



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107501262 A

(43)申请公布日 2017. 12. 22

(21)申请号 201710831540.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.03.05

C07D 471/04(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/437(2006.01)

61/949,006 2014.03.06 US

A61P 31/00(2006.01)

61/996,961 2014.07.30 US

A61P 29/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 19/02(2006.01)

201580002716.8 2015.03.05

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 阿莱塔纳治疗学股份有限公司

地址 美国堪萨斯州

(72)发明人 T·纽博尔德 M·史密斯

C·希坎普 R·文斯洛 鲁霞

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈文青 余颖

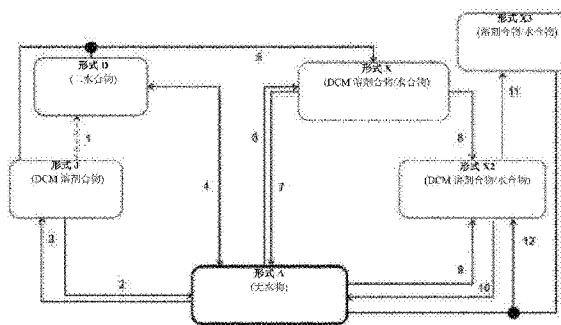
权利要求书1页 说明书27页 附图16页

(54)发明名称

GRAPIPRANT的结晶形式

(57)摘要

本发明提供grapiprant的结晶形式,其选自下组:形式X、形式X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M和形式N。本发明还提供药物组合物,该组合物包含grapiprant的至少一种结晶形式和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中grapiprant的该结晶形式选自下组:形式X、形式X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M和形式N。本发明的其它方面提供用于制备基本纯的grapiprant结晶形式A的方法。该方法包括在环境温度下使grapiprant与包含二氯甲烷及丙酮的溶剂接触以形成饱和或近饱和溶液。形成该基本纯的grapiprant结晶形式A的晶体。



1. 一种grapiprant的结晶形式F,其选自下组:
 - i. 形式F,其展现在约9.9、约14.8、约15.5、约18.0、约19.9、约20.4、约21.8、约23.5和约27.7处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
 - ii. 形式F,其展现在约122 $^{\circ}\text{C}$ 下和在约143 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
 - iii. 形式F,其展现在从约25 $^{\circ}\text{C}$ 加热至约135 $^{\circ}\text{C}$ 时显示约20.5%质量损失的热重分析。
2. 一种药物组合物,该组合物包含如权利要求1的grapiprant的至少一种结晶形式和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中grapiprant的该结晶形式F选自下组:
 - i. 形式F,其展现在约9.9、约14.8、约15.5、约18.0、约19.9、约20.4、约21.8、约23.5和约27.7处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
 - ii. 形式F,其展现在约122 $^{\circ}\text{C}$ 下和在约143 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
 - iii. 形式F,其展现在从约25 $^{\circ}\text{C}$ 加热至约135 $^{\circ}\text{C}$ 时显示约20.5%质量损失的热重分析。

GRAPIPRANT的结晶形式

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2015/019043,国际申请日为2015年3月5日,进入中国国家阶段的申请号为201580002716.8的发明专利申请的分案申请。

[0002] 交叉参考

[0003] 本申请案根据35U.S.C.§119(e)于2014年3月6日提出申请且标题为“Crystalline Forms of Grapiprant (Grapiprant的结晶形式)”的美国临时申请第61/949,006号和于2014年7月30日提出的标题为“Crystalline Forms of Grapiprant (Grapiprant的结晶形式)”的美国临时申请第61/996,961号的权益,这些申请案的全文以引用方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明一般涉及grapiprant的多形体及其制备方法。

背景技术

[0005] 固体以非晶形或结晶形式存在。在结晶形式情形下,分子位于三维晶格位点中。当化合物从溶液或浆液重结晶时,其可以不同的空间晶格排列结晶,并且不同结晶形式有时称为“多形体(polymorphs)”。给定物质的不同结晶形式在以下方面可彼此不同:一或多种化学性质(例如溶解速率、溶解度)、生物性质(例如生物利用度、药物动力学)和/或物理性质(例如机械强度、压实性能、流动性、粒径、形状、熔点、水合或溶剂化度、结块趋势,与赋形剂的兼容性)。不同结晶形式之间性质的差异通常意味着一种结晶形式与其它形式相比可能更有用。例如,已知grapiprant的形式A、形式D和形式J展现彼此不同的物理性质。

[0006] 由于grapiprant展现若干有利的治疗性质,因此期望化合物的经改良形式,尤其关于增强的溶解度、生物利用度、容易合成、能够容易调配和/或物理稳定性。因此,需要grapiprant的经改良结晶形式及制备不同形式的方法。

发明内容

[0007] 因此,简言之,本发明的一方面涵盖grapiprant的结晶形式,其选自下组:形式X、形式X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M和形式N。该结晶形式选自下组:

[0008] i.形式X,其展现在约6.5、约10.1、约14.9、约15.3、约19.7、约20.3、约21.3、约22.7、约23.1和约27.3处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;

[0009] ii.形式X,其展现在约33 $^{\circ}\text{C}$ -80 $^{\circ}\text{C}$ 下和在约110 $^{\circ}\text{C}$ -140 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;

[0010] iii.形式X,其展现在从约24 $^{\circ}\text{C}$ 加热至约150 $^{\circ}\text{C}$ 时显示12%-13%质量损失的热重分析;

[0011] iv.形式X2,其展现在约10.2、约14.9、约16.8、约18.3、约21.8、约22.7、约23.9、约24.3、约25.9和约26.4处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;

[0012] v.形式X2,其展现在约25 $^{\circ}\text{C}$ -130 $^{\circ}\text{C}$ 下、在约130 $^{\circ}\text{C}$ -150 $^{\circ}\text{C}$ 下和在约150 $^{\circ}\text{C}$ -190 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;

- [0013] vi.形式X2,其展现在从约25℃加热至约150℃时显示14%-15%质量损失的热重分析;
- [0014] vii.形式X3,其展现在约13.6、约21.0、约24.5和约25.3处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0015] viii.形式X3,其展现在约75℃-115℃下、在约135℃-150℃下和在约150℃-170℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
- [0016] ix.形式X3,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示10%-11%质量损失的热重分析;
- [0017] x.形式F,其展现在约9.9、约14.8、约15.5、约18.0、约19.9、约20.4、约21.8、约23.5和约27.7处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0018] xi.形式F,其展现在约122℃下和在约143℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
- [0019] xii.形式F,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示约20.5%质量损失的热重分析;
- [0020] xiii.形式K,其展现在约11.3、约15.9、约16.6、约18.2、约19.0、约21.7、约21.9、约25.7和约29.0处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0021] xiv.形式K,其展现在约48℃、约95℃下和在约155℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
- [0022] xv.形式K,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示约8.7%质量损失的热重分析;
- [0023] xvi.形式L,其展现在约6.8、约11.1、约13.8、约16.7、约20.7、约23.2、约25.0、约26.0和约26.3处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0024] xvii.形式L,其展现在约106℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
- [0025] xviii.形式L,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示约12.9%质量损失的热重分析;
- [0026] xix.形式M,其展现在约6.2、约6.5、约13.0、约18.9、约19.5、约27.4、约37.9、约38.0和约39.7处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0027] xx.形式M,其展现在约77℃下、在约99℃下和在约138℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;
- [0028] xxi.形式M,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示约13.6%质量损失的热重分析;
- [0029] xxii形式N,其展现在约6.5、约9.9、约14.2、约14.8、约15.4、约17.7、约19.7、约20.3和约23.4处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;
- [0030] xxiii形式N,其展现在约121℃下和在约157℃下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;和
- [0031] xxiv.形式N,其展现在从约25℃加热至约135℃时显示约11%质量损失的热重分析。
- [0032] 本发明的另一方面提供药物组合物,该组合物包含grapiprant的至少一种结晶形式和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中grapiprant的结晶形式选自下组:形式X、形式

X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M和形式N。结晶形式可选自上述的群。

[0033] 本发明的其它方面提供用于制备基本纯的grapiprant结晶形式A的方法。该方法包括在环境温度下使grapiprant与包含二氯甲烷及丙酮的溶剂接触以形成饱和或近饱和溶液。形成基本纯的grapiprant结晶形式A的晶体,其中结晶形式A展现在约9.9、约13.5、约14.3、约16.1、约17.7、约21.8、约24.14和约25.8处具有以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;在约155°C-170°C下显示吸热/放热的差示扫描量热特征;和在从约30°C加热至约150°C时显示0.5%-0.6%质量损失的热重分析。在一些实施方式中,溶剂可包含体积-体积比为1:1至1:3的二氯甲烷/丙酮。在其它实施方式中,溶剂可包含0重量%至0.5重量%的水。

[0034] 本发明的其它方面提供用于制备基本纯的grapiprant结晶形式X的方法。该方法包括在35°C下使grapiprant与包含1:0.5至1:5体积-体积比的二氯甲烷/丙酮的溶剂接触以形成悬浮液。

[0035] 本发明的其它特征及重述更详细阐述于下文中。

附图说明

[0036] 图1说明用于转换grapiprant的结晶形式A、D、J、X、X2和X3的方法流程图。

[0037] 图2显示grapiprant的多形体形式A、D、J、X、X2和X3的X射线粉末衍射(XRPD)图案的迭加。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

[0038] 图3显示grapiprant的形式A的热重分析(TGA)及差示扫描量热(DSC)数据。

[0039] 图4显示grapiprant的形式D的TGA及DSC数据。

[0040] 图5显示grapiprant的形式J的TGA及DSC数据。

[0041] 图6显示grapiprant的形式X的TGA及DSC数据。

[0042] 图7显示grapiprant的形式X2的TGA及DSC数据。

[0043] 图8显示grapiprant的形式X3的TGA及DSC数据。

[0044] 图9显示形式A在四氢呋喃(THF)及正庚烷的溶剂是统中的溶解度特征。

[0045] 图10显示形式A在二氯甲烷(DCM)及丙酮的溶剂是统中的溶解度特征。

[0046] 图11显示展示在加热至120°C后形式J转换成形式A的XRPD图案。

[0047] 图12显示展示在加热至110°C后形式X转换成非晶形的XRPD图案。

[0048] 图13显示grapiprant的多形体形式F的XRPD图案。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

[0049] 图14显示grapiprant的形式F的TGA及DSC数据。

[0050] 图15显示grapiprant的多形体形式K的XRPD图案。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

[0051] 图16显示grapiprant的形式K的TGA及DSC数据。

[0052] 图17显示grapiprant的多形体形式L的XRPD图案。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

[0053] 图18显示grapiprant的形式L的TGA及DSC数据。

[0054] 图19显示grapiprant的多形体形式M的XRPD图案。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

[0055] 图20显示grapiprant的形式M的TGA及DSC数据。

[0056] 图21显示grapiprant的多形体形式N的XRPD图案。绘制峰强度随 $2-\theta$ 的变化。

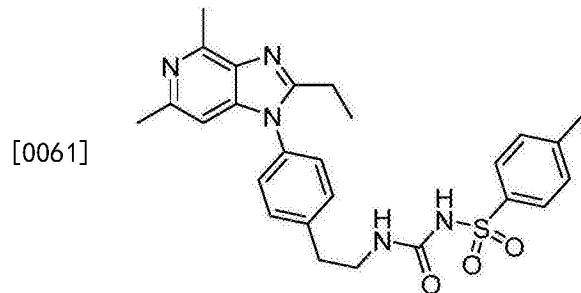
[0057] 图22显示grapiprant的形式N的TGA及DSC数据。

[0058] 图23是说明呈片状晶体的多形体形式J的显微照片。比例尺为500 μm ,此指示该晶

体为约500 μm 宽和约1900 μm 长。

[0059] 实施方式

[0060] Grapiprant是前列腺素E2亚型4 (EP₄) 受体拮抗剂。Grapiprant的CAS登记号为415903-37-6且还可变地称为CJ-023,423、RQ-7、RQ-00000007、MR10A7、AAT-007、N-{2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}-N'-[(4-甲基苯基)磺酰基]脲、N-[[[2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基]胺基]羰基]-4-甲基-苯磺酰胺或2-乙基-4,6-二甲基-3-(4(2-(((4-甲基苯基)磺酰基)胺基)羰基)胺基)乙基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶。Grapiprant的化学结构及合成阐述于W0 2002/032900及美国专利第6,710,054号、第7,141,580号及第7,479,564号中,这些专利的公开内容的全文皆以引用方式并入本文中。Grapiprant具有以下化学结构:



[0062] 在不希望受限于理论的情况下,前列腺素E2 (PGE₂) 是涉及众多种疾病(例如发炎、疼痛、关节炎及癌症)的发病机制的强效调节剂。PGE₂结合至PGE受体的至少四种亚型,称为EP₁、EP₂、EP₃及EP₄。分子药理学研究已揭露,所有亚型皆为属G蛋白偶合受体超家族的7次跨膜受体。EP₁活化刺激细胞内钙的释放;EP₂及EP₄刺激皆活化腺苷酸环化酶,但其对某些配体的反应不同;且EP₃刺激通过抑制性G蛋白抑制腺苷酸环化酶。

[0063] 在体内,grapiprant抑制 [³H]PGE与人类及大鼠EP₄受体两者的结合且K_i分别为13 \pm 4和20 \pm 1nM。相对其它人类类前列腺素受体亚型,grapiprant对EP₄受体具有高度选择性,且抑制人类及大鼠EP₄受体处PGE₂诱发的细胞内cAMP升高,且pA₂分别为8.3 \pm 0.03和8.2 \pm 0.2nM。Grapiprant的经口给予显著减少由足内注射PGE₂ (ED₅₀=12.8mg/kg) 引起的热痛觉过敏。Grapiprant在急性和慢性发炎性疼痛模型中有效。Grapiprant显著减少由角叉菜胶模型引起的机械痛觉过敏,且逆转完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant)引起的慢性发炎性疼痛反应。总而言之,grapiprant是人类及大鼠EP₄受体两者的强效且选择性的拮抗剂,在发炎性疼痛的动物模型中产生抗痛觉过敏效应。

[0064] 已发现grapiprant可以若干种多形体中的任一种存在。这些多形体的物理性质、光谱数据、稳定性及制备方法彼此不同。已阐述一些结晶形式,例如如美国专利第7,960,407号中所述的形式A、形式B、形式C、形式D和形式G,及如W0 2012/157288中所述的乙酸乙酯溶剂合物形式I和形式II,这些专利的公开内容的全文皆以引用方式并入本文中。Grapiprant的三种新结晶形式阐述于本文中,且在下文中分别称为形式X、形式X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M和形式N。还提供用于产生grapiprant的不同多形体,包括形式A、形式D和形式J的方法。

[0065] (I) Grapiprant的结晶形式

[0066] 在一个实施方式中,grapiprant可以无水形式A存在。结晶形式A展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式A展现以下 $2-\theta$ 处的衍

射峰:5.326°、9.978°、12.599°、13.542°、13.803°、14.263°、16.121°、17.665°、18.053°、18.389°、19.126°、19.603°、20.314°、21.781°、22.949°、23.178°、23.663°、24.136°、25.803°、26.792°、27.160°、27.703°、28.125°、28.466°、29.326°、30.813°、31.699°、32.501°、33.219°、35.217°、36.285°、37.180°、38.079°及39.141°。更具体地,形式A在约9.9°、约13.5°、约14.3°、约16.1°、约17.7°、约21.8°、约24.14°和约25.8° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式A展现在约155°C-170°C下具有吸热/放热的差示扫描量热特征。形式A还展现在从约30°C加热至约150°C时显示0.5%-0.6%质量损失的热重分析。

[0067] 在另一个实施方式中,grapiprant可以脱水形式D存在。结晶形式D展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式D在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:7.179°、7.511°、9.642°、12.493°、12.598°、13.411°、14.318°、14.978°、15.402°、15.694°、16.053°、17.680°、18.202°、19.223°、19.746°、20.570°、20.888°、21.327°、21.792°、22.313°、22.766°、23.284°、23.284°、23.676°、24.450°、24.755°、25.902°、27.142°、28.159°、30.224°、30.904°、32.374°、32.725°、34.237°、34.237°及36.142°。更具体地,形式D在约9.6°、约12.5°、约15.0°、约15.4°、约22.7°和约27.1° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式D展现在约25°C-125°C下、在约125°C-155°C下和在约155°C-175°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式D还展现在从约24°C加热至约69°C时显示6%-7%质量损失的热重分析。

[0068] 在另一个实施方式中,grapiprant可以二氯甲烷(DCM)溶剂合物形式J存在。结晶形式J展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式J在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:6.601°、10.158°、10.847°、11.432°、13.119°、14.281°、15.039°、15.470°、16.287°、17.810°、19.661°、20.479°、20.864°、21.395°、22.098°、22.857°、23.295°、24.767°、26.292°、27.343°、28.280°及36.158°。更具体地,形式J在约6.6°、约13.1°、约15.5°、约19.7°和约22.9° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式J展现在约25°C-105°C下、在约105°C-140°C下和在约140°C-190°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式J还展现在从约28°C加热至约150°C时显示10%-11%质量损失的热重分析。形式J可为片状晶体。

[0069] 在另一个实施方式中,grapiprant可以DCM溶剂合物/水合物形式X存在。结晶形式X展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式X在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:6.472°、10.062°、10.700°、11.282°、11.892°、12.097°、12.982°、13.285°、14.181°、14.926°、15.335°、16.164°、17.108°、17.730°、18.615°、19.577°、19.711°、20.315°、20.769°、21.313°、21.941°、22.712°、22.880°、23.142°、23.934°、24.359°、24.785°、26.121°、26.662°、27.261°、27.998°、28.622°、30.176°、31.793°、34.211°、35.970°及37.491°。更具体地,形式X在约6.5°、约10.1°、约14.9°、约15.3°、约19.7°、约20.3°、约21.3°、约22.7°、约23.1°和约27.3° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式X展现在约33°C-80°C下和在约110°C-140°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式X还展现在从约24°C加热至约150°C时显示12%-13%质量损失的热重分析。

[0070] 在另一个实施方式中,grapiprant可以DCM溶剂合物/水合物形式X2存在。结晶形式X2展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式X2在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:10.227°、12.020°、12.855°、13.221°、13.703°、14.919°、

15.667°、16.234°、16.809°、17.170°、18.283°、18.791°、19.259°、19.815°、20.587°、21.227°、21.489°、21.812°、22.659°、23.445°、23.884°、24.338°、24.743°、25.131°、25.883°、26.391°、26.946°、27.629°、28.621°、29.995°、30.964°、31.757°、32.607°、33.716°、34.920°及35.788°。更具体地,形式X2在约10.2°、约14.9°、约16.8°、约18.3°、约21.8°、约22.7°、约23.9°、约24.3°、约25.9°和约26.4° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式X2展现在约25°C-130°C下、在约130°C-150°C下和在约150°C-190°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式X2还展现在从约25°C加热至约150°C时显示14%-15%质量损失的热重分析。

[0071] 在另一个实施方式中,grapiprant可以溶剂合物/水合物形式X3存在。结晶形式X3展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图2中所绘制。具体而言,形式X3在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:8.498°、10.042°、12.468°、13.609°、14.303°、14.923°、16.086°、16.773°、18.086°、19.231°、20.463°、21.010°、22.995°、24.477°、25.257°、26.206°、27.448°、28.739°及33.619°。更具体地,形式X3在约13.6°、约21.0°、约24.5°和约25.3° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式X3展现在约75°C-115°C下、在约135°C-150°C下和在约150°C-170°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式X3还展现在从约25°C加热至约135°C时显示10%-11%质量损失的热重分析。

[0072] 在一些实施方式中,grapiprant可以形式F存在。结晶形式F展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图13中所绘制。具体而言,形式F在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:6.564°、8.047°、9.888°、11.430°、11.931°、13.152°、14.483°、14.759°、15.498°、16.129°、16.829°、17.669°、18.003°、18.288°、18.674°、19.111°、19.570°、19.924°、20.409°、21.835°、22.974°、23.485°、23.970°、24.564°、25.002°、26.284°、27.668°、28.158°及34.174°(列出相对峰强度>10%的峰)。更具体地,形式F在约9.9°、约14.8°、约15.5°、约18.0°、约19.9°、约20.4°、约21.8°、约23.5°和约27.7° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式F展现在约122°C下和在约143°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式F还展现在从约25°C加热至约135°C时显示约20.5%质量损失的热重分析。

[0073] 在一些实施方式中,grapiprant可以形式K存在。结晶形式K展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图15中所绘制。具体而言,形式K在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:6.914°、9.683°、11.304°、12.380°、13.986°、14.391°、15.133°、15.942°、16.559°、16.870°、17.446°、17.771°、18.189°、19.044°、20.183°、21.714°、21.862°、22.498°、23.309°、24.054°、24.669°、25.083°、26.834°、27.836°、28.964°、31.968°、33.366°及33.739°(列出相对峰强度>10%的峰)。更具体地,形式K在约11.3°、约15.9°、约16.6°、约18.2°、约19.0°、约21.7°、约21.9°、约25.7°和约29.0° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。形式K展现在约48°C、约95°C下和在约155°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式K还展现在从约25°C加热至约135°C时显示约8.7%质量损失的热重分析。

[0074] 在一些实施方式中,grapiprant可以形式L存在。结晶形式L展现包含以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图17中所绘制。具体而言,形式L在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰:6.836°、11.066°、13.755°、16.720°、17.636°、20.315°、20.726°、21.305°、21.970°、23.216°、24.491°、24.969°、26.022°、26.282°及36.864°(列出相对峰强度>1%的峰)。更具体地,形式L在约6.8°、约11.1°、约13.8°、约16.7°、约20.7°、约23.2°、约25.0°、约26.0°和

约 $26.3^{\circ}2-\theta$ ($\pm 0.15^{\circ}2-\theta$) 处具有主峰。形式L展现在约 106°C 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式L还展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时显示约12.9%质量损失的热重分析。

[0075] 在一些实施方式中,grapiprant可以形式M存在。结晶形式M展现包含以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图19中所绘制。具体而言,形式M在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰: 6.162° 、 6.458° 、 10.561° 、 12.981° 、 14.974° 、 18.874° 、 19.538° 、 21.380° 、 25.101° 、 26.176° 、 27.382° 、 36.386° 、 37.883° 、 37.994° 、 39.714° 及 39.816° (列出相对峰强度 $>1\%$ 的峰)。更具体地,形式M在约 6.2° 、约 6.5° 、约 13.0° 、约 18.9° 、约 19.5° 、约 27.4° 、约 37.9° 、约 38.0° 和约 $39.7^{\circ}2-\theta$ ($\pm 0.15^{\circ}2-\theta$) 处具有主峰。形式M,展现在约 77°C 下、在约 99°C 下和在约 138°C 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式M还展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时显示约13.6%质量损失的热重分析。

[0076] 在其它实施方式中,grapiprant可以形式N存在。结晶形式N展现包含以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱,如图21中所绘制。具体而言,形式N在以下 $2-\theta$ 处展现衍射峰: 6.357° 、 6.472° 、 9.943° 、 10.007° 、 10.760° 、 11.313° 、 12.016° 、 12.938° 、 14.182° 、 14.763° 、 15.353° 、 16.000° 、 17.737° 、 18.350° 、 19.067° 、 19.506° 、 19.737° 、 20.311° 、 20.590° 、 21.376° 、 21.688° 、 22.912° 、 23.368° 、 24.066° 、 24.476° 、 25.838° 、 27.165° 及 27.508° (列出相对峰强度 $>10\%$ 的峰)。更具体地,形式N在约 6.5° 、约 9.9° 、约 14.2° 、约 14.8° 、约 15.4° 、约 17.7° 、约 19.7° 、约 20.3° 和约 $23.4^{\circ}2-\theta$ ($\pm 0.15^{\circ}2-\theta$) 处具有主峰。形式N展现在约 121°C 下和在约 157°C 下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征。形式N还展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时显示约11%质量损失的热重分析。

[0077] (II) 药物组合物

[0078] 本发明的另一方面提供药物组合物,其包含grapiprant的至少一种多形体和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,药物组合物可包含grapiprant的至少一种结晶形式和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中grapiprant的结晶形式选自下组:形式X、形式X2、形式X3、形式F、形式K、形式L、形式M、形式N及其组合。Grapiprant的不同结晶形式详述于上文部分(I)中。

[0079] 可基于若干标准(例如所需剂型及剂型的释放曲线性质)来选择通常用于药制剂中的众多种赋形剂。合适的赋形剂的非限制性实例包括选自包含以下各项的群的药剂:粘合剂、填充剂、非泡腾崩解剂、泡腾崩解剂、防腐剂、稀释剂、调味剂、甜味剂、润滑剂、经口分散剂、着色剂、遮味剂、pH改质剂、稳定剂、压实剂及这些药剂中任一者的组合。

[0080] 在一个实施方式中,赋形剂可以是将药物组合物保持在一起直至给予的粘合剂。合适的粘合剂包括淀粉、预胶凝淀粉、明胶、聚乙烯吡咯啉酮、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚乙烯侧氧基偶氮烷酮、聚乙烯醇、 C_{12} - C_{18} 脂肪酸醇、聚乙二醇、多元醇、糖、寡糖、多肽、肽及其组合。

[0081] 在另一个实施方式中,赋形剂可以是填充剂,其将散料添加至药物组合物中以便更易于处置和更精确投药。合适的填充剂包括碳水化合物、无机化合物及聚乙烯吡咯啉酮。通过非限制性实例,填充剂可以是硫酸钙,例如硫酸二钙及硫酸三钙两者;淀粉、碳酸钙、碳酸镁、微晶纤维素、磷酸二钙、碳酸镁、氧化镁、硅酸钙、滑石、经修饰的淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇及山梨醇。

[0082] 赋形剂可以是非泡腾崩解剂,其容许药物组合物在给予后更容易地溶解而不逸出气体。非泡腾崩解剂的合适的实例包括淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉等)、其预胶凝及经修饰的淀粉、甜味剂、黏土(例如膨润土)、微晶纤维素、海藻酸盐、羟乙酸淀粉钠及树胶(例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶及黄蓍胶)。

[0083] 在另一个实施方式中,赋形剂可以是泡腾崩解剂,其容许药物组合物在给予期间更容易地溶解同时逸出气体。通过非限制性实例,合适的泡腾崩解剂包括碳酸氢钠与柠檬酸的组合及碳酸氢钠与酒石酸的组合。

[0084] 赋形剂可包含防腐剂,其增加药物组合物的稳定性及储存寿命,具体而言延迟活性成份的不期望分解。防腐剂的合适的实例包括抗氧化剂(例如 α -生育酚或抗坏血酸盐)及抗微生物剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇或酚)。在其它实施方式中,可使用诸如丁基化羟基甲苯(BHT)或丁基化羟基苯甲醚(BHA)等抗氧化剂。

[0085] 在另一个实施方式中,赋形剂可包括稀释剂,其降低药物组合物内其它组分的相对浓度。适于使用的稀释剂包括药学上可接受的糖,例如蔗糖、右旋糖、乳糖、微晶纤维素、果糖、木糖醇及山梨醇;多元醇;淀粉;预制造的直接压缩稀释剂;和前述任一者的混合物。

[0086] 赋形剂可包括调味剂。调味剂可选自合成调味油及调味芳香族化合物和/或天然油、来自植物、叶、花、水果的提取物及其组合。举例而言,这些调味剂可包括桂皮油、冬青油、薄荷油、茴香油、干草油、大茴香油、桉树油、香草、橘皮油(例如柠檬油、桔子油、葡萄柚油及葡萄柚油)及水果香精(例如苹果、桃、梨、草莓、树莓、樱桃、李、菠萝及杏)。

[0087] 在另一个实施方式中,赋形剂可包括甜味剂。通过非限制性实例,甜味剂可选自葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖及其混合物(在不用作载剂时);糖精及其各种盐,例如钠盐;二肽甜味剂,例如天冬甜素;二氢查酮化合物、甘草素;甜菊源性甜味剂;蔗糖的氯衍生物,例如蔗糖素;糖醇,例如山梨醇、甘露醇、木糖醇等。还涵盖氢化淀粉水解产物及合成甜味剂3,6-二氢-6-甲基-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物,尤其钾盐(艾司沙芬-K)及其钠盐及钙盐。

[0088] 在一些实施方式中,调味剂和/或味道遮蔽剂可包含包括香草的组合物,例如(但不限于)乙基香草醛、香草醛(香草醛-RHD)、天然香草香料(香草醛-Merck)、天然等同香草香料(香草-TG-老)及合适的溶剂(例如乙醇和/或水)。

[0089] 在其它实施方式中,调味剂和/或味道遮蔽剂可包含选自以下中的一种或多种:鸡肉、腌肉、牛肉、猪肉、肝脏、鱼、蜂蜜、焦糖及香蕉。

[0090] 在一些实施方式中,可经调配用于经口给予的药物组合物可包括以下调味剂和/或味道遮蔽剂(例如甜味剂)中的一种或多种:蔗糖素;甘草、甘草衍生物及甘草提取物(甘草酸/甘草酸单铵)的分散液;MagnaSweet®;糖精钠及新橘皮苷二氢查酮的掺合物(Optisweet™ SD)、蔗糖及麦芽糊精的97:3(w/w)混合物(Di-Pac®)、掺和有无活性麦芽糊精的7%索马甜(thaumatin)(甜味剂)(索马甜T200X)、纯索马甜(纯Talin)、甜菊提取物甜菊糖苷A(甜菊糖苷)、纽甜和/或多元醇(糖醇),例如山梨醇、麦芽糖醇、异麦芽酚、木糖醇及甘油。

[0091] 如本文所使用,“MagnaSweet®”是指基本上由一或多种选自下组的甜味剂组成的组合物:甘草酸(GA)、甘草酸单铵(MAG)、甜菊糖苷A及甘油。在一些实施方式中,

MagnaSweet®基本上是由甘草酸(GA)、甘草酸单铵(MAG)、甜菊糖苷A及甘油组成。在其它实施方式中,MagnaSweet®基本上是由甘草酸(GAS)、甘草酸单铵(MAG)及甘油组成。在一些实施方式中,MagnaSweet®包含约0.5%至约25%GA/MAG、约0%至约15%甜菊糖苷A和约75%至约99.5%甘油。在其它实施方式中,MagnaSweet®包含约1.5%至约17%GA/MAG、约0%至约7.5%甜菊糖苷A和约83%至约91%甘油。在实例性实施方式中,MagnaSweet®包含约1.5%GA/MAG、约7.5%甜菊糖苷A和约91%甘油。在其它实例性实施方式中,MagnaSweet®包含约9%GA/MAG和约91%甘油。在另一实例性实施方式中,MagnaSweet®包含约17%GA/MAG和约83%甘油。

[0092] 具体而言,一些含糖甜味剂(例如含有蔗糖的材料、蔗糖、葡萄糖、果糖及麦芽糊精)可至少部分地分解组合物内的卡普瑞林(capromorelin)。因此,应避免一些含糖甜味剂的高浓度。

[0093] 在实例性实施方式中,调味剂或遮蔽剂可包含以下各项中的至少一者:索马甜、蔗糖素、纽甜、糖精钠、新橘皮苷二氢查酮、甜菊糖苷A、甜菊糖苷、甘草、甘草酸、甘草酸单铵、蔗糖、葡萄糖、果糖、麦芽糊精、山梨醇、麦芽糖醇、异麦芽酚、甘油及包含香草的组合物。

[0094] 赋形剂可包含表面活性剂,其改变药物组合物内其它组分的溶解度参数。在多个实施方式中,表面活性剂可以是烷基芳基聚醚醇,例如Triton™ X-100、Surfonic™ N-100(壬苯醇醚-10)或Witconol™ NP-100;或泊洛沙姆(poloxamer),例如Pluronic™、Synperonic™或Kolliphor™。表面活性剂的其它合适的实例包括例如2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸、烷基多苷、全氟壬酸铵、苯扎氯铵(benzalkonium chloride,BAC)、苄索氯铵(benzethonium chloride,BZT)、5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB,十六烷基三甲基溴化铵,十六烷基三甲基氯化铵)、氯化十六烷基吡啶鎓盐(CPC)、环己基-1-己基-麦芽吡喃糖苷、癸基麦芽吡喃糖苷、癸基聚葡萄糖、二甲基二(十八烷基)氯化铵、二(十八烷基)二甲基溴化铵(DODAB)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱、月桂基二甲基氧化胺、十二烷基麦芽吡喃糖苷、月桂醇聚醚硫酸酯镁、聚乙氧基化牛脂胺(POEA)、奥替尼啶二盐酸盐(octenidine dihydrochloride)、辛基苯氧基聚乙氧基乙醇(Igepal™ CA-630)、辛基硫代吡喃葡萄糖苷(OTG)、牛胆、壬酰氧基苯磺酸钠、去水山梨醇单月桂酸酯、表面活性素及溴化通佐铵(thonozonium bromide)。在实例性实施方式中,表面活性剂可以是泊洛沙姆或月桂基硫酸钠。

[0095] 在另一个实施方式中,赋形剂可以是润滑剂,其容许在制造期间较容易地从模具去除药物组合物且可有助于药物组合物的给予。润滑剂的合适的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、氢化植物油、氢化棕榈油(sterotex)、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁及轻矿物油。

[0096] 赋形剂可以是分散增强剂,其有助于药物组合物的组分在给予后分散于个体内。合适的分散剂可包括淀粉、海藻酸、聚乙烯吡咯啉酮、瓜尔胶、高岭土、膨润土、经纯化木质纤维素、羟乙酸淀粉钠、异非晶形硅酸盐及微晶纤维素。

[0097] 基于所述实施方式,可期望提供有助于可视化及鉴别药物组合物的着色剂。合适的色素添加剂包括食品、药物及化妆品色素(FD&C)、药物及化妆品色素(D&C)或外用药物及化妆品色素(提取物D&C)。基于所述实施方式,这些色素或染料以及其相应的色淀及某些天

然及衍生性着色剂可适用于本发明中。

[0098] 赋形剂可包括遮味剂。遮味材料包括纤维素羟基丙基醚 (HPC) ;低取代纤维素羟基丙基醚 (L-HPC) ;纤维素羟基丙基甲基醚 (HPMC) ;甲基纤维素聚合物及其混合物;聚乙烯基醇 (PVA) ;羟基乙基纤维素;羧甲基纤维素及其盐;聚乙烯基醇及聚乙二醇共聚物;单酸甘油酯或三酸甘油酯;聚乙二醇;丙烯酸聚合物;丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物;乙酸邻苯二甲酸纤维素;和其组合。

[0099] 在多个实施方式中,赋形剂可包括pH改质剂,其可改变药物组合物内组分的溶解度特征及生物利用度参数。在某些实施方式中,pH改质剂可包括碳酸钠或碳酸氢钠。

[0100] 赋形剂或赋形剂的组合在药物组合物中的重量分数可为药物组合物总重量的约98%或更低、约95%或更低、约90%或更低、约85%或更低、约80%或更低、约75%或更低、约70%或更低、约65%或更低、约60%或更低、约55%或更低、约50%或更低、约45%或更低、约40%或更低、约35%或更低、约30%或更低、约25%或更低、约20%或更低、约15%或更低、约10%或更低、约5%或更低、约2%或约1%或更低。

[0101] 本文所详述的药物组合物可以一种或若干种剂型来制造。合适的剂型包括锭剂,包括悬浮锭剂、可咀嚼锭剂、泡腾锭剂或囊片;丸剂;粉末,例如无菌包装粉末、可分散粉末及泡腾粉末;胶囊,包括软或硬明胶胶囊两者,例如HPMC胶囊;菱形锭剂;药囊;喷剂;重构粉末或摇剂;口含锭;小丸,例如舌下或经颊侧小丸;颗粒;用于经口或非经肠给予的液体;悬浮液;乳液;半固体;或凝胶。其它合适的剂型包括经皮系统或贴片。经皮系统可以是基质系统、贮存系统或不含速率控制膜的系统。

[0102] 剂型可使用常规药理学技术来制造。常规药理学技术包括例如以下方法中的一者或组合:(1)干式混合,(2)直接压缩,(3)研磨,(4)干式或非水性造粒,(5)湿式造粒,或(6)融合。例如,参见Lachman等人,《工业制药学理论与实践》(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy) (1986)。其它方法包括例如制粒、喷雾干燥、盘涂、熔融造粒、造粒、沃斯特涂覆(wurster coating)、切向涂覆、顶喷、挤出、凝聚等。

[0103] 给予个体的活性成份的量可且将基于所述众多因素而变化,例如个体的年龄及整体健康状况以及具体给予模式。本领域技术人员将了解,还可根据Goodman及Goldman,《治疗药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics),第10版(2001),附录II,第475-493页和“医师案头参考”(Physicians' Desk Reference)的指导来确定剂量。

[0104] (III) 用于制备基本纯的grapiprant多形体的方法

[0105] 本发明的另一方面提供用于产生基本纯的grapiprant多形体的方法。如本文所使用,词组“基本纯”意指多形体具有约95重量%或更佳约97重量%的纯度,如通过X射线粉末衍射所定义。换言之,该多形体具有不大于约5重量%或更佳不大于约3重量%的另一grapiprant多形体。Grapiprant的不同多形体详述于上文部分(I)中。

[0106] 通常,在一些实施方式中,用于制备基本纯的grapiprant结晶形式A的方法包括在环境温度下使grapiprant与包含二氯甲烷及丙酮的溶剂接触以形成饱和或近饱和溶液。形成基本纯的grapiprant结晶形式A的晶体,其中结晶形式A展现在约9.9、约13.5、约14.3、约16.1、约17.7、约21.8、约24.14和约25.8处具有以 $^{\circ}2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;在约155 $^{\circ}\text{C}$ -170 $^{\circ}\text{C}$ 下显示吸热/放热的差示扫描量热特征;和在从约30 $^{\circ}\text{C}$ 加热至约150 $^{\circ}\text{C}$ 时显示0.5%-0.6%质量损失的热重分析。

[0107] 在其它实施方式中,本发明提供用于制备基本纯的grapiprant结晶形式X的方法。该方法包括在35°C下使grapiprant与包含二氯甲烷/丙酮(1:1,v/v)的溶剂接触以形成悬浮液。形成基本纯的grapiprant结晶形式X的晶体,其中结晶形式X展现在约6.5、约10.1、约14.9、约15.3、约19.7、约20.3、约21.3、约22.7、约23.1和约27.3处具有以 $2-\theta$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图谱;在约33°C-80°C下和在约110°C-140°C下具有吸热/放热事件的差示扫描量热特征;和在从约24°C加热至约150°C时显示12%-13%质量损失的热重分析。在实例性实施方式中,该方法可进一步包含通过在体积-体积比为1:1的二氯甲烷/丙酮中浆化使形式X转换型成形式A。

[0108] 用于该方法中的溶剂可且将基于所述实施方式而变化。通常,溶剂可为质子溶剂、非质子溶剂或其组合。合适的质子溶剂包括(但不限于)水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异丁醇、正丁醇、第二丁醇、第三丁醇、甲酸、乙酸及其组合。合适的非质子溶剂的非限制性实例包括丙酮、乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃及其组合。与溶剂接触的grapiprant可呈固体形式(例如粉末)或液体形式(例如呈包含共溶剂或浓缩油/凝胶/树胶的溶液形式)。溶剂对grapiprant的重量比可介于约2至约10或更佳约4至约7范围内。

[0109] 该方法的温度且可将基于所述实施方式而变化。步骤(a)的温度可介于约4°C至约溶剂的沸腾温度范围内。在一个实施方式中,步骤(a)可在介于约4°C至约25°C范围内的温度下实施。在另一个实施方式中,步骤(a)可在介于约25°C至约60°C范围内的温度下实施。在另一个实施方式中,步骤(a)可在介于约60°C至约100°C范围内的温度下实施。在另一个实施方式中,步骤(a)可在介于约100°C至约150°C范围内的温度下实施。

[0110] 步骤(b)的温度还可介于约-10°C至约150°C范围内。在一个实施方式中,步骤(b)可在介于约-10°C至约20°C范围内的温度下实施。在另一个实施方式中,步骤(b)可在介于约20°C至约50°C范围内的温度下实施。在替代性实施方式中,步骤(b)可在介于约50°C至约100°C范围内的温度下实施。在另一替代性实施方式中,步骤(b)可在介于约100°C至约150°C范围内的温度下实施。

[0111] 基本纯的grapiprant的晶体可通过众多种方法来形成,如实例中所详述。在一些实施方式中,可通过“缓慢蒸发”来形成晶体。为此,通常将溶剂缓慢蒸发,使得缓慢形成晶体。可通过将饱和或近饱和溶液置于具有窄开口的烧瓶中、用包含极少小孔的纸或箔来覆盖开口或用其中已插入针的盖密封开口来减缓蒸发的速率。可在空气存在下或在惰性环境中(即在氮或氩下)蒸发溶剂。可在大气压力下或在小于大气压力的压力下蒸发溶剂。

[0112] 在其它实施方式中,可通过“热结晶”或“热重结晶”来形成晶体。为此,在升高温度下实施该方法的步骤(a)。通常,此步骤的温度等于或接近溶剂的沸点。可在升高温度下去除溶剂,其中晶体在热溶液中沉淀析出。另一选择为,可容许热溶液冷却,其中晶体在冷溶液中沉淀析出。

[0113] 该方法通常进一步包含收集基本纯的grapiprant的固体。可通过过滤、离心或业内所熟知的其它技术来收集固体。该方法可进一步包含干燥基本纯的grapiprant的固体。可在真空下在室温下或在升高温度下干燥固体。

[0114] 在一些实施方式中,可通过使grapiprant在包含二氯甲烷及丙酮的溶剂中结晶来制备grapiprant碱的结晶形式X。

[0115] 在一些实施方式中,可通过使grapiprant在包含约1:1至约1.4二氯甲烷/丙酮和

约0重量%至约0.5重量%水的溶剂中结晶来制备grapiprant碱的结晶形式X2。在实例性实施方式中,结晶可使用约0.3重量%水。

[0116] 在一些实施方式中,可通过干燥grapiprant的形式X2来制备grapiprant碱的结晶形式X3。

[0117] 由于可在不背离本发明范围的情况下对上述化合物及方法作出多种改变,因此上述描述及下文所给出实例中所含的所有内容皆应解释为具有说明性而非限制意义。

[0118] 定义

[0119] 本文所述化合物可具有不对称中心。可以光学活性或外消旋形式来分离含有不对称取代原子的本发明化合物。除非明确指明特定立体化学或异构体形式,否则意图涵盖结构的所有对掌性、非镜像异构、外消旋形式及所有几何异构形式。

[0120] 如本文所使用,术语“酰基”单独或作为另一基团的一部分表示通过自有机羧酸的基团COOH去除羟基形成的部分(例如RC(O)-),其中R是R¹、R¹O-、R¹R²N-或R¹S-,R¹是烃基、杂取代烃基或杂环,且R²是氢、烃基或经取代烃基。

[0121] 如本文所使用,术语“酰氧基”单独或作为另一基团的一部分表示通过氧链接(O)键结的如上文所述酰基(例如RC(O)O-),其中R是如结合术语“酰基”所定义。

[0122] 如本文所使用,术语“烷基”阐述较佳为在主链中含有1至8个碳原子且含有至多20个碳原子的低碳数烷基的基团。其可为直链或具支链或环状且包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基等。

[0123] 如本文所使用,术语“烯基”阐述较佳为在主链中含有2至8个碳原子且含有至多20个碳原子的低碳数烯基的基团。其可为直链或具支链或环状且包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基等。

[0124] 如本文所使用,术语“炔基”阐述较佳为在主链中含有2至8个碳原子且含有至多20个碳原子的低碳数炔基的基团。其可为直链或具支链且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、己炔基等。

[0125] 如本文所使用,术语“芳香族”单独或作为另一基团的一部分表示视情况经取代的包含非定域电子的同素或杂环状共轭平面环或环系统。这些芳香族基团较佳为在环部分中含有5至14个原子的单环状(例如呋喃或苯)、双环状或三环状基团。术语“芳香族”涵盖下文所定义的“芳基”。

[0126] 如本文所使用,术语“芳基”或“Ar”单独或作为另一基团的一部分表示视情况经取代的同素环状芳香族基团,较佳在环部分中含有6至10个碳的单环状或双环状基团,例如苯基、联苯、萘基、经取代苯基、经取代联苯或经取代萘基。

[0127] 如本文所使用,术语“碳环”或“碳环状”单独或作为另一基团的一部分表示视情况经取代的芳香族或非芳香族、同素环状环或环系统,其中环中的所有原子皆为碳,且较佳在每一环中具有5或6个碳原子。实例性取代基包括以下基团中的一种或多种:烃基、经取代烃基、烷基、烷氧基、酰基、酰氧基、烯基、链烯氧基、芳基、芳基氧基、胺基、酰胺基、缩醛、胺甲酰基、碳环、氰基、酯、醚、卤素、杂环、羟基、酮基、缩酮、二氧磷基、硝基及硫基。

[0128] 如本文所使用,术语“卤素”或“卤基”单独或作为另一基团的一部分是指氯、溴、氟及碘。

[0129] 术语“杂原子”是指除碳及氢外的原子。

以外还可存在额外要素。

[0136] 鉴于已详细阐述本发明,将明了,可在不背离于所附权利要求书中定义的本发明范围的情况下做出修改及改变。

实施例

[0137] 本发明包括以下实施例以展示本发明的某些实施方式。本领域技术人员应了解,实施例中公开的技术代表发明人所发现可良好地用于实践本发明的技术。然而,根据本发明本领域技术人员应了解,可在不背离本发明的精神及范围的情况下对所公开的特定实施方式作出许多变化且仍获得相同或类似结果,因此所述的所有内容应解释为具有说明性而非限制意义。

[0138] 一般方案

[0139] 缓慢蒸发.为通过缓慢蒸发形成晶体,通过在合适的溶剂或溶剂系统中混合grapiprant来制备饱和或近饱和溶液。在室温下,将饱和/近饱和溶液的小瓶置于氮吹扫干燥器中。在晶体生后,若需要,使用多孔圆盘漏斗或布氏漏斗(Büchner funnel)使用Whatman 1号过滤纸自残留溶剂过滤晶体。

[0140] 热结晶.为通过热结晶形成晶体,将合适的溶剂加热至沸腾或接近沸腾,且缓慢添加grapiprant直至溶液饱和或近饱和。在室温下冷却溶液。在晶体生长后,通常使用多孔圆盘漏斗自溶剂过滤晶体。在一些实验中,然后在氮吹扫下缓慢蒸发滤液以帮助晶体生长。在一些情形下,在升高温度下干燥晶体。

[0141] 浆化实验.使用浆液实验分析结晶形式的稳定性。在小瓶中使用grapiprant饱和所关注溶剂的一部分。然后将额外grapiprant添加至瓶中,且使用磁力搅拌棒搅拌所得浆液。

[0142] X射线粉末衍射.使用X射线衍射仪来测定X射线粉末衍射(XRPD)图案。该仪器配备有细长聚焦X射线管(使用铜K α 辐射源在45kV/40mA下操作),且使安装于闪烁探测器前方的束单色仪衍射。仪器参数包括 3.0° 至 $40.0^{\circ} 2-\theta$ 的扫描范围、 $0.02^{\circ} 2-\theta$ 的步长及12.7秒/步的扫描时间。该仪器与计算机介接用于数据获取及分析。用刮勺边缘均匀地压碎每一样品且将其置于石英零背景容器上。

[0143] 差示扫描量热.使用差示扫描量热计实施差示扫描量热(DSC)。使用钢校准仪器。将每一样品称量至气密性铝样品盘中且用针孔盖密封。除非另外指明,否则以 $5^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的速率将样品自 22°C 加热至指定温度。

[0144] 热重分析.使用配备有石英内衬逸出气体炉的热重分析仪实施热重分析(TGA)用于TGA傅立叶转化红外(FTIR)实验。用于TGA-FTIR分析的FTIR光谱仪配备有TGA界面炉、气体室及转移线。将每一样品称量至铝样品盘中且置于仪器中。除非另外指明,否则以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的速率将样品自室温加热至指定温度,且氮流速为 $50\text{mL}/\text{分钟}$ 。对于TGA-FTIR实验,将转移线及TGA界面炉保持在 150°C 下。获得每一实验的格拉姆-施密特图(Gram-Schmidt plot)/分析,且使用16次扫描以 8cm^{-1} 的分辨率分析逸出气体的个别光谱。在每一实验的前获取背景(16次扫描)。

[0145] 水蒸汽吸附.使用水蒸汽吸附平衡收集数据。将所选样品的一部分称量至铂样品盘中且置于仪器中。在 25°C 的恒定温度下以5%RH间隔使样品自低(5%)相对湿度(RH)循环

至高(95%)RH循环至低湿度(即吸附及解吸事件)。将样品保持在每一间隔下直至满足平衡条件(即0.0005%保持3分钟,且最长600分钟)。

[0146] 实施例1-grapiprant的结晶多形体的探究

[0147] 可在THF/正庚烷中通过添加抗溶剂使形式A重结晶,提供98.9A%的HPLC纯度与0.7重量%的残留THF。1:1DCM/grapiprant的理论二氯甲烷(DCM)重量%为14.7%。下表1及2概述这些结果。在1:1DCM/丙酮(v/v)中Grapiprant的形式A比形式J(DCM溶剂合物)更稳定。在1:2DCM/丙酮中或通过加热至120°C,形式J变成形式A(参见图11)。在2:1DCM/庚烷中形式A变成形式J。若在丙酮或庚烷中浆化,则形式J变成形式X。当加热至110°C时,形式X变成非晶形。THF中的反应消耗显著高于二氯甲烷中所需量的对甲苯磺酰异氰酸酯起始材料。

[0148] 在比率低至1:3(v/v)的仅含0.3重量%水的DCM/丙酮中,将产物中的形式X2转换成形式A。通常并不添加水且可残留于丙酮中。添加0:1至1:1的抗溶剂获得形式A及J的混合物或唯一形式J,该形式J在丙酮或1:1至1:2DCM/丙酮中可转换成形式A。这些产物满足残留溶剂规格。在1:2或1:3DCM/丙酮下同时添加获得形式A及X2的混合物。形式X2无法容易地转换成形式X3。无法容易地去除残留溶剂。

[0149] 总体上,图1概述彼此相关的每一多形体形式的关系。可通过风干将形式J转换成形式D(1)。可通过在25°C下在DCM/丙酮(<1:2v/v)中浆化将形式J转换成形式A(2)。可通过自DCM/正庚烷(2:1v/v)沉淀将形式A转换成形式J(3)。在室温下形式A及D具有约0.6的aW值(4)。形式X可在室温下在DCM/丙酮或DCM/正庚烷(2:1v/v)中自形式D和形式J的浆液混合物转换(5)。可通过在DCM/丙酮(1:1v/v)中浆化将形式X转换成形式A(6)。可通过在含有0.3重量%水的DCM/丙酮(\leq 1:3v/v(7)或1:2v/v(8))中浆化将形式A转换成形式X。可通过在含有0.3重量%水的DCM/丙酮(1:3v/v)中浆化将形式X2转换成形式A(9)。可通过在含有0.3重量%水的丙酮中浆化将形式A转换成形式X2(10)。可通过干燥将形式X2转换成形式X3(11)。形式X2还可通过在含有0.3重量%水的DCM/丙酮(1:3v/v)中将形式A及X3浆化来产生(12)。

[0150] 其它实验细节参见下文表1-13。实施例2-12分别提供关于形式A、D、J、X、X2、X3、F、K、L、M及N的表征的其它细节。

[0151] 表1:所测试的溶剂系统.

[0152]

| 起始材料 | 溶剂系统 | | 结果 | |
|------------------------------|---------|--------------|------------------|---------------------------|
| | 名称 | 比 率 (v:v) | 通过 XRPD 的最终形式 | 通过GC的残留溶 剂(重量%) |
| 来自DCM/正庚烷 的结晶产物： 形式D及J | DCM/丙酮 | 2:1 | 未鉴别 | - |
| | | 1:3 | 形式A | - |
| | | 1:9 | 形式A | - |
| | DCM/正庚烷 | 2:1 | 未鉴别 | - |
| | | 1:3 | 形式D | - |
| | | 1:9 | 形式D | - |
| 来自DCM/丙酮的 结晶产物：形式A 及J | 丙酮 | - | 形式A | 0.18%丙酮+ 0.18% DCM |
| | DCM/丙酮 | 1:1 | 形式J | 1.96% 丙 酮 + 20.32% DCM |

[0153] 表2:通过在THF/正庚烷中添加抗溶剂、使用8.4g grapiprant形式A作为起始材料的初步结晶.

[0154]

| 起始 浓度 (mg/mL) | 抗溶剂添加 | | | 最 终 THF (体 积 %) | 冷却 | | 结果 | |
|---------------------|-------------|------------|---------------------|--------------------------|------------|--------------------|---------------------|--------------------------|
| | 温 度 (°C) | 时 间 (h) | 抗 溶 剂 | | 时 间 (h) | 最 终 温 度 (°C) | HPLC 纯 度 (A%) | 残 留 THF (重 量 %) |
| 80 | 40 | 12 | 1:2 THF/ 正 庚烷 | 60 | 1 | 20 | 98.9 | 0.662 |

[0155] 表3:新形式制备及表征的概述.

[0156]

| 通过 XRPD 的形式 | 制备方法 | TGA 重量损失 (重量%) | GC结果 (重量%) | KF (重量%) |
|-------------|---|----------------|--------------------------------|----------|
| D | 水中的形式A浆液 | 6.72 | n.a | n.a |
| J | DCM/正庚烷 (v:v = 2:1)中的沉淀 | 13.76 | DCM 11.81 丙酮0.67 (NMR数据) | 0.19 |
| X | DCM/丙酮 (v:v = 2:1)中的形式D和形式J浆液 | 9.47 | DCM 8.10 丙酮0.39 (NMR数据) | 1.36 |
| X2 | DCM/丙酮/H ₂ O (v:v:v = 33:66:1)中的形式A (含有三个新峰)浆液 | 19.2 | DCM 12.1 丙酮7.2 | n.a |
| X3 | 在室温或45°C下干燥的形式X2 | 10.06 | DCM 8.8 丙酮4.5 | 1.06 |

[0157] 表4: 来自DCM/丙酮中的抗溶剂结晶的产物于丙酮中的浆液转换.

[0158]

| 样品编号 | 浆液 | | 干燥 | 结果 | | |
|------|----|----|----|----|----|---------|
| | T | 时间 | T | 通过 | 残留 | 残留丙 TGA |

[0159]

| | (°C) | (h) | (°C) | XRPD 的形式 | DCM (重量%) | 酮 (重量%) | (重量%) |
|---|------|-----|------|----------|-----------|---------|-------|
| 1 | - | - | - | A + J | 4.660 | 0.430 | 6.24 |
| 2 | 23 | 16 | 50 | A | 0.057 | N/A | 0.62 |
| 3 | 45 | 22 | 50 | A | 0.054 | N/A | 0.38 |
| 4 | 45 | 22 | 50 | A | 0.050 | 0.158 | N/A |
| 5 | 45 | 39 | 50 | A | 0.003 | 0.243 | 0.44 |

[0160] 表5: 通过在1:2及1:3DCM/丙酮下同时添加结晶.

[0161]

| 样品 编号 | 种子床制备 | | | 线A: API/丙酮溶液 (线B: 丙酮) | | | | | 最 终 DCM/ 丙 酮 | 最终T |
|----------|------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|------------|--------------------|-------------|---------------|--------------------|------|
| | T (°C) | 装 载 (重 量 (%)) | 浓 度 (mg/ mL) | T (°C) | 时 间 (h) | 浓 度 (mg/ mL) | 纯 度 (A%) | 溶 剂 | (v:v) | (°C) |
| 6 | 35 | 25 | 58.5 | 室 温 | 18 | 150 | 90.9 | DCM | 1/2 | 15 |
| | (a) 产物 => 丙酮中的浆液(室温, 36小时) | | | | | | | | | |
| | (b) 产物 => 1:2 DCM/丙酮中的浆液(室温, 36小时) | | | | | | | | | |
| 7 | 35 | 25 | 55.6 | 室 温 | 18 | 150 | 90.9 | DCM | 1/2 | 8 |
| | (a) 产物 => 丙酮中的浆液(室温, 18小时) | | | | | | | | | |
| 8 | 35 | 25 | 63.4 | 室 温 | 19 | 180 | 90.3 | DCM/ 丙酮4:1 | 1/3 | 15 |

[0162] 表6: 来自通过在1:2及1:3DCM/丙酮下同时添加结晶的结果.

[0163]

| 样品 编号 | 结果 | | | | | |
|----------|----------|--------------|------------|--------------|-------|---------------|
| | 晶体 类型 | 水含量 (重量%) | 纯度 (A%) | 残留溶剂重量% (GC) | | 产率* (通过ML) |
| | | | | DCM | 丙酮 | |
| 6 | A+X2 | 0.51 | 99.8 | 0.183 | 0.178 | 20.3 |
| 6a | A+X2 | - | n.a | 待决 | 待决 | n.a |
| 6b | A+X2 | - | n.a | 0.145 | 0.126 | n.a |
| 7 | A+X2 | 2.05 | 99.6 | 2.768 | 1.569 | 80.9 |
| 7a | A+X2 | 1.16 | n.a | 待决 | 待决 | n.a |
| 8 | A+X2 | 待决 | 待决 | 待决 | 待决 | 待决 |

[0164] 表7: 通过在室温下浆化结晶的结果.

[0165]

| | |
|--------------|------|
| 溶剂 (v/v) | 最终形式 |
| DCM/THF, 2:3 | 形式A |

| | |
|-------------------|---------|
| DCM/1,4-二噁烷,2:3 | 形式A |
| DCM/乙醇,2:3 | 未获得固体 |
| DCM/乙腈,2:3 | 形式A |
| DCM/氯仿,2:3 | 形式F |
| DCM/乙酸乙酯,2:3 | 形式A |
| DCM/甲苯,2:3 | 形式J+形式A |
| DCM/庚烷,2:3 | 形式J+形式A |
| DCM/庚烷,1:4 | 形式A |
| DCM/庚烷,1:1 | 形式J+形式A |
| DCM/庚烷,4:1 | 形式J+形式A |
| DCM/丙酮/水,1:1:1 | 形式D |
| DCM/丙酮/THF,1:1:2 | 形式A+形式D |
| DCM/丙酮/乙腈,1:1:2 | 形式A |
| DCM/丙酮/乙酸乙酯,1:1:2 | 形式A |
| 丙酮/氯仿,1:1 | 形式F |
| DCM/丙酮/甲苯,1:1:2 | 形式A |
| 丙酮/THF,1:2 | 形式A |
| DCM/丙酮,7:5 | 非晶形 |
| 氯仿/丙酮,5:1 | 形式F |

[0166] 表8:通过在50°C下浆化结晶的结果.

[0167]

| 溶剂(v/v) | 最终形式 |
|------------------|------|
| DCM/2-MeTHF, 1:4 | 形式A |
| DCM/异丙醇, 1:5 | 形式A |
| DCM/甲基乙基酮, 1:4 | 形式A |
| DCM/乙酸异丙基酯, 1:4 | 形式A |
| DCM/甲苯, 1:5 | 形式A |
| DCM/丙酮/水, 1:2:1 | 非晶形 |

[0168]

| | |
|-----------------------|----------|
| DCM/丙酮/1,4-二噁烷, 1:2:1 | 形式A |
| DCM/丙酮/乙醇, 1:2:1 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮/甲苯, 1:2:2 | 形式A |
| DCM/丙酮, 1:5 | 形式A |
| DCM/丙酮, 1:1 | 形式A |
| DCM/丙酮, 3:1 | 形式J +形式A |
| 丙酮/庚烷, 3:1 | 形式A |
| 丙酮/THF, 4:1 | 形式A |

[0169] 表9:通过冷却结晶的结果.

[0170]

| 方法 | 溶剂(v/v) | 浓度 | 最终形式 |
|---------------------|-----------------|-----------|----------|
| 0.1°C/分钟, 自50°C至5°C | DCM/丙酮, 1:3 | 饱和 | 形式J +形式A |
| | DCM/丙酮, 1:1 | 饱和 | 形式J+形式D |
| | DCM/庚烷, 3:1 | 饱和 | 形式J |
| | DCM/乙醇, 1:3 | 饱和 | N/A |
| | DCM/THF, 2:3 | 饱和 | 形式A |
| | DCM/乙酸异丙基酯, 1:4 | 饱和 | 形式D |
| | DCM/甲苯, 2:3 | 饱和 | 形式J +形式X |
| | DCM/乙腈, 1:5 | 饱和 | 形式J +形式X |
| | DCM/甲基异丁基酮, 3:2 | 饱和 | 形式J +形式X |
| | DCM/异丙醇, 5:1 | 饱和 | N/A |
| | DCM/丙酮, 9:1 | 100 mg/mL | N/A |
| | DCM/丙酮, 7:1 | 50 mg/mL | 形式J |
| | DCM/丙酮, 4:1 | 20 mg/mL | 形式J +形式X |
| 自50°C快速冷却至室温 | DCM/丙酮, 1:1 | 饱和 | 形式J |
| | DCM/庚烷, 3:1 | 饱和 | 形式J |
| | DCM/丙酮, 3:1 | 饱和 | 形式J |
| 自50°C快速冷却至5°C | DCM/乙醇, 1:2 | 饱和 | N/A |
| | DCM/THF, 2:3 | 饱和 | 形式J |
| | DCM/丙酮, 2:1 | 饱和 | 未获得固体 |

[0171] 表10:通过液体蒸汽扩散结晶的结果.

[0172]

| 溶剂(v/v) | 抗溶剂 | 最终形式 |
|---------|------|-------|
| DCM | 丙酮 | 未获得固体 |
| DCM | 异丙醇 | 未获得固体 |
| DCM | 乙酸乙酯 | 形式A |
| DCM | THF | 未获得固体 |

[0173]

| | | |
|-------------|---------|-------|
| DCM | 1,4-二噁烷 | 未获得固体 |
| DCM | 乙腈 | 未获得固体 |
| DCM | 己烷 | 未获得固体 |
| DCM | 甲苯 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮, 5:1 | 甲基乙基酮 | 形式A |
| DCM/丙酮, 3:1 | 乙醇 | 形式A |

[0174] 表11:通过添加抗溶剂结晶的结果.

[0175]

| 溶剂 | 抗溶剂 | 最终形式 |
|-----|---------|-------------------|
| DCM | 丙酮 | 未获得固体 |
| DCM | 乙醇 | 形式L (在5°C下浆化后) |
| DCM | 乙酸异丙基酯 | 形式A |
| DCM | 2-MeTHF | 未获得固体 |
| DCM | 1,4-二噁烷 | 未获得固体 |
| DCM | 乙腈 | 形式L (在5°C下浆化后) |
| DCM | 己烷 | 形式J |
| DCM | 甲苯 | 形式A |
| DCM | 甲基异丁基酮 | 形式A |
| DCM | 甲基乙基酮 | 未获得固体 |

[0176] 表12:通过蒸发结晶的结果.

[0177]

| 溶剂(v/v) | 浓度 (mg/mL) | 温度 | 最终形式 |
|------------------|---------------|----|-------|
| DCM/丙酮, 3:1 | 10 | 室温 | 非晶形 |
| DCM/丙酮, 7:3 | 30 | 室温 | 形式M |
| DCM/丙酮, 9:1 | 100 | 室温 | 形式J |
| DCM/甲醇, 1:1 | 20 | 室温 | 未获得固体 |
| DCM/THF, 5:1 | 20 | 室温 | 未获得固体 |
| DCM/甲基第三丁基醚, 3:1 | 20 | 室温 | 形式J |
| DCM/乙腈, 1:1 | 20 | 室温 | 未获得固体 |
| DCM/甲基乙基酮, 3:1 | 20 | 室温 | 形式J |
| 丙酮/甲醇, 1:3 | 20 | 室温 | 未获得固体 |
| 丙酮/水, 1:1 | 20 | 50 | 非晶形 |
| DCM/甲苯, 4:1 | 20 | 50 | 非晶形 |
| DCM/乙酸乙酯, 4:1 | 20 | 50 | 非晶形 |

[0178]

| | | | |
|-----------------|----|----|-------|
| DCM/庚烷, 5:1 | 20 | 35 | 形式J |
| DCM/乙酸异丙基酯, 5:1 | 20 | 35 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮, 1:2 | 10 | 5 | 非晶形 |
| DCM/丙酮, 2:1 | 10 | 5 | 未获得固体 |
| DCM/甲醇, 2:1 | 10 | 5 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮, 9:1 | 50 | 室温 | 形式J |

[0179] 表13:通过蒸发结晶的结果.

[0180]

| 溶剂(v/v) | 聚合物 | 最终形式 |
|-------------------|--|-------|
| DCM/丙酮, 7:1 | 混合物I: | 形式J |
| DCM/THF, 5:1 | 聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、 | 形式N |
| DCM/甲醇, 1:1 | 聚乙烯醇(PVA)、 | 非晶形 |
| 丙酮/甲醇, 1:5 | 聚氯乙烯(PVC)、 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮/水, 1:1:0.5 | 聚乙酸乙烯酯(PVAC)、 羟丙甲纤维素(HPMC)、 甲基纤维素(MC) (质量比为1:1:1:1:1) | 非晶形 |
| DCM/乙腈, 5:1 | 混合物II: | 形式K |
| DCM/乙酸乙酯, 4:1 | 聚己内酯(PCL)、 | 形式A |
| DCM/庚烷, 9:1 | 聚乙二醇(PEG)、 | 非晶形 |
| 丙酮/水, 5:1 | 聚(甲基丙烯酸甲酯) (PMMA)、海藻酸钠(SA)、 | 未获得固体 |
| DCM/丙酮/水, 1:1:0.5 | 羟乙基纤维素(HEC) (质量比为1:1:1:1:1)。 | 非晶形 |

[0181] 实施例2-形式A晶体的制备及表征

[0182] Grapiprant的形式A是具有小于0.2重量%水的无水物。通过以下方式制备形式A晶体：(1) 在25℃下在1:2二氯甲烷/丙酮(v/v)中将形式J(实施例4)浆化，(2) 在1:1二氯甲烷/丙酮(v/v)中利用形式X(实施例5)浆化或利用形式X2(实施例6)浆化。(还参见图1)。

[0183] 图2呈现形式A的特征性X射线粉末衍射图谱。形式A在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰： 5.326° 、 9.978° 、 12.599° 、 13.542° 、 13.803° 、 14.263° 、 16.121° 、 17.665° 、 18.053° 、 18.389° 、 19.126° 、 19.603° 、 20.314° 、 21.781° 、 22.949° 、 23.178° 、 23.663° 、 24.136° 、 25.803° 、 26.792° 、 27.160° 、 27.703° 、 28.125° 、 28.466° 、 29.326° 、 30.813° 、 31.699° 、 32.501° 、 33.219° 、 35.217° 、 36.285° 、 37.180° 、 38.079° 及 39.141° 。此结晶形式在约 9.9° 、约 13.5° 、约 14.3° 、约 16.1° 、约 17.7° 、约 21.8° 、约 24.14° 和约 $25.8^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0184] 图3呈现显示约 155°C – 170°C 下的吸热/放热的形式A的DSC迹线。在同一图中，TGA迹线展现在从约 30°C 加热至约 150°C 时0.5%–0.6%的质量损失。质量损失鉴别为残留丙酮及二氯甲烷。

[0185] 图9显示形式A在四氢呋喃(THF)及正庚烷的溶剂系统中的溶解度特征，且图10显示形式A在二氯甲烷及丙酮的溶剂系统中的溶解度特征。这些溶解度经评估以指示重结晶溶剂在材料的总体回收中如何起作用。

[0186] 实施例3-形式D晶体的制备及表征

[0187] Grapiprant的形式D是具有约6.5重量%水的二水合物。形式D晶体是通过在水中将形式A(实施例2)浆化来制备。(还参见图1)。

[0188] 图2呈现形式D的特征性X射线粉末衍射图谱。形式D在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 7.179° 、 7.511° 、 9.642° 、 12.493° 、 12.598° 、 13.411° 、 14.318° 、 14.978° 、 15.402° 、 15.694° 、 16.053° 、 17.680° 、 18.202° 、 19.223° 、 19.746° 、 20.570° 、 20.888° 、 21.327° 、 21.792° 、 22.313° 、 22.766° 、 23.284° 、 23.284° 、 23.676° 、 24.450° 、 24.755° 、 25.902° 、 27.142° 、 28.159° 、 30.224° 、 30.904° 、 32.374° 、 32.725° 、 34.237° 、 34.237° 及 36.142° 。此结晶形式在约 9.6° 、约 12.5° 、约 15.0° 、约 15.4° 、约 22.7° 和约 $27.1^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0189] 图4呈现显示约 25°C - 125°C 下、约 125°C - 155°C 下和约 155°C - 175°C 下的吸热/放热事件的形式D的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 24°C 加热至约 69°C 时6%-7%的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0190] 实施例4-形式J晶体的制备及表征

[0191] Grapiprant的形式J是具有未经鉴定量的水的二氯甲烷(DCM)溶剂合物。形式J晶体是通过使grapiprant在2:1二氯甲烷/正庚烷(2:1)中沉淀来制备。(还参见图1)。如图23所说明,形式J可具有片状晶体形貌。

[0192] 图2呈现形式J的特征性X射线粉末衍射图谱。形式J在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.601° 、 10.158° 、 10.847° 、 11.432° 、 13.119° 、 14.281° 、 15.039° 、 15.470° 、 16.287° 、 17.810° 、 19.661° 、 20.479° 、 20.864° 、 21.395° 、 22.098° 、 22.857° 、 23.295° 、 24.767° 、 26.292° 、 27.343° 、 28.280° 及 36.158° 。此结晶形式在约 6.6° 、约 13.1° 、约 15.5° 、约 19.7° 和约 $22.9^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0193] 图5呈现显示约 25°C - 105°C 下、约 105°C - 140°C 下和约 140°C - 190°C 下的吸热/放热事件的形式J的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 28°C 加热至约 150°C 时10%-11%的质量损失。质量损失鉴别为二氯甲烷。

[0194] 实施例5-形式X晶体的制备及表征

[0195] Grapiprant的形式X是具有未经鉴定量的水的DCM溶剂合物/水合物。形式X晶体是通过在2:1二氯甲烷/丙酮(v/v)中将形式D及J浆化来制备。(还参见图1)。

[0196] 图2呈现形式X的特征性X射线粉末衍射图谱。形式X在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.472° 、 10.062° 、 10.700° 、 11.282° 、 11.892° 、 12.097° 、 12.982° 、 13.285° 、 14.181° 、 14.926° 、 15.335° 、 16.164° 、 17.108° 、 17.730° 、 18.615° 、 19.577° 、 19.711° 、 20.315° 、 20.769° 、 21.313° 、 21.941° 、 22.712° 、 22.880° 、 23.142° 、 23.934° 、 24.359° 、 24.785° 、 26.121° 、 26.662° 、 27.261° 、 27.998° 、 28.622° 、 30.176° 、 31.793° 、 34.211° 、 35.970° 及 37.491° 。此结晶形式在约 6.5° 、约 10.1° 、约 14.9° 、约 15.3° 、约 19.7° 、约 20.3° 、约 21.3° 、约 22.7° 、约 23.1° 和约 $27.3^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0197] 图6呈现显示约 33°C - 80°C 下和约 110°C - 140°C 下的吸热/放热事件的形式X的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 24°C 加热至约 150°C 时12%-13%的质量损失。质量损失鉴别为二氯甲烷及水。

[0198] 实施例6-形式X2晶体的制备及表征

[0199] Grapiprant的形式X2是具有介于约0重量%与约3.5重量%之间的水的DCM溶剂合物/水合物。形式X2晶体是通过在33:66:1二氯甲烷/丙酮/水(v/v/v)中将形式A浆化来制备。(还参见图1)。

[0200] 图2呈现形式X2的特征性X射线粉末衍射图谱。形式X2在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰:10.227°、12.020°、12.855°、13.221°、13.703°、14.919°、15.667°、16.234°、16.809°、17.170°、18.283°、18.791°、19.259°、19.815°、20.587°、21.227°、21.489°、21.812°、22.659°、23.445°、23.884°、24.338°、24.743°、25.131°、25.883°、26.391°、26.946°、27.629°、28.621°、29.995°、30.964°、31.757°、32.607°、33.716°、34.920°及35.788°。此结晶形式在约10.2°、约14.9°、约16.8°、约18.3°、约21.8°、约22.7°、约23.9°、约24.3°、约25.9°和约26.4° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。

[0201] 图7呈现显示约25°C-130°C下、约130°C-150°C下和约150°C-190°C下的吸热/放热事件的形式X2的DSC迹线。在同一图中,TGA迹线展现在从约25°C加热至约150°C时14%-15%的质量损失。质量损失鉴别为二氯甲烷及水。(还参见图1)。

[0202] 实施例7-形式X3晶体的制备及表征

[0203] Grapiprant的形式X3是具有介于约1.1重量%与约2.4重量%之间的水的溶剂合物/水合物。形式X3晶体是通过在室温或45°C下干燥形式X2(实施例6)来制备。(还参见图1)。

[0204] 图2呈现形式X3的特征性X射线粉末衍射图谱。形式X3在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰:8.498°、10.042°、12.468°、13.609°、14.303°、14.923°、16.086°、16.773°、18.086°、19.231°、20.463°、21.010°、22.995°、24.477°、25.257°、26.206°、27.448°、28.739°及33.619°。此结晶形式在约13.6°、约21.0°、约24.5°和约25.3° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。

[0205] 图8呈现显示约75°C-115°C下、约135°C-150°C下和约150°C-170°C下的吸热/放热事件的形式X3的DSC迹线。在同一图中,TGA迹线展现在从约25°C加热至约135°C时10%-11%的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0206] 实施例8-形式F晶体的制备及表征

[0207] Grapiprant的形式F是具有未经鉴定量的水的暂稳定去溶剂合物。形式F晶体是通过在室温下使grapiprant自2:3二氯甲烷/氯仿(v/v)、自1:1丙酮/氯仿(v/v)或自5:1氯仿/丙酮(v/v)中的浆液结晶来制备。

[0208] 图13呈现形式F的特征性X射线粉末衍射图谱。形式F在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰:6.564°、8.047°、9.888°、11.430°、11.931°、13.152°、14.483°、14.759°、15.498°、16.129°、16.829°、17.669°、18.003°、18.288°、18.674°、19.111°、19.570°、19.924°、20.409°、21.835°、22.974°、23.485°、23.970°、24.564°、25.002°、26.284°、27.668°、28.158°及34.174°(相对峰强度>10%)。此结晶形式在约9.9°、约14.8°、约15.5°、约18.0°、约19.9°、约20.4°、约21.8°、约23.5°和约27.7° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。

[0209] 图14呈现显示约122°C下和约143°C下的吸热/放热事件的形式F的DSC迹线。在同一图中,TGA迹线展现在从约25°C加热至约135°C时约20.5%的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0210] 实施例9-形式K晶体的制备及表征

[0211] Grapiprant的形式K具有未经鉴定量的水。形式K晶体是通过使grapiprant自5:1二氯甲烷/乙腈(v/v)结晶来制备。

[0212] 图15呈现形式K的特征性X射线粉末衍射图谱。形式K在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.914° 、 9.683° 、 11.304° 、 12.380° 、 13.986° 、 14.391° 、 15.133° 、 15.942° 、 16.559° 、 16.870° 、 17.446° 、 17.771° 、 18.189° 、 19.044° 、 20.183° 、 21.714° 、 21.862° 、 22.498° 、 23.309° 、 24.054° 、 24.669° 、 25.083° 、 26.834° 、 27.836° 、 28.964° 、 31.968° 、 33.366° 及 33.739° (相对峰强度 $>10\%$)。此结晶形式在约 11.3° 、约 15.9° 、约 16.6° 、约 18.2° 、约 19.0° 、约 21.7° 、约 21.9° 、约 25.7° 和约 $29.0^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0213] 图16呈现显示约 48°C 下、约 95°C 下和约 155°C 下的吸热/放热事件的形式K的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时约 8.7% 的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0214] 实施例10-形式L晶体的制备及表征

[0215] Grapiprant的形式L具有未经鉴定量的水。形式L晶体是通过使grapiprant自二氯甲烷/乙腈或自二氯甲烷/乙醇结晶来制备。

[0216] 图17呈现形式L的特征性X射线粉末衍射图谱。形式L在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.836° 、 11.066° 、 13.755° 、 16.720° 、 17.636° 、 20.315° 、 20.726° 、 21.305° 、 21.970° 、 23.216° 、 24.491° 、 24.969° 、 26.022° 、 26.282° 及 36.864° (相对峰强度 $>1\%$)。此结晶形式在约 6.8° 、约 11.1° 、约 13.8° 、约 16.7° 、约 20.7° 、约 23.2° 、约 25.0° 、约 26.0° 和约 $26.3^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0217] 图18呈现显示约 106°C 下的吸热/放热事件的形式L的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时约 12.9% 的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0218] 实施例11-形式M晶体的制备及表征

[0219] Grapiprant的形式M具有未经鉴定量的水。形式M晶体是通过使grapiprant自7:3二氯甲烷/丙酮(v/v)结晶来制备。

[0220] 图19呈现形式M的特征性X射线粉末衍射图谱。形式M在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.162° 、 6.458° 、 10.561° 、 12.981° 、 14.974° 、 18.874° 、 19.538° 、 21.380° 、 25.101° 、 26.176° 、 27.382° 、 36.386° 、 37.883° 、 37.994° 、 39.714° 及 39.816° (相对峰强度 $>1\%$)。此结晶形式在约 6.2° 、约 6.5° 、约 13.0° 、约 18.9° 、约 19.5° 、约 27.4° 、约 37.9° 、约 38.0° 和约 $39.7^\circ 2-\theta (\pm 0.15^\circ 2-\theta)$ 处具有主峰。

[0221] 图20呈现显示约 77°C 下、约 99°C 下和约 138°C 下的吸热/放热事件的形式M的DSC迹线。在同一图中, TGA迹线展现在从约 25°C 加热至约 135°C 时约 13.6% 的质量损失。质量损失鉴别为水。

[0222] 实施例12-形式N晶体的制备及表征

[0223] Grapiprant的形式N具有未经鉴定量的水。形式N晶体是通过使grapiprant自5:1DCM/THF(v/v)结晶来制备。

[0224] 图21呈现形式N的特征性X射线粉末衍射图谱。形式N在以下 $2-\theta$ 处展现背景上方的衍射峰: 6.357° 、 6.472° 、 9.943° 、 10.007° 、 10.760° 、 11.313° 、 12.016° 、 12.938° 、 14.182° 、 14.763° 、 15.353° 、 16.000° 、 17.737° 、 18.350° 、 19.067° 、 19.506° 、 19.737° 、 20.311° 、 20.590° 、 21.376° 、 21.688° 、 22.912° 、 23.368° 、 24.066° 、 24.476° 、 25.838° 、 27.165° 及

27.508° (相对峰强度>10%)。此结晶形式在约6.5°、约9.9°、约14.2°、约14.8°、约15.4°、约17.7°、约19.7°、约20.3°和约23.4° $2-\theta$ ($\pm 0.15^\circ 2-\theta$)处具有主峰。

[0225] 图22呈现显示约121°C下和约157°C下的吸热/放热事件的形式N的DSC迹线。在同一图中,TGA迹线展现在从约25°C加热至约135°C时约11.1%的质量损失。质量损失鉴别为水。

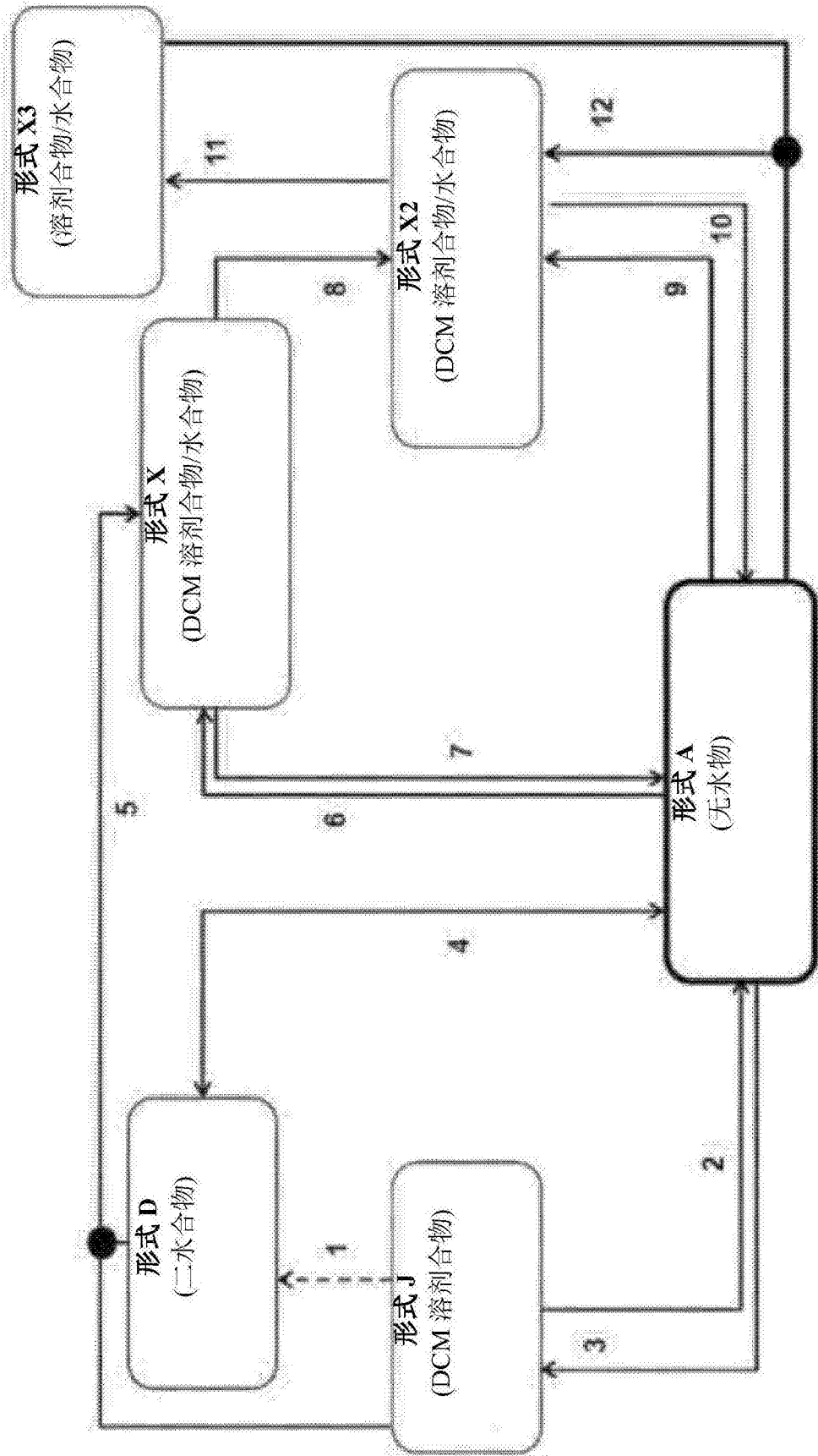


图1

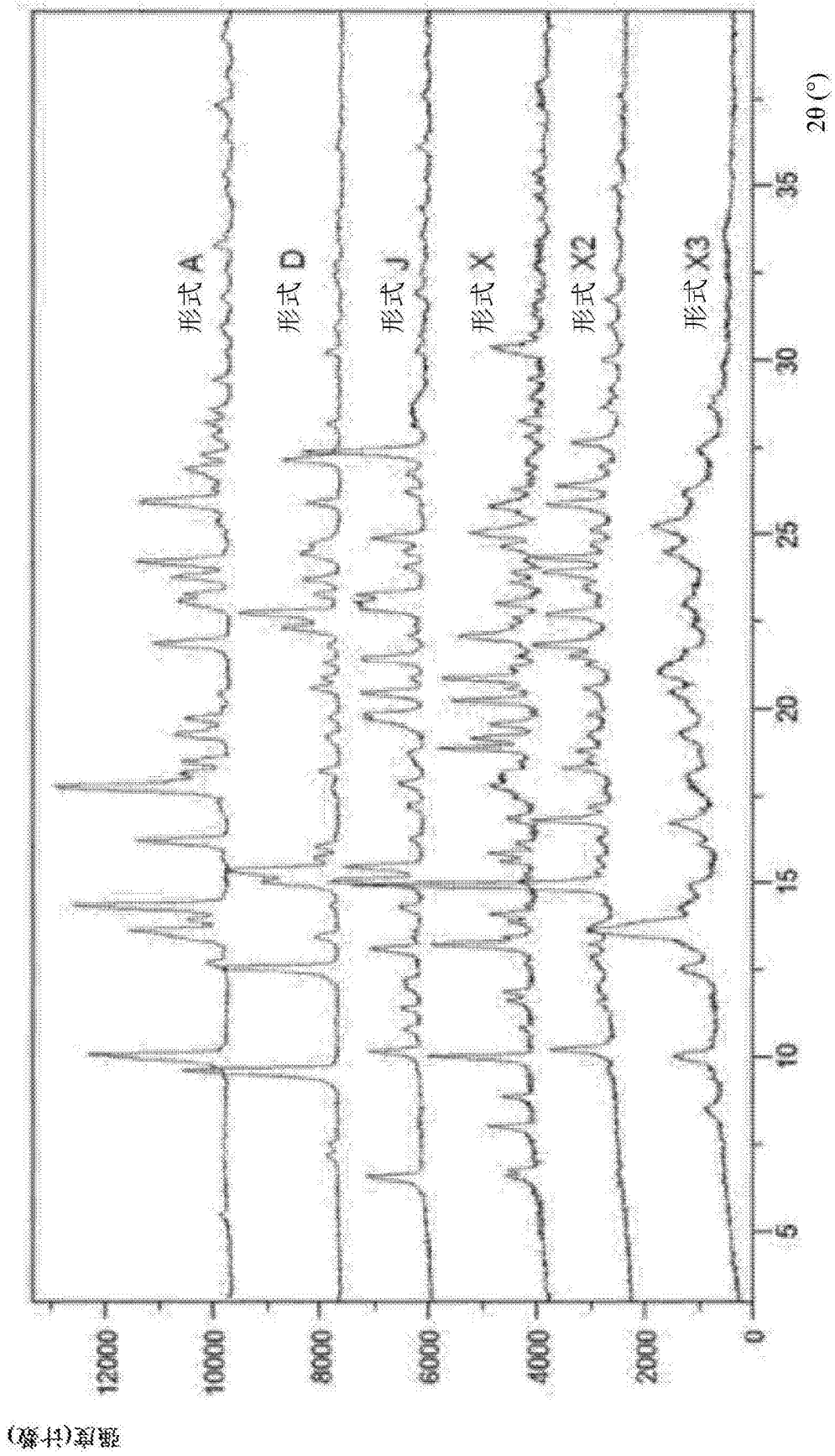


图2

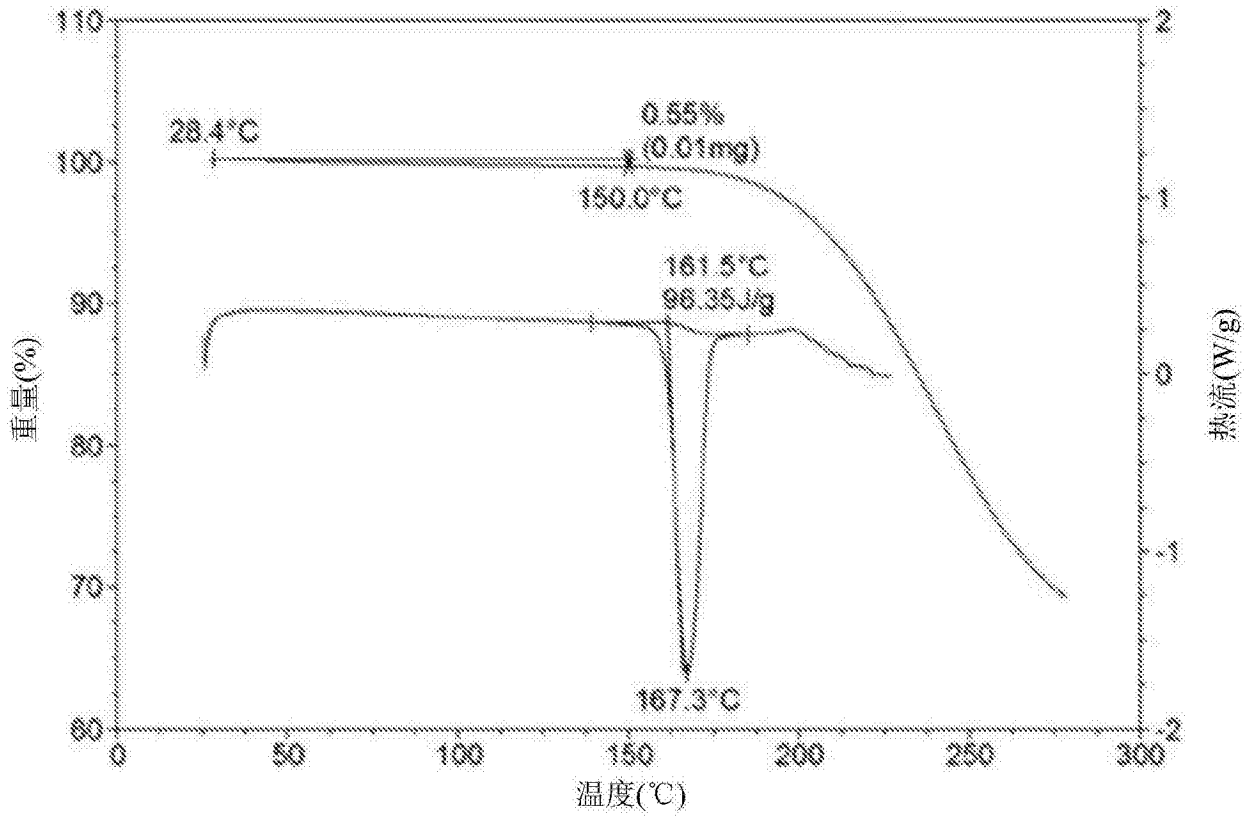


图3

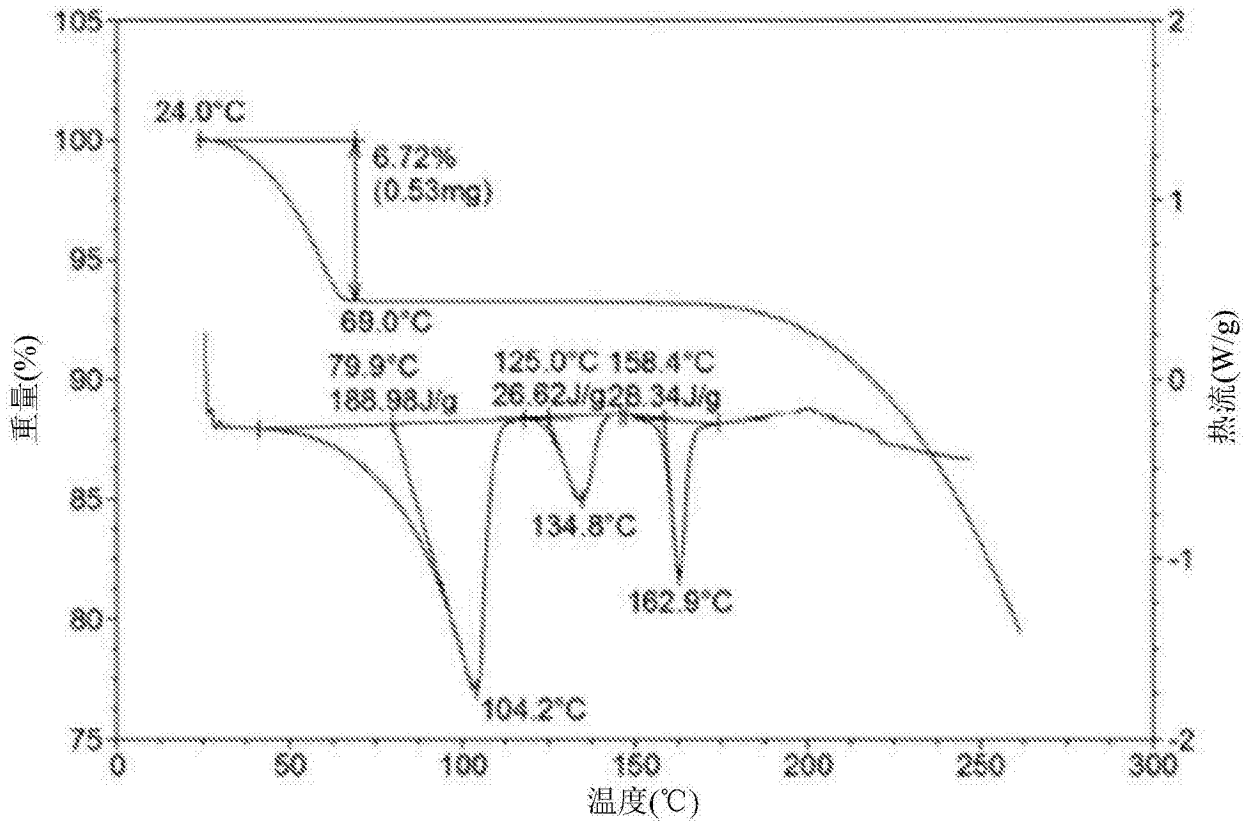


图4

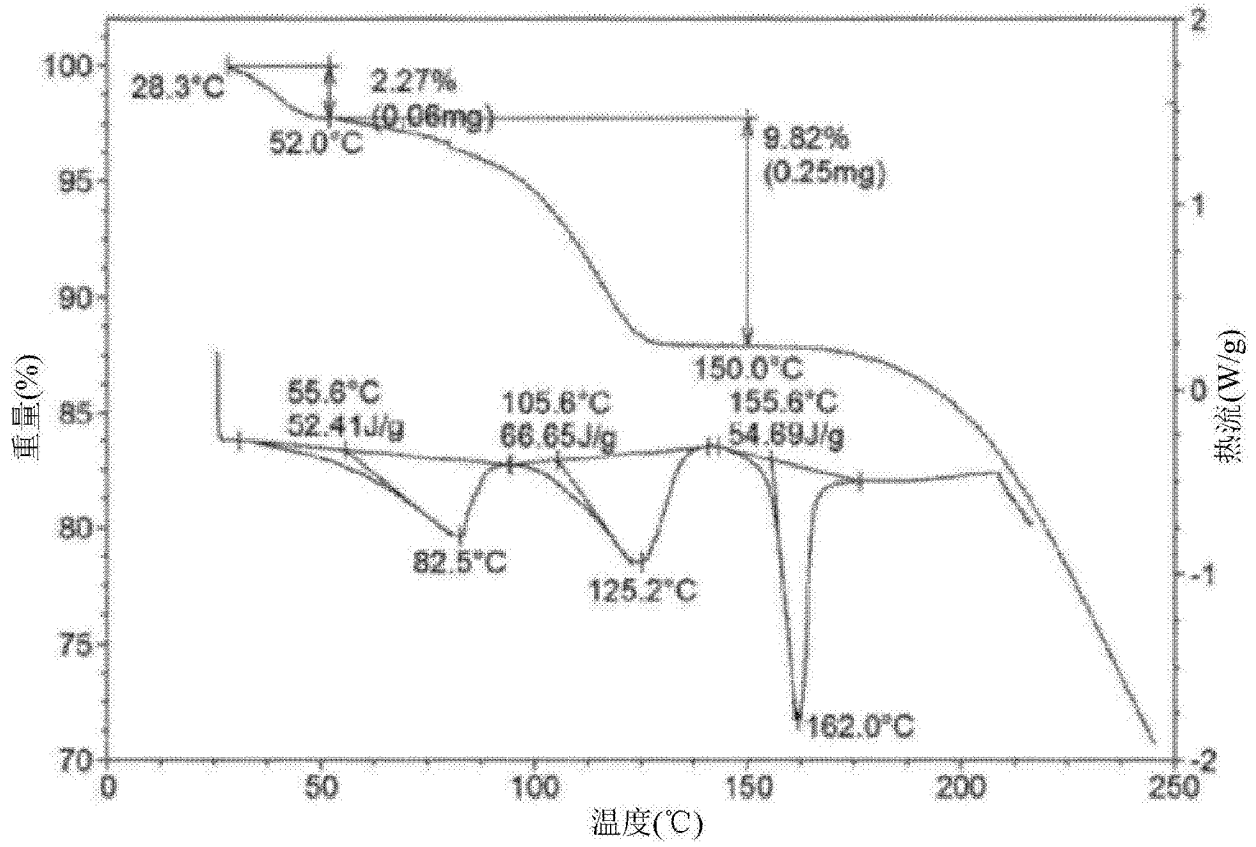


图5

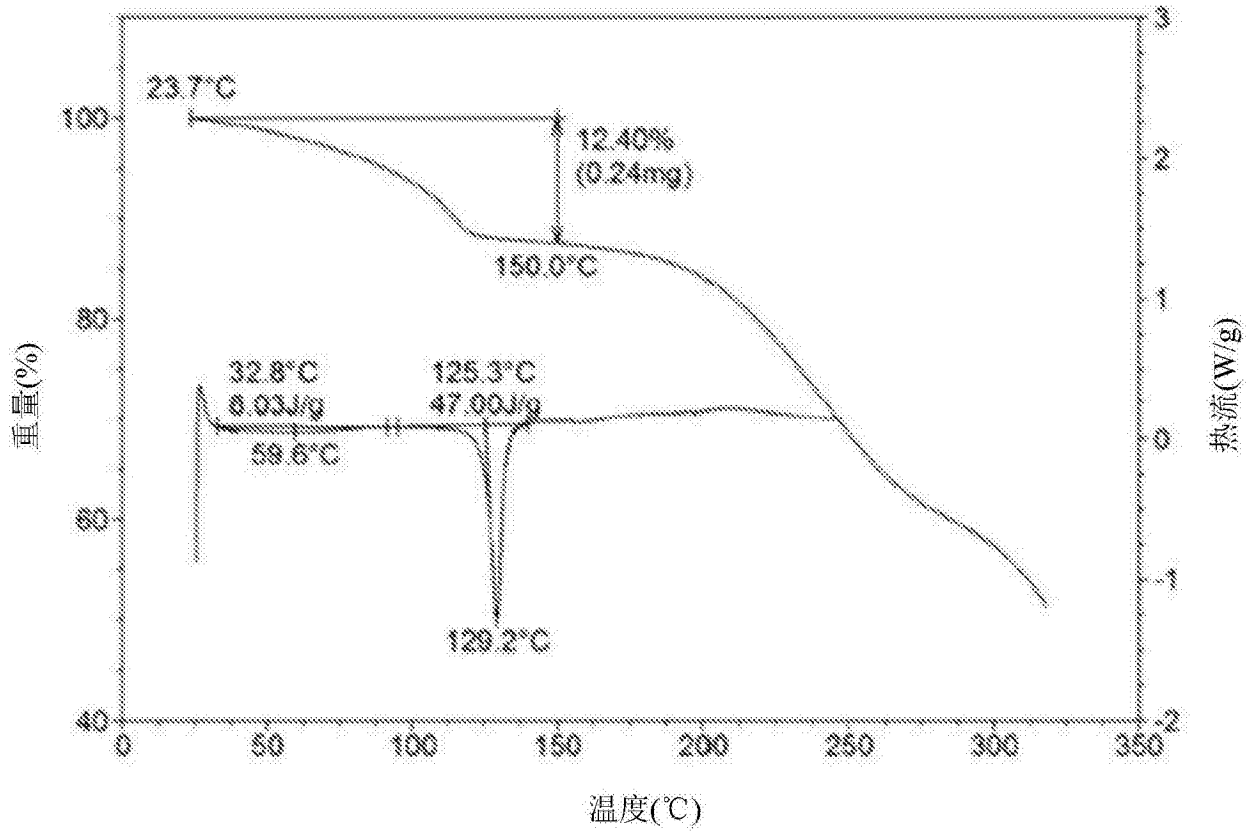


图6

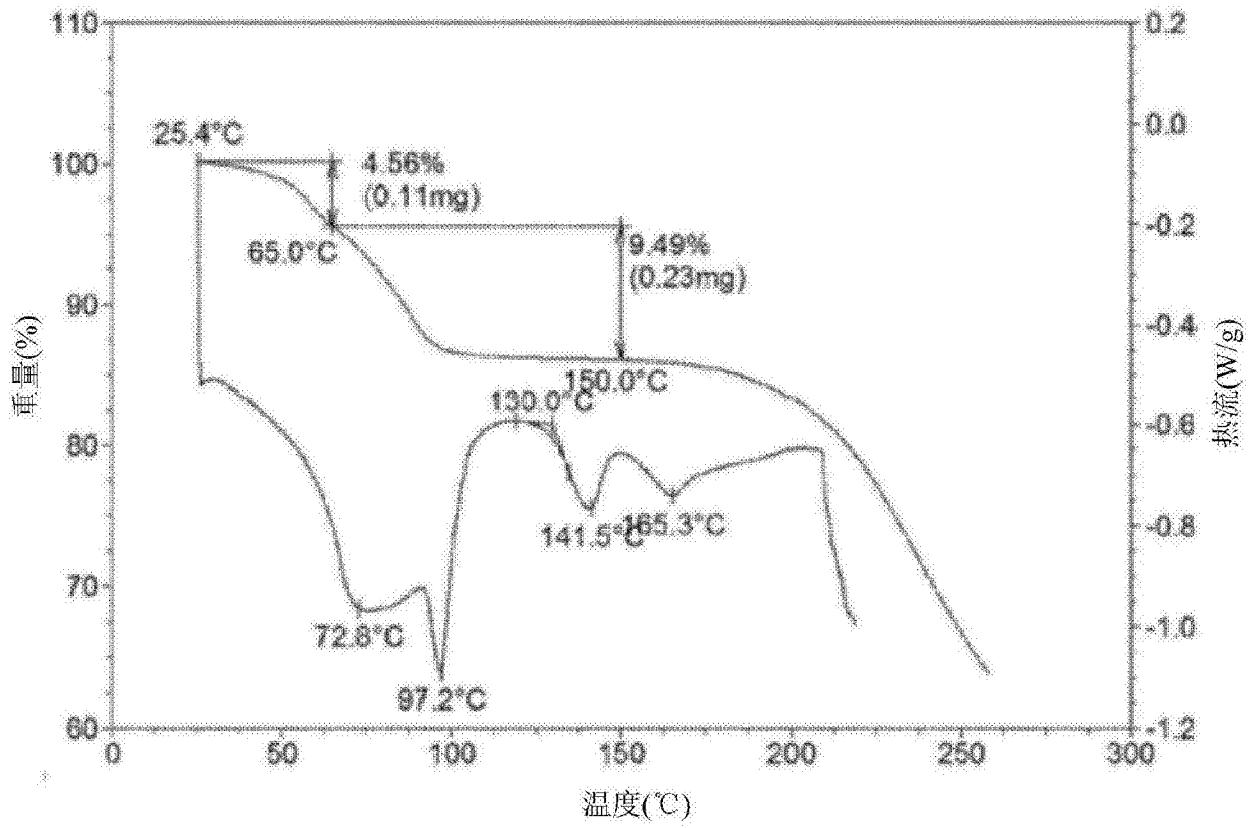


图7

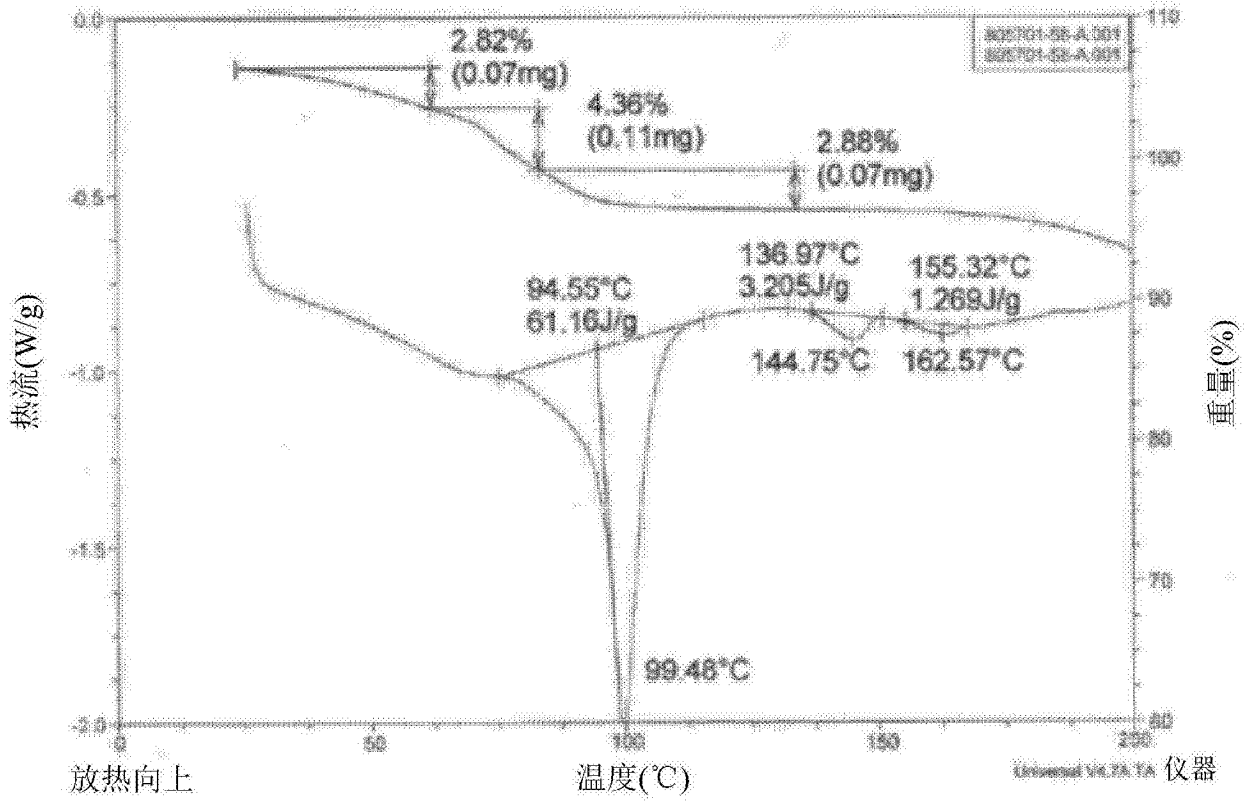


图8

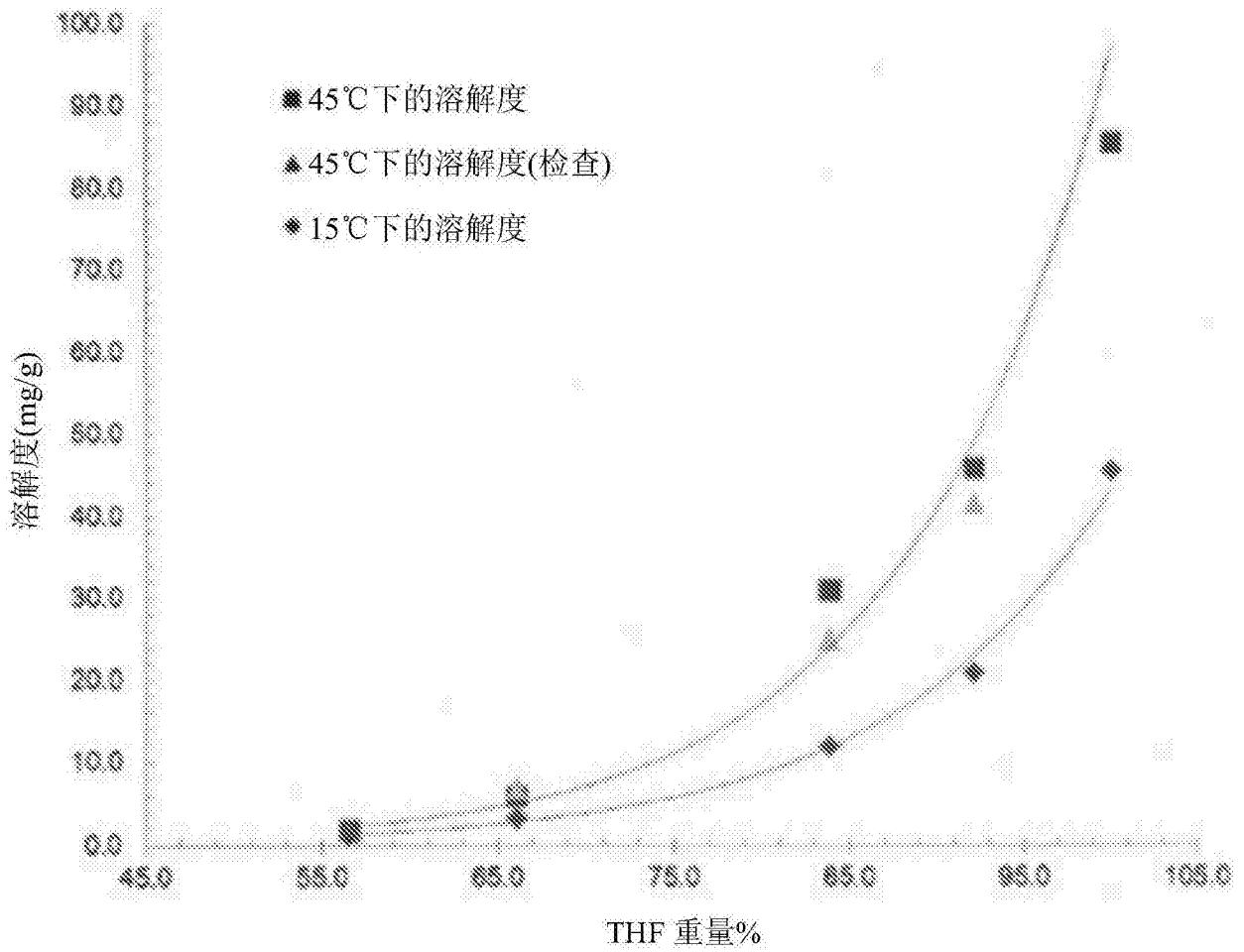


图9

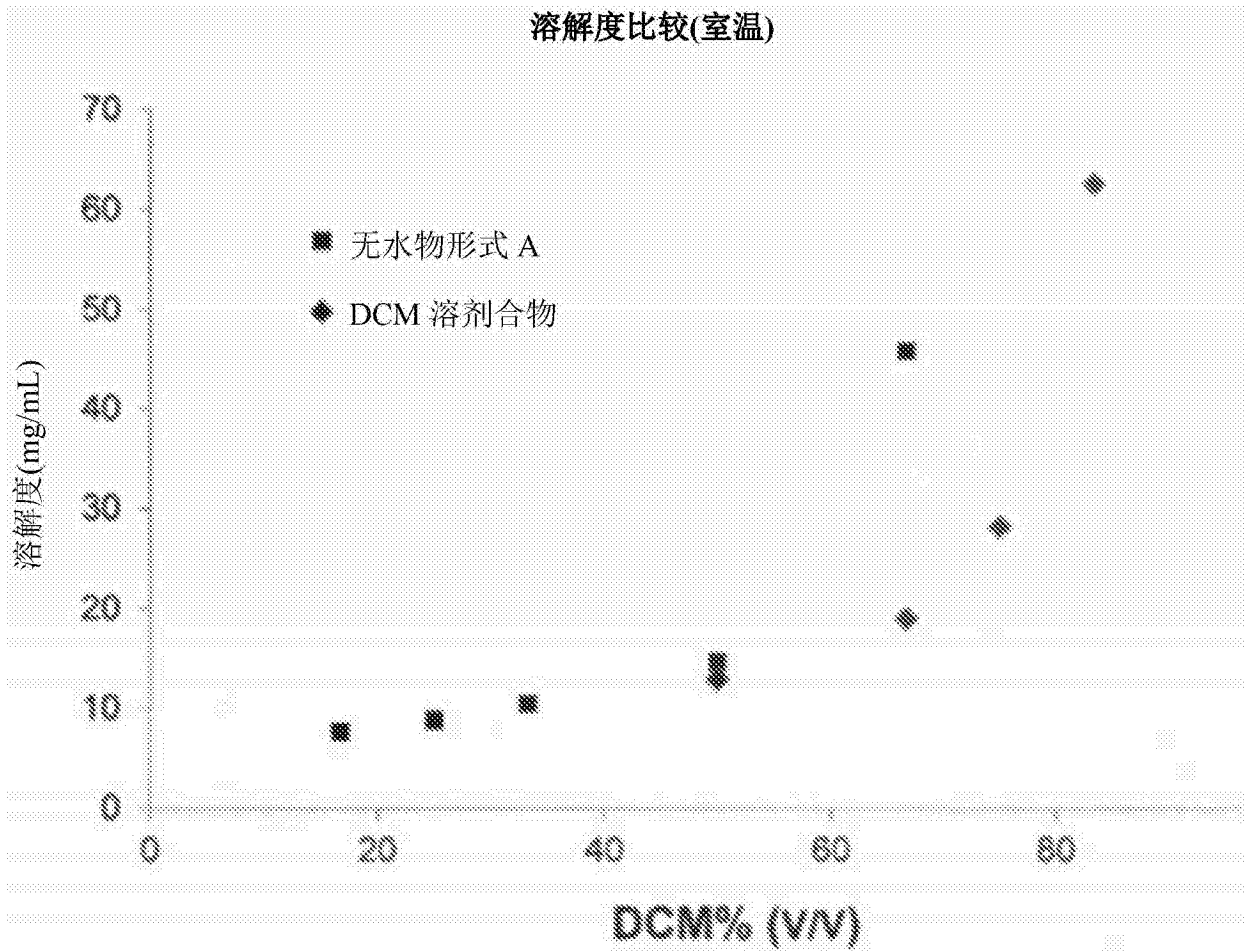


图10

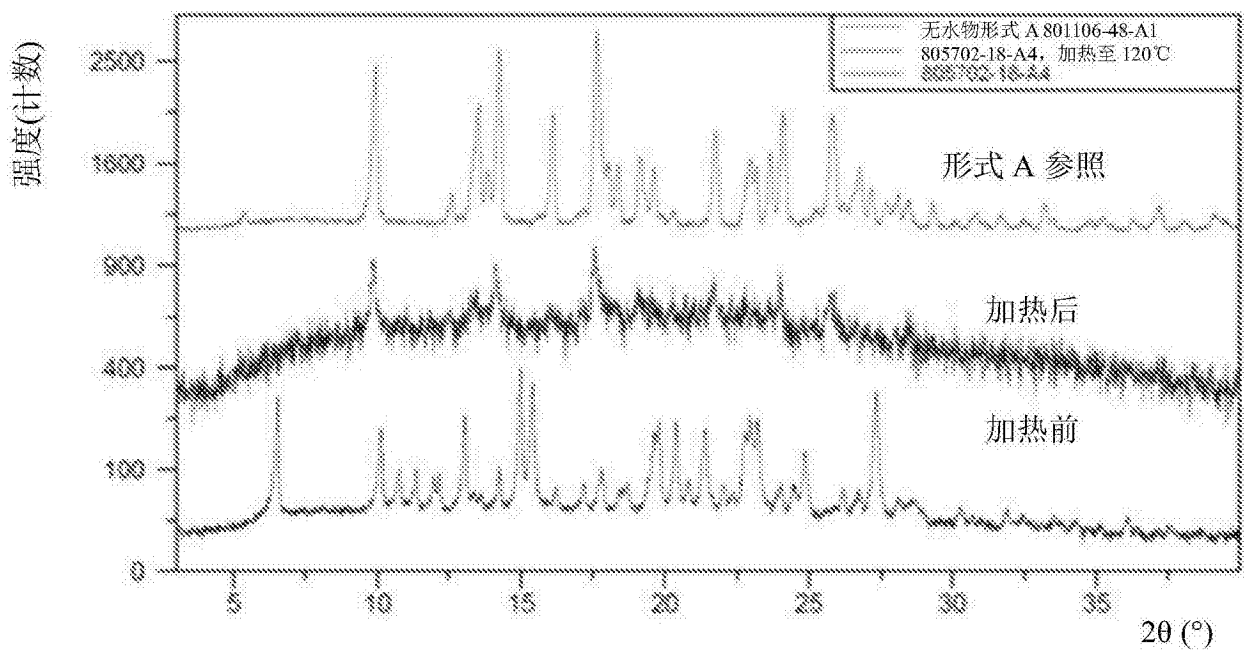


图11

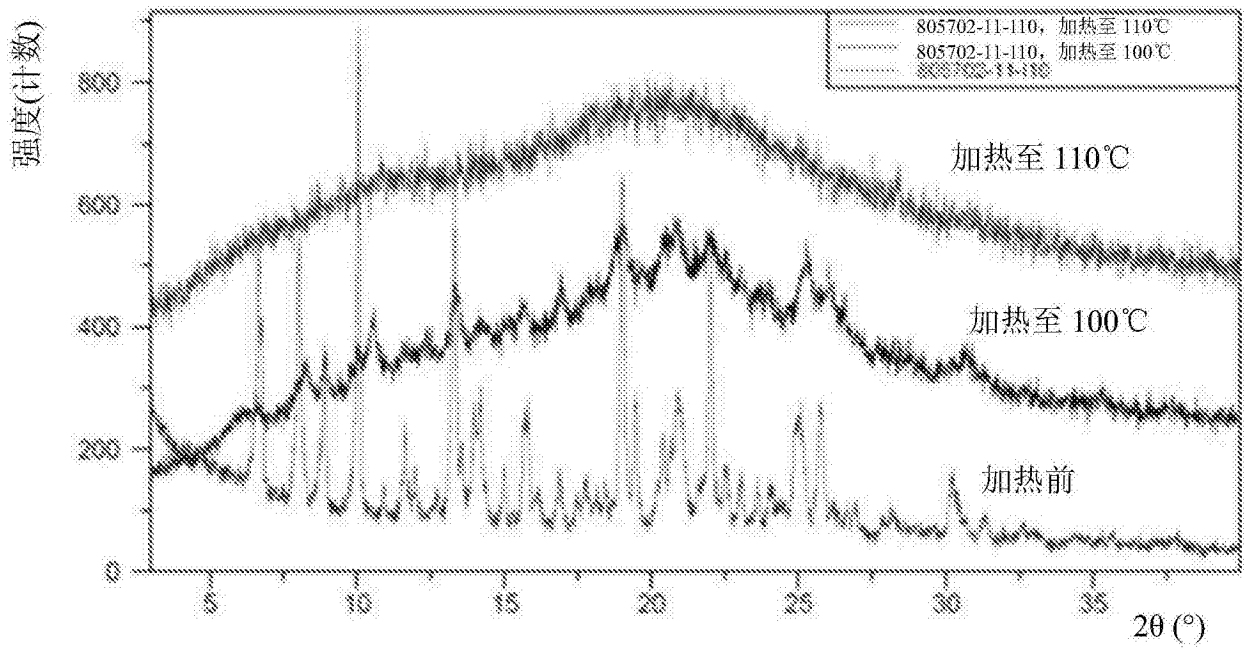


图12

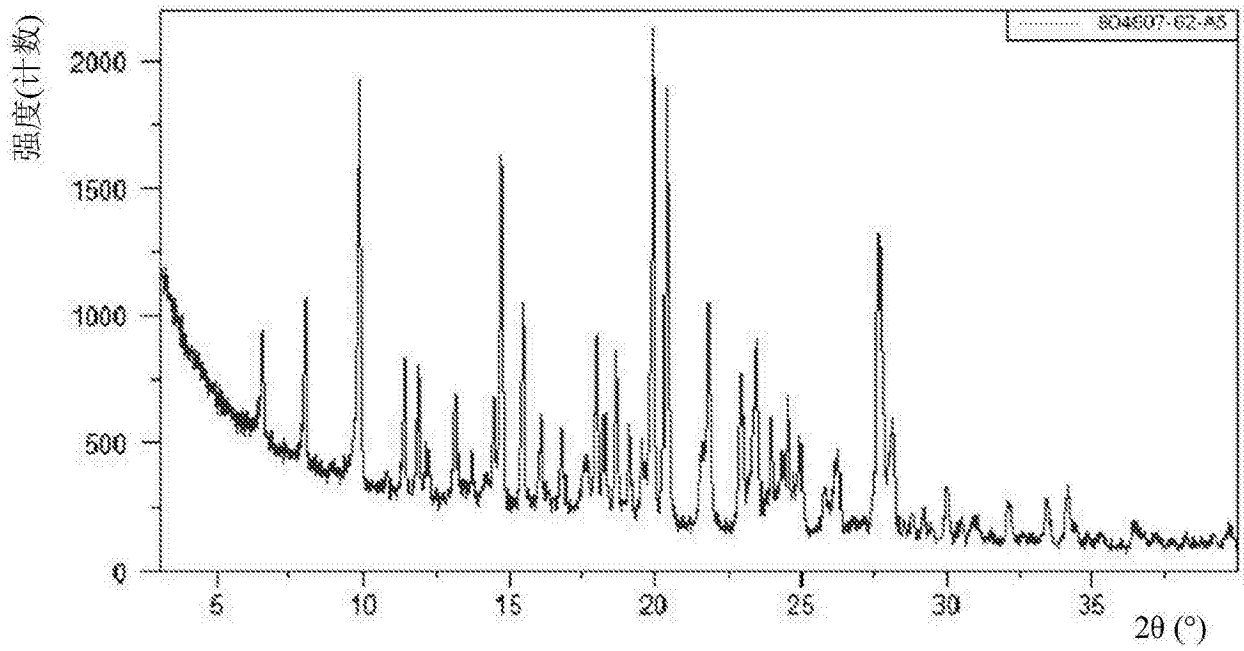


图13

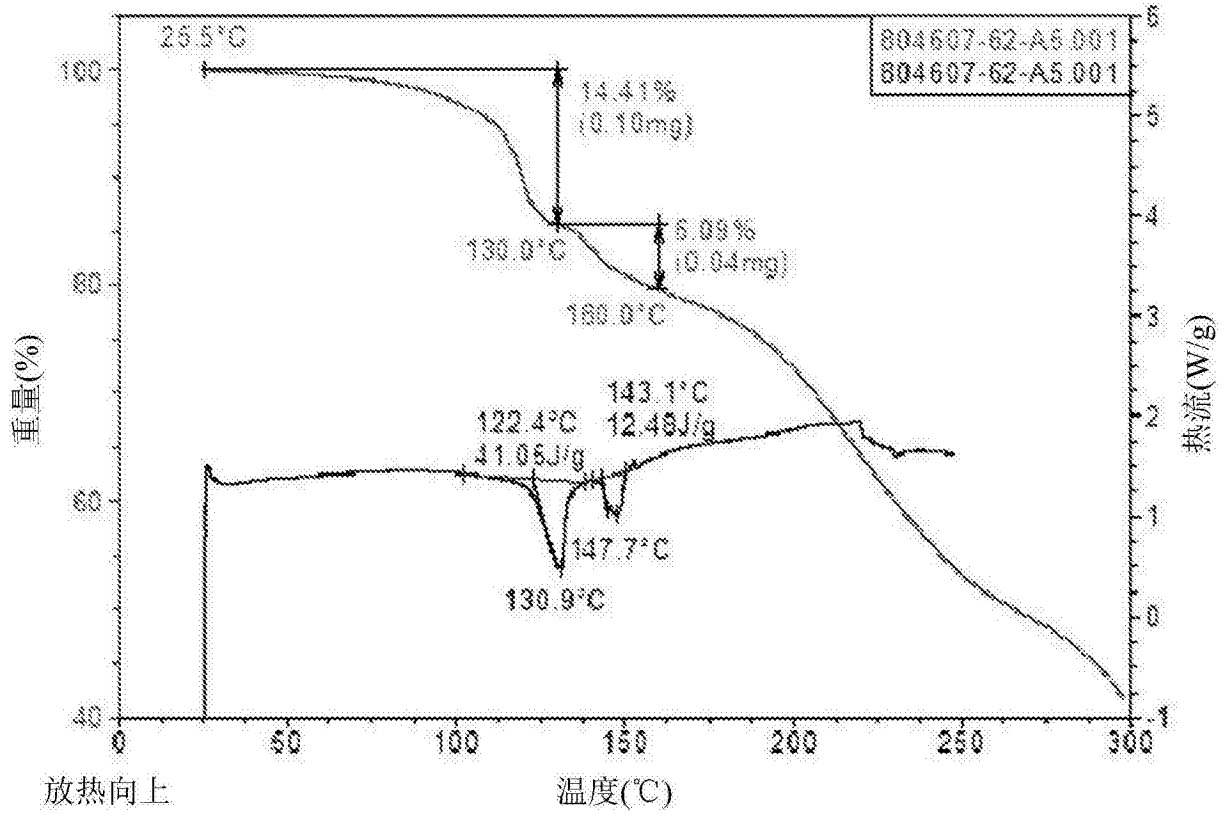


图14

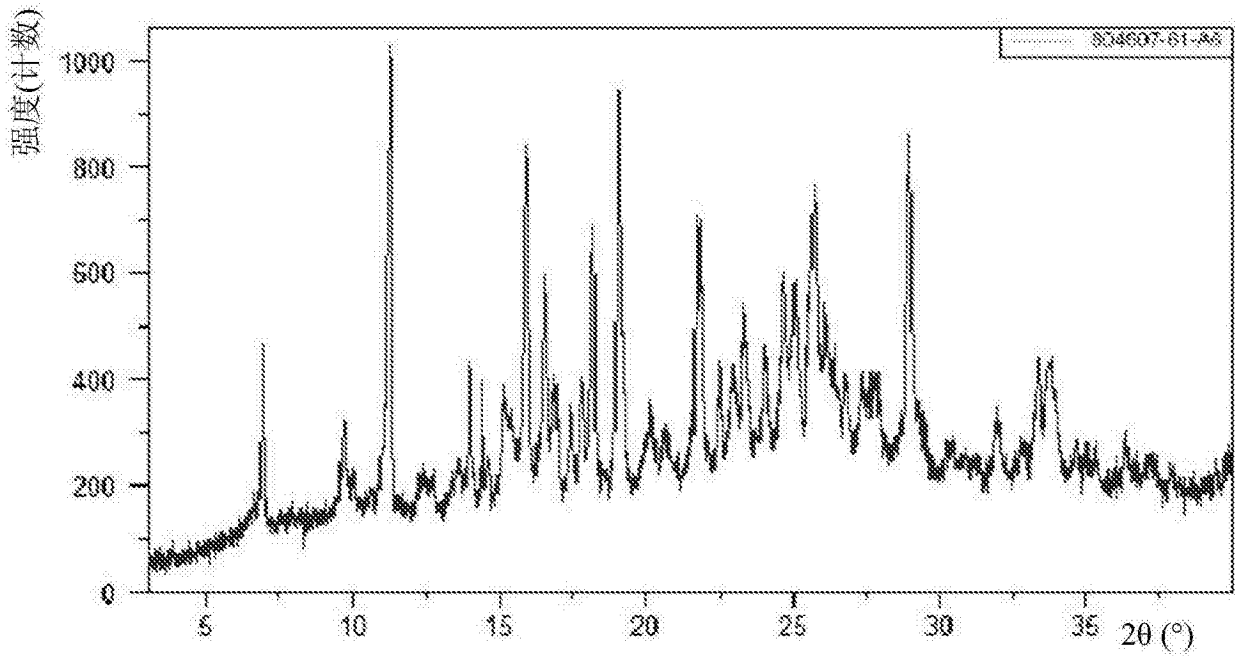


图15

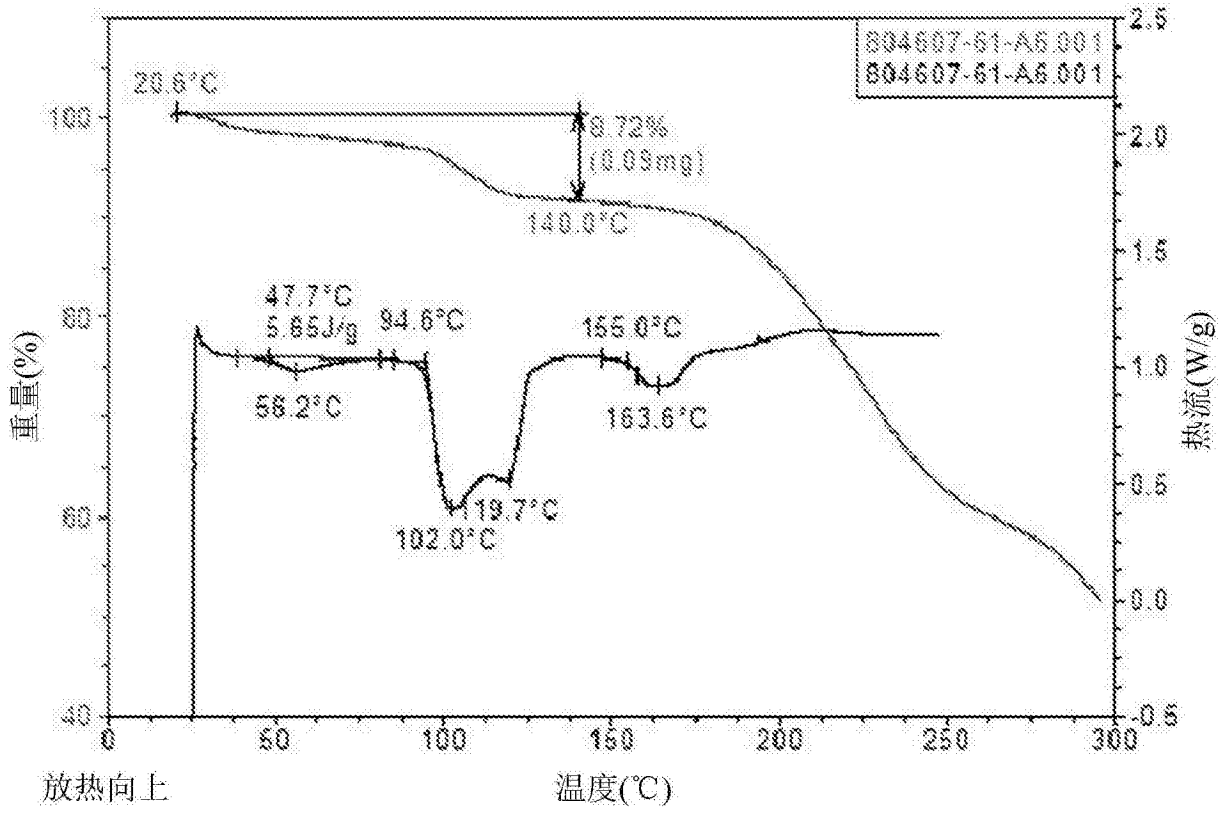


图16

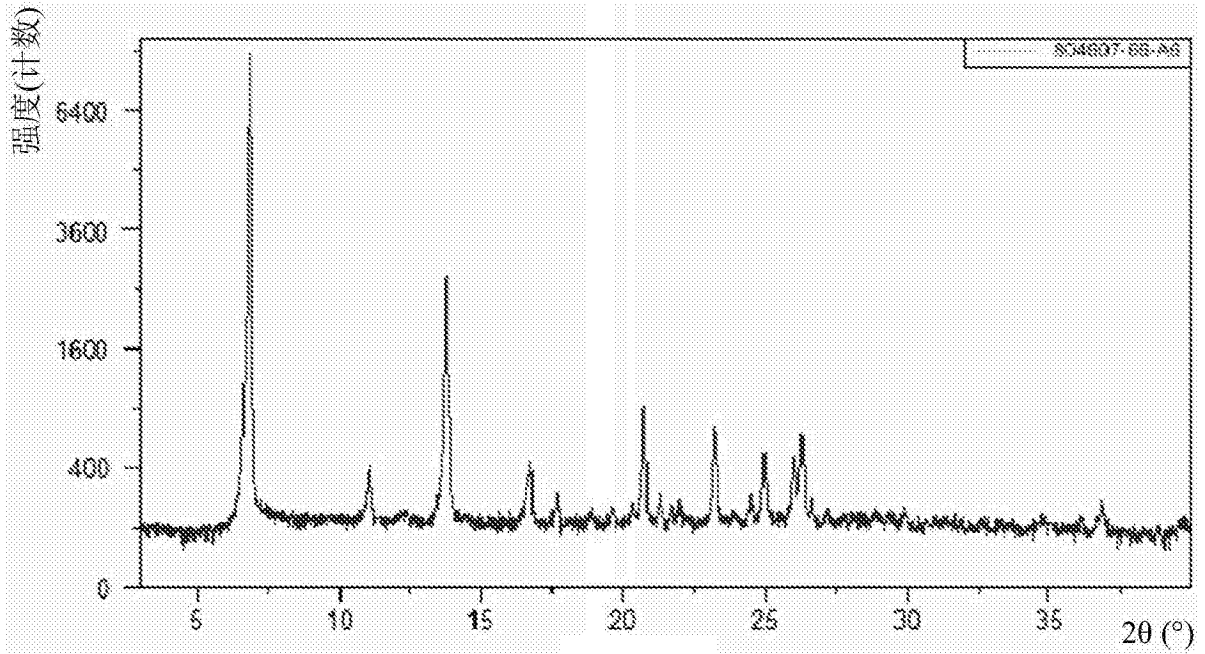


图17

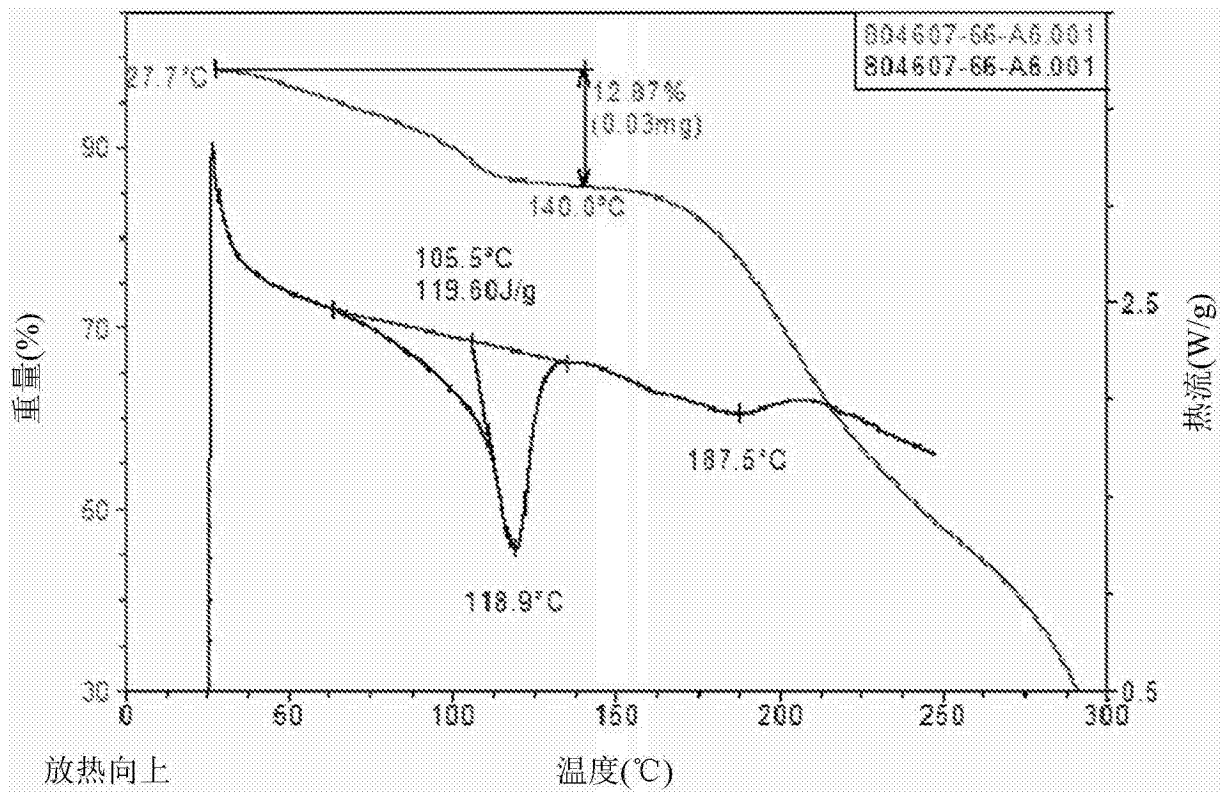


图18

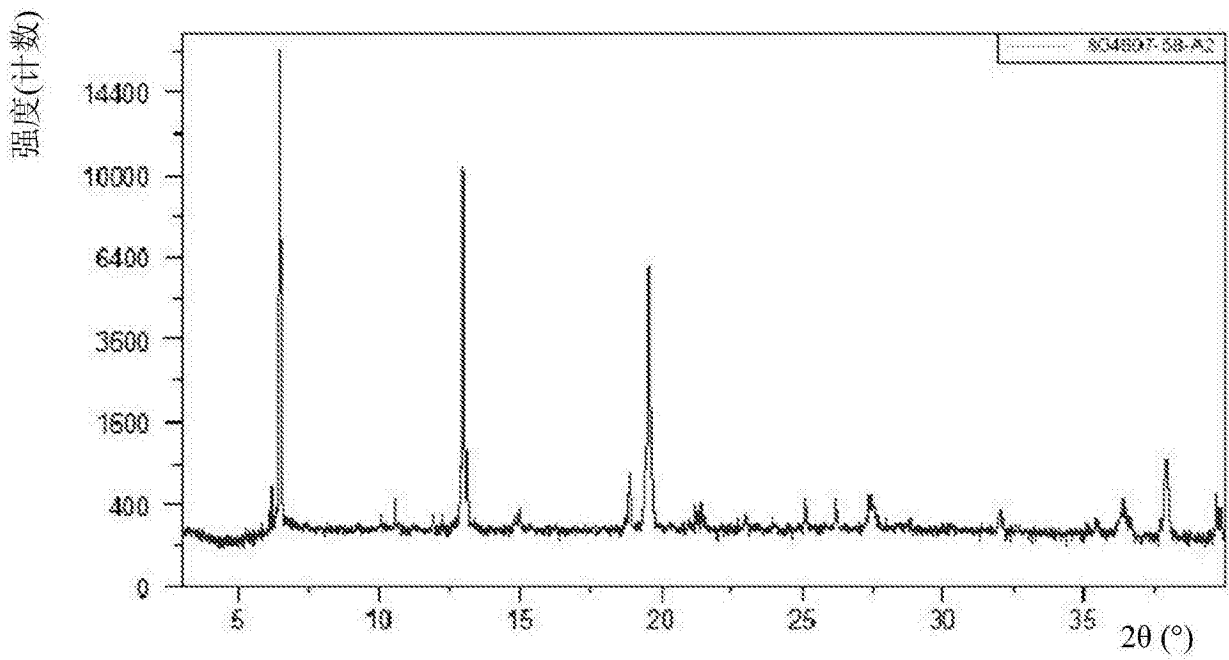


图19

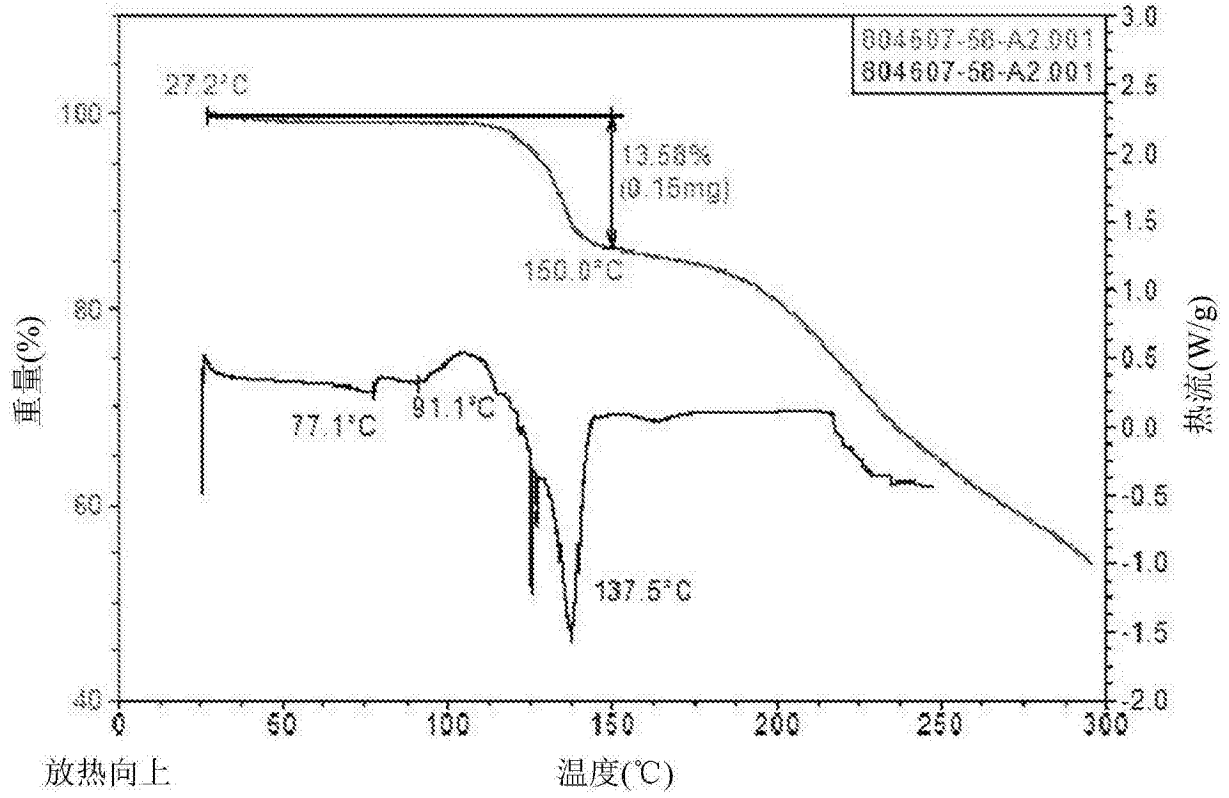


图20

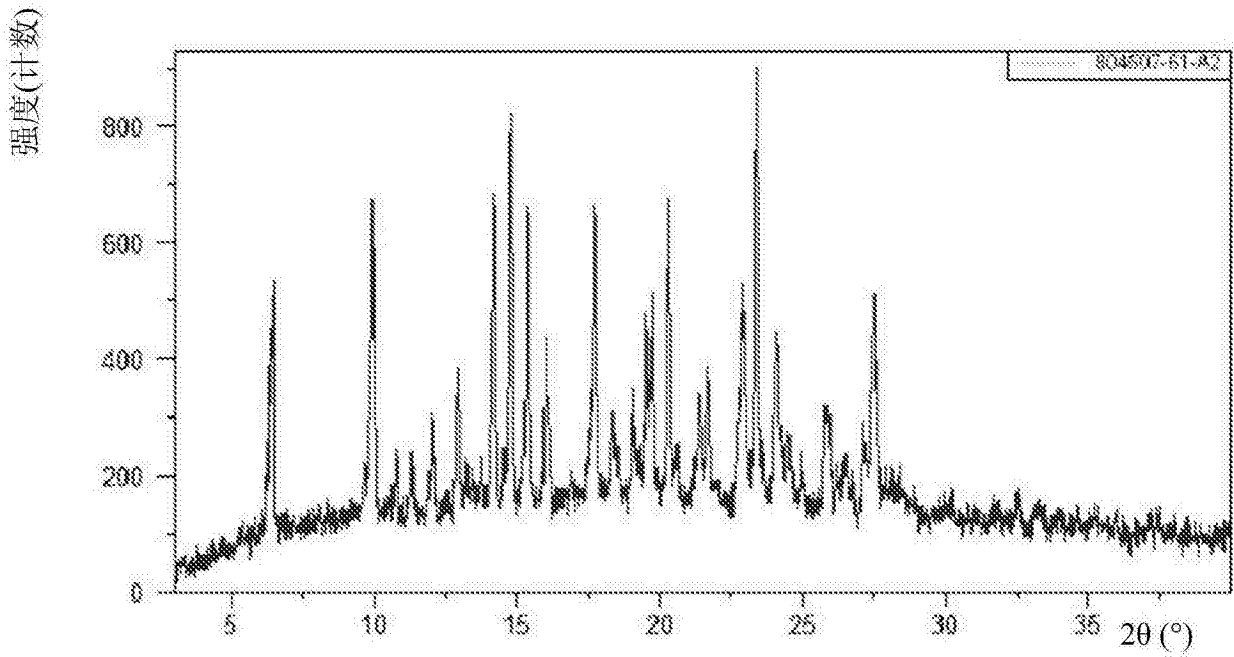


图21

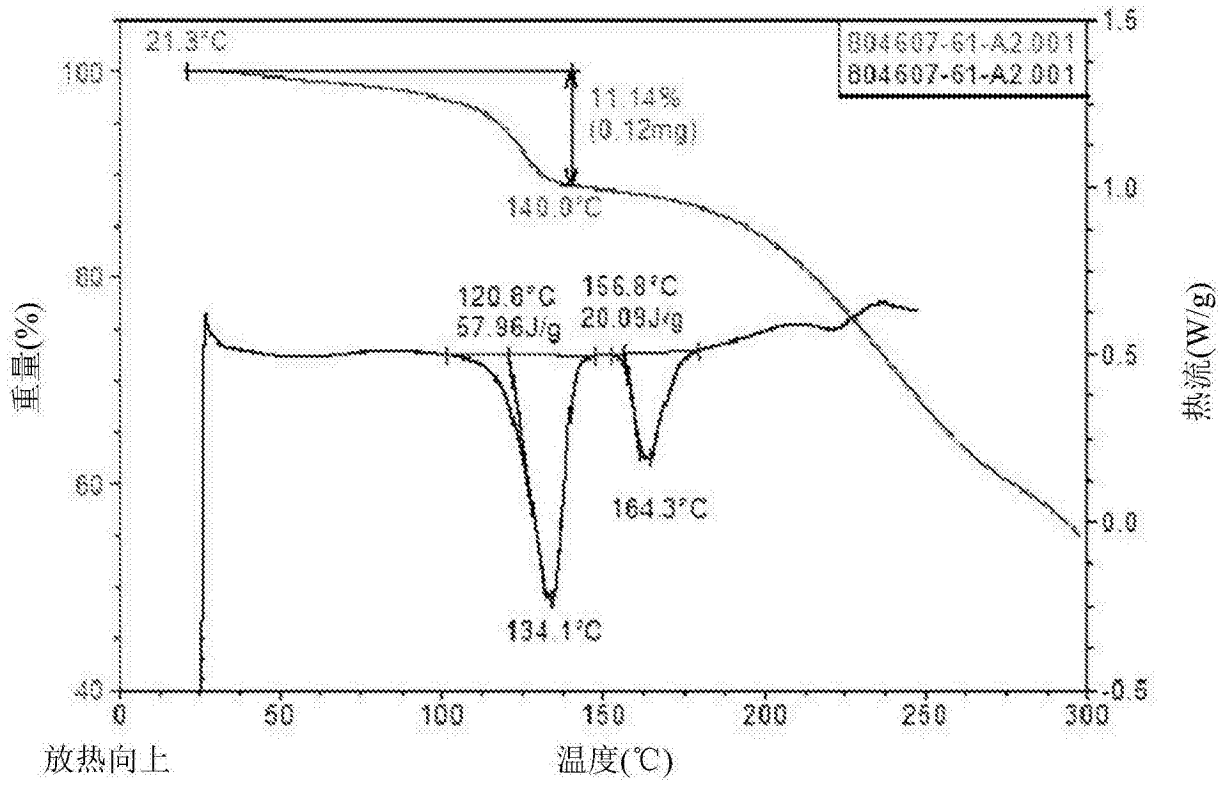


图22

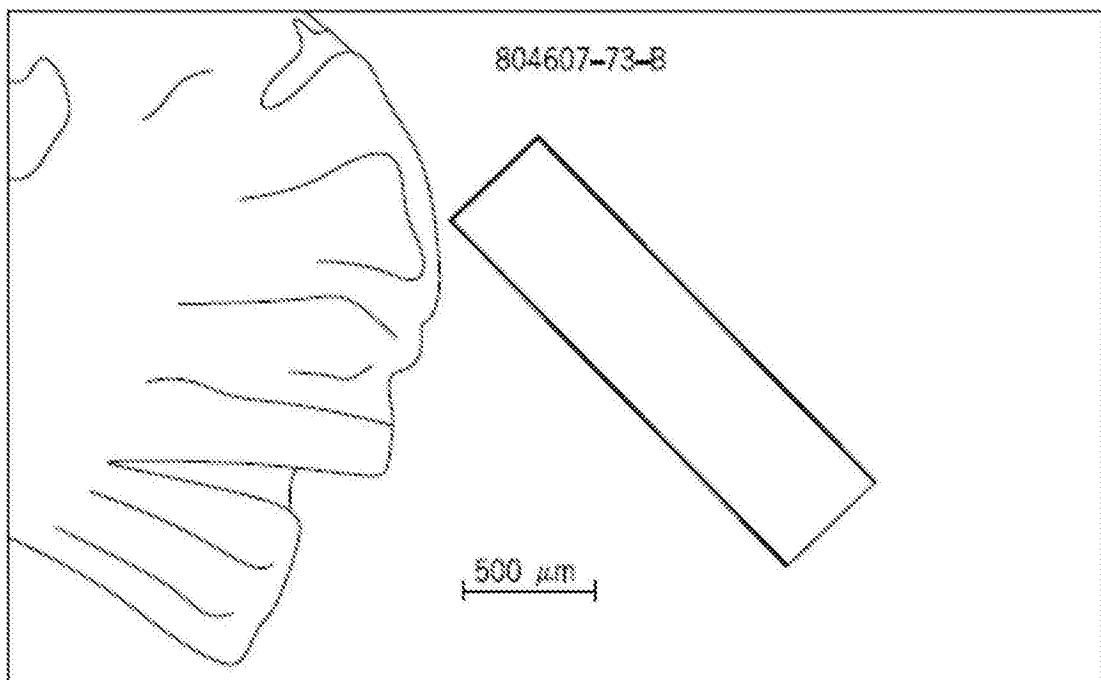


图23