



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117255781 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 19

(21) 申请号 202280030391.4

(22) 申请日 2022.04.22

(30) 优先权数据

21382362.8 2021.04.26 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/060716 2022.04.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/229026 EN 2022.11.03

(71) 申请人 合成化学有限公司

地址 西班牙埃纳雷斯堡

(72) 发明人 G·巴雷卡 L·卡科内

P·帕拉维迪诺 D·彭戈

M·扎皮耶里 黄立明

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 安佩东 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 263/57 (2006.01)

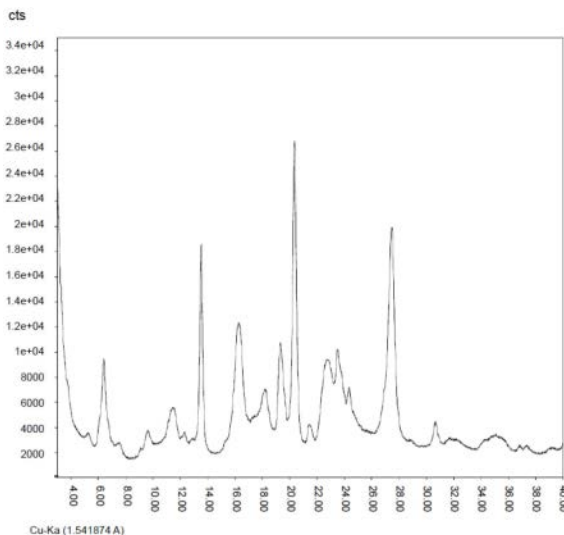
权利要求书1页 说明书9页 附图11页

(54) 发明名称

氯苯唑酸的固态形式及其制备方法

(57) 摘要

本发明描述了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式及其制备方法。所述结晶形式还适合作为中间体化合物以制备具有改善的稳定性和纯度的结晶形式1、结晶形式4和结晶形式M。



1.2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式,其特征在于当用铜的 $K\alpha$ 辐射($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)收集时,XRPD图谱包含在9.6、13.5、16.3、18.2、20.4和27.5度 2θ 处的峰。

2.根据权利要求1所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式,其特征在于XRPD图谱还包含至少一个在5.3、6.4、12.3、19.3、22.8和23.5度 2θ 处的峰。

3.根据前述权利要求中任一项所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式,其特征在于DSC图谱具有在135-165°C范围内的放热转变和在 $287 \pm 2^\circ\text{C}$ 处具有峰的吸热转变。

4.根据前述权利要求中任一项所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式,其特征在于具有如图4中所示的热行为的TGA图谱。

5.根据前述权利要求中任一项所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸结晶形式的制备方法,其包含以下步骤:

i.将2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸溶解于选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或其混合物的溶剂中;

ii.将步骤i中获得的溶液添加至选自己烷、庚烷或其混合物的反溶剂中;

iii.分离所得固体。

6.根据权利要求5所述的方法,其中在步骤i中用于溶解2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的溶剂是四氢呋喃。

7.根据权利要求5或6所述的方法,其中在步骤ii中使用的反溶剂是庚烷。

8.根据权利要求1至4中任一项所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式用于制备除形式 α 之外的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式或其盐或加合物的用途。

9.根据权利要求8所述的用途,用于制备基本上纯的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式1。

10.根据权利要求8所述的用途,用于制备基本上纯的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式4。

11.根据权利要求8所述的用途,用于制备基本上纯的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸葡甲胺盐的结晶形式M。

12.一种药物制剂,其包含根据权利要求1-5所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式。

氯苯唑酸的固态形式及其制备方法

发明领域

[0001] 本发明涉及氯苯唑酸(tafamidis)的结晶形式及其制备方法。

[0002] 背景领域

[0003] 2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸(氯苯唑酸)是一种用于延缓患有家族性淀粉样多发性神经病变的成人外周神经功能丧失的药物,该病是一种相对罕见但致命的与转甲状腺素蛋白(transthyetin, TTR)基因的遗传突变相关的疾病,该药物还用于治疗由转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性引起的心脏病(心肌病)(ATTR-CM)。

[0004] 2019年5月,FDA批准了两种单独的用于口服施用的制剂,一种含有氯苯唑酸(Vyndamax[®]),另一种含有氯苯唑酸葡甲胺(Tafamidis Meglumine)(Vyndaqel[®]),用于治疗成人野生型或遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性心肌病(ATTR-CM),以降低心血管死亡率和心血管相关的住院。

[0005] 众所周知,活性成分可能以无定形或不同的结晶形式(多晶型物)存在,或者作为纯化化合物或以其中水分子(水合物)或另一种溶剂(溶剂化物)存在于晶体结构中的形式存在。在水合物和溶剂化物的情况下,活性成分分子数与水或溶剂分子数之间的比率可能会变化,产生化合物的不同固体形式。

[0006] 特别地,无定形固体由分子的无序排列组成,并且不具有可区分的晶格。

[0007] 化合物的特定固体形式可能具有不同于且优于其他结晶变体的物理性质。这些物理性质包括但不限于堆积性质(packing properties)如摩尔体积和密度、热力学性质如熔点和玻璃化转变温度和溶解度、动力学性质如溶解速率、表面性质如润湿性界面张力、处理和过滤性质。这些性质中任何一种的变化都可能影响化合物的化学和药物加工,并且通常可能使得特定的固体形式比其他形式更适合制药和医疗用途或用于以高收率和良好的纯度制备其他多晶型形式。

[0008] 2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸首次描述于WO 2004/056315(2003年12月19日提交)中,其中氯苯唑酸作为化合物(19)公开,最后通过制备型TLC分离酸得到白色固体。

[0009] WO 2016/38500公开了氯苯唑酸(6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑)的多种结晶形式,即形式1、形式2(THF溶剂化物)、形式4、形式6和无定形形式。

[0010] 如本文所用,“氯苯唑酸形式4”是指WO 2016/38500中所述的形式,其特征在于粉末X射线衍射图包含衍射角(2- θ)为15.9、16.9以及任选地18.0、24.1和27.3(均为 ± 0.2)的峰。

[0011] 如本文所用,“氯苯唑酸形式1”是指WO 2016/38500中所述的形式,其特征在于粉末X射线衍射图包含衍射角(2- θ)为28.6的峰,并且还包含衍射角(2- θ)为15.4、16.5、20.2、23.5、26.7、29.0(均为 ± 0.2)的其他峰。

[0012] WO 2013/038351描述了氯苯唑酸的N-甲基-D-葡萄糖胺(葡甲胺)盐,特别是无水形式I,也称为形式M,其具有包含衍射角(2- θ)为10.7、11.8和13.3(均 ± 0.2 ,使用Cu $K\alpha_1$ 辐射)的峰的粉末X射线衍射图,其是欧洲药品管理局(EMA)于2011年9月22日发布的EPAR-公

共评估报告中所述的药品Vyndaqel中存在的固体API形式。

[0013] 发表于Angewandte Chemie Int.Ed.2003,42,2758-2761的文章描述了一种通过真空浓缩快速柱色谱级分(4.9:95:0.1MeOH:CH₂Cl₂:AcOH)以获得氯苯唑酸的方法。根据EP 3191461审查期间提供的信息,由此获得的固体是无定形的,并且在70°C和75%相对湿度下储存1周后,其转化为结晶形式4。

[0014] 在W0 2019/175263中已经描述了氯苯唑酸的多种固体形式,包括与甲酸、三氟乙酸和乙酸的加合物。

[0015] W0 2020/232325涉及氯苯唑酸并描述了无定形形式、形式I(水合物形式,其通过将无定形形式暴露于水蒸气30-33天或从THF/水中获得)、形式II(通过快速冷却或通过7天内缓慢蒸发溶剂从2-甲基THF中获得)、形式III和IV(用乙酸溶剂化)和形式V(无水的或用甲醇溶剂化)。如W0 2020/232325的实施例16至20中所公开,当在100-160°C的真空干燥器中干燥时,形式I、II、III和IV转化为形式4。

[0016] 如W0 2016/38500的欧洲同族专利的审查历史中所记载的,形式1是在室温下热力学稳定的形式,而如上所报道,形式4在高温下更稳定。显然,上述文件中所述的氯苯唑酸的形式1和4以及氯苯唑酸葡甲胺的形式M的制备方法与实验室规模的试验(10mg至1-1.5g)相关,并且尚未被证实适合大规模生产。需要一种替代性的稳健且易于工业化的方法来制备氯苯唑酸的多晶型形式,尤其是结晶形式1和结晶形式4,以及多晶型形式M的氯苯唑酸葡甲胺盐,后者是存在于药物Vyndaqel[®]中的氯苯唑酸形式。本发明的一个目的是提供氯苯唑酸的新结晶形式,其适合于大规模生产并转化成氯苯唑酸的其他结晶形式和其他盐,或者如果需要的话,直接以原样掺入药物剂型中。

发明内容

[0017] 本发明实现了上述这些目的,在一方面,本发明涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸(氯苯唑酸)的新结晶形式,下文也称为形式 α ,所述基本上纯的且稳定的结晶形式的特征在于,当用铜的K α 辐射($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)收集时,XRPD图谱包含至少一个在9.6、13.5、16.3、18.2、20.4和27.5度 2θ 处的峰。

[0018] 在另一方面,本发明涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式 α 的制备方法。

[0019] 在另一方面,本发明涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式 α 在制备除形式 α 之外的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式及其盐或加合物中的用途。

[0020] 在另一方面,本发明涉及包含如上所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式 α 的药物制剂。

[0021] 附图的简要说明

[0022] 图1描绘了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式 α 的示例性X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0023] 图2显示了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式 α (下方的曲线)和形式4(上方的曲线)的XRPD图谱的比较。

[0024] 图3显示了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式 α 的差示扫描量热法(DSC)曲线(11mg;30-300°C;10°C/min)。

[0025] 图4显示了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式 α 的热重分析(TGA)曲线(5°C/min,30-300°C)。

[0026] 图5显示了2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式 α 的红外(IR)光谱。

[0027] 图6显示了在稳定性研究期间涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式 α 的XRPD图谱的比较,这些图谱在室温和80%相对湿度(RH)下在敞口小瓶中放置零天、8天、15天和4周时获得。

[0028] 图7显示了在稳定性研究期间涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式 α 的XRPD图谱的比较,这些图谱在40°C、75%相对湿度(RH)下在敞口小瓶中放置零天、8天、15天和4周时获得。

[0029] 图8显示了在稳定性研究期间涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式4的XRPD图谱的比较,这些图谱在40°C和75%相对湿度(RH)下放置零天、1、3、6个月时获得。

[0030] 图9显示了涉及在储存条件下保存的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式1的XRPD图谱的比较,这些图谱在密闭小瓶中放置零天和8个月时获得。

[0031] 图10显示了涉及在储存条件下保存的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式4的XRPD图谱的比较,这些图谱在密闭小瓶中放置零天和10个月时获得。

[0032] 图11显示了在稳定性研究期间涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸葡甲胺盐的XRPD图谱的比较,这些图谱在40°C和75%相对湿度(RH)下放置零天、1、3、6个月时获得。

[0033] 图12显示了涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式1和重复W02016/038500的实施例2获得的形式4的XRPD图谱的比较。

[0034] 发明详述

[0035] 除非另有说明,本申请中使用的所有术语均应理解为其在技术领域中已知的普通含义。

[0036] 术语“约”包括实验误差的范围,其通常会在进行测量时发生,例如 $\pm 5\%$ 或 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。

[0037] 术语“一堆(mass)”定义了进行物理或化学转化的底物、试剂、溶剂和产物的组合。

[0038] 术语“赋形剂”是指最终药物剂型中包含的除活性成分之外的任何物质,并且其本身通常可能没有治疗效果。赋形剂对于活性物质的施用至关重要,因为它们允许将药物递送至靶位点。赋形剂通常是指进入药物制剂组合物中的原材料,其目的是赋予形状,以促进施用并保存活性成分。此外,它们有助于从外观、稳定性、生物制药特性和患者可接受性的角度表征药物制剂。

[0039] 除非另有说明,在本发明的上下文中,组合物中某一组分的百分比和量是指相对于组合物的总重量而言的所述组分的重量。

[0040] 除非另有说明,在本发明的上下文中,组合物“包含”其他一种或多种组分/元素的表述是指在组合物中一定存在所述组分/元素,并且还可能存在、但不是必需存在除了具体

列举的那些之外的其它组分。换句话说,组合物“包含”一种或多种组分的表述不排除该组合物由或基本上由所列举的一种或多种组分组成。

[0041] 如本文所用,关于特定结晶形式的术语“基本上纯的”是指该结晶形式包含按重量计小于10%、优选小于5%、更优选小于3%、甚至更优选小于1%的该化合物的任何其他物理形式。

[0042] 如本文所用,化合物或组合物A是“纯的”或“完全不含”其他物质(或“由其组成”)的表述是指在所使用的仪器或方法的检测范围内,在A中不能检测到除那些具体指示的物质之外的物质。

[0043] 如本文所用,术语“化合物或组合物A基本上不含其他物质”或“基本上由A组成”是指使用本领域技术人员已知的分析方法和技术只能检测到微量的除A之外的物质(如果有的话)。

[0044] 除非另有说明,在本发明的上下文中,对于某一参数,例如混合物中一种组分的重量,所指示的值范围包括该范围的上限和下限,例如如果混合物中组分A的重量或体积含量表示为“X至Y”,则A的含量可以是X、Y或任何中间值。

[0045] “多晶型稳定”是指本发明的结晶形式当储存(I)在70°C减压下至少1小时(优选5小时,更优选10小时,甚至更优选12小时),(II)在60°C下至少1天(优选5天,更优选10天,甚至更优选15天),(III)在40°C和75%相对湿度(RH)下至少1天(优选8天,更优选15天,甚至更优选1个月,有利地6个月),和/或在室温和不超过80%的相对湿度(RH)下至少5天(优选1个月,更优选8个月,甚至更优选10个月)时,如通过在X射线粉末衍射图(XRPD)中没有不同结晶形式的峰所评估的那样,本发明的结晶形式没有显示出转变为不同结晶形式的迹象。

[0046] “化学稳定”是指本发明的固体形式在加速条件下储存时没有表现出降解,例如当储存(I)在至少70°C减压条件下至少1小时(优选5小时,更优选10小时,甚至更优选12小时),(II)在60°C下至少1天(优选5天,更优选10天,甚至更优选15天),(III)在40°C和75%相对湿度(RH)下至少1天(优选8天,更优选15天,甚至更优选1个月,有利地6个月),和/或在室温和不超过80%的相对湿度(RH)下至少5天(优选1个月,更优选8个月,甚至更优选10个月)。

[0047] “无降解”是指就新杂质的形成和那些已经存在的图谱相对于初始图谱含量的增加(例如,小于0.1%的面积增加)而言,样品的HPLC分析没有表现出纯度的显著降低。

[0048] 涉及2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸及其盐的“储存条件”是指所有形式在室温、环境压力和不超过80%的相对湿度(RH)下储存在密闭容器中。

[0049] 在稳定性研究中使用的“A型”容器是指收集在塑料(HPDE)桶中的拉链封口透明双层聚乙烯袋。

[0050] “B型”是指一种附加稳定性容器,其由插入四层热封铝袋的拉链封口透明双层聚乙烯袋组成。

[0051] 如欧洲药典所报道,室温是指15-25°C之间的温度范围。

[0052] 除非另有说明,与XRPD图谱中的峰相关的数据是指在由于仪器测量而产生的常见不确定性范围内,当用铜的K α 辐射($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)收集时,通常为 ± 0.2 度 2θ 。

[0053] 在一个实施方案中,本发明提供了命名为形式 α 的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁

唑-6-甲酸的结晶形式,其特征在于当用铜的K α 辐射($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)收集时,XRPD图谱包含至少一个在9.6、13.5、16.3、18.2、20.4和27.5度 $2\theta (\pm 0.2)$ 处的峰。

[0054] 优选地,所述2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噻唑-6-甲酸的结晶形式的特征还在于XRPD图谱还包含至少一个在5.3、6.4、12.3、19.3、22.8和23.5度 $2\theta (\pm 0.2)$ 处的峰。

[0055] 作为非限制性实施例,下文提供了代表性形式 α XRPD图谱的完整峰值列表(I/I₀=相对强度):

No.	$2\theta [^\circ]$	d [\AA]	I/I ₀
1	3.81	23.1984	10.16
2	5.25	16.8390	33.11
3	6.07	14.5727	79.46
4	6.41	13.7958	295.89
5	6.77	13.0659	75.28
6	7.50	11.7852	28.93
7	9.06	9.7607	15.21
8	9.62	9.1922	62.16
9	11.45	7.7266	119.85
10	12.32	7.1860	22.14
11	12.89	6.8670	12.45
12	13.53	6.5427	661.51
13	15.38	5.7607	9.19
14	16.27	5.4489	384.38
15	18.20	4.8740	116.72
16	19.31	4.5966	302.81
[0056] 17	20.36	4.3613	1000.00
18	21.49	4.1346	62.49
19	22.75	3.9083	223.09
20	23.52	3.7824	240.77
21	24.33	3.6580	104.39
22	24.78	3.5936	20.12
23	26.88	3.3173	117.24
24	27.47	3.2472	728.94
25	28.92	3.0875	11.18
26	30.68	2.9146	72.66
27	31.70	2.8227	15.96
28	32.21	2.7795	13.99
29	34.27	2.6169	17.89
30	34.99	2.5647	29.78
31	35.53	2.5266	21.55
32	36.80	2.4426	13.14
33	37.37	2.4063	15.25
34	39.13	2.3022	8.44

[0057] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及如上所述的结晶形式 α ,其特征还在于与图3所示相似的DSC图谱,即具有在约135 $^\circ\text{C}$ 至约165 $^\circ\text{C}$ 范围内的放热转变和 $287 \pm 2^\circ\text{C}$ 处具有峰的吸热转变,和/或在于如图4所示的代表热行为的TGA图谱,和/或具有1695、1573、1547、

1437、1420、1298、1276、882、862、772、745、725、678、665、534 cm^{-1} 中至少一个的IR光谱。

[0058] 如图7和8所报道,发现根据本发明的形式 α 是化学和物理稳定的,因为在不同湿度下于15至60 $^{\circ}\text{C}$ 之间储存数周后,它不会改变其多晶型形式,其化学纯度也不会降低。根据本发明,该特征允许氯苯唑酸的形式 α 可以用作中间体来生产氯苯唑酸的其他结晶形式(例如WO 2016/38500中所述的形式1或形式4)或通过适合于大规模生产的方法获得基本上纯的结晶形式的盐,例如葡甲胺盐。

[0059] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种制备如上所述的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式 α 的方法,包括以下步骤:

[0060] i. 将2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸溶解于选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃及其混合物的溶剂中;

[0061] ii. 将步骤i中获得的溶液添加至选自己烷、庚烷及其混合物的反溶剂中;

[0062] iii. 分离所得固体。

[0063] 优选地,在所述形式 α 的制备方法中,在步骤i中用于溶解2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的溶剂是四氢呋喃。

[0064] 优选地,在所述形式 α 的制备方法中,在步骤ii中使用的反溶剂是庚烷。

[0065] 在一个优选的实施方案中,在根据本发明的方法中,所述氯苯唑酸/溶剂的重量/体积比为1:5至1:30,更优选为1:18至1:28。

[0066] 在一个优选的实施方案中,在根据本发明的方法中,所述溶剂/反溶剂的体积/体积比为1:1至1:5,优选1:1.5至1:3.5。

[0067] 在一个优选的实施方案中,在根据本发明的方法中,步骤i在30至80 $^{\circ}\text{C}$,更优选40至70 $^{\circ}\text{C}$ 或55至65 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内进行。

[0068] 在一个优选的实施方案中,在根据本发明的方法中,步骤ii在-30至25 $^{\circ}\text{C}$,更优选-20至20 $^{\circ}\text{C}$ 或-15至10 $^{\circ}\text{C}$ 下进行。

[0069] 在一个实施方案中,本发明涉及如上所定义的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式 α 用于制备除形式 α 之外的2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的固体形式或其盐或加合物的用途。

[0070] 优选地,本发明涉及由固体形式 α 制备2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式1或4。

[0071] 更优选地,本发明涉及使用固体形式 α 作为中间体制备2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式1,其中将所述形式 α 悬浮于高沸点溶剂例如1,3,5-三甲苯、二甲苯、氯苯中,在100 $^{\circ}\text{C}$ 至140 $^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下持续1至24小时,更优选在125 $^{\circ}\text{C}$ 至135 $^{\circ}\text{C}$ 之间持续15至20小时。将所得悬浮液在相同温度范围下持续搅拌约24小时,优选约17小时,然后将其冷却至20-25 $^{\circ}\text{C}$ 并用常规技术过滤。将过滤的固体用反应中使用的相同的溶剂洗涤并在45-50 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥约1至约24小时,优选约10至约18小时。

[0072] 有利地,本发明涉及使用固体形式 α 作为中间体制备2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的形式4,其中将所述形式 α 在真空中于100 $^{\circ}\text{C}$ 至150 $^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下进行干燥,持续约1至约24小时,更优选在125 $^{\circ}\text{C}$ 至135 $^{\circ}\text{C}$ 之间持续约1至约20小时,优选约10至约16小时。

[0073] 发现根据本发明获得的氯苯唑酸的结晶形式1和结晶形式4是使用合适且可规模

化的方法以基本上纯的结晶形式获得。所述形式是化学和物理稳定的,尤其是如果保持在储存条件下,它们不会改变其XPRD图谱并且不会表现出降解。此外,分析第一组稳定性数据可以证明,如果在40°C和75%相对湿度(RH)下储存几个月,形式4具有化学和物理稳定性。

[0074] 相比之下,发现通过以多克规模再现现有技术的方法,例如在实验部分作为非限制性实施例报道的通过W02016/038500的实施例2的方法获得的固体氯苯唑酸含有可检测量的除形式4之外的结晶形式,如图12所示。

[0075] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及从氯苯唑酸的固体形式 α 开始制备氯苯唑酸盐,优选氯苯唑酸的葡甲胺盐。

[0076] 优选地,氯苯唑酸葡甲胺盐通过在20-25°C下将形式 α 悬浮于选自甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇与水的溶剂混合物中获得。更优选地,将形式 α 悬浮于由体积比分别为约3:1至约6:1、优选5:1的异丙醇和水组成的混合物中。然后添加葡甲胺并将所得悬浮液加热直至完全溶解。将获得的溶液冷却至10-15°C约1至约5小时,优选约1-2小时后,通过常规过滤技术回收氯苯唑酸葡甲胺盐,用反应过程中使用的相同溶剂混合物洗涤并在约45-50°C下真空干燥约1至约20小时,优选约10至约16小时。第一组稳定性数据显示氯苯唑酸葡甲胺盐是本发明以基本上纯的且稳定的多晶型形式M获得。

[0077] 在一个实施方案中,本发明提供了药物制剂,其包含2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-甲酸的结晶形式 α 和任选地至少一种赋形剂。

[0078] 提供以下实施例以说明本发明的具体实施方案,而不是有意限制其范围。

[0079] 用于表征实施例中所得晶体的仪器和方法如下:

[0080] X射线粉末衍射分析(XRPD)在Bruker D8 Advance X射线粉末衍射仪上在约25°C和环境湿度(例如25-35%)下进行,使用Cu K α 管(40kV、40mA、 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)作为X射线源,配备线性Lynxeye XE-T位置敏感检测器,该检测器距离样品250mm。将镍过滤器(0.0125mm厚)安装在主梁上。数据收集以耦合模式、 θ - θ 配置进行,角度范围至少为3°2 θ 到40°2 θ ,扫描步长为0.02°。将细粉末样品置于硅低背景板的12mm \times 0.2mm空腔中的平坦薄层中,该硅低背景板固定在适合自动进样器位置的样品架上。该仪器预先用NIST SRM 1976b校准。通过布鲁克衍射(Bruker Diffraction)测量中心软件进行数据采集;通过Crystal Impact Match!或Bruker Diffrac.EVA软件进行数据细化。

[0081] 差示扫描量热法(DSC):DSC测试通过使用Mettler-Toledo DSC1 Stare系统进行。用于校准。将准确称重的样品(3-5mg)置于敞口铝制通风盘中,并在80mL/min氮气吹扫下以10°C/min的速率加热。研究范围为30°C至300°C。

[0082] TGA分析通过Perkin-Elmer Pyris 1TGA在30-300°C的热范围和氮气流下以5°C/min的扫描速率进行。

[0083] 将约5mg粉末装入热天平的铂坩埚中。

[0084] 傅里叶变换红外分析(FT-IR):使用配备通用衰减全反射(Universal Attenuated Total Reflectance,ATR)和Spectrum 10TM软件的Spectrum Two FTIR分光光度计进行FT-IR分析。通过在4000~450cm⁻¹的范围内以4.0cm⁻¹的分辨率进行16次扫描来进行测量。

[0085] 用于实验中的氯苯唑酸是根据现有技术所述的方法制备的,例如Proc.Natl.Acad.Sci USA,Tafamidis,a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade,2012June,109(24),9629-34中所报道

的方法。

[0086] 实施例1

[0087] 氯苯唑酸形式 α 的制备

[0088] 在60-65℃下将氯苯唑酸(10g)溶解于四氢呋喃(220mL)中。将所得溶液通过硅藻土(Hyflo[®])床过滤。将滤液加热至60-65℃并将获得的澄清溶液滴加到冷却至-15/-10℃的庚烷(730mL)中。将所得悬浮液在相同温度下持续搅拌1-2小时,然后过滤。将固体在45-50℃下真空干燥16小时并通过XRPD分析。

[0089] 获得氯苯唑酸形式 α 。

[0090] 产量:8.5g

[0091] 实施例2

[0092] 氯苯唑酸形式4的制备

[0093] 将根据实施例1中方法获得的氯苯唑酸形式 α (8.5g)在130℃下真空干燥2小时。通过XRPD分析所得固体。

[0094] 如图10(初始数据)所示,氯苯唑酸以基本上纯的结晶形式4获得。

[0095] 如图10所示,如果在密闭小瓶中在储存条件下保存10个月,所获得的氯苯唑酸形式4不会改变其XRPD图谱。

[0096] 产量:8.5g

[0097] 实施例3

[0098] 氯苯唑酸形式1的制备

[0099] 将氯苯唑酸形式 α (3g)悬浮于1,3,5-三甲苯(均三甲苯)(30mL)中并加热至130-135℃。将所得悬浮液在相同温度下持续搅拌17小时,然后冷却至20-25℃并过滤。用均三甲苯(5mL)洗涤固体,在45-50℃下真空干燥16小时并通过XRPD分析。

[0100] 如图9(初始数据)所示,氯苯唑酸以基本上纯的结晶形式1获得。

[0101] 如图9所示,如果在密闭小瓶中在储存条件下保存8个月,所获得的氯苯唑酸结晶形式1不会改变其XRPD图谱。

[0102] 产量:3g

[0103] 实施例4

[0104] 氯苯唑酸葡甲胺(形式M)的制备

[0105] 将氯苯唑酸形式 α (10g)在20-25℃下悬浮于异丙醇/水5:1的溶剂混合物(300mL)中。添加葡甲胺(6.8g,1.07当量)并将所得悬浮液在80℃下溶解。将获得的溶液缓慢冷却至10-15℃。将所得悬浮液在相同温度下持续搅拌1-2小时,然后过滤。用相同的溶剂混合物(15mL)洗涤固体,在45-50℃下真空干燥16小时并通过XRPD分析。

[0106] 如图11(初始数据)所示,氯苯唑酸葡甲胺以基本上纯的结晶形式M获得。

[0107] 产量:14.9g

[0108] 实施例5

[0109] 由湿的形式 α 制备氯苯唑酸形式4

[0110] 将氯苯唑酸(15Kg)在55-60℃下溶解于四氢呋喃(375L)中。将所得溶液通过硅藻土(Hyflo[®])床过滤。将滤液加热至55-60℃并将获得的澄清溶液滴加到冷却至-15/-10℃的

庚烷(750L)中。将所得悬浮液在相同温度下持续搅拌1-2小时,然后过滤。将固体在120-125℃下真空干燥数小时,直至其完全转化为形式4。

[0111] 产量:14.2kg

[0112] 实施例6(比较):氯苯唑酸结晶形式4的制备

[0113] (在多克规模上重复W02016/038500的实施例2)

[0114] 将氯苯唑酸形式1(5g)悬浮于四氢呋喃(200mL)中并将混合物在75℃下加热。

[0115] 将热溶液用预热的0.2 μ m尼龙过滤器过滤至用冰/水浴冷却的含有甲苯(670mL)的容器中。

[0116] 将所得溶液在冰箱(-10/-15℃)中保存过夜。

[0117] 过滤所得固体并真空干燥。

[0118] 通过XRPD分析固体,如图12显示,使用该实验方法在多克规模上获得了被多晶型形式1污染的多晶型形式4的氯苯唑酸。

[0119] 产量:2g

[0120] 实施例7:稳定性研究

[0121] 7a.形式 α

[0122] 每瓶含有100mg本发明的 α 形式的小瓶在以下条件下储存,其中RH是指相对湿度:

[0123] -室温(RT)和80%RH,敞口小瓶

[0124] -40℃和75%RH,敞口小瓶

[0125] 在储存前(初始数据)、储存8天、15天和4周,使用X射线粉末衍射图(XRPD)分析样品以评估结晶形式的任何变化,并使用HPLC来测量化学纯度。

[0126] 如图6和7所示,4周后记录的X射线粉末衍射图(XRPD)没有显示 α 形式转变为不同结晶形式的迹象。

[0127] HPLC分析表明,就新杂质的形成和那些已经存在的图谱相对于初始获得的图谱的含量增加而言,本发明的 α 形式没有表现出纯度的显著降低。

[0128] 7b.由形式 α 获得的形式4

[0129] 根据本发明获得的700mg的氯苯唑酸形式4在以下条件下储存,其中RH指相对湿度:

[0130] -40℃和75%RH,A型容器。

[0131] 在储存前(初始数据)、储存1个月、3个月、6个月后,使用X射线粉末衍射图(XRPD)分析样品以评估结晶形式的任何变化,并使用HPLC测量化学纯度。

[0132] 如图8所示,6个月后记录的X射线粉末衍射图(XRPD)没有显示转变为不同结晶形式的迹象。

[0133] HPLC分析表明,就新杂质的形成和那些已经存在的图谱相对于初始获得的图谱的含量增加而言,本发明的 α 形式没有表现出纯度的显著降低。

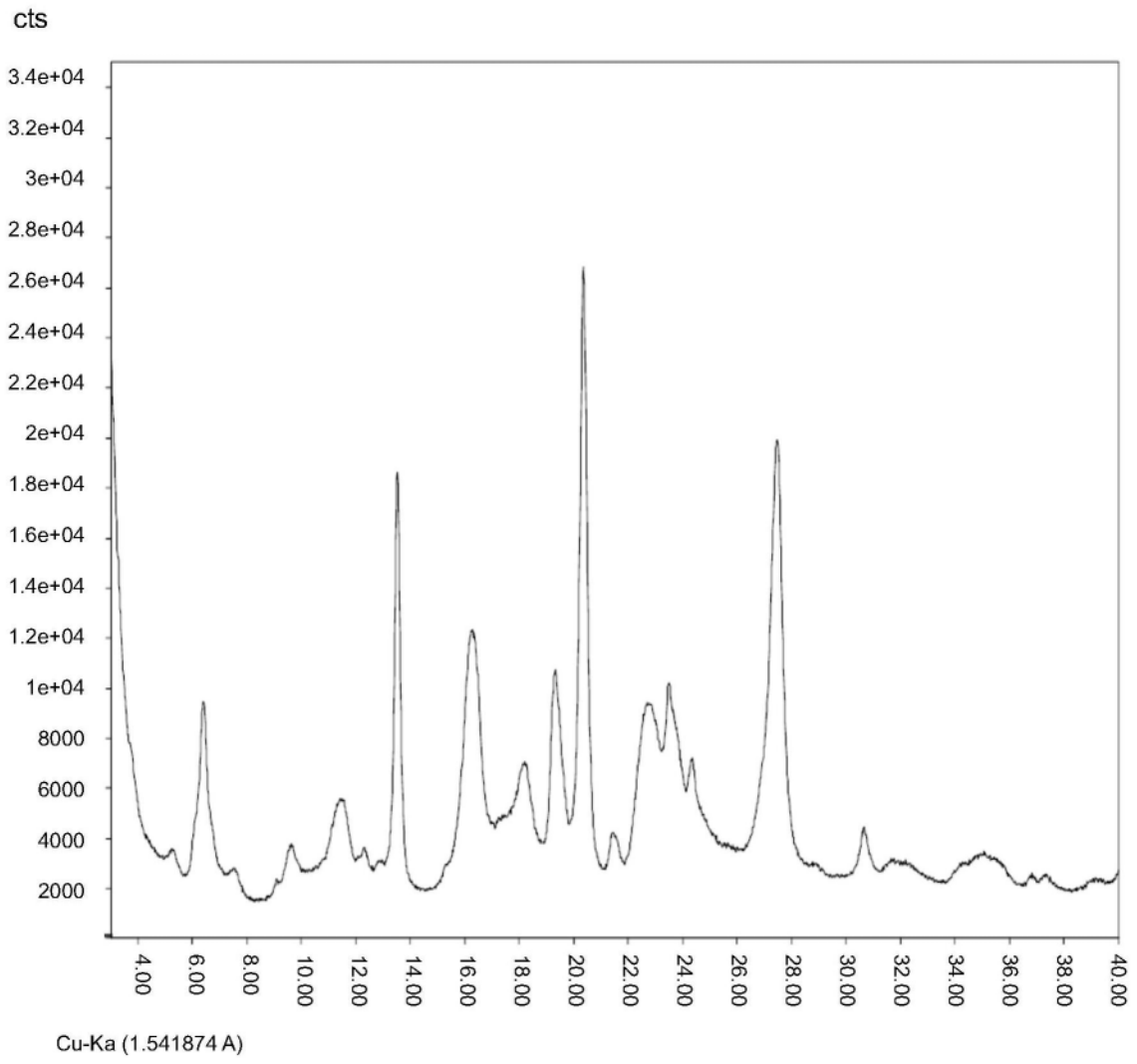


图1

cts

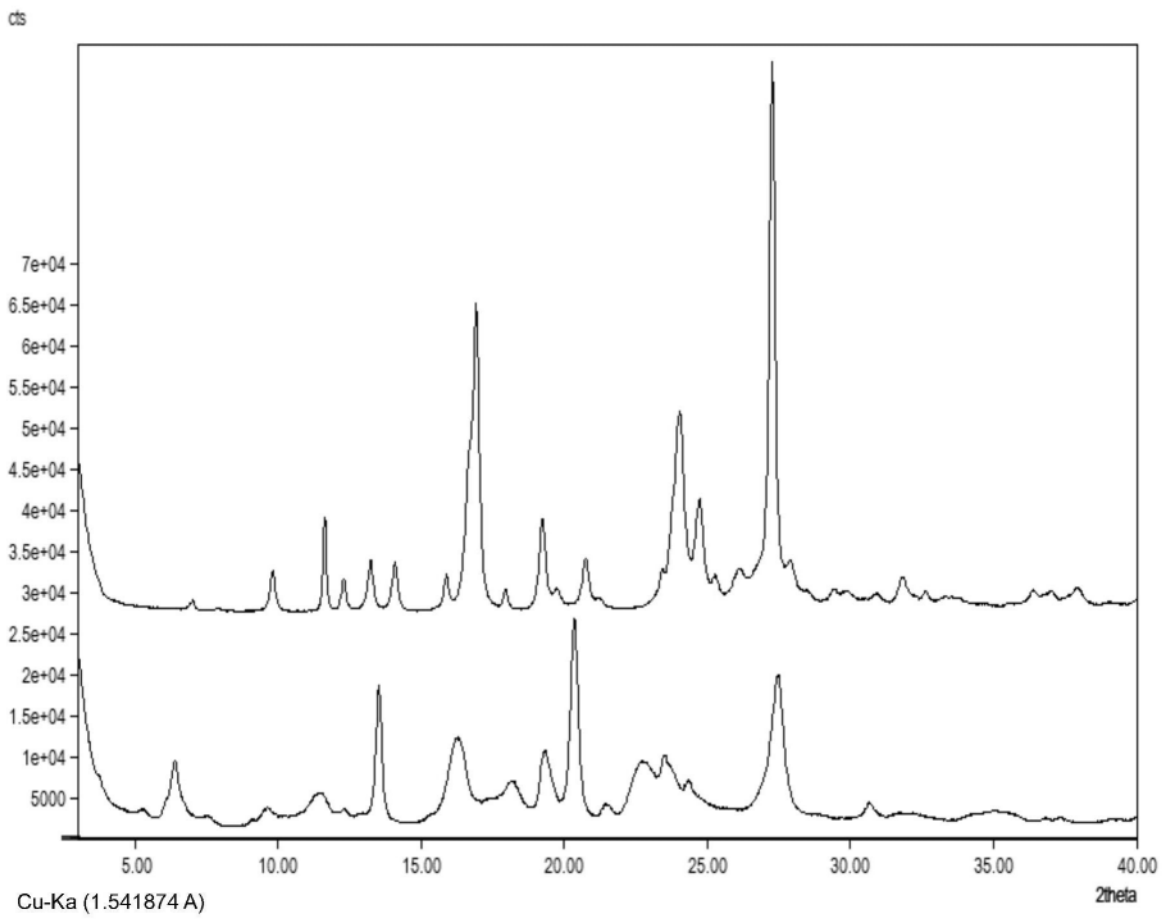


图2

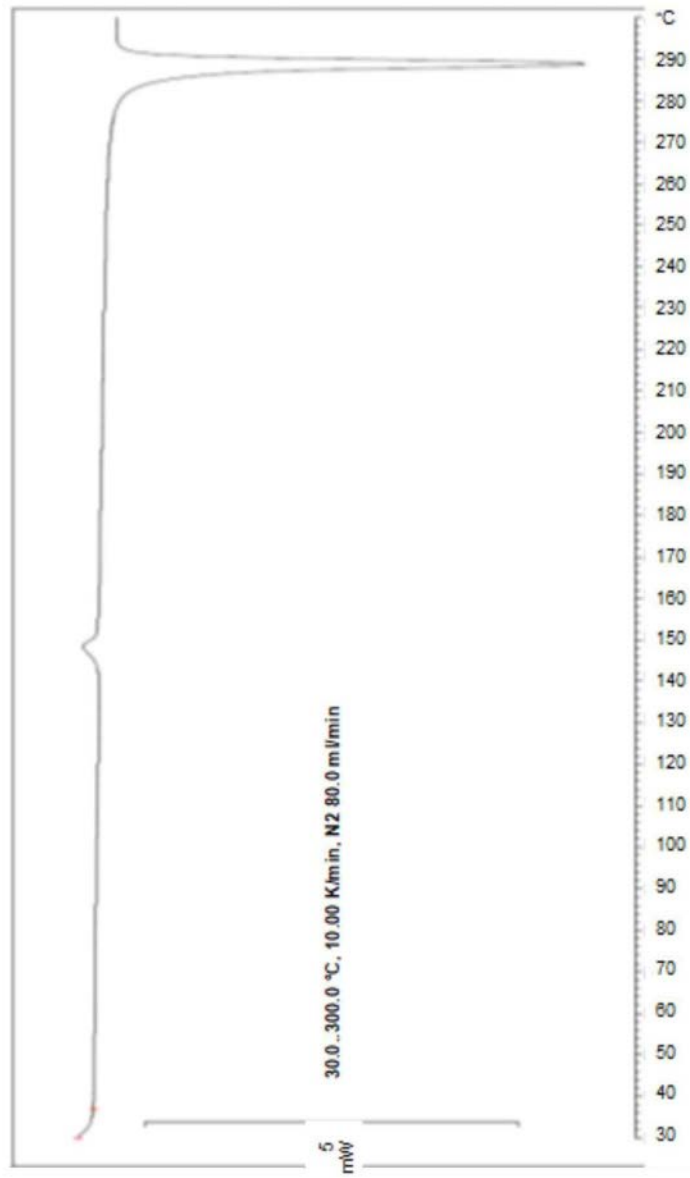


图3

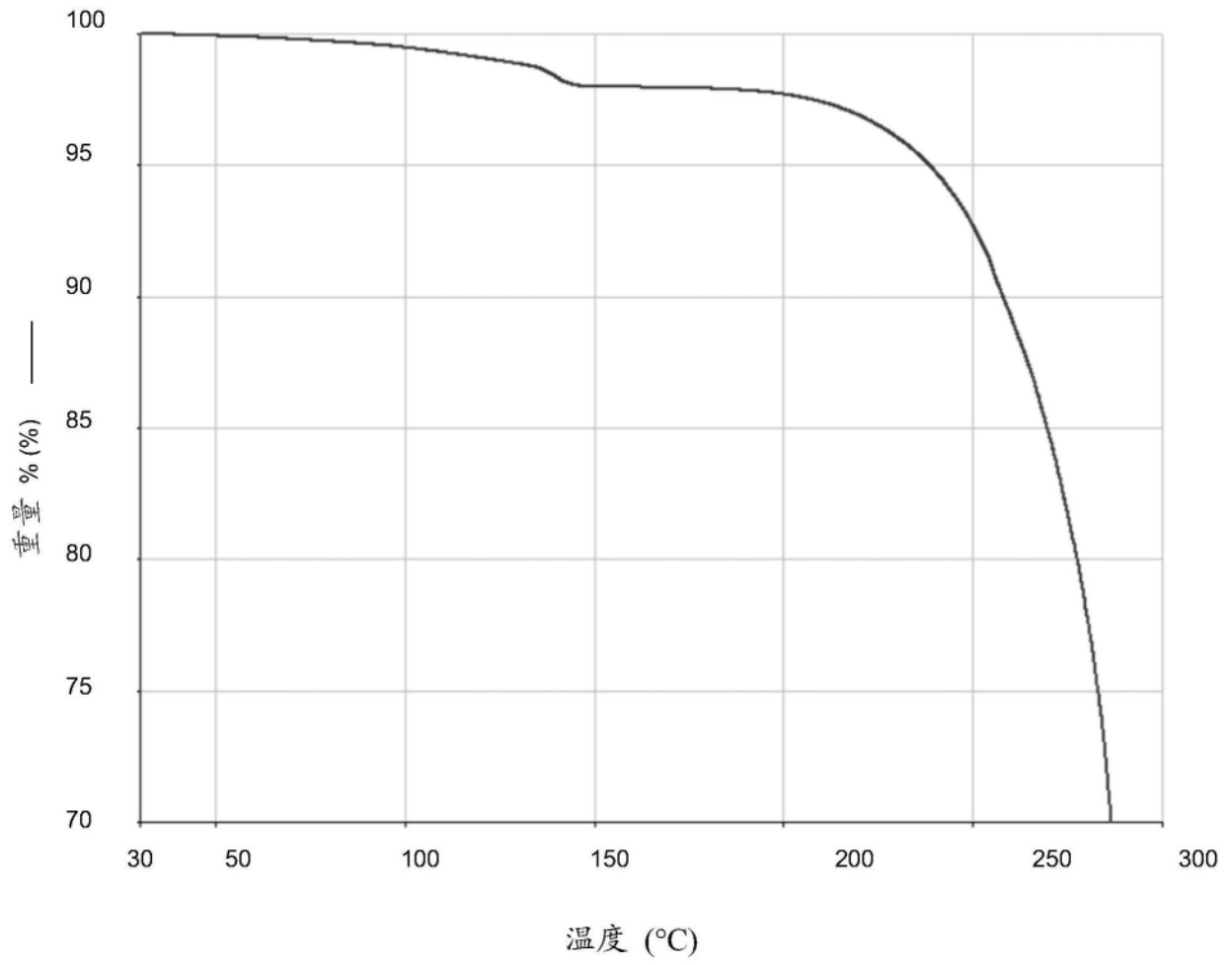


图4

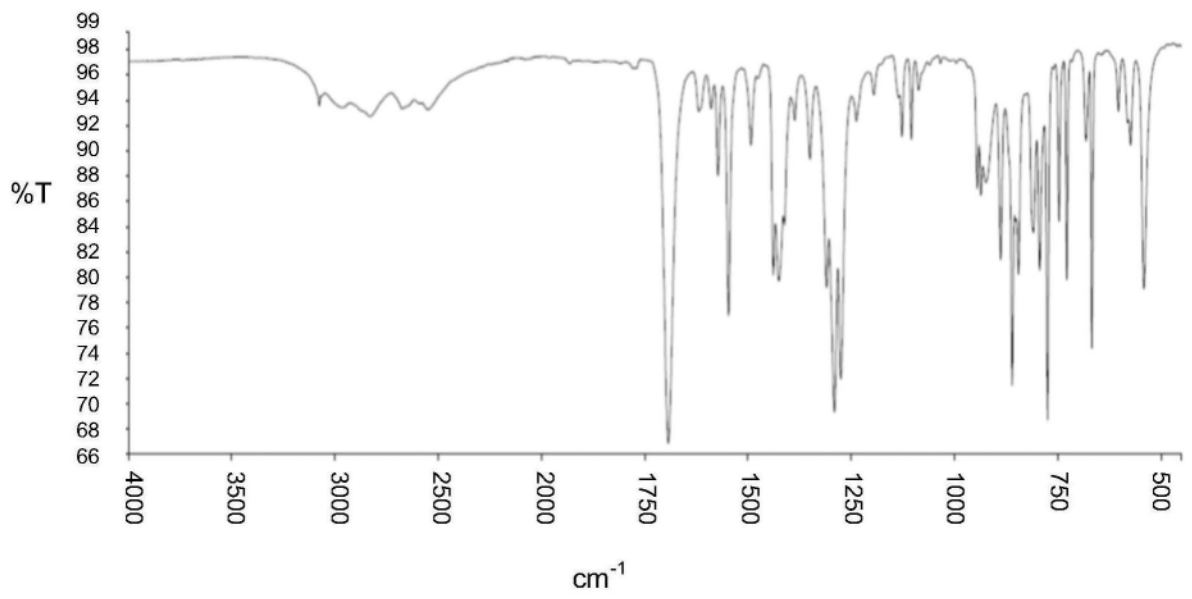


图5

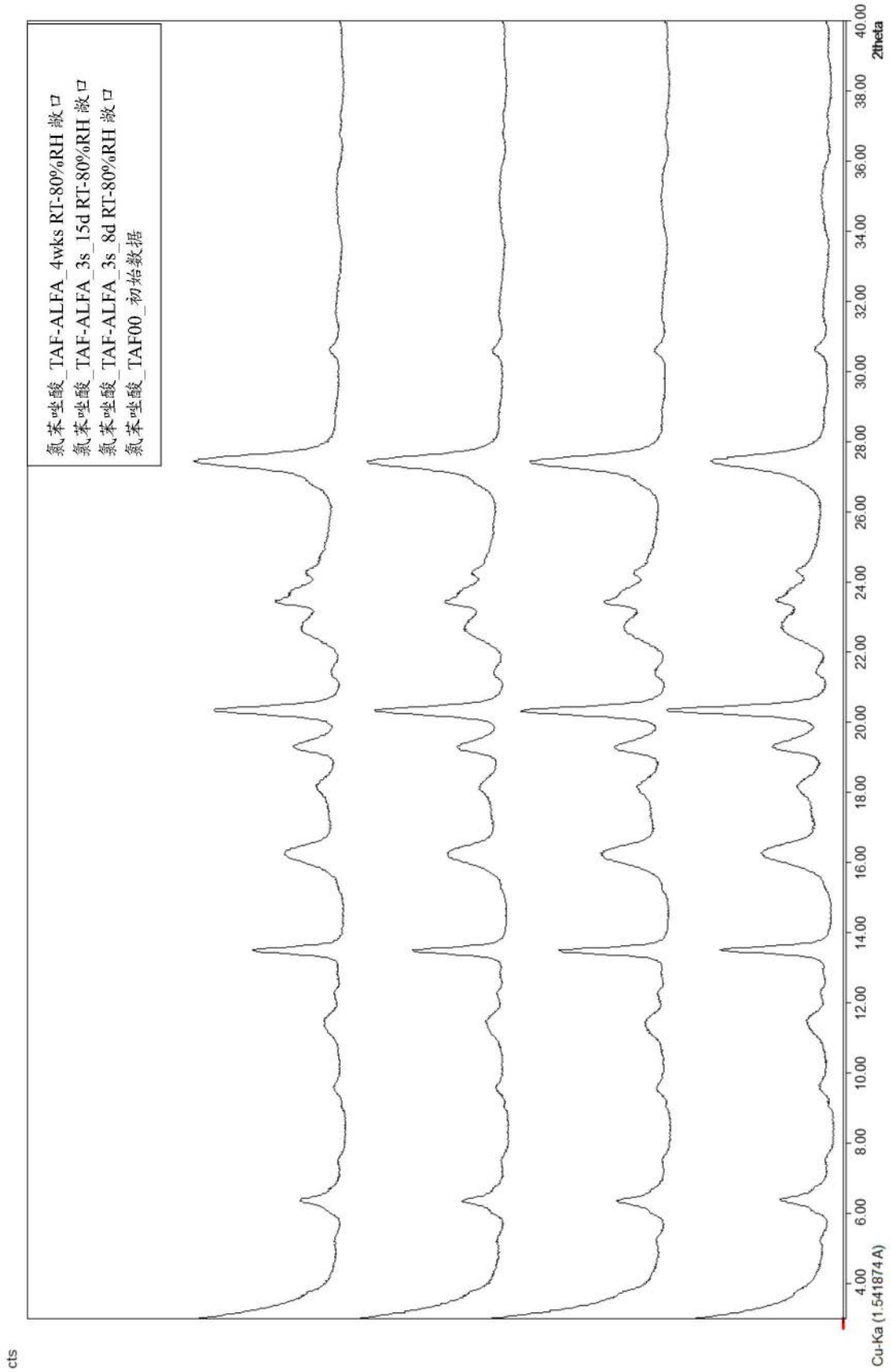


图6

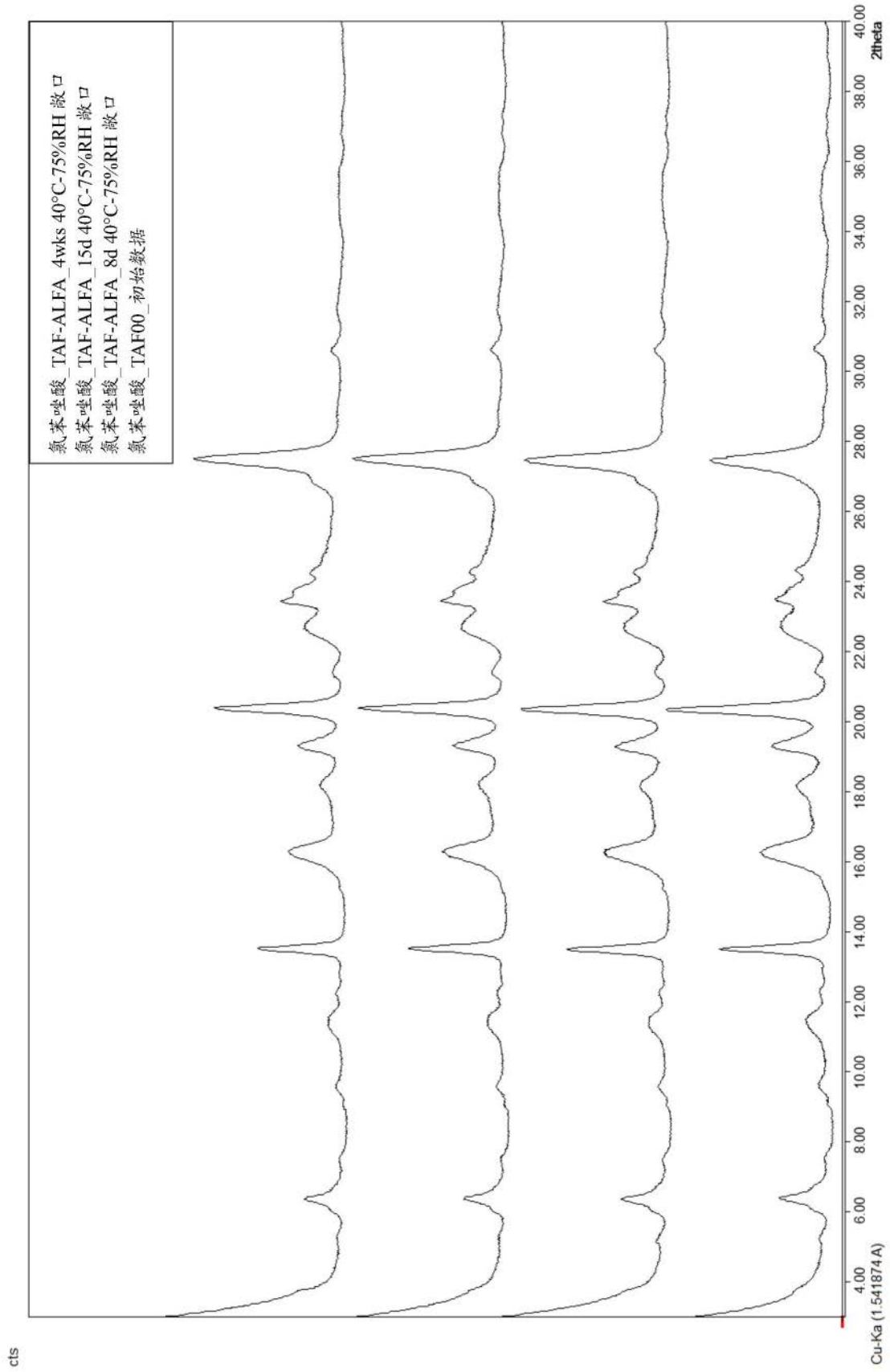


图7

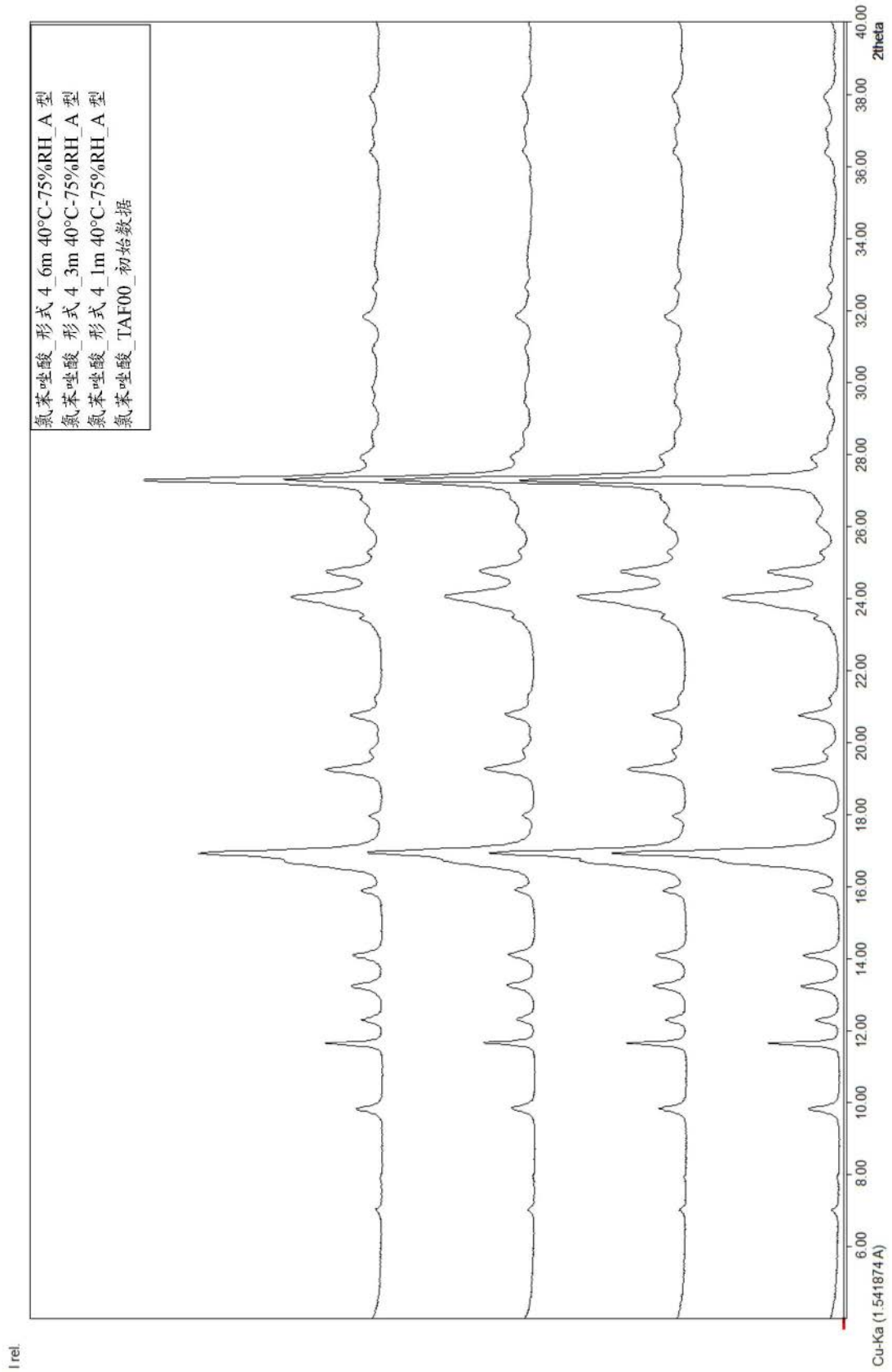


图8

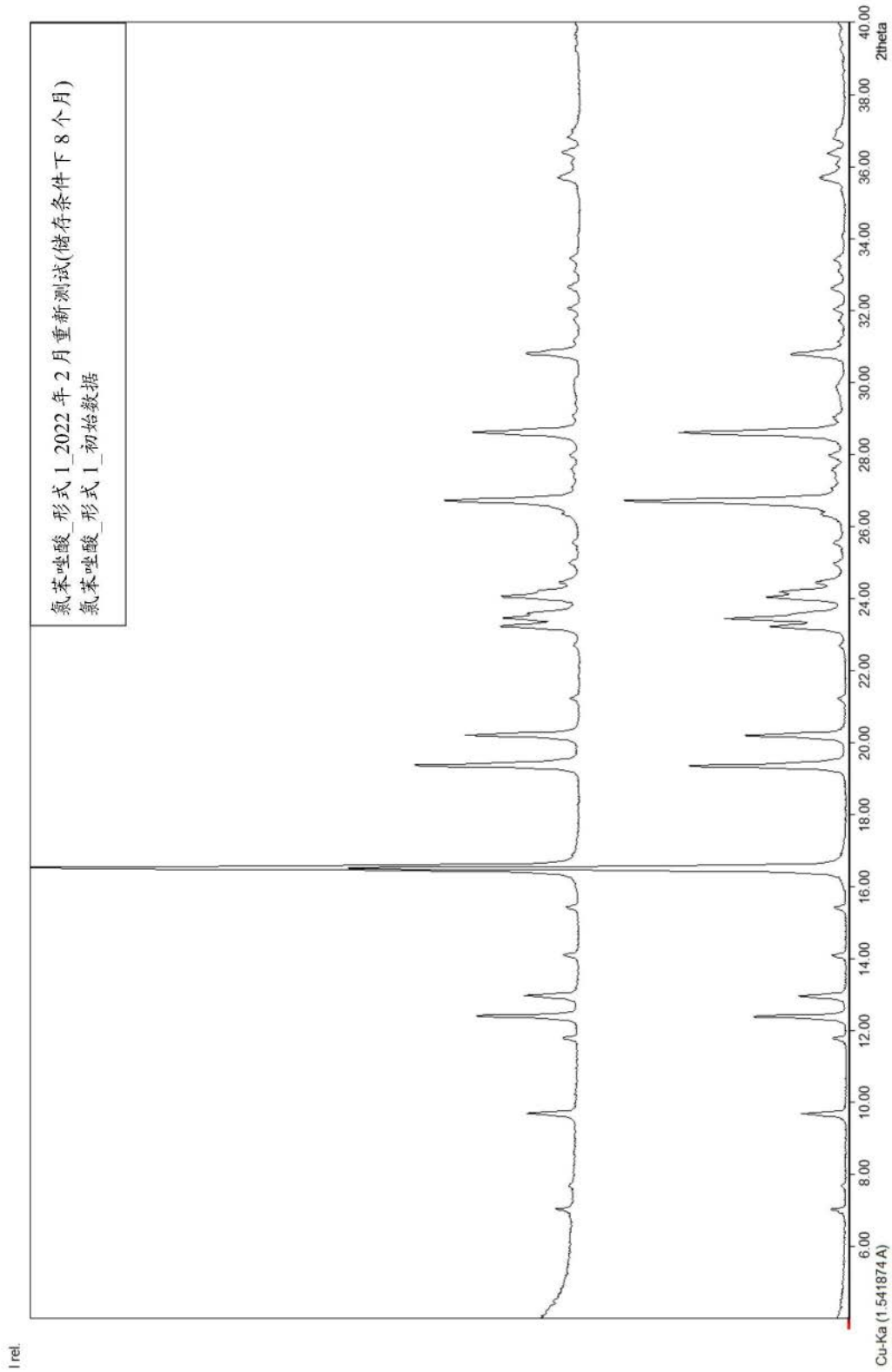


图9

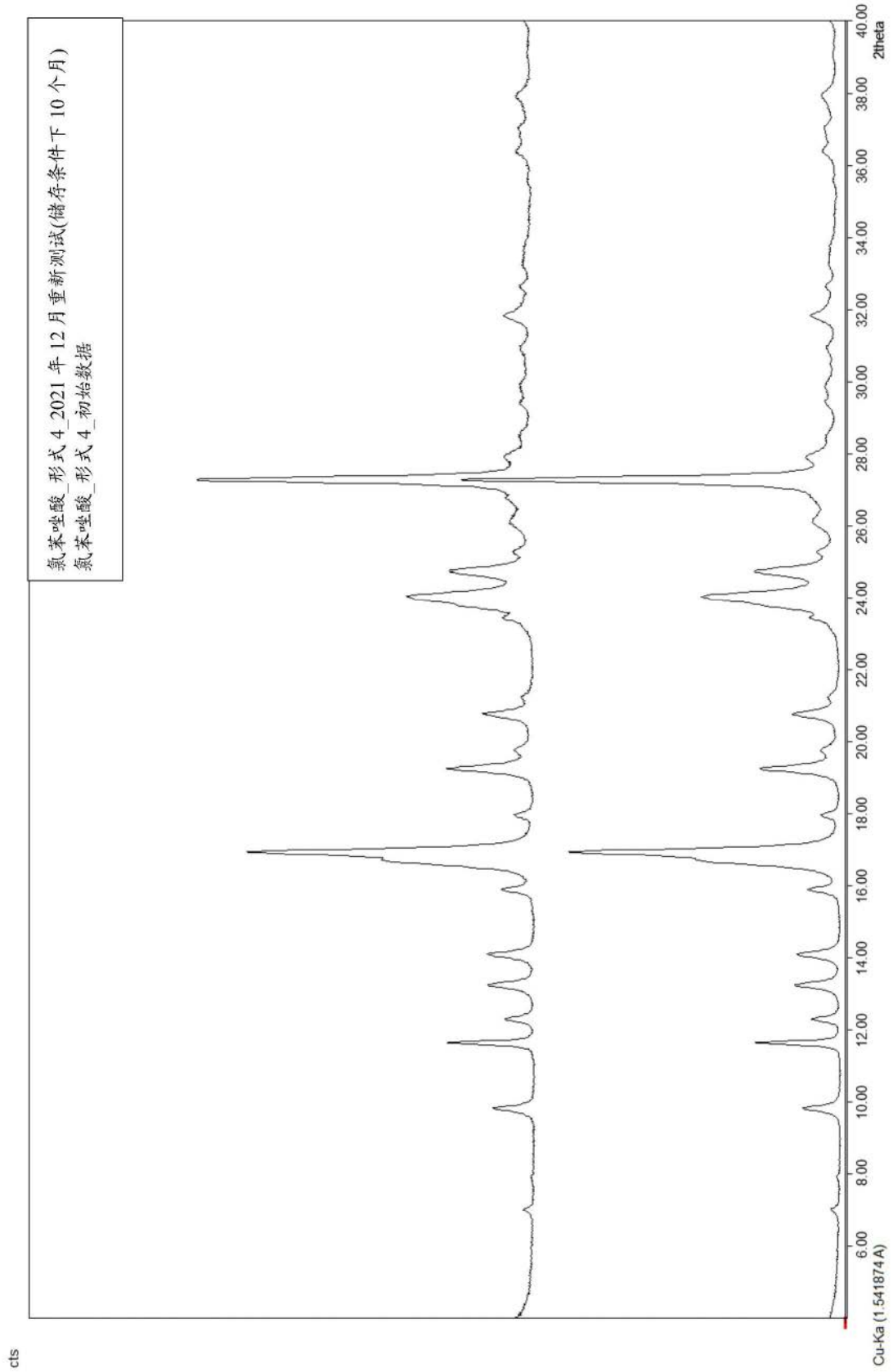


图10

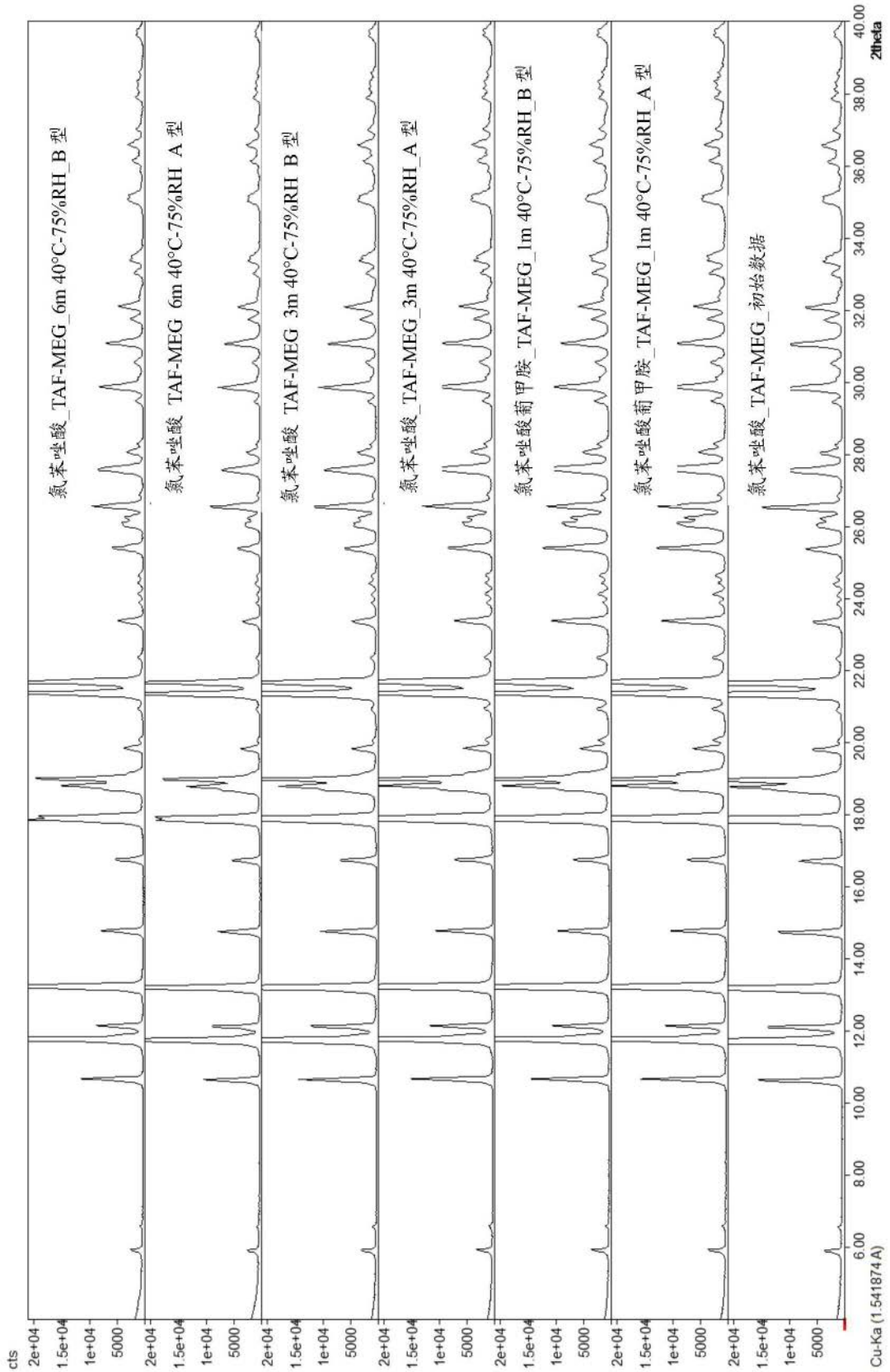


图11

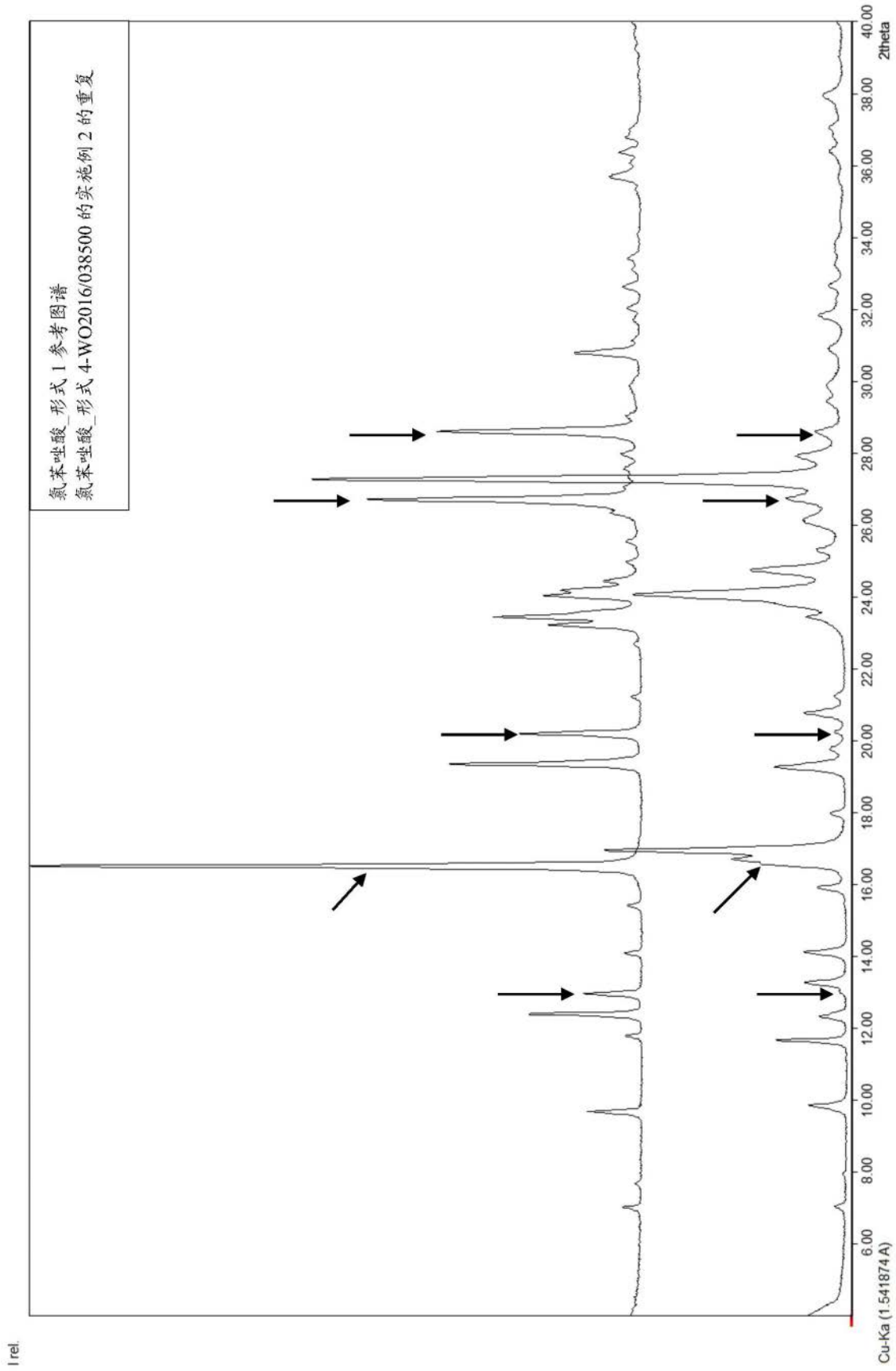


图12