



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108699083 A

(43)申请公布日 2018.10.23

(21)申请号 201580085777.5

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.12.14

C07D 513/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.02

C07D 471/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/065443 2015.12.14

C07D 403/12(2006.01)

C07D 403/14(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/105382 EN 2017.06.22

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/429(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

(71)申请人 生华生物科技股份有限公司
地址 中国台湾新北市

(72)发明人 D·M·瑞克曼 I·G·于
H-T·刘

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

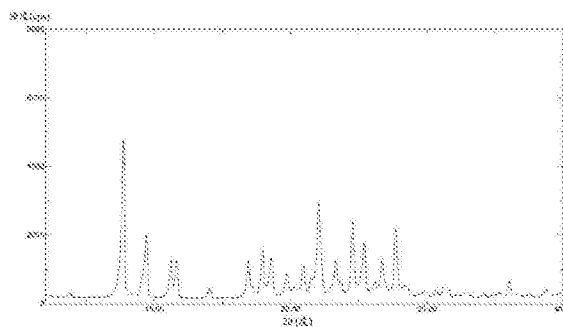
权利要求书5页 说明书32页 附图49页

(54)发明名称

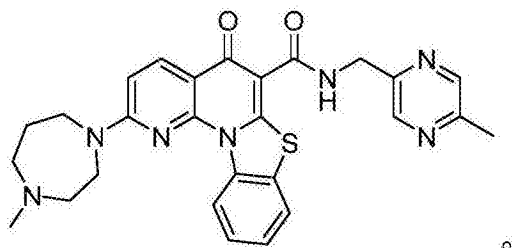
喹啉酮类似物及其盐的结晶形式

(57)摘要

本发明包括2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]苻-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺的结晶形式以及2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]苻-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺的盐和/或溶剂化物的结晶形式。此外,本发明提供了包含所述结晶形式的组合物以及所述结晶形式及其组合物的治疗用途。



1. 一种化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式：



I

2. 如权利要求1所述的结晶形式，其为化合物I的结晶形式。

3. 如权利要求2所述的结晶形式，其展现包括位于约 7.730 ± 0.3 、 22.050 ± 0.3 和 24.550 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

4. 如权利要求3所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射图案还包括位于约 9.410 ± 0.3 和 27.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

5. 如权利要求2或3所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射图案还包括位于约 17.950 ± 0.3 和 25.400 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

6. 如权利要求2-5中任一项所述的结晶形式，其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个选自位于以下处的峰的峰：约 11.230 ± 0.3 、 11.630 ± 0.3 、 16.900 ± 0.3 、 18.580 ± 0.3 、 23.300 ± 0.3 和 26.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 。

7. 如权利要求2所述的结晶，其展现包括三个或更多个选自由以下组成的组的峰的X射线粉末衍射图案： 7.730 ± 0.3 、 9.410 ± 0.3 、 11.230 ± 0.3 、 11.630 ± 0.3 、 16.900 ± 0.3 、 17.950 ± 0.3 、 18.580 ± 0.3 、 22.050 ± 0.3 、 23.300 ± 0.3 、 24.550 ± 0.3 、 25.400 ± 0.3 、 26.700 ± 0.3 和 27.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 。

8. 如权利要求2-7中任一项所述的结晶形式，其展现具有在约 $215.41 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

9. 如权利要求2-8中任一项所述的结晶形式，其为展现大致类似于图1的X射线粉末衍射图案的多晶型物A。

10. 如权利要求3-9中任一项所述的结晶形式，其具有约95%或更高的纯度。

11. 如权利要求10所述的结晶形式，其展现约97%或更高的纯度。

12. 如权利要求11所述的结晶形式，其展现约99%或约99.5%或更高的纯度。

13. 如权利要求2所述的结晶形式，其展现包括位于约 5.720 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案。

14. 如权利要求2或13所述的结晶形式，其展现具有在约 $246.47 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

15. 如权利要求13或14所述的结晶形式，其为展现大致类似于图7的X射线粉末衍射图案的多晶型物C。

16. 如权利要求13-15中任一项所述的结晶形式，其具有约95%或更高的纯度。

17. 如权利要求16所述的结晶形式，其展现约97%或更高的纯度。

18. 如权利要求17所述的结晶形式，其展现约99%或约99.5%或更高的纯度。

19. 如权利要求2所述的结晶形式,其展现包括位于约 5.680 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案。

20. 如权利要求19所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括位于约 12.200 ± 0.2 、 12.600 ± 0.3 、 25.360 ± 0.3 和 27.560 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

21. 如权利要求2、19或20所述的结晶形式,其展现包括两个或更多个选自由以下组成的组的峰的X射线粉末衍射图案: 5.680 ± 0.2 、 12.200 ± 0.2 、 12.600 ± 0.3 、 25.360 ± 0.3 和 27.560 ± 0.3 。

22. 如权利要求2或19-21所述的结晶形式,其展现具有在约 $231.99 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

23. 如权利要求19-22中任一项所述的结晶形式,其为展现大致类似于图11的X射线粉末衍射图案的多晶型物E。

24. 如权利要求19-23中任一项所述的结晶形式,其具有约95%或更高的纯度。

25. 如权利要求24所述的结晶形式,其展现约97%或更高的纯度。

26. 如权利要求25所述的结晶形式,其展现约99%或约99.5%或更高的纯度。

27. 如权利要求2所述的结晶形式,其展现包括位于约 5.000 ± 0.3 和 6.060 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案。

28. 如权利要求2或27所述的结晶形式,其展现具有在约 $222.11 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

29. 如权利要求27或28所述的结晶形式,其为展现大致类似于图16的X射线粉末衍射图案的多晶型物G。

30. 如权利要求27-29中任一项所述的结晶形式,其具有约95%或更高的纯度。

31. 如权利要求30所述的结晶形式,其展现约97%或更高的纯度。

32. 如权利要求32所述的结晶形式,其展现约99%或约99.5%或更高的纯度。

33. 如权利要求1所述的结晶形式,其中所述盐选自由以下组成的组:盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐、L-(+)-酒石酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、对甲苯磺酸盐、丙二酸盐、苯磺酸盐和1-羟基-2-萘甲酸盐。

34. 如权利要求1或19所述的结晶形式,其中所述盐选自由以下组成的组:盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐和L-苹果酸盐。

35. 如权利要求34所述的结晶形式,其为化合物I的HCl盐的结晶形式。

36. 如权利要求35所述的结晶形式,其展现包括位于约 4.660 ± 0.3 和 24.540 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

37. 如权利要求36所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 19.260 ± 0.4 、 20.160 ± 0.4 、 24.920 ± 0.3 和 26.360 ± 0.35 度 $2-\theta$ 处的峰。

38. 如权利要求35或36所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 13.980 ± 0.4 、 14.540 ± 0.3 、 25.380 ± 0.3 和 28.940 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

39. 如权利要求35-38中任一项所述的结晶形式,其展现具有在约 $266.27 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

40. 如权利要求35-39中任一项所述的结晶形式,其展现大致类似于图21的X射线粉末

衍射图案。

41. 如权利要求34所述的结晶形式,其为化合物I的马来酸盐的结晶形式。

42. 如权利要求41所述的结晶形式,其展现包括位于约 7.400 ± 0.3 、 18.440 ± 0.5 和 26.500 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

43. 如权利要求42所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 22.320 ± 0.4 、 23.920 ± 0.3 、 24.300 ± 0.4 和 25.240 ± 0.7 度 $2-\theta$ 处的峰。

44. 如权利要求41或42所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 5.040 ± 0.3 、 15.080 ± 0.3 、 15.880 ± 0.4 、 20.860 ± 0.4 和 28.540 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

45. 如权利要求41-44中任一项所述的结晶形式,其展现具有在约 $217.32 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

46. 如权利要求41-45中任一项所述的结晶形式,其展现大致类似于图26的X射线粉末衍射图案。

47. 如权利要求34所述的结晶形式,其为化合物I的富马酸盐的结晶形式。

48. 如权利要求47所述的结晶形式,其展现包括位于约 6.360 ± 0.3 和 24.800 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

49. 如权利要求48所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 19.660 ± 0.3 、 20.420 ± 0.3 和 26.860 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

50. 如权利要求47或48所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 12.680 ± 0.3 、 17.020 ± 0.2 、 25.180 ± 0.2 和 28.280 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

51. 如权利要求47-50中任一项所述的结晶形式,其展现具有在约 $222.40 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

52. 如权利要求47-51中任一项所述的结晶形式,其展现大致类似于图31的X射线粉末衍射图案。

53. 如权利要求34所述的结晶形式,其为化合物I的柠檬酸盐的结晶形式。

54. 如权利要求53所述的结晶形式,其展现包括位于约 4.900 ± 0.3 、 25.380 ± 0.3 和 27.500 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

55. 如权利要求54所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 15.360 ± 0.3 、 18.100 ± 0.3 、 19.300 ± 0.3 和 26.140 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰。

56. 如权利要求53或54所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 17.400 ± 0.3 、 18.680 ± 0.4 、 24.040 ± 0.4 和 26.740 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

57. 如权利要求53-56中任一项所述的结晶形式,其展现具有在约 $196.86 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

58. 如权利要求53-57中任一项所述的结晶形式,其展现大致类似于图36的X射线粉末衍射图案。

59. 如权利要求34所述的结晶形式,其为化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式。

60. 如权利要求59所述的结晶形式,其展现包括位于约 6.580 ± 0.2 、 6.780 ± 0.3 和 25.560 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。

61. 如权利要求60所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位

于约 19.560 ± 0.4 、 23.660 ± 0.4 、 26.060 ± 0.7 和 26.960 ± 0.7 度 $2-\theta$ 处的峰。

62. 如权利要求59或60所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案还包括一个或多个位于约 8.800 ± 0.3 、 11.800 ± 0.3 、 18.600 ± 0.3 、 24.460 ± 0.5 和 25.080 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰。

63. 如权利要求59-62中任一项所述的结晶形式,其展现具有在约 $209.67 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

64. 如权利要求59-63中任一项所述的结晶形式,其展现大致类似于图41的X射线粉末衍射图案。

65. 一种组合物,其包含如权利要求1-64中任一项所述的结晶形式。

66. 如权利要求65所述的组合物,其中所述组合物包含至少一种药学上可接受的载体。

67. 一种用于使受试者中的G-四链体(G4)稳定的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-64中任一项所述的结晶形式。

68. 一种用于调节受试者中的p53活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-64中任一项所述的结晶形式。

69. 一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-64中任一项所述的结晶形式。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述细胞增殖病症为癌症。

71. 如权利要求70所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宫颈癌、尤因氏肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌和心脏的癌症。

72. 如权利要求71所述的方法,其中所述血红素癌选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

73. 如权利要求70所述的方法,其中所述癌症为同源重组(HR)依赖性双链断裂(DSB)修复缺陷癌症或非同源末端连接(NHEJ)DSB修复缺陷癌症。

74. 如权利要求70所述的方法,其中所述癌症包括具有乳腺癌1(BRCA1)、乳腺癌2(BRCA2)和/或同源重组途径的其它成员中的缺陷的癌细胞。

75. 如权利要求74所述的方法,其中所述癌细胞为BRCA1和/或BRCA2缺陷的。

76. 如权利要求75所述的方法,其中所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为纯合的。

77. 如权利要求75所述的方法,其中所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为杂合的。

78. 如权利要求69-74中任一项所述的方法,其中所述方法还包括共施用一种或多种另外的治疗剂和/或放射疗法。

79. 如权利要求78所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗癌剂或免疫治疗剂。

80. 一种用于减少或抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与治疗有效量的如权利要求1-64中任一项所述的结晶形式接触。

81. 如权利要求80所述的方法,其中所述细胞是在受试者的癌细胞系中或癌症中。

82. 如权利要求81所述的方法,其中所述癌细胞选自由以下组成的组:血红素癌、结肠

直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、卵巢癌、子宫颈癌、尤因氏肉瘤、肾癌和心脏的癌症。

83. 如权利要求82所述的方法, 其中所述血红素癌细胞选自由以下组成的组: 白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。

84. 如权利要求81所述的方法, 其中所述癌细胞具有同源重组 (HR) 依赖性双链断裂 (DSB) 修复或非同源末端连接 (NHEJ) DSB修复中的缺陷。

85. 如权利要求81所述的方法, 其中所述癌症包含具有乳腺癌1 (BRCA1)、乳腺癌2 (BRCA2) 和/或同源重组途径的其它成员中的缺陷的癌细胞。

86. 如权利要求85所述的方法, 其中所述癌细胞为BRCA1和/或BRCA2缺陷的。

87. 如权利要求86所述的方法, 其中所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为纯合的。

88. 如权利要求86所述的方法, 其中所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为杂合的。

喹啉酮类似物及其盐的结晶形式

技术领域

[0001] 本发明涉及四环喹啉酮化合物或所述四环喹啉酮化合物的盐和/或溶剂化物的结晶形式、含有其的药物组合物及其使用方法。

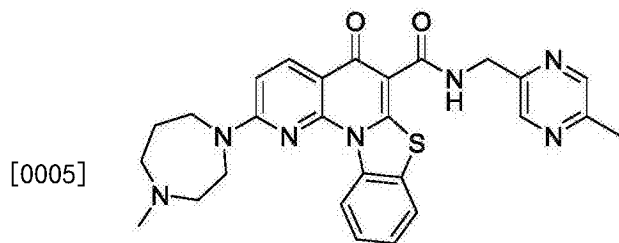
背景技术

[0002] 已经提出了多种四环喹啉酮化合物通过与核酸的四链体形成区域相互作用并调节核糖体RNA转录来发挥作用。参见,例如美国专利号7,928,100和8,853,234。具体来说,四环喹啉酮化合物可使癌细胞中的DNA G-四链体(G4)稳定并由此诱导癌细胞中的合成致死。由于用G4稳定剂治疗细胞可导致DNA双链断裂(DSB)的形成,所以通过G4稳定配体/试剂(如四环喹啉酮)治疗诱导的DSB形成在包括非同源末端连接(NHEJ)和同源重组修复(HRR)的修复途径中在遗传上有缺陷或化学上受抑制的细胞中更明显。此外,四环喹啉酮化合物选择性地抑制细胞核中通过Pol I的rRNA合成,但不抑制通过RNA聚合酶II(Pol II)的mRNA合成且不抑制DNA复制或蛋白质合成。这提示靶向RNA聚合酶I(Pol I)以通过核仁应激途径激活p53可造成肿瘤细胞中p53的选择性激活。p53蛋白通常通过造成癌细胞自毁而用作肿瘤抑制剂。激活p53以杀死癌细胞是充分证实的抗癌策略并且许多方法被用于来利用此途径。肿瘤细胞中的p53的选择性激活将为一种治疗、控制、改善肿瘤细胞而不会影响正常健康细胞的有吸引力的方法。上述四环喹啉酮公开于美国专利号7,928,100和8,853,234中,此公布的内容出于所有预期目的以引用的方式整体并入本文。

[0003] 制药领域的技术人员应理解活性药物成分的结晶提供对于控制以下重要生化质量的最佳方法,如稳定性、溶解性、生物利用率、粒度、堆积密度、流动性质、多晶型物含量及其它性质。因此,需要四环喹啉酮的结晶形式及产生这种形式的方法。这些结晶形式将适于制药用途。

发明内容

[0004] 在一个实施方案中,本发明提供了四环喹啉酮化合物或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式。在一个实施方案中,四环喹啉酮化合物的结晶形式是化合物I:



化合物 I

[0006] 或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的游离碱。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的酸式盐。

[0007] 在一些实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括位于约 7.730 ± 0.3 、 22.050 ± 0.3 和 24.550 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在又一实施方案中,化合物I的结晶形式还展现位于约 9.410 ± 0.3 和 27.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式还展现位于约 17.950 ± 0.3 和 25.400 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式还展现至少一个位于约 11.230 ± 0.3 、 11.630 ± 0.3 、 16.900 ± 0.3 、 18.580 ± 0.3 、 23.300 ± 0.3 和 26.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括三个或更多个选自由以下组成的组的峰的XRPD图案: 7.730 ± 0.3 、 9.410 ± 0.3 、 11.230 ± 0.3 、 11.630 ± 0.3 、 16.900 ± 0.3 、 17.950 ± 0.3 、 18.580 ± 0.3 、 22.050 ± 0.3 、 23.300 ± 0.3 、 24.550 ± 0.3 、 25.400 ± 0.3 、 26.700 ± 0.3 和 27.700 ± 0.3 度 $2-\theta$ 。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现大致类似于图1的XRPD图案。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现具有在约 $215.41 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0008] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为多晶型物A。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式和/或化合物I的多晶型物A的结晶形式具有约95%、约97%、约99%或约99.5%或更高的纯度。

[0009] 在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括位于约 5.720 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图案。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现大致类似于图7的XRPD图案。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现具有在约 $246.47 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的DSC热谱图。

[0010] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为多晶型物C。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式和/或化合物I的多晶型物C的结晶形式具有约95%、约97%、约99%或约99.5%或更高的纯度。

[0011] 在一些实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括位于约 5.680 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图案。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式还展现位于约 12.200 ± 0.2 、 12.600 ± 0.3 、 25.360 ± 0.3 和 27.560 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括两个或更多个选自由以下组成的组的峰的XRPD图案: 5.680 ± 0.2 、 12.200 ± 0.2 、 12.600 ± 0.3 、 25.360 ± 0.3 和 27.560 ± 0.3 。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现大致类似于图11的XRPD图案。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现具有在约 $231.99 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的DSC热谱图。

[0012] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为多晶型物E。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式和/或化合物I的多晶型物E的结晶形式具有约95%、约97%、约99%或约99.5%或更高的纯度。

[0013] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现包括位于约 5.000 ± 0.3 和 6.060 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的XRPD图案。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现大致类似于图16的XRPD图案。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式展现具有在约 $222.11 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的DSC热谱图。

[0014] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为多晶型物G。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式和/或化合物I的多晶型物G的结晶形式具有约95%、约97%、约99%或约99.5%或更高的纯度。

[0015] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式展现大于约90%、95%、97%、98%、99%或95%的化合物I的纯度。

[0016] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为选自由以下组成的组的化合物I的酸式盐:盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐、L-(+)-酒石酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、对甲苯磺酸盐、丙二酸盐、苯磺酸盐和1-羟基-2-萘甲酸盐。在一个实施方案中,化合物I的盐的结晶形式选自由以下组成的组:盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐和L-苹果酸盐。

[0017] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的溶剂化物。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的NMP(N-甲基吡咯烷酮)溶剂化物。

[0018] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的HCl盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现包括位于约 4.660 ± 0.3 和 24.540 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。在一个实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 19.260 ± 0.4 、 20.160 ± 0.4 、 24.920 ± 0.3 和 26.360 ± 0.5 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 13.980 ± 0.4 、 14.540 ± 0.3 、 25.380 ± 0.3 和 28.940 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现大致类似于图21的X射线粉末衍射图案。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现具有在约 $266.27 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0019] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的马来酸盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现包括位于约 7.400 ± 0.3 、 18.440 ± 0.5 和 26.500 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。在另一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 22.320 ± 0.4 、 23.920 ± 0.3 、 24.300 ± 0.4 和 25.240 ± 0.7 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 5.040 ± 0.3 、 15.080 ± 0.3 、 15.880 ± 0.4 、 20.860 ± 0.4 和 28.540 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现大致类似于图26的X射线粉末衍射图案。在另一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现具有在约 $217.32 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0020] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的富马酸盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现包括位于约 6.360 ± 0.3 和 24.800 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。在另一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 19.660 ± 0.3 、 20.420 ± 0.3 和 26.860 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 12.680 ± 0.3 、 17.020 ± 0.2 、 25.180 ± 0.2 和 28.280 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRDP峰。在另一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现大致类似于图31的X射线粉末衍射图案。在另一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现具有在约 $222.40 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0021] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的柠檬酸盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现包括位于约 4.900 ± 0.3 、 25.380 ± 0.3 和 27.500 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。在另一实施方案中,化合物I的

柠檬酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 15.360 ± 0.3 、 18.100 ± 0.3 、 19.300 ± 0.3 和 26.140 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在另一实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 17.400 ± 0.3 、 18.680 ± 0.4 、 24.040 ± 0.4 和 26.740 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在另一实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现大致类似于图36的X射线粉末衍射图案。在另一实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现具有在约 196.86 ± 2.0 °C下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0022] 在一个实施方案中,化合物I的结晶形式为化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现包括位于约 6.580 ± 0.2 、 6.780 ± 0.3 和 25.560 ± 0.4 度 $2-\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图案(XRDP)。在另一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 19.560 ± 0.4 、 23.660 ± 0.4 、 26.060 ± 0.7 和 26.960 ± 0.7 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在另一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式还展现一个或多个位于约 8.800 ± 0.3 、 11.800 ± 0.3 、 18.600 ± 0.3 、 24.460 ± 0.5 和 25.080 ± 0.3 度 $2-\theta$ 处的XRPD峰。在另一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现大致类似于图41的X射线粉末衍射图案。在另一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现具有在约 209.67 ± 2.0 °C下的峰特征值的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0023] 在一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式。在另一实施方案中,提供了一种组合物,其包含化合物I的游离碱的结晶形式。在一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含化合物I的盐或溶剂化物的结晶形式。在一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含化合物I的酸式盐的结晶形式。在一个实施方案中,提供了一种组合物,其包含如本文所述的化合物I的任何一种或多种结晶形式。在一些实施方案中,本文所述的任何组合物包含至少一种药学上可接受的载体。

[0024] 在一个实施方案中,提供了一种用于使受试者中的G-四链体(G4)稳定的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式。

[0025] 在一个实施方案中,提供了一种用于调节受试者中的p53活性的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式。

[0026] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或改善受试者的细胞增殖病症的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式。在一个实施方案中,提供了用于治疗或改善癌症的方法。

[0027] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或改善癌症的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式,其中所述癌症选自以下组成的组:血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宫颈癌、尤因氏肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌和心脏的癌症。在一个实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症为选自以下组成的组的血红素癌:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症为同源重组(HR)依赖性双链断裂(DSB)修复缺陷

癌症或非同源末端连接 (NHEJ) DSB修复缺陷癌症。在另一实施方案中,通过所述方法治疗或改善的癌症包括具有乳腺癌1 (BRCA1)、乳腺癌2 (BRCA2) 和/或同源重组途径的其它成员中的缺陷的癌细胞。在另一实施方案中,所述癌细胞为BRCA1和/或BRCA2缺陷的。在另一实施方案中,所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为纯合的。在另一实施方案中,所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为杂合的。

[0028] 在一个实施方案中,本文所提供的方法还包括施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂为抗癌剂或免疫治疗剂。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗活性剂为免疫治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫治疗剂包括但不限于单克隆抗体、免疫效应细胞、过继细胞转移、免疫毒素、疫苗或细胞因子。

[0029] 在一个实施方案中,提供了一种用于减少或抑制细胞增殖的方法,其中所述方法包括使细胞与治疗有效量的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物接触。在一个实施方案中,所述细胞是在受试者的癌细胞系中或癌症中。在一个实施方案中,在上述方法中的所述癌细胞选自由以下组成的组:血红素癌、结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宫颈癌、尤因氏肉瘤、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肾癌和心脏的癌症。在一些实施方案中,在上述方法中的所述血红素癌细胞选自由以下组成的组:白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,在上述方法中的癌细胞为具有同源重组 (HR) 依赖性双链断裂 (DSB) 修复或非同源末端连接 (NHEJ) DSB修复中的缺陷的癌细胞。在一个实施方案中,所述癌细胞为具有乳腺癌1 (BRCA1)、乳腺癌2 (BRCA2) 和/或同源重组途径的其它成员中的缺陷的癌细胞。在另一实施方案中,所述癌细胞为BRCA1和/或BRCA2缺陷的。在另一实施方案中,所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为纯合的。在另一实施方案中,所述癌细胞对于BRCA1和/或BRCA2中的突变而言为杂合的。

附图说明

[0030] 图1是化合物I (游离碱) 的多晶型物A的x射线粉末衍射 (XRPD) 图案的图。

[0031] 图2是化合物I (游离碱) 的多晶型物A的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。

[0032] 图3是化合物I (游离碱) 的多晶型物A的热解重量分析 (TGA) 热谱图。

[0033] 图4是化合物I (游离碱) 的多晶型物A的DSC和TGA热谱图的重叠图。

[0034] 图5是化合物I (游离碱) 的多晶型物A的¹H NMR谱。

[0035] 图6A是使用交叉偏振滤光器的化合物I (游离碱) 的多晶型物A的显微照片且图6B是在没有偏振滤光器的情况下化合物I (游离碱) 的多晶型物A的显微照片。

[0036] 图7是化合物I (游离碱) 的多晶型物C的XRPD图案的图。

[0037] 图8是化合物I (游离碱) 的多晶型物C的DSC热谱图。

[0038] 图9是化合物I (游离碱) 的多晶型物C的¹H NMR谱。

[0039] 图10A是使用交叉偏振滤光器的化合物I (游离碱) 的多晶型物C的显微照片且图10B是在没有偏振滤光器的情况下化合物I (游离碱) 的多晶型物C的显微照片。

[0040] 图11是化合物I (游离碱) 的多晶型物E的XRPD图案的图。

[0041] 图12是化合物I (游离碱) 的多晶型物E的DSC热谱图。

[0042] 图13是化合物I (游离碱) 的多晶型物E的¹H NMR谱。

[0043] 图14A是使用交叉偏振滤光器的化合物I (游离碱) 的多晶型物E的显微照片且图

14B是在没有偏振滤光器的情况下化合物I(游离碱)的多晶型物E的显微照片。

[0044] 图15是化合物I(游离碱)的多晶型物E的热解重量分析(TGA)热谱图。

[0045] 图16是化合物I(游离碱)的多晶型物G的XRPD图案的图。

[0046] 图17是化合物I(游离碱)的多晶型物G的DSC热谱图。

[0047] 图18是化合物I(游离碱)的多晶型物G的¹H NMR谱。

[0048] 图19A是使用交叉偏振滤光器的化合物I(游离碱)的多晶型物G的显微照片且图19B是在没有偏振滤光器的情况下化合物I(游离碱)的多晶型物G的显微照片。

[0049] 图20描绘了化合物I(游离碱)的各种多晶型物在甲醇和THF中的溶解度。

[0050] 图21是化合物I的HCl盐的XRPD图案的图。

[0051] 图22是化合物I的HCl盐的DSC热谱图。

[0052] 图23是化合物I的HCl盐的¹H NMR谱。

[0053] 图24是使用偏振滤光器的化合物I的HCl盐的显微照片。

[0054] 图25是化合物I的HCl盐的TGA热谱图。

[0055] 图26是化合物I的马来酸盐的XRPD图案的图。

[0056] 图27是化合物I的马来酸盐的DSC热谱图。

[0057] 图28是化合物I的马来酸盐的¹H NMR谱。

[0058] 图29是使用偏振滤光器的化合物I的马来酸盐的显微照片。

[0059] 图30是化合物I的马来酸盐的TGA热谱图。

[0060] 图31是化合物I的富马酸盐的XRPD图案的图。

[0061] 图32是化合物I的富马酸盐的DSC热谱图。

[0062] 图33是化合物I的富马酸盐的¹H NMR谱。

[0063] 图34是使用偏振滤光器的化合物I的富马酸盐的显微照片。

[0064] 图35是化合物I的富马酸盐的TGA热谱图。

[0065] 图36是化合物I的柠檬酸盐的XRPD图案的图。

[0066] 图37是化合物I的柠檬酸盐的DSC热谱图。

[0067] 图38是化合物I的柠檬酸盐的¹H NMR谱。

[0068] 图39是使用偏振滤光器的化合物I的柠檬酸盐的显微照片。

[0069] 图40是化合物I的柠檬酸盐的TGA热谱图。

[0070] 图41是化合物I的L-苹果酸盐的XRPD图案的图。

[0071] 图42是化合物I的L-苹果酸盐的DSC热谱图。

[0072] 图43是化合物I的L-苹果酸盐的¹H NMR谱。

[0073] 图44是使用偏振滤光器的化合物I的L-苹果酸盐的显微照片。

[0074] 图45是化合物I的L-苹果酸盐的TGA热谱图。

具体实施方式

[0075] 本发明涉及四环喹啉酮化合物的结晶形式,其使G-四链体(G4)稳定和/或抑制Pol I;以及四环喹啉酮化合物的盐和/或溶剂化物的结晶形式。这些结晶材料可被配制成药物组合物并且用于治疗以细胞增殖为特征的病症。

[0076] 定义

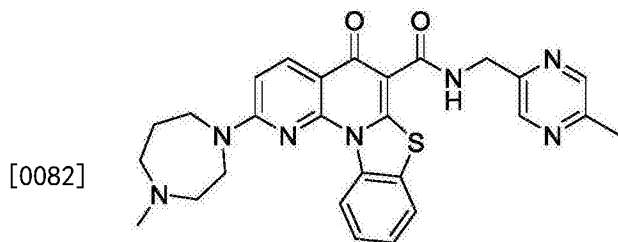
[0077] 应理解的是,本文所用的术语仅仅是用于描述具体的实施方案,而不意图限制本发明。

[0078] 除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语都具有本发明相关领域的普通技术人员通常理解的含义。虽然类似于或等价于本文所述的那些的任何方法和材料可用于实践或检验本申请,但在本文中描述代表性方法和材料。

[0079] 根据长期以来的专利法实践,在本申请(包括权利要求书)中使用的术语“一个”、“一种”和“所述”指的是“一个或多个(种)”。因此,例如,对“载体”的提及包括一种或多种载体、两种或更多种载体等的混合物。

[0080] 除非另外指出,在本说明书和权利要求书中使用的表达成分的量、反应条件等的所有数值在所有情况下应理解为被术语“约”修饰。因此,除非相反指出,在本说明书和所附权利要求书中列出的数值参数为近似值,其可根据本申请设法获得的所需性质而变化。通常,如本文所用的术语“约”当关于可测量的值如重量、时间、剂量等的量时意在包括在一个实例中与指定量有 $\pm 15\%$ 或 $\pm 10\%$ 的变化、在另一实例中 $\pm 5\%$ 、在另一实例中 $\pm 1\%$ 及在又一实例中 $\pm 0.1\%$,这种变化对于进行所公开的方法是适当的。

[0081] 术语“本发明的化合物”或“本发明化合物”是指2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]苻-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺(化合物I)或其异构体、盐、酯、N-氧化物或溶剂化物的结晶形式。或者,以上术语可指的是化合物I的盐或溶剂化物或这两种形式。在本申请通篇描述的化合物I的结晶形式包括化合物I的任何单一异构体、化合物I的许多异构体的混合物的结晶形式。



化合物 I

[0083] 术语“共同施用”或“共施用”是指施用(a)化合物I的结晶形式、或化合物I的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物和/或前药的结晶形式;及(b)一种或多种另外的治疗剂和/或放射疗法,以组合形式,即在一起以协同方式。

[0084] 术语“异构体”是指具有相同的化学式但可具有不同的立体化学式、结构式或原子空间排布的化合物。异构体的实例包括立体异构体、非对映异构体、对映异构体、构象异构体、旋转异构体、几何异构体和阻转异构体。

[0085] “N-氧化物”也称为氧化胺或胺-N-氧化物,意指经由本发明化合物的胺基的氧化衍生自本发明化合物的化合物。N-氧化物典型地含有官能团 $R_3N^+-O^-$ (有时写作 $R_3N=O$ 或 $R_3N \rightarrow O$)。

[0086] 多晶型现象可以用来表征化合物结晶形式成不同结晶形式的能力,同时仍然保持相同的化学式。给定药物物质的结晶多晶型物与该药物物质的任意其它结晶多晶型物在化学上是相同的,表现为它们含有以相同方式相互键结的相同原子,但在其结晶形式上是不同的,这可以影响一种或多种物理性质,如稳定性、溶解性、熔点、堆积密度、流动性质、生

物利用率等等。

[0087] 术语“组合物”表示物理形式的一种或多种物质，如固体、液体、气体或其混合物。组合物的一个实例是药物组合物，即与医学治疗有关、为医学治疗所制备或用于医学治疗中的组合物。

[0088] 术语“羧酸”是指以一个或多个羧基为特征的有机酸，如乙酸和草酸。“磺酸”是指具有通式 $R-(S(O)_2-OH)_n$ 的有机酸，其中R为有机部分且n为大于零的整数，如1、2和3。术语“多羟基酸”是指含有两个或更多个羟基的羧酸。多羟基酸的实例包括但不限于乳糖酸、葡萄糖酸和半乳糖。

[0089] 如本文所用的“药学上可接受的”是指适用于与人和动物组织接触而无过多毒性、刺激性、过敏反应等，与合理的利益/风险比相称，并且在合理的医学判断范围内对于其预期用途是有效的。

[0090] “盐”包括活性剂的衍生物，其中所述活性剂通过制成其酸或碱加成盐而被修饰。优选地，盐是药学上可接受的盐。这种盐包括但不限于药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的碱加成盐、药学上可接受的金属盐、铵和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、羟基萘甲酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等等。碱加成盐包括但不限于乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三-(羟甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲铵、三乙胺、二苄胺、麻黄胺、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苯甲基胺、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸，例如，赖氨酸和精氨酸二环己胺等。金属盐的实例包括锂、钠、钾、镁盐等。铵和烷基化铵盐的实例包括铵、甲铵、二甲铵、三甲铵、乙铵、羟基乙铵、二乙铵、丁铵、四甲铵盐等。有机碱的实例包括赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱等。制备药学上可接受的盐及其制剂的标准方法是本领域中众所周知的，并且公开于各种参考文献中，包括，例如“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”，A. Gennaro编著，第20版，Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

[0091] 如本文所用，“溶剂化物”意指通过溶剂化作用（溶剂分子与本发明的活性剂分子或离子的组合）形成的复合体或由溶质离子或分子（本发明的活性剂）与一个或多个溶剂分子组成的聚集体。在本发明中，优选溶剂化物为水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、六水合物等。本领域普通技术人员应理解，本发明化合物的药学上可接受的盐也可以溶剂化物形式存在。溶剂化物通常经由水合作用（其为制备本发明化合物的一部分）或通过由本发明的无水化合物的天然吸湿而形成。包括水合物的溶剂化物可以化学计量比率，例如由每溶剂化物或每水合物分子两个、三个、四个盐分子组成。另一种可能性是例如，两个盐分子与三个、五个、七个溶剂或水合物分子在化学计量上相关。用于结晶的溶剂如醇类，尤其是甲醇和乙醇；醛类；酮类，尤其是丙酮；酯类，例如乙酸乙酯；可嵌入晶体光栅中。优选的是药学上可接受的溶剂。

[0092] 如本文所用的术语“大致类似的”意指如XRPD图案、拉曼光谱等的分析图谱，其在峰位置及其强度上在很大程度上类似于参考光谱。

[0093] 术语“赋形剂”、“载体”和“媒介物”在本申请通篇可互换使用并且表示与本发明化合物一起施用的物质。

[0094] “治疗有效量”意指当出于治疗疾病或其它不希望有的医学病状向患者施用时足以对所述疾病或病状产生有益效果的结晶形式的量。治疗有效量将根据结晶形式、疾病或病状及其严重程度、以及有待治疗的患者的年龄、体重等而变化。确定给定结晶形式的治疗有效量在本领域的普通技术之内并且只需要常规的实验。

[0095] 如本文所用，短语“以细胞增殖为特征的病症”或“以细胞增殖为特征的病状”包括但不限于癌症、良性和恶性肿瘤。癌症和肿瘤的实例包括但不限于以下的癌症或肿瘤生长：结肠直肠、乳腺、肺、肝、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头和颈、皮肤、肾、血液和心脏（例如，白血病、淋巴瘤和癌瘤）。

[0096] 关于具体的疾病或病症的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防所述疾病或病症，和/或减轻、改善、缓解或消除所述疾病或病症的症状和/或病理。通常，如本文所用的该术语指的是缓解、减轻、减少和去除疾病或病状的症状。本文所述的候选分子或化合物可以治疗有效量存在于制剂或药剂中，这种量可产生生物效应，如某些细胞（例如癌细胞）的细胞凋亡、某些细胞增殖的减少；或造成例如疾病或病状的症状的缓解、减轻、减少或去除。该术语还指的是细胞增殖速率的降低或停止（例如，肿瘤生长的减慢或停止）或增殖的癌细胞数目的减少（例如，部分或全部肿瘤的去掉）。这些术语还适用于降低微生物在感染了微生物的系统（即细胞、组织或受试者）中的滴度、降低微生物繁殖的速率、减少与微生物感染有关的症状的数量或症状的影响、和/或从系统中除去可检测量的微生物。微生物的实例包括但不限于病毒、细菌和真菌。

[0097] 如本文所用的术语“抑制”或“减少”细胞增殖意味着当与不经受本申请的方法和组合物的增殖细胞相比时使细胞增殖的程度减慢、降低或例如停止了例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如使用本领域普通技术人员已知的方法所测量。

[0098] 如本文所用，术语“细胞凋亡”是指内在的细胞自毁或自杀程序。响应于触发刺激，细胞经历了包括以下的事件的级联：细胞皱缩、细胞膜起泡、以及染色质浓缩和断裂。这些事件导致细胞向膜结合的粒子簇（凋亡体）的转化，其继而巨噬细胞吞噬。

[0099] 结晶材料

[0100] 在一个实施方案中，本发明提供了化合物I（游离碱）的结晶形式。在另一实施方案中，本发明提供了化合物I的盐和/或溶剂化物的结晶形式。在一个实施方案中，所述盐是盐酸加成盐。在一个实施方案中，所述盐是硫酸加成盐。在一个实施方案中，所述盐是磺酸加成盐。在一个实施方案中，所述盐是羧酸加成盐。在一个实施方案中，所述盐是多羟基酸加成盐。

[0101] 结晶盐的实例包括但不限于盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、硫酸盐、乙酸盐、磷酸盐、L-(+)-酒石酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、对甲苯磺酸盐、丙二酸盐、苯磺酸盐和1-羟基-2-萘甲酸盐。在一个实施方案中，结晶盐中的化合物I与酸的比率为约1:0.5至约1:3。

[0102] 结晶溶剂化物的实例包括但不限于化合物I的NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮) 溶剂化物。

[0103] 在一个实施方案中, 结晶形式是由通过X射线粉末衍射图案 (XRPD) 确定的晶格间平面间距表征。XRPD的光谱通常由描绘峰强度对比峰位置的图表示, 即以度计的衍射角 2θ ($2-\theta$)。强度通常在括号中以下列缩写给出: 非常强 = vst; 强 = st; 中等 = m; 弱 = w; 以及非常弱 = vw。给定的XRPD的特征峰可根据峰位置及其相对强度来选择以方便地将此结晶结构与其它相区分。峰相对于最强峰的强度%可表示为 I/I_0 。

[0104] 本领域技术人员认识到对于同一化合物的给定结晶形式的XRPD峰位置和/或强度的测量数据将在误差容限内变化。度 2θ 值允许适当的误差容限。通常, 误差容限是由“ $\pm$ ”表示。例如, 约“ 8.716 ± 0.3 ”的度 2θ 表示在约 $8.716 + 0.3$ (即约9.016) 至约 $8.716 - 0.3$ (即约8.416) 范围内。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作偏差等, 本领域技术人员认识到对于XRPD的适当的误差容限可为约 ± 0.7 ; ± 0.6 ; ± 0.5 ; ± 0.4 ; ± 0.3 ; ± 0.2 ; ± 0.1 ; ± 0.05 ; 或更小。

[0105] 用于XRPD分析的方法和仪器的其它细节描述于实施例部分中。

[0106] 在一个实施方案中, 结晶形式是由差示扫描量热法 (DSC) 表征。DSC热谱图通常是由描绘以瓦特/克 (“W/g”) 为单位的归一化的热流对比以摄氏度为单位的测量的样品温度的图来表示。通常针对外推的开始和结束 (开始) 温度、峰值温度和熔化热来评价DSC热谱图。DSC热谱图的峰特征值经常用作特征峰以将此结晶结构与其它相区分。

[0107] 本领域技术人员认识到对于同一化合物的给定结晶形式的DSC热谱图的测量数据将在误差容限内变化。单峰特征值 (以摄氏度表示) 允许适当的误差容限。通常, 误差容限是由“ $\pm$ ”表示。例如, 约“ 53.09 ± 2.0 ”的单峰特征值表示在约 $53.09 + 2$ (即约55.09) 至约 $53.09 - 2$ (即约51.09) 范围内。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作偏差等, 本领域技术人员认识到对于单峰特征值的适当的误差容限可为 ± 2.5 ; ± 2.0 ; ± 1.5 ; ± 1.0 ; ± 0.5 ; 或更小。

[0108] 用于DSC热谱分析的方法和仪器的其它细节描述于实施例部分中。

[0109] 在一个实施方案中, 结晶形式是由拉曼光谱学表征。拉曼光谱通常是由描绘拉曼峰强度对比拉曼峰位移的图表示。拉曼光谱的“峰”也称为“吸收带”。强度通常在括号中以下列缩写给出: 强 = st; 中等 = m; 和弱 = w。给定的拉曼光谱的特征峰可根据峰位置及其相对强度来选择以方便地将此结晶结构与其它相区分。

[0110] 本领域技术人员认识到对于同一化合物的给定结晶形式的拉曼峰位移和/或强度的测量数据将在误差容限内变化。以倒数波数 (cm^{-1}) 表示的峰位移值允许适当的误差容限。通常, 误差容限是由“ $\pm$ ”表示。例如, 约“ 1310 ± 10 ”的拉曼位移表示在约 $1310 + 10$ (即约1320) 至约 $1310 - 10$ (即约1300) 范围内。取决于样品制备技术、应用于仪器的校准技术、人类操作偏差等, 本领域技术人员认识到对于拉曼位移的适当的误差容限可为 ± 12 ; ± 10 ; ± 8 ; ± 5 ; ± 3 ; ± 1 ; 或更小。

[0111] 用于拉曼光谱分析的方法和仪器的其它细节描述于实施例部分中。

[0112] 在一个实施方案中, 化合物I (游离碱) 的结晶形式。在一些实施方案中, 化合物I (游离碱) 的结晶形式展现不同的多晶型物。化合物I (游离碱) 的结晶形式的实例包括但不限于多晶型物A、C、E和G, 如在以下部分中所定义。

[0113] 在一些实施方案中,一种形式的多晶型物比另一种形式更稳定。在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现高稳定性。在一些实施方案中,化合物I(游离碱)的不同多晶型物在一定条件下转化为另一种多晶型物形式。在一些实施方案中,多晶型物C、E和/或G在合适的条件下转化为多晶型物A。在一个实施方案中,多晶型物C、E和G各自在室温下或在高温下于溶液中独立地转化为多晶型物A。多晶型物A是热力学上最稳定的形式;然而,其它形式可在一定条件下形成或在动力学上是有利的。

[0114] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可包含化合物I的多晶型物的一种或多种形式的混合物。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式可包含大致上纯形式的多晶型物类型。在一个实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%或约99.0%的化合物I的一种多晶型物。在另一实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%的化合物I的一种多晶型物。在一些实施方案中,化合物I的结晶形式可包含超过约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%或40%的化合物I的一种多晶型物。

[0115] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可包含至少约99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%、约99.0%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%、约90%或约85%的化合物I(游离碱)的多晶型物A。

[0116] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可为包含以下的化合物I(游离碱)的多晶型物A:约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、18%或20%的多晶型物C、E或G、或其混合物。

[0117] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可为包含以下的化合物I(游离碱)的多晶型物C:约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、18%或20%的多晶型物A。

[0118] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可为包含以下的化合物I(游离碱)的多晶型物E:约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、18%或20%的多晶型物A。

[0119] 在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式可为包含以下的化合物I(游离碱)的多晶型物G:约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、18%或20%的多晶型物A。

[0120] 在一个实施方案中,本公开提供了高纯度的化合物I的结晶形式。在本公开的一个实施方案中,化合物I的结晶形式的纯度关于化合物I可为至少99.9%、约99.8%、约99.7%、约99.6%、约99.5%、约99.4%、约99.3%、约99.2%、约99.1%、约99.0%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%或约90%纯的。

[0121] 表征本发明结晶形式的另外的方法描述于本申请的实施例部分中。

[0122] 多晶型物A

[0123] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A展现包括位于约7.730、22.050和24.550度 2θ 处的峰的XRD,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的结晶多晶型物A的XRD还包括位于约9.410和27.700度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在其它实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式还包括位于约17.950和25.400度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式还包括至少一个位于约11.230、11.630、16.900、18.580、23.300和26.700度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现包括下表1中所示的峰的XRD。

[0124] 表1.化合物I(游离碱)的多晶型物A的XRD表

[0125]

2θ	Flex宽度	d-值	强度	I/I ₀
3.830	*****	23.0507	312	7
7.730	0.200	11.4275	4749	100
9.410	0.224	9.3908	2036	43
11.230	0.200	7.8726	1322	28
11.630	0.224	7.6027	1254	27
14.060	0.224	6.2937	485	11
16.900	0.224	5.2419	1246	27
17.190	0.141	5.1541	507	11
17.950	0.224	4.9376	1599	34
18.580	0.235	4.7716	1338	29
19.700	0.259	4.5027	875	19
20.210	0.129	4.3903	467	10
20.360	0.176	4.3582	528	12
20.940	0.247	4.2388	1115	24
21.510	0.188	4.1278	816	18
22.050	0.247	4.0279	2994	64
23.300	0.235	3.8145	1285	28
23.690	0.224	3.7526	714	16
24.550	0.235	3.6231	2447	52
25.400	0.212	3.5037	1804	38
26.180	0.212	3.4011	646	14
26.700	0.235	3.3360	1330	28
27.700	0.235	3.2178	2224	47

28.300	0.212	3.1509	531	12
28.540	0.200	3.1250	533	12
30.700	0.247	2.9099	436	10
31.230	0.282	2.8617	518	11
31.560	0.176	2.8325	436	10
36.040	0.247	2.4900	670	15
38.680	0.353	2.3259	422	9

[0126] 在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现大致类似于图1的XRPD。

[0127] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现包括在约215.41℃下的尖锐的吸热峰的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式还展现包括一个或多个以下峰的DSC热谱图:在约216.92±2.0℃下的放热峰、在约230.56±2.0℃下的吸热峰、在约232.84±2.0℃下的放热峰及在约241.56±2.0℃下的吸热峰。在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现大致类似于图2的DSC热谱图。

[0128] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式展现大致类似于图5的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物A的结晶形式可具有细针的结晶习性,在宏观规模上形成松散结合的团块,这大致类似于图6A和6B。

[0129] 多晶型物C

[0130] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C展现包括位于约5.720度2-θ处的峰的XRPD,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式展现包括下表2中所示的峰的XRPD:

[0131] 表2. 化合物I(游离碱)的多晶型物C的XRPD表

[0132]

2θ	Flex宽度	d-值	强度	I/I _o
4.700	0.259	18.7856	1578	8
5.720	0.282	15.4378	21302	100
7.900	0.306	11.1820	355	2
10.940	0.282	8.0806	597	3
11.360	0.306	7.7828	852	4
12.480	0.212	7.0867	1205	6
12.640	0.306	6.9974	1422	7
15.700	0.400	5.6398	803	4
17.420	0.329	5.0866	778	4
17.940	0.329	4.9403	770	4
22.220	0.329	3.9974	364	2
23.540	0.376	3.7762	808	4

24.860	0.259	3.5786	448	3
25.940	0.329	3.4320	866	5
27.080	0.353	3.2901	597	3
29.200	0.282	3.0558	793	4

[0133] 在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式展现大致类似于图7的XRD图。

[0134] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式展现包括位于约246.47℃处的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式展现大致类似于图8的DSC热谱图。

[0135] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式展现大致类似于图9的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物C的结晶形式可由在宏观规模上的针的凝聚物组成,这大致上类似于图10A和10B。

[0136] 多晶型物E

[0137] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E展现包括位于约5.680度2-θ处的峰的XRD图,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的结晶多晶型物E的XRD图还包括至少一个位于约12.200、12.600、25.360和27.560度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在又一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式展现包括下表3中所示的峰的XRD图:

[0138] 表3. 化合物I(游离碱)的多晶型物E的XRD图

[0139]

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
5.680	0.188	15.5465	22340	100
7.700	0.188	11.4720	450	3
10.020	0.188	8.8204	427	2
11.340	0.282	7.7965	1248	6
11.720	0.165	7.5445	562	3
12.200	0.188	7.2487	1655	8
12.600	0.212	7.0195	2116	10
13.300	0.188	6.6516	417	2
13.660	0.188	6.4771	358	2
14.820	0.188	5.9726	834	4
15.040	0.141	5.8857	523	3
15.500	0.282	5.7121	401	2
16.220	0.282	5.4601	1410	7

[0140]	2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
	16.720	0.165	5.2979	458	3
	17.060	0.212	5.1931	506	3
	18.000	0.188	4.9240	773	4
	18.460	0.212	4.8023	575	3
	19.080	0.235	4.6476	350	2
	20.280	0.400	4.3753	538	3
	20.680	0.235	4.2915	1016	5
	21.060	0.212	4.2149	493	3
	21.460	0.165	4.1373	476	3
	21.980	0.259	4.0405	462	3
	22.560	0.188	3.9380	917	5
	22.940	0.212	3.8736	1385	7
	23.680	0.188	3.7542	838	4
	23.980	0.188	3.7079	1432	7
	24.500	0.235	3.6304	472	3
	25.360	0.212	3.5092	1579	8
	27.560	0.212	3.2338	1975	9
	28.120	0.353	3.1707	500	3
	28.680	0.212	3.1100	1112	5
	29.360	0.235	3.0395	393	2
	30.000	0.282	2.9761	476	3
	30.700	0.165	2.9099	552	3
	30.980	0.165	2.8842	455	3
	31.840	0.259	2.8082	492	3
	39.800	*****	2.2630	402	2

[0141] 在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式展现大致类似于图11的XRD图。

[0142] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式展现包括在约231.99℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式展现大致类似于图12的DSC热谱图。

[0143] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式展现大致类似于图13的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物E的结晶形式可大致类似于图14A和14B。

[0144] 多晶型物G

[0145] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G展现包括位于约5.000和6.060度2-θ处的峰的XRD图,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式展现包括下表4中所示的峰的XRD图:

[0146] 表4. 化合物I(游离碱)的多晶型物G的XRD图

[0147]

2θ	Flex宽度	d-值	强度	I/I ₀
----	--------	-----	----	------------------

5.000	0.212	17.6591	3953	32
6.060	0.306	14.5724	12680	100
7.800	0.282	11.3251	485	4
9.760	0.259	9.0548	503	4
10.360	0.282	8.5317	412	4
13.400	0.259	6.6022	868	7
15.000	0.329	5.9014	625	5
15.980	0.541	5.5416	709	6
18.120	0.212	4.8916	393	4
19.120	0.282	4.6380	390	4
22.320	0.306	3.9798	480	4
23.480	0.259	3.7857	1035	9
26.000	0.259	3.4242	729	6
26.400	0.259	3.3732	865	7
27.700	0.282	3.2178	505	4

[0148] 在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式展现大致类似于图16的XRDP。

[0149] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式展现包括在约222.11℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式展现大致类似于图17的DSC热谱图。

[0150] 在一个实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式展现大致类似于图18的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I(游离碱)的多晶型物G的结晶形式可大致类似于图19A和19B。

[0151] 化合物I的HCl盐

[0152] 在一个实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现包括位于约4.660和24.540度2-θ处的峰的XRDP,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式的XRDP还包括1、2、3或4个选自约19.260、20.160、24.920和26.360度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式的XRDP还包括1、2或3个选自约13.980、14.540、25.380和28.940度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在又一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现包括下表中所示的峰的XRDP:

[0153] 表6. 化合物I的HCl盐的XRDP表

[0154]

2 θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
4.660	0.212	18.9468	4530	100
9.680	0.259	9.1294	622	14
13.980	0.306	6.3295	792	18
14.540	0.259	6.0870	790	18
15.720	0.306	5.6326	534	12
15.980	0.235	5.5416	600	14
16.740	0.400	5.2917	491	11
17.340	0.306	5.1099	460	11
18.580	0.353	4.7716	507	12
19.260	0.306	4.6046	895	20
20.160	0.329	4.4010	874	20
20.680	0.212	4.2915	418	10
22.160	0.212	4.0081	437	10
22.900	0.259	3.8803	523	12
23.360	0.188	3.8049	484	11
23.680	0.188	3.7542	446	10
24.540	0.282	3.6245	2963	66
24.920	0.212	3.5701	1581	35
25.380	0.259	3.5064	777	18
26.360	0.471	3.3783	998	23
26.940	0.212	3.3068	662	15
28.160	0.259	3.1663	580	13
28.500	0.188	3.1293	671	15

[0155]

2 θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
28.940	0.259	3.0827	797	18
29.380	0.188	3.0375	589	13
29.620	0.259	3.0134	554	13
30.440	0.188	2.9341	420	10

[0156] 在一个具体的实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现大致类似于图21的XRDp。

[0157] 在一个实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现包括在约266.27℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约 ± 2.5 ;约 ± 2.0 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1.0 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现大致类似于图22的DSC热谱图。在一个实施方案中,对于化合物I的HCl盐的结晶形式不存在明显的熔点。

[0158] 在一个实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式展现大致类似于图23的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I的HCl盐的结晶形式可由在宏观规模上形成凝聚物的小针组成,这可大致类似于图24。在一个实施方案中,在化合物I的HCl盐中的HCl与化合物I的比率为约1:1。

[0159] 化合物I的马来酸盐

[0160] 在一个实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现包括位于约7.400、18.440和26.500度2- θ 处的峰的XRDp,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶马来酸盐的XRDp还包

括一个、两个、三个或四个选自约22.320、23.920、24.300和25.240度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶马来酸盐的XRD还包括一个、两个、三个或四个选自约5.040、15.080、15.880、20.860和28.540度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现包括下表中所示的峰的XRD:

[0161] 表7. 化合物I的马来酸盐的XRD表

[0162]

2θ	Flex宽度	d-值	强度	I/I _o
5.040	0.235	17.5191	1648	48
6.280	0.212	14.0624	393	12
7.400	0.212	11.9364	3113	90
7.900	0.212	11.1820	424	13
8.480	*****	10.4184	357	11
10.120	0.329	8.7335	435	13
10.400	0.188	8.4989	407	12
11.560	0.212	7.6486	577	17
12.180	0.329	7.2606	1336	39
13.100	0.282	6.7527	967	28
13.640	0.259	6.4865	1094	32
15.080	0.259	5.8702	1433	42
15.440	0.165	5.7342	707	21
15.880	0.306	5.5763	1600	46
17.220	0.259	5.1452	957	28
18.440	0.494	4.8075	2650	76
19.520	0.212	4.5439	691	20
19.800	0.235	4.4802	875	26
20.860	0.353	4.2549	1512	44
21.280	0.235	4.1719	946	28
22.320	0.329	3.9798	2242	65
23.580	0.165	3.7699	839	25
23.920	0.282	3.7171	1719	50
24.300	0.306	3.6598	2156	62
25.240	0.612	3.5256	1719	50
26.500	0.306	3.3607	3491	100
27.200	0.259	3.2758	681	20
27.880	0.306	3.1974	676	20
28.540	0.259	3.1250	1552	45
28.900	0.235	3.0869	1337	39

29.800	0.235	2.9957	757	22
30.220	0.165	2.9550	574	17
30.900	0.188	2.8915	565	17
31.180	0.165	2.8661	614	18
31.760	0.165	2.8151	612	18
33.560	0.282	2.6681	629	19
33.980	0.165	2.6361	531	16
34.300	0.259	2.6122	594	17
36.020	0.518	2.4913	608	18
37.360	0.306	2.4050	594	18

[0163] 在一个具体的实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现大致类似于图26的XRD图。

[0164] 在一个实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现包括在约217.32℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现大致类似于图27的DSC热谱图。

[0165] 在一个实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式展现大致类似于图28的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I的马来酸盐的结晶形式可由在宏观规模上形成凝聚物的小针组成,这可大致类似于图29。在一个实施方案中,在化合物I的马来酸盐中的马来酸与化合物I的比率为约1:1。

[0166] 化合物I的富马酸盐

[0167] 在一个实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现包括位于约6.360和24.800度2-θ处的峰的XRD图,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶富马酸盐的XRD图还包括至少一个、两个或三个选自约19.660、20.420和26.860度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶富马酸盐的XRD图还包括至少一个、两个、三个或四个约12.680、17.020、25.180和28.280度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在又一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现包括下表中所示的峰的XRD图:

[0168] 表8. 化合物I的富马酸盐的XRD图

[0169]

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
6.360	0.212	13.8857	3416	100

[0170]	8.500	0.212	10.3940	599	18
	10.860	0.212	8.1400	985	29
	12.680	0.235	6.9754	1095	33
	15.500	0.282	5.7121	822	25
	16.360	0.212	5.4137	763	23
	17.020	0.188	5.2052	1050	31
	17.620	0.165	5.0293	451	14
	18.040	0.259	4.9132	882	26
	18.480	0.235	4.7972	611	18
	19.660	0.235	4.5118	1654	49
	20.420	0.259	4.3456	1917	57
	21.260	0.212	4.1757	405	12
	21.740	0.212	4.0846	519	16
	22.020	0.165	4.0333	425	13
	22.480	0.329	3.9518	455	14
	23.100	0.541	3.8471	907	27
	23.880	0.235	3.7232	711	21
	24.180	0.212	3.6777	740	22
	24.800	0.235	3.5871	2792	82
	25.180	0.165	3.5338	1122	33
	25.800	0.447	3.4503	938	28
	26.300	0.259	3.3858	881	26
	26.860	0.235	3.3165	1494	44
	27.340	0.235	3.2594	905	27
	27.900	0.188	3.1952	865	26
	28.280	0.259	3.1531	1112	33
	28.920	0.212	3.0848	720	22
	30.200	0.282	2.9569	724	22

[0171] 在一个具体的实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现大致类似于图31的XRD图。

[0172] 在一个实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现包括在约222.40℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现大致类似于图32的DSC热谱图。

[0173] 在一个实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式展现大致类似于图33的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I的富马酸盐的结晶形式可由在宏观规模上形成凝聚物的小针组成,这可大致类似于图34。在一个实施方案中,在化合物I的富马酸盐中的富马酸与化合物I的比率为约1:1。

[0174] 化合物I的柠檬酸盐

[0175] 在一个实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现包括位于约4.900、25.380和27.500度2-θ处的峰的XRD图,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶柠檬酸盐的XRD图还包括至少一个、两个、三个或四个位于约15.360、18.100、19.300和26.140度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施

方案中,化合物I的结晶柠檬酸盐的XRDP还包括至少一个、两个、三个或四个位于约17.400、18.680、24.040和26.740度 2θ 处的峰,其中误差容限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现包括下表中所示的峰的XRDP:

[0176] 表9. 化合物I的柠檬酸盐的XRDP表

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I_o
4.900	0.235	18.0193	1520	68
5.860	0.518	15.0693	606	28
9.560	0.212	9.2437	438	20
11.080	0.235	7.9788	898	41
12.820	0.235	6.8995	446	20
13.280	0.306	6.6616	506	23
14.480	0.188	6.1121	440	20
15.360	0.282	5.7638	1215	55
15.920	0.329	5.5623	585	27
16.200	0.165	5.4668	509	23
17.400	0.259	5.0924	1088	49
18.100	0.259	4.8970	1158	52
18.680	0.353	4.7462	984	44
19.300	0.282	4.5952	1209	55
19.700	0.235	4.5027	728	33
20.120	0.188	4.4097	740	34
20.380	0.306	4.3540	796	36
20.960	0.306	4.2348	649	30
21.380	0.212	4.1526	724	33
21.700	0.212	4.0920	654	30
22.120	0.212	4.0153	577	26

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I_o
22.520	0.188	3.9449	607	28
23.140	0.259	3.8406	796	36
23.360	0.165	3.8049	706	32
24.040	0.306	3.6988	1055	48
24.580	0.282	3.6187	781	35
25.380	0.259	3.5064	2237	100
26.140	0.376	3.4062	1137	51
26.740	0.282	3.3311	1024	46
27.500	0.306	3.2408	2149	97
28.040	0.212	3.1796	620	28
28.540	0.188	3.1250	573	26
28.920	0.235	3.0848	616	28
30.280	0.471	2.9493	634	29

[0179] 在一个具体的实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现大致类似于图36的XRDP。

[0180] 在一个实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现包括在约196.86℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约 ± 2.5 ;约 ± 2.0 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1.0 ;约 ± 0.5 ;或

更小。在一个具体的实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现大致类似于图37的DSC热谱图。

[0181] 在一个实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式展现大致类似于图38的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I的柠檬酸盐的结晶形式可由在宏观规模上形成凝聚物的小针组成,这可大致类似于图39。在一个实施方案中,在化合物I的柠檬酸盐中的柠檬酸与化合物I的比率为约1:1。

[0182] 化合物I的L-苹果酸盐

[0183] 在一个实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现包括位于约6.580、6.780和25.560度2-θ处的峰的XRD,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶L-苹果酸盐的XRD还包括一个、两个、三个或四个选自约19.560、23.660、26.060和26.960度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.7;约±0.6;约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。在另一实施方案中,化合物I的结晶L-苹果酸盐的XRD还包括一个、两个、三个、四个或五个选自约8.800、11.800、18.600、24.460和25.080度2-θ处的峰,其中误差容限为约±0.5;约±0.4;约±0.3;约±0.2;约±0.1;约±0.05;或更小。

[0184] 在又一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现包括下表中所示的峰的XRD:

[0185] 表10. 化合物I的L-苹果酸盐的XRD表

[0186]

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
6.580	0.188	13.4219	1468	78
6.780	0.212	13.0264	1476	79
8.800	0.259	10.0403	959	51
11.800	0.259	7.4935	965	52
13.040	0.259	6.7836	565	31
14.200	*****	6.2320	426	23
15.080	0.329	5.8702	561	30
15.940	0.353	5.5554	766	41
16.800	0.376	5.2729	617	33
17.240	0.259	5.1393	675	36
17.660	0.165	5.0180	768	41
18.080	0.282	4.9024	812	44
18.600	0.259	4.7665	963	52
19.560	0.329	4.5347	1207	65
20.160	0.165	4.4010	725	39
20.580	0.188	4.3121	687	37
21.360	0.212	4.1564	539	29
22.020	0.212	4.0333	500	27
22.860	0.424	3.8870	728	39
23.660	0.329	3.7573	1135	61
24.460	0.424	3.6362	1059	57
25.080	0.212	3.5477	1018	55
25.560	0.353	3.4822	1882	100
26.060	*****	3.4165	1148	61
26.960	0.612	3.3044	1167	63
27.660	0.188	3.2224	734	40
28.080	0.329	3.1751	785	42
28.740	0.353	3.1037	636	34
29.840	0.353	2.9917	591	32
30.780	*****	2.9025	508	27
31.660	0.212	2.8238	553	30

[0187]

2θ	Flex 宽度	d-值	强度	I/I ₀
31.900	0.188	2.8031	534	29

[0188] 在一个具体的实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现大致类似于图41的XRDP。

[0189] 在一个实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现包括在约209.67℃下的峰特征值的DSC热谱图,其中误差容限为约±2.5;约±2.0;约±1.5;约±1.0;约±0.5;或更小。在一个具体的实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现大致类似于图42的DSC热谱图。

[0190] 在一个实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式展现大致类似于图43的¹H NMR谱。在另一实施方案中,化合物I的L-苹果酸盐的结晶形式可由在宏观规模上形成凝聚物的小针组成,这可大致类似于图44。在一个实施方案中,在化合物I的L-苹果酸盐中的L-苹果酸与化合物I的比率为约1:1。

[0191] 药物制剂

[0192] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的如本文所公开的化合物I或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式作为活性成分,与药学上可接受的赋形剂或载体组合。为了多种目的而在制剂中加入赋形剂。

[0193] 可将稀释剂添加到本发明的制剂中。稀释剂增大了固体药物组合物的体积,并且使含有该组合物的药物剂型更容易被患者和护理人员处理。用于固体组合物的稀释剂包括例如微晶纤维素(例如AVICEL)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶凝淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露糖醇、聚甲基丙烯酸酯(例如EUDRAGIT(r))、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨糖醇和滑石。

[0194] 被压制成型剂如片剂的固体药物组合物可包含赋形剂,该赋形剂的功能包括在压缩后帮助将活性成分和其它赋形剂粘合在一起。用于固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(例如carbopol)、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、黄蓍树胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟基丙基纤维素(例如KLUCEL)、羟基丙基甲基纤维素(例如METHOCCEL)、液状葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如,KOLLIDON、PLASDONE)、预胶凝淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0195] 压制的固体药物组合物在患者胃中的溶出速率可通过向组合物中加入崩解剂来提高。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如AC-DI-SOL和PRIMELLOSE)、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(例如KOLLIDON和POLYPLASDONE)、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、聚克立林钾、粉状纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠、淀粉羟基乙酸钠(例如,EXPLATAB)、马铃薯淀粉和淀粉。

[0196] 可以加入助流剂以提高非压制的固体组合物的流动性并提高给药的准确性。可用作助流剂的赋形剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。

[0197] 当通过压缩粉状组合物制备剂型如片剂时,组合物经受来自冲头和冲模的压力。一些赋形剂和活性成分具有粘附于冲头和冲模表面上的倾向,这会造成产品有凹痕及其它表面不平整。可添加润滑剂到组合物中以减少粘附并使产品易于从冲模中释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0198] 调味剂和增味剂使剂型对患者来说更可口。可包括在本发明组合物中的用于药物产品的常用调味剂和增味剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

[0199] 也可使用任何药学上可接受的着色剂,将固体和液体组合物染色,以改善它们的外观和/或有助于患者鉴别产品和单位剂量水平。

[0200] 液体药物组合物可使用本发明的结晶形式及任何其它固体赋形剂来制备,其中将组分溶解或悬浮于液体载体如水、植物油、乙醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油中。

[0201] 液体药物组合物可含有乳化剂,以使不溶于液体载体中的活性成分或其它赋形剂均匀地分散于组合物中。可适用于本发明的液体组合物中的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯胶、黄芪胶、角叉菜属、果胶、甲基纤维素、卡波姆、十八醇十六醇混合物和十六醇。

[0202] 液体药物组合物还可包含增粘剂,以改善产品的口感和/或覆盖胃肠道的内表面。这种试剂包括阿拉伯胶、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或钠、十八醇十六醇混合物、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸丙烯酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、淀粉羟基乙酸钠、淀粉黄芪胶和黄原胶。

[0203] 可添加甜味剂如阿斯巴甜、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精钠、蔗糖、阿斯巴甜、果糖、甘露糖醇和转化糖来改善味道。

[0204] 可在摄食安全水平下加入防腐剂和螯合剂如乙醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁基大茴香醚和乙二胺四乙酸,以提高储存稳定性。

[0205] 液体组合物还可含有缓冲剂,如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。制剂科学家根据经验并考虑本领域中的标准程序和参考文献可很容易地确定赋形剂及所用量的选择。

[0206] 本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集物和压缩的组合物。剂量包括适于经口、颊内、直肠、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)、吸入和眼部施用的剂量。虽然在任何给定的情况下,最合适的施用取决于被治疗的病症的性质和严重程度,但是本发明的最优选途径为经口。剂量可方便地存在于单位剂型中并且可通过制药领域中公知的任一种方法来制备。

[0207] 剂型包括固体剂型,如片剂、粉剂、胶囊、栓剂、小药囊、锭剂和糖锭以及液体糖浆剂、混悬液、气溶胶和酏剂。

[0208] 本发明的剂型可为在硬或软壳中含有组合物、优选本发明的粉状或颗粒状固体组合物的胶囊。所述壳可由明胶制成且任选地含有如甘油和山梨糖醇的增塑剂及遮光剂或着色剂。

[0209] 用于压片或填充胶囊的组合物可通过湿法制粒来制备。在湿法制粒中,将呈粉末形式的活性成分和赋形剂的一部分或全部掺混起来,并在一种使粉末聚结成为颗粒的液体(典型地为水)的存在下进一步混合。将颗粒过筛和/或研磨,干燥,然后再过筛和/或研磨至所需粒径。将颗粒压片,或在压片之前添加其它赋形剂如助流剂和/或润滑剂。

[0210] 可通过干式掺混常规地制备压片组合物。例如,可将活性成分和赋形剂的掺混组合物压成小块或片状物,然后粉碎成压缩的颗粒。随后可将压缩的颗粒压成片剂。

[0211] 作为干法制粒的一种替代方案,可使用直接压制技术将掺混组合物直接压制成压缩的剂型。直接压制产生无颗粒的更均匀的片剂。特别适合于直接压制成片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥乳糖、磷酸二钙二水合物和胶态二氧化硅。在直接压制成片中适当使用这些及其它赋形剂对本领域中在直接压片的特定制剂挑战方面具有经验和技术的人员来说是已知的。

[0212] 本发明的胶囊填充物可包含对于压片所提到的任何上述掺混物和颗粒;但它们不进行最后的压片步骤。

[0213] 活性成分和赋形剂可按照本领域中已知的方法配制成组合物和剂型。

[0214] 在一个实施方案中,剂型可作为试剂盒提供,其包含化合物I的结晶形式及药学上可接受的赋形剂和载体作为单独的组分。在一些实施方案中,剂型试剂盒允许医生和患者在使用之前通过将化合物I的结晶形式溶解、悬浮或与药学上可接受的赋形剂和载体混合

来配制口服溶液或注射用溶液。在一个实施方案中,供应化合物I的结晶形式的剂型试剂盒与化合物I的预配制的液体制剂相比具有提高的化合物I的稳定性。

[0215] 本发明的制剂并非必须只含有化合物I的一种结晶形式。本发明的结晶形式可作为单一组分或与化合物I的其它结晶形式一起的混合物在药物制剂或组合物中使用。在一个实施方案中,本发明的药物制剂或组合物在所述制剂或组合物中含有25-100重量%或50-100重量%的如本文所述的化合物I的至少一种结晶形式。

[0216] 治疗用途

[0217] 本发明还提供了与细胞增殖有关的病症的治疗。一方面,提供了一种选择性地激活p53蛋白的方法,所述方法包括使受到与细胞增殖有关的病症影响的细胞与本发明化合物接触。在一个实施方案中,所述方法包括使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物I的结晶形式或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物接触。在另一实施方案中,使癌症和/或肿瘤细胞与如本文所公开的化合物I的结晶形式或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物接触的方法可诱导细胞凋亡或减轻或防止病症的进展。

[0218] 另外,公开了用于治疗癌症、癌细胞、肿瘤或肿瘤细胞的方法。可通过本公开的方法治疗的癌症的非限制性实例包括以下的癌症或癌细胞:结肠直肠、乳腺、肺、肝、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头和颈、皮肤、卵巢、子宫颈、甲状腺、膀胱、肾、及血液和心脏(例如,白血病、淋巴瘤和癌瘤)。可通过本公开的方法治疗的肿瘤的非限制性实例包括以下的肿瘤和肿瘤细胞:结肠直肠、乳腺、肺、肝、胰腺、淋巴结、结肠、前列腺、脑、头和颈、皮肤、肾、及血液和心脏(例如,白血病、淋巴瘤和癌瘤)。

[0219] 本发明还提供了在受试者中治疗、预防、缓解和/或减轻以细胞增殖为特征的病症或病状的进展的方法。更具体地,本发明的方法包括为了治疗以细胞增殖为特征的病症或病状而在受试者中施用有效量的本文所述的喹啉酮化合物的结晶形式。所述结晶形式可以有效地选择性地激活癌症和/或肿瘤细胞中的p53蛋白的量施用,这可导致细胞死亡或细胞凋亡。术语“受试者”和“患者”在本申请通篇中可互换地使用。

[0220] 如本文所用,可使用本领域技术人员已知的各种方法中的任一种进行或完成施用。所述结晶形式可例如皮下、静脉内、胃肠外、腹膜内、真皮内、肌内、局部、肠内(例如经口)、直肠、鼻、颊、舌下、阴道、通过吸入喷雾、通过药物泵或经由植入贮器来施用,在剂量制剂中含有常规的无毒的、生理学上可接受的载体或媒介物。

[0221] 此外,本公开的结晶形式可向需要治疗的局部区域施用。这可通过例如但不限于以下方式实现:手术期间的局部输注、局部施用、经皮贴剂、通过注射、通过导管、通过栓剂、或通过植入物(植入物可任选地由多孔、非多孔或凝胶状材料制成),包括膜,如涎管扩张膜或纤维。

[0222] 施用结晶形式的形式(例如糖浆剂、酏剂、胶囊、片剂、泡沫体、乳液、凝胶等)将部分地取决于施用其的途径。例如,对于粘膜(例如口腔粘膜、直肠、肠粘膜、支气管粘膜)施用,可使用滴鼻剂、气溶胶、吸入剂、喷雾剂、滴眼剂或栓剂。结晶形式也可用于包被生物可植入材料以提高神经突向外生长、神经存活、或细胞与植入物表面的相互作用。本文所公开的结晶形式可与以下其它生物活性剂一起施用,如抗癌剂、止痛剂、抗炎剂、麻醉剂及可控制以细胞增殖为特征的病症或病状的一种或多种症状或病因的其它试剂。

[0223] 在一个实施方案中,如本文所公开的化合物I的结晶形式,或化合物I的药学上可

接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式可与一种或多种治疗活性剂组合施用。在一个实施方案中,所述一种或多种治疗活性剂为抗癌剂。在一些实施方案中,所述一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于紫杉醇、长春花碱、长春新碱、依托泊苷、阿霉素、赫赛汀、拉帕替尼、吉非替尼、埃罗替尼、他莫昔芬、氟维司群、阿那曲唑、列克托唑、依西美坦、法倔唑、环磷酰胺、泰索帝、美法仑、氮芥苯丁酸、甲二氯二乙胺、氮芥苯丁酸、苯丙氨酸、芥菜、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀 (BCNU)、洛莫司汀 (CCNU)、链脲菌素、白消安、硫替派、顺铂、卡铂、更生霉素 (放线菌素D)、阿霉素 (adriamycin)、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、普卡霉素、丝裂霉素、C博来霉素、其组合等等。在另一实施方案中,所述一种或多种治疗活性抗癌剂包括但不限于PARP (聚 (DP-核糖) 聚合酶) 抑制剂。合适的PARP抑制剂包括但不限于:4-(3-(1-(环丙烷羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮 (奥拉帕尼, AZD2281, Ku-0059436)、2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-yl]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺 (维利帕尼, ABT-888)、(8S, 9R)-5-氟-8-(4-氟苄基)-9-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氢-2H-吡啶并[4,3,2-de]酞嗪-3(7H)-酮 (talazoparib, BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲酰胺 (iniparib, BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-氮杂卓并[5,4,3-cd]吡啶-1(6H)-酮磷酸 (鲁卡帕尼, AG-014699, PF-01367338)、2-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-5,6-二氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂卓-7(4H)-酮 (AG14361)、3-氨基苯甲酰胺 (INO-1001)、2-(2-氟-4-((S)-吡咯烷-2-yl)苯基)-3H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (A-966492)、N-(5,6-二氢-6-氧代基-2-菲啶基)-2-乙酰胺盐酸盐 (PJ34, PJ34HCl)、MK-4827、3,4-二氢-4-氧代基-3,4-二氢-4-氧代基-N-[(1S)-1-苯基乙基]-2-喹唑啉丙酰胺 (ME0328)、5-(2-氧代基-2-苯基乙氧基)-1(2H)-异喹啉酮 (UPF-1069)、4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2H)-酞嗪酮 (AZD 2461) 等等。在另一实施方案中,所述一种或多种治疗活性剂为免疫治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种免疫治疗剂包括但不限于单克隆抗体、免疫效应细胞、过继细胞转移、免疫毒素、疫苗、细胞因子等。

[0224] 在另一实施方案中,如本文所公开的化合物I的结晶形式,或化合物I的药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物的结晶形式可与放射疗法组合施用。

[0225] 另外,施用可包括在合适的时间段上向受试者施用多个剂量。在阅读了本公开之后,可根据常规方法确定这种施用方案。

[0226] 本发明的结晶形式一般以约0.01mg/kg/剂至约100mg/kg/剂的剂量施用。或者,所述剂量可为约0.1mg/kg/剂至约10mg/kg/剂;或约1mg/kg/剂至10mg/kg/剂。可采用延时释放制剂或为方便起见,所述剂量可以许多分次剂量施用。当使用其它方法 (例如静脉内施用) 时,以约0.05至约10mg/kg/小时或者约0.1至约1mg/kg/小时的速率向所累及的组织施用结晶形式。如本文所论述,静脉内施用这些结晶形式时,这样的速率很容易维持。通常,以约0.5mg/kg/剂至约10mg/kg/剂的剂量范围施用局部施用的制剂。或者,以约1mg/kg/剂至约7.5mg/kg/剂或甚至约1mg/kg/剂至约5mg/kg/剂的剂量施用局部制剂。

[0227] 约0.1至约100mg/kg的范围适于单剂量。在约0.05至约10mg/kg范围内的连续施用是适当的。

[0228] 药物剂量也可以毫克/平方米的体表面积而非体重给予,因为此方法实现与某些代谢和排泄功能的良好相关性。此外,体表面积可用作成人和儿童以及不同动物物种中的药物剂量的公分母 (Freireich等人, (1966) Cancer Chemother Rep. 50, 219-244)。简言之,

为了将任何给定物种中的mg/kg剂量化为同等的mg/sq m剂量,将剂量乘以适当的km系数。在成人中,100mg/kg等同于100mg/kgx37kg/sqm=3700mg/m²。

[0229] 本发明的剂型可含有约5mg至约500mg量的如本文所公开的化合物I、或其药学上可接受的盐、酯和/或溶剂化物。也就是说,本发明的剂型可含有以下量的化合物I:约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、225mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、275mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、325mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、375mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、425mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、475mg、480mg、490mg或500mg。在一个实施方案中,这样的剂量作为日剂量以单剂量或分开的部分向患者施用,一天多次施用,如一天两次、一天三次或一天四次。

[0230] 本发明的剂型可每小时、每天、每周或每月施用。可每天两次或每天一次施用本发明的剂型。本发明的剂型可与食物一起或不与食物一起施用。

[0231] 至于本文所公开的结晶形式可采取模拟物或其片段的形式而言,应理解效力是不同的且因此有效量的剂量也是不同的。然而,本领域技术人员能够容易地评价目前由本申请所设想的类型的结晶形式的效力。

[0232] 在以细胞增殖为特征的逐渐进行性病症或病状的背景下,通常在正在进行的基础上施用本申请的结晶形式。在某些背景下,本文所公开的结晶形式的施用可在疾病症状发展之前开始,作为延迟或预防疾病的策略的一部分。在其它背景下,本文所公开的结晶形式在疾病症状发作之后施用,作为减缓或逆转疾病过程的策略的一部分和/或改善细胞功能和减轻症状的策略的一部分。

[0233] 本领域技术人员应当理解,剂量范围将取决于具体的结晶形式及其效力。应理解,剂量范围为大至足以产生所需效果,其中神经变性或与此相关的其它病症和症状得以缓解和/或细胞的存活得以实现;而不应大至产生难处理的不良副作用。然而,应当理解,针对任何具体患者的特定剂量水平将取决于以下多种因素,包括所采用的特定结晶形式的活性;被治疗的个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间和途径;排泄率;先前施用的其它药物;以及经历治疗的具体疾病的严重性,如本领域技术人员所充分了解的。如果有任何并发症,剂量也可由个别医生调节。当本文所公开的结晶形式根据本申请使用时,没有不可接受的毒理学效果。

[0234] 本文所公开的结晶形式的有效量包括足以产生可测量的生物反应的量。活性成分在本申请的治疗性结晶形式中的实际剂量水平可以是不同的,只要施用的活性结晶形式的量对于特定的受试者和/或应用有效实现所需治疗反应。优选地,施用最小量,并且所述剂量在剂量限制性毒性不存在下逐步增加至最小有效量。治疗有效剂量的确定和调整以及估计何时及如何进行这样的调整是本领域普通技术人员已知的。

[0235] 此外,关于本申请的方法,优选受试者是脊椎动物受试者。优选的脊椎动物是温血的;优选的温血脊椎动物是哺乳动物。尽管通过本公开的方法治疗的受试者理想地是人类,但理论上本申请对于所有脊椎动物物种均有效,因此所有脊椎动物均包括于术语“受试者”内。在本上下文中,应当认为脊椎动物是指其中需要治疗神经变性病症的任何脊椎动物物种。如本文所用,术语“受试者”既包括人类受试者也包括动物受试者。因此,兽医治疗用途

是根据本申请提供。

[0236] 因此,本申请提供了哺乳动物的治疗,如人类以及那些由于濒危而对人类具有重要意义哺乳动物(如西伯利亚虎);对人类具有经济价值的哺乳动物(如农场饲养的用于人类消费的动物);和/或对人类具有社会价值的动物(如宠物或动物园或农场中的动物)。这类动物的实例包括但不限于:食肉动物,如猫和狗;猪类,包括猪(猪)、猪(hogs)和野猪;反刍动物和/或有蹄动物,如牛、公牛、绵羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛和骆驼;以及马。还提供了鸟类的治疗,包括那些濒危鸟类和/或动物园内的鸟类;以及禽类,更具体而言为驯养的禽类,即家禽,如火鸡、鸡、鸭、鹅、珍珠鸡等,因为它们对人类也有经济价值。因此,还提供了家畜的治疗,包括但不限于驯养的猪类、反刍动物、有蹄动物、马(包括赛马)、家禽等等。

[0237] 以下实施例进一步说明了本发明,但不应看作以任何方式限制本发明的范围。

[0238] 实施例

[0239] 分析方法-如下所述的各种分析方法都可应用于本发明的结晶形式及其前体以表征它们的生化性质。

[0240] 差示扫描量热法(DSC):

[0241] DSC数据是在DSC-系统(DSC 822e-Mettler Toledo)或TA仪器Q2000上收集。通常,将质量范围在1至5mg内的样品置于干燥的铝坩埚中并用带有孔的铝盖封闭。一般说来,起始温度是20℃,加热速率是10℃/min,且最终温度是300℃,使用20mL/min的吹扫氮气流。

[0242] 热解重量分析(TGA):

[0243] 在TGA 851e仪器上收集TGA数据。一般说来,将质量范围为大约10mg的样品置于倾斜且干燥的氧化铝盘或铝盘中。通常,使用50mL/min的氮气吹扫流率在-30℃至约350℃之间以5℃/分钟或10℃/分钟扫描样品盘。

[0244] 还使用TA Instruments Discovery IR热解重量分析仪进行TGA分析。使用镍和Alumel™进行温度校准。将样品置于铝盘中。将样品密封,刺穿盖子,然后放入热解重量炉中。在氮气下加热炉子。从周围温度至350℃,以10℃/min的加热速率分析样品。使用Trios软件v3.1.2.3591来生成热谱图。

[0245] ¹H核磁共振谱(¹H NMR):

[0246] 使用Bruker AVANCE 400MHz仪器,在具有四甲基硅烷作为内部标准的DMSO-d₆或CDCl₃中获得¹H NMR谱。

[0247] 具有热载物台的光学显微术(HSM):

[0248] 将具有Di-Li 5MP相机和grab&measure软件的Olympus BX41与具有FP 82加热表的Hostage Mettler Toledo FP90一起使用。将样品用刷子准备在物体保持器上。使用两个偏振滤光器,在40、100、200或400x放大率下,使用非偏振光或偏振光进行观察。通过软件采集照片并作为JPEG输出,比例仅为近似的,并非验证的。

[0249] X射线粉末衍射(XRPD):

[0250] 使用硅低背景样品架(直径24mm,坑0.2mm),使用MiniFlex(Rigaku Corporation)获得XRPD图案。收集时间标称地为75分钟。A将在15kV下操作的Cu K α 放射线1.5406埃来源于辐照样品。有效的2 θ 范围为约2-40°且取样宽度为0.02°。将样品用研钵和研杵研磨。将固体置于涂有油脂并用玻璃盘压平的样品架上。

[0251] HPLC分析:

[0252] 本发明的结晶形式(即盐和游离碱)是通过总面积归一化(TAN)来分析。

[0253] HPLC条件:

[0254] HPLC柱:Phenomenex Luna8,3 μ m C18,4.6x 50mm

[0255] 流动速率:1.0mL/min

[0256] 注射体积:5 μ L

[0257] 检测:DAD检测器,在240nm下记录

[0258] 流动相:A-H₂O+0.05%CF₃COOH

[0259] B-CAN+0.05%CF₃COOH

[0260] 梯度泵程序:

	步进时间 (分钟)	% A	% B
	0.00	90.0	10.0
[0261]	0.10	90.0	10.0
	10.1	10.0	90.0
	12.1	10.0	90.0
	15.0	90.0	10.0

[0262] 实施例1.2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代基-5H-7-硫杂-1,11b-二氮杂-苯并[c]苻-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-酰胺(化合物I,游离碱)的溶解度:

[0263] 化合物I的溶解度通过以下操作来测定:将化合物I悬浮于各种溶剂中,然后在高温下加热,随后冷却至室温。对母液取样并且通过HPLC测定化合物I的浓度。

[0264] 实施例2.化合物I(游离碱)的多晶型物E的制备:

[0265] 将化合物I(游离碱)溶于溶剂混合物中以形成溶液,然后将溶液浓缩成悬浮液。接着将悬浮液浓缩至干燥。将抗溶剂添加到悬浮液中,再次将悬浮液浓缩至干燥。XRPD分析证实多晶型物E的形成并揭示呈结晶状的多晶型物E(图11)。干固体含量经测量为99.97%w/w。¹H NMR(图13)证实此物质的结构为化合物的游离碱。

[0266] 实施例3.化合物I(游离碱)的多晶型物A的制备:

[0267] 将通过实施例2所制备的化合物I(游离碱)的多晶型物E悬浮于溶剂混合物中。加热悬浮液,然后冷却至室温。将悬浮液过滤,并且将所得的滤饼干燥以提供多晶型物A。XRPD分析证实多晶型物A的形成并揭示呈结晶状的多晶型物A(图1)。干固体含量经测量为99.86%w/w。¹H NMR(图5)证实此物质的结构为化合物I的游离碱。

[0268] DSC热谱图(图2)展现在大约215°C下的尖锐吸热峰、继之在大约217°C下的放热峰、在大约231°C下的吸热峰、在大约233°C下的放热峰及在大约242°C下的吸热峰。不希望受任何理论约束,这些事件与熔化、继之以再结晶、再熔化和再结晶、及最后一次熔化事件一致。TGA热谱图(图3)展示从周围温度至300°C的大约0.3%重量损失。图4示出了DSC和TGA热谱图的重叠图。

[0269] 实施例4.化合物I(游离碱)的多晶型物C的制备:

[0270] 在高温下,将化合物I的多晶型物A悬浮于有机溶剂中,过滤并将母液冷却以形成悬浮液,过滤该悬浮液以获得白色针状固体。¹H NMR(图9)证实此物质的结构为化合物I的游离碱。

[0271] XRPD分析揭示呈结晶状的多晶型物C,如图7所示。

[0272] 实施例5. 化合物I (游离碱) 的多晶型物G的制备:

[0273] 在高温下将化合物I的多晶型物A悬浮于另一种有机溶剂中。将悬浮液过滤并且将母液蒸发以形成悬浮液, 过滤悬浮液以获得微黄色的固体。¹H NMR (图18) 证实此物质的结构为化合物I的游离碱。

[0274] XRPD分析揭示呈结晶状的多晶型物G, 如图16所示。

[0275] 实施例6. 多晶型物形式的溶解度和稳定性测试

[0276] 化合物I (游离碱) 的多晶型物A、C、E和G的溶解度是通过将大约25mg各多晶型物悬浮于有机溶剂中并在室温或高温下搅拌所得混合物1h来测定。将样品过滤并通过HPLC测定浓度。蒸发剩余的悬浮液并且通过XRPD分析固体以证实在悬浮液中的多晶型物形式仍是用于实验的相同的多晶型物形式。

[0277] 各多晶型物的溶解度示于图20中。多晶型物A展现最低的溶解度, 其被鉴别为最稳定的。

[0278] 实施例7. 化合物I的HCl盐的制备:

[0279] 在高温下将化合物I溶于溶剂混合物中, 然后添加HCl。将悬浮液搅拌过夜, 然后过滤并洗涤以获得呈白色粉末状的化合物I的HCl盐 (产率62%)。通过¹H NMR (图23)、XRPD (图21) 和TGA (图25) 表征所得的盐。TGA显示, 化合物I的HCl盐表现出在140℃下至多0.9wt%的损失。

[0280] 实施例8. 化合物I的马来酸盐的制备:

[0281] 在高温下将化合物I溶于溶剂混合物中, 然后添加马来酸到混合物中。将所得的悬浮液冷却和搅拌, 过滤并洗涤以获得呈白色粉末状的化合物I的马来酸盐 (产率86%)。通过¹H NMR (图28)、XRPD (图26) 和TGA (图30) 表征所得的盐。TGA显示, 化合物I的马来酸盐表现出在140℃下至多2.9wt%的损失。不希望受任何理论约束, 此重量损失可归因于溶剂损失。

[0282] 实施例9. 化合物I的富马酸盐的制备:

[0283] 在高温下将化合物I溶于溶剂混合物中, 然后添加富马酸到混合物中。将所得的悬浮液冷却, 搅拌, 过滤并洗涤以获得呈白色粉末状的化合物I的富马酸盐 (产率104%)。通过¹H NMR (图33)、XRPD (图31) 和TGA (图35) 表征所得的盐。TGA显示, 化合物I的富马酸盐表现出在140℃下至多6.6%的重量损失。

[0284] 实施例10. 化合物I的柠檬酸盐的制备:

[0285] 在高温下将化合物I溶于溶剂混合物中, 然后添加柠檬酸到混合物中。将所得的悬浮液冷却, 搅拌, 过滤并洗涤以获得呈白色粉末状的化合物I的柠檬酸盐 (产率93%)。通过¹H NMR (图38)、XRPD (图36) 和TGA (图40) 表征所得的盐。TGA显示, 化合物I的柠檬酸盐表现出在140℃下至多5.2%的重量损失。

[0286] 实施例11. 化合物I的L-苹果酸盐的制备:

[0287] 在高温下将化合物I溶于溶剂混合物中, 然后添加L-苹果酸到混合物中。将所得的悬浮液冷却, 搅拌, 过滤并洗涤以获得呈白色粉末状的化合物I的L-苹果酸盐 (产率59%)。通过¹H NMR (图43)、XRPD (图41) 和TGA (图45) 表征所得的盐。TGA显示, 化合物I的柠檬酸盐表现出在140℃下至多4.7%的重量损失。

[0288] 实施例12. 化合物I的酸式盐的溶解度和稳定性测试

[0289] 化合物I的HCl盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐和L-苹果酸盐的溶解度是通过将大约50mg的各盐悬浮于0.25mL水中(x2, 逐份添加)来测定。将混合物在42℃下搅拌3天并通过HPLC分析各溶液的浓度和纯度。在3天测试之后各盐的溶解度和纯度示于下表11中。

[0290] 表11酸加成盐的溶解度和纯度

酸式盐	水溶解度(计算的)	初始纯度 % a/a (HPLC)	3 天后的纯度% a/a (HPLC)
HCl	> 100 mg/mL	98.78	88.62
马来酸	> 200 mg/mL	99.18	83.87
富马酸	< 100 mg/mL*	98.46	82.38
柠檬酸	> 200 mg/mL	98.62	95.21
L-苹果酸	< 100 mg/mL	98.07	95.08
游离碱	<< 100 mg/mL	NT	99.58

[0292] *在3天稳定性测试期间溶解的样品; NT=未测试

[0293] 还通过在45和80℃的高温下储存盐(固体形式)来测试酸式盐的稳定性。稳定性测试的结果示于下表12中。

[0294] 表12酸加成盐的稳定性

酸式盐	在 80℃下 3 天后的纯度% a/a (HPLC)	在 45℃下 3 天后的纯度% a/a (HPLC)
HCl	98.71	98.48
马来酸	93.67	97.84
富马酸	89.36	NT
柠檬酸	95.17	NT
L-苹果酸	95.67	NT
游离碱	99.67	NT

[0296] NT=未测试

[0297] 本文列出的专利和出版物描述了本领域中的一般技术并且在此出于所有目的以引用的方式整体并入,其引用程度就好像每个出版物明确地且单独地以引用的方式并入一般。如果引用的参考文献与本说明书之间有任何冲突,以本说明书为准。在描述本申请的实施方案时,为清楚起见采用了特定的术语。然而,本发明并非仅限于所选的特定术语。本说明书中的任何内容都不应被视为限制本发明的范围。提供的所有实施例都是代表性和非限制性的。如本领域技术人员按照上述教导所理解,可以在不背离本发明的情况下对上述实施方案进行修改或变化。因此,应理解,在权利要求和其同等范围内,可以除了具体描述以外的其它方式来实施本发明。

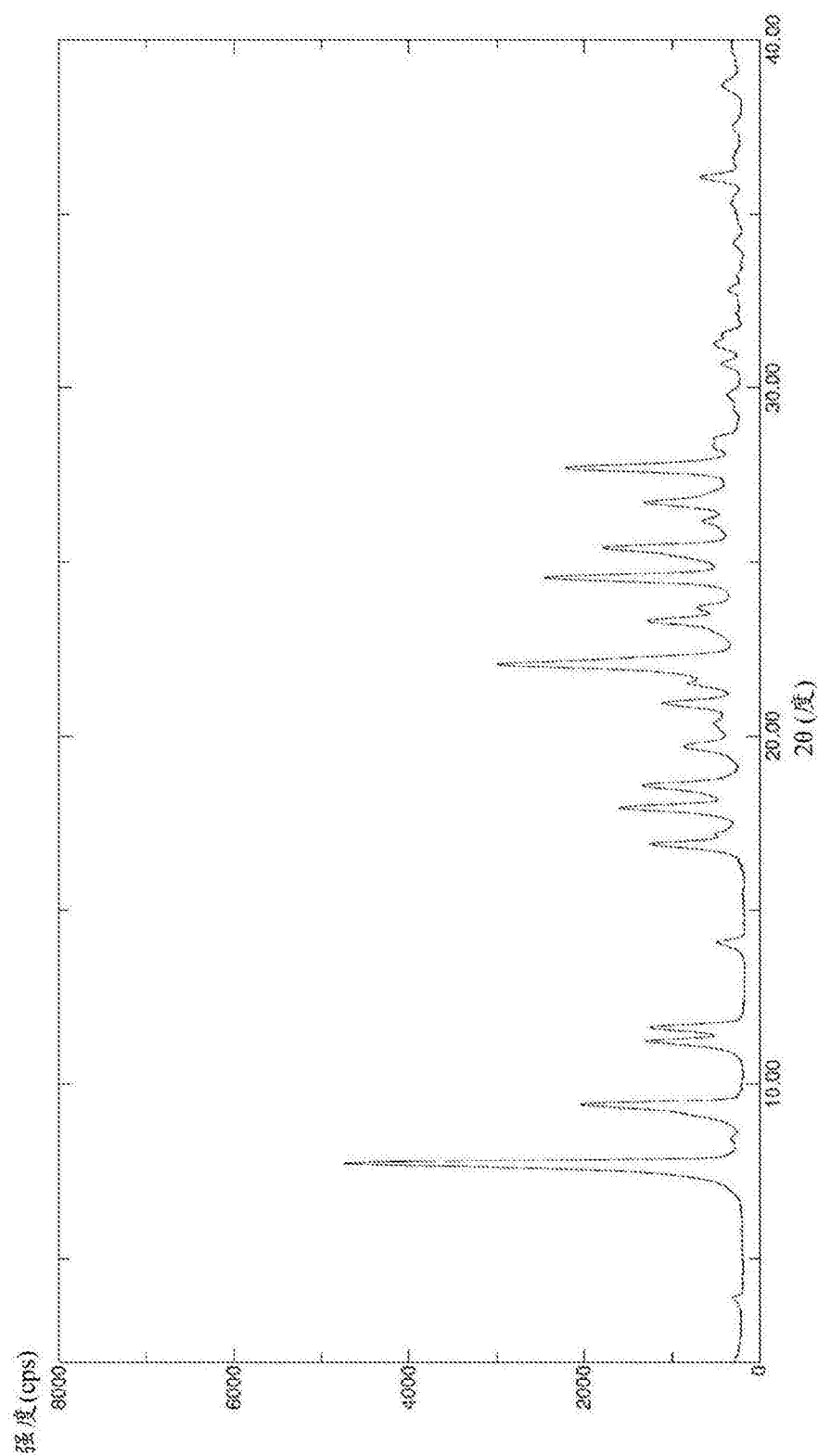


图1

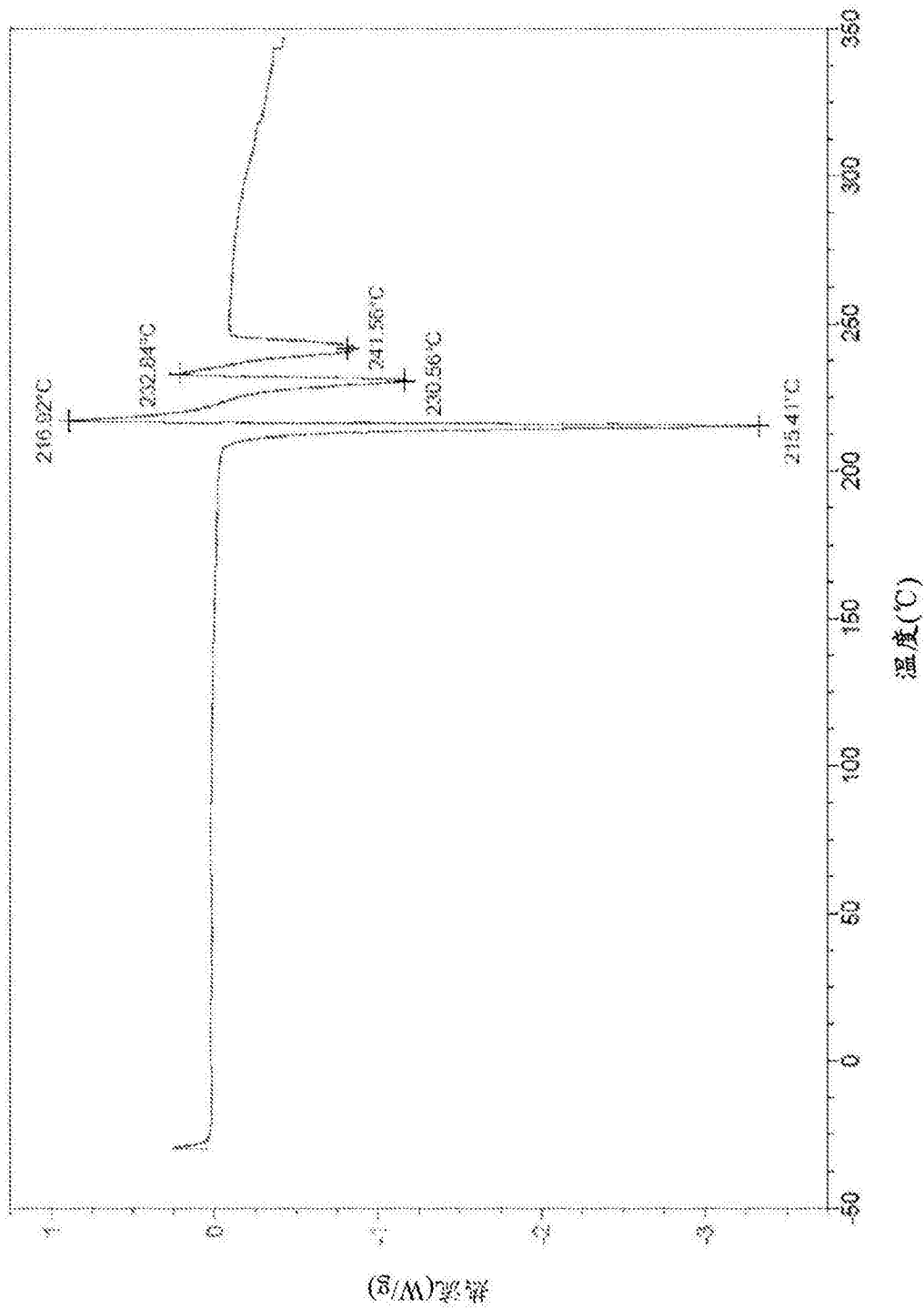


图2

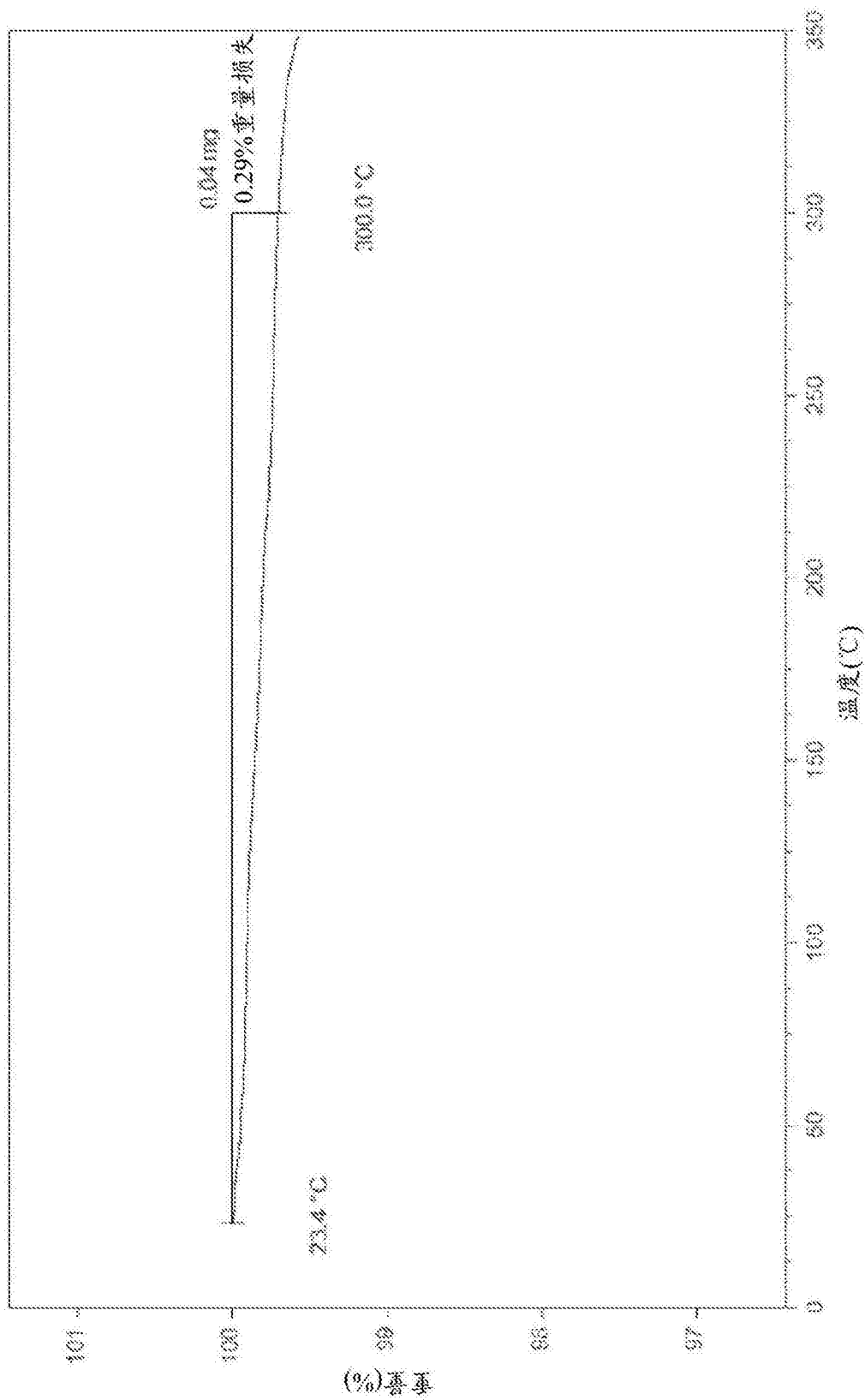


图3

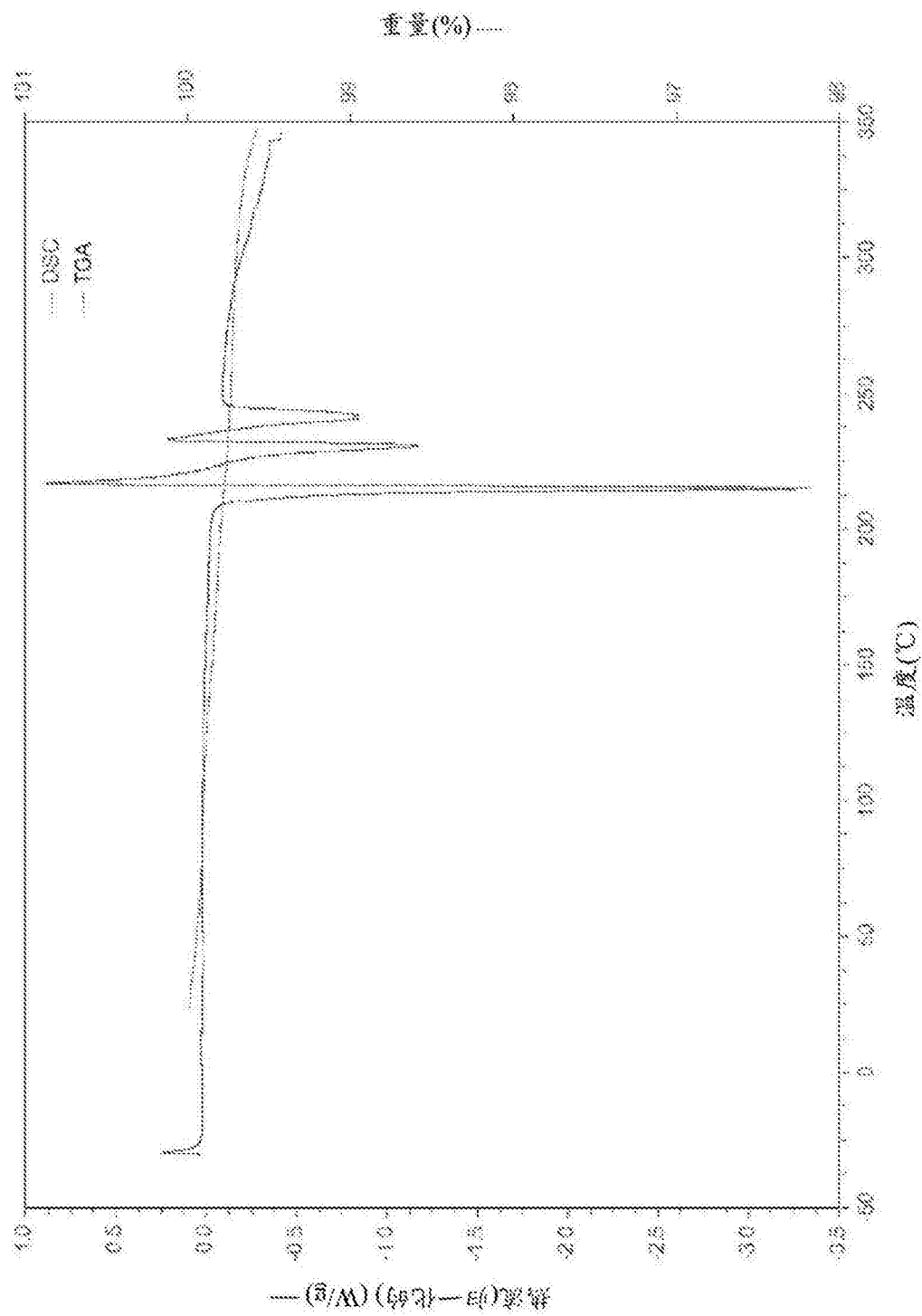


图4

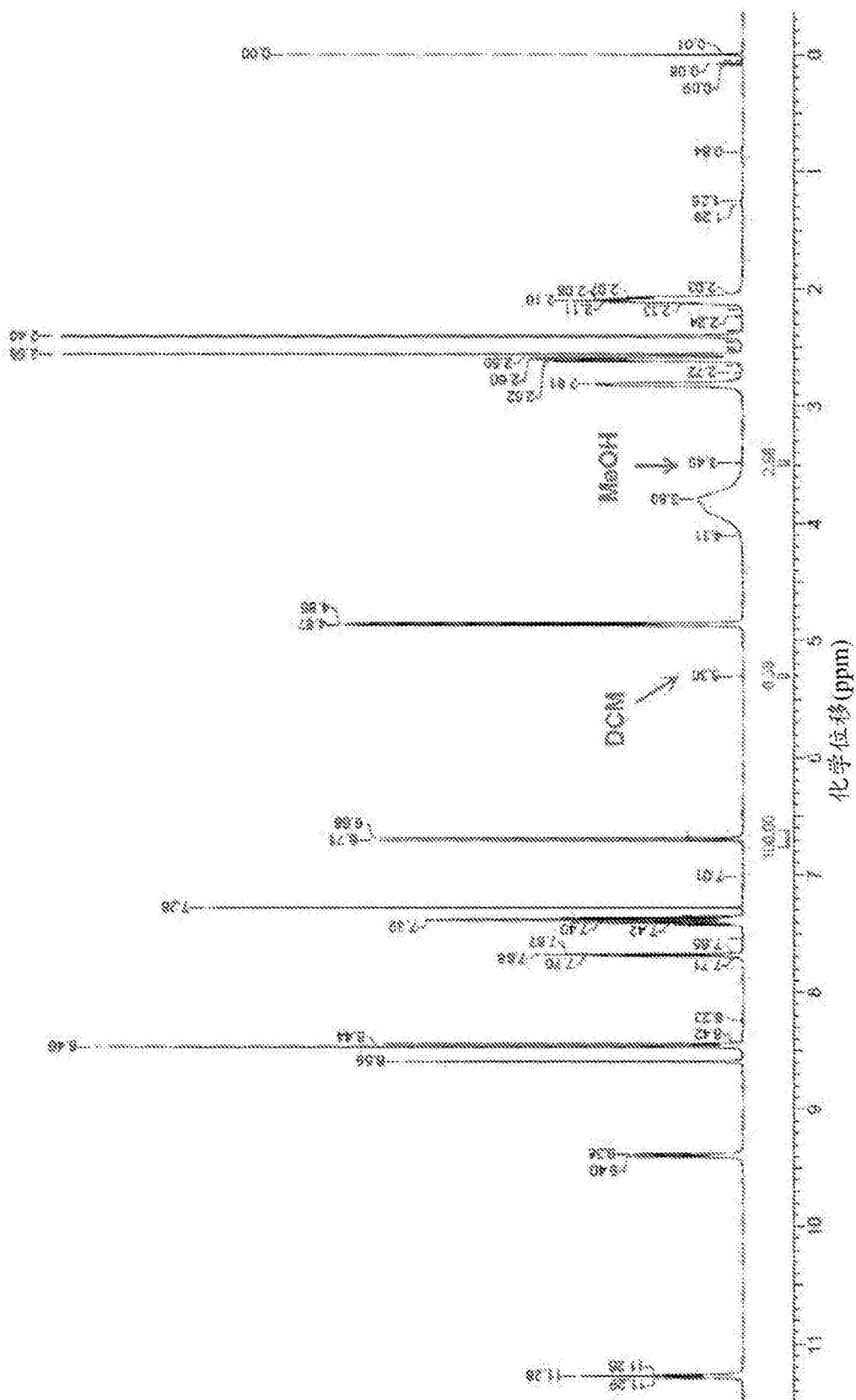


图5

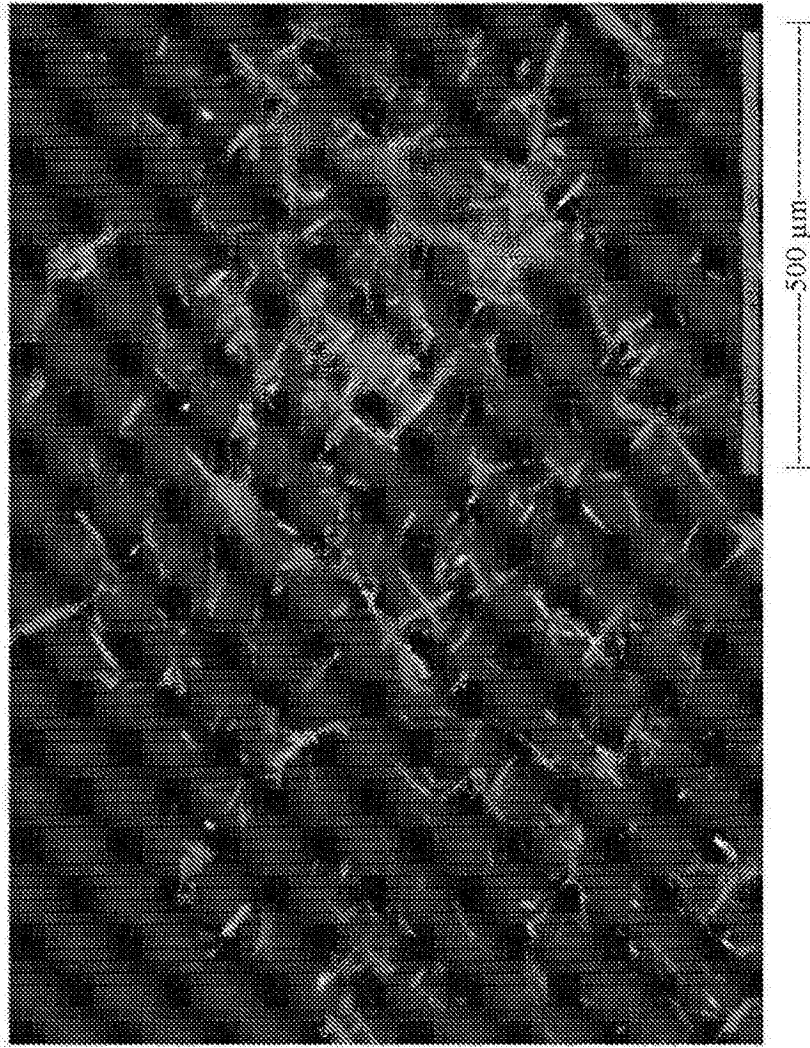


图6A



图6B

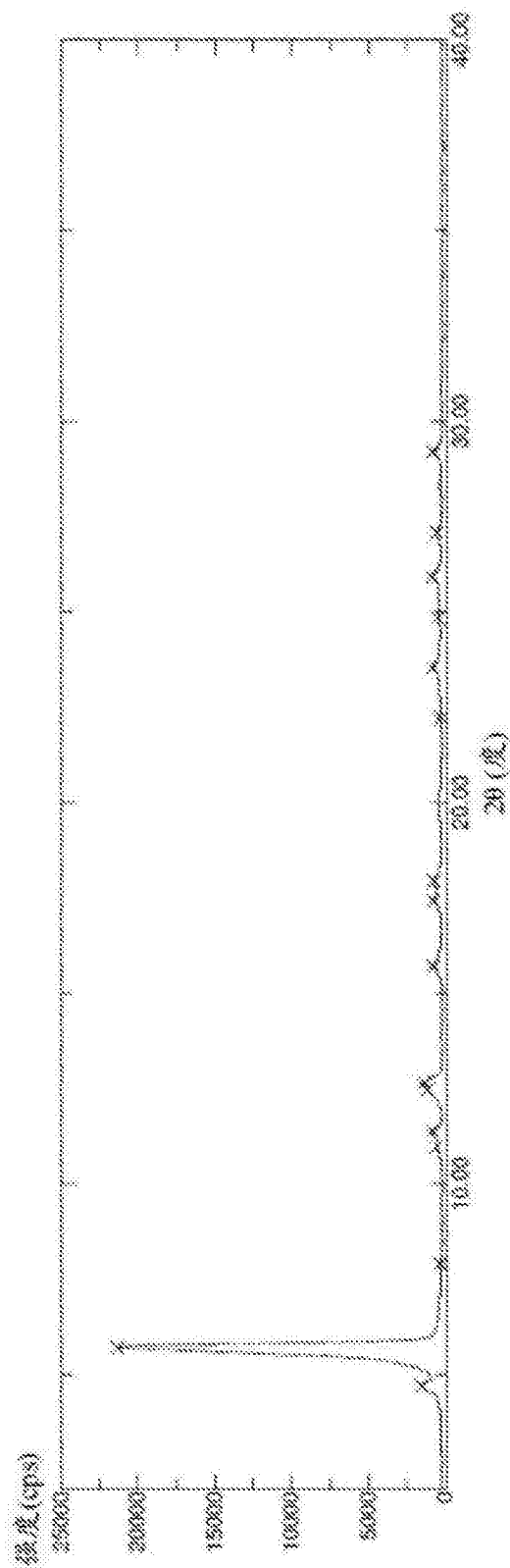


图7

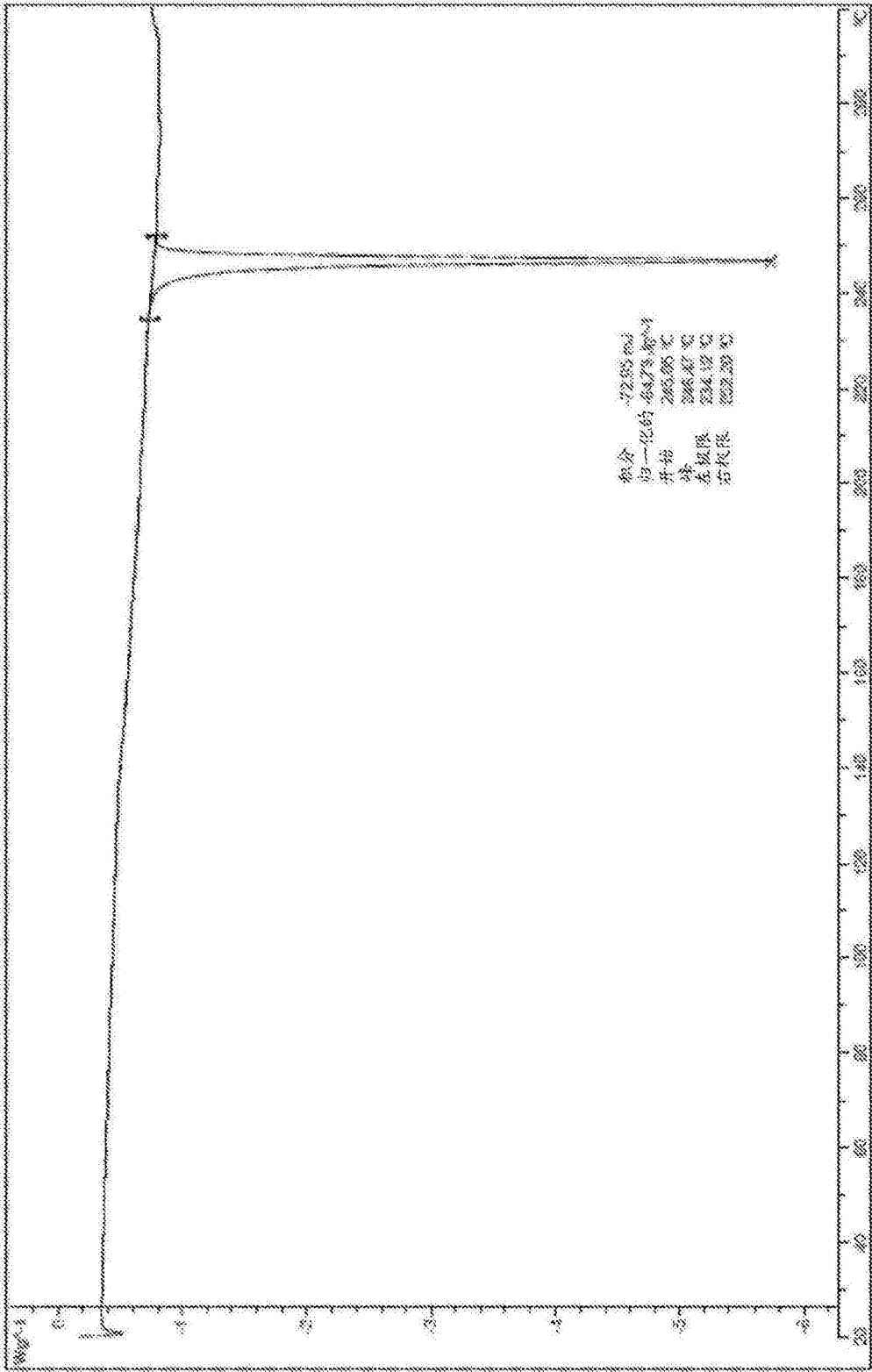


图8

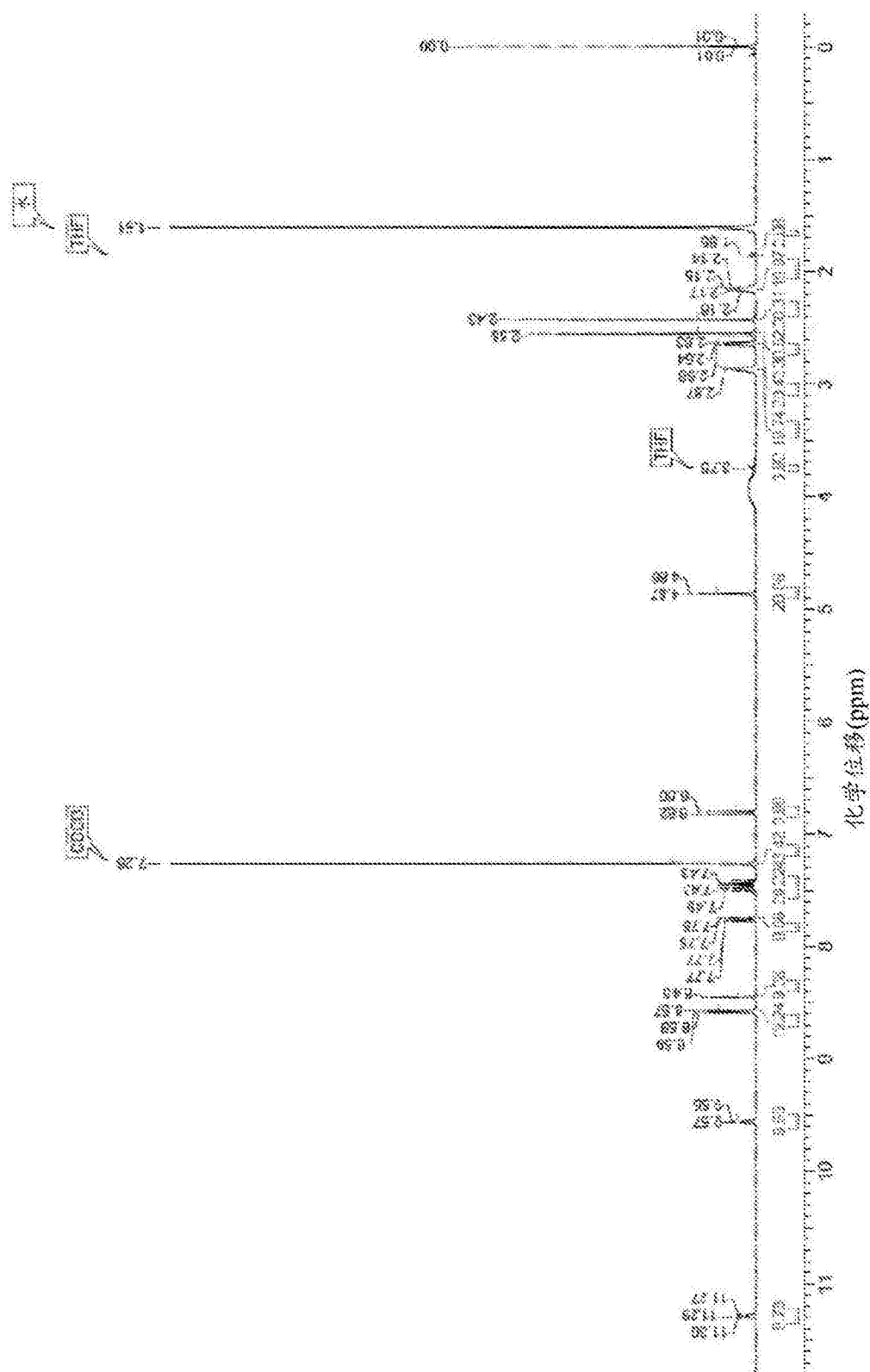


图9

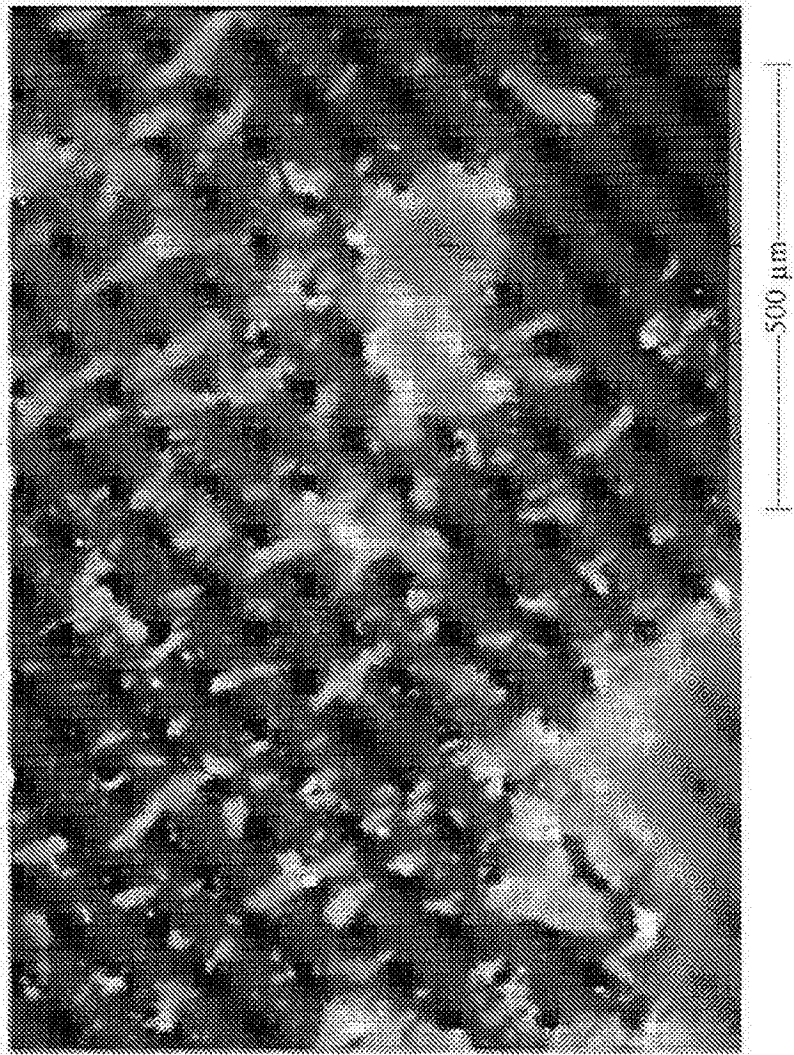


图10A

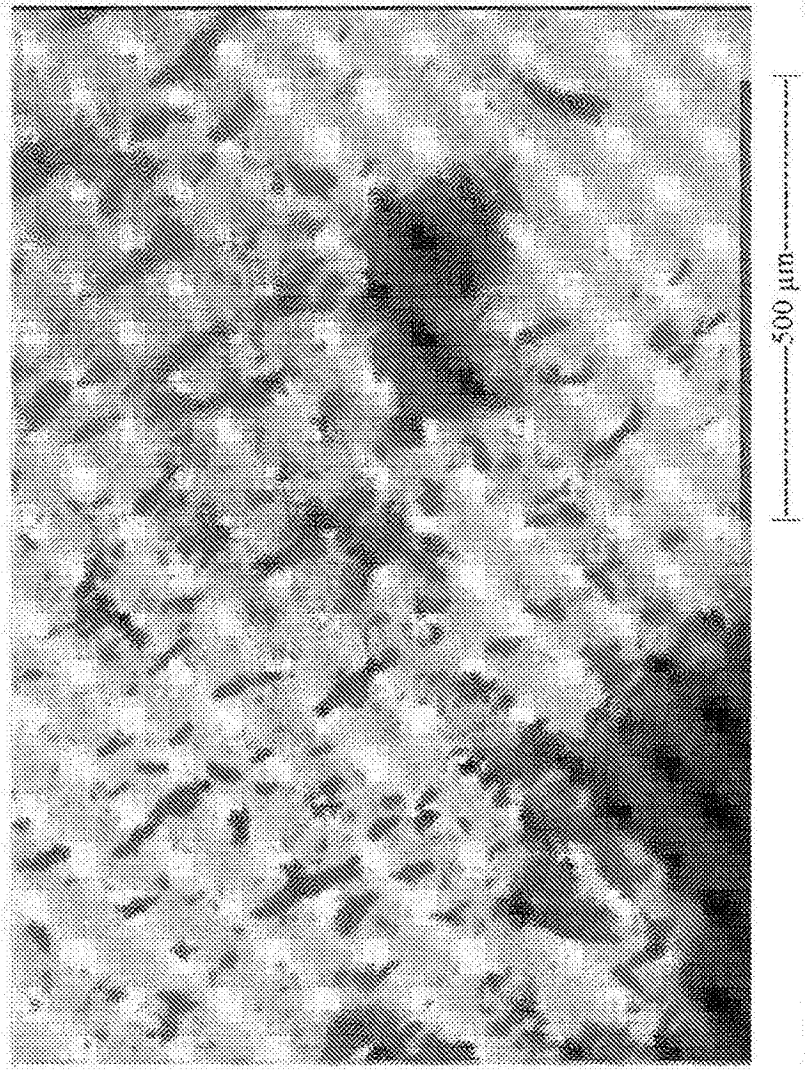


图10B

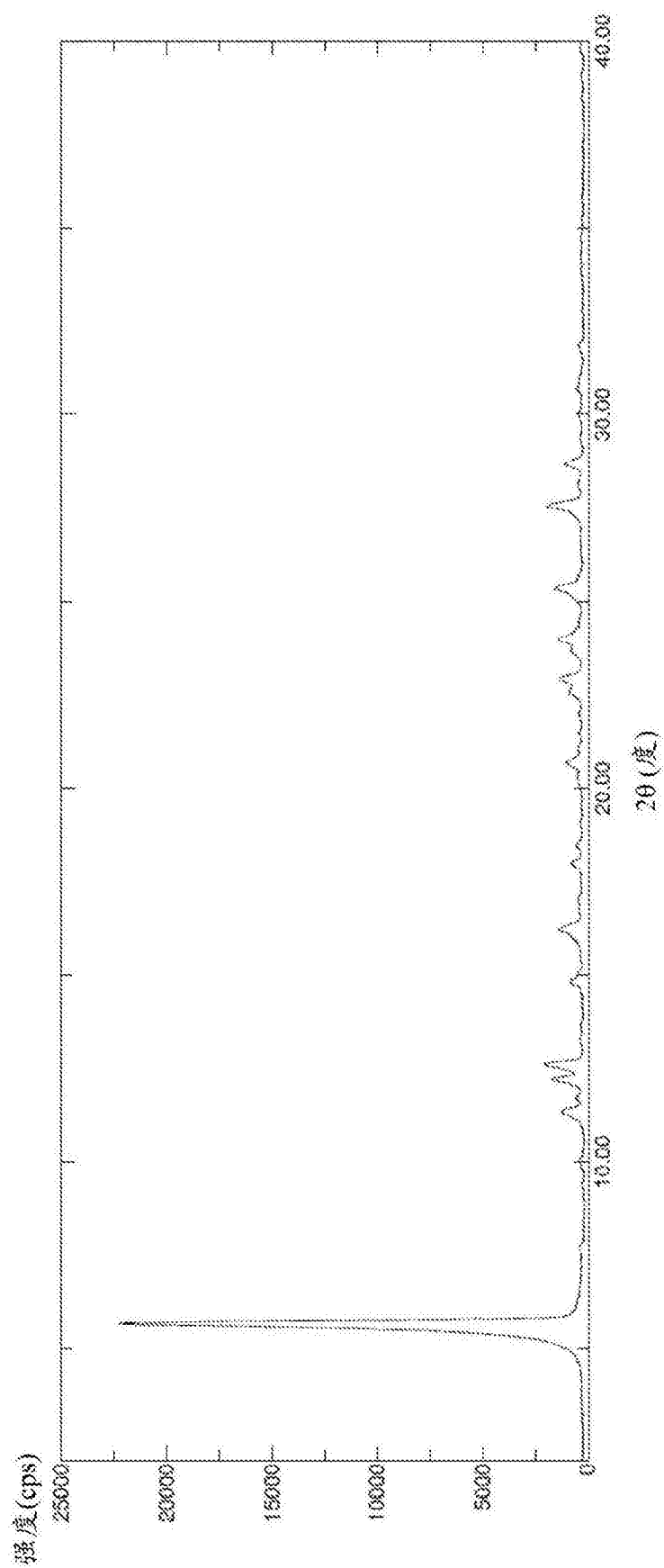


图11

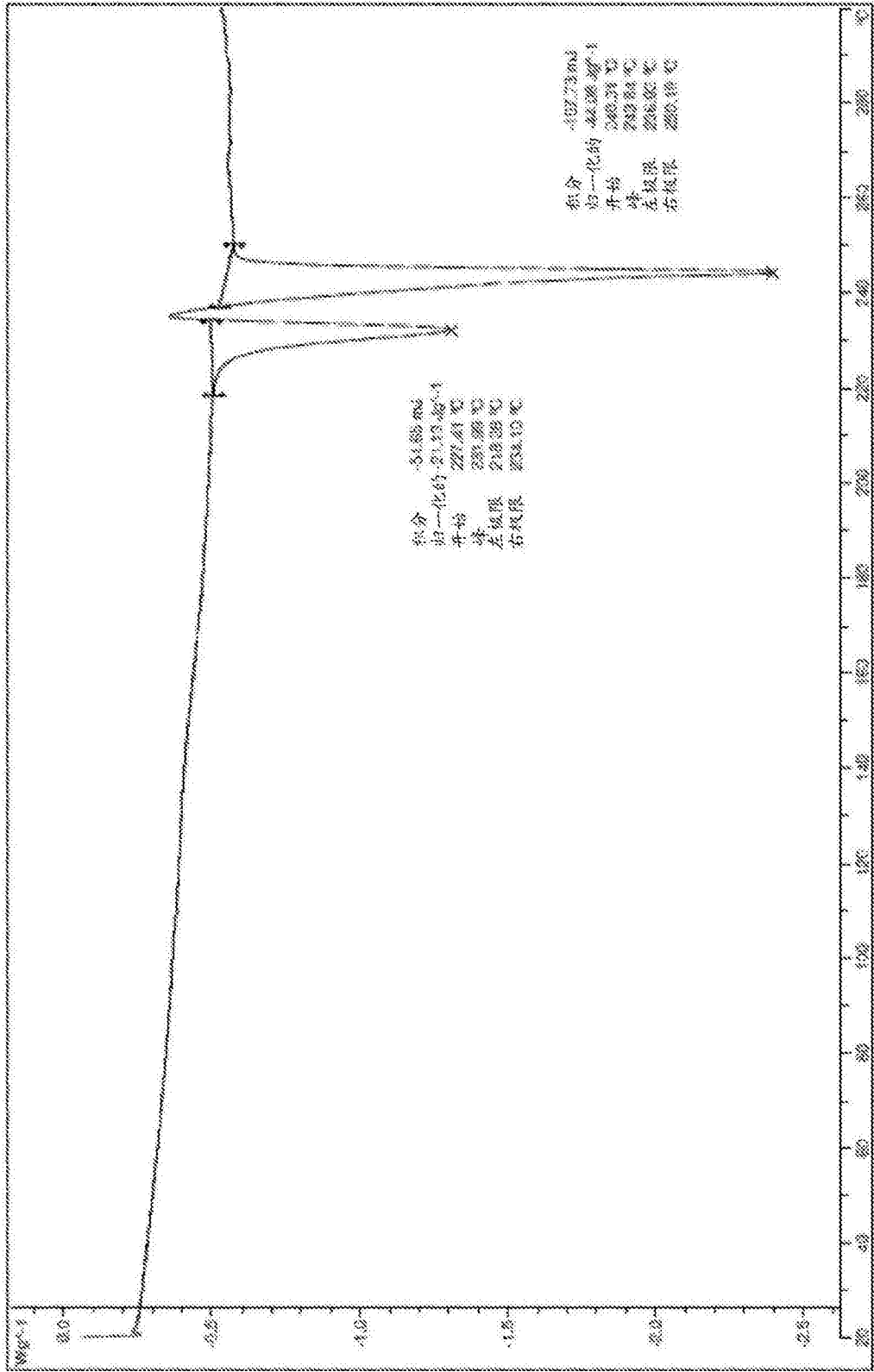


图12

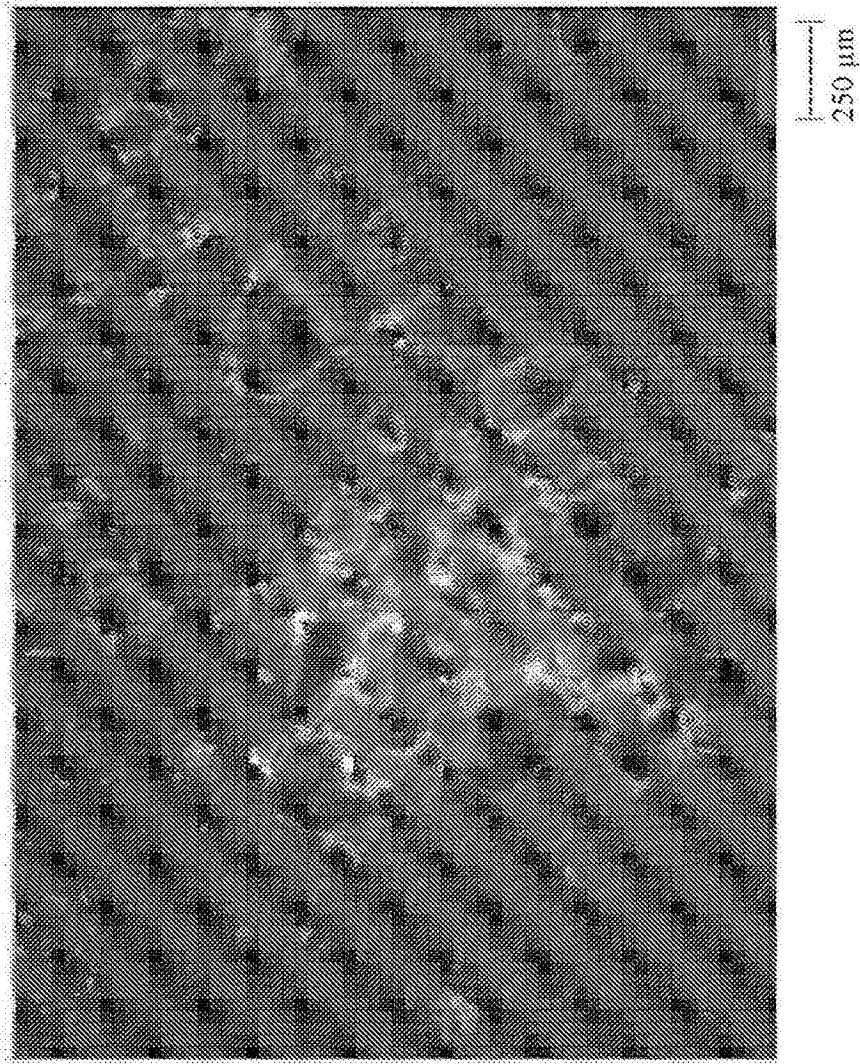


图14A

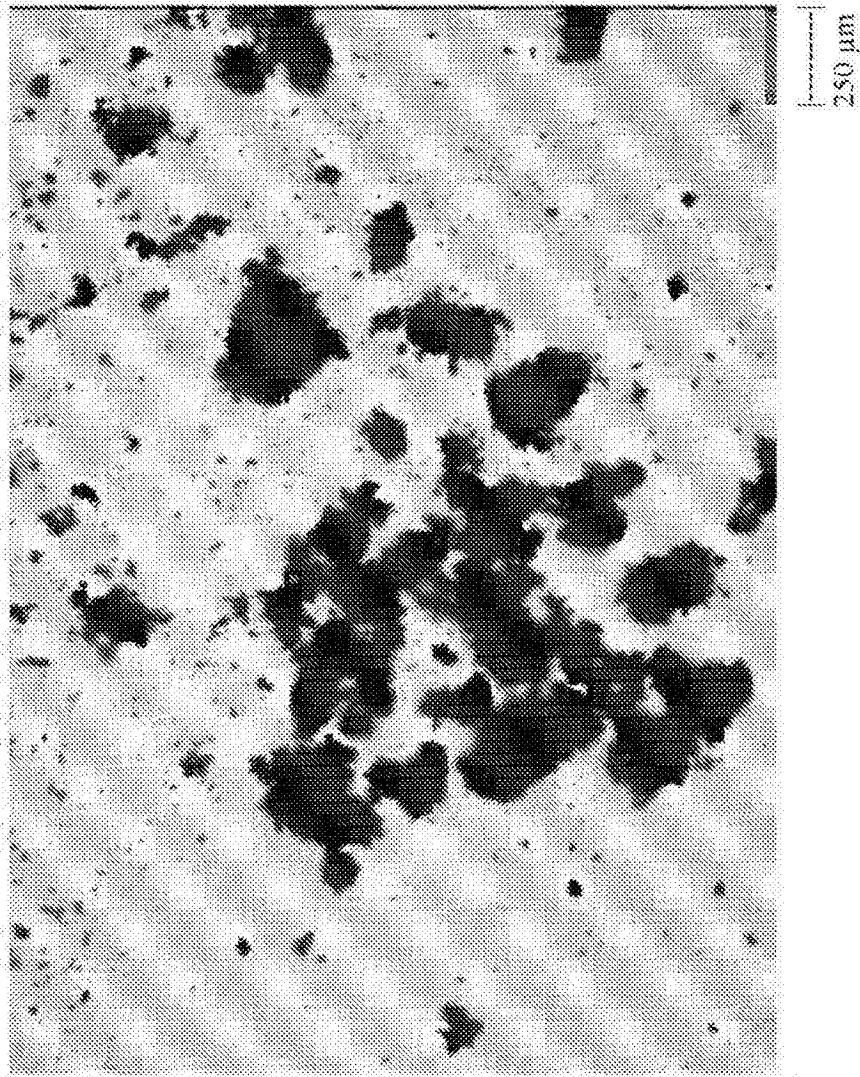


图14B

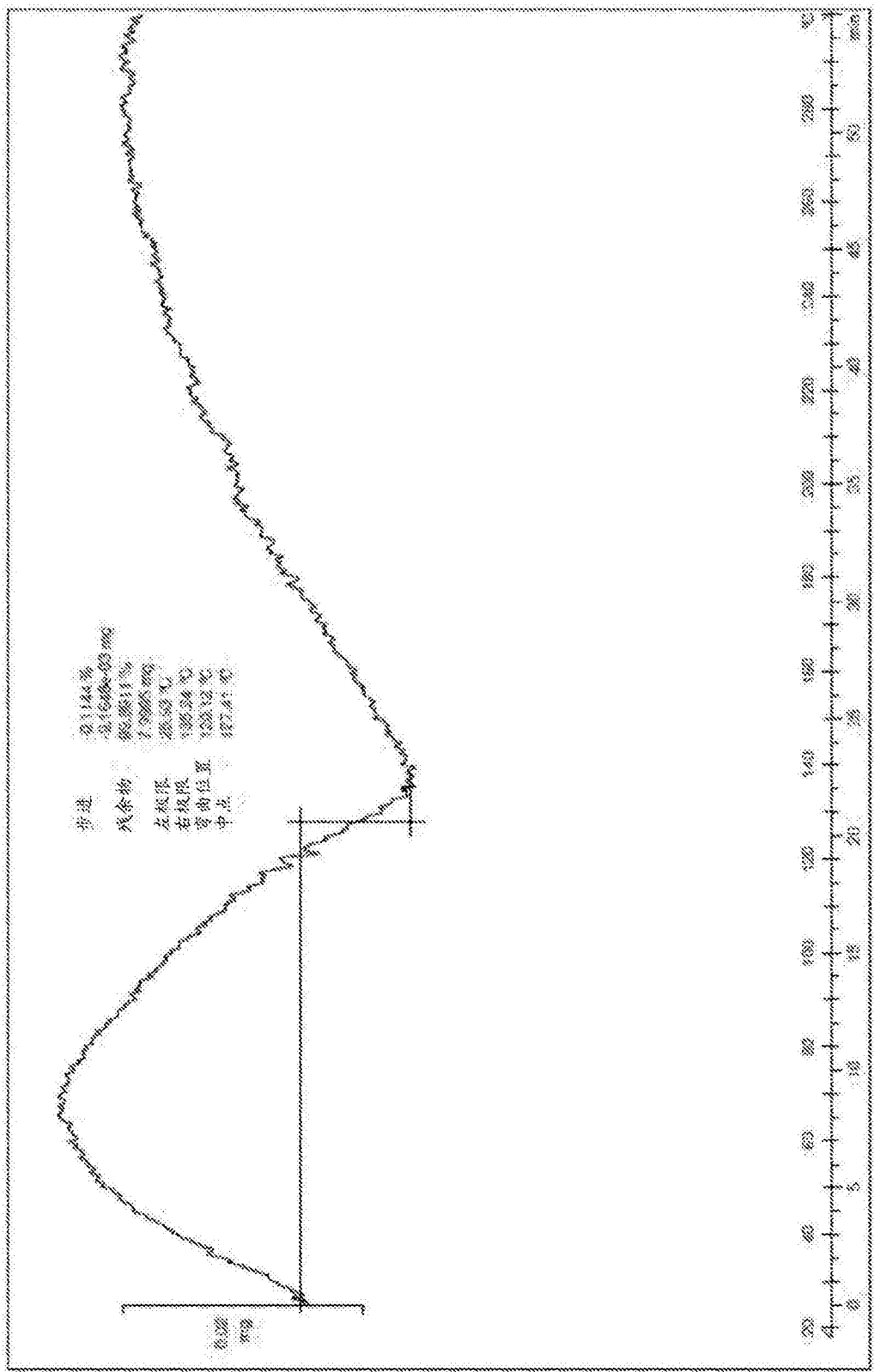


图15

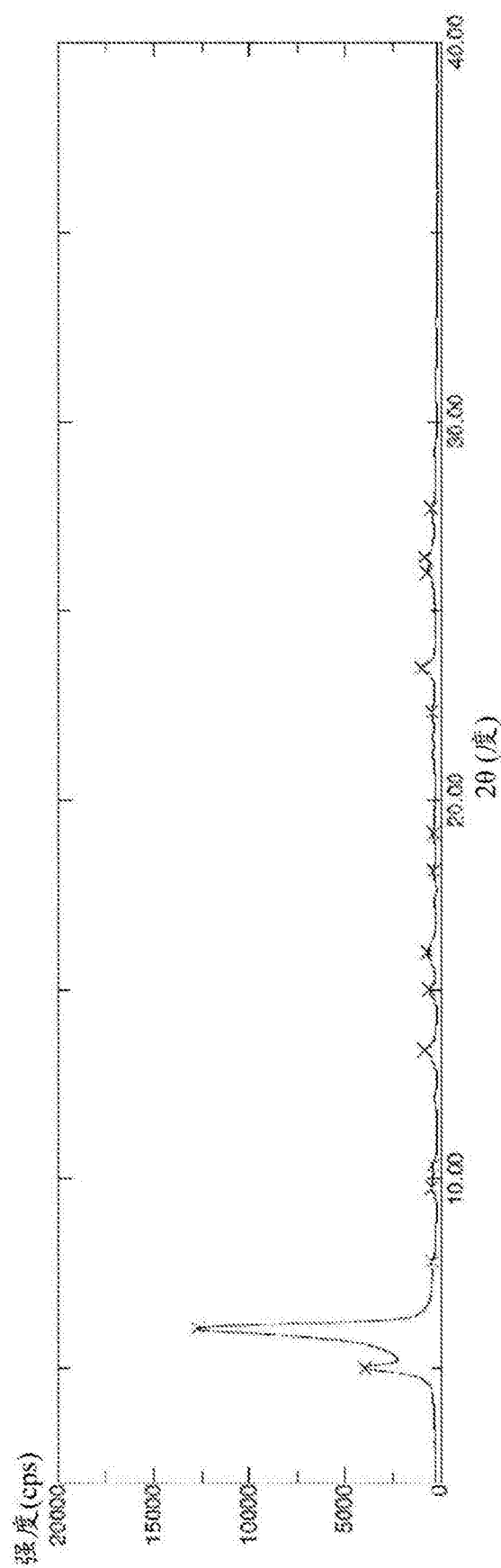


图16

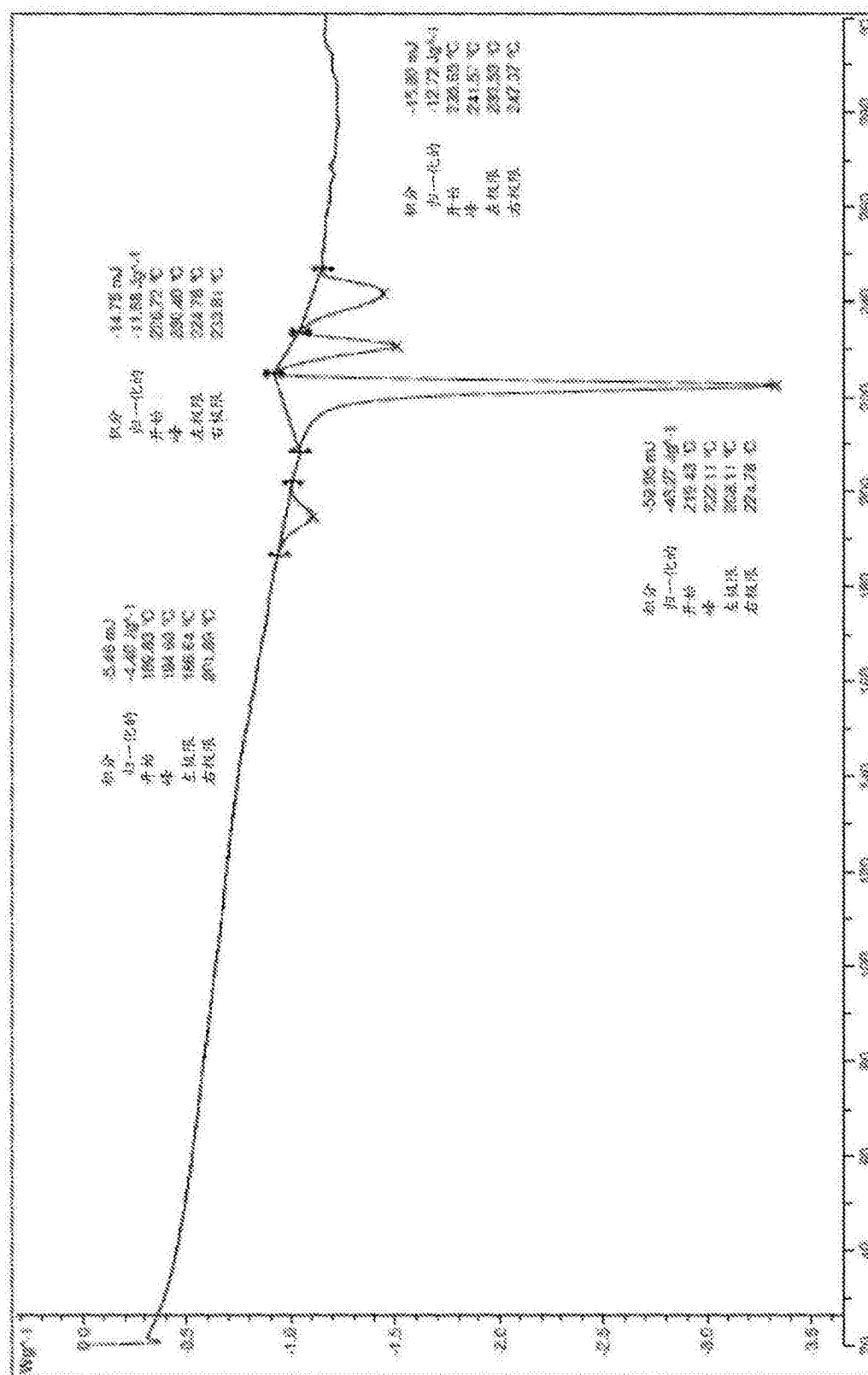


图17

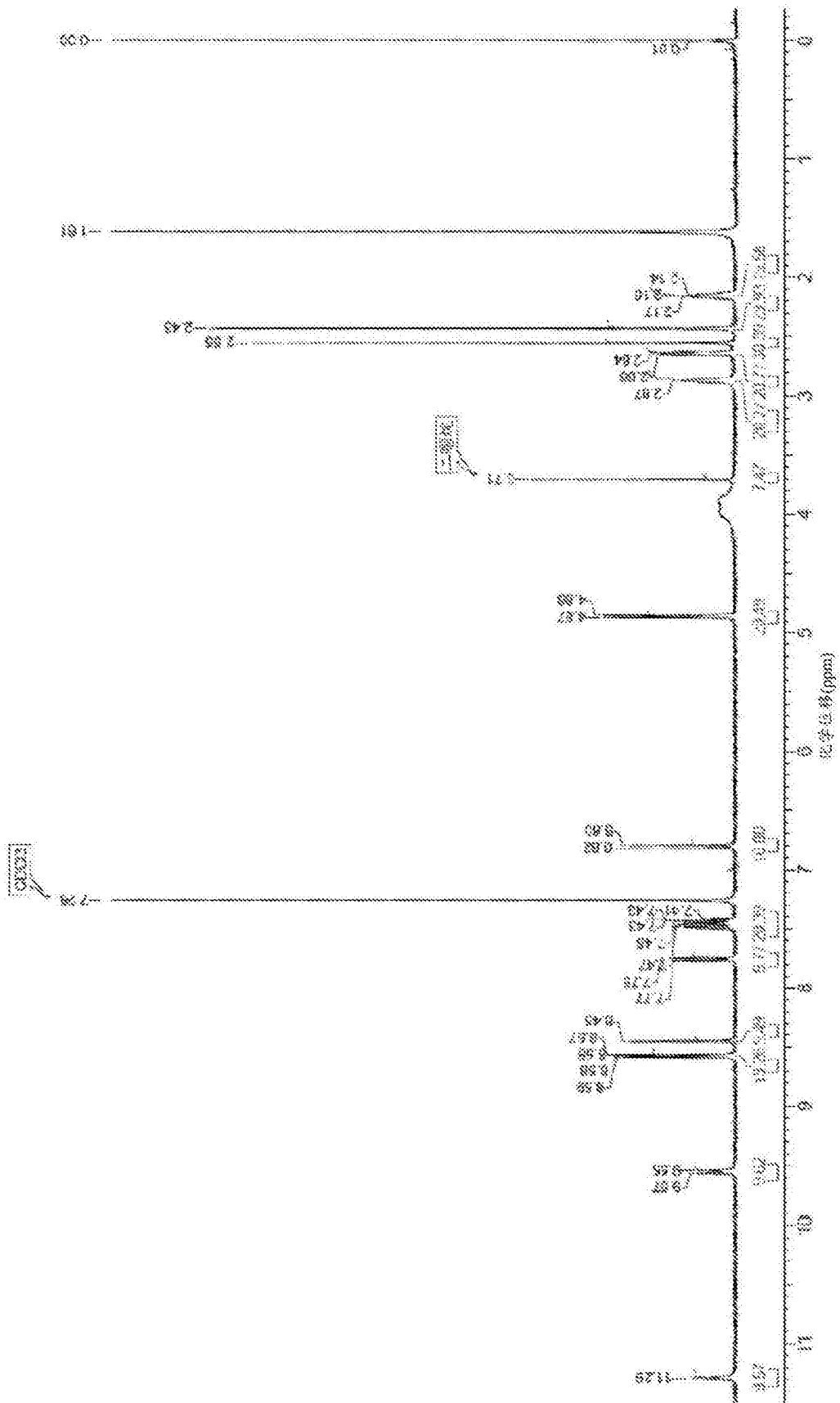


图18

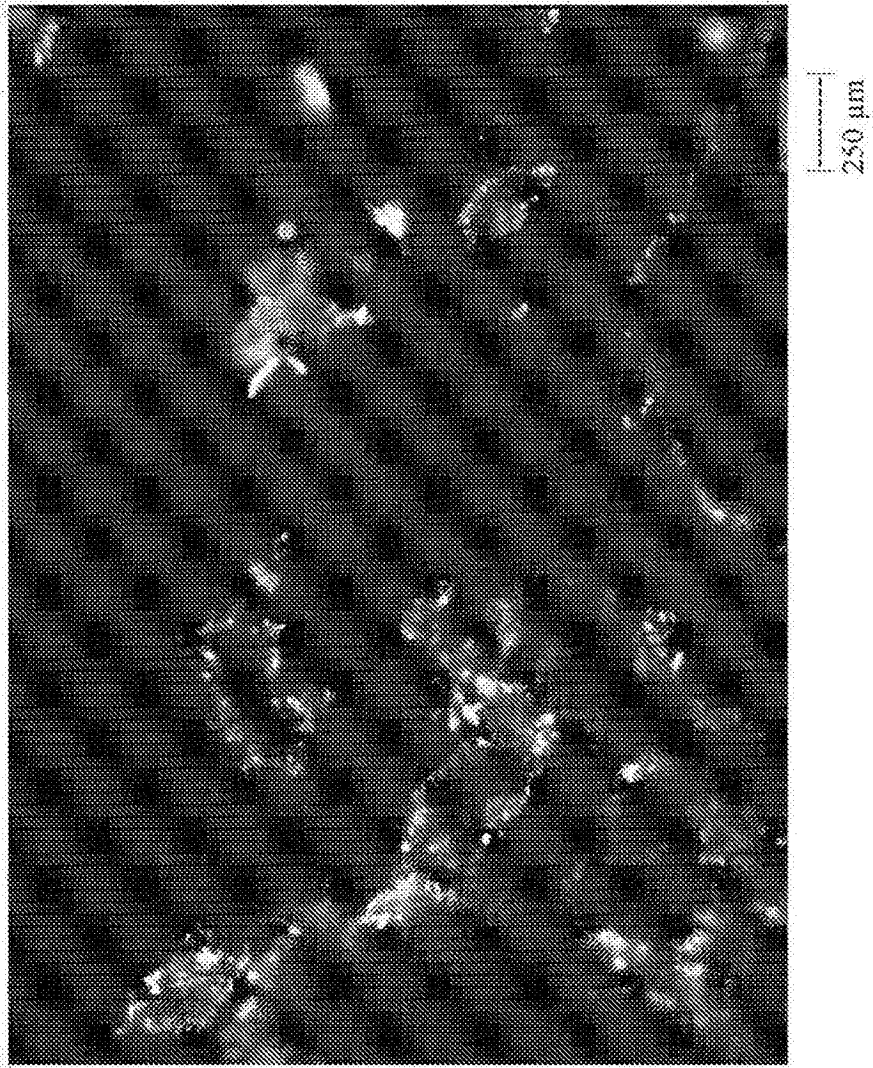


图19A

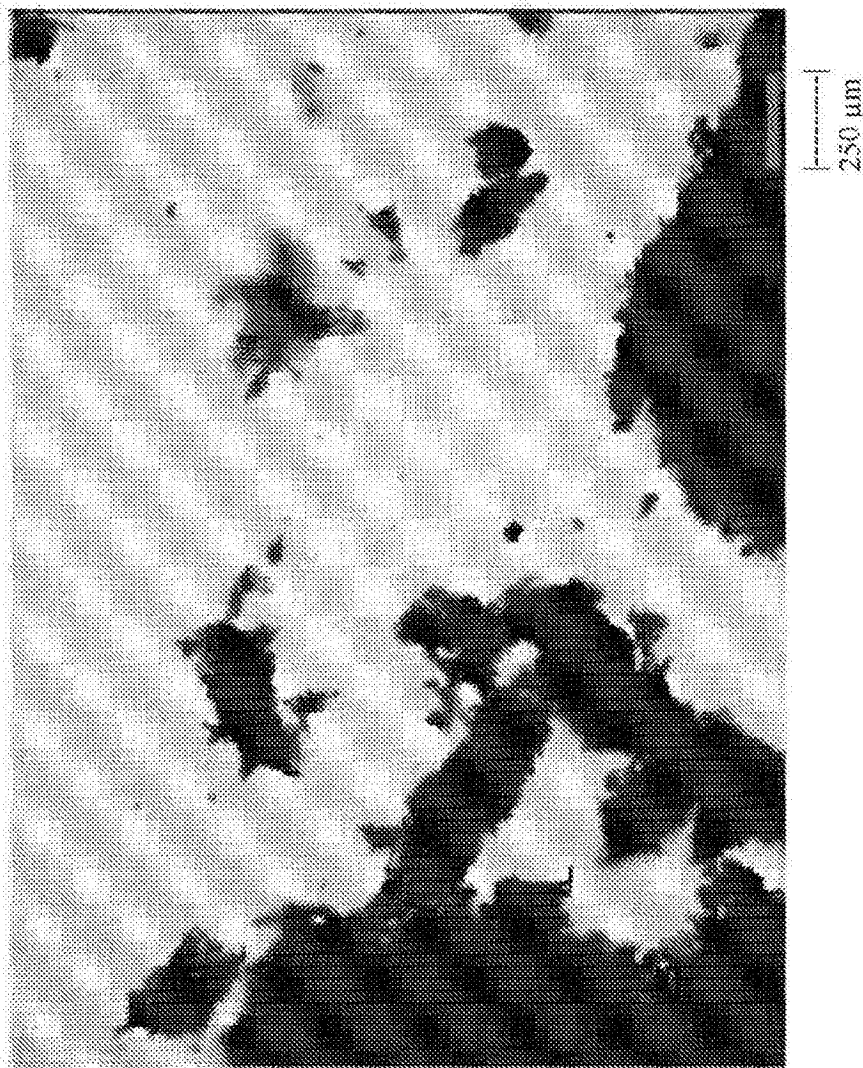


图19B

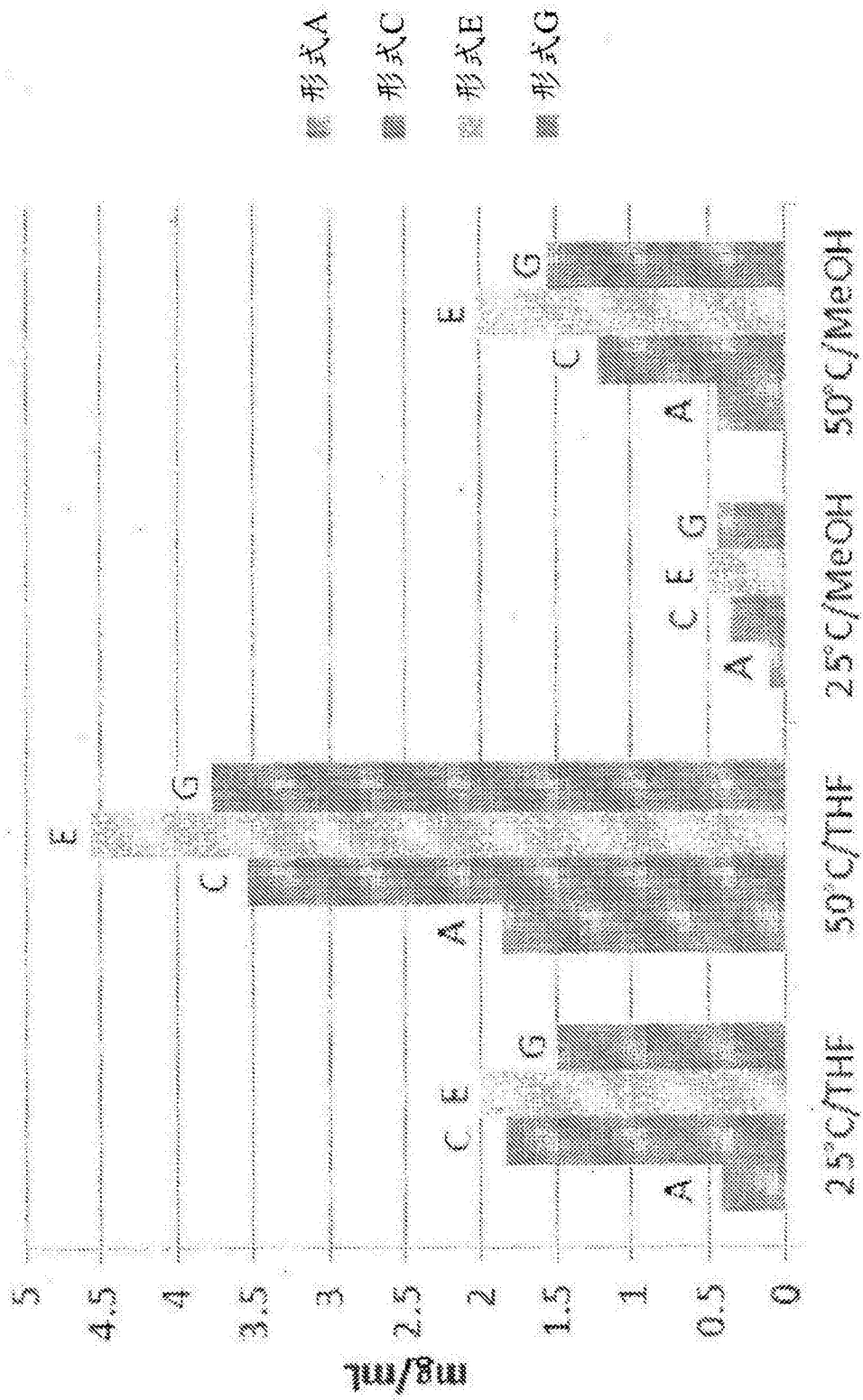


图20

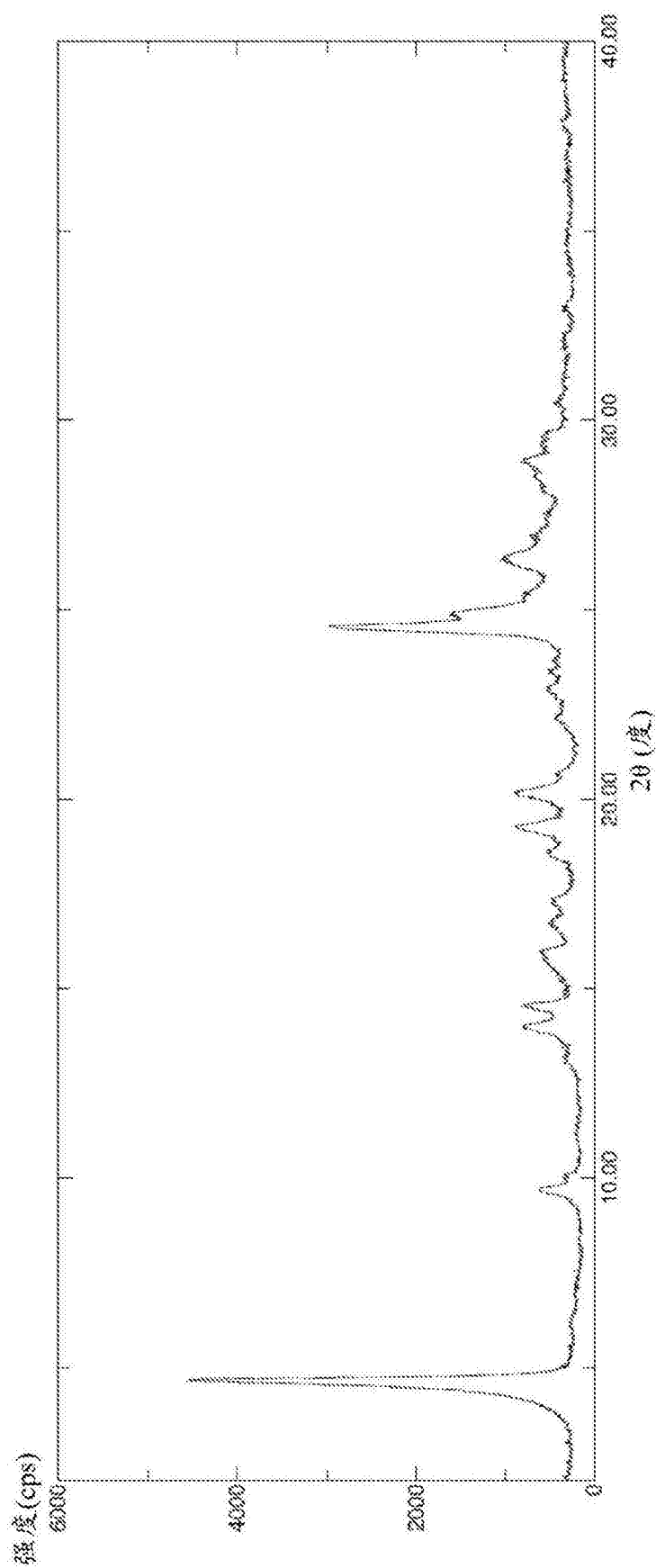


图21

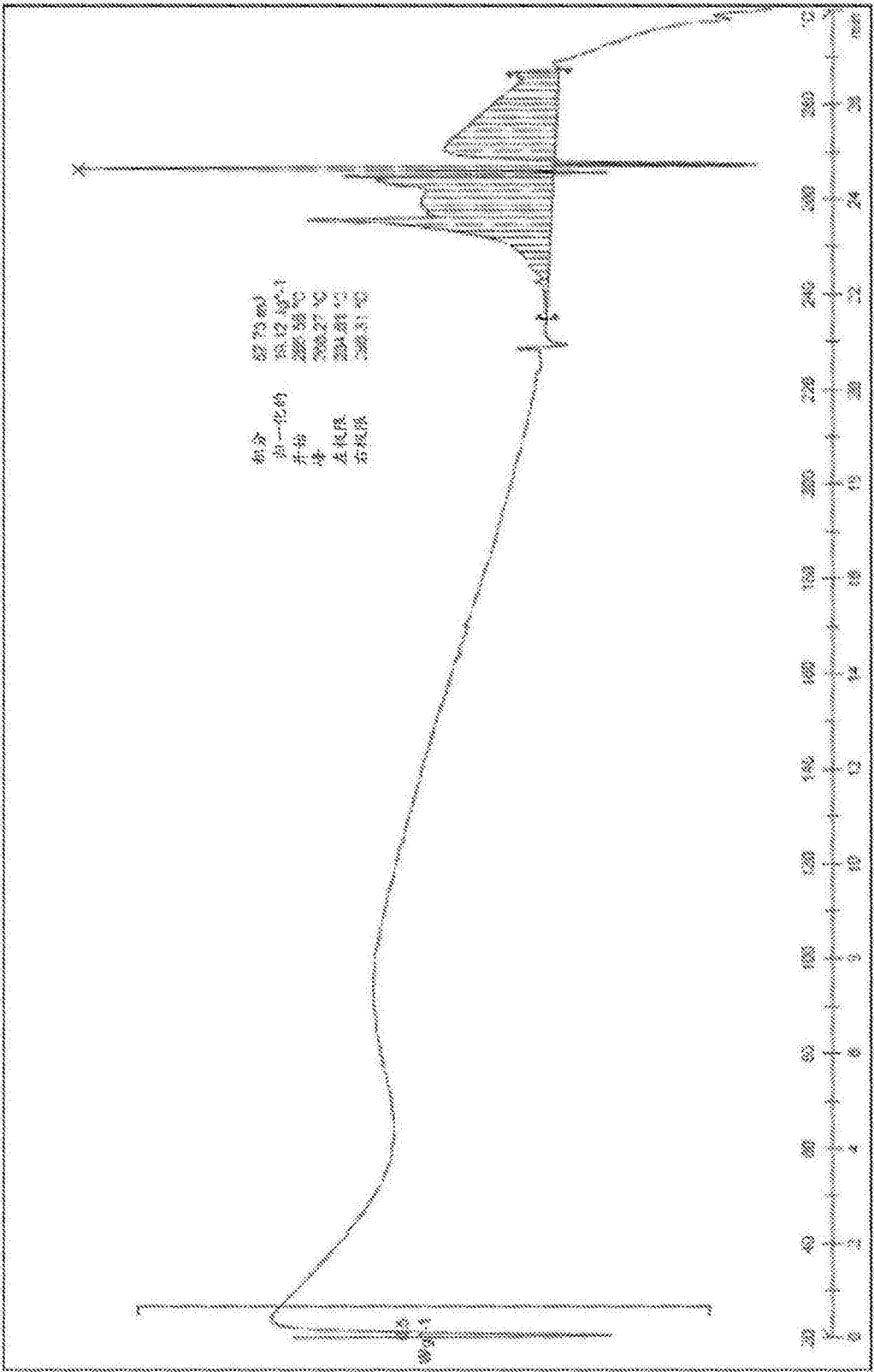


图22

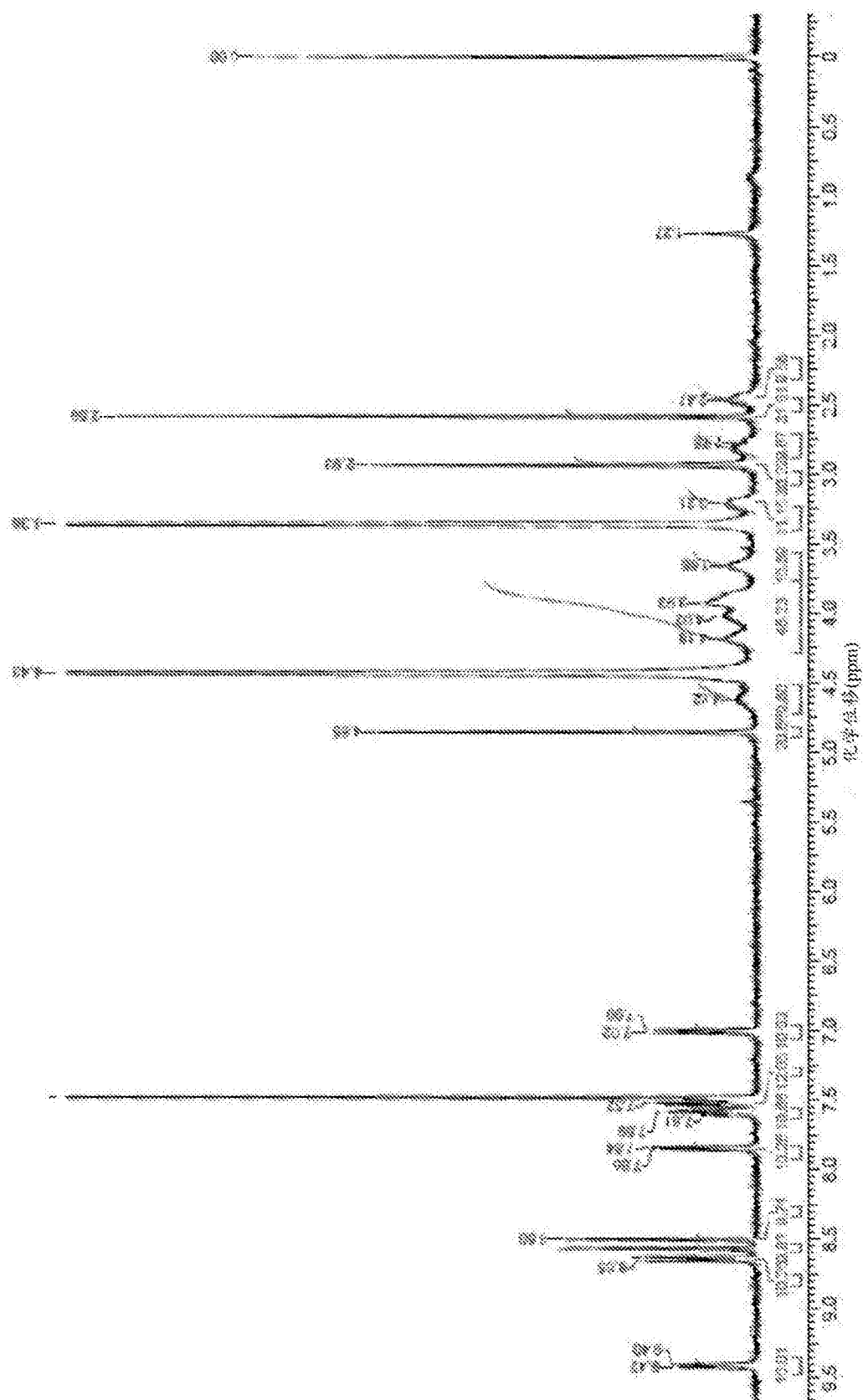


图23

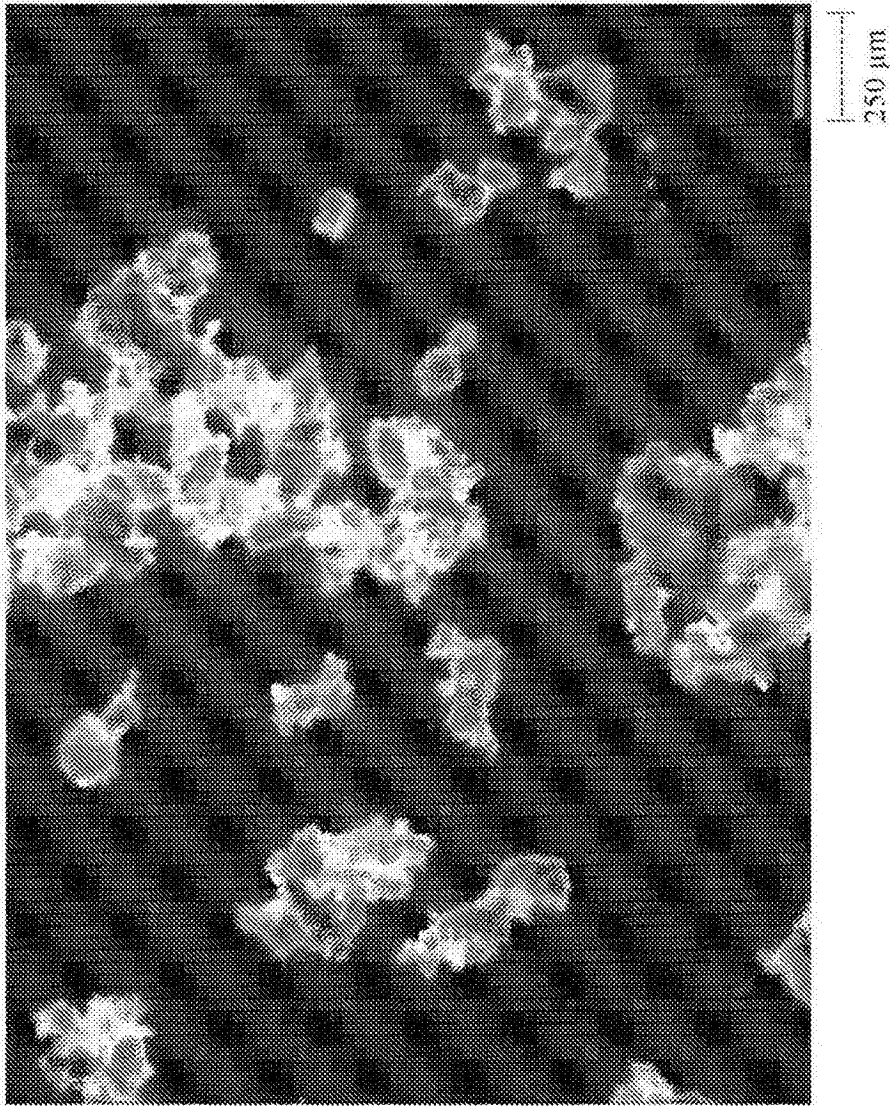


图24

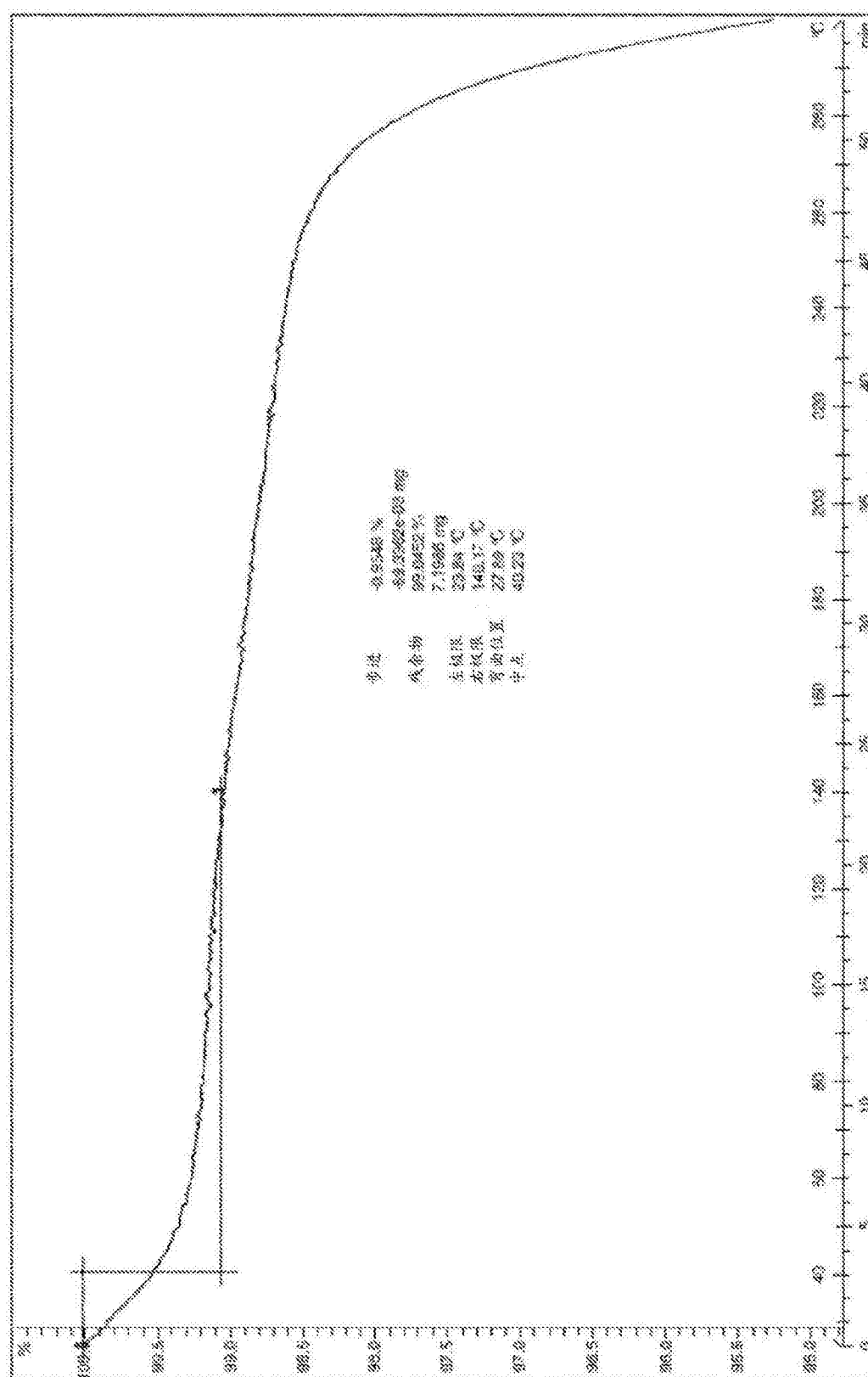


图 25

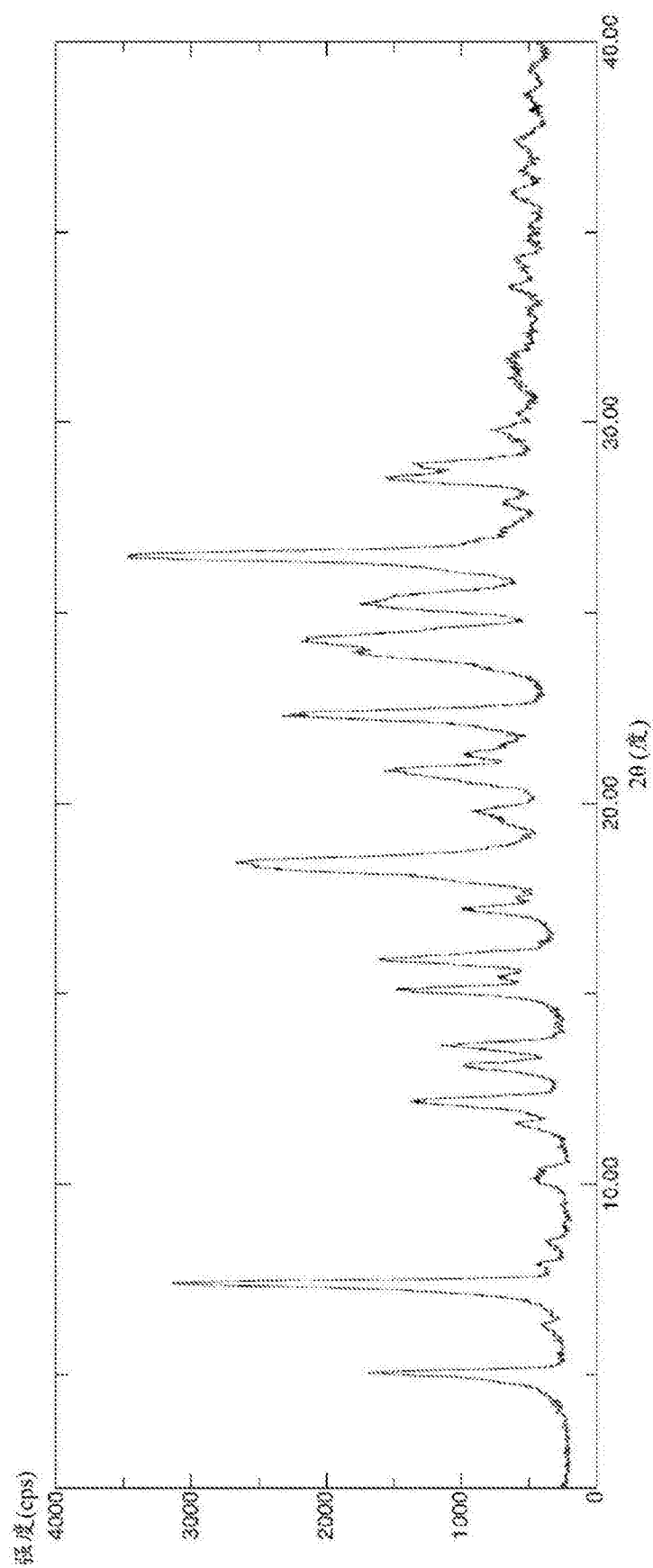


图26

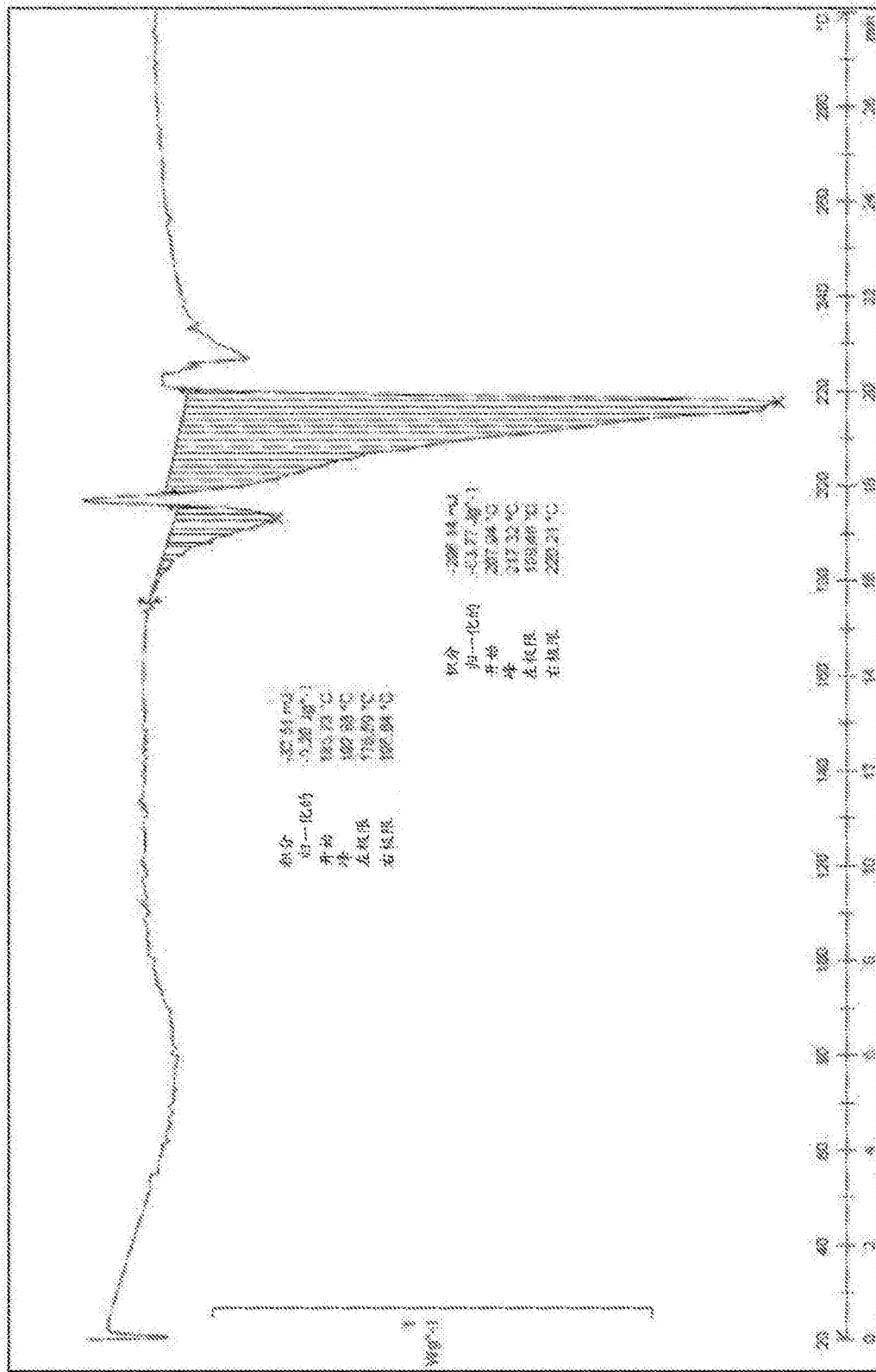


图27

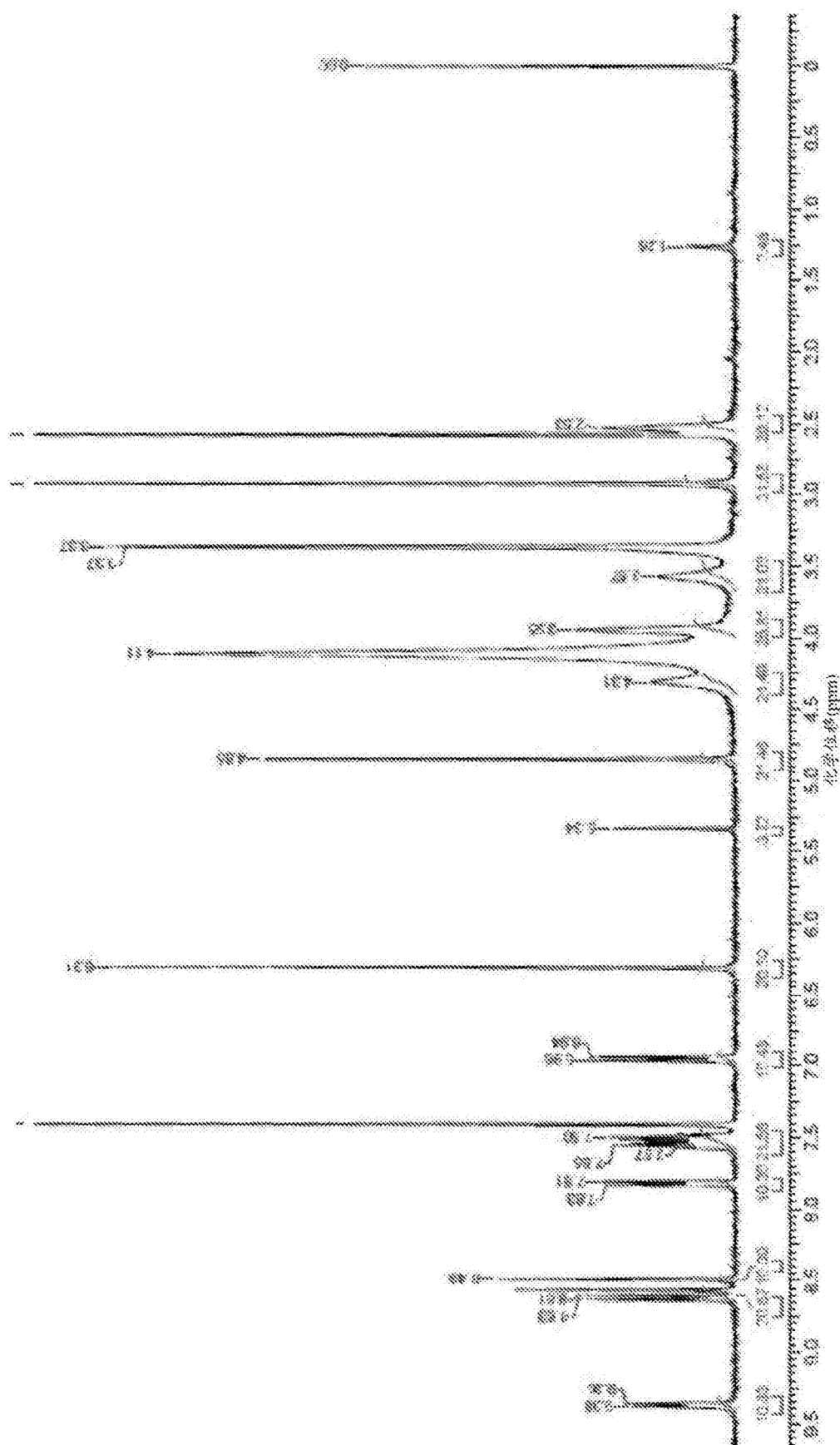


图 28

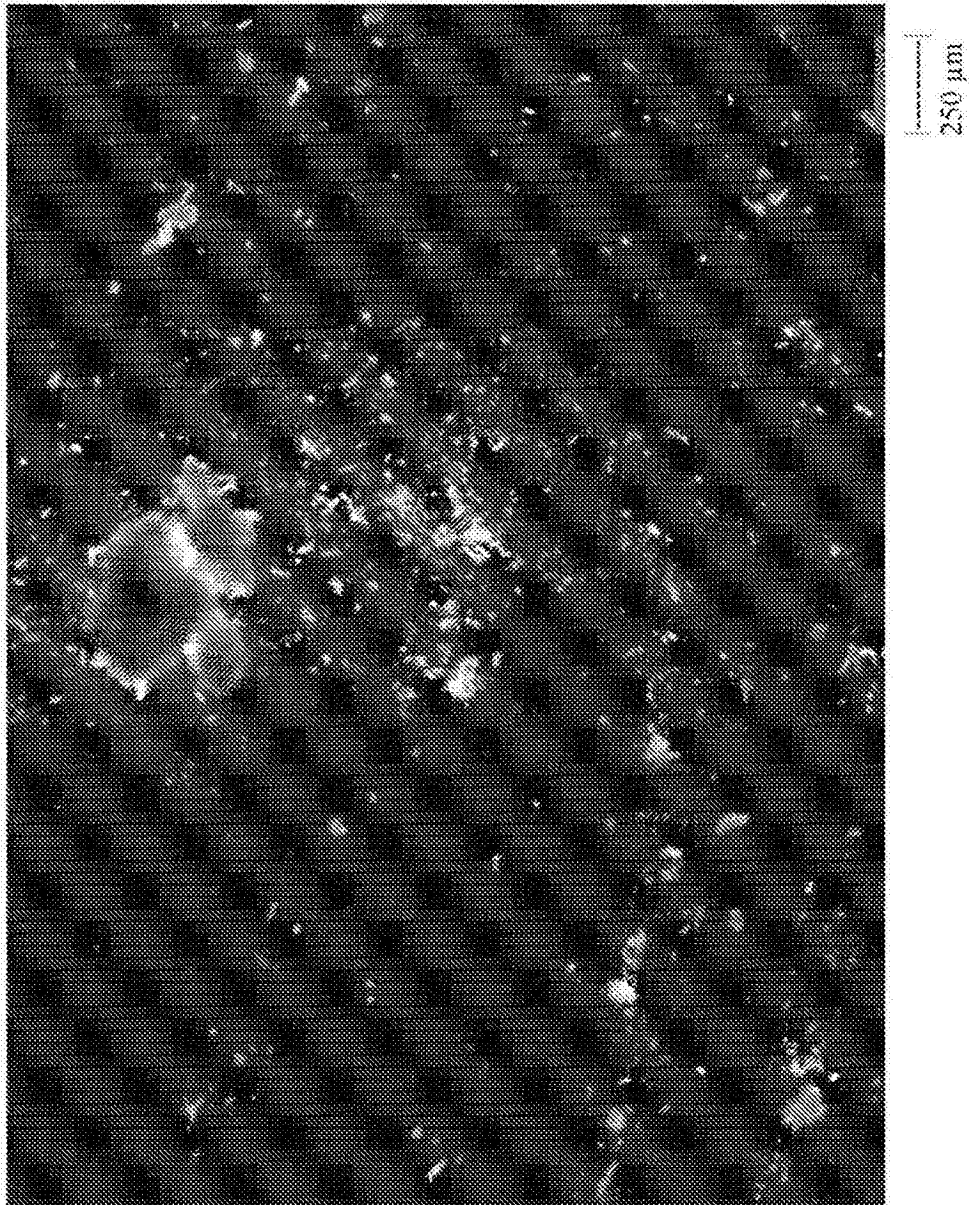


图29

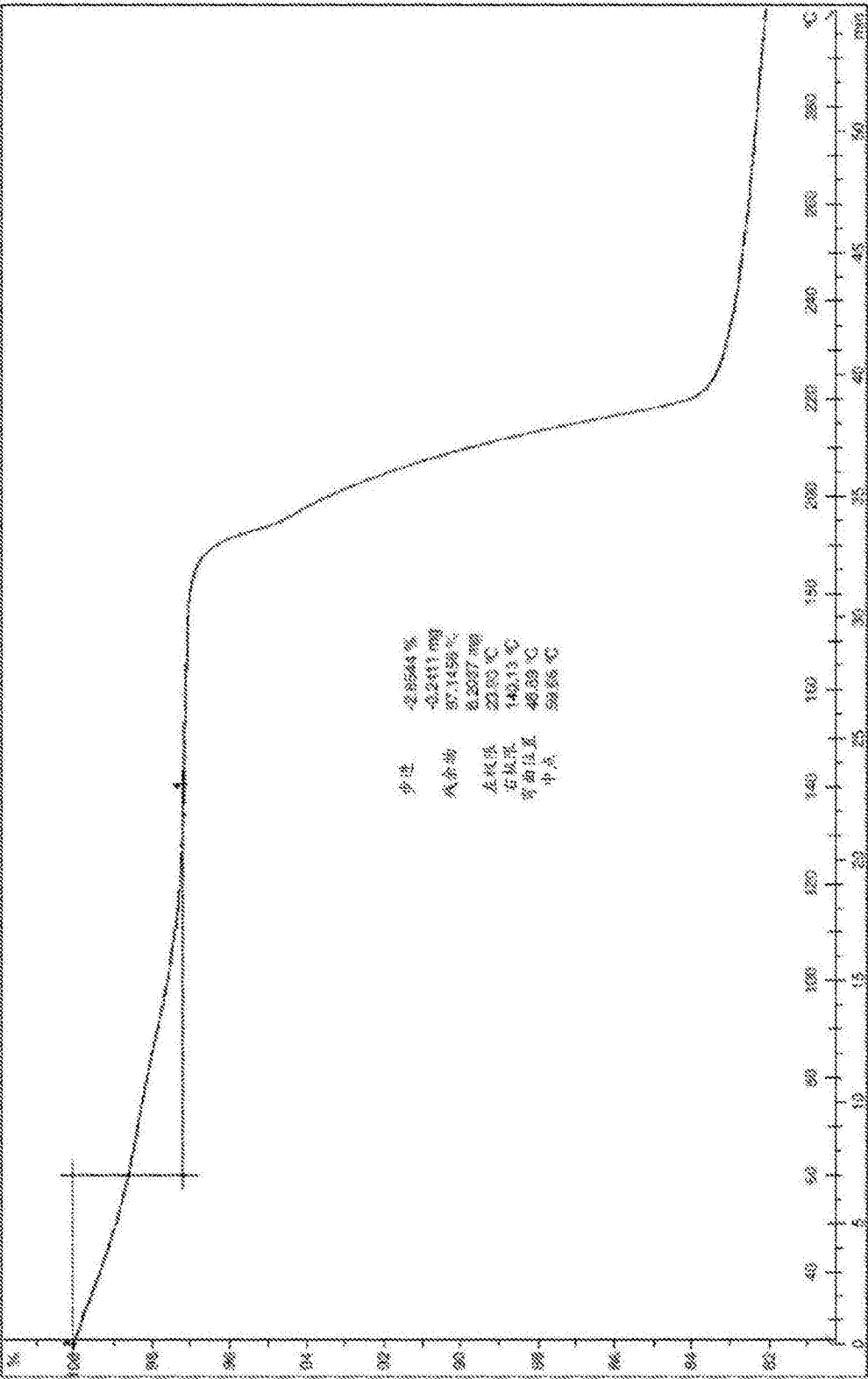


图30

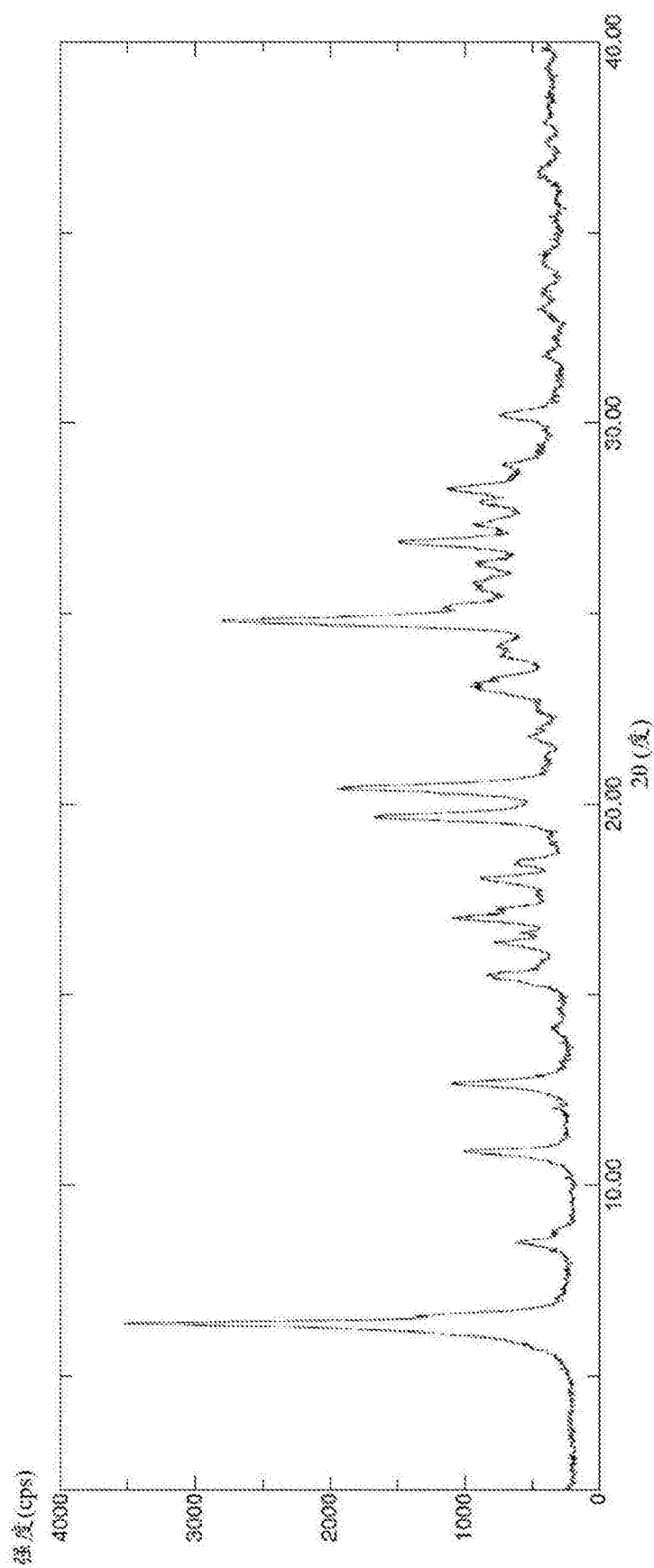


图31

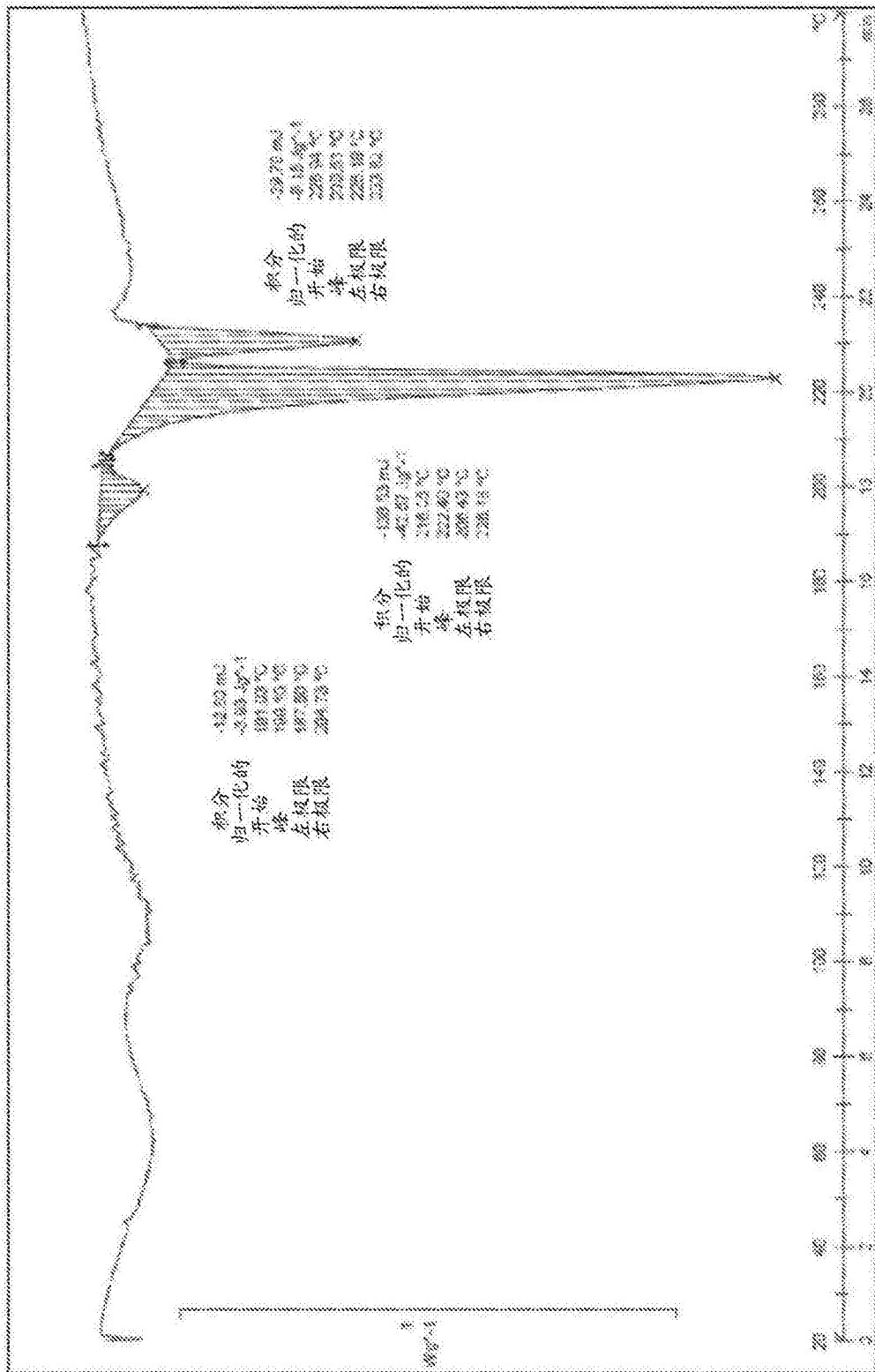


图32

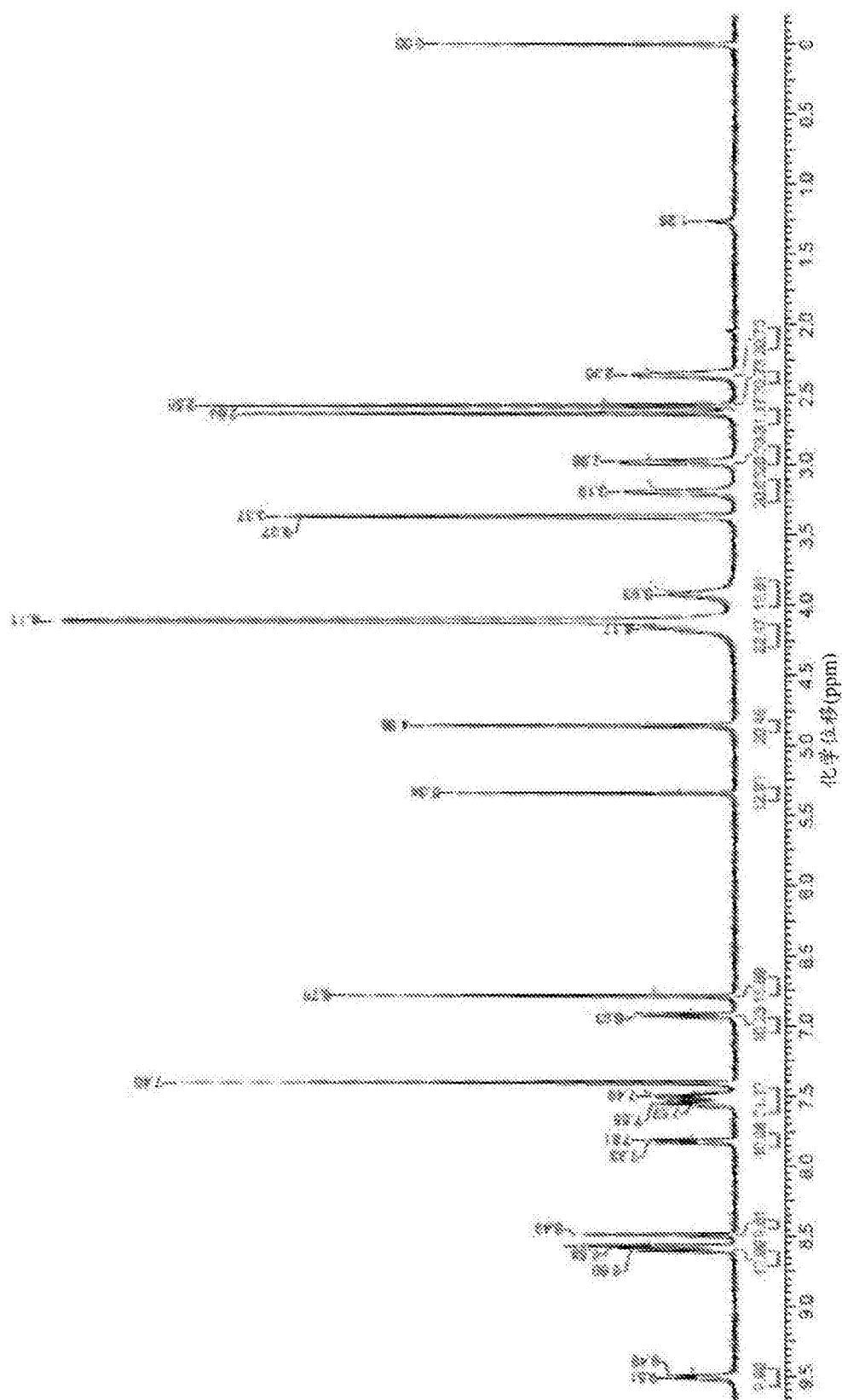


图33

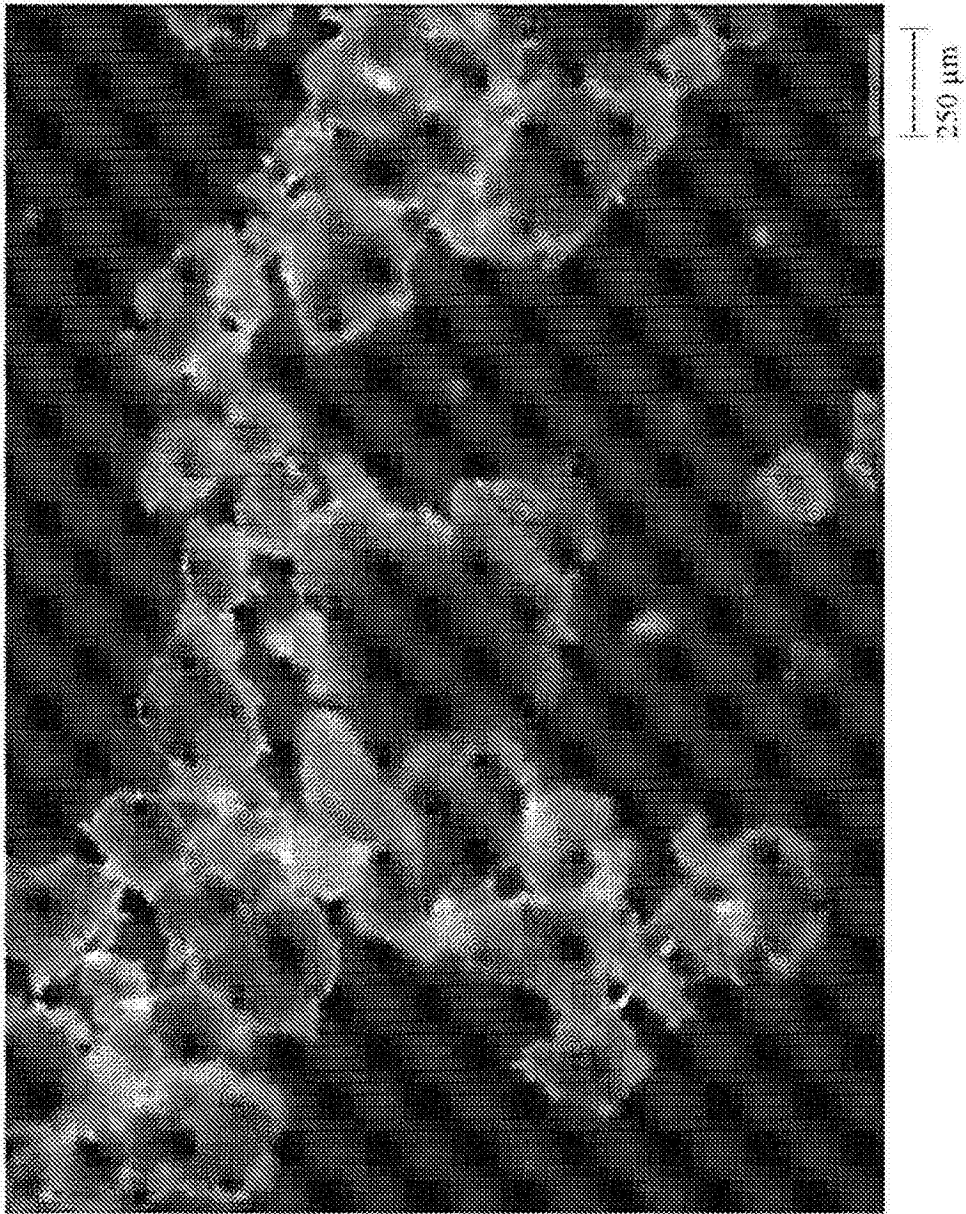


图34

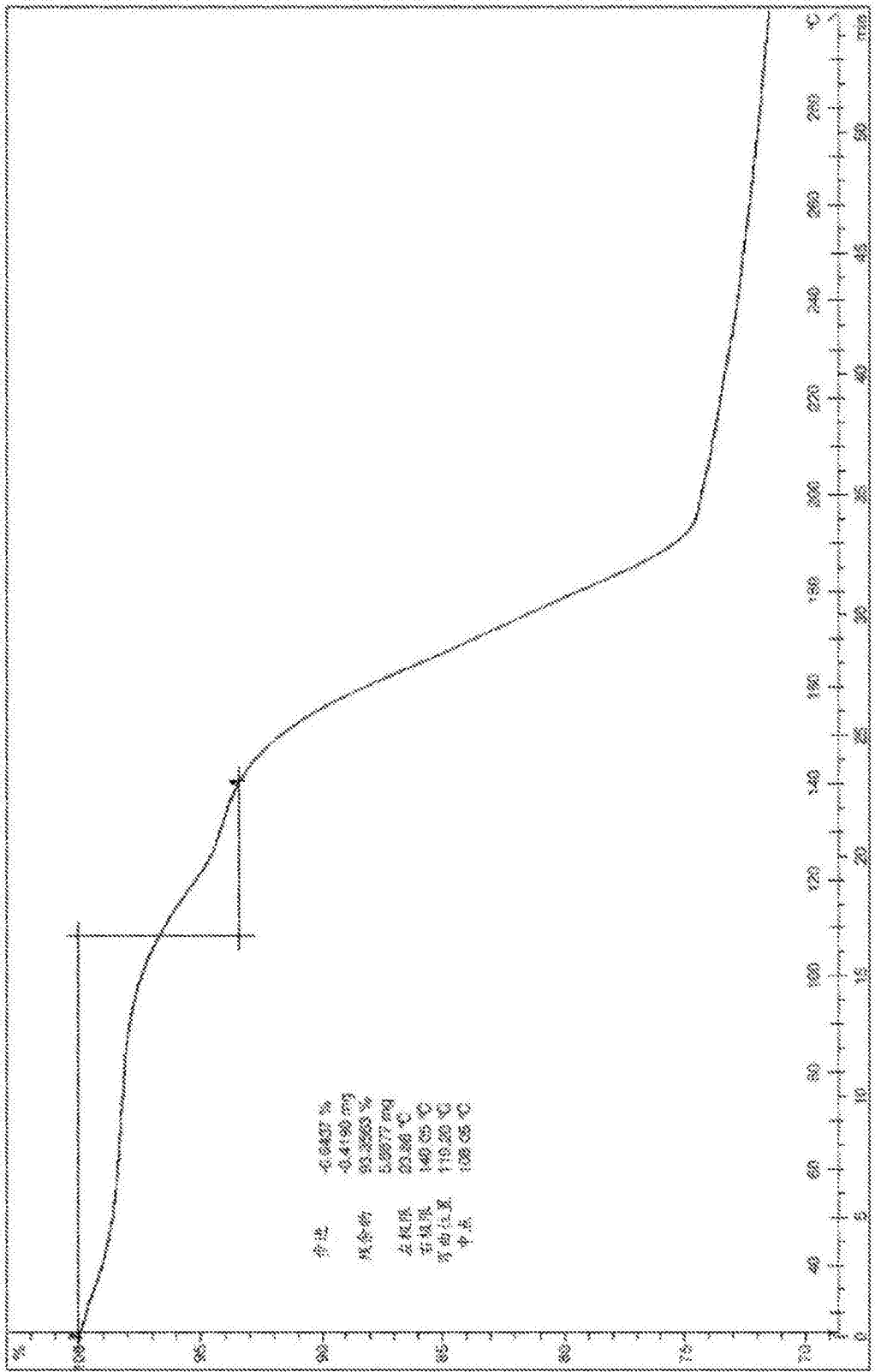


图35

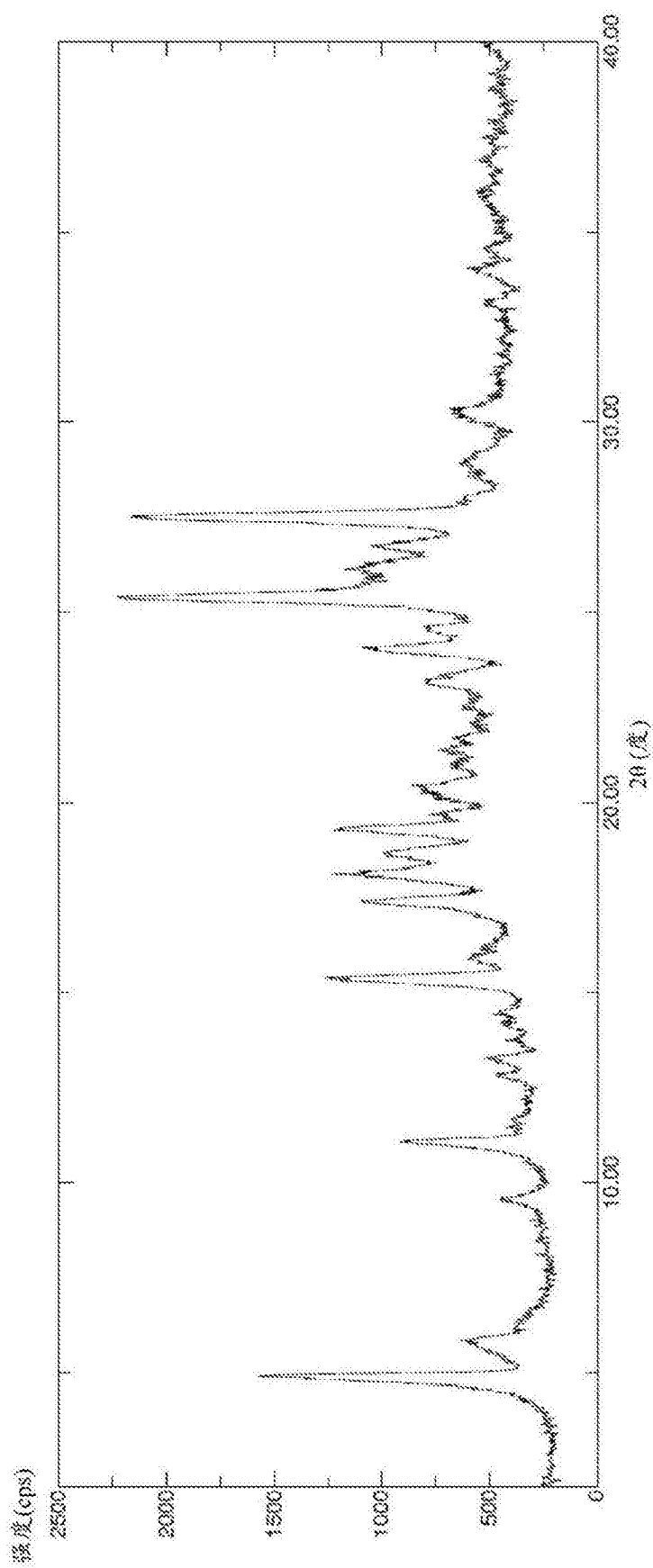


图36

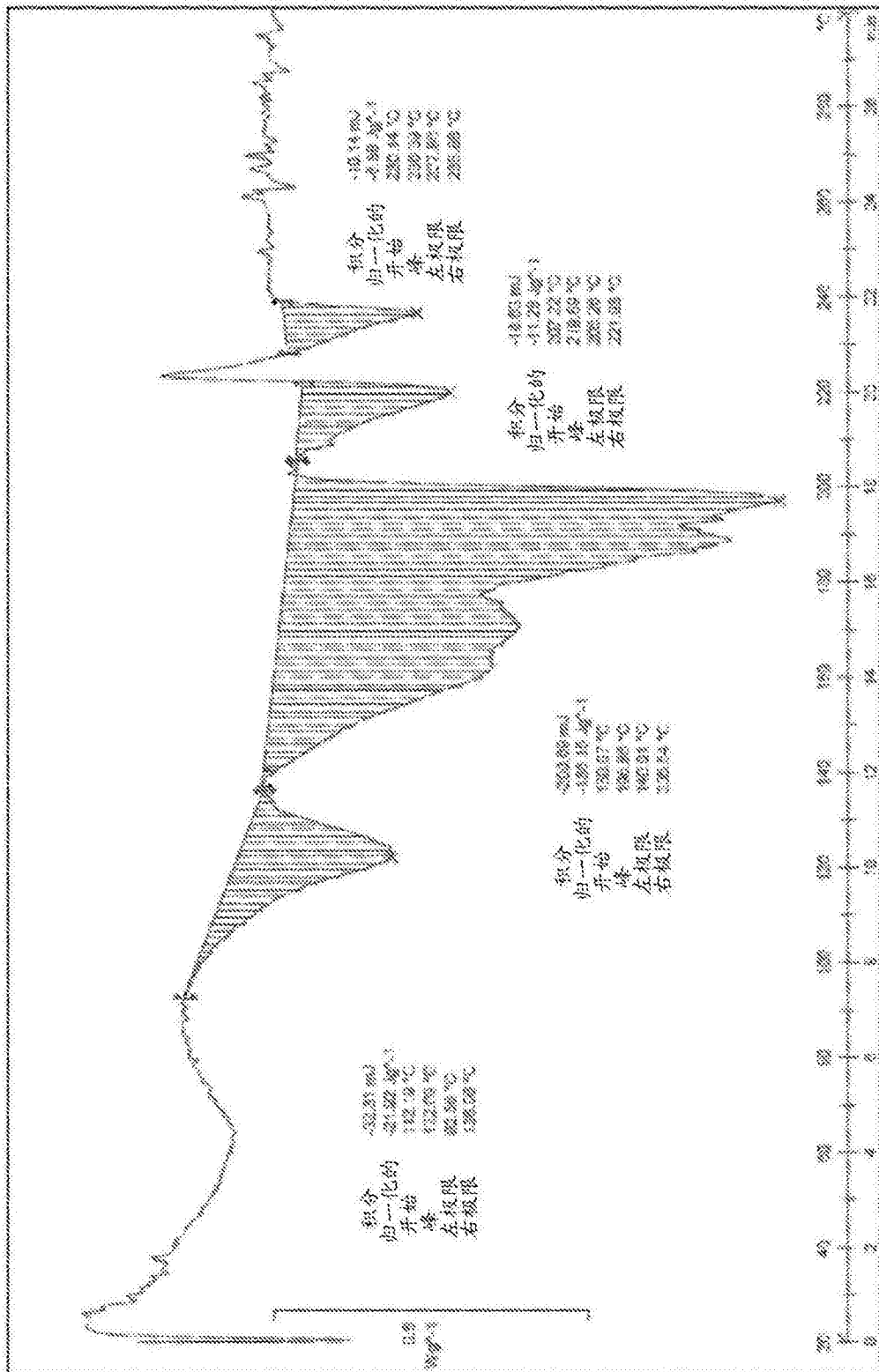


图37

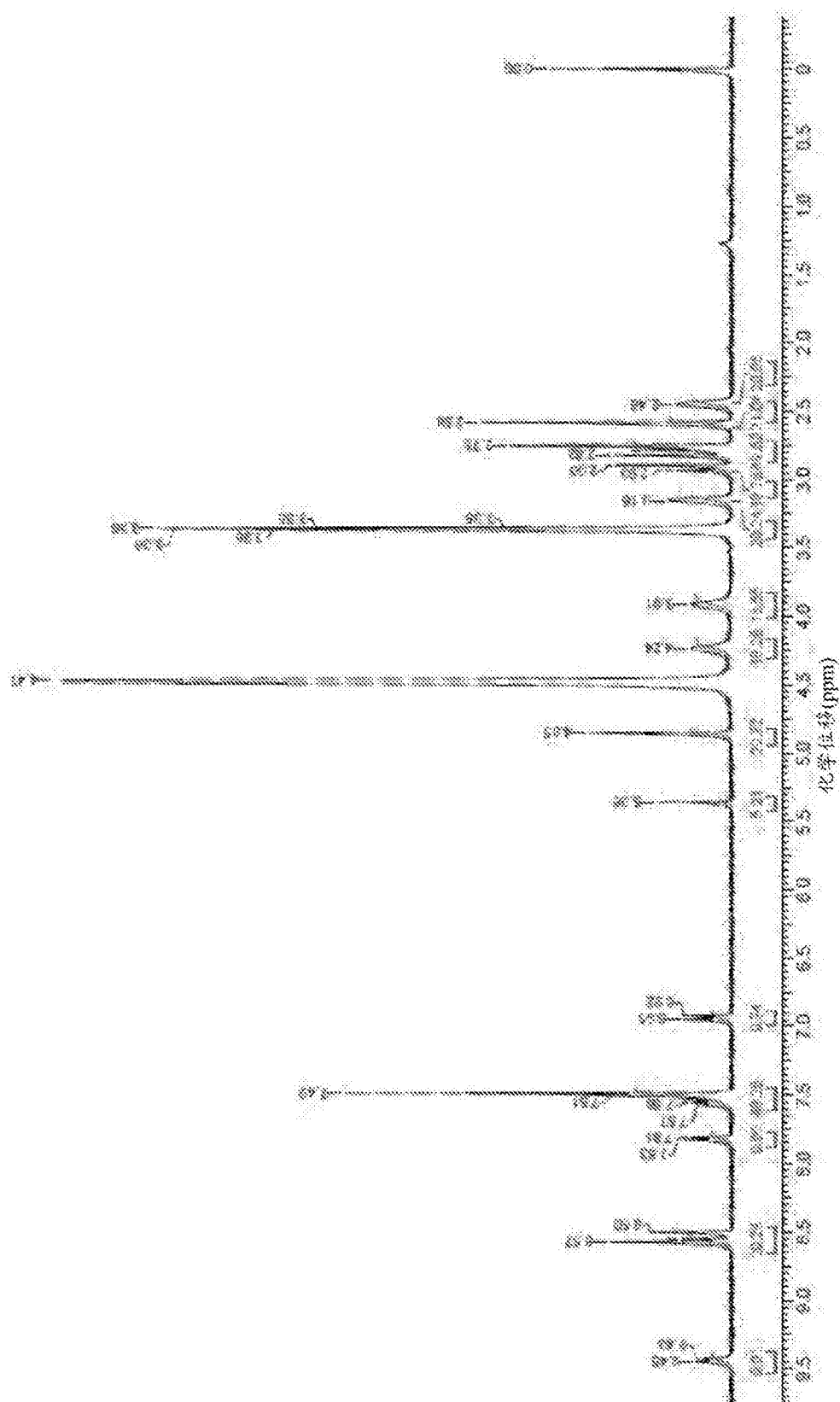


图38

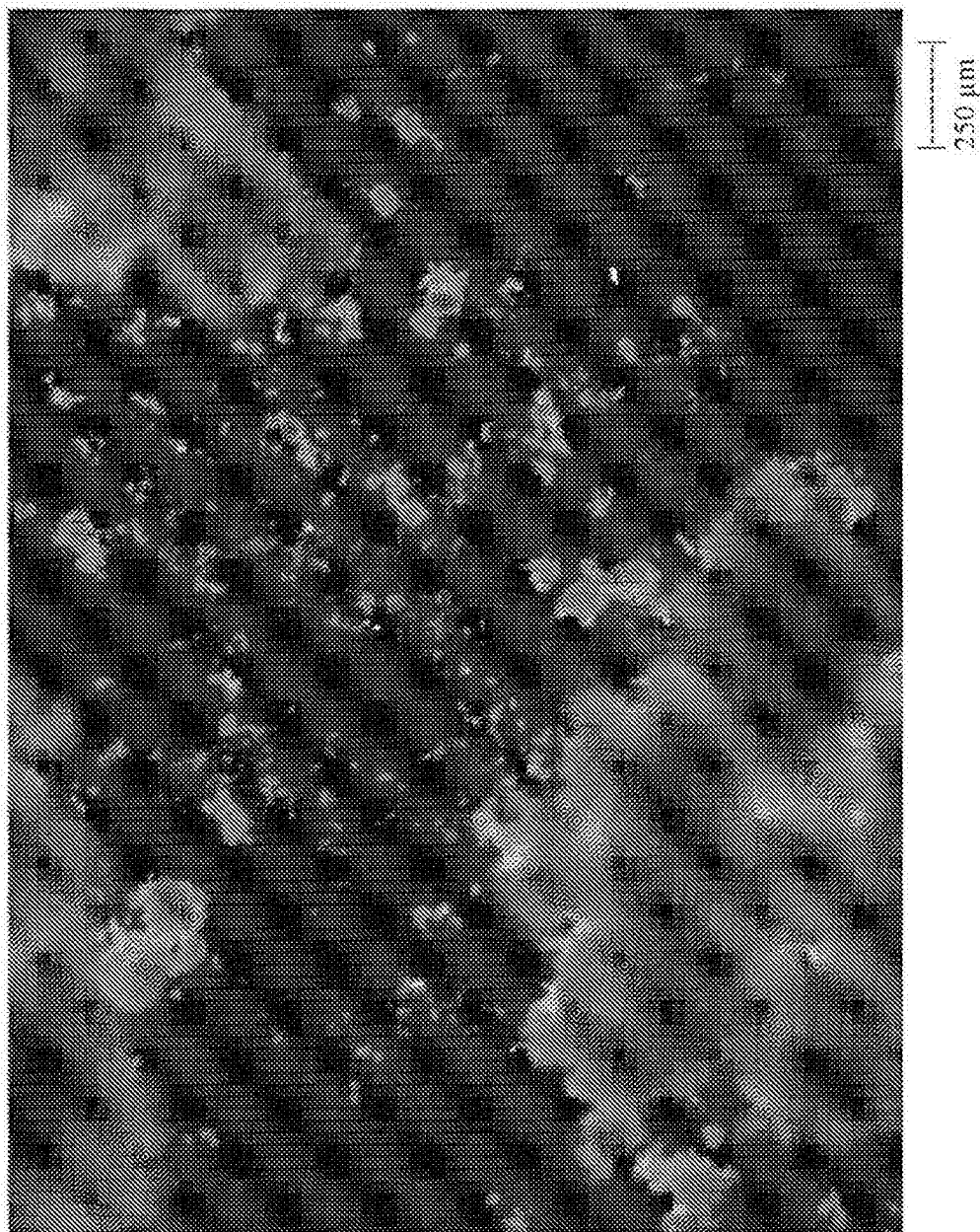


图39

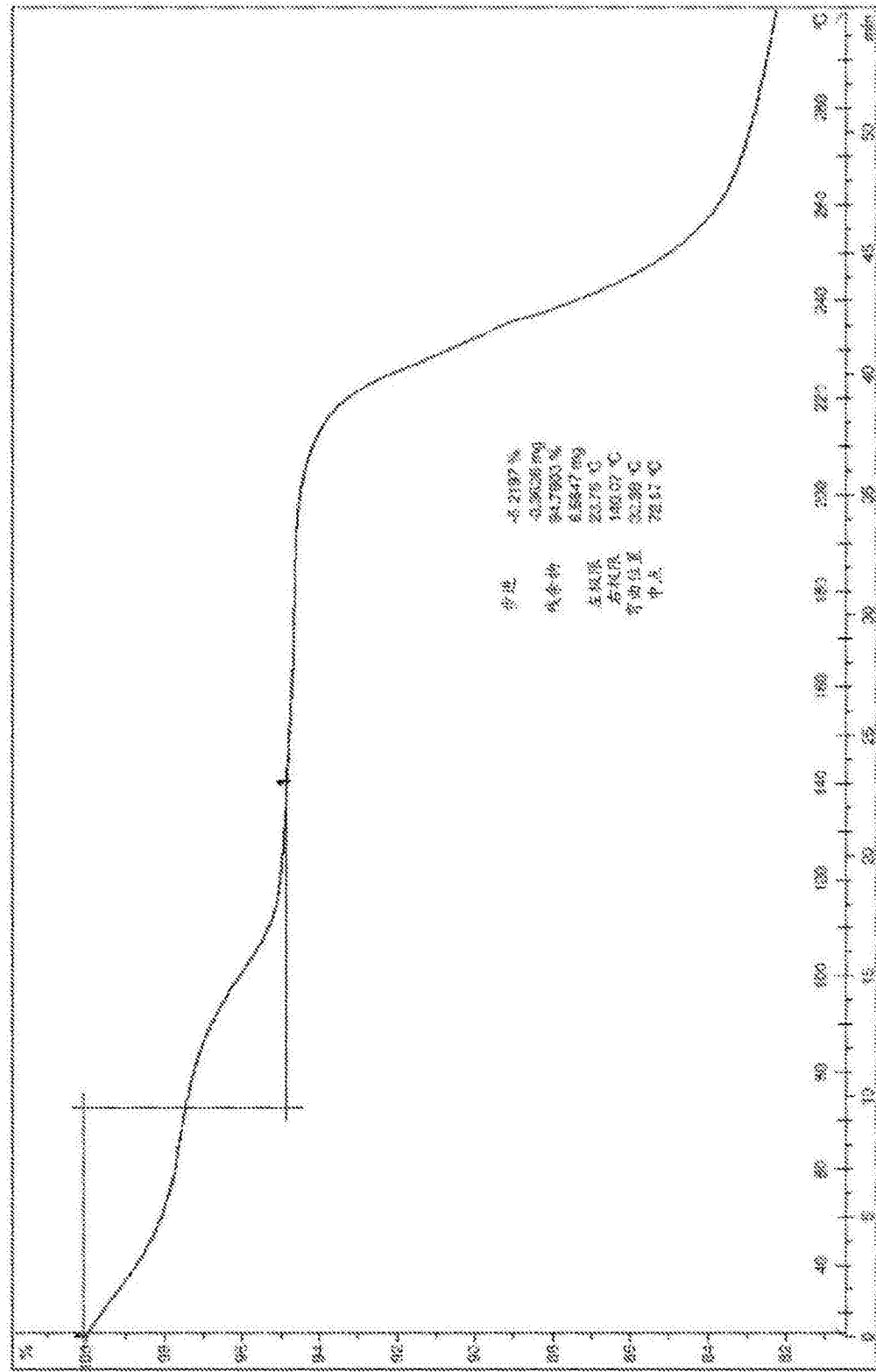


图40

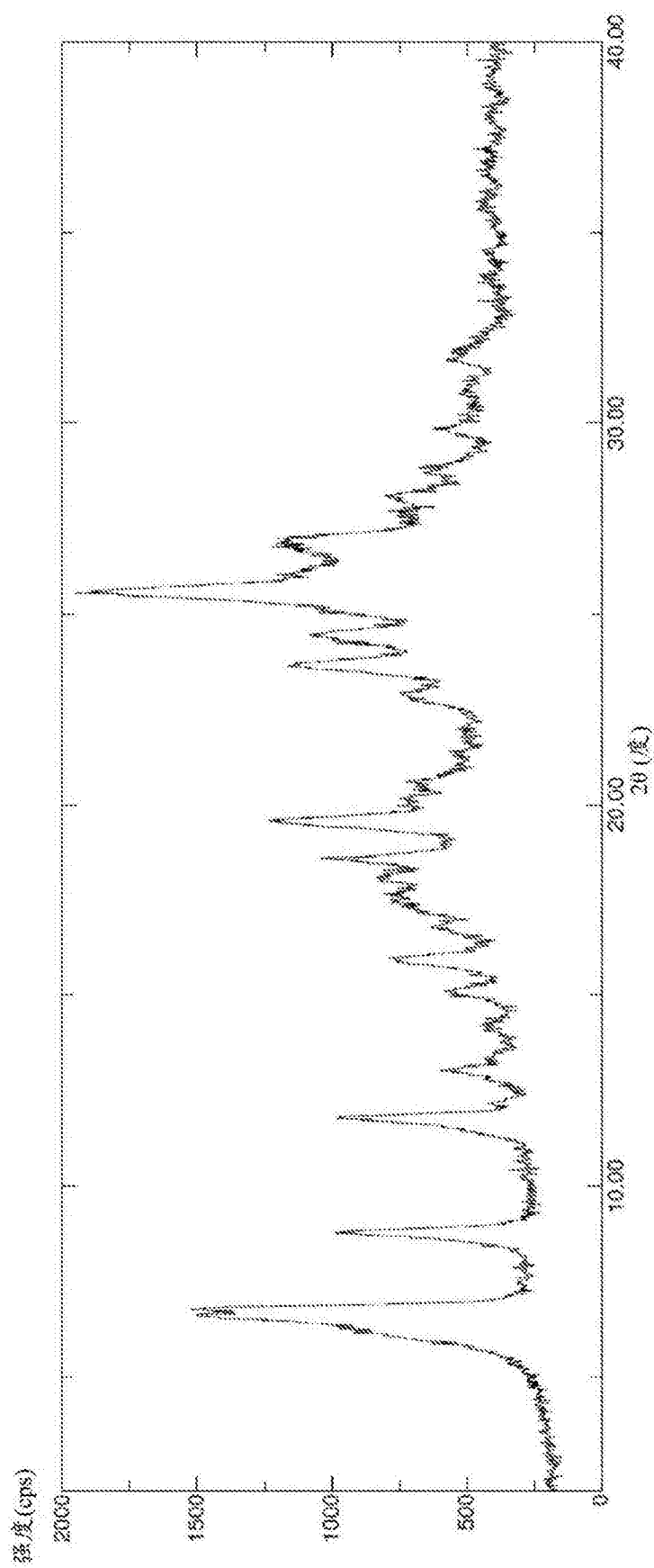


图41

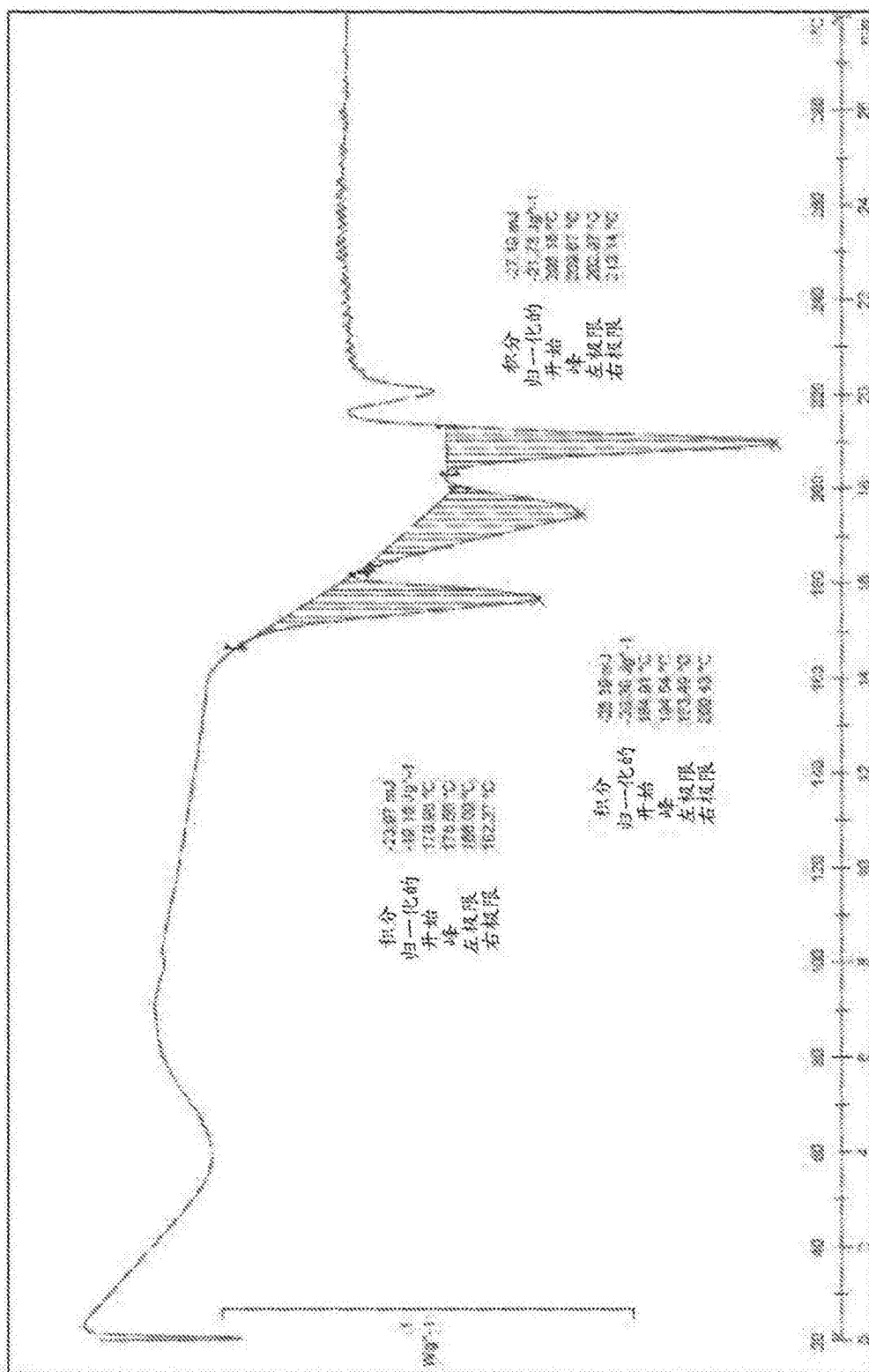


图42

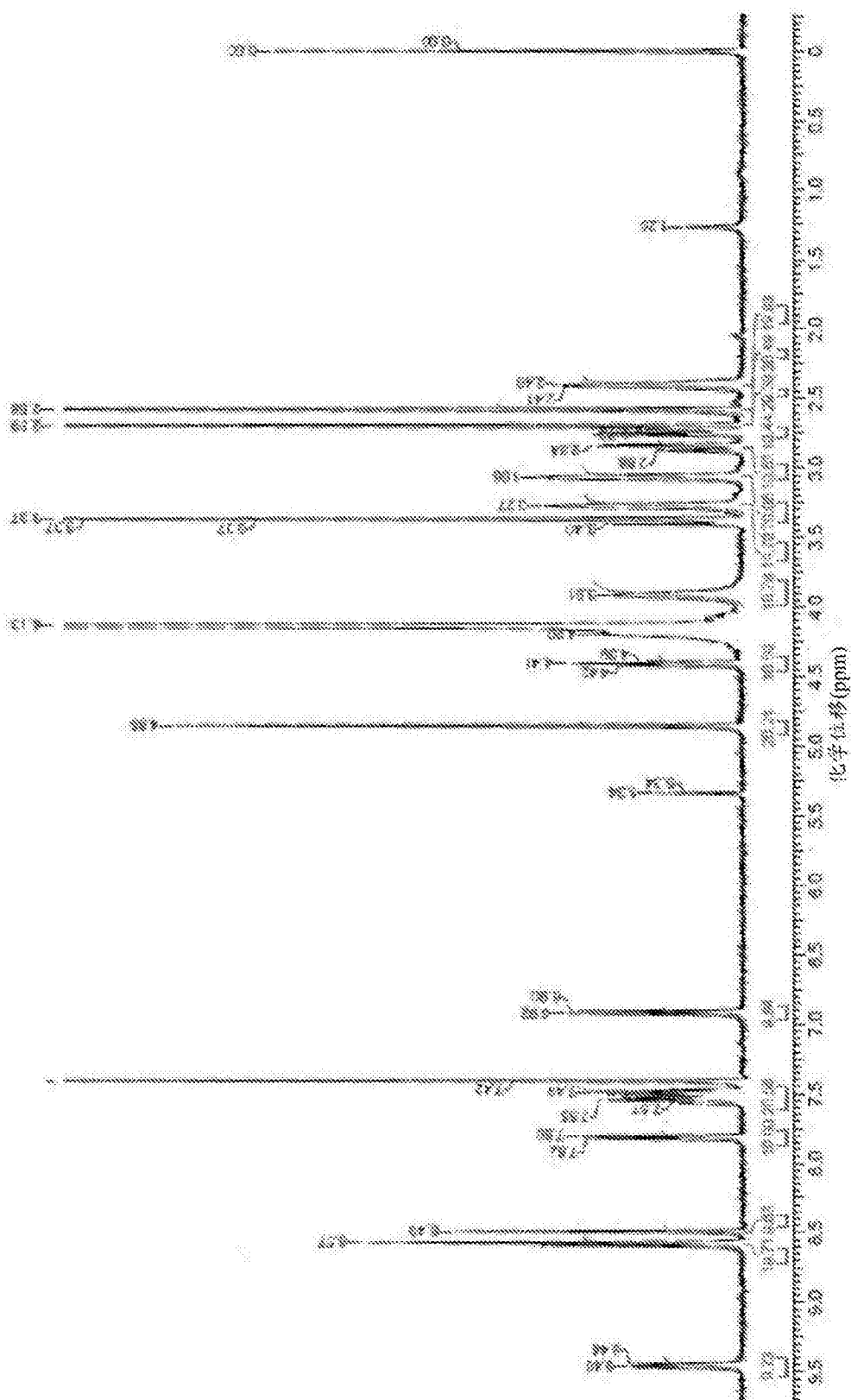


图43

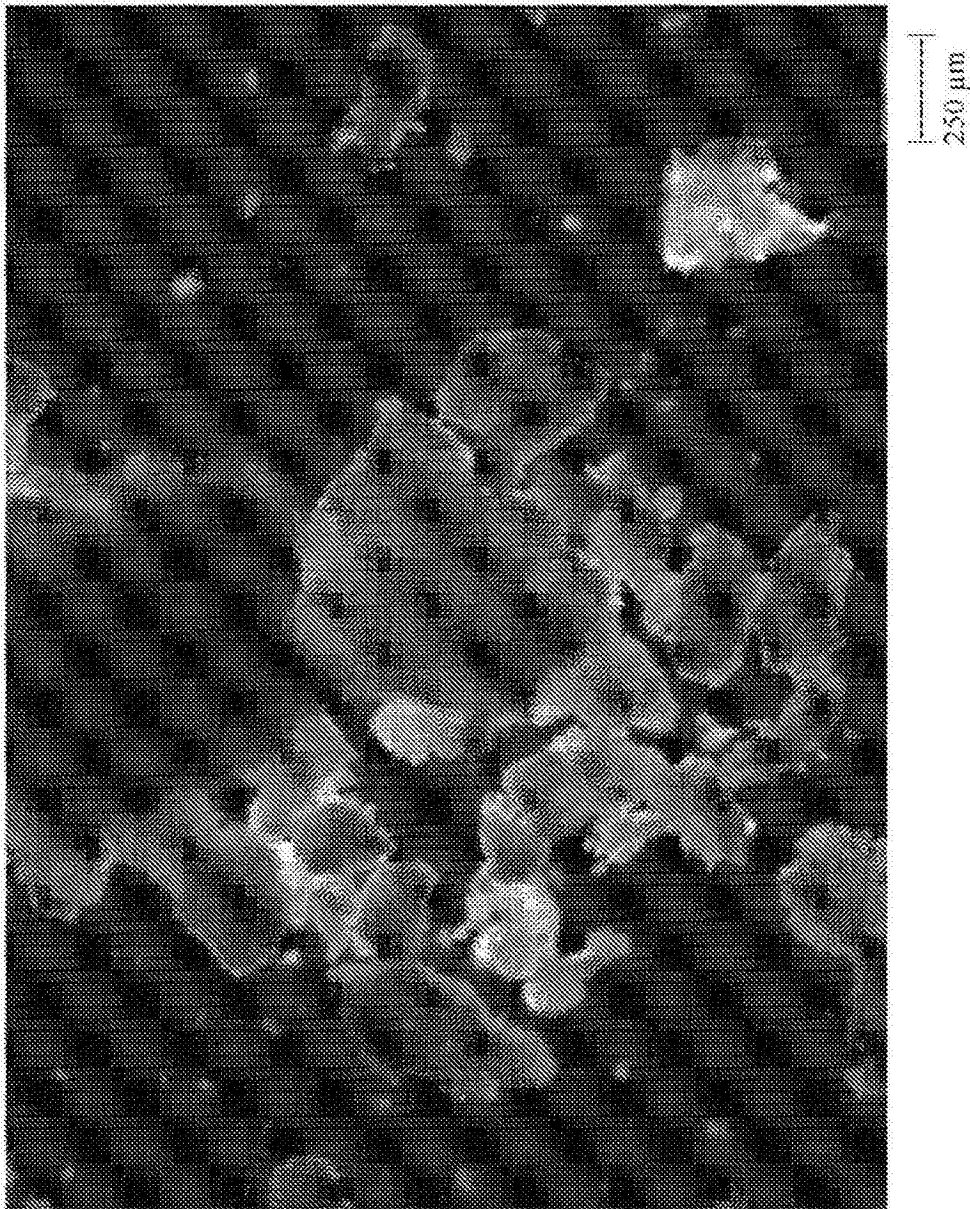


图44

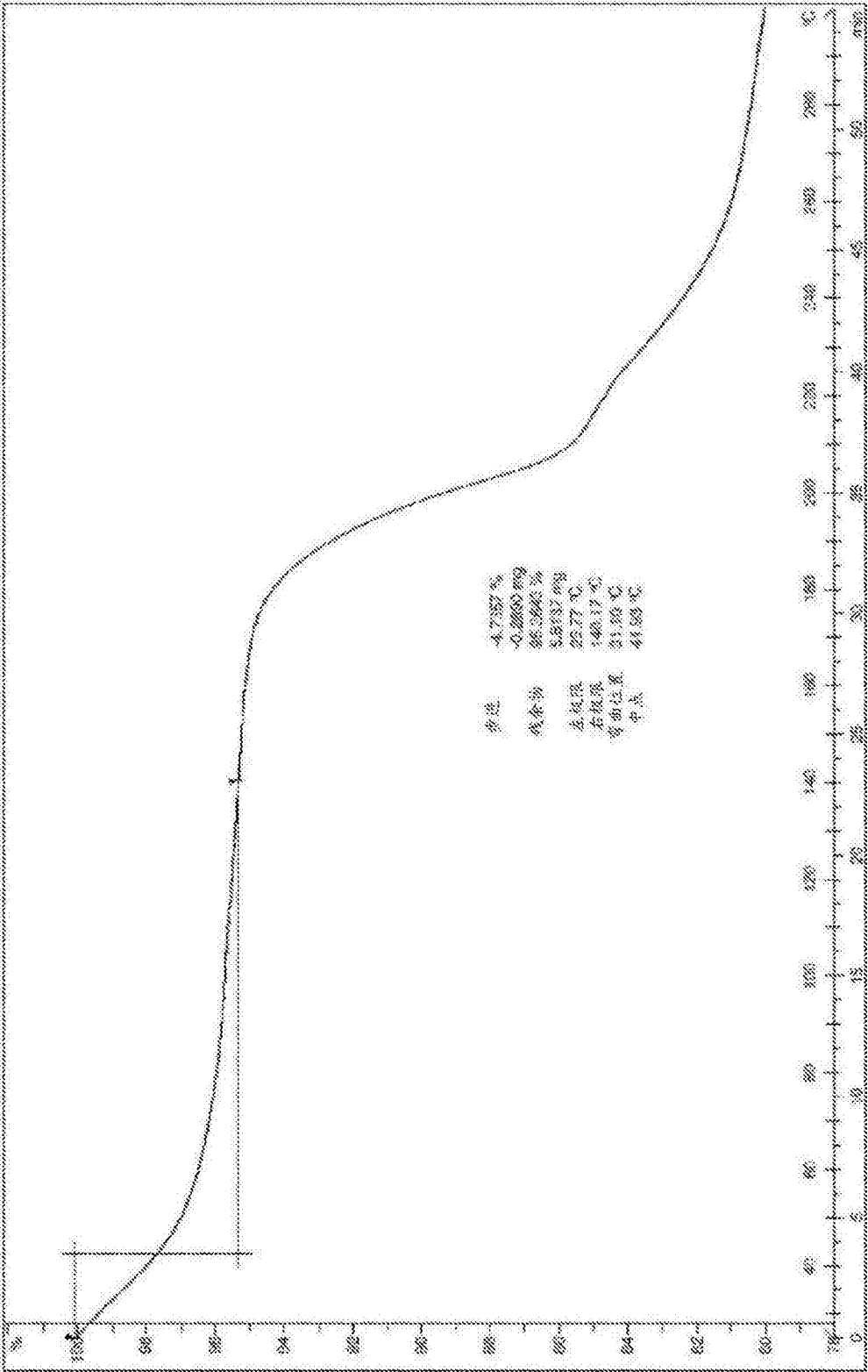


图45