(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103841971 B
(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280036359.3

(22)申请日 2012.07.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103841971 A

(43)申请公布日 2014.06.04

(30)优先权数据
61/510555 2011.07.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/047512 2012.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/016155 EN 2013.01.31

(73)专利权人 坎莫森特里克斯公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J.比斯 D.H.伊戈 B.侯 D.沙

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 周齐宏 权陆军

(51)Int.Cl.
A61K 31/4409(2006.01)

(56)对比文件
US 2005250820 A1,2005.11.10,
US 2008161345 A1,2008.07.03,
WO 03099773 A1,2003.12.04,

审查员 焦士勇

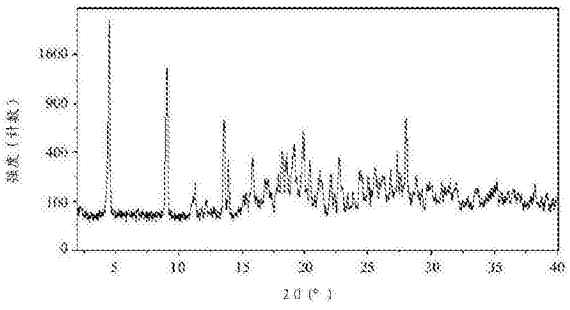
权利要求书1页 说明书9页 附图8页

(54)发明名称

4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的多晶型形式

(57)摘要

公开了4-叔丁基-*N*-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的新颖的多晶型三水合物形式。本发明的一个实施方案涉及4-叔丁基-*N*-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的晶形(此后,"化合物A-结晶三水合物形式I"),其中所述晶形特征在于当使用CuK$_\alpha$辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.0、13.6、13.9、15.8、17.8、18.2、18.5、19.1、19.9、20.4、21.2、22.1、22.7、24.3、25.0、25.6、26.2、26.8、27.3、27.6、28.0、28.8和30.8处的衍射角(°2θ)。



CN 103841971 B

1.一种4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的晶形，其中该晶形的特征在于X-射线粉末衍射图如图1中所示。

2.权利要求1的晶形，其中该晶形提供含有在约688、743、803、1125、1154、1162、1286、1587、1596、1656和1672 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。

3.权利要求1的晶形，其中该晶形提供如图3中所示的拉曼光谱。

4.一种药物组合物，其包含根据权利要求1-3中任一项的晶形和药学上可接受的载体。

5.一种制备权利要求4的药物组合物的方法，其包括将根据权利要求1-3中任一项的晶形和药学上可接受的载体混合。

6.一种4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的晶形，其中该晶形的特征在于X-射线粉末衍射图如图2中所示。

7.权利要求6的晶形，其中该晶形提供含有在约668、743、1125、1154、1286、1587、1596、1612、1656和1673 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。

8.权利要求6的晶形，其中该晶形提供如图4中所示的拉曼光谱。

9.一种药物组合物，其包含根据权利要求6-8中任一项的晶形和药学上可接受的载体。

10.一种制备权利要求9的药物组合物的方法，其包括将根据权利要求6-8中任一项的晶形和药学上可接受的载体混合。

4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的多晶型形式

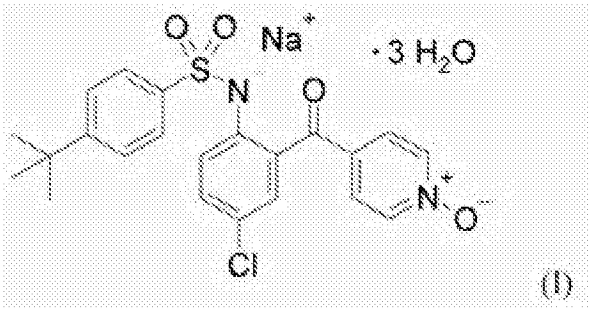
[0001] 发明背景

[0002] 在固体形式、口服给予的药物化合物的研发追求中，发现了很多特异性的特征。虽然可以研制无定形形式的药物化合物，但通常优选具有高结晶性的化合物。此类高度结晶的化合物通常是盐类。

[0003] 国际公开号WO 2004/046092描述了一系列化合物，其显示是CCR9受体的拮抗剂，且其显示可用于治疗CCR9-介导的病症。在该申请中明确公开的是化合物4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺。非常需要鉴定具有适于口服给药性质的此类化合物的稳定晶形以用于治疗CCR9-介导的疾病。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明涉及4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐(下文“化合物A”)的新颖的多晶型三水合物形式。本发明化合物由结构(I)表示：

[0006] 

。

[0007] 本发明化合物可用于拮抗CCR9受体，并且可用于治疗疾病例如炎性肠病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0008] 附图简要说明

[0009] 图1显示化合物A--结晶三水合物形式I的X-射线粉末衍射图。

[0010] 图2显示化合物A--结晶三水合物形式II的X-射线粉末衍射图。

[0011] 图3显示化合物A-结晶三水合物形式I的拉曼光谱。

[0012] 图4显示化合物A-结晶三水合物形式II的拉曼光谱。

[0013] 图5显示化合物A-结晶三水合物形式I的差示扫描量热法踪迹。

[0014] 图6显示化合物A-结晶三水合物形式II的差示扫描量热法踪迹。

[0015] 图7显示化合物A-结晶三水合物形式I的热重分析踪迹。

[0016] 图8显示化合物A-结晶三水合物形式II的热重分析踪迹。

[0017] 发明详述

[0018] 本发明涉及4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的新颖的多晶型三水合物形式。本发明的一个实施方案涉及4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的晶形(下文“化合物A-结晶三水合物形式I”)，其中该晶形的特征在于当使用Cu K_α辐射测量时，X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.0、13.6、13.9、15.8、17.8、18.2、18.5、19.1、19.9、20.4、21.2、22.1、22.7、24.3、25.0、25.6、

26.2、26.8、27.3、27.6、28.0、28.8和30.8处的衍射角(°2θ)。本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形的特征在于当使用Cu Kα辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.0、13.6、13.9、15.8、19.9、20.4和28.0处的衍射角(°2θ)。本发明的进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形的特征在于当使用Cu Kα辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.0、13.6、19.9和28.0处的衍射角(°2θ)。

[0019] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形的特征在于X-射线粉末衍射图与图1基本上一致。

[0020] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形提供含有在约656、688、743、803、1125、1154、1162、1286、1469、1544、1587、1596、1656、1672、2904、2964和3071 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。本发明的进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形提供含有在约688、743、803、1125、1154、1162、1286、1587、1596、1656和1672 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。本发明的仍进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形提供含有在约688、743、1154、1596、1656和1672 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。

[0021] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形提供与图3基本上一致的拉曼光谱。

[0022] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式I,其中该晶形提供与图5基本上一致的差示扫描量热法踪迹和/或与图7基本上一致的热重分析踪迹。

[0023] 本发明的另一实施方案涉及4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐的晶形(下文"化合物A-结晶三水合物形式II"),其中该晶形的特征在于当使用Cu Kα辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.1、13.6、13.9、15.8、16.8、17.8、18.2、18.5、18.9、19.3、19.7、19.9、21.3、22.1、22.7、22.9、24.3、25.6、25.9、26.8、28.0、28.8和31.3处的衍射角(°2θ)。本发明的进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形的特征在于当使用Cu Kα辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.1、13.6、13.9、18.2、19.9、22.7、24.3、26.8和28.0处的衍射角(°2θ)。本发明的进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形的特征在于当使用Cu Kα辐射测量时,X-射线粉末衍射图包含在约4.5、9.1、18.2、19.9、24.3和28.0处的衍射角(°2θ)。

[0024] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形的特征在于X-射线粉末衍射图与图2基本上一致。

[0025] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形提供含有在约656、668、719、743、751、803、1125、1154、1162、1173、1286、1469、1544、1587、1596、1612、1656和1673 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。本发明的进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形提供含有在约668、743、1125、1154、1286、1587、1596、1612、1656和1673 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。本发明的仍进一步实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形提供含有在约668、743、1154、1612、1656和1673 cm^{-1}处的峰的拉曼光谱。

[0026] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形提供与图4基本上一致的拉曼光谱。

[0027] 本发明的另一实施方案涉及化合物A-结晶三水合物形式II,其中该晶形提供与图6基本上一致的差示扫描量热法踪迹和/或与图8基本上一致的热重分析踪迹。

[0028] 本领域技术人员人员熟知并理解,所用装置、湿度、温度、晶体粉末定位和涉及获

得X-射线粉末衍射(XRPD)图的其他参数可引起衍射图中线的外观、强度和位置的一些变化。与本文提供的图1或2的X-射线粉末衍射图“基本上一致”的X-射线粉末衍射图是本领域技术人员认为代表与提供图1或2的XRPD图的化合物具有相同晶体形式的化合物的XRPD图。也就是说,XRPD图可以与图1或2的XRPD图相同,或更可能其可以略微不同。这种XRPD图不一定显示本文呈现的衍射图的每条线,和/或可以显示所述线的外观、强度或位移的轻微变化,其由涉及获得数据的条件差异引起。本领域技术人员能够通过对比它们的XRPD图确定结晶化合物样品是否具有与本文公开的形式相同的形式或不同的形式。例如,本领域技术人员可以对比4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐样品的XRPD图与图1,并使用本领域的专业知识(expertise)和常识(knowledge)容易地确定样品的XRPD图是否与化合物A-结晶三水合物形式I的XRPD图基本上一致。如果XRPD图与图1基本上一致,所述样品形式可容易并准确地被鉴定为具有与化合物A-结晶三水合物形式I相同的形式。类似地,本领域技术人员能够确定由XRPD图获得的给定的衍射角(用°2θ表示)是否在与本文呈现的值大约相同的位置。

[0029] “本发明化合物”意指4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的钠盐,特别是本文定义的晶形如化合物A-结晶三水合物形式I和化合物A-结晶三水合物形式II。

[0030] 本发明包括用于在需要其的主体中治疗或改善CCR9-介导的病症的治疗方法,其包括向需要其的主体给予有效量的本发明化合物或包含有效量的本发明化合物和任选的药学上可接受的载体的组合物。

[0031] 如本文所使用,短语“CCR9-介导的病症”以及相关短语和术语是指以CCR9功能活性异常(即比正常值小或大)为特征的疾病状态或疾病。CCR9功能活性异常可能起因于以下情况的结果:正常时不表达CCR9的细胞中的CCR9表达、CCR9表达增加(导致例如炎症性和免疫调节性病症和疾病)或CCR9表达降低。CCR9功能活性异常还可能起因于以下情况的结果:正常时不分泌TECK的细胞分泌TECK、TECK表达增加(导致例如炎症性和免疫调节性病症和疾病)或TECK表达降低。CCR9-介导的病症可由CCR9功能活性异常完全或部分介导。然而,CCR9-介导的病症是这样一种病症,其中调节CCR9导致对基础的疾病状态或疾病产生一些影响(例如,在至少一些患者中,CCR9拮抗剂对患者健康有一定改善)。

[0032] “有效量”意指在主体中引出所需生物应答的药品(即本发明化合物)的量。此类应答包括被治疗的疾病或病症的症状减轻。在此类治疗方法中,本发明化合物的有效量是约0.001至100 mg/kg患者体重/天,其可以单剂量或多剂量给药。优选地,剂量水平将是约0.01至约25 mg/kg/天;更优选约0.05至约10 mg/kg/天。适合的剂量水平可以是约0.01至25 mg/kg/天、约0.05至10 mg/kg/天或约0.1至5 mg/kg/天。在该范围内,剂量可以是0.005至0.05、0.05至0.5、0.5至5.0或5.0至50 mg/kg/天。对于口服给药,该组合物优选以含有1.0至1000毫克活性成分,尤其是1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分的片剂形式提供用于被治疗患者的剂量的症状调节。化合物可以1至4次/天,优选1次或2次/天的方案进行给药。

[0033] 然而,应理解,对于任何具体患者的特定剂量水平和给药频率可以变化并将取决于多种因素,包括年龄、体重、遗传特性、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄

速率、药物组合以及被治疗的特定疾病状态的性质和严重性。

[0034] 给药方法包括在治疗过程中的不同时间或以组合形式同时给予有效量的本发明化合物或组合物。本发明的方法包括所有已知的治疗性治疗方案(therapeutic treatment regimens)。

[0035] 与炎症、免疫病症、感染和癌症相关的疾病和疾病状态可以用本发明化合物、组合物和方法进行治疗或预防。在一组实施方案中,人类或其他物种的疾病或疾病状态(包括慢性疾病)可以用CCR9功能抑制剂进行治疗。这些疾病或疾病状态包括:(1) 过敏性疾病,例如全身性过敏反应或超敏反应、药物过敏、虫蜇过敏和食物过敏,(2) 炎性肠病,例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎,(3) 阴道炎,(4) 银屑病和炎症性皮肤病,例如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹和瘙痒症,(5) 血管炎,(6) 脊椎关节病,(7) 硬皮病,(8) 哮喘和呼吸道过敏性疾病,例如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、超敏性肺病等,(9) 自身免疫性疾病,例如纤维性肌痛、硬皮病、强直性脊柱炎、幼年型类风湿性关节炎、史蒂尔病(Still's disease)、多关节幼年型类风湿性关节炎、少数关节幼年型类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、多发性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、II型糖尿病、肾小球肾炎等,(10) 移植物排斥(包括同种异体移植物排斥),(11) 移植物抗宿主病(包括急性和慢性),(12) 其中不良炎症应答将被抑制的其它疾病,例如动脉粥样硬化、肌炎、神经变性疾病(例如,阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血病、肉状瘤病、过敏性结膜炎、耳炎、慢性阻塞性肺病、鼻窦炎、贝赫切特综合征(Behcet's syndrome)和痛风,(13) 肺纤维化和其他纤维化疾病,以及(14) 肠易激综合征。

[0036] 优选地,本发明方法涉及治疗选自以下的疾病或疾病状态:炎性肠病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎;过敏性疾病,例如银屑病、特应性皮炎和哮喘;和自身免疫性疾病,例如类风湿性关节炎。

[0037] 更优选地,本发明方法涉及治疗炎性肠病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0038] 本发明化合物和组合物可与具有预防和治疗目标疾病状态或疾病相关效用的其他化合物和组合物组合,目标疾病状态或疾病例如炎症性疾病状态和疾病,包括炎性肠病、过敏性疾病、银屑病、特应性皮炎和哮喘以及上述那些病理学(pathologies)。本领域普通技术人员可对用于联合治疗的合适药剂作出选择。治疗药剂的联用可协同作用以达到治疗或预防各种病症的效果。使用该方法,能够以较低剂量的各种药剂达到治疗功效,从而降低不良副作用的可能性。

[0039] 本发明化合物与第二种活性成分的重量比可以变化并将取决于各成分的有效量。通常,将使用各自的有效剂量。因此,例如,当本发明化合物与NSAID组合时,本发明化合物与NSAID的重量比将通常在约1000:1至约1:1000,优选约200:1至约1:200的范围内。本发明化合物与其他活性成分的组合还将通常在上述范围内,但在各种情况下,应使用各活性成分的有效剂量。

[0040] 联合治疗包括共同给予本发明化合物和所述其他药剂、相继给予本发明化合物和其他药剂、给予含有本发明化合物和其他药剂的组合物或同时给予含有本发明化合物和其他药剂的单独的组合物。

[0041] 本发明进一步包括本发明化合物作为活性治疗物质,尤其是在治疗CCR9-介导的

病症中的用途。尤其是，本发明包括本发明化合物在治疗炎性肠病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎中的用途。

[0042] 另一方面，本发明包括本发明化合物在制备用于治疗上述病症的药物中的用途。

[0043] “药学上可接受的载体”意指具有足够纯度和质量的用于本发明化合物的制剂中的任何一种或多种化合物和/或组合物，当适当给予人类时，不产生副反应，并且作为媒介物用于药品(即本发明化合物)。

[0044] 本发明进一步包括用于制造组合物的方法，其包括将本发明化合物与任选的药学上可接受的载体混合；并且包括由这种方法生成的那些组合物，该方法包括常规的药物技术。例如，本发明化合物可以在配制之前进行纳米研磨(nanomilled)。本发明化合物还可以通过研磨、微粉化或本领域已知的其他减小粒径的方法进行制备。此类方法包括但不限于在以下专利中所描述的那些：美国专利号4,826,689、5,145,684、5,298,262、5,302,401、5,336,507、5,340,564、5,346,702、5,352,459、5,354,560、5,384,124、5,429,824、5,503,723、5,510,118、5,518,187、5,518,738、5,534,270、5,536,508、5,552,160、5,560,931、5,560,932、5,565,188、5,569,448、5,571,536、5,573,783、5,580,579、5,585,108、5,587,143、5,591,456、5,622,938、5,662,883、5,665,331、5,718,919、5,747,001、PCT申请WO 93/25190、WO 96/24336和WO 98/35666，其各自以引用的方式并入本文中。本发明的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的技术和方法进行制备。本领域常用的一些方法描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)中，其全部教导以引用的方式并入本文中。

[0045] 本发明组合物包括眼用、口服、经鼻、经皮、局部(封闭或未封闭)、静脉内(团注和输注)和注射(腹膜内、皮下、肌内、瘤内或肠胃外)。组合物可以在剂量单位例如片剂、丸剂、胶囊剂、粉末剂、颗粒剂、脂质体、离子交换树脂、无菌眼用溶液剂或眼用递送装置(例如促进立即释放、计时释放或持续释放的隐形眼镜等)、肠胃外溶液剂或悬浮剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂中；用于眼部、口服、鼻内、舌下、肠胃外或直肠给药或通过吸入法或吹入法给药。

[0046] 适于口服给药的本发明组合物包括固体形式，例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂(每种均包括立即释放、计时释放和持续释放制剂)、颗粒剂和粉末剂。

[0047] 口服组合物优选配制成均质组合物，其中药品(即本发明化合物)均匀分散在混合物中，该混合物可以容易地再分为包含等量本发明化合物的剂量单位。优选地，组合物通过以下方法进行制备：将本发明化合物与一种或多种任选存在的药物载体(例如淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和崩解剂)、一种或多种任选存在的惰性药物赋形剂(例如水、二醇类、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂和糖浆)、一种或多种任选存在的常规制片组分(例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙和多种胶中的任何一种)以及任选的稀释剂(例如水)进行混合。

[0048] 粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖和β-乳糖)、玉米增甜剂以及天然胶和合成胶(例如阿拉伯胶和黄蓍胶)。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂和膨润土。

[0049] 本发明化合物还可以经由延迟释放组合物而给药，其中该组合物包括本发明化合物和可生物降解的缓释载体(例如聚合物载体)或药学上可接受的不可生物降解的缓释载体(例如离子交换载体)。

[0050] 可生物降解的和不可生物降解的延迟释放载体在本领域中是熟知的。可生物降解的载体用于形成颗粒或基质，它们保留一种或多种药品(即，本发明化合物)并且它们缓慢地降解于/溶解于适当的环境(例如，水性、酸性、碱性等)以释放该药品。此类颗粒降解于/溶解于体液中以释放在其中的药品(即，本发明化合物)。这些颗粒优选为纳米颗粒(例如直径在约1至500 nm的范围内，优选直径约50-200 nm，且最优选直径约100 nm)。在用于制备缓释组合物的过程中，首先将缓释载体和本发明的化合物溶解或分散在有机溶剂中。将得到的混合物加入到含有一种或多种任选的表面活化剂的水溶液中以产生乳液。然后，将有机溶剂从乳液蒸发以提供含有缓释载体和本发明的化合物的颗粒的胶态悬浮液。

[0051] 片剂和胶囊剂代表有利的口服剂量单位形式。可以使用标准技术将片剂包糖衣或进行薄膜包衣。还可以将片剂包衣或以其他方式混合以提供延长的、控制释放的治疗作用。该剂型可以包含内部剂量和外部剂量组分，其中外部组分为在内部组分上的封套(envelope)形式。这两种组分可以进一步通过抵抗胃中的崩解(例如肠衣层)并允许该内部组分完整地进入到十二指肠中的层或者延迟或持续释放的层而分开。可以使用多种肠和非肠的层或包衣材料(例如聚合物酸、虫胶、乙酰醇以及乙酸纤维素或其组合)。

[0052] 无需进一步详细描述，相信本领域技术人员可以使用上述说明以其最大程度利用本发明。因此，以下实施例应当仅仅理解为是说明性的，并非以任何方式对本发明的范围进行限制。

[0053] 实施例1

[0054] 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的无水结晶钠盐的制备

[0055] 在反应容器中装入300 g 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺、4,737 mL工业用甲基化酒精(IMS)和302.4 mL水。在25 ℃下，将27.245 g氢氧化钠小球(sodium hydroxide pellets)加入到浆液中。将反应混合物在环境温度下搅拌50分钟，然后加热至~78 ℃以溶解所有固体。然后将澄清溶液过滤，同时在整个过滤过程中保持温度在55 ℃以上。过滤后，将过滤的溶液再次加热至75 ℃，然后冷却至55 ℃，并在环境温度下用浆液形式的3.0 g化合物B-无水晶形(通过类似步骤制备)在15 mL IMS中接种。将浆液在55 ℃下保持过夜，然后冷却至45 ℃。采用真空蒸馏，同时将反应器夹套(jacket)加热至65 ℃而不使浆液温度超过55 ℃，在反应器中剩下~1,500 mL浆液。将浆液冷却至-10 ℃，在该温度下保持过夜，然后转移至过滤干燥器中并静置10分钟。将过滤器的夹套温度预冷至-10 ℃。除去母液以使用0.5至1 bar氮气压力透过(break-through)。在结晶器中装入1,200 mL IMS的第一预冷洗液，冷却至-10 ℃。将洗液转移至过滤器的饼中，搅拌10分钟，静置10分钟，并在0.5至1 bar氮气压力下除去。在相同条件下另外重复洗涤滤饼两次。将过滤器的夹套温度升至20 ℃并在0.5至1 bar氮气压力下向下吹(blown-down)饼直至被除去的溶剂减少至滴流(trickle)。将湿饼在70 ℃、搅拌和真空下干燥以提供258.3 g标题化合物，为黄色结晶固体。

[0056] 实施例2

[0057] 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的结晶钠盐(化合物A-结晶三水合物形式I)的制备

[0058] 将200 mg 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的无水

结晶钠盐称重到含有搅拌棒的20-mL小瓶中。加入水(1.0 mL)和1 M氢氧化钠(21.0 μL),将小瓶紧密封盖,并将溶液在25 ℃下搅拌3小时。将得到的固体使用布氏漏斗分离,并将滤饼空气干燥2小时以提供标题化合物,为黄色固体。

[0059] 该物质的X-射线粉末衍射(XRPD)图示于图1中并且表I中给出了衍射角和d-间距的总结。XRPD分析在PANanalytical X'Pert Pro衍射仪(型号PW3040/60,序号DY2407)上使用X'Celerator检测器进行。采集(acquisition)条件包括:Cu Kα辐射(λ = 1.54059 Å),发生器电压:45kV,发生器电流:40mA,起始角度:2.0°2θ,终止角度:50.0°2θ,步长:0.0167°2θ,每步时间:40.005秒。样品使用无背景(front fill)技术进行制备。

[0060] 表I

衍射角[°2θ]	d-间距[Å]
4.5118	19.56946
9.0391	9.77548
13.5572	6.52611
13.9365	6.34934
15.8342	5.59241
17.838	4.96845
18.1805	4.87561
18.5409	4.78165
19.1043	4.64189
19.8797	4.46255
20.3967	4.35058
21.2175	4.1841
22.0896	4.02085
22.722	3.91034
24.3406	3.65386
25.0422	3.55305
25.5611	3.48209
26.2406	3.39344
26.7996	3.32391
27.3238	3.26132
27.5795	3.23166
28.0276	3.18101
28.774	3.10017
30.7952	2.90115

[0061] 标题化合物的拉曼光谱记录在Nicolet NXR 9650 FT-拉曼光谱仪上,分辨率为4 cm^{-1},从Nd:YVO4激光激发(λ = 1064 nm)。该物质的拉曼光谱示于图3中,在656、688、743、803、1125、1154、1162、1286、1469、1544、1587、1596、1656、1672、2904、2964和3071cm^{-1}处观察到主峰。

[0062] 标题化合物的差示扫描量热法(DSC)热分析图记录在TA Instruments Q1000差示

扫描量热仪上并示于图5中。将样品称重到铝盘上，在顶部放置盘罩(pan lid)并轻轻卷曲(crimped)而不密封该盘。实验采用15 ℃/min的加热速率进行。

[0063] 标题化合物的热重分析(TGA)热分析图记录在TA Instruments Q5000热重分析仪上并示于图7中。实验采用15 ℃/min的加热速率进行。

[0064] 实施例3

[0065] 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的结晶钠盐(化合物A-结晶三水合物形式II)的制备

[0066] 将400 mg 4-叔丁基-N-[4-氯-2-(1-氧基-吡啶-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺的无水结晶钠盐称重到含有搅拌棒的20-mL小瓶中。加入乙腈(1.1 mL)、水(107 μL)和1 M氢氧化钠(43.0 μL)，将小瓶紧密封盖，并将溶液在25 ℃下搅拌24小时。将得到的固体使用布氏漏斗分离，并将滤饼空气干燥2小时以提供标题化合物，为黄色固体。

[0067] 该物质的X-射线粉末衍射(XRPD)图示于图2中并且表II中给出了衍射角和d-间距的总结。XRPD分析在PANanalytical X'Pert Pro衍射仪(型号PW3040/60，序号DY2407)上使用X'Celerator检测器进行。采集条件包括：Cu Kα辐射(λ = 1.54059 Å)，发生器电压：45kV，发生器电流：40mA，起始角度：2.0°2θ，终止角度：50.0°2θ，步长：0.0167°2θ，每步时间：40.005秒。样品使用无背景(front fill)技术进行制备。

[0068] 表II

衍射角[°2θ]	d-间距[Å]
4.5389	19.45267
9.0653	9.74725
13.608	6.50188
13.8925	6.36936
15.8095	5.60111
16.8103	5.26982
17.8351	4.96926
18.1773	4.87646
18.5148	4.78833
18.8917	4.69365
19.3112	4.59262
19.7213	4.49803
19.918	4.45405
21.2562	4.17657
22.0611	4.02598
22.6801	3.91747
22.8751	3.88452
24.3391	3.65408
25.5589	3.48239
25.9388	3.43223
26.7697	3.32756

27.9776	3.18658
28.7822	3.0993
31.2504	2.85991

[0069] 标题化合物的拉曼光谱记录在Nicolet NXR 9650 FT-拉曼光谱仪上，分辨率为4 cm^{-1}，从Nd:YVO4激光激发(λ = 1064 nm)。该物质的拉曼光谱示于图4中，在656、668、719、743、751、803、1125、1154、1162、1173、1286、1469、1544、1587、1596、1612、1656和1673 cm^{-1}处观察到主峰。

[0070] 标题化合物的差示扫描量热法(DSC)热分析图记录在TA Instruments Q1000差示扫描量热仪上并示于图6中。将样品称重到铝盘上，在顶部放置盘罩并轻轻卷曲而不密封该盘。实验采用15 ℃/min的加热速率进行。

[0071] 标题化合物的热重分析(TGA)热分析图记录在TA Instruments Q5000热重分析仪上并示于图8中。实验采用15 ℃/min的加热速率进行。

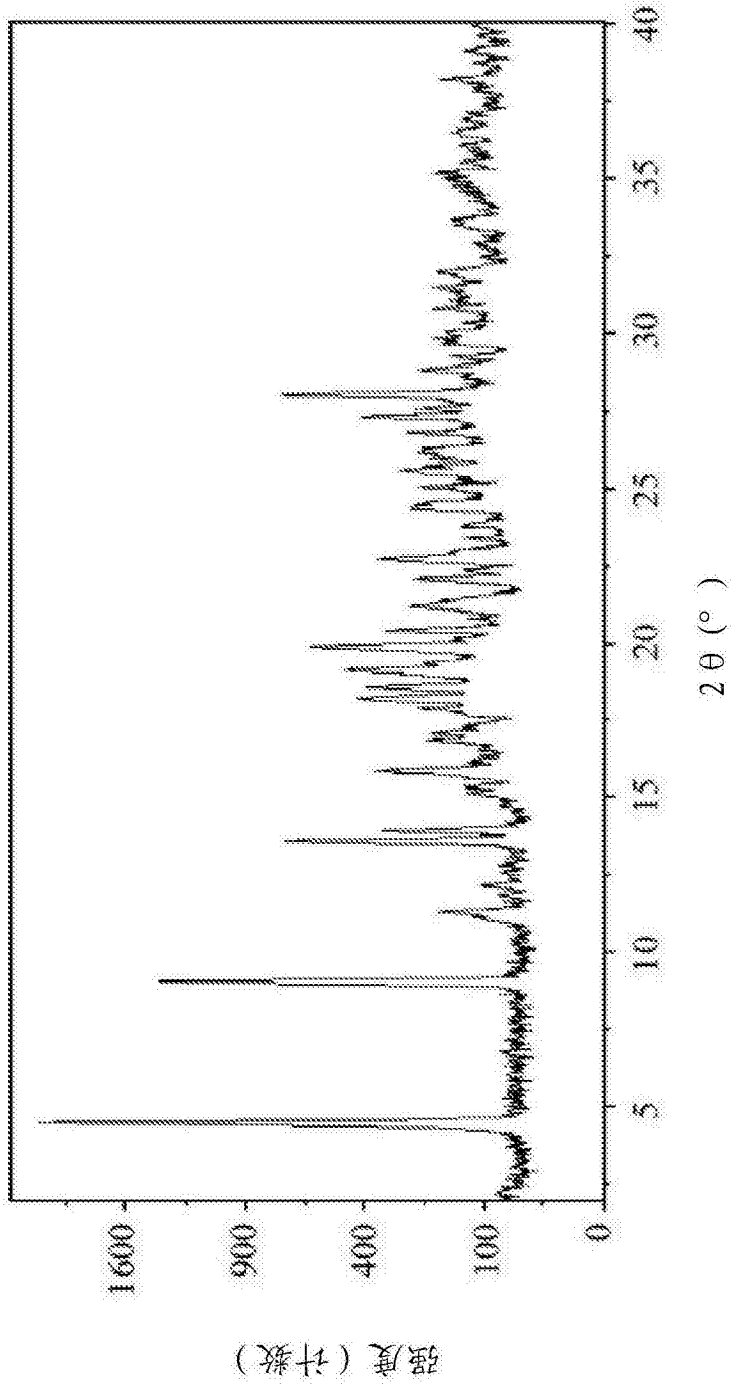


图 1

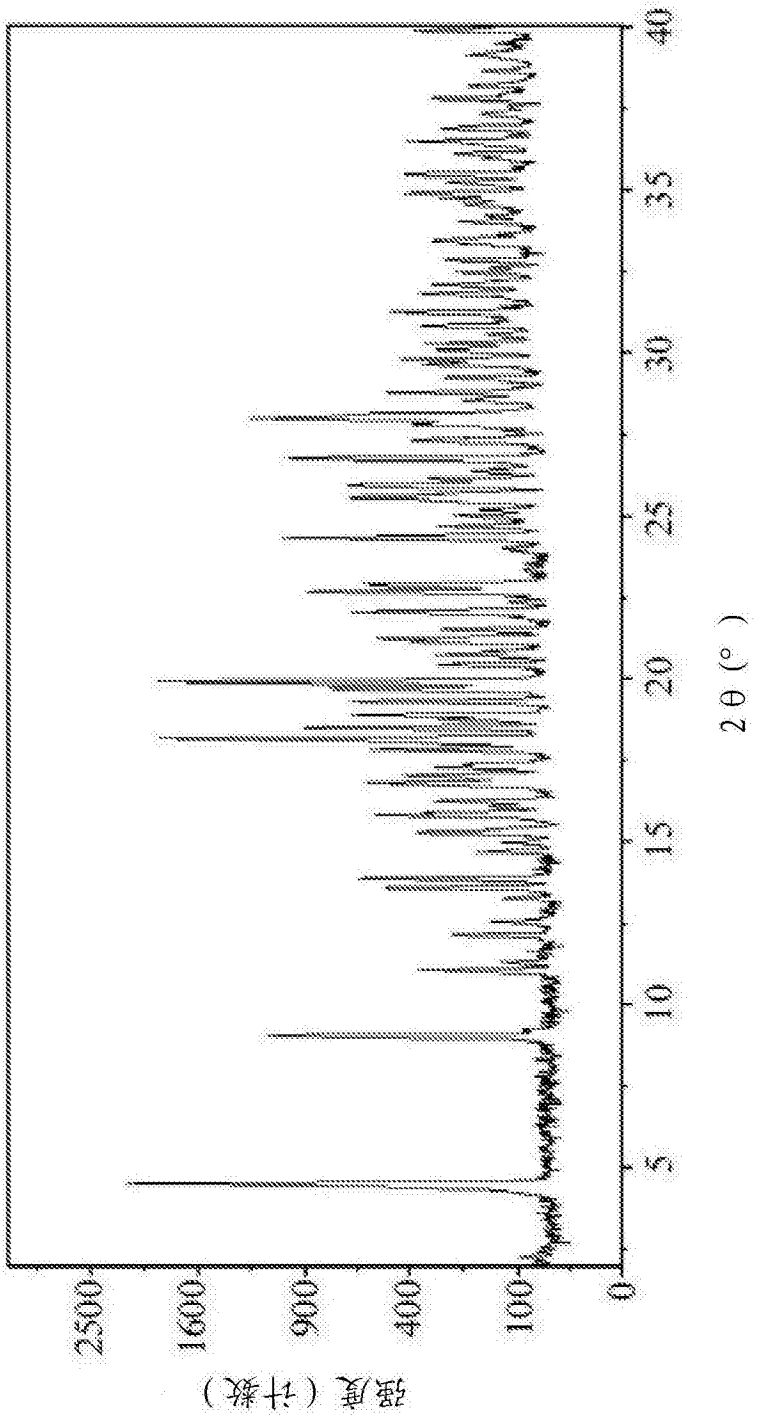


图 2

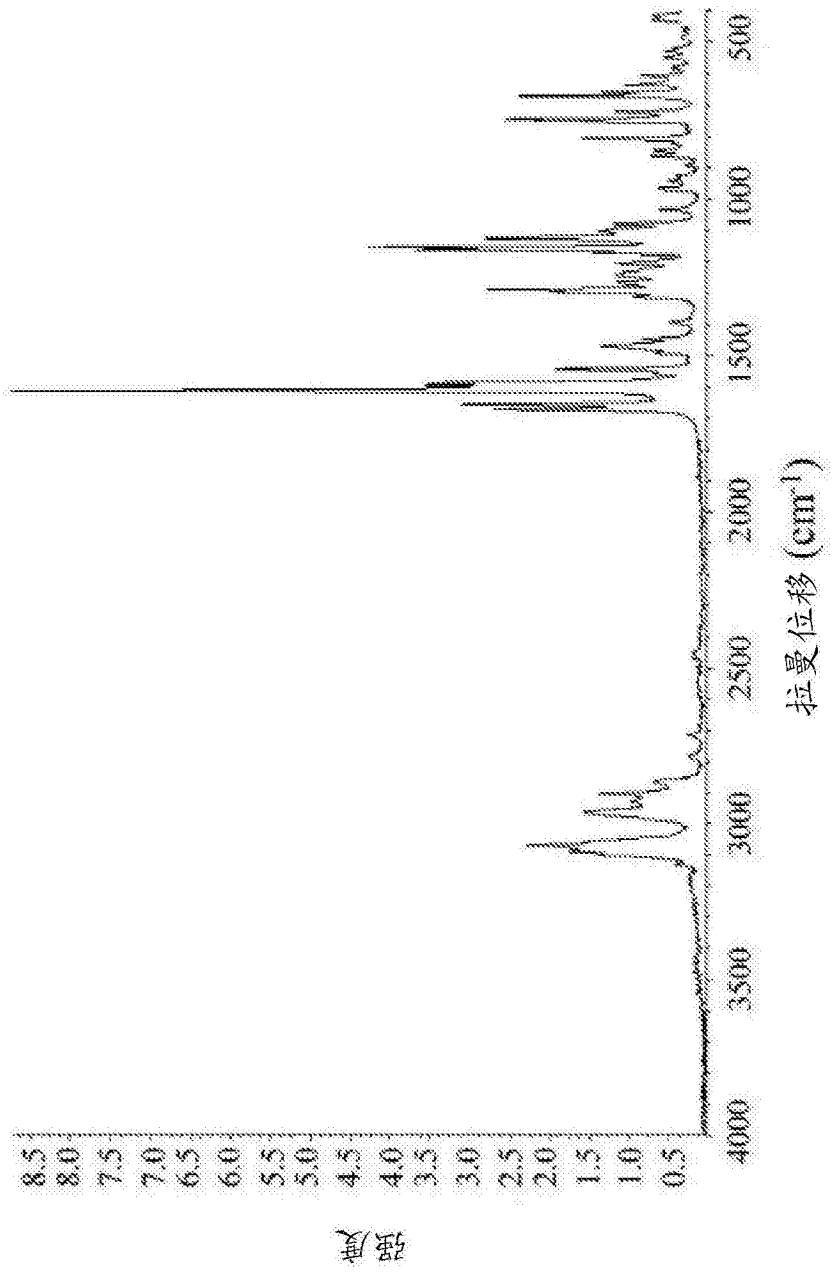

强度
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
拉曼位移 (cm-1)

图 3

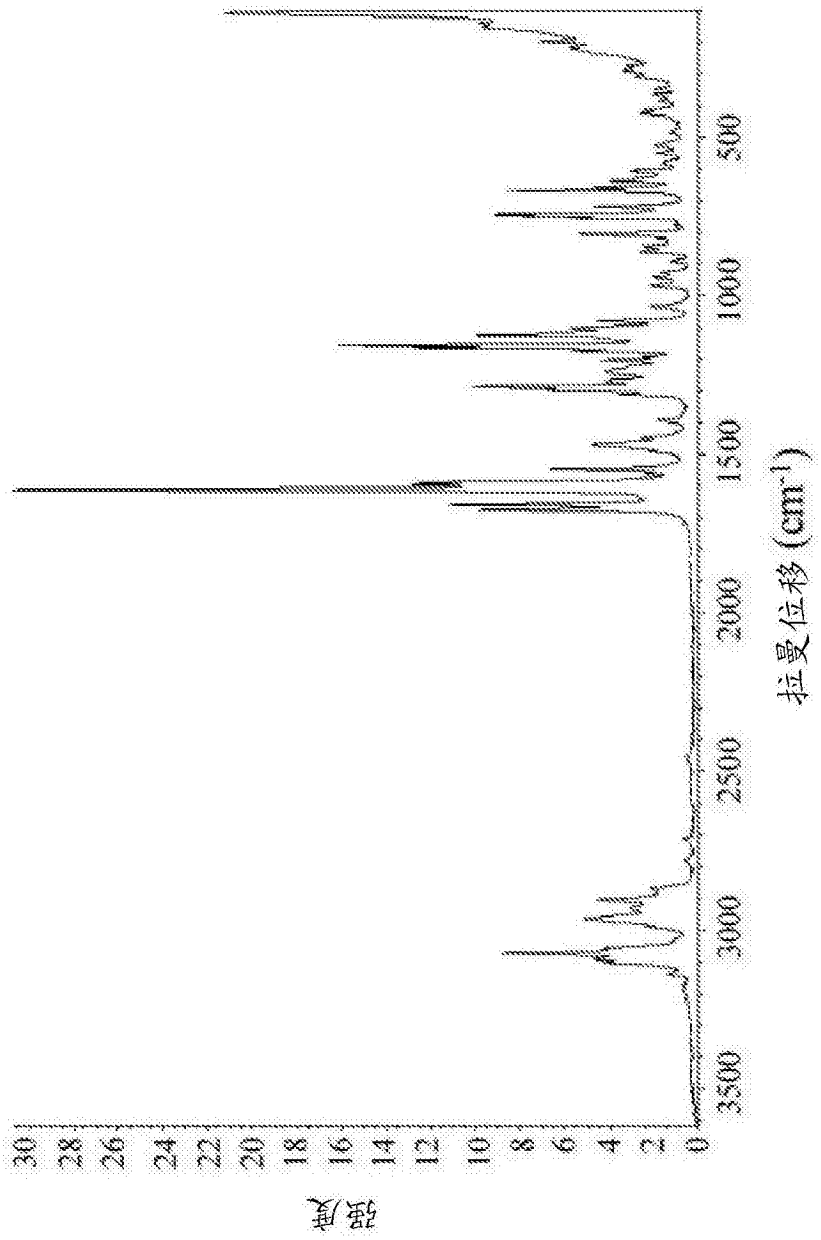

强度
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
拉曼位移 (cm-1)

图 4

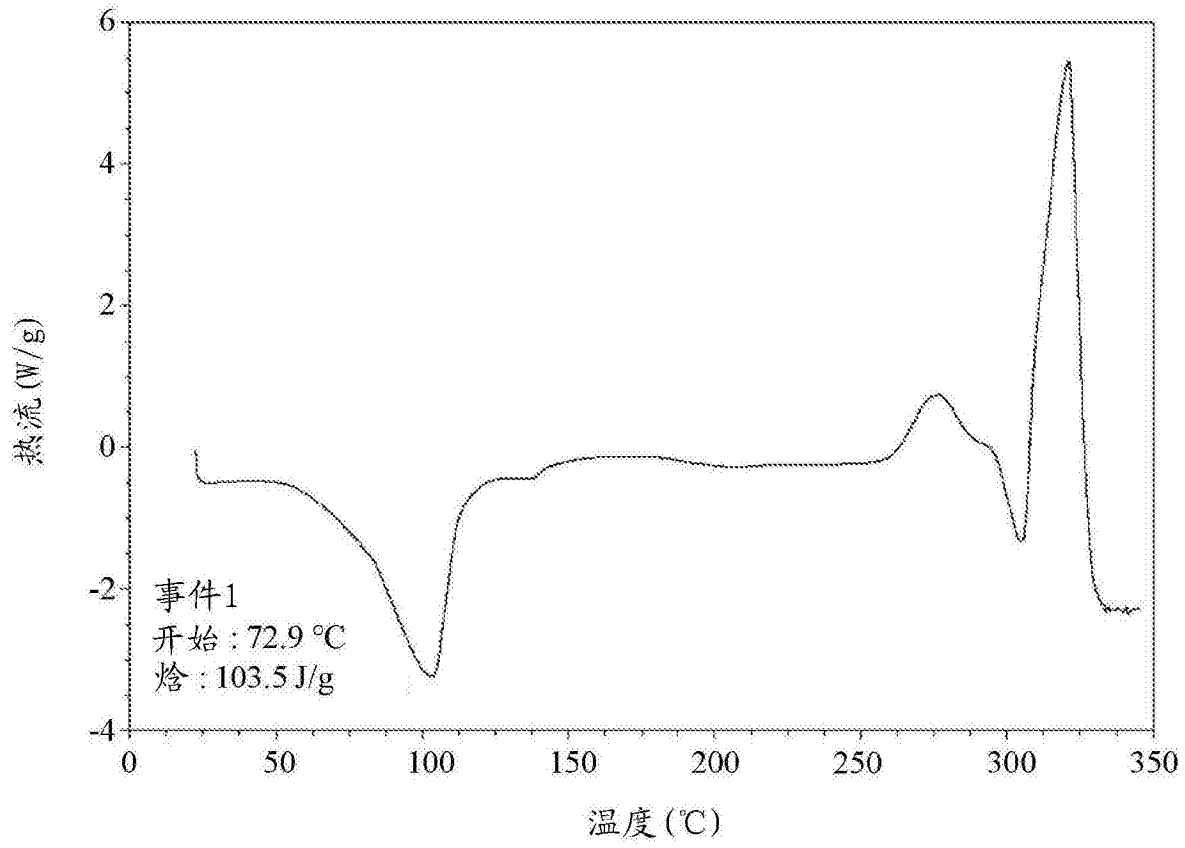


图 5

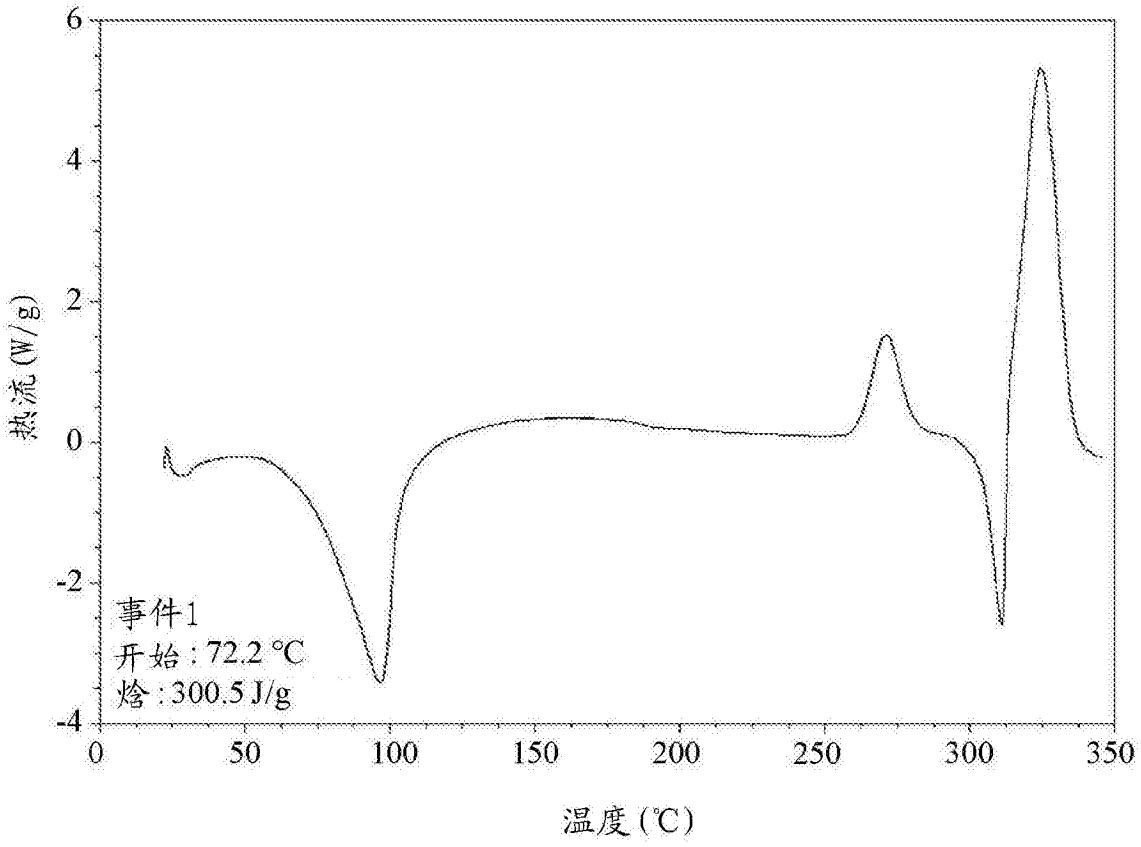


图 6

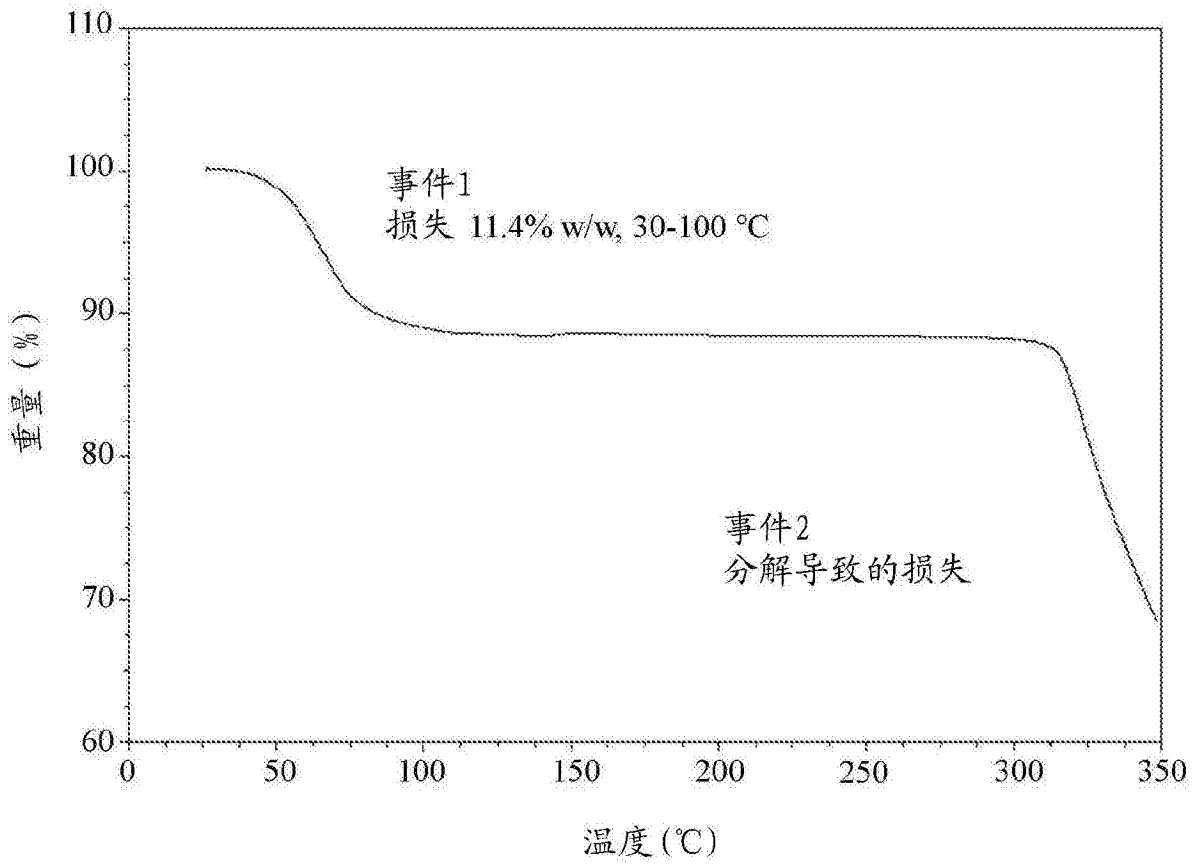

110
100
90
80
70
60
重量（%）
事件1
损失 11.4% w/w, 30-100 °C
事件2
分解导致的损失
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（℃）

图 7

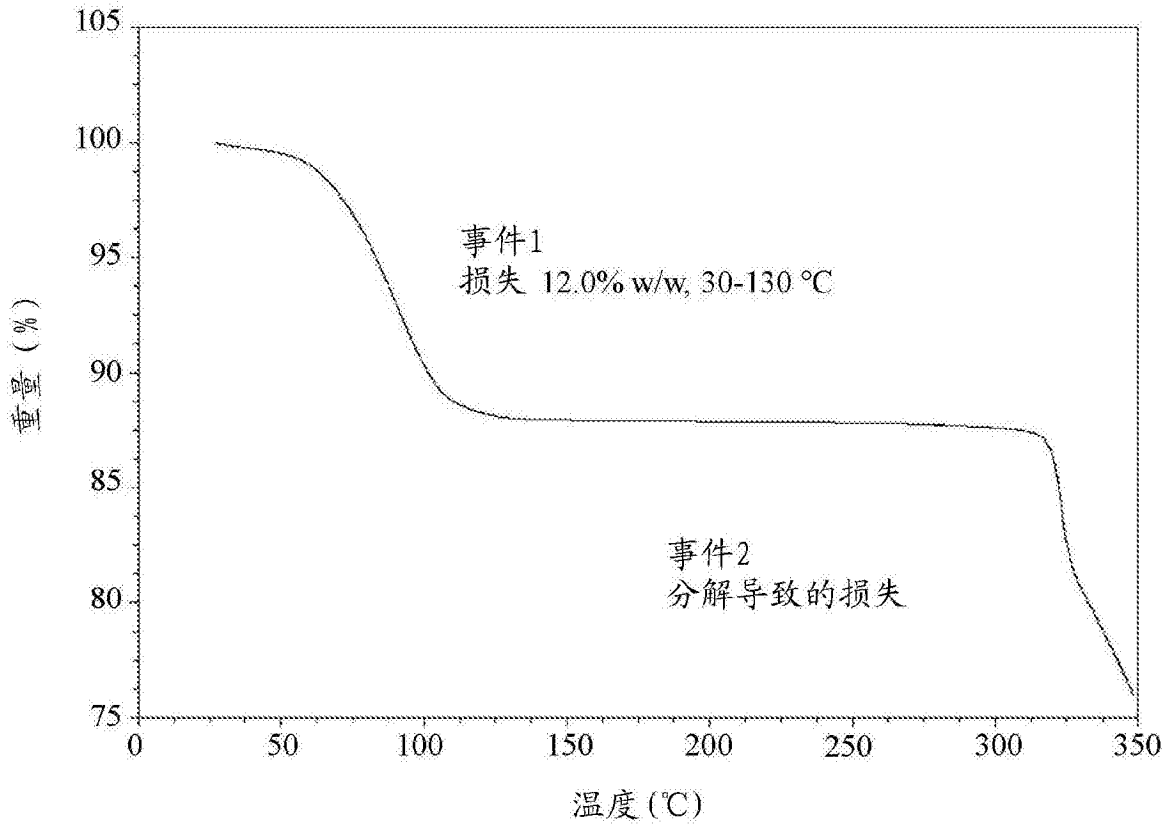

105
100
95
90
85
80
75
重量（%）
事件1
损失 12.0% w/w, 30-130 ℃
事件2
分解导致的损失
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（℃）

图 8