



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109153669 B

(45) 授权公告日 2021.12.24

(21) 申请号 201780031576.6

(22) 申请日 2017.05.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109153669 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据
62/340,797 2016.05.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/061919 2017.05.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/202674 EN 2017.11.30

(73) 专利权人 内尔维阿诺医学科学有限公司
地址 意大利米兰

(72) 发明人 I·坎迪亚尼 G·奥塔亚诺
A·托马西

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 崔锡强

(51) Int.Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104395308 A, 2015.03.04
CN 103923072 A, 2014.07.16
CN 101754956 A, 2010.06.23
WO 2015124697 A1, 2015.08.27
Maria Menichincheri, 等. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor.《Journal of Medicinal Chemistry》. 2016, 第59卷(第7期), 3392-3408.

审查员 刘冬

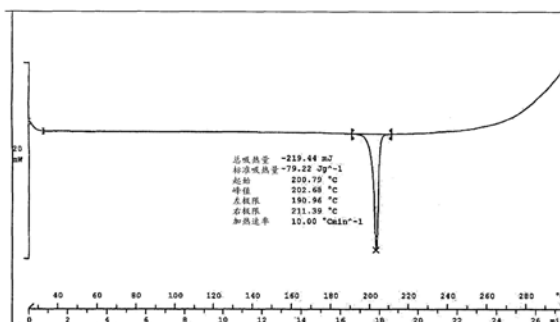
权利要求书3页 说明书22页 附图2页

(54) 发明名称

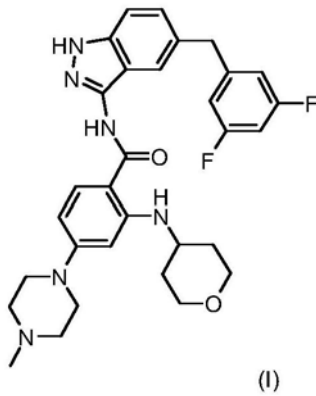
苯甲酰胺类化合物的新晶型

(57) 摘要

本发明涉及N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的新晶型,其制备方法,其在治疗由失调的蛋白激酶活性引起的疾病中的应用以及含有它的药物组合物。



1. 下式 (I) 的化合物的晶型4,



其中所述晶型的特征在于,其X射线粉末衍射图案包含下列反射角 2θ 的峰: $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 和 $24.6\pm 0.2^\circ$ 。

2. 根据权利要求1所述的晶型4,其中所述晶型的特征在于,其X射线粉末衍射图案包含下列反射角 2θ 的峰: $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.9\pm 0.2^\circ$ 、 $27.3\pm 0.2^\circ$ 、 $27.7\pm 0.2^\circ$ 、 $28.1\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.0\pm 0.2^\circ$ 、 $29.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.9\pm 0.2^\circ$ 、 $30.5\pm 0.2^\circ$ 、 $31.0\pm 0.2^\circ$ 、 $31.6\pm 0.2^\circ$ 、 $32.2\pm 0.2^\circ$ 、 $33.3\pm 0.2^\circ$ 、 $34.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.4\pm 0.2^\circ$ 、 $36.4\pm 0.2^\circ$ 、 $36.8\pm 0.2^\circ$ 和 $39.0\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求1所述的晶型4,其中所述晶型的特征在于附图1所显示的X射线粉末衍射图案。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的晶型4,其中所述晶型的特征另外在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰。

5. 药物组合物,其包含如权利要求1-4任一项中定义的式(I)的化合物的晶型4作为活性成分以及药学上可接受的赋形剂。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述组合物呈片剂、胶囊、悬浮剂、乳液剂、可分散粉末剂或颗粒剂的形式。

7. 根据权利要求5或6所述的药物组合物,其中所述组合物按每剂量计包含10mg至1g的如权利要求1中定义的化合物的所述晶型4。

8. 根据权利要求5或6所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含药学上可接受的载剂或稀释剂。

9. 权利要求1-4任一项中定义的晶型4,其用作药物。

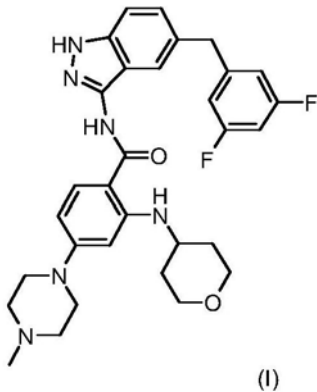
10. 权利要求1-4任一项中定义的晶型4在制造用于治疗通过ALK抑制可治疗的疾病状态的药物中的用途,其单独或与其它治疗剂或放射疗法联合,其中所述疾病选自癌症和细胞增殖性病征。

11. 权利要求1-4任一项中定义的晶型4在制造用于在患者中治疗癌症的药物中的用途,其单独或与其它治疗剂或放射疗法联合,所述患者在选自ROS1、NTRK1、NTRK2和NTRK3的

至少一个靶基因中具有至少一个遗传改变。

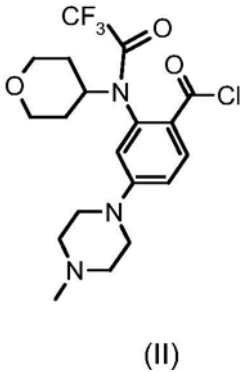
12. 根据权利要求10或11所述的用途,其中所述癌症选自非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、成神经细胞瘤、胰腺癌和结肠直肠癌。

13. 用于制备权利要求1-4任一项中所述的式(I)的化合物的晶型4的方法,

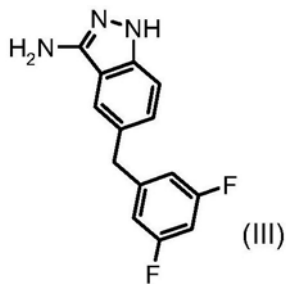


所述方法包括以下步骤:

a) 将式(II)的酰氯:

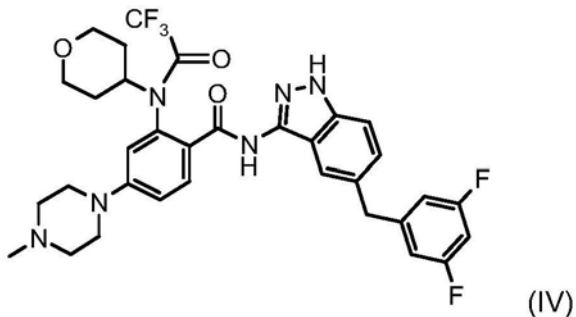


添加至式(III)的吡唑-3-基胺:



在使式(III)的吡唑-3-基胺完全反应时停止添加;

b) 在温和碱性条件下使得到的式(IV)的化合物脱保护:



以获得式(I)的化合物；

c) 将获得的式(I)的化合物悬浮在乙醇中；

d) 将步骤c)的悬浮液加热至约50°C至约70°C的温度并且冷却至室温；和

e) 添加水, 过滤和干燥, 以产生如权利要求1中定义的式(I)的化合物的晶型4；

或替代地：

f) 将式(I)的化合物的晶型2在乙醇中的浆料在回流温度加热以获得溶液并且将溶液冷却至约50°C至约65°C的温度；

g) 将一定量的如步骤a)至e)中所定义而获得的晶种添加至步骤f)的溶液, 然后添加水；

h) 将步骤g)的混合物在回流温度加热30至90分钟范围的时间段, 然后将混合物冷却至室温并且搅拌约12小时；

i) 将步骤h)的混合物过滤并且在约40°C干燥以获得如权利要求1中定义的式(I)的化合物的晶型。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中将步骤f)的溶液在55°C至60°C的温度冷却。

15. 根据权利要求13或14所述的方法, 其中将步骤g)的混合物在回流温度加热60分钟。

苯甲酰胺类化合物的新晶型

技术领域

[0001] 本申请涉及N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的新晶型,用于其制备的方法,其在治疗由失调的蛋白激酶活性引起的疾病中的用途和含有它的药物组合 物。

背景技术

[0002] 蛋白激酶(PK)的功能失常是很多疾病的特征。很大一部分癌基因和 原癌基因涉及针对人类癌症PK编码。PK的增强的活性也牵涉许多非恶 性疾病,如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉症、神经纤维瘤病、银屑病、与动脉粥样硬化相关的血管平滑肌细胞增殖、肺纤维化、关节 炎、肾小球肾炎以及术后狭窄和再狭窄。

[0003] PK还牵涉炎症病况以及病毒和寄生虫的繁殖。PK还可以在神经变 性病症的发病机制和发展中起主要作用。

[0004] 对于PK功能失常或失调的一般参考文献,参见例如Current Opinion in Chemical Biology,1999,3,459-465;Nature Rev.Drug Discov.2002;和Carcinogenesis,2008,29,1087-1091。

[0005] PK的亚组是一组膜受体,其具有内源性蛋白质-酪氨酸激酶活性 (RPTK)。在结合生长因子时,使RPTK激活并且磷酸化其自身以及在细胞质中的一系列底物。通过该机理,它们可以转导增殖的细胞内信号,分化或发生其它生物学变化。在人类肿瘤中频繁观察到RTPK的结构异常情况、过表达和激活,暗示导致细胞增殖的信号转导的组成性激发可以导致恶性的转化。间变性淋巴瘤激酶(ALK)是酪氨酸激酶受体,其属于RPTK的胰岛素受体的亚家族:ALK基因位于染色体2上,并且主要在神经元细胞中,特别是在发展期间表达。ALK基因涉及与在间变性大 细胞淋巴瘤(ALCL)大亚组中的染色体5上的核磷蛋白(NPM)基因均衡的染色体易位。在ALK+ALCL中,作为易位的结果,NPM普遍存在的启 动因子驱动融合蛋白质的异位表达,在所述融合蛋白质中NPM结构部 分二聚,并且ALK激酶结构域经受自磷酸化作用并且变成组成性激活 型。

[0006] 许多来自文献的数据已证实,NPM-ALK融合蛋白质具有强的致癌 潜能,其异位表达负责细胞转化。此外,在小鼠T-细胞淋巴细胞中人 NPM-ALK的组成性表达足以发展具有短时期的潜伏期的在转基因动物 中的淋巴样肿瘤。

[0007] ALCL是已被定义的疾病,其特征在于CD30抗原(Ki-1)的表面表达,和占成人的非霍奇金淋巴瘤的2%和儿科非霍奇金淋巴瘤的13%,主要 影响年轻男性患者。ALK+ALCL占所有ALCL的70%,并且是侵袭性 疾病,其具有全身性征兆和频繁的结节外牵涉(骨髓、皮肤、骨、软组织)。

[0008] 发现表达ALK的ALCL的约15-20%携带不同的染色体易位,涉及 ALK的细胞质部分,具有不同的N-末端结构部分,全部导致ALK激酶 结构域的组成性激活。

[0009] 此外发现从外胚层起源的实体瘤例如黑色素瘤、乳腺癌、以及神经 母细胞瘤、胶质母细胞瘤、尤因肉瘤、视网膜母细胞瘤建立的细胞系表 达ALK受体。

[0010] ROS1属于胰岛素受体超家族。如同其它酪氨酸激酶受体分子,它在将生长信号从细胞外的环境传递到细胞核中发挥作用。它是2个不具有结合已知配体的孤儿受体酪氨酸激酶家族成员之一。ROS1中的基因改变,如基因重排、突变或拷贝数增加产生癌基因,其可以导致癌症 (Stumpfova和Janne,2012)。ROS1在NSCLC患者中以融合蛋白(ROS1的6种不同配偶体)形式发现并且见于大约2%的具有NSCLC的患者中 (Bergethon等人,2012;Davies等人,2012)。在许多其它癌症中已检测到两种其它的ROS1基因重排,所述癌症包括胶质母细胞瘤、胆管癌、卵巢癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎性肌纤维母细胞瘤、血管肉瘤和上皮样血管内皮瘤 (Lee等人,2013;Davies和Doebele,2013;Davies等人,2012;Shaw等人,2013)。

[0011] ROS1基因重排产生具有激活导致细胞中致癌性质(包括不受控制的增殖和对细胞死亡的抗性和延长的肿瘤细胞存活)的下游信号传导途径的组成性活性激酶结构域的融合蛋白。这些途径包括细胞增殖的Ras-ERK以及调节细胞存活(抗凋亡)和增殖的JAK-STAT和PI3K/AKT途径。ROS1融合蛋白还可以激活mTOR途径,其对于调节蛋白质翻译是重要的。具有激活的这些途径的癌症更具攻击性,其中侵袭和转移导致差的患者存活率 (Davies和Doebele,2013)。

[0012] Trk是由一组称为神经营养素(NT)的可溶性生长因子激活的高亲和力受体酪氨酸激酶。Trk受体家族具有三个成员:TrkA、TrkB和TrkC。在神经营养素中,(i)神经生长因子(NGF),其激活TrkA;(ii)脑源性神经营养因子(BDNF)和NT-4/5,其激活TrkB;和(iii)NT3,其激活TrkC。Trk在神经组织中被广泛表达并且涉及神经元细胞的维持、信号传导和存活 (Patapoutian,A.等人,Current Opinion in Neurobiology,2001,11,272-280)。NTRK1编码TrkA受体酪氨酸激酶。TrkA激活PI3K/AKT、PKC和ERK1/2途径,其促进细胞生长和存活。

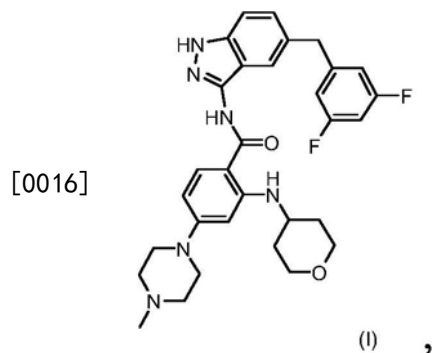
[0013] 目前的文献还已显示Trk的过度表达、激活、扩增和/或突变与许多癌症相关,包括神经母细胞瘤 (Brodeur,G.M.,Nat.Rev.Cancer 2003,3,203-216)、卵巢癌 (Davidson.B.等人,Clin.Cancer Res.2003,9,2248-2259)、乳腺癌 (Kruettgen等人,Brain Pathology 2006,16:304-310)、前列腺癌 (Dionne等人,Clin.Cancer Res.1998,4(8):1887-1898)、胰腺癌 (Dang等人,Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006,21(5):850-858)、多发性骨髓瘤 (Hu等人,Cancer Genetics and Cytogenetics 2007,178:1-10)、星形细胞瘤和髓母细胞瘤 (Kruettgen等人,Brain Pathology 2006,16:304-310)、胶质瘤 (Hansen等人,Journal of Neurochemistry 2007,103:259-275)、黑色素瘤 (Truzzi等人,Journal of Investigative Dermatology 2008,128(8):2031-2040)、甲状腺癌 (Brzezianska等人,Neuroendocrinology Letters 2007,28(3),221-229.)、肺癌 (Perez-Pinera等人,Molecular and Cellular Biochemistry 2007,295(1&2),19-26)、大细胞神经内分泌肿瘤 (Marchetti等人,Human Mutation 2008,29(5),609-616)和结肠直肠癌 (Bardelli,A.,Science 2003,300,949)。在癌症的临床前模型中,Trk抑制剂在抑制肿瘤生长和阻止肿瘤转移方面都是有效的。特别是,Trk A、B和C以及Trk/Fc嵌合体的非选择性小分子抑制剂在抑制肿瘤生长和阻止肿瘤转移方面都是有效的。(Nakagawara,A.(2001)Cancer Letters 169:107-114;Meyer,J.等人,(2007),Leukemia,1-10;Pierotti,M.A.和Greco A.,(2006)Cancer Letters 232:90-98;Eric Adriaenssens,E.等人,Cancer Res(2008)68:(2)346-351;Truzzi等人,Journal of

Investigative Dermatology 2008,128 (8) :2031-2040)。因此,预期Trk激酶家族的抑制剂用于治疗癌症。

[0014] 总之,干扰ALK或ROS1信号传导可能代表阻断ALCL中肿瘤细胞增殖以及可能的其它适应症的特异性并且有效的方式。胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R、IGF1R)也是RTK的胰岛素受体亚家族的成员。此外,干扰TrkA、TrkB和/或TrkC信号传导或其组合代表了阻断各种癌症(包括,但不限于,非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、神经母细胞瘤、胰腺癌和结肠直肠癌)中肿瘤细胞增殖的特异性和有效方式。

发明内容

[0015] 国际专利申请W02009/013126(以Nerviano Medical Sciences Srl的名义)描述并且要求保护N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的游离碱形式,其具有下式(I)



[0017] 其已被分配化学文摘登记号1108743-60-7并且已被分配国际非专有名称(INN)恩曲替尼(entrectinib)。

[0018] 式(I)的化合物作为激酶抑制剂具有活性,更特别地是ALK、ROS1、TrkA、TrkB和TrkC激酶的抑制剂,因此它可用于治疗多种癌症和细胞增殖性疾病,如国际专利申请W02015/124697(以Ignity Inc.和Nerviano Medical Sciences Srl的名义)中所公开并且如患有癌症的人类患者的临床试验所证明。恩曲替尼已在患有各种类型的癌性实体瘤的癌症患者中进行临床测试,所述癌性实体瘤的细胞含有在癌症患者中的至少一个靶基因中的一个或更多个遗传改变,其中所述至少一个靶基因选自ALK、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2和NTRK3。2015年8月15日,这样的临床试验的发现显示,两项临床试验已对总计92名患有各种实体瘤的患者给药,其中9名患者以推荐的II期剂量或高于推荐的II期剂量治疗超过六个月以及1名患者超过一年。在I期研究中,最常见(>10%发生率)治疗相关的不良事件是疲劳、味觉障碍、感觉异常、恶心和肌痛。他们中的七名严重程度为3级,包括疲劳(4名患者)、认知缺损(2名患者)和腹泻(1名患者)。未观察到4级或5级治疗相关的不良事件。在I期研究中,存在三种治疗相关的严重不良事件:3级认知缺损和3级心肌炎(二者都发生在高于推荐的II期剂量的剂量时)以及2级疲劳。所有事件都是可逆的并且在剂量改变时消退。药物代谢动力学测量显示,在所评价的每日给药方案中剂量成比例增加,其中半衰期与每日一次给药相容。将推荐的II期剂量确定为600mg,每天口服一次。总计18名患者在I期研究中符合我们预期的2期资格标准,其包括存在NTRK1、NTRK2、NTRK3、ROS1或ALK遗传改变,所述改变是融合而不是其它类型的分子改变;患者以前没有用ALK抑制剂或

ROS1抑制剂治疗过；和以推荐的II期剂量或高于推荐的II期剂量的治疗。在I期临床试验中，由实体瘤中的应答评价标准或RECIST标准定义为完全和部分应答的响应率在符合预期的2期资格标准的18名患者中在两项研究中为72%，基于18名经治疗的患者中13名应答者，如临床中心所评价。这些应答者中的9名仍在接受研究治疗，持续应答多达21个治疗周期。另外的3名患者仍在接受研究，病情稳定。应答包括(a) 4名患者中的3名应答 NTRK1、NTRK2或NTRK3基因重排，包括患有非小细胞肺癌、或 NSCLC、结肠直肠癌和唾液腺癌的患者，其中应答的患者之一仍然接受治疗6个月；患有星形细胞瘤的第四个患者在两个月之后仍在接受研究，病情稳定，(b) 8名患者中的6名应答(包括一名完全应答) ROS1基因重排(其全部在NSCLC中)。所有应答的患者仍然治疗，最长的为21个月，和(c) 6名患者中的4名应答ALK基因重排，包括两名NSCLC患者和两名患有其它实体瘤的患者；4名应答者中的2名随后进展。

[0019] 该化合物的两种制备分别描述于上文引用的申请W02009/013126 的实施例2(步骤i')和实施例7中。实施例2中描述的过程基本上包括将 5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基胺添加至4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-[(四氢吡喃-4-基)-(2,2,2-三氟乙酰基)-氨基]-苯甲酰氯，然后用有机碱在高的温度下脱保护，以在通过柱色谱法和结晶纯化之后产生期望的式(I)的酰胺。

[0020] 上文引用的专利申请的实施例7中所描述的另一方法为转化，其基本上包括使2-氨基-N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺与四氢吡喃-4-酮在三氟乙酸和三乙氧基硼氢化四甲基铵存在下反应，以在通过柱色谱法纯化之后产生期望的式(I)的酰胺。

[0021] 然而，W02009/013126申请中并未公开这些制备的固体形式。通过按照在申请W02009/013126中描述的实施例2(步骤i')和实施例7中的实验程序获得的产物公开于申请W02013/174876(以Nerviano Medical Sciences Srl的名义)中。尤其发现公开于实施例2(步骤i')中的程序的实例生成式(I)的化合物的结晶的含有乙酸乙酯和正己烷的溶剂化物(在下文称为“3型”)。按照W02009/013126申请的实施例7中的实验程序发现生成式(I)的化合物的无定形形式。

[0022] 式(I)的化合物的两种新的固体形式连同它们的制备方法已公开于申请W02013/174876中，所述方法以工业上有利和高再现的方式并且以降低成本提供了具有高纯度和适合于给药至人类的特性的产物。该新的方法的特征在于酰氯与吡唑-3-基胺的反应，然后在温和碱性条件下脱保护和将最终的无定形化合物用乙醇和水的混合物在晶种存在下处理，以产生指定为“1型”的结晶形式的期望的式(I)的化合物，或者用乙醇和水的混合物处理，以产生指定为“2型”的晶型形式的期望的式(I)的化合物。已发现由按照申请W02009/013126中的实验程序产生的作为乙酸乙酯和己烷的溶剂化物的式(I)的化合物的结晶的溶剂化物形式还公开于申请W02013/174876中并且在其中被指定为“3型”。

[0023] 然而，在疗法中仍然需要理解上文定义的潜在的药物化合物多晶型行为和使其不同固体形式的方法标准化。事实上，多晶型的鉴定和表征连同用于获得它们的实验条件的定义对于具有药理活性的化合物如上文定义的式(I)的化合物而言是非常重要的，因为可以用做药物组合物中的活性成分的化合物的同质多晶型现象可以影响最终药物的许多方面，如药物代谢动力学和生物利用度，其毒理学概况，溶解度和散装(bulk)粉末的

其它理化性质。

[0024] 在该方面,现已不可预期和出人意料地发现上述式(I)的化合物还可以以先前未公开过的结晶的未溶剂化的形式存在。除非另外指明,否则在本文中可以将化合物(I)的该新晶型称为式(I)的化合物的“晶型4”或“4型”。

[0025] 已出人意料地发现,式(I)的化合物的4型相对于公开于 W02013/174876中的三种已知晶型(它们之一为与乙酸乙酯和己烷的溶剂化物)显示出在约40°C以上的温度的更大的热力学稳定性。式(I)的化合物的4型还可以提供在制备可用于治疗患有各种类型的癌性实体瘤的癌症患者的剂型或药物方面的有利之处,所述实体瘤的细胞含有在至少一个靶基因中一个或更多个遗传改变,其中所述至少一个靶基因选自 ALK、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2和NTRK3。式(I)的化合物的4型还可以提供在治疗患有癌症的患者的方法方面的有利之处,所述方法包括对患者给予治疗有效量的式(I)的化合物的4型。制备可用于治疗患有各种类型的癌性实体瘤的癌症患者的剂型或药物,所述实体瘤的细胞含有在至少一个靶基因中一个或更多个遗传改变,其中所述至少一个靶基因选自ALK、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2和NTRK3。

[0026] 已通过X射线粉末衍射(XRPD)和差示扫描量热法(DSC)技术表征新晶型4。

附图说明

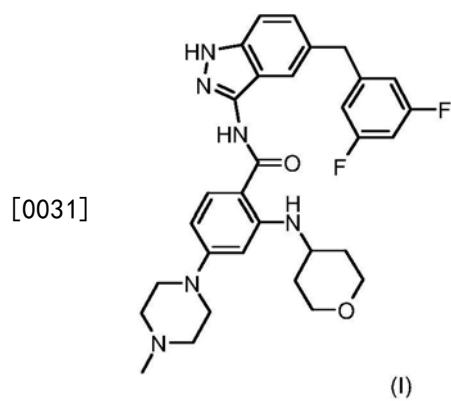
[0027] 还通过在下文描述的参考附图阐述本发明。

[0028] 图1显示了晶型4的X射线粉末衍射图案(XRPD);在x轴上报告 2θ 角(度),同时在y轴上报告强度(CPS)。

[0029] 图2显示了晶型4的差示扫描量热法(DSC)热谱图。热谱图在x轴上报告温度(°C)和时间(min),同时在y轴上报告热流量(mW)。

具体实施方式

[0030] 如本文中所使用,术语“N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺”意指具有以下化学结构的化合物:



[0032] 其已被分配化学文摘登记号1108743-60-7并且已被分配国际非专有名称(INN)恩曲替尼。

[0033] 使用术语“约”包括和描述值或参数本身。例如,“约x”包括和描述“x”本身。在一些实施方案中,除非另有指明,否则术语“约”在与量度结合使用或用于限定值、单位、常数

或值的范围时,是指±10%的偏差。例如,“约40℃”在一些实施方案中包括36℃至44℃。

[0034] 如本文中所使用,术语“添加”并不限制顺序、方法或如何组合所添加的物质。例如,“将A添加至B”也可以描述“将B添加至A”。

[0035] 如本文中所使用,术语“给药”和“给予”意指通过给药途径将生物活性的组合物或制剂递送至受试者,所述给药途径包括,但不限于,口服、静脉内、动脉内、肌内、腹腔内、皮下、肌内、局部,或其组合。在一些实施方案中,口服给药至受试者。

[0036] 如本文中所使用,术语“ALK”意指渐变性淋巴瘤激酶受体或CD246(分化簇246),其为在人类中由ALK基因编码的酶并且还具UniProt确定的ALK_HUMAN。

[0037] 如本文中所使用,术语“癌症”或“肿瘤”可以互换地使用。这些术语意指存在具有致癌细胞的典型特征,如不受控制的增殖、永生、转移潜能、快速生长和增殖率以及某些特征性形态特征的细胞。癌细胞通常为肿瘤的形式,但是这样的细胞可以单独地存在于动物内,或可以为非致瘤性癌细胞,如白血病细胞。这些术语包括实体瘤、软组织瘤或转移性病变。如本文中所使用,术语“癌症”包括癌前以及癌变癌症。在某些实施方案中,癌症为实体瘤、软组织瘤或转移性病变。所述术语还涉及以形成它们的细胞类型命名的实体瘤,血液、骨髓或淋巴系统的癌症。实体瘤的实例包括,但不限于,肉瘤和癌瘤。血液的癌症的实例包括,但不限于,白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。所述术语包括,但不限于,起源于体内特定部位的原发性癌症,已从其开始的部位扩散至身体的其它部位的转移性癌症,从原始原发性癌症在复发后的复发,和在患有与既往癌症病史不同类型的人中的新原发性癌症的第二次原发性癌症。如本文中所使用,“癌症”是指由异常的细胞生长引起的任何恶性和/或侵袭性生长或肿瘤。

[0038] 如本文中所使用,术语“结晶(的)”意指其中物质具有在分子水平的规则排列的内部结构并且产生具有有限定的峰的特异性X射线衍射图案的固相。

[0039] 如本文中所使用,术语“其它治疗剂”意指,但不限于,抗激素药剂如抗雌激素物质,抗雄激素物质和芳香酶抑制剂,拓扑异构酶I抑制剂,拓扑异构酶II抑制剂,靶向微管的药剂,铂基药剂,烷基化剂,DNA损伤性或插入性药剂,抗肿瘤药,抗代谢药,其它激酶抑制剂,其它抗血管生成剂,驱动蛋白的抑制剂,治疗性单克隆抗体,mTOR的抑制剂,组蛋白脱乙酰酶抑制剂,法呢基转移酶抑制剂和缺氧应答的抑制剂。

[0040] 如本文中所使用,术语“患者”和/或“受试者”意指动物,如哺乳动物(包括人类),其已经或将要成为治疗、观察或实验的目标。在一些实施方案中,受试者或患者为人类。

[0041] 术语“药学上可接受的赋形剂”意指稀释剂、崩解剂、沉淀抑制剂、表面活性剂、助流剂、润滑剂或其它赋形剂和载剂,将化合物与它们一起给药至受试者或患者。

[0042] 如本文中所使用,“ROS1”意指ROS1受体酪氨酸-蛋白质激酶,其具有UniProt指定名ROS1_HUMAN并且由ROS1基因编码。

[0043] 如本文中所使用,术语“治疗有效量”意指在给药至受试者时足以影响治疗以提供治疗益处,如改善症状或减缓疾病进展的化合物或药物组合物的量。例如,治疗有效量可以为足以减少应答抑制ALK、TrkA、TrkB、TrkC和ROS1活性或其组合的疾病或病况的症状的量。

[0044] 如本文中所使用,术语“原肌球蛋白受体激酶”意指由神经营养素家族的肽激素激活的原肌球蛋白受体激酶(Trk)家族,并且包括,但不限于,TrkA、TrkB和TrkC。如本文中

所使用,术语“TrkA”意指野生型原肌球蛋白受体激酶A,其具有UniProt识别符NTRK1_HUMAN并且由 NTRK1基因编码。如本文中所使用,术语“TrkB”意指野生型原肌球蛋白受体激酶B,其具有UniProt识别符NTRK2_HUMAN并且有NTRK2 基因编码。如本文中所使用,术语“TrkC”意指野生型原肌球蛋白受体激酶C,其具有UniProt识别符NTRK3_HUMAN并且由NTRK3基因编码。TrkA、TrkB和TrkC也被本领域普通技术人员分别称为Trk1、Trk2 和Trk3。对TrkA的引用是对Trk1的引用。对TrkB的引用是对Trk2 的引用。对TrkC的引用是对Trk3的引用。

[0045] 在一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约8.6度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0046] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 8.6 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0047] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 8.6 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0048] 在一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0049] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0050] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0051] 在一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约17.9度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0052] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 17.9 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0053] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 17.9 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0054] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0055] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和 17.9 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0056] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和 17.9 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0057] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6、17.9和39.0度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0058] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6、17.9和 39.0 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0059] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6、17.9和 39.0 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0060] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约8.6、10.3、11.0、11.9、14.3、14.6、15.1、15.3、15.6、16.1、17.1、17.9、19.0、19.2、19.6、19.7、20.1、20.7、21.3、22.1、22.7、24.3、24.6、25.3、25.5、25.9、26.7、26.9、27.3、27.7、28.1、28.6、29.0、29.5、29.9、30.5、31.0、31.6、32.2、33.3、34.0、35.4、36.4、36.8和39.0度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0061] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约8.6、10.3、11.0、11.9、14.3、14.6、15.1、15.3、15.6、16.1、17.1、17.9、19.0、19.2、19.6、19.7、20.1、20.7、21.3、22.1、22.7、24.3、24.6、25.3、25.5、25.9、

26.7、26.9、27.3、27.7、28.1、28.6、29.0、29.5、29.9、30.5、31.0、31.6、32.2、33.3、34.0、35.4、36.4、36.8和 39.0 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0062] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约8.6、10.3、11.0、11.9、14.3、14.6、15.1、15.3、15.6、16.1、17.1、17.9、19.0、19.2、19.6、19.7、20.1、20.7、21.3、22.1、22.7、24.3、24.6、25.3、25.5、25.9、26.7、26.9、27.3、27.7、28.1、28.6、29.0、29.5、29.9、30.5、31.0、31.6、32.2、33.3、34.0、35.4、36.4、36.8和 39.0 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0063] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰。

[0064] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0065] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0066] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 ± 0.2 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0067] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 和 17.9 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0068] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型，其中所述晶型的特征在于显示出约 200°C 至约 205°C 的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约 15.6 和 17.9 ± 0.5 度的 2θ 值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型，其中所述晶型是未溶剂化的。

[0069] 在另一个实施方案中提供了N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲

基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200℃至约205℃的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9±0.2度的2θ值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0070] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0071] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6±0.5度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0072] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6±0.2度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0073] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9度的2θ值处的峰。

[0074] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9±0.5度的2θ值处的峰。

[0075] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9±0.2度的2θ值处的峰。

[0076] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200℃至约205℃的在差示扫描量热法扫描中的峰。

[0077] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200℃至约205℃的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约15.6度的2θ值处的峰。

[0078] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200℃至约205℃的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在约15.6±0.5度的2θ值处的峰。

[0079] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-

苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200°C至 约205°C的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在 约15.6±0.2度的2θ值处的峰。

[0080] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200°C至 约205°C的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在 约15.6和17.9度的2θ值处的峰。在另一个实施方案中提供了这样的晶型,其中所述晶型是未溶剂化的。

[0081] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200°C至 约205°C的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在 约15.6和17.9±0.5度的2θ值处的峰。

[0082] 在另一个实施方案中提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于显示出约200°C至 约205°C的在差示扫描量热法扫描中的峰和X射线粉末衍射图案包含在 约15.6和17.9±0.2度的2θ值处的峰。

[0083] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6度的2θ值处的峰。

[0084] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6±0.5度的2θ值处的峰。

[0085] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6±0.2度的2θ值处的峰。

[0086] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9度的2θ值处的峰。

[0087] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约15.6和17.9±0.5度的2θ值处的峰。

[0088] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所述患者给予治疗有效量的N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在

约15.6和17.9±0.2度的2θ值处的峰。

[0089] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0090] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6±0.5度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0091] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6±0.2度的2θ值处的峰,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0092] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6和17.9度的2θ值处的峰。

[0093] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6和17.9±0.5度的2θ值处的峰。

[0094] 在另一个实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的方法,包括对所 述患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含N-[5-(3,5-二 氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯 甲酰胺的晶型,其中所述晶型的特征在于X射线粉末衍射图案包含在约 15.6和17.9±0.2度的2θ值处的峰。

[0095] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任 意方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、卵 巢癌、子宫内膜癌、胃癌、肾透明细胞癌、浸润性导管癌(乳腺癌)、葡萄 膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、横纹肌肉瘤、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、胰 腺癌、髓母细胞瘤、渐变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、神经母细胞瘤、横纹 肌肉瘤、胶质母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、黑色素瘤、成视网膜细 胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、唾液腺癌和乳腺样分泌性癌(mammary analog secretory carcinoma,MASC)。

[0096] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任 意方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃 癌、髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞 肺癌(NSCLC)、唾液腺癌和乳腺样分泌性癌(MASC)。

[0097] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任 意方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、黑

色素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、唾液腺癌和乳腺样分泌性癌 (MASC)。

[0098] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症选自结肠直肠癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、唾液腺癌和乳腺样分泌性癌 (MASC)。

[0099] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为结肠直肠癌。

[0100] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为神经母细胞瘤。

[0101] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

[0102] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为黑色素瘤。

[0103] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌 (NSCLC)。

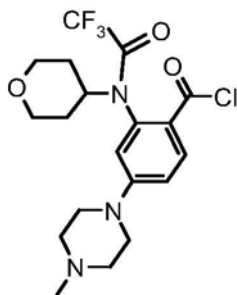
[0104] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为唾液腺癌。

[0105] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为乳腺样分泌性癌 (MASC)。

[0106] 在其它实施方案中提供了在本文中描述的治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症为局部晚期或转移性的。

[0107] 本发明还公开了制备上文定义的晶型4的方法,包括以下步骤:

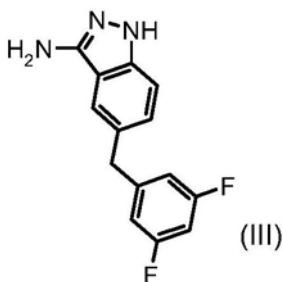
[0108] a) 将式 (II) 的酰氯:



[0109]

(II)

[0110] 添加至式 (III) 的吡唑-3-基胺:

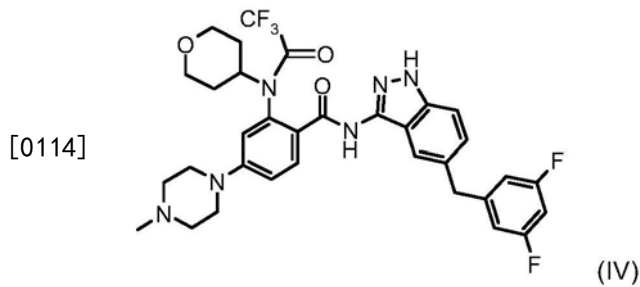


[0111]

(III)

[0112] 在使式 (III) 的吡唑-3-基胺完全反应时停止添加;

[0113] b) 在温和碱性条件下使得到的式 (IV) 的化合物脱保护:



[0115] 以获得如上文定义的式 (I) 的化合物；

[0116] c) 将获得的式 (I) 的化合物悬浮在乙醇中；

[0117] d) 将步骤c) 的悬浮液加热至约50℃至约70℃的温度并且冷却至室温；和

[0118] e) 添加水, 过滤和干燥, 以产生如上文定义的式 (I) 的化合物的晶型4；

[0119] 优选地, 将在步骤c) 中获得的悬浮液加热至约60℃的温度。

[0120] 本发明还公开了通过将2型转变成4型制备上文定义的晶型4的方法, 这通过将一定量的晶型4晶种添加至2型来促进。

[0121] 因此, 本文中提供了用于制备N-[5-(3,5-二氟-苄基)-1H-咪唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型4的方法, 包括:

[0122] f) 将上文定义的式 (I) 的化合物的晶型2在乙醇中的浆料在回流温度 (约78℃) 加热并且将混合物冷却至约50℃至约65℃的温度；

[0123] g) 将一定量的如步骤a) 至e) 中所定义而获得的晶型4添加至步骤f) 的混合物, 然后添加水；

[0124] h) 将步骤g) 的混合物在回流温度加热30至90分钟范围的时间段, 然后将混合物冷却至室温并且搅拌约12小时；和

[0125] i) 将步骤h) 的混合物过滤并且在约40℃干燥以获得如上文定义的式 (I) 的化合物的晶型4。

[0126] 优选地, 提供了如上文定义的方法, 其中将步骤f) 的溶液冷却至55℃至60℃的温度。

[0127] 在另一方面, 提供了如上文定义的方法, 其中将步骤g) 的混合物在回流温度加热约60分钟。

[0128] 优选地, 添加至晶型2的4型晶种的量为晶型2的0.05至0.5重量百分比。更优选地, 添加至晶型2的4型晶种的量为晶型2的约0.2重量百分比。

[0129] 在另一方面, 提供了通过任意前述方法制备的如上文定义的晶型4。

[0130] 晶型2形式的式 (I) 的化合物的制备描述于上文引用的专利申请 W02013/174876 中。

[0131] 可以随后将如上文定义的晶型4与药学上可接受的载剂或稀释剂一起配制, 以提供药物组合物。

[0132] 根据步骤a) 和b), 反应条件与W02013/174876中在第4页第15-28 行描述的相同。

[0133] 根据步骤c), 将在步骤b) 中获得的无定形式 (I) 的化合物悬浮在乙醇中。

[0134] 根据步骤d), 将因此获得的悬浮液加热至约50℃至约70℃的温度, 优选至约60℃, 直至获得溶液, 然后将其冷却至室温。

[0135] 根据步骤e), 向从步骤d) 获得的悬浮液添加水, 然后将得到的沉淀物过滤并且在

真空下干燥以得到式 (I) 的化合物的晶型4。

[0136] 根据步骤f), 将如前文引用的专利申请W02013/174876 (第4页, 步骤c2) 中所描述获得的式 (I) 的化合物的晶型2在乙醇中的浆料在回流温度加热直至获得溶液, 然后将其冷却至约50°C至约65°C、优选55°C至60°C的温度。

[0137] 根据步骤g), 将步骤f) 的悬浮液用晶型4种晶, 然后添加水 (在至少15分钟内滴加) 以获得完全沉淀。

[0138] 根据步骤h), 将步骤g) 的混合物在回流温度加热30至90分钟范围的时间段, 优选约60分钟, 并且缓慢地冷却至室温。之后将混合物搅拌至少12小时。

[0139] 根据步骤i), 将在步骤h) 中获得的产物过滤和在真空下在约40°C干燥, 以产生晶型4形式的式 (I) 的化合物。

[0140] 要理解的是, 本文中详述的方法可以以生产规模或以非生产规模进行。

[0141] 新程序允许以高纯度获得式 (I) 的化合物的晶型4和控制固体形式。该形式适合于开发口服的制剂。

[0142] 可以将如上文定义的晶型4以任意给药途径, 例如通过口服、肠胃外、局部、直肠和经鼻途径给药。

[0143] 本发明的组合物可以为适合于口服使用的形式。这些形式的实例为: 片剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮剂、乳液剂、可分散粉末剂或颗粒剂。本发明的组合物还可以为适合于局部使用的形式。这些形式的实例为: 霜剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液剂或悬浮剂。本发明的组合物还可以为适合通过吸入给药的形式, 例如细分散的粉末或液体气溶胶。本发明的组合物还可以为适合通过吹入给药的形式, 例如细分散的粉末。本发明的组合物还可以为适合肠胃外给药的形式 (例如, 用于静脉内, 皮下, 肌内的无菌水性或油性溶液) 或作为直肠给药的栓剂。

[0144] 可以通过常规程序使用本领域公知的常规的药学赋形剂获得本发明的组合物。

[0145] 因此, 意图口服使用的组合物可以含有一种或更多种添加剂, 例如着色剂、甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0146] 例如, 固体口服形式可以连同活性化合物含有酸化剂, 稀释剂, 例如乳糖、右旋糖、甘蔗糖、蔗糖、甘露醇、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉; 润滑剂, 例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或钙和/或聚乙二醇; 助流剂, 例如胶体二氧化硅; 结合剂, 例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮; 崩解剂, 例如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或羧甲基淀粉钠; 泡腾混合物; 染料; 甜味剂; 润湿剂, 如磷脂、聚山梨酸酯、月桂基硫酸盐; 以及通常用于药物制剂中的非毒性和药学上非活性的物质。可以以已知的方式, 例如借助混合、制粒、压片、包糖衣或薄膜包衣方法制造这些药学上的配制剂。

[0147] 用于口服给药的液体分散剂可以为例如糖浆剂、乳液剂和悬浮剂。作为实例, 糖浆剂可以含有作为载剂的蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露醇和山梨醇。

[0148] 悬浮剂和乳液剂可以含有作为载剂的实例的天然树胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0149] 用于肌肉注射的悬浮剂或溶液剂可以含有活性化合物连同药学上可接受的载剂, 例如无菌水, 橄榄油, 油酸乙酯, 二醇, 例如丙二醇以及如果需要的话合适的量的利多卡因盐酸盐。

[0150] 用于静脉内注射或输注的溶液剂可以含有作为载剂的无菌水,或优选它们可以为无菌、含水、等渗、含盐的溶液或它们可以含有丙二醇作为载剂。

[0151] 栓剂可以含有活性化合物连同药学上可接受的载剂,例如可可脂、聚乙二醇、聚氧亚乙基失水山梨醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0152] 在另一个实施方案中提供了用作药物的如上文定义的晶型4。

[0153] 在另一个实施方案中提供了单独的或与其它治疗剂或放射疗法联合的如上文定义的晶型4,其用于治疗通过抑制ALK、ROS1、TrkA、TrkB、TrkC或其组合可治疗的疾病状态。

[0154] 在另一实施方案中提供了治疗患有癌症的患者的任意方法,其中所述癌症含有在选自ALK、ROS1、NTRK1、NTRK2和NTRK3的至少一个靶基因中的至少一个遗传改变。

[0155] 本发明的另一目的在于提供用于在需要ALK抑制的哺乳动物,包括人类中和/或在具有在选自ALK、ROS1、NTRK1、NTRK2和NTRK3的至少一个靶基因中的至少一个遗传改变的患者中治疗癌症的方法,这样的方法包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的如上文定义的晶型4。

[0156] 本发明的另一目的在于提供单独的或与其它治疗剂或放射疗法联合的如上文定义的晶型4用于制造药物的用途,所述药物用于治疗通过ALK抑制可治疗的疾病状态或用于具有选自ROS1、NTRK1、NTRK2和NTRK3的至少一个靶基因中的至少一个遗传改变的患者中,选自癌症和细胞增殖性病症。

[0157] 如本说明书中所使用,以下词汇和短语通常意图具有如下所述的含义,除非上下文另有说明地使用它们。

[0158] 在定义式(I)的化合物的晶型4的X射线粉末衍射峰的段落中,例如在表述“在约...的 2θ 值处”和“在...约 2θ 值...处”中使用的术语“约”表示峰的精确位置(即所记载的 2θ 角值)不应当被视为绝对值,因为如将被本领域技术人员所意识到那样,峰的精确位置可以在一台机器与另一台机器之间,从一个样品至另一个样品或者因为使用的测量条件略微改变而稍微变化。通常,在X射线粉末衍射图中的衍射角的测量误差为约 $2\theta = 0.5$ 度以下(或更适当地约 $2\theta = 0.2$ 度以下)以及当考虑X射线粉末衍射图案时应当考虑这种程度的测量误差。因此,当例如说明式(I)的化合物的晶型4的X射线粉末衍射图案具有在约 $2\theta = 17.9$ 度(或另外提及的角度)的任一个)处的至少一个特异性峰时,则这可以被解释为 $2\theta = 17.9 \pm 0.5$ 度或 $2\theta = 17.9 \pm 0.2$ 度。应当理解的是,还可以将 ± 0.5 度表述为“正或负 0.5 度 2θ ”。

[0159] 当涉及X射线粉末衍射图案时使用术语“基本上与...中所示相同”意指图案的 2θ 角值可以从一台机器到另一台机器,从一个样品至另一个样品或者因为测量条件方面的略微改变而稍微变化,因此图中所示或在表中引用的峰位置再一次地不是绝对值。在此方面,本领域中已知,可以获得具有一个或更多个取决于测量条件(例如设备和/或样品准备)的测量误差的X射线粉末衍射图案。尤其是,通常已知的是X射线粉末衍射图案中的强度可以取决于测量条件和样品制备而变化。例如,X射线粉末衍射领域的技术人员将会认识到,峰的相对强度可以受到例如尺寸大于30微米并且非单一长径比的颗粒的影响,这可能影响样品的分析。所述技术人员还将认识到,反射的位置可以受到样品在衍射仪中所处的精确高度和衍射仪的零点校正的影响。样品的表面平坦性也可以影响结果。

[0160] 因此本领域技术人员将会意识到,不应当将本文中所呈现的衍射图案数据视为

绝对值(进一步的信息参见“Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization”, Pecharsky and Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003)。

[0161] 术语“可治疗的疾病状态”意指根据本发明的治疗提供疾病状态的缓解或至少受治疗的哺乳动物的生活质量和病况得到改善。

[0162] 这样的疾病状态的实例尤其是可以包括特定类型的癌症的不同的癌症,包括癌、鳞状细胞癌、骨髓或淋巴谱系的造血肿瘤、间充质起源的肿瘤、中枢和外周神经系统的肿瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤(keratocanthomas)、甲状腺滤泡癌和卡波西肉瘤。

[0163] 这样的疾病状态的实例为具体类型的癌症,如,但不限于,乳腺癌,肺癌如非小细胞肺癌,结肠直肠癌,前列腺癌,卵巢癌,子宫内膜癌,胃癌,胰腺癌,乳头状甲状腺癌,肾透明细胞癌,葡萄膜黑色素瘤,多发性骨髓瘤,横纹肌肉瘤,尤因肉瘤,卡波西肉瘤和髓母细胞瘤。

[0164] 这样的疾病状态其它实例为ALK+渐变性大细胞淋巴瘤(ALCL)以及其中ALK活性可能起作用的可能的其它适应症,如神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胶质母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤以及一些类型的黑色素瘤、乳腺癌、尤因肉瘤、成视网膜细胞瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0165] 这样的疾病状态的还有的其它实例为细胞增殖性病征,如,但不限于,良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、与动脉粥样硬化相关的血管平滑肌细胞增生、肺纤维化、关节炎、肾小球肾炎和术后狭窄和再狭窄。

[0166] 在一些实施方案中,将本文中公开的晶型使用本领域公知的药学上可接受的载剂配制用于口服给药。

[0167] 在一些实施方案中,如上文定义的式(I)的化合物的晶型4或药学上可接受的盐的治疗有效剂量可以根据待治疗的患者的疾病、病症和病况的严重程度而改变。因此医师一如既往地必须为每个患者设定最佳剂量。无论如何,有效剂量范围可以是每剂量约10mg至约1g(以游离碱计算),每日1至3次。

[0168] 在一些实施方案中,式(I)的化合物的晶型4的治疗有效剂量为约100 mg至约2000mg,或约100mg至约1750mg,或约100mg至约1500mg,或约100mg至约1250mg,或约150mg至1250mg,或约175mg至约1250mg,或约200mg至约1250mg,或250mg至约1250mg,或约300mg至约1250mg,或约350mg至约1250mg,或约400mg至约1250mg,或约400mg至约1000mg,或约450mg至约950mg,或约450mg至约900mg,或约450mg至约850mg,或约500mg至约850mg,或约500mg至约800mg,或约525mg至约800mg,或约525mg至约775mg,或约550mg至约800mg,或约575mg至约800mg,或约575mg至约775mg,或约600mg至800mg,或约600mg至775mg,或约600mg至750mg,或约600mg至约725mg,或约500mg至约725mg或约约500mg至约700mg。

[0169] 在一些实施方案中,式(I)的化合物的晶型4的治疗有效剂量为约250 mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400 mg、约425mg、约450mg、约475mg、约500mg、约525mg、约550 mg、约600mg、约625mg、约650mg、约675mg、约700mg、约725 mg、约750mg、约775mg、约800mg、约825mg、约850mg、约875 mg、约900mg、约925mg、约950mg、约975mg或约1000mg。在一些实施方案中,式(I)的化合物的晶型4的治疗有效剂量为约600mg,每日口服一次。

[0170] 实验部分

[0171] 包括以下实施例以阐述本公开的实施方案并且其不意图限制本公开的范围。

[0172] 本文中描述的晶型可以通过本领域已知的各种方法来表征,如X射线粉末衍射图案(XRPD)和差示扫描量热法(DSC),包括例如实施例3和4中所描述的方法。

[0173] 在本发明的一个实施方案中,通过与图1中所示的图基本上相同的X射线衍射图表征晶型4,其中重要峰强度在表1中描述的约2 θ 值(度)处。在不含任何另外的物质(其它晶型、赋形剂)的样品中,应当可以观察到在表2中描述的约2 θ 值(度)处的衍射峰。

[0174] 表1-式(I)的化合物的晶型4的图/表引用和固体状态性质的描述。

化合物 (I)	XRPD	DSC	XRPD 峰
			(2 θ , 度)
多晶型 4	图 1 表 2	图 2	8.6、15.6、17.9、19.0、19.2、19.6、19.7、20.7、21.3、22.1、22.7、 24.3、24.6

[0176] 在以下实施例中,以摄氏度(°C)测量温度,并且除非另有指明,否则反应或实验在室温(RT)进行。

[0177] 实施例1:制备式(I)的化合物的晶型4。

[0178] 步骤a)和b)描述于申请W02013/174876第4页第15-28行中。

[0179] 步骤c)

[0180] 将2.88Kg通过W02013/174876(第3-4页上的步骤a和b)中所描述的程序获得的经干燥的无定形N-[5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺(式(I)的化合物)悬浮于约10倍体积的乙醇中(悬浮液A)。

[0181] 步骤d)

[0182] 将20mL在步骤c)中获得的悬浮液A加热至约60°C以得到溶液,然后将所述溶液冷却至室温。

[0183] 步骤e)

[0184] 将20mL水添加至由步骤d)获得的悬浮液并且过滤沉淀物。将产物在真空下干燥以得到晶型4形式的N-[5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺(DSC分析报告于图2中)。

[0185] 实施例2:通过种晶制备晶型4。

[0186] 步骤f)

[0187] 将110mL乙醇添加至11.3g如W02013/174876(步骤c2,第4和11-12页)中所描述获得的N-[5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型2,并且将混合物在回流下加热直至获得溶液。然后将混合物冷却至约58°C。

[0188] 步骤g)

[0189] 将20mg如实施例1中所描述制备的晶型4的晶种添加至步骤f)的混合物;然后将220mL水在约15min内滴加至混合物中,获得完全沉淀。

[0190] 步骤h)

[0191] 将因此获得的混合物再次加热至回流约60min,并且缓慢冷却至室温;然后将其

在室温搅拌12小时。

[0192] 步骤i)

[0193] 将沉淀过滤,并且在真空下在约40°C干燥,生成9.5g的N-[5-(3,5-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯甲酰胺的晶型4。

[0194] 实施例3:借助X射线粉末衍射(XRPD)的分析结果

[0195] 通过使用Thermo/ARL XTRA仪器进行的X射线粉末衍射(XRPD)表征化合物(I)的晶型4,在室温用2°至40°的2θ的CuKα源(45kV,40 mA,1.8kW-Kα1辐射,波长λ=1.54060埃)照射粉末样品。

[0196] 扫描速率为1.20°/min(0.020°步进,每个步进计数时间为1秒)。

[0197] 在X射线衍射图中,将衍射的角度2θ在横轴(x轴)上并且将线强度在纵轴(y轴)上作图。

[0198] 如前述段落中所报告,式(I)的化合物的晶型4提供了与图1中所示的X射线粉末衍射图案基本上相同的X射线粉末衍射图案,并且具有在表1和2中所述的2θ角度值处的基本上最突出的峰。

[0199] 因此应当理解的是,本发明中所描述的式(I)的化合物的晶型4并不限于提供与图1中所示的X射线粉末衍射图案同样的X射线粉末衍射图案的晶体,并且提供与在下文图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射图案的式(I)的化合物的晶型4的任意样品或批料落入本发明的范围。X射线粉末衍射领域的技术人员能够评判X射线粉末衍射图案的实质同样。

[0200] 晶型4的X射线衍射峰位置报道于下表2中。

[0201] 表2-式(I)的化合物的晶型4

[0202]

位置 (度)	强度 (CPS)	相对强度 (%)
8.6	202.8	5.4
10.3	102.0	2.7
11.0	206.5	5.5
11.9	26.6	0.7
14.3	146.3	3.9
14.6	68.4	1.8
15.1	78.9	2.1
15.3	233.9	6.3
15.6	992.9	26.6
16.1	88.8	2.4
17.1	253.2	6.8
17.9	3739.3	100.0
19.0	478.0	12.8
19.2	598.8	16.0
19.6	795.1	21.3
19.7	711.3	19.0
20.1	260.3	7.0
20.7	723.7	19.4
21.3	1304.4	34.9
22.1	459.8	12.3
22.7	502.1	13.4
24.3	525.6	14.1
24.6	420.4	11.2
25.3	54.0	1.4
25.5	122.3	3.3

位置 (度)	强度 (CPS)	相对强度 (%)
25.9	255.9	6.8
26.7	316.6	8.5
26.9	41.5	1.1
27.3	107.4	2.9
27.7	111.2	3.0
28.1	107.3	2.9
28.6	116.8	3.1
29.0	55.3	1.5
29.5	22.7	0.6
29.9	56.0	1.5
30.5	65.7	1.8
31.0	153.5	4.1
31.6	42.4	1.1
32.2	176.8	4.7
33.3	150.8	4.0
34.0	73.5	2.0
35.4	56.1	1.5
36.4	70.4	1.9
36.8	39.4	1.1
39.0	42.0	1.1

[0204] 实施例4:借助于差示扫描量热法 (DSC) 的分析结果

[0205] DSC分析采用Mettler Toledo Star系统仪器进行。对铝DSC锅负载 2-4mg样品。分析的温度范围为25℃至最大值300℃。在氮气静态条件下以10℃/min的加热速率分析样品。

[0206] 图2报告了晶型4的DSC热谱图。

[0207] 晶型4的所观察到的熔化吸热处于大约在200℃-205℃ (峰值温度) 范围内,其中 ΔH 在70-82J/g范围内。将要理解的是,DSC的起始和 /或峰值温度值可以从一台设备到另一台设备,一种方法到另一种方法或 从一个样品至另一个样品稍微变化,并且因此不将所引用的值视为绝对的。事实上,所观察到的温度将会取决于温度改变的速率以及样品准备

技术和使用的特定仪器。将要估计并且考虑的是应用这样的不同条件获得的温度值可以变化正或负约4℃。

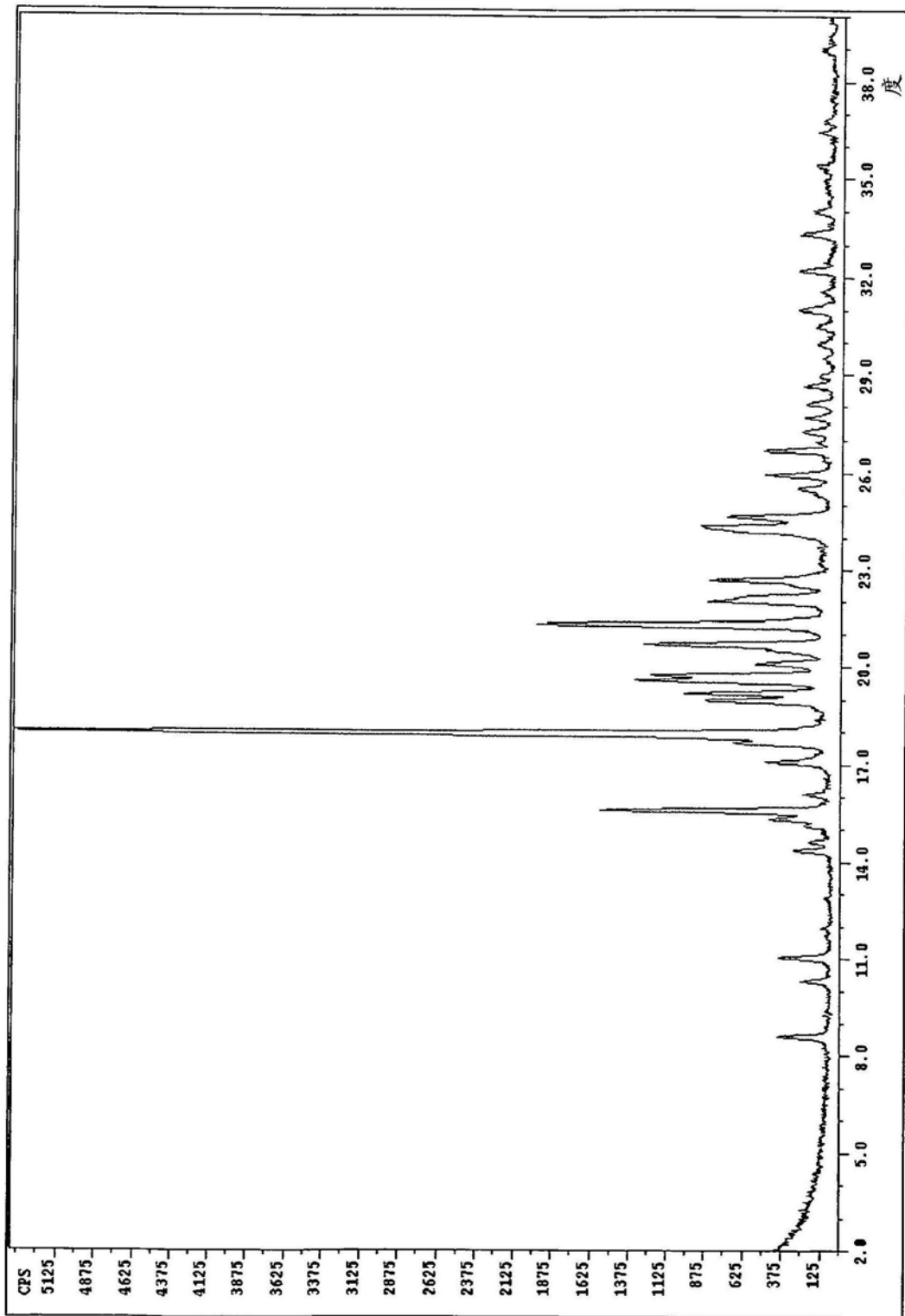


图1

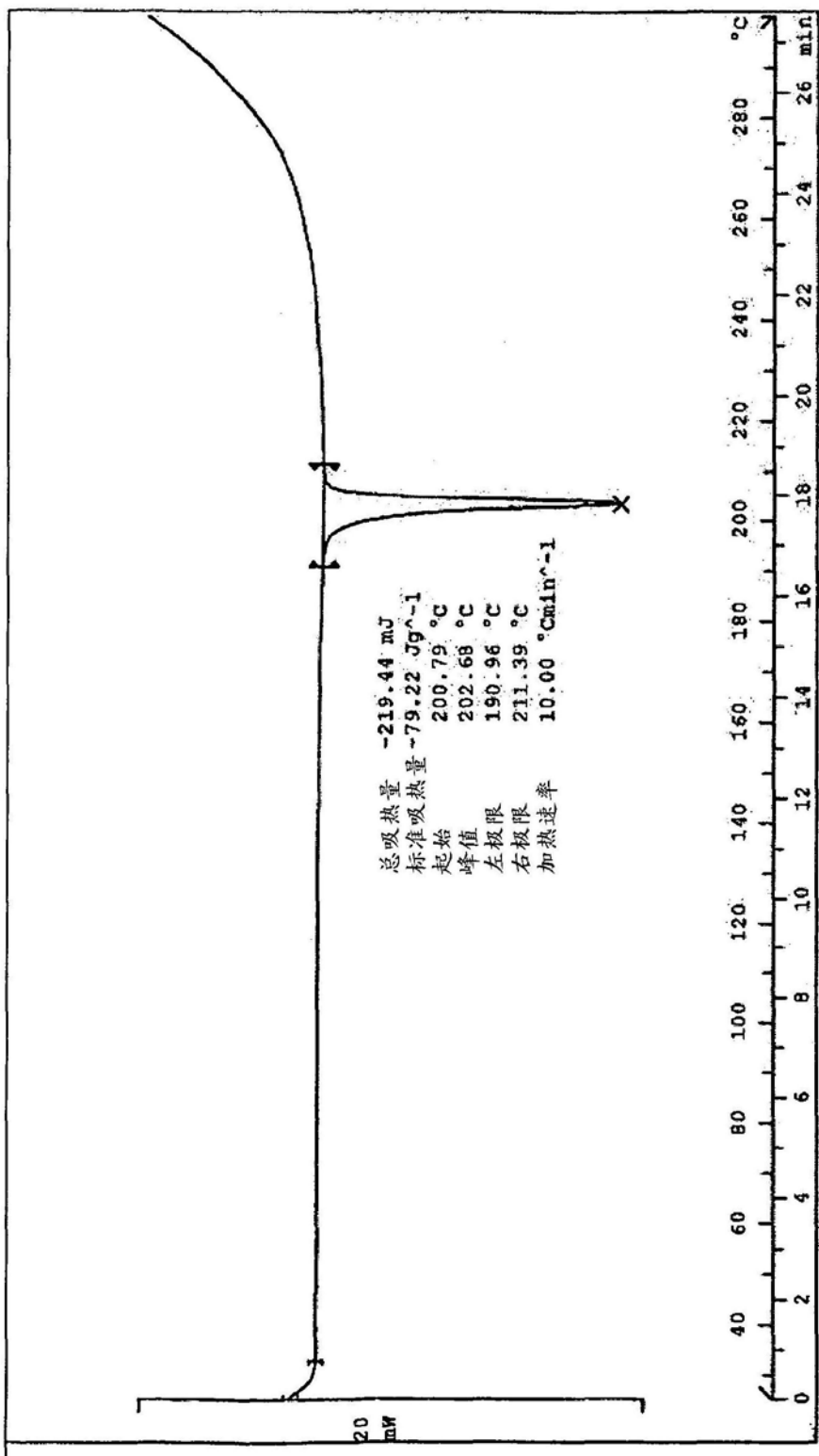


图2