



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105431147 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 23

(21) 申请号 201580001333. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2015. 02. 05

A61K 31/4439(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/937, 393 2014. 02. 07 US

61/937, 404 2014. 02. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/014589 2015. 02. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/120133 EN 2015. 08. 13

(71) 申请人 全球血液疗法股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 Z. 李

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

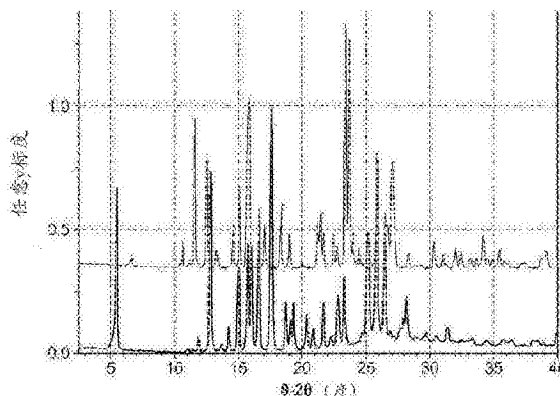
权利要求书2页 说明书38页 附图25页

(54) 发明名称

2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛的游离碱的结晶多晶型物

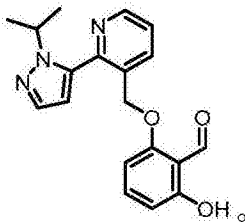
(57) 摘要

本文披露了2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物1)的结晶游离碱非溶剂化物形式,如游离碱形式I、形式II和物质N。还披露了2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物1)的结晶游离碱溶剂化物。



通过模式匹配v3.0.4 (PatternMatch v3.0.4) 采样

1. 化合物1的结晶非溶剂化物:



化合物 1

2. 如权利要求1所述的结晶非溶剂化物,其基本上不含化合物1的溶剂化多晶型物。

3. 一种包含如权利要求1所述的结晶非溶剂化物的组合物。

4. 如权利要求1所述的结晶非溶剂化物,其中该结晶非溶剂化物包括形式I、形式II或物质N中的一种或多种,其中

形式I被表征为选自 12.82° 、 15.74° 、 16.03° 、 16.63° 、 17.60° 、 25.14° 、 25.82° 和 26.44° (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)中的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

形式II被表征为选自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)中的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);并且

物质N被表征为选自 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 和 $23.48^\circ 2\theta$ (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)中的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。

5. 如权利要求4所述的结晶非溶剂化物,其中该结晶非溶剂化物包括形式II。

6. 如权利要求4所述的结晶非溶剂化物,其中该结晶非溶剂化物包括物质N。

7. 一种制备如权利要求1所述的结晶非溶剂化物的方法,该方法包括使化合物1的盐在溶剂中浆化并且使化合物1的该盐歧化而形成该结晶非溶剂化物。

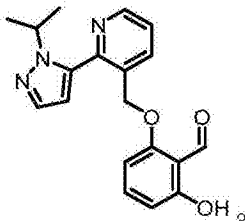
8. 治疗有效量的如权利要求1所述的结晶非溶剂化物用于增加血红蛋白S的氧亲和力的用途。

9. 治疗有效量的如权利要求3所述的组合物用于增加血红蛋白S的氧亲和力的用途。

10. 治疗有效量的如权利要求1所述的结晶非溶剂化物用于治疗与镰状细胞贫血相关的缺氧的用途。

11. 治疗有效量的如权利要求3所述的组合物用于治疗与镰状细胞贫血相关的缺氧的用途,方法包括向对该组合物有需要的受试者给药。

12. 化合物1的结晶溶剂化物:



化合物 1

13. 如权利要求12所述的结晶溶剂化物,其基本上不含化合物1的非溶剂化多晶型物。

14. 一种包含如权利要求12或权利要求13所述的结晶溶剂化物的组合物。

15. 如权利要求12所述的结晶溶剂化物,包括物质E、物质F、物质G、物质H、物质J、物质

K、物质L、物质M、物质O或物质P中的一种或多种。

16. 如权利要求15所述的结晶溶剂化物,其中:

物质E被表征为选自8.69、11.73、12.10、15.26、16.11、17.45、22.39、22.55和23.70±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质F被表征为选自8.47、8.81、12.75、13.17、14.92、15.63、17.01、23.73和24.07±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质G被表征为选自8.47、11.45、12.62、14.66、15.69、17.01、18.47、20.32、22.61、23.08、23.43和23.70±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质H被表征为选自8.61、11.67、15.33、16.28、17.28、22.58、23.51和25.77±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质J被表征为选自8.52、8.88、12.79、15.04、15.61、17.11、22.81、23.87、24.17、24.62和26.44±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质K被表征为选自8.52、8.83、11.35、15.04、15.74、17.11、23.46、23.58、24.08、和25.99±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);

物质L被表征为选自8.61、8.78、11.67、14.94、15.28、16.14、17.30、22.75、23.71、和26.05±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);并且

物质M被表征为选自7.74、10.05、12.82、15.33、16.80、20.82、21.14、25.80和26.97±0.20中的至少一个、两个、或三个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。

17. 一种制备如权利要求12所述的结晶溶剂化物的方法,该方法包括使化合物1的游离碱非溶剂化物与溶剂相接触。

18. 治疗有效量的如权利要求12所述的结晶溶剂化物用于增加血红蛋白S的氧亲和力的用途。

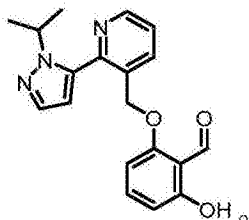
19. 治疗有效量的如权利要求12所述的结晶溶剂化物用于治疗与镰状细胞贫血相关的缺氧的用途。

2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛的游离碱的结晶多晶型物

[0001] 背景

[0002] 2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛是具有以下化学式的化合物:

[0003]



[0004] 镰状细胞疾病是红血细胞的一种障碍,特别是发现于非洲和地中海血统者之中。镰状细胞疾病的基础发现于镰状血红蛋白(HbS),它相对于血红蛋白(Hb)的普遍肽序列包含点突变。

[0005] 血红蛋白(Hb)将氧分子自肺部向全身的组织 and 器官运输。血红蛋白通过构象变化结合并且释放氧。镰状血红蛋白(HbS)包含点突变,其中谷氨酸被缬氨酸替换,允许HbS变得容易聚合以给出其特征为镰刀形状的包含HbS的红血细胞。这些镰状细胞还比正常红血细胞更具有刚性,并且它们对弹性的缺乏可能导致血管的阻塞。对于可治疗由Hb介导的或由异常Hb如HbS介导的障碍的治疗剂存在着需要,例如2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

[0006] 当用于治疗人类时,重要的是一种治疗剂,像2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛或其盐的结晶形式随着时间的过去以及在该药剂的不同制造批次中保留其多晶型稳定性和化学稳定性、溶解度、以及其他物理化学特性。如果这些物理化学特性随着时间的过去并且在批次中变化,则治疗有效剂量的给药是个问题,并且可导致毒性副作用或治疗无效,尤其是在特定的多晶型物在使用之前分解为较低活性、无活性、或毒性化合物时。因此,选择稳定的、可重复制造的、并且具备有利于其作为治疗剂使用的物理化学特性的结晶剂形式是重要的。

[0007] 然而,本领域仍然不能预测药剂的哪种结晶形式将具有所希望的特性的组合并且将适合于人类给药,以及怎样制造处于这样的结晶形式的这种药剂。

[0008] 概述

[0009] 非溶剂化物

[0010] 本发明部分地产生于这样的发现,即,化合物1的HCl盐歧化或失去HCl,以及化合物1的HCl盐在水中的歧化产生游离碱,并且在暴露于提高的湿度下、伴有湿磨、以及与水直接接触(例如,浆料)时歧化变得容易。在用水进行沉淀时,化合物1的硫酸盐也从某些溶剂如二甲基亚砷和甲醇中歧化。在暴露于干燥条件的数小时之内,HCl的挥发是明显的。例如,在30°C下在12小时之内观察到游离碱的部分转换。因此,化合物1的游离碱提供了相比于相应的HCl或硫酸盐和此类其他盐更稳定的化学实体。

[0011] 现在已经发现,2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯

甲醛(或化合物1),即,化合物1的游离碱,可以一种或多种结晶非溶剂化物形式获得,其中几种在这里被称为结晶形式I、结晶形式II和物质N。在优选的实施例中,化合物1的游离碱是结晶非溶剂化物,如结晶无水形式。化合物1的游离碱可以从其相应的盐形式如化合物1的HCl盐获得。

[0012] 鉴定了该游离碱的三种无水结晶形式,称为游离碱形式I、II、和物质N。已经发现游离碱形式I的成核作用通常首先从浆料发生。延长浆化时间可以引起游离碱形式I转化为游离碱形式II,游离碱形式II相对于形式I是在热力学上更稳定的相。进一步发现,游离碱物质N在室温下相对于形式I和II可以是更稳定的。

[0013] 发现游离碱物质N与形式II互变相关,并且在特定的转变温度(在本文中估计接近40°C-42°C)下将可逆地转化。在该转变温度以上时,游离碱形式II相对于形式I和物质N显得是最稳定的形式。因此,在40°C以下的操作温度下,例如,在30°C时,化合物1的游离碱主要以物质N存在,可以有一定的残留的形式II。因此,在40°C以上的操作温度下,例如,在50°C时,化合物1的游离碱主要以形式II存在,可以有一定的残留的物质N。在40°C,在物质N与形式II之间几乎不见可察觉的转换。对于在某些溶剂中的游离碱的浆料和处于固态者而言,这被考虑为是真实的。在一个实施例中,化合物1的一种或多种结晶游离碱形式在适合于制造和储存这些结晶形式的条件下未经历多晶型转化。

[0014] 形式I

[0015] 在一个实施例中,化合物1的结晶游离碱包括结晶形式I,其特征为如通过差示扫描量热法所测量的在(97±2)°C处的吸热峰。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为如通过差示扫描量热法测量的在(97±2)°C处的吸热峰下方的温度处的热事件的基本缺乏。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为在12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44°±0.2° 2θ的一个或多个处的X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为基本上类似于图3的X射线粉末衍射图谱(Cu Kα辐射)。

[0016] 在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为选自12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44°(各自±0.2° 2θ)的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为选自12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44°(各自±0.2° 2θ)的至少两个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式I的特征为选自12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°和26.44°(各自±0.2° 2θ)的至少三个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。

[0017] 在另一个实施例中,形式I的特征为如列表于下文的1个、2个、3个、4个、或更多个峰。

[0018] 对于形式I的观察峰,XRPD文件609973。

	2θ	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	5.52 ± 0.20	16.021 ± 0.602	68
	12.82 ± 0.20	6.906 ± 0.109	74
	15.03 ± 0.20	5.897 ± 0.079	38
	15.74 ± 0.20	5.629 ± 0.072	46
	16.03 ± 0.20	5.530 ± 0.069	46
	16.63 ± 0.20	5.331 ± 0.064	61
	17.60 ± 0.20	5.040 ± 0.057	100
	18.74 ± 0.20	4.736 ± 0.051	24
[0019]	19.07 ± 0.20	4.654 ± 0.049	17
	19.35 ± 0.20	4.587 ± 0.047	23
	20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	18
	21.64 ± 0.20	4.106 ± 0.038	23
	22.80 ± 0.20	3.901 ± 0.034	26
	23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	34
	25.14 ± 0.20	3.543 ± 0.028	52
	25.82 ± 0.20	3.451 ± 0.026	81
	26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	51
	27.91 ± 0.20	3.197 ± 0.023	17
	28.19 ± 0.20	3.165 ± 0.022	26

[0020] 形式II

[0021] 在另一个实施例中,结晶化合物1游离碱包括结晶形式II,其特征为如通过差示扫描量热法所测量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ 处的吸热峰。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II的特征为如通过差示扫描量热法测量的在 $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ 处的吸热峰下方的温度处的热事件的基本缺乏。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II被表征为在 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 或 $23.92^\circ 2\theta$ 的一个或多个处的X射线粉末衍射峰(Cu $K\alpha$ 辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II被表征为基本上类似于图5的X射线粉末衍射图谱(Cu $K\alpha$ 辐射)。

[0022] 在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II被表征为选自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu $K\alpha$ 辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II被表征为选自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)的至少两个X射线粉末衍射峰(Cu $K\alpha$ 辐射)。在另一个实施例中,结晶化合物1的游离碱的结晶形式II被表征为选自 13.37° 、 14.37° 、 19.95° 和 $23.92^\circ 2\theta$ (各自 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)的至少三个X射线粉末衍射峰(Cu $K\alpha$ 辐射)。

[0023] 在另一个实施例中,形式II被表征为如列表于下文的1个、2个、3个、4个、或更多个峰。

[0024] 对于形式II的观察峰,XRPD文件613881。

	2θ	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	5.62 ± 0.20	15.735 ± 0.581	24
	12.85 ± 0.20	6.888 ± 0.108	22
	12.97 ± 0.20	6.826 ± 0.106	21
	13.37 ± 0.20	6.622 ± 0.100	100
	14.37 ± 0.20	6.162 ± 0.087	56
	15.31 ± 0.20	5.788 ± 0.076	21
	16.09 ± 0.20	5.507 ± 0.069	23
	16.45 ± 0.20	5.390 ± 0.066	69
	16.75 ± 0.20	5.294 ± 0.064	32
	16.96 ± 0.20	5.227 ± 0.062	53
	19.95 ± 0.20	4.450 ± 0.045	39
[0025]	20.22 ± 0.20	4.391 ± 0.043	20
	23.18 ± 0.20	3.837 ± 0.033	38
	23.92 ± 0.20	3.721 ± 0.031	41
	24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	44
	24.73 ± 0.20	3.600 ± 0.029	22
	24.99 ± 0.20	3.564 ± 0.028	50
	25.12 ± 0.20	3.545 ± 0.028	28
	25.39 ± 0.20	3.509 ± 0.027	51
	25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	21
	26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	27
	26.72 ± 0.20	3.336 ± 0.025	30
	27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	25
	27.34 ± 0.20	3.262 ± 0.024	23
	28.44 ± 0.20	3.138 ± 0.022	20

[0026] 在一些实施例中, 结晶化合物1的游离碱包括结晶形式II。在一些优选的实施例中, 结晶化合物1的游离碱包括结晶形式II以及少于25摩尔%、10摩尔%或5摩尔%的结晶形式I、化合物1的结晶物质N或无定形形式。

[0027] 在一个优选的实施例中, 结晶形式II是从包含庚烷中的化合物1游离碱的浆料中制备的, 结晶形式II从该浆料中形成并过滤。因此, 在一些实施例中, 结晶形式II包含残留的(1-500ppm)庚烷。在另一个优选的实施例中, 结晶形式II是从包含水中的化合物1游离碱的浆料中制备的, 结晶形式II从该浆料中形成并过滤。

[0028] 结晶形式II相对于结晶形式I或物质N有几个优点。例如, 结晶形式II可从包含庚烷中的化合物1游离碱的浆料制备, 这适合于优良生产实践(GMP)操作规程。此外, 在一个最优选的实施例中, 可从包含水中的化合物1游离碱或水中的化合物1的HCl盐的浆料制备结晶形式II, 由此减少或消除在重结晶过程中对于溶剂的需要。因此, 在一些实施例中, 化合物1的结晶形式II包含少于500ppm、100ppm、少于50ppm或少于10ppm的有机溶剂。并且, 在尺寸缩减后, 例如在研磨后, 形式II比物质N具有更低的结块的倾向。正因为如此, 形式II比物质N具有更好的流动性。形式II胜过物质N(即, 形式N)的某些说明性和非限制性优点显示在以下表格中。

[0029]

数据/实验	结果/状态
鉴定适合的用于规模扩大的溶剂	<p><u>形式 N:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 与形式 II 相比数量有限的适合溶剂 • 鉴定的 MTBE (适合于 GMP; III 类溶剂) • 规模扩大结果看起来良好 <p><u>形式 II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 相比于形式 N 更多溶剂选项, 包括 H₂O • 当前溶剂是庚烷 (适合于 GMP; III 类溶剂) • 以 5 kg 规模生产 • 形成时间比 N 更快 (能够变为 2-3 天, 节省了生产时间) • 比 N 更好的回收率
N 和 II 的大小/形态	<ul style="list-style-type: none"> • 对于形式 N 观察到针状形态; 由小和大的颗粒构成的物质 • 相对于形式 II (用能量降低法见到更少的结块), 对于形式 N, 结块是一个问题
N 和 II 的 PK 比较	<ul style="list-style-type: none"> • 在 100 mg/kg 和 500 mg/kg 向大鼠口服给予 GBT440 形式 N 和 II 导致可比较的暴露

[0030] 物质N

[0031] 在另一个实施例中, 结晶化合物1游离碱包括结晶物质N, 其特征为如通过差示扫描量热法所测量的在(95±2)°C处的吸热峰。术语“物质N”、“形式N”和“多晶形式N”在本文中可互换地使用。在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为如通过差示扫描量热法测量的在(95±2)°C处的吸热峰下方的温度处的热事件的基本缺乏。在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为在11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°或23.48° 2θ的一个或多个处的X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为基本上类似于图7的X射线粉末衍射图谱(Cu Kα辐射)。

[0032] 在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为选自11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°和23.48° 2θ(各自±0.2° 2θ)的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为选自11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°和23.48° 2θ(各自±0.2° 2θ)的至少两个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。在另一个实施例中, 结晶化合物1的游离碱的结晶物质N被表征为选自11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°和23.48° 2θ(各自±0.2° 2θ)的至少三个X射线粉末衍射峰(Cu Kα辐射)。

[0033] 在另一个实施例中, 物质N被表征为如列表于下文的1个、2个、3个、4个、或更多个峰。

[0034] 对于物质N的观察峰,XRPD文件615765。

	2θ	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	5.55 ± 0.20	15.924 ± 0.595	54
	11.65 ± 0.20	7.597 ± 0.132	31
	11.85 ± 0.20	7.468 ± 0.128	50
	12.08 ± 0.20	7.324 ± 0.123	31
	12.67 ± 0.20	6.987 ± 0.112	29
	13.12 ± 0.20	6.748 ± 0.104	83
	14.94 ± 0.20	5.929 ± 0.080	34
	15.19 ± 0.20	5.832 ± 0.077	56
[0035]	15.76 ± 0.20	5.623 ± 0.072	20
	16.70 ± 0.20	5.310 ± 0.064	100
	17.35 ± 0.20	5.112 ± 0.059	52
	19.65 ± 0.20	4.517 ± 0.046	60
	23.48 ± 0.20	3.789 ± 0.032	72
	23.68 ± 0.20	3.757 ± 0.032	29
	25.25 ± 0.20	3.527 ± 0.028	20
	25.47 ± 0.20	3.497 ± 0.027	20
	25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	85
	26.04 ± 0.20	3.422 ± 0.026	35
	26.37 ± 0.20	3.380 ± 0.025	55

[0036] 在一些实施例中,结晶化合物1的游离碱包括结晶物质N以及少于25摩尔%、10摩尔%或5摩尔%的结晶形式I或II或者化合物1的无定形形式。

[0037] 在另一个实施例中,结晶物质N是从包含甲基叔丁醚(MTBE)中的化合物1游离碱的浆料中制备的,结晶物质N从该浆料中形成并过滤。因此,在一些实施例中,结晶物质N包含残留的(1-500ppm)MTBE。

[0038] 结晶物质N相对于结晶形式I或II有几个优点。例如,结晶物质N可从包含MTBE中的化合物1游离碱的浆料制备,这适合于优良生产实践(GMP)操作规程。

[0039] 在一些实施例中,这些结晶非溶剂化物形式与水、庚烷、异丙醚(IPE)、MTBE、和甲苯、以及此类其他溶剂接触时是稳定的。

[0040] 在其组合物实施例的另一个中,本发明提供了包含药学上可接受的赋形剂和结晶化合物1游离碱(包括形式I、形式II或物质N的一者或多者)的药物组合物。

[0041] 在其方法实施例的一个中,本发明提供了制备化合物1的固体结晶游离碱的方法,该游离碱包括例如形式I、形式II和/或物质N。

[0042] 在其方法实施例的又另一个中,提供了增加受试者的血红蛋白S的氧亲和力的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱,该游离碱包括例如形式I、形式II和/或物质N。

[0043] 在其方法实施例的又另一个中,提供了用于治疗受试者体内与镰状细胞贫血相关的缺氧的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱,该游离碱包括例如形式I、形式II和/或物质N。

[0044] 在所有此类治疗中,化合物1的游离碱(包括例如针对治疗的患者的形式I、形式II和/或物质N)的有效量已经披露于本领域中。

[0045] 溶剂化物

[0046] 本发明部分地产生于这样的发现,即,化合物1的游离碱的非溶剂化物多晶型物与多种溶剂(优选地不是某些烃类溶剂、水和醚)形成溶剂化物多晶型物。

[0047] 还可考虑将化合物1的结晶游离碱的溶剂化物(例如,来自丙酮、乙腈、二氯甲烷、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、甲基乙基酮(MEK)和四氢呋喃)用作例如再生化合物1的游离碱结晶非溶剂化物的中间体。这样的方法可包括而不限于:使该溶剂化物经受真空条件;和/或产生盐并且使其在水中歧化而形成非溶剂化物;和/或将该溶剂化物用一种更不容易形成溶剂化物的溶剂浆化或洗涤,所述溶剂例如庚烷、二异丙醚(IPE)、甲基叔丁醚(MTBE)和甲苯。

[0048] 在其组合物实施例的另一个中,本发明提供了包含药学上可接受的赋形剂和在此提供的溶剂化晶型中的一种或多种的药物组合物。

[0049] 在其方法实施例的一个中,本发明提供了制备在此提供的溶剂化晶型的方法。

[0050] 在其方法实施例的又另一个中,提供了增加受试者的血红蛋白S的氧亲和力的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的在此提供的溶剂化晶型中的一种或多种。

[0051] 在其方法实施例的又另一个中,提供了用于治疗受试者体内与镰状细胞贫血相关的缺氧的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的在此提供的溶剂化晶型中的一种或多种。

[0052] 在所有此类治疗中,针对治疗的患者的化合物1的游离碱的有效量已经披露于本领域中。

[0053] 附图简要说明

[0054] 图1是结晶HCl盐在水中浆化之前(上部)和浆化5分钟之后(下部)的XRPD图谱。

[0055] 图2是游离碱形式I(上部)、形式II(中间)、和物质N(下部)的XRPD图谱。

[0056] 图3是游离碱形式I的XRPD图谱和预期指标化。

[0057] 图4是游离碱形式I的热表征。

[0058] 图5是游离碱形式II的XRPD图谱和预期指标化。

[0059] 图6是游离碱形式II的热表征。

[0060] 图7是游离碱物质N的XRPD图谱。

[0061] 图8是游离碱物质N的热表征。

[0062] 图9描绘了在游离碱形式I、II、和物质N之间的能量-温度图。针对每种形式的焓(H)和自由能(G)等压线描绘为温度的函数。 ΔH_f 为熔化热;T为转变温度;m为熔化温度;上标I、II、和N是指多晶型物。*在试验条件下,未获得足够的信息来图示在6°C以下和在估计的转变温度 T^{N-II} 以上的形式I的自由能等压线;该等压线可能在 m^{II} 以下的温度处与 G_L 交叉,从而允许形式I可与形式II(其中 T^{I-II} 出现在6°C以下)和/或物质N(其中 T^{I-N} 在 T^{I-II} 以下出现或者 T^{N-I} 在 T^{N-II} 以上出现,但不是同时两者)互变的可能性。自由能等压线仅仅可彼此交叉一次。

[0063] 图10描绘了游离碱形式I(下部)、II(中间)、和物质N(上部)的 ^{13}C 固态NMR谱。形式I每不对称单位中含有一个分子。物质N每不对称单位中含有四个分子。正如通过 ^{13}C 固态NMR谱观察,形式II和N从250K到340K未经历转变。化学位移随着温度轻微改变(未予图示)。

- [0064] 图11描绘了游离碱形式I(下部)、II(中间)、和物质N(上部)的¹⁵N固态NMR谱。
- [0065] 图12描绘了游离碱物质N的差示扫描量热法(DSC)曲线。
- [0066] 图13描绘了游离碱形式II的DSC曲线。
- [0067] 图14描绘了游离碱形式I的DSC曲线。
- [0068] 图15描绘了在多个温度处的化合物1的游离碱的熟化实验的XRPD图谱。
- [0069] 图16描绘了溶剂化物质E的预期XRPD图谱。
- [0070] 图17描绘了溶剂化物质F的预期XRPD图谱。
- [0071] 图18描绘了溶剂化物质G的预期XRPD图谱。
- [0072] 图19描绘了溶剂化物质H的预期XRPD图谱。
- [0073] 图20描绘了溶剂化物质J的预期XRPD图谱。
- [0074] 图21描绘了溶剂化物质K的预期XRPD图谱。
- [0075] 图22描绘了溶剂化物质L的预期XRPD图谱。
- [0076] 图23描绘了溶剂化物质M的预期XRPD图谱。
- [0077] 图24描绘了溶剂化物质O的预期XRPD图谱。
- [0078] 图25描绘了化合物1的游离碱的预期等结构溶剂化物的XRPD图谱比较。从上到下：来自丙酮的物质E；来自ACN的物质F；来自DCM的物质G；来自二噁烷的物质H；来自EtOH的物质J；来自IPA/水(也获得自IPA)的物质K；和来自THF的物质L；来自MEK的物质M。
- [0079] 详细说明
- [0080] 如以上提及的,本发明部分地是针对化合物1的稳定游离碱,并且尤其是游离碱形式I、形式II或物质N。然而,在进一步详细论述本发明之前,将对以下术语进行定义。
- [0081] 定义
- [0082] 如在此使用的,以下术语具有以下含义。
- [0083] 单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”等等包括复数指代物,除非上下文另有清楚指示。因此,例如,“一种化合物”的提及包括单一的化合物和多种不同的化合物。
- [0084] 当在数值指定(例如温度、时间、量、和浓度,包括范围)之前使用术语“约”时,表示可以±10%、±5%或±1%变化的近似值。
- [0085] “给药”是指将一种药剂引入到患者中。可以给予治疗量,其可由治疗医师或类似人员确定。口服给药途径是优选的。当与化合物或药物组合物(以及语法等同物)一起使用时,相关术语和短语“给予”和“给药”指的是直接给药(可由医学专业人员向患者给药或由患者自身给药)和/或间接给药(可以是开药物处方的行为)。例如,命令患者自身给药和/或给患者提供药物处方的医师正在向患者给药。不管怎样,给药使得必需向患者递送该药物。
- [0086] 化合物1的“结晶非溶剂化物”是2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛的游离碱的结晶固体形式,例如像如在此披露的结晶形式I、形式II或物质N。形式I、形式II或物质N各自的晶格基本上不含结晶溶剂。然而,任何目前的溶剂不被包括在晶格中,而是随机地分布在晶格外面。因此,大量的形式I、形式II或物质N晶体可含有在晶格外面的少量的一种或多种溶剂,例如在其合成或结晶中使用的溶剂。如上文使用的,“基本上不含”和“少量”是指优选地少于10,000份/百万(ppm)、或者更优选地少于500ppm的溶剂的存在。
- [0087] 化合物1的“结晶溶剂化物”是2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-

基)甲氧基)苯甲醛的游离碱的结晶固体形式,其中晶格包含一种或多种结晶溶剂。

[0088] “表征”是指获得数据,该数据可用来鉴定化合物的固体形式,例如鉴定该固体形式是无定形的还是结晶的以及它是非溶剂化的还是溶剂化的。藉此表征固体形式的过程涉及分析收集的关于多晶形式的数据,从而允许本领域的普通技术人员将一种固体形式与含有该相同物质的其他固体形式区别开来。固体形式的化学特性常常可用溶液态技术如 ^{13}C NMR或 ^1H NMR确定。虽然这些技术可帮助鉴定一种物质、和溶剂化物的溶剂分子,这样的溶液态技术它们自身不能提供关于该固态的信息。然而,存在着可用来提供关于固态结构的信息并区分多晶型固体形式的固态分析技术,如单晶X射线衍射法、X射线粉末衍射(XRPD)、固态核磁共振(SS-NMR)、以及红外和拉曼光谱、和热技术如差示扫描量热法(DSC)、固态 ^{13}C -NMR、热重法(TG)、熔点、和热台显微术。

[0089] 为了“表征”化合物的固体形式,人们可以例如收集关于该化合物的固体形式的XRPD数据并将这些形式的XRPD峰进行比较。例如,当比较仅仅三种固体形式,例如形式I和II和物质N并且形式I的图谱在形式II或物质N的图谱中没有峰出现的角度处显示出峰时,于是这个峰对于这种化合物而言将形式I与形式II和物质N区分开来并且进一步用来表征形式I。例如将形式I与其他已知形式区分开来的峰的集合即为可以用来表征形式I的峰的集合。本领域的普通技术人员将认识到,常常存在多种途径,包括使用相同分析技术的多种途径来表征固体形式。还可以使用另外的峰(但不一定)来表征该形式,一直到并包括整个衍射图。尽管可以使用在整个XRPD图谱内的所有峰来表征这样一种形式,可以并且典型地使用这些数据的子集来表征该形式。

[0090] XRPD图谱是具有在x-轴上的衍射角(典型地 2θ)和在y-轴上的强度的x-y曲线图。可以使用在这种图谱内的这些峰来表征结晶固体形式。正如任何数据测量,在XRPD数据中存在着变异性。由于峰强度可能对样品制备特别敏感(例如,粒径、含湿量、溶剂含量、和优先取向效应影响该敏感性),这些数据常常仅仅由这些峰的衍射角表示,而不包括这些峰的强度,因此在不同条件下制备的相同物质的样品可产生轻微不同的图;这种变异性常常大于在衍射角方面的变异性。衍射角变异性同样可以对样品制备敏感。变异性的其他来源来自仪器参数和原始X射线数据的加工:不同的X射线仪器利用不同的参数运行,并且这些可导致来自相同固体形式的轻微不同的XRPD图谱,并且类似地,不同的软件包不同地加工X射线数据,进而这也导致了变异性。这些和其他变异性来源对于药学领域的普通技术人员来说是已知的。由于这样的变异性来源,常常对XRPD图谱中的衍射角赋予 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的变异性。

[0091] “包含”(“Comprising”)或“包含”(“comprises”)旨在表示这些组合物和方法包括叙述的要素,但不排除其他要素。当用来定义组合物和方法时,“基本上由...组成”应该表示排除对于所陈述的目的的组合具有任何重要意义的其他要素。因此,基本上由如本文中定义的要素组成的组合物将不排除未实质性影响所要求的发明的一个或多个基本的且新颖的特征的其他物质或步骤。“由...组成”应该表示排除的不只是其他成分的微量要素和实质性方法步骤。由这些过渡术语各自所界定的实施例在本发明的范围内。

[0092] 形式II和物质N在(大约 42°C 的)转变温度处互变。在这个转变温度以下,化合物1的游离碱的物质N相对于形式I和II是在热力学上更稳定的形式。在这个转变温度以上,化合物1的游离碱的形式II相对于形式I和物质N是在热力学上更稳定的形式。

[0093] “室温”是指($22 \pm 5^\circ\text{C}$)。

[0094] “治疗有效量”或“治疗量”是指当向患有病症的患者给药时一种药物或药剂的量,其将具有预期的治疗效果,例如减轻、改善、缓和或消除该病症在该患者中的一种或多种表现。治疗有效量将取决于被治疗的受试者和病症、受试者的体重和年龄、病症的严重性、所选择的具体组合物或赋形剂、所遵循的给药方案、给药时间、给药方式等而变化,所有这些均可容易地由本领域普通技术人员确定。完整的治疗效果不一定通过一个剂量的给药而出现,而是可以仅在一系列剂量的给药之后出现。因此,可按一次或多次给药的形式给予治疗有效量。例如而限于,在治疗与血红蛋白S相关的障碍的背景下,药剂的治疗有效量是指减轻、改善、缓和、或消除患者体内与血红蛋白S相关的障碍的一种或多种表现的该药剂的量。

[0095] “治疗”(“Treatment”)、“治疗”(“treating”)、和“治疗”(“treat”)被定义为用一种药剂作用于疾病、障碍、或病症,以便减少或改善该疾病、障碍、或病症的有害的或任何其他不希望的作用和/或其症状。如在此使用的,治疗覆盖了人类患者的治疗,并且包括:(a)降低在被确定对疾病易感但尚未被诊断为患有病症的患者中该病症的发生风险,(b)阻止该病症的发展和/或(c)减轻该病症,即,引起该病症的消退和/或减轻该病症的一种或多种症状。出于本发明的目的,有益的或所希望的临床结果包括但不限于,多谱系血液学改善、需要的输血次数减少、感染减少、出血减少,等等。

[0096] 鉴定I、II和物质N

[0097] 当化合物1的HCl盐经受不同的应激条件时,观察到HCl盐在水中的歧化,从而产生游离碱。鉴定了该游离碱的至少三种无水结晶形式,称为游离碱形式I、II、和物质N。发现游离碱形式I的成核作用通常首先发生,并且延长浆化时间诱导游离碱形式I转化为游离碱形式II,游离碱形式II相对于形式I在热力学上是更稳定的相。进一步发现,游离碱物质N在室温下相对于形式I和II显得是最稳定的形式。发现游离碱物质N相对于形式II具有互变活性,并且在特定的转变温度(在本文中估计接近42°C)下将可逆地转化。在该转变温度以上时,游离碱形式II相对于形式I和物质N显得是最稳定的形式。

[0098] 部分地基于固态核磁共振数据,所有三种形式均是结晶的并且是不同的多晶形式。参见图10和11。形式I每不对称单位中含有一个分子,形式II每不对称单位中含有两个分子,并且形式N每不对称单位中含有四个分子。参见图11中的¹⁵N光谱。

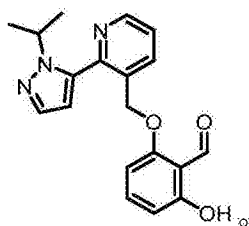
[0099] 形式I、II和物质N的非溶剂化物

[0100] 在一个实施例中,本发明提供了化合物1的游离碱结晶非溶剂化物。化合物1的游离碱结晶非溶剂化物可包括形式I、形式II和/或物质N多晶型物中的一种或多种。在一些实施例中,化合物1的游离碱结晶非溶剂化物可包括形式II多晶型物。优选地,化合物1的游离碱结晶非溶剂化物可包括形式II和/或物质N多晶型物。更优选地,化合物1的游离碱结晶非溶剂化物可包括物质N多晶型物。还更优选地,化合物1的游离碱结晶非溶剂化物基本上不含化合物1游离碱的溶剂化多晶型物。进一步还更优选地,化合物1的游离碱结晶非溶剂化物基本上不含化合物1游离碱的其他非溶剂化多晶型物。如在此使用的“基本上不含”一种组分是指含有至多约5%、更优选约3%、并且还更优选约1%的这种组分。如在此使用的,溶剂化物也包括水合物形式。

[0101] 化合物1的溶剂化物

[0102] 在一方面,提供了化合物1的结晶溶剂化物:

[0103]



化合物 1

[0104] 在一些实施例中,该结晶溶剂化物基本上不含化合物1的非溶剂化多晶型物。

[0105] 用化合物1的游离碱的许多溶解度和筛选实验导致固体的沉淀,被表征为与一些溶剂形成溶剂化物。在这些条件下,用四种溶剂未观察到来自化合物1的游离碱的溶剂化物,这四种溶剂包括庚烷、二异丙醚(IPE)、甲基叔丁醚(MTBE)和甲苯。在九种溶剂中观察到来自化合物1的游离碱的溶剂化物,这九种溶剂包括丙酮(物质E)、乙腈(物质F)、二氯甲烷(物质G)、二噁烷(物质H)、乙醇(物质J)、异丙醇或水与异丙醇的混合物(物质K)、四氢呋喃(物质L)、甲基乙基酮“MEK”(物质M)、乙酸乙酯(物质O)和二甲基亚砷“DMSO”(物质P)。大多数这些溶剂化物(即,E-H、J-M、O和P)被视为是等结构的。在一些实施例中,该结晶溶剂化物包括物质E、物质F、物质G、物质H、物质J、物质K、物质L、物质M、物质O或物质P中的一种或多种。

[0106] 物质E可被表征为选自8.69、11.73、12.10、15.26、16.11、17.45、22.39、22.55和 23.70 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质F可被表征为选自8.47、8.81、12.75、13.17、14.92、15.63、17.01、23.73和 24.07 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质G可被表征为选自8.47、11.45、12.62、14.66、15.69、17.01、18.47、20.32、22.61、23.08、23.43和 23.70 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质H可被表征为选自8.61、11.67、15.33、16.28、17.28、22.58、23.51和 25.77 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质J可被表征为选自8.52、8.88、12.79、15.04、15.61、17.11、22.81、23.87、24.17、24.62和 26.44 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质K可被表征为选自8.52、8.83、11.35、15.04、15.74、17.11、23.46、23.58、24.08和 25.99 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。物质L可被表征为选自8.61、8.78、11.67、14.94、15.28、16.14、17.30、22.75、23.71和 26.05 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射);并且物质M可被表征为选自7.74、10.05、12.82、15.33、16.80、20.82、21.14、25.80和 26.97 ± 0.20 的至少一个X射线粉末衍射峰(Cu K α 辐射)。

[0107] 这些溶剂化物(例如丙酮、乙腈、二氯甲烷、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、MEK、四氢呋喃或DMSO)可以例如用作中间体来通过几种方法再生化合物1的游离碱结晶非溶剂化物,这些方法包括:使该溶剂化物经受真空条件;和/或再生该HCl盐并且使HCl歧化;和/或将该溶剂化物用一种更不容易形成溶剂化物的溶剂洗涤,所述溶剂例如庚烷、二异丙醚(IPE)、甲基叔丁醚(MTBE)和甲苯。

[0108] 表1.与化合物1的游离碱的溶剂化物有关的数据

[0109]

标识符	结晶溶剂	体积 ($\text{\AA}^3/\text{晶胞}$)	化学式单位的 数目/晶胞	估计的体积/每 化学式单位* (\AA^3)	指标化结果
物质 E	丙酮	968	2	484	图 1
物质 F	ACN	947	2	473	图 2
物质 G	DCM	959	2	480	图 3

[0110]

物质 H	二噁烷	977	2	488	图 4
物质 J	EtOH	943	2	472	图 5
物质 K	IPA	963	2	481	图 6
物质 L	THF	972	2	486	图 7
物质 M	MEK	3956	8	494	图 8
物质 O	EtOAc	-	-	-	图 9
物质 P**	DMSO	-	-	-	-

[0111] *将源于试验性指标化方案的晶胞的体积除以晶胞内的化学式单位的数目来获得该值。**观察到物质P为具有“硫酸盐形式I”的一种混合物。

[0112] 本文提供的不同溶剂化物的某些预期峰列表如下。未鉴定某些峰,这些峰优选地为非重叠、低角度峰,具有强的强度。这些峰被确定到这些样品中的优先取向状态为未知的程度。

[0113] 表2.对物质E的观察到的峰。

	2θ	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	8.41 ± 0.20	10.517 ± 0.256	13
	8.69 ± 0.20	10.174 ± 0.239	100
	11.73 ± 0.20	7.543 ± 0.130	17
	12.10 ± 0.20	7.314 ± 0.122	20
	13.00 ± 0.20	6.809 ± 0.106	15
	14.02 ± 0.20	6.316 ± 0.091	5
	14.77 ± 0.20	5.996 ± 0.082	16
	15.26 ± 0.20	5.807 ± 0.077	34
	15.81 ± 0.20	5.605 ± 0.071	7
	16.11 ± 0.20	5.501 ± 0.069	20
	16.48 ± 0.20	5.379 ± 0.066	11
	16.65 ± 0.20	5.326 ± 0.064	11
	16.88 ± 0.20	5.253 ± 0.063	3
[0114]	17.26 ± 0.20	5.136 ± 0.060	9
	17.45 ± 0.20	5.083 ± 0.058	32
	20.02 ± 0.20	4.435 ± 0.044	2
	20.92 ± 0.20	4.246 ± 0.041	13
	21.91 ± 0.20	4.057 ± 0.037	20
	22.39 ± 0.20	3.970 ± 0.035	49
	22.55 ± 0.20	3.944 ± 0.035	37
	22.81 ± 0.20	3.898 ± 0.034	16
	23.36 ± 0.20	3.807 ± 0.032	12
	23.70 ± 0.20	3.755 ± 0.032	61
	24.37 ± 0.20	3.653 ± 0.030	12
	24.85 ± 0.20	3.583 ± 0.029	5
	25.42 ± 0.20	3.504 ± 0.027	2
	25.89 ± 0.20	3.442 ± 0.026	8
	26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	40
	26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	3
	27.61 ± 0.20	3.231 ± 0.023	16
[0115]	28.24 ± 0.20	3.160 ± 0.022	2
	28.48 ± 0.20	3.134 ± 0.022	5
	28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	7
	29.83 ± 0.20	2.995 ± 0.020	4
[0116]	表3. 对物质F的观察到的峰。		

	$^{\circ}2\theta$	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	100
	8.81 ± 0.20	10.039 ± 0.233	49
	11.42 ± 0.20	7.752 ± 0.138	15
	12.75 ± 0.20	6.942 ± 0.110	27
	13.17 ± 0.20	6.723 ± 0.103	21
	13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	7
	14.61 ± 0.20	6.064 ± 0.084	13
	14.92 ± 0.20	5.936 ± 0.080	43
	15.51 ± 0.20	5.713 ± 0.074	24
	15.63 ± 0.20	5.671 ± 0.073	43
	15.96 ± 0.20	5.553 ± 0.070	15
	17.01 ± 0.20	5.212 ± 0.062	31
	17.26 ± 0.20	5.136 ± 0.060	4
	17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	9
	18.17 ± 0.20	4.883 ± 0.054	4
[0117]	18.79 ± 0.20	4.724 ± 0.050	10
	19.35 ± 0.20	4.587 ± 0.047	4
	19.49 ± 0.20	4.555 ± 0.047	3
	20.02 ± 0.20	4.435 ± 0.044	4
	20.29 ± 0.20	4.377 ± 0.043	9
	21.06 ± 0.20	4.219 ± 0.040	11
	21.33 ± 0.20	4.167 ± 0.039	4
	22.71 ± 0.20	3.915 ± 0.034	27
	23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	15
	23.73 ± 0.20	3.749 ± 0.031	42
	24.07 ± 0.20	3.698 ± 0.031	59
	24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	87
	24.95 ± 0.20	3.569 ± 0.028	6
	25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
	25.69 ± 0.20	3.468 ± 0.027	15
	26.52 ± 0.20	3.361 ± 0.025	61
	26.79 ± 0.20	3.328 ± 0.025	10
	27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	9

[0118] 表4. 对物质G的观察到的峰。

[0119]	$^{\circ}2\theta$	d 空间 (\AA)	强度 (%)
--------	-------------------	-------------------------	--------

	8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	45
	8.76 ± 0.20	10.096 ± 0.235	12
	11.45 ± 0.20	7.729 ± 0.137	76
	12.62 ± 0.20	7.015 ± 0.113	36
	13.09 ± 0.20	6.765 ± 0.105	10
	13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	5
	14.66 ± 0.20	6.044 ± 0.083	39
	14.92 ± 0.20	5.936 ± 0.080	26
	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	7
	15.69 ± 0.20	5.647 ± 0.072	88
	16.01 ± 0.20	5.536 ± 0.070	8
	16.76 ± 0.20	5.289 ± 0.063	15
	17.01 ± 0.20	5.212 ± 0.062	29
	17.50 ± 0.20	5.068 ± 0.058	5
	17.60 ± 0.20	5.040 ± 0.057	4
	18.13 ± 0.20	4.892 ± 0.054	5
[0120]	18.47 ± 0.20	4.804 ± 0.052	21
	19.55 ± 0.20	4.540 ± 0.046	4
	20.01 ± 0.20	4.439 ± 0.044	5
	20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	20
	21.11 ± 0.20	4.209 ± 0.040	15
	22.61 ± 0.20	3.932 ± 0.035	42
	22.88 ± 0.20	3.887 ± 0.034	9
	23.08 ± 0.20	3.854 ± 0.033	28
	23.43 ± 0.20	3.797 ± 0.032	56
	23.70 ± 0.20	3.755 ± 0.032	48
	24.12 ± 0.20	3.690 ± 0.030	13
	24.42 ± 0.20	3.646 ± 0.030	100
	25.05 ± 0.20	3.555 ± 0.028	7
	25.40 ± 0.20	3.506 ± 0.027	26
	26.36 ± 0.20	3.382 ± 0.025	50
	26.57 ± 0.20	3.355 ± 0.025	7
	26.82 ± 0.20	3.324 ± 0.025	27
	27.07 ± 0.20	3.294 ± 0.024	10

[0121] 表5. 对物质H的观察到的峰。

	2θ	d 空间 (Å)	强度 (%)
	8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	48
	8.81 ± 0.20	10.039 ± 0.233	20
	11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	32
[0122]	12.10 ± 0.20	7.314 ± 0.122	11
	12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	9
	14.56 ± 0.20	6.085 ± 0.084	4
	14.87 ± 0.20	5.956 ± 0.081	22
	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	42
	15.76 ± 0.20	5.623 ± 0.072	18

	16.28 ± 0.20	5.445 ± 0.067	51
	16.73 ± 0.20	5.299 ± 0.064	9
	17.28 ± 0.20	5.132 ± 0.060	61
	17.68 ± 0.20	5.016 ± 0.057	3
	20.47 ± 0.20	4.338 ± 0.042	12
	21.38 ± 0.20	4.157 ± 0.039	7
	21.83 ± 0.20	4.072 ± 0.037	4
	22.23 ± 0.20	3.999 ± 0.036	9
	22.58 ± 0.20	3.938 ± 0.035	100
	22.95 ± 0.20	3.876 ± 0.034	6
	23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	14
[0123]	23.51 ± 0.20	3.783 ± 0.032	88
	24.37 ± 0.20	3.653 ± 0.030	13
	24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	10
	25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	41
	26.67 ± 0.20	3.342 ± 0.025	7
	26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	5
	27.66 ± 0.20	3.225 ± 0.023	3
	28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
	28.61 ± 0.20	3.120 ± 0.022	6
	28.96 ± 0.20	3.083 ± 0.021	4
	29.23 ± 0.20	3.055 ± 0.021	3
	29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	3

[0124] 表6. 对物质J的观察到的峰。

	2θ	d 空间 (Å)	强度 (%)
	8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	100
	8.88 ± 0.20	9.964 ± 0.229	39
	11.33 ± 0.20	7.809 ± 0.140	22
	12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	25
	13.12 ± 0.20	6.748 ± 0.104	24
	13.94 ± 0.20	6.354 ± 0.092	4
	14.47 ± 0.20	6.120 ± 0.085	14
	15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	42
	15.61 ± 0.20	5.677 ± 0.073	56
[0125]	15.84 ± 0.20	5.594 ± 0.071	16
	17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
	17.40 ± 0.20	5.097 ± 0.059	4
	17.82 ± 0.20	4.979 ± 0.056	8
	18.12 ± 0.20	4.897 ± 0.054	3
	18.90 ± 0.20	4.695 ± 0.050	11
	19.39 ± 0.20	4.579 ± 0.047	5
	19.62 ± 0.20	4.525 ± 0.046	4
	20.16 ± 0.20	4.406 ± 0.044	8
	20.96 ± 0.20	4.239 ± 0.040	12
	22.81 ± 0.20	3.898 ± 0.034	27

	23.15 ± 0.20	3.843 ± 0.033	9
	23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	7
	23.87 ± 0.20	3.729 ± 0.031	34
	24.17 ± 0.20	3.683 ± 0.030	52
[0126]	24.62 ± 0.20	3.616 ± 0.029	95
	25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
	25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	13
	26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	70
	26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	10
	27.21 ± 0.20	3.278 ± 0.024	7

[0127] 表7. 对GBT000440物质K观察到的峰。

	2θ	d 空间 (Å)	强度 (%)
	8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	75
	8.83 ± 0.20	10.020 ± 0.232	33
	11.35 ± 0.20	7.797 ± 0.139	29
	12.52 ± 0.20	7.071 ± 0.114	21
	12.90 ± 0.20	6.861 ± 0.108	24
	13.92 ± 0.20	6.361 ± 0.092	4
	14.49 ± 0.20	6.113 ± 0.085	18
	15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	41
	15.34 ± 0.20	5.775 ± 0.076	17
	15.74 ± 0.20	5.629 ± 0.072	57
	15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	13
	16.61 ± 0.20	5.336 ± 0.065	7
	17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
	17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	7
	18.00 ± 0.20	4.928 ± 0.055	4
[0128]	18.38 ± 0.20	4.826 ± 0.053	13
	19.04 ± 0.20	4.662 ± 0.049	4
	19.74 ± 0.20	4.498 ± 0.046	5
	20.21 ± 0.20	4.395 ± 0.043	11
	20.99 ± 0.20	4.232 ± 0.040	12
	22.70 ± 0.20	3.918 ± 0.034	22
	22.90 ± 0.20	3.884 ± 0.034	17
	23.46 ± 0.20	3.791 ± 0.032	45
	23.58 ± 0.20	3.773 ± 0.032	70
	24.08 ± 0.20	3.695 ± 0.030	100
	24.75 ± 0.20	3.597 ± 0.029	6
	25.19 ± 0.20	3.536 ± 0.028	21
	25.99 ± 0.20	3.429 ± 0.026	71
	26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	11
	27.36 ± 0.20	3.260 ± 0.024	9
	28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
	28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	9

[0129] 表8. 对物质L的观察到的峰。

	$^{\circ}2\theta$	d 空间 (\AA)	强度 (%)
	8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	79
	8.78 ± 0.20	10.077 ± 0.235	38
	11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	35
	12.17 ± 0.20	7.274 ± 0.121	19
	12.94 ± 0.20	6.844 ± 0.107	14
	14.07 ± 0.20	6.293 ± 0.090	3
	14.62 ± 0.20	6.057 ± 0.084	5
	14.94 ± 0.20	5.929 ± 0.080	25
	15.28 ± 0.20	5.800 ± 0.076	50
	15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	18
	16.14 ± 0.20	5.490 ± 0.068	49
	16.33 ± 0.20	5.429 ± 0.067	9
	16.70 ± 0.20	5.310 ± 0.064	9
	16.85 ± 0.20	5.263 ± 0.063	6
	17.30 ± 0.20	5.127 ± 0.060	52
	17.63 ± 0.20	5.030 ± 0.057	6
	18.37 ± 0.20	4.830 ± 0.053	3
	20.14 ± 0.20	4.409 ± 0.044	5
	20.59 ± 0.20	4.314 ± 0.042	14
[0130]	21.53 ± 0.20	4.128 ± 0.038	11
	22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	3
	22.44 ± 0.20	3.961 ± 0.035	27
	22.75 ± 0.20	3.910 ± 0.034	72
	23.10 ± 0.20	3.851 ± 0.033	20
	23.31 ± 0.20	3.816 ± 0.033	19
	23.48 ± 0.20	3.789 ± 0.032	12
	23.71 ± 0.20	3.752 ± 0.031	100
	24.48 ± 0.20	3.636 ± 0.029	20
	24.70 ± 0.20	3.604 ± 0.029	4
	24.93 ± 0.20	3.571 ± 0.028	3
	25.59 ± 0.20	3.482 ± 0.027	5
	25.72 ± 0.20	3.464 ± 0.027	5
	26.05 ± 0.20	3.420 ± 0.026	62
	26.59 ± 0.20	3.352 ± 0.025	6
	27.14 ± 0.20	3.286 ± 0.024	8
	27.83 ± 0.20	3.206 ± 0.023	8
	28.38 ± 0.20	3.145 ± 0.022	3
	28.78 ± 0.20	3.102 ± 0.021	8
	29.05 ± 0.20	3.074 ± 0.021	4
	29.36 ± 0.20	3.042 ± 0.020	3

[0131] 表9. 对物质M的观察到的峰。

[0132] $^{\circ}2\theta$ d 空间 (\AA) 强度 (%)

	7.74 ± 0.20	11.424 ± 0.303	100
	8.34 ± 0.20	10.601 ± 0.260	4
	10.05 ± 0.20	8.806 ± 0.178	17
	12.82 ± 0.20	6.906 ± 0.109	46
	13.05 ± 0.20	6.783 ± 0.105	4
	14.17 ± 0.20	6.249 ± 0.089	2
	14.54 ± 0.20	6.092 ± 0.085	6
	14.99 ± 0.20	5.910 ± 0.079	16
	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	47
	15.53 ± 0.20	5.707 ± 0.074	21
	16.80 ± 0.20	5.278 ± 0.063	27
	18.33 ± 0.20	4.839 ± 0.053	3
	19.17 ± 0.20	4.630 ± 0.048	22
	20.19 ± 0.20	4.399 ± 0.044	23
	20.82 ± 0.20	4.266 ± 0.041	32
	21.14 ± 0.20	4.202 ± 0.040	27
[0133]	21.29 ± 0.20	4.173 ± 0.039	14
	22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	13
	22.28 ± 0.20	3.991 ± 0.036	23
	22.93 ± 0.20	3.879 ± 0.034	6
	23.35 ± 0.20	3.810 ± 0.032	11
	24.00 ± 0.20	3.708 ± 0.031	14
	24.25 ± 0.20	3.670 ± 0.030	3
	24.88 ± 0.20	3.578 ± 0.029	11
	25.54 ± 0.20	3.488 ± 0.027	9
	25.80 ± 0.20	3.453 ± 0.027	94
	26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	27
	27.63 ± 0.20	3.229 ± 0.023	2
	28.41 ± 0.20	3.142 ± 0.022	7
	28.54 ± 0.20	3.127 ± 0.022	8
	29.03 ± 0.20	3.076 ± 0.021	3
	29.30 ± 0.20	3.049 ± 0.020	7
	29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	15

[0134] 药物组合物

[0135] 在其组合物实施例的另一个中,本发明提供了包含药学上可接受的赋形剂和化合物1的结晶游离碱非溶剂化物(优选地包括形式I、形式II和/或物质N多晶型物中的一种或多种)的药物组合物。

[0136] 这样的组合物可被配制为用于不同的给药途径。尽管可能最经常使用适合用于口服递送的组合物,但是可以使用的其他途径包括静脉内、动脉内、肺部、直肠、经鼻、经阴道、经舌、肌内、腹膜内、皮内、颅内、皮下和经皮途径。用于给予在此所述的任何化合物的适合的剂型包括片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、气溶胶、栓剂、不经肠道的剂型、和口腔液体,包括悬浮液、溶液和乳剂。还可以使用持续释放剂型,例如以经皮贴剂形式。可以使用是本领域中的标准的方法来制备所有剂型(参见,例如,雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第16版,A.奥斯陆(Oslo)编辑,伊斯顿Pa.1980)。

[0137] 药学上可接受的赋形剂是非毒性的,帮助给药,并且不会不利地影响本发明的化合物的治疗益处。此类赋形剂可以是任何固体、液体、半固体或在气溶胶组合物的情况下是本领域的普通技术人员通常可用的气体赋形剂。依照本发明的药物组合物是通过常规手段使用本领域中已知的方法制备的。

[0138] 在此披露的组合物可以与在药物制剂中常采用的任何媒介物和赋形剂结合使用,例如,滑石、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可油、水性或非水性溶剂、油、石蜡衍生物、乙二醇等。还可以将着色以及调味剂添加至制剂,具体地用于口服给药的那些。溶液可以使用水或生理学上可兼容的有机溶剂如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亚砜、脂肪醇、甘油三酯、甘油的偏酯等等制备。

[0139] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、羟丙基纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、水稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干燥脱脂牛奶等等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在某些实施例中,在此提供的组合物包括 α -生育酚、阿拉伯胶、和/或羟丙基纤维素中的一种或多种。

[0140] 在一个实施例中,本发明提供了持续释放配制品,如包括有效量的在此提供的化合物的长效药物(drug depot)或贴剂。在另一个实施例中,该贴剂进一步包括在 α -生育酚的存在下单独地或以组合形式存在的阿拉伯树胶或羟丙基纤维素。优选地,该羟丙基纤维素具有从10,000至100,000的平均MW。在更优选的实施例中,该羟丙基纤维素具有从5,000到50,000的平均MW。

[0141] 本发明的化合物和药物组合物可以单独使用或与其他化合物组合使用。当伴随另一种试剂给予时,可以以如下任何方式进行共给药,其中两者的药理学效应同时在该患者体内表现出来。因此,共给药不要求使用单一药物组合物、相同的剂型、或甚至相同的给药途径用于给予本发明的化合物和其他试剂两者,或不要求在正好相同的时间给予这两种试剂。然而,最便利地是通过相同的剂型和相同的给药途径在基本上相同的时间完成共给药。显而易见地,依照本发明,此类给药最有利地是通过在新的药物组合物中同时递送两种活性成分。

[0142] 制备和治疗方法

[0143] 非溶剂化物

[0144] 在另一方面,本发明提供了制备化合物1的结晶游离碱非溶剂化物的方法。在一个实施例中,本文提供了制备化合物1的结晶游离碱方法,该方法包括浆化化合物1的HCl盐或使其与水接触,并且允许HCl解离而产生化合物1的游离碱。在一个实施例中,所制备的化合物1的结晶游离碱非溶剂化物包括形式I、形式II和物质N中的一种或多种。

[0145] 在其方法实施例的又一个中,提供了增加受试者体内的血红蛋白S的氧亲和力的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱。在一些实施例中,化合物1的结晶游离碱是非溶剂化物。在一个实施例中,化合物1的结晶游离碱包括形式I、形式II和物质N中的一种或多种。

[0146] 在其方法实施例的又一个中,提供了用于治疗受试者体内与镰状细胞贫血相关的缺氧的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱。在一些实施例中,化合物1的结晶游离碱是非溶剂化物。在一个实施例中,化合物1的结

晶游离碱包括形式I、形式II和物质N中的一种或多种。

[0147] 在本发明的其他方面,提供了用于治疗镰状细胞疾病的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱。在一些实施例中,化合物1的结晶游离碱是非溶剂化物。在一个实施例中,化合物1的结晶游离碱包括形式I、形式II和物质N中的一种或多种。在本发明的又另外的方面,提供了用于治疗癌症、肺部障碍、中风、高原病、溃疡、压疮、阿尔茨海默病、急性呼吸系统疾病综合征、以及创伤的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶游离碱。在一些实施例中,化合物1的结晶游离碱是非溶剂化物。在一个实施例中,化合物1的结晶游离碱包括形式I、形式II和物质N中的一种或多种。

[0148] 在此类治疗中,针对治疗的患者的化合物1的结晶游离碱的剂量已经披露于本领域中。

[0149] 溶剂化物

[0150] 在另一方面,本发明提供了制备化合物1的结晶游离碱溶剂化物的方法。在一些实施例中,如本文描述的化合物1的游离碱非溶剂化物(例如,通过在水中浆化化合物1的HCl盐获得)与如本文提供的溶剂(包括多种溶剂的混合物)接触,从而制备该溶剂化物。该溶剂或多种溶剂的该混合物。因此,溶剂可以是单一的溶剂或基本上单一的溶剂或多种溶剂的混合物。当使用多种溶剂的混合物时,可产生具有该溶剂混合物的单独组分溶剂中的一种或多种的溶剂化物。在一些实施例中,该溶剂包括醇类溶剂,如单醇、二醇或高级醇或烷醇。在一些实施例中,该溶剂是包括氯化溶剂,如二氯甲烷、氯仿等等。在一些实施例中,该溶剂是包括酮溶剂,如烷酮和环烷酮。某些溶剂包括而限于甲醇、乙醇、2-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、二噁烷、或四氢呋喃或其组合,任选地包括水。

[0151] 在另一方面,提供了用于增加受试者体内的血红蛋白S的氧亲和力的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶溶剂化物。

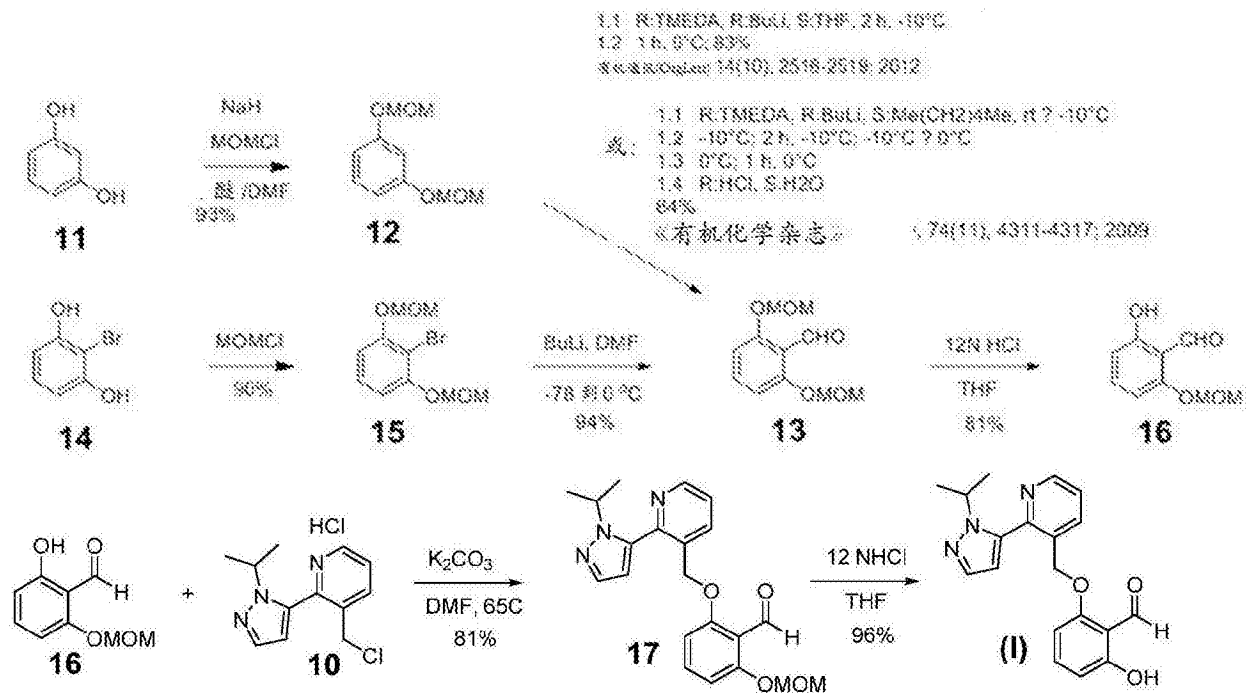
[0152] 在另一方面,提供了用于治疗与镰状细胞贫血相关的缺氧的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1的结晶溶剂化物。

[0153] 实例

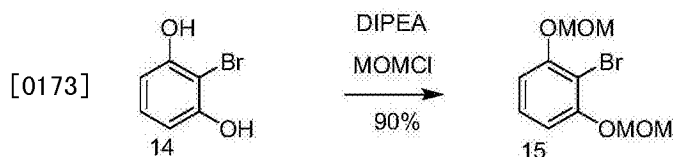
[0154] 以下实例描述了化合物1的游离碱形式I非溶剂化物的制备、表征、和特性。除非另有说明,所有温度以摄氏度(°C)表示,并且以下缩写具有以下定义:

[0155]	DSC	差示扫描量热法
[0156]	DVS	动态蒸汽吸附
[0157]	HPLC	高效液相色谱法
[0158]	NA	不适用
[0159]	ND	未测定
[0160]	Q	每单位时间溶解的百分比
[0161]	RH	相对湿度
[0162]	RSD	剩余标准差
[0163]	RRT	相对保留时间
[0164]	SS-NMR	固态核磁共振
[0165]	TGA	热重量分析

- [0166] TG-IR 热重红外分析
 [0167] XRPD X射线粉末衍射
 [0168] VT-XRPD 可变温度X射线粉末衍射
 [0169] 制备化合物1的合成路线
 [0170] 正如下文示意描述而合成具有化学式(I)的化合物并在其后详细说明。
 [0171]

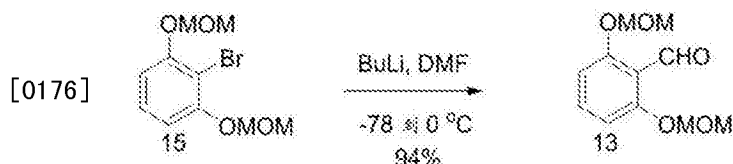


[0172] 实例1:化合物15的合成



[0174] 在0°C下向DCM(50mL)中的2-溴苯-1,3-二醇(5g, 26.45mmol)的溶液中加入DIPEA(11.54mL, 66.13mmol)和MOMCl(4.42mL, 58.19mmol)。将该混合物在0°C搅拌1.5h,并且然后加温至室温。用DCM稀释该溶液,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,干燥并浓缩,从而给出粗产物,通过柱子(己烷/EtOAc=4:1)纯化而给出所希望的产物15.58g(90%)。

[0175] 实例2:从15合成化合物13

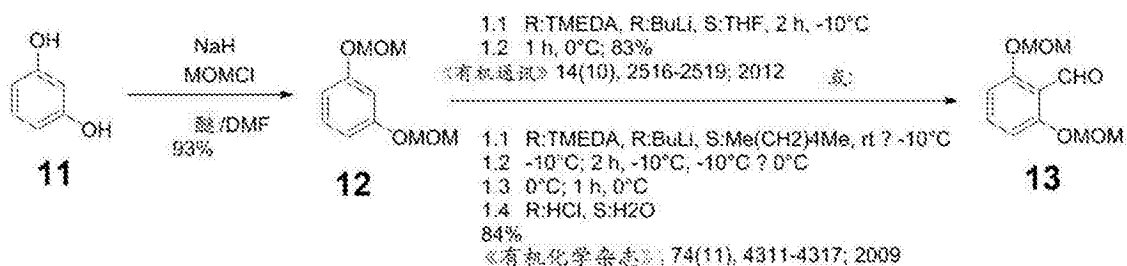


[0177] 在-78°C向THF(150mL)中的2-溴-1,3-双(甲氧基甲氧基)苯(15)(19.9g, 71.8mmol)的溶液中滴加BuLi(2.5M, 31.6mL, 79.0mmol)。在-78°C将该溶液搅拌25分钟(生成白色混浊混合物),然后将其加温至0°C并搅拌25分钟。该反应混合物缓慢地转变为均质的。在0°C向该溶液中加入DMF。在25分钟之后,HPLC显示反应完成。将该混合物用饱和NH₄Cl(150mL)淬灭,用醚(300mL)稀释。分离有机层,用醚(2X 200mL)进一步萃取水层,并且合并

有机层,用盐水洗涤,干燥并浓缩,从而给出粗产物,经研磨给出14.6g所希望的产物。然后将滤液浓缩并通过柱子纯化而给出另外的0.7g,总质量为15.3g。

[0178] 实例3:从间苯二酚11合成化合物13

[0179]

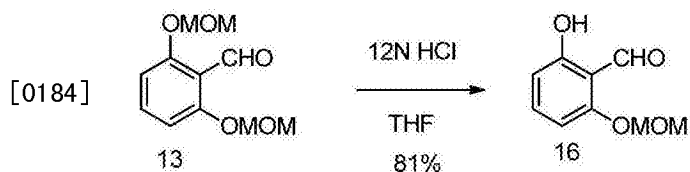


[0180] 在氮气气氛下用0.22mol的NaH(在矿物油中的50%悬浮液)充填装备有机械搅拌器的三颈圆底烧瓶。用2份(100mL)的正己烷然后用300mL干的二乙醚洗涤NaH;然后加入80mL的无水DMF。然后滴加溶解于100mL的二乙醚中的0.09mol的间苯二酚11,并且将混合物在室温下搅拌30分钟。然后缓慢加入0.18mol的MOMCl。在室温下搅拌1h之后,加入250mL的水,并且将有机层用二乙醚萃取。将这些萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),然后浓缩,从而给出粗产物,通过硅胶色谱法将其纯化而给出化合物12(93%产率)。

[0181] 在氮气气氛下用110mL的正己烷、0.79mol的BuLi和9.4mL的四甲基乙二胺(TMEDA)装填三颈圆底烧瓶。将该混合物在-10°C下冷却,并且缓慢加入0.079mol的双苯基醚12。在-10°C将生成的混合物置于磁力搅拌持续2h。然后升高温度至0°C,并且滴加0.067mol的DMF。在1h之后,加入水性HCl直到pH为酸性时为止;然后用乙醚萃取该混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩而给出醛13(84%)。

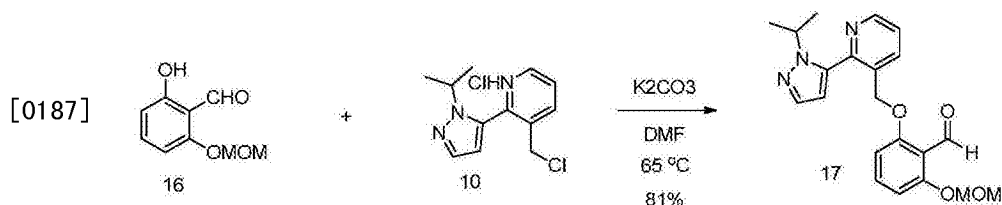
[0182] 2,6-双(甲氧基甲氧基)苯甲醛(13):mp 58-59°C(正己烷);IR(KBr) ν :1685(C=O) cm^{-1} ; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.51(s, 6H, 2OCH₃), 5.28(s, 4H, 2OCH₂O), 6.84(d, 2H, J=8.40Hz, H-3, H-5), 7.41(t, 1H, J=8.40Hz, H-4), 10.55(s, 1H, CHO); MS, m/e(相对强度)226(M+, 3), 180(4), 164(14), 122(2), 92(2), 45(100); 对于C₁₁H₁₄O₅的分析计算值:C, 58.40; H, 6.24. 实测值:C, 57.98; H, 6.20.

[0183] 实例4:化合物16的合成



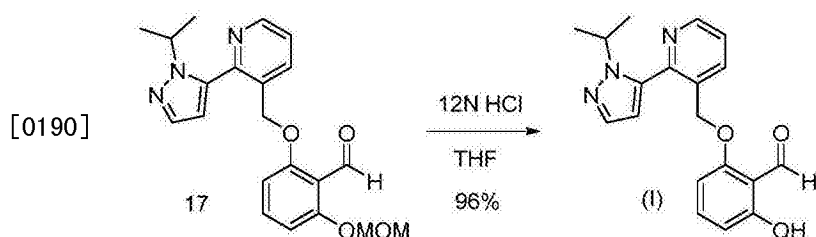
[0185] 在N₂下向THF(105mL)(用N₂吹扫溶剂)中的2,6-双(甲氧基甲氧基)苯甲醛(13)(15.3g, 67.6mmol)的溶液中加入浓HCl(12N, 7mL),然后在N₂下进一步搅拌1.5h。向该溶液中加入盐水(100mL)和醚(150mL)。将该有机层分离并且将该水层用醚(2x 200mL)进一步萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥并浓缩而给出粗产物,通过柱子(300g, 己烷/EtOAc=85:15)将其纯化而给出所希望的产物16(9.9g),为黄色液体。

[0186] 实例5:化合物17的合成



[0188] 向DMF(120mL)(用N₂吹扫DMF溶液10min)中的2-羟基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(16)(10.88g,59.72mmol)的溶液中加入K₂CO₃(32.05g,231.92mmol)和3-(氯甲基)-2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶盐酸盐(10)(15.78g,57.98mmol)。在65℃将该混合物加热1.5h,冷却至室温,倾入冰水(800mL)中。通过过滤分离沉淀的固体,干燥并且浓缩而给出所希望的产物(17,18g)。

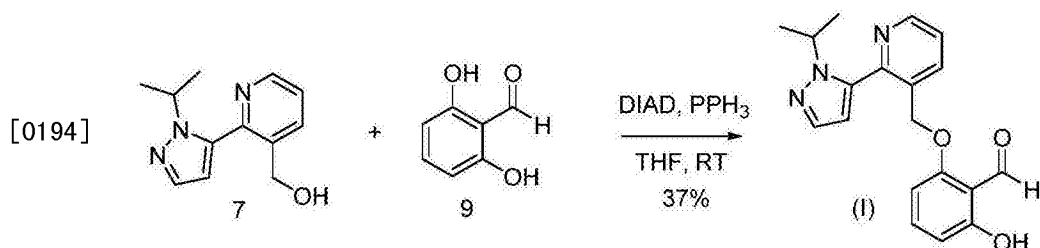
[0189] 实例6:化合物(I)的合成



[0191] 向THF(135mL,用N₂吹扫该溶液)中的2-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(17)(18g,47.19mmol)的溶液中加入浓HCl(12N,20mL)。当HPLC显示反应完成时将该溶液在室温下搅拌3h。将该混合物添加到在水(1.2L)中的NaHCO₃(15g)的溶液中,并且通过过滤收集生成的沉淀物,干燥以给出粗制固体,通过柱子(DCM/EtOAc=60:40)将其进一步纯化而给出纯化产物(15.3g)。

[0192] 实例7:化合物I(游离碱)及其HCl盐形式的合成

[0193] 化合物(I)游离碱(40g)获自醇中间体7和2,6-二羟基苯甲醛9在光延条件下的偶合。以下还提供了程序:



[0195] 实例8:通过光延偶合合成化合物(I)

[0196] 向2000-mL的三颈圆底烧瓶中吹入并维持惰性氮气气氛,并向其中放置在四氢呋喃(1000mL)中的[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]甲醇(7)(70g,322.18mmol,1.00当量)的溶液。将2,6-二羟基苯甲醛(9)(49.2g,356.21mmol,1.10当量)和PPh₃(101g,385.07mmol,1.20当量)加入到该反应混合物中。此后,在搅拌下滴加在四氢呋喃(200mL)中的DIAD(78.1g,386.23mmol,1.20当量)的溶液。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用500mL的H₂O稀释。将所得溶液用3x 500mL的二氯甲烷萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物施加到硅胶柱上,以EA:PE(1:50-1:3)作为洗脱剂,产生粗产物。将该粗产物从处于1/1.5比率的异丙醇/H₂O中重结晶。这产生了40g(37%)的2-羟

基-6-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲醛,为一种淡黄色固体。该化合物展现出80°C-82°C的熔点。MS(ES,m/z):338.1[M+1].¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.72(s,1H),10.21(s,1H),8.76(d,J=3.6Hz,1H),8.24(d,J=2.7Hz,1H),7.55(m,3H),6.55(m,3H),5.21(s,2H),4.65(m,1H),1.37(d,J=5.1Hz,6H).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 11.96(s,1H),10.40(s,1H),8.77(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.00(d,J=7.8Hz,1H),7.63(d,J=1.8Hz,1H),7.49-7.34(m,2H),6.59(d,J=8.5Hz,1H),6.37(d,J=1.8Hz,1H),6.29(d,J=8.2Hz,1H),5.10(s,2H),4.67(sep,J=6.7Hz,1H),1.50(d,J=6.6Hz,6H)。

[0197] 在另一种方法中,以多克数量级(20g)制备了多个批次的化合物(I)游离碱。这条路线的优点是使用单保护的2,6-二羟基苯甲醛(16),有效消除了双烷基化副产物的可能性。2,6-二羟基苯甲醛(16)的单-MOM醚可从两个起点溴间苯二酚(14)或间苯二酚(11)获得[程序描述于《有机化学杂志》(Journal of Organic Chemistry),74(11),4311-4317;2009]。所有步骤和程序提供在下文。由于酚醛基团的存在,应当采取预防措施(即,在惰性气体例如氮气下进行所有的反应),以避免酚和/或醛基的氧化。

[0198] 化合物I HCl盐的制备:将乙腈(275mL)中的化合物I(55.79g,165.55mmol)的溶液用氮气冲洗10分钟,然后在室温下向这种溶液中添加3N的水性HCl(62mL)。在添加之后,将该混合物搅拌另外的10分钟,然后通过旋转蒸发器上在约32°C蒸发去除大部分乙腈(约200mL),通过在丙酮-干冰浴中冷却将剩余的溶液冷冻并且冻干,从而提供化合物I HCl盐(59.4g)。

[0199] 实例9:化合物1的HCl盐的表征

[0200]

技术	详情	结果
----	----	----

[0201]

XRPD	指标化的	化合物1的HCl盐
显微镜	-	浅黄色固体、薄叶片状/片状,双折射的
¹ H NMR	DMSO-d ₆	与结构一致,<0.01摩尔MEK

[0202]

XRPD	-	化合物1的HCl盐
DVS	-	在5% RH下平衡后增加0.03% 从5%到95% RH增加0.10% 从95%到5% RH损失0.09%
	XRPD后	HCl I + 游离碱形式 I

[0203] 实例10:暴露于水的化合物1的HCl盐的物理稳定性

[0204]

条件	时间(所有时间均被近似化)	观察	XRPD 结果
接触的 w/水	-	在 5 分钟之后片层形成	-
水浆	约 5 分钟	漂浮的黄色固体在分离后转化为白色固体	游离碱 (FB) I (指标化的)
真空干燥的	约 1 天	保持	FB I
水浆	约 6 天	白色的薄叶片状, 双折射的 (B)	FB I + FB II

[0205] 实例11: 研磨的化合物1的HCl盐的物理稳定性

[0206]

条件	时间	观察	XRPD结果
研磨, 干的	30分钟	灰白色/浅黄色	HCl I
研磨, 湿的	30分钟	灰白色/浅黄色糊	HCl I + FB I

[0207] 实例12: 暴露于升高的温度和/或真空的化合物1的HCl盐的物理稳定性

[0208]

条件	时间	观察	XRPD 结果
RT 真空	6 天	浅黄色, 叶片状/板状, B	HCl I + FB I
30°C	6 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I
	12 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
	24 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I

[0209]

40°C	6 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
	12 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
	24 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
40°C 真空	6 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
	12 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
	24 小时	浅黄色, 叶片状/片, B	HCl I + FB I
60°C	6 天	浅黄色叶片状, B	HCl I + FB I
60°C 真空	6 天	浅黄色, 叶片状, B; 不规则残余物	HCl I + FB I + 其他游离碱形式
100°C 到 125°C	20 分钟	在样品之上的 pH 试纸指示酸性挥发物	HCl I + FB I + 其他游离碱形式

[0210] 实例13: 从化合物1的HCl盐在水中歧化产生化合物1的游离碱(起始物质是化合物1的HCl盐)。

[0211]

方法	观察	XRPD 结果
1.与水接触 2.超声处理 3.过滤并用水冲洗 4.在 N ₂ 下干燥 10 分钟 5.真空 RT, 过夜	1.浅黄色, 润湿不良 2.白色 3.- 4.- 5.-	FB I
1.与水接触 2.超声处理 5 分钟 3.浆化 10 分钟 4.过滤, 用水冲洗 5.在 N ₂ 下干燥 10 分钟 6.真空 RT, 过夜 7.在冰箱中储存	1.- 2.浅黄色, 转变为白色 3.- 4.- 5.白色 6.- 7.-	FB I+ 其他游离碱形式
1.在水中的浆料, 室温, 8 天; 用 FB II 接种 2.过滤, 用水冲洗 3.真空 RT, 过夜	1.稠的白色浆料 2.- 3.-	FB II
2.浆料的子样品 3.用水冲洗	2.- 3.-	FB II (指标化的)

[0212] 实例14:化合物1的游离碱的形式I的表征

[0213]

技术	详情	结果
----	----	----

[0214]

XRPD	指标化的	游离碱形式 I
------	------	---------

[0215]

XRPD	-	游离碱形式 I
TGA	25°C 到 350°C	直到 100°C 重量损失 0.2%
DSC	25°C 到 350°C	吸热事件接近 97°C 时开始
热台显微镜	22.7°C	初始的, 细末, 双折射的
	91.2°C	在粒径和双折射上的增加
	94.2°C	在粒径和双折射上的增加
	95.7°C	熔化开始, 由于初始加热而更大的颗粒
	96.1°C	熔化继续
	96.3°C	完全熔化, 在熔化后未结晶
	68.7°C	新鲜制剂, 更大的放大率
	91.1°C	在双折射上的增加
	94.8°C	熔化开始, 更大的颗粒, 双折射的
	95.4°C	熔化继续
	95.9°C	仅有很少的晶体保持, 冷却至 92.6 °C
	92.6°C	维持 2 到 3 分钟, 晶体生长至更大的叶片状, -开始加热
	96.3°C	完全熔化
¹ H NMR	DMSO-d6	与结构一致
DVS	-	在 5% RH 平衡后损失 0.02% 从 5%到 95% RH 增加 0.22% 从 95%到 5% RH 损失 0.22%
	XRPD 后	游离碱形式 I+ 其他游离碱物质

[0216] 实例15: 化合物1的游离碱的形式II的表征

[0217]

技术	详情	结果
XRPD	指标化的	游离碱形式II

[0218]

XRPD	初始	游离碱形式 II
	在 7 天之后	游离碱形式 II
TGA	25°C 到 350°C	直到 100°C 重量损失 0.1%
DSC	25°C 到 350°C	吸热事件接近 97°C 时开始
¹ H NMR	DMSO-d6	与结构一致

[0219] 实例16: 化合物1的游离碱的物质N的表征

[0220]

技术	详情	结果
XRPD	-	游离碱物质 N

[0221]	TGA	25°C 到 350°C	直到 100°C 重量损失 0.2%
	DSC	25°C 到 350°C	吸热事件接近 94°C 时开始
	¹ H NMR	DMSO-d6	与结构一致, 未观察到残余反应溶剂

[0222] 实例17:在游离碱形式I和II之间的竞争性互相转换浆化

[0223]

条件	溶剂	观察	XRPD结果
----	----	----	--------

[0224]

6°C, 6天	水	白色	FB II
6°C, 6天	庚烷	白色	FB II
6°C, 6天	IPE	微弱的浅黄色	FB N

[0225]

RT, 6天	水	白色	FB II
RT, 6天	庚烷	灰白色	FB II
RT, 6天	IPE	浅黄色	FB N <small>错误!书未定义。</small>
RT, 6天	甲苯	浅黄色	FB N

[0226]

57°C, 2天	水	细末, 灰白色, B	FB II+FB I
57°C, 过夜	庚烷	叶片状和片状, B	FB II
57°C, 过夜	IPE	叶片状, 分层的, 浅黄色, B	FB II

[0227] 实例18:在游离碱形式II和物质N之间的竞争性互相转换浆化

[0228]

条件			
----	--	--	--

[0229]

35°C, 3天	庚烷	浅黄色细末, B	FB N
----------	----	----------	------

[0230]

57°C, 3天	庚烷	更大的叶片状, 以及叶片状的菊形团, B	FB II
----------	----	----------------------	-------

[0231] 实例19:选定的实验方法

[0232] 指标化:通过使用专有的SSCI软件将XRPD图谱指标化。在允许的峰位置之间一致, 在这些图内标有红色条, 并且观察的峰指示一致的单位晶胞测定。指标化和结构细化是在“用于SSCI-cGMP活性的程序”(“Procedures for SSCI Non-cGMP Activities”)下进行的计算研究。为了证实该试验性指标化方案, 必须测定在晶体学单位晶胞内的分子堆砌基序。未进行在分子堆砌处的尝试。

[0233] 差示扫描量热法(DSC):使用TA仪器Q2000差示扫描量热仪进行DSC。使用NIST-可示踪铟金属进行温度校准。将样品置于铝DSC盘中, 盖上盖子, 并且准确地记录重量。将配置为样品盘的称重的铝盘置于晶胞的基准侧面上。对于每个热分析图的数据采集参数和盘配置, 显示在本报告中的数据部分的图像中。在热分析图上的方法代码是起始温度和结束温度以及加热速率的缩写; 例如, -30-250-10表示“从-30°C到250°C, 以10°C/min”。下文总结了在针对盘配置的每个图像中使用的缩写: Tzero卷边盘(T0C); 和未卷边的盖子(NC)。

[0234] 动态蒸汽吸附(DVS):在VTI SGA-100蒸汽吸附分析仪上收集动态蒸汽吸附(DVS)

数据。NaCl和PVP用作校准用标准。在分析之前未干燥样品。在氮气吹扫下以10%RH增量收集从5%到95%RH范围的吸附和解吸数据。用于分析的平衡标准在5分钟内小于0.0100%重量变化,其中最大平衡时间为3小时。未校正关于样品的初始含湿量的数据。

[0235] 显微镜检查

[0236] 热台显微术:使用安装在装备有SPOT Insight™彩色数字相机的Leica DM LP显微镜上的Linkam热台(FTIR 600)进行热台显微术。使用USP熔点标准进行温度校准。将样品置于盖玻片上,并且将第二个盖玻片置于该样品上。随着该台被加热,使用具有正交偏振片和一级红色补偿器的20×0.40N.A.长工作距离物镜在视觉上观察每个样品。使用SPOT软件(v.4.5.9)捕获图像。

[0237] 偏振光显微术:在实验过程中,利用具有正交偏振光的显微镜观测了产生的样品,以便观察形态和双折射。以40x的放大率在视觉上观察样品。

[0238] ¹H溶液核磁共振(¹H NMR)

[0239] SSCI:针对NMR光谱学将样品制备为约5–50mg在适当的氘代溶剂中的溶液。对于在SSCI处运行的样品,特异性采集参数列出在数据部分中的每个样品的第一个全谱的图上。

[0240] 光谱数据方案:对于使用光谱数据方案(分包商)运行的样品,在环境温度下在Varian UNITY INOVA-400光谱仪(¹H拉莫频率=399.8MHz)上获得方案¹H NMR光谱。特异性采集参数列出在光谱数据单上并且在该样品的光谱的每个数据图上。

[0241] 热重量分析(TGA)

[0242] 使用TA仪器2950热重量分析仪进行TG分析。使用镍和Alume1™进行温度校准。将每个样品置于铝盘中并且插入到TG炉中。在氮气吹扫下将该炉加热。将数据采集参数显示在本报告的数据部分中的每个热分析图上。在热分析图上的方法代码是起始温度和结束温度以及加热速率的缩写;例如,25–350–10表示“从25°C到350°C,以10°C/min”。使用0作为初始温度指示从环境启动样品运行。

[0243] XRPD分析

[0244] INEL:用Inel XRG-3000衍射仪收集XRPD图谱。使用细聚焦管和抛物线分级多层镜产生Cu K α 辐射的入射束。在分析之前,分析硅标准品(NIST SRM 640d)来核实Si 111峰位置。将样品的标本填充到薄壁玻璃毛细管中,并且使用光束截捕器将来自空气的本底最小化。使用Windif v.6.6软件和具有120°的2 θ 范围的弯曲的位置敏感Equinox探测器以透射几何学收集衍射图。对于每个图谱的数据采集参数显示在本报告的数据部分中的图像之上。

[0245] 帕纳科(PANalytical)透射:使用Cu辐射的入射束,利用帕纳科X'Pert PRO MPD衍射仪收集XRPD图谱,所述Cu辐射的入射束是使用Optix长、细聚焦源产生的。使用椭圆形分级多层镜来聚焦通过标本的Cu K α X射线并且将其聚焦到该检测器上。在分析之前,分析硅标本(NIST SRM 640d)来核实Si 111峰位置。样品的标本夹在3 μ m厚的薄膜之间,并且将其在透射几何学上进行分析。使用光束截捕器、短防散射扩散、和防散射刀边将由空气产生的本底最小化。使用针对入射束和衍射束的索勒(Soller)狭缝将来自轴向发散的增宽降低到最低限度。使用距离该标本240mm定位的扫描位置敏感检测器(X'Ceerator)和数据采集器软件v.2.2b收集衍射图谱。对于每个图谱的数据采集参数显示在本报告的数据部分中的图像之上,包括在反射镜之前的发散狭缝(DS)和入射束防散射狭缝(SS)。

[0246] 帕纳科反射:使用Cu K α 辐射的入射束,利用帕纳科X'Pert PRO MPD衍射仪收集XRPD图谱,所述Cu K α 辐射的入射束是使用长、细聚焦源和镍滤光片产生的。该衍射仪被配置为使用对称Bragg-Brentano几何学。在分析之前,分析硅标本(NIST SRM 640d)来核实观察的Si 111峰位置与NIST认证的位置一致。样品的标本被制备为中心化在零硅背景本底上的薄的、圆形层。使用防散射狭缝(SS)将由空气产生的本底最小化。使用针对入射束和衍射束的索勒(Soller)狭缝将来自轴向发散的增宽降低到最低限度。使用距离该样品240mm定位的扫描位置敏感检测器(X'Celerator)和数据采集器软件v.2.2b收集衍射图谱。对于每个图谱的数据采集参数显示在本报告的数据部分中的图像之上,包括发散狭缝(DS)和入射束SS。

[0247] 近似溶解度:在室温下用等分的试验溶剂处理称重的样品。在添加之间将该混合物超声处理以促进溶解。通过目视检查确定试验材料的完全溶解。基于用来提供完全溶解的总溶剂估计溶解度。然后将一些样品加热并且在视觉上观察完全溶解。由于使用太大的溶剂等分部份或由于缓慢的溶解率,实际溶解度可大于计算的值。如果在实验过程中不发生溶解,则将溶解度表示为“小于”。如果作为仅仅一个等分部份添加的结果而实现了完全溶解,则将溶解度表示为“大于”。

[0248] 抗溶剂添加:使化合物1/有机溶剂溶液与被确定为化合物1在其中难溶或不溶的溶剂接触。加入了这些抗溶剂添加,以帮助降低该溶剂系统的溶解度并诱导结晶。

[0249] 冷却和缓慢冷却:在选择溶剂或溶剂/抗溶剂系统中制备溶液。在冰箱内将这些溶液冷却到室温以下,用于在诱导成核作用的尝试中变化的时间长度。注意固体的存在或缺乏。在观察到在量上足以用于分析的固体后,进行物质的分离。如果存在的量不足,则在冰箱中进一步进行冷却。样品被分离为湿的或作为干的粉末用于分析。

[0250] 压缩:利用KBr压模和Carver液压机将选择的样品压缩。向该模具轴施加100001bs的外加负荷持续约20分钟。

[0251] 从溶液中结晶:在周围环境下产生饱和溶液,然后加盖。在化合物1的游离碱的评估过程中观察到从这些系统中发生成核作用。

[0252] 快速蒸发:在选择的溶液中制备溶液,并且在等分部份添加之间进行搅拌以辅助溶解。一旦混合物达到完全溶解,正如通过视觉观察所判断,允许该溶液在未加盖的小瓶中在室温下或在氮气下的环境中蒸发。将形成的固体分离用于评估。

[0253] 研磨:利用莱驰研磨仪(Reitch Mill)研磨选择的物质。将该物质加载到衬有玛瑙的研磨容器中,然后添加玛瑙球。然后将该容器置于该研磨仪上,并且以1/30秒的频率研磨大约30分钟。大约每10分钟停止研磨,并且在进一步研磨之前将物质从壁上刮下。

[0254] 浆化:通过将足够的固体添加到给定的溶剂中制备溶液,以便存在过量的固体。然后在环境温度或升高的温度下在密封的小瓶中搅拌该混合物。在给定的时间量之后,分离固体用于分析。

[0255] 温度和相对湿度应激:将选择的物质在升高的有关湿度和/或温度下应激。利用相对湿度罐(使用饱和盐溶液来产生所希望的相对湿度)来储存选择的样品。在评估过程中利用以下相对湿度罐:75%的RH(NaCl)和60%(NaBr),以研究湿度的影响。利用的温度为环境温度、30°C、40°C、60°C、和100°C-125°C。

[0256] 真空:在减压下使选择的物质应激持续设定的时间段。利用具有<500mTorr、典型

地30到50mTorr(0.030到0.05mm Hg)的绝对压力读数的内部真空系统进行初始应激。利用便携式实验室真空以48mmHg进行另外的真空应激并且放气,以模拟类似于在过程中预期的那些条件。

[0257] 实施例20:HCl盐的歧化

[0258] 利用HCl盐在水中的歧化来产生游离碱。首先发生游离碱形式I的成核作用。延长浆化时间诱导相对于形式I在热力学上更稳定的相的转化,游离碱形式II。

[0259] 鉴定了三种无水的游离碱物质;游离碱形式I、II、和物质N。游离碱物质N在室温下相对于形式I和II显得是最稳定的形式。游离碱物质N相对于形式II是互变的,并且在特定的转变温度(估计接近42°C)下将可逆地转化。在该转变温度以上时,游离碱形式II相对于形式I和物质N显得是最稳定的形式。

[0260] 使HCl盐(称为“HCl形式I”)经受不同的应激条件并且通过XRPD进行监测来评估物理稳定性。如所论述的,歧化发生在HCl盐的DVS实验过程中,表明在暴露于升高的湿度后的不稳定性。歧化随着湿磨或与水直接接触(例如,浆料)而进一步变得明显,正如借助于XRPD鉴定的通过游离碱形式I或II的存在所示。在加热和/或真空后的HCl的挥发和损失正如借助于XRPD鉴定通过游离碱形式I的存在所示,并且同样表明了在这些条件下的不稳定性。

[0261] • 与水接触导致该物质从浅黄色到白色的视觉颜色变化;用显微镜还观察到物理变化。发生即时的歧化。XRPD分析鉴定了作为游离碱形式I的来自水浆(约5分钟)的所得物质。如果延长浆化的时间量,则游离碱形式II也变得明显。

[0262] • 在暴露于干燥条件的数小时之内,HCl的挥发是明显的。通过XRPD在30°C(在12小时之后)、40°C(在6小时之后)、和在40°C/48mmHg(在6小时之后)观察到转化为游离碱形式I。

[0263] • 在涉及升高的温度的更极端的条件下,游离碱物质C变得明显。加热HCl形式I的一直到125°C诱导酸性挥发物的损失(通过使用保持在样品上的pH试纸在视觉上判断)。XRPD分析鉴定了所得样品为HCl形式I、游离碱形式I、和游离碱物质C的混合物。在真空下将HCl盐暴露于60°C持续6天提供了相同的结果。未确立物质C的性质。

[0264] HCl盐显示为在水中立即歧化。利用这种现象来产生游离碱。首先发生游离碱形式I的成核作用。延长浆化时间诱导相对于形式I在热力学上更稳定的相的转化,游离碱形式II。

[0265] • 一个20ml的小瓶装填有266.4mg的HCl形式I并且与10ml的水接触。将该样品超声处理直到浅黄色物质颜色变为白色时为止。通过过滤(水吸)收集所得固体并且用10ml的水冲洗。在个样品上进行氮气吹扫大约10分钟,之后在环境温度下暴露于真空以干燥过夜。所得物质通过XRPD进行分析并且被确定为游离碱形式I。

[0266] • 将一个250ml的锥形烧瓶装填6.0250克的HCl形式I并且与220mL的水接触。将该样品超声处理大约5分钟,以分散该物质。黄色物质在超声处理过程中颜色变为白色。添加搅拌棒并将该样品在700RPM搅拌大约10分钟。通过过滤收集固体,并且将其用220ml的水冲洗,随后在该样品上进行氮气吹扫大约10分钟,然后在环境温度下暴露于真空。在这种条件下将该样品干燥大约24小时,产生5.1834克的物质。通过XRPD分析所得物质,并且该物质被确定为游离碱形式I和游离碱物质D的混合物(未确立物质D的性质)。

[0267] 用来产生游离碱形式II的程序在下文描述。

[0268] • 将一个20ml的小瓶装填477.5mg的HCl形式I批次20并且与20ml的水接触。将该样品超声处理直到浅黄色物质颜色变为白色时为止。添加少量的样品(游离碱形式I和II的混合物)作为晶种。添加搅拌棒并将该样品在200RPM搅拌大约8天。通过过滤(水吸)收集所得固体并且用15ml的水冲洗。在环境温度下将该样品暴露于真空以干燥过夜。所得物质通过XRPD进行分析并且被确定为游离碱形式II。

[0269] 实例21:用于制备形式I、形式II、和形式N的游离碱的另外的程序

[0270] 化合物1的游离碱转化为HCl盐

[0271] 通用程序:用浓HCl(1.5当量)缓慢处理化合物1的游离碱在MEK(5vol)中的溶液。将所得浆料冷却到0°C-5°C持续1小时并过滤。用MEK(1vol)洗涤固体。在30°C-35°C在真空下干燥。

[0272] 制剂A:遵循以上通用程序,加工35g的粗制化合物1而提供HCl盐,为浅黄色固体(32.4g,82%产率,经HPLC为99.8%纯度)。

[0273] 从化合物1的HCl盐制备游离碱形式I

[0274] 通用程序:剧烈搅拌在DIW(10vol)中的化合物1的HCl盐的浆料,持续5分钟到2小时。过滤该浆料,用DIW(2×1vol)洗涤,在漏斗上干燥,然后进一步在30°C-35°C在真空下干燥。

[0275] 制剂A:遵循以上通用程序,在搅拌1小时之后,加工32g的化合物1的HCl盐而提供该游离碱,为浅黄色固体(27.3g,95%产率,经HPLC为99.8%纯度;DSC指示形式I)。

[0276] 制剂B:遵循以上通用程序,在搅拌1小时之后,加工39g的化合物1的HCl盐而提供该游离碱,为浅黄色固体(31.8g,90%产率,经HPLC为>99.9%纯度)。

[0277] 制剂C:因此,剧烈搅拌在水(10vol)中的化合物1的HCl盐(134g),直到该物质看起来为精细分散的白色浆料时为止。在过滤和干燥之后,分离出白色结晶固体(116g,96%回收率,经HPLC>99.9%纯度)。

[0278] 制剂D:本实验的目的是从化合物1的HCl盐制备游离碱。因此,剧烈搅拌在水(10vol)中的化合物1的HCl盐(65.3g),直到该物质看起来为精细分散的白色浆料时为止。在过滤和干燥之后,分离出白色结晶固体(57.5g,97.6%回收率,经HPLC>99.9%纯度)。

[0279] 从GBT000440游离碱形式I制备GBT000440游离碱形式II

[0280] 通用程序:搅拌在适当的溶剂(例如,庚烷或水)(10vol)中的化合物1的游离碱形式I的浆料,持续1-7天。过滤该浆料,用DIW(2×1vol)洗涤,在漏斗上干燥,然后进一步在30°C-35°C在真空下干燥。

[0281] 制剂A:因此,在35°C在正庚烷(10vol)中搅拌化合物1的游离碱形式I(114g)。在4天之后,XRPD表明该物质为形式II。将该浆料过滤并干燥以提供110g的灰白色固体。

[0282] 制剂B:在室温下使化合物1的游离碱(5g)在庚烷(10vol 50mL)中浆化。在4天之后,将该浆料过滤而提供灰白色固体。

[0283] 制剂C:在室温下使化合物1的游离碱(5.8kg)在庚烷(10vol)中浆化。在2天之后,将该浆料过滤并用2x 2vol正庚烷洗涤,以提供4.745kg的形式II,为灰白色固体。

[0284] 制剂D:使化合物1的游离碱(5g)在水中浆化。在4天之后,将该浆料过滤而提供灰白色固体。从GBT000440游离碱形式I或形式II制备GBT000440游离碱形式N

[0285] 通用程序:在室温下搅拌在MTBE(4vol)中的化合物1的游离碱形式I的浆料,持续

至少4天。在4天之后,过滤该浆料而提供灰白色固体。获得XRPD来证实多晶型物为物质N。

[0286] 制剂A:遵循以上通用程序,在18°C-23°C搅拌在MTBE中的27g的化合物1游离碱形式I(48TRS079),持续4天。DSC表明它应该是物质N。分离出22.2g奶油色的固体(82%回收率,经HPLC为99.9纯度)。安排XRPD分析。

[0287] 制剂B:遵循以上通用程序,在18°C-23°C搅拌在3vol的MTBE中的31g的化合物1游离碱形式I,持续4天。

[0288] 制剂C:在室温下使化合物1的游离碱形式I(13KWB023,1g)在MTBE(5vol)中浆化。以物质N(50mg)对浆料接种。在4天之后,将该浆料过滤而提供灰白色固体。DSC表明熔点与物质N相同。

[0289] 制剂D:本实验的目的是将化合物1的游离碱形式II转化为物质N。因此,在18°C-23°C搅拌在5vol的二-正-丙醚中的化合物1的游离碱(0.5g)。在2天之后,针对物质N观察相应于该图谱的DSC。XRPD分析证实物质N已经形成。

[0290] 制剂E:在室温下向化合物1的游离碱形式II(5g)中加入二异丙醚(5vol,25mL)。在4天之后,将该浆料过滤而提供灰白色固体。DSC表明物质N。

[0291] 实例22:基于初步溶剂的筛选

[0292] 进行快速的、基于溶剂的筛选,以试图确定化合物1的游离碱的最稳定形式。该研究还提供了这些物质以不同的晶型存在的倾向的初步评定。通过偏振光显微术(PLM)观察和/或通过X射线粉末衍射(XRPD)分析产生的固体,将所得XRPD图谱与化合物1的已知图谱比较。

[0293] 如果可能的话,将XRPD图谱指标化。指标化是考虑到衍射图谱中的峰位置而确定晶体学单位晶胞的大小和形状的过程。该术语从针对单独的峰的米勒指标(Miller index)标签的指定获得其名称。XRPD指标化用作若干目的。如果图谱中的所有峰均通过单个单位晶胞而被指标化,这强有力地证明该样品含有单个结晶相。考虑到该指标化方案,可直接计算单位晶胞体积并且可将其用于确定其溶剂化状态。指标化也是结晶形式的有力说明,并且提供了针对在特定热力学状态点的相的所有可得的峰位置的简明概述。

[0294] 基于与这些物质相关的峰的目视检查,展现出独特的结晶XRPD图谱的物质被给定了字母代号。如果得不到充分的表征,则字母代号暂时与词语‘物质’相关联。命名法仅仅用来帮助鉴定独特的XRPD图谱,而并不意指该物质的化学计量学、结晶相纯度、或化学纯度是已知的。当物质的相纯度(通过XRPD图谱或单晶结构结构鉴定的指标化获得)和化学特性/纯度(通过质子NMR光谱学获得)被确定时,该物质被进一步指定为具有罗马数字命名的形式(即,游离碱物质A=游离碱形式I)。

[0295] 鉴定了三种无水物质:形式I、II、和物质N。物质N在室温下相对于形式I和II显得是最稳定的形式。物质N相对于形式II是互变的,并且在特定的转变温度(估计接近42°C)下将可逆地转化。在转变温度以上时,形式II相对于形式I和物质N显得是最稳定的形式。

[0296] 物质C和D用来鉴定在XRPD图谱中观察到的少许另外的低强度峰,其主要由化合物1的游离碱形式I或化合物1的HCl形式I和游离碱形式I的混合物组成。

[0297] 实例23:无水非溶剂化物形式

[0298] 形式I

[0299] 游离碱形式I是该游离碱的亚稳定的无水相,其即刻地形成自HCl盐在水中的歧

化。形式I的代表性XRPD图谱被成功地指标化并且该单位晶胞体积与无水游离碱一致。XRPD图谱与提供的游离碱的历史图谱的视觉比较表明该物质可以是相似的；然而，历史图谱显得展现出来自潜在的混合物的另外的峰。

[0300] ^1H NMR光谱与化合物1的化学结构一致。在大约2.5ppm处的化学位移被指定为DMSO(由于在NMR溶剂中的残留质子)。可能与残留溶剂相关联的峰不可见，与从上文的指标化方案确定的无水单位晶胞体积一致，并且在下文论述通过TGA观察到的可忽略不计的wt%损失。

[0301] 热分析图(TG)数据显示直到100°C的0.2%的可忽略不计的重量损失，与无水形式一致。DSC展现出在接近97°C时开始的单吸热(类似于针对形式II所观察的)。该吸热与经由热台显微术的熔化一致。然而，在粒径和双折射上的变化在该熔化之前是明显的；发生了可能的相变。因而，如果相变发生并且观察到类似于游离碱形式II的吸热，则可以推断该观察到的熔化确实不是形式I的熔化，而是所得相(最可能的是形式II)的熔化。

[0302] DVS等温线表明形式I不是吸湿的。通过吸附/解吸观察到可忽略不计的重量增加和损失，0.2%。通过XRPD，从DVS实验的回收的物质主要为游离碱形式I，具有少量另外的峰。这些另外的峰称为游离碱物质D。物质D的性质是未知的；然而，另外一个或多个相的出现表明形式I在升高的湿度条件下(在环境温度下)不大可能是物理上稳定的。

[0303] 形式II

[0304] 游离碱形式II是游离碱的无水相。形式II与物质N互变相关，其中在高于估计的42°C的转变温度时它是热力学稳定形式。通过形式I的短期浆转化(其中结晶动力学延迟了该更稳定形式的成核作用)或升高温度的浆料(高于42°C)，形式II可在不形成已知的溶剂化物的溶剂中产生；所述溶剂例如庚烷、IPE、MTBE、或甲苯。形式II的代表性XRPD图谱被成功地指标化并且该单位晶胞体积与化合物1的无水游离碱一致。

[0305] ^1H NMR光谱与化合物1的化学结构一致。在大约2.5ppm处的化学位移被指定为DMSO(由于在NMR溶剂中的残留质子)。可能与残留溶剂相关联的峰不可见，与从上文的指标化方案确定的无水单位晶胞体积一致，并且在下文论述通过TGA观察到的可忽略不计的wt%损失。

[0306] 热分析图(TG)数据显示直到100°C的0.1%的可忽略不计的重量损失，与无水形式一致。该DSC展现出单吸热(80.1J/g)，在接近97°C开始。

[0307] 通过XRPD重新分析，形式II在环境储存7天之后保持不变。已知该形式在这种条件下相对于物质N是热力学相对稳定的；然而，处于该固态的多晶型转换的动力学在环境条件下可以是缓慢的。

[0308] 物质N

[0309] 游离碱物质N是游离碱的无水相。物质N与形式II互变相关，其中在低于估计的42°C的转变温度时它是热力学稳定形式。如果有机会，在低于42°C的温度下，可以通过在不形成已知溶剂化物的溶剂中的浆料产生物质N；所述溶剂例如庚烷、IPE、MTBE、或甲苯。以下是用来产生游离碱物质N的实验室规模程序的实例。

[0310] • 使53.0mg的游离碱形式I与2ml的IPE/游离碱溶液(浓度13mg/ml)接触。添加搅拌棒并将该样品在环境下浆化7天。从该样品中倾析出溶液，并将剩余的固体在氮气下短暂地干燥。结晶数据表明物质N为唯一结晶相。

[0311] ^1H NMR光谱与化合物I的化学结构一致。在大约2.5ppm处的化学位移被指定为DMSO(由于在NMR溶剂中的残留质子)。可能与残留溶剂相关联的峰不可见,与在下文论述通过TGA观察到的可忽略不计的wt%损失一致。

[0312] 热分析图(TG)数据显示直到100°C的0.2%的可忽略不计的重量损失,与无水形式一致。该DSC展现出单吸热(82.8J/g),在94°C开始。

[0313] 在游离碱形式I、II、和物质N之间的热力学关系的试验性确定

[0314] 表征数据表明形式I、II、和物质N为独特结晶相;然而,仅仅形式I和II的XRPD图谱被成功指标化,以证实相纯度。因此,任何提议的在这些物质之间的热力学关系是一种工作假说,其中物质N的相纯度被假定。

[0315] 固体的相变可在热力学上可逆或不可逆。在特定转变温度(T_p)可逆地转化的结晶形式称为互变多晶型物。如果这些结晶形式在这些条件下不可互相转换,则该系统是单变的(一种热力学稳定形式)。已经开发了若干规则来预测多晶型物的相对热力学稳定性以及在这些多晶型物之间的关系是互变还是单变的。熔化热规则被应用于本研究内。熔化热规则说明如果更高的熔化形式具有更低的熔化热,则这两种形式是互变的,否则它们是单变的。

[0316] 物质N在室温下相对于形式I和II显得是最稳定的形式。基于熔化热和通过DSC确定的熔体,物质N相对于形式II是互变的,并且将在特定的转变温度(T^{N-II})可逆地转化。由于在DSC中观察到的吸热之前发生的形式I到形式II的可能相变,形式I与物质N或者形式II的关系不能决定性地通过熔化热规则确定。然而,通过不同的互相转换浆料,表明形式I是在6°C与 T^{N-II} 之间具有最低热力学稳定的形式。另外,假定在DSC中在升高的温度下形式I自发地转换为形式II(在观察到熔体之前),必定推断形式II在 T^{N-II} 以上也是比形式I更稳定的。

[0317] 实例24:估计的转变温度

[0318] 在两种互变相关形式之间的估计的转变温度可以从它们的熔化开始而计算,并且基于方程式的熔化热显示在下文。

$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot (T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot \ln\left(\frac{T_{f,1}}{T_{f,2}}\right)}$$

[0320] 其中,

$$(C_{p,liq} - C_{p,l}) = k \cdot \Delta H_{f,1} \text{ 并且 } k = 0.005$$

[0322] 在物质N与形式II之间,该方程式估计了42°C的转变温度。为了总结,将这些形式的相对稳定性从最稳定到最不稳定显示在下文。

[0323]

温度范围*	相对稳定性	注解
在 6°C 以下	N > II	在这个温度以下,与形式I的关系未予确立。

[0324]

在 6°C 与 T^{N-II} 之间	$N > II > I$	-
在 T^{N-II} 以上	(II > N) 和 (II > I)	在这个温度以上, 形式 I 与物质 N 之间的关系未予确立。

[0325] * T^{N-II} 被估计为接近42°C

[0326] 实例25:能量-温度图

[0327] 图17的能量-温度图是吉布斯-亥姆霍兹(Gibbs-Helmholtz)方程式的半定量曲线解析,其中对于每种形式的焓(H)和自由能(G)等压线被描绘为温度的函数。

[0328] 实例26:竞争性互相转换浆化实验

[0329] 进行互相转换实验来支持在由以上能量-温度图展示的多晶型之间的热力学关系。互相转换或竞争性浆化实验是溶液介导的过程,该过程对于溶解度更低(更稳定)的晶体提供了以牺牲溶解度更高的晶型为代价而生长的途径。在溶剂化物形成或降解之外,所得的来自互相转换实验的更稳定的多晶型被考虑为不依赖于所使用的溶剂,因为热力学上更稳定的多晶型具有更低的能量和因此更低的溶解度。溶剂的选择影响多晶型物转换的动力学,而不影响在多晶形式之间的热力学关系。

[0330] 互相转换研究的结果与本文中显示的试验性能量-温度图一致。使用形式I和II在环境温度、6°C、和57°C制备了二元浆料。从这些实验的大多数中产生了形式II,证实在这个温度范围内形式II相对于形式I是更稳定的。

[0331] 在环境温度和6°C进行的一些几个实验生成了物质N。尽管这并未提供在形式I和II之间的特定阐明,但是它提供了物质N在这些温度下(在估计的转变温度42°C以下进行)是相对于形式I和II两者的最稳定形式的证据。在包括这个估计的转变温度的温度下在形式II和物质N之间进行了另外的互相转换浆化,并且证实形式II和物质N是互变相关的。

[0332] 实例27:固态核磁共振

[0333] 针对三种多晶形式I、II和物质N获得的 ^{13}C 和 ^{15}N 光谱参见图10和11。在253K处获得的光谱防止在针对每种多晶形式进行优化的测量和采集参数过程中发生的任何低温转变。

[0334] 基于固态核磁共振,所有三种形式均是结晶的并且是不同的多晶形式。形式I每不对称单位中含有一个分子,形式II每不对称单位中含有两个分子,并且形式N每不对称单位中含有四个分子。参见图11中的 ^{15}N 光谱。

[0335] 实例28:化合物1的游离碱形式I的化学和物理稳定性评估

[0336] 使主要由游离碱形式I构成的混合物(具有游离碱物质D)暴露于稳定性条件来评定物理和化学稳定性。使用了三种条件;对25°C/60%RH开放,对40°C/75%RH开放,并且对60°C关闭。通过XRPD评估物理稳定性。当适用时,通过UPLC和 1H NMR确定化学稳定性。在暴露1、7、和14天之后测试物质。

[0337] 游离碱形式I的化学稳定性

[0338] 对于游离碱稳定性样品,UPLC显示存在非常低水平的杂质。在14天龄之后这些杂质水平未显著上升。这看起来表明了针对用于稳定性评估的条件的良好化学稳定性。暴露于60°C(14天)的样品的 1H NMR光谱也与这个结论一致。

[0339] 游离碱形式I的物理稳定性

[0340] 借助于XRPD,化合物1的游离碱在25°C/60%RH下保持没有变化。然而,在其他两种条件下观察到差异。不再观察到归于游离碱物质D的少量次要峰,表明物质D是亚稳定的并且在升高的温度下没有持续。另外,在7天龄之后观察到游离碱形式II。这与本文论述的结论一致,其中游离碱形式II在这些温度下相对于游离碱形式I是更稳定的。

[0341] 实例29:化合物1的游离碱形式II和物质N(形式N)的物理稳定性评估

[0342] 在低基础加热速率下调节DSC,随后进行X射线粉末衍射。使用 $0.02^{\circ}\text{C min}^{-1}$ 的低基础加热速率。对于形式N该温度为80°C并且对于形式II为90°C。暴露是基本上等温的,覆盖对检测物理形式上变化具有敏感性的温度范围。通过X射线粉末衍射检查所得物质。对于多晶形式II或多晶形式N(即,物质N)未观察到物理形式上的变化。

[0343] 使形式II和N暴露于40°C/75%相对湿度(RH)、80°C、80°C/80%RH持续9天,随后进行X射线粉末衍射。对于多晶形式II或多晶形式N未观察到物理形式上的变化。

[0344] 对于多晶形式II与多晶形式N之间的互相转换的热障是高的,并且物理稳定性对于两种形式都是良好的。在形式II与形式N之间的热诱导互相转换不大可能发生。

[0345] 实例30:多晶形式II和N的相对热力学稳定性。

[0346] 以多晶形式II和多晶形式N的1:1w/w混合物进行了延长的溶剂介导的熟化度研究。庚烷对于溶剂评估提供的良好的介质。使用的温度包括-20°C、-10°C、0°C、10°C、20°C、30°C、40°C和50°C。在30°C、40°C和50°C观察到显著增加的溶解度。通过X射线粉末衍射分析来源于在-20°C、-10°C、0°C、10°C、20°C熟化的固体。在每种情况下,观察到向形式N的显著转换。

[0347] 在20°C的温度或更低时,形式N比形式II在热力学上更稳定。在约30°C-40°C时,在这两种形式之间的互变关系很可能展现出在热力学稳定性上相等。

[0348] 实例31:形式N的形态学

[0349] 一批多晶形式N的初步检查指示针状形态。

[0350] 虽然已经结合具体的实施例和实例描述了本发明,对于本领域的普通技术人员将清楚的是,考虑到这种技能和本披露,具体披露的物质和方法的等效物也适用于本发明;并且这样的等效物旨在包括在以下权利要求书内。

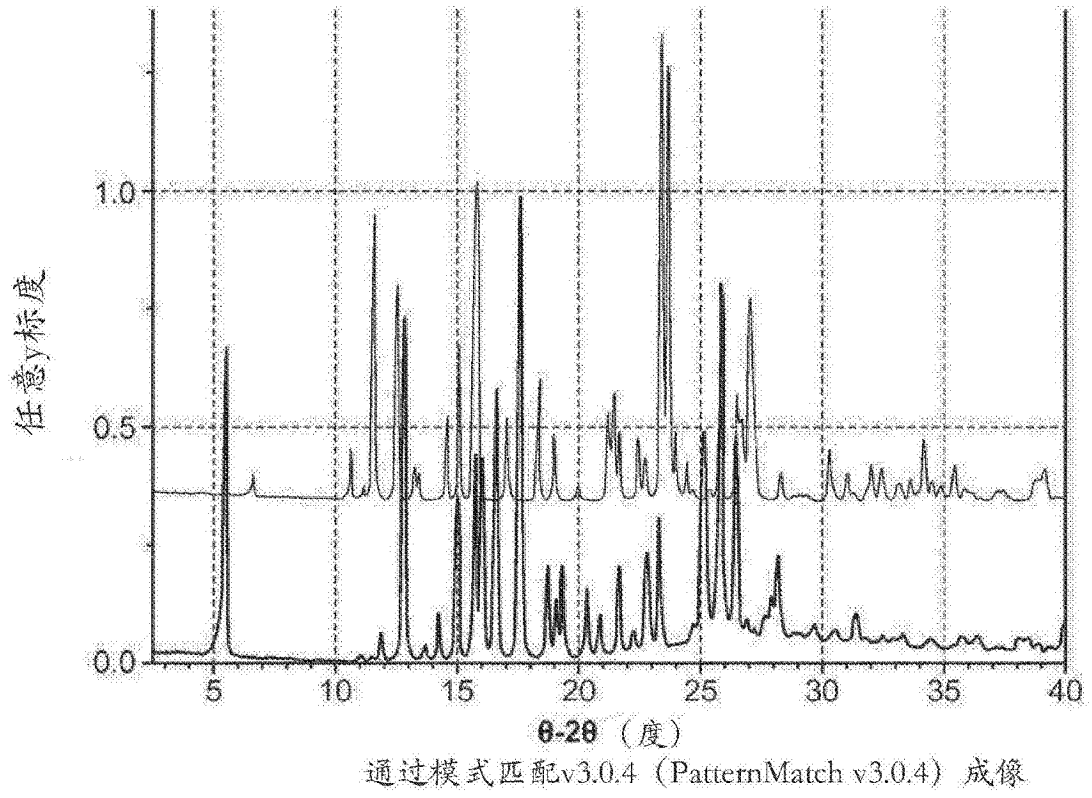


图1

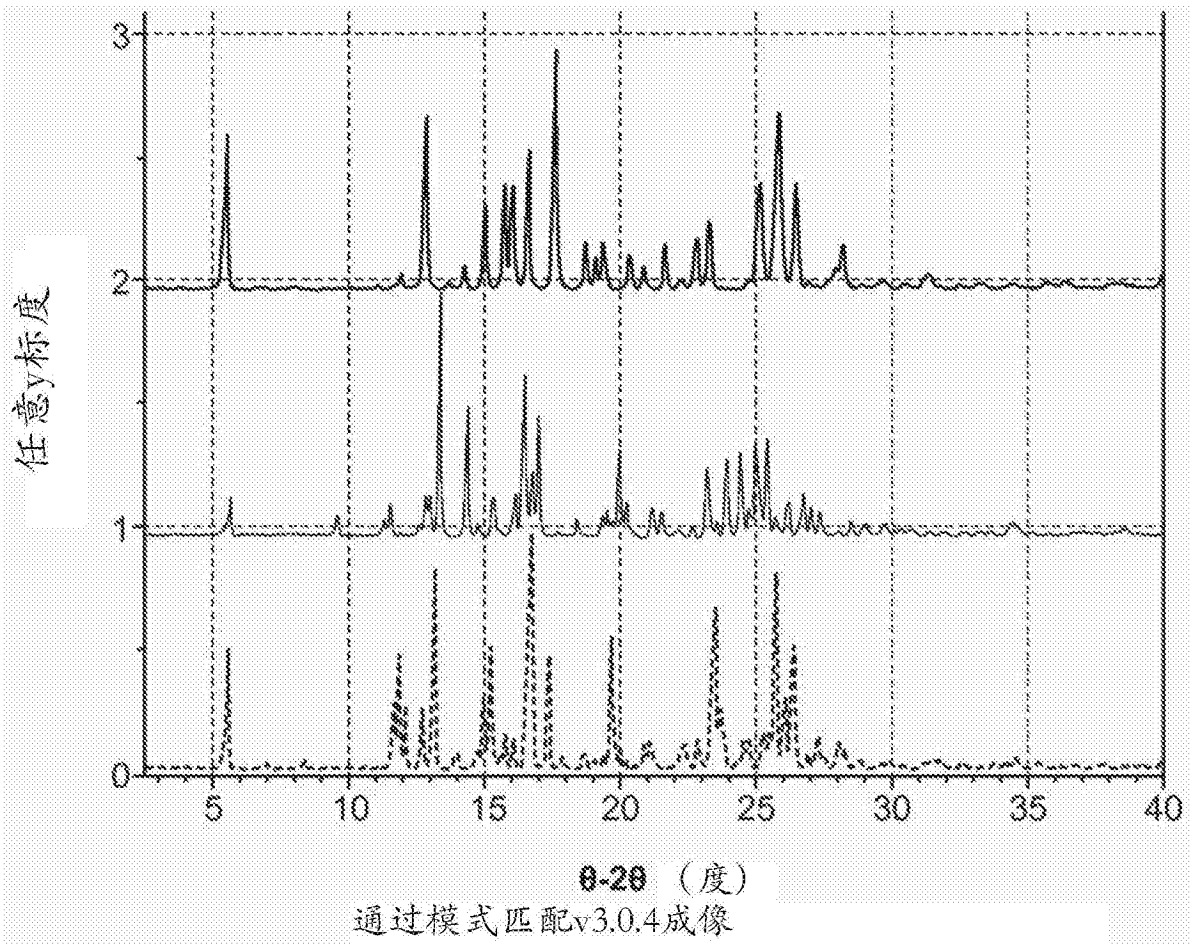


图2

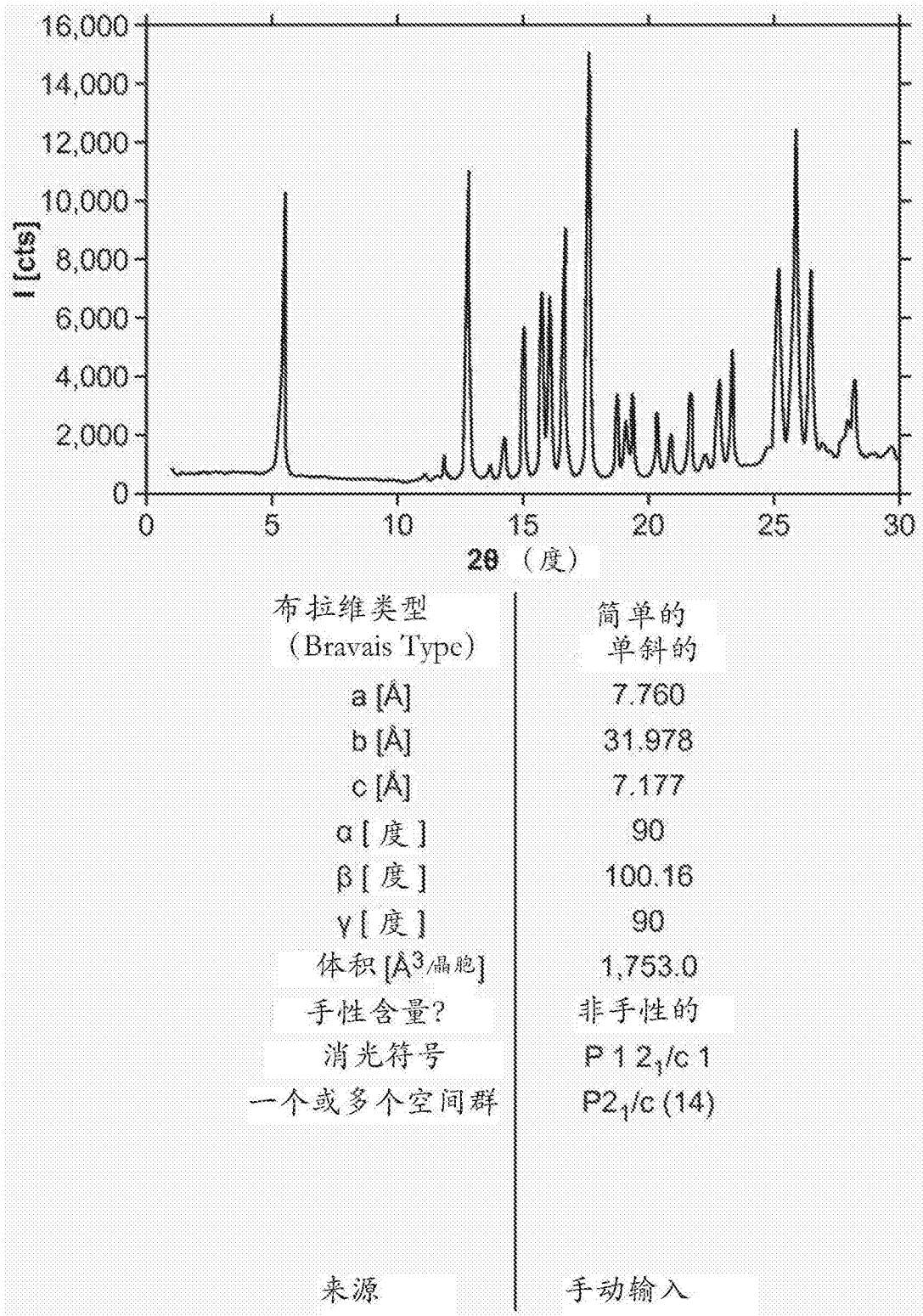


图3

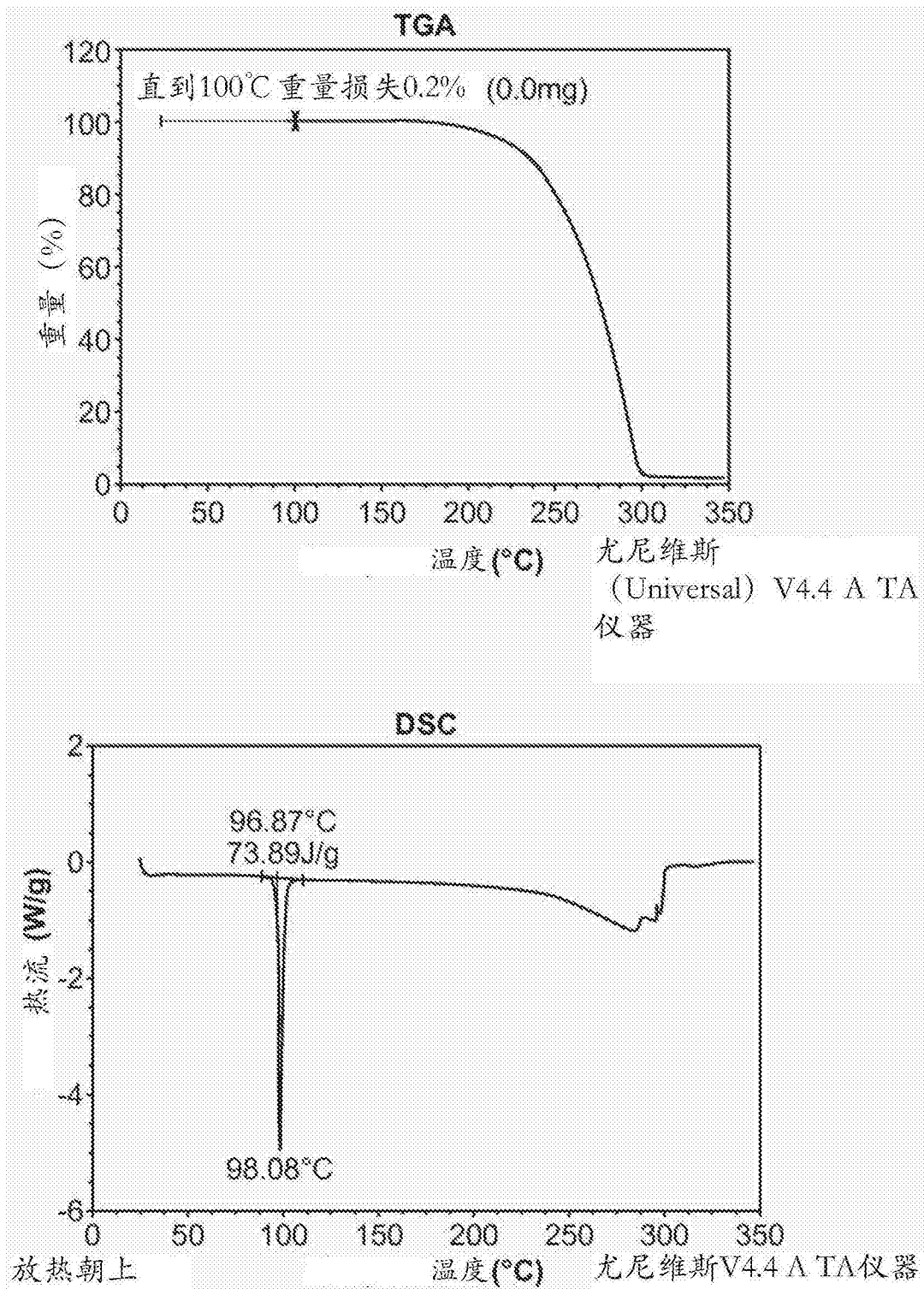


图4

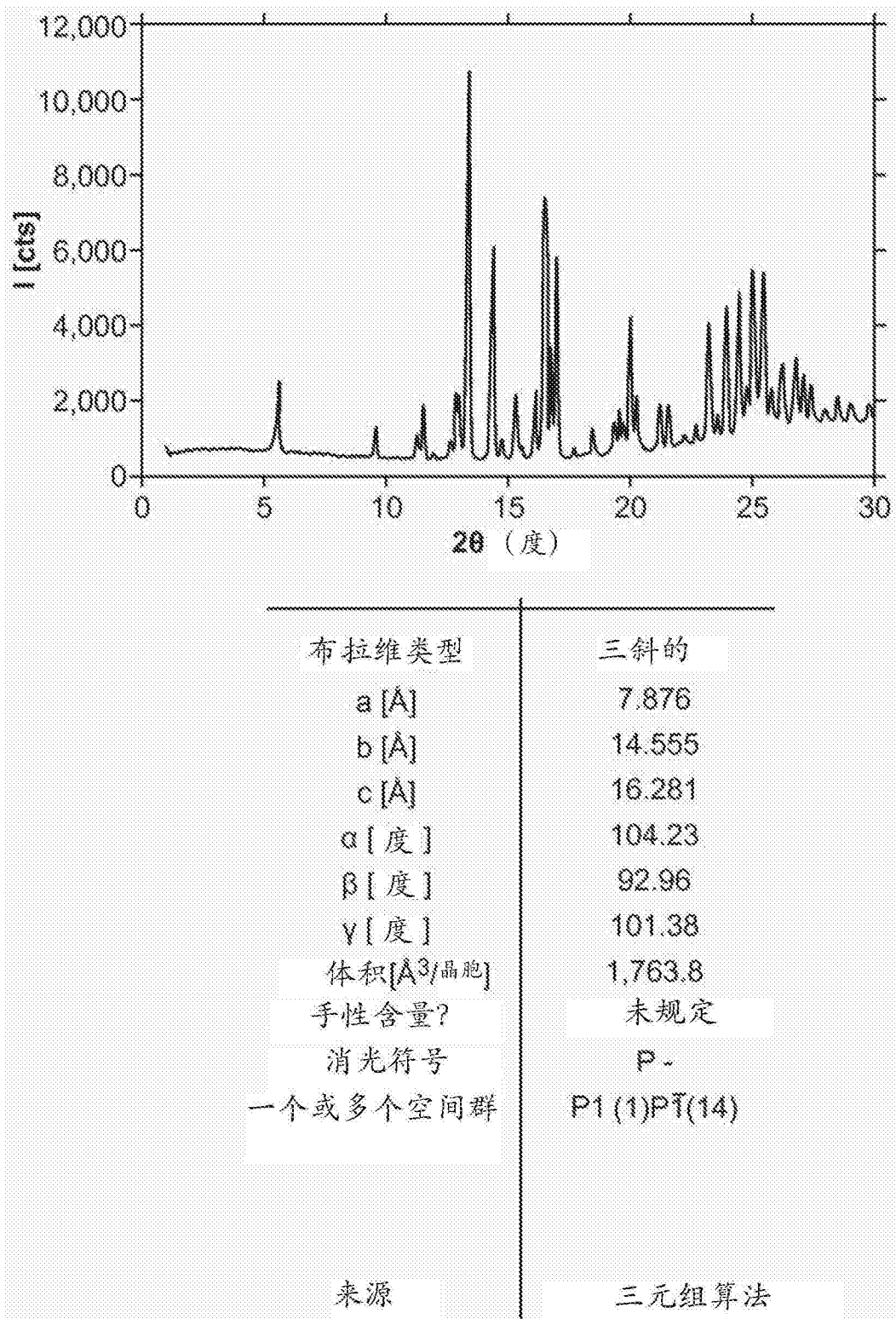


图5

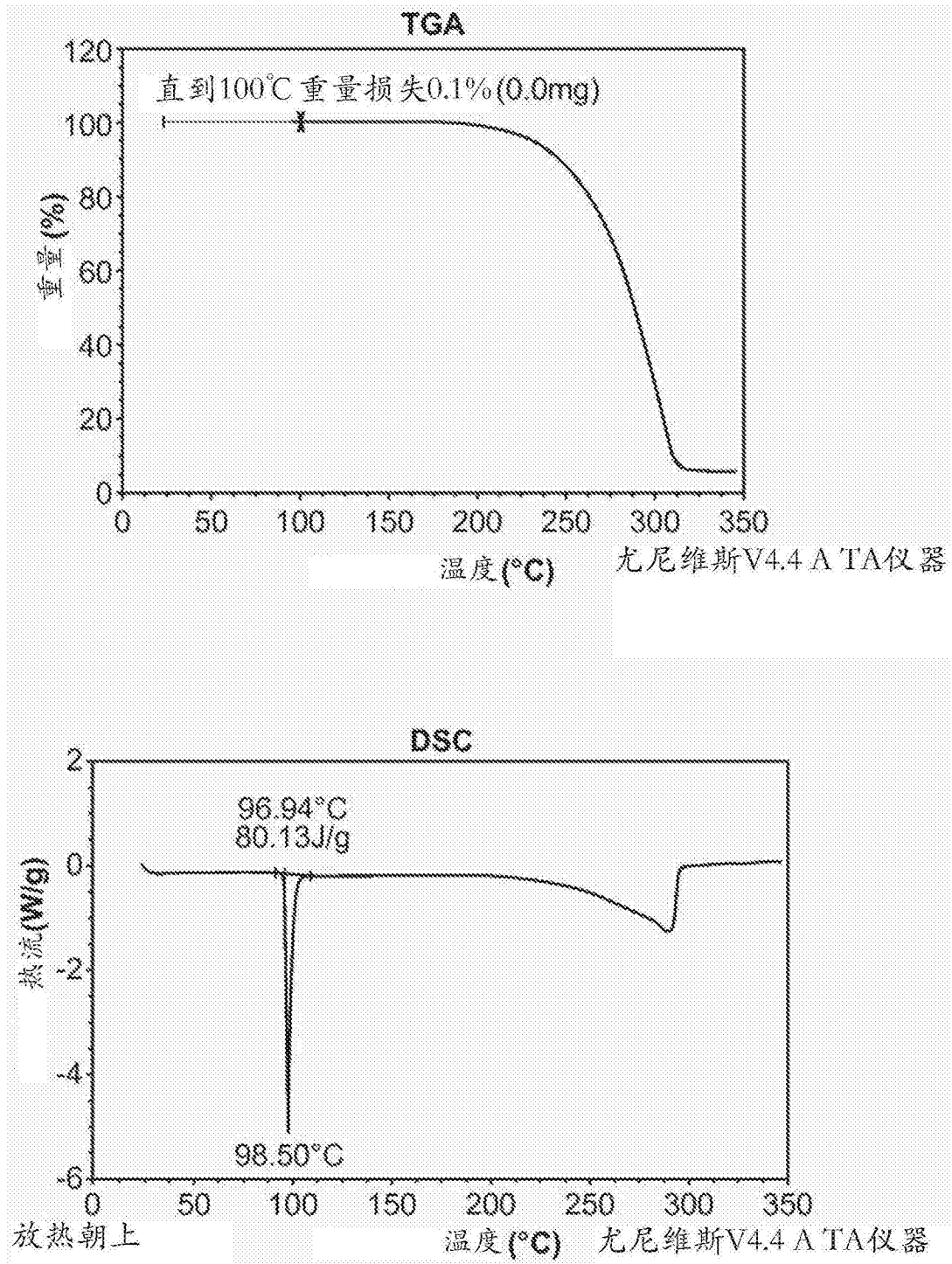


图6

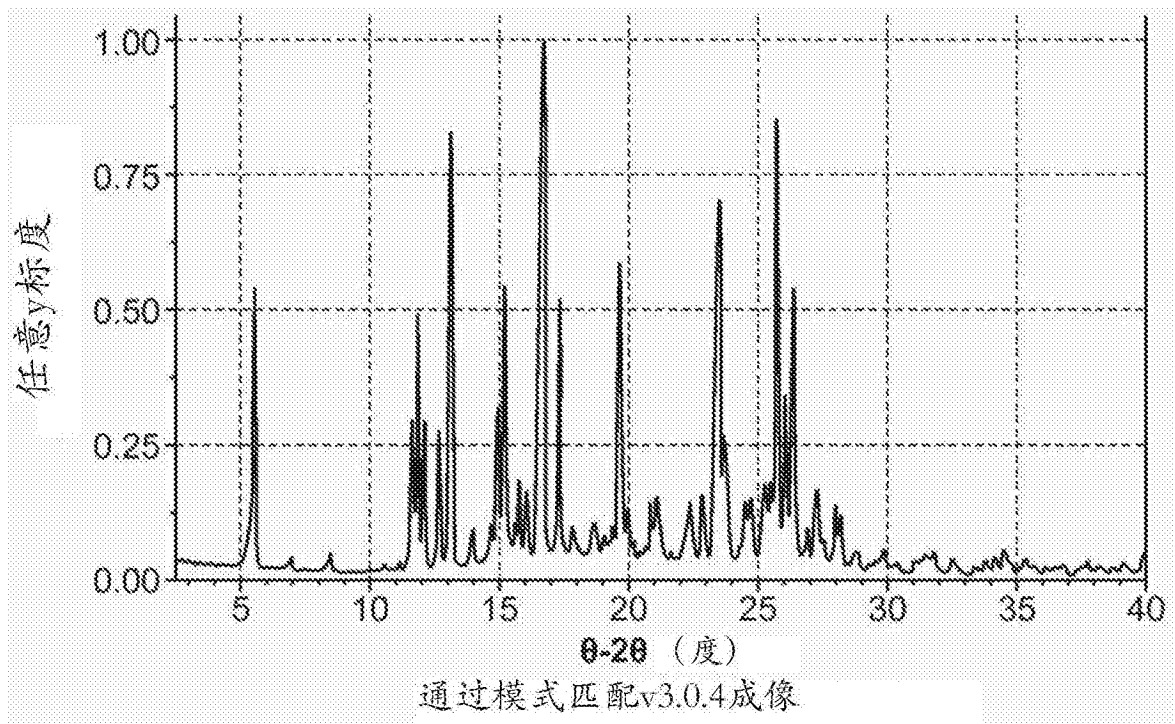


图7

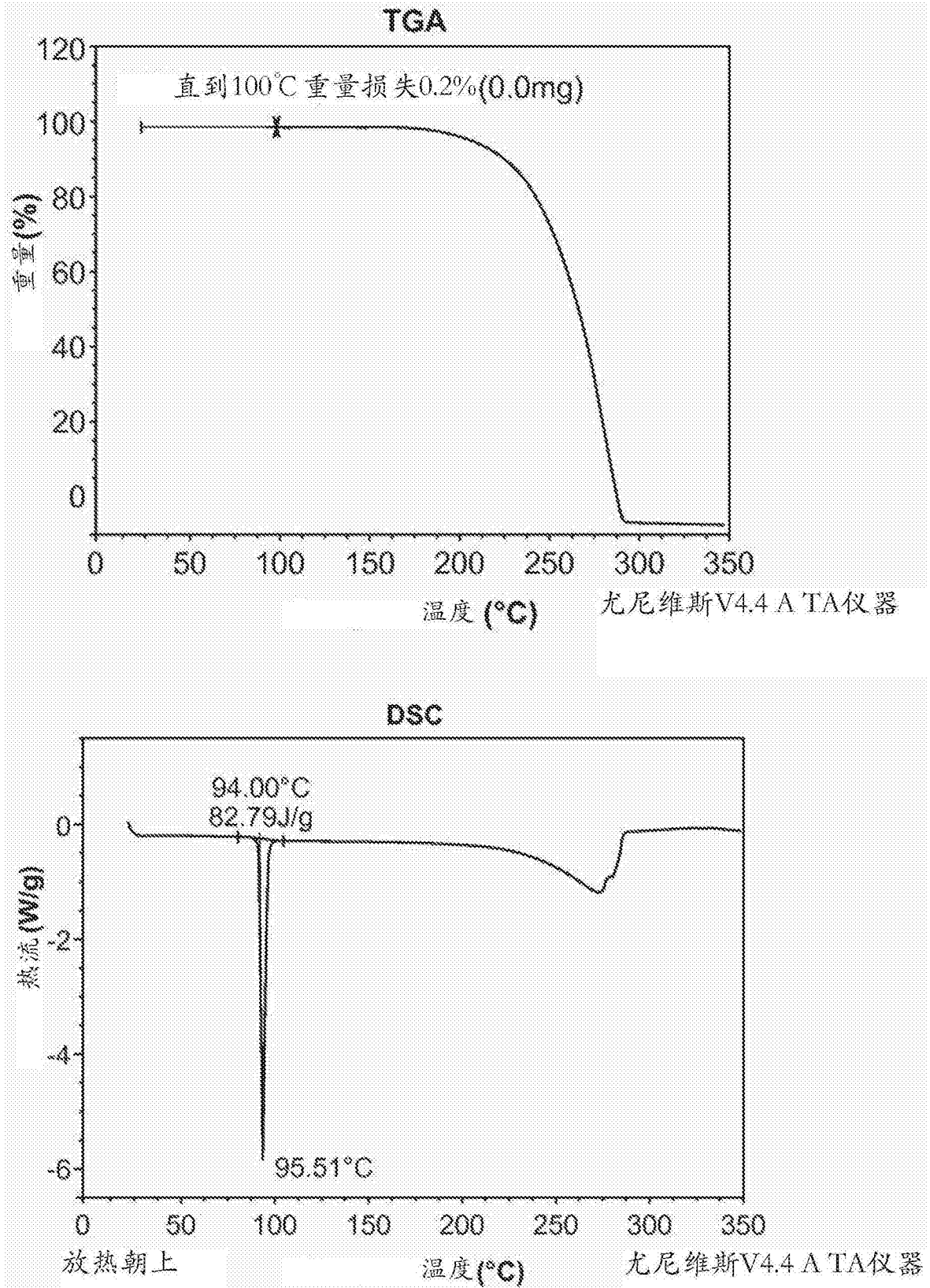


图8

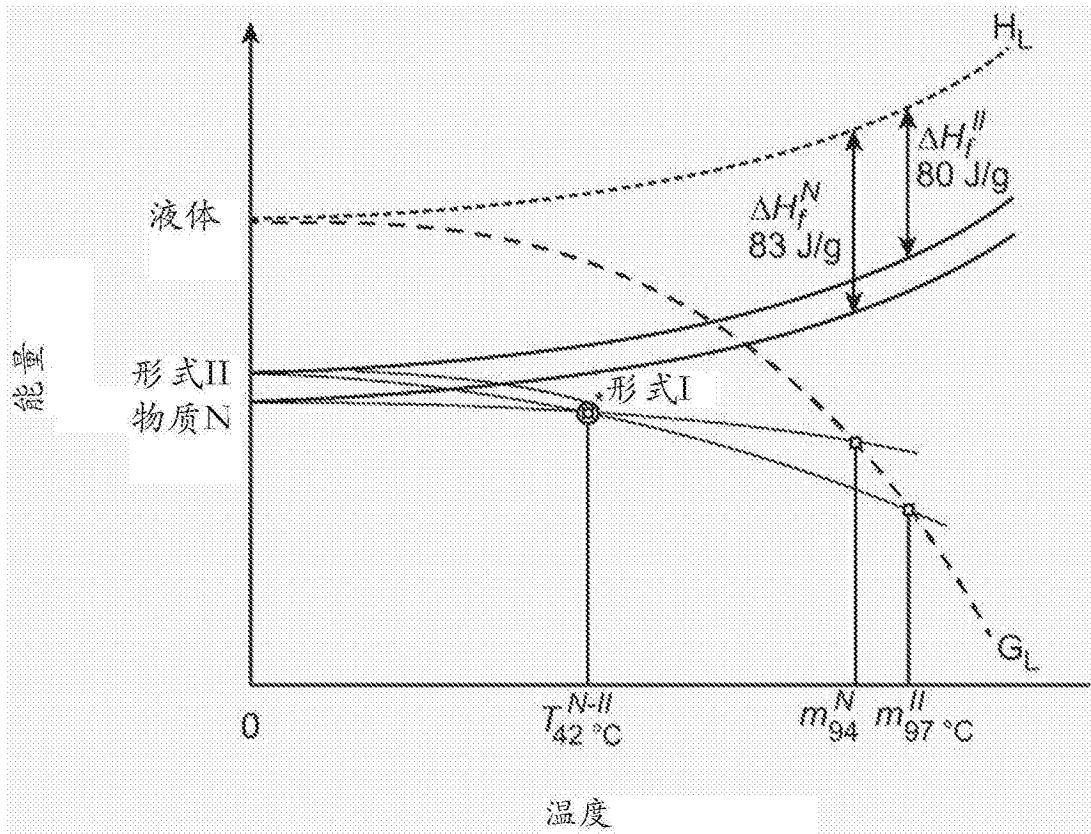


图9

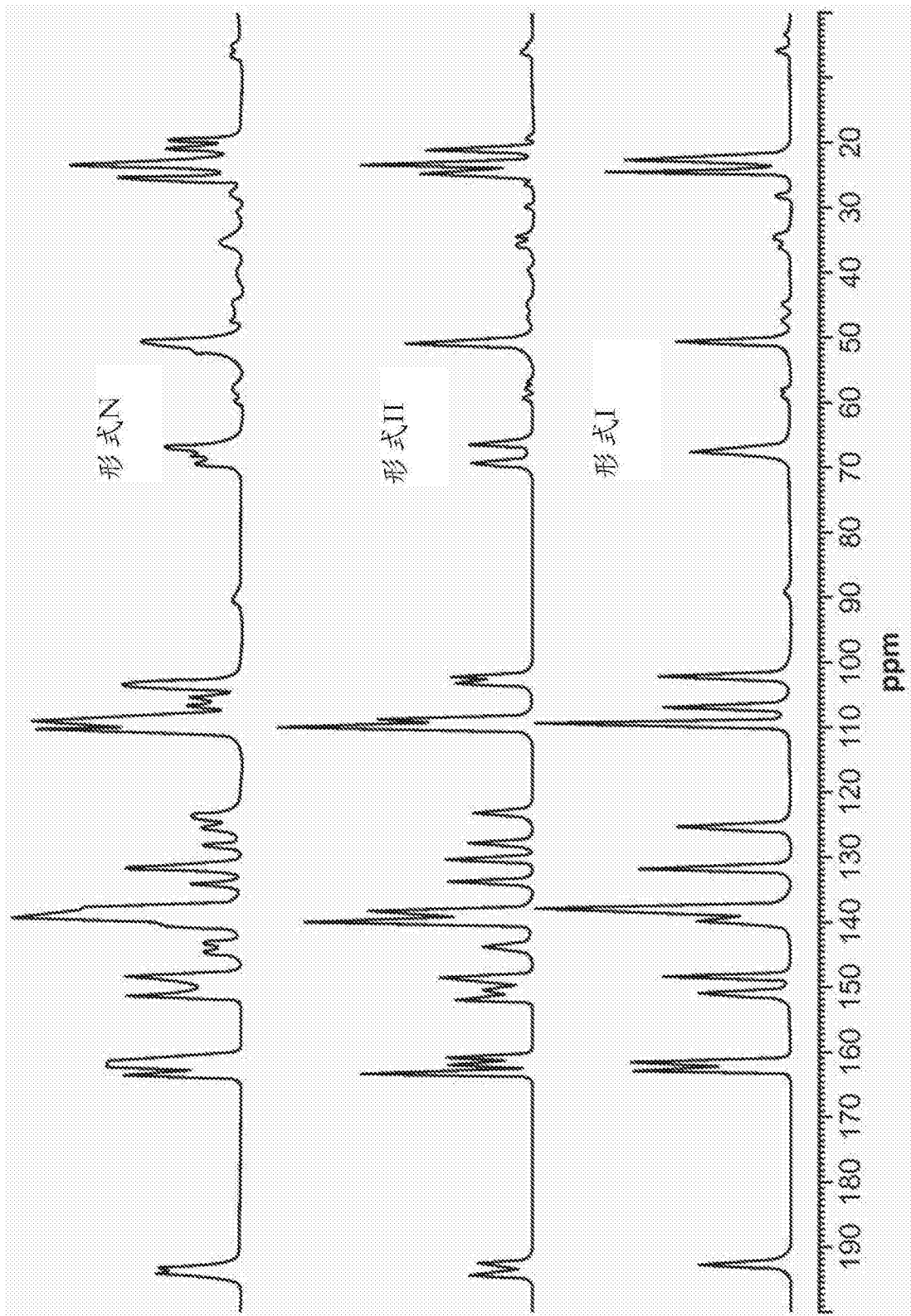


图10

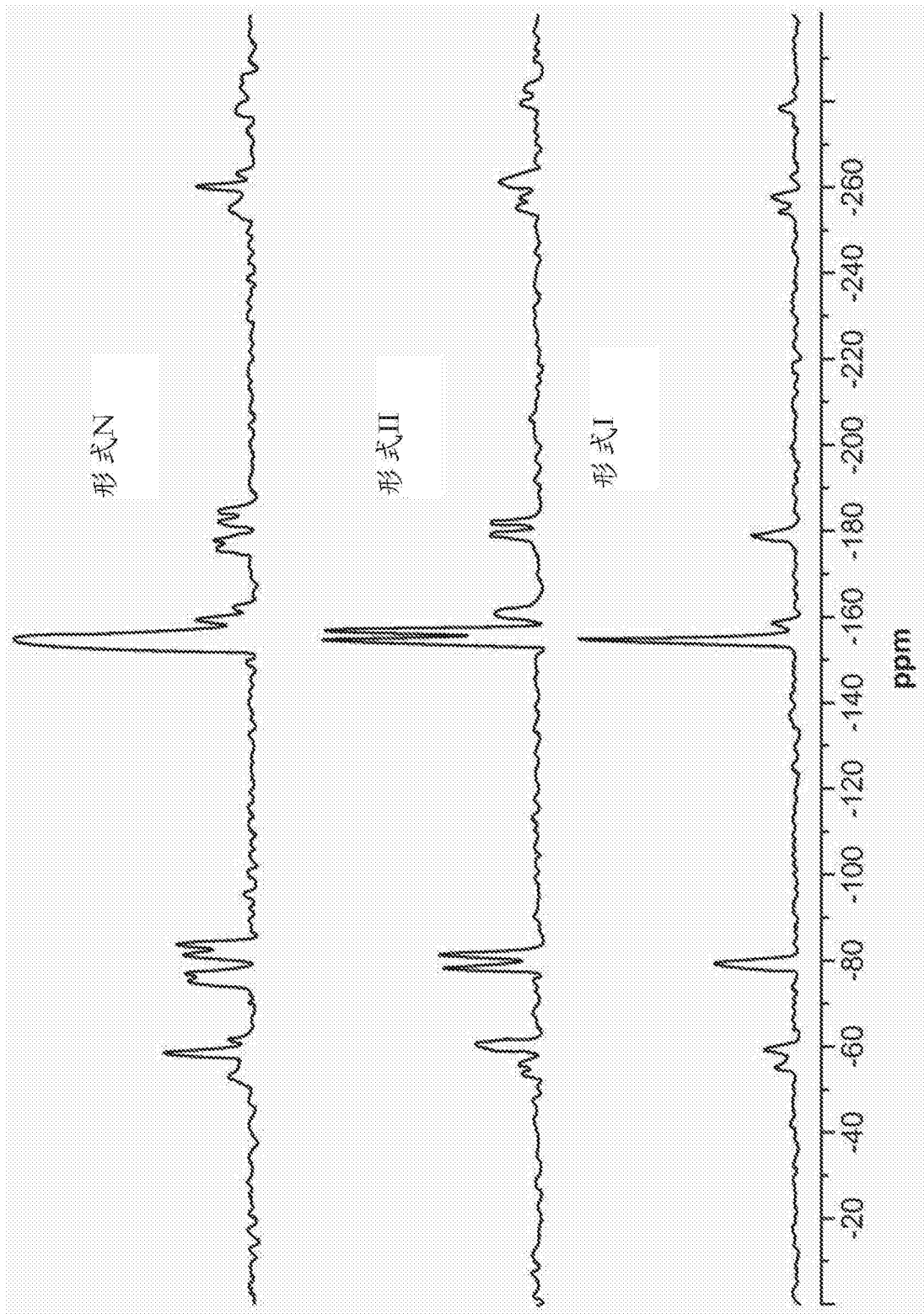


图11

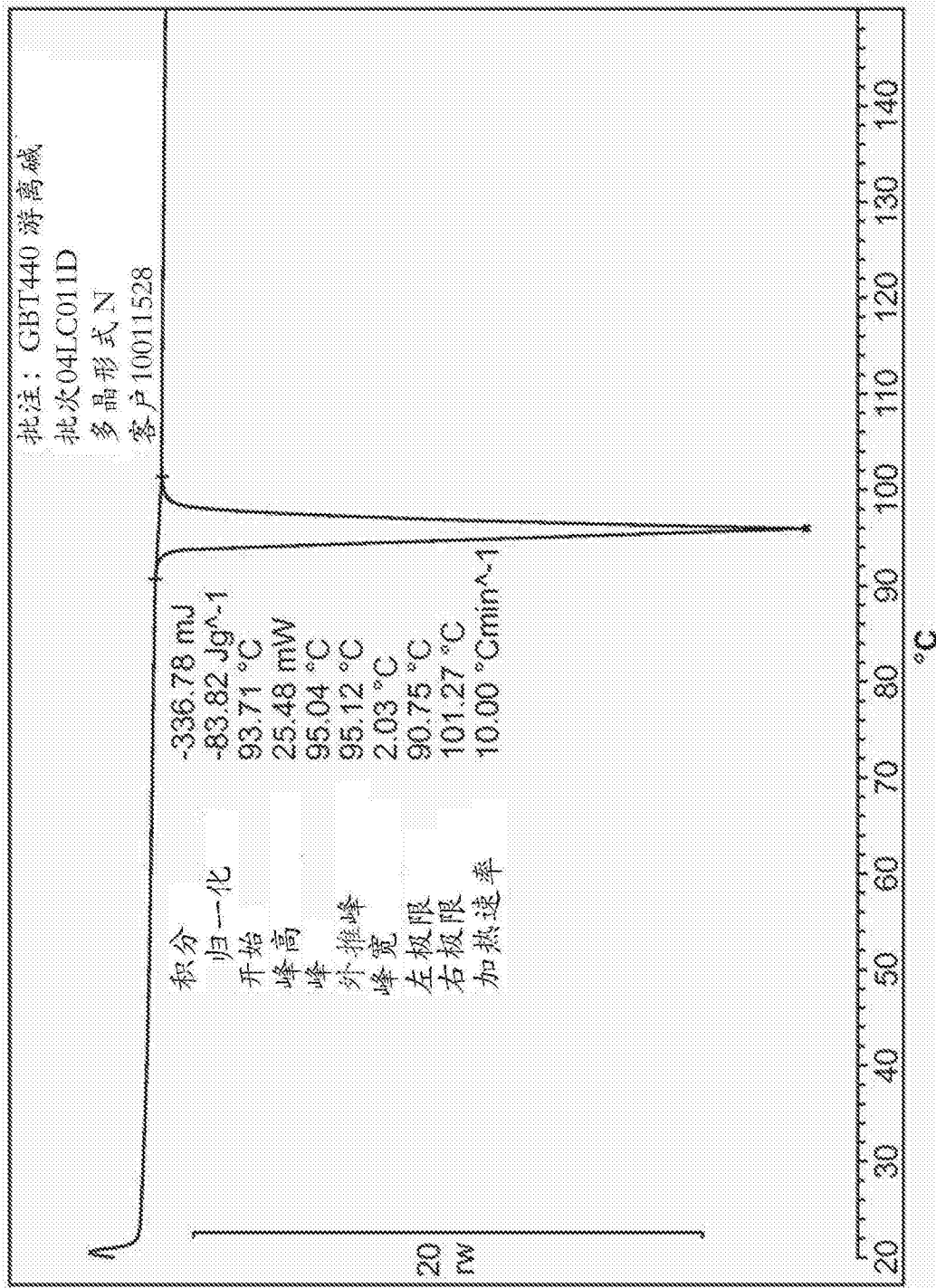


图12

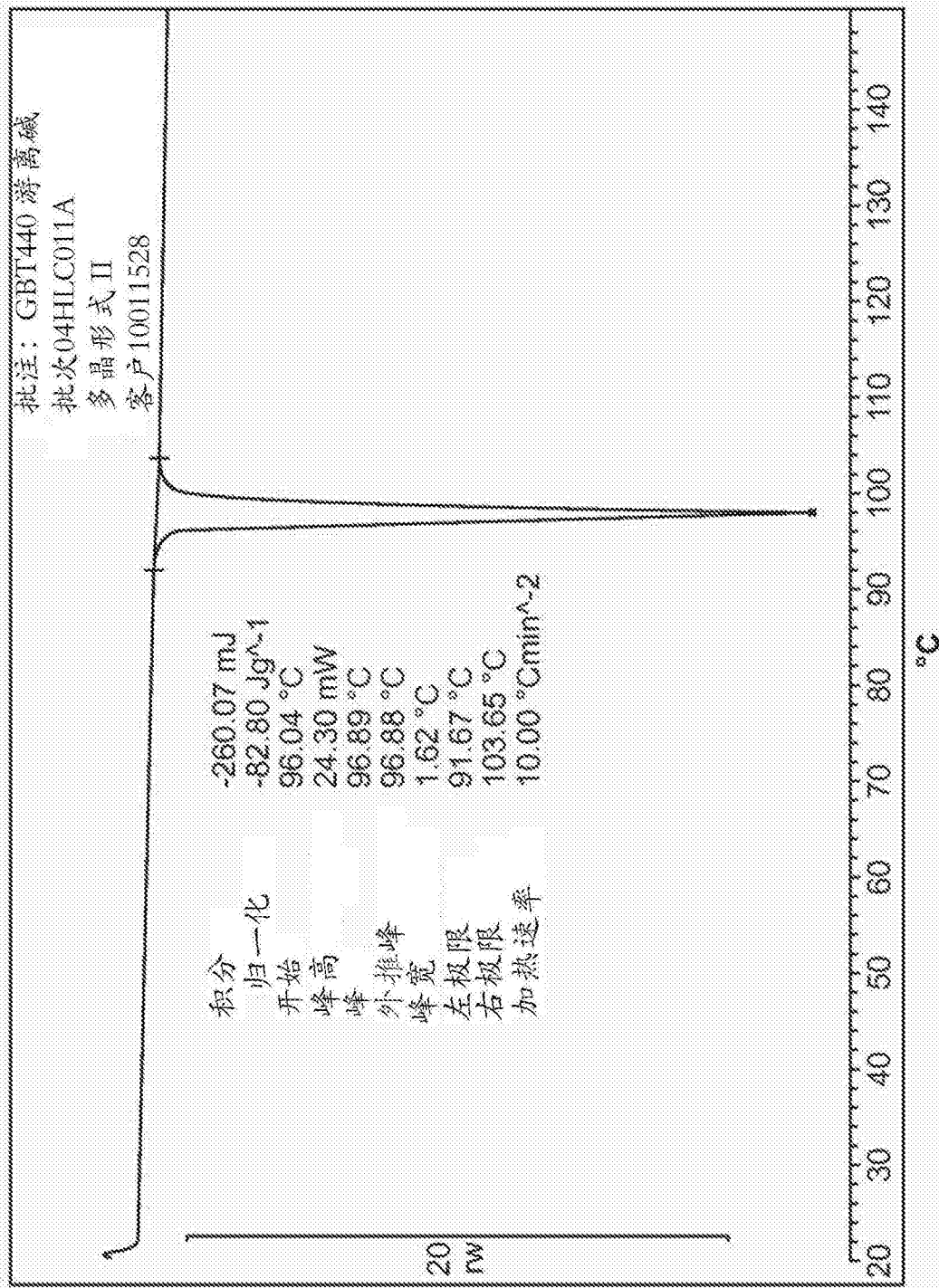


图13

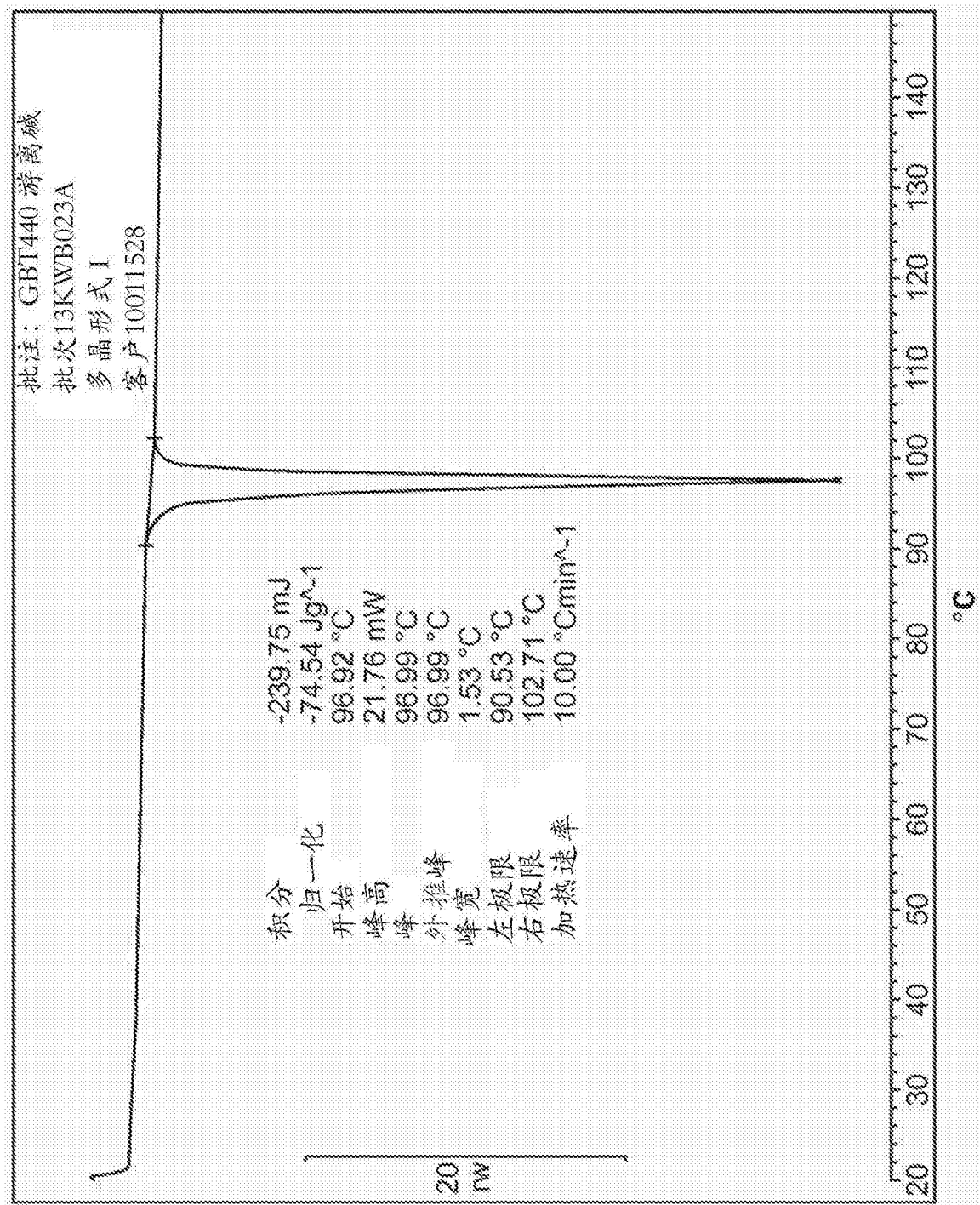


图14

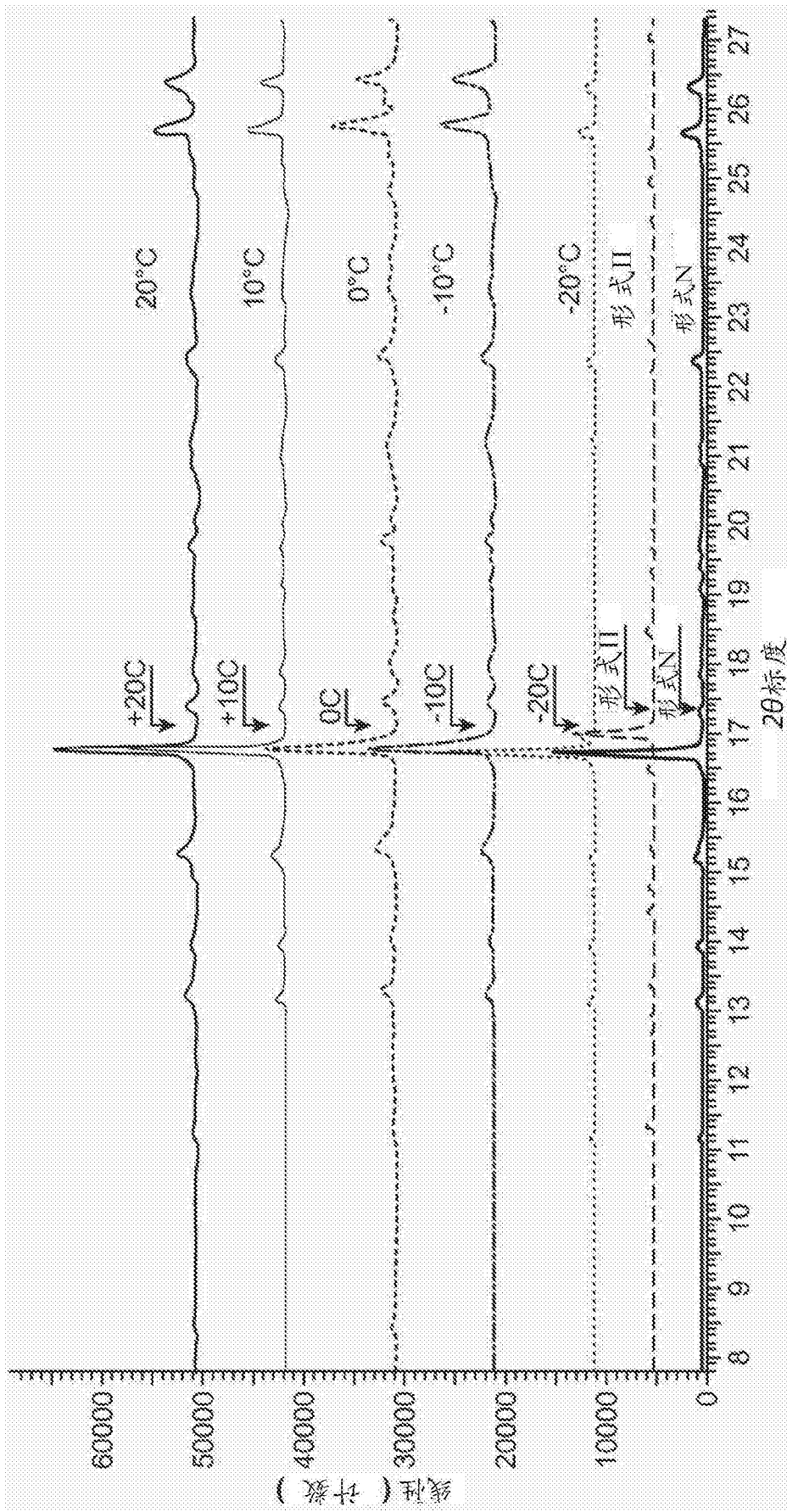


图15

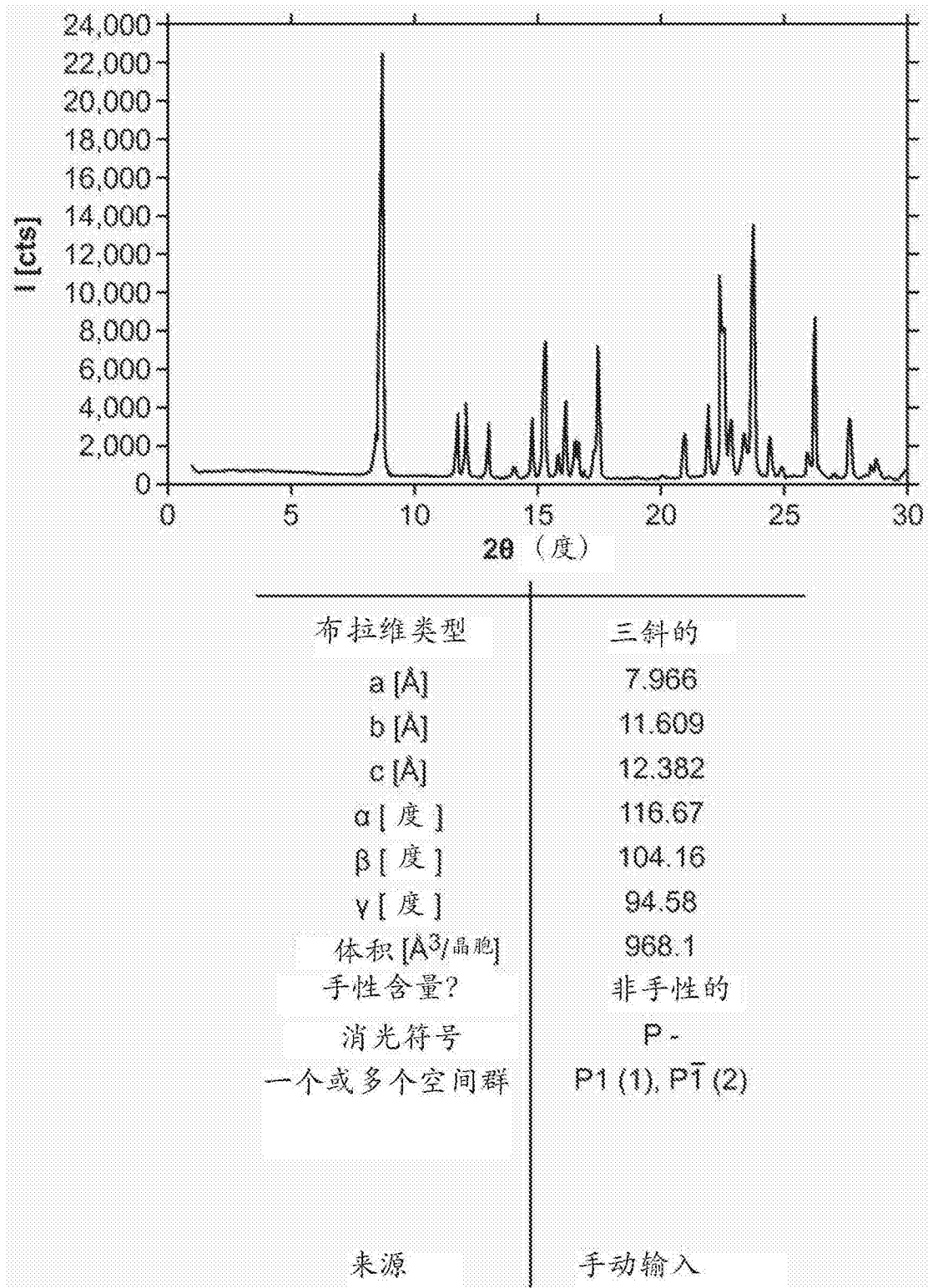
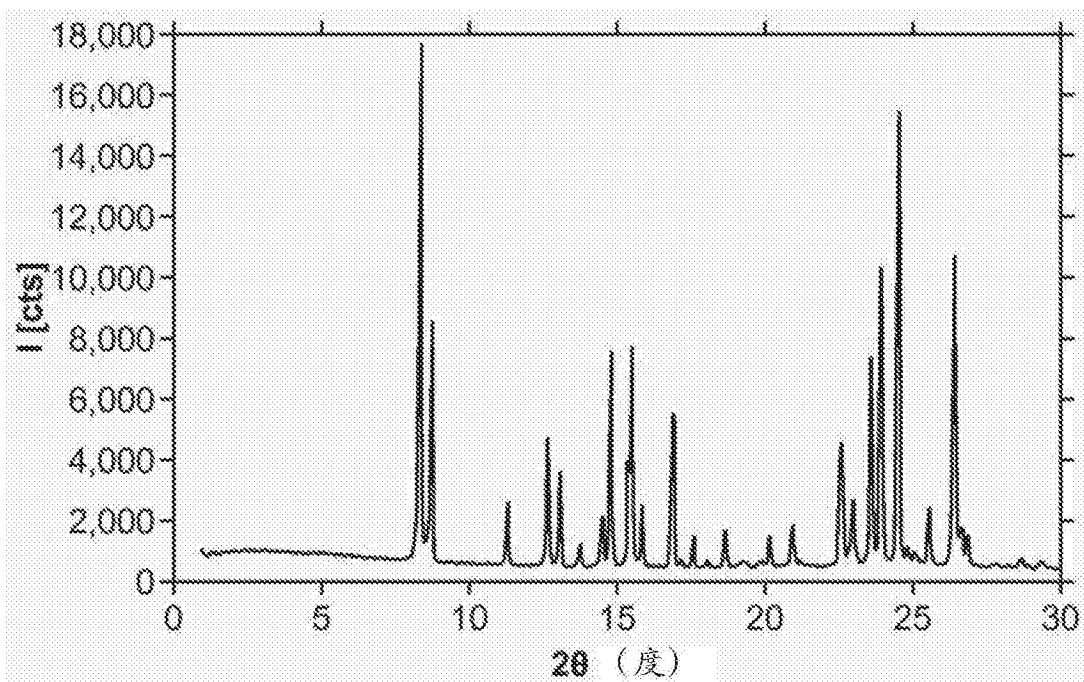


图16



布拉维类型	三斜的	三斜的
a [Å]	7.966	7.966
b [Å]	11.726	11.891
c [Å]	11.891	12.031
α [度]	61.25	121.30
β [度]	86.34	99.19
γ [度]	76.79	93.66
体积 [Å ³ /晶胞]	946.7	946.6
手性含量?	非手性的	非手性的
消光符号	P-	P-
一个或多个空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
来源	手动输入	手动输入

图17

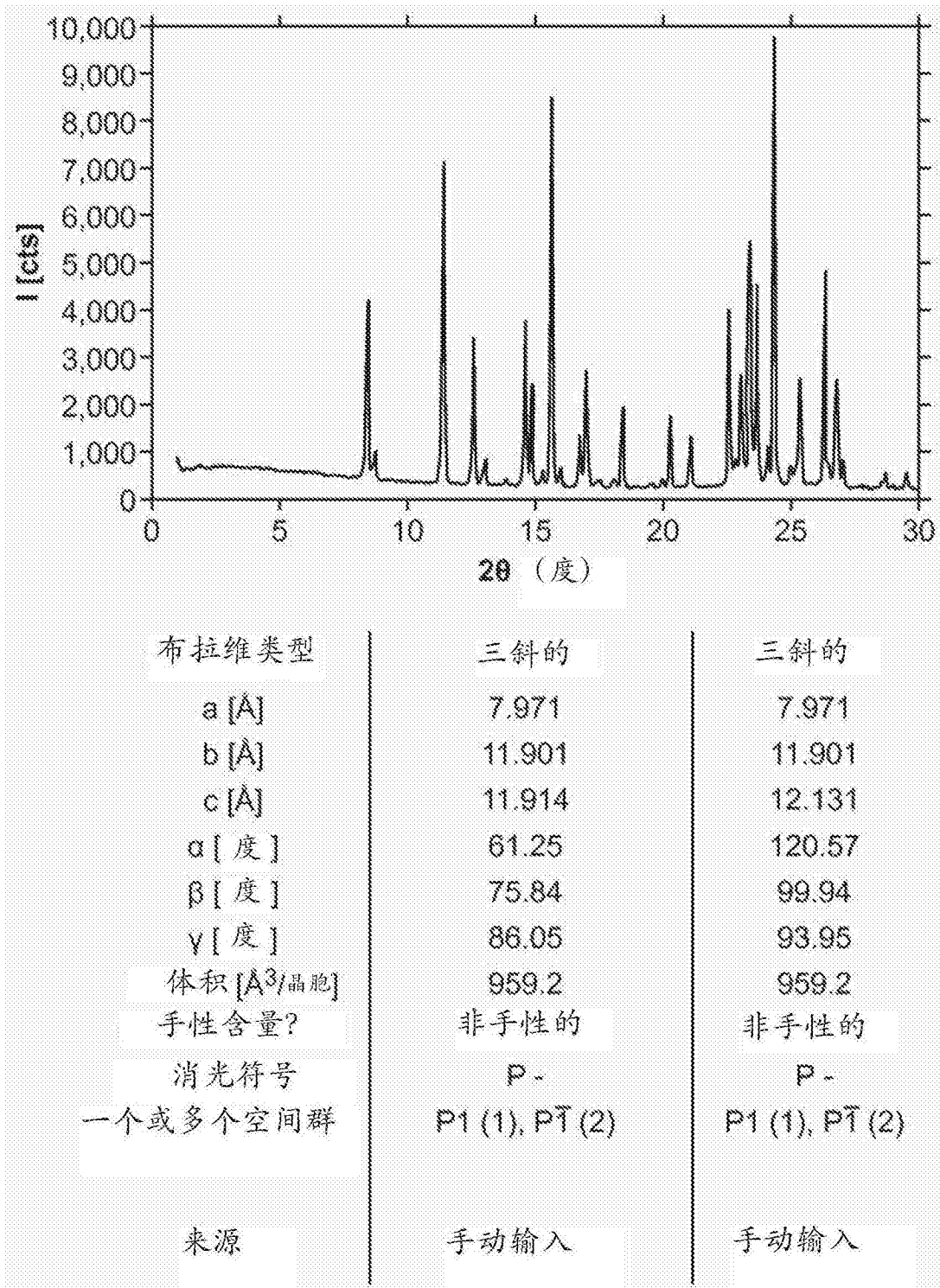


图18

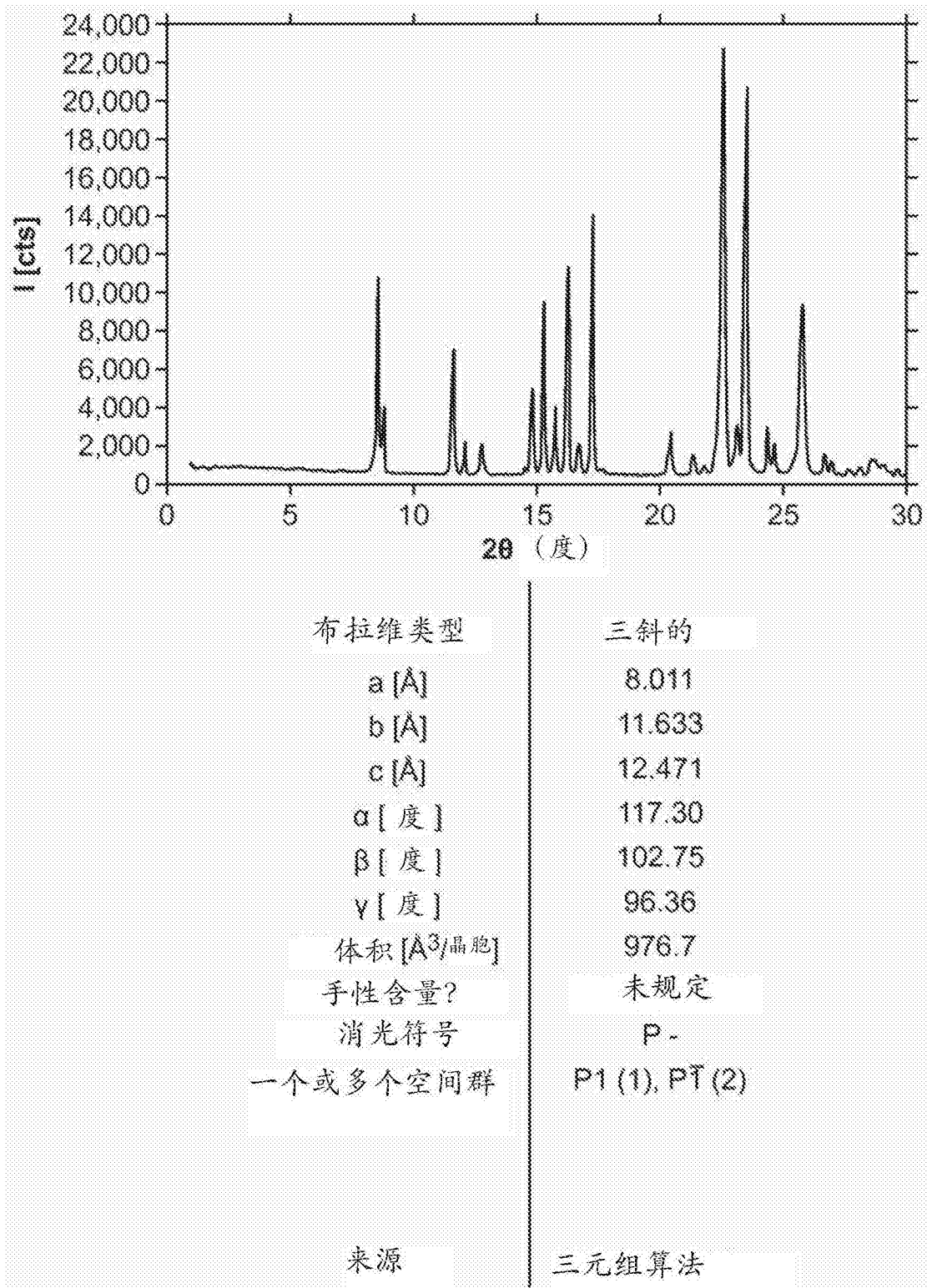
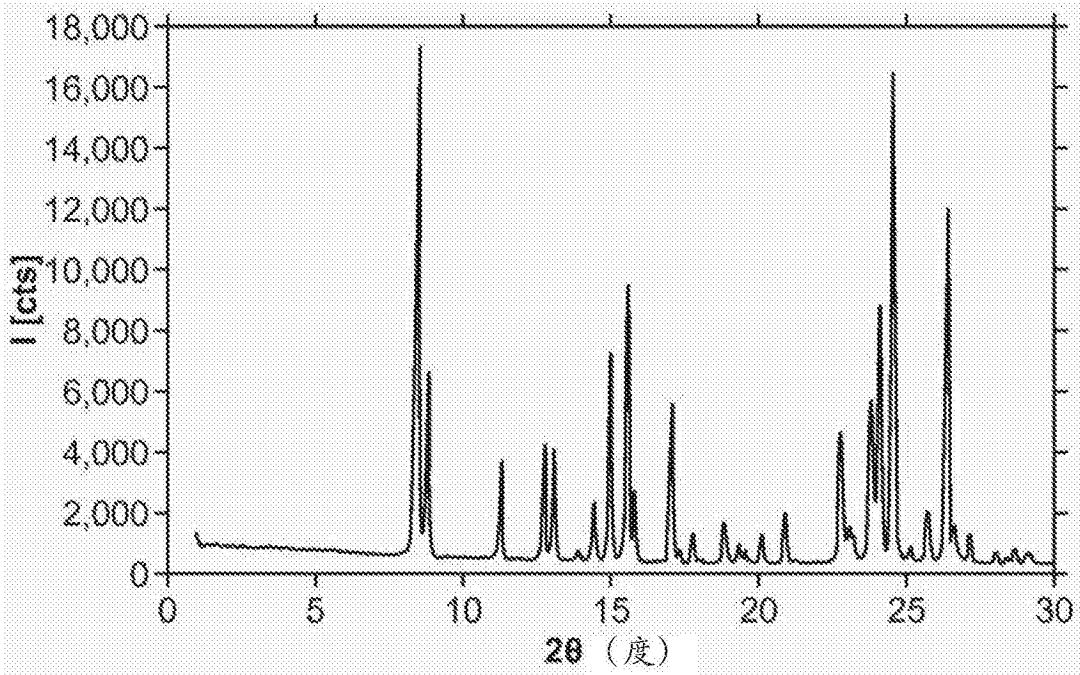


图19



布拉维类型	三斜的	三斜的
a [Å]	8.005	8.005
b [Å]	11.676	11.812
c [Å]	11.812	11.974
α [度]	61.30	121.21
β [度]	85.79	98.35
γ [度]	77.10	94.21
体积 [Å ³ /晶胞]	943.2	943.2
手性含量?	非手性的	非手性的
消光符号	P-	P-
一个或多个空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
来源	手动输入	手动输入

图20

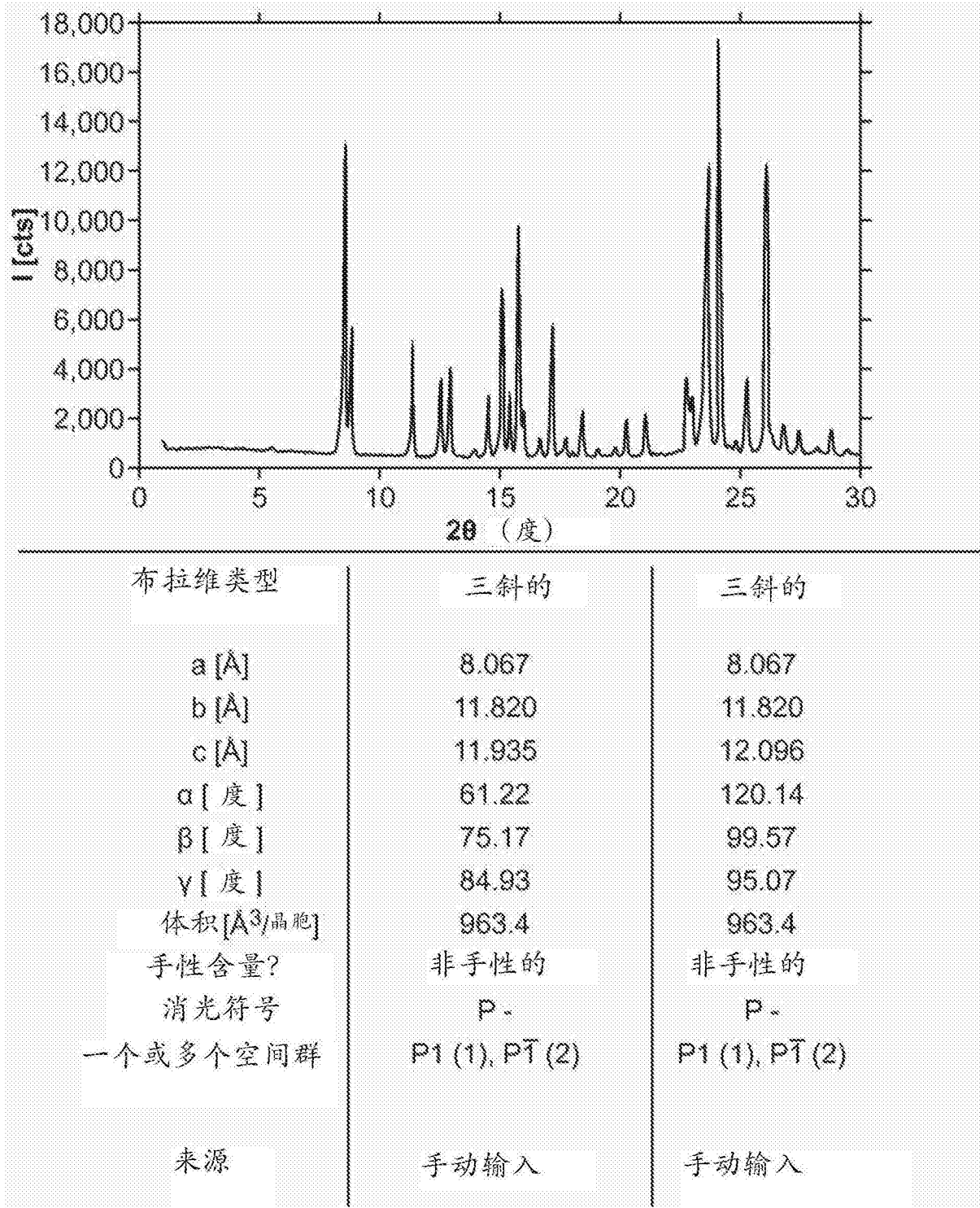


图21

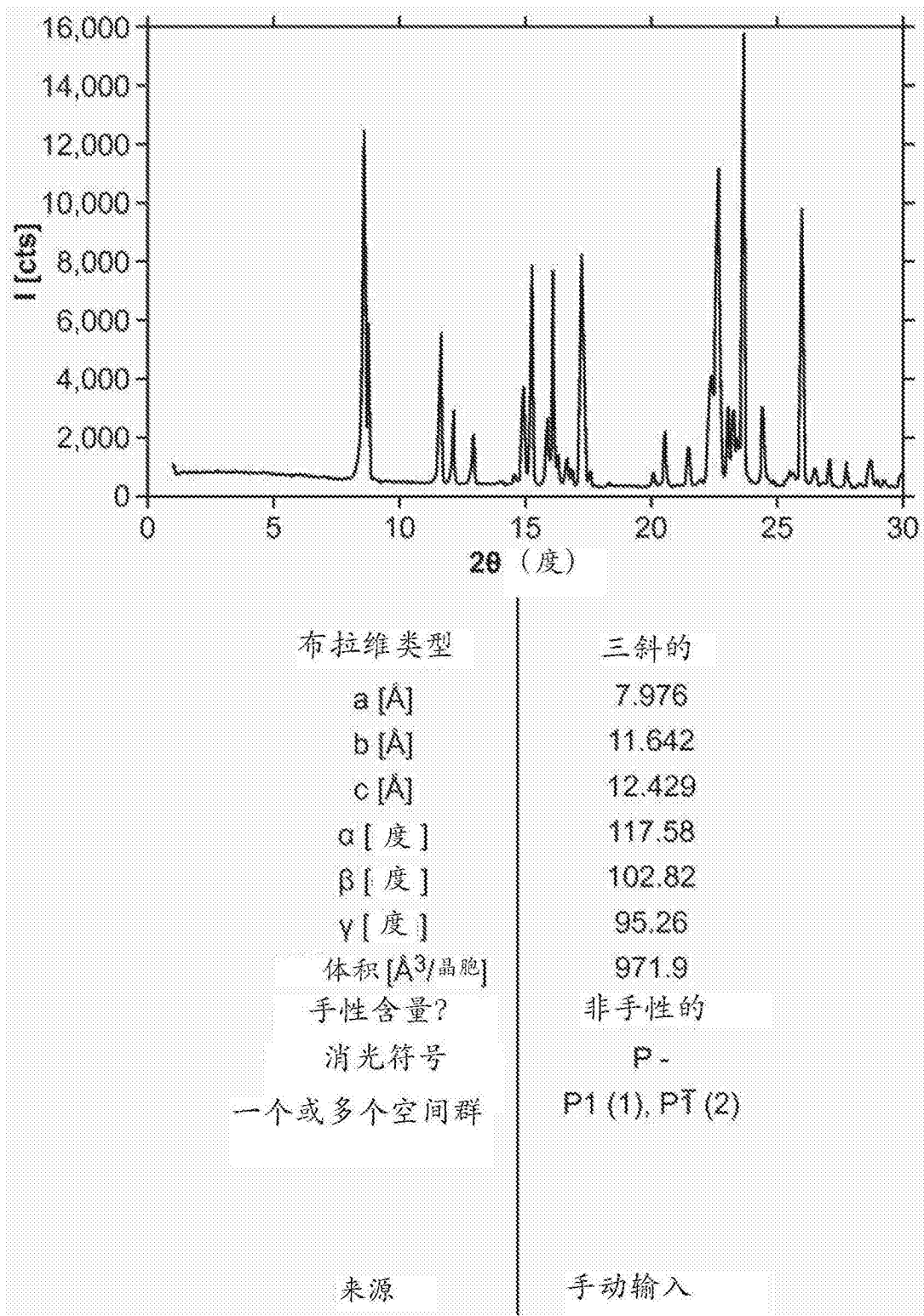


图22

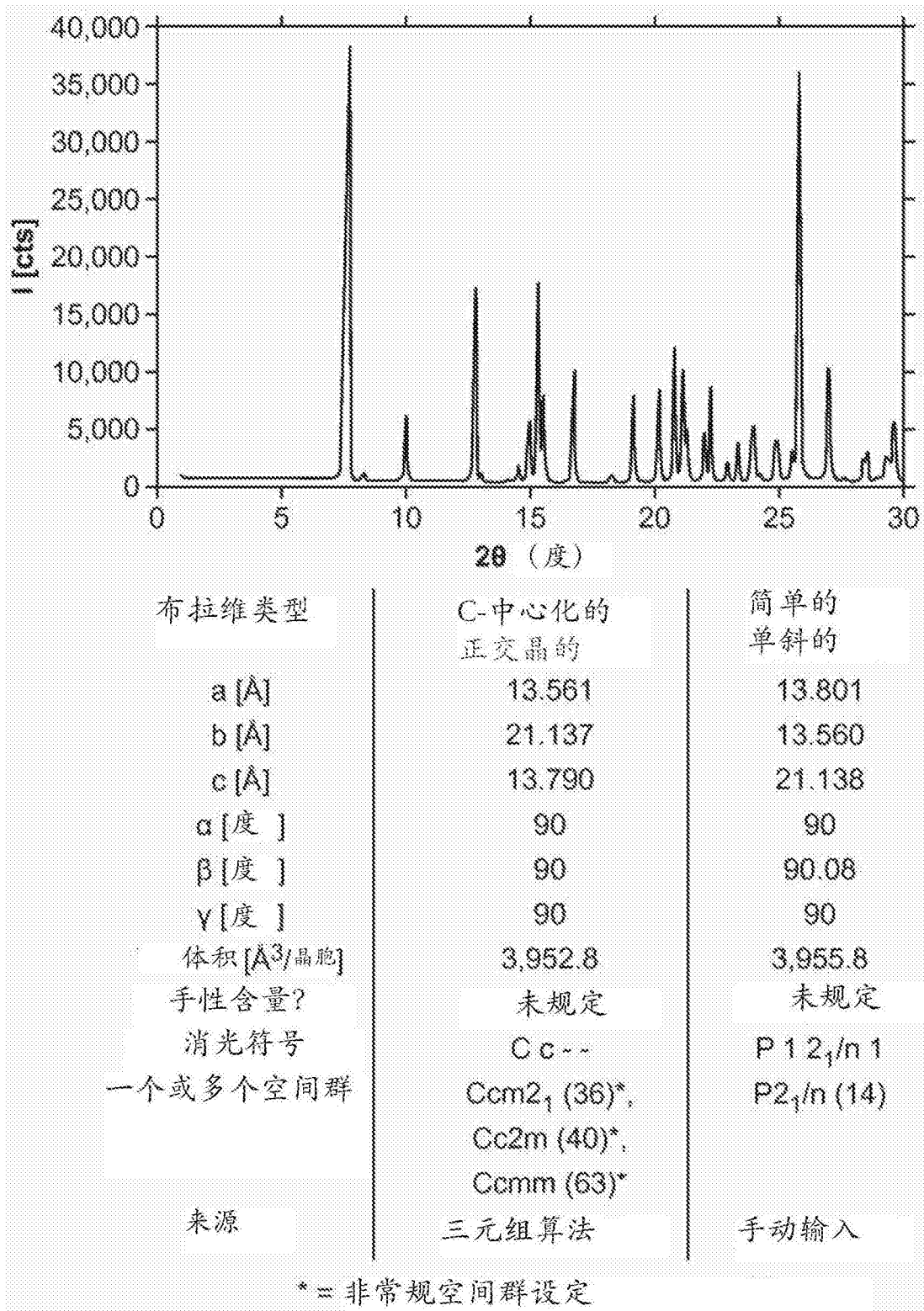


图23

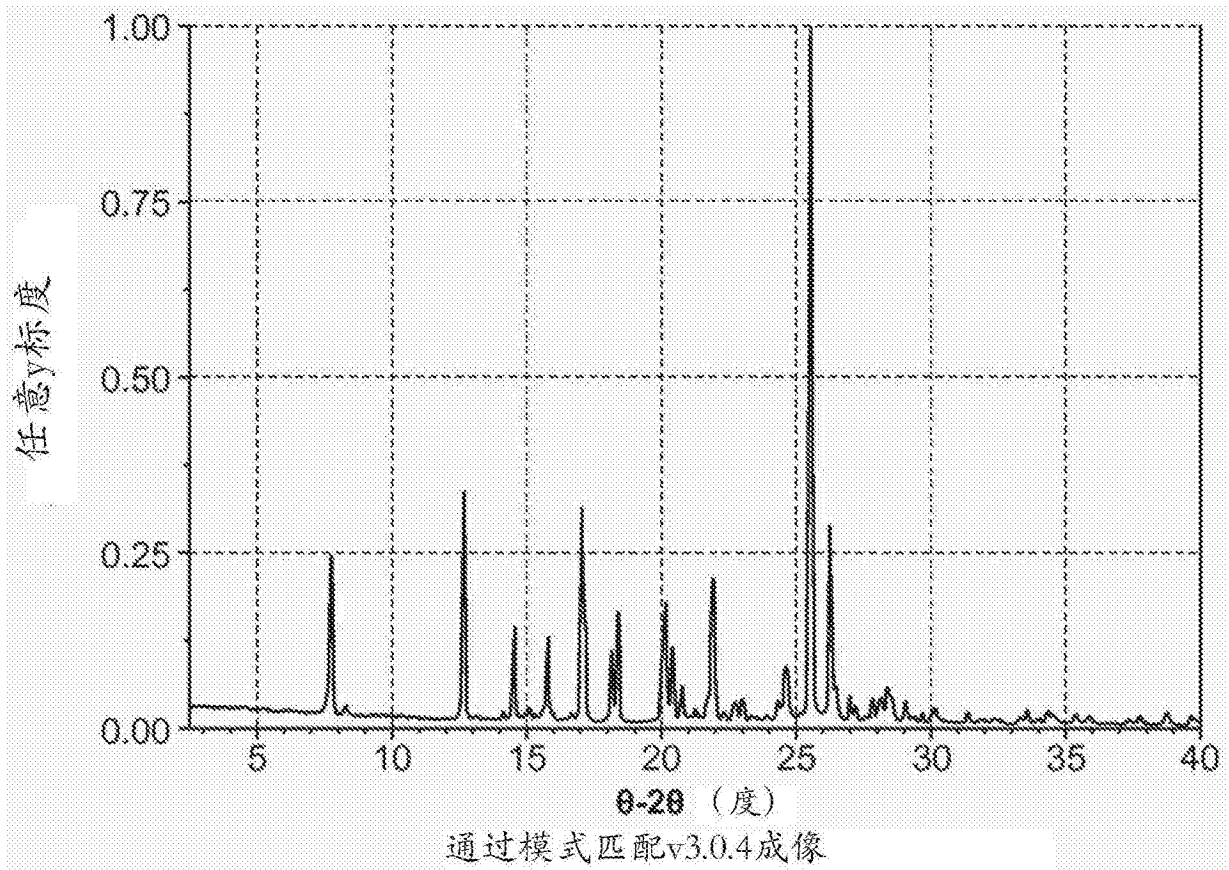


图24

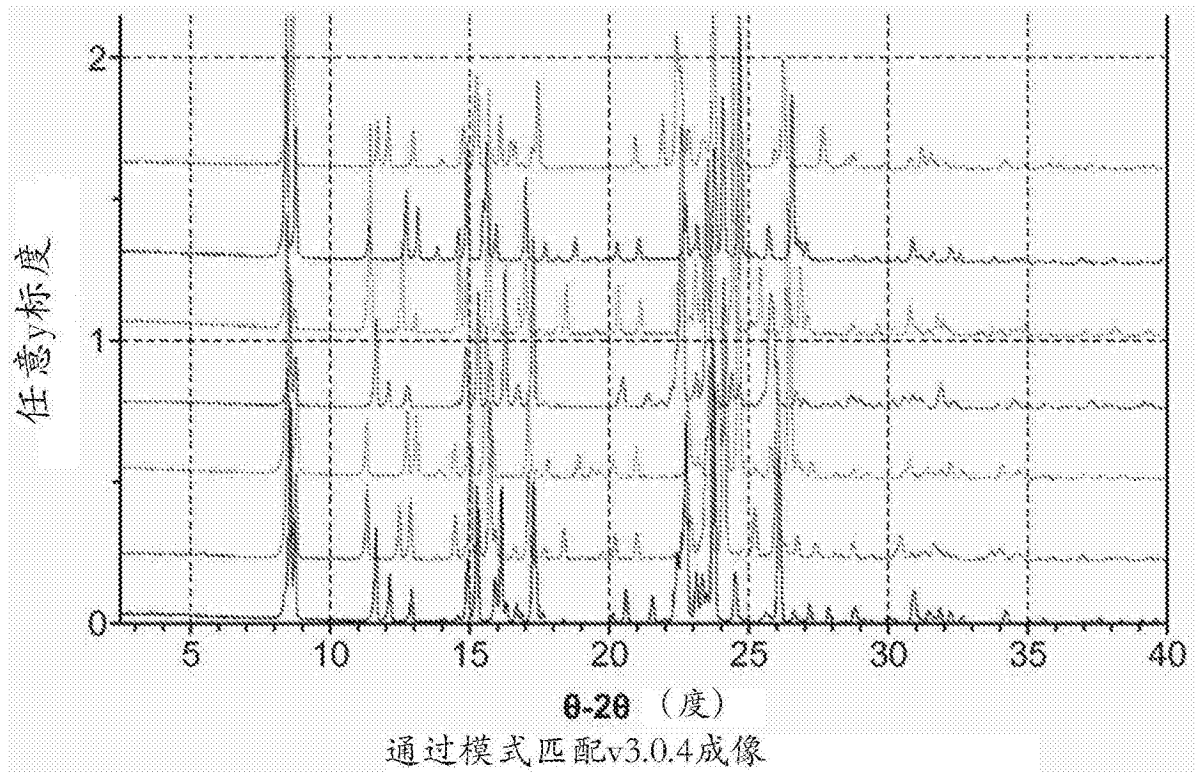


图25