



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104341371 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201410561812. 3 *A61P 9/10* (2006. 01)  
(22) 申请日 2007. 09. 24 *A61P 27/16* (2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61P 3/04* (2006. 01)  
60/847, 326 2006. 09. 25 US *A61P 25/16* (2006. 01)  
(62) 分案原申请数据 *A61P 3/06* (2006. 01)  
200780043582. X 2007. 09. 24 *A61P 37/06* (2006. 01)  
(71) 申请人 PTC 医疗公司 *A61P 19/02* (2006. 01)  
地址 美国新泽西州 *A61P 37/02* (2006. 01)  
(72) 发明人 尼尔·G·阿姆斯泰德 *A61P 29/00* (2006. 01)  
彼得·承佑·黄 穆英春 *A61P 25/00* (2006. 01)  
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理 *A61P 9/00* (2006. 01)  
有限公司 11262 *A61P 11/00* (2006. 01)  
代理人 王思琪 郑霞 *A61P 3/10* (2006. 01)  
(51) Int. Cl. *A61P 7/00* (2006. 01)  
*C07D 271/06* (2006. 01) *A61P 27/02* (2006. 01)  
*A61K 31/4245* (2006. 01) *A61P 5/16* (2006. 01)  
*A61P 35/00* (2006. 01) *A61P 21/00* (2006. 01)  
*A61P 35/02* (2006. 01)  
*A61P 13/12* (2006. 01)  
*A61P 25/28* (2006. 01)

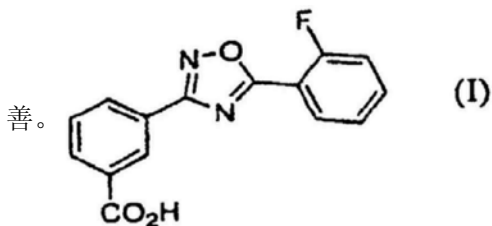
权利要求书4页 说明书27页 附图11页

### (54) 发明名称

3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的晶型

### (57) 摘要

本发明涉及3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸(式(I))的晶型,包含该晶型的药物组合物和剂型,制备该晶型的方法和将其用于治疗、预防或控制疾病的方法,所述疾病通过调节翻译提前终止或无义-介导的mRNA降解而改



1. 制备 3-[5-(2- 氟苯基)-[1, 2, 4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的晶型的方法, 该晶型包括通过如下至少一项表征的 A 晶型:

(a) 在 150K 测得的晶胞参数:  $a=24,220 \text{ \AA}$ ;  $b=3,74640 \text{ \AA}$ ;  $c=27,4678 \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 92,9938^\circ$ ;  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V=2489,38(17) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ; 计算密度 ( $d_{\text{calc}}, \text{g cm}^{-3}$ ) 为  $1,517 \text{ g cm}^{-3}$ ; 空间群为  $P2_1/n(\text{no. } 14)$ ;

(b) 在用 Cu K $\alpha$  放射线测量时具有包含至少三个选自以下所列位置的峰位置 ( $^\circ 2\theta \pm 0.2$ ) 的 X-射线粉末衍射图谱 4.96, 6.39, 10.10, 11.54, 12.62, 12.81, 13.92, 14.16, 14.55, 14.88, 15.07, 15.58, 16.27, 16.61, 18.74, 18.94, 19.28, 19.94, 20.27, 20.74, 20.97, 21.22, 21.93, 22.58, 22.80, 23.00, 23.79, 24.14, 24.46, 25.44, 25.64, 26.07, 26.34, 26.74, 27.06, 27.79, 28.42, 29.09, 30.48;

(c) 从约 33°C 加热至约 205°C 时小于样品总质量约 1% 的质量损失的热重分析温度曲线;

(d) 具有峰值温度在大约 244°C 的吸热现象的差示扫描量热温度曲线; 和

(e) 与如下所示坐标相等的小数原子坐标:

原子	x	y	z	U( $\text{\AA}^2$ )
F(122)	0.43198(12)	0.7655(8)	-0.17546(10)	0.0487(10)
F(222)	-0.20343(15)	0.7129(10)	0.06378(14)	0.0781(14)
O(13)	0.42977(13)	0.4875(8)	-0.08927(11)	0.0324(10)
O(23)	-0.12941(13)	0.4507(9)	0.12653(12)	0.0402(10)
O(151)	0.25519(13)	0.4795(9)	0.10765(12)	0.0382(10)
O(152)	0.29215(13)	0.2155(9)	0.17515(12)	0.0403(10)
O(251)	0.16226(13)	0.4813(9)	0.15012(12)	0.0385(10)
O(252)	0.19645(13)	0.1939(9)	0.21659(12)	0.0393(10)
N(11)	0.35817(15)	0.5856(9)	-0.04386(14)	0.0279(10)
N(14)	0.44373(16)	0.3409(10)	-0.04263(14)	0.0327(12)
N(21)	-0.04134(16)	0.5165(9)	0.11065(14)	0.0305(12)
N(24)	-0.09772(17)	0.3201(11)	0.16787(15)	0.0388(14)
C(12)	0.37827(18)	0.6256(11)	-0.08637(17)	0.0266(14)
C(15)	0.40019(19)	0.4091(11)	-0.01823(17)	0.0261(14)
C(22)	-0.0926(2)	0.5601(12)	0.09502(18)	0.0319(15)
C(25)	-0.0471(2)	0.3690(11)	0.15580(17)	0.0302(15)
C(121)	0.35225(19)	0.7961(11)	-0.12930(17)	0.0291(14)
C(122)	0.3784(2)	0.8567(12)	-0.17244(18)	0.0345(15)
C(123)	0.3519(2)	1.0117(12)	-0.21257(19)	0.0407(17)
C(124)	0.2973(2)	1.1101(13)	-0.21014(19)	0.0416(17)
C(125)	0.2694(2)	1.0543(12)	-0.1677(2)	0.0409(17)
C(126)	0.2966(2)	0.8996(12)	-0.12784(18)	0.0349(15)
C(151)	0.39702(19)	0.3013(11)	0.03319(16)	0.0260(14)
C(152)	0.34897(19)	0.3623(11)	0.05704(16)	0.0261(15)

原子	x	y	z	U(Å <sup>2</sup> )
C(153)	0.34631(18)	0.2594(11)	0.10554(16)	0.0253(14)
C(154)	0.39150(19)	0.0970(11)	0.13029(17)	0.0279(14)
C(155)	0.43977(19)	0.0412(11)	0.10614(17)	0.0291(15)
C(156)	0.44250(19)	0.1421(11)	0.05765(17)	0.0292(15)
C(157)	0.2955(2)	0.3188(12)	0.13209(18)	0.0312(15)
C(221)	-0.1109(2)	0.7083(12)	0.04727(19)	0.0388(17)
C(222)	-0.1643(3)	0.7823(15)	0.0331(2)	0.053(2)
C(223)	-0.1825(3)	0.9272(15)	-0.0122(3)	0.064(2)
C(224)	-0.1415(4)	0.9930(16)	-0.0433(3)	0.068(3)
C(225)	-0.0870(3)	0.9202(15)	-0.0316(2)	0.066(2)
C(226)	-0.0678(3)	0.7766(12)	0.01365(17)	0.0543(19)
C(251)	0.00110(19)	0.2695(11)	0.18877(17)	0.0300(15)
C(252)	0.05426(19)	0.3352(11)	0.17481(17)	0.0289(15)
C(253)	0.09949(19)	0.2449(11)	0.20524(17)	0.0277(15)
C(254)	0.0919(2)	0.0940(11)	0.25087(17)	0.0296(15)
C(255)	0.0389(2)	0.0335(11)	0.26491(17)	0.0300(15)
C(256)	-0.0064(2)	0.1185(12)	0.23430(17)	0.0322(15)
C(257)	0.1559(2)	0.3165(12)	0.18902(17)	0.0305(15)
H(123)	0.371	1.050	-0.241	0.048
H(124)	0.278	1.217	-0.238	0.050
H(125)	0.232	1.123	-0.166	0.049
H(126)	0.278	0.862	-0.099	0.042
H(151)	0.227	0.491	0.125	0.057
H(152)	0.318	0.473	0.041	0.031
H(154)	0.389	0.025	0.163	0.033
H(155)	0.471	-0.066	0.123	0.035
H(156)	0.475	0.103	0.041	0.035
H(223)	-0.220	0.975	-0.020	0.077
H(224)	-0.151	1.094	-0.074	0.082
H(225)	-0.061	0.969	-0.055	0.080
H(226)	-0.030	0.729	0.021	0.065
H(252)	0.226	0.213	0.202	0.059
H(254)	0.123	0.034	0.272	0.035
H(255)	0.033	-0.068	0.296	0.036
H(256)	-0.043	0.074	0.244	0.039
H(25A)	0.060	0.443	0.144	0.035

其中所述方法包括：

(1) 从溶剂结晶获得 A 晶型，包括：

(a) 从甲醇、叔丁醇、1- 丁醇、乙腈、异丙醇 (IPA)、异丙醚、二甲基甲酰胺、庚烷、醋酸异丙酯、甲苯和 / 或水结晶获得 A 晶型；或

(b) 从乙腈、叔丁醇、异丙醇或异丙醚缓慢蒸发结晶获得 A 晶型；或

(c) 从 1- 丁醇、双甲氧基醚、叔丁醇、二甲基甲酰胺和水的混合物、异丙醚、以及叔丁醇：水的混合物 (3 : 2 的比例)、1 摩尔当量甲醇和 1 摩尔当量氯化钠快速蒸发结晶获得 A 晶

型 ;或

- (2) 将 B 晶型在 60℃ 下暴露至 79% 的相对湿度 ;或
- (3) 在环境温度或低于环境温度下碾磨 B 晶型 ;或
- (4) 在甲基异丁基酮中或者在二噁烷和水的 1 : 1 的混合物中将 B 晶型制浆 ;或
- (5) 升华或加热 B 晶型 ;

其中 B 晶型中每摩尔 B 晶型的最大溶剂结合摩尔当量小于 6、小于 5、小于 4、小于 3、小于 2、小于 1.5、小于 1、小于 0.75、小于 0.5、或小于 0.25。

2. 药物组合物,其包含可根据权利要求 1 的方法制备的晶型,以及可选的一种或多种载体、赋形剂或稀释剂。

3. 权利要求 2 所述的药物组合物,其中该药物组合物适于口服、粘膜、肠胃外、透皮或局部给药 ;和 / 或其中该药物组合物是单一单位口服剂型。

4. 可由权利要求 1 的方法获得的晶型在制备用于调节细胞中翻译提前终止和 / 或无义 - 介导的 mRNA 降解的抑制的药物中的用途。

5. 可由权利要求 1 的方法获得的晶型在制备用于治疗或预防与提前终止密码子有关的疾病或紊乱的药物中的用途 ;可选地,其中

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是多发性内分泌瘤 (1、2 和 3 型)、淀粉样变性病、粘多糖病 (I 和 III 型)、先天性肾上腺发育不全、结肠腺癌、Von Hippel Landau 病、Menkes 综合症、甲型血友病、乙型血友病、胶原 VII、Alagille 综合症、Townes-Brocks 综合症、横纹肌样瘤、表皮水疱症、赫尔勒氏综合征、Coffin-Lowry 综合症、无虹膜、腓骨肌萎缩症、肌管肌病、X- 连锁的肌管肌病、X- 连锁的软骨发育不良、X- 连锁的无  $\gamma$  球蛋白血症、多囊肾病、脊髓性肌萎缩、家族性结肠腺癌、丙酮酸脱氢酶缺乏、苯丙酮酸尿症、1 型神经纤维瘤、2 型神经纤维瘤、阿尔茨海默氏病、Tay Sachs 病、Rett 综合症、Hermansky-Pudlak 综合症、外胚层发育不良 / 皮肤易碎性综合症、Leri-Weill 软骨骨生成障碍、佝偻病、血磷酸盐过低、肾上腺白质营养不良、回旋萎缩、动脉粥样硬化、感觉神经性耳聋症、肌张力障碍、Dent 病、急性间歇性卟啉病、Cowden 病、Herlitz 表皮水疱症、Wilson 病、Treacher-Collins 综合症、丙酮酸激酶缺乏、巨大症、侏儒症、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、衰老、肥胖、帕金森氏症、C 型 Niemann Pick' s 病、囊性纤维化、肌营养不良、心脏病、肾结石、共济失调毛细血管扩张、家族性高胆固醇血症、色素性视网膜炎、溶酶体贮积病、结节性硬化症、Duchenne 肌营养不良或 Marfan 综合症 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是心血管疾病、肺病、自身免疫性疾病、血液病、胶原疾病、糖尿病、炎症、中枢神经系统疾病或癌症 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是头和颈、眼、皮肤、口腔、咽喉、食管、胸、骨骼、肺、结肠、乙状结肠、直肠、胃、前列腺、乳房、卵巢、肾、肝脏、胰腺、大脑、肠、心脏或肾上腺的癌症 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是实体瘤、肉瘤、恶性肿瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦尔姆斯氏瘤、子宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细

胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、皮肤多发性出血性肉瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、血源性肿瘤、急性淋巴母细胞性白血病、急性成淋巴细胞 B 细胞白血病、急性成淋巴细胞 T 细胞白血病、急性成髓细胞白血病、急性前髓细胞白血病、急性成单核细胞白血病、急性红白血病、急性成巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性未分化性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病或多发性骨髓瘤 ;或

其中所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是与肿瘤抑制基因中的提前终止密码子有关的癌症,其中肿瘤抑制基因可选地是 APC、ATM、BRAC1、BRAC2、MSH1、pTEN、Rb 或 p53 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是与 p53 基因中的提前终止密码子有关的癌症 ;或

其中所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是自身免疫性疾病,该自身免疫性疾病为类风湿性关节炎或移植物抗宿主病 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是血液病,该血液病为甲型血友病、Von Willebrand 病 (3 型)、共济失调毛细血管扩张、b- 地中海贫血或肾结石 ;或所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是胶原疾病,该胶原疾病为成骨不全或肝硬化 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是炎症,该炎症时关节炎 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是中枢神经系统疾病,该中枢神经系统疾病为多发性硬化、晚期婴儿神经元蜡性脂褐质化、阿尔茨海默氏病、Tay Sachs 疾病、神经变性疾病或帕金森氏症 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是囊性纤维化 ;或

所述与提前终止密码子有关的疾病或紊乱是 Duchenne 肌营养不良。

6. 可由权利要求 1 的方法获得的晶型。

## 3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸的晶型

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 09 月 24 日、申请号为 200780043582.X、名称为“3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸的晶型”的发明申请的分案。

[0002] 本申请要求 2006 年 9 月 25 日提交的美国临时申请号 60/847, 326 的优先权, 其在此通过全文引用并入本发明。

### 1. 发明领域

[0003] 本发明涉及化合物 3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸的晶型, 包含该晶型的药物组合物和剂型, 制备该晶型的方法和将其用于治疗、预防或控制疾病的方法, 所述疾病通过调节翻译提前终止或无义 - 介导的 mRNA 降解而改善。

### 2. 发明背景

[0005] 如 2006 年 1 月 31 日授权的美国专利号 6, 992, 096B2 所述 ( 其在此通过全文引用并入本发明 ), 1, 2, 4- 噁二唑化合物可用于治疗、预防或控制疾病, 所述疾病通过调节翻译提前终止或无义 - 介导的 mRNA 降解而改善。一种这样的化合物为 3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸。

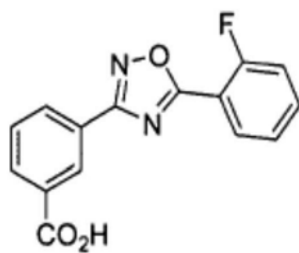
[0006] 制药领域已知, 化合物的固体形式如盐、晶型 ( 比如多晶型 ) 影响例如该化合物的溶解度、稳定性、流动性、可分馏性 (fractability)、和可压缩性以及以该化合物为基础的药物产品的安全性和功效 ( 参见, 例如, Knapman, K. Modern Drug Discoveries, 2000 :53)。单个药物产品中固体形式对相应药物产品的安全性和功效的潜在影响是如此重要以致于美国食品与药品管理局要求对在美国销售的每种药物产品中使用的每种化合物的固体形式, 例如晶型进行识别和控制。因此, 1, 2, 4- 噁二唑苯甲酸的新晶型可推进用于治疗、预防或控制疾病的制剂的开发, 所述疾病通过调节翻译提前终止或无义 - 介导的 mRNA 降解而改善。本发明提供了这样的新晶型, 例如 3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸的晶型。

[0007] 本申请第二节中任何参考文献的引用并不能被理解为承认所述参考文献为本申请的现有技术。

### 3. 发明内容

[0008] 本发明提供了 3-[5-(2- 氟苯基 )-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基 ]- 苯甲酸的新晶型, 该化合物具有以下化学结构 (I) :

[0009]



(I)

[0010] 尤其是,如 2006 年 1 月 31 日授权的美国专利号 6,992,096B2 所述(其在此通过全文引用并入本发明),3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的晶型可用于治疗、预防或控制疾病,所述疾病通过调节翻译提前终止或无义-介导的 mRNA 降解而改善。此外,本发明提供了基本上纯的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的晶型,即其纯度大于约 90%。

[0011] 本发明的某些实施方案提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸晶型以及药学可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物剂型和组合物。本发明进一步提供了将其用于治疗、预防或控制疾病的方法,所述疾病通过调节翻译提前终止或无义-介导的 mRNA 降解而改善。在某些实施方案中,本发明提供了制备、分离和/或表征本发明的晶型的方法。本发明的晶型作为活性药物成分用于制备用于动物或人的制剂。因此,本发明包括将这些晶型作为最终的药物产品的应用。本发明的晶型和最终的药物产品可用于,例如治疗、预防或控制本发明所述的疾病。

#### [0012] 4. 发明详述

##### [0013] 4.1 附图简述

[0014] 图 1 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的样品的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0015] 图 2 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的样品的差示扫描量热图 (DSC) 和热重分析 (TGA) 温度曲线。

[0016] 图 3 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的样品的动态气相吸附 (DVS) 等温线。

[0017] 图 4 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的样品的固态  $^{13}\text{C}$  NMR 光谱。

[0018] 图 5 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 B 晶型的样品的 XRPD 图谱。

[0019] 图 6 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 B 晶型的样品的 DSC 和 TGA 温度曲线。

[0020] 图 7 提供了包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 B 晶型的样品的 DVS 等温线。

[0021] 图 8 提供了实验 XRPD 图谱的叠加图谱,其显示了相对于包含 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 B 晶型的若干样品(自上而下的第二个起),A 晶型(顶部)的一组特征峰,图示了某些 B 晶型样品中的峰迁移。

[0022] 图 9 提供了 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的晶体

堆积图,沿着结晶图的 b 轴向下观察,呈现晶胞的轮廓线。

[0023] 图 10 提供了 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的 XRPD 图谱,其模拟自代表性的 A 晶型单晶获得的单晶 X-射线衍射晶体结构。

[0024] 图 11 提供了 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的单晶 XRD 晶体结构不对称单元的 ORTEP 图。原子表示为 50%几率各向异性的热椭圆体。

#### [0025] 4.2 术语

[0026] 取决于测试条件、纯度、设备和本领域技术人员已知或在文献中报道的其它常见变量,等同于以下所述的和本申请权利要求所保护的晶型的晶型可在合理的误差范围内呈现出类似的、但非一致的分析特性。术语“结晶”和本发明使用的相关术语,在用于描述物质、成分或产品时,指该物质、成分或产品基本上为结晶,如通过 X-射线衍射、显微镜法、偏振显微镜法、或本领域技术人员已知的其它已知分析方法所确定的。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第 18 版,Mack Publishing,Easton PA,173(1990);The United States Pharmacopeia,第 23 版,1843-1844(1995)。

[0027] 因此,对本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的范围和主旨下可对本发明进行各种不同的改进和改变。通过考虑本发明的说明书和实际操作本发明所公开的内容后,本发明的其它实施方案对本领域技术人员将是显而易见的。申请人希望说明书和实施例被认为是例证性的,而不限范围。

[0028] 本发明的晶型可利用单晶数据、粉末 X-射线衍射 (PXRD)、差示扫描量热法 (DSC)、和热重分析 (TGA) 来表征。可以理解的是本发明描述和要求保护的数值为近似值。数值内的变化可能归因于设备校准、设备误差、材料纯度、晶体大小、和样本大小以及其它因素。此外,可能存在变化但仍然获得相同的结果。例如,X-射线衍射值通常精确到  $\pm 0.2$  度内,而 X-射线衍射图谱中的强度(包括相对强度)可根据所采用的测量条件而波动。类似地,DSC 结果通常精确到约  $2^{\circ}\text{C}$  内。因此,可以理解的是本发明的晶型不限于提供与本发明公开的附图中描述的特征图谱完全相同的特征图谱(即 PXRD、DSC 和 TGA 中的一个或多个)的晶型。具有与附图中描述的那些图谱基本上相同的特征图谱的任何晶型均落入本发明的范围内。确定基本上相同的特征图谱的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0029] 本发明提供的实施方案可通过参考下列详细说明和例证性的实施例而更充分地理解,其用于举例说明非限制性的实施方案。

[0030] 2006 年 1 月 31 日授权的美国专利号 6,992,096B2 和 2007 年 9 月 9 日提交的美国专利申请号 11/899,813 描述了制备 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的方法,两篇文献都通过全文引用并入本发明。

#### [0031] 4.33-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型

[0032] 在一个实施方案中,本发明提供了 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 型晶型。在某些实施方案中,A 晶型可通过从不同的溶剂结晶获得,所述溶剂包括但不限于:甲醇、叔丁醇 (t-BuOH)、1-丁醇 (1-BuOH)、乙腈、异丙醇 (IPA)、异丙醚、二甲基甲酰胺、庚烷、醋酸异丙酯 (IP0Ac)、甲苯和 / 或水。图 1 提供 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型的代表性 XRPD 图谱。在某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型具有与图 1 呈现的图谱基本上类似的 XRPD 图谱。



[0033] 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型的代表性热学特性在图2中显示。图2中呈现的代表性DSC温度曲线表现出吸热现象,峰值温度为大约244℃。同样在图2中呈现的代表性TGA温度曲线,从约33℃加热至约205℃时表现出少于约样品总质量1%的质量损失。这些热学数据表明3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型在其晶格中基本不包含水或溶剂。在某些实施方案中,A晶型在大约212℃开始表现出TGA重量损失现象,其对应于熔化之前的升华。

[0034] 单晶X-射线衍射(XRD)晶体结构获自3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型的代表性单晶。利用在大约150K收集的XRD数据,获得以下晶胞参数: $a=24.2240(10)\text{\AA}$ ;  $b=3.74640(10)\text{\AA}$ ;  $c=27.4678(13)\text{\AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 92.9938(15)^\circ$ ;  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V=2489.38(17)\text{\AA}^3$ 。图9提供了来自A晶型的单晶XRD结构的晶体堆积图,沿着结晶图b轴向下观察。利用PowderCell 2.3(PowderCell for Windows Version 2.3Kraus, W.;Nolze, G.Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin Germany, EU,1999)和来自该单晶数据的原子坐标、空间群和晶胞参数产生对Cu放射线的模拟XRPD图谱。图10提供了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型的模拟XRPD图谱。

[0035] 在某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型通过其在经受某些处理条件时的物理稳定性来表征。在某些实施方案中,A晶型当在一种或多种以下相对湿度(RH)条件下存储6天时为物理稳定:40℃,53% RH;40℃,75% RH;60℃,50% RH;和60℃,79% RH。在其它实施方案中,A晶型在环境温度和低于环境温度下碾磨时为物理稳定。在其它实施方案中,A晶型在一种或多种以下条件下制浆时为物理稳定:室温下在1-丁醇中4天;50℃在氯仿中2天;和50℃在二氯甲烷中2天。

[0036] 评估3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型的吸湿性。通过在5%和95% RH之间循环,获得作为相对湿度(RH)函数的水分吸收和水分释放的动态气相吸附(DVS)分析。如图3中的代表性A晶型DVS等温线所表明的,最大吸收量为样品总质量的大约0.06%。因此,在某些实施方案中,A晶型为不吸湿的。

[0037] 图4提供了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型的代表性 $^{13}\text{C}$ 固态NMR谱。在某些实施方案中,当外部对照甘氨酸为176.5ppm时,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型通过位于一个或多个以下近似位点的 $^{13}\text{C}$  CP/MAS 固态NMR信号来表征:172.6、167.0、131.3、128.4和117.1ppm。

[0038] 在某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型表现出对含有3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的药物的加工和/或制造而言所需的特性。例如,在某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型具有相对高的熔点,其对于加工和制造等而言是重要的特性。此外,在某些实施方案中,发现3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型基本上为不吸湿的。由于各种原因,包括例如出于加工和贮藏的考虑,不吸湿的固体形式是理想的。此外,在某些实施方案中,发现3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型在经历微粉化(一种减少粒径的方法)后是物理和化学稳定的。物理稳定性是制造、加工和贮藏期间制药材料的重要性质。

[0039] 4.43-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型

[0040] 在一个实施方案中,本发明提供了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型。在某些实施方案中,B晶型可通过从各种溶剂中结晶获得,所述溶剂包括但不限于,四氢呋喃(THF)、己烷、异丙醇(IPA)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸、1-乙酸丁酯、丙酮、二甲醚、二乙醚、二噁烷、水、甲基异丁基酮(MIBK)、甲乙酮(MEK)、硝基甲烷和/或水。

[0041] 在本发明的某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型在晶格中具有一定的溶剂,该量取决于一种或多种条件,例如但不限于,结晶、处理、加工、配制、制造或贮藏条件。在本发明的某些实施方案中,B晶型在晶格中具有溶剂。在某些实施方案中,B晶型在晶格中基本上无溶剂。在某些实施方案中,B晶型样品中每摩尔3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的最大溶剂结合摩尔当量小于6、小于5、小于4、小于3、小于2、小于1.5、小于1、小于0.75、小于0.5、或小于0.25摩尔的当量。并不试图通过理论来限制,人们认为B晶型溶剂含量中的易变特性源自晶格通道的存在,所述通道可容纳不同类型和/或量的溶剂,并且取决于具体的条件,其允许溶剂的加入和/或除去。在某些实施方案中,B晶型的结构代表了晶型同型家族的基础。在某些实施方案中,B晶型为去溶剂化的溶剂晶型。

[0042] 图5提供了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型的代表性XRPD图谱。在某些实施方案中,3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型通过位于一个或多个以下位点的XRPD峰值表征:约6.4、约8.0、约14.1、约15.9、约17.2和约20.1度 $2\theta$ 。本领域技术人员可以理解的是,当溶剂和/或水添加至晶格或从晶格中去除时,晶格将稍微膨胀或收缩,导致XRPD峰值位置的微小移位。在本发明的某些实施方案中,提供了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型,该晶型通过与图5中呈现的图谱基本上类似的XRPD图谱来表征。在某些实施方案中,B晶型表现出与图5中呈现的图谱基本上类似的XRPD图谱,但表现出由于晶格中特定溶剂或水的存在或缺乏而引起的峰值位置的细微移位。图8中将3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型的某些代表性XRPD图谱(自上而下的第二个起)与A晶型(顶上的)进行了比较。在某些实施方案中,B晶型具有与图8中呈现的一个或多个XRPD图谱基本上类似的XRPD图谱。

[0043] 从2.5:1的THF:己烷混合物中结晶的3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型样品的热学特性在图6中显示。图6中该B晶型样品的TGA温度曲线表现出两次质量损失现象:一次为从约25°C加热至约165°C时样品总质量5%的质量损失现象,第二次为在大约220°C开始时的质量损失现象。热台显微镜法显示首次质量损失现象源于晶格的溶剂和/或水的丧失,而第二次质量损失现象源于B晶型的升华。获得的升华物的XRPD分析表明形成了3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的A晶型。图6中该B晶型样品的DSC温度曲线表现出峰值温度在大约243°C的急剧的吸热现象,其对应于A晶型升华物的熔化。该B晶型样品的DSC在约220°C温度以下还表现出至少一次另一吸热现象。这些热学数据表明3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型的样品在晶格中包含水和/或溶剂。由于3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的B晶型的某些样品中可变的水和/或溶剂含量,在本发明的某些实施方案中,B晶型热学特性将呈现某些变化。例如,在本发明的具体实施方案中,基本上无水

和溶剂的 B 晶型样品在约 220°C 以下不表现出实质性的 TGA 质量损失或 DSC 热现象。由于 B 晶型升华和结晶为 A 晶型,因此在图 6 中,吸热的熔化热发生在样品转变为 A 晶型之后。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,根据利用 TGA 和  $^1\text{H}$  NMR 的分析,从 IPA 结晶的 B 晶型样品具有每摩尔 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸约 0.1 摩尔当量的 IPA 以及约 1 摩尔当量的水。在本发明的具体实施方案中,每摩尔当量的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸具有大约 1 摩尔当量水的 B 晶型样品被称为一水合物。在本发明的另一实施方案中,在经 105°C 真空干燥 10 分钟处理的 B 晶型样品在随后通过约 25 至约 185°C 的 TGA 分析时,表现出样品质量 2% 的总重量损失。在某些实施方案中,取决于晶格中溶剂和 / 或水的量和 / 或种类的 B 晶型特性 (例如在加热或干燥后的质量损失),将基于晶格中溶剂和 / 或水的总量或种类表现出变化。在某些实施方案中,不考虑晶格中溶剂和 / 或水的量和 / 或种类,B 晶型的 XRPD 图谱将表现出如上文所述的 B 晶型的峰值特征,但具有由于 B 晶型晶格中溶剂和 / 或水的量和 / 或种类的差异而产生的微小的峰移位。表现某些 B 晶型样品中的峰移位的代表性 XRPD 图谱在图 8 中重叠 (自上而下的第二个起)。

[0045] 在本发明的某些实施方案中,在环境温度或低于环境的温度碾磨后,观察到 B 晶型向 A 晶型的转化。在本发明的其它实施方案中,在以下一种相对湿度 (RH) 条件下贮存 6 天后 B 晶型为物理稳定:40°C,53% RH;40°C,75% RH;以及 60°C,50% RH。在本发明的其它实施方案中,如图 7 中的代表性 B 晶型 DVS 等温线图所显示的,B 晶型基本上不吸湿。在本发明的其它实施方案中,在 60°C,79% RH 的条件下贮存 6 天后,B 晶型表现出向 A 晶型的部分转化。在本发明的其它实施方案中,在仅仅压缩时,以及在叔丁醇和水的 1:1 的混合物存在下压缩时,B 晶型为物理稳定。在本发明的其它实施方案中,在 THF 和庚烷的 1:1 的混合物中,在室温下制浆 1 天时,B 晶型为物理稳定。在其它实施方案中,在甲基异丁基酮中或者在二噁烷和水的 1:1 的混合物中将 B 晶型制浆后,观察到 B 晶型向 A 晶型的转化。

#### [0046] 4.5 使用方法

[0047] 本发明提供了治疗、预防和控制疾病或病症的方法,该疾病或病症通过抑制患者的翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解而改善,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的固体形式的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸。

[0048] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗、预防或控制与表现出翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解的基因有关的任何疾病的方法。在一个实施方案中,该疾病部分地由于提前终止密码子导致的基因表达的缺乏而引起。可表现出翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解的基因和与翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解有关的疾病的具体实例在美国专利申请公开号 2005-0233327,名称:Methods For Identifying Small Molecules That Modulate Premature Translation Termination And Nonsense Mediated mRNA Decay 中公开,其在此通过全文引用并入本发明。

[0049] 与翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解有关或通过抑制翻译提前终止和 / 或无义-介导的 mRNA 降解而改善的疾病或病症包括但不限于:遗传疾病、癌症、自身免疫性疾病、血液病、胶原疾病、糖尿病、神经变性疾病、增生性疾病、心血管疾病、肺病、炎症或中枢神经系统疾病。

[0050] 本发明方法范围内具体的遗传疾病包括但不限于,多发性内分泌瘤 (1、2 和 3

型)、淀粉样变性病、粘多糖病(I和III型)、先天性肾上腺发育不全、结肠腺癌、Von Hippel Landau 病、Menkes 综合症、甲型血友病、乙型血友病、胶原 VII、Alagille 综合症、Townes-Brocks 综合症、横纹肌样瘤、表皮水疱症、赫尔勒氏综合征、Coffin-Lowry 综合症、无虹膜、腓骨肌萎缩症、肌管肌病、X-连锁的肌管肌病、X-连锁的软骨发育不良、X-连锁的无  $\gamma$  球蛋白血症、多囊肾病、脊髓性肌萎缩、家族性结肠腺癌、丙酮酸脱氢酶缺乏、苯丙酮酸尿症、1 型神经纤维瘤、2 型神经纤维瘤、阿尔茨海默氏病、Tay Sachs 病、Rett 综合症、Hermansky-Pudlak 综合症、外胚层发育不良 / 皮肤易碎性综合症、Leri-Weill 软骨骨生成障碍、佝偻病、血磷酸盐过低、肾上腺白质营养不良、回旋萎缩、动脉粥样硬化、感觉神经性耳聋症、肌张力障碍、Dent 病、急性间歇性卟啉病、Cowden 病、Herlitz 表皮水疱症、Wilson 病、Treacher-Collins 综合症、丙酮酸激酶缺乏、巨大症、侏儒症、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、衰老、肥胖、帕金森氏症、C 型 Niemann Pick's 病、囊性纤维化、肌营养不良、心脏病、肾结石、共济失调毛细血管扩张、家族性高胆固醇血症、色素性视网膜炎、溶酶体贮积病、结节性硬化症、Duchenne 肌营养不良、和 Marfan 综合症。

[0051] 在另一实施方案中，遗传疾病为自身免疫性疾病。在优选的实施方案中，自身免疫性疾病为类风湿性关节炎或移植物抗宿主病。

[0052] 在另一实施方案中，遗传疾病为血液病。在具体的实施方案中，血液病为甲型血友病、Von Willebrand 病(3 型)、共济失调毛细血管扩张、b-地中海贫血或肾结石。

[0053] 在另一实施方案中，遗传疾病为胶原疾病。在具体的实施方案中，胶原疾病为成骨不全或肝硬化。

[0054] 在另一实施方案中，遗传疾病为糖尿病。

[0055] 在另一实施方案中，遗传疾病为炎症。在具体的实施方案中，炎症为关节炎。

[0056] 在另一实施方案中，遗传疾病为中枢神经系统疾病。在一实施方案中，中枢神经系统疾病为神经变性疾病。在具体的实施方案中，中枢神经系统疾病为多发性硬化、肌营养不良、Duchenne 肌营养不良、阿尔茨海默氏病、Tay Sachs 疾病、晚期婴儿神经元蜡性脂褐质化(LINCL) 或帕金森氏症。

[0057] 在另一实施方案中，遗传疾病为癌症。在具体的实施方案中，癌症为头和颈、眼、皮肤、口腔、咽喉、食管、胸、骨骼、肺、结肠、乙状结肠、直肠、胃、前列腺、乳房、卵巢、肾、肝脏、胰腺、大脑、肠、心脏或肾上腺的癌症。癌症可以是原发的或转移性的。癌症包括实体瘤、血液癌症和其它的肿瘤形成。

[0058] 在另一个具体的实施方案中，癌症与肿瘤抑制基因有关(参见例如 Garinis 等, 2002, Hum Gen 111:115-117; Meyers 等, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:15587-15591; Kung 等, 2000, Nature Medicine 6(12):1335-1340)。所述肿瘤抑制基因包括但不限于, APC、ATM、BRAC1、BRAC2、MSH1、pTEN、Rb、CDKN2、NF1、NF2、WT1 和 p53。

[0059] 在特别优选的实施方案中，肿瘤抑制基因为 p53 基因。已在 p53 基因中鉴定出无义突变并且这些无义突变参与癌症中。已鉴定了 p53 基因中的一些无义突变(参见, 例如, Masuda 等, 2000, Tokai J Exp Clin Med. 25(2):69-77; Oh 等, 2000, Mol Cells 10(3):275-80; Li 等, 2000, Lab Invest. 80(4):493-9; Yang 等, 1999, Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 21(2):114-8; Finkelstein 等, 1998, Mol Diagn. 3(1):37-41; Kajiyamaera 等, 1998, Dis Esophagus. 11(4):279-83; Kawamura 等, 1999, Leuk Res. 23(2):115-26; Radige 等,

1998, Hum Pathol. 29(11) :1310-6 ;Schuyer 等,1998, Int J Cancer 76(3) :299-303 ; Wang-Gohrke 等,1998, Oncol Rep. 5(1) :65-8 ;Fulop 等,1998, J Reprod Med. 43(2) : 119-27 ;Ninomiya 等,1997, J Dermatol Sci. 14(3) :173-8 ;Hsieh 等,1996, Cancer Lett. 100(1-2) :107-13 ;Rall 等,1996, Pancreas. 12(1) :10-7 ;Fukutomi 等,1995, Nippon Rinsho. 53(11) :2764-8 ;Frebourg 等,1995, Am J Hum Genet. 56(3) :608-15 ;Dove 等, 1995, Cancer Surv. 25 :335-55 ;Adamson 等,1995, Br J Haematol. 89(1) :61-6 ;Grayson 等,1994, Am J Pediatr Hematol Oncol. 16(4) :341-7 ;Lepelley 等,1994, Leukemia. 8(8) : 1342-9 ;McIntyre 等,1994, J Clin Oncol. 12(5) :925-30 ;Horio 等,1994, Oncogene. 9(4) : 1231-5 ;Nakamura 等,1992, Jpn J Cancer Res. 83(12) :1293-8 ;Davidoff 等,1992, Oncogene. 7(1) :127-33 ;和 Ishioka 等,1991, Biochem Biophys Res Commun. 177(3) : 901-6 ;其公开内容在此通过全文引用并入本发明)。

[0060] 在其它实施方案中,通过向有此需要的患者施用有效量的固体形式的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸来治疗、预防或控制的疾病包括但不限于,实体瘤、肉瘤、恶性肿瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦尔姆斯氏瘤、子宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、皮肤多发性出血性肉瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、血源性肿瘤、急性淋巴母细胞性白血病、急性成淋巴细胞 B 细胞白血病、急性成淋巴细胞 T 细胞白血病、急性成髓细胞白血病、急性前髓细胞白血病、急性成单核细胞白血病、急性红白血病、急性成巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性未分化性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病或多发性骨髓瘤。参见例如, Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald 等编,第 491-762 页(第 15 版,2001)。

#### [0061] 4.6 药物组合物

[0062] 包含本发明化合物或其药学可接受的多晶型物、前药、盐、溶剂化物、水合物、或包合物的药物组合物和单一单位剂型也包括在本发明中。本发明的单独剂型可适于口服、粘膜(包括舌下的、口腔的、直肠的、鼻的、或阴道的)、肠胃外(包括皮下的、肌内的、弹丸注射、动脉内、或静脉内的)、透皮或局部给药。

[0063] 本发明的单一单位剂型适合于口服、粘膜(例如,鼻的、舌下的、阴道的、口腔的、或直肠的)、肠胃外(例如,皮下的、静脉内的、弹丸注射、肌内的、或动脉内的)、或透皮给药至患者。

[0064] 本发明剂型的组成、形状和类型通常根据其用途而变化。对本领域技术人员而言,其中本发明包含的特定剂型将彼此不同的所有方式是显而易见的。参见,例如, Remington's Pharmaceutical Sciences,第 18 版, Mack Publishing, Easton PA(1995)。

[0065] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种载体、赋形剂或稀释剂。合适的赋形剂为药学领域技术人员所熟知,并且本发明提供了合适的赋形剂的非限制性实例。特定的赋

形剂是否适合于加入药物组合物或剂型取决于本领域熟知的各种因素,包括但不限于该剂型施用于患者的方法。例如,口服剂型如片剂可以含有不适于肠胃外剂型使用的赋形剂。特定赋形剂的适用性还可取决于该剂型中特定的活性组分。

## 5. 实施例

### [0066] 5.13-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸固体形式的合成

[0067] 从上文所述的合成法获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸产物可以通过各种方法结晶或重结晶以产生本发明的固体形式。以下提供一些非限制性实施例。

#### [0068] 5.1.1A 晶型的合成

##### [0069] 5.1.1.1 缓慢蒸发

[0070] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸产物通过从以下各溶剂中缓慢蒸发的方法结晶为 A 晶型:乙腈、叔丁醇、异丙醇、和异丙醚。在指定溶剂中制备 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的溶液并且在等份添加之间进行超声处理以帮助溶解。根据目测判断,一旦混合物实现完全溶解,将该溶液通过 0.2  $\mu\text{m}$  的滤器过滤。过滤后的溶液置于用具有小孔的铝箔覆盖的小瓶中,在 60°C 温度下蒸发(在叔丁醇的情况下为 50°C)。分离形成的固体并且通过 XRPD 将固体鉴定为 A 晶型。

##### [0071] 5.1.1.2 快速蒸发

[0072] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸产物通过从以下各溶剂或溶剂体系中快速蒸发的方法结晶为 A 晶型:1-丁醇、双甲氧基醚、叔丁醇、二甲基甲酰胺和水的混合物、异丙醚、以及叔丁醇:水的混合物(3:2 的比例),1 摩尔当量甲醇和 1 摩尔当量氯化钠。在指定溶剂或溶剂系统中制备溶液并且在等份添加之间进行超声处理以帮助溶解。根据目测判断,一旦混合物实现完全溶解,将该溶液通过 0.2  $\mu\text{m}$  的滤器过滤。过滤后的溶液置于开口的小瓶中,在 60°C 温度下蒸发(在叔丁醇和异丙醚的情况下为 50°C;在叔丁醇/水/甲醇/NaCl 体系的情况下为 81°C)。分离形成的固体并且通过 XRPD 将固体鉴定为 A 晶型。

##### [0073] 5.1.1.3 浆体转化

[0074] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸游离酸的 B 晶型通过在 1:1 的二噁烷:水的溶剂体系中制浆的方法而转变成 A 晶型。通过添加足够的 B 晶型固体至给定的溶剂以至于出现过量的固体来制备浆体。混合物随后置于封闭的小瓶中,在 60°C 的温度下搅拌。2 天后,通过真空过滤分离固体并且通过 XRPD 鉴定固体为 A 晶型,伴有少量的 B 晶型。

##### [0075] 5.1.1.4 升华和加热

[0076] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的 B 晶型通过升华和加热的方法转变成 A 晶型。在一试验中,B 晶型在 160-208°C,在真空下,升华 35 分钟以产生白色针状物,其通过 XRPD 鉴定为 A 晶型。在另一试验中,B 晶型在 255°C 下熔化,随后被直接置入液氮中以产生结晶物质,其通过 XRPD 鉴定为 A 晶型。在另一个试验中,B 晶型在 255°C 下熔化且随后缓慢冷却以产生结晶物质,其通过 XRPD 鉴定为 A 晶型。

##### [0077] 5.1.2B 晶型的合成

**[0078] 5.1.2.1 缓慢蒸发**

[0079] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸产物通过从以下各溶剂中缓慢蒸发的方法结晶为 B 晶型：丙酮、二甲醚、和甲乙酮。在给定溶剂中制备 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的溶液并且在等份添加之间进行超声处理以帮助溶解。根据目测判断，一旦混合物实现完全溶解，将该溶液通过 0.2 μm 的滤器过滤。过滤后的溶液置于用具有小孔的铝箔覆盖的小瓶中，在 50℃ 温度下蒸发（在叔丁醇的情况下为 60℃）。

[0080] 在一个实施方案中，将 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸溶于双甲氧基醚中。溶液置于干净的小瓶中。小瓶通过用小孔穿孔的铝箔覆盖的 0.2 μm 的滤器来过滤并且蒸发该溶剂。分离形成的固体并且通过 XRPD 将固体鉴定为 B 晶型。XRPD 分析呈现在表 8 中 (P.0.)。

**[0081] 5.1.2.2 快速蒸发**

[0082] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸产物通过从以下各溶剂或溶剂体系中快速蒸发的方法结晶为 B 晶型：丙酮、乙酸、1-乙酸丁酯、二甲醚、THF 和二乙醚、二噁烷、甲乙酮、硝基甲烷、甲基异丁基酮、THF：己烷 (2.5:1)、和二噁烷：水 (3:2)。在给定溶剂或溶剂系统中制备溶液并且在等份添加之间进行超声处理以帮助溶解。根据目测判断，一旦混合物实现完全溶解，将该溶液通过 0.2 μm 的滤器过滤。过滤后的溶液置于开口的小瓶中，在升高的温度下蒸发。分离形成的固体并且通过 XRPD 鉴定固体为 B 晶型。

**[0083] 5.1.2.3 浆体转化**

[0084] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型通过在以下各溶剂中制浆的方法转变成 B 晶型：乙酸、1-乙酸丁酯、和硝基甲烷。在一个实施方案中，3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸在回转振荡器上，在 1-乙酸丁酯 (13mL) 中，在室温下制浆 3 天。3 天后，用移液管除去溶剂，干燥并且通过 XRPD 鉴定为 B 晶型（表 5）。

**[0085] 5.1.2.4 回转振荡器转化**

[0086] 如本发明所述获得的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸的 A 晶型通过在回转振荡器上，在 1-丙醇 (10mL) 中，于 60℃ 加热 1 天转化成 B 晶型。获得的溶液通过 0.2 μm 的尼龙滤器过滤进干净的小瓶。1 天后，倒出溶剂并且在氮气下干燥样品。表 4 中显示了 B 晶型的 XRPD 分析。

**[0087] 5.1.2.5 其它的实施方案**

[0088] 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸 (20mg, B 晶型) 在环境温度下，在四氢呋喃 / 庚烷 1/1 的混合物 (2mL) 中制浆 1 天。1 天后，用 A 晶型 (10mg) 和 B 晶型 (9mg) 接种该浆体并且再制浆一天，其后添加另外的 A 晶型 (30mg)。在将样品制浆共 7 天后，添加另外的 A 晶型 (30mg) 并且将温度升高至 50℃。在 50℃ 制浆一天后收集固体。分离形成的固体并且通过 XRPD 鉴定固体为 B 晶型。XRPD 分析在表 6 中显示。

[0089] 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苯甲酸（未测定量；B 晶型）耐受于 75% 相对湿度，40℃ 下 6 天。分离形成的固体并且通过 XRPD 鉴定固体为 B 晶型。XRPD 分析在表 7 中显示。

## [0090] 5.2 分析方法

[0091] 以下固态分析的方法提供如何表征本发明的 3-[5-(2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯甲酸的固体形式的实例。采用如下所述的特定的方法获得本发明所述的固态特性数据。

### [0092] 5.2.1X-射线粉末衍射法 (XRPD)

[0093] 使用 Shimadzu XRD-6000X-射线粉末衍射仪,使用 Cu K $\alpha$  放射线进行某些 XRPD 分析。该仪器安装有长的精密聚焦 X-射线管。管的电压和安培数分别设置为 40kV 和 40mA。发散和散射狭缝设置为 1° 而接收狭缝设置为 0.15mm。衍射放射线通过 NaI 闪烁检测器检测。从 2.5 至 40° 2 $\theta$  使用 3° / 分钟 (0.4 秒 / 0.02° 步长) 的  $\theta$ -2 $\theta$  连续扫描。分析硅标准以检查仪器的校准。使用 XRD-6100/7000v. 5.0 收集和分析数据。通过将样品置于样品座中来准备样品用于分析。

[0094] 使用装配了具有 120° 的 2 $\theta$  范围的 CPS(弯曲安置敏感)检测器的 Inel XRG-3000 衍射仪进行某些 XRPD 分析。使用 0.03° 2 $\theta$  分辨率的 Cu-K $\alpha$  放射线收集实时数据。管的电压和安培数分别设置为 40kV 和 30mA。单色器狭缝设置为 5mm 高, 160  $\mu$ m 宽 (5mm by 160  $\mu$ m)。从 2.5-40° 2 $\theta$  显示图谱。使用插入硅的铝样品座或通过将其装入薄壁玻璃毛细管中来准备样品用于分析。每个毛细管固定在测角仪头上,其被自动化以在数据采集期间允许毛细管旋转。分析样品 300 秒。利用硅对照标准进行仪器校准。

[0095] 用 Bruker D-8Discover 衍射仪和 Bruker's General Area 衍射检测系统 (GADDS, v. 4.1.20) 收集某些 XRPD 图谱。利用精密-聚焦试管 (40kV, 40mA), Göbel 镜和 0.5mm 双-孔准直器产生 Cu K $\alpha$  放射线的入射束。将样品的样本装入毛细管中并且固定至转移载物台。使用摄影机和激光将目的区域定位以在透射几何学上与入射束相交。扫描入射束以优化定向统计量。使用束-终止使来自低角度入射束的空气散射最小化。利用定位于自样品 15cm 处的 Hi-Star 区域检测器收集衍射图并且利用 GADDS 处理。利用 0.04° 2 $\theta$  步长对衍射图的 GADDS 图像中的强度求积分。积分后的图将衍射强度显示为 2 $\theta$  的函数。在该分析之前,分析硅标准以验证 Si 111 的峰位置。

[0096] 使用 3.0.4 版本的 File Monkey,将自 Inel XRPD 仪器产生的某些 XRPD 文件转换为 Shimadzu.raw 文件。Shimadzu.raw 文件通过 2.6 版本的 Shimadzu XRD-6000 软件处理以自动查找峰位置。“峰位置”指峰值强度分布图的最大强度。在峰选择中所用的参数在下半部分的数据的各参数组中显示。与 Shimadzu XRD-6000 “Basic Process”2.6 版本的算法一起使用下列处理:

[0097] • 对所有图谱进行平滑处理。

[0098] • 扣除背景以测定峰的净相对强度。

[0099] • 对于所有图谱,从 50% 强度的由 Cu K $\alpha$ 1(1.5406Å)产生的峰值中减去来自 Cu K $\alpha$ 2(1.5444Å)波长的峰值。

### [0100] 5.2.2 差示扫描量热法 (DSC)

[0101] 利用 TA Instruments 的差示扫描量热计 2920 进行差示扫描量热法 (DSC)。样品置于铝 DSC 盘中并准确记录重量。盘用盖子盖住并随后卷曲。样品单元在 25°C 平衡并且在氮气吹洗下以 10°C / 分钟的速率加热,直至最终温度为 350°C。铟金属用作校准标准。报



告的温度处于转变最大值。

#### [0102] 5.2.3 热重分析 (TGA)

[0103] 利用 TA Instruments 的 2950 热重分析仪进行热重 (TG) 分析。每个样品置于铝样品盘中并且插入 TG 炉中。炉 (首先在 35°C 平衡, 随后) 在氮气下以 10°C / 分钟的速率加热, 直至最终温度为 350°C。镍和 Alumel™ 被用作校准标准。

#### [0104] 5.2.4 动态蒸气吸附 / 解吸附 (DVS)

[0105] 在 VTI SGA-100 蒸气吸附分析仪上收集湿气吸附 / 解吸附数据。在氮气吹洗下, 在 5% 至 95% 相对湿度 (RH) 范围内以 10% RH 的间隔收集吸附和解吸附数据。样品在分析之前并未被干燥。用于分析的平衡标准为在 5 分钟中小于 0.0100% 重量变化, 如果该重量标准不满足, 则最大平衡时间为 3 小时。不对样品的初始湿气含量作数据修正。NaCl 和 PVP 被用作校准标准。

#### [0106] 5.2.5 卡氏法 (Karl Fischer, KF)

[0107] 利用 Mettler Toledo DL39 卡氏测定仪进行测定水份的库仑卡氏 (KF) 分析。将大约 21mg 的样品置于包含 Hydranal-Coulomat AD 的 KF 滴定容器中并且混合 42-50 秒以确保溶解。随后通过发生器电极滴定样品, 该电极通过电化学氧化  $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$  产生碘。进行三次重复以确保可再现性。

#### [0108] 5.2.6 热台显微镜法

[0109] 利用 Linkam FTIR 600 热台进行热台显微镜法, 该热台具有安装在 Leica DM LP 显微镜上的 TMS93 控制器, 该显微镜装有助于获取图像的 Spot Insight 彩色照相机。除非指出, 利用 2005 年 6 月 9 日创建的 4.5.9 版本 Spot Advanced 软件获取图像。照相机在使用之前经过白平衡。利用具有直交偏光和一级红补偿器的 20×0.40N.A. 长工作距离物镜观察和获得样品。样品置于盖玻片上。随后在样品上放置另一个盖玻片。在载物台加热时视觉观察每个样品。利用 USP 熔点标准校准热台。

#### [0110] 5.2.7 固态交叉极化幻角自旋 $^{13}\text{C}$ 核磁共振光谱法 ( $^{13}\text{C}$ CP/MAS ssNMR)

[0111] 通过将样品装入 4mm PENCIL 型氧化锆转子来制备用于固态核磁共振光谱法的样品。在室温下, 以 120.000s 的弛豫延迟、2.2 μs 的脉冲宽度 (90.0 度)、0.030s 的采集时间和 44994.4Hz 的谱宽 (447.520ppm) 采集扫描。总共采集 100 次扫描。使用  $^{13}\text{C}$  作为观测核以及  $^1\text{H}$  作为去偶核以 10.0ms 的接触时间实现交叉极化。使用 12000Hz 的幻角自旋速率。光谱外部对照甘氨酸在 176.5ppm 处。

[0112] 仅仅利用常规实验, 本领域技术人员将认识到或能够确定本发明所述的本发明的具体实施方案的许多等同物。所述等同物被随后的权利要求所涵盖。本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请以相同程度通过引用并入本发明, 如同每一出版物、专利或专利申请被专门且单独表明通过引用并入本发明一样。

#### [0113] 5.2.8 单晶 X-射线衍射

##### [0114] 样品制备

[0115] 通过将 A 晶型升华来制备用于 A 晶型结构测定的晶体。在将样品在 155-206°C 加热大约 90 分钟后从冷凝管移出晶体。(表 3 实验)

##### [0116] 数据采集

[0117] 具有大约 0.44×0.13×0.03mm 大小的  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$  无色针晶以随机方向固定在玻璃

纤维上。用 Mo K $\alpha$  放射线( $\lambda=0.71073\text{\AA}$ )在 Nonius KappaCCD 衍射仪上进行初步检查和数据采集。利用 SHELX97 在 LINUX PC 上进行精化 (Sheldrick, G. M. SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement, University of Gottingen, Germany, 1997)。

[0118] 使用 13862 次反射的  $2^\circ < \theta < 24^\circ$  范围内的设定角,通过最小二乘精化法获得数据采集的晶胞常数和取向矩阵。来自 DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307) 的精化后的马赛克性 (mosaicity) 为  $0.33^\circ$ , 其表明良好的晶体质量。通过程序 XPREP (Bruker, SHELXTL 6.12. 版中的 XPREP, Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, 2002) 来确定空间群。根据下列条件的系统存在:  $h0l \ h+1 = 2n$ ; 以及根据随后的最小二乘精化法,确定空间群为  $P2_1/n$  (#14)。

[0119] 在  $150 \pm 1\text{K}$  的温度下,采集数据至最大  $2\theta$  值  $2469^\circ$ 。

[0120] 数据减除

[0121] 用 DENZO-SMN (Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307) 将图 (frame) 整合。总共采集 13862 次反射,其中 3201 次为独特的。对数据进行 Lorentz 和极化校正。对于 Mo K $\alpha$  放射线的线性吸收系数为  $0.110\text{mm}^{-1}$ 。应用利用 SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307) 的经验吸收校正。透射系数范围为 0.951 至 0.997。应用次级消光校正 (Sheldrick, G. M. SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement, University of Gottingen, Germany, 1997)。最小二乘法中精化的最终系数为 0.0046 (绝对单位)。对等同反射的强度取平均值。用于平均的一致因子为基于强度的 10.1%。

[0122] 结构解析和精化

[0123] 通过利用 SIR2004 的直接测定法解析结构 (Burla, M. C., 等, J. Appl. Cryst. 2005, 38, 381)。剩余原子在随后的差分傅里叶综合法中定位。精化包括氢原子,但氢原子被限制位于其连接的原子上。通过将以下函数最小化,在全矩阵最小二乘法中精化结构:

$$[0124] \quad \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

[0125] 权重  $w$  被定义为  $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0975P)^2 + (0.0000P)]$ , 其中  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

[0126] 散射因子取自“结晶学国际表”(International Tables for Crystallography, C 卷, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, 表 4.2.6.8 和 6.1.1.4)。在精化所用的 3201 次反射中,仅  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  的反射被用于计算  $R$ 。总计 2010 次反射被用于计算。最后一轮精化包括 382 个可变参数并且用未加权重的和加权重的一致因子收敛 (最大的参数偏移为 < 估算标准差的 0.01 倍):

$$[0127] \quad R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.062$$

$$[0128] \quad R_w = \sqrt{\left( \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0.152$$

[0129] 单位权重的观测的标准差为 1.01。在最终的差分傅里叶法中的最高峰具有  $0.64 \text{ e}/\text{\AA}^3$  的高度。最低的负峰具有  $-0.33 \text{ e}/\text{\AA}^3$  的高度。

[0130] 计算的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱

[0131] 使用 PowderCell 2.3 (PowderCell for Windows Version 2.3 Kraus, W.; Nolze,

G.Federal Institute for Materials Research and Testing,Berlin Germany,EU,1999) 以及来自单晶数据的原子坐标、空间群和晶胞参数产生 Cu 放射线的计算的 XRPD 图谱。

[0132] ORTEP 和堆积图谱

[0133] 使用 ORTEP III 制作 ORTEP 图谱 (Johnson,C. K. ORTEPIII,Report ORNL-6895,Oak Ridge National Laboratory, TN, U. S. A. 1996,和 OPTEP-3for Windows V1.05,Farrugia, L. J., J. Appl. Cryst. 1997,30,565)。原子通过 50%概率各向异性的热椭圆体表示。利用 CAMERON(Watkin, D. J. 等, CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996) 建模法制备堆积图谱。

[0134] 结果和讨论

[0135] A 晶型的单斜晶胞参数和计算的体积为： $a=24.2240(10)\text{\AA}$ ， $b=3.74640(10)\text{\AA}$ ， $c=27.4678(13)\text{\AA}$ ， $\alpha = 90.00^\circ$ ， $\beta = 92.9938(15)^\circ$ ， $\gamma = 90.00^\circ$ ， $V=2489.38(17)\text{\AA}^3$ 。分子量为  $284.25\text{g/mol}^{-1}$  并且  $Z = 8$  (其中  $Z$  为每一不对称单元的药物分子数目)，导致该晶体结构的计算密度 ( $d_{\text{计算}}, \text{g cm}^{-3}$ ) 为  $1.517\text{g cm}^{-3}$ 。空间群测定为  $P2_1/n$ (#14)，其为非手性的空间群。晶体数据和结晶数据采集参数的总结提供如下：

[0136]

分子式	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$
分子量	284.25
空间群	$P 1 21/n 1$ (#14)
a, $\text{\AA}$	24.2240(10)
b, $\text{\AA}$	3.74640(10)
c, $\text{\AA}$	27.4678(13)
$\beta$ , 度数	92.9938(15)
V, $\text{\AA}^3$	2489.38(17)
Z	8
$d_{\text{计算}}, \text{g cm}^{-3}$	1.517
晶体大小, mm	$0.44 \times 0.13 \times 0.03$
温度, K	150
放射线(波长, $\text{\AA}$ )	Mo $K_{\alpha}$ (0.71073)
单色器	石墨

[0137]

线性绝对系数, $\text{mm}^{-1}$	0.110
应用的吸收校正	依经验
透射因子: 最小值, 最大值	0.951至0.997
衍射仪	Nonius KappaCCD
h, k, l范围	0至28 0至4 -32至32
2 $\theta$ 范围, 度数	4.45-49.38
马赛克性, 度数	0.33
所用的程序	SHELXTL
$F_{000}$	1168.0

[0138] 权重

[0139]  $1/[s^2(F_0^2) + (0.0975P)^2 + 0.0000P]$  其中  $P = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$

[0140]

采集的数据	13862
独特的数据	3201
$R_{\text{int}}$	0.101
精化中所用的数据	3201
R-因子计算中所用的截断值	$F_0^2 > 2.0s(F_0^2)$
$I > 2.0s(I)$ 的数据	2010
精化的消光系数	0.0046
变量数	382
最后一轮中最大的偏移/估计值	0.00
$R(F_0)$	0.062
$R_w(F_0^2)$	0.152
拟合良度	1.006

[0141] 如 0.062 的 R- 值 (6.2%) 所示, 获得的结构质量为优至中度。通常在 0.02 至 0.06 的范围内的 R- 值被认可为最可靠确定的结构。虽然晶体结构的质量略微在最可靠确定的结构的可接受范围之外, 该数据的质量足以确保分子结构中原子位点的定位是正确的。

[0142] 图 11 中显示 A 晶型的 ORTEP 图。图中显示的不对称单元包含两个分子的二聚体, 其排列以在邻近羧基之间形成可能的氢键。由于酸性质子在傅里叶图中不被定位, 假定所述分子为中性的。图 9 显示 A 晶型的堆积图谱, 沿着结晶 b 轴向下观察。

[0143] 图 10 中显示的 A 晶型的模拟 XRPD 图谱产生自单晶数据, 并且与 A 晶型的实验 XRPD 图谱具有很好的一致性 (参见, 例如图 1)。强度差异可能产生自优选的定向。优选定向是晶体 (通常为片状或针状的晶体) 以一定的有序度排列的趋向。优选的定向可能影响 XRPD 图谱中的峰值强度, 但不影响峰位置。峰位置的微小偏移可能由实验粉末谱在室温下采集, 而单晶数据在 150K 采集的事实所引起。低温用于单晶分析以提高结构的质量。

[0144] 表 1 显示了 A 晶型的不对称单元的小数原子坐标。

[0145] 表 1 :A 晶型的位置参数及其估算标准差

[0146]

原子	x	y	z	U(Å <sup>2</sup> )
F(122)	0.43198(12)	0.7655(8)	-0.17546(10)	0.0487(10)
F(222)	-0.20343(15)	0.7129(10)	0.06378(14)	0.0781(14)
O(13)	0.42977(13)	0.4875(8)	-0.08927(11)	0.0324(10)
O(23)	-0.12941(13)	0.4507(9)	0.12653(12)	0.0402(10)
O(151)	0.25519(13)	0.4795(9)	0.10765(12)	0.0382(10)
O(152)	0.29215(13)	0.2155(9)	0.17515(12)	0.0403(10)
O(251)	0.16226(13)	0.4813(9)	0.15012(12)	0.0385(10)
O(252)	0.19645(13)	0.1939(9)	0.21659(12)	0.0393(10)
N(11)	0.35817(15)	0.5856(9)	-0.04386(14)	0.0279(10)
N(14)	0.44373(16)	0.3409(10)	-0.04263(14)	0.0327(12)
N(21)	-0.04134(16)	0.5165(9)	0.11065(14)	0.0305(12)
N(24)	-0.09772(17)	0.3201(11)	0.16787(15)	0.0388(14)
C(12)	0.37827(18)	0.6256(11)	-0.08637(17)	0.0266(14)
C(15)	0.40019(19)	0.4091(11)	-0.01823(17)	0.0261(14)
C(22)	-0.0926(2)	0.5601(12)	0.09502(18)	0.0319(15)
C(25)	-0.0471(2)	0.3690(11)	0.15580(17)	0.0302(15)
C(121)	0.35225(19)	0.7961(11)	-0.12930(17)	0.0291(14)
C(122)	0.3784(2)	0.8567(12)	-0.17244(18)	0.0345(15)
C(123)	0.3519(2)	1.0117(12)	-0.21257(19)	0.0407(17)
C(124)	0.2973(2)	1.1101(13)	-0.21014(19)	0.0416(17)
C(125)	0.2694(2)	1.0543(12)	-0.1677(2)	0.0409(17)
C(126)	0.2966(2)	0.8996(12)	-0.12784(18)	0.0349(15)
C(151)	0.39702(19)	0.3013(11)	0.03319(16)	0.0260(14)
C(152)	0.34897(19)	0.3623(11)	0.05704(16)	0.0261(15)
C(153)	0.34631(18)	0.2594(11)	0.10554(16)	0.0253(14)
C(154)	0.39150(19)	0.0970(11)	0.13029(17)	0.0279(14)
C(155)	0.43977(19)	0.0412(11)	0.10614(17)	0.0291(15)
C(156)	0.44250(19)	0.1421(11)	0.05765(17)	0.0292(15)
C(157)	0.2955(2)	0.3188(12)	0.13209(18)	0.0312(15)
C(221)	-0.1109(2)	0.7083(12)	0.04727(19)	0.0388(17)
C(222)	-0.1643(3)	0.7823(15)	0.0331(2)	0.053(2)
C(223)	-0.1825(3)	0.9272(15)	-0.0122(3)	0.064(2)
C(224)	-0.1415(4)	0.9930(16)	-0.0433(3)	0.068(3)
C(225)	-0.0870(3)	0.9202(15)	-0.0316(2)	0.066(2)
C(226)	-0.0678(3)	0.7766(12)	0.01365(17)	0.0543(19)
C(251)	0.00110(19)	0.2695(11)	0.18877(17)	0.0300(15)
C(252)	0.05426(19)	0.3352(11)	0.17481(17)	0.0289(15)
C(253)	0.09949(19)	0.2449(11)	0.20524(17)	0.0277(15)
C(254)	0.0919(2)	0.0940(11)	0.25087(17)	0.0296(15)
C(255)	0.0389(2)	0.0335(11)	0.26491(17)	0.0300(15)
C(256)	-0.0064(2)	0.1185(12)	0.23430(17)	0.0322(15)
C(257)	0.1559(2)	0.3165(12)	0.18902(17)	0.0305(15)
H(123)	0.371	1.050	-0.241	0.048
H(124)	0.278	1.217	-0.238	0.050
H(125)	0.232	1.123	-0.166	0.049
H(126)	0.278	0.862	-0.099	0.042
H(151)	0.227	0.491	0.125	0.057
H(152)	0.318	0.473	0.041	0.031
H(154)	0.389	0.025	0.163	0.033
H(155)	0.471	-0.066	0.123	0.035
H(156)	0.475	0.103	0.041	0.035
H(223)	-0.220	0.975	-0.020	0.077

[0147]

H(224)	-0.151	1.094	-0.074	0.082
H(225)	-0.061	0.969	-0.055	0.080
H(226)	-0.030	0.729	0.021	0.065
H(252)	0.226	0.213	0.202	0.059
H(254)	0.123	0.034	0.272	0.035
H(255)	0.033	-0.068	0.296	0.036
H(256)	-0.043	0.074	0.244	0.039
H(25A)	0.060	0.443	0.144	0.035

[0148]  $U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} a_i a_j a_i \cdot a_j$

[0149] 氢原子包括在结构因子的计算中而不被精化

[0150] 表 2 :从单晶数据得到的计算的 XRPD 图谱中 A 晶型的峰位置

[0151]

位置 ( $^{\circ} 2\theta$ ) <sup>a</sup>	d- 间距	I/Io <sup>c</sup>
4.74	18.63	3.24
4.99	17.69	20.99
6.44	13.72	4.46
7.30	12.10	6.46
10.15	8.70	32.47
10.51	8.41	1.90
11.27	7.85	6.14
11.59	7.63	13.97
12.90	6.86	15.05
14.25	6.21	100.00
14.50	6.10	8.25
14.64	6.05	75.70
15.17	5.84	65.12
15.69	5.64	47.56
16.31	5.43	8.61
16.37	5.41	8.11

16.74	5.29	14.82
18.44	4.81	2.04
18.78	4.72	3.13
19.04	4.66	4.05
19.07	4.65	3.81
19.40	4.57	2.85
20.03	4.43	11.28
20.06	4.42	5.41
20.30	4.37	1.92
20.39	4.35	10.87
21.11	4.20	21.30
21.20	4.19	7.07
22.03	4.03	4.07
22.64	3.92	4.72
23.16	3.84	4.71
23.86	3.73	2.64
23.95	3.71	9.76
24.21	3.67	12.14
24.27	3.67	32.98
24.61	3.61	61.89
24.84	3.58	3.05
24.86	3.58	8.00
24.94	3.57	7.15
25.00	3.56	2.17

25.02	3.56	2.09
25.13	3.54	10.36
25.61	3.48	1.67
25.79	3.45	3.04
25.87	3.44	25.14
26.02	3.42	15.19
26.20	3.40	3.41
26.48	3.36	10.64
26.87	3.31	3.11
26.87	3.32	5.65
27.08	3.29	5.60
27.10	3.29	33.71
27.16	3.28	93.68
27.26	3.27	82.52
27.45	3.25	4.42
27.92	3.19	5.61
28.05	3.18	3.96
28.20	3.16	59.41
28.28	3.15	3.04
28.53	3.13	6.29
28.83	3.09	13.36
28.93	3.08	15.74
28.96	3.08	6.42
29.05	3.07	3.93



29.18	3.06	2.42
29.24	3.05	2.10
29.42	3.03	2.64
29.52	3.02	2.19
29.57	3.02	15.65
29.94	2.98	2.66
30.00	2.98	4.98
30.43	2.94	1.68
30.58	2.92	1.21
30.79	2.90	1.79
30.93	2.89	1.07
31.07	2.88	3.23
31.18	2.87	7.65
31.42	2.84	2.68
31.97	2.80	2.16
32.46	2.76	1.99
32.65	2.74	1.23
32.88	2.72	1.02
33.13	2.70	2.89
33.17	2.70	4.30
33.40	2.68	2.97
33.64	2.66	2.39
33.90	2.64	1.46
34.25	2.62	2.54

34.74	2.58	1.40
35.18	2.55	1.60
35.59	2.52	1.21
35.96	2.50	1.50
36.64	2.45	7.44

[0152]

[0153]

[0154] a.  $I/I_0$  = 相对强度[0155] b. 具有  $I/I_0$  = 相对强度小于 1 以及峰位置大于  $36.6^\circ$   $2\theta$  的峰不显示

[0156] 表 3 :A 晶型实验 XRPD 图谱的峰位置

[0157]

位置 ( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	$I/I_0^c$
4.96	17.79	59	4
6.39	13.83	52	4
10.10	8.75	417	31
11.54	7.66	144	11
12.62	7.01	101	7
12.81	6.91	341	25
13.92	6.36	197	14
14.16	6.25	737	54
14.55	6.08	621	46
14.88	5.95	379	28
15.07	5.87	1364	100
15.58	5.68	223	16
16.27	5.44	288	21
16.61	5.33	405	30
18.74	4.73	52	4
18.94	4.68	84	6
19.28	4.60	115	8
19.94	4.45	248	18
20.27	4.38	240	18
20.74	4.28	131	10
20.97	4.23	602	44
21.22	4.18	126	9
21.93	4.05	44	3
22.58	3.93	60	4
22.80	3.90	88	6
23.00	3.86	146	11
23.79	3.74	173	13
24.14	3.68	161	12
24.46	3.64	61	4
25.44	3.50	104	8
25.64	3.47	87	6

[0158]

26.07	3.42	111	8
26.34	3.38	100	7
26.74	3.33	559	41
27.06	3.29	55	4
27.79	3.21	173	13
28.42	3.14	154	11
29.09	3.07	63	5
30.48	2.93	55	4

[0159] a.  $I/I_0$  = 相对强度

[0160] b. 粗体表示特征峰组（相对于 PTC124B 晶型文件 169490、172972、172173、170901、169284 和 168717，没有在  $0.2^\circ$   $2\theta$  内的峰）。

[0161] 表 4. B 晶型 XRPD 图谱的峰位置（文件 169490）

[0162]

位置 ( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	$I/I_0^c$
6.14	14.38	73	7
6.39	13.82	386	35
6.96	12.70	57	5
<b>7.92</b>	<b>11.16</b>	<b>171</b>	<b>15</b>
<b>10.78</b>	<b>8.20</b>	<b>163</b>	<b>15</b>
12.44	7.11	66	6
12.61	7.01	163	15
12.88	6.87	41	4
13.52	6.54	261	23
13.78	6.42	351	31
13.97	6.33	1115	100
14.30	6.19	35	3
15.46	5.73	46	4
15.68	5.65	227	20
15.89	5.57	754	68
16.33	5.42	204	18
16.76	5.29	105	9
<b>17.03</b>	<b>5.20</b>	<b>485</b>	<b>43</b>
20.10	4.41	603	54
21.03	4.22	110	10
23.34	3.81	42	4
23.86	3.73	199	18
24.18	3.68	294	26
24.42	3.64	120	11
24.64	3.61	49	4
26.62	3.35	121	11
26.96	3.30	134	12
<b>27.29</b>	<b>3.27</b>	<b>949</b>	<b>85</b>
27.64	3.22	155	14
27.96	3.19	93	8
28.81	3.10	101	9
31.05	2.88	55	5
32.38	2.76	43	4
32.58	2.75	39	3
36.23	2.48	89	8

[0163]

37.81	2.38	38	3
38.28	2.35	53	5
38.44	2.34	83	7
39.16	2.30	45	4

[0164] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0165] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。

[0166] 表 5. B 晶型 ( 偏移 1 ) XRPD 图谱的峰位置 ( 文件 168717 )

[0167]

位置( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	I/I <sub>0</sub> <sup>c</sup>
6.42	13.75	214	34
7.00	12.63	23	4
<b>7.89</b>	<b>11.20</b>	<b>98</b>	<b>15</b>
<b>10.85</b>	<b>8.15</b>	<b>97</b>	<b>15</b>
12.61	7.01	117	18
12.92	6.85	29	5
13.47	6.57	208	33
13.97	6.33	558	88
15.81	5.60	635	100
16.45	5.38	143	23
<b>17.12</b>	<b>5.18</b>	<b>320</b>	<b>50</b>
20.05	4.42	544	86
21.05	4.22	66	10
23.92	3.72	110	17
24.28	3.66	21	3
27.00	3.30	48	8
<b>27.39</b>	<b>3.25</b>	<b>126</b>	<b>20</b>
27.84	3.20	32	5
28.04	3.18	68	11
28.94	3.08	90	14
31.10	2.87	35	6
32.58	2.75	42	7
36.11	2.49	89	14
37.71	2.38	19	3
38.15	2.36	20	3
38.61	2.33	52	8

[0168] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0169] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。

[0170] 表 6. B 晶型 ( 偏移 2 ) XRPD 图谱的峰位置 ( 文件 172972 )

[0171]

位置( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	I/I <sub>0</sub> <sup>c</sup>
6.10	14.48	155	3
6.38	13.84	1068	23
6.54	13.50	1371	29
<b>7.10</b>	<b>12.44</b>	<b>270</b>	<b>6</b>
8.02	11.02	653	14
<b>10.91</b>	<b>8.11</b>	<b>376</b>	<b>8</b>
12.71	6.96	195	4
13.50	6.55	601	13
13.62	6.50	404	9
13.86	6.38	702	15
14.10	6.27	4633	99
15.56	5.69	158	3
15.70	5.64	402	9
15.91	5.57	3422	73
16.55	5.35	673	14
<b>16.96</b>	<b>5.22</b>	<b>283</b>	<b>6</b>
17.22	5.15	1639	35
17.50	5.06	150	3
19.82	4.48	242	5
20.08	4.42	1950	42
20.34	4.36	209	4
21.15	4.20	718	15
23.78	3.74	208	4
23.93	3.72	508	11
24.38	3.65	412	9
24.56	3.62	184	4
26.88	3.31	198	4
27.16	3.28	219	5
<b>27.48</b>	<b>3.24</b>	<b>4657</b>	<b>100</b>
27.88	3.20	231	5
28.04	3.18	183	4
28.78	3.10	353	8
29.02	3.07	948	20
32.71	2.74	233	5
36.01	2.49	639	14
38.10	2.36	253	5
38.56	2.33	216	5
39.38	2.29	179	4

[0172] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0173] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。

[0174] 表 7.B 型 ( 偏移 3 ) XRPD 图谱的峰位置 ( 文件 172173 )

[0175]

位置 ( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	I/I <sub>0</sub> <sup>c</sup>
1.79	49.38	398	3
2.30	38.42	1002	9
2.57	34.38	1008	9
2.78	31.78	974	8
3.29	26.85	786	7
3.59	24.61	739	6
3.89	22.71	634	5
4.07	21.71	617	5
4.34	20.35	553	5
4.49	19.67	476	4
4.76	18.56	415	4
5.06	17.46	347	3
6.47	13.66	9496	82
6.91	12.79	1606	14
<b>7.96</b>	<b>11.09</b>	<b>2771</b>	<b>24</b>
<b>10.89</b>	<b>8.12</b>	<b>3389</b>	<b>29</b>
12.87	6.87	2022	18
13.58	6.52	381	3
13.99	6.32	4752	41
15.97	5.55	1724	15
16.48	5.38	752	7
<b>17.10</b>	<b>5.18</b>	<b>1790</b>	<b>16</b>
20.00	4.44	505	4
20.36	4.36	1069	9
21.04	4.22	501	4
23.40	3.80	906	8
24.29	3.66	6591	57
24.89	3.57	522	5
26.87	3.32	1823	16
<b>27.49</b>	<b>3.24</b>	<b>11543</b>	<b>100</b>
27.80	3.21	1924	17
28.07	3.18	353	3
29.08	3.07	434	4
38.61	2.33	376	3

[0176] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0177] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。

[0178] 表 8. B 晶型 (PO) XRPD 图谱的峰位置 (文件 170901)

[0179]

位置( $^{\circ}2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	I/I <sub>0</sub> <sup>c</sup>
6.22	14.20	356	8
6.51	13.57	1332	30
7.13	12.39	171	4
<b>8.17</b>	<b>10.81</b>	<b>727</b>	<b>17</b>
<b>10.91</b>	<b>8.11</b>	<b>484</b>	<b>11</b>
12.87	6.87	355	8
13.80	6.41	930	21
14.12	6.27	4251	97
14.28	6.20	2569	59
15.78	5.61	172	4
16.23	5.46	4368	100
16.54	5.36	684	16
<b>17.15</b>	<b>5.17</b>	<b>1377</b>	<b>32</b>
20.33	4.36	1057	24
21.22	4.18	475	11
21.36	4.16	290	7
23.94	3.71	578	13
24.30	3.66	201	5
<b>27.30</b>	<b>3.26</b>	<b>217</b>	<b>5</b>
27.58	3.23	303	7
28.00	3.18	262	6
28.74	3.10	239	5
28.96	3.08	327	7
32.70	2.74	224	5
36.74	2.44	265	6
38.18	2.36	175	4
38.38	2.34	227	5
38.52	2.34	160	4
39.31	2.29	142	3

[0180] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0181] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。

[0182] 表 9. B 晶型偏移的 XRPD 图谱的峰位置 (文件 169284)

[0183]

位置 ( $2\theta$ ) <sup>a</sup>	d-间距	I	I/I <sub>0</sub> <sup>c</sup>
6.04	14.62	102	5
6.49	13.61	2151	100
7.91	11.17	240	11
10.92	8.10	252	12
12.61	7.01	304	14
12.92	6.85	263	12
13.10	6.75	71	3
13.42	6.59	103	5
13.82	6.40	177	8
13.99	6.32	565	26
15.40	5.75	99	5
15.76	5.62	1580	73
16.51	5.37	516	24
17.15	5.17	334	16
19.92	4.45	606	28
20.04	4.43	624	29
21.01	4.23	101	5
23.92	3.72	80	4
24.28	3.66	285	13
24.48	3.63	81	4
26.77	3.33	161	7
27.14	3.28	259	12
27.40	3.25	1413	66
27.74	3.21	175	8
28.09	3.17	122	6
28.82	3.10	165	8
28.99	3.08	488	23
31.03	2.88	118	5
32.58	2.75	271	13
35.64	2.52	155	7
35.85	2.50	329	15
37.48	2.40	72	3
37.66	2.39	89	4
38.62	2.33	84	4

[0184] a.  $I/I_0$  = 相对强度。

[0185] b. 粗体表示相比 A 晶型的特征峰组。



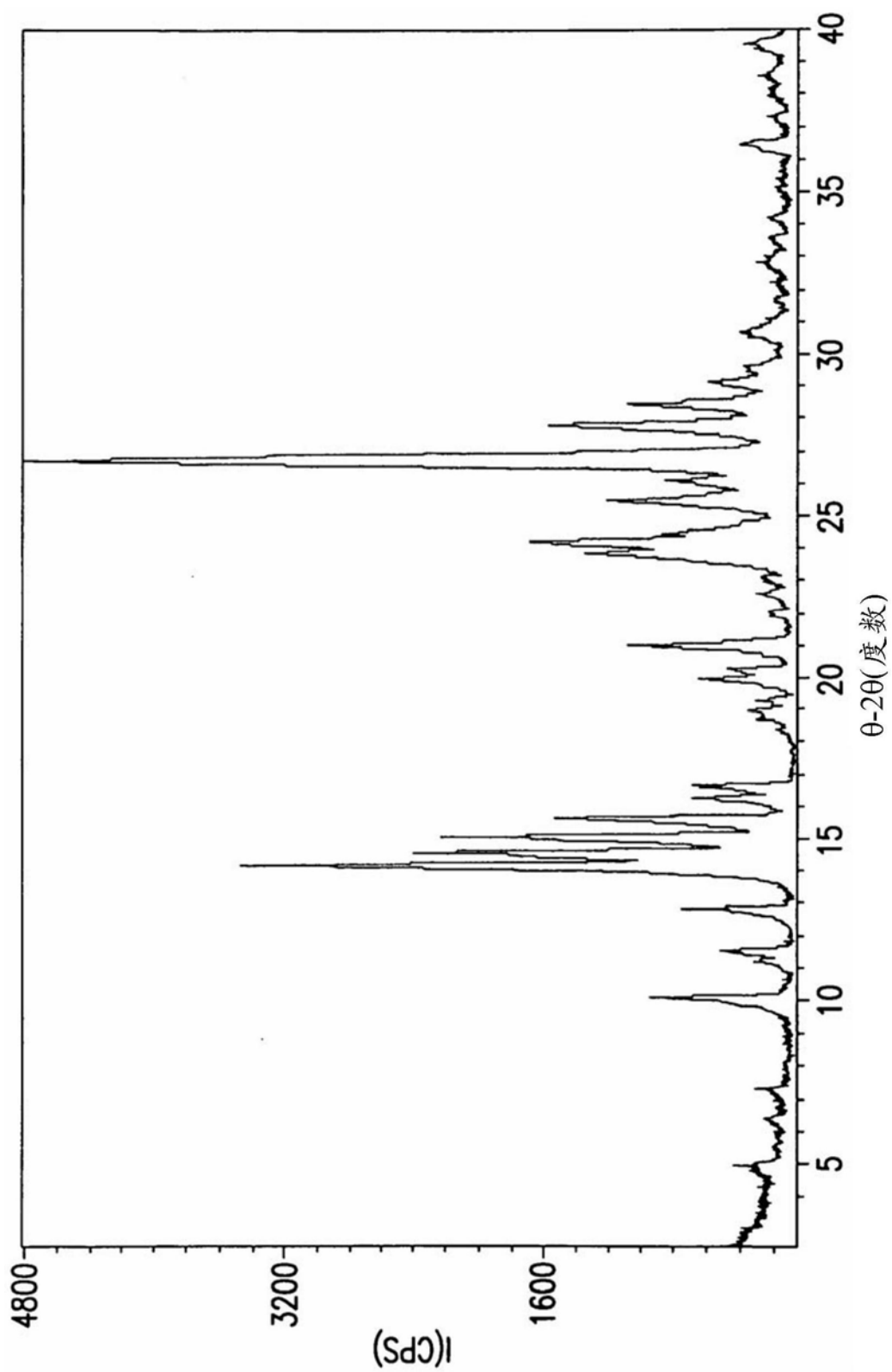


图 1

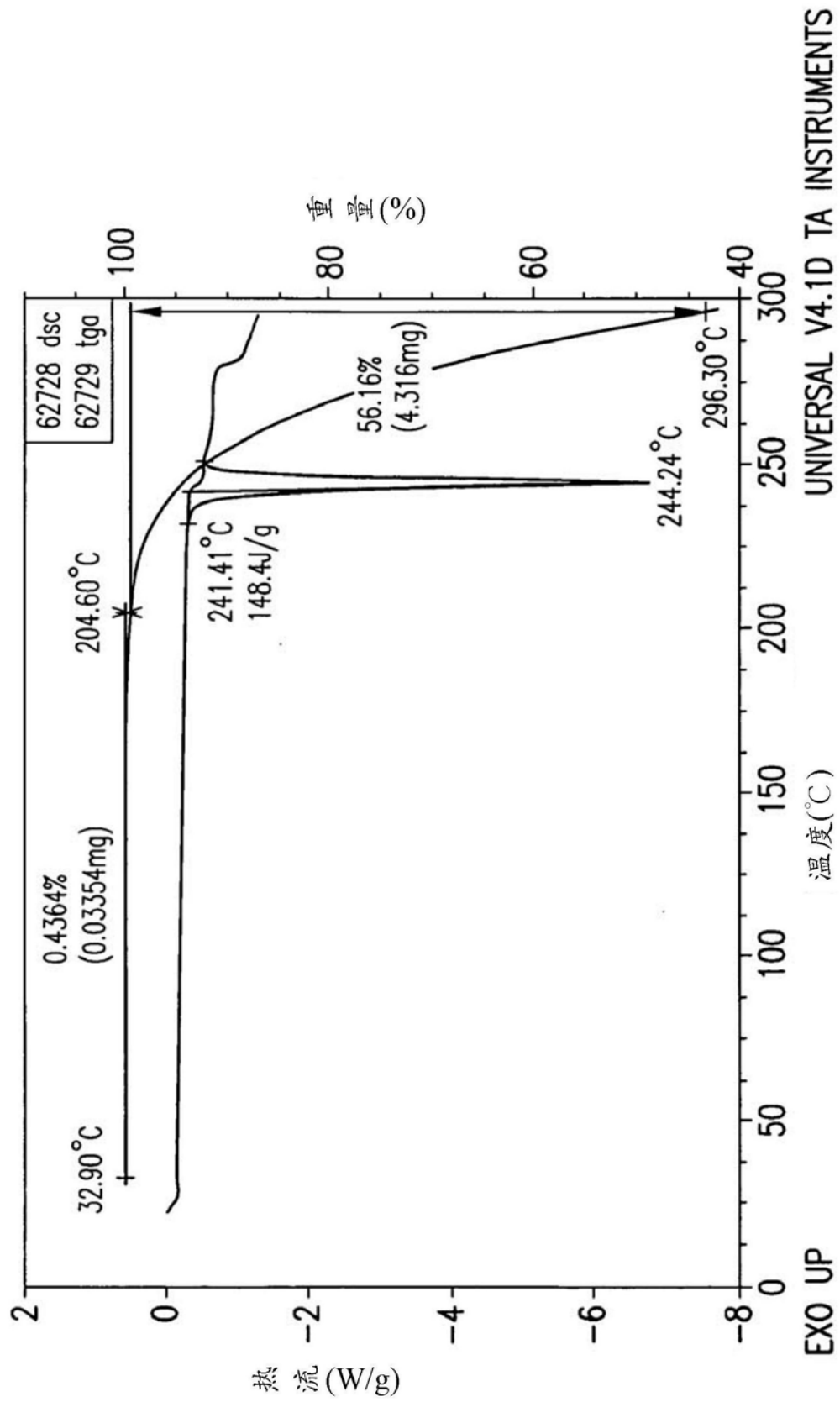


图 2

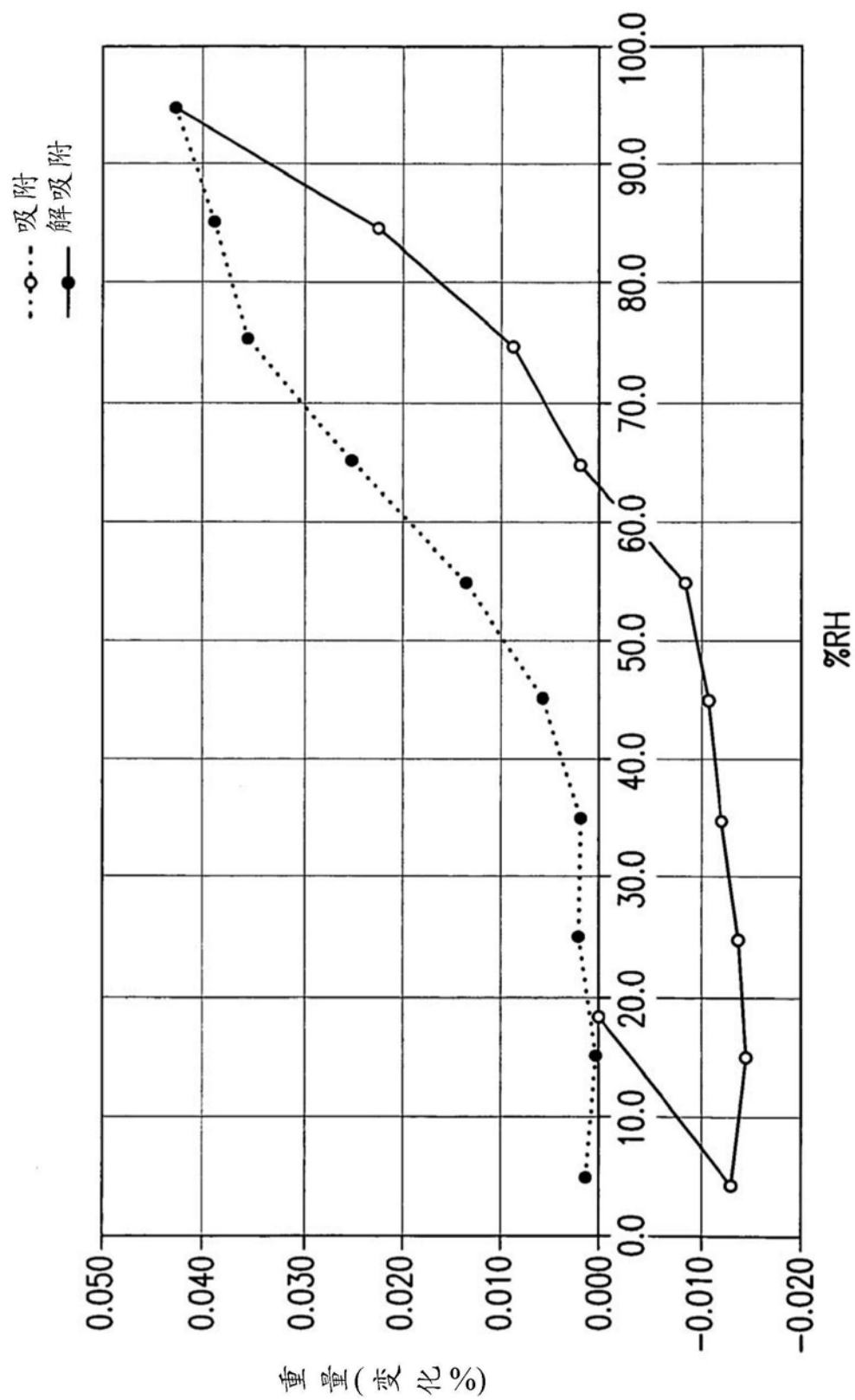


图 3

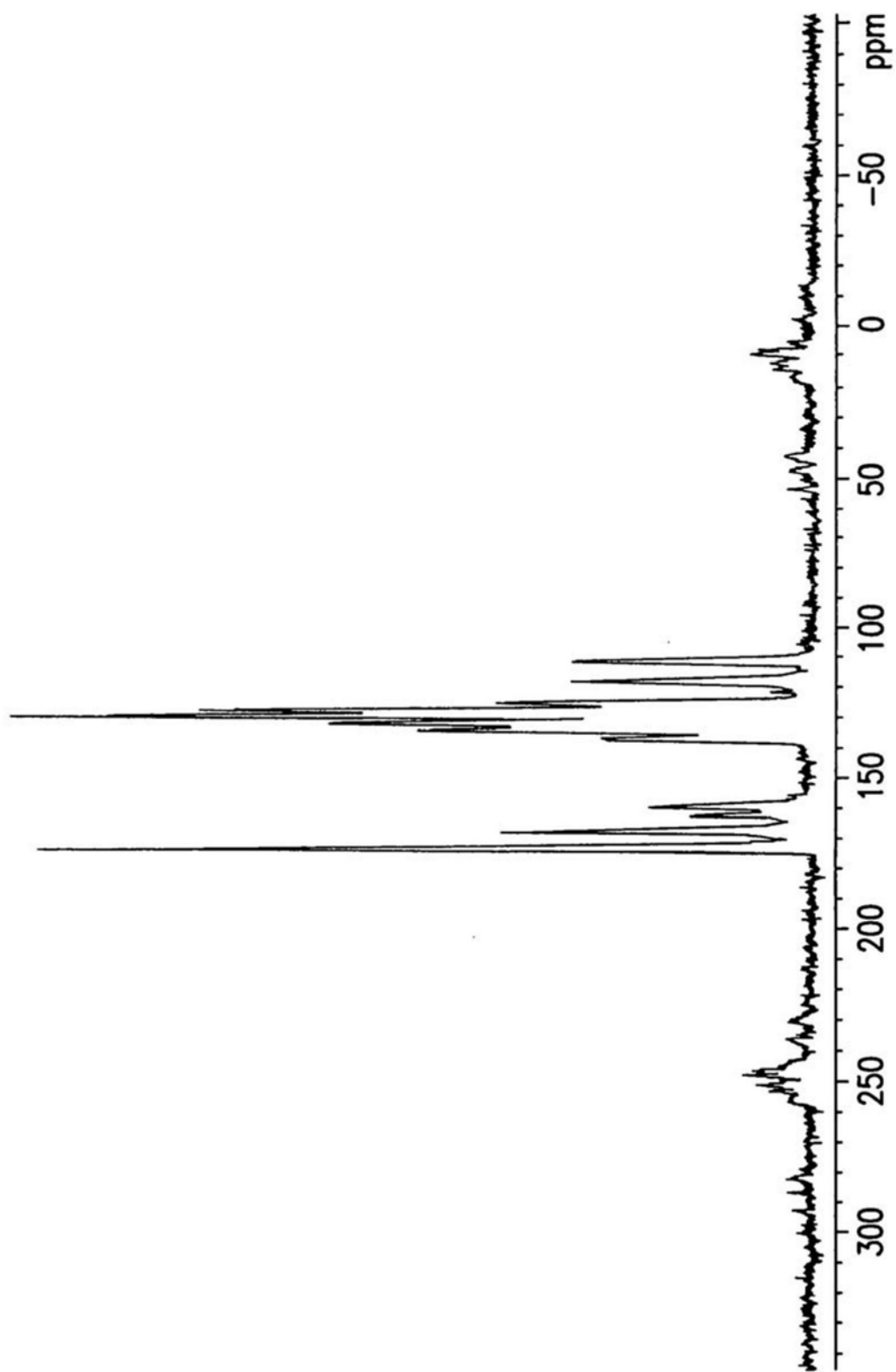


图 4

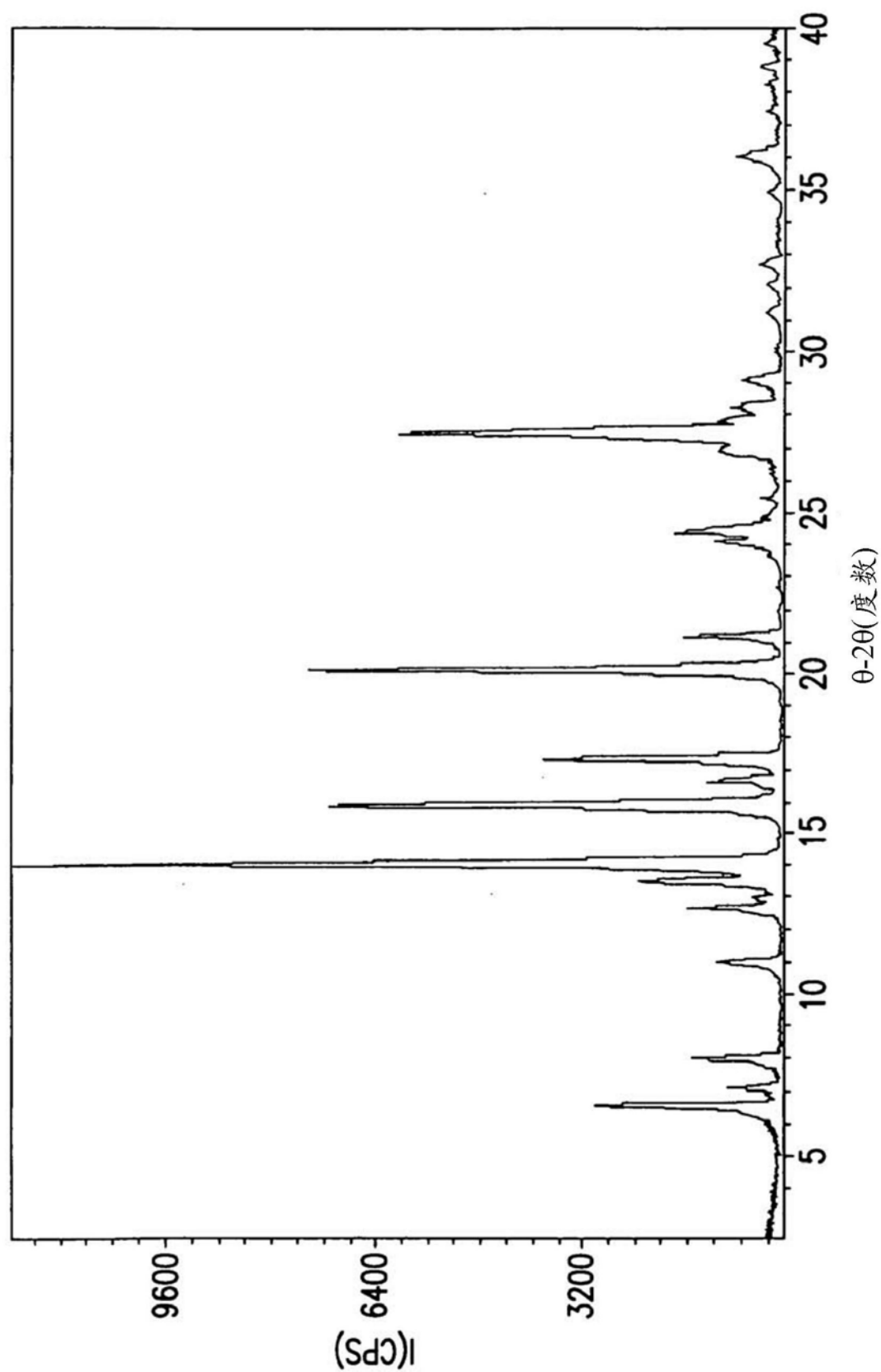


图 5

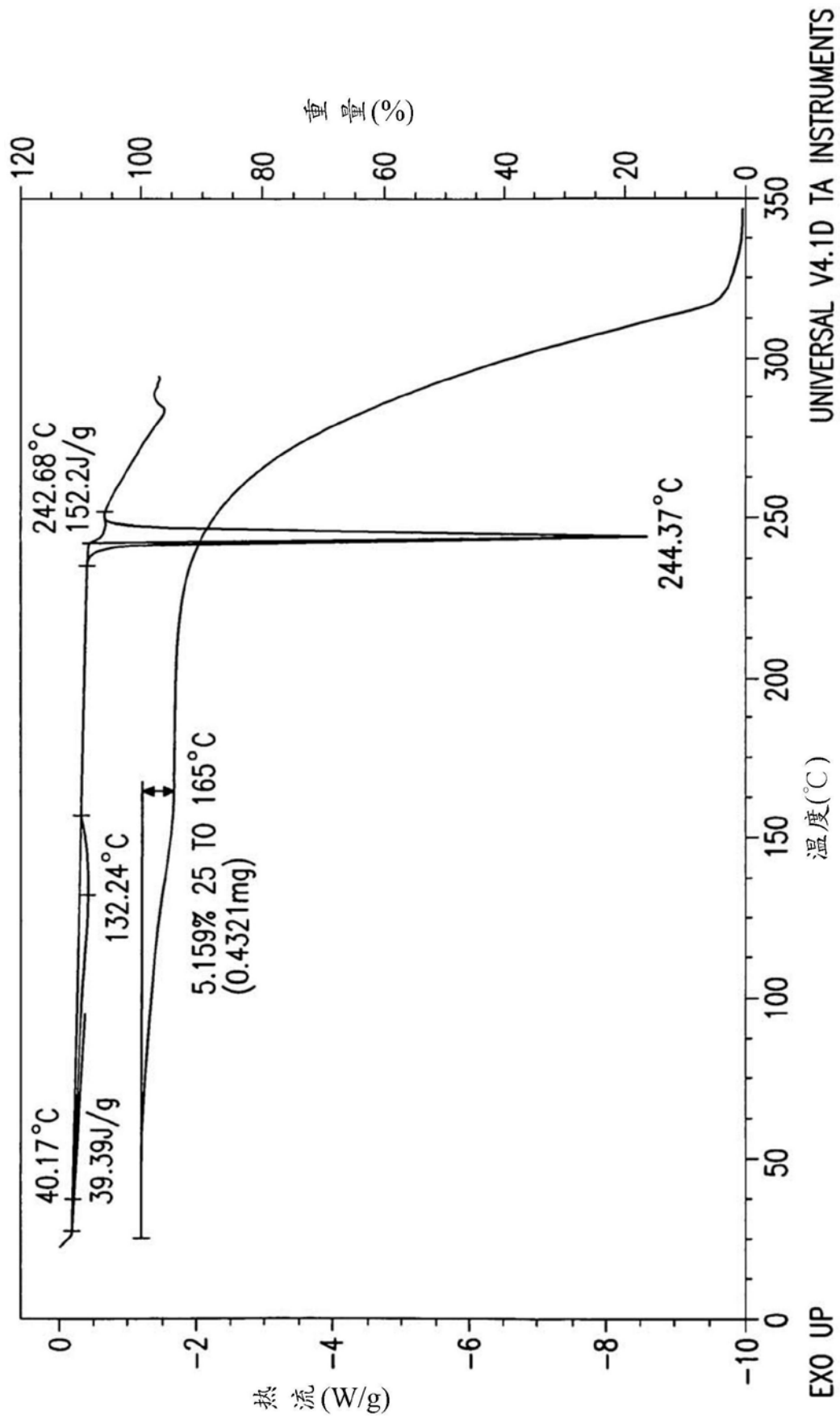


图 6

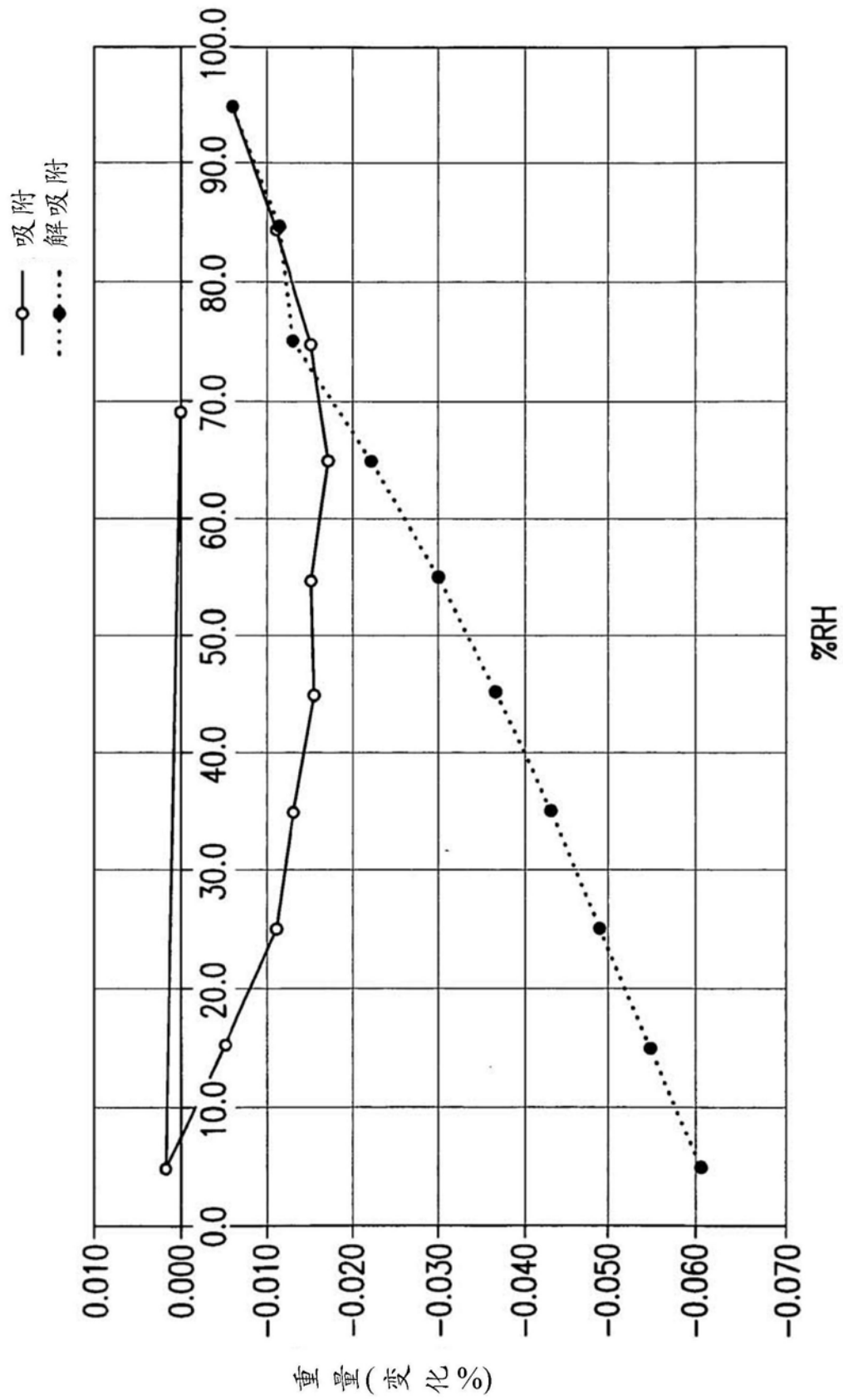


图 7

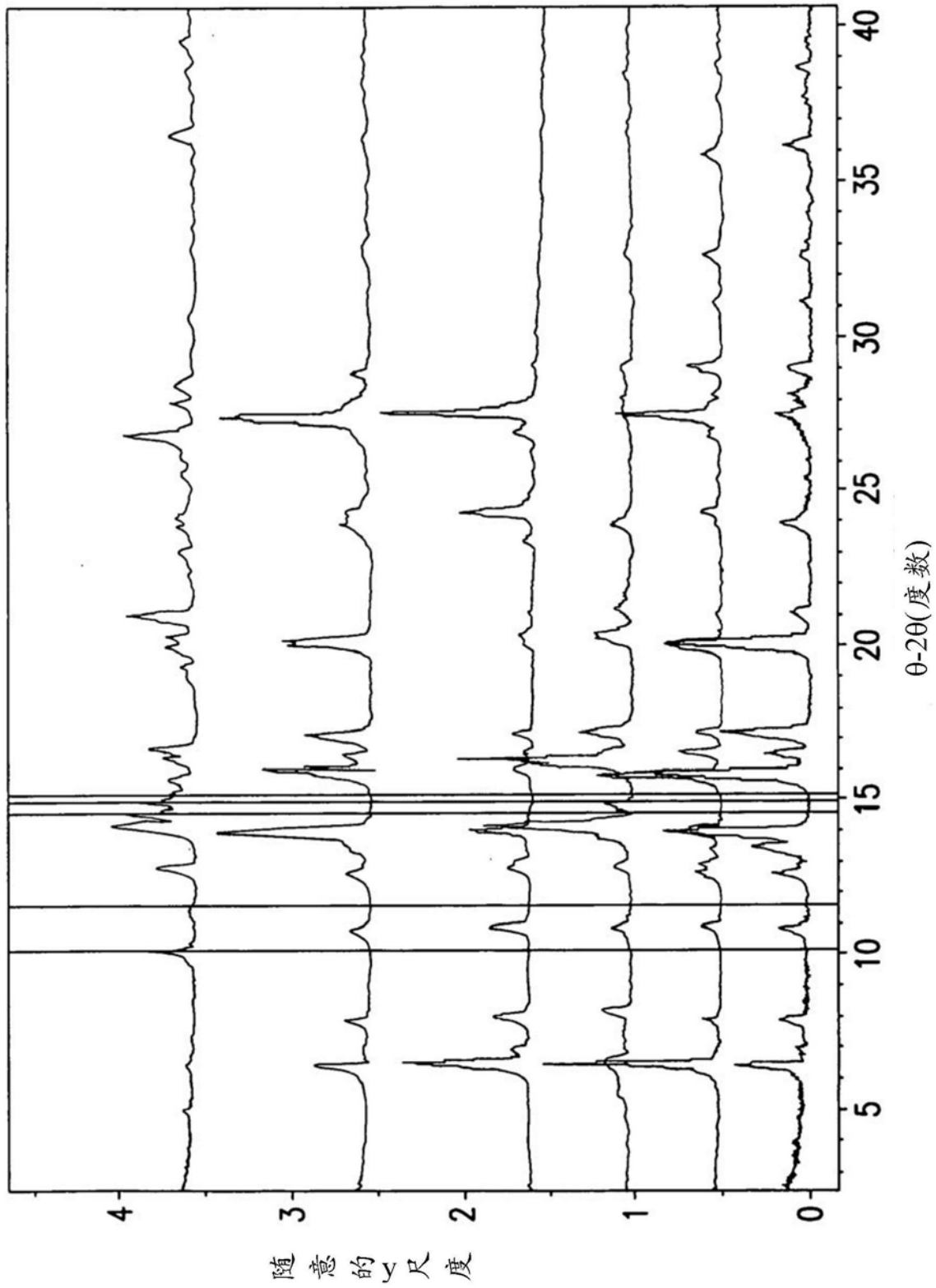


图 8



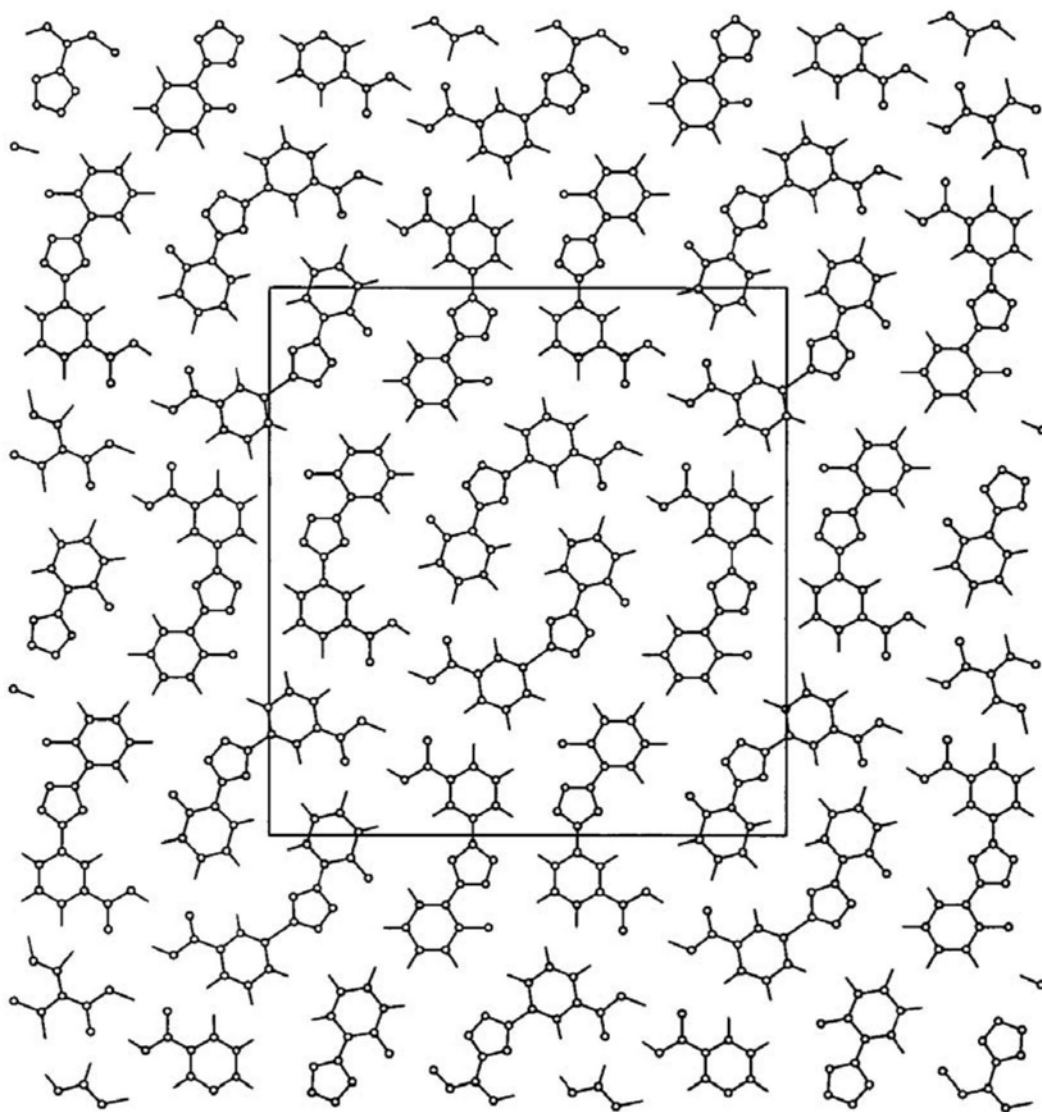


图 9

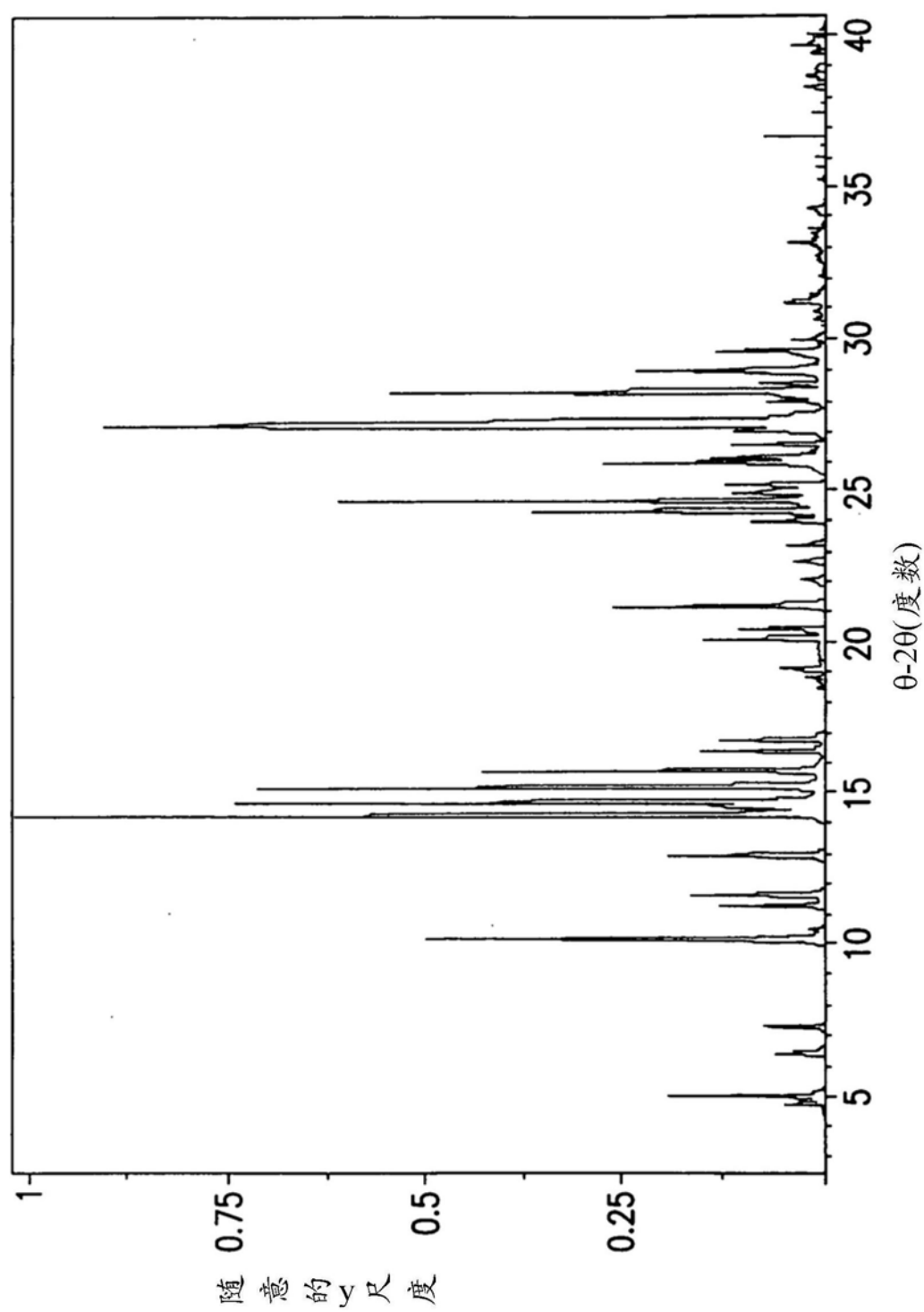


图 10

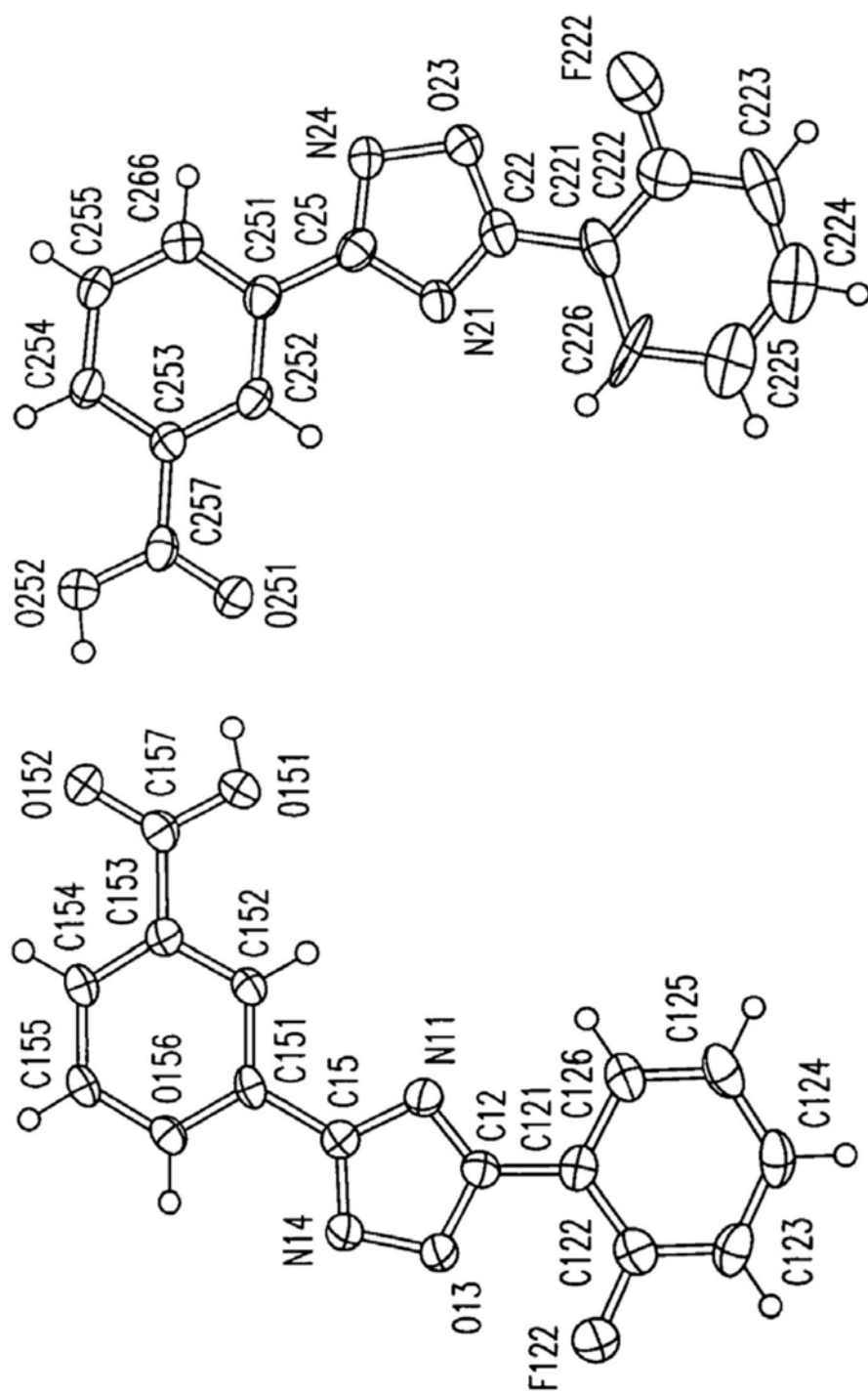
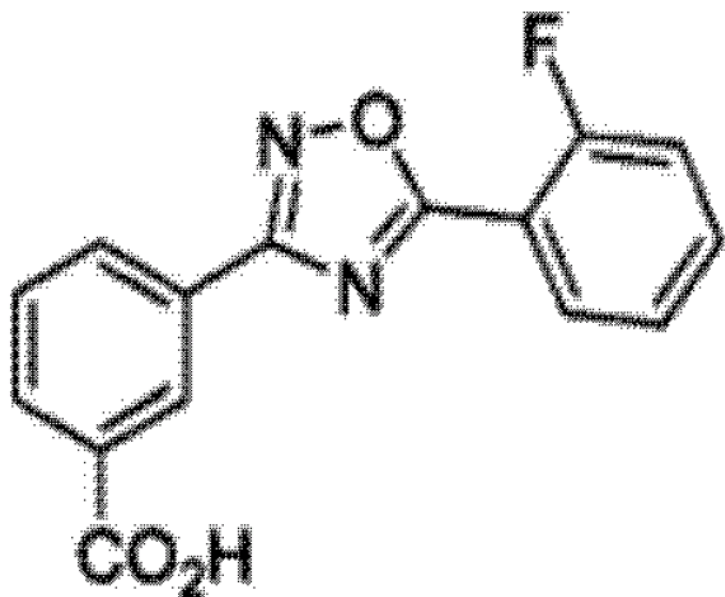


图 11

## Abstract

The present invention relates to crystalline forms of 3- [5- (2-fluorophenyl)- [1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic acid, pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the crystalline forms, methods of making the crystalline forms and methods for their use for the treatment, prevention or management of diseases ameliorated by modulation of premature translation termination or nonsense-mediated mRNA decay.



(I)