



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117209444 A

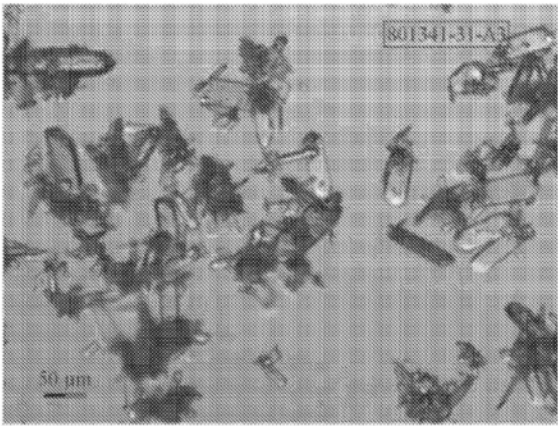
(43) 申请公布日 2023. 12. 12

(21) 申请号	202311171278.0	A61P 35/02 (2006.01)
(22) 申请日	2018.09.27	A61P 37/02 (2006.01)
(66) 本国优先权数据		A61P 37/06 (2006.01)
PCT/CN2017/104485	2017.09.29 CN	A61P 29/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61P 31/04 (2006.01)
201880063100.5	2018.09.27	A61P 31/10 (2006.01)
(71) 申请人	库里斯公司	A61P 31/12 (2006.01)
地址	美国马萨诸塞州	A61P 33/00 (2006.01)
(72) 发明人	余姝	A61K 31/4245 (2006.01)
(74) 专利代理机构	中国专利代理(香港)有限公司	
	司 72001	
专利代理师	王颖煜 彭昶	
(51) Int. Cl.		
	C07D 271/06 (2006.01)	
	A61P 35/00 (2006.01)	

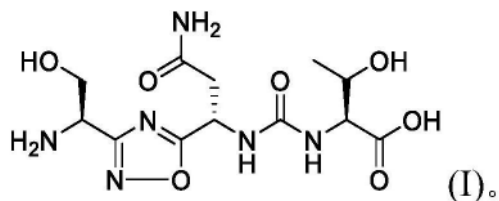
权利要求书1页 说明书27页 附图15页

(54) 发明名称
免疫调节剂的晶体形式

(57) 摘要
本发明涉及免疫调节剂的晶体形式,具体涉及3-取代的1,2,4-噁二唑化合物的包括无水结晶性形式在内的结晶性形式、其制备方法以及其相关的药物制品。本发明还涉及适合于药学用途、兽医学用途和农业相关用途的制品。



1. 一种具有式 (I) 结构的无水结晶性化合物,



2. 如权利要求1所述的无水结晶性化合物,其具有 2θ 值 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。

3. 如权利要求2所述的无水结晶性化合物,其具有 2θ 值 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。

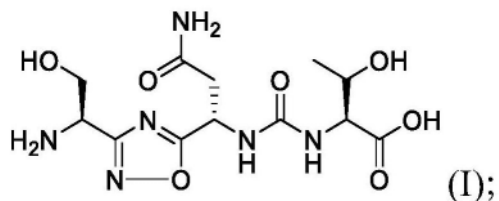
4. 如权利要求3所述的无水结晶性化合物,其具有 2θ 值 15.8 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。

5. 如权利要求6所述的无水结晶性化合物,其具有 2θ 值 15.8 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.4 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。

6. 如权利要求5所述的无水结晶性化合物,其具有基本上如图3所示的XRD图。

7. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至6中任一项所述的无水结晶性化合物和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

8. 一种制备具有式 (I) 结构的无水结晶性化合物的方法:



其包括:

- a) 提供包含式 (I) 化合物和溶剂的混合物;以及
- b) 使所述式 (I) 化合物从包含所述式 (I) 化合物的所述混合物中结晶。

9. 一种制备具有式 (I) 结构的无水结晶性化合物的方法,其包括:

- a) 提供包含式 (I) 化合物和溶剂的混合物;
- b) 向所述混合物中添加反溶剂;以及
- c) 使所述式 (I) 化合物从包含所述式 (I) 化合物的所述混合物中结晶。

10. 一种制备具有式 (I) 结构的无水结晶性化合物的方法,其包括:

- a) 提供包含式 (I) 化合物和溶剂的混合物;
- b) 向所述混合物中添加反溶剂;
- c) 向所述混合物中添加籽晶体;
- d) 向所述混合物中添加另外的反溶剂;以及
- e) 使所述式 (I) 化合物从包含所述式 (I) 化合物的所述混合物中结晶。

免疫调节剂的晶体形式

[0001] 本申请是申请日为2018年9月27日,申请号为201880063100.5,名称为“免疫调节剂的晶体形式”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2017年9月29日提交的国际申请号PCT/CN2017/104,485的权益。该申请的内容据此以引用方式整体并入。

[0004] 发明背景

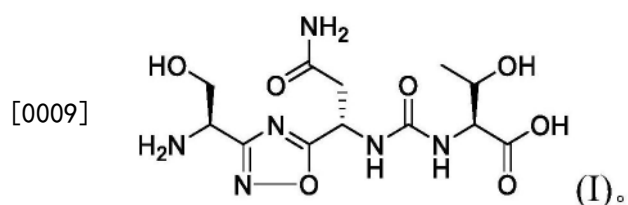
[0005] 哺乳动物的免疫系统在免疫应答期间和之后,通过各种机制调节淋巴细胞的激活和失活。在这些机制中,有根据需要在需要时特异性地调节免疫应答的机制。

[0006] 3-取代的1,2,4-噁二唑化合物起免疫调节剂的作用。因此,3-取代的1,2,4-噁二唑化合物可以用于治疗癌症、免疫病症、免疫缺陷病症、炎症病症、感染性疾病和移植排斥。

[0007] 鉴于与3-取代的1,2,4-噁二唑化合物相关的治疗益处,需要这些化合物的改良组合物。进一步地,需要用于制备和配制3-取代的1,2,4-噁二唑化合物的改良方法。

发明内容

[0008] 本发明的一个方面涉及具有式(I)结构的无水结晶性化合物,



[0010] 本发明的另一方面涉及制备式(I)的无水结晶性化合物的方法。

[0011] 在某些实施方案中,本发明提供了适合用于人类患者的药物制品,其包含式(I)的无水结晶性化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物制品可以用于治疗或预防本文所述的疾患或疾病。

附图说明

[0012] 图1示出了式(I)形式A的XRPD图。

[0013] 图2示出了来自不同结晶条件的无水式(I)形式A的XRPD图。

[0014] 图3A示出了使用偏光显微镜从湿饼观察到的晶体,该湿饼是采用5wt%籽晶体并历时8小时添加EtOH而形成的。

[0015] 图3B示出了使用偏光显微镜从干燥饼观察到的晶体,该干燥饼是采用5wt%籽晶体并历时8小时添加EtOH而形成的。

[0016] 图4A示出了使用偏光显微镜从湿饼观察到的晶体,该湿饼是采用5wt%籽晶体并历时4小时添加EtOH而形成的。

[0017] 图4B示出了使用偏光显微镜从干燥饼观察到的晶体,该干燥饼是采用5wt%籽晶体并历时4小时添加EtOH而形成的。

[0018] 图5A示出了使用偏光显微镜从湿饼观察到的晶体,该湿饼是采用1wt%籽晶体并

历时4小时添加EtOH而形成的。

[0019] 图5B示出了使用偏光显微镜从干燥饼观察到的晶体,该干燥饼是采用1wt %籽晶体并历时4小时添加EtOH而形成的。

[0020] 图6A示出了使用偏光显微镜从湿饼观察到的晶体,该湿饼是采用5wt %籽晶体并历时4小时添加EtOH/H₂O而形成的。

[0021] 图6B示出了使用偏光显微镜从干燥饼观察到的晶体,该干燥饼是采用5wt %籽晶体并历时4小时添加EtOH/H₂O而形成的。

[0022] 图7示出了无水形式A的热重分析和差示扫描量热法热分析图。

[0023] 图8示出了无水式 (I) 形式A在初始时;在25℃、60%相对湿度(RH)下,在40℃、75% RH下,以及在60℃下三个月后的XRPD图与固体形式的形式A参考样品的XRPD图的比较。

[0024] 图9示出了无水式 (I) 形式A在水中在20℃下、在水中在30℃下的XRPD图以及形式A在溶解度测试后的XRPD图的比较。

[0025] 图10示出了无水式 (I) 形式A的动态蒸汽吸附等温线。

[0026] 图11示出了动态蒸气吸附前后的无水式 (I) 形式A的XRPD图的比较。

[0027] 图12A示出了无水式 (I) 形式A单晶的不对称单元。

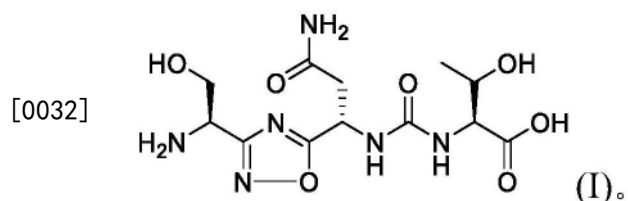
[0028] 图12B示出了所提出的用于形成无水式 (I) 形式A晶体中的两性离子的质子转移。

[0029] 图12C示出了单晶中无水式 (I) 形式A的分子式。

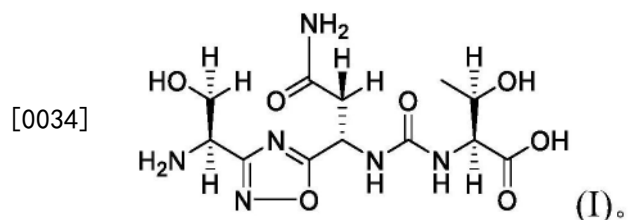
[0030] 图13示出了基于样品的无水式 (I) 形式A的XRPD图与由单晶结构计算的无水式 (I) 形式A的XRPD图的比较。

具体实施方式

[0031] 在某些实施方案中,本发明提供了具有式 (I) 结构的无水结晶性化合物,



[0033] 在一些实施方案中,本发明提供了具有显示出所有原子的式 (I) 结构的无水结晶性化合物,



[0035] 在某些实施方案中,式 (I) 的结晶性化合物未被溶剂化(例如,晶格不包含溶剂分子)。在某些实施方案中,式 (I) 的结晶性化合物是无水的或基本上无水的。

[0036] 本文所述的任何结晶性化合物均可用于制造用于治疗本文公开的任何疾病或疾患的药物。

[0037] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以组装成多于一种晶体形态。这些不同形

式在本文中被理解为“多晶形物”。

[0038] 在某些实施方案中,结晶性化合物的多晶形物是通过粉末X射线衍射(XRD)进行表征的。 θ 表示以度测量的衍射角。在某些实施例中,XRD中使用的衍射仪将衍射角测量为衍射角 θ 的两倍。因此,在某些实施例中,本文描述的衍射图是指相对于角度 2θ 测量的X射线强度。

[0039] 在某些实施方案中,式(I)的无水结晶性化合物具有 2θ 值 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。在进一步的实施方案中,无水结晶性化合物具有 2θ 值 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。在再进一步的实施方案中,无水结晶性化合物具有 2θ 值 15.8 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。在又再进一步的实施方案中,无水结晶性化合物具有 2θ 值 15.8 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 30.4 ± 0.2 、 30.6 ± 0.2 和 32.0 ± 0.2 。在一些实施方案中,无水结晶性化合物具有选自表1中所列以下峰 ± 0.2 的 2θ 值。

[0040] 表1.形式A的示例峰

正[°2θ]	高度[ct]	FWHM 左 [°2θ]	晶面间距 [Å]	相对强 度[%]
10.151280	108.265500	0.153504	8.71403	3.15
15.169030	233.352500	0.102336	5.84094	6.78
15.811010	766.866000	0.153504	5.60519	22.29
16.494550	716.396400	0.153504	5.37442	20.82
17.600160	210.694600	0.102336	5.03923	6.12
18.132870	339.663200	0.127920	4.89237	9.87
18.820550	3441.060000	0.153504	4.71513	100.00
20.494370	1153.954000	0.153504	4.33366	33.53
21.789780	459.031400	0.127920	4.07886	13.34
22.335970	447.623700	0.153504	3.98034	13.01
22.935230	293.402500	0.153504	3.87768	8.53
24.235630	427.814300	0.153504	3.67248	12.43
25.446040	679.351300	0.153504	3.50047	19.74
26.095330	820.166200	0.127920	3.41483	23.83
26.444450	1109.730000	0.153504	3.37053	32.25
27.454720	1759.547000	0.153504	3.24876	51.13
28.071180	323.452300	0.179088	3.17880	9.40
28.750540	189.132400	0.179088	3.10521	5.50
29.347520	184.759400	0.204672	3.04339	5.37
30.431090	460.327500	0.127920	2.93745	13.38
30.644910	576.765100	0.127920	2.91744	16.76
31.956340	1212.746000	0.179088	2.80065	35.24
33.361460	285.081400	0.102336	2.68583	8.28
33.604180	270.969400	0.179088	2.66699	7.87
34.606870	310.585900	0.153504	2.59198	9.03
35.841170	145.972200	0.358176	2.50550	4.24
36.746890	117.362000	0.255840	2.44579	3.41
37.315610	48.631210	0.204672	2.40982	1.41
38.218310	211.915300	0.255840	2.35495	6.16
38.584910	122.935200	0.153504	2.33341	3.57
39.160630	71.010390	0.153504	2.30043	2.06

[0043] 在某些实施方案中,式(I)的无水结晶性化合物具有基本上如图1所示、标记为形式A的XRD图。

[0044] 在一些实施方案中,式(I)的无水结晶性化合物显示出起始温度在选自约197℃至约210℃、约201℃至约206℃和约202℃至约205℃的范围内的差示扫描量热法(DSC)熔融/

分解。在某些实施方案中,式(I)的结晶性化合物未被溶剂化(例如,晶格不包含溶剂分子)。

[0045] 在某些实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含式(I)的无水结晶性化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物选自片剂、胶囊和混悬液。

[0046] 如本文所用,术语“基本上纯的”是指纯度大于90%的无水结晶性多晶形物,这意味着它含有少于10%的包括相应无定形化合物或结晶性盐的可替代多晶形物在内的任何其他化合物。优选地,无水结晶性多晶形物的纯度大于95%,或者甚至纯度大于98%。

[0047] 制备式(I)化合物的无水结晶性形式的方法

[0048] 在某些实施方案中,本发明涉及制备具有式(I)结构的无水结晶性化合物的方法,其包括:

[0049] a) 提供包含式(I)化合物和溶剂的混合物;以及

[0050] b) 使式(I)化合物从包含式(I)化合物的混合物中结晶。

[0051] 在某些实施方案中,包含式(I)化合物和溶剂的混合物是反应混合物。

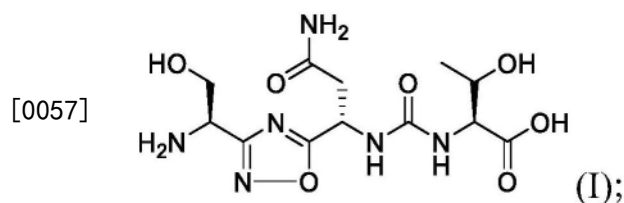
[0052] 在某些实施方案中,包含式(I)化合物的混合物是溶液。在某些实施方案中,该溶液包含溶解在溶剂中的式(I)化合物。在一些实施方案中,该溶液包含溶解在溶剂中的含有式(I)化合物的粗固体材料。在一些实施方案中,该溶液包含反应混合物。

[0053] 在某些实施方案中,该混合物是浆料或混悬液。在某些实施方案中,该浆料或混悬液包含含有式(I)化合物的粗固体材料。

[0054] 在本文公开的溶液、浆料和混悬液的某些实施方案中,就式(I)化合物而言,包含式(I)化合物的粗固体材料的纯度小于70%、纯度小于75%、纯度小于80%、纯度小于85%或纯度小于90%。在某些实施方案中,就式(I)化合物而言,包含式(I)化合物的粗固体材料的纯度小于90%。在某些实施方案中,该粗固体材料包含约70%至约90%的式(I)化合物。在一些实施方案中,就式(I)化合物而言,该粗固体材料的纯度为约70%至约90%。

[0055] 在某些实施方案中,在结晶后,式(I)化合物是基本上纯的。在一些实施方案中,式(I)化合物的无水结晶性形式的纯度大于90%。在一些实施方案中,式(I)化合物的无水结晶性形式的纯度选自大于90%、大于91%、大于92%、大于93%、大于94%、大于95%、大于96%、大于97%、大于98%和大于99%。在一些实施方案中,式(I)化合物的无水结晶性形式的纯度大于95%。在一些实施方案中,式(I)化合物的无水结晶性形式的纯度大于98%。在一些实施方案中,式(I)化合物的无水结晶性形式的纯度选自约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%和约99%。

[0056] 在某些实施方案中,通过本发明的方法制备的结晶性化合物是无水的。在某些实施方案中,本文提供了制备具有式(I)结构的无水结晶性化合物的方法:



[0058] 其包括:

[0059] a) 提供包含式(I)化合物和溶剂的混合物;以及

[0060] b) 使式(I)化合物从包含式(I)化合物的混合物中结晶。

[0061] 在一些实施方案中,溶剂蒸气缓慢地扩散到固体样品中。

[0062] 在某些实施方案中,包含式(I)化合物的混合物是溶液,并且使该化合物从该混合物中结晶的步骤包括使溶液达到过饱和,以使式(I)化合物从溶液中沉淀出来。

[0063] 在某些实施方案中,使包含式(I)化合物的混合物达到过饱和包括缓慢添加反溶剂,例如庚烷、己烷、乙醇或另外的可与水溶液混溶的极性或非极性液体;使溶液冷却(在溶液中种入籽晶或不种入籽晶);减小溶液体积;或这些操作的任何组合。在某些实施方案中,该反溶剂是乙醇。在某些实施方案中,使包含式(I)化合物的混合物达到过饱和包括添加反溶剂、将溶液冷却至环境温度或更低的温度,以及降低溶液的体积(例如通过从溶液中蒸发掉溶剂来降低)。在某些实施方案中,使溶液冷却可以是被动的(例如,使溶液在环境温度下静置)或主动的(例如,在冰浴或冷冻器中冷却该溶液)。

[0064] 在某些实施方案中,使包含式(I)化合物的混合物达到过饱和包括添加反溶剂、将溶液温度维持在环境温度或更高温度,以及降低溶液的体积(例如通过从溶液中蒸发掉溶剂来降低)。在一些实施方案中,使溶液达到过饱和的步骤包括将溶液温度维持在环境温度或更高温度。在一些实施方案中,使溶液达到过饱和的步骤包括将溶液温度维持在高于约20℃的温度。在一些实施方案中,使溶液达到过饱和的步骤包括将溶液温度维持在约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃或约70℃。

[0065] 在某些实施方案中,该制备方法进一步包括,例如通过过滤晶体、通过从晶体上倾析出流体,或通过任何其他合适的分离技术来分离出晶体。在进一步的实施方案中,该制备方法进一步包括洗涤晶体。

[0066] 在某些实施方案中,该制备方法进一步包括诱导结晶。该方法还可以包括例如在减压下干燥晶体。在某些实施方案中,诱导沉淀或结晶包括二次成核,其中成核在存在籽晶体或与环境(结晶器壁、搅拌叶轮、超声处理等)相互作用的情况下发生。

[0067] 在其他实施方案中,该溶剂是乙腈、乙醚、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、庚烷类、己烷类、乙酸异丙酯、甲醇、甲乙酮、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃、甲苯、2-丙醇(异丙醇)、1-丁醇、水或其任何组合。在一些实施方案中,该溶剂是二氯甲烷。在一些实施方案中,该溶剂是四氢呋喃。

[0068] 在一些实施方案中,该反溶剂选自四氢呋喃、甲醇、异丙醇、乙醚、乙醇、1,4-二噁烷、乙腈和丙酮。在一些实施方案中,向包含式(I)化合物的水溶液中缓慢添加反溶剂。

[0069] 在一些实施方案中,该反溶剂选自四氢呋喃、甲醇、异丙醇、1,4-二噁烷、乙腈和丙酮。在一些实施方案中,反溶剂缓慢地扩散到包含式(I)化合物的水溶液中。

[0070] 在一些实施方案中,在分离固体之前,将包含式(I)化合物的浆料和溶剂混合。在一些实施方案中,固体的分离是通过过滤或离心分离进行的。

[0071] 在一些实施方案中,将浆料维持在环境温度或更高温度下。在一些实施方案中,将浆料维持在高于约20℃的温度下。在一些实施方案中,将浆料维持在约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃或约70℃的温度下。

[0072] 在某些实施方案中,该溶剂是包含水的混合物。在一些优选的实施方案中,该溶剂是包含水和乙醇、异丙醇、甲醇或四氢呋喃的混合物。在某些优选的实施方案中,例如为获得形式A,该溶剂是包含水和异丙醇或水和乙醇的混合物。

[0073] 在一些实施方案中,该溶剂是包含处于选自的19:2、5:1、2:1、1:1和1:9的体积比的EtOH:H₂O的混合物。在一些实施方案中,该溶剂是包含乙醇和水的混合物,向其中添加另外的乙醇或乙醇和水的混合物。在一些实施方案中,该混合物包含式(I)化合物和2:1EtOH:H₂O(v/v)的溶剂,然后添加19:2EtOH:H₂O的混合物进行结晶。

[0074] 在某些实施方案中,本文提供了制备具有式(I)结构的无水结晶性化合物的方法,其包括:

[0075] a) 提供包含式(I)化合物和溶剂的混合物;

[0076] b) 向所述混合物中添加反溶剂;以及

[0077] c) 使式(I)化合物从包含式(I)化合物的混合物中结晶。

[0078] 在本文公开的方法的一些实施方案中,该方法进一步包括添加籽晶体。

[0079] 在一些实施方案中,通过种入籽晶或加载籽晶,即将籽晶体添加到混合物中来促进结晶。在一些实施方案中,籽晶体是以占总混合物的选自约1wt%、约2wt%、约3wt%、约4wt%、约5wt%、约6wt%、约7wt%、约8wt%、约9wt%和约10wt%的重量百分比添加的。在一些实施方案中,籽晶体是以占总混合物的选自约1wt%、约2wt%、约3wt%、约4wt%、约5wt%和约6wt%的重量百分比添加的。在一些实施方案中,籽晶体是以占总混合物的选自约3wt%、约4wt%和约5wt%的重量百分比添加的。

[0080] 在一些实施方案中,籽晶体是式(I)形式A籽晶体。

[0081] 在本文公开的方法的一些实施方案中,该方法进一步包括添加另外的反溶剂。

[0082] 在某些实施方案中,本文提供了制备具有式(I)结构的无水结晶性化合物的方法,其包括:

[0083] a) 提供包含式(I)化合物和溶剂的混合物;

[0084] b) 向所述混合物中添加反溶剂;

[0085] c) 向混合物中添加籽晶体;

[0086] d) 向混合物中添加另外的反溶剂;以及

[0087] e) 使式(I)化合物从包含式(I)化合物的混合物中结晶。

[0088] 在某些实施方案中,洗涤晶体包括用选自反溶剂乙腈、乙醇、庚烷类、己烷类、甲醇、四氢呋喃、甲苯、水或其组合的液体洗涤。如本文所用,“反溶剂”意指该化合物晶体在其中不溶、微溶或部分溶解的溶剂。在实践中,向溶解有盐晶体的溶液中添加反溶剂会降低盐晶体在溶液中的溶解度,从而刺激盐的沉淀。在某些实施方案中,用反溶剂和有机溶剂的组合洗涤晶体。在某些实施方案中,该反溶剂是水,而在其他实施方案中,它是烷烃溶剂,例如己烷或戊烷,或芳烃溶剂,例如苯、甲苯或二甲苯。在某些实施方案中,该反溶剂是甲醇。

[0089] 在某些实施方案中,洗涤晶体包括用上面描述的溶剂或一种或多种溶剂的混合物洗涤式(I)的无水结晶性化合物。在某些实施方案中,在洗涤之前将溶剂或溶剂混合物冷却。

[0090] 在某些实施方案中,使用制备式(I)化合物的无水结晶性形式的方法从式(I)化合物中除去一种或多种杂质。在某些实施方案中,将本文所述的结晶方法例如作为化合物制造中的最终纯化步骤来纯化式(I)化合物。

[0091] 在某些实施方案中,式(I)化合物通过结晶进行纯化的。在一些实施方案中,式(I)化合物的纯化不使用包括制备性HPLC在内的高效液相色谱法(HPLC)。在一些实施方案中,

通过结晶进行的式(I)化合物纯化是可放大的。通过结晶纯化的优点包括但不限于可溶性杂质的去除、纯化工艺的便捷性、大规模合成的适用性、可接受的收率和高产物纯度。

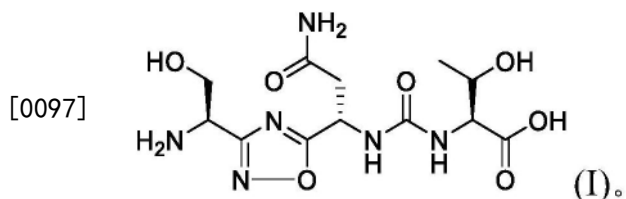
[0092] 在一些实施方案中,无水结晶性式(I)形式A在整个制造工艺中是稳定的。在一些实施方案中,无水结晶性式(I)形式A的水分含量和物理性质不随湿度变化。在一些实施方案中,无水结晶性式(I)形式A是无吸湿性的。例如,无水结晶性式(I)形式A的晶体在暴露于40℃、75%湿度的环境中一个月时可保持它们的晶体结构,重量变化不超过0.5%。

[0093] 在一些实施方案中,无水结晶性式(I)形式A是具有更高稳定性的形式。在一些实施方案中,无水结晶性式(I)形式A是在水中或在乙醇和水的混合物中形成的。在一些实施方案中,该温度高于约10℃、高于约15℃、高于约20℃、高于约25℃、高于约30℃、高于约35℃、高于约40℃、高于约45℃、高于约50℃、高于约55℃、高于约60℃、高于约65℃或高于约70℃。在一些实施方案中,该温度为约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃或约70℃。在一些实施方案中,该温度为约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃。在一些实施方案中,该温度为约20℃。

[0094] 在一些实施方案中,向无水结晶性式(I)形式A的转化在约4小时内、约8小时内、约12小时内、约16小时内、约20小时内、约1天内、约2天内、约3天内、约4天内、约5天内、约6天内、约7天内完成。在一些实施方案中,向无水结晶性式(I)形式A的转化在约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、约24小时内、约25小时内或约26小时内完成。例如,在20℃下,向无水结晶性式(I)形式A的转化在约一天内完成。

[0095] 式(I)化合物的无水晶体形式的用途

[0096] 式(I)化合物是具有以下结构的3-取代的1,2,4-噁二唑化合物,



[0098] T和B细胞亚群中的功能性“耗竭”(免疫功能障碍)是慢性病毒性感染如乙型肝炎和丙型肝炎以及HIV病毒的充分描述的特征。最初描述了被淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒克隆13慢性感染的小鼠中的CD8⁺ T细胞的T细胞耗竭。在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒小鼠模型中,通过T细胞抗原受体的反复抗原刺激驱动T细胞抑制性受体(包括程序性细胞死亡1(PD-1)和淋巴细胞激活基因3(LAG-3))在病毒特异性CD8⁺ T细胞上的持续表达(J. Illingworth等,J. Immunol. 2013, 190(3):1038-1047)。

[0099] 因此,通过免疫应答调节的疾病(包括但不限于癌症、免疫病症、免疫缺陷病症、炎症病症、感染性疾病和移植排斥)可以通过施用免疫调节剂,例如本文公开的式(I)化合物和组合物来进行治疗。3-取代的1,2,4-噁二唑化合物起免疫调节剂的作用。

[0100] 在某些实施方案中,式(I)化合物调节细胞中的免疫应答。

[0101] 在其他实施方案中,本发明提供了调节细胞中免疫应答的方法,其包括使细胞与

包含根据以上实施方案中任一项所述的式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物接触。在一些实施方案中,本公开提供了调节细胞中免疫应答的方法,其包括使细胞与包含根据以上实施方案中任一项所述的式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物接触。

[0102] 在某些实施方案中,本公开提供了式(I)化合物的无水结晶性形式用于制备例如用于治疗癌症、免疫病症、免疫缺陷病症、炎性病症、感染性疾病和移植排斥的药物的用途。

[0103] 根据任一个前述实施方案,在某些实施方案中,使细胞接触发生在有此需要的受试者中,从而治疗选自癌症、免疫病症、免疫缺陷病症、炎性病症、感染性疾病和移植排斥的疾病或病症

[0104] 在某些实施方案中,本公开提供了用于治疗癌症的方法,其中该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物。

[0105] 在某些实施方案中,本公开提供了抑制肿瘤细胞生长和/或转移的方法,该方法通过向有需要的受试者施用治疗有效量的包含式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物来实现。

[0106] 代表性的肿瘤细胞包括癌症的细胞,所述癌症例如但不限于母细胞瘤(例如,胶质母细胞瘤)、乳腺癌(例如,乳腺癌、原发性导管癌、三阴乳腺癌、雌激素受体阳性(ER+)、孕激素受体阳性(PR+)和/或人类表皮生长因子受体2阳性(HER2+))、上皮癌症(例如癌)、结肠癌症、肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌和肺鳞状细胞癌)、黑色素瘤(例如,皮肤黑色素瘤、眼部黑色素瘤、皮肤或眼内恶性黑色素瘤和淋巴结相关性黑色素瘤)、前列腺癌症(例如,前列腺腺癌)、肾癌症(例如,肾细胞癌(RCC)和肾脏癌症)、骨癌症(例如,成骨肉瘤)、胰腺癌症(例如,胰腺腺癌)、皮肤癌症、头或颈癌症(例如头颈部鳞状细胞癌)、子宫癌症、卵巢癌症(例如卵巢癌)、结直肠癌(例如高微卫星不稳定性结直肠癌和结直肠腺癌)、直肠癌、肛门区域癌症、腹膜癌症、胃癌(例如,胃癌和胃肠癌症)、睾丸癌症、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌症(例如,宫颈癌)、阴道癌症(例如,阴道癌)、外阴癌症(例如,外阴癌)、食道癌症、小肠癌症、内分泌系统癌症、甲状腺癌症(例如,甲状腺的癌症)、甲状旁腺癌症、肾上腺癌症、肉瘤(例如,软组织肉瘤和卡波西肉瘤)、尿道癌症、阴茎癌症、慢性或急性白血病(例如,急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴母细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病和慢性髓母细胞白血病)、儿童实体瘤、霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,富淋巴细胞(LRCHL)、结节硬化型(NSHL)、混合细胞型(MCHL)和淋巴细胞枯竭型(LDHL))、B细胞淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,低度/滤泡性非霍奇金淋巴瘤、小淋巴细胞(SL)NHL、中度/滤泡性NHL、中度弥漫性NHL、高度免疫母细胞性NHL、高度淋巴母细胞性NHL、高度小无裂解细胞NHL、大块性疾病NHL、伯基特氏淋巴瘤、套细胞淋巴瘤)、艾滋病相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(例如蕈样真菌病)和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、移植后淋巴增生性疾病(PTLD)、淋巴细胞性淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤和T细胞淋巴瘤)、间皮瘤、胸腺癌、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、膀胱癌症(例如,膀胱癌)、输尿管癌症、肾盂癌、肝癌(例如,肝细胞癌、肝癌、肝细胞瘤)、胰腺癌症、移植后淋巴增生性疾病(PTLD)、中枢神经系统(CNS)肿瘤、肿瘤血管生成、脊轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、表皮样癌症、唾液腺癌、鳞状细胞癌、与斑痣性错构瘤病相关的异常血管增生、水肿(例如与脑瘤相关的水肿)、梅格思综合征、默克尔细胞癌、环境诱发的癌症(包括石棉引起的癌症)以及所述癌症的组合。

[0107] 在其他实施方案中,例如,肿瘤细胞可以包括选自以下的癌症的细胞:前列腺癌、黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、间皮瘤、甲状腺癌、胸腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、慢性或急性白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、默克尔细胞癌、上皮癌、结肠直肠癌、阴道癌、宫颈癌、卵巢癌和头颈癌。

[0108] 在其他实施方案中,例如,肿瘤细胞可以包括选自以下的癌症的细胞:黑色素瘤、三阴乳腺癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、间皮瘤、霍奇金淋巴瘤、宫颈癌、卵巢癌和头颈部鳞状细胞癌。

[0109] 在一些实施方案中,肿瘤细胞是选自以下的癌症的细胞:小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、原发性导管癌、卵巢癌、霍奇金淋巴瘤、胃癌、急性髓系白血病和胰腺癌。

[0110] 在其他实施方案中,肿瘤细胞是选自以下的癌症的细胞:子宫内膜癌,卵巢癌,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,以及包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病在内的慢性或急性白血病,淋巴细胞型淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0111] 在一些实施方案中,肿瘤细胞是选自以下的癌症的细胞:前列腺腺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、胰腺腺癌、乳腺癌和结直肠癌。在某些实施方案中,肿瘤细胞来自乳腺癌。在一些实施方案中,肿瘤细胞来自选自三阴乳腺癌、雌激素受体阳性(ER+)、孕激素受体阳性(PR+)和/或人表皮生长因子受体2(HER2+)的乳腺癌。在其他实施方案中,肿瘤细胞来自PAM50+乳腺癌测定板(Parker, J.S.等人, J.Clin.Oncol., 2009, 27(8):1160-1167),选自管腔A型乳腺癌、管腔B型乳腺癌、富含HER2的乳腺癌、基底样乳腺癌和正常样乳腺癌的乳腺癌。

[0112] 在一些实施方案中,肿瘤细胞是选自以下的癌症的细胞:三阴乳腺癌、高微卫星不稳定性结肠直肠癌、胃癌、间皮瘤、胰腺癌和宫颈癌。

[0113] 在一些实施方案中,肿瘤细胞未接受过免疫肿瘤学疗法,并且/或者受试者未接受过免疫肿瘤学疗法。免疫肿瘤学利用受试者的免疫系统帮助对抗癌症。例如,免疫肿瘤学疗法包括但不限于阿替利珠单抗(靶向PD-L1的人单克隆抗体)、阿维鲁单抗(avelumab)(靶向PD-L1的人单克隆抗体)、维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)(靶向CD30的抗体-药物缀合物)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(靶向PD-L1的人单克隆抗体)、伊匹单抗(ipilimumab)(靶向CTLA-4的人单克隆抗体)、纳武利尤单抗(靶向PD-L1的人单克隆抗体)、帕博利珠单抗(也称为兰布利单抗(lambrolizumab),靶向PD-L1的人单克隆抗体)、曲美木单抗(靶向CTLA-4的人单克隆抗体)、CT-011(靶向PD-1的抗体)、MDX-1106(靶向PD-1的抗体)、MK-3475(靶向PD-1的抗体)、YW243.55.S70(靶向PD-L1的抗体)、MPDL3280A(靶向PD-L1的抗体)、MDX-1105(靶向PD-L1的抗体)和MEDI4736(靶向PD-L1的抗体)。在一些实施方案中,免疫肿瘤学疗法选自抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIGIT抗体(例如,WO 2015/009856中公开的抗体)。

[0114] 在其他实施方案中,肿瘤细胞对免疫检查点疗法有响应,并且/或者受试者对免疫检查点疗法有响应。在一些实施方案中,所述癌症已表现出对抗PD1疗法的响应。例如,所述癌症可以包括非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、膀胱癌、霍奇金淋巴瘤和头颈部鳞状细胞癌。

[0115] 本公开的其他实施方案提供了治疗感染的方法。

[0116] 本公开的另一一些其他实施方案提供了治疗感染的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物。

[0117] 在某些实施方案中,本公开提供了式(I)化合物的无水结晶性形式用于制备用于治疗感染性疾病的药物的用途,以及施用治疗有效量的包含式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物治疗感染性疾病的方法。

[0118] 在一些实施方案中,感染性疾病是细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染,并且公开了施用治疗有效量的包含式(I)化合物的无水结晶性形式的组合物治疗细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染的方法。

[0119] 在一些实施方案中,例如,细菌感染可能由至少一种选自以下的细菌引起:炭疽、杆菌、博德特菌、疏螺旋体、肉毒杆菌、布鲁氏菌、伯克霍尔德菌、弯曲杆菌、衣原体、霍乱、梭菌、淋球菌、棒状杆菌、白喉、肠杆菌、肠球菌、欧文氏菌、埃希菌、弗朗西斯菌、嗜血杆菌、螺旋杆菌、克雷伯菌、军团菌、钩端螺旋体、钩端螺旋体病、李斯特菌、莱姆病、脑膜炎球菌、分枝杆菌、支原体、奈瑟氏菌、巴氏杆菌、暗杆菌、鼠疫、肺炎球菌、变形杆菌、假单胞菌、立克次体、沙门氏菌、沙雷氏菌、志贺氏菌、葡萄球菌、链球菌、破伤风、密螺旋体、弧菌、耶尔森氏菌和黄单胞菌。

[0120] 在其他实施方案中,例如,病毒感染可能由至少一种选自以下的病毒引起:腺病毒科、乳头状瘤病毒科、多瘤病毒科、疱疹病毒科、痘病毒科、嗜肝病毒科、细小病毒科、星状病毒科、嵌杯病毒科、细小RNA病毒科、冠状病毒科、黄病毒科、逆转录病毒科、披膜病毒科、沙粒病毒科、布尼亚病毒科、纤丝病毒科、正黏病毒科、副黏液病毒科、弹状病毒科和呼肠孤病毒科。在某些实施方案中,病毒可能是虫媒病毒脑炎病毒、腺病毒、单纯疱疹1型、单纯疱疹2型、带状疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒8型、乳头瘤病毒、BK病毒、冠状病毒、艾可病毒、JC病毒、天花、乙型肝炎、博卡病毒、细小病毒B19、星状病毒、诺沃克病毒、柯萨奇病毒、甲型肝炎、脊髓灰质炎病毒、鼻病毒、严重急性呼吸综合症病毒、丙型肝炎、黄热病、登革热病毒、西尼罗河病毒、风疹、戊型肝炎、人类免疫缺陷病毒(HIV)、人类嗜T淋巴细胞病毒(HTLV)、流感、瓜纳瑞托(guanarito)病毒、胡宁(Junin)病毒、拉沙热病毒、马丘波病毒、萨比亚(Sabia)病毒、克里米亚-刚果出血热病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、麻疹病毒、软疣病毒、腮腺炎病毒、副流感、呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒、亨德拉(Hendra)病毒、尼帕(Nipah)病毒、狂犬病、丁型肝炎、轮状病毒、环状病毒、科婢病毒(coltivirus)、痘苗病毒和版纳病毒(Banna virus)。

[0121] 在其他实施方案中,例如,真菌感染可能选自鹅口疮、曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉等)、皮炎芽生菌、念珠菌(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、粗球孢子菌、隐球菌(新型细球菌等)、组织胞浆菌、毛霉菌目(毛霉菌、犁头霉菌、根霉菌)、巴西副球孢子菌、孢子丝菌病、申克孢子丝菌、接合菌病、着色芽生菌病、洛博芽生菌病、足分支菌病、甲真菌病、毛孢子菌病(piedra)、花斑糠疹、须癣、头癣、体癣、股癣、黄癣、黑癣、足癣、耳真菌病、暗色丝胞霉病和鼻孢子菌病。

[0122] 在一些实施方案中,例如,寄生虫感染可能由至少一种选自以下的寄生虫引起:棘阿米巴(Acanthamoeba)、果氏巴贝虫(Babesia microti)、结肠肠袋虫(Balantidium coli)、溶组织内阿米巴虫(Entamoeba histolytica)、兰伯贾第虫(Giardia lamblia)、鼠

隐孢子虫 (*Cryptosporidium muris*)、冈比亚锥虫 (*Trypanosomatida gambiense*)、罗德西亚锥虫 (*Trypanosomatida rhodesiense*)、布鲁斯锥虫 (*Trypanosoma brucei*)、克鲁斯锥虫 (*Trypanosoma cruzi*)、墨西哥利什曼原虫 (*Leishmania mexicana*)、巴西利什曼原虫 (*Leishmania braziliensis*)、热带利什曼原虫 (*Leishmania tropica*)、杜氏利士曼原虫 (*Leishmania donovani*)、刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)、间日疟原虫 (*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫 (*Plasmodium ovale*)、三日疟原虫 (*Plasmodium malariae*)、恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、卡氏肺囊虫 (*Pneumocystis carinii*)、阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)、火鸡组织滴虫 (*Histomonas meleagridis*)、尾感器纲 (*Secementea*)、毛首鞭形线虫 (*Trichuris trichiura*)、人蛔虫 (*Ascaris lumbricoides*)、蠕形住肠蛭虫 (*Enterobius vermicularis*)、十二指肠钩虫 (*Ancylostoma duodenale*)、福氏耐格里原虫 (*Naegleria fowleri*)、美洲板口线虫 (*Necator americanus*)、巴西钩虫 (*Nippostrongylus brasiliensis*)、粪类圆线虫 (*Strongyloides stercoralis*)、班氏吴策线虫 (*Wuchereria bancrofti*)、麦地那龙线虫 (*Dracunculus medinensis*)、血吸虫 (blood flukes)、肝吸虫 (liver flukes)、肠吸虫 (intestinal flukes)、肺吸虫 (lung flukes)、曼森血吸虫 (*Schistosoma mansoni*)、埃及血吸虫 (*Schistosoma haematobium*)、日本血吸虫 (*Schistosoma japonicum*)、肝片形吸虫 (*Fasciola hepatica*)、巨片吸虫 (*Fasciola gigantica*)、异形异形吸虫 (*Heterophyes heterophyes*) 和卫氏并殖吸虫 (*Paragonimus westermani*)。

[0123] 术语“受试者”包括哺乳动物 (尤其是人类) 和其他动物, 例如家养动物 (例如, 包括猫和狗在内的家庭宠物) 和非家养动物 (例如, 野生生物)。

[0124] 如本文中所用, “预防”病症或疾患的治疗剂是指这样的化合物, 其在统计样本中使受治疗样本中病症或疾患的发生或发生率相对于未治疗的对照样本降低, 或者使病症或疾患的一种或多种症状的发作相对于未治疗的对照样本延迟或者使病症或疾患的一种或多种症状的严重程度相对于未治疗的对照样本减轻。因此, 癌症的预防包括, 例如, 使接受预防性治疗的患者群体中可检测的癌性生长的数量相对于未治疗的对照群体降低, 并且/或者使接受治疗的群体中可检测的癌性生长的出现与未治疗的对照群体相比延迟, 例如, 延迟了达统计学和/或临床显著性的数量。感染的预防包括, 例如, 使经治疗群体中的感染的诊断数量与未治疗对照群体相比减少, 并且/或者使经治疗群体中感染的症状的发作与未治疗对照群体相比延迟。疼痛的预防包括, 例如, 使经治疗群体中的受试者所经历的疼痛感的幅度与未治疗对照群体相比降低, 或者可替代地使经治疗群体中的受试者所经历的疼痛感与未治疗对照群体相比延迟。

[0125] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的, 并且包括向宿主施用一种或更多种主题组合物。如果在不良疾患 (例如宿主动物的疾病或其他不良状态) 出现临床表现之前给予治疗, 则该治疗是预防性的 (即, 它可以保护宿主免于发展不良疾患), 而如果在不良疾患的表现出现之后给予治疗, 则该治疗是治疗性的 (即旨在减轻、改善或稳定现有的不良疾患或其副作用)。

[0126] 药物组合物

[0127] 在某些实施方案中, 本公开提供了药物组合物, 其包含任选地与药学上可接受的载体或稀释剂混合在一起的如本文所公开的式 (I) 化合物的无水结晶性形式。

[0128] 本公开还提供了配制所公开的式 (I) 化合物的无水结晶性形式用于药物施用的方法。

[0129] 本公开的组合物和方法可以用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,所述个体是哺乳动物,例如人或非人哺乳动物。当向动物(例如人)施用,该组合物或化合物优选作为包含例如本公开的式 (I) 化合物的无水结晶性形式和药学上可接受的载体的药物组合物来施用。药学上可接受的载体是本领域公知的,并且包括例如水溶液(如水或生理缓冲盐水)或其他溶剂或媒介物(如二醇、甘油、油(如橄榄油)或可注射的有机酯)。在优选的实施方案中,当此类药物组合物用于人施用,特别是用于侵入性施用途(即,避免通过上皮屏障转运或扩散的诸如注射或植入的途径)时,该水溶液是无热原的或基本上无热原的。可选择赋形剂,例如以实现剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是剂量单位形式,如片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于复原的亲液物(lyophile)、粉剂、溶液、糖浆剂、栓剂、注射剂等。该组合物还可以存在于透皮递送系统如皮肤贴剂中。该组合物还可以存在于适合于外用施用的溶液如滴眼剂中。

[0130] 药学上可接受的载体可以含有起到例如稳定化合物(例如本公开的式 (I) 化合物的无水结晶性形式)、提高化合物的溶解度或提高化合物的吸收的作用的生理上可接受的剂。此类生理上可接受的剂包括,例如,碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或右旋糖)、抗氧化剂(例如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。包括生理上可接受的剂在内的药学上可接受的载体的选择取决于例如组合物的施用途。药物组合物的制品可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制品)也可以是其中已掺入有例如本公开的式 (I) 化合物的无水结晶性形式的脂质体或其他聚合物基质。例如包含磷脂或其他脂质的脂质体是无毒的、生理上可接受且可代谢的载体,其相对容易制备和施用。

[0131] 短语“药学上可接受的”在本文用于指在合理医学判断范围内,适用于与人和动物组织接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0132] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每个载体在与制剂的其他成分相容并且不损伤患者的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素酯;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0133] 药物组合物(制品)可以通过包括例如以下施用途在内的许多施用途中的任一种施用给受试者:经口施用(例如,用于施加于舌头的呈水性或非水性溶液或混悬液形式的灌服剂(drenches)、片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂);通过口腔黏膜吸收的施用(如舌下);经肛门、经直肠或经阴道施用(例如,作为阴道栓

剂、霜剂或泡沫剂)；肠胃外施用(包括作为例如无菌溶液或混悬液肌内、静脉内、皮下或鞘内施用)；经鼻施用；腹膜内施用；皮下施用；经皮施用(例如作为施加在皮肤上的贴剂)；以及外用施用(例如，作为施加在皮肤上的霜剂、膏剂或喷雾剂，或作为滴眼剂)。该化合物也可配制用于吸入。在某些实施方案中，化合物可以仅溶解或悬浮于无菌水中。合适的施用途径和适合于该施用途径的组合物的细节可见于例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896，以及其中引用的专利中。

[0134] 制剂可以方便地以单位剂型提供，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。可与载体材料组合来产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常，在百分之一百中，该量的范围是活性成分的约1%至约99%，优选约5%至约70%，最优选约10%至约30%。

[0135] 制备这些制剂或组合物的方法包括将活性化合物(例如，本公开的式(I)化合物的无水结晶性形式)与载体和任选的一种或更多种辅助成分结合的步骤。一般而言，通过使本公开的化合物与液体载体或磨细的固体载体或二者均匀且紧密地结合，然后如有必要对产品进行塑形来制备制剂。

[0136] 适合经口施用的本公开制剂可以为胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、含片(使用矫味基质，通常为蔗糖、阿拉伯胶或黄蓍胶)、亲液物、粉剂、颗粒剂的形式，或作为在水性液体或非水液体中的溶液或混悬液，或作为水包油或油包水的液体乳剂，或作为酏剂或糖浆剂，或作为锭剂(使用惰性基质，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口水等，每种均含有预定量的本公开的化合物作为活性成分。组合物或化合物还可以作为大丸剂、药糖剂(electuary)或糊剂施用。

[0137] 为了制备用于经口施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂等)，将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质中的任一种混合在一起：(1)填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2)粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3)湿润剂，如甘油；(4)崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5)溶液缓凝剂，如石蜡；(6)吸收促进剂，如季铵化合物；(7)润湿剂，如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8)吸收剂，如高岭土和膨润土；(9)润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物；(10)络合剂，如改性和未改性的环糊精；以及(11)着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂及丸剂的情况下，药物组合物还可包含缓冲剂。还可以采用相似类型的固体组合物在使用诸如乳糖(lactose)或牛奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊中作为填充剂。

[0138] 可通过任选地在存在一种或多种辅助成分的情况下压制或模制来制备片剂。可使用粘合剂(例如，明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如，淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可通过在合适机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。

[0139] 药物组合物的片剂和其他固体剂型，如糖锭剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂可以任选地被刻痕并被制备成具有包衣和外壳(例如肠溶衣和药物配制

领域中公知的其他包衣)。它们也可以使用例如羟丙基甲基纤维素(采用不同比例以提供所需的释放曲线)、其他聚合物基质、脂质体和/或微球来配制,以使其中的活性成分缓慢或受控地释放。它们可以例如通过经细菌截留过滤器过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌,所述无菌固体组合物可在临使用前溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物也可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在或优选在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。在适当情况下,活性成分也可以与一种或多种上述赋形剂一起呈微胶囊化形式。

[0140] 可用于经口施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、用于复原的亲液物、微乳液、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除活性成分之外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。

[0141] 除惰性稀释剂之外,经口用组合物还可包含佐剂诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0142] 除活性化合物之外,混悬液还可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[0143] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的制剂可以栓剂的形式呈现,所述栓剂可通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合在一起来制备,所述非刺激性赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且所述栓剂在室温下为固体,但在体温下为液体,因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放出活性化合物。

[0144] 用于向口腔施用的药物组合物的制剂可以呈现为漱口水,或经口喷雾剂或经口膏剂。

[0145] 可替代地或另外地,组合物可被配制用于经由导管、支架、线或其他腔内装置递送。经由此类装置的递送对于向膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠递送可能尤其有用。

[0146] 适于阴道施用的制剂还包括含有此类本领域已知合适的载体的阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0147] 用于外用或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合在一起。

[0148] 除活性化合物之外,膏剂、糊剂、霜剂和凝胶剂还可含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0149] 除活性化合物之外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用的推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代的烃,如丁烷和丙烷。

[0150] 透皮贴剂的附加优势是向身体受控地递送本公开的化合物。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分配于合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。此种通量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0151] 眼用制剂、眼膏剂、粉剂、溶液等也被考虑为在本公开的范围内。示例性眼用制剂在美国公开号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074以及美国专利号6,583,124中描述,其内容均通过引用的方式整体并入本文。如需要,液体眼用制剂具有与泪液、房水或玻璃体液相似的性质,或者与此类流体相容。优选的施用途径是局部施用(例如外用施用,如滴眼剂,或经由植入物施用)。

[0152] 栓剂也被考虑为在本公开的范围内。

[0153] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”意指除肠内和外用施用之外的通常通过注射进行的施用模式,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0154] 适于肠胃外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散体、混悬液或乳液或无菌粉末的组合,所述无菌粉末可在临使用前复原成无菌可注射溶液或分散体,所述可注射溶液或分散体可能含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质,或助悬剂或增稠剂。

[0155] 本公开的药物组合物中可能使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯类(如油酸乙酯)。例如,可通过使用包衣材料(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0156] 这些组合物还可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等)来确保对微生物作用的预防。同样期望的是,在组合物中包含等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,可以通过包含延迟吸收的剂诸如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0157] 在一些情况下,为了延长药物的作用,通常期望减缓皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有不良水溶性的结晶性或无定形材料的液体混悬液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又取决于晶体尺寸和结晶性形式。可替代地,肠胃外施用的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现。

[0158] 通过在可生物降解的聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成主题化合物的微胶囊化基质来制备可注射的贮库形式。根据药物与聚合物的比率,以及所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其他可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库式可注射制剂也通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0159] 对于在本公开的方法中的使用,活性化合物可以按其本身给予或者作为含有例如0.1%至99.5%(更优选为0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体的药物组合物给予。

[0160] 引入方法也可通过可再充装(rechargeable)的装置或可生物降解的装置提供。最近几年开发并在体内测试了各种缓慢释放的聚合物器械,用于受控地释放包括蛋白质性生

物药品在内的药物。包括可生物降解的聚合物和不可降解的聚合物在内的多种生物相容性聚合物(包括水凝胶)可用来形成用于在特定靶位点持续释放化合物的植入物。

[0161] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以改变,以获得对于特定患者、组合物和施用模式能够有效实现所需治疗响应而不会对患者造成毒性的量的活性成分。

[0162] 所选剂量水平将取决于多种因素,所述多种因素包括所用的特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所用的一种或多种特定化合物的排泄速率,治疗的持续时间,与所用的一种或多种特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,受治疗患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状态和先前的病史,以及医学领域公知的类似因素。

[0163] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定和开出所需的药物组合物的治疗有效量。例如,医生或兽医可以以比实现期望治疗效果所需的水平低的水平作为药物组合物或化合物的起始剂量,并逐渐增加剂量直至实现期望效果。所谓“治疗有效量”意指足以引发所需治疗效果的化合物浓度。通常,应当理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可以包括但不限于患者的疾患的严重性、待治疗的病症、化合物的稳定性,以及与本公开的式(I)化合物的无水结晶性形式一起施用的另一类治疗剂(如果需要)。可通过多次施用剂来递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996),Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,1814-1882,以引用方式并入本文)。

[0164] 一般而言,本公开的组合物和方法中使用的活性化合物的合适日剂量将是对于产生治疗效果有效的最低剂量的化合物量。此种有效剂量通常取决于上述因素。

[0165] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂型施用。在本公开的某些实施方案中,活性化合物可按每日两次或三次施用。在优选的实施方案中,活性化合物每天施用一次。

[0166] 接受该治疗的患者是任何有需要的动物,包括灵长类动物,尤其是人,以及其他哺乳动物,如马、牛、猪和绵羊;以及一般的家禽和宠物。

[0167] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0168] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0169] 现在正在对本发明进行一般性描述,本发明通过参考下列实施例将更容易理解,纳入这些实施例仅为了说明本发明的某些方面和实施方式,并不打算限制本发明。

[0170] 实施例

[0171] 分析方法

[0172] X射线粉末衍射

[0173] X射线粉末衍射(XRPD)图是在Empyrean衍射仪或X'Pert3衍射仪上使用Cu K α 辐照(45kV,40mA)或使用PANalytical Empyrean衍射仪收集的。

[0174] 数据收集的详细信息总结于表2中:

[0175] 表2

[0176] X射线粉末衍射参数

仪器	PANalytical		
	Empyrean (反射模式)	X'Pert3 (反射模式)	Empyrean (透射模式)
X-射线波长	Cu, $k\alpha$, K α 1(Å): 1.540598, K α 2(Å): 1.544426 K α 2/K α 1强度比: 0.50		
[0177] X-射线管设置	45 kV, 40 mA		
发散狭缝	自动	固定1/8°	固定1/2°
扫描模式	连续		
扫描范围(°2 θ)	3°-40°		
扫描步长时间 [s]	17.8	46.7	33.02
步长大小(°2 θ)	0.0167	0.0263	0.0167
测试时间(s)	5 min 30 s	5 min 04 s	10 min 11 s

[0178] HPLC

[0179] 纯度分析是在配备有二极管阵列检测器并使用ChemStation软件vB.04.03的Agilent HP1100系列系统上,使用下文表3中详述的方法进行的。

[0180] 表3

[0181] HPLC参数

[0182]

参数	值	
方法类型	反相梯度洗脱	
样品制备	稀释剂: 乙腈/ H ₂ O = 1:1	
色谱柱	ZIC-HILIC, 250×4.6 mm, 5 μm	
柱温	30℃	
进样量	10 μL	
检测器波长, 带宽	在 210 nm 处的 UV	
流速	1.0 mL/min	
流动相 A	10 mM KH ₂ PO ₄ 在 H ₂ O 中	
流动相 B	乙腈	
梯度时间表	时间(分钟)	流动相 A%
	0.0	80
	2.0	80
	20.0	60
	20.1	80
	30.0	80

[0183] 热重分析和差示扫描量热法

[0184] 热重分析 (TGA) 数据是用来自TA Instruments的TA Q500/Q5000TGA收集的。差示扫描量热法 (DSC) 是使用来自TA Instruments的TA Q200/Q2000 DSC进行的。下文表4中提供了方法参数。

[0185] 表4

[0186] TGA和DSC参数

[0187]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
盘	铂, 敞开	铝板, 卷边

[0188]

温度	RT - 目标温度	25°C - 目标温度
升温速率	10°C/min	10°C/min
吹扫气体	N ₂	N ₂

[0189] 实施例1: 通过从异丙醇/水混合物中结晶合成形式A

[0190] 称量式 (I) (1.00g) 至玻璃小瓶中, 并加入去离子水 (10mL), 在35°C下搅拌后得到澄清溶液。加入异丙醇 (2mL), 接着添加式 (I) 形式A籽晶体。在35°C下于8h内加入18mL异丙醇, 然后保持1h。在2h内冷却至25°C, 并在25°C下保持约1h。然后, 通过过滤分离存在的白色固体, XRPD分析表明该固体为无水结晶性式 (I) 形式A (图1)。然后, 将固体在40°C于真空下干燥约20小时 (收率未确定)。

[0191] 实施例2: 通过从乙醇/水混合物中结晶合成形式A

[0192] A. 5wt% 籽晶体, 8h EtOH 添加

[0193] 将式 (I) (1.02g) 添加到装有去离子水 (10mL) 的 100mL 反应器中。将混合物用顶置式搅拌器在 35℃ 下搅拌 (约 300rpm, 约 40m/min), 得到澄清溶液。向溶液中加入 2mL EtOH, 然后加入 1~2mg 籽晶体 (式 (I) 形式 A)。种入籽晶点是在 EtOH/H₂O 比为 1:5v/v 时。籽晶体的 Mv 为 34.2μm, 具有部分团聚的晶体, 干法磨碎的籽晶体的 D50 为 14.9μm。观察到浑浊的混悬液。再添加 50.0mg 籽晶体 (式 (I) 形式 A), 并且在不搅拌的情况下将混合物在 35℃ 下保持约 10 分钟。将所得浆料在 35℃ 下搅拌约 8 小时, 同时缓慢加入 18mL EtOH。然后, 在不搅拌的情况下将混合物在 35℃ 下保持约 1 小时。将混合物经 1 小时冷却至 20℃, 并在不搅拌的情况下保持在温度下约 1 小时。然后, 通过过滤分离存在的白色固体, 并用 2×10mL EtOH 洗涤。将滤饼在 40℃ 于真空下干燥 20 小时, 得到 0.86g 固体 (约 86% 固体收率)。XRPD 分析表明该固体为无水结晶性式 (I) 形式 A (图 1)。

[0194] B. 5wt% 籽晶体, 4h EtOH 添加

[0195] 遵循实施例 2A 中概述的程序, 取 1.00g 式 (I) 至 10mL 水中, 再加入 50.1mg 籽晶体 (式 (I) 形式 A), 并历时 4 小时缓慢加入 18mL EtOH, 得到 0.85g 固体 (约 85% 固体收率)。XRPD 分析表明该固体为无水结晶性式 (I) 形式 A (图 2)。

[0196] C. 1wt% 籽晶体, 4h EtOH 添加

[0197] 遵循实施例 2A 中概述的程序, 取 1.03g 式 (I) 至 10mL 水中, 再加入 10.6mg 籽晶体 (式 (I) 形式 A), 并历时 4 小时缓慢加入 18mL EtOH, 得到 0.87g 固体 (约 87% 固体收率)。XRPD 分析表明该固体为无水结晶性式 (I) 形式 A (图 2)。

[0198] D. 5wt% 籽晶体, 4h EtOH 添加

[0199] 将式 (I) (1.01g) 添加到装有去离子水 (8mL) 的 100mL 反应器中。将混合物用顶置式搅拌器在 35℃ 下搅拌 (约 450rpm, 约 60m/min), 得到澄清溶液。向溶液中加入 1mL EtOH, 然后加入 1-2mg 籽晶体 (式 (I) 的形式 A)。种入籽晶点是在 EtOH/H₂O 比为 1:8v/v 时。籽晶体的 Mv 为 34.2μm, 具有部分团聚的晶体, 干法磨碎的籽晶体的 D50 为 14.9μm。观察到浑浊的混悬液。再添加 50.6mg 籽晶体 (式 (I) 形式 A), 并且在不搅拌的情况下将混合物在 35℃ 下保持约 20 分钟。将所得浆料在 35℃ 下搅拌约 4 小时, 同时缓慢加入 21mL EtOH/H₂O (19:1v/v)。然后, 在不搅拌的情况下将混合物在 35℃ 下保持约 1 小时。将混合物经 1 小时冷却至 20℃, 并在不搅拌的情况下保持在该温度下约 1 小时。然后, 通过过滤分离存在的白色固体, 并用 2×10mL EtOH 洗涤。将滤饼在 40℃ 于真空下干燥 7 小时, 得到 0.87g 固体 (约 87% 固体收率)。XRPD 分析表明该固体为无水结晶性式 (I) 形式 A (图 2)。

[0200] E. 磨碎的籽晶体

[0201] 在 100mL V 型反应器中装入式 (I) 形式 A (1.2g) 并保持在 10℃ 下, 在此程序中使用十字搅拌棒进行磁力搅拌。向反应器中加入 20mL EtOH 并装上超声探头。将混合物超声处理约 100 分钟。然后, 通过过滤分离存在的白色固体, 用 2×10mL EtOH 洗涤。将滤饼在室温下真空干燥 10 小时。

[0202] 在所有实验中均获得棒状晶体的聚集体 (式 (I) 形式 A), Mv 在 76.2 至 97.6μm 的范围内, 疏松密度为 0.13-0.16g/mL (振实密度: 0.19-0.30g/mL)。在这三个实验 (实施例 2A-2C) 中, 未观察到形态、粒度分布 (PSD) 和疏松密度的显著差异。干燥前后, 产品的形态和粒度是一致的。不希望受任何特定理论的束缚, 聚集体可能是由反溶剂入口处高的局部过饱和引

起的。另一个实验是用EtOH/H₂O(19:2, v/v)作为反溶剂进行的,目的是降低局部过饱和(实施例2D)。与使用EtOH作为反溶剂的实验相比,聚集得以缓解。所得晶体的M_v为63.1 μ m,疏松密度为0.16g/mL。振实密度跃升至0.38g/mL。在EtOH/水体系中,使用湿滤饼和干滤饼的偏振光显微镜检查,观察到棒状晶体(图3A-6B)。

[0203] 表5中总结了基于各种结晶条件的式(I)的无水晶体形式A的粒度分布。在样品用30W超声干燥30s前后,粒度是一致的。在超声处理前后(例如,4C干燥前与4C干燥后)粒度存在差异。

[0204] 表5

[0205] 式(I)的无水晶体形式A的粒度分布

[0206]

溶剂	实施例	M _v (μ m)	SD	D10(μ m)	D50(μ m)	D90(μ m)	疏松密度(g/mL)	振实密度(g/mL)
EtOH	4A 湿	76.3	39.0	26.2	68.3	132.1	0.15	0.29
	4A 干燥	76.2	39.1	25.7	68.2	131.9	0.15	0.29
	4B 湿	80.7	39.6	29.5	74.2	136.1	0.16	0.30
	4B 干燥	81.1	40.9	27.3	73.8	138.4	0.16	0.30
	4C 干燥前	168.7	53.0	97.4	167.4	244.5		
	4C 干	97.6	62.2	24.1	98.2	171.4	0.13	0.26

[0207]

	干燥后							
EtOH/H ₂ O (19:2, v/v)	4D 干燥前	76.1	31.1	34.4	70.8	120.8		
	4D 干燥后	63.1	29.8	22.7	58.3	104.0	0.16	0.38
磨碎的籽晶	4E 干燥前	145.2	164.1	6.43	56.6	391.5		
	4E 干燥后	34.2	19.2	3.1	14.9	69.9		

[0208] F. 籽晶体, EtOH添加

[0209] 称量式(I) (1.02g) 至玻璃小瓶中, 并加入去离子水(10mL), 在35℃下搅拌后得到澄清溶液。加入EtOH(2mL), 然后加入式(I)形式A的籽晶体。在35℃下加入18mL EtOH, 然后保持1h。冷却至20℃, 保持在20℃下约1h。然后, 通过过滤分离存在的白色固体, XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A。然后, 将固体在RT下于真空下干燥约22小时(0.86g, 约80%回收率)。

[0210] G. 籽晶体, 19:2EtOH/H₂O添加

[0211] 称量式(I) (1.01g) 至玻璃小瓶中, 并加入去离子水(8mL), 在35℃下搅拌后得到澄清溶液。加入EtOH(1mL), 然后加入式(I)形式A的籽晶体。向混合物中加入21mL EtOH/H₂O(19:2, v/v), 然后保持约1小时。冷却至20℃, 并在20℃下保持约1小时。然后, 通过过滤分离

存在的白色固体,XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A。然后,将固体在40℃于真空下干燥约7小时(0.87g,约82%回收率)。

[0212] H. 籽晶体,5:1EtOH/H₂O添加

[0213] 称量式(I)(1.01g)至玻璃小瓶中,并加入去离子水(8mL),在35℃下搅拌后得到澄清溶液。加入EtOH(1mL),然后加入式(I)形式A的籽晶体。向混合物中加入30mL EtOH/H₂O(5:1,v/v),然后保持约1小时。冷却至20℃,并在20℃下保持约1小时。然后,通过过滤分离存在的白色固体,XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A。然后,将固体在40℃于真空下干燥约6小时(0.84g,约80%回收率)。

[0214] I. 5wt%籽晶体,8h EtOH添加

[0215] 称量式(I)(1.02g)至100mL反应器中,并添加10mL去离子水。在搅拌10分钟以得到澄清溶液后,加入2mL EtOH溶剂,然后向反应器中添加1~2mg式(I)形式A籽晶。观察到混浊或浑浊现象。将该溶液保持搅拌10分钟,然后添加约50mg式(I)形式A籽晶。此后,将溶液搅拌约20分钟。然后,通过注射泵在35℃下历时八小时添加18mL EtOH溶剂。然后,将浑浊的溶液在35℃下保持一小时。最后,将浑浊的溶液用1小时冷却至20℃,然后在20℃保持约11个小时。

[0216] 实施例3:通过浆料法合成形式A

[0217] A. 1:9EtOH/H₂O

[0218] 称量式(I)(340.8mg)至玻璃小瓶中。加入1mL溶剂(水/EtOH=9/1,v/v)。将所得浆料在50℃下搅拌约15小时。然后,通过离心分离存在的湿固体,XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A(收率未确定)。

[0219] B. 2:1EtOH/H₂O

[0220] 称量式(I)(29.4mg)至玻璃小瓶中。加入1mL溶剂(水/EtOH=1/2,v/v)。将所得浆料在50℃下搅拌约15小时。然后,通过离心分离存在的湿固体,XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A(收率未确定)。

[0221] C. 1:9IPA/H₂O

[0222] 称量式(I)(327.3mg)至玻璃小瓶中。加入1mL溶剂(水/异丙醇=9/1,v/v)。将所得浆料在50℃下搅拌约15小时。然后,通过离心分离存在的湿固体,XRPD分析表明该固体为式(I)无水形式A(收率未确定)。

[0223] D. 2:1IPA/H₂O

[0224] 称量式(I)(29.8mg)至玻璃小瓶中。加入1mL溶剂(水/异丙醇=1/2,v/v)。将所得浆料在50℃下搅拌约15小时。然后,通过离心分离存在的白色固体,XRPD分析表明该固体为无水式(I)形式A(收率未确定)。

[0225] 实施例4:式(I)的热重分析和差示扫描量热法

[0226] 式(I)无水形式A的热重分析(TGA)显示最高至150℃重量减失为0.5%,与无水物形式一致。差示扫描量热法(DSC)显示在203.5℃(起始温度)处有因熔融/分解所致的吸热峰(图7)。

[0227] 将约40mg式(I)形式A的样品在每个相应条件下保存一个月且无明显变化。在初始样品以及在25℃/60%相对湿度(RH)和40℃/75%RH下贮存一个月或三个月后的样品的DSC曲线中观察到肩峰。发现肩峰对形式或HPLC纯度没有显著影响。见表6。

[0228] 表6

[0229] 式(I)的无水晶体形式A的固体稳定性

[0230]

条件	最终形式	TGA(%)	DSC(°C, 开始)	
			熔融峰	肩峰
初始	形式 A	0.40	200.6	193.7
25°C, 60% RH, 1 个月	形式 A	0.60	200.7	192.9
25°C, 60% RH, 3 个月	形式 A	2.8	201.4	194.3
40°C, 75% RH, 1 个月	形式 A	1.0	201.1	193.4
40°C, 75% RH, 3 个月	形式 A	1.9	200.9	194.1
60°C, 密封, 1 个月	形式 A	0.6	201.0	无
60°C, 密封, 3 个月	形式 A	2.1	200.2	无
籽晶(研磨后), 5°C, 密封	形式 A	0.4	199.9	无

[0231] 实施例5:无水结晶性式(I)的稳定性和强制降解研究

[0232] 固体稳定性

[0233] 将式(I)无水结晶性形式A的样品,作为固体在25°C/60% RH、30°C/约56%和40°C/75% RH下贮存下文所列时长。偏离2周一式两份地制备样品。将每个平行样贮存于不同容器中。

[0234] 式(I)无水结晶性形式A在25°C/60% RH、40°C/75% RH和60°C下贮存一个月和三个月后,从固体形式和颗粒形态来看保持不变。3个月后见图8。还评估了约40mg固体样品的化学纯度,在贮存一个月后未观察到显著降解。见表7。

[0235] 表7

[0236] 式(I)无水晶体形式A的固体稳定性的HPLC纯度曲线

[0237]

峰	RRT	初始(面积%)	1 个月纯度(面积%)		
			25°C, 60% RH	40°C, 75% RH	60°C, 密封
杂质 1	0.63	0.63	< 0.05	< 0.05	< 0.05
杂质 2	0.75	< 0.05	0.07	0.08	0.07
杂质 3	0.79	0.07	0.11	0.11	0.08
形式 A	1.00	99.86	99.83	99.81	99.85
3 个月纯度(面积%)					
杂质 1	0.63	0.63	< 0.05	< 0.05	< 0.05
杂质 2	0.75	< 0.05	0.10	0.12	0.11
杂质 3	0.79	0.07	0.10	0.09	0.09
形式 A	1.00	99.86	99.80	99.79	99.74

[0238] 溶液稳定性

[0239] 将式(I)无水结晶性形式A的样品作为在与乙腈、四氢呋喃、异丙醇或乙醇混合的

水中的溶液于室温和35℃下贮存7-8天。样品浓度为约10mg/mL,并保持搅拌。

[0240] 在室温下,观察到化学纯度从约99.6% (时间0)降至约99.1%至99.2% (时间24h)。通过HPLC观察到的主要增长的杂质在RRT 0.72处洗脱(约0.36%至24小时时间点的约0.40%)。(见表8。)

[0241] 表8

[0242] 式(I)无水晶体形式A在RT下的溶液稳定性的HPLC纯度曲线

溶剂	时间 (h)	杂质 1 (RRT 0.42)	杂质 2 (RRT 0.53)	杂质 3 (RRT 0.72)	杂质 4 (RRT 0.81)	杂质 5 (RRT 0.82)	杂质 6 (RRT 0.94)	API (RRT 1.00)
ACN/H ₂ O (1:1, v/v)	0	0.05	< 0.05	0.05	< 0.05	0.25	< 0.05	99.65
	4	0.05	< 0.05	0.12	0.07	0.20	0.06	99.51
	24	0.05	0.05	0.36	< 0.05	0.20	0.10	99.24
THF/H ₂ O (1:1, v/v)	0	< 0.05	< 0.05	0.05	< 0.05	0.26	< 0.05	99.64
	4	0.05	< 0.05	0.15	< 0.05	0.26	0.06	99.47
	24	0.05	< 0.05	0.38	< 0.05	0.23	0.10	99.19
IPA/H ₂ O (1:2, v/v)	0	0.05	< 0.05	0.06	< 0.05	0.25	0.05	99.59
	4	< 0.05	< 0.05	0.15	0.06	0.22	0.06	99.52
	24	0.05	0.05	0.38	< 0.05	0.22	0.08	99.21
EtOH/H ₂ O (1:1, v/v)	0	0.05	< 0.05	0.08	< 0.05	0.24	0.05	99.58
	4	0.05	< 0.05	0.16	< 0.05	0.26	0.06	99.47
	24	0.05	0.08	0.40	< 0.05	0.22	0.14	99.11

[0244] 在35℃下,观察到化学纯度从约99.6% (时间0)降低到约98.2%至98.4% (时间24h)。通过HPLC观察到的主要增长的杂质在RRT 0.72处洗脱(约1.10%至24小时时间点的约1.32%)。(见表9。)

[0245] 表9

[0246] 式(I)无水晶体形式A在35℃下的溶液稳定性的HPLC纯度曲线

溶剂	时间 (h)	杂质 1 (RRT 0.42)	杂质 2 (RRT 0.53)	杂质 3 (RRT 0.72)	杂质 4 (RRT 0.81)	杂质 5 (RRT 0.82)	杂质 6 (RRT 0.94)	API (RRT 1.00)
ACN/H ₂ O (1:1, v/v)	0	0.05	< 0.05	0.08	< 0.05	0.25	0.05	99.58
	4	< 0.05	< 0.05	0.21	< 0.05	0.20	0.05	99.44
	24	0.09	< 0.05	1.10	0.06	0.17	0.15	98.42
THF/H ₂ O	0	< 0.05	< 0.05	0.08	< 0.05	0.27	0.06	99.56
(1:1, v/v)	4	0.05	< 0.05	0.25	0.07	0.21	0.06	99.37
	24	0.08	< 0.05	1.24	0.05	0.17	0.16	98.30
	0	< 0.05	< 0.05	0.10	< 0.05	0.24	0.05	99.57
IPA/H ₂ O (1:2, v/v)	4	0.05	< 0.05	0.25	0.07	0.20	0.08	99.35
	24	0.05	0.05	0.38	< 0.05	0.22	0.08	99.21
EtOH/H ₂ O (1:1, v/v)	0	0.05	< 0.05	0.08	< 0.05	0.24	0.05	99.58
	4	0.05	< 0.05	0.16	< 0.05	0.26	0.06	99.47
	24	0.05	0.08	0.40	< 0.05	0.22	0.14	99.11

[0249] 实施例6:无水结晶性式(I)的溶解度测量

[0250] 无水式(I)形式A在室温下在人工胃液(SGF)中显示出大于114.0mg/mL的良好溶解度。在室温下用NaOH和HCl溶液进行pH调节的水溶液中,式(I)形式A的溶解度在pH 7.08下为 $87.5 < S < 116.7$ mg/mL,而在pH 9.14下为 $83.5 < S < 111.3$ mg/mL。溶解度测试后水溶液的pH值分别为5.13和5.15。

[0251] 无水式(I)形式A的平衡溶解度是在20°C和30°C下在水中测量的。将所有样品在该温度下平衡6小时,通过HPLC测量上清液的溶解度,同时通过XRPD检查固体。(见表10。)

[0252] 表10

[0253] 式(I)的无水晶体形式A的平衡溶解度

	起始形式	溶剂	温度(°C)	最终形式	溶解度(mg/mL)
[0254]	形式 A	水	20	形式 A	125.0
	形式 A		30	形式 A	137.2

[0255] 在形式A的溶解度测试期间未观察到形式变化(图9)。

[0256] 实施例7:无水结晶性式(I)的动态蒸气吸附

[0257] 如动态蒸气吸附(DVS)结果所示,对于式(I)形式A,质量随着湿度的升高而连续增加(图10)。无水形式A在高达80% RH条件下也显示出约0.66%的质量变化,这表明该样品略有吸湿性。在DVS测试期间未观察到形式变化(图11)。

[0258] 实施例8:单晶结构的确定

[0259] 形式A

[0260] 如实施例2I中所述,使形式A从乙醇/水混合物中结晶。结晶具有棒状形状(图3A)。单晶X射线衍射数据是在296K下使用Bruker® D8 VENTURE衍射仪(Mo/K α 辐射; $\lambda = 0.71073$ Å)收集的。表11给出了结构信息和精修参数。

[0261] 表11

[0262] 式(I)的晶体形式A的结构信息和精修参数

[0263]	经验式	$C_{12}H_{20}N_6O_7$
	温度	296 K
	波长	Mo/K α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$)
	晶系、空间群	单斜, $P2_1$
	晶胞尺寸	$a = 10.197(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.815(4) \text{ \AA}$ $\beta = 106.355(12)^\circ$ $c = 11.676(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
	体积	$778.6(7) \text{ \AA}^3$
	Z, 计算密度	2, 1.537 g/cm^3
	吸收系数	0.127 mm^{-1}
	$F(000)$	380.0
	晶体大小	$0.08 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$
	数据收集的 2θ 范围	$6.252 - 55.072^\circ$
	限制性指数	$-13 \leq h \leq 8$ $-8 \leq k \leq 6$ $-12 \leq l \leq 13$
	收集的反射点/独立的反射点	4208/2897 [$R(\text{int}) = 0.0424$]
	完整性	80.67%
	精修方法	F^2 全矩阵最小二乘法
	数据/限制/参数	2897/1/230
[0264]	F^2 拟合优度	1.022
	最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0568$, $wR_2 = 0.0918$
	最大残留峰和空洞	$0.24 / -0.28 \text{ e.\AA}^{-3}$
	Flack 参数	$-0.1(10)$

[0265] 单晶结构分析证实结晶性式 (I) 形式A是无水物,其不对称单元由一个式 (I) 分子组成(图12A)。来自羧基的C-O/C=O的键长相似(C-O/C=O: $1.256 \text{ \AA}/1.241 \text{ \AA}$)。有三个剩余电子密度峰 (0.35 、 0.31 和 0.25 e.\AA^{-3}), 分别被指定为在 1.031 \AA 、 0.887 \AA 和 0.940 \AA 距离处N1原子周围的氢原子。因此,它表明式 (I) 分子在无水形式A晶体中是两性离子(图12B和12C)。在无水结晶性形式A中,式 (I) 化合物的相邻分子通过氢键 ($O-H \cdots O$ 、 $N-H \cdots O$) 相互连接从而形成3-D堆积结构。

[0266] 由于式 (I) 分子的弱异常散射行为,因此不能用衍射数据确定式 (I) 分子的绝对构型。实验的XRPD与基于单晶结构计算的XRPD图相比较,显示出一致的峰值(图13)。

[0267] 以引用的方式并入

[0268] 本文提及的所有出版物和专利据此通过引用的方式整体并入,如同每个单独的出版物或专利被具体单独地指出以通过引用的方式并入。在出现矛盾的情况下,以本申请(包

括本文中的任何定义) 为准。

[0269] 等效方案

[0270] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是上述说明书是说明性的而不是限制性的。在阅读本说明书和所附权利要求书之后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完整范围应通过参考权利要求书,其等效方案的完整范围,以及说明书和此类变化来确定。

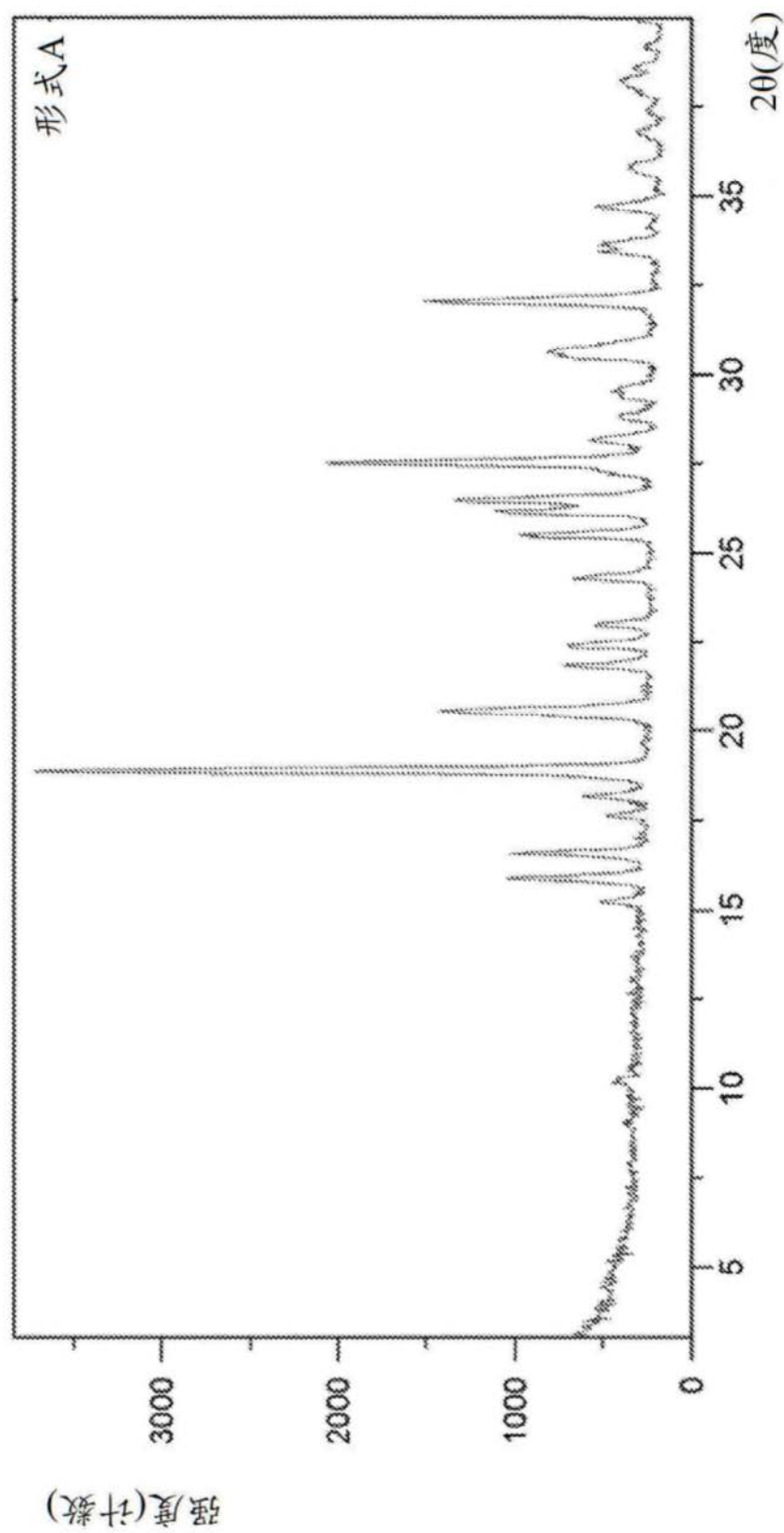


图1

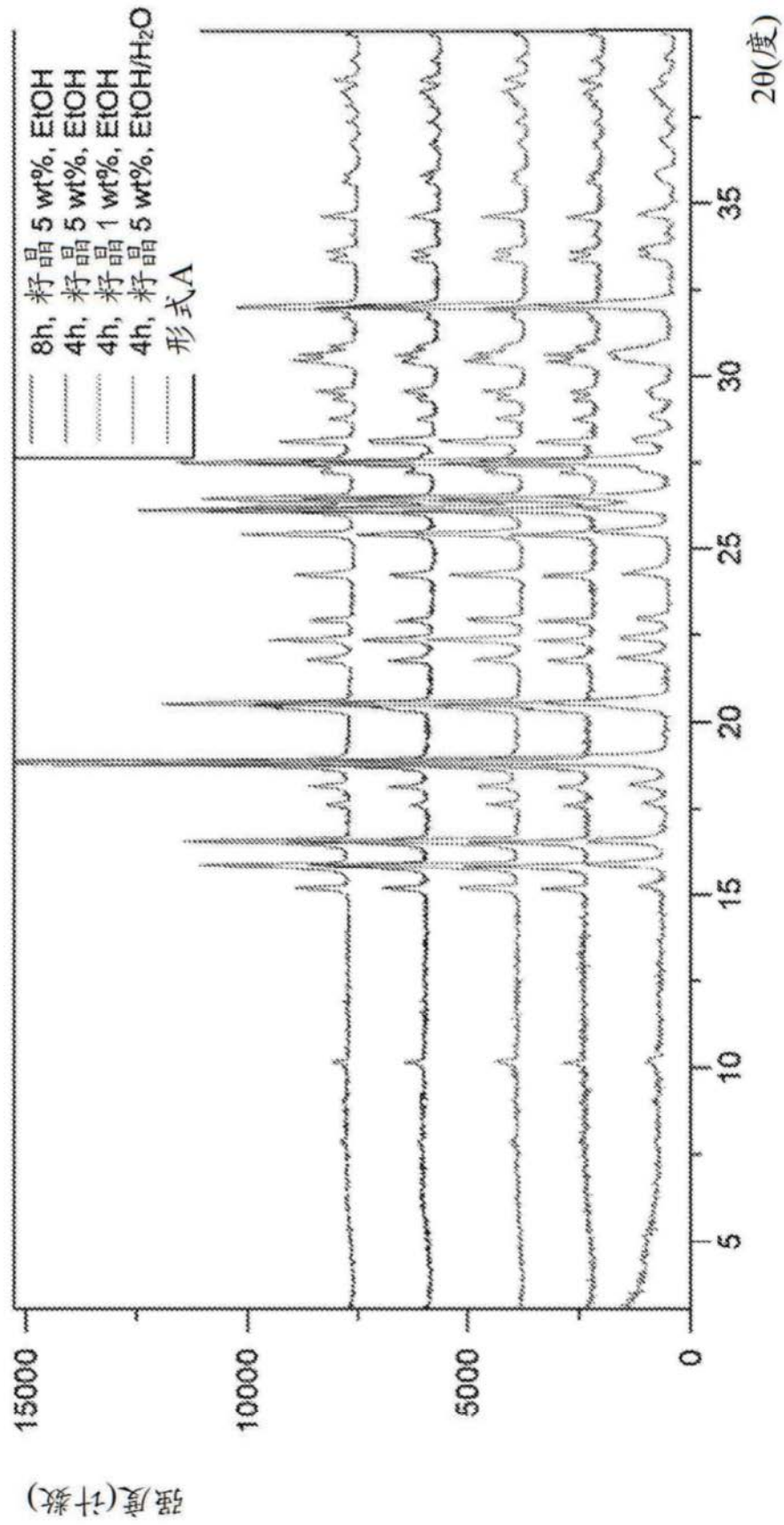


图2

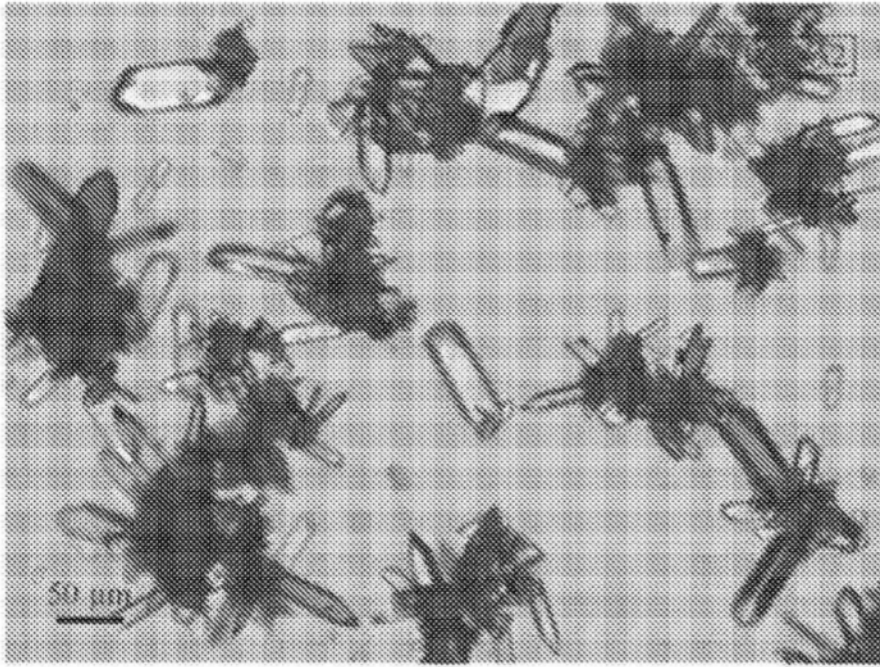


图3A

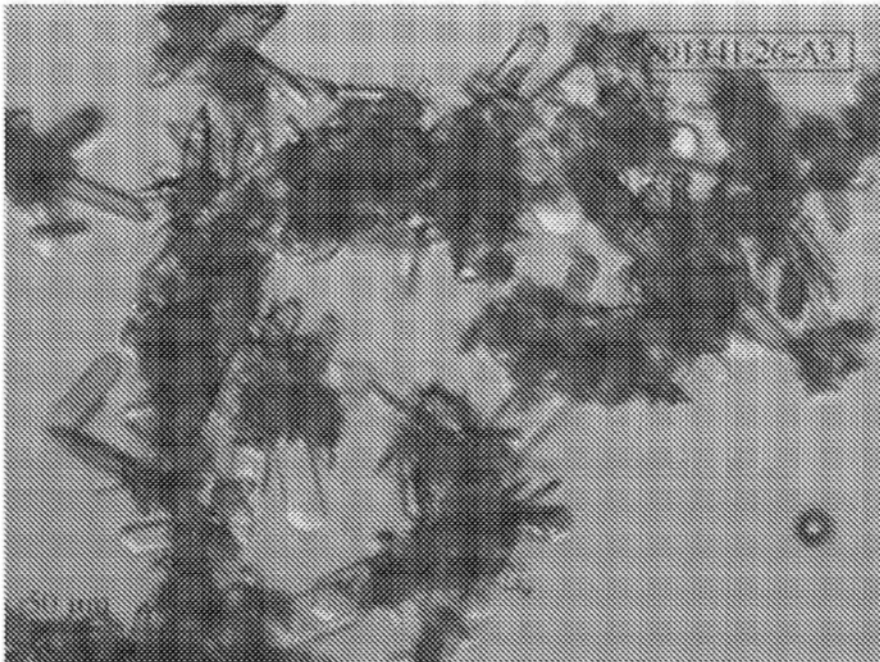


图3B

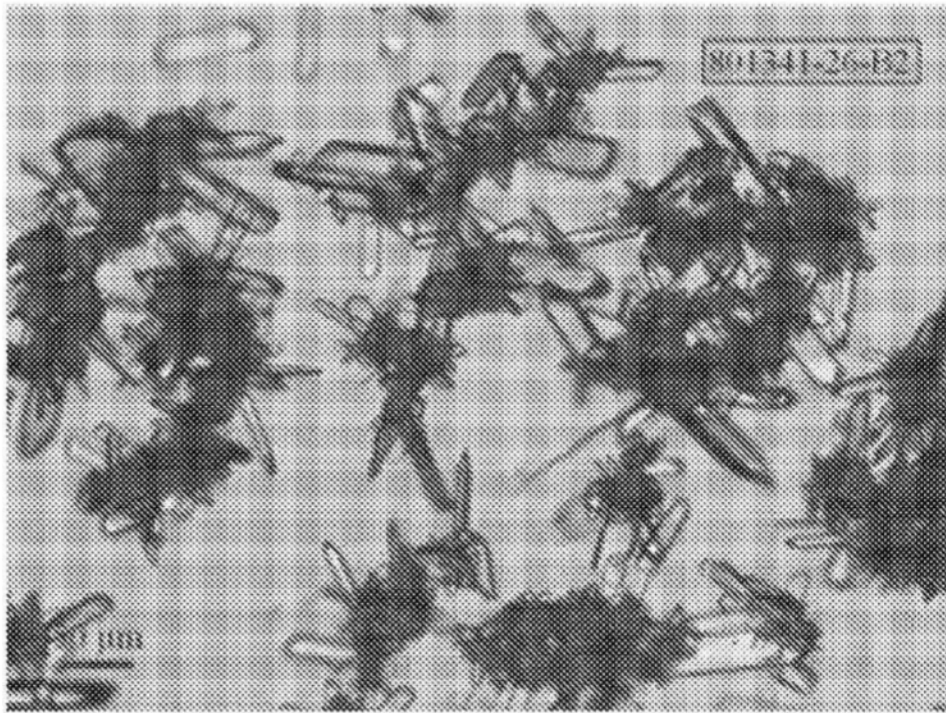


图4A

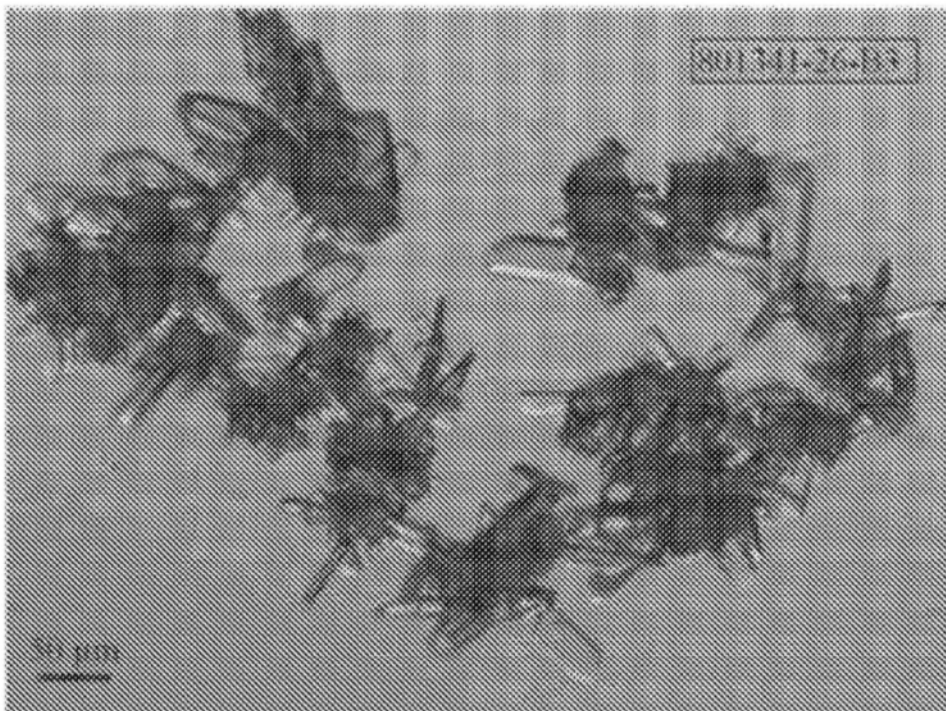


图4B



图5A

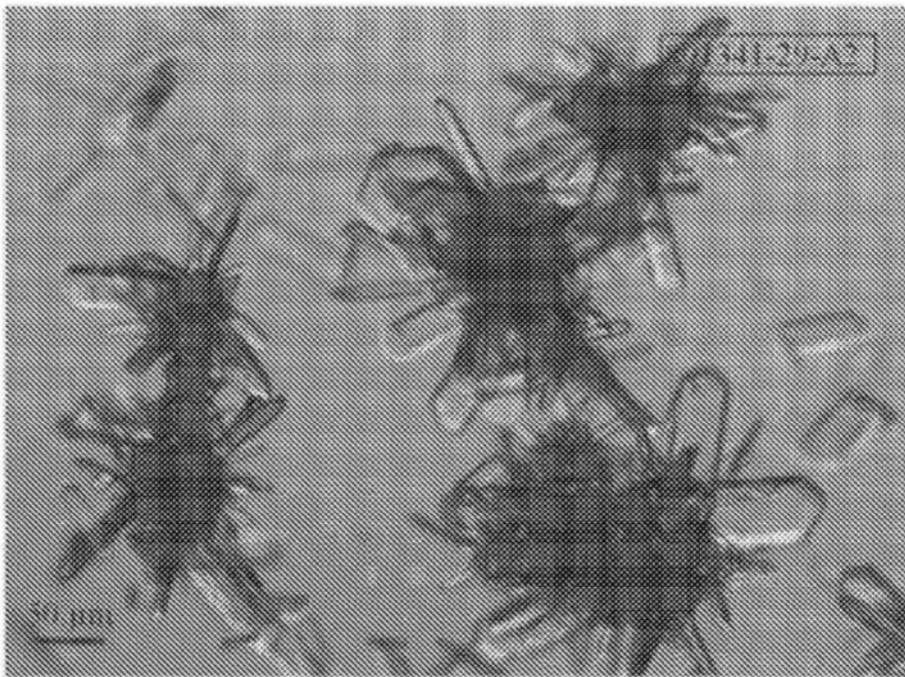


图5B

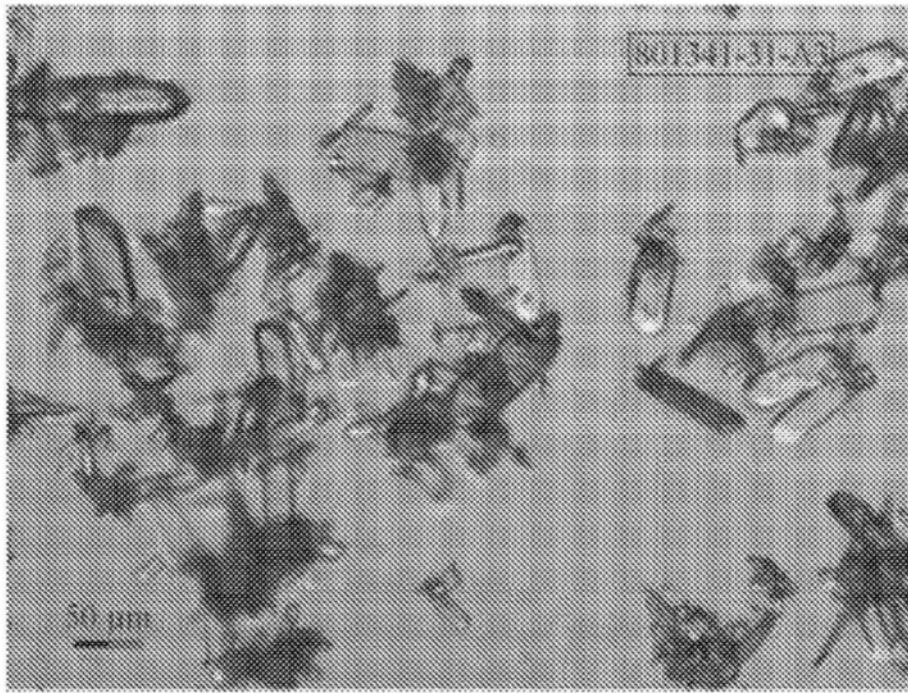


图6A



图6B

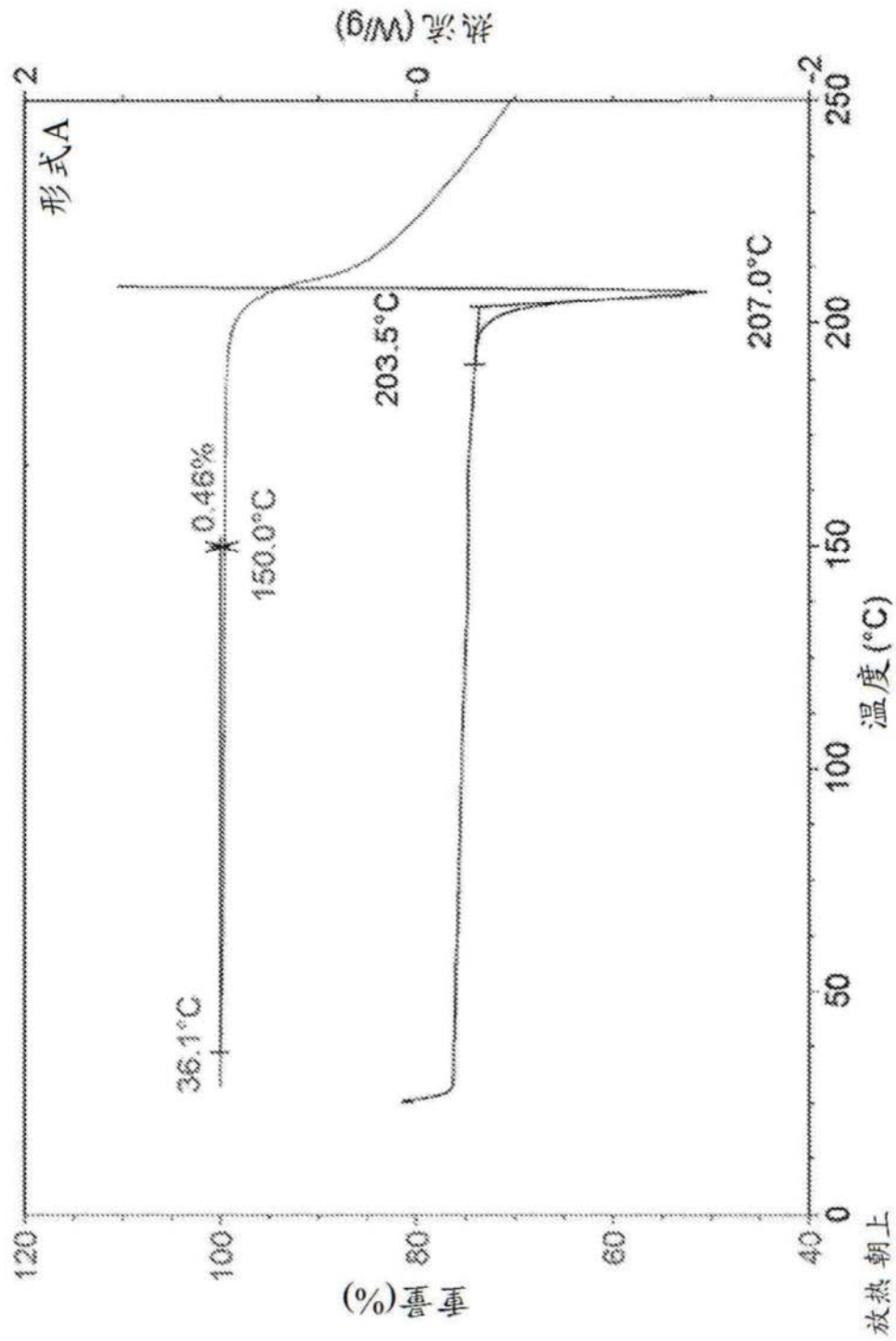


图7

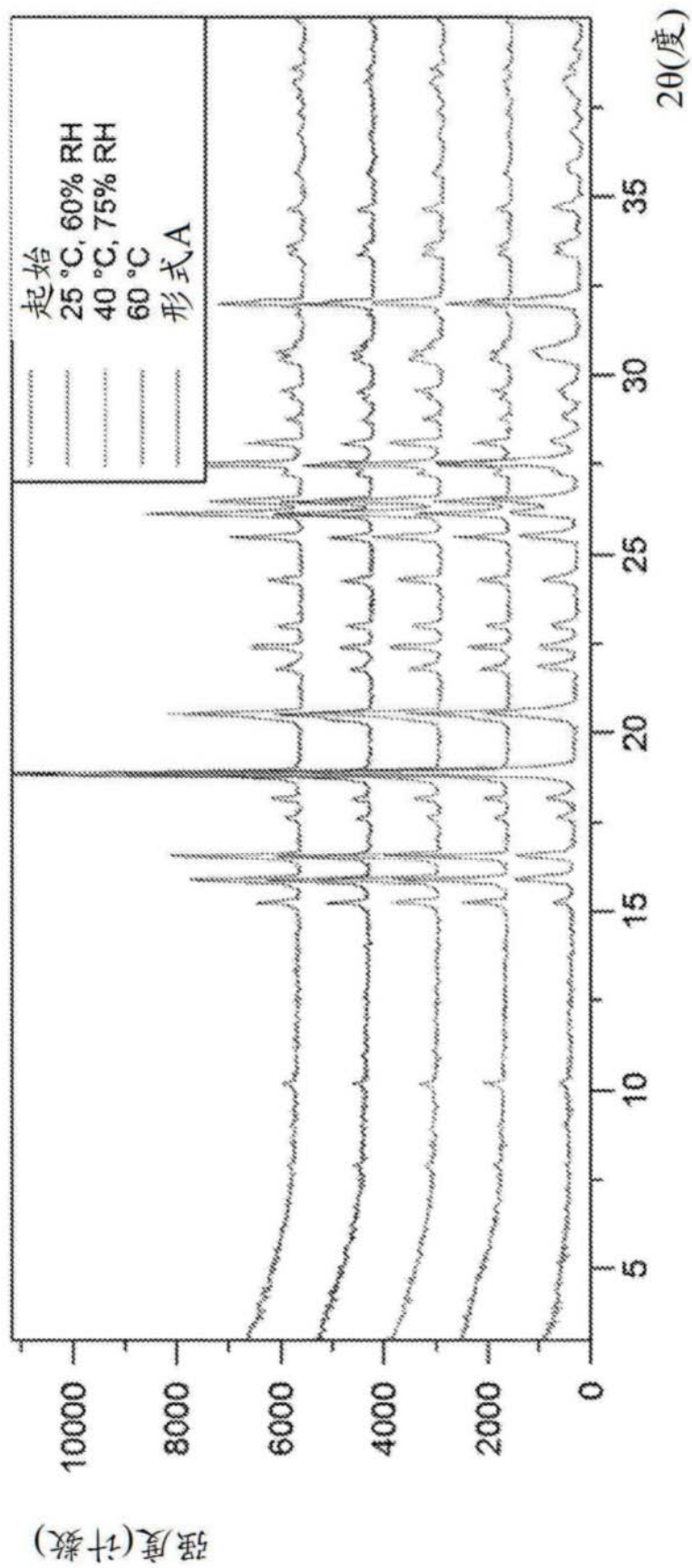


图8

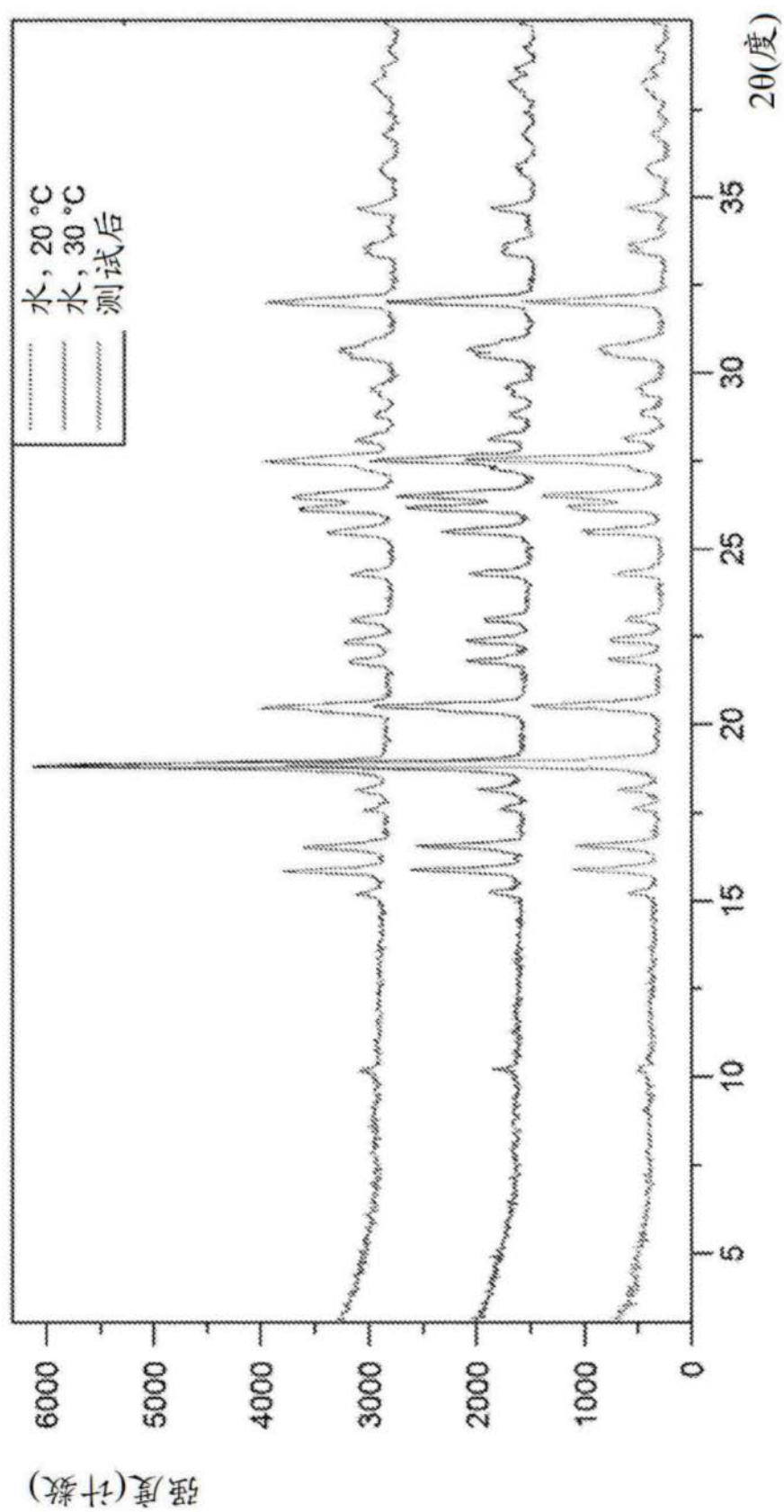


图9

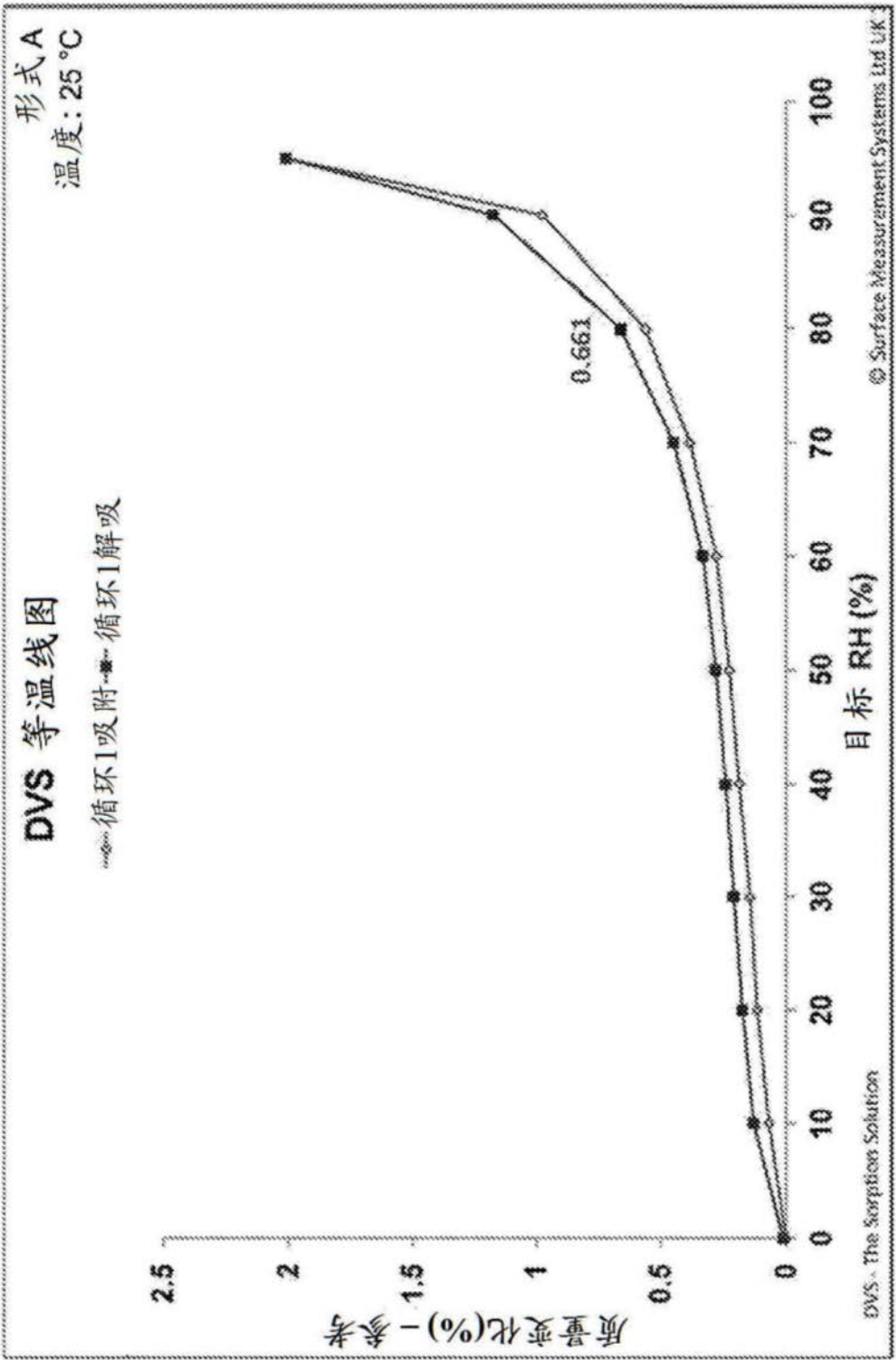


图10

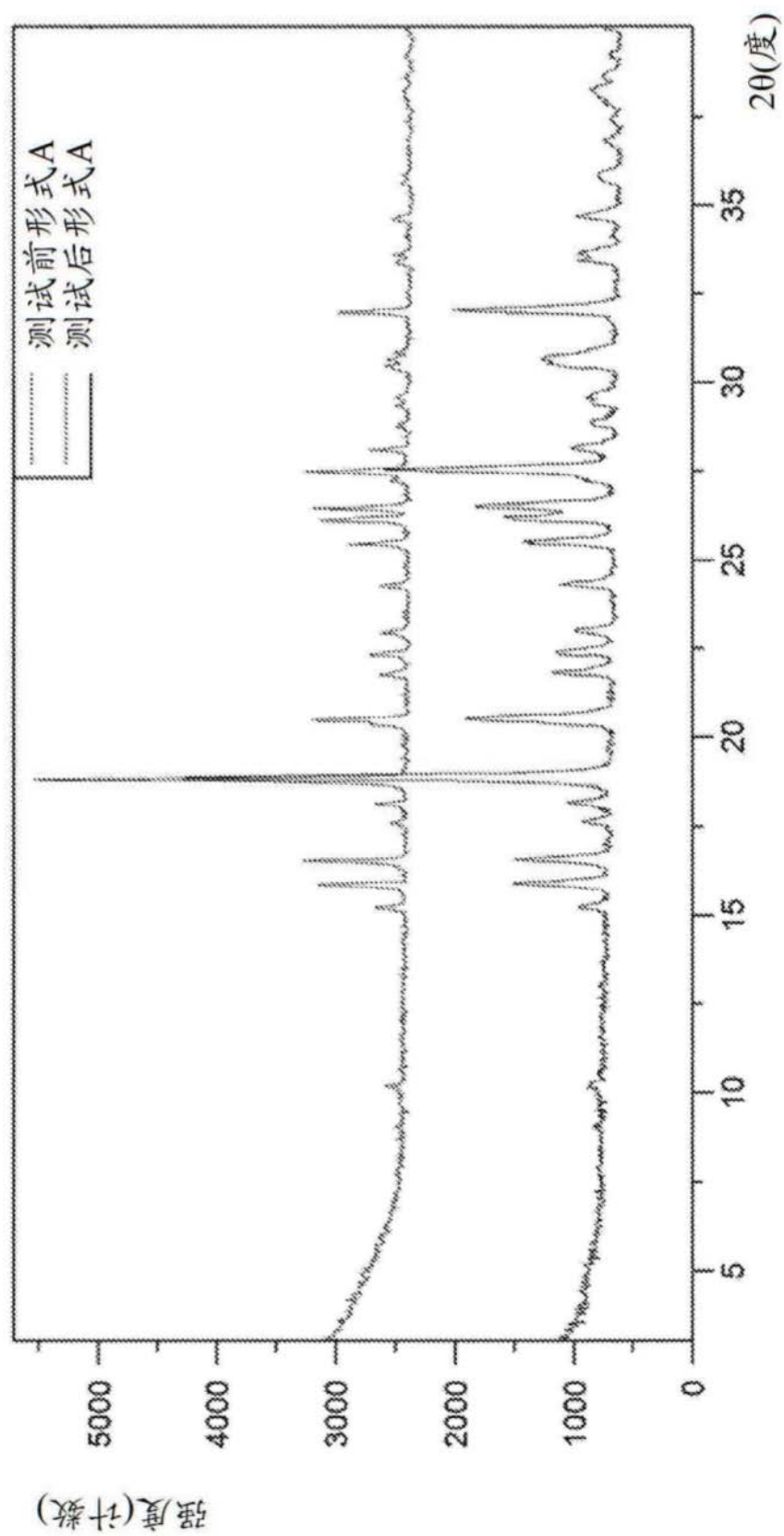


图11

质子转移

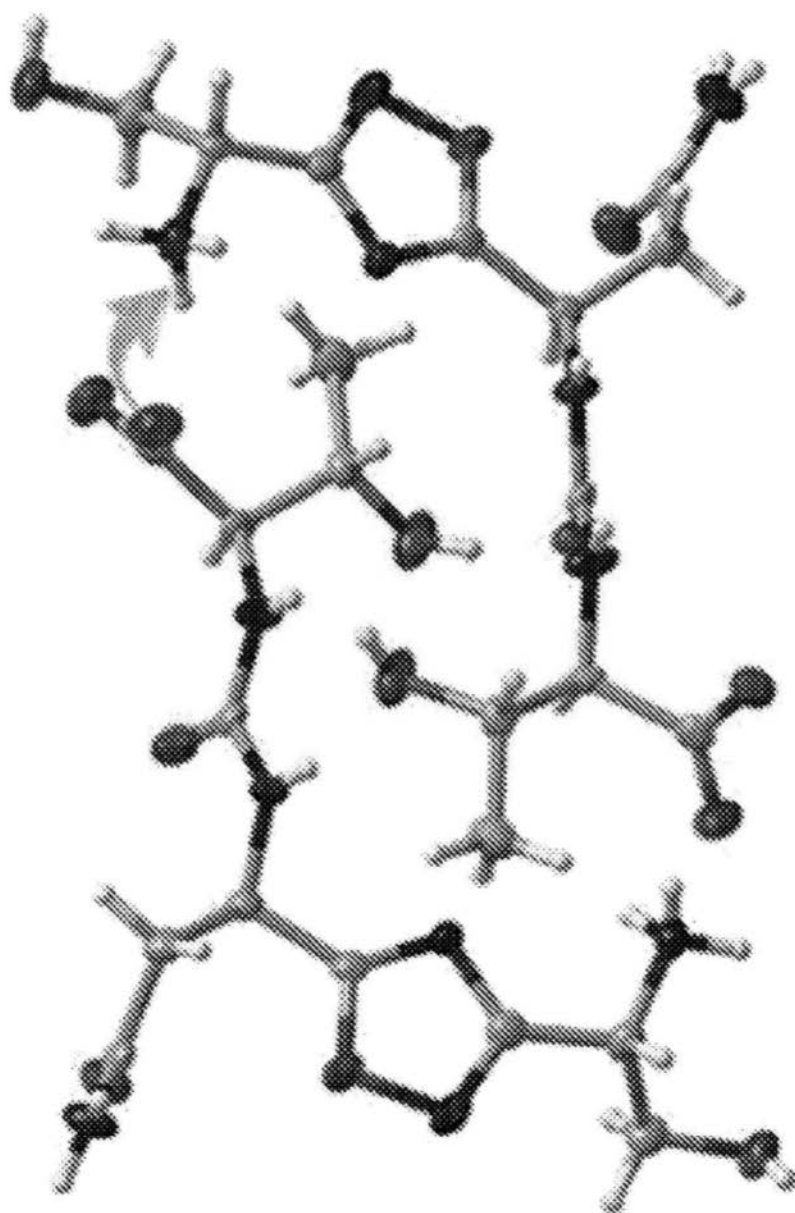


图12B

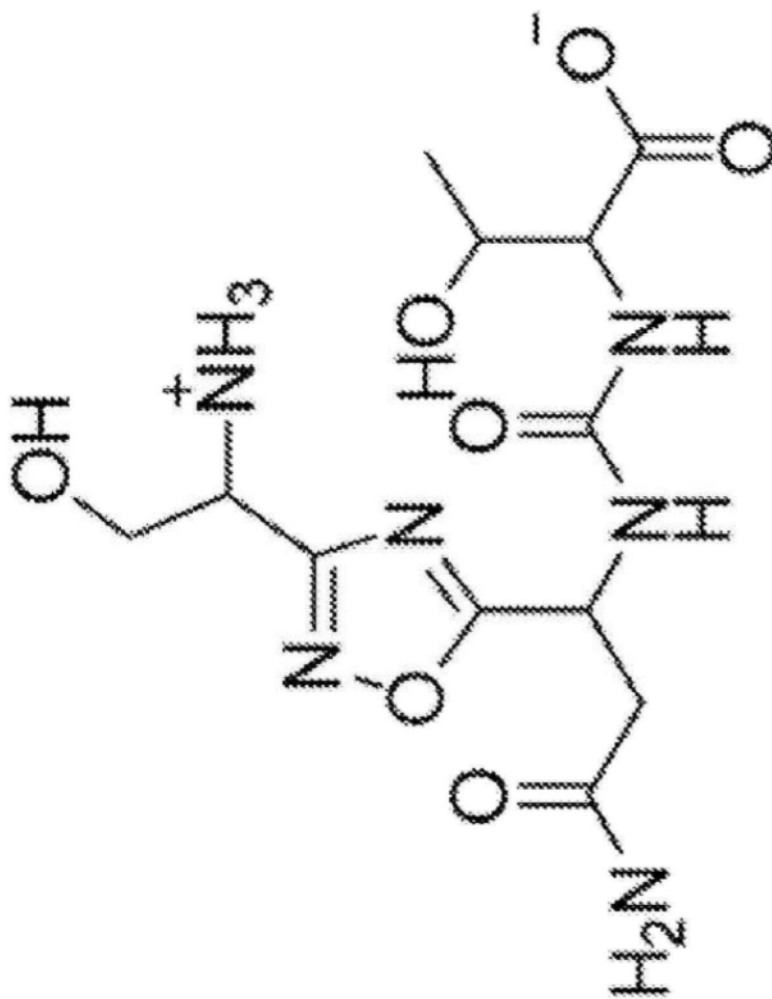


图12C

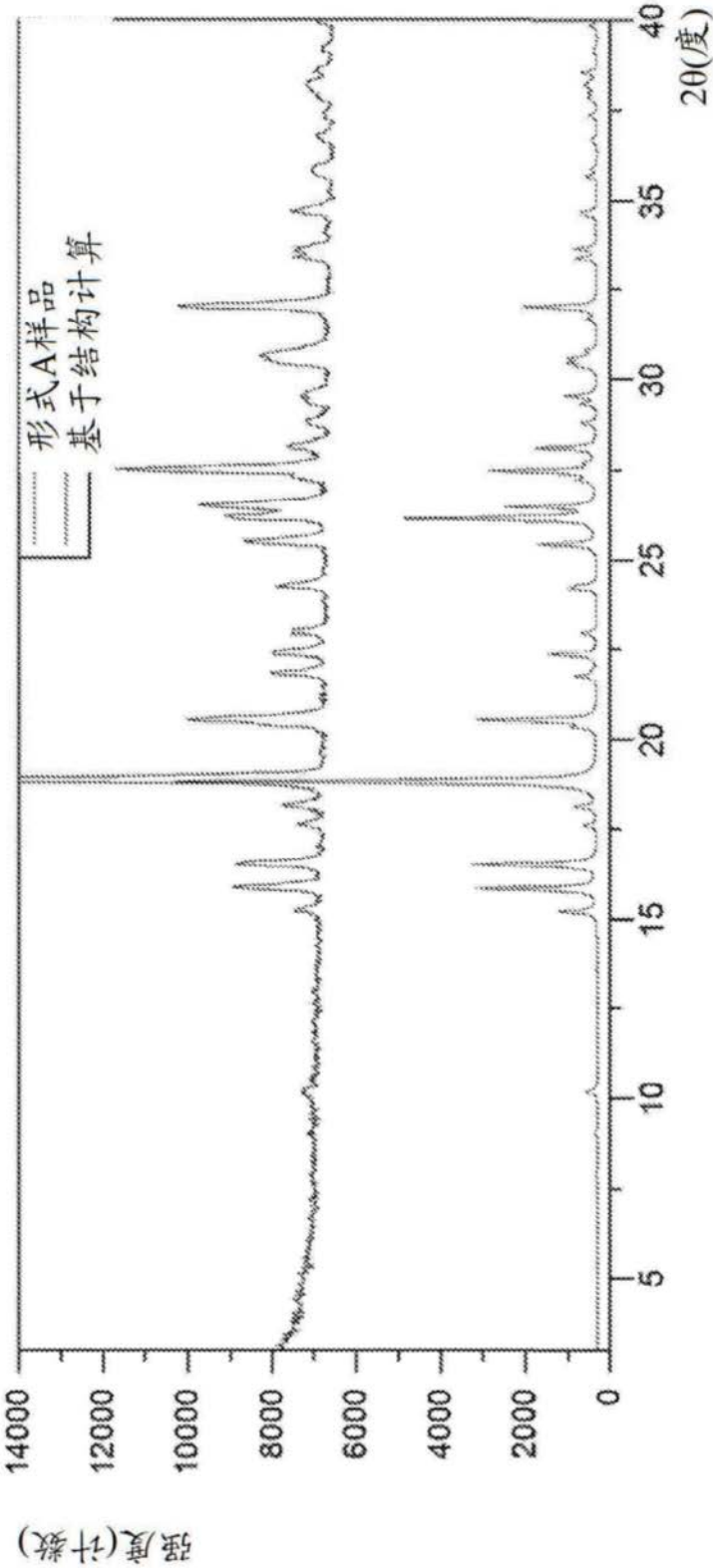


图13