



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114423752 B

(45) 授权公告日 2025.06.24

(21) 申请号 202080055602.0

(22) 申请日 2020.06.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114423752 A

(43) 申请公布日 2022.04.29

(30) 优先权数据  
62/856,605 2019.06.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.01.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/035654 2020.06.02

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/247345 EN 2020.12.10

(73) 专利权人 耶路撒冷希伯来大学伊萨姆研究  
发展公司

地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 罗伯特·沙利文

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所(普通  
合伙) 31219

专利代理人 余明伟 郭婧婧

(51) Int.Cl.  
C07D 403/04 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 108137562 A, 2018.06.08

审查员 郝文哲

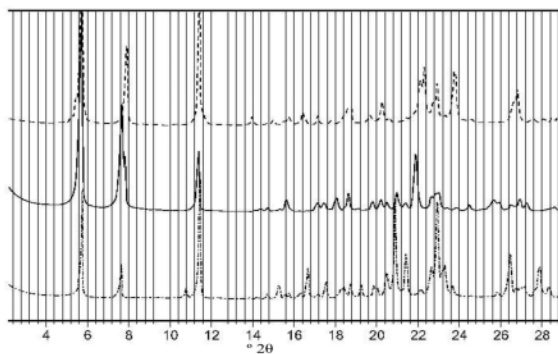
权利要求书2页 说明书41页 附图22页

## (54) 发明名称

吡唑化合物的非吸湿性结晶盐和其药物组  
合物与用途

## (57) 摘要

本文提供了(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的非吸湿性结晶盐和其药物组合物。还提供了其用于治疗、预防或改善增生性疾病的一种或多种症状的方法。



1. 一种非吸湿性结晶盐,所述非吸湿性结晶盐是(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的;或其药学上可接受的溶剂化物;其中所述酸是己二酸或苯甲酸,当所述酸是己二酸时,所述非吸湿性结晶盐具有如图24中所示的X射线粉末衍射图,当所述酸是苯甲酸时,所述非吸湿性结晶盐具有如图29中所示的X射线粉末衍射图。

2. 如权利要求1所述的非吸湿性结晶盐,其中所述酸是己二酸。

3. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐包含一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体和一摩尔当量的己二酸。

4. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有在164°C下包含吸热峰的DSC温谱图。

5. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有在175°C下包含吸热峰的DSC温谱图。

6. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图25中所示的DSC温谱图。

7. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有显示从室温到150°C 0.3%重量损失的TGA温谱图。

8. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图25中所示的TGA温谱图。

9. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图26中所示的DVS等温线图。

10. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐未被溶剂化。

11. 如权利要求2所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐在25°C下在水中的溶解度为14mg/mL。

12. 如权利要求1所述的非吸湿性结晶盐,其中所述酸是苯甲酸。

13. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐包含一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体和两摩尔当量的苯甲酸。

14. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其具有在229°C下包含吸热峰的DSC温谱图。

15. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图30中所示的DSC温谱图。

16. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其具有显示从室温到175°C 1%重量损失的TGA温谱图。

17. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图30中所示的TGA温谱图。

18. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图31中所示的DVS等温线图。

19. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐未被溶剂化。

20. 如权利要求12所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐在25°C下在水中的溶解度不超过1mg/mL。

21. 一种非吸湿性结晶盐,所述非吸湿性结晶盐是(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的;或其药学上可接受的溶剂化物;其中所述酸是对甲苯磺酸,所述非吸湿性结晶盐具有在5.5°、7.6°和21.9°处具有以2θ表示的峰的X射线粉末衍射图。

22. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐包含一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体和两摩尔当量的对甲苯磺酸。

23. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐包含一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺和两摩尔当量的对甲苯磺酸。

24. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其具有在5.5°、7.6°、12.9°、17.3°、21.9°、22.3°、22.5°和23.8°处具有以2θ表示的峰的X射线粉末衍射图。

25. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其具有在5.5°、7.6°、12.9°、14.9°、16.2°、17.3°、18.4°、18.6°、21.5°、21.9°、22.3°、22.5°、23.4°、23.8°、24.1°、26.2°、26.9°和27.0°、28.8°处具有以2θ表示的峰的X射线粉末衍射图。

26. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其具有在228°C下包含吸热峰的DSC温谱图。

27. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图35中所示的DSC温谱图。

28. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图36中所示的DVS等温线图。

29. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐未被溶剂化。

30. 如权利要求21所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐在25°C下在水中的溶解度为2mg/mL。

31. 一种非吸湿性结晶盐,所述非吸湿性结晶盐是(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的;或其药学上可接受的溶剂化物;其中所述酸是对甲苯磺酸,所述非吸湿性结晶盐具有如图34中所示的X射线粉末衍射图。

32. 如权利要求31所述的非吸湿性结晶盐,其具有在228°C下包含吸热峰的DSC温谱图。

33. 如权利要求31所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图35中所示的DSC温谱图。

34. 如权利要求31所述的非吸湿性结晶盐,其具有如图36中所示的DVS等温线图。

35. 如权利要求31所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐未被溶剂化。

36. 如权利要求31所述的非吸湿性结晶盐,其中所述盐在25°C下在水中的溶解度为2mg/mL。

37. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至36中任一项所述的非吸湿性结晶盐和药学上可接受的赋形剂。

38. 如权利要求37所述的药物组合物,其中所述组合物呈单一剂型。

39. 如权利要求37所述的药物组合物,其中所述组合物呈口服、肠胃外或静脉内剂型。

40. 如权利要求39所述的药物组合物,其中所述组合物被配制用于经口施用。

41. 如权利要求40所述的药物组合物,其中所述口服剂型是片剂或胶囊。

42. 如权利要求1至36中任一项所述的非吸湿性结晶盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症是急性髓细胞性白血病或骨髓增生异常综合征。

43. 如权利要求42所述的用途,其中所述急性髓细胞性白血病是复发的或难治的。

44. 如权利要求42所述的用途,其中所述急性髓细胞性白血病是具有缺失5q的急性髓细胞性白血病。

45. 如权利要求42所述的用途,其中所述癌症是高危骨髓增生异常综合征。

46. 如权利要求42所述的用途,其中所述骨髓增生异常综合征是具有缺失5q的骨髓增生异常综合征。

## 吡唑化合物的非吸湿性结晶盐和其药物组合物与用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月3日提交的美国临时申请号62/856,605的优先权权益;所述临时申请的公开内容以引用的方式全部并入本文中。

### 发明领域

[0003] 本文提供了(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的非吸湿性结晶盐和其药物组合物。还提供了其用于治疗、预防或改善增生性疾病的一种或多种症状的方法。

### 背景技术

[0004] 酪蛋白激酶是使蛋白质磷酸化以介导正常的生物功能和恶性转化的丝氨酸/苏氨酸激酶。Schitteck和Sinnberg, *Mol. Cancer* 2014, 13, 231-245。酪蛋白激酶1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ )通过对Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导和p53的负调节而成为肿瘤诱发物。Ebert和Kronke, *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1873-1874。CK1 $\alpha$ 使 $\beta$ -连环蛋白在Ser 45处磷酸化,这引起了这种信号传导蛋白的泛素化和降解。Schitteck和Sinnberg, *Mol. Cancer* 2014, 13, 231-245; Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413。CK1 $\alpha$ 还使鼠双微粒体X (MDMX) 在Ser 289处磷酸化,这增强了MDMX与p53的结合。Wu等人, *Mol. Cell. Biol.* 2012, 32, 4821-4832。此外,CK1 $\alpha$ 与MDM2的复合物也抑制p53。Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413。因此,CK1 $\alpha$ 的抑制与随后p53的活化有潜力有效治疗一系列癌症。

[0005] *N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺(“化合物”)是CK1 $\alpha$ 抑制剂以及转录激酶CDK7和CDK9的抑制剂。Minzel等人, *Cell* 2018, 175, 171-185。该化合物减少Ser 45处的 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化并增加p53和 $\beta$ -连环蛋白的表达。同上。该化合物还显著地减少关键癌症起始基因的表达,这些基因包括Myc、MDM2和MCL1。同上。该化合物呈盐酸盐形式时有效治疗AML小鼠模型和人类患者来源的异种移植小鼠模型的急性骨髓性白血病(AML)。同上。然而,该化合物的盐酸盐是高吸湿性的,不适用于制药学应用。因此,需要*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基-甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的非吸湿性盐。

### 发明内容

[0006] 本文提供了一种非吸湿性结晶盐,所述非吸湿性结晶盐是(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的;或其药学上可接受的溶剂化物。在一个实施例中,酸是乙酸、己二酸、苯甲酸、富马酸、乙醇酸、马尿酸、乳酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸或对甲苯磺酸。

[0007] 本文还提供了(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乙酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0008] 另外,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶己二酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0009] 本文还提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶苯甲酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0010] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶富马酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0011] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乙醇酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0012] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶马尿酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0013] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乳酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0014] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶马来酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0015] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶苹果酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0016] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶甲磺酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0017] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶琥珀酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0018] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶硫酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0019] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶酒石酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0020] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶硫氰酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0021] 本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶对甲苯磺酸盐;或其药学上可接受的溶

剂化物。

[0022] 本文提供了一种药物组合物,其包含(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的非吸湿性结晶盐;或其药学上可接受的溶剂化物;和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本文提供了一种治疗、预防或改善受试者的增生性疾病的一种或多种症状的方法,其包括向所述受试者施用(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的非吸湿性结晶盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0024] 本文提供了一种治疗、预防或改善受试者的由酪蛋白激酶1 (CK1) 介导的病症、疾病或病状的一种或多种症状的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的非吸湿性结晶盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

### 附图说明

[0025] 图1描绘了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺(“化合物”)的两种结晶乙酸盐(顶部和中间衍射图)和一种结晶己二酸盐(底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0026] 图2描绘了化合物的结晶乙酸盐的差示扫描量热法(DSC)/热重分析法(TGA)温谱图。

[0027] 图3描绘了化合物的结晶己二酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0028] 图4描绘了化合物的一种结晶苯甲酸盐(顶部衍射图)和两种结晶富马酸盐(中间和底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0029] 图5描绘了化合物的结晶苯甲酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0030] 图6描绘了化合物的结晶富马酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0031] 图7描绘了化合物的两种结晶乙醇酸盐(顶部和中间衍射图)和一种结晶乳酸盐(底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0032] 图8描绘了化合物的结晶乙醇酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0033] 图9描绘了化合物的结晶乳酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0034] 图10描绘了化合物的两种结晶马尿酸盐(顶部和中间衍射图)和一种结晶马来酸盐(底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0035] 图11描绘了化合物的结晶马尿酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0036] 图12描绘了化合物的结晶马来酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0037] 图13描绘了化合物的三种结晶苹果酸盐的X射线粉末衍射图。

[0038] 图14描绘了化合物的结晶苹果酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0039] 图15描绘了化合物的一种结晶甲磺酸盐(顶部衍射图)和两种结晶琥珀酸盐(中间和底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0040] 图16描绘了化合物的结晶甲磺酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0041] 图17描绘了化合物的结晶琥珀酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0042] 图18描绘了化合物的一种结晶硫酸盐(顶部衍射图)和一种结晶酒石酸盐(底部衍

射图)的X射线粉末衍射图。

[0043] 图19描绘了化合物的结晶硫酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0044] 图20描绘了化合物的结晶酒石酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0045] 图21描绘了化合物的一种结晶硫氰酸盐(顶部衍射图)和一种结晶甲苯磺酸盐(底部衍射图)的X射线粉末衍射图。

[0046] 图22描绘了化合物的结晶硫氰酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0047] 图23描绘了化合物的结晶甲苯磺酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0048] 图24描绘了化合物的非吸湿性结晶己二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0049] 图25描绘了化合物的非吸湿性结晶己二酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0050] 图26描绘了化合物的非吸湿性结晶己二酸盐的动态蒸汽吸附(DVS)等温线图。

[0051] 图27和28描绘了化合物的非吸湿性结晶己二酸盐的<sup>1</sup>H NMR谱。

[0052] 图29描绘了化合物的结晶苯甲酸盐的X射线粉末衍射图。

[0053] 图30描绘了化合物的结晶苯甲酸盐的DSC/TGA温谱图。

[0054] 图31描绘了化合物的结晶苯甲酸盐的DVS等温线图。

[0055] 图32和33描绘了化合物的结晶苯甲酸盐的<sup>1</sup>H NMR谱。

[0056] 图34描绘了化合物的结晶甲苯磺酸盐的X射线粉末衍射图。

[0057] 图35描绘了化合物的结晶甲苯磺酸盐的DSC温谱图。

[0058] 图36描绘了化合物的结晶甲苯磺酸盐的DVS等温线图,其中符号(◆)和(■)分别表示吸附和解吸附。

[0059] 图37描绘了化合物的结晶甲苯磺酸盐的<sup>1</sup>H NMR谱的放大区。

[0060] 图38描绘了化合物的二盐酸盐的DVS等温线图。

[0061] 图39描绘了化合物的二盐酸盐的DSC/TGA温谱图。

## 具体实施方式

[0062] 为了帮助理解本文中阐述的公开内容,以下定义了许多术语。

[0063] 一般来说,本文中使用的命名法和本文描述的有机化学、药物化学、物理化学、生物化学、生物学、药理学等中的实验程序是本领域中众所周知和常用的命名法和实验程序。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语一般都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所了解的含义相同的含义。

[0064] 术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、奶牛、猪、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠或小鼠。在本文中提及例如哺乳动物受试者,例如人类受试者时,术语“受试者”和“患者”可互换使用。在一个实施例中,受试者是人。

[0065] 术语“治疗(treat/treating/treatment)”意图包括减轻或消除病症、疾病或病状,或与所述病症、疾病或病状相关的一种或多种症状;或减轻或根除所述病症、疾病或病状本身的病因。

[0066] 术语“预防(prevent/preventing/prevention)”意图包括一种实现以下的方法:延迟和/或杜绝病症、疾病或病状和/或其伴随的症状的发作;防止受试者患上病症、疾病或病状;或降低受试者患上病症、疾病或病状的风险。

[0067] 术语“减轻(alleviate/alleviating)”是指缓和或减少病症、疾病或病状的一种

或多种症状(例如疼痛)。所述术语还可以指减少与活性成分相关的副作用。有时,受试者从预防剂或治疗剂获得的有益作用无法治愈病症、疾病或病状。

[0068] 术语“治疗有效量”或“有效量”意图包括化合物在施用时足以预防所治疗的病症、疾病或病状的一或多种症状的发展或在某种程度上减轻一或多种症状的量。术语“治疗有效量”或“有效量”还指化合物足以引起研究人员、兽医、医学博士或临床医师所寻求的生物分子(例如蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物或医学反应的量。

[0069] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的物质、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施例中,每种组分在与药物制剂的其它成分相容的意义上是“药学上可接受的”,并且适合与受试者(例如人或动物)的组织或器官接触使用,没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其它的问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版;Allen编辑:Philadelphia,PA,2012;第8版;Sheskey等人编辑:The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association:2017;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing公司:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编辑;CRC Press公司:Boca Raton,FL,2009。

[0070] 术语“约”或“大约”意指由本领域的普通技术人员测定的具体值的可接受误差,其部分地取决于该值的测量或测定方式。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意指1个、2个、3个或4个标准差内。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意指给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0071] 术语“同位素富集的”是指一种这样的化合物,它在构成这种化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素。在某些实施例中,同位素富集的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-127( $^{127}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。在某些实施例中,同位素富集的化合物呈稳定形式,即非放射性的。在某些实施例中,同位素富集的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )和碘-127( $^{127}\text{I}$ )。在某些实施例中,同位素富集的化合物呈不稳定的形式,即放射性的。在某些实施例中,同位素富集的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。应了解,在如本文提供的化合物中,在根据本领域的普通技术人员的判断可行的情况下,例如,任何氢都可以是 $^2\text{H}$ ,或例如,任何碳都可以是 $^{13}\text{C}$ ,或例如,任何氮都可以是 $^{15}\text{N}$ ,或例如,任何氧都可以是 $^{18}\text{O}$ 。

[0072] 术语“同位素富集”是指在分子中的给定位置处掺入一种元素的不太普遍的同位素(例如氘<sup>2</sup>H或氢-2)代替该元素的较普遍的同位素(例如氕<sup>1</sup>H或氢-1)的百分比。如本文所用,当称分子中的具体位置处的原子为具体的不太普遍的同位素时,应了解,该位置处的该同位素的丰度基本上超过其天然丰度。

[0073] 术语“同位素富集系数”是指同位素富集的化合物中的同位素丰度与特定同位素的天然丰度之间的比率。

[0074] 术语“氢”或符号“H”是指天然存在的氢同位素的组成,它包括天然丰度的氕(<sup>1</sup>H)、氘(<sup>2</sup>H或D)和氚(<sup>3</sup>H)。氕是最常见的氢同位素,具有超过99.98%的天然丰度。氘是不太普遍的氢同位素,具有约0.0156%的天然丰度。

[0075] 术语“氘富集”是指在分子中的给定位置处掺入氘代替氢的百分比。举例来说,给定位置处1%氘富集意指给定样品中的1%分子在指定位置处含有氘。因为天然存在的氘的分布平均为约0.0156%,所以使用非富集起始物质合成的化合物中任何位置的氘富集平均都为约0.0156%。如本文所用,当称同位素富集的化合物中的一具体位置具有氘时,应了解,化合物中该位置处的氘的丰度基本上超过其天然丰度(0.0156%)。

[0076] 术语“碳”或符号“C”是指天然存在的碳同位素的组成,它包括天然丰度的碳-12(<sup>12</sup>C)和碳-13(<sup>13</sup>C)。碳-12是最常见的碳同位素,具有超过98.89%的天然丰度。碳-13是不太普遍的碳同位素,具有约1.11%的天然丰度。

[0077] 术语“碳-13富集”或“<sup>13</sup>C富集”是指在分子中的给定位置处并入碳-13代替碳的百分比。举例来说,给定位置处10%碳-13富集意指给定样品中的10%分子在指定位置处含有碳-13。因为天然存在的碳-13的分布平均为约1.11%,所以使用非富集起始物质合成的化合物中任何位置的碳-13富集平均都为约1.11%。如本文所用,当称同位素富集的化合物中的一具体位置具有碳-13时,应了解,化合物中该位置处的碳-13的丰度基本上超过其天然丰度(1.11%)。

[0078] 术语“基本上纯”和“基本上均匀”意指足够均匀,以致于如通过本领域的普通技术人员使用的标准分析法测定,看起来没有容易检测到的杂质,所述标准分析法包括但不限于薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、核磁共振(NMR)和质谱法(MS);或足够纯,使得进一步的纯化不会使物质的物理、化学、生物学和/或药理学性质(例如酶和生物活性)发生可检测的变化。在某些实施例中,“基本上纯”或“基本上均匀”是指一组如下的分子,其中如通过标准分析法测定,按重量计至少约50%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或至少约99.5%的分子是单一化合物,包括单一对映体、外消旋混合物或对映体的混合物。如本文所用,当称同位素富集分子中具体位置处的原子为具体的不太普遍的同位素时,在指定位置处含有除所指同位素以外的分子相对于同位素富集化合物是杂质。因此,对于在具体位置处具有称为氘的原子的氘化合物,在同一位置处含有氘的化合物是杂质。

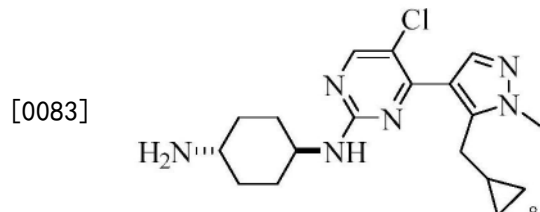
[0079] 术语“溶剂化物”是指由溶质如本文提供的化合物的一个或多个分子与溶剂的一个或多个分子形成的复合物或聚集体,这些分子以化学计量或非化学计量存在。合适的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丙酮、乙酸和己烷。在某些实施例中,溶剂是药学上可接受的。在一个实施例中,复合物或聚集体呈结晶形式。在另一实施例中,复合物或聚集体呈非结晶形式。在溶剂是水的情况下,溶剂化物是水合物。水合物的实例包括但

不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

[0080] 短语“化合物或其同位素变体与酸形成的非吸湿性结晶盐；或其药学上可接受的溶剂化物”具有与短语“(i) 化合物与酸形成的非吸湿性结晶盐；(ii) 化合物的药学上可接受的溶剂化物与酸形成的非吸湿性结晶盐；或(iii) 酸与化合物的同位素变体形成的非吸湿性结晶盐；或(iv) 酸的药学上可接受的溶剂化物与化合物的同位素变体形成的非吸湿性结晶盐”相同的含义。

[0081] 化合物的非吸湿性结晶盐

[0082] 化合物(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺具有以下结构：



[0084] 该化合物是CK1 $\alpha$ 、CDK7和CDK9抑制剂。Minzel等人,Cell 2018,175,1-15。可以根据以下中所述的程序制备所述化合物:Minzel等人,Cell 2018,175,1-15;或美国专利申请公布号2018/0214447A1;每一篇的公开内容以引用的方式全部并入本文中。

[0085] 在一个实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体与酸形成的非吸湿性结晶盐；或其药学上可接受的溶剂化物。

[0086] 在某些实施例中,本文提供的结晶盐中化合物与酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶盐中化合物与酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶盐中化合物与酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶盐中化合物与酸的摩尔比为约2。

[0087] 在某些实施例中,酸是乙酸、己二酸、苯甲酸、富马酸、乙醇酸、马尿酸、乳酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸或对甲苯磺酸。在某些实施例中,酸是己二酸、苯甲酸或对甲苯磺酸。在某些实施例中,酸是己二酸。在某些实施例中,酸是苯甲酸。在某些实施例中,酸是对甲苯磺酸。

[0088] 在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下在水中的溶解度不超过10mg/mL,不超过5mg/mL,或不超过2mg/mL。

[0089] 在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%相对湿度(RH)具有不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%或不超过1%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%RH具有不超过5%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%RH具有不超过4%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%RH具有不超过3%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%RH具有不超过2%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐在25℃下从5%到95%RH具有不超过1%的重量增加。

[0090] 在另一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乙酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0091] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比为约2。

[0092] 在一个实施例中,本文提供的结晶乙酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的乙酸。在另一实施例中,本文提供的结晶乙酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的乙酸。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐中化合物与乙酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0093] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有基本上如图1中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有基本上如图1中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。

[0094] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有在约190°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有在190±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有基本上如图2中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有约190°C的熔点。

[0095] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有显示从室温到125°C约2%重量损失的热重分析(TGA)温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有显示从室内125°C至195°C约12%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐具有基本上如图2中所示的TGA温谱图。

[0096] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶乙酸盐是水合物。

[0097] 在又一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶己二酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0098] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸的摩尔比为约1。

[0099] 在一个实施例中,本文提供的结晶己二酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的己二酸。在一个实施例中,本文提供的结晶己二酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的己二酸。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸

的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐中化合物与己二酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0100] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有基本上如图24中所示的X射线粉末衍射图。

[0101] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有在约164°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有在164±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有在约175°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有在175±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有基本上如图25中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有约164°C的熔点。

[0102] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有显示从室温到150°C约0.3%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有基本上如图25中所示的TGA温谱图。

[0103] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有显示在5%RH下干燥后约0.05%重量损失的动态蒸汽吸附(DVS)等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有显示从5%到95%RH约1%的重量增加的DVS等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有显示从95%到5%RH约1%重量损失的DVS等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐具有基本上如图26中所示的DVS等温线图。

[0104] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%相对湿度(RH)具有不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%或不超过1%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过5%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过4%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过3%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过2%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过1%的重量增加。

[0105] 在某些实施例中,本文提供的结晶己二酸盐未被溶剂化。在某些实施例中,结晶己二酸盐在25°C下在水中的溶解度为约15mg/mL。

[0106] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶苯甲酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0107] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比为约2。

[0108] 在一个实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的苯甲酸。在另一实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐包含约一摩尔当量的化合物

和约两摩尔当量的苯甲酸。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐中化合物与苯甲酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0109] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有基本上如图29中所示的X射线粉末衍射图。

[0110] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有在约229°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有在229±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有基本上如图30中所示的DSC温谱图。

[0111] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有显示从室温到175°C约1%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有基本上如图30中所示的TGA温谱图。

[0112] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有显示在5%RH下干燥后约0.02%重量损失的DVS等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有显示从5%到95%RH约1.2%的重量增加的DVS等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有显示从95%到5%RH约1.3%重量损失的DVS等温线图。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐具有基本上如图31中所示的DVS等温线图。

[0113] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%相对湿度(RH)具有不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%或不超过1%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过5%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过4%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过3%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过2%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐在25°C下从5%到95%RH具有不超过1%的重量增加。

[0114] 在某些实施例中,本文提供的结晶苯甲酸盐未被溶剂化。在某些实施例中,结晶苯甲酸盐在25°C下在水中的溶解度不超过1mg/mL。

[0115] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶富马酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0116] 在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物与富马酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物与富马酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物与富马酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物与富马酸的摩尔比为约1。

[0117] 在一个实施例中,本文提供的结晶富马酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的富马酸。在另一实施例中,本文提供的结晶富马酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的富马酸。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物与富马酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐中化合物

与富马酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0118] 在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有基本上如图4中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有基本上如图4中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0119] 在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有在约147°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有在 $147 \pm 3$ °C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有基本上如图6中所示的DSC温谱图。

[0120] 在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有显示从室温到约160°C 2%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐具有基本上如图6中所示的TGA温谱图。

[0121] 在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶富马酸盐是水合物。

[0122] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乙醇酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0123] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比为约2。

[0124] 在一个实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的乙醇酸。在另一实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的乙醇酸。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐中化合物与乙醇酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0125] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有基本上如图7中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有基本上如图7中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。

[0126] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在约107°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在 $107 \pm 3$ °C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在约168°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在 $168 \pm 3$ °C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在约190°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在 $190 \pm 3$ °C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在约134°C下包含放热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有在 $134 \pm 3$ °C下包含放热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有基本上如图8中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有约190°C的熔点。

[0127] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有显示从室温到150°C约1.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有显示从150°C至200°C约9%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐具有基本上如图8中所示的TGA温谱图。

[0128] 在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶乙醇酸盐是水合物。

[0129] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶乳酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0130] 在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比为约2。

[0131] 在一个实施例中,本文提供的结晶乳酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的乳酸。在另一实施例中,本文提供的结晶乳酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的乳酸。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐中化合物与乳酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0132] 在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有基本上如图7中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0133] 在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有在约165°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有在165±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有在约179°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有在179±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有基本上如图9中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有约179°C的熔点。

[0134] 在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有显示从室温到150°C约6%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有显示从150°C至180°C约8.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐具有基本上如图9中所示的TGA温谱图。

[0135] 在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐是乙醇溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐是己烷溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶乳酸盐是水合物。

[0136] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶马尿酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0137] 在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比在约0.5

到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比为约2。

[0138] 在一个实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的马尿酸。在另一实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的马尿酸。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐中化合物与马尿酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0139] 在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有基本上如图10中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有基本上如图10中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。

[0140] 在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有在约83°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有在83±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有在约176°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有在176±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有基本上如图11中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有约176°C的熔点。

[0141] 在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有显示从室温到100°C约5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有显示从100°C至180°C约1%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐具有基本上如图11中所示的TGA温谱图。

[0142] 在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐是乙醇溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐是己烷溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶马尿酸盐是水合物。

[0143] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶马来酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0144] 在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物与马来酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物与马来酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物与马来酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物与马来酸的摩尔比为约1。

[0145] 在一个实施例中,本文提供的结晶马来酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的马来酸。在另一实施例中,本文提供的结晶马来酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的马来酸。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物与马来酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐中化合物

与马来酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0146] 在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有基本上如图10中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0147] 在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有在约189°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有在 $189 \pm 3^\circ\text{C}$ 下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有基本上如图12中所示的DSC温谱图。

[0148] 在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有显示从室温到150°C约1.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有显示从150°C至200°C约6%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐具有基本上如图12中所示的TGA温谱图。

[0149] 在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐是乙醇溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐是己烷溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶马来酸盐是水合物。

[0150] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶苹果酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0151] 在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比为约1。

[0152] 在一个实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的苹果酸。在另一实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的苹果酸。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐中化合物与苹果酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0153] 在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有基本上如图13中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有基本上如图13中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有基本上如图13中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0154] 在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有在约153°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有在 $153 \pm 3^\circ\text{C}$ 下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有基本上如图14中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有约153°C的熔点。

[0155] 在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有从室温到160°C显示约0.3%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐具有基本上如图14中所示的TGA温谱图。

[0156] 在某些实施例中,本文提供的结晶苹果酸盐未被溶剂化。

[0157] 在又一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶甲磺酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。如本文所用,术语“甲磺酸盐(methanesulfonate)”与术语“甲磺酸盐(mesylate)”可互换使用。

[0158] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比为约2。

[0159] 在一个实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的甲磺酸。在另一实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的甲磺酸。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐中化合物与甲磺酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0160] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有基本上如图15中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。

[0161] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有在约200°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有在200±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有基本上如图16中所示的DSC温谱图。

[0162] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有显示从室温到150°C约1.2%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有显示从150°C至210°C约5.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐具有基本上如图16中所示的TGA温谱图。

[0163] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲磺酸盐未被溶剂化。

[0164] 在又一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶琥珀酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0165] 在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比为约1。

[0166] 在一个实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的琥珀酸。在另一实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的琥珀酸。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐中化合物与琥珀酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0167] 在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有基本上如图15中所示的X射线粉末衍射图(中间衍射图)。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有基本上如图15中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0168] 在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有在约73°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有在73±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有在约125°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有在125±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有基本上如图17中所示的DSC温谱图。

[0169] 在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有显示从室温到125°C约2.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐具有基本上如图17中所示的TGA温谱图。

[0170] 在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶琥珀酸盐是水合物。

[0171] 在又一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶硫酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0172] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐中化合物与硫酸的摩尔比在0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐中化合物与硫酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐中化合物与硫酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐中化合物与硫酸的摩尔比为约1。

[0173] 在一个实施例中,本文提供的结晶硫酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的硫酸。在另一实施例中,本文提供的结晶硫酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的硫酸。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐中化合物与硫酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0174] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有基本上如图18中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。

[0175] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在约103°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在103±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在约152°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在152±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在约183°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有在183±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有基本上如图19中所示的DSC温谱图。

[0176] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有显示从室温到200°C约3.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐具有基本上如图19中所示的TGA温谱图。

[0177] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶硫酸盐是水合物。

[0178] 在又一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶酒石酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0179] 在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比在约0.25到约1.5或约0.5到约1的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比为约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4或约1.5。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比为约0.5。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比为约1。

[0180] 在一个实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐包含约两摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的酒石酸。在另一实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的酒石酸。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐中化合物与酒石酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0181] 在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有基本上如图18中所示的X射线粉末衍射图(底部衍射图)。

[0182] 在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有在约79°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有在79±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有在约152°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有在152±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有基本上如图20中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有约152°C的熔点。

[0183] 在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有显示从室温到150°C约0.2%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐具有基本上如图20中所示的TGA温谱图。

[0184] 在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐是丙酮溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶酒石酸盐是水合物。

[0185] 在又一实施例中,本文提供了(1*r*,4*r*)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶硫氰酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。

[0186] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸的摩尔比为约2。

[0187] 在一个实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的硫氰酸。在另一实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的硫氰酸。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸

的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐中化合物与硫氰酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0188] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有基本上如图21中所示的X射线粉末衍射图(顶部衍射图)。

[0189] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在约118°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在118±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在约225°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在225±3°C下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在约158°C下包含放热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有在158±3°C下包含放热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有基本上如图22中所示的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有约224°C的熔点。

[0190] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有显示从室温到190°C约4.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有显示从190°C至230°C约4.5%重量损失的TGA温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐具有基本上如图22中所示的TGA温谱图。

[0191] 在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐被溶剂化。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐是乙醇溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐是己烷溶剂化物。在某些实施例中,本文提供的结晶硫氰酸盐是水合物。

[0192] 在再一实施例中,本文提供了(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的结晶对甲苯磺酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物。如本文所用,术语“对甲苯磺酸盐(p-toluenesulfonate)”与术语“甲苯磺酸盐(tosylate)”可互换使用。

[0193] 在一个实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐包含(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺和对甲苯磺酸。

[0194] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比在约0.5到约3或约0.5到约2.5的范围内。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.4、约1.5、约1.6、约1.8、约2、约2.2、约2.4、约2.6、约2.8或约3。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为约1。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为约2。

[0195] 在一个实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约一摩尔当量的对甲苯磺酸。在另一实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐包含约一摩尔当量的化合物和约两摩尔当量的对甲苯磺酸。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比通过<sup>1</sup>H NMR波谱法来测定。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐中化合物与对甲苯磺酸的摩尔比通过元素分析来测定。

[0196] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在大约5.5、7.6和21.9的2θ角(°)处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在大约5.5、7.6、12.9、17.3、21.9、22.3、22.5和23.8的2θ角(°)处包含峰的X射线粉末衍射图。在

某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在大约5.5、7.6、12.9、14.9、16.2、17.3、18.4、18.6、21.5、21.9、22.3、22.5、23.4、23.8、24.1、26.2、26.9、27.0和28.8的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在大约5.5、6.1、7.6、12.9、14.9、16.2、17.3、18.4、18.6、21.5、21.9、22.3、22.5、23.4、23.8、24.1、26.2、26.9、27.0和28.8的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有基本上如图34中所示的X射线粉末衍射图。

[0197] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在约228 $^{\circ}\text{C}$ 下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有在 $228\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下包含吸热峰的DSC温谱图。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐具有基本上如图35中所示的DSC温谱图。

[0198] 在某些实施例中,结晶甲苯磺酸盐具有基本上如图36中所示的DVS等温线。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐是非吸湿性的。

[0199] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%相对湿度(RH)具有不超过5%、不超过4%、不超过3%、不超过2%或不超过1%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%RH具有不超过5%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%RH具有不超过4%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%RH具有不超过3%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%RH具有不超过2%的重量增加。在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下从5%到95%RH具有不超过1%的重量增加。

[0200] 在某些实施例中,本文提供的结晶甲苯磺酸盐未被溶剂化。在某些实施例中,结晶甲苯磺酸盐在25 $^{\circ}\text{C}$ 下在水中的溶解度为约2mg/mL。

[0201] 本文提供的盐的纯度可以通过标准分析法来测定,所述分析法例如元素分析、薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳、气相色谱法、高效液相色谱法(HPLC)和质谱法(MS)。本文提供的呈固体形式的盐可以使用本领域的技术人员已知的多种方法来表征,这些方法包括但不限于单晶X射线衍射、X射线粉末衍射(XRPD)、显微术(例如扫描电子显微术(SEM))、热分析(例如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和热台显微镜法)、动态蒸汽吸附和光谱学(例如红外线、拉曼(Raman)和固态核磁共振)。本文提供的呈固体形式的盐的粒度和粒度分布可以通过常规方法如激光散射技术来测定。

[0202] 应当理解,X射线粉末衍射图案的峰的数值在不同机器之间或在不同样品之间可能会稍微变化,因此所引用的值不应被认为是绝对的,而是容许有一定可变性,例如 $0.1^{\circ}$ (这是美国药典(the United State Pharmacopeia)(第387-389页,2007)推荐的)。

#### [0203] 制备方法

[0204] 在一个实施例中,本文提供了一种制备(1r,4r)- $\text{N}^1$ -(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺或其同位素变体的非吸湿性结晶盐或其药学上可接受的溶剂化物的方法,所述方法包括使呈游离碱形式的化合物或其同位素变体与酸在溶剂中在第一预定温度下反应。在另一实施例中,所述方法还包括使盐在第二预定温度下沉淀。在某些实施例中,在惰性气氛下进行反应和/或沉淀步骤。在某些实施例中,在氮气或氩气气氛下进行反应和/或沉淀步骤。

[0205] 在制备本文提供的盐时适合使用的溶剂包括但不限于烃类,包括石油醚、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、异辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、萘满和枯烯;卤代烃类,包括二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、全氟乙烯、氯苯和三氟甲苯;醇类,包括甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、三氟乙醇(TFE)、异丙醇(IPA)、1-丙醇、六氟异丙醇(HFIPA)、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、叔戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇和乙二醇;醚类,包括乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、甲基九氟丁基醚、二苯醚、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷和苯甲醚;酮类,包括丙酮、丁酮、甲乙酮(MEK)、甲基异丙基酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮(MIBK)、3-戊酮和环戊酮;酯类,包括乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯(EtOAc)、三氟乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯(IPAC)、乙酸异丁酯和乙酸丁酯;碳酸酯,包括碳酸乙烯酯和碳酸丙烯酯;酰胺类,包括甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和N,N-二甲基乙酰胺;腈类,包括乙腈(ACN)和丙腈;亚砷类,包括二甲亚砷(DMSO);砷类,包括环丁砷;硝基化合物,包括硝基甲烷和硝基苯;杂环,包括N-甲基吡咯烷酮、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃(THF)、二噁烷和吡啶;羧酸类,包括乙酸、三氯乙酸和三氟乙酸;磷酸胺,包括六甲基磷酸胺;二硫化碳;水;以及其混合物。

[0206] 在某些实施例中,溶剂是丙酮、乙醇、甲醇、己烷、水或其混合物。在某些实施例中,溶剂是甲醇或丙酮。

[0207] 在某些实施例中,形成盐的步骤在约-10°C到约150°C、约0°C到约100°C、约10°C到约100°C或约25°C到约55°C的温度下进行。在某些实施例中,形成盐的步骤在约25°C到约55°C的温度下进行。在一个实施例中,形成盐的步骤中使用的溶剂是丙酮、乙醇、甲醇、己烷、水或其混合物。在另一实施例中,形成盐的步骤中使用的溶剂是甲醇。

[0208] 在某些实施例中,形成盐的步骤在约半当量的酸存在下进行。在某些实施例中,形成盐的步骤在约一当量的酸存在下进行。在某些实施例中,形成盐的步骤在约二当量的酸存在下进行。

[0209] 在某些实施例中,形成盐的步骤在溶液中进行,即化合物与酸都溶于溶剂中。在某些实施例中,形成盐的步骤以化合物和酸于溶剂中的浆液混合物进行。

[0210] 在某些实施例中,使用常规方法,包括但不限于冷却、激冷、溶剂蒸发、加入反溶剂或盐混合物反向加入到反溶剂中,使本文提供的盐从反应溶液或浆液混合物中沉淀析出。在某些实施例中,在冷却时将本文提供的盐从反应溶液或浆液混合物中沉淀析出。

[0211] 在某些实施例中,经由加入反溶剂使本文提供的盐从反应溶液或浆液混合物中沉淀析出。合适的反溶剂包括但不限于烃类,包括石油醚、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、异辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、萘满和枯烯;卤代烃类,包括1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、全氟乙烯、氯苯和三氟甲苯;醇类,包括1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、叔戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇和乙二醇;醚类,包括乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、甲基九氟丁基醚、二苯醚、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷和苯甲醚;酮类,包括丁酮、甲乙酮(MEK)、甲基异丙基酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮(MIBK)、3-戊酮和环戊酮;酯类,包括乙酸异丁酯和乙酸丁酯;碳酸酯,包括碳酸乙烯酯和碳酸丙烯酯;砷类,包括环丁砷;硝基化合物,包括硝基甲烷和硝基苯;杂环,包括二噁

烷和吡啶;二硫化碳;水;以及其混合物。

[0212] 当两种溶剂用作溶剂/反溶剂对时,本文提供的盐在溶剂中的溶解度高于反溶剂中。在某些实施例中,溶剂/反溶剂对中的溶剂和反溶剂是至少部分混溶的。

[0213] 在某些实施例中,沉淀步骤在约-50℃到约100℃、约0℃到约100℃、约10℃到约50℃、约20℃到约40℃或约25℃到约35℃的温度下进行。在某些实施例中,沉淀步骤在约25℃到约35℃的温度下进行。

[0214] 为了加速沉淀(结晶)步骤,所述方法还可包括在沉淀步骤开始之前或期间对反应溶液或混合物引晶的步骤。所加的晶种的量超过在使用的溶剂中的饱和量,以使得反应溶液中存在不溶解的晶种。

[0215] 在某些实施例中,所述方法还包括分离步骤,其中通过常规方法,例如过滤和离心分离沉淀物,然后用溶剂洗涤,接着干燥。

[0216] 药物组合物

[0217] 在一个实施例中,本文提供了一种药物组合物,其包含本文提供的非吸湿性结晶盐和药学上可接受的赋形剂。

[0218] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于经口施用的剂型。

[0219] 在另一实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于肠胃外施用的剂型。在一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于静脉内施用的剂型。在另一实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于肌肉施用的剂型。在又一实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于皮下施用的剂型。

[0220] 在又一实施例中,本文提供的药物组合物被配制用于局部施用的剂型。

[0221] 本文提供的药物组合物可以被配制用于经口、肠胃外和局部施用的多种剂型。药物组合物还可以被配制成为调释剂型,包括延迟、延期、延长、持续、脉冲、控制、加速、快速、靶向、程序化释放剂型和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,上述;Modified-Release Drug Delivery Technology,第2版,Rathbone等人编辑,Marcel Dekker公司:New York,NY,2008)。

[0222] 本文提供的药物组合物可以呈单位剂型或多单位剂型(multiple-dosage form)提供。如本文所用,单位剂型是指适合施用于人和动物受试者并如本领域中已知进行单独包装的物理离散单元。每个单位剂量含有足以产生预期治疗作用的预定量的活性成分,以及所需要的药物载体或赋形剂。单位剂型的实例包括安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以呈其分数或倍数施用。多单位剂型是被包装在单个容器中,以分开的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多单位剂型的实例包括小瓶、整瓶片剂或胶囊、或整瓶品脱(pint)或加仑(gallon)。

[0223] 本文提供的药物组合物可以立刻施用,或每隔一段时间多次施用。应了解,精确的剂量和治疗持续时间会随治疗的患者的年龄、体重和状况而变,并且可以凭经验使用已知的测试方案或通过从体内或体外测试或诊断数据外推来确定。进一步了解,对于任何具体的个体来说,应根据个人的需要和施用或监督制剂施用的人的专业判断,随时间调整特定的给药方案。

[0224] A. 经口施用

[0225] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可以呈用于经口施用的固体、半固体或液体剂型提供。如本文所用,经口施用还包括经颊、经舌和舌下施用。合适的口服剂型包括但不限于片剂、速溶剂(fastmelt)、咀嚼片、胶囊、丸剂、小袋剂(strip)、药片、润喉含片、软锭剂、扁囊剂、小药丸、医用口香糖、整装散剂、泡腾或非泡腾散剂或颗粒剂、口腔喷雾、溶液、乳液、混悬液、糯米纸囊剂、喷雾剂(sprinkle)、酞剂和糖浆。除了活性成分以外,药物组合物还可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮分散剂、防腐剂、溶剂、非水液体、有机酸和二氧化碳来源。

[0226] 粘合剂或制粒剂(granulator)赋予片剂粘结性以确保片剂在压制之后保持完整。合适的粘合剂或粒化剂包括但不限于淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如 STARCH 1600);明胶;糖,例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成胶,例如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰苔藓(Irish moss)提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、印度树胶(ghatti gum)、伊莎北果壳胶(mucilage of isabgol husk)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、Veegum、落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan)、西黄蓍胶粉和瓜尔胶(guar gum);纤维素,例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,例如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-681、AVICEL-PH-106(FMC公司, Marcus Hook, PA);以及其混合物。合适的填充剂包括但不限于滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉和其混合物。本文提供的药物组合物中的粘合剂或填充剂的量可以随制剂的类型而变化,并且对本领域普通技术人员来说是容易辨别的。在本文提供的药物组合物中粘合剂或填充剂以按重量计约60%到约99%存在。

[0227] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。某些稀释剂如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇在以足够数量存在时,可赋予有些压制片剂某些特性以容许通过咀嚼在口腔里崩解。这样的压制片剂可用作咀嚼片。本文提供的药物组合物中的稀释剂的量可以随制剂的类型而变化,并且对本领域普通技术人员来说是容易辨别的。

[0228] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,例如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木制品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;树胶,例如瓜尔胶和Veegum HV;柑桔渣;交联纤维素,例如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,例如交联聚维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,例如羟基乙酸淀粉钠;聚克立林钾(polacrillin potassium);淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉;粘土;藻胶;以及其混合物。本文提供的药物组合物中的崩解剂的量可以随制剂的类型而变化,并且对本领域普通技术人员来说是容易辨别的。本文提供的药物组合物中的崩解剂的量可以随制剂的类型而变化,并且对本领域普通技术人员来说是容易辨别的。本文提供的药物组合物可含有按重量计约0.6到约16%或约1%到约6%的崩解剂。

[0229] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇类,例如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;十二烷基硫酸钠;滑石粉;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸

锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松属的植物(lycopodium);二氧化硅或硅胶,例如 AEROSIL<sup>®</sup> 200(W.R.Grace公司,Baltimore,MD)和 CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot公司,Boston,MA); 以及其混合物。本文提供的药物组合物可以含有按重量计约0.1到约6%的润滑剂。

[0230] 合适的助流剂包括但不限于胶态二氧化硅、CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot公司,Boston,MA) 和无石棉滑石粉。合适的着色剂包括但不限于任何被批准认证的悬浮在氧化铝水合物上的水溶性FD&C染料和水不溶性FD&C染料,和色淀及其混合物。色淀是由水溶性染料吸附到重金属的水合氧化物而成,产生不溶形式的染料。合适的调味剂包括但不限于从植物(例如水果)中提取的天然香料和产生愉悦味觉的合成化合物掺混物,例如胡椒薄荷和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人工甜味剂,例如糖精和阿斯巴特(aspartame)。合适的乳化剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、膨润土和表面活性剂,例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯(TWEEN<sup>®</sup> 20)、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯80(TWEEN<sup>®</sup> 80)和三乙醇胺油酸酯。合适的悬浮分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、西黄蓍胶、Veegum、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括但不限于甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇类。合适的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、山梨醇酐单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。合适的溶剂包括但不限于甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳液中利用的合适非水液体包括但不限于矿物油和棉籽油。合适的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。合适的二氧化碳来源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0231] 应该了解,许多载体和赋形剂可具有多种功能,甚至是在同一种制剂中也是如此。

[0232] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可作为压制片剂、研制片剂(tablet triturate)、咀嚼含片、速溶片剂、复压片或肠溶衣片、糖衣片或薄膜衣片提供。肠溶衣片是用抵抗胃酸作用但在肠内溶解或崩解的物质包衣,因此保护活性成分免受胃的酸性环境的压制片剂。肠溶衣片包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氯化虫胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素。糖衣片剂是被糖衣包裹的压制片剂,糖衣有利于遮盖令人不愉快的味道或气味以及保护片剂免于氧化。薄膜衣片是用水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压制片剂。薄膜衣片包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸醋酸纤维素。薄膜衣赋予与糖衣相同的一般特征。复压片是由超过一次压制循环制造的压制片剂,包括层压片和挤压包衣片或干压包衣片。

[0233] 片剂剂型可以由粉状、结晶或颗粒形式的活性成分单独或与一种或多种本文描述的载体或赋形剂组合来制备,所述载体或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。调味剂和甜味剂在配制咀嚼片和润喉含片中尤其有用。

[0234] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可作为软或硬胶囊提供,所述胶囊可由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制成。硬明胶胶囊也称为干法填充的胶囊(DFC),它由两节组成,一节套在另一节上,因此将活性成分完全包封住。软弹性胶囊(SEC)是通过加入甘油、山梨醇或类似多元醇而塑化的一种软的球状壳体,例如明胶壳。软的明胶壳可含有防止微生物生长的防腐剂。合适的防腐剂是如本文描述的那些防腐剂,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可封装在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬液。含有这类溶液的胶囊可以按照美国专利号4,328,246、4,409,239和4,410,646中描述的方法制备。胶

囊也可以按照本领域技术人员已知的方法包覆包衣以便改变或维持活性成分的溶出度。

[0235] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可以呈液体和半固体剂型提供,包括乳液、溶液、混悬液、酞剂和糖浆。乳液是一种两相系统,其中一种液体以小球滴形式完全分散在另一种液体中,乳液可以是水包油或油包水的。乳液可包括药学上可接受的非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬液可包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水性醇溶液可包括药学上可接受的缩醛,例如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙缩醛;和具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂,例如丙二醇和乙醇。酞剂是加甜的透明水醇溶液。糖浆是糖(例如蔗糖)的浓缩水溶液,还可以含有防腐剂。对于液体剂型,例如,聚乙二醇中的溶液可以用足够数量的药学上可接受的液体载体(例如水)稀释,以方便定量施用。

[0236] 其它有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文提供的活性成分和二烷基化单或聚亚烷基二醇的剂型,所述二烷基化单或聚亚烷基二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-360-二甲基醚、聚乙二醇-660-二甲基醚、聚乙二醇-760-二甲基醚,其中360、660和760是指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂还可以包含一种或多种抗氧化剂,例如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸和其酯以及二硫代氨基甲酸酯。

[0237] 本文提供的用于经口施用的药物组合物还可以呈脂质体、胶束、微球体或纳米系统(nanosystem)的形式提供。胶束剂型可以按照美国专利号7,360,468中描述的方法制备。

[0238] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可以作为非泡腾或泡腾颗粒剂和散剂提供,所述非泡腾或泡腾颗粒剂和散剂将复原成为液体剂型。非泡腾颗粒剂或散剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。泡腾颗粒剂或散剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可包括有机酸和二氧化碳来源。

[0239] 着色剂和调味剂可以用于所有上述剂型中。

[0240] 本文提供的用于经口施用的药物组合物可配制成速释剂型或调释剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放剂型。

#### [0241] B. 肠胃外施用

[0242] 本文提供的药物组合物可通过注射、输注或植入经肠胃外施用,用于局部或全身用药。如本文所用的肠胃外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内、膀胱内和皮下施用。

[0243] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可配制成适合用于肠胃外施用的任何剂型,包括溶液、混悬液、乳液、胶束、脂质体、微球体、纳米系统和适合在注射前在液体中复原制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以按照药物科学领域技术人员已知的常规方法制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,上述)。

[0244] 计划肠胃外施用的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于水性媒介物、水混溶性媒介物、非水性媒介物、抵抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解性增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0245] 合适的水性媒介物包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液 (Ringers injection)、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸盐林格氏注射液。合适的非水性媒介物包括但不限于植物来源的固定油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、胡椒薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、和椰子油的中链甘油三酯、和棕榈籽油。合适的水混溶性媒介物包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇 (例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0246] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵 (benzalkonium chloride) (例如苄索氯铵 (benzethonium chloride))、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文所描述的那些抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因 (procaine hydrochloride)。合适的悬浮分散剂是如本文所描述的那些悬浮分散剂,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂是如本文所描述的那些乳化剂,包括聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺基丁基醚- $\beta$ -环糊精和磺基丁基醚7- $\beta$ -环糊精 (CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS)。

[0247] 当本文提供的药物组合物被配制用于多剂量施用,多剂量肠胃外制剂必须含有抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。如本领域已知的和实践的,所有的肠胃外制剂必须是无菌的。

[0248] 在一个实施例中,用于肠胃外施用的药物组合物作为即用型无菌溶液提供。在另一个实施例中,药物组合物作为无菌的干燥可溶性产品提供,包括冻干粉剂和皮下注射片剂,临用前用媒介物复原。在又一实施例中,药物组合物作为即用型无菌混悬液提供。在又一实施例中,药物组合物作为无菌的干燥不溶性产品提供,临用前用媒介物复原。在再一实施例中,药物组合物作为即用型无菌乳液提供。

[0249] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可配制成速释剂型或调释剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放剂型。

[0250] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可配制成混悬液、固体、半固体或触变性液体,充当植入贮库进行施用。在一个实施例中,本文提供的药物组合物分散在固体内层基质中,所述基质被外层聚合物膜包裹住,所述聚合物膜在体液中不溶但允许药物组合物中的活性成分扩散开。

[0251] 合适的内层基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物,例如丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯的水凝胶。

[0252] 合适的外层聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯

酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁二烯橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏氯乙烯、乙烯和丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯共聚物、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

### [0253] C. 局部施用

[0254] 本文提供的药物组合物可局部施用于皮肤、孔或粘膜。如本文所用，局部施用包括皮(内)、结膜、角膜内、眼内、经眼、经耳、经皮、经鼻、阴道、尿道、呼吸道和直肠施用。

[0255] 本文提供的药物组合物可以配制成任何适合局部施用以实现局部或全身作用的剂型，包括乳液、溶液、混悬液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、扑粉、敷料、酞剂、洗剂、混悬液、酞剂、糊剂、泡沫、薄膜、气溶胶、冲洗剂、喷雾、栓剂、绷带和皮肤贴片。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包含脂质体、胶束、微球体、纳米系统和其混合物。

[0256] 适用于本文提供的局部制剂中的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性媒介物、水混溶性媒介物、非水性媒介物、抵抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解性增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、渗透促进剂 (penetration enhancer)、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0257] 药物组合物还可以通过电穿孔、离子电渗疗法、超声透入、超声波导入或显微针或无针注射来局部施用，例如POWDERJECT™ (Chiron公司, Emeryville, CA) 和BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies公司, Tualatin, OR)。

[0258] 本文提供的药物组合物可呈软膏、乳膏和凝胶的形式提供。合适的软膏媒介物包括油性或烃类媒介物，包括猪油、安息香化猪油、橄榄油、棉籽油和其它油类、白凡士林；可乳化或吸附媒介物，例如亲水矿脂、硫酸羟基硬脂精 (hydroxystearin sulfate) 和无水羊毛脂；可去除水的媒介物，例如亲水软膏；水溶性软膏媒介物，包括不同分子量的聚乙二醇；乳液媒介物，油包水 (W/O) 型乳液或水包油 (O/W) 型乳液，包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸 (参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上述)。这些媒介物是缓和剂，但是一般需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0259] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水。合适的乳膏媒介物可以是可水洗的，且含有油相、乳化剂和水相。油相也被称为“内部”相，一般由凡士林和脂肪醇如鲸蜡醇或硬脂醇构成。虽然不是必需地，但水相通常在体积上超过油相，且一般含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂可以是非离子型表面活性剂、阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂或两性表面活性剂。

[0260] 凝胶是半固体悬浮液型系统。单相凝胶含有基本均匀地分布在液体载体中的有机大分子。合适的胶凝剂包括但不限于交联丙烯酸聚合物，例如卡波姆 (carbomer)、羧基聚烯炔和CARBOPOL®；亲水性聚合物，例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙炔醇；纤维素聚合物，例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素；树脂，例如西黄蓍胶和黄原胶；海藻酸钠；和明胶。为了制备均匀的凝胶，可以添加例如乙醇或甘油等分散剂，或可以通过研磨、机械混合和/或搅拌来分散胶凝剂。

[0261] 本文提供的药物组合物可以呈栓剂、阴道栓剂、杆剂、泥敷剂或巴布剂、糊剂、散

剂、敷料、乳膏、硬膏、避孕药、软膏、溶液、乳液、混悬液、棉塞、凝胶、泡沫、喷雾或灌肠剂的形式经直肠、尿道、阴道或阴道周施用。可使用如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (上述) 中描述的常规方法来制造这些剂型。

[0262] 直肠栓剂、尿道栓剂和阴道栓剂是用于插入到身体孔中的固体,其在常温下是固体,但在体温下融化或软化,从而在孔内释放活性成分。在直肠栓剂和阴道栓剂中使用的药学上可接受的载体包括当与本文提供的药物组合物一起配制时产生接近体温的熔点的基质或媒介物,例如硬化剂;和如本文所描述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的媒介物包括但不限于可可脂(可可油(theobroma oil))、甘油-明胶、卡波蜡(carbowax)(聚氧乙二醇)、鲸油、石蜡、白蜡和黄蜡、及脂肪酸的甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物、及水凝胶,例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯和聚丙烯酸;。还可以使用各种媒介物的组合。直肠栓剂和阴道栓剂可通过压制或模塑来制备。直肠栓剂和阴道栓剂的典型重量是约2g到约3g。

[0263] 本文提供的药物组合物可以呈溶液、混悬液、软膏、乳液、形成凝胶的溶液、溶液用散剂、凝胶、眼用插入物和植入物的形式经眼施用。

[0264] 本文提供的药物组合物可以经鼻内或通过吸入被施用于呼吸道。药物组合物可以呈气雾剂或溶液的形式提供,以单独地或与合适的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷组合,使用加压容器、泵、喷雾器、雾化器(例如使用电流体力学制造细雾的雾化器)或喷洒器(nebulizer)来递送。药物组合物还可以呈用于吹入的干粉提供,单独或与惰性载体如乳糖或磷脂组合;以及呈滴鼻剂提供。对于鼻内使用,散剂可包含生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0265] 用于加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中的溶液或混悬液可以配制成含有乙醇、乙醇水溶液、或用于分散、增溶、或缓释本文提供的活性成分的合适的替代剂;作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,例如脱水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0266] 可使本文提供的药物组合物微粒化为适于通过吸入递送尺寸,例如约60微米或更小,或约10微米或更小。可使用本领域技术人员已知的粉碎方法,如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体处理、高压均质法或喷雾干燥来制备这种尺寸的颗粒。

[0267] 用于吸入器或吹入器中的胶囊、泡罩和药筒可以配制成含有以下的粉末混合物:本文提供的药物组合物;合适的粉末基质,例如乳糖或淀粉;以及性能调节剂,例如1-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或为一水合物的形式。其它合适的赋形剂或载体包括但不限于右旋糖酐、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内施用的本文提供的药物组合物还可以包含合适的调味剂,例如薄荷醇和左薄荷脑;和/或甜味剂,例如糖精或糖精钠。

[0268] 用于局部施用的本文提供的药物组合物可配制为速释的或调释的,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放。

[0269] D. 调释

[0270] 本文提供的药物组合物可配制为调释剂型。如本文所用,术语“调释”是指当通过相同的途径施用时,其中活性成分的释放速率或位置与速释剂型不同的剂型。调释剂型包括延迟、延期、延长、持续、脉冲、控制、加速、快速、靶向、程序化释放剂型和胃滞留剂型。可

使用本领域技术人员已知的多种调释装置和方法来制备调释剂型的药物组合物,所述装置和方法包括但不限于基质控制释放装置、渗透控制释放装置、多微粒控制释放装置、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微球、脂质体和其组合。活性成分的释放速率还可以通过改变活性成分的粒度和多晶型来调节。

[0271] 调释的实例包括但不限于以下中描述的那些:美国专利号3,846,770;3,917,899;3,637,809;3,698,123;4,008,719;6,774,633;6,069,696;6,691,777;6,120,648;6,073,643;6,739,477;6,364,667;6,739,480;6,733,677;6,739,108;6,891,474;6,922,367;6,972,891;6,980,946;6,993,866;7,046,830;7,087,324;7,113,943;7,197,360;7,248,373;7,274,970;7,277,981;7,377,471;7,419,971;7,689,648;7,713,368;以及7,799,600。

#### [0272] 1. 基质控制释放装置

[0273] 可使用本领域技术人员已知的基质控制释放装置来制成呈调释剂型的本文提供的药物组合物(参见Takada等人,“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,”第2卷,Mathiowitz编辑,Wiley,1999)。

[0274] 在某些实施例中,使用可侵蚀基质装置来配制呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述可侵蚀基质装置是吸水膨胀的、可侵蚀的或可溶的聚合物,包括但不限于合成聚合物以及天然存在的聚合物和衍生物,例如多糖和蛋白质。

[0275] 可用于形成可侵蚀基质的材料包括但不限于甲壳质、壳聚糖、右旋糖酐和普鲁兰多糖(pullulan);琼脂胶(gum agar)、阿拉伯胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶、西黄蓍胶、角叉胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,例如糊精和麦芽糊精;亲水胶体,例如果胶;磷脂,例如卵磷脂;海藻酸盐;海藻酸丙二醇酯;明胶;胶原;纤维素类,例如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、醋酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate,HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT<sup>®</sup>,Rohm America公司,Piscataway, NJ);聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯);聚丙烯酯;L-谷氨酸与L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;以及其它丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物。

[0276] 在某些实施例中,用不可侵蚀基质装置来配制药组合物。使活性成分溶解或分散在惰性基质中,并在施用后主要通过惰性基质中扩散来释放。适于用作不可侵蚀基质装置的材料包括但不限于不溶性塑料,例如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯离聚物、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三聚物、乙烯/烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅橡

胶、聚二甲基硅氧烷和硅酮碳酸酯共聚物；亲水性聚合物，例如乙基纤维素、醋酸纤维素、交联聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯；以及脂肪族化合物，例如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0277] 在基质控制释放系统中，可以例如经由采用的聚合物类型、聚合物粘性、聚合物和/或活性成分的粒度、活性成分与聚合物的比率和组合物中的其它赋形剂或载体来控制所期望的释放动力学。

[0278] 呈调释剂型的本文提供的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备，所述方法包括直接压制、干法或湿法制粒然后压制以及熔融法制粒然后压制。

#### [0279] 2. 渗透控制释放装置

[0280] 呈调释剂型的本文提供的药物组合物可以使用渗透控制释放装置来制成，所述渗透控制释放装置包括但不限于单室系统、双室系统、不对称膜技术 (AMT) 和挤芯系统 (extruding core system, ECS)。一般来说，这类装置具有至少两个组成部分：(a) 含有活性成分的芯，和 (b) 封装芯的半透膜，其具有至少一个递送口。半透膜控制水从使用的水性环境向芯的流入，以便通过挤压使药物从递送口释放。

[0281] 除了活性成分以外，渗透装置的芯任选地包括渗透剂，其产生使水从使用的环境向装置的芯运输的驱动力。一类渗透剂是吸水膨胀的亲水性聚合物，其又称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。适合作为渗透剂的吸水膨胀的亲水性聚合物包括但不限于亲水性乙烯和丙烯酸聚合物、多糖 (例如海藻酸钙)、聚氧化乙烯 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯)酸、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交联 PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP 共聚物、PVA/PVP 与疏水性单体 (例如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯) 的共聚物、含有大型 PEO 嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉胶、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 和羧乙基纤维素 (CEC)、海藻酸钠、聚卡波非 (polycarbophil)、明胶、黄原胶和羟基乙酸淀粉钠。

[0282] 另一类渗透剂是渗透原 (osmogen)，其能够吸水以实现跨外围包衣屏障的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于无机盐，例如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠；糖，例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、蜜三糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇；有机酸，例如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸 (edetic acid)、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；尿素；以及其混合物。

[0283] 可以采用不同溶解速率的渗透剂来影响活性成分从剂型中开始递送的速度。例如，可以使用无定形糖，如 MANNOGEM™EZ (SPI Pharma, Lewes, DE)，在前两个小时期间提供较快的递送以迅速地产生预期的治疗作用，并逐渐且持续地释放剩余量以在很长一段时期内维持治疗或预防作用的预期水平。在这种情况下，活性成分以替代被代谢和排泄的活性成分的量的速率释放。

[0284] 芯还可以包括如本文描述的许多种其它赋形剂和载体以增强剂型的性能或提高稳定性或促进加工。

[0285] 可用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸类、乙烯基类 (vinyls)、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维素衍生物，它们在生理学相关的 pH 值下是水可渗透的和不可溶于水的，或易于通过化学变化 (例如交联) 使之不溶于水。可用于形成包衣的合适的聚合物的实例包

括增塑的、未增塑的和增强的醋酸纤维素(CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素(CAB)、氨基甲酸乙酯CA、CAP、氨基甲酸甲酯CA、琥珀酸CA、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、二甲基氨基乙酸CA、碳酸乙酯CA、氯乙酸CA、草酸乙酯CA、磺酸甲酯CA、磺酸丁酯CA、对甲苯磺酸酯CA、醋酸盐琼脂、三醋酸直链淀粉、醋酸 $\beta$ 葡聚糖、三醋酸 $\beta$ 葡聚糖、乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆胶的三醋酸酯、羟化(hydroxlated) 乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸和酯以及聚(甲基丙烯)酸和酯及其共聚物、淀粉、右旋糖酐、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0286] 半透膜还可以是疏水性微孔膜,其中孔基本上用气体填充并且不被水性介质润湿,但是可透过水蒸汽,如美国专利号6,798,119中所公开。这类疏水性但可透过水蒸汽的膜通常由疏水性聚合物构成,例如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0287] 半透膜上的递送孔可以通过机械或激光钻孔在包衣后形成。递送孔还可以通过侵蚀水溶性材料塞或通过使芯凹口上的膜的较薄部分破裂而在原位形成。此外,递送孔可以在包衣过程中形成,如在美国专利号6,712,069和6,798,220中公开的类型的不对称膜包衣的情况下。

[0288] 释放的活性成分的总量和释放速率可以基本上由半透膜的厚度和孔隙率、芯的组成和递送孔的数目、尺寸和位置来调节。

[0289] 呈渗透控制释放剂型的药物组合物还可以包含如本文描述的另外的常规赋形剂或载体以促进制剂的性能或加工。

[0290] 渗透控制释放剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上;Santus和Baker, J.Controlled Release 1996,36,1-21;Verma等人,Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,27,796-708;Verma等人,J.Controlled Release 2002,79,7-27)。

[0291] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物被配制为AMT控制释放剂型,其包含将芯包衣的不对称渗透膜,所述芯包含活性成分和其它药学上可接受的赋形剂或载体。参见美国专利号6,712,069和WO 2002/17918。AMT控制释放剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂法。

[0292] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物被配制为ESC控制释放剂型,其包含将芯包衣的渗透膜,所述芯包含活性成分、羟乙基纤维素和其它药学上可接受的赋形剂或载体。

### [0293] 3. 多微粒控制释放装置

[0294] 呈调释剂型的本文提供的药物组合物可以制成多微粒控制释放装置,其包含大量粒子、颗粒或球粒,直径范围为约10 $\mu$ m到约3mm、约60 $\mu$ m到约2.6mm或约100 $\mu$ m到约1mm。这类多微粒可以通过本领域技术人员已知的方法,包括湿法和干法制粒、挤压/滚圆、碾压法、熔融凝结法,和通过喷涂种核来制备。参见例如Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker:1994;及Pharmaceutical Pelletization Technology;Marcel Dekker: 1989。

[0295] 可以将本文描述的其它赋形剂或载体与所述药物组合物掺混以帮助加工和形成多微粒。所得到的粒子可以自身构成多微粒装置,或可以由多种成膜材料,例如肠衣聚合

物、吸水膨胀和水溶性聚合物包衣。所述多微粒可以进一步加工成胶囊或片剂。

#### [0296] 4. 靶向递送

[0297] 本文提供的药物组合物还可以被配制成靶向有待治疗的受试者的身体的特定组织、受体或其它区域,包括基于脂质体、重新密封的红细胞和抗体的递送系统。实例包括但不限于以下中公开的那些:美国专利号7,317,762;7,274,662;7,271,369;7,263,872;7,139,876;7,131,670;7,120,761;7,071,496;7,070,082;7,048,737;7,039,976;7,004,634;6,986,307;6,972,377;6,900,262;6,840,774;6,769,642;及6,709,874。

#### [0298] 使用方法

[0299] 在一个实施例中,本文提供了一种治疗、改善或预防受试者的增生性疾病的方法,其包括向所述受试者施用本文提供的非吸湿性结晶盐。

[0300] 在某些实施例中,增生性疾病是癌症。在某些实施例中,癌症是膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌(例如结直肠癌)、食管癌、胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、头颈部癌、白血病(例如急性髓细胞性白血病(AML)或慢性骨髓性白血病(CML))、肝癌、肺癌(例如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、肉瘤(例如骨肉瘤)、皮肤癌(例如鳞状细胞癌)、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌或子宫癌。在某些实施例中,癌症是白血病、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌或结直肠癌。

[0301] 在某些实施例中,癌症是转移性的。在某些实施例中,癌症是难治的。在某些实施例中,癌症是复发的。在某些实施例中,癌症是耐药性的。

[0302] 在某些实施例中,癌症是AML。在某些实施例中,癌症是复发或难治的AML。在某些实施例中,癌症是复发的AML。在某些实施例中,癌症是难治的AML。在某些实施例中,癌症是具有缺失5q的AML。

[0303] 在某些实施例中,癌症是MDS。在某些实施例中,癌症是高危MDS。在某些实施例中,癌症是具有缺失5q的MDS。

[0304] 在某些实施例中,有待用本文提供的一种方法治疗的受试者在施用本文提供的非吸湿性结晶盐之前尚未用针对有待治疗的增生性疾病的抗癌疗法治疗。

[0305] 在某些实施例中,有待用本文提供的一种方法治疗的受试者在施用本文提供的非吸湿性结晶盐之前已经用针对有待治疗的增生性疾病的抗癌疗法治疗。

[0306] 在某些实施例中,本文提供了一种用于治疗已经进行手术以尝试治疗所涉及的疾病或病状的受试者以及尚未进行手术的受试者的方法。因为患有癌症的受试者具有不均一的临床表现和不同的临床结果,所以给与特定受试者的治疗可变化,取决于其预后。熟练的临床医师将能在不进行过度实验下容易确定可有效地用于治疗患有癌症的单个受试者的具体的第二药剂、外科手术类型和基于非药物的标准疗法的类型。

[0307] 在另一实施例中,本文提供了一种治疗受试者的由CK1介导的病症、疾病或病状的一种或多种症状的方法,其包括向所述受试者施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在某些实施例中,由CK1介导的病症、疾病或病状是增生性疾病。

[0308] 本文提供的方法涵盖治疗受试者,不管患者年龄如何,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。

[0309] 取决于有待治疗的疾病和受试者的状况,本文提供的非吸湿性结晶盐可以通过口

服、肠胃外(例如肌内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入物)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如经皮或局部)施用途径施用。本文提供的非吸湿性结晶盐可以单独或与适合于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或媒介物一起配制成合适的剂量单元。

[0310] 在一个实施例中,经口施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在另一实施例中,肠胃外施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在又一实施例中,静脉内施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在又一实施例中,肌内施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在又一实施例中,皮下施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在再一实施例中,局部施用本文提供的非吸湿性结晶盐。

[0311] 本文提供的非吸湿性结晶盐可以呈单次剂量,例如单次团注或口服片剂或丸剂递送;或随时间推移递送,例如随时间推移连续输注或随时间推移分多次药团剂量。必要时重复施用本文提供的非吸湿性结晶盐,例如直到患者疾病稳定或消退,或直到患者疾病进展或经历不可接受之毒性。通过本领域中已知的方法,例如评估患者症状、身体检查、目测已经使用X射线、CAT、PET或MRI扫描和其它通常接受的评估方式成像的肿瘤来确定疾病稳定或其缺乏。

[0312] 本文提供的非吸湿性结晶盐可以每日施用一次(QD),或分成多个日剂量,例如每日两次(BID)和每日三次(TID)。此外,施用可以是连续的,即每天施用,或是间歇的。如本文所用,术语“间歇的”或“间歇地”意图指以规则或不规则的时间间隔停止和开始。举例来说,本文提供的非吸湿性结晶盐的间歇性施用可每周施用一到六天,循环施用(例如每日施用连续二到八周,然后是不施用的休息期,至多一周),或隔日施用。

[0313] 在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐的治疗有效量在每日每公斤受试者体重约0.001到约1mg(每日mg/kg)、每日约0.01到约0.1mg/kg或每日约0.01到约0.05mg/kg范围内,可以呈单个或多个剂量施用。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐的治疗有效量在每日约0.1到约50mg、每日约0.2到约20mg或每日约0.5到约10mg的范围内。在某些实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐的治疗有效量为每日约0.2mg、每日约0.5mg、每日约1mg、每日约2mg、每日约5mg、每日约10mg或每日约20mg。

[0314] 然而,将理解,任何特定受试者的具体剂量水平和给药频率会变化,并将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、整体健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄率、药物组合、特定病状的严重度和进行治疗的宿主。

[0315] 在某些实施例中,受试者是哺乳动物。在某些实施例中,受试者是人。

[0316] 本文提供的非吸湿性结晶盐还可以与可用于治疗和/或预防本文所述的病症、疾病或病状的其它治疗剂组合或组合使用。

[0317] 如本文所用,术语“组合”包括使用超过一种疗法(例如一种或多种预防剂和/或治疗剂)。然而,术语“组合”的使用并不限制疗法(例如预防剂和/或治疗剂)施用于患有疾病或病症的受试者的顺序。第一种疗法(例如预防剂或治疗剂,例如本文提供的化合物)可以在施用第二疗法(例如预防剂或治疗剂)之前(例如之前6分钟、16分钟、30分钟、46分钟、1小时、2小时、4小时、7小时、12小时、24小时、48小时、72小时、97小时、1周、2周、3周、4周、6周、7周、8周或12周)、与之同时或在其之后(例如之后6分钟、16分钟、30分钟、46分钟、1小时、2小时、4小时、7小时、12小时、24小时、48小时、72小时、97小时、1周、2周、3周、4周、6周、7周、8周

或12周)施用于受试者。本文中还包括三联疗法。

[0318] 本文提供的非吸湿性结晶盐的施用途径与第二疗法的施用途径无关。在一个实施例中,经口施用本文提供的非吸湿性结晶盐。在另一实施例中,静脉内施用本文提供的非吸湿性结晶盐。因此,根据这些实施例,经口或静脉内施用本文提供的非吸湿性结晶盐,并且可以经口、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、经口含化、鼻内、脂质体、经由吸入、经阴道、眼内、通过导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以缓慢释放剂型施用第二疗法。在一个实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐和第二疗法相同的施用模式经口或通过IV施用。在另一实施例中,本文提供的非吸湿性结晶盐通过一种施用模式,例如经口施用,而第二种药剂(抗癌剂)通过另一种施用模式,例如IV施用。

[0319] 在某些实施例中,本文提供的每种方法独立地进一步包括施用第二治疗剂的步骤。

[0320] 本文提供的非吸湿性结晶盐还可以呈本领域的技术人员清楚了解的使用包装材料的制品提供。参见例如美国专利号6,323,907;6,062,668;和6,033,262。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器和适合于所选制剂和预期施用和治疗模式的任何包装材料。

[0321] 在某些实施例中,本文还提供了药盒,在由开业医生使用时,其可以简化适当量的活性成分对受试者的施用。在某些实施例中,本文提供的药盒包括容器和本文提供的非吸湿性结晶盐的剂型。

[0322] 在某些实施例中,药盒包括容器,其在包含一种或多种其它治疗剂的容器中包含本文提供的非吸湿性结晶盐的剂型。

[0323] 本文提供的药盒还可以包括用于施用活性成分的装置。这类装置的实例包括但不限于注射器、无针注射器滴注袋、贴片和吸入器。本文提供的药盒还可以包括用于施用活性成分的避孕套。

[0324] 本文提供的药盒还可以包括可用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的媒介物。举例来说,如果活性成分呈必须复原以肠胃外施用的固体形式提供,那么药盒可以包含合适媒介物的密封容器,在其中活性成分可以溶解于媒介物中,形成适合于肠胃外施用的无微粒的无菌溶液。药学上可接受的媒介物的实例包括但不限于:水性媒介物,包括但不限于注射用水USP、氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液以及乳酸化林格氏注射液;水混溶性媒介物,包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性媒介物,包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0325] 以下非限制性实例将进一步理解本公开。

[0326] 实例

[0327] 实例1

[0328] 筛选(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的结晶盐

[0329] 通过分配在氢氧化钠水溶液与二氯甲烷之间,由(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的二盐酸盐制备游离碱(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺。

[0330] 针对与游离碱(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺形成结晶盐的情况来筛选二十种酸。表1中概述了所检查的条件。

[0331] 表1. 结晶盐的筛选条件

[0332]

酸	条件	结晶
乙酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
己二酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
L-抗坏血	蒸发, MeOH, 室温	否

[0333]

酸	条件	结晶
酸	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃; 蒸发	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	否
L-天冬氨酸	浆化, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 75℃, 1天	否
	浆化, MeOH, 75℃, 1天	否
苯甲酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
柠檬酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	否
富马酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
谷氨酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	否
乙醇酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
马尿酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃; 蒸发	是
D,L-乳酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
马来酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃; 蒸发	是

酸	条件	结晶
L-苹果酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
甲磺酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃; 蒸发	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
磷酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→室温	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	否
琥珀酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃; 蒸发	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
硫酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
L-酒石酸	蒸发, MeOH, 室温	是
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	否
硫氰酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃; 蒸发	否
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是
对甲苯磺酸	蒸发, MeOH, 室温	否
	冷却, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流→-15℃	是
	冷却, EtOH/己烷, 回流→5℃	是

[0334]

[0335] 通过使一摩尔当量的游离碱(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺与一摩尔当量的每种酸反应来进行盐形成反应。

[0336] 通过X射线粉末衍射(XRPD)测定形成的每种固体盐的结晶度。在Rigaku Smart-Lab X射线衍射系统上进行XRPD分析,所述系统被配置成使用线光源X射线束的反射布拉格-布伦塔诺几何(Bragg-Brentano geometry)。x射线源是Cu长细聚焦管,在40kV和44ma下操作,其在样品上提供了从大角度下的窄线变化到小角度下的宽矩形的入射束轮廓。在线X射线源上使用光束调节狭缝,以保证沿着线和垂直于线的最大光束尺寸均小于10mm。布拉

格-布伦塔诺几何是一种仲聚焦几何,通过被动发散和接收狭缝控制,其中样品本身充当光学装置的聚焦组件。布拉格-布伦塔诺几何的固有分辨力在某种程度上由衍射计半径和使用的接收狭缝的宽度决定。操作Rigaku Smart-Lab以得到 $0.1^{\circ}2\theta$ 或更小的峰宽。在入射和衍射光路中X射线束的轴向发散均由 $5.0^{\circ}$ 索勒狭缝(Soller slit)控制。

[0337] 更具体地说,在低背景Si架中使用轻手动压力保持样品表面平坦并且与样品架的参考表面相齐来制备粉末盐样品。使用每分钟 $6^{\circ}2\theta$ 的连续扫描,从 $2$ 到 $40^{\circ}2\theta$ 分析每个盐样品,有效步长为 $0.02^{\circ}2\theta$ 。

[0338] 如果固体被测定为结晶了,那么进行进一步分析。使用TA Instruments Q2000仪器进行差示扫描量热(DSC)分析。使用铟进行仪器温度校准。在每次分析期间DSC池保持在每分钟约50mL的氮气吹扫下。将固体盐样品放在标准的卷曲铝盘中,并按每分钟 $10^{\circ}\text{C}$ 的速率从 $25^{\circ}\text{C}$ 加热到 $350^{\circ}\text{C}$ 。

[0339] 使用TA Instruments Q50仪器进行热重分析。使用M类砝码校准仪器天平并使用阿卢梅尔镍合金(alumel)进行温度校准。在天平上氮气吹扫是每分钟约40mL,在熔炉上是每分钟约60mL。将固体盐样品放在预先除皮重的铂盘中,并按每分钟 $10^{\circ}\text{C}$ 的速率从 $20^{\circ}\text{C}$ 加热到 $350^{\circ}\text{C}$ 。

[0340] 图1到23中展示了表1中鉴定的结晶盐的分析结果。

[0341] 实例2

[0342] (1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的结晶己二酸盐、苯甲酸盐和甲苯磺酸盐的制备和表征

[0343] 在表2中所示的条件下制备(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的结晶己二酸盐、苯甲酸盐和甲苯磺酸盐。

[0344] 表2. 结晶盐形成条件

	酸	条件
[0345]	己二酸	冷却, EtOH/己烷, 室温 $\rightarrow$ $5^{\circ}\text{C}$ , 3天
	苯甲酸	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流 $\rightarrow$ $-15^{\circ}\text{C}$
[0346]	对甲苯磺酸	沉淀, 95:5 丙酮/H <sub>2</sub> O, 回流 $\rightarrow$ 室温

[0347] 结晶己二酸盐、苯甲酸盐和甲苯磺酸盐用XRPD、DSC、TGA和DVS来表征。使用TA Instruments Q5000动态蒸汽吸附分析仪进行DVS分析。将仪器用标准砝码来校准并且溴化钠标准来校准湿度。在 $25^{\circ}\text{C}$ 下分析己二酸盐,从5%到95%RH(吸附周期)和95%到5%RH(解吸附周期)以10%相对湿度(RH)步长,最大平衡时间为60分钟。图24到图33中展示了分析结果。

[0348] 图24中的X射线粉末衍射图表明己二酸盐是结晶。图25中的TGA温谱图显示己二酸盐到 $150^{\circ}\text{C}$ 具有0.29%的损失,这表明结晶己二酸盐未被溶剂化。

[0349] 图26中的DVS等温线图显示己二酸盐(i)在5%RH下干燥后,具有0.05%的损失; (ii)从5%到95%RH,具有1.05%的增加;以及(iii)从95%到5%RH,具有1.11%的损失;这

表明结晶己二酸盐是非吸湿性的。

[0350] 图27和28中的<sup>1</sup>HNMR谱表明己二酸盐含有一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺和一摩尔当量的己二酸。

[0351] 图29中的X射线粉末衍射图表明苯甲酸盐是结晶。图30中的TGA温谱图显示苯甲酸盐到175°C具有1.01%的损失;这表明结晶苯甲酸盐未被溶剂化。

[0352] 图31中的DVS等温线图显示苯甲酸盐(i)在5%RH下干燥后,具有0.02%的损失;(ii)从5%到95%RH,具有1.20%的增加;以及(iii)从95%到5%RH,具有1.30%的损失;这表明结晶苯甲酸盐是非吸湿性的。

[0353] 图32和33中的<sup>1</sup>HNMR谱表明苯甲酸盐含有一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺和两摩尔当量的苯甲酸。

[0354] 作为比较,图38中的DVS等温线图显示二盐酸盐(i)在5%RH下干燥后具有1.2%的损失;(ii)从5%到95%RH,具有17%的增加;以及(iii)从95%到5%RH,具有16%的损失;这表明二盐酸盐己二酸盐是高吸湿性的。

[0355] 通过将测试溶剂(例如水)以等分试样添加到每种结晶固体盐的称重部分,测定化合物的结晶己二酸盐、苯甲酸盐和甲苯磺酸盐以及二盐酸盐的溶解度。在添加每个溶剂等分试样之后通过目测检查来判断是否出现溶解。表3中展示了结果。

[0356] 表3.化合物的某些盐的溶解度

[0357]	盐	溶解度 (mg/mL)	溶液 pH 值
	氯化物	29	1.55
[0358]	己二酸盐	14	4.73
	苯甲酸盐	<1	4.31
	甲苯磺酸盐	2	5.82

[0359] 实例3

[0360] (1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的结晶二甲苯磺酸盐的制备和表征

[0361] 在25-35°C下向搅拌的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(20.0g,1.0当量)于水(10体积)中的透明溶液中慢慢添加10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(5体积)。将反应混合物搅拌10小时,将所得到的固体过滤并用水(5.0体积)洗涤,使固体形成浆液。将湿的物质吸干并在烘箱中在50-55°C下干燥24小时,得到呈游离碱形式的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺。

[0362] 在25-35°C下向搅拌的以上游离碱化合物(1.0当量)于甲醇(10体积)中的混浊溶液添加对甲苯磺酸·H<sub>2</sub>O(2.2当量)(立即形成透明溶液,不久之后再次变成固体悬浮液)。

将固体悬浮液在50-55℃下搅拌4小时,然后在真空下在低于50℃下馏出甲醇,将悬浮液与丙酮(3.0体积)共同蒸馏,并在25-35℃下使残余物在丙酮(10.0体积)中形成浆液,历时1-2小时。然后将固体悬浮液过滤并在50-60℃下真空干燥湿的化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.04 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.72, 152.87, 149.11 (2), 147.32, 143.34, 142.39, 141.87 (2), 129.88 (4), 126.89 (4), 115.57, 115.46, 51.03, 50.32, 37.61, 30.87 (2), 30.31 (2), 29.90, 21.31 (2), 11.07, 5.04 (2)。

[0363] 同样用XRPD、DSC和DVS来表征甲苯磺酸盐。图34中的X射线粉末衍射图表明甲苯磺酸盐是结晶。表4中概述了甲苯磺酸盐的某些XRDR峰。

[0364] 表4. 二甲苯磺酸盐的某些XRPD峰

	2θ 角 (°)	d 空间 (Å)	强度 (%)
[0365]	5.5	16.19	65

	6.1	14.46	9
	7.6	11.63	47
	12.9	6.87	20
	14.9	5.95	10
	16.2	5.47	17
	17.3	5.13	22
	18.4	4.82	18
	18.6	4.77	11
	21.5	4.13	10
[0366]	21.9	4.05	100
	22.3	3.99	27
	22.5	3.95	28
	23.4	3.80	11
	23.8	3.75	22
	24.1	3.70	10
	26.2	3.40	13
	26.9	3.32	10
	27.0	3.30	13
	28.8	3.10	12

[0367] 图35中的DSC温谱图显示结晶甲苯磺酸盐具有224℃的起始值和228℃的吸热峰。图36中的DVS等温线图表明结晶甲苯磺酸盐是非吸湿性的。

[0368] 图37中的<sup>1</sup>HNMR谱表明结晶甲苯磺酸盐含有一摩尔当量的(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺和两摩尔当量的对甲苯磺酸。测得二甲苯磺酸盐具有0.377g/mL的堆积密度。

[0369] 实例4

[0370] (1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺的非吸湿性结晶二甲苯磺酸盐的稳定性

[0371] 在25±2℃/60±5%RH和40±2℃/75±5%RH存储条件下测定非吸湿性结晶二甲苯磺酸盐的稳定性。关于稳定性研究,将二甲苯磺酸盐包装在黑色透明的聚乙烯袋中。如下表5中所示,二甲苯磺酸盐在25℃/60%RH和40℃/75%RH存储条件下均稳定,测量的任何参数没有显著的变化。

[0372] 表5.二甲苯磺酸盐的稳定性

	存储条件			
	40°C/75% RH		25°C/60% RH	
	初始	6 个月	初始	6 个月
[0373] 通过卡尔 费休( Karl Fisher) 测得的水含量 (% w/w)	0.41	0.58	0.41	0.41
通过 HPLC 测得的纯度 (面积%)	99.8	99.8	99.8	99.8
通过 HPLC 的测定 (%w/w, 呈游离碱)	100.5	100.3	100.5	100.5
通过 HPLC 测得的 pTSA 含量 (% w/w)	49.9	49.5	49.9	48.6

[0374] \*\*\*\*\*

[0375] 提供以上阐述的实例以便为本领域的普通技术人员提供关于如何进行和使用所要求的实施例的完整公开和描述,且不意图限制本文公开的内容的范围。对本领域技术人员来说显而易见的修改意图在以下权利要求书的范围内。本说明书中引用的所有公布、专利和专利申请均以引用的方式并入本文中,其引用程度如同明确且个别地指示每个这种公布、专利和专利申请以引用的方式并入一般。

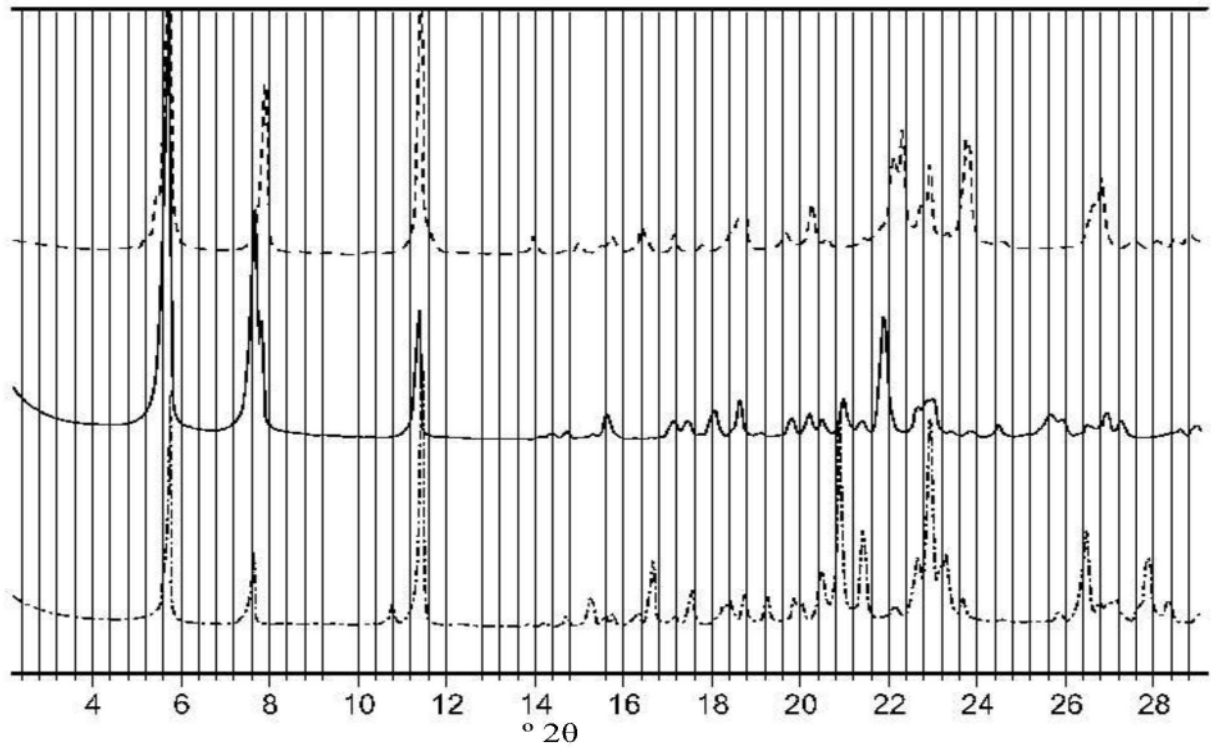


图1

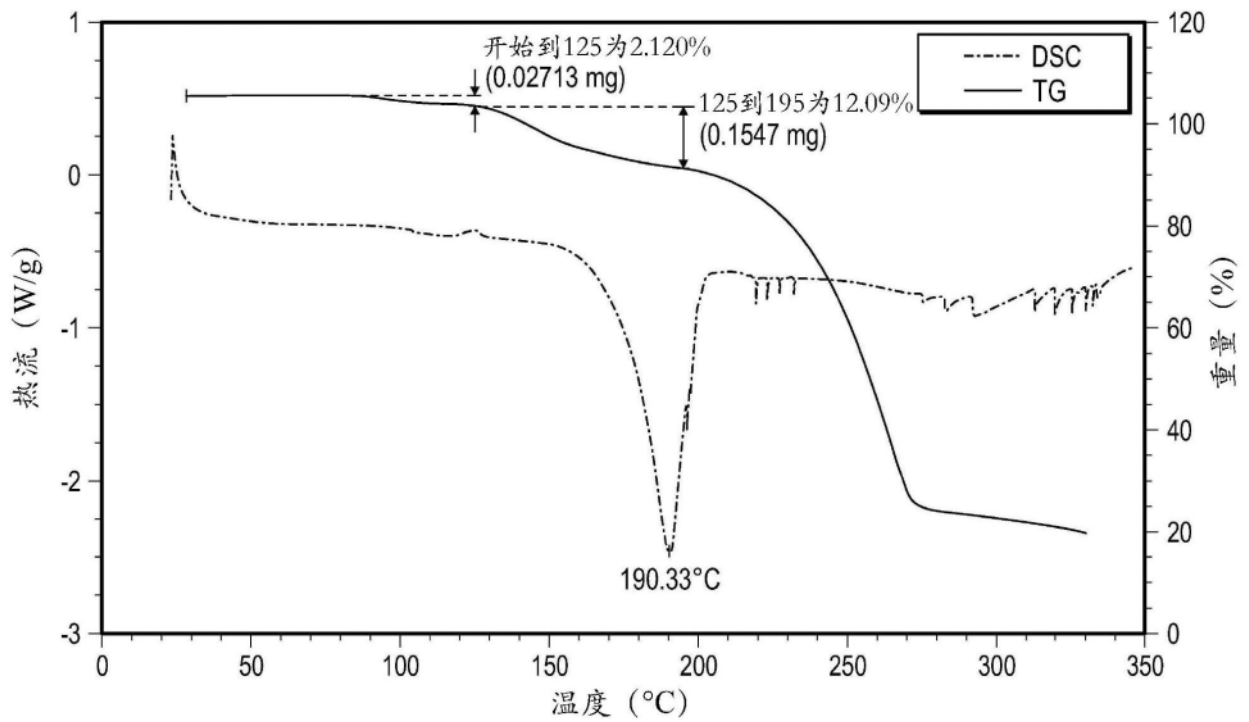


图2

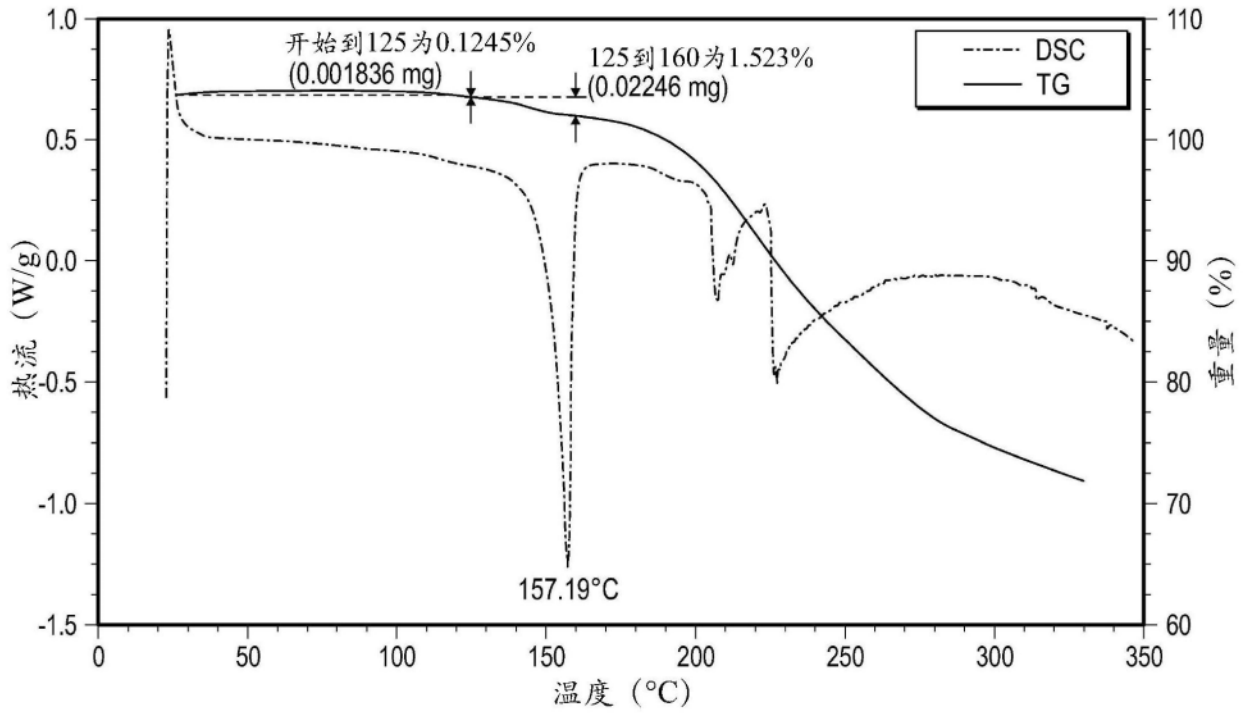


图3

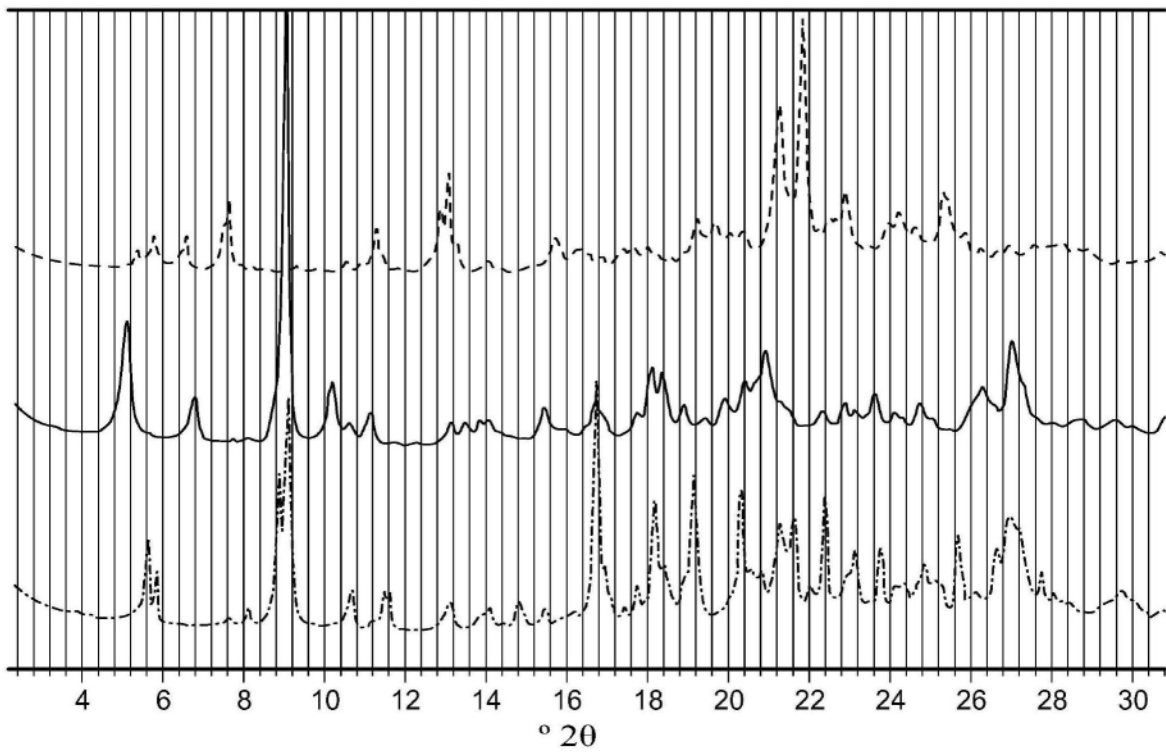


图4

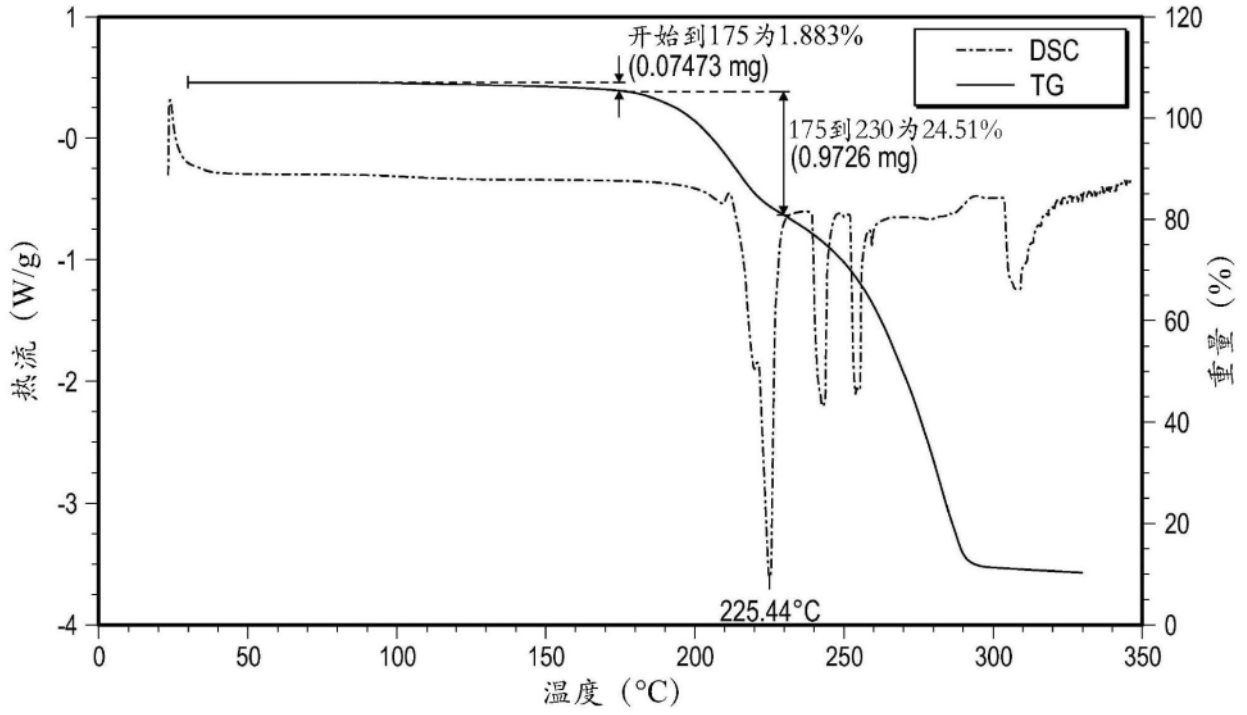


图5

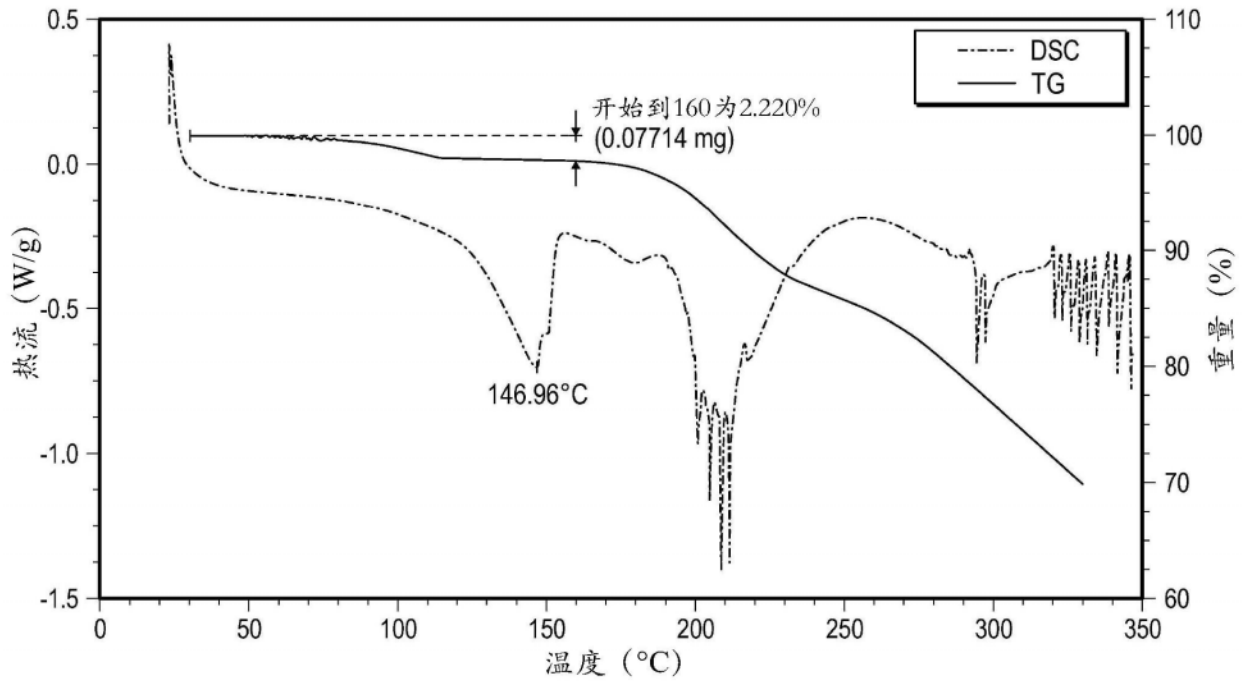


图6

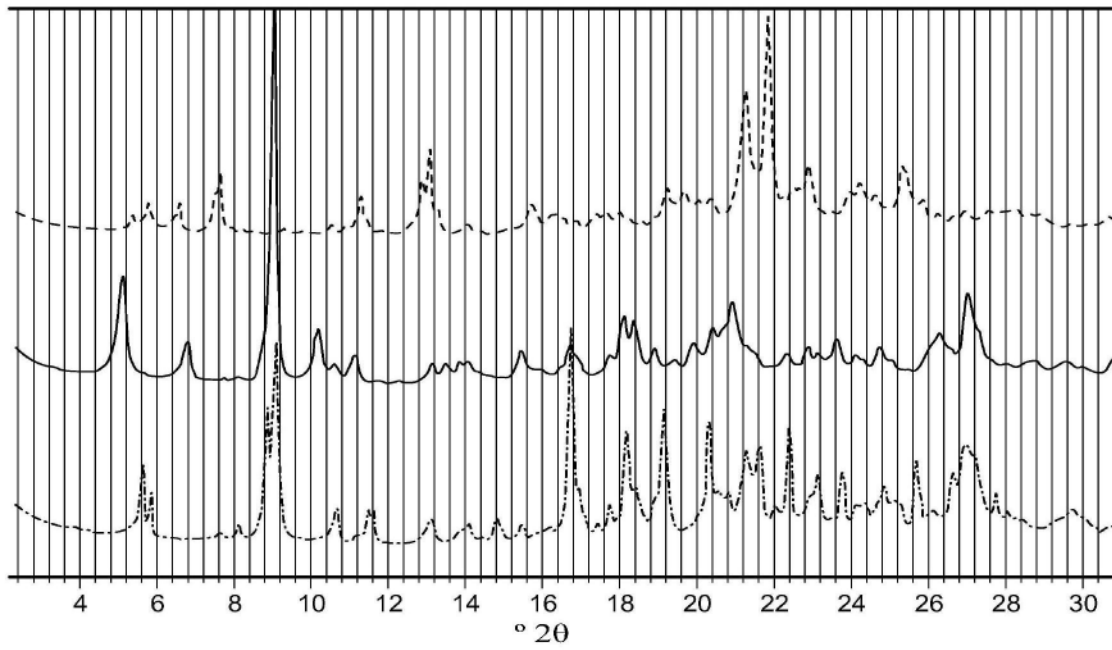


图7

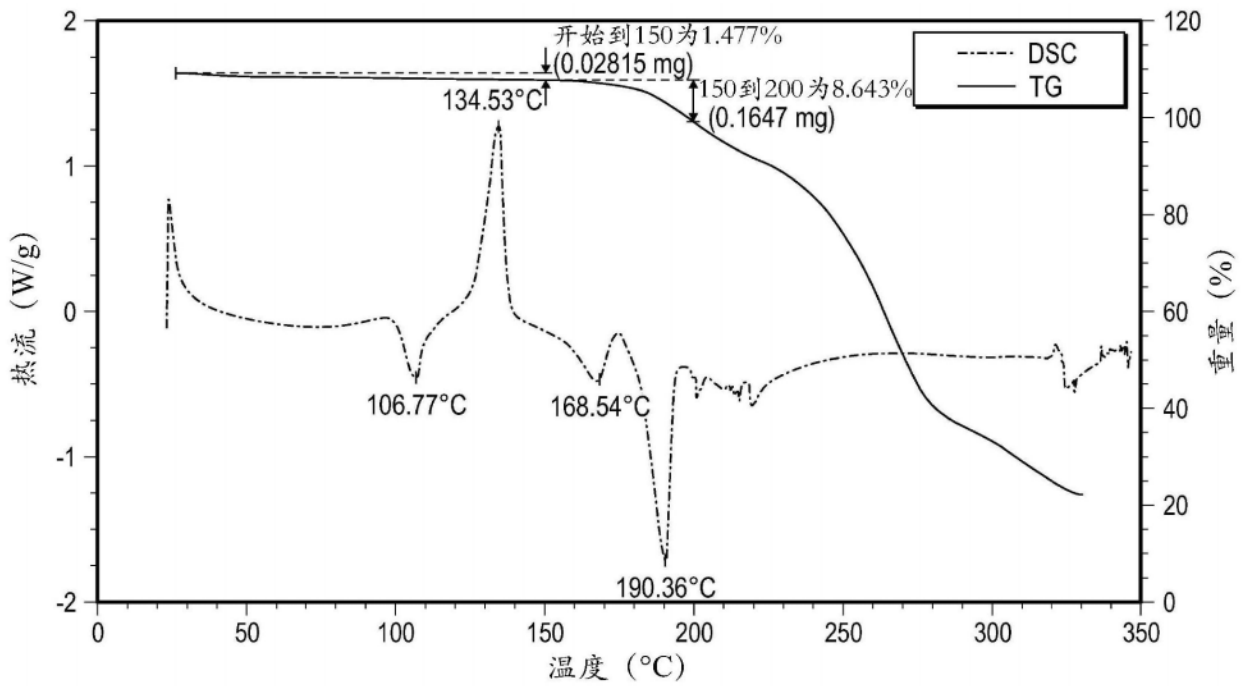


图8

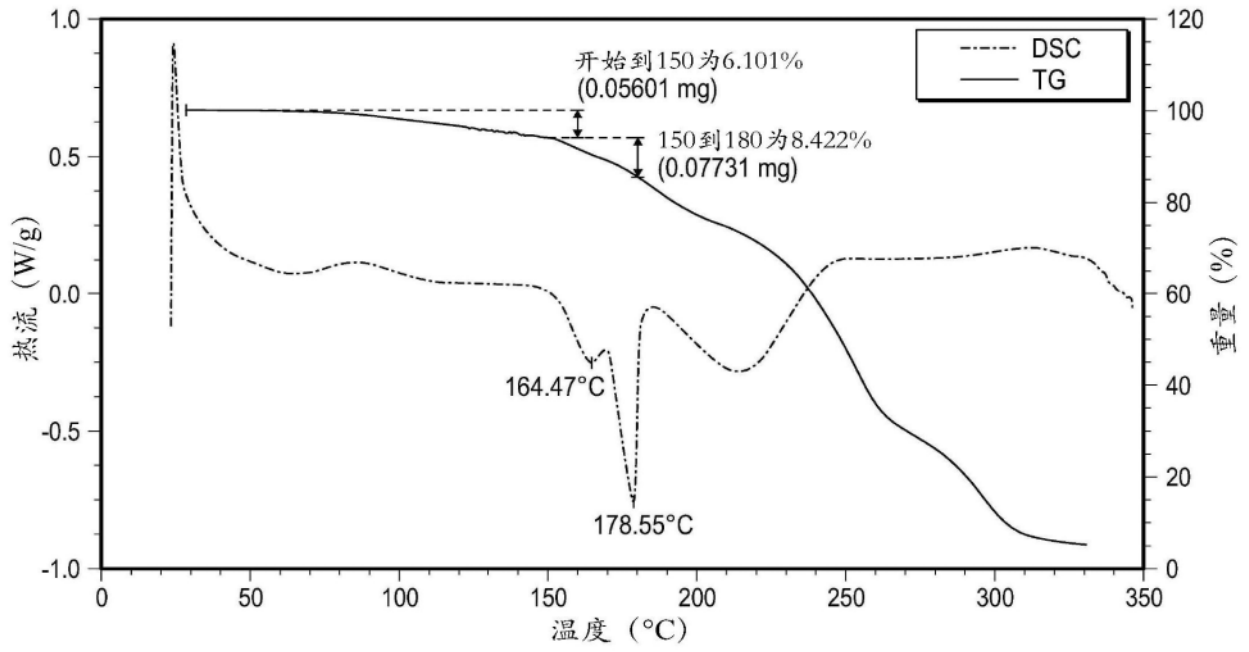


图9

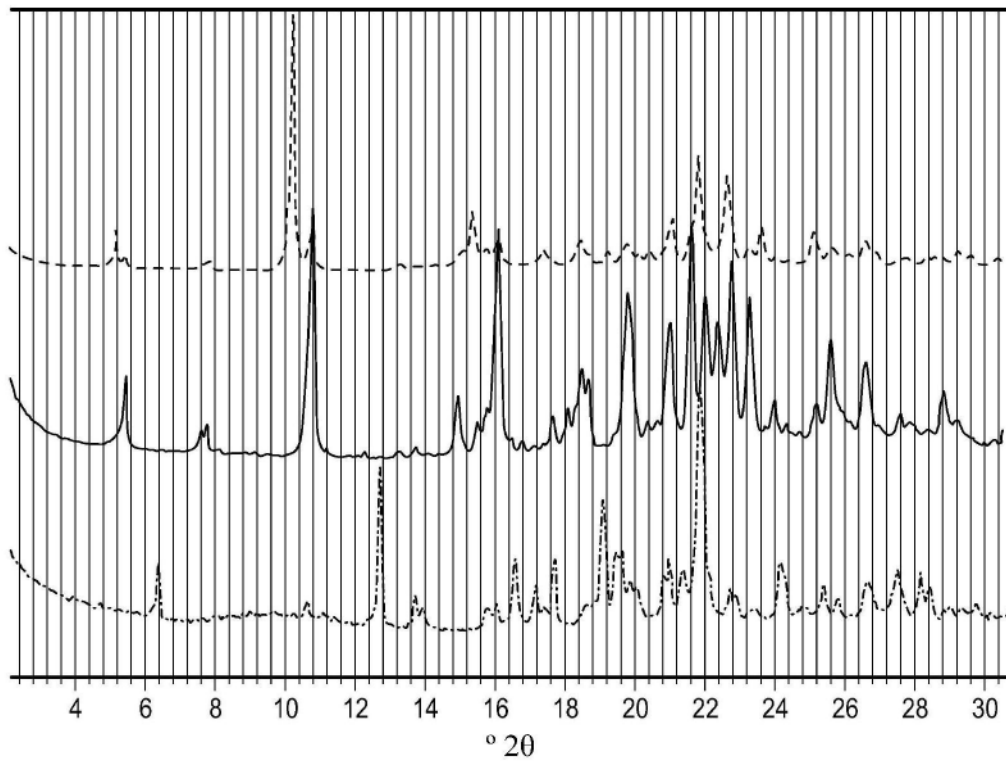


图10

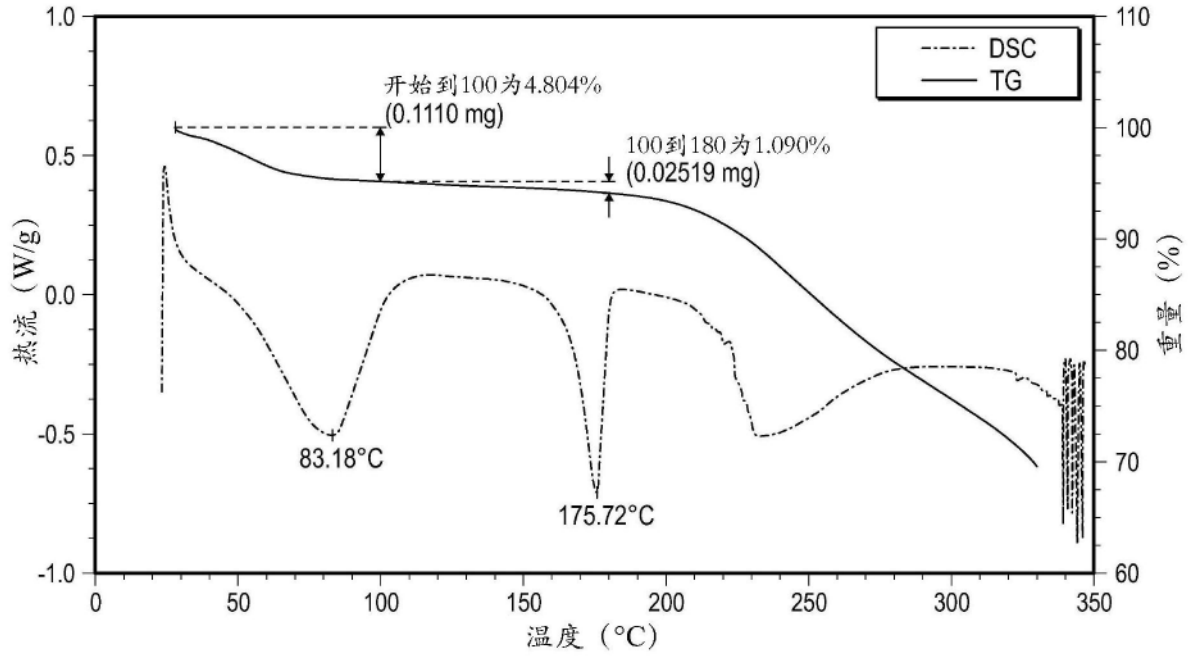


图11

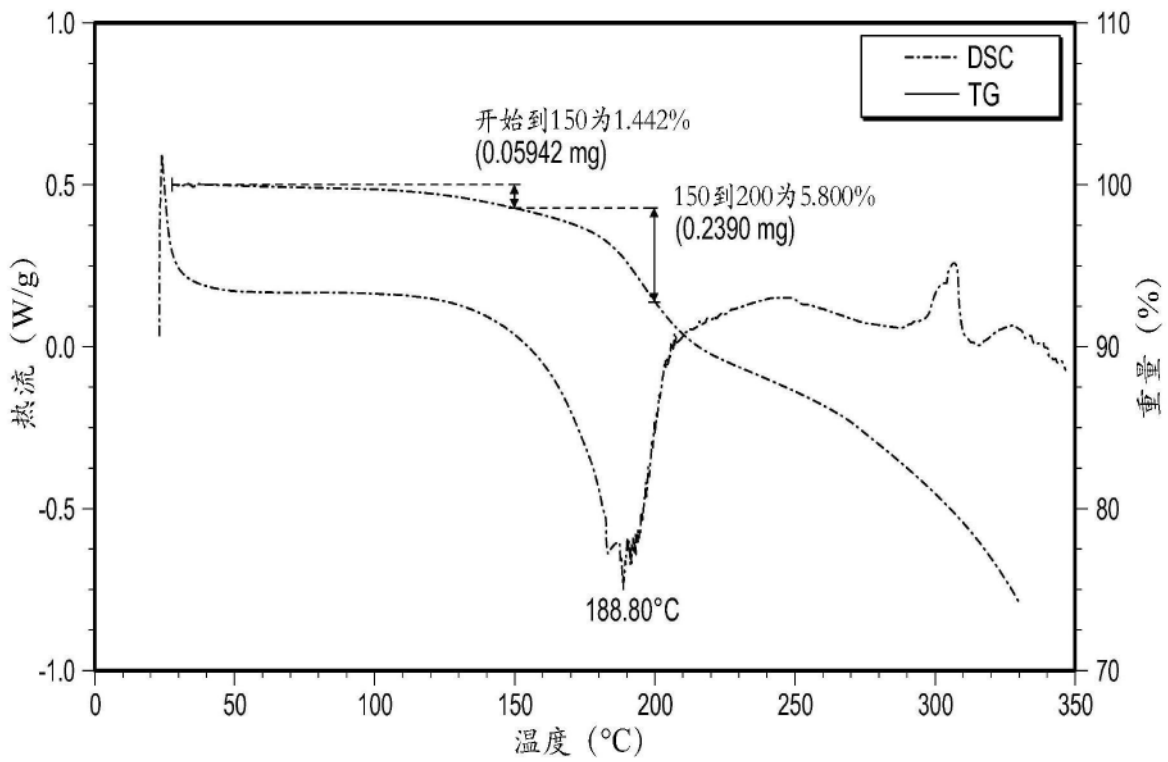


图12

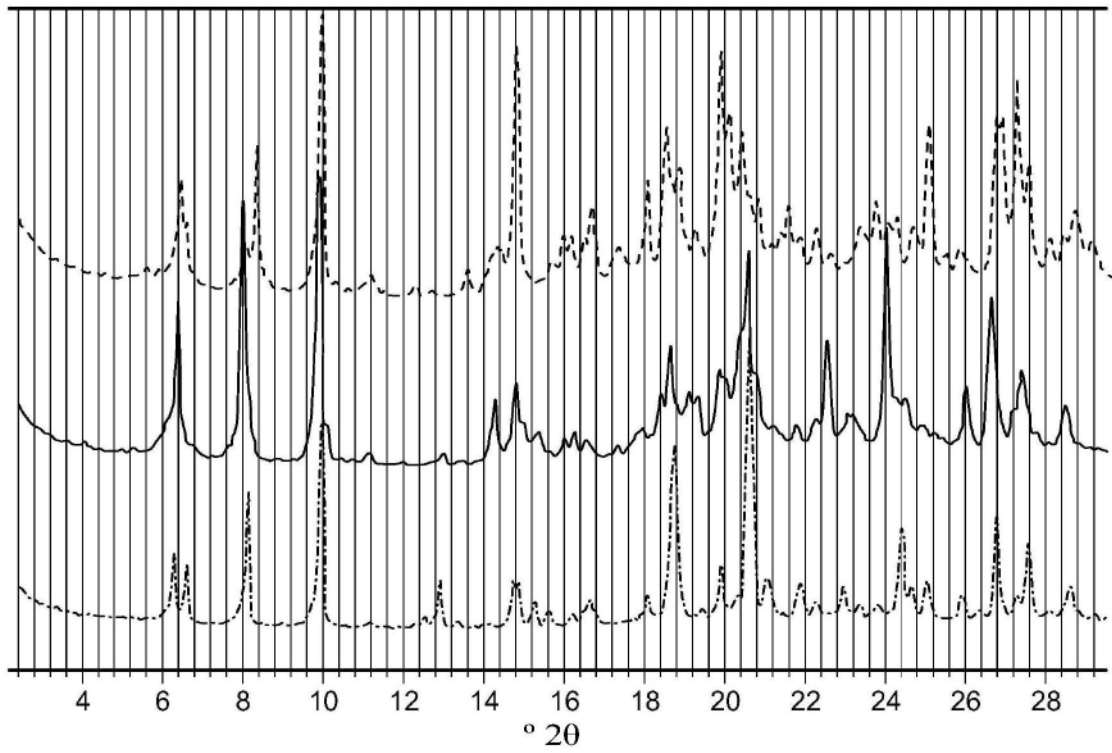


图13

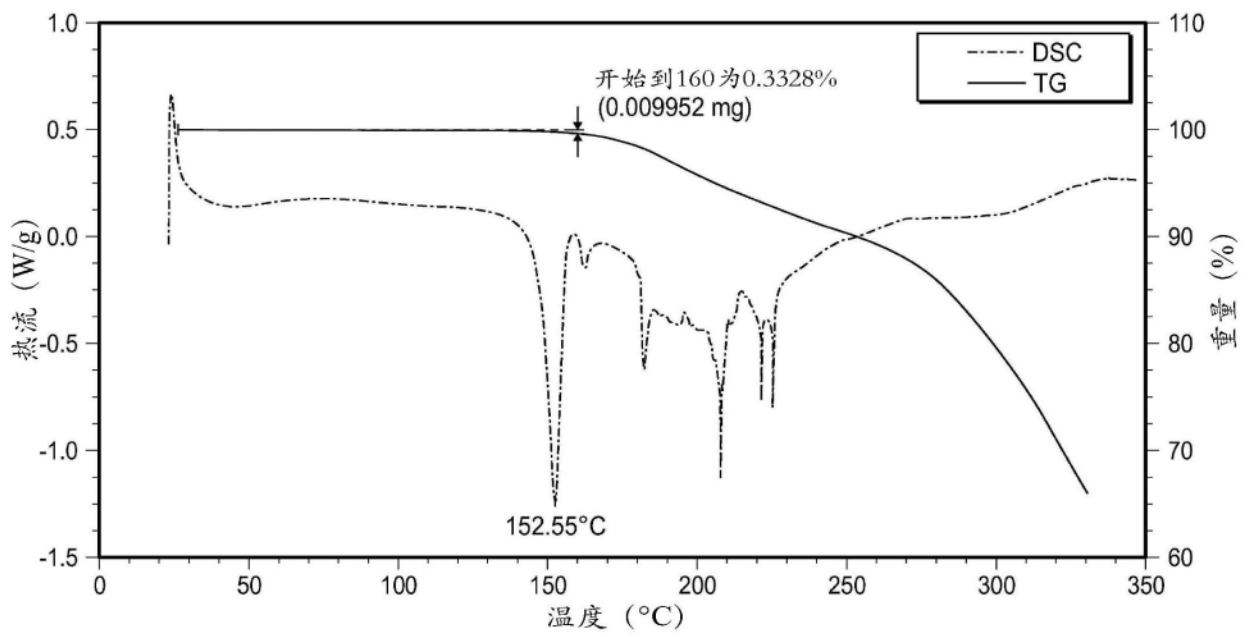


图14

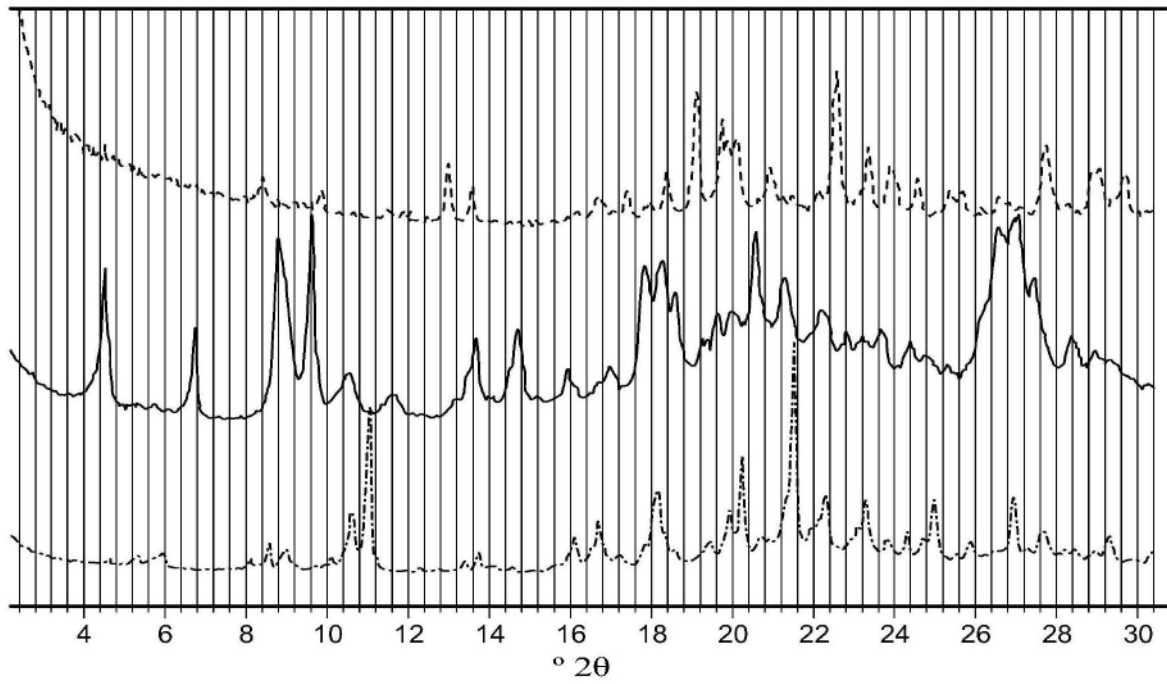


图15

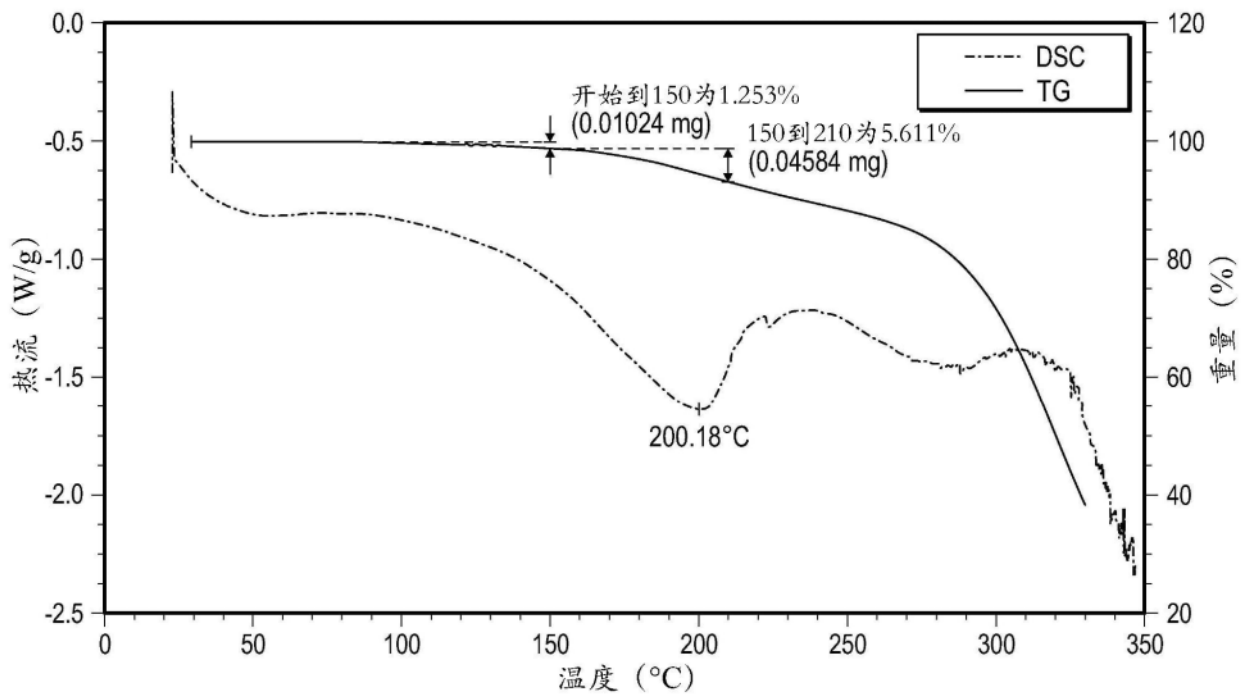


图16

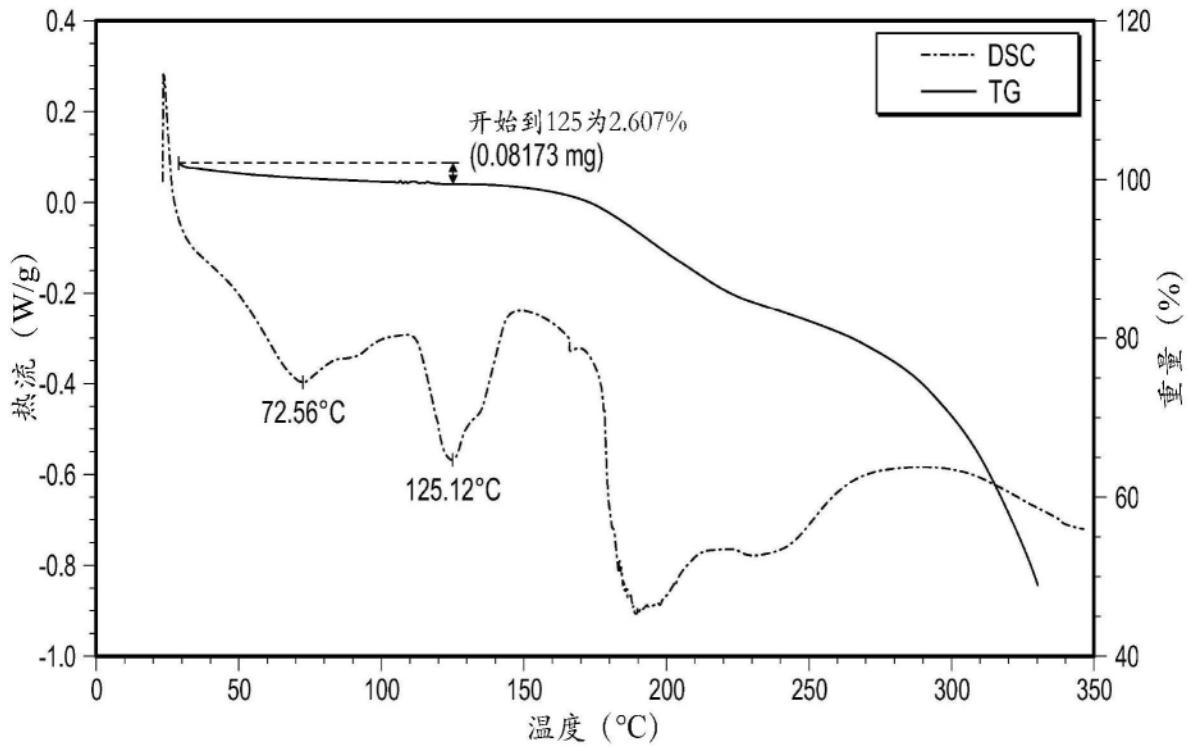


图17

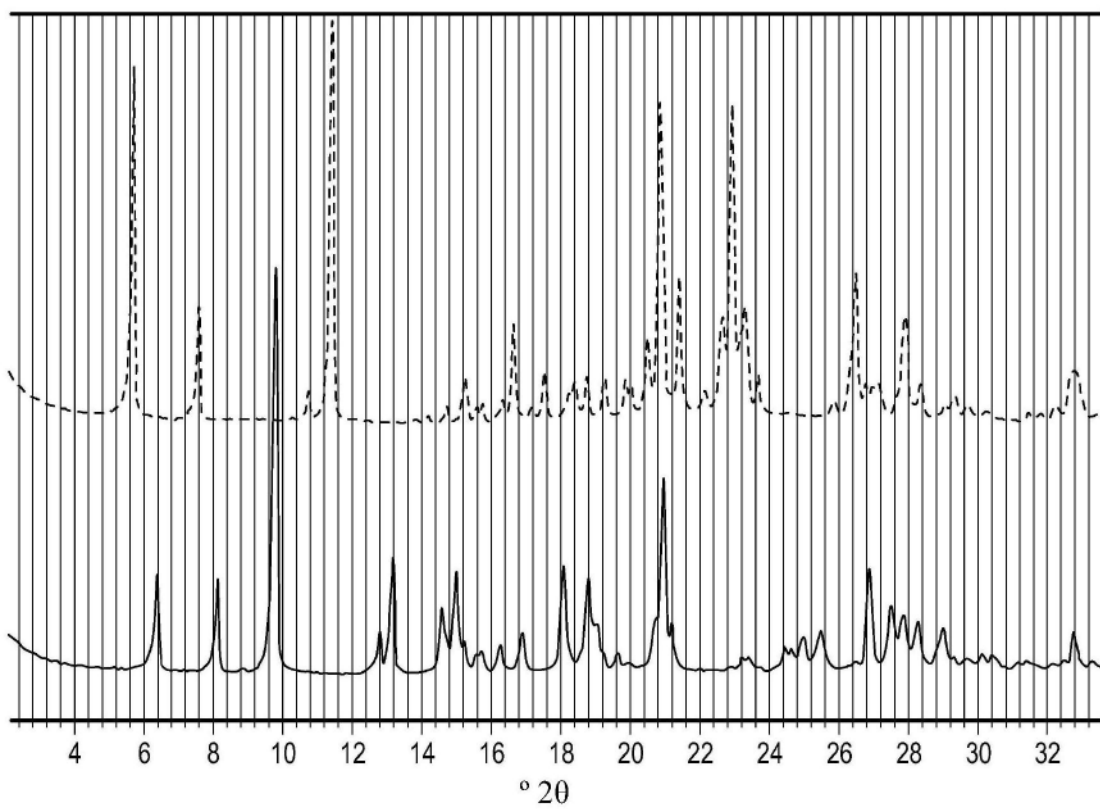


图18

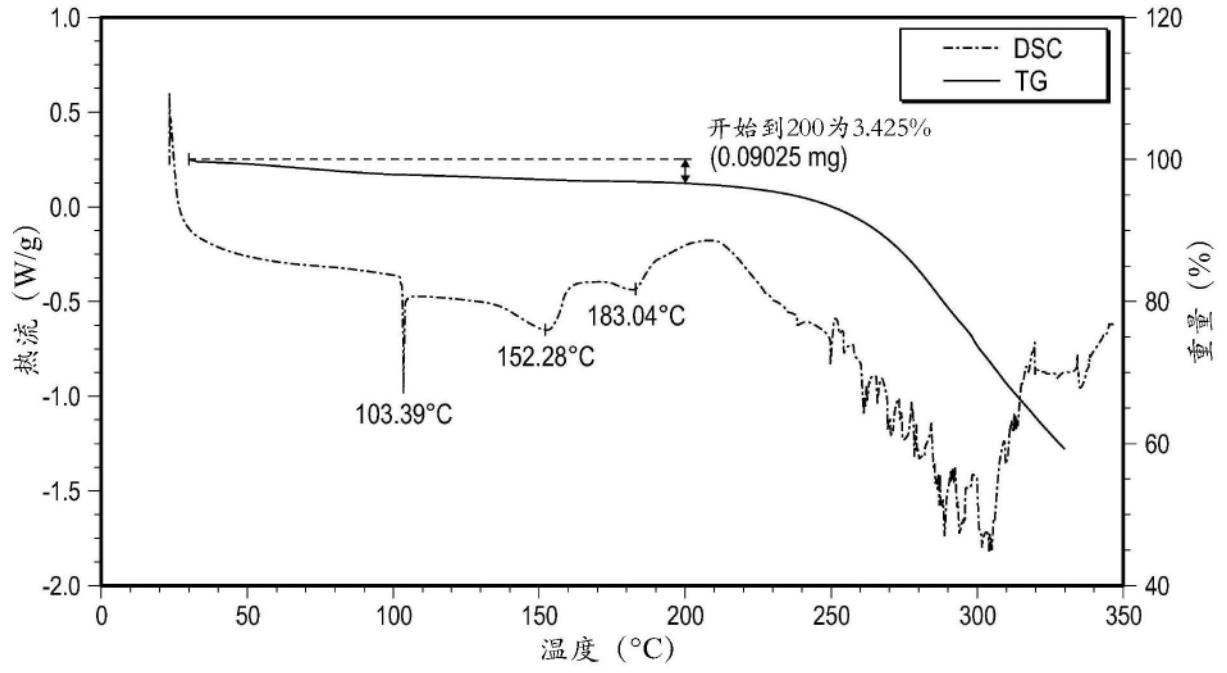


图19

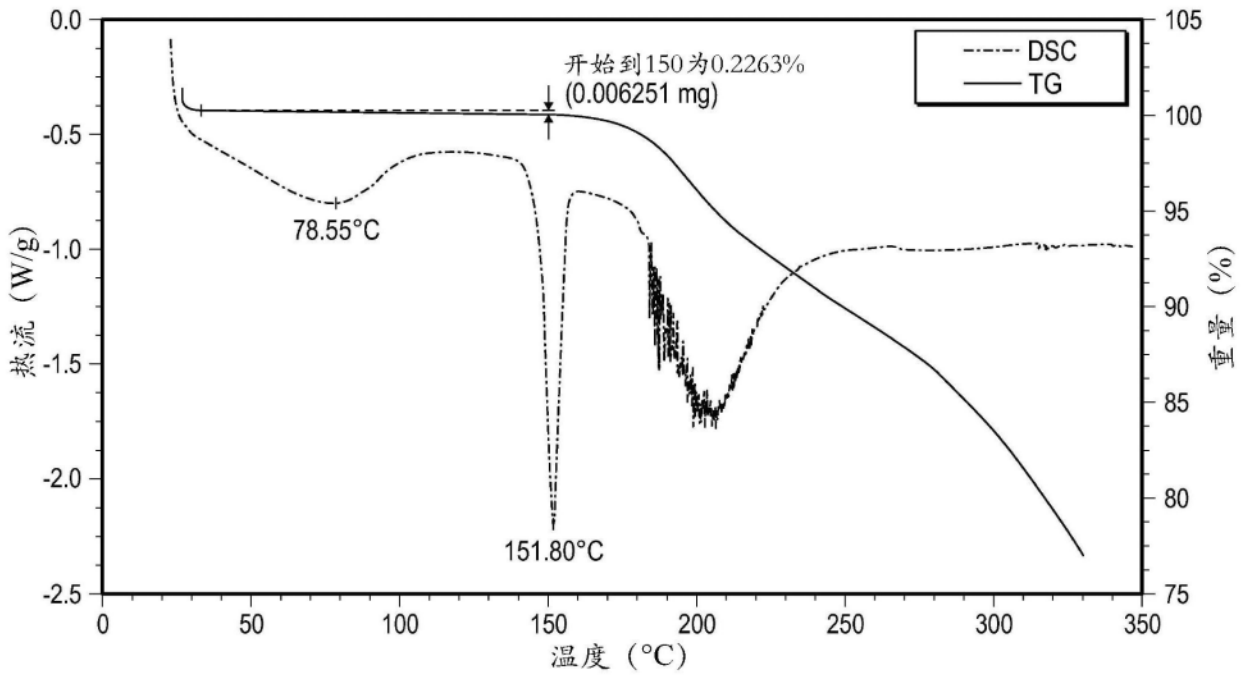


图20

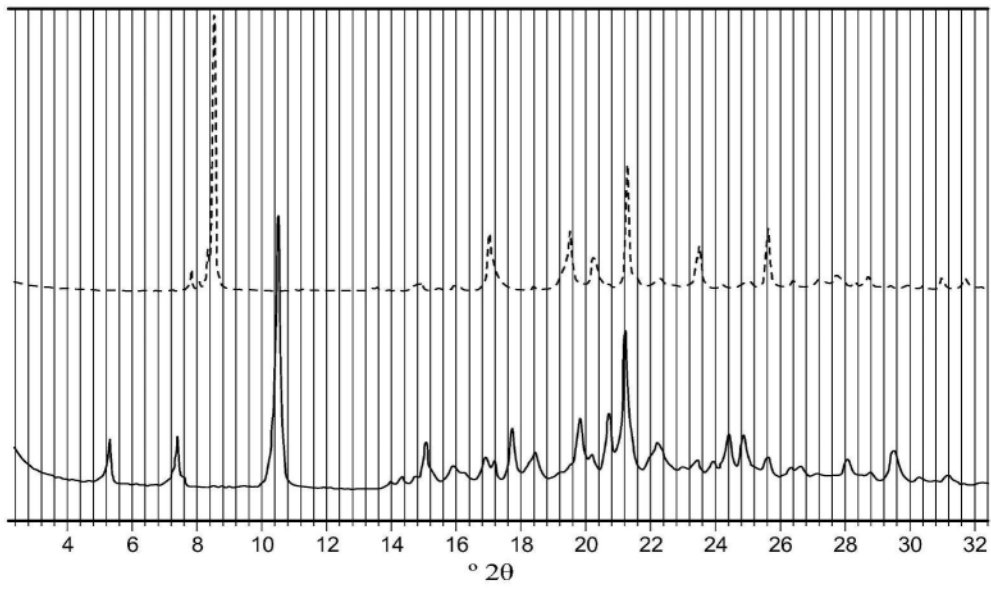


图21

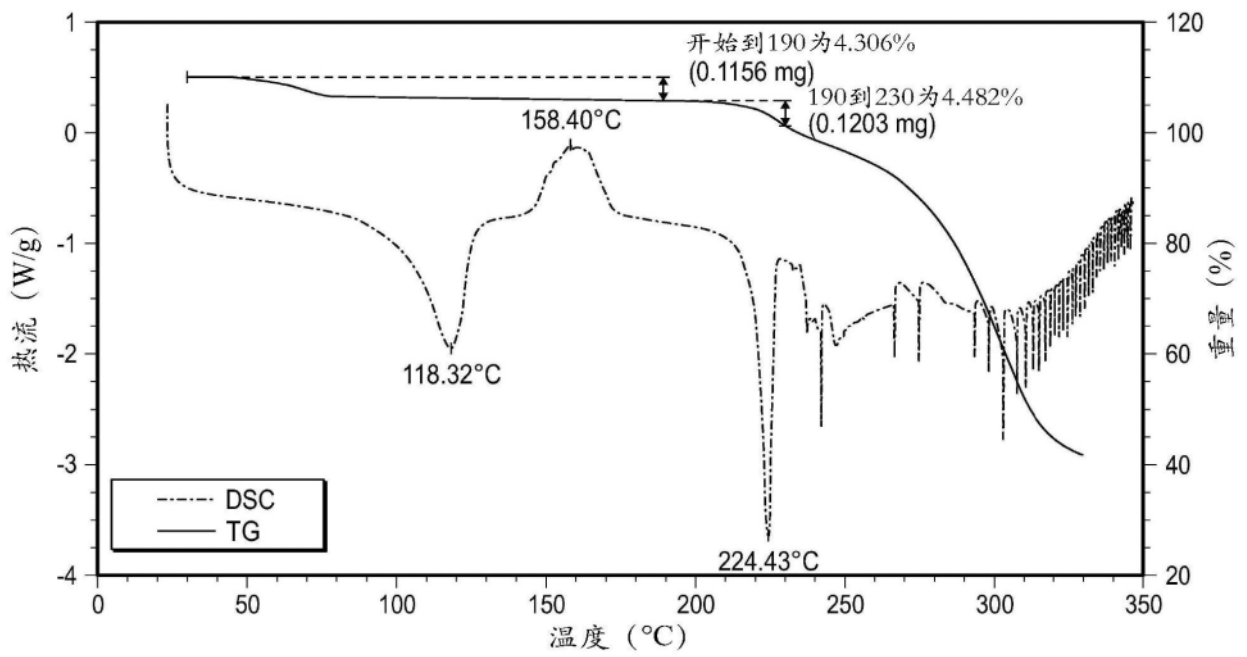


图22

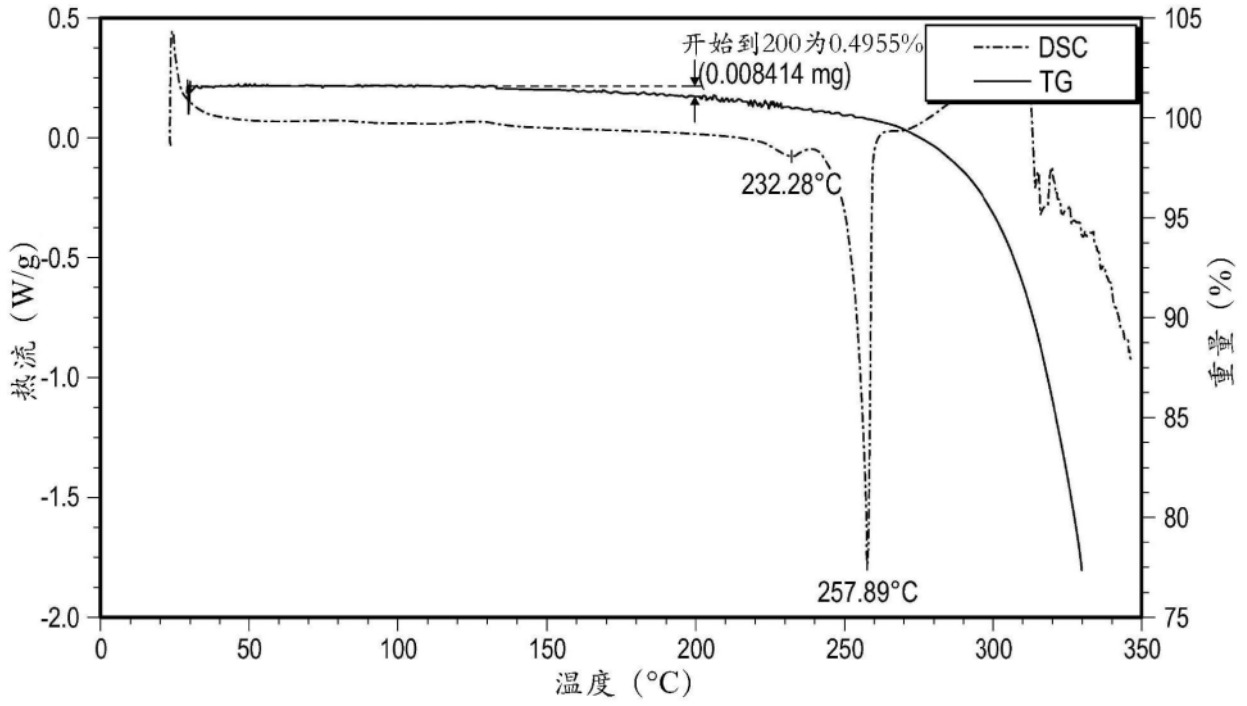


图23

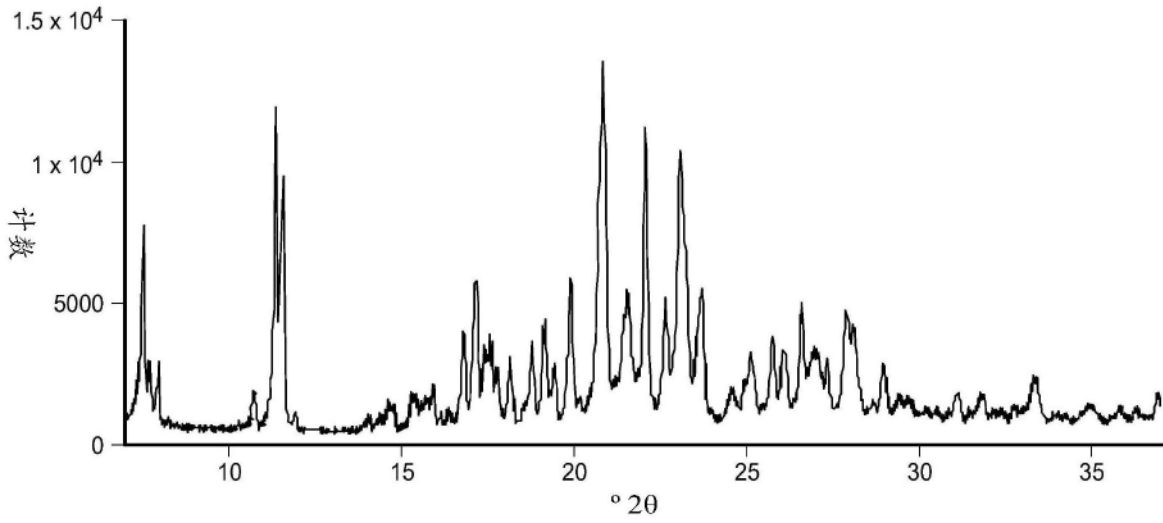


图24

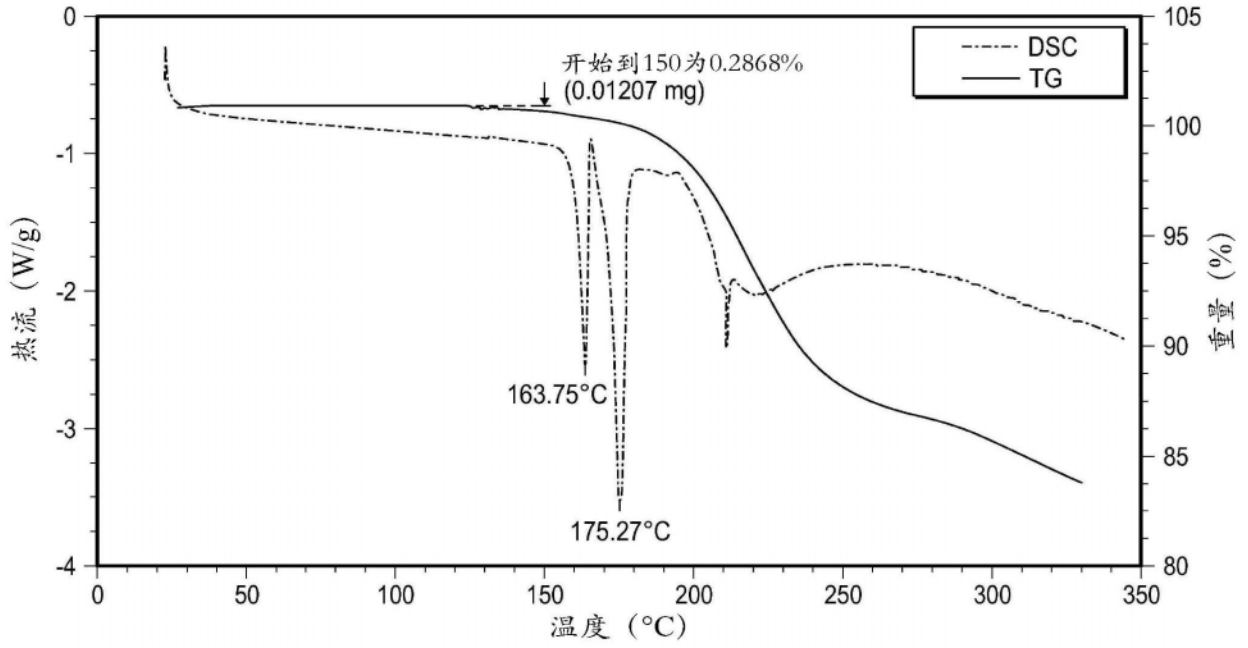


图25

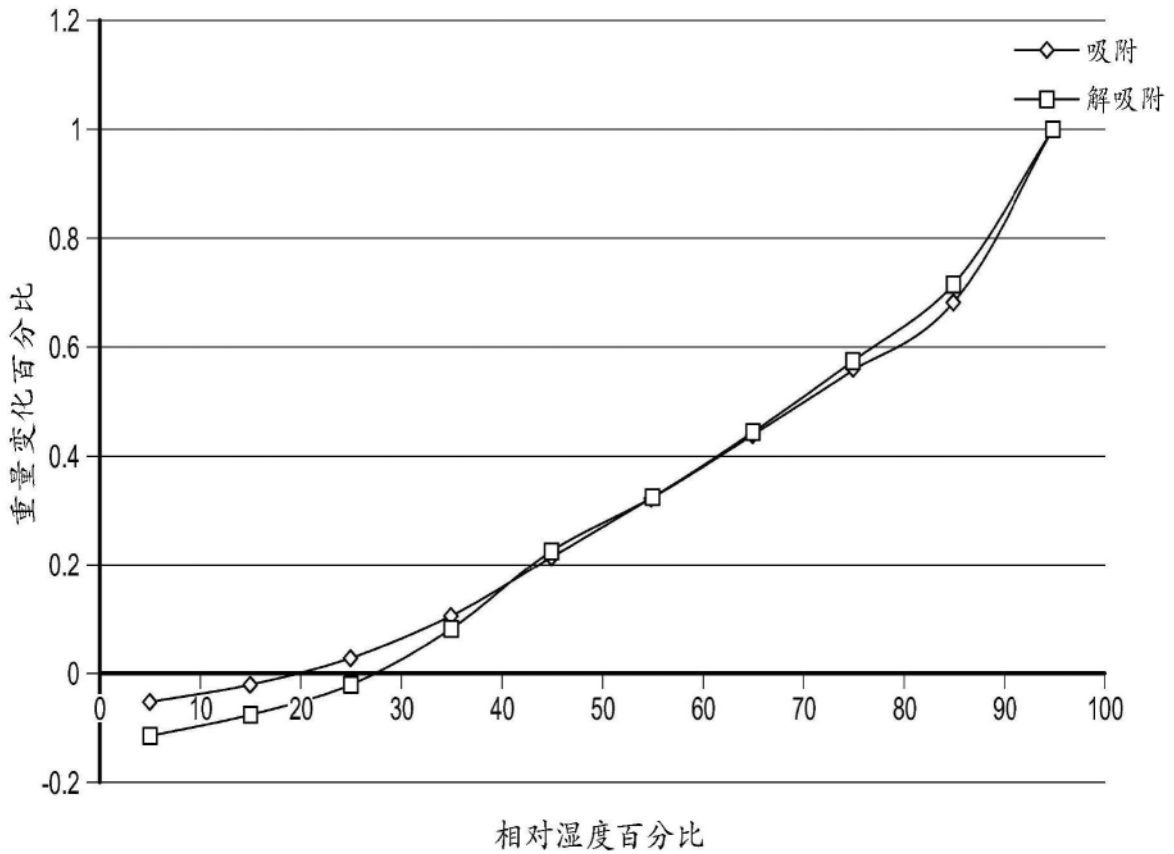


图26

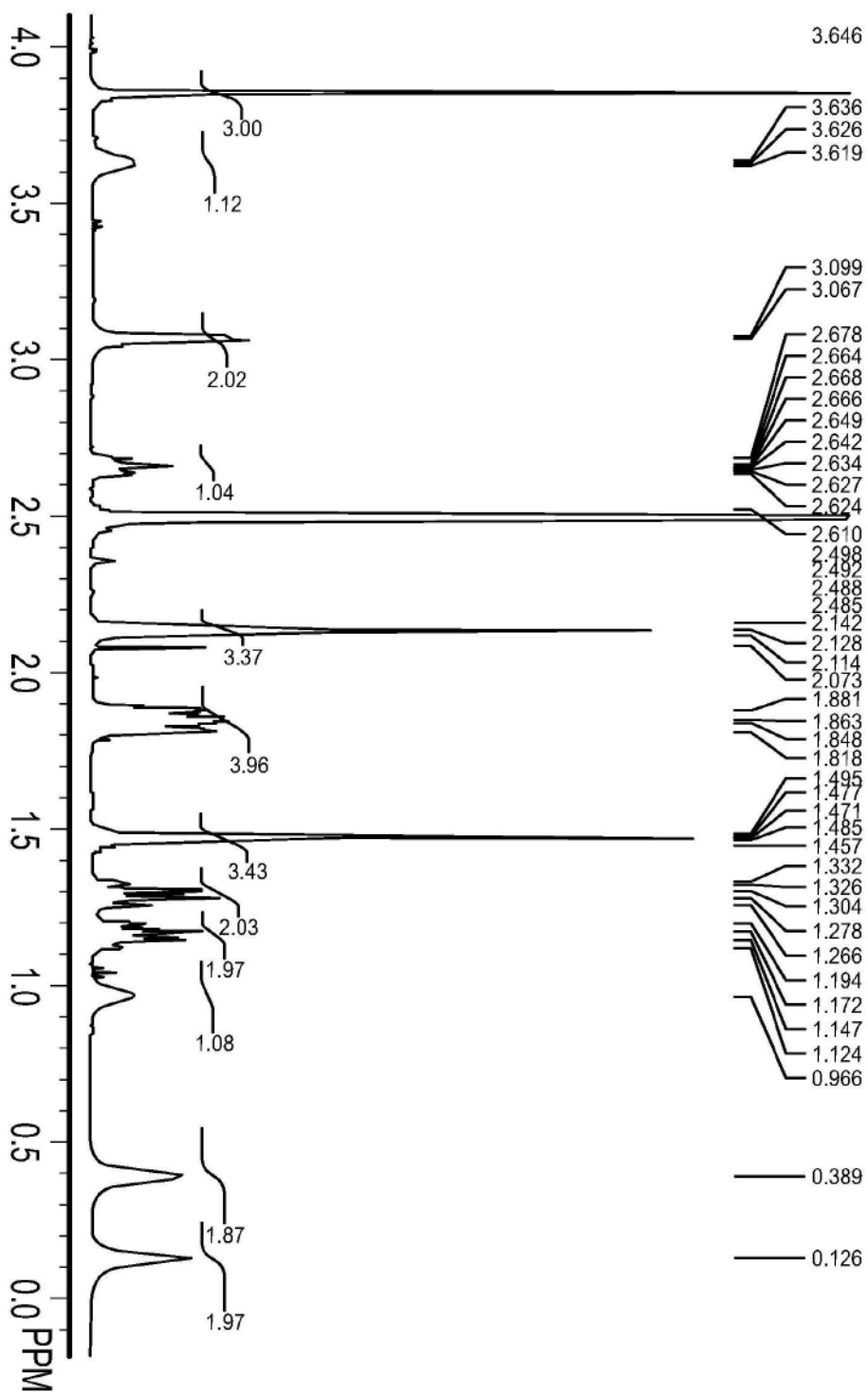


图27

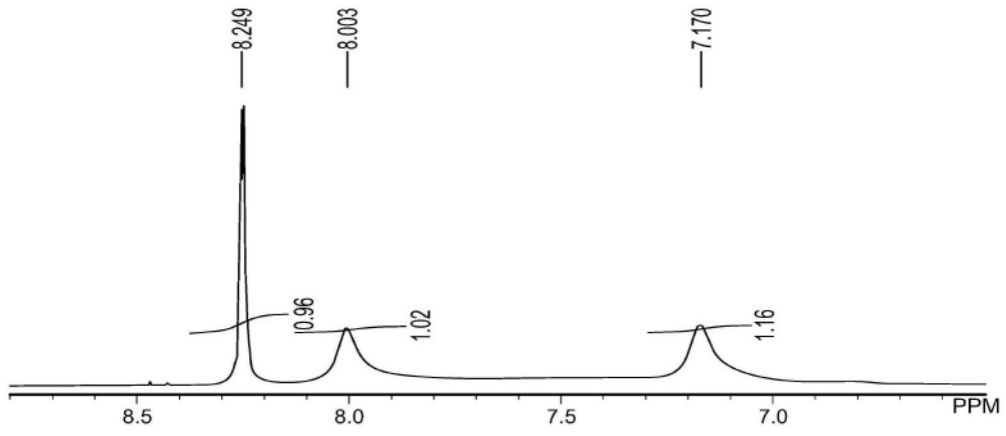


图28

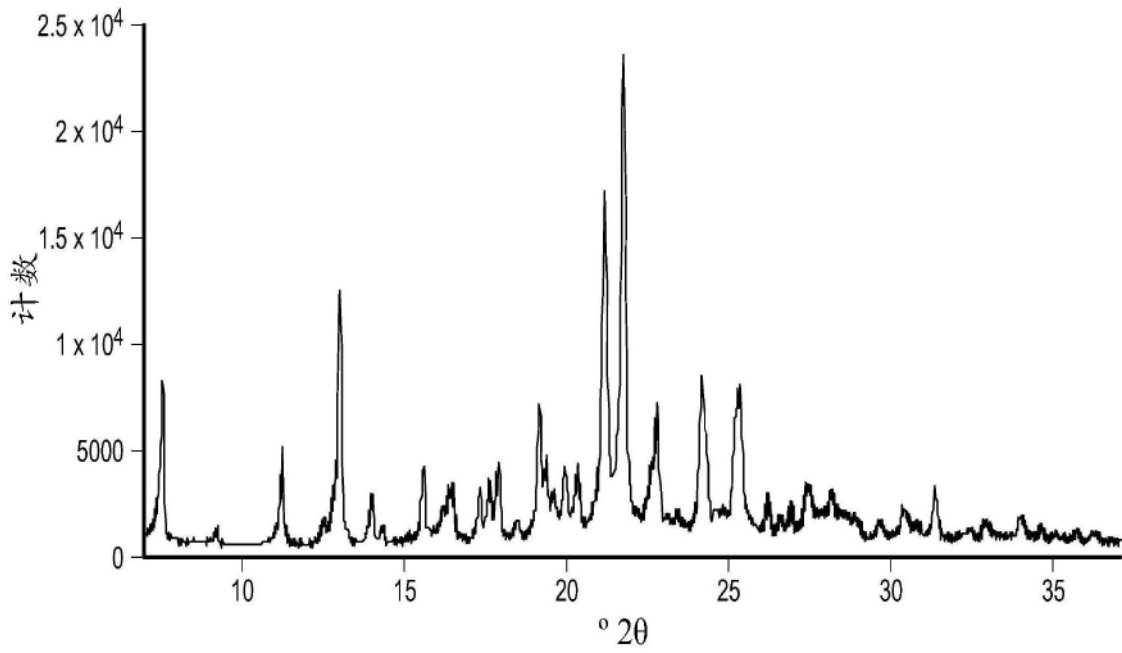


图29

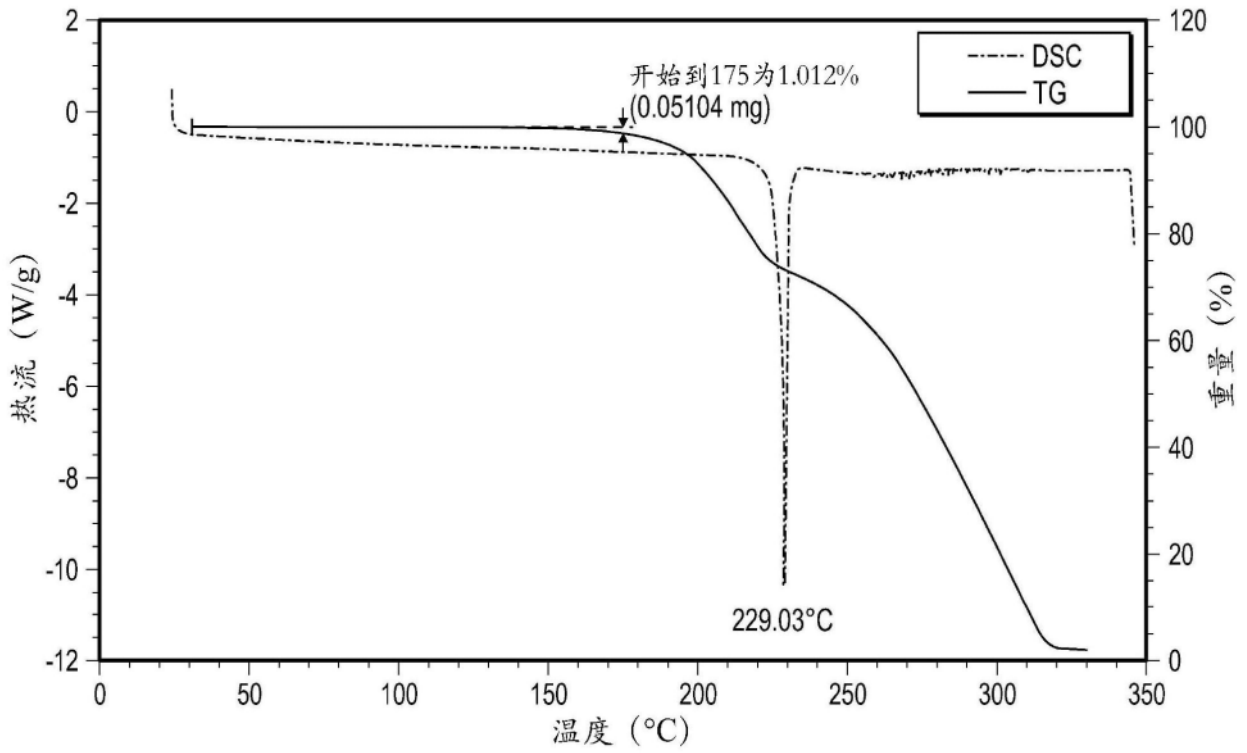


图30

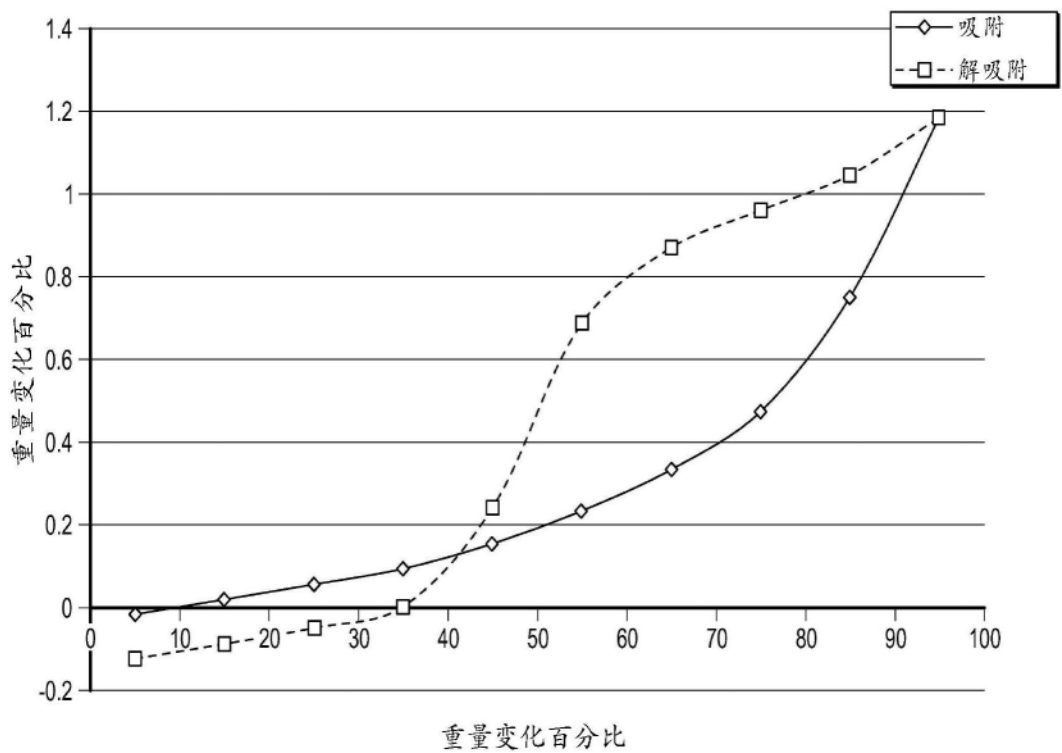


图31

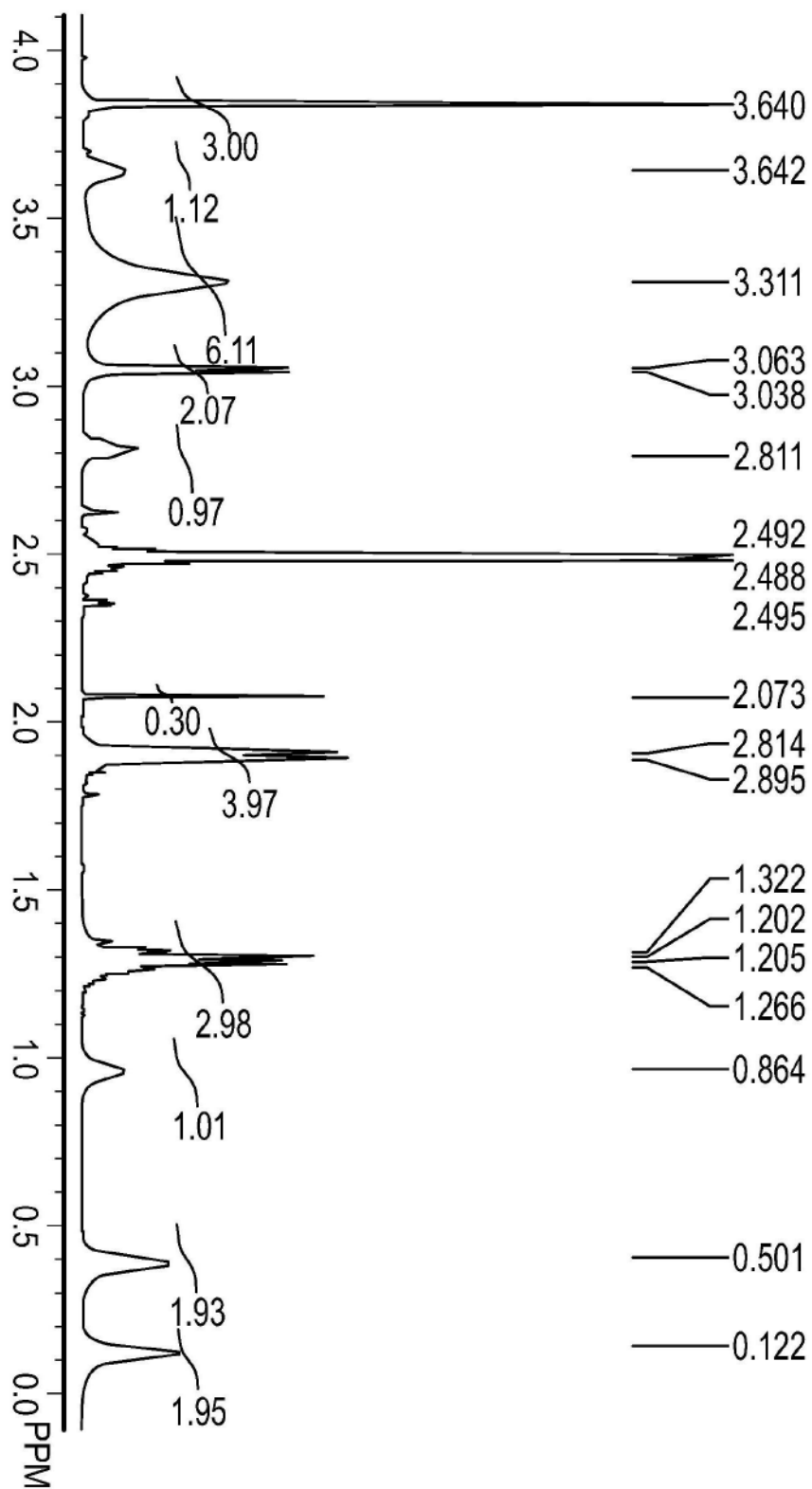


图32

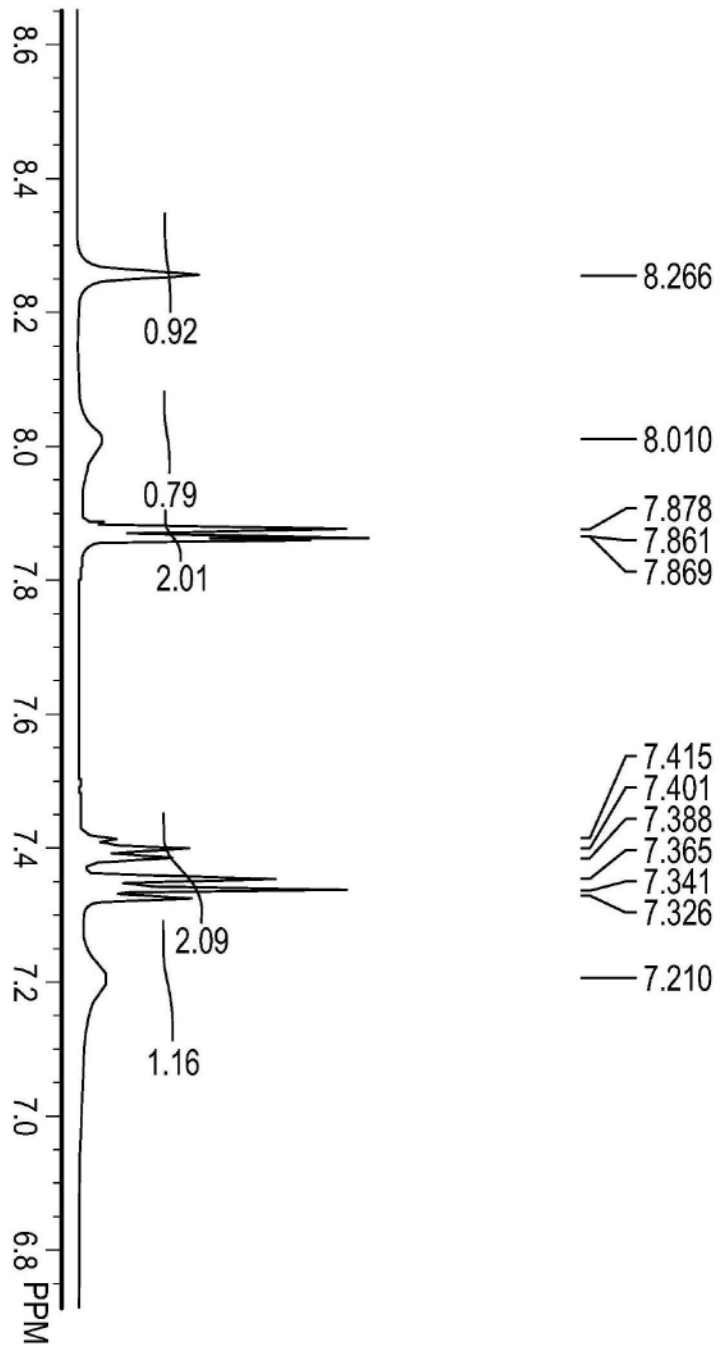


图33

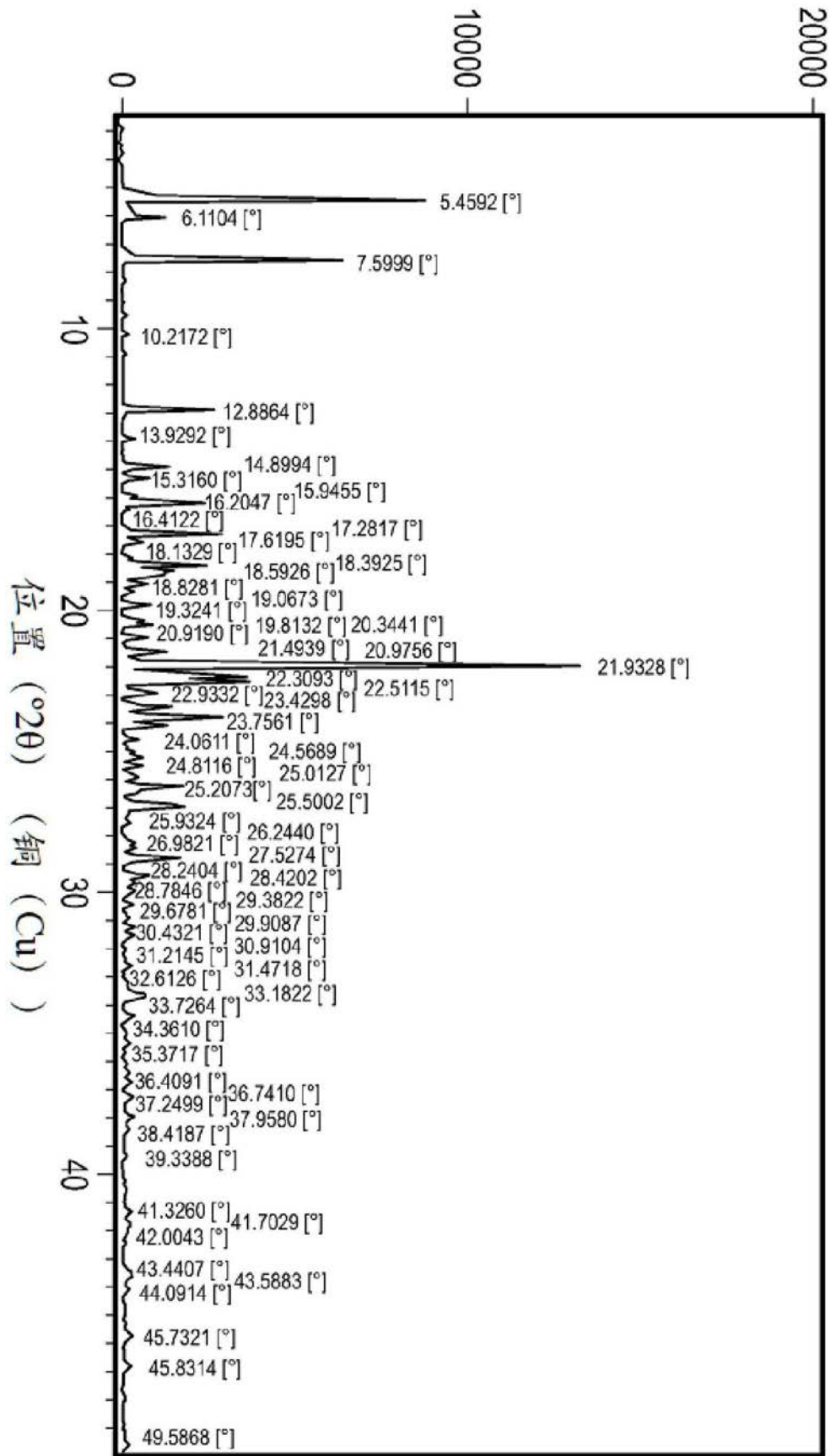


图34

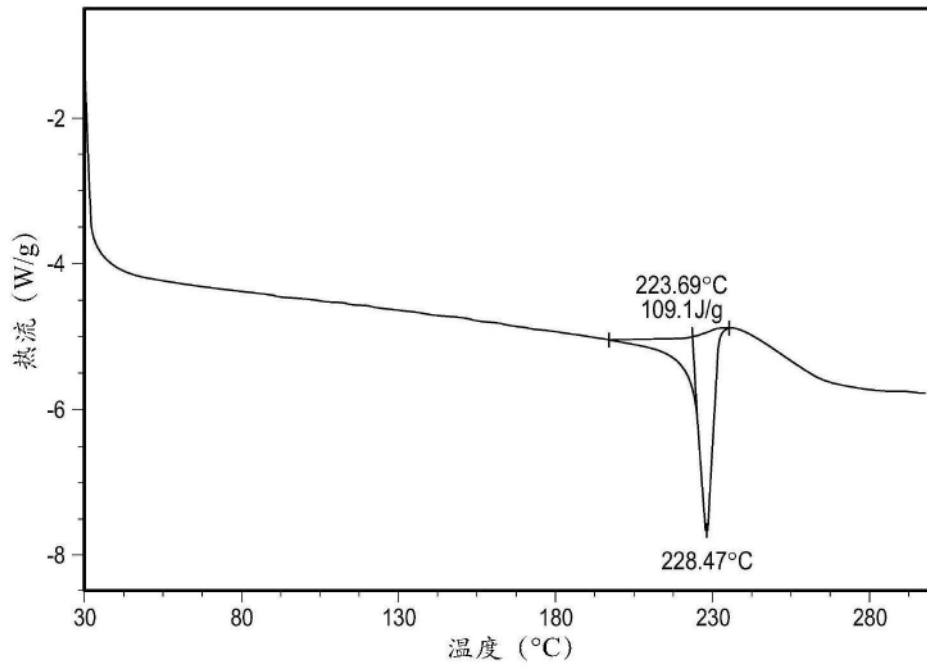


图35

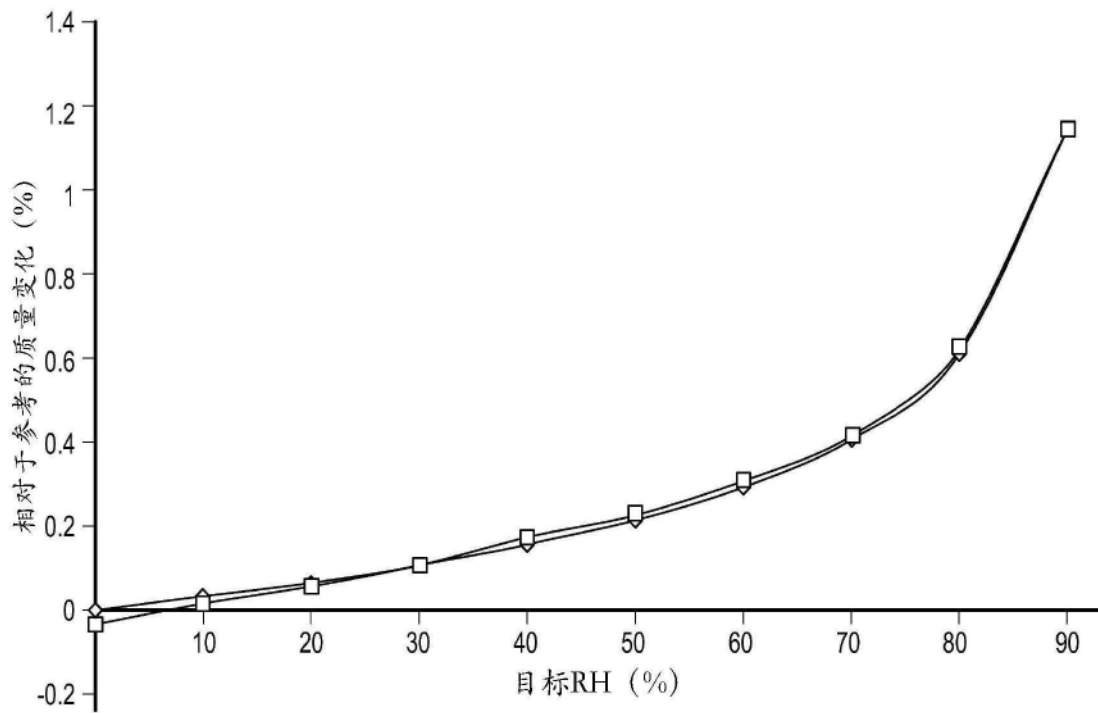


图36

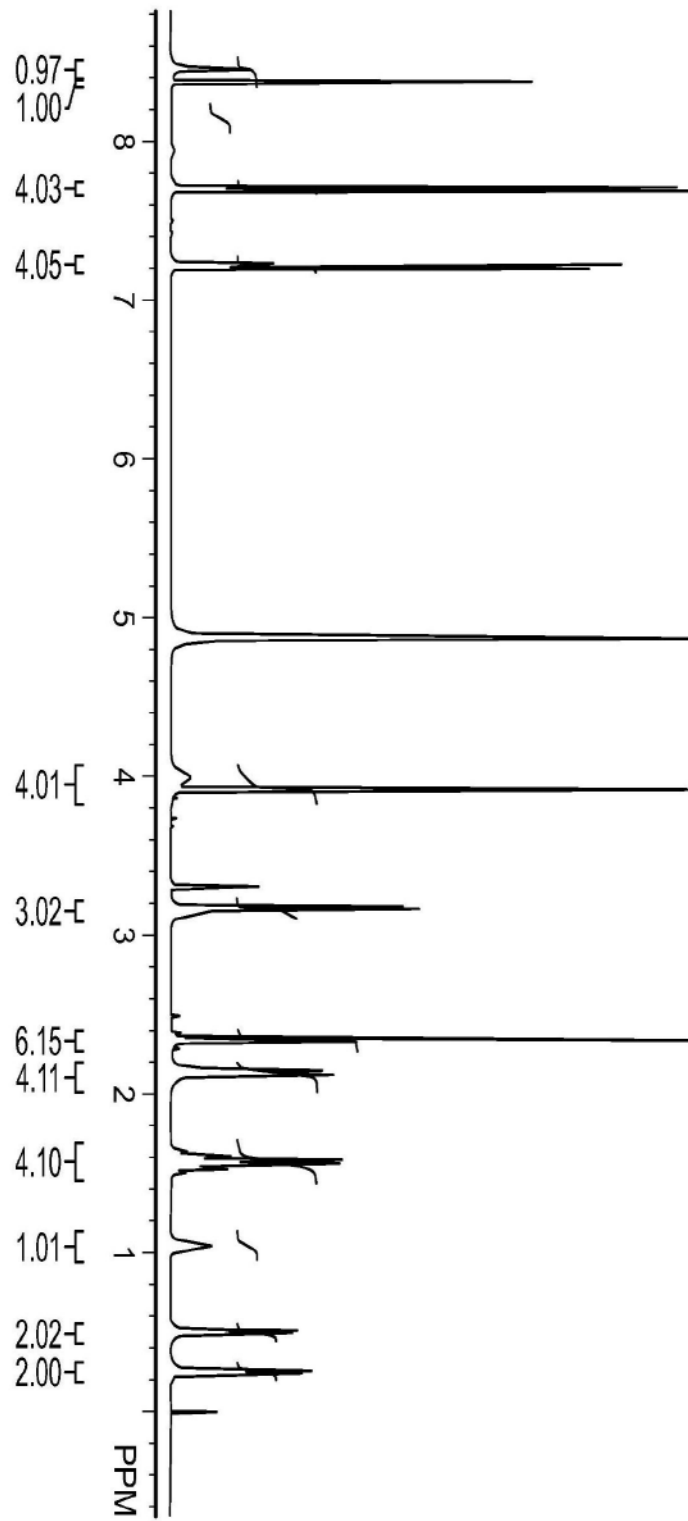


图37

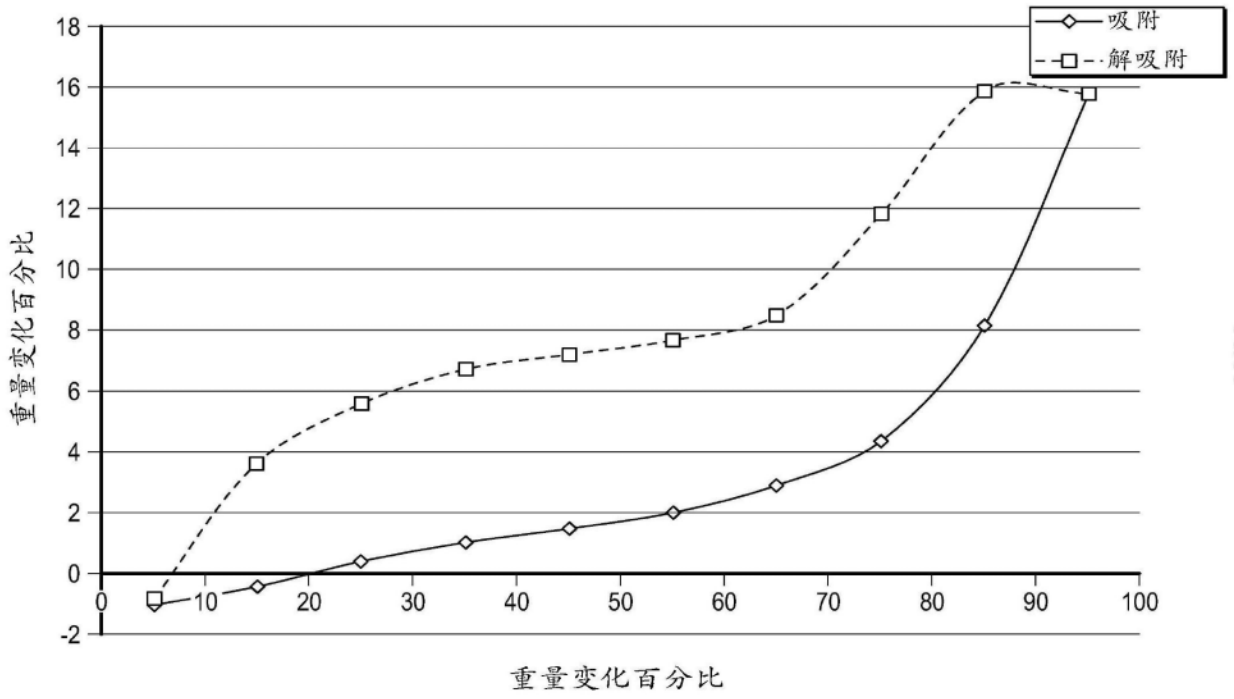


图38

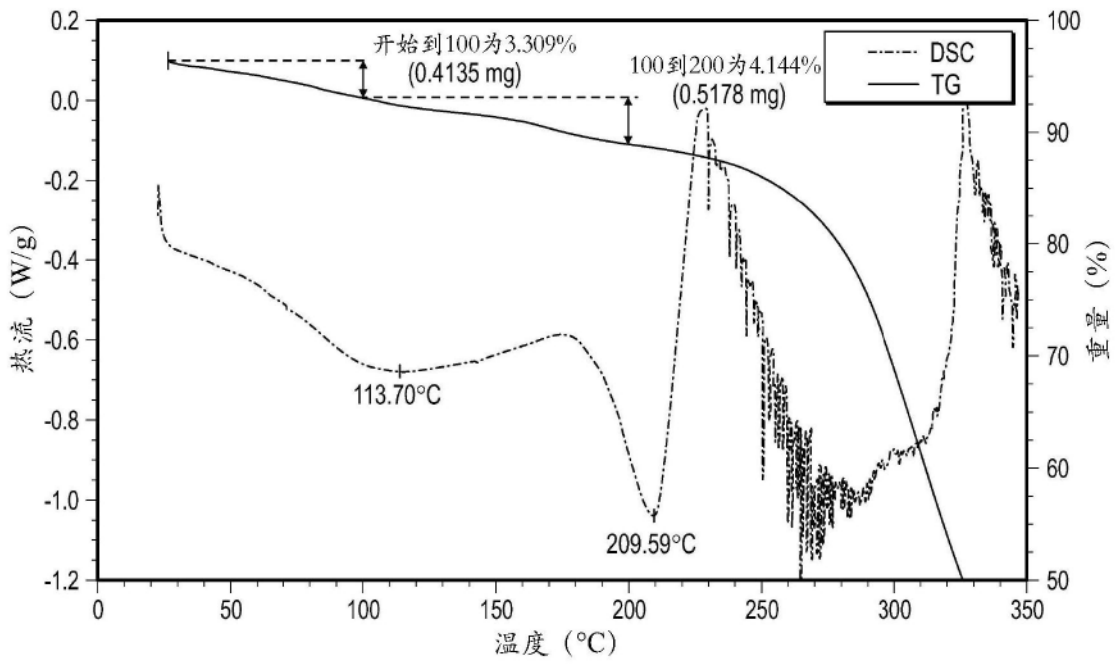


图39