



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114728972 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 10

(21) 申请号 202080076933.2

(22) 申请日 2020.11.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114728972 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据
62/935,007 2019.11.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/060575 2020.11.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/097339 EN 2021.05.20

(73) 专利权人 拉普特医疗公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 D·J·亚诺尔德 O·罗布莱斯
D·E·鲁迪西尔 D·J·武斯特罗
M·齐宾斯基 S·卡拉博尔尼

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
专利代理师 张晓威

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2019090272 A1, 2019.05.09
CN 109789146 A, 2019.05.21

审查员 李青翠

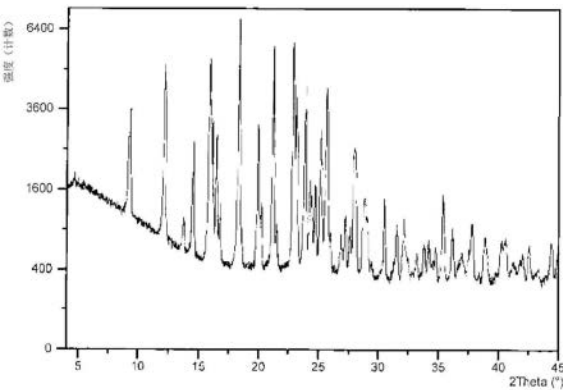
权利要求书2页 说明书58页 附图2页

(54) 发明名称

C-C趋化因子受体4型拮抗剂的结晶形式及其用途

(57) 摘要

提供了C-C趋化因子受体4型(CCR4)拮抗剂的结晶形式、其口服剂型及其使用和制备方法。



1. 结晶形式A的化合物2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐;

其中所述化合物在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $18.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $27.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 和 $28.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(20)。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中还在 $9.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 和 $25.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(20)。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其具有图1所示的使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其具有通过差示扫描量热法以 $5^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率测定的 170°C 和 173°C 之间的熔点。

5. 一种药物组合物,其包含权利要求1-4中任一项的结晶形式A的化合物和药学上可接受的载体。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述组合物是口服片剂剂型。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其包含至少75mg的所述结晶形式A的化合物。

8. 根据权利要求6所述的药物组合物,其包含至少25mg的所述结晶形式A的化合物。

9. 根据权利要求6所述的药物组合物,其包含润湿剂。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述润湿剂是月桂基硫酸钠。

11. 根据权利要求6所述的药物组合物,其包含水溶性赋形剂。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述水溶性赋形剂是乳糖一水合物。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中所述水溶性赋形剂为所述药物组合物的至少50重量%。

14. 根据权利要求6所述的药物组合物,其包含崩解剂。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

16. 根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式A的化合物在制备用于治疗CCR4介导的免疫疾病或病症、炎症疾病或病症、癌症或神经退行性疾病的药物中的用途。

17. 根据权利要求5-15中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗CCR4介导的免疫疾病或病症、炎症疾病或病症、癌症或神经退行性疾病的药物中的用途。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述结晶形式A的化合物与另一种治疗剂共施用。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述另一种治疗剂是帕博利珠单抗。

20. 根据权利要求17所述的用途,其中结晶形式A的化合物与另一种治疗剂共施用。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述另一种治疗剂是帕博利珠单抗。

22. 根据权利要求16或17所述的用途,其中所述免疫疾病或病症、炎症疾病或病症是胃肠道疾病、移植物排斥、多发性硬化或过敏性肺病。

23. 根据权利要求16或17所述的用途,其中所述免疫疾病或病症、炎症疾病或病症选自炎症性肠病、超敏反应、过敏反应、肺纤维化、自身免疫疾病、炎症性皮肤病和同种异体移植物排斥。

24. 根据权利要求16或17所述的用途,其中所述免疫疾病或病症、炎症疾病或病症选自

克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎、牛皮癣、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹、瘙痒症、血管炎、硬皮病、COPD、过敏性鼻炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、肾小球肾炎、动脉粥样硬化、脑炎、脑膜炎、肝炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、耳炎、鼻窦炎、特发性肺纤维化和哮喘。

25. 根据权利要求16或17所述的用途, 其中所述免疫疾病或病症、炎症疾病或病症为呼吸道过敏性疾病、肝脏炎症、移植排斥、肠炎或接触性皮炎。

26. 根据权利要求16或17所述的用途, 其中所述炎症疾病或病症为皮炎或肾炎。

27. 根据权利要求16或17所述的用途, 其中所述用途为在制备用于治疗CCR4介导的癌症的药物中的用途。

28. 根据权利要求27所述的用途, 其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤和胃癌。

29. 根据权利要求27所述的用途, 其中所述癌症选自甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤、乳腺浸润癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌。

30. 根据权利要求16或17所述的用途, 其中所述用途为在制备用于治疗CCR4介导的神经退行性疾病的药物中的用途。

31. 根据权利要求30所述的用途, 其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病。

32. 根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式A的化合物或者根据权利要求5-15中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗CCR4介导的肉芽肿发展的药物中的用途。

33. 制备根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式A的化合物的方法, 其包括使化合物从叔丁基甲基醚和乙醇的混合物中结晶。

C-C趋化因子受体4型拮抗剂的结晶形式及其用途

[0001] 1. 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月13日提交的美国申请号62/935,007的优先权,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文公开了C-C趋化因子受体4型(CCR4)拮抗剂的结晶形式以及制备和使用其的方法。这些化合物可用作治疗某些疾病和病症,包括例如癌症的治疗剂。

背景技术

[0004] 一般而言,结晶形式的药物优于无定形形式的药物,部分原因在于其优越的稳定性。例如,在许多情况下,无定形药物在储存时转化为结晶药物形式。因为药物的无定形和结晶形式通常具有不同的物理/化学性质、效力和/或生物利用度,所以出于药物施用中的安全原因,这种相互转换是不希望的。

[0005] 任何结晶原料药的关键特征是这种材料的多晶型行为。多晶型物是具有不同物理性质的相同分子的晶体,因为品格包含不同的分子排列。多晶型物表现出的不同物理特性会影响重要的药物参数,例如储存、稳定性、可压缩性、密度(在制剂和产品制造中很重要)和溶出速率(在确定生物利用度中很重要)。稳定性差异可能是由于化学反应性的变化(例如,不同的水解或氧化,使得剂型包含一种多晶型物时比包含另一种多晶型物时变色更快),机械变化(例如,片剂在储存时会破碎,因为动力学有利的结晶形式会转化为热力学更稳定的结晶形式)或两者兼而有之(例如,一种多晶型的片剂在高湿度下更容易分解)。在极端情况下,多晶型物之间的溶解度差异可能导致转变为缺乏效力或有毒的结晶形式。此外,结晶形式的物理性质在药物加工中可能很重要。例如,与其他形式相比,特定结晶形式可能更容易形成溶剂化物,或者可能更难过滤和清洗掉杂质(即,一种结晶形式相对于其他形式的颗粒形状和尺寸分布可能不同)。

[0006] 美国食品和药物管理局等机构严格监管固体剂型中药物活性成分的多晶型含量。一般来说,如果市场上销售的不是纯的、热力学优选的多晶型物,监管机构要求对多晶型药物进行逐批监测。因此,医学和商业原因倾向于合成和销售作为热力学稳定的多晶型物,基本上不含动力学有利的多晶型物的固体药物。本申请解决了本领域中的这些和其他需要。

发明内容

[0007] 在一方面,提供了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的结晶形式。

[0008] 在一方面,提供了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的苯磺酸盐的结晶形式。

[0009] 在一方面,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-

1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐以指定为形式A的形式提供。在一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型A在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。在另一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型A在 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。在另一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型A在 $23.1^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $16.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。在另一个实施方案中,晶型A具有如图1所示的使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图。在另一个实施方案中,如通过差示扫描量热法以5°C/分钟的扫描速率测定的,晶型A的熔点在约170°C和约173°C之间。

[0010] 在另一方面,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐以指定为形式B的形式提供。在一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型B在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。在另一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型B在 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。在另一个实施方案中,在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中,晶型B在 $23.1^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $16.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。在另一个实施方案中,晶型B具有如图3所示的使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图。在另一个实施方案中,如通过差示扫描量热法以5°C/分钟的扫描速率测定的,晶型B的熔点在约116°C和约119°C之间。

[0011] 在另一个方面,提供了包含2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的结晶形式的药物组合物。

[0012] 在实施方案中,所述药物组合物包含2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A和/或晶型B以及药学上可接受的载体。在实施方案中,所述药物组合物包含2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A以及药学上可接受的载体。在实施方案中,所述药物组合物包含2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B以及药学上可接受的载体。

[0013] 在另一个方面,提供了使用2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的结晶形式及其药物组合物治疗或预防多种疾病的方法,如过敏、免疫、炎症或癌症相关的疾病、病症或病况。此类疾病、病症和病况在别处有详细描述,用本文所述的结晶化合物可以治疗或预防的其他疾病也是如此。

[0014] 在实施方案中,所述疾病或病症包括过敏相关病症(例如,超敏反应和过敏反应);胃肠道病症(例如炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎);牛皮癣和炎症性皮肤病(例如,皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹和瘙痒);血管炎;硬皮病;哮喘、COPD和呼吸道过敏性疾病(例如过敏性鼻炎和过敏性肺病);自身免疫性

疾病,包括关节炎(如类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病和肾小球肾炎;移植排斥(例如,同种异体移植排斥);移植排斥(例如,实体器官);癌症,例如白血病、淋巴瘤和转移性癌症,特别是实体瘤(例如胃癌);和其他需要抑制不希望的炎症和/或免疫反应的疾病,例如动脉粥样硬化、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、中耳炎和鼻窦炎。在实施方案中,所述疾病、病症或病况是由CCR4介导的。在实施方案中,所述CCR4介导的疾病、病症或病况是哮喘、COPD、鼻炎、特发性肺纤维化、牛皮癣和接触性皮炎之一。在实施方案中,所述疾病或病症是肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、特应性皮炎、癌症(例如,甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)或肉芽肿发展。所述方法通常包括向需要此类治疗或预防的患者施用治疗有效量的本文所述的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A和/或晶型B。

[0015] 在另一个方面,提供了制备2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的结晶形式的方法。

[0016] 在实施方案中,提供了制备本文所述的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A的方法。在实施方案中,提供了制备本文所述的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B的方法。

附图说明

[0017] 图1示出了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A的X射线粉末衍射图。

[0018] 图2示出了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A的差示扫描量热法热图。

[0019] 图3示出了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B的x射线粉末衍射图。

[0020] 图4示出了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B的差示扫描量热法热图。

具体实施方式

[0021] 6.1定义

[0022] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指稀释剂、佐剂、赋形剂或载体,使用

其可将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐施用于有需要的病人。

[0023] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”旨在包含用相对无毒的酸或碱制备的化合物的盐,这取决于化合物上存在的特定取代基。本文所述的结晶化合物是苯磺酸盐。当化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过将此类化合物的中性形式与足量的所需碱(纯碱或在合适的惰性溶剂中的碱)接触来获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包含钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨盐或镁盐或类似盐。当化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使这类化合物的中性形式与足量的所需酸(纯酸或在合适的惰性溶剂中的酸)接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包含衍生自以下无机酸的酸加成盐:如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自以下相对无毒的有机酸的盐:如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等。还包括如精氨酸盐等氨基酸的盐,以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见,例如,Berge et al.,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。某些特定化合物同时含有使化合物可转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能团。

[0024] 如本文所用,术语“C-C趋化因子受体4型”和“CCR4”是指蛋白质(包括其同源物、同种型和功能片段)并且是C-C型趋化因子的高亲和力受体(例如CCL2(MCP-1)、CCL4(MIP-1)、CCL5(RANTES)、CCL17(TARC)和CCL22(MDC))。在科学文献中,它有许多不同的名称,包括“CC-CKR-4”、“C-C CKR-4”、“K5-5”、“CD194”、“CMKBR4”、“ChemR13”、“HGCN”和“14099”。所述术语包含维持CCR4活性(例如,与野生型CCR4相比,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的CCR4变体。所述术语包含维持CCR4活性(例如,与野生型RNF4相比,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何突变形式(例如移码突变)的CCR4变体。在实施方案中,由CCR4基因编码的CCR4蛋白具有阐述于或对应于Entrez 1233、UniProt P51679或RefSeq(蛋白质)NP_005499.1的氨基酸序列。在实施方案中,CCR4基因具有RefSeq(mRNA)NM_005508中所阐述的核酸序列。在实施方案中,氨基酸序列或核酸序列是在提交本申请时已知的序列。在实施方案中,序列对应于GI:5031627。在实施方案中,序列对应于NP_005499.1。在实施方案中,序列对应于NM_005508.4。在实施方案中,序列对应于GI:48762930。在实施方案中,CCR4是人类CCR4,例如引起CCR4的人类癌症。虽然经常在树突细胞、巨噬细胞、NK细胞、血小板和嗜碱性粒细胞中发现,但CCR4主要与T细胞相关。它在多种炎症相关疾病的进展中起作用,并且如本文所述,还涉及许多其他病症。CCR4的基因组序列存在于3号染色体(NC_000003.12)上,CCR4基因在许多物种中是保守的,包括黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、鸡和斑马鱼。CCR4多肽包含360个氨基酸残基(NP_005499.1),并且与其他趋化因子受体一样,CCR4是在白细胞表面发现的G蛋白偶联受体(参见Horuk(1994)Trends Pharm.Sci.15:159-165)。

[0025] 如本文所用,术语“CCR4抑制剂”是指与对照相比,例如不存在该化合物或具有已知无活性的化合物,降低CCR4活性的化合物(例如本文所述的化合物)。

[0026] 如本文所用,关于蛋白质的术语“活化(activation/activate/activating等)”是指将蛋白质从初始无活性或失活状态转化为生物活性衍生物。这些术语指的是活化,或激

活、致敏或上调信号转导或酶活性或疾病中减少的蛋白质的量。

[0027] 如本文所用,术语“激动剂”、“激活剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性比在不存在激动剂的情况下的表达或活性高1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。在实施方案中,激动剂是与靶标相互作用以引起或促进靶标活化增加的分子。在实施方案中,活化剂是增加、活化、促进、增强活化、敏化或上调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。

[0028] 如本文所用,关于蛋白质-抑制剂相互作用,术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于不存在抑制剂时蛋白质的活性或功能,对蛋白质的活性或功能产生负面影响(例如降低)。在实施方案中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的蛋白质的浓度或水平,对蛋白质的浓度或水平产生负面影响(例如降低)。在实施方案中,抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施方案中,抑制是指特定蛋白质靶标的活性降低。因此,抑制至少部分地包含部分或完全阻断刺激、降低、阻止或延迟激活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。在实施方案中,抑制是指由直接相互作用(例如,抑制剂与靶蛋白结合)引起的靶蛋白的活性降低。在实施方案中,抑制是指由间接相互作用(例如,抑制剂与激活靶蛋白的蛋白质结合,从而防止靶蛋白激活)引起的靶蛋白的活性降低。

[0029] 如本文所用,术语“抑制剂”、“阻遏剂”或“拮抗剂”或“下调剂”可互换地指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性相比在不存在拮抗剂的情况下的表达或活性低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。拮抗剂阻止、降低、抑制或中和激动剂的活性,并且拮抗剂还可以阻止、抑制或降低靶标(例如靶受体)的组成性活性,即使在没有确定的激动剂的情况下。在实施方案中,抑制剂是减少、阻断、阻止、延迟活化、失活、脱敏或下调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。抑制剂也可以定义为降低、阻断或灭活组成性活性的分子。“拮抗剂”是反对激动剂作用的分子。

[0030] 如本文所用,术语“疾病”或“病况”是指能够用本文提供的化合物或方法治疗的患者或受试者的存在状态或健康状况。所述疾病可以是癌症。所述疾病可以是自身免疫性疾病。所述疾病可以是炎症性疾病。所述疾病可以是感染性疾病。在一些另外的情况下,“癌症”是指人癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体癌和淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌和肝癌(包括肝癌瘤)、鼻咽癌、淋巴瘤(包括急性B成淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(例如,伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包括AML、ALL和CML))或多发性骨髓瘤。

[0031] 如本文所使用,术语“炎症性疾病”是指以异常炎症(例如相较于对照,如相较于没有患病的健康个体,炎症水平增加)为特征的疾病或病况。炎症性疾病的示例包括自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年型特发性关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征

(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎 (Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、修格连氏综合征 (Sjogren's syndrome)、血管炎、丝球体肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病 (Behcet's disease)、克罗恩氏病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯氏眼病 (Graves ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病 (Addison's disease)、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、缺血再灌注损伤、中风、结节病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和异位性皮炎。这些病况经常与其他疾病、病症和病况密不可分地交织在一起。可能例如由炎性细胞因子引起的炎性相关疾病、病症和病况的非限制性列表包括关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、牛皮癣、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、手术并发症 (例如, 炎症细胞因子阻止愈合)、贫血和纤维肌痛。可能与慢性炎症相关的其他疾病和病症包括阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、感染、炎症性肠病 (IBD)、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症、移植和多发性硬化症。下文更详细地描述了本发明的化合物 (例如, CCR4 抑制剂) 可能对其特别有效 (例如由于当前疗法的限制) 的一些上述疾病、病症和病况。

[0032] 如本文所用, 术语“癌症”是指在哺乳动物 (例如人类) 中发现的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤, 包括白血病、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰脏癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和头部癌症。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、髓母细胞瘤、结直肠癌、胰腺癌。另外的实例包含甲状腺癌、胆管癌、胰腺癌、皮肤恶性黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、鼻咽癌、头颈部鳞状细胞癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、霍奇金病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺岛瘤、恶性类癌、尿膀胱癌、癌变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0033] 如本文所用, 术语“自身免疫性疾病”是指受试者的免疫系统对通常不会在健康受试者中引发免疫反应的物质产生异常免疫反应的疾病或病况。可使用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括急性播散性脑脊髓炎 (ADEM)、急性坏死出血性脑白质炎、爱迪生氏病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变病、强直性脊柱炎、抗 GBM/抗 TBM 肾炎、抗磷脂综合征 (APS)、自身免疫性血管水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主失调、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病 (AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜 (ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突或神经病变、巴洛病、白塞病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯特曼病、腹腔疾

病、恰加斯病、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、变应性肉芽肿性血管炎、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩病、柯根综合症、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、克雷斯特新病、原发性混合冷球蛋白血症、脱髓鞘神经病变、疱疹样皮炎、皮炎、德维克病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德勒斯科勒综合症、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、实验性变态反应性脑脊髓炎、伊文氏综合症、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、肉芽肿并多发性血管炎(GPA)(以前称为韦格纳肉芽肿)、格里夫氏症、格林-巴利综合症、桥本脑炎、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、过敏性紫癜、疱疹妊娠、低丙种球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4相关硬化性疾病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、青少年关节炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎、川崎综合症、肌无力综合症、白细胞破坏性血管炎、扁平苔藓,硬化性苔藓、木质结膜炎、线性IgA病(LAD)、狼疮(SLE)、莱姆病、慢性梅尼埃病、显微镜下多发性血管炎、混合性结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎(Devic's)、中性粒细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、熊猫(与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神疾病)、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)、帕里-隆伯格综合症、帕森纳格-特纳综合症、扁平部(周围性葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合症、结节性多动脉炎、I型、II型和III型自身免疫性多发性腺体综合症、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合症、心包切开后综合症、孕酮皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、雷特综合症、复发性多软骨炎、不宁腿综合症、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿关节炎、, 结节病、施密特综合症、巩膜炎、硬皮病、干燥综合症、精子和睾丸自身免疫、僵人综合症、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏症候群、交感性眼炎、大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托洛萨-亨特综合症、横纹肌炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水泡性大疱性皮肤病、白癜风或韦格纳肉芽肿(即肉芽肿伴多血管炎(GPA))。

[0034] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指成功治疗或改善伤害、疾病、病理或病状的任何迹象,包含任何客观或主观参数,如,减少;缓解;减轻症状或使得病理或病况对患者而言更易忍受;减缓退化或衰弱的速度;或使恶化末期没那么衰弱;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包含身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。术语“治疗”及其变体词可以包含预防损伤、病理、病况或疾病。在实施方案中,治疗是预防。在实施方案中,治疗不包括预防。

[0035] 如本文所使用的(并且在本领域中充分理解的),“治疗(treating或treatment)”还广泛地包含用于在受试者的病况中获得有益的或期望的结果(包含临床结果)的任何方法。有益的或期望的临床结果可以包含但不限于:减轻或改善一种或多种症状或病况、减轻疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、预防疾病传递或传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓解疾病状态、减少疾病复发以及缓解,无论是部分或全部,并且无论是可检测的或不可检测的。换句话说,如本文所使用的“治疗”包含对疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可以预防疾病的发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状(例如,眼痛、看到光晕、红

眼、极高的眼内压),完全或部分去除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间或这些事物的组合。

[0036] 如本文所使用的“治疗(treating和treatment)”包含预防性治疗。治疗方法包含向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物。施用步骤可以由单次施用组成,或者可以包含一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,如病况的严重程度、患者的年龄、化合物的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应理解,用于治疗或预防的试剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。通过本领域中已知的标准诊断测定法,剂量的变化可以产生并且变得显而易见。在一些情况下,可能需要长期施用。例如,将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用于受试者。

[0037] 如本文所用,术语“预防”是指减少患者疾病症状的发生。如上所述,预防可以是完全的(没有可检测到的症状)或部分的,这样观察到的症状比没有治疗时可能出现的要少。在实施方案中,预防是指减缓疾病、病症或病况的进展或抑制其进展至有害或不希望的状态。

[0038] 如本文所用,术语“调节剂”是指提高或降低靶分子水平或靶分子功能或分子靶物理状态的组合物。在实施方案中,CCR4相关疾病调节剂是降低与CCR4相关疾病(例如癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病或传染病)的一种或多种症状的严重性的化合物。CCR4调节剂是增加或降低CCR4的活性或功能或活性水平或功能水平的化合物。调节剂可以单独起作用,或者它也可以使用辅因子,例如蛋白质、金属离子或小分子。调节剂的例子包括小分子化合物和其他生物有机分子。许多小分子化合物文库(例如,组合文库)是可商购的并且可以作为鉴定调节剂的起点。本领域技术人员能够开发一种或多种测定法(例如,生物化学或基于细胞的测定法),其中可以筛选此类化合物库以鉴定一种或多种具有所需特性的化合物;此后,熟练的药物化学家能够通过例如合成和评估其类似物和衍生物来优化这样的一种或多种化合物。合成和/或分子模型研究也可用于识别活化剂

[0039] 术语“调节(modulate)”根据其普通一般含义使用,并且是指改变或更改一个或多个性质的行为。“调节(Modulation)”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,当应用于调节剂对靶蛋白的效果时,调节意指通过增加或降低靶分子的特性或功能或者靶分子的量来进行改变。在实施方案中,术语“调节(modulate,modulation)”等是指分子(例如,活化剂或抑制剂)相对于不存在分子直接或间接增加或减少CCR4的功能或活性的能力。

[0040] “患者”或“有需要的受试者”是指患有或易于患有可以通过施用本文提供的药物组合物来治疗的疾病或病况的活生物体。非限制性实例包含人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、母牛、鹿和其它非哺乳动物。在实施方案中,患者是人。术语“人”和“患者”在本文中可互换使用。

[0041] 如本文所用,“有效量”是相对于不存在化合物,足以使化合物实现所述目的(例如实现其施用效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号传导通路或减轻疾病或病况的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以促成治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量,所述量也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和此短语的语法等同物)的“减少”意指降低一种或多种症状的严重程度或频率,或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当施用于受试者时,将具有预期的预防效果的药物的量,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病况的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病理或病况或其症状发作(或复

发)的可能性。完全预防效果不一定通过施用一次剂量发生,并且可以在仅施用一系列剂量之后发生。因此,预防有效量可以按一次或多次施用形式施用。如本文所使用,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所使用,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。确切量将取决于治疗的目的,并且将可由本领域的技术人员使用已知的技术确定(参见例如,Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (卷1-3,1992);Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999);Pickar, *Dosage Calculations* (1999);以及 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版,2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams&Wilkins)。治疗有效量可以通过测量相关生理效应来确定,并且可以结合给药方案和受试者病况的诊断分析等进行调整。举例来说,在施用后特定时间测量CCR4抑制剂(或,例如,其代谢物)的血清水平可指示是否已施用治疗有效量。

[0042] 对于本文所描述的任何化合物,治疗有效量可以最初由细胞培养测定法确定。目标浓度将是能够实现本文所描述的方法的,如使用本文所描述或本领域已知的方法测量的一种或多种活性化合物的浓度。

[0043] 如本领域所熟知的,用于人的治疗有效量也可以根据动物模型确定。例如,可以配制用于人的剂量以实现已发现对动物有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物的有效性和向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人体中实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人体中实现最大治疗窗功效或毒性完全在普通技术人员的能力范围内。

[0044] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指如上所述足以改善病症的治疗剂的量。例如,对于给定参数,治疗有效量将显示增加或降低至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%。治疗功效也可以表示为“倍数”增加或减少。例如,治疗有效量相对于对照可以具有至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多的效果。

[0045] 剂量可以根据患者的需要和所采用的化合物而变化。在本发明的上下文中,向患者施用的剂量应足以随时间推移而在患者体内产生有益治疗反应。剂量的大小也将取决于任何不良副作用的存在、性质和程度。针对具体情况来确定适当的剂量是在从业者的技能范围之内的。通常,治疗开始于比化合物的最优剂量小的较小剂量。此后,以小的增量来增加剂量,直到在多种情况下达到最佳效果。可以单独调整剂量和间隔以提供对所治疗的特定临床适应症有效的所施用的化合物水平。这将提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0046] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者口服施用、以栓剂形式施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置(例如,微型渗透泵)。通过任何途径进行施用,包括肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。“共施用”是指在施用一种或多种其他疗法(例如抗癌剂、化疗剂或神经退行性疾病的治疗)的同时、恰好在之前或之后施用本文所述的组合物。本发明的化合物可以单独施用或可以共施用于患者。共施用旨在包含单独地或以组合形式(多于一种化合物或药剂)同时或依序施用所述化合物。因此,当需要时,这些制剂也可以与其他活性物质组合(例如以减少代谢降解)。本

发明的组合物可以通过经皮、局部途径递送,可以被配制成涂抹棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、果冻、涂抹剂 (paints)、粉末和气雾剂。口服制剂包含适合于患者摄入的片剂、丸剂、粉末、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包含粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散颗粒。液体形式制剂包含溶液、悬浮液、以及乳液,例如,水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可以另外地包含提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包含高分子量、阴离子类粘液状聚合物、胶凝多糖、和精细分散的药物载体底物。这些组分在美国专利第4,911,920号;第5,403,841号;第5,212,162号;和第4,861,760号中有更详细地讨论。出于所有目的,这些专利的全部内容通过引用整体并入本文。本发明的组合物也可以以微球的形式递送以在体内缓慢释放。例如,微球可以通过以下方式施用:皮内注射在皮下缓慢释放的含药物的微球(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995);作为可生物降解的和可注射的凝胶制剂(参见,例如, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或者作为用于口服施用的微球(参见,例如, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。在另一个实施方案中,本发明的组合物的配制物可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即,通过使用附接到脂质体的受体配体,所述受体配体与细胞的表面膜蛋白受体结合从而导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带对靶细胞具有特异性或以其它方式优先针对特定器官的受体配体的情况下,可以将本发明的组合物在体内集中递送到靶细胞中。(参见,例如, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。本发明的组合物也可以作为纳米颗粒递送。

[0047] “共施用”是指,在施用一种或多种另外的疗法的同时、恰好之前或恰好之后,来施用本文所描述的组合物。本发明的化合物可以单独施用或可以共施用于患者。例如,本发明的化合物可以与抗癌剂共施用以治疗癌症。共施用旨在包括单独地或以组合形式(多于一种化合物)同时或依序施用所述化合物。本发明的组合物可以通过经皮、局部途径递送,可以被配制成涂抹棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、果冻、涂抹剂、粉末和气雾剂。

[0048] 如本文所用,术语“抗癌剂”是指具有抗肿瘤特性或能够抑制细胞生长或增殖的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在实施方案中,抗癌剂是化疗剂。在实施方案中,抗癌剂是本文中鉴定的在治疗癌症的方法中具有效用的试剂。在实施方案中,抗癌剂是由FDA或美国以外的国家的类似监管机构批准的用于治疗癌症的试剂。在实施方案中,抗癌剂包括但不限于, MEK (例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2) 抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物

(例如,5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin)等)、植物生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇、多西紫杉醇等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星(doxorubicin)、阿霉素、柔红霉素、表柔比星(epirubicin)、放线菌素、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、经取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍(procabazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨基乙酰亚胺)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如,利妥昔单抗(rituxan))、棉子酚(gossyphol)、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D₃、5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(al tretamine);氨莫司汀(ambamustine);2,4-二氯苯氧乙酸(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基酮戊酸;氨柔比星(amrubicin);安吖啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背转形态发生蛋白-1;抗雄激素、前列腺癌物质;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;姆肠菌素甘氨酸(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);海洋环肽1(axinastatin 1);海洋环肽2;海洋环肽3;偶氮丝氨酸(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素III(baccatin III)衍生物;balanol;巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorin);苯甲酰星孢素(benzoylstaurosporine); β -内酰胺衍生物; β -阿里辛(β -alethine); β -克拉霉素B;桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮丙啶精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);比特迪尼(bistratene)A;比折来新(bizelesin);贝伏特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁胱亚磺酸亚胺(buthionine sulfoximine);卡泊三醇(calcipotriol);卡弗他丁(calphostin)C;喜树碱衍生物;金丝雀痘(canarypox) IL-2;卡培他滨(capecitabine);羧酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole);羧基

酸胺三唑(carboxyamidotriazole);CaRest M3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);杀菌肽B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);双氢叶吩(chlorin);氯代喹喔啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺式-卟啉(cis-porphyrin);克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克利霉素(collismycin)A;克利霉素B;考布他汀A4(combretastatin A4);考布他汀类似物;克纳宁(conagenin);科莱贝司丁(crambescidin) 816;克立那托(crisnatol);念珠藻素(cryptophycin) 8;念珠藻素A衍生物;麻疯树毒蛋白(curacin) A;环戊蒽醌(cyclopentantraquinone);环普拉坦(cycloplatam);塞培霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate);溶细胞因子(cytolytic factor);磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B;二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基正精胺(diethylInorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);联苯螺莫司汀(diphenyl spiromustine);二十二烷醇(docosanol);多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);多卡霉素(duocarmycin) SA;依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitefur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌氮芥类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷;依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉宾(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);黄皮酮(flavopiridol);氟卓司汀(flezelastine);夫卢丝龙(fluasterone);氟达拉滨(fludarabine);盐酸氟代柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卟啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;赫舒反(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吡啶酮(imidazoacridone);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);4-甘薯苦醇(ipomeanol, 4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异本格唑(isobengazole);异高软海绵素B(isohomohalicondrin) B;依他司琼(itasetron);促微丝聚合剂(jasplakinolide);卡哈拉得(kahalalide) F;片螺素(lamellarin) -N三乙酸;兰瑞肽(lanreotide);雷纳霉素(leinamycin);来格斯汀(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);莱托斯汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);直链多胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;赖索林酰胺(lissoclinamide) 7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂

(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索萘醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立滨(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);德卟啉钆(lutetium texaphyrin);莱索菲林(lysofylline);裂解肽;美坦辛(maitansine);抑甘露糖苷酶素A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗芬(masoprocol);马斯平(maspin);溶基质蛋白抑制剂(matrilysin inhibitor);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);硫巴妥苯胺(merbarone);美替瑞林(meterelin);甲硫氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配双链RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);米托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-皂病毒蛋白;米托萘醌;莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体;单磷脂脂质A+分枝杆菌细胞壁骨架;莫哌达醇(mopidamol);多抗药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂-1的治疗剂;芥类抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;米亚普龙(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);那瑞替喷(nagrestip);纳洛酮+喷他佐新(naloxone+pentazocine);纳帕英(napavin);萘萜二醇(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性内肽酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;一氧化二氮抗氧化剂;尼多林(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥可斯酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥莱辛(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);氧杂奥诺霉素(oxaunomycin);帕劳胺(palauamine);棕榈酰根霉素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);副菌铁素(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);帕博利珠单抗(Pembrolizumab);戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁(pentostatin);喷托唑(pentozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏子醇(perillyl alcohol);苯那霉素(phenazinomycin);苯乙酸;磷酸酶抑制剂;皮西巴尼(picibanil);盐酸匹鲁卡品(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);胎盘素(placetin)A;胎盘素B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;卟吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼松(prednisone);丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化的血红蛋白聚氧乙烯偶联物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re186;根霉素(rhizoxin);核酶;RII维甲酰胺(retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希叶碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比格酮(rubiginone)B1;卢伯西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);伞托平(saintopin);SarcNU;萨可菲醇(sarcophytol)

A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯基乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽(splenopentin);海绵他汀(spongistatin)1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯提酰胺(stipiamide);溶基质素(stromelysin)抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;素拉迪塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆碱(suramin);合成粘多糖;他莫司汀;甲碘他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟(tegafur);碲吡喃洋(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊苷;十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide);四佐胺(tetrazomine);泰立拉汀(thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tinethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯环戊二烯钛;拓扑森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄豚(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;豚激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦立奥林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);瓦尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;威科萨汀(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilasorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素(ambomycin);醋酸阿美坦醌(ametrantrone acetate);氨鲁米特(aminogluthetimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);氨茴霉素(anthracycline);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷;阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸必桑郡(bisantrene hydrochloride);双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素;布喹那(brequinar sodium);溴匹立明(bropirimine);白消安;放线菌素(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡拉酰胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨(cladribine);甲磺酸克雷斯托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁;亚丝醌(diaziquone);多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素(duazomycin);依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑

(etanidazole); 依托泊苷; 磷酸依托泊苷; 艾托卜宁(etoprine); 盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride); 法扎拉滨(fazarabine); 芬维A胺(fenretinide); 氟尿苷; 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨(fluorocitabine); 磷喹酮(fosquidone); 福司曲星钠(fostriecin sodium); 吉西他滨; 盐酸吉西他滨; 羟基脲; 盐酸伊达比星; 异环磷酰胺; 伊莫福新(ilmofosine); 白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL.sub.2)、干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂(iproplatin); 盐酸伊立替康; 醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate); 来曲唑(letrozole); 醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate); 盐酸利唑(liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠(lometrexol sodium); 洛莫司汀; 盐酸洛索萘醌(losoxantrone hydrochloride); 马索罗酚(masoprocol); 美坦辛(maytansine); 盐酸氮芥; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate); 美法仑; 美诺立尔(menogaril); 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啉(metoprime); 美妥替哌(meturedopa); 米丁度胺(mitindomide); 米托卡星(mitocarcin); 丝裂红素(mitocromin); 米托洁林(mitogillin); 米托马星(mitomalcin); 丝裂霉素; 米托司培(mitosper); 米托坦; 盐酸米托萘醌; 霉酚酸(mycophenolic acid); 诺考达唑(nocodazole); 诺拉霉素(nogalamycin); 奥马铂(ormaplatin); 奥昔舒仑(oxisuran); 培加帕酶(pegaspargase); 培利霉素(peliomycin); 戊氮芥(pentamustine); 硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate); 培磷酰胺(perfosfamide); 哌泊溴烷(pipobroman); 哌泊舒凡(piposulfan); 盐酸吡罗萘醌(piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素; 普洛美坦(plomestane); 卟吩姆钠(porfimer sodium); 泊非霉素(porfiromycin); 泼尼莫司汀(prednimustine); 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素(puromycin); 盐酸嘌呤霉素; 吡唑呋喃菌素(pyrazofurin); 利波腺苷(ribooprime); 罗谷亚胺(roglitimide); 沙芬戈(safingol); 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦(simtrazene); 磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium); 司帕霉素(sparsomycin); 盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀(spiromustine); 螺铂(spiroplatin); 链黑霉素(streptonigrin); 链佐星(streptozocin); 磺氯苯脲(sulofenur); 他利霉素(talisomycin); 替可加兰钠(tecogalan sodium); 替加氟; 盐酸替洛萘醌(teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬(temoporphin); 替尼泊苷; 替罗昔隆(teroxirone); 睾内酯(testolactone); 硫咪嘌呤(thiamiprine); 硫鸟嘌呤; 塞替派; 噻唑羧胺核苷(tiazofurin); 替拉扎明(tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate); 醋酸曲托龙(trestolone acetate); 磷酸曲西立滨(triciribine phosphate); 三甲曲沙; 葡萄糖醛酸三甲曲沙; 曲普瑞林(triptorelin); 盐酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride); 尿嘧啶氮芥(uracil mustard); 乌瑞替派(uredepa); 伐普肽(vapreotide); 维替泊芬(verteporfin); 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定(vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate); 硫酸环氧长春碱(vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨; 硫酸异长春碱(vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定(vinzolidine sulfate); 伏氯唑(vorozole); 折尼铂(zeniplatin); 净司他丁(zinostatin); 盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride), 将细胞阻止在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的药剂(例如Taxol.TM(即紫杉醇)、Taxotere.TM、包含紫杉烷骨架的化合物、Erbulazole(即R-55104)、尾海兔素(Dolastatin)10(即DLS-10和NSC-376128)、Mivobulin羧乙基磺酸盐(即作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯

(Discodermolide) (即作为NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 即E-7010)、Altorhyrtins (例如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵他汀 (例如海绵他汀1、海绵他汀2、海绵他汀3、海绵他汀4、海绵他汀5、海绵他汀6、海绵他汀7、海绵他汀8和海绵他汀9)、盐酸西马多丁 (Cemadotin hydrochloride) (即LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素 (Epothilone) (例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C (即脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D (即KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B (即BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D (即脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、瑞奥他汀PE (即NSC-654663)、索利多汀 (Soblidotin) (即TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 即LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 即LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、克来普妥素 (Cryptophycin) 52 (即LY-355703)、AC-7739 (Ainomoto, 即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐福酰胺 (Vitilevuamide)、小管素 (Tubulysin) A、加纳单素 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin) (即NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 即DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、杀肿瘤素 (Oncocidin) A1 (即BT0-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非将诺来 (Fijianolide) B、劳力马来 (Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-569)、纳可辛 (Narcosine) (也称为NSC-5366)、纳司卡滨 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、丰星素 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、双钒乙酰丙酮、T-138026 (Tularik)、Monsatrol、Inanocine (即NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 即T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、五加素 (Eleutherobin) (诸如去甲基五加素、去乙酰基五加素、异五加素A和Z-五加素)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 (Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮酰胺 (Diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、他卡诺洛来 (Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、二奥唑司达汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿西司汀 (Phenylahistin) (即NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌割蛋白 (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris, 即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即, SPA-110, 三氟醋酸盐) (惠氏 (Wyeth))、D-82317 (Zentaris公司)、D-82318 (Zentaris公司)、SC-12983 (NCI)、瑞瓦斯汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (国立卫生研究院 (National Health Research Institutes)) 和SSR-250411 (赛诺菲 (Sanofi)))、类固醇 (例如, 地塞米松)、非那雄胺 (finasteride)、芳香酶抑制剂、如戈舍瑞林 (goserelin)

或亮丙瑞林(leuprolide)等促性腺激素释放素激动剂(GnRH)、肾上腺皮质类固醇(例如,强的松)、孕酮(例如,己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如,二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如,三苯氧胺(tamoxifen))、雄激素(例如,丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如,氟他胺(flutamide))、免疫刺激剂(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、帕博利珠单抗人源化抗体、免疫毒素(例如,抗CD33单克隆抗体-加利霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法(例如,与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 缀合的抗CD20单克隆抗体等)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、更生霉素、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、依曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、维莫非尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)-靶向疗法或治疗剂(例如,吉非替尼(IressaTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、西妥昔单抗(cetuximab)(ErbixTM)、拉帕替尼(lapatinib)(TykerbTM)、帕尼单抗(panitumumab)(VectibixTM)、凡德他尼(vandetanib)(CaprelsaTM)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼(desmethyl erlotinib)、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等。在一个实施方案中,在癌症治疗中将本文公开的结晶化合物与帕博利珠单抗单抗共施用于患者。

[0049] 如本文所用,术语“化疗药物”或“化疗剂”按照其简单的普通含义使用,是指具有抗肿瘤特性或抑制细胞生长或增殖的能力的化学组合物或化合物。在实施方案中,化疗剂是抗增殖/抗肿瘤药、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞生长抑制剂、雌激素受体下调剂、抗雄激素、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂、孕激素、芳香酶抑制剂、5. α -还原酶抑制剂、抑制癌细胞侵袭的药剂、生长因子功能抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族抑制剂、血小板衍生长因子家族的抑制剂,肝细胞生长因子家族的抑制剂;抗血管生成剂、血管损伤剂、用于反义疗法的药剂、抗ras反义剂、用于基因疗法的药剂、免疫治疗剂或抗体。

[0050] 如本文所用,术语“抗炎剂”根据其简单的普通含义使用,是指以任何方式用于减轻炎症或肿胀的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在实施方案中,抗炎剂是本文鉴定的在治疗炎症性疾病或病症的方法中具有效用的药剂。在实施方案中,抗炎剂是经FDA或美国以外的国家的类似监管机构批准的用于减轻肿胀和炎症的药剂。在实施方案中,抗炎剂是沙利度胺或其衍生物、类视黄醇、地萘酚或卡泊三醇,非甾体抗炎剂(以下简称NSAID),包括非选择性环加氧酶COX-1/COX-2抑制剂,无论是局部应用还是全身应用

(如吡罗昔康、双氯芬酸、丙酸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬、芬那酸盐如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、氮杂丙松、吡唑啉酮如保泰松、水杨酸盐如阿司匹林);选择性COX-2抑制剂(如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔、帕瑞考昔和依托考昔);环加氧酶抑制一氧化氮供体(CINODs);糖皮质激素(无论是通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内途径施用);甲氨蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其他非肠道或口服金制剂;镇痛药;双醋瑞因;关节内治疗,例如透明质酸衍生物;以及葡萄糖胺等营养补充剂。

[0051] 如本文所用,术语“固体形式”是指其中原子或分子通过化学键紧密连接以使其形状和体积相对稳定的化合物形式。

[0052] 如本文所用,术语“化合物的结晶形式”是指具有结晶结构的化合物,即化合物成分以高度有序的微观结构排列,形成向所有方向延伸的品格。

[0053] 如本文所用,术语“化合物的无定形形式”是指具有无定形结构的化合物,即缺乏结晶化合物的长程有序的结构。

[0054] 如本文所用,术语“治疗指数”是指毒性和治疗效果之间的剂量比。

[0055] 6.2结晶化合物

[0056] 当本文提及根据本发明的化合物是结晶的时,适当地,通过X射线粉末衍射数据确定的结晶度例如大于约60%,例如大于约80%,特别是大于约90%,更特别地大于约95%。在本发明的实施方案中,通过X射线粉末衍射数据测定的结晶度大于约98%,其中%结晶度是指结晶的总样品质量的重量%。

[0057] 合适地,根据本发明的化合物的晶型基本上不含该化合物的其他晶型。合适地,本文所述化合物的所述结晶变体包括按重量计小于例如20%、15%、10%、5%、3%或特别是小于1%的该化合物的其他晶型。

[0058] 本文公开的结晶化合物是苯磺酸盐,也称为2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的苯磺酸盐。2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的苯磺酸盐形式可以通过使游离碱、2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇与苯磺酸反应来制备。2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的游离碱可以根据2019年1月15日公布的Beck等人的美国专利10,179,787的实施例42和2018年2月1日公布的Beck等人的国际申请W0 2018/022992中公开的程序制备,两者标题均为“趋化因子受体调节剂及其用途”。

[0059] 6.2.A.2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A及其制备方法

[0060] 在实施方案中,提供了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A在使

用Cu K α 辐射的x射线粉末衍射图中在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0061] 在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A在使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0062] 在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A在使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.1^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $16.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0063] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约159°C至约183°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约165°C至约177°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约168°C至约174°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约169°C至约173°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约171°C至约173°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有约172°C的熔点。

[0064] 在实施方案中,可以通过首先将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐加入溶剂中以形成溶液或悬浮液来制备2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。如本文所用,术语溶液和悬浮液可互换使用并且旨在包括将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐置于溶剂或溶剂混合物中而不管溶解度如何的情况。结晶中使用的溶剂可以是均相溶剂、溶剂组合或2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐在其中表现出温度依赖性溶解度的溶剂或溶剂组合。

[0065] 在实施方案中,溶解过程在升高的温度下进行。在实施方案中,溶解过程在高达并包括溶剂或溶剂组合的沸点的温度下进行。在实施方案中,将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,

4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐溶解在溶剂或溶剂混合物中,同时加热并任选地摇动和搅拌。在实施方案中,加热的溶液可以保持在高温下以确保2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐完全溶解。在实施方案中,加热的溶液也可以在升高的温度下过滤以去除任何未溶解的组分。

[0066] 在实施方案中,将溶液缓慢冷却以提供2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。在实施方案中,通过过滤和/或减压干燥将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A与残留溶剂分离。结晶领域技术人员已知的其他方法(例如,溶剂蒸发、浸没、化学反应、用少量所需晶型进行晶种等)也可用于提供2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。

[0067] 在实施方案中,将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐在升高的温度下溶解在溶剂中,然后将溶液冷却至室温以提供2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。

[0068] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有高熔点。

[0069] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有低吸湿性。

[0070] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有良好的溶解性。

[0071] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A具有良好的生物利用度。

[0072] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A在室温下储存36个月后表现出出色的稳定性。

[0073] 6.2.B.2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B及其制备方法

[0074] 在一个实施方案中,提供了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯的

晶型B。在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $12.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $13.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0075] 在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B在使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $12.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $4.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0076] 在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B在使用CuK α 辐射的x射线粉末衍射图中在 $12.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $4.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $18.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰。

[0077] 在实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约105°C至约129°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约111°C至约123°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约114°C至约120°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约115°C至约119°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约116°C至约119°C的熔点。在另一实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B具有约116°C至约118°C的熔点。

[0078] 在实施方案中,可以通过首先将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐加入溶剂中以形成溶液或悬浮液来制备2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B。如本文所用,术语溶液和悬浮液可互换使用并且旨在包括将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐置于溶剂或溶剂混合物中而不管溶解度如何的情况。结晶中使用的溶剂可以是均相溶剂、溶剂组合或2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐在其中表现出温度依赖性溶解度的溶剂或溶剂组合。

[0079] 在实施方案中,溶解过程在升高的温度下进行。在实施方案中,溶解过程在高达并包括溶剂或溶剂组合的沸点的温度下进行。在实施方案中,将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,

4-(二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐溶解在溶剂或溶剂混合物中,同时加热并任选地摇动和搅拌。在实施方案中,加热的溶液可以保持在高温下以确保2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐完全溶解。在实施方案中,加热的溶液也可以在升高的温度下过滤以去除任何未溶解的组分。

[0080] 在实施方案中,将溶液缓慢冷却以提供2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B。在实施方案中,通过过滤和/或减压干燥将2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B与残留溶剂分离。结晶领域技术人员已知的其他方法(例如,溶剂蒸发、浸没、化学反应、用少量所需晶型进行品种等)也可用于提供2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B。

[0081] 6.3治疗用途

[0082] 在实施方案中,提供了治疗和预防CCR4介导的疾病、病症或病况的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的结晶的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物。在实施方案中,患者是动物。在实施方案中,患者为哺乳动物。在实施方案中,患者为人类。

[0083] 在实施方案中,提供了一种治疗免疫、炎症或癌症相关疾病或病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用结晶的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐。

[0084] 在实施方案中,提供了一种治疗免疫、炎症或癌症相关疾病或病症的方法,包括向需要这种治疗的患者施用包含结晶的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物。

[0085] 结晶的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以施用于患者,特别是人类患者,其患有过敏相关病症(例如,超敏反应和过敏反应);胃肠道病症(例如炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎);牛皮癣和炎症性皮肤病(例如,皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹和瘙痒);血管炎;硬皮病;哮喘、COPD和呼吸道过敏性疾病(例如过敏性鼻炎和过敏性肺病);自身免疫性疾病,包括关节炎(如类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病和肾小球肾炎;移植排斥(例如,同种异体移植排斥);移植排斥(例如,实体器官);癌症,例如白血病、淋巴瘤和转移性癌症,特别是实体瘤(例如胃癌);和其他需要抑制不希望的炎症和/或免疫反应的疾病,例如动脉粥样硬化、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、中耳炎和鼻窦炎。

[0086] 在实施方案中,CCR4介导的疾病、病症或病况是哮喘、COPD、鼻炎、特发性肺纤维化、牛皮癣和接触性皮炎。在实施方案中,所述疾病或病症是肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、特应性皮炎、癌症(例如,甲状腺癌、鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)或肉芽肿发展。

[0087] 此外,在某些实施方案中,将结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物施用于患者,优选人类,作为针对各种疾病或病症的预防措施。结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以作为预防措施施用于具有以下倾向的患者:过敏相关病症(例如,超敏反应和过敏反应);胃肠道病症(例如炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎);牛皮癣和炎症性皮肤病(例如,皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹和瘙痒);血管炎;硬皮病;哮喘、COPD和呼吸道过敏性疾病(例如过敏性鼻炎和过敏性肺病);自身免疫性疾病,包括关节炎(如类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病和肾小球肾炎;移植排斥(例如,同种异体移植排斥);移植排斥(例如,实体器官);癌症,例如白血病、淋巴瘤和转移性癌症,特别是实体瘤(例如胃癌);和其他需要抑制不希望的炎症和/或免疫反应的疾病,例如动脉粥样硬化、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、中耳炎和鼻窦炎;哮喘、慢性阻塞性肺病、鼻炎、特发性肺纤维化、牛皮癣和接触性皮炎;肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、特应性皮炎、癌症(例如,甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)或肉芽肿发展。因此,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可用于预防一种疾病或病症并同时治疗另一种(例如,在治疗癌症的同时预防牛皮癣;在治疗接触性皮炎的同时预防哮喘)。

[0088] 可以通过本领域已知的方法确定结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物在治疗上述疾病和病症中的适用性。结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可用于使用本领域中描述的已知方法治疗或预防上述疾病和病症。

[0089] 6.4施用模式

[0090] 在实施方案中,提供了治疗和预防CCR4介导的疾病、病症或病况的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的结晶的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物。在实施方案中,患者是动物。在实施方案中,患者为哺乳动物。在实施方案中,患者为人类。

[0091] 结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可用于治疗或预防:过敏相关病症(例如,超敏反应和过敏反应);胃肠道病症(例如炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎);牛皮癣和炎症性皮肤病(例如,皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹和瘙痒);血管炎;硬皮病;哮喘、COPD和呼吸道过敏性疾病(例如过敏性鼻炎和过敏性肺病);自身免疫性疾病,包括关节炎(如类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病和肾小球肾炎;移植排斥(例如,同种异体移植排斥);移植排斥(例如,实体器官);癌症,例如白血病、淋巴瘤和转移性癌症,特别是实体瘤(例如胃癌);和其他需要抑制不希望的炎症和/或免疫反应的疾病,例如动脉粥样硬化、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、中耳炎和鼻窦炎。

[0092] 在实施方案中,CCR4介导的疾病、病症或病况是哮喘、COPD、鼻炎、特发性肺纤维化、牛皮癣和接触性皮炎。在实施方案中,所述疾病或病症是肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、特应性皮炎、癌症(例如,甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)或肉芽肿发展。

[0093] 此外,在某些实施方案中,将结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物施用于患者,优选人类,作为针对各种疾病或病症的预防措施。结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以作为预防措施施用于具有以下倾向的患者:过敏相关病症(例如,超敏反应和过敏反应);胃肠道病症(例如炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎);牛皮癣和炎症性皮肤病(例如,皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮炎、荨麻疹和瘙痒);血管炎;硬皮病;哮喘、COPD和呼吸道过敏性疾病(例如过敏性鼻炎和过敏性肺病);自身免疫性疾病,包括关节炎(如类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病和肾小球肾炎;移植排斥(例如,同种异体移植排斥);移植排斥(例如,实体器官);癌症,例如白血病、淋巴瘤和转移性癌症,特别是实体瘤(例如胃癌);和其他需要抑制不希望的炎症和/或免疫反应的疾病,例如动脉粥样硬化、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、中耳炎和鼻窦炎;哮喘、慢性阻塞性肺病、鼻炎、特发性肺纤维化、牛皮癣和接触性皮炎;肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、特应性皮炎、癌症(例如,甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)或肉芽肿发展。因此,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可用于预防一种疾病或病症并同时治疗另一种(例如,在治疗癌症的同时预防牛皮癣;在治疗接触性皮炎的同时预防哮喘)。

[0094] 施用方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、鼻内、脑内、阴道内、透皮、直肠、吸入或局部,特别是耳、鼻、眼或皮肤。

[0095] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲

基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物是口服施用的。结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物也可以通过任何其他方便的途径施用,例如通过输注或快速浓注(bolus injection),通过经由上皮或粘膜皮肤内层(如口腔黏膜、直肠黏膜、肠黏膜等)吸收。在实施方案中,施用可以是全身的或局部的。可用于施用结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的多种递送系统是已知的(例如,封装在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊等中)。

[0096] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以通过缓释系统递送。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以通过口服缓释系统递送。在一个实施方案中,所述口服缓释系统是泵(Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit Ref. Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。

[0097] 在其他实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物可以使用聚合材料递送(“Medical Applications of Controlled Release,” Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); “Controlled Drug Bioavailability,” Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Langer et al., 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; 也参见 Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105)。在其他实施方案中,聚合材料用于口服缓释递送。适用于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的口服递送的聚合物包括但不限于羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素。在一个实施方案中,所述聚合物是羟丙基甲基纤维素。已经描述了其他纤维素醚(Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3)1-9)。影响药物释放的因素是本领域技术人员熟知的并且已在本领域中描述(Bamba et al., Int. J. Pharm. 1979, 2, 307)。

[0098] 在其他实施方案中,肠溶包衣制剂可用于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的口服缓释施用。适用于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的口服递送的包衣材料包括但不限于,具有依赖于pH的溶解度的聚合物(即,pH控制释放),具有缓慢或依赖于pH的溶胀、溶解或侵蚀速率的聚合物(即,时间控制的释放),被酶降解的聚合物(即酶控释放)和形成因压力增加而被破坏的坚固层的聚合物(即压力控制释放)。

[0099] 在其他实施方案中,渗透递送系统用于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的口服缓释施用(Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 2000, 26:695-708)。在实施方案中,OROS™渗透装置用于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的口服缓释递送装置(Theeuwes et al., 美国专利号3,845,770; Theeuwes et al., 美国专利号3,916,899)。

[0100] 在其他实施方案中,可将控释系统置于结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分(例如, Goodson, in “Medical Applications of Controlled Release,” supra, 第2卷, pp. 115-138 (1984))。也可以使用在Langer, 1990, Science 249:1527-1533中讨论的其他控释系统。

[0101] 当用于治疗或预防CCR4介导的疾病、病症或病况时,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合可以单独施用或应用,或与其他药剂组合施用。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合也可以单独或与其他药物活性剂组合施用或应用,所述其他药物活性剂在治疗癌症的情况下包括另一种抗癌剂/一种或多种化疗剂。

[0102] 在实施方案中,抗癌剂包括但不限于,MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如,5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin)等)、植物生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇、多西紫杉醇等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星(doxorubicin)、阿霉素、柔红霉素、表柔比星(epirubicin)、放线菌素、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、经取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴肼(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨基乙

酰亚胺)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如,利妥昔单抗(rituxan))、棉子酚(gossypol)、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);2,4-二氯苯氧乙酸(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基酮戊酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背转形态发生蛋白-1;抗雄激素、抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;姆肠菌素甘氨酸(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);海洋环肽1(axinastatin 1);海洋环肽2;海洋环肽3;偶氮丝氨酸(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素III(baccatin III)衍生物;balanol;巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorin);苯甲酰星孢素(benzoylstauroporine); β -内酰胺衍生物; β -阿里辛(β -alethine); β -克拉霉素B;桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮丙啶精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);比特迪尼(bistratene)A;比折来新(bizelesin);贝伏特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁胱亚磺酸亚胺(buthionine sulfoximine);卡泊三醇(calcipotriol);卡弗他丁(calphostin)C;喜树碱衍生物;金丝雀痘(canarypox) IL-2;卡培他滨(capecitabine);羧酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole);羧基酰胺三唑(carboxyamidotriazole);CaRest M3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);杀菌肽B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);双氢叶吩(chlorin);氯代喹喔啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺式-卟啉(cis-porphyrin);克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克利霉素(collismycin)A;克利霉素B;考布他汀A4(combretastatin A4);考布他汀类似物;克纳宁(conagenin);科莱贝司丁(crambesidin) 816;克立那托(crisnatol);念珠藻素(cryptophycin) 8;念珠藻素A衍生物;麻疯树毒蛋白(curacin) A;环戊蒽醌(cyclopentantraquinone);环普拉坦(cycloplatam);塞培霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine octadecylphosphate);溶细胞因子(cytolytic factor);磷酸己烷雌酚

(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B;二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基正精胺(diethylInorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);联苯螺莫司汀(diphenyl spiromustine);二十二烷醇(docosanol);多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);多卡霉素(duocarmycin) SA;依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitofur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌氮芥类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷;依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉宾(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);黄皮酮(flavopiridol);氟卓司汀(flezelastine);夫卢丝龙(fluasterone);氟达拉滨(fludarabine);盐酸氟代柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卞淋钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;赫舒反(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吡啶酮(imidazoacridone);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);4-甘薯苦醇(ipomeanol,4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异本格唑(isobengazole);异高软海绵素B(isohomohalicondrin) B;依他司琼(itasetron);促微丝聚合剂(jasplakinolide);卡哈拉得(kahalalide) F;片螺素(lamellarin) -N三乙酸;兰瑞肽(lanreotide);雷纳霉素(leinamycin);来格斯汀(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);莱托斯汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);直链多胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;赖索林酰胺(lissoclinamide) 7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索萘醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立滨(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);德卞淋钆(lutetium texaphyrin);莱索菲林(lysofylline);裂解肽;美坦辛(maitansine);抑甘露糖苷酶素A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗芬(masoprocol);马斯平(maspin);溶基质蛋白抑制剂(matrilysin inhibitor);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);疏巴妥苯胺(merbarone);美替瑞林(meterelin);甲硫氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配双链RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);米托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-皂草毒蛋白;米托蒽醌;莫法罗汀(mofarotene);

莫拉司亭(molgramostim);人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体;单磷脂脂质A+分枝杆菌细胞壁骨架;莫哌达醇(mopidamol);多抗药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂-1的治疗剂;芥类抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;米亚普龙(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);那瑞替喷(nagrestip);纳洛酮+喷他佐新(naloxone+pentazocine);纳帕英(napavin);萘萘二醇(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性内肽酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;一氧化二氮抗氧化剂;尼多林(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥可斯酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥莱辛(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);氧杂奥诺霉素(oxaunomycin);帕劳胺(palauamine);棕榈酰根霉素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);副菌铁素(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁(pentostatin);喷托唑(pentrozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏子醇(perillyl alcohol);苯那霉素(phenazinomycin);苯乙酸;磷酸酶抑制剂;皮西巴尼(picibanil);盐酸匹鲁卡品(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);胎盘素(placetin)A;胎盘素B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;卟吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼松(prednisone);丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化的血红蛋白聚氧乙烯偶联物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re186;根霉素(rhizoxin);核酶;RII维甲酰胺(retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希叶碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比格酮(rubiginone)B1;卢伯西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);伞托平(saintopin);SarCNU;萨可菲醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯基乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽(splenopentin);海绵他汀(spongistatin)1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯提酰胺(stipiamide);溶基质素(stromelysin)抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;素拉迪塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆碱(suramin);合成粘多糖;他莫司汀;甲碘他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟(tegafur);碲吡喃洋(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊昔;十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide);四佐胺(tetrazomine);泰立拉汀(thaliblastine);噻可拉林;

血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯环戊二烯钛;拓扑森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;脲激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦立奥林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);瓦尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;威科萨汀(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilascorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素(ambomycin);醋酸阿美坦醌(ametantone acetate);氨鲁米特(aminogluthetimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);氨茴霉素(anthracycline);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷;阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸必桑郡(bisantrene hydrochloride);双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素;布喹那(brequinar sodium);溴匹立明(bropiramine);白消安;放线菌素(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡拉酰胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨(cladribine);甲磺酸克雷斯托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁;亚丝醌(diaziquone);多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素(duazomycin);依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑(etanidazole);依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(fluorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(ilmofosine);白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL.sub.2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑(letrozole);醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);盐酸利唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美坦辛(maytansine);盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;

美诺立尔(menogaril); 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啉(metoprine); 美妥替哌(meturedopa); 米丁度胺(mitindomide); 米托卡星(mitocarcin); 丝裂红素(mitocromin); 米托洁林(mitogilllin); 米托马星(mitomalcin); 丝裂霉素; 米托司培(mitosper); 米托坦; 盐酸米托蒽醌; 霉酚酸(mycophenolic acid); 诺考达唑(nocodazole); 诺拉霉素(nogalamycin); 奥马铂(ormaplatin); 奥昔舒仑(oxisuran); 培加帕酶(pegaspargase); 培利霉素(peliomycin); 戊氮芥(pentamustine); 硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate); 培磷酰胺(perfosfamide); 哌泊溴烷(pipobroman); 哌泊舒凡(piposulfan); 盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素; 普洛美坦(plomestane); 吡吩姆钠(porfimer sodium); 泊非霉素(porfiromycin); 泼尼莫司汀(prednimustine); 盐酸丙卡巴肼; 嘌呤霉素(puromycin); 盐酸嘌呤霉素; 吡唑呋喃菌素(pyrazofurin); 利波腺苷(riboptine); 罗谷亚胺(roglitimide); 沙芬戈(safingol); 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦(simtrazene); 磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium); 司帕霉素(sparsomycin); 盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀(spiromustine); 螺铂(spiroplatin); 链黑霉素(streptonigrin); 链佐星(streptozocin); 磺氯苯脲(sulofenur); 他利霉素(talisomycin); 替可加兰钠(tecogalan sodium); 替加氟; 盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬(temoporfin); 替尼泊苷; 替罗昔隆(teroxirone); 睾内酯(testolactone); 硫咪嘌呤(thiamiprine); 硫鸟嘌呤; 塞替派; 噻唑羧胺核苷(tiazofurin); 替拉扎明(tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate); 醋酸曲托龙(trestolone acetate); 磷酸曲西立滨(triciribine phosphate); 三甲曲沙; 葡萄糖醛酸三甲曲沙; 曲普瑞林(triptorelin); 盐酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride); 尿嘧啶氮芥(uracil mustard); 乌瑞替派(uredepa); 伐普肽(vapreotide); 维替泊芬(verteporfin); 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定(vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate); 硫酸环氧长春碱(vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨; 硫酸异长春碱(vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定(vinzolidine sulfate); 伏氯唑(vorozole); 折尼铂(zeniplatin); 净司他丁(zinostatin); 盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride), 将细胞阻止在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的药剂(例如Taxol.TM(即紫杉醇)、Taxotere.TM、包含紫杉烷骨架的化合物、Erbulazole(即R-55104)、尾海兔素(Dolastatin) 10(即DLS-10和NSC-376128)、Mivobulin羟乙基磺酸盐(即作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(即作为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott, 即E-7010)、Altorhyrtins(例如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵他汀(例如海绵他汀1, 海绵他汀2、海绵他汀3、海绵他汀4、海绵他汀5、海绵他汀6、海绵他汀7、海绵他汀8和海绵他汀9), 盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride)(即LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(Epothilone)(例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(即脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(即KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(即BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(即脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、瑞奥他汀PE(即NSC-654663)、索利多汀(Soblidotin)(即TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia, 即LS-4577)、LS-4578(Pharmacia, 即LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358

(Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、克来普妥素 (Cryptophycin) 52 (即LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐福酰胺 (Vitilevuamide)、小管素 (Tubulysin) A、加纳单素 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin) (即NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 即DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、杀肿瘤素 (Oncocidin) A1 (即BT0-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非将诺来 (Fijianolide) B、劳力马来 (Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-569)、纳可辛 (Narcosine) (也称为NSC-5366)、纳司卡滨 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、丰星素 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、双钒乙酰丙酮、T-138026 (Tularik)、Monsatrol、lnanocine (即NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik, 即T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、五加素 (Eleutherobin) (诸如去甲基五加素、去乙酰基五加素、异五加素A和Z-五加素)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 (Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮酰胺 (Diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、他卡诺洛来 (Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、二奥唑司达汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿西司汀 (Phenylahistin) (即NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌割蛋白 (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris, 即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即, SPA-110, 三氟醋酸盐) (惠氏 (Wyeth))、D-82317 (Zentaris公司)、D-82318 (Zentaris公司)、SC-12983 (NCI)、瑞瓦斯汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (国立卫生研究院 (National Health Research Institutes)) 和SSR-250411 (赛诺菲 (Sanofi)))、类固醇 (例如, 地塞米松)、非那雄胺 (finasteride)、芳香酶抑制剂、如戈舍瑞林 (goserelin) 或亮丙瑞林 (leuprolide) 等促性腺激素释放素激动剂 (GnRH)、肾上腺皮质类固醇 (例如, 强的松)、孕酮 (例如, 己酸羟孕酮 (hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate))、雌激素 (例如, 二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇 (ethinyl estradiol))、抗雌激素 (例如, 三苯氧胺 (tamoxifen))、雄激素 (例如, 丙酸睾酮 (testosterone propionate)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone))、抗雄激素 (例如, 氟他胺 (flutamide))、免疫刺激剂 (例如, 卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体 (例如, 抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素 (例如, 抗CD33单克隆抗体-加利霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法 (例如, 与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 缀合的抗CD20单克隆抗体等)、雷公藤甲素 (triptolide)、高三尖杉酯

碱(homoharringtonine)、更生霉素、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、依曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、维莫非尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)-靶向疗法或治疗剂(例如、吉非替尼(IressaTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、西妥昔单抗(cetuximab)(ErbixTM)、拉帕替尼(lapatinib)(TykerbTM)、帕尼单抗(panitumumab)(VectibixTM)、凡德他尼(vandetanib)(CaprelsaTM)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼(desmethyl erlotinib)、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等。

[0103] 6.5 药物组合物

[0104] 在实施方案中,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和合适量的药学上可接受的载体,从而提供用于适当施用于患者的形式。在实施方案中,当施用于患者时,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和药学上可接受的载体是无菌的。在实施方案中,当静脉内施用结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐时,所述载体是水。在其他实施方案中,盐水溶液和含水葡萄糖和甘油溶液被用作可注射溶液的液体载体。在其他实施方案中,合适的药物载体包括赋形剂,例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。在其他实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。在其他实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。

[0105] 在实施方案中,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物可以通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣丸制造、研磨、乳化、包封、包埋或冻干工艺来制造。在实施方案中,可以使用有助于将结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐加工成可药用的制剂的一种或多种生理上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂以常规方式配制包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的

药物组合物。正如本领域技术人员所理解的,合适的制剂取决于所选择的施用途径。

[0106] 在实施方案中,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物是溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、丸剂、胶囊剂、含有液体的胶囊剂、粉末剂、缓释制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂或任何其他适合使用的形式。在实施方案中,药学上可接受的载体是胶囊(例如,Grosswald et al.,美国专利号5,698,155)。本领域已经描述了合适的药物载体的其他例子(参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science,第19版,1995)。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物被配制用于口服递送。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物被配制用于口服缓释施用。

[0107] 在实施方案中,用于口服递送的包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物可以是例如片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、颗粒剂、散剂、乳剂、胶囊剂、糖浆剂或酏剂的形式。口服施用的组合物可以包含一种或多种任选的试剂,例如甜味剂如果糖、阿斯巴甜或糖精,调味剂如薄荷、冬青油或樱桃着色剂和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,在片剂或丸剂形式中,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物可以被包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在延长的时间段内提供持续的作用。围绕渗透活性驱动化合物的选择性渗透膜也适用于口服施用包含本文公开的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的化合物和组合物。在这些后来的平台中,来自胶囊周围环境的流体被驱动化合物吸收,驱动化合物膨胀以通过孔置换药剂或药剂组合物。与立即释放制剂的加标曲线相反,这些递送平台可以提供基本上零级的递送曲线。也可以使用时间延迟材料,例如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的口服组合物可以包括标准载体,例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。在实施方案中,此类载体是药物级的。

[0108] 在实施方案中,对于口服液体制剂,例如混悬剂、酏剂和溶液,合适的载体、赋形剂或稀释剂包括水、盐水、亚烷基二醇(例如丙二醇)、聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇)油、醇、pH4和pH6之间的微酸性缓冲剂(例如,约5mM至约50mM的醋酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐)等。在实施方案中,额外添加调味剂、防腐剂、着色剂、胆汁盐、酰基肉碱等。

[0109] 还可以考虑用于通过其他途径施用的药物组合物。在实施方案中,对于口腔施用,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的组合物可以采用以常规方式配制的片剂、锭剂等形式。适用于雾化器和液体喷雾装置以及EHD气溶胶装置的液体药

物制剂通常包括结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和药学上可接受的载体。在实施方案中,药学上可接受的载体是液体,例如醇、水、聚乙二醇或全氟化碳。在实施方案中,可以添加另一种材料以改变本文公开的化合物的溶液或悬浮液的气溶胶性质。在实施方案中,该材料是液体,例如醇、乙二醇、聚乙二醇或脂肪酸。配制适用于气雾剂装置的液体药物溶液或悬浮液的其他方法是本领域技术人员已知的(参见,例如, Biesalski, 美国专利5,112,598; Biesalski, 美国专利5,556,611)。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐还可以配制成直肠或阴道组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,其例如含有常规栓剂基质例如可可脂或其他甘油酯。在其他的实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐也可以配制成贮库制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如以皮下或肌内方式)或通过肌内注射来施用。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐可以与合适的聚合或疏水材料(例如,作为可接受油中的乳液)或离子交换树脂或作为微溶衍生物一起配制。

[0110] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐被配制成纯活性剂。在其他实施方案中,将结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐配制成与其他结晶形式的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的混合物。在实施方案中,本文提供的药物组合物包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A。在实施方案中,本文提供的药物组合物包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B。在实施方案中,本文提供的药物组合物包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A和B的混合物。

[0111] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物被配制成口服片剂剂型。

[0112] 在实施方案中,口服片剂剂型中的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含75mg的结晶化合物。

[0113] 在实施方案中,口服片剂剂型中的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含25mg的结晶化合物。

[0114] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含润湿剂。在实施方案中,所述润湿剂是月桂基硫酸钠(SLS)。

[0115] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含水溶性赋形剂。在实施方案中,所述水溶性赋形剂是乳糖一水合物。在实施方案中,所述水溶性赋形剂占口服片剂剂型的至少50重量%。

[0116] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物包含崩解剂。在实施方案中,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0117] 6.6剂量

[0118] 结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物将以有效达到预期目的的量使用。在实施方案中,为了用于治疗或预防本文公开的CCR4介导的疾病或病症,以治疗有效量施用或应用结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物。

[0119] 将有效治疗本文公开的特定病症或病况的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的量将取决于病症或病况的性质,并且可以通过如前所述的本领域已知的标准临床技术来确定。此外,可任选地采用体外或体内测定来帮助确定最佳剂量范围。施用的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的量将取决于,除其他因素外,被治疗的受试者、受试者的体重、疾病的严重程度、施用方式和开药医生的判断。

[0120] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的剂量可以通过单次施用在药物组合物中递送。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的剂量可以通过多种应用在药物组合物中递送。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的剂量可以通过受控释放在药物组合物中递送。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物通过口服缓释施用来递送。在特定的实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物每天施用两次。在特定的实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/

或其药物组合物每天施用一次。在实施方案中,可以间歇地重复施用。在实施方案中,给药可以单独提供。在实施方案中,给药可以与其他药物组合提供。在实施方案中,只要有效治疗本文所述的CCR4介导的疾病状态或病症需要,给药就可以继续。

[0121] 在实施方案中,可以调节结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的剂量以提供约25mg/天至约500mg/天。在其他实施方案中,可以调节结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的剂量以提供约50mg/天至约150mg/天。在其他实施方案中,可以调节结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的剂量以提供约75mg/天至约125mg/天。剂量范围可以通过技术人员已知的方法容易地确定。

[0122] 在用于人体之前,在体外和体内测定结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的所需治疗或预防活性。在实施方案中,本文所述的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的治疗有效剂量将提供治疗益处而不引起显著毒性。结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的毒性可以使用标准药理学程序确定并且可以由技术人员容易地确定。在实施方案中,本文所述的结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物的剂量在循环浓度范围内,所述范围包括几乎没有毒性或没有毒性的有效剂量。

[0123] 6.7组合治疗

[0124] 在某些实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与至少一种其他治疗剂组合使用。在实施方案中,共施用包括在第二治疗剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、24小时、2天、4天、1周或1个月内施用一种治疗剂。在实施方案中,共施用包括同时或几乎同时(例如,在大约1、5、10、15、20或30分钟内)施用两种治疗剂。在实施方案中,共施用包括以任何顺序依次施用两种治疗剂。在实施方案中,共施用可以通过共配制来完成,即制备包含两种治疗剂的单一药物组合物。在其他实施方案中,治疗剂可以单独配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。在实施方案中,本文所述的化合物可以与本文公开的CCR4介导的疾病的治疗组合。

[0125] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与其他治疗剂以相加方式作用。在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与其他治疗剂以协同方式作用。

[0126] 在实施方案中,所述其他治疗剂是抗癌剂、化疗剂或抗炎剂。

[0127] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与抗癌剂组合使用。在实施方案中,所述抗癌剂为,MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如,5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin)等)、植物生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇、多西紫杉醇等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星(doxorubicin)、阿霉素、柔红霉素、表柔比星(epirubicin)、放线菌素、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、经取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨基乙酰胺)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如,利妥昔单抗(rituxan))、棉子酚(gossypol)、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);2,4-二氯苯氧乙酸(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基酮戊酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背转型态发生蛋白-1;抗雄激素;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;姆肠菌素

甘氨酸(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);海洋环肽1(axinastatin 1);海洋环肽2;海洋环肽3;偶氮丝氨酸(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉素III(baccatin III)衍生物;balanol;巴马司他(batimastat);BCR/ABL措抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorin);苯甲酰星孢素(benzoylstauosporine); β -内酰胺衍生物; β -阿里辛(β -alethine); β -克拉霉素B;桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮丙啶精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);比特迪尼(bistratene)A;比折来新(bizelesin);贝伏特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁胱亚磺酸亚胺(buthionine sulfoximine);卡泊三醇(calcipotriol);卡弗他丁(calphostin)C;喜树碱衍生物;金丝雀痘(canarypox) IL-2;卡培他滨(capecitabine);羧酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole);羧基酰胺三唑(carboxyamidotriazole);CaRest M3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);杀菌肽B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);双氢叶吩(chlorin);氯代喹喔啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺式-卟啉(cis-porphyrin);克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克利霉素(collismycin)A;克利霉素B;考布他汀A4(combretastatin A4);考布他汀类似物;克纳宁(conagenin);科莱贝司丁(crambescidin) 816;克立那托(crisnatol);念珠藻素(cryptophycin) 8;念珠藻素A衍生物;麻疯树毒蛋白(curacin) A;环戊蒽醌(cyclopentantraquinone);环普拉坦(cycloplatam);塞培霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate);溶细胞因子(cytolytic factor);磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B;二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基正精胺(diethylInorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);联苯螺莫司汀(diphenyl spiromustine);二十二烷醇(docosanol);多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);多卡霉素(duocarmycin) SA;依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitfur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌氮芥类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷;依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉宾(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);黄皮酮(flavopiridol);氟卓司汀(flezelastine);夫卢丝龙(fluasterone);氟达拉滨(fludarabine);盐酸氟代柔红霉素(fluorodaunorunicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卟啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;赫舒反(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素

(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吡啶酮(imidazoacridone);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);4-甘薯苦醇(ipomeanol,4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异本格唑(isobengazole);异高软海绵素B(isohomohalicondrin)B;依他司琼(itasetron);促微丝聚合剂(jasplakinolide);卡哈拉得(kahalalide)F;片螺素(lamellarin)-N三乙酸;兰瑞肽(lanreotide);雷纳霉素(leinamycin);来格斯汀(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);莱托斯汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);直链多胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;赖索林酰胺(lissoclinamide)7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索萘醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立滨(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);德卞淋钬(lutetium texaphyrin);莱索菲林(lysofylline);裂解肽;美坦辛(maitansine);抑甘露糖苷酶素A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗芬(masoprocol);马斯平(maspin);溶基质蛋白抑制剂(matrilysin inhibitor);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);硫巴妥苯胺(merbarone);美替瑞林(meterelin);甲硫氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配双链RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);米托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-皂草毒蛋白;米托蒽醌;莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁骨架;莫哌达醇(mopidamol);多抗药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂-1的治疗剂;芥类抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;米亚普龙(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);那瑞替喷(nagrestip);纳洛酮+喷他佐新(naloxone+pentazocine);纳帕英(napavin);萘萘二醇(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性内肽酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;一氧化二氮抗氧化剂;尼多林(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥可斯酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥莱辛(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);氧杂奥诺霉素(oxaunomycin);帕劳胺(palauamine);棕榈酰根霉素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);副菌铁素(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁(pentostatin);喷托唑(pentrozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏子醇(perillyl alcohol);苯那霉素(phenazinomycin);苯乙酸;磷酸酶抑制剂;皮西巴尼(picibanil);盐酸匹鲁卡品

(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);胎盘素(placetin)A;胎盘素B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;卟吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼松(prednisone);丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化的血红蛋白聚氧乙烯偶联物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re186;根霉素(rhizoxin);核酶;RII维甲酰胺(retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希叶碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比格酮(rubiginone)B1;卢伯西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);伞托平(saintopin);SarCNU;萨可菲醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯基乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽(splenopentin);海绵他汀(spongistatin)1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯提酰胺(stipiamide);溶基质素(stromelysin)抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;素拉迪塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆碱(suramin);合成粘多糖;他莫司汀;甲碘他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟(tegafur);碲吡喃洋(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊苷;十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide);四佐胺(tetrazomine);泰立拉汀(thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯环戊二烯钛;拓扑森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;脲激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦立奥林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);瓦尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;威科萨汀(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilascorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素(ambomycin);醋酸阿美坦醌(ametrantrone acetate);氨鲁米特(aminogluthetimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);氨茴霉素(anthracycline);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷;阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派

(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸必桑郡(bisantrene hydrochloride);双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素;布喹那(brequinar sodium);溴匹立明(bropirimine);白消安;放线菌素(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡拉酰胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨(cladribine);甲磺酸克雷斯托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁;亚丝醌(diaziquone);多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素(duazomycin);依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啉(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑(etanidazole);依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(fluorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(ilmofosine);白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL.sub.2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑(letrozole);醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);盐酸利唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美坦辛(maytansine);盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啉(metoprime);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazole);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂(ormaplatin);奥昔舒仑(oxisuran);培加帕酶(pegaspargase);培利霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺(perfosfamide);哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboprime);罗谷亚胺(rogetimide);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦(simtrazene);磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链佐星(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬(temoporphin);替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑羧胺核苷

(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);醋酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林(triptorelin);盐酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬(verteporfin);硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸环氧长春碱(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨;硫酸异长春碱(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏氯唑(vorozole);折尼铂(zeniplatin);净司他丁(zinostatin);盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride),将细胞阻止在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的药剂(例如Taxol.TM(即紫杉醇)、Taxotere.TM、包含紫杉烷骨架的化合物、Erbulazole(即R-55104)、尾海兔素(Dolastatin)10(即DLS-10和NSC-376128)、Mivobulin羟乙基磺酸盐(即作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(即作为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,即E-7010)、Altorhyrtins(例如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵他汀(例如海绵他汀1,海绵他汀2、海绵他汀3、海绵他汀4、海绵他汀5、海绵他汀6、海绵他汀7、海绵他汀8和海绵他汀9),盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride)(即LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(Epothilone)(例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(即脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(即KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(即BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(即脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、瑞奥他汀PE(即NSC-654663)、索利多汀(Soblidotin)(即TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,即LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,即LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,即wS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、克来普妥素(Cryptophycin)52(即LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐福酰胺(Vitilevuamide)、小管素(Tubulysin)A、加纳单索(Canadensol)、矢车菊黄素(Centaureidin)(即NSC-106969)、T-138067(Tularik,即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,即DDE-261和WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、杀肿瘤素(Oncocidin)A1(即BT0-956和DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、非将诺来(Fijianolide)B、劳力马来(Laulimalide)、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,即SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-569)、纳可辛(Narcosine)(也称为NSC-5366)、纳司卡滨(Nascapine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、丰星素(Hemiasterlin)、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-191)、TMPN(Arizona State University)、双钒乙酰丙酮、T-138026(Tularik)、Monsatrol、Inanocine(即NSC-698666)、3-IAABE(Cytoskeleton/Mt.Sinai

School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik,即T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、五加素 (Eleutherobin) (诸如去甲基五加素、去乙酰基五加素、异五加素A和Z-五加素)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 (Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮酰胺 (Diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、他卡诺洛来 (Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、二奥唑司达汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿西司汀 (Phenylahistin) (即 NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌割蛋白 (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris,即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即,SPA-110,三氟醋酸盐) (惠氏 (Wyeth))、D-82317 (Zentaris公司)、D-82318 (Zentaris公司)、SC-12983 (NCI)、瑞瓦斯汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (国立卫生研究院 (National Health Research Institutes)) 和 SSR-250411 (赛诺菲 (Sanofi)))、类固醇 (例如,地塞米松)、非那雄胺 (finasteride)、芳香酶抑制剂、如戈舍瑞林 (goserelin) 或亮丙瑞林 (leuprolide) 等促性腺激素释放素激动剂 (GnRH)、肾上腺皮质类固醇 (例如,强的松)、孕酮 (例如,己酸羟孕酮 (hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate))、雌激素 (例如,二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇 (ethinyl estradiol))、抗雌激素 (例如,三苯氧胺 (tamoxifen))、雄激素 (例如,丙酸睾酮 (testosterone propionate)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone))、抗雄激素 (例如,氟他胺 (flutamide))、免疫刺激剂 (例如,卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体 (例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素 (例如,抗CD33单克隆抗体-加利车霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法 (例如,与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 缀合的抗CD20单克隆抗体等)、雷公藤甲素 (triptolide)、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine)、更生霉素、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、依曲康唑 (itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀 (cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷 (deoxyadenosine)、舍曲林、匹伐他汀 (pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明 (clofazimine)、5-壬氧基色胺、维莫非尼 (vemurafenib)、达拉菲尼 (dabrafenib)、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、帕博利珠单抗 (KeytrudaTM)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体 (EGFR) -靶向疗法或治疗剂 (例如,吉非替尼 (IressaTM)、埃罗替尼 (TarcevaTM)、西妥昔单抗 (cetuximab) (ErbixTM)、拉帕替尼 (lapatinib) (TykerbTM)、帕尼单抗 (panitumumab) (VectibixTM)、凡德他尼 (vandetanib) (CaprelsaTM)、阿法替尼 (afatinib) / BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼 (canertinib)、来那替尼 (neratinib) / HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼 (dacomitinib) / PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼 (desmethyl erlotinib)、AZD8931、AEE788、培利替尼 (pelitinib) / EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼 (sorafenib)、伊马替尼 (imatinib)、舒尼替尼 (sunitinib)、达沙替尼 (dasatinib) 等。

[0128] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与化疗剂组合使用。在实施方案中,化疗剂是抗增殖/抗肿瘤药、抗代谢物、

抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞生长抑制剂、雌激素受体下调剂、抗雄激素、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂、孕激素、芳香酶抑制剂、5.α-还原酶抑制剂、抑制癌细胞侵袭的药剂、生长因子功能抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子家族抑制剂、血小板衍生生长因子家族的抑制剂、肝细胞生长因子家族的抑制剂；抗血管生成剂、血管损伤剂、用于反义疗法的药剂、抗ras反义剂、用于基因疗法的药剂、免疫治疗剂或抗体。

[0129] 在实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐和/或其药物组合物与抗炎剂组合使用。在实施方案中,抗炎剂是沙利度胺或其衍生物、类视黄醇、地萘酚或卡泊三醇,非甾体抗炎剂(以下简称NSAID),包括非选择性环加氧酶COX-1/COX-2抑制剂,无论是局部应用还是全身应用(如吡罗昔康、双氯芬酸、丙酸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬、芬那酸盐如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、氮杂丙松、吡唑啉酮如保泰松、水杨酸盐如阿司匹林);选择性COX-2抑制剂(如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔、帕瑞考昔和依托考昔);环加氧酶抑制一氧化氮供体(CINODs);糖皮质激素(无论是通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内途径施用);甲氨蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其他非肠道或口服金制剂;镇痛药;双醋瑞因;关节内治疗,例如透明质酸衍生物;以及葡萄糖胺等营养补充剂。

[0130] 在实施方案中,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物与另一种治疗剂的施用同时施用,所述另一种治疗剂可以是与结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐相同的药物组合物的一部分。在实施方案中,包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物与另一种治疗剂的施用同时施用,所述另一种治疗剂可以是不同药物组合物的一部分。在其他实施方案中,在施用另一种治疗剂之前施用包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物。在其他实施方案中,在施用另一种治疗剂之后施用包含结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的药物组合物。

[0131] 在其他实施方案中,另一种治疗剂是帕博利珠单抗。

[0132] 在其他实施方案中,结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐可以与无定形形式的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐组合施用。在其他实施方案中,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A可以与2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B组合施用。

[0133] 7.编号的实施方案

[0134] 实施方案1.结晶形式的化合物2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐。

[0135] 实施方案2.实施方案1的化合物,其在使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $18.4^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $15.9^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0136] 实施方案3.实施方案1的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0137] 实施方案4.实施方案1的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $23.1^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $16.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0138] 实施方案5.实施方案1的化合物,其具有图1所示的使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图。

[0139] 实施方案6.实施方案1的化合物,其具有通过差示扫描量热法以5℃/分钟的扫描速率测定的约170℃和约173℃之间的熔点。

[0140] 实施方案7.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $12.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0141] 实施方案8.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $23.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0142] 实施方案9.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $25.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0143] 实施方案10.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $23.1^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0144] 实施方案11.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $20.0^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0145] 实施方案12.实施方案2的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $16.2^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0146] 实施方案13.实施方案1的化合物,其在使用CuK α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $12.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $13.3^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0147] 实施方案14.实施方案13的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $15.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $4.5^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0148] 实施方案15.实施方案14的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $22.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $18.6^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0149] 实施方案16.实施方案1的化合物,其具有图3所示的使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图。

[0150] 实施方案17.实施方案1的化合物,其具有通过差示扫描量热法以5℃/分钟的扫描速率测定的约116℃和约119℃之间的熔点。

[0151] 实施方案18.实施方案13的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在 $15.8^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 处具有特征吸收峰(2 θ)。

[0152] 实施方案19.实施方案13的化合物,其在使用Cu K α 辐射的X射线粉末衍射图中在

24.5°±0.3°处具有特征吸收峰(2θ)。

[0153] 实施方案20.实施方案13的化合物,其在使用Cu Kα辐射的X射线粉末衍射图中在4.5°±0.3°处具有特征吸收峰(2θ)。

[0154] 实施方案21.实施方案13的化合物,其在使用Cu Kα辐射的x射线粉末衍射图中在22.8°±0.3°处具有特征吸收峰(2θ)。

[0155] 实施方案22.实施方案13的化合物,其在使用Cu Kα辐射的X射线粉末衍射图中在10.6°±0.3°处具有特征吸收峰(2θ)。

[0156] 实施方案23.实施方案13的化合物,其在使用Cu Kα辐射的X射线粉末衍射图中在18.6°±0.3°处具有特征吸收峰(2θ)。

[0157] 实施方案24.一种药物组合物,其包含实施方案1至23中任一项的结晶化合物和药学上可接受的载体。

[0158] 实施方案25.一种药物组合物,其包含实施方案2至12中任一项的结晶化合物和药学上可接受的载体。

[0159] 实施方案26.一种药物组合物,其包含实施方案13至23中任一项的结晶化合物和药学上可接受的载体。

[0160] 实施方案27.实施方案24至26中任一项的药物组合物,其中所述组合物是口服片剂剂型。

[0161] 实施方案28.实施方案27的药物组合物,其中所述组合物包含75mg的结晶化合物。

[0162] 实施方案29.实施方案27的药物组合物,其中所述组合物包含25mg的结晶化合物。

[0163] 实施方案30.实施方案24至26中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含润湿剂。

[0164] 实施方案31.实施方案30的药物组合物,其中所述润湿剂是月桂基硫酸钠。

[0165] 实施方案32.实施方案24至26中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含水溶性赋形剂。

[0166] 实施方案33.实施方案32的药物组合物,其中所述水溶性赋形剂是乳糖一水合物。

[0167] 实施方案34.实施方案32的药物组合物,其中所述水溶性赋形剂为所述口服片剂剂型的至少50重量%。

[0168] 实施方案35.实施方案24至26中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含崩解剂。

[0169] 实施方案36.实施方案35的药物组合物,其中所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0170] 实施方案37.一种治疗免疫、炎症或癌症相关疾病或病症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用实施方案1至23中任一项的结晶化合物。

[0171] 实施方案38.一种治疗免疫、炎症或癌症相关疾病或病症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用实施方案24至27中任一项的药物组合物。

[0172] 实施方案39.实施方案37或38的方法,其中所述疾病或病症选自过敏相关病症、过敏反应、过敏反应、胃肠道疾病、呼吸道过敏性疾病、过敏性肺病、自身免疫疾病、炎症性皮肤病、移植排斥、同种异体移植排斥、移植排斥、癌症、转移性癌症和神经退行性疾病。

[0173] 实施方案40.实施方案37或38的方法,其中所述疾病或病症选自炎症性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、回肠炎、肠炎、牛皮癣、皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、皮

肌炎、荨麻疹、瘙痒症、血管炎、硬皮病、哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性鼻炎、关节炎(类风湿和银屑病)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、肾小球肾炎、白血病、淋巴瘤、胃癌、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、脑炎、脑膜炎、肝炎、肾炎、败血症、结节病、过敏性结膜炎、耳炎和鼻窦炎、特发性肺纤维化、接触性皮炎、肺纤维化、肝脏炎症、哮喘、甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、鼻咽癌、霍奇金淋巴瘤、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌和肉芽肿发展。

[0174] 实施方案41. 实施方案37或38的方法, 其中所述结晶化合物与另一种治疗剂共施用。

[0175] 实施方案42. 实施方案41的方法, 其中所述另一种治疗剂是帕博利珠单抗。

[0176] 8. 实施例

[0177] 有机分子的稳定结晶固体形式有利于将原料药加工成最终药物产品, 例如口服片剂剂型, 因此需要这种物理形式。如美国专利10,179,787所述, 化合物2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇首先以其游离碱形式分离。不能从这种游离碱形式产生结晶固体形式。最初尝试形成2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的HCl盐也没有产生结晶固体。

[0178] 使用其他酸制备了许多不同的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇盐。单独地或以某种组合使用下表1中列出的14种不同酸和13种不同溶剂进行和评估形成盐的实验。

[0179] 表1用于2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇盐筛选的酸和溶剂的概述

酸	溶剂
对甲苯磺酸	丙酮
甲磺酸	乙腈
苯磺酸	2-丁醇
磷酸	1,4-二噁烷

[0181]

乙磺酸	乙醇
L-酒石酸	乙酸乙酯
富马酸	甲醇
L-苹果酸	甲乙酮
马尿酸	异丙醇
琥珀酸	甲基叔丁基醚
硫酸	THF
苦杏仁酸	甲苯
柠檬酸	

[0182] 这项工作表明,只有两种酸产生一致的固体形式。对甲苯磺酸盐得到具有单一多晶型物且熔点为220℃的稳定结晶盐。这种高度结晶的形式比无定形HCl盐的溶解度低。对甲苯磺酸盐的较低溶解度会抑制药物的溶解并阻止充分的肠道吸收。在pH 2时,对甲苯磺酸盐的动力学溶解度仅为HCl盐相同参数的1/5。这种盐在大鼠中的生物利用度不到用无定形HCl盐观察到的生物利用度的一半。低溶解度和低生物利用度不是药物产品所希望的特性。

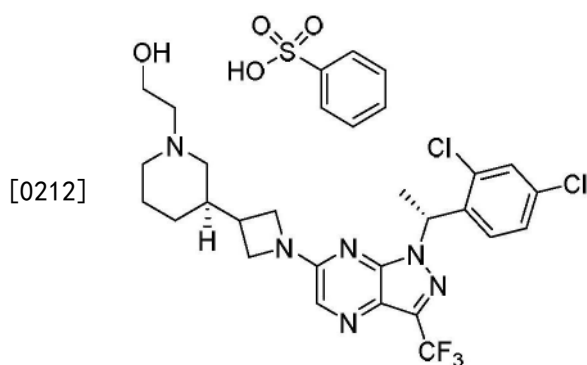
[0183] 分离出2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的苯磺酸盐,根据结晶条件观察到两种结晶多晶型物。通过使用甲基叔丁基醚和乙醇的混合物获得更高熔点的多晶型物(170℃),并且可以在生产规模上始终如一地分离。这种多晶型物的高熔点是有利的,因为它更容易在更高的温度下制造。与对甲苯磺酸盐(190μM)相比,该多晶型物在pH 2的水中显示出低吸湿性和更大的溶解度(411μM)。苯磺酸盐在大鼠中的生物利用度高于观察到的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的对甲苯磺酸盐的生物利用度(34% vs 22%)。此外,2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇的苯磺酸盐在室温下储存36个月后表现出优异的稳定性。可重现的形成、低吸湿性、高溶解度、生物利用度和长期储存的高稳定性的这种出人意料的组合使这种2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的多晶型与众不同,使其成为药物开发的理想选择。

[0184] 以下实施例详细描述了2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐及其结晶形式的制备。对本领域技术人员显而易见的是,可以对材料和方法进行许多修改而不脱离本发明的范围。

[0185] 在以下实施例中,以下缩写具有以下含义。如果未定义缩写,则适用普遍接受的含义。

[0186] Atm = 大气

- [0187] Boc = 叔丁氧羰基
[0188] Cbz = 苄氧基
[0189] DCC = 二环己基碳二亚胺
[0190] DMAP = 4-N,N-二甲氨基吡啶
[0191] DMF = N,N-二甲基甲酰胺
[0192] DMSO = 二甲基亚砷
[0193] Fmoc = 9-芴基甲氧羰基
[0194] g = 克
[0195] h = 小时
[0196] HPLC = 高压液相色谱
[0197] L = 升
[0198] LC/MS = 液相色谱/质谱
[0199] M = 摩尔
[0200] min = 分
[0201] mL = 毫升
[0202] mmol = 毫摩尔
[0203] NHS = N-羟基琥珀酰亚胺
[0204] THF = 四氢呋喃
[0205] TFA = 三氟乙酸
[0206] TLC = 薄层色谱法
[0207] TMS = 三甲基甲硅烷基
[0208] μL = 微升
[0209] μM = 微摩尔
[0210] v/v = 体积/体积
[0211] 实施例1. 非结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的合成。



- [0213] 将2-[(3R)-3-[1-[1-[(1R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基]-3-(三氟甲基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基]氮杂环丁烷-3-基]-1-哌啶]乙醇(1.0g, 1.84mmol)溶解在乙醇(10mL)中,然后将溶液冷却至-10℃(丙酮/冰浴)。然后在5分钟内滴加苯磺酸(291.09mg, 1.84mmol),溶解在乙醇(10mL)中。添加完成后,使反应混合物升至22℃并搅拌5分钟。没有形成沉淀。将混合物减压浓缩,得到标题化合物,为灰白色非结晶固体(1.29g, 99.9%产率)。 ^1H NMR

(400MHz, 甲醇- d_4): 7.90 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.29 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.44 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.90 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.62 (dd, $J=26.7, 12.2$ Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.94 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.91 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.83 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.28-1.12 (m, 1H)。LCMS[M+H] 543.0。

[0214] 实施例2. 2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A的合成。

[0215] 将非结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐 (230g, 327.83mmol) 装入2L烧瓶中。加入乙醇 (345mL) 并且烧瓶装有回流冷凝器, 然后加热至60℃, 得到澄清溶液。立即加入叔丁基甲基醚 (1035mL), 然后使混合物在2小时内从60℃冷却至室温 (22℃) 以沉淀产物。将混合物冷却至0℃并在0℃搅拌1小时, 然后通过过滤分离固体, 用冷MTBE/EtOH (575mL/115mL) 冲洗, 并在55℃高真空下干燥至恒重, 得到2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐 (216.35g, 308.37mmol, 94%产率), 为白色结晶固体 (晶型A)。

[0216] 实施例3. 2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B合成。

[0217] 将非结晶固体2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐 (5g) 加入到100mL烧瓶中的15mL异丙醇 (溶剂) 中。首先将混合物加热至75℃, 然后进一步加热至81℃, 得到澄清溶液。然后将45毫升甲乙酮 (反溶剂) 添加到溶液中。使溶液冷却至50℃, 然后搅拌30分钟。溶液保持澄清, 没有形成固体晶体的迹象。取出溶液样品并在小瓶中搅拌, 产生沉淀。将浆料样品返回到原来的烧瓶中进行晶种, 但浆料固体溶解。

[0218] 然后使溶液冷却至35℃, 然后以与上述类似的方式在50℃下晶种, 产生具有固体晶体形成的浆液。将浆液在35℃搅拌1小时, 然后冷却至环境温度。通过过滤分离固体, 用甲基乙基酮 (2×5mL) 冲洗, 然后在50℃真空干燥直到它们的重量保持恒定, 得到4.4g白色结晶固体 (结晶形式B)。

[0219] 实施例4. 2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐晶型A的X射线粉末衍射分析。

[0220] 根据上述实施例2产生的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A样品的X射线粉末衍射图 (XRPD) 通过使用Cu $K\alpha$ 辐射和Bragg-Brentano几何的Malyern Panalytical X'Pert Pro X射线粉末衍射仪测量。该仪器配备了线聚焦平行光束光学器件, 采用固定发散狭缝 (0.5°) 和抗散射狭缝 (1°) 和X'Celerator检测器。管电压和电流分别设置为45kV和40mA。测角仪的角分辨率约为0.001°。检测器在2-theta (2 θ) 中覆盖41°的范围, 步长为0.0167°。收集的每个XRPD图的典型平均时间为3.5分钟。刚玉样品 (NIST

1976a) 用于校准XRPD仪器。所述样品产生了图1所示的衍射图案。图1的衍射峰如下表2所示。

[0221] 表2.

编号	位置 [°2θ]	高度 [cts]	面积 [cts*°2θ]	相 对 强	尖端宽度	d-间距	[Å] 推导
				度 [%]			
1	4.6437	225.46	22.32	3.58	0.1204	19.02950	KA1 + KA2
2	9.1734	1589.67	157.39	25.27	0.1204	9.64058	KA1 + KA2
3	9.3117	2448.19	201.99	38.91	0.1004	9.49779	KA1 + KA2
4	12.2031	4100.52	676.64	65.18	0.2007	7.25308	KA1 + KA2
5	13.7376	399.43	39.55	6.35	0.1204	6.44617	KA1 + KA2
6	14.5706	2059.84	203.94	32.74	0.1204	6.07947	KA1 + KA2
7	15.9071	4746.90	626.64	75.45	0.1606	5.57154	KA1 + KA2
8	16.1516	2603.83	171.87	41.39	0.0803	5.48776	KA1 + KA2
9	16.4698	2335.39	346.83	37.12	0.1807	5.38246	KA1 + KA2
10	16.7865	882.32	87.36	14.02	0.1204	5.28160	KA1 + KA2
11	18.3513	6291.40	830.53	100.00	0.1606	4.83461	KA1 + KA2
12	19.9590	2701.87	312.09	42.95	0.1405	4.44867	KA1 + KA2
13	20.2095	869.92	86.13	13.83	0.1204	4.39410	KA1 + KA2
14	21.2084	5248.89	779.52	83.43	0.1807	4.18934	KA1 + KA2
15	21.4877	558.49	46.08	8.88	0.1004	4.13552	KA1 + KA2
16	22.8713	5663.96	654.24	90.03	0.1405	3.88837	KA1 + KA2
17	23.1108	3460.47	456.82	55.00	0.1606	3.84862	KA1 + KA2
18	23.8362	3833.93	506.12	60.94	0.1606	3.73311	KA1 + KA2
19	24.2605	1371.19	135.76	21.79	0.1204	3.66878	KA1 + KA2
20	24.4111	1020.72	84.22	16.22	0.1004	3.64649	KA1 + KA2
21	24.7005	1291.97	170.55	20.54	0.1606	3.60441	KA1 + KA2
22	25.1495	2585.12	383.92	41.09	0.1807	3.54107	KA1 + KA2
23	25.5853	3563.71	705.67	56.64	0.2409	3.48174	KA1 + KA2
24	25.9533	437.22	21.64	6.95	0.0602	3.43320	KA1 + KA2
25	26.8341	424.00	34.98	6.74	0.1004	3.32247	KA1 + KA2

	26	27.2051	728.40	84.14	11.58	0.1405	3.27799	KA1 + KA2
	27	27.6032	570.26	37.64	9.06	0.0803	3.23162	KA1 + KA2
	28	27.8996	2025.10	300.75	32.19	0.1807	3.19796	KA1 + KA2
	29	28.0540	1778.76	176.11	28.27	0.1204	3.18071	KA1 + KA2
	30	28.8767	958.13	110.67	15.23	0.1405	3.09193	KA1 + KA2
	31	29.0805	648.06	64.16	10.30	0.1204	3.07072	KA1 + KA2
	32	29.4474	96.04	15.85	1.53	0.2007	3.03329	KA1 + KA2
	33	30.4724	1081.84	89.26	17.20	0.1004	2.93356	KA1 + KA2
	34	31.2312	114.70	11.36	1.82	0.1204	2.86400	KA1 + KA2
	35	31.5248	639.88	52.79	10.17	0.1004	2.83799	KA1 + KA2
	36	32.1240	671.96	55.44	10.68	0.1004	2.78641	KA1 + KA2
	37	33.2310	203.45	23.50	3.23	0.1405	2.69607	KA1 + KA2
	38	33.8248	345.21	45.57	5.49	0.1606	2.65009	KA1 + KA2
	39	34.2014	416.24	48.08	6.62	0.1405	2.62177	KA1 + KA2
[0223]	40	34.7796	310.40	30.73	4.93	0.1204	2.57950	KA1 + KA2
	41	35.3613	1113.46	128.61	17.70	0.1405	2.53839	KA1 + KA2
	42	36.1596	568.07	28.12	9.03	0.0602	2.48416	KA1 + KA2
	43	36.9198	255.31	42.13	4.06	0.2007	2.43474	KA1 + KA2
	44	37.7754	684.32	79.05	10.88	0.1405	2.38153	KA1 + KA2
	45	38.3706	46.05	4.56	0.73	0.1204	2.34595	KA1 + KA2
	46	38.8391	470.77	46.61	7.48	0.1204	2.31873	KA1 + KA2
	47	40.2063	401.21	52.96	6.38	0.1606	2.24298	KA1 + KA2
	48	40.6062	436.21	86.38	6.93	0.2409	2.22181	KA1 + KA2
	49	41.1695	164.42	21.70	2.61	0.1606	2.19270	KA1 + KA2
	50	41.7064	172.37	17.07	2.74	0.1204	2.16571	KA1 + KA2
	51	41.9948	249.22	24.67	3.96	0.1204	2.15150	KA1 + KA2
	52	42.5124	377.43	31.14	6.00	0.1004	2.12649	KA1 + KA2
	53	43.3059	84.89	11.21	1.35	0.1606	2.08935	KA1 + KA2
	54	44.3504	417.56	34.45	6.64	0.1004	2.04254	KA1 + KA2

[0224] 实施例5. 结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐(晶型A)的差示扫描量热法(熔点)分析。

[0225] 使用TA Instruments Q2000仪器测量根据上述实施例2产生的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐结晶样品的差示扫描量热法(DSC)分析,从40℃扫描到250℃,扫描速率为10℃/分钟。所述材料在适当的温度程序(初始温度平衡、等温、升温速率、最终温度)下运行以产生图2中所示的热分析图。DSC分析显示吸热转变,起始温度为170℃, ΔH 为64.81J/g。

[0226] 实施例6. 2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B的X射线粉末衍射分析。

[0227] 使用与早先在实施例4中描述的相同仪器和方法测量根据以上实施例3产生的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B样品的X射线粉末衍射图

(XRPD)。该样品产生了图3所示的衍射图。图3的衍射峰显示在下表3中。

[0228] 表3

编号	位置 [°2θ]	高度 [cts]	面积 [cts.*°2θ]	相对强度 [%]	尖端宽度	d-间距	[Å] 推导
1	4.4688	2403.67	158.65	60.40	0.0803	19.77388	KA1 + KA2
2	5.1635	1091.01	432.07	27.41	0.4818	17.11488	KA1 + KA2
3	7.8056	889.39	234.82	22.35	0.3212	11.32667	KA1 + KA2
4	8.8813	901.30	89.24	22.65	0.1204	9.95701	KA1 + KA2
5	9.3794	1304.02	107.59	32.77	0.1004	9.42935	KA1 + KA2
6	10.6128	1816.95	209.88	45.66	0.1105	8.33607	KA1 + KA2
7	10.8175	865.62	57.14	21.75	0.0803	8.17882	KA1 + KA2
8	11.1052	977.81	64.54	24.57	0.0803	7.96759	KA1 + KA2
9	11.2921	729.69	72.25	18.34	0.1204	7.83607	KA1 + KA2
10	11.8994	719.74	71.26	18.09	0.1204	7.43752	KA1 + KA2
11	12.4580	3979.68	328.35	100.00	0.1004	7.10527	KA1 + KA2
12	13.3436	2602.39	214.71	65.39	0.1004	6.63560	KA1 + KA2
13	14.6381	3840.47	316.86	96.50	0.1004	6.05159	KA1 + KA2
14	14.9160	1218.03	100.50	30.61	0.1004	5.93944	KA1 + KA2
15	15.7565	2575.07	467.41	64.71	0.2208	5.62447	KA1 + KA2
16	16.1932	1383.44	136.97	34.76	0.1204	5.47374	KA1 + KA2
17	16.6247	699.05	69.21	17.57	0.1204	5.33264	KA1 + KA2
18	16.9802	306.08	40.41	7.69	0.1606	5.22179	KA1 + KA2
19	17.8146	1403.27	162.09	35.26	0.1405	4.97904	KA1 + KA2
20	18.5832	1576.48	156.08	39.61	0.1204	4.77482	KA1 + KA2
21	18.8159	1168.76	115.72	29.37	0.1204	4.71629	KA1 + KA2
22	19.2940	995.45	98.56	25.01	0.1204	4.60048	KA1 + KA2
23	19.6808	457.11	60.34	11.49	0.1606	4.51093	KA1 + KA2
24	20.4380	999.18	164.88	25.11	0.2007	4.34548	KA1 + KA2
25	21.0640	671.96	66.53	16.88	0.1204	4.21774	KA1 + KA2
26	21.2617	905.00	59.73	22.74	0.0803	4.17896	KA1 + KA2
27	21.6948	596.14	78.70	14.98	0.1606	4.09651	KA1 + KA2
28	22.3013	3309.05	436.83	83.15	0.1606	3.98645	KA1 + KA2
29	22.7636	2164.57	321.46	54.39	0.1807	3.90653	KA1 + KA2
30	23.2910	870.36	100.53	21.87	0.1405	3.81925	KA1 + KA2
31	23.8116	713.14	82.37	17.92	0.1405	3.73692	KA1 + KA2
32	24.4828	2546.66	336.19	63.99	0.1606	3.63596	KA1 + KA2
33	25.0208	776.55	64.07	19.51	0.1004	3.55899	KA1 + KA2
34	25.9952	343.93	56.75	8.64	0.2007	3.42775	KA1 + KA2
35	26.8203	1058.19	139.69	26.59	0.1606	3.32414	KA1 + KA2
36	27.0532	1162.77	115.12	29.22	0.1204	3.29605	KA1 + KA2
37	29.1026	401.96	53.06	10.10	0.1606	3.06844	KA1 + KA2
38	29.4926	372.62	36.89	9.36	0.1204	3.02875	KA1 + KA2
39	31.0334	372.62	73.79	9.36	0.2409	2.88180	KA1 + KA2
40	31.4055	526.64	52.14	13.23	0.1204	2.84850	KA1 + KA2
41	32.6975	484.50	95.94	12.17	0.2409	2.73884	KA1 + KA2
42	33.2686	596.11	49.18	14.98	0.1004	2.69311	KA1 + KA2
43	34.8943	169.10	33.48	4.25	0.2409	2.57128	KA1 + KA2
44	36.7921	205.78	40.75	5.17	0.2409	2.44289	KA1 + KA2
45	37.7795	88.47	17.52	2.22	0.2409	2.38129	KA1 + KA2
46	39.3031	75.86	40.06	1.91	0.6424	2.29242	KA1 + KA2
47	40.7277	127.40	67.27	3.20	0.6424	2.21546	KA1 + KA2
48	11.6852	110.26	31.19	3.00	0.3212	2.16676	KA1 + KA2
49	42.4285	135.07	26.75	3.39	0.2409	2.13051	KA1 + KA2

[0230] 实施例7. 结晶2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐(晶型B)的差示扫描量热法(熔点)分析。

[0231] 使用与实施例5中使用的相同方法和仪器测量根据上述实施例3产生的2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型B样品的差示扫描量热法(DSC)分析。所述材料在适当的温度程序(初始温度平衡、等温、升温速率、最终温度)下运行以产生图4

中所示的热分析图。DSC分析显示吸热转变,起始温度为114℃, ΔH 为48.82J/g。

[0232] 实施例8.速释口服剂型(强度5mg)

[0233] 其制备了四种不同的含有2-((R)-3-(1-(1-((R)-1-(2,4-二氯苯基)乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇苯磺酸盐的晶型A的即释口服剂型片剂(在实施例8至11中称为“化合物,晶型A”和“原料药”),对应的剂量强度为5mg(实施例8)、25mg(实施例9)、50mg(实施例10)和75mg(实施例11),其分别具有表3至6中所示的成分。

[0234] 5mg剂量强度口服片剂的组成见表4。

[0235] 表4.含5mg晶型A的片剂的定量组成

组分	功能	5 mg	
		mg/片	(%w/w)
化合物, 晶型 A	原料药	6.45 ¹	10.0
羟丙基纤维素	制粒粘合剂	1.94	3.0
月桂基硫酸钠	润湿剂	0.32	0.5
乳糖一水合物	填料	40.09	62.2
微晶纤维素	填料	13.38	20.8
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	1.94	3.0
硬脂酸镁	滑润剂	0.32	0.5
总核心		64.44	100.0

[0237] 1. 6.45mg苯磺酸盐形式对应于5mg游离碱形式。

[0238] 制粒:

[0239] 为了提高片剂核心制剂的含量均匀性,使用高剪切湿法制粒工艺制造5mg强度的片剂。

[0240] 首先,将原料药通过30目筛网进行筛选。然后将羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、乳糖一水合物、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠通过20目筛进行筛选。然后将这六种材料在加入纯净水的25L锅中进行高剪切制粒。将水以350-450g/min添加到以290RPM的叶轮速度、1760的切碎机速度运行的制粒机中。到达终点后,将湿颗粒在配备有375Q筛网的标准磨机中粉碎。然后将结块的颗粒在40℃的烘箱中干燥,直到颗粒中的水量小于4重量%。然后将干燥的颗粒在配备有40G或75R筛网的标准磨机中研磨。

[0241] 润滑和压缩:

[0242] 然后将研磨的颗粒与硬脂酸镁一起加入八夸脱V型搅拌机中,使用30目筛将其粉碎。将这两种组分混合4分钟,直到达到均匀混合的混合物。

[0243] 使用配备0.2188英寸圆形工具的Korsch XL 100旋转压片机压制片剂核心。压片机在约10kN的压缩力下以70RPM运行。片剂的平均重量为64.2mg,平均厚度为1.93mm,平均硬度为3.1kP。

[0244] 实施例9.速释口服剂型(强度50mg)

[0245] 50mg剂量强度口服片剂的组成见表5。

[0246] 表5.含50mg晶型A片剂的定量组成

组分	功能	50 mg	
		mg/片	(%w/w)
化合物, 晶型 A	原料药	64.50 ¹	10.0
羟丙基纤维素	制粒粘合剂	19.40	3.0
月桂基硫酸钠	润湿剂	3.20	0.5
乳糖一水合物	填料	400.90	62.2
微晶纤维素	填料	133.80	20.8
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	19.40	3.0
硬脂酸镁	滑润剂	3.20	0.5
总核心		644.40	100.0

[0248] 1. 64.50mg苯磺酸盐形式对应于50mg游离碱形式。

[0249] 制粒:

[0250] 遵循如实施例8中所述的类似制粒程序。

[0251] 润滑和压缩:

[0252] 然后将磨碎的颗粒与硬脂酸镁一起加入16夸脱V型搅拌机中,使用30目筛将其粉碎。将这两种组分混合4分钟,直到达到均匀混合的混合物。使用配备0.6496x0.3504英寸囊片工具(caplet tooling)的Korsch XL 100旋转压片机压制片剂核心。压片机在约29.5kN的压缩力下以30RPM运行。片剂的平均重量为647.5mg,平均厚度为4.84mm,平均硬度为12.3kP。

[0253] 实施例10.速释口服剂型(强度25mg)

[0254] 25mg剂量强度口服片剂的组成见表6。

[0255] 表6.含25mg晶型A片剂的定量组成

[0256]

组分	功能	25 mg	
		mg/片	(%w/w)
化合物, 晶型 A	原料药	33.07 ¹	20.0
羟丙基纤维素	制粒粘合剂	4.96	3.0
月桂基硫酸钠	润湿剂	0.83	0.5
乳糖一水合物	填料	90.53	54.75
微晶纤维素	填料	30.18	18.25
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	4.96	3.0
硬脂酸镁	滑润剂	0.83	0.5
总核心		165.36	100.0
Opadry amb II	膜包衣剂	5.00	3.0
总包衣片剂		170.36	103.0

[0257] 1. 33.07mg苯磺酸盐形式对应于25mg游离碱形式。

[0258] 制粒和润滑:

[0259] 首先,将原料药通过30目筛网进行筛选。然后将羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、乳糖一水合物、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠通过20目筛进行筛选。然后将这六种材料在加入纯净水的25L锅中进行高剪切制粒。将水以350-450g/min添加到以290RPM的叶轮速度、1760的切碎机速度运行的制粒机中。到达终点后,将湿颗粒在配备有375Q筛网的标准磨机中粉碎。然后将结块的颗粒在40℃的烘箱中干燥,直到颗粒中的水量小于4重量%。然后将干燥的颗粒在配备有75R筛网的标准研磨机中研磨。然后将研磨的颗粒与硬脂酸镁一起加入一立方英尺V型混合机中,使用30目筛将其粉碎。将这两种组分混合4分钟,直到达到均匀混合的混合物。

[0260] 压缩:

[0261] 使用配备7.5mm圆形工具的Korsch XL 100旋转压片机压制片芯。压片机在约15kN的压缩力下以40RPM运行。片剂的平均重量为166.4mg,平均厚度为3.52mm,平均硬度为9.0kP。

[0262] 包衣:

[0263] 将水和Opadry II amb膜包衣剂添加到1/2加仑容器中并混合直至观察到均匀的悬浮液。然后将未包衣的片剂装载到配备有15英寸包衣锅的24英寸Compulab包衣机中。包衣机以12RPM的速度、12g/min的喷射速率和40-60℃的入口温度运行。用悬浮液对片剂进行喷涂,直到达到至少3%的重量增加。包衣片剂的平均重量为171.8mg。

[0264] 实施例11.速释口服剂型(强度75mg)

[0265] 75mg剂量强度口服片剂的组成见表7。

[0266] 表7.含75mg晶型A片剂的定量组成

[0267]	组分	功能	75 mg	
			mg/片	(%w/w)
[0268]	化合物, 晶型 A	原料药	99.20 ¹	20.0
	羟丙基纤维素	制粒粘合剂	14.90	3.0
	月桂基硫酸钠	润湿剂	2.50	0.5
	乳糖一水合物	填料	271.60	54.75
	微晶纤维素	填料	90.50	18.25
	交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	14.90	3.0
	硬脂酸镁	滑润剂	2.50	0.5
	总核心		496.00	100.00

[0269] 1. 99.20mg苯磺酸盐形式对应于75mg游离碱形式。

[0270] 制粒和润滑:

[0271] 对于造粒和润滑步骤,遵循如实施例10中所述的类似程序。

[0272] 压缩:

[0273] 使用配备15mm x 7.5mm囊片工具的Korsch XL 100旋转压片机压制片剂核心。压片机在约9.3kN的压缩力下以40RPM运行。片剂的平均重量为494.2mg,平均厚度为5.46mm,平均硬度为15.2kP。

[0274] 应当注意,存在实现本发明的替代方式。因此,当前的实施例被认为是说明性的而非限制性的,并且本发明不限于这里给出的细节,而是可以在由此发布的任何权利要求的范围和等同物内进行修改。本文引用的所有出版物和专利通过引用整体并入。

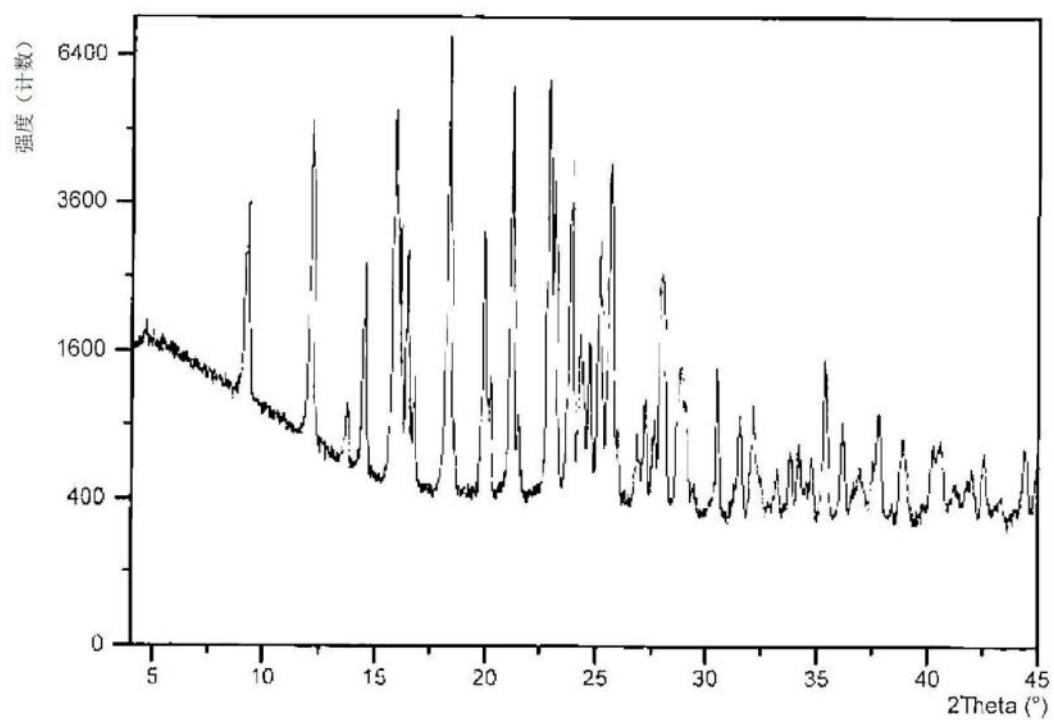


图1

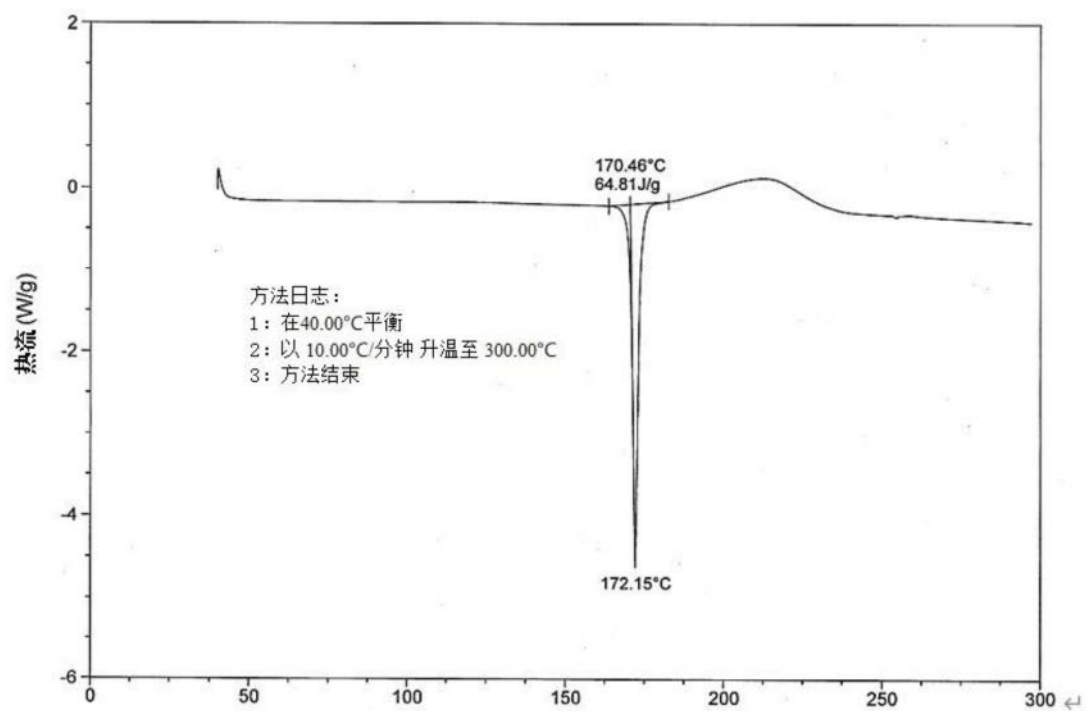


图2

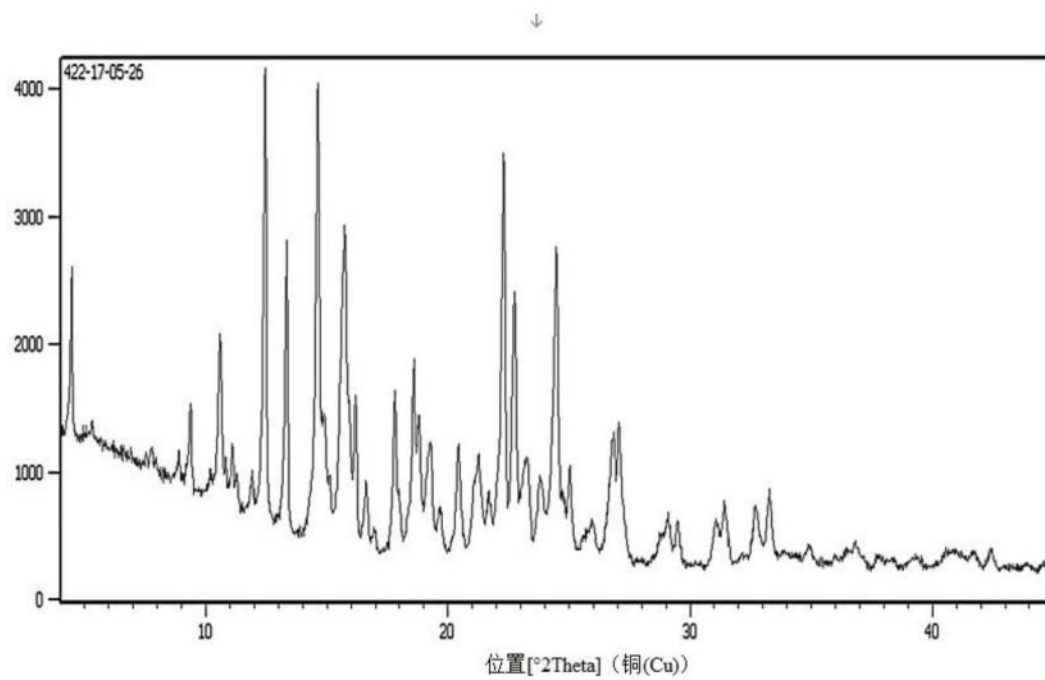


图3

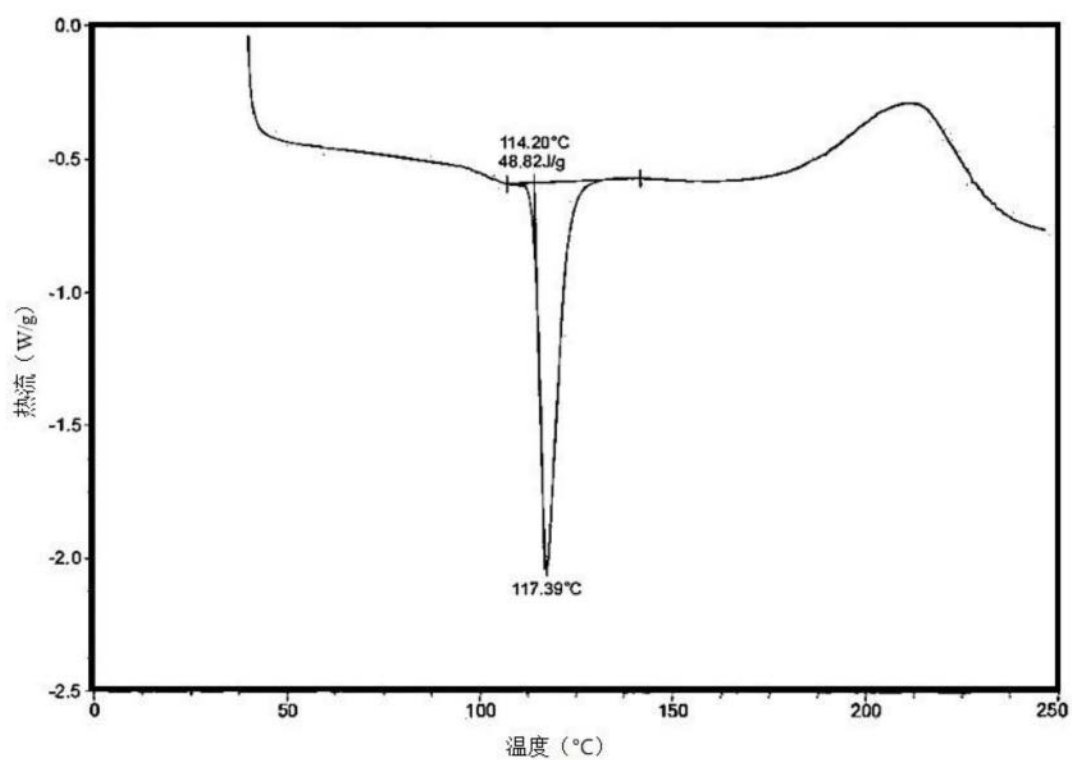


图4