(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116854662 A
(43)申请公布日 2023.10.10

(21)申请号 202310821608.X

(22)申请日 2016.01.29

(30)优先权数据
62/110,449 2015.01.30 US

(62)分案原申请数据
201680013774.5 2016.01.29

(71)申请人 生物医学谷探索股份有限公司
地址 美国密苏里
申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

(72)发明人 G•德克雷斯森佐 D•威尔施
P•I•弗拉霍瓦
S•X•M•博尔里格特
A•阿罗诺夫 A•凯沙瓦兹舒克里
A•N•斯坎加斯
K•丝塔芙罗伯洛斯 B•利特勒
I•N•卡迪亚拉 R•G•阿拉高瓦

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王贵杰

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

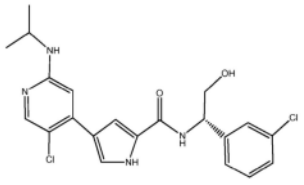
权利要求书10页 说明书69页 附图14页

(54)发明名称

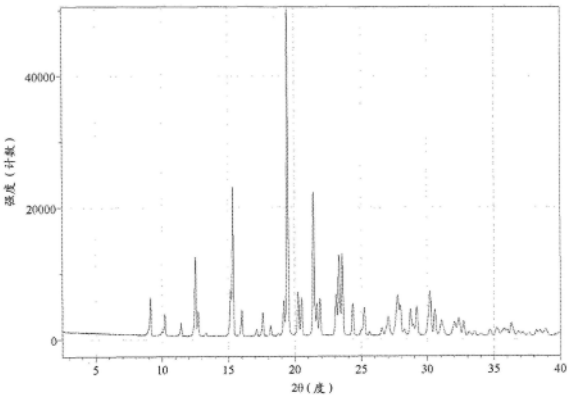
$C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$的晶型

(57)摘要

本发明提供式(I)化合物的晶型。还提供包含所提供的晶型的药物组合物和使用所提供的晶型和药物组合物治疗癌症的方法。已经发现可以制备4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的晶型,其显示改进的性质,例如令人惊奇地改进的稳定性和改进的溶解性特征。因此,本发明提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。



(I)

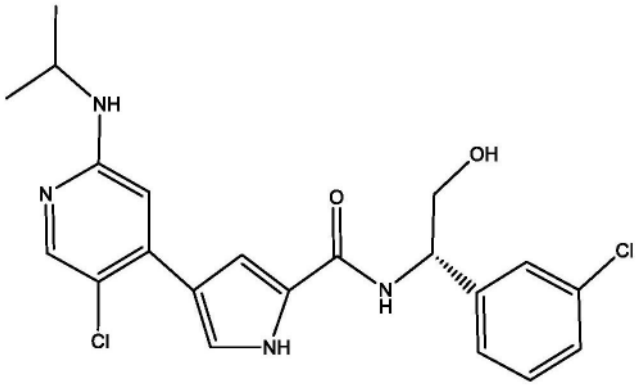


CN 116854662 A

1.结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺,其具有包含在约19.5°2θ、6.7°2θ、10.5°2θ或10.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

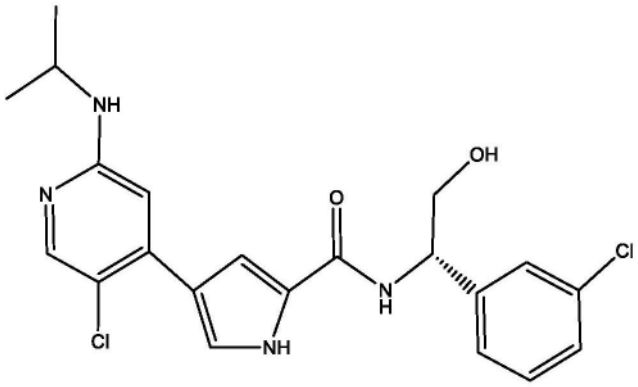
2.结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。

3.下式化合物的结晶游离碱:



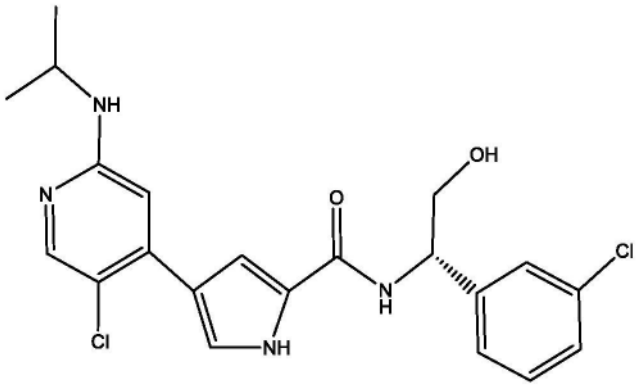
其具有包含在约19.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

4.下式化合物的结晶游离碱:



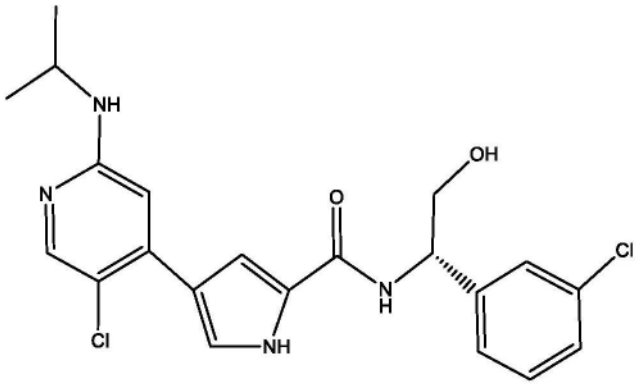
其具有包含在约9.1和19.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

5.下式化合物的结晶游离碱:



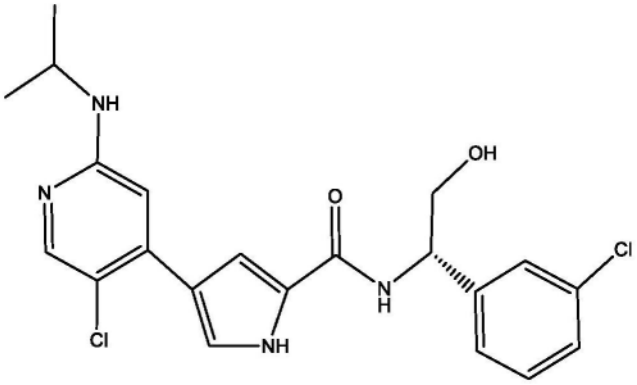
其具有包含在约9.1、15.4、19.5和21.4°2θ的特征峰的XRPD图案。

6.下式化合物的结晶游离碱:



其具有一个或多个选自约9.1、12.5、15.2、15.4、19.2、19.5、20.3、20.5、21.4、21.7、21.9、23.1、23.3、23.6和24.3的XRPD 2θ-反射(°)。

7.下式化合物的结晶游离碱：



其具有基本上如图1中所示的XRPD图案。

8.权利要求2的结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有包含在约1603、1533、1487、1080、857和681cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

9.权利要求2的结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有基本上如图2中所示的FT-IR光谱。

10.权利要求2的结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有：(i)包含在约9.1、15.4、19.5和21.4°2θ的一个或多个峰的XRPD图案；和(ii)包含在约1603、1533、1487、1080、857和681cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

11.权利要求2的结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有包含吸热线的DSC热分析图，所述吸热线具有约184℃的起始温度。

12.权利要求2的结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有基本上如图3中所示的DSC热分析图。

13.药物组合物，其包含权利要求1-12任一项的结晶化合物。

14.在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求1-12任一项的结晶化合物。

15.权利要求14的方法，其中所述受试者是哺乳动物。

16.权利要求15的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

17.权利要求15的方法,其中所述哺乳动物是人。

18.权利要求14的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

19.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求13的药物组合物。

20.权利要求19的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

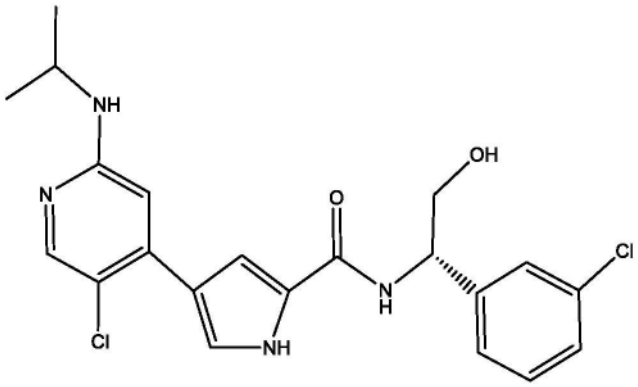
21.权利要求20的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

22.权利要求20的方法,其中所述哺乳动物是人。

23.权利要求19的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

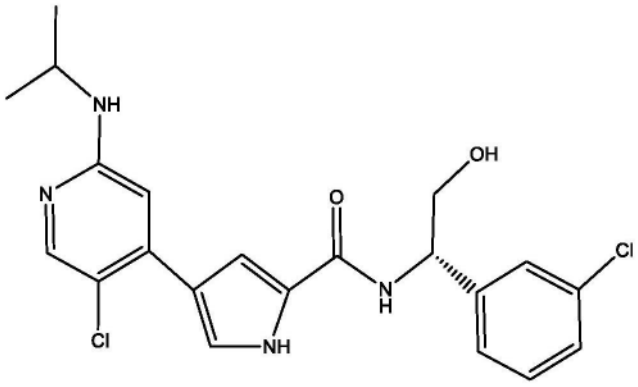
24.结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有包含在约6.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

25.下式化合物的结晶盐酸盐:



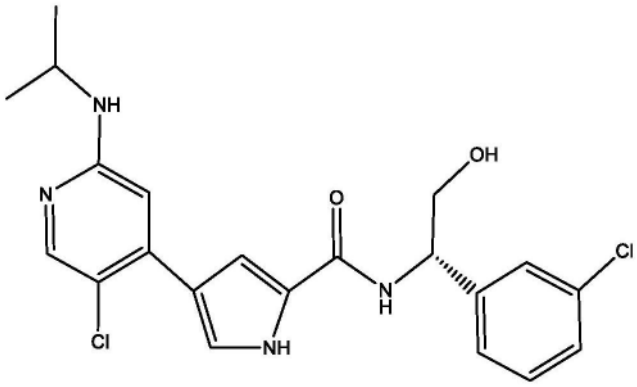
其具有包含在约6.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

26.下式化合物的结晶盐酸盐:



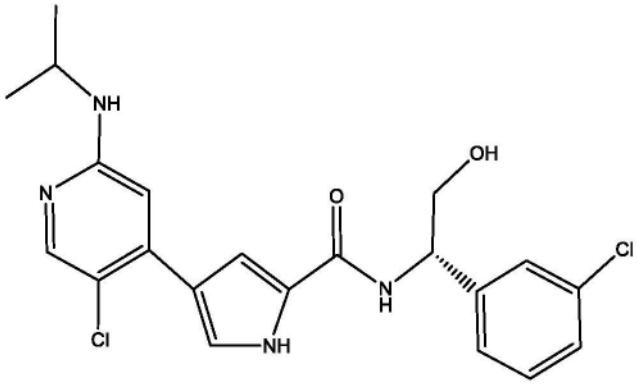
其具有包含在约6.7和11.0°2θ的特征峰的XRPD图案。

27.下式化合物的结晶盐酸盐:



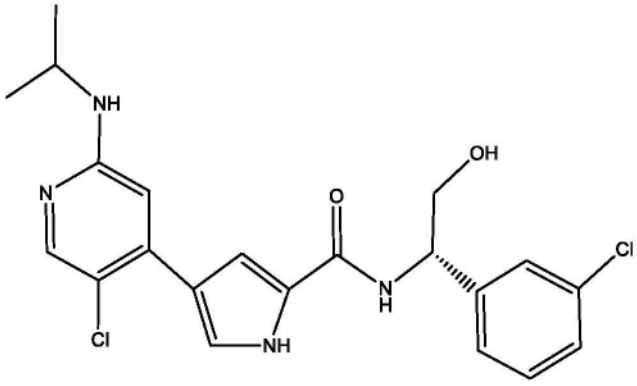
其具有包含在约6.7、11.0、17.6和19.9°2θ的特征峰的XRPD图案。

28.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有一个或多个选自约6.1、6.7、11.0、12.1、13.7、15.2、16.5、17.6、17.9、18.4、18.7、19.6、19.9和20.4的XRPD 2θ-反射(°)。

29.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有基本上如图4中所示的XRPD图案。

30.权利要求24的形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有包含在约1610、1523、1219、1141、1076和845cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

31.权利要求24的形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有基本上如图5中所示的FT-IR光谱。

32.权利要求24的形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有：(i)包含在约6.7、11.0、17.6和19.9°2θ的一

个或多个峰的XRPD图案;和(ii)包含在约1610、1523、1219、1141、1076和845cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

33.权利要求24的形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有包含吸热线的DSC热分析图,所述吸热线具有约239℃的起始温度。

34.权利要求24的形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有基本上如图6中所示的DSC热分析图。

35.药物组合物,其包含权利要求24-34任一项的结晶化合物。

36.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求24-34任一项的结晶化合物。

37.权利要求36的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

38.权利要求37的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

39.权利要求37的方法,其中所述哺乳动物是人。

40.权利要求36的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

41.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求35的药物组合物。

42.权利要求41的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

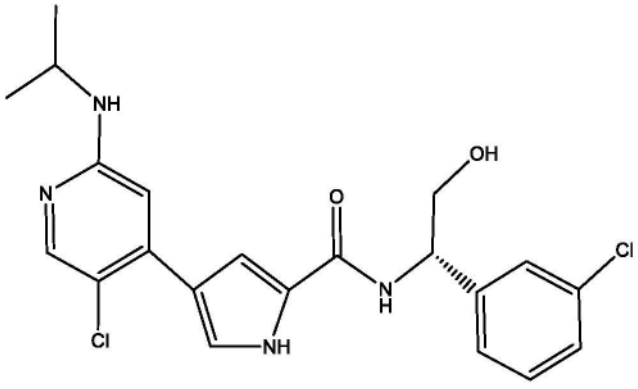
43.权利要求42的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

44.权利要求42的方法,其中所述哺乳动物是人。

45.权利要求41的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

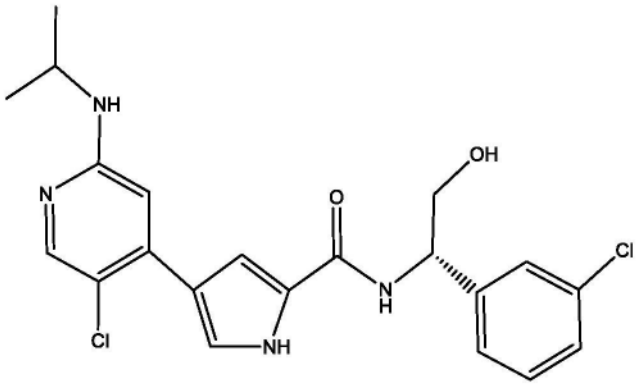
46.结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物。

47.下式化合物的结晶盐酸盐:



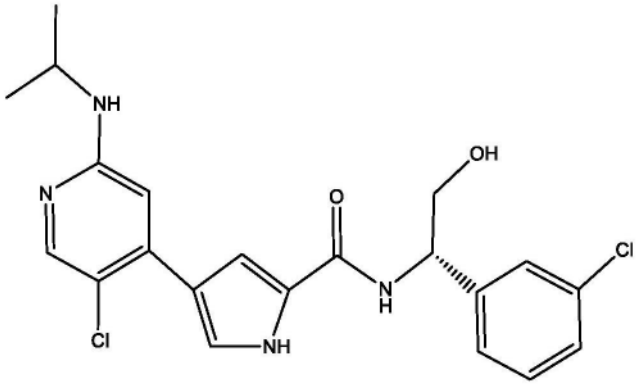
其具有包含在约10.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

48.下式化合物的结晶盐酸盐:



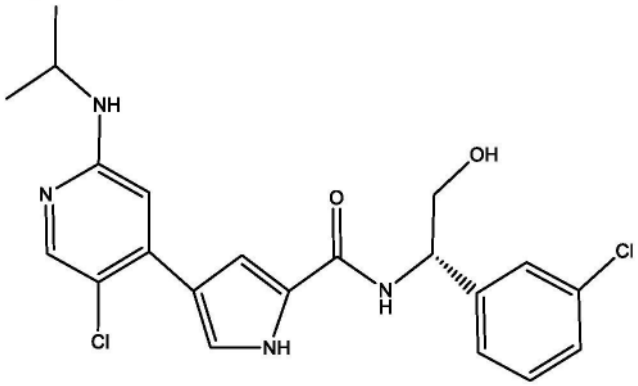
其具有包含在约6.2和10.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

49.下式化合物的结晶盐酸盐：



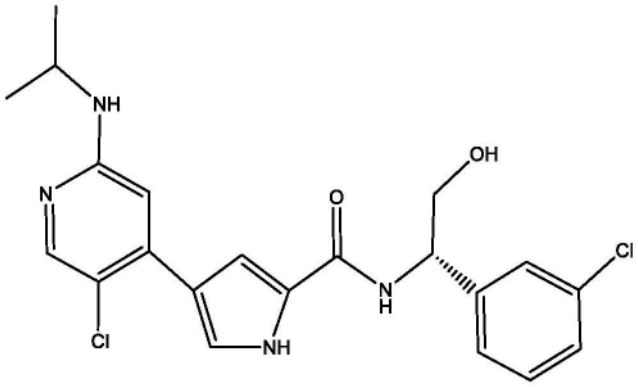
其具有包含在约6.2、10.5、22.4和28.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

50.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有一个或多个选自约5.8、5.9,6.2、10.5、11.8、12.4、15.9、17.6、17.8、20.0、20.4、21.1、21.4、21.9、22.4、23.1、24.0、24.2、24.9和25.3的XRPD 2θ-反射(°)。

51.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有基本上如图7中所示的XRPD图案。

52.权利要求46的形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物,其具有包含在约1573、1237、1163,946和790cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

53.权利要求46的形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物,其具有基本上如图8中所示的FT-IR光谱。

54.权利要求46的形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物,其具有:(i)包含在约6.2、10.5、22.4和28.5°2θ的一个或多个峰的XRPD图案;和(ii)包含在约1573、1237、1163,946和790cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

55.权利要求46的形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物,其具有基本上如图9中所示的DSC热分析图。

56.药物组合物,其包含权利要求46-55任一项的结晶化合物。

57.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求46-55任一项的结晶化合物。

58.权利要求57的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

59.权利要求58的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

60.权利要求58的方法,其中所述哺乳动物是人。

61.权利要求57的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

62.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求56的药物组合物。

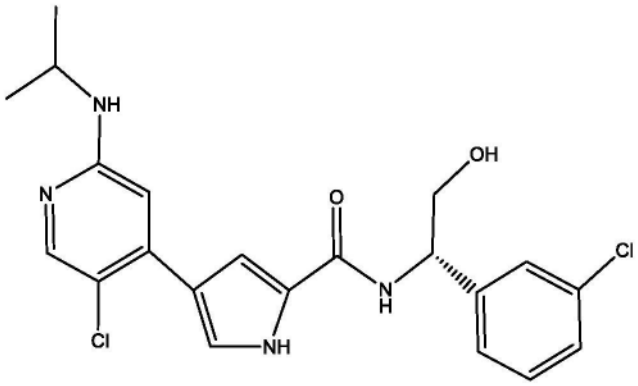
63.权利要求62的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

64.权利要求63的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

65.权利要求63的方法,其中所述哺乳动物是人。

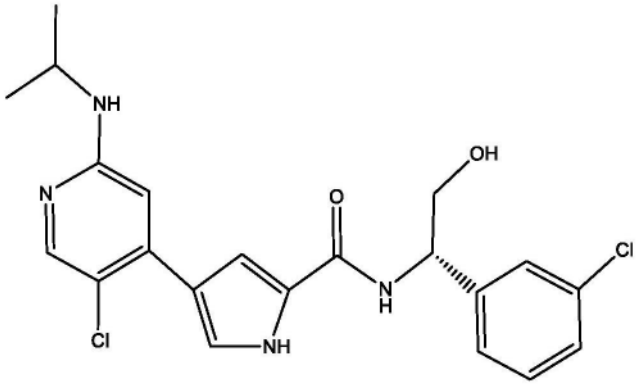
66.权利要求62的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

67.下式化合物的结晶盐酸盐:



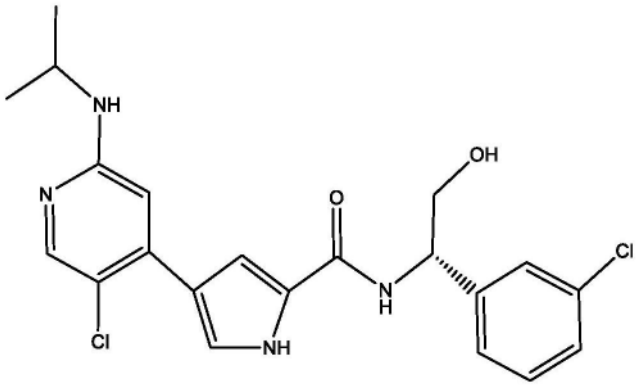
其具有包含在约10.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

68.下式化合物的结晶盐酸盐：



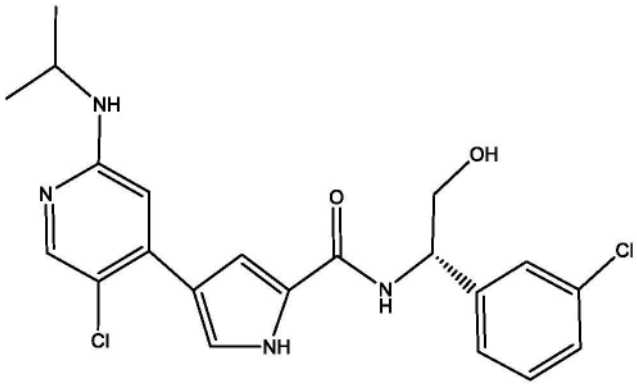
其具有包含在约10.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

69.下式化合物的结晶盐酸盐：



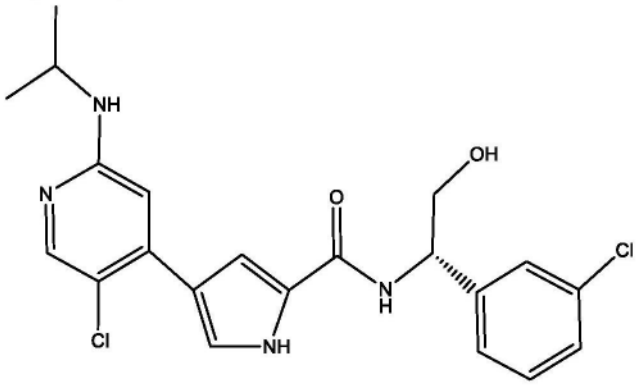
其具有包含在约6.0、10.7、12.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

70.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有一个或多个选自约6.0、6.3、10.7、12.0、12.7、15.6、16.2、16.3、16.7、17.9、18.1和21.4的XRPD 2θ-反射(°)。

71.下式化合物的结晶盐酸盐：



其具有基本上如图10中所示的XRPD图案。

72.权利要求24的形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有包含在约1537、1471、1239、1163、1067和946cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

73.权利要求24的形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有基本上如图11中所示的FT-IR光谱。

74.权利要求24的形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有：(i)包含在约6.0、12.7和18.1°2θ的一个或多个峰的XRPD图案；和(ii)包含在约1537、1471、1239、1163、1067和946cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

75.权利要求24的形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有基本上如图12中所示的DSC热分析图。

76.药物组合物，其包含权利要求67-75任一项的结晶化合物。

77.在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求67-75任一项的结晶化合物。

78.权利要求77的方法，其中所述受试者是哺乳动物。

79.权利要求78的方法，其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

80.权利要求78的方法，其中所述哺乳动物是人。

81.权利要求77的方法，还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

82.在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的权利要求76的药物组合物。

83.权利要求82的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

84.权利要求83的方法,其中所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

85.权利要求83的方法,其中所述哺乳动物是人。

86.权利要求82的方法,还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$的晶型

[0001] 本申请是申请日为2016年1月29日、申请号为201680013774.5、发明名称为“$C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$的晶型”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

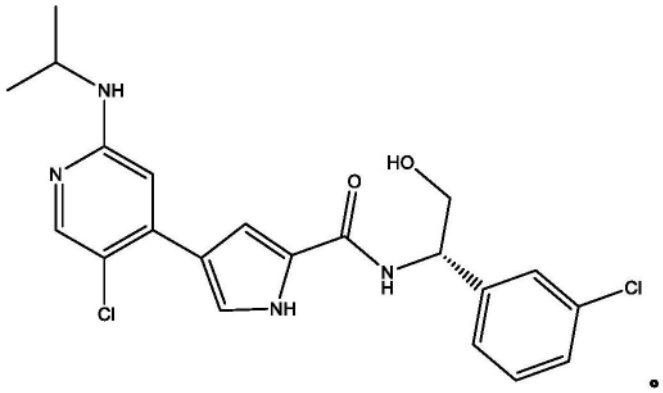
[0003] 本申请要求2015年1月30日提交的美国临时专利申请号US62/110,449的权益，该文献以其完整的形式并入参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的晶型，其用作ERK蛋白激酶抑制剂。

[0005] 发明背景

[0006] 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径介导控制不同细胞过程包括生长、分化、迁移、增殖和细胞凋亡的信号。通常发现一种MAPK途径即胞外信号调节激酶(ERK)信号传导途径在肿瘤中得到增量调节。因此，途径成员代表癌症疗法研发中的富有吸引力的阻滞靶标(Kohno和Pouyssegur,2006)。例如，美国专利US7,354,939B2特别地公开了作为ERK蛋白激酶抑制剂有效的化合物。这些化合物之一4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺是式(I)的化合物：

[0007] 

[0008] 通常使用活性药物成分(API)的结晶固体配制药物组合物。API的特定晶型可以对例如稳定性和溶解性/生物利用度这样的特性具有显著影响。不稳定性和溶解性特征可以限制配制具有足够贮存期限的组合物或在指定时间期限内有效地递送期望量的药物的能力(Peterson等人,2006)。

[0009] 对于4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的晶型存在未得到满足的需求，所述晶型用于药物组合物制剂时表现出改善的特性。本申请涉及满足这种和另外的需求。

[0010] 发明概述

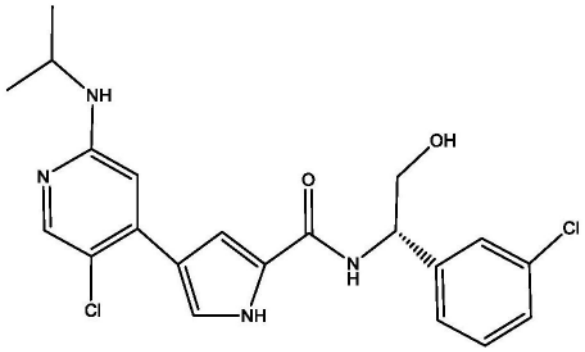
[0011] 已经发现，可以制备4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的晶型，其表现出改善的特性，例如令人惊奇地改善的稳定性和改善的溶解性特征。

[0012] 因此，本发明提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-

(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。

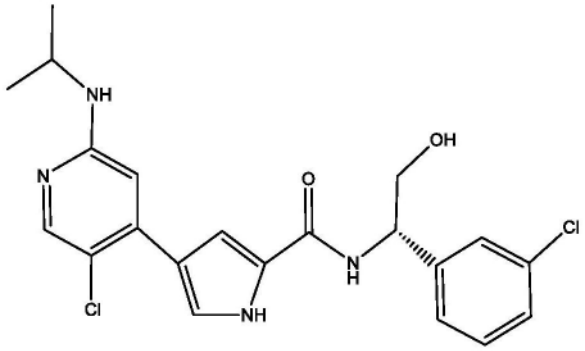
[0013] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。

[0014] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0015] 

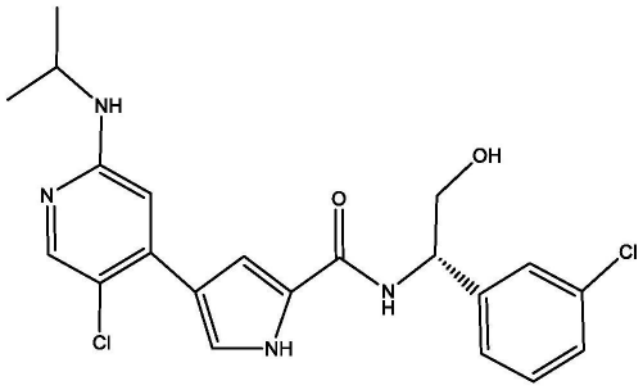
[0016] 其具有包含在约19.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0017] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0018] 

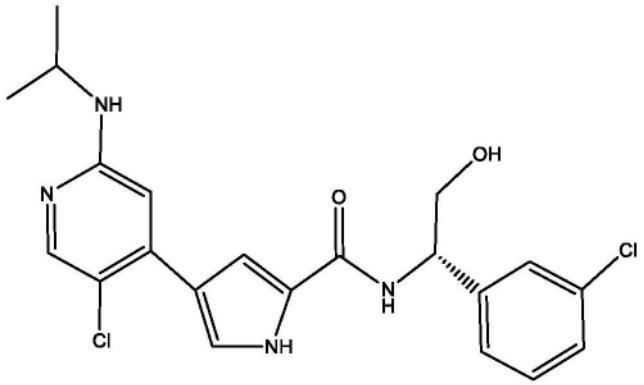
[0019] 其具有包含在约9.1和19.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0020] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0021] 

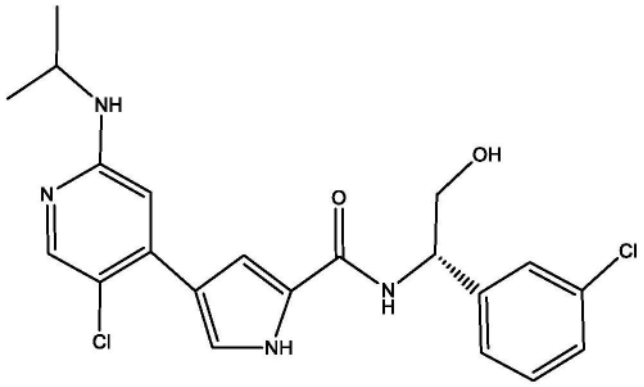
[0022] 其具有包含在约9.1、15.4、19.5和21.4°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0023] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0024] 

[0025] 其具有一个或多个选自约9.1、12.5、15.2、15.4、19.2、19.5、20.3、20.5、21.4、21.7、21.9、23.1、23.3、23.6和24.3的XRPD 2θ-反射(°)。

[0026] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0027] 

[0028] 其具有基本上如图1中所示的XRPD图案。

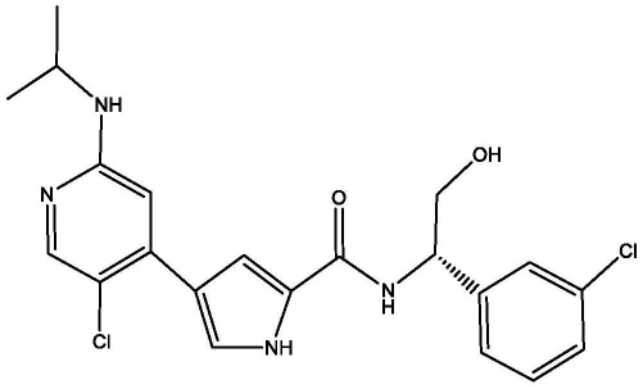
[0029] 本发明还提供包含任意本发明结晶化合物的药物组合物。

[0030] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的任意本发明结晶化合物。

[0031] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的任意本发明药物组合物。

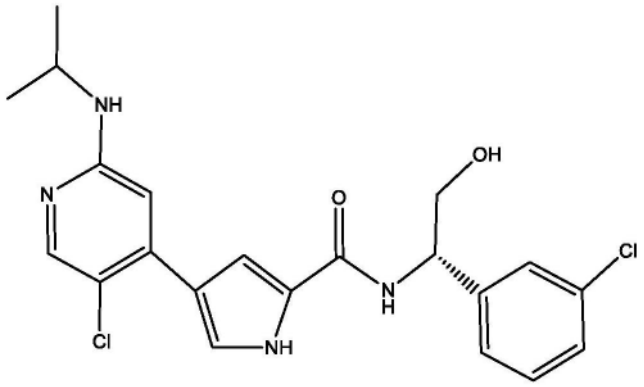
[0032] 本发明还提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl(mono HCl)。

[0033] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0034] 

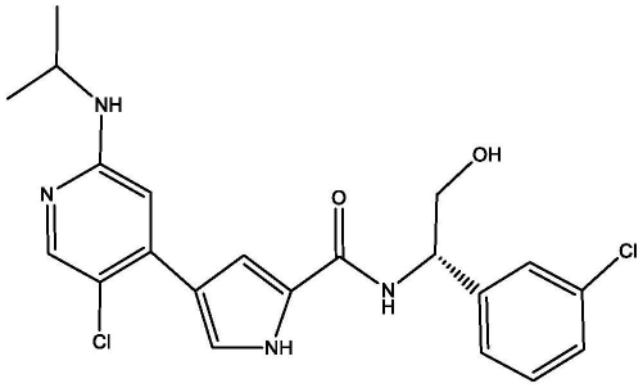
[0035] 其具有包含在约6.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0036] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0037] 

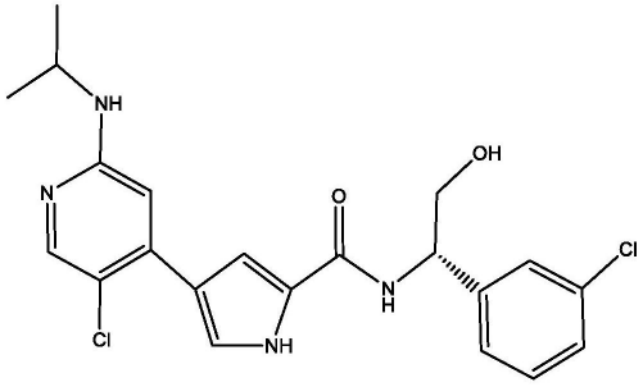
[0038] 其具有包含在约6.7和11.0°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0039] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0040] 

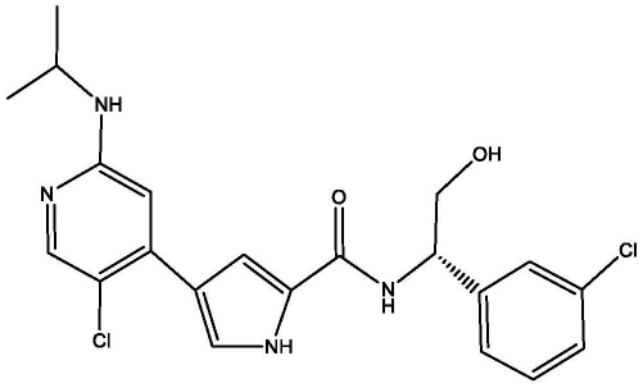
[0041] 其具有包含在约6.7、11.0、17.6和19.9°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0042] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0043] 

[0044] 其具有一个或多个选自约6.1、6.7、11.0、12.1、13.7、15.2、16.5、17.6、17.9、18.4、18.7、19.6、19.9和20.4的XRPD 2θ-反射(°)。

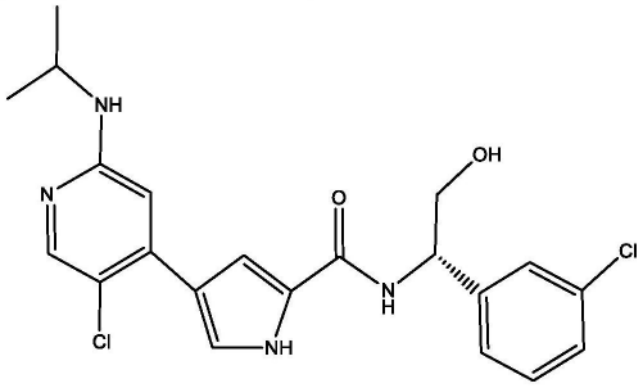
[0045] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0046] 

[0047] 其具有基本上如图4中所示的XRPD图案。

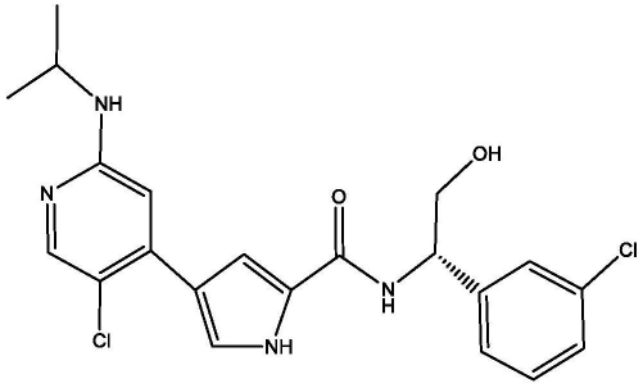
[0048] 本发明还提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物。

[0049] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0050] 

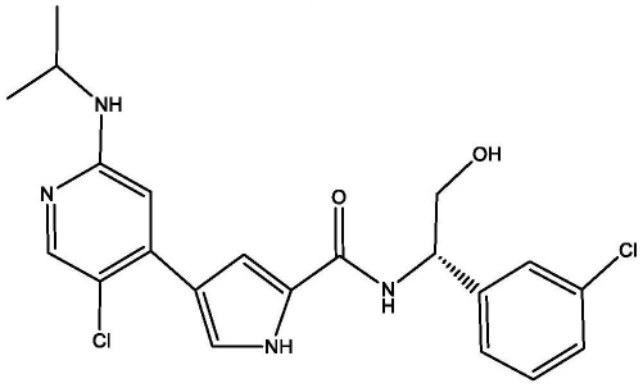
[0051] 其具有包含在约10.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0052] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0053] 

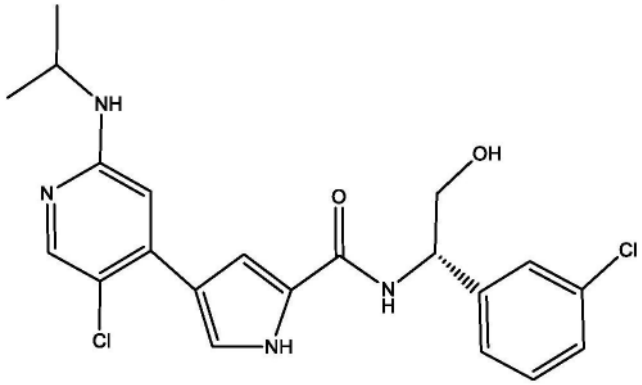
[0054] 其具有包含在约6.2和10.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0055] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0056] 

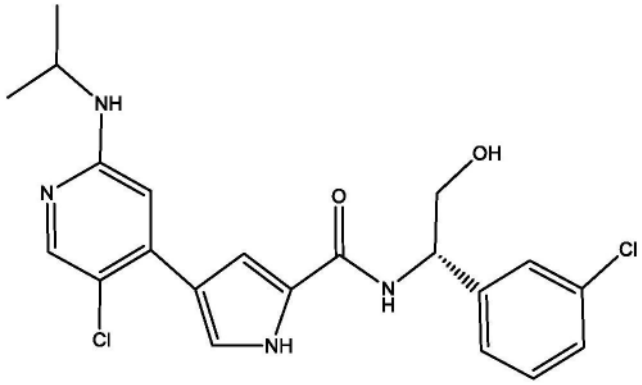
[0057] 其具有包含在约6.2、10.5、22.4和28.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0058] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0059] 

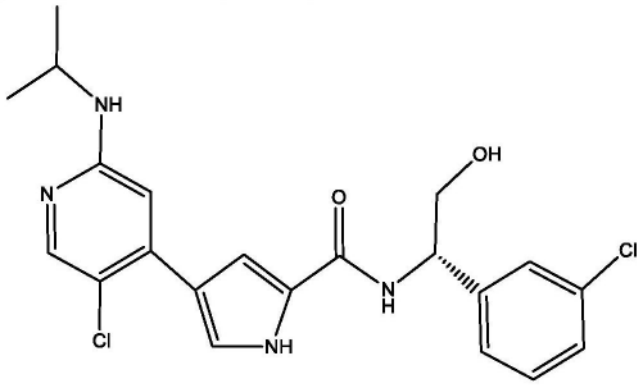
[0060] 具其有一个或多个选自约5.8、5.9、6.2、10.5、11.8、12.4、15.9、17.6、17.8、20.0、20.4、21.1、21.4、21.9、22.4、23.1、24.0、24.2、24.9和25.3的XRPD 2θ-反射(°)。

[0061] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

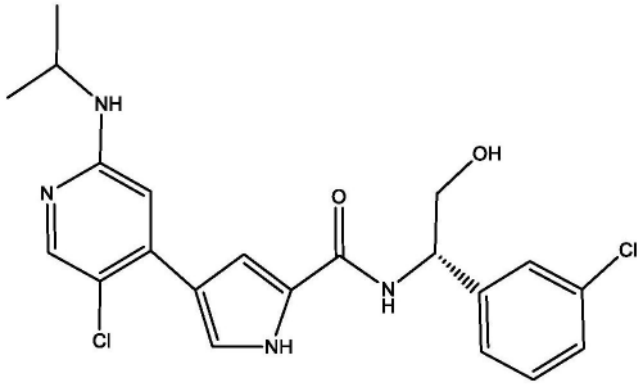
[0062] 

[0063] 其具有基本上如图7中所示的XRPD图案。

[0064] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

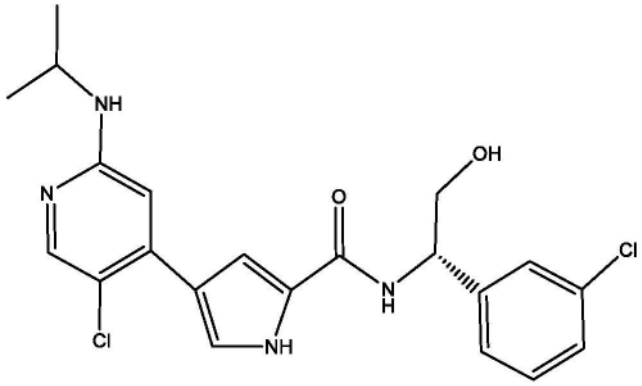
[0065] 

[0066] 其具有包含在约10.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0067] 

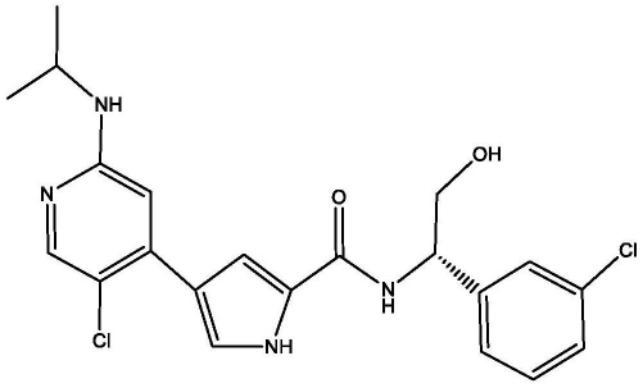
[0068] 其具有包含在约10.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0069] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0070] 

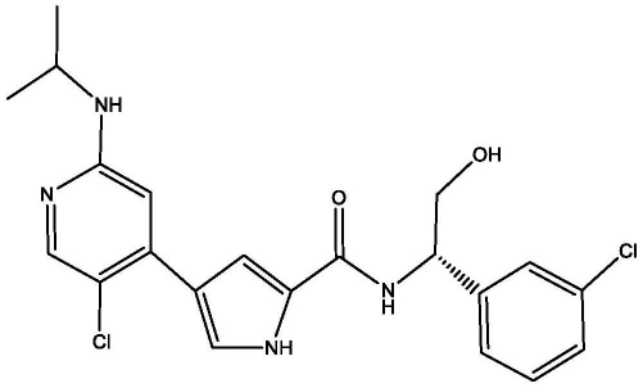
[0071] 其具有包含在约6.0、10.7、12.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0072] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0073] 

[0074] 其具有一个或多个选自约6.0、6.3、10.7、12.0、12.7、15.6、16.2、16.3、16.7、17.9、18.1和21.4的XRPD 2θ-反射(°)。

[0075] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0076] 

[0077] 其具有基本上如图10中所示的XRPD图案。

[0078] 附图简述

[0079] 下列附图构成本说明书的组成部分，且包括它们是为了进一步显示本发明的一些方面。通过参照这些附图中的一个或多个并且结合本文提供的具体实施方案的详细描述可以更好地理解本发明。

[0080] 图1显示以透射模式获取的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的XRPD。

[0081] 图2显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的FT-IR光谱。

[0082] 图3显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的DSC热分析图。

[0083] 图4显示以透射模式获取的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的XRPD。

[0084] 图5显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的FT-IR光谱。

[0085] 图6显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的DSC热分析图。

[0086] 图7显示以透射模式获取的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的XRPD。

[0087] 图8显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的FT-IR光谱。

[0088] 图9显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的DSC热分析图。

[0089] 图10显示以反射模式获取的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的XRPD。

[0090] 图11显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的FT-IR光谱。

[0091] 图12显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的DSC热分析图。

[0092] 图13显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A和C的1000-1600cm^{-1}的拉曼光谱比较。

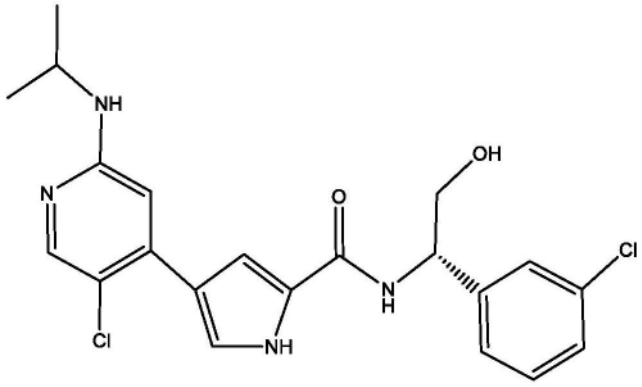
[0093] 图14显示4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A和C的950-1030cm^{-1}的拉曼光谱比较。

[0094] 发明详述

[0095] 本发明提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。

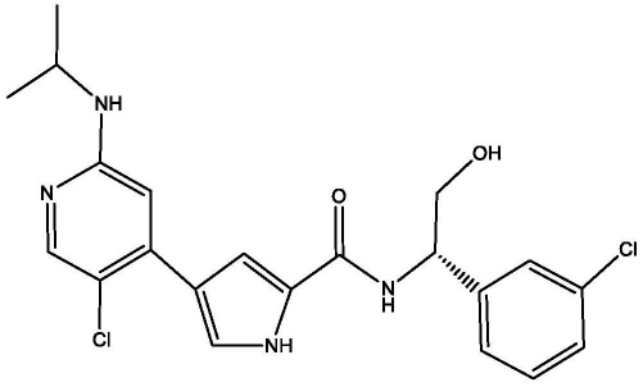
[0096] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺。

[0097] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0098] 

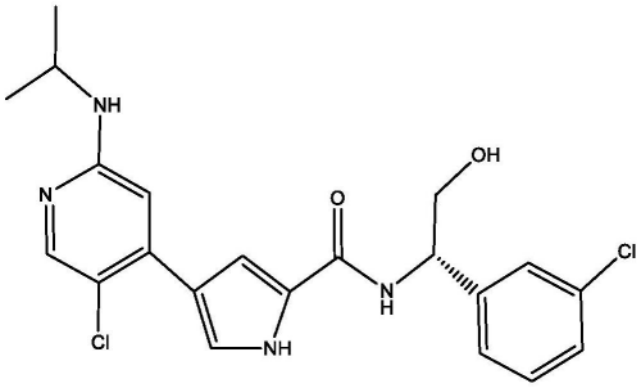
[0099] 其具有包含在约19.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0100] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0101] 

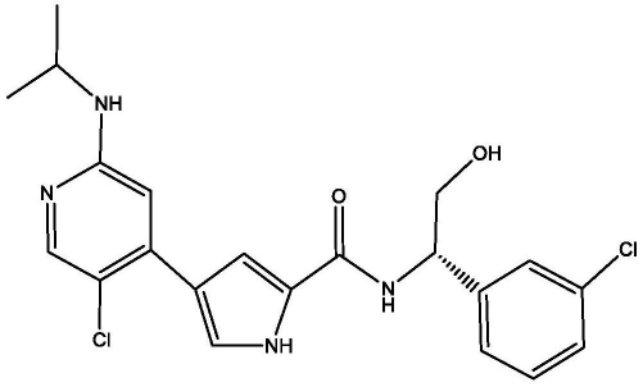
[0102] 其具有包含在约9.1和19.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0103] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0104] 

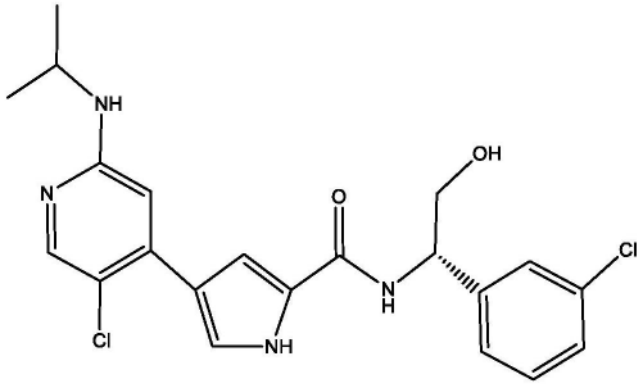
[0105] 其具有包含在约9.1、15.4、19.5和21.4°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0106] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0107] 

[0108] 其具有一个或多个选自约9.1、12.5、15.2、15.4、19.2、19.5、20.3、20.5、21.4、21.7、21.9、23.1、23.3、23.6和24.3的XRPD 2θ-反射(°)。

[0109] 本发明还提供下式化合物的结晶游离碱：

[0110] 

[0111] 其具有基本上如图1中所示的XRPD图案。

[0112] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有包含在约1603、1533、1487、1080、857和681cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

[0113] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl，其具有基本上如图2中所示的FT-IR光谱。

[0114] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸

[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有:(i)包含在约9.1、15.4、19.5和21.4°2θ的一个或多个峰的XRPD图案;和(i i)包含在约1603、1533、1487、1080、857和681cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

[0115] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有包含吸热线的DSC热分析图,所述吸热线具有约184℃的起始温度。

[0116] 本发明还提供结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有基本上如图3中所示的DSC热分析图。

[0117] 本发明还提供药物组合物,其包含本发明的结晶化合物。

[0118] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的结晶化合物。

[0119] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

[0120] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0121] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0122] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0123] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0124] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

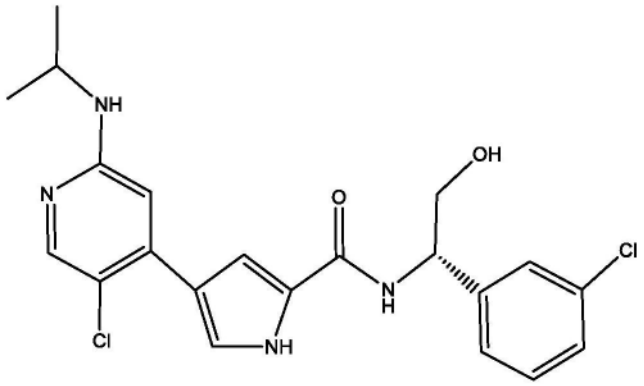
[0125] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0126] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0127] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

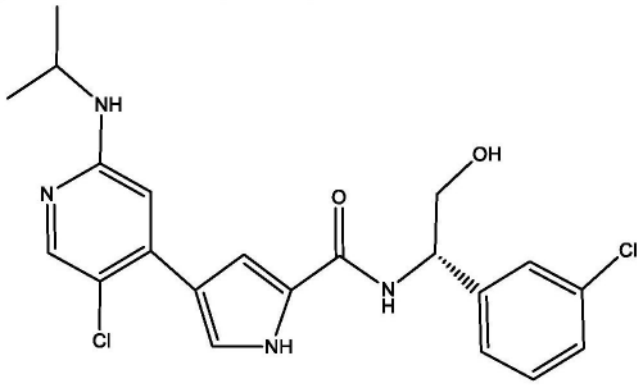
[0128] 本发明还提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl。

[0129] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0130] 

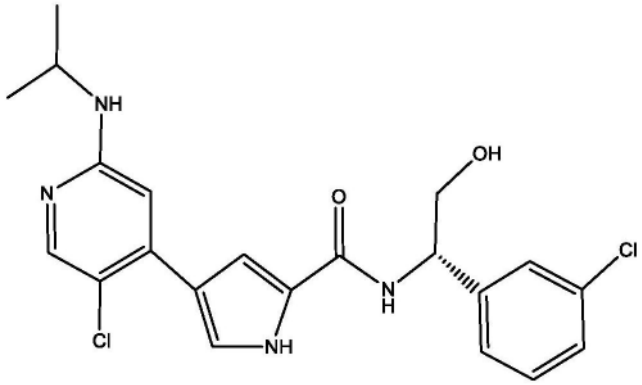
[0131] 其具有包含在约6.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0132] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0133] 

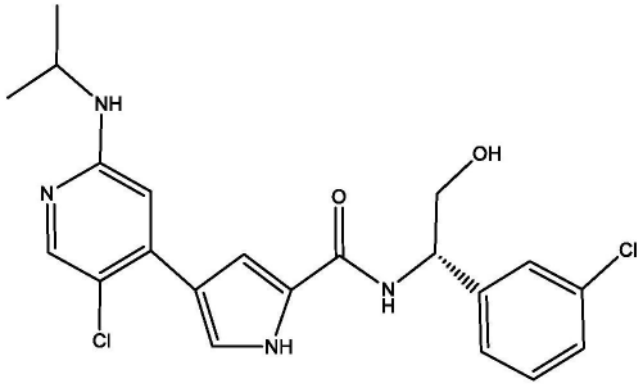
[0134] 其具有包含在约6.7和11.0°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0135] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0136] 

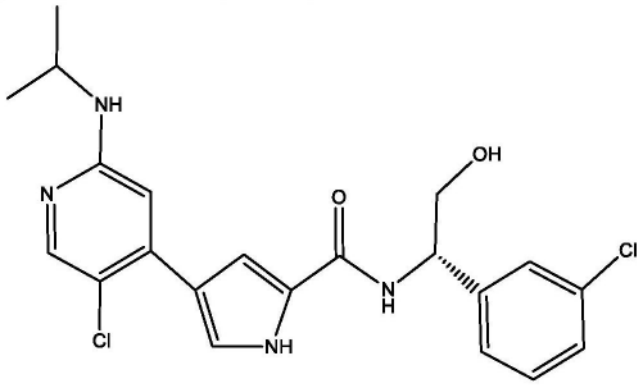
[0137] 其具有包含在约6.7、11.0、17.6和19.9°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0138] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0139] 

[0140] 其具有一个或多个选自约6.1、6.7、11.0、12.1、13.7、15.2、16.5、17.6、17.9、18.4、18.7、19.6、19.9和20.4的XRPD 2θ-反射(°)。

[0141] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0142] 

[0143] 其具有基本上如图4中所示的XRPD图案。

[0144] 本发明还提供形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有包含在约1610、1523、1219、1141、1076和845cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

[0145] 本发明还提供形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有基本上如图5中所示的FT-IR光谱。

[0146] 本发明还提供形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有:(i)包含在约6.7、11.0、17.6和19.9°2θ的一个或多个峰的XRPD图案;和(i i)包含在约1610、1523、1219、1141、1076和845cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

[0147] 本发明还提供形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有包含吸热线的DSC热分析图,所述吸热线具有约239℃的起始温度。

[0148] 本发明还提供形式C结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺一HCl,其具有基本上如图6中所示的DSC热分析图。

[0149] 本发明还提供药物组合物,其包含本发明的结晶化合物。

[0150] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的结晶化合物。

[0151] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

[0152] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0153] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0154] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0155] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0156] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

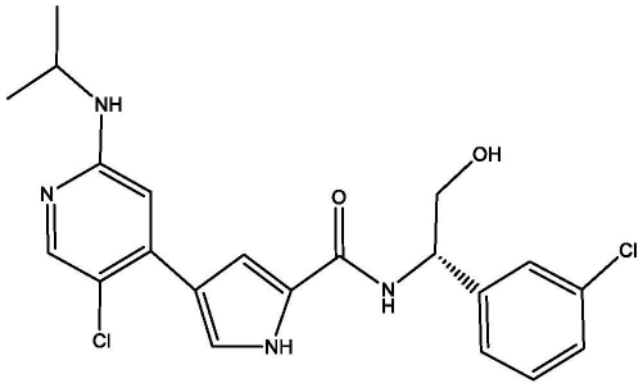
[0157] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0158] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0159] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

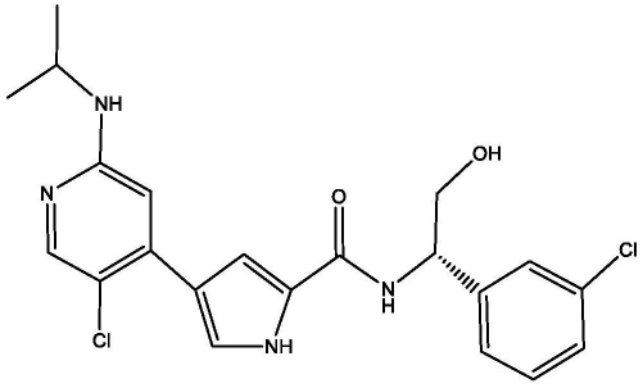
[0160] 本发明还提供结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物。

[0161] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0162] 

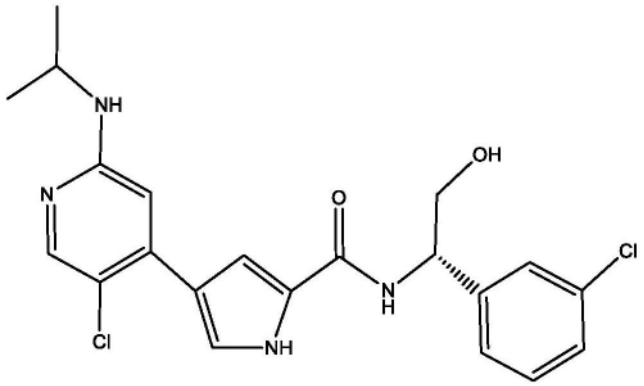
[0163] 其具有包含在约10.5°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0164] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0165] 

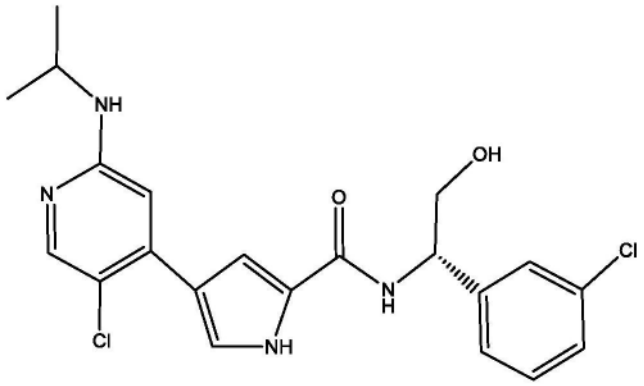
[0166] 其具有包含在约6.2和10.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0167] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0168] 

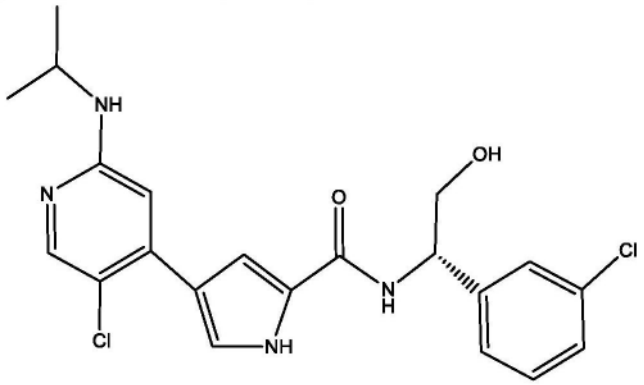
[0169] 其具有包含在约6.2、10.5、22.4和28.5°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0170] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0171] 

[0172] 其具有一个或多个选自约5.8、5.9、6.2、10.5、11.8、12.4、15.9、17.6、17.8、20.0、20.4、21.1、21.4、21.9、22.4、23.1、24.0、24.2、24.9和25.3的XRPD 2θ-反射(°)。

[0173] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0174] 

[0175] 其具有基本上如图7中所示的XRPD图案。

[0176] 本发明还提供形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物，其具有包含在约1573、1237、1163、946和790cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

[0177] 本发明还提供形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物，其具有基本上如图8中所示的FT-IR光谱。

[0178] 本发明还提供形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物，其具有：(i)包含在约6.2、10.5、22.4和28.5°2θ的一个或多个峰的XRPD图案；和(i i)包含在约1573、1237、1163、946和790cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

[0179] 本发明还提供形式A结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl水合物，其具有基本上如图9中所示的DSC热分析图。

[0180] 本发明还提供药物组合物，其包含本发明的结晶化合物。

[0181] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的结晶化合物。

[0182] 在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物。

[0183] 在一些实施方案中，所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0184] 在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0185] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0186] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

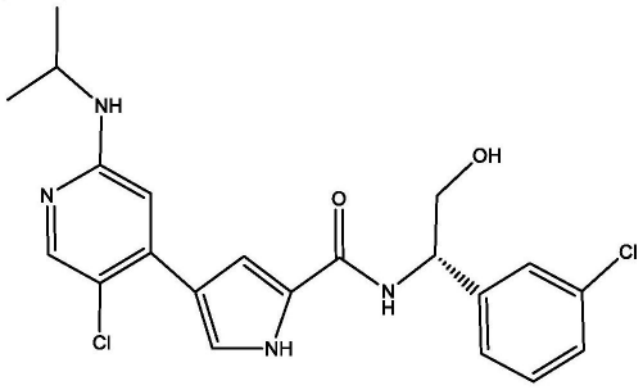
[0187] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

[0188] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0189] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

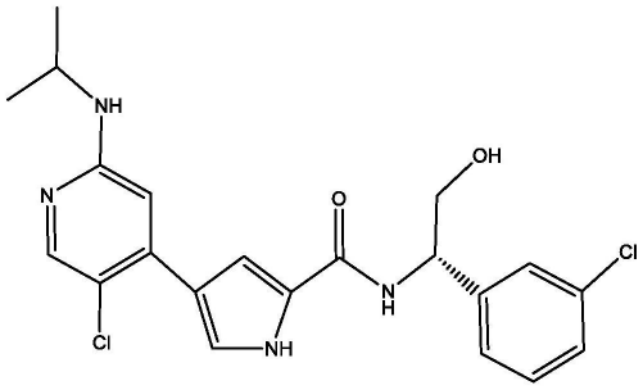
[0190] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0191] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0192] 

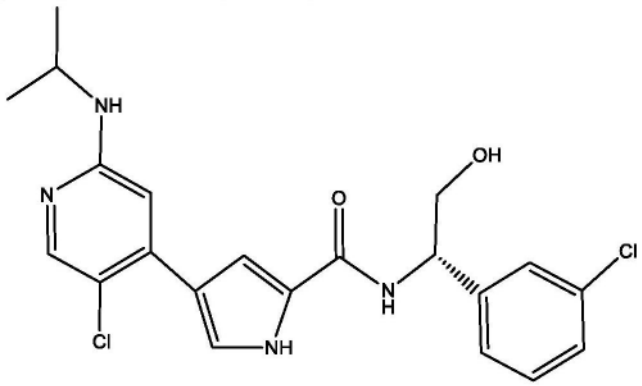
[0193] 其具有包含在约10.7°2θ的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0194] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0195] 

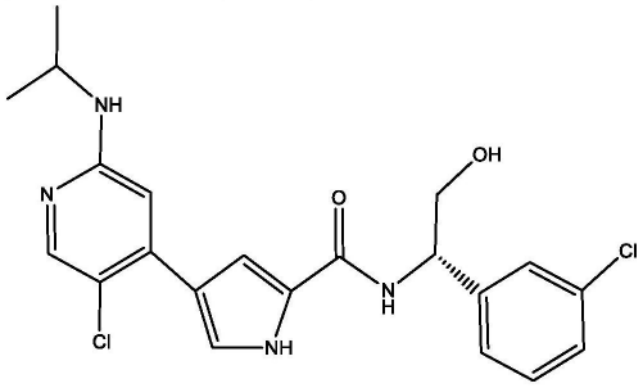
[0196] 其具有包含在约10.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0197] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0198] 

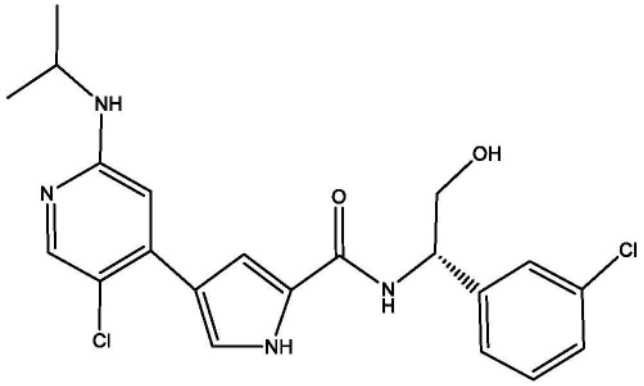
[0199] 其具有包含在约6.0、10.7、12.7和18.1°2θ的特征峰的XRPD图案。

[0200] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐:

[0201] 

[0202] 其具有一个或多个选自约6.0、6.3、10.7、12.0、12.7、15.6、16.2、16.3、16.7、17.9、18.1和21.4的XRPD 2θ-反射(°)。

[0203] 本发明还提供下式化合物的结晶盐酸盐：

[0204] 

[0205] 其具有基本上如图10中所示的XRPD图案。

[0206] 本发明还提供形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有包含在约1537、1471、1239、1163、1067和946cm^{-1}的一个或多个峰的傅里叶变换红外光谱学(FT-IR)光谱。

[0207] 本发明还提供形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有基本上如图11中所示的FT-IR光谱。

[0208] 本发明还提供形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有：(i)包含在约6.0、12.7和18.1°2θ的一个或多个峰的XRPD图案；和(i i)包含在约1537、1471、1239、1163、1067和946cm^{-1}的一个或多个峰的FT-IR光谱。

[0209] 本发明还提供形式D结晶4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺HCl，其具有基本上如图12中所示的DSC热分析图。

[0210] 本发明还提供药物组合物，其包含本发明的结晶化合物。

[0211] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的结晶化合物。

[0212] 在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物。

[0213] 在一些实施方案中，所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0214] 在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0215] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0216] 本发明还提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向该受试者施用有效量的本发明的药物组合物。

[0217] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。

[0218] 在一些实施方案中,所述哺乳动物选自人、灵长类、耕作动物和家养动物。

[0219] 在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0220] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的抗癌药。

[0221] 术语“固体形式”通常用于指固态材料的种类或类型。一类固体形式是指具有相同化学式但固态结构不同的两种或更多种化合物的“多晶型物”。盐可以是多晶型的。当多晶型物是元素时,它们被称为同素异形体。碳具有众所周知的石墨、金刚石和富勒烯的同素异形体。通常制备和研究分子化合物的多晶型物,例如活性药物成分(“API”),以便鉴定满足科学或商业需要的化合物,包括、但不限于改进的溶解度、溶出速率、吸湿性和稳定性。

[0222] 其他固体形式包括化合物(包括盐)的溶剂合物和水合物。溶剂合物是其中溶剂分子与另一种化合物例如API存在于晶体结构中的化合物。当溶剂为水时,溶剂称为水合物。溶剂合物和水合物可以是化学计量的或非化学计量的。一水合物是当单位晶胞中相对于例如API以化学计算量存在一个水分子时使用的术语。

[0223] 为了鉴定特定固体形式的存在,本领域普通技术人员典型地使用适合的分析技术来收集用于分析的形式的数据。例如,固体形式的化学鉴定通常可以用例如^{13}C-NMR或^{1}H-NMR光谱法这样的溶液状态技术来确定,并且这类技术分别在确定化学计量和水合物或溶合化物中存在“客体”例如水或溶剂中也是有价值的。也可以使用这些光谱技术来区分例如晶胞中无水或溶剂(通常称为“脱水物”)的固体形式与水合物或溶合化物。

[0224] 溶液状态分析技术不提供有关固态作为物质的信息,因此,例如,可以使用固态技术在固体形式中区分,例如脱水物。可用于分析和表征固体形式(包括脱水物和水合物)的固态技术的实例包括单晶X射线衍射、X射线粉末衍射(“XRPD”)、固态^{13}C-NMR、红外(“IR”)光谱法(包括傅里叶变换红外(FT-IR)光谱法)、拉曼光谱法和热技术例如差示扫描量热法(DSC)、熔点和热台显微镜(hot stage microscopy)。

[0225] 多晶型物是一小组晶型,其共有相同化学结构、但在分子如何在固体中填充上是不同的。当尝试基于分析数据区分多晶型物时,可以查询表征该形式的数据。例如,当存在化合物的两种多晶型物时(例如,形式I和形式I I),可以使用X射线粉末衍射峰来表征这些形式,此时在I型的图案的角度处中找到一个峰,其中在形式I I的图案中不存在这样的峰。在这类情况下,形式I的单峰区别于形式I I,并且可以进一步用于表征形式I。当存在更多的形式时,则对其他多晶型物也进行相同的分析。因此,为了相对其他多晶型物也表征形式I,可以寻找形式I中一定角度处的峰,其中这类峰不存在于其他多晶型物的X-射线粉末衍射图案中。将形式I与其他已知多晶型物区分开的峰的集合或实际上一个单峰是可用于表征形式I的峰的集合。例如,如果两个峰表征多晶型物,则这两个峰可以用于鉴定存在该多晶型物,从而表征该多晶型物。本领域普通技术人员将认识到,通常使用多种方式,包括使用相同分析技术的多种方式来表征多晶型的多晶型物。例如,可以发现,三个X射线粉末衍射峰表征多晶型物。也可以使用额外的峰,但不是必须的,以表征多晶型物,至多且包括整个衍射图案。虽然整个衍射图中的所有峰可以用于表征晶型,但是可以相反地和典型地如本文所公开的那样使用该数据的子集来表征这类晶型,视情况而定。

[0226] 例如,如本文所用的“特征峰”是一小组观察到的峰并用于区分一种结晶多晶型物与另一种结晶多晶型物。通过评价化合物的一种结晶多晶型物相对于该化合物的所有其他已知结晶的多晶型物在±0.2°2θ之内是否存在观察到的峰(如果有的话)来确定特征峰。

[0227] 当分析数据以区分脱水物与水合物时,例如,可以依赖于如下事实:两种固体形式具有不同化学结构—一种在晶胞中具有水,而另一种不具有。因此,单独使用该特征可以区分化合物的形式,并且可能不需要鉴定不存在于水合物中的脱水物中的峰,反之亦然。

[0228] X-射线粉末衍射图案是用于表征固体形式最常用的固态分析技术中的一些。X-射线粉末衍射图案是x-轴为衍射角2θ(°)且y-轴为强度的x-y曲线图。该曲线图中的峰可以用于表征结晶固体形式。数据通常由x-轴上的峰的位置而不是y-轴上的峰的强度表示,因为峰强度可能对样品取向特别敏感(参见Pharmaceut ical Ana lys is,Lee&Web,pp.255-257(2003))。因此,本领域技术人员典型地不使用强度来表征固体形式。

[0229] 与任何数据测量一样,X-射线粉末衍射数据中存在可变性。除了峰强度的变异性外,x-轴上的峰位也存在变异性。然而,当为表征目的报告峰位时,典型地可以解释这种变异性。沿x-轴的峰位的这类变异性来自几个来源。一个来自样品制备。在不同条件下制备的相同结晶材料的样品可能产生略微不同的衍射图。粒度、含水量、溶剂含量和取向这类因素均可能影响样品如何衍射X-射线。变异性的另一个来源来自仪器参数。不同的X-射线仪器使用不同的参数进行操作,且这些可能会导致相同结晶固体形式的衍射图形略有不同。同样,不同的软件包也以不同方式处理X-射线数据,这也导致了变异性。这些和其他变异的来源是制药领域的普通技术人员已知的。

[0230] 由于这类变异性来源,所以常见的是在以度(2θ)计的峰值(有时在本文中表示为“2θ反射(°)”)之前使用措词“约”来表示X射线衍射峰,其表现为数据根据情况的不同在0.1或0.2°(2θ)以内。相当于本发明固体形式的X-射线粉末衍射数据在经过熟练的科学家常规校准和操作的仪器上采集。在本发明中,根据实施例1中所述的方法,优选使用Cu KαX-射线照射得到XRPD值。因此,采用本文使用的仪器,预计与这些数据相关的变异性将接近±0.1°2θ,而不是接近±0.2°2θ,且实际上可能小于0.1。然而,考虑到本领域普通技术人员在其他地方使用的仪器可能不会如此得到维持,例如,已经报道了具有±0.2°2θ的数量级的变异性的本文引用的所有X-射线粉末衍射峰,并且预期在每当本文中公开时报告具有这类变异性,且在本说明书中报告为在十进制之后一个的有效数字,不过,分析输出值可能提示其表面上的精度更高。

[0231] 单晶X-射线衍射提供关于晶体中原子和键的位置的三维结构信息。然而,由于例如晶体粒度不足或难以制备具有足够质量的用于单晶X-射线衍射的晶体,所以获得这类来自晶体的结构并不总是可能或切实可行的。

[0232] 在一些情况下,也可以采用X-射线粉末衍射数据以确定结晶结构的结晶学晶胞。通过这种方法进行称作“指标化”。指标化是测定与适合的X-射线粉末衍射图案中的峰位一致的结晶学晶胞的大小和形状的方法。指标化提供了每个峰的3种晶胞长度(a、b、c)、3种晶胞角度(α、β、γ)和3种密勒指数标记(h、k、l)的解决方案。长度典型地以埃单位表示且角度以度单位表示。密勒指数标记是无单位整数。成功的指标化表明样品由一个结晶相组成且由此不是结晶相的混合物。

[0233] IR光谱法、特别是FT-IR是可以用于与X-射线粉末衍射一起或分开表征固体形式

的另一种技术。在IR光谱中，将吸收光以“波数”单位(cm^{-1})绘制在曲线图的x轴上，而强度在y轴上。也存在IR峰的位置变化，且这可以归因于样品条件以及数据收集和处理。本文报道的IR光谱的典型变异性为正负2.0cm^{-1}量级。因此，当涉及IR峰时使用的措词“约”意味着包括这种变异性，并且本文公开的所有IR峰旨在以具有这类变异性报道。

[0234] 热方法是表征固体形式的另一种典型技术。相同化合物的不同多晶型物经常在不同温度下熔化。因此，通过例如毛细管熔点、DSC和热台显微镜这样的方法测量的多晶型物的熔点单独或与例如X-射线粉末衍射、IR光谱法(包括FT-IR)或它们两者这样的技术的组合可用于表征多晶型物或其他固体形式。

[0235] 与任意分析技术一样，熔点测定也存在变异性。除仪器变异性之外，变异性的常见来源归因于依数性，例如在其熔点被测定的样品中存在其他固体形式或其他杂质。

[0236] 如本文所用，术语“治疗”及其语法变化形式是指其中期望在该受试者例如患者中获得生理学响应或结果的个体受试者所经历的治疗方案、方案、过程或药物治疗。特别地，本发明的方法和组合物可用于减缓疾病症状的发展或延缓疾病或病症的发作或使疾病发展的进程停止。然而，由于每个受治疗的受试者可能不对特定治疗方案、方案、过程或药物治疗无应答，所以治疗不要求在每个受试者或受试者群体例如患者群体中都实现期望的生理响应或结果。因此，指定的受试者或受试者群体例如患者群体可能不能对治疗有响应或响应不足。

[0237] 如本文所用，术语“改善”、“改进”及其语法变化形式是指减轻受试者中疾病症状的严重性。

[0238] 如本文所用，“受试者”是哺乳动物，优选人。除了人之外，本发明范围内的哺乳动物类别包括，例如耕作动物、家养动物、实验室动物等。耕作动物的一些实例包括牛、猪、马、山羊等。家养动物的一些实例包括狗、猫等。实验室动物的一些实例包括灵长类、大鼠、小鼠、家兔、豚鼠等。

[0239] 癌症包括实体癌和血癌。实体癌的非限制性实例包括肾上腺皮质癌、肛门癌、膀胱癌、骨癌(如骨肉瘤)，脑癌、乳腺癌、类癌、癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、肝外胆管癌、尤因家族癌、颅外生殖细胞癌、眼癌、胆囊癌、胃癌、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、头颈癌、下咽癌、胰岛细胞癌、肾癌、大肠癌、喉癌、白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、恶性间皮瘤、Merkel细胞癌、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌、胰腺癌、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体癌、浆细胞肿瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、唾液腺癌、Sézary综合征，皮肤癌(例如皮肤t-细胞淋巴瘤、卡波西肉瘤、肥大细胞肿瘤和黑素瘤)、小肠癌、软组织肉瘤、胃癌、睾丸癌、胸腺瘤、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌和威尔姆斯氏肿瘤。

[0240] 血癌的实例包括、但不限于白血病，例如成人/儿童急性淋巴细胞白血病、成人/儿童急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病和多毛细胞白血病;淋巴瘤，例如AIDS相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人/儿童霍奇金淋巴瘤、蕈样真菌病、成人/儿童非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Sézary综合征，皮肤T细胞淋巴瘤和Waldenstrom巨球蛋白血症;以及其他增殖性疾病，例如慢性骨髓增生性疾病、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、骨髓增生异常综合征和骨髓增生异常/骨

髓增生性肿瘤。可以根据本发明治疗的优选的一组癌症包括神经母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、肺癌、皮肤癌、睾丸癌和甲状腺癌。优选地，所述癌症是黑素瘤。

[0241] 本发明的方法可以任选地进一步包括向受试者施用至少一种另外的有效治疗或改善癌症效果的治疗剂。所述另外的治疗剂可以选自抗体或其片段、化疗剂、免疫治疗剂、放射性核素、光敏治疗剂、放射致敏剂及其组合。

[0242] 如果认为是最合适的，则4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的结晶、游离碱和盐形式(下文的“本发明的固体形式”)和用于协同治疗疗法的抗癌剂可以同时或在不同时间施用于受试者。如果本发明的固体形式和另一种抗癌剂在不同时间例如通过连续施用来施用，则可以将本发明的固体形式在另一抗癌剂之前施用于受试者。或者，可以在4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺之前向受试者施用所述另一种抗癌剂。

[0243] 如本文所用，“抗体”包括天然存在的免疫球蛋白以及非天然存在的免疫球蛋白，包括，例如，单链抗体、嵌合抗体(例如人源化鼠抗体)和异源缀合抗体(例如双特异性抗体)。抗体片段包括结合抗原的片段(例如，Fab’、F(ab’)2、Fab、Fv和rIgG)。另外，参见，例如Pierce Catalog和Handbook，1994-1995(Pierce Chemical Co.，Rockford，Ill.)；Kuby，J.，Immunology，第3版，W.H.Freeman&Co.，New York(1998)。术语抗体还包括二价或双特异性分子、双体、三联抗体(triabodies)和四联抗体(tetrabodies)。术语“抗体”还包括多克隆抗体和单克隆抗体。

[0244] 可用于本发明的治疗性抗体的实例包括利妥昔单抗(Rituxan)、西妥昔单抗(Erbitux)、贝伐珠单抗(Avastin)和替伊莫单抗(Ibritumomab)(Zevalin)。

[0245] 如本文所用，“化疗剂”是指与本发明治疗的本发明固体形式相容并且使用细胞毒性剂和/或细胞生长抑制剂抵抗癌细胞或与癌细胞相关或支持癌细胞的细胞的任意治疗剂。在一个优选的实施方案中，所述化疗剂是选自抗代谢物、微管抑制剂、DNA损伤剂、抗生素、抗血管生成剂、血管破坏剂、分子靶向剂及其组合的药剂。

[0246] 如本文所用，“抗代谢物”是减少或抑制细胞使用作为正常代谢的一部分的化学物质的物质。本发明的抗代谢物或其类似物的非限制性实例包括抗叶酸剂、嘌呤抑制剂、嘧啶抑制剂及其组合。

[0247] 如本文所用，“抗叶酸剂”是改变、减少或抑制细胞利用叶酸(维生素B9)的物质。抗叶酸剂的非限制性实例包括甲氨蝶呤(DuraMed Pharmaceuticals，Inc.)、培美曲塞(EliLilly)、普拉曲沙(Spectrum Pharmaceuticals)、氨基蝶呤(Sigma Aldrich)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0248] 如本文所用，“嘌呤”是包含稠合的6-元和5-元含氮环的化合物。对细胞代谢重要的嘌呤的非限制性实例包括腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤和黄嘌呤。“嘌呤抑制剂”是改变、减少或抑制嘌呤产生或细胞利用嘌呤的物质。嘌呤抑制剂的非限制性实例包括甲氨蝶呤(DuraMed Pharmaceuticals，Inc.)、培美曲塞(EliLilly)、羟基脲(Bristol-Myers Squibb)、2-巯基嘌呤(Sigma-Aldrich)、6-巯基嘌呤(Sigma-Aldrich)、氟达拉滨(Ben Venue Laboratories)、氯法拉滨(Genzyme Corp.)、奈拉滨(GlaxoSmithKline)、普拉曲沙(Spectrum Pharmaceuticals)、6-硫鸟嘌呤(Gate Pharmaceuticals)、呋咯地辛(BioCryst Pharmaceuticals)、喷司他丁(Bedford Laboratories)、沙帕他滨(Cyclacel

Pharmaceuticals,Inc.)、氨基蝶呤(Sigma Aldrich)、硫唑嘌呤(GlaxoSmithKline)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0249] 如本文所用,“嘧啶”是包含6-元含氮环的化合物。对细胞代谢重要的嘧啶的非限制性实例包括尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶和乳清酸。“嘧啶抑制剂”是改变、减少或抑制嘧啶产生或细胞利用嘧啶的物质。嘧啶抑制剂的非限制性实例包括5-氟尿嘧啶(Tocris Bioscience)、替加氟(LGM Pharma)、卡培他滨(Xeloda)(Roche)、克拉屈滨(LGM Pharma)、吉西他滨(Eli Lilly)、阿糖胞苷(Bedford Laboratories)、地西他滨(Eisai Inc.)、氟尿苷(Bedford Laboratories)、5-氮胞苷(Pharmion Pharmaceuticals)、去氧氟尿苷(Cayman Chemicals)、thiarabine(Access Pharmaceuticals)、曲沙他滨(SGX Pharmaceuticals)、雷替曲塞(AstraZeneca)、卡莫氟(Santa Cruz Biotechnology,Inc.)、6-氮尿嘧啶(MP Biomedicals,LLC)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0250] 在本发明的一个优选方面,实施抗代谢药选自5-氟尿嘧啶(Tocris Bioscience)、替加氟(LGMPharma)、卡培他滨(Xeloda)(Roche)、克拉屈滨(LGM Pharma)、甲氨蝶呤(DuraMed Pharmaceuticals,Inc.)、培美曲塞(Eli Lilly)、羟基脲(Bristol-Myers Squibb)、2-巯基嘌呤(Sigma-Aldrich)、6-巯基嘌呤(Sigma-Aldrich)、氟达拉滨(Ben Venue Laboratories)、吉西他滨)、氯法拉滨(Genzyme Corp.)、阿糖胞苷(Bedford Laboratories)、地西他滨(Eisai Inc.)、氟尿嘧啶(贝多福德实验室)、奈拉滨(GlaxoSmithKline)、普拉曲沙(Spectrum Pharmaceuticals)、6-硫鸟嘌呤(Gate Pharmaceuticals)、5-氮胞苷(Pharmion Pharmaceuticals)、去氧氟尿苷(Cayman Chemicals)、呋咯地辛(BioCryst Pharmaceuticals)、喷司他丁(Bedford Laboratories)、沙帕他滨(Cyclacel Pharmaceuticals,Inc.)、thiarabine(Access Pharmaceuticals)、曲沙他滨(SGX Pharmaceuticals)、雷替曲塞(AstraZeneca)(Sigma Aldrich)、卡莫氟(Santa Cruz Biotechnology,Inc.)、硫唑嘌呤(GlaxoSmithKline)、6-氮尿嘧啶(MP Biomedicals,LLC)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0251] 如本文所用,“微管抑制剂”是破坏微管功能、例如各个微管单元的聚合或解聚的物质。在本发明的一个方面,所述微管抑制剂可以选自微管去稳定剂、微管稳定剂及其组合。本发明的微管抑制剂也可以选自紫杉烷、长春花生物碱、埃坡霉素及其组合。本发明的微管抑制剂的非限制性实例包括BT-062(Biotest),HMN-214(D.Western Therapeutics)、甲磺酸艾立布林(Eisai)、长春地辛(Eli Lilly),EC-1069(Endocyte)、EC-1456(Endocyte)、EC-531(Endocyte)、vintafolide(Endocyte)、2-甲氧基雌二醇(EntreMed)、GTx-230(GTx),trastuzumab emtansine(Hoffmann-La Roche)、crolibulin(Immune Pharmaceuticals)、D1302A-美坦生类化合物缀合物(ImmunoGen)、IMGN-529(ImmunoGen)、lorvotuzumab mertansine(ImmunoGen)、SAR-3419(ImmunoGen)、SAR-566658(ImmunoGen)、IMP-03138(Impact Therapeutics)、托泊替康/长春新碱组合、BPH-8(Molecular Discovery Systems)、福他布林氨丁三醇(OXiGENE)、雌莫司汀磷酸钠(Pfizer)、长春新碱(Pierre Fabre)、维生素(Pierre Fabre)、长春瑞滨(Pierre Fabre),RX-21101(Rexahn),卡巴他赛(Sanofi)、STA-9584(Synta Pharmaceuticals)、长春碱、伊沙匹隆A、帕妥匹隆(Novartis)、伊沙匹隆(Bristol-Myers Squibb)、埃坡霉素D(Kosan Biosciences)、紫杉醇(Bristol-Myers Squibb)、多西他赛(Sanofi-Aventis)、HAI注射用紫杉醇、DJ-927

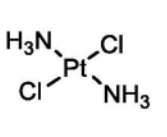
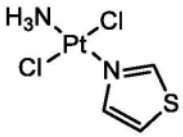
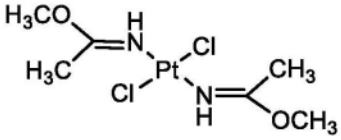
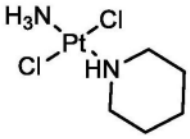
(Daiichi Sankyo)、圆皮海绵内酯(discodermolide)(CAS号:127943-53-7)、eleutherobin(CAS No.:174545-76-7)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0252] 本发明的DNA损伤剂包括、但不限于烷化剂、基于铂的药剂、嵌入剂和DNA复制抑制剂。

[0253] 如本文所用,“烷化剂”是将一个或多个烷基(CnHm,其中n和m是整数)添加到核酸上的物质。在本发明中,烷化剂选自氮芥、亚硝基脲类、烷基磺酸盐、三嗪类、乙烯亚胺类及其组合。氮芥的非限制性实例包括氮芥(Lundbeck)、苯丁酸氮芥(GlaxoSmithKline)、环磷酰胺(Mead Johnson Co.)、苯达莫司汀(Astellas)、异环磷酰胺(Baxter International)、美法仑(Ligand)、melphalan flufenamide(Oncopeptides)及其药学上可接受的盐。亚硝基脲类的非限制性实例包括链佐星(Teva)、卡莫司汀(Eisai)、洛莫司汀(Sanofi)及其药学上可接受的盐。烷基磺酸盐的非限制性实例包括白消安(Jazz Pharmaceuticals)及其药学上可接受的盐。三嗪类的非限制性实例包括达卡巴嗪(Bayer)、替莫唑胺(Cancer Research Technology)及其药学上可接受的盐。乙烯亚胺类的非限制性实例包括噻替派(Bedford Laboratories)、六甲蜜胺(MGI Pharma)及其药学上可接受的盐。其他烷化剂包括ProLindac(Access)、Ac-225 BC-8(Actinium Pharmaceuticals)、ALF-2111(Alfact Innovation)、曲磷胺(Baxter International)、MDX-1203(Bristol-Myers Squibb)、硫脲基丁腈(CellCeutix)、二溴甘露醇(Chinoin)、二溴卫矛醇(Chinoin)、尼莫司汀(Daiichi Sankyo)、葡磷酰胺(Eleison Pharmaceuticals)/HuMax-TAC和PBD ADC组合(Genmab)、BP-C1(Meabco)、曲奥舒凡(Medac)、硝呋替莫(Metronomx)、甲苯磺酸英丙舒凡(Mitsubishi tanabe Pharma)、雷莫司汀(Mitsubishi tanabe Pharma)、ND-01(NanoCarrier)、HH-1(Nordic Nanovector)、22P1G细胞和异环磷酰胺组合(Nuvilex)、磷酸雌莫司汀(Pfizer)、泼尼莫司汀(Pfizer)、lurbinectedin(PharmaMar)、曲贝替定(PharmaMar)、altreatamine(Sanofi)、SGN-CD33A(Seattle Genetics)、福莫司汀(Servier)、奈达铂(Shionogi)、七铂(Sk Holdings)、阿帕齐醌(Spectrum Pharmaceuticals)、SG-2000(Spirogen)、TLK-58747(Telik)、拉罗莫司汀(Vion Pharmaceuticals)、丙卡巴肼(Alkem Laboratories Ltd.)及其药学上可接受的盐。

[0254] 如本文所用,“基于铂的药剂”是包含金属铂的这类物质的类似物的抗癌物质。铂可以处于任何氧化态。本发明的基于铂的药剂包括、但不限于1,2-二氨基环己烷(DACH)衍生物、菲并咪唑(phenanthroimidazole)Pt(II)配合物、铂IV化合物、双-和三-核铂化合物、去甲基斑蝥素-一体化铂配合物、铂共轭的化合物、顺铂纳米粒和聚合物胶束,空间位阻铂配合物、奥沙利铂(Debiopharm)、沙铂(Johnson Mat they)、BBR3464(Novuspharma S.p.A.)、ZD0473(As tra Zeneca)、顺铂(Nippon Kayaku)、JM-11(Johnson Mat they)、PAD(顺式二氯双环戊胺铂(I I))、MBA((反式-1,2-二氨基环己烷)双溴乙酰铂(I I))、PHM((1,2-环己烷二胺)丙二酸铂(I I))、SHP((1,2-环己烷二胺)硫酸铂(I I))、新-PHM((反式-R,R-1,2-环己二胺)丙二酸铂(I I))、新-SHP((反式-R,R-1,2-环己二胺)硫酸铂(I I))、JM-82(Johnson Mat they)、PYP((1,2-环己烷二胺)双丙酮酸铂(I I))、PHIC(((1,2-环己二胺)异柠檬酸铂(I I))、TRK-710((反式-R,R-1,2-环己二胺)[3-乙酰基-5-甲基-2,4(3H,5H)-呋喃二酮酸(furandionato)]铂(I I))、BOP((1,2-环辛基二胺)双溴乙酰胺铂(I I))、JM-40(Johnson Mat they)、恩洛铂(UnionPharma)、泽尼铂(LGM Pharma)、CI-973(Parke-

Davis)、洛铂(Zentaris AG/Hainan Tianwang Internat ional Pharmaceutical)、cycloplatam(LGM Pharma)、WA2114R(米铂/洛铂)(Chembes t Research Laboratories, Ltd.)、七铂(SKI2053R)(SK Chemicals)、TNO-6(螺铂)(Haihang Industry Co.,Ltd.)、奥马铂(四铂)(LGM Pharma)、JM-9(异丙铂)(Johnson Mat they)、BBR3610(Novuspharma S.p.A.)、BBR3005(Novuspharma S.p.A.)、BBR3571(Novuspharma S.p.A.)、BBR3537(Novuspharma S.p.A.)、aroplat in(L-NDDP)(BOC Sciences)、Pt-ACRAMTU({[Pt(烯)Cl(ACRAMTU-S)](NO 3)2(烯＝乙-1,2-二胺,ACRAMTU＝1-[2-(吖啶-9-基氨基)乙基]-1,3-二甲基硫脲)})、载有顺铂的脂质体(LiPlasomes)、SPI-077(Alza)、l ipoplat in(Regulon)、l ipoxal(Regulon)、卡铂(Johnson Mat they)、奈达铂(Shionogi Seiyaku)、米铂水合物(Dainippon Sumi tomo Pharma)、奥马铂(LGM Pharma)、恩洛铂(Lederle Laboratories)、CI973(Parke-Davis)、聚乙二醇化顺铂、聚乙二醇化卡铂、聚乙二醇化奥沙利铂、反式铂(transplat in)(反式-二胺二氯铂(I I);混合的Z:反式-[PtCl2{Z-HN＝C(OMe)Me}(NH3)])、CD-37(雌二醇-铂(I I)杂化分子)、吡铂(Poniard Pharmaceuticals)、

[0255] 




[0256] AH44(Komeda等人,2006;Harris等人,2005;Qu等人,2004)、三铂NC(Harris等人,2005;Qu等人,2004)、ProLindac(Access)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0257] 如本文所用,“嵌入剂”包括但不限于多柔比星(阿霉素)、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、其药学上可接受的盐、前药及其组合。

[0258] DNA复制抑制剂的非限制性实例包括、但不限于拓扑异构酶抑制剂。如本文所用,“拓扑异构酶抑制剂”是降低拓扑异构酶的表达或活性的物质。本发明的拓扑异构酶抑制剂可以抑制拓扑异构酶I、拓扑异构酶II或扑异构酶I和拓扑异构酶II两者。本发明的拓扑异构酶I抑制剂的非限制性实例包括伊立替康(Alchemia)、APH-0804(Aphios)、喜树碱(Aphios)、可司替康(BioNumerik)、托泊替康(GlaxoSmithKline)、盐酸贝洛替康(Chon Kun Dang)、firtecan pegol(Enzon)、HN-30181A(Hanmi)、hRS7-SN-38(Immunomedics)、拉贝珠单抗-SN-38(Immunomedics)、etirinotecan pegol(Nektar Therapeutics)、NK-012(Nippon Kayaku)、SER-203(Serina Therapeutics)、simmitecan盐酸盐前药(Shanghai HaiHe Pharmaceuticals)、吉马替康(Sigma-Tau)、那米替康(Sigma-Tau)、SN-38(Supratek Pharma)、TLC-388盐酸盐(Taiwan Liposome Company)、lamellarin D(PharmaMar)、其药学上可接受的盐及其组合。本发明的II型拓扑异构酶抑制剂的非限制性实例包括Adva-27a(Advanomics)、zoptarelin多柔比星(Aeterna Zentaris)、戊柔比星(Anthra Pharmaceuticals)、雷佐生(AstraZeneca)、多柔比星(Avena Therapeutics)、安吖啶(Bristol-Myers Squibb)、依托泊苷(Bristol-Myers Squibb)、依托泊苷(Novartis)、右雷佐生(Cancer Research Technology)、阿糖胞苷/柔红霉素组合(Celator Pharmaceuticals)、CAP7.1(CellAct Pharma)、aldoxorubicin(CytRx)、盐酸氨柔比星(Dainippon Sumitomo Pharma)、vosaroxin(Dainippon Sumi tomo Pharma)、柔红霉素(Gilead Sciences)、米拉珠单抗/多柔比星组合(Immunomedics)、阿柔比星(Kyowa Hakko Kirin)、米托蒽醌(Meda)、吡柔比星(Mei j i)、表柔比星(Pfizer)、替尼泊苷(Novart is)、

F-14512(Pierre Fabre)、依利醋铵(Sanofi)、佐柔比星(Sanofi)、右雷佐生(TopoTarget)、索布佐生(Zenyaku Kogyo)、伊达比星(Pfizer)、HU-331(Cayman Chemical)、金精三羧酸(Sigma Aldrich)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0259] 本发明的化学治疗性抗生素包括、但不限于放线菌素、蒽环类、戊柔比星、表柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素、其药学上可接受的盐、前药及其组合。

[0260] 如本文所用,术语“抗血管生成剂”是指防止或延迟来自现有血管的新生血管形成的任意化合物。在本发明中,抗血管生成剂的实例包括、但不限于培加尼布、雷珠单抗、贝伐珠单抗(阿瓦斯丁)、羧基酰氨基三唑、TNP-470、CM101、IFN-α、IL-12、血小板因子4、舒拉明、SU5416、凝血酶敏感蛋白、VEGFR拮抗剂、血管抑制类固醇和肝素、软骨衍生的血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑制素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、tecogalan、催乳素、αvβ3抑制剂、利诺胺、VEGF-俘获物、氨基固醇类、可的松、酪氨酸激酶抑制剂、抗血管生成s iRNA、补体系统抑制剂、血管破坏剂及其组合。优选地,所述抗血管生成剂是贝伐珠单抗。

[0261] 本发明的VEGFR拮抗剂包括、但不限于帕唑帕尼、瑞戈非尼、乐伐替尼(lenvatinib)、索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、凡他尼布、卡博替尼(cabozant inib)、伐拉尼布、司马尼布、ZD6474、SU6668、AG-013736、AZD2171、AEE788、MF1/MC-18F1、DC101/IMC-1C11、雷莫芦单抗和莫替沙尼。VEGFR拮抗剂还可以包括VEGF抑制剂、例如贝伐珠单抗、阿柏西普、2C3、r84、VEGF-俘获物和雷珠单抗。

[0262] 本发明的血管抑制类固醇包括抑制、减弱、预防血管生成或新生血管形成或导致病理性血管化消退的任意类固醇。本发明的血管抑制类固醇包括在欧洲专利申请顺序号EP1236471A2中公开的那些,以及美国专利顺序号4,599,331中公开的那些20-取代的类固醇、美国专利顺序号4,771,042中公开的那些21-羟基类固醇、国际申请顺序号WO 1987/02672中公开的那些C11-官能化类固醇、6α-氟17α,21-二羟基-16α-甲基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮21-乙酸酯,6α-氟-17α,21-二羟基-16β-甲基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮、6α-氟-17α,21-二羟基-16β-甲基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮21-膦酰氧基及其药学上可接受的盐、氢化可的松、四氢皮质醇、17α-羟基孕酮、11α-表氢化可的松,皮质激素、皮质酮、脱氧皮质酮、地塞米松、21-醋酸可的松、21-磷酸氢化可的松、17α-羟基-6α-甲基孕-4-烯-3,20-二酮17-乙酸酯、6α-氟-17α,21-二羟基-16α-甲基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮和Δ9(11)-因烷酸酯类,它们均在国际申请顺序号WO 1990/015816A1中公开。

[0263] 软骨衍生的血管生成抑制因子包括、但不限于肽肌钙蛋白和软骨调节因子I。

[0264] 本发明的基质金属蛋白酶抑制剂包括、但不限于氧肟酸琥珀酰酯,例如马立马司他和SC903;磺酰胺氧肟酸盐,例如CGS27023A、膦酰基酰胺异羟肟酸盐;羧酸酯抑制剂、例如BAY12-9566;硫醇抑制剂、例如化合物B;氨基甲基苯并咪唑类似物;肽类,例如regasepin和四环素类,例如米诺环素。

[0265] αvβ3抑制剂包括、但不限于IS20I;P11肽;EMD 85189和66203;RGD肽;RGD模拟物,例如S 36578-2;锯鳞血抑肽;针对αvβ3整联蛋白,例如Vi taxin的抗体或抗体片段,其靶向二聚体的胞外结构域;西仑吉肽和肽模拟物,例如S247。

[0266] 抗血管生成s iRNA包括、但不限于靶向在血管发生过程中增量调节的mRNA的s iRNA、任选靶向VEGF或VEGFR mRNA的聚乙二醇化s iRNA和靶向UPR(未折叠蛋白质应答)-

IRE1α、XBP-1和ATF6mRNA的s iRNA。另外,已经表明,与靶向序列无关,长度为至少21个核苷酸的s iRNA抑制新生血管形成(Kleinman等人,2008),并且可以包括在本发明的抗血管生成s iRNA中。

[0267] 补体系统的抑制剂包括、但不限于:修饰的天然补体成分,例如1型可溶性补体受体,缺乏长同源重复-A的可溶性补体受体1型,可溶性补体受体1型-Sialyl Lewisx,补体受体2型,可溶性衰变加速因子,可溶性膜辅因子蛋白,可溶性CD59,衰变加速因子-CD59杂合物,膜辅因子蛋白-衰变加速因子杂合物,C1抑制剂和C1q受体,补体抑制性抗体例如抗-C5单克隆抗体和抗-C5单链Fv,补体激活的合成抑制剂例如靶向C5a受体的拮抗肽类和类似物和阻断补体活化的天然存在的化合物,例如肝素和相关的糖胺聚糖化合物。补充体系的另外的抑制剂由Makr ides公开(Makrides,1998)。

[0268] 如本文所用,术语"血管破坏剂"是指靶向现有脉管系统例如肿瘤脉管系统、损伤或破坏所述脉管系统和/或导致中枢性肿瘤坏死的任意化合物。在本发明中,血管破坏剂的实例包括、但不限于ABT-751(Abbot t)、AVE8062(Avent is)、BCN105(Bionomics)、BMXAA(Ant isoma)、CA-4-P(OxiGene)、CA-1-P(OxiGene)、CYT997(Cytopia)、MPC-6827(Myriad Pharmaceut icals)、MN-029(MediciNova)、NPI-2358(Nereus)、Oxi4503(Oxigene)、TZT-1027(Daichi Pharmaceut icals)、ZD6126(As traZeneca和Angiogene)、其药学上可接受的盐及其组合。

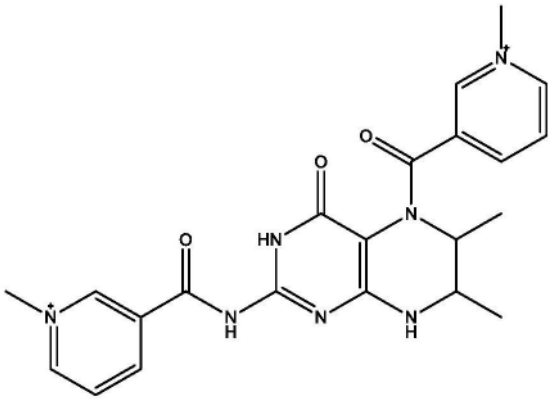
[0269] 如本文所用,"分子靶向剂"是当施用于受试者时干扰单分子或分子组的功能的物质,优选牵涉肿瘤生长和进展的那些。本发明的分子靶向剂的非限制性实例包括信号转导抑制剂、基因表达和其他细胞功能调节剂、免疫系统调节剂、抗体-药物缀合物(ADC)及其组合。

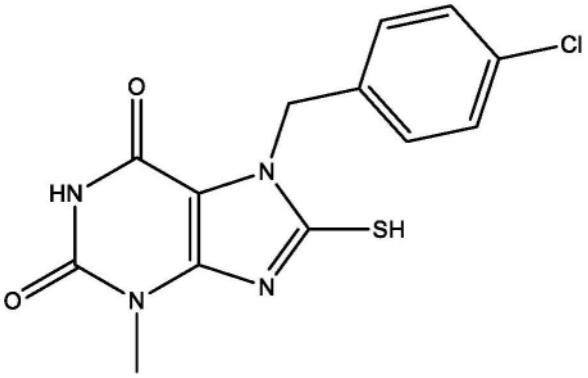
[0270] 如本文所用,"信号转导抑制剂"是例如当胞外信号分子激活细胞表面受体时破坏细胞之间的沟通的物质。本发明的信号转导抑制剂的非限制性实例包括间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂、B-Raf抑制剂、表皮生长因子抑制剂(EGFRi)、ERK抑制剂、Janus激酶抑制剂、MEK抑制剂、雷帕霉素哺乳动物靶标(mTor)抑制剂、磷酸肌醇3-激酶抑制剂(PI 3Ki)和Ras抑制剂。

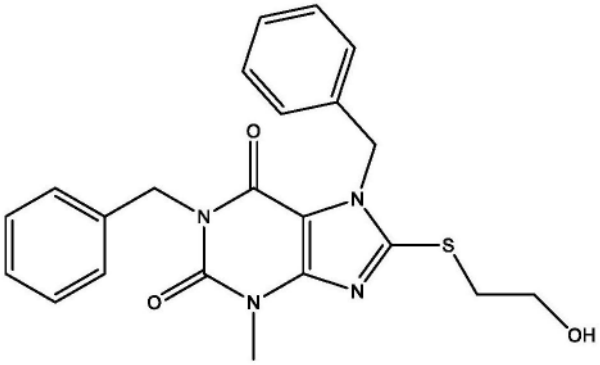
[0271] 如本文所用,"间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂"是(i)例如通过结合ALK直接与ALK相互作用和(i i)降低ALK的表达或活性的物质。本发明的间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂的非限制性实例包括crizotinib(Pfizer,New York,NY)、CH5424802(Chugai Pharmaceutical Co.,Tokyo,Japan)、GSK1838705(GlaxoSmithKline,United Kingdom)、Chugai 13d(Chugai Pharmaceutical Co.,Tokyo,Japan)、CEP28122(Teva Pharmaceutical Industries,Ltd.,Israel)、AP26113(Ariad Pharmaceuticals,Cambridge,MA)、Cephalon 30(Teva Pharmaceutical Industries,Ltd.,Israel)、X-396(Xcovery,Inc.,West Palm Beach,FL)、Amgen 36(Amgen Pharmaceuticals,Thousand Oaks,CA)、ASP3026(Astellas Pharma US,Inc.,Northbrook,Illinois)和Amgen 49(Amgen Pharmaceuticals,Thousand Oaks,CA)、其药学上可接受的盐及其组合。

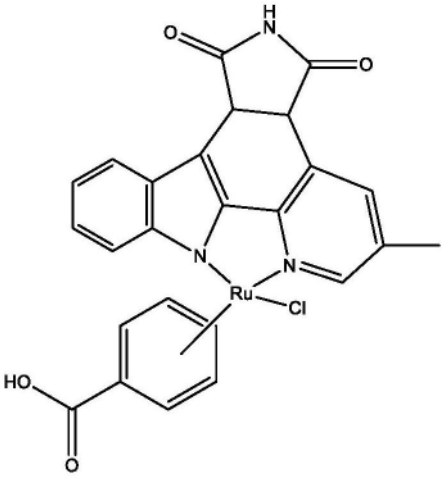
[0272] 如本文所用,本发明的"B-Raf抑制剂"是:(i)直接与B-Raf相互作用的物质,例如通过结合B-Raf;和(ii)降低B-Raf的表达或活性。B-Raf抑制剂可以通过它们各自的结合模式被分类为两种类型。如本文所用,"1型"B-Raf抑制剂是靶向激酶在其活性构象中的ATP结

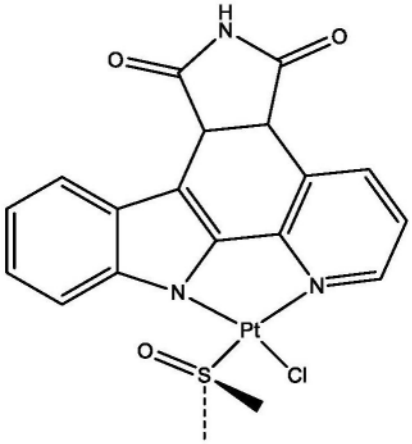
合位点的那些抑制剂。“2型”B-Raf抑制剂是优先结合激酶的无活性构象的那些抑制剂。本发明的1型B-Raf抑制剂的非限制性实例包括：

[0273] 化合物7  (Li等人,2010)、

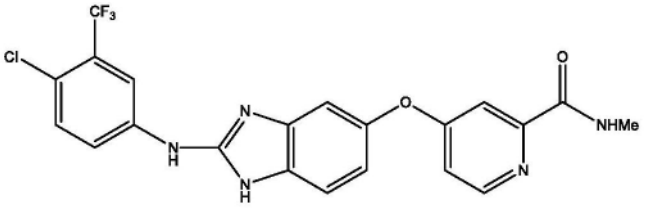
[0274] 化合物9  (同前)、

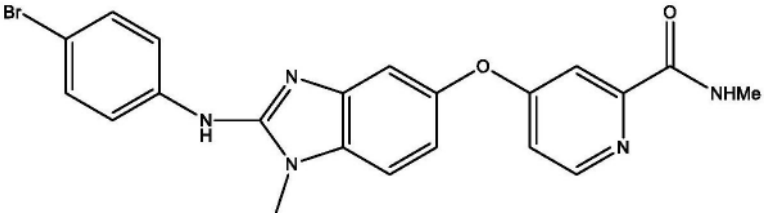
[0275] 化合物10  (同前)、

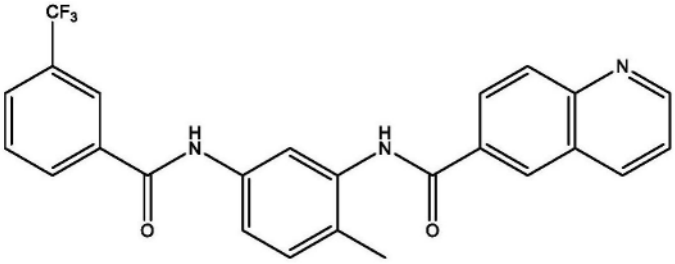
[0276] 化合物13  (同前)、

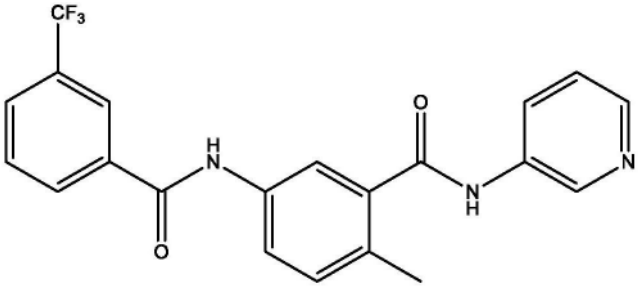
[0277] 化合物14(同前)、dabrafenib(GlaxoSmithKline)、GDC-0879(Genentech)、L-779450B-Raf(Merck)、PLX3202(Plexxikon)、PLX4720(Plexxikon)、SB-590885(GlaxoSmithKline)、SB-699393(GlaxoSmithKline)、vemurafenib(Plexxikon)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,1型RAF抑制剂为达拉非尼(dabrafenib)或其药学上可接受的盐。

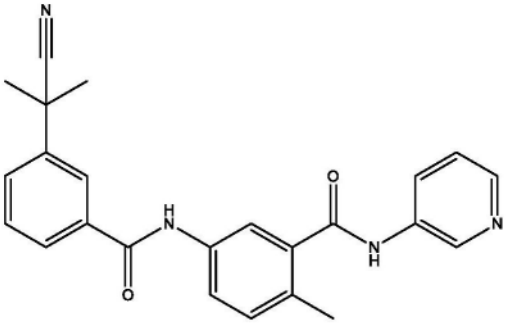
[0278] 2型B-Raf抑制剂的非限制性实例包括:

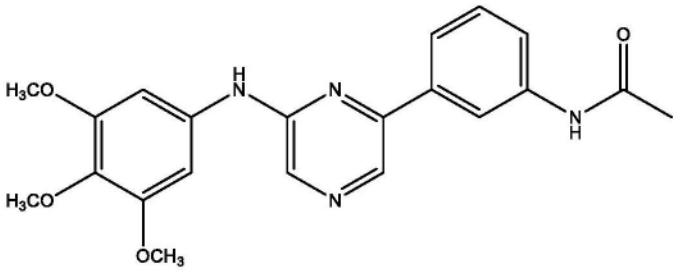
[0279] 化合物15(Li等人,2010)、

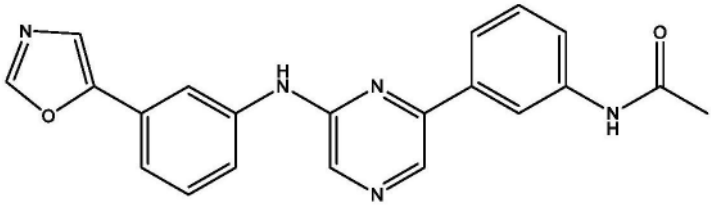
化合物16(同前)、

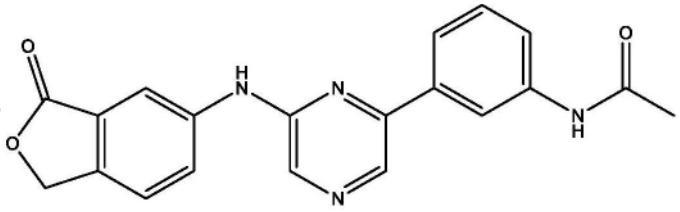
[0280] 化合物18(同前)、

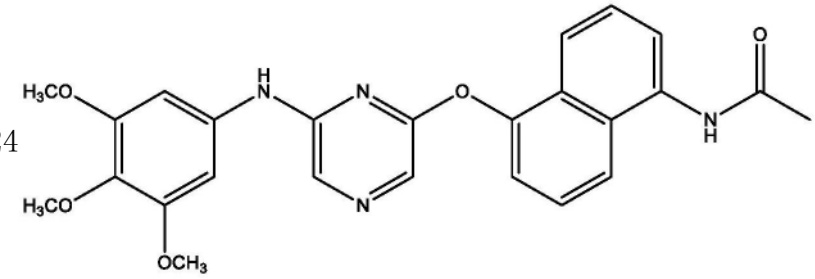
[0281] 化合物19(同前)、

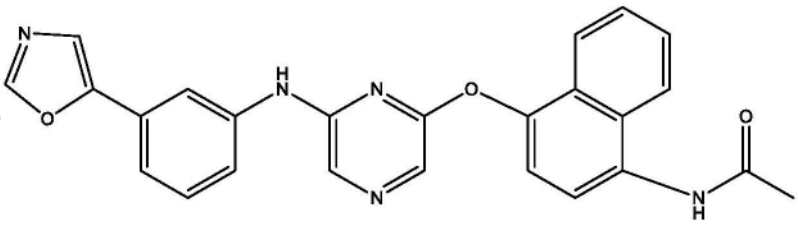
[0282] 化合物20  (同前)、

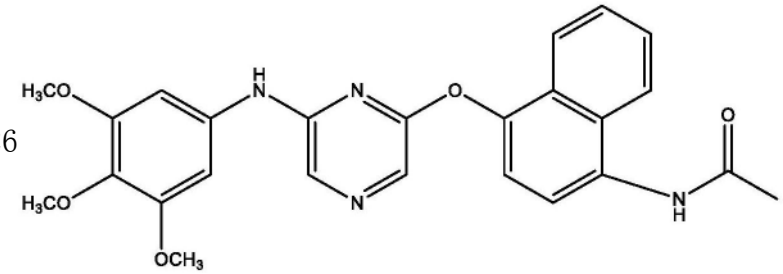
[0283] 化合物21  (同前)、

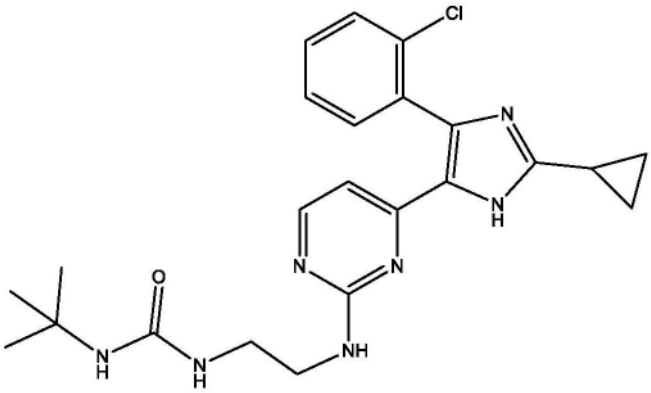
化合物22  (同前)、

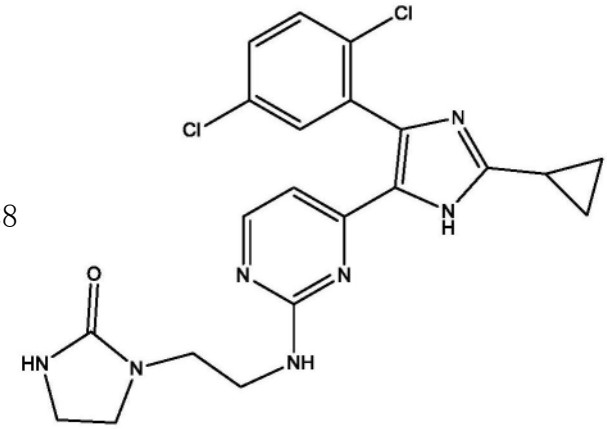
化合物23  (同前)、

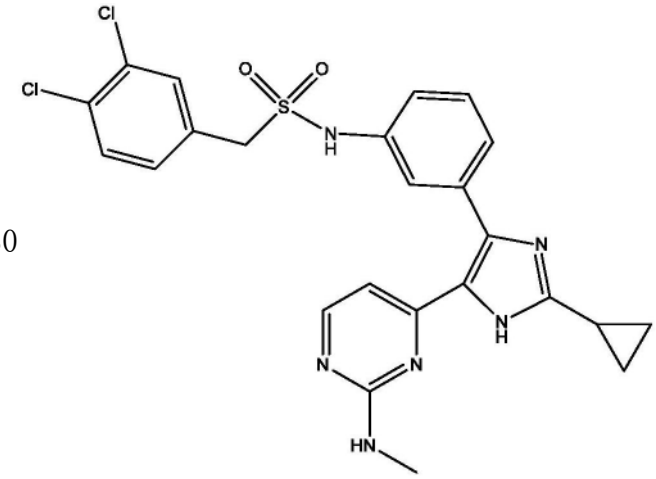
化合物24  (同前)、

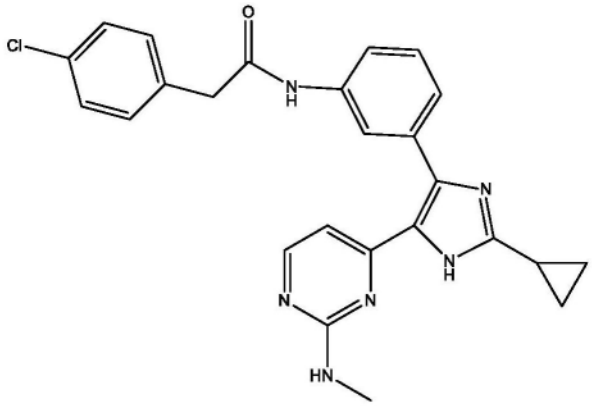
化合物25  (同前)、

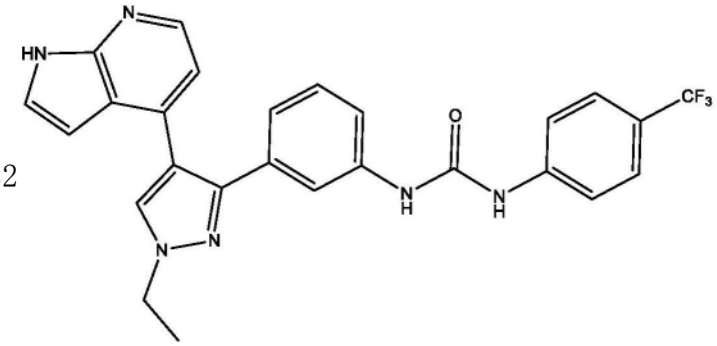
化合物26  (同前)、

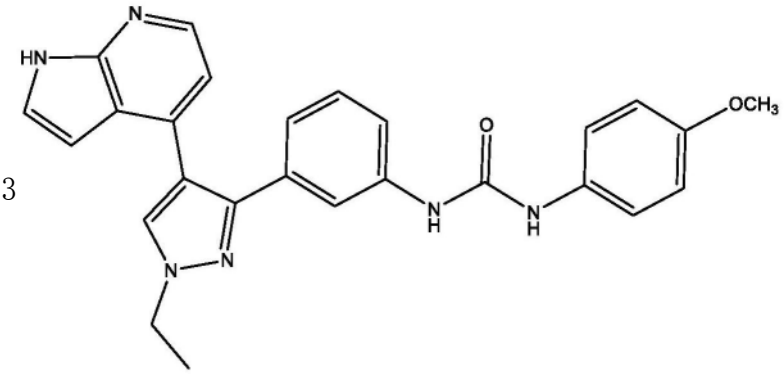
化合物27  (同前)、

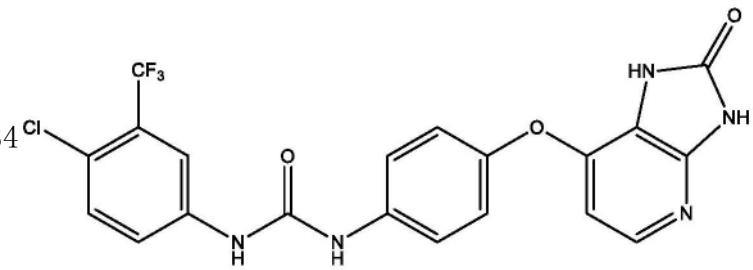
化合物28  (同前)、

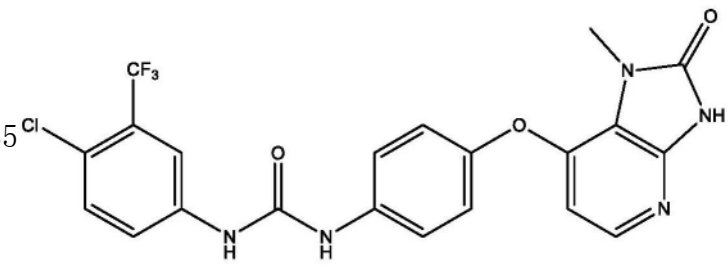
化合物30  (同前)、

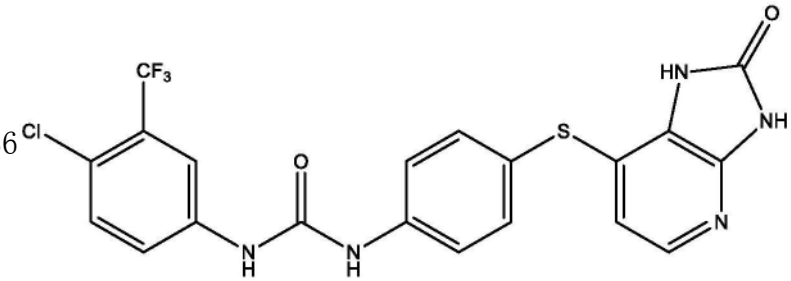
化合物31  (同前)、

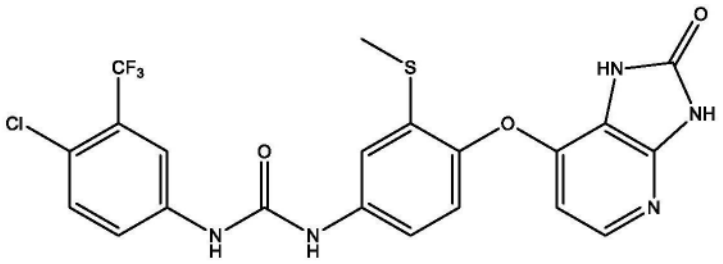
化合物32  (同前)、

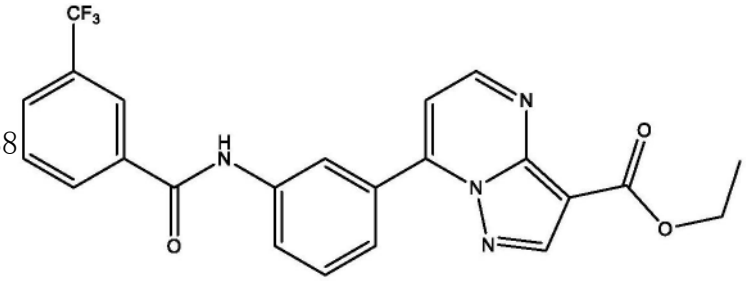
化合物33  (同前)、

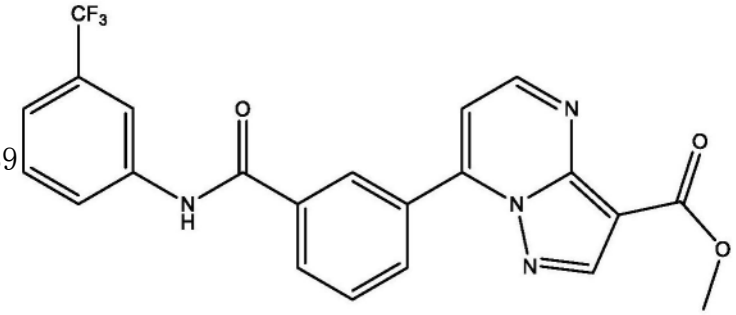
化合物34  (同前)、

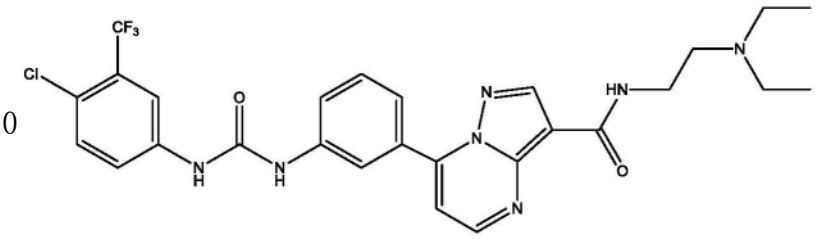
化合物35  (同前)、

化合物36(同前)、

化合物37(同前)、

化合物38(同前)、

[0284] 化合物39(同前)、

[0285] 化合物40(同前)、索拉非尼(Onyx Pharmaceuticals)、ZM-336372(AstraZeneca)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0286] 其他B-Raf抑制剂包括、但不限于AAL881(Novartis);AB-024(Ambit Biosciences)、ARQ-736(ArQule)、ARQ-761(ArQule)、AZ628(Axon MedchemBV)、BeiGene-283(BeiGene)、BIIB-024(MLN 2480)(Sunesis&Takeda)、braf抑制剂(Sareum)、BRAF激酶抑制剂(Selexagen Therapeutics)、BRAF siRNA 313(tacaccagcaagctagatgca)和253(cctatcgttagagtcttcctg)(Liu等人,2007)、CTT239065(Institute of Cancer Research)、DP-4978(Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573(Hanmi)、GW 5074(Sigma Aldrich)、ISIS 5132(Novartis)、LErafAON(NeoPharm,Inc.)、LBT613(Novartis)、LGX 818

(Novartis)、帕唑帕尼(GlaxoSmithKline)、PLX5568(Plexxikon)、RAF-265(Novartis)、RAF-365(Novartis)、瑞戈非尼(Bayer Healthcare Pharmaceuticals,Inc.)、RO 5126766(Hoffmann-La Roche)、TAK 632(Takeda)、TL-241(Teligene)、XL-281(Exelixis)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0287] 如本文所用,“EGFR抑制剂”是(i)例如通过结合EGFR与EGFR直接相互作用和(ii)降低EGFR的表达或活性的物质。本发明的EGFR抑制剂的非限制性实例包括(+)-Aeroplysinin-1(CAS#28656-91-9)、3-(4-异丙基亚苄基)-二氢吲哚-2-酮、ABT-806(Life Science Pharmaceuticals)、AC-480(Bristol-Myers Squibb)、afatinib(Boehringer Ingelheim)、AG 1478(CAS#153436-53-4)、AG 494(CAS#133550-35-3)、AG 555(CAS#133550-34-2)、AG 556(CAS#133550-41-1)、AG 825(CAS#149092-50-2)、AG-490(CAS#134036-52-5)、安卓奎诺尔(Golden Biotechnology)、AP-26113(Ariad)、ARRY334543(CAS#845272-21-1)、AST 1306(CAS#897383-62-9)、AVL-301(Celgene)、AZD8931(CAS#848942-61-0)、BIBU 1361(CAS#793726-84-8)、BIBX 1382(CAS#196612-93-8)、BMS-690514(Bristol-Myers Squibb)、BPIQ-I(CAS#174709-30-9)、卡奈替尼(Canertinib)(Pfizer)、西妥昔单抗(Actavis)、cipatinib(Jiangsu Hengrui Medicine)、CL-387,785(Santa Cruz Biotech)、化合物56(CAS#171745-13-4)、CTX-023(CytomX Therapeutics)、CUDC-101(Curis)、达克替尼(dacomitinib)(Pfizer)、DAPH(CAS#145915-58-8)、瑞香素(Santa Cruz Biotech)、乳酸度维替尼(Novartis)、EGFR抑制剂(CAS#879127-07-8)、epitinib(Hutchison China MediTech)、erbstatin Analog(CAS#63177-57-1)、埃罗替尼(Astellas)、吉非替尼(AstraZeneca)、GT-MAB 5.2-GEX(Glycotope)、GW 583340(CAS#388082-81-3)、GW2974(CAS#202272-68-2)、HDS 029(CAS#881001-19-0)、金丝桃素(Santa Cruz Biotech)、icotinib hydrochloride(Betapharma)、JNJ-26483327(Johnson&Johnson)、JNJ-28871063(Johnson&Johnson)、KD-020(Kadmon Pharmaceuticals)、二甲苯磺酸拉帕替尼(GlaxoSmithKline)、薰草菌素A(Sigma)、薰草菌素C(Sigma)、LY-3016859(Eli Lilly)、MEHD-7945A(Hoffmann-La Roche)、MM-151(Merrimack)、MT-062(Medisyn Technologies)、奈昔木单抗(Eli Lilly)、奈拉替尼(Pfizer)、尼妥珠单抗(Center of Molecular Immunology)、NT-004(NewGen Therapeutics)、帕尼单抗(pantiumumab)(Amgen)、PD 153035(CAS#153436-54-5)、PD 161570(CAS#192705-80-9)、PD 168393、PD 174265(CAS#216163-53-0)、pirotinib(Sihuan Pharmaceutical)、poziotinib(Hanmi)、PP3(CAS#5334-30-5)、PR-610(Proacta)、pyrotinib(Jiangsu Hengrui Medicine)、RG-13022(CAS#136831-48-6)、rindopepimut(Celldex Therapeutics)、RPI-1(CAS#269730-03-2)、S-222611(Shionogi)、TAK 285(CAS#871026-44-7)、TAS-2913(Taiho)、西栗替尼(theliatinib)(Hutchison China MediTech)、酪氨酸磷酸化抑制剂47(RG-50864,AG-213)(CAS#118409-60-2)、酪氨酸磷酸化抑制剂51(CAS#122520-90-5)、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1478(CAS#175178-82-2)、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 183(CAS#126433-07-6)、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 528(CAS#133550-49-9)、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 99(CAS#118409-59-9)、酪氨酸磷酸化抑制剂B42(Santa Cruz Biotech)、酪氨酸磷酸化抑制剂B44(Santa Cruz Biotech)、酪氨酸磷酸化抑制剂RG 14620(CAS#136831-49-7)、凡他尼布(AstraZeneca)、varlitinib(Array BioPharma)、伐拉尼布(Novartis)、WZ 3146(CAS#1214265-56-1)、WZ

4002(CAS#1213269-23-8)、WZ8040(CAS#1214265-57-2)、XL-647(Exelixis)、Z-650(HEC Pharm)、ZM 323881(CAS#324077-30-7)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,所述EGFR抑制剂选自帕木单抗、厄洛替尼、其药学上可接受的盐及其组合。

[0288] 如上所述,本发明的固体形式是ERK抑制剂。如本文所用,"ERK抑制剂"是(i)例如通过结合ERK与ERK包括ERK1和ERK2直接相互作用和(ii)降低ERK蛋白激酶的表达或活性的物质。因此,作用于ERK上游的抑制剂、例如MEK抑制剂和RAF抑制剂不是本发明的ERK抑制剂。本发明的固体形式可以与其他ERK抑制剂一起作为联合疗法施用,其包括,例如AEZS-131(Aeterna Zentaris)、AEZS-136(Aeterna Zentaris)、SCH-722984(Merck&Co.)、SCH-772984(Merck&Co.)、SCH-900353(MK-8353)(Merck&Co.)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0289] 如本文所用,"Janus激酶抑制剂"是(i)例如通过结合Janus激酶与Janus激酶直接相互作用和(ii)降低Janus激酶的表达或活性的物质。本发明的Janus激酶包括Tyk2、Jak1、Jak2和Jak3。本发明Janus激酶抑制剂的非限制性实例包括ruxolitinib(Incyte Corporation,Wi lmington,DE)、barici t inib(Incyte Corporat ion,Wi lmington,DE)、tofaci t inib(Pfizer,New York,NY)、VX-509(Vertex Pharmaceut icals,Inc.,Bos ton,MA)、GLPG0634(Galapagos NV,Belgium)、CEP-33779(Teva Pharmaceut icals,Israel)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0290] 如本文所用,"MEK抑制剂"是(i)例如通过结合MEK与MEK直接相互作用和(i i)降低MEK的表达或活性的物质。因此,作用于MEK上游的抑制剂、例如RAS抑制剂和RAF抑制剂不是根据本发明的MEK抑制剂。MEK抑制剂可以分为两种类型,取决于抑制剂是否与ATP竞争。如本文所用,"1型"MEK抑制剂是与ATP竞争结合MEK的抑制剂。"2型"MEK抑制剂是不与ATP竞争结合MEK的抑制剂。本发明的1型MEK抑制剂的非限制性实例包括贝马莫德(Merck KGaA)、L783277(Merck)、RO092210(Roche)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,1型MEK抑制剂是RO092210(Roche)或其药学上可接受的盐。本发明的2型MEK抑制剂的非限制性实例包括炭疽毒素、炭疽毒素的致死因子部分、ARRY-142886(6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸(2-羟基-乙氧基)-酰胺)(Array BioPharma)、ARRY-438162(Array BioPharma)、AS-1940477(Astellas)、MEK162(Array BioPharma)、PD 098059(2-(2'-氨基-3'-甲氧基苯基)-氧杂萘-4-酮)、PD 184352(CI-1040)、PD-0325901(Pfizer)、pimasertib(Santhera Pharmaceuticals)、refametinib(AstraZeneca)、司美替尼(AZD6244)(AstraZeneca)、TAK-733(Takeda)、曲美替尼(trametinib)(Japan Tobacco)、U0126(1,4-二氨基-2,3-二氰基-1,4-双(2-氨基噻吩基)丁二烯)(Sigma)、RDEA119(Ardea Biosciences/Bayer)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,所述2型MEK抑制剂是曲美替尼或其药学上可接受的盐。另外的MEK抑制剂包括、但不限于安卓奎诺尔(Golden Biotechnology)、AS-1940477(As tel las)、AS-703988(Merck KGaA)、BI-847325(Boehringer Ingelheim)、E-6201(Eisai)、GDC-0623(Hoffmann-La Roche)、GDC-0973、RG422、RO4987655、RO5126766、SL327、WX-554(Wilex)、YopJ多肽、其药学上可接受的盐及其组合。

[0291] 如本文所用,"mTOR抑制剂"是(i)例如通过结合mTOR直接与mTOR相互作用和(ii)降低mTOR的表达或活性的物质。本发明的mTOR抑制剂的非限制性实例包括唑罗莫司(AbbVie)、umirolimus(Biosensors)、替西莫司(Pfizer)、西罗莫司(Pfizer)、西罗莫司纳

米晶体(Elan Pharmaceutical Technologies)、西罗莫司TransDerm(TransDerm)、西罗莫司-PNP(Samyang)、依维莫司(Novartis),biolimus A9(Biosensors)、地磷莫司(Ariad)、雷帕霉素、TCD-10023(Terumo)、DE-109(MacuSight)、MS-R001(MacuSight)、MS-R002(MacuSight)MS-R003(MacuSight)、Perceiva(MacuSight),XL-765(Exelixis)、奎纳克林(Cleveland BioLabs)、PKI-587(Pfizer)、PF-04691502(Pfizer)、GDC-0980(Genentech和Piramed)、dactolisib(Novartis)、CC-223(Celgene)、PWT-33597(Pathway Therapeutics)、P-7170(Piramal Life Sciences)、LY-3023414(Eli Lilly)、INK-128(Takeda)、GDC-0084(Genentech)、DS-7423(Daiichi Sankyo)、DS-3078(Daiichi Sankyo)、CC-115(Celgene)、CBLC-137(Cleveland BioLabs)、AZD-2014(AstraZeneca)、X-480(Xcovery)、X-414(Xcovery)、EC-0371(Endocyte)、VS-5584(Verastem)、PQR-401(Piqur)、PQR-316(Piqur)、PQR-311(Piqur)、PQR-309(Piqur)、PF-06465603(Pfizer)、NV-128(Novogen)、nPT-MTOR(Biotica Technology)、BC-210(Biotica Technology)、WAY-600(Biotica Technology)、WYE-354(Biotica Technology)、WYE-687(Biotica Technology)、LOR-220(Lorus Therapeutics)、HMPL-518(Hutchison China MediTech)、GNE-317(Genentech)、EC-0565(Endocyte)、CC-214(Celgene)和ABTL-0812(Ability Pharmaceuticals)。

[0292] 如本文所用,“PI3K抑制剂”是降低磷脂酰肌醇-3激酶(PI3Ks)或下游蛋白(例如Akt)的表达或活性的物质。PI3Ks在被激活时磷酸化肌醇磷脂中的肌醇环3’-OH基以生成第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PI-3,4,5-P(3))。Akt与磷脂相互作用,导致其转移到内膜上,在其内被磷酸化并被激活。活化的Akt调节牵涉调节细胞存活、细胞周期进程和细胞生长的许多底物的功能。

[0293] 本发明的PI3K抑制剂的非限制性实例包括A-674563(CAS#552325-73-2)、AGL 2263,AMG-319(Amgen,Thousand Oaks,CA)、AS-041164(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-噻唑烷-2,4-二酮)、AS-604850(5-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基)-噻唑烷-2,4-二酮)、AS-605240(5-喹喔啉(quinoxilin)-6-亚甲基-1,3-噻唑烷-2,4-二酮)、AT7867(CAS#857531-00-1)、苯并咪唑系类Genentech(Roche Holdings Inc.,South San Francisco,CA)、BML-257(CAS#32387-96-5)、CAL-120(Gilead Sciences,Foster City,CA)、CAL-129(Gilead Sciences)、CAL-130(Gilead Sciences)、CAL-253(Gilead Sciences)、CAL-263(Gilead Sciences)、CAS#612847-09-3,CAS#681281-88-9,CAS#75747-14-7,CAS#925681-41-0,CAS#98510-80-6,CCT128930(CAS#885499-61-6)、CH5132799(CAS#1007207-67-1)、CHR-4432(Chroma Therapeutics,Ltd.,Abingdon,UK)、FPA 124(CAS#902779-59-3)、GS-1101(CAL-101)(Gilead Sciences)、GSK 690693(CAS#937174-76-0)、H-89(CAS#127243-85-0)、Honokiol、IC87114(Gilead Science)、IPI-145(Intellikine Inc.)、KAR-4139(Karus Therapeutics,Chilworth,UK)、KAR-4141(Karus Therapeutics)、KIN-1(Karus Therapeutics)、KT 5720(CAS#108068-98-0)、Miltefosine,MK-2206dihydrochloride(CAS#1032350-13-2)、ML-9(CAS#105637-50-1)、盐酸纳曲吲哚(Naltrindole Hydrochloride)、OXY-111A(NormOxys Inc.,Brighton,MA)、perifosine、PHT-427(CAS#1191951-57-1)、PI3激酶δ抑制剂Merck KGaA(Merck&Co.,Whitehouse Station,NJ)、PI3激酶δ抑制剂Genentech(Roche Holdings Inc.)、PI3激酶δ抑制剂

Incozen(Incozen Therapeutics,Pvt.Ltd.,Hydrabad,India)、PI3激酶δ抑制剂-2Incozen(Incozen Therapeutics)、PI3激酶δ抑制剂Roche-4(Roche Holdings Inc.)、PI3激酶抑制剂Roche(Roche Holdings Inc.)、PI3激酶抑制剂Roche-5(Roche Holdings Inc.)、PI3-α/δ抑制剂Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.,South San Francisco,CA)、PI3-δ抑制剂Cellzome(Cellzome AG,Heidelberg,Germany)、PI3-δ抑制剂Intellikine(Intellikine Inc.,La Jolla,CA)、PI3-δ抑制剂Pathway Therapeutics-1(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-δ抑制剂Pathway Therapeutics-2(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-δ/γ抑制剂Cellzome(Cellzome AG)、PI3-δ/γ抑制剂Cellzome(Cellzome AG)、PI3-δ/γ抑制剂Intellikine(Intellikine Inc.)、PI3-δ/γ抑制剂Intellikine(Intellikine Inc.)、PI3-δ/γ抑制剂Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-δ/γ抑制剂Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-γ抑制剂Evotec(Evotec)、PI3-γ抑制剂Cellzome(Cellzome AG)、PI3-γ抑制剂Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3Kδ/γ抑制剂Intellikine-1(Intellikine Inc.)、PI3Kδ/γ抑制剂Intellikine-1(Intellikine Inc.)、pictilisib(GDC-0941)(Roche Holdings Inc.)、PIK-90(CAS#677338-12-4)、SC-103980(Pfizer,New York,NY)、SF-1126(Semafore Pharmaceuticals,Indianapolis,IN)、SH-5、SH-6、四氢姜黄素、TG100-115(Targegen Inc.,San Diego,CA)、曲西立滨、X-339(Xcovery,West Palm Beach,FL)、XL-499(Evotech,Hamburg,Germany)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,所述PI3K/Akt途径抑制剂是pictilisib(GDC-0941)或其药学上可接受的盐。

[0294] 如本文所用,“RAS抑制剂”是(i)例如通过结合RAS与RAS直接相互作用和(ii)降低RAS的表达或活性的物质。本发明的RAS抑制剂的非限制性实例包括法尼基转移酶抑制剂(例如替匹法尼和氯那法尼)、包含法呢基的小分子(例如,沙利雷塞和TLN-4601)、如Maurer所述的DCAI(Maurer等人,2012)、如Shima所述的Kobe0065和Kobe2602(Shima等人,2013)和HBS 3(Patgiri等人,2011)和AIK-4(Allinky)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0295] 如本文所用,“基因表达”是使用来自DNA的信息用于形成多肽的过程。“基因表达和其他细胞功能调节剂”是影响细胞的基因表达和其他功能的物质。这类调节剂的非限制性实例包括激素、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDACi)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKi)和聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。

[0296] 在本发明中,“激素”是体内一部分细胞释放的物质,其影响身体另一部分的细胞。本发明的激素的非限制性实例包括前列腺素、白细胞三烯,前列环素、血栓烷、淀粉不溶素、抗苗勒管激素、脂联素、促肾上腺皮质激素、血管紧张素原、血管紧张素、加压素、房肽素、脑利钠肽、降钙素、缩胆囊素、促肾上腺皮质激素释放激素、脑啡肽、内皮缩血管肽、促红细胞生成素、促卵泡激素、加兰肽、胃泌素、胃促生长素、胰高血糖素、促性腺激素释放激素、生长激素释放激素、人绒毛膜促性腺激素、人胎盘泌乳素、生长激素、抑制素、胰岛素、生长调节素、瘦素、l iptropin、促黄体激素、促黑激素、促胃动素、阿立新、催产素、胰多肽、甲状旁腺激素、催乳素、促乳素释放激素、松弛素、肾素、促胰液素、生长抑素、血小板生成素、促甲状腺激素、睾酮、去氢表雄酮、雄烯二酮、双氢睾酮、醛固酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、皮质醇、孕酮、骨化三醇和骨化二醇。

[0297] 一些化合物干扰某些激素的活性或阻止某些激素的产生。本发明的激素干扰化合

物的非限制性实例包括他莫昔芬(Nolvadex®)、阿那曲唑(Arimidex®)、来曲唑(Femara®)和氟维司群(Faslodex®)。这类化合物在本发明中也在激素的含义之内。

[0298] 如本文所用,“HDAC抑制剂”是(i)例如通过结合HDAC直接与HDAC相互作用和(i i)降低HDAC的表达或活性的物质。本发明HDAC抑制剂的非限制性实例包括4SC-201(4SC AG)、4SC-202(Takeda)、abexinostat(Celera)、AN-1(Titan Pharmaceuticals,Inc.)、Apicidine(Merck&Co.,Inc.)、AR-42(Arno Therapeutics)、ARQ-700RP(ArQule)、Avugane(TopoTarget AS)、壬二酸-1-氧肟酸酯-9-酰基苯胺(AAHA)、贝林司他(TopoTarget)、丁酸酯(Enzo Life Sciences,Inc.)、CG-1255(Errant Gene Therapeutics,LLC)、CG-1521(Errant Gene Therapeutics,LLC)、CG-200745(CrystalGenomics,Inc.)、西达本胺(chidamide)(Shenzhen Chipscreen Biosciences)、CHR-3996(Chroma Therapeutics)、CRA-024781(Pharmacyclics)、CS-3158(Shenzhen Chipscreen Biosciences)、CU-903(Curis)、DAC-60(Genextra)、恩替司他(Bayer)、透明质酸丁酸酯(HA-But)、IKH-02(IkerChem)、IKH-35(IkerChem)、ITF-2357(Italfarmaco)、ITF-A(Italfarmaco)、JNJ-16241199(Johnson&Johnson)、KA-001(Karus Therapeutics)、KAR-3000(Karus Therapeutics)、KD-5150(Kalypsys)、KD-5170(Kalypsys)、KLYP-278(Kalypsys)、KLYP-298(Kalypsys)、KLYP-319(Kalypsys)、KLYP-722(Kalypsys)、间-羧基肉桂酸双-羟基酰胺(CBHA)、MG-2856(MethylGene)、MG-3290(MethylGene)、MG-4230(MethylGene)、MG-4915(MethylGene)、MG-5026(MethylGene)、MGCD-0103(MethylGene Inc.)、莫西司他(MethylGene)、MS-27-275(Schering AG)、NBM-HD-1(NatureWise)、NVP-LAQ824(Novartis)、OCID-4681-S-01(Orchid Pharmaceuticals)、oxamflatin((2E)-5-[3-[(苯基磺酰基)氨基苯基]-戊-2-烯-4-炔基异羟肟酸]、帕比司他(Novartis)、PCI-34051(Pharmacyclics)、丁酸苯酯(Enzo Life Sciences,Inc.)、丁酸新戊酰氧基甲酯(AN-9,Titan Pharmaceuticals,Inc.)、pivanex(Titan Pharmaceuticals,Inc.)、pracinostat(SBIO)、PX-117794(TopoTarget AS)、PXD-118490(LEO-80140)(TopoTarget AS)、pyroxamide(辛二酰-3-氨基吡啶酰胺异羟肟酸)、resminostat(Takeda)、RG-2833(RepliGen)、ricolinostat(Acetylon)、罗米地新(Astellas)、SB-1304(S*BIO)、SB-1354(S*BIO)、SB-623(Merrion Research I Limited)、SB-624(Merrion Research I Limited)、SB-639(Merrion Research I Limited)、SB-939(S*BIO)、Scriptaid(N-羟基-1,3-二氧代-1H-苯并[de]异喹啉-2(3H)-己酰胺)、SK-7041(In2Gen/SK Chemical Co.)、SK-7068(In2Gen/SK Chemical Co.)、辛二酰酰基苯胺氧肟酸(SAHA)、磺酰胺异羟肟酸、三丁精(Sigma Aldrich)、制滴菌素A(TSA)(Sigma Aldrich)、丙戊酸(valporic acid)(VPA)(Sigma Aldrich)、伏林司他(Zolinza)、WF-27082B(Fujisawa Pharmaceutical Company,Ltd.)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,HDAC抑制剂是罗米地新、其药学上可接受的盐及其组合。

[0299] 如本文所用,“CDK”是调节细胞周期的蛋白激酶家族。已知的CDK包括cdk1、cdk2、ckd3、ckd4、cdk5、cdk6、cdk7、cdk8、cdk9、cdk10和cdk11。“CDK抑制剂”是(i)例如通过结合CDK直接与CDK相互作用和(ii)降低CDK的表达或活性的物质。本发明的CDK抑制剂的非限制性实例包括2-羟基铢、3-ATA、5-碘-靛玉红-3’-一肟、9-Cyanopaullone、Aloisine A、

Alsterpaullone 2-Cyanoethyl、阿伏西地(Sanofi)、AM-5992(Amgen)、Aminopurvalanol A、Arcyriaflavin A、AT-7519(Astex Pharmaceuticals)、AZD 5438(CAS#602306-29-6)、BMS-265246(CAS#582315-72-8)、BS-181#1092443-52-1)、丁内酯I(CAS#87414-49-1)、Cdk/Crk抑制剂(CAS#784211-09-2)、Cdk1/5抑制剂(CAS#40254-90-8)、Cdk2抑制剂II(CAS#222035-13-4)、Cdk2抑制剂IV、NU6140(CAS#444723-13-1)、Cdk4抑制剂(CAS#546102-60-7)、Cdk4抑制剂III(CAS#265312-55-8)、Cdk4/6抑制剂IV(CAS#359886-84-3)、Cdk9抑制剂II(CAS#140651-18-9)、CGP74514A、CR8、CYC-065(Cyclacel)、dinaciclib(Ligand)、(R)-DRF053二盐酸盐(CAS#1056016-06-8)、Fascaplysin、Flavopiridol、Hygrolidin、靛玉红、LEE-011(Astex Pharmaceuticals)、LY-2835219(Eli Lilly)、milciclib maleate(Nerviano Medical Sciences)、MM-D37K(Maxwell Biotech)、N9-异丙基-奥罗莫星、NSC 625987(CAS#141992-47-4)、NU2058(CAS#161058-83-9)、NU6102(CAS#444722-95-6)、奥罗莫星、ON-108600(Onconova)、ON-123300(Onconova)、羟吲哚I、P-1446-05(Piramal)、P-276-00(Piramal)、帕布昔利布(palbociclib)(Pfizer)、PHA-767491(CAS#845714-00-3)、PHA-793887(CAS#718630-59-2)、PHA-848125(CAS#802539-81-7)、Purvalanol A、Purvalanol B、R547(CAS#741713-40-6)、RO-3306(CAS#872573-93-8)、细胞周期蛋白依赖激酶、SB-1317(SBIO)、SCH 900776(CAS#891494-63-6)、SEL-120(Selvi ta)、塞利西利(Cyclacel)、SNS-032(CAS#345627-80-7)、SU9516(CAS#377090-84-1)/WHI-P180(CAS#211555-08-7)、其药学上可接受的盐及其组合。优选地,所述CDK抑制剂选自dinacicl ib、帕布昔利布、其药学上可接受的盐及其组合。

[0300] 如本文所用,“聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂”是降低聚ADP核糖聚合酶(PARP)或下游蛋白质的表达或活性的物质。本发明的聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂的非限制性实例包括PF01367338(Pfizer,New York,NY)、奥拉帕利(As traZeneca,Uni ted Kingdom)、iniparib(Sanofi-Avent is,Paris,France)、vel iparib(Abbot t Laboratories,Abbot t Park,IL)、MK 4827(Merck,Whi te House Stat ion,NJ)、CEP 9722(Teva Pharmaceut icals,Israel)、LT-673(Biomarin,San Rafael,CA)和BSI 401(Sanofi-Avent is,Paris,France)、其药学上可接受的盐及其组合。

[0301] 如本文所用,“免疫治疗剂”是指与本发明的固体形式相容的任何抗癌剂、并且通过增加或降低免疫系统产生抗体或致敏细胞的能力来改变免疫应答的物质,所述抗体或致敏细胞识别启动其产生的抗原并与之发生反应。免疫治疗剂可以是重组、合成或天然的制剂、并且包括细胞因子、皮质类固醇、细胞毒性剂、胸腺素和免疫球蛋白。一些免疫治疗剂天然存在于体内,且其中的某些可用利于药物制剂。免疫治疗剂的实例包括、但不限于来自细菌的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素、咪喹莫特和细胞膜级分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7和合成的胞嘧啶磷酸鸟苷(CpG)。

[0302] 在一个优选的实施方案中,所述免疫治疗剂是免疫关卡抑制剂。如本文所用,“免疫关卡抑制剂”是指阻断牵涉减弱免疫应答的分子的活性的物质。这类分子包括,例如,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)。本发明的免疫关卡抑制剂包括、但不限于伊匹木单抗(Bristol-Myers Squibb)、曲美木单抗(Pfizer)、MDX-1106(Medarex,Inc.)、MK3475(Merck)、CT-011(CureTech,Ltd.)、AMP-224(AmpImmune)、MDX-1105(Medarex,Inc.)、IMP321(Immutep S.A.)和MGA271(Macrogenics)。

[0303] 在本发明中，术语“放射性核素”是指例如通过静脉内或口服向患者施用的放射性物质，此后它通过患者的正常代谢渗透到靶器官或组织中，其中其递送局部放射很短的时间。放射性核素的实例包括、但不限于I-125、At-211、Lu-177、Cu-67、I-131、Sm-153、Re-186、P-32、Re-188、In-114m和Y-90。

[0304] 在本发明中，术语“光敏治疗剂”是指在暴露于光时变得有活性的化合物和组合物。光敏治疗剂的某些实例公开在例如美国专利申请顺序号2011/0152230A1，“Photoactive Metal Ni trosyls For Blood Pressure Regulat ion and Cancer Therapy”中。

[0305] 在本发明中，术语“放射致敏剂”是指使肿瘤细胞对放疗更敏感的化合物。放射致敏剂的实例包括米索硝唑、甲硝唑、替拉扎明和反式藏红花酸钠(trans sodium crocetinate)。

[0306] 在本发明中，本发明的一种或多种固体形式或本发明的另一种抗癌剂的“有效量”或“治疗有效量”、包括包含它们的药物组合物是在施用于受试者时足以实现本文所述的有益或期望的效果的这类固体形式或组合物的用量。可以根据经验确定有效的剂型、施用方式和剂量，并且这样的确定在本领域技术人员的范围内。本领域技术人员应当理解，剂量将随施用途径、排泄速率、治疗持续时间、所施用的任意其他药物的身份、受试者的年龄、大小和物种例如人体患者以及医学和兽医学领域众所周知的类似因素的不同而变化。通常，本发明固体形式的一种或多种或本发明的药物组合的适合剂量是固体形式或药物组合物的量，其是有效产生所期望的效果的最低剂量。本发明的固体形式或药物组合物的有效剂量可以分两次、三次、四次、五次、六次或六次以上次剂量施用，在全天内以适当间隔分开施用。

[0307] 本文公开的本发明固体形式或另一种抗癌剂的剂量的适合的非限制性实例为约1mg/kg-约2400mg/kg/天，例如约1mg/kg-约1200mg/kg/天、75mg/kg/天-约300mg/kg/天，包括约1mg/kg-约100mg/kg/天。这类活性剂的另外的有代表性的剂量包括约1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、400mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg、1000mg/kg、1100mg/kg、1200mg/kg、1300mg/kg、1400mg/kg、1500mg/kg、1600mg/kg、1700mg/kg、1800mg/kg、1900mg/kg、2000mg/kg、2100mg/kg、2200mg/kg和2300mg/kg/天。本文公开的本发明的固体形式或其他抗癌剂的有效剂量可以分两次、三次、四次、五次、六次或六次以上次剂量施用，全天以适当间隔分开施用。

[0308] 本发明的固体形式或包含本发明的其他抗癌剂或包含它们的药物组合物可以以任意期望和有效的方式施用：口服摄取或作为用于局部施用于眼部的软膏或滴眼液，或以例如腹膜内、皮下、局部、皮内、吸入、肺内、直肠、阴道、舌下、肌内、静脉内、动脉内、鞘内或淋巴管内这样任意适合的方式进行肠胃外或其他施用。此外，本发明的固体形式或本发明的其他抗癌剂或包含它们的药物组合物可以与其他治疗一起施用。如果期望，本发明的固体形式或本发明的其他抗癌剂或药物组合物可以被包囊或以其他方式防止胃或其他分泌物。

[0309] 本发明的药物组合物可以包含一种或多种活性成分，例如本发明的一种或多种固体形式任选与其他抗癌剂的组合、与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体以及任选的

一种或多种其他化合物、药物、成分和/或材料的混合物。无论选择的施用途径如何，通过本领域技术人员已知的常规方法将本发明的活性剂/化合物配制成药学上可接受的剂型。参见，例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第21版,Lippincott Williams和Wilkins,Philadelphia,PA.)。

[0310] 药学上可接受的稀释剂或载体是本领域众所周知的(参见例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第21版,Lippincott Williams和Wilkins,Philadelphia,PA。)和The National Formulary(American Pharmaceutical Association,Washington,D.C.))，并且包括糖(例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨醇)、淀粉、纤维素制剂、磷酸钙(例如磷酸二钙、磷酸三钙和磷酸氢钙)、柠檬酸钠、水、水溶液(例如盐水、氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、乳酸林格注射液)、醇类(如乙醇、丙醇和苄醇)、多元醇类(如甘油、丙二醇和聚乙二醇)、有机酯类(例如油酸乙酯和甘油三酯类)、可生物降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐))、弹性体基质、脂质体、微球、油(例如玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、棉籽油和花生油)、可可脂、蜡(例如栓剂蜡)、石蜡、硅酮、滑石粉、硅酸盐等。本发明药物组合物中的每种药学上可接受的稀释剂或载体必须是“可接受的”，其含义在于与制剂的其他成分相容并且不损害受试者。适合于所选剂型的稀释剂或载体和预期的施用途径是本领域众所周知的，并且可以使用本领域普通技术人员来确定用于所选剂型的可接受的稀释剂或载体和施用方法。

[0311] 本发明的药物组合物可任选地包含药物组合物中通常使用的其他成分和/或材料。这些成分和材料是本领域众所周知的，并且包括：(1)填充剂或增充剂、例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；(2)粘合剂、例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、蔗糖和阿拉伯胶；(3)保湿剂、例如甘油；(4)崩解剂、例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和碳酸钠；(5)溶解阻滞剂、例如石蜡；(6)吸收促进剂、例如季铵化合物；(7)润湿剂、例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8)吸收剂、例如高岭土和膨润土；(9)润滑剂、例如滑石份、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇和月桂基硫酸钠；(10)悬浮剂、例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨坦酯类、微结晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶；(11)缓冲剂；(12)赋形剂、例如乳糖、奶糖、聚乙二醇、动物和油脂、脂肪、蜡、石蜡、可可脂、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉、水杨酸盐、氧化锌、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末；(13)惰性稀释剂、例如水或其他溶剂；(14)防腐剂；(15)表面活性剂；(16)分散剂；(17)控释或吸收延迟剂、例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、可生物降解的聚合物、脂质体、微球、单硬脂酸铝、明胶和蜡；(18)遮光剂；(19)佐剂；(20)润湿剂；(21)乳化剂和助悬剂；(22)增溶剂和乳化剂、例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨坦脂肪酸酯类；(23)抛射剂、例如氟氯烃和挥发性未取代的烃类，例如丁烷和丙烷；(24)抗氧化剂；(25)使制剂与预期接受者的血液等渗的试剂、例如糖和氯化钠；(26)增稠剂；(27)涂覆材料，例如卵磷脂；和(28)甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。每种这样的成分或材料必须是“可接受的”，其含义在于与制剂的其他成分相容并且不损害受试者。适合于所选剂型的成分和材料和预期的施用途径是本领域众

所周知的，并且可以使用本领域普通技术人员来确定所选剂型的成分和材料以及施用方法。

[0312] 适合于口服施用的本发明的药物组合物可以是胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、粉末、颗粒剂、在水或非水液体中的溶液或悬浮液、水包油型中或油包水型液体乳剂、酏剂或糖浆、软锭剂、大丸剂、药糖剂或糊剂的形式。这些制剂可以通过本领域已知的方法制备，例如通过常规的锅包衣、混合、造粒或冻干方法。

[0313] 例如，可以通过将活性成分与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体和任选的一种或多种填充剂、增充剂、粘合剂、保湿剂、崩解剂、溶解阻滞剂、吸收促进剂、润湿剂、吸收剂、润滑剂和/或着色剂混合来制备用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、锭剂、粉末、颗粒剂等)。相似类型的固体组合物可以用作使用表面赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂可以通过压制或模塑任选地与一种或多种辅助成分制成。压制片可以使用适合的粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以通过在适合的机中模制来制备。可以将片剂和其他固体剂型例如锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂任选地刻痕或用包衣衣料和壳例如肠溶衣和药物制剂领域众所周知的其他包衣衣料包衣来制备。也可以配制它们以便提供其中活性成分的缓释或控释。它们可以通过例如通过细菌保留过滤器的过滤来灭菌。这些组合物还可以任选地包含遮光剂并且可以是使得它们仅在或优选地在胃肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。活性成分也可以在微胶囊形式中。

[0314] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。液体剂型可以包含本领域通常使用的适合的惰性稀释剂。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。混悬剂可以包含助悬剂。

[0315] 用于直肠或阴道施用的本发明的药物组合物可以以栓剂的形式存在，其可以通过将一种或多种活性成分与一种或多种适合的无刺激性稀释剂或载体混合来制备，所述稀释剂或载体在室温下为固体，但在体温下为液体，因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。适合于阴道施用的本发明的药物组合物还包括包含本领域已知的适合的这类药学上可接受的稀释剂或载体的阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶，糊剂、泡沫或喷雾剂。

[0316] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂、滴剂和吸入剂。可以将包括本发明的固体形式的活性剂/化合物在无菌条件下与适合的药学上可接受的稀释剂或载体混合。软膏、糊剂、霜剂和凝胶可以包含赋形剂。粉末和喷雾剂可以包含赋形剂和抛射剂。

[0317] 适合于肠胃外施用的本发明的药物组合物可以包含一种或多种活性剂/化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液，或可以在使用之前重构成无菌注射溶液或分散液的无菌粉末，其可以包含表面抗氧化剂、缓冲剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或助悬或增稠剂。例如，通过使用包衣材料，通过在分散液和使用表面活性剂的情况下维持所需的粒度，可以维持适当的流动性。这些药物组合物还可以包含适合的佐剂，例如润湿剂、乳化剂和分散剂。也可以期望包括等渗剂。此外，可以通过包含延迟吸收的试剂来延长注射药物形式的吸收。

[0318] 在一些情况下，为了延长药物(例如药物制剂)的效果，期望减缓其从皮下或肌内

注射的吸收。这可以通过使用具有水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。

[0319] 活性剂/药物、包括本发明的固体形式的吸收速率随后取决于其溶解速率，然后依次取决于晶体粒度和晶型。或者，胃肠外施用的活性剂/药物的延迟吸收可以通过将活性剂/药物溶于或悬浮于油性媒介物中来实现。可以通过在可生物降解的聚合物中形成活性成分的微囊基质来制备可注射贮库形式。根据活性成分与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质的不同，可以控制活性成分释放的速率。贮库型注射制剂也通过将药物俘获在与身体组织相容的脂质体或微乳中来制备。可注射材料可以例如通过经细菌保留过滤器过滤来灭菌。

[0320] 可以将制剂存在于单位剂量或多剂量密封容器中，例如安瓿和小瓶中，并且可以存储在冻干条件下，仅需要在使用前即刻添加无菌液体稀释剂或载体，例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由上述类型的无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0321] 提供以下实施例以进一步示例本发明的化合物、组合物和方法。这些实施例仅是示例性的，并不预以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0322] 实施例1

[0323] 实验方法

[0324] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0325] 使用采用细微聚焦源产生的Cu射线的入射光束采集透射模式XRPD图案。椭圆形分级多层反射镜用于聚焦Cu KαX-射线通过样本并且聚焦在检测器上。在分析之前，分析硅样本(NIST SRM 640d)以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST认证的位置一致。将样品的样本夹在3-μm-厚的薄膜之间，并在透射几何形状下分析。光束终止的短防散射延伸和防散射刀口用于使空气生成的背景减小到最低限度。用于入射和衍射光束的索勒狭缝用于使来自轴向发散的加宽最小化。使用距离样本240mm定位的扫描位置灵敏检测器采集衍射图案。未评估优选的取向和颗粒静态效应。

[0326] 使用采用细微聚焦源产生的Cu Kα射线的入射光束和镍过滤器采集反射模式XRPD图案。使用对称的Bragg-Brentano几何学构造衍射仪。在分析之前，分析硅样本(NIST SRM 640d)以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST认证的位置一致。将样品的样本制备成以硅零背景底物为中心的薄的圆形层。使用防散射狭缝(SS)来最小化由空气生成的背景。用于入射和衍射光束的索勒狭缝用于使来自轴向发散的加宽最小化。使用距离样品240mm定位的扫描位置灵敏检测器采集衍射图案。未评估优选的取向和颗粒静态效应。

[0327] 在大部分情况下，选择在至多约30°2θ范围内的峰。沿x-轴(°2θ)的峰位置被舍入为小数点后的一位有效数字。基于USP讨论X-射线粉末衍射变异性的USP讨论中概括的建议，将峰位的变异性指定在±0.2°2θ范围内。没有确定与任何特定测量值相关的准确性和精确度。此外，对不同仪器上独立制备的样品的第三方测量可能会导致大于±0.2°2θ的变异性。根据USP指南，变量水合物和溶剂合物可以展示出大于0.2°2θ的峰值偏差，且由此0.2°2θ的峰值偏差不适用于这些材料。对于d-间距列表，用于计算d-间距的波长为1.5405929Å，Cu-Kα1波长。根据USP推荐，在每个d-间距计算与d间距估计值相关的变异性并且提供在相应数据表中。

[0328] 傅里叶变换红外(FT-IR)光谱法

[0329] 使用配备有中/远IR源、扩展范围的溴化钾(KBr)分光镜和氘代三甘氨酸硫酸盐(DTGS)检测器的傅里叶变换红外分光光度计获得FT-IR光谱。使用NIST SRM 1921b(聚苯乙烯)进行波长验证。使用锗(Ge)晶体的衰减全反射(ATR)附件用于数据采集。以2cm^{-1}的光谱分辨率采集256次共同添加的扫描。用洁净的Ge晶体获得背景数据集。通过将这两个数据集的比例相互比较来获得Log1/R(R＝反射率)光谱。使用在基线附近的绝对阈值和75的灵敏度进行峰采集。

[0330] 差示扫描量热法(DSC)

[0331] 使用差示扫描量热计进行DSC分析。使用NIST-可追踪的铟金属进行温度校准。将样品放入铝DSC盘中,盖上盖子并准确记录重量。将配置为样品盘的称重铝TOHSMP盘放置在池的参比侧。报告的温度四舍五入为1度,另有说明的除外。

[0332] 拉曼光谱法

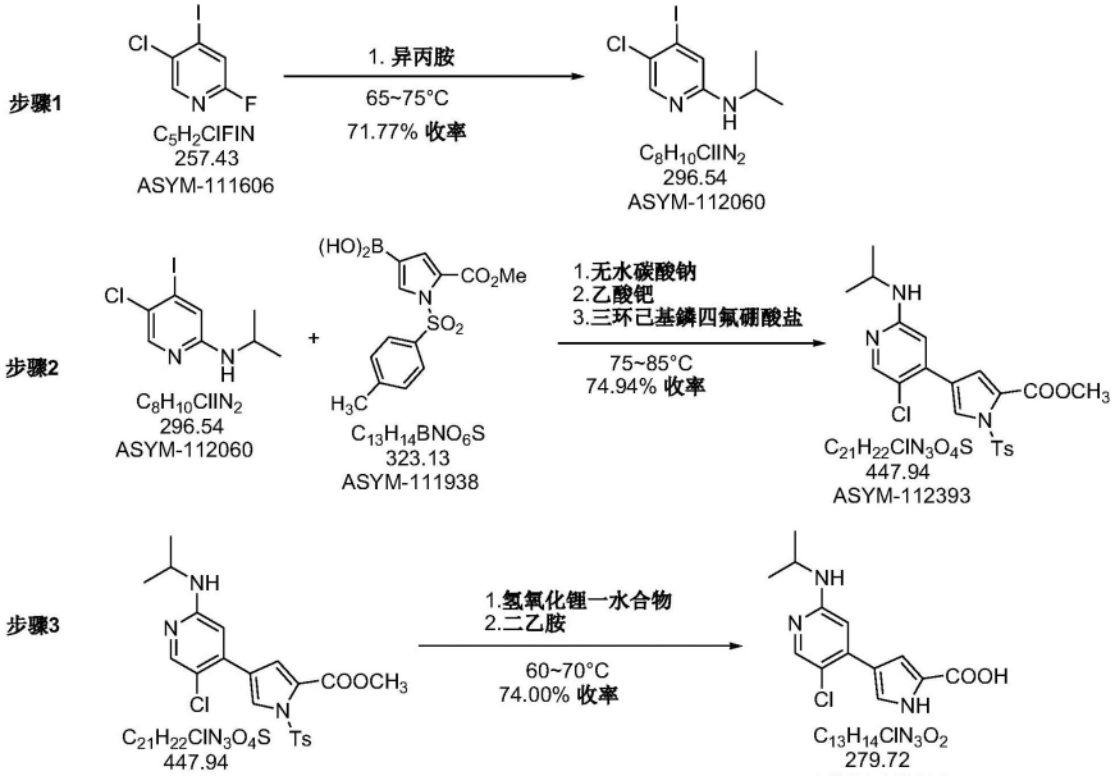
[0333] 使用分散RamanRXN3(Kaiser Opt ical Systems Inc.,Ann Arbor,MI)进行拉曼光谱测定,用于原位反应监测。RamanRXN3系统使用785nm的激发波长,并具有外部腔稳定的二极管激光器。所有光谱均采用1/4″浸没式光学探头获取,在所述探头尖端具有约103mW的激光功率。使用5至15秒的曝光时间和5次光谱积累来采集光谱。使用内部氖标准品和金刚石拉曼位移标准分别进行波长和激光波长校准。使用Kaiser拉曼校准附件(Kaiser Optical Systems Inc.,Ann Arbor,MI)进行强度校准。

[0334] 实施例2

[0335] 结晶游离碱4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的制备

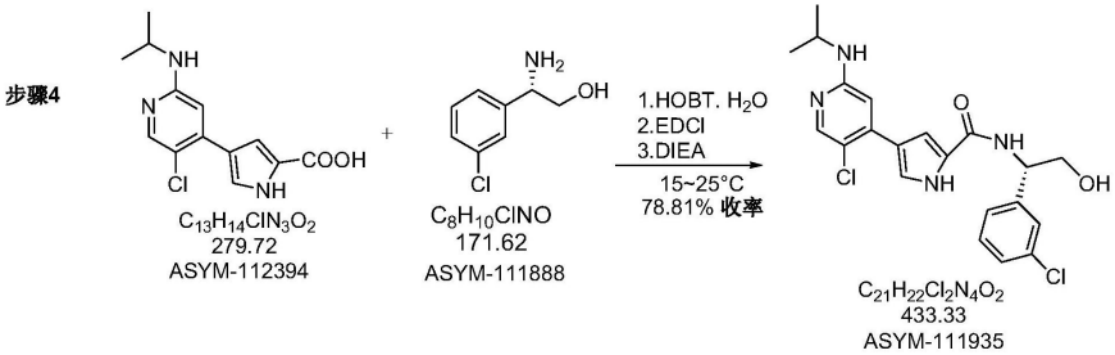
[0336] 根据如下合成方案制备4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱。

[0337]



[0338] ASYM-112393ASYM-112394

[0339]



[0340] 在步骤1中,将洁净且干燥的200L搪玻璃反应器抽真空至≤-0.08MPa,然后用氮气充填至常压3次。将无水乙醇(49.90kg)装入200L搪玻璃反应器中。向该混合物中依次加入ASYM-111606(Asymchem)(12.70kg)和异丙胺(29.00kg)。将该混合物加热至65-75℃以回流。该混合物在65-75℃反应。20h后,对该反应体系取样,每4-6h用HPLC分析,直至ASYM-111606的含量≤1%。将该混合物冷却至40-45℃,在≤45℃下减压(≤-0.08MPa)浓缩至保留13-26L。用氯化钠溶液洗涤有机相,搅拌20-30min,沉降20-30min,然后分离。在≤30℃减压(≤-0.06MPa)浓缩有机相至保留13-20L。将石油醚(8.55kg)加入到浓缩的混合物中。将该混合物转移到20L旋转蒸发器中,在≤30℃持续减压(≤-0.06MPa)浓缩至保留13-20L。然后将石油醚(8.55kg)加入到浓缩的混合物中。将该混合物冷却至0-5℃,搅拌结晶。1h后,对该混合物进行取样,每1-2h用wt%分析,直到母液的wt%≤11%,或连续样品之间的wt%变化率≤1%。将该混合物用10L过滤瓶过滤。对滤饼进行取样,用HPLC分析纯度。回收10.50kg产物,纯度为99.39%,为棕黄色固体。

[0341] 在步骤2中,将洁净的300L搪玻璃反应器抽真空至≤-0.08MPa,然后用氮气充填至常压3次。在20-30℃将乙二醇二甲醚(73.10kg)加入到300L搪玻璃反应器中。在氮气保护下

依次将ASYM-112060(Asymchem)(10.46kg)和ASYM-111938(Asymchem)(12.34kg,校正后11.64kg)依次加入到该混合物中。将温度维持在20-30℃,向该混合物中加入纯水(10.50kg)和无水碳酸钠(5.67kg)。在氮气保护下,向该混合物中加入乙酸钯(0.239kg)和三环己基磷鎓四氟硼酸盐(0.522kg)。加入后,将该混合物抽真空至≤-0.06MPa,然后用氮气充填至常压。重复10次,直到残留氧≤300ppm。将该混合物加热至75-85℃以回流。使该混合物在75-85℃反应。4h后,对该混合物取样,每2-3h用HPLC分析ASYM-112060的含量。ASYM-112060的含量为6.18%,再加入ASYM-111938(0.72kg),继续反应直到ASYM-112060的含量≤3%。将该混合物冷却至25-35℃,并用30L不锈钢真空过滤器过滤。浸渍滤饼,用THF洗涤2次(14.10kg)。合并滤液和洗涤液,在≤50℃减压(≤-0.08MPa)浓缩至保留10-15L。将该混合物冷却至15-25℃。将甲醇(11.05kg)加入到浓缩的混合物中。然后将该混合物搅拌结晶。2h后,对该混合物进行取样,每2-4小时用HPLC分析,直到母液的wt%≤2%。混合物用30L不锈钢真空过滤器过滤。将浸渍滤饼,用甲醇(8.30kg)洗涤2次。将滤饼转移到50L塑料桶中。然后将乙酸乙酯(7.10kg)和石油醚(46.30kg)加入到滚筒中。将该混合物搅拌1.5-2h,然后用Nutsche过滤器过滤。浸渍滤饼,用石油醚(20.50kg)洗涤。在Nutsche过滤器中在氮气气氛中在30-40℃干燥滤饼。8h后,对固体进行取样,以4-8h的间隔进行Karl Fischer(KF)分析,以监测干燥过程。当KF结果≤1.0%水时,干燥完成。在干燥过程中,将固体翻转,每4-6h混合1次。回收12.15kg产物,纯度为98.32%,为棕黄色固体。

[0342] 在步骤3中,将洁净和干燥的300L搪玻璃反应器抽真空至≤-0.08MPa,然后用氮气充填至常压3次。在15-30℃下将THF(62.58kg)装入300L搪玻璃反应器中。然后启动搅拌器。将ASYM-112393(12.00kg,校正后11.70kg)加入到该混合物中。将混合物搅拌直到固体完全溶解。将温度维持在15-30℃,向该混合物中加入氢氧化锂一水合物(5.50kg)在纯化水(70.28kg)中制备的氢氧化锂溶液。然后加入二乙胺(3.86kg)。将该混合物加热至60-70℃以回流。使该混合物在60-70℃下反应。30h后,对该反应体系进行取样,每4-6h通过HPLC分析,直到在相对保留时间(RRT)=1.39-1.44的中间体含量<1%,ASYM-112393的含量<1%。将该分析的HPLC条件列于表1中。

[0343] 表1:HPLC参数

[0344]

柱:	ACE 3 C18, 4.6×150mm, (ACE-111-1546)
柱温:	30℃
流速	1.1mL/min
注射体积:	10μL
流动相 A:	0.05%在水中的 TFA(v/v)
流动相 B:	0.05%在乙腈中的 TFA(v/v)
梯度表:	T(min): B% 0.0 5 4.0 20 14.0 85 14.1 5 18.5 5
检测:	UV, 在 215nm
运行时间	18.5min

[0345] 将该混合物冷却至25-35℃,将MTBE(25.97kg)加入到该混合物中。将该混合物搅拌20-30min,通过在线流体过滤器过滤。将滤液转移到300L搪玻璃反应器中,在分离前沉降20-30min。在15-25℃下以5-8kg/h的速率用浓盐酸(14.86kg)在纯化水(10.88kg)中制备的6N盐酸溶液将所得水相的pH值调整至pH为1-2。用饱和碳酸钠溶液在15-25℃以3-5kg/h的速率再次调节该混合物的pH,所述饱和碳酸钠溶液由碳酸钠(5.03kg)在纯水(23.56kg)中制备,直到pH为6.4-6.7。然后用浓盐酸(1.09kg)在纯水(0.80kg)中制备的盐酸溶液调节该混合物的pH,直到pH为6.2-6.4。用Nutsche过滤器过滤该混合物。将滤饼转移到300L搪玻璃反应器中,加入纯水(117.00kg)。将混合物搅拌,取样,通过HPLC分析,直到滤饼的对甲苯磺酸残留物≤0.5%。然后过滤该混合物。将滤饼在托盘干燥器中在氮气气氛中在55-65℃下干燥至KF≤10%。将固体和MTBE(8.81kg)装入50L不锈钢桶中。将该混合物搅拌1-2h。将该混合物用30L不锈钢真空过滤器过滤。将滤饼在nutsche过滤器中在50-60℃下干燥。8h后,对固体取样,每4-8h用KF分析,直到KF≤5%。在干燥过程中,将固体翻转,每4-6h混合1次。回收6.3kg产物,纯度为98.07%,为黄白色固体。

[0346] 在步骤4中,用氮气吹扫干燥和洁净的50L烧瓶20min。将DMF(30.20kg)装入50L烧瓶反应器中。然后启动搅拌器。将温度维持在15-25℃,将ASYM-112394(3.22kg,2.76kg校正后)加入到该混合物中。将混合物搅拌直到固体完全溶解。将该混合物冷却至-10℃至-20℃,在-10至-20℃下将1-羟基苯并三唑水合物(2.10kg)加入到该混合物中。然后在约5-10分钟的间隔将EDCI(2.41kg)分5部分加入到该混合物中。将混合物冷却至-20至-30℃,在-20至-30℃下将ASYM-111888(Asymchem)(1.96kg)加入到该混合物中。然后以3-4kg/h的速率将DIEA(1.77kg)加入到该混合物中。将混合物以5-10℃/h的速率加热至15-25℃。使该混合物在15-25℃下反应。6-8h后,对该混合物取样,每2-4h用HPLC分析,直到ASYM-112394的含量≤2%。将混合物冷却至0-10℃,将该反应混合物在0-10℃用纯化水(12.80kg)中的乙

酸乙酯(28.80kg)制备的溶液猝灭。将该混合物用乙酸乙酯(28.80kg)萃取3次。对于每次萃取,将该混合物搅拌20-30min,在分离前沉降20-30min。将有机相合并,用纯水(12.80kg)洗涤2次。将混合物搅拌20-30min,沉降20-30min,然后每次进行分离。然后将所得有机相通过在线流体过滤器过滤。将滤液转移到300L搪玻璃反应器中。将该混合物用5%乙酸溶液洗涤2次,所述乙酸溶液由乙酸(2.24kg)在纯水(42.50kg)中制备。以10-20kg/h的速率加入该溶液。将有机相用碳酸钠溶液洗涤2次,所述碳酸钠溶液由碳酸钠(9.41kg)在纯水(48.00kg)中制备。将有机相用氯化钠(16.00kg)在纯化水(44.80kg)中制备的氯化钠溶液洗涤2次。将有机相转移到300L搪玻璃反应器中。将无水硫酸钠(9.70kg)加入到该混合物中,将混合物在15-30℃下搅拌2-4h。将该混合物用nutsche过滤器过滤,该过滤器预装有约1cm厚的硅胶(7.50kg)。浸渍滤饼,用乙酸乙酯(14.40kg)洗涤,然后过滤。合并滤液,将合并的滤液通过在线流体过滤器加入到72L烧瓶中。将该混合物在T≤40℃下在减压(P≤-0.08MPa)浓缩至保留3-4L。然后将MTBE(4.78kg)加入到该混合物中。将混合物冷却至0-10℃,搅拌结晶。1h后,对该混合物进行取样,每1-2h用wt%分析,直到母液的wt%≤5%,或连续样品之间的wt%变化率≤1%。将该混合物用真空过滤烧瓶过滤,将滤饼在托盘干燥器中在氮气气氛中在30-40℃下干燥至KF≤0.5%。回收3.55kg产物,为纯度为100%的黄白色固体。

[0347] 通过XRPD分析得到的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱(图1)。将图1中所示的峰列在表2中,将突出的峰列在表3中。

[0348] 表2:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱观察到的XRPD峰。

[0349]

2θ(°)	d间距(Å)	强度(%)
9.1 ± 0.2	9.690 ± 0.212	12
10.0 ± 0.2	8.869 ± 0.178	2
10.2 ± 0.2	8.664 ± 0.169	7

	11.4 ± 0.2	7.742 ± 0.135	5
	12.5 ± 0.2	7.066 ± 0.112	25
	12.7 ± 0.2	6.956 ± 0.109	8
	13.3 ± 0.2	6.637 ± 0.099	2
	15.2 ± 0.2	5.833 ± 0.076	15
	15.4 ± 0.2	5.769 ± 0.075	46
	16.0 ± 0.2	5.531 ± 0.069	9
	17.1 ± 0.2	5.173 ± 0.060	3
	17.6 ± 0.2	5.038 ± 0.057	8
	18.2 ± 0.2	4.876 ± 0.053	4
	18.8 ± 0.2	4.723 ± 0.050	2
	19.2 ± 0.2	4.624 ± 0.048	12
	19.5 ± 0.2	4.556 ± 0.046	100
	20.3 ± 0.2	4.381 ± 0.043	14
[0350]	20.5 ± 0.2	4.327 ± 0.042	12
	21.4 ± 0.2	4.145 ± 0.038	44
	21.7 ± 0.2	4.102 ± 0.037	11
	21.9 ± 0.2	4.057 ± 0.037	12
	23.1 ± 0.2	3.847 ± 0.033	13
	23.3 ± 0.2	3.812 ± 0.032	25
	23.6 ± 0.2	3.774 ± 0.032	26
	24.3 ± 0.2	3.653 ± 0.030	11
	25.2 ± 0.2	3.530 ± 0.028	9
	25.6 ± 0.2	3.476 ± 0.027	2
	26.6 ± 0.2	3.355 ± 0.025	3
	27.0 ± 0.2	3.297 ± 0.024	7
	27.7 ± 0.2	3.214 ± 0.023	13
	27.9 ± 0.2	3.191 ± 0.022	10
	28.2 ± 0.2	3.159 ± 0.022	3

	28.7 ± 0.2	3.106 ± 0.021	9
	28.9 ± 0.2	3.083 ± 0.021	4
[0351]	29.2 ± 0.2	3.057 ± 0.020	9
	30.2 ± 0.2	2.957 ± 0.019	14
	30.6 ± 0.2	2.923 ± 0.019	9

[0352] 表3:4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的突出的XRPD峰。

2θ(°)	*d* 间距(Å)	强度(%)
9.1 ± 0.2	9.690 ± 0.212	12
12.5 ± 0.2	7.066 ± 0.112	25
15.2 ± 0.2	5.833 ± 0.076	15
15.4 ± 0.2	5.769 ± 0.075	46
19.2 ± 0.2	4.624 ± 0.048	12
19.5 ± 0.2	4.556 ± 0.046	100
20.3 ± 0.2	4.381 ± 0.043	14
20.5 ± 0.2	4.327 ± 0.042	12
[0353] 21.4 ± 0.2	4.145 ± 0.038	44
21.7 ± 0.2	4.102 ± 0.037	11
21.9 ± 0.2	4.057 ± 0.037	12
23.1 ± 0.2	3.847 ± 0.033	13
23.3 ± 0.2	3.812 ± 0.032	25
23.6 ± 0.2	3.774 ± 0.032	26
24.3 ± 0.2	3.653 ± 0.030	11
27.7 ± 0.2	3.214 ± 0.023	13
27.9 ± 0.2	3.191 ± 0.022	10
30.2 ± 0.2	2.957 ± 0.019	14

[0354] 如实施例1中所述对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的样品进行FT-IR(图2)。将从图2中观察到的峰列在表4中。

[0355] 表4:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的观察到的FT-IR峰。

位置(cm^{-1})	强度
681	0.0174
712	0.0025
748	0.0014
783	0.0058
807	0.001
827	0.0082
857	0.0045
878	0.00069
897	0.00067
916	0.00056
932	0.0008
[0356] 996	0.0004
1040	0.00074
1080	0.0069
1101	0.00081
1126	0.00096
1145	0.0014
1170	0.0027
1197	0.0011
1208	0.0028
1235	0.0013
1255	0.0015
1268	0.0021
1294	0.0013

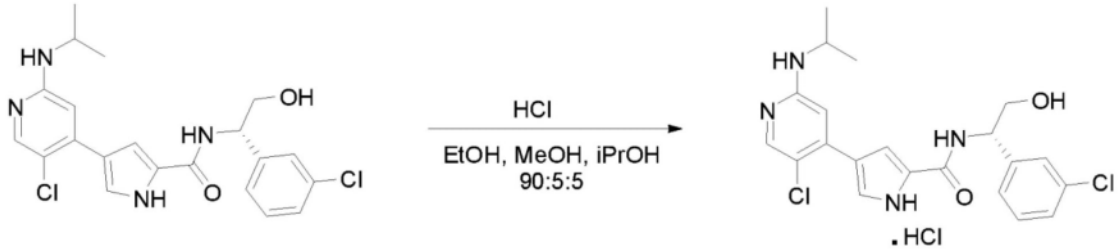
位置(cm^{-1})	强度
1350	0.0018
1364	0.002
1385	0.00077
1398	0.00077
1439	0.0017
1451	0.0014
1466	0.0019
1487	0.0089
1504	0.0033
1523	0.0065
1533	0.0063
1568	0.0021
1603	0.0108
1629	0.0062
2927	0.00024
2974	0.00028
3235	0.00052
3405	0.00026

[0357]

[0358] 如实施例1中所述对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱的样品进行DSC(图3),并且显示具有约184℃的起始温度的吸热线。

[0359] 实施例3A

[0360] 4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的制备

[0361] 

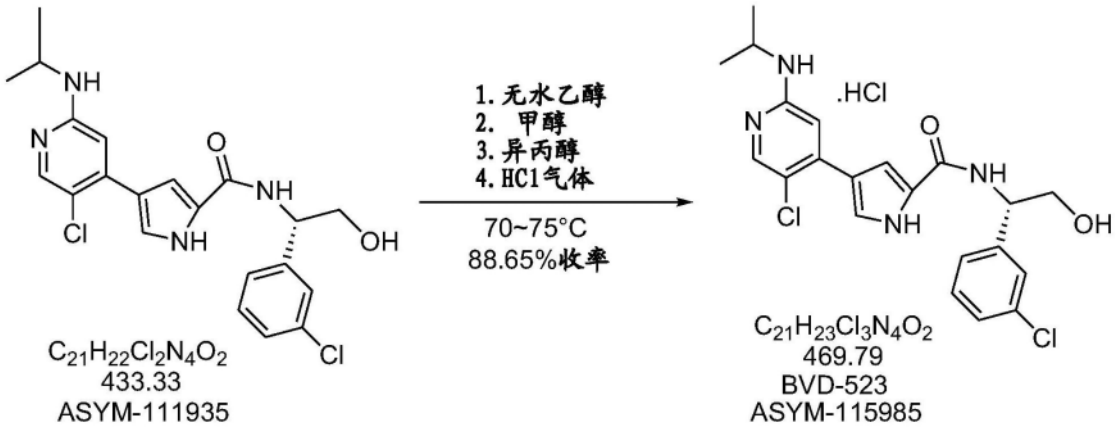
[0362] 如下由4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱制备4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯

基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C。向搅拌的无水乙醇(73.9kg)、甲醇(4.1kg)和异丙醇(4.1kg)的混合物中加入ASYM-111935(10.4kg)。将该混合物加热至70-75℃,搅拌至全部固体溶解。加入在乙醇/甲醇/异丙醇(90:5:5)混合物中的无水HCl(37wt%,1.1eq),添加完成后将该混合物维持在70-75℃下2小时。然后以5-15℃/小时的速率将该混合物冷却至15-25℃,在该温度下搅拌至达到期望的多晶纯度。根据在3次连续的样品中不存在约10.5°2θ的XRPD峰来确定结晶/多晶型物转化的终点。

[0363] 然后过滤该混合物,连续用预-制备的无水乙醇(14.8kg)、甲醇(0.8kg)和异丙醇(0.8kg)溶液洗涤,然后用MTBE(2×21kg)洗涤。优选避免在洗涤滤饼的过程中延迟,因为多晶型物在试剂醇存在下的湿滤饼中可能不稳定,并且在进行MTBE洗涤后观察到改善的稳定性。然后用加热的过滤漏斗或托盘干燥器在40-50℃将湿滤饼干燥至干。典型收率为约85-90%。

[0364] 实施例3B

[0365] 4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的可选制备

[0366] 

[0367] 如下还由4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺游离碱制备4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C。用氮气将干燥和洁净的72L烧瓶吹扫20min。在15-25℃向72L烧瓶中加入无水乙醇(21.35kg)、甲醇(1.17kg)和异丙醇(1.19kg),将该混合物搅拌20-30min。向该混合物中加入ASYM-111935(3.01kg),以15-25℃/h的速率加热至70-75℃,搅拌至固体完全溶解。

[0368] 如下制备醇/HCl溶液。在15-25℃将无水乙醇(1.500kg)、甲醇(0.088kg)和异丙醇(0.087kg)加入到5L烧瓶中,将该混合物搅拌20-30min。在搅拌下在10-25℃用氯化氢通过滴管使该混合物起泡。2h后,对该混合物取样,每2-4h分析1次,直到氯化氢的wt%≥35%。

[0369] 在70-75℃将上述制备的醇/HCl溶液(0.519kg)以0.5-1.0kg/h的速率滴加到该混合物中。将晶种(0.009kg)加入到该混合物中,在70-75℃将上述制备的醇/HCl溶液(0.173kg)以0.5-1.0kg/h的速率滴加到该混合物中。添加后,将该混合物在70-75℃搅拌1-2h。将该混合物以5-15℃/h的速率冷却至15-25℃,搅拌4-6h。将该混合物以15-25℃/h的速率加热至70-75℃,在70-75℃搅拌8-10h。将该混合物以5-15℃/h的速率冷却至15-25℃,搅拌4-6h。用真空过滤烧瓶过滤该混合物。浸渍滤饼,用由无水乙醇(4.25kg)和甲醇(0.24kg)和异丙醇(0.24kg)制备的溶液冲洗,然后过滤。在氮气气氛中在40-50℃干燥室内将滤饼干

燥至乙醇残留物<0.5%和甲醇残留物<0.3%和异丙醇残留物<0.3%。回收2.89kg产物，为纯度为99.97%的白色固体。

[0370] 通过XRPD分析得到的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C(图4)。将如图4中所示的峰列在表5中，将突出的峰列在表6中。

[0371] 表5:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C观察到的XRPD峰。

[0372]

2θ(°)	d间距(Å)	强度(%)
6.1 ± 0.2	14.436 ± 0.472	17
6.7 ± 0.2	13.099 ± 0.388	61
8.6 ± 0.2	10.287 ± 0.239	5
10.8 ± 0.2	8.196 ± 0.152	5
11.0 ± 0.2	8.039 ± 0.146	15
12.1 ± 0.2	7.335 ± 0.121	15
12.4 ± 0.2	7.108 ± 0.114	6
13.5 ± 0.2	6.533 ± 0.096	8
13.7 ± 0.2	6.467 ± 0.094	10
15.2 ± 0.2	5.828 ± 0.076	38
16.5 ± 0.2	5.363 ± 0.064	18
16.9 ± 0.2	5.258 ± 0.062	7
17.2 ± 0.2	5.139 ± 0.059	5
17.6 ± 0.2	5.023 ± 0.056	59
17.9 ± 0.2	4.949 ± 0.055	37
18.4 ± 0.2	4.818 ± 0.052	32
18.7 ± 0.2	4.743 ± 0.050	13
19.0 ± 0.2	4.671 ± 0.049	4
19.2 ± 0.2	4.628 ± 0.048	4
19.6 ± 0.2	4.529 ± 0.046	14
19.9 ± 0.2	4.450 ± 0.044	100
20.4 ± 0.2	4.354 ± 0.042	18

[0373]

20.6 ± 0.2	4.318 ± 0.042	28
20.8 ± 0.2	4.272 ± 0.041	52
21.5 ± 0.2	4.122 ± 0.038	28
22.1 ± 0.2	4.016 ± 0.036	4
22.6 ± 0.2	3.935 ± 0.034	28
22.7 ± 0.2	3.923 ± 0.034	27
23.5 ± 0.2	3.785 ± 0.032	43
24.0 ± 0.2	3.704 ± 0.030	29
24.3 ± 0.2	3.664 ± 0.030	12
24.5 ± 0.2	3.634 ± 0.029	8
24.9 ± 0.2	3.573 ± 0.028	56
25.4 ± 0.2	3.498 ± 0.027	60
25.7 ± 0.2	3.467 ± 0.027	37
26.0 ± 0.2	3.424 ± 0.026	6
26.4 ± 0.2	3.375 ± 0.025	8
27.7 ± 0.2	3.224 ± 0.023	22
28.0 ± 0.2	3.182 ± 0.022	11
28.3 ± 0.2	3.147 ± 0.022	8
29.2 ± 0.2	3.056 ± 0.020	4
29.6 ± 0.2	3.020 ± 0.020	7
29.9 ± 0.2	2.983 ± 0.019	28
30.2 ± 0.2	2.957 ± 0.019	10

[0374] 表6:4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C的突出的XRPD峰。

[0375]

2θ(°)	*d* 间距(Å)	强度(%)
6.1 ± 0.2	14.436 ± 0.472	17
6.7 ± 0.2	13.099 ± 0.388	61
11.0 ± 0.2	8.039 ± 0.146	15

[0376]

12.1 ± 0.2	7.335 ± 0.121	15
13.7 ± 0.2	6.467 ± 0.094	10
15.2 ± 0.2	5.828 ± 0.076	38
16.5 ± 0.2	5.363 ± 0.064	18
17.6 ± 0.2	5.023 ± 0.056	59
17.9 ± 0.2	4.949 ± 0.055	37
18.4 ± 0.2	4.818 ± 0.052	32
18.7 ± 0.2	4.743 ± 0.050	13
19.6 ± 0.2	4.529 ± 0.046	14
19.9 ± 0.2	4.450 ± 0.044	100
20.4 ± 0.2	4.354 ± 0.042	18
20.6 ± 0.2	4.318 ± 0.042	28
20.8 ± 0.2	4.272 ± 0.041	52
21.5 ± 0.2	4.122 ± 0.038	28
22.6 ± 0.2	3.935 ± 0.034	28
22.7 ± 0.2	3.923 ± 0.034	27
23.5 ± 0.2	3.785 ± 0.032	43
24.0 ± 0.2	3.704 ± 0.030	29
24.3 ± 0.2	3.664 ± 0.030	12
24.9 ± 0.2	3.573 ± 0.028	56
25.4 ± 0.2	3.498 ± 0.027	60
25.7 ± 0.2	3.467 ± 0.027	37
27.7 ± 0.2	3.224 ± 0.023	22
28.0 ± 0.2	3.182 ± 0.022	11
29.9 ± 0.2	2.983 ± 0.019	28
30.2 ± 0.2	2.957 ± 0.019	10

[0377] 如实施例1中所述对形式C的样品进行FT-IR(图5)。将从图5中观察到的峰列在表7中。

[0378] 表7:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式C观察到的FT-IR峰。

位置(cm^{-1})	强度
680	0.0389
694	0.0737
705	0.0203
723	0.0273
728	0.0245
742	0.0263
771	0.0449
785	0.0527
845	0.0479
865	0.0128
879	0.0232
922	0.0112
946	0.0275
958	0.011
985	0.0119
1000	0.0124
1076	0.0649
1107	0.0183
1129	0.0245
1141	0.0322
1177	0.018
1219	0.0554
1246	0.0238
1282	0.0279
1310	0.0342
1324	0.0179

[0379]

位置(cm^{-1})	强度
1344	0.0144
1376	0.0239
1380	0.024
1389	0.0204
1413	0.0196
1436	0.0324
1472	0.0279
1498	0.0254
1523	0.0543
1551	0.027
1574	0.0371
1610	0.0697
1643	0.0865
2952	0.0153
2977	0.0167
3057	0.015
3178	0.0147
3229	0.0162
3294	0.0171
3369	0.0161

[0380]

[0381] 如实施例1中所述对形式C的样品进行DSC(图6),并且显示具有约239℃的起始温度的突出的吸热线。

[0382] 实施例4

[0383] 4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的制备

[0384] 在60℃将4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C溶于甲醇,得到澄清溶液。将样品缓慢地从60℃冷却至环境温度,然后快速蒸发。4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式A形成为白色固体/针晶。

[0385] 或者,在60℃将4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C溶于乙醇,得到澄清溶液。将样品缓慢地从60℃冷却至环境

温度,然后快速蒸发。4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式A形成为白色固体/针晶。

[0386] 或者,将4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式C制备成在乙醇中的浆液,得到白色混悬液。将该乙醇混悬液维持在环境温度下7天。4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式A形成为具有白色细小斑点的物质。

[0387] 通过XRPD分析得到的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式A(图7)。将如图7中所示的峰列在表8中,将突出的峰列在表9中。

[0388] 表8:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A观察到的XRPD峰。

[0389]

2θ(°)	d间距(Å)	强度(%)
5.8 ± 0.2	15.175 ± 0.521	20
5.9 ± 0.2	14.992 ± 0.509	22
6.2 ± 0.2	14.250 ± 0.459	76
10.5 ± 0.2	8.418 ± 0.160	100
11.7 ± 0.2	7.571 ± 0.129	6
11.8 ± 0.2	7.474 ± 0.126	11
12.4 ± 0.2	7.114 ± 0.114	20
15.3 ± 0.2	5.772 ± 0.075	7
15.9 ± 0.2	5.587 ± 0.070	17
16.1 ± 0.2	5.506 ± 0.068	9

	16.3 ± 0.2	5.440 ± 0.066	6
	16.4 ± 0.2	5.393 ± 0.065	5
	17.6 ± 0.2	5.048 ± 0.057	49
	17.8 ± 0.2	4.980 ± 0.056	21
	18.7 ± 0.2	4.740 ± 0.050	9
	19.8 ± 0.2	4.478 ± 0.045	6
	20.0 ± 0.2	4.427 ± 0.044	25
	20.4 ± 0.2	4.345 ± 0.042	10
	20.7 ± 0.2	4.291 ± 0.041	8
	20.9 ± 0.2	4.249 ± 0.040	7
	21.1 ± 0.2	4.209 ± 0.039	11
	21.4 ± 0.2	4.153 ± 0.038	23
	21.9 ± 0.2	4.052 ± 0.037	17
	22.4 ± 0.2	3.963 ± 0.035	82
[0390]	23.1 ± 0.2	3.854 ± 0.033	11
	23.5 ± 0.2	3.790 ± 0.032	7
	24.0 ± 0.2	3.702 ± 0.030	47
	24.2 ± 0.2	3.677 ± 0.030	23
	24.9 ± 0.2	3.570 ± 0.028	100
	25.3 ± 0.2	3.523 ± 0.027	19
	25.7 ± 0.2	3.470 ± 0.027	27
	26.4 ± 0.2	3.370 ± 0.025	10
	26.9 ± 0.2	3.317 ± 0.024	17
	26.9 ± 0.2	3.307 ± 0.024	16
	27.2 ± 0.2	3.281 ± 0.024	13
	27.3 ± 0.2	3.260 ± 0.023	11
	27.8 ± 0.2	3.208 ± 0.023	9
	28.1 ± 0.2	3.178 ± 0.022	29
	28.5 ± 0.2	3.130 ± 0.022	43

[0391]

29.0 ± 0.2	3.082 ± 0.021	9
29.8 ± 0.2	2.999 ± 0.020	32

[0392] 表9:4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的突出的XRPD峰。

[0393]

2θ(°)	d间距(Å)	强度(%)
5.8 ± 0.2	15.175 ± 0.521	20
5.9 ± 0.2	14.992 ± 0.509	22
6.2 ± 0.2	14.250 ± 0.459	76
10.5 ± 0.2	8.418 ± 0.160	100
11.8 ± 0.2	7.474 ± 0.126	11
12.4 ± 0.2	7.114 ± 0.114	20
15.9 ± 0.2	5.587 ± 0.070	17
17.6 ± 0.2	5.048 ± 0.057	49
17.8 ± 0.2	4.980 ± 0.056	21
20.0 ± 0.2	4.427 ± 0.044	25
20.4 ± 0.2	4.345 ± 0.042	10
21.1 ± 0.2	4.209 ± 0.039	11
21.4 ± 0.2	4.153 ± 0.038	23
21.9 ± 0.2	4.052 ± 0.037	17
22.4 ± 0.2	3.963 ± 0.035	82
23.1 ± 0.2	3.854 ± 0.033	11
24.0 ± 0.2	3.702 ± 0.030	47
24.2 ± 0.2	3.677 ± 0.030	23
24.9 ± 0.2	3.570 ± 0.028	100
25.3 ± 0.2	3.523 ± 0.027	19
25.7 ± 0.2	3.470 ± 0.027	27
26.4 ± 0.2	3.370 ± 0.025	10
26.9 ± 0.2	3.317 ± 0.024	17

[0394]

26.9 ± 0.2	3.307 ± 0.024	16
27.2 ± 0.2	3.281 ± 0.024	13
27.3 ± 0.2	3.260 ± 0.023	11
28.1 ± 0.2	3.178 ± 0.022	29
28.5 ± 0.2	3.130 ± 0.022	43
29.8 ± 0.2	2.999 ± 0.020	32

[0395] 如实施例1中所述对形式A的样品进行FT-IR(图8)。将从图8中观察到的峰列在表10中。

[0396] 表10:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A观察到的FT-IR峰。

[0397]

位置(cm^{-1})	强度
679	0.0296
687	0.0661
689	0.0658
712	0.0619
729	0.0227
742	0.0202
787	0.0614
790	0.0458
827	0.04
833	0.0371
844	0.0446
868	0.0259
877	0.0224
892	0.018
920	0.014
946	0.0385
979	0.0103

位置(cm^{-1})	强度
1001	0.0098
1042	0.0228
1068	0.0248
1094	0.0269
1122	0.0195
1163	0.0564
1192	0.0176
1215	0.0443
1237	0.0651
1284	0.0295
1309	0.0387
1329	0.0308
1345	0.0262
1383	0.0214
1394	0.0227
1428	0.0288
1452	0.0369
1462	0.0366
1471	0.0374
1500	0.0496
1537	0.0473
1573	0.064
1599	0.0412
1613	0.086
1631	0.0909
1648	0.069
1823	0.0052
2734	0.0193

[0398]

[0399]

位置(cm^{-1})	强度
2939	0.0157
2972	0.0182
3124	0.0184
3165	0.019
3250	0.0184

[0400] 如实施例1中所述对形式A的样品进行DSC(图9),并且显示4件吸热事件:在0℃时水熔化,然后是在约61℃和136℃的温度下具有最大峰值的2个宽峰事件与分别为3.0%和1.9%的重量损失,和最终具有约201℃的起始温度的吸热线。

[0401] 实施例5

[0402] 4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的制备

[0403] 用干燥氮气吹扫包含4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A的容器,监测相对湿度。约73分钟后,相对湿度从36.9%将至1.0%。分析得到的材料,测定为新的形式,将其命名为形式D。

[0404] 在一个相关的实施方案中,在吸水时,将4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的样品测定为形式A。这导致如下结论:形式A和D作为相对湿度的函数可逆地互变。

[0405] 通过XRPD分析4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的样品(图10)。将图10中所示的峰列在表11中,将突出的峰列在表12中。

[0406] 表11:对4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D观察到的XRPD峰。

[0407]

2θ(°)	*d* 间距(Å)	强度(%)
6.0 ± 0.2	14.688 ± 0.488	66

	6.3 ± 0.2	13.925 ± 0.439	81
	10.7 ± 0.2	8.247 ± 0.153	50
	12.0 ± 0.2	7.358 ± 0.122	42
	12.7 ± 0.2	6.981 ± 0.110	36
	15.6 ± 0.2	5.680 ± 0.072	13
	16.2 ± 0.2	5.479 ± 0.067	12
	16.3 ± 0.2	5.421 ± 0.066	29
	16.7 ± 0.2	5.303 ± 0.063	11
	17.9 ± 0.2	4.954 ± 0.055	32
	18.1 ± 0.2	4.908 ± 0.054	100
	19.1 ± 0.2	4.656 ± 0.048	9
	19.8 ± 0.2	4.480 ± 0.045	4
	19.9 ± 0.2	4.455 ± 0.044	4
	20.3 ± 0.2	4.382 ± 0.043	3
[0408]	20.3 ± 0.2	4.363 ± 0.042	4
	21.4 ± 0.2	4.153 ± 0.038	17
	21.7 ± 0.2	4.090 ± 0.037	60
	22.2 ± 0.2	4.006 ± 0.036	19
	22.4 ± 0.2	3.968 ± 0.035	8
	22.8 ± 0.2	3.898 ± 0.034	4
	23.7 ± 0.2	3.744 ± 0.031	9
	24.2 ± 0.2	3.683 ± 0.030	12
	24.9 ± 0.2	3.572 ± 0.028	18
	25.5 ± 0.2	3.491 ± 0.027	9
	25.7 ± 0.2	3.468 ± 0.027	13
	26.9 ± 0.2	3.309 ± 0.024	6
	27.2 ± 0.2	3.276 ± 0.024	23
	27.3 ± 0.2	3.268 ± 0.024	17
	27.4 ± 0.2	3.258 ± 0.023	29

	27.6 ± 0.2	3.230 ± 0.023	6
	27.9 ± 0.2	3.193 ± 0.022	9
	28.1 ± 0.2	3.168 ± 0.022	18
	28.2 ± 0.2	3.159 ± 0.022	14
	28.4 ± 0.2	3.137 ± 0.022	7
[0409]	28.6 ± 0.2	3.121 ± 0.021	11
	29.1 ± 0.2	3.065 ± 0.021	7
	29.2 ± 0.2	3.055 ± 0.020	6
	29.4 ± 0.2	3.031 ± 0.020	4
	29.7 ± 0.2	3.005 ± 0.020	6
	30.1 ± 0.2	2.967 ± 0.019	6

[0410] 表12:4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的突出的XRPD峰。

	2θ(°)	d间距(Å)	强度(%)
	6.0 ± 0.2	14.688 ± 0.488	66
	6.3 ± 0.2	13.925 ± 0.439	81
	10.7 ± 0.2	8.247 ± 0.153	50
	12.0 ± 0.2	7.358 ± 0.122	42
	12.7 ± 0.2	6.981 ± 0.110	36
	15.6 ± 0.2	5.680 ± 0.072	13
[0411]	16.2 ± 0.2	5.479 ± 0.067	12
	16.3 ± 0.2	5.421 ± 0.066	29
	16.7 ± 0.2	5.303 ± 0.063	11
	17.9 ± 0.2	4.954 ± 0.055	32
	18.1 ± 0.2	4.908 ± 0.054	100
	21.4 ± 0.2	4.153 ± 0.038	17
	21.7 ± 0.2	4.090 ± 0.037	60
	22.2 ± 0.2	4.006 ± 0.036	19

	24.2 ± 0.2	3.683 ± 0.030	12
	24.9 ± 0.2	3.572 ± 0.028	18
	25.7 ± 0.2	3.468 ± 0.027	13
	27.2 ± 0.2	3.276 ± 0.024	23
[0412]	27.3 ± 0.2	3.268 ± 0.024	17
	27.4 ± 0.2	3.258 ± 0.023	29
	28.1 ± 0.2	3.168 ± 0.022	18
	28.2 ± 0.2	3.159 ± 0.022	14
	28.6 ± 0.2	3.121 ± 0.021	11

[0413] 如实施例1中所述对形式D的样品进行FT-IR(图11)。将从图11中观察到的峰列在表13中。

[0414] 表13:4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式D的观察到的FT-IR峰。

位置(cm^{-1})	强度
687	0.0579
690	0.057
698	0.0283
712	0.0567
728	0.0183
740	0.0162
745	0.0172
750	0.0147
763	0.0177
787	0.0527
791	0.0353
834	0.0372
846	0.0406
852	0.0298

[0415]

位置(cm^{-1})	强度
868	0.0215
876	0.0185
891	0.0161
920	0.0113
946	0.0294
979	0.0085
1001	0.0083
1041	0.0223
1067	0.0216
1094	0.0206
1123	0.017
1163	0.0402
1194	0.0146
1215	0.0341
1239	0.0478
1284	0.0248
1309	0.0269
1329	0.0212
1346	0.0207
1382	0.0162
1394	0.0159
1451	0.0276
1471	0.0291
1500	0.0373
1537	0.0375
1574	0.045
1599	0.0292
1613	0.0585

[0416]

[0417]

位置(cm^{-1})	强度
1631	0.0652
1647	0.0542
1823	0.0044
2736	0.0129
2939	0.0107
2973	0.0115
3124	0.0113
3163	0.0111
3248	0.0109

[0418] 如实施例1中所述对形式D的样品进行DSC(图12),且显示分别在约156和204℃的温度处具有最大峰值的吸热线。DSC与形式A的DSC一致,除了涉及熔点失水量的前两条吸热线在形式D的DSC痕迹线中不存在之外。因此,DSC符合形式D是脱水的形式A的结论。

[0419] 实施例6

[0420] 通过拉曼光谱比较4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺形式A和C

[0421] 在24℃制备60mg/ml的4-(5-氯-2-异丙基氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸[1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]酰胺的形式A和C各自在乙醇:甲醇:异丙醇(90:5:5)混合物中的样品。如实施例1中所述对每种样品和单独的溶剂进行拉曼光谱测定。

[0422] 波长1000-1600cm^{-1}的扫描结果如图13中所示。对形式A观察到在约1165cm^{-1}的清楚的特征峰。

[0423] 波长950-1030cm^{-1}的扫描结果如图14中所示。对形式A观察到在约983cm^{-1}的特征峰,并且对形式C观察到在约987cm^{-1}的特征峰。

[0424] 尽管本文描述了本发明的示例性实施方案,但是应当理解,本发明不限于所述的那些实施方案,且本领域技术人员可以在不脱离本发明范围或精神的情况下进行不同的另外的改变或变型。

[0425] 引用的参考文献

[0426] 1.Kohno M,Pouyssegur J(2006)Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy.Ann Med 38:200-211。

[0427] 2.Kuby,J.,Immunology,3rd Ed.,W.H.Freeman&Co.,New York。

[0428] 3.Lee DC,Webb ML(2003)Pharmaceutical Analysis.John Wiley&Sons,Inc.,New York:255-257。

[0429] 4.Peterson ML,Hickey MB,Zaworotko MJ和Almarsson O(2006)Expanding the Scope of Crystal Form Evaluation in Pharmaceutical Science.J Pharm Pharmaceut Sci 9(3):317-326。

[0430] 5.Pierce Catalog and Handbook,1994-1995;Pierce Chemical Co.,Rockford,

Ill。

[0431] 6.Remington,The Science and Practice of Pharmacy(第21版,Lippincott Williams和Wilkins,Philadelphia,PA。

[0432] 7.The United States Pharmacopeia-National Formulary,The United States Pharmacopeial Convention,Rockville,MD。

[0433] 将本申请中引用的全部文献并入本文参考,例如同将其完整地在本文中引用一样。

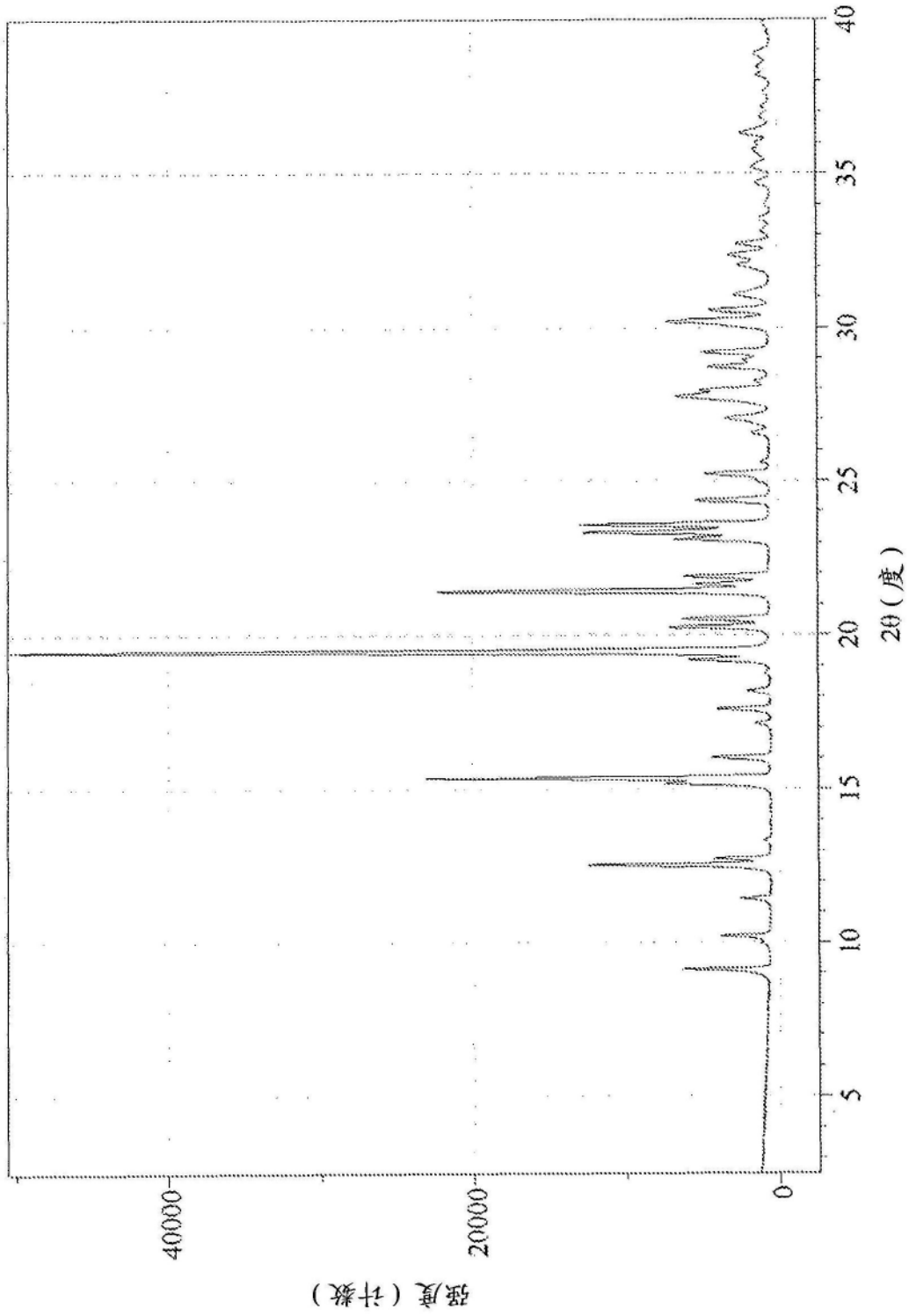


图1

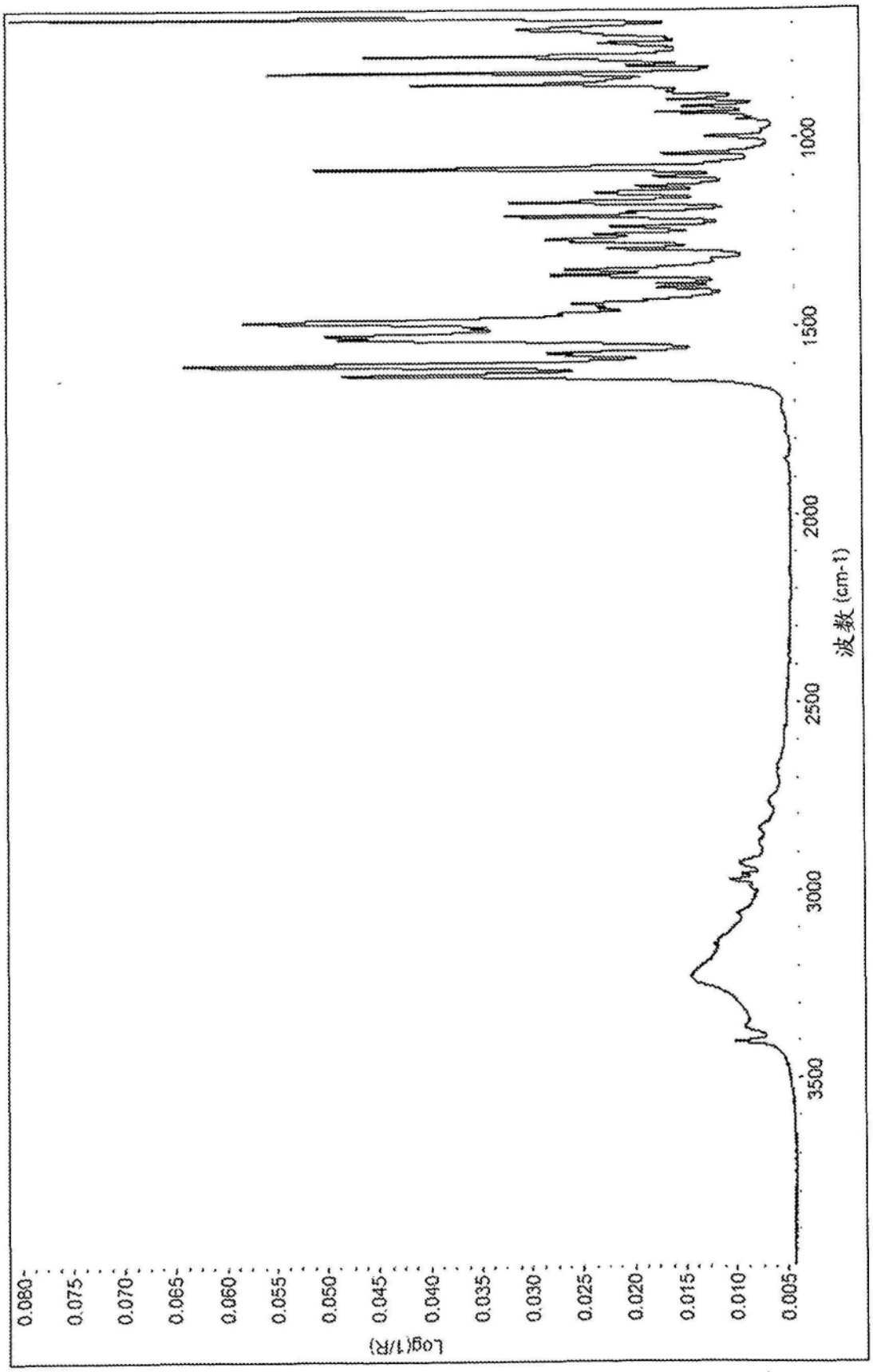

0.080
0.075
0.070
0.065
0.060
0.055
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
Log(1/R)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
波数 (cm-1)

图2

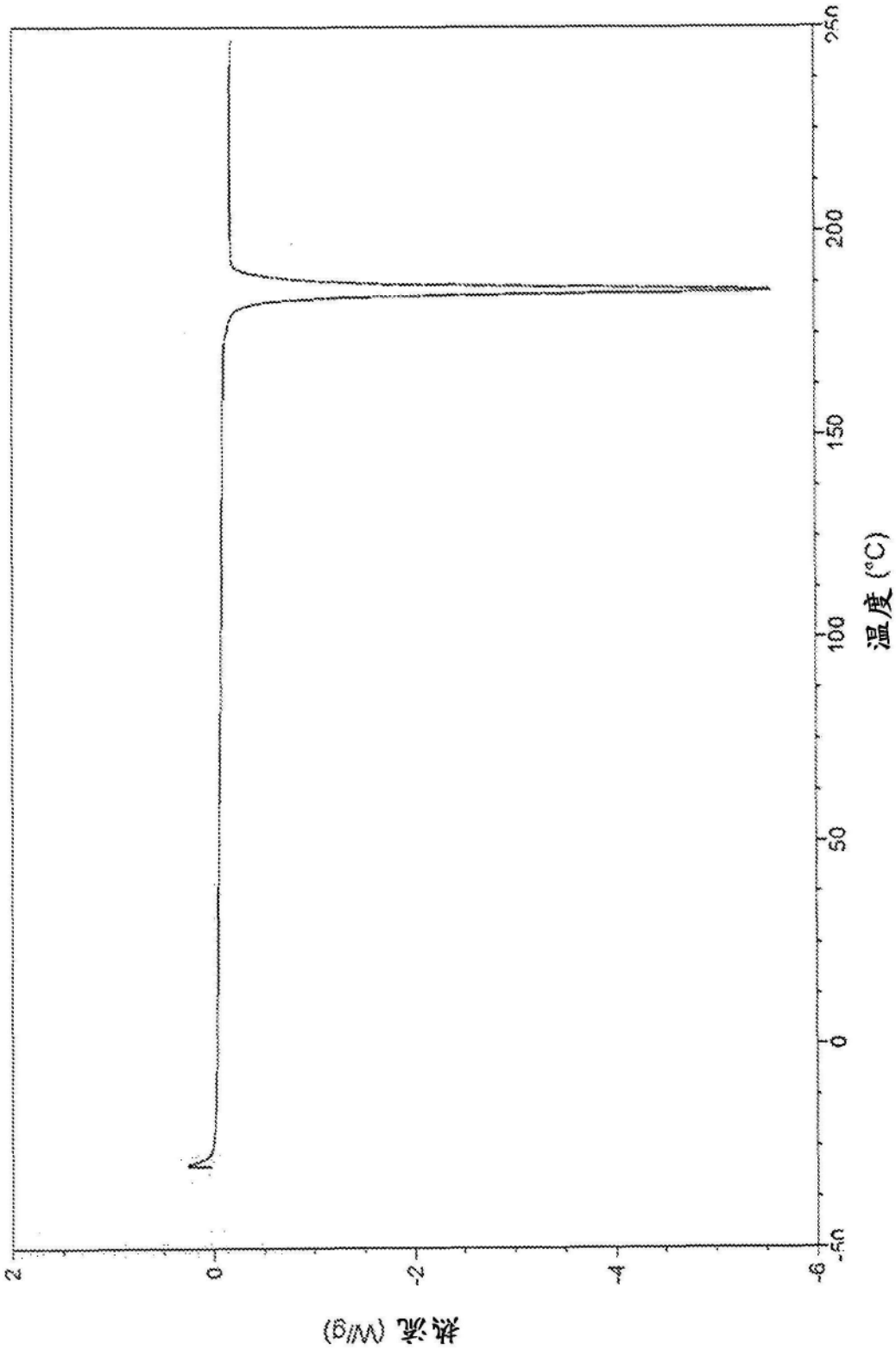


图3

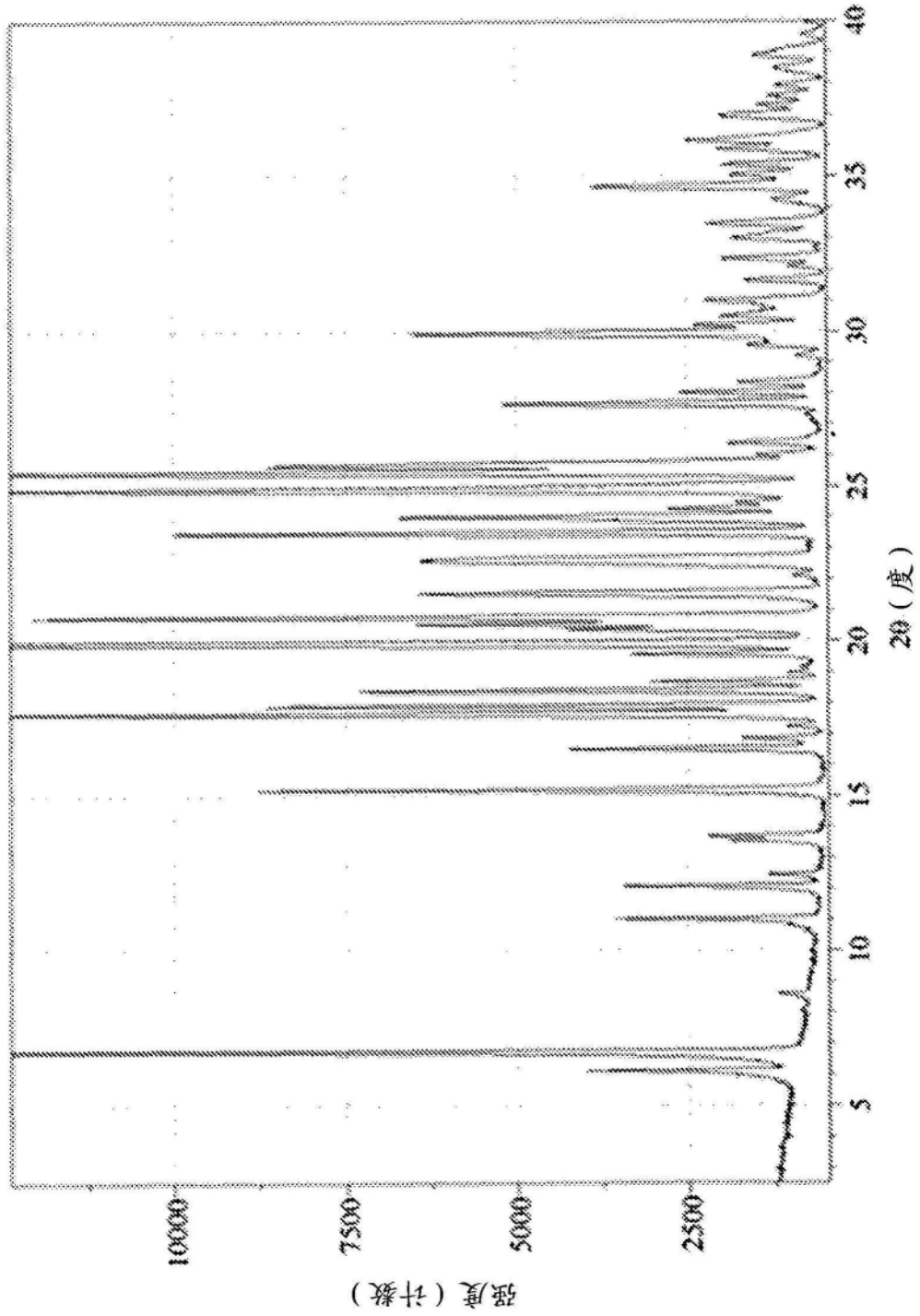


图4

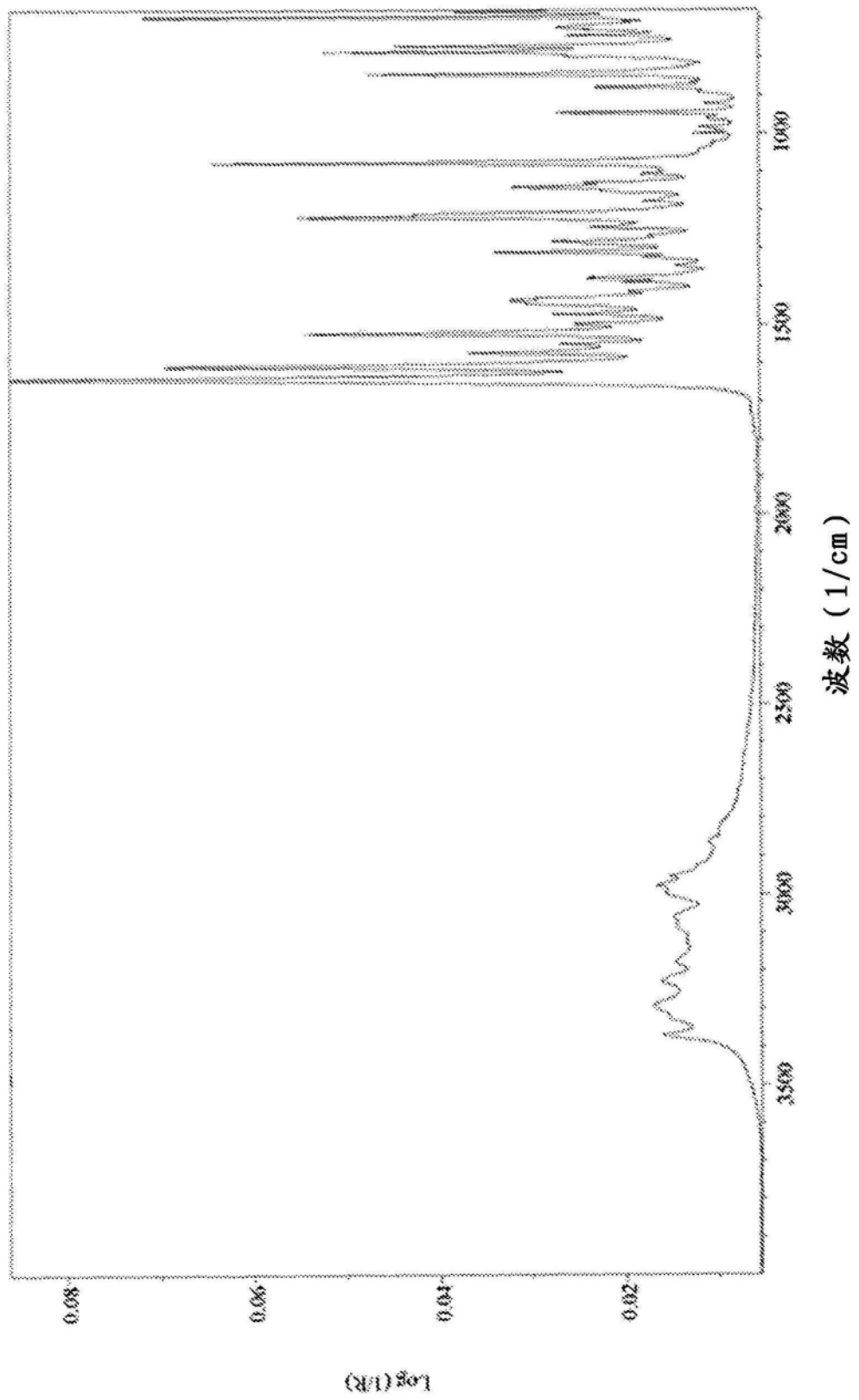


图5

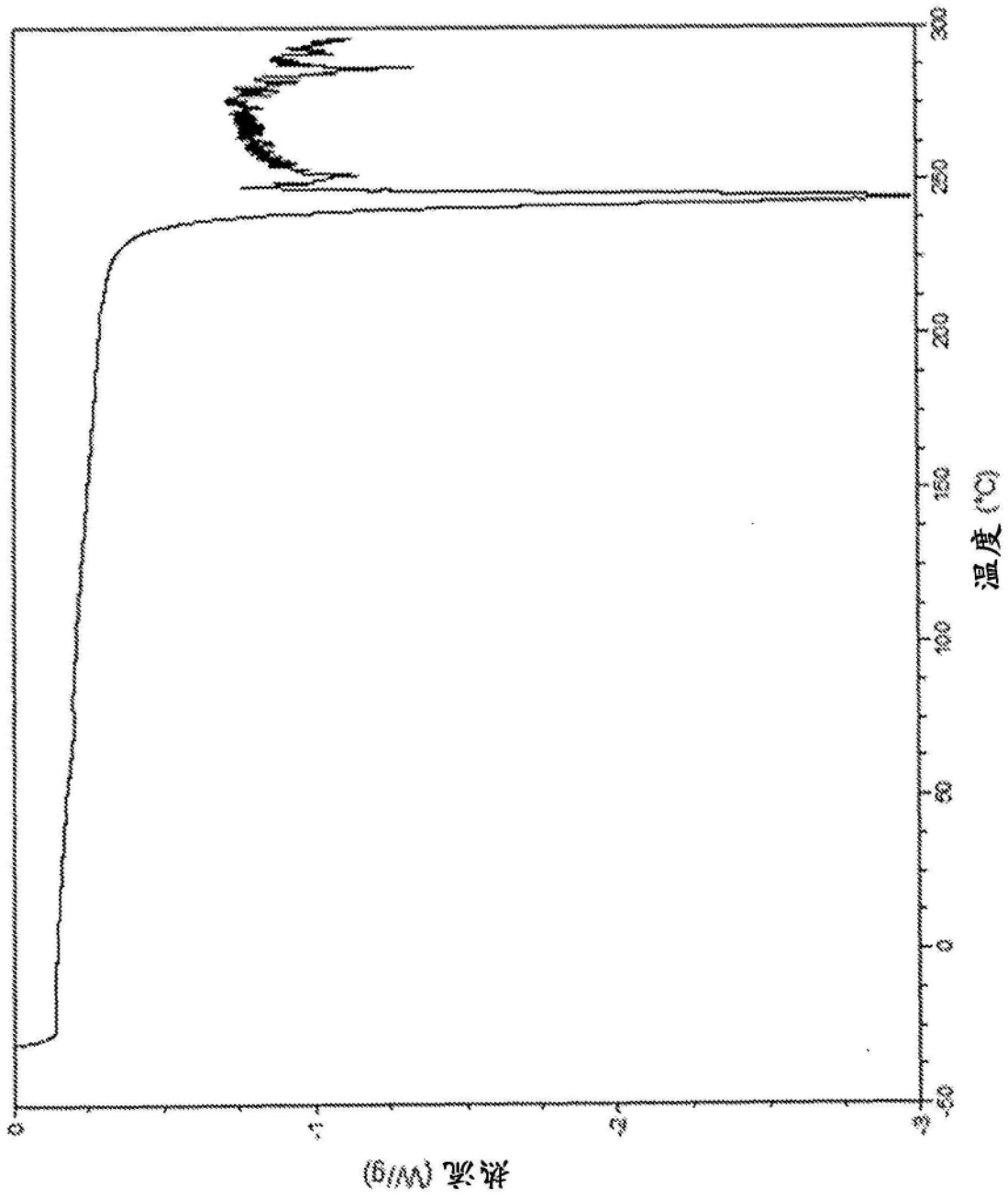


图6

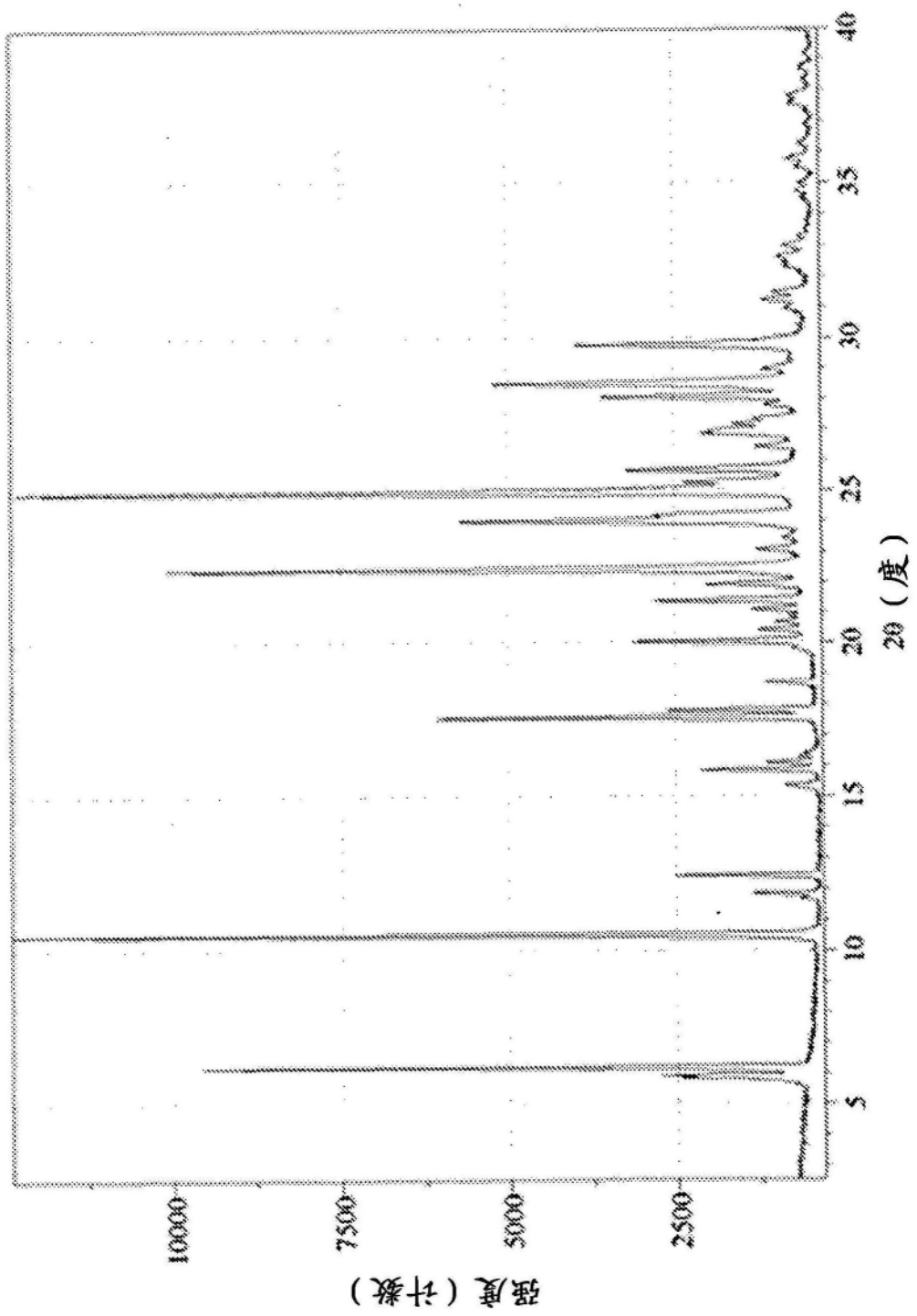


图7

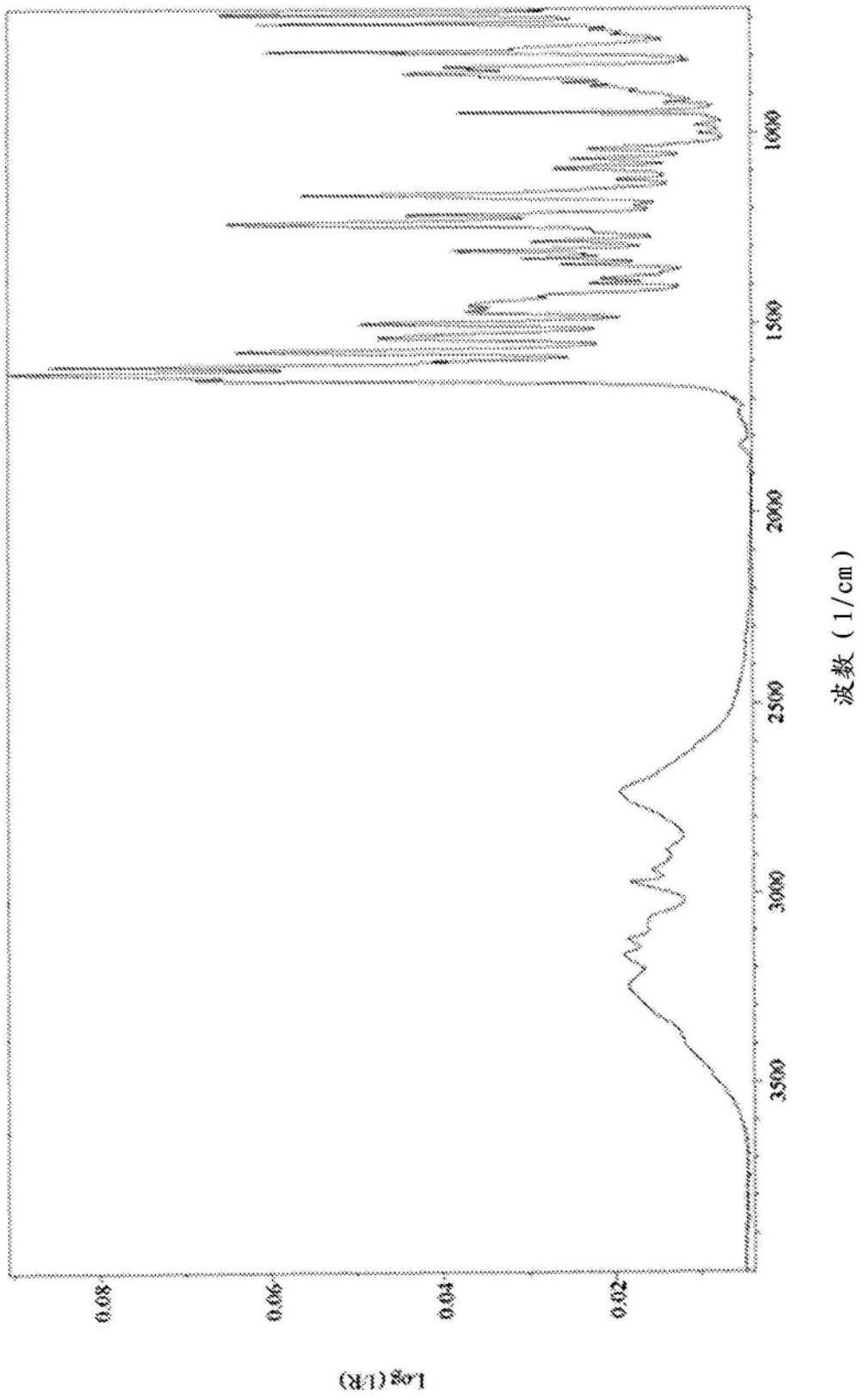


图8

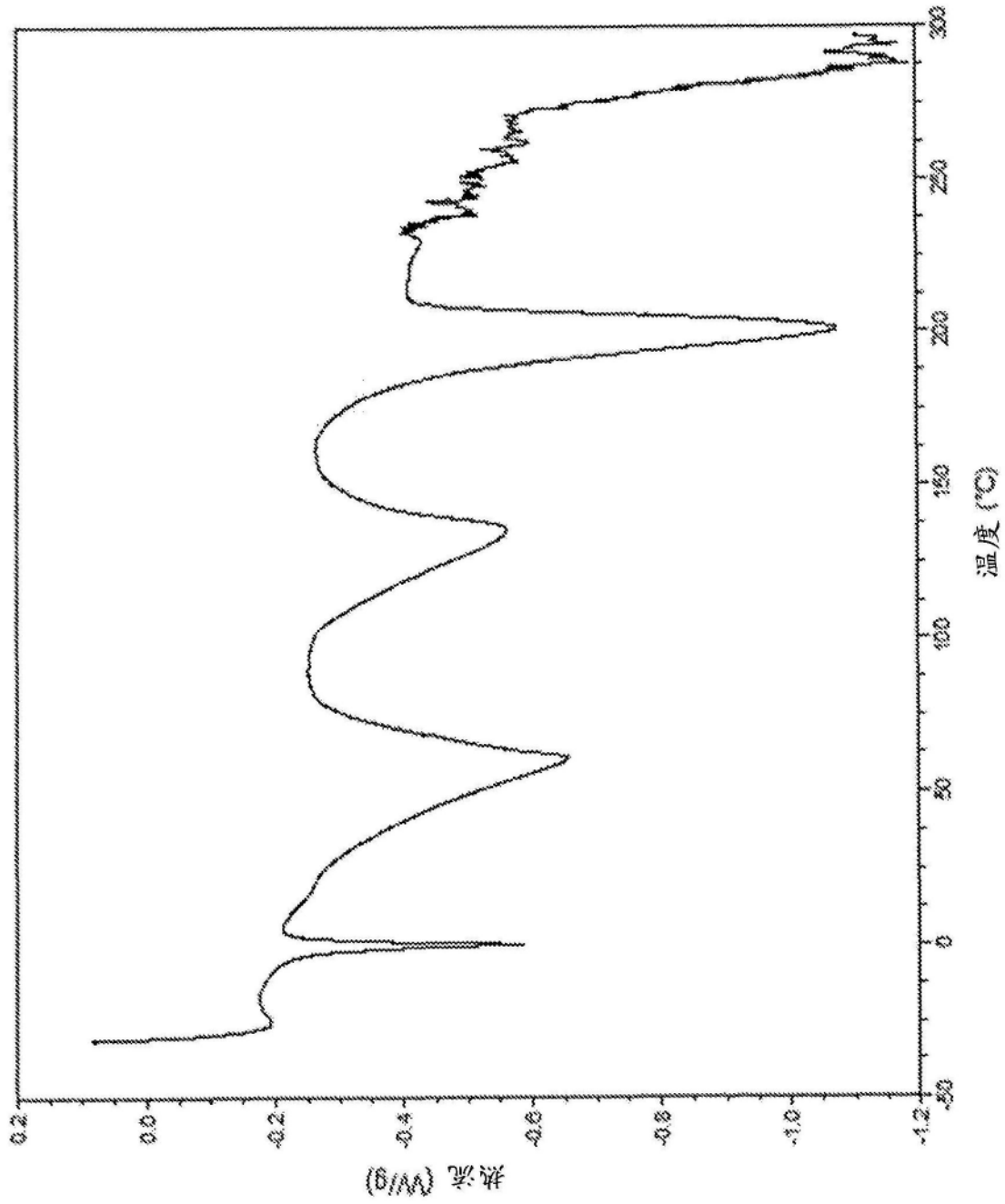


图9

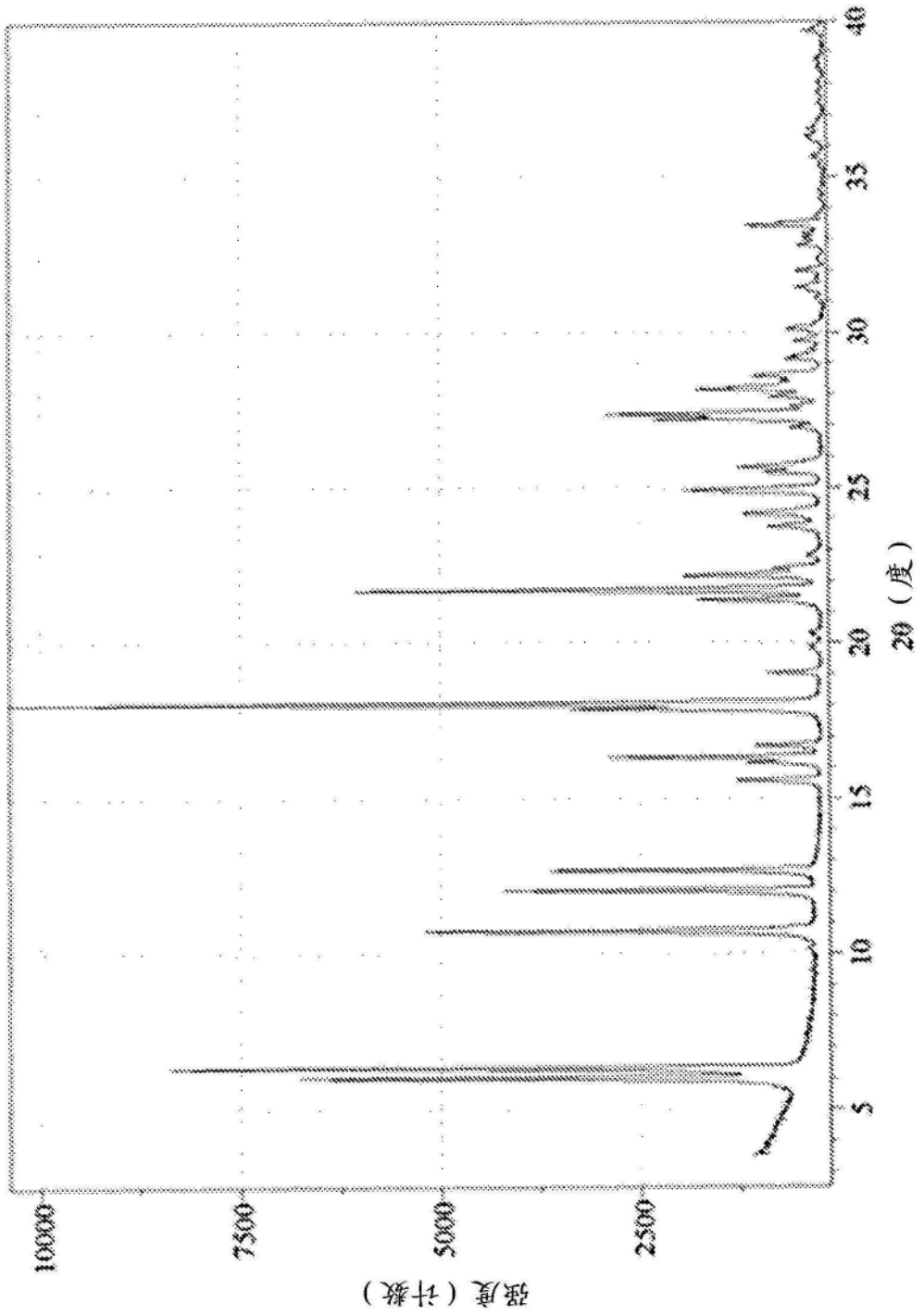


图10

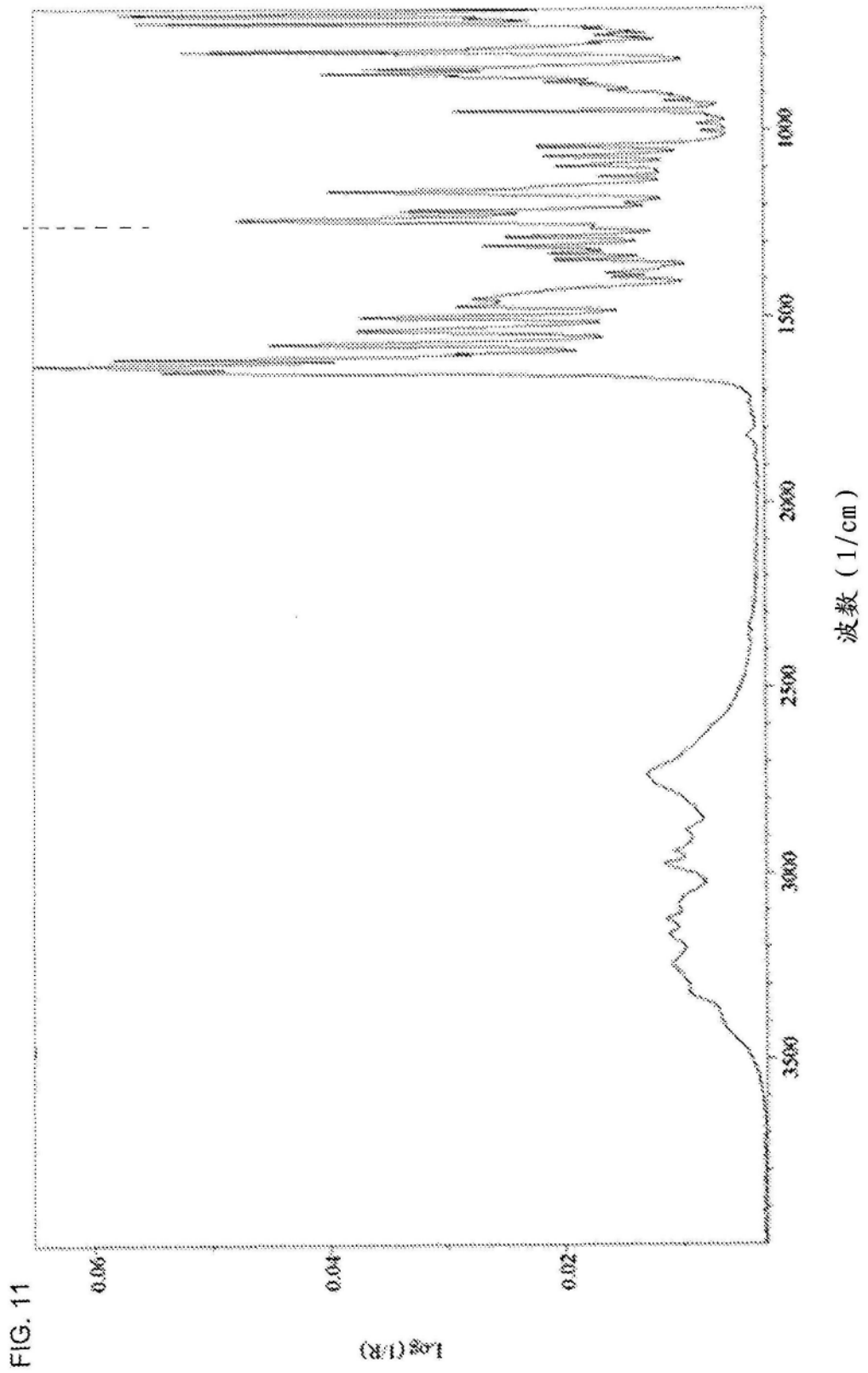

FIG. 11
0.06
0.04
0.02
Log(1/R)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
波数（1/cm）

图11

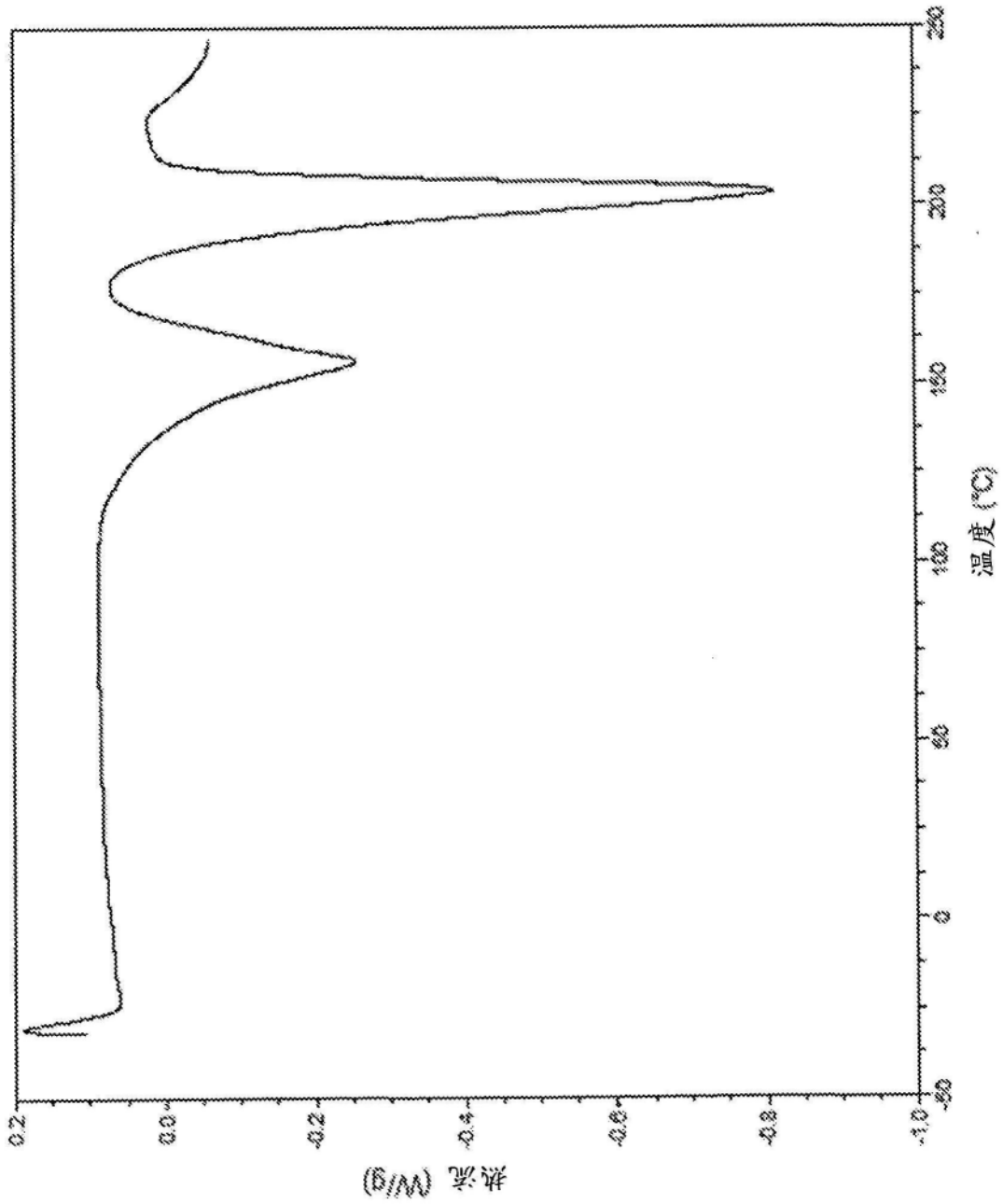


图12

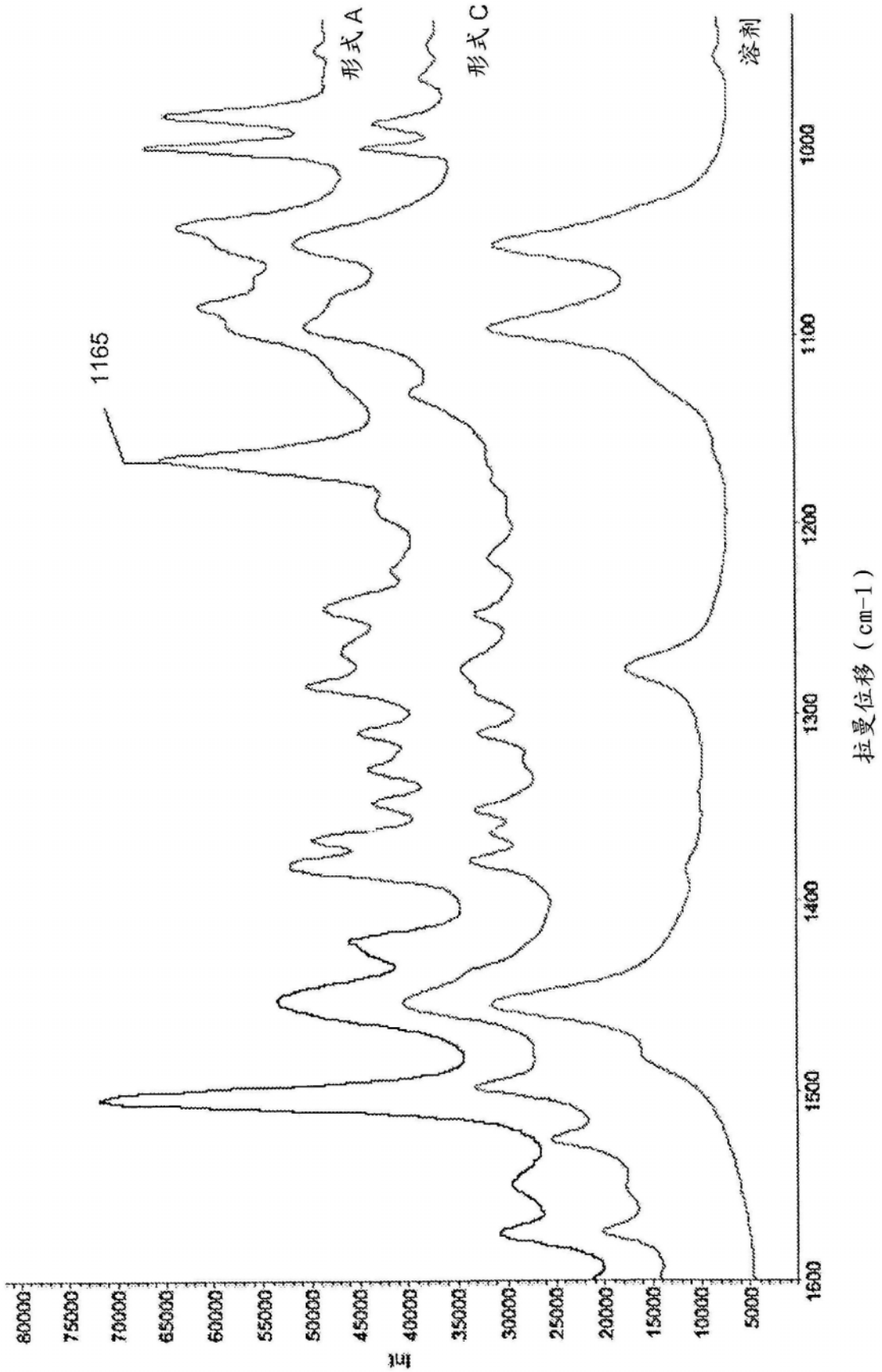

形式A
形式C
溶剂
1165
拉曼位移（cm-1）
80000
75000
70000
65000
60000
55000
50000
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000

图13

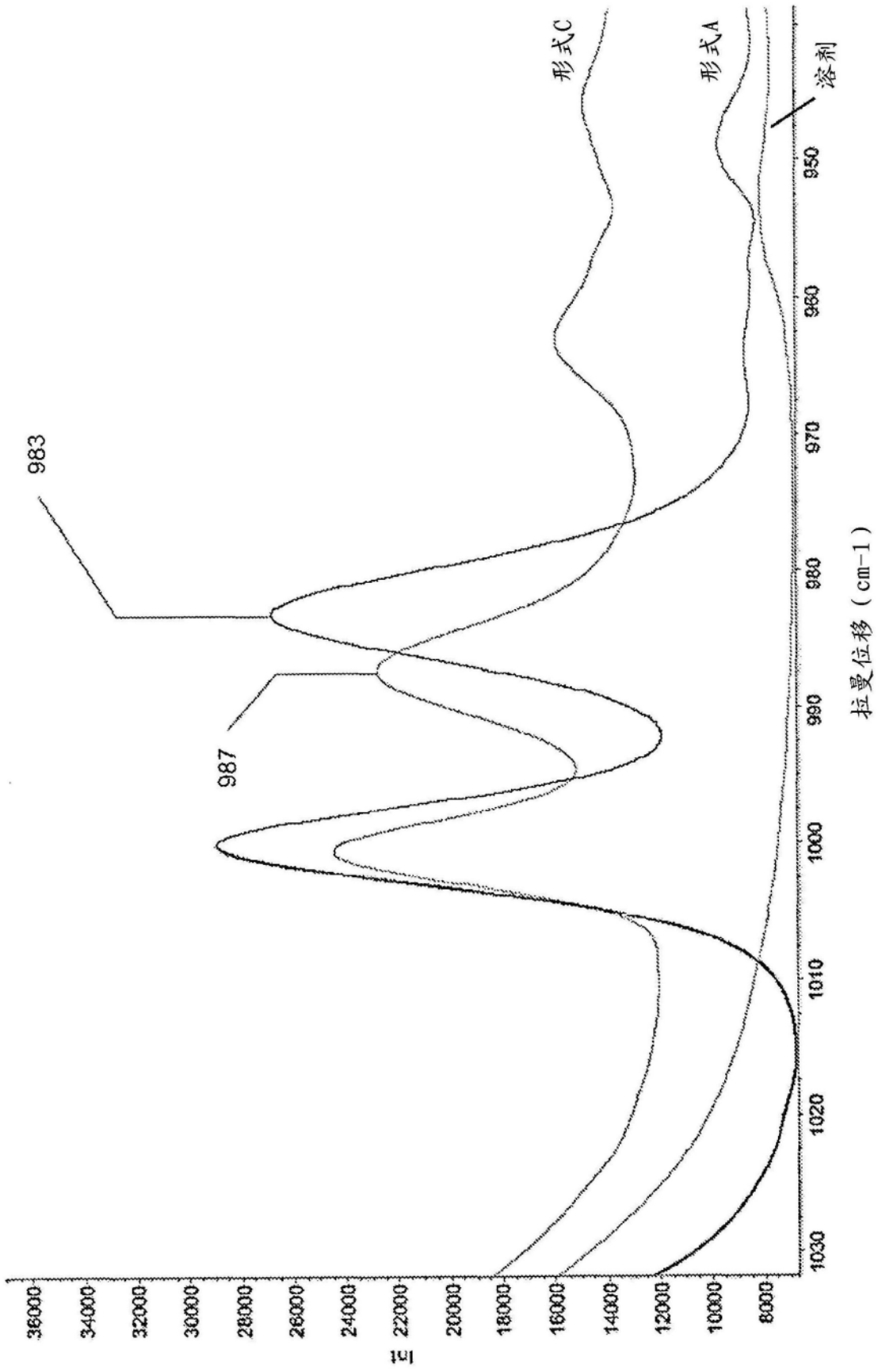


图14