(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119343350 A
(43)申请公布日 2025.01.21

(21)申请号 202280077001.9

(22)申请日 2022.09.23

(30)优先权数据
63/247,774 2021.09.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/044475 2022.09.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/049312 EN 2023.03.30

(71)申请人 医睿世康药业研发公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 F·布拉特 A·R·迈尔
N·图菲力 J-M·韦尼耶

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 491/056(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

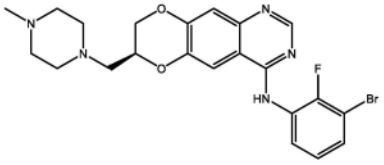
权利要求书4页 说明书35页 附图6页

(54)发明名称

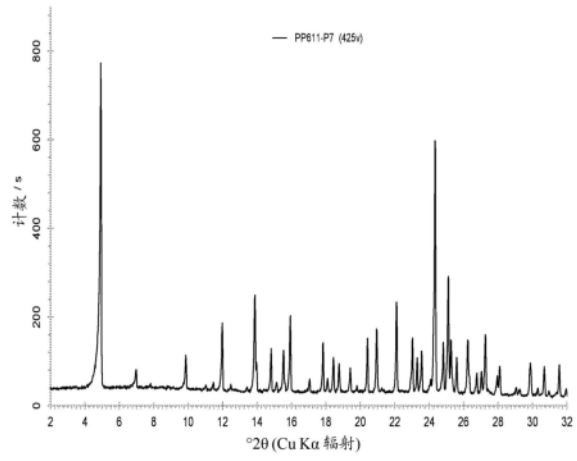
EGFR抑制剂多晶型形式

(57)摘要

本文公开了(S)-N-(3-溴-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂苎并[2,3-g]喹唑啉-4-胺的多晶型形式。

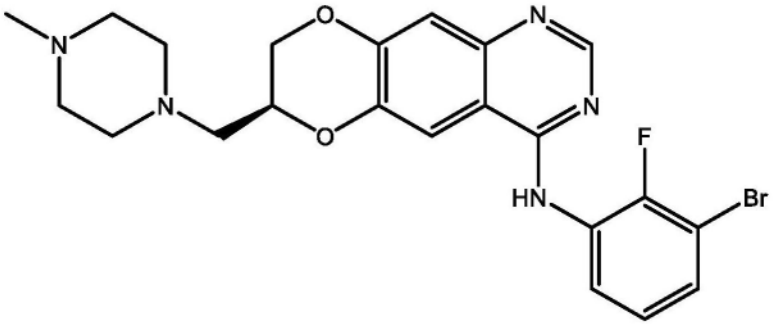


化合物(I)。



CN 119343350 A

1.一种化合物(I)游离碱的多晶型物,其具有以下结构:



化合物(I);

其中所述多晶型物为:

(1)形式A,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约13.9±0.2、约22.1±0.2和约25.1±0.2的特征峰;

(2)形式B,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.8±0.2、约9.8±0.2、约13.8±0.2、约14.7±0.2、约17.7±0.2、约20.2±0.2、约24.1±0.2、约24.6±0.2和约25.1±0.2的特征峰;

(3)形式C,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约22.9±0.2、约23.2±0.2、约23.7±0.2和约24.3±0.2的特征峰;或

(4)形式D,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约约15.6±0.2、约16.9±0.2、约19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2和约26.0±0.2的特征峰。

2.如权利要求1所述的多晶型物,其中所述多晶型物为形式A,并且形式A的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约12.0±0.2、约13.9±0.2、约14.8±0.2、约15.5±0.2、约15.9±0.2、约17.8±0.2、约20.4±0.2、约21.0±0.2、约22.1±0.2、约23.0±0.2、约23.6±0.2、约24.3±0.2、约24.8±0.2、约25.1±0.2、约26.3±0.2和约27.3±0.2的特征峰。

3.如权利要求1所述的多晶型物,其中所述多晶型物为形式C,并且形式C的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约9.8±0.2、约12.1±0.2、约14.4±0.2、14.7±0.2、约20.2±0.2、约23.2±0.2、约23.7±0.2、24.3±0.2、约24.6±0.2和约26.1±0.2的特征峰。

4.如权利要求1所述的多晶型物,其中所述多晶型物为形式D,并且形式D的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约15.2±0.2、约15.6±0.2、约16.9±0.2、约19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2和约26.0±0.2的特征峰。

5.如权利要求1所述的多晶型物,其中所述多晶型物为形式D,并且形式D的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约10.2±0.2、约13.5±0.2、约15.2±0.2、约15.6±0.2、约15.9±0.2、约16.9±0.2、19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2、约23.3±0.2、约24.3±0.2、约24.7±0.2、约24.9±0.2、约26.0±0.2、约27.9±0.2和约29.6±0.2的特征峰。

6.如权利要求1所述的多晶型物,其中所述多晶型物为具有约153℃的熔点的形式D。

7.一种形成根据权利要求1或2所述的化合物(I)的形式A多晶型物的方法,所述方法包

括以下项中的一项：

(a)在异丙醇:水(1:1)中结晶无定形化合物(I),并平衡所结晶的无定形化合物(I)；

(b)在乙腈:水(9:1)中悬浮平衡形式D;或

(c)在水饱和的TBME中悬浮平衡无定形化合物(I)。

8.一种形成根据权利要求1所述的化合物(I)的形式B多晶型物的方法,所述方法包括以下项中的一项：

(a)在水:乙醇(2:1)中悬浮平衡无定形化合物(I);或

(b)在水中悬浮平衡形式D。

9.一种形成根据权利要求1或3所述的化合物(I)的形式C多晶型物的方法,所述方法包括从乙腈:水5.5:2中的溶液中重结晶化合物(I),随后在5℃下平衡。

10.一种形成根据权利要求1或4至6中任一项所述的化合物(I)的形式D多晶型物的方法,所述方法包括在非水性溶剂体系中结晶无定形化合物(I),并通过浆化、引晶、平衡、悬浮平衡或它们的组合将无定形化合物(I)转化为形式D。

11.如权利要求10所述的方法,所述方法包括以下项中的一项：

(a)在乙酸乙酯中浆化；

(b)在乙酸乙酯中用形式D引晶；

(c)在乙腈中浆化；

(d)在乙酸异丙酯:环已烷(1:2)中悬浮平衡；

(e)在甲基乙基酮(MEK):二异丙基醚中悬浮平衡；

(f)在甲基乙基酮(MEK):对二甲苯(1:2)中悬浮平衡并部分蒸发溶剂；

(g)在甲基THF:甲基环已烷(1:2)中平衡；

(h)在乙酸异丙酯:庚烷(2:3)中平衡；

(i)在乙酸异丙酯:庚烷(1:1)中平衡；

(j)在乙酸正丁酯:庚烷(5:2)中悬浮平衡；

(k)在TBME中悬浮平衡,用形式D引晶；

(l)在庚烷:MIBK(4:1)中悬浮平衡；

(m)在甲醇:甲基环已烷(1:4)中悬浮平衡；

(n)在三甲胺中悬浮平衡;或

(o)在二异丙基醚中悬浮平衡。

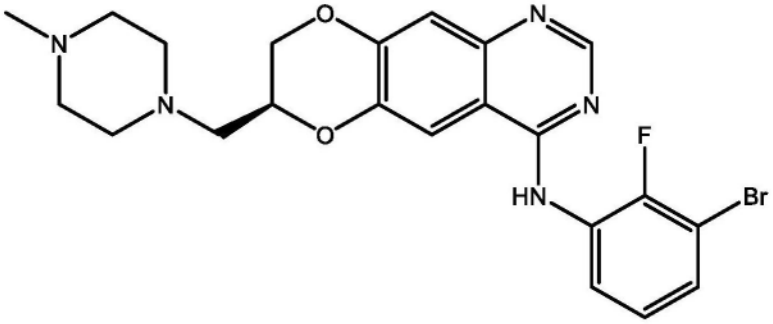
12.一种形成根据权利要求1或4至6中任一项所述的化合物(I)的形式D多晶型物的方法,所述方法包括蒸发化合物(I)在以下项中的一项中的溶液：

(a)丙酮:庚烷(1:3)；

(b)乙酸正丁酯;或

(c)甲醇:二异丙基醚(1:12)。

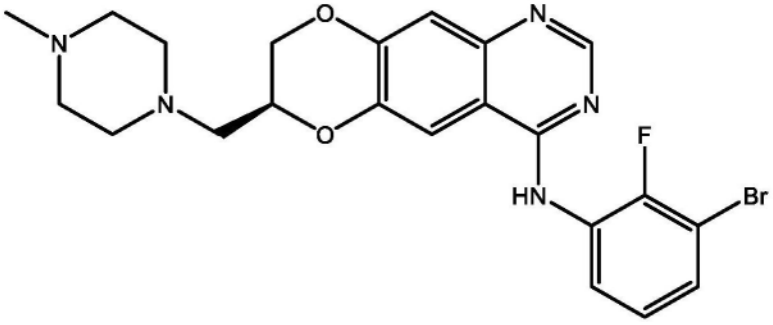
13.一种纯化化合物(I)的方法：



化合物(I),

所述方法包括制备多晶型形式A的晶体和分离所述多晶型形式A的晶体。

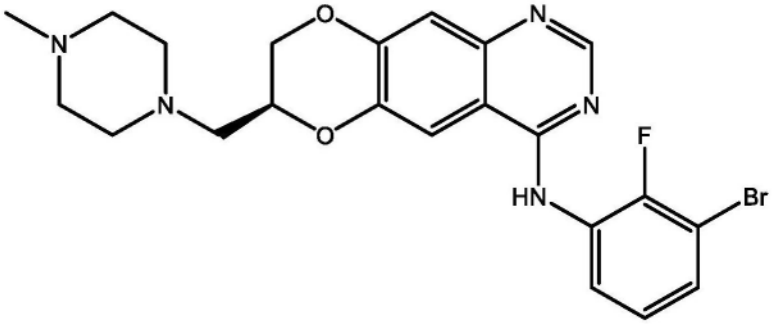
14.一种纯化化合物(I)的方法：



化合物(I),

所述方法包括制备多晶型形式B的晶体和分离所述多晶型形式B的晶体。

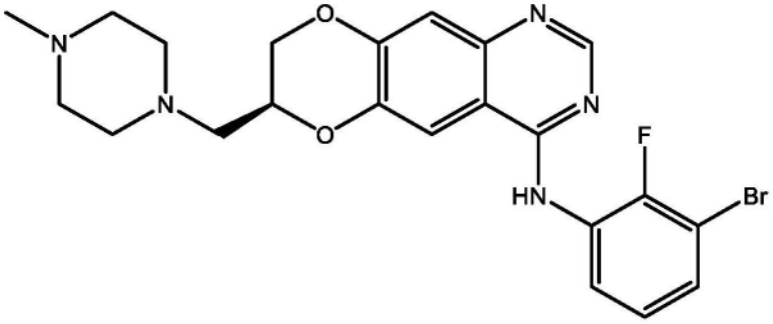
15.一种纯化化合物(I)的方法：



化合物(I),

所述方法包括制备多晶型形式C的晶体和分离所述多晶型形式C的晶体。

16.一种纯化化合物(I)的方法：



化合物(I),

所述方法包括制备多晶型形式D的晶体和分离所述多晶型形式D的晶体。

17.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至6中任一项所述的化合物(I)的多晶型形式以及药学上可接受的赋形剂。

18.一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至6中任一项所述的化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D。

19.如权利要求18所述的方法,其中所述癌症的特征在于异常的EGFR表达。

20.如权利要求18或19所述的方法,其中所述癌症是脑癌。

21.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D在制造用于治疗患有癌症的受试者的药物中的用途。

22.如权利要求21所述的用途,其中所述癌症的特征在于异常的EGFR表达。

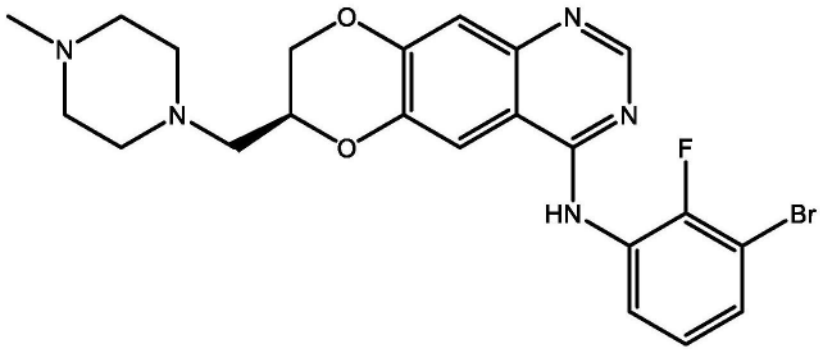
23.如权利要求21或22所述的用途,其中所述癌症是脑癌。

EGFR抑制剂多晶型形式

背景技术

[0001] 胶质母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤;GBM)占成人原发性恶性脑肿瘤的大部分。表皮生长因子受体(EGFR)基因的扩增和突变是GBM中遇到的标志性遗传异常(Sugawa等人(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.87:8602-8606;Ekstrand等人(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.89:4309-4313)。靶向EGFR或其突变组成型活性形式AEGFR的一系列潜在疗法(包括酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、单克隆抗体、疫苗和基于RNA的药剂)目前正在开发中或处于治疗GBM的临床试验中。然而,到目前为止,它们在临床中的功效已经受到先前和获得性药物抗性的限制(Taylor等人(2012)Curr.Cancer Drug Targets.12:197-209)。主要限制是目前的疗法诸如埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼和阿法替尼是差的脑穿透剂(Razier等人(2010)Neuro-Oncology 12:95-103;Reardon等人(2015)Neuro-Oncology 17:430-439;Thiessen等人(2010)Cancer Chemother.Pharmacol.65:353-361)。

[0002] 国际公布号WO 2020/190765公开了(S)-N-(3-溴-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂芑并[2,3-g]喹唑啉-4-胺(“化合物(I)”):

[0003] 

[0004] 化合物(I)

[0005] 其表现出良好的EGFR抑制活性和脑穿透能力两者。然而,在本公开中没有鉴定出多晶型形式。

[0006] 在活性药物成分(API)的药物开发期间,API或其盐的物理形式可以影响配制物中候选药物的物理特性。许多活性药物成分可能以多于一种多晶型形式存在。此外,优选的形式也可以作为游离碱、游离酸或药学上可接受的盐存在。因此,鉴定用于制造的药学上可接受的盐形式以及游离碱或游离酸形式代表了开发候选药物的重要步骤。

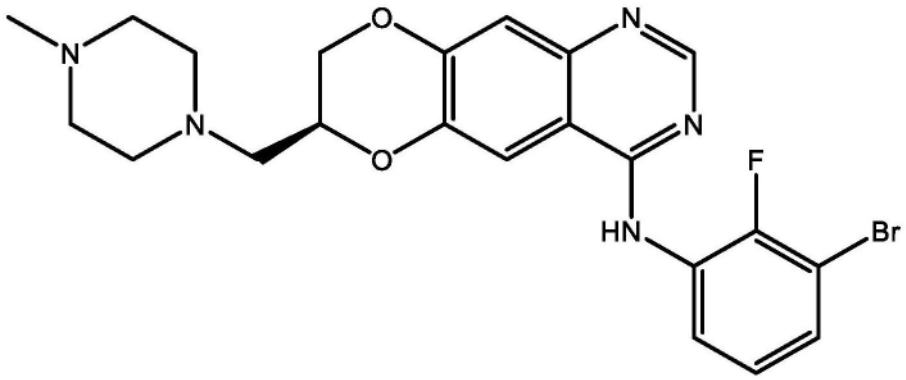
[0007] 在决定或鉴定优选的固体形式中,优选的固体形式通常是具有不可预测的物理特性的固体形式。特定的固体形式(结晶,半固体)可能是优选的,因为其容易制备、稳定性等。在另一个方面,不同的结晶固体由于更大的溶解度和/或更佳的药代动力学可能是优选的。因此,虽然活性成分的药学上可接受的盐可以提供增加的溶解度或增加的溶解性,但开发特定的药物形式(诸如结晶固体)可能是获得临床药物配制物所必需的。

发明内容

[0008] 本申请涉及(S)-N-(3-溴-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7,8-二氢-

[1,4]二氧杂苎并[2,3-g]喹唑啉-4-胺的多晶型物。

[0009] 在一个方面,本文的实施方案涉及化合物(I)的多晶型形式:

[0010] 

[0011] 化合物(I)。

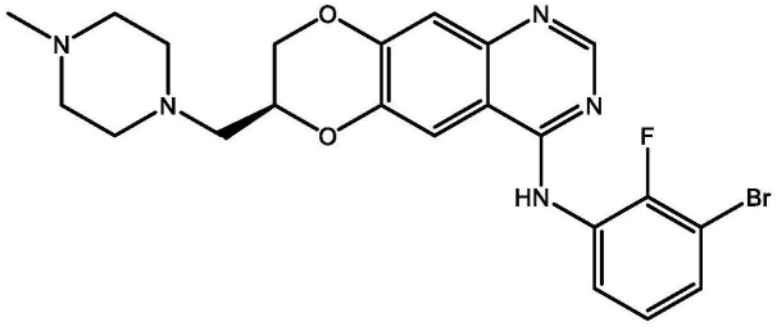
[0012] 在一个实施方案中,化合物(I)的多晶型形式为形式A,并且其X射线粉末衍射图具有以约4.9±0.2、约13.9±0.2、约22.1±0.2和约25.1±0.2的°2θ值表示的特征峰。

[0013] 在一个实施方案中,化合物(I)的多晶型形式为形式B,并且其X射线粉末衍射图具有以约4.8±0.2、约9.8±0.2、约13.8±0.2、约14.7±0.2、约17.7±0.2、约20.2±0.2、约24.1±0.2、约24.6±0.2和约25.1±0.2的°2θ值表示的特征峰。

[0014] 在一个实施方案中,化合物(I)的多晶型形式为形式C,并且其X射线粉末衍射图具有以约4.9±0.2、约22.9±0.2、约23.2±0.2、约23.7±0.2和约24.3±0.2的°2θ值表示的特征峰。

[0015] 在一个实施方案中,化合物(I)的多晶型形式为形式D,并且其X射线粉末衍射图具有以约15.6±0.2、约16.9±0.2、约19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2和约26.0±0.2的°2θ值表示的特征峰。

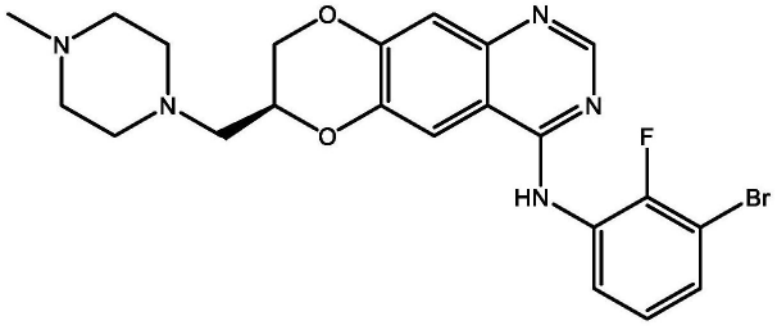
[0016] 在一个方面,本文的实施方案涉及纯化化合物(I)的方法:

[0017] 

化合物(I),

[0018] 所述方法包括制备多晶型形式A的晶体和分离所述多晶型形式A的晶体。

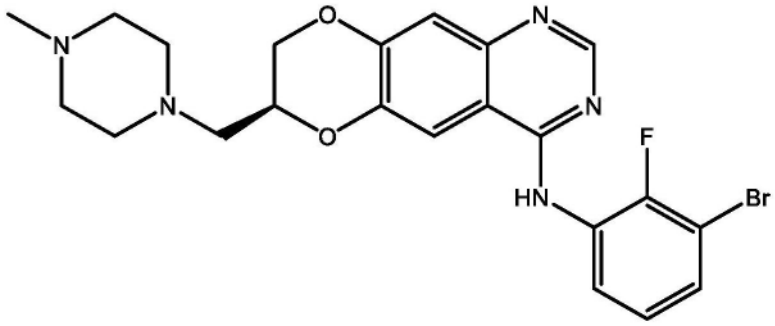
[0019] 在一个方面,本文的实施方案涉及纯化化合物(I)的方法:

[0020] 

化合物(I),

[0021] 所述方法包括制备多晶型形式B的晶体和分离所述多晶型形式B的晶体。

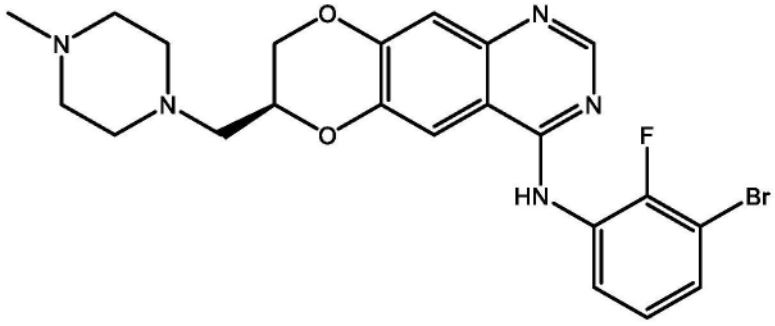
[0022] 在一个方面,本文的实施方案涉及纯化化合物(I)的方法:

[0023] 

化合物(I),

[0024] 所述方法包括制备多晶型形式C的晶体和分离所述多晶型形式C的晶体。

[0025] 在一个方面,本文的实施方案涉及纯化化合物(I)的方法:

[0026] 

[0027] 化合物(I),

[0028] 所述方法包括制备多晶型形式D的晶体和分离所述多晶型形式D的晶体。

[0029] 在一个方面,本文的实施方案涉及药物组合物,所述药物组合物包含化合物(I)的多晶型形式以及药学上可接受的赋形剂。

[0030] 在一个方面,本文的实施方案涉及治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D。

[0031] 在一个方面,本文的实施方案涉及化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D在制造用于治疗患有癌症的受试者的药物中的用途。

附图说明

[0032] 图1显示了化合物(I)的结晶形式A的粉末X射线衍射(PXRD)图谱。

[0033] 图2显示了化合物(I)的结晶形式B的粉末X射线衍射(PXRD)图谱。

[0034] 图3显示了化合物(I)的结晶形式C的粉末X射线衍射(PXRD)图谱。

[0035] 图4a显示了化合物(I)的结晶形式D的粉末X射线衍射(PXRD)图谱。

[0036] 图4b显示了化合物(I)的结晶形式D的傅立叶变换-拉曼光谱。

具体实施方式

[0037] 本申请涉及(S)-N-(3-溴-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂芑并[2,3-g]喹唑啉-4-胺的多晶型物。

[0038] 通过结合形成本公开的一部分的附图和实施例参考以下具体实施方式,可以更容易地理解本公开。应当理解,所公开的实施方案不限于本文所描述和/或所示出的特定设备、方法、应用、条件或参数,并且本文所用的术语仅用于通过示例的方式描述特定实施方案的目的,而不旨在限制所公开的实施方案。此外,除非上下文另外清楚地指出,否则如在说明书(包括所附权利要求)中所用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数,并且对特定数值的引用至少包括该特定值。

[0039] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有(having)”、“具有(has)”、“可以”、“含有”及其变型旨在是开放式过渡短语、术语或词语,其需要存在所指定的成分/步骤并且允许存在其他成分/步骤。然而,这种描述也应解释为将组合物或方法描述为“由所列举的化合物组成”和“基本上由所列举的化合物组成”,其允许仅存在所指定的化合物以及任何药学上的载体,并且排除其他化合物。

[0040] 定义

[0041] 如本文所用并且除非有相反的说明,下列术语和短语具有下文所述的含义。

[0042] 如本文所用,术语“多晶型物”是指化合物的晶体形式。术语“多晶型物”和“晶体形式”或“形式”后跟字母标识符可互换使用。此类晶体形式尤其可以通过X射线衍射图来鉴定。

[0043] 如本文所用,当用于提及形成化合物的多晶型物的条件时,“平衡”是指导致热力学平衡的物理过程。

[0044] 如本文所用,当用于提及形成化合物的多晶型物的条件时,“悬浮平衡”是指导致悬浮液中的热力学平衡的物理过程,所述悬浮液通常为固体颗粒/材料分散于液体中。

[0045] 如本文所用,当用于提及形成化合物的多晶型物的条件时,“浆化”是指通过用合适的搅拌装置搅拌悬浮液而导致悬浮液中的热力学平衡的物理过程,所述悬浮液通常为固体颗粒/材料分散于液体中。

[0046] 如本文所用,“引晶”是指使用少量现有的晶体形式以辅助从所关注化合物的溶液或悬浮液中结晶出更多该形式的过程。

[0047] 除非另有指示,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在所公开的实施方案的范围内。C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体也可以存在于化合物中,并且所有此类稳定异构体都涵盖在本公开中。描述了本公开化合物的顺式和反式(或E-和Z-)几何异构体,并且可以将它们分离为异构体的混合物或分离为单独的异构体

形式。

[0048] 术语“立体异构体”是指它们的原子在空间中的排列不同的、具有相同构成的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指彼此为镜像并且不可重叠的一对分子种类中的一个分子种类。术语“非对映异构体”是指不为镜像的立体异构体。

[0049] 符号“R”和“S”表示在手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述符“R”和“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的原子构型,并且旨在如在文献(IUPAC Recommendations 1996,Pure and Applied Chemistry,68:2193-2222(1996))中所定义来使用。

[0050] 本公开的化合物、其游离形式和盐可以以多种互变异构形式存在,其中氢原子被置换到分子的其他部分,并且在分子的原子之间的化学键因此重排。应当理解,所有互变异构形式,只要它们可以存在,都包括在所公开的实施方案中。

[0051] 本文公开的所有范围包括所陈述的端点并且可独立地组合(例如,“100mg至200mg”的范围包括端点100mg和200mg以及所有中间值)。本文公开的范围的端点和任何值不限于精确的范围或值;它们足够不精确以包括接近这些范围和/或值的值。

[0052] 术语“API”是指活性药物成分。如本文所用,API是指“化合物(I)”或(S)-N-(3-溴-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂芑并[2,3-g]喹唑啉-4-胺。

[0053] 如本文所用,术语“物理稳定的”意指特定游离碱或盐形式在经受指定条件(例如,室温环境湿度或40℃/75%相对湿度)持续指定时间段(例如,1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)时不变成一种或多种不同的物理形式(例如,如通过XRPD、DSC等所测量的不同固体形式)。在一些实施方案中,当经受指定条件时,化合物的形式的小于25%变成一种或多种不同的物理形式。在一些实施方案中,当经受指定条件时,特定化合物的形式的小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约1%、小于约0.5%变成该特定化合物的一种或多种不同的物理形式。在一些实施方案中,没有可检测量的化合物特定形式变成所述化合物的一种或多种不同的物理形式。

[0054] 如本文所用,术语“化学稳定的”意指特定化合物的化学结构在经受指定条件(例如,室温环境湿度或40℃/75%相对湿度)持续指定时间段(例如,1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)时不变成另一种化合物(例如,分解)。在一些实施方案中,当经受指定条件时,特定化合物的形式的小于25%变成一种或多种其他化合物。在一些实施方案中,当经受指定条件时,特定化合物的形式的小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约1%、小于约0.5%变成该一种或多种其他化合物。在一些实施方案中,没有可检测量的特定化合物的形式变成该特定化合物的一种或多种不同的物理形式。

[0055] 当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应理解特定值形成另一个实施方案。如本文所用,“约X”(其中X为数值)优选地是指所述值的±10%,包括端值。例如,短语“约8”是指7.2至8.8的值,包括端值;作为另一个实例,短语“约8%”是指7.2%至8.8%的值,包括端值。当存在时,所有范围是包括性的和可组合的。

[0056] “固体形式”是指化学化合物的多晶型形式。固体形式可以作为结晶固体或无定形固体存在。

[0057] “盐酸盐”是指其中质子离子键合到化合物上的最碱性位点(例如,氮原子)并且氯离子为抗衡阴离子的结构。

[0058] 如果在所描绘的结构与给予该结构的名称之间存在差异,则以所描绘的结构为准。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学未用例如粗体或虚线指示,则结构或结构的一部分应解释为涵盖其所有立体异构体。然而,在一些情况下,在存在多于一个手性中心的情况下,结构和名称可以表示为单一对映异构体以帮助描述相对立体化学。有机合成领域的技术人员将知道化合物是否由用于制备它们的方法制备成单一对映异构体。

[0059] 在本说明书中,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移的互相转化,诸如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体(Valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组的互相转化。

[0060] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指改善或根除疾病或与疾病相关的症状。在实施方案中,此类术语是指由向患有疾病的患者施用一种或多种预防剂或治疗剂引起的使这种疾病的扩散或恶化最小化。在本公开的上下文中,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”还指:

[0061] (i)预防所述疾病或疾患在哺乳动物中发生,特别是当这种哺乳动物易患所述疾患但尚未被诊断为患有所述疾患时;

[0062] (ii)抑制所述疾病或疾患,即阻止其发展;

[0063] (iii)缓解所述疾病或疾患,即引起所述疾病或疾患消退;或

[0064] (iv)减轻由所述疾病或疾患引起的症状,即缓解疼痛而不解决潜在的疾病或疾患。如本文所用,术语“疾病”和“疾患”可以互换使用或者可以不同,因为特定疾病或疾患可能不具有已知的病原体(使得尚未得出病因学)并且因此尚未将其识别为疾病,而是仅识别为不希望的疾患或综合征,其中临床医师已经鉴别出或多或少特定的一组症状。

[0065] 术语“有效量”是指足以在疾病的治疗或预防中提供治疗或预防益处或足以延迟或最小化与疾病相关的症状的化合物或其他活性成分的量。此外,关于化合物的治疗有效量意指在疾病的治疗或预防中提供治疗益处的单独的或与其他疗法组合的治疗剂的量。与化合物结合使用,所述术语可以涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病的症状或病因、或增强治疗功效或与另一种治疗剂的协同作用的量。

[0066] “患者”或“受试者”包括动物,诸如人、牛、马、绵羊、羔羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。动物可以是哺乳动物,诸如非灵长类动物和灵长类动物(例如,猴和人类)。在一个实施方案中,患者是人类,诸如人类婴儿、儿童、青少年或成人。

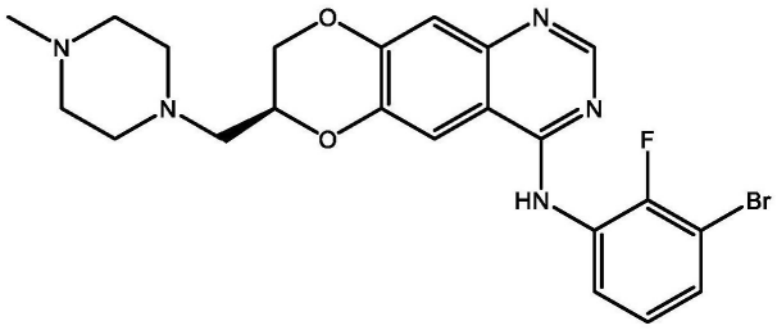
[0067] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或载体,诸如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料,它们参与携带或运输在所公开的实施方案内有用的化合物的盐或携带或运输至受试者使得其所述化合物可以执行其预期功能。每种载体必须是“可接受的”,意思是与配制物的其他成分(包括在公开的实施方案中有用的盐)相容,并且对受试者无害。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉

和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;多元醇,诸如丙三醇、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物配制物中采用的其他无毒相容物质。

[0068] 适当的配制物取决于所选择的施用途径。关于用于本文所述的药物组合物的合适的赋形剂的另外细节可以在以下文献中找到:例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第I卷和第II卷,第二十二版,Loyd V.Allen,Jr.编辑(Philadelphia,PA:Pharmaceutical Press,2012);Excipient Development for Pharmaceutical,Biotechnology,and Drug Delivery Systems,Ashok Katdare和Mahesh V.Chaubal编辑(Boca Raton,FL:CRC Press,2006);以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),所述文献出于此类公开以引用的方式并入本文。

[0069] 如本文所用,药物组合物是指如本文所述的化合物(I)的结晶固体多晶型形式与其他化学组分(诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。药物组合物促进将化合物施用于生物体。

[0070] 在实施方案中,提供了具有以下结构的化合物(I)游离碱的多晶型物:

[0071] 

化合物(I);

[0072] 其中所述多晶型物为:

[0073] (1)形式A,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约13.9±0.2、约22.1±0.2和约25.1±0.2的特征峰;在实施方案中,形式A由前述峰中的2个、3个或4个峰表征;

[0074] (2)形式B,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.8±0.2、约9.8±0.2、约13.8±0.2、约14.7±0.2、约17.7±0.2、约20.2±0.2、约24.1±0.2、约24.6±0.2和约25.1±0.2的特征峰;在实施方案中,形式B由前述峰中的2个、3个、4个、5个至全部峰表征;

[0075] (3)形式C,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约22.9±0.2、约23.2±0.2、约23.7±0.2和约24.3±0.2的特征峰;在实施方案中,形式C由前述峰中的2个、3个、4个或5个峰表征;或

[0076] (4)形式D,其X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约15.6±0.2、约16.9±0.2、约19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2和约26.0±0.2的特征峰;在实施方案中,形式B由前

述峰中的2个、3个、4个、5个至全部峰表征。

[0077] 在实施方案中,多晶型物为形式A,并且形式A的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约12.0±0.2、约13.9±0.2、约14.8±0.2、约15.5±0.2、约15.9±0.2、约17.8±0.2、约20.4±0.2、约21.0±0.2、约22.1±0.2、约23.0±0.2、约23.6±0.2、约24.3±0.2、约24.8±0.2、约25.1±0.2、约26.3±0.2和约27.3±0.2的特征峰。

[0078] 在实施方案中,多晶型物为形式C,并且形式C的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约4.9±0.2、约9.8±0.2、约12.1±0.2、约14.4±0.2、14.7±0.2、约20.2±0.2、约23.2±0.2、约23.7±0.2、24.3±0.2、约24.6±0.2和约26.1±0.2的特征峰。

[0079] 在实施方案中,多晶型物为形式D,并且形式D的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约15.2±0.2、约15.6±0.2、约16.9±0.2、约19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2和约26.0±0.2的特征峰。

[0080] 在实施方案中,多晶型物为形式D,并且形式D的X射线衍射图具有特征在于°2θ值为约10.2±0.2、约13.5±0.2、约15.2±0.2、约15.6±0.2、约15.9±0.2、约16.9±0.2、19.1±0.2、约19.5±0.2、约22.5±0.2、约23.3±0.2、约24.3±0.2、约24.7±0.2、约24.9±0.2、约26.0±0.2、约27.9±0.2和约29.6±0.2的特征峰。

[0081] 在实施方案中,多晶型物为具有约153℃的熔点的形式D。

[0082] 在实施方案中,多晶型物为形式A,如图1中所示并且具有表4中所提供的峰列表。在实施方案中,多晶型物为形式B,如图2a中所示并且具有表5中所提供的峰列表。在实施方案中,多晶型物为形式C,如图3中所示并且具有表6中所提供的峰列表。在实施方案中,多晶型物为形式D,如图4a中所示并且具有表8中所提供的峰列表。

[0083] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的多晶型物的方法,所述方法包括通过平衡、悬浮平衡、浆化、引晶、蒸发或它们的组合将无定形化合物(I)转化为多晶型形式。在实施方案中,形式A、形式B或形式C在水的存在下由无定形化合物(I)形成。在实施方案中,形式D在非水性溶剂体系中由无定形化合物(I)形成。

[0084] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的形式A多晶型物的方法,所述方法包括以下项中的一项:

[0085] (a)在异丙醇:水(1:1)中结晶无定形化合物(I),并平衡所结晶的无定形化合物(I);

[0086] (b)在乙腈:水(9:1)中悬浮平衡形式D;或

[0087] (c)在水饱和的TBME中悬浮平衡无定形化合物(I)。

[0088] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的形式B多晶型物的方法,所述方法包括以下项中的一项:

[0089] (a)在水:乙醇(2:1)中悬浮平衡无定形化合物(I);或

[0090] (b)在水中悬浮平衡形式D;

[0091] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的形式C多晶型物的方法,所述方法包括从乙腈:水5.5:2中的溶液中重结晶化合物(I),然后在5℃下平衡。

[0092] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的形式D多晶型物的方法,所述方法包括在非水性溶剂体系中结晶无定形化合物(I),并通过浆化、引晶、平衡、悬浮平衡或它们的组合将无定形化合物(I)转化为形式D。在实施方案中,此类方法采用以下项中的一项:

[0093] (a)在乙酸乙酯中浆化;

[0094] (b)在乙酸乙酯中用形式D引晶;

[0095] (c)在乙腈中浆化;

[0096] (d)在乙酸异丙酯:环己烷(1:2)中悬浮平衡;

[0097] (e)在甲基乙基酮(MEK):二异丙基醚中悬浮平衡;

[0098] (f)在甲基乙基酮(MEK):对二甲苯(1:2)中悬浮平衡并部分蒸发溶剂;

[0099] (g)在甲基THF:甲基环己烷(1:2)中平衡;

[0100] (h)在乙酸异丙酯:庚烷(2:3)中平衡;

[0101] (i)在乙酸异丙酯:庚烷(1:1)中平衡;

[0102] (j)在乙酸正丁酯:庚烷(5:2)中悬浮平衡;

[0103] (k)在TBME中悬浮平衡,用形式D引晶;

[0104] (l)在庚烷:MIBK(4:1)中悬浮平衡;

[0105] (m)在甲醇:甲基环己烷(1:4)中悬浮平衡;

[0106] (n)在三甲胺中悬浮平衡;或

[0107] (o)在二异丙基醚中悬浮平衡。

[0108] 在实施方案中,提供了形成化合物(I)的形式D多晶型物的方法,所述方法包括蒸发化合物(I)在以下项中的一项中的溶液:

[0109] (a)丙酮:庚烷(1:3);

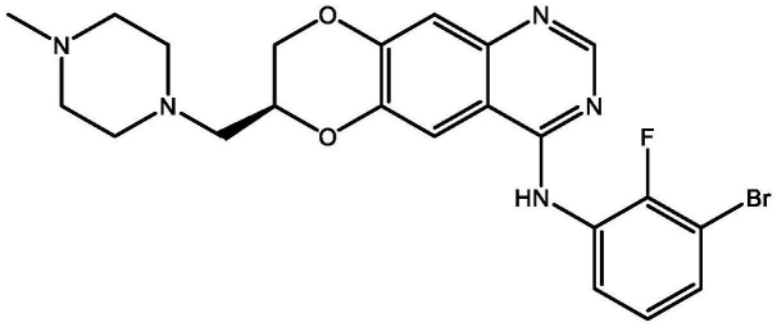
[0110] (b)乙酸正丁酯;或

[0111] (c)甲醇:二异丙基醚(1:12)。

[0112] 在实施方案中,用于形成化合物(I)的多晶型物的上述方法中的每一种可以控制或采用选自温度、搅拌/混合条件、冷却速率、处理时间、浓度和pH的一种或多种条件。

[0113] 在实施方案中,化合物(I)的每种多晶型形式A、B、C和D以及无定形形式可以通过改变在制备具体所需多晶型形式中所述的那些的条件而互相转化为彼此。在一些此类实施方案中,互相转化可以通过无定形形式进行。例如,在实施方案中,形式A可以通过将形式A转化为无定形形式,然后从无定形形式转化为形式D而转化为形式D。因此,如在以下实施例中所指示,可以对形式A进行干燥至重新形成化合物(I)的无定形形式的点,随后调理以制备形式D。类似地,形式B可以转化为无定形形式,由此转化为形式D。同样,形式C可以转化为无定形形式,由此转化为形式D。如下文进一步所指示,使用形式A、B和C产生高度结晶固体的能力可以有助于化合物(I)的纯化。因此,本文下面所述的纯化方法可以利用多晶型形式及其无定形形式的灵巧互相转化。在一些实施方案中,形式A、B和C中的每一种可以通过在用于制备形式D的条件下平衡而直接转化为形式D。因此,这种互相转化不需要通过无定形形式。

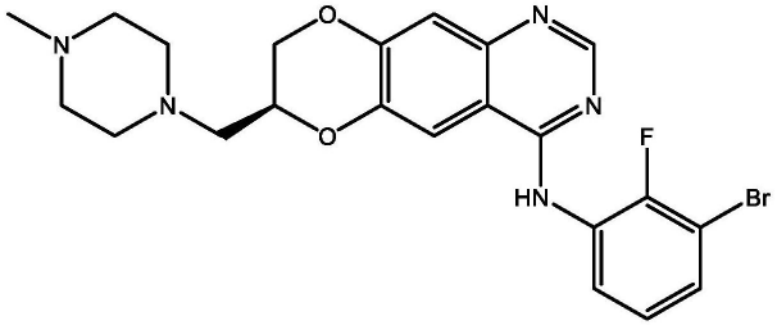
[0114] 如本文下面实施例中所公开,化合物(I)的多晶型形式具有高结晶度。因此,多晶型形式特别适合于帮助化合物(I)的纯化。在实施方案中,纯化化合物(I)的方法包括根据本文所公开的任何方法制备化合物(I)的多晶型物和分离多晶型物的晶体。在实施方案中,提供了纯化化合物(I)的方法:

[0115] 

化合物(I),

[0116] 所述方法包括制备多晶型形式A的晶体和分离所述多晶型形式A的晶体。

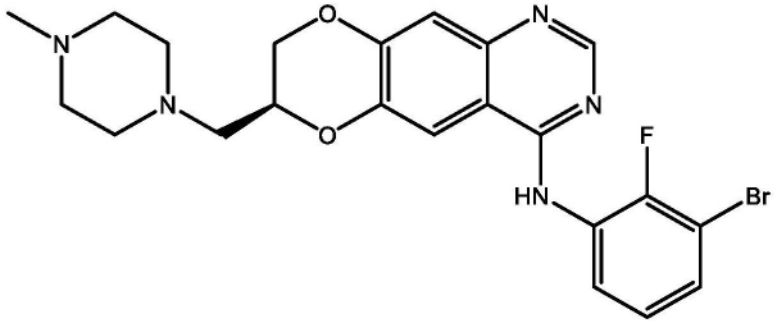
[0117] 在实施方案中,提供了纯化化合物(I)的方法:

[0118] 

化合物(I),

[0119] 所述方法包括制备多晶型形式B的晶体和分离所述多晶型形式B的晶体。

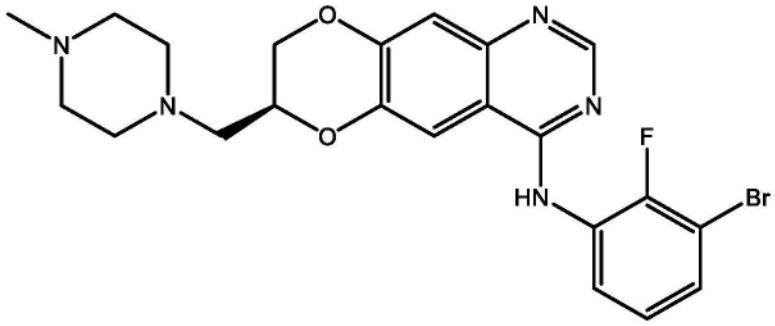
[0120] 在实施方案中,提供了纯化化合物(I)的方法:

[0121] 

化合物(I),

[0122] 所述方法包括制备多晶型形式C的晶体和分离所述多晶型形式C的晶体。

[0123] 在实施方案中,提供了纯化化合物(I)的方法:

[0124] 

[0125] 化合物(I),

[0126] 所述方法包括制备多晶型形式D的晶体和分离所述多晶型形式D的晶体。

[0127] 在实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含如本文所公开的化合物(I)的多晶型形式以及药学上可接受的赋形剂。

[0128] 本公开的药物组合物和方法可以用于治疗有需要的个体。在实施方案中,个体是哺乳动物诸如人或非人哺乳动物。当施用于动物诸如人时,组合物或化合物优选地作为包含例如化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域熟知的,并且包括例如水溶液诸如水或生理缓冲盐水或其他溶剂或媒介物诸如二醇、甘油、油诸如橄榄油、或可注射的有机酯。在优选的实施方案中,当此类药物组合物用于人类施用时,特别是用于侵入性施用途径(即,绕过通过上皮屏障的转运或扩散的途径(诸如注射或植入))时,水溶液是无热原的或基本上无热原的。可以选择赋形剂,例如,以实现药剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是剂量单位形式,诸如片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、颗粒、用于重构的亲液物、粉末、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等。组合物还可以存在于经皮递送系统中,例如皮肤贴剂。组合物还可以存在于适合于局部施用的溶液中,诸如洗剂、霜剂或软膏剂。

[0129] 药学上可接受的载体可以含有生理上可接受的药剂,其作用是例如稳定、增加溶解度或增加化合物的吸收。这些生理上可接受的药剂包括例如碳水化合物,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质;或其他稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理上可接受的药剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其他聚合物基质,向其中可以掺入例如化合物。例如,包含磷脂或其他脂质的脂质体是无毒的、生理上可接受和可代谢的载体,其制备和施用相对简单。

[0130] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0131] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在与配制物的其他成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(!)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉

籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如丙三醇、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原的水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物配制物中采用的其他无毒相容物质。

[0132] 药物组合物(制剂)可以通过多种施用途径中的任一种施用于受试者,所述施用途径包括例如口服(例如,作为水性或非水性溶液或悬浮液的灌药、片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于施用于舌的糊剂);通过口腔粘膜吸收(例如,舌下);皮下;经皮(例如作为施用于皮肤的贴剂);以及局部施用(例如,作为霜剂、软膏剂或喷雾剂施用于皮肤)。还可以将化合物配制用于吸入。在实施方案中,化合物可以简单地溶解或悬浮于无菌水中。适当的施用途径和适合于所述施用途径的组合物的细节可以在例如美国专利号6,1 10,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中所引用的专利中找到。

[0133] 制剂可方便地以单位剂型存在并且可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主、特定施用模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,在100%中,该量为在活性成分的约1%至约99%、优选地约5%至约70%、最优选地约10%至约30%的范围内。

[0134] 制备这些配制物或组合物的方法包括使活性化合物诸如化合物与载体和任选地一种或多种辅助成分结合的步骤。一般来说,通过将本公开的化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如果有必要,使产物成形来制备配制物。

[0135] 适合用于口服施用的本文所公开的多晶型化合物的配制物可以是胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、亲液物、粉末、颗粒的形式,或作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酏剂或糖浆,或作为软锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等,它们各自含有预定量的本公开的化合物作为活性成分。组合物或化合物还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0136] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任一种混合:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)润湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物;(50)络合剂,诸如改性和未改性的环糊精;和(11)着色剂。在胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。在使用赋形剂诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可以采用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0137] 可以任选地与一种或多种辅助成分通过压制或模制来制备片剂。压制片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0138] 药物组合物的片剂和其他固体剂型,诸如糖衣丸、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可以任选地刻痕或制备有包衣和壳,诸如肠溶包衣和药物配制领域中所熟知的其他包衣。它们还可以使用例如按不同比例以提供所需的释放曲线的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体来配制以便提供其中的活性成分的缓慢或控制释放。它们可以通过例如经细菌截留过滤器过滤或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在临用前溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物还可以任选地含有遮光剂,并且可以是这样的组合物,它们仅在或优先在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。如果适当的话,活性成分还可以是具有一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。

[0139] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的亲液物、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。

[0140] 除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0141] 除了活性化合物以外,悬浮液可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶以及它们的混合物。

[0142] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0143] 除了活性化合物以外,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶剂可以含有赋形剂、诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或它们的混合物。

[0144] 除了活性化合物以外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规推进剂(诸如氯代氟代烃)和挥发性未取代的烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0145] 经皮贴剂具有向身体提供本公开的化合物的控制递送的附加优点。此类剂型可以通过将活性化合物溶解或分散于适当介质中来制备。吸收增强剂也可以用于增加化合物穿过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0146] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外地施用”意指除了肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、

心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。适合用于肠胃外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或可在临用前重构为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末的组合,所述水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液或所述无菌粉末可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制物与预期接受者的血液等渗的溶质、或悬浮剂或增稠剂。

[0147] 可以用于药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)。例如,通过使用包衣材料诸如卵磷脂,通过在分散液的情况下保持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。

[0148] 这些组合物还可以含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等,可以确保防止微生物的作用。还可能需要在组合物中包括等渗剂,诸如糖、氯化钠等。此外,可注射药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收的药剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0149] 在一些情况下,为了延长药物的作用,需要减缓药物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶出速率,而溶出速率又可能取决于晶体大小和结晶形式。可替代地,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来完成肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0150] 通过在生物可降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊化基质来制备可注射贮库形式(Injectabledepot form)。取决于药物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备贮库可注射配制物。

[0151] 为了用于本发明的方法中,活性化合物本身或作为含有例如0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体的组合的药物组合物来给予。

[0152] 引入的方法也可以由再充电或生物可降解装置提供。近年来,已经开发并在体内测试了各种缓慢释放聚合物装置用于控制递送药物(包括蛋白质生物药物)。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶)(包括生物可降解和不可降解聚合物,可用于形成植入物)可以用于在特定靶位点形成植入物以持续释放化合物。

[0153] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以便获得对于特定患者、组合物和施用模式可有效实现所需治疗反应而对患者无毒的活性成分的量。

[0154] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物或化合物的组合或其酯、盐或酰胺的活性;施用途径;施用时间;所使用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料;所治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0155] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出治疗有效量的所需药物组合物的处方。

[0156] 例如,医师或兽医可以以低于实现所需治疗效果所必需的水平开始药物组合物或化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直到实现所需效果。“治疗有效量”意指足以引起所需治

疗效果的化合物的浓度。通常应当理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可以包括但不限于患者疾患的严重程度;所治疗的病症;化合物的稳定性;以及如果需要,与化合物一起施用的另一类型的治疗剂。较大的总剂量可以通过多次施用药剂来递送。确定功效和剂量的方法对本领域技术人员来说是已知的(Isselbaeher等人(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,以引用的方式并入本文)。

[0157] 一般来说,在组合物和方法中使用的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量通常将取决于上述因素。

[0158] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以作为一个、二个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂型施用。在本公开的实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0159] 接受该治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人类;以及其他哺乳动物,诸如马、牛、猪、绵羊、猫和狗;家禽;和一般宠物。

[0160] 在实施方案中,本文所公开的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。

[0161] 在实施方案中,提供了治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用如本文所公开的化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D。在一些此类实施方案中,癌症的特征在于异常的EGFR表达。在一些此类实施方案中,癌症是脑癌。

[0162] 在实施方案中,提供了如本文所公开的化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D在制造用于治疗患有癌症的受试者的药物中的用途。在一些此类实施方案中,癌症的特征在于异常的EGFR表达。在一些此类实施方案中,癌症是脑癌。

[0163] 在实施方案中,提供了治疗患有与异常EGFR表达相关的癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用如本文所公开的化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D。在实施方案中,癌症是脑癌。

[0164] 在实施方案中,提供了化合物(I)的一种或多种多晶型形式A、B、C或D在制造用于治疗患有与异常EGFR表达相关的癌症的受试者的药物中的用途。在实施方案中,癌症是脑癌。

[0165] 在某些方面,本公开提供了抑制EGFR或AEGFR的方法,所述方法包括向受试者施用一定量的化合物(I)的多晶型形式,即形式A、B、C、D或它们的组合。

[0166] 在某些方面,本公开提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向需要癌症治疗的受试者施用一定量的如本文所公开的化合物(I)的多晶型物。在实施方案中,癌症是膀胱癌,骨癌,脑癌,乳腺癌,心脏癌,宫颈癌,结肠癌,结肠直肠癌,食管癌,纤维肉瘤,胃癌,胃肠癌,头、脊柱和颈癌,卡波西肉瘤,肾癌,白血病,肝癌,淋巴瘤,黑素瘤,多发性骨髓瘤,胰腺癌,阴茎癌,睾丸生殖细胞癌,胸腺瘤癌,胸腺癌,肺癌,卵巢癌或前列腺癌。在实施方案中,癌症是神经胶质瘤、星形细胞瘤或胶质母细胞瘤。在实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤。在实施方案中,癌症是多形性胶质母细胞瘤。在实施方案中,所述方法减少癌细胞增殖。

[0167] 在某些方面,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用葡萄糖代谢抑制剂和另外的药剂,其中所述葡萄糖代谢是本公开的化合物(I)的多

晶型物或其药学上可接受的盐,并且所述另外的药剂是细胞质p53稳定剂。在实施方案中,癌症是膀胱癌,骨癌,脑癌,乳腺癌,心脏癌,宫颈癌,结肠癌,结肠直肠癌,食管癌,纤维肉瘤,胃癌,胃肠癌,头、脊柱和颈癌,卡波西肉瘤,肾癌,白血病,肝癌,淋巴瘤,黑素瘤,多发性骨髓瘤,胰腺癌,阴茎癌,睾丸生殖细胞癌,胸腺瘤癌,胸腺癌,肺癌,卵巢癌或前列腺癌。在实施方案中,癌症是神经胶质瘤、星形细胞瘤或胶质母细胞瘤。在实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤。在实施方案中,癌症是多形性胶质母细胞瘤。在实施方案中,所述方法减少癌细胞增殖。在实施方案中,癌症是复发性或难治性的。在其他实施方案中,癌症是初次治疗的。

[0168] 在实施方案中,通过包括以下的方法确定受试者对葡萄糖代谢抑制剂敏感:

[0169] a.从受试者获得第一血液样品;

[0170] b.为受试者安排生酮饮食;

[0171] c.在安排生酮饮食一段时间之后从受试者获得第二血液样品;

[0172] d.测量在所述第一血液样品和所述第二血液样品中的葡萄糖水平;

[0173] e.将所述第二血液样品中的葡萄糖水平与所述第一血液样品中的葡萄糖水平进行比较;以及

[0174] f.如果所述第二血液样品中的葡萄糖水平与所述第一血液样品中的葡萄糖水平相比降低,则确定所述受试者敏感。

[0175] 在实施方案中,在第二血液样品与对照血液样品之间葡萄糖水平的降低为约或大于0.15mM。在实施方案中,在第二血液样品与对照血液样品之间葡萄糖水平的降低为约或大于0.20mM。在实施方案中,在第二血液样品与对照血液样品之间葡萄糖水平的降低在0.15mM-2.0mM的范围内。在实施方案中,在第二血液样品与对照血液样品之间葡萄糖水平的降低在0.25mM-1.0mM的范围内。

[0176] 在实施方案中,细胞质p53稳定剂是MDM2抑制剂。在实施方案中,MDM2抑制剂是纳特林(nutlin)。在实施方案中,MDM2抑制剂是纳特林3或依达奴林(idasanutlin)。在实施方案中,向受试者施用50mg至1600mg的依达奴林。在实施方案中,向受试者施用100mg依达奴林。在实施方案中,向受试者施用150mg依达奴林。在实施方案中,向受试者施用300mg依达奴林。在实施方案中,向受试者施用400mg依达奴林。

[0177] 在实施方案中,向受试者施用600mg依达奴林。在实施方案中,向受试者施用1600g依达奴林。在其他实施方案中,MDM2抑制剂是RO5045337、RO550378L、RO6839921、SAR405838、DS-3032、DS-3032b或AMG-232。

[0178] 在实施方案中,细胞质p53稳定剂是BCL-2抑制剂。在实施方案中,BCL-2抑制剂是反义寡脱氧核苷酸G3139、mRNA拮抗剂SPC2996、维奈托克(venetoelax)(ABT-199)、GDC-0199、奥巴托克(obatoclax)、紫杉醇、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、NU-0129、S055746或APG-1252。

[0179] 在实施方案中,细胞质p53稳定剂是Bcl-xL抑制剂。在实施方案中,Bcl-xL抑制剂是WEHI 539、ABT-263、ABT-199、ABT-737、沙布托克(sabutoclax)、ATI 01、TW-37、APG-1252或藤黄酸。

[0180] 在实施方案中,葡萄糖代谢抑制剂和细胞质p53稳定剂在同一组合物中施用。在其他实施方案中,葡萄糖代谢抑制剂和细胞质p53稳定剂以单独的组合物施用。

[0181] 在实施方案中,所述方法还包括施用另外的疗法。

[0182] 神经胶质瘤的类型和分期

[0183] 原发性恶性脑肿瘤是在脑或脊柱中开始的肿瘤,统称为神经胶质瘤。神经胶质瘤不是特定类型的癌症,而是用于描述起源于神经胶质细胞的肿瘤的术语。原发性恶性脑肿瘤的实例包括星形细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、GBM、神经节胶质瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜细胞瘤。根据WHO对脑肿瘤的分类,星形细胞瘤已被分类为四个等级,由基础病理学确定。用于分类神经胶质瘤的特征包括有丝分裂、细胞或核异型、以及具有假性延髓特征的血管增殖和坏死。恶性(或高级)神经胶质瘤包括间变性神经胶质瘤(WHO III级)和多形性胶质母细胞瘤(GBM;WHO IV级)。这些是预后最差的最具侵袭性的脑肿瘤。

[0184] GBM是最常见的复杂的治疗抗性和最致命类型的脑癌,占所有脑癌的45%、每年诊断出近11,000名男性、女性和儿童。GBM(也称为4级星形细胞瘤和多形性胶质母细胞瘤)是最常见类型的恶性(癌性)原发性脑肿瘤。

[0185] 由于许多原因,它们是极具侵袭性的。首先,胶质母细胞瘤细胞快速增殖,因为它们分泌刺激丰富血液供应的物质。它们还具有通过在正常细胞旁递送肿瘤的显微卷须而长距离侵入和浸润到正常脑中的能力。已知有两种类型的胶质母细胞瘤。原发性GBM是最常见的形式;它们生长得很快并且通常会引起早期症状。

[0186] 继发性胶质母细胞瘤较少见,占所有GBM的约10%。它们从低级弥漫性星形细胞瘤或间变性星形细胞瘤进展而来,并且更常在较年轻患者中发现。继发性GBM优先位于额叶,预后较好。

[0187] GBM通常通过多模式组合治疗方案进行治疗,所述多模式组合治疗方案包括肿瘤手术切除、放射和化学疗法。首先,在手术期间去除尽可能多的肿瘤。肿瘤在脑中的位置通常决定了可以安全地去除多少肿瘤。手术后,放射和化学疗法减慢了剩余肿瘤细胞的生长。口服化学疗法药物替莫唑胺最常使用六周,此后每月使用一次。在治疗期间也使用另一种药物贝伐单抗(称为Avastin®)。这种药物攻击肿瘤募集血液供应的能力,通常减慢或甚至停止肿瘤生长。

[0188] 还使用了新的研究治疗,并且这些治疗可以涉及将治疗添加到标准疗法中或者用可以更好地起作用的不同治疗替换标准疗法的一部分。这些治疗中的一些包括免疫疗法诸如疫苗免疫疗法、或对肿瘤存在的脑区域的低剂量电脉冲、以及涉及球形核酸(SNA)的纳米疗法诸如NU-0129。在一些实施方案中,将本公开的方法与一种或多种前述疗法组合使用。

[0189] 本文所讨论的方法和组合物的实施方案也预期适用于其他类型的癌症,包括但不限于肺癌、非CNS癌症、CNS癌症和CNS转移诸如脑转移、软脑膜转移、脉络膜转移、脊髓转移等。

[0190] 细胞质p53稳定剂本发明人已经证明,药理学p53稳定化(诸如用CNS穿透小分子)例如在患者来源的原代GBM模型中与EGFR驱动的葡萄糖摄取的抑制协同致死。本发明人首次证明,p53的非转录功能在刺激代谢应答者的内在细胞凋亡方面具有关键作用。因此,本文所述的治疗方法包括与葡萄糖代谢抑制剂组合施用细胞质p53稳定剂。细胞质p53稳定剂和葡萄糖代谢抑制剂可以以相同或不同的组合物同时或依次施用。预期在一些实施方案中使用单一p53稳定剂,并且在其他实施方案中使用多于一种p53稳定剂。例如,据报道纳特林与ABT 737(其结合BCL-2和BCL-X_L)的组合以线粒体水平协同地靶向促凋亡蛋白和抗凋亡

蛋白的平衡,从而促进细胞死亡。(Hoe等人2014.Nature Reviews.第13卷,第217页)。如本文所预期的,细胞质p53稳定剂是任何小分子、抗体、肽、蛋白质、核酸或其衍生物,其可以在药理学上直接或间接地稳定或活化p53。细胞质p53的稳定导致引发细胞(诸如癌细胞)凋亡。

[0191] MDM2拮抗剂

[0192] 细胞内p53的蛋白质水平被其负调节剂E3泛素蛋白连接酶MDM2严格控制并保持在低水平。在本公开的方法或组合物的实施方案中,细胞质p53稳定剂是MDM2拮抗剂/抑制剂。在一些实施方案中,MDM2拮抗剂是纳特林。在另外的实施方案中,纳特林是纳特林3或依达奴林。在其他实施方案中,MDM2拮抗剂是RO5045337(也称为RG7112)、RO5503781、RO6839921、SAR405838(也称为MI-773)、DS-3032、DS-3032b或AMG-232或任何其他MDM2抑制剂。

[0193] 在目前已知的结合MDM-2的方法范围内的其他化合物包括Ro-2443、MI-219、MI-713、MI-888、DS-3032b、苯并二氮杂卓二酮(例如,TDP521252)、磺胺(例如,NSC279287)、ehromeno三唑并嘧啶、吗啉酮和哌啶酮(AM-8553)、三联苯、查耳酮,吡唑,咪唑,咪唑-吲哚,异吲哚啉酮,吡咯烷酮(例如,PXN822)、priaxon、哌啶、天然衍生的异戊二烯化咕吨酮、SAH-8(钉合肽)、sMTide-02、sMTide-02a(钉合肽)、ATSP-7041(钉合肽)、螺低聚物(a螺旋模拟物)。已知引起MDM2蛋白折叠的其他化合物包括PRIMA-1MET(也称为APR-246)、Aprea 102—105、PK083、PK5 I74、PK5196、PK7088、苯并噻唑、硬脂酸和NSC319726。

[0194] BCL-2抑制剂

[0195] 在本发明方法或组合物的另外实施方案中,细胞质p53稳定剂是BCL-2抑制剂。在一些实施方案中,BCL-2抑制剂是例如反义寡脱氧核苷酸G3139、mRNA拮抗剂SPC2996、维奈托克(ABT-199)、GDC-0199、奥巴托克、紫杉醇、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、NIT-0129、S055746、APG-1252或任何其他BCL-2抑制剂。

[0196] Bcl-xL抑制剂

[0197] 在本发明方法或组合物的又另外实施方案中,细胞质p53稳定剂是Bcl-xL抑制剂。在一些实施方案中,Bcl-xL抑制剂是例如WEHI 539、ABT-263、ABT-199、ABT-737、沙布托克、ATI 01、TW-37、APG-1252、藤黄酸或任何其他Bcl-xL抑制剂。

[0198] 评估方法:葡萄糖摄取测试

[0199] 在本公开的方法和组合物的实施方案中,患有GBM或癌症的受试者被分类为“代谢应答者”或“代谢非应答者”,即被确定为对葡萄糖代谢抑制剂敏感。在实施方案中,受试者的分类在向受试者施用包含葡萄糖代谢抑制剂和细胞质p53稳定剂的治疗之前。因此,本公开提供了用于评估癌症、对受试者分类、确定受试者对治疗的敏感性的方法,所述方法涉及对葡萄糖代谢、糖酵解或葡萄糖摄取的分析。在实施例1中详细描述了将受试者分类为代谢应答者的方法。监测糖酵解和葡萄糖摄取的技术由T.TeSlaa和M.A.Teitell.2014.Methods in Enzymology,第542卷,第92-114页提供,将所述文献以引用的方式并入本文。

[0200] 糖酵解是一个葡萄糖分子向两个丙酮酸分子的细胞内生物化学转化,同时产生两个ATP分子。丙酮酸是具有几种潜在命运的代谢中间体,所述潜在命运包括进入线粒体内的三羧酸(TCA)循环以产生NADH和$FADH_2$。可替代地,丙酮酸可以通过乳酸脱氢酶在胞质溶胶中转化为乳酸,同时从NADH再生NAD^+。通过糖酵解的通量增加支持通过提供例如ATP形式的

另外能量以及用于核苷酸、脂质和蛋白质生物合成的葡萄糖衍生的代谢中间体使癌细胞增殖。Warburg(Oncologia.1956;9(2):75-83)首先观察到增殖的肿瘤细胞增加有氧糖酵解,在氧的存在下葡萄糖转化为乳酸,这与在氧可用时主要呼吸的非恶性细胞相反。

[0201] 这种被称为Warburg效应的线粒体旁路发生在快速增殖的细胞中,所述快速增殖的细胞包括癌细胞、活化的淋巴细胞和多能干细胞。Warburg效应已被用于使用正电子发射断层摄影术(PET)扫描来鉴定氟化葡萄糖类似物诸如^{18}F-脱氧葡萄糖的增加的细胞摄取的临床诊断测试。

[0202] 因此,糖酵解代表治疗和诊断方法的靶标。在本发明方法的上下文中,测量恶性细胞的葡萄糖摄取和乳酸排泄可以用于检测葡萄糖分解代谢的转移和/或对葡萄糖代谢抑制剂的敏感性。检测此类转移对于治疗GBM的方法、降低无效疗法风险的方法、降低肿瘤存活机会的方法是重要的。出于本公开的目的,^{18}F-脱氧葡萄糖PET适用。在实施方案中,用作快速非侵入性功能生物标志物来预测对p53活化的敏感性。这种非侵入性分析对于药代动力学/药效学评估极其困难和不切实际的恶性脑肿瘤特别有价值。在一些情况下,具有MRI融合的延迟成像方案(41)和参数响应图(PRM)可以用于定量肿瘤^{18}F-FDG摄取的变化(42)。

[0203] 在某些方面,所述方法可以涉及测量葡萄糖摄取和乳酸产生。对于培养物中的细胞,可以通过测量葡萄糖摄取和乳酸排泄来定量糖酵解通量。葡萄糖摄取到细胞中是通过葡萄糖转运蛋白(Glut1-Glut4),然而乳酸排泄是通过细胞膜上的单羧酸转运蛋白(MCT1-MCT4)。

[0204] 细胞外葡萄糖和乳酸

[0205] 检测葡萄糖摄取和乳酸排泄的方法包括例如细胞外葡萄糖或乳酸试剂盒、细胞外生物分析仪、ECAR测量,[3HJ-2-DG或[14CJ-2-DG摄取、^{18}FDG摄取或2-NBDG摄取。可商购获得的试剂盒和仪器可用于定量细胞培养基中的葡萄糖和乳酸水平。试剂盒检测方法通常是比色法或荧光法,并且与标准实验室设备诸如分光光度计相容。BioProfile分析仪(诸如Nova Biomedical)或Biochemistry分析仪(例如YSI Life Sciences)可以测量细胞培养基中的葡萄糖和乳酸的水平。GlucCell(Cesco BioProduets)只能测量细胞培养基中的葡萄糖水平。虽然每种商业方法具有不同的检测方案,但用于分析的培养基的收集是相同的。

[0206] 细胞外酸化速率

[0207] 糖酵解还可以通过测量周围介质的细胞外酸化速率(ECAR)来确定,所述细胞外酸化速率主要来自乳酸在其从丙酮酸转化后每单位时间的排泄。Seahorse细胞外通量(XF)分析仪(Seahorse Bioscience)是同时测量相同细胞中的糖酵解和氧化磷酸化(通过氧消耗)的工具。

[0208] 葡萄糖类似物摄取

[0209] 本公开的方法的某些实施方案包括使用葡萄糖类似物。如本领域技术人员所熟悉的,为了确定细胞的葡萄糖摄取速率,可以将标记的葡萄糖同工型添加到细胞培养基中,然后在给定的时间段后在细胞内测量。用于这些研究的葡萄糖类似物的示例性类型包括但不限于放射性葡萄糖类似物,诸如2-脱氧-D-[1,2-3H]-葡萄糖、2-脱氧-D-[1-14C]-葡萄糖或2-脱氧-2-^{18}F-氟-D-葡萄糖(^{18}FDG),或荧光葡萄糖类似物,诸如2-[N-(7-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)氨基]-2-脱氧葡萄糖(2-NBDG)。放射性葡萄糖类似物摄取的测量需要闪烁计数器,然而2-NBDG摄取通常通过流式细胞术或荧光显微术来测量。在一些

实施方案中,葡萄糖摄取通过放射性标记的葡萄糖2-脱氧-2-[氟-18]-氟-D-葡萄糖(^{18}F-FDG)的摄取来测量。在另外的实施方案中,通过正电子发射断层摄影术(PET)检测^{18}F-FDG。在一些实施方案中,活检取自GBM肿瘤。测量^{18}F-FDG的实例的详细描述在以下实施例中提供。

[0210] 在某些方面,所述方法可以涉及将生物样品诸如肿瘤样品的葡萄糖摄取与对照进行比较。增加或减少倍数可以是、是至少、或是至多1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍、100倍或更多倍,或其中可导出的任何范围。可替代地,样品与参考之间的表达差异可以表示为减少或增加百分比,诸如至少或至多20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%差异,或其中可导出的任何范围。

[0211] 表示相对表达水平的其它方式具有归一化的或相对的数字,诸如0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7.3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、8.0、8.1、8.2、8.3、8 4、8.5、8.6、8.7、8 8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9 5、9.6、9.7、9 8、9.9、10.0,或其中可导出的任何范围。在一些实施方案中,水平可以相对于对照。

[0212] 算法诸如加权表决程序可以用于促进生物标志物水平的评价。此外,其他临床证据可以与基于生物标志物的测试组合以降低错误评价的风险。在一些实施方案中,可以考虑其他细胞遗传学评价。

[0213] 实施例

[0214] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明的目的,并且在一些实施方案中,各种修改或改变将包括在本公开的范围和所附权利要求的范围内。

[0215] 下列缩写用于下文实施例中:

[0216]

缩写	全名
DCM	二氯甲烷
DSC	差示扫描量热法
DVS	动态蒸气吸附

[0217]

MeOH	甲醇
PRC	沉淀实验
PXRD	粉末X射线衍射
r.h.	相对湿度
r.t.	室温(22-25℃)
SLE	浆料实验/悬浮平衡
TBME	叔丁基甲基醚
temp.	温度
TG	热重分析
TG-FTIR	热重分析偶联 傅立叶变换红外光谱法
THF	四氢呋喃
VDi	蒸气内扩散实验
VDo	蒸气外扩散实验

[0218] 在PXRD峰列表中:vs=非常强的强度,s=强的强度,m=中等强度,w=弱的强度,并且vw=非常弱的强度。

[0219] DSC:用TA Instruments Q2000仪器(样品盘在盖中具有小孔,加热速率10K/min)进行差示扫描量热法。熔点理解为峰最大值。因为发现化合物(I)含有约1.2%的水并且其中一些在100℃以上释放,所以通过将具有小孔的盘加热至100℃并将样品在该温度下保持10分钟来在DSC样品盘中干燥样品。然后用干燥的样品进行第二次扫描,并且忽略第一次扫描,因为吸热信号可能是由于水的蒸发。

[0220] 动态蒸气吸附:使用来自ProUmid(以前称为"Projekt Messtechnik")(August-Nagel-Str.23,89079Ulm(德国))的SPS11-100n"Sorptions Prüfsystem"进行DVS测量。将约5-20mg样品放入铝样品盘中。使用每小时5%的湿度变化率。应用的测量程序在图中可视化(蓝色迹线)。校正显示有效含水量的表述。

[0221] 将样品置于微量天平顶部的铝或铂支架上,并且在开始预定湿度程序之前使其在50% RH下平衡。测量程序在报告的图中可视化。

[0222] 吸湿性分类:基于在85% RH下相对于初始质量的质量增加将吸湿性分类如下:潮解性(吸附足够的水以形成液体)、非常吸湿性(质量增加≥15%)、吸湿性(质量增加<15%但≥2%)、轻微吸湿性(质量增加<2%但≥0.2%)或非吸湿性(质量增加<0.2%)。

[0223] 显微镜检查:在Leitz Orthoplan偏光显微镜部件#130880上进行光学显微镜检查,通常应用10x10的放大倍数。

[0224] H-NMR:Bruker DPX300光谱仪;质子频率为300.13MHz;30°激发脉冲;循环延迟1s;

累积16次扫描;氘代DMSO作为溶剂;溶剂峰用于参考;化学位移以TMS量表报告。

[0225] 粉末X射线衍射:用配备有Mythen1K检测器的用Cu-$K_{\alpha1}$辐射操作的Stoe Stadi P衍射仪进行粉末X射线衍射。用该仪器在40kV管电压和40mA管功率下进行透射测量。弯曲Ge单色仪允许使用Cu-$K_{\alpha1}$辐射进行测试。设置以下参数:0.02°2θ步长,12s步长时间,1.5-50.5°2θ扫描范围和1°2θ检测器步进(步进扫描中的检测器模式)。对于典型的样品制备,将约10mg样品置于两个乙酸盐箔之间并安装到Stoe透射样品支架中。在测量期间旋转样品。所有样品制备和测量均在环境空气气氛中进行。

[0226] 拉曼光谱法:在具有在1064nm下操作的近红外Nd:YAG激光器和液氮冷却的锗检测器的Bruker MultiRAM FT-拉曼系统上记录FT-拉曼光谱。在3500-50cm^{-1}范围内累积分辨率为2cm^{-1}的64次扫描;然而,由于滤波器截止效应,仅评价100cm^{-1}以上的数据。标称激光功率通常为100或300mW。

[0227] 溶解度:通过向约10mg化合物中递增添加溶剂来确定近似溶解度。如果所述物质通过添加总共至少10ml溶剂而不溶解,则表明溶解度为<1mg/ml。由于该方法中固有的实验误差,溶解度值旨在被认为是粗略估计并且将仅用于设计结晶实验。

[0228] TG-FTIR:用与Bruker FTIR光谱仪Vector 22偶联的Netzsch热微量天平TG 209(样品盘具有小孔,N_2气氛,加热速率10K/min)进行热重分析测量。

[0229] HPLC:使用具有UV检测的Agilent 1100系列仪器和Waters XTerra MS C18,100x4.6mm,5um,(FK-CC01H)柱,使用以下参数进行HPLC:

[0230]

流动相	
流动相-A	水+ 0.1% TFA
流动相-B	乙腈
流速	1.00 ml/min
运行时间	25.00 min
注射体积	10.00 µl
柱温箱	25.0°C
自动进样器温度	25.0°C
检测器波长	252 nm
稀释剂	甲醇
压力	77 巴
运行后	4.9 min

[0231]

梯度条件		
时间(min)	A (%)	B (%)
0.00	95.0	5.0
20.0	5.0	95.0
20.1	95.0	5.0

[0232] 实施例1

[0233] 无定形化合物(I)。

[0234] 通过如WO2020/190765中所述的合成和纯化获得的化合物(I)的样品通过各种技术来表征并且被确定为无定形的。光学显微术图像显示玻璃样颗粒,并且粉末x射线衍射(PXRD)图显示无尖锐反射。与FT-IR光谱法偶联的热重分析表明样品含有约1.4%的水。一些水似乎被包封在无定形颗粒的空隙空间中并在其沸点以上释放。样品在高于约200℃的温度下分解。差示扫描量热法(DSC)热谱图显示在约64℃的玻璃化转变,其中ΔCp为约0.44J/g/℃。动态蒸气吸附(DVS)表明化合物(I)损失与TG-FTIR测量期间大致相同量的水,即大致1.5%,同时在循环期间在高r.h.端达到约15%的含水量。因此,无定形形式被认为是吸湿性的。测试结束时的含水量为约6.4%,其显著高于开始时的含水量。DVS后回收的样品的粉末X射线衍射揭示了样品在DVS实验期间没有变化。

[0235] 在室温下确定无定形化合物(I)的近似溶解度。这些值通过向少量固体中添加少量溶剂等分试样以通过搅拌或搅动短时间实现溶解而获得。这些值仅仅是近似值并且不一定对应于热力学溶解度值。溶剂混合物的比率对应于体积比。

[0236] 最初用无定形形式的化合物(I)进行测试,随后,在发现稳定的结晶形式D(以下实施例7)之后,用所述结晶形式重复一些测试。无定形化合物(I)在最常见的有机溶剂诸如乙酸、酮、醇、酯和二氯甲烷以及它们的混合物中是高度可溶的。反溶剂是水、庚烷和TBME。发现结晶形式D在乙腈和乙酸乙酯中的溶解度显著低于无定形形式。基于可用的数据和进一步的实验,二异丙基醚、环己烷和甲基环己烷也可以用作反溶剂。化合物(I)的晶体形式D和无定形形式在各种溶剂中的近似溶解度数据总结于表1中。

[0237] 表1.

[0238]

溶剂	近似溶解度(mg/ml)	
	结晶形式D	无定形形式
乙酸/水(1/3)		S > 130

[0239]

丙酮		S > 100
丙酮/庚烷 1/3	S ~ 7	
丙酮/水(1/1)		S > 120
乙腈	5 < S < 10	S > 130
乙腈/水(1/1)		S > 110
茴香醚		S > 160
二氯甲烷		S > 100
乙醇		S > 100
乙醇/正庚烷(1/1)		S > 130
乙醇/正庚烷(1/3)	S > 107	S > 130
乙醇/水(1/1)		S > 100
乙酸乙酯		S > 100
乙酸乙酯/正庚烷(1/3)	S ~ 3	
正庚烷		S <1
异丁醇	S > 136	
乙酸异丙酯	90 < S < 180	S ~ 100
MEK		S > 100
甲醇		S > 100
甲醇/TBME (1/2)		S > 140
1-甲氧基-2-丙醇	S > 200	
2-丙醇		S > 100
2-丙醇/庚烷 1/1	S > 20	
TBME		S ~ 2
THF		S > 130
THF/正庚烷(1/1)		S ~ 2
水	S < 1	S < 1

[0240] 实施例2

[0241] 悬浮平衡实验

[0242] 运行悬浮平衡实验以在给定溶剂系统中获得热力学稳定形式(多晶型物或溶剂化物)。将化合物(I)悬浮在适当量的指定溶剂或溶剂混合物中。无定形和结晶形式D两者均用作起始材料。在非水性体系中,晶体形式D由无定形形式产生,并且当形式D为起始材料时,没有产生新的形式。在水性体系中,产生形式A或形式B。表2提供了无定形形式和形式D的悬浮平衡实验的总结。

[0243] 表2

[0244]

实验	条件	结果
1	在室温下无定形化合物(I)在水–乙醇 2:1 中悬浮平衡。	形式 B
2	在室温下无定形和形式 D 的混合物在乙酸正丁酯–庚烷 5:2 中悬浮平衡。	形式 D
3	在室温下形式 D 在水中悬浮平衡。	形式 B
4	在室温下将无定形和结晶形式 D 在 TBME 中悬浮平衡五天。	形式 D
5	在室温下将无定形/玻璃状材料在庚烷–MIBK 4:1 中悬浮平衡三天。	形式 D
6	实验 S278-FD-P20 的重复：在室温下形式 D 在纯水中悬浮平衡。	形式 B
7	在室温下形式D在甲醇–甲基环己烷1:4中悬浮平衡两天。	形式 D
8	在室温下形式 D 在乙腈–水 9:1 中悬浮平衡两天，然后过滤。	形式 A
9	化合物(I) (无定形形式)三乙胺在一周期间的悬浮平衡。	形式 D
10	在室温下无定形化合物(I)在二异丙基醚中悬浮平衡。	形式 D

[0245] 实施例3

[0246] 蒸发实验

[0247] 当在某些溶液实验中结晶失败时进行蒸发实验。在一些情况下,当添加新的(反)溶剂时实现结晶并且进行悬浮平衡实验。将这些蒸发实验中的一些的结果总结在表3中。

[0248] 表3

[0249]

实验	条件	结果
1	从化合物(I)在丙酮–庚烷 1:3 中的溶液中蒸发。	形式 D
2	在氮气流下在 60℃下从乙酸正丁酯中的溶液中蒸发。	形式 D
3	在氮气流下在 50℃下从甲醇–二异丙醚中的溶液中蒸发。	形式 D
4	在氮气下在 50℃下从乙醇中的溶液中蒸发。	无定形残留物
5	尝试使形式 D 在 1-甲氧基-2-丙醇-庚烷 1:2 中的溶液结晶。由于不能实现结晶，使溶剂在环境条件下蒸发。	玻璃状残留物

[0250]

实验	条件	结果
6	尝试使形式 D 在异丁醇–TBME 1:4 中的溶液结晶。由于不能实现结晶，使溶剂在环境条件下蒸发。	玻璃状残留物

[0251] 实施例4

[0252] 晶体形式A

[0253] 化合物(I)的第一结晶形式被指定为形式A并且从无定形形式在异丙醇-水混合物中的悬浮平衡实验中获得。形式A通过PXRD、TG-FTIR、H-NMR和DVS表征。结果为形式A的高度结晶样品通常含有大量溶剂并且干燥导致结晶度的显著损失。据推测,将样品干燥至残留溶剂水平低于ICH Q3C极限可能导致完全无定形材料。

[0254] 图1中描绘了形式A的PXRD图。应当注意,在干燥之前通过PXRD检查该样品,并且未

干燥的样品在性质上是高度结晶的。PXRD图显示强烈且尖锐的反射。未经大量干燥的晶体形式A样品的TG-FTIR表明可归因于水和异丙醇的36.6％的大质量损失。鉴于大的质量损失,得出结论:干燥不充分,因此将样品在环境温度下在真空下进一步干燥约23小时,并记录新的TG-FTIR。新的TG-FTIR显示约1.75％的质量损失并且其仍含有一些水和异丙醇。H-NMR光谱还显示约0.1当量的异丙醇,其将对应于约1％并且与TG-FTIR结果良好一致。然而,干燥样品的PXRD测量显示几乎看不到具有最强峰的基本上无定形的材料。下表4显示了化合物(I)的晶体形式A的峰列表。

[0255] 表4

[0256]

角度(°2θ)	d值[Å]	强度	以%计
4.9	18.0	vs	100
6.9	12.7	w	10
7.8	11.4	w	6
9.8	9.0	w	15
11.0	8.0	w	6
11.4	7.7	w	7

[0257]

12.0	7.4	m	24
12.5	7.1	w	6
13.4	6.6	w	5
13.9	6.4	s	32
14.8	5.98	m	17
15.1	5.86	w	7
15.5	5.70	m	16
15.9	5.57	m	26
17.0	5.20	w	7
17.8	4.97	m	18
18.1	4.90	w	8
18.4	4.81	w	14
18.8	4.73	w	12
19.4	4.57	w	11
19.8	4.48	w	6
20.4	4.35	m	20
21.0	4.24	m	22
21.3	4.18	w	5
22.1	4.02	s	30
23.0	3.86	m	19
23.3	3.81	w	14
23.6	3.77	m	16
24.3	3.65	vs	77
24.8	3.59	m	19
25.1	3.54	s	38
25.6	3.48	w	14
26.3	3.39	m	19
26.8	3.33	w	10
27.3	3.27	m	21
28.0	3.18	w	8
29.2	3.06	vw	4
29.9	2.99	w	12
30.3	2.95	w	5
30.7	2.91	w	11

[0258] 通过在水饱和的TBME中的悬浮平衡可以可靠地产生形式A。在将形式A以75％相对湿度保持在干燥器中之后进行TG-FTIR,并且所得质量损失为8.9％,这可归因于水和一些TBME。通过动态水蒸气吸附进一步检查该样品,这表明化合物(I)仅吸收高于50％相对湿度的少量的水,而在循环期间损失低于50％相对湿度的约8％的水。在0％相对湿度与20％相对湿度之间观察到小阶梯。在0％相对湿度下在第一DVS循环期间没有完全去除水,并且这可能是在DVS测试完成之后形式A保留的原因,如通过后DVS样品的PXRD所证明的。

[0259] 含水量在相对湿度的整个范围内变化;即0％至95％大致对应于每个化合物(I)三个水(10％);然而,鉴于水合物的稳定性差,在这种情况下没有指定固定的化学计量比。

[0260] 实施例5

[0261] 晶体形式B

[0262] 从化合物(I)在乙醇中的溶液中获得新的结晶形式。粉末X射线衍射显示所述固体形式与形式A略有不同并且被指定为形式B。形式B通过PXRD、TG-FTIR、DVS和H-NMR表征。形式B也从作为溶剂体系的甲醇-水中并且通过在纯水中的悬浮平衡实验获得。

[0263] 形式B的PXRD图显示于图2a中,并且下表5中提供了峰列表。与形式A一样,形式B在干燥之前通过PXRD检查表明为高度结晶性质。PXRD图显示强烈且尖锐的反射。在没有进一步干燥的情况下对形式B进行TG-FTIR,并且热谱图表明可归因于水的36.5％的大质量损失;然而未检测到醇。鉴于大的质量损失,得出结论:干燥不充分,并且样品在环境温度下经受进一步真空干燥十分钟,并记录新的TG-FTIR。新的TG-FTIR热谱图表明含水量为约4.6％。干燥样品的PXRD测量表明结晶度的显著损失并且进一步干燥导致完全无定形的材料。

[0264] 表5

[0265]

角度(°2θ)	d值[Å]	强度	以%计
4.8	18.2	vs	100
6.9	12.8	w	9
9.8	9.1	m	15
10.9	8.1	w	6

11.9	7.4	w	12
13.8	6.4	m	22
14.7	6.0	m	19
15.4	5.73	w	14
16.9	5.23	w	7
17.7	5.02	m	17
18.3	4.84	w	10
19.6	4.53	w	7
20.2	4.39	m	17
20.8	4.27	w	13
21.9	4.05	w	14
23.2	3.82	w	10
23.5	3.78	w	11
24.1	3.70	m	19
24.6	3.62	m	20
25.1	3.55	m	15
25.5	3.48	w	9
26.0	3.42	w	13
26.5	3.36	w	10
27.0	3.30	w	8
27.8	3.20	w	9
29.6	3.02	w	9
30.0	2.98	w	6

[0266]

[0267] 通过动态蒸气吸附(DVS)检查形式B。当使用湿的样品时,在50％相对湿度下,即在DVS测试开始时存在大的初始质量损失。DVS表明一旦样品处于50％相对湿度,形式B仅吸收高于50％相对湿度的少量的水。在循环期间总含水量变化为约13％。在DVS测试结束时,从样品盘中回收样品并且通过TG-FTIR和PXRD进行检查。DVS后的PXRD图表明结晶度损失。TG-FTIR热谱图表明含水量为约6.4％。还获得拉曼光谱并显示于图2b中。

[0268] 实施例6

[0269] 晶体形式C

[0270] 从乙腈-水5.5:2的溶液中重结晶,随后在5℃下平衡,提供新的形式,即形式C。形式C通过PXRD、TG-FTIR、H-NMR和DVS表征。

[0271] 形式C的PXRD图显示在图3中,并且选择列表提供在下表6中。与形式A和B一样,形式C在干燥之前通过PXRD进行检查,并且表明其为高度结晶性质。PXRD图显示强烈且尖锐的反射。在没有进一步干燥的情况下进行TG-FTIR,并且热谱图表明可归因于水的48％的大质量损失。鉴于大的质量损失,得出结论,干燥不充分;然而,在这种情况下,没有进行进一步的干燥实验。

[0272] 表6

[0273]

角度(°2θ)	d 值[Å]	强度	以%计
4.9	18.1	vs	100
6.9	12.7	w	9
9.8	9.0	m	16
11.0	8.0	w	7
11.5	7.7	w	7
11.9	7.4	w	9
12.1	7.3	m	16
13.0	6.8	w	11
13.2	6.7	w	8
13.7	6.5	w	13
13.9	6.4	w	8
14.1	6.3	w	9
14.4	6.1	m	16
14.7	6.0	m	21
14.9	5.94	w	11
15.5	5.72	w	8
15.8	5.61	w	12
16.2	5.48	w	11
16.7	5.30	w	7
17.0	5.21	w	11
17.4	5.08	w	10
17.8	4.98	w	13
18.1	4.91	w	7
18.5	4.78	w	8
19.0	4.66	w	7
19.4	4.57	w	10
19.6	4.53	w	10

[0274]

20.2	4.39	m	19
20.5	4.32	w	11
21.0	4.24	w	8
21.3	4.16	w	10
21.8	4.07	w	10
22.1	4.03	w	9
22.5	3.94	w	11
22.9	3.89	s	36
23.2	3.83	m	22
23.7	3.76	m	30
24.0	3.70	w	13
24.3	3.66	m	27
24.6	3.61	m	21
24.9	3.57	w	10
25.1	3.54	w	10
25.4	3.51	w	10
25.7	3.46	w	12
26.1	3.42	m	18
26.4	3.38	w	13
26.6	3.35	w	8
26.9	3.31	w	8
27.1	3.29	w	9
27.3	3.26	w	10
27.6	3.23	w	7
28.1	3.17	w	9
28.5	3.13	w	7
28.9	3.08	w	8
29.2	3.05	w	9

[0275] 形式C的DVS结果与形式A和B的结果相似。当使用湿的样品时,在50％相对湿度下,即在DVS测试开始时,存在大的初始质量损失。动态水蒸气吸附表明,当样品轻微干燥(即,在50％相对湿度下干燥)时,它仅吸收高于50％相对湿度的少量的水。在循环期间总含水量变化为约14％,并且在结束时的含水量为约5.9％,而在0％相对湿度下(即,在氮气下持续五小时)未获得完全干燥的材料。在DVS测试结束时,从样品盘中回收样品并且通过TG-FTIR和PXRD进行检查。DVS之后的PXRD表明结晶度几乎完全丧失。TG-FTIR热谱图表明含水量为约5.9％。

[0276] 实施例7

[0277] 晶体形式D

[0278] 在分批进行的多晶型研究期间,经常获得无定形样品。所发现的结晶形式A、B和C显示出差的物理形式稳定性。在盐放大实验期间,当以新的批次开始时发现游离碱的新结晶形式。基于近似溶解度数据,无定形化合物(I)在乙酸乙酯中具有高溶解度。当试图通过

添加甲磺酸从游离碱在乙酸乙酯中的溶液获得甲磺酸盐时,在添加酸之前形成悬浮液。从悬浮液中分离的固体产物是结晶的并且显示新的PXRD图。所述游离碱的这种新的结晶形式被指定为形式D,并且通过HPLC、FT-拉曼、TG-FTIR、DSC、DVS确定的化学纯度,以及在纯水和各种缓冲溶液中的溶解度来进一步表征。形式D是非溶剂化物形式,并且最好用无水溶剂和溶剂混合物制备。溶解度测试也在可能的工艺溶剂混合物中进行。

[0279] 形式D通常由表7中所列出的溶液的结晶实验获得。这些实验通常与相平衡组合;即,所获得的悬浮液不立即过滤。因为发现稳定形式被认为是重要的,所以将悬浮液搅拌几天。

[0280] 表7

实验	条件	结果
1	将无定形样品在室温(r.t.)下从乙酸乙酯中结晶，然后浆化两天。	形式 D
2	在室温下引晶之后无定形样品从乙酸乙酯中结晶。	形式 D
3	在室温下无定形样品从乙腈中结晶，然后浆化两天。	形式 D
4	尝试从异丙醇-庚烷 1:2 中结晶无定形样品。	无固体产物。
5	无定形样品从乙酸异丙酯-环己烷 1:2 中结晶，然后在室温下在悬浮液中平衡四天。	形式 D

[0281]

[0282]

实验	条件	结果
6	无定形样品从 MEK–二异丙基醚中结晶，随后在室温下悬浮平衡四天。	形式 D
7	尝试通过在与乙酸乙酯组合的用水饱和的 TBME 中悬浮并加热至 50℃持续几个小时来结晶无定形样品。	无固体产物。
8	无定形样品从 MEK-对二甲苯 1:2 中结晶，结合部分蒸发溶剂并在两周内悬浮平衡。	形式 D
9	无定形样品从 DCM-庚烷 1:3 中结晶，随后平衡五天。	形式 D
10	无定形样品在室温下从乙酸乙酯中结晶，然后浆化六天。	形式 D
11	无定形样品从甲基-THF-甲基环己烷 1:2 中结晶，随后在室温下平衡四天。	形式 D
12	无定形样品从乙酸异丙酯-庚烷 2:3 中结晶，随后平衡两天。	形式 D
13	无定形样品从异丙醇–水 1:1 中结晶，随后平衡五天。	形式 A
14	无定形样品从乙酸异丙酯-庚烷 1:1 中结晶，随后平衡五天。	形式 D

[0283] 化合物(I)(游离碱)形式D的粉末X射线衍射图显示于图4a中,并且峰列表提供于下表8中。

[0284] 表8

[0285]

角度(°2θ)	d 值[Å]	强度	以%计
6.7	13.3	w	13
9.7	9.1	w	12
10.2	8.7	m	26
10.4	8.5	w	12
13.5	6.6	m	17
13.7	6.4	w	11
14.1	6.3	w	10
14.7	6.02	w	11
15.2	5.81	s	58
15.6	5.66	vs	73
15.9	5.56	m	16
16.1	5.49	w	13

[0286]

16.9	5.23	vs	81
18.5	4.80	w	10
19.1	4.65	vs	99
19.5	4.54	vs	99
19.8	4.47	w	12
20.1	4.41	w	11
20.4	4.35	w	8
20.9	4.26	w	8
21.4	4.16	w	12
21.6	4.11	w	12
22.5	3.95	vs	100
23.3	3.81	m	21
24.3	3.66	m	20
24.7	3.60	m	21
24.9	3.57	m	28
25.2	3.53	w	12
26.0	3.43	vs	84
26.4	3.38	w	12
27.2	3.28	w	11
27.6	3.22	w	14
27.9	3.20	m	17
28.1	3.17	w	7
28.4	3.14	w	7
28.8	3.10	w	8
29.6	3.02	m	16
29.9	2.99	w	9

[0287] 通过通用标准HPLC方法检查新的形式D的纯度。发现纯度为99.4％(相对于无定形起始材料的98.1％)。形式D的傅立叶变换(FT)-拉曼光谱显示于图4b中。

[0288] 记录形式D的TG-FTIR热谱图,这表明其为无溶剂形式,因为尽管在环境温度下在空气中短暂干燥之后测试样品,其显示仅约0.3％的残余乙酸乙酯。DSC揭示相当尖锐的熔融吸热,在153℃下具有峰最大值和约69J/g的焓信号。

[0289] 在具有形式D的潜在工艺溶剂混合物中进行溶解度测试。结果显示于下表9中。

[0290] 表9

[0291]

溶剂混合物	在25℃下的溶解度
异丙醇-水 1:1	20.3 mg/ml
异丙醇-水 1:3	1.2 mg/ml
乙酸乙酯-庚烷 1:1	23.1 mg/ml
乙酸乙酯-庚烷 1:3	6.3 mg/ml

[0292] 对形式D进行DVS。在95％相对湿度下,形式D吸收至多0.8％的水,并且当湿度扫描回到0％相对湿度时,样品损失其全部水。

[0293] 对化合物I的无定形和形式D测试水溶解度。结果显示于下表10中。

[0294] 表10

[0295]

形式	平衡时间	pH	溶解度
无定形	1 小时	9.16	0.046 mg/ml
无定形	24 小时	9.27	0.049 mg/ml
形式 D	24 小时	8.49	0.066 mg/ml

[0296] 在0.1M HCl中,在柠檬酸盐缓冲液中和在标称pH值为6.8和7.4的USP磷酸盐缓冲液中进行pH依赖性溶解度测试。在低于5的pH值下的溶解度测试失败,因为所有化合物在平衡阶段期间溶解。近似的测试显示55mg的化合物容易溶解在1.0ml的0.1M HCl中。结果总结在下表11中。

[0297] 表11

[0298]

形式	有效 pH	溶解度
无定形	6.25	9.63 mg/ml
无定形	6.95	0.316 mg/ml
无定形	7.50	0.094 mg/ml

[0299]

形式 D	5.28	13.1 mg/ml
形式 D	6.11	6.6 mg/ml
形式 D	6.97	0.21 mg/ml
形式 D	7.47	0.084 mg/ml

[0300] 本文提及的所有文献均以引用的方式整体并入本文。

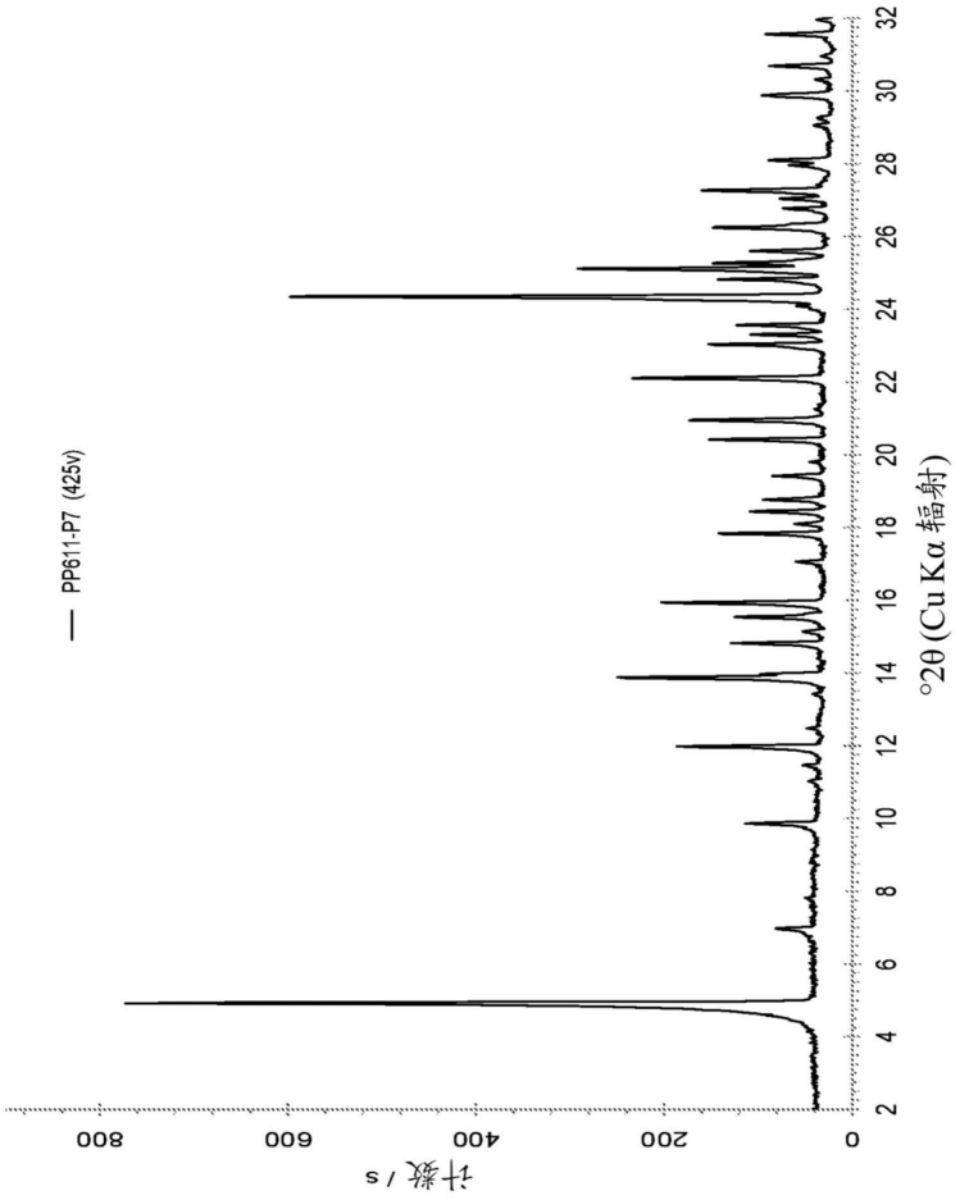

PP611-P7 (425v)
计数 / s
0
200
400
600
800
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
°2θ (Cu Kα 辐射)

图1

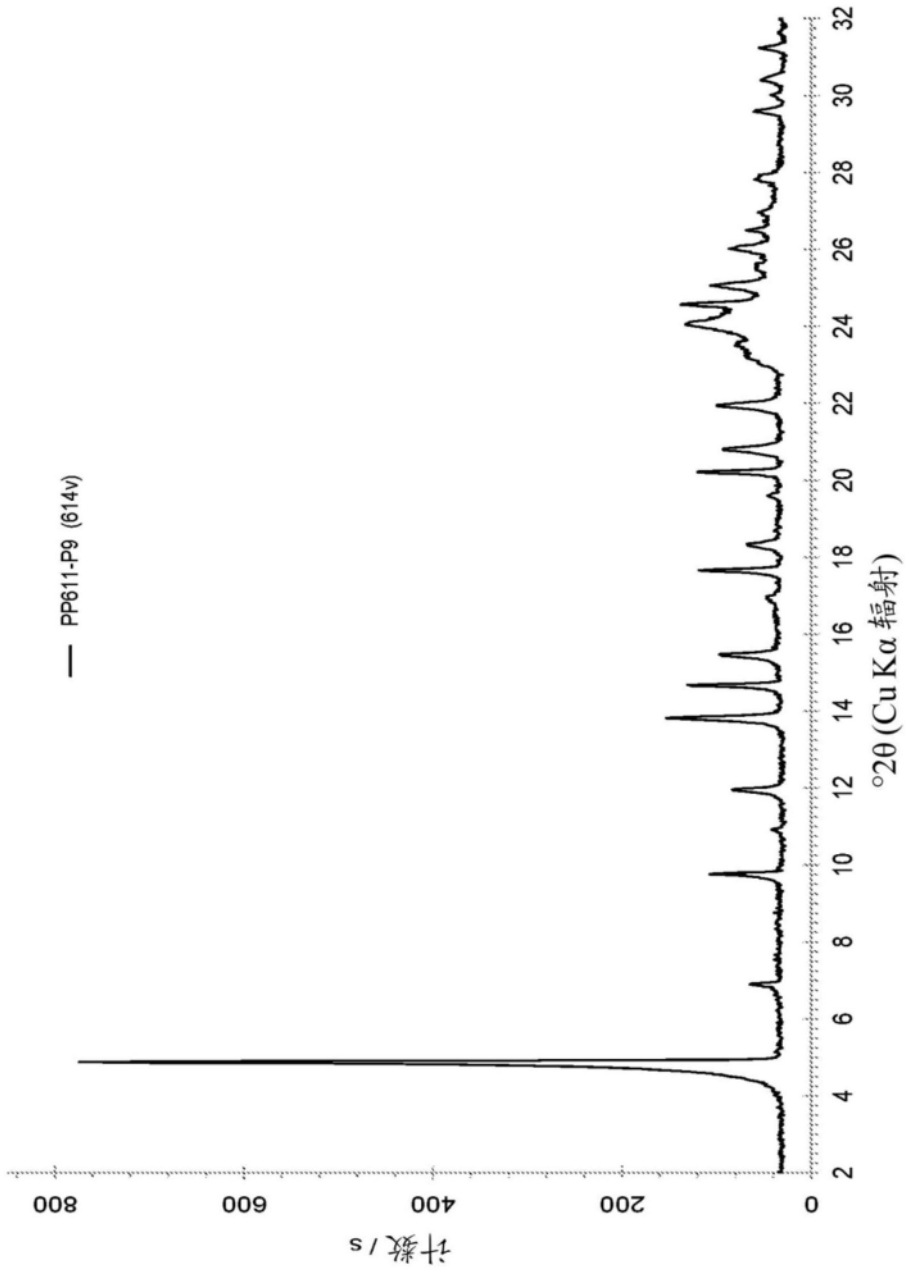

PP611-P9 (614v)
计数 / s
0
200
400
600
800
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
°2θ (Cu Kα 辐射)

图2A

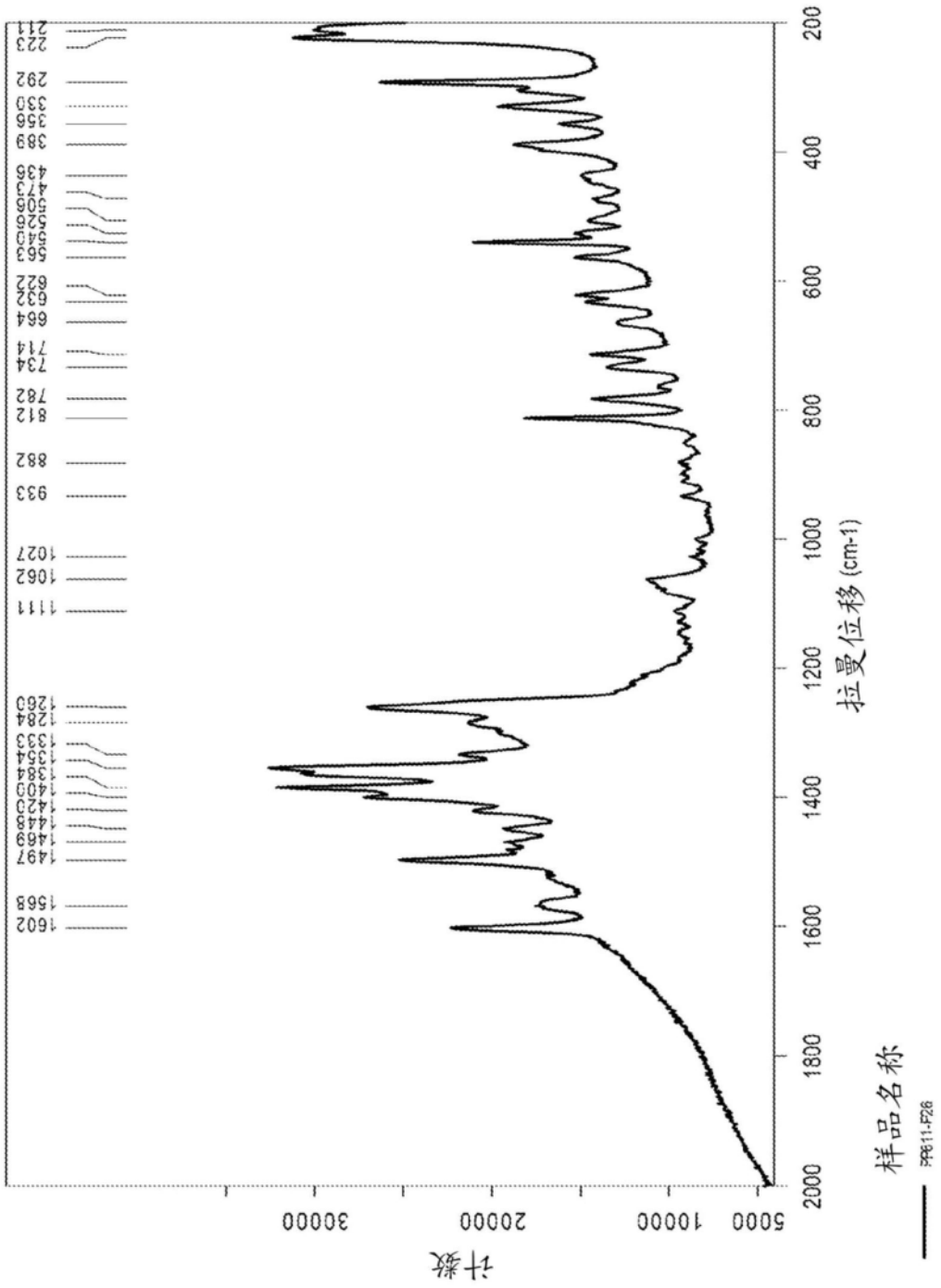

计数
30000
20000
10000
5000
拉曼位移 (cm-1)
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
样品名称
PR611-P26
211
223
292
330
356
389
436
473
505
526
540
563
622
632
664
714
734
782
812
882
933
1027
1062
1111
1260
1284
1333
1354
1384
1400
1420
1448
1469
1497
1568
1602

图2B

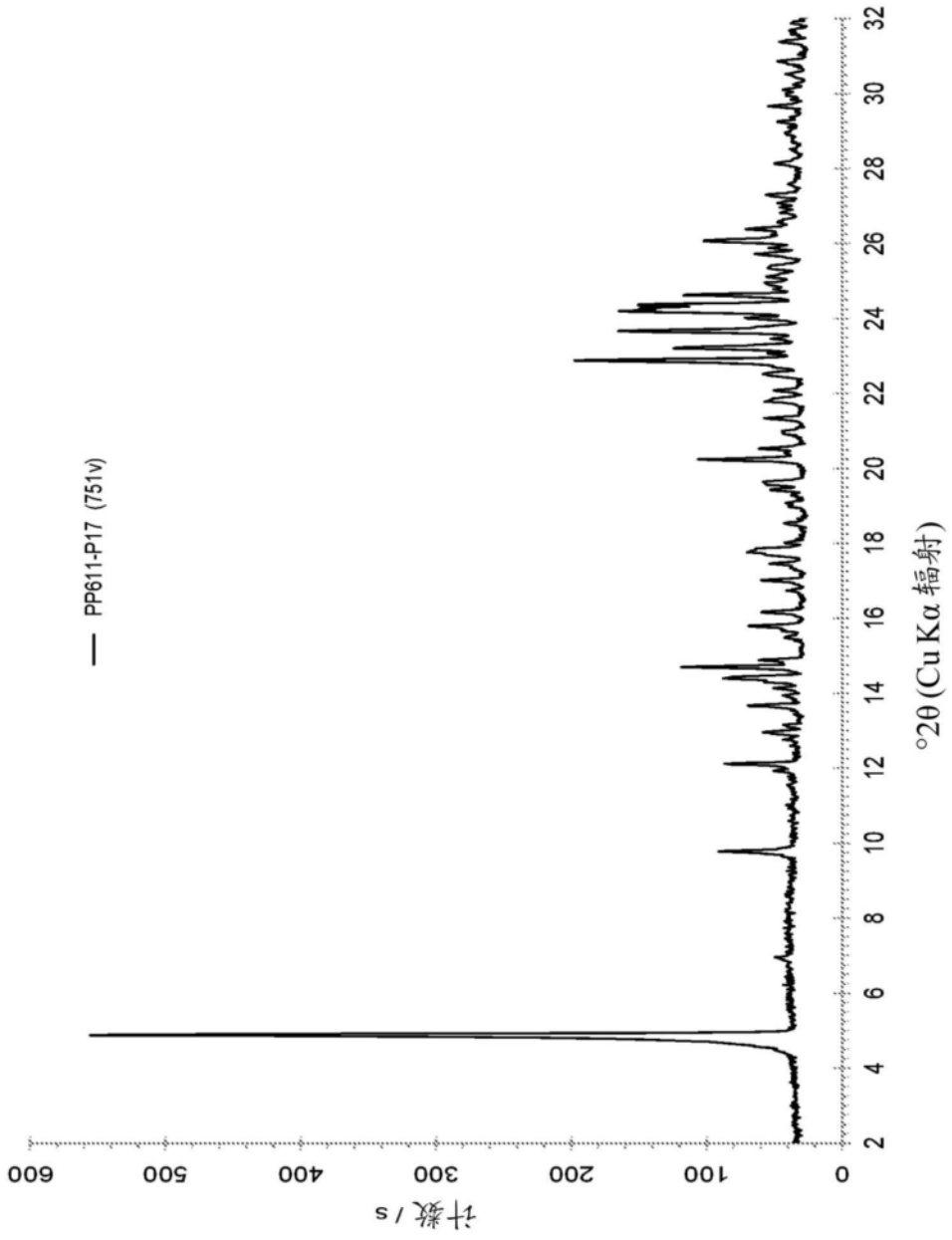

PP611-P17 (751v)
计数 / s
0
100
200
300
400
500
600
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
°2θ (Cu Kα 辐射)

图3

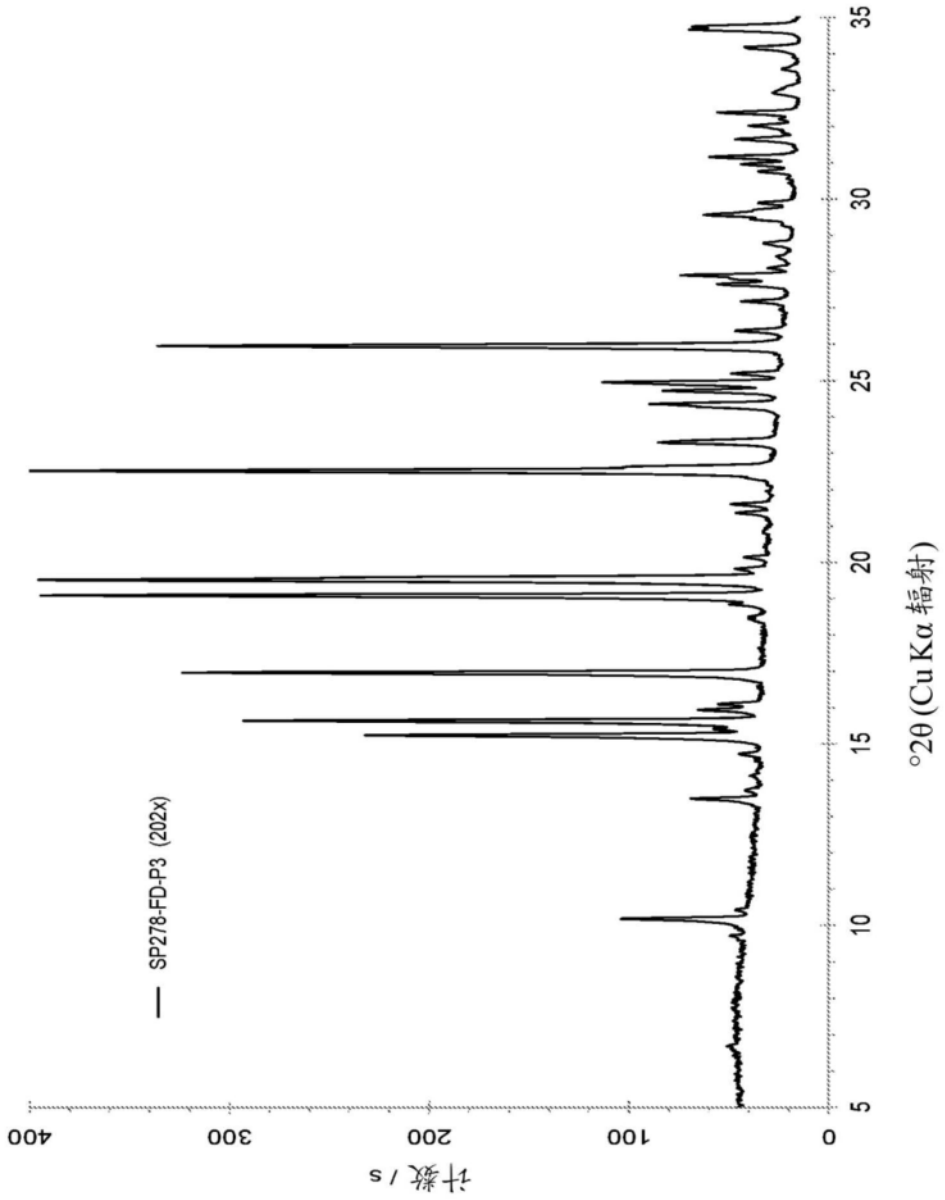

SP278-FD-P3 (202x)
计数 / s
0
100
200
300
400
5
10
15
20
25
30
35
°2θ (Cu Kα 辐射)

图4A

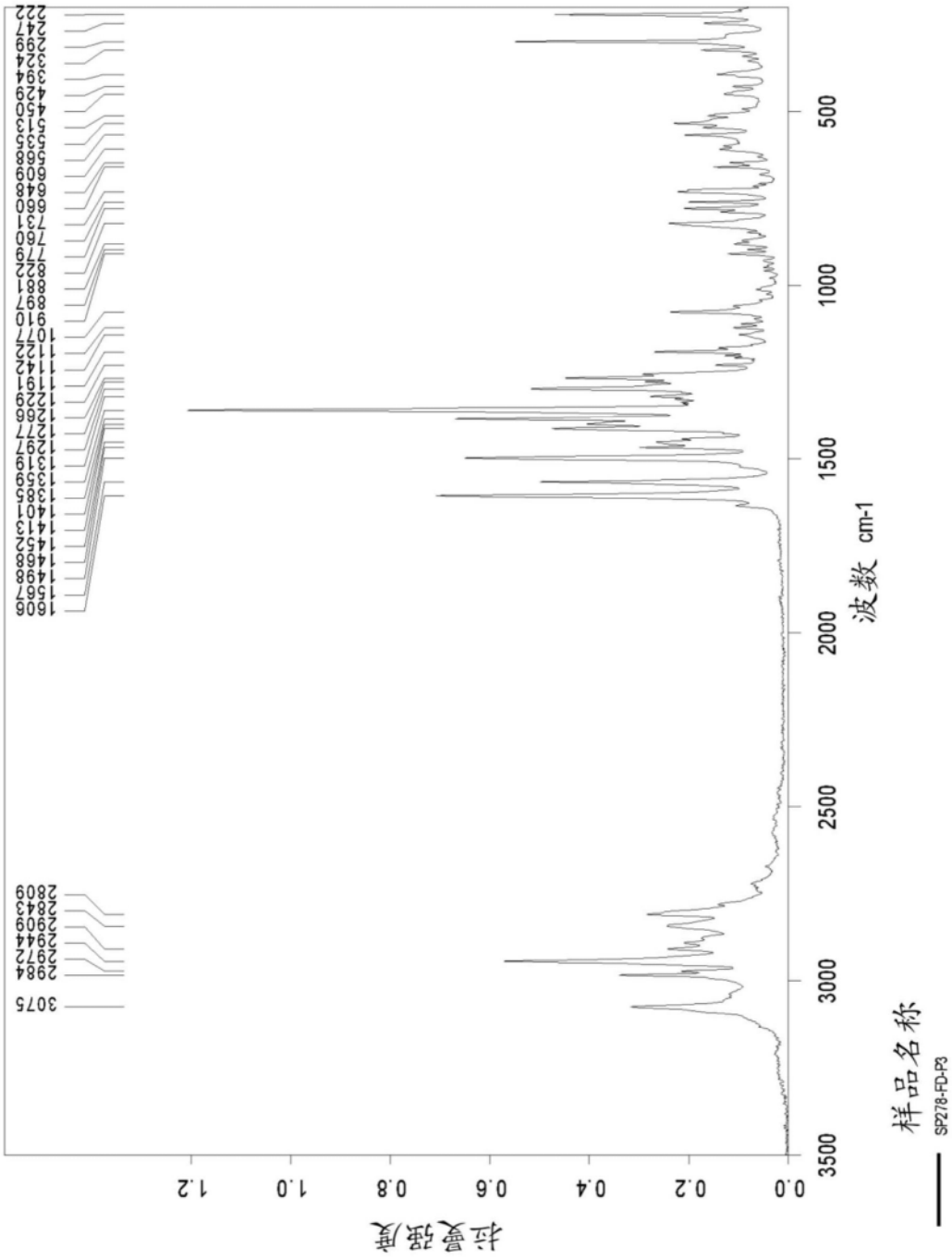

222
247
299
324
394
429
450
513
535
568
609
648
660
731
760
779
822
881
897
910
1077
1122
1142
1191
1229
1266
1277
1297
1319
1359
1385
1401
1413
1452
1468
1498
1567
1606
2809
2843
2909
2944
2972
2984
3075
拉曼强度
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波数 cm-1
样品名称
SP278-FD-P3

图4B