] 实施例4:雷利帕格的多晶型物筛选
- [0292] 使用从以上实施例2f所制备的无定形材料,将不同溶剂体系添加至尝试中以形成浆料(在可能的情况下)。将浆料/溶液在环境温度和40°C(4小时循环)之间进行热循环(带有搅拌)72h(无指定的加热/冷却速率)。
- [0293] 将温度循环后剩余的任何固体材料通过离心过滤分离并通过XRPD来分析分离的材料。将固体在40°C在真空烘箱中干燥2h,然后再次通过XRPD进行分析。
- [0294] 将分离的母液平均分成3份,并进行以下实验:
- [0295] (a) 在环境温度蒸发。
- [0296] (b) 最初以5°C急速冷却,并且然后如果没有观察到固体,以-20°C急速冷却。
- [0297] (c) 添加反溶剂:添加2mL反溶剂,并将样品在环境温度放置过夜。
- [0298] 在热循环后没有固体被回收的情况下,将添加反溶剂之后所产生的浆料如以上所描述的进行热循环。通过XRPD来分析经回收的任何固体,如以上所描述的干燥并再次通过XRPD分析。在材料量允许的情况下,对所有式样进行TGA/DTA和NMR分析。
- [0299] 来自多晶型物筛选的结果见于表2和表3中。
- [0300] 表2.雷利帕格的多晶型物筛选中所使用的溶剂

[0301]

溶剂	所添加 体积( $\mu\text{L}$ )	溶剂添加后 是否是 浆料?	热循环后 是否是 浆料?	反溶剂
1,4-二噁烷	100	是	否*	庚烷
1-丙醇	300	是	是	庚烷
2-乙氧基乙醇	200	是	否*	庚烷
2-甲基四氢呋喃	100	是	是	庚烷
2-丙醇	300	是	是	庚烷
乙醇/水(93:7 % v/v)	300	是	是	水
乙醇/水(98.5:1.5 % v/v)	300	是	是	水
丙酮	200	是	否*	庚烷
乙腈	600	是	是	水
苯甲醚	200	是	是	庚烷
苯甲醇	100	是	是	庚烷
乙酸丁酯	300	是	是	庚烷
二甲亚砜	100	是	否*	水
乙醇	210	是	是	庚烷
乙酸乙酯	210	是	是	庚烷
乙酸异丙酯	300	是	是	庚烷
甲醇	100	是	是	庚烷
甲基乙基酮	100	是	是	庚烷
甲基异丁基酮	210	是	是	庚烷
N,N-二甲基甲酰胺	100	否	否*	水
甲基叔丁基醚	900	是	否*	庚烷
四氢呋喃	100	否	否*	庚烷
甲苯	1500	是	是	庚烷
水	2000	是	是	--
1-丁醇	400	是	是	庚烷
2-甲氧基乙醇	150	是	否*	庚烷
二异丙醚	600	是	是	庚烷
氟仿	200	否	否*	庚烷
N,N-二甲基乙酰胺	100	否	否*	水
N-甲基-2-吡咯烷酮	100	否	否*	水

[0302] \*添加反溶剂并将获得的溶液/浆料如前进行热循环

[0303] 表3. 获得自雷利帕格的多晶型物筛选的固体的XRPD结果

溶剂	经回收固体的XRPD				
	热循环后	热循环后 (经干燥)	蒸发	急速冷却	添加反溶剂
1,4-二噁烷	形式1**	形式1	形式1 <sup>†</sup>	n.s.	形式1
1-丙醇	形式1	形式1	n.s.	n.s.	形式1 <sup>†</sup>
2-乙氧基乙醇	形式1**; 额外峰在 11° 20处	形式1; 额外峰在 5.6° 20处	形式1 <sup>†</sup>	形式1 <sup>†</sup>	形式1 <sup>†</sup>
2-甲基四氢呋喃	Am., 具有 一些形式1 的峰	形式1	n.s.	n.s.	Am., 具有 一些形式1 的峰
2-丙醇	形式1	形式1	n.s.	n.s.	n.s.
乙醇/水 (93:7 % v/v)	形式1	形式1	n.s.	n.s.	Am.
乙醇/水 (98.5:1.5 % v/v)	形式1	形式1	n.s.	n.s.	Am.
丙酮	形式1*** <sup>†</sup>	形式1 <sup>†</sup>	形式1 <sup>†</sup>	Am., 具有 一些形式1 的峰	Am., 具有 一些形式1 的峰
乙腈	形式1	形式1	形式1 <sup>†</sup>	n.s.	Am.
苯甲醚	形式1	形式1	n.s.	n.s.	n.s.
苯甲醇	Am., 具有 一些形式1 的峰	形式1*	n.s.	n.s.	n.s.
乙酸丁酯	形式1	形式1	n.s.	n.s.	Am., 具有 一些形式1 的峰
二甲亚砜	形式1***	形式1; 额外峰在 8.2° 20处	形式3; 一些额外峰	n.s.	形式1
乙醇	形式1	形式1	n.s.	n.s.	Am., 具有 一些形式1 的峰
乙酸乙酯	形式1	形式1	n.s.	n.s.	Am., 具有 一些形式1 的峰
乙酸异丙酯	形式1	形式1	n.s.	n.s.	固体不足以 用于XRPD
甲醇	形式1	形式1	n.s.	n.s.	n.s.
甲基乙基酮	形式1; 弱峰 在10.5° 20处	形式1	n.s.	n.s.	n.s.

[0304]

溶剂	经回收固体的XRPD				
	热循环后	热循环后 (经干燥)	蒸发	急速冷却	添加反溶剂
甲基异丁基酮	形式1	形式1	n.s.	n.s.	形式1†
N,N-二甲基甲酰胺	形式1***	形式1	形式1†	n.s.	形式1; 弱峰在4和 10.5 2θ处
甲基叔丁基醚	形式1***	形式1*	形式1†	n.s.	形式1
四氢呋喃	Am.	形式1	形式1†	n.s.	形式1
甲苯	形式1	形式1	n.s.	n.s.	形式1
[0305] 水	形式1; 一些Am.	形式1	n.s.	n.s.	--
1-丁醇	形式1	形式1	n.s.	n.s.	n.s.
2-甲氧基乙醇	n.s.**	n.s.	形式1†	n.s.	n.s.
二异丙醚	形式1	形式1	n.s.	n.s.	n.s.
氯仿	形式1**	形式1	形式1†; 额外峰在 10° 2θ处	n.s.	形式1**
N,N-二甲基乙酰胺	Am.**	形式1*	形式1†	n.s.	式样4
N-甲基-2-吡咯烷酮	Am.**	形式1*	n.s.	n.s.	式样4

[0306] \*较差的结晶度;\*\*添加的反溶剂;Am.=无定形;n.s.=没有固体回收;†优选取向

[0307] 热循环

[0308] 在热循环后,仅形式1被回收(或含有形式1的峰的无定形材料),除了N,N-二甲基乙酰胺/水和N-甲基-2-吡咯烷酮/水混合物之外(其产生无定形材料)。参见图14f和图14g。所有形式1固体看起来是高度结晶的,在从N,N-二甲基甲酰胺、甲基叔丁基醚和水中所回收的固体中注意到结晶度的轻微降低。

[0309] 当干燥时,形式1在所有样品中被回收。当湿润时是无定形/主要无定形的几种固体干燥成形式1,例如来自2-甲基-四氢呋喃、苯甲醇、甲苯、N,N-二甲基乙酰胺/水以及N-甲基-2-吡咯烷酮/水的固体。

[0310] 蒸发

[0311] 在蒸发时产生固体的所有样品提供形式1,除了二甲亚砜之外,其提供形式3。

[0312] 急速冷却

[0313] 仅2-乙氧基乙醇(形式1)和丙酮(具有一些形式1的峰的无定形)在急速冷却时提供固体。

[0314] 反溶剂添加

[0315] 从1,4-二噁烷/庚烷、1-丙醇/庚烷、2-乙氧基乙醇/庚烷、二甲亚砜/水、甲基异丁基酮/庚烷、N,N-二甲基甲酰胺/水、甲基叔丁基醚/庚烷、四氢呋喃/庚烷、甲苯/庚烷以及氯仿/庚烷中分离的固体提供形式1。无定形材料获得自2-甲基-四氢呋喃/庚烷、乙醇/水、丙酮/庚烷、乙腈/水、乙酸丁酯/庚烷、乙醇/庚烷以及乙酸乙酯/庚烷。

[0316] 当添加水作为反溶剂时,新的式样(式样4)从N,N-二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮被回收。在干燥时,由式样4产生形式1。为进行式样4的分析,从N-甲基-2-吡咯烷酮/水

制备另一样品。

[0317] 样品制备的方式可能影响峰的相对强度。换言之,许多结晶形式1的样品制备展示出优选取向,包括:

- [0318] • 通过丙酮的热循环所制备的样品;
- [0319] • 通过溶剂蒸发所制备的所有样品;以及
- [0320] • 通过添加反溶剂1-丙醇/庚烷、2-乙氧基乙醇/庚烷以及甲基异丁基酮/庚烷所制备的样品。

[0321] 实施例5:X射线粉末衍射 (XRPD)

[0322] 尽管使用了以下衍射仪,但可以使用其他类型的衍射仪。此外,可以使用其他波长并将其转化为Cu K $\alpha$ 。在一些实施方案中,同步辐射X射线粉末衍射 (SR-XRPD) 可以用于表征结晶形式。

[0323] “特征峰”在它们存在的程度上是观察到的峰的子集,并且用于区分一种结晶多晶型物与另一种结晶多晶型物(多晶型物是具有相同化学组成的结晶形式)。特征峰通过评估哪个观察到的峰(如果有)针对化合物的所有其他已知的结晶多晶型物于 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 内存在于该化合物的一种结晶多晶型物中来确定。

[0324] 在带有PIXcel检测器(128通道)的PANalytical X'pert pro上进行XRPD分析,在3和 $35^\circ 2\theta$ 之间扫描样品。轻轻研磨材料以释放任何附聚物,并装载到具有Kapton或Mylar聚合物薄膜的多孔板上以支撑样品。然后将多孔板置于衍射仪中,并使用以传输模式运行(步长 $0.0130^\circ 2\theta$ 、步长时间18.87s)的Cu K辐射( $\alpha 1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ;  $\alpha 2 = 1.54443 \text{ \AA}$ ;  $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$ ;  $\alpha 1:\alpha 2$ 比=0.5)使用40kV/40mA发生器设置来分析。将数据可视化并使用HighScore Plus 4.7桌面应用(PANalytical,2017)生成图像。

[0325] 对于仅具有一个XRPD图谱并且没有其他手段来评估该样品是否提供了粉末平均值的良好近似的样品,峰表格含有仅被鉴定为“显著峰”的数据。这些峰是整个观察到的峰列表的子集。通过鉴定优选非重叠的、小角度峰(具有强的强度)来从观察到的峰中选择显著峰。

[0326] 表征结晶形式1的雷利帕格

[0327] 结晶形式1的雷利帕格的X射线粉末衍射图谱在图1中展示。代表峰包括在以下表中列出的峰:

[0328]

角度 $2\theta$ ( $^\circ$ )	相对强度[%]
8.8	17.56
11.7	72.81
16.1	27.95
16.2	70.90
16.7	100.00
18.8	91.82
20.4	44.58
20.5	54.04
21.3	74.49

24.5	78.44
25.8	41.18
33.8	16.18

[0329] 结晶形式1的雷利帕格的特征峰可以包括 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $33.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。结晶形式1的雷利帕格的特征峰可以包括在 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰。

[0330] 样品制备的方式可以影响峰的相对强度。例如,如实施例4中所描述的,经由溶剂蒸发制备的所有样品,以及通过其他方法制备的许多样品展示出优选取向。获得自遍及本文所描述的实施例的分离的结晶形式1的雷利帕格的另外的X射线粉末衍射图谱展示于图12a至12f、图13a至13e、图14a至14e、图15a至15c、图16、图17a至17b。这些另外的图谱示出遍及本文实施例所获得的结晶形式1的雷利帕格的XRPD图谱中的变化。

[0331] 如果多个衍射图谱是可用的,则颗粒统计(PS)和/或优选取向(PO)的评估是可能的。来自多个衍射仪的XRPD图谱当中相对强度的一致性指示良好的取向统计。可替代地,观察到的XRPD图谱可以与基于单晶结构(如果可用)计算的XRPD图谱进行比较。使用区域检测器的二维散射图谱也可以用于评估PS/PO。如果PS和PO两者的作用被确定为可忽略的,则XRPD图谱是样品的粉末平均强度的代表,并且显著峰可以被鉴定为“代表峰”。

[0332] 如本文所使用的术语“优选取向”是指固态形式的微晶的非随机分布的极端情况。在XRPD中,理想的样品是均匀的并且微晶随机分布在本体固体中。在真正随机的样品中,来自给定平面集的每个可能的反射将具有相等数量的贡献其的微晶。然而,当固态形式处于优选取向时,情况并非如此。因此,比较随机取向衍射图谱与优选取向衍射图谱之间的强度可以看起来完全不同。取决于强度比的定量分析被优选取向极大地扭曲。

[0333] 表征结晶式样2的雷利帕格

[0334] 结晶式样2的雷利帕格的X射线粉末衍射图谱在图2中展示。代表峰包括在以下表中列出的峰:

[0335]

角度 $2\theta$ (°)	相对强度[%]
4.1	31.97
15.5	30.35
16.9	95.99
17.9	100.00
18.8	54.17
21.6	57.14
22.8	74.31
23.7	66.02

[0336] 式样2仅在冻干后回收自叔丁醇和1,4-二噁烷,并且呈较差的结晶形式。

[0337] 式样2在加热时转化为形式1。

[0338] 表征结晶形式3的雷利帕格

[0339] 结晶形式3的雷利帕格的X射线粉末衍射图谱在图3中展示。代表峰包括在以下表中列出的峰:

[0340]

角度 $2\theta$ (°)	相对强度[%]
------------------	---------

3.6	29.06
18.7	100.00
20.9	39.98
22.2	52.81
24.2	69.93
24.3	75.28

[0341] 形式3仅回收自DMSO,并且呈高度结晶。

[0342] 表征结晶式样4的雷利帕格

[0343] 结晶式样4的雷利帕格的X射线粉末衍射图谱在图4中展示。代表峰包括在以下表中列出的峰:

角度 $2\theta$ (°)	相对强度 [%]
15.0	38.08
16.7	100.00
18.0	73.16
18.7	48.43
18.9	75.35
22.6	53.51
22.7	42.43
24.5	33.19

[0345] 当添加水作为共溶剂时,式样4仅在获得自N,N-二甲基乙酰胺(DMA)和N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)的湿润固体中观察到。

[0346] 从NMP/水制备的式样4在干燥(即使为风干)时转化为形式1。

[0347] 从DMA/水制备的式样4转化为存在一些形式1的峰的主要无定形形式。

[0348] 表征无定形雷利帕格

[0349] 无定形雷利帕格的X射线粉末衍射图谱,如在实施例2f中所制备的,在图5中展示。XRPD显示缺乏结晶度。

[0350] 实施例6:热重分析/差示热分析(TGA/DTA)

[0351] 称重大约5mg的材料到开放的铝盘中并且装载到同时的热重分析/差示热分析仪(TGA/DTA)中,并保持在室温。然后以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率将样品从 $20^{\circ}\text{C}$ 加热至 $350^{\circ}\text{C}$ ,在此期间,记录样品重量的变化以及任何差热事件(DTA)。使用氮气作为吹扫气体,流速为 $300\text{cm}^3/\text{min}$ 。

[0352] 结晶形式1的雷利帕格的TGA/DTA热谱图展示于图6中。结晶式样2的雷利帕格的TGA/DTA热谱图展示于图8中。结晶形式3的雷利帕格的TGA/DTA热谱图展示于图9中。结晶式样4的雷利帕格的TGA/DTA热谱图展示于图10中。

[0353] 雷利帕格固态形式的热重分析/差示热分析(TGA/DTA)图谱如以下表中所描述。

[0354] 表4.代表性TGA/DTA图谱

固态形式	TGA迹线	DTA热谱图
形式1	高于大约235°C分解之前无显著质量损失	吸热事件(起始在127.2°C处; 峰在129.5°C处)
式样2	高于大约250°C分解之前无显著质量损失	81°C至89°C的弱吸热和放热事件; 宽吸热事件(起始在124.7°C处; 峰在127.3°C处)
形式3	从加热起始升至大约238°C的质量损失为17.8%; 高于267°C观察到分解	急剧吸热事件(起始在74.6°C处; 峰在78.9°C处)
式样4	在熔融之前显著质量损失(21.6%)*; 高于300°C观察到分解	宽吸热事件(起始在29.0°C处; 峰在64.0°C处)*; 急剧吸热事件(起始在127.8°C处; 峰在130.5°C处)

[0356] \*样品在TGA/DTA分析之前未经干燥

[0357] 实施例7:差示扫描量热法(DSC)

[0358] 为评估重结晶的可能性,在冷却回到20°C之前,将结晶形式1的雷利帕格加热超过熔点并且随后再加热。

[0359] 称重大约1-5mg的材料到铝DSC盘中并且用铝盖非气密地密封。然后将样品盘装载到配备有RC90冷却器的TA Instruments Discovery DSC 2500差示扫描量热仪中。以10°C/min的扫描速率将样品和参照物加热至高于熔融温度并监测得到的热流响应。将样品再冷却至20°C,并且然后以10°C/min再次再加热超过熔融。使用氮气作为隔室吹扫气体,流速为50cm<sup>3</sup>/min。

[0360] 结晶形式1的雷利帕格的DSC热谱图在图7中展示。在第一加热步骤中观察到与TGA/DTA中的熔融起始一致的急剧吸热事件(起始在约127.5°C处,峰在约129.2°C处)。在第一加热步骤中没有观察到另外的事件。在熔融后冷却时没有观察到热事件。在第二加热步骤中,在大约193°C观察到弱的热事件,其潜在归因于分解的起始。

[0361] 实施例8:动态蒸汽吸附(DVS)

[0362] 将大约10mg的样品置于网蒸气吸附平衡盘中并且通过表面测量系统装载到DVS-1/DVS Intrinsic/DVS Advantage动态蒸气吸附平衡中。使样品经受以10%增量从40%-90%相对湿度(RH)的斜坡曲线,在每个步骤维护样品直到在25°C已达到稳定的重量(dm/dt 0.004%、最小步长30min、最大步长500min)。在吸附循环完成之后,使用相同的程序将样品干燥至0% RH,并且然后第二吸附循环返回至40% RH。进行两个循环。绘制在吸附/解吸循环过程中的重量变化,允许确定样品的吸湿性质。

[0363] 结晶形式1的雷利帕格是非吸湿性的。在0%和90% RH之间如通过DVS所测定的结晶形式1的可逆吸水为0.1% (w/w)。

[0364] 然后对任何残留的固体进行XRPD分析,并且表明在DVS分析之后,材料不变,保持为结晶形式1。

[0365] 实施例9:高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)

[0366] 使用HPLC进行纯度分析。完整方法细节提供如下:

参数		值	
柱		Waters XBridge BEH Shield RP18 150 x 4.6 mm, 2.5 $\mu\text{m}$	
柱温 ( $^{\circ}\text{C}$ )		40	
自动进样器温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )		环境	
波长、带宽 (nm)		240	
进样量 ( $\mu\text{L}$ )		7	
流速 (mL/min)		1.0	
流动相 A		水中0.02%的氨	
流动相 B		乙腈	
[0367] 时间表	时间 (min)	%相A	%相B
	0.0	95	5
	1.0	95	5
	10.0	60	40
	15.0	15	85
	17.0	5	95
	19.0	5	95
	19.1	95	5
	25.0	95	5

[0368] 结晶形式1的雷利帕格通过相对面积测定为99.7%纯的。

[0369] 实施例10: 结晶形式1的雷利帕格的单晶X射线衍射 (SXRD)

[0370] 当添加庚烷作为反溶剂时, 来自乙酸异丙酯的结晶形式1的雷利帕格由非常大的板条状颗粒组成。这些颗粒在偏振光下看起来是双折射的, 与结晶材料一致。

[0371] 选择合适的晶体并使用paratone油将其安装在环中。使用配备有以无快门模式操作的光子III检测器的Bruker D8 Venture衍射仪, 在100(2)K用Cu-K $\alpha$ 辐射(1.54178  $\text{\AA}$ )收集数据。将结构在Olex2软件包(Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H.J. Appl. Cryst., 2009, 42, 339-341.) 中用ShelXT(本征定相法(intrinsic phasing))(Sheldrick, G.M. Acta Cryst., 2015, A71, 3-8.) 结构解析程序来解析并用使用最小二乘最小化的ShelXL(Sheldrick, G.M. Acta Cryst., 2015, C71, 3-8.) 精修包来精修。将数据在三斜晶系空间群P-1中收集、解析并精修。

[0372] 所有非氢原子都位于傅里叶图中, 并在描述所有非氢原子的热移动之前各向异性地精修其位置。在不对称单元内, 精修一个完整的雷利帕格化学式单位。使用具有固定的Uiso(对于所有CH和CH<sub>2</sub>基团为1.2倍, 并且对于所有OH基团为1.5倍)的骑乘模型将所有氢原子置于所计算的位置中。

[0373] 发现最高残余傅里叶峰为0.79 e. $\text{\AA}^{-3}$ , 距离C1(1A)大约0.68  $\text{\AA}$ , 并且最深的傅里叶谷(Fourier hole)为-0.43 e. $\text{\AA}^{-3}$ , 距离C1(1A)大约0.52  $\text{\AA}$ 。

[0374] 发现不对称单元仅含有一个雷利帕格的完整分子。

[0375] 结晶学参数和精修指标发现如下:

[0376] 在100K处结晶形式1的雷利帕格的晶体数据

[0377]

经验式	$C_{23}H_{26}ClNO_5$
分子量	431.90
温度 (K)	100.0
晶系	三斜晶系
空间群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
$\alpha$ (°)	80.888(3)
$\beta$ (°)	71.953(3)
$\gamma$ (°)	68.331(4)
体积(Å <sup>3</sup> )	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
计算的密度(g/cm <sup>3</sup> )	1.330
吸收系数(mm <sup>-1</sup> )	1.858
F(000)	456.0
晶体尺寸(mm <sup>3</sup> )	0.16 × 0.16 × 0.14
辐射	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54178$ )
用于数据收集的2 $\theta$ 范围(°)	8.32 to 144.78
指标范围	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 13
衍射点收集	72049
独立衍射点	4253 [ $R_{int} = 0.0415$ , $R_{sigma} = 0.0160$ ]
数据/限制/参数	4253 / 0 / 275
S	1.118
最终R指数 [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$R_1 = 0.0471$ , $wR_2 = 0.1030$
最终R指数 [全部数据]	$R_1 = 0.0475$ , $wR_2 = 0.1032$
$\Delta\rho$ 最大, $\Delta\rho$ 最小 (e Å <sup>-3</sup> )	0.79/-0.43
$R_1 = (\sum  F_o  -  F_c ) / \sum  F_o $ $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$	

[0378] 在100K处结晶形式1的雷利帕格的分数原子坐标

[0379]

原子	x	y	z
C11	-4187.5(6)	10554.2(6)	8422.0(7)
O1	13336.3(14)	1059.1(12)	5066.3(13)
O2	14028.7(14)	-1175.8(12)	5278.2(13)
O3	10406.6(13)	1265.0(12)	5619.4(12)
O4	4317.8(13)	6561.9(12)	8015.1(13)
O5	2743.1(14)	8690.2(12)	8287.0(13)
N1	1964.4(16)	7001.0(14)	8116.5(14)
C1	13046.5(19)	31.9(18)	5255.3(16)
C2	11519.8(19)	-2.1(18)	5466.7(19)
C3	10056(2)	1744.5(19)	6842.3(17)
C4	8646.2(19)	2946.8(18)	7056.3(17)
C5	8141(2)	3307.8(19)	8431.2(17)

C6	6728 (2)	4522.4 (19)	8707.8 (17)
C7	6898 (2)	5728.9 (18)	7840.2 (17)
C8	7417 (2)	5375.9 (19)	6464.2 (18)
C9	8828 (2)	4155.3 (19)	6196.9 (18)
C10	5501 (2)	6946.9 (19)	8126.9 (19)
C11	2993.7 (19)	7528.9 (18)	8150.8 (16)
C12	2368.6 (19)	5610.1 (17)	7897.2 (17)
C13	3218 (2)	5115 (2)	6731.8 (19)
C14	3575 (3)	3775 (2)	6541 (2)
C15	3067 (2)	2957 (2)	7505 (2)
C16	2221 (2)	3454 (2)	8667 (2)
C17	1865 (2)	4792 (2)	8869.3 (19)
C18	457.1 (19)	7828.0 (17)	8255.8 (17)
C19	-306 (2)	8730.7 (17)	9200.6 (17)
C20	-1755 (2)	9549.2 (18)	9284.5 (18)
C21	-2430 (2)	9449.8 (19)	8421 (2)

[0380]

原子	x	y	z
C22	-1705 (2)	8522.3 (19)	7506.0 (19)
C23	-258 (2)	7711.2 (19)	7423.3 (17)
C11A	3759 (6)	1183 (6)	7725 (6)

[0381]

在100K处结晶形式1的雷利帕格的氢原子坐标

[0382]

原子	x	y	z
H2	14866.39	-1119.59	5156.22
H2A	11501.26	-409.4	4741.57
H2B	11297.39	-581.1	6226.19
H3A	10875.53	1996.6	6908.74
H3B	9926.79	1029.77	7493.85
H4	7864.51	2700.29	6884.7
H5A	7968.77	2535.94	8980.8
H5B	8933.23	3496.95	8629.71
H6A	5907.98	4299.39	8600.63
H6B	6471.15	4750.47	9593.14
H7	7695.2	5956.32	8007.09
H8A	7600	6147.48	5920.94
H8B	6628.42	5193.72	6252.8
H9A	9095.04	3930.04	5309.26
H9B	9644.89	4373.32	6315.81
H10A	5283.63	7226.2	8988.44
H10B	5619.45	7700.8	7522.6

H13	3554.07	5686.84	6067.1
H14	4168.96	3422.88	5746.97
H15	3299.76	2043.32	7368.84
H16	1882.22	2881.73	9329.84
H17	1280.91	5139.29	9667.11
H19	165.47	8788.1	9792.88
H20	-2276.03	10170.76	9927.98
H22	-2194.72	8440.98	6938.12
H23	249.1	7071.88	6794.4

[0383] 观察到结构具有有效堆积,计算的密度为 $1.330\text{g}/\text{cm}^3$ 并且没有可以归因于溶剂的杂散电子密度区域,也没有溶剂或水可以存在于其中的任何大的空洞或通道。当沿着晶胞轴线a、b和c观察时可以看到堆积。在相对的羧酸末端之间观察到了强的氢键相互作用,提供用于雷利帕格的结晶的驱动: $\text{O}(1)\dots\text{H}(2)-\text{O}(2) = 1.78355(16)\text{ \AA}$ 。

[0384] 计算模拟XRPD 2 $\theta$ 并将其与结晶形式1的雷利帕格的实验衍射图比较,观察到极好的重叠,如图11中所示。衍射图中的任何偏差可以归因于收集数据集时的温度差。

[0385] 表5. 雷利帕格形式1的模拟XRPD2 $\theta$ 衍射图 (20个最强峰)。

位置 [ $2\theta$ ]	d-间距 [ $\text{\AA}$ ]	高度 [cts]	相对强度 [%]
11.8	7.4743	5288.98	52.89
16.2	5.4388	1608.20	16.08
16.6	5.3137	5525.53	55.26
17.0	5.2107	8199.12	81.99
17.3	5.1055	3939.87	39.40
18.5	4.7814	2506.89	25.07
19.0	4.6498	1592.55	15.93
19.2	4.5993	9999.88	100.00
19.6	4.5255	2303.06	23.03
20.5	4.3254	3279.75	32.80
20.6	4.2882	8732.75	87.33
21.2	4.1758	2985.12	29.85
21.4	4.1298	7528.36	75.28
22.0	4.0336	2744.76	27.45
23.0	3.8483	2447.71	24.48
25.1	3.5424	6817.29	68.17
26.3	3.3783	4148.83	41.49
27.0	3.2886	2662.12	26.62
27.4	3.2427	1962.80	19.63
36.0	2.4913	2155.43	21.55

[0386]

[0387] 实施例A-1:口服胶囊(立即释放制剂)

[0388] 为制备用于口服递送的药物组合物,将0.01mg至0.4mg的本文公开的雷利帕格形式或其药学上可接受的盐溶解于Kolliphor<sup>®</sup> RH4或另一合适的增溶剂中,并且任选地用二氧化硅或另一合适的增稠剂增稠,和/或用丁基化羟基甲苯(BHT)或另一合适的稳定剂稳定。将液体混合物掺入适于口服施用的口服剂量单位诸如硬明胶胶囊中。

[0389] 实施例A-2:口服胶囊(延长释放制剂)

[0390] 为制备用于延长释放口服递送的药物组合物,将0.01mg至0.4mg的雷利帕格或其药学上可接受的盐与泊洛沙姆P188或另一合适的增溶剂和/或单硬脂酸甘油酯或另一合适的乳化剂混合。将液体混合物掺入适于口服施用的口服剂量单位诸如硬明胶胶囊中。可以改变赋形剂的比率以控制药物释放速率。

[0391] 实施例A-3:口服片剂(延长释放制剂)

[0392] 片剂通过将0.05mg-0.4mg的雷利帕格或其药学上可接受的盐与按重量计20%-50%的微晶纤维素、按重量计40%-60%的释放改良赋形剂(诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC) K4M和HPMC K100LV的共混物)以及按重量计20%-40%的甘露醇、二氧化硅、硬脂酸镁或其他适当的赋形剂混合来制备。通过直接压制来制备片剂。将压制片剂的总重量维持在100mg-200mg。

[0393] 本文所描述的示例和实施方案仅用于说明性目的,并且对本领域技术人员所建议的各种修改或改变将包括在本申请和所附权利要求范围的精神和范围内。

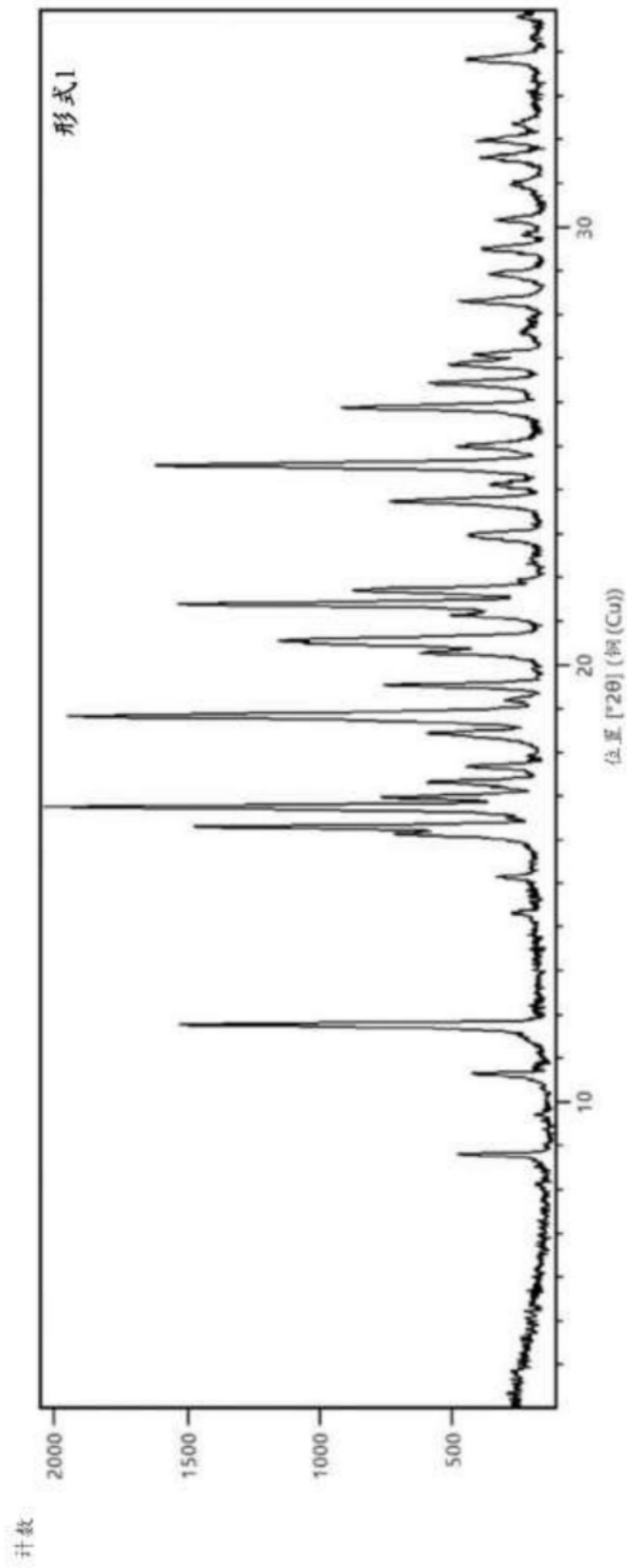


图1

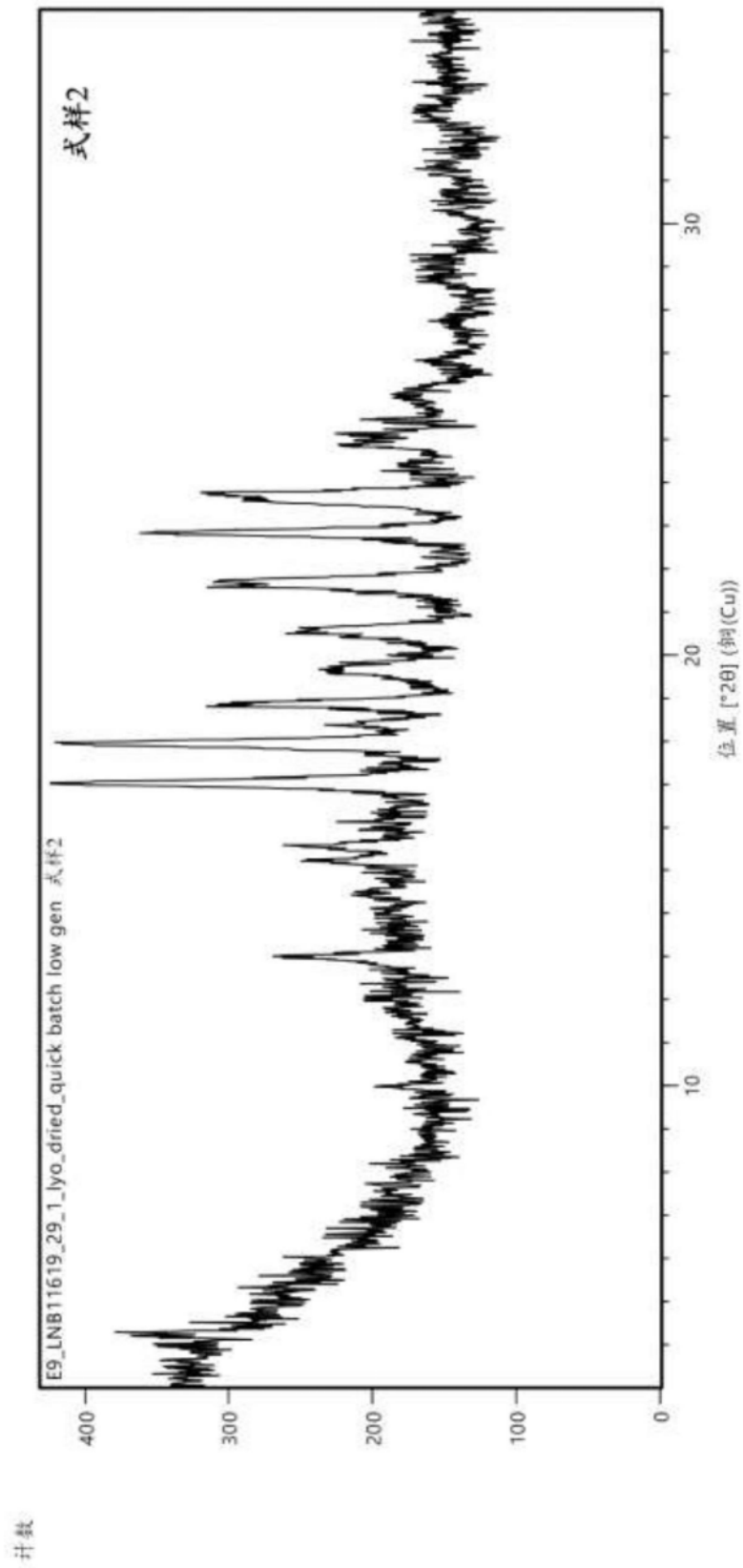


图2

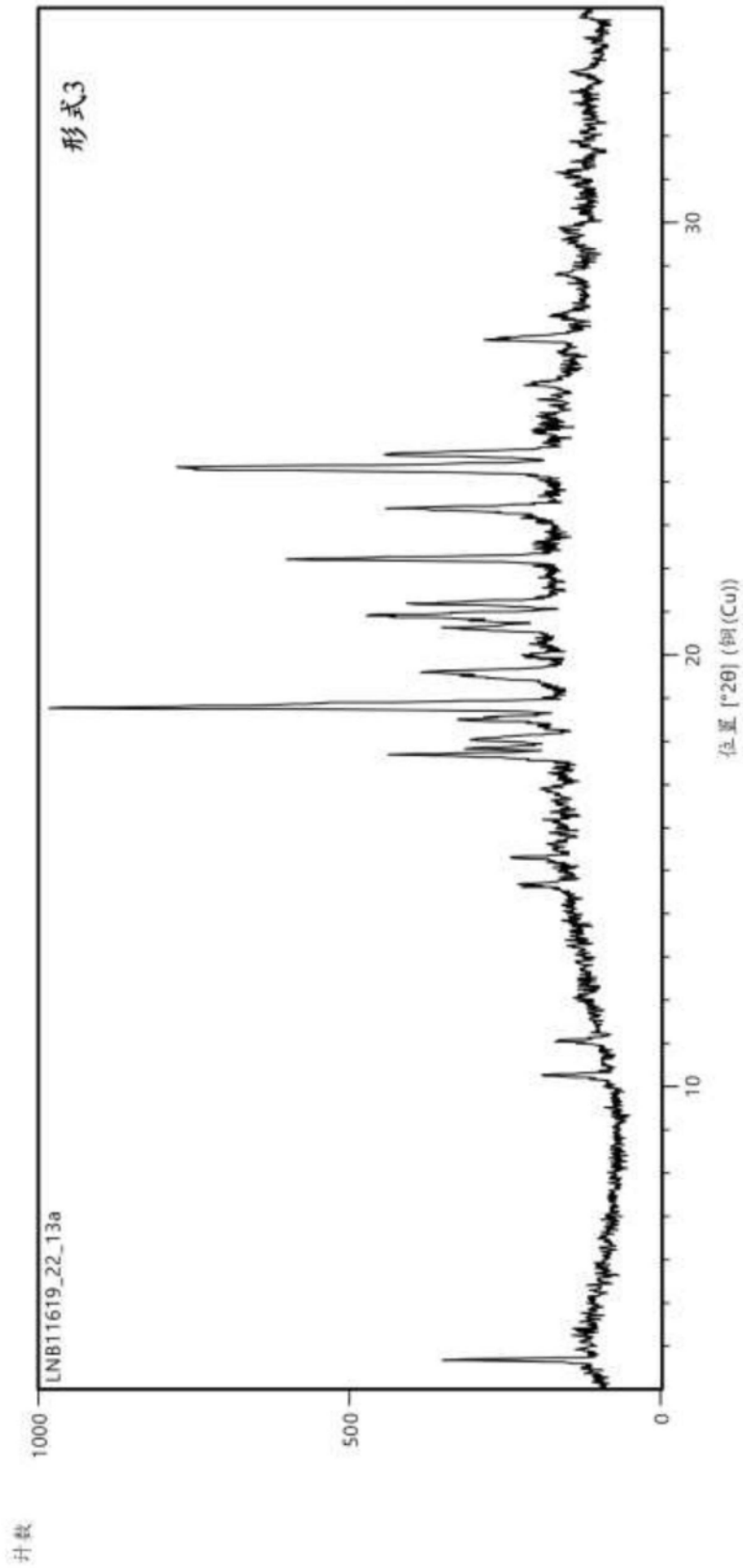


图3

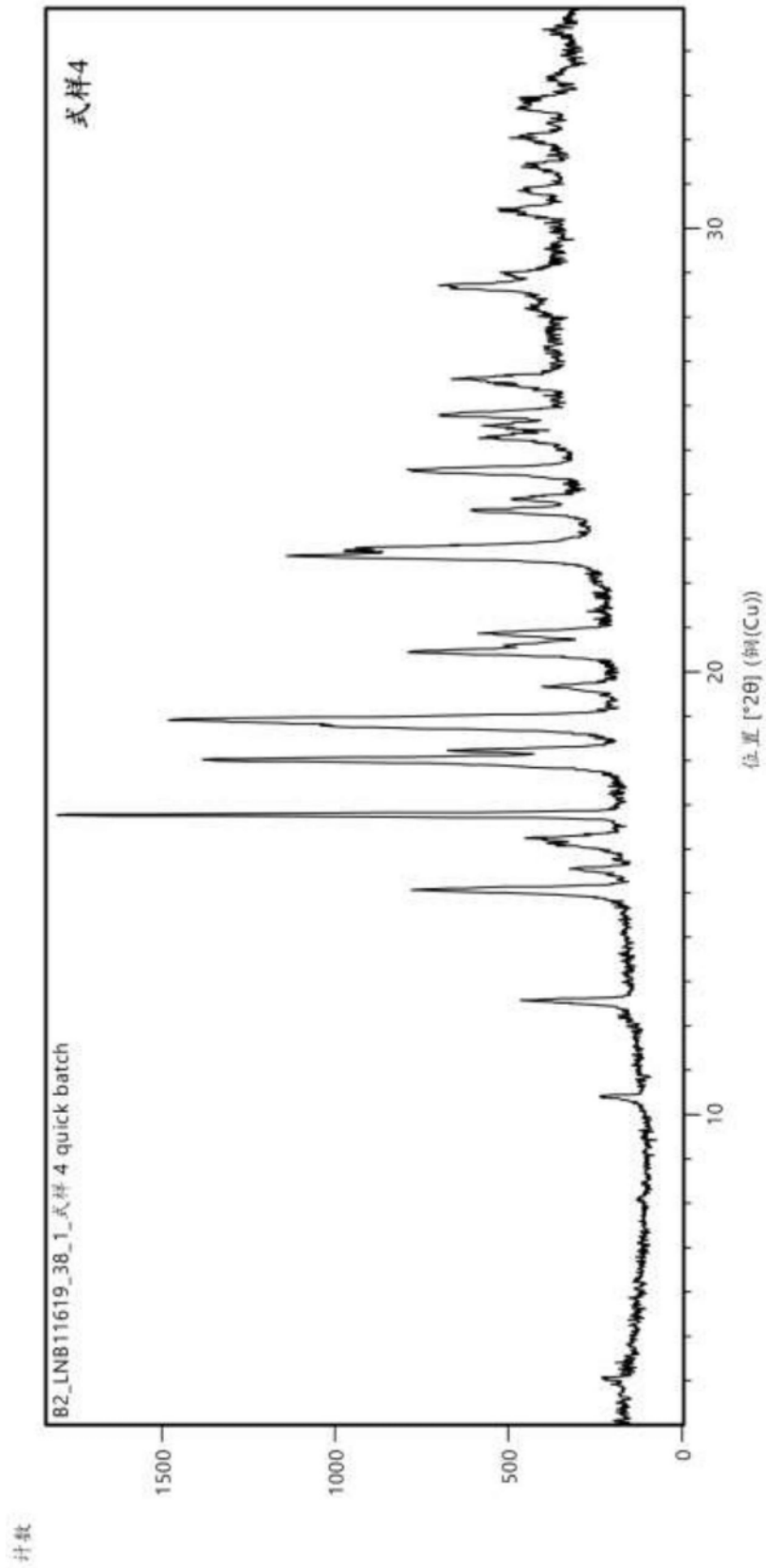


图4

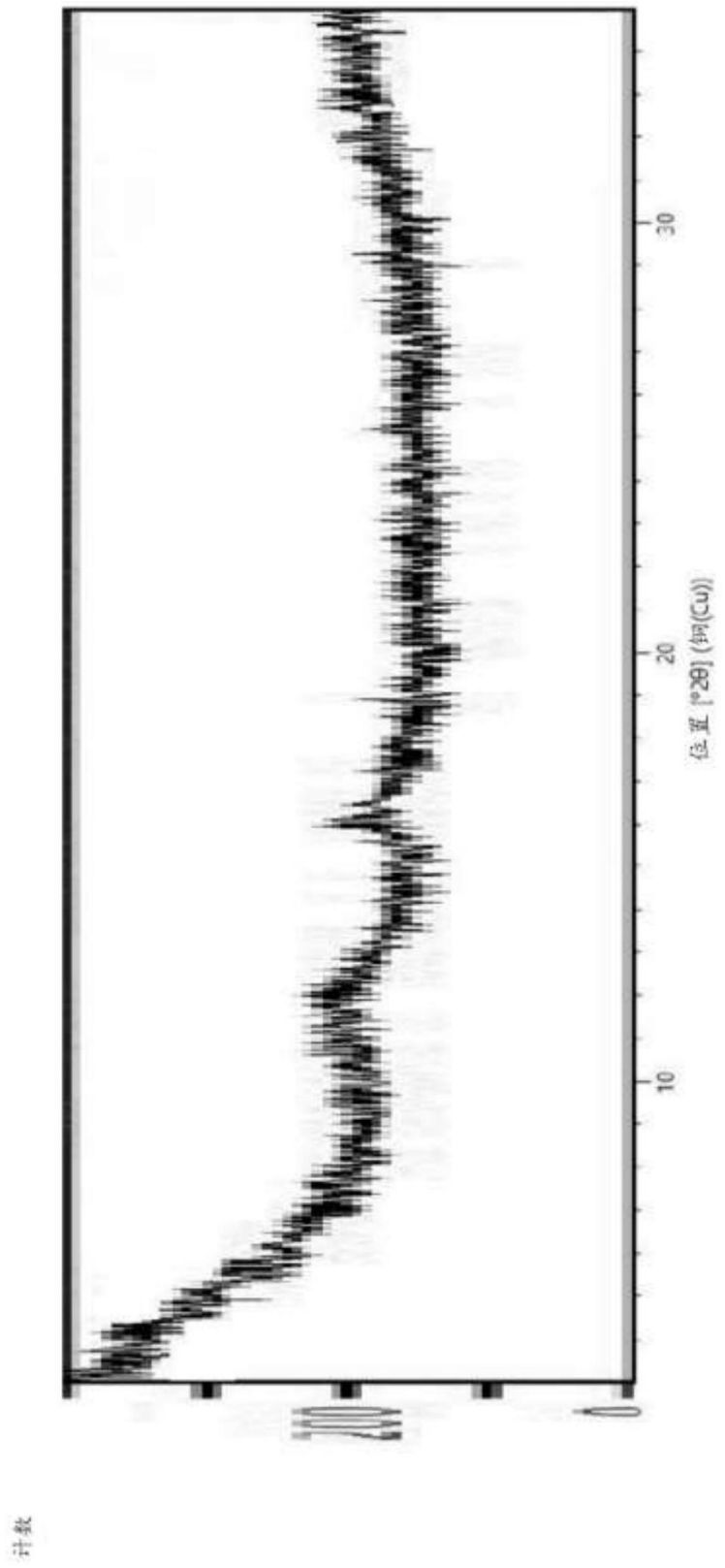


图5

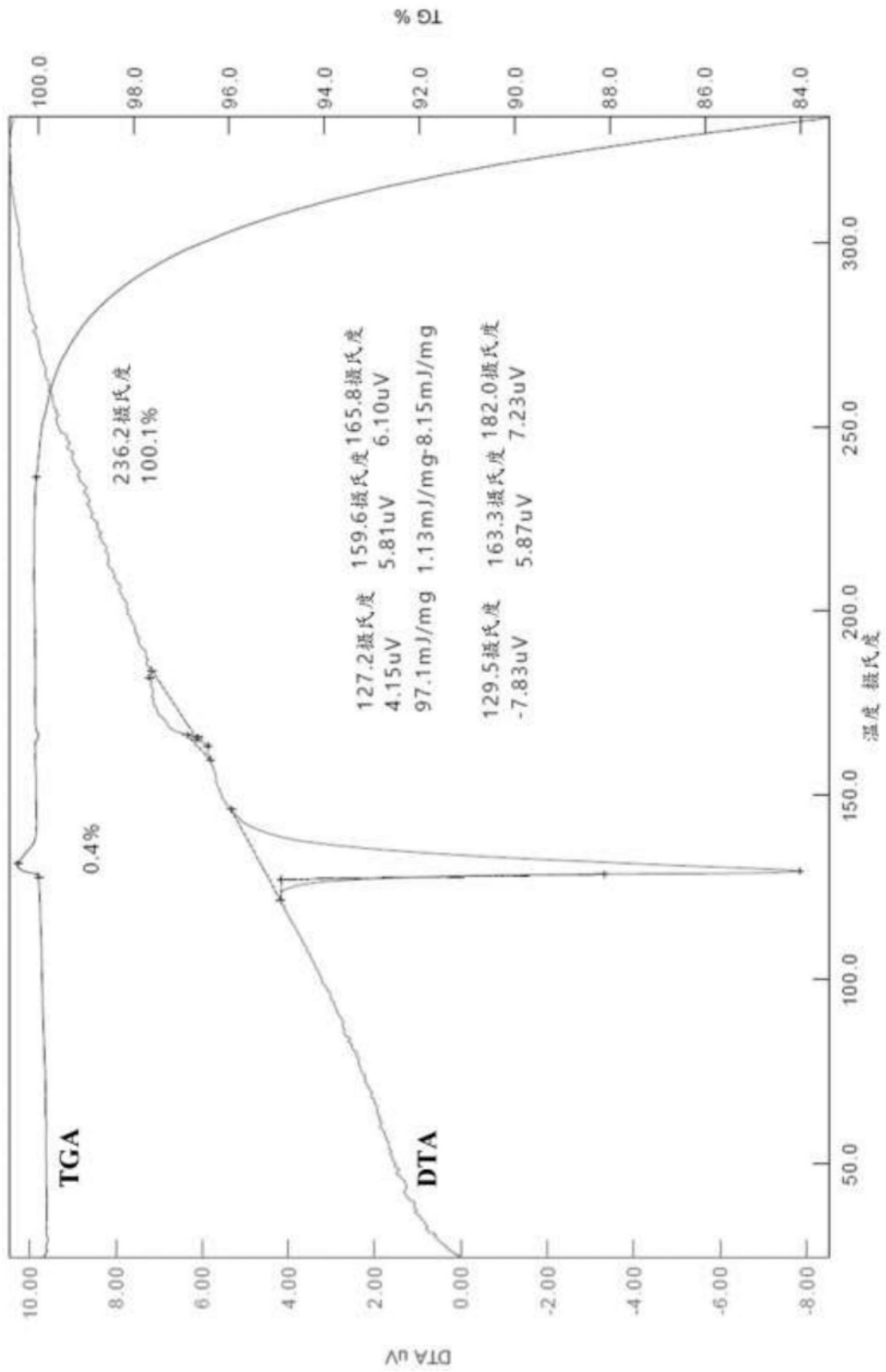


图6

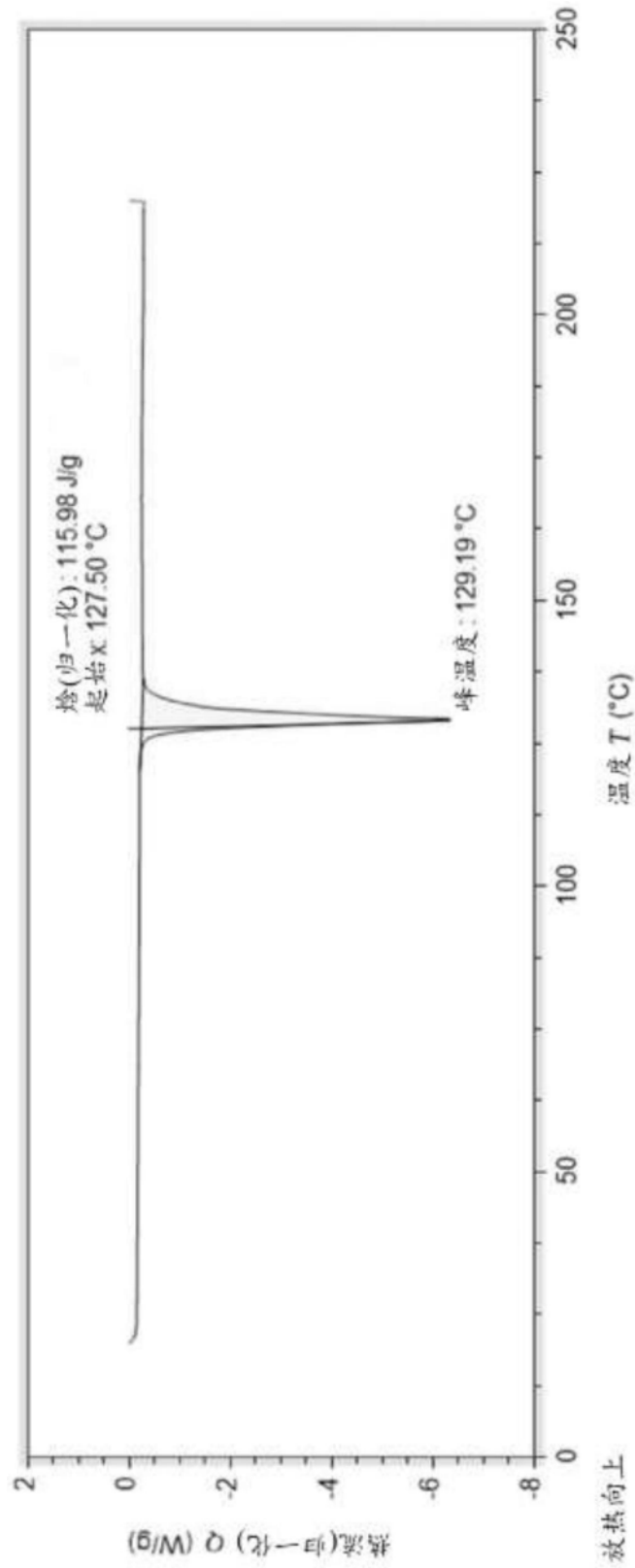


图7

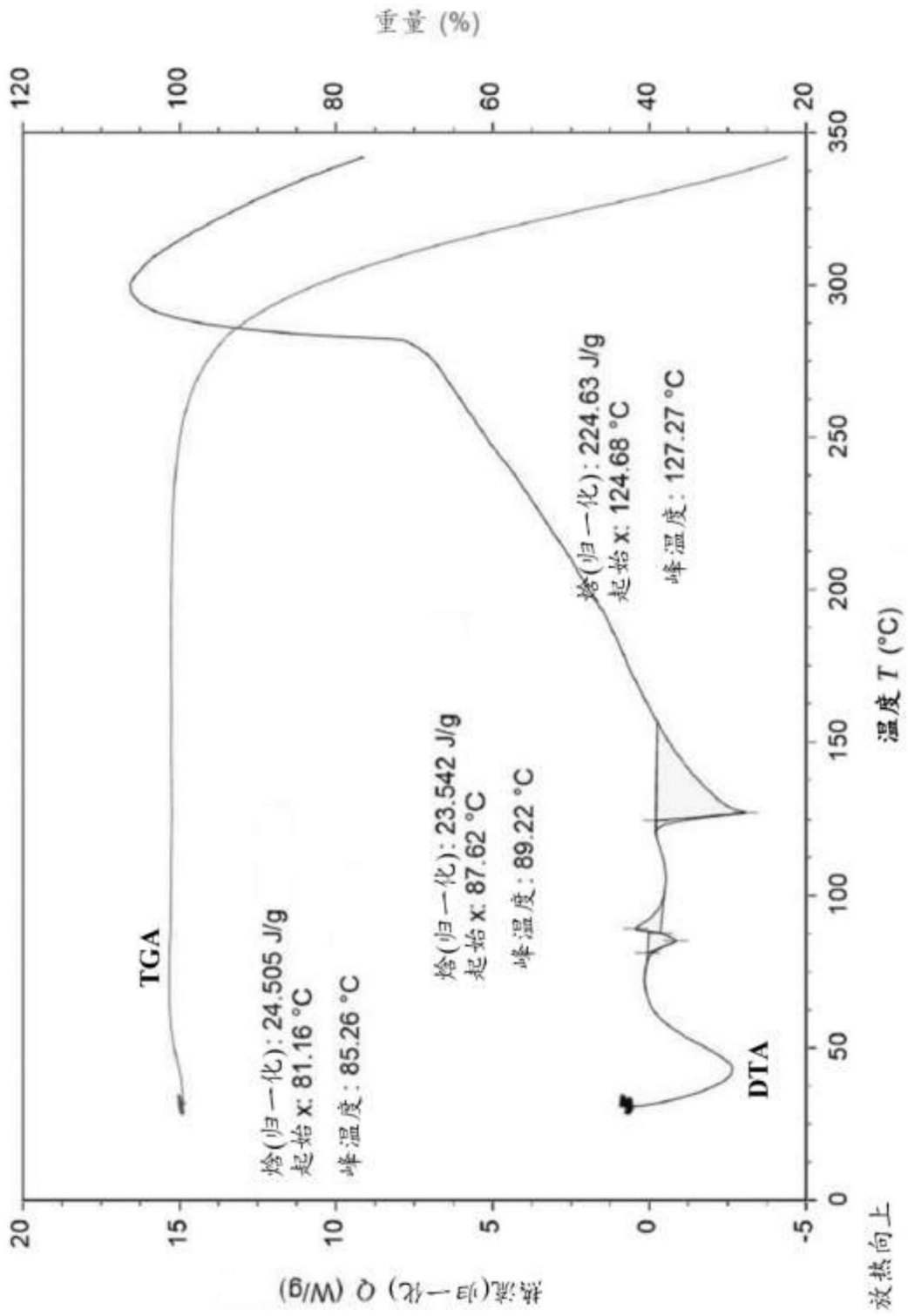


图8

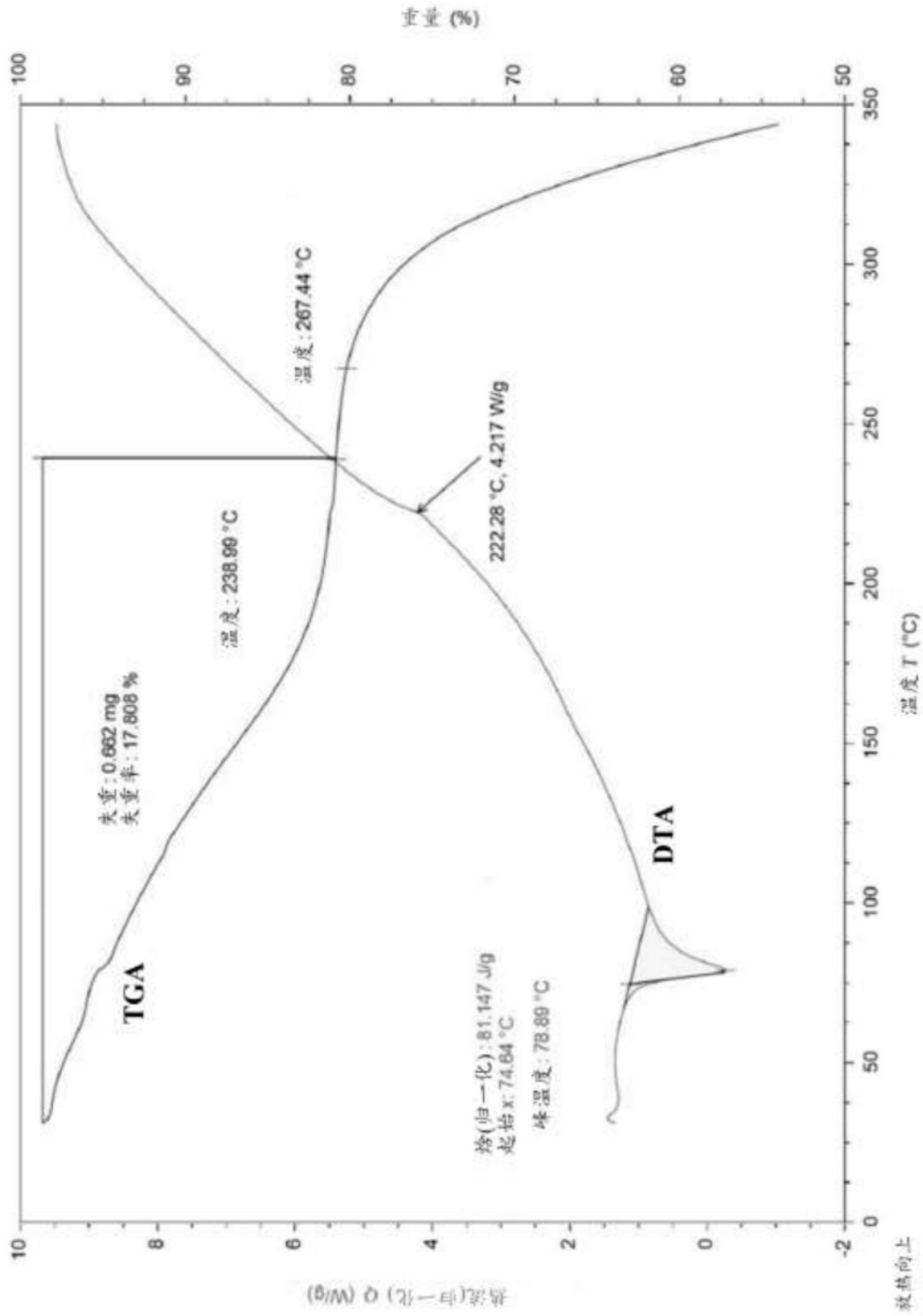


图9

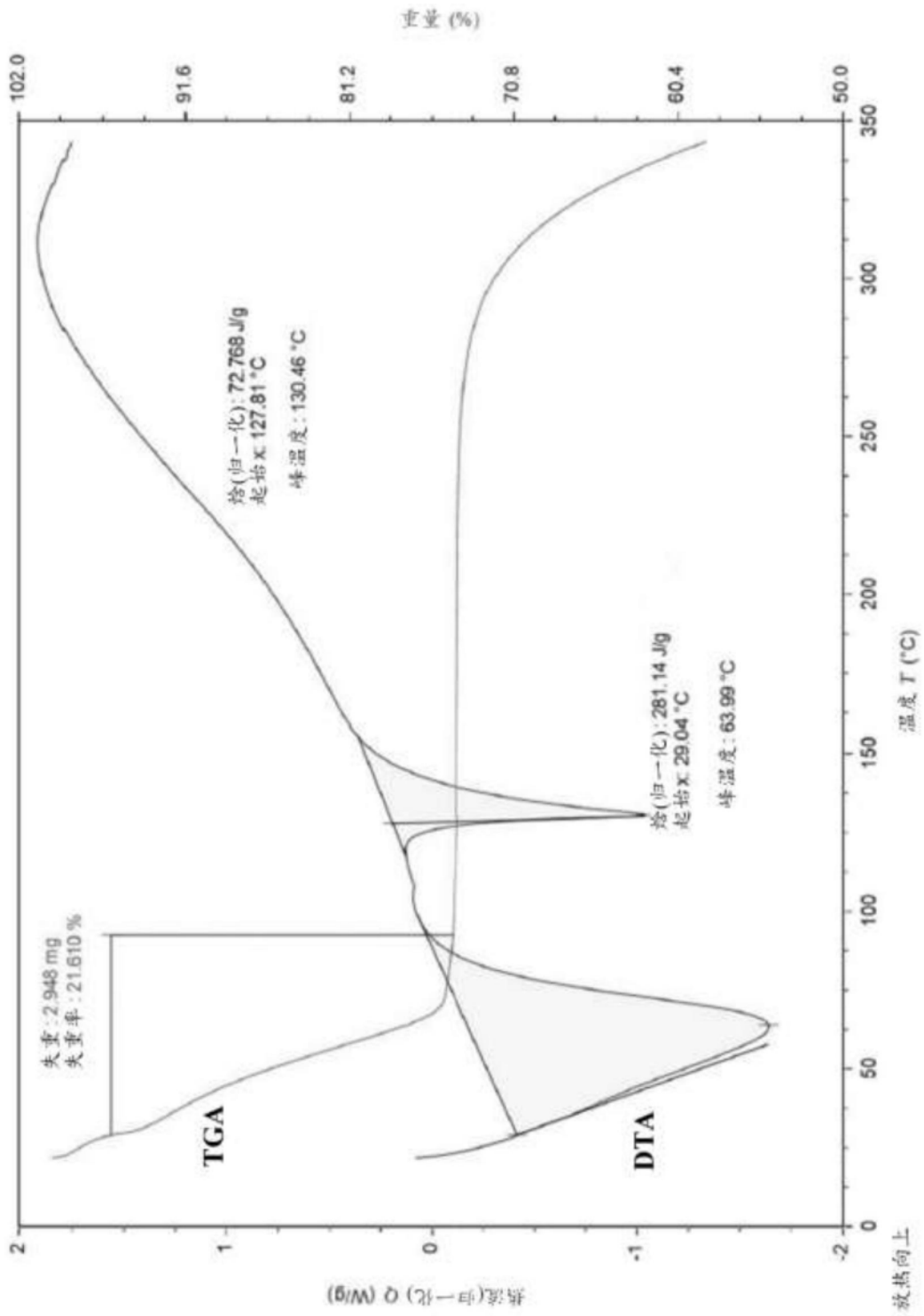


图10

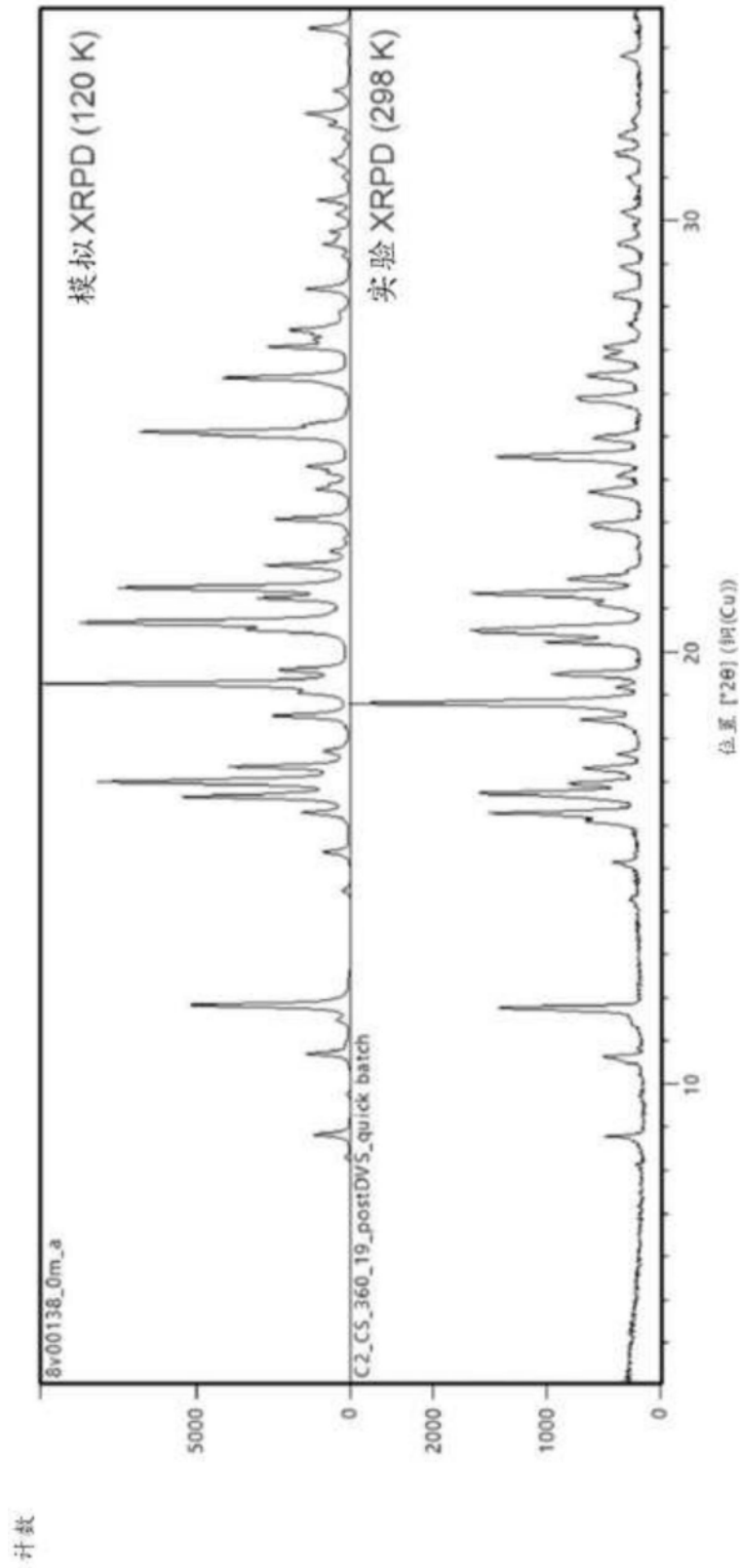


图11

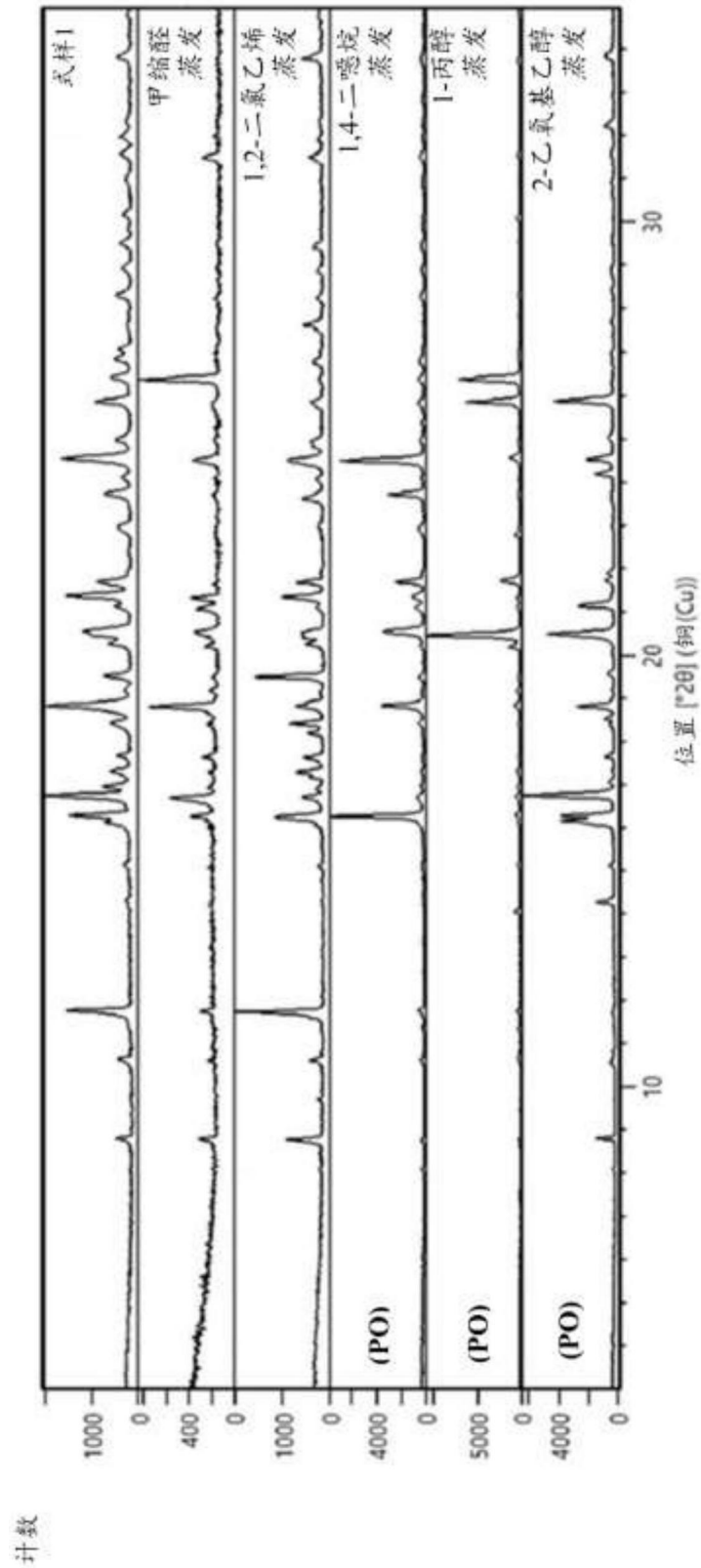


图12a

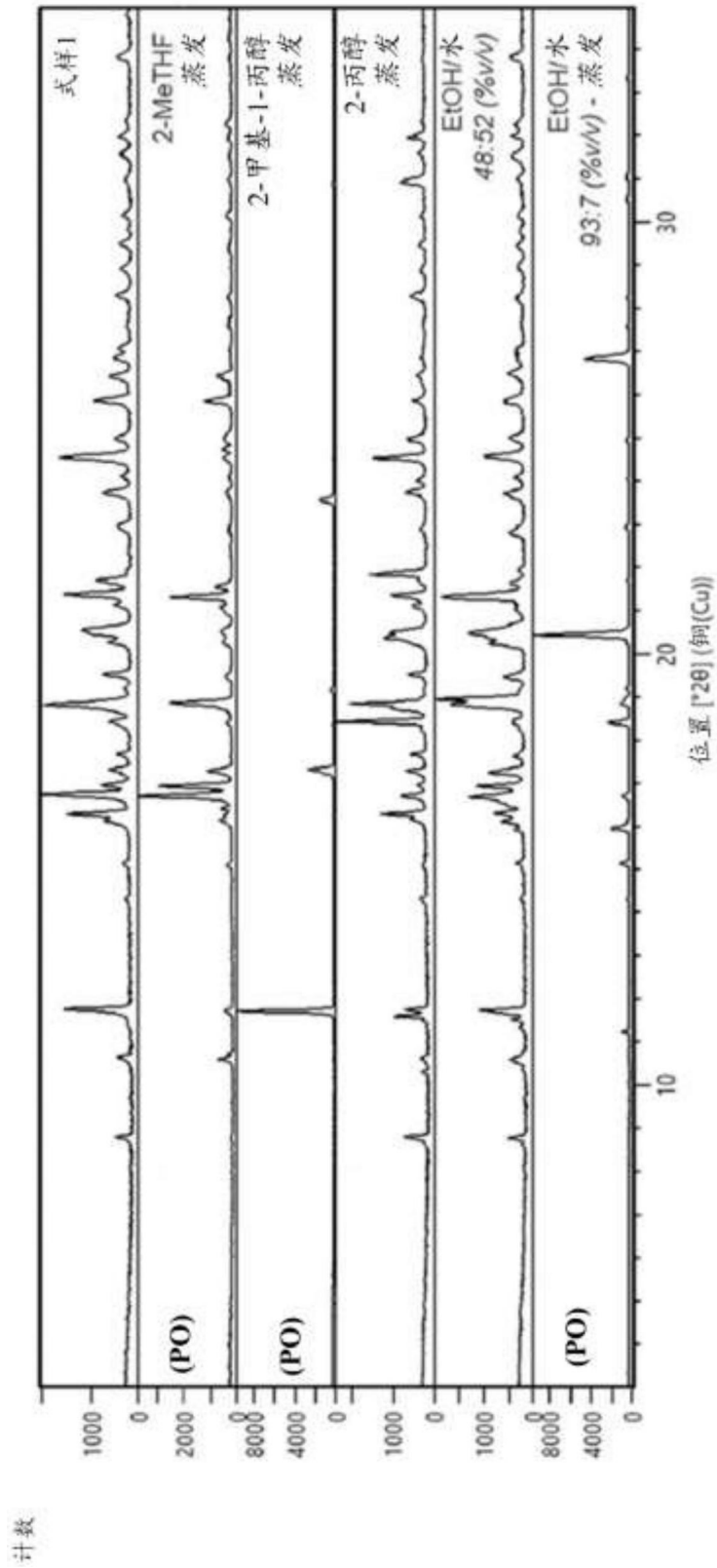


图12b

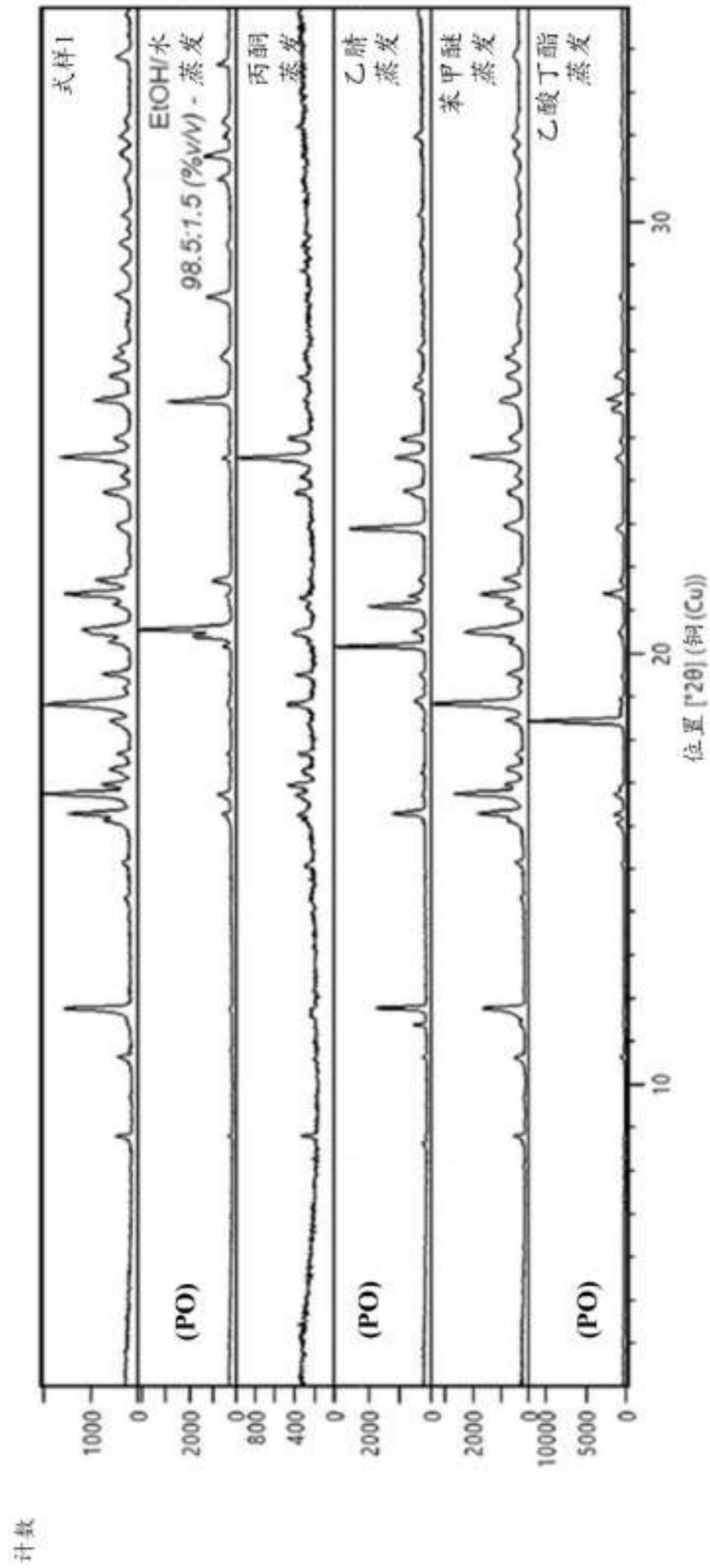


图12c

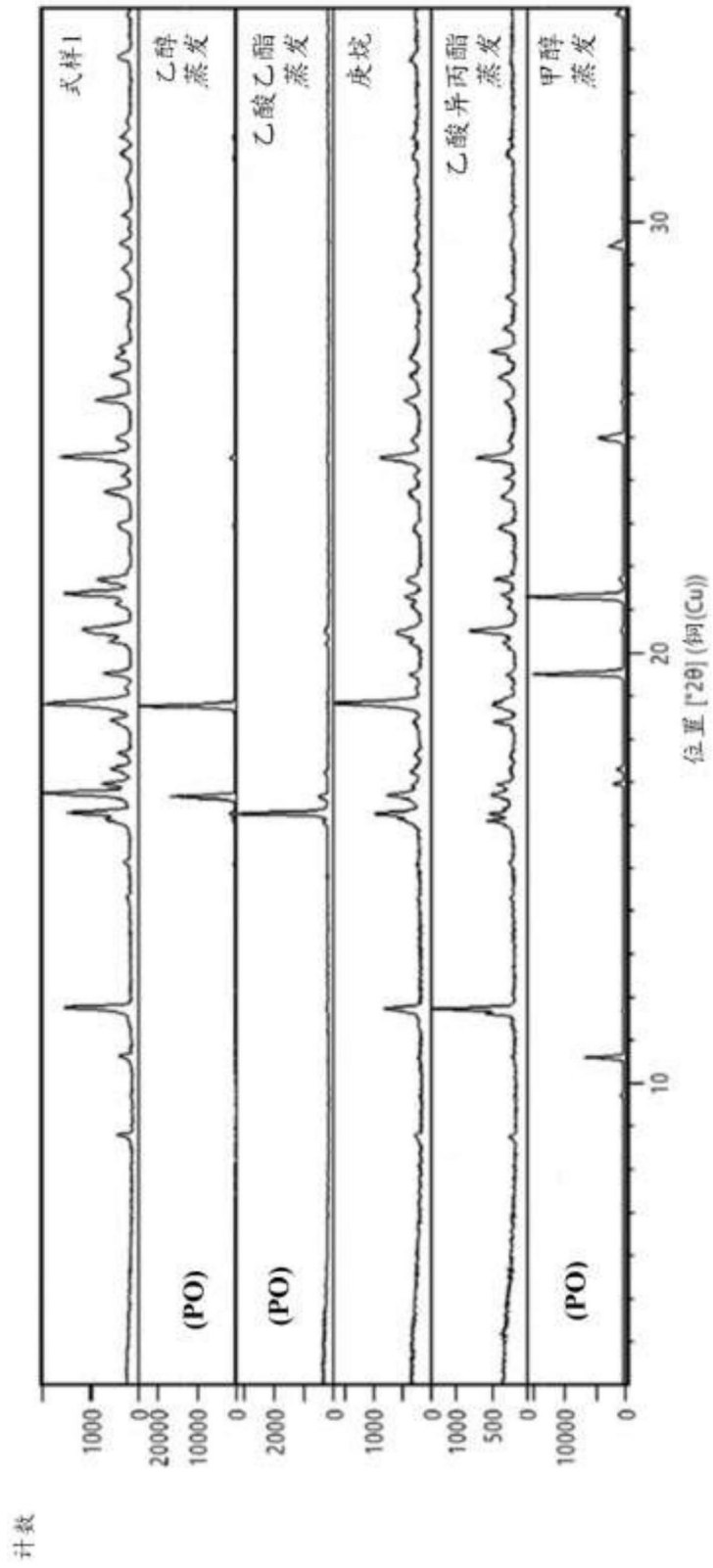


图12d

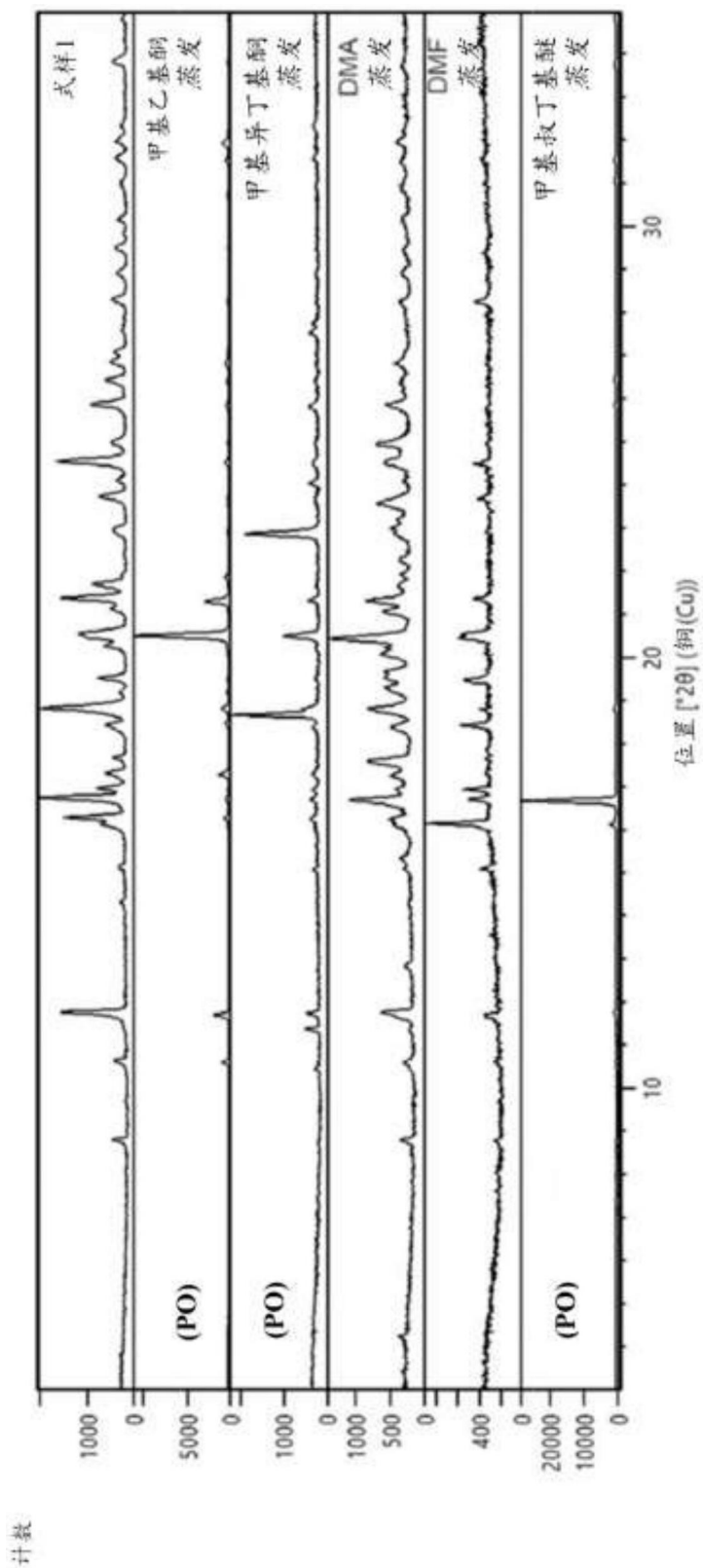


图12e

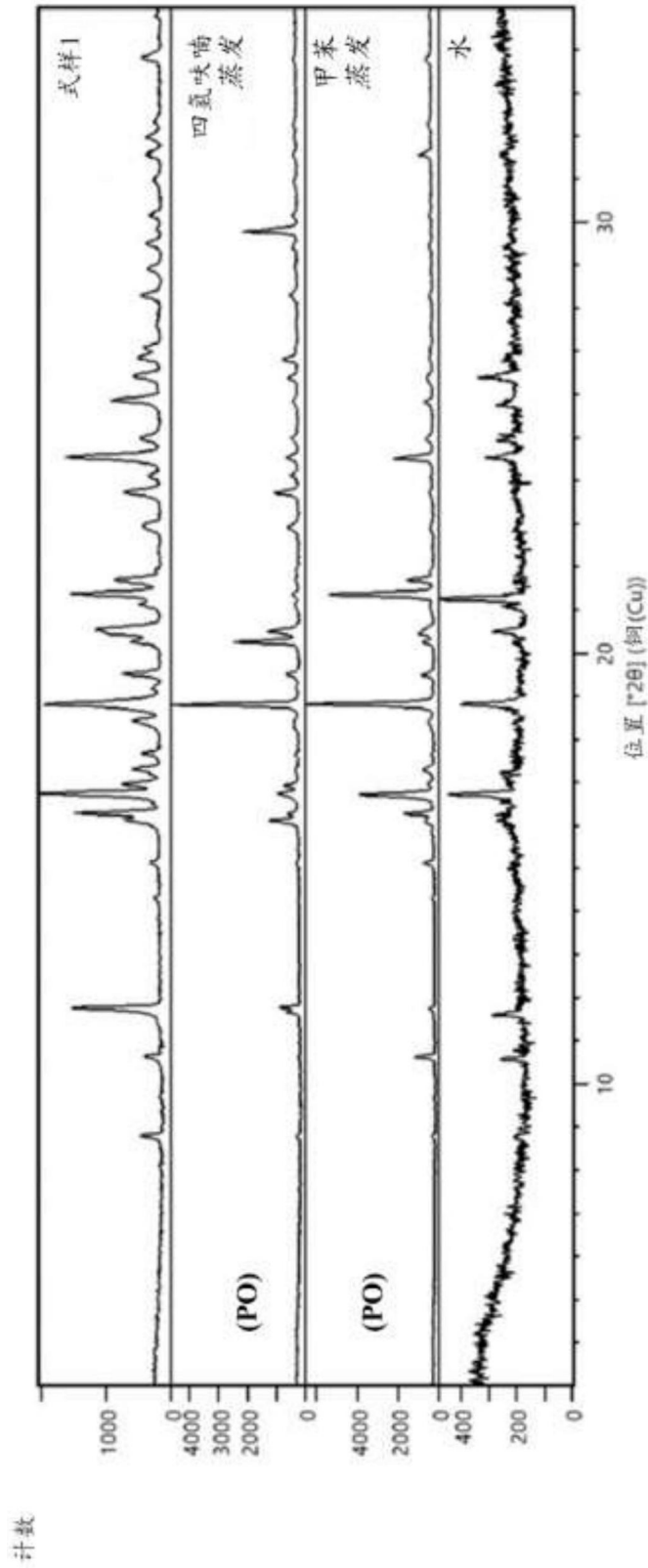


图12f

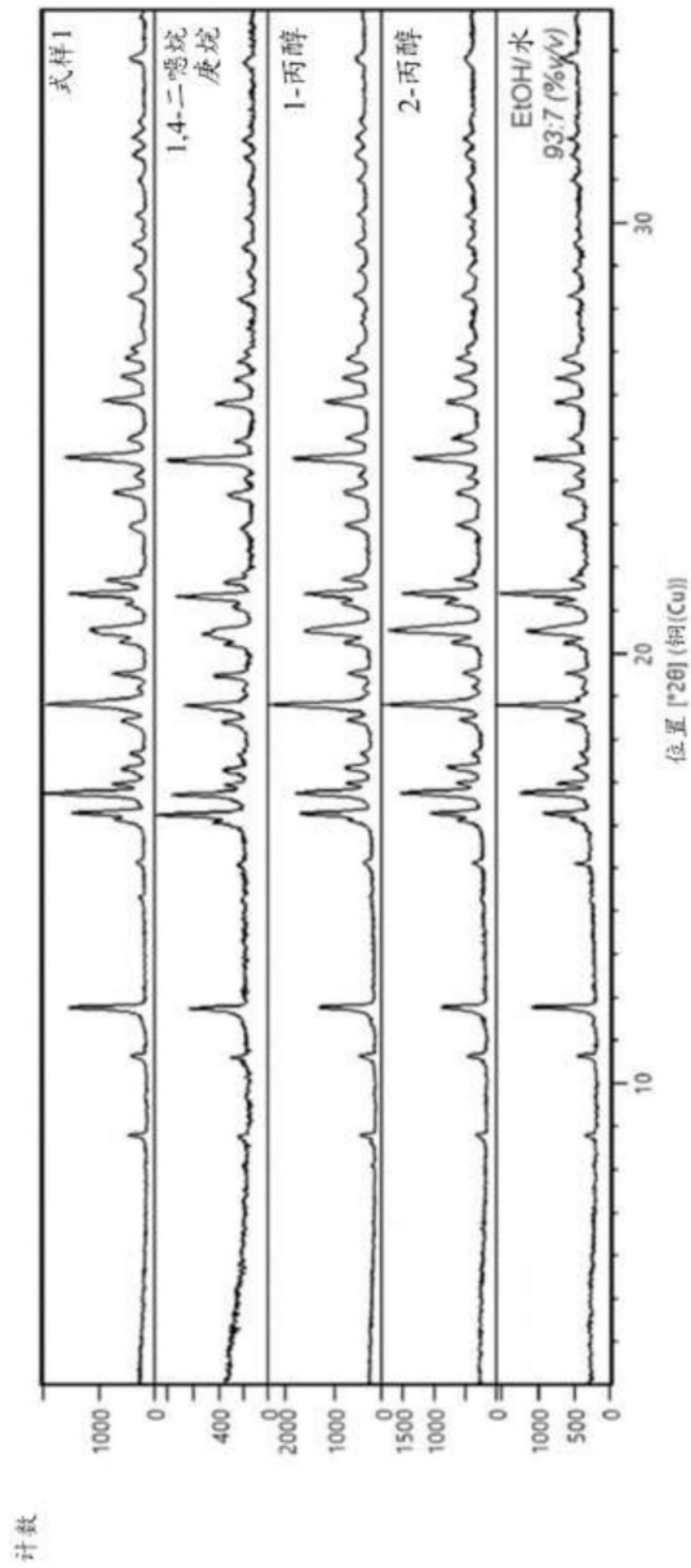


图13a

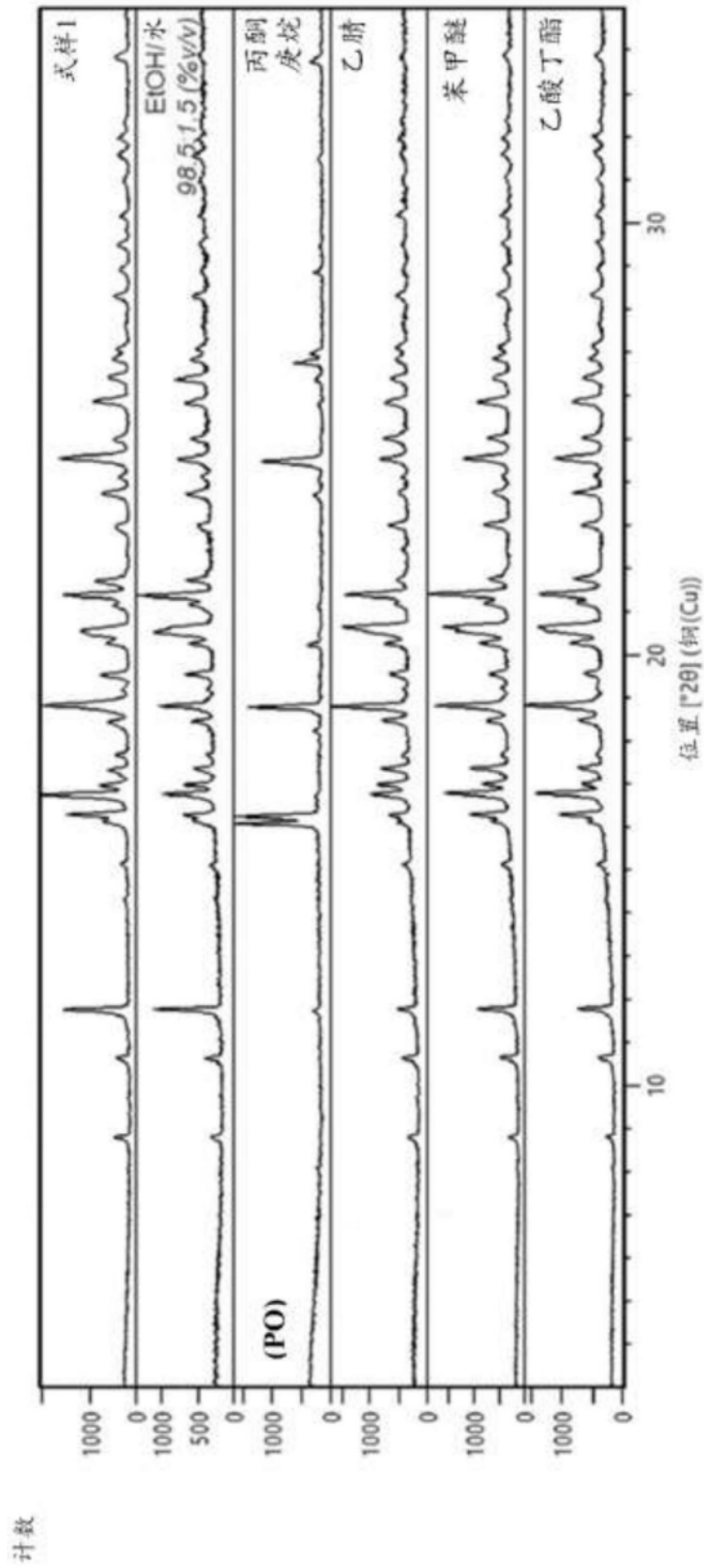


图13b

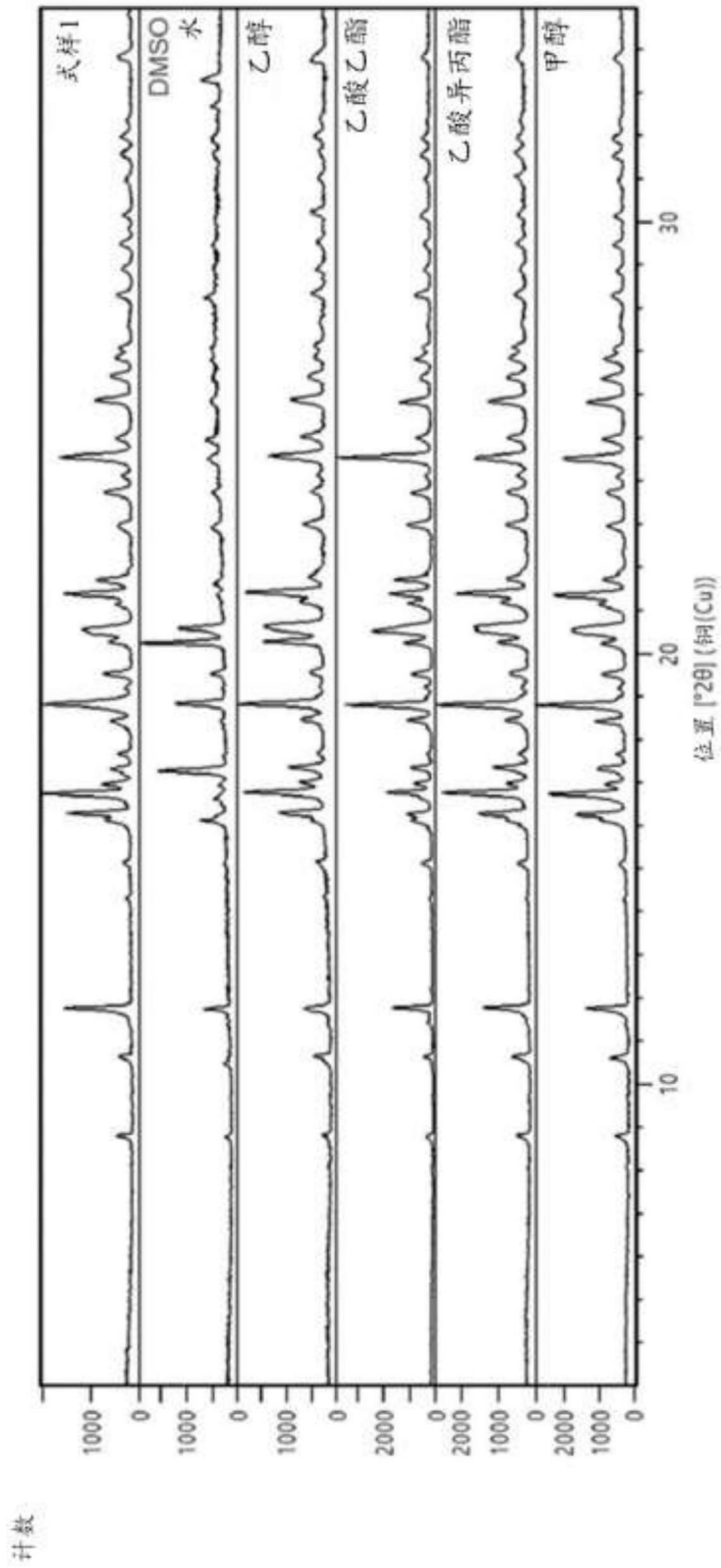


图13c

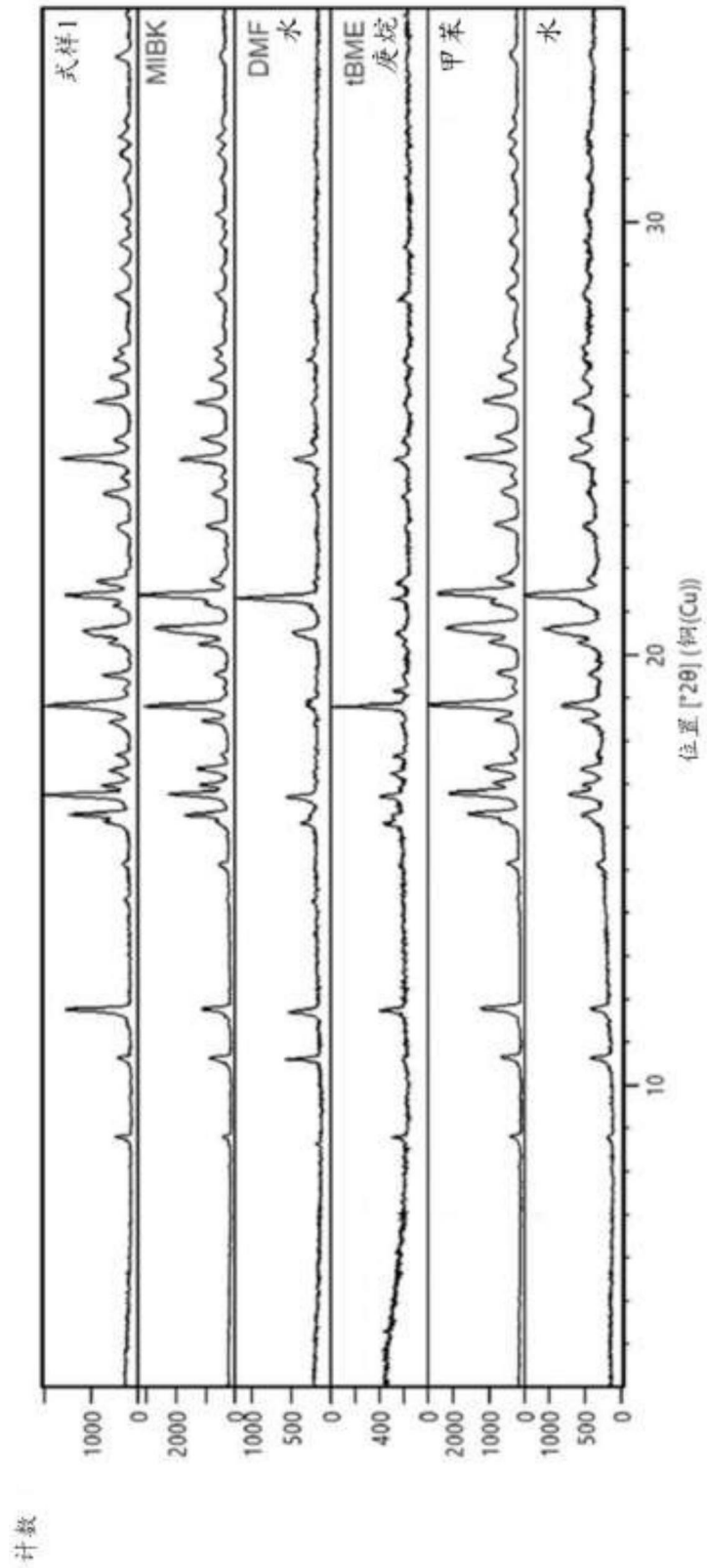


图13d

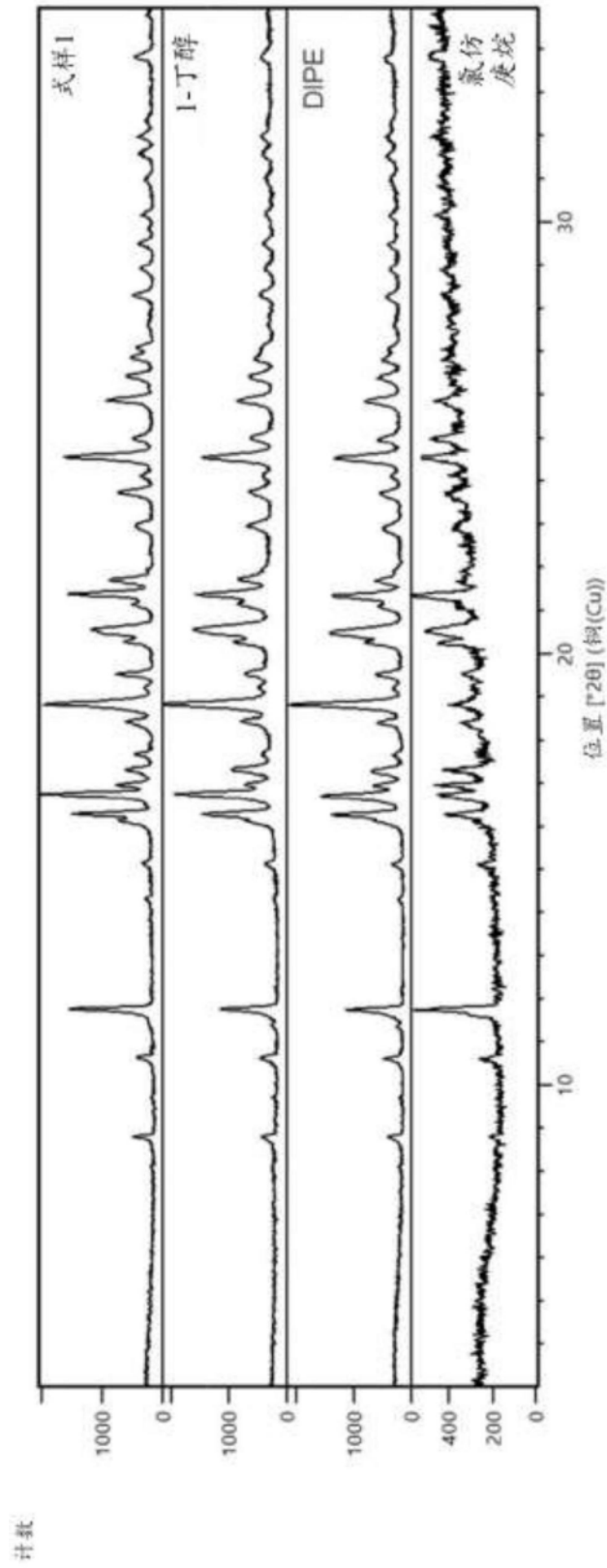


图13e

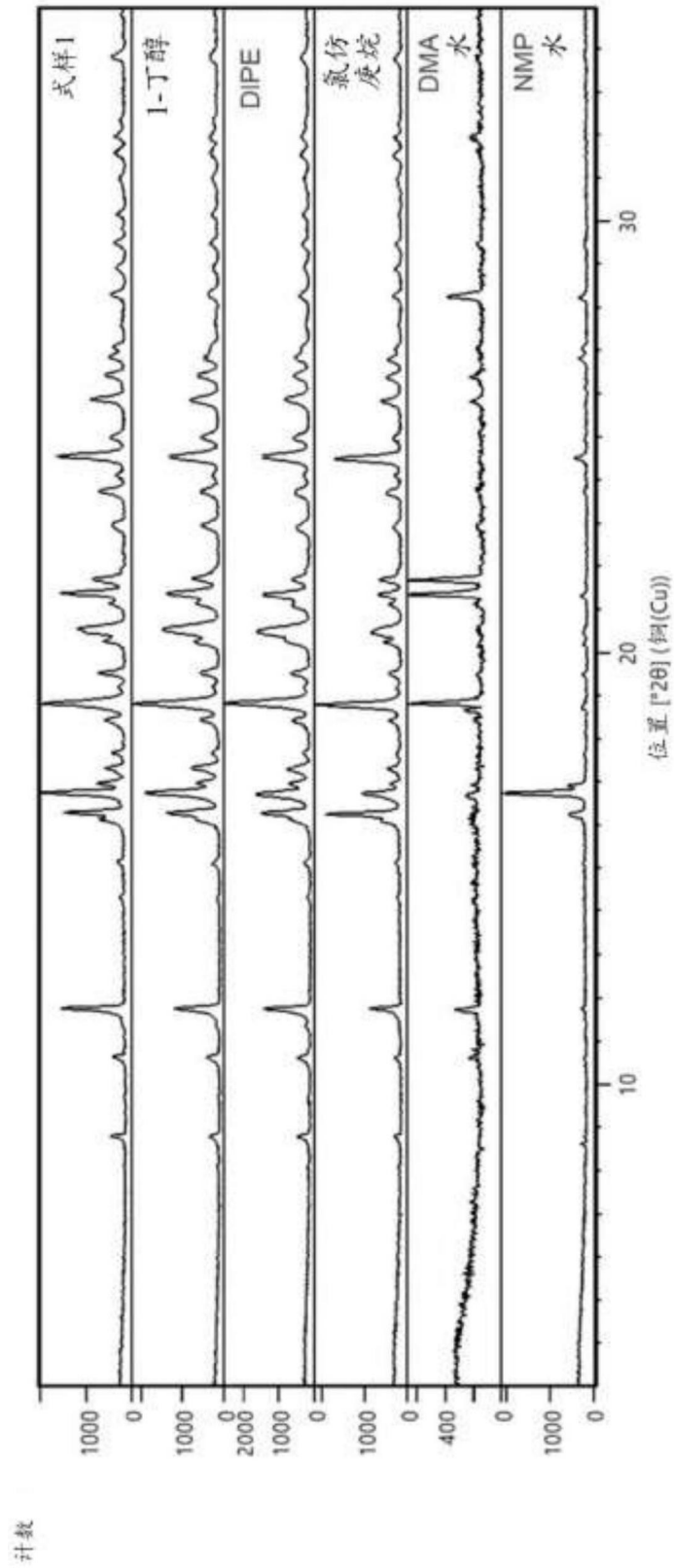


图14a

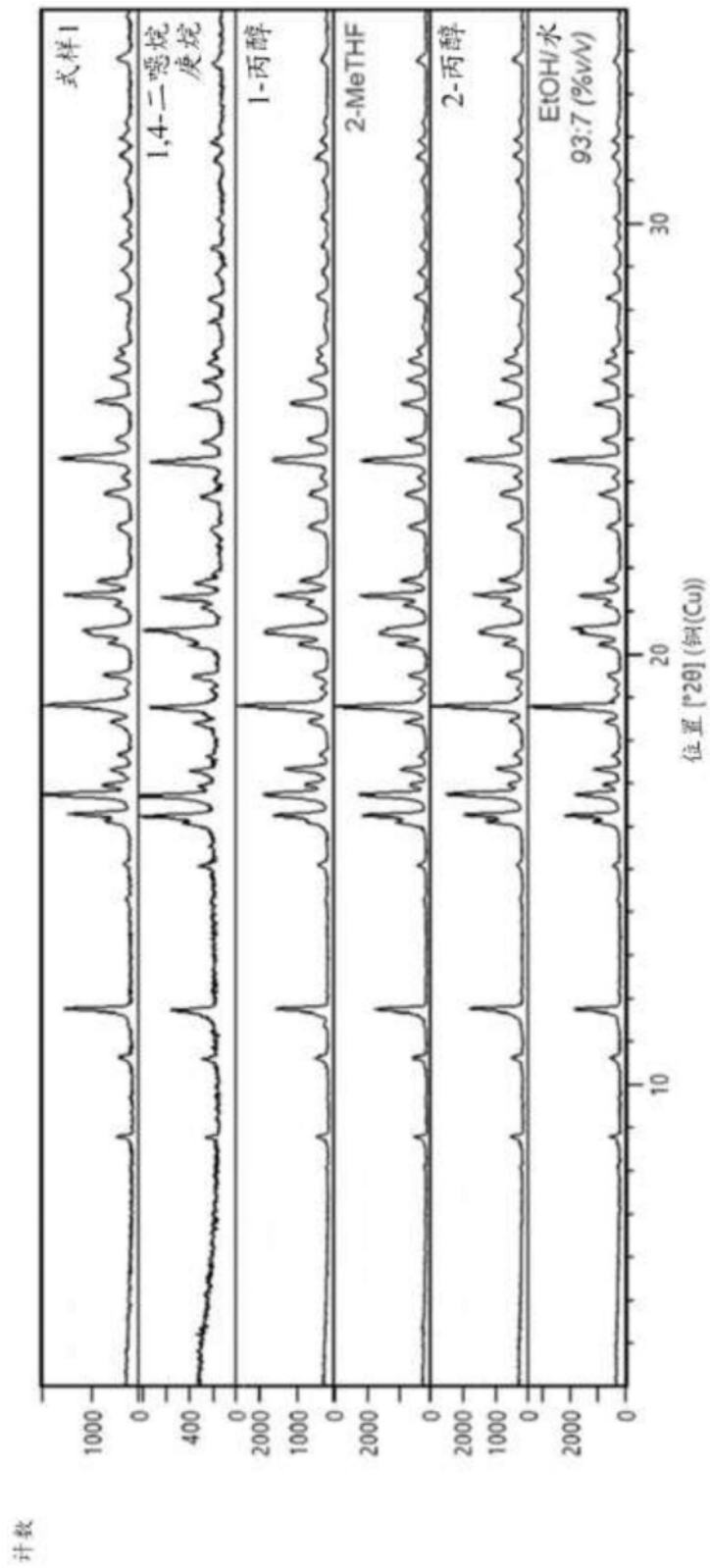


图14b

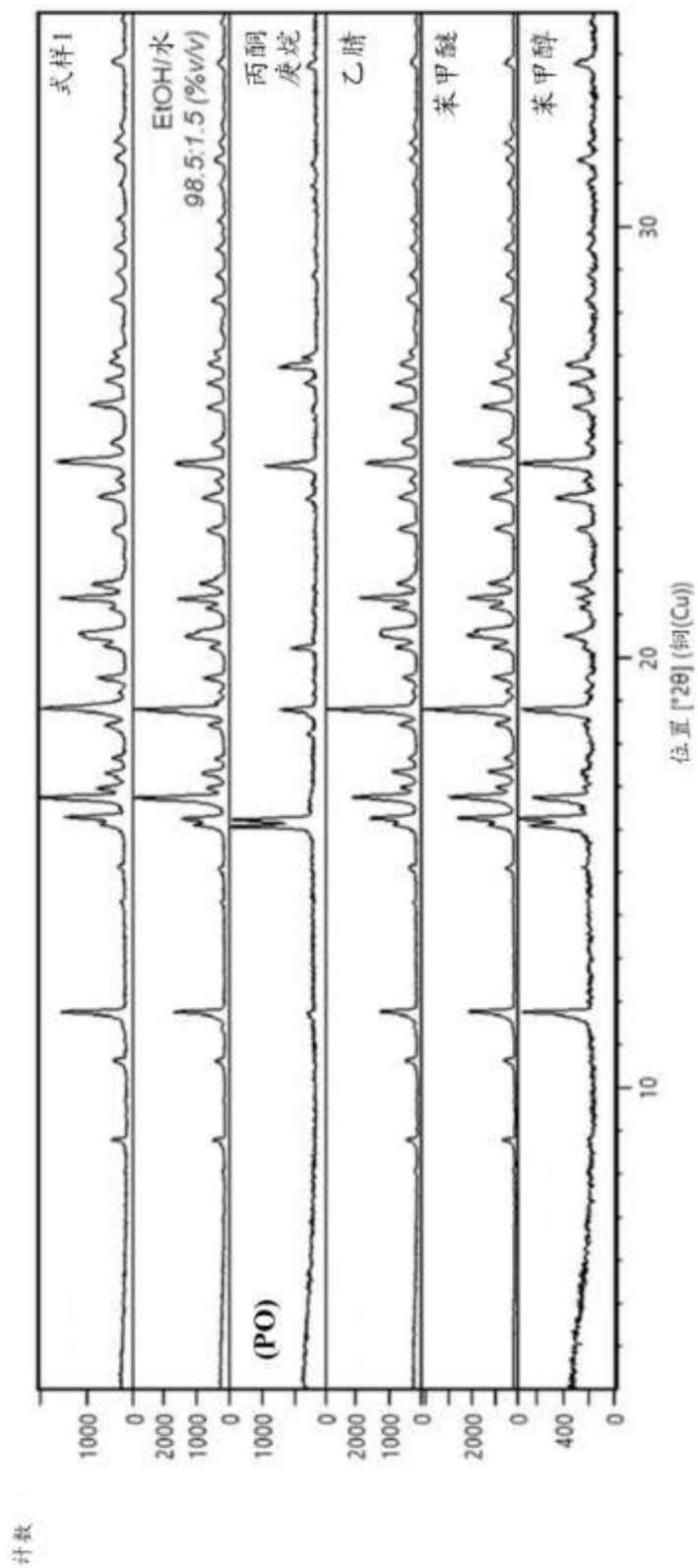


图14c

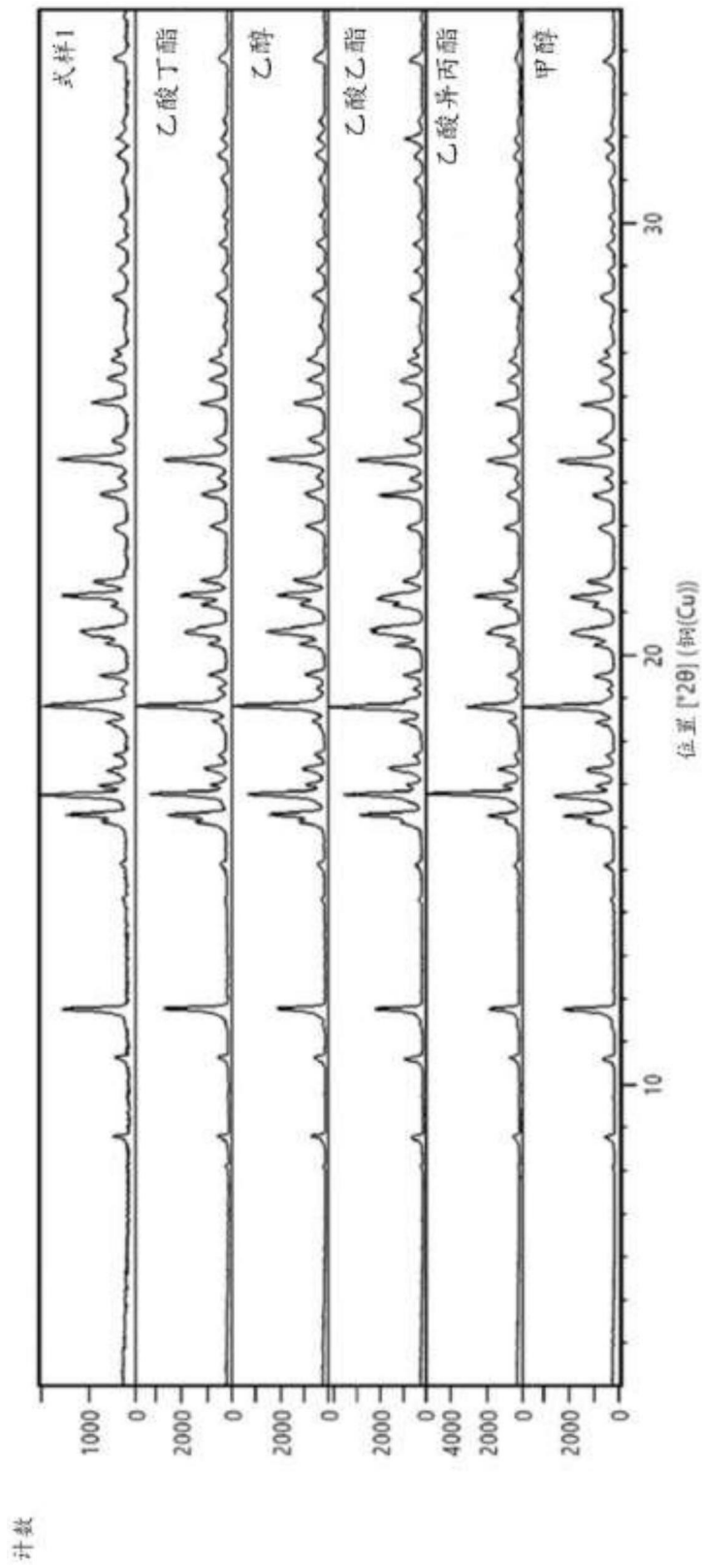


图14d

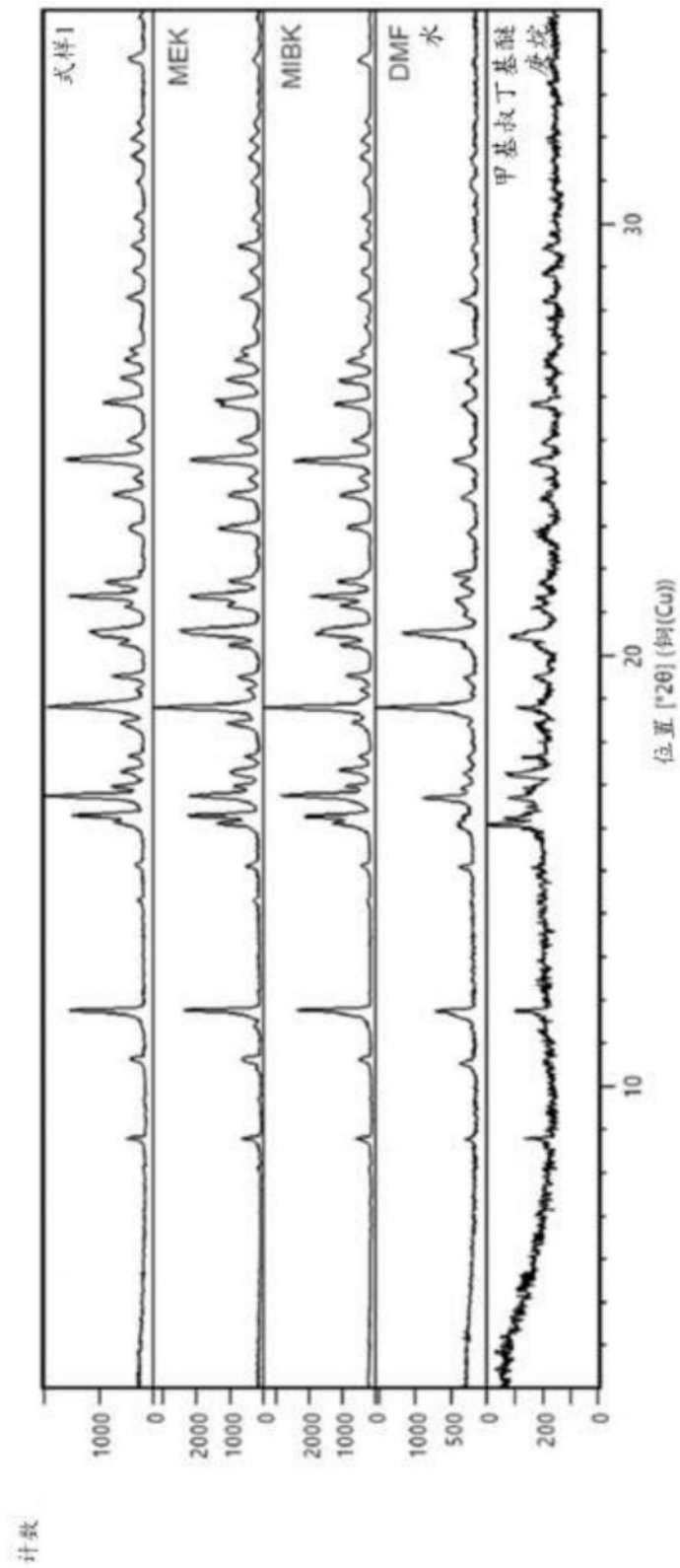


图14e

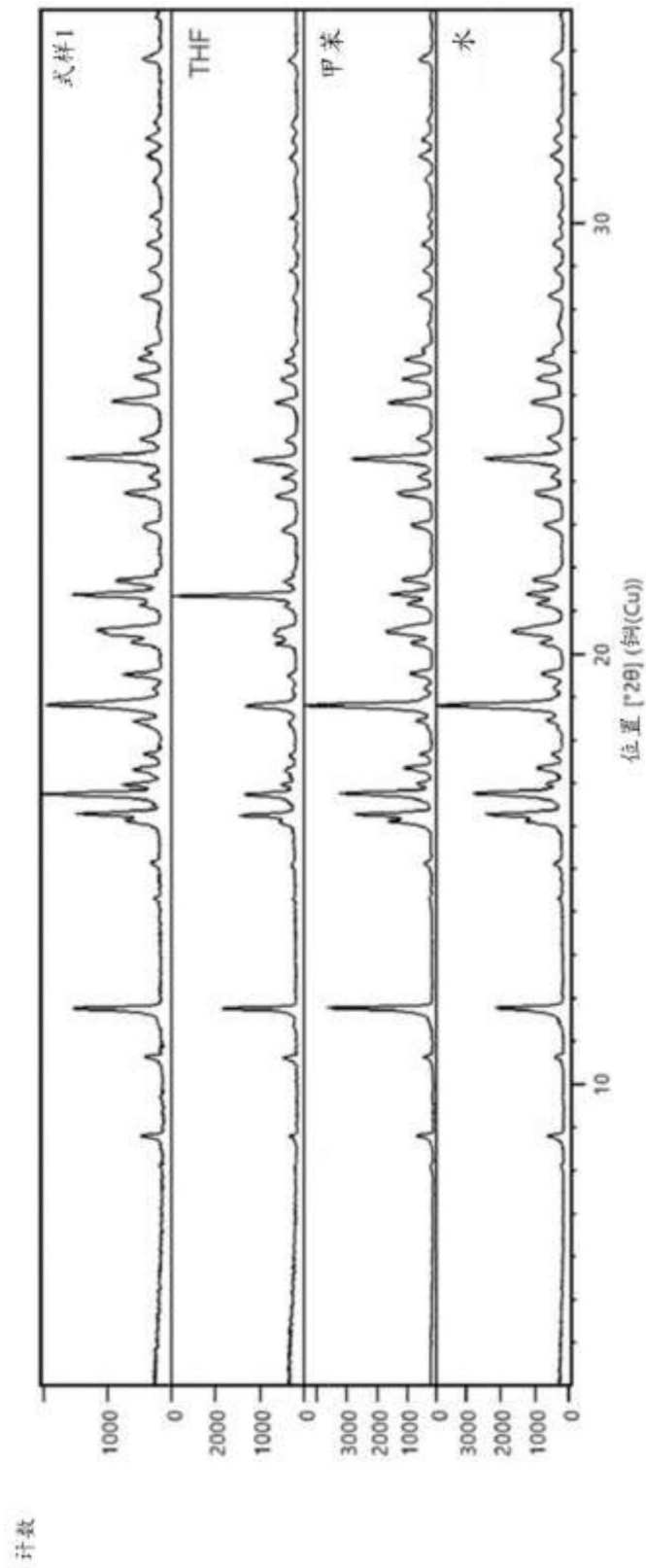


图14f

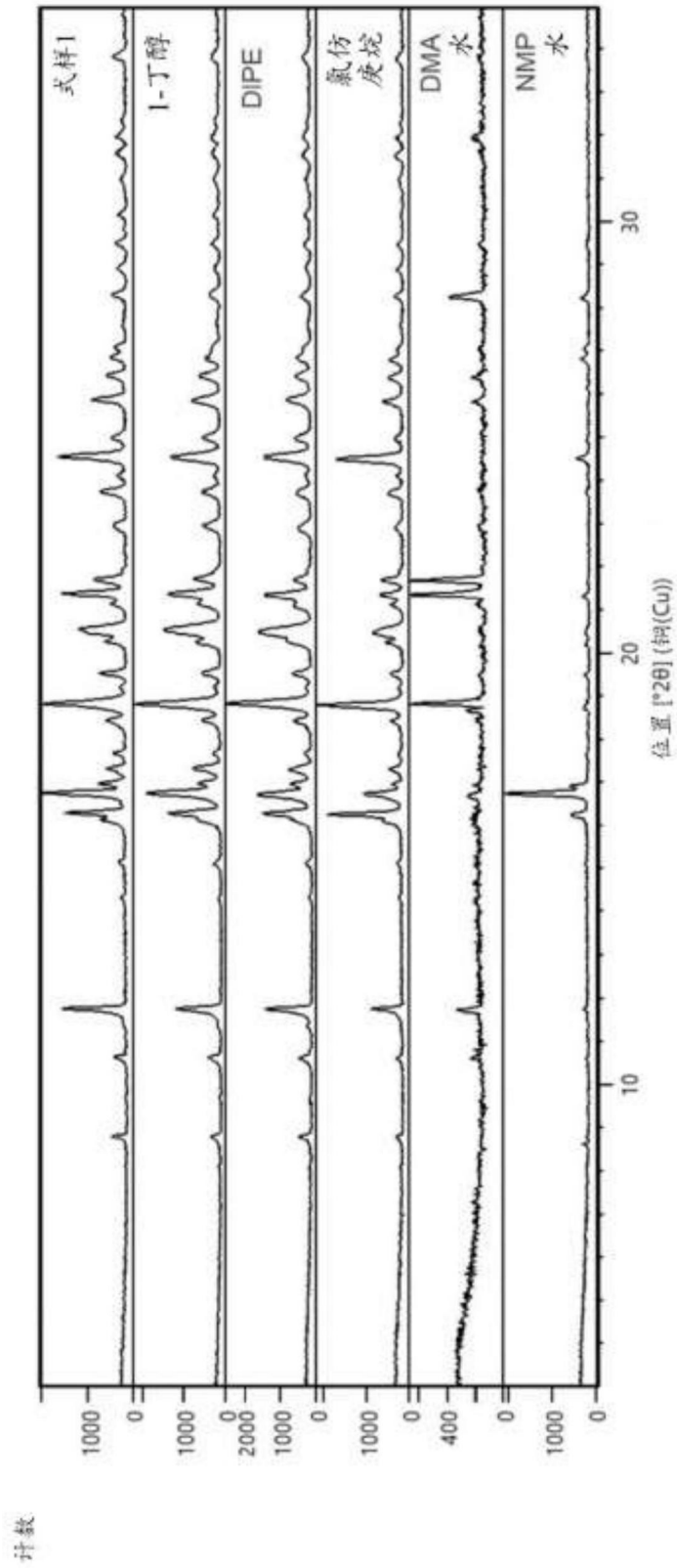


图14g

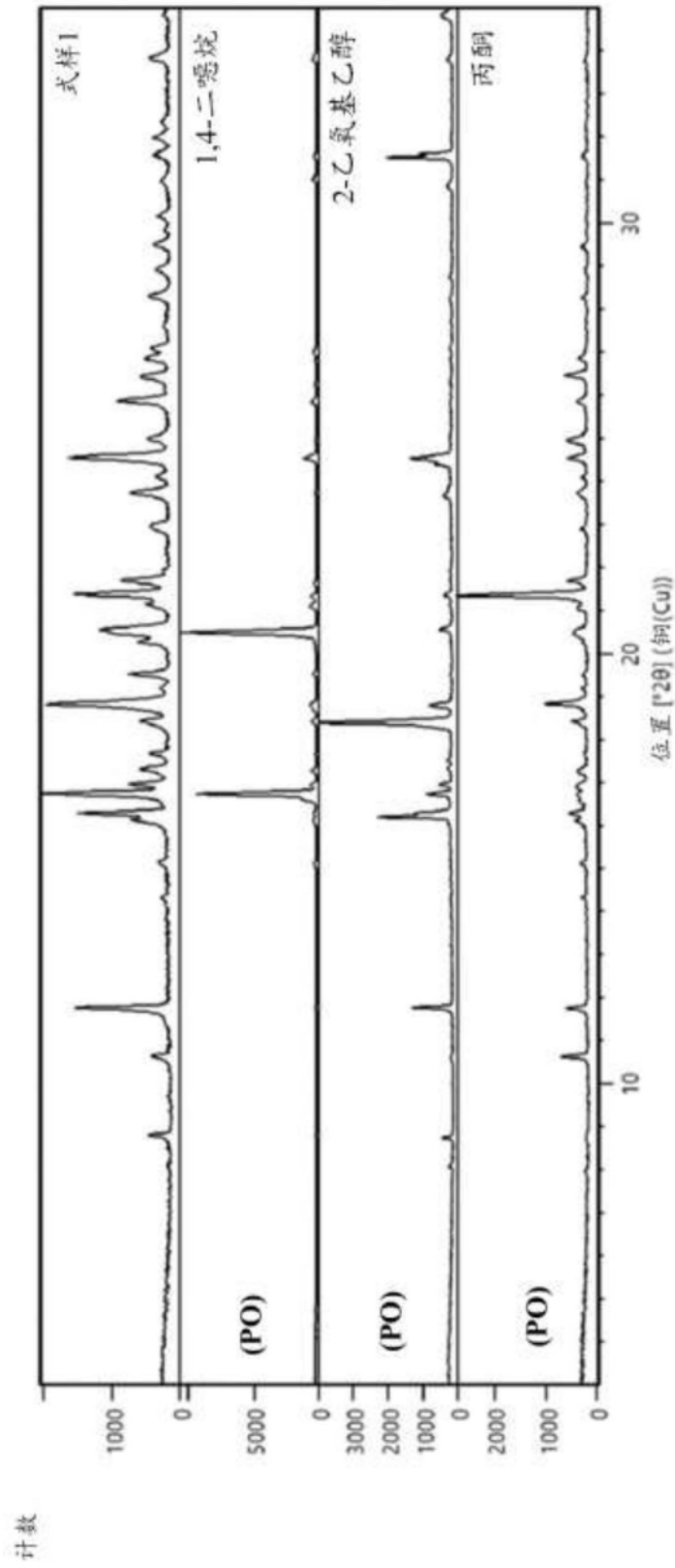


图15a

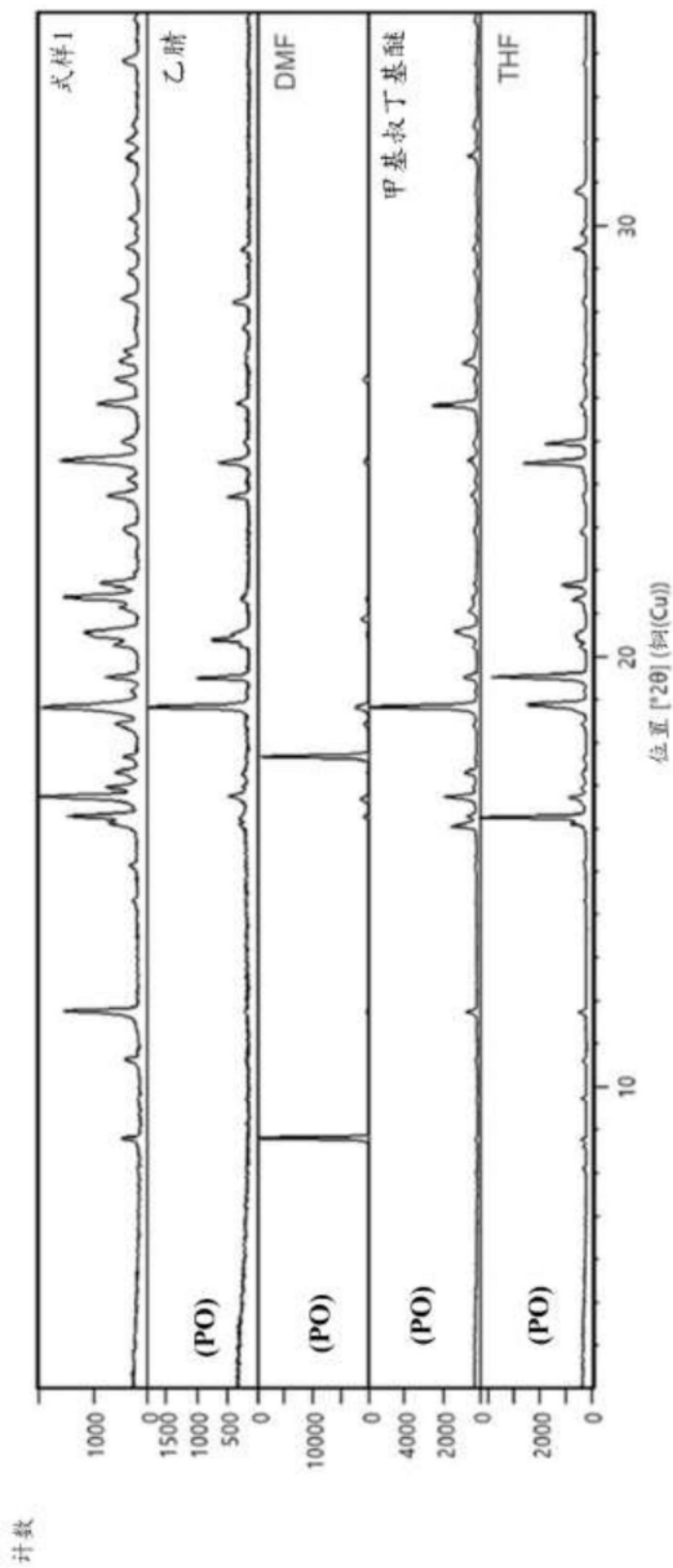


图15b

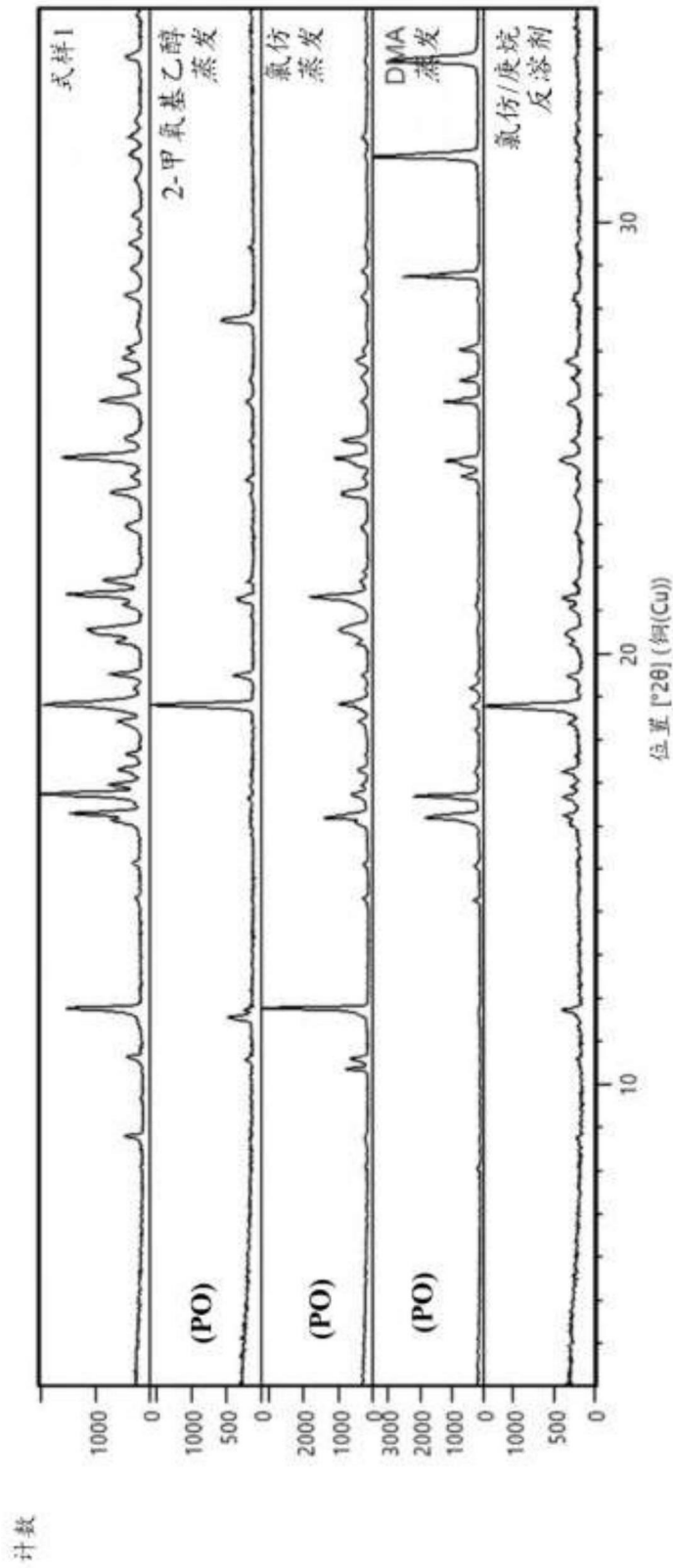


图15c

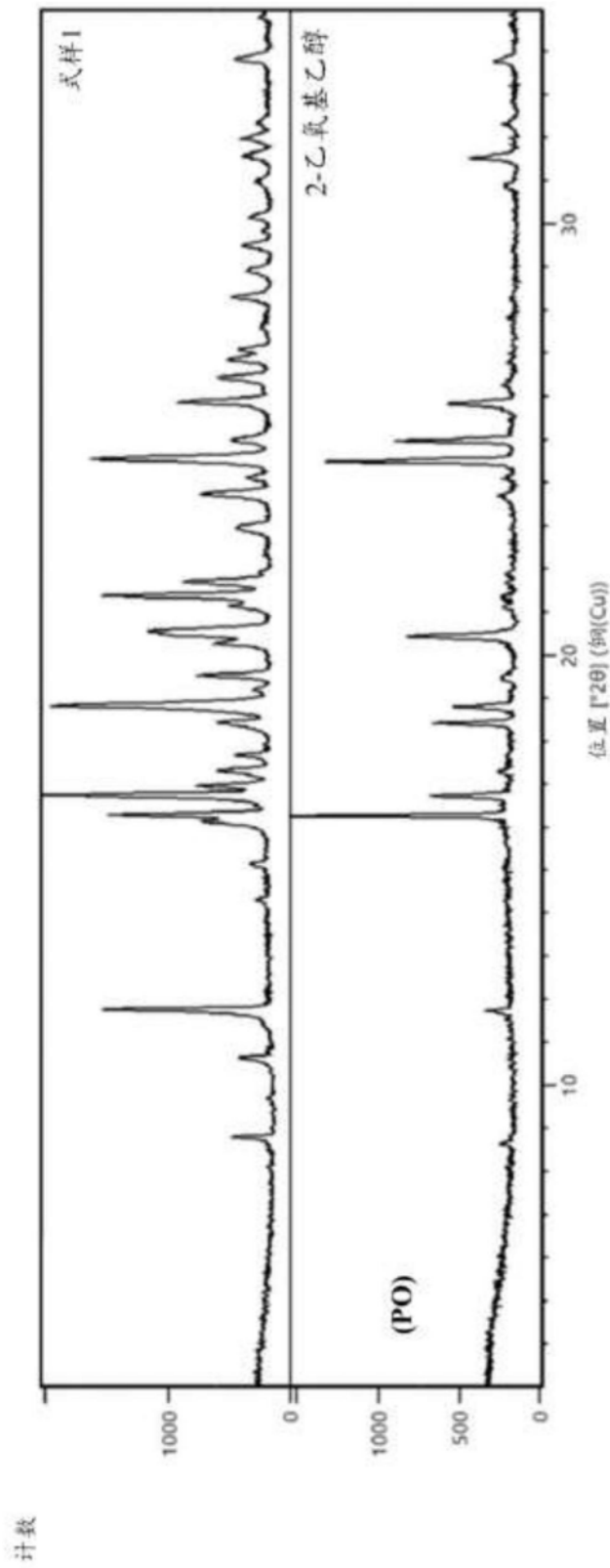


图16

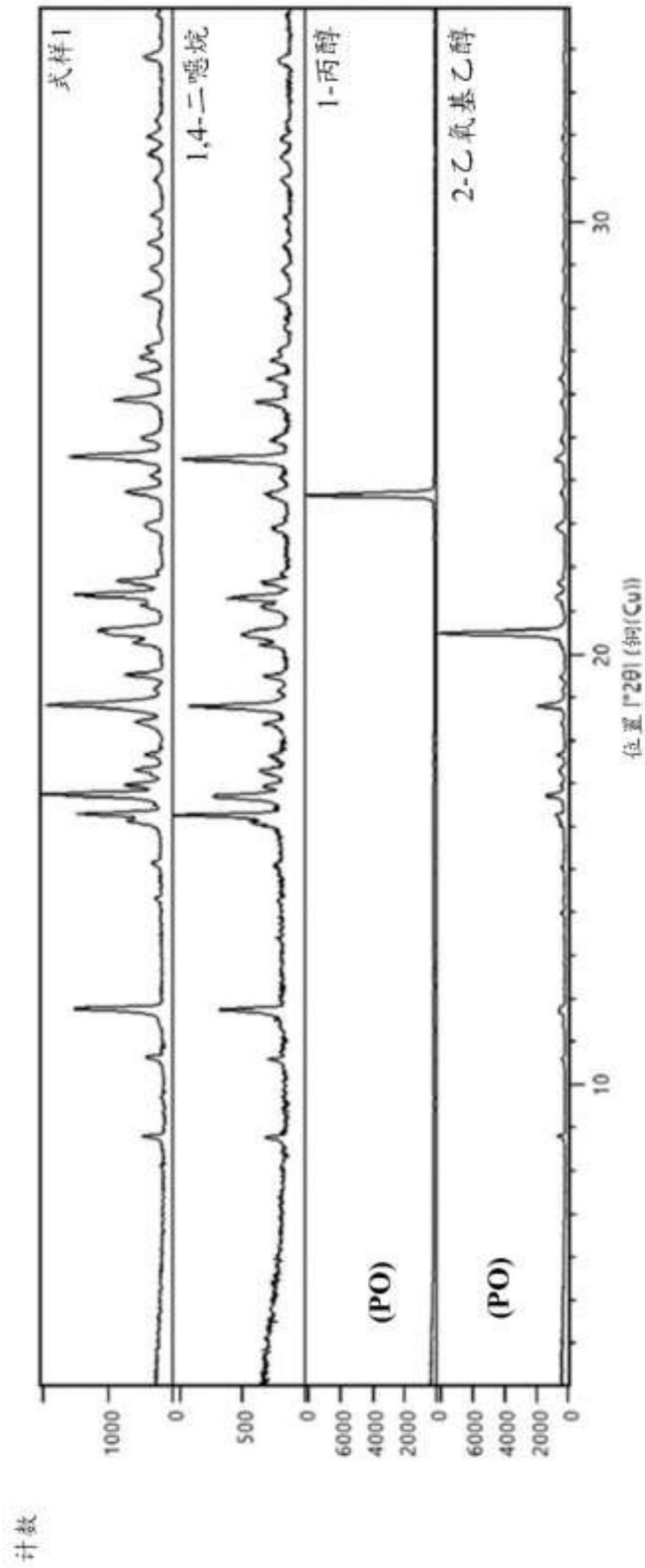


图17a

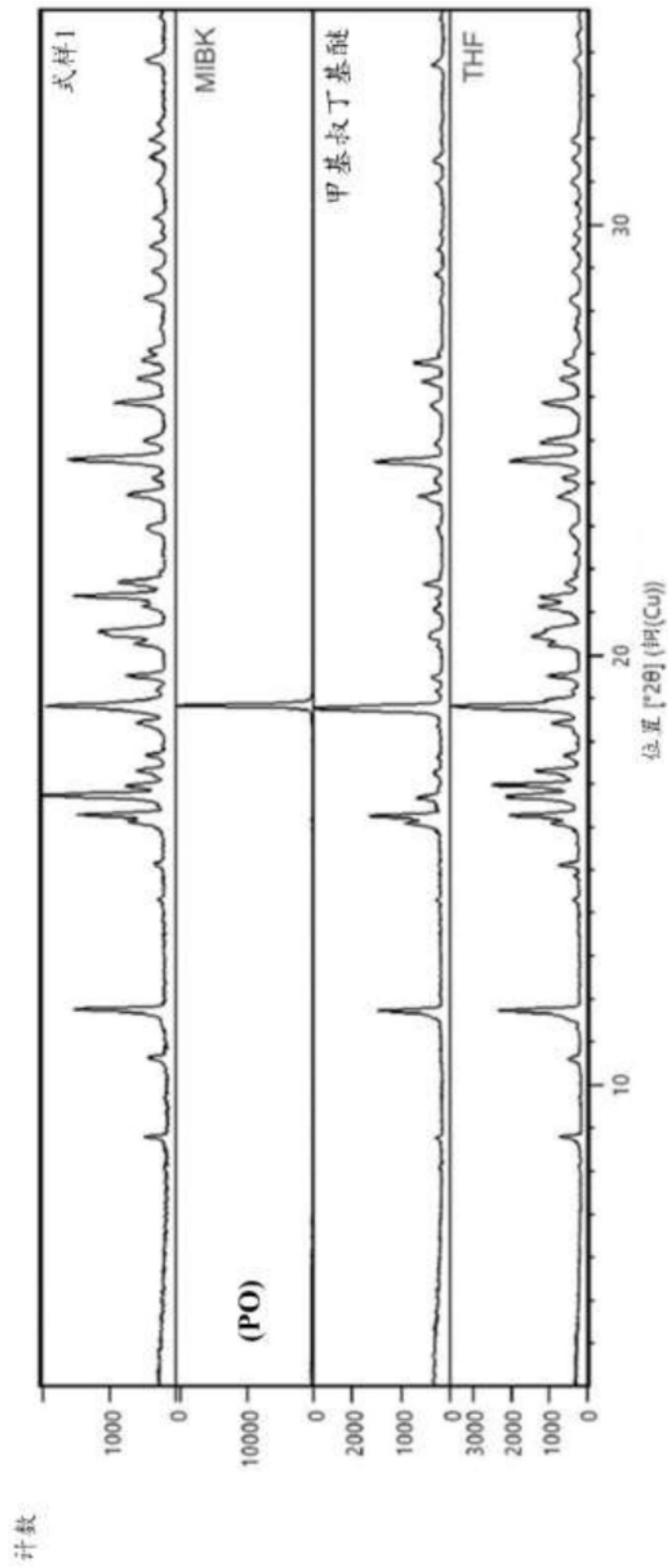


图17b