



(10) 授权公告号 CN 112638903 B

(45) 授权公告日 2022.08.26

(21) 申请号 202080004796.1

(22) 申请日 2020.01.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112638903 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(30) 优先权数据
62/798,467 2019.01.29 US
62/959,687 2020.01.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/015370 2020.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/159959 EN 2020.08.06

(73) 专利权人 沪亚生物国际有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 苏珊妮·J·罗马诺
海莉·安·里斯
约瑟夫·爱德华·戈登·本森
莎拉·柯林斯 加里·T·艾略特
米雷耶·吉林斯 罗伯特·古德诺
柯蒂斯·泰里

(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 王纯婧 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 0142204 A, 2001.06.14
CN 1299813 A, 2001.06.20
CN 1939298 A, 2007.04.04
WO 2011062903 A, 2011.05.26
US 20120309810 A, 2012.12.06
CN 102869357 A, 2013.01.09
lu you li. Oral bioavailability and mass balance studies of a novel anti-arrhythmic agent sulcardine sulfate in sprague-Dawley.《European journal of drug metabolism and pharmacokinetics》.2016,第42卷(第3期),第452-459页.

chen weihai. characteristics of hERG and hNav1.5 channel blockade by sulcardine sulfate.《European Journal of pharmacology》.2018,第844卷第130-138页.

审查员 王颖

权利要求书1页 说明书49页 附图31页

(54) 发明名称

舒欣啉盐

(57) 摘要

本文提供了除舒欣啉的硫酸盐以外的舒欣啉盐,包括结晶舒欣啉盐。还提供了包含此类盐的药物组合物和治疗心律失常的方法,所述方法包括施用有效量的此类盐。

1. 一种舒欣啉的单乙烷-1,2-二磺酸盐的结晶形式,通过包括在约 $18.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.2^{\circ}2\theta$ 以及 $21.2^{\circ}2\theta$ 处的峰的XRPD图来表征。
2. 根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述XRPD图还包括在约 $9.2^{\circ}2\theta$ 、 $10.4^{\circ}2\theta$ 以及 $13.8^{\circ}2\theta$ 处的峰。
3. 根据权利要求2所述的结晶形式,其中所述XRPD图还包括在约 $9.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.2^{\circ}2\theta$ 和 $14.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。
4. 根据权利要求1所述的结晶形式,通过与由图26所示的XRPD图匹配的XRPD图来表征。
5. 一种舒欣啉的单乙烷-1,2-二磺酸盐的结晶形式,通过包括在约 $15.7^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 以及 $23.6^{\circ}2\theta$ 处的峰的XRPD图来表征。
6. 根据权利要求5所述的结晶形式,其中所述XRPD图还包括在约 $5.2^{\circ}2\theta$ 、 $9.1^{\circ}2\theta$ 以及 $11.3^{\circ}2\theta$ 处的峰。
7. 根据权利要求6所述的结晶形式,其中所述XRPD图还包括在约 $17.6^{\circ}2\theta$ 和 $19.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。
8. 根据权利要求5所述的结晶形式,通过与图28中所示的XRPD图匹配的XRPD图来表征。
9. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1至8中任一项所述的结晶形式,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。
10. 根据权利要求1-8中任一项所述的结晶形式或根据权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗需要其的受试者的心律失常的药物中的用途。
11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述心律失常是心房颤动、室上性快速性心律失常、心室早发性收缩、室性心动过速或心室纤颤。

舒欣啉盐

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年1月29日提交的美国临时申请号62/798,467和2020年1月10日提交的美国临时申请号62/959,687的优先权,其全部内容通过引用合并于本文。

技术领域

[0003] 本文提供了除舒欣啉(sulcardine)的硫酸盐以外的舒欣啉盐,包括结晶舒欣啉盐。另外,还提供了包含此类盐的药物组合物和治疗心律失常的方法,所述方法包括施用有效量的此类盐。

背景技术

[0004] 4-甲氧基-N-(3,5-双-(1-吡咯烷基甲基)-4-羟基苄基)苯磺酰胺(或N-(4-羟基-3,5-双(吡咯烷基-1-基甲基)苄基)-4-甲氧基苯磺酰胺)(也称为舒欣啉)及其盐(例如硫酸舒欣啉)构成一组具有有效抗心律失常活性的化合物。舒欣啉是一种多离子通道阻滞剂,可在人心房心肌细胞中以相似的体外效价(和较小程度的 I_{to} 和 I_{Kur})特异性地抑制 $I_{Na-Peak}$ 、 $I_{Na-Late}$ 、 $I_{Ca,L}$ 和 I_{Kr} ,并且代表了什么是抗心律失常的取代的磺酰胺类的唯一实例。舒欣啉盐可用作治疗心律失常的静脉注射剂或口服给药,所述心律失常包括室上性快速性心律失常、心室早发性收缩、室性心动过速、心室纤颤和心房颤动。参见,例如,美国专利号8,541,464和8,637,566。硫酸舒欣啉盐的制备已在美国专利号6,605,635中报道。

[0005] 此外,如严格的临床前安全性模型(包括MI后猝死意识犬模型和经验证的兔心室楔形模型)所证实的,迄今为止的证据表明,舒欣啉及其盐的一个优势是它们缺乏显著的致心律失常活性。另外,已经显示出它们在MI后犬模型中没有显著增加心脏除颤阈值,也没有增加如使用氟卡尼所示的心脏除颤失败风险。根据这些数据,在存在器质性心脏病、长时间QR综合征和室性心律失常(包括心室早发性收缩(PVC)、室性心动过速(VT)和心室纤颤(VF))的情况下,在急性或慢性施用环境中,由于舒欣啉和盐能被配制为静脉和口服给药制剂,因此,具有极低表观致心律失常潜能的舒欣啉和盐可潜在地被用于治疗急性和复发性心房颤动。

发明内容

[0006] 在一些实施方案中,提供了舒欣啉和除硫酸以外的盐形成剂(salt former)的结晶盐。“盐形成剂”是可用于与例如舒欣啉产生盐的化合物(例如,酸抗衡离子)。

[0007] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的酸盐的固体形式,其中所述酸是乙烷-1,2-二磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-磺酸、盐酸或氢溴酸。在一些实施方案中,固体形式是结晶的。在一些实施方案中,固体形式是无定形的。

[0008] 在进一步的实施方案中,提供了舒欣啉和卤化物盐形成剂的结晶盐。

[0009] 在另外的实施方案中,提供了舒欣啉和磺酸盐形成剂的结晶盐。

[0010] 在其他实施方案中,提供了舒欣啉和单萘盐形成剂的盐。

- [0011] 在进一步的实施方案中,提供了舒欣啉和萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-磺酸、盐酸或氢溴酸的盐。
- [0012] 在另外的实施方案中,提供了舒欣啉和萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-磺酸、盐酸或氢溴酸的结晶盐。
- [0013] 在另外的实施方案中,提供了舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I和晶型II。
- [0014] 在进一步的实施方案中,提供了舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I和晶型II。
- [0015] 在另外的实施方案中,提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐(即,单乙烷-1,2-二磺酸盐)。在一些实施方案中,舒欣啉的单乙二磺酸盐是水合物。
- [0016] 在其他实施方案中,提供了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐。在另外的实施方案中,提供了舒欣啉的无定形单乙二磺酸盐。
- [0017] 在进一步的实施方案中,提供了单乙二磺酸盐舒欣啉的结晶盐的晶型I和晶型II。
- [0018] 在另外的实施方案中,提供了包含本文提供的舒欣啉盐(包括结晶盐)和一种或更多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。
- [0019] 在一些实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含本文提供的固体形式和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。
- [0020] 在另外的实施方案中,提供了用本文提供的舒欣啉盐(包括结晶舒欣啉盐)治疗心律失常的方法,其包括向需要其的患者施用此类盐。
- [0021] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗心律失常的方法,包括向需要其的受试者施用治疗有效量的本文提供的固体形式或本文提供的药物组合物。在一些实施方案中,心律失常是心房颤动、室上性快速性心律失常、心室早发性收缩、室性心动过速或心室纤颤。

附图说明

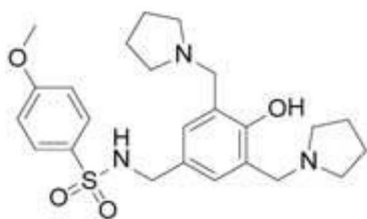
- [0022] 图1是舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的代表性XRPD图。
- [0023] 图2是舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的代表性TG/DTA热谱图。
- [0024] 图3是舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的代表性¹H-NMR光谱。
- [0025] 图4是无定形舒欣啉游离碱的代表性XRPD图。
- [0026] 图5是萘-1,5-二磺酸的代表性XRPD图。
- [0027] 图6是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I的代表性XRPD图。
- [0028] 图7是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。
- [0029] 图8是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I的代表性¹H-NMR光谱。
- [0030] 图9是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II的代表性XRPD图。
- [0031] 图10是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II的代表性TG/DTA热谱图。
- [0032] 图11是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II的代表性¹H-NMR光谱。
- [0033] 图12是1-羟基-2-萘甲酸的代表性XRPD图。
- [0034] 图13是舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的代表性XRPD图。
- [0035] 图14是舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的代表性TG/DTA热谱图。
- [0036] 图15是舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的代表性¹H-NMR光谱。

- [0037] 图16是萘-2-磺酸的代表性XRPD图。
- [0038] 图17是舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I的代表性XRPD图。
- [0039] 图17A是舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型II的代表性XRPD图。
- [0040] 图18是舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。
- [0041] 图18A是舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I的代表性¹H-NMR光谱。
- [0042] 图19是舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的代表性XRPD图。
- [0043] 图20是舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的代表性TG/DTA热谱图。
- [0044] 图21是舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的代表性¹H-NMR光谱。
- [0045] 图22是乙烷-1,2-二磺酸的代表性XRPD图。
- [0046] 图23是舒欣啉和氢溴酸的结晶盐的代表性XRPD图。
- [0047] 图24是舒欣啉和氢溴酸的结晶盐的代表性TG/DTA热谱图。
- [0048] 图25是舒欣啉和氢溴酸的结晶盐的代表性¹H-NMR光谱。
- [0049] 图26是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性XRPD图。
- [0050] 图27是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。
- [0051] 图28是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性XRPD图。
- [0052] 图29是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性TG/DTA热谱图。
- [0053] 图30是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性¹H-NMR光谱。
- [0054] 图31是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性¹H-NMR光谱。
- [0055] 图32是实施例17的XRPD堆叠图。
- [0056] 图33是实施例17的XRPD堆叠图。
- [0057] 图34是实施例18的XRPD堆叠图。
- [0058] 图35是实施例18的XRPD堆叠图。
- [0059] 图36是包含一个完整的舒欣啉1-羟基-2-萘甲酸盐公式单元的不对称单元和舒欣啉1-羟基-2-萘甲酸盐的示意图的覆盖图。显示了所有非氢原子,其热位移椭球体 (thermal displacement ellipsoid) 设置在50%的概率水平下。
- [0060] 图37A是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性FT-IR光谱;图37B是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性FT-IR光谱;以及图37C是舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I和晶型II的FT-IR光谱的覆盖图。
- [0061] 图38A示出了单次口服施用硫酸舒欣啉盐后的舒欣啉的血浆浓度;以及图38B示出了单次口服施用舒欣啉单乙二磺酸盐后的舒欣啉的血浆浓度。

具体实施方式

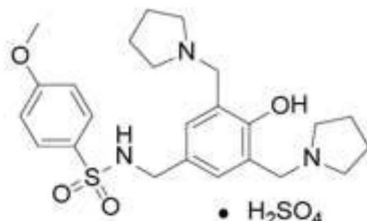
[0062] 舒欣啉的化学名称为4-甲氧基-N-(3,5-双-(1-吡咯烷基甲基)-4-羟基苄基)苯磺酰胺(或N-(4-羟基-3,5-双(吡咯烷基-1-基甲基)苄基)-4-甲氧基苯磺酰胺),并具有以下结构:

[0063]



[0064] 硫酸舒欣啉具有以下结构：

[0065]



[0066] 硫酸舒欣啉可以水合形式存在。这样的形式之一是三水合物。

[0067] 如本文所用且除非另有说明，术语“晶体形式”和相关术语是指是结晶的固体形式。在某些实施方案中，本文提供的包含舒欣啉固体形式例如晶体形式的样品可以基本上不含其他固体形式，例如无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方案中，包含本文提供的舒欣啉盐的晶体形式的这种样品可以包含基于重量计小于约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或更多种舒欣啉盐的其他固体形式，例如舒欣啉盐的无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方案中，本文提供的舒欣啉盐的晶体形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方案中，本文提供的舒欣啉盐的晶体形式可为约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。

[0068] 如本文所用且除非另有说明，否则本文所用的术语“无定形”、“无定形形式”和相关术语是指所讨论的物质、组分或产物基本上不是如通过x射线衍射确定的结晶的。这种x射线衍射图通常表现出例如在图4中看到的所谓的“无定形光晕”。

[0069] 在一些实施方案中，本文提供了由舒欣啉游离碱和酸形成的盐。这些酸可以是有机酸或无机酸。由舒欣啉和所述酸制得的某些盐是多晶型的。可以使用各种技术来显示已制成的舒欣啉和酸的盐。例如，可以通过x射线粉末衍射分析可能是盐的固体，并且如果图案不同于组分材料的x射线粉末衍射，则已经形成了新的组合物。下面显示的酸性抗衡离子的pKa值比最强的碱性游离碱舒欣啉pKa值大3个单位。表1显示了相对于在本公开中鉴定的盐的游离碱舒欣啉的pKa。

[0070] 表1-抗衡离子pK_a数据

	抗衡离子(盐形成剂)	pK_a		
		1	2	3
[0071]	舒欣啉游离碱比较器	6.00	10.5 7	11.6 5
	氢溴酸	- 9.00	-	-
	盐酸	- 6.10	-	-
	1,5-萘-二磺酸	- 3.37	- 2.64	-
	1,2-乙二磺酸	- 2.06	- 1.50	-
	萘-2-磺酸	0.17	-	-
	1-羟基-2-萘甲酸	2.70	13.5	-

[0072] 在每种盐工序中,舒欣啉的游离碱均用于制备相应的盐。舒欣啉的游离碱是无定形的,并且代表性图可在图4中看到。相应的游离酸的x射线粉末衍射图具有结晶的图,并且盐的XRPD图均不同于相应的游离酸和无定形舒欣啉的总和。因此,本文报道的固体不是无定形舒欣啉和相应酸的物理混合物。实际上,如本文进一步报道的,XRPD数据和 pK_a 数据表明所得固体是盐。

[0073] 进行筛查以鉴定舒欣啉的结晶盐。在多种溶剂和溶剂系统中分析超过25种潜在的盐形成剂。在大多数情况下,或者没有形成结晶盐,或者在诸如40℃和75%RH的储存条件下时结晶盐不稳定。相比之下,由表1中的盐形成剂产生的盐形成结晶盐,并且在本文提供的条件下在40℃和75%RH下稳定。“盐形成剂”是可用于与例如舒欣啉产生盐的化合物。在许多实施方案中,盐形成剂是酸。除盐筛选外,还对鉴定的几种盐进行多晶型物筛选。

[0074] 对于结晶盐,表征此类结晶盐的常用技术是x射线粉末衍射(“XRPD”)。XRPD图是x-y图表,x轴为 2θ (衍射角),y轴为强度。该图包含可用于表征盐或其他固体形式的峰。峰通常由其在x轴上的位置而不是y轴上的峰强度表示,并参照其在x轴上的位置而不是y轴上的峰强度,因为峰强度可能对样品取向特别敏感(参见Pharmaceutical Analysis, Lee&Web, 第255-257页(2003))。因此,药学领域的技术人员通常不使用强度来表征结晶盐或其他固体形式。

[0075] 从衍射仪输出的XRPD图可用于表征结晶盐。然而,此类数据的较小子集也可能并且通常适合于表征结晶盐。例如,来自这种图案的一个或多个峰的集合可用于表征结晶盐。实际上,单个XRPD峰可用于表征结晶盐。当本文的结晶盐通过XRPD图的“一个或多个峰”表征并且列出了这样的峰时,意味着所列出的峰的任何组合可用于表征结晶盐。此外,在XRPD图中存在其他峰的事实并不会否定或以其他方式限制表征。

[0076] 其他数据也可以单独或与XRPD数据结合来表征结晶盐。例如,熔点通常用于表征结晶盐。在一些实施方案中,差热分析(DTA)用于鉴定一些结晶盐的起始熔化行为。这种起始可能是特定结晶盐的特征。在某些情况下,在低于发生分解的温度以下未观察到熔化。在

一些实施方案中,红外光谱(IR)数据可用于单独或与其他固态数据例如XRPD数据一起表征结晶盐。

[0077] 与任何数据测量一样,x射线粉末衍射存在可变性。除了峰强度的可变性外,x轴上的峰位置也存在可变性。然而,在报告峰的位置以进行表征的目的时,通常可以考虑这种可变性。沿x轴的峰位置的这种可变性来源于多种来源。一种来自样品制备。在不同条件下制备的相同结晶材料的样品可能会产生略有不同的衍射图。诸如粒径、水分含量、溶剂含量和取向的因素都可能影响样品如何衍射x射线。可变性的另一个来源来自仪器参数。不同的x射线仪器使用不同的参数操作,这些参数可能导致相同晶型的衍射图略有不同。同样,不同的软件包以不同方式处理x射线数据,这也会导致可变性。这些和其他可变性来源是制药领域普通技术人员已知的。由于这种可变性的来源,通常在 $^{\circ}2\theta$ 的峰值之前使用词语“约”或“大约”或其他类似的术语来叙述x射线衍射峰,将数据呈现在所述峰值的 0.1 或 $0.2^{\circ}2\theta$ 之内,这取决于环境。除非另有说明,否则本文提供的x射线粉末衍射峰报告为具有约 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的可变性,并且无论是否存在词语“约”或“大约”或其他类似术语,均旨在报告具有这种可变性。热测量值(例如DTA)中也存在可变性,并且也可能指示样品纯度。对于DTA,典型的测量可变性为约 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

[0078] 关于IR数据,除非另有说明,否则本文提供的IR峰报告具有约 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的可变性,并且无论是否存在词语“约”或“大约”或其他类似术语,均旨在报告具有这种可变性。

[0079] “匹配”参考固体形式的那些特征数据被本领域技术人员理解为对应于与参考固体形式相同的固体形式。在分析数据是否“匹配”时,本领域普通技术人员理解特定的表征数据点可以在合理范围内变化,同时仍由于例如实验误差和常规的样品对样品分析而描述给定的固体形式。

[0080] 在各种实施方案中,提供了舒欣啉和单萘盐形成剂的盐。单萘形成剂是其中形成剂包含单个萘部分作为取代基的单萘形成剂。在这些实施方案的一些实施方案中,单萘盐形成剂包含一个或更多个磺酸部分,诸如例如一个或两个磺酸部分。当存在两个磺酸部分时,它们可以在萘基的相同环或不同环上。

[0081] 单萘盐形成剂可以是有机酸,例如羧酸,并且该盐形成剂可以例如在萘基上被进一步取代。取代基的实例包括羟基。在一些实施方案中,当被羟基取代时,羟基与有机酸基邻位。

[0082] 在一些实施方案中,提供了舒欣啉的结晶盐。例如,提供了舒欣啉与硫酸以外的盐形成剂的结晶盐。在其他实施方案中,提供了舒欣啉与有机磺酸的结晶盐。这样的磺酸可以是芳族或脂族的,并且各自可以被取代的或未被取代。取代基的实例是羟基。在其他实施方案中,提供了除硫酸以外的无机酸的结晶盐。例如,本公开内容包括舒欣啉和卤化物的结晶盐。

[0083] 在其他实施方案中,提供了舒欣啉和芳族羧酸的结晶盐。芳族部分的实例包括萘基部分。萘基部分可以进一步被取代,例如被羟基取代。

[0084] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的酸盐的固体形式,其中酸是包含单个萘部分和一个或更多个磺酸或羧酸部分、卤化物酸或乙烷-1,2-二磺酸的酸。

[0085] 在一些实施方案中,酸是包含单个萘部分和一个或更多个磺酸或羧酸部分的酸。在一些实施方案中,酸包含单个萘部分和一个或更多个(例如,一个或两个)磺酸部分。在一

些实施方案中,酸包含单个萘部分和一个或多个(例如,一个或两个)羧酸部分。在一些实施方案中,萘部分直接被磺酸或羧酸部分取代。在一些实施方案中,萘部分被进一步取代。在一些实施方案中,萘部分被羟基进一步取代。在一些实施方案中,酸是萘-1,5-二磺酸。在一些实施方案中,酸是1-羟基-2-萘甲酸。在一些实施方案中,酸是萘-2-磺酸。

[0086] 在一些实施方案中,酸是卤化物酸。在一些实施方案中,酸是盐酸。在一些实施方案中,酸是氢溴酸。

[0087] 在一些实施方案中,酸是乙烷-1,2-二磺酸,其在本文中也称为1,2-乙二磺酸。当所述酸与舒欣啉组合时,其可以被称为舒欣啉的乙二磺酸盐,例如单乙二磺酸盐或半乙二磺酸盐。

[0088] 1.舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐

[0089] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0090] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与萘-1,5-二磺酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,盐是舒欣啉的单萘-1,5-二磺酸盐。

[0091] 图1提供了舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的代表性XRPD图。

[0092] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或所有峰:4.9、9.0、10.4、11.3、11.7、12.3、12.6、14.1、14.9、15.9、16.4、18.0、18.5、19.0、20.1、21.0、21.5、22.8、23.6、24.8和26.3°2 θ 。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0093] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约14.9、15.9和23.6°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约4.9和10.4°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约11.3、12.3和19.0°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约4.9、9.0、10.4、11.3、11.7、12.3、14.1、14.9、15.9、18.0、19.0、22.8和23.6°2 θ 处的峰。

[0094] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图1所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0095] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0096] 图2提供了舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,当从约25°C加热至约200°C时,其表现出约0.6%的重量损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图2所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0097] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约244°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,热事件还具有约249°C的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,热事件对应于固体形式的熔化。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,其

特征在于与图2所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0098] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐的固体形式,当经历相对湿度(RH)从约5%增加至约95%时,其表现出约3.3%的质量增加。

[0099] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,丙酮)中使舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约5℃和约25℃之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉的萘-1,5-二磺酸盐。在其他实施方案中,温度循环在环境温度和约40℃之间。

[0100] 在一些实施方案中,提供了舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐。实施例4中阐述了舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的制备,实施例5中阐述了更大规模的制备。舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐可以通过XRPD图表征,该XRPD图包括在约4.9°2θ处的峰。另外,舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐可以通过XRPD图表征,该XRPD图包括一个或更多个选自约4.9°2θ、约10.4°2θ、约11.7°2θ、约12.3°2θ、约15.9°2θ的峰。另外,XRPD图与图1(取自实施例5)的XRPD图基本相同,可用于表征舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐。对应于图1中的许多峰的峰列表在表2中示出。

[0101] 表2-对应于图1的XRPD峰表

[0102]

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
4.93	17.92	766.65	29.42
8.97	9.86	742.49	28.50
10.41	8.50	1199.68	46.04
11.34	7.80	1076.41	41.31
11.72	7.55	569.26	21.85
12.33	7.18	943.51	36.21
12.57	7.04	618.97	23.75
13.27	6.67	371.67	14.26
13.75	6.44	168.66	6.47
14.07	6.29	1114.30	42.76
14.24	6.22	310.84	11.93
14.85	5.96	2365.30	90.77
15.61	5.68	301.48	11.57
15.94	5.56	2605.69	100.00

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
22.19	4.01	503.68	19.33
22.76	3.91	1515.94	58.18
23.41	3.80	676.80	25.97
23.60	3.77	1682.15	64.56
24.14	3.69	410.85	15.77
24.54	3.63	402.15	15.43
24.80	3.59	1250.18	47.98
25.10	3.55	568.12	21.80
25.22	3.53	650.94	24.98
25.51	3.49	205.46	7.89
25.88	3.44	239.93	9.21
26.28	3.39	933.43	35.82
26.85	3.32	335.28	12.87
27.16	3.28	380.80	14.61

[0103]	16.21	5.47	419.81	16.11	27.86	3.20	230.45	8.84
	16.43	5.40	861.99	33.08	28.39	3.14	285.83	10.97
	16.92	5.24	148.02	5.68	28.93	3.09	327.73	12.58
	17.81	4.98	333.96	12.82	29.61	3.02	189.91	7.29
	18.03	4.92	1217.70	46.73	30.15	2.96	350.83	13.46
	18.48	4.80	535.18	20.54	31.17	2.87	174.26	6.69
	18.99	4.67	1613.33	61.92	31.60	2.83	207.20	7.95
	19.79	4.49	377.24	14.48	32.20	2.78	223.79	8.59
	20.14	4.41	805.76	30.92	32.69	2.74	305.52	11.73
	21.04	4.22	1151.18	44.18	33.21	2.70	362.52	13.91
	21.48	4.14	669.17	25.68	33.80	2.65	150.63	5.78
	21.88	4.06	232.12	8.91	34.20	2.62	157.52	6.05

[0104] 舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的许多实施方案的结晶盐可能特征在于约244℃的起始熔点(图2)。熔点可以单独使用或与XRPD数据结合使用,以表征舒欣啉和萘1,5-二磺酸的所述结晶盐。因此,在一些实施方案中,舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐可能特征在于约244℃的起始熔点,以及(a)包括在约4.9°2θ处的峰的XRPD图,或(b)包含一个或多个选自约4.9°2θ、约10.4°2θ、约11.7°2θ、约12.3°2θ和约15.9°2θ的峰的XRPD图;或(c)与图1基本相同的XRPD图。

[0105] 动态蒸汽吸附(“DVS”)实验表明,根据实施例5制备的盐在90%相对湿度(“RH”)下具有约3.3%的水吸收。在DVS实验之前和之后,盐的晶型相同,尽管在60%RH下,DVS实验结束时可能会发生形态变化,如果该变化发生其是可逆的。在40℃和75%RH下暴露1周的稳定条件,XRPD表明盐不变。在一周后,在80℃和环境RH下,以及仍在一周后在环境光条件下,XRPD表明它也不变。在这些稳定性实验之后进行的HPLC测量表明,在这些条件下,纯度没有变化(在一周的稳定性研究之前为99%,之后为99%)。然而,当暴露于环境光时,观察到结晶度降低。不受理论的束缚,认为观察到的结晶度降低是由XRPD仪器的XRPD板中的样品不足引起的,而不是由样品中结晶度的真正损失引起的。

[0106] 对于本文提供的在40℃和75%RH的条件下的所有稳定性研究,将样品放在未加盖的小瓶中,并保存在设置为40℃/75%RH的稳定性室内。对于80℃的研究,将样品放在密封的小瓶中,然后放入设置为80℃的烘箱中。对于环境光研究,将样品放在密封的小瓶中,该密封的小瓶放在暴露于环境自然光和人工光下的实验室的窗台上。

[0107] 实施例5的萘-1,5-二磺酸的结晶盐的溶解度列于下表3中,并根据实施例3的程序进行测量。该表表明对于酸性pH而言溶解度较低,但溶解度随着pH变得比中性更碱性而增加。

[0108] 表3-舒欣啉和萘-1,5-二磺酸结晶盐的溶解度数据

[0109]

缓冲液 pH	添加后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	72 小时后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	溶解度 (mg·mL ⁻¹)
1.2	0.9	1.1	18.8	1.2	N/A	18.7	1.6
3.0	2.7	3.0	18.8	3.0	N/A	18.7	0.7
4.0	4.0	N/A	18.8	4.0	N/A	18.7	1.0
7.4	6.7	7.5	18.8	7.3	N/A	18.7	6.9

[0110] 舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的XRPD图不是舒欣啉游离碱和萘-1,5-二磺酸的起始原料的XRPD图的线性组合。例如,如图5所示,在萘-1,5-二磺酸的XRPD图中,盐中约10.4°2θ处的峰不存在,舒欣啉的舒欣啉游离碱XRPD图没有任何峰。因此,图1的XRPD图不是盐起始原料的线性组合。

[0111] 此外,独特的XRPD衍射图和DTA熔化事件证实已经产生了新的固体形式。¹H-NMR光谱显示抗衡离子的化学计量存在,并且与游离碱相比,可能出现峰位移,从而确认该物质是盐,而不是单个组分的新的多晶型物或溶剂化物/水合物。

[0112] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0113] 2.舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I

[0114] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的晶型I。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0115] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单-1-羟基-2-萘甲酸盐。

[0116] 图6提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I的代表性XRPD图。

[0117] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个或所有峰:3.4、6.7、6.9、10.0、10.1、13.8、15.4、15.9、16.8、17.3、18.0、18.6、18.9、19.8、20.0、20.3、20.8、21.8和23.5°2θ。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0118] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约16.8、18.6和18.9°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约6.7和6.9°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约13.8、20.3和20.8°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约3.4、6.7、6.9、13.8、15.4、16.8、17.3、18.0、18.6、18.9、20.3、20.8和23.5°2θ处的峰。

[0119] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的固体形式,其特

征在于XRPD图包括在约 $6.7^\circ 2\theta$ 、 $6.9^\circ 2\theta$ 和 $16.8^\circ 2\theta$ 处的峰。在一些实施方案中，XRPD图还包括在约 $18.9^\circ 2\theta$ 处的峰。

[0120] 在一些实施方案中，本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的固体形式，其特征在于与图6所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0121] 在一些实施方案中，使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0122] 图7中提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中，本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式，当从约 25°C 加热至约 150°C 时，其表现出约3.5%的重量损失。在一些实施方案中，本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式，其特征在于与图7所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0123] 在一些实施方案中，本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式，其表现出如由DTA表征的具有约 161°C 的起始温度的热事件。在一些实施方案中，热事件还具有约 163°C 的峰值温度。在一些实施方案中，不受任何特定理论的限制，热事件对应于固体形式的熔化。在一些实施方案中，本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式，其特征在于与图7所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0124] 在一些实施方案中，通过在溶剂（例如，乙酸乙酯）中使舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的混合物（例如，约1:1摩尔比）进行温度循环（例如，在环境温度和约 40°C 之间）一段时间（例如，约72小时）来制备舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I。

[0125] 在一些实施方案中，提供了舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐。在一些实施方案中，提供了舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I。实施例6中描述了舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I的制备。舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I可特征在于XRPD图，该XRPD图包括一个或多个选自约 $3.4^\circ 2\theta$ 、约 $6.7^\circ 2\theta$ 、约 $6.9^\circ 2\theta$ 和约 $15.4^\circ 2\theta$ 的x射线粉末衍射峰。在其他实施方案中，舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I可特征在于XRPD图，该XRPD图包括选自约 $3.4^\circ 2\theta$ 、约 $6.7^\circ 2\theta$ 和约 $6.9^\circ 2\theta$ 的峰。包含在约 $3.4^\circ 2\theta$ 处的一个峰和在约 $6.5^\circ 2\theta$ 和 $7.1^\circ 2\theta$ 之间的两个峰的XRPD图可用于表征舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I。包含在约 $3.4^\circ 2\theta$ 处的峰的XRPD图可用于表征舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I，因为在该度数的峰在舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II中不存在。同样，包含在约 $6.7^\circ 2\theta$ 、约 $6.9^\circ 2\theta$ 和约 $15.4^\circ 2\theta$ 处的任何峰的XRPD图可用于表征舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I。舒欣啉的结晶1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型I可特征在于与图6基本相同的XRPD图。对应于图6中的许多峰的峰列表在表4中显示。

[0126] 表4- 对应于图6的XRPD峰表

[0127]

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
3.36	26.29	464.50	20.94
6.42	13.77	227.16	10.24
6.73	13.14	977.62	44.07
6.88	12.84	1060.72	47.81
9.41	9.40	112.14	5.05
9.98	8.87	426.64	19.23
10.10	8.76	533.04	24.03
10.35	8.55	281.88	12.71
11.29	7.84	143.63	6.47
11.50	7.69	290.19	13.08
11.63	7.61	186.21	8.39
12.41	。 13	234.66	10.58
12.86	6.88	165.59	7.46
13.47	6.57	327.00	14.74
13.80	6.42	821.94	37.05
14.56	6.08	322.08	14.52
15.08	5.88	271.87	12.25
15.39	5.76	512.30	23.09
15.73	5.63	284.21	12.81
15.93	5.56	614.51	27.70
16.14	5.49	176.24	7.94
16.75	5.29	1215.12	54.77
17.28	5.13	739.59	33.34
17.96	4.94	737.11	33.23
18.58	4.78	2218.51	100.00

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
18.86	4.71	1174.78	52.95
19.61	4.53	294.20	13.26
19.83	4.48	428.02	19.29
20.03	4.43	572.68	25.81
20.27	4.38	956.28	43.10
20.77	4.28	958.02	43.18
21.05	4.22	287.54	12.96
21.79	4.08	398.48	17.96
22.13	4.02	120.13	5.41
22.89	3.88	178.98	8.07
23.13	3.85	223.35	10.07
23.52	3.78	745.83	33.62
24.43	3.64	244.31	11.01
24.69	3.61	315.40	14.22
25.21	3.53	238.50	10.75
25.43	3.50	269.23	12.14
25.85	3.45	175.35	7.90
26.54	3.36	305.89	13.79
27.69	3.22	219.65	9.90
28.36	3.15	123.15	5.55
29.00	3.08	81.74	3.68
29.34	3.04	138.25	6.23
29.63	3.01	102.46	4.62
30.64	2.92	63.35	2.86
32.10	2.79	48.48	2.19
34.14	2.63	36.92	1.66

[0128] 舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I可特征在于约161℃的起始熔化温度。该熔点可以单独使用或与XRPD数据结合使用,以表征舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I。因此,舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I可特征在于为161℃的起始熔点,以及(a) XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自3.4°2θ、约6.7°2θ、约6.9°2θ和约15.4°2θ的峰,或(b) XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约3.4°2θ、约6.7°2θ和约6.9°2θ的峰;(c) XRPD图,该XRPD图包括在约3.4°2θ处的一个峰和在约6.5°2θ至约7.1°2θ之间的两个峰;或(d)与图6基本相同的XRPD图。

[0129] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0130] 3.舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II

[0131] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0132] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单-1-羟基-2-萘甲酸盐。

[0133] 图9提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II的代表性XRPD图。

[0134] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个或所有峰:5.8、8.8、10.1、10.6、12.1、12.4、13.8、14.3、14.6、17.6、17.8、18.0、18.6、19.5、19.9、20.6、21.4、22.2、25.3、26.0、27.6和28.2°2 θ 。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0135] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约5.8、18.6和19.9°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约10.6、17.8和21.4°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约20.6和25.3°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约5.8、8.8、10.6、17.6、17.8、18.0、18.6、19.9、20.6、21.4、25.3和28.2°2 θ 处的峰。

[0136] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的固体形式,其特征在于与图9所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0137] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0138] 图10中提供了舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,当从约25°C加热至约150°C时,其表现出约0.1%的重量损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,其特征在于与图10所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0139] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约168°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,热事件还具有约170°C的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,热事件对应于固体形式的熔化。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,其特征在于与图10所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0140] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的固体形式,当经历相对湿度(RH)从约10%增加至约90%时,其表现出约0.7%的质量增加。

[0141] 在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有以下大约的晶胞尺寸: $a = 10.2 \text{ \AA}$, $b = 29.9 \text{ \AA}$, $c = 10.8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.4^\circ$ 和 $\gamma = 90^\circ$ 。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有以下大约的晶胞尺寸: $a = 10.24 \text{ \AA}$, $b = 29.92 \text{ \AA}$, $c = 10.84 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.38^\circ$ 和 $\gamma = 90^\circ$ 。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有以下大约的晶胞尺寸:

$a = 10.244 \text{ \AA}$, $b = 29.917 \text{ \AA}$, $c = 10.841 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.375^\circ$ 和 $\gamma = 90^\circ$ 。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有以下大约的晶胞尺寸:
 $a = 10.2443 \text{ \AA}$, $b = 29.9171 \text{ \AA}$, $c = 10.8406 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.375^\circ$ 和 $\gamma = 90^\circ$ 。
 在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有 $P2_1/n$ 的空间群的晶胞。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有约 $3232.31 \text{ \AA}^3$ /晶胞的体积。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有4的Z值。在一些实施方案中,舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II具有1的Z' 值。

[0142] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,甲苯)中使舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约 5°C 和约 25°C 之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II。在其他实施方案中,温度循环在环境温度和约 40°C 之间。

[0143] 在一些实施方案中,提供了舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II。实施例7中描述了舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸结晶盐的晶型II的制备,实施例8中描述了放大(scaled-up)的实施例。舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II可以通过XRPD图表征,该XRPD图包括一个或多个选自约 $5.8^\circ 2\theta$ 和约 $8.8^\circ 2\theta$ 的峰。这些峰都不是舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I。晶型II还可特征在于XRPD图,该XRPD图包括在约 $5.8^\circ 2\theta$ 和 $8.8^\circ 2\theta$ 处的峰。另外,XRPD图与图9的XRPD图基本相同,可用于表征舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II。对应于图9中的许多峰的峰列表在表5中显示。

[0144] 表5-对应于图9的XRPD峰表

位置 ($^\circ 2\theta$)	晶面 间距 ($\text{\AA}$)	高度 (计数)	相对 强度 (%)	位置 ($^\circ 2\theta$)	晶面 间距 ($\text{\AA}$)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
5.83	15.16	1547.63	98.74	19.45	4.56	381.14	24.32
8.77	10.08	313.32	19.99	19.86	4.47	1567.32	100.00

[0146]	9.26	9.55	73.46	4.69	20.64	4.30	880.89	56.20
	10.13	8.73	489.19	31.21	21.36	4.16	951.60	60.72
	10.56	8.38	1361.41	86.86	22.18	4.01	525.37	33.52
	11.03	8.02	120.23	7.67	23.09	3.85	196.59	12.54
	12.06	7.34	415.28	26.50	23.59	3.77	83.31	5.32
	12.13	7.30	396.32	25.29	24.22	3.67	257.61	16.44
	12.42	7.13	345.34	22.03	25.27	3.52	775.15	49.46
	13.80	6.42	537.66	34.30	25.82	3.45	286.75	18.30
	14.33	6.18	453.92	28.96	26.00	3.43	413.71	26.40
	14.63	6.05	376.74	24.04	27.16	3.28	134.70	8.59
	15.83	5.60	196.99	12.57	27.63	3.23	390.61	24.92
	16.83	5.27	189.16	12.07	28.22	3.16	756.91	48.29
	17.20	5.15	184.46	11.77	28.68	3.11	142.78	9.11
	17.62	5.03	731.42	46.67	29.05	3.07	113.02	7.21
	17.81	4.98	944.26	60.25	29.66	3.01	260.36	16.61
	17.97	4.94	718.11	45.82	30.78	2.90	97.81	6.24
	18.59	4.77	1391.57	88.79	31.43	2.85	71.58	4.57
	18.80	4.72	301.13	19.21	32.35	2.77	80.95	5.16
	19.12	4.64	316.24	20.18	34.12	2.63	151.00	9.63

[0147] 晶型II可特征在于约168℃起始熔化温度(图10)。它还可特征在于约168℃的熔化起始温度,以及(a) XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约 $5.8^{\circ}2\theta$ 和约 $8.8^{\circ}2\theta$ 的峰;或(b)与图9基本相同的XRPD图。

[0148] DVS实验表明,根据实施例9制备的盐在90%RH下具有约0.7%的水吸收。在DVS实验之前和之后,盐的晶型相同。在40℃和75%RH下暴露稳定条件1周,XRPD表明盐不变。在一周后,在80℃和环境湿度下以及在环境光条件下,XRPD表明它也不变。在这些稳定性实验之后进行的HPLC测量表明,在这些条件下,纯度没有变化(在一周稳定性研究之前为99%,之后为99%)。

[0149] 表6显示舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II的溶解度。随着pH值从1.2增加到7.4,溶解度从16.8mg/mL降低到0.2mg/mL。然而,在pH 1.2下,材料失去结晶度。

[0150] 表6-舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸的晶型II的溶解度数据

[0151]

缓冲液 pH	添加后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	72 小时后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	溶解度 (mg·mL ⁻¹)
1.2	1.9	1.2	18.8	3.4	1.2	18.5	16.8
3.0	4.3	3.0	18.8	4.0	2.9	18.5	4.2
4.0	4.4	4.0	18.8	4.5	4.1	18.5	6.1
7.4	7.3	N/A	18.8	7.0	7.5	18.5	0.2

[0152] 舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的不同多晶型物的XRPD图不是舒欣啉游离碱和1-羟基-2-萘甲酸的XRPD图的线性组合。例如,晶型I具有在约6.9°2θ处的峰,且晶型II具有在约8.8°2θ处的峰。如图12所示,在1-羟基-2-萘甲酸的XRPD图中没有这样的峰,且舒欣啉的游离碱XRPD图没有任何峰。因此,图6和图9的XRPD图不是盐起始原料的线性组合。

[0153] 此外,独特的XRPD衍射图和DTA熔化事件证实已经产生了新的固体形式。¹H-NMR光谱显示抗衡离子的化学计量存在,并且与游离碱相比,可能出现峰位移,从而确认该物质是盐,而不是单个组分的新的多晶型物或溶剂化物/水合物。

[0154] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0155] 4.舒欣啉的萘-2-磺酸盐

[0156] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的萘-2-磺酸盐。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0157] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与萘-2-二磺酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单萘-2-磺酸盐。

[0158] 图13提供了舒欣啉的萘-2-磺酸盐的代表性XRPD图。

[0159] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个或所有峰:9.4、10.6、13.3、13.5、15.1、16.6、16.9、17.2、17.7、17.8、18.5、18.9、19.4、19.7、20.2、21.3、21.7、22.8、23.3、24.8、26.1和26.8°2θ。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0160] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约17.2、17.8和21.3°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约13.3、13.5、16.6和16.9°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约9.4和10.6°2θ处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约9.4、10.6、13.3、13.5、16.6、16.9、17.2、17.7、17.8、19.7、20.2、21.3和24.8°2θ处的峰。

[0161] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其特征在

于与图13所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0162] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0163] 图14提供了舒欣啉的萘-2-磺酸盐的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,当从约25℃加热至约60℃时,其表现出约2.4%的重量损失。在一些实施方案中,不受特定理论的限制,重量损失对应于水的损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其特征在于与图14所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0164] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约88℃的起始温度的热事件。在一些实施方案中,热事件还具有约99℃的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,热事件对应于固体形式的熔化。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,其特征在于与图14所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0165] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的萘-2-磺酸盐的固体形式,当经历相对湿度(RH)从约10%增加至约90%时,其表现出约0.8%的质量增加。

[0166] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,乙酸乙酯)中使舒欣啉和萘-2-磺酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约5℃和约25℃之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉的萘-2-磺酸盐。在其他实施方案中,温度循环在环境温度和约40℃之间。

[0167] 在其他实施方案中,提供了舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐。实施例9中是舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的制备,实施例10中是放大制备。盐可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约9.4°2 θ 、约10.6°2 θ 、约13.3°2 θ 、约13.5°2 θ 、约16.6°2 θ 、约16.9°2 θ 和约17.2°2 θ 的峰。它还可特征在于XRPD图,该XRPD图包括选自约9.4°2 θ 、约10.6°2 θ 和约13.5°2 θ 的峰。另外,它还可特征在于XRPD图,该XRPD图包括在约13.1°2 θ 和约13.7°2 θ 之间的两个峰和在约16.4°2 θ 和约17.4°2 θ 之间的三个峰。图13可用于表征舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐。对应于图13中的许多峰的峰列表在表7中显示。

[0168] 表7-对应于图13的XRPD峰表

[0169]	位置 (°2 θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)	位置 (°2 θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
	7.07	12.51	176.92	5.50	22.81	3.90	604.94	18.82
	9.44	9.37	513.36	15.97	23.25	3.83	506.64	15.76
	9.95	8.89	203.06	6.32	23.48	3.79	363.82	11.32
	10.56	8.38	770.75	23.97	24.13	3.69	241.26	7.50
	10.80	8.19	360.51	11.21	24.34	3.66	359.42	11.18
	12.00	7.38	184.87	5.75	24.80	3.59	1855.36	57.71
	13.33	6.64	1251.95	38.94	25.23	3.53	221.07	6.88
	13.53	6.54	1121.64	34.89	25.66	3.47	352.91	10.98

[0170]	15.12	5.86	726.20	22.59	26.05	3.42	1106.51	34.41
	15.31	5.79	301.11	9.37	26.83	3.32	517.54	16.10
	16.56	5.35	1319.79	41.05	27.15	3.29	284.31	8.84
	16.93	5.24	1180.83	36.73	27.95	3.19	386.04	12.01
	17.20	5.16	2563.87	79.74	28.29	3.15	407.40	12.67
	17.73	5.00	2168.94	67.46	28.52	3.13	261.41	8.13
	17.82	4.98	2436.85	75.79	29.37	3.04	453.36	14.10
	18.48	4.80	919.83	28.61	29.86	2.99	269.86	8.39
	18.94	4.69	859.61	26.74	30.21	2.96	255.66	7.95
	19.21	4.62	468.99	14.59	30.54	2.93	174.06	5.41
	19.44	4.57	513.25	15.96	31.68	2.82	155.01	4.82
	19.67	4.51	1153.36	35.87	32.06	2.79	183.12	5.70
	20.22	4.39	2058.50	64.02	33.14	2.70	175.15	5.45
	20.68	4.29	384.80	11.97	33.91	2.64	178.67	5.56
	21.32	4.17	3215.20	100.00	34.48	2.60	115.50	3.59
	21.74	4.09	1959.27	60.94				

[0171] 舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐可特征在于约88℃的起始熔化温度(图14)。它还可特征在于约88℃的起始熔化温度,以及(a) XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约9.4°2θ、约10.6°2θ、约13.3°2θ、约13.5°2θ、约16.6°2θ、约16.9°2θ和约17.2°2θ的峰;(b) XRPD图,该XRPD图包括选自约9.4°2θ、约10.6°2θ和约13.5°2θ的峰;(c) XRPD图,该XRPD图包括在约13.1°2θ和约13.7°2θ之间的两个峰和在约16.4°2θ和约17.4°2θ之间的三个峰;或(d)与图13基本相同的XRPD图。

[0172] 在图14的TG/DTA实验中,观察到2.4%的重量损失,其对应于约0.91当量的水。这与水合物一致。因此,例如,根据实施例10制备的结晶盐产生舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的水合物。

[0173] DVS实验表明,根据实施例10制备的盐在10至90%RH之间具有约0.8%的水吸收,而在低于10%RH下,该材料似乎脱水。在DVS实验之前和之后,盐的晶型相同。在40℃和75%RH下暴露稳定条件1周,XRPD表明盐不变。在80℃和环境湿度下一周后,该盐已变成橙色凝胶,在环境光条件下一周后,XRPD显示该材料不变,但变为浅黄色。在这些稳定性实验后进行的HPLC测量表明,在40℃和75%RH下一周后,纯度从99%降至98%,在80℃下一周后降至90%,并且在环境光条件下一周后降至97%。

[0174] 舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的XRPD图不是舒欣啉游离碱和萘-2-磺酸的XRPD图的线性组合。例如,萘-2-磺酸具有如图16所示的约5°2θ处的峰。图13中不存在这样的峰,且舒欣啉的游离碱XRPD图没有任何峰。因此,图13的XRPD图不是盐起始原料的线性组合。

[0175] 此外,独特的XRPD衍射图和DTA熔化事件证实已经产生了新的固体形式。¹H-NMR光谱显示抗衡离子的化学计量存在,并且与游离碱相比,可能出现峰位移,从而确认该物质是盐,而不是单个组分的新的多晶型物或溶剂化物/水合物。

[0176] 舒欣啉和萘-2-磺酸的盐的溶解度列于下表8中,并根据实施例3的程序制备。

[0177] 表8-舒欣啉和萘-2-磺酸的盐的溶解度数据

[0178]

缓冲液 pH	添加后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	72 小时后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	溶解度 (mg·mL ⁻¹)
1.2	1.2	N/A	18.7	4.8	1.3	18.7	23.6
3.0	5.4	3.0	18.7	6.0	3.0	18.5	10.3
4.0	4.7	4.0	18.7	4.7	3.9	18.5	18.9
7.4	7.9	7.5	18.7	8.0	7.4	18.5	5.9

[0179] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0180] 5. 舒欣啉盐酸盐的晶型I

[0181] 在某些实施方案中, 本文提供了舒欣啉盐酸盐的晶型I。在一些实施方案中, 所述盐是结晶的。

[0182] 在一些实施方案中, 盐中舒欣啉与盐酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中, 该盐是舒欣啉的单盐酸盐。

[0183] 图17提供了舒欣啉盐酸盐的晶型I的代表性XRPD图。

[0184] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式, 其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个或所有峰: 11.4、11.5、12.3、13.0、13.9、14.8、16.1、17.2、17.4、17.8、18.1、18.6、19.2、19.8、20.0、20.3、21.9、23.6、23.9、25.4、25.5、27.4和28.4°2θ。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于所有峰。

[0185] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式, 其特征在于XRPD图包括在约17.4、17.8和23.9°2θ处的峰。在一些实施方案中, XRPD图还包括在约13.9、20.3和21.9°2θ处的峰。在一些实施方案中, XRPD图还包括在约17.2和18.6°2θ处的峰。在一些实施方案中, XRPD图包括在约11.4、12.3、13.0、13.9、17.2、17.4、17.8、18.1、18.6、19.8、20.3、21.9和23.9°2θ处的峰。

[0186] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式, 其特征在于XRPD图包括在约12.3、13.0和17.8°2θ处的峰。在一些实施方案中, XRPD图还包括在约13.9、17.4和23.9°2θ处的峰。在一些实施方案中, XRPD图还包括在约20.3和21.9°2θ处的峰。

[0187] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式, 其特征在于与图17所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0188] 在一些实施方案中, 使用Cu Kα辐射获得XRPD图。

[0189] 图18提供了舒欣啉盐酸盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式, 当从约25°C加热至约90°C时, 其表现出约3.1%的

重量损失。在一些实施方案中,不受特定理论的限制,重量损失对应于水的损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征在于与图18所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0190] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征在于与图18所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,当经历相对湿度(RH)从约10%增加至约90%时,其表现出约2.2%的质量增加。

[0192] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,THF)中使舒欣啉和盐酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约5°C和约25°C之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉盐酸盐的晶型I。

[0193] 在另外的实施方案中,提供了舒欣啉和盐酸的结晶盐(也称为舒欣啉盐酸盐)。盐酸盐是多晶型的。实施例11制得舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型II。在放大后,制得舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I。晶型I可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约12.3° 2 θ 和约13.0° 2 θ 的峰。在一些实施方案中,晶型I的XRPD图缺少低于约9.5° 2 θ 的峰。XRPD图与图17的XRPD图基本相同,也可用于表征舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I。对应于图17中的许多峰的峰列表在表9中显示。

[0194] 表9-对应于图17的XRPD峰表

位置 (°2 θ)	晶面间距 (Å)	高度 (计数)	相对强度 (%)	位置 (°2 θ)	晶面间距 (Å)	高度 (计数)	相对强度 (%)
10.22	8.66	300.67	11.38	22.68	3.92	190.64	7.22
11.36	7.79	675.81	25.58	23.38	3.80	284.59	10.77
11.46	7.72	424.83	16.08	23.61	3.77	405.95	15.37
12.33	7.18	488.93	18.51	23.85	3.73	2280.36	86.31
12.68	6.98	312.92	11.84	24.44	3.64	141.40	5.35
13.04	6.79	683.23	25.86	24.81	3.59	370.66	14.03

[0196]	13.64	6.49	223.45	8.46	25.40	3.50	545.64	20.65
	13.93	6.36	1401.98	53.07	25.51	3.49	497.09	18.82
	14.80	5.99	519.94	19.68	25.95	3.43	185.92	7.04
	16.13	5.50	449.22	17.00	26.85	3.32	189.34	7.17
	16.33	5.43	176.44	6.68	27.36	3.26	571.69	21.64
	17.20	5.16	867.18	32.82	27.79	3.21	283.01	10.71
	17.36	5.11	1662.60	62.93	28.01	3.19	187.54	7.10
	17.84	4.97	2641.96	100.00	28.37	3.15	472.36	17.88
	18.06	4.91	726.55	27.50	28.86	3.09	334.24	12.65
	18.56	4.78	1020.63	38.63	29.39	3.04	167.27	6.33
	19.24	4.61	565.65	21.41	29.87	2.99	213.81	8.09
	19.84	4.48	816.78	30.92	30.32	2.95	114.60	4.34
	20.01	4.44	517.67	19.59	30.66	2.92	135.45	5.13
	20.28	4.38	1252.88	47.42	31.03	2.88	111.04	4.20
	20.52	4.33	256.72	9.72	31.93	2.80	160.34	6.07
	20.74	4.28	137.55	5.21	32.46	2.76	266.62	10.09
	21.94	4.05	1439.82	54.50	33.18	2.70	274.03	10.37
	22.46	3.96	159.16	6.02	33.91	2.64	159.84	6.05

[0197] 在图18的TG/DTA实验中,观察到约3.1%的重量损失,其对应于晶型I的约0.88当量的水。这与水合物一致。因此,例如,根据实施例12(晶型I)制备的结晶盐产生舒欣啉和盐酸的结晶盐的水合物。

[0198] DVS实验表明,根据实施例12(晶型I)制备的盐在90%RH下具有约2.2%的水吸收。在DVS实验之前和之后,盐的晶型相同。在40℃和75%RH下暴露稳定条件1周,XRPD表明盐不变。在80℃和环境湿度下一周后,该盐已变成橙色凝胶,在环境光条件下一周后,XRPD显示该材料不变。在这些稳定性实验后进行的HPLC测量表明,在40℃和75%RH下一周后,纯度从99%降至98%,在80℃下一周后降至90%,并且在环境光条件下一周后不变(99%)。

[0199] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0200] 6.舒欣啉盐酸盐的晶型II

[0201] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉盐酸盐的晶型II。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0202] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与盐酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单盐酸盐。

[0203] 图17A提供了舒欣啉盐酸盐的晶型II的代表性XRPD图。

[0204] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或所有峰:10.1、11.8、13.5、15.9、16.4、17.5、17.8、18.2、18.4、19.4、19.6、20.3、20.6、22.5、23.5、24.5、25.5、26.5、26.6、27.0和33.2°2 θ 。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式

的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征不在于XRPD图包括在约13.5、19.6和20.6°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约10.1、11.8和16.4°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约17.8、19.4和25.5°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约10.1、11.8、13.5、15.9、16.4、17.8、19.4、19.6、20.6、23.5、25.5、26.5、26.6和27.0°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图不包含在约12.3°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图不包含在约13.0°2 θ 处的峰。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征不在于XRPD图包括在约11.8、13.5、19.6和20.6°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约17.8、19.4和25.5°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约23.5和26.5°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图不包含在约12.3°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图不包含在约13.0°2 θ 处的峰。

[0207] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉盐酸盐的固体形式,其特征不在于与图17所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0208] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0209] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,2-丙醇和庚烷的混合物)中使舒欣啉和盐酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在环境温度和约40°C之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉盐酸盐的晶型II。在一些实施方案中,溶剂是2-丙醇和庚烷的2:1v/v混合物。

[0210] 晶型II可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约10.1°2 θ 、11.8°2 θ 、约13.5°2 θ 和约16.4°2 θ 的峰,并且其缺少在约10.1°2 θ 和约11.8°2 θ 处的峰之间的峰。在一些实施方案中,晶型II的XRPD图缺少低于约9.5°2 θ 的峰。晶型II的XRPD图出现在图17A中,并且下表9A是图17A中某些峰的峰表。

[0211] 表9A-对应于图17A的XRPD峰表

	位置 (°2θ)	晶面间距 (Å)	高度 (计数)	相对强度 (%)		位置 (°2θ)	晶面间距 (Å)	高度 (计数)	相对强度 (%)
[0212]	10.12	8.74	681.32	26.84		22.94	3.88	84.83	3.34
	11.84	7.47	369.32	14.55		23.53	3.78	714.86	28.16
	12.82	6.91	63.84	2.51		24.19	3.68	56.04	2.21
	13.10	6.76	110.39	4.35		24.54	3.63	227.53	8.96
	13.49	6.56	2538.87	100.00		25.47	3.50	1004.01	39.55
	15.87	5.58	524.69	20.67		25.80	3.45	137.82	5.43
	16.43	5.40	591.14	23.28		26.51	3.36	899.17	35.42
	17.47	5.08	398.30	15.69		26.58	3.36	685.29	26.99
	17.77	4.99	1071.67	42.21		27.03	3.30	567.72	22.36
	18.21	4.87	228.77	9.01		27.38	3.26	133.29	5.25
	18.40	4.82	310.33	12.22		28.34	3.15	142.10	5.60
	19.44	4.57	1544.92	60.85		29.08	3.07	94.63	3.73
	19.64	4.52	2246.73	88.49		29.45	3.03	66.95	2.64
	20.29	4.38	248.44	9.79		30.70	2.91	66.42	2.62
	20.62	4.31	1593.00	62.74		31.11	2.87	32.85	1.29
	20.89	4.25	194.17	7.65		32.03	2.79	81.34	3.20
	21.50	4.13	197.47	7.78		33.18	2.70	338.04	13.31
[0213]	22.45	3.96	393.25	15.49		34.15	2.62	109.96	4.33

[0214] 由于盐酸在本文使用的实验条件下是液体,因此获得的固体不是盐酸和无定形舒欣啉游离碱的混合物。固体是舒欣啉和盐酸的结晶盐。

[0215] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0216] 7.舒欣啉的半乙二磺酸盐

[0217] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0218] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与乙烷-1,2-二磺酸的摩尔比为约2:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的半乙烷-1,2-二磺酸盐。

[0219] 图19提供了舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的代表性XRPD图。

[0220] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个或所有峰:5.6、11.0、13.0、14.1、14.9、16.2、16.8、17.2、17.5、17.8、18.8、19.4、19.6、20.4、21.7、21.8、22.2、23.7、25.1、25.7、25.8和27.2°2θ。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一

些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0221] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征不在于XRPD图包括在约14.1、17.8和23.7°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约5.6和14.9°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约11.0和13.0°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约5.6、11.0、13.0、14.1、14.9、16.2、17.2、17.5、17.8、18.8、19.6、20.4、21.8和23.7°2 θ 处的峰。

[0222] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征不在于与图19所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0223] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0224] 图20中提供了舒欣啉的半乙二磺酸盐的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,当从约25°C加热至约160°C时,其表现出约0.4%的重量损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征不在于与图20所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0225] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约211°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,热事件还具有约213°C的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,热事件对应于固体形式的熔化。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征不在于与图20所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0226] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,当经历相对湿度(RH)从约10%增加至约90%时,其表现出约0.5%的质量增加。

[0227] 在一些实施方案中,通过在溶剂中使舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的混合物(例如,约2:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约5°C和约25°C之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉的半乙烷-1,2-二磺酸盐。在其他实施方案中,温度循环在环境温度和约40°C之间。在一些实施方案中,溶剂是甲苯。在一些实施方案中,溶剂是甲苯和庚烷的混合物(例如2:1v/v)。

[0228] 在另外的实施方案中,本文提供了舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐。实施例13提供了舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的制备,实施例14提供了放大的制备。这类结晶盐可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约5.6°2 θ 、约11.0°2 θ 、约13.0°2 θ 、约14.1°2 θ 和约14.9°2 θ 的峰。XRPD图与图19的XRPD图基本相同,也可用于表征舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐。这些结晶盐可特征在于具有或不具有特征XRPD数据的约211°C的熔化起始温度。因此,例如,舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐可能特征在于约211°C的熔化起始温度,以及(a) XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约5.6°2 θ 、约11.0°2 θ 、约13.0°2 θ 、约14.1°2 θ 和约14.9°2 θ 的峰的XRPD图,或(b)与图19基本相同的XRPD图。对应于图19中的许多峰的峰列表在表10中显示。表11列出了舒欣啉的结晶乙烷-1,2-二磺酸盐的溶解度。

[0229] 表10-对应于图19的XRPD峰表

[0230]

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
5.57	15.86	540.23	23.02
10.30	8.59	58.41	2.49
11.04	8.02	362.80	15.46
13.01	6.80	293.26	12.50
14.08	6.29	1596.56	68.04
14.91	5.94	800.37	34.11
16.17	5.48	769.99	32.81
16.81	5.28	566.17	24.13
17.19	5.16	752.16	32.05
17.51	5.07	836.58	35.65
17.80	4.98	2346.65	100.00
18.78	4.72	1215.08	51.78
19.39	4.58	629.39	26.82
19.56	4.54	1338.23	57.03
20.03	4.43	253.56	10.81
20.40	4.35	1052.82	44.86
20.72	4.29	216.99	9.25
21.70	4.09	1084.31	46.21
21.77	4.08	1509.90	64.34

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
22.20	4.00	780.52	33.26
22.92	3.88	193.45	8.24
23.71	3.75	2285.76	97.40
24.46	3.64	330.10	14.07
25.06	3.55	617.83	26.33
25.74	3.46	436.99	18.62
25.78	3.46	437.79	18.66
26.44	3.37	135.81	5.79
27.16	3.28	367.43	15.66
27.50	3.24	285.44	12.16
28.65	3.12	229.50	9.78
29.15	3.06	208.61	8.89
29.65	3.01	131.08	5.59
30.09	2.97	241.51	10.29
31.59	2.83	134.52	5.73
32.47	2.76	150.91	6.43
33.52	2.67	136.46	5.82
33.98	2.64	186.80	7.96

[0231] 舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的XRPD图不是无定形舒欣啉游离碱和乙烷-1,2-二磺酸的XRPD图的线性组合。例如,该盐具有在约 $5.6^{\circ}2\theta$ 处的峰。如图22所示,在相应的乙烷-1,2-二磺酸的XRPD图中没有这样的峰,且舒欣啉的游离碱XRPD图没有任何峰。因此,图19的XRPD图不是盐起始原料的物理混合物。舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的溶解度列于下表11,并根据实施例3的程序制备。

[0232] 此外,独特的XRPD衍射图和DTA熔化事件证实已经产生了新的固体形式。 ^1H -NMR光谱显示约0.5当量抗衡离子的存在,并且与游离碱相比,可能出现峰位移,从而确认该物质是盐,而不是单个组分的新的多晶型物或溶剂化物/水合物。

[0233] 在图21(其是实施例14的盐)的 ^1H -NMR光谱中,观察到0.5当量的乙烷-1,2-二磺酸。这与半盐是一致的,使得盐中每两当量的舒欣啉游离碱中有1当量的乙烷-1,2-二磺酸。乙烷1,2-二磺酸具有两个酸性基团,其可与舒欣啉游离碱形成盐。因此,在这种半盐中,两个舒欣啉游离碱分子与一个游离酸分子形成盐。

[0234] DVS实验表明,根据实施例14制备的盐在90%RH下具有约0.5%的水吸收。在DVS实验之前和之后,盐的晶型相同。在 40°C 和75%RH下暴露稳定条件1周,XRPD表明盐不变。在 80°C 和环境湿度下一周后,XRPD显示该盐不变,在环境光条件下一周后,XRPD显示该材料不变。在这些稳定性实验后进行的HPLC测量表明,在 40°C 和75%RH下一周后,纯度从99%降至98%,在 80°C 下一周后降至97%,并且在环境光条件下一周后降至97%。

[0235] 表11-舒欣啉的半乙烷-1,2-二磺酸盐的溶解度数据

[0236]	缓冲液 pH	添加后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	72 小时后的 pH	调节后的 pH	温度 (°C)	溶解度 (mg·mL ⁻¹)
	1.2	1.7	1.2	18.8	1.2	N/A	18.7	41.1
	3.0	6.7	3.0	18.8	4.3	3.0	18.7	46.3
	4.0	5.8	4.0	18.8	4.1	4.1	18.5	36.1
	7.4	7.8	7.3	18.7	7.5	N/A	18.5	18.9

[0237] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0238] 8. 舒欣啉单乙二磺酸盐的晶型I

[0239] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0240] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与乙烷-1,2-二磺酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单-乙烷-1,2-二磺酸盐。在一些实施方案中,本文提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I。在一些实施方案中,晶型I是舒欣啉的单乙二磺酸盐的水合物。在一些实施方案中,晶型I是舒欣啉的单乙二磺酸盐的一水合物。

[0241] 图26中提供了舒欣啉的单乙烷-1,2-二磺酸盐(单乙二磺酸盐)的晶型I的代表性XRPD图。

[0242] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个或所有峰:9.2、9.6、10.4、12.8、13.8、14.2、14.9、16.3、18.8、18.9、20.2、20.8、21.2、22.7、23.3、24.5、24.8和26.2°2 θ 。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0243] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约18.8、20.2和21.2°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约9.2、10.4和13.8°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约9.6、14.2和14.9°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约9.2、9.6、10.4、13.8、14.2、14.9、18.8、18.9、20.2、21.2、22.7和24.8°2 θ 处的峰。

[0244] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图26所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0245] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0246] 图27中提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性TG/DTA热谱图。在一些实

实施方案中,本文提供了是包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,当从约25℃加热至约150℃时,其表现出约2.8%的重量损失,并且当从约150℃加热至约200℃时,其表现出约0.5%的重量损失。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,总重量损失对应于约1当量的水的损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图27所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0247] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约244℃的起始温度的热事件。在一些实施方案中,热事件还具有约273℃的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,热事件对应于固体形式的降解。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图27所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0248] 图37A中提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的代表性FT-IR光谱。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于FT-IR光谱包括高于约3500 cm^{-1} 的峰。在一些实施方案中,本文提供包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于FT-IR光谱包括在约3556、1206和814 cm^{-1} 处的一个或更多个峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括在约3556 cm^{-1} 处的峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括在约1206 cm^{-1} 处的峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括在约814 cm^{-1} 处的峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括以下近似峰:

[0249]

峰位移(cm^{-1})	相对强度
3556	122.47
3483	123.71
3259	3302.59
3017	252.73
2767	91.18
2631	33.02

[0250]

1639	17.86
1593	14.70
1576	60.59
1497	13.11
1447	40.31
1435	45.66
1330	14.39
1304	10.36
1260	2208.13
1232	5.80
1206	15.59
1146	72.43
1115	66.80
1093	9.28
1069	10.60
1054	50.84
1023	24.78
946	12.70
922	46.33
898	8.59
845	22.97
814	6.66
800	5.68
767	26.59
666	20.65
621	18.06
548	47.25
521	8.68
486	12.29

[0251] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图37A所示的FT-IR光谱匹配的FT-IR光谱。

[0252] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于该部分中提供的XRPD图和FT-IR光谱。例如,在一些实施方案中,固体形式的特征在于XRPD图包括在约18.8、20.2和21.2°2 θ 处的峰,并且特征在于FT-IR谱图包括高于3500cm⁻¹的峰。

[0253] 在一些实施方案中,通过在溶剂中使舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约环境温度和约40℃之间)一段时间(例如,约48小

时)来制备舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I。在一些实施方案中,溶剂是甲苯。

[0254] 在另外的实施方案中,本文提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐。在这样的盐中,每一当量的舒欣啉有一当量的乙烷-1,2-二磺酸。本文还提供了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐,例如舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I和舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II。实施例17提供了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I,实施例18提供了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II。本文进一步提供了舒欣啉单乙二磺酸盐的水合物。这样的水合物包括一水合物和二水合物。

[0255] 舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I是一水合物,其可特征在于具有在约 $14.2^{\circ}2\theta$ 处的峰的XRPD图。结晶的单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图具有在约 $9.2^{\circ}2\theta$ 处的峰,而在约 $5.2^{\circ}2\theta$ 处不存在峰。结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图具有在约 $9.0^{\circ}2\theta$ 和约 $9.8^{\circ}2\theta$ 之间的两个峰。结晶的单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图具有在约 $9.0^{\circ}2\theta$ 和约 $9.8^{\circ}2\theta$ 之间的两个峰,其中两个峰之间的差为约 $0.4^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,两个峰之间的差为 $0.4^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 。舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图包含一个或更多个选自约 $9.2^{\circ}2\theta$ 、约 $9.6^{\circ}2\theta$ 、约 $10.4^{\circ}2\theta$ 、约 $13.8^{\circ}2\theta$ 、约 $14.2^{\circ}2\theta$ 和约 $14.9^{\circ}2\theta$ 的峰。XRPD图与图26的XRPD图基本相同,也可以用于表征舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I。 $^1\text{H-NMR}$ 光谱可用于确认乙烷-1,2-二磺酸与舒欣啉的1:1化学计量(参见图30)。

[0256] 舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于在约 $14.2^{\circ}2\theta$ 处的XRPD峰以及FT-IR光谱包括高于约 3500cm^{-1} 的峰。舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于在约 $14.2^{\circ}2\theta$ 的XRPD峰,而在约 $5.2^{\circ}2\theta$ 处不存在峰,以及FT-IR光谱包括高于约 3500cm^{-1} 的峰,并且进一步任选地包括在约 1206cm^{-1} 和约 814cm^{-1} 处的一个或更多个FT-IR峰。舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图具有在约 $9.0^{\circ}2\theta$ 和约 $9.8^{\circ}2\theta$ 之间的两个峰,其中在一些实施方案中,两个峰之间的差为约 $0.4^{\circ}2\theta$,以及FT-IR光谱包括高于约 3500cm^{-1} 的峰,并且进一步任选地包括在约 1206cm^{-1} 和约 814cm^{-1} 处的一个或更多个FT-IR峰。舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I还可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个在约 $9.2^{\circ}2\theta$ 、约 $9.6^{\circ}2\theta$ 、约 $10.4^{\circ}2\theta$ 、约 $13.8^{\circ}2\theta$ 、约 $14.2^{\circ}2\theta$ 和约 $14.9^{\circ}2\theta$ 处的峰,以及FT-IR光谱包括高于约 3500cm^{-1} 的峰,并且进一步任选地包括一个或更多个在约 1206cm^{-1} 和约 814cm^{-1} 处的FT-IR峰。在本文的一些实施方案中,高于约 3500cm^{-1} 处的峰在约 3556cm^{-1} 处。

[0257] 图27显示了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I的TG/DTA热谱图。该图显示了约2.8%和约0.5%的质量损失,这与约1当量的水一致。晶型I的Karl Fisher分析显示水含量为3%,或约1当量的水。这与TG数据一致,TG数据显示质量损失约为3.2%,相当于1当量的水。因此,晶型I是一水合物。在 244°C 降解之前未观察到熔化。对应于图26中的许多峰的峰列表示于下表11A中。

[0258] 表11A-对应于图26的XRPD峰表

	位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)		位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
[0259]	9.24	9.57	1201.01	39.54		22.66	3.92	1004.82	33.08
	9.64	9.18	834.18	27.46		22.94	3.88	339.16	11.17
	10.43	8.48	1171.61	38.57		23.27	3.82	463.64	15.26
	10.95	8.08	123.70	4.07		23.52	3.78	375.21	12.35
	11.69	7.57	234.65	7.72		24.08	3.70	412.11	13.57
	11.90	7.44	143.27	4.72		24.49	3.63	1003.15	33.02
	12.13	7.29	356.05	11.72		24.78	3.59	1218.59	40.12
	12.79	6.92	521.37	17.16		25.75	3.46	311.13	10.24
	13.78	6.43	1830.88	60.27		26.19	3.40	861.54	28.36
[0260]	14.17	6.25	702.56	23.13		26.47	3.37	408.66	13.45
	14.90	5.95	689.32	22.69		27.08	3.29	213.95	7.04
	15.82	5.60	319.52	10.52		27.87	3.20	113.08	3.72
	16.26	5.45	604.12	19.89		28.54	3.13	148.42	4.89
	16.61	5.34	246.29	8.11		29.50	3.03	139.71	4.60
	16.91	5.24	275.56	9.07		29.89	2.99	111.32	3.66
	17.57	5.05	281.78	9.28		30.49	2.93	405.51	13.35
	18.31	4.84	340.47	11.21		30.83	2.90	134.88	4.44
	18.75	4.73	2126.07	69.99		31.32	2.86	95.18	3.13
	18.91	4.69	1760.45	57.95		31.82	2.81	189.90	6.25
	19.36	4.59	369.21	12.15		32.39	2.76	124.64	4.10
	20.16	4.41	3037.68	100.00		33.38	2.68	115.93	3.82
	20.84	4.26	729.02	24.00		33.69	2.66	157.79	5.19
	21.22	4.19	2157.40	71.02		34.23	2.62	138.31	4.55
	21.97	4.05	189.19	6.23		34.65	2.59	121.38	4.00

[0261] 舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I的XRPD图不是乙烷-1,2-二磺酸和无定形舒欣啉游离碱的XRPD图的线性组合。例如,舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I具有在约9.2° 2θ处的峰,该峰在图22的乙烷-1,2-二磺酸XRPD图中不存在,并且无定形舒欣啉没有峰。图26的XRPD图不是盐起始原料的物理混合物。

[0262] 在一些实施方案中,在水性条件下,舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I转化为舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II。当测试舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I以确定其热力学溶解度时,在所有评估的缓冲液体系中均观察到高溶解度(>150mg/mL) (表11B)。XRPD分析未观察到固体。由于高溶解度,因此未对样品进行HPLC分析。

[0263] 表11B. 在20mM的缓冲液中舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的热力学溶解度的观察和结果

	缓冲液	4 小时后			16 小时后			浓度 (mg/mL)
		观察	pH	调节的 pH	观察	pH	调节的 pH	
[0264]	pH 1.2 HCl/KCl	透明无 色溶液	1.06	1.24	透明无 色溶液	0.55	1.20	>150
	pH 3.0	透明无	2.46	3.02	透明无	1.21	2.96	>150
	HCl/甘氨酸	色溶液			色溶液			
[0265]	pH 4.0 柠檬酸盐	透明无 色溶液	3.16	4.05	透明无 色溶液	1.31	3.95	>150
	pH 6.8 磷酸盐	透明无 色溶液	5.25	6.81	透明无 色溶液	1.35	6.74	>150
	pH 7.4 磷酸盐	透明无 色溶液	5.86	7.26	透明无 色溶液	0.99	7.54	>150
	pH 8.0 磷酸盐	透明无 色溶液	6.07	8.01	透明无 色溶液	1.1	7.93	>150
	FaSSGF	透明无 色溶液	1.17	n/a	透明无 色溶液	1.15	n/a	>150

[0266] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0267] 9. 舒欣啉单乙二磺酸盐的晶型II

[0268] 在某些实施方案中, 本文提供了舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐。在一些实施方案中, 所述盐是结晶的。

[0269] 在一些实施方案中, 盐中舒欣啉与乙烷-1,2-二磺酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中, 该盐是舒欣啉的单乙烷-1,2-二磺酸盐。在一些实施方案中, 本文提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II。在一些实施方案中, 晶型I是舒欣啉的单乙二磺酸盐的水合物。在一些实施方案中, 晶型II是舒欣啉的单乙二磺酸盐的二水合物。

[0270] 图28中提供了舒欣啉的单乙烷-1,2-二磺酸盐(单乙二磺酸盐)的晶型II的代表性XRPD图。

[0271] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式, 其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或所有峰: 5.2、9.1、10.2、10.8、11.3、11.9、13.6、14.8、15.3、15.7、16.4、16.9、17.6、18.2、18.6、19.2、19.4、20.4、20.6、20.7、21.3、21.9、22.7、23.6和25.7°2 θ 。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中, 固体形式的特征在于所有峰。

[0272] 在一些实施方案中, 本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式, 其

特征在于XRPD图包括在约15.7、16.9和23.6°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约5.2、9.1和11.3°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约17.6和19.2°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约5.2、9.1、10.2、10.8、11.3、11.9、13.6、15.7、16.9、17.6、18.6、19.2、20.7、21.3和23.6°2 θ 处的峰。

[0273] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图28所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0274] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0275] 图29中提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,当从约100°C加热至约150°C时,其表现出约4.9%的重量损失。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,重量损失对应于约2当量的水的损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图29所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0276] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其表现出如由DTA表征的具有约103°C的起始温度的第一热事件,和具有约242°C的起始温度的第二热事件。在一些实施方案中,第一热事件还具有约119°C的峰值温度,且第二热事件还具有约275°C的峰值温度。在一些实施方案中,不受任何特定理论的限制,第一热事件对应于脱水,且第二热事件对应于固体形式的降解。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于与图29所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0277] 图37B中提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的代表性FT-IR光谱。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于FT-IR光谱不包括高于约3500cm⁻¹的峰。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于FT-IR光谱包括在约3374和826cm⁻¹处的一个或更多个峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括在约3374cm⁻¹处的峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括在约826cm⁻¹处的峰。在一些实施方案中,FT-IR光谱包括以下近似峰:

[0278]

峰位移(cm^{-1})	相对强度
3374	522.68
3236	74.45
3061	505.65
2671	1825.82
1650	23.22
1595	12.78
1578	7.55
1495	12.76
1453	49.22
1423	313.08
1323	17.45
1298	160.55
1259	11.46
1226	10.72
1181	19.42
1149	74.56
1107	24.63
1094	79.44
1080	92.85
1056	205.98
1027	33.93
920	9.90
894	2273.93
881	23.72
850	9.73
826	13.48
799	887.71

[0279]

767	14.45
715	428.00
666	11.35
604	310.95
541	87.23
527	34.14
489	282.63
409	16.33

[0280] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其

特征在于与图37B所示的FT-IR光谱匹配的FT-IR光谱。

[0281] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉的乙烷-1,2-二磺酸盐的固体形式,其特征在于该部分中提供的XRPD图和FT-IR光谱。例如,在一些实施方案中,固体形式的特征在于XRPD图包括在约15.7、16.9和23.6°2 θ 处的峰,并且特征在于FT-IR谱图不包括高于3500cm⁻¹的峰。

[0282] 在一些实施方案中,通过在溶剂中使舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的混合物(例如,约1:1摩尔比)进行温度循环(例如,在约环境温度和约40°C之间)一段时间(例如,约96小时或至少96小时)来制备舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II。在一些实施方案中,溶剂是甲苯。

[0283] 在一些实施方案中,通过在乙醇和水的混合物中将舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I(包括包含舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的混合物)制浆一段时间(例如,约120小时)来制备舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II。

[0284] 晶型II结晶舒欣啉单乙二磺酸盐是比晶型I更高水平的水合物,并且可特征在于具有在约5.2°2 θ 处的峰的XRPD图。晶型II结晶舒欣啉单乙二磺酸盐还可特征在于XRPD图,该XRPD图包含一个或多个在约5.2°2 θ 、约9.1°2 θ 、约10.2°2 θ 、约10.8°2 θ 、约11.3°2 θ 、约13.6°2 θ 和约15.7°2 θ 处的峰。XRPD图与图28的XRPD图基本相同,也可以用来表征晶型II结晶舒欣啉单乙二磺酸盐。¹H-NMR光谱可用于确认乙烷-1,2-二磺酸与舒欣啉的1:1化学计量(参见图31)。

[0285] 晶型II结晶舒欣啉单乙二磺酸盐可特征在于XRPD图,该XRPD图具有在约5.2°2 θ 处的峰,以及FT-IR光谱不包括高于约3500cm⁻¹的峰,并且进一步任选地包括在约3374cm⁻¹和约826cm⁻¹处的一个或多个峰。在一些实施方案中,晶型II结晶舒欣啉单乙二磺酸盐可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或多个在约5.2°2 θ 、约9.1°2 θ 、约10.2°2 θ 、约10.8°2 θ 、约11.3°2 θ 、约13.6°2 θ 和约15.7°2 θ 处的峰,以及FT-IR光谱不包括高于约3500cm⁻¹的峰,并且进一步任选地包括一个或多个在约3374cm⁻¹和约826cm⁻¹处的峰。

[0286] 图29显示了舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II的TG/DTA热谱图。该图显示从约100°C至约150°C的质量损失为约4.9%,这对应于约2当量的水。晶型II的Karl Fisher分析显示水含量为5%,或约2当量的水。这与TG数据一致,TG数据显示质量损失为约4.9%,等于2当量的水。因此,晶型II是二水合物。对应于图28中的许多峰的峰列在下表11C中显示。

[0287] 表11C-对应于图28的XRPD峰表

[0288]

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
5.22	16.92	626.89	51.50
9.06	9.76	681.27	55.97
10.20	8.67	109.66	9.01
10.81	8.19	324.50	26.66
11.27	7.85	572.37	47.03
11.55	7.66	27.19	2.23
11.93	7.42	200.22	16.45
12.86	6.89	68.38	5.62
13.63	6.50	334.09	27.45
14.80	5.99	213.77	17.56
15.25	5.81	282.83	23.24
15.72	5.64	1157.68	95.11
16.03	5.53	82.77	6.80
16.43	5.40	294.20	24.17
16.90	5.25	1169.96	96.12

[0289]

17.65	5.03	862.29	70.84
18.17	4.88	226.04	18.57
18.63	4.76	954.64	78.43
19.19	4.63	1071.81	88.06
19.41	4.57	631.85	51.91
20.37	4.36	569.13	46.76
20.55	4.32	834.23	68.54
20.72	4.29	901.63	74.08
21.02	4.23	218.90	17.98
21.29	4.17	866.71	71.21

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
21.85	4.07	327.62	26.92
22.37	3.97	132.49	10.88
22.75	3.91	567.46	46.62
23.57	3.77	1217.17	100.00
23.98	3.71	227.83	18.72
24.47	3.64	165.02	13.56
25.14	3.54	262.59	21.57
25.41	3.51	200.31	16.46
25.67	3.47	594.26	48.82
26.20	3.40	266.78	21.92
26.64	3.35	29.00	2.38
27.14	3.29	350.89	28.83
27.42	3.25	100.31	8.24
28.30	3.15	224.81	18.47
29.26	3.05	172.82	14.20

29.86	2.99	105.40	8.66
30.30	2.95	156.11	12.83
30.82	2.90	55.74	4.58
31.33	2.85	136.59	11.22
31.95	2.80	93.08	7.65
32.63	2.74	117.42	9.65
33.30	2.69	38.69	3.18
33.92	2.64	56.32	4.63
34.34	2.61	35.17	2.89
34.56	2.59	40.07	3.29

[0290] 舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II的XRPD图不是乙烷-1,2-二磺酸和无定形舒欣啉游离碱的XRPD图的线性组合。例如,舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II具有在约 $5.2^{\circ}2\theta$ 处的峰,该峰在图22的游离酸XRPD图中不存在,并且无定形舒欣啉没有峰。图28的XRPD图不是盐起始原料的物理混合物。

[0291] 实施例25的表14中提供了舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的热力学溶解度数据。

[0292] 本申请涵盖以上实施方案的所有组合。

[0293] 10.舒欣啉氢溴酸盐

[0294] 在某些实施方案中,本文提供了舒欣啉氢溴酸盐。在一些实施方案中,所述盐是结晶的。

[0295] 在一些实施方案中,盐中舒欣啉与氢溴酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,该盐是舒欣啉的单氢溴酸盐。

[0296] 图23提供了舒欣啉氢溴酸盐的代表性XRPD图。

[0297] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,其特征在于大约位于以下位置的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个或所有峰:5.7、13.0、14.1、14.9、16.2、17.1、17.3、17.9、18.8、19.1、19.7、20.5、22.0、22.4、23.6、24.0、24.9、25.1、25.5、27.5、28.2和30.4°2 θ 。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的3个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的5个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的7个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的9个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于峰中的11个。在一些实施方案中,固体形式的特征在于所有峰。

[0298] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,其特征在于XRPD图包括在约17.9、19.7和24.0°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约14.1和14.9°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图还包括在约5.7、13.0和16.2°2 θ 处的峰。在一些实施方案中,XRPD图包括在约5.7、13.0、14.1、14.9、16.2、17.1、17.3、17.9、18.8、19.7、20.5和24.0°2 θ 处的峰。

[0299] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,其特征在于与图23所示的XRPD图匹配的XRPD图。

[0300] 在一些实施方案中,使用Cu K α 辐射获得XRPD图。

[0301] 图24提供了舒欣啉氢溴酸盐的代表性TG/DTA热谱图。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,当从约25°C加热至约175°C时,其表现出约4.3%的重量损失。在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,其特征在于与图24所示的TG热谱图匹配的TG热谱图。

[0302] 在一些实施方案中,本文提供了包含舒欣啉氢溴酸盐的固体形式,其特征在于与图24所示的DTA热谱图匹配的DTA热谱图。

[0303] 在一些实施方案中,通过在溶剂(例如,THF)中使舒欣啉和氢溴酸的混合物(例如,2-丙醇和庚烷的混合物)进行温度循环(例如,在约环境温度和约40°C之间)一段时间(例如,约72小时)来制备舒欣啉氢溴酸盐。在一些实施方案中,溶剂是2-丙醇和庚烷的2:1v/v混合物。

[0304] 在其他实施方案中,提供了舒欣啉和氢溴酸的结晶盐。实施例15为舒欣啉和氢溴酸的结晶盐的制备。这类结晶盐可特征在于XRPD图,该XRPD图包括一个或更多个选自约5.7°2 θ 、约13.0°2 θ 、约14.1°2 θ 、约14.9°2 θ 和约16.2°2 θ 的峰。XRPD图与图23的XRPD图基本相同,也可用于表征舒欣啉和氢溴酸的结晶盐。对应于图23中的许多峰的峰列表在表12中显示。

[0305] 由于氢溴酸在本文使用的实验条件下是液体,因此获得的固体不是氢溴酸和无定形舒欣啉游离碱的混合物。固体是舒欣啉和氢溴酸的结晶盐。

[0306] 表12-对应于图23的XRPD峰表

[0307]

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
5.67	15.59	202.55	7.95
10.19	8.68	75.28	2.96
11.15	7.94	203.88	8.00
11.35	7.80	175.10	6.87
13.00	6.81	381.66	14.98
14.06	6.30	1205.09	47.31
14.91	5.94	992.41	38.96
16.18	5.48	601.35	23.61
17.10	5.18	725.41	28.48
17.31	5.12	936.93	36.78
17.90	4.96	2547.34	100.00
18.84	4.71	697.93	27.40
19.13	4.64	390.40	15.33
19.49	4.56	302.05	11.86
19.73	4.50	1485.49	58.32
20.50	4.33	1381.71	54.24
21.59	4.12	153.90	6.04

位置 (°2θ)	晶面 间距 (Å)	高度 (计数)	相对 强度 (%)
22.03	4.04	344.89	13.54
22.41	3.97	764.97	30.03
23.56	3.78	598.26	23.49
24.03	3.70	2322.47	91.17
24.92	3.57	524.02	20.57
25.14	3.54	894.69	35.12
25.49	3.49	312.98	12.29
25.80	3.45	167.45	6.57
26.45	3.37	185.80	7.29
26.99	3.30	215.09	8.44
27.47	3.25	858.15	33.69
28.22	3.16	529.54	20.79
28.70	3.11	169.95	6.67
29.12	3.07	268.04	10.52
30.43	2.94	494.06	19.40
31.50	2.84	67.06	2.63
32.17	2.78	167.35	6.57
33.26	2.69	183.14	7.19
33.76	2.65	198.30	7.78
34.24	2.62	131.07	5.15

[0308] 本文还提供了包含舒欣啉的盐,包括舒欣啉的结晶盐的药物组合物。这样的药物组合物包含一种或更多种药学上可接受的赋形剂和本文提供的盐,例如结晶盐。这样的药物组合物可以口服施用或配置为以任何有效的常规剂量单位剂型,包括速释、缓释和定时释放的口服制剂,经肠胃外、局部、鼻、眼、眼睛、舌下、直肠、阴道等递送。

[0309] 本文进一步提供了通过向人施用有效量的本文提供的舒欣啉盐(包括结晶盐)和/或包含舒欣啉盐,包括结晶盐的药物组合物来治疗人类疾病的方法和用途,例如心律失常,包括室上性快速性心律失常,例如心房颤动、心室早发性收缩、室性心动过速和心室纤颤。在一些实施方案中,该疾病是心房颤动。

[0310] 如本文所用且除非另有说明,否则“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指获得有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处。在一些实施方案中,治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在疾病。在一些实施方案中,通过根除或改善与潜在疾病相关的一种或更多种生理症状来实现治疗益处,使得尽管患者仍可能患有潜在疾病,但在患者中观察到了改善。

[0311] 治疗的“受试者”是原核细胞或真核细胞、组织培养物、组织或动物,例如哺乳动

物,包括人。接受治疗的非人类动物包括,例如猿猴、鼠类、犬类、兔类(例如兔子)、牲畜、运动动物和宠物。如本文所用且除非另有说明,否则“患者”是人类受试者。

[0312] 以下编号的实施方案是预期的并且是非限制性的:

[0313] 条款1.舒欣啉盐和单萘盐形成剂。

[0314] 条款2.根据条款1所述的盐,其中所述单萘盐形成剂包含一个或更多个磺酸部分。

[0315] 条款3.根据条款2所述的盐,其中所述单萘盐形成剂包含一个磺酸部分。

[0316] 条款4.根据条款2所述的盐,其中所述单萘盐形成剂包含两个磺酸部分。

[0317] 条款5.根据条款4所述的盐,其中所述两个磺酸部分在相同的芳环上。

[0318] 条款6.根据条款1所述的盐,其中所述单萘盐形成剂是有机酸。

[0319] 条款7.根据条款6所述的盐,其中所述有机酸是羧酸。

[0320] 条款8.根据条款7所述的盐,其中所述盐形成剂是取代的。

[0321] 条款9.根据条款8所述的盐,其中所述盐形成剂被-OH基取代。

[0322] 条款10.根据条款8或9所述的盐,其中所述取代是在有机酸基团的邻位。

[0323] 条款11.根据条款4所述的盐,其中所述两个磺酸部分在所述萘盐形成剂的不同环上。

[0324] 条款12.一种舒欣啉和盐形成剂的结晶盐,其中所述盐形成剂不是硫酸。

[0325] 条款13.一种舒欣啉和磺酸盐形成剂的结晶盐。

[0326] 条款14.根据条款13所述的结晶盐,其中所述磺酸是芳族的并且包含一个或更多个磺酸部分。

[0327] 条款15.根据条款14所述的结晶盐,其中所述芳族磺酸包含萘基部分和一个或两个磺酸部分。

[0328] 条款16.根据条款15所述的结晶盐,其中所述萘基部分被进一步取代。

[0329] 条款17.根据条款16所述的结晶盐,其中所述取代基为羟基。

[0330] 条款18.根据条款13所述的结晶盐,其中所述磺酸是脂族的并且包含一个或两个磺酸部分。

[0331] 条款19.一种舒欣啉和除硫酸以外的无机酸的结晶盐。

[0332] 条款20.根据条款19所述的结晶盐,其中所述舒欣啉的盐是卤化物。

[0333] 条款21.一种舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的盐。

[0334] 条款22.一种舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐。

[0335] 条款23.根据条款22所述的舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐,其包括在约 $4.6^{\circ}2\theta$ 处的x射线粉末衍射峰。

[0336] 条款24.根据条款22或23所述的舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐,其包括x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $4.9^{\circ}2\theta$ 、约 $10.4^{\circ}2\theta$ 、约 $11.7^{\circ}2\theta$ 、约 $12.3^{\circ}2\theta$ 和约 $15.9^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0337] 条款25.根据条款22-24中任一项所述的舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐,其熔化起始温度为约 244°C 。

[0338] 条款26.根据条款22所述的舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐,其具有与图1基本相同的x射线粉末衍射图。

[0339] 条款27.根据条款26所述的舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐,其熔化起始温度为

约244℃。

[0340] 条款28.舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型II。

[0341] 条款29.一种舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的盐。

[0342] 条款30.一种舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐。

[0343] 条款31.舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I。

[0344] 条款32.根据条款31所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $3.4^{\circ}2\theta$ 、约 $6.7^{\circ}2\theta$ 、约 $6.9^{\circ}2\theta$ 和约 $15.4^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0345] 条款33.根据条款31所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $3.4^{\circ}2\theta$ 、约 $6.7^{\circ}2\theta$ 和约 $6.9^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0346] 条款34.根据条款31所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含选自约 $3.4^{\circ}2\theta$ 的峰、和约 $6.5^{\circ}2\theta$ 和约 $7.1^{\circ}2\theta$ 之间的两个峰。

[0347] 条款35.根据条款31-34中任一项所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,其熔化起始温度为约161℃。

[0348] 条款36.根据条款29、30或31所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有与图6基本相同的x射线粉末衍射图。

[0349] 条款37.舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II。

[0350] 条款38.根据条款28所述的结晶盐,具有与图17A基本相同的XRPD图。

[0351] 条款39.根据条款37所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $5.8^{\circ}2\theta$ 和约 $8.8^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0352] 条款40.舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I。

[0353] 条款41.根据条款28所述的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $10.1^{\circ}2\theta$ 、约 $11.8^{\circ}2\theta$ 、约 $13.5^{\circ}2\theta$ 和约 $16.4^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0354] 条款42.根据条款28所述的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,其中在低于约 $9.5^{\circ}2\theta$ 没有峰,并且在约 $10.1^{\circ}2\theta$ 和约 $11.8^{\circ}2\theta$ 的峰之间没有峰。

[0355] 条款43.根据条款37所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,其熔化起始温度为约168℃。

[0356] 条款44.根据条款37或43所述的舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐,具有与图9基本相同的x射线粉末衍射图。

[0357] 条款45.一种舒欣啉和萘-2-磺酸的盐。

[0358] 条款46.一种舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐。

[0359] 条款47.根据条款46所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $9.4^{\circ}2\theta$ 、约 $10.6^{\circ}2\theta$ 、约 $13.3^{\circ}2\theta$ 、约 $13.5^{\circ}2\theta$ 、约 $16.6^{\circ}2\theta$ 、约 $16.9^{\circ}2\theta$ 和约 $17.2^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0360] 条款48.根据条款46所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $9.4^{\circ}2\theta$ 、约 $10.6^{\circ}2\theta$ 、约 $13.3^{\circ}2\theta$ 和约 $13.5^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0361] 条款49.根据条款46所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含选自约 $9.4^{\circ}2\theta$ 、约 $10.6^{\circ}2\theta$ 和约 $13.5^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0362] 条款50.根据条款46所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含在约 $13.1^{\circ}2\theta$ 和约 $13.7^{\circ}2\theta$ 之间的两个峰和在约 $16.4^{\circ}2\theta$ 和约 $17.4^{\circ}2\theta$ 之间的三个峰。

[0363] 条款51.根据条款46-50中任一项所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,其熔化起始温度为约 88°C 。

[0364] 条款52.根据条款46或51所述的舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐,具有与图13基本相同的x射线粉末衍射图。

[0365] 条款53.一种舒欣啉和盐酸盐的盐。

[0366] 条款54.一种舒欣啉和盐酸盐的结晶盐。

[0367] 条款55.根据条款40所述的舒欣啉盐酸盐的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $12.3^{\circ}2\theta$ 和约 $13.0^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0368] 条款56.根据条款54或55所述的舒欣啉盐酸盐的结晶盐,具有与图17基本相同的x射线粉末衍射图。

[0369] 条款57.一种舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的盐。

[0370] 条款58.一种舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐。

[0371] 条款59.根据条款58所述的舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $5.6^{\circ}2\theta$ 、约 $11.0^{\circ}2\theta$ 、约 $13.0^{\circ}2\theta$ 、约 $14.1^{\circ}2\theta$ 和约 $14.9^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0372] 条款60.根据条款58所述的舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐,具有与图19基本相同的x射线粉末衍射图。

[0373] 条款61.根据条款58-60中任一项所述的舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐,其熔化起始温度为约 211°C 。

[0374] 条款62.一种舒欣啉和氢溴酸的盐。

[0375] 条款63.一种舒欣啉和氢溴酸的结晶盐。

[0376] 条款64.根据条款63所述的舒欣啉和氢溴酸的结晶盐,具有x射线粉末衍射图,所述x射线粉末衍射图包含一个或更多个选自约 $5.7^{\circ}2\theta$ 、约 $13.0^{\circ}2\theta$ 、约 $14.1^{\circ}2\theta$ 、约 $14.9^{\circ}2\theta$ 和约 $16.2^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0377] 条款65.根据条款63所述的舒欣啉和氢溴酸的结晶盐,具有与图23基本相同的x射线粉末衍射图。

[0378] 条款66.一种舒欣啉和盐形成剂的盐,所述盐形成剂选自萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-磺酸、盐酸、乙烷-1,2-二磺酸或氢溴酸。

[0379] 条款67.一种舒欣啉和盐形成剂的盐,所述盐形成剂选自萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-磺酸、盐酸或氢溴酸。

[0380] 条款68.一种药物组合物,其包含条款1-67或72-88中任一项所述的舒欣啉盐组合物和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0381] 条款69.一种用药物有效量的条款68所述的药物组合物治疗心律失常的方法,包括将这种组合物施用于需要其的患者。

[0382] 条款70.一种用药物有效量的条款1-67或72-88中任一项所述的舒欣啉盐治疗心律失常的方法,包括将这种盐施用于需要其的患者。

[0383] 条款71.根据条款69或70所述的方法,其中所述心律失常选自室上性快速性心律失常、心室早发性收缩、室性心动过速和心室纤颤。

[0384] 条款72.根据条款45至52中任一项所述的盐,其中所述盐是水合物。

[0385] 条款73.根据条款54所述的结晶盐的晶型I,其中在低于约 $9.5^{\circ}2\theta$ 没有峰。

[0386] 条款74.根据条款53至56中任一项所述的盐,其中所述盐是水合物。

[0387] 条款75.根据条款31所述的结晶盐,其具有包括在约 $3.4^{\circ}2\theta$ 处的峰的x射线粉末衍射图。

[0388] 条款76.一种舒欣啉的单乙二磺酸盐。

[0389] 条款77.根据条款76所述的舒欣啉结晶盐。

[0390] 条款78.舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I。

[0391] 条款79.一种舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的一水合物。

[0392] 条款80.根据条款76-79中任一项所述的舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐,具有包括在约 $14.2^{\circ}2\theta$ 处的峰的x射线粉末衍射图。

[0393] 条款81.根据条款76-79中任一项所述的结晶单乙二磺酸盐,包括一个或更多个选自约 $9.2^{\circ}2\theta$ 、约 $9.6^{\circ}2\theta$ 、约 $10.4^{\circ}2\theta$ 、约 $13.8^{\circ}2\theta$ 、约 $14.2^{\circ}2\theta$ 和约 $14.9^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0394] 条款82.舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II。

[0395] 条款83.一种舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的水合物。

[0396] 条款84.一种舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的二水合物。

[0397] 条款85.根据条款82-84中任一项所述的舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐,具有包括在约 $5.2^{\circ}2\theta$ 处的峰的x射线粉末衍射图。

[0398] 条款86.根据条款82-84中任一项所述的舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐,包括一个或更多个选自约 $5.2^{\circ}2\theta$ 、约 $9.1^{\circ}2\theta$ 、约 $10.2^{\circ}2\theta$ 、约 $10.8^{\circ}2\theta$ 、约 $11.3^{\circ}2\theta$ 和约 $13.6^{\circ}2\theta$ 的峰。

[0399] 条款87.一种根据条款76所述的水合物。

[0400] 条款88.根据条款87所述的水合物,其中摩尔水合大于1。

[0401] 实施例

[0402] 实施例1—分析方法

[0403] 在配备PIXcel检测器(128个通道)的PANalytical X'pert pro上进行XRPD分析,扫描了3至 $35^{\circ}2\theta$ 之间的样品。将该材料加载到具有Mylar聚合物膜的多孔板上以支撑样品。然后将多孔板放入衍射仪中,并使用40kV/40mA发生器设置使用以透射模式(步长为 $0.0130^{\circ}2\theta$,阶跃时间为18.87s)运行的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)进行分析。使用HighScore Plus4.7桌面应用程序(PANalytical,2017)对数据进行可视化并生成图像。

[0404] 将约5mg的材料称重到敞开的铝盘中,并装入同时的热重/差热分析仪(TG/DTA)中并保持在室温下。然后将样品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率从 20°C 加热到 400°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 $300 \text{ cm}^3/\text{min}$ 。

[0405] 在配备有对于质子在500.12MHz下运行的DCH冷冻探针的Bruker AVIIIHD光谱仪

上进行¹H-NMR实验。实验是在氘代DMSO中进行的,并将每个样品制备成约10mM的浓度。使用具有在pH-2至16之间运行的微电极的Hanna H12210 pH计测量溶液的pH值。

[0406] 在具有以下参数的Dionex Ultimate 3000仪器上进行HPLC分析:

[0407] 柱: Phenomenex Luna C18,150x4.6mm,5μm

[0408] 柱温: 30℃

[0409] 流动相A: 0.2%磷酸

[0410] 流动相B: 甲醇

[0411] 洗脱剂: 50:50MeOH:H₂O

[0412] 运行时间: 12分钟

[0413] 流速: 1.0mL/min

[0414] 进样量: 5μL

[0415] 检测: 237nm

[0416] 梯度:

[0417]

时间 (分钟)	溶 剂 B (%)
0.00	10
1.50	10
9.0	85
10.50	85
10.51	10
12.0	10

[0418] 实施例2—游离碱的制备和筛选

[0419] 将硫酸舒欣啉三水合物溶解在乙酸乙酯(16体积)和饱和碳酸氢钠溶液(16体积)中。将两相溶液转移至分液漏斗,并分离各层。有机层经硫酸钠干燥,然后通过旋转蒸发除去溶剂,并将所得油在真空下在环境温度下干燥约3小时。图4是所得的无定形舒欣啉游离碱的XRPD图。在所有情况下,下面详述的初始筛选工作都是在10mg舒欣啉游离碱上进行的。将所有XRPD衍射图与硫酸舒欣啉三水合物、舒欣啉游离碱和相关抗衡离子进行比较,发现是不同的。

[0420] 实施例3—溶解度

[0421] 将20mM的缓冲液制备成pH 1.2(HCl/KCl),pH 3.0(HCl/甘氨酸),pH 4.0(柠檬酸/柠檬酸钠)和pH 7.4(磷酸二氢钾/NaOH)。向0.5mL的每种缓冲液添加适当的盐以形成浆液。测量浆液的pH,并在如有必要使用0.2M缓冲液组分(例如0.2M HCl_(aq))调回期望的pH(即缓冲液的初始pH)。将样品在环境温度下制成浆液,时间为约72小时。

[0422] 在该时间后,如果固体残留,则如有必要,可使用0.2M缓冲液组分将pH再次调回期望的pH。如果没有固体残留,则如有必要使用0.2M缓冲液组分将pH再次调回期望的pH之前,添加额外的固体以重整浆液。然后将所有样品制成浆液另外2小时,然后通过HPLC分析其浓度。

[0423] 实施例4—萘-1,5-二磺酸盐

[0424] 向舒欣啉游离碱中加入萘-1,5-二磺酸(1.05当量)和丙酮(20体积)。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时,留下白色和橙色固体。

[0425] 通过XRPD显示该材料是结晶的。直至分解和DTA中的熔化事件,TG存在2.9%的质量损失,起始温度为243℃。在¹H-NMR中观察到萘-1,5-二磺酸(1.0当量),未观察到明显的溶剂。在pH 1.2缓冲液中的溶解度为1.6mg·mL⁻¹,在pH 3.0缓冲液中的溶解度为0.7mg·mL⁻¹,在pH 4.0缓冲液中的溶解度为1.0mg·mL⁻¹,在pH 7.4缓冲液中的溶解度为6.9mg·mL⁻¹(表3)。

[0426] 实施例5—萘-1,5-二磺酸盐放大

[0427] 向舒欣啉游离碱(200mg)加入2mL的丙酮和169.8mg的萘-1,5-二磺酸(1.05当量)。根据实施例16对样品进行温度循环。使用布氏漏斗过滤所得固体,并过滤干燥约15分钟。图1显示了该实施例的XRPD图。图1是该盐的XRPD图,其表明它是结晶的。峰表在表2中。直到分解和DTA中的熔化事件,TG中没有质量损失,起始温度为244℃(图2)。在¹H-NMR中以1:1观察到萘-1,5-二磺酸,没有观察到明显的溶剂(图3)。在pH 1.2缓冲液中测量溶解度为1.6mg·mL⁻¹,在pH 3.0缓冲液中的溶解度为0.7mg·mL⁻¹,在pH 4.0缓冲液中的溶解度为1.0mg·mL⁻¹,在pH 7.4缓冲液中的溶解度为6.9mg·mL⁻¹(表3)。

[0428] 实施例6—1-羟基-2-萘甲酸盐晶型I

[0429] 向舒欣啉游离碱中加入在THF(1.05当量)和乙酸乙酯(20体积)中的1M的1-羟基-2-萘甲酸储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时,然后放置在冰箱中约24小时,留下棕色固体。

[0430] 通过XRPD显示该材料是结晶的(图6),并具有在表4中详细列出的位置的峰。直到分解(1.3当量的水)和DTA中的单个熔化事件,TG中存在3.5%的质量损失,起始温度为161℃(图7)。在¹H-NMR中观察到1-羟基-2-萘甲酸(1.0当量),没有观察到明显的溶剂(图8)。

[0431] 实施例7—1-羟基-2-萘甲酸盐晶型II

[0432] 向舒欣啉游离碱中加入在THF(1.05当量)和甲苯(20体积)中的1M的1-羟基-2-萘甲酸储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时,然后放置在冰箱中约24小时。含有样品的小瓶未加盖,使溶剂蒸发,留下白色和棕色固体。

[0433] 通过XRPD显示该材料是结晶的。直至分解和DTA中的单个熔化事件,TG存在1.1%的质量损失,起始温度为166℃。在¹H-NMR中观察到1-羟基-2-萘甲酸(1.0当量),未观察到明显的溶剂。

[0434] 实施例8—1-羟基-2-萘甲酸盐晶型II的放大

[0435] 向200mg的舒欣啉游离碱中加入2mL的甲苯和457微升的在THF中的1-羟基-2-萘甲酸的1M溶液。根据实施例16对样品进行温度循环。使用布氏漏斗过滤固体,并过滤干燥约15分钟。

[0436] 通过XRPD显示该材料是结晶的(图9),并具有在表5中详细列出的位置的峰。直到分解和DTA中的单个熔化事件,TG中没有质量损失,起始温度为约168℃(图10)。在¹H-NMR中观察到1-羟基-2-萘甲酸(1.0当量),没有观察到明显的溶剂(图11)。在pH 1.2缓冲液中测量溶解度为16.8mg·mL⁻¹,在pH 3.0缓冲液中的溶解度为4.2mg·mL⁻¹,在pH 4.0缓冲液中的溶解度为6.1mg·mL⁻¹,在pH 7.4缓冲液中的溶解度为0.2mg·mL⁻¹(表6)。

[0437] 实施例9—萘-2-磺酸盐

[0438] 向舒欣啉游离碱中加入在THF (1.05当量) 和乙酸乙酯 (20体积) 中的1M的萘-2-磺酸储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时。加入庚烷 (10体积), 并将样品放置在冰箱中约24小时。含有样品的小瓶未加盖, 使溶剂蒸发, 留下白色和橙色固体。

[0439] 通过XRPD显示该材料是结晶的。直至分解 (1.0当量的水) 和DTA中的单个熔化事件, TG存在2.6%的质量损失, 起始温度为95℃。在¹H-NMR中观察到萘-2-磺酸 (1.0当量), 未观察到明显的溶剂。

[0440] 实施例10—萘-2-磺酸盐放大

[0441] 向200mg的舒欣啉游离碱中加入2mL的甲苯和457微升的在THF中的萘-2-磺酸的1M溶液。根据实施例16对样品进行温度循环。使用布氏漏斗过滤固体, 并过滤干燥以获得白色固体。

[0442] 通过XRPD显示该材料是结晶的 (图13), 并具有在表7中详细列出的位置的峰。直到分解 (约1.0当量的水) 和DTA中的单个吸热事件, TG中存在2.4%的质量损失, 起始温度为88℃ (图14)。在¹H-NMR中观察到萘-2-磺酸 (1.0当量), 没有观察到明显的溶剂 (图15)。在pH 1.2缓冲液中测量溶解度为23.6mg · mL⁻¹, 在pH 3.0缓冲液中的溶解度为10.3mg · mL⁻¹, 在pH 4.0缓冲液中的溶解度为18.9mg · mL⁻¹, 在pH 7.4缓冲液中的溶解度为5.9mg · mL⁻¹ (表8)。

[0443] 实施例11—盐酸盐 (晶型II)

[0444] 向舒欣啉游离碱中加入在THF (1.05当量)、2-丙醇 (20体积) 和庚烷 (10体积) 中的1M的HCl储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时。加入另外的庚烷 (20体积), 并将样品放置在冰箱中约24小时, 留下白色固体。通过XRPD显示该材料是结晶的 (图17A)。

[0445] 实施例12—盐酸盐放大 (晶型I)

[0446] 向200mg的舒欣啉游离碱中加入2mL的THF和457微升的在THF中的盐酸的1M溶液。根据实施例16对样品进行温度循环。使用布氏漏斗过滤固体, 并过滤干燥以获得白色固体。

[0447] 通过XRPD显示该材料是结晶的 (图17), 并具有在表9中详细列出的位置的峰。TG中存在3.1%的质量损失, 相当于约0.88当量的水 (图18)。在¹H-NMR中未观察到溶剂峰 (图18A)。

[0448] 实施例13—乙烷-1,2-二磺酸盐

[0449] 向舒欣啉游离碱中加入在THF (1.05当量)、甲苯 (20体积) 和庚烷 (10体积) 中的1M的乙烷-1,2-二磺酸储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时。加入另外的庚烷 (20体积), 并将样品放置在冰箱中约24小时, 留下白色固体。

[0450] 通过XRPD显示该材料是结晶的。直至分解和DTA中的单个熔化事件, TG存在1.4%的质量损失, 起始温度为201℃。在¹H-NMR中观察到乙烷-1,2-二磺酸 (0.6当量), 未观察到明显的溶剂。

[0451] 实施例14—乙烷-1,2-二磺酸盐放大

[0452] 向200mg的舒欣啉游离碱中加入2mL的甲苯和218μL的在THF (0.55当量) 中的1M的乙烷-1,2-二磺酸溶液。根据实施例16对样品进行温度循环。使用布氏漏斗干燥过滤固体, 以获得白色固体。

[0453] 通过XRPD显示该材料是结晶的(图19),并具有在表10中详细列出的位置的峰。直到分解和DTA中的单个熔化事件,TG中没有质量损失,起始温度为211℃(图20)。在¹H-NMR中观察到乙烷-1,2-二磺酸(0.5当量),没有观察到明显的溶剂(图21)。在pH 1.2缓冲液中测量溶解度为41.1mg·mL⁻¹,在pH 3.0缓冲液中的溶解度为46.3mg·mL⁻¹,在pH 4.0缓冲液中的溶解度为36.1mg·mL⁻¹,在pH 7.4缓冲液中的溶解度为18.9mg·mL⁻¹(表11)。

[0454] 实施例15—氢溴酸盐

[0455] 向舒欣啉游离碱中加入在THF(1.05当量)、2-丙醇(20体积)和庚烷(10体积)中的1M的HBr储备溶液。将样品在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约72小时。加入另外的庚烷(20体积),并将样品放置在冰箱中约24小时。含有样品的小瓶未加盖,使溶剂蒸发,留下橙色固体。

[0456] 通过XRPD显示该材料是结晶的(图23),并具有在表12中详细列出的位置的峰。直到分解和DTA中没有熔化事件,TG中存在4.3%的质量损失(图24)。¹H-NMR表明没有明显的溶剂(图25)。

[0457] 实施例16—实施例5、8、10、12和14的温度循环

[0458] 使用以下方法在搅拌下循环温度:

[0459] 1.在25℃下保持1小时

[0460] 2.以0.1℃/分钟冷却到5℃

[0461] 3.在5℃下保持1小时

[0462] 4.以0.1℃/分钟加热到25℃

[0463] 5.重复总共72小时,在5℃下取出样品

[0464] 实施例17—舒欣啉结晶单乙二磺酸盐的晶型I的制备

[0465] 向含有约3g的舒欣啉游离碱的溶液中加入45mL的甲苯以形成溶液。向该溶液中加入约6.85mL(1.05当量)的1M的乙烷-1,2-二磺酸储备溶液(使用在THF中的乙烷-1,2-二磺酸二水合物),形成树胶状固体。将溶液在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环约24小时。在24小时后,在烧瓶中观察到少量白色自由流动的固体,并且在烧瓶中观察到大量白色树胶状物质。通过XRPD显示两种材料主要为无定形的(衍射图LNB15318-53-1-浆液和图32中的LNB15318-53-1-团块)。然后,使材料温度循环另外24小时。在48小时后,在烧瓶中观察到自由流动的灰白色粉末和灰白色固体团聚物的混合物。收集等分的自由流动的材料用于XRPD分析,并且该图可在图33中看到(衍射图LNB15318-53-1-48小时)。使用布氏过滤过滤材料,并在环境温度下真空干燥约24小时。收集干燥的材料、称重并通过XRPD分析(图26和图33中的衍射图LNB15318-53-1-干燥33)。使用衍射图LNB15318-53-1-干燥生成晶型I的峰列表。

[0466] 舒欣啉的无定形单乙二磺酸盐:在单乙二磺酸盐的多晶型物筛选期间,在进行实验之前将批量材料冻干。在冻干后,该材料显示为透明、无色的树胶,而不是固体。对树胶进行¹H NMR分析,其证实该物质仍为单乙二磺酸盐。

[0467] 实施例18—舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II的制备

[0468] 向含有约4g的舒欣啉游离碱的溶液中加入60mL的甲苯以形成溶液。向该溶液中加入9.34mL(1.05当量)的1M的乙烷-1,2-二磺酸储备溶液(使用在THF中的乙烷-1,2-二磺酸二水合物),形成树胶状固体。伴随搅拌,在搅拌下,将样品在环境温度和40℃之间以4小时

循环进行温度循环约96小时。观察到自由流动的灰白色粉末。湿固体样品通过XRPD分析。该物质以单乙二磺酸盐晶型I和现在称为晶型II的混合物的形式出现(图34中的衍射图LNB1919-44-1)。通过布氏过滤分离固体,并在真空下在环境温度下干燥过夜。收集干燥的物质并转移至100mL的Duran烧瓶中。加入40mL的EtOH/水(0.4aw),以形成可流动的浆液。然后将浆液在室温下使用搅拌棒搅拌约120小时。取等分的物质并通过XRPD分析(图28和图35中的衍射图LNB1919-44-3)。该物质被鉴定为单乙二磺酸盐晶型II。通过布氏过滤分离块状材料,并在环境温度下真空干燥约24小时。通过XRPD分析干燥的材料(图35中的衍射图LNB1919-44-3-干燥),这也表明它是晶型II。使用衍射图LNB1919-44-3-干燥生成晶型II的峰列表。

[0469] 实施例19—参考图制备—舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型I

[0470] 将约100mg的舒欣啉游离碱溶于2mL的甲苯中。向其中加入229 μ L的1M的乙烷-1,2-二磺酸储备溶液(使用在THF中的乙烷-1,2-二磺酸二水合物)。将样品在环境温度和40°C之间以4小时循环进行温度循环。在约24小时后收集等分的物质,并进一步温度循环24小时。取等分的物质并通过XRPD分析。观察到独特的结晶图案。图32中的图LNB15318-51-1 48小时表示为单乙二磺酸盐晶型I。

[0471] 实施例20—参考图制备—舒欣啉的结晶单乙二磺酸盐的晶型II

[0472] 首先在晶型I的GVS表征过程中观察到晶型II。晶型I的GVS分析后收集的物质通过XRPD分析。观察到一个新的图(表示晶型II),表明形成了更高水平的水合物。XRPD参考是在图34中的“LNB15318-53-1-GVS后”。

[0473] 实施例21—实施例20的GVS(重量蒸汽吸附)

[0474] 将约26mg的晶型I放入网状蒸汽吸附天平盘中,并由Hiden Analytical装入IGASorp水分吸附分析仪天平中。样品以40%至90%的相对湿度(RH)以10%的增量经历斜坡曲线,在每一步均保持样品直至在25°C下达到稳定的重量(98%步长完成,最小步长30分钟,最大步长60分钟)。在吸附循环完成后,使用相同的程序将样品干燥至0%RH,最后恢复到40%RH的起始点。进行两个循环。绘制了在吸附/解吸附循环期间的重量变化,从而可以确定样品的吸湿性。通过XRPD分析GVS分析后收集的物质。

[0475] 实施例22—KF分析

[0476] 将用于KF分析的约30mg物质称重到预先称重的玻璃小瓶中。然后,将该物质添加到含有Hydranal溶液的KF库仑计的滴定池中。在添加固体后,对空的小瓶进行返回称重,以确定添加到池中的物质的质量。然后滴定样品。一式两份进行分析,并计算结果的平均值。

[0477] 实施例23—舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II的单晶x射线分析

[0478] 使用Agilent Supernova单晶x射线衍射仪在密闭管中产生的Mo K α 辐射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 在120K下对舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II进行单晶x射线分析。所有数据在单斜空间群 $P2_1/n$ ($a =$

$10.2443(2) \text{ \AA}$, $b = 29.9171(6) \text{ \AA}$, $c = 10.8406(3) \text{ \AA}$; $\beta = 103.375(2)^\circ$, 体积 = $3232.31(13) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $Z' = 1$) 均已减少、求解和完善。使用123397(11798唯一) 在 2θ 范围 5.622 至 65.972° 内的反射建立最终模型,返回 5.79% 的 $R_1(I > 2\sigma I)$ 值,这确认了舒欣啉的预期结构。不对称单元(图36)显示含有一个完整的舒欣啉分子和一个相关的

1-羟基-2-萘甲酸抗衡离子(1:1,舒欣啉:抗衡离子比)。使用在120K下收集的数据计算出特征性实验XRPD 2 θ 衍射图,该数据与盐的晶型II一致。晶体数据如表13所示。

[0479] 表13.舒欣啉的1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II的晶体学参数及提纯指标

[0480]	舒欣啉的 1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型 II	
	经验公式	C ₃₅ H ₄₁ N ₃ O ₇ S
[0481]	化学式量	647.77
	温度/K	120(1)
	晶体体系	单斜晶
	空间群	P2 ₁ /n
	a/Å	10.2443(2)
	b/Å	29.9171(6)
	c/Å	10.8406(3)
	$\alpha/^\circ$	90
	$\beta/^\circ$	103.375(2)
	$\gamma/^\circ$	90
	体积/Å ³	3232.31(13)
	Z, Z'	4, 1
	ρ 计算值 g/cm ³	1.331
	μ /mm ⁻¹	0.154
	F(000)	1376.0
	晶体尺寸/mm ³	0.367 × 0.258 × 0.136
	辐射/Å	MoK α (λ = 0.71073)
	数据收集的 2 θ 范围/ $^\circ$	5.622 至 65.972
	指数范围	-15 ≤ h ≤ 15, -45 ≤ k ≤ 45, -16 ≤ l ≤ 16
	收集的反射	123397
	独立反射	11798 [R _{int} = 0.0414, R _{sigma} = 0.0255]
	数据/约束/参数	11798/0/422
	S	1.145
	最终 R 指数 [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R ₁ = 0.0579, wR ₂ = 0.1316
	最终 R 指数 [所有数据]	R ₁ = 0.0673, wR ₂ = 0.1357
	$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / e \text{ Å}^{-3}$	0.85/-0.39
	$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$.	

[0482] 实施例24—舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I和晶型II的红外光谱分析

[0483] 红外光谱在Bruker ALPHA P光谱仪上进行。将足够的材料放在光谱仪板的中心,并使用以下参数获得光谱:

[0484] 分辨率: 4cm⁻¹

[0485] 背景扫描时间: 16扫描

[0486] 样品扫描时间： 16扫描

[0487] 数据采集： 4000至400cm⁻¹

[0488] 结果光谱： 透射率

[0489] 软件： OPUS版本6

[0490] FT-IR光谱显示在图37A(晶型I)、图37B(晶型II)和图37C(重叠)中。

[0491] 实施例25—所选盐晶型的热力学溶解度评估

[0492] 在以下介质中确定了硫酸舒欣啉三水合物、萘甲酸盐晶型II(即,1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型II)和单乙二磺酸盐的晶型II的热力学溶解度:0.9%氯化钠溶液和5%葡萄糖水溶液。

[0493] 程序:向约1mL选择的介质中,以约10mg等分试样加入适当的盐以形成流动浆液。将观察到的浆液在环境温度下搅拌约16小时。收集样品,并记录pH。将另外的固体加入到观察到澄清溶液中的样品中。将样品在环境下搅拌另外8小时。24小时后记录样品的pH。通过离心过滤样品,并通过XRPD分析观察到的固体。将母液提交进行HPLC分析。

[0494] 热力学溶解度结果列于表14中。

[0495] 表14.热力学溶解度结果

[0496]	盐晶型	介质	残留固体的 XRPD 结果	纯度 (%)	浓度 (mg/mL)
	硫酸盐三水合物	0.9%氯化钠	硫酸盐三水合物	> 99.9	88.5
		5%葡萄糖的水溶液	硫酸盐三水合物	> 99.9	61.2
	萘甲酸盐晶型 II	0.9%氯化钠	萘甲酸盐晶型 II	96.3	0.6
		5%葡萄糖的水溶液	萘甲酸盐晶型 II	95.7	0.4
	单乙二磺酸盐晶型 II	0.9%氯化钠	单乙二磺酸盐晶型 II (主要是无定形的)	99.5	303.4
		5%葡萄糖的水溶液	单乙二磺酸盐晶型 II (差结晶的)	99.4	295.4

[0497] 实施例26—舒欣啉盐PK分析

[0498] 材料和方法:

[0499] 这项研究的药代动力学目标是在药代动力学研究中评估雄性狗口服胶囊施用或静脉内(IV)输注硫酸舒欣啉盐、舒欣啉萘甲酸盐或舒欣啉单乙二磺酸盐(晶型II)后对舒欣啉的暴露。

[0500] 将非幼稚型比格犬禁食。在给药前一天制备给药制剂(口服[P0]胶囊和静脉内[IV]输注)。IV制剂是在10mM甘氨酸(pH值调节至3.0±0.1)、3%甘露醇、qs注射用无菌水中制成的,USP通过0.22μm PVDF过滤器过滤,并在给药前搅拌至少30分钟。在给药前一天,将胶囊剂量作为活性药物成分粉末封装到适当数量的12号明胶胶囊中。

[0501] 第一天通过口服胶囊施用口服给药一次;在第1天,通过静脉内输注约45分钟(±2分钟)静脉内给药一次。

[0502] 在给药后0.5、1、2、3、5、8、12、18、24和36小时采集口服给药的动物的血样。在开始输注后约0.33、0.75 (输注结束)、1.5、3、6、9、12、18和24小时采集静脉给药的动物的血样。

[0503] 将血样在冷藏条件下(2℃至8℃)在3200RPM下离心10分钟,然后将所得血浆分为两等份(150μL和剩余),然后冷冻并运输以进行生物分析。Citoxlab North America, Laval, Québec, Canada分析血浆样品中舒欣啉的浓度。

[0504] 使用模型独立的方法(Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 第2版, 纽约: Marcel Dekker, Inc., 1982:409-17)分析来自硫酸舒欣啉盐、舒欣啉单乙二磺酸盐或舒欣啉萘甲酸盐治疗的动物的单个舒欣啉血浆浓度时间分布。在第1天获得/计算每只动物的药代动力学参数。

[0505] 结果—血浆水平

[0506] 在单次口服施用舒欣啉后,硫酸盐制剂组的C_{max}值为2820ng/mL (图38A),单乙二磺酸盐制剂组的C_{max}值为4570ng/mL (图38B)。使用每组中所有动物的数据计算平均药代动力学参数。口服单乙二磺酸盐组的值包括动物2001 (图38B),其似乎是一个异常值,可能反映了给药误差。除去来自动物2001的数据,单乙二磺酸盐制剂组的C_{max}值可能会高于4570ng/mL。硫酸舒欣啉盐制剂组在给药后2小时(T_{max} 2小时)且单乙二磺酸盐制剂组在给药后0.5小时(T_{max} 0.5小时)观察到中值峰舒欣啉血浆浓度。

[0507] 相比硫酸盐,通过口服给药单乙二磺酸盐观察到的这种更快的T_{max}和更高的C_{max}分布(可能是由于乙二磺酸盐形式的溶解度增加)可为速释制剂提供优势,这将允许更快地治疗急性心房颤动。

[0508] 根据人类临床数据,该数据证明舒欣啉的血浆水平和与其离子通道阻断机制相关的许多特定ECG参数变化之间存在线性浓度-效应关系(例如,与I_{Na-Peak}阻断一致的QRS升高和与I_{Na-Peak}和I_{Ca,L}抑制一致的PR间隔升高),如在Mason等人,Circulation 140:A11495 (2019)报道的和在美国申请号16/712,677中描述的(二者的全部内容通过引用并入本文),并支持来自动物模型的数据,人们可能希望在口服给药后于T=0.5小时时,单乙二磺酸盐比硫酸盐引发显著更高的药效学作用(ECG变化)。这进一步预期与硫酸盐形式相比,其转化为单乙二磺酸盐形式的功效更快。

[0509] 提供以上所述的详细描述以帮助本领域技术人员实施本发明。然而,本文描述和要求保护的发明不受本文公开的特定实施方案的限制,因为这些实施方案旨在作为本发明几个方面的说明。任何等同的实施方案都意图在本发明的范围内。实际上,除了本文中示出和描述的那些之外,根据前面的描述,本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见,其不脱离本发明发现的精神或范围。这样的修改也旨在落入所附权利要求的范围内。

[0510] 在本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其他参考文献出于所有目的通过引用整体并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其他参考文献被具体地和单独地指出出于所有目的通过引用整体并入。本文参考文献的引用不应被解释为承认这是本发明的现有技术。

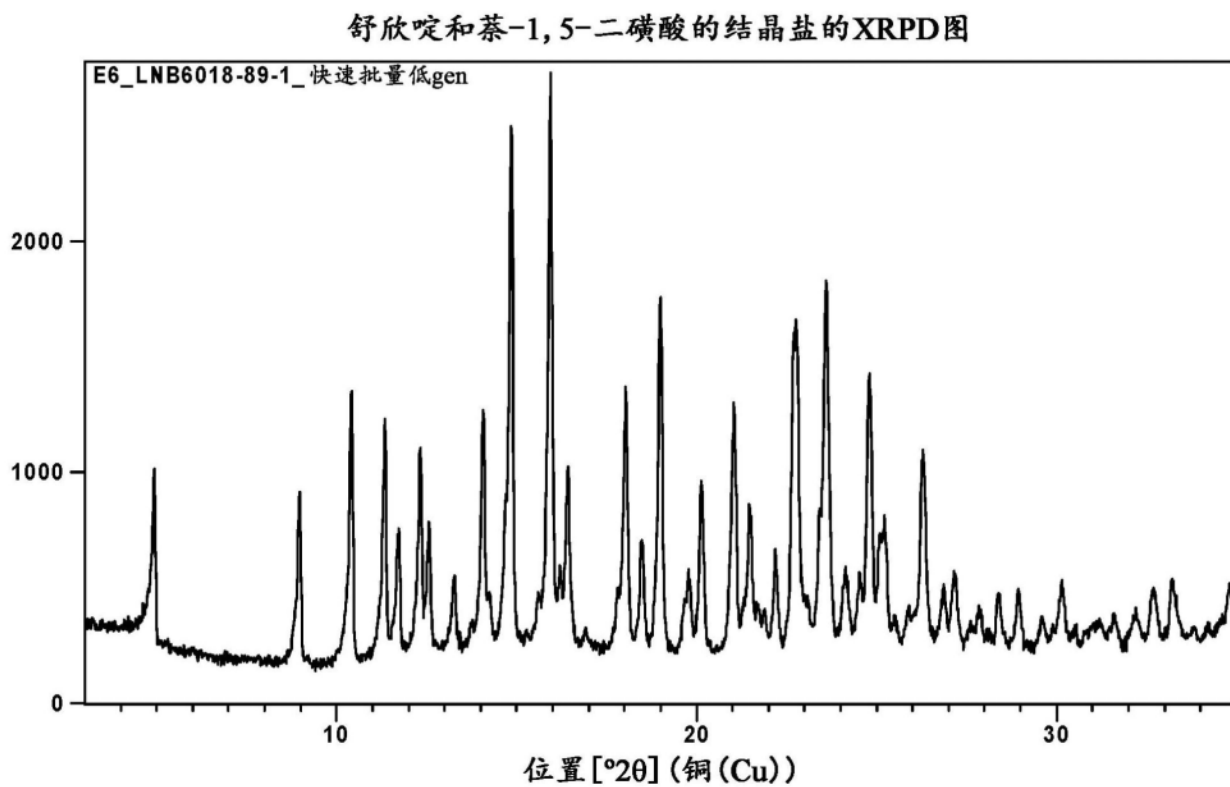


图1

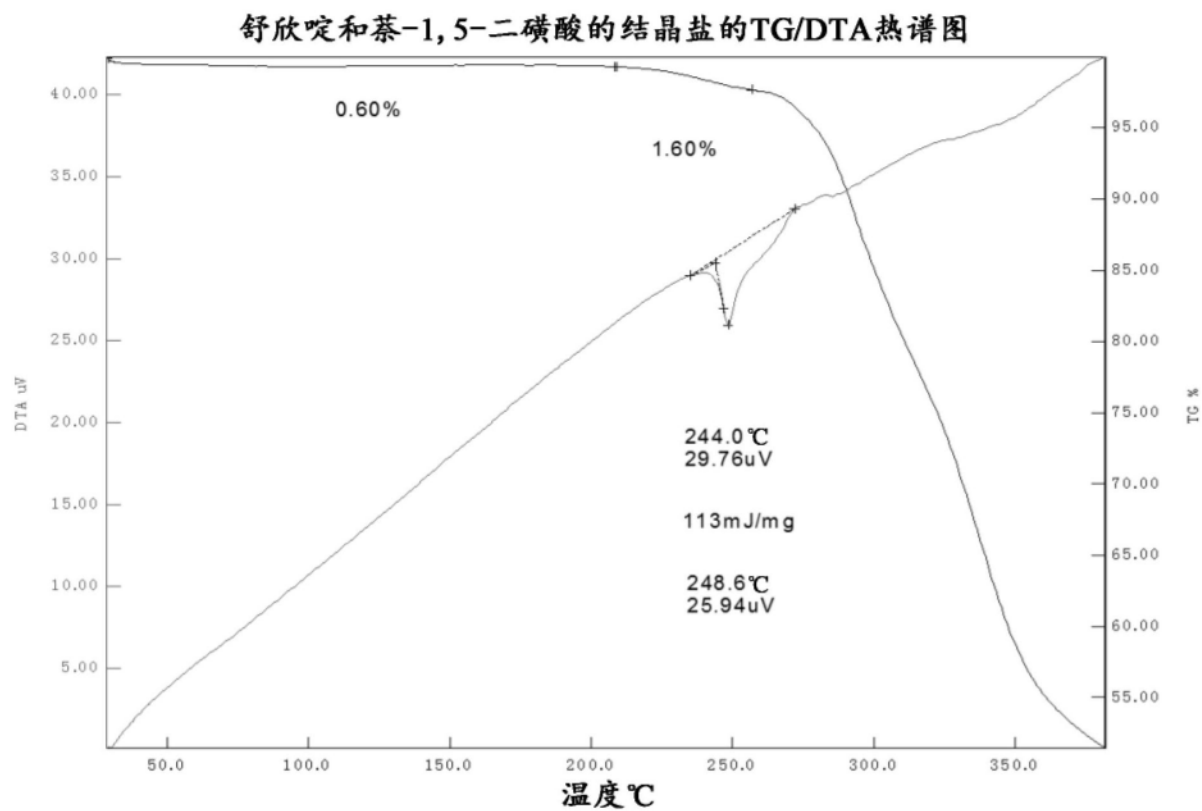


图2

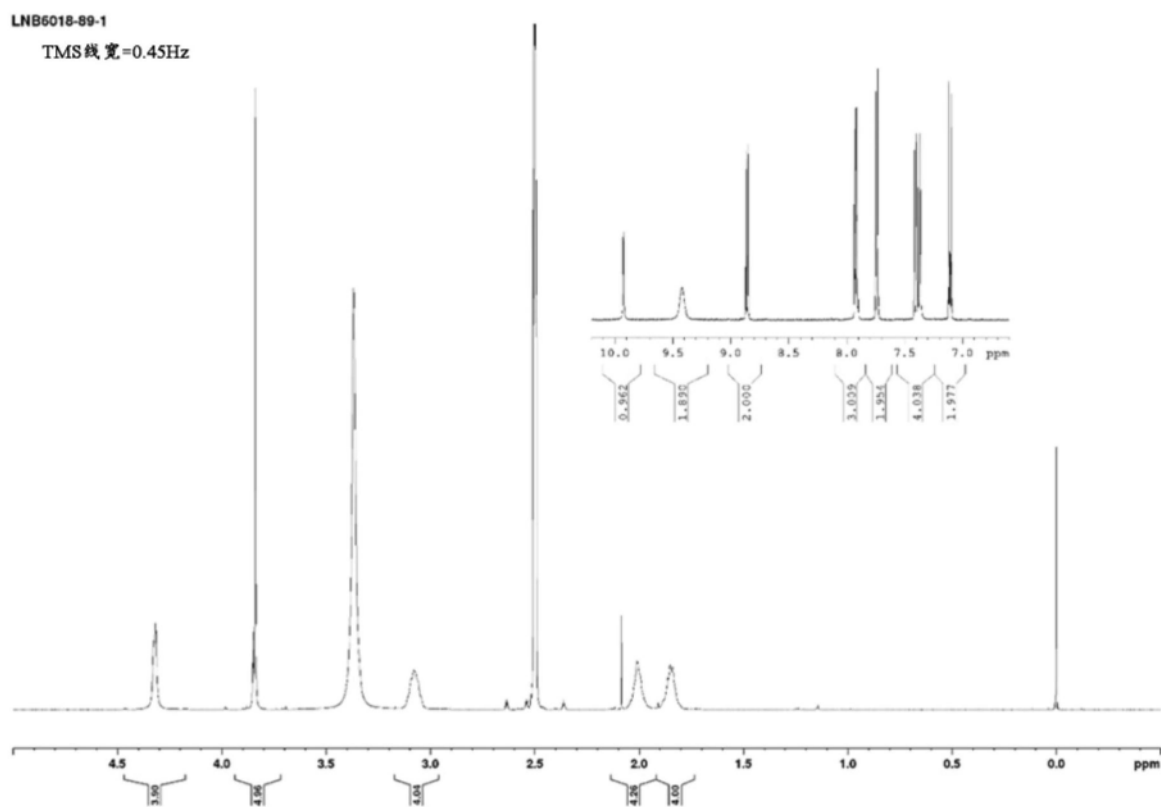
舒欣啉和萘-1,5-二磺酸的结晶盐的¹H-NMR光谱

图3

无定形舒欣啉游离碱的XRPD图

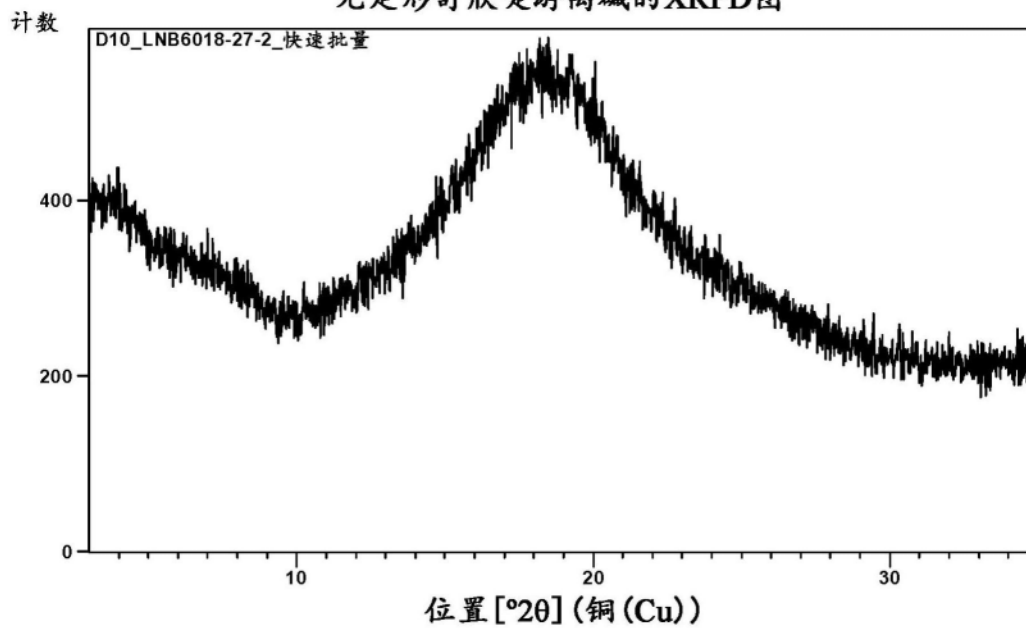


图4

萘-1,5-二磺酸的XRPD图

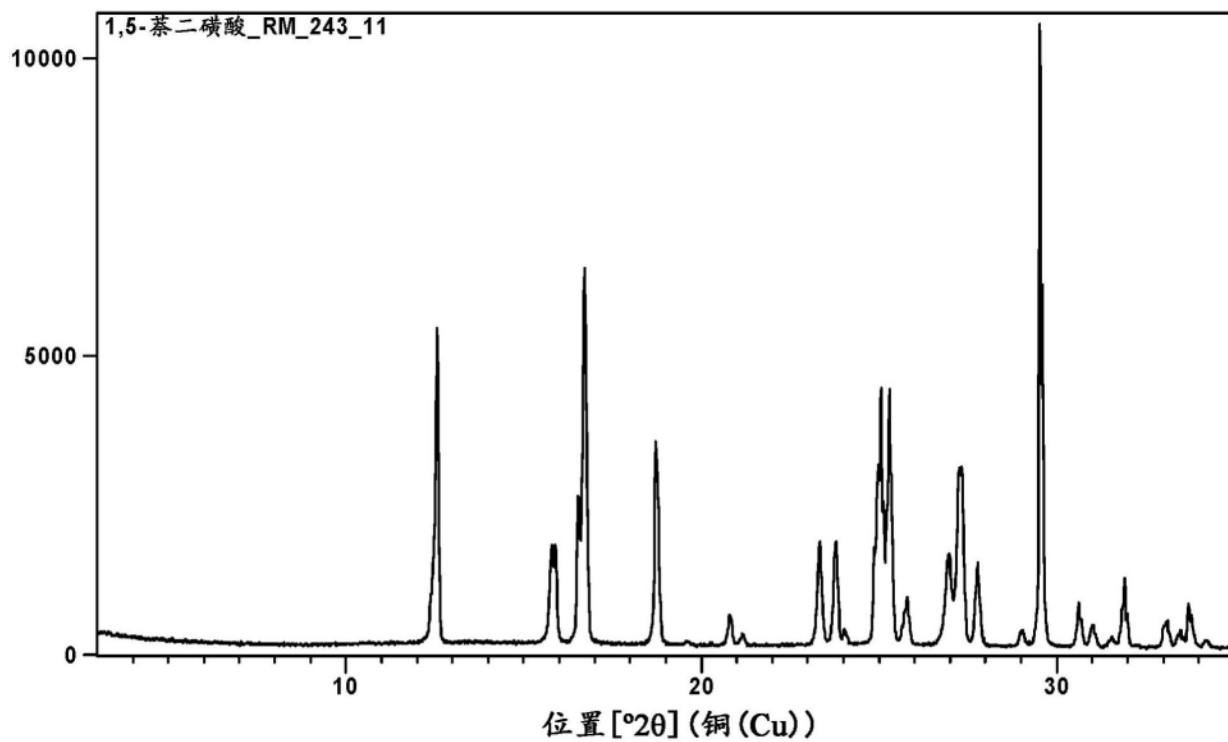


图5

舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I的XRPD图

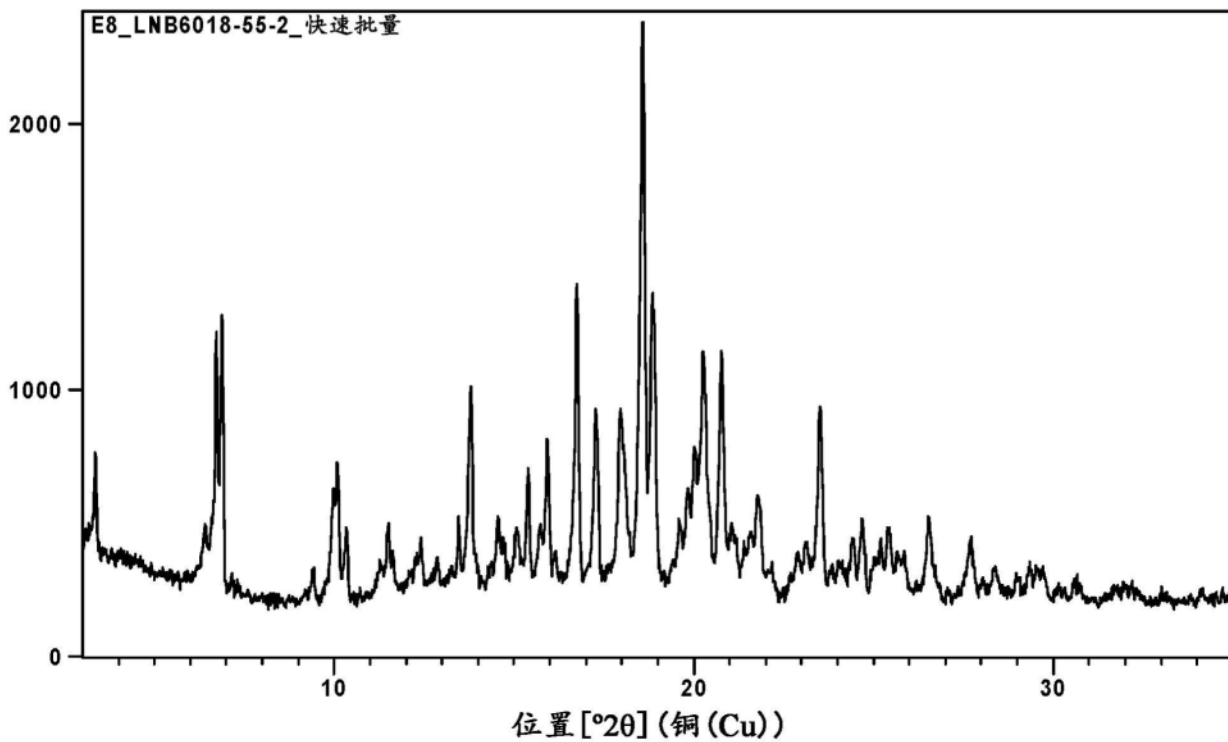


图6

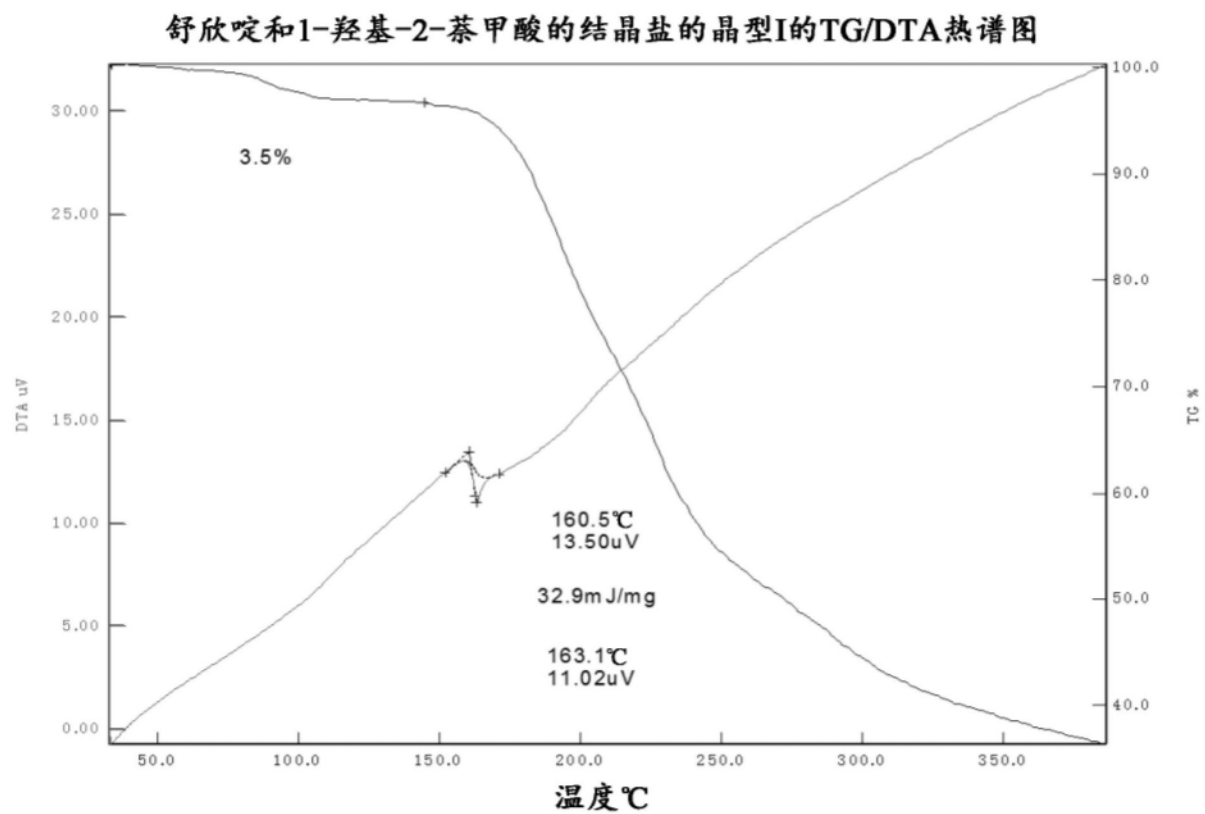


图7

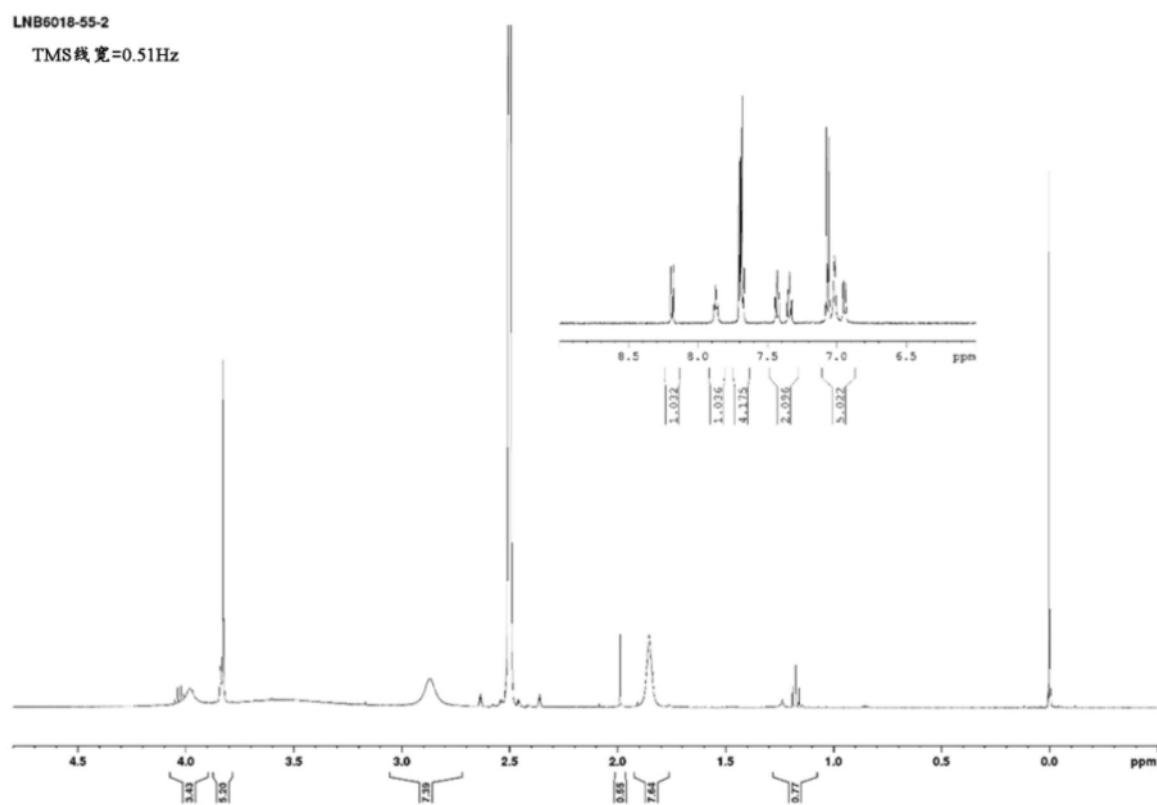
舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型I的¹H-NMR光谱

图8

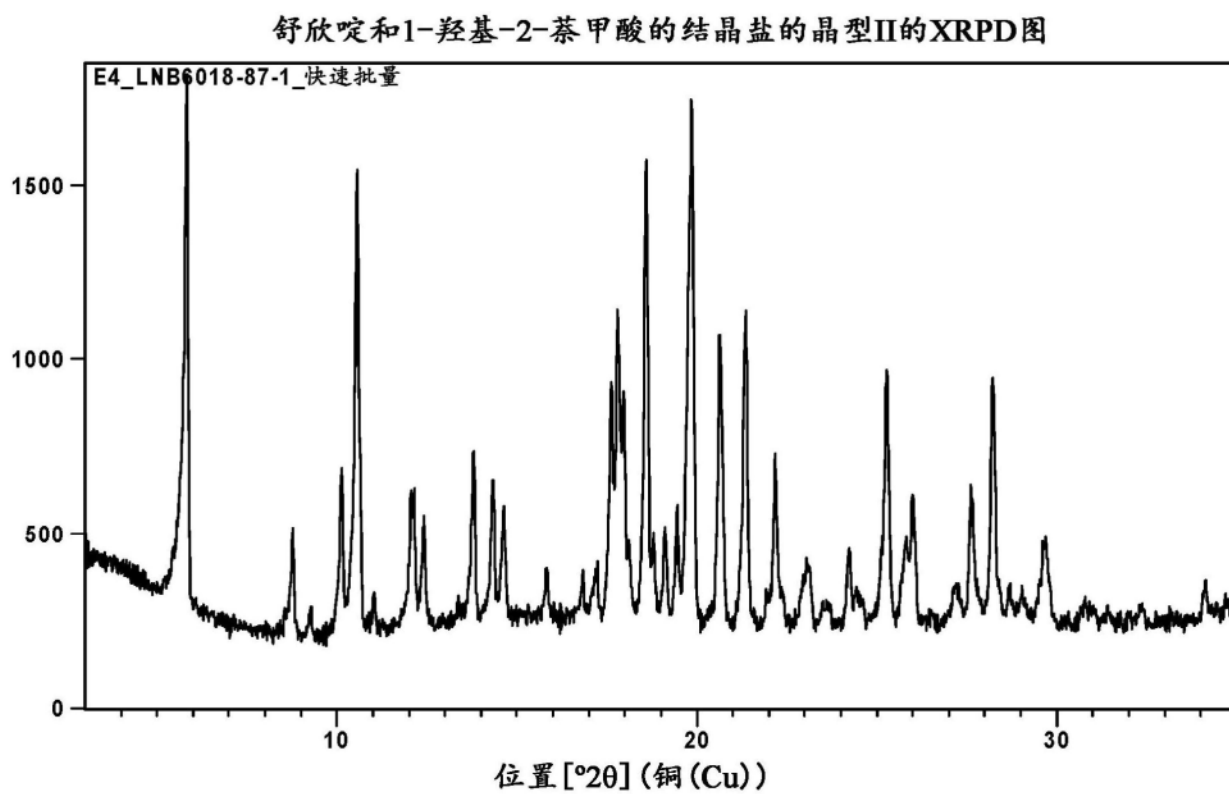


图9

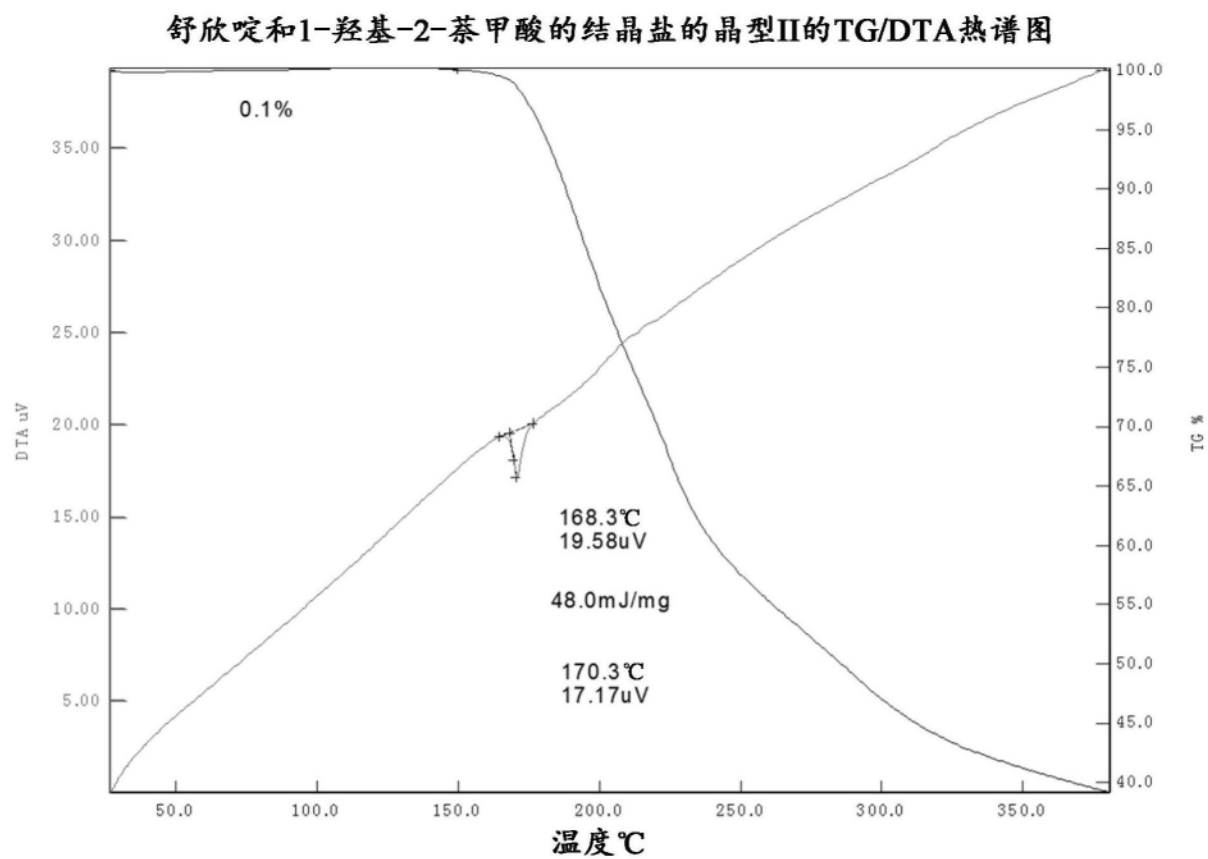


图10

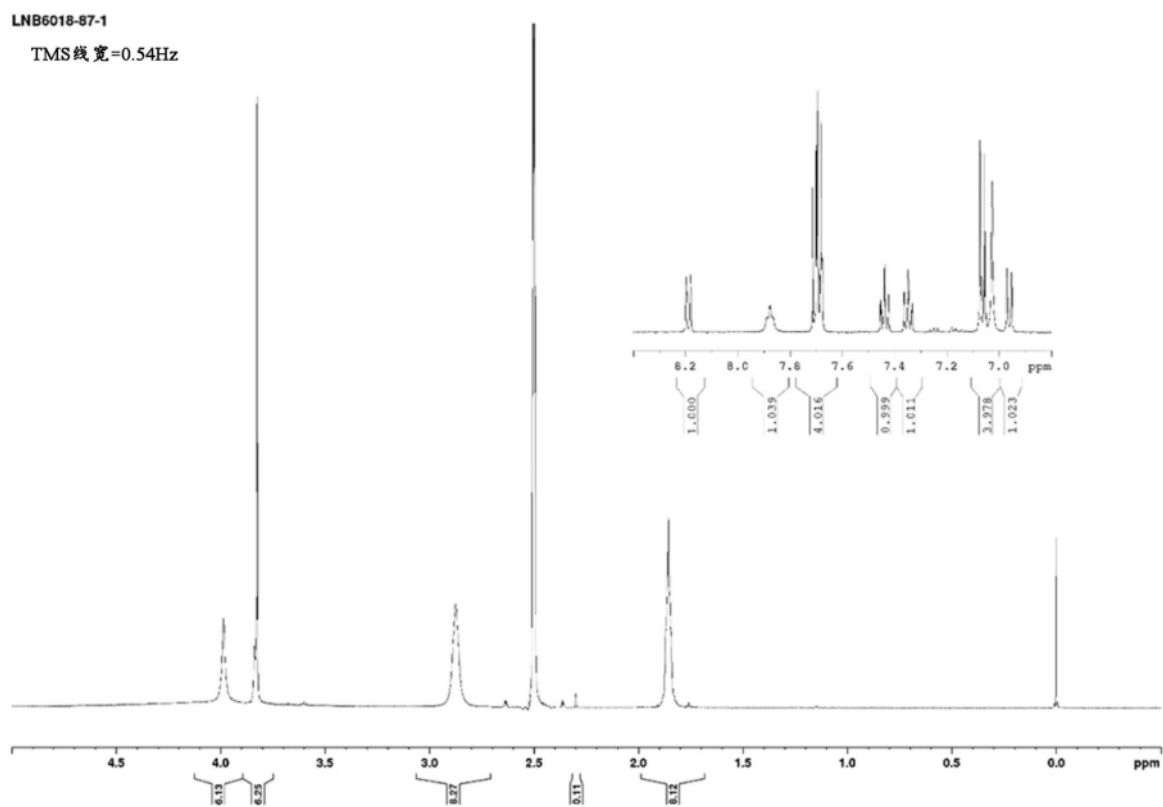
舒欣啉和1-羟基-2-萘甲酸的结晶盐的晶型II的¹H-NMR光谱

图11

1-羟基-2-萘甲酸的XRPD图

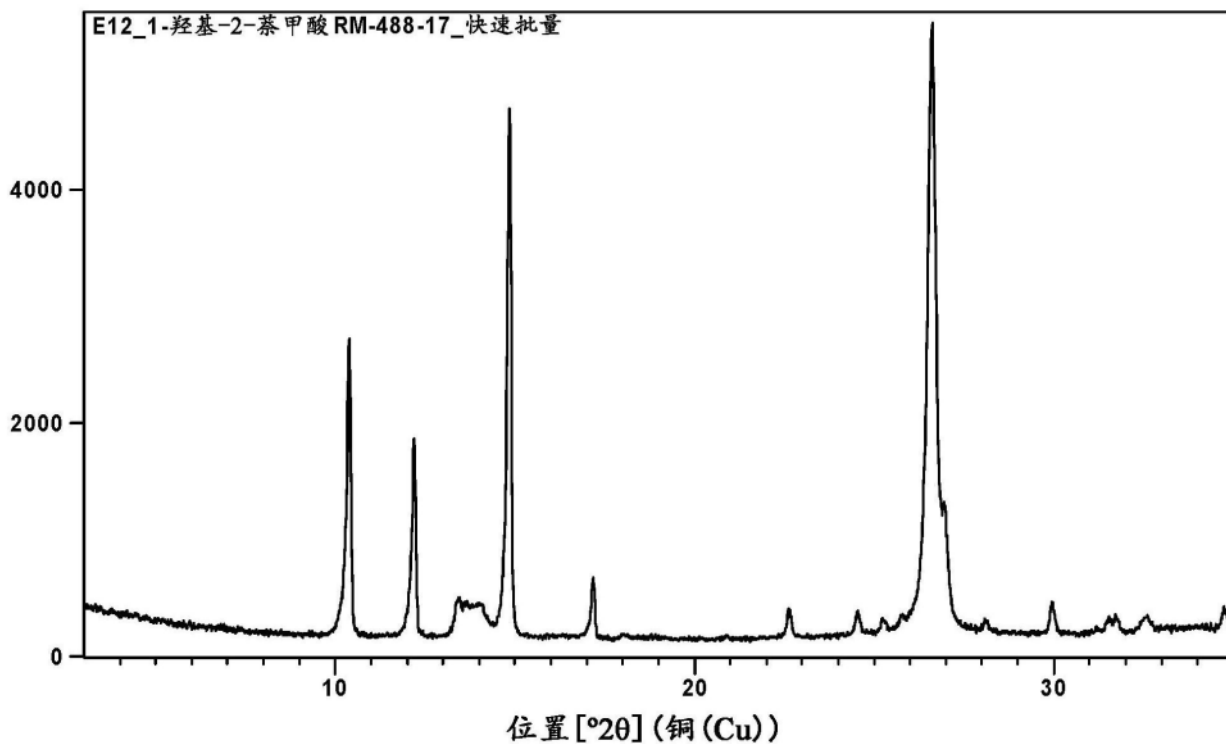


图12

舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的XRPD图

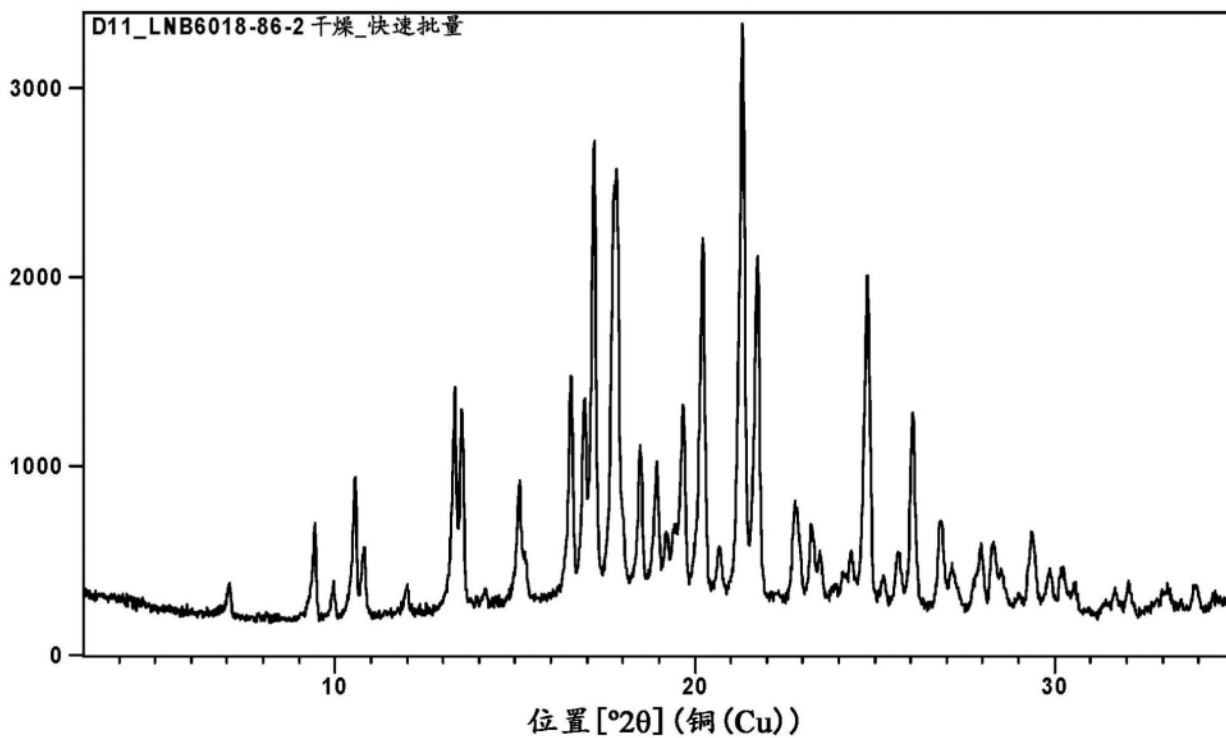


图13

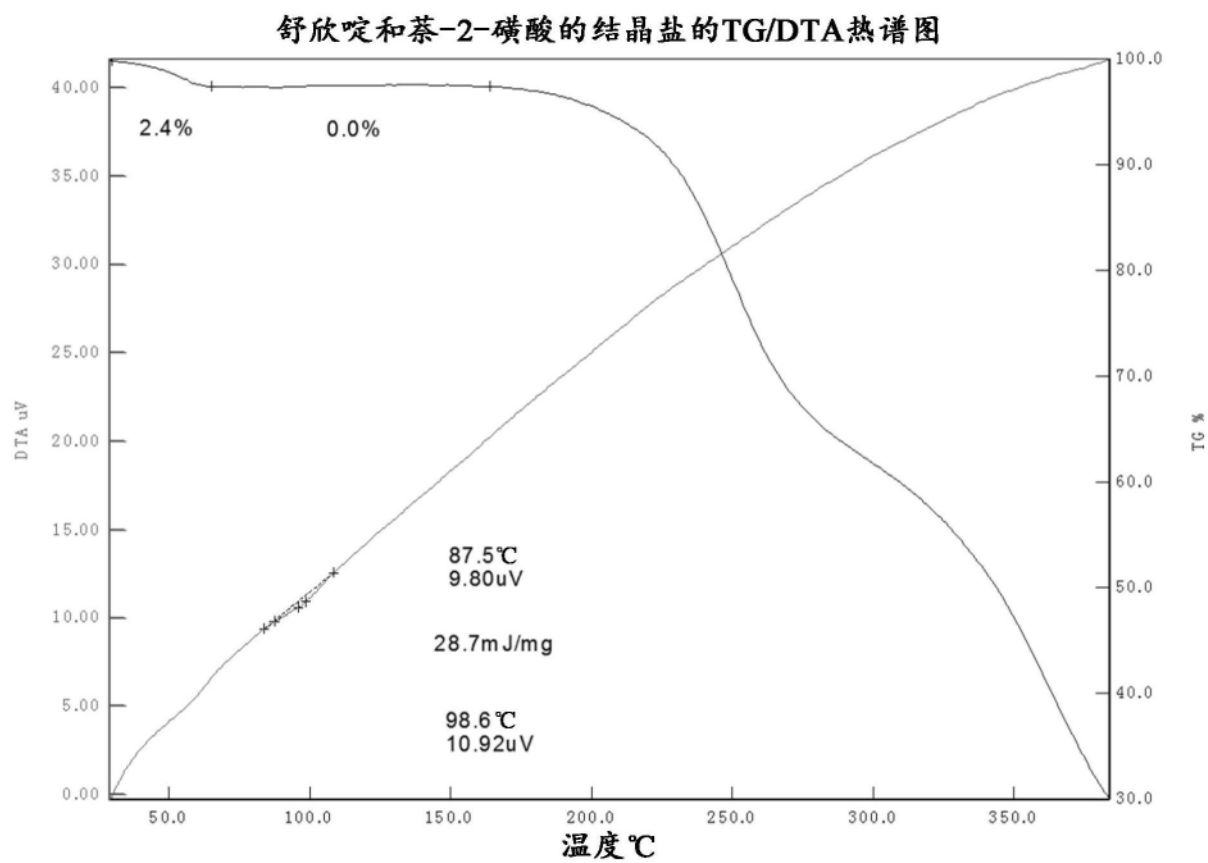


图14

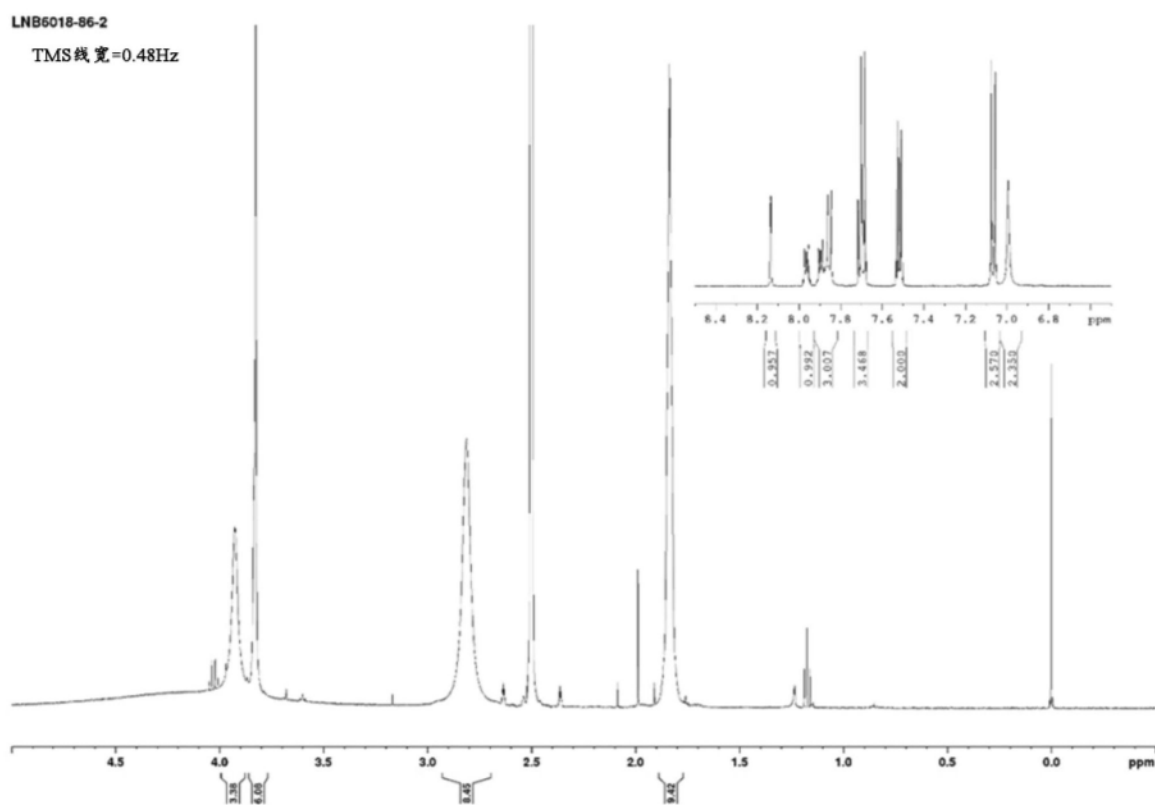
舒欣啉和萘-2-磺酸的结晶盐的¹H-NMR光谱

图15

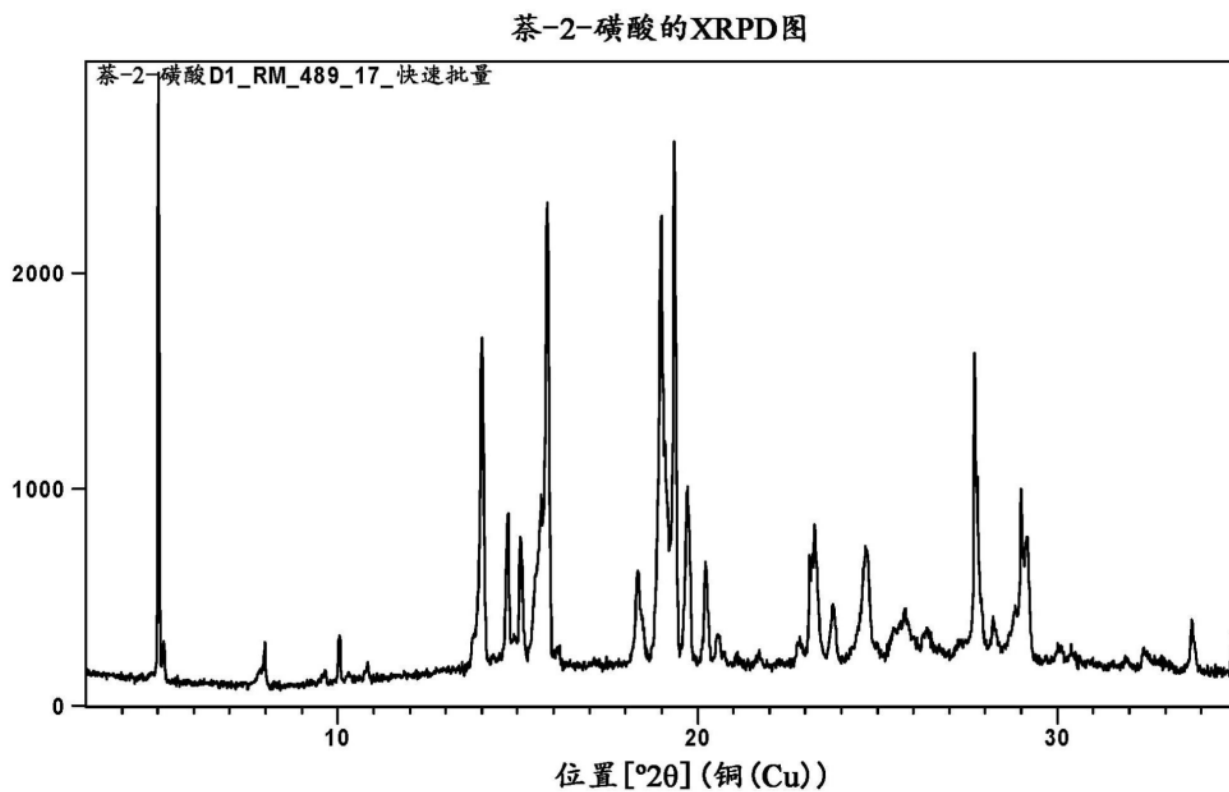


图16

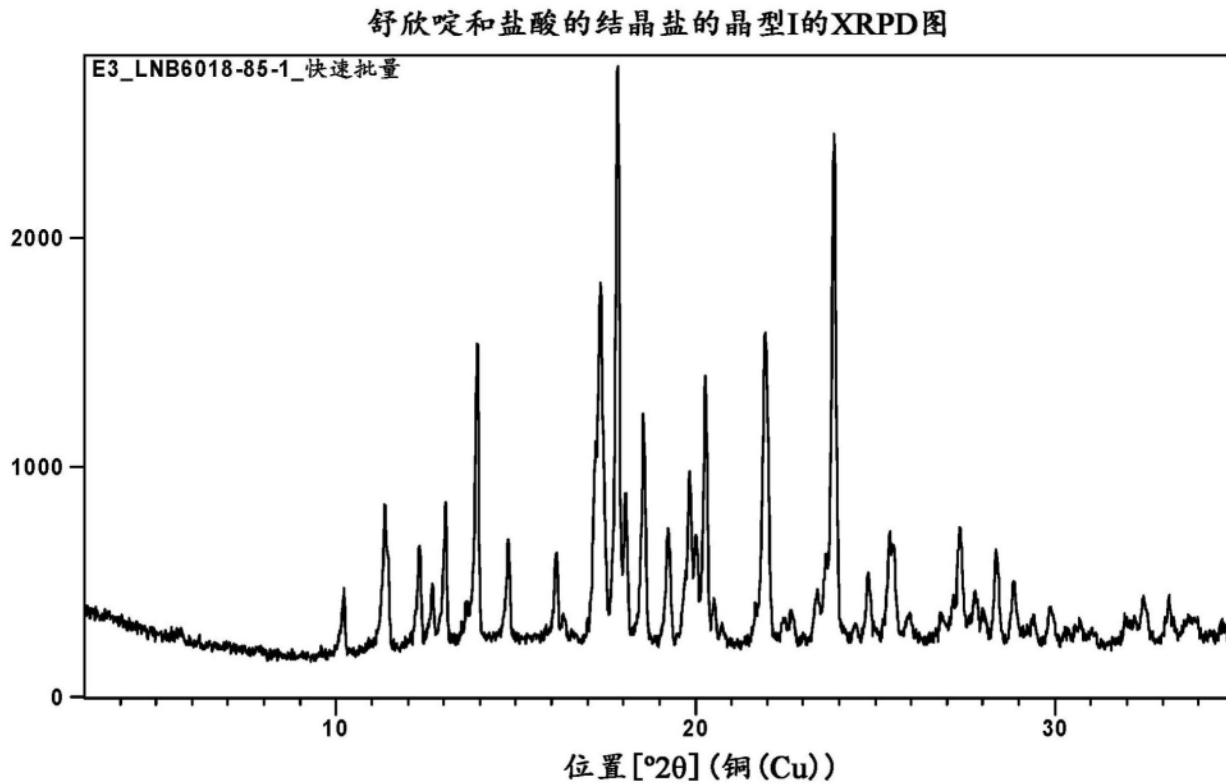


图17

舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型II的XRPD图

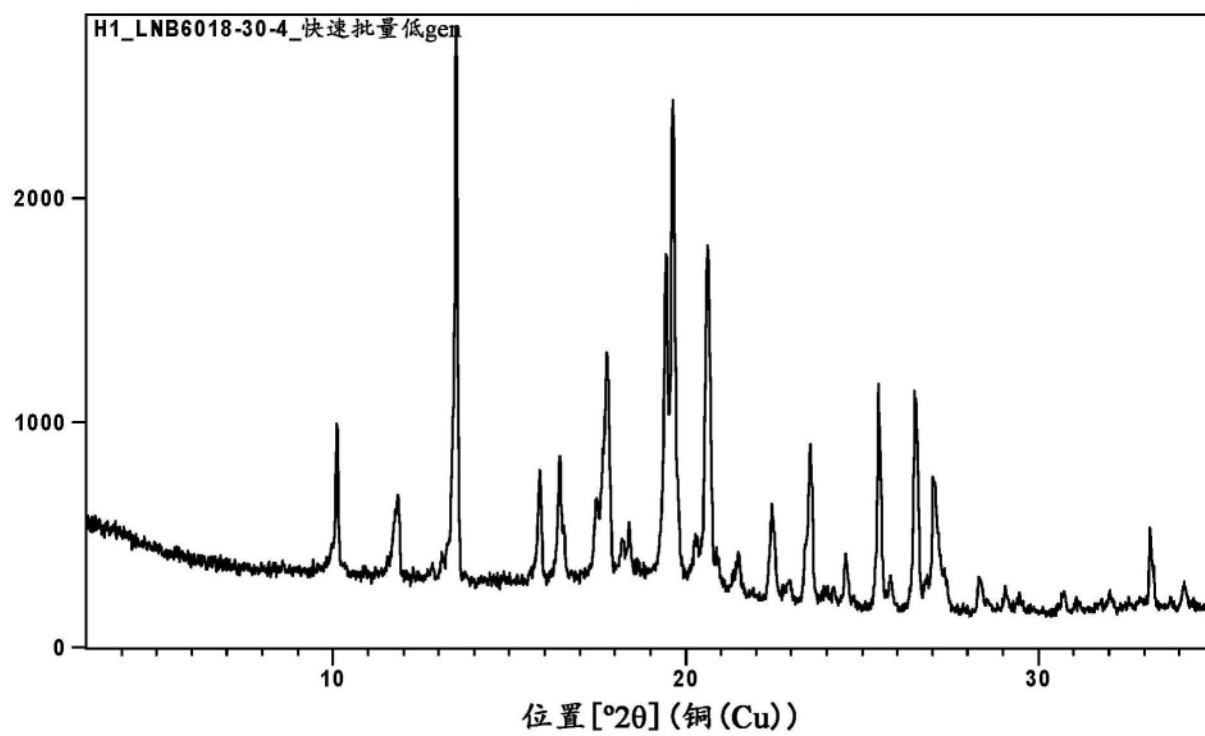


图17A

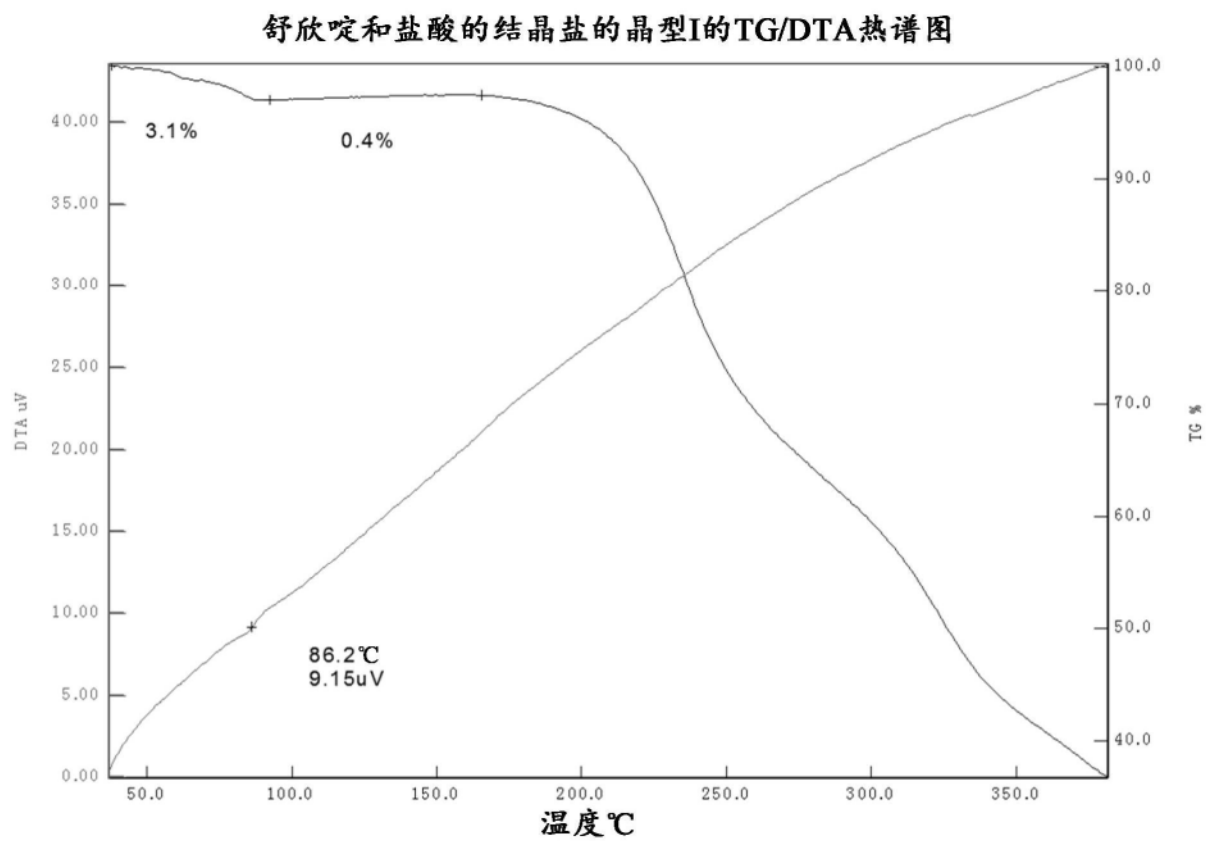


图18

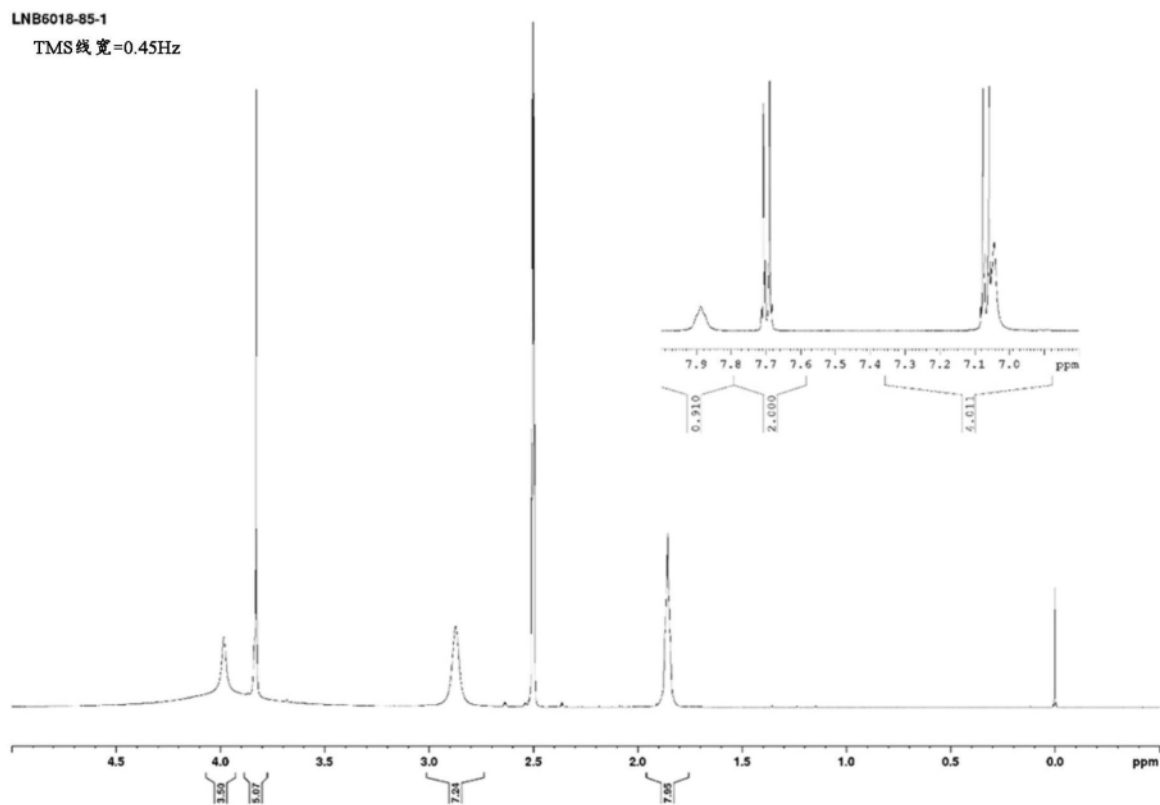
舒欣啉和盐酸的结晶盐的晶型I的¹H NMR光谱

图18A

舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的XRPD图

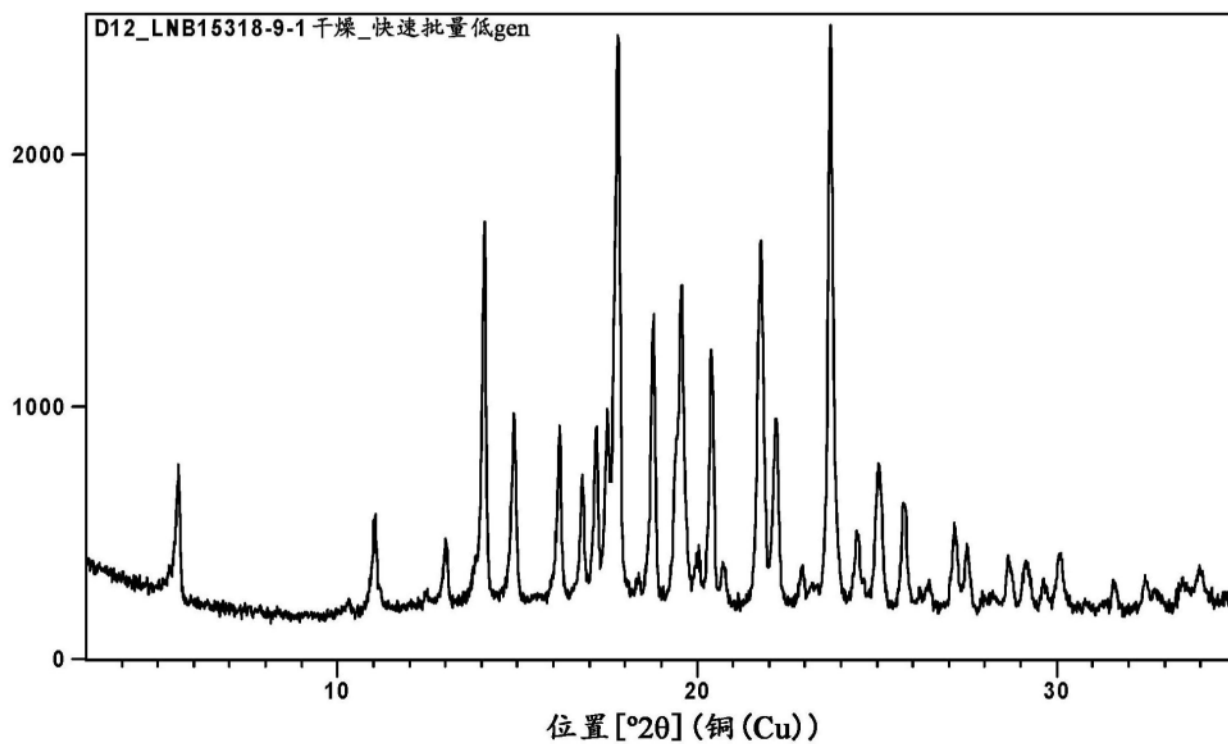


图19

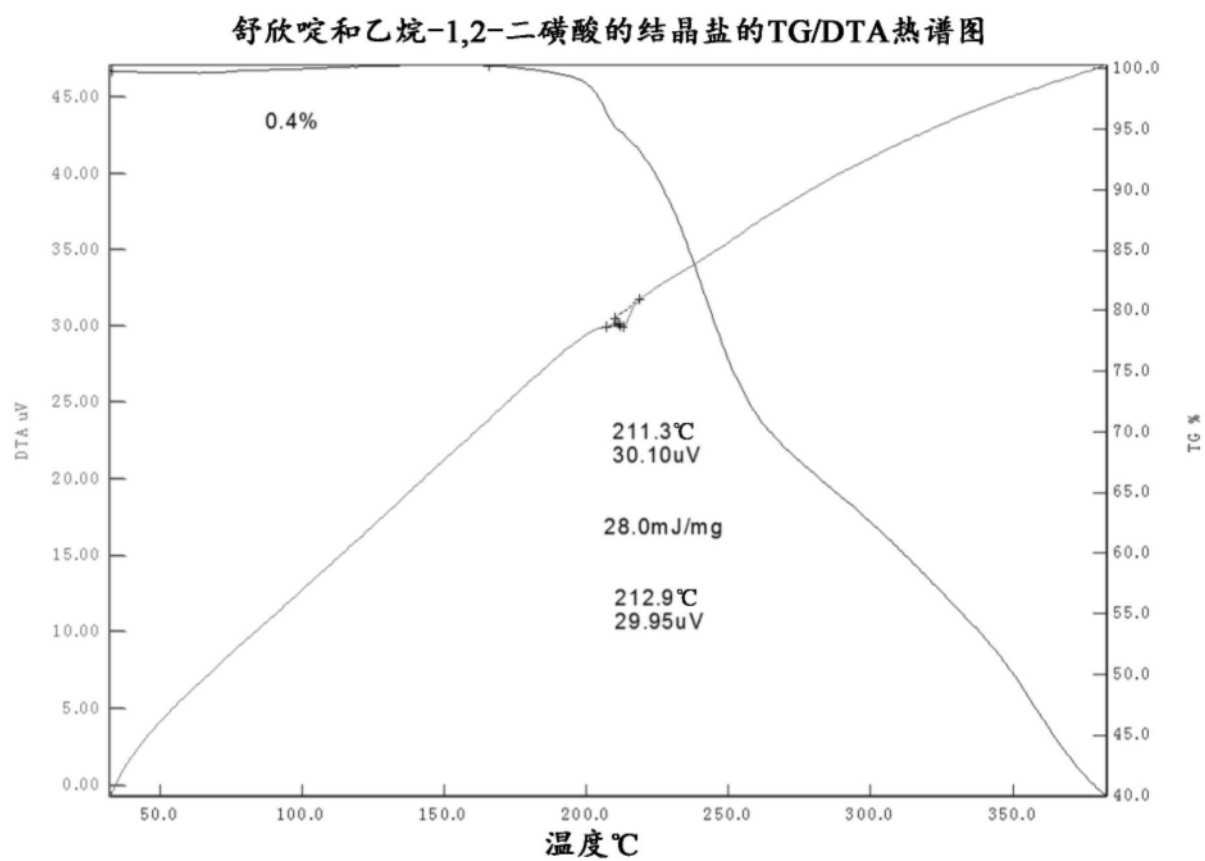


图20

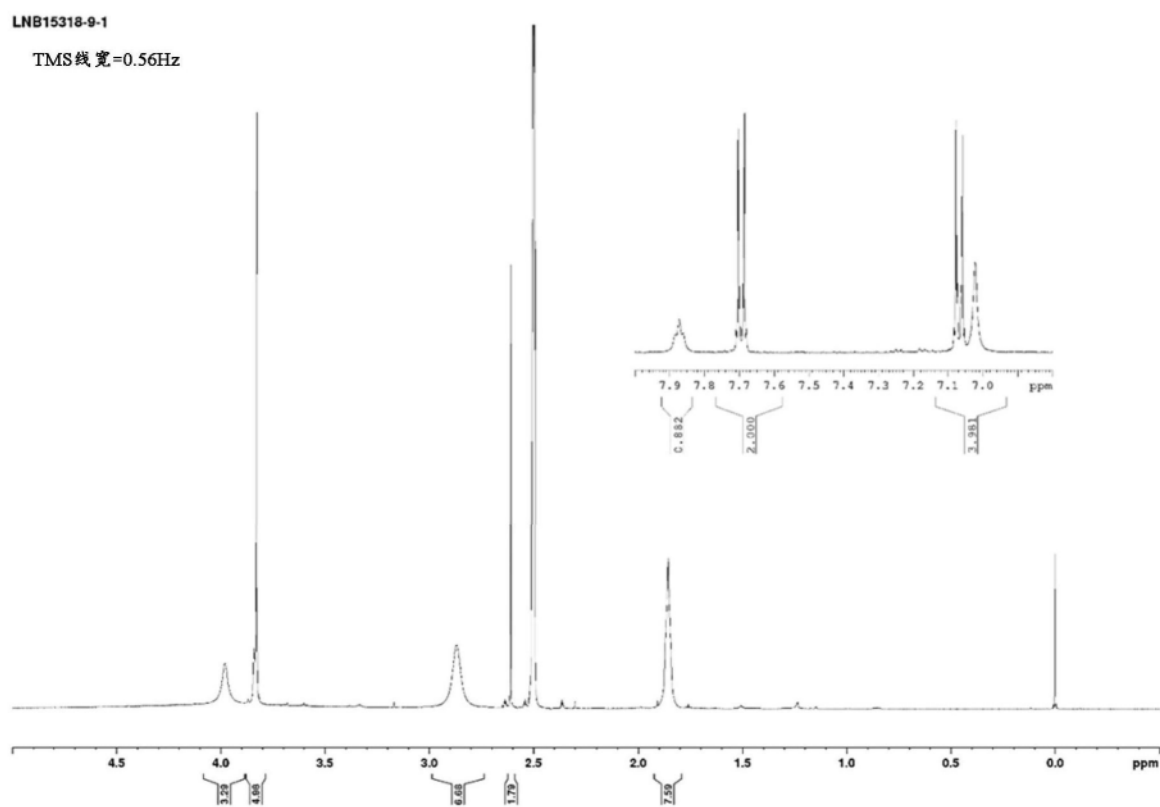
舒欣啉和乙烷-1,2-二磺酸的结晶盐的¹H-NMR光谱

图21

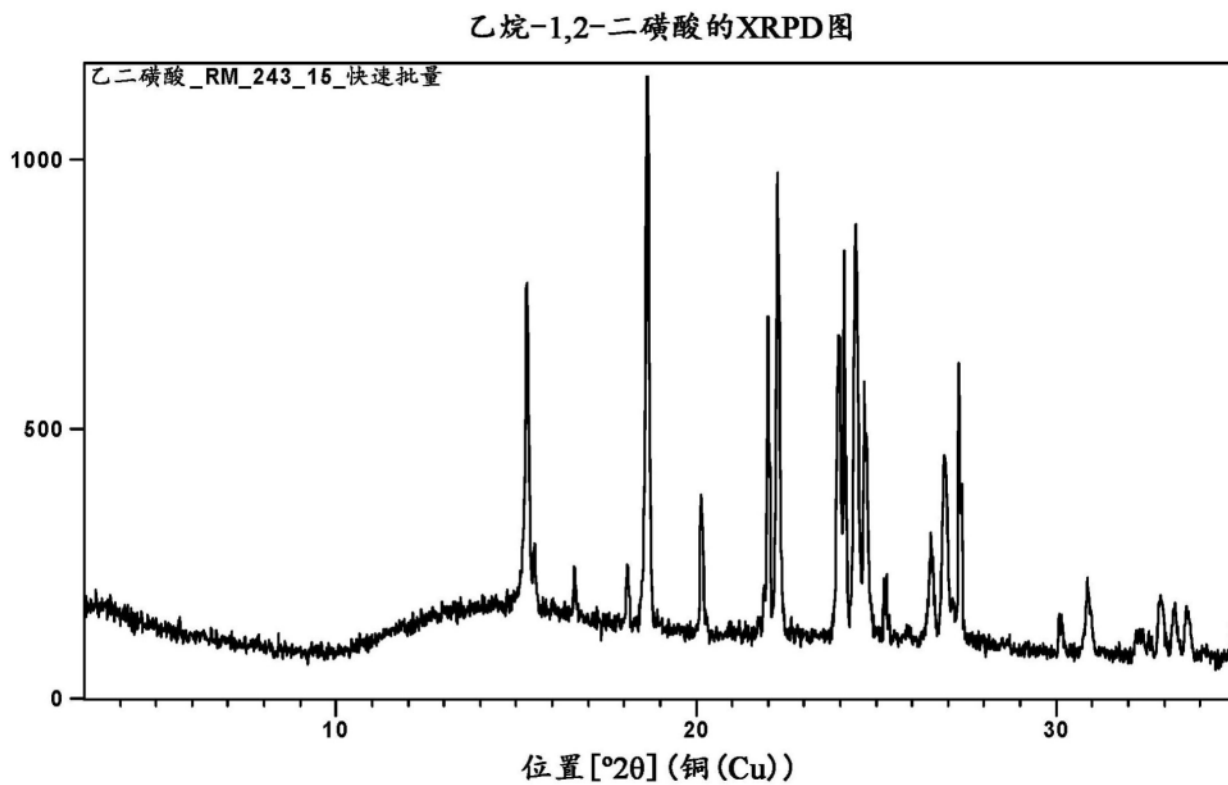


图22

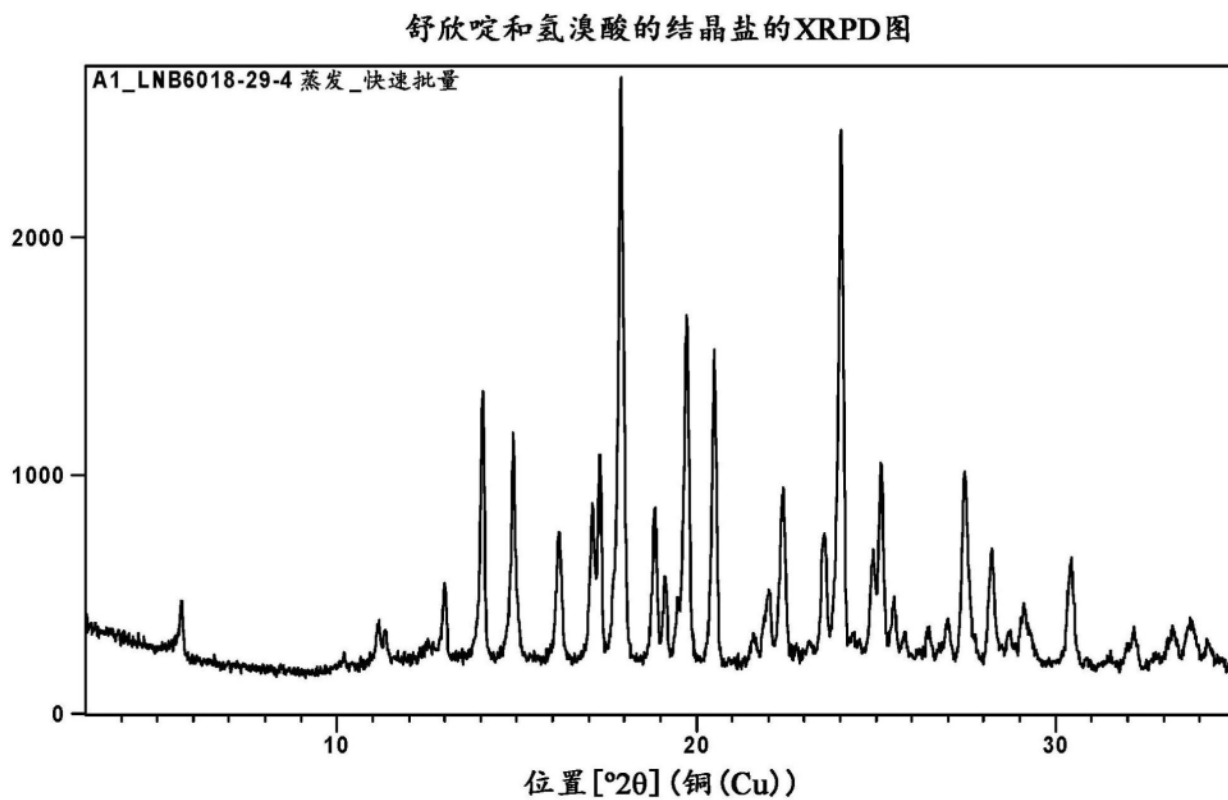


图23

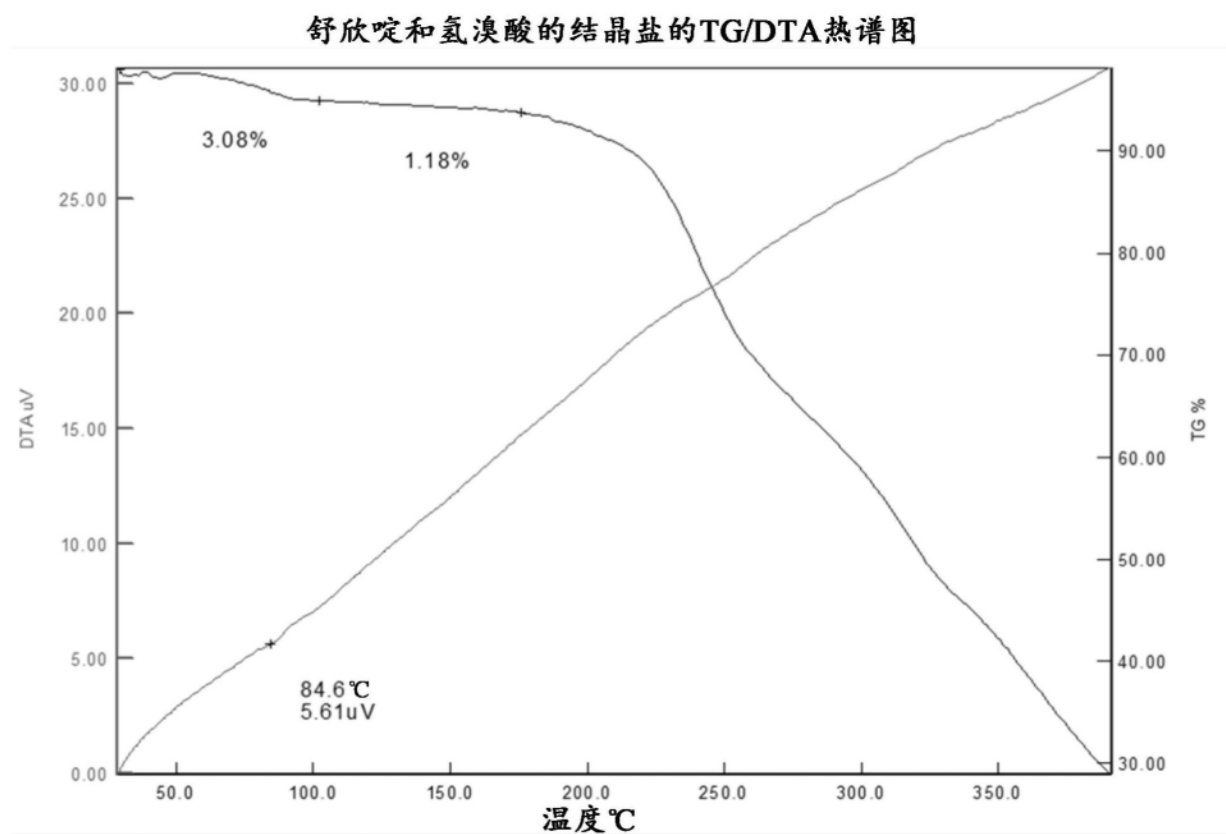


图24

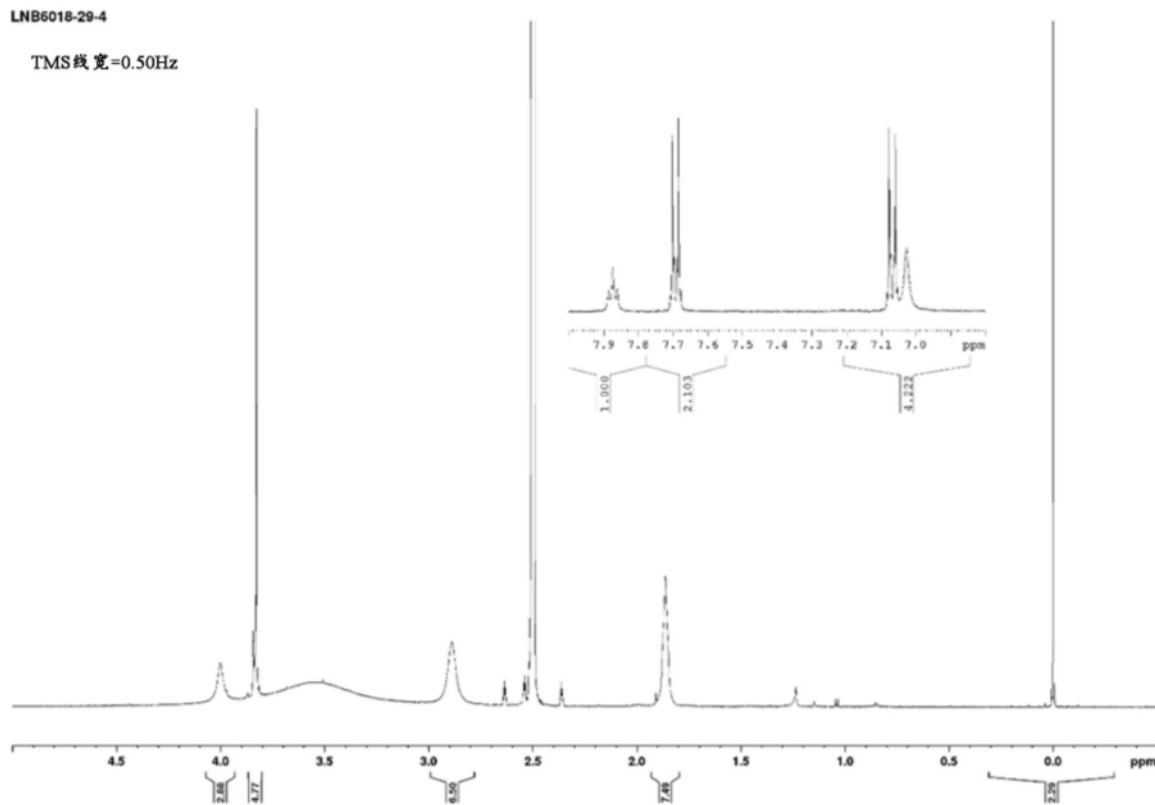
舒欣啉和氢溴酸的结晶盐的¹H-NMR光谱

图25

舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的XRPD图

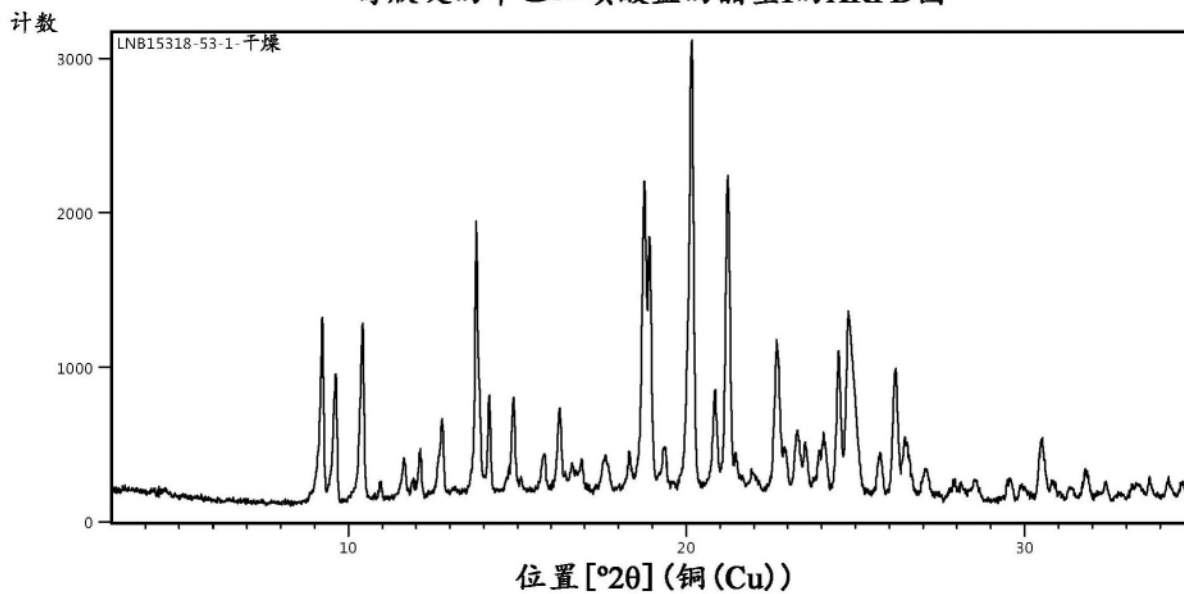


图26

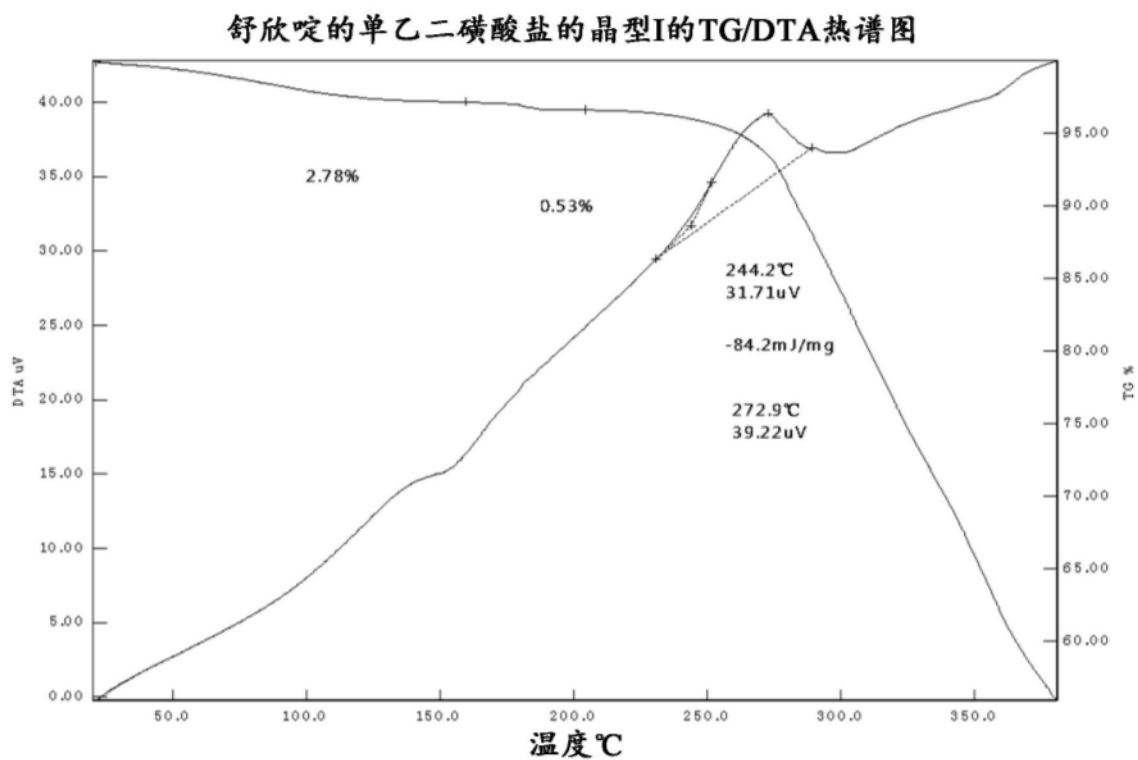


图27

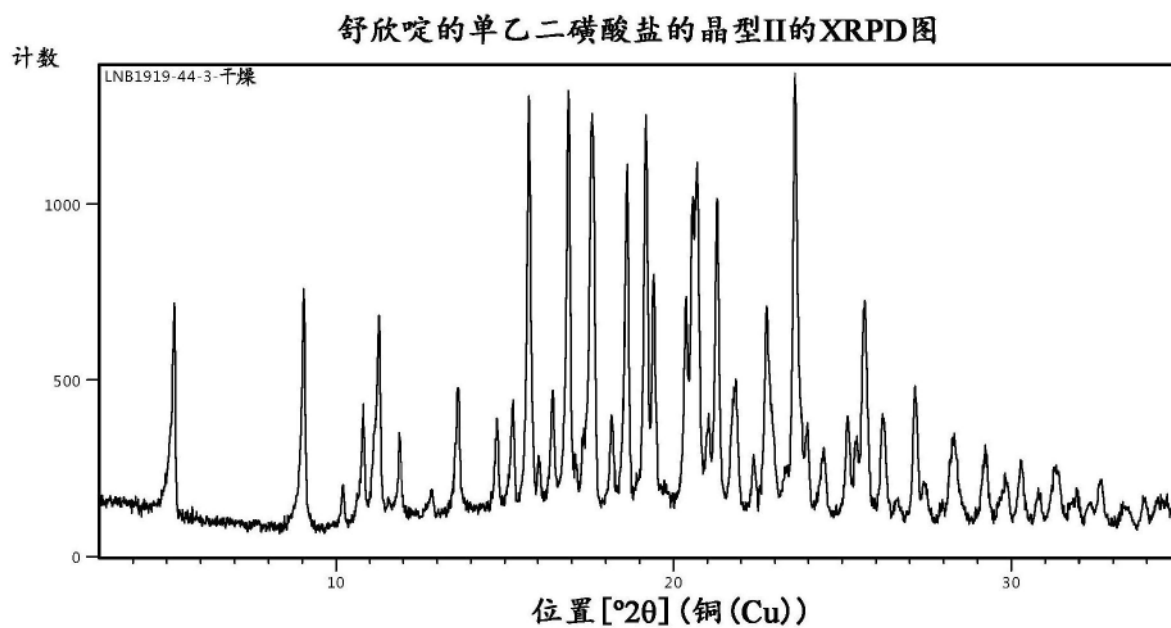


图28

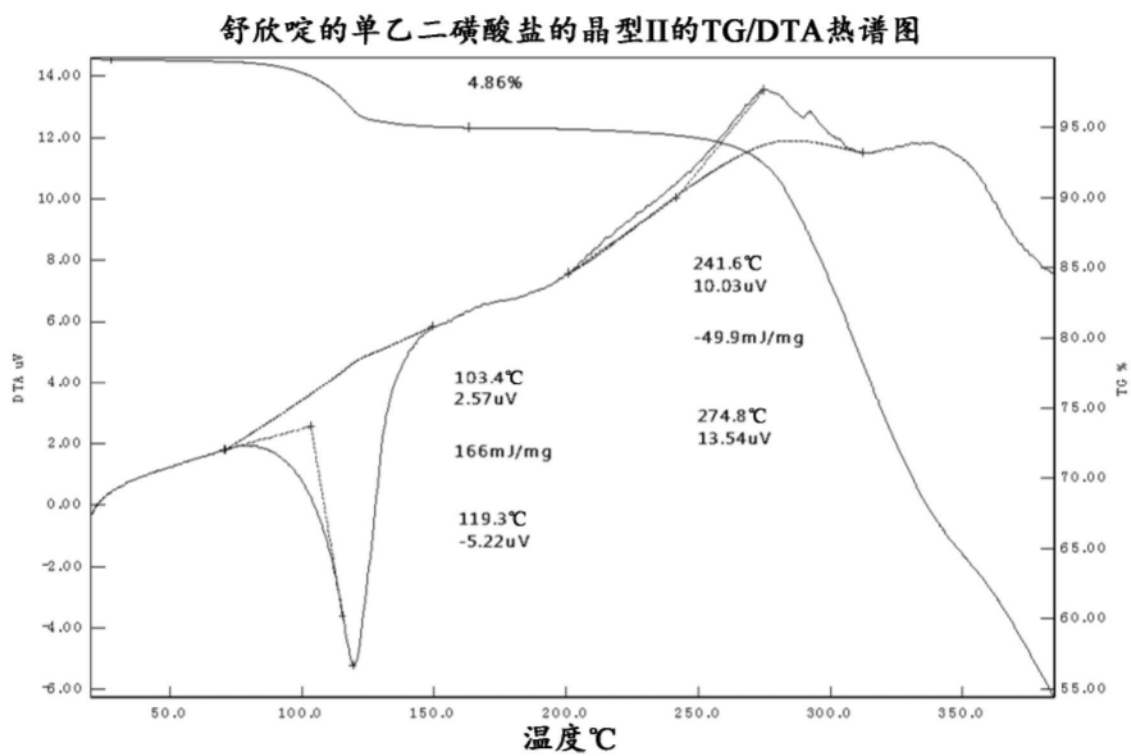


图29

舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的¹H-NMR光谱
(1.02当量的1,2-乙二磺酸, LNB15318-53-1)

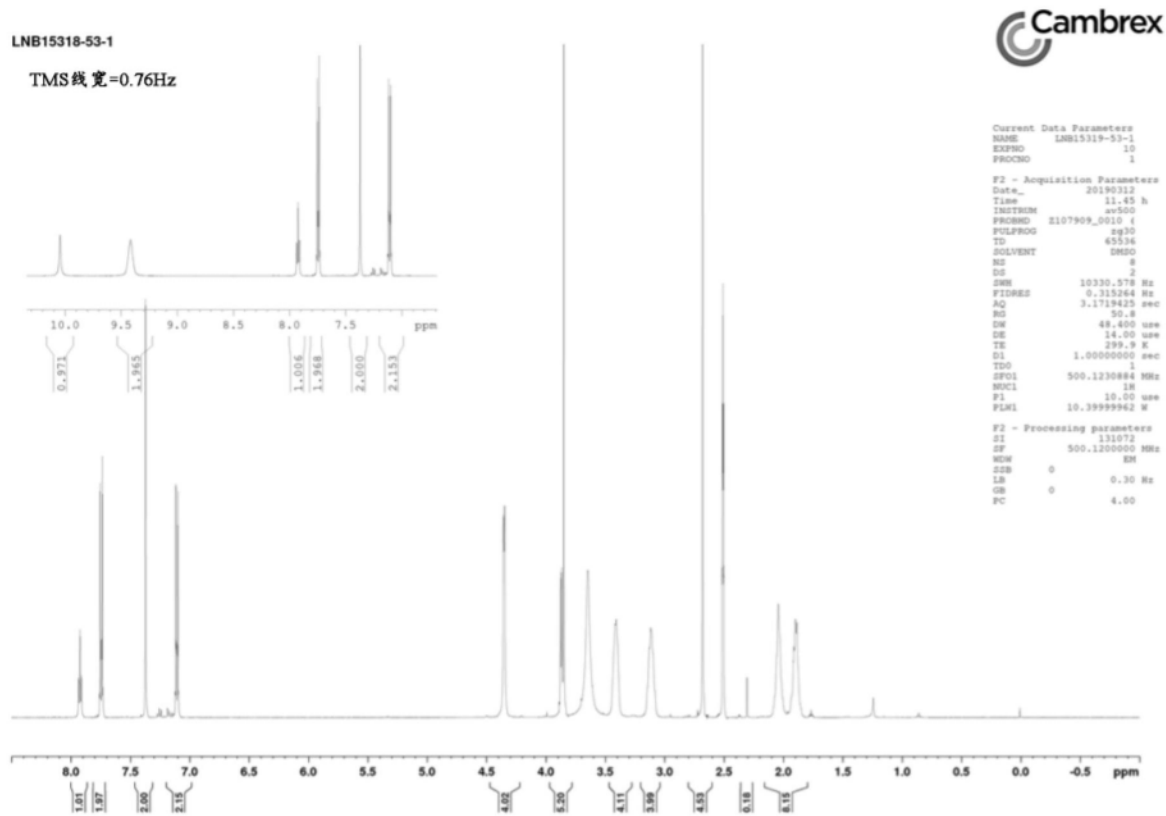


图30

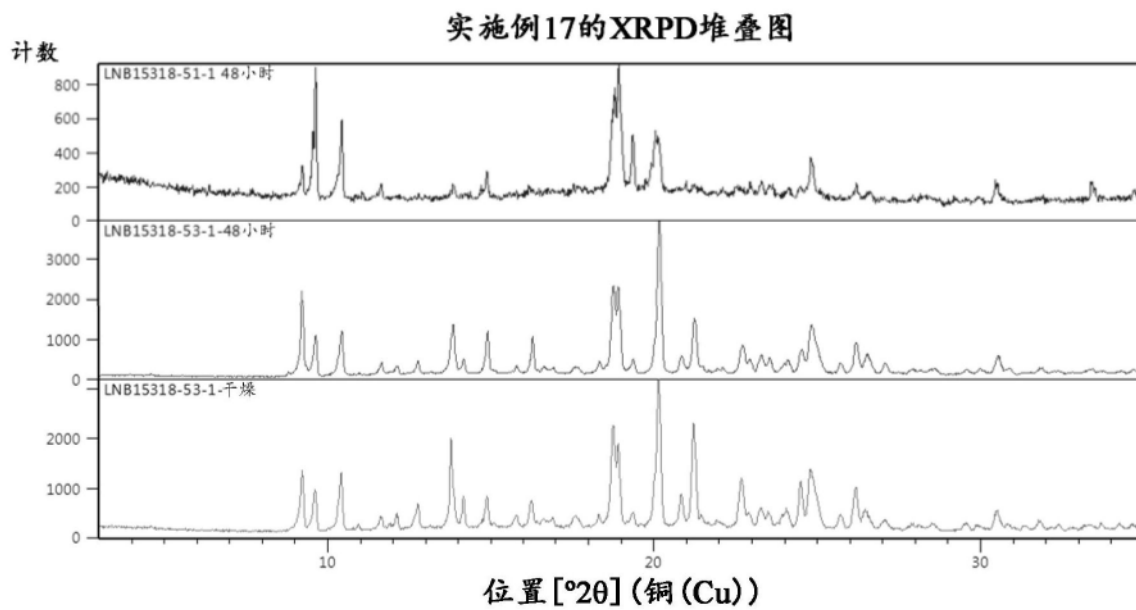


图33

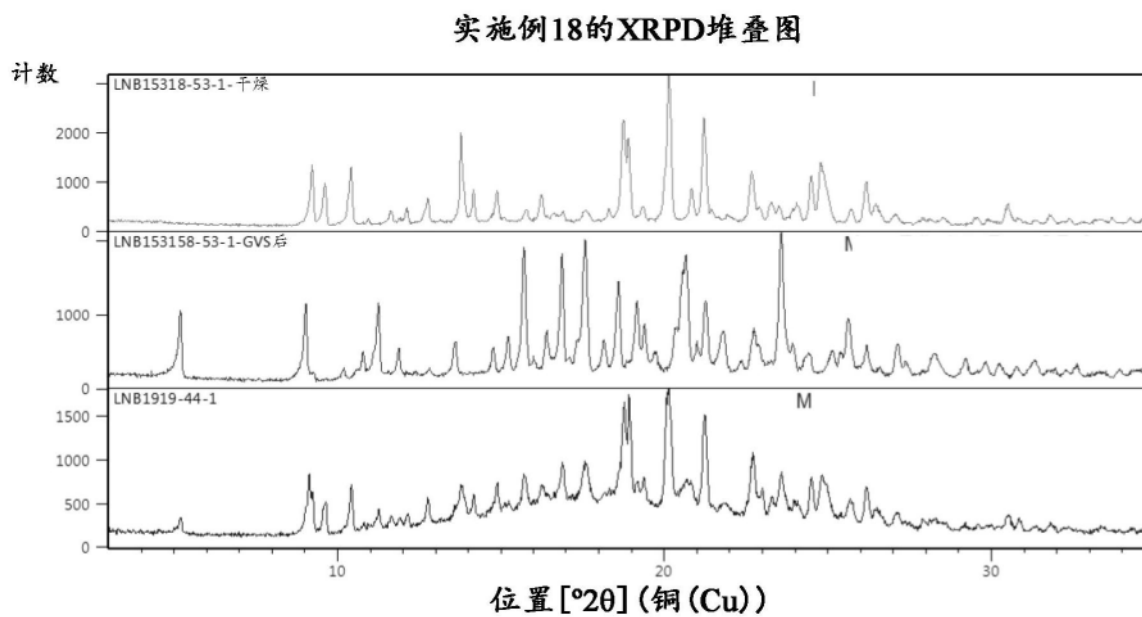


图34

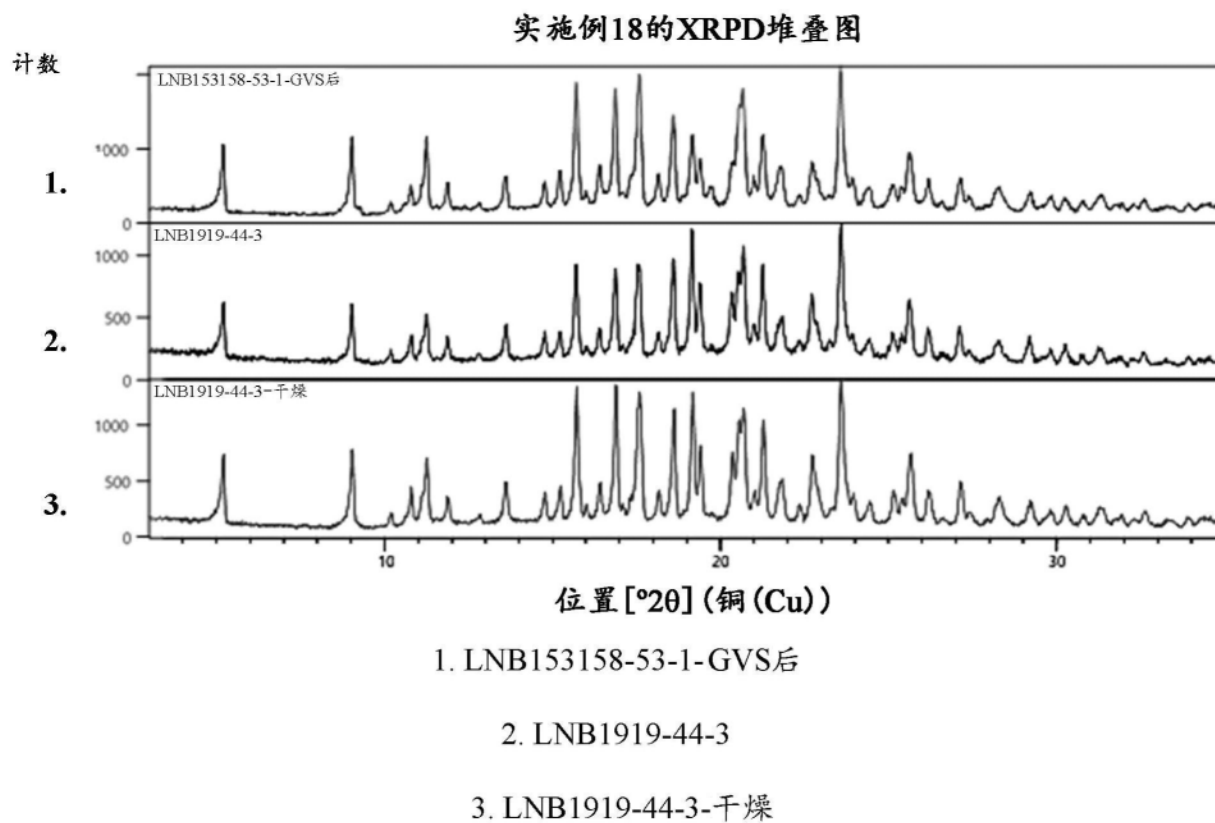


图35

包含一个完整的舒欣啉1-羟基-2-萘甲酸盐公式单元的不对称单元
和舒欣啉1-羟基-2-萘甲酸盐的示意图的覆盖图

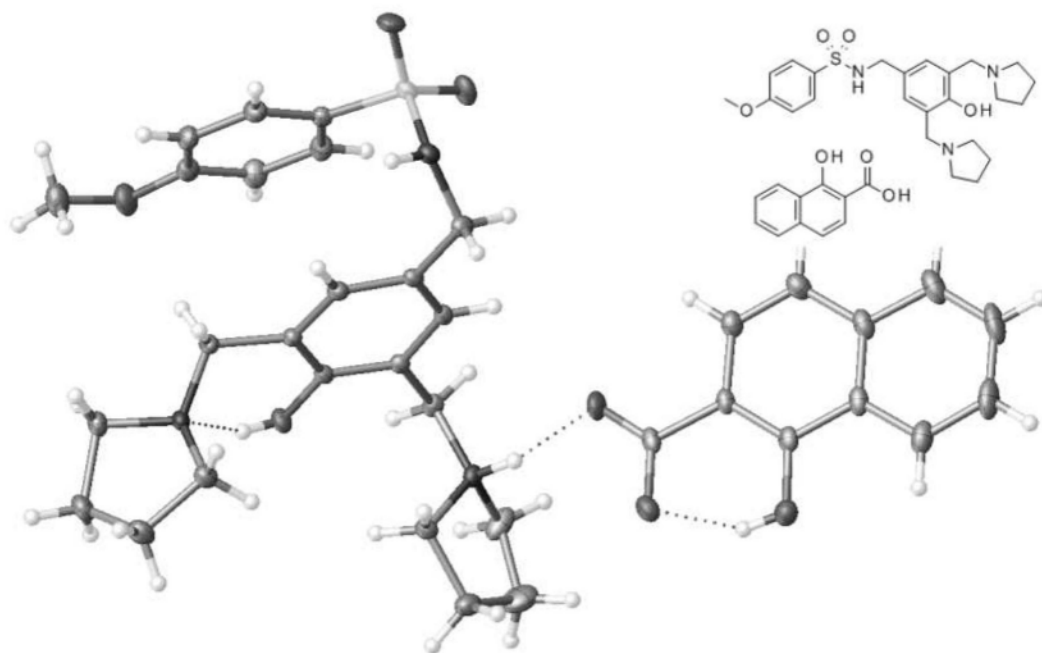


图36

舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I的FT-IR光谱

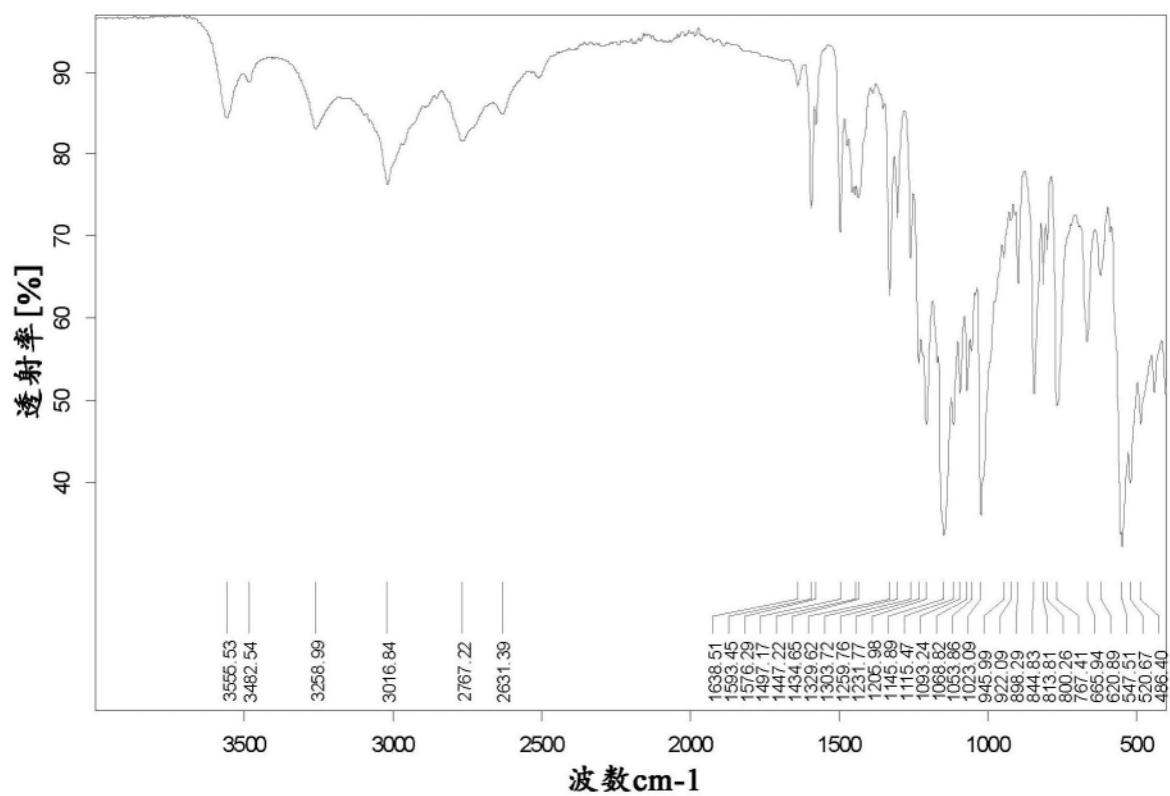


图37A

舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型II的FT-IR光谱

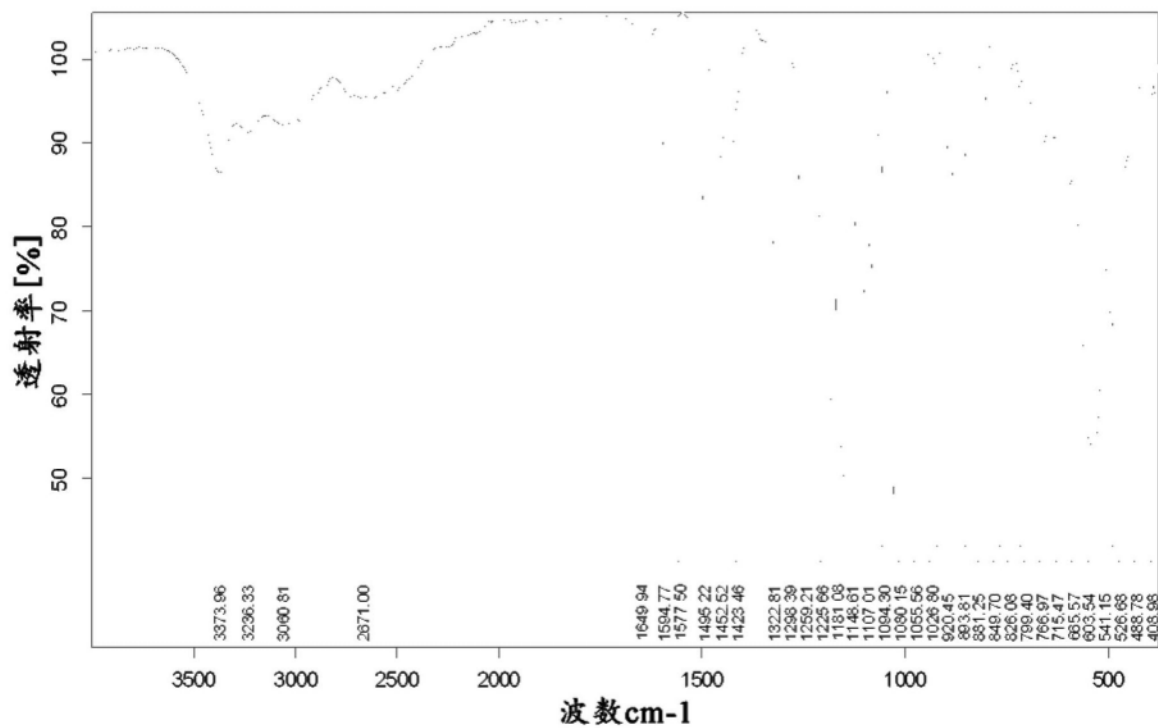


图37B

舒欣啉的单乙二磺酸盐的晶型I和晶型II的FT-IR光谱的覆盖图

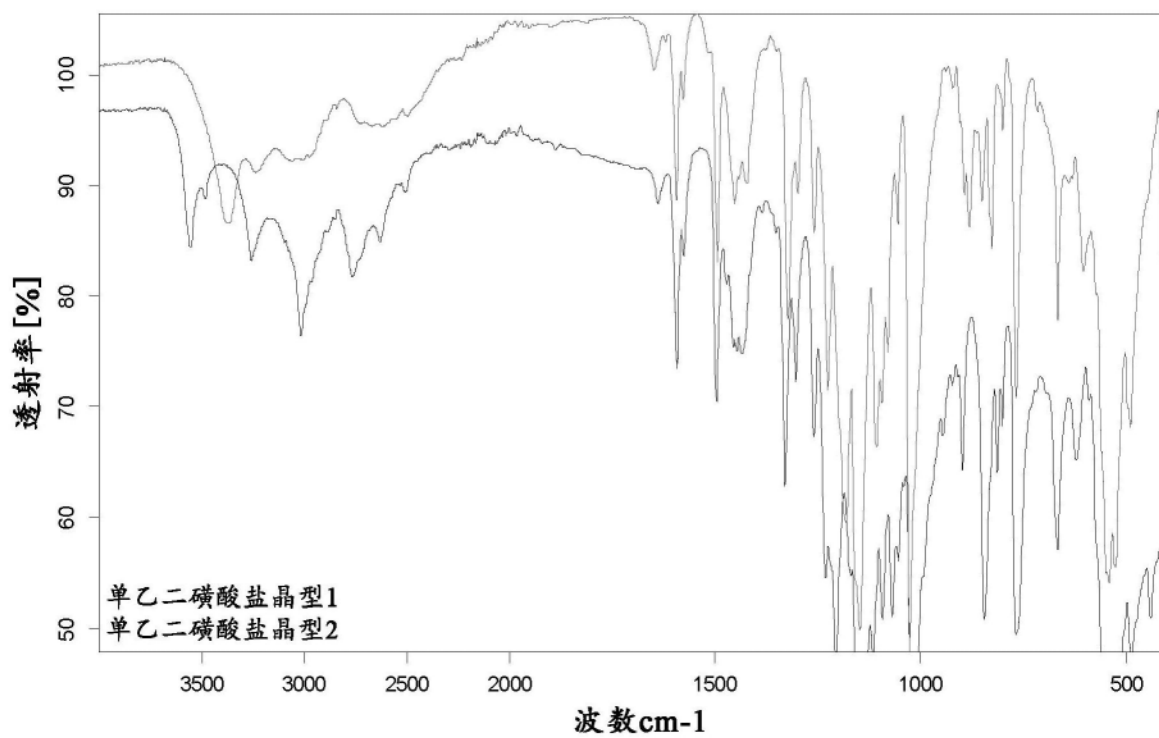


图37C

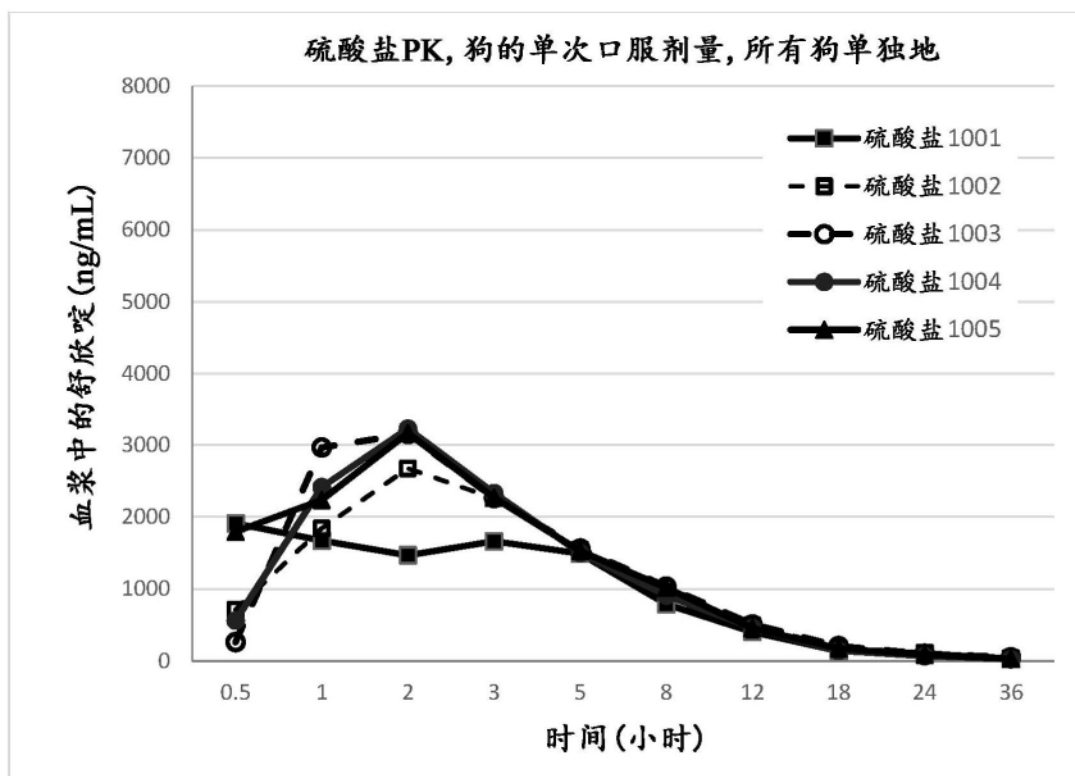


图38A

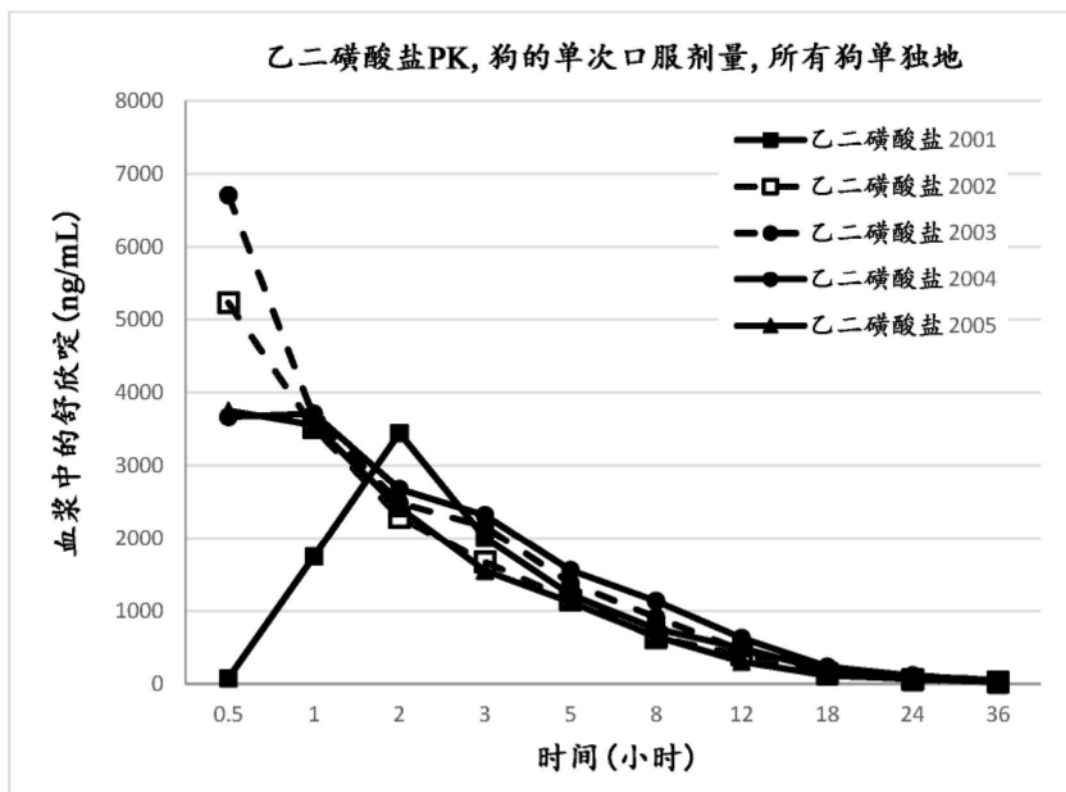


图38B