



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118359585 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202410230044.7

A61K 31/53 (2006.01)

(22) 申请日 2018.11.02

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/02 (2006.01)

62/580,501 2017.11.02 US

(62) 分案原申请数据

201880079771.0 2018.11.02

(71) 申请人 法国施维雅药厂

地址 法国叙雷讷市

(72) 发明人 B·S·莱恩 C-H·顾

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 贾兆年

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07C 57/145 (2006.01)

权利要求书2页 说明书78页 附图25页

(54) 发明名称

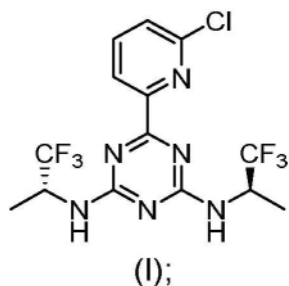
共晶体、其药物组合物以及涉及其的治疗方法

法

(57) 摘要

本发明提供了可用于治疗癌症的化合物的固体形式、其药物组合物以及治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本文所述的固体形式。

1. 一种共晶体, 包含式 (I) 化合物



和马来酸。

2. 如权利要求1所述的共晶体, 其中所述共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 所述X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。

3. 如权利要求1所述的共晶体, 其中所述X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。

4. 如权利要求1所述的共晶体, 其中所述X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。

5. 如权利要求1所述的共晶体, 其中所述X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。

6. 如权利要求1所述的共晶体, 其中所述X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的8.1、17.8和18.5的峰值位置, 以及选自5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组的至少三个峰位置。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的共晶体, 其中所述共晶体的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为 91.2°C 和 128.4°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$) 的吸热峰。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的共晶体, 其中所述式 (I) 化合物和马来酸以1:1的摩尔比存在。

9. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求1-8中任一项所述的共晶体以及一种或多种药物赋形剂。

10. 权利要求1-8中任一项所述的共晶体或权利要求所述的药物组合物在制备用于治疗有需要的患者中的癌症的药物中的用途, 其中所述癌症的特征在于存在IDH1或IDH2突变。

11. 如权利要求10所述的用途, 其中所述癌症的特征在于存在IDH1突变。

12. 如权利要求11所述的用途, 其中所述IDH1突变是R132X突变。

13. 如权利要求11所述的用途, 其中所述IDH1突变是R132H或R132C突变。

14. 如权利要求10所述的用途, 其中所述癌症的特征在于存在IDH2突变。

15. 如权利要求14所述的用途, 其中所述IDH2突变是R140X突变。

16. 如权利要求14所述的用途,其中所述IDH2突变是R140Q、R140W或R140L突变。
17. 如权利要求14所述的用途,其中所述IDH2突变是R172X突变。
18. 如权利要求14所述的用途,其中所述IDH2突变是R172K或R172G突变。
19. 如权利要求10-18中任一项所述的用途,其中所述癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、胆管癌、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、结肠癌和血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。
20. 如权利要求19所述的用途,其中所述癌症是神经胶质瘤。
21. 如权利要求20所述的用途,其中所述神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。
22. 如权利要求20所述的用途,其中所述神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤。
23. 如权利要求20所述的用途,其中所述神经胶质瘤是继发性高级别神经胶质瘤,并且所述继发性高级别胶质瘤是成胶质细胞瘤。
24. 如权利要求10-23中任一项所述的用途,其中所述癌症是难治性的或复发性的。
25. 如权利要求10-23中任一项所述的用途,其中所述癌症是新诊断的或先前未治疗的。
26. 如权利要求10-25中任一项所述的用途,其中所述药物被配置为与另外的疗法一起施用。
27. 如权利要求10-26中任一项所述的用途,其中所述患者先前被施用针对所述癌症的癌症疗法。
28. 如权利要求10-27中任一项所述的用途,其中所述药物被配置用于向所述患者施用约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的日剂量的作为所述共晶体或药物组合物的一部分的式(I)化合物。
29. 如权利要求10-27中任一项所述的用途,其中所述药物被配置用于每天两次向所述患者施用约10mg或约50mg的剂量的作为所述共晶体或药物组合物的一部分的式(I)化合物。

共晶体、其药物组合物以及涉及其的治疗方法

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2018年11月02日;申请号:201880079771.0(国际申请号:PCT/US2018/058930);发明名称:共晶体、其药物组合物以及涉及其的治疗方法)的分案申请。

背景技术

[0002] 异柠檬酸脱氢酶(IDH)催化异柠檬酸氧化脱羧为2-氧戊二酸(即 α -酮戊二酸)。这些酶属于两个不同的亚类,其中一个利用NAD(+)作为电子受体,而另一个利用NADP(+)作为电子受体。五种异柠檬酸脱氢酶已得到报道:三种NAD(+)依赖性异柠檬酸脱氢酶,其定位于线粒体基质,以及两种NADP(+)依赖性异柠檬酸脱氢酶,其中之一是线粒体的,而另一种占优势地是胞质的。每种NADP(+)依赖同工酶是同型二聚体。

[0003] IDH1(异柠檬酸脱氢酶1(NADP+),胞质的)也称为IDH;IDP;IDCD;IDPC或PICD。由该基因编码的蛋白质是在细胞质和过氧化物酶体中发现的NADP(+)依赖性异柠檬酸脱氢酶。它含有PTS-1过氧化物酶体靶向信号序列。该酶在过氧化物酶体中的存在暗示了NADPH的再生用于过氧化物酶体内还原(例如2,4-二烯酰基-CoA至3-烯酰基-CoA的转化)的作用,以及在消耗2-氧戊二酸的过氧化物酶体反应(即植烷酸的 α -羟基化)中的作用。细胞质酶在细胞质NADPH产生中起重要作用。

[0004] 人IDH1基因编码414个氨基酸的蛋白质。人IDH1的核苷酸序列和氨基酸序列可以分别作为GenBank条目NM_005896.2和NP_005887.2找到。IDH1的核苷酸和氨基酸序列也在以下文献中有所描述:例如,Nekrutenko等人,Mol.Biol.Evol.15:1674-1684(1998);Geisbrecht等人,J.Biol.Chem.274:30527-30533(1999);Wiemann等人,Genome Res.11:422-435(2001);MGC项目团队,Genome Res.14:2121-2127(2004);Lubec等人,提交(2008年12月)至UniProtKB;Kullmann等人,提交(1996年6月)至EMBL/GenBank/DDBJ数据库;以及Sjoebloem等人,Science314:268-274(2006)。

[0005] 非突变体例如野生型IDH1催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸。

[0006] 已经发现存在于某些癌细胞中的IDH1的突变使得该酶具有催化 α -酮戊二酸NADPH依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸(2HG)的新能力。2HG的产生被认为促成癌症的形成和进展(Dang,L等人,Nature 2009,462:739-44)。

[0007] IDH2(异柠檬酸脱氢酶2(NADP+),线粒体的)也称为IDH;IDP;IDHM;IDPM;ICD M;或mNADP IDH。由该基因编码的蛋白质是线粒体中发现的NADP(+)依赖性异柠檬酸脱氢酶。它在中间代谢和能量产生中起作用。该蛋白质可能与丙酮酸脱氢酶复合物紧密结合或相互作用。人IDH2基因编码452个氨基酸的蛋白质。IDH2的核苷酸序列和氨基酸序列可以分别作为GenBank条目NM_002168.2和NP_002159.2找到。人IDH2的核苷酸和氨基酸序列也在以下文献中有所描述:例如,Huh等人,提交(1992年11月)至EMBL/GenBank/DDBJ数据库;以及MGC项目团队,Genome Res.14:2121-2127(2004)。

[0008] 非突变体例如野生型IDH2催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸(α -KG)。

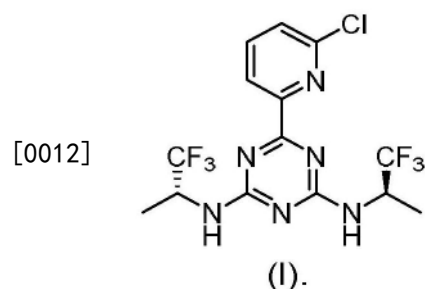
[0009] 已经发现存在于某些癌细胞中的IDH2的突变使得该酶具有催化 α -酮戊二酸NADPH

依赖性还原为R(-) 2-羟基戊二酸 (2HG) 的新能力。2HG不由野生型IDH2形成。2HG的产生被认为促成癌症的形成和进展 (Dang, L等人, Nature 2009, 462:739-44)

[0010] 美国公开号2015/0018328 A1公开了一种由化学名为6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺描述的化合物,其已经显示在生物化学分析和细胞分析中作为突变体IDH1和IDH2蛋白的抑制剂。

发明内容

[0011] 本公开涉及式(I)化合物的固体形式(例如,共晶体和其他结晶形式)。



[0013] 在一方面,本公开涉及包含式(I)化合物和柠檬酸的共晶体。

[0014] 在另一方面,本公开涉及包含式(I)化合物和马来酸的共晶体。

[0015] 在其他方面,本公开涉及式(I)游离化合物的结晶形式。

[0016] 在其他方面,本公开涉及包含式(I)化合物的固体形式的药物物质。

[0017] 在其他方面,本公开涉及制备式(I)化合物的固体形式的方法。

[0018] 在另一方面,本申请涉及包含式(I)化合物的固体形式和一种或多种药物赋形剂的药物组合物。

[0019] 在另一方面,本申请涉及治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物的固体形式或其药物组合物。

附图说明

[0020] 图1描绘了CD₃OD中化合物1的一维¹H NMR光谱,其是在25°C至85°C的温度范围内拍摄的。

[0021] 图2描绘了CD₃OD中化合物1的部分一维¹H NMR光谱的,其是在25°C至85°C的温度范围内拍摄的。

[0022] 图3描绘了DMSO-d₆中化合物1的一维¹H NMR光谱。

[0023] 图4描绘了DMSO-d₆中化合物1的一维¹³C NMR光谱。

[0024] 图5描绘了DMSO-d₆中化合物1的一维NOE增强¹⁵N NMR光谱。

[0025] 图6描绘了如实施例11所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0026] 图7描绘了如实施例11所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的¹H核磁共振(NMR)光谱。

[0027] 图8描绘了如实施例11所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)热谱图。

[0028] 图9描绘了如实施例11所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0029] 图10描绘了如实施例12所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的单晶的Oak Ridge热椭球图(ORTEP)。

[0030] 图11描绘了如实施例12所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的单晶的晶胞图。

[0031] 图12描绘了如实施例13所述制备的式(I)化合物的马来酸共晶体A型的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0032] 图13描绘了如实施例13所述制备的式(I)化合物的A型马来酸共晶体的¹H核磁共振(NMR)光谱。

[0033] 图14描绘了如实施例13所述制备的式(I)化合物的马来酸共晶体A型的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)热谱图。

[0034] 图15描绘了如实施例13所述制备的式(I)化合物的马来酸共晶体A型的动态蒸气吸附(DVS)等温线图。

[0035] 图16描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的¹H NMR光谱。

[0036] 图17描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的¹³C NMR光谱。

[0037] 图18描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的傅立叶变换红外(FTIR)光谱。

[0038] 图19描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的紫外(UV)/可见光谱。

[0039] 图20描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的XRPD图。

[0040] 图21描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的DSC热谱图。

[0041] 图22描绘了如实施例14所述制备的式(I)化合物的柠檬酸共晶体A型的TGA热谱图。

[0042] 图23描绘了如实施例17所述制备的式(I)化合物的游离形式A型的XRPD图。

[0043] 图24描绘了如实施例17所述制备的式(I)化合物的游离形式A型的DSC热谱图。

[0044] 图25描绘了如实施例17所述制备的式(I)化合物的游离形式A型的TGA热谱图。图26描绘了如实施例18所述制备的式(I)化合物的游离形式A型的单晶的Oak Ridge热椭球图(ORTEP)。

[0045] 图27描绘了如实施例18所述制备的式(I)化合物的游离形式A型的单晶的晶胞图。

[0046] 图28描绘了如实施例19所述制备的式(I)化合物的游离形式B型的XRPD图。

[0047] 图29描绘了如实施例19所述制备的式(I)化合物的游离形式B型的DSC和TGA热谱图。

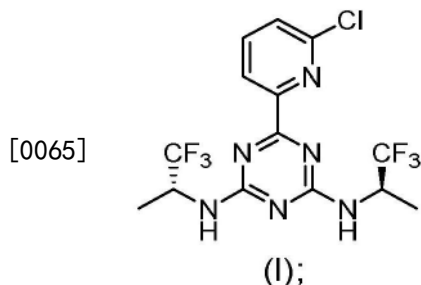
[0048] 图30描绘了如实施例20所述制备的式(I)化合物的游离形式B型的单晶的Oak Ridge热椭球图(ORTEP)。

[0049] 图31描绘了如实施例20所述制备的式(I)化合物的游离形式B型的单晶的晶胞图。

- [0050] 图32描绘了如实施例21所述制备的式(I)化合物的游离形式C型的XRPD图。
- [0051] 图33描绘了如实施例21所述制备的式(I)化合物的游离形式C型的DSC和TGA热谱图。
- [0052] 图34描绘了如实施例22所述制备的式(I)化合物的游离形式C型的单晶的Oak Ridge热椭球图(ORTEP)。
- [0053] 图35描绘了如实施例22所述制备的式(I)化合物的游离形式C型的单晶的晶胞图。
- [0054] 图36描绘了如实施例23所述制备的式(I)化合物的游离形式D型的XRPD图。
- [0055] 图37描绘了如实施例23所述制备的式(I)化合物的游离形式D型的DSC和TGA热谱图。
- [0056] 图38描绘了如实施例23所述制备的式(I)化合物的游离形式D型的¹H NMR光谱。
- [0057] 图39描绘了在实施例25中所述的药代动力学研究中测量的化合物1的平均血浆浓度时间曲线。

具体实施方式

- [0058] 本公开涉及如本文所定义的式(I)化合物的固体形式、包含其的药物物质、包含其的药物组合物、其制备方法以及涉及其的治疗方法。
- [0059] 如本文所用,式(I)化合物包括具有确定的化学结构的化合物及其任何互变异构体或旋转异构体。
- [0060] 在说明书和权利要求中,式(I)的化合物的每个原子意欲表示指定元素的任何稳定同位素。在实施例中,未作任何努力使化合物1的任何原子富集特定同位素,因此每个原子可能以大约特定元素的天然丰度同位素组成存在。
- [0061] 如本文使用的,在提及同位素时,术语“稳定的”意指该同位素未已知经历自发的放射性衰变。稳定的同位素包括但不限于对于其在V.S.Shirley&C.M.Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides(1980年1月)中未鉴定衰变模式的同位素。
- [0062] 在一些实施方案中,式(I)化合物包括大约为特定元素的天然丰度同位素组成的每个组成原子。
- [0063] 固体形式
- [0064] 在一方面,本公开涉及包含式(I)化合物



- [0066] 和柠檬酸的共晶体(以下称为“柠檬酸共晶体”)。
- [0067] 如本文使用的,术语“共晶体”指由以限定的化学计量比的两种或更多种中性化学种类构成的结晶固体,当与各个种类相比时,所述结晶固体具有独特的晶体学和光谱特性。“共晶体”与“盐”不同,所述“盐”由电荷平衡的荷电种类构成。构成共晶体的种类通常通过

氢键合以及其它非共价和非离子相互作用连接。因此,药物的药学共晶体通常包含药物和一种或多种共形成体(coformer)。从头计算通常不能预测将形成共晶体的药物和一种或多种共形成体的组合,并且共晶体形成通常以不可预测的方式影响药物的物理化学性质。

[0068] 如本文所用,术语“结晶”是指组成颗粒(例如分子)在空间上以规则且重复的晶格排列的固体材料。

[0069] 在另一方面,柠檬酸共晶体是柠檬酸共晶体A型。

[0070] 在一些实施方案中,柠檬酸共晶体A型的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表7和表11中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少两个峰位置,所述至少两个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少三个峰位置,所述至少三个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少四个峰位置,所述至少四个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的5.7和8.4的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表7中列出的以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表11中列出的以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图6所示的X射线粉末衍射图。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图20所示的X射线粉末衍射图。

[0071] 如本文所用,当X射线粉末衍射图被描述为具有“以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示”的选自特定峰位置组的特定数量的峰位置时,误差幅度($2\theta \pm 0.2$ 度)应被理解为适用于该组内的每个峰位置。

[0072] 如本文所用,术语“类似”当提及两个或更多个X射线粉末衍射图时,是指本领域普通技术人员将理解的表示相同结晶形式的图,并且这些图是相同的,不同之处在于本领域普通技术人员将预期到的由实验变化引起的变化类型,诸如所使用的仪器、一天中的时间、湿度、季节、压力、温度等。

[0073] 在一些实施方案中,柠檬酸共晶体A型的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 170.6°C ($\pm 5.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。在其他实施方案中,柠檬酸共晶体A型的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 170.6°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。

[0074] 在一些实施方案中,柠檬酸共晶体A型还包含水。

[0075] 在一些实施方案中,柠檬酸共晶体A型包含摩尔比为2:1:1的式(I)化合物、柠檬酸和水。如普通技术人员所理解的,在给定共晶体样品中,由于与可用的分析方法相关的实验误差、杂质(例如,未结合到晶格中的水或柠檬酸)的存在等,所测量的式(I)化合物、柠檬酸和水的摩尔比可能与2:1:1略有不同。应当理解,即使所测得的式(I)化合物、柠檬酸和水的

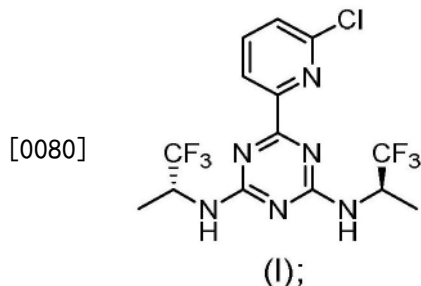
比例与2:1:1略有不同,摩尔比为2:1:1的共晶体也属于该实施方案。

[0076] 在一些实施方案中,柠檬酸共晶体A型每个晶胞包含四个分子:式(I)化合物、两个柠檬酸分子和两个水分子。

[0077] 如本文所用,术语“晶胞”是指构成结晶固体的重复图案的结晶固体中最小的颗粒(例如,分子)组。在共晶体中,术语“晶胞”是指构成共晶体的重复图案的最小的两种或更多种中性化学物质组。

[0078] 如在实施例更详细地讨论的,发现柠檬酸共晶体A型具有多种有利的物理化学性质,包括高结晶度、急剧熔融吸热、低吸湿性和良好的生物利用度。

[0079] 在另一方面,本公开涉及包含式(I)化合物



[0081] 和马来酸的共晶体(以下称为“马来酸共晶体”)。

[0082] 在另一方面,马来酸共晶体是马来酸共晶体A型。

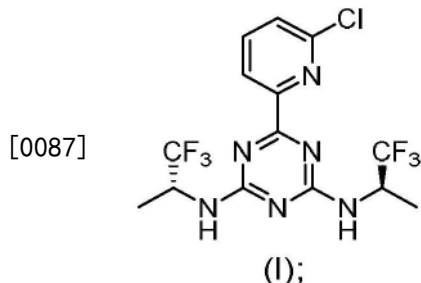
[0083] 在一些实施方案中,马来酸共晶体A型的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表9中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少两个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少三个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少四个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的8.1、17.8和18.5的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表9中列出的以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图12所示的X射线粉末衍射图。

[0084] 在一些实施方案中,马来酸共晶体A型的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 91.2°C 和 128.4°C ($\pm 5.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。在其他实施方案中,马来酸共晶体A型的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 91.2°C 和 128.4°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。

[0085] 在一些实施方案中,马来酸共晶体A型包含摩尔比为1:1的式(I)化合物和马来酸。

如普通技术人员所理解的,在给定共晶体样品中,由于与可用的分析方法相关的实验误差、杂质(例如,未结合到晶格中的马来酸)的存在等,所测量的式(I)化合物和马来酸的摩尔比可能与1:1略有不同。应当理解,即使所测得的式(I)化合物:马来酸的比例与1:1略有不同,摩尔比为1:1的共晶体也属于该实施方案。

[0086] 在另一方面,本公开涉及式(I)化合物的结晶形式,

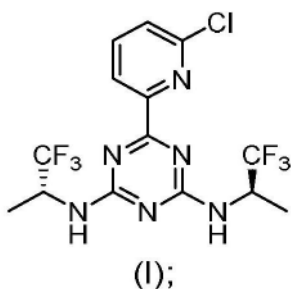


[0088] 有时称为游离形式A型,其中该结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表15中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。在一些实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少两个峰位置,所述至少两个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少两个峰位置,所述至少两个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少三个峰位置,所述至少三个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少四个峰位置,所述至少四个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的11.7、17.8和21.8的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由12.8、14.2、19.8、20.7、22.2和25.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表15中列出的以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图23所示的X射线粉末衍射图。

[0089] 在一些实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 221.9°C ($\pm 5.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。在其他实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 221.9°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)。

[0090] 在另一方面,本公开涉及式(I)化合物的结晶形式,

[0091]



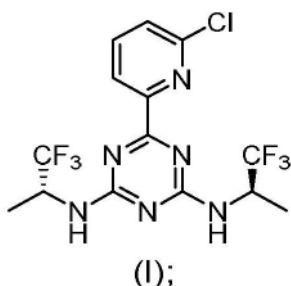
[0092] 有时称为游离形式B型,其中该结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表19中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。在一些实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少两个峰位置,所述至少两个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少三个峰位置,所述至少三个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少四个峰位置,所述至少四个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的11.9、17.8和23.9的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由13.2、15.5、18.6、20.8、23.2和26.5构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表19中列出的以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图28所示的X射线粉末衍射图。

[0093] 在一些实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 221.5°C ($\pm 5.0^\circ\text{C}$) 的吸热峰。在其他实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 221.5°C ($\pm 2.0^\circ\text{C}$) 。

[0094] 在一些实施方案中,该结晶形式是无水的。

[0095] 在另一方面,本公开涉及式(I)化合物的结晶形式,

[0096]



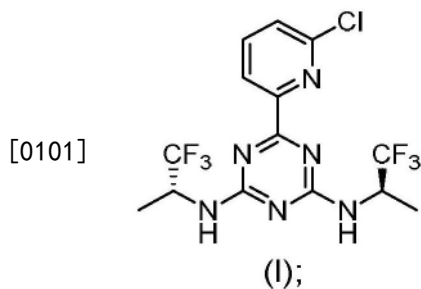
[0097] 有时称为游离形式C型,其中该结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表21中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在一些实施方案中,X射线粉末衍射图包括以 2θ 度($2\theta \pm$

0.2度)表示的至少两个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少两个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少三个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少四个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的8.6和21.1的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括表21中列出的以20度(20 ± 0.2 度)表示的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图类似于图32所示的X射线粉末衍射图。

[0098] 在一些实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为221.3°C (± 5.0 °C)的吸热峰。在其他实施方案中,该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为221.3°C (± 2.0 °C)。

[0099] 在一些实施方案中,该结晶形式是三水合物。

[0100] 在另一方面,本公开涉及式(I)化合物的结晶形式,



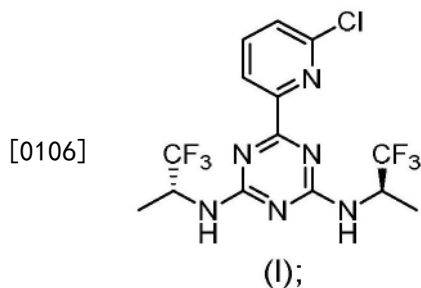
[0102] 有时称为游离形式D型,其中该结晶形式的特征在于X射线粉末衍射图,其在反射模式(有时称为反射比模式)下获得,包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的一个或多个峰位置,所述一个或多个峰位置选自下表23中列出的峰位置。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。在一些实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少两个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少两个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少三个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的至少四个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以20度(20 ± 0.2 度)表示的15.9、16.7和21.2的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、17.9、20.3、24.9、26.6和27.0构成的组。在其他实施方案中,X射线粉末衍射图包括以

20度 (20 ± 0.2 度) 表示的8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0的峰位置。在其他实施方案中, X射线粉末衍射图包括表23中列出的以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的峰位置。在其他实施方案中, X射线粉末衍射图类似于图36所示的X射线粉末衍射图。

[0103] 在一些实施方案中, 该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为 221.3°C ($\pm 5.0^{\circ}\text{C}$) 的吸热峰。在其他实施方案中, 该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为 221.3°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)。

[0104] 在一些实施方案中, 该结晶形式是二噁烷溶剂化物。

[0105] 在另一方面, 本公开涉及包含式 (I) 化合物



[0107] 和聚合物的无定形固体分散体。

[0108] 如本文所用, 术语“分散体”是指其中一种物质 (分散相) 以离散单元分布在整个第二物质 (连续相或媒介物) 中的分散体系。一般来讲, 分散相可以是固体、液体或气体。在固体分散体的情况下, 分散相和连续相都是固体。

[0109] 如本文所用, 术语“无定形固体分散体”通常是指两种或更多种组分的固体分散体, 通常是一种治疗活性化合物和一种聚合物 (或多种聚合物), 但可能含有其他组分诸如表面活性剂或其他药物赋形剂, 其中该治疗活性化合物处于无定形相。在一些实施方案中, 无定形固体分散体包括构成分散相的一种或多种聚合物 (和任选地表面活性剂), 并且该治疗活性化合物构成连续相。在一些实施方案中, 无定形固体分散体包括构成连续相的一种或多种聚合物 (和任选地表面活性剂), 并且该治疗活性化合物构成分散相。

[0110] 在一些实施方案中, 聚合物选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或其混合物构成的组。在其他实施方案中, 该聚合物是HPMCAS。

[0111] 在一些实施方案中, 该聚合物以介于约10%w/w和90%w/w之间 (例如, 介于约20%w/w和约80%w/w之间; 介于约30%w/w和约70%w/w之间; 介于约40%w/w和约60%w/w之间; 或介于约15%w/w和约35%w/w之间) 的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, 该聚合物 (或一种或多种聚合物) 以约10%w/w至约80%w/w (例如约30%w/w至约75%w/w, 或约40%w/w至约65%w/w, 或约45%w/w至约55%w/w, 例如, 约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w、约50%w/w、约51%w/w、约52%w/w、约53%w/w或约54%w/w) 的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, 该聚合物 (或一种或多种聚合物) 以约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%w/w、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w的量存在于无定形固体分散体中。

[0112] 在一些实施方案中, 该式 (I) 化合物以约10%w/w至90%w/w (例如, 介于约20%w/w

和约80%w/w之间;介于约30%w/w和约70%w/w之间;介于约40%w/w和约60%w/w之间;或介于约15%w/w和约35%w/w之间)的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,该式(I)化合物以约10%w/w至约80%w/w(例如约30%w/w至约75%w/w,或约40%w/w至约65%w/w,或约45%w/w至约55%w/w,例如,约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w、约50%w/w、约51%w/w、约52%w/w、约53%w/w或约54%w/w)的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,该式(I)化合物以约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w的量存在于无定形固体分散体中。

[0113] 在一些实施方案中,无定形固体分散体还包括表面活性剂。在一些实施方案中,该表面活性剂选自自由月桂基硫酸钠(SLS)、维生素E或其衍生物(例如,维生素E TPGS)、多库酯钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(诸如吐温20和吐温80)、泊洛沙姆(诸如泊洛沙姆335和泊洛沙姆407)、单油酸甘油酯、司盘65、司盘25、Capryol 90、普朗尼克共聚物(例如,Pluronic F108、Pluronic P-123)及其混合物构成的组。在一些实施方案中,该表面活性剂是SLS。

[0114] 在一些实施方案中,该表面活性剂以约0.1%w/w至约10%w/w(例如约0.5%w/w至约2%w/w、或约1%w/w至约3%w/w、约1%w/w至约4%w/w或约1%w/w至约5%w/w)的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,该表面活性剂以约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w或约1%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,该表面活性剂以约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w或约5%w/w的量存在于固体分散体中。

[0115] 在一些实施方案中,无定形固体分散体包含式(I)化合物和HPMCAS。在一些实施方案中,无定形固体分散体基本上由式(I)化合物和HPMCAS组成。在一些实施方案中,无定形固体分散体由式(I)化合物和HPMCAS组成。在一些实施方案中,式(I)化合物和HPMCAS以介于约3:1和约1:3之间、或介于约2:1和约1:2之间、或介于约1.5:1和约1:1.5之间的重量比存在。在一些实施方案中,式(I)化合物和HPMCAS以约1:1的重量比存在。

[0116] 在一些实施方案中,无定形固体分散体具有至少约80°C的玻璃化转变温度(T_g)。在其他实施方案中,无定形固体分散体具有介于约80°C和约130°C之间、介于约80°C和约120°C之间、介于约80°C和约100°C之间、或介于约80°C和约90°C之间的 T_g 。

[0117] 药物物质

[0118] 本公开还涉及包含本文所述的式(I)化合物的固体形式的药物物质。

[0119] 如本文所用,术语“药物物质”是指活性药物成分。该术语包括但不限于与一种或多种药物赋形剂掺入药物组合物中的活性药物成分。

[0120] 在一些实施方案中,本公开涉及具有不超过特定浓度的某些杂质的药物物质,这些杂质即(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2)、(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3)、(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4)、(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5)、(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6)、6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-

醇(化合物7)、6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物8)和6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物9)。

[0121] 出于这些实施方案的目的,化合物2-7中的每一种的浓度是指通过HPLC方法1测量的归属于该化合物的HPLC峰面积%,作为归属于式(I)化合物和任何有机杂质(化合物2-9)的总HPLC峰面积百分比,如实施例14和16中所述。化合物8和9中的每一种的浓度是指通过HPLC方法2测量的归属于该化合物的HPLC峰面积%,作为归属于式(I)化合物以及化合物8和9的HPLC总峰面积百分比,如实施例14和16中所述。

[0122] 在一方面,本公开涉及包含如本文所述的任何实施方案中所述的式(I)化合物的柠檬酸共晶体的药物物质。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0123] 在另一方面,本公开涉及包含如本文所述的任何实施方案中所述的式(I)化合物的游离形式A型的药物物质。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在一些实施方案中,该药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的6-(4,6-双

((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0124] 杂质

[0125] 本公开还涉及可以本文所述的固体形式作为杂质存在的化合物。此类化合物可用作确定本文所述固体形式(例如,共晶体、药物物质、结晶形式和无定形固体分散体)的纯度的标准。

[0126] 在一方面,本公开涉及选自由以下构成的组的化合物:

[0127] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0128] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0129] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0130] (R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇;

[0131] (R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺;以及

[0132] 6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0133] 在一个实施方案中,化合物为(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0134] 在一个实施方案中,化合物为(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0135] 在一个实施方案中,化合物为(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0136] 在一个实施方案中,化合物为(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇。

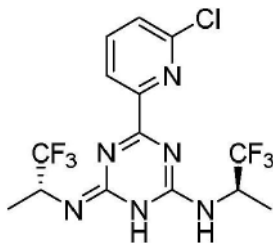
[0137] 在一个实施方案中,化合物为(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0138] 在一个实施方案中,化合物为6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0139] 互变异构体

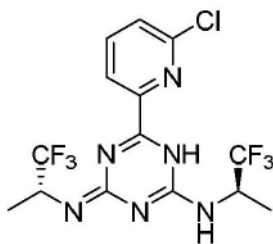
[0140] 本公开还涉及被鉴定为式(I)化合物的化学结构的互变异构体。此类互变异构体包括:

[0141]



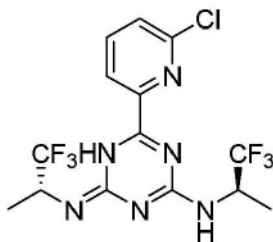
[0142] 4-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,6-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0143]



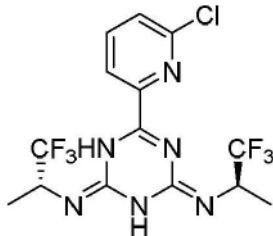
[0144] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,4-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0145]



[0146] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-4,5-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;以及

[0147]

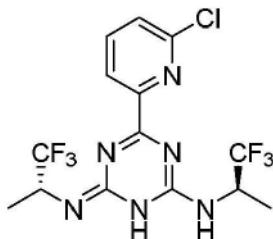


[0148] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N₂,N₄-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亚胺。

[0149] 如本文所用,互变异构体包括特定的化合物及其任何双键异构体。

[0150] 在一个实施方案中,本公开涉及一种化合物,该化合物为:

[0151]

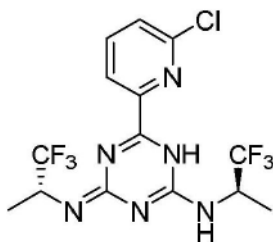


[0152] 4-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,6-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0153] 或其药学上可接受的盐。

[0154] 在一个实施方案中,本公开涉及一种化合物,该化合物为:

[0155]

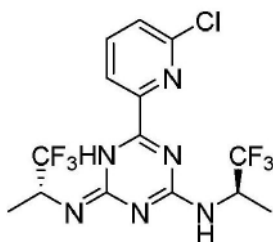


[0156] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,4-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0157] 或其药学上可接受的盐。

[0158] 在一个实施方案中,本公开涉及一种化合物,该化合物为:

[0159]

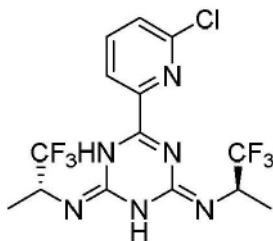


[0160] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-4,5-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0161] 或其药学上可接受的盐。

[0162] 在一个实施方案中,本公开涉及一种化合物,该化合物为:

[0163]



[0164] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N₂,N₄-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亚胺;

[0165] 或其药学上可接受的盐。

[0166] 如本文使用的,术语“药学可接受的盐”指这样的盐,其在合理医学判断的范围内,适用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等等,并且与合理的利益/风险比相称。化合物的“药学上可接受的盐”包括在施用于接受者后能够直接或间接提供该化合物的任何无毒的盐。药学上可接受的盐在通过引用方式并入本文的S.M.Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中有详细描述。

[0167] 制备式(I)化合物的固体形式的方法

[0168] 本公开还涉及制备式(I)化合物的固体形式的方法。

[0169] 在一方面,本公开涉及制备柠檬酸共晶体的方法,该方法包括

[0170] 将式(I)化合物和柠檬酸溶解在溶剂中,得到溶液;以及

[0171] 沉淀出共晶体。

[0172] 在一些实施方案中,在该方法中沉淀的共晶体是柠檬酸共晶体A型(如本文任何实施方案中所述)。

[0173] 在一些实施方案中,本公开涉及通过本文公开的任何制备柠檬酸共晶体的方法制备的共晶体。

[0174] 在该方法中使用的柠檬酸可以是结晶的或无定形的,并且可以处于任何水合或溶剂化状态。在一些实施方案中,该柠檬酸是无水柠檬酸或柠檬酸一水合物。在其他实施方案中,该柠檬酸是无水柠檬酸。在其他实施方案中,该柠檬酸是柠檬酸一水合物。

[0175] 在该方法中使用的溶剂可以是适合溶解式(I)化合物和柠檬酸的任何液体或液体的混合物。在一些实施方案中,该溶剂包括极性有机溶剂,诸如甲醇、乙酸乙酯、乙腈、丙酮、THF(例如,THF/水(9:1v/v))或正丁醇(例如,正丁醇/庚烷(1/3v/v))。在一些实施方案中,该溶剂包括乙腈或丙酮。

[0176] 式(I)化合物和柠檬酸可以以任何摩尔比和任何浓度溶解在溶剂中,以允许随后从溶液中沉淀出共晶体。在一些实施方案中,将式(I)化合物和柠檬酸以介于约1:2和4:1之间的摩尔比、或介于约1:1和3:1之间的摩尔比、或介于约1.5:1和2.5:1之间的摩尔比、或约2:1的摩尔比与溶剂接触。在一些实施方案中,与溶剂接触的式(I)化合物的量足以形成约0.01M至3M溶液、或约1M至2M溶液、或约1.5M溶液,基于式(I)化合物的量。然而,如本领域普通技术人员将理解的,在一些式(I)化合物和/或柠檬酸不溶于溶剂的情况下,柠檬酸和式(I)化合物在溶液中的实际摩尔比以及式(I)化合物在溶液中的实际浓度可能不同于由与溶剂接触的式(I)化合物和柠檬酸的量所计算的浓度。

[0177] 在另一方面,本公开涉及制备马来酸共晶体的方法,该方法包括

[0178] 将式(I)化合物和马来酸溶解在溶剂中,得到溶液;以及

[0179] 沉淀出共晶体。

[0180] 在一些实施方案中,在该方法中沉淀的共晶体是马来酸共晶体A型(如本文任何实施方案中所述)。

[0181] 在一些实施方案中,本公开涉及通过本文公开的任何制备马来酸共晶体的方法制备的共晶体。

[0182] 在该方法中使用的溶剂可以是适合溶解式(I)化合物和马来酸的任何液体或液体的混合物。在一些实施方案中,该溶剂包括乙腈或丙酮。

[0183] 在另一方面,本公开涉及制备式(I)化合物的结晶形式的方法,该方法包括

[0184] 将式(I)化合物溶解在乙酸乙酯中,得到溶液;以及

[0185] 沉淀出结晶形式。

[0186] 在一些实施方案中,在该方法中沉淀的结晶形式是游离形式A型(如本文任何实施方案中所述)。

[0187] 在一些实施方案中,本公开涉及通过制备本文公开的式(I)化合物的结晶形式的任何方法制备的结晶形式。

[0188] 在一些实施方案中,沉淀出结晶形式包括向溶液中添加庚烷。

[0189] 在另一方面,本公开涉及制备式(I)化合物的结晶形式的方法,该方法包括

[0190] 将式(I)化合物溶解在甲基异丁基酮中,得到溶液;以及

[0191] 沉淀出结晶形式。

[0192] 在一些实施方案中,在该方法中沉淀的结晶形式是游离形式B型(如本文任何实施方案中所述)。

[0193] 在一些实施方案中,本公开涉及通过制备本文公开的式(I)化合物的结晶形式的任何方法制备的结晶形式。

[0194] 在一些实施方案中,沉淀出结晶形式包括向溶液中添加庚烷。

[0195] 在另一方面,本公开涉及制备式(I)化合物的结晶形式的方法,该方法包括

[0196] 将式(I)化合物溶解在二噁烷中,得到溶液;以及

[0197] 沉淀出结晶形式。

[0198] 在一些实施方案中,在该方法中沉淀的结晶形式是游离形式C型(如本文任何实施方案中所述)。

[0199] 在一些实施方案中,本公开涉及通过制备本文公开的式(I)化合物的结晶形式的任何方法制备的结晶形式。

[0200] 在一些实施方案中,沉淀出结晶形式包括向溶液中添加水。

[0201] 在另一方面,本公开涉及制备式(I)化合物的无定形固体分散体的方法。

[0202] 在一些实施方案中,该方法包括将包含式(I)化合物、聚合物和合适的溶剂或溶剂混合物的混合物喷雾干燥。

[0203] 在一些实施方案中,溶剂是挥发性溶剂(例如,二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、氯仿、四氢呋喃(THF)或其混合物)。在一些实施方案中,溶剂是丙酮。

[0204] 在一些实施方案中,根据本文所述的任何实施方案,在喷雾干燥程序中使用的式(I)化合物为共晶体或结晶形式。

[0205] 喷雾干燥涉及将包含例如固体和溶剂或溶剂混合物的液体混合物雾化,并除去溶剂或溶剂混合物。雾化可以例如通过双流体或压力或电声喷嘴或在旋转盘上完成。除去溶剂或溶剂混合物可能需要随后的干燥步骤,诸如托盘干燥、流化床干燥(例如,从约室温到约100°C)、真空干燥、微波干燥、转鼓干燥或双圆锥真空干燥(例如,从约室温到约200°C)。用于喷雾干燥的技术和方法可以在以下文献中找到:Perry的Chemical Engineering Handbook(第6版,R.H.Perry、D.W.Green和J.O.Maloney编辑,McGraw-Hill Book Co.(1984);以及Marshall"Atomization and Spray-Drying"50, Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)。

[0206] 如本文所用,当提及将一种或多种物质溶解在溶剂中得到溶液时,术语“溶解”是指使一种或多种物质与足以溶解一种或多种物质中的每一种的至少一些的量的溶剂接触。可以将包含一种或多种物质和溶剂的混合物搅拌和/或加热以促进一种或多种物质在溶剂中的溶解。如本领域普通技术人员将理解的,一些未溶解的材料(包括一种或多种物质中的一些和/或一些其他物质)可以保持悬浮在溶液中,并且这种悬浮的材料可以与溶液分离(例如,通过过滤或倾析),然后沉淀出固体形式。在一些实施方案中,在沉淀出固体形式之前向溶液中添加水。

[0207] 如本文所用,当提及摩尔比或浓度(例如,摩尔浓度)时,术语“约”是指该摩尔比或浓度为规定值 $\pm 10\%$ 。例如,“约2:1”的摩尔比将包括介于1.8:1和2.2:1之间的摩尔比。类似地,“约1.5M”的浓度将包括介于1.35M和1.65M之间的浓度。

[0208] 如本文所用,当提及从溶液中沉淀出固体形式时,术语“沉淀”是指使固体形式从溶液中沉淀出来。不受任何理论的束缚,可以通过使溶液以固体形式饱和来引起沉淀(例如,通过增加溶液中固体形式的浓度或通过降低固体形式在溶液中的溶解度)。

[0209] 在一些实施方案中,“沉淀”包括冷却溶液。不受任何理论的束缚,冷却溶液可以通过降低固体形式在溶液中的溶解度来引起固体形式的沉淀,使得固体形式达到其饱和浓度。

[0210] 在一些实施方案中,“沉淀”包括从溶液中蒸发出溶剂的一部分。不受任何理论的束缚,从溶液中蒸发溶剂可以通过将溶液中固体形式的浓度增加至其饱和浓度来引起固体形式的沉淀。

[0211] 在一些实施方案中,“沉淀”包括向溶液添加抗溶剂。如本文所用,术语“抗溶剂”是指这样的液体,其中固体形式的溶解度小于用于形成溶液的溶剂的溶解度。不受任何理论的束缚,向溶液中添加抗溶剂可以通过降低固体形式在溶液中的溶解度来引起固体形式的沉淀,使得固体形式达到其饱和浓度。在一些实施方案中,抗溶剂包括非极性有机溶剂。在一些实施方案中,抗溶剂包括甲苯。在一些实施方案中,抗溶剂包括甲基叔丁基醚。在一些实施方案中,抗溶剂包括C₅-C₁₂烷烃或环烷烃。

[0212] 在一些实施方案中,“沉淀”包括用要从溶液中沉淀出的固体形式的晶体对溶液进行引晶。如本文所用,术语“引晶”是指将特定结晶材料添加到溶液中以引发该特定结晶材料的重结晶或结晶。

[0213] 如本文所用,术语“C₅-C₁₂烷烃或环烷烃”是指具有五至十二个碳原子的饱和直链、支链或环状烃。实例包括戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环己烷等。

[0214] 在一些实施方案中,该方法还包括分离固体形式。如本文所用,术语“分离”是指从溶液中分离出所沉淀的固体形式。这种分离可以通过本领域已知的任何方法来完成,包括但不限于过滤所沉淀的固体形式和从所沉淀的固体形式倾析溶液。

[0215] 施用的组合物和途径

[0216] 在另一方面,本公开涉及包含如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐以及一种或多种药物赋形剂的药物组合物。

[0217] 在另一方面,本公开涉及包含治疗有效量的如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐以及一种或多种药物赋形剂的药物组合物。

[0218] 如本文所用,当提及本文所述的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐的量时,术语“治疗有效量”是指在患者体内引起生物学或医学反应的量,诸如降低或抑制酶或蛋白质的活性、减轻或改善某些症状、治愈疾病、减轻疾病的严重程度、减慢或延迟疾病的进展或预防疾病。在一些实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于患者时可有效抑制突变体IDH1和/或突变体IDH2的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐的量。在其他实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于患者时可有效治疗患者癌症的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐的量。

[0219] 如本文所用,术语“药物赋形剂”是指这样的载体、佐剂或媒介物,其可以与固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐一起施用于患者,不会破坏式(I)化合物的药理活性,并且当以足以递送治疗量的式(I)化合物的剂量施用时无毒的。

[0220] 可用于本文所述药物组合物中的药物赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDSS)(诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用于药物剂型的表面活性剂(诸如Tween或其他类似的聚合物递送基质)、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的

部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁)、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精(诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精)、或化学改性的衍生物(诸如羟烷基环糊精,包括2-羟丙基- β -环糊精和3-羟丙基- β -环糊精)、或其他增溶的衍生物也可有利地用于增强式(I)化合物的递送。

[0221] 在某些情况下,可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲液来调节药物组合物的pH。

[0222] 本文所述的药物组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经植入型药盒给药,优选通过口服给药或通过注射给药。药物组合物可以包含任何常规的无毒的药学上可接受的赋形剂。

[0223] 如本文所用,“肠胃外”给药包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0224] 药物组合物可以呈无菌可注射制剂的形式,例如,作为无菌可注射水性或油质悬浮液。可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂(例如Tween 80)和悬浮剂来配制这种悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。在可以采用的可接受的媒介物和溶剂中有甘露醇,水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油照常规用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,如天然药学可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油一样,尤其是其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散试剂,其通常用于配制药学可接受的剂型,例如乳液和/或悬浮液。通常用于制造药学可接受的固体、液体或其它剂型的其它常用的表面活性剂,例如Tween或Span和/或其它类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于配制的目的。

[0225] 药物组合物可以以任何经口可接受的剂型经口施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、乳液和水性悬浮液、分散体和溶液。就口服片剂而言,常用的赋形剂包括乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、胶态二氧化硅和月桂基硫酸钠。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的经口施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当经口施用水性悬浮液和/或乳液时,可以将活性成分悬浮或溶解在油相中,并且与乳化剂和/或悬浮剂混合。需要时,可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0226] 药物组合物也可以以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些组合物可以通过将固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,该合适的无刺激性赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此会在直肠中融化以释放活性成分。此类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0227] 药物组合物可以局部施用于皮肤。药物组合物应该用合适的软膏配制,该合适的软膏含有悬浮或溶解在适于局部给药的药学上可接受的赋形剂中的活性组分,该药学上可接受的赋形剂包括但不限于矿物油、液体石油、白石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,可以用合适的洗剂或乳膏配制药物组合物,所述洗剂或乳膏含有悬

浮或溶解在载体中的活性化合物与合适的乳化剂。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。本发明的一个方面的药物组合物也可以通过直肠栓剂或以合适的灌肠剂制剂局部施加于下肠道。透皮贴剂也包括在本发明的一方面中。

[0228] 药物组合物可以通过鼻气溶胶或吸入施用。此类组合物根据药物制剂领域中众所周知的技术制备,并且可以制备为在盐水中的溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散试剂。

[0229] 可与一种或多种药物赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的患者和特定的给药方式而变化。通常的制剂含有约5%至约95%的活性化合物(w/w)。可替代地,此类制剂含有约20%至约80%的活性化合物。在一些实施方案中,药物组合物包含1%-10%w/w的式(I)化合物(基于游离的式(I)化合物的重量,除了任何共形成体、成盐剂、水合水、溶剂化溶剂等的重量之外)。在一些实施方案中,药物组合物包含20%-30%w/w的式(I)化合物(基于游离的式(I)化合物的重量,除了任何共形成体、成盐剂、水合水、溶剂化溶剂等的重量之外)。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物(基于游离的式(I)化合物的重量,除了任何共形成体、成盐剂、水合水、溶剂化溶剂等的重量之外)。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物(基于游离的式(I)化合物的重量,除了任何共形成体、成盐剂、水合水、溶剂化溶剂等的重量之外)。

[0230] 药物组合物还可以包含治疗有效量的另外的治疗剂,包括但不限于以下确定为可用于联合疗法的任一种另外的治疗剂。

[0231] 如本文所用,当提及另外的治疗剂的量时,术语“治疗有效量”是指在患者体内引起生物学或医学反应的试剂的量,诸如降低或抑制酶或蛋白质的活性、减轻或改善某些症状、治愈疾病、减轻疾病的严重程度、减慢或延迟疾病的进展或预防疾病。

[0232] 在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其通过包括将治疗有效量的如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐与一种或多种药物赋形剂混合以得到药物组合物的方法制备。

[0233] 如本文所用,术语“混合”是指包括任何方法,其中固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐与一种或多种药物赋形剂接触以得到药物组合物,而不管这样获得的药物组合物是否含有固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐。因此,术语“混合”包括其中固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐保持为相同固体形式的方法,以及其中固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐溶解和/或转化为不同固体形式的方法。“混合”方法的实例包括湿法或干法共混、湿法或干法制粒、固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐在药物赋形剂中的悬浮液等。

[0234] 固体形式、药物物质和化合物及其盐和药物组合物的用途

[0235] 在另一方面,本发明涉及治疗需要治疗的患者中的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0236] 在另一方面,本发明涉及如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物在制备用于治疗有需要的患者中的特征在于存

在IDH1或IDH2突变的癌症的药剂中的用途。

[0237] 在另一方面,本发明涉及用于治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0238] 如本文所用,当提及癌症时,术语“治疗”是指对癌症具有治疗作用、减轻或改善癌症的一种或多种症状、改变癌症的进展、根除癌症、减小癌症的大小、减缓或抑制癌症的生长或进展、延迟或最小化与癌症相关的一种或多种症状、减少癌症的恶性肿瘤、或诱导癌症的停滞。当提及癌症以外的疾病时,术语“治疗”是指对疾病具有治疗作用、减轻或改善疾病的一种或多种症状、改变疾病的进展、根除疾病、或延迟或最小化与疾病相关的一种或多种症状。

[0239] 如本文所用,术语“患者”是指患有特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的哺乳动物,包括小鼠、大鼠、狗和人。在一些实施例中,患者是人。在一些实施方案中,患者为成人(即,至少18岁的人)。在一些实施方案中,患者为儿童(即,未满18岁的人)。

[0240] 在一些实施方案中,癌症的特征在于存在IDH1突变。在其他实施方案中,IDH1突变是R132X突变。在其他实施方案中,IDH1突变是R132H或R132C突变。在其他实施方案中,IDH1突变是R132H、R132C、R132L、R132V、R132S或R132G突变。在其他实施方案中,IDH1突变是R132H突变。在其他实施方案中,IDH1突变是R132C突变。在其他实施方案中,IDH1突变导致患者中积累R(-)-2-羟基戊二酸。在其他实施方案中,IDH1突变导致IDH1具有催化 α -酮戊二酸NADPH依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新能力。因此,在一些实施方案中,治疗特征在于IDH1突变的癌症包括抑制突变体IDH1活性。

[0241] 在一些实施方案中,癌症是这样的肿瘤,其中在诊断或治疗时,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的肿瘤细胞带有IDH1突变,尤其是IDH1 R132H或R132C突变。

[0242] 不受理论的束缚,申请人认为,IDH1的突变等位基因(其中IDH1突变(尤其是IDH1的特定R132H和R132C突变)导致酶具有催化 α -酮戊二酸NADPH依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新能力)表征所有类型癌症的亚类,而与其细胞性质或在体内的位置无关。因此,本发明的化合物和方法可用于治疗任何类型的癌症,所述癌症的特征在于存在赋予这种活性的IDH1的突变等位基因,尤其是IDH1 R132H和R132C突变。

[0243] 如表1所示,已知IDH1 R132X突变发生在多种癌症中。

[0244] 表1. 与IDH1 R132X突变相关的癌症

	<u>癌症类型</u>	<u>IDH1 R132X 突变</u>	<u>肿瘤类型</u>
[0245]	脑部肿瘤	R132H	原发性肿瘤
		R132C	原发性肿瘤
		R132S	原发性肿瘤
		R132G	原发性肿瘤
		R132L	原发性肿瘤
		R132V	原发性肿瘤
	纤维肉瘤	R132C	HT1080 纤维肉瘤细胞系
[0246]	急性髓性白血病 (AML)	R132H	原发性肿瘤
		R132G	原发性肿瘤
		R132C	原发性肿瘤
	前列腺癌	R132H	原发性肿瘤
		R132C	原发性肿瘤
	急性淋巴细胞白血病 (ALL)	R132C	原发性肿瘤
	副神经节瘤	R132C	原发性肿瘤

[0247] 因此,在一些实施方案中,癌症是选自表1中列出的癌症类型的癌症,并且IDH1突变是表1中列出的针对该特定癌症类型的IDH1 R132X突变中的一种或多种。

[0248] IDH1 R132H突变已在神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、结肠癌和血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)中被鉴定出。因此,在一些实施方案中,癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、胆管癌、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、结肠癌或血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤,并且神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。在其他实施方案中,癌症是神经胶质瘤,并且神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤(II级)、间变性(III级)或成胶质细胞瘤(GBM, IV级)。

[0249] 在一些实施方案中,癌症的特征在于存在IDH2突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140X突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140Q、R140W或R140L突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R172X突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R172K或R172G突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140X突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140Q突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140W突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R140L突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R172X突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R172K突变。在其他实施方案中,IDH2突变是R172G突变。在其他实施方案中,IDH2突变导致患者中积聚R(-)-2-羟基戊二酸。在其他实施方案中,IDH2突变导致IDH2具有催化 α -酮戊二酸NADPH依赖性还原为R(-)-2-羟

基戊二酸的新能力。因此,在一些实施方案中,治疗特征在于IDH2突变的癌症包括抑制突变体IDH2活性。

[0250] 不受理论的束缚,申请人认为, IDH2的突变等位基因(其中IDH2突变(尤其是IDH2的特定R140Q和/或R172K突变)导致酶具有催化 α -酮戊二酸NADPH依赖性还原为R(-) 2-羟基戊二酸的新能力)表征所有类型癌症的亚类,而与其细胞性质或在体内的位置无关。因此,本发明一方面的化合物和方法可用于治疗任何类型的癌症,所述癌症的特征在于存在赋予这种活性的IDH2的突变等位基因,尤其是IDH2 R140Q和/或R172K突变。

[0251] 在一些实施方案中,癌症是这样的肿瘤,其中在诊断或治疗时,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的肿瘤细胞带有IDH2突变,尤其是IDH2 R140Q、R140W、或R140L和/或R172K或R172G突变。

[0252] 可以通过对细胞样品进行测序来分析癌症,以确定任何表征该癌症的一种或多种突变的存在和特定性质。

[0253] 在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、胆管癌(例如肝内胆管癌(IHCC))、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、前列腺癌、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、B-急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤结肠癌或血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤,并且神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。在其他实施方案中,癌症是神经胶质瘤,神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤(II级)、间变性(III级)或成胶质细胞瘤(GBM, IV级)。

[0254] 在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL)、如B细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤、前体B成淋巴细胞性淋巴瘤或套细胞淋巴瘤)或T细胞淋巴瘤(例如,蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤或前体T成淋巴细胞性淋巴瘤))。

[0255] 在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞淋巴瘤。在其他实施方案中,癌症是神经胶质瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、黑素瘤、软骨肉瘤或血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤,并且神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。在其他实施方案中,癌症是神经胶质瘤,并且神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤(II级)、间变性(III级)或成胶质细胞瘤(GBM, IV级)。

[0256] 在一些实施方案中,癌症是难治性的或复发性的。在其他实施方案中,癌症是新诊断的或先前未治疗的。

[0257] 在该实施方案的一方面,如本文所述通过测量2HG水平来监测癌症治疗的功效。

[0258] 在一些实施方案中,通过测量患者中2HG水平来监测癌症治疗的功效。通常在治疗之前测量2HG水平,其中升高的水平指示使用如本文任何实施方案中所述的式(I)化合物(包括以固体形式)、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗癌症。一旦建立了升高的水平,就在治疗过程中和/或治疗终止之后确定2HG水平以建立功效。在某些实施方案中,仅在治疗过程中和/或治疗终止之后确定2HG水平。在治疗过程中和治疗之

后的2HG水平的降低表明功效。类似地,确定在治疗过程中或治疗之后2HG水平未升高也表明功效。通常,将2HG测量值与其他众所周知的癌症治疗功效测定方法一起使用,诸如减少肿瘤和/或其他与癌症相关的病灶的数量和大小、改善患者的总体健康状况以及改变与癌症治疗功效相关的其他生物标志物。

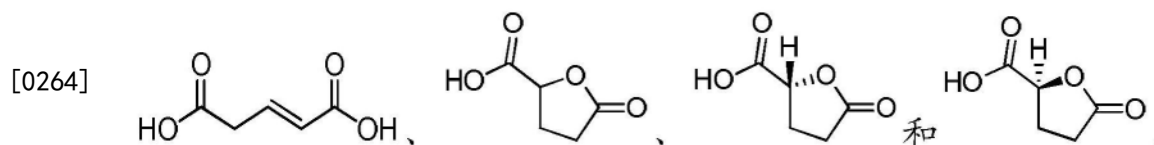
[0259] 可以通过LC/MS检测样品中的2HG。将样品与甲醇以80:20混合,并在4摄氏度下以3,000rpm离心20分钟。可以收集所得上清液,并在LC-MS/MS之前于-80摄氏度下储存,以评估2-羟基戊二酸水平。可以使用各种不同的液相色谱(LC)分离方法。每种方法都可以通过负电喷雾电离(ESI, -3.0kV)耦合到以多反应监测(MRM)模式操作的三重四极杆质谱仪,其中MS参数针对输注的代谢物标准溶液进行优化。根据先前报道的方法的变体,可以使用10mM三丁胺作为离子配对剂,通过反相色谱分离水相中的代谢物(Luo等人, J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007)。一种方法可以分离出TCA代谢产物: $t=0, 50\% \text{ B}$; $t=5, 95\% \text{ B}$; $t=7, 95\% \text{ B}$; $t=8, 0\% \text{ B}$, 其中B表示100%甲醇的有机流动相。另一种方法专用于2-羟基戊二酸,在5分钟内从50%-95% B(如上定义的缓冲液)运行快速线性梯度。如上所述,可以将Synergi Hydro-RP, 100mm×2mm, 2.1μm粒径(Phenomenex)用作色谱柱。可以通过比较峰面积与已知浓度下的纯代谢物标准品来定量代谢物。¹³C-谷氨酰胺的代谢物通量研究可以按照例如Munger等人, Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008中所述来进行。

[0260] 在一些实施方案中,直接评估2HG。

[0261] 在其他实施方案中,评估在执行分析方法的过程中形成的2HG的衍生物。举例来说,这种衍生物可以是在MS分析中形成的衍生物。衍生物可包括盐加合物(例如Na加合物)、水合变体或也是盐加合物(例如Na加合物)的水合变体,例如,如在MS分析中形成的。

[0262] 在另一个实施方案中,评估了2HG的代谢衍生物。实例包括由于2HG的存在而建立或升高或降低的物质,诸如与2HG相关的戊二酸或谷氨酸,例如R-2HG。

[0263] 示例性2HG衍生物包括脱水衍生物,诸如以下提供的化合物或其盐加合物:



[0265] 在一些实施方案中,在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗癌症之前和/或之后进行各种评估步骤。因此,在一些实施方案中,本文所述的方法还包括在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后的评估步骤。

[0266] 在一些实施方案中,评估步骤包括评估癌症的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其他表型。因此,在一些实施方案中,本文所述的方法还包括在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后的评估癌症的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其他表型的步骤。

[0267] 在一些实施方案中,在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后,该方法还包括评估癌症的IDH1基因型的步骤。这可以通过本领域的常规方法来实现,诸如DNA测序、免疫分析和/或评估2HG的存在、分布或水平。

[0268] 在一些实施方案中,在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后,该方法还包括确定患者中2HG水平的步骤。这可以通过光

谱分析(例如基于磁共振的分析,例如MRI和/或MRS测量)、体液的样品分析(例如血清或脊髓液分析)、或通过手术材料的分析(例如通过质谱法)来实现。

[0269] 已知2HG在遗传性代谢疾病2-羟基戊二酸尿症中积累。该疾病是由将2HG转化为 α -KG(Struys,E.A.等人,Am J Hum Genet 76,358-60(2005))的2-羟基戊二酸脱氢酶缺乏引起的。如通过MRI和CSF分析所评估的,患有2-羟基戊二酸脱氢酶缺乏症的患者在大脑中积累2HG,发展为白质脑病,并且罹患脑瘤的风险增加(Aghili,M.,Zahedi,F.&Rafiee,JNeurooncol 91,233-6(2009);Kolker,S.,Mayatepek,E.&Hoffmann,G.F.Neuropediatrics 33,225-31(2002);Wajner,M.,Latini,A.,Wyse,A.T.&Dutra-Filho,C.S.J Inherit Metab Dis 27,427-48(2004))。此外,大脑中2HG水平升高会导致ROS水平升高(Kolker,S.等人,Eur J Neurosci 16,21-8(2002);Latini,A.等人,Eur J Neurosci 17,2017-22(2003)),从而可能增加患癌症的风险。2HG充当NMDA受体激动剂的能力可能有助于这种作用(Kolker,S.等人,Eur J Neurosci 16,21-8(2002))。2HG也可以通过利用酶竞争性抑制谷氨酸和/或 α KG而对细胞有毒性。这些包括允许将谷氨酸氮用于氨基和核酸生物合成的转氨酶,以及 α KG依赖性的脯氨酰羟化酶,诸如调节HIF1- α 水平的那些。

[0270] 因此,根据另一个实施方案,本发明的一个方面提供了治疗患者中2-羟基戊二酸尿症(特别是D-2-羟基戊二酸尿症)的方法,该方法通过向患者施用治疗有效量的如本文任一实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物而进行。

[0271] 还提供了治疗选自Maffucci综合征和Ollier病的疾病的方法,所述疾病的特征在于存在IDH1的突变等位基因,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文任一实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的步骤。

[0272] 本文所述的治疗方法可以另外包括在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后的各种评估步骤。

[0273] 在一个实施方案中,在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后,该方法还包括评估癌症的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其他表型的步骤。

[0274] 在一个实施方案中,在用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物治疗之前和/或之后,该方法还包括评估癌症的IDH2基因型的步骤。这可以通过本领域的常规方法来实现,诸如DNA测序、免疫分析和/或评估2HG的存在、分布或水平。

[0275] 如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物可以例如通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或皮下给药;或口服、经颊、经鼻、经粘膜、局部、以眼用制剂或通过吸入给药,基于式(I)化合物的量,剂量范围为每4-120小时约0.5至约100mg/kg体重,或者剂量为介于约1mg和约1000mg/剂。在一些实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药一次、两次或三次。在其他实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药一次。在其他实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药两次。在其他实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药三次。本文的方法预期施用治疗有效量的

固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,以便实现所需或陈述的效果。通常,本发明一方面的药物组合物将以每天约1至约6次给药,或者作为连续输注给药。在一些实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药一次。在其他实施方案中,固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物每天给药两次。这种给药方式可以用作慢性或急性疗法。

[0276] 在一些实施方案中,基于式(I)化合物的量,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以以下剂量给药:(1) 1至100mg/天、2至50mg/天、3至30mg/天、4至20mg/天、5至15mg/天、8至12mg/天、或约10mg/天;(2) 1至500mg/天、1至250mg/天、5至100mg/天、8至75mg/天、10至50mg/天、15至40mg/天、20至30mg/天、或约25mg/天;(3) 1至500mg/天、10至250mg/天、20至100mg/天、30至80mg/天、40至60mg/天、45至55mg/天、或约50mg/天;(4) 1至500mg/天、20至400mg/天、40至200mg/天、50至150mg/天、75至125mg/天、85至115mg/天、90至110mg/天、或约100mg/天;(5) 1至500mg/天、50至400mg/天、100至300mg/天、150至250mg/天、175至225mg/天、185至215mg/天、190至210mg/天、或约200mg/天;或(6) 1至500mg/天、100至500mg/天、200至400mg/天、250至350mg/天、275至375mg/天、285至315mg/天、290至310mg/天、或约300mg/天。

[0277] 在一些实施方案中,基于式(I)化合物的量,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以以下剂量给药:每天0.01至10mg/kg体重、每天0.2至8.0mg/kg体重、每天0.4至6.0mg/kg体重、每天0.6至4.0mg/kg体重、每天0.8至2.0mg/kg体重、每天0.1至1mg/kg体重、每天0.2至1.0mg/kg体重、每天0.15至1.5mg/kg体重、或每天0.1至0.5mg/kg体重。

[0278] 在一些实施方案中,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物给药每天一次或每天一次以上(例如每天两次、每天三次、每天四次等)以实现本文所述的日剂量给药。在一些实施方案中,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物给药每天一次以实现本文所述的日剂量给药。在一些实施方案中,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物给药每天两次以实现本文所述的日剂量给药。在一些实施方案中,基于式(I)化合物的量,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以以下剂量给药每天一次:(1) 约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg、或约300mg每次给药;(2) 30-70mg、35-65mg、40-60mg、45-55mg、或约50mg每次给药;或(3) 5-35mg、5-20mg、5-15mg、或约10mg每次给药。在一些实施方案中,基于式(I)化合物的量,如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物以以下剂量给药每天两次:(1) 30-70mg、35-65mg、40-60mg、45-55mg、或约50mg每次给药;或(2) 5-35mg、5-20mg、5-15mg、或约10mg每次给药。本文所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的量是基于式(I)化合物的量。关于任何特定受试者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,施用时间,排泄率,药物组合,疾病、状况或症状的严重性和过程,受试者对疾病、状况或症状的倾向以及治疗医生的判断。

[0279] 如本文所用,当涉及剂量时,术语“约”是指该剂量为规定值 $\pm 10\%$ 。例如,“约

100mg/kg”的剂量将包括介于90mg/kg至110mg/kg之间的剂量。

[0280] 可能需要比上述剂量更低或更高的剂量。关于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病、状况或症状的严重性和过程、患者对疾病、状况或症状的倾向以及治疗医生的判断。

[0281] 在患者的病情改善后,如果需要,可以以如本文任何实施方案中所述的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物或本发明一方面的组合施用维持剂量的式(I)化合物。随后,当症状已经减轻至期望的水平时,可以根据症状将施用的剂量或频率或两者降低至保持改善的病情的水平。然而,一旦疾病症状复发,患者就可能需要长期间歇治疗。

[0282] 先前接受过治疗的患者

[0283] 在一些实施方案中,需要治疗的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的患者先前接受过癌症疗法。在一些实施方案中,患者先前接受过针对癌症的癌症疗法。先前接受过癌症疗法在治疗癌症方面可能已经有效或无效,或者在治疗癌症方面可能在一段时间内已经有效。

[0284] 如本文所用,术语“癌症疗法”是指癌症治疗剂或癌症治疗。如本文所用,术语“癌症治疗剂”是指被指定用于治疗癌症的治疗剂(除了式(I)化合物、固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物之外)。癌症治疗剂包括例如化学治疗、靶向治疗剂、抗体治疗、免疫治疗剂、激素治疗剂和检查点抑制剂。这些类别的癌症治疗剂中的每一个的实例在下面提供。如本文所用,术语“癌症治疗”是指被指定用于治疗癌症的治疗。癌症治疗包括例如手术和放射疗法。

[0285] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是化学治疗剂。用于癌症疗法的化学治疗剂的实例包括例如抗代谢物(例如,叶酸、嘌呤和嘧啶衍生物)、烷基化剂(例如,氮芥、亚硝基脲、铂、烷基磺酸盐、胍、三氮烯、氮丙啶、纺锤体毒素、细胞毒性剂、拓扑异构酶抑制剂等)和次甲基化剂(例如,地西他滨(5-氮杂-脱氧胞苷)、折布拉林、异硫氰酸酯、氮杂胞苷(5-氮杂胞苷)、5-氟-2'-脱氧胞苷、5,6-二氢-5-氮杂胞苷等)。示例性的试剂包括阿拉伯菌素、放线菌素、阿利维A、六甲蜜胺、氨基蝶呤、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、阿米吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿曲生坦、贝尔替康、贝沙罗汀、苯达莫司汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡博醌、卡莫氟、卡莫司汀、塞来考昔、氯氨布汀、氯甲次甲基、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、克里沙滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达比霉素、柔红霉素、地西他滨、地美辛、多西他赛、阿霉素、依法罗普、艾司西醇、依沙芦星、依诺他滨、表柔比星、雌莫司汀、依托格码、依托泊苷、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶(5FU)、福莫司汀、吉西他滨、格列本脲植入物、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、螺氟醚、伊沙匹隆、拉洛他赛、亚叶酸、脂质体阿霉素、脂质体柔红霉素、氯尼达明、洛莫司汀、硫蒽酮、甘露舒凡、马索洛尔、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、氨基乙酰丙酸甲酯、米托醇、米托胍脲、米托坦、丝裂霉素、米托蒽醌、奈达铂、尼莫司汀、奥利马色森、奥米他辛、奥拉西坦、奥沙利铂、紫杉醇、哌加帕斯加、培美曲塞、喷司他丁、吡柔比星、匹克松、普利霉素、泊尔默钠、泼尼松氮芥、丙卡巴肼、雷替曲塞、雷尼莫斯汀、鲁比替康、赛莫司汀、塞西马集(Sitimagene ceradenovec)、沙曲他铂、链佐星、他拉泊芬、替加氟-尿嘧啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、替塞沙醇、睾

内酯、四硝酸酯、噻替派、噻呋林、硫鸟嘌呤、替比法尼、拓扑替康、曲贝替定、三嗪酮、三亚乙基三聚氰胺、三铂、维甲酸、曲舒凡、曲磷胺、乌拉莫司汀、戊柔比星、维替泊芬、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、佐柔比星和本文所述的其他细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。

[0286] 由于一些药物的协同作用比单独使用更好,因此经常同时使用两种或更多种药物。通常,两种或更多种化学治疗剂被用作联合化学疗法。

[0287] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是分化剂。分化剂包括类视黄醇(诸如全反式视黄酸(ATRA)、9-顺式视黄酸、13-顺式-视黄酸(13-cRA)和4-羟基-苯基视黄胺(4-HPR));三氧化二砷;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂HDAC(例如氮杂胞苷(Vidaza)和丁酸盐(例如苯基丁酸钠));杂合极性化合物(诸如六亚甲基双乙酰胺(HMBA));维生素D;以及细胞因子(诸如集落刺激因子,包括G-CSF和GM-CSF,以及干扰素)。

[0288] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是靶向治疗剂。靶向疗法构成对于癌细胞的失调蛋白特异性的药物的使用。小分子靶向治疗药物一般是在癌细胞内突变、过表达或其它关键蛋白质上的酶促结构域的抑制剂。突出的例子是酪氨酸激酶抑制剂,例如阿昔替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、吉非替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼洛替尼、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼和凡德他尼,以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如阿伏西地和塞利西利。

[0289] 其他靶向治疗剂包括双胍类,诸如二甲双胍或苯乙双胍。

[0290] 靶向疗法还可以涉及作为“归巢装置”的小肽,其可以结合肿瘤周围的细胞表面受体或受累细胞外基质。如果核素在细胞附近衰变,则与这些肽连接的放射性核素(例如RGD)最终会杀死癌细胞。此类疗法的例子包括**BEXXAR®**。

[0291] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是抗体。单克隆抗体疗法是这样的策略,其中治疗剂是与癌细胞表面上的蛋白特异性结合的抗体。实例包括通常用于乳腺癌的抗HER2/neu抗体曲妥珠单抗(**HERCEPTIN®**),以及通常用于多种B细胞恶性肿瘤的抗CD20抗体利妥昔单抗和托西莫单抗。其他示例性抗体包括西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、依决洛单抗和吉妥单抗。示例性融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素。

[0292] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是免疫治疗剂。癌症免疫疗法是指旨在诱导患者自身免疫系统抵抗肿瘤的多种治疗策略。产生针对肿瘤的免疫应答的现代方法包括用于浅表膀胱癌的膀胱内BCG免疫疗法,以及在肾细胞癌和黑色素瘤患者中使用干扰素和其他细胞因子诱导免疫应答。

[0293] 同种异体造血干细胞移植可以被视为免疫疗法的一种形式,因为供体的免疫细胞经常以移植物抗肿瘤效应攻击肿瘤。

[0294] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是激素治疗剂。通过提供或阻断某些激素可以抑制某些癌症的生长。激素敏感性肿瘤的常见实例包括某些类型的乳腺癌和前列腺癌。去除或阻断雌激素或睾丸激素通常是重要的另外的治疗方法。在某些癌症中,施用激素激动剂(诸如孕激素)可能治疗有益。

[0295] 在一些实施方案中,癌症治疗剂是检查点抑制剂。检查点抑制剂疗法是癌症治疗的一种形式,其中使用免疫系统检查点的操作来恢复针对癌细胞的免疫系统功能。检查点抑制剂的例子包括伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、帕博利珠单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单

抗、度伐鲁单抗等等。

[0296] 其他癌症治疗剂包括伊马替尼、基因治疗、肽和树突状细胞疫苗、合成的氯毒素、放射性标记的药物和抗体、嵌合抗原受体或CAR-T (例如 **Kymriah®** (tisagenlecleucel)、**Yescarta®** (axicabtagene ciloleucel))、**Gliadel®** (卡莫司汀植入物) 和 **Avastin®** (贝伐单抗)。

[0297] 在一些实施方案中,癌症治疗是放射疗法。放射疗法涉及使用高能辐射 (例如X射线、 γ 射线或带电粒子) 来损伤和/或杀死癌细胞并缩小肿瘤。在本发明的方法中,可以通过位于体外的机器 (外束放射疗法)、通过置于脑肿瘤附近的体内的放射性物质 (内放射疗法,也称为近距离放射疗法) 或通过全身施用的放射性物质 (例如放射性碘) 将放射递送至脑肿瘤 (例如神经胶质瘤),所述放射性物质通过血流行进至脑肿瘤。可替代地,这些递送方法可以组合使用。

[0298] 在一些实施例中,放射疗法包括外部放射疗法 (例如,外部束放射疗法包括分束式外部束放射疗法,立体定向放射如Cyberknife?或Gamma Knife?,质子疗法等等),其中辐射通过体外的仪器递送至脑肿瘤 (例如神经胶质瘤)。外部放射疗法可以作为经过几天或几周的几次治疗过程给予。在这些实施例的一个方面,辐射以X射线的形式施用。

[0299] 在其它实施例中,放射疗法包括内部放射疗法,其中放射来自置于体内的植入物或材料 (液体、固体、半固体或其它物质)。在这些实施例的一个方面,内部放射疗法是近距离放射疗法,其中将固体辐射源置于体内脑肿瘤附近。在这些实施例的另一个方面,内部放射疗法包括辐射源的全身施用,所述辐射源通常为放射性核素 (放射性同位素或非密封源)。辐射源可以经口施用或可以注射到静脉内。

[0300] 联合疗法

[0301] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括向有需要的患者共同施用另外的疗法的另外的步骤。

[0302] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的患者的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的药剂与其他疗法的共同施用组合使用。

[0303] 在另一方面,用于治疗特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物用于与另外的疗法的共同施用组合使用。

[0304] 如本文所用,术语“另外的疗法”包括如上所述的癌症疗法 (包括癌症治疗剂和癌症治疗),以及被施用以治疗癌症的症状和/或继发效应的非癌症疗法 (包括非癌症治疗剂和非癌症治疗)。换句话说,术语“另外的疗法”包括另外的治疗剂 (即,癌症治疗剂和非癌症治疗剂) 和另外的治疗 (即,癌症治疗和非癌症治疗)。

[0305] 在一些实施方案中,另外的疗法是如上所述的癌症疗法 (即,癌症治疗剂或癌症治疗)。

[0306] 在一些实施方案中,另外的疗法是非癌症疗法 (即,非癌症治疗剂或非癌症治疗)。

[0307] 在一些实施方案中,另外的疗法包含DNA反应剂、PARP抑制剂、抗呕吐剂、抗惊厥剂或抗癫痫剂、检查点抑制剂、PVC化学疗法、贝伐单抗和吉西他滨中的一种或多种。

[0308] 在一些实施方案中,另外的疗法包含DNA反应剂。如本文使用的,“DNA反应性试剂”是与细胞DNA共价或非共价相互作用的那些试剂,例如烷化剂、交联剂和DNA嵌入剂。例如,DNA反应性试剂包括阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁

酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、庚二醇二氨基磺酸酯 (hepsulfam)、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊罗夫文、洛莫司汀、氮芥、美法仑、米托唑胺、奈达铂、奥沙利铂、哌泊舒凡、丙卡巴肼、司莫司汀、链脲菌素、替莫唑胺、噻替派、曲奥舒凡、二乙基亚硝胺、苯并 (a) 芘、多柔比星、丝裂霉素C等等。这些DNA反应性试剂中的许多可在癌症治疗中用作DNA反应性化学治疗剂。

[0309] 在一些实施方案中,另外的疗法包含PARP抑制剂。如本文使用的,“PARP抑制剂”指多聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 的抑制剂。PARP抑制剂的例子包括帕米帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、维利帕尼、iniparib、他拉唑帕尼、尼拉帕尼等等。

[0310] 在一些实施方案中,另外的疗法是检查点抑制剂。如本文使用的,“检查点抑制剂”指抑制免疫检查点 (例如CTLA-4、PD-1/PD-L1等等) 的治疗剂,所述免疫检查点否则将预防对癌细胞的免疫系统攻击,从而允许免疫系统攻击癌细胞。检查点抑制剂的例子包括伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、帕博利珠单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、BGB-A317、斯巴达珠单抗等等。

[0311] 在一些实施方案中,另外的疗法是PVC化学疗法。如本文使用的,“PVC化学疗法”指包括丙卡巴肼、洛莫司汀 (其以商品名CCNU?出售) 和长春新碱 (其以商品名Onocovin?出售) 的组合施用的化学疗法方案。通常,长春新碱静脉内施用,而丙卡巴肼和洛莫司汀经口施用。PVC化学疗法经常按周期施用,其中每个周期包括长春新碱和洛莫司汀的单次施用,以及用丙卡巴肼治疗的10天过程。

[0312] 在一些实施方案中,另外的疗法是贝伐单抗。以商品名Avastin?出售的贝伐珠单抗是重组人源化单克隆抗体。

[0313] 在一些实施方案中,另外的疗法是吉西他滨。以商品名Gemzar?出售的吉西他滨是嘧啶核苷类似物。

[0314] 在一些实施方案中,另外的疗法是非癌症治疗剂。如本文所用,术语“非癌症治疗剂”是指这样的治疗剂,其用于治疗患有癌症和/或正在进行癌症治疗的患者所患症状,但不表示用于治疗癌症本身。“非癌症治疗剂”的实例包括抗癫痫发作和抗癫痫剂、止吐剂、抗腹泻剂等。

[0315] 在一些实施方案中,另外的疗法是抗癫痫发作或抗癫痫剂。如本文所用,“抗癫痫发作或抗癫痫剂”是指有效治疗或预防癫痫发作 (包括痫性发作) 的药物。抗癫痫发作和抗癫痫剂的实例包括乙酰唑胺、巴比沙隆、贝克拉胺、布拉克坦、卡马西平、氯巴占、氯硝西泮、氯氮、地西泮、双丙戊酸钠、醋酸艾司利卡西平、乙二酮、乙琥胺、乙托菌素、乙拉西坦、非尔巴明、磷苯妥英、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、劳拉西泮、美芬妥英、美舒昔胺、醋甲唑胺、甲基苯基巴比妥、咪达唑仑、尼美西泮、硝西泮、奥卡西平、乙醛、对甲羟萘啶、吡仑、吡拉西坦、苯二甲酰苯胺酰、苯乙脲、苯巴比妥、苯乙肼醚、苯妥英、溴化钾、普瑞巴林、扑米酮、氟柳双胺、吡哆醇、卢非酰胺、司来曲坦、丙戊酸钠、司替戊醇、硫替安、替马西泮、噻加宾、托吡酯、三甲双酮、丙戊酰胺、丙戊酸、丙戊酰胺、氨己烯酸、唑尼沙胺等。

[0316] 在一些实施方案中,另外的疗法是止吐剂。如本文使用的,“止吐剂”指有效减少呕吐和恶心症状的药物。止吐剂的实例包括5-HT₃受体拮抗剂 (例如多拉司琼、格拉司琼、昂丹司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼、米氮平等)、多巴胺激动剂 (例如多潘立酮、奥氮平、氟哌利多、氟哌啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪、阿立必利、丙氯拉嗪、甲氧氯普胺等)、NK1受体拮抗剂 (例如阿

瑞吡坦、卡索匹坦、罗拉吡坦等)、抗组胺类(例如桂利嗪、赛克利嗪、苯海拉明、茶苯海明、多西拉敏、美克洛嗪、异丙嗪、羟嗪等)、苯二氮卓类(例如咪达唑仑、劳拉西泮等)、抗胆碱能药(例如东莨菪碱等)、类固醇(例如地塞米松等)、曲美苄胺、姜、丙泊酚、葡萄糖/果糖/磷酸(以商品名 **Emetrol®** 出售)、薄荷、蝇蕈醇、阿霍韦林、次水杨酸铋等。

[0317] 在一些实施方案中,另外的疗法是抗腹泻剂。抗腹泻剂的实例包括次没食子酸铋、布拉氏酵母、阿托品、地芬诺酯、地芬诺辛、嗜酸乳杆菌、次水杨酸铋、洛哌丁胺、保加利亚乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、凹凸棒石、克罗非莫、西甲硅油等。

[0318] 在一些实施方案中,另外的疗法是非癌症治疗。如本文所用,术语“非癌症治疗”是指这样的治疗,其用于治疗患有癌症和/或正在进行癌症治疗的患者所患症状,但不表示用于治疗癌症本身。非癌症治疗的实例包括针灸、生物反馈、分散注意力、情感支持和咨询、催眠、想象、放松、皮肤刺激等。

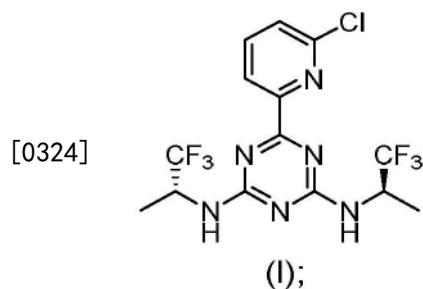
[0319] 如本文所用,术语“共同施用”是指在施用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物之前、与其同时、与其连续或在其之后施用另外的疗法作为治疗方案的一部分,以从固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐(或其药物组合物)和另外的疗法的联合作用提供有益效果。当另外的疗法是另外的治疗剂时,另外的治疗剂可以与固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐一起作为单一剂型(诸如本发明一方面的组合物,其包含共晶体、药物物质、结晶形式或无定形固体分散体和治疗剂)的一部分或作为单独的多种剂型施用。替代地,可以在施用固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐之前、与其连续或在其之后施用治疗剂。在这种联合疗法治疗中,固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐和另外的一种或多种治疗剂均通过常规方法施用。向患者施用包含固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐和另外的治疗剂的本发明一方面的组合物不排除在治疗过程中的另一时间向所述患者单独施用相同的治疗剂、任何其他另外的治疗剂或固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐。当另外的疗法是另外的治疗时,可以在施用固体形式、药物物质或化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物之前、与其连续、与其同时或在其之后施用另外的疗法。

[0320] 在一些实施方案中,当另外的疗法是癌症疗法时,固体形式、药物物质或化合物或药学上可接受的盐和癌症疗法均以单药治疗方案中正常施用剂量的介于约1%和100%之间或介于约5%和95%之间的剂量水平施用。

[0321] 列举的实施方案

[0322] 在一些实施方案中,本公开涉及:

[0323] 1. 一种共晶体,包含式 (I) 化合物



[0325] 和柠檬酸。

[0326] 2. 实施方案1的共晶体, 其中该共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0327] 3. 实施方案1或2的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0328] 4. 实施方案1-3中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0329] 5. 实施方案1-4中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0330] 6. 实施方案1-5中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的5.7和8.4的峰值位置, 并且至少三个峰位置选自由11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0331] 7. 实施方案1-6中任一项的共晶体, 其中该共晶体的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为 170.6°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$) 的吸热峰。

[0332] 8. 实施方案1-7中任一项的共晶体, 还包含水。

[0333] 9. 实施方案1-8中任一项的共晶体, 其中该式(I)化合物、柠檬酸和水以2:1:1的摩尔比存在。

[0334] 10. 实施方案1-9中任一项的共晶体, 其中该共晶体每个晶胞包含四个分子: 式(I)化合物、两个柠檬酸分子和两个水分子。

[0335] 11. 一种药物物质, 包含实施方案1-10中任一项的共晶体。

[0336] 12. 实施方案11的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0337] 13. 实施方案11或12的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -乙基- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0338] 14. 实施方案11-13中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -异丙基- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0339] 15. 实施方案11-14中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 , N^4 -双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0340] 16. 实施方案11-15中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)- N^4 -((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0341] 17. 实施方案11-16中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三

嗟-2-醇。

[0342] 18. 实施方案11-17中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0343] 19. 实施方案11-18中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0344] 20. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案1-10中任一项的共晶体或实施方案11-19中任一项的药物物质和一种或多种药物赋形剂。

[0345] 21. 实施方案20的药物组合物, 其中该药物组合物包含1%-10% w/w的式(I)化合物。

[0346] 22. 实施方案20或21的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0347] 23. 实施方案22的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0348] 24. 实施方案20的药物组合物, 其中该药物组合物包含20%-30% w/w的式(I)化合物。

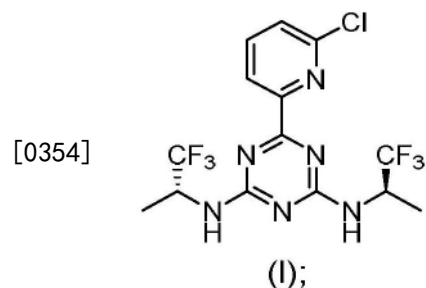
[0349] 25. 实施方案24的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0350] 26. 实施方案25的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0351] 27. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0352] 将治疗有效量的实施方案1-10中任一项的共晶体或实施方案11-19中任一项的药物物质与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

[0353] 28. 一种制备包含式(I)化合物



[0355] 和柠檬酸的共晶体的方法, 包括:

[0356] 将式(I)化合物和柠檬酸溶解在溶剂中, 得到溶液; 以及

[0357] 沉淀出共晶体。

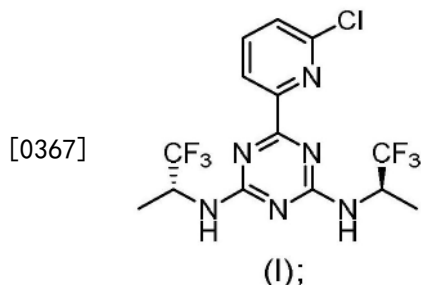
[0358] 29. 实施方案28的方法, 其中该溶剂包括乙腈或丙酮。

[0359] 30. 实施方案28或29的方法, 其中所述沉淀包括冷却该溶液。

[0360] 31. 实施方案28-30中任一项的方法, 其中所述沉淀包括从溶液中蒸发出溶剂的一部分。

[0361] 32. 实施方案28-31中任一项的方法, 其中所述沉淀包括向溶液中添加抗溶剂。

- [0362] 33. 实施方案32的方法, 其中该抗溶剂包括C₅-C₁₂烷烃或环烷烃。
- [0363] 34. 实施方案32的方法, 其中该抗溶剂包括甲苯或MTBE。
- [0364] 35. 实施方案28-34中任一项的方法, 其中所述沉淀包括用共晶体的晶体对溶液进行引晶。
- [0365] 36. 实施方案28-35中任一项的方法, 还包括分离共晶体。
- [0366] 37. 一种共晶体, 包含式(I)化合物



- [0368] 和马来酸。
- [0369] 38. 实施方案37的共晶体, 其中该共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以2 θ 度 (2 θ \pm 0.2度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。
- [0370] 39. 实施方案37或38的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以2 θ 度 (2 θ \pm 0.2度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少一个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。
- [0371] 40. 实施方案37-39中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以2 θ 度 (2 θ \pm 0.2度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。
- [0372] 41. 实施方案37-40中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以2 θ 度 (2 θ \pm 0.2度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。
- [0373] 42. 实施方案37-41中任一项的共晶体, 其中该X射线粉末衍射图包括以2 θ 度 (2 θ \pm 0.2度) 表示的8.1、17.8和18.5的峰值位置, 并且至少三个峰位置选自5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。
- [0374] 43. 实施方案37-42中任一项的共晶体, 其中该共晶体的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为91.2°C和128.4°C (\pm 2.0°C) 的吸热峰。
- [0375] 44. 实施方案37-43中任一项的共晶体, 其中该式(I)化合物和马来酸以1:1的摩尔比存在。
- [0376] 45. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案37-44中任一项的共晶体和一种或多种药物赋形剂。
- [0377] 46. 实施方案45的药物组合物, 其中该药物组合物包含1% - 10% w/w的式(I)化合物。
- [0378] 47. 实施方案45或46的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。
- [0379] 48. 实施方案47的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化

合物。

[0380] 49. 实施方案45的药物组合物, 其中该药物组合物包含20%-30%w/w的式(I)化合物。

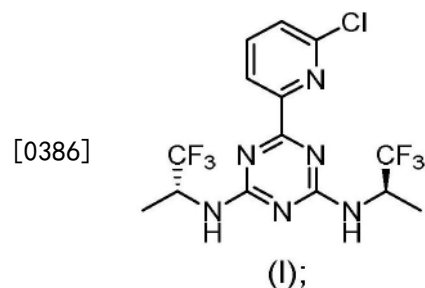
[0381] 50. 实施方案49的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0382] 51. 实施方案50的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0383] 52. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0384] 将治疗有效量的实施方案37-44中任一项的共晶体与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

[0385] 53. 一种制备包含式(I)化合物



[0387] 和马来酸的共晶体的方法, 包括:

[0388] 将式(I)化合物和马来酸溶解在溶剂中, 得到溶液; 以及

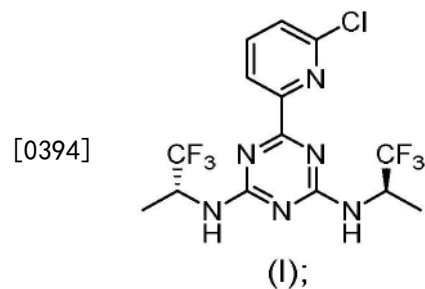
[0389] 沉淀出共晶体。

[0390] 54. 实施方案53的方法, 其中该溶剂包括乙腈或丙酮。

[0391] 55. 实施方案53或54的方法, 其中所述沉淀包括用共晶体的晶体对溶液进行引晶。

[0392] 56. 实施方案53-55中任一项的方法, 还包括分离共晶体。

[0393] 57. 一种式(I)化合物的结晶形式



[0395] 其中该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。

[0396] 58. 实施方案57的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。

[0397] 59. 实施方案57或58的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、

20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。

[0398] 60. 实施方案57-59中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。

[0399] 61. 实施方案57-60中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的11.7、17.8和21.8的峰值位置, 并且至少三个峰位置选自12.8、14.2、19.8、20.7、22.2和25.0构成的组。

[0400] 62. 实施方案57-61中任一项的结晶形式, 其中该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为221.9°C (± 2.0 °C) 的吸热峰。

[0401] 63. 一种药物物质, 包含实施方案57-62中任一项的结晶形式。

[0402] 64. 实施方案63的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0403] 65. 实施方案63或64的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0404] 66. 实施方案63-65中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0405] 67. 实施方案63-66中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(6-氯吡啶-2-基)-N², N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0406] 68. 实施方案63-67中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0407] 69. 实施方案63-68中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇。

[0408] 70. 实施方案63-69中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0409] 71. 实施方案63-70中任一项的药物物质, 其中该药物物质包含不超过1.0% (通过HPLC测量的面积%) 的6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0410] 72. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案57-62中任一项的结晶形式或实施方案63-71中任一项的药物物质和一种或多种药物赋形剂。

[0411] 73. 实施方案72的药物组合物, 其中该药物组合物包含1%-10% w/w的式(I)化合物。

[0412] 74. 实施方案72或73的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0413] 75. 实施方案74的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0414] 76. 实施方案72的药物组合物, 其中该药物组合物包含20%-30%w/w的式(I)化合物。

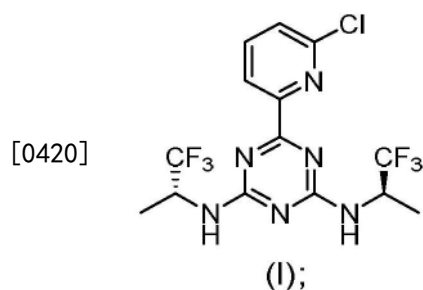
[0415] 77. 实施方案76的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0416] 78. 实施方案77的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0417] 79. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0418] 将治疗有效量的实施方案57-62中任一项的结晶形式或实施方案63-71中任一项的药物物质与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

[0419] 80. 一种制备式(I)化合物的结晶形式的方法



[0421] 包括:

[0422] 将式(I)化合物溶解在乙酸乙酯中, 得到溶液; 以及

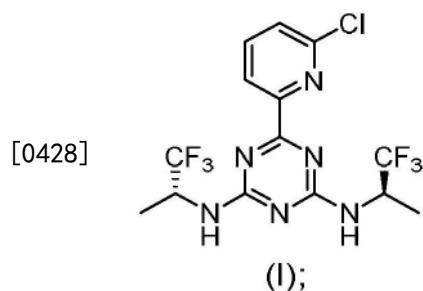
[0423] 沉淀出结晶形式。

[0424] 81. 实施方案80的方法, 其中沉淀出结晶形式包括向溶液中添加庚烷。

[0425] 82. 实施方案80或81的方法, 其中所述沉淀包括用结晶形式的晶体对溶液进行引晶。

[0426] 83. 实施方案80-82中任一项的方法, 还包括分离结晶形式。

[0427] 84. 一种式(I)化合物的结晶形式



[0429] 其中该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。

[0430] 85. 实施方案84的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。

[0431] 86. 实施方案84或85的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。

[0432] 87. 实施方案84-86中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。

[0433] 88. 实施方案84-87中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以20度 (20 ± 0.2 度) 表示的11.9、17.8和23.9的峰值位置, 并且至少三个峰位置选自由13.2、15.5、18.6、20.8、23.2和26.5构成的组。

[0434] 89. 实施方案84-88中任一项的结晶形式, 其中该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为221.5°C ($\pm 2.0^\circ\text{C}$) 的吸热峰。

[0435] 90. 实施方案84-89中任一项的结晶形式, 其中该结晶形式是无水的。

[0436] 91. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案84-90中任一项的结晶形式和一种或多种药物赋形剂。

[0437] 92. 实施方案91的药物组合物, 其中该药物组合物包含1% - 10% w/w的式 (I) 化合物。

[0438] 93. 实施方案91或92的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式 (I) 化合物。

[0439] 94. 实施方案93的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式 (I) 化合物。

[0440] 95. 实施方案91的药物组合物, 其中该药物组合物包含20% - 30% w/w的式 (I) 化合物。

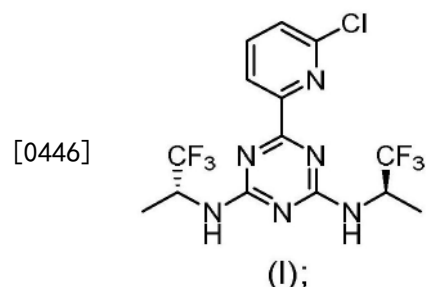
[0441] 96. 实施方案95的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式 (I) 化合物。

[0442] 97. 实施方案96的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式 (I) 化合物。

[0443] 98. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0444] 将治疗有效量的实施方案84-90中任一项的结晶形式与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

[0445] 99. 一种制备式 (I) 化合物的结晶形式的方法

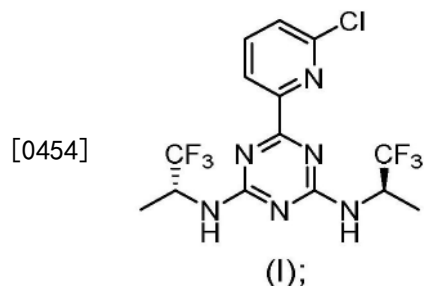


[0447] 包括:

[0448] 将式 (I) 化合物溶解在甲基异丁基酮中, 得到溶液; 以及

[0449] 沉淀出结晶形式。

- [0450] 100. 实施方案99的方法, 其中沉淀出结晶形式包括向溶液中添加庚烷。
- [0451] 101. 实施方案99或100的方法, 其中所述沉淀包括用结晶形式的晶体对溶液进行引晶。
- [0452] 102. 实施方案99-101中任一项的方法, 还包括分离结晶形式。
- [0453] 103. 一种式(I)化合物的结晶形式



[0455] 其中该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0456] 104. 实施方案103的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0457] 105. 实施方案103或104的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0458] 106. 实施方案103-105中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少四个峰位置, 所述至少四个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0459] 107. 实施方案103-106中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的8.6和21.1的峰值位置, 并且至少三个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0460] 108. 实施方案103-107中任一项的结晶形式, 其中该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图, 其包括起始温度为 221.3°C ($\pm 2.0^\circ\text{C}$) 的吸热峰。

[0461] 109. 实施方案103-108中任一项的结晶形式, 其中该结晶形式是三水合物。

[0462] 110. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案103-109中任一项的结晶形式和一种或多种药物赋形剂。

[0463] 111. 实施方案110的药物组合物, 其中该药物组合物包含1%-10%w/w的式(I)化合物。

[0464] 112. 实施方案110或111的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0465] 113. 实施方案112的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0466] 114. 实施方案110的药物组合物, 其中该药物组合物包含20%-30%w/w的式(I)化合物。

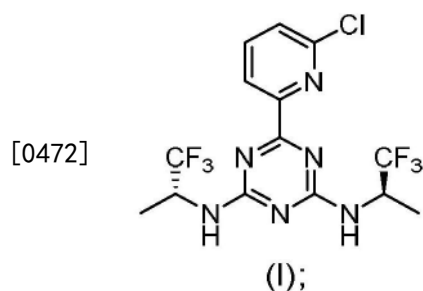
[0467] 115. 实施方案114的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0468] 116. 实施方案115的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0469] 117. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0470] 将治疗有效量的实施方案103-109中任一项的结晶形式与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

[0471] 118. 一种制备式(I)化合物的结晶形式的方法



[0473] 包括:

[0474] 将式(I)化合物溶解在二噁烷中, 得到溶液; 以及

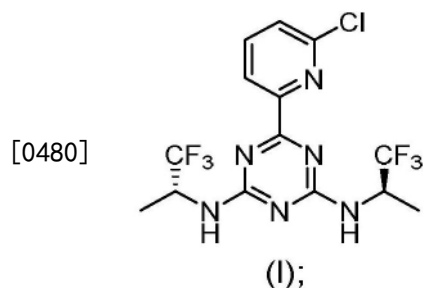
[0475] 沉淀出结晶形式。

[0476] 119. 实施方案118的方法, 其中沉淀出结晶形式包括向溶液中添加水。

[0477] 120. 实施方案118或119的方法, 其中所述沉淀包括用结晶形式的晶体对溶液进行引晶。

[0478] 121. 实施方案118-120中任一项的方法, 还包括分离结晶形式。

[0479] 122. 一种式(I)化合物的结晶形式



[0481] 其中该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0482] 123. 实施方案122的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少两个峰位置, 所述至少两个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0483] 124. 实施方案122或123的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少三个峰位置, 所述至少三个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0484] 125. 实施方案122-124中任一项的结晶形式, 其中该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度

(20 ± 0.2 度)表示的至少四个峰位置,所述至少四个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0485] 126.实施方案122-125中任一项的结晶形式,其中该X射线粉末衍射图包括以 20 度(20 ± 0.2 度)表示的15.9、16.7和21.2的峰值位置,并且至少三个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、17.9、20.3、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0486] 127.实施方案122-126中任一项的结晶形式,其中该结晶形式的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为 221.3°C ($\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)的吸热峰。

[0487] 128.实施方案122-127中任一项的结晶形式,其中该结晶形式是二噁烷溶剂化物。

[0488] 129.一种药物组合物,包含治疗有效量的实施方案122-128中任一项的结晶形式和一种或多种药物赋形剂。

[0489] 130.实施方案129的药物组合物,其中该药物组合物包含1% - 10% w/w的式(I)化合物。

[0490] 131.实施方案129或130的药物组合物,其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式,并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0491] 132.实施方案131的药物组合物,其中该药物组合物包含约10mg或约50mg式(I)化合物。

[0492] 133.实施方案29的药物组合物,其中该药物组合物包含20% - 30% w/w的式(I)化合物。

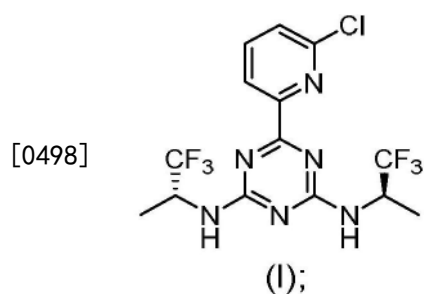
[0493] 134.实施方案133的药物组合物,其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式,并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0494] 135.实施方案134的药物组合物,其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0495] 136.一种通过如下方法制备的药物组合物,该方法包括:

[0496] 将治疗有效量的实施方案122-128中任一项的结晶形式与一种或多种药物赋形剂混合,得到该药物组合物。

[0497] 137.一种无定形固体分散体,包含式(I)化合物

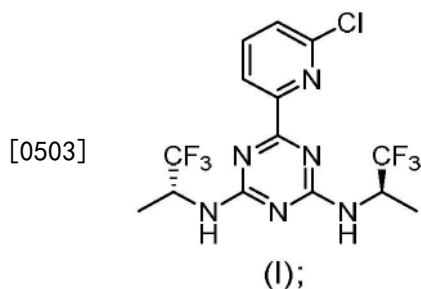


[0499] 和聚合物。

[0500] 138.实施方案137的无定形固体分散体,其中该聚合物是HPMCAS。

[0501] 139.实施方案138的无定形固体分散体,其中该式(I)化合物和HPMCAS以约1:1的重量比存在。

[0502] 140.一种制备式(I)化合物的无定形固体分散体的方法



[0504] 包括:

[0505] 将式 (I) 化合物、聚合物和溶剂混合,得到混合物;以及

[0506] 将该混合物喷雾干燥,得到无定形固体分散体。

[0507] 141. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于共晶体形式,该共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0508] 142. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于共晶体形式,该共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9和28.2构成的组。

[0509] 143. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于结晶形式,该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2和25.0构成的组。

[0510] 144. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于结晶形式,该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9和26.5构成的组。

[0511] 145. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于结晶形式,该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、10.5、18.2、20.2、21.1和25.9构成的组。

[0512] 146. 实施方案140的方法,其中在所述混合中使用的式 (I) 化合物处于结晶形式,该结晶形式的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括以 2θ 度 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 表示的至少一个峰位置,所述至少一个峰位置选自由8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6和27.0构成的组。

[0513] 147. 一种药物组合物,包含治疗有效量的实施方案137-139中任一项的无定形固体分散体和一种或多种药物赋形剂。

[0514] 148. 实施方案147的药物组合物,其中该药物组合物包含1%-10%w/w的式 (I) 化合物。

[0515] 149. 实施方案147或148的药物组合物,其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式,并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式 (I) 化合物。

[0516] 150. 实施方案149的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0517] 151. 实施方案147的药物组合物, 其中该药物组合物包含20% - 30% w/w的式(I)化合物。

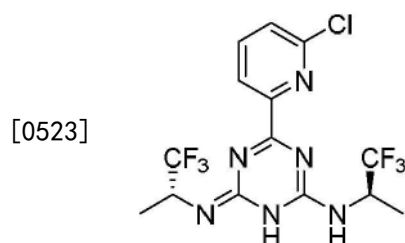
[0518] 152. 实施方案151的药物组合物, 其中该药物组合物为口服可接受的剂型形式, 并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的式(I)化合物。

[0519] 153. 实施方案152的药物组合物, 其中该药物组合物包含约10mg或约50mg的式(I)化合物。

[0520] 154. 一种通过如下方法制备的药物组合物, 该方法包括:

[0521] 将治疗有效量的实施方案137-139中任一项的喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂混合, 得到该药物组合物。

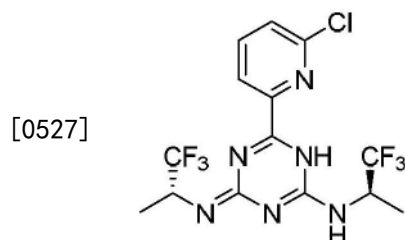
[0522] 155. 一种化合物, 其为:



[0524] 4-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,6-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0525] 或其药学上可接受的盐。

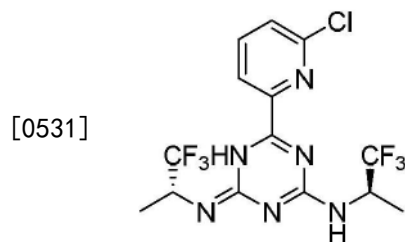
[0526] 156. 一种化合物, 其为:



[0528] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-1,4-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0529] 或其药学上可接受的盐。

[0530] 157. 一种化合物, 其为:

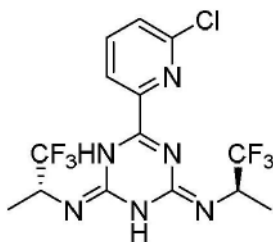


[0532] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亚氨基)-4,5-二氢-1,3,5-三嗪-2-胺;

[0533] 或其药学上可接受的盐。

[0534] 158. 一种化合物, 其为:

[0535]



[0536] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N₂,N₄-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亚胺;

[0537] 或其药学上可接受的盐。

[0538] 159. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的实施方案114-117中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药物赋形剂。

[0539] 160. 一种治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的方法, 该方法包括向患者施用治疗有效量的实施方案1-10和37-44中任一项的共晶体, 实施方案57-62、84-90、103-109和122-128中任一项的结晶形式, 实施方案137-139中任一项的无定形固体分散体, 实施方案11-19和63-71中任一项的药物物质, 实施方案155-158中任一项的化合物或药学上可接受的盐, 或实施方案20-27、45-52、72-79、91-98、110-117、129-136、147-154和159中任一项的药物组合物。

[0540] 161. 实施方案160的方法, 其中该癌症的特征在于存在IDH1突变。

[0541] 162. 实施方案161的方法, 其中该IDH1突变是R132X突变。

[0542] 163. 实施方案161的方法, 其中该IDH1突变是R132H或R132C突变。

[0543] 164. 实施方案161-163中任一项的方法, 其中该IDH1突变导致患者中积累R(-)-2-羟基戊二酸。

[0544] 165. 实施方案160的方法, 其中该癌症的特征在于存在IDH2突变。

[0545] 166. 实施方案165的方法, 其中该IDH2突变是R140X突变。

[0546] 167. 实施方案165的方法, 其中该IDH2突变是R140Q、R140W或R140L突变。

[0547] 168. 实施方案165的方法, 其中该IDH2突变是R172X突变。

[0548] 169. 实施方案165的方法, 其中该IDH2突变是R172K或R172G突变。

[0549] 170. 实施方案165-169中任一项的方法, 其中该IDH2突变导致患者中积累R(-)-2-羟基戊二酸。

[0550] 171. 一种治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1突变和IDH2突变的癌症的方法, 该方法包括向患者施用治疗有效量的实施方案1-10和37-44中任一项的共晶体, 实施方案57-62、84-90、103-109和122-128中任一项的结晶形式, 实施方案137-139中任一项的无定形固体分散体, 实施方案11-19和63-71中任一项的药物物质, 实施方案155-158中任一项的化合物或药学上可接受的盐, 或实施方案20-27、45-52、72-79、91-98、110-117、129-136、147-154和159中任一项的药物组合物。

[0551] 172. 实施方案160-171中任一项的方法, 其中该癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、胆管癌、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、结肠癌和血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0552] 173. 实施方案160-172中任一项的方法, 其中该癌症是神经胶质瘤。

[0553] 174. 实施方案173的方法, 其中该神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。

[0554] 175. 实施方案173或174的方法, 其中该神经胶质瘤是继发性高级别神经胶质瘤, 并且该继发性高级别胶质瘤是成胶质细胞瘤。

[0555] 176. 实施方案160-175中任一项的方法, 其中该癌症是难治性的或复发性的。

[0556] 177. 实施方案160-175中任一项的方法, 其中该癌症是新诊断的或先前未治疗的。

[0557] 178. 实施方案160-177中任一项的方法, 还包括向患者共同施用另外的疗法。

[0558] 179. 实施方案160-178中任一项的方法, 其中该患者先前被施用针对该癌症的癌症疗法。

[0559] 180. 实施方案160-179中任一项的方法, 其中基于式(I)化合物的量, 该共晶体、结晶形式、无定形固体分散体、药物物质、化合物或药学上可接受的盐或药物组合物以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的量每天施用。

[0560] 181. 实施方案160-179中任一项的方法, 其中基于式(I)化合物的量, 该共晶体、结晶形式、无定形固体分散体、药物物质、化合物或药学上可接受的盐或药物组合物以约10mg或约50mg的量每天施用。

[0561] 182. 实施方案160-179中任一项的方法, 其中基于式(I)化合物的量, 该共晶体、结晶形式、无定形固体分散体、药物物质、化合物或药学上可接受的盐或药物组合物以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的量每天施用两次。

[0562] 183. 实施方案160-179中任一项的方法, 其中基于式(I)化合物的量, 该共晶体、结晶形式、无定形固体分散体、药物物质、化合物或药学上可接受的盐或药物组合物以约10mg或约50mg的量每天施用两次。

[0563] 184. 一种化合物, 选自由以下构成的组:

[0564] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0565] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0566] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺;

[0567] (R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇;

[0568] (R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺; 以及

[0569] 6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

[0570] 实施例

[0571] 一般实验说明

[0572] 在以下实施例中, 除非另有说明, 否则试剂(化学品)购自商业渠道(诸如Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI and Shanghai Chemical Reagent Company), 无需进一步纯化即可使用。

[0573] 仪器与方法

[0574] X射线粉末衍射(XRPD)分析。XRPD分析在具有12个自动样品台的PANalytical Empyrean X射线粉末衍射仪或Bruker D8 Advance X射线粉末衍射仪上进行。

[0575] 表2提供了用于PANalytical Empyrean衍射仪上XRPD分析的参数。

[0576] 表2.XRPD参数(PANalytical Empyrean衍射仪)

[0577]	参数	值
	X 射线波长	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 强度比: 0.50
	X 射线管设置	45 kV, 40 mA
	发散狭缝	自动
	扫描模式	连续
	扫描范围 (°2 θ)	3°-40°
	步长 (°2 θ)	0.0170
	扫描速度 (°2 θ /分钟)	约10

[0578] 表3提供了用于Bruker D8 Advance衍射仪上XRPD分析的参数。

[0579] 表3.XRPD参数(Bruker D8 Advance衍射仪)

[0580]	参数	值
	X 射线发生器	Cu, $k-\alpha 1$, ($\lambda = 1.54060$ Å)
	管电流(mA)	40
	主索勒狭缝(度)	2.5
	检测器狭缝(mm)	10.5
	扫描轴	2 θ / θ
	扫描速度(度/分钟)	10
	管电压(kV)	40
[0581]	发散狭缝(mm)	0.60
	次要索勒狭缝(度)	2.5
	抗散射狭缝(mm)	7.1
	步长(度)	0.02
	扫描范围(度)	4-40

[0582] ^1H 和 ^{13}C NMR分析。除非另有说明,否则 ^1H 和 ^{13}C 液体NMR光谱是在Bruker 400MHz NMR光谱仪上收集的。[0583] 动态蒸汽吸附(DVS)分析。DVS通过SMS(表面测量系统)DVS Intrinsic测量。针对LiCl、 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 和KCl的潮解点校准25°C时的相对湿度。用于DVS分析的参数列出在表4中。

[0584] 表4.DVS分析参数

[0585]	参数	值
	温度	25°C
	样品量	10-20mg
	气体和流速	N_2 , 200mL/分钟
	dm/dt	0.002%/分钟
	最小dm/dt稳定时间	10分钟
	最大平衡时间	180分钟
	相对湿度范围	95%-0%-95%

[0586] 高效液相色谱 (HPLC) 分析-方法1。在表5中所述的条件下,执行了本文称为HPLC方法1的梯度反相HPLC程序。

[0587] 表5.HPLC方法1条件

[0588]	色谱柱	Inertsil ODS-3, 4.6 mm X 250 mm, 5 μ m
	柱温	35 $^{\circ}$ C
	流动相 A	0.05% H ₃ PO ₄ 水溶液, v/v
	流动相 B	乙腈/甲醇: 90/10, v/v, 含 0.05% H ₃ PO ₄
	稀释	乙腈/水= 80/20 (v/v)
	流速	1.0 mL/分钟
	检测	220 nm
	进样量	5 μ L
	运行时间	40 分钟
	梯度程序	使用流动相 A (5%-60%)和流动相 B (40%-95%)按照梯度洗脱程序进行分析。

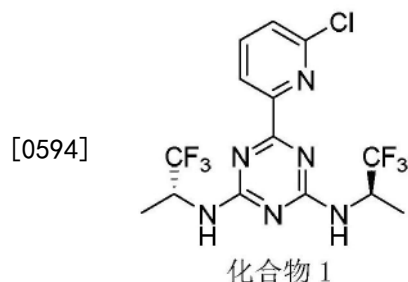
[0589] 高效液相色谱 (HPLC) 分析-方法2。在表6中所述的条件下,执行了本文称为HPLC方法2的等度正相HPLC程序。

[0590] 表6.HPLC方法2条件

[0591]	色谱柱	Chiralpak AD-H, 250x4.6mm, 5 μ m色谱柱
	柱温	40 $^{\circ}$ C
	流动相	正己烷:异丙醇:95:5 (v/v)
	稀释	异丙醇
	流速	0.8mL/分钟
	检测	220nm
	进样量	4 μ L
	运行时间	25分钟

[0592] 实施例1

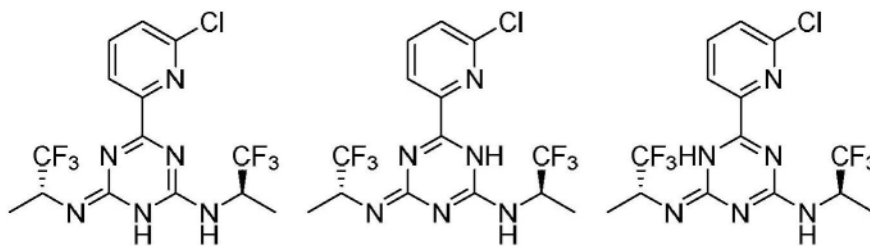
[0593] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)的制备



[0595] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(其在实施例中被作为化合物1)的合成在美国公开号2015/0018328 A1的第[1032]-[1036]段中进行了描述,这些段落通过引用并入本文。

[0596] 在一些条件下,化合物1至少部分以一种或多种互变异构形式存在,包括但不限于以下中的一种或多种:

[0597]



[0598] 如实施例中所用,术语“化合物1”应理解为是指6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺或其任一种或多种互变异构体。前述互变异构体的双键几何形状未确定,因此表示前述互变异构体的化学结构并不旨在意指特定的双键几何形状。

[0599] 通过溶液相¹H、¹³C和¹⁵N NMR光谱确定一种或多种互变异构体的存在。NMR光谱是在配备有五探针和宽带探针的Varian Unity Inova 500MHz NMR光谱仪上收集的。将化合物1的样品溶解在CD₃OD或DMSO-d₆中,并且将¹H和¹³C NMR化学位移参考相应的溶剂峰。使用供应商的“setref”宏指令设置¹⁵N NMR化学位移。

[0600] CD₃OD中化合物1在25°C至85°C的温度范围内的一维¹H NMR光谱示出在图1和图2中。¹H NMR光谱在次甲基区域(4.90至5.40ppm)包括多个共振,这些共振在升高的温度(例如85°C)下合并,这与互变异构现象的存在相一致。

[0601] DMSO-d₆中化合物1的一维¹H NMR光谱(图3)还包括多个-NH(8.21、8.49和8.60ppm)、芳族(8.25和8.35ppm)和次甲基(4.94和5.11ppm)共振,在没有互变异构现象的情况下,这些共振会显示为单次共振。

[0602] DMSO-d₆中化合物1的一维¹³C NMR光谱(图4)还包括多个共振,在没有互变异构现象的情况下,这些共振会显示为单次共振。例如,该光谱包括对应于次甲基碳的两个共振(46.8和47.1ppm)。

[0603] DMSO-d₆中化合物1的一维NOE增强的¹⁵N NMR光谱(图5)还包括多个共振,在没有互变异构现象的情况下,这些共振会显示为单次共振。例如,该光谱包括对应于-NH基团的三个共振(-285.0、-284.9和-284.4ppm)。

[0604] 实施例2

[0605] (R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2)的制备

[0606]

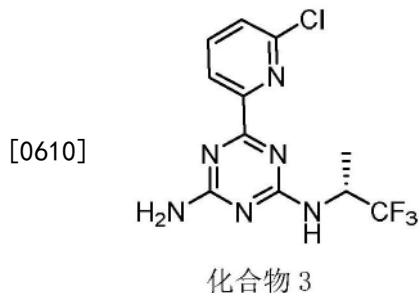


[0607] 向3L三颈圆底烧瓶中装入2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(120g, 458.9mmol,其合成在美国公开号2015/0018328 A1的第[1034]段中进行了描述)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(72g, 481.5mmol)和1,4-二噁烷(960mL)。在低于30°C下向该混合物中滴加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(303mL, 1.735mol),并将所得混合物在45°C搅拌2h。将反

应混合物在真空下浓缩。向残留物中添加水(1L)和乙酸乙酯(1L)。分离各层,并将有机层用水(1L x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法纯化,得到(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 135g),产率87%。LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6mm 色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1)=338。¹H NMR (CDCl₃) δ8.38-8.28 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.05-5.73 (m, 1H), 5.09-4.87 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 3H) ppm。

[0608] 实施例3

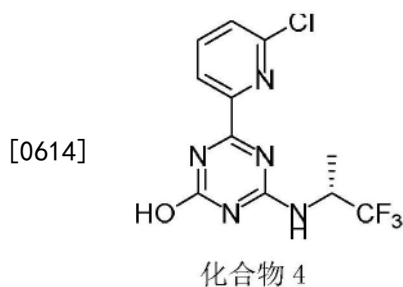
[0609] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3)的制备



[0611] 向(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 20g, 59.2mmol)和四氢呋喃(THF) (100mL)的混合物中添加氢氧化铵(NH₄OH) (40mL)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。向混合物中添加水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)。分离各层,并将有机层用水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残留物质从乙醇(36mL)和正庚烷(36mL)中重结晶,得到呈白色固体的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3, 10.2g),产率54%。LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6mm 色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1)=319。¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.33-8.00 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.40-7.21 (m, 2H), 5.13-4.86 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) ppm。

[0612] 实施例4

[0613] (R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4)的制备

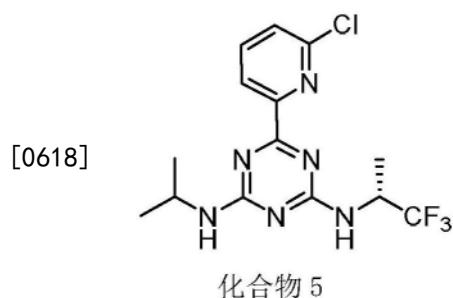


[0615] 在25℃下向1L三颈圆底烧瓶中装入(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 20g, 59.2mmol)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP) (200mL)、乙酸钠(24g, 292.6mmol)和乙酸(7.2g, 119.9mmol)。将反应混合物在100℃下加热4h。将反应混合物冷却至室温,并添加水(1L)和二氯甲烷(DCM) (400mL)。分离各层,并将有机层用水(200mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法

纯化,然后在乙酸乙酯(30mL)中研磨,得到呈白色固体的(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4,10.4g),产率55%。LC-MS (Chromolith SpeedROD,RP-18e,50*4.6mm色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1)=320。¹H NMR(DMSO-d₆) δ11.85(br.s,1H),8.78-8.13(m,3H),7.84(d,1H),5.16-4.86(m,1H),1.34(d,3H)ppm。

[0616] 实施例5

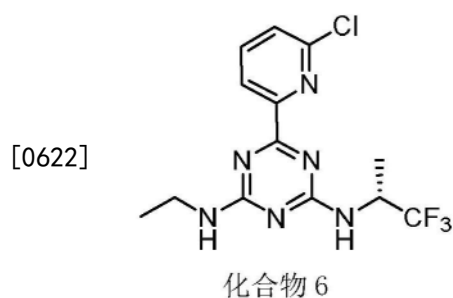
[0617] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5)的制备



[0619] 向(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2,30g,88.7mmol)和四氢呋喃(THF)(100mL)的混合物中添加异丙胺(15.3mL,186.4mmol)。将反应混合物在15-20℃下搅拌过夜,然后在真空下浓缩。残留物质从乙酸乙酯(70mL)和正庚烷(140mL)中重结晶,得到呈白色固体的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5,20.4g),产率64%。LC-MS (Chromolith SpeedROD,RP-18e,50*4.6mm色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1)=361。¹H NMR(CDCl₃) δ8.25-8.19(m,1H),7.72-7.68(m,1H),7.38(d,1H),5.39-5.33(m,2H),5.03-4.86(m,1H),4.15-4.08(m,1H),1.35-1.29(m,3H),1.19-1.17(m,6H)ppm。

[0620] 实施例6

[0621] (R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6)的制备



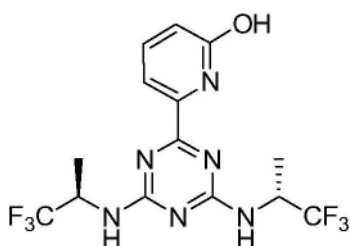
[0623] 向(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2,30g,88.7mmol)和四氢呋喃(THF)(100mL)的混合物中添加乙胺(12g,65%-70%的水溶液)。将反应混合物在15-20℃下搅拌过夜,然后在真空下浓缩。残留物质从乙酸乙酯(70mL)和正庚烷(140mL)中重结晶,得到呈白色固体的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6,20.2g),产率65%。LC-MS (Chromolith SpeedROD,RP-18e,50*4.6mm色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1)=347。¹H NMR(CDCl₃) δ8.25-8.19(m,1H),7.72-7.68(m,1H),7.38(d,1H),5.52-5.16(m,2H),

4.94-4.88 (m, 1H), 3.54-3.35 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 3H) ppm。

[0624] 实施例7

[0625] 6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇(化合物7)的制备

[0626]



化合物 7

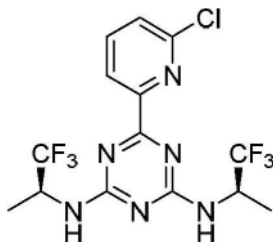
[0627] 在15-20℃下向甲醇钠(CH₃ONa) (150mL, 30wt %的甲醇溶液)的溶液中分批添加6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1, 30g, 72.3mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌4h。然后将反应混合物冷却至室温,并倒入低于10℃的冰水(300mL)中。向反应混合物中添加二氯甲烷(DCM) (500mL)。分离各层,并将有机层用水(200mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(27g),产率90%。¹H NMR(DMSO-d₆) δ8.31-8.12 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (m, 6H) ppm。

[0628] 将6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(20g, 48.7mmol)的溴化氢(HBr) (200mL, 40wt %的水溶液)溶液在100℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,添加水(1L),并添加氢氧化钠(1N水溶液)以将pH调节至7。过滤所得浆液,并将固体溶解在乙酸乙酯(200mL)中。将有机层用水(200mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的6-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇(化合物7, 18g),产率93%。LC-MS(Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6mm色谱柱,在5分钟内洗脱水/CH₃CN)发现(M+1) = 397。¹H NMR(DMSO-d₆) δ11.32 (br. s, 1H), 8.48-8.00 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.66-5.45 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 1.30 (m, 6H) ppm。

[0629] 实施例8

[0630] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物8)的制备

[0631]



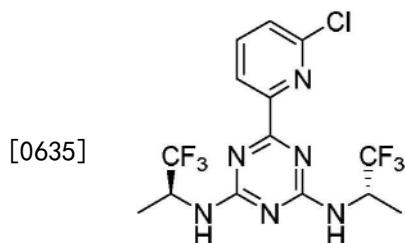
化合物 8

[0632] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(其在实施例中被称作化合物8)的合成在美国公开号2015/

0018328A1的第[1032]-[1034]、[1037]和[1040]-[1041]段中进行了描述,这些段落通过引用并入本文。

[0633] 实施例9

[0634] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物9)的制备

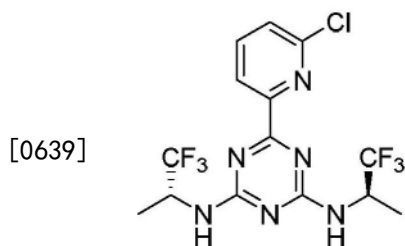


化合物 9

[0636] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(其在实施例中被称作化合物9)的合成在美国公开号2015/0018328 A1的第[1032]-[1034]和[1037]-[1039]段中进行了描述,这些段落通过引用并入本文。

[0637] 实施例10

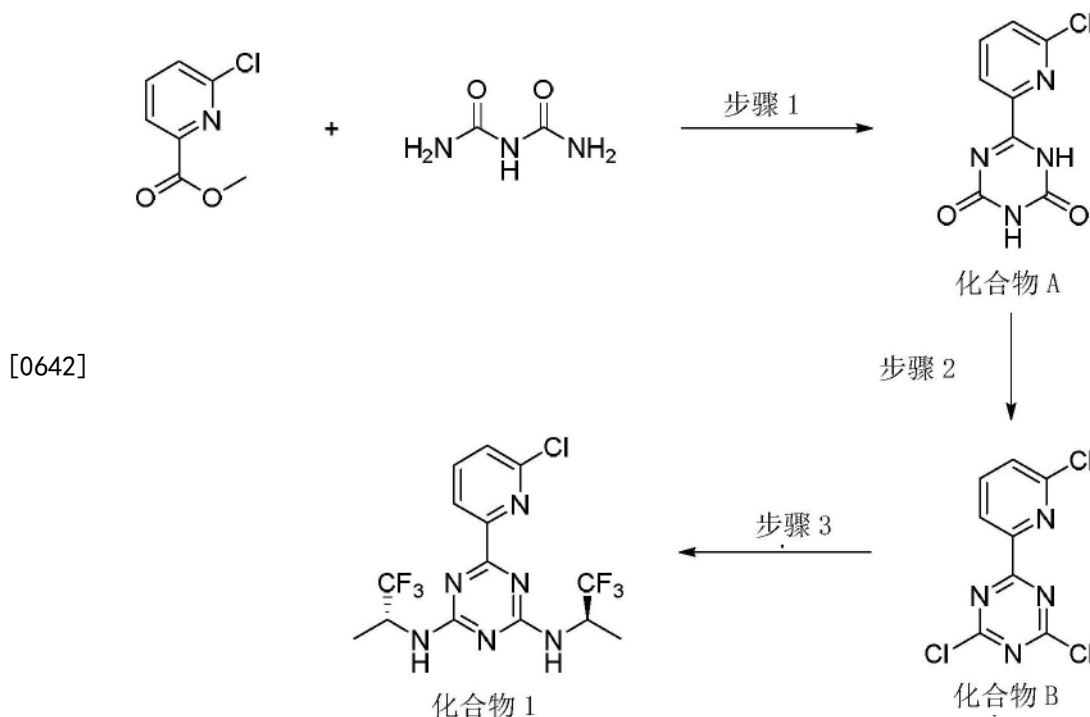
[0638] 6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)的替代制备



化合物 1

[0640] 方案1中描述了化合物1的替代制备。

[0641] 方案1. 化合物1的替代制备



[0643] 步骤1: 6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(化合物A)的制备。

[0644] 在2000L反应器中装入乙醇(344kg)、6-氯吡啶甲酸甲酯(20.1kg, 117.1mol)和缩二脲(2-亚氨基二碳二酰胺)(14.85kg, 140.5mol)。将所得混合物加热至30-35℃,并在该温度下搅拌30-60分钟,此时添加原甲酸三甲酯(15.4kg, 140.5mol)和三氟乙酸(1.4kg, 12.3mol)。将所得混合物加热至50-55℃,在该温度下搅拌2小时,然后冷却至25-30℃。添加水(200kg),并通过添加HCl(35%的水溶液)将pH调节至≤1。将混合物在30-35℃下搅拌2-4小时,然后过滤。将湿滤饼用60%乙醇水溶液(185kg)洗涤,并转移回反应器中。添加二氯甲烷(213kg),并将所得混合物在25-30℃下搅拌2-3小时,然后过滤。将湿滤饼用二氯甲烷(40kg)洗涤,并在45-50℃下真空干燥40-80小时,得到粗化合物A(11.7kg)。

[0645] 将粗化合物A(11.5kg)和DMSO(250kg)添加到2000L反应器中,并将所得混合物在25-30℃下搅拌2-4小时,然后过滤。将湿滤饼用水(38kg)洗涤,然后将滤饼转移回反应器中。向反应器中添加水(227kg),并将所得混合物在25-30℃下搅拌30-60分钟,然后过滤。将湿滤饼用水(50kg)洗涤,并在45-50℃下真空干燥30-60小时,得到化合物A(9.05kg)。

[0646] 步骤2: 2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(化合物B)的制备。

[0647] 在250L反应器中装入化合物A(8.9kg, 39.7mol)、苄基三乙基氯化铵(19.0kg, 79.4mol)和POCl₃(37.0kg, 238.2mol)。将所得混合物在95-105℃下搅拌18-24小时,冷却至30-40℃,并减压浓缩至18-36L。添加乙酸乙酯(3x53.0kg),并将所得溶液减压浓缩至18-36L。添加另外的乙酸乙酯(112.0kg),并将所得混合物冷却至10-20℃。

[0648] 在1000L反应器中装入Na₂HPO₄(6.6kg)、NaH₂PO₄·2H₂O(20.0kg)和工艺用水(98.0kg),并将混合物冷却至0-15℃。将250L反应器中的溶液转移到1000L反应器中。将乙酸乙酯(26kg)装入250L反应器中,并转移至1000L反应器中。将所得溶液在15-25℃下搅拌2-4小时,然后静置30-60分钟。分离各层,并将有机层用氯化钠水溶液洗涤三次。将乙酸乙酯(133.0kg)添加到有机层中,并将所得溶液通过筒式过滤器转移至单独的反应器中。将该溶液减压浓缩至1-2体积,添加另外的乙酸乙酯(54.0kg),并将该溶液再次减压浓缩至1-2

体积。在2-3小时内添加正庚烷(2x50.0kg),并将所得混合物搅拌1-2小时,然后在每次添加正庚烷后减压浓缩至3-5体积。然后将混合物过滤,并将湿滤饼加回到反应器中,用正庚烷(40.0kg)制成浆液,并过滤。将湿滤饼在过滤器中于20-30°C下干燥10-15小时,得到化合物B(9.4kg)。

[0649] 步骤3:6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)的制备。

[0650] 在300L反应器中装入化合物B(7.3kg,27.9mol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(9.7kg,64.2mol)和N-甲基-2-吡咯烷酮(44.4kg)。将反应混合物冷却至10-25°C,并在约1小时内添加二异丙基乙胺(17.0kg,128.4mol)。将混合物在10-20°C下搅拌约10分钟,在45-55°C下搅拌约1-2小时,在95-105°C下搅拌约20小时,然后冷却至45-55°C。在约1小时内滴加工艺用水(4kg),并将所得溶液转移至500L反应器中,用N-甲基-2-吡咯烷酮(2kg)洗涤。在约3小时内于45-55°C下滴加另外的工艺用水(34.0kg),并将所得混合物在20-30°C下搅拌约3.5小时。添加另外的工艺用水(7.4kg),并将所得混合物离心,用工艺用水(9kg)洗涤。将湿滤饼用工艺用水(89kg)制成浆液,将所得浆液离心,用工艺用水(21kg)洗涤。将湿滤饼转移回500L反应器中,并添加乙腈(2x133kg)。将所得溶液减压浓缩至3-5体积,并添加碳(1.1kg)和硅藻土(6.0kg)。过滤混合物,用乙腈(37kg)洗涤,并将滤液通过筒式过滤器转移至100L反应器中。将该溶液减压浓缩至5-5.5体积,并通过筒式过滤器在2-3小时内滴加纯净水(55kg)。将混合物在20-30°C下搅拌2-5小时,并通过筒式过滤器在1小时内滴加另外的纯净水(4kg)。过滤混合物,用乙腈/水(15kg,1:1)洗涤,并将湿滤饼在50-60°C下干燥20-80小时,得到化合物1(8.38kg)。

[0651] 实施例11

[0652] 化合物1的柠檬酸共晶体A型的制备与表征

[0653] 在20mL小瓶中装入1.02g的化合物1和508.0mg的柠檬酸一水合物,并添加乙腈(20mL)。将所得溶液在室温(20-25°C)下搅拌24小时,在此期间形成沉淀。通过布氏漏斗过滤所收集的沉淀物,并将固体在室温下干燥15.5小时,得到化合物1的柠檬酸共晶体A型。通过XRPD、¹H NMR、DSC、TGA和DVS分析对该共晶体进行分析。

[0654] 在PANalytical Empyrean衍射仪上以反射模式获得的共晶体的XRPD图示出在图6中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表7中。

[0655] 表7. 柠檬酸共晶体A型的XRPD峰

	位置[°2θ]	峰高[计数]	相对强度[%]
	3.3	320.80	5.09
	5.8	6307.39	100.00
	8.0	147.68	2.34
	8.6	424.08	6.72
	9.1	322.42	5.11
	11.3	289.23	4.59
	11.5	340.65	5.40
	12.6	294.33	4.67
	13.2	169.35	2.68
	14.3	101.97	1.62
	15.2	124.86	1.98
	15.9	923.05	14.63
	16.8	140.87	2.23
	17.4	297.53	4.72
	18.2	531.02	8.42
[0656]	18.8	198.90	3.15
	19.3	1544.98	24.49
	20.2	80.24	1.27
	21.2	609.69	9.67
	22.6	1088.07	17.25
	23.1	3138.13	49.75
	23.9	86.31	1.37
	25.3	86.80	1.38
	25.5	95.20	1.51
	27.5	38.04	0.60
	28.2	320.14	5.08
	29.0	248.48	3.94
	30.7	45.88	0.73
	32.0	19.96	0.32
	34.0	72.44	1.15
	34.9	123.55	1.96
	36.2	42.49	0.67
[0657]	38.3	75.74	1.20
	39.1	49.74	0.79

[0658] 在 CD_3OD 中获得的共晶体的 ^1H NMR光谱示出在图7中。 ^1H NMR光谱的峰积分表明,化合物1与柠檬酸之间的摩尔比为1:0.5。部分 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.46-8.42 (m, 1H) , 8.00-7.95 (m, 1H) , 7.63-7.61 (m, 1H) , 2.93 (d, J=16Hz, 1H) , 2.81 (d, J=16Hz, 1H) ppm。

[0659] 该共晶体的DSC和TGA热谱图示出在图8中。DSC分析是使用TA Instruments Q2000 DSC在卷曲铝盘中进行的。针对钢的熔化对温度和热流进行校准。使用 N_2 作为吹扫气体,在

从室温到所需温度的温度范围内,以每分钟10℃的升温速率进行DSC分析。使用TA Instruments Q5000 TGA,以N₂作为吹扫气体,在敞开的铝盘中以10℃/min的速度从室温升温至所需温度进行TGA。DSC热谱图包括起始温度为171.5℃的吸热峰。TGA热谱图表明,在高达120℃时有3.5%的重量损失。

[0660] 共晶体的吸湿性是通过DVS分析在25℃、0%-95%的相对湿度范围内确定的。DVS等温线图在图9中示出,指示在80%的相对湿度下吸水量为0.5%,这表明柠檬酸共晶体略有吸湿性。在DVS分析之后对剩余物质进行XRPD分析,确认没有发生形式变化。

[0661] 实施例12

[0662] 化合物1的柠檬酸共晶体A型的单晶X射线衍射分析

[0663] 通过缓慢冷却化合物1和无水柠檬酸在正丁醇/庚烷(1/3,v/v)中的溶液,获得适合于结构确定的柠檬酸共晶体A型单晶。实验详情如下:称取12.5mg化合物1和6.1mg无水柠檬酸放入3mL小瓶中。向小瓶中添加1.2mL溶剂(正丁醇/庚烷,1/3v/v),并将混合物在45℃下平衡以形成悬浮液,然后将其过滤(0.45μm PTFE膜)到两个3-mL小瓶中。将柠檬酸共晶体A型的晶种添加到饱和溶液中,然后将其以0.01℃/min的速度从45℃冷却至5℃(持续4000分钟)。五天后,得到柠檬酸共晶体A型的针状晶体。

[0664] 使用Bruker D8 ADVANCE衍射仪(Mo K α 辐射, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 在290(2)K下收集X射线强度数据。使用SHELXTL (Sheldrick G M.A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, 2008, 64:112—122) 和OLEX2 (O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard and H. Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341) 进行直接方法结构求解、差分傅立叶计算和针对F2的全矩阵最小二乘法优化。分子图谱由Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, 1999, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 和Mercury (Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457) 形成。

[0665] 成功解决了柠檬酸共晶体A型的单晶结构。晶体数据和结构优化列出在表8中。晶体结构的ORTEP图示出在图10中,晶胞示出在图11中。在该晶体结构中,化合物1:柠檬酸:H₂O的摩尔比为2:1:1。每个晶胞有四个分子:化合物1、两个柠檬酸分子和两个水分子。

[0666] 表8. 柠檬酸共晶体A型单晶的晶体数据和结构优化

[0667]

识别码	CP8338A	
经验式	$C_{34}H_{36}Cl_2F_{12}N_{12}O_8$	
式重量	1039.65	
温度	290(2) K	
波长	0.71073 Å	
晶系, 空间群	三斜晶系	<i>P</i> 1
晶胞尺寸	$a = 6.8548(10)$ Å $b = 16.148(2)$ Å $c = 21.388(3)$ Å	$\alpha = 76.223(4)$ 度 $\beta = 89.131(4)$ 度 $\gamma = 79.087(4)$ 度
体积	2256.7(6) Å ³	
<i>Z</i> , 计算密度	2	1.530 Mg/m ³
吸收系数	0.255 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	1060	
晶体大小	0.23 x 0.16 x 0.13 mm ³	
数据收集的 θ 范围	2.59- 25.06 度	
极限指数	$-8 \leq h \leq 8$ $-19 \leq k \leq 19$ $-25 \leq l \leq 25$	
所收集的反射/唯一	46324 / 14971 [<i>R</i> (int) = 0.0442]	
完整性	97.9 %	
优化方法	针对 <i>F</i> ² 的全矩阵最小二乘法	
数据/约束/参数	14971 / 52 / 881	
<i>R</i> ² 的拟合优度	1.153	
最终 <i>R</i> 指数 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.1214	<i>wR</i> ₂ = 0.2825
最大差异 峰和孔	0.845 和 -0.834 e·Å ⁻³	
绝对结构参数	0.40(14)	

[0668] 实施例13

[0669] 化合物1的马来酸共晶体A型的制备与表征

[0670] 将化合物1 (100.4mg) 和马来酸 (28.3mg) 溶解在丙酮 (2.0mL) 中, 并将所得溶液在室温下搅拌一天, 在此期间形成沉淀。分离沉淀物, 并在室温下风干, 得到化合物1的马来酸共晶体A型。通过XRPD、¹H NMR、DSC、TGA和DVS分析对该共晶体进行分析。

[0671] 在PANalytical Empyrean衍射仪上以反射模式获得的共晶体的XRPD图示出在图12中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表9中。

[0672] 表9. 马来酸共晶体A型的XRPD峰

[0673]

位置 [°2 θ]	峰高 [计数]	相对强度 [%]
5.9	1016.70	96.62
8.1	1052.24	100.00
8.8	50.23	4.77
12.2	128.67	12.23

13.4	177.56	16.87
14.1	187.79	17.85
14.6	145.97	13.87
15.0	365.04	34.69
15.2	384.90	36.58
16.9	314.16	29.86
17.8	750.78	71.35
18.5	694.00	65.96
19.5	136.27	12.95
20.3	85.97	8.17
21.1	228.41	21.71
21.8	191.44	18.19
22.7	145.37	13.82
23.4	294.84	28.02
24.7	89.70	8.52
26.1	146.52	13.93
26.4	180.26	17.13
26.9	230.07	21.87
28.2	218.34	20.75
29.0	98.38	9.35
36.9	26.92	2.56

[0674] 在 CD_3OD 中获得的共晶体的 ^1H NMR光谱示出在图13中。 ^1H NMR光谱的峰积分表明, 化合物1与马来酸之间的摩尔比为约1:1.1, 这表明该共晶体中化合物1与马来酸的比例为1:1。部分 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 6.31 (s, 2H)。

[0675] 该共晶体的DSC和TGA热谱图示出在图14中。DSC分析是使用TA Instruments Q2000 DSC在卷曲铝盘中进行的。针对钢的熔化对温度和热流进行校准。使用 N_2 作为吹扫气体, 在从室温到所需温度的温度范围内, 以每分钟 10°C 的升温速率进行DSC分析。使用TA Instruments Q5000 TGA, 以 N_2 作为吹扫气体, 在敞开的铝盘中以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速度从室温升温至所需温度进行TGA。DSC热谱图包括起始温度为 91.2°C 和 128.4°C 的两个吸热峰。TGA热谱图表明, 在高达 115°C 时有2.5%的重量损失。

[0676] 共晶体的吸湿性是通过DVS分析在 25°C 、0% - 95%的相对湿度范围内确定的。DVS等温线图在图15中示出, 指示在80%的相对湿度下吸水量为2.0%, 这表明马来酸共晶体略有吸湿性。在DVS分析之后对剩余物质进行XRPD分析, 确认没有发生形式变化。

[0677] 实施例14

[0678] 化合物1的柠檬酸共晶体A型的制备与表征

[0679] 在100L反应器中装入1.5kg (7.9mol) 无水柠檬酸和31.0kg丙酮。将混合物在 $20-30^\circ\text{C}$ 下搅拌直至柠檬酸完全溶解 (~ 30-90分钟), 然后将所得溶液转移至500L反应器中。用另外的5.0kg丙酮洗涤100L反应器, 然后将其添加到500L反应器中。将如实施例10中所述制备

的化合物1 (6.73kg, 16.2mol) 添加到反应器中, 并将混合物在20-30°C下搅拌直至化合物1完全溶解 (~1h)。在20-30°C下再搅拌1-2小时后, 将75.0g纯净水添加到反应器中。在1小时内将正庚烷 (13.0kg) 添加到反应器中, 然后添加柠檬酸共晶体A型的晶种 (46g)。将混合物在20-30°C下搅拌1-2小时, 然后在2-4小时内添加另外的正庚烷 (104.0kg)。

[0680] 将所得混合物在20-30°C下再搅拌2-3小时, 然后将反应器冷却至10-20°C。将混合物在10-20°C下湿磨 (7900rpm)。将混合物过滤, 并将滤饼用7kg的丙酮/正庚烷溶液 (7体积/25体积) 洗涤, 然后在≤30°C下干燥10-20小时, 得到7.15kg柠檬酸共晶体A型。所分离的共晶体通过元素分析、¹H NMR分析、¹³C NMR分析、FTIR分析、紫外/可见光谱、XRPD分析、DSC分析、TGA分析和HPLC分析进行表征。

[0681] 该共晶体的元素分析结果记录在表10中。基于化合物1:柠檬酸:H₂O的2:1:1摩尔比, 所测得的元素组成与根据化学式C₃₄H₃₆Cl₂F₁₂N₁₂O₈所确定的理论组成一致。

[0682] 表10. 柠檬酸共晶体A型的元素分析

	元素	理论	观测
[0683]	碳	39.28%	39.10%
	氢	3.49%	3.54%
[0684]	氮	16.17%	15.64%

[0685] 在CD₃OD中获得的共晶体的¹H和¹³C NMR光谱分别示出在图16和图17中。¹H NMR光谱的峰积分表明, 化合物1与柠檬酸之间的摩尔比为1:0.5。部分¹H NMR (CD₃OD) δ8.43-8.40 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 2.91 (d, J=16Hz, 1H), 2.79 (d, J=16Hz, 1H) ppm。

[0686] 在Nicolet IS10 FTIR光谱仪上获得的共晶体的FTIR光谱示出在图18中。使用衰减全反射附件在固体材料上获得FTIR光谱。光谱包括在1653、1590、1549、1271和1143cm⁻¹处的带。

[0687] 在Agilent 8453分光光度计上以在乙腈中5.2μg/mL的浓度获得的共晶体的UV/可见光谱示出在图19中。该光谱具有在204nm、216nm和281nm处的最大值吸收带。

[0688] 于室温下在Bruker D8 Advance衍射仪上以反射模式获得的共晶体的XRPD图示出在图20中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表11中。

[0689] 表11. 柠檬酸共晶体A型的XRPD峰

[0690]

位置[°2 θ]	峰高[计数]	相对强度[%]
5.7	41917	100.0
6.1	355	0.8
7.8	323	0.8
8.4	1348	3.2
9.0	1084	2.6
11.3	1059	2.5
11.4	1144	2.7
12.5	983	2.3
13.1	477	1.1
13.6	249	0.6
13.8	173	0.4
14.2	579	1.4
15.1	317	0.8
15.8	3288	7.8
16.3	90.6	0.2
16.7	441	1.1
17.2	1104	2.6
18.1	1502	3.6
18.7	866	2.1
19.2	4667	11.1
20.1	300	0.7

[0691]	21.1	1689	4.0
	21.7	97.3	0.2
	22.5	4164	9.9
	23.0	12972	30.9
	23.8	174	0.4
	24.7	212	0.5
	24.7	173	0.4
	25.2	140	0.3
	25.4	308	0.7
	25.9	242	0.6
	26.4	159	0.4
	26.7	223	0.5
	27.4	217	0.5
	28.1	1306	3.1
	28.8	777	1.9
	29.9	164	0.4
	30.6	190	0.5
	30.9	74.2	0.2
	31.5	66.7	0.2
	32.0	89.3	0.2
	33.8	250	0.6
	34.2	203	0.5
	34.8	423	1.0
	35.3	96.6	0.2
	36.2	216	0.5
	36.6	107	0.3
	37.2	53.6	0.1
	38.0	145	0.3
	38.1	212	0.5
	39.0	242	0.6
	39.6	89.9	0.2

[0692] 该共晶体的DSC热谱图示出在图21中。DSC分析在TA Q20 DSC仪器上以10.0°C/分钟的升温速率进行,并使用N₂作为吹扫气体。该热谱图包括起始温度为170.6°C和峰值温度为173.0°C的吸热峰。

[0693] 该共晶体的TGA曲线示出在图22中。TGA在TA Q5000 IR TGA系统上以10°C/min的升温速率进行,并使用N₂作为吹扫气体。该共晶体在高达136.06°C时表现出1.692%的重量损失。在约165°C以上观察到快速的重量损失,这被认为是分解引起的。

[0694] 通过HPLC分析(方法1)确定共晶体的纯度分布。化合物2-7的浓度(w/w%)和总杂质记录在表12中。基于化合物1-7的相对响应因子为1的假设,通过HPLC峰面积确定浓度(w/w%)。表12中记录的每种化合物的浓度(w/w%)反映了归属于该化合物的HPLC峰面积,其为

归属于化合物1和任何有机杂质的总峰面积的百分比。表12中记录的总杂质的浓度(w/w%)反映了归属于有机杂质(化合物2-7)的总HPLC峰面积,其为归属于化合物1和任何有机杂质的总峰面积的百分比。在HPLC方法1的条件下,化合物1(化合物8和9)的立体异构体与化合物1共洗脱,因此不包括在总杂质的浓度中。

[0695] 表12. 通过HPLC方法1对柠檬酸共晶体的批次分析

[0696]	化合物	结果 (w/w%)
	化合物3	未检测到
	化合物4	<0.05 %
	化合物6	<0.05 %
	化合物5	0.12 %
	化合物7	<0.05 %
	化合物2	<0.05 %
	总杂质	0.12 %

[0697] 通过HPLC分析(方法2)确定共晶体的立体化学纯度。化合物8和9的浓度(w/w%)记录在表13中。基于化合物1、8和9的相对响应因子为1的假设,通过HPLC峰面积确定浓度(w/w%)。表13中记录的化合物8和9的浓度(w/w%)反映了归属于该化合物的HPLC峰面积,其为归属于化合物1、8和9的总峰面积的百分比。

[0698] 表13. 通过HPLC方法2对柠檬酸共晶体的批次分析

[0699]	化合物	结果 (w/w%)
	化合物8	0.33 %
	化合物9	<0.05 %

[0700] 实施例15

[0701] 化合物1的柠檬酸共晶体A型的制备

[0702] 向30L反应器(反应器1)中装入1.2kg化合物1(2.9mol)和1.87kg丙酮,并将所得混合物在25-28℃下搅拌0.5小时。向第二反应器(反应器2)中装入297.9g柠檬酸一水合物(1.42mol)和674g丙酮,并将所得混合物在25-28℃下搅拌0.5小时。在37-43℃下将反应器2中的一半内容物转移到反应器1中,然后将柠檬酸共晶体A型的晶种(6g)添加到反应器1中。将反应器1中的所得混合物在37-43℃下搅拌1.5小时。于37-43℃下在0.5-1.5小时内将反应器2的剩余内容物转移到反应器1中,然后于37-43℃下在2.5小时内将正庚烷(6690g)添加到反应器1中。在2.5小时内将反应器1冷却至8-12℃,并在8-12℃下继续搅拌1-3小时。

[0703] 然后将反应器1中的反应混合物在氮气下过滤,并将滤饼用2800mL的丙酮/正庚烷溶液(1/3v/v)洗涤。将滤饼在25-30℃下真空干燥16-48小时,得到1430g呈白色固体的柠檬酸共晶体A型。

[0704] 实施例16

[0705] 化合物1的游离形式A型的制备与表征

[0706] 将如实施例10所述制备的化合物1(450.0g)在70-80℃下溶解在1.0L乙酸乙酯中。于70-80℃下在2小时内将4.0L正庚烷滴加到溶液中。将混合物在3小时内冷却至0-10℃,然后在0-10℃下搅拌16小时。过滤所得悬浮液,并将湿滤饼在40-45℃下干燥16小时,得到400g结晶游离形式A型的干滤饼。所分离的结晶材料通过元素分析、XRPD分析、DSC分析、TGA

分析和HPLC分析来表征。

[0707] 元素分析结果记录在表14中。所测得的元素组成与根据化学式 $C_{14}H_{13}ClF_6N_6$ 所确定的理论组成一致。

[0708] 表14. 游离形式A型的元素分析

[0709]	元素	观测
	碳	40.42
	氢	3.322
	氮	19.70

[0710] 于室温下在Bruker D8 Advance衍射仪上以反射模式获得的游离形式A型的XRPD图示出在图23中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表15中。

[0711] 表15. 游离形式A型的XRPD峰

	位置[°2θ]	峰高[计数]	相对强度[%]
	5.8	268	4.2
	7.8	124	2.0
	8.4	642	10.1
	9.3	298	4.7
[0712]	9.8	1213	19.1
	11.0	247	3.9
	11.7	3674	58.0
	12.8	1736	27.4
	14.2	2609	41.2
	15.7	309	4.9

[0713]

16.1	943	14.9
16.5	538	8.5
17.5	609	9.6
17.8	6336	100.0
18.2	379	6.0
18.8	1056	16.7
19.0	325	5.1
19.5	817	12.9
19.8	1553	24.5
20.0	926	14.6
20.7	2288	36.1
21.8	3273	51.7
22.2	1281	20.2
22.8	500	7.9
23.1	381	6.0
23.6	804	12.7
24.1	337	5.3
24.7	707	11.2
25.0	1517	23.9
25.6	209	3.3
26.0	282	4.4
26.2	243	3.8
26.8	592	9.3
27.4	305	4.8
27.8	290	4.6
27.9	383	6.0
28.2	249	3.9
28.5	455	7.2
28.9	373	5.9
29.9	137	2.2
30.5	106	1.7
31.0	408	6.4
31.1	518	8.2
32.1	105	1.7
32.3	158	2.5
33.0	186	2.9
33.5	66	1.0
33.9	118	1.9
34.0	275	4.3

[0714]	34.4	78	1.2
	35.1	54	0.9
	36.3	122	1.9
	36.8	103	1.6
	37.3	56	0.9
	38.8	58	0.9
	39.4	86	1.4
	39.4	76	1.2

[0715] 游离形式A型的DSC热谱图示出在图24中。DSC分析在TA Q20 DSC仪器上以10.0°C/分钟的升温速率进行,并使用N₂作为吹扫气体。该热谱图包括起始温度为221.9°C和峰值温度为223.1°C的吸热峰。

[0716] 游离形式A型的TGA曲线示出在图25中。TGA在TA Q5000 IR TGA系统上以10°C/min的升温速率进行,并使用N₂作为吹扫气体。该曲线反映出0.011%的重量损失。

[0717] 通过HPLC分析(方法1)确定游离形式A型的纯度。化合物2-7的浓度(w/w%)和总杂质记录在表16中。基于化合物1-7的相对响应因子为1的假设,通过HPLC峰面积确定浓度(w/w%)。表16中记录的每种化合物的浓度(w/w%)反映了归属于该化合物的HPLC峰面积,其为归属于化合物1和任何有机杂质的总峰面积的百分比。表16中记录的总杂质的浓度(w/w%)反映了归属于有机杂质(化合物2-7)的总HPLC峰面积,其为归属于化合物1和任何有机杂质的总峰面积的百分比。在HPLC方法1的条件下,化合物1(化合物8和9)的立体异构体与化合物1共洗脱,因此不包括在总杂质的浓度中。

[0718] 表16.通过HPLC方法1对游离形式A型的批次分析

[0719]	化合物	结果(w/w%)
	化合物3	
	化合物4	
	化合物6	0.05%
	化合物5	0.12%
	化合物7	
	化合物2	0.10%
	总杂质	0.27%

[0720] 通过HPLC分析(方法2)确定游离形式A型的立体化学纯度。化合物8和9的浓度(w/w%)记录在表17中。基于化合物1、8和9的相对响应因子为1的假设,通过HPLC峰面积确定浓度(w/w%)。表17中记录的化合物8和9的浓度反映了归属于该化合物的HPLC峰面积,其为归属于化合物1、8和9的总峰面积的百分比。

[0721] 表17.通过HPLC方法2对游离形式A型的批次分析

[0722]	化合物	结果(w/w%)
	化合物8	0.33%
	化合物9	未检测到

[0723] 实施例17

[0724] 化合物1的游离形式A型的单晶X射线衍射分析

[0725] 通过缓慢蒸发,从二氯甲烷和甲苯的混合物中重结晶化合物1的单种无色针状晶体。

[0726] 选择合适的晶体 ($0.55 \times 0.17 \times 0.11 \text{ mm}^3$) 并将其安装在带有巴拉东油 (paratone oil) 的尼龙环上。使用配备有Oxford Cryosystems低温设备的Bruker APEX-II CCD衍射仪在 $T=173(2) \text{ K}$ 下运行收集数据。

[0727] 使用CuK α 辐射(密封管,40kV,30mA)使用每帧 1.00° 的 ω 和 Φ 扫描30.00s来测量数据。运行和图像的总数是基于COSMO程序(BRUKER,V1.61,2009)的策略计算得出的。实际达到的分辨率为 $\Theta = 72.008$ 。

[0728] 使用SAINT(Bruker,V8.34A,2013)软件检索晶胞参数,并使用SAINT(Bruker,V8.34A,2013)对9424次反射(观察到的34次反射)进行精确测定。

[0729] 使用SAINT(Bruker,V8.34A,2013)软件进行数据缩减,该软件可校正洛仑兹极化。最终完整性 Θ (总共100.00)为72.008。该材料的吸收系数(MU)为2.490,最小和最大透射率分别为0.5542和0.7536。

[0730] 该结构通过使用ShelXS(Sheldrick G M.A short history of SHELX.Acta Crystallogr A,2008,64:112—122)结构求解程序的直接方法解析,并通过使用XL(Sheldrick G M.A short history of SHELX.Acta Crystallogr A,2008,64:112—122)的版本2014/6的最小二乘法优化。

[0731] 该结构在空间群C2221(#20)中解析。所有非氢原子均经过各向异性优化。除了驻留在杂原子上的氢原子位置以外,还可以使用骑乘模型对氢原子位置进行几何计算和优化。这些是通过差分傅立叶方法发现的,并且各向同性优化的。

[0732] 通过针对F2的最小二乘法优化结构,将ShelXL-97结合到Olex2(O.V.Dolomanov, L.J.Bourhis,R.J.Gildea,J.A.K.Howard and H.Puschmann."OLEX2:a complete structure solution,refinement and analysis program".J.Appl.Cryst.2009,42,339-341)中。将所有H原子放置在计算出的位置并使用骑乘模型进行优化。

[0733] Flack参数被优化至0.025(5),确认了绝对立体化学。使用PLATON(A.L.Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON,J.Appl.Cryst., (2003),36,7-13)内的程序使用针对Bijvoet差异的贝叶斯统计确定绝对结构还报告了基于此比较,我们具有正确的对映异构体。

[0734] 晶体数据列出在表18中。晶体结构的ORTEP图示出在图26中,晶胞示出在图27中。基于单晶强度数据的模拟粉末衍射图与游离形式A型的XRPD图一致,如实施例17所述。

[0735] 表18.晶体数据游离形式A型单晶

[0736]

式	$C_{28}H_{26}Cl_2F_{12}N_{12}$
式重量	829.51
晶系	斜方晶系
空间群	$C222_1$ (#20)
晶胞尺寸	$a = 13.6484(3) \text{ \AA}$ $b = 18.6176(4) \text{ \AA}$ $c = 29.1682(6) \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体积	$7411.7(3) \text{ \AA}^3$
温度	173(2) K
Z	8
Z'	1
μ (CuK α)	2.490 mm^{-1}
所测得的反射	27896
独立反射	7202
wR_2 (所有数据)	0.0859
R_1	0.0334

[0737] 实施例18

[0738] 化合物1的游离形式B型的制备与表征

[0739] 在20mL小瓶中装入100mg化合物1 (游离形式A型) 和1mL甲基异丁基酮, 形成溶液。滴加庚烷 (15mL), 并将混合物在室温下搅拌90分钟, 在此期间形成沉淀。分离沉淀物并干燥, 得到化合物1的游离形式B型。通过XRPD、DSC和TGA分析来分析游离形式B型。

[0740] 在PANalytical Empyrean衍射仪上以反射模式获得的游离形式B型的XRPD图示出在图28中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表19中。

[0741] 表19. 游离形式B型的XRPD峰

[0742]

位置 [2θ]	峰高 [计数]	相对强度 [%]
6.0	852	4.3
9.3	140	0.7
11.9	19684	100.0
12.8	386	2.0
13.2	1609	8.2
14.4	437	2.2
15.5	1060	5.4
16.4	229	1.2
17.8	5904	30.0
18.6	1016	5.2
19.0	218	1.1
20.3	212	1.1

20.8	1684	8.6
21.8	601	3.1
22.1	686	3.5
22.4	498	2.5
22.8	408	2.1
23.2	2007	10.2
23.9	6622	33.6
25.2	966	4.9
25.8	257	1.3
26.2	392	2.0
26.5	2280	11.6
28.3	962	4.9
29.7	283	1.4
29.9	233	1.2
30.2	435	2.2
31.3	382	1.9
32.4	305	1.65
32.7	244	1.2

[0743] 该游离形式B型的DSC和TGA热谱图示出在图29中。DSC分析是使用TA Instruments Q2000 DSC在卷曲铝盘中进行的。使用N₂作为吹扫气体,在从室温到300℃的温度范围内,以每分钟10℃的升温速率进行DSC分析。使用TA Instruments Q5000 TGA,以N₂作为吹扫气体,在敞开的铂盘中以10℃/min的速度从室温升温至350℃进行TGA。DSC热谱图包括起始温度为221.5℃的吸热峰。TGA热谱图表明,在高达150℃时有2.3%的重量损失。

[0744] 实施例19

[0745] 化合物1的游离形式B型的单晶X射线衍射分析

[0746] 通过在THF/庚烷(1/3, v/v) 助溶剂体系中进行气相扩散获得适合于结构确定的单晶。称取化合物1的游离形式A型(21.0mg)放入3-mL小瓶中,添加0.5mL THF/庚烷(1/3, v/v) 助溶剂。用尼龙过滤器(0.45μm) 过滤溶液,并收集到三个4-mL小瓶中。将游离形式B型的晶种添加到小瓶中。将小瓶放入20mL小瓶(使用4mL庚烷作为抗溶剂)中,并将20mL小瓶盖上。将小瓶保持在室温下,并使庚烷扩散到THF/庚烷溶液中。三天后,获得游离形式B型的板状晶体。

[0747] 使用Bruker D8 ADVANCE衍射仪(Mo K α 辐射, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 在290(2)K下收集来自棱镜状晶体的X射线强度数据。在室温下用XPRT-3Empyrean系统收集游离形式B型的真实样品的XRPD图。

[0748] 使用SHELXTL(Sheldrick G M.A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, 2008, 64:112—122) 和OLEX2(O.V.Dolomanov, L.J.Bourhis, R.J.Gildea, J.A.K.Howard and H.Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341) 进行直接方法结构求解、差分傅立叶计算和针对F2的全矩阵最小二乘法优化。分子图谱由Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, 1999,

Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 和 Mercury (Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J.J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457) 形成。通过 Mercury 执行了模拟的 XRPD 图 (Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J.J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457)。

[0749] 成功确定了游离形式 B 型的单晶结构。确认了游离形式 B 型是无水物, 每个晶胞具有八个化合物 1 的分子。晶体数据和结构优化的详情列出在表 20 中。晶体结构的 ORTEP 图示出在图 30 中, 晶胞示出在图 31 中。基于单晶数据的模拟 XRPD 图与从游离形式 B 型的真实样品中获得的实验 XRPD 图非常吻合。

[0750] 表 20. 游离形式 B 型单晶的晶体数据和结构优化

经验式	$C_{14}H_{13}ClF_6N_6$
式重量	414.75
温度	295(2) K
波长	0.71073 Å
晶系, 空间群	单斜晶系, $C2$
晶胞尺寸	$a = 18.712(5)$ Å $b = 13.629(4)$ Å $c = 15.527(4)$ Å $\alpha = 90$ 度 $\beta = 106.006(7)$ 度 $\gamma = 90$ 度
体积	$3806.3(17)$ Å ³
Z, 计算密度	8, 1.448 Mg/m ³
吸收系数	0.26 mm^{-1}
[0751] $F(000)$	1680
晶体大小	$0.23 \times 0.20 \times 0.06 \text{ mm}^3$
数据收集的 θ 范围	$2.3 - 27.61$ 度
极限指数	$-24 \leq h \leq 24$ $-17 \leq k \leq 17$ $-20 \leq l \leq 20$
所收集的反射/唯一	29267 / 8664 [$R(\text{int}) = 0.0270$]
完整性	98.8 %
优化方法	针对 F^2 的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	8664 / 1 / 491
F^2 的拟合优度	1.045
最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0798, wR_2 = 0.2317$
最大差异 峰和孔	0.746 和 -0.365 $e \cdot \text{Å}^{-3}$
绝对结构参数	0.06(9)

[0752] 实施例 20

[0753] 化合物1的游离形式C型的制备与表征

[0754] 在20mL小瓶中装入150mg化合物1(游离形式A型)和1.5mL1,4-二噁烷,形成溶液。滴加水(2.25mL),并将所得悬浮液在室温下搅拌3天。分离固体物质并干燥,得到化合物1的游离形式C型。通过XRPD、DSC和TGA分析来分析游离形式C型。

[0755] 在PANalytical Empyrean衍射仪上以反射模式获得的游离形式C型的XRPD图示出在图32中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表21中。

[0756] 表21. 游离形式C型的XRPD峰

[0757]

位置[°2θ]	峰高[计数]	相对强度[%]
8.6	7658	100.0
10.5	973	12.7
12.1	49	0.6
14.1	126	1.7
16.5	137	1.8
17.9	214	2.8
17.6	92	1.2
18.2	1444	18.9
19.6	158	2.1
20.2	782	10.2
21.1	5298	69.2
21.5	205	2.7
22.3	254	3.3
24.7	151	2.0
25.2	146	1.9
25.9	368	4.8
26.6	177	2.3
27.1	36	0.5
27.7	60	0.8
28.3	74	1.0
28.7	178	2.3
29.6	71	0.9
31.5	211	2.8
31.9	105	1.4
32.8	39	0.5
34.4	65	0.9
34.7	101	1.3
35.3	35	0.5
35.9	52	0.7
37.0	135	1.8
37.7	65	0.9

39.5	300	3.9
------	-----	-----

[0758] 该游离形式C型的DSC和TGA热谱图示出在图33中。DSC分析是使用TA Instruments Q2000 DSC在卷曲铝盘中进行的。使用N₂作为吹扫气体,在从室温到300°C的温度范围内,以每分钟10°C的升温速率进行DSC分析。使用TA Instruments Q5000 TGA,以N₂作为吹扫气体,在敞开的铂盘中以10°C/min的速度从室温升温至350°C进行TGA。DSC热谱图包括在81.9°C(峰值温度)和221.3°C(起始温度)处的吸热峰。TGA热谱图表明,在高达150°C时有14.1%的重量损失。

[0759] 实施例21

[0760] 化合物1的游离形式C型的单晶X射线衍射分析

[0761] 通过在ACN/H₂O (4/1, v/v) 中缓慢蒸发获得适合结构确定的单晶。称取化合物1的游离形式A型(4.2mg)和柠檬酸(2.1mg)放入3mL小瓶中,然后添加0.5mL ACN/H₂O (4/1, v/v)。将该溶液过滤到单晶瓶中,并使溶剂蒸发。七天后,获得游离形式C型的板条晶体。

[0762] 使用Bruker D8 ADVANCE衍射仪(Mo K α 辐射, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 在290(2)K下收集来自棱镜状晶体的X射线强度数据。在室温下用XPRT-3Empyrean系统收集游离形式C型的真实样品的XRPD图。

[0763] 使用SHELXTL(Sheldrick G M.A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, 2008, 64: 112—122) 和OLEX2(O.V.Dolomanov, L.J.Bourhis, R.J.Gildea, J.A.K.Howard and H.Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341) 进行直接方法结构求解、差分傅立叶计算和针对F2的全矩阵最小二乘法优化。分子图谱由Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, 1999, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 和Mercury (Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J.J. *Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457) 形成。通过Mercury执行了模拟的XRPD图(Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J.J. *Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)。

[0764] 成功确定了游离形式C型的单晶结构。证实了游离形式C型是每个晶胞具有两个化合物1分子和六个水分子的三水合物。晶体数据和结构优化的详情列出在表22中。晶体结构的ORTEP图示出在图34中,晶胞示出在图35中。基于单晶数据的模拟XRPD图与从游离形式C型的真实样品中获得的实验XRPD图非常吻合。

[0765] 表22. 游离形式C型单晶的晶体数据和结构优化

[0766]

经验式	$C_{14}H_{19}ClF_6N_6O_3$	
式重量	468.80	
温度	290(2) K	
波长	0.71073 Å	
晶系, 空间群	单斜晶系	$P2_1$
晶胞尺寸	$a = 10.407(7)$ Å $b = 6.961(5)$ Å $c = 14.575(10)$ Å	$\alpha = 90$ 度 $\beta = 90.089(17)$ 度 $\gamma = 90$ 度
体积	$1055.9(12)$ Å ³	
Z, 计算密度	2	1.474 Mg/m ³
吸收系数	0.260 mm^{-1}	
$F(000)$	480	
晶体大小	$0.30 \times 0.20 \times 0.13 \text{ mm}^3$	
数据收集的 θ 范围	2.4 - 24.04 度	
极限指数	$-11 \leq h \leq 10$ $-7 \leq k \leq 7$ $-16 \leq l \leq 15$	
所收集的反射/唯一	5180 / 2117 [$R(\text{int}) = 0.0323$]	
完整性	70.8 %	
优化方法	针对 F^2 的全矩阵最小二乘法	
数据/约束/参数	2117 / 2 / 275	
R^2 的拟合优度	1.025	
最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0520$	$wR_2 = 0.135$
最大差异 峰和孔	0.665 和 -0.269 e·Å ⁻³	
绝对结构参数	-0.03(19)	

[0767] 实施例22

[0768] 化合物1的游离形式D型的制备与表征

[0769] 将化合物1的游离形式A型 (135.0mg) 悬浮于2.0mL 1,4-二噁烷/庚烷 (4:1, v/v) 中。将该悬浮液在室温下搅拌17天, 分离出固体物质并风干, 得到化合物1的游离形式D型。通过XRPD、¹H NMR、DSC和TGA分析来分析游离形式D型。

[0770] 在PANalytical Empyrean衍射仪上以反射模式获得的游离形式D型的XRPD图示出在图36中。XRPD图中的峰位置、峰高和峰的相对强度列出在表23中。

[0771] 表23. 游离形式D型的XRPD峰

[0772]

位置[°2 θ]	峰高[计数]	相对强度[%]
8.6	1993	25.8

[0773]

9.7	836	10.8
10.5	1821	23.5
11.4	610	7.9
13.6	112	1.5
15.6	2085	26.9
15.9	3906	50.5
16.7	5647	72.9
17.3	193	2.5
17.9	1637	21.2
19.6	1050	13.6
20.3	4116	53.2
21.2	6939	89.6
24.9	1743	22.5
25.4	672	8.7
26.6	3977	51.4
27.0	7741	100.0
27.9	421	5.4
29.2	884	11.4
31.2	400	5.2
31.4	373	4.8
32.0	1087	14.0
32.9	875	11.3
33.4	1256	16.2
35.0	181	2.3
36.2	168	2.2
36.7	1232	15.9
38.4	438	5.7
38.7	205	2.7

[0774] 该游离形式B型的DSC和TGA热谱图示出在图37中。DSC分析是使用TA Instruments Q2000 DSC在卷曲铝盘中进行的。使用N₂作为吹扫气体,在从室温到300°C的温度范围内,以每分钟10°C的升温速率进行DSC分析。使用TA Instruments Q5000 TGA,以N₂作为吹扫气体,在敞开的铂盘中以10°C/min的速度从室温升温至350°C进行TGA。DSC热谱图包括在79.7°C (峰值温度) 和221.3°C (起始温度) 处的吸热峰。TGA热谱图表明,在高达150°C时有12.48%的重量损失。

[0775] 在CD₃OD中获得的游离形式D型的¹H NMR光谱示出在图38中。¹H NMR光谱的峰积分表明,游戏形式D型是二噁烷溶剂化物,化合物1和二噁烷的摩尔比约为1.0:0.4。部分¹H NMR (CD₃OD) δ8.43-8.39 (m, 1H) , 7.98-7.92 (m, 1H) , 7.61-7.58 (m, 1H) , 3.66 (s, 0.4H) 。

[0776] 实施例23

[0777] 化合物1的无定形固体分散体

[0778] 制备化合物1和HPMCAS (醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯) 的50:50喷雾干燥的分

散体。将化合物1和HPMCAS的丙酮溶液在Buchi B-290上喷雾干燥。喷雾干燥后,将固体分散体在40°C下干燥过夜以除去残留的溶剂。对获得的物质的XRPD分析显示出与无定形式一致的衍射图。通过DSC分析确定该物质为具有单个玻璃化转变温度($T_g=84.6^{\circ}\text{C}$)的单相固体分散体。在模拟肠液中的溶出度测试表明,该物质可以保持足够的过饱和度,以实现体内暴露。

[0779] 实施例24

[0780] 雄性Sprague Dawley大鼠单次PO给药后血浆中化合物1固体形式的药代动力学

[0781] 研究设计。将十二(12)只雄性Sprague Dawley大鼠(购自SLAC Laboratory Animal Co.LTD)随机分为四组(每组3只动物)。将动物禁食过夜,通过口管饲喂施用表24中所示的化合物1的形式,并在施用后4小时饲喂动物。每种化合物1的形式均以在水中的悬浮液形式给药,该水中含有0.5%微晶纤维素和0.1%吐温80。表24中示出的剂量水平和剂量浓度基于游离化合物1的相应量。

[0782] 表24. 研究设计

组	化合物 1 的形式	剂量水平 (mg/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
1	游离形式 A	10	2	5
2	游离形式 C	10	2	5
3	柠檬酸盐共晶体 A 型	11.7	2.34	5
4	马来酸盐共晶体 A 型	10	2	5

[0784] 血液采集。在给药后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时、24小时、48小时和72小时从每只动物连续采集血液。对于每次采集,都要手动约束动物,并通过尾静脉采集约150 μL 血液样本放入 K_2EDTA 管中。将血液样品置于冰上并以2000g离心5分钟以获取血浆。将血浆样品储存在约-70°C下直至分析。

[0785] 为了能够计算口服生物利用度,将化合物1溶解在含有10% N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、10% Solutol HS15和80%盐水的载体中,并以1mg/kg作为静脉内(IV)单次剂量向单独的雄性Sprague-Dawley大鼠组施用,在与上述时间点相似的时间点采集血液样品。此外,从采集的血液样品中获得血浆样品,并在约-70°C下储存直至分析。

[0786] 此外,如实施例23中所述,将化合物1的无定形固体分散体悬浮在含有0.5%甲基纤维素(MC)和0.2%吐温80的0.2mg/mL浓度的水性载体中,在禁食过夜后,以1mg/kg的单次口服剂量向单独的雄性Sprague-Dawley大鼠组给药。在与上述相似的时间点采集血液样品。此外,收集血浆并在约-70°C下储存直至分析。

[0787] 样品制备和分析。通过LC-MS/MS分析确定血浆样品中化合物1的浓度。

[0788] 将每个样品的20 μL 等分试样用200 μL 含有地塞米松作为内标(40ng/mL)的乙腈稀释。将所得混合物涡旋2分钟,并以5800rpm离心10分钟。将2 μL 样品注入LC-MS/MS。

[0789] LC-MS/MS分析在UPLC/MS-MS-018(API-5500)系统上在表25所列条件下进行。

[0790] 表25. 用于血浆中化合物1定量的LC-MS/MS条件

[0791]

色谱柱	Waters BEH C ₁₈ (2.1x50 mm, 1.7 μm)
流动相 A	H ₂ O-0.025% 甲酸-1mM NH ₄ OAC
流动相 B	MeOH - 0.025% 甲酸-1 mM NH ₄ OAC
流速	0.6 mL/分钟
梯度程序	使用流动相 A (10%-90%)和流动相 B (10%-90%)按照 1.5 分钟梯度洗脱程序进行分析。

[0792] 结果。四个研究组中每组化合物1的平均血浆浓度-时间曲线在图39中示出。每种化合物1形式的AUC_{inf}和绝对生物利用度(%F)记录在表26中。化合物1的IV施用和化合物1作为喷雾干燥的分散体施用的历史数据也提供在表26中。通过将所述形式的AUC_{inf}除以通过IV施用化合物1获得的AUC_{inf}并校正剂量差异来确定化合物1的每种形式的绝对生物利用度。如表26所记录的,所测得的柠檬酸盐和马来酸盐共晶体的绝对生物利用度高于所测得的化合物1其他形式的生物利用度。

[0793] 表26. 化合物1固体形式的绝对生物利用度

[0794]

组	化合物 1 的形式	剂量水平 (mg/kg)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	绝对%F
	IV 施用	1	4802	100

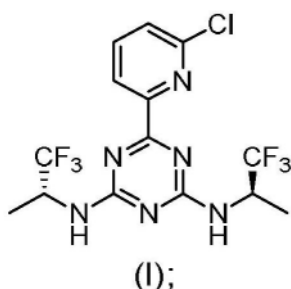
[0795]

	(历史)			
	喷雾干燥分散体 (历史)	1	3436	71.6
1	游离形式 A	10	30698	63.9
2	游离形式 C	10	10846	22.6
3	柠檬酸盐共晶体 A 型	11.7	58247	104
4	马来酸盐共晶体 A 型	10	38625	80.4

[0796] 本申请具体涉及以下实施方案:

[0797] 1. 一种共晶体, 包含式 (I) 化合物

[0798]



[0799] 和柠檬酸。

[0800] 2. 如实施方案1所述的共晶体, 其中所述共晶体的特征在于以反射模式获得的X射线粉末衍射图, 所述X射线粉末衍射图包括以2θ度 (20±0.2度) 表示的至少一个峰位置, 所述至少一个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0801] 3. 如实施方案1或2所述的共晶体, 其中所述X射线粉末衍射图包括以2θ度 (20±

0.2度)表示的至少两个峰位置,所述至少两个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0802] 4.如实施方案1-3中任一项所述的共晶体,其中所述X射线粉末衍射图包括以20度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少三个峰位置,所述至少三个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0803] 5.如实施方案1-4中任一项所述的共晶体,其中所述X射线粉末衍射图包括以20度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的至少四个峰位置,所述至少四个峰位置选自由5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组。

[0804] 6.如实施方案1-5中任一项所述的共晶体,其中所述X射线粉末衍射图包括以20度($2\theta \pm 0.2$ 度)表示的5.7和8.4的峰值位置,以及选自由11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5和23.0构成的组的至少三个峰位置。

[0805] 7.如实施方案1-6中任一项所述的共晶体,其中所述共晶体的特征在于差示扫描量热法热谱图,其包括起始温度为170.6°C($\pm 2.0^\circ\text{C}$)的吸热峰。

[0806] 8.如实施方案1至7中任一项所述的共晶体,还包含水。

[0807] 9.如实施方案1-8中任一项所述的共晶体,其中所述式(I)化合物、柠檬酸和水以2:1:1的摩尔比存在。

[0808] 10.如实施方案1-9中任一项的共晶体,其中所述共晶体每个晶胞包含四个分子:所述式(I)化合物、两个柠檬酸分子和两个水分子。

[0809] 11.一种药物物质,包含如实施方案1-10中任一项所述的共晶体。

[0810] 12.如实施方案11所述的药物物质,其中所述药物物质包含不超过1.0%(通过HPLC测量的面积%)的(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-乙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-双((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-醇、(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺和6-(4,6-双(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇中的任一种。

[0811] 13.一种药物组合物,包含治疗有效量的实施方案1-10中任一项所述的共晶体或实施方案11或12中所述的药物物质以及一种或多种药物赋形剂。

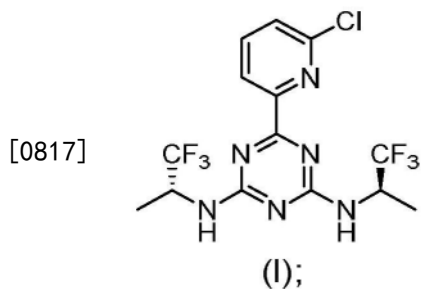
[0812] 14.如实施方案13所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含1%-10%w/w的所述式(I)化合物。

[0813] 15.如实施方案13所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含20%-30%w/w的所述式(I)化合物。

[0814] 16.如实施方案13至15中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为口服可接受的剂型形式,并且包含约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的所述式(I)化合物。

[0815] 17.如实施方案16所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg或约50mg的所述式(I)化合物。

[0816] 18.一种制备包含式(I)化合物



[0818] 和柠檬酸的共晶体的方法,包括:

[0819] 将所述式(I)化合物和柠檬酸溶解在溶剂中,得到溶液;以及

[0820] 沉淀出所述共晶体。

[0821] 19.如实施方案18所述的方法,其中所述溶剂包括乙腈或丙酮。

[0822] 20.如实施方案18或19所述的方法,其中所述沉淀包括冷却所述溶液。

[0823] 21.如实施方案18-20中任一项所述的方法,其中所述沉淀包括从所述溶液中蒸发出所述溶剂的一部分。

[0824] 22.如实施方案18-21中任一项所述的方法,其中所述沉淀包括向所述溶液中添加抗溶剂。

[0825] 23.如实施方案22所述的方法,其中所述抗溶剂包括C₅-C₁₂烷烃或环烷烃。

[0826] 24.如实施方案22所述的方法,其中所述抗溶剂包括甲苯或MTBE。

[0827] 25.如实施方案18-24中任一项所述的方法,其中所述沉淀包括用所述共晶体的晶体对所述溶液进行引晶。

[0828] 26.如实施方案18-25中任一项所述的方法,还包括分离所述共晶体。

[0829] 27.一种治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1或IDH2突变的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的实施方案1-10中任一项所述的共晶体、实施方案11或12所述的药物物质、或实施方案13至17中任一项所述的药物组合物。

[0830] 28.如实施方案27所述的方法,其中所述癌症的特征在于存在IDH1突变。

[0831] 29.如实施方案28所述的方法,其中所述IDH1突变是R132X突变。

[0832] 30.如实施方案28所述的方法,其中所述IDH1突变是R132H或R132C突变。

[0833] 31.如实施方案28-30中任一项所述的方法,其中所述IDH1突变导致所述患者中积累R(-)-2-羟基戊二酸。

[0834] 32.如实施方案27所述的方法,其中所述癌症的特征在于存在IDH2突变。

[0835] 33.如实施方案32所述的方法,其中所述IDH2突变是R140X突变。

[0836] 34.如实施方案32所述的方法,其中所述IDH2突变是R140Q、R140W或R140L突变。

[0837] 35.如实施方案32所述的方法,其中所述IDH2突变是R172X突变。

[0838] 36.如实施方案32所述的方法,其中所述IDH2突变是R172K或R172G突变。

[0839] 37.如实施方案32-36中任一项所述的方法,其中所述IDH2突变导致所述患者中积累R(-)-2-羟基戊二酸。

[0840] 38.一种治疗有需要的患者中的特征在于存在IDH1突变和IDH2突变的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的实施方案1-10中任一项所述的共晶体、实施方案11或12所述的药物物质、或实施方案13至17中任一项所述的药物组合物。

[0841] 39. 如实施方案27-38中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、胆管癌、软骨肉瘤、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性肿瘤 (MPN)、结肠癌和血管免疫母细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。

[0842] 40. 如实施方案27-39中任一项所述的方法, 其中所述癌症是神经胶质瘤。

[0843] 41. 如实施方案40所述的方法, 其中所述神经胶质瘤是低级别神经胶质瘤或继发性高级别神经胶质瘤。

[0844] 42. 如实施方案40或41所述的方法, 其中所述神经胶质瘤是继发性高级别神经胶质瘤, 并且所述继发性高级别胶质瘤是成胶质细胞瘤。

[0845] 43. 如实施方案27-42中任一项所述的方法, 其中所述癌症是难治性的或复发性的。

[0846] 44. 如实施方案27-42中任一项所述的方法, 其中所述癌症是新诊断的或先前未治疗的。

[0847] 45. 如实施方案27-44中任一项所述的方法, 还包括向所述患者共同施用另外的疗法。

[0848] 46. 如实施方案27-45中任一项所述的方法, 其中所述患者先前被施用针对所述癌症的癌症疗法。

[0849] 47. 如实施方案27-46中任一项所述的方法, 其中基于所述式 (I) 化合物的量, 所述共晶体、所述药物物质或所述药物组合物以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的量每天施用。

[0850] 48. 如实施方案27-46中任一项所述的方法, 其中基于所述式 (I) 化合物的量, 所述共晶体、所述药物物质或所述药物组合物以约10mg或约50mg的量每天施用。

[0851] 49. 如实施方案27-46中任一项所述的方法, 其中基于所述式 (I) 化合物的量, 所述共晶体、所述药物物质或所述药物组合物以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的量每天施用两次。

[0852] 50. 如实施方案27-46中任一项所述的方法, 其中基于所述式 (I) 化合物的量, 所述共晶体、所述药物物质或所述药物组合物以约10mg或约50mg的量每天施用两次。

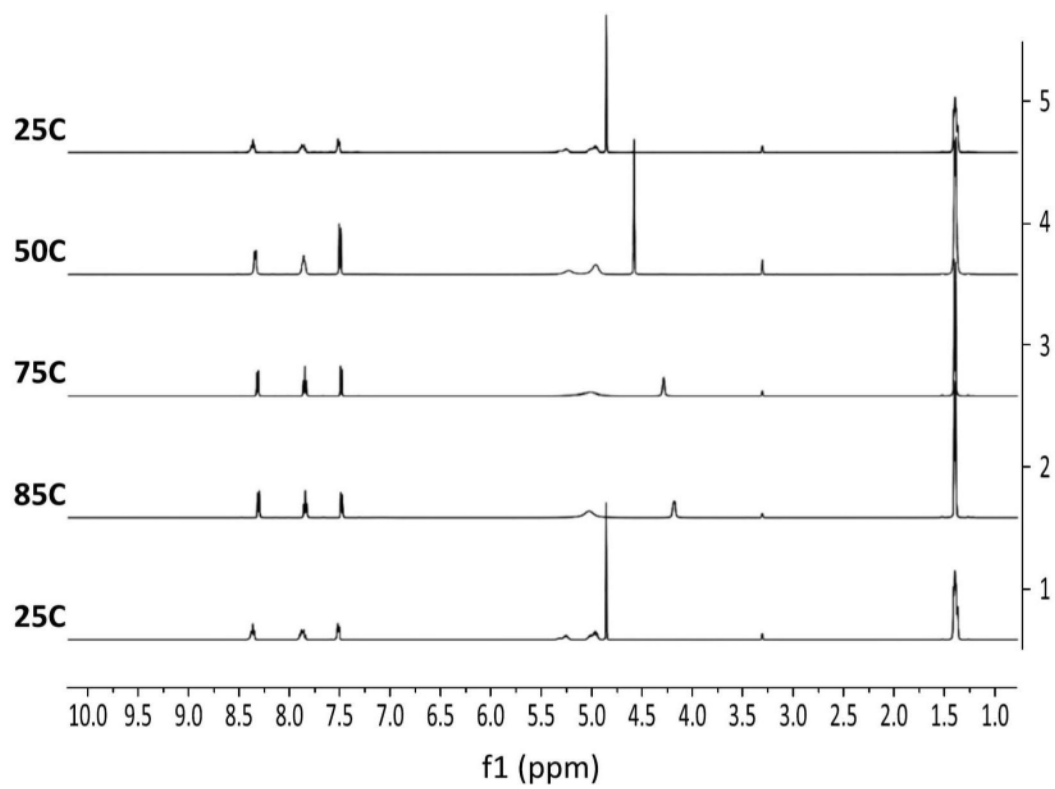


图1

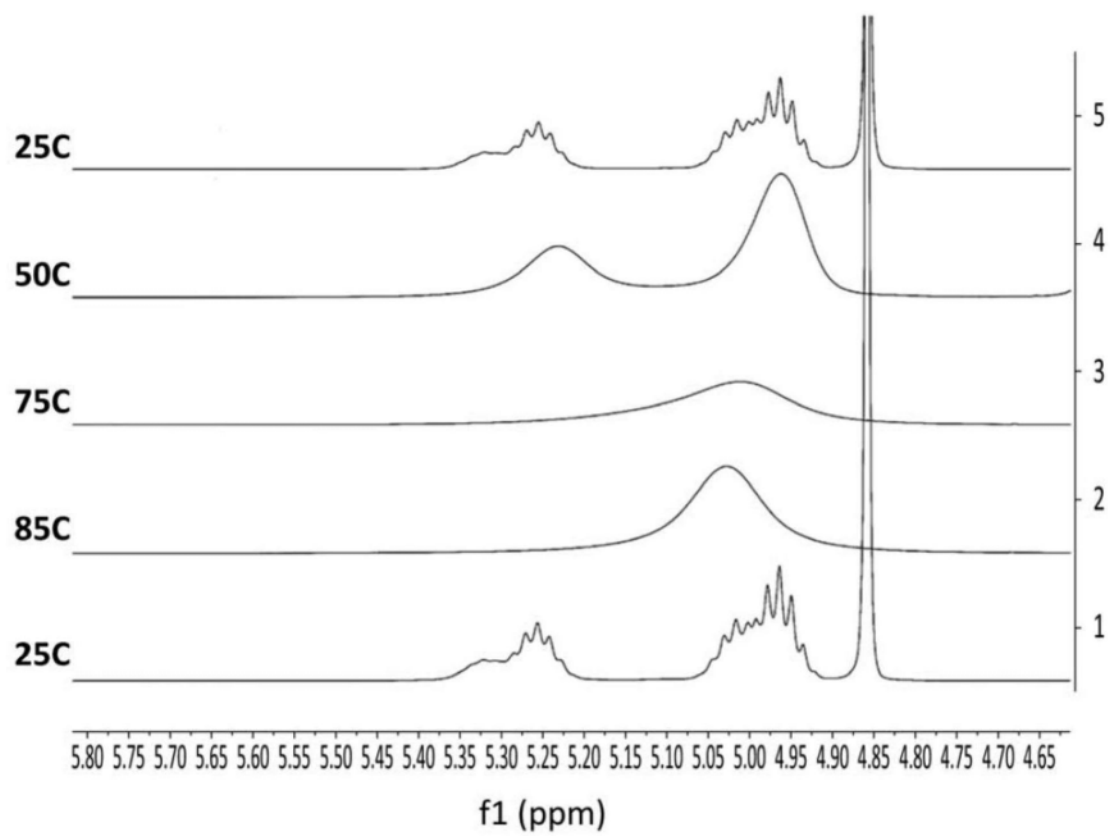


图2

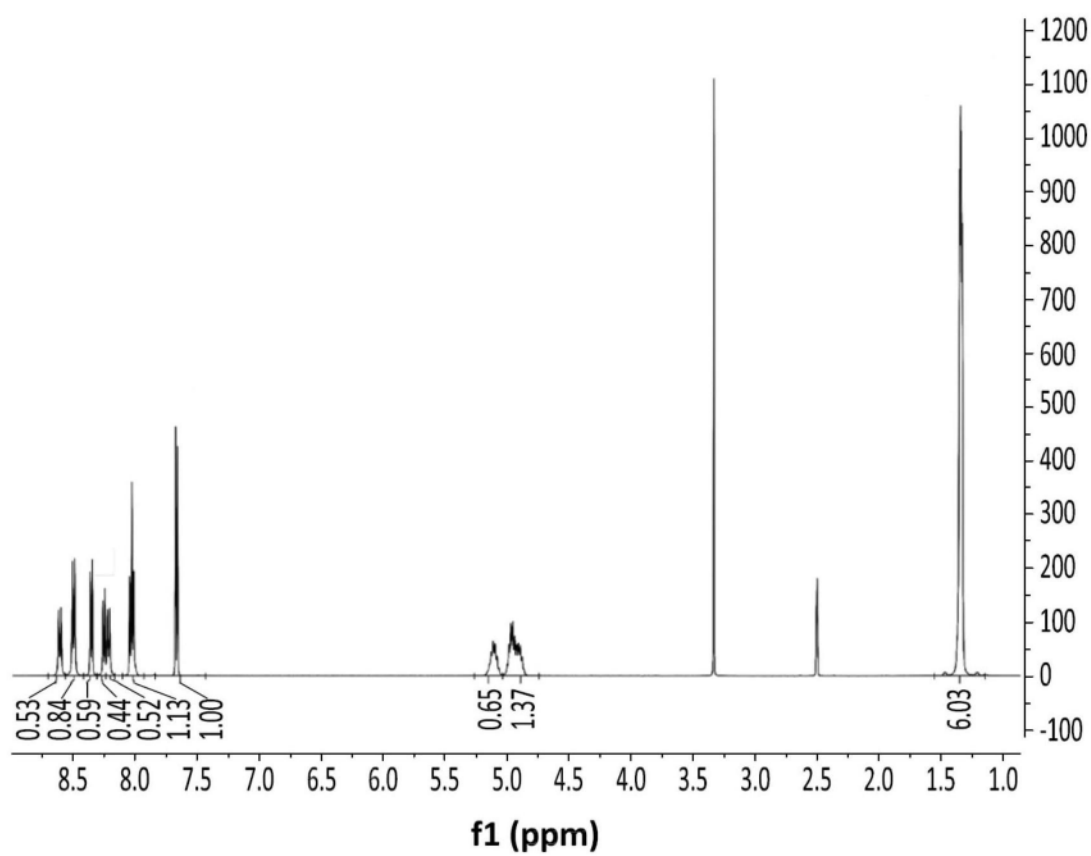


图3

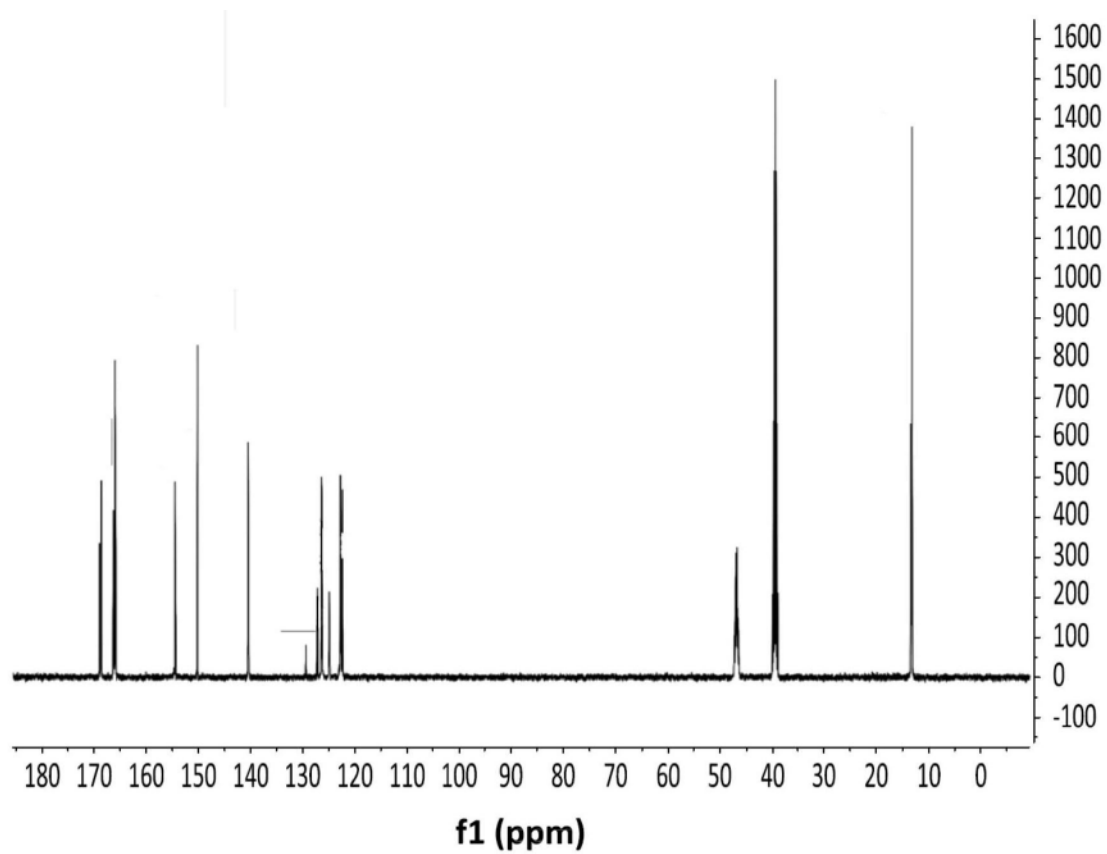


图4

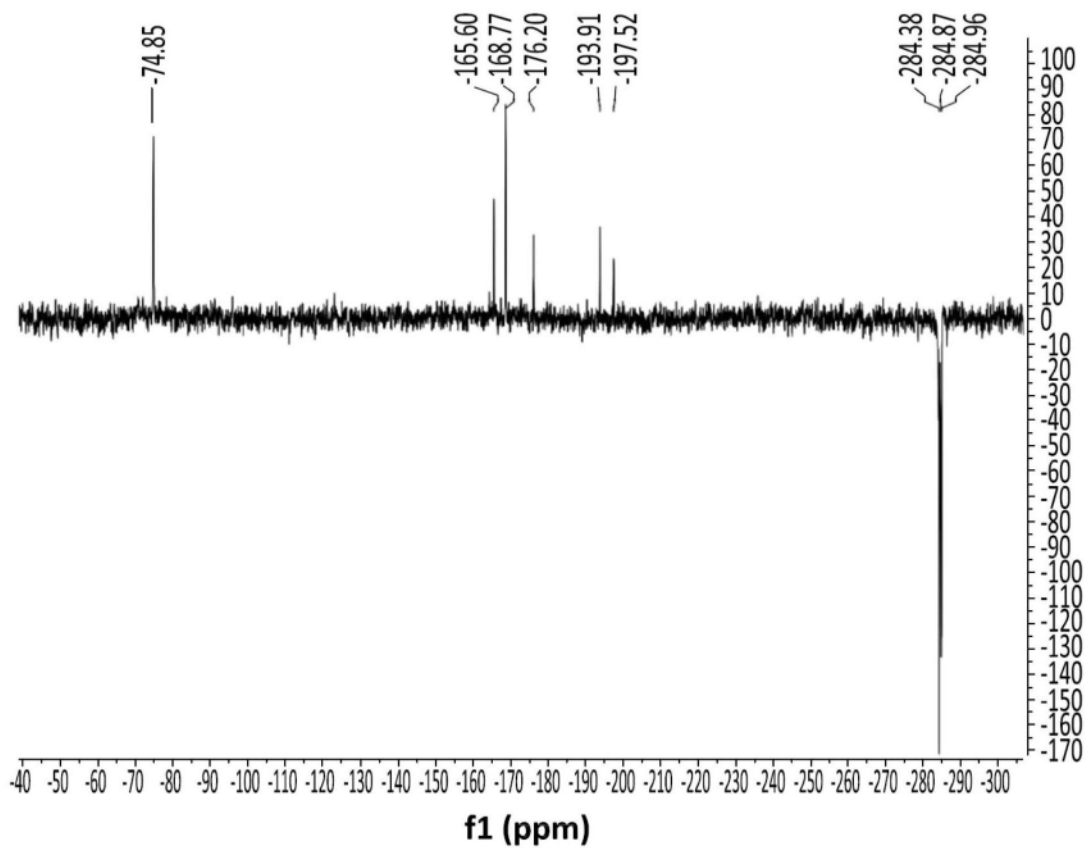


图5

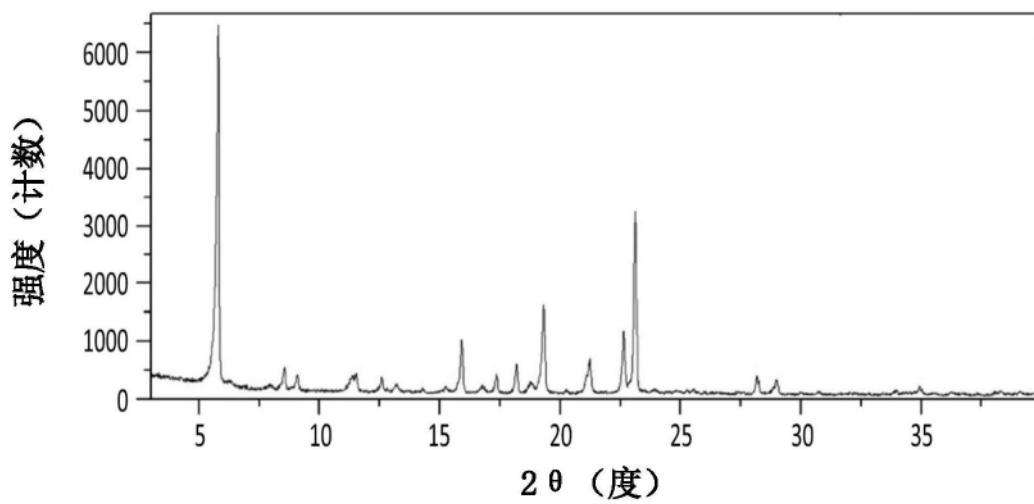


图6

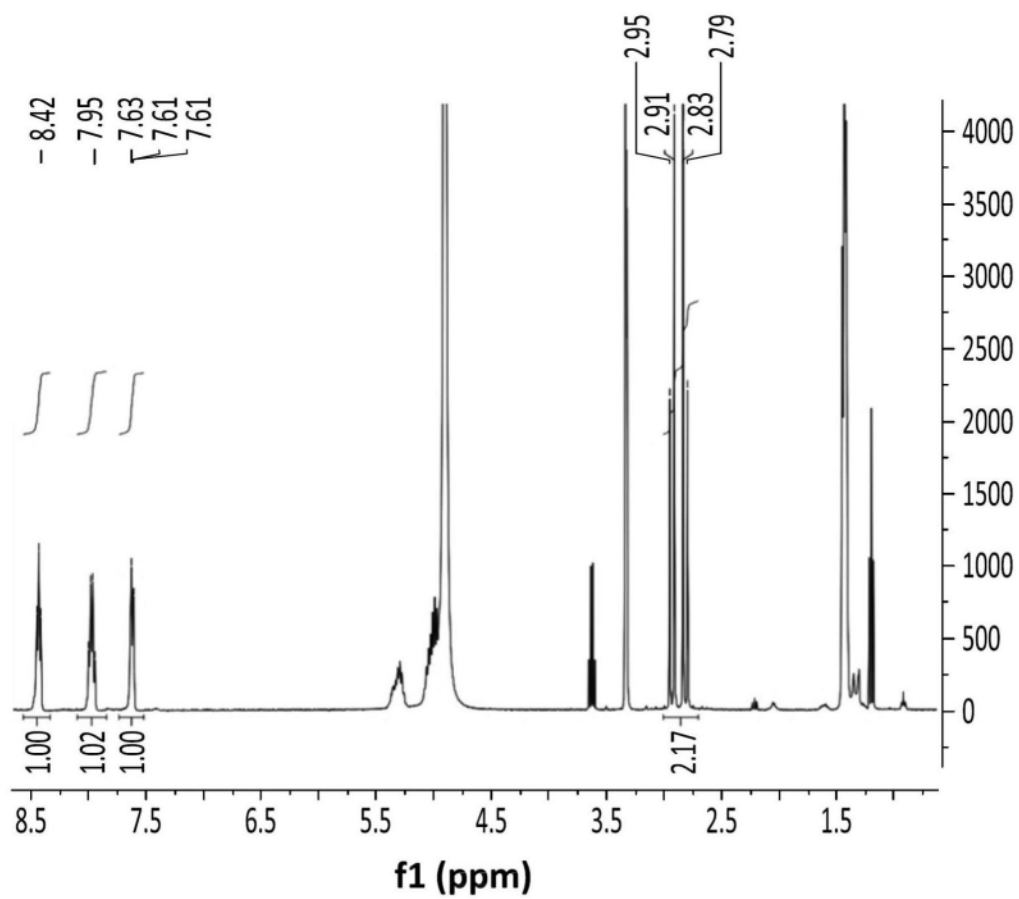


图7

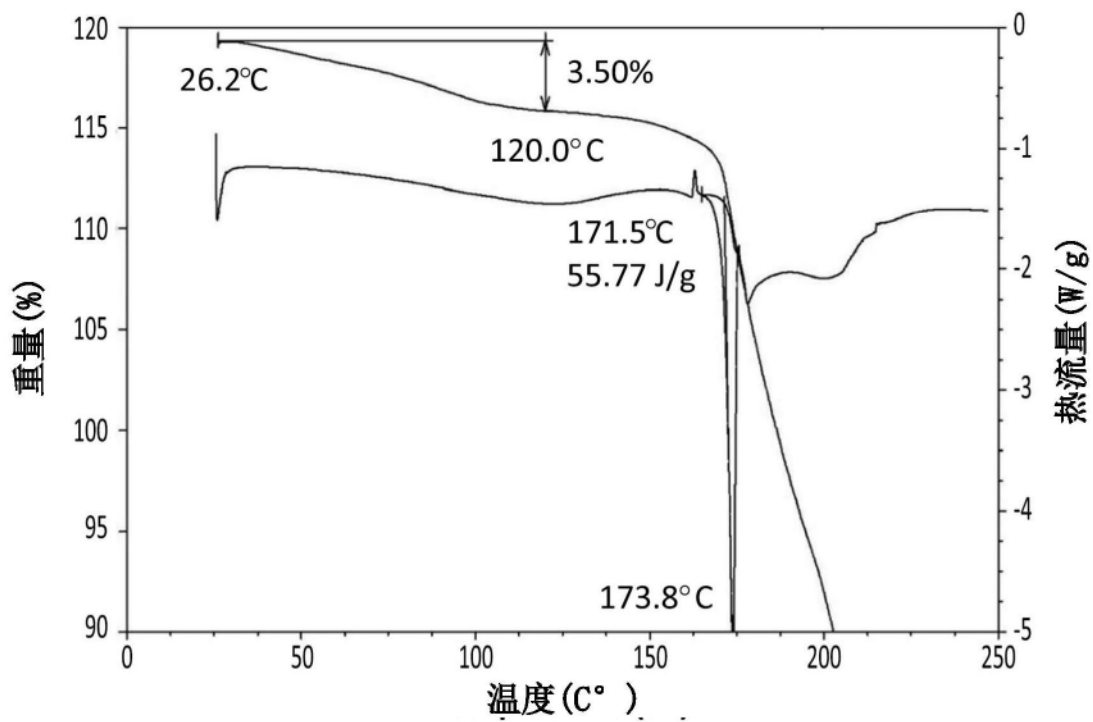


图8

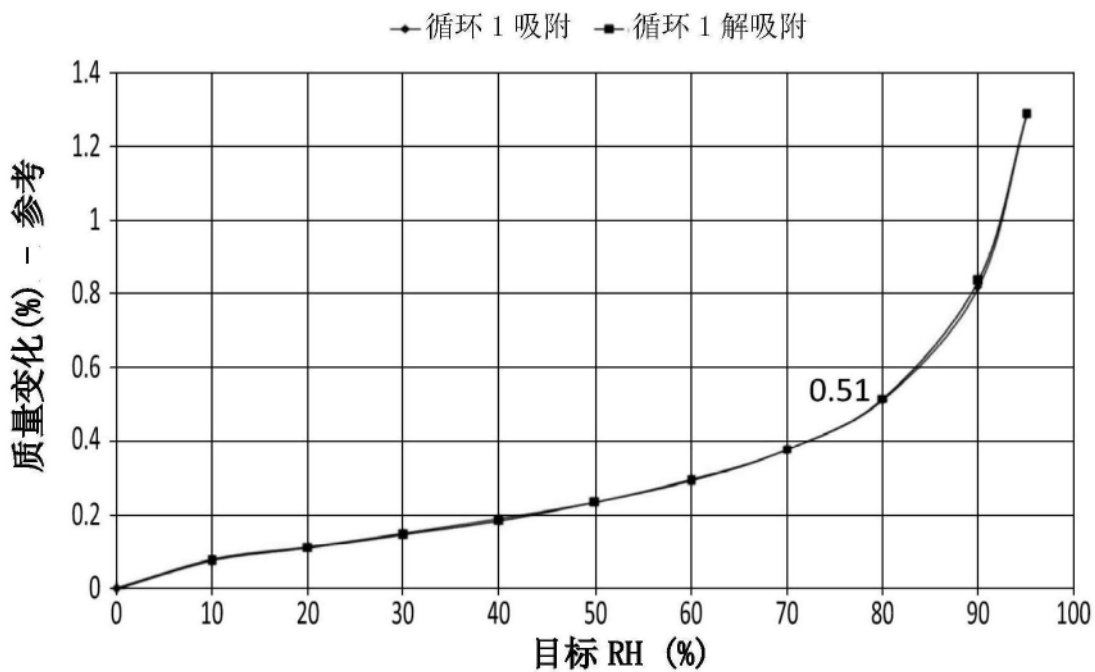


图9

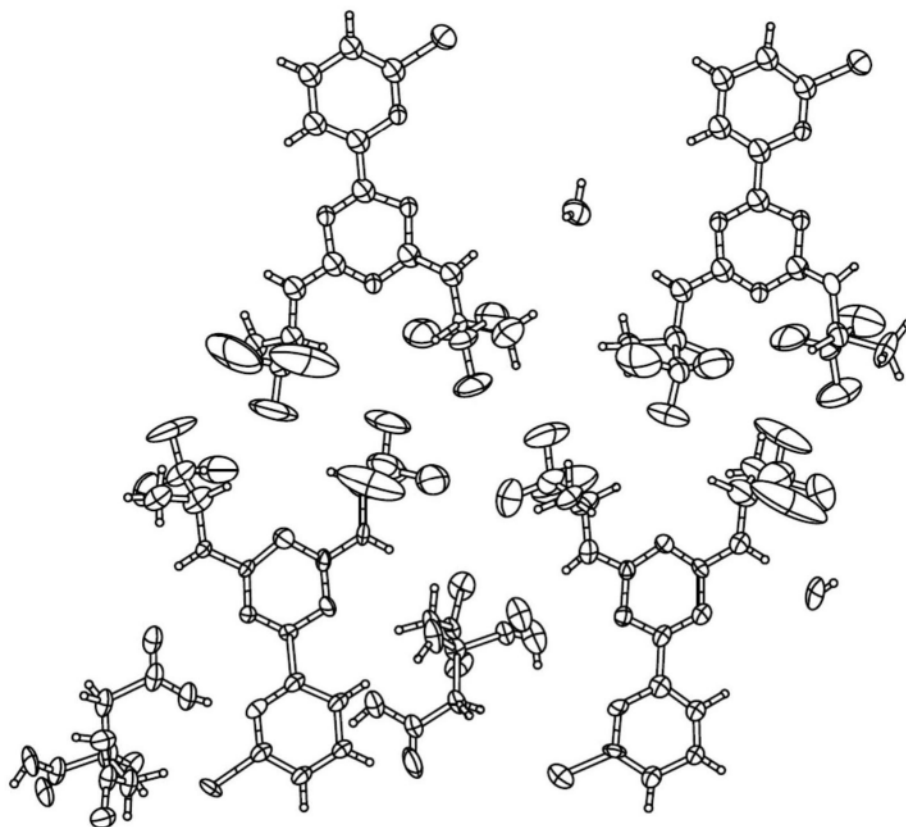


图10

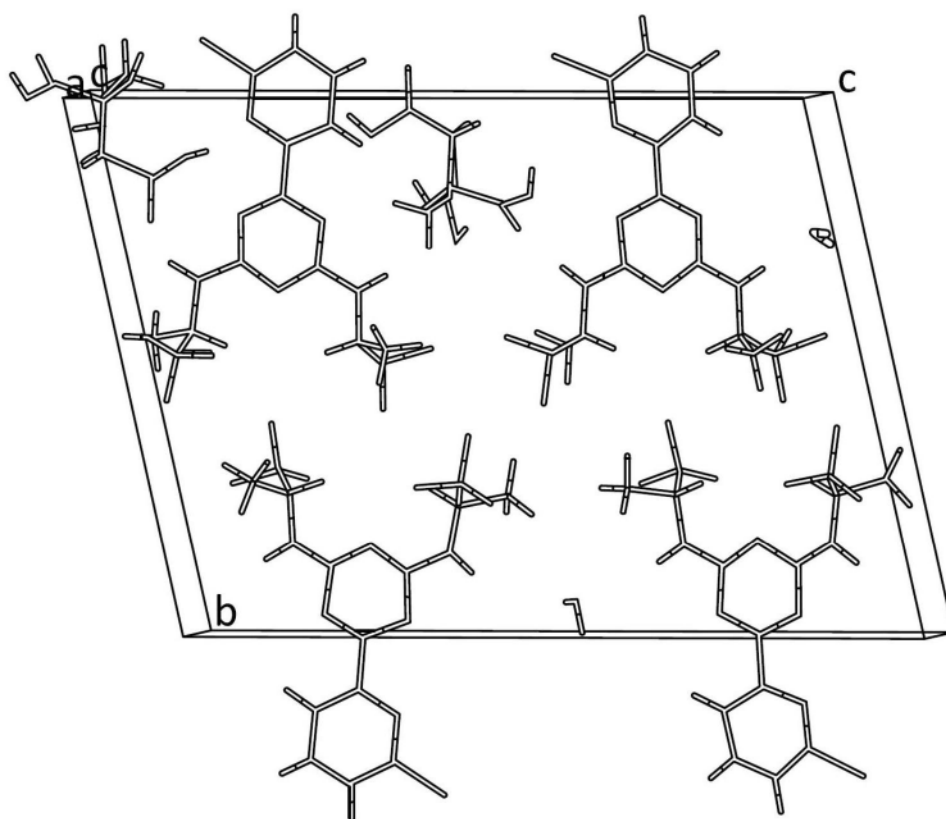


图11

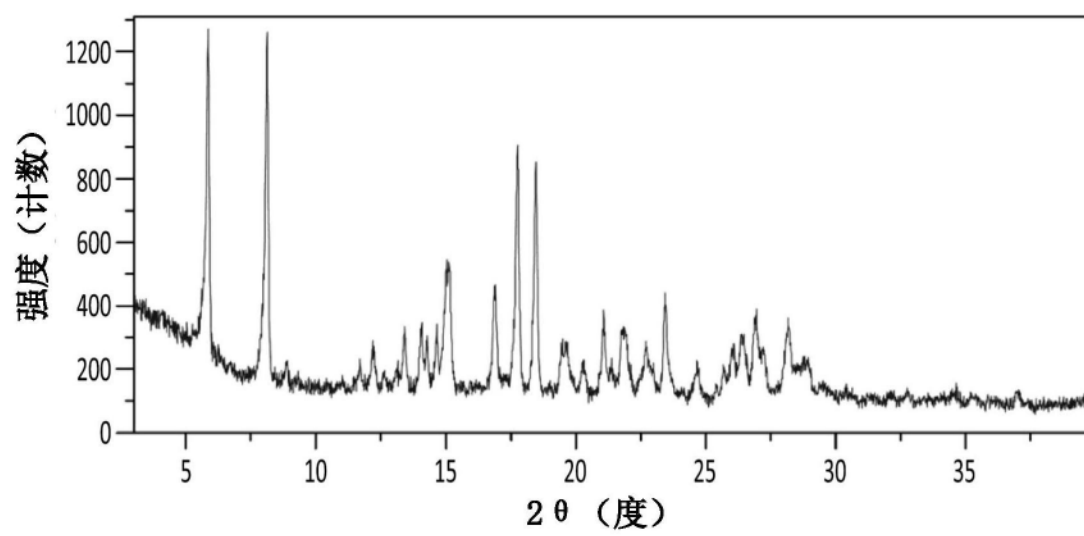


图12

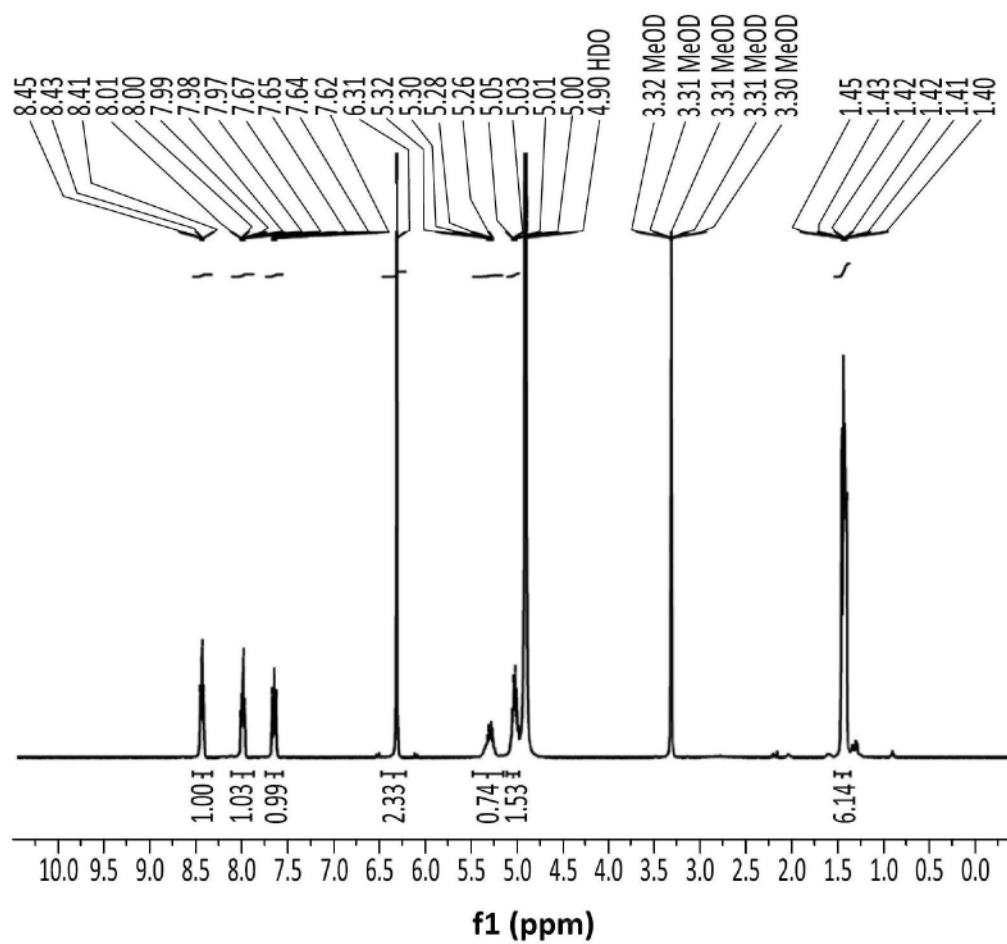


图13

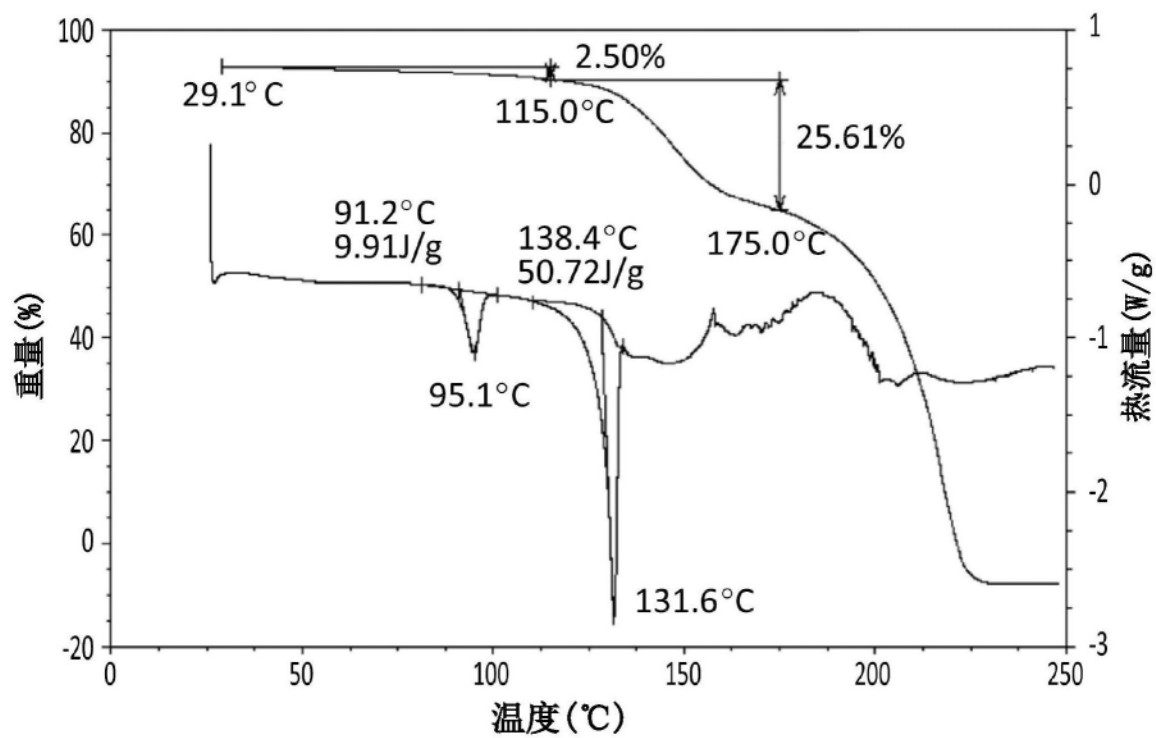


图14

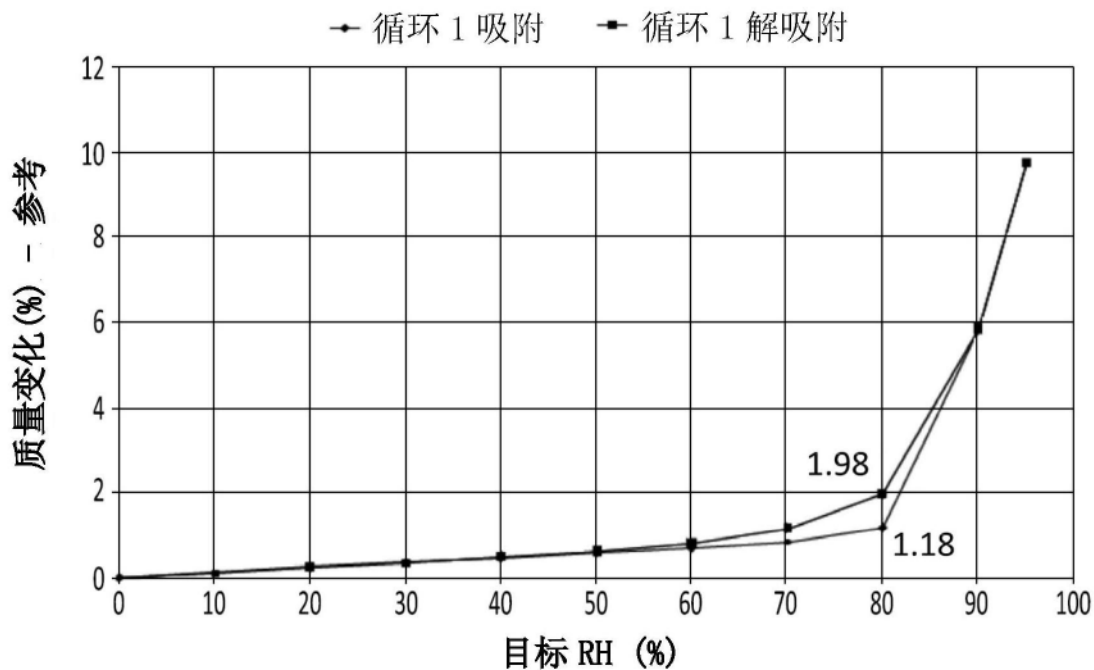


图15

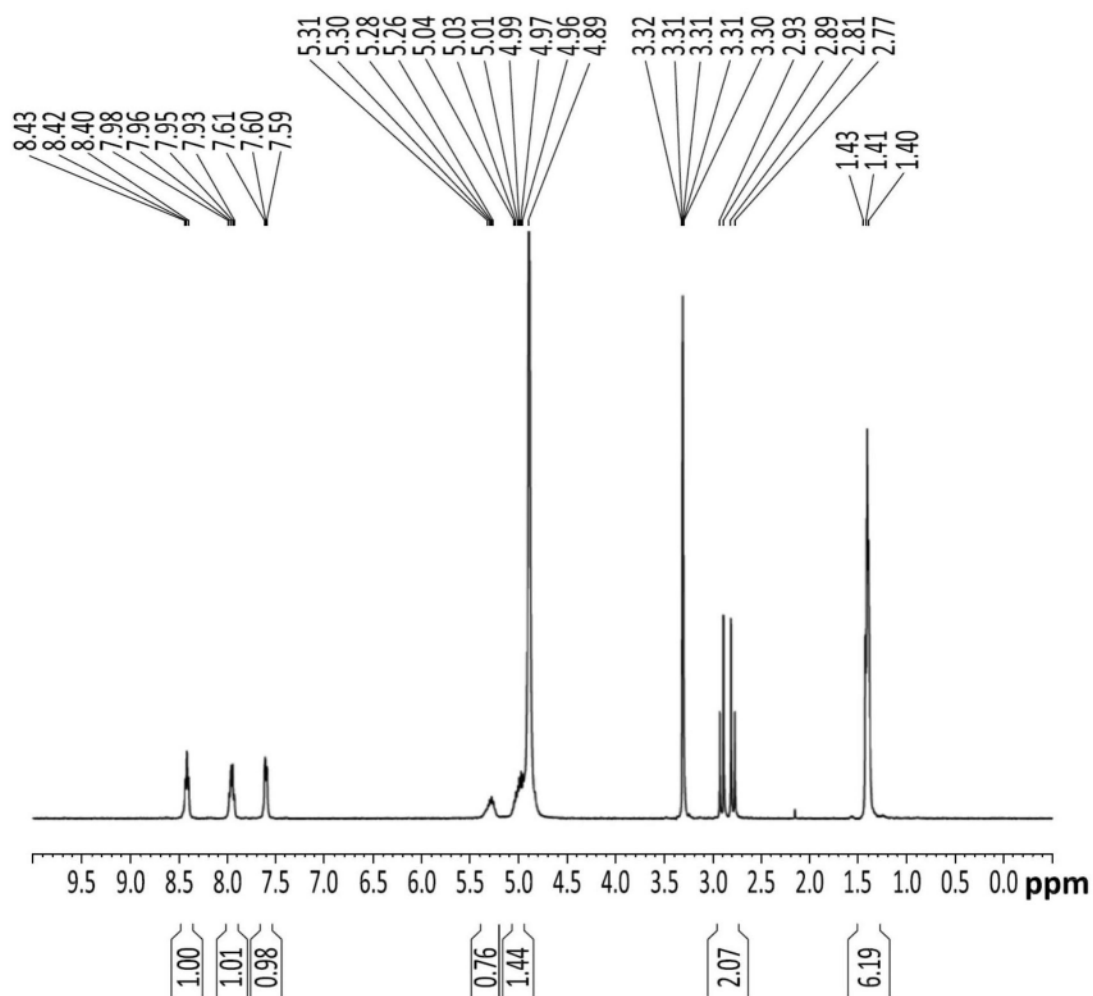


图16

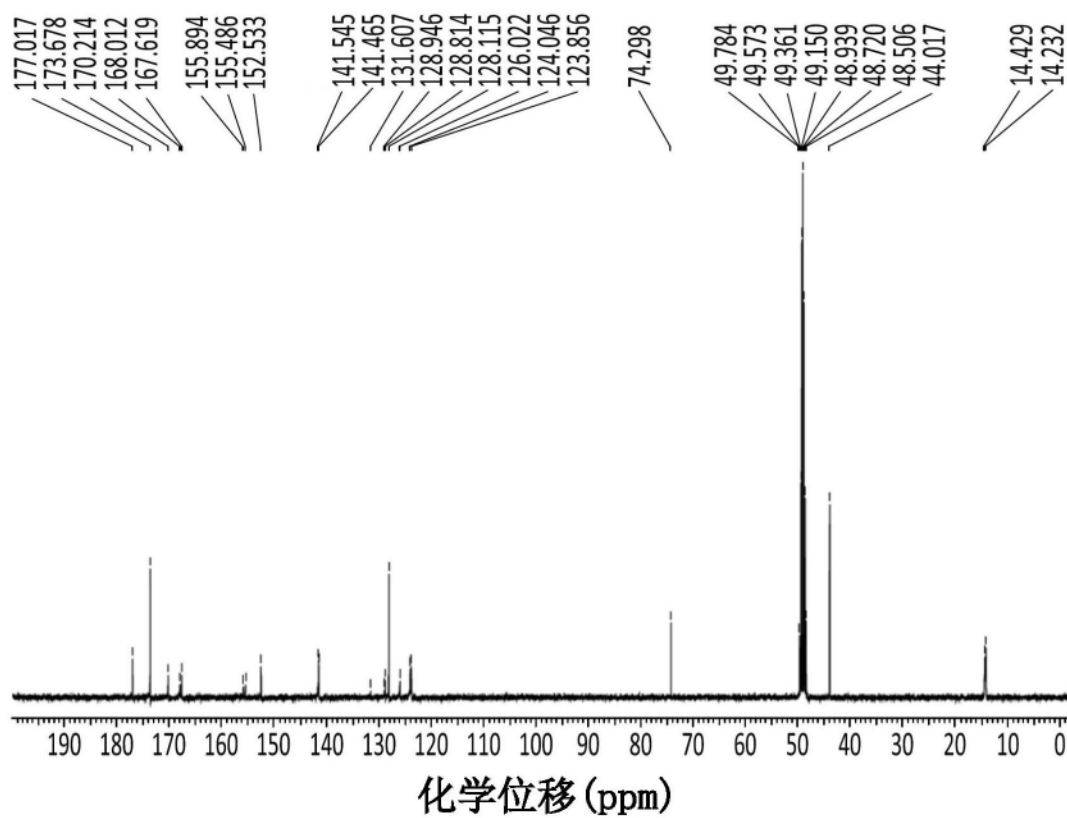


图17

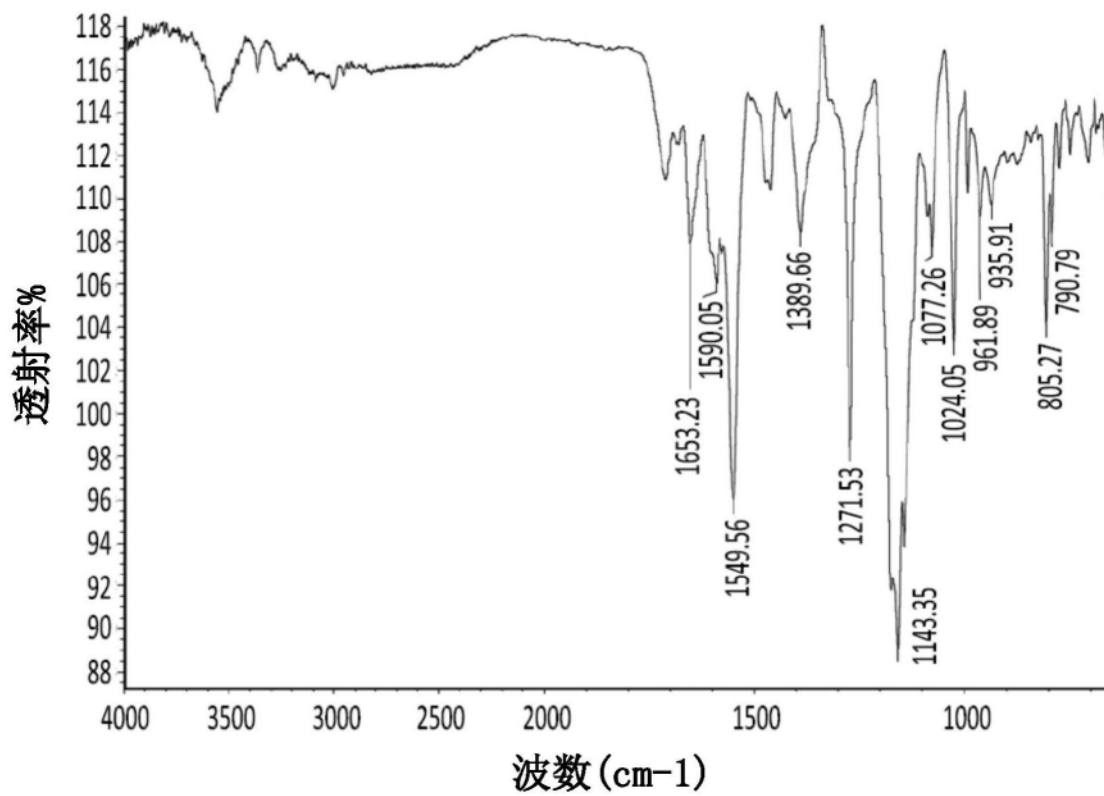


图18

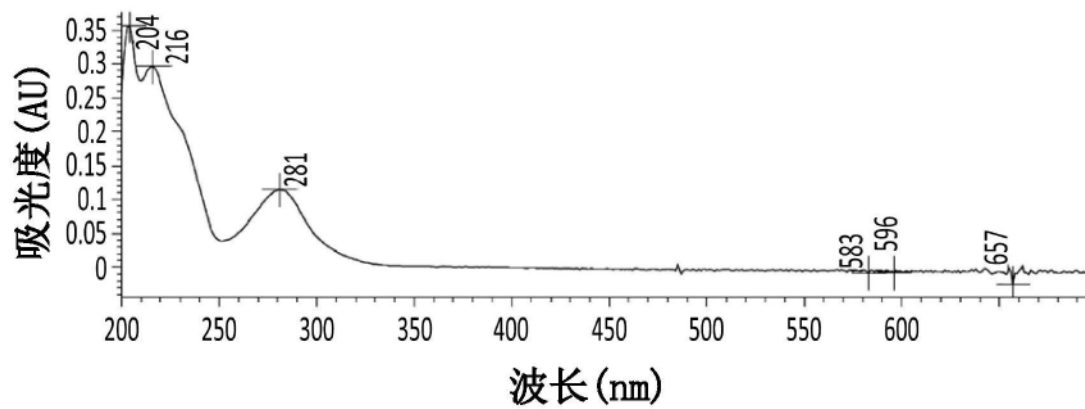


图19

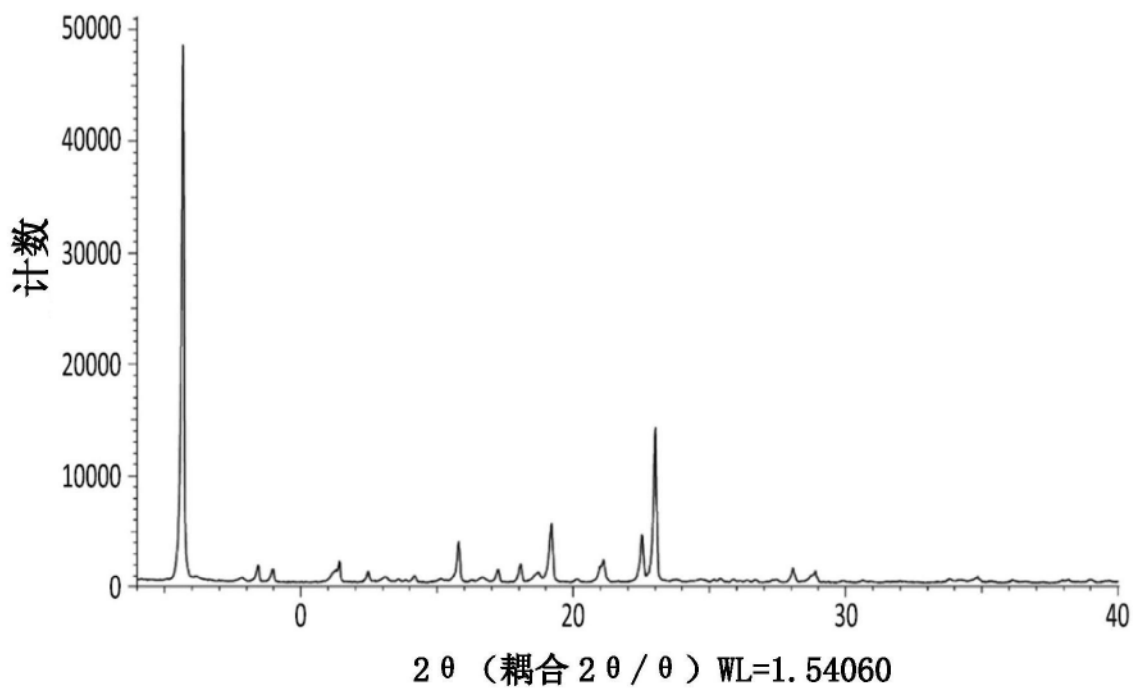


图20

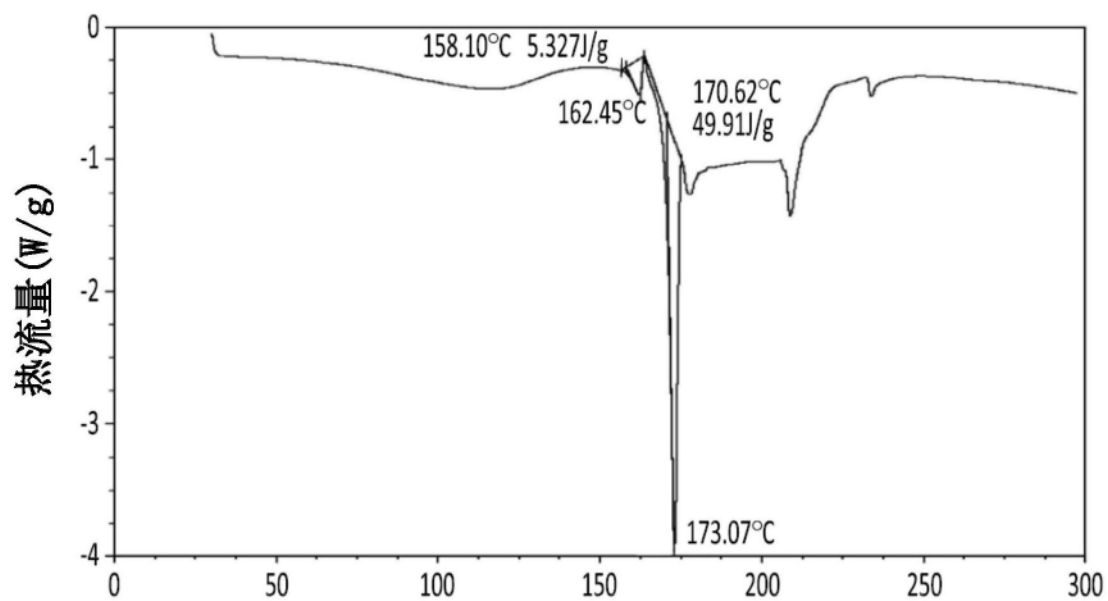


图21

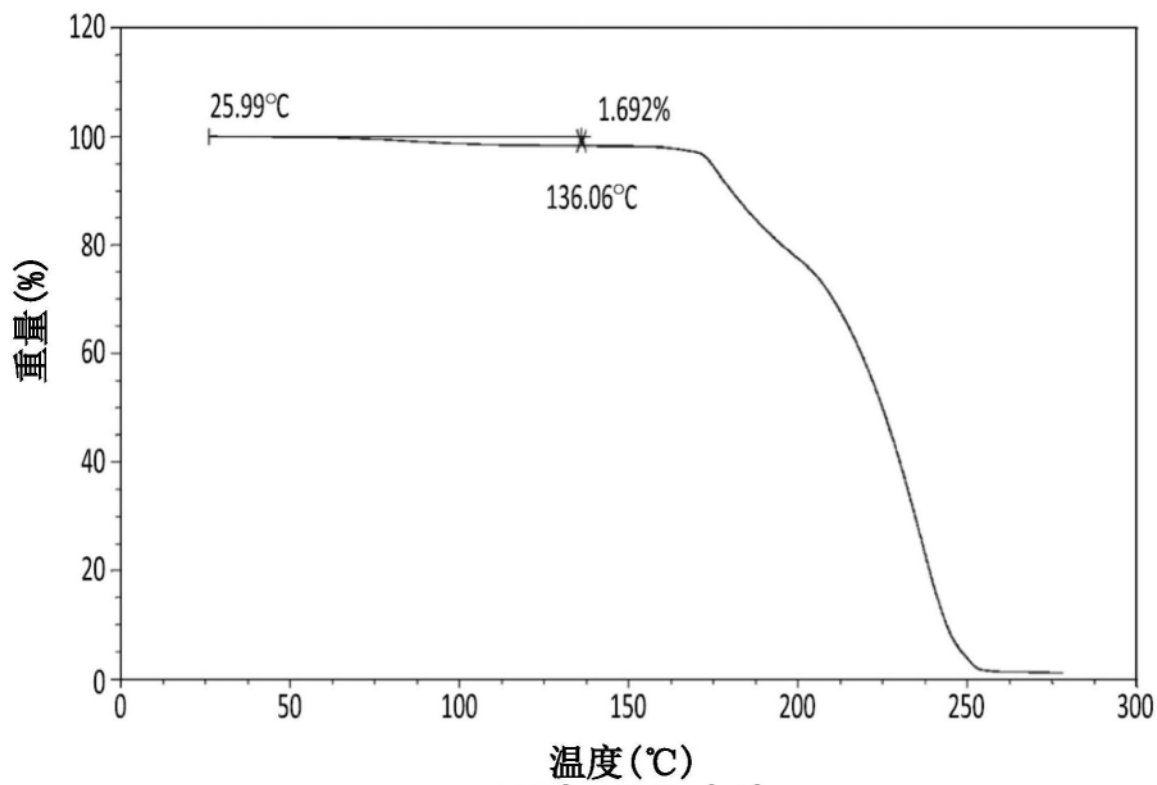


图22

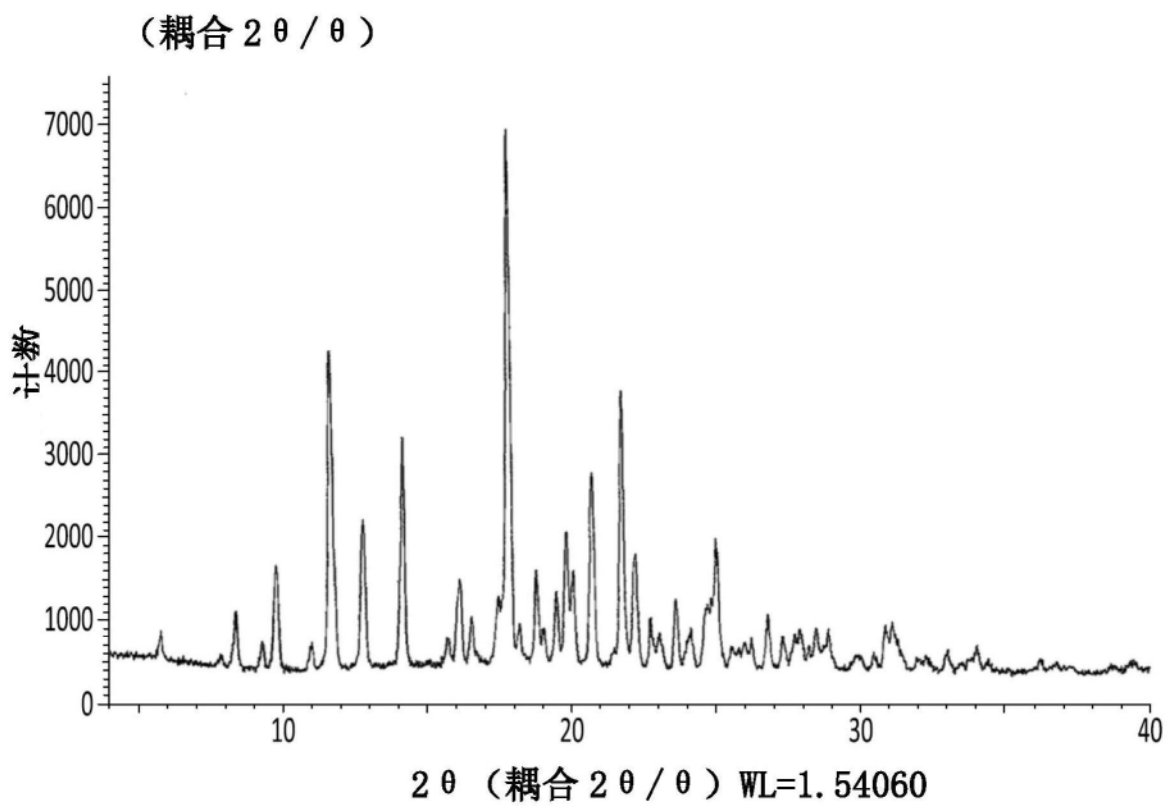


图23

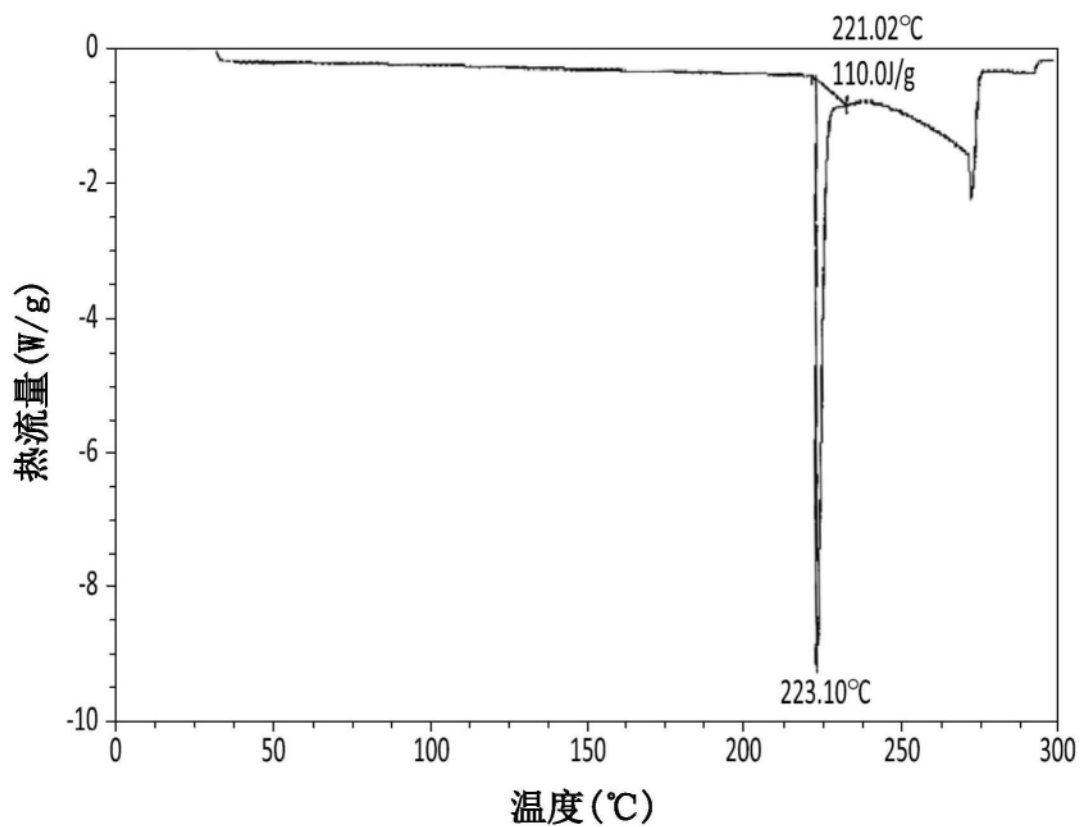


图24

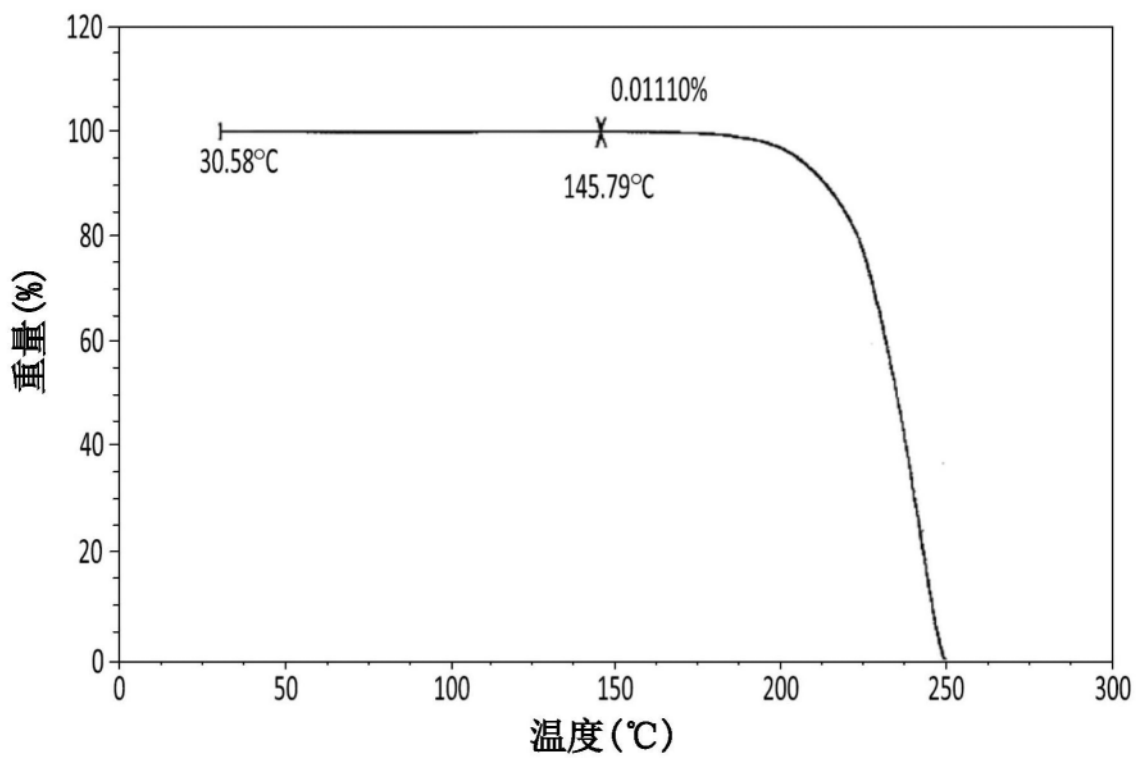


图25

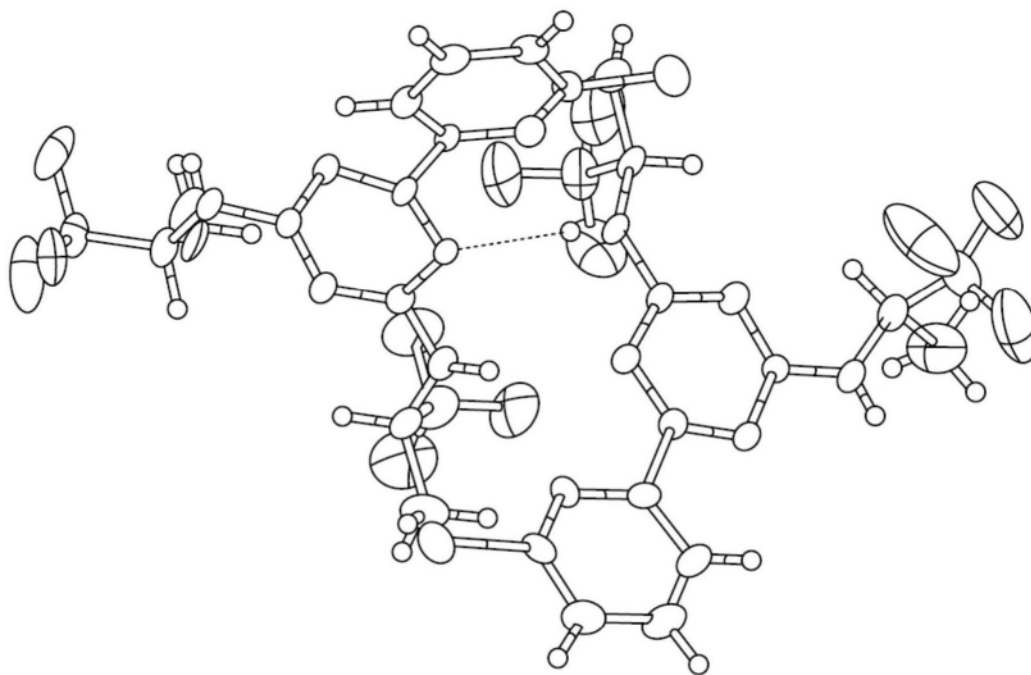


图26

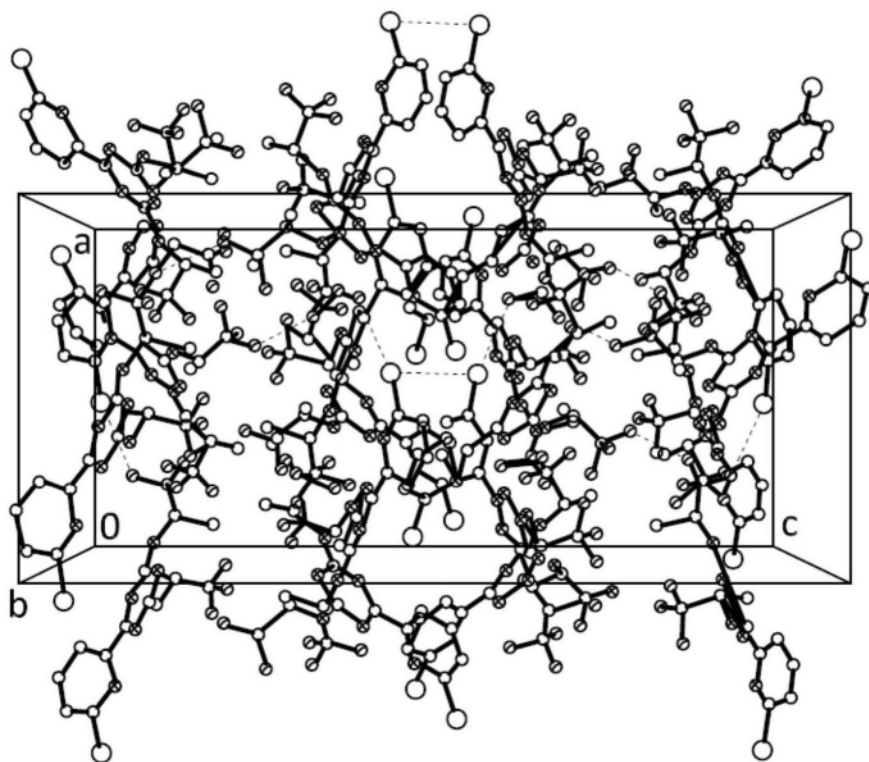


图27

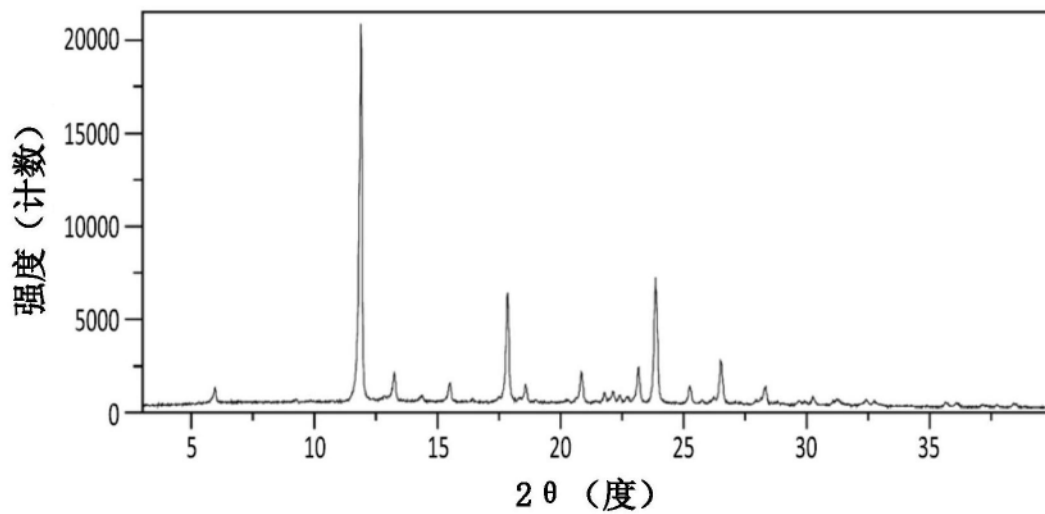


图28

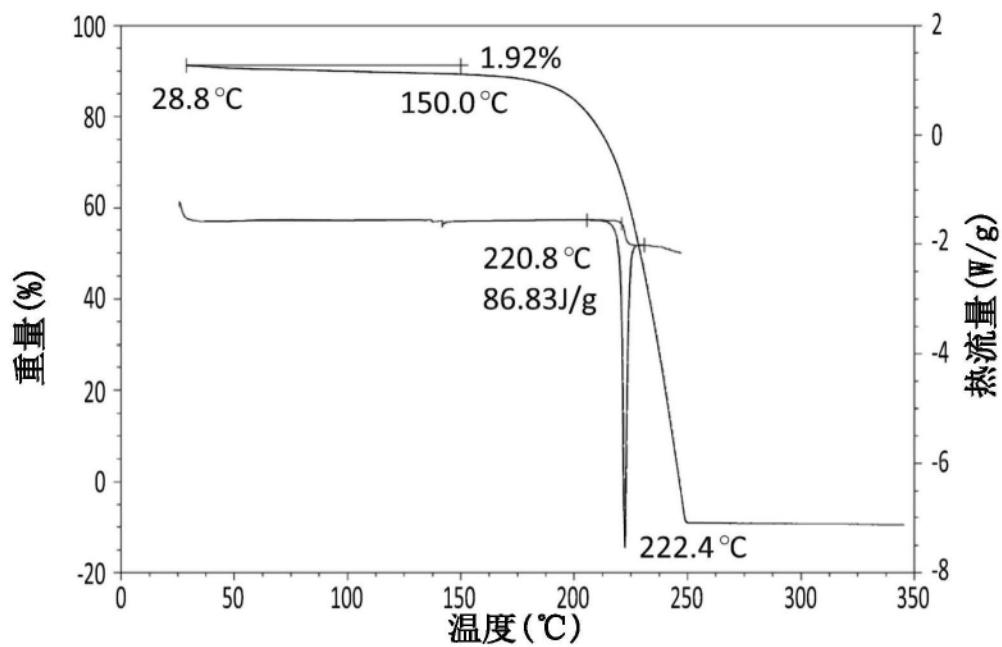


图29

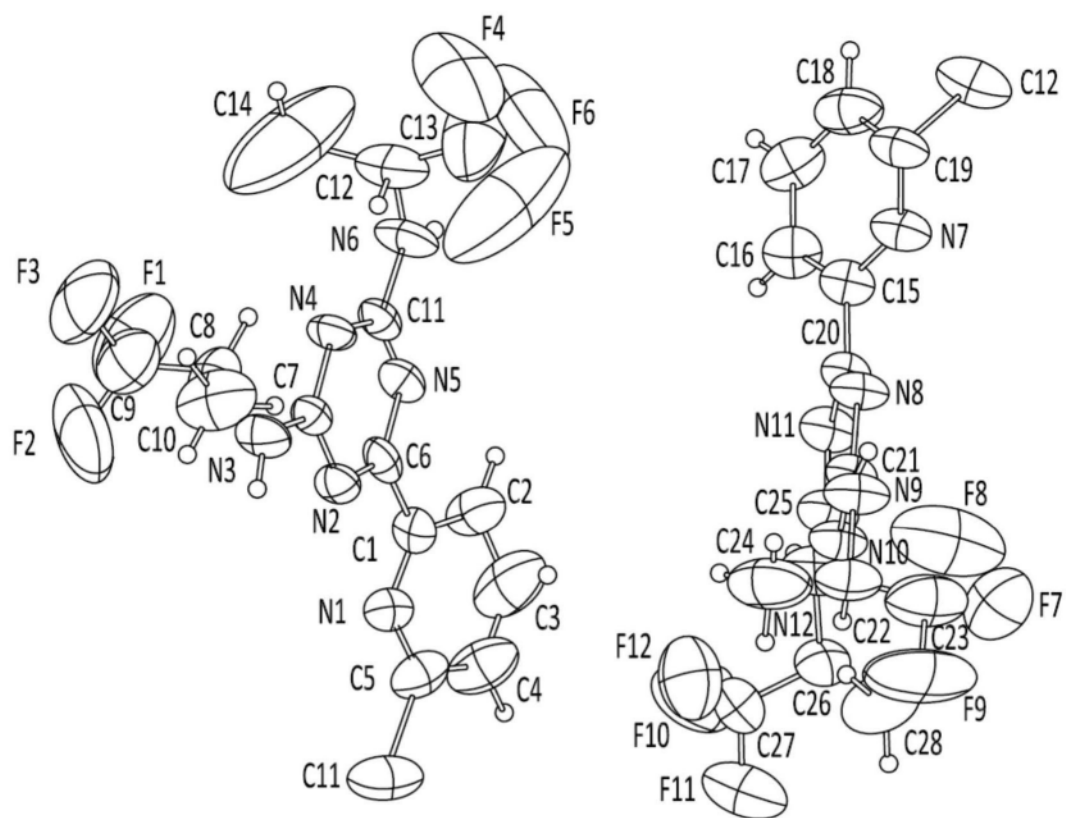


图30

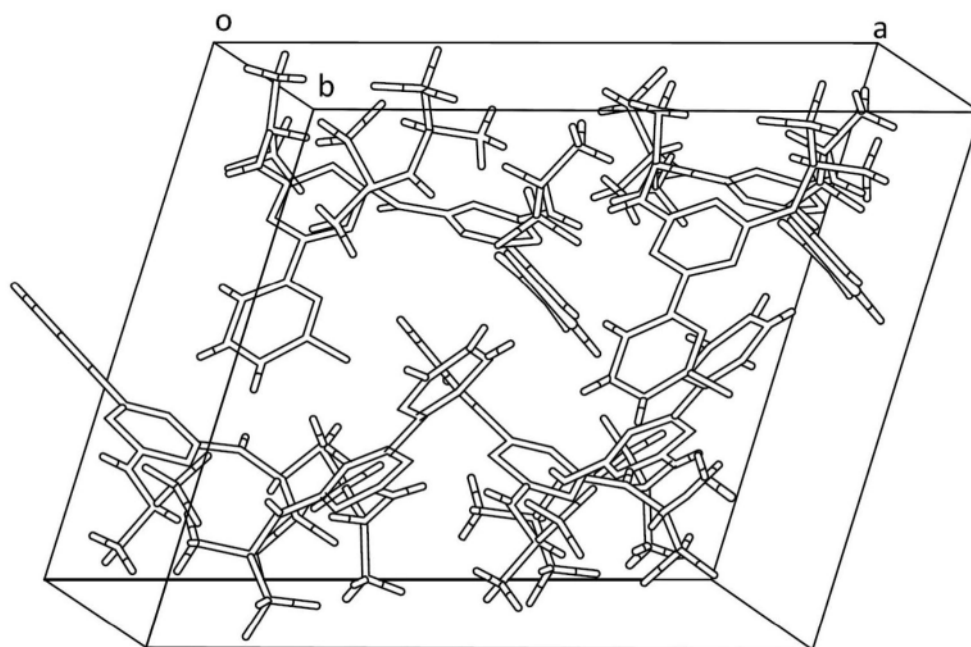


图31

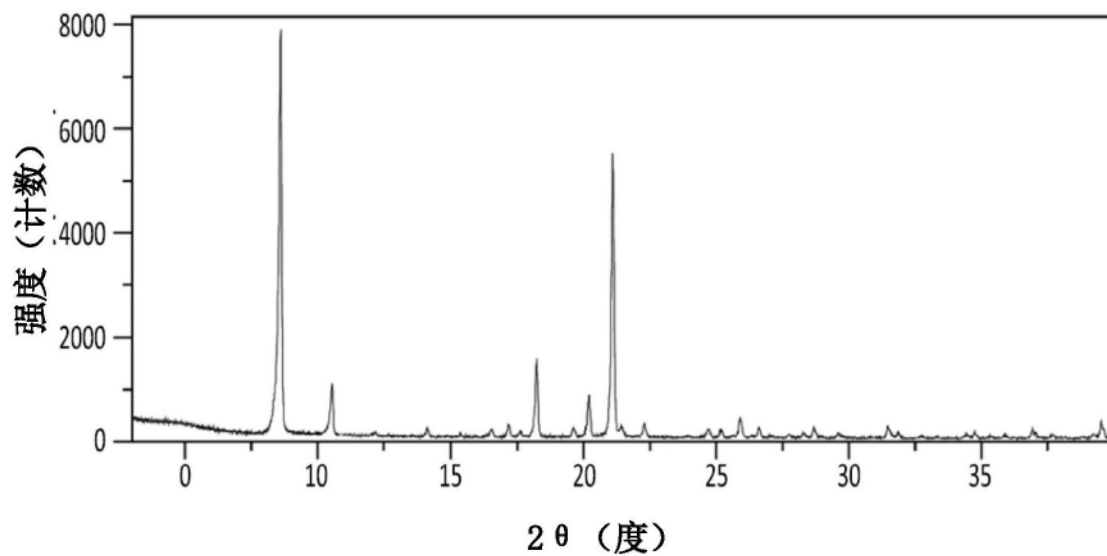


图32

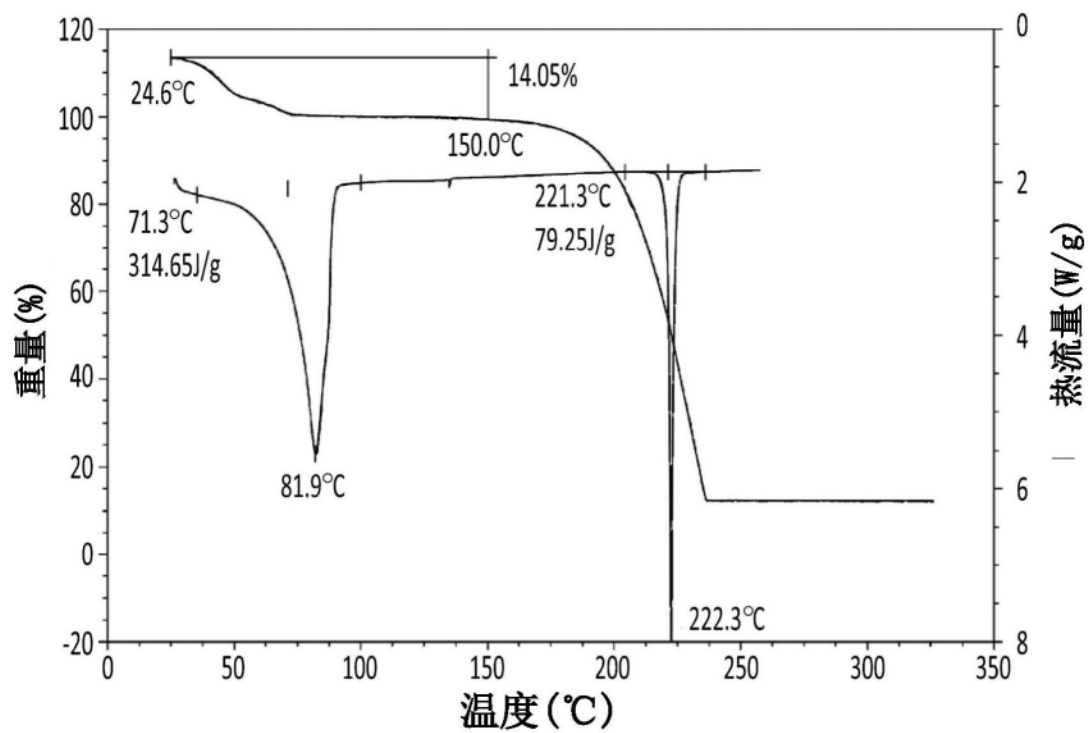


图33

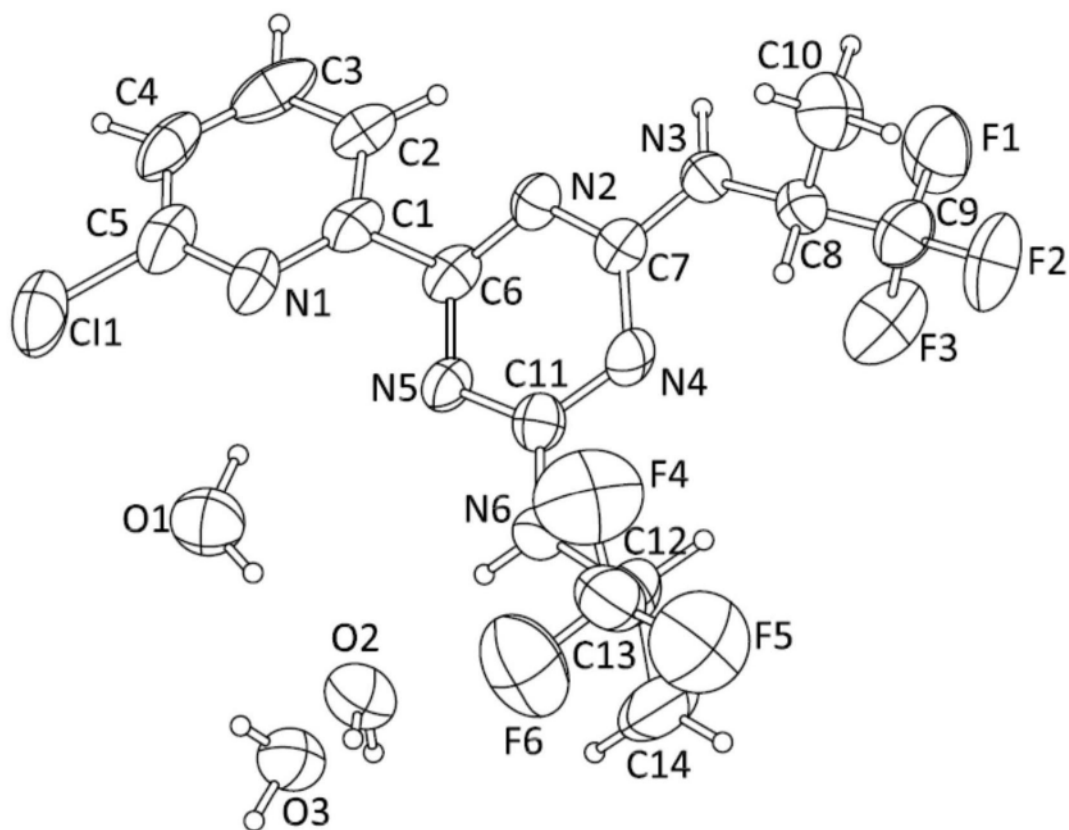


图34

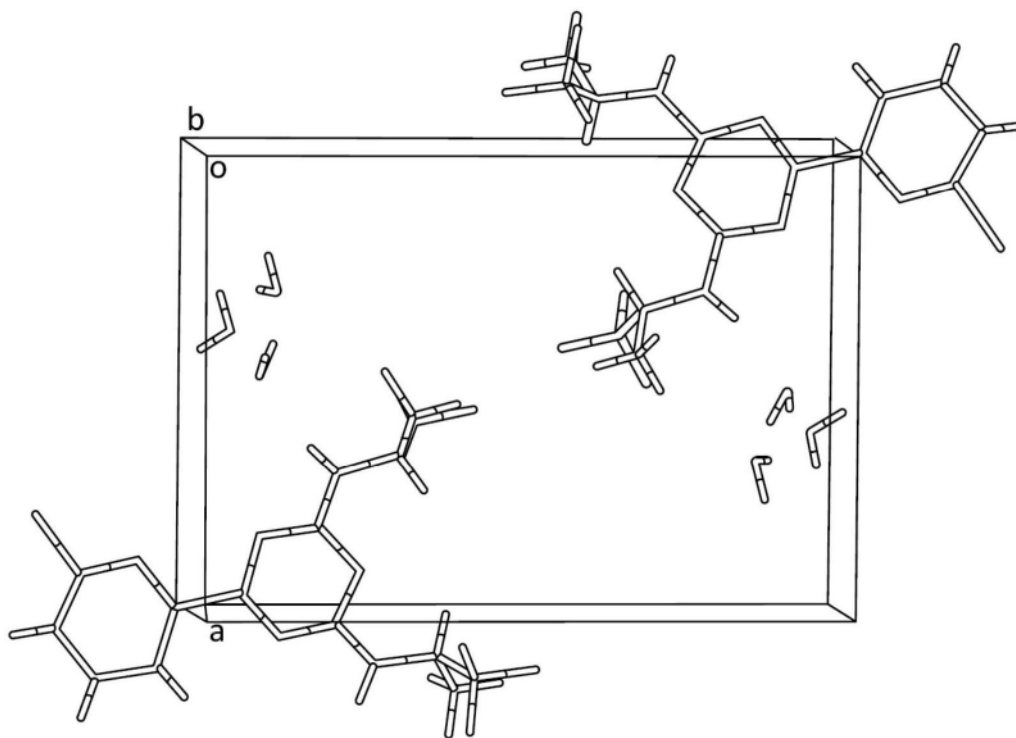


图35

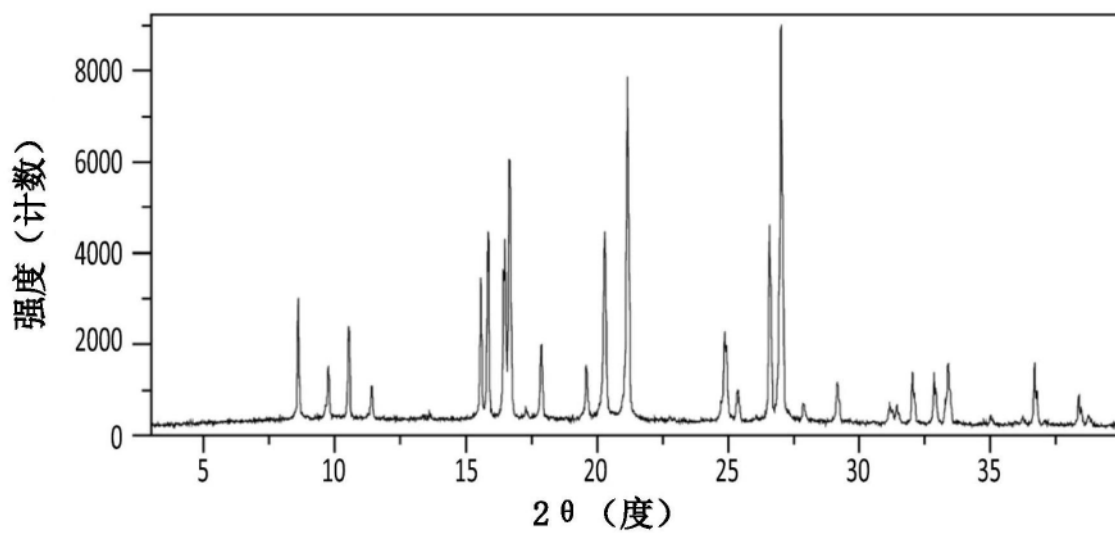


图36

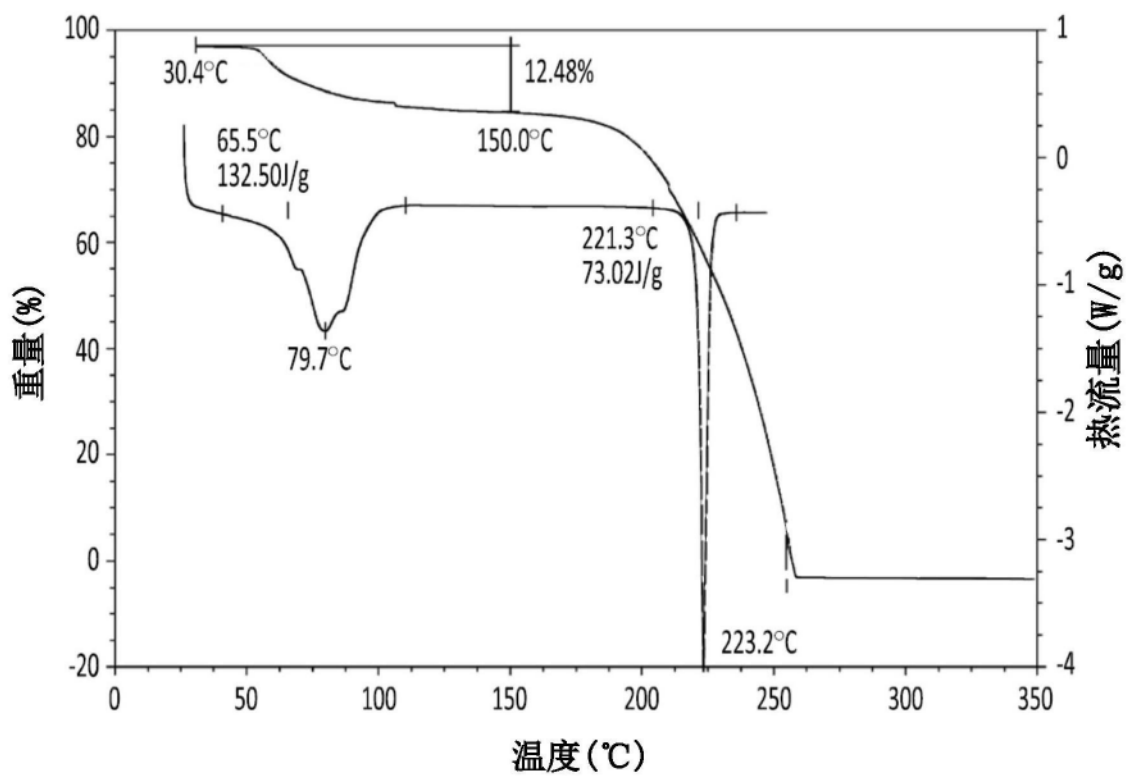


图37

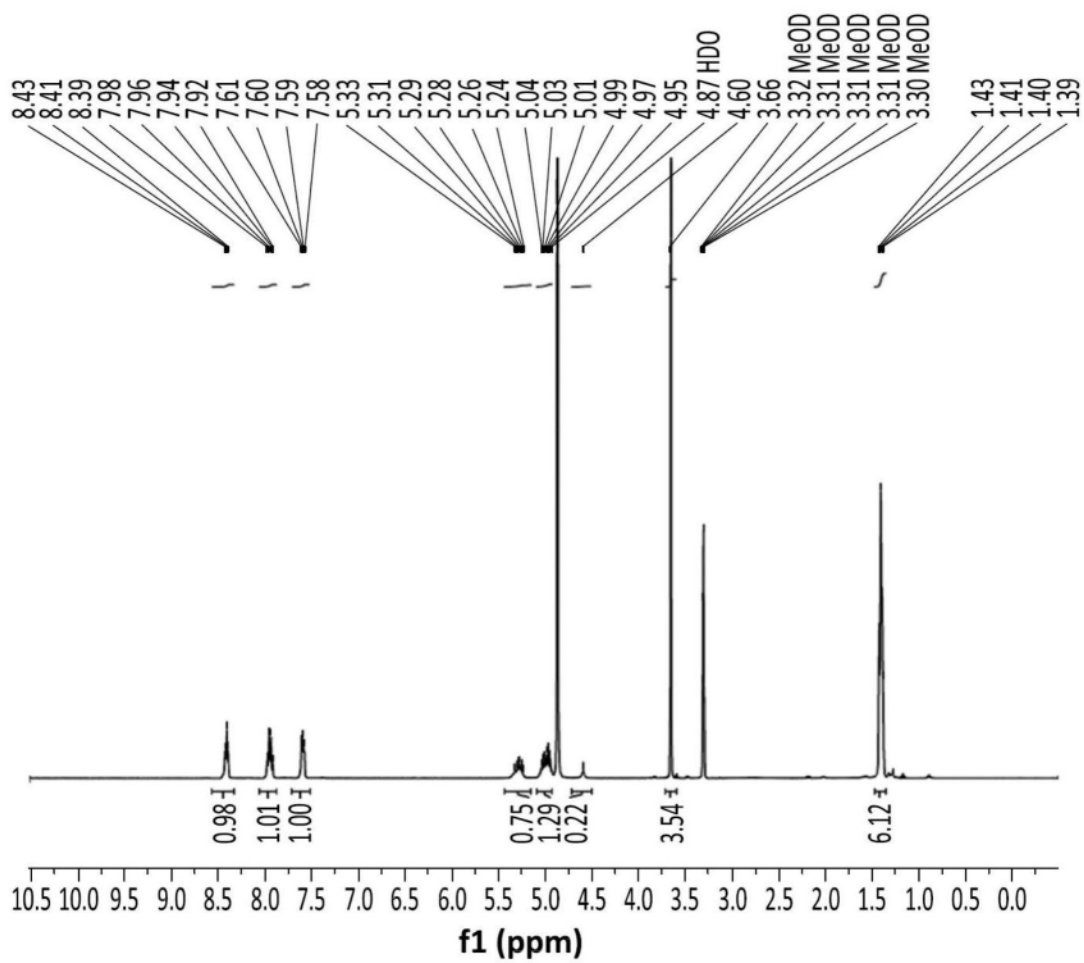


图38

在 SD 大鼠中 PO 施用 10 mg/kg 的四种形式的化合物 1 后化合物 1 的平均血浆浓度-时间曲线

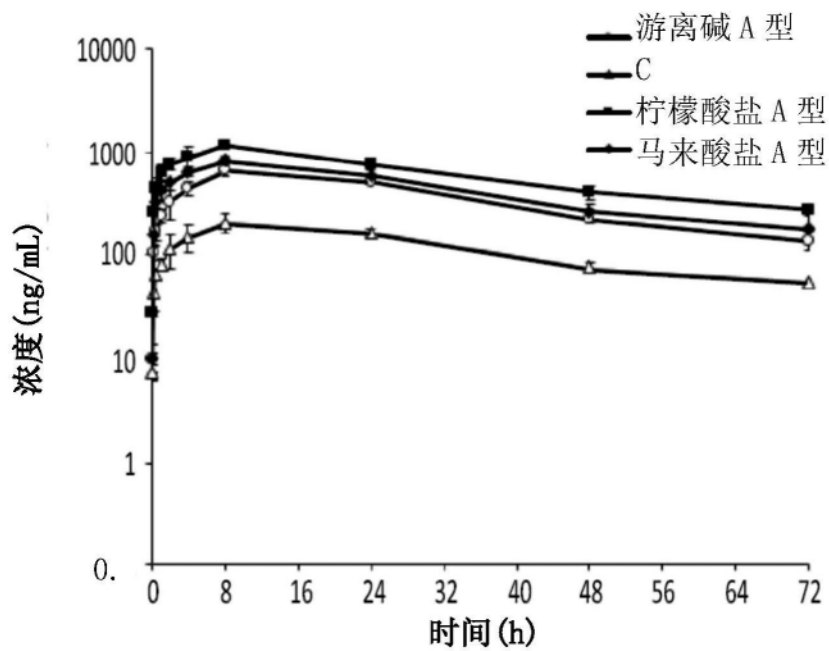


图39