



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116829549 A

(43) 申请公布日 2023.09.29

(21) 申请号 202280012179.5

(22) 申请日 2022.01.28

(30) 优先权数据

63/143,769 2021.01.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/014261 2022.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/165141 EN 2022.08.04

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 V·W·罗索

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

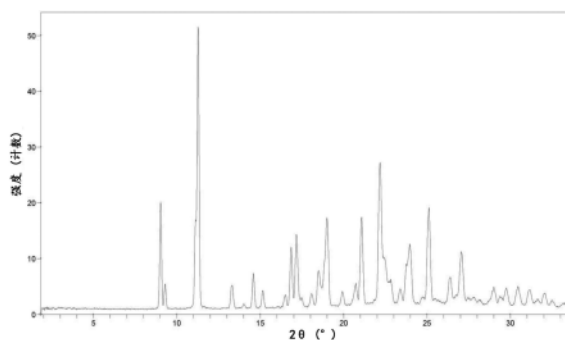
权利要求书2页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺的晶型

(57) 摘要

公开了6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺的晶型E。形式E是纯的晶型。公开了形式E的特征数据。



1.6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺的晶型E。

2. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于以下中的至少一种:

(i)基本上等于以下的晶胞参数:

$$a = 10.41 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$b = 12.65 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$c = 15.70 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90.0^\circ$$

$$\beta = 103.5 \pm 1.0^\circ$$

$$\gamma = 90.0^\circ$$

空间群:P2₁/n

分子/晶胞(Z):4,

其中所述化合物(I)的形式E的晶胞参数是在约100K的温度下测量的;

(ii)粉末X射线衍射图,其包含选自以下的两个或更多个以度数计的2 θ 值(CuK α): 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 ,其中所述PXRD图是在室温下测量的;

(iii)观察到的粉末X射线衍射图基本上如图1所示,其中所述PXRD图是在室温下测量的;或

(iv)在约249°C至约253°C范围内具有最大峰值的吸热。

3. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于粉末X射线衍射(PXRD)图,其包含选自以下的三个或更多个以度数计的2 θ 值(CuK α): 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 ,其中所述晶型的PXRD图是在室温下测量的。

4. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的以度数计的2 θ 值(CuK α),其中所述晶型的PXRD图是在室温下测量的。

5. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于:(i)在室温下测量的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的2 θ 值(CuK α);和(ii)在约249°C至约253°C的范围内具有最大峰值的吸热。

6. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于:(i)在室温下测量的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的以度数计的2 θ 值(CuK α);和(ii)在约249°C至约253°C的范围内具有最大峰值的吸热。

7. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于:(i)在室温下测量的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的2 θ 值(CuK α);和(ii)基本上如图2所示的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

8. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于:(i)在室温下测量的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的以度数计的2 θ 值(CuK α);和(ii)基本上如图2所示的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

9. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于,当经受相对湿度从约5%增加至约95%时,质量增加小于约0.1%。

10. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于热重分析图,其包括当从约30°C加热至约150°C时,质量损失小于约0.1%。

11. 根据权利要求1所述的晶型,其中所述形式E呈基本上纯的形式。

12. 根据权利要求1所述的晶型,所述晶型的特征在于基本上如图1所示的观察到的粉末X射线衍射图。

13. 一种组合物,所述组合物包含6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺,其中至少90重量%的所述6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺呈晶型E。

14. 根据权利要求13所述的组合物,其中至少95重量%的所述6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺呈晶型E。

15. 一种组合物,所述组合物包含结晶的6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺,其中至少95重量%的所述结晶的6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺呈晶型E。

16. 一种组合物,所述组合物包含6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺,其中所述6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺基本上由晶型E组成。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1所述的晶型以及药学上可接受的载体或稀释剂。

18. 一种药物组合物,所述药物组合物包含6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)哒嗪-3-甲酰胺的晶型E以及药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述晶型E的特征在于在室温下测量时的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α)。

19. 根据权利要求1-12中任一项所述的晶型E在制备无定形化合物(I)的方法中的用途。

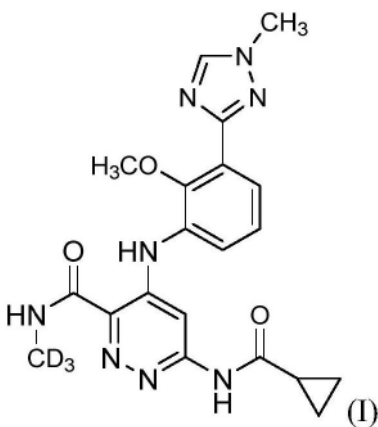
6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺的晶型

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺的晶型。本发明还总体上涉及包含所述晶型的药物组合物,以及用于获得这种晶型的方法。

背景技术

[0002] 6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺化合物具有式(I)的结构:



并且在本文中称为“化合物(I)”。转让给本发明受让人的美国专利号RE47,929E披露了化合物(I)。美国专利号RE47,929E还披露了使用化合物(I)的治疗方法。化合物(I)也称为德卡伐替尼(Deucravacitinib)。

[0003] 化合物(I)是一种目前正在临床试验中用于治疗自身免疫性疾病和自身炎症性疾病的Tyk2抑制剂,所述自身免疫性疾病和自身炎症性疾病如银屑病、银屑病性关节炎、狼疮、狼疮性肾炎、干燥综合征、炎症肠病、克罗恩病和强直性脊柱炎。

[0004] 在旨在用于药物用途的化学化合物的合成中,需要在合成过程完成时以及在进一步加工以提供在药物制品中的化合物之前分离和纯化所述化合物。可以以组合或分开的连续步骤进行的分离和纯化步骤在从反应混合物的其他组分中分离化合物的过程中和/或在从分离的化合物样品去除杂质的纯化过程中理想地以最小的产率损失提供化合物。

[0005] 希望提供这种化合物的可以由分离和/或纯化步骤可再现地产生的固体形式。

[0006] 此外,希望分离出呈固体形式的化合物,所述固体形式的化合物在储存时(包括在不同的温度和湿度条件下)是物理和化学稳定的。提供呈固体形式的化合物也是有利的,所述固体形式的化合物在储存时展现出很少的损失和低的水分吸收。

[0007] 还希望提供呈固体形式的化合物,所述固体形式的化合物适合于另外的加工,例如可以转化为其他固体形式(如无定形形式或其他晶型)的晶型。

[0008] 如本文所述,化合物(I)的晶型令人惊讶地提供了呈固体形式的化合物(I),所述固体形式在一系列储存条件下在物理上和化学上是稳定的。这种晶型还令人惊讶地适合于

另外的加工,并且可以转化为其他固体形式。此外,该晶型在溶剂/溶液中具有足够的溶解度以允许制备其他固体形式。本发明涉及这些以及其他重要方面。

发明内容

[0009] 本发明提供了化合物(I)的晶型E。在本文中用来表征特定形式的名称(例如“形式E”)不应当被视为对具有相似或相同物理和化学特征的任何其他物质进行限制,而应当理解的是,该名称仅仅是标识符,其应当根据本文另外提出的表征信息来解释。

附图说明

[0010] 图1示出了化合物(I)的晶型E的观察到的粉末X射线衍射图(在室温下CuK α)。

[0011] 图2示出了化合物(I)的晶型E的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0012] 图3示出了化合物(I)的形式E的热重分析(TGA)热谱图。

[0013] 图4示出了在25°C下测量的化合物(I)的形式E的水分吸附等温线。

具体实施方式

[0014] 在阅读以下具体实施方式时,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应理解,出于清楚的原因,在分开的实施方案的上下文中所描述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁的原因,在单个实施方案的上下文中所描述的本发明的各种特征也可以组合以形成其子组合。

[0015] 本文用来表征特定形式的名称(例如,“形式E”等)仅是根据本文(或本文引用的参考文献中)提供的表征信息进行解释的标识符,并且不应受限制以排除具有相似或相同物理和化学特征的任何其他物质。

[0016] 本文阐述的定义优先于在通过引用并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请公开案中阐述的定义。

[0017] 所有在词语“约”之前的表示成分的量、重量百分比、温度等的数字都应仅理解为近似值,因此可以使用高于和低于所规定数字的微小变化来实现与所规定数字基本上相同的结果。因此,除非相反地指示,否则在词语“约”之前的数字参数是近似值,其可以根据试图获得的所希望的特性而变化。至少并且不试图限制将等同原则应用于权利要求的范围,每个数字参数都至少应当被解释为是根据所报告的有效数字的数量并且通过应用普通修约技术的。

[0018] 所有测量都受到实验误差的影响,这与本发明的精神一致。

[0019] 如本文所用,“多晶型物”是指具有相同化学结构但形成晶体的分子和/或离子的空间排列不同的晶型。

[0020] 如本文所用,“无定形物”是指非结晶的分子和/或离子的固体形式。无定形固体不显示定义的具有尖锐最大值的X射线衍射图。

[0021] 如本文所用,“基本上纯的”当关于化合物的晶型使用时意指具有如下纯度的晶型:基于样品或样本的重量,大于90重量%,包括大于90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%和99重量%,并且还包含等于约100重量%。剩余材料包括化合物的一种或多种其他形式和/或由其制备产生的反应杂质

和/或加工杂质。例如，化合物(I)的晶型可以被认为是基本上纯的，因为它具有大于90重量%的纯度，如通过当时在本领域中已知且普遍接受的手段所测量的，其中剩余的小于10重量%的材料包括化合物(I)的一种或多种无定形形式和/或其他形式和/或反应杂质和/或加工杂质。

[0022] 如本文所用，“包含”选自指定峰组的多个峰的粉末X射线衍射(PXRD)图旨在包括具有不包括在指定峰组中的另外的峰的PXRD图。例如，包含选自a、b、c、d、e、f、g和h的四个或更多个、更优选五个或更多个 2θ 值的PXRD图旨在包括PXRD图，其具有：(a)选自以下的四个或更多个、更优选五个或更多个 2θ 值：a、b、c、d、e、f、g和h；和(b)零个或多个峰，其不是峰a、b、c、d、e、f、g和h之一。

[0023] 反应杂质和/或加工杂质的存在可以通过本领域已知的分析技术来确定，所述分析技术例如像色谱法、核磁共振波谱法、质谱法和/或红外光谱法。

[0024] 如本文所用，晶胞参数“分子/晶胞”是指晶胞中化合物(I)的分子数。

[0025] 化合物(I)的形式已经描述于WO 2018/183656(形式A)、WO 2019/232138(形式B)和WO 2020/251911(形式C和D)中。本发明总体上涉及化合物(I)的形式E。

化合物(I)的形式E

[0026] 在一些实施方案中，化合物(I)作为包含形式E的结晶材料来提供。化合物(I)的晶型E是纯的晶型。

[0027] 在某些实施方案中，化合物(I)的晶型E的特征在于晶胞参数大约等于以下：

晶胞尺寸：

$$a = 10.41 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$b = 12.65 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$c = 15.70 \pm 0.10 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90.0^\circ$$

$$\beta = 103.5 \pm 1.0^\circ$$

$$\gamma = 90.0^\circ$$

空间群： $P2_1/n$

分子/晶胞(Z)：4

$$\text{晶胞体积} = 2011 \pm 20 \text{ \AA}^3$$

$$\text{密度(计算值)} = 1.406 \text{ g/cm}^3,$$

其中所述化合物(I)的形式E的晶胞参数是在约100K的温度下测量的。

表1：化合物(I)的形式E特征PXRD 2θ 值(CuK α)

9.0 \pm 0.2	9.3 \pm 0.2	11.3 \pm 0.2	13.3 \pm 0.2	14.0 \pm 0.2	14.6 \pm 0.2	15.2 \pm 0.2
16.5 \pm 0.2	16.9 \pm 0.2	17.2 \pm 0.2	17.5 \pm 0.2	18.1 \pm 0.2	18.5 \pm 0.2	19.0 \pm 0.2
19.9 \pm 0.2	20.7 \pm 0.2	21.1 \pm 0.2	22.2 \pm 0.2	22.5 \pm 0.2	22.8 \pm 0.2	23.4 \pm 0.2
23.8 \pm 0.2	24.0 \pm 0.2	24.8 \pm 0.2	25.1 \pm 0.2	25.4 \pm 0.2	25.7 \pm 0.2	26.4 \pm 0.2
26.8 \pm 0.2	27.0 \pm 0.2	27.5 \pm 0.2	27.8 \pm 0.2	28.2 \pm 0.2	29.0 \pm 0.2	29.4 \pm 0.2
29.7 \pm 0.2	30.4 \pm 0.2	31.1 \pm 0.2	31.7 \pm 0.2	32.0 \pm 0.2	32.5 \pm 0.2	33.2 \pm 0.2
33.8 \pm 0.2	34.5 \pm 0.2	34.9 \pm 0.2	35.9 \pm 0.2	-	-	-

[0028] 在一些实施方案中，化合物(I)的晶型E的特征在于粉末X射线衍射(PXRD)图，其包

含选自以下的两个或更多个以度数计的 2θ 值(CuK α): 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 ,其中形式E的PXRD图是在室温下测量的。

[0029] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α),其中形式E的PXRD图是在室温下测量的。

[0030] 在进一步的实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α),其中形式E的PXRD图是在室温下测量的。

[0031] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于:(i)粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α),其中形式E的PXRD图是在室温下测量的;和(ii)在 249°C 至 253°C 的近似范围内具有最大峰值的吸热。在进一步的实施方案中,吸热最大峰值在约 251°C 处。应当理解,在一些情况下,可能检测不到吸热事件。

[0032] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于:(i)粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 和 21.1 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α),其中形式E的PXRD图是在室温下测量的;和(ii)在 249°C 至 253°C 的近似范围内具有最大峰值的吸热。在进一步的实施方案中,吸热最大峰值在约 251°C 处。

[0033] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于基本上如图1所示的观察到的粉末X射线衍射图。

[0034] 在一些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于在 249°C 至 253°C 的近似范围内具有吸热最大峰。在进一步的实施方案中,吸热最大峰值在约 251°C 处。

[0035] 在一些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于基本上与图2所示的热谱图一致的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0036] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于:(i)在室温下测量的粉末X射线衍射图,其包含 9.0 ± 0.2 和 11.3 ± 0.2 的以度数计的 2θ 值(CuK α);和(ii)基本上与图2所示的热谱图一致的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0037] 在一些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于在加热至约 150°C 的温度时,重量损失小于 0.1% 的热重分析(TGA)热谱图。在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于在加热至约 175°C 的温度时,质量损失小于 0.1% 的热重分析(TGA)热谱图。在进一步的实施方案中,化合物(I)的晶型E的特征在于在约 200°C 时显示重量损失小于 0.5% 的热重分析(TGA)热谱图。

[0038] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E展现出基本上如图3所示的热重分析(TGA)热谱图。

[0039] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型E展现出基本上如图4所示的水分吸附等温线。

[0040] 在一些实施方案中,化合物(I)的形式E是基本上纯的。例如,化合物(I)的形式E可以以如下纯度存在于样品中:大于 90% 重量%、大于 95% 重量%或大于 99% 重量%,而剩余材料包含化合物的一种或多种其他形式和/或反应杂质和/或加工杂质。

[0041] 在某些实施方案中,化合物(I)的晶型基本上由形式E组成。对于此类实施方案,结晶化合物(I)可以包含基于化合物(I)的重量的至少约 90% 重量%、优选至少约 95% 重量%并且更优选至少约 99% 重量%的晶型E。

[0042] 某些实施方案还提供了一种组合物,所述组合物包含6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺,其中至少95重量%、优选至少97重量%并且更优选至少99重量%的所述6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺呈晶型E。

[0043] 在进一步的实施方案中,提供了如下药物组合物,其包含化合物(I)的形式E,和至少一种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0044] 在某些实施方案中,药物组合物包含基本上纯的化合物(I)的形式E,和至少一种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0045] 在某些实施方案中,将化合物(I)的形式E与至少一种药学上可接受的载体和/或稀释剂组合以提供至少一种药物组合物。

[0046] 在一些实施方案中,药物组合物包含化合物(I)的形式E和化合物(I)的其他固体形式。此类其他固体形式可以是,例如,其他晶型(例如,形式A)和/或无定形化合物(I)。

[0047] 可以通过多种方法制备晶型,所述多种方法包括例如从合适的溶剂结晶或重结晶、升华、从熔体生长、从另一相进行固态转化、从超临界流体结晶以及喷射喷雾。用于将晶型从溶剂混合物结晶或重结晶的技术包括例如蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、晶体接种于分子和/或盐的过饱和溶剂混合物、冷冻干燥溶剂混合物以及向溶剂混合物中添加抗溶剂(反溶剂)。高通量结晶技术可以用于制备包括多晶型物在内的晶型。

[0048] 在Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer和J.G. Stowell, 第2版, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)中讨论了药物的晶体(包括多晶型物)、药物晶体的制备方法和表征。

[0049] 对于采用溶剂的结晶技术,一种或多种溶剂的选择通常取决于一种或多种因素,如化合物的溶解度、结晶技术和溶剂的蒸汽压。可以采用溶剂的组合,例如,可以将化合物溶解到第一溶剂中以提供溶液,然后添加抗溶剂以降低化合物在溶液中的溶解度并且提供晶体的形成。抗溶剂是在其中化合物具有低溶解度的溶剂。

[0050] 在一种制备晶体的方法中,将化合物在合适的溶剂中悬浮和/或搅拌以提供浆液,可以将其加热以促进溶解。如本文所用,术语“浆液”意指化合物的饱和溶液,其还可以含有另外的量的化合物以在给定温度下提供化合物和溶剂的不均匀混合物。

[0051] 可以将晶种添加到任何结晶混合物中以促进结晶。可以采用晶种来控制特定多晶型物的生长或控制结晶产物的粒度分布。因此,所需的种子的量的计算取决于可用种子的尺寸和平均产物颗粒的所希望的尺寸,如例如在“Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin和J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377中所述。通常,需要小尺寸的晶种来有效地控制批次中晶体的生长。小尺寸的种子可以通过大晶体的筛分、研磨或微粉化,或通过溶液的微晶化来产生。应当注意,晶体的研磨或微粉化不导致与所希望的晶型相比发生任何结晶度变化(即,变为无定形的或另一种多晶型物)。

[0052] 可以将冷却的结晶混合物在真空下过滤,并且可以将分离的固体用合适的溶剂(如冷的重结晶溶剂)洗涤,并且在氮气吹扫下干燥以提供所希望的晶型。可以通过一种或多种合适的光谱或分析技术(如固态核磁共振、差示扫描量热法、粉末X射线衍射等)分析分

离的固体,以评估产物的优选晶型的形成。基于结晶程序中最初采用的化合物的重量,典型地以大于约70重量%的分离产率、优选大于90重量%的分离产率的量产生所得晶型。如果需要,可以将产物共研磨或通过网筛以使产物去块化。

[0053] 晶型可以直接从用于制备化合物(I)的最终方法的反应介质制备。此类制备可以例如通过在最终方法步骤中采用溶剂或溶剂混合物来实现,化合物(I)可以从所述溶剂或溶剂混合物中结晶。可替代地,可以通过蒸馏或溶剂添加技术获得晶型。用于此目的合适溶剂包括例如上述非极性溶剂和极性溶剂,包括质子极性溶剂(如醇)和非质子极性溶剂(如酮)。

[0054] 样品中多于一种多晶型物的存在可以通过诸如粉末X射线衍射(PXRD)或固态核磁共振波谱法(ssNMR)的技术来确定。例如,在将实验测量的PXRD图与模拟的PXRD图进行比较时,额外的峰的存在可以指示样品中存在多于一种多晶型物。可以从单晶X射线数据计算模拟的PXRD。参见Smith,D.K.,“A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns,”Lawrence Radiation Laboratory,Livermore,California,UCRL-7196(1963年4月)。

[0055] 化合物(I)的形式E可以使用多种技术来表征,所述技术的操作是本领域普通技术人员熟知的。可以使用单晶X射线衍射来表征和区分形式E,单晶X射线衍射基于在固定的分析温度下单晶的晶胞测量。在Stout和Jensen,X-Ray Structure Determination: A Practical Guide,Macmillan Co.,New York(1968),第3章中提供了晶胞的详细描述,将其通过引用并入本文。可替代地,可以根据观察到的分数原子坐标来表征晶格内空间关系中原子的独特排列。表征结晶结构的另一种手段是通过粉末X射线衍射分析(其中将衍射谱与代表纯粉末材料的模拟谱进行比较,两者均在相同的分析温度下运行),并且将对主题形式的测量表征为一系列 2θ 值(例如,两个、三个、四个或更多个)。

[0056] 可以使用表征形式的其他方法。此类方法包括固态核磁共振(ssNMR)、差示扫描量热法(DSC)、热成像和结晶或无定形形态的大体检查。这些参数中的两个或更多个也可以组合使用来表征主题形式。

实用性

[0057] 化合物(I)的晶型E可以用于在合成过程完成时将化合物(I)与其他组分分离;和/或用于通过一个或一系列结晶步骤纯化化合物(I)。分离和纯化步骤可以组合或作为单独的方法步骤实践。晶型E也可以用于制备化合物(I)的其他固体形式,包括例如形式A(在WO 2018/183656中描述)和/或无定型化合物(I)。在某些实施方案中,制备无定型化合物(I)的方法包括制备晶型E,其中如本文所述表征晶型E。在进一步的实施方案中,然后使用此类无定型化合物(I)制备用于临床使用的剂型(例如,包含无定型化合物(I)的固体分散物的剂型)。

[0058] 化合物(I)的晶型E可以单独使用或与化合物(I)的其他形式组合使用,和/或与一种或多种赋形剂或其他活性药物成分一起配制以制备药物组合物。

实施例

[0059] 现在将通过以下一个或多个工作实施例进一步描述本发明,这些工作实施例是本发明的优选实施方案。除非另有指示,否则所有温度均以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)计。这些实施例是说明性的而非限制性的,并且应理解,可能存在落入本发明的精神和范围内的其他实施方案。

[0060] 为便于参考,本文中可以使用以下缩写。

缩写

ACN或MeCN	乙腈
AP	面积百分比
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺(Hunig碱)
EDC HCl	1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
equiv.	摩尔当量
Et	乙基
H	小时
HOBt	1-羟基苯并三唑
IPA	异丙醇
min	分钟
Me	甲基
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	n-甲基吡咯烷酮
Pd/C	钯碳
THF	四氢呋喃
TsCl	对甲苯磺酰氯

实施例1:化合物(I)的晶型E的制备

[0061] 在1mL小瓶中,在90°C下将约33mg化合物(I)溶解于0.16mL NMP中。将小瓶放置在100°C的反应器块中,并且添加0.8mL 1,4-二噁烷。将小瓶在80°C下连续搅拌过夜。然后使小瓶冷却至环境温度,然后在接下来的两天内搅拌。用于PXRD的分离的样品展现出形式E图。

实施例2:化合物(I)的晶型E的制备

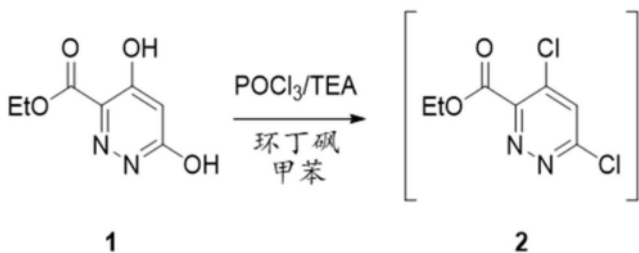
[0062] 将200mg化合物(I)置于0.8mL NMP中,然后在设定为90°C的块中加热至溶解。冷却至室温后,添加3mL 1,4-二噁烷。用来自先前实验(实施例1)的浆料的剩余部分进行种晶。添加另外4mL二噁烷,并将混合物在环境温度下搅拌过夜,因此形成晶体。通过过滤分离晶体,将其用过量的MTBE洗涤(以脱去(deliquor)NMP/二噁烷),并且在25英寸真空下在环境温度下干燥过夜。干粉展现出形式E的PXRD图。

实施例3:化合物(I)的晶型E的制备

[0063] 在75°C下将化合物(I)(约2g)溶解于36g 1-BuOH:水80:20wt%中约20-30分钟直至获得澄清溶液。将溶液在预热的烧瓶中热过滤;然后将烧瓶加盖,并置于冰箱中过夜,得到消耗了所有液相的白色沉淀物(浓稠悬浮液)。将悬浮液储存在冰箱中约4个月。然后将浓稠悬浮液转移到纸过滤器上进行真空过滤。将所得湿滤饼用10mL丙酮:水70:30wt%洗涤两次。然后将约5.78g湿固体在21mL丙酮:水70:30wt%中浆化。使所得悬浮液经受温度循环:3个循环(5°C-45°C-5°C);2个循环(5°C-35°C-5°C);1个循环(10°C-35°C-10°C),最后在10°C下保持6小时。将悬浮液的固体通过真空过滤分离,用5mL丙酮:水70:30wt%洗涤两次。将固体暴露于84% RH下1天。通过PXRD分析小部分,并且固体与形式E一致。之后,将样品在约42°C下真空干燥1天并进行重新分析。再一次,固体与形式E一致。

6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d₃)吡嗪-3-甲酰胺的合成

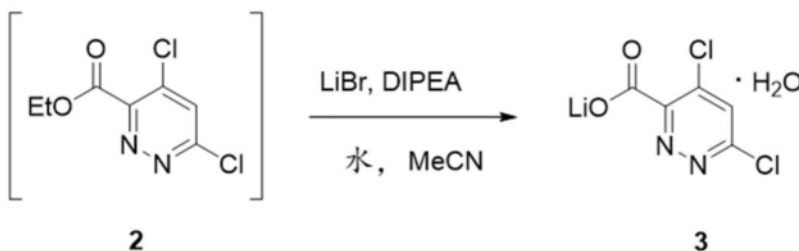
步骤1: 化合物2的制备



[0064] 向搪玻璃反应器中装入甲苯(0.26kg)、环丁砜(3.4kg)、化合物1(1.0kg)和POCl₃(2.7kg)。将粗品冷却至0℃。装入三乙胺(0.89kg),并将所得的粗混合物加热至65℃并老化直至反应完成。将反应物料冷却至5℃。

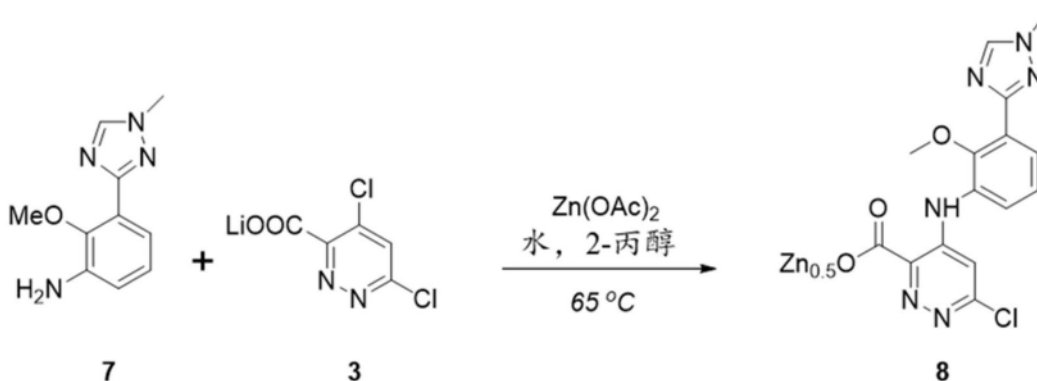
[0065] 在单独的反应器中,装入水(7.5kg)并冷却至5℃。将反应物料缓慢添加至水溶液中,保持内部温度低于5℃。使用另外的水(0.5kg)冲洗反应器,并帮助转移。将所得混合物在5℃下搅动3小时,然后用MTBE萃取三次(3x4.5kg)。依次用pH 7缓冲水溶液(5.0L/kg, 15wt%KH₂PO₄/K₂HPO₄)和水(2.5kg)洗涤合并的有机层。在真空下蒸馏粗品,直到总体积变为约3L/kg。添加ACN(2x6.3kg),然后再蒸馏回约3L/kg。将粗品冷却至20℃以提供作为30wt%-36wt%溶液的化合物2,产率为90%-95%。

步骤2: 化合物3的制备



[0066] 在25℃下将ACN(2.7kg)、溴化锂(1.18kg)和水(0.65kg)装入搪玻璃反应器中。添加以上制备的化合物2的粗溶液(限量试剂),然后添加DIPEA(1.82kg)。将所得浆料在25℃下搅动直至反应完成。通过过滤分离产物。用ACN(1.6kg)洗涤粗固体。将滤饼在45℃下真空干燥。以98AP分离化合物3,产率为83%。

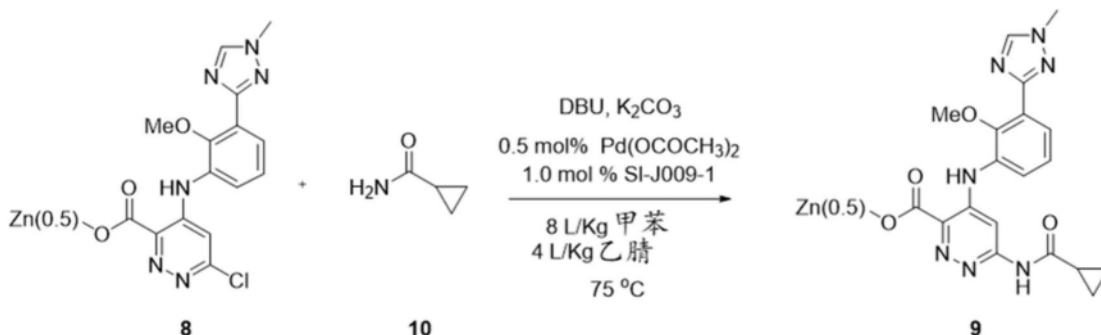
步骤3: 化合物8的制备



[0067] 在25℃下将水(6.0kg, 6.0L/kg)和化合物7(1.0kg)装入搪玻璃反应器中。添加无

水乙酸锌 (1.08kg, 1.0当量), 然后添加化合物3 (1.28kg, 1.20当量)。用2-丙醇 (0.79kg, 1.0L/kg) 和水 (1.50kg, 1.50L/kg) 冲洗反应器管线。将所得的均匀溶液加热至65°C, 并老化直至反应完成。添加水 (7.0kg, 7.0L/kg), 并将粗混合物冷却至20°C并老化30min。通过过滤分离产物。依次用水 (6.0kg, 6.0L/kg)、水 (6.0kg, 6.0L/kg)、THF (5.3kg, 6.0L/kg) 和THF (5.3kg, 6.0L/kg) 洗涤粗固体。将滤饼在70°C下真空干燥。以98AP分离化合物8, 产率为94%。

步骤4: 化合物9的制备

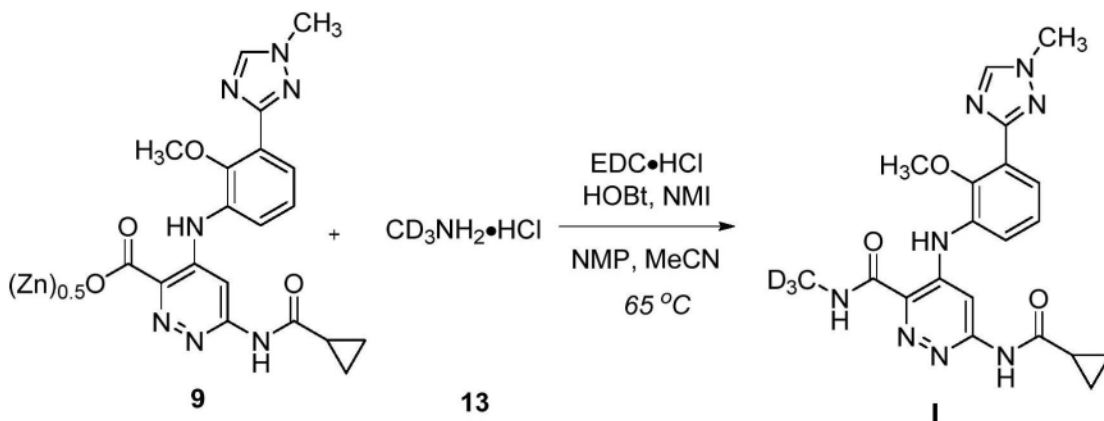


[0068] 用氮气吹扫另外的搪玻璃反应器。装入甲苯 (0.87kg, 1.0L/kg) 和MeCN (0.79kg, 1.0L/kg), 然后装入 (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二环己基膦基)二茂铁 (Josiphos SL-009-01) (14.1g, 1.0mol%) 和乙酸钯 (2.9g, 0.5mol%)。用甲苯 (0.43kg, 0.5L/kg) 冲洗反应器管线。将所得的预形成的催化剂溶液保存在氮气下直至进一步使用。

[0069] 在20°C下, 将甲苯 (3.46kg, 4.0L/kg) 和ACN (1.57kg, 2.0L/kg) 装入用氮气吹扫的搪玻璃反应器中。添加化合物8 (1.00kg), 然后添加DBU (0.39kg, 1.00当量)。用甲苯 (0.43kg, 0.5L/kg) 冲洗反应器管线。将化合物10 (0.54kg, 2.5当量) 和K₂CO₃ (325目级, 0.70kg, 2.0当量) 添加至反应混合物中, 然后添加甲苯 (1.30kg, 1.5L/kg) 和ACN (0.79kg, 1.0L/kg)。将预形成的催化剂溶液转移至反应混合物中, 然后将其加热至75°C并搅动直至反应完成。

[0070] 将反应粗品冷却至20°C。在1h的过程内缓慢装入乙酸水溶液 (50体积%, 4.0kg, 4.0L/kg)。然后添加冰乙酸 (10.5kg, 10.0L/kg)。将所得的均匀溶液用庚烷 (2×3.42kg, 2×5.0L/kg) 洗涤两次。收集底部水层并将其转移至清洁反应器中。添加水 (5.0kg, 5.0L/kg), 然后添加化合物9种子 (0.01kg, 1.0wt%)。将浆料在20°C下老化2h。添加额外的水 (2.0kg, 2.0L/kg), 并将浆料进一步老化6h。通过过滤分离产物。将粗滤饼用ACN水溶液 (50体积%, 4.5kg, 5.0L/kg) 洗涤, 然后用ACN (3.9kg, 5.0L/kg) 洗涤。将滤饼在65°C下真空干燥。以98.5AP分离化合物9, 产率为84%。

步骤5: 化合物(I)的制备

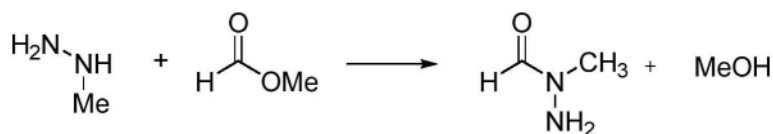


[0071] 将NMP(2.06kg, 2.0L/kg)和ACN(0.78kg, 1.0L/kg)装入搪玻璃反应器中,并在20℃下搅动。将N-甲基咪唑(0.13kg, 0.7当量)、化合物13(0.17kg, 1.2当量)和化合物9(1.00kg)装入反应混合物中。将混合物加热至65℃并老化直至均匀。然后将20%湿润的HOBt(0.17kg, 0.5当量)、然后是EDC HCl(0.54kg, 1.4当量)装入反应混合物中。用ACN(0.78kg, 1.0L/kg)冲洗反应器,然后将所得混合物在65℃下老化直至反应完成。通过装入水(1.0kg, 1L/kg)淬灭反应,然后用ACN(3.0kg, 3L/kg)稀释。将反应混合物在65℃下老化1h,然后冷却至0℃,并在0℃下再老化12h。通过过滤分离产物。将湿滤饼用2:1水:ACN(2.8kg, 3L/kg)洗涤,然后用ACN(2.4kg, 3L/kg)洗涤,然后在65℃下全真空下干燥。分离化合物(I),纯度为>99.5%并且产率为91%。

[0072] 将NMP(6.2kg, 6.0L/kg)和化合物(I)(1.0kg)装入搪玻璃反应器中。将批料加热至70℃以形成浅黄色溶液,然后将其通过精制过滤器转移至70℃的清洁容器中。添加2-丙醇(2.4kg, 3L/kg),然后添加化合物I种子(0.005kg, 0.005kg/kg)。老化1h后,在2h的过程内装入(3L/kg/hr)另外的2-丙醇(4.8kg, 6L/kg)。将浆料在70℃下老化1h,缓慢冷却至0℃,然后在0℃下再老化12h。通过过滤分离产物。将湿滤饼用2-丙醇(2x3.1kg, 2x4L/kg)洗涤,然后在65℃下在全真空下干燥。分离化合物(I),纯度为>99.9%并且产率为83%。

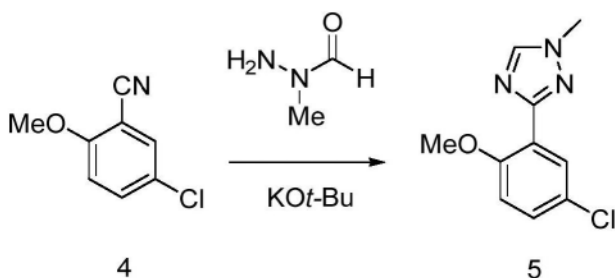
化合物7的制备

步骤1:N-甲基-N-甲酰肼的制备



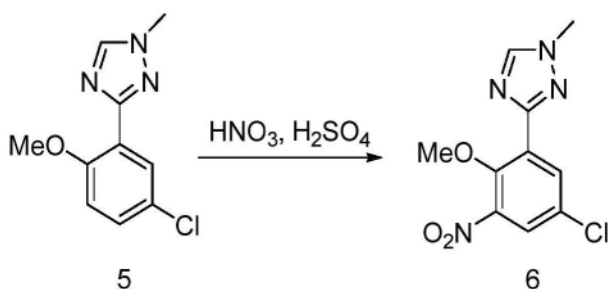
[0073] 在0℃下向搪玻璃反应器中装入甲醇(1.6kg/kg, 2.0L/kg)和甲基肼(1kg)。逐滴添加甲酸甲酯(0.57kg/kg, 1.1当量)。将粗品温热至20℃并再老化6h。在真空下蒸馏粗品,直到总体积变为约0.5L/kg。用2-MeTHF(5x3.6kg/kg)进行五次进/走(put/take)蒸馏以达到共沸干燥的目的。将粗品冷却至20℃。将N-甲基-N-甲酰肼分离为89wt%-90wt%溶液,产率为89%-91%。

步骤2:化合物5的制备



[0074] 在0℃下向搪玻璃反应器中装入叔丁醇钾(1.5kg/kg, 2.4当量)和THF(12.2kg/kg)。缓慢添加化合物4(1.0kg)、N-甲基-N-甲酰肼(1.0kg/kg, 2.30当量)和THF(5.3kg/kg, 6.0L/kg)的混合物。用THF(0.5kg/kg)冲洗反应器管线。将反应粗品在0℃下老化直至反应完成。添加水(5.0kg/kg), 并将所得混合物在0℃下老化30min, 加热至40℃并再老化30min。分离各层, 并丢弃水层。将有机层用盐水(15wt%, 5.7kg/kg)洗涤, 然后在真空下蒸馏直至总体积变为约5L/kg。用乙酸乙酯(4x10L/kg)进行四次进/走蒸馏以达到共沸干燥的目的。将粗品冷却至20℃。添加硫酸(0.66kg/kg, 1.10当量), 并将浆料搅动2-3h。通过过滤分离产物。将滤饼依次用乙酸乙酯(2×6.5L/kg)和庚烷(8L/kg)洗涤, 并在45℃下真空干燥。以99AP分离化合物5, 产率为83%。

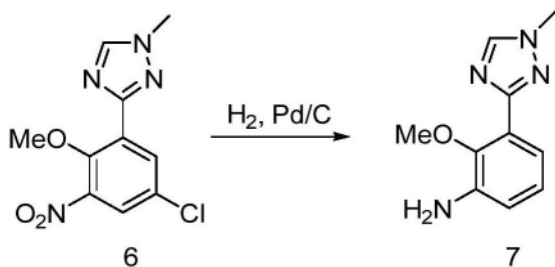
步骤3: 化合物6的制备



[0075] 在0℃-5℃下向搪玻璃反应器中装入浓硫酸(4.5kg/kg)和化合物5(1.0kg)。逐滴添加硝酸(68wt%, 0.35kg/kg, 1.2当量)。将混合物在0℃-5℃下搅动直至反应完成。

[0076] 在单独的反应器中, 将水(12kg/kg)和甲醇(6.5kg/kg, 8.3L/kg)在20℃下充分混合。将硝化粗品缓慢转移到甲醇水混合物中。用甲醇(0.5kg/kg)冲洗反应器管线。将粗品加热至40℃-45℃。缓慢添加氢氧化铵水溶液(25wt%, 7.4kg/kg)。将所得浆料冷却至20℃并搅动3h。通过过滤分离产物。将滤饼用水(2x6L/kg)洗涤, 并在45℃下真空干燥。以99AP分离化合物6, 产率为95%。

步骤4: 化合物7的制备

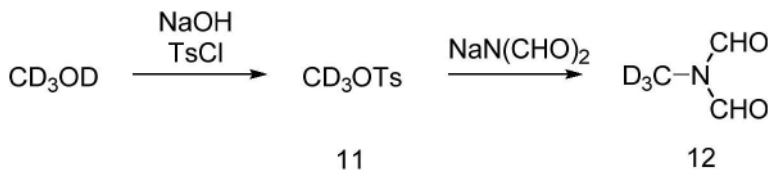


[0077] 向用氮气吹扫的高压反应器中装入甲醇(8.0kg/kg)和化合物6(1.0kg)。在仔细排除氧气的情况下, 添加碳酸氢钠(0.6kg/kg, 2.0当量)和Pd/C(10%负载, 50%湿润, 0.02kg/

kg)。用氢气(41-46psi)对反应器加压,并将反应混合物在20℃下老化6h,然后加热至45℃,并老化直至反应完成。用氮气吹扫反应器,并将反应粗品过滤以去除Pd/C。使用甲醇(5kg/kg)帮助转移。在真空下蒸馏合并的滤液,直到总体积变为约2.5L/kg。添加水(10kg/kg),并将粗品在真空下蒸馏直至总体积变为约2.5L/kg。将粗品加热至70℃。添加盐水(25wt%, 9.0kg/kg),并将所得粗品在70℃下搅动6h。冷却至0℃后,将粗品进一步老化6h。通过过滤分离产物。将滤饼用盐水(预冷至0℃, 25wt%, 2.0kg/kg)洗涤,并在45℃下真空干燥。以99AP分离化合物7,产率为88%。

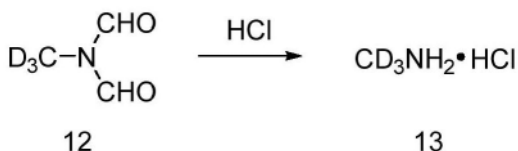
化合物13的制备

步骤1:化合物11和化合物12的制备



[0078] 向用氮气吹扫的搪玻璃反应器中装入水(16.3L/kg)和氢氧化钠(3.3kg, 3.0当量)。将混合物老化直至氢氧化钠达到完全溶解。将粗品冷却至0℃。装入d₄-甲醇(1.0kg)和THF(4.5L/kg)。在2h的过程内添加TsCl(6.3kg, 1.2当量)在THF(6.3kg, 7.1L/kg)中的溶液。将粗品在0℃下搅动直至反应完成。将批料温热至20℃。分离各层。将收集的有机层用MTBE(4.0kg, 5.4L/kg)稀释,用盐水洗涤两次(25wt%, 4.0kg, 然后是12kg)。在真空下蒸馏有机层,直到总体积变为约10L/kg。用ACN(2×10L/kg)进行两次进/走蒸馏以达到共沸干燥的目的。将粗品冷却至20℃。添加ACN(10.0kg, 12.8L/kg)和NaN(CHO)₂(3.3kg, 1.2当量)。将粗品加热至65℃并搅动直至反应完成。冷却至5℃后,将混合物过滤,并将粗滤饼用ACN洗涤两次(2×2.5kg, 2×3.2L/kg)。在真空下蒸馏合并的滤液,直到总体积变为约3L/kg。将粗品冷却至20℃。以80wt%-85wt%分离呈油状物的化合物12,产率为60%-70%。

步骤2:化合物13的制备



[0079] 在20℃下向搪玻璃反应器中装入化合物12(1.0kg)和甲醇(3.9kg, 5.0L/kg)。添加HCl在IPA中的溶液(5-6N, 4.5kg, 1.5当量)。将所得混合物加热至50℃并搅动直至反应完成。缓慢添加THF(10kg, 11.2L/kg),并在2h内将粗品冷却至0℃,以提供浆料。通过过滤分离产物。将滤饼用THF(3.7kg, 4.1L/kg)洗涤,并在45℃下真空干燥。分离化合物13,产率为80%。

化合物13的任选的重结晶:

[0080] 将甲醇(5.6kg, 8.3L/kg)和化合物13(1.0kg)装入搪玻璃反应器中。缓慢添加DBU(0.1kg)。将粗品搅动1h。缓慢添加THF(12.4kg, 13.9L/kg),并将所得浆料老化2h。通过过滤分离产物。将滤饼用THF(2.6kg, 2.9L/kg)洗涤,并在45℃下真空干燥。分离化合物13,产率为60%(第1批)。在真空下蒸馏母液,直到总体积变为约1L/kg。用甲醇(2×2.8kg, 2×3.6L/kg)进行两次进/走蒸馏,并将溶液浓缩回约1L/kg。将粗品冷却至20℃。添加THF(4.8kg, 5.4L/kg),并将所得浆料老化2h。通过过滤分离产物。将滤饼用THF(1.0kg)洗涤,并在45℃

下真空干燥。分离化合物13,产率为25% (第2批)。

1. 单晶X射线测量

[0081] 使用配备有Photon III检测器和单色Cu K α 辐射的I μ S微焦点X射线源的Bruker D8 Venture衍射仪收集单晶X射线数据。单晶在数据收集期间处于100K。

[0082] 用APEX3程序套件(Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, 麦迪逊, 威斯康星州53711美国)对测量的强度数据进行编索引和处理。

[0083] 使用完整数据集确定最终晶胞参数。将结构通过直接方法求解,并且使用SHELXTL软件包(G.M.Sheldrick, SHELXTL v6.14, Bruker AXS, 麦迪逊, 威斯康星州, 美国)通过全矩阵最小二乘方法进行精修。结构精修涉及最小化 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ 定义的函数,其中w是基于观察到的强度误差的合适加权因子, F_o 是基于测得的反射的结构因子,并且 F_c 是基于计算的反射的结构因子。通过使用残差因子 $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ 和 $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$ 评估精修的晶体结构模型与实验X射线衍射数据之间的一致性。在精修的所有阶段都检查了差分傅立叶图。使用各向异性热位移参数精修所有非氢原子。将碳原子上的氢原子和氘原子使用具有各向同性温度因子的理想化的几何形状引入,并且包括在具有固定参数的结构因子计算中。杂原子上的氢原子由剩余电子密度定位,并且使用各向同性位移参数进行自由精修。

2. 粉末X射线衍射

[0084] 使用具有XYZ载台的Bruker D8 Discover DaVinci收集XRD数据。在50kV和1mA下用Cu靶(CuK α 辐射)操作I μ S X射线发生器。入射光束光学包括具有0.3mm准直器的蒙特尔镜。使用Eiger2 R 500K检测器在2D、2 θ 优化模式下对光子进行计数。将样品到探测器的距离设定为140mm。使样品在入射光束为0°,检测器为17.5°的透射快照模式下运行100秒。

3. 差示扫描量热法

[0085] 使用TA Instrument-型号Q2000进行差示扫描量热法(DSC)实验。将样品(约1-10mg)在铝盘中称重并且准确记录至百分之一毫克,然后将样品转移至DSC。用氮气以50mL/min吹扫仪器。在室温与300°C之间以10°C/min的加热速率收集数据。生成DSC图以使吸热峰向下。

4. 热重分析

[0086] 使用TA Instrument-型号Q5000进行热重分析(TGA)实验。将样品(约10-30mg)置于预先涂焦油的铂盘中。准确测量样品的重量并用仪器记录至千分之一毫克。用氮气以25mL/min吹扫炉。在室温与300°C之间以10°C/min的加热速率收集数据。

5. 水分吸附等温线

[0087] 在TA Instrument VTI-SA+蒸汽吸收分析仪中使用约10mg样品收集水分吸附等温线。将样品在60°C下干燥直到获得0.005wt%/min的损失率持续10分钟。在25°C下以及4%或5%、15%、25%、35%、45%、50%、65%、75%、85%和95% RH(相对湿度)下测试样品。当达到0.01wt%/min的速率持续35分钟或达到最多600分钟时,达到每个RH的平衡。

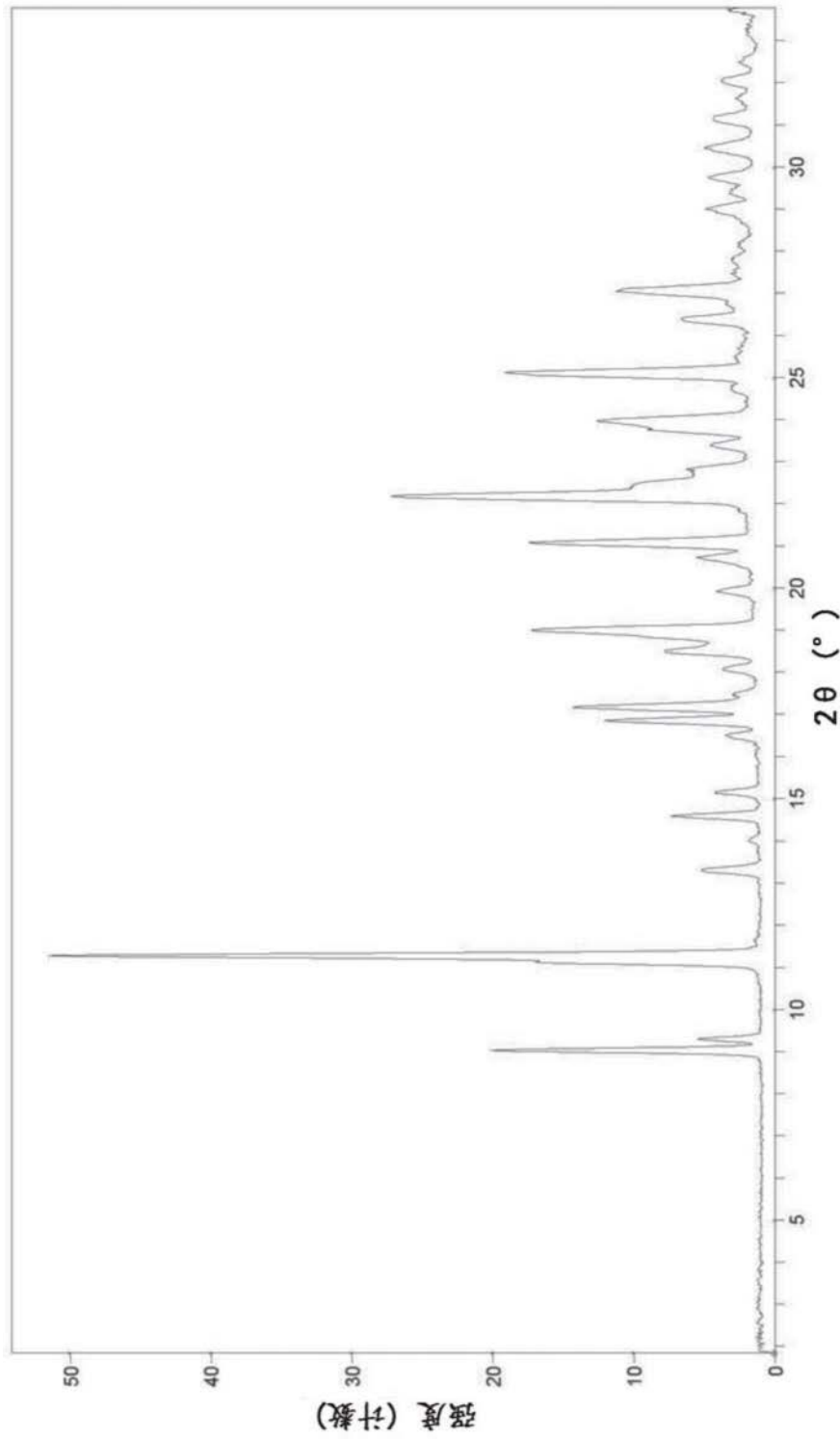


图1

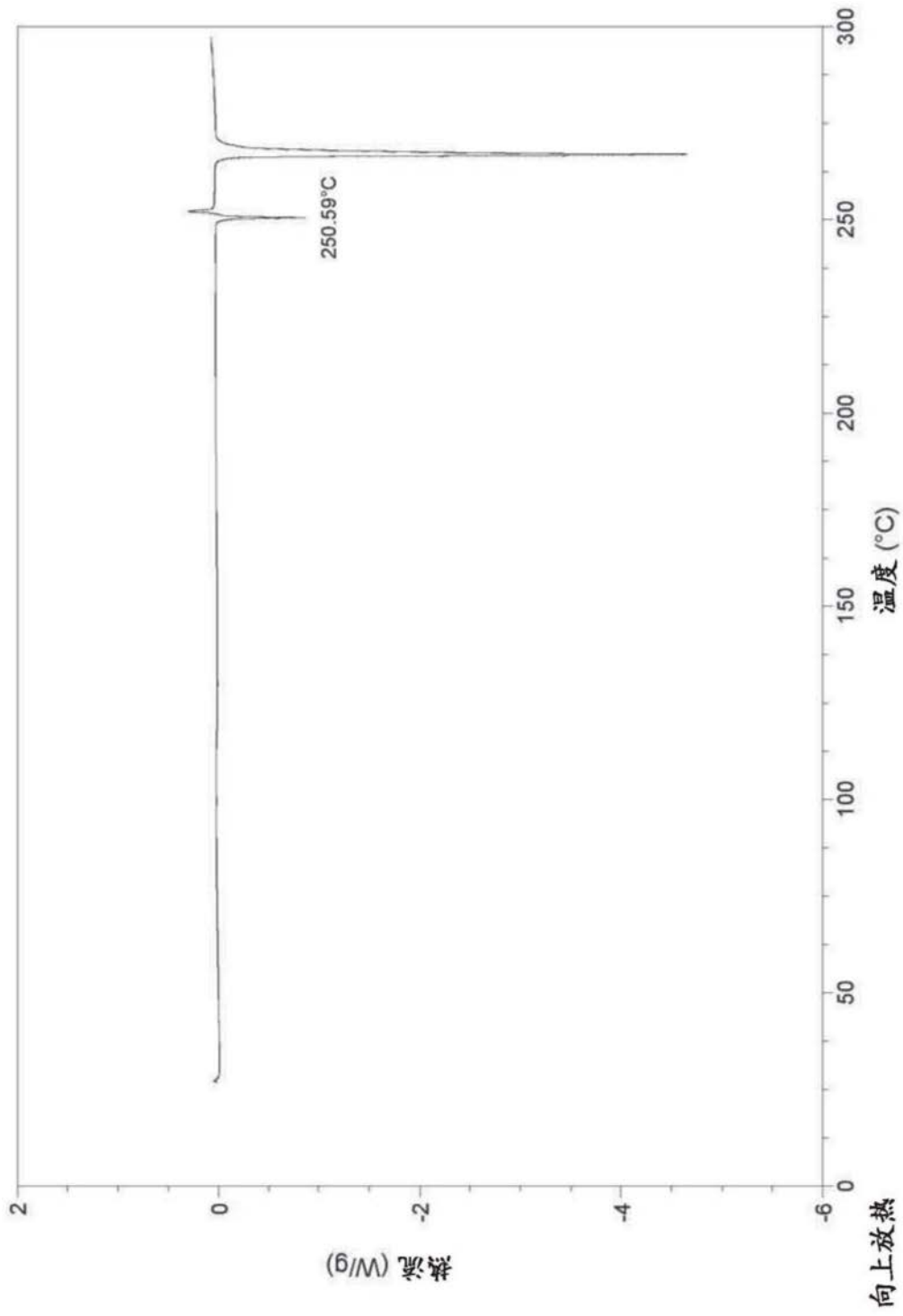


图2

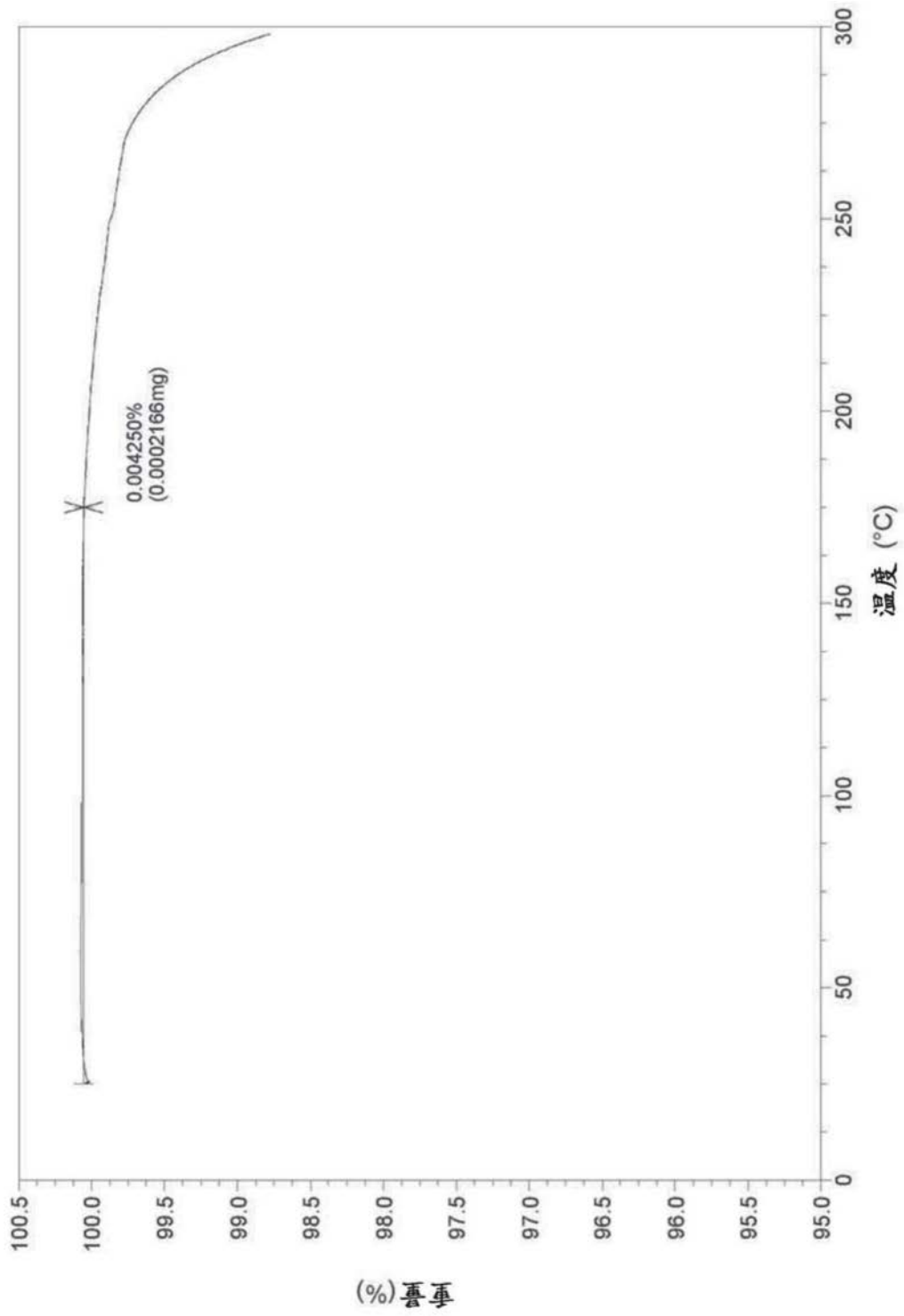


图3

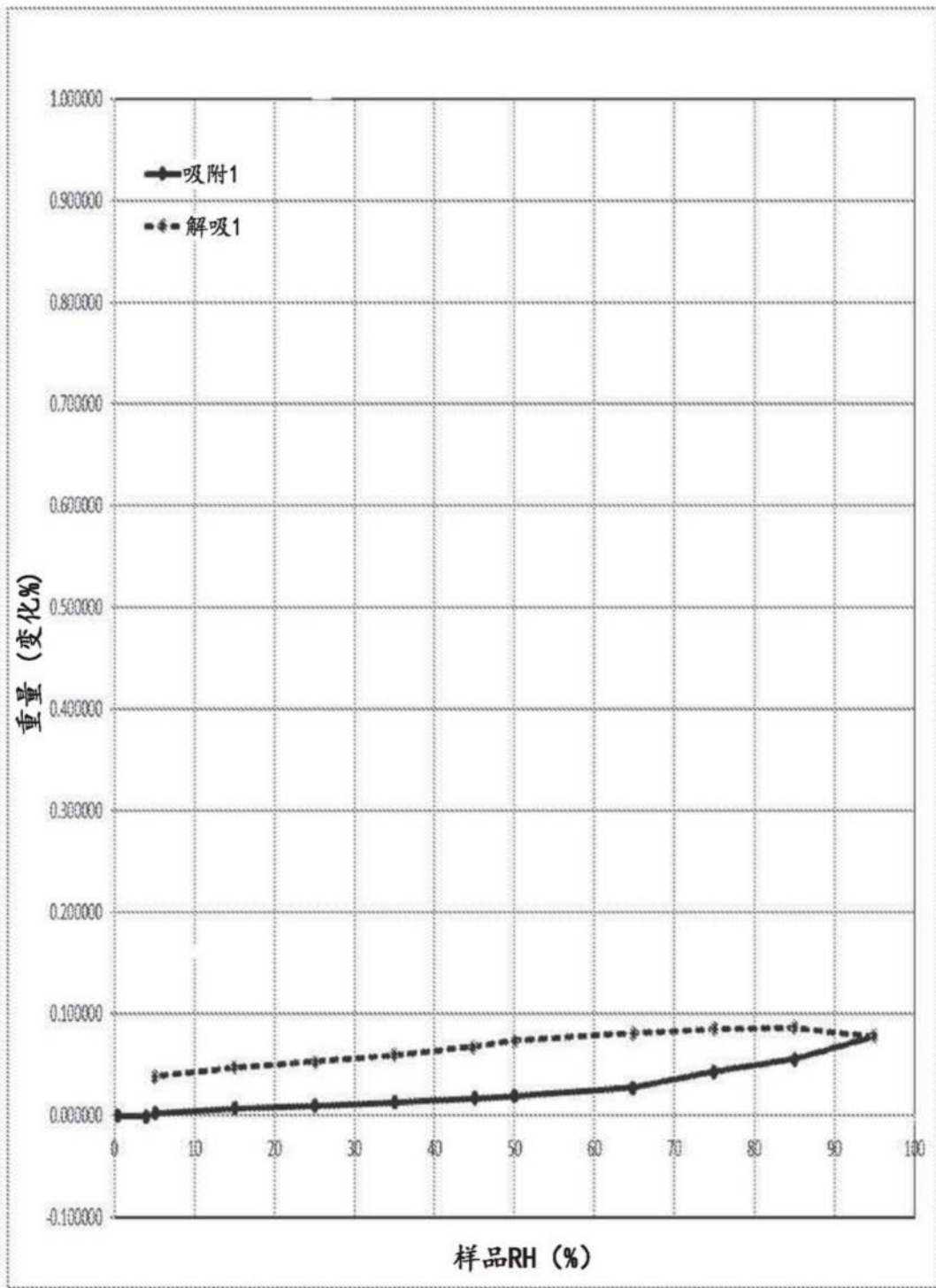


图4