



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119301120 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 10

(21) 申请号 202380042246.2

(22) 申请日 2023.04.04

(30) 优先权数据

22305456.0 2022.04.05 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/058743 2023.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/194339 EN 2023.10.12

(71) 申请人 伊文蒂瓦公司

地址 法国第戎

(72) 发明人 弗雷德里克·贝尔

贝纳萨·布比亚

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

专利代理师 孙雪 杨国强

(51) Int.Cl.

G07D 417/12 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

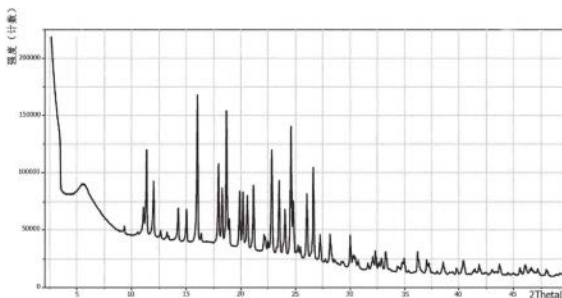
权利要求书1页 说明书10页 附图28页

(54) 发明名称

拉尼兰诺的晶型

(57) 摘要

本发明涉及一种拉尼兰诺的晶型,所述拉尼兰诺的晶型具有根据图1的X射线衍射图谱。



1. 一种拉尼兰诺的晶型(晶型 β),如使用 1.5406\AA 的X射线波长所测量的,所述晶型具有包含在 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰的X射线粉末衍射图谱。

2. 根据权利要求1所述的晶型,其中,如使用 1.5406\AA 的X射线波长所测量的,X射线衍射图谱进一步包含在选自以下 2θ 值处的至少一个峰: $11.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的晶型,其中,X射线衍射图谱与图1基本一致。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型,所述晶型的差示扫描量热法(DSC)曲线包含在 182.3°C 处的吸热峰。

5. 根据权利要求4所述的晶型,其中,DSC曲线与图2基本一致。

6. 一种用于制备根据权利要求1-5中任一项所述的晶型的方法,所述方法包括:

a) 在约 100°C 至约 110°C 的范围内的温度下,对处于乙酸中的拉尼兰诺的溶液进行加热,以及

b) 将所得溶液冷却至室温。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,步骤a)在约 105°C 的温度下进行。

8. 根据权利要求6或7所述的方法,其中,步骤b)分阶段进行。

9. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-5中任一项所述的晶型和药学上可接受的载体或赋形剂。

10. 用于治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法中的根据权利要求1-5中任一项所定义的拉尼兰诺晶型 β 。

11. 根据权利要求10所述的用于所述用途的拉尼兰诺晶型 β ,其中,NAFLD包括非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎。

12. 用于治疗处于从代偿期发展到失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法中的根据权利要求1-5中任一项所定义的拉尼兰诺晶型 β 。

13. 一种治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的根据权利要求1-5中任一项所定义的拉尼兰诺晶型 β 。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,NAFLD包括非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎。

15. 一种治疗处于从代偿期发展到失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的根据权利要求1-5中任一项所定义的拉尼兰诺晶型 β 。

拉尼兰诺的晶型

技术领域

[0001] 本发明涉及拉尼兰诺(lanifibranor)的晶型、含有所述晶型的药物组合物以及所述晶型在治疗中的用途。

背景技术

[0002] 拉尼兰诺或1-(6-苯并噻唑基磺酰基)-5-氯-1H-吡啶-2-丁酸是一种泛PPAR激动剂,目前正处于用于治疗非酒精性脂肪肝炎(NASH)患者的临床开发中,目前尚无批准的治疗方法。

[0003] 拉尼兰诺在WO 2007/026097的实施例117中被描述为游离碱,其中,其以淡黄色粉末获得,熔点为74-80°C。WO 2022/122014、WO 2022/143479、WO 2022/258060、WO 2022/261410和WO 2023/016319中公开了拉尼兰诺的晶型。

[0004] 本发明提供了一种拉尼兰诺的晶型,所述拉尼兰诺的晶型具有期望的性质,例如高结晶度、高纯度、低吸湿性、优异的机械性质和/或优异的稳定性。

发明内容

[0005] 一方面,本发明提供了一种拉尼兰诺的晶型(晶型 β)。拉尼兰诺的晶型 β 通过以下方法的一种或多种进行表征:(1)粉末X射线衍射法(PXRD);(2)差示扫描量热法(DSC);(3)热重分析法(TGA);(4)动态蒸汽吸附法(DVS);(5)红外光谱法(IR)。

[0006] 另一方面,本发明提供了一种用于制备拉尼兰诺的晶型 β 的方法,所述方法包括对处于乙酸中的拉尼兰诺的溶液进行加热,并将所得溶液缓慢冷却至室温。

[0007] 另一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含拉尼兰诺的晶型 β 和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0008] 另一方面,本发明提供了一种治疗非酒精性脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的拉尼兰诺的晶型 β 。

[0009] 另一方面,本发明提供了一种治疗处于从代偿期发展至失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法,所述方法包括向受试者给予有效量的拉尼兰诺的晶型 β 。

[0010] 另一方面,本发明提供了用于治疗非酒精性脂肪肝病的方法中的拉尼兰诺的晶型 β 。

[0011] 另一方面,本发明提供了用于治疗处于从代偿期发展到失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法中的拉尼兰诺的晶型 β 。

附图说明

[0012] 图1示出了拉尼兰诺的晶型 β 的PXRD图谱。

[0013] 图2示出了拉尼兰诺的晶型 β 的DSC曲线。

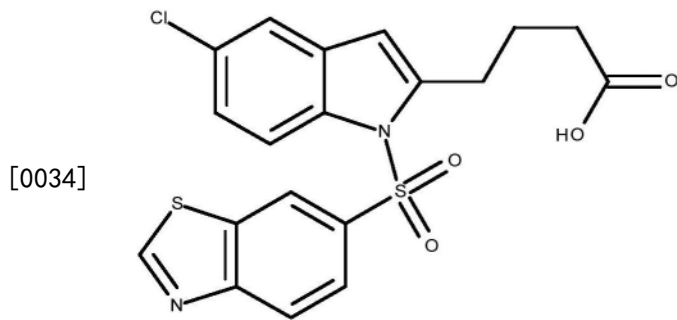
[0014] 图3示出了拉尼兰诺的晶型 β 的TGA曲线。

[0015] 图4示出了拉尼兰诺的晶型 β 的DVS等温线图。

- [0016] 图5A和图5B示出了拉尼兰诺的晶型 β 的IR光谱以及用于IR分析的吸收带的索引。
- [0017] 图6示出了拉尼兰诺的无定形形式(底部曲线)、晶型 β (中间曲线)和晶型 α (顶部曲线)的PXRD图谱的对比。
- [0018] 图7示出了拉尼兰诺的晶型 α 的DSC曲线。
- [0019] 图8示出了拉尼兰诺的无定形形式(底部曲线)、晶型 β (中间曲线)和晶型 α (顶部曲线)的DSC曲线的对比。
- [0020] 图9至图14示出了拉尼兰诺晶型 α 和晶型 β 的混合物的悬浮液在不同溶剂中的PXRD图谱:丙酮(图9)、乙醇(图10)、乙酸乙酯(图11)、乙酸(图12)、甲乙酮(图13)和甲基异丁基酮(图14)。在每幅图中,顶部曲线是拉尼兰诺晶型 α 的PXRD图谱;顶部/中间曲线是悬浮液在T0时的PXRD图谱;中间/底部曲线是悬浮液在T0+24h时的PXRD图谱;底部曲线是拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱。
- [0021] 图15示出了拉尼兰诺晶型 α 在压缩前(顶部曲线)和压缩后(底部曲线)的PXRD图谱。
- [0022] 图16至图17示出了W0 2022/122014中描述的固体形式CSI的PXRD图谱(底部曲线)与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱(顶部曲线)的叠加。
- [0023] 图18至图19示出了W0 2022/122014中描述的固体形式CSII的PXRD图谱(底部曲线)与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱(顶部曲线)的叠加。
- [0024] 图20示出了W0 2022/122014中描述的固体形式CSIV的PXRD图谱(底部曲线)与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱(顶部曲线)的叠加。
- [0025] 图21示出了W0 2022/143479中描述的固体形式的PXRD图谱与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱的叠加。从上到下表示以下形式:拉尼兰诺晶型 β ;拉尼兰诺肉桂酰胺共晶;拉尼兰诺对甲苯磺酸共晶;拉尼兰诺三羟甲基氨基甲烷盐;拉尼兰诺形式A。
- [0026] 图22示出了W0 2022/143479中描述的形式A的PXRD图谱(底部曲线)与图1所示的拉尼兰诺晶型 α 的PXRD图谱(顶部曲线)的叠加。
- [0027] 图23示出了W0 2022/258060中描述的固体形式CM-A、CM-B和CM-F的PXRD图谱与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱的叠加。从上到下表示以下形式:拉尼兰诺晶型 β ;形式CM-A;形式CM-B;形式CM-F。
- [0028] 图24示出了W0 2022/258060中描述的固体形式CM-C、CM-D、CM-E、CM-G和CM-I的PXRD图谱与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱的叠加。从上到下表示以下形式:拉尼兰诺晶型 β ;形式CM-C;形式CM-D;CM-E;形式CM-G;形式CM-I。
- [0029] 图25示出了W0 2022/261410中描述的固体形式LN-1、LN-2、LN-3和LN-4的PXRD图谱与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱的叠加。从上到下表示以下形式:拉尼兰诺晶型 β ;形式LN-1;形式LN-2;形式LN-3;形式LN-4。
- [0030] 图26示出了W0 2022/261410中描述的形式LN-1的PXRD图谱(底部曲线)与图1所示的拉尼兰诺晶型 α 的PXRD图谱(顶部曲线)的叠加。
- [0031] 图27示出了W0 2023/016319中描述的固体形式CSV(实施例2和实施例3)和CSIII的PXRD图谱与图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱的叠加。从上到下表示以下形式:拉尼兰诺晶型 β ;形式CSV(实施例2);形式CSV(实施例3);形式CSIII。
- [0032] 在示出了PXRD图谱的所有图中,横坐标表示 2θ ($^{\circ}$),纵坐标表示强度(计数)。

具体实施方式

[0033] 如本文所使用的,术语“拉尼兰诺”理解为表示拉尼兰诺游离酸,即下式的化合物:



[0035] 一方面,本发明提供了一种拉尼兰诺的晶型(晶型 β)。

[0036] 如本文所述,拉尼兰诺(晶型 β)通过以下方法的一种或多种进行表征:(1)粉末X射线衍射法(PXRD);(2)差示扫描量热法(DSC);(3)热重分析法(TGA)。此类晶型还可以通过其他技术进一步表征,例如:(4)动态蒸汽吸附法(DVS);以及(5)红外光谱法(IR)。

[0037] 在本发明各个方面的一些实施方式中,拉尼兰诺的晶型 β 通过其PXRD图谱进行表征。本领域技术人员将理解的是,关于X射线衍射峰位置(2θ),所述位置会显示出一些变化,通常多达 $\pm 0.2^\circ$,例如 $\pm 0.1^\circ$ 。此外,本领域技术人员将理解的是,相对峰强度会显示出设备间变化、以及由于结晶度而导致的变化,并且应仅将其视为定性度量。

[0038] 在本发明各个方面的其他实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)通过其DSC曲线进行表征。在本发明各个方面的其他实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)通过其TGA曲线进行表征。

[0039] 应当理解的是,可以采用两种、三种或四种技术的各种组合对本文公开的拉尼兰诺(晶型 β)进行独特地表征。

[0040] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的PXRD图谱包含选自表1中的峰中的一个、两个、三个、四个、五个或超过五个的峰(以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示)。

[0041] 在一个实施方式中,如使用 1.5406\AA 的X射线波长所测量的,拉尼兰诺(晶型 β)具有包含在选自以下 2θ 值处的一个或多个峰的PXRD图谱: $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 。在一些实施方式中,如使用 1.5406\AA 的X射线波长所测量的,晶型 β 具有进一步包含在选自以下 2θ 值处的至少一个峰的PXRD图谱: $11.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

[0042] 在一些此类实施方式中,PXRD图谱进一步包含在选自表1中的峰的 2θ 值处的一个或多个额外峰。

[0043] 表1

[0044]

2 θ 位置 (°)	相对强度	2 θ 位置 (°)	相对强度
9.3	4.6%	28.2	20.5%
10.5	2.5%	28.6	3.3%
11.1	21.2%	28.7	1.7%
11.4	60.4%	29.0	1.0%
12.0	40.0%	29.2	3.0%
12.6	5.7%	29.4	3.1%
13.2	5.3%	30.0	23.2%
13.4	2.8%	30.3	9.6%
14.3	24.2%	30.5	8.1%
15.0	21.4%	30.7	5.5%
16.0	100.0%	31.7	4.5%
16.4	6.5%	32.1	8.9%
18.0	55.4%	32.3	13.6%
18.3	41.4%	32.7	5.5%
18.7	91.5%	32.9	9.1%
18.9	20.0%	33.2	14.0%
19.9	39.1%	33.3	9.9%
20.2	42.3%	33.6	1.8%
20.6	36.8%	34.4	4.3%
21.2	47.4%	34.5	3.4%
22.1	12.2%	34.8	8.0%
22.2	10.4%	35.0	9.6%
22.5	7.8%	35.4	1.5%
22.8	77.1%	36.2	14.6%
23.3	3.9%	36.3	11.2%
23.5	50.9%	36.5	1.5%
23.9	8.3%	37.0	10.0%
24.0	31.2%	37.2	7.3%
24.6	91.7%	38.0	1.7%
24.8	39.5%	38.1	1.0%
25.1	3.8%	38.4	3.9%
25.2	7.8%	38.5	8.7%
25.5	7.9%	38.6	5.2%
26.1	46.6%	39.1	1.5%
26.7	64.6%	39.4	1.8%
27.3	18.8%	39.8	4.3%
27.7	2.2%		

[0045] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的PXRD图谱与图1基本一致。

[0046] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的DSC曲线包含在182.3°C处的吸热峰。

[0047] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的DSC曲线与图2基本一致。

[0048] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的TGA曲线在25°C至200°C的温度范围内没有突出显示任何显著的重量损失。在250°C以上,观察到的重量损失可能对应于降解。

[0049] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的TGA曲线与图3基本一致。

[0050] 在一个实施方式中,对拉尼兰诺(晶型 β)进行的DVS分析在所研究的相对湿度值的范围内没有表现出显著的重量变化:在0% RH至95% RH的范围内观察到的最大吸附量为+0.1%。

[0051] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的DVS等温线图与图4基本一致。

[0052] 在一个实施方式中,拉尼兰诺(晶型 β)的IR光谱与图5基本一致。

[0053] 另一方面,本发明提供了一种用于制备拉尼兰诺(晶型 β)的方法,所述方法包括a)

在约100°C至约110°C的范围内的温度下,对处于乙酸中的拉尼兰诺的溶液进行加热,以及b) 将所得溶液冷却至室温。

[0054] 在一个实施方式中,步骤a) 在约105°C的温度下进行。

[0055] 在一个实施方式中,如上所定义的步骤a) 和步骤b) 重复至少一次。例如,用于制备拉尼兰诺(晶型β)的方法可包括以下步骤:

[0056] -在约100°C至约110°C的范围内的温度下,对处于乙酸中的拉尼兰诺的溶液进行加热,

[0057] -使溶液恢复至室温,

[0058] -在约100°C至约110°C的范围内的温度下,对处于乙酸中的产物(从冷却溶液中回收的)的溶液进行加热,

[0059] -将溶液冷却至室温。

[0060] 可以如例如W0 2007/026097中描述的或如以下实施例1中描述的,获得拉尼兰诺游离酸。

[0061] 在筛选拉尼兰诺的固体形式时,本发明人确定了该化合物的两种晶型,一种形式不稳定,因为它在处理/加工时容易转化为另一种形式。这种不稳定的形式被标记为“晶型α”,而更稳定的形式被标记为“晶型β”。还获得了无定形形式。发现该无定形形式即使在低温下也会结晶为晶型α或晶型β。进一步发现,用于制备晶型β的方法(其中使用乙酸进行结晶)能够扩大这一晶型的生产规模,以获得高达约150kg的批量。

[0062] 拉尼兰诺晶型β可用作药物组合物的活性成分。

[0063] 因此,另一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含拉尼兰诺(晶型β)和药学上可接受的载体或赋形剂。表述“药学上可接受的载体或赋形剂”是指适合并入药物组合物且与组合物的其他成分相兼容的载体或赋形剂。特别地,它没有毒性。它的使用使得能够促进活性成分的制备、保存和给予。此类赋形剂和载体是本领域技术人员而所熟知的,并描述于法国药典(French Pharmacopoeia)和/或欧洲药典(European Pharmacopoeia)中。药物载体的实例包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗剂,还可以作为制剂的成分的赋形剂的实例包括填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

[0064] 另一方面,本发明提供了一种治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的拉尼兰诺(晶型β)。

[0065] 在一个实施方式中,NAFLD包括非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0066] 另一方面,本发明提供了一种治疗处于从代偿期发展至失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法,所述方法包括向受试者给予有效量的拉尼兰诺(晶型β)。

[0067] 另一方面,本发明提供了用于治疗非酒精性脂肪肝病的方法中的拉尼兰诺晶型β。

[0068] 另一方面,本发明提供了用于治疗处于从代偿期发展到失代偿期的风险中的肝硬化受试者的方法中的拉尼兰诺晶型β。

[0069] 另一方面,本发明提供了如上所定义的拉尼兰诺晶型β在制备用于治疗非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的药物中的用途。在一些实施方式中,NAFLD包括非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎。

[0070] 另一方面,本发明提供了如上所定义的拉尼兰诺晶型 β 在制备用于治疗代偿期肝硬化、特别是用于预防肝硬化失代偿的药物中的用途。

[0071] 通过以下实施例对本发明进行说明。

[0072] 实施例

[0073] 缩写

[0074] MeTHF=2-甲基四氢呋喃

[0075] MTBE=甲基叔丁基醚

[0076] NAC=N-乙酰-L-半胱氨酸

[0077] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =双(三苯基膦)二氯化钯(II)

[0078] THF=四氢呋喃

[0079] PXRD

[0080] 使用配备有Cu辐射源(Cu 波长=1.5406Å)的Panalytical Empyrean S3衍射仪进行粉末X射线衍射分析。分析在透射模式下进行(样品放置在Kapton®和聚丙烯箔之间),角度范围为 $2\theta=2^\circ-50^\circ$,步长为 0.026° ,每步时间为20.4秒。

[0081] DSC

[0082] 在Mettler Toledo DSC3+热量计上进行DSC分析。在50mL/min的氮气冲洗下,对40 μL 密封铝盘(分析前被打孔)中的几毫克样品进行分析。扫描温度范围为 20°C 至 300°C ,速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

[0083] TGA

[0084] 在Mettler Toledo TGA/DSC3+热重分析仪上进行TGA分析。在50mL/min的氮气冲洗下,对100 μL 密封铝盘(分析前被打孔)中的几毫克样品进行分析。扫描温度范围为 25°C 至 300°C ,速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

[0085] DVS

[0086] 在SMS DVS Intrinsic系统上进行DVS分析。在 25°C 的开放式铝盘中对几毫克样品进行分析。每个步骤的稳定性标准为5分钟内重量变化低于0.002%。每个步骤的时间标准为100分钟(步骤最短持续时间为10分钟)。相对湿度在0% RH至95% RH之间进行扫描,步长为10% RH(40-0-95-0-95)。

[0087] IR

[0088] 在配备有ATR iD7附件的Nicolet™iS5光谱仪上进行IR分析。分析在 4000cm^{-1} 至 525cm^{-1} 范围内以ATR模式进行(分辨率为 4cm^{-1}),对背景和测量进行32次扫描。

[0089] 实施例1:拉尼兰诺游离酸

[0090] 将脱气的三乙胺(200mL)加入到N-(4-氯-2-碘-苯基)-1,3-苯并噻唑-6-磺酰胺在THF中的溶液中,随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.17g)、CuI(0.85g)和5-己炔酸(CAS[53293-00-8])(14.3g)。在 40°C 下将反应混合物搅拌3小时。混合物在 40°C 下减压浓缩,直到相对于磺酰胺起始原料的重量剩余5倍体积的溶液。加入水(3倍体积),通过蒸馏除去残留的THF。该混合物用MTBE(2倍体积)洗涤3次。水相用MeTHF和HCl(37%)的混合物处理。MeTHF溶液用6%NAC水溶液洗涤(两次)。洗涤通过在 60°C 下将有机相与20%w/w的NAC搅拌1小时进行。然后将有机相洗涤两次,将NAC相合并,用纯水洗涤(三次)。如前所述,洗涤通过在 60°C 下将NAC相与水搅拌1小时进行。MeTHF溶液在 60°C 下加热。加入Shirasagi A Charcoal(0.5%)

(w/w, 相对于起始磺酰胺的量), 并在60°C下将悬浮液搅拌30分钟。然后将混合物通过硅藻土床过滤, 并用MeTHF充分洗涤。获得的含有拉尼兰诺的溶液原样用于下一个实施例。

[0091] 实施例2: 拉尼兰诺(晶型 β)

[0092] 将实施例1中获得的溶液浓缩。向残留物中加入乙酸, 并将溶液浓缩。将悬浮液在105°C下加热, 少量加入乙酸直至完全溶解。然后将溶液在105°C下搅拌1小时, 并在搅拌下缓慢冷却至室温。将获得的固体产物通过烧结玻璃G4过滤器过滤, 并用乙酸洗涤两次, 得到41.63g产物(产率86.3%), HPLC纯度为99.8%。将41.3g产物悬浮于乙酸中, 并将悬浮液在105°C下搅拌1小时。完全溶解后, 混合物分阶段冷却至室温, 通过烧结玻璃G4过滤器过滤, 并用乙酸洗涤。将所收集的产物在60°C下真空干燥5小时, 得到38.6g的标题化合物(产率93.5%)。

[0093] APCI MS m/z 435 [M+H]⁺; UPLC-MS (210-260nm) 纯度: 99.9%。

[0094] ¹H NMR (500MHz DMSO-d₆): δ 1.86-2.01 (2H, quint, J=7.5Hz); 2.36 (2H, t, J=7.5Hz); 3.09 (2H, t, J=7.5Hz); 6.62 (1H, s); 7.32 (1H, dd, J=2.0Hz et J=8.5Hz); 7.57 (1H, d, J=2.5Hz); 7.85 (1H, dd, J=2.0 et J=8.5Hz); 8.09 (1H, d, J=8.5Hz); 8.20 (1H, d, J=8.5Hz); 8.97 (1H, d, J=2.0Hz); 9.67 (1H, s); 12.14 (1H, s)。

[0095] 拉尼兰诺的晶型 β 通过PXRD (图1)、DSC (图2)、TGA (图3)、DVS (图4) 和IR (图5A和图5B) 进行表征。从图2可以看出, 拉尼兰诺(晶型 β)的DSC曲线包含在182.3°C处的吸热峰。

[0096] 实施例3: 拉尼兰诺(晶型 α)

[0097] 通过在98°C下将实施例2中获得的拉尼兰诺的晶型 β (10g) 溶解于乙酸 (7.5倍体积) 中, 制备均匀溶液。然后在5°C下通过搅拌混合物, 使溶液迅速冷却, 直到沉淀发生。监测混合物的温度, 当温度达到20°C时, 通过n°3烧结玻璃过滤器过滤将固相回收。将回收的固体在60°C下真空干燥, 并保持在室温。

[0098] 拉尼兰诺的晶型 α 通过PXRD (表2和图6) 以及DSC (图7) 进行表征。从图7可以看出, 晶型 α 的DSC曲线包含在180.8°C处的吸热峰。

[0099] 表2

[0100]

2 θ 位置 ($^{\circ}$)	相对强度	2 θ 位置 ($^{\circ}$)	相对强度
7.8	79.6%	27.5	8.1%
8.4	4.7%	27.7	8.1%
10.9	37.7%	28.2	18.8%
11.9	1.9%	28.9	7.6%
12.5	5.9%	29.2	6.9%
12.7	7.1%	29.5	1.4%
13.7	5.8%	29.8	11.5%
14.0	27.1%	30.0	4.1%
15.6	28.3%	30.2	2.2%
16.5	71.0%	30.5	9.1%
16.8	10.9%	30.8	3.9%
17.0	52.8%	31.1	1.9%
17.6	5.9%	31.9	4.1%
17.9	53.0%	32.3	5.5%
19.2	44.9%	32.4	2.2%
19.9	9.8%	33.1	8.6%
20.2	89.6%	33.3	8.6%
20.4	4.7%	33.8	2.5%
21.2	39.4%	33.9	3.4%
21.6	1.6%	34.1	2.8%
21.9	3.0%	34.5	1.3%
22.3	100.0%	34.9	2.5%
22.5	29.6%	35.0	4.2%
23.2	28.9%	35.7	3.4%
23.3	35.8%	35.9	8.4%
23.9	20.8%	36.3	12.6%
24.1	72.1%	36.5	2.3%
24.5	56.8%	37.2	1.1%
25.0	6.0%	37.4	1.7%
25.3	14.1%	38.1	2.3%
25.6	28.3%	38.2	4.1%
26.0	14.1%	38.4	2.2%
26.4	23.0%	38.5	1.5%
26.8	4.8%		

[0101] 实施例4:拉尼兰诺(无定形形式)

[0102] 通过在50 $^{\circ}$ C下将实施例2中获得的1g拉尼兰诺(晶型 β)溶解于35ml丙酮中,制备均匀溶液。然后在50 $^{\circ}$ C下将溶液完全真空蒸发。随后回收固相,在室温下真空干燥过夜,并在-26 $^{\circ}$ C储存。

[0103] 拉尼兰诺的无定形形式通过PXRD进行表征(见图6)。

[0104] 实施例5:稳定性测试

[0105] 在各种溶剂(例如丙酮、乙醇、乙酸乙酯、乙酸、甲乙酮和甲基异丁基酮)中进行竞争性浆料测试。

[0106] 对于每种溶剂,制备拉尼兰诺晶型 β (如实施例2中获得的)的饱和溶液。将等量的拉尼兰诺晶型 α 和拉尼兰诺晶型 β 放入小瓶中(50mg+50mg),然后加入预先制备的250 μ L饱和溶液(通过0.2 μ m的H-PTFE过滤器过滤所回收的)。在室温下搅拌混合物,搅拌开始后立即取固体样品,并在24小时后取固体样品,通过PXRD分析以确定存在的固体晶型。结果示于表2中。

[0107] 表2

溶剂	存在的晶型	存在的晶型
	T0	T0 + 24h
[0108] 丙酮	晶型 α +晶型 β	晶型 β
乙醇	晶型 α +晶型 β	晶型 β
乙酸乙酯	晶型 α +晶型 β	晶型 β
乙酸	晶型 α +晶型 β	晶型 β
甲乙酮	晶型 α +晶型 β	晶型 β
甲基异丁基酮	晶型 α +晶型 β	晶型 β

[0109] 可以看出,24小时后,在所有考虑的溶剂中都观察到向拉尼兰诺晶型 β 的完全转化。因此,晶型 β 是室温下最稳定的形式。

[0110] 实施例7:压缩测试

[0111] 对拉尼兰诺的晶型(α 、 β)和无定形形式进行压缩测试。

[0112] 将100mg的每种样品放入13mm模具的砧座之间,并使样品经受10吨压力,持续15分钟。然后,将获得的颗粒解压并通过PXRD进行分析,以监测样品的晶体结构的变化。

[0113] 对于拉尼兰诺晶型 α (见图15),压缩后观察到衍射峰的展宽、它们的强度的减弱、以及可能对应于由转化为晶型 β 引起的峰偏移的额外信号。还突出显示了无定形材料的特征信号。

[0114] 对于拉尼兰诺晶型 β (衍射图谱未示出),压缩后观察到结晶度的降低(峰展宽、强度减弱),但观察到固体形式没有显著变化。

[0115] 对于无定形形式(衍射图谱未示出),压缩后检测到对应于晶型 β 的弱衍射信号,表明样品开始结晶。

[0116] 实施例8:拉尼兰诺晶型 β 与W0 2007/026097的实施例117中获得的拉尼兰诺的对比

[0117] 按照W0 2007/026097的实施例117中描述的方法制备拉尼兰诺。以约75%的产率获得白色无定形粉末,熔点(在Kofler台上测得)在74°C-76°C范围内。发现获得的产物为无定形,其PXRD图谱与图6所示的图谱相当。

[0118] 实施例9:拉尼兰诺晶型 β 与W0 2022/122014中公开的固体形式的对比

[0119] 对W0 2022/122014中描述固体形式(即形式CSI(实施例2和实施例3)、形式CSII(实施例5和实施例6)以及形式CSIV(实施例7))的PXRD图谱进行数字化,然后(通过叠加)将其与拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱(如图1所示)进行比较。结果示于图16至图17(CSI)、图18至图19(CSII)和图20(CSIV)中。从这些图中可以得出结论,W0 2022/122014中描述的PXRD图谱均与拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱不匹配。

[0120] 实施例10:拉尼兰诺晶型 β 与W0 2022/143479中公开的固体形式的对比

[0121] 将W0 2022/143479中描述的固体形式(即拉尼兰诺肉桂酰胺共晶(实施例1至实施例6)、拉尼兰诺对甲苯磺酸共晶(实施例7至实施例11)、拉尼兰诺三羟甲基氨基甲烷盐(实施例12至实施例16)以及形式A(实施例17至实施例20))的PXRD图谱进行数字化,然后(通过叠加)将其与拉尼兰诺晶型 β 的PXRD图谱(如图1所示)进行比较。结果示于图21中。由该图中

可以得出结论,WO 2022/143479中描述的PXR D图谱均与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱不匹配。相比之下,如图22所示,WO 2022/143479中描述的形式A的PXR D图谱与拉尼兰诺晶型 α 的PXR D图谱(如图6所示)基本匹配。

[0122] 实施例11:拉尼兰诺晶型 β 与WO 2022/258060中公开的固体形式的对比

[0123] 将WO 2022/258060中描述的固体形式(即拉尼兰诺固体形式CM-A、CM-B、CM-C、CM-D、CM-E、CM-F、CM-G和CM-I)的PXR D图谱进行数字化,然后(通过叠加)将其与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱(如图1所示)进行比较。结果示于图23(形式CM-A、CM-B和CM-F)和图24(形式CM-C、CM-D、CM-E、CM-G和CM-I)中。从这些图中可以得出结论,WO 2022/258060中描述的PXR D图谱均与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱不匹配。此外,WO 2022/258060中描述的固体形式的PXR D图谱也与拉尼兰诺晶型 α 的PXR D图谱(数据未示出)不匹配。

[0124] 实施例12:拉尼兰诺晶型 β 与WO 2022/261410中公开的固体形式的对比

[0125] 将WO 2022/261410中描述的固体形式(即拉尼兰诺形式LN-1、LN-2、LN-3和LN-4)的PXR D图谱进行数字化,然后(通过叠加)将其与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱(如图1所示)进行比较。结果示于图25中。由该图中可以得出结论,WO 2022/261410中描述的PXR D图谱均与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱不匹配。相比之下,如图26所示,WO 2022/261410中描述的形式LN-1的PXR D图谱与拉尼兰诺晶型 α 的PXR D图谱(如图6所示)基本匹配。

[0126] 实施例13:拉尼兰诺晶型 β 与WO 2023/016319中公开的固体形式的对比

[0127] 将WO 2023/016319中描述的固体形式(即拉尼兰诺形式CSV(实施例2和实施例3)以及CSIII)的PXR D图谱进行数字化,然后(通过叠加)将其与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱(如图1所示)进行比较。结果示于图27中。由该图中可以得出结论,WO 2023/016319中描述的PXR D图谱均与拉尼兰诺晶型 β 的PXR D图谱不匹配。此外,WO 2023/016319中描述的固体形式的PXR D图谱也与拉尼兰诺晶型 α 的PXR D图谱(数据未示出)不匹配。

[0128] 实施例14:稳定性测试

[0129] 按照EMA指南(CPMP/ICH/2736/99,最新修订于2003年8月),对实施例2中获得的拉尼兰诺晶型 β 进行稳定性测试;因此,药物物质在以下条件下储存:

[0130] 在30°C/65%RH下6个月,

[0131] 在40°C/75%RH下6个月,以及

[0132] 在25°C/60%RH下12个月。

[0133] 在每个储存期结束时,通过PXR D和DSC对药物物质进行表征。在每种情况下,PXR D图谱均具有如图1所示的拉尼兰诺晶型 β 的特征,DSC曲线具有拉尼兰诺晶型 β 的特征(在182.3°C处的吸热峰),表明拉尼兰诺晶型 β 在长期储存中是稳定的。

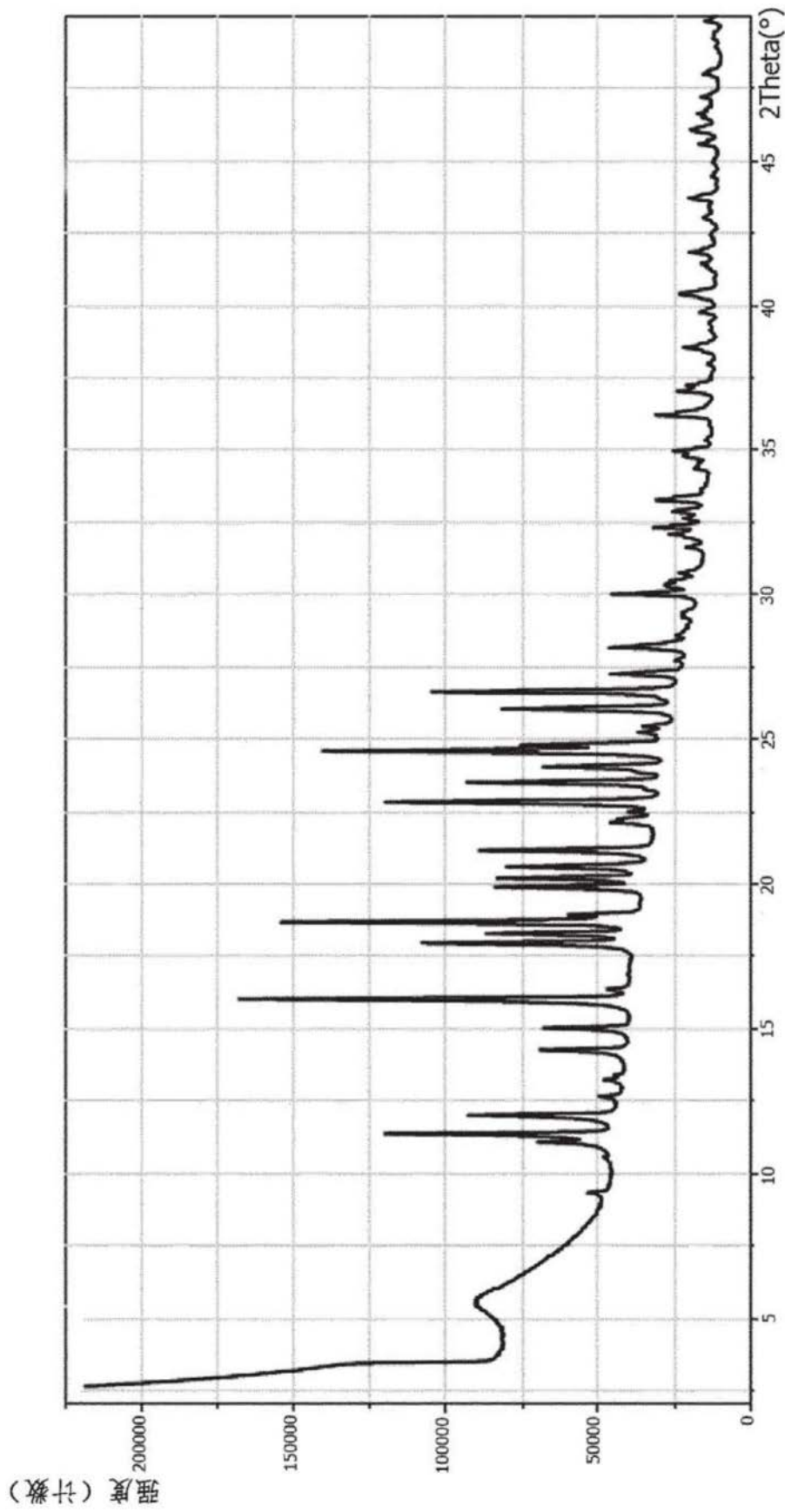


图1

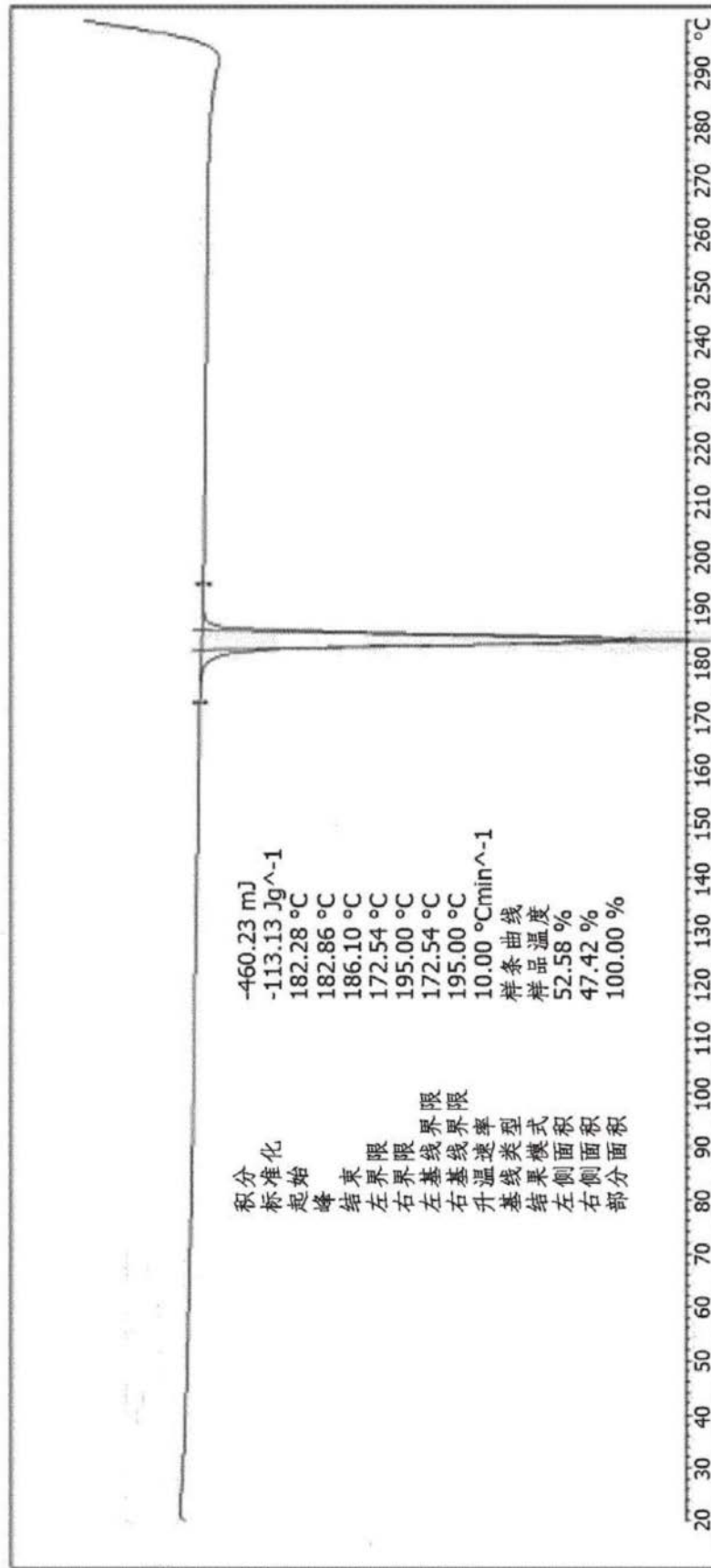


图2

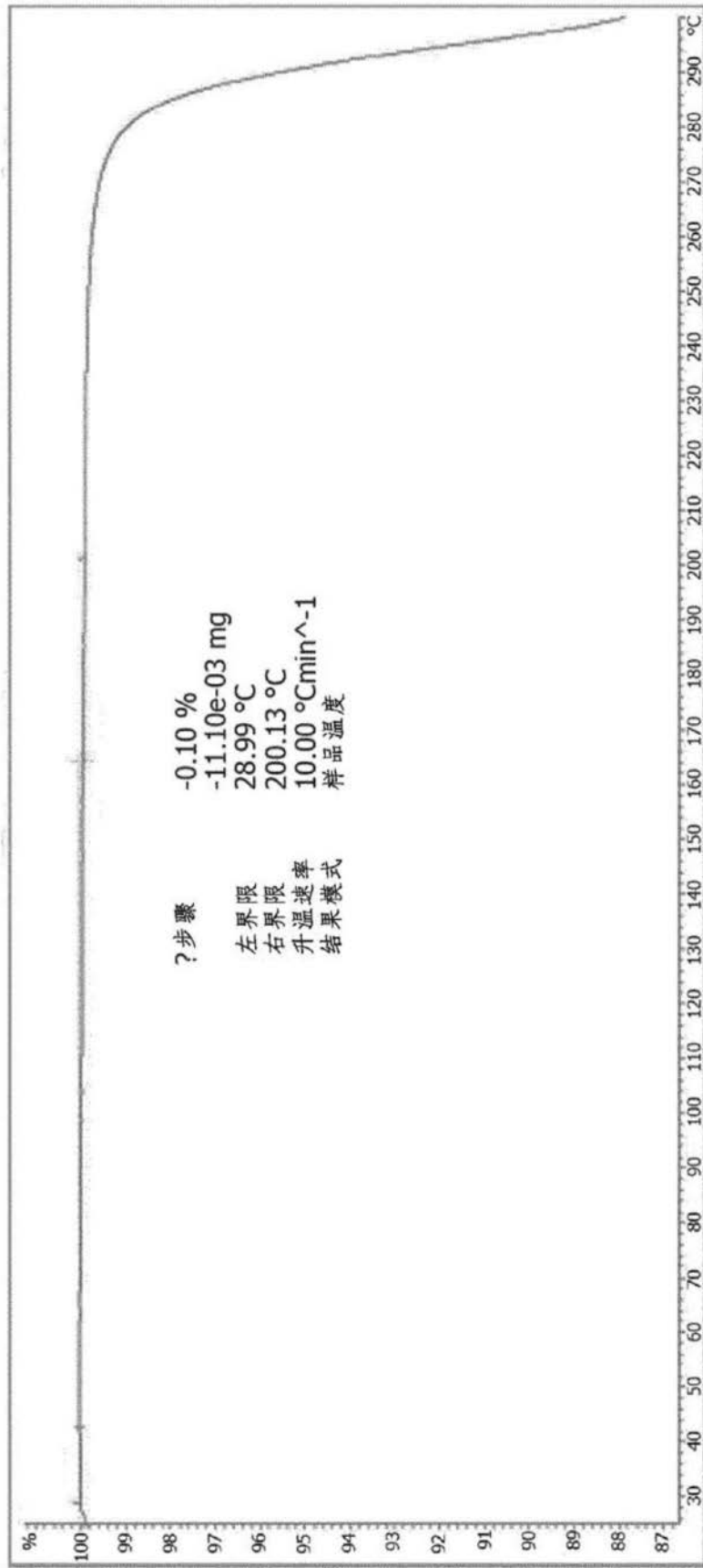


图3

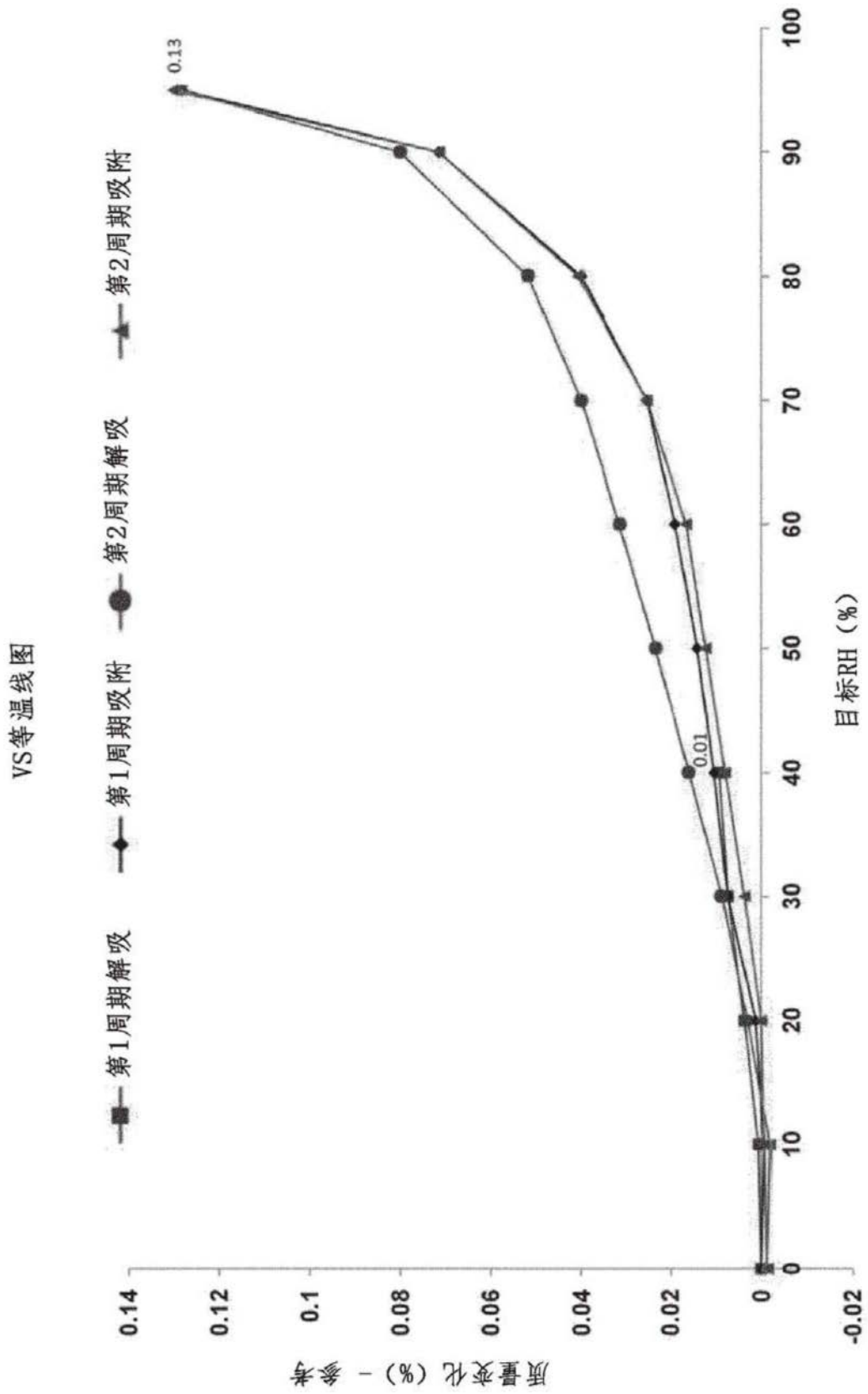


图4

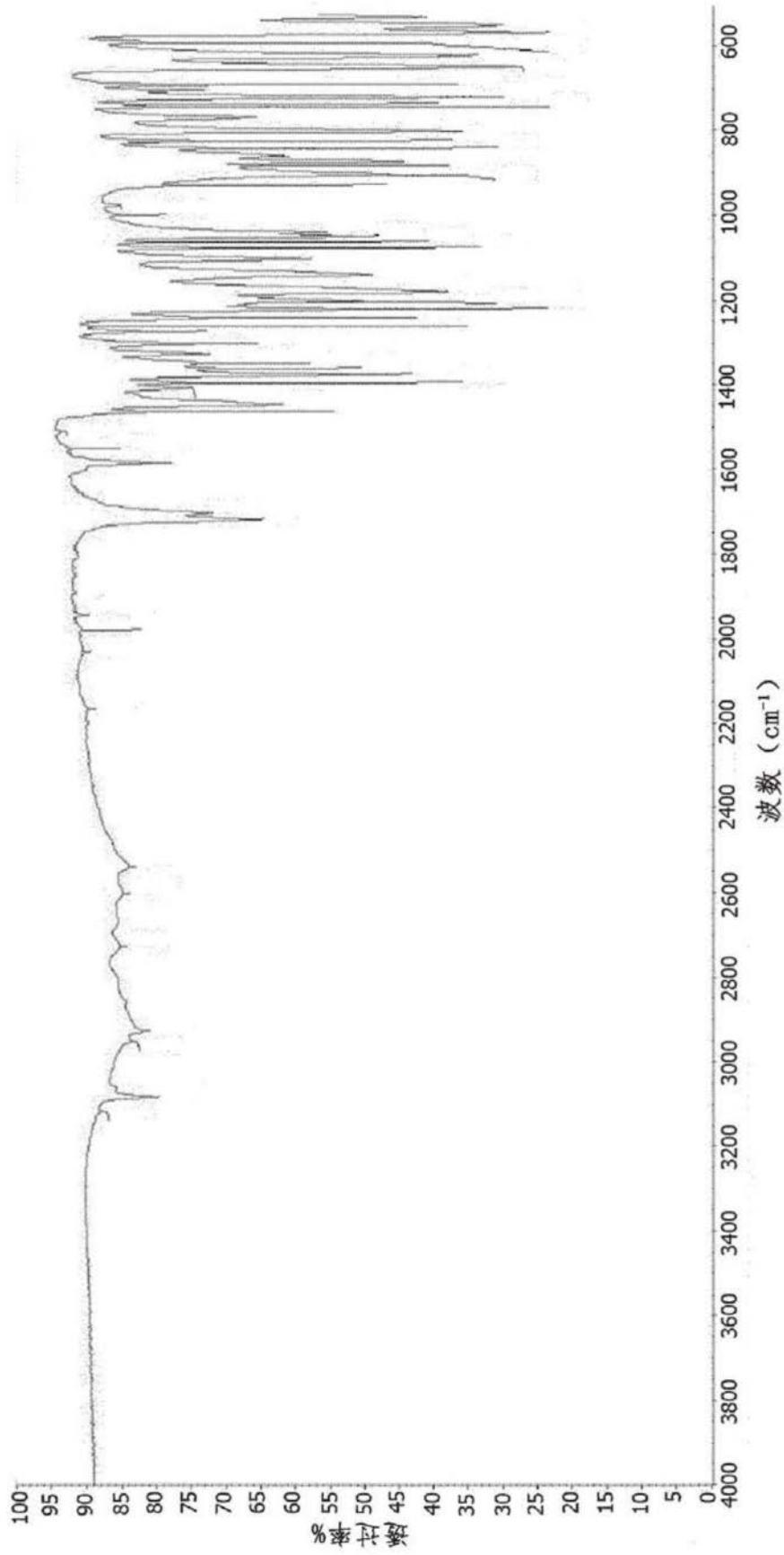


图5A

位置 (cm-1)	透过率 (%)	位置 (cm-1)	透过率 (%)	位置 (cm-1)	透过率 (%)
529.55	41.147	973.99	85.212	1393.16	75.569
548.63	30.456	996.63	84.796	1406.05	75.414
565.82	27.158	1038.11	55.947	1445	62.46
589.85	81.354	1047.15	51.589	1462.67	80.914
619.54	34.208	1062.33	81.823	1508.63	93.457
647.15	27.473	1075.51	73.452	1550.31	91.852
689.86	72.768	1101.69	58.493	1583.43	80.572
702.54	77.98	1138.71	49.411	1701.58	72.171
718.96	38.89	1177.7	37.876	1717.14	67.515
735.3	83.077	1200.22	50.453	1941.99	90.624
741.51	77.263	1208.69	66.768	1978.4	90.556
766.26	66.164	1219.86	53.711	2029.19	90.412
798.39	38.795	1240.39	72.444	2166.44	89.676
822.19	73.835	1260.75	88.704	2537.11	83.835
839.83	70.71	1272.63	81.826	2599.81	84.657
858.46	61.18	1301.78	74.393	2726.44	85.182
870.57	44.136	1325.23	73.2	2926.06	81.714
881	63.993	1347.72	73.881	2950.39	83.316
901.02	46.341	1360.34	70.733	3081.6	80.355
927.33	77.339	1374.07	52.166	3116.56	87.751
阈值: 93.667; 灵敏度: 81					

图5B

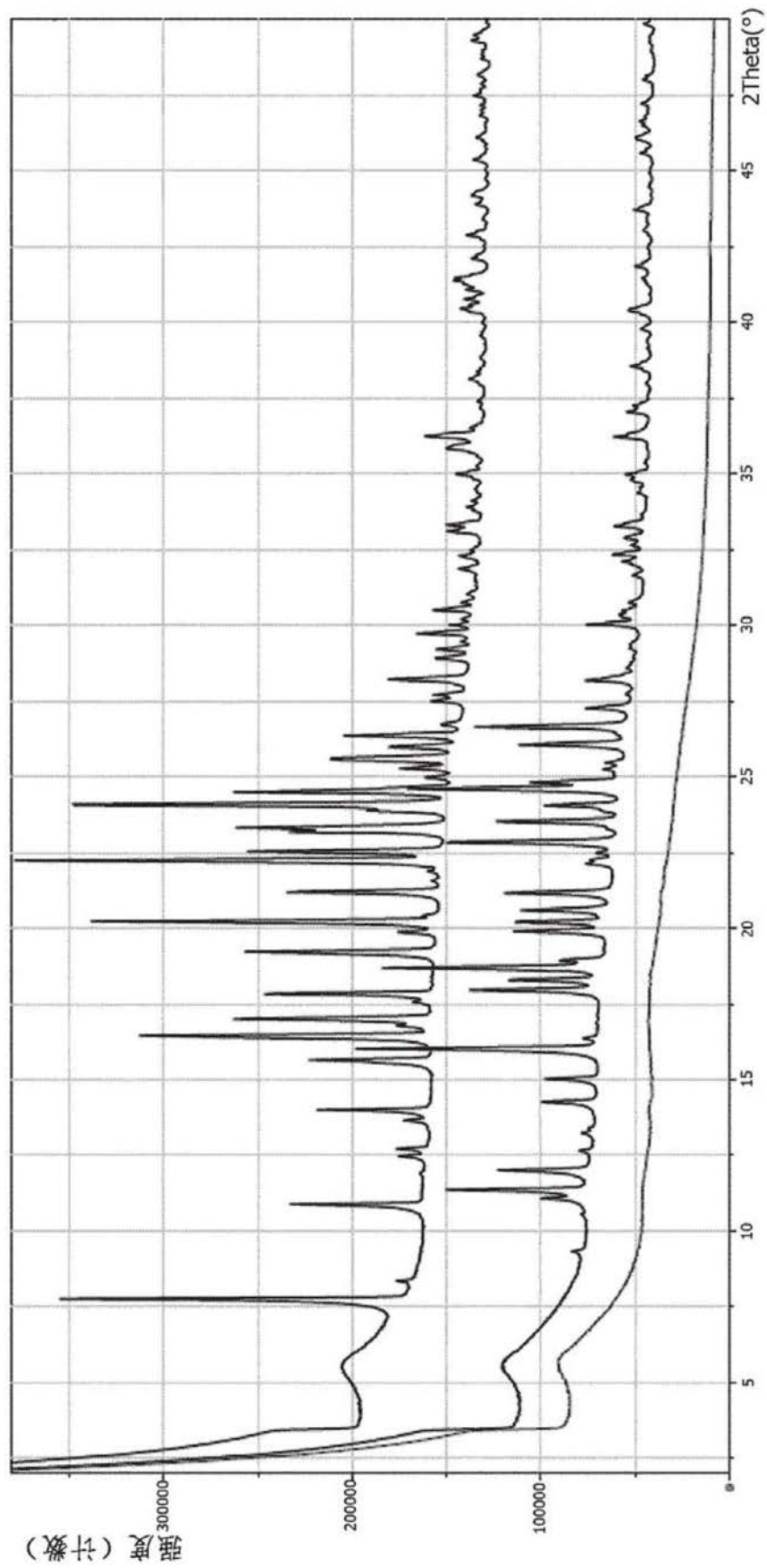


图6

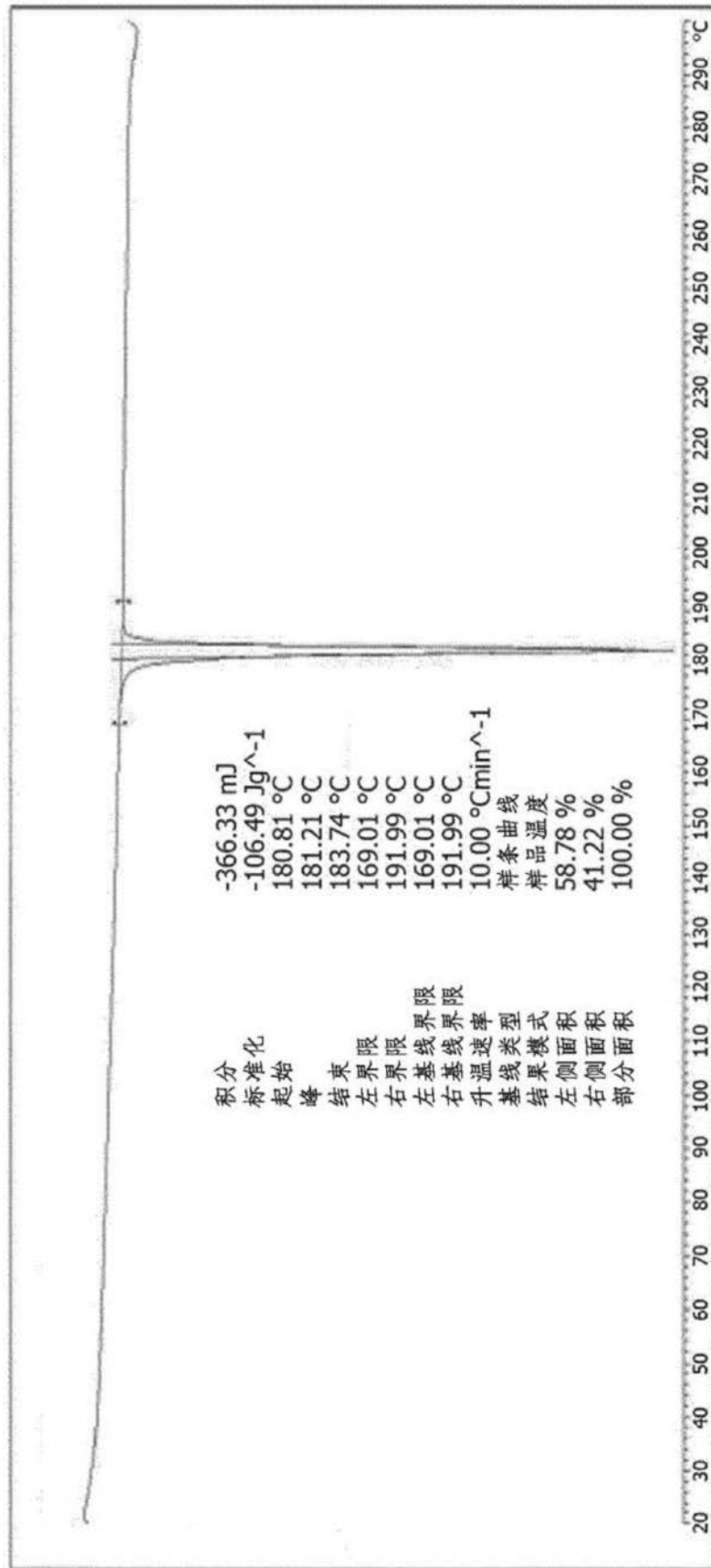


图7

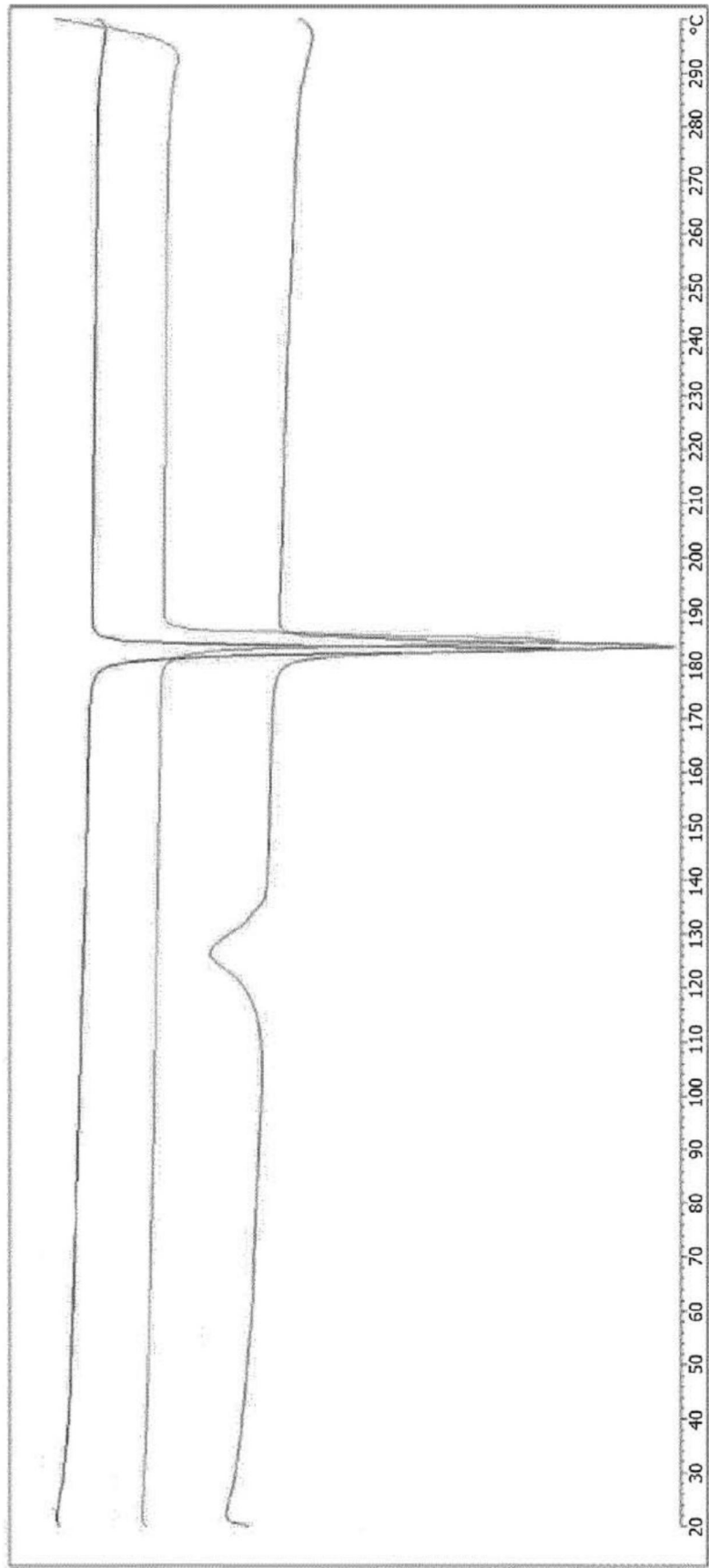


图8

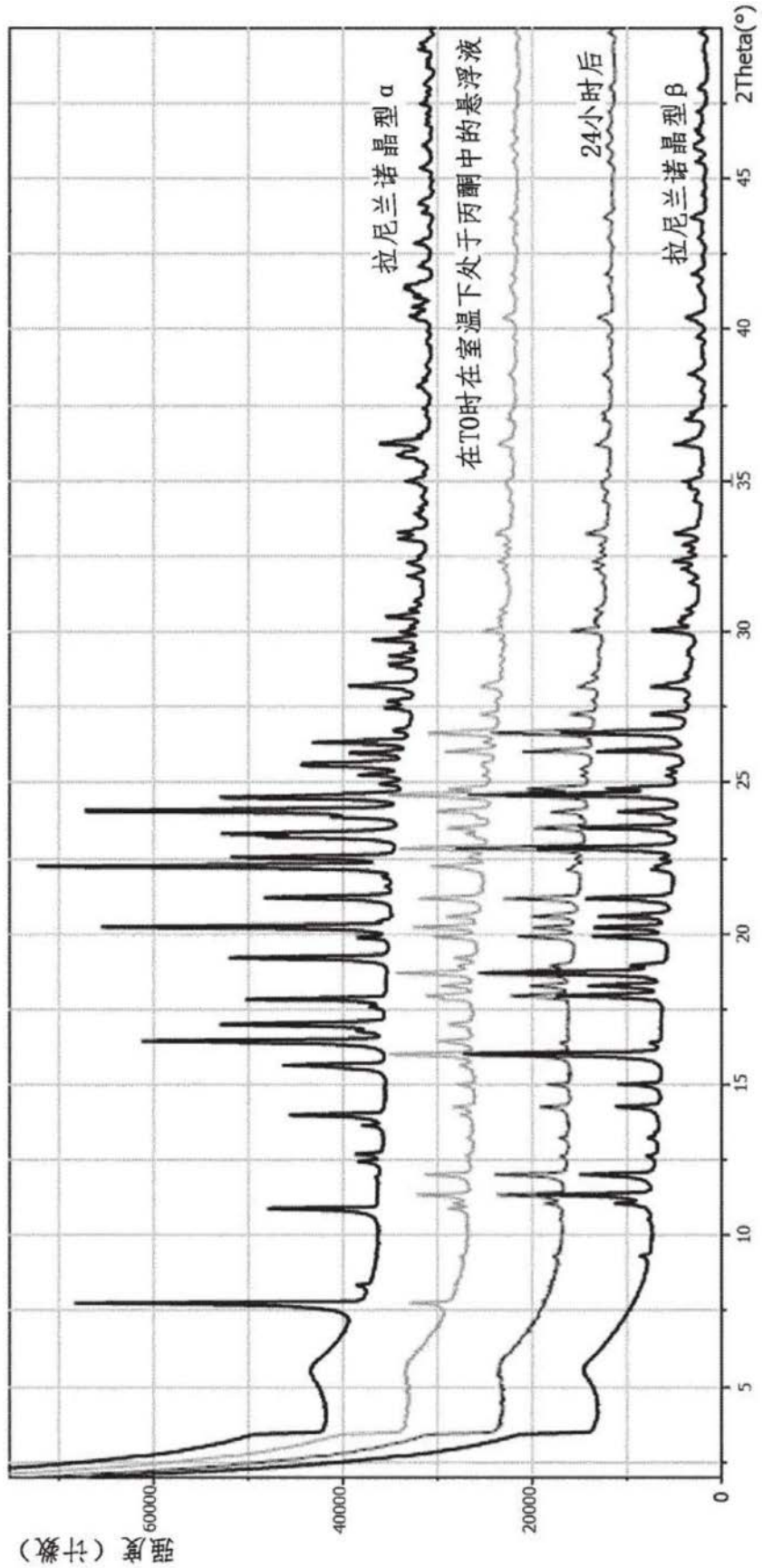


图9

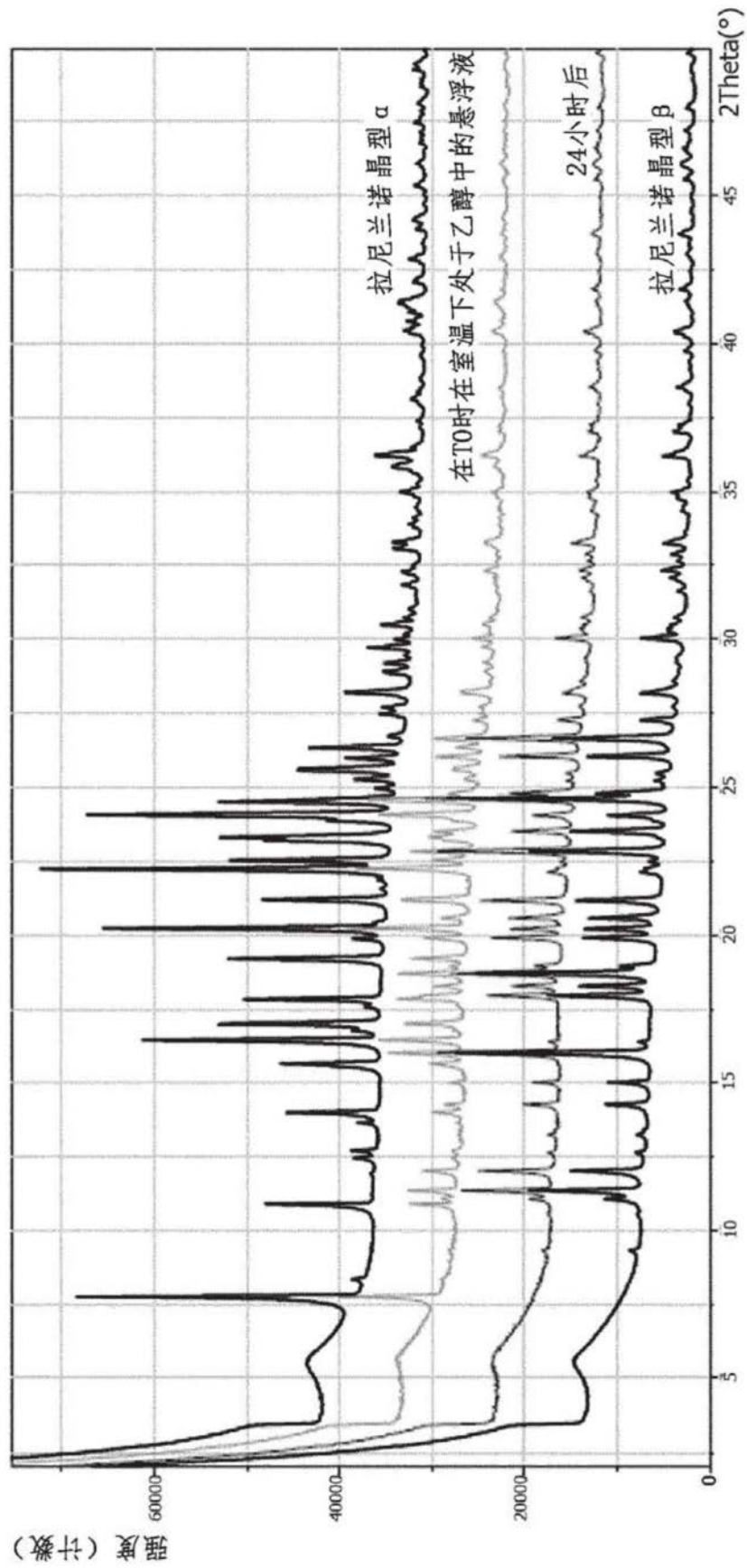


图10

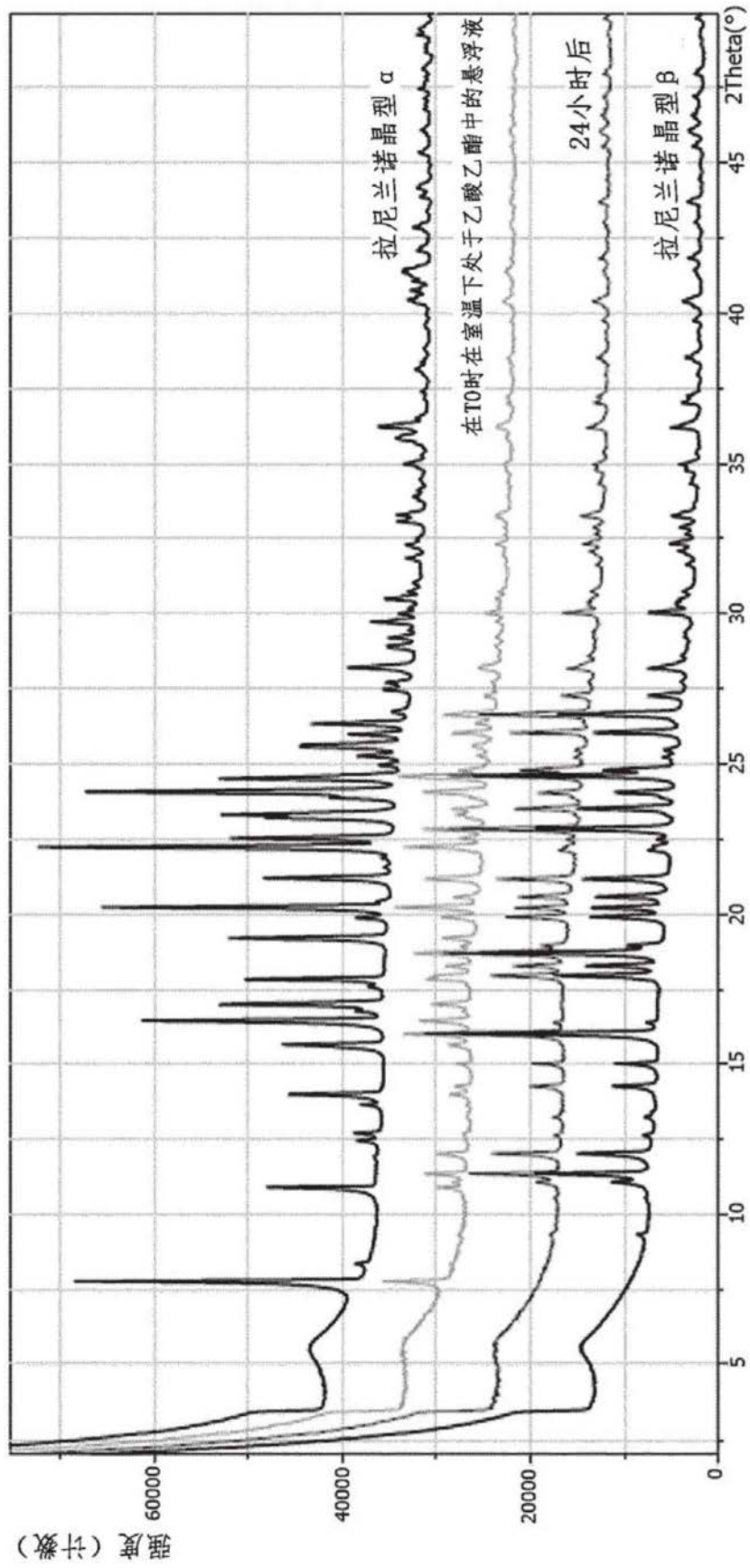


图11

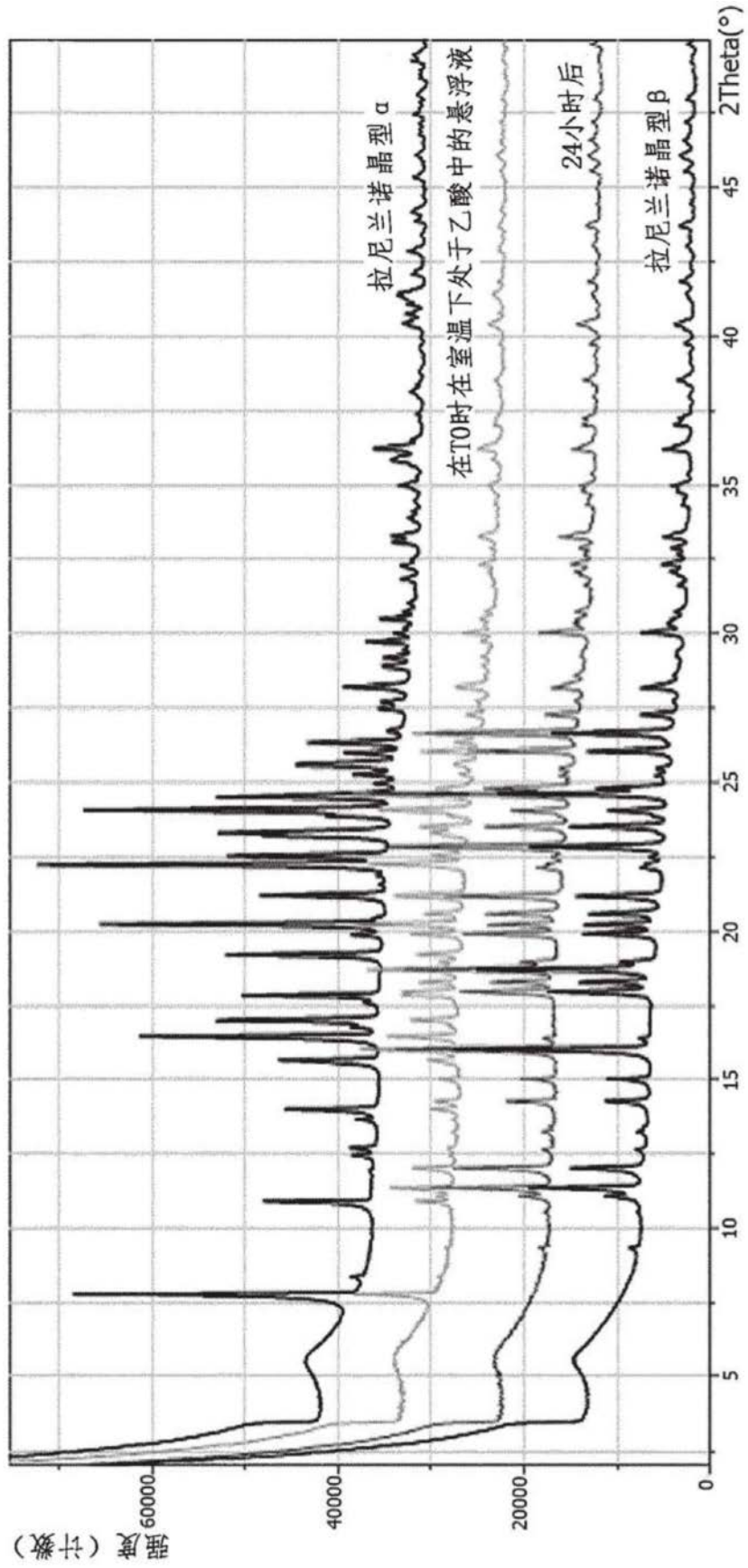


图12

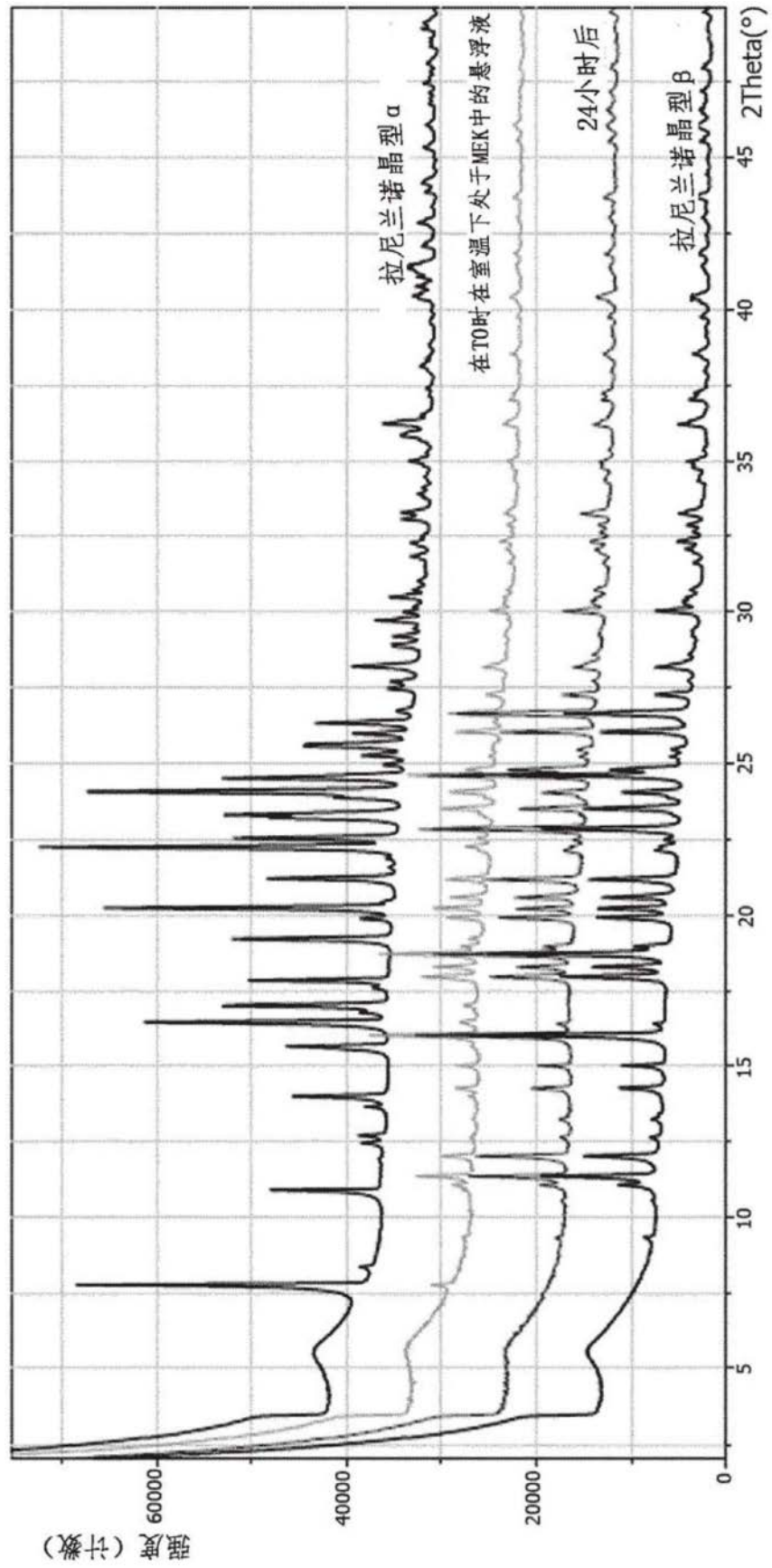


图13

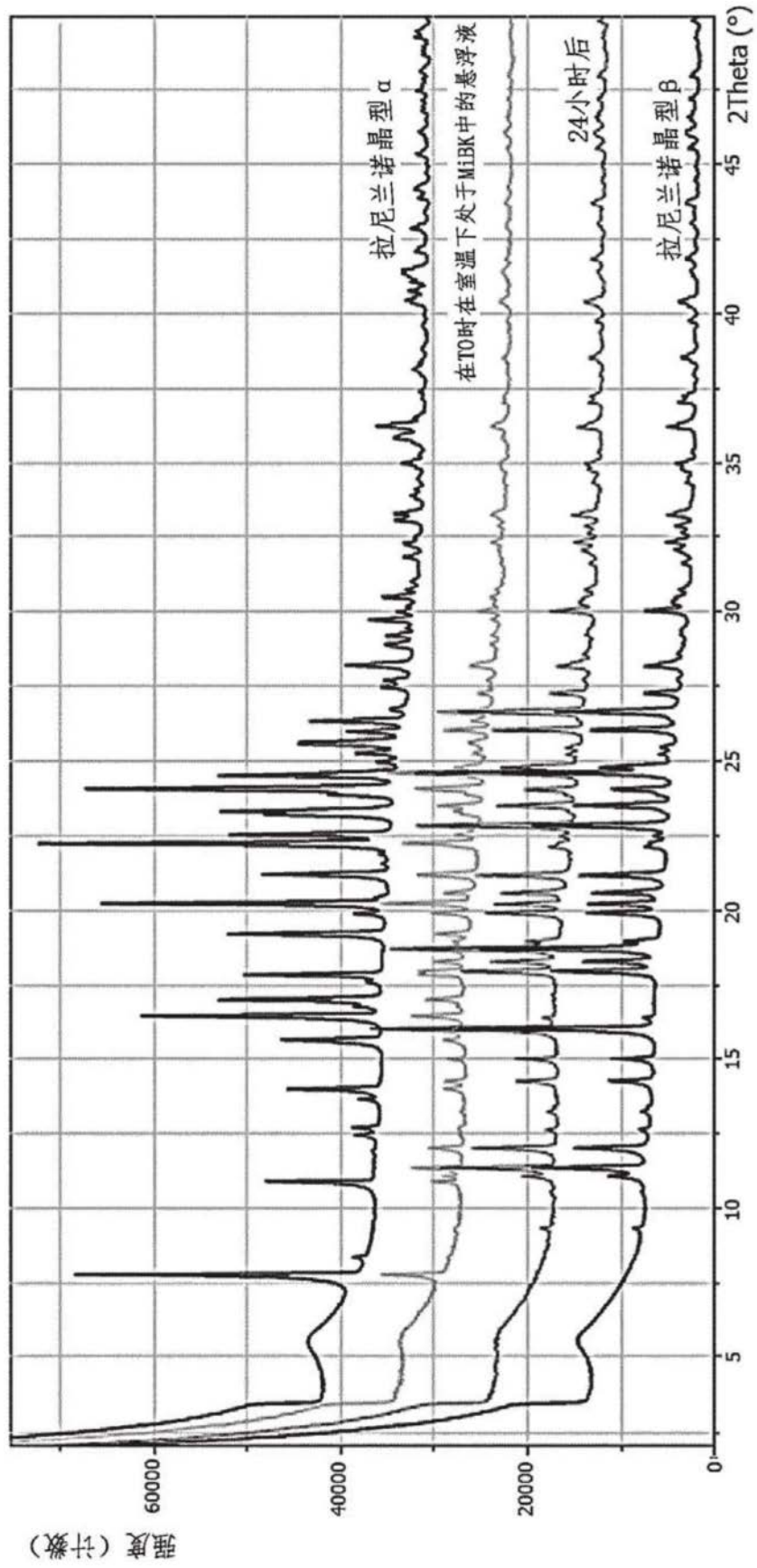


图14

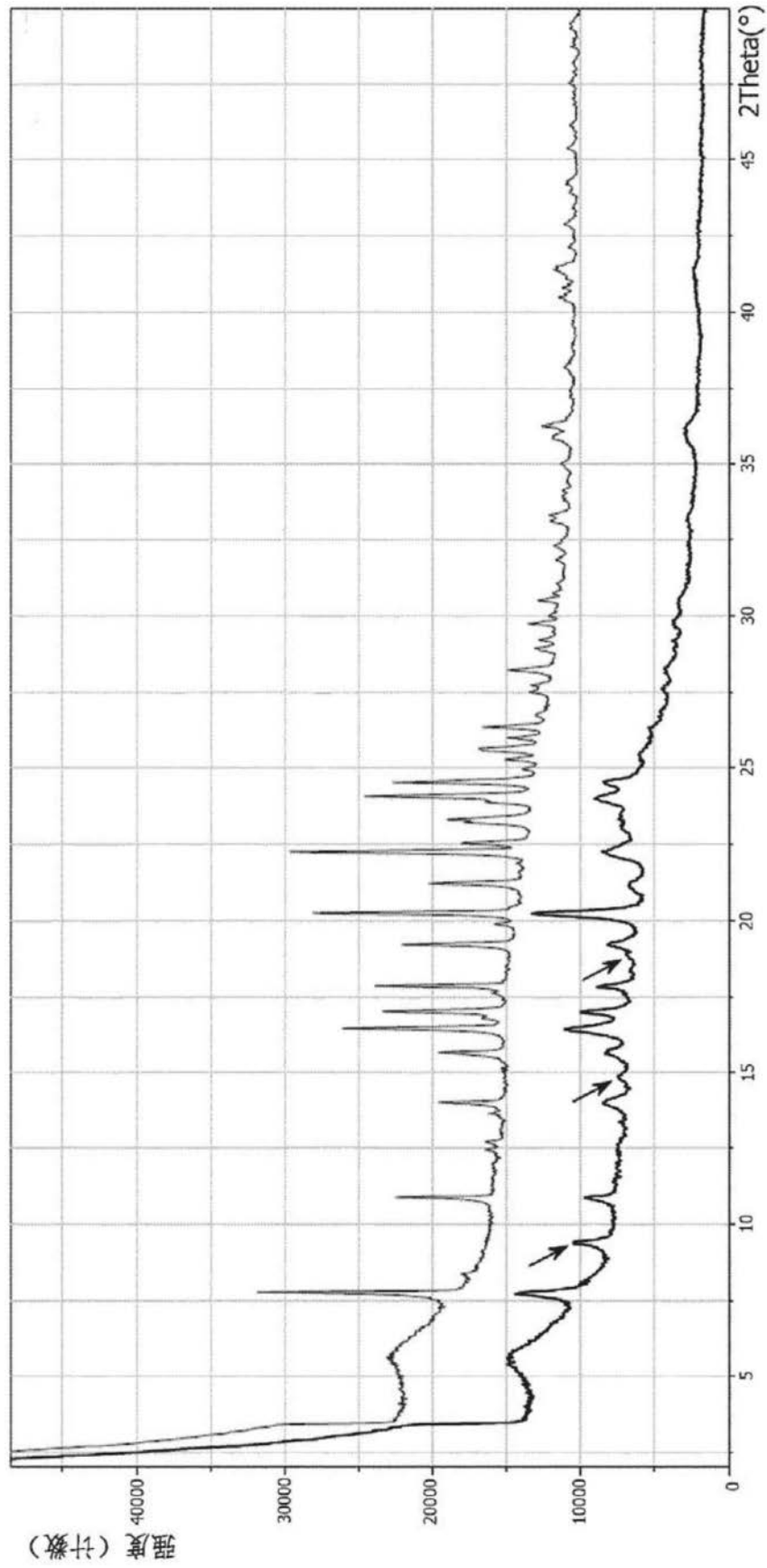


图15

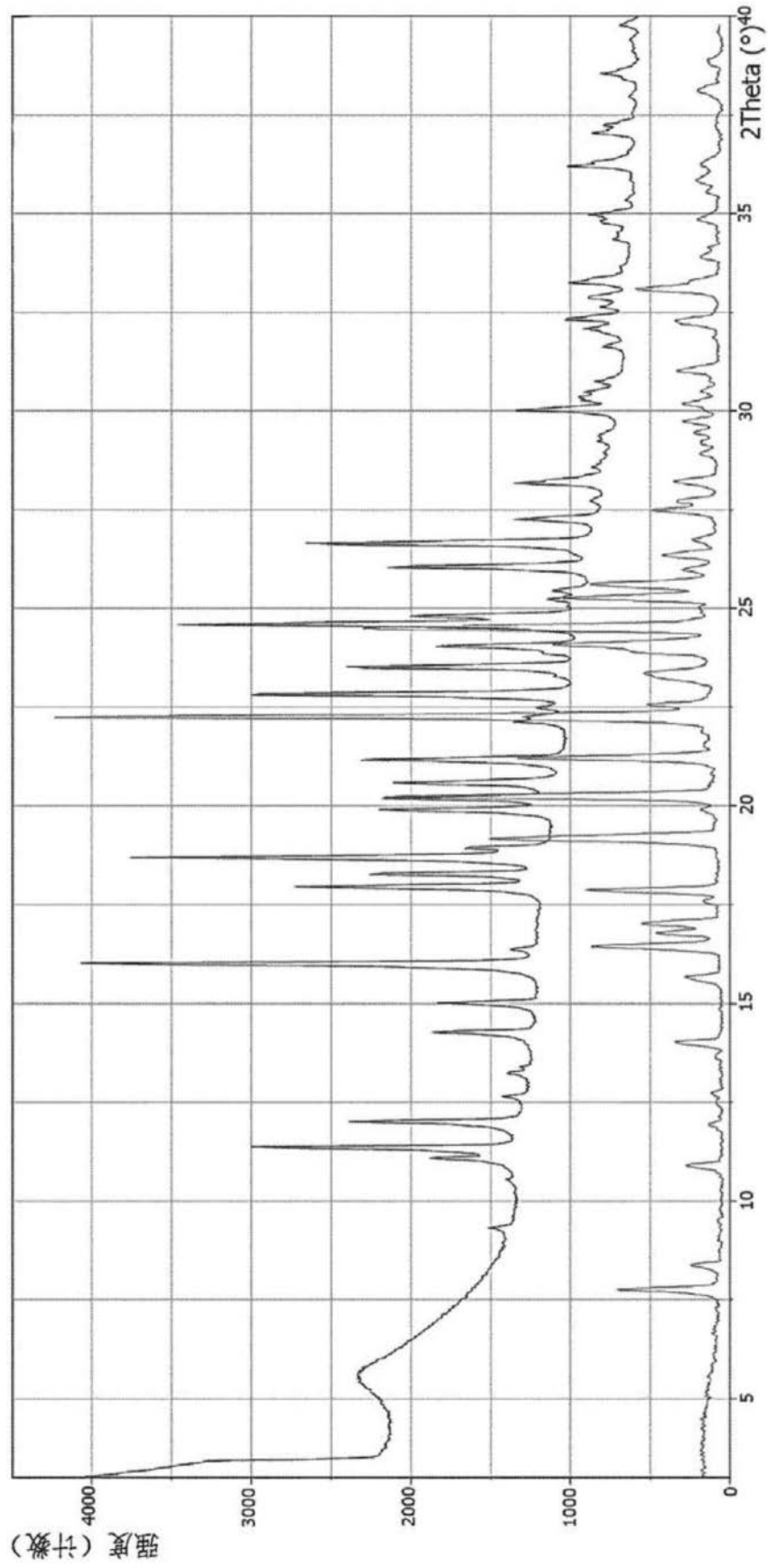


图16

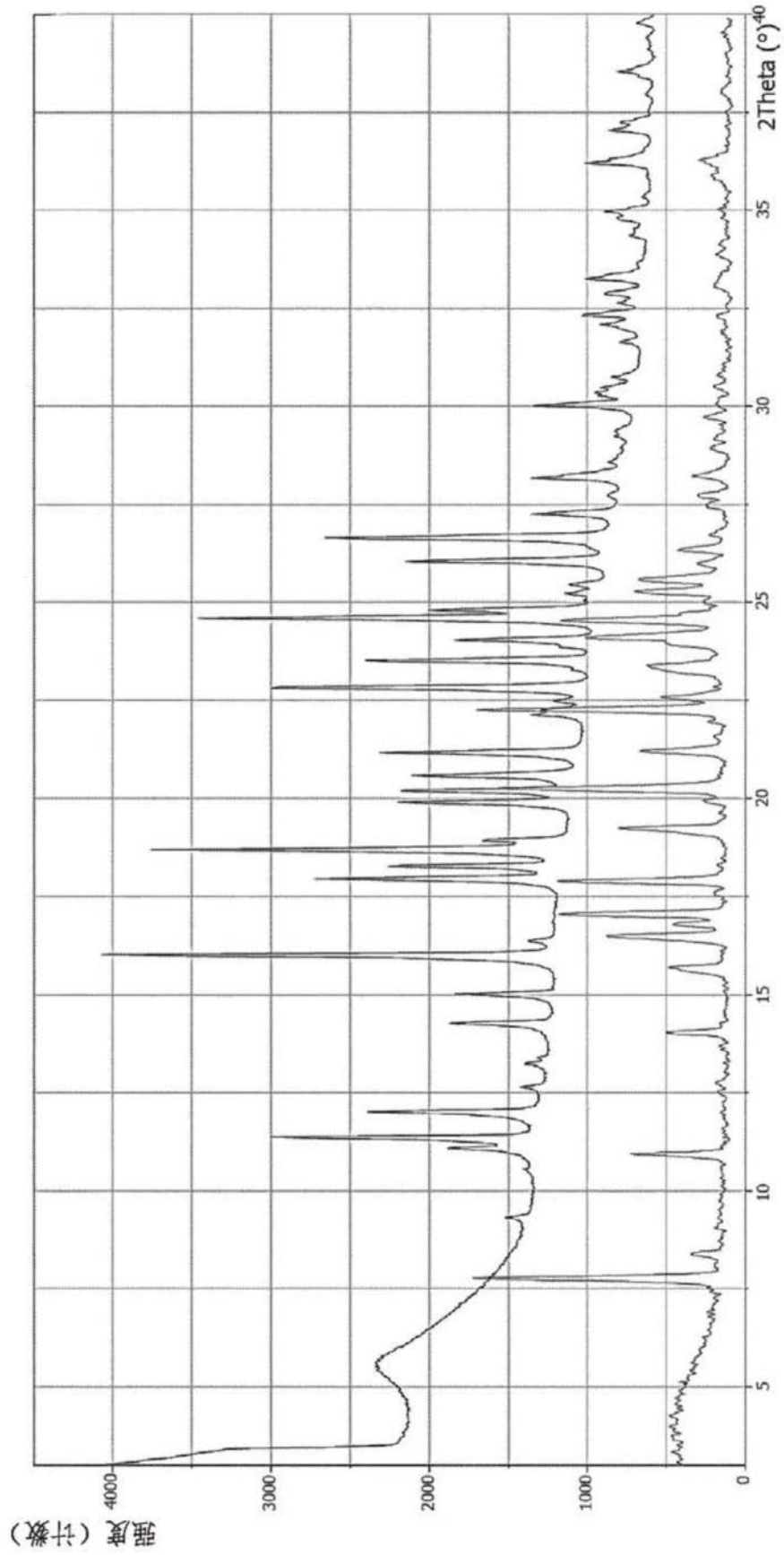


图17

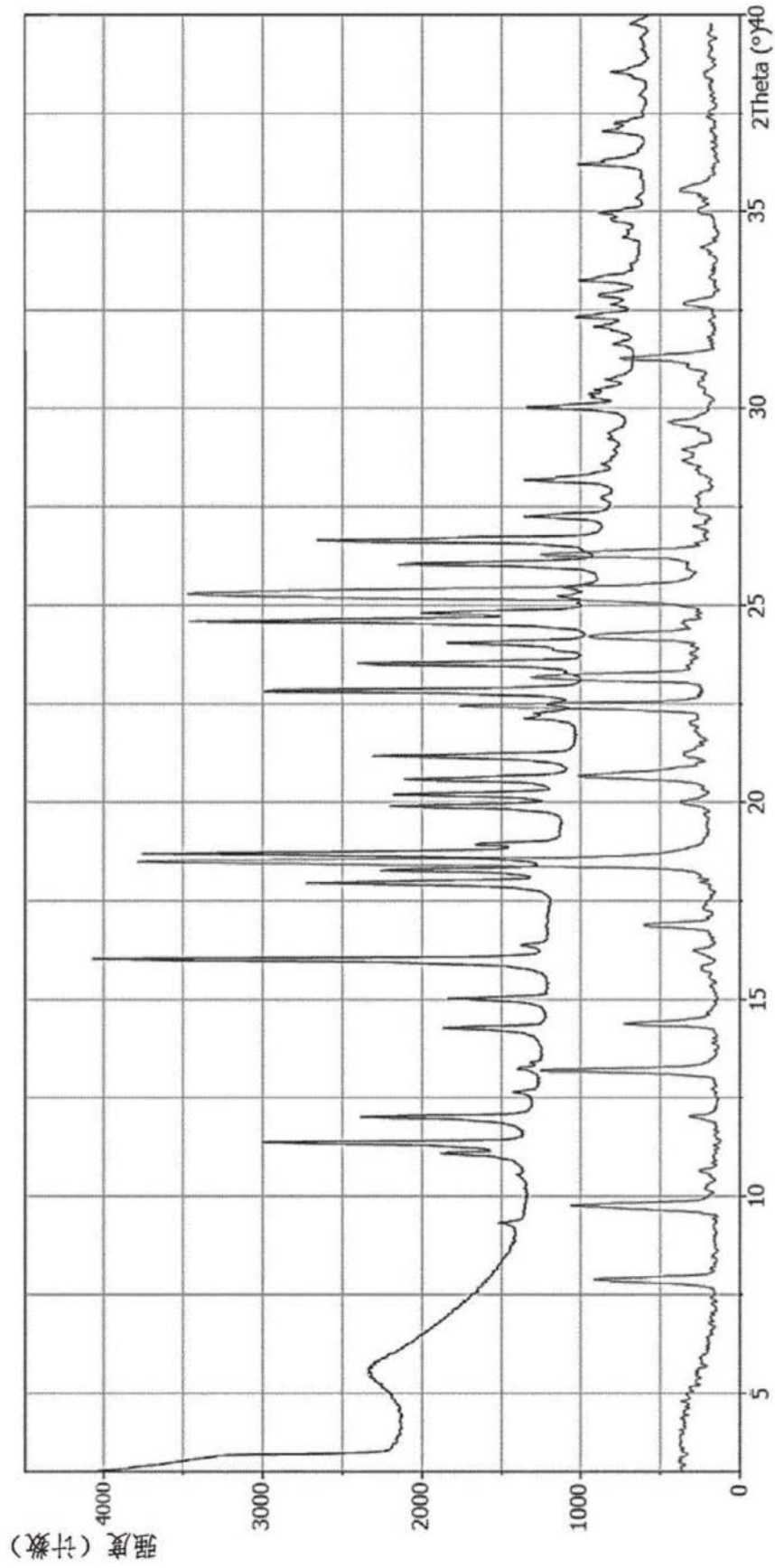


图18

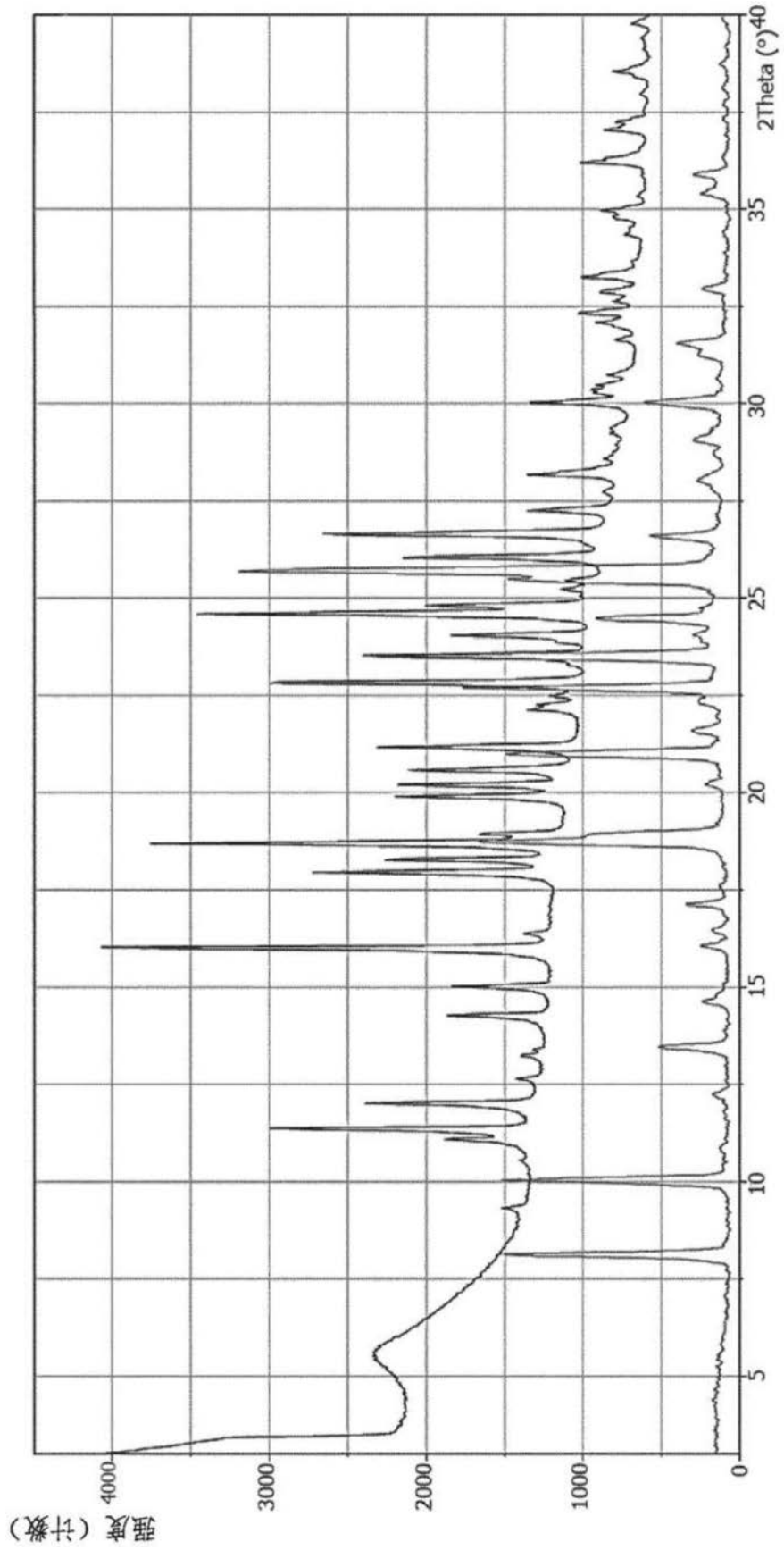


图19

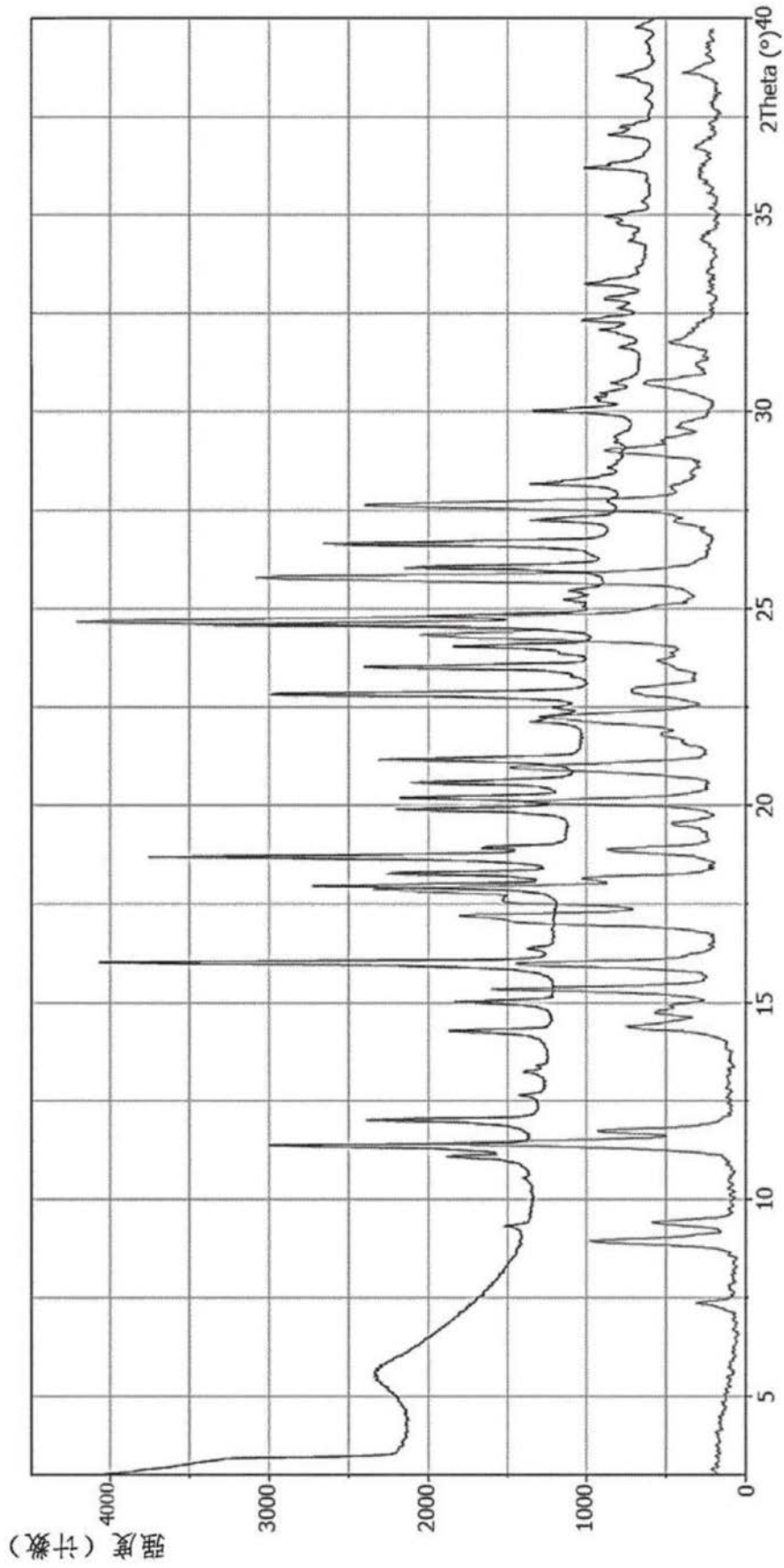


图20

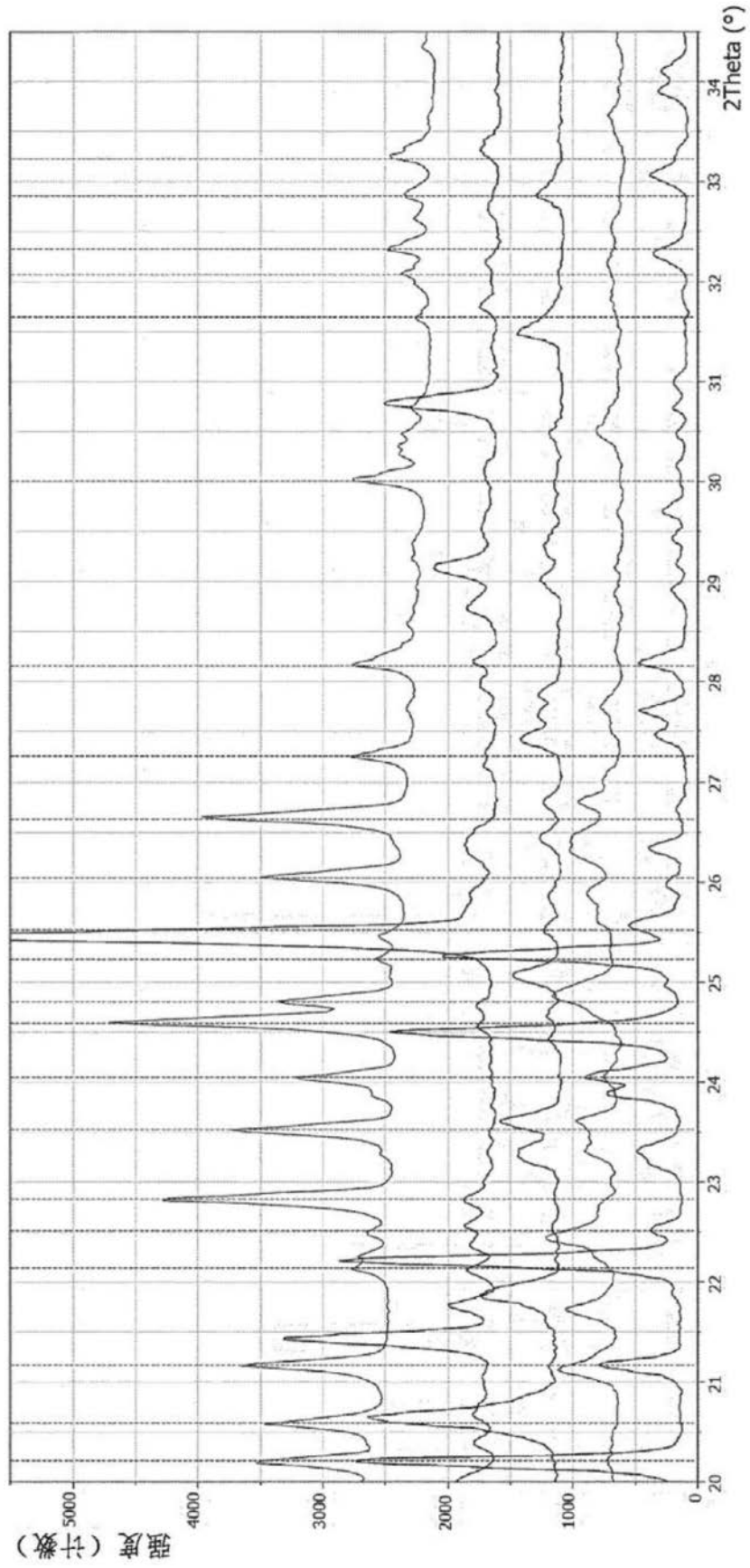


图21

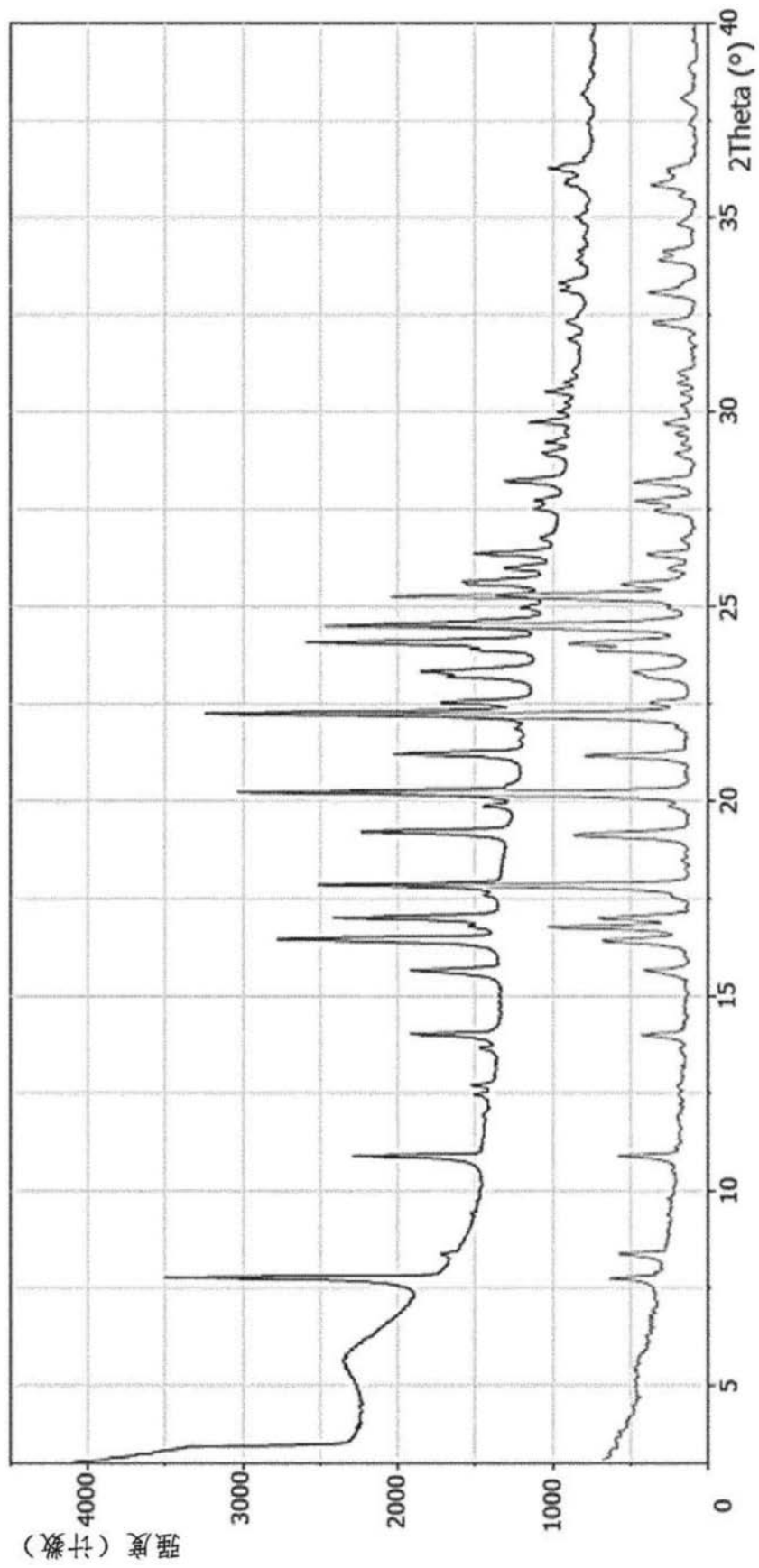


图22

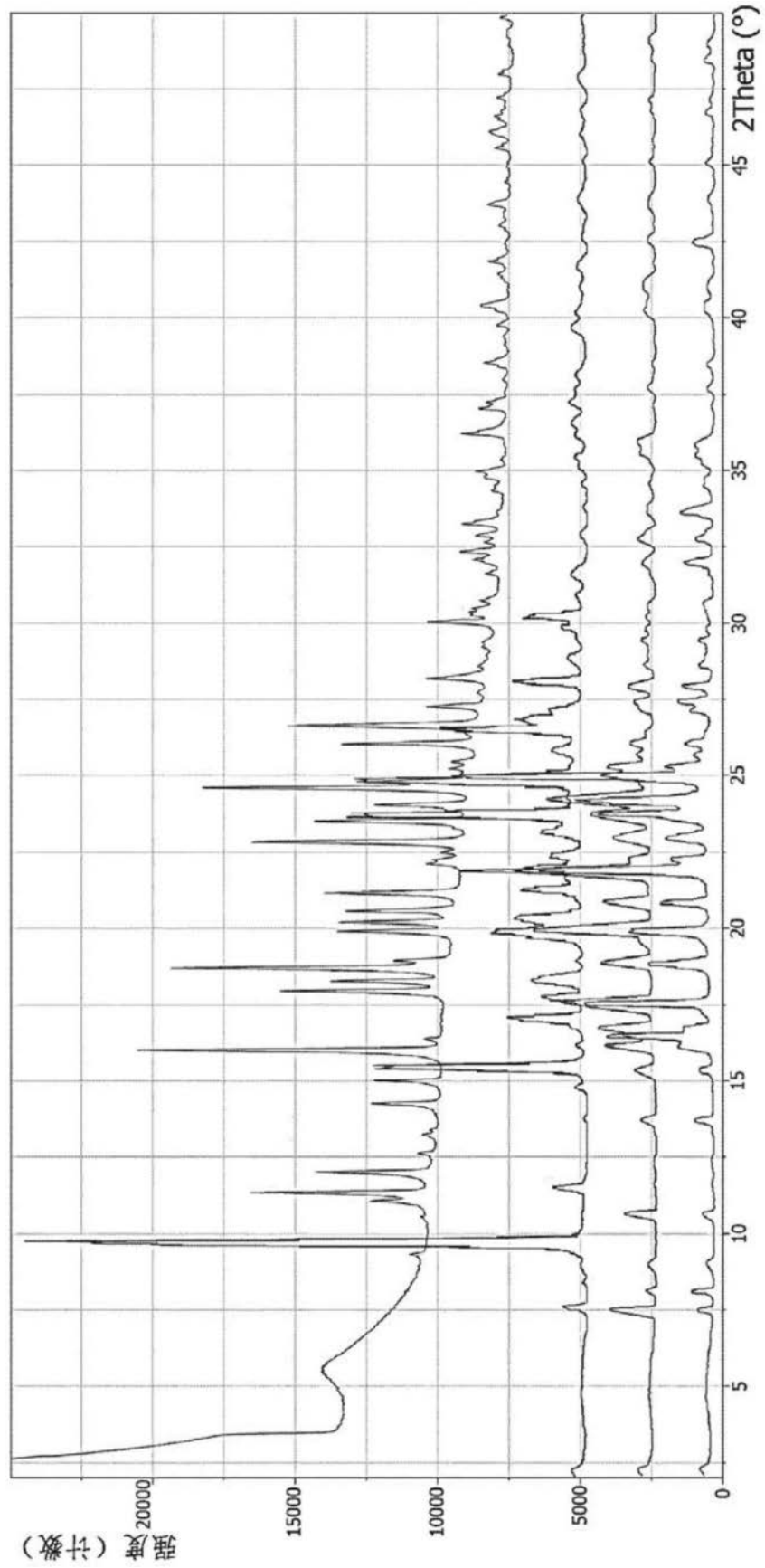


图23

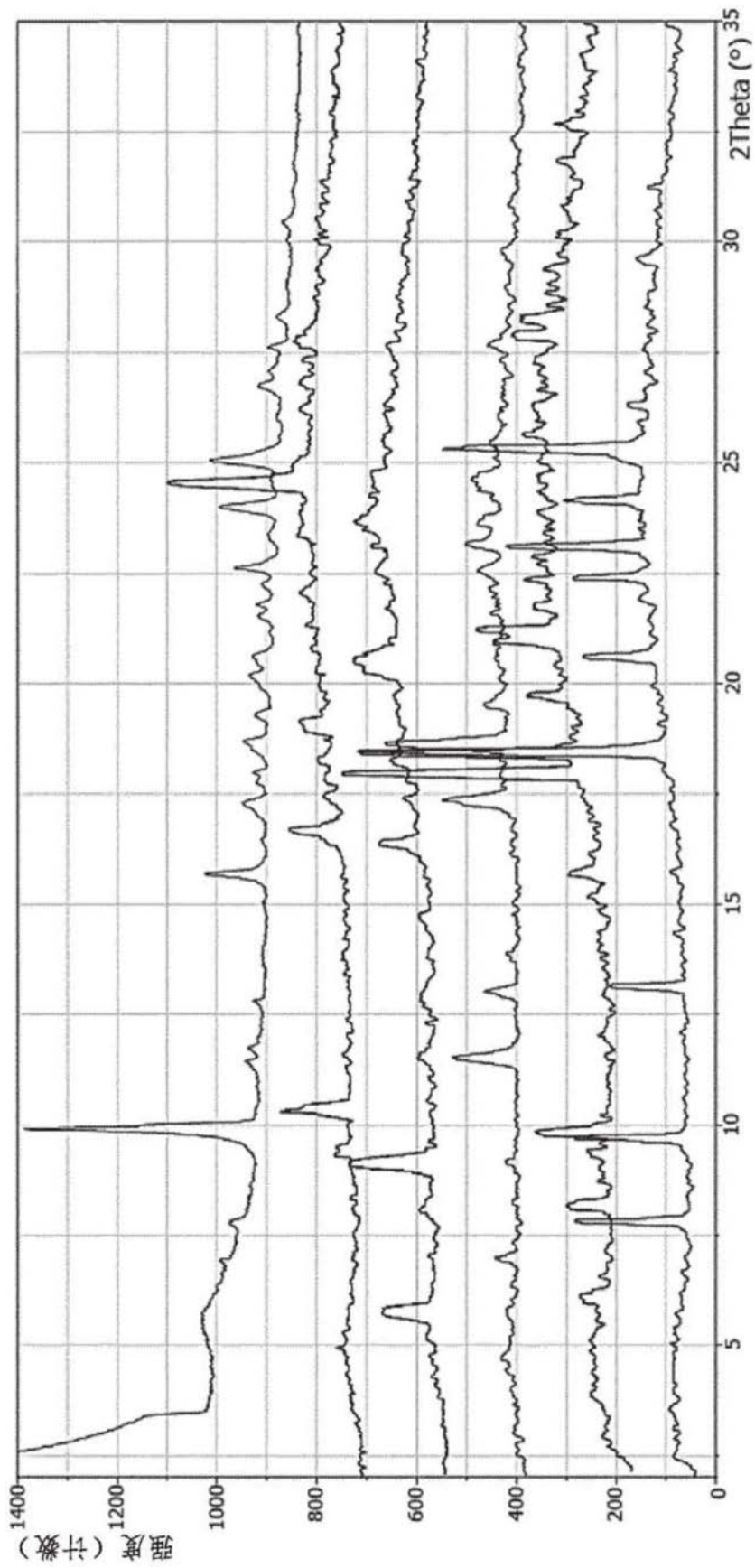


图24

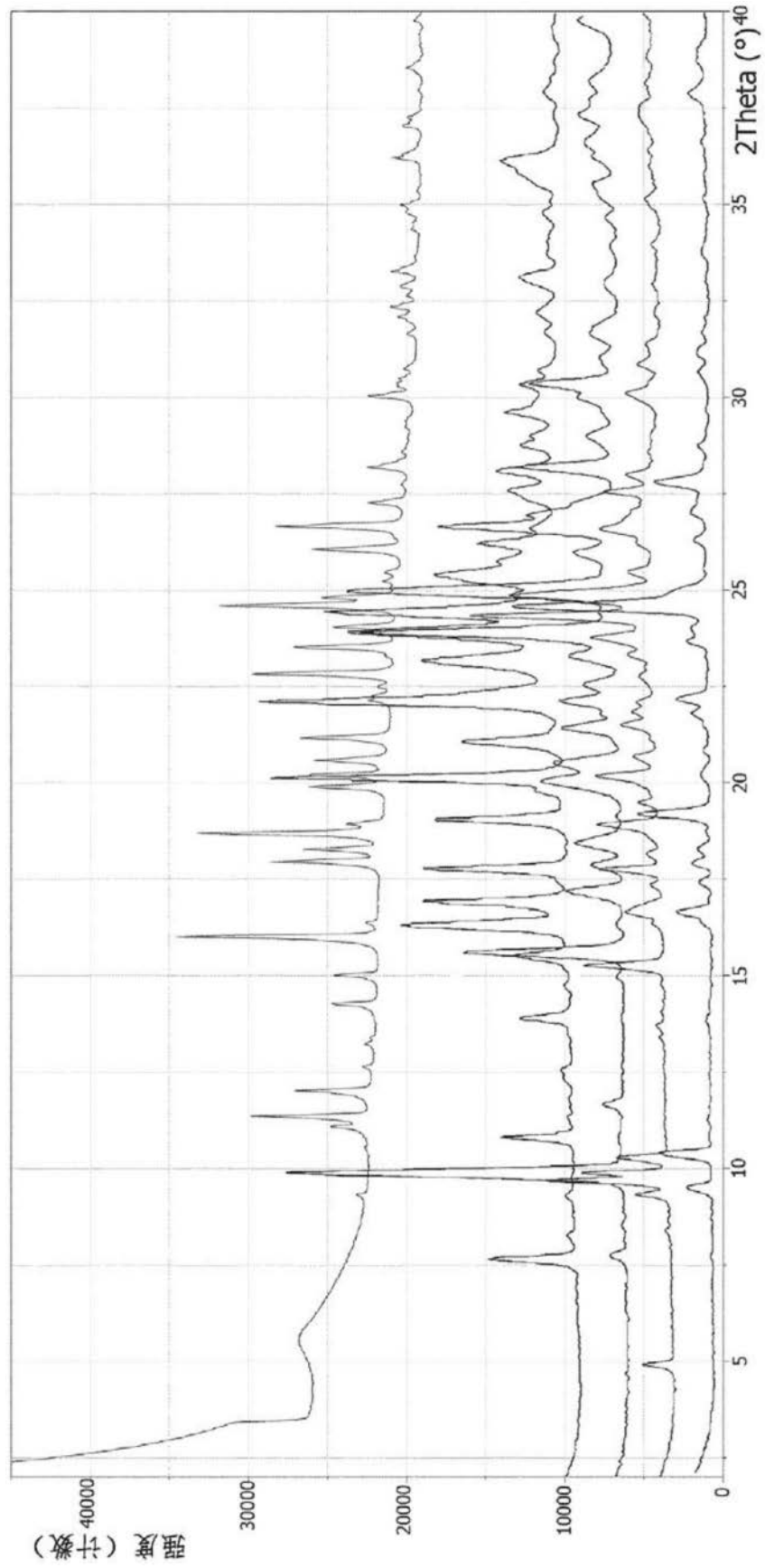


图25

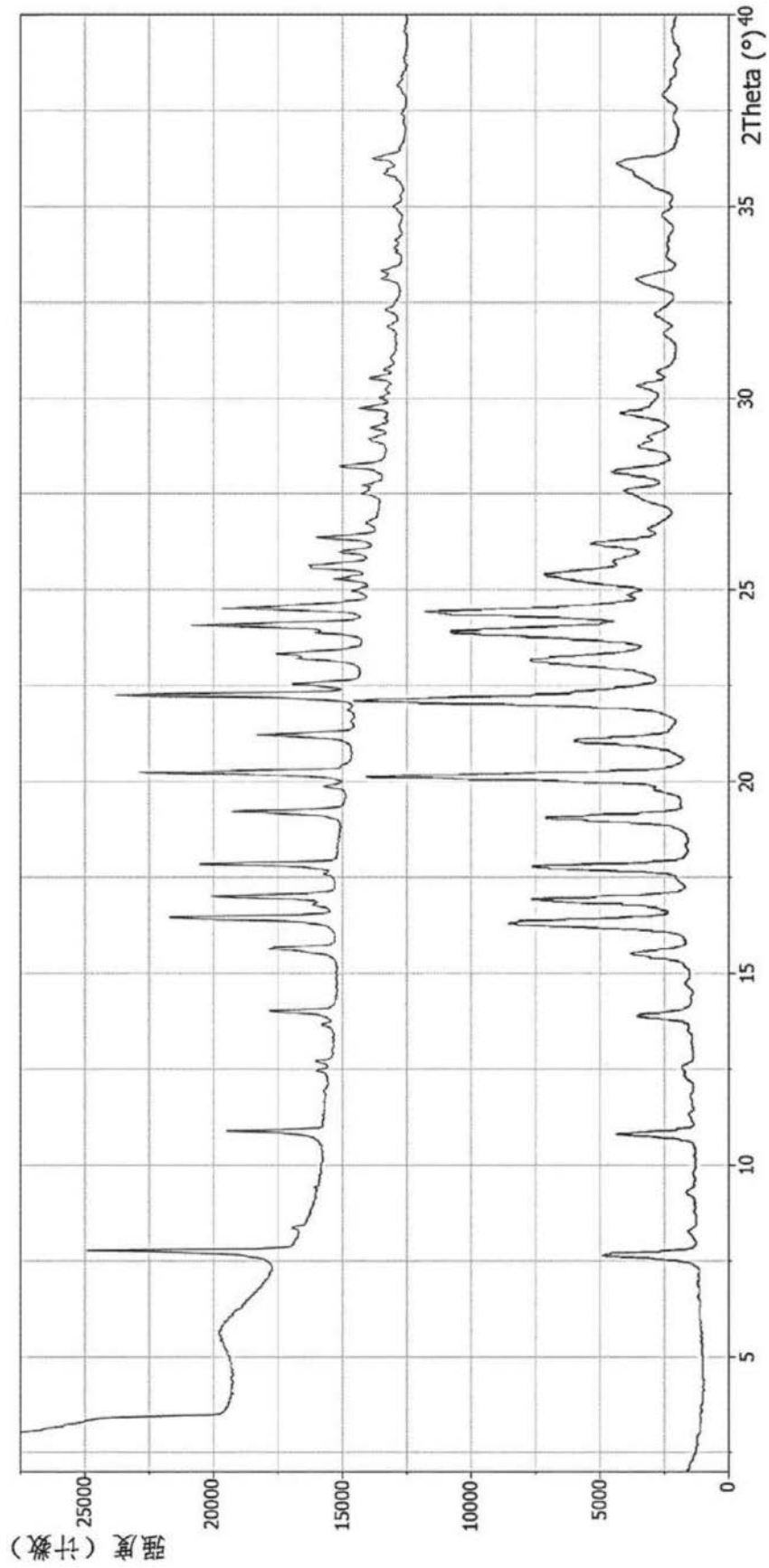


图26

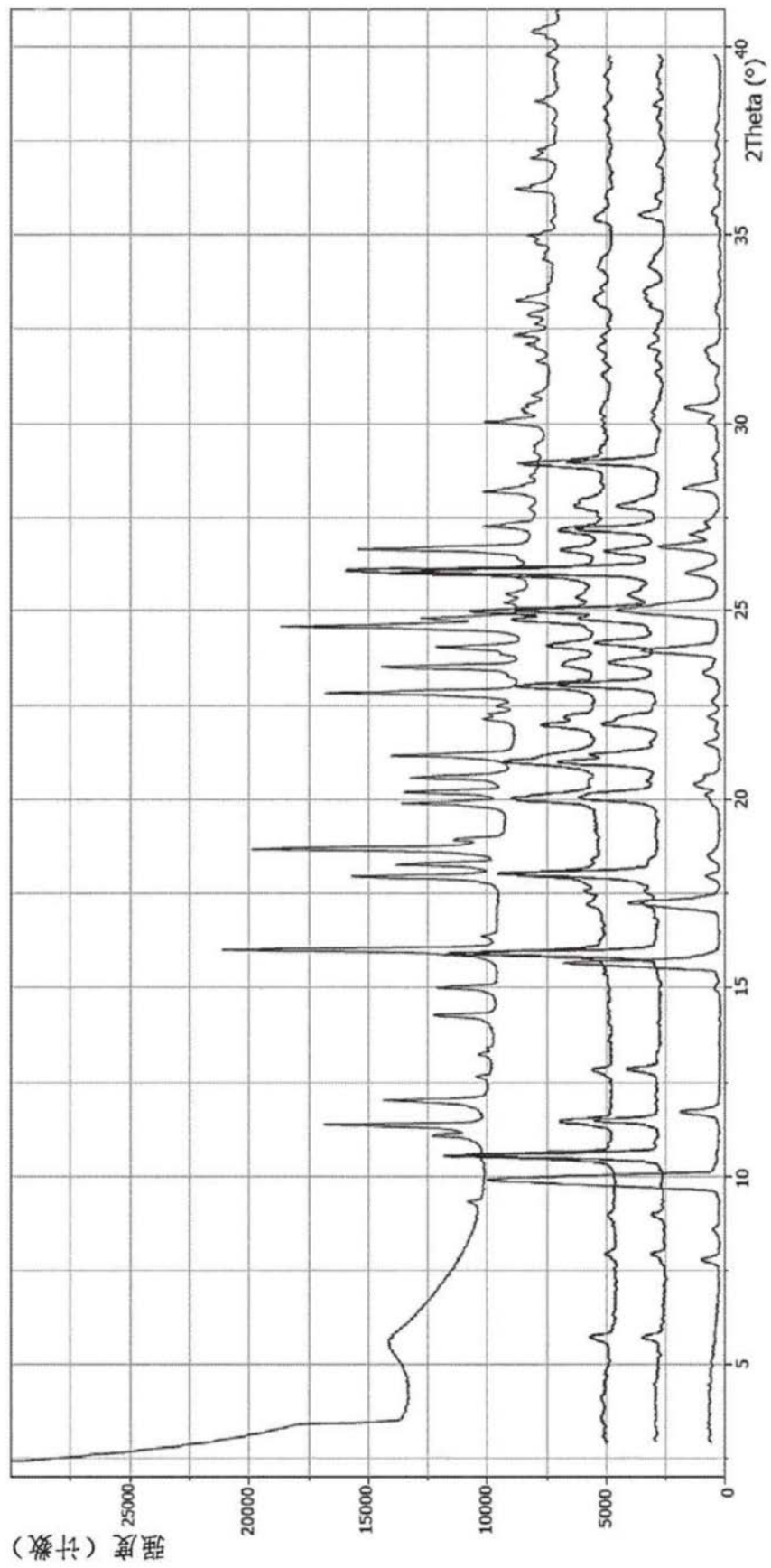


图27