



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850657 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111117204

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D405/04 (2006.01)

A61K31/4025(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/19

中國大陸

202210409814.5

(71)申請人：西班牙商奎馬特裏克斯有限公司(西班牙)QUIMATRYX, S.L. (ES)

西班牙

(72)發明人：巴拉 薩拉薩爾 約蘇 揚 VARA SALAZAR, YOSU ION (ES)；阿爾達瓦 阿雷

瓦洛 埃內克 ALDABA AREVALO, ENEKO (ES)；貝洛 伊格萊西亞斯 塔瑪

拉 BELLO IGLESIAS, TAMARA (ES)；西蒙 布埃拉 勞雷亞諾 SIMON BUELA,

LAUREANO (ES)

(74)代理人：謝佩玲；王耀華；陳仕勳

(56)參考文獻：

WO 2011/039353A1

審查人員：方冠岳

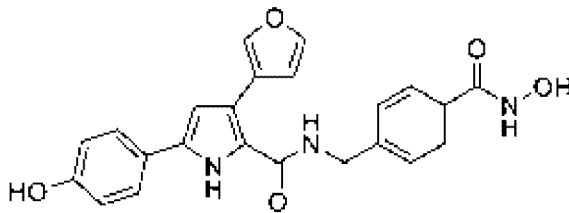
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：10 共 82 頁

(54)名稱

結晶形式

(57)摘要

本發明涉及式 I 的化合物或其加合物的新結晶形式：



式 I

本發明進一步涉及製備這種新結晶形式的方法、包含所述新結晶形式的藥物組合物、製備所述藥物組合物的方法以及所述新結晶形式的用途和使用所述新結晶形式的醫學治療。

指定代表圖：

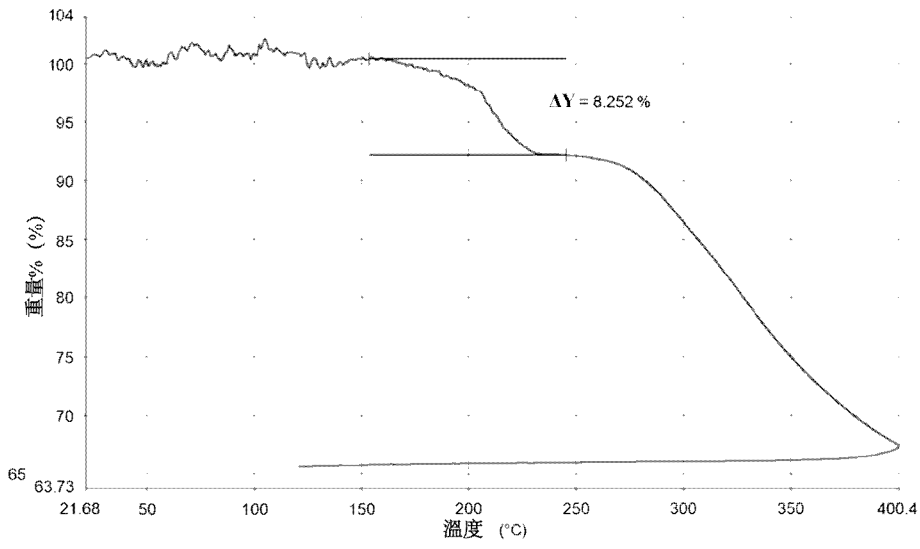


圖1A

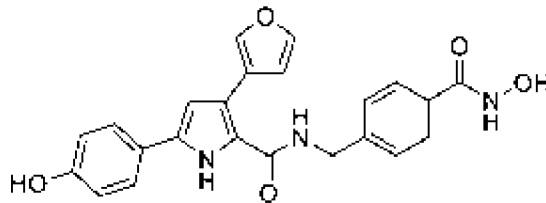
I850657

【發明摘要】

【中文發明名稱】 結晶形式

【中文】

本發明涉及式I的化合物或其加合物的新結晶形式：



式 I

本發明進一步涉及製備這種新結晶形式的方法、包含所述新結晶形式的藥物組合物、製備所述藥物組合物的方法以及所述新結晶形式的用途和使用所述新結晶形式的醫學治療。

【指定代表圖】 圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

【發明說明書】

【中文發明名稱】 結晶形式

【技術領域】

【0001】 本發明總體涉及某種組蛋白去乙醯化酶抑制劑和其加合物的新結晶形式。本發明還涉及包含新結晶形式的藥物組合物、製備新結晶形式和藥物組合物的方法以及新結晶形式和藥物組合物用於治療疾病例如增生性疾病或自身免疫性疾病的用途。

【先前技術】

【0002】 [組蛋白去乙醯化酶 (HDAC)]

【0003】 組蛋白去乙醯化酶 (HDAC) 構成癌症 (參見 P. A. Marks 等人, 《自然綜述: 癌症 (Nature Rev. Cancer)》, 2001, 1, 194; J. E. Bolden 等人, 《自然綜述: 藥物發現 (Nature Rev. Drug Discov.)》, 2006, 5, 769; P. Gallinari 等人, 《細胞研究 (Cell Res.)》, 2007, 17, 195; K. B. Glaser, 《生化藥理學 (Biochem. Pharmacol.)》, 2007, 74, 659; L. Pan 等人, 《細胞與分子免疫學 (Cell. Mol. Immunol.)》, 2007, 4, 337; M. Haberland 等人, 《自然綜述: 遺傳學 (Nature Rev. Genetics)》, 2009, 10, 32; Y. Zhang 等人, 《當今醫藥化學 (Curr. Med. Chem.)》, 2008, 15, 2840; S. Roper 和 M. Esteller, 《分子腫瘤學 (Mol. Oncol.)》, 2007, 1, 19) 和其它疾病, 例如與中樞神經系統相關的疾病, 例如自身免疫性疾病 (參見 A. G. Kazantsev 和 L. M. Thompson, 《自然綜述: 藥物發現 (Nature Rev. Drug Discov.)》, 2006, 7, 854) 治療的一個有吸引力的治療靶標。

【0004】 已經設計出幾種 HDAC 抑制劑 (HDACi) 家族，其一般結構可以在不同綜述中找到 (參見 A. Villar-Garea 和 M. Esteller, 《國際癌症雜誌 (Int. J. Cancer)》, 2004, 112, 171; T. A. Miller 等人, 《藥物化學雜誌 (J. Med.Chem.)》, 2003, 46, 5097; T. Suzuki 和 N. Miyata, 《當今醫藥化學 (Curr.Med.Chem.)》, 2005, 12, 2867; M. Paris 等人, 《藥物化學雜誌 (J. Med.Chem.)》, 2008, 51, 1505)。這些抑制劑的一般結構由環狀結構、間隔基和螯合基組成，它們能夠與屬 I 類 (HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8)、II 類 (HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9 和 HDAC10) 和 IV 類 (HDAC11) 的不同 HDAC 亞型的活性中心的 Zn (II) 陽離子結合。

【0005】 HDAC 抑制劑的作用機制通過其對組蛋白去乙酰化酶的拮抗性質來解釋，組蛋白去乙酰化酶參與調節與細胞凋亡、細胞生長、腫瘤發展、癌症轉移、細胞粘附等相關的過程。這些性質阻止 HDAC 與它們的天然配體的結合以及它們的正常催化活化，即這些蛋白質中存在的 ϵ -N-乙酰基賴氨酸殘基的去乙酰化，所述天然配體可以為組蛋白或細胞質蛋白，例如微管蛋白。

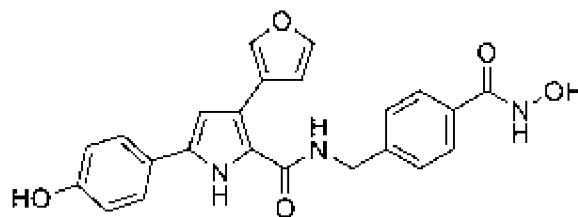
【0006】 儘管具有類似的抑制模式，但偶爾會在不同 HDAC 亞型的抑制中觀察到一些選擇性 (參見 J. C. Wong 等人, 《美國化學會誌 (J. Am. Chem.Soc.)》, 2003, 125, 5586; G. Estiu 等人, 《藥物化學雜誌 (J. Med.Chem.)》, 2008, 51, 2898)。所提到的選擇性具有治療意義 (參見 K. V. Butler 和 A. P. Kozikowski, 《當今藥物設計 (Curr. Pharm. Design)》, 2008, 14, 505; T. C. Karagiannis 和 A. El-Osta, 《白血病 (Leukemia)》, 2007, 21, 61)。

【0007】 [HDAC 抑制劑]

【0008】 一類重要的 HDAC 抑制劑為通過芳香族基團和雜芳香族基團與螯合基連接的三取代吡咯衍生物，例如 WO 2011/039353 中所描述。已經顯示這些化合物可有效治療癌症（參見 WO 2011/039353）。

【0009】 另外，已經顯示這些化合物可有效治療幾種自身免疫性疾病。舉例來說，已經顯示這些化合物在自身免疫性肝炎和自身免疫性腦脊髓炎的動物模型中有效（參見 WO 2018/087082）。

【0010】 一種特別有前景的化合物為 3-(3-呋喃基)-N-{4-[(羥胺基)羰基]苄基}-5-(4-羥苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺（在本文中稱為 QTX125）。



QTX125

【0011】 QTX125 為一種高度選擇性並且高效的 HDAC 6 抑制劑。其在套細胞淋巴瘤（參見 Perez-Salvia, M.等人，《血液學 (Haematologica)》，2018; 103: e540）、肺癌和胰腺癌異種移植鼠類模型中顯示出高抗腫瘤功效。QTX125 在兩種不同的多發性硬化小鼠模型中也顯示出高功效（參見 WO 2018/087082）。

【0012】 然而，已知異脛脲酸例如 QTX125 在水中具有非常低的溶解度（參見 Patre, S.等人，《國際環境與生物科學會議 IPCBEE (International Conference on Environment and BioScience IPCBEE)》），

2011, 第 21 卷) 並且已知 QTX125 溶解於水溶液中, 通常需要採用高 pH 值。QTX125 也展現出於溶液中的物理和化學不穩定性。

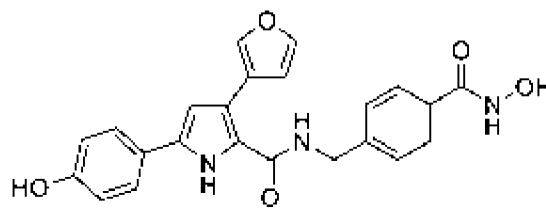
【0013】 因此, 所屬領域仍然需要提供新形式的 QTX125, 所述新形式可能特別地但非排他地適用於藥物製劑。特別地, 在生理 pH 下含有高濃度 QTX125、穩定並且毒性低的新形式的 QTX125 為特別期望的。

【0014】 本文引用了若干專利和出版物來描述和公開本發明以及本發明更全面地涉及的現有技術。本文提供了這些參考文獻的完整引用。這些參考文獻在此全都通過全文引用併入本公開中。

【發明內容】

【0015】 本發明人研發了 QTX125 和其加合物的結晶形式, 所述結晶形式有助於解決上述實際問題。

【0016】 在一個實施態樣, 本發明涉及一種式 I 的化合物或其加合物的結晶形式:



式 I

【0017】 其特徵在於, 在 $2\theta = 20.4^\circ$ 、 21.8° 、 22.0° 、 22.7° 和 23.9° ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) 處具有峰的粉末 x 射線繞射 (PXRD) 圖案。

【0018】 式 I 的化合物在本文中也稱為 QTX125。式 I 的化合物 (QTX125) 為 3-(3-呋喃基)-N-{4-[(羥胺基)羰基]苄基}-5-(4-羥苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺。

【0019】 本發明的另一實施態樣涉及包含本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物。

【0020】 本發明的另一實施態樣涉及包含本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的體外複合物。

【0021】 本發明的另外實施態樣涉及製備本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的方法以及能夠通過那些方法獲得的本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式。

【0022】 本發明的另外實施態樣涉及製備包含本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物的方法和通過所述方法可獲得的藥物組合物。

【0023】 本發明的另一實施態樣涉及本發明的式 I 的化合物或/和其加合物的結晶形式用作藥物的用途。

【0024】 本發明的另一實施態樣涉及本發明的式 I 的化合物或/和其加合物的結晶形式在製備藥物中的用途。

【0025】 根據另一實施態樣，本發明涉及治療哺乳動物的方法，所述方法包含向需要這種治療的患者施用治療有效量的本發明式 (I) 的化合物或其加合物的至少一種結晶形式。

【0026】 根據一個特別實施例，本發明的式 (I) 所示的化合物或其加合物的結晶形式適用於通過限制腫瘤生長或通過抑制某些組蛋白去乙酰化酶來阻止原發性或轉移性腫瘤發展的其它方法以治療各種類型的癌症。

【0027】 根據一個特別實施方式，本發明的式 I 的化合物的加合物為與賴胺酸的加合物，特別是與 L-賴胺酸的 1:2 加合物。

【圖式簡單說明】

【0028】 現將參考附圖討論闡述本發明原理的實施方式和實驗：

【0029】 圖 1A 顯示了粗製 QTX125 的熱重分析 (TGA) 圖。所指示的 ΔY 為 8.252%。

【0030】 圖 1B 顯示了由粗製 QTX125 的差示掃描量熱法 (DSC) (深灰色) 和 TGA (淺灰色) 產生的圖的疊加。所指示的 ΔY 為 8.252%。圖 1C 顯示了粗製 QTX125 的粉末 x 射線繞射 (PXRD) 圖案。

【0031】 圖 2A 顯示了通過萃取純化和水漿分離的 QTX125 形式 2 的 PXRD 圖案。

【0032】 圖 2B 顯示了僅由形式 2 的 DSC 產生的圖。所指示的起點為 213.97°C，所指示的峰是在 221.72°C 下並且具有 -7.1369 mW 的峰高。面積為 -356.666 mJ 並且 ΔH 為 -178.3332 J/g。

【0033】 圖 2C 顯示了由與粗製 QTX125 的 DSC (深灰色，上) 疊加的形式 2 的 DSC (淺灰色，下) 產生的圖。所指示的起點、峰、峰高、面

積和 ΔH 值如圖 2B 中所示。對於粗製 QTX125，對應的所指示的峰和峰高值為 210.55°C 和 13.8539 mW 。還指示了 181.08°C 和 22.6070 mW ，其是對應於粗製 QTX125 的小吸熱峰的值。

【0034】圖 2D 顯示了由形式 2 的 TGA (深灰色) 和 DSC (淺灰色) 產生的疊加圖。所指示的 ΔY 為 12.255% 。

【0035】圖 3A 顯示了與通過萃取純化和水漿分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (最下) 疊加的通過結晶分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (最上)。

【0036】圖 3B 顯示了由通過結晶分離的形式 2 的 DSC 產生的圖。所指示的起點為 234.28°C ，峰為 237.25°C ，峰高為 -30.1217 mW ，面積為 -545.835 mJ ，並且 ΔH 為 -227.4312 J/g 。還指示了 233.20°C 和 -11.8407 mW ，其對應於輕微吸熱事件。

【0037】圖 4A 顯示了 (i) 通過第一次按比例放大結晶分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (最上)；(ii) 通過試驗結晶分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (中間)；和粗製 QTX125 的 PXRD 圖案 (最下)。

【0038】圖 4B 顯示了由以下產生的圖：(i) 通過第一次按比例放大反應分離的形式 2 的 DSC (最淺灰色，最下)；和 (ii) 通過試驗結晶分離的形式 2 的 DSC (中灰色，中間)；以及粗製 QTX125 的 DSC (深灰色，最上)。所指示的峰分別是在 (i) 235.88°C (峰高為 -4.8278 mW)；(ii) 236.84°C (峰高為 0.5430 mW)；和 (iii) 210.31°C (峰高為 13.8495 mW) 下。還指示了 180.53°C 和 22.66056 mW ，對應於粗製 QTX125 的小吸熱峰，以及 229.49°C 和 19.3510 mW 和 229.89°C (峰高為 18.1257 mW)，對應於形式 2 的輕微吸熱事件。

【0039】圖 4C 顯示了由通過第一次按比例放大反應分離的形式 2 的 DSC (淺灰色) 和 TGA (深灰色, 上) 產生的圖和通過試驗結晶分離的形式 2 QTX125 的 TGA 圖 (淺灰色, 下) 的疊加。對於形式 2 第一次按比例放大, 所指示的 ΔY 為 8.500%, 並且對於形式 2 試驗結晶, 所指示的 ΔY 為 9.229%。所指示的峰是在 235.88°C (峰高-4.8292 mW) 下。還指出了 229.89°C 和 18.1258 mW, 其對應於形式 2 的輕微吸熱事件。

【0040】圖 5A 顯示了通過第一次按比例放大分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (最下) 和通過第二次按比例放大分離的形式 2 的 PXRD 圖案 (最上)。

【0041】圖 5B 顯示了由通過第二次按比例放大反應分離的形式 2 的 DSC (淺灰色) 和 TGA (深灰色) 產生的圖的疊加。所指示的 ΔY 為 8.384%, 所指示的峰是在 238.66°C (峰高為-1.1993 mW) 下。還指出了 228.78°C 和 19.2562 mW, 其對應於形式 2 的輕微吸熱事件。

【0042】圖 6A 顯示了 QTX125 形式 2 在如實施例 5 中討論的六種水溶液中 (簡單來說: pH 3.5 磷酸鹽緩衝液; pH 6.5 磷酸鹽緩衝液; pH 4.5 乙酸鹽緩衝液; pH 4.5 枸橼磷酸鹽緩衝液; 0.9% w/v NaCl; 和水) 的溶解度曲線。

【0043】圖 6B 顯示了 QTX125 形式 2 在那些溶液中的五種 (根據圖 6A, 水除外) 中的溶解度曲線的曲線擴展。

【0044】圖 7A 顯示了 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在六種水性緩衝液中的溶解度曲線 (與圖 6A 所指示內容相同)。

【0045】 圖 7B 顯示了加合物在那些緩衝液中的四種（根據圖 7A，0.9%w/v NaCl 和水除外）中的溶解度曲線的曲線擴展。

【0046】 圖 8 顯示兩種 QTX125（形式 2，黑色，和 1:2 L-賴胺酸加合物，灰色）實體在去離子水中的溶解度曲線。

【0047】 圖 9 顯示 QTX125 的結晶 1:2 L-賴胺酸加合物的 PXRD 圖案。

【0048】 圖 10 顯示由 QTX125 的結晶 1:2 L-賴胺酸加合物的 TGA 和 DSC 產生的疊加圖。（a）表示 TGA $\Delta Y = 0.850\%$ ；（b）表示 TGA $\Delta Y = 0.593\%$ ；（c）表示在 95.38°C 和 21.2157 mW 下的 DSC 峰；（d）表示 TGA $\Delta Y = 4.685\%$ ；（e）表示在 155.85°C 和 22.7664 mW 下的 DSC 峰；（f）表示在 167.51°C 和 22.3195 mW 下的 DSC 峰；並且（g）表示在 184.40°C 和 21.7741 mW 下的 DSC 峰。

【實施方式】

【0049】 [定義]

【0050】 除非另外定義，否則本文使用的所有技術術語和科學術語均具有與本公開所屬領域的普通技術人員通常所理解的含義相同的含義。本文描述了用於本公開中的方法和材料；也可以使用所屬領域中已知的其它合適的方法和材料。材料、方法和實例僅為說明性的而不打算為限制性的。本文提及的所有出版物、專利申請、專利、序列、數據庫條目和其它參考文獻都通過全文引用併入。在有衝突的情況下，以本說明書（包括定義）為準。

【0051】術語“C_x-C_y烷基”是指由碳原子和氫原子組成、不含不飽和度、具有 x 至 y 個碳原子的直鏈或支鏈烴鏈。舉例來說，術語“C₁-C₄烷基”是指由碳原子和氫原子組成、不含不飽和度、具有 1 至 4 個碳原子、優選地 1 個與 3 個之間的碳原子（“C₁-C₃烷基”）並且通過單鍵連接到分子其餘部分，包括例如並且在非限制性意義上甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基等的直鏈或支鏈烴鏈。

【0052】所陳述值之前的術語“約”指示所述值可以具有所陳述值的 ±20%，優選 ±10%、±5%、±2%、±1% 的不確定度。

【0053】術語“室溫”是指典型實驗室的环境溫度，所述環境溫度在大氣壓下通常在 20°C 與 30°C 之間，優選地約 25°C。

【0054】術語“乾燥”是指一種組分，例如經受乾燥的結晶形式或組合物。任選地說，這可以指殘餘水含量小於 10%、優選地小於 8%、優選地小於 5%、優選地約 0.1% 至約 5% 的固體材料。殘餘水含量可以使用卡爾-費休滴定來測定。

【0055】術語“注射”是指所屬領域的技術人員已知的任何形式的注射，例如皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下和胸骨內。注射可以指輸注過程（例如持續施用）以及推注（不連續）施用。

【0056】術語“藥學上可接受的鹽”是指當施用到接受者時可以（直接或間接）提供如本發明所描述的化合物的鹽。“藥學上可接受的”優選地指生理上可耐受並且當施用到人類或動物時通常不會產生過敏反應或類似的不利反應例如胃病、頭暈等等的組合物和分子實體。優選地，術語“藥學上可接受的”

意思指其被州或聯邦政府的監管機構批准或包括在《美國藥典（U.S. Pharmacopoeia）》或其它公認的用於動物並且更尤其用於人類中的藥典中。

【0057】術語“加合物”為兩個或更多個不同分子的直接加合的產物。結果為含有所有組分的所有原子的單一反應產物。舉例來說，本文進一步討論的 QTX125 與 L-賴胺酸的加合物被認為是由 L-賴胺酸與 QTX125 之間的相互作用產生的。

【0058】可以通過所屬領域中已知的方法製備加合物。注意，非藥學上可接受的加合物也落入本發明的範圍內，這是因為其適用於製備藥學上可接受的加合物。

【0059】本發明的化合物還試圖包括不同之處僅在於一種或多種同位素富集原子的存在的化合物。舉例來說，具有除了氫被氘或氚取代或碳被富含 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳或富含 ^{15}N 的氮取代之外的本發明結構的化合物在本發明的範圍內。

【0060】術語“治療（treatment/treating）”是指施用本發明的化合物或藥物組合物以改善或消除疾病或與所述疾病相關的一種或多種症狀。術語“預防（prevention/prevent）”包括降低疾病出現或發展的風險。

【0061】如果沒有另外指示，那麼“%”是指重量%。

【0062】“ $\pm 0.3^\circ 2\theta$ ”意思指描述 PXRD 圖案的峰可以與所提到的值相差最多 $0.3^\circ 2\theta$ 。在一些實施方式中，所述峰可以與所提到的值相差最多 $0.2^\circ 2\theta$ ，例如相差 $0.1^\circ 2\theta$ 或相差 $0.0^\circ 2\theta$ 。

【0063】本發明具有幾個有利的特點，包括下面列出的那些特點。

【0064】如本文所描述的 QTX125 和其加合物的結晶形式具有各種出乎意料的性質。

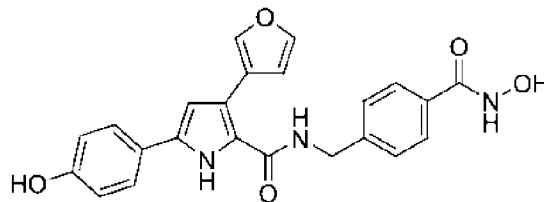
【0065】第一，與其它形式（包括無定形形式）相比，其具有改善的光穩定性。

【0066】第二，與其它形式（包括無定形形式）相比，其在 37°C 的水中具有改善的不溶性。

【0067】第三，與其它形式（包括無定形形式）相比，本文所描述的 L-賴胺酸（1:2）加合物出乎意料地更溶於鹽水溶液中。

【0068】式 I 的化合物

【0069】如上文所指出，式 I 的化合物（在本文中也稱為 QTX125）為 3-(3-呋喃基)-N-{4-[(羥胺基)羰基]苄基}-5-(4-羥苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺並且具有以下化學式：



式 I

【0070】製備式 I 的化合物的方法以及其在各種醫學治療用途中的生物活性的跡象描述於例如 WO 2018/087082 中，其內容通過引用併入本文中。式 I 的化合物可以直接用於製備本發明的結晶形式，或可以在製備結晶形式之前首先形成加合物（見下文）。

【0071】本發明的式 I 的化合物的結晶形式具備在 $2\theta = 20.4^\circ$ 、 21.8° 、 22.0° 、 22.7° 和 23.9° ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) 處具有峰的特徵 PXRD 圖案。

【0072】 PXRD 圖案的峰可以進一步就峰的相對強度而言進行描述。在下文中，相對強度被如下計算為最高強度峰百分比：相對強度 (%) = [峰強度/最高強度峰的強度] × 100。峰強度值以計數形式提供。在本申請中，我們使用 vs = 非常強 (相對強度 ≥ 最高峰的 70%) ; s = 強 (45% ≤ 相對強度 < 70%) ; m = 中等 (20% ≤ 相對強度 < 45%) ; w = 弱 (5% ≤ 相對強度 < 20%) 並且 vw = 非常弱 (相對強度 < 5%)。

【0073】 在一些實施方式中，例如當結晶形式為形式 2 時，上述峰具有以下相對強度分佈： 2θ ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) = 20.4° (w) ; 21.8° (vs) ; 22.0° (s) ; 22.7° (w) ; 和 23.9° (m)。

【0074】 在一些實施方式中，特徵 PXRD 圖案還具有至少一個選自以下的峰： $2\theta = 9.0^\circ$ 、 12.6° 、 26.6° 、 30.5° 和 32.2° ($\pm 0.3^\circ 2\theta$)。

【0075】 優選地，特徵 PXRD 圖案具有至少兩個、更優選地至少三個、更優選地至少四個，並且最優選地所有上述其它的峰。

【0076】 舉例來說，特徵 PXRD 圖案還可以具有以下峰組合：

【0077】 2θ ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) = 9.0° 和 12.6° 、或 9.0° 和 26.6° 、或 9.0° 和 30.5° 、或 9.0° 和 32.2° 、或 12.6° 和 26.6° 、或 12.6° 和 30.5° 、或 12.6° 和 32.2° 、 26.6° 和 30.5° 、或 26.6° 和 32.2° 、或 30.5° 和 32.2° ；或

【0078】 2θ ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) = 9.0° 和 12.6° 和 26.6° 、或 9.0° 和 12.6° 和 30.5° 、或 9.0° 和 12.6° 和 32.2° 、或 9.0° 和 26.6° 和 30.5° 、或 9.0° 和 26.6° 和 32.2° 、或 9.0° 和 30.5° 和 32.2° 、或 12.6° 和 26.6° 和 30.5° 、或 12.6° 和 26.6° 和 32.2° 、或 12.6° 和 30.5° 和 32.2° 、或 26.6° 和 30.5° 和 32.2° ；或

【0079】 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 9.0° 和 12.6° 和 26.6° 和 30.5° 、或 9.0° 和 12.6° 和 26.6° 和 32.2° 、或 9.0° 和 12.6° 和 30.5° 和 32.2° 、或 12.6° 和 26.6° 和 30.5° 和 32.2° ；或

【0080】 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 9.0° 和 12.6° 和 26.6° 和 30.5° 和 32.2° 。

【0081】 在優選實施方式中，特徵 PXRD 圖案包括在 $2\theta = 26.6^\circ$ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) 處的峰。

【0082】 在一些實施方式中，上述峰具有以下相對強度分佈： 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 9.0° (m)、 12.6° (vw)、 26.6° (m)、 30.5° (w) 和 32.2° (w)。

【0083】 進一步優選地，本發明的式 I 的化合物的結晶形式的特徵 PXRD 圖案具有下表 A 中提到的峰：

表 A

2θ (度), $\pm 0.3^\circ$
2θ
9.0
12.6
13.0
14.2
16.5
16.9
20.4
21.8
22.0
22.7

23.9
26.6
30.5
32.2

【0084】更優選地，表 A 的峰具有以下相對強度分佈： 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 9.0° (m)、 12.6° (vw)、 13.0° (w)、 14.2° (m)、 16.5° (m)、 16.9° (m)、 20.4° (w)、 21.8° (vs)、 22.0° (s)、 22.7° (w)、 23.9° (m)、 26.6° (m)、 30.5° (w) 和 32.2° (w)。

【0085】除上述峰之外，本發明的式 I 的化合物的結晶形式的特徵 PXRD 圖案還可以具有以下峰中的一個或多個，例如兩個或三個或全部，以及括號中提到的優選的相對強度分佈： 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 8.4° (w)、 10.3° (w)、 15.8° (m)、 18.8° (s)、 20.9° (w)、 21.2° (m)、 23.2° (w)、 23.4° (w) 和/或 29.1° (w)。

【0086】在優選實施方式中，所述 PXRD 圖案與圖 2A，或圖 3A，或圖 4A 最上或中間，或圖 5A 中所示的 PXRD 圖案大體上類似或相同。

【0087】具有與圖 2A，或圖 3A，或圖 4A 最上或中間，或圖 5A 中所示的 PXRD 圖案大體上類似或相同的 PXRD 圖案的式 I 的化合物的結晶形式可以在本文中稱為形式 2。也就是說，本文所稱的式 I 的化合物的形式 2 結晶多晶體具有上述特徵。

【0088】PXRD 圖案可以在任何合適的繞射儀上進行測量。舉例來說，本申請的 PXRD 圖案使用帶有 PixCEL 檢測器的 PANalytical X' Pert PRO 繞射儀獲得。合適的繞射儀通常用於透射幾何學中。合適的繞射儀使用例如在 1.54056\AA 下的 Cu K α 輻射，並且可以在 40 kV 和 40 mA 下操作。測量範圍可

為 $2\text{-}38^\circ 2\theta$ 。分析可以通過任何合適的方式，例如利用適當的軟件執行。可以使用任何合適的樣品製備方法。

【0089】 如本文詳述的式 I 的化合物的結晶形式優選地具有至少 97% 的純度。更優選地，本文所描述的式 I 的化合物的結晶形式具有至少 97.5%、更優選地 98%、更優選地 98.5% 並且最優選地 99% 或更高例如 99.5% 的純度。本文所描述的純度是通過高效液相色譜法 (HPLC) 測量的。在實例中提供了一種特別合適的方法。

【0090】 如本文詳述的式 I 的化合物的結晶形式的 DSC 曲線進一步優選地顯示在 $220\text{-}225^\circ\text{C}$ 之間、進一步優選地在 221°C 與 223°C 之間的放熱峰。最優選地，如本文詳述的式 I 的化合物的結晶形式的 DSC 曲線與圖 2B 中所示的 DSC 曲線大體上類似或相同。

【0091】 [式 I 的化合物的加合物]

【0092】 在本發明中，當其涉及加合物時，式 I 的化合物與至少一個其它分子加合。通常來說，這種加合發生在結晶之前。舉例來說，在本文所描述的 QTX125 和 L-賴胺酸的示例性加合物中，L-賴胺酸和 QTX125 在結晶發生之前混合。

【0093】 在一些實施方式中，所述加合物為與胺基酸（例如天然胺基酸）的加合物。優選地，所述加合物為與賴胺酸、最優選地與 L-賴胺酸的加合物。

【0094】 優選地，所述加合物為 (1:2) 加合物以使得在結晶形式中，對於每個式 I 的化合物分子，存在兩個分子的另一種分子。

【0095】 在特別優選和示例性實施方式中，所述加合物為式 I 的化合物與 L-賴胺酸的 (1:2) 加合物，即對於每個式 I 的化合物分子，存在兩個 L-賴胺酸分子。這種加合物可以通過大體上如本文所描述的方法來製備。

【0096】 根據本發明的式 I 的化合物的加合物的結晶形式具備在 $2\theta = 20.4^\circ$ 、 21.8° 、 22.0° 、 22.7° 和 $23.9^\circ (\pm 0.3^\circ 2\theta)$ 處具有峰的特徵 PXRD 圖案。“ $\pm 0.3^\circ 2\theta$ ” 的含義在上文關於式 I 的化合物的結晶形式給出。

【0097】 在一些實施方式中，例如當結晶形式為式 I 的化合物與 L-賴胺酸的 1:2 加合物的結晶形式時，上述峰具有以下相對強度分佈： $2\theta (\pm 0.3^\circ 2\theta) = 20.4^\circ (m)$ ； $21.8^\circ (m)$ ； $22.0^\circ (vs)$ ； $22.7^\circ (vs)$ ；和 $23.9^\circ (vs)$ 。相對強度的含義在上文關於式 I 的化合物的結晶形式給出。

【0098】 在一些實施方式中，式 I 的化合物與 L-賴胺酸的 1:2 加合物的結晶形式的上述峰的特徵在於 $2\theta = 20.6^\circ$ 、 21.8° 、 22.3° 、 22.7° 和 $23.7^\circ (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 。

【0099】 在一些實施方式中，特徵 PXRD 圖案還具有至少一個選自以下的峰： $2\theta = 11.2^\circ$ 、 11.7° 、 15.1° 、 18.0° 和 $26.1^\circ (\pm 0.3^\circ 2\theta)$ 。優選地，特徵 PXRD 圖案具有至少兩個、更優選地至少三個、更優選地至少四個並且最優選地所有上述其它的峰。

【0100】 舉例來說，特徵 PXRD 圖案還可以具有以下峰組合：

【0101】 $2\theta (\pm 0.3^\circ 2\theta) = 11.2^\circ$ 和 11.7° 、或 11.2° 和 15.1° 、或 11.2° 和 18.0° 、或 11.2° 和 26.1° 、或 11.7° 和 15.1° 、或 11.7° 和 18.0° 、或 11.7° 和 26.1° 、或 15.1° 和 18.0° 、或 15.1° 和 26.1° 、或 18.0° 和 26.1° ；或

【0102】 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 11.2° 和 11.7° 和 15.1° 、或 11.2° 和 11.7° 和 18.0° 、或 11.2° 和 11.7° 和 26.1° 、或 11.7° 和 15.1° 和 18.0° 、或 11.7° 和 15.1° 和 26.1° 、或 11.7° 和 18.0° 和 26.1° 、或 15.1° 和 18.0° 和 26.1° ；或

【0103】 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 11.2° 和 11.7° 和 15.1° 和 18.0° 、或 11.2° 和 11.7° 和 15.1° 和 26.1° 、或 11.2° 和 11.7° 和 18.0° 和 26.1° 、或 11.7° 和 15.1° 和 18.0° 和 26.1° ；或

【0104】 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 11.2° 和 11.7° 和 15.1° 和 18.0° 和 26.1° 。

【0105】 在一些實施方式中，特徵PXRD圖案包括在 $2\theta = 26.1^\circ$ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) 處的峰。

【0106】 在一些實施方式中，上述峰具有以下相對強度分佈： 2θ ($\pm 0.3^\circ$ 2θ) = 11.2° (m)、 11.7° (w)、 15.1° (w)、 18.0° (m)、 26.1° (m)。

【0107】 進一步優選地，根據本發明的式 I 的化合物的結晶形式的特徵PXRD圖案具有下表 B 中提到的峰：

表 B

2θ (度), $\pm 0.3^\circ$
2θ
5.6
8.2
11.2
11.7
13.0
15.1
16.9

17.7
18.0
20.4
21.8
22.0
22.7
23.9
26.1

【0108】 在一些實施方式中，表 B 的峰具有以下相對強度分佈： $2\theta (\pm 0.3^\circ 2\theta) = 5.6^\circ (s)$ 、 $8.2^\circ (vs)$ 、 $11.2^\circ (m)$ 、 $11.7^\circ (w)$ 、 $13.0^\circ (w)$ 、 $16.9^\circ (w)$ 、 $17.7^\circ (m)$ 、 $18.0^\circ (m)$ 、 $20.4^\circ (m)$ 、 $21.8^\circ (w)$ 、 $22.0^\circ (m)$ 、 $22.7^\circ (s)$ 、 $23.9^\circ (s)$ 、 $26.1^\circ (m)$ 。

【0109】 除上述峰之外，根據本發明的式 I 的化合物的加合物的結晶形式的特徵 PXRD 圖案還可以具有以下峰中的一個或多個，例如兩個或三個或全部，以及括號中提到的優選的相對強度分佈： $2\theta (\pm 0.3^\circ 2\theta) = 9.7^\circ (w)$ 、 $10.8^\circ (w)$ 、 $15.8^\circ (w)$ 、 $18.8^\circ (s)$ 、 $23.2^\circ (s)$ 、 $23.4^\circ (s)$ 和 $24.8^\circ (m)$ 。

【0110】 在優選實施例中，所述 PXRD 圖案與圖 9 中所示的 PXRD 圖案大體上類似或相同。

【0111】 如本文詳述的式 I 的化合物的加合物的結晶形式優選地具有至少 97% 的純度。更優選地，本文所描述的式 I 的化合物的加合物的結晶形式具有至少 97.5%、更優選地 98%、更優選地 98.5% 並且最優選地 99% 或更高，例如 99.5% 的純度。如其它地方所討論，純度測量方法通常使用 HPLC。

【0112】如本文詳述的式 I 的化合物的加合物的結晶形式的 DSC 曲線進一步優選地顯示在 150-160°C 之間、更優選地在 153°C 與 157°C 之間下的放熱峰；和/或在 162-170°C 之間、更優選地在 165°C 與 169°C 之間下的放熱峰；和/或在 180-190°C 之間、更優選地在 182°C 與 186°C 之間下的放熱峰。最優選地，如本文詳述的式 I 的化合物的結晶形式的 DSC 曲線與圖 10 中所示的 DSC 曲線大體上類似或相同。

【0113】 [藥物組合物]

【0114】根據本發明的藥物組合物包含根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式。

【0115】本發明的藥物組合物包含至少一種本文所描述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式。在一些實施方式中，式 I 的化合物或其加合物的兩種結晶形式可以存在於藥物組合物中。舉例來說，根據本發明的藥物組合物可以包含式 I 的化合物的結晶形式，即形式 2，以及式 I 的化合物的加合物，例如與賴胺酸的 1:2 加合物的結晶形式。

【0116】在一些實施方式中，藥物組合物中的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式呈微粒形式。在所述情況下，藥物組合物可以被描述為懸浮液或漿液。換句話講，當使用藥物組合物時，式 I 的化合物或其加合物為固體。

【0117】構成這種藥物組合物的顆粒或微晶可以具有任何合適的平均粒度，並且本發明不受此限制。舉例來說，平均粒度可以為至少 10 μm 、至少 15 μm 或至少 25 μm 。舉例來說，平均粒度可以為最多 100 μm 、最多 90 μm 或最多 80 μm 。這些值的組合可以用於提供示例的平均粒度範圍。其它示例性平均粒度範圍可以為 10 μm 至 100 μm ，例如 15 μm 至 80 μm 或 25 μm 至 60

μm 。在所述情況下，平均粒度是指取顆粒的最長長度的平均粒度。用於測量平均粒度的樣品尺寸可以為任何適當的，例如 5 個顆粒或 10 個顆粒或 30 個顆粒或 50 個顆粒或更多個顆粒。合適的測量方法可以包括例如光學顯微鏡或掃描電子顯微鏡，並且特別地光學顯微鏡。

【0118】 顆粒或微晶可以具有任何合適的形狀，並且本申請不受此限制。示例性形狀包括球形、立方形、角錐狀或棒狀。

【0119】 本發明的藥物組合物中的 QTX125 的示例性最終濃度為至少 8 mg/mL、任選地高達 20 mg/mL，例如 8.5 mg/mL 或更高、9 mg/mL 或更高並且更優選地 9.5 mg/mL 或更高。

【0120】 在一些實施例中，根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式用於製備液體藥物組合物。在這些情況下，將式 I 的化合物或其加合物的結晶形式溶解（在合適的介質中）以得到藥物組合物。在這些情況下，式 I 的化合物在使用時不為固體。

【0121】 除了本文所描述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式之外，本發明的藥物組合物還可以包含一種或多種所屬領域的技術人員熟知的其它藥學上可接受的成分，包括但不限於藥學上可接受的載體、稀釋劑、賦形劑、佐劑、緩衝劑、pH 調節劑、防腐劑、抗氧化劑、抑菌劑、穩定劑、懸浮劑、增溶劑、表面活性劑（例如潤濕劑）、著色劑和等滲溶質（即，使製劑與預期接受者的血液或其它相關體液等滲）。合適的載體、稀釋劑、賦形劑等可以在標準藥學文獻中找到。參見例如《藥物添加劑手冊（Handbook of Pharmaceutical Additives）》，第 2 版（編者 M. Ash 和 I. Ash），2001（美國紐約恩迪科特的 Synapse Information Resources 公司）；《雷明頓藥物科學（Remington's Pharmaceutical Science）》，第 21 頁，共 54 頁（發明說明書）。

Sciences)》,第 18 版,賓夕法尼亞伊斯頓的馬克出版社(Mack Publishing Company), 1990;和《藥用輔料手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》,第 2 版, 1994。

【0122】任選地說,根據本發明的藥物組合物還包含緩衝劑(即,組合物還包含溶解在其中的緩衝鹽)。任選地說,所述緩衝劑可以選自以下的組:MES、Bis-Tris、ADA、ACES、PIPES、MOPSO、BES、MOPS、TES、HEPES、DIPSO、MOBS、TAPSO、Tris-HCl、HEPPSO、POPSO、TEA、EPPS、三(羥甲基)甲基甘胺酸(Tricine)、Gly-Gly、N,N-二羥乙基甘胺酸(Bicine)、HEPBS、TAPS、AMPD、TABS、AMPSO、CHES、CAPSO、APS、CHAPS、CABS、磷酸鹽和組胺酸或以上物質的組合。

【0123】在不希望受理論束縛的情況下,據信使用緩衝劑可以有助於使組合物在生理 pH 下穩定。

【0124】水性藥物組合物中的緩衝鹽的濃度範圍可以為 1 mM 至 1 M、優選地 1 mM 至 100 mM、優選地 5 mM 至 50 mM、優選地 5 mM 至 20 mM。

【0125】藥物組合物還可以包含反離子和鹽,例如鈉反離子、氯離子或溶解在溶液中的 NaCl。

【0126】除了如本文所描述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的活性成分之外,藥物組合物還可以包含一種或多種其它活性劑,例如一種或多種其它治療劑或預防劑。

【0127】在一些實施方式中,根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或本發明的藥物組合物可以與至少一種其它藥物一起使用以提供聯合

療法。這種或這些其它藥物可以為相同組合物的一部分或可以作為單獨組合物提供並且可以同時或不同時施用。

【0128】 任選地說，本發明的藥物組合物包含：

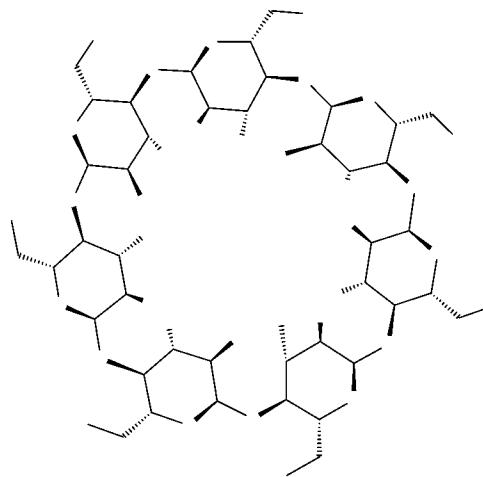
水；

任選的鹽，例如緩衝鹽或溶解的 NaCl；

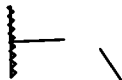
如本文所描述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式；並且

其中，藥物製劑的 pH 在 pH 7 與 pH 8 之間。

【0129】 在一些實施方式中，如本文所描述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式可以用於製備用於注射的水性藥物製劑或通過乾燥所述水性藥物製劑可獲得的乾燥藥物製劑。這種藥物製劑可以由式 I 的化合物或其加合物的結晶形式和式 II 的化合物製備：



式 II

【0130】 其中，每個 R^1 獨立地選自以下的組：-H 或  ；

【0131】 其中， R^2 不存在或者為 C_{1-4} 烷基；

【0132】 Q 選自以下的組：-H、 $-\text{SO}_3^-$ 、-OH、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 或 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^3$ ；並且

【0133】 R^3 獨立地選自-H 或 C_{1-4} 烷基；

【0134】 其中，式 I 的化合物與式 II 的化合物的莫耳比為 1:50-1:2；並且

【0135】 其中，藥物製劑的 pH 在 pH 7 與 pH 8 之間。

【0136】 在一些實施方式中，式 II 的化合物選自以下的組： β -環糊精、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)- β -環糊精、(羥基- C_{1-4} 烷基)- β -環糊精以及 β -環糊精的磺丁醚，例如羥丙基- β -環糊精或磺丁醚- β -環糊精 (SB β CD)。

【0137】 技術人員可以確定這種製劑中的活性成分的組分的期望濃度或量。式 I 的化合物的示例性最終濃度為至少 8 mg/mL、任選地高達 20 mg/mL，例如 8.5 mg/mL 或更高、9 mg/mL 或更高並且更優選地 9.5 mg/mL 或更高。式 I 的化合物與式 II 的化合物的示例性莫耳比為 1:40 至 1:2.5、優選地 1:30 至 1:2.5、優選地 1:25 至 1:2.5、優選地 1:20 至 1:2.5，例如 1:15 至 1:2.5、優選地 1:10 至 1:2.5、優選地 1:9 至 1:2.5、優選地 1:8 至 1:2.5、優選地 1:6 至 1:2.5、更優選地 1:4.5 至 1:2.5。

【0138】 任選地，根據本發明的藥物組合物基本上不含葡甲胺。

【0139】 [製備方法]

【0140】 式 I 的化合物的結晶形式可以通過包含以下步驟的方法來製備：

(i) 將式 I 的化合物添加到水中以形成懸浮液；

(ii) 加熱所述懸浮液；

(iii) 在冷卻前添加一種或多種有機溶劑；和

(iv) 分離式 I 的化合物或其加合物的結晶形式。

【0141】 在優選實施方式中，一種或多種有機溶劑包含 C₁₋₅ 醇、四氫呋喃 (THF) 和二噁烷中的一種或多種。更優選地，一種或多種有機溶劑包含丙醇、乙醇、THF 和二噁烷中的一種或多種並且最優選地由它們組成，並且最優選地包括所有這些物質。優選地，C₁₋₅ 醇: THF: 二噁烷的體積比為最多 12.5:10:1.5，例如 6: 3: 0.867。

【0142】 優選地，加熱進行至 70-120°C，例如 90-110°C 的溫度。

【0143】 優選地，在攪拌下進行步驟 (iii)。可以通過任何合適的方式提供攪拌。優選地，在步驟 (iii) 與 (iv) 之間攪拌數小時。

【0144】 在一些實施例中，在步驟 (iii) 冷卻之後，步驟 (iv) 包含通過過濾來分離固體，通過置換用溶劑處理，並在真空中加熱乾燥。在一些實施方式中，溶劑包括乙醇和水。在一些實施方式中，用溶劑處理的步驟包括用乙醇，然後用水，接著用乙醇處理。在一些實施方式中，乙醇和水以在 1-3 體積之間（例如 2 體積）的量使用，即每 1 g 結晶形式用 1-3 ml 乙醇和水。在一些實施方式中，在真空中加熱乾燥包括加熱至高達 100°C，例如高達 80°C 或高達 70°C。在一些實施方式中，加熱高達至少 30°C，例如高達 35°C 或高達 40°C。任何這些端點值的組合都可以用於提供合適的範圍。在一些實施方式中，加熱是在 30-100°C 之間，例如在 40-75°C 之間，例如在 40-60°C 之間進行。

【0145】 式 I 的化合物的加合物的結晶形式可以通過包含以下步驟的方法來製備：

(i) 將要被加合的化合物添加到乙醇中以形成第一混合物；

(ii) 將式 I 的化合物添加到水和一種或多種有機溶劑中以形成第二混合物；

- (iii) 將所述第一混合物與所述第二混合物組合以形成組合物；
- (iv) 冷卻所述組合物；以及
- (v) 分離式 I 的化合物的加合物的結晶形式。

【0146】 在優選實施方式中，要被加合的化合物為胺基酸，優選地 L-胺基酸，優選地賴胺酸，並且最優選地 L-賴胺酸。優選地，加合物在上文針對式 I 的化合物的加合物的結晶形式進行討論。

【0147】 當期望 1:1 加合物時，待被加合的化合物和式 I 的化合物應以 1:1 等量物形式存在。當期望 1:2 加合物時，待被加合的化合物和式 I 的化合物分別應以 2:1 等量物形式存在。應提供對應等量的對應加合物。

【0148】 在優選實施方式中，一種或多種有機溶劑包含四氫呋喃 (THF)，更優選地為四氫呋喃 (THF)。

【0149】 在優選實施方式中，添加和組合步驟 (i) 至 (iii) 發生在 55-65°C 下。

【0150】 在優選實施方式中，冷卻步驟包含兩個冷卻步驟 (iii) -a 和 (iii) -b。在第一個冷卻步驟 (iii) -a 中，將組合物冷卻相對短的時間，例如 0.3-1 小時，並將溫度降低約 5-15°C。在第二個冷卻步驟 (iii) -b 中，將組合物冷卻至室溫相對長的時間，例如幾個小時，例如 2-24 小時，例如 10-20 小時。

【0151】 在優選實施方式中，在攪拌下進行步驟 (i) 至 (iv)。分析可以通過任何合適的方式例如攪拌來執行。所使用的攪拌裝置沒有特別限制，合適的攪拌裝置可以包括渦流混合器、磁力攪拌器、螺旋混合器或槳式攪拌器。

【0152】 [醫療用途、治療方法]

【0153】 在另一實施態樣，本發明涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物在製造藥物中的用途。

【0154】 本發明還涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物在製造用於治療癌症的藥物中的用途。

【0155】 或者，本發明涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物在製造用於治療自身免疫性疾病的藥物中的用途。

【0156】 在另一實施態樣，本發明涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物作為藥物的用途。

【0157】 優選地，本發明涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物在治療癌症中的用途。

【0158】 或者，本發明涉及根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物在治療自身免疫性疾病中的用途。

【0159】 在另一實施態樣，本發明涉及一種治療方法，所述方法包含向需要這種治療的患者施用包含根據本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物。

【0160】 優選地，本發明涉及一種治療癌症的方法，所述方法包含向需要這種治療的患者施用本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物。

【0161】 或者，本發明涉及一種治療自身免疫性疾病的方法，所述方法包含向需要這種治療的患者施用本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物。

【0162】 優選地，所述癌症選自乳腺癌、慢性骨髓性（或骨髓）白血病（CML）、結腸直腸癌、淋巴瘤（例如非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma））、纖維肉瘤、胃癌、膠質母細胞瘤、腎癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、鼻咽癌、口腔癌、原位多發性骨髓瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌。

【0163】 優選地，所述自身免疫性疾病選自自身免疫性肝炎；中樞神經系統的炎症性脫髓鞘疾病；系統性紅斑狼瘡；急性前葡萄膜炎；乾燥綜合征（Sjogren's syndrome）；類風濕關節炎；1 型糖尿病；格雷夫氏病（Graves' disease）；和炎症性腸病。

【0164】 中樞神經系統的炎症性脫髓鞘疾病為其中中樞神經系統的髓鞘質支持細胞（例如少突細胞）和/或髓鞘層被破壞的疾病。脫髓鞘會導致大腦與身體其它部位之間的神經信號中斷，最終導致一系列徵象和症狀，包括身體問題、腦力問題並且有時精神問題。

【0165】 炎症性脫髓鞘疾病的具體非限制性實例為多發性硬化（MS），包括復發性發作的 MS、進行性發作的 MS、視神經脊髓型 MS；視神經脊髓炎；急性播散性腦脊髓炎；急性出血性白質腦炎；巴洛同心性硬化（Balo concentric sclerosis）；希爾德病（Schilder's disease）；馬爾堡 MS（Marburg MS）；腫瘤樣

MS；孤獨性硬化（solitary sclerosis）；視神經炎；橫貫性脊髓炎；蘇薩克氏綜合征（Susac's syndrome）；腦白質疏鬆症；肌痛性腦脊髓炎；格林-巴利綜合征（Guillain-Barre syndrome）；進行性炎症性神經病；腦白質營養不良，包括腎上腺腦白質營養不良和腎上腺脊髓神經病。優選地，自身免疫性疾病為多發性硬化或急性播散性腦脊髓炎。更特別地，其為急性播散性腦脊髓炎，或更特別地並且最優選地，其為多發性硬化。

【0166】 優選地，自身免疫性疾病選自自身免疫性肝炎和中樞神經系統的炎症性脫髓鞘疾病。

【0167】 在一個特別優選的實施方式中，自身免疫性疾病為如上文所描述的中樞神經系統的炎症性脫髓鞘疾病。

【0168】 在另一個特別優選的實施方式中，自身免疫性疾病為自身免疫性肝炎。

【0169】 本發明人已經發現，與其它組蛋白去乙醯化酶抑制劑不同，QTX125 有利地不顯示出基因毒性跡象，特別是染色體斷裂性（clastogenicity）或染色體誘裂性（aneugenicity）。類似地，出乎意料地觀察到，QTX125 具有與其它組蛋白去乙醯化酶抑制劑相比改善的藥代動力學性質，特別是更長的半衰期和更大的分佈體積。

【0170】 [施用]

【0171】 優選地，本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或包含式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的藥物組合物是通過注射來施用。施用可以通過輸注（連續）或推注（不連續）施用進行。

【0172】 通過注射施用的方法可以為例如皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下和胸骨內注射。

【0173】 優選地，施用是通過靜脈內輸注或靜脈內注射(推注施用)進行。更優選地，施用是通過靜脈內輸注進行。

【0174】 [受試者/給藥]

【0175】 施用受試者可以為任何動物。優選地，受試者為哺乳動物，例如大鼠、小鼠、貓科動物、犬科動物、馬科動物、豬科動物、綿羊科動物、牛科動物、靈長類動物或人類。優選地，受試者為人類患者。

【0176】 一般來說，要被施用的式 I 的化合物的有效量將取決於一系列因素，例如所治療的疾病的嚴重程度和受試者的體重。活性化合物通常每天施用一次或多次，例如每天 1、2、3 或 4 次，其中，典型的每日總劑量在 0.01 直至 1000 mg/kg/天範圍內。

【0177】 優選地，將式 I 的化合物以 0.5 至 50 mg/kg、優選地 0.5 至 30 mg/kg、優選地 1 至 20 mg/kg、更優選地 5 至 10 mg/kg 的劑量施用於人類患者。

【0178】 優選地，將式 I 的化合物以每天 25 mg 至 4500 mg、優選地 50 mg 至 3000 mg、優選地 250 mg 至 1500 mg 的劑量施用於人類患者。

【0179】 本發明的化合物可以與至少一種其它藥物一起使用以提供聯合療法。這種或這些其它藥物可以為相同組合物的一部分或可以作為單獨組合物提供並且可以同時或不同時施用。

【0180】 [試劑盒]

【0181】 本發明的另一實施態樣涉及包含本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式的試劑盒。另外，試劑盒包含用於製備劑型的藥學上可接受等級的水、緩衝溶液或鹽水溶液。在一些實施例中，本發明的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式是與試劑盒中的藥學上可接受等級的水、緩衝溶液或鹽水溶液在獨立容器中提供的。

【0182】 優選地，式 I 的化合物或其加合物的結晶形式是在合適的容器中和/或伴有合適的包裝提供的。

【0183】 試劑盒還可以包括一種或多種用於遞送或施用其中所提供的組分的遞送系統，例如注射器和針。試劑盒還可以包括使用說明（例如受試者治療說明書）。

【0184】 優選地，試劑盒還包括使用說明書，例如關於如何施用組合物（例如注射程序）的書面說明書。最優選地，試劑盒包括關於如何由所提供的組分製備合適的藥物組合物以及如何隨後施用所製備的藥物組合物的書面說明書。

【0185】 如所屬領域的技術人員將瞭解，本發明一個實施態樣的特點和優選實施例也將涉及本發明的其它實施態樣。

【0186】 [實施例]

【0187】 提供以下非限制性實施例來說明本發明。

【0188】 [實施例 1 - 表徵粗製 QTX125 和形式 2]

【0189】 使用按比例放大方法來獲得 QTX125，並對粗製 QTX125 執行初始表徵和純度評估。圖 1A 顯示了在 150°C 後分解的非溶劑化底物，發明人最有可能通過在完全分解之前釋放羥胺來將其理論化。圖 1B 顯示了 DSC 和 TGA 疊加，其中沒有指出正式的吸熱熔體。相反，一個大型放熱事件與 TGA 所判

斷的分解起始同時發生。指出在約 150°C 下和再次在 180°C 下輕微相變或熔化。

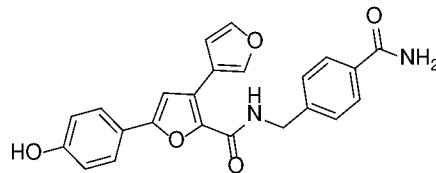
圖 1C 顯示了粗製 QTX125 的 PXRD 曲線。所識別的峰相對寬，並且無定形量輪效應是明顯的。通過高效液相色譜法 (HPLC) 測量粗製 QTX125 的純度為 94.30%。[HPLC 法在別處提供。] 識別出四種關鍵雜質，如表 1 中所示。

【0190】 表 1. 粗製 QTX125 中的雜質識別

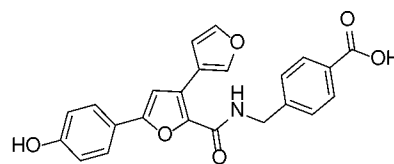
RRT	0.19	0.89	1.03	1.12
%	0.78	0.53	0.78	1.66

【0191】 在本文中，RRT 代表相對保留時間。相對保留時間。使用以下公式計算相對保留時間： $RRT = (T_{\text{雜質}} / T_{\text{參考}})$ ，其中 T = 保留時間，參照峰為 QTX125 的峰。

【0192】 本發明人相信 1.03 處的 RRT 對應於 QTX125 的醯胺，即：



【0193】 並且，1.12 處的 RRT 對應於 QTX125 的羧酸，即



【0194】 通過 HPLC 測定純度的方法（用於整個這些實施例中）使用以下參數：

柱	Phenomenex ; Luna C18(2) ; 150 × 4.6 mm ; 3 μm
流動相	A : H ₂ O 中的 0.1 HCOOH BL 丙烯腈 (ACN) 中的 0.1% HCOOH

梯度	時間 (分鐘)	A (%)	B (%)
	0.0	90	10
	2.0	90	10
	15.0	10	90
	20.0	10	90
	20.1	90	10
	23.0	90	10
流速	1.0 毫升/分鐘		
柱溫	環境		
檢測	紫外-可見 254 nm；帶寬 5 nm；數據採集率 10 Hz (0.1 秒)；平均：開；參照波長：關		
注射體積	10 μ l		

【0195】 注意到，主要雜質為在 1.12 RRT 處以 > 1.5% 存在的羧酸組分。嘗試了一系列萃取來去除這種雜質和其它雜質。使用溶劑四氫呋喃 (THF) 來促進溶解，並允許選擇性洗掉羧酸。THF、水和飽和碳酸氫鈉溶液之間的分配產生棕色溶液，所述棕色溶液可以通過包括鹽水來進行相分離。使用這種方法的單次通過將 QTX125 的純度提高到 > 96%，這是因為關鍵雜質被選擇性地去除到液體中 (表 2)。

【0196】 表 2. 在分配之後雜質的去除

RRT	0.89	1.12
%	0.30	1.20

【0197】 如現在所描述，嘗試快速蒸發以由 QTX125 溶液提供無定形相。將約 5.8 g QXT125 溶解於 THF 與水的混合物 (1:1, 200 mL) 中。向此中添加

20 ml 飽和碳酸氫鈉，產生單相溶液。添加鹽水（50 ml），產生分配物，分離水相。然後，用乙酸乙酯（20 ml）反萃取水相，並真空去除合併的有機物。將所得淺棕色固體在水（15 ml）中製成漿液，過濾並在 45°C 下真空乾燥，產生灰色/棕色粉末（80%，JN572C 乾燥）。

【0198】 主要無定形的材料被成功地分離出來。

【0199】 或者，嘗試通過將粗製 QTX125（1 g）溶解於熱 DMSO（3 mL）中，然後將其添加到冰冷的水（20 mL）中來進行迅速沉澱。攪拌 10 分鐘後，過濾固體，放回容器中並在水（15 ml）中製成漿液，過濾，洗滌（15 ml）並抽乾。在 45°C 下真空乾燥所得灰色/棕色固體（產率 98%，95.77%，(rt 0.89 / 0.90%，rt 1.12 / 1.25%)）。這得到了一種可以被過濾並且具有非常低的結晶度（主要無定形）的材料。還注意到，這種分離和潛在純化方法在將純度提高到>95%的同時增加了一種關鍵雜質（在 1.03 RRT 處識別，從 0.78%提高到 0.97%）。

【0200】 接下來，組合了 THF 分配和迅速沉澱方法。將約 5.8 g 粗製 QTX125 溶解於 THF（100 mL）與水（100 mL）的混合物中。將 20 mL 飽和碳酸氫鈉添加到該混合物中，產生單相溶液。然後，添加鹽水（50 mL），產生分配物，分離水相，並重複所述過程。

【0201】 然後，用乙酸乙酯（20 mL）反萃取水相，並真空去除合併的有機物。將所得淺棕色固體在水（15 mL）中製成漿液，過濾並在 45°C 下真空乾燥，產生灰色/棕色粉末。接下來，將粗製 QTX125 於 DMSO 中的熱溶液（1 g，3 mL）精濾到冰冷的水（20 mL）中以誘導快速沉澱。攪拌 10 分鐘後，過濾固體，放回容器中並在水（15 mL）中製成漿液，過濾，洗滌（15 mL）並抽乾。注意到，QTX125 的最終純度在>95.3%下略微降低。然而，更重要的是識別了 QTX125

的新多晶體。這種實體 QTX125 ‘形式 2’ 被 PXRD 明確定義，如圖 2A-C 中所示。在所有實施例中，PXRD 數據使用透射幾何學中所用的帶有 PixCEL 檢測器的 PANalytical X' Pert PRO 繞射儀(在 40 kV 和 40 mA 下，X 射線波長 1.54056Å，Cu K α 輻射)在 2-38° 2 θ 的範圍內記錄。使用 0.013° 2 θ 的常規步寬和每步 25s 的測量時間。

【0202】簡單來說，DSC 所觀察到的形式 2 的曲線與粗製 QTX125 的曲線大致類似，其中在主要分解事件之前有一個先前輕微放熱。如圖 2C 中所示的 DSC 疊加所繪示，形式 2 的降解在比粗製 QTX125 更高的溫度下開始。注意，輕微吸熱轉變也已被去除。在比粗製 QTX125 的峰高約 10°C 下觀察到形式 2 的峰(圖 2C)，因此表明形式 2 可能比粗製 QTX125 在熱力學上更穩定，並且這得到 PXRD 曲線的支持。如圖 2D 中所示，形式 2 的組合 DSC 和 TGA 跡線展現了新實體表現，其中，兩條跡線的放熱分解事件充分疊加。

【0203】 [實施例 2 - QTX125 結晶和中間方法按比例放大]

【0204】鑒於通過乙醇/水漿提高了 QTX125 的純度，並且識別了新的固體產物(實施例 1)，檢查了 QTX125 的結晶。此處應注意，“理論的%”是指理論產率的%；“未校正”意思指未進行純度校正，以使得在計算產率時假定純度為 100%。

【0205】將 250 mg QTX125 懸浮於 12 體積的 5% (v/v)乙醇/水中，處於回流下，並分等分試樣裝填 8 體積的 THF，得到含有 QTX125 塊的溶液。將其澄清到結晶管中並使其密封放置 48 小時，沒有觀察到固體形成。在溫和的氮氣流下攪拌溶液並加熱至 50°C 以濃縮溶液。一旦在懸浮液中觀察到固體，就將混合物冷卻至環境溫度並通過過濾分離並在 45°C 下真空乾燥過夜。總共回收了

185 mg QTX125 (理論的 74%，未校正)。通過 HPLC 評估化學純度為 98.43%，含有 0.44% 酸雜質 (1.12 RRT)。使用 DMSO 中的 ¹H NMR 分析評估殘留溶劑含量。純度被識別為 98%，含有 0.62% 殘留乙醇和 0.43% THF。

【0206】如圖 3A 和 3B 中所示，QTX125 的結晶物被識別為形式 2。熱分析顯示結晶形式的典型放熱分解，在這種情況下，在 233°C 下的輕微吸熱事件為值得注意的。這可能指示初始熔體轉變。TGA 分析與分解陳述一致 (如上文針對形式 2 所報告)。樣品相對不含溶劑和水。

【0207】總之，已經成功地證明瞭使用乙醇、THF 和水混合物的 QTX125 小規模結晶。通過 HPLC 和通過 ¹H NMR 分析證實了化學純度提高。儘管未被優化，但小規模結晶方法被認為是最合適的純化 QTX125 形式 2 的方法。

【0208】[按比例放大 (反應 I)]

【0209】將小規模結晶方法按比例放大以生產用於穩定性和溶解度研究的材料 (實施例 3、4 和 5)。總共使用了 2.5668 g 粗製 QTX125，並且需要 10 體積的 THF 以得到混濁的棕色混合物，之後進行澄清。將所分離的固體在 50 °C 下真空乾燥，並且總共回收了 1.0617 g QTX125 (理論的 41.36%，未校正)。通過 HPLC 評估化學純度為 98.21%，含有 0.19% 酸雜質 (1.12 RTT)。使用 DMSO 中的 ¹H NMR 分析評估殘留溶劑含量。純度被識別為 98%，含有 0.26% 殘留乙醇和 0.17% THF。如圖 4A 和 4C 中所示，QTX125 的結晶物再次被識別為形式 2。DSC 熱像圖幾乎與由小規模結晶分離的形式 2 的 DSC 熱像圖相同，其中，沒有低溫事件並且特徵在於 235°C 下的輕微放熱、吸熱和主要放熱。另外，TGA 熱像圖顯示在高達 180°C 下沒有重量減少，隨後重量減少 8.5%，這與主要放熱一致。如通過 NMR 所證實，結晶產物基本上不含溶劑。

【0210】 總之，已成功地重複 QTX125 的結晶以產生具有高化學純度、優異的熱特徵和極少殘留溶劑(乙醇含量在 ICH 限值內並且 THF 不高於 720 ppm) 的形式 2。這是本文其它地方提到的“第一次按比例放大”。

【0211】 [按比例放大(反應 II)]

【0212】 考慮到第一次按比例放大反應的形式 2 的產率低，用改良溶劑方案重複結晶方案以評估 QTX125 的回收率是否可以提高，同時維持高化學純度。這是本文其它地方提到的“第二次按比例放大”。

【0213】 將總共 2.571 g 粗製 QTX125 懸浮於 12.4 體積的乙醇和 6 體積的 THF 中，伴隨攪拌並加熱至回流。在回流下裝填 4 mL 去離子水，得到溶液，將所述溶液在 80°C 下澄清到結晶燒瓶中。攪拌所述溶液並冷卻至 50°C，此時觀察到一些固體形成。將氮氣流施加到所述溶液中以濃縮混合物直到觀察到懸浮固體。將混合物恢復至 50°C，並且然後逐漸冷卻至環境溫度。通過過濾分離固體並在 50°C 下真空乾燥，並且總共回收了 1.7557 g QTX125 (理論的 68.29%，未校正)。通過 HPLC 評估化學純度為 97.86%，含有 0.36% 酸雜質 (1.12 RTT)。使用 DMSO 中的 ¹H NMR 分析評估殘留溶劑含量。純度被識別為 97%，含有 0.48% 殘留乙醇和 0.34% THF。通過 PXRD 確認利用這種方法分離的 QTX125 的結晶物為形式 2 (圖 5A)。如圖 5B 中所示，DSC 和 TGA 熱像圖幾乎與由第一次按比例放大反應分離的 QTX125 的 DSC 和 TGA 熱像圖相同，其中，沒有低溫事件並且特徵在於 238°C 下的輕微放熱、吸熱和主要放熱，同時重量減少 8.3%。

【0214】 替代的按比例放大程序如下：

【0215】 在 100°C 下將 1 wt (g/mL 溶劑) 的 QXT125 懸浮於水 (4 體積，即 4 mL/1 g QTX125) 中。添加 5 體積 (即 5 mL/1 g QTX125) 的丙醇、1 體積

(即 1 mL/1 g QTX125) 的乙醇、3 體積 (即 3 mL/1 g QTX125) 的 THF 和 0.867 體積 (即 0.867 mL/1 g QTX125) 的二噁烷。在 100°C 下將所述溶液澄清到結晶容器中，並在攪拌下冷卻，在此期間觀察到固體形成。將混合物攪拌過夜。

【0216】 通過過濾分離固體，並且通過置換用以下溶劑處理濾餅：

2 體積 (即 2 mL/1 g QTX125) 的乙醇；

2 體積 (即 2 mL/1 g QTX125) 的水；

2 體積 (即 2 mL/1 g QTX125) 的乙醇。

【0217】 將固體在 50°C 下真空乾燥過夜。回收：0.5916 g，理論的 55%，未校正 1H NMR，DMSO，與結構一致。殘留溶劑：0.21% 二噁烷、0.14% 丙醇/乙醇。

【0218】 利用 HPLC 的 CP。回收：9.26 g，理論的 62.06%，未校正 1H NMR，DMSO，與結構一致。殘留溶劑：存在但無法量化。利用 HPLC 的 CP，99.4 面積%。沒有大於 0.5 面積% 的單一雜質。PXRD 圖案，與形式 2 一致。DSC 熱像圖，與形式 2 一致，在 242°C 下單放熱。

【0219】 [實施例 3 - 式 I 的化合物的加合物的結晶形式]

【0220】 在 60°C 下將 2 當量 2M L-賴胺酸澄清到 43 ml、48 體積 (即 48 mL/1 g QTX125) 的攪拌乙醇中，所述攪拌乙醇也被澄清了。將 1 wt (g/mL)、1 當量、0.9009 g 的 QXT125 溶解於 3.6 ml、4 體積 (即 4 mL/1 g QTX125) 的 THF 和 0.55 ml、0.6 體積 (即 0.6 mL/1 g QTX125) 的水中，並在 60°C 下澄清到 L-賴胺酸溶液中並冷卻至 50°C 持續 0.5 小時。在 18 小時內在攪拌下冷卻混合物並在環境溫度下繼續攪拌 24 小時。通過過濾回收固體，並用 2×10 ml 乙醇洗滌濾餅，並且然後在 50°C 下真空乾燥。

【0221】 回收：1.4743 g，理論的 96.24%，未校正利用 HPLC 的化學純度：96.85 面積%（0.35%酸雜質，1.12 RRT）。DMSO/D₂O 中的 ¹H NMR 分析：96%，含有 3.02%殘留乙醇，並且 QTX125 與 L-賴胺酸的化學計量為 1:2。

【0222】 PXRD（圖 9）、TGA 和 DSC（圖 10）指示高結晶度。

【0223】 [實施例 4 - QTX125 的光穩定性評估]

【0224】 評估固態和於溶液中的 QTX125 的新結晶形式的光穩定性。在使用“強制照明”條件的情況下，以 12 Klux/小時和 2.8 UV W/m²/小時照明樣品。將樣品在 30°C 溫度下儲存。培育後，通過 HPLC 測量 QTX125 的化學純度。

【0225】 提供以下指數以幫助導航表 3.1.1 至 3.3.6 中呈現的數據：

3.1.x - QTX125 形式 2 的光穩定性評估。

3.2.x - 無定形 QTX125 的光穩定性評估。

3.3.x - QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性評估。

3.x.1 - 儲存在未密封的透明玻璃瓶中經受強制照明的樣品（固態）。

3.x.2 - 在氮氣下密封於透明玻璃瓶中經受強制照明的樣品（固態）。

3.x.3 - 在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中、在環境實驗室條件下被照明的樣品（固態）。

3.x.4 - 在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中經受強制照明的樣品（固態）。

3.x.5 - 在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中、在環境實驗室條件下被照明的樣品（於溶液中）。

3.x.6 - 在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中經受強制照明的樣品(於溶液中)。

【0226】 表 3.4.1 至 3.4.4 中提供了比較 QTX125 的新結晶形式在 171 小時培育後的光穩定性的匯總數據。

【0227】 [QTX125 形式 2 的光穩定性評估]

【0228】 表 3.1.1. 評估儲存於未密封的透明玻璃瓶中的固態 QTX125 形式 2 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比(%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	97.68	1.38	-	-	-	-
	26	95.59	2.38	-	-	-	-
	74	90.53	4.90	-	-	-	-
	171	83.78	9.15	0.52	-	-	-

【0229】 顯示形式 2 在 171 小時過程內降解為兩種主要組分。觀察到固體材料的顏色從灰白色變為深綠色。

【0230】 表 3.1.2. 評估在氮氣下密封於透明玻璃瓶中的固態 QTX125 形式 2 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比(%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.08	1.11	1.20	-
時間 (小時)	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	97.78	1.29	-	-	-	-
	26	96.16	2.16	-	-	-	-
	74	84.98	5.99	1.24	0.52	0.66	-
	171	82.33	9.95	0.41	0.86	0.22	-

【0231】顯示形式 2 在 171 小時過程內降解為兩種主要組分（在 1.04 RRT 和 1.11 RRT 處）。數據還指示，在 1.08 RRT 和 1.20 RRT 實體處，隨著識別了新的雜質，正在發生二次降解。觀察到固體材料的顏色從灰白色變為深綠色。

【0232】表 3.1.3. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的固態 QTX125 形式 2 的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	-	-	-	-
時間（小時）	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	97.35	1.06	-	-	-	-
	26	98.11	1.07	-	-	-	-
	74	98.83	0.55	-	-	-	-
	171	98.12	1.21	-	-	-	-

【0233】形式 2 在這些條件下儲存時幾乎不顯示降解跡象。

【0234】表 3.1.4. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的固態 QTX125 形式 2 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間（小時）	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	98.23	0.99	-	-	-	-
	26	97.82	1.22	-	-	-	-

	74	97.70	1.06	-	-	-	-
	171	95.40	2.55	0.28	-	-	-

【0235】形式 2 顯示出輕微降解。所識別的主要降解組分與衍生自儲存於未密封的透明玻璃瓶中（如表 3.2.1 中所示）或在氮氣下被密封（如表 3.2.2 中所示）的無定形 QTX125 的降解組分相同。這些結果指示，可以通過限制曝露於光，例如通過將樣品儲存於不透明或琥珀色玻璃容器中來最大限度地減少形式 2 的降解。

【0236】表 3.1.5. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液（THF 和水）中的 QTX125 形式 2 的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間（小時）	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	97.50	1.06	-	-	-	-
	26	97.65	0.93	-	-	-	-
	171	91.10	4.81	0.83	-	-	-

【0237】形式 2 顯示在環境實驗室條件下儲存於溶液中時會降解。主要降解組分與衍生自儲存於未密封的透明玻璃瓶中（表 3.2.1 中所示）或在氮氣下被密封（表 3.2.2 中所示）的無定形 QTX125 的降解組分相同。

【0238】表 3.1.6. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液（THF 和水）中的 QTX125 形式 2 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	98.21	0.98	-	-	-	-
	3	97.30	1.07	-	-	-	-
	26	96.27	1.09	-	-	-	-
	171	81.65	3.60	0.86	-	-	-

【0239】 形式 2 顯示在環境實驗室條件下儲存於溶液中時會降解。主要降解組分與衍生自儲存於未密封的透明玻璃瓶中（表 3.2.1 中所示）或在氮氣下被密封（表 3.2.2 中所示）的無定形 QTX125 的降解組分相同。數據還指示，在 1.04 RRT 處識別的組分可能會發生二次降解。

【0240】 [無定形 QTX125 的光穩定性評估]

【0241】 表 3.2.1. 評估儲存於未密封的透明玻璃瓶中的固態無定形 QTX125 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	95.81	1.61	0.39	-	-	-
	50	88.70	4.64	0.63	-	-	-
	171	83.01	7.15	0.90	-	-	-

【0242】 無定形 QTX125 在強制照明下降解為兩種主要組分。觀察到固體材料的顏色從灰白色/淺褐色變為棕色。

【0243】表 3.2.2. 評估在氮氣下密封於透明玻璃瓶中的固態無定形 QTX125 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	95.97	1.51	0.38	-	-	-
	50	89.64	4.38	0.60	-	-	-
	171	84.46	6.61	0.90	-	-	-

【0244】無定形 QTX125 在強制照明下降解為兩種主要組分。觀察到固體材料的顏色從灰白色/淺褐色變為棕色。

【0245】表 3.2.3. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的固態無定形 QTX125 的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	96.75	1.26	0.36	-	-	-
	50	96.61	0.71	0.39	-	-	-
	171	96.16	1.46	0.39	-	-	-

【0246】無定形 QTX125 在環境實驗室條件下被照射時顯示出輕微降解跡象。

【0247】 表 3.2.4. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的固態無定形 QTX125 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	96.94	1.04	0.35	-	-	-
	50	96.12	1.09	0.38	-	-	-
	171	94.43	1.70	0.47	-	-	-

【0248】 無定形 QTX125 在強制照明條件下會略微降解。主要組分降解組分與衍生自儲存於未密封的透明玻璃瓶中 (表 3.2.1 中所示) 或在氮氣下被密封 (表 3.2.2 中所示) 的無定形 QTX125 的降解組分相同。這些結果指示，可以通過限制曝露於光，例如通過將樣品儲存於不透明或琥珀色玻璃容器中來最大限度地減少無定形 QTX125 的降解。

【0249】 表 3.2.5. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液 (THF 和水) 中的無定形 QTX125 的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	92.10	0.94	0.48	-	-	-
	50	95.89	1.03	0.54	-	-	-

	171	91.98	2.30	1.14	-	-	-
--	-----	-------	------	------	---	---	---

【0250】無定形 QTX125 在環境實驗室條件下於溶液中時會降解。主要降解組分與表 3.2.1 和 3.2.2 中所識別的降解組分相同。

【0251】表 3.2.6. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液（THF 和水）中的無定形 QTX125 的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間（小時）	0	96.74	1.32	0.35	-	-	-
	3	96.31	0.92	0.46	-	-	-
	50	94.55	1.27	0.55	-	-	-
	171	87.29	2.33	1.03	-	-	-

【0252】無定形 QTX125 在強制照明下於溶液中時會降解。主要降解組分與表 3.2.1 和 3.2.2 中所識別的降解組分相同。

【0253】[QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性評估]

【0254】表 3.3.1. 評估儲存於未密封的透明玻璃瓶中的固態 QTX125:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間（小時）	0	96.83	1.15	-	-	-	-
	3	95.51	1.98	-	-	-	-

	50	88.96	6.16	3.08	-	-	-
	171	84.14	9.20	4.38	-	-	-

【0255】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在強制照明下降解為兩種主要組分。未識別到固體材料的顏色變化。

【0256】 表 3.3.2. 評估在氮氣下儲存於透明玻璃瓶中的固態 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.83	1.15	-	-	-	-
	3	95.57	1.90	0.65	-	-	-
	50	89.67	5.79	2.74	-	-	-
	171	85.21	9.04	3.94	-	-	-

【0257】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在強制照明下降解為兩種主要組分。未識別到固體材料的顏色變化。

【0258】 表 3.3.3. 評估在氮氣下儲存於琥珀色玻璃瓶中的固態 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.83	1.15	-	-	-	-
	3	96.82	1.21	-	-	-	-

	50	97.84	0.58	-	-	-	-
	171	97.29	1.30	0.35	-	-	-

【0259】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在環境實驗室條件下被照明時幾乎不顯示降解跡象。

【0260】 表 3.3.4. 評估在氮氣下儲存於琥珀色玻璃瓶中的固態 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為回收百分比（%）。

		RRT					
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間（小時）	0	96.83	1.15		-	-	-
	3	96.92	1.18		-	-	-
	50	97.07	1.01	0.41	-	-	-
	171	96.27	1.74	0.59	-	-	-

【0261】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在強制照明條件下會略微降解。所識別的主要降解組分與衍生自儲存於未密封的透明玻璃瓶中（表 3.3.1）或在氮氣下被密封（表 3.3.2 中所示）的 L-賴胺酸加合物的降解組分相同。這些結果指示，可以通過限制曝露於光，例如通過將樣品儲存於不透明或琥珀色玻璃容器中來最大限度地減少所述加合物的降解。

【0262】 表 3.3.5. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液（THF 和水）中的 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。在環境實驗室條件下照明樣品。所提供的值為回收百分比（%）。

	RRT
--	-----

		QTX125	1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.83	1.15	-	-	-	-	-
	3	97.08	0.80	0.37	-	-	-	-
	50	94.35	0.54	1.03	-	-	-	-
	171	93.18	1.50	0.97	-	-	-	-

【0263】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在環境實驗室條件下於溶液中並且被照明時會降解。主要降解組分與表 3.3.1 和 3.3.2 中所識別的降解組分相同。

【0264】 表 3.3.6. 評估在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中的於溶液 (THF 和水) 中的 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的光穩定性。使樣品經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT						
		QTX125	1.00	1.04	1.12	-	-	-
時間 (小時)	0	96.83	1.15	-	-	-	-	-
	3	98.01	0.71	0.33	-	-	-	-
	50	84.17	1.03	2.14	-	-	-	-
	171	89.96	2.82	1.17	-	-	-	-

【0265】 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物在於溶液中並且經受強制照明時會降解。主要降解組分與表 3.3.1 和 3.3.2 中所識別的降解組分相同。這些數據指示，如果 L-賴胺酸加合物被儲存於溶液中，那麼降解會增強，因此不建議這樣做。

【0266】 [匯總數據]

【0267】 下表 3.4.1 至 3.4.4 提供了比較 QTX125 光穩定性的匯總數據。

【0268】 表 3.4.1. 顯示 QTX125 在 171 小時培育後的光穩定性的匯總數據。將所有樣品固態儲存，在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中並且在環境實驗室條件下照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT				
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-
QTX125 實體	形式 2	98.12	1.21		-	-
	無定形	96.16	1.46	0.39	-	-
	1:2 L-賴胺酸加合物	97.29	1.30	0.35	-	-

【0269】 總之，所有 QTX125 實體在儲存於琥珀色玻璃瓶中並在環境實驗室條件下被照明時幾乎都不顯示降解跡象。

【0270】 表 3.4.2. 顯示 QTX125 在 171 小時培育後的光穩定性的匯總數據。將所有樣品固態儲存，在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中並且經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT				
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-
QTX125 實體	形式 2	95.40	2.55	0.28	-	-
	無定形	94.43	1.70	0.47	-	-
	1:2 L-賴胺酸加合物	96.27	1.74	0.59	-	-

【0271】 總之，所有 QTX125 實體在儲存於琥珀色玻璃瓶中並在環境實驗室條件下被照明時幾乎都不顯示降解跡象，但 QTX125 的新結晶形式（即形式 2 和 1:2 L-賴胺酸加合物）與無定形 QTX125 相比似乎展現出增強的光穩定性。

【0272】 表 3.4.3. 顯示 QTX125 在 171 小時培育後的光穩定性的匯總數據。將所有樣品儲存於溶液中，在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中並且在環境實驗室條件下照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT				
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-
QTX125 實體	形式 2	91.10	4.81	0.83	-	-
	無定形	91.98	2.30	1.14	-	-
	1:2 L-賴胺酸加合物	93.18	1.50	0.97	-	-

【0273】 總之，於溶液中的 L-賴胺酸 1:2 加合物與無定形 QTX125 和形式 2 相比展現出增強的光穩定性。

【0274】 表 3.4.4. 顯示 QTX125 在 171 小時培育後的光穩定性的匯總數據。將所有樣品儲存於溶液中，在氮氣下密封於琥珀色玻璃瓶中並且經受強制照明。所提供的值為 HPLC 峰面積百分比 (%)。

		RRT				
		QTX125 1.00	1.04	1.12	-	-
QTX125 實體	形式 2	81.65	3.60	0.86	-	-
	無定形	87.29	2.33	1.03	-	-
	1:2 L-賴胺酸加合物	89.96	2.82	1.17	-	-

【0275】 總之，於溶液中的 L-賴胺酸 1:2 加合物與無定形 QTX125 或形式 2 相比展現出增強的光穩定性。

【0276】 [結論]

【0277】 這些數據證實，與無定形 QTX125 相比，固態的形式 2 和 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物展現出改善的光穩定性。另外，與 QTX125 形式 2 和無定形 QTX125 兩者相比，1:2 L-賴胺酸加合物在儲存於溶液中時展現出改善的光穩定性。

【0278】 [實施例 5 - QTX125 的水溶解度評估]

【0279】 評估 QTX125 的新結晶形式於以下水溶液中的溶解度：(i) 磷酸鹽緩衝液 pH 3.5、0.9% w/v 氯化鈉；(ii) 磷酸鹽緩衝液 pH 6.5，0.9% w/v 氯化鈉；(iii) 乙酸鹽緩衝液 pH 4.5，0.9% w/v 氯化鈉；(iv) 枸橼磷酸鹽緩衝液 pH 4.5，0.9% w/v 氯化鈉；(v) 0.9% w/v 氯化鈉和 (vi) 去離子水。所有分析都是在 37°C 下完成。

【0280】 簡單來說，將 30 mg QTX125、接著為 5 mL 適當的水性緩衝液分配到容器中。通過攪拌使混合物懸浮並加熱至 37°C。在不同的固定時間間隔下，去除 0.4 mL 懸浮液等分試樣，過濾並稀釋以用於 HPLC 檢查。使用單個 HPLC 參考樣品。

【0281】 [QTX125 形式 2 的水溶解度評估]

【0282】 表 4.1. 評估 QTX125 形式 2 於水性緩衝液 (i) 至 (vi) 中的溶解度。所提供的值為以 mg/mL 為單位測量的 QTX125 濃度。

		緩衝液					
		(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)
時間 (小時)	0	0	0	0	0	0	0
	1	0.00077	0.00033	0.00025	0.00032	0.00068	0.0178
	4	0.00015	0.00015	0.00029	0.00017	0.00026	0.02239

	7	0.0005	0.00034	0.00019	0.00017	0.00022	0.02782
	24	0.00176	0.00063	0.0005	0.0004	0.00081	0.01656

【0283】 表 4.1 中呈現的數據在圖 6A 和 6B 中可視化。總之，形式 2 於磷酸鹽緩衝液 pH 3.5 (i) 和 pH 6.5 (ii)、乙酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iii)、枸橼磷酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iv) 和 0.9% w/v 氯化鈉 (v) 中的溶解度非常低。濃度值範圍為 0.15×10^{-3} 至 1.76×10^{-3} mg.ml⁻¹。溶解度曲線遵循相同的模式，顯示溶解度的初始尖峰，所述尖峰下降並且然後升高。

【0284】 相反，形式 2 於去離子水 (vi) 中的溶解度迅速增加，並在 7 小時時達到最大值，之後逐漸下降。在 24 小時時回收的固體的 PXRD 分析證實所述實體為形式 2。

【0285】 [QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物的水溶解度評估]

【0286】 表 4.2. 評估 QTX125 1:2 L-賴胺酸加合物於水性緩衝液(i)至(vi)中的溶解度。所提供的值為以 mg/mL 為單位測量的 QTX125 濃度。

		緩衝液					
		(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)
時間 (小時)	0	0	0	0	0	0	0
	1	0.00028	0.00032	0.00025	0.00033	0.02981	0.0245
	4	0.00033	0.00024	0.00035	0.00029	0.01691	0.01622
	7	0.00023	0.00039	0.00035	0.00037	0.00851	0.01014
	24	0.00034	0.00028	0.00033	0.00027	0.00452	0.00776

【0287】 表 4.3 中呈現的數據在圖 7A 和 7B 中可視化。總之，所述加合物於磷酸鹽緩衝液 pH 3.5 (i) 和 pH 6.5 (ii)、乙酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iii)、枸橼

磷酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iv) 中的溶解度非常低。濃度值範圍為 0.23×10^{-3} 至 0.39×10^{-3} $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。由於加合物溶解並且然後從溶液中沉澱出來，所以溶解度顯示為隨著時間推移而增加和下降，在 24 小時時回收的固體的 PXRD 分析識別沉澱實體為形式 2，這表明 1:2 L-賴胺酸加合物通過在水性緩衝液中成熟而轉化為形式 2。

【0288】相反，所述加合物於 0.9% w/v 氯化鈉(緩衝液 v)和去離子水(vi)中的溶解度曲線類似，在培育 1 小時後迅速增加並且然後下降。在 1 小時時測量的峰溶解度值分別為 29.81×10^{-3} $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 和 24.5×10^{-3} $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。應注意，在 0 與 1 小時之間沒有進行中間測量的情況下，真實的峰可能會超過這些值。

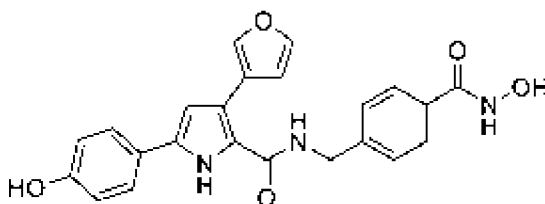
【0289】 [結論]

【0290】形式 2 於去離子水(緩衝液 vi)中展現其最高的水溶解度，培育 7 小時後達到峰 0.02782 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。相反，出乎意料地觀察到，1:2 L-賴胺酸加合物可溶於去離子水(緩衝液 vi)和氯化鈉溶液(緩衝液 v)中。培育 1 小時後達到峰溶解度，分別為 0.02450 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 和 0.02981 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。圖 8 提供了兩種 QTX125 實體於去離子水(緩衝液 vi)中的溶解度的比較結果。在測試實驗條件下兩種 QTX125 實體於磷酸鹽緩衝液 pH 3.5 (i) 和 pH 6.5 (ii)、乙酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iii)、枸橼磷酸鹽緩衝液 pH 4.5 (iv) 中都顯現出較差的溶解度。

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 I 的化合物或其加合物的結晶形式，所述加合物為與胺基酸的加合物：



式 I

其特徵在於，具有在 $2\theta = 20.4^\circ$ 、 21.8° 、 22.0° 、 22.7° 和 23.9° ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) 處的峰的粉末 x 射線繞射圖案。

【請求項2】 根據請求項 1 所述的結晶形式，具備進一步具有以下在 $2\theta : 9.0^\circ$ 、 11.2° 、 11.7° 、 12.6° 、 15.1° 、 18.0° 、 24.3° 、 26.1° 、 26.6° 、 30.5° 和 $32.2^\circ 2\theta$ ($\pm 0.3^\circ 2\theta$) 處的峰中的一個或多個的粉末 x 射線繞射圖案。

【請求項3】 根據請求項 1 或請求項 2 所述的結晶形式，具備包含以下表 A 或表 B 中所示的峰的粉末 x 射線繞射圖案：

表 A

2θ (度), $\pm 0.3^\circ 2\theta$
9.0
12.6
13.0
14.2
16.5
16.9

20.4
21.8
22.0
22.7
23.9
26.6
30.5
32.2

表 B

2θ (度), $\pm 0.3^\circ 2\theta$
5.6
8.2
11.2
11.7
13.0
15.1
16.9
17.7
18.0
20.4
21.8
22.0
22.7
23.9
24.3
26.1

。

【請求項4】 根據請求項 1 所述的結晶形式，具備與圖 2A 或圖 3A 或圖 5A 或圖 9 中所示的粉末 x 射線繞射圖案實質相同，或者相同的粉末 x 射線繞射圖案。

【請求項5】 根據請求項 1、2 或 4 中任一項所述的結晶形式，為式 I 的化合物的加合物的結晶形式，其中，所述式 I 的化合物與至少一個賴胺酸分子加合。

【請求項6】 根據請求項 5 所述的結晶形式，其為賴胺酸 (1:2) 加合物的結晶形式，其中，所述式 I 的化合物與兩個賴胺酸分子加合。

【請求項7】 根據請求項 5 所述的結晶形式，其中，所述賴胺酸為 L-賴胺酸。

【請求項8】 根據請求項 1、2、或 4 中任一項所述的結晶形式，其具有至少 97%的純度。

【請求項9】 一種藥物組合物，包含根據請求項 1 至 8 中任一項所述的結晶形式，和藥學上可接受的賦形劑或載體。

【請求項10】 一種體外複合物，包含根據請求項 1 至 8 中任一項所述的結晶形式和組蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6)。

【請求項11】 一種製備根據請求項 1 至 4 或 8 中任一項所述的結晶形式的方法，所述方法包括以下步驟：

(i) 將式 I 的化合物添加到水中以形成懸浮液；

- (ii) 加熱所述懸浮液；
- (iii) 在冷卻前添加一種或多種有機溶劑；並且
- (iv) 分離式 I 的化合物或其加合物的結晶形式。

【請求項12】 一種製備根據請求項 1 至 8 中任一項所述的結晶形式的方法，所述方法包含以下步驟：

- (i) 將待被加合的化合物添加到乙醇中以形成第一混合物；
- (ii) 將式 I 的化合物添加到水和一種或多種有機溶劑中以形成第二混合物；
- (iii) 將所述第一混合物與所述第二混合物合併以形成組合物；
- (iv) 冷卻所述組合物；和
- (v) 分離式 I 的化合物的加合物的結晶形式。

【請求項13】 一種根據請求項 1 至 4 或 8 中任一項所述的結晶形式，能夠通過根據請求項 11 所述的方法獲得。

【請求項14】 一種根據請求項 1 至 8 中任一項所述的結晶形式，能夠通過根據請求項 12 所述的方法獲得。

【請求項15】 一種製備藥物組合物的方法，包括將根據請求項 1 至 8 中任一項所述的式 I 的化合物或其加合物的結晶形式與藥學上可接受的賦形劑或載體混合。

【請求項16】 一種根據請求項 9 所述的藥物組合物，能夠通過根據請求項 15 所述的方法獲得。

【請求項17】 根據請求項 1 至 8、13 或 14 中任一項所述的結晶形式或根據請求項 9 或請求項 16 所述的藥物組合物，用於在有需要的哺乳動物受試者中抑制組蛋白去乙酰化酶 6 的功能的方法中的用途。

【請求項18】 根據請求項 17 所述的結晶形式或藥物組合物，其中，所述式 I 的化合物或其加合物的結晶形式或所述藥物組合物用於治療哺乳動物受試者的增生性疾病或自身免疫性疾病。

【請求項19】 根據請求項 18 所述的結晶形式或藥物組合物，其中，所述增生性疾病為癌症。

【請求項20】 根據請求項 19 所述的結晶形式或藥物組合物，其中，所述癌症為實體瘤。

【請求項21】 根據請求項 20 所述的結晶形式或藥物組合物，其中，所述癌症為結腸腫瘤、胰腺腫瘤、肝腫瘤或卵巢腫瘤。

【請求項22】 根據請求項 1 至 8、13 或 14 任一項所述的結晶形式或根據請求項 9 或請求項 16 所述的藥物組合物的用途，用於製造用以在有需要的哺乳動物受試者中抑制組蛋白去乙酰化酶 6 的功能的藥物。

【請求項23】 根據請求項 22 所述的結晶形式或藥物組合物的用途，用於製造用以治療哺乳動物受試者的增生性疾病或自身免疫性疾病的藥物。

【請求項24】 根據請求項 23 所述的結晶形式或藥物組合物的用途，其中，所述增生性疾病為癌症。

【請求項25】 根據請求項 24 所述的結晶形式或藥物組合物的用途，其中，所述癌症為實體瘤。

【請求項26】 根據請求項 25 所述的結晶形式或藥物組合物的用途，其中，所述癌症為結腸腫瘤、胰腺腫瘤、肝腫瘤或卵巢腫瘤。

【請求項27】 一種試劑盒，包含根據請求項 1 至 8 中任一項所述的結晶形式、用於製備劑型的藥學上可接受等級的水、緩衝溶液或鹽水溶液。

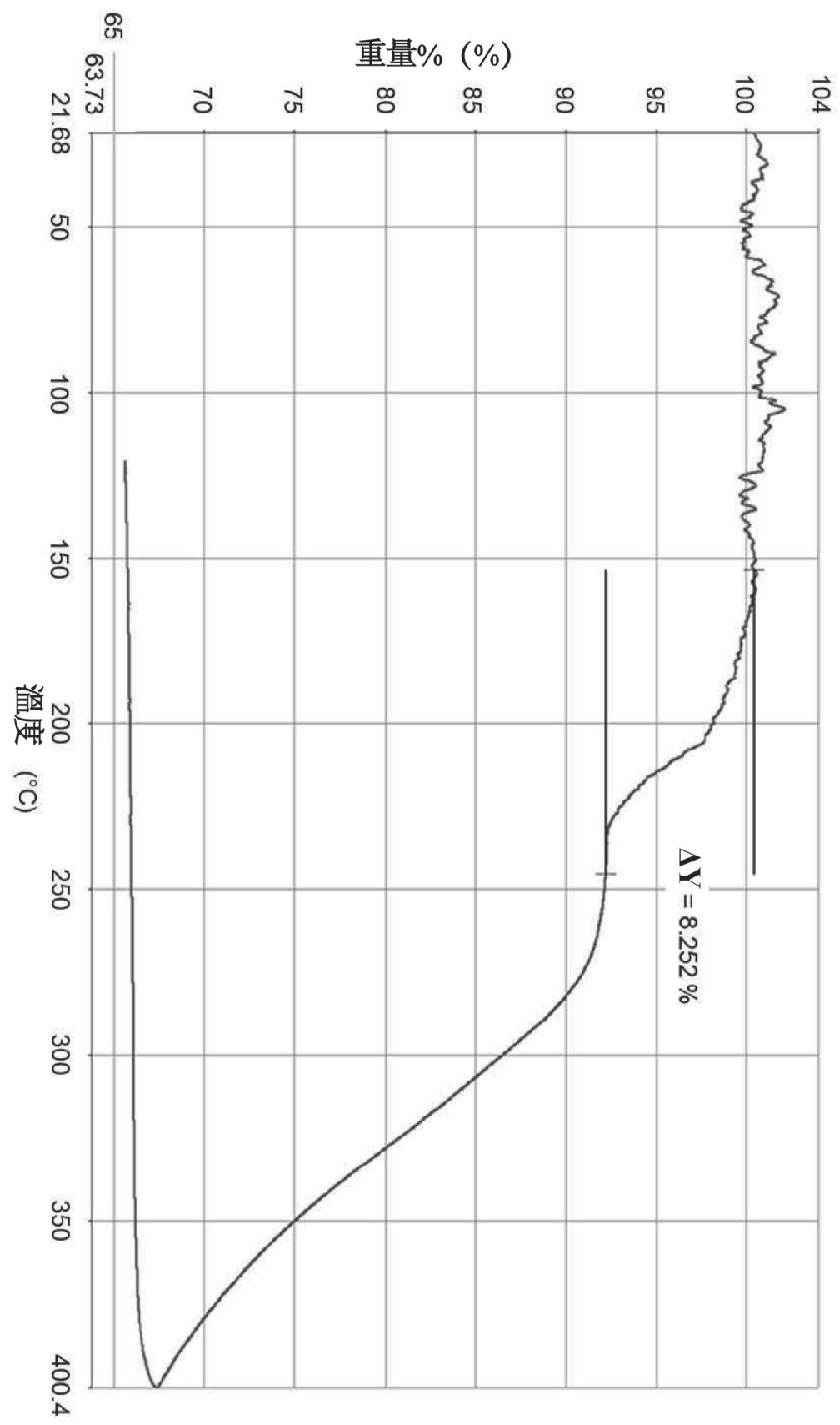


圖1A

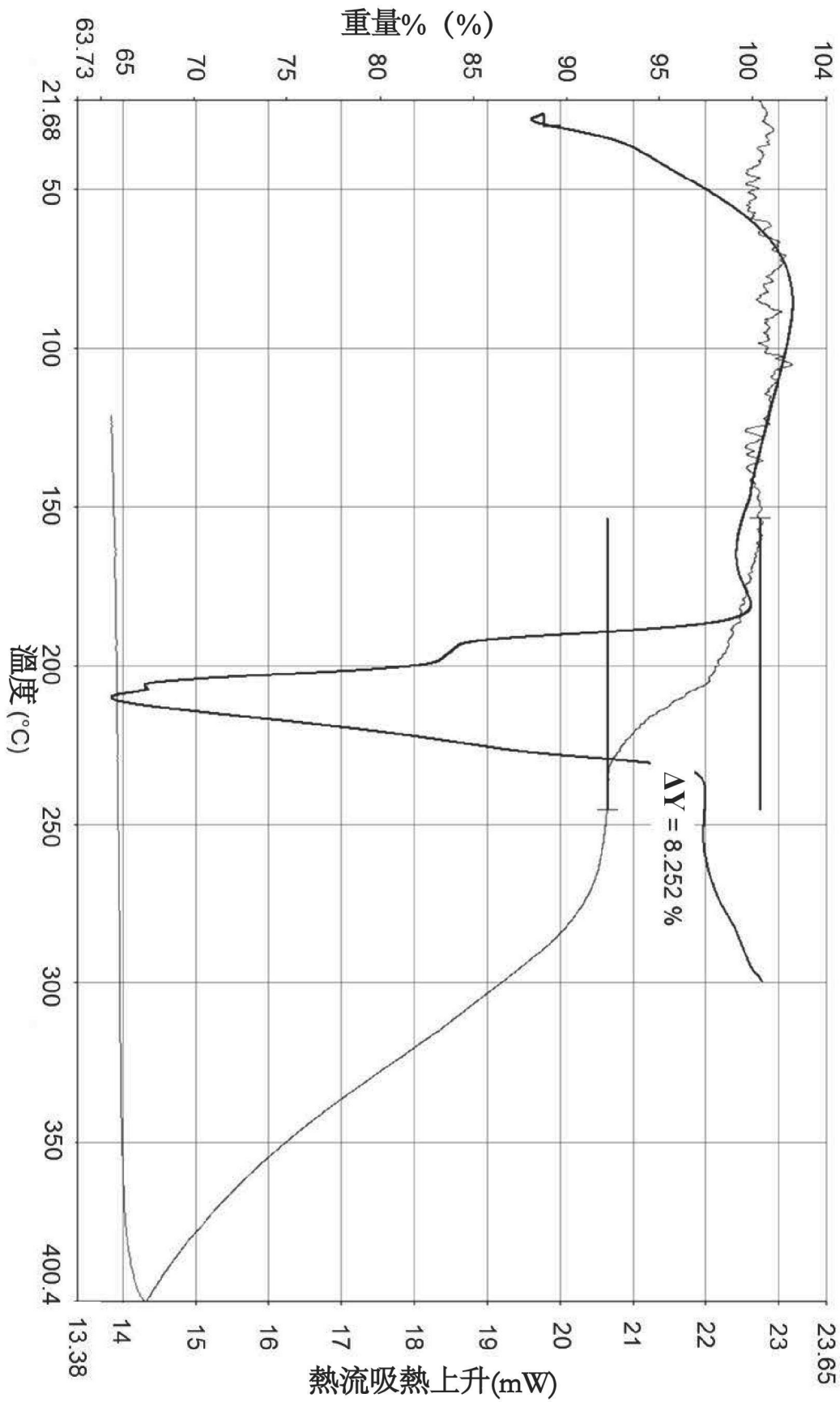


圖1B

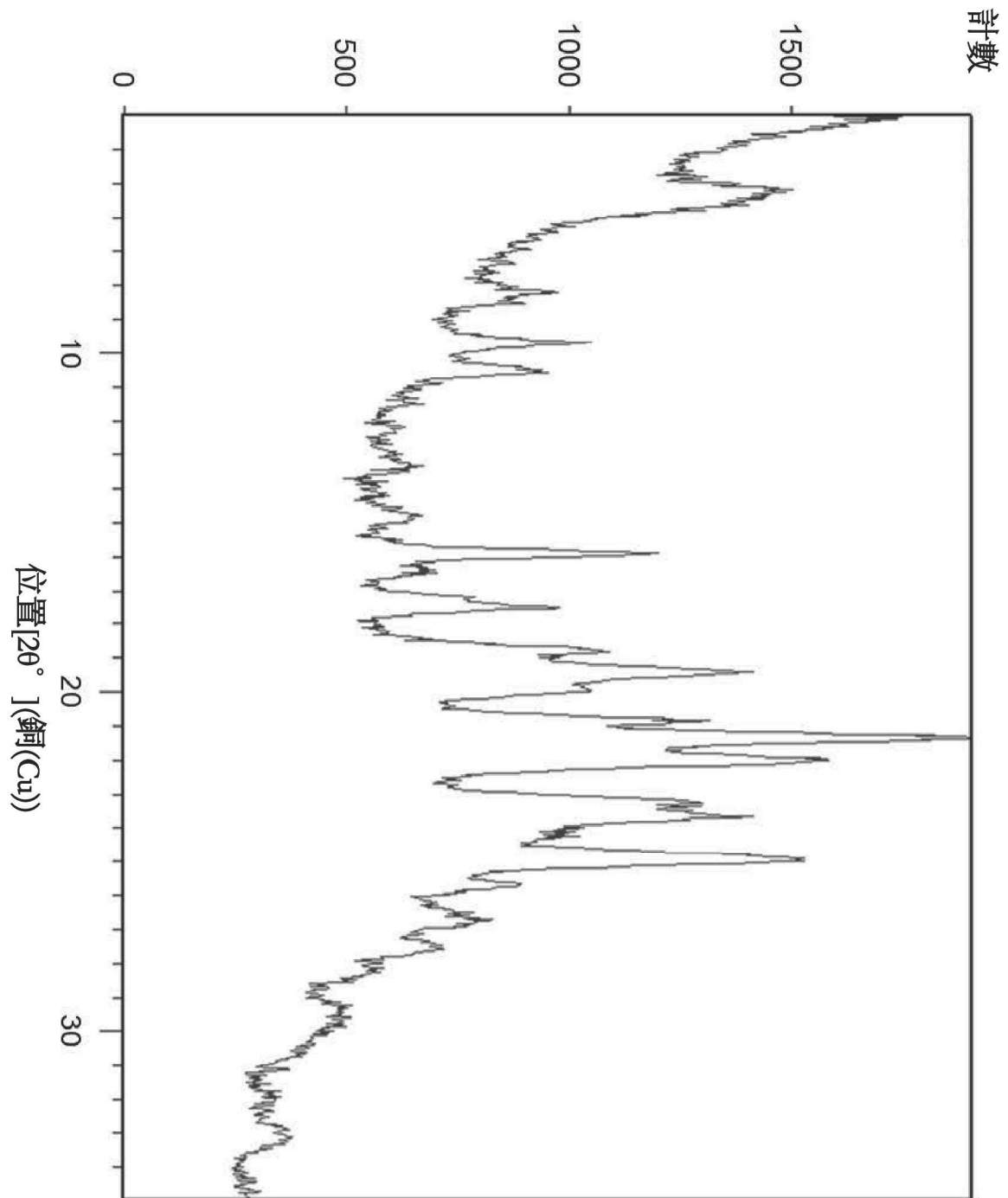


圖1C

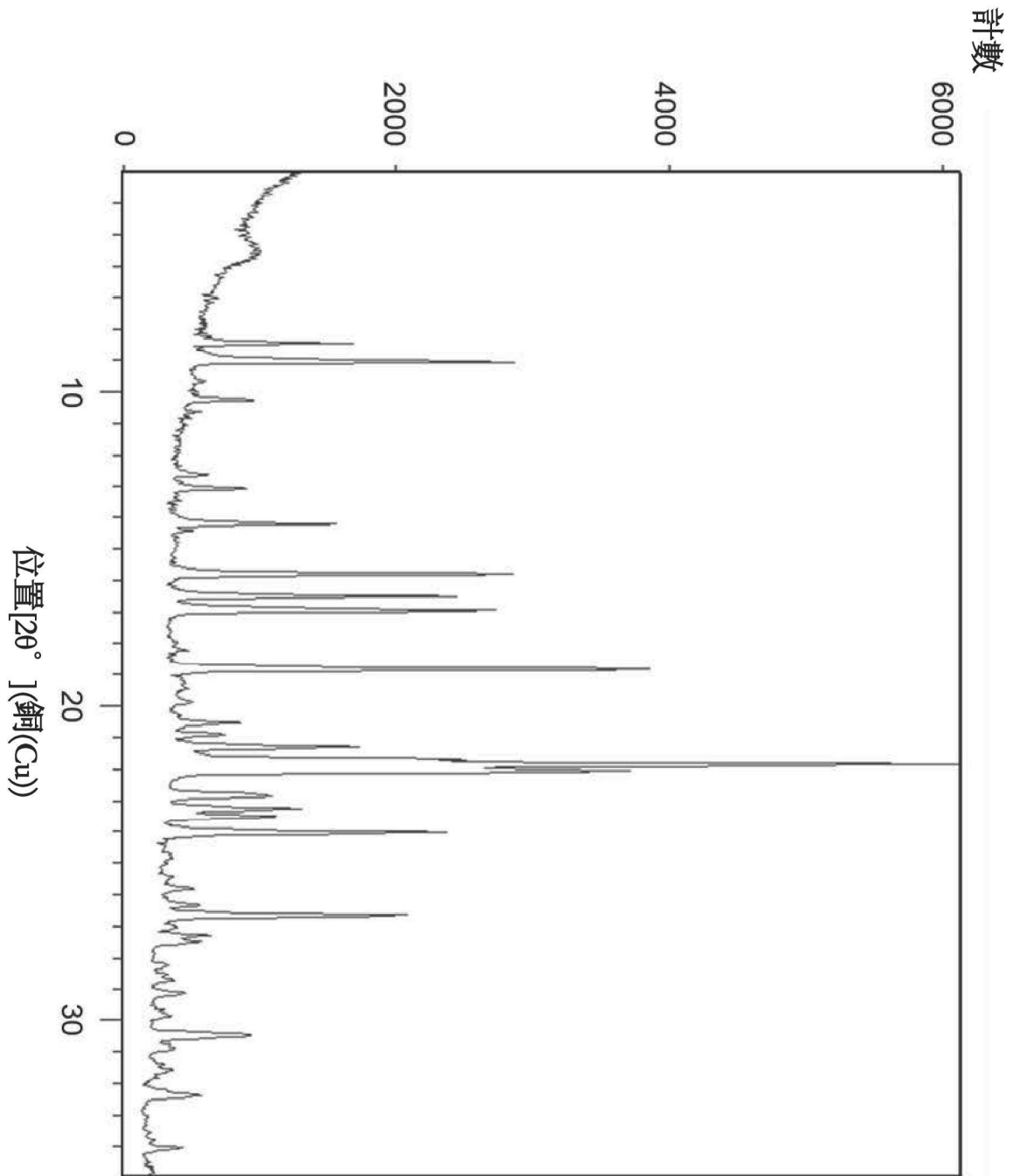


圖2A

位置 [2θ] (銅(Cu))

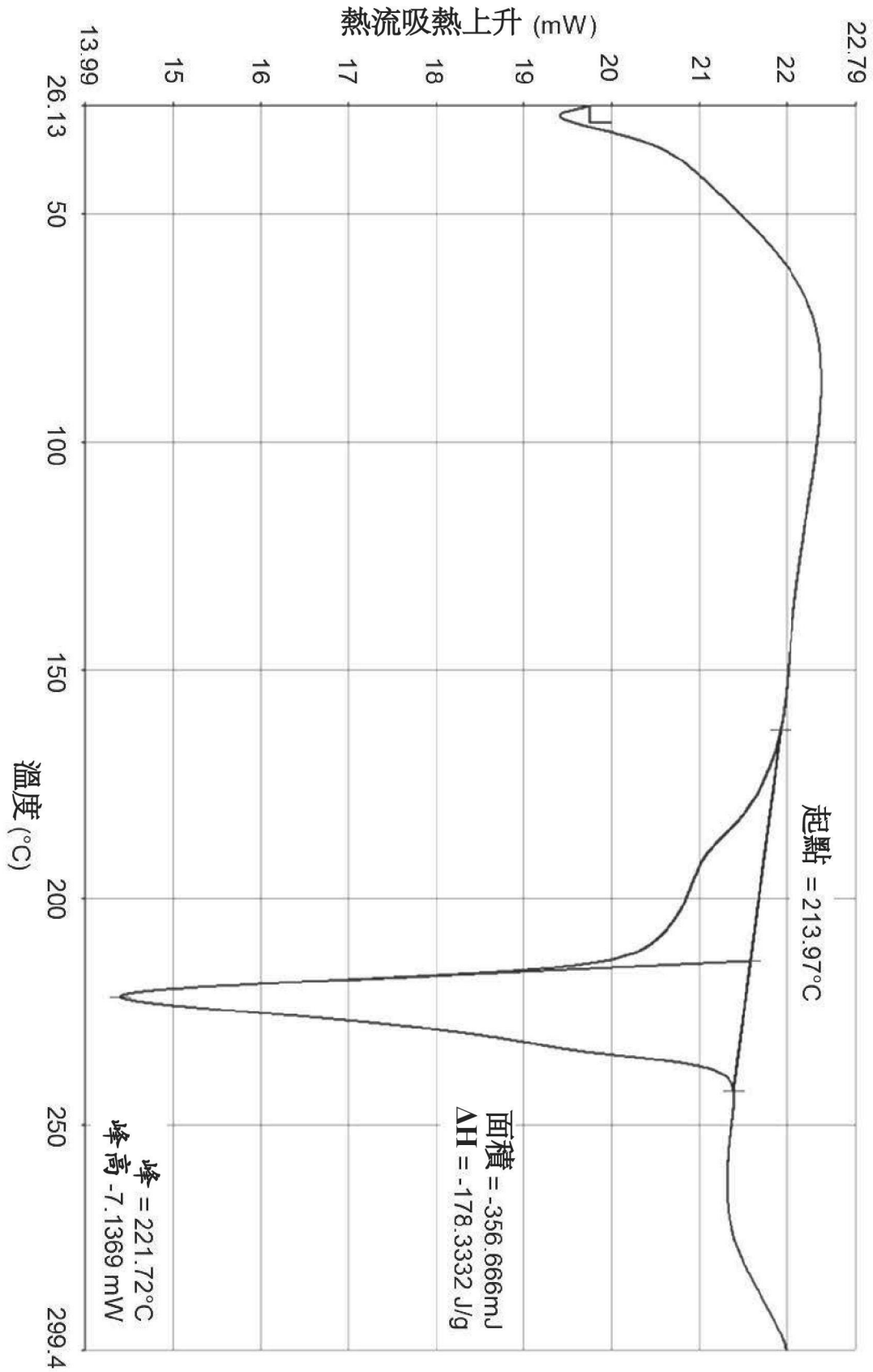


圖2B

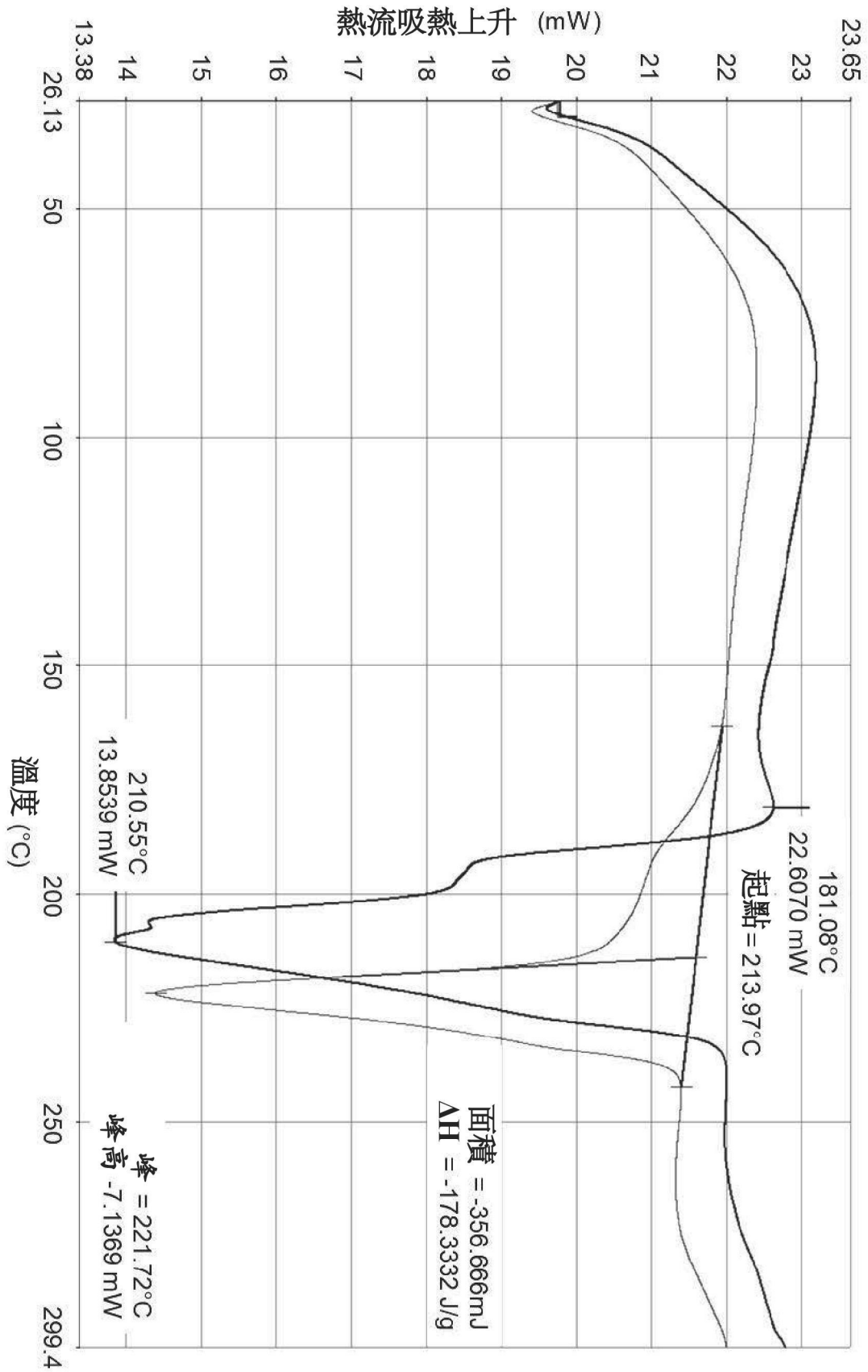


圖2C

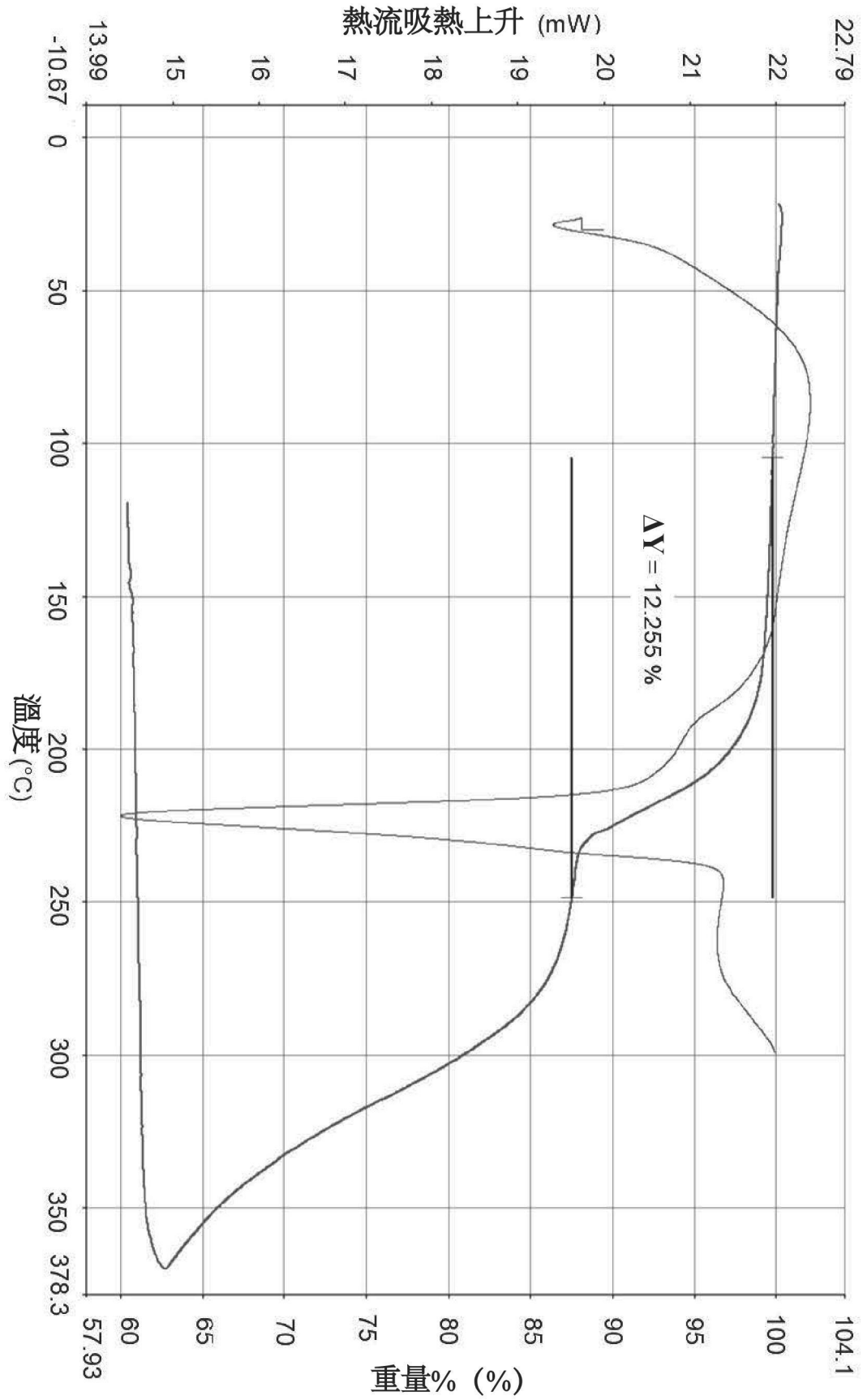


圖2D

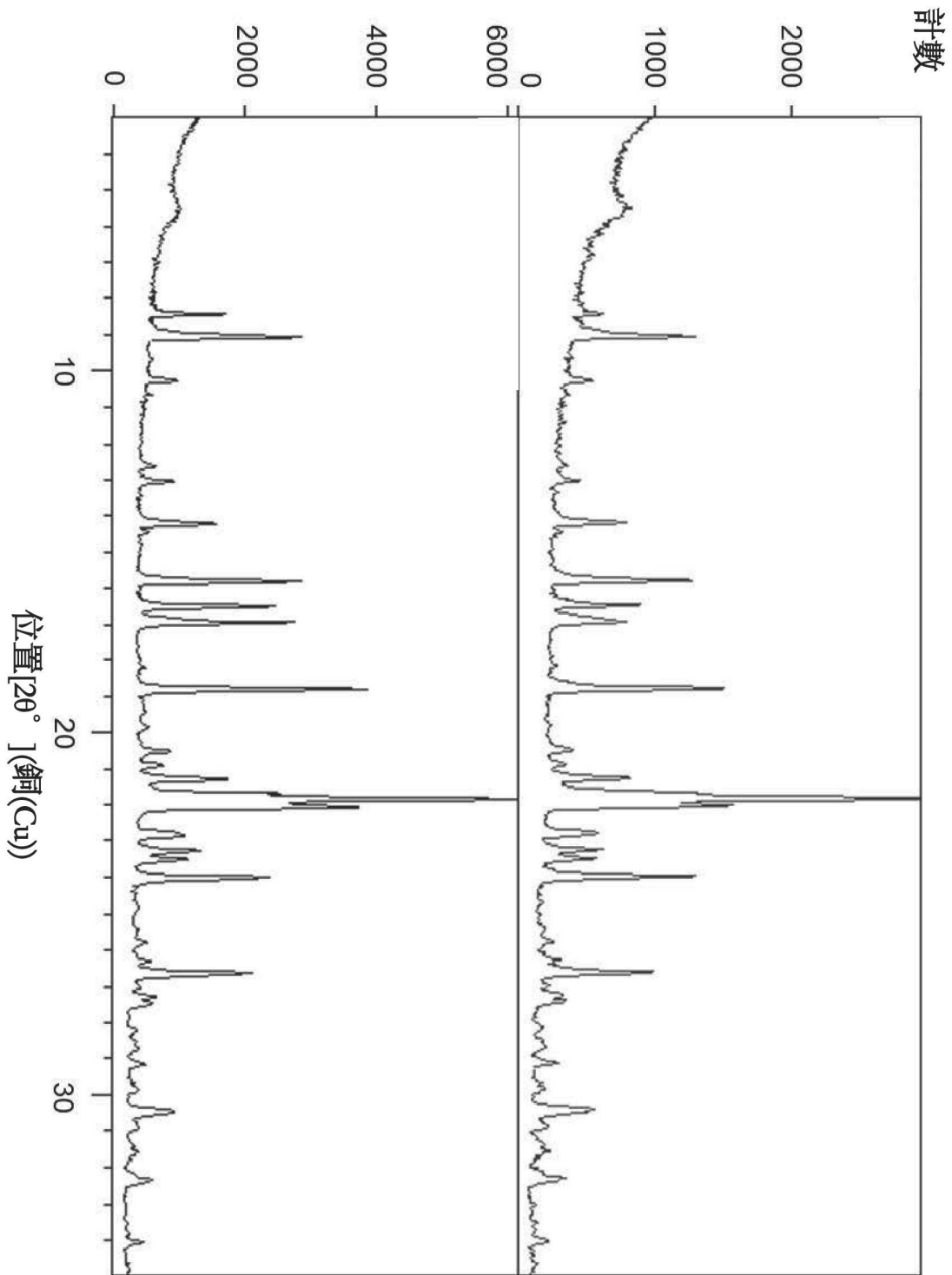


圖3A

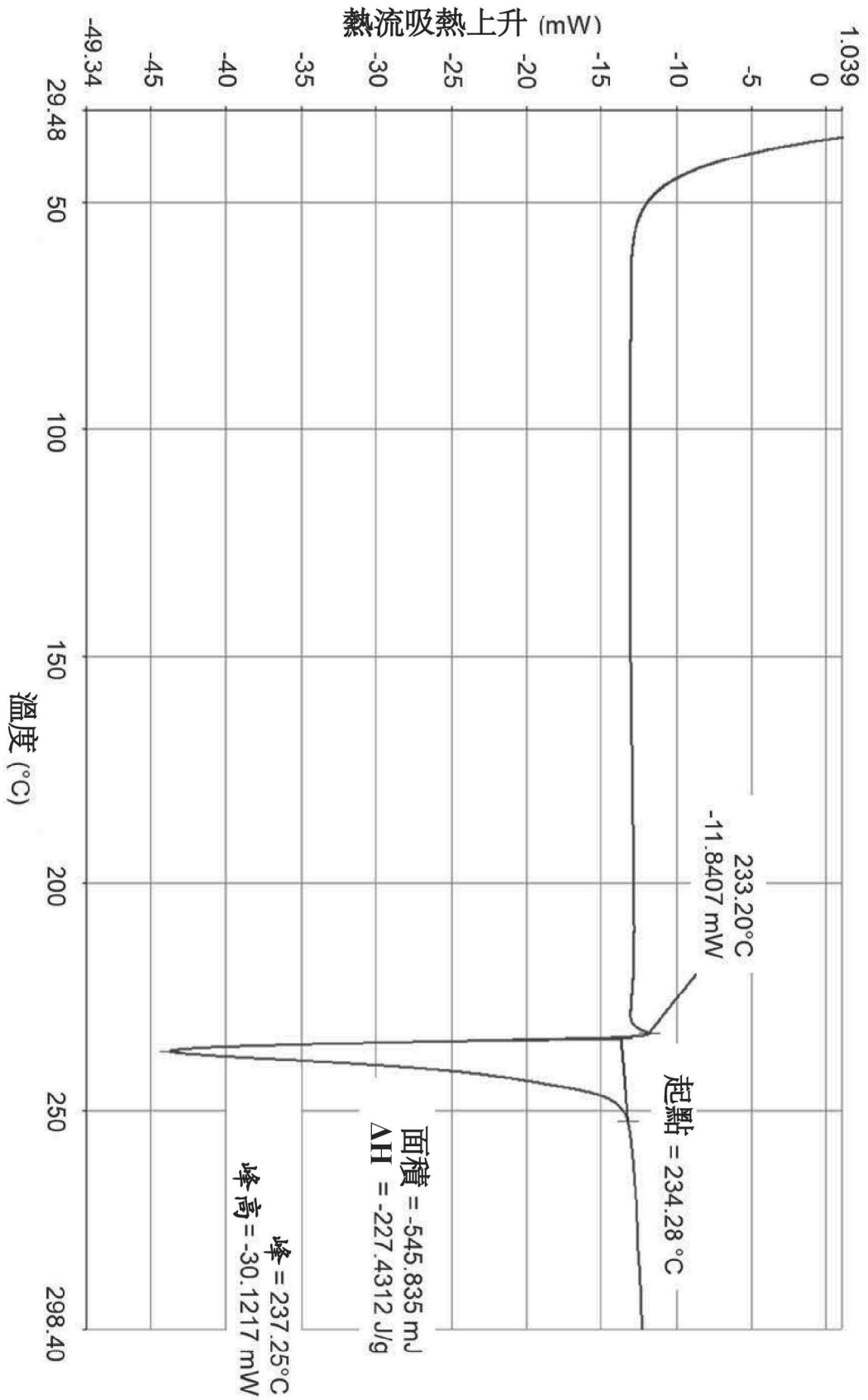


圖3B

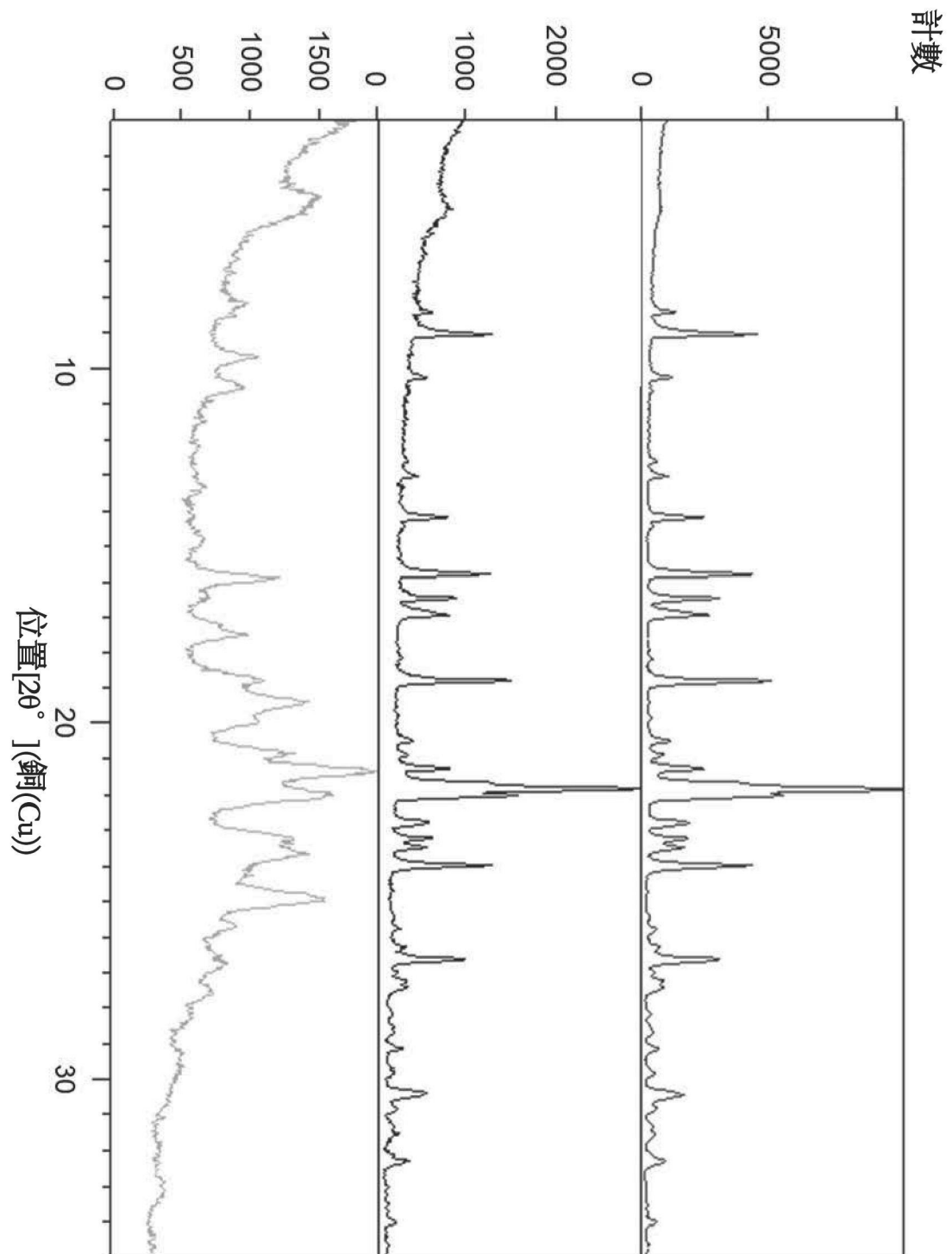


圖4A

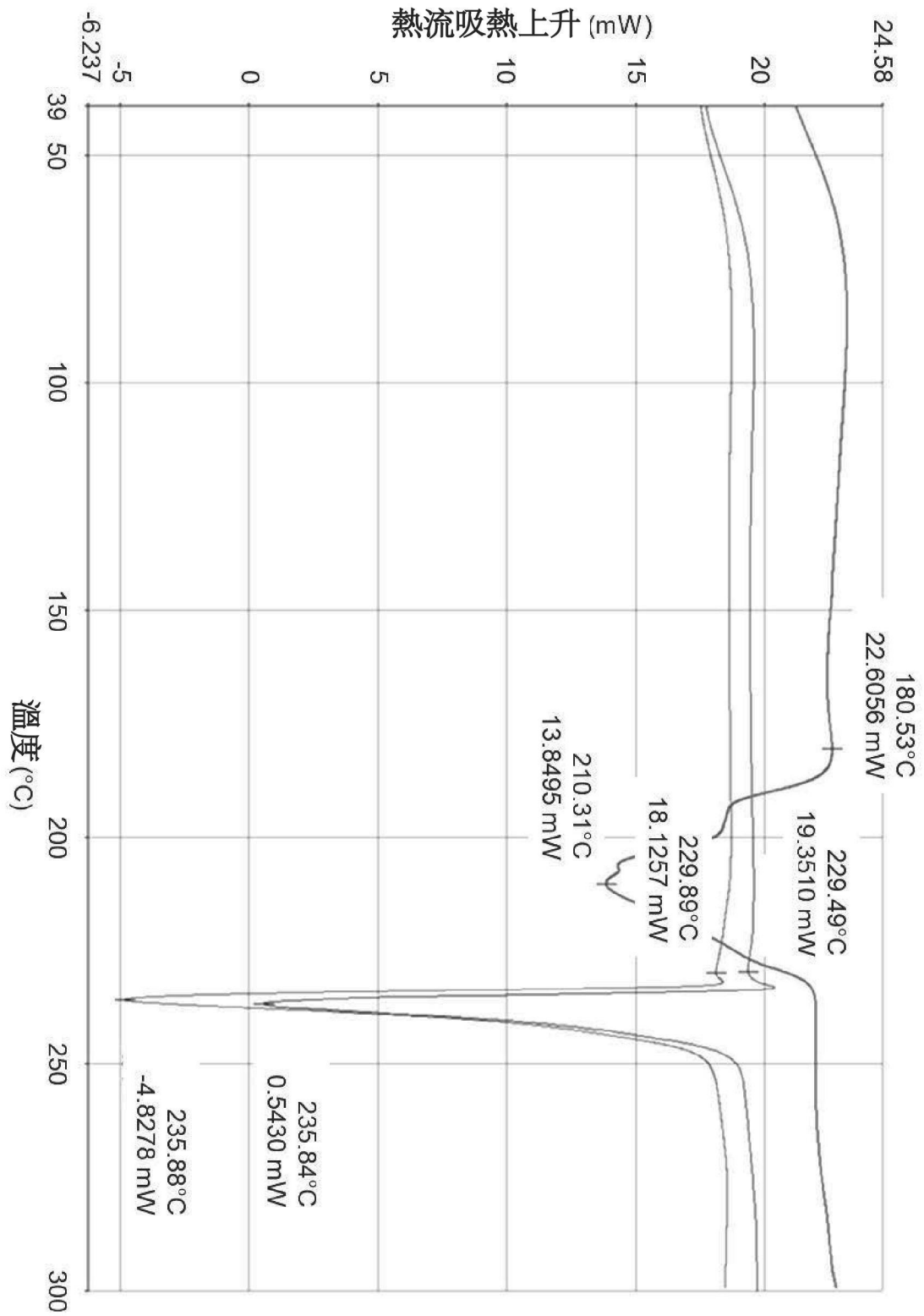


圖4B

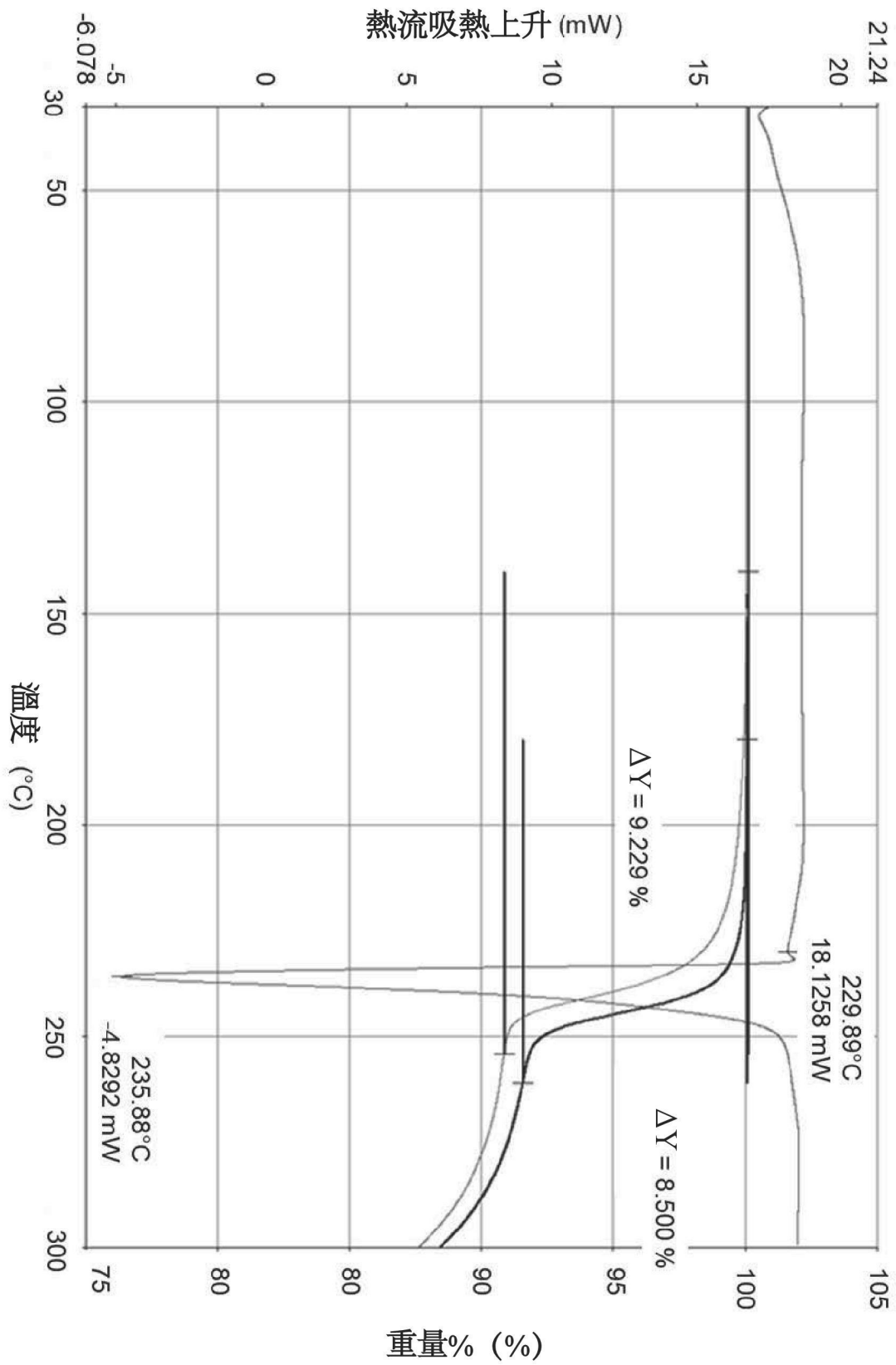


圖4C

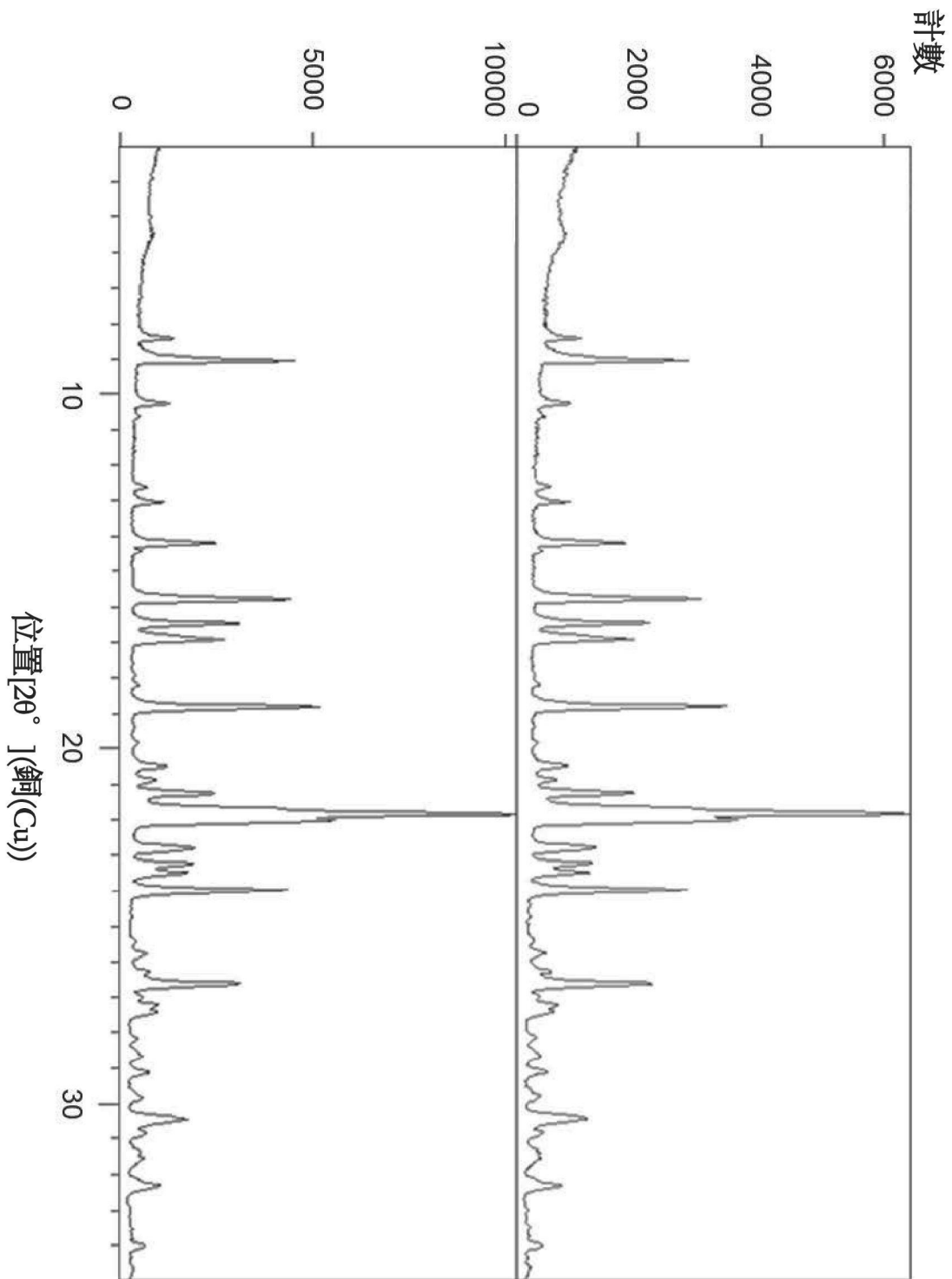


圖5A

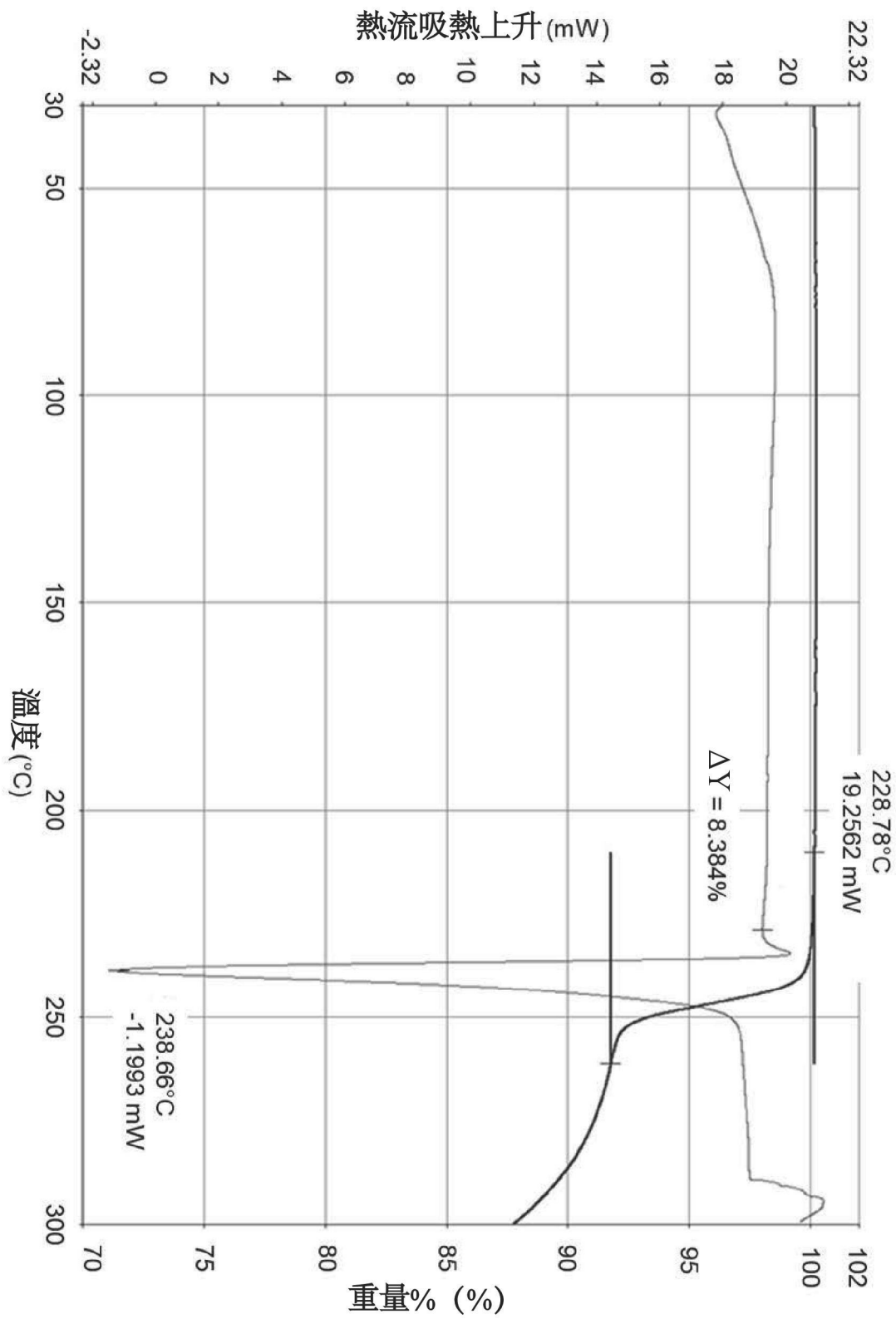


圖5B

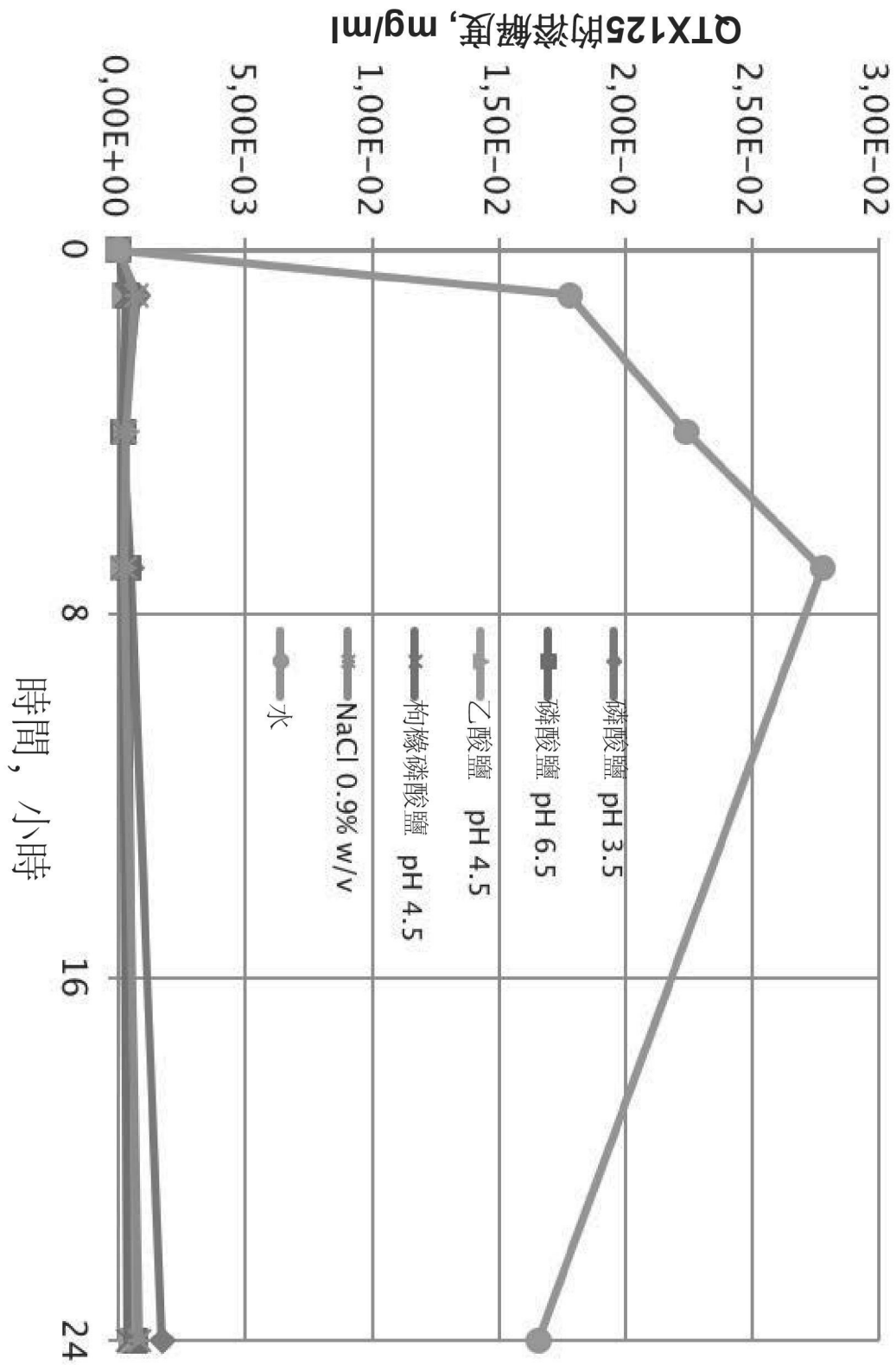


圖6A

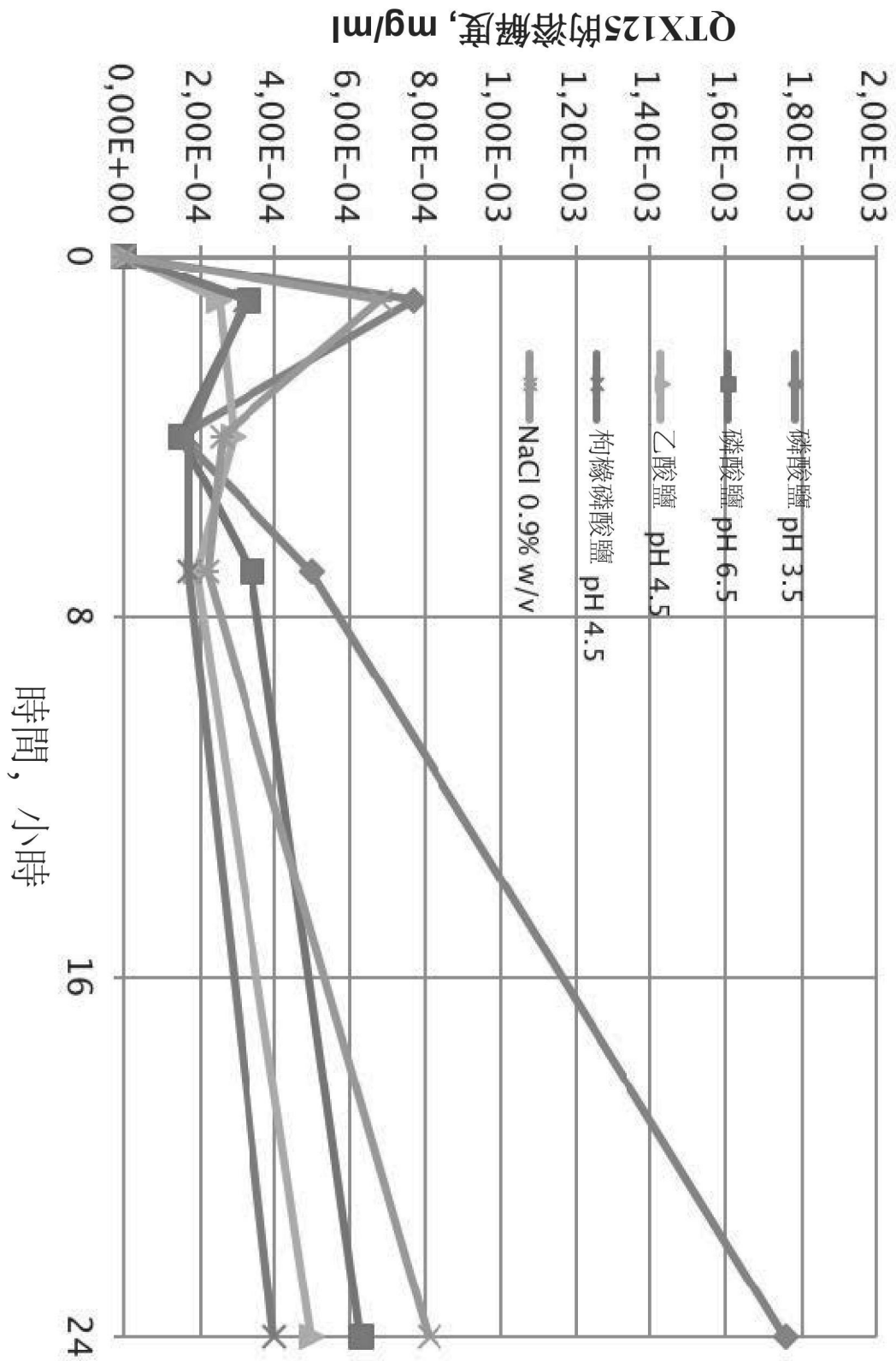


圖6B

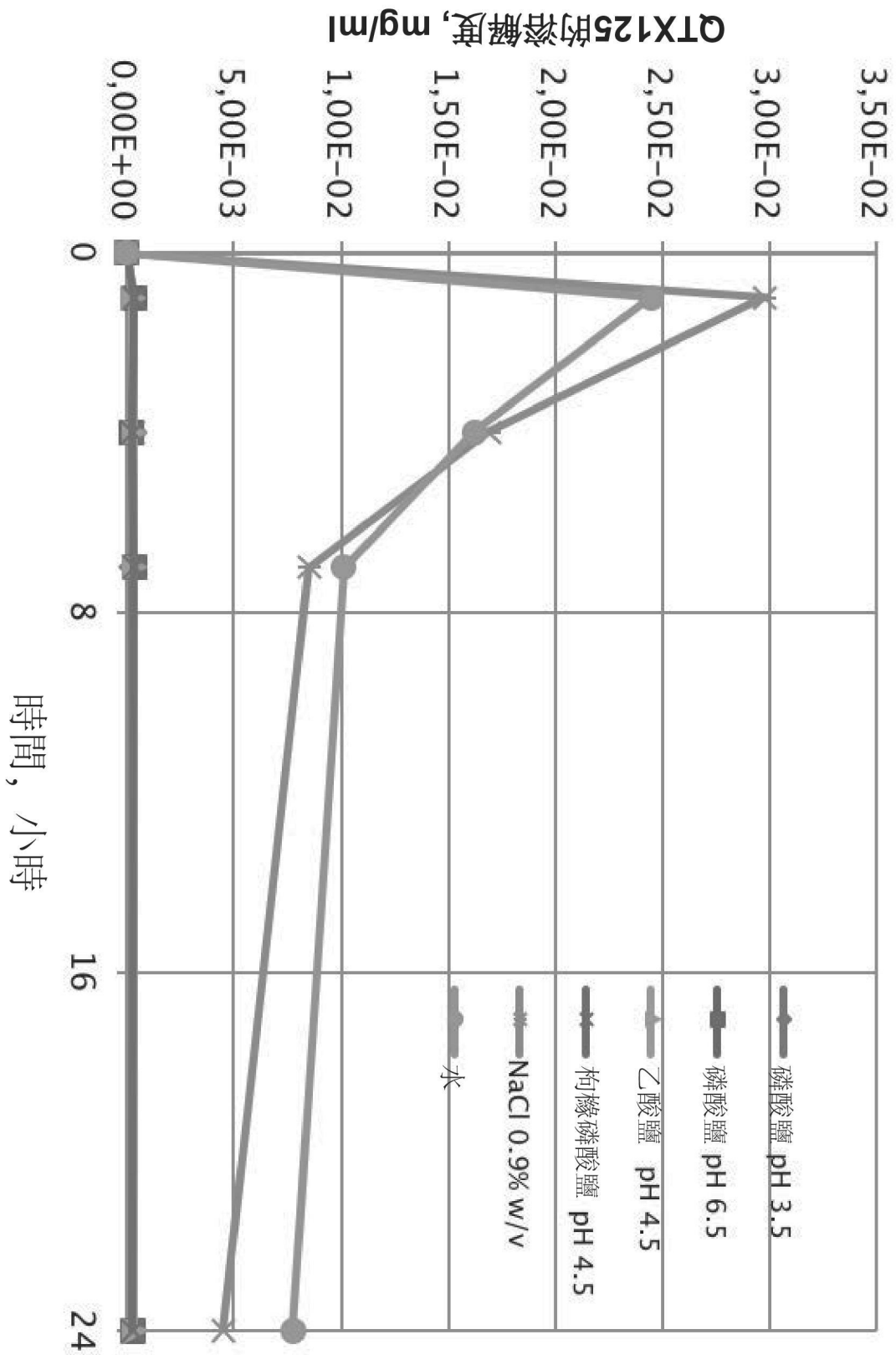


圖7A

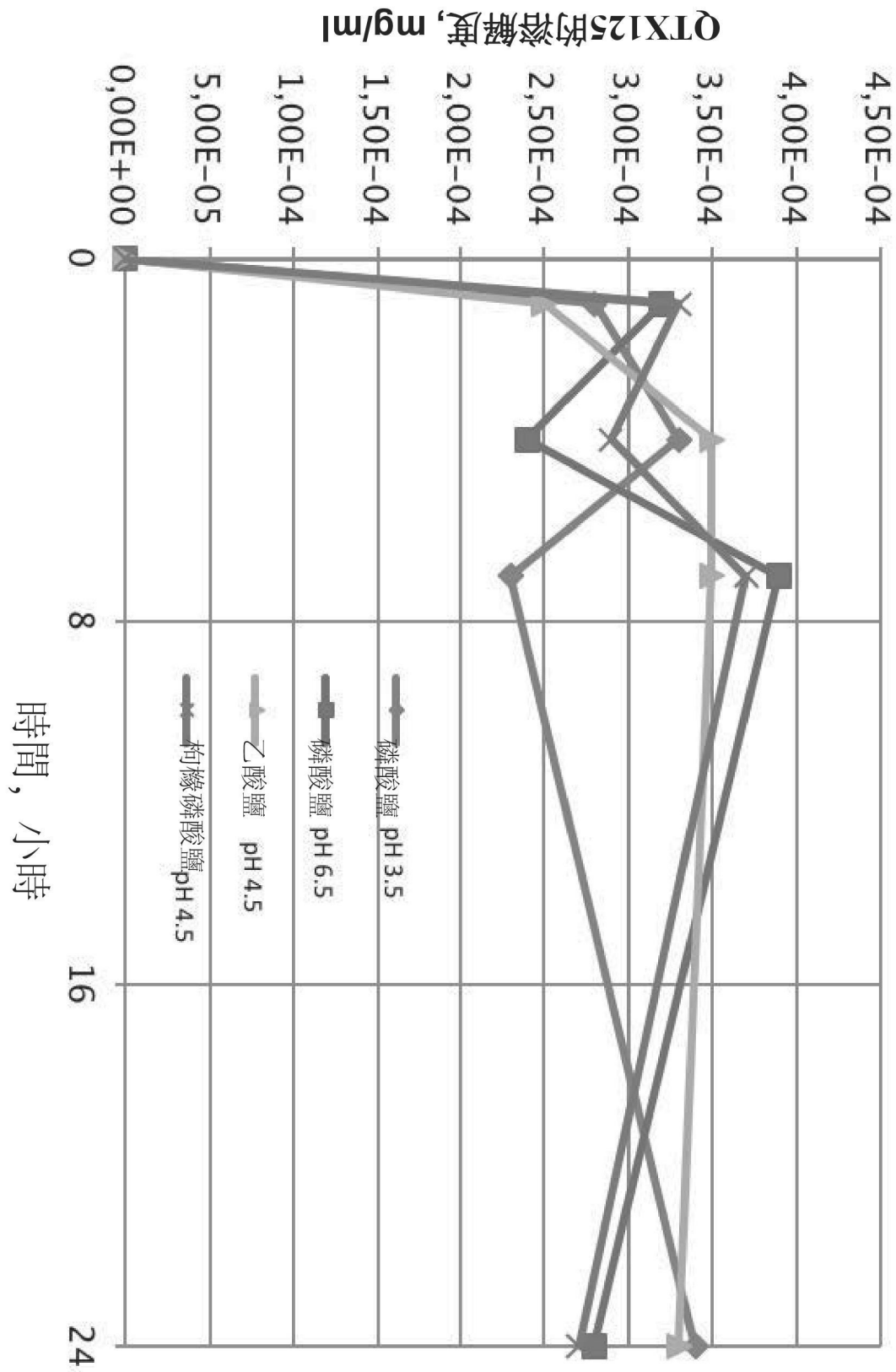


圖7B

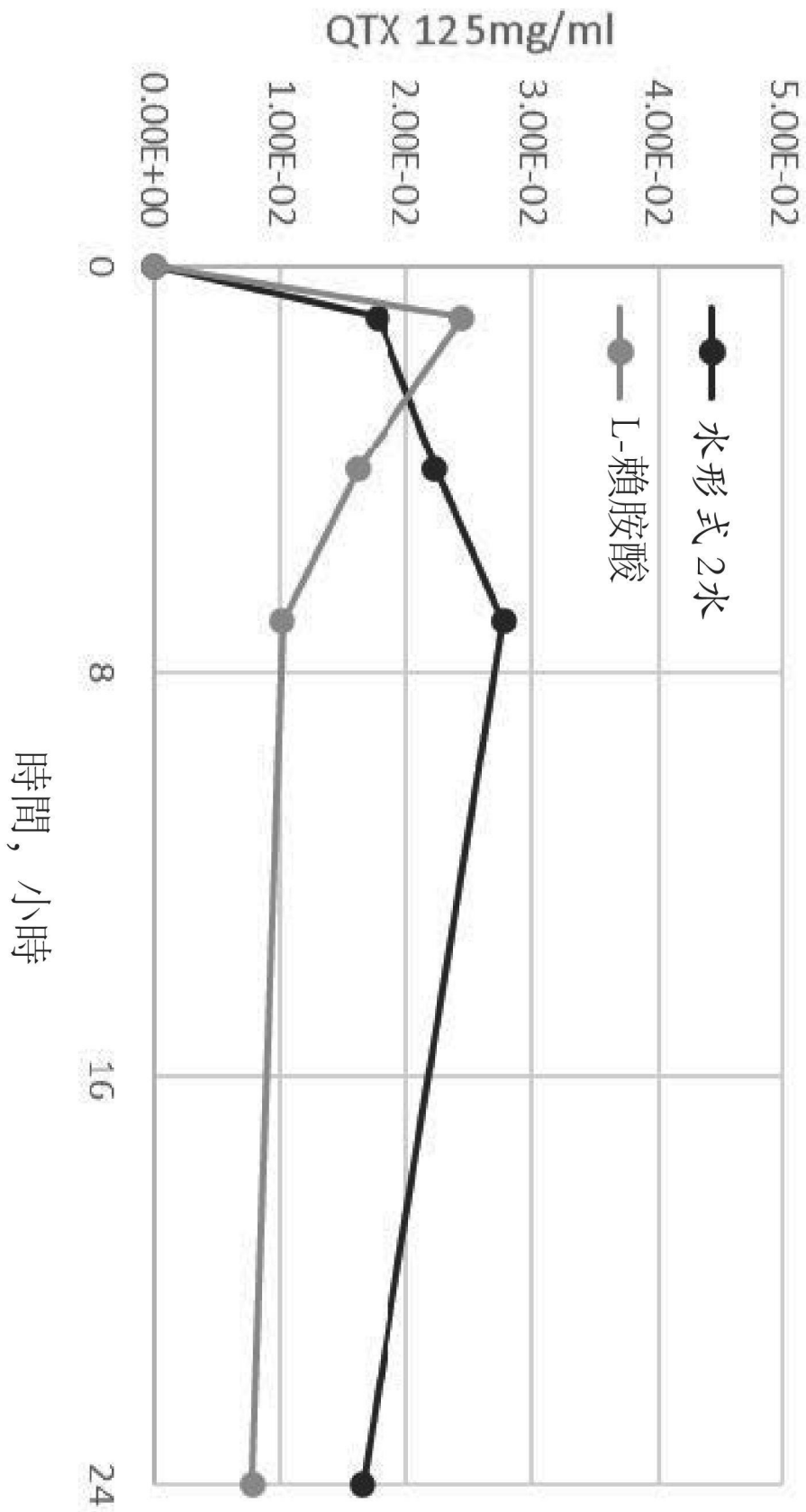
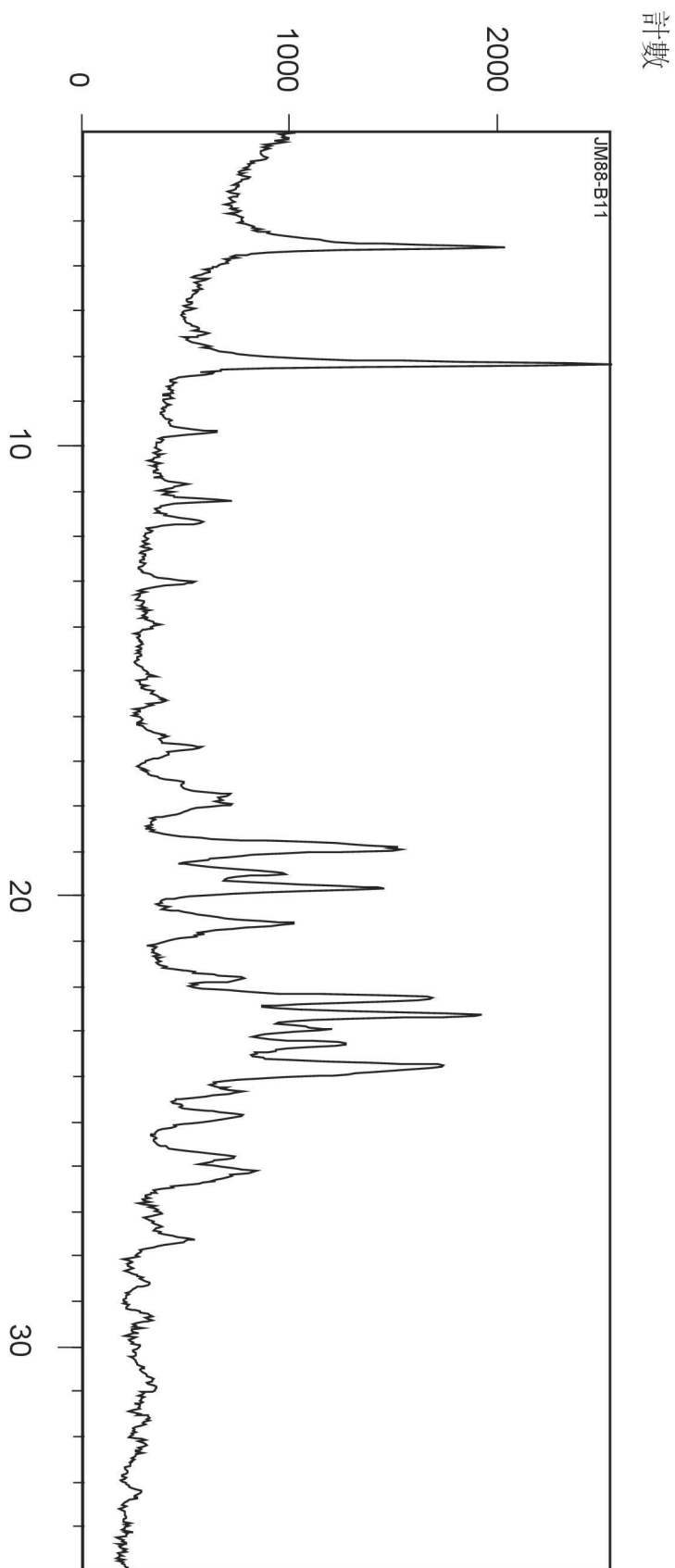


圖 8



位置[2θ] (銅(Cu))

圖9

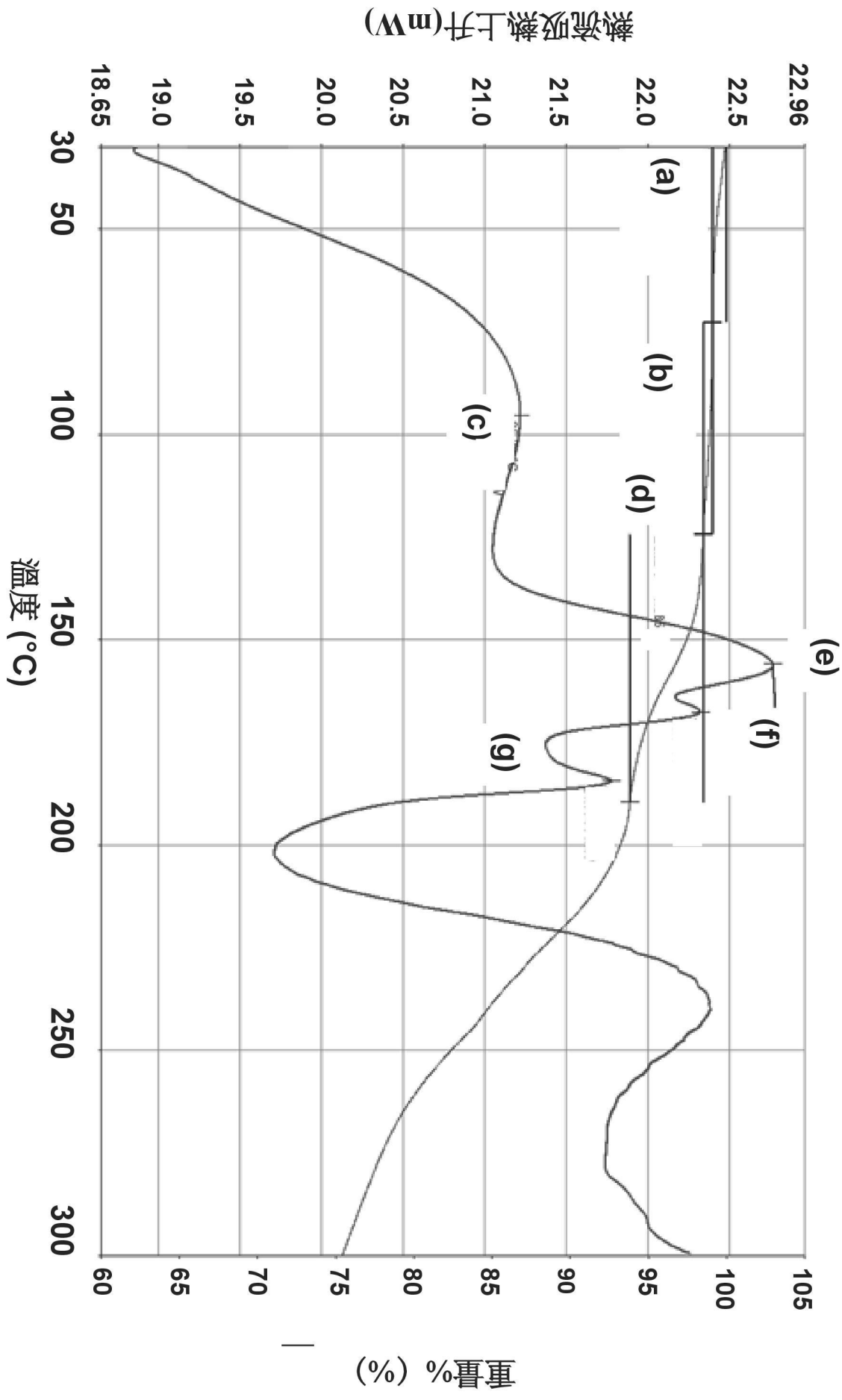


圖10