



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107474051 B

(45)授权公告日 2020.10.30

(21)申请号 201710769972.0

(22)申请日 2014.05.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107474051 A

(43)申请公布日 2017.12.15

(30)优先权数据

61/828,506 2013.05.29 US

(62)分案原申请数据

201480042684.X 2014.05.28

(73)专利权人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 玛丽·乔治·彼彻姆斯

安东尼奥·克里斯蒂安·费雷蒂

胡安·安东尼奥·甘博亚

凯文·克洛普弗

威廉·爱德华·柯内可

马修·迈克尔·克雷莱茵

阿尼尔·门诺

阿曼达·尼科尔·米克洛斯

约翰·菲茨杰拉德·特拉弗斯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 102245611 A,2011.11.16

WO 2013/082344 A1,2013.06.06

CN 102686225 A,2012.09.19

审查员 吴凤意

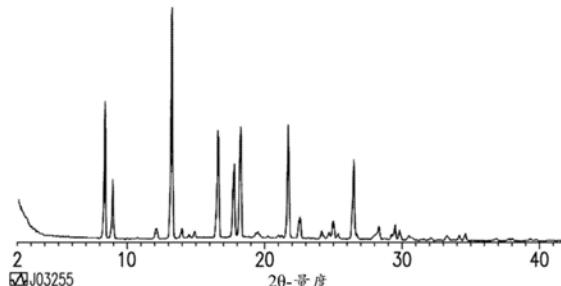
权利要求书4页 说明书120页 附图18页

(54)发明名称

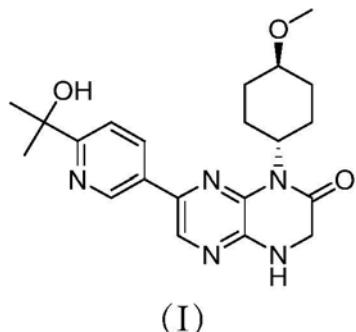
二氢吡嗪并吡嗪化合物的药物组合物、其固体形式和它们的用途

(57)摘要

本文提供了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮及其固体形式、同位素体和代谢物,以及它们的制备方法。



1. 一种晶体形式, 包含式(I)的化合物, 即7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮, 或其盐:



其具在7.46、8.94、13.70、18.22、18.78和 $23.06 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图, 其中所述晶体形式包含对二甲苯。

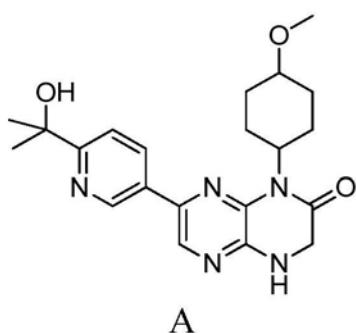
2. 权利要求1所述的晶体形式, 其具有这样的热重分析热谱图, 当从25°C加热至300°C时, 所述热谱图包含晶体形式的总质量的约11.0%的总质量损失。

3. 权利要求1所述的晶体形式, 其具有这样的单一差热分析热谱图, 当从25°C加热至300°C时, 所述热谱图包含90°C至125°C的吸热, 其中最大值在106-110°C处。

4. 权利要求3所述的晶体形式, 其中, 所述单一差热分析热谱图还包括最大值在约193°C处的吸热。

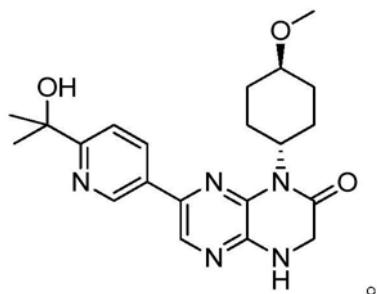
5. 权利要求1所述的晶体形式, 其中所述晶体形式包含0.5摩尔当量的对二甲苯。

6. 药物组合物, 其包含有效量的一种化合物, 40-60重量%的乳糖一水合物, 20-40重量%的低水分级微晶纤维素, 1-5重量%的交联羧甲基纤维素钠, 以及0.5-3重量%的硬脂酸镁, 其中, 所述化合物为化合物A的同位素体



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

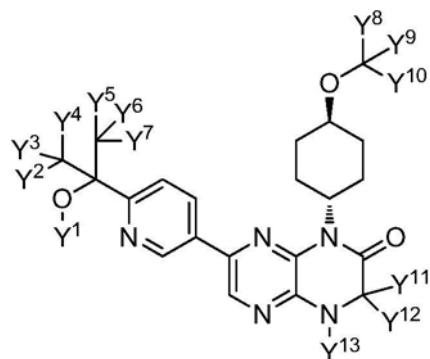
7. 权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述同位素体为以下化合物的同位素体:



8. 权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述同位素体是氘、碳-13或碳-14富集的, 或其

组合。

9. 权利要求6所述的药物组合物,其中,所述同位素体是下式的化合物:

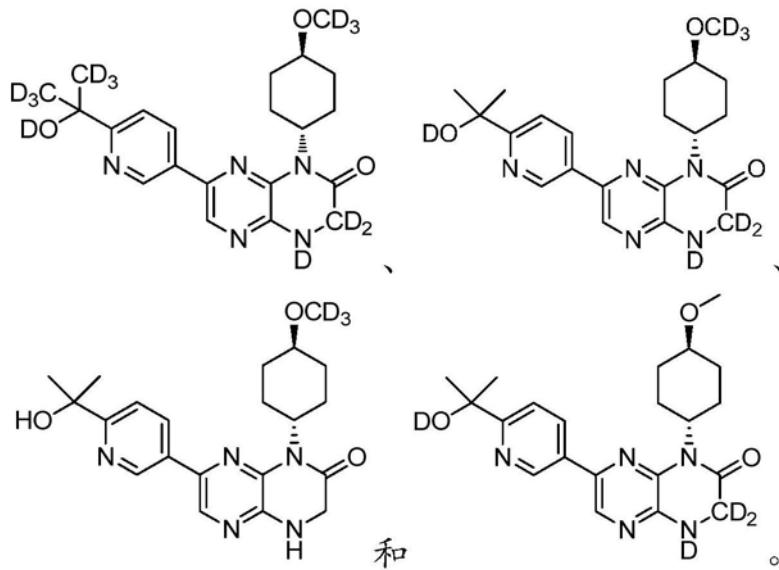


其中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 和 Y^{13} 中的一个或多个是具有氘同位素富集的氢,而 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 和 Y^{13} 中其他的是非富集的氢原子。

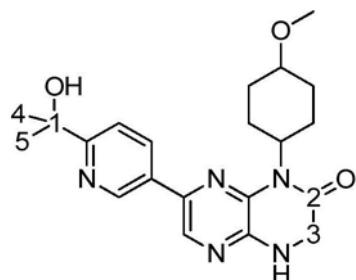
10. 权利要求9所述的药物组合物,其中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 和 Y^{13} 中的一个是具有氘同位素富集的,而其他的是非富集的氢。

11. 权利要求9所述的药物组合物,其中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 和 Y^{13} 中的两个是具有氘同位素富集的,而其他的是非富集的氢。

12. 权利要求9所述的药物组合物,其中,所述化合物选自:

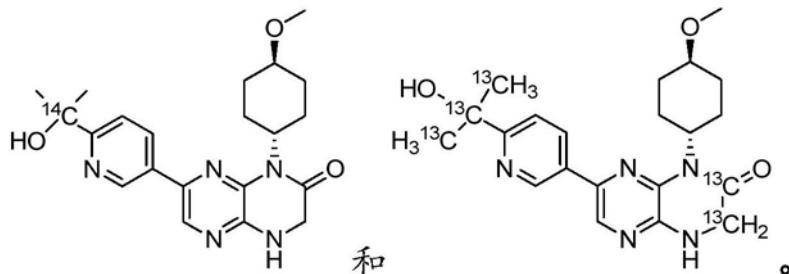


13. 权利要求6所述的药物组合物,其中,所述同位素体是下式的化合物:



其中1、2、3、4和5为碳原子;并且在1、2、3、4和5中的一个或多个处是具有碳-13或碳-14同位素富集的。

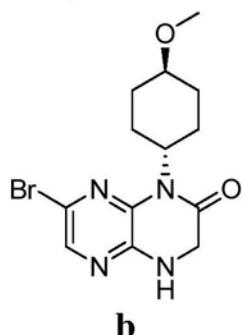
14. 权利要求13所述的药物组合物,其中,所述化合物选自:



15. 一种制备权利要求1所述的晶体形式的方法,

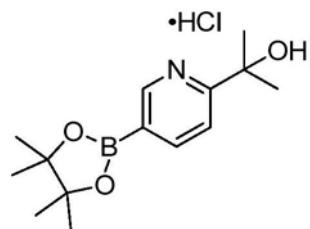
所述方法包括

1) 在碱和钯催化剂的存在下,使式b的化合物



b

与式c的化合物



c

在溶剂中接触;和

2) 从选自如下的溶剂系统结晶得到所述晶体形式:由体积比为1:1的对二甲苯和丙酮组成的混合物,由体积比为1:1的对二甲苯和MTBE组成的混合物,和对二甲苯。

16. 权利要求15所述的方法,其中,所述溶剂为四氢呋喃。

17. 权利要求15所述的方法,其中,所述碱为K₂CO₃。

18. 权利要求15所述的方法,其中,所述钯催化剂为PdCl₂(Amphos)₂。

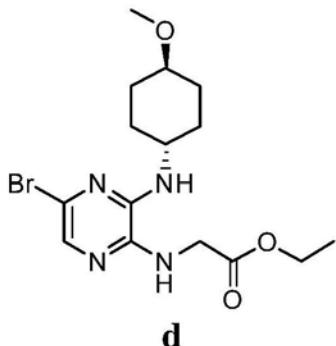
19. 权利要求15所述的方法,其中,所述接触在回流下发生。

20. 权利要求16所述的方法,其中,所述钯催化剂为氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)二氯甲烷加合物、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、氯[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯]钯(II)。

基-2'-4'-6'-三-异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三苯基膦)氯化钯(II)复合物、四(三苯基膦)钯(0)、双(三环己基膦)二氯化钯(II)、氯化钯(II)与2'-(二环己基膦基)苯乙酮缩乙二醇配体、氯化钯(II)与1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-叔丁基膦基)二茂铁配体、氯化钯(II)与2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯配体、氯化钯(II)与4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咁吨配体或氯化钯(II)与2-二环己基膦基-2'-甲基联苯配体。

21. 权利要求15所述的方法,其中,

式b的化合物通过在80℃下使式d的化合物

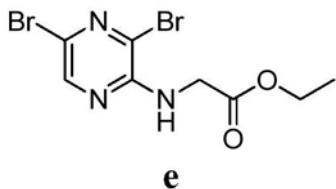


与酸接触制备得到。

22. 权利要求21所述的方法,其中,所述酸为磷酸。

23. 权利要求21所述的方法,其中,

式d的化合物通过在125℃至130℃下,在溶剂中在碱的存在下使式e的化合物



与反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐接触制备得到。

24. 权利要求23所述的方法,其中,所述碱为N,N-二异丙基乙胺。

25. 权利要求23所述的方法,其中,所述溶剂为N-甲基-2-吡咯烷酮。

二氢吡嗪并吡嗪化合物的药物组合物、其固体形式和它们的用途

[0001] 本申请是申请日为2014年5月28日,申请号为201480042684.X,名称为“7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-B]吡嗪-2(1H)-酮的药物组合物、其固体形式及它们的使用方法”的中国发明专利申请的分案申请。本申请要求于2013年5月29日提交的第61/828,506号美国临时申请的优先权,将其全部内容以引用方式并入本文。

1. 技术领域

[0002] 本文提供了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物、其固体形式、其同位素体及它们用于治疗疾病、障碍或病症的使用方法。

2. 背景技术

[0003] 异常蛋白磷酸化与疾病的原因或结果之间的关系已知超过20年。因此,蛋白激酶已成为非常重要的一组药物靶标。参见Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)。各种蛋白激酶抑制剂已在临幊上用于治疗各种疾病,如癌症、慢性炎性疾病、糖尿病和中风。参见Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein激酶Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)。

[0004] 阐明蛋白激酶通路的复杂性以及各种蛋白激酶和激酶通路之间的关系和相互作用的复杂性凸显了开发能够充当对多种激酶或多种激酶通路具有有益活性的蛋白激酶调节剂、调控剂或抑制剂的药剂的重要性。因此,仍需要新的激酶调节剂。

[0005] 称为mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶标)的蛋白质也被称为FRAP、RAFTI或RAPT1,其是与磷酸肌醇3-激酶(PI3K)家族相关的Ser/Thr蛋白激酶。其充当有丝分裂原、能量和营养水平的传感器;并且是细胞生长的中央控制器。mTOR已显示作为在调节细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt通路中最关键的蛋白质之一。Georgakis和Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6 (1) :131-140 (2006)。mTOR存在于两种复合物,与raptor复合的雷帕霉素复合物1的哺乳动物靶标(mTORC1)和与rictor复合的雷帕霉素复合物2的哺乳动物靶标(mTORC2)中。mTORC1对雷帕霉素类似物(如替西罗莫司(temsirolimus)或依维莫司(everolimus))敏感,而mTORC2在很大程度上是雷帕霉素不敏感的(Kim等人, *Cell* 110 (2) :163-175 (2002); Sarbassov等人, *Science* 307:1098-1101 (2005))。

[0006] 已经或正在针对癌症治疗的临床试验中评价几种mTOR抑制剂。例如,替西罗莫司在2007年被批准用于肾细胞癌,而西罗莫司在1999年被批准用于预防肾移植排斥。依维莫司在2009年被批准用于使用血管内皮生长因子受体抑制剂时进展的肾细胞癌患者,在2010年被批准用于需要治疗但不是手术切除候选者的患者的与结节性硬化症(TS)相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA),并且在2011年被批准用于患有不可切除的、局部晚期或转

移性疾病的患者的渐进性胰源性神经内分泌肿瘤 (PNET)。这些mTORC1化合物的有趣但有限的临床成功证明mTOR抑制剂在治疗癌症和移植排斥中的有效性,以及同时具有mTORC1和mTORC2抑制活性的化合物的增高的潜力。

[0007] 鉴于固体形式的变化会影响化合物的各种物理和化学性质,其转而又会在化合物的加工、配制、稳定性和生物利用度方面提供益处或缺点,因此药物化合物的固体形式的制备和选择是复杂的。可能的药物固体包括结晶固体和无定形固体。无定形固体的特征是缺乏长程结构有序 (long-range structural order),而结晶固体的特征是结构周期性。期望类型的药物固体取决于具体的应用;无定形固体有时基于例如提高的溶出曲线来选择,而结晶固体的特性如物理或化学稳定性可能是所期望的。参见Vippagunta等人,Adv.Drug.Deliv.Rev.,48:3-26 (2001);Yu,Adv.Drug.Deliv.Rev.,48:27-42 (2001)。

[0008] 无论是结晶还是无定形,药物化合物的可能固体形式可以包括单组分固体。单组分固体主要含有药物化合物而没有其他化合物。单组分结晶材料的种类可以潜在地例如由多晶型现象产生,其中单一药物化合物存在多种三维排列。参见Byrn等人,Solid State Chemistry of Drugs,SSCI,West Lafayette (1999)。利托那韦的案例强调了多晶型物在药物中的重要性,利托那韦是配制为软明胶胶囊的HIV蛋白酶抑制剂。在该产品推出约两年后,制剂中新的溶解性较差的多晶型物的未曾预料到的沉淀迫使该产品被从市场撤回,直到更稳定的制剂被开发出来。参见Chemburkar等人,Org.Process Res.Dev.,4:413-417 (2000)。

[0009] 显然,不可能先验性地预测化合物的结晶形式是否存在,更不用说如何成功地制备它们(参见,例如Braga和Grepioni,2005,“Making crystals from crystals:a green route to crystal engineering and polymorphism,”Chem.Commun.:3635-3645(就晶体工程而言,如果指令不是非常准确和/或如果其他外界因素影响过程,则结果可以是不可预测的);Jones等人,2006,Pharmaceutical Cocrystals:An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,”MRS Bulletin 31:875-879(目前通常不可能计算地预测甚至最简单的分子的可观察的多晶型物的数量);Price,2004,“The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism,”Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319(“Price”);和Bernstein,2004,“Crystal Structure Prediction and polymorphism,”ACA Transactions 39:14-23(在能够具有任何程度的信心的情况下声明预测晶体结构的能力之前,还需要学习和做很多,更不用说多晶型了))。固体形式的制备在安全、有效、稳定和可销售的药物化合物的开发中非常重要。

[0010] 本发明中引用或确定的任何参考文献不应解释为承认该参考文献是本发明的现有技术。

3. 发明概述

[0012] 本文提供了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式。在一种实施方式中,所述固体形式为结晶的。在另一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的单组分结晶形式。在又一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡

嗪-2(1H)-酮的结晶形式A。

[0013] 在又一种实施方式中,所述固体形式为水合物。在又一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的水合物形式B。

[0014] 在又一种实施方式中,所述固体形式是无水的。在又一种实施方式中,所述固体形式是7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的无水形式C。

[0015] 在又一种实施方式中,所述固体形式为溶剂化物。在又一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的甲醇溶剂化物形式D。

[0016] 在又一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的对二甲苯溶剂化物形式E。

[0017] 在又一种实施方式中,所述固体形式为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶。

[0018] 在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0019] 不希望被任何特定理论所限制,本文提供的固体形式具有使其可用于例如制造、加工、配制和/或储存的特别有利的物理和/或化学性质,同时具有特别有利的生物学性质,如生物利用度和/或生物活性。

[0020] 本文还提供了药物组合物,其包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0021] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的固体形式,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0022] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0023] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0024] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0025] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-

((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 在一种实施方式中,所述药物组合物包含无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 在另一种实施方式中,所述药物组合物包含7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0030] 另外地,本文提供了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮本身的同位素体,包括¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的同位素体,包括在本文中列举的那些。

[0031] 另外地,本文提供了治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式。在某些实施方式中,该疾病、障碍或病症为癌症、炎性病症、免疫病症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、神经障碍、年龄相关疾病和/或心血管病症和/或可通过抑制激酶通路治疗或预防的病症。在一种实施方式中,所述激酶通路为mTOR/PI3K/Akt通路。

[0032] 本文提供了治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,包括使用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的代谢物来抑制所述受试者的激酶通路。在某些实施方式中,所述代谢物为0-去甲基代谢物(具有名称1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮)。在某些实施方式中,所述疾病、障碍或病症为癌症、炎性病症、免疫病症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、神经障碍、年龄相关疾病和/或心血管病症和/或可通过抑制激酶通路治疗或预防的病症。在一种实施方式中,所述激酶通路为mTOR/PI3K/Akt通路。

[0033] 本文提供了治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症的方法,包括给予有效量的化合物,所述化合物在向所述患者给予时提供7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的代谢物。在某些实施方式中,所述代谢物为0-去甲基代谢物(具有名称1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮)。在某些实施方式中,所述疾病、障碍或病症为癌症、炎性病症、免疫病症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、神经障碍、年龄相关疾病和/或心血管病症和/或可通过抑制激酶通路治疗或预防的病症。在一种实施方式中,所述激酶通路为mTOR/PI3K/Akt通路。

[0034] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

的形式A。

[0035] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B。

[0036] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C。

[0037] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D。

[0038] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E。

[0039] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶。

[0040] 在一种实施方式中,所述方法包括受试者给予治疗有效量的无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0041] 在另一种实施方式中,所述方法包括受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0042] 本文还提供了治疗或预防受试者的增生性疾病的方法,包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式。

[0043] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A。

[0044] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B。

[0045] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C。

[0046] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D。

[0047] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-

2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E。

[0048] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶。

[0049] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0050] 在另一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0051] 本文提供了治疗或预防受试者的mTOR介导的疾病的方法,包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式。

[0052] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A。

[0053] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B。

[0054] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C。

[0055] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D。

[0056] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E。

[0057] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶。

[0058] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0059] 在另一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种

实施方式中,所述同位素体为¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0060] 本文提供了抑制细胞生长的方法,包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式接触。

[0061] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A接触。

[0062] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B接触。

[0063] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C接触。

[0064] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D接触。

[0065] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E接触。

[0066] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶接触。

[0067] 在一种实施方式中,所述方法包括使细胞与无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮接触。

[0068] 在另一种实施方式中,所述方法包括使细胞与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体接触。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0069] 本文提供了调节TOR激酶的活性的方法,包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式接触。

[0070] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A接触。

[0071] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B接触。

[0072] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C接触。

[0073] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D接触。

[0074] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E接触。

[0075] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶接触。

[0076] 在一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮接触。

[0077] 在另一种实施方式中,所述方法包括使TOR激酶与7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体接触。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0078] 本文提供了用于治疗或预防实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的方法,包括向患有实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者给予有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的组合物、其同位素体、代谢物或药学上可接受的盐或固体形式。

[0079] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A。

[0080] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B。

[0081] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C。

[0082] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D。

[0083] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E。

[0084] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶。

[0085] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0086] 在另一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0087] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现完全反应、部分反应或稳定疾病的实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1),改进NHL的国际工作组标准(International Workshop Criteria, IWC)、多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, IURC)、东部合作肿瘤组体能状态(Eastern

Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG) 或GBM的神经肿瘤反应评估 (Response Assessment for Neuro-Oncology, RANO) 工作组的方法,包括向患有实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者给予有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的组合物或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式。

[0088] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式A。

[0089] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式B。

[0090] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式C。

[0091] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式D。

[0092] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式E。

[0093] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的频哪醇共晶。

[0094] 在一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的无定形7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮。

[0095] 在另一种实施方式中,所述方法包括向受试者给予治疗有效量的7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的同位素体。在一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。在另一种实施方式中,所述同位素体是¹³C、¹⁴C和/或²H富集的。

[0096] 在某些实施方式中,本文提供了制备7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式A的方法,包括将无定形7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮溶于甲苯、MTBE (甲基叔丁基醚) 、DIPE (二异丙基醚) 、THF (四氢呋喃) 、DME (二甲氧基乙烷) 、IPAc (醋酸异丙酯) 、EtOAc (乙酸乙酯) 、MIBK (甲基异丁基甲酮) 、丙酮、IPA (异丙醇) 、乙醇、ACN (乙腈) 、硝基甲烷或IPA:水 (95:5) ,并将所得的溶液在室温下蒸发。

[0097] 在某些实施方式中,本文提供了制备7- (6- (2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基) -1- ((反式) -4-甲氧基环己基) -3,4-二氢-吡嗪并 [2,3-b] 吡嗪-2 (1H) -酮的形式A的方法,包括将7-

(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT(丁基化羟基甲苯)、IPA和水的混合物中,加热,并且然后冷却至室温。

[0098] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT和MeOAc(乙酸甲酯)的混合物中,加热,冷却至室温,在真空下蒸馏并与正庚烷接触。

[0099] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT和MeOAc(乙酸甲酯)的混合物中,加热,过滤,冷却,在真空下蒸馏并与正庚烷接触。

[0100] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮频哪醇共晶溶于IPA中。

[0101] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、THF和水的混合物中,与IPAc接触,加热,蒸馏,冷却,与IPAc接触,加热,蒸馏然后冷却至室温。

[0102] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶解于BHT、THF和水的混合物中,与IPAc接触,加热,减压蒸馏,与IPAc接触,然后冷却至室温。在一种实施方式中,所述方法另外地还包括使用活性碳处理。

[0103] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、IPA和水的混合物中,加热混合物并加入水,冷却该混合物,通过过滤收集,用IPA和水洗涤,并且干燥。在某些实施方式中,该方法还包括将少量的形式B水溶液加入到7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在BHT、IPA和水的混合物中。

[0104] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、MeOH的混合物中,蒸馏以去除MeOH,进一步用IPA蒸馏,冷却混合

物,通过过滤收集,用IPA洗涤并干燥。

[0105] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT在MeOH中的混合物中,加热,然后边搅拌边冷却,通过过滤收集,洗涤并干燥。

[0106] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括获得7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在对二甲苯/丙酮(50/50)中的浆体,加热该浆体至约60℃,过滤该浆体以产生溶液,冷却溶液至约25℃以产生固体,并收集固体。

[0107] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮与频哪醇在溶液中混合,加热直到固体溶解,蒸馏所述溶液并使用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶引晶。

[0108] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法,包括:(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式,和所需量的赋形剂;(ii)将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混;(iii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂的混合物过筛;(iv)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混;(v)称量出所需量的润滑剂;(vi)使润滑剂过筛;(vii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂和润滑剂混合或共混;(viii)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物;和(ix)对压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

[0109] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法,包括:(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和所需量的赋形剂;(ii)将赋形剂过筛;(iii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反

式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混；(iv)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂混合物过筛；(v)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混；(vi)称量出所需量的润滑剂；(vii)使润滑剂过筛；(viii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混；(ix)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物；和(x)对压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

4. 附图说明

[0110] 图1描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的X射线粉末衍射图。

[0111] 图2描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的极性光学显微照片(polar light microscopy)。

[0112] 图3描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的热重热谱图(上图)和差示扫描量热分析热谱图(下图)。

[0113] 图4描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的动力学(上图)和等温(下图)DVS曲线。

[0114] 图5描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的20mg片剂的溶出曲线(芯与包衣)。

[0115] 图6描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0116] 图7描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶的X射线粉末衍射图。

[0117] 图8描绘了给予单次20mg口服剂量的化合物A的健康成年男性中的血浆浓度-时间曲线。

[0118] 图9描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B的X射线粉末衍射图。

[0119] 图10描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0120] 图11描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,

4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C的X射线粉末衍射图。

[0121] 图12描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0122] 图13描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。

[0123] 图14描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D的X射线粉末衍射图。

[0124] 图15描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A、作为湿固体的形式E、作为干固体的形式E、作为暴露于加速老化条件(AAC)后的湿固体的形式E和作为暴露于AAC后的干固体的形式E的X射线粉末衍射图堆叠图(从下到上)。

[0125] 图16描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的晶体堆积图。

[0126] 图17A描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的作为湿固体的形式E的数字图像。

[0127] 图17B描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的作为干固体的形式E的数字图像。

[0128] 图17C描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的作为暴露于AAC后的湿固体的形式E的数字图像。

[0129] 图17D描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的作为暴露于AAC后的干固体的形式E的数字图像。

[0130] 图18描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的热重分析和单一差热分析。

[0131] 图19描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的热重分析质谱联用。

[0132] 图20描绘了7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的高效液相色谱质谱联用。

[0133] 5. 发明详述

[0134] 5.1 定义

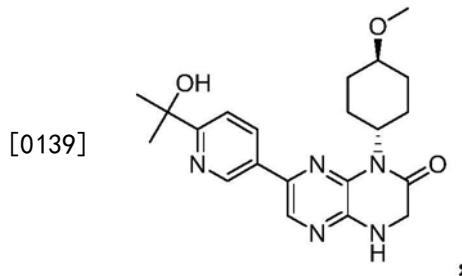
[0135] 为了便于理解本文阐述的公开内容,以下定义了许多术语。

[0136] 一般地,本文使用的命名法和本文描述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序是本领域熟知和通常采用的。除非另有限定,本文所使用的所有技术和科学术语一般地具有与该公开所属领域的普通技术人员一般理解的相同含义。

[0137] 应注意,如果在描绘的结构和该结构的给定名称之间存在矛盾,则更多以描绘结构为准。此外,如果结构或结构的一部分的立体化学未以例如粗线或虚线表示,则结构或结构的一部分应解释为包括其所有立体异构体。

[0138] 术语“化合物A”是指7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,还具有化学名7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-

(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R*,4R*)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,其具有以下结构:



[0140] 包括其药学上可接受的盐、同位素体、固体形式和代谢物。

[0141] 化合物A可以根据第2010/0216781号和第2011/0137028号美国专利申请公开中描述的方法制备,将所述公开的全部内容各自以引用方式并入本文。化合物A还可以基于本文的教导,根据对本领域技术人员显而易见的其他方法合成。

[0142] 术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类(例如,人类)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。如本文使用的术语“受试者”和“患者”在涉及以下时在本文中互换使用,例如哺乳动物受试者,如人类受试者,在一种实施方式中为人类。在一种实施方式中,所述受试者患有本文提供的疾病、障碍或病症或易患本文提供的疾病、障碍或病症。

[0143] 术语“治疗”是指本文提供的疾病、障碍或病症或与所述疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状完全或部分减轻,或疾病、障碍或病症或与所述疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状的进一步进展或恶化减缓或停止。

[0144] 术语“预防”是指在处于患上疾病、障碍或病症的风险的受试者中防止本文提供的疾病、障碍或病症或与所述疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状的发作、复发或传播。

[0145] 在一种实施方式中,术语“有效量”或“治疗有效量”是指能够完全或部分减轻与本文提供的疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状,或减缓或停止所述疾病、障碍或病症的一种或多种症状的进一步进展或恶化的化合物A的量;在另一种实施方式中,是指能够在处于患上疾病、障碍或病症的风险的受试者中预防或提供对疾病、障碍或病症的预防的量,所述疾病、障碍或病症如癌症、炎性病症、免疫病症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、神经障碍、年龄相关疾病和/或心血管病症和/或可通过抑制激酶通路治疗或预防的疾病、障碍和病症,所述激酶通路例如mTOR/PI3K/Akt通路。在一种实施方式中,化合物的有效量是例如在体外或体内抑制细胞中的激酶的量。在一种实施方式中,激酶为TOR激酶。在某些实施方式中,与在未经处理的细胞中的激酶的活性相比,有效量的化合物抑制了约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约99%的细胞中的激酶。在一种实施方式中,“有效量”是指能够完全或部分减轻与实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤,包括晚期实体瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤相关的一种或多种症状,或减缓或阻止那些症状的进一步进展或恶化,或在处于患上实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的风险的受试者中治疗或预防实体瘤(例如神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的化合物A的量。如对于本领域技术人员显而易见的是,预期有效量

的本文公开的化合物可以根据所治疗的适应症变化,例如,相对于用于治疗患有不同障碍,例如本文提供的障碍或处于患上其的风险的患者的化合物的有效量,用于治疗患有炎性病症或处于患上炎性病症的风险的患者的化合物的有效量可能不同。

[0146] 在实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤,包括晚期实体瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的情况下,抑制尤其可以通过抑制或延迟疾病进展、抑制肿瘤生长、减少或消退原发性或继发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、改善生活质量、抑制肿瘤分泌因子(包括肿瘤分泌激素,如导致类癌综合征的那些)、减少内分泌激素标志物(例如,嗜铬粒蛋白、胃泌激素、血清素和/或胰高血糖素)、原发性或继发性肿瘤出现或复发延迟、原发性或继发性肿瘤发展减缓、原发性或继发性肿瘤的出现减少、疾病的继发性影响的严重性减缓或降低、肿瘤生长停止和/或肿瘤消退、疾病进展时间(TTP)增加、无进展生存期(PFS)增加、总生存期(OS)增加来评估。如本文所使用的OS是指由于任何病因的从随机化到死亡的时间,并且在意图治疗的群体中测量。如本文所使用的TTP是指从随机化到客观肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。如本文所使用的,PFS是指从随机化直到客观肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方式中,PFS率将使用Kaplan-Meier估计值来计算。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在该情况下,术语“预防”包括完全预防临幊上明显的实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤,包括晚期实体瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的发作,或预防实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤,包括晚期实体瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的临幊前明显的阶段的发作。该定义还旨在包括预防转化成恶性细胞或阻止或逆转恶化前细胞进展成恶性细胞。这包括预防性治疗处于患上实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤,包括晚期实体瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的风险的那些。

[0147] 术语“癌症”是指以能够侵袭周围组织和转移至新的身体位点的细胞增殖为特征的任意各种恶性瘤。良性和恶性肿瘤根据其存在的组织类型来分类。例如,纤维瘤是纤维结缔组织的瘤,黑色素瘤是色素(黑色素)细胞的异常生长。源自上皮组织,例如,皮肤、支气管和胃的恶性肿瘤,称为癌。例如发现于乳腺、前列腺和结肠的上皮腺组织的恶性肿瘤称为腺癌。结缔组织,例如,肌肉、软骨、淋巴组织和骨的恶性生长称为肉瘤。淋巴瘤和白血病是出现在白血球中的恶性肿瘤。通过转移过程,肿瘤细胞迁移至身体的其他区域在远离初始出现的位点处的区域中建立瘤。骨组织是恶性肿瘤转移的最有利的部位之一,其出现在所有癌症病例的约30%中。在恶性肿瘤中,肺癌、乳腺癌、前列腺癌等尤其已知可能转移至骨中。

[0148] 如本文所使用的“晚期实体瘤”是指局部扩散或转移或扩散到身体的另一个部分的实体瘤。

[0149] 在某些实施方式中,治疗可以通过实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)来评估(参见Thereasse P.等人.New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in

Solid Tumors.J.of the National Cancer Institute;2000; (92) 205-216和Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等人.New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(版本1.1) .European J.Cancer;2009; (45) 228-247)。靶标和非靶病变中的肿瘤反应与出现或不出现新病变的所有可能组合的总体反应如下:

[0150]

靶病变	非靶病变	新病变	总体反应
CR	CR	无	CR
CR	不完全反应/SD	无	PR
PR	非-PD	无	PR
SD	非-PD	无	SD
PD	任何	有或无	PD
任何	PD	有或无	PD
任何	任何	有	PD

[0151] CR=完全反应;PR=部分反应;SD=稳定疾病;和PD=进行性疾病。

[0152] 对于靶病变的评价,完全反应(CR)是所有靶病变消失;部分反应(PR)是以基线最长直径总和作为参照,靶病变的最长直径总和至少减小30%;进行性疾病(PD)是以从开始治疗或出现一个或多个新病变以来所记录的最小最长直径总和作为参照,靶病变的最长直径的总和至少增加20%;而稳定疾病(SD)为以从开始治疗以来所记录的最小最长直径总和作为参照,既不满足缩小至符合部分反应,也不满足符合增加至进行性疾病。

[0153] 对于非靶病变的评价,完全反应(CR)是所有非靶病变消失且肿瘤标志物水平正常化;不完全反应/稳定疾病(SD)是一个或多个非靶病变持续和/或肿瘤标志物水平维持在正常限度以上;进行性疾病(PD)是出现一个或多个新病变和/或现有的非靶病变明确进展。

[0154] 在某些实施方式中,淋巴瘤的治疗可以由非霍奇金淋巴瘤(NHL)的国际工作组标准(IWC) (参见Cheson BD,Pfistner B,Juveid,ME等人.Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007; (25) 579-586) ,使用以下显示的反应和终点定义来评估:

反应	定义	结节团块	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病迹象消失	(a) 在治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性；如果 PET 阴性，则允许任何尺寸的团块 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下消退至正常尺寸	不可触知、结节消失	在重复活检下明显浸润；如果形态学不确定，则免疫组织化学应为阴性
PR	可测量的疾病消退且无新位点	高达 6 个最大主要团块的 SPD 降低 $\geq 50\%$ ；其他结节的尺寸未增加 (a) 在治疗前 FDG-亲和或 PET 阳性；在先前涉及的位点处有一个或多个 PET 阳性 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下消退	结节的 SPD (对于单一结节为最大横径) 降低 $\geq 50\%$ ；肝或脾的尺寸未增大	如果在治疗前为阳性，则不相关；细胞类型应指明
SD	未达到 CR/PR 或 PD	(a) 在治疗之前 FDG-亲和或 PET 阳性；在先前疾病位点 PET 阳性且在 CT 或 PET 下无新位点 (b) 可变 FDG-亲和或 PET 阴性；在 CT 下先前病变的尺寸无变化		
PD 或 复发 疾病	任何新病变或先前涉及的位点从最低点增大 $\geq 50\%$	在任意轴中出现 $\geq 1.5 \text{ cm}$ 的新病变，一个以上结节的 SPD 增大 $\geq 50\%$ ，或先前确定的短轴中 $\geq 1 \text{ cm}$ 的结节的最长直径增大 $\geq 50\%$ 如果在治疗前 FDG-亲和淋巴瘤或 PET 阳性，则病变 PET 阳性	任何先前病变的 SPD 从最低点增大 $\geq 50\%$	新的或复发的涉及

[0155]

[0156] 缩写:CR,完全缓解;FDG,[¹⁸F]氟代脱氧葡萄糖;PET,正电子发射断层扫描术;CT,计算机断层扫描术;PR,部分缓解;SPD,直径乘积总和;SD,稳定疾病;PD,进行性疾病。

[0157]

终点	患者	定义	自何时测量
初级			
总生存期	全部	由于任何病因导致的死亡	进入研究
无进展的生存期	全部	由于任何病因导致的疾病进展或死亡	进入研究
二级			
无事件生存期	全部	由于任何病因导致的治疗失败或死亡	进入研究
到进展的时间	全部	到由于淋巴瘤导致的进展或死亡的时间	进入研究
无疾病生存期	处于 CR	到由于淋巴瘤或治疗的急性毒性导致的复发或死亡的时间	证明反应
反应持续时间	处于 CR 或 PR	到复发或进展的时间	证明反应
淋巴瘤特异性生存期	全部	到由于淋巴瘤导致的死亡的时间	进入研究
到下次治疗的时间	全部	到新治疗的时间	初级治疗结束

[0158] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解。

[0159] 在一种实施方式中,淋巴瘤的终点为临床受益的证据。临床受益可以反应生活质量的改善,或患者症状、输注需求、频繁感染或其他参数减少。到淋巴瘤相关症状的再现或进展的时间可以用于该终点中。

[0160] 在某些实施方式中,多发性骨髓瘤的治疗可以通过多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, IURC) (参见 Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS等人. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10:1-7), 使用以下所示的反应和终点定义来评估:

反应子类	反应标准 ^a
sCR	如以下定义的 CR 加上 正常 FLC 比和 通过免疫组织化学或免疫荧光 ^c 得到在骨髓中不存在克隆细胞 ^b
CR	血清和尿液的阴性免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤消失和 <5% 的浆细胞在骨髓中 ^b
VGPR	血清和尿液 M-蛋白通过免疫固定可检测但通过电泳不可检测, 或 血清 M-蛋白减少 90% 或更多加上尿液 M-蛋白水平<100mg/24 h

反应子类	反应标准 ^a
PR	血清 M-蛋白减少≥50% 且 24-h 尿液 M-蛋白减少≥90% 或减少至 <200mg/24 h 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量 ^d , 则需要涉及和未涉及 FLC 水平之间的差异降低≥50% 来代替 M-蛋白标准 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量, 且无血清光分析 (serum free light assay) 也可测量, 则需要浆细胞减少≥50% 来代替 M-蛋白, 条件是骨髓浆细胞百分比≥30% 除以上列出的标准外, 如果存在于基线处, 还需要软组织浆细胞瘤的尺寸降低≥50%
SD (不建议用作反应指示; 疾病的稳定性通过提供到进展的时间估计来充分描述)	不满足 CR、VGPR、PR 或进行性疾病的標準

[0163] 缩写:CR, 完全反应;FLC, 游离轻链;PR, 部分反应;SD, 稳定疾病;sCR, 严格完全反应;VGPR, 非常好的部分反应;^a所有反应类别均需要在建立任何新治疗之前的任何时间进行的两个连续评估;如果进行了射线照相研究,所有类别也需要无已知的进行性或新的骨病迹象。不需要以射线照相研究来满足这些反应要求;^b不需要用重复骨髓活检来证实;^c克隆细胞的存在/不存在基于κ/λ比。通过免疫组织化学和/或免疫荧光得到的异常κ/λ比需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆的存在的异常比例为κ/λ>4:1或<1:2。^d可测量的疾病由以下测量中的至少一种定义:骨髓浆细胞≥30%;血清M-蛋白≥1g/dl (≥10gm/l) [10g/l];尿液M-蛋白≥200mg/24h;血清FLC分析:涉及的FLC水平≥10mg/dl (≥100mg/l);

条件是血清FLC比异常。

[0164] 以下所述的程序、惯例和定义为实施神经肿瘤学反应评估 (RANO) 工作组关于高级神经胶质瘤的反应标准的建议提供指导 (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA. 等人. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972)。针对时间点反应标准 (TPR) 的RANO标准的主要修改可以包括加入用于限定糖皮质激素剂量变化的操作惯例，并且受试者的临床恶化组分的去除集中于目标放射学评估上。基线MRI扫描并定义为在手术后休息期结束时、在重新开始化合物治疗之前进行的评估。基线MRI用作用于评估完全反应 (CR) 和部分反应 (PR) 的参比。然而，在基线处或在随后的评估中获得的最小SPD (垂直直径乘积的总和) 将命名为最低点评估并用作用于测定进展的参比。在任何方案限定的MRI扫描的前5天，受试者不接受糖皮质激素或接受稳定剂量的糖皮质激素。稳定剂量被定义为在MRI扫描之前连续5天的相同每日剂量。如果开具的糖皮质激素剂量在基线扫描前5天内变化，则需要糖皮质激素使用满足上述标准的新的基线扫描。将使用以下定义。

[0165] 可测量的病变：可测量的病变是可以二维地测量的对比增强病变。测量由最大增强肿瘤直径 (也称为最长直径, LD) 组成。最大垂直直径在同一影象上测量。二维测量的十字线应交叉且将计算这些直径的乘积。

[0166] 最小直径：T1-加权影像，其中各部分为5mm，具有1mm空白。可测量的病变的最小LD 设置为5mm乘5mm。入选和/或命名为靶病变可以需要更大的直径。在基线后，变得比测量的最低要求更小或变得不再可经受二维测量的靶病变将在5mm的缺省值下针对5mm以下的每个直径记录。消失的病变将记录为0mm乘0mm。

[0167] 多中心病变：被视为多中心 (与连续相对) 的病变其中在两个 (或更多个) 病变之间有正常介入脑组织的病变。对于具有离散的增强病灶的多中心病变，方法为分别测量满足入选标准的每个增强病变。如果在两个 (或更多个) 病变之间没有正常脑组织，则将其视为相同病变。

[0168] 不可测量的病变：不满足如上定义的可测量的疾病的所有的所有病变，以及所有非增强和其他真正不可测量的病变将被视为不可测量的病变。不可测量的病变包括小于规定的最小直径 (即，小于5mm乘5mm) 的增强的病灶、非增强病变 (例如，如在T1加权对比后、T2加权或液体衰减反转恢复 (FLAIR) 影像上所见的)、出血性或显著囊性或坏死性病变及软脑膜肿瘤。出血性病变通常具有固有T1加权高信号，其会被误解为增强肿瘤，且出于该原因，可以检查对比前T1加权影像以排除基线或区间亚急性出血。

[0169] 在基线处，病变将如下分类：靶病变：高达5个可测量的病变可以选作靶病变，其各自测量为至少10mm乘5mm，代表受试者的疾病；非靶病变：所有其他病变，包括所有不可测量的病变 (包括质量效应和T2/FLAIR结果) 和未选作靶病变的任何可测量的病变。在基线处，靶病变将如可测量的病变的定义中所述进行测量，并且测定所有靶病变的SPD。所有其他病变的存在将进行证明。在所有治疗后评价下，病变作为靶标和非靶病变的基线分类将保持，并且病变将以随时间推移一致的方式证明和描述 (例如，以源文件和eCRF的相同顺序记录)。所有可测量的和不可测量的病变在研究的持续过程中必须使用与在基线处相同的技术评估 (例如，受试者应在相同的MRI扫描仪上或至少使用相同的磁强度成像) 以降低解释

变化的困难。在每次评估时,将测量靶病变并计算SPD。将分别定性评估非靶病变并且将证明新病变(如果有的话)。在每次评价时,将针对靶病变、非靶病变和新病变测定时间点反应。即使仅评估病变的子集,也可以确定肿瘤进展。然而,除非观察到进展,否则当评估所有病变时才可以测定目标状态(稳定疾病、PR或CR)。

[0170] CR和PR的总体时间点反应的证实评估将在下一个定期评估中进行,但如果扫描具有<28天的间隔,则可以不进行确证。最佳反应与证实要求一起将来自该系列时间点。

[0171] 术语“接触”是指使治疗剂和细胞组织在一起,以使得由于这样的接触而发生生理和/或化学作用。接触可以发生在体外、离体或体内。在一种实施方式中,治疗剂与细胞培养物中的细胞接触(体外),以确定治疗剂对细胞的作用。在另一种实施方式中,治疗剂与细胞或组织的接触包括将治疗剂给予具有待接触的细胞或组织的受试者。

[0172] 术语“固体形式”是指主要不为液态或气态的物理形式。如本文所使用并且除非另有规定,术语“固体形式”当用于本文中指代化合物A时,是指包括主要不为液态或气态的化合物A的物理形式。固体形式可以是晶体形式、无定形形式或其混合物。在某些实施方式中,固体形式可以是液晶。在某些实施方式中,术语“包含化合物A的固体形式”包括包含化合物A的晶体形式、包含化合物A的无定形形式及其混合物。

[0173] 如本文所使用并且除非另有规定,术语“结晶的”当用于描述化合物、物质、变体、材料、组分或产物时,除非另有规定,是指由X射线衍射测定的基本上为晶体的化合物、物质、变体、材料、组分或产物。参见例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 第23版, 1843-1844 (1995)。

[0174] 术语“晶体形式”或“结晶形式”是指结晶的固体形式。在某些实施方式中,晶体形式包括盐。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以基本上不含无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以含有低于约1%、低于约2%、低于约3%、低于约4%、低于约5%、低于约6%、低于约7%、低于约8%、低于约9%、低于约10%、低于约15%、低于约20%、低于约25%、低于约30%、低于约35%、低于约40%、低于约45%或低于约50重量%的一种或多种无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以是物理纯和/或化学纯的。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以是约99%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%或约90%物理纯和/或化学纯的。

[0175] 术语“无定形”或“无定形形式”是指所讨论的物质、组分或产物(如X射线衍射所测定的)基本上不是结晶的。特别地,术语“无定形形式”描述了无序的固体形式,即缺乏长程结晶有序的固体形式。在某些实施方式中,物质的无定形形式可以基本上不含其他无定形形式和/或晶型。在某些实施方式中,物质的无定形形式可以以重量计包含低于约1%、低于约2%、低于约3%、低于约4%、低于约5%、低于约10%、低于约15%、低于约20%、低于约25%、低于约30%、低于约35%、低于约40%、低于约45%或低于约50重量%的一种或多种其他无定形形式和/或晶体形式。在某些实施方式中,物质的无定形形式可以是物理纯和/或化学纯的。在某些实施方式中,物质的无定形形式是约99%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%或约90%物理纯和/或化学纯的。

[0176] 术语“溶剂化物”是指由化学计量的或非化学计量的量的掺入结晶结构内的溶剂

组成的结晶结构。

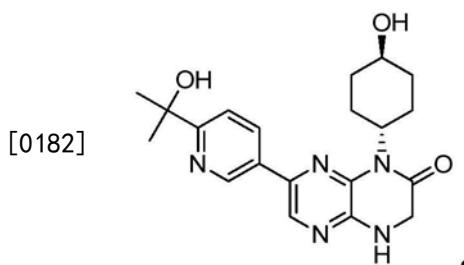
[0177] 术语“水合物”是指由化学计量的或非化学计量的量的掺入结晶结构内的水组成的结晶结构。

[0178] 表征晶体形式和无定形形式的技术包括但不限于,热重分析 (TGA), 差示扫描量热法 (DSC), X射线粉末衍射法 (XRPD), 单晶X射线衍射法,振动光谱,例如红外 (IR) 和拉曼光谱,固态和溶液核磁共振 (NMR) 光谱,光学显微术,热台光学显微术,扫描电子显微术 (SEM), 电子晶体摄影和定量分析,粒度分析 (PSA), 表面积分析,溶解度测量,溶出度测量,元素分析和卡尔费休分析。特征性单位晶格参数可以使用一种或多种技术测定,所述技术例如但不限于,X射线衍射和中子衍射,包括单晶衍射和粉末衍射。用于分析粉末衍射数据的技术包括轮廓精修 (profile refinement), 如Rietveld精修,其可以用于例如分析与包含多于一个固体相的样品中的单一相相关的衍射峰。用于分析粉末衍射数据的其他方法包括单位晶格指数化,其允许本领域技术人员测定来自包含结晶粉末的样品的单位晶格参数。

[0179] 术语“药学上可接受的盐(或多种盐)”是指由药学上可接受的无毒酸或碱,包括无机酸和碱以及有机酸和碱制备的盐。适合的药学上可接受的化合物A的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N-甲基葡萄糖胺) 和普鲁卡因制备的有机盐。适合的无毒酸包括但不限于,无机和有机酸,如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体的盐的实例包括盐酸和甲磺酸盐。其他的盐是本领域公知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990) 或Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

[0180] 术语“同位素体 (isotopologue)”是指化合物A的任何形式,包括其代谢物,其中具有天然同位素丰度的至少一个原子被不同于天然丰度的同位素富集形式替代。同位素体可以基于将氢替换为氘和/或氚。类似地,天然丰度的¹²C可以被¹³C或¹⁴C替代,天然丰度的¹⁴N可以被¹⁵N替代,以及天然丰度的¹⁶O被¹⁷O或¹⁸O替代,等等,以任意组合。其他同位素体可以基于同位素富集的氟、硫、磷、硼等。同位素体可以包括使用同位素富集的形式替代化合物内的任何数量的原子。同位素富集可以实现到任何程度,包括1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、95和99和100%富集,包括其间的任意值和分数。

[0181] 术语“代谢物”是指在将化合物A给予受试者时产生的任何化合物。在一种实施方式中,化合物A的代谢物为0-去甲基代谢物(具有名称1-((反式)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮),可替代地称为1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,其具有以下结构:



[0183] 术语“约”或“大约”是指本领域普通技术人员测定的特定值的可接受的误差,其部分取决于该值是如何测量或测定的。在某些实施方式中,术语“约”或“大约”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方式中,术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0184] 如本文所使用并且除非另有规定,“基本上纯的”,例如基本不含其他固体形式和/或其他化学化合物的包含特定晶体形式或无定形形式的样品在具体实施方式中含有低于约25%、低于约20%、低于约15%、低于约10%、低于约9%、低于约8%、低于约7%、低于约6%、低于约5%、低于约4%、低于约3%、低于约2%、低于约1%、低于约0.75%、低于约0.5%、低于约0.25%或低于约0.1重量%的一种或多种其他固体形式和/或其他化学化合物。

[0185] 如本文所使用并且除非另有规定,“基本上不含”一种或多种其他固体形式和/或其他化学化合物的样品或组合物是指,在具体实施方式中,该组合物包含低于约25%、低于约20%、低于约15%、低于约10%、低于约9%、低于约8%、低于约7%、低于约6%、低于约5%、低于约4%、低于约3%、低于约2%、低于约1%、低于约0.75%、低于约0.5%、低于约0.25%或低于约0.1重量%的一种或多种其他固体形式和/或其他化学化合物。

[0186] 如本文所使用,术语“药学上可接受的盐(或多种盐)”是指由药学上可接受的无毒酸或碱,包括无机酸和碱以及有机酸和碱制备的盐。适合的药学上可接受的化合物A的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。适合的无毒酸包括但不限于,无机和有机酸,如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此,具体的盐的实例包括盐酸和甲磺酸盐。其他的盐是本领域熟知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0187] 术语“立体异构体”或“立体异构纯的”是指化合物的一种立体异构体,其基本上不含该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。在某些实施方式中,立体异构纯的化合物包含大于约80重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的该化合物的其他立体异构体,大于约90重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的该化合物的其他立体异

构体,大于约95重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的该化合物的其他立体异构体或大于约97重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的该化合物的其他立体异构体。

[0188] 5.2化合物A的固体形式

[0189] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的固体形式或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述固体形式为结晶。在某些实施方式中,所述固体形式为单组分固体形式。在某些实施方式中,所述固体形式为无水的。

[0190] 尽管不希望被任何特定理论限制,但某些固体形式由适用于药学和治疗剂型的物理特性表征,所述物理性质例如稳定性、溶解度和溶出速率。此外,尽管不希望被任何特定理论束缚,某些固体形式由影响具体工艺(例如,产生、过滤、洗涤、干燥、研磨、混合、制片、流动性、溶出度、制剂和冻干)的物理性质(例如,密度、压制性、硬度、形态学、解理、粘性、溶解度、吸水、电特性、热行为、固态反应性)物理稳定性和化学稳定性)表征,所述工艺使特定固体形式适用于固体剂型的生产。这样的特性可以使用具体分析化学技术测定,包括固态分析技术(例如,X射线衍射、显微术、光谱和热分析),如本文所述和本领域已知的。

[0191] 本文提供的固体形式(例如,化合物A的形式A)可以使用本领域技术人员已知的多种方法表征,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)和热台显微术)和光谱(例如,红外、拉曼和固态核磁共振)。本文提供的固体形式的粒径和尺寸分布可以通过常规方法测定,如激光散射技术。

[0192] 本文提供的固体形式的纯度可以通过标准分析方法测定,如薄层色谱(TLC)、凝胶电泳、气相色谱、高效液相色谱(HPLC)和质谱(MS)。

[0193] 应懂得X射线粉末衍射图的数值可以在机器之间或在样品之间略有不同,因此引用的值不应解释为绝对的,而是具有容许的可变性,如 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ (2-theta度也表示为2 θ $^\circ$ 或2 θ) (参见美国药典,第2228页(2003))。

[0194] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的形式A。在一种实施方式中,化合物A的形式A具有基本上如图1所示的X射线粉末衍射图。在一种实施方式中,化合物A的形式A具有由表2所列出的一个或多个峰组成的X射线粉末衍射图。在另一种实施方式中,化合物A的形式A在约8.3、8.8、12.0、13.2、13.9、14.4、14.8、16.5、17.7、18.2、19.3、19.5、19.6、21.0、21.2、21.7、22.5、24.1、24.7、25.0、25.3、26.5、26.7、28.3、29.3、29.5、29.8、30.5、32.1、33.3、34.2或34.6度的2 θ 角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体实施方式中,化合物A的形式A在约8.3、8.8、13.2、16.5、17.7、18.2、21.7或26.5度的2 θ 角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式A在约8.3、13.2、18.2或21.7度的2 θ 角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。在一个具体的实施方式中,化合物A的形式A在约8.0、9.0、12.0、13.0、16.5、17.5、18.2、21.5、22.5、25.0或26.5度的2 θ 角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体实施方式中,化合物A的形式A在约8.0、9.0、13.0、16.5、17.5、18.2、21.5或26.5度的2 θ 角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式A在约8.0、13.0、18.2或21.5度的2 θ 角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式A在约

13.0、16.5、18.2或21.5度的 2θ 角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。

[0195] 在另一种实施方式中,化合物A的形式A具有基本上如图3所示的热重热谱图。在某些实施方式中,化合物A的形式A显示在热重热谱图中在约25°C至约100°C的重量损失低于约10%、低于约5%、低于约3%、低于约2%、低于约1%、低于约0.5%、低于约0.2%、低于约0.1%、低于约0.05%或低于约0.03%,例如约0.024%重。在某些实施方式中,化合物A的形式A显示在热重热谱图中在约25°C至约100°C的重量损失低于约0.1%。在某些实施方式中,化合物A的形式A在热重热谱图中显示在约25°C至约100°C的重量损失为约0.025%。在某些实施方式中,化合物A的形式A在热重热谱图中在约260°C下未显示重量损失直到降解。在某些实施方式中,化合物A的形式A为无水的。在某些实施方式中,化合物A的形式A为非溶剂化的。

[0196] 在又一种实施方式中,化合物A的形式A具有基本上如图4所示的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。在某些实施方式中,化合物A的形式A在DSC热谱图中具有峰值温度为约201°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的形式A在DSC热谱图中具有起始温度为约197°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的形式A在DSC热谱图中具有峰值温度为约199°C且起始温度为约197°C的吸热。在一种实施方式中,化合物A的形式A具有约197-199°C的熔融温度。在某些实施方式中,化合物A的形式A具有约199°C的熔融温度。在一种实施方式中,化合物A的形式A在DSC热谱图中具有约195°C的吸热。

[0197] 在又一种实施方式中,化合物A的形式A是非吸湿性的,例如当经受从约0%至约80%相对湿度(RH)的湿度增加时,显示低于约0.1%w/w的增重。在另一种实施方式中,化合物的形式A当经受从约80%至约90%相对湿度(RH)的湿度增加时,显示约0.5%w/w的增重。在某些实施方式中,化合物A的形式A在约25°C下在响应从约0%至约95%相对湿度的湿度增加时显示不大于约2%w/w、不大于约1%w/w、不大于约0.6%w/w、不大于约0.4%w/w、不大于约0.2%w/w或不大于约0.1%w/w的增重。在某些实施方式中,化合物A的形式A在约25°C下在响应从约0%至约95%相对湿度的湿度增加时显示约0.3%w/w的增重。在某些实施方式中,化合物A的形式A在约25°C下在响应从约0%至约50%相对湿度的湿度增加时显示不大于约2%w/w、不大于约1%w/w、不大于约0.6%w/w、不大于约0.4%w/w、不大于约0.2%w/w或不大于约0.1%w/w的增重。在某些实施方式中,化合物A的形式A在约25°C下在响应从约0%至约50%相对湿度的湿度增加时显示约0.1%w/w的增重。

[0198] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的形式B。在一种实施方式中,化合物A的形式B具有基本如图9所示的X射线粉末衍射图。在另一种实施方式中,化合物A的形式B在约6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、14.0、17.0、18.0、20.0、20.5、22.5或24.5度的 2θ 角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体实施方式中,化合物A的形式B在约6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、14.0、17.0、18.0、20.0、20.5、22.5或24.5度的 2θ 角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式B在约6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、14.0、17.0、18.0、20.0、20.5、22.5或24.5度的 2θ 角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。

[0199] 在某些实施方式中,化合物A的形式B在热重热谱图中显示低于约10%或低于约7%,例如约6.4%的失重,并且起始温度为约50°C。在某些实施方式中,化合物A的形式B为水合物。

[0200] 在又一种实施方式中,化合物A的形式B具有基本上如图10所示的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。在某些实施方式中,化合物A的形式B在DSC热谱图中具有峰值温度为约111.3°C的吸热,并且具有峰值温度为约164.9°C的放热。在某些实施方式中,化合物A的形式B具有峰值温度为约202°C的吸热。

[0201] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的形式C。在一种实施方式中,化合物A的形式C具有基本上如图11所示的X射线粉末衍射图。在另一种实施方式中,化合物A的形式C在约6.5、9.0、10.0、14.5、16.5、19.0、23.0或23.5度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一个具体的实施方式中,化合物A的形式C在约6.5、9.0、10.0、14.5、16.5、19.0、23.0或23.5度的2θ角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式C在约6.5、9.0、10.0、14.5、16.5、19.0、23.0或23.5度的2θ角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体的实施方式中,化合物A的形式C在约6.5、9.0、10.0、14.5、16.5、19.0、23.0或23.5度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。

[0202] 在某些实施方式中,化合物A的形式C是无水的。

[0203] 在又一种实施方式中,化合物A的形式C具有基本上如图12所示的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。在某些实施方式中,化合物A的形式C在DSC热谱图中具有约160°C的吸热和放热和约200°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的形式C在DSC热谱图中具有约162°C的吸热和约200°C的吸热。

[0204] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的形式D。在一种实施方式中,化合物A的形式D具有基本上如图14所示的X射线粉末衍射图。在另一种实施方式中,化合物A的形式D在约6.0、8.0、9.0、10.0、12.5、14.5、16.5、18.0、19.0、19.5、20.5、22.5、23.5或27.5度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体的实施方式中,化合物A的形式D在约6.0、7.5、8.0、9.0、10.0、12.5、14.5、16.5、19.0、19.5、20.5或23.0度的2θ角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个或十二个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式D在约6.0、7.5、8.0、9.0、10.0、12.5、14.5、16.5、19.0、19.5、20.5或23.0度的2θ角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体的实施方式中,化合物A的形式D在约6.0、7.5、8.0、9.0、10.0、12.5、14.5、16.5、19.0、19.5、20.5或23.0度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。

[0205] 在某些实施方式中,化合物A的形式D在热重热谱图中显示低于约10%或低于约8%,例如约7.4%的失重和约80°C的起始温度。在某些实施方式中,化合物A的形式D为溶剂化物。

[0206] 在又一种实施方式中,化合物A的形式D具有基本上如图13所示的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。在某些实施方式中,化合物A的形式D在DSC热谱图中具有峰值温度为约98.3°C的吸热,和约159.3°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的形式D具有峰值温度为约200.6°C的吸热。

[0207] 在一种实施方式中,形式E是化合物A的对二甲苯溶剂化形式。在一种实施方式中,形式E是化合物A的对二甲苯半溶剂化形式。在另一种实施方式中,化合物A的形式E为结晶。

[0208] 在一种实施方式中,采用单晶X射线衍射分析测定化合物A的形式E的晶体结构。表4和表5提供了来自晶体结构测定的晶体学数据的总结。在一种实施方式中,化合物A的形式

E具有基本上如图16所示的晶体堆积图。在一种实施方式中,形式E是在单斜晶系中结晶的对二甲苯半溶剂化形式。在一种实施方式中,形式E是在具有P2₁/c空间群的单斜晶系中结晶的对二甲苯半溶剂化形式。

[0209] 在某些实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式E)是基本上结晶的,例如X射线粉末衍射测量所示。在一种实施方式中,化合物A的形式E具有基本上如图15所示的X射线粉末衍射图(下方第二张图)。在一种实施方式中,化合物A的形式E在约7.46、8.94、11.7、13.7、17.26、18.22、18.78、20.94、22.38、23.06或24.62度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰,如图15所描绘(下方第二张图)。在另一种实施方式中,化合物A的形式E在约7.46、8.94、13.7、18.22、18.78、22.38、23.06或24.62度的2θ角处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式E在约7.46、13.7、18.22或23.06度的2θ角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的形式E具有表3中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或十一个特征X射线粉末衍射峰。

[0210] 在某些实施方式中,化合物A的形式E具有基本上如图17A和图17B中所示的数字图像。

[0211] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的结晶形式,其具有基本上与图19中描绘的代表性TGA热谱图相对应的热重(TGA)热图。在某些实施方式中,结晶形式显示这样的TGA热谱图,即当从约25℃加热至约300℃时,其在约50℃至约200℃包含样品总质量的约11.0%-11.5%(例如,11.0%或11.2%)的总质量损失。因此,在某些实施方式中,当从约环境温度加热至约300℃时,结晶形式损失其总质量的约11.0%。在某些实施方式中,结晶形式在其晶格中包含0.5摩尔当量的溶剂,相当于约0.5摩尔对二甲苯/摩尔化合物A。化合物A的对二甲苯半溶剂化物的理论对二甲苯含量为10.5重量%,与观察到的TGA失重相匹配。在某些实施方式中,结晶形式为化合物A的对二甲苯半溶剂化物。

[0212] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的结晶形式,其具有如图18所描绘的单一差热分析(SDTA)热谱图,其当从约25℃加热至约300℃时包括约90℃至约125℃的吸热事件,最大为约106-110℃。

[0213] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的晶体形式,当从约25℃加热至约300℃时,其SDTA热谱图包括如图17描绘的吸热事件,最大在约193℃处。

[0214] 在又一种实施方式中,化合物A的形式A是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式A基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式A的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0215] 在又一种实施方式中,化合物A的形式B是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式B基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式B的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0216] 在又一种实施方式中,化合物A的形式C是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式C基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式C的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于

约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0217] 在又一种实施方式中,化合物A的形式D是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式D基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式D的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0218] 在又一种实施方式中,化合物A的形式E是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式E基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的形式E的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0219] 在一种实施方式中,本文提供了化合物A的频哪醇共晶。在一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶具有基本上如图7所示的X射线粉末衍射图。在另一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在约5.0、6.0、12.5、14.0、15.0、15.5、17.5、18.5和22.5度的2θ角处具有一个或多个特征X射线粉末衍射峰。在一种具体的实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在约5.0、6.0、12.5、14.0、15.0、15.5、17.5、18.5和22.5度的2θ角处具有一个、两个、三个、四个或五个特征X射线粉末衍射峰。在另一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在约5.0、6.0、12.5、14.0、15.0、15.5、17.5、18.5和22.5度的2θ角处具有一个、两个、三个或四个特征X射线粉末衍射峰。

[0220] 在又一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶具有基本上如图6所示的差示扫描量热分析(DSC)热谱图。在某些实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在DSC热谱图中具有峰值温度为约119°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在DSC热谱图中具有起始温度为约115°C的吸热。在某些实施方式中,化合物A的频哪醇共晶在DSC热谱图中具有峰值温度为约119°C且起始温度为约115°C的吸热。在另一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶由约20重量%的频哪醇组成。

[0221] 在又一种实施方式中,化合物A的频哪醇共晶是基本上纯的。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的频哪醇共晶基本上不含其他固体形式,例如无定形形式。在某些实施方式中,基本上纯的化合物A的频哪醇共晶的纯度不低于约95%纯,不低于约96%纯,不低于约97%纯,不低于约98%纯,不低于约98.5%纯,不低于约99%纯,不低于约99.5%纯或不低于约99.8%纯。

[0222] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、B、C、D或E)可以由本文所述的方法制备。

[0223] 在某些实施方式中,化合物A的形式A可以通过化合物A在甲苯、MTBE(甲基叔丁基醚)、DIPE(二异丙醚)、THF(四氢呋喃)、DME(二甲氧基乙烷)、IPAc(醋酸异丙酯)、EtOAc(乙酸乙酯)、MIBK(甲基异丁基甲酮)、丙酮、IPA(异丙醇)、乙醇、ACN(乙腈)、硝基甲烷或IPA:水(例如95:5)中的溶液或浆体的溶剂蒸发来制备。

[0224] 在某些实施方式中,化合物A的形式A可以这样制备:使化合物A在甲苯、MTBE(甲基叔丁基醚)、DIPE(二异丙醚)、THF(四氢呋喃)、DME(二甲氧基乙烷)、IPAc(醋酸异丙酯)、EtOAc(乙酸乙酯)、MIBK(甲基异丁基甲酮)、丙酮、IPA(异丙醇)、乙醇、ACN(乙腈)、硝基甲烷或IPA:水(95:5)中的溶液或浆体经受加热至约50°C和冷却至室温的循环,接着进行溶剂蒸发。

[0225] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将无定形7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于甲苯、MTBE(甲基叔丁基醚)、DIPE(二异丙醚)、THF(四氢呋喃)、DME(二甲氧基乙烷)、IPAc(醋酸异丙酯)、EtOAc(乙酸乙酯)、MIBK(甲基异丁基甲酮)、丙酮、IPA(异丙醇)、乙醇、ACN(乙腈)、硝基甲烷或IPA:水(95:5)并将得到的溶液在室温下蒸发。

[0226] 在某些实施方式中,本文提供了制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT(丁基化羟基甲苯)、IPA和水的混合物中,加热并随后冷却至室温。在一些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集,用IPA和水洗涤并干燥。

[0227] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT和MeOAc(乙酸甲酯)的混合物中,加热,冷却至室温,在真空下蒸馏和与正庚烷接触。在某些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集和用MeOAc和正庚烷洗涤并干燥。在某些实施方式中,该方法还包括将少量的MeOAc中的形式A加入到7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在BHT和MeOAc中的混合物中。在一些实施方式中,所述方法还包括过滤热的BHT和MeOAc溶液。

[0228] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT和MeOAc(乙酸甲酯)的混合物中,加热,过滤,冷却,在真空下蒸馏和与正庚烷接触。在某些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集和用MeOAc和正庚烷洗涤并干燥。在某些实施方式中,该方法还包括将少量的在MeOAc中的形式A加入到7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在BHT和MeOAc中的混合物中。在一些实施方式中,所述方法还包括过滤热的BHT和MeOAc溶液。

[0229] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮频哪醇共晶溶于IPA。在一些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集和干燥,如在减压下干燥。

[0230] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、THF和水的混合物中,与IPAc接触,加热,蒸馏,冷却,与IPAc接

触,加热,蒸馏,然后冷却冷却至室温。在一些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集,用IPAc洗涤,和干燥。在一些实施方式中,所述方法另外还包括用活性碳处理BHT、THF和水溶液。在某些实施方式中,所述方法还包括过滤BHT、THF和水溶液。在一些实施方式中,所述方法包括在大气压力下在恒定体积下(通过加入IPAc)的第一蒸馏步骤和随后冷却。在某些实施方式中,该方法还包括在第一蒸馏后加入少量的IPAc中的形式A。在一些实施方式中,所述方法还包括在大气压力下在恒定体积下(通过加入IPAc)的第二蒸馏和随后冷却。

[0231] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式A的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、THF和水的混合物中,与IPAc接触,加热,在减压下蒸馏,与IPAc接触,随后冷却至室温。在一些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集,用IPAc洗涤,和干燥。在一些实施方式中,所述方法另外还包括用活性碳处理BHT、THF和水溶液。在某些实施方式中,所述方法还包括过滤BHT、THF和水溶液。在一些实施方式中,所述方法包括在减压下在恒定温度下的第一蒸馏步骤,同时加入IPAc。在某些实施方式中,所述方法还包括在第一蒸馏后加入少量的IPAc中的形式A。在一些实施方式中,所述方法还包括在真空下的第二蒸馏,同时加入IPAc,然后冷却至室温。

[0232] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式B的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、IPA和水的混合物中,加热该混合物并加入水,冷却混合物,通过过滤收集,用IPA和水洗涤并干燥。在某些实施方式中,该方法还包括将少量的形式B水溶液加入7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在BHT、IPA和水的混合物中。

[0233] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式C的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT、MeOH的混合物中,蒸馏以除去MeOH,使用IPA进一步蒸馏,冷却该混合物,通过过滤收集,使用IPA洗涤和干燥。

[0234] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式D的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮溶于BHT在MeOH中的混合物,加热,然后边搅拌边冷却,通过过滤收集,洗涤和干燥。

[0235] 在某些实施方式中,形式E通过在特定溶剂体系中结晶获得,所述溶剂体系例如包含一种或多种以下溶剂或溶剂组合的溶剂体系:对二甲苯/丙酮(例如,50/50)、对二甲苯/MTBE(例如,50/50)和对二甲苯。

[0236] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括获得7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并

[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在溶剂中的浆体,将该浆体加热至第一温度(例如,约50℃至约70℃),过滤该浆体以产生溶液,将溶液冷却至第二温度(例如,约15℃至约35℃)以产生固体,和收集固体。在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括获得7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在对二甲苯/丙酮(50/50)中的浆体,加热该浆体至约60℃,过滤浆体以产生溶液,将所述溶液冷却至约25℃以产生固体,并收集固体。

[0237] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮与溶剂混合,如果7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮未完全溶解则过滤所述混合物以产生溶液,并在特定气压下蒸发该溶液以产生固体。在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮与对二甲苯/MTBE(50/50)混合,如果7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮未完全溶解则过滤混合物以产生溶液,并在200mbar气压下蒸发该溶液以产生固体。

[0238] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括获得7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在溶液的浆体,搅拌浆体,通过过滤(例如,离心过滤)从浆体中收集固体,和任选地洗涤(例如,使用溶剂洗涤)和干燥。在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的形式E的方法,包括获得7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在对二甲苯中的浆体,搅拌浆体,通过离心过滤从浆体中收集固体和任选地使用对二甲苯洗涤和干燥。

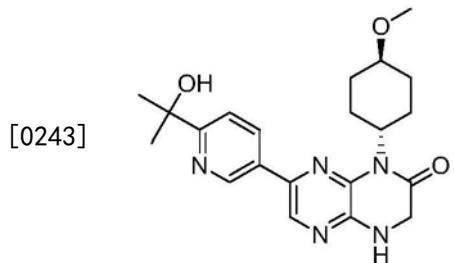
[0239] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶的方法,包括在溶液(例如THF和甲苯)中将7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮与频哪醇混合,加热直到固体溶解,蒸馏所述溶液并使用7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的频哪醇共晶引晶。在一些实施方式中,所述方法还包括通过过滤收集,使用THF/甲苯洗涤和干燥。

[0240] 5.3制备化合物A的方法

[0241] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备化合物A的方法,包括:(1)将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯与反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐和1-甲基-2-吡咯烷接触并加入DIPEA以产生2-((5-溴-3-(((反式)-4-甲氧基环己基)氨基)吡嗪-2-基)氨基)乙酸乙酯;

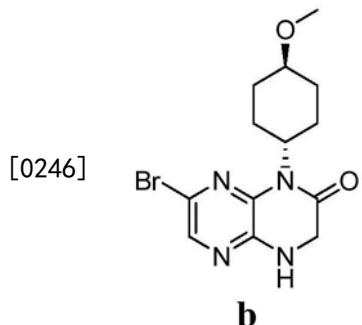
(2) 将2-((5-溴-3-((反式)-4-甲氧基环己基)氨基)吡嗪-2-基)氨基乙酸乙酯与酸(如磷酸溶液)接触以产生7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;和(3)将7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮与2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和PdCl₂(Amphos)₂接触。

[0242] 本文提供了制备化合物A的方法

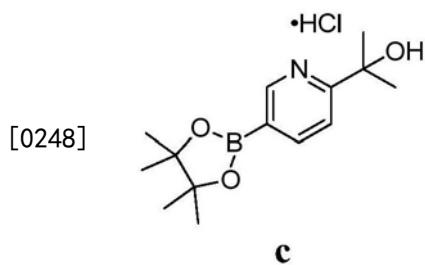


[0244] 化合物A,

[0245] 所述方法包括在溶剂(例如,THF)中在碱(例如,K₂CO₃)和钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)的存在下将式b的化合物



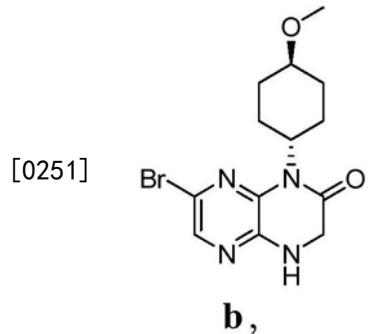
[0247] 与式c的化合物接触



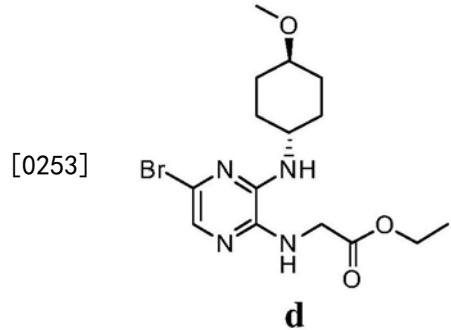
[0249] 其中所述接触发生在适合提供化合物A的条件下。在一些实施方式中,所述接触在高温下(例如,回流)发生。在某些实施方式中,所述钯催化剂为氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)二氯甲烷加合物、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、氯[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三苯基膦)氯化钯

(II) 复合物、四(三苯基膦)钯(0)、双(三环己基膦)二氯化钯(II)、氯化钯(II)与2'-(二环己基膦基)苯乙酮缩乙二醇配体、氯化钯(II)与1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-叔丁基膦基)二茂铁配体、氯化钯(II)与2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯配体、氯化钯(II)与4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫咤配体或氯化钯(II)与2-二环己基膦基-2'-甲基联苯配体。

[0250] 在一些这样的实施方式中,所述方法还包括制备式b的化合物

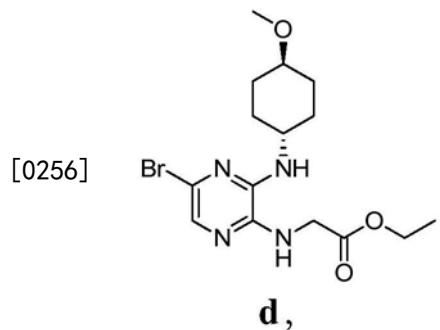


[0252] 所述方法包括将式d的化合物

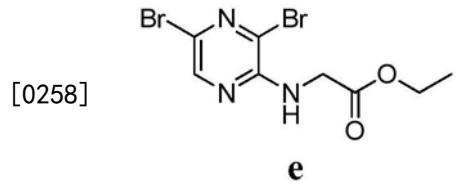


[0254] 与酸(例如,磷酸)接触,其中所述接触发生在适合提供式b的化合物的条件下。在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,80°C)。

[0255] 在一些这样的实施方式中,所述方法还包括制备式d的化合物



[0257] 所述方法包括在碱(例如,DIPEA)的存在下在溶剂(例如,NMP)中将式e的化合物



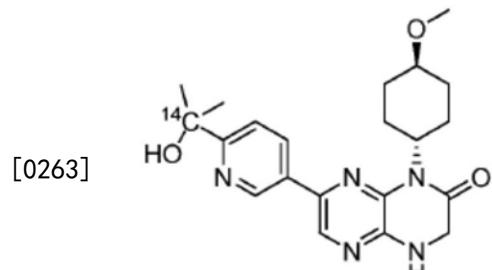
[0259] 与反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐接触,其中所述接触发生在适合提供式b的化合物

的条件下。

[0260] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,125–130°C)。

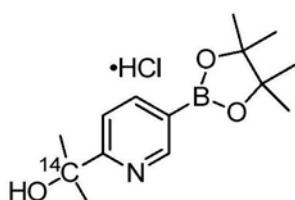
[0261] 化合物A的同位素体及其代谢物可以通过本文提供的方法制备。

[0262] 在一种实施方式中,本文提供了用于制备具有下式的化合物:



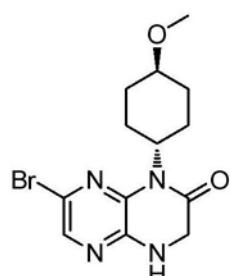
¹⁴C-化合物 A

[0264] 所述方法包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂(例如,THF,任选地具有水)中使

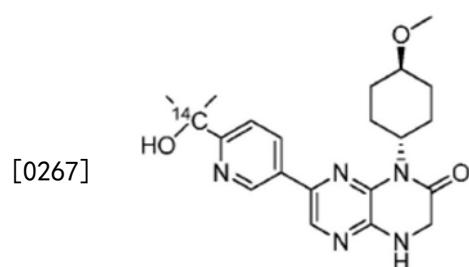


与

[0265]



[0266] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

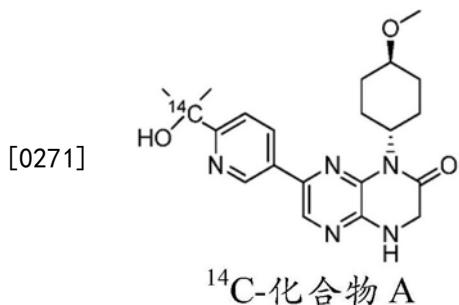


¹⁴C-化合物 A

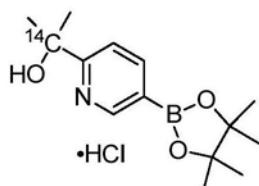
[0268] 的条件下。

[0269] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,73°C)。

[0270] 在一种实施方式中,本文提供了用于制备具有下式的化合物的方法:

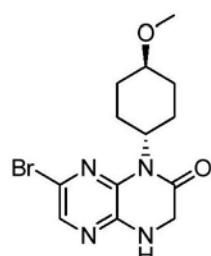


[0272] 所述方法包括在钯催化剂(例如, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$)和碱(例如, K_2CO_3)的存在下在溶剂(例如, THF, 任选地具有水)中使

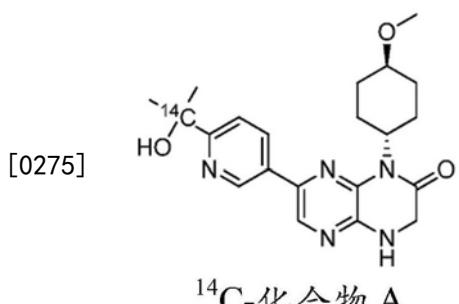


与

[0273]



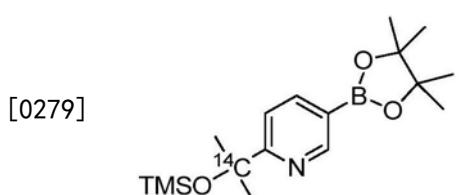
[0274] 接触, 其中所述接触发生在适合于产生



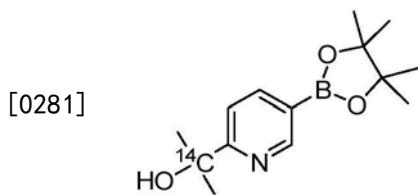
[0276] 的条件下。

[0277] 在一些这样的实施方式中, 接触发生在高温下(例如, 73°C)。在一些这样的实施方式中, 所述方法还包括加入 EtOAc , 和使用 EtOAc 、DCM、甲醇和硅胶分离粗¹⁴C-化合物A和干燥。在一些这样的实施方式中, 粗¹⁴C-化合物A溶于BHT和ACN中并使用 EtOAc 分离。

[0278] 在一些实施方式中, 所述方法还包括在溶剂(例如, 1,4-二氧六环)中使

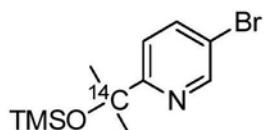


[0280] 与酸(例如, HCl)接触, 其中所述接触发生在适合于产生

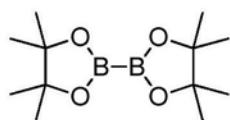


[0282] 的条件下。

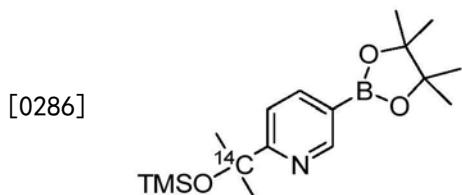
[0283] 在一些实施方式中,所述方法还包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(dppf)-DCM复合物)和碱(例如,KOAc)的存在下在溶剂(例如,1,4-二氧六环)中使



[0284] 与

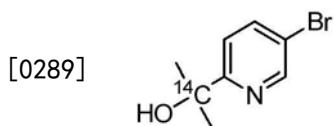


[0285] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

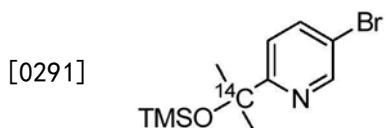


[0287] 的条件下。

[0288] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,TEA)的存在下在溶剂(例如,DCM)中使

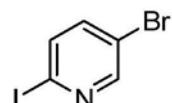


[0290] 与TMSCl接触,其中所述接触发生在适合于产生

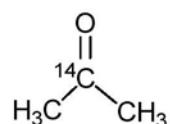


[0292] 的条件下。

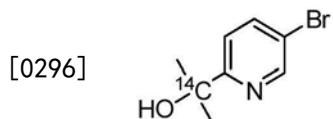
[0293] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,丁基锂)的存在下在溶剂(例如,DCM)中使



[0294] 与

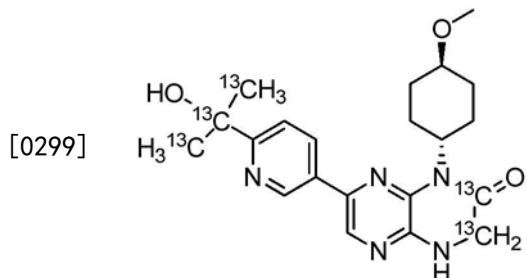


[0295] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

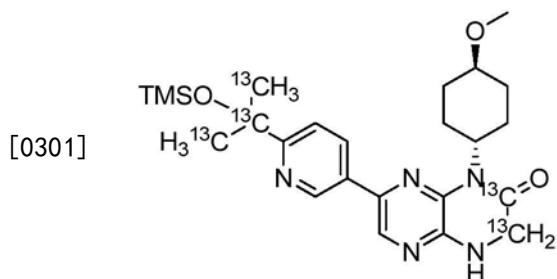


[0297] 的条件下。

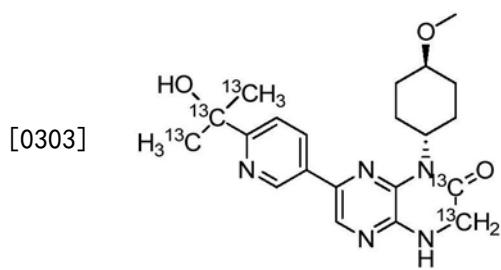
[0298] 本文还提供了用于制备具有下式的化合物的方法:



[0300] 所述方法包括在溶剂(例如,ACN)中使



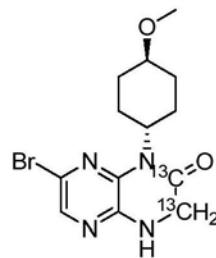
[0302] 与酸(HCl水溶液)接触,其中所述接触发生在适合于产生



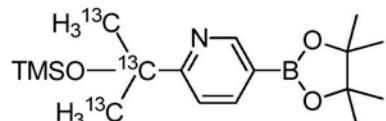
[0304] 的条件下。

[0305] 在一些实施方式中,所述方法还包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂(例如,IPA,任选地在水的存在下)中使

[0306]

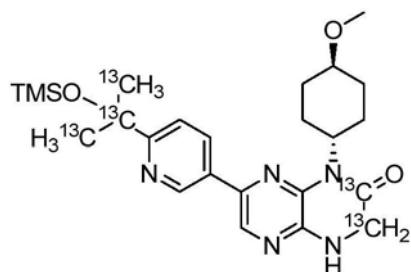


与



[0307] 接触, 其中所述接触发生在适合于产生

[0308]

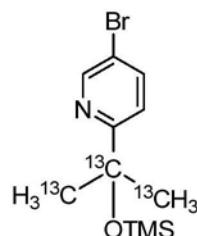


[0309] 的条件下。

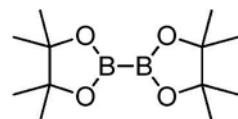
[0310] 在一些这样的实施方式中, 所述接触发生在高温下(例如, 69–71°C)。

[0311] 在一些实施方式中, 所述方法还包括在钯催化剂(例如, PdCl2(dppf)–DCM复合物)和碱(例如, K2CO3)的存在下在溶剂(例如1,4-二氧六环)中使

[0312]

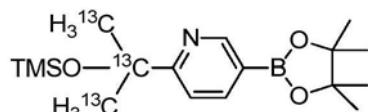


与



[0313] 接触, 其中所述接触发生在适合于产生

[0314]

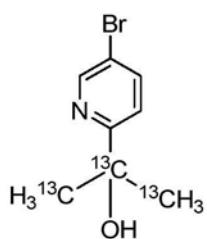


[0315] 的条件下。

[0316] 在一些这样的实施方式中, 所述接触发生在高温下(例如, 90–95°C)。

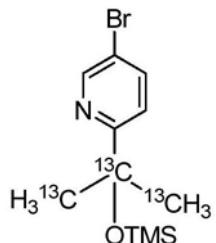
[0317] 在一些实施方式中, 所述方法还包括在碱(例如, TEA, 任选地在DMAP的存在下)的存在下在溶剂中(例如, 在DCM中)使

[0318]



[0319] 与TMSCl接触,其中所述接触发生在适合于产生

[0320]



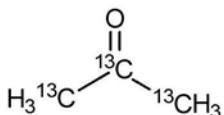
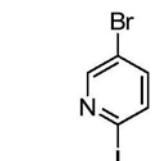
[0321] 的条件下。

[0322] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在低温下(例如,0-5℃)。

[0323] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,正丁基锂)的存在下在溶剂(例如,DCM)中使

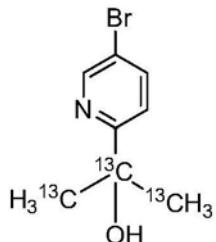
[0324]

与



[0325] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

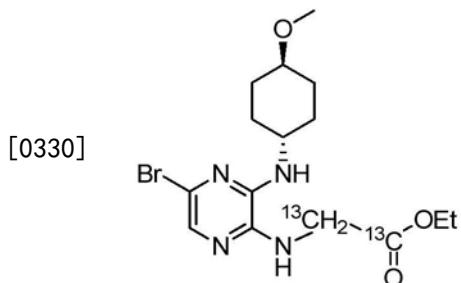
[0326]



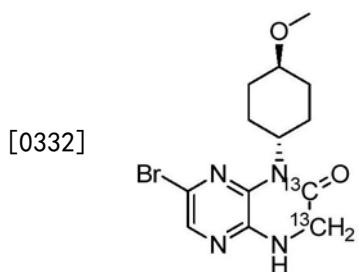
[0327] 的条件下。

[0328] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在低温下(例如,-78℃)。

[0329] 在一些实施方式中,所述方法还包括在溶剂(例如THF)中使

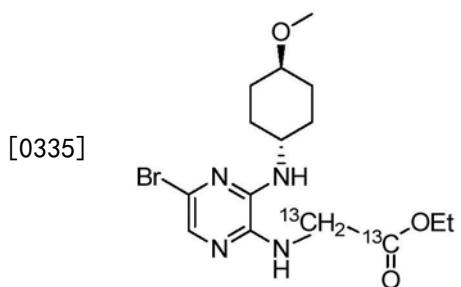


[0331] 与碱(例如,叔丁醇钾)接触,其中所述接触发生在适合于产生

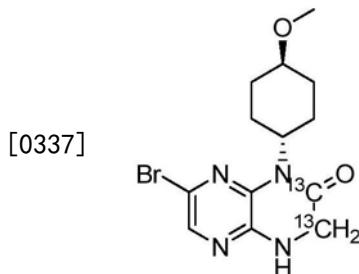


[0333] 的条件下。

[0334] 在一些其他的实施方式中,所述方法还包括在溶剂(例如水)中使



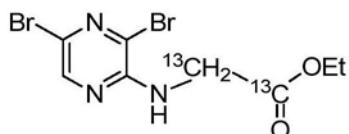
[0336] 与酸(例如磷酸)接触,其中所述接触发生在适合于产生



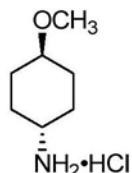
[0338] 的条件下。

[0339] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,80℃)。

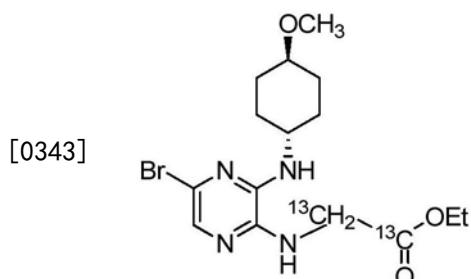
[0340] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,DIPEA)的存在下在溶剂(例如, NMP)中使



[0341] 与



[0342] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



[0344] 的条件下。

[0345] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,124-129°C)。

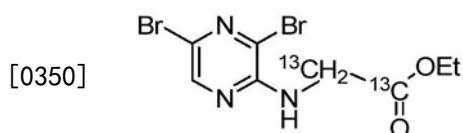
[0346] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂(例如丙酮)中,任选地在四丁基硫酸氢铵的存在下使



与

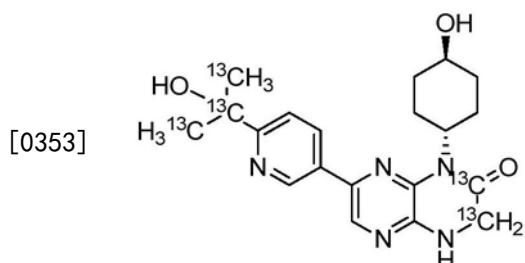


[0349] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



[0351] 的条件下。

[0352] 在一种实施方式中,本文提供了制备具有下式的化合物的方法:



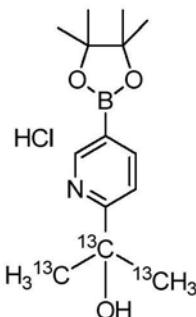
[0354] 所述方法包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在

溶剂中(例如,THF,任选地具有水)使

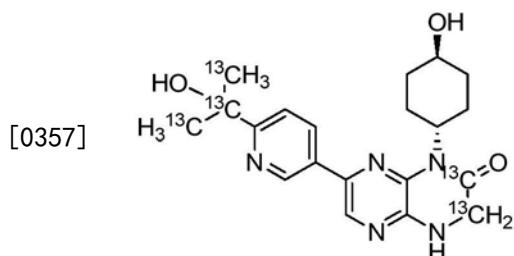


与

[0355]



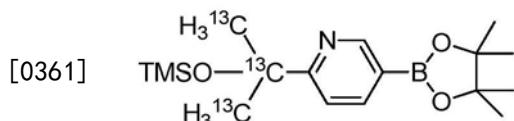
[0356] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



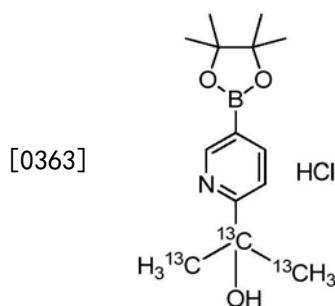
[0358] 的条件下。

[0359] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0360] 在一些实施方式中,所述方法还包括在溶剂中(例如,1,4-二氧六环)使



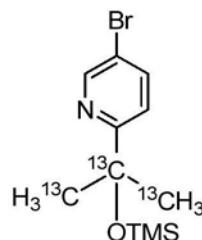
[0362] 与酸(例如,HCl)接触,其中所述接触发生在适合于产生



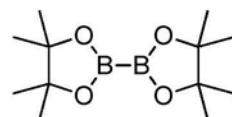
[0364] 的条件下。

[0365] 在一些实施方式中,所述方法还包括在钯催化剂(例如,PdCl2(dppf)-DCM复合物)和碱(例如,K2CO3)的存在下在溶剂中(例如1,4-二氧六环)使

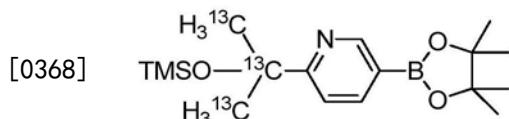
[0366]



与



[0367] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

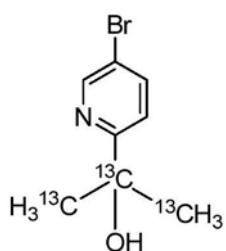


[0369] 的条件下。

[0370] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

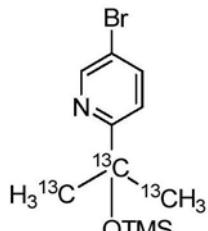
[0371] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱的存在下(例如,TEA,任选地在DMAP的存在下)在溶剂中(例如,DCM)使

[0372]



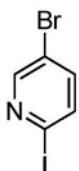
[0373] 与TMSCl接触,其中所述接触发生在适合于产生

[0374]

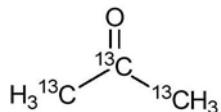


[0375] 的条件下。

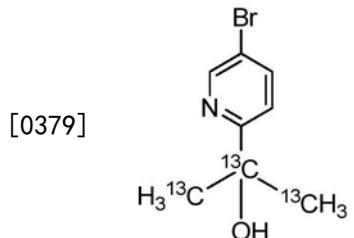
[0376] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱的存在下(例如正丁基锂)在溶剂中(例如,DCM)使



[0377] 与



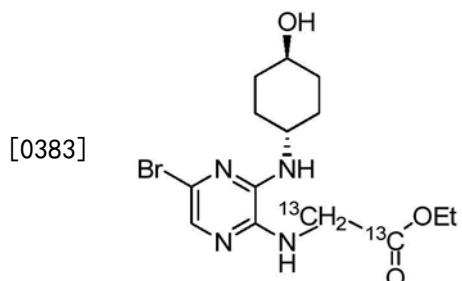
[0378] 接触, 其中所述接触发生在适合于产生



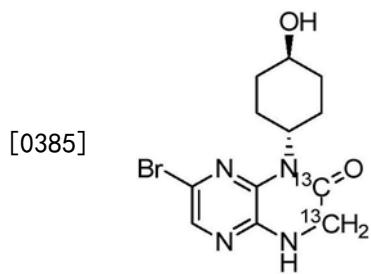
[0380] 的条件下。

[0381] 在一些实施方式中, 所述接触发生在低温下 (例如, -78°至-72°C)。

[0382] 在一些实施方式中, 所述方法还包括使



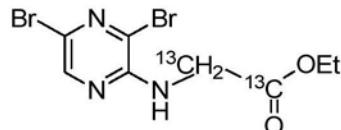
[0384] 与酸 (例如, 磷酸水溶液) 接触, 其中所述接触发生在适合于产生



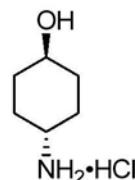
[0386] 的条件下。

[0387] 在一些实施方式中, 所述接触发生在高温下 (例如, 75-80°C)。

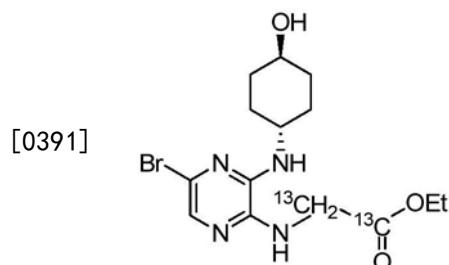
[0388] 在一些实施方式中, 所述方法还包括在碱的存在下 (例如, DIPEA) 在溶剂中 (例如, NMP) 使



[0389] 与



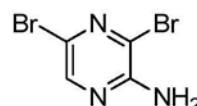
[0390] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



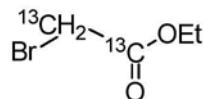
[0392] 的条件下。

[0393] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

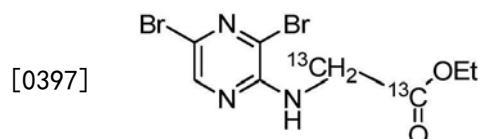
[0394] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱的存在下(例如,K₂CO₃)在溶剂中(例如,丙酮),任选地在四丁基硫酸氢铵的存在下使



[0395] 与



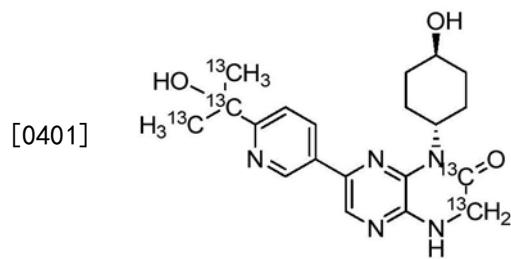
[0396] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



[0398] 的条件下。

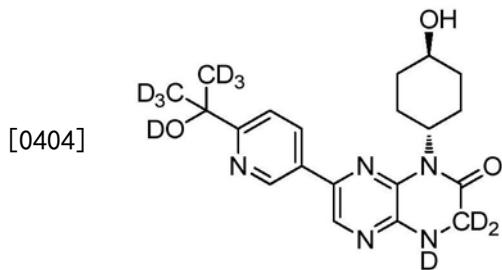
[0399] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0400] 在一种实施方式中,具有下式的所述化合物

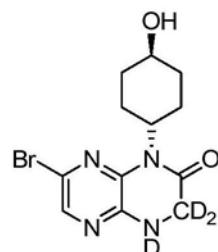


[0402] 在2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚的存在下在2-丙醇和水的混合物中重结晶。

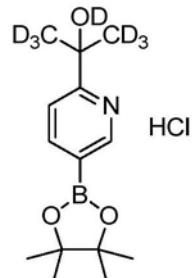
[0403] 在一种实施方式中,本文提供了制备具有下式的化合物的方法:



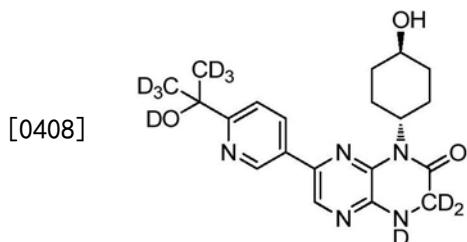
[0405] 所述方法包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂中(例如,THF,任选地具有水)使



[0406] 与



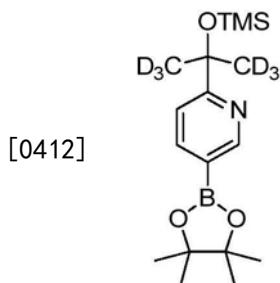
[0407] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



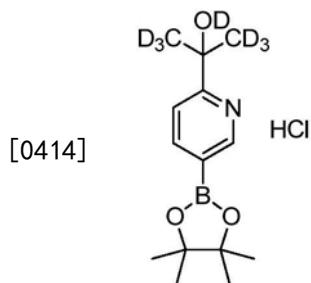
[0409] 的条件下。

[0410] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0411] 在一些实施方式中,所述方法还包括在溶剂中(例如,1,4-二氧六环)使



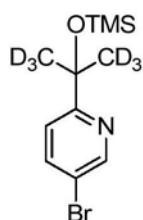
[0413] 与酸(例如,HCl)接触,其中所述接触发生在适合于产生



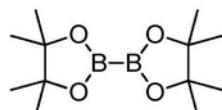
[0415] 的条件下。

[0416] 在一些实施方式中,所述方法还包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(dppf)-DCM复合物)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂中(例如1,4-二氧六环)使

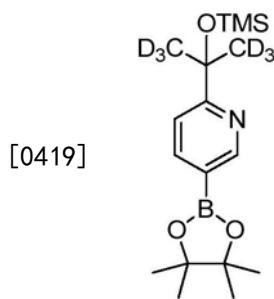
[0417]



与



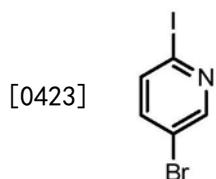
[0418] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



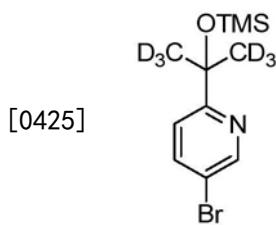
[0420] 的条件下。

[0421] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0422] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱的存在下(例如,正丁基锂)在溶剂中(例如,d6-丙酮)使

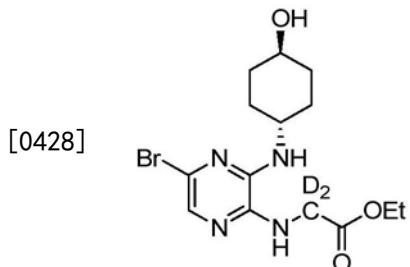


[0424] 与TMSCl接触,其中所述接触发生在适合于产生

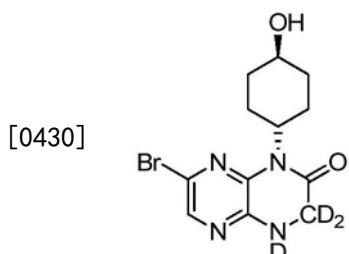


[0426] 的条件下。

[0427] 在一些实施方式中,所述方法还包括使



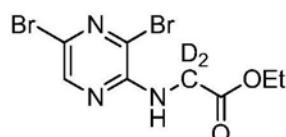
[0429] 与酸(例如,磷酸水溶液)接触,其中所述接触发生在适合于产生



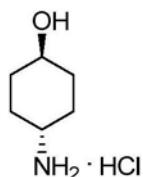
[0431] 的条件下。

[0432] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,75-80°C)。

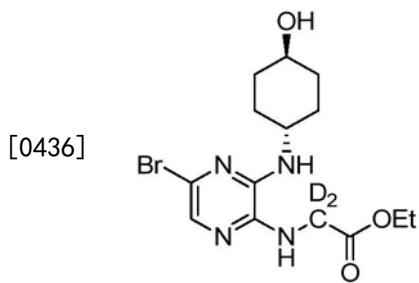
[0433] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱的存在下(例如,DIPEA)在溶剂中(例如,NMP)使



[0434] 与



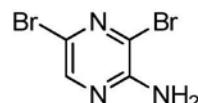
[0435] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



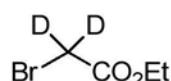
[0437] 的条件下。

[0438] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

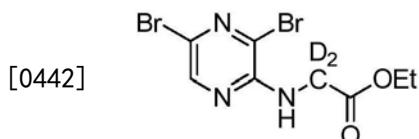
[0439] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂中(例如,丙酮),任选地在四丁基硫酸氢铵的存在下使



[0440] 与



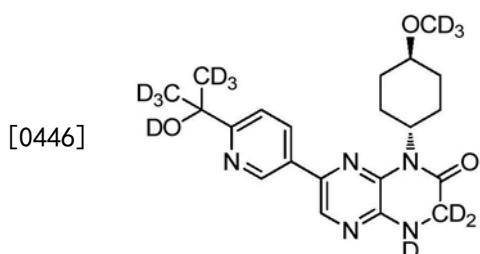
[0441] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



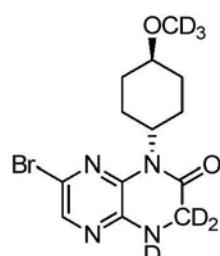
[0443] 的条件下。

[0444] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0445] 在一种实施方式中,本文提供了制备具有下式的化合物的方法:

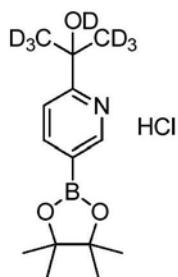


[0447] 所述方法包括在钯催化剂(例如,PdCl₂(Amphos)₂)和碱(例如,K₂CO₃)的存在下在溶剂中(例如,THF,任选地具有水)使



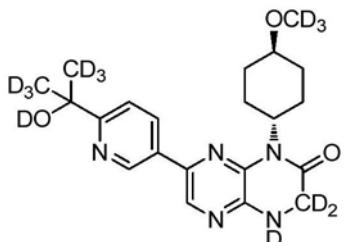
与

[0449]



[0450] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

[0451]

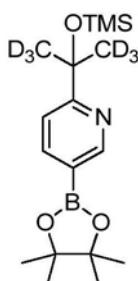


[0452] 的条件下。

[0453] 在一些这样的实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

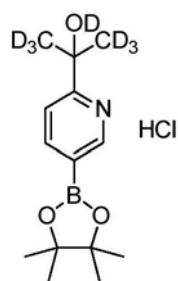
[0454] 在一些实施方式中,所述方法还包括在溶剂中(例如,1,4-二氧六环)使

[0455]



[0456] 与酸(例如,HCl)接触,其中所述接触发生在适合于产生

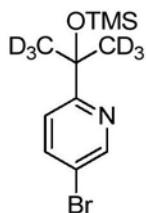
[0457]



[0458] 的条件下。

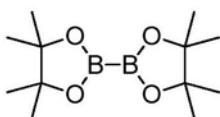
[0459] 在一些实施方式中,所述方法还包括在钯催化剂(例如,PdCl2(dppf)-DCM复合物)和碱(例如,K2CO3)的存在下在溶剂中(例如1,4-二氧六环)使

[0460]



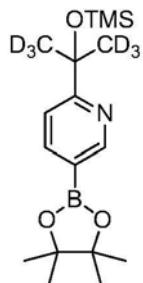
与

[0461]



[0462] 接触,其中所述接触发生在适合于产生

[0463]

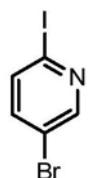


[0464] 的条件下。

[0465] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

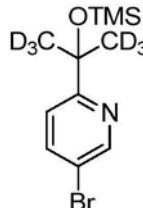
[0466] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,正丁基锂)的存在下在溶剂中(例如,d6-丙酮)使

[0467]



[0468] 与TMSCl接触,其中所述接触发生在适合于产生

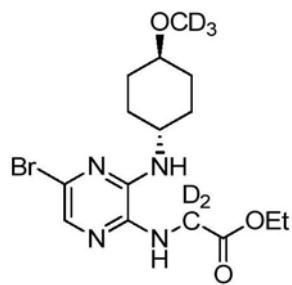
[0469]



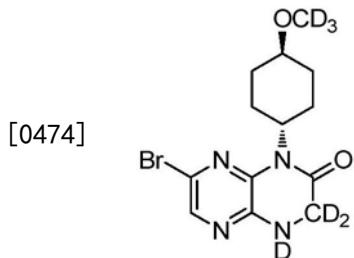
[0470] 的条件下。

[0471] 在一些实施方式中,所述方法还包括使

[0472]



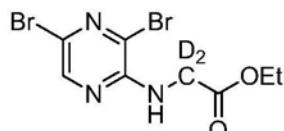
[0473] 与酸(例如,磷酸水溶液)接触,其中所述接触发生在适合于产生



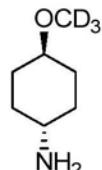
[0475] 的条件下。

[0476] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,75-80°C)。

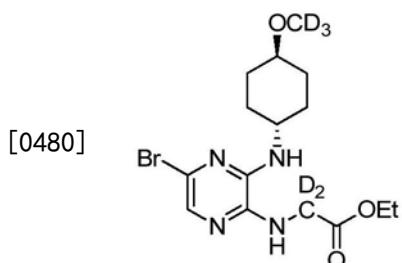
[0477] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,DIPEA)的存在下在溶剂中(例如,NMP)使



[0478] 与



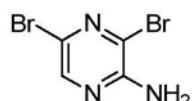
[0479] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



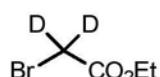
[0481] 的条件下。

[0482] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

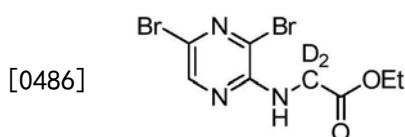
[0483] 在一些实施方式中,所述方法还包括在碱(例如,K2CO3)的存在下在溶剂中(例如,丙酮),任选地在四丁基硫酸氢铵的存在下使



[0484] 与



[0485] 接触,其中所述接触发生在适合于产生



[0487] 的条件下。

[0488] 在一些实施方式中,所述接触发生在高温下(例如,回流)。

[0489] 在一种实施方式中,所述化合物具有下式:

[0490]

[0491] 在一种实施方式中,本文提供了制备具有下式的化合物的方法:

[0492] 

[0493] 所述方法包括使

[0494]

[0495] 与碱和CD₃I接触以产生

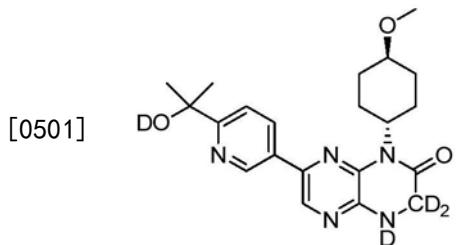
[0496] 

[0497] 进一步与碱和ROD/D₂O接触,其中所述接触发生在适合于产生

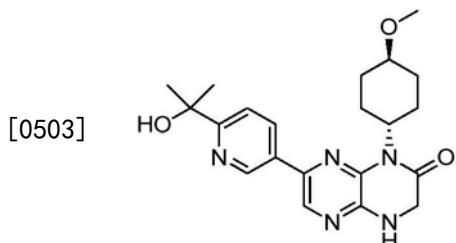
[0498] 

[0499] 的条件下。

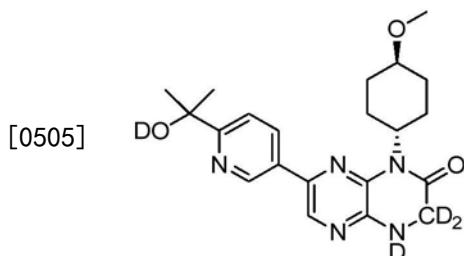
[0500] 在一种实施方式中,本文提供了制备具有下式的化合物的方法:



[0502] 所述方法包括使



[0504] 与碱和ROD/D₂O接触,其中所述接触发生在适合于产生



[0506] 的条件下。

[0507] 5.4药物组合物

[0508] 在一种实施方式中,本文提供了包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式B(水合物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式C(无水)和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式D(甲醇溶剂化物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式E(对二甲苯溶剂化物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含无定形的化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0509] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的同位素体和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的代谢物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。对于本文提供的药物组合物,每次提到“化合物A”时均考虑为包括化合物A的药学上可接受的盐、固体形式(包括形式A、形式B、形式C、形式D、形式E和/或无定形的化合物A)、同位素体和代谢物。

[0510] 在一种实施方式中,药学上可接受的赋形剂和载体选自粘结剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。

[0511] 在某些实施方式中,所述粘结剂包括但不限于,纤维素(例如,微晶纤维素,如

AVICEL®PH 101、AVICEL®PH 102和AVICEL®PH 112)和淀粉(例如,预胶化淀粉(STARCH1500®))。在一种实施方式中,所述粘结剂为纤维素。在另一种实施方式中,所述粘结剂为微晶纤维素。在又一种实施方式中,所述粘结剂为AVICEL®PH 101。在又一种实施方式中,所述粘结剂为AVICEL®PH 102。在又一种实施方式中,所述粘结剂为AVICEL®PH 112。在又一种实施方式中,所述粘结剂为淀粉。在又一种实施方式中,所述粘结剂为预胶化淀粉。在又一种实施方式中,所述粘结剂为STARCH1500®。

[0512] 在某些实施方式中,所述稀释剂包括但不限于,乳糖(例如,乳糖一水合物(FAST FLO®316)和无水乳糖)、纤维素(例如,微晶纤维素,如AVICEL®PH 101、AVICEL®PH 102和AVICEL®PH 112)。在一种实施方式中,所述稀释剂为乳糖。在另一种实施方式中,所述稀释剂为乳糖一水合物。在又一种实施方式中,所述稀释剂为FAST FLO®316。在又一种实施方式中,所述稀释剂为无水乳糖。在又一种实施方式中,所述稀释剂为纤维素。在又一种实施方式中,所述稀释剂为微晶纤维素。在又一种实施方式中,所述稀释剂为AVICEL®PH 101。在又一种实施方式中,所述稀释剂为AVICEL®PH 102。在又一种实施方式中,所述稀释剂为AVICEL®PH 112。

[0513] 在某些实施方式中,所述崩解剂包括但不限于,淀粉(例如,玉米淀粉)和羧甲基纤维素(例如,交联羧甲基纤维素钠,如AC-DI-SOL®)。在一种实施方式中,所述崩解剂为淀粉。在另一种实施方式中,所述崩解剂为玉米淀粉。在又一种实施方式中,所述崩解剂为羧甲基纤维素。在又一种实施方式中,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。在又一种实施方式中,所述崩解剂为AC-DI-SOL®。

[0514] 在某些实施方式中,所述润滑剂包括但不限于,淀粉(例如,玉米淀粉)、硬脂酸镁和硬脂酸。在一种实施方式中,所述润滑剂为淀粉。在另一种实施方式中,所述润滑剂为玉米淀粉。在又一种实施方式中,所述润滑剂为硬脂酸镁。在又一种实施方式中,所述润滑剂为硬脂酸。

[0515] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自羧甲基纤维素、纤维素、乳糖、硬脂酸镁、淀粉和硬脂酸。

[0516] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自羧甲基纤维素、纤维素、乳糖、硬脂酸镁和淀粉。

[0517] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、无水乳糖、乳糖一水合物、硬脂酸镁、玉米淀粉、预胶化淀粉和硬脂酸。

[0518] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、无水乳糖、乳糖一水合物、硬脂酸镁、玉米淀粉和预胶化淀粉。

[0519] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物不包含硬脂酸。

[0520] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自AC-DI-SOL®、AVICEL PH101®、AVICEL PH

102®、无水乳糖、FAST FL0316®、硬脂酸镁、玉米淀粉、STARCH1500®和硬脂酸。

[0521] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立地选自AC-DI-SOL®、AVICEL PH101®、AVICEL PH 102®、无水乳糖、FAST FL0316®、硬脂酸镁、玉米淀粉和STARCH1500®。

[0522] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、稀释剂/粘结剂、崩解剂和润滑剂。

[0523] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、硬脂酸和乳糖一水合物。

[0524] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A和乳糖一水合物。

[0525] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、硬脂酸、乳糖一水合物和微晶纤维素。

[0526] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物和微晶纤维素。

[0527] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0528] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0529] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0530] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH102®、AC-DI-SOL®、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0531] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH112®、AC-DI-SOL®和硬脂酸镁。

[0532] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A、约70-90重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约1-5重量%的(一种或多种)崩解剂和约0.1-2重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0533] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约1.4重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0534] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的乳糖、约20-40重量%的微晶纤维素、约1-5重量%的羧甲基纤维素、约0.1-2重量%的硬脂酸和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0535] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的乳糖、约20-40重量%的微晶纤维素、约1-5重量%的羧甲基纤维素和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0536] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的乳糖、约31重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0537] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的乳糖、约31重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0538] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的乳糖一水合物、约20-40重量%的微晶纤维素、约1-5重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.1-2重量%硬脂酸和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0539] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的乳糖一水合物、约20-40重量%的微晶纤维素、约1-5重量%的交联羧甲基纤维素钠和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0540] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的乳糖一水合物、约31重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0541] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的乳糖一水合物、约31重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0542] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的FAST FLO 316®、约20-40重量%的AVICEL PH102®、约1-5重量%的AC-DI-SOL®、约0.1-2重量%的硬脂酸和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0543] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约10-20重量%的化合物A的形式A、约30-60重量%的FAST FLO 316®、约20-40重量%的AVICEL PH112®、约1-5重量%的AC-DI-SOL®和约0.5-3重量%的硬脂酸镁。

[0544] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的FAST FLO 316®、约31重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0545] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A的形式A、约49重量%的FAST FLO 316®、约31重量%的AVICEL PH112®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0546] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A、乳糖、淀粉、羧甲基纤维素、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0547] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A、乳糖、淀粉、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0548] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A、乳糖一水合物、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0549] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A、乳糖一水合物、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0550] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FLO 316®、STARCH1500®、AC-DI-SOL®、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0551] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、STARCH1500®、AC-DI-SOL®和硬脂酸镁。

[0552] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55%至约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约20%至约30重量%的(一种或多种)崩解剂和约1重量%的润滑剂。

[0553] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的乳糖、约25重量%的淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0554] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的乳糖、约25重量%的淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0555] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的乳糖一水合物、约25重量%的预胶化淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0556] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的乳糖一水合物、约25重量%的预胶化淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0557] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的FAST FL0316®、约25重量%的STARCH1500®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0558] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约55重量%的FAST FL0316®、约25重量%的STARCH1500®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0559] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0560] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0561] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0562] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0563] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH102®、AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和硬脂酸镁。

[0564] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH112®、AC-DI-SOL®和硬脂酸镁。

[0565] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约1重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0566] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重

量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0567] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0568] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0569] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0570] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0571] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH112®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0572] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基纤维素、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0573] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0574] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0575] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0576] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH102®、玉米淀粉、AC-DI-SOL®、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0577] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0316®、AVICEL PH102®、玉米淀粉、AC-DI-SOL®和硬脂酸镁。

[0578] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约85%至约90重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约1%至约10重量%的(一种或多种)崩解剂和约1%至约6重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0579] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0580] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0581] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的乳糖、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的羧甲基纤维素、约0.4重量%的硬脂酸和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0582] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的乳糖、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的羧甲基纤维素和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0583] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0584] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0585] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的乳糖一水合物、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.4重量%的硬脂酸和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0586] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的乳糖一水合物、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0587] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0588] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约45重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0589] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的FAST FL0316®、约25重量%的AVICEL PH102®、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的AC-DI-SOL®、约0.4重量%的硬脂酸和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0590] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约88重量%的FAST FL0316®、约25重量%的AVICEL PH102®、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的AC-DI-SOL®和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0591] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基纤维素、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0592] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0593] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约90重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3%至约6重量%的(一种或多种)崩解剂和约1.5%至约5重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0594] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重

量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0595] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0596] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0597] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0598] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重量%的FAST FL0 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0599] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约5重量%的化合物A、约60重量%的FAST FL0 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0600] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0601] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖、微晶纤维素、羧甲基纤维素和硬脂酸镁。

[0602] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0603] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0604] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0 316®、AVICEL PH102®、AC-DI-SOL®、硬脂酸和硬脂酸镁。

[0605] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A、FAST FL0 316®、AVICEL PH102®、AC-DI-SOL®和硬脂酸镁。

[0606] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约80%至约85重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约1.5重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0607] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0608] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0609] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0610] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0611] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的FAST FL0 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0612] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约52.5重量%的FAST FL0 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0613] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约4重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0614] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的乳糖、约18重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素、约3重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0615] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的乳糖、约18重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0616] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的乳糖一水合物、约18重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约3重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0617] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的乳糖一水合物、约18重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0618] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的FAST FL0316®、约18重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约3重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0619] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约12重量%的化合物A、约63重量%的FAST FL0 316®、约18重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0620] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约80重量%的稀释剂/粘结剂、约3重量%的崩解剂和约1.5重量%的润滑剂。

[0621] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0622] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0623] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0624] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0625] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®、约0.5重量%的硬脂酸和约1重量%的硬脂酸镁。

[0626] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约15重量%的化合物A、约50重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0627] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约1重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0628] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0629] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0630] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的FAST FL0316®、约30重量%的AVICEL PH101®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0631] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约55%至约80重量%的稀释剂/粘结剂、约20%至约30重量%的崩解剂和约1重量%的润滑剂。

[0632] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约55重量%的乳糖、约25重量%的淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0633] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约55重量%的乳糖一水合物、约25重量%的预胶化淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0634] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约55重量%的FAST FL0316®、约25重量%的STARCH1500®、约3重量%的AC-DI-

SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0635] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约80重量%的(一种或多种)稀释剂/(一种或多种)粘结剂、约3重量%的(一种或多种)崩解剂和约1重量%的(一种或多种)润滑剂。

[0636] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0637] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0638] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约50重量%的FAST FLO 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0639] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约85%至约90重量%的稀释剂/粘结剂、约3%至约9重量%的崩解剂和约1%至约6重量%的润滑剂。

[0640] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约45重量%的乳糖、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的羧甲基纤维素和约1重量%的硬脂酸镁。

[0641] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约88重量%的乳糖、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的羧甲基纤维素和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0642] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约45重量%的乳糖一水合物、约30重量%的微晶纤维素、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1重量%的硬脂酸镁。

[0643] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约88重量%的乳糖一水合物、约25重量%的微晶纤维素、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的交联羧甲基纤维素钠和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0644] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约45重量%的FAST FLO 316®、约30重量%的AVICEL PH102®、约3重量%的玉米淀粉、约3重量%的AC-DI-SOL®和约1重量%的硬脂酸镁。

[0645] 在又一种实施方式中,本文提供的药物组合物包含约17重量%的化合物A的形式A、约88重量%的FAST FLO 316®、约25重量%的AVICEL PH102®、约4重量%的玉米淀粉、约4重量%的AC-DI-SOL®和约1.5重量%的硬脂酸镁。

[0646] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A和硬脂酸的药物组合物。在某些实施方式中,硬脂酸以约0.1-5%、0.1至1%或0.4重量%的量存在。在不受理论限制的情况下,发现加入硬脂酸改善润滑(降低粘性)而不影响崩解和可压制性。

[0647] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A和乳糖一水合物的药物组合物。在某

些实施方式中,乳糖一水合物以约40-60%、45-55%、49.2%或49.6重量%的量存在。在不受理论限制的情况下,发现乳糖一水合物提供比无水乳糖更好的流动性。

[0648] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A和AVICEL PH102®的药物组合物。在某些实施方式中,AVICEL PH102®以约20-40%、25-35%或31重量%的量存在。在不受理论限制的情况下,发现AVICEL PH102®提供比AVICEL PH101®更好的流动性。

[0649] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A和AVICEL PH112®的药物组合物。在某些实施方式中,AVICEL PH112®以约20-40%、约25-35%或约31重量%的量存在。出人意料地发现化合物A对水解敏感。在不受理论限制的情况下,认为低水分级微晶纤维素AVICEL PH112®可以减少化合物A的水解。

[0650] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A、硬脂酸、乳糖一水合物和AVICEL PH102®的药物组合物。在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A、硬脂酸(量为约0.1-5%、0.1-1%或0.4重量%)、乳糖一水合物(量为约40-60%、45-55%或49.2重量%)和AVICEL PH102®(量为约20-40%、25-35%或31重量%)的药物组合物。

[0651] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A、乳糖一水合物和AVICEL PH102®的药物组合物。在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A、乳糖一水合物(量为约40-60%、45-55%或49.2重量%)和AVICEL PH102®(量为约20-40%、25-35%或31重量%)的药物组合物。

[0652] 在某些实施方式中,本文提供了包含不透明包衣的药物组合物。在不受理论限制的情况下,发现更不透明的包衣保护药品免受降解。在一些实施方式中,药物组合物配制为片剂。在一些这样的实施方式中,片剂是膜包衣的。在一些实施方式中,将片剂膜包衣至增重1-8%。在其他实施方式中膜包衣为片剂的约4重量%。

[0653] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A的药物组合物,其不包含硬脂酸。在不受理论限制的情况下,缺少通过目测观察的挑选或某些片剂制剂的粘连表明可以在不使用硬脂酸的情况下制备可接受的片剂。

[0654] 在某些实施方式中,本文提供了如表6-表14、表17-表19、表26-表28和表31-表34所列举的药物组合物,其中所列举的组分的量可以独立地变化1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或25%。

[0655] 在某些实施方式中,本文提供了包含化合物A、醇和聚乙二醇的液体制剂。在某些实施方式中,醇和聚乙二醇以约80:20至约20:80的比例存在。在某些实施方式中,醇和聚乙二醇以约50:50的比例存在。在某些实施方式中,醇为乙醇。在某些实施方式中,聚乙二醇为PEG 400。在一种实施方式中,本文提供了填充液体制剂的胶囊,所述液体制剂包含化合物A、醇和聚乙二醇。在一种实施方式中,化合物A为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体。在一些实施方式中,所述同位素体是¹⁴C富集的。

[0656] 本文提供的药物组合物可以以单位剂型或多剂型提供。如本文所使用的,单位剂型是指适用于给予人类和动物受试者并且单独包装的物理离散的单位,如本领域已知的。每个单位剂量包含与所需的药学载体或赋形剂相关的足以产生希望的治疗作用的预定量

的活性成分。单位剂量的实例包括单独包装的片剂或胶囊。单位剂量可以部分或多倍给予。多剂量是包装在单一容器中以在分离的单位剂量中给予的多个相同的单位剂量。在某些实施方式中,本文提供的单位剂量包含约1mg至约100mg的化合物A。在其他实施方式中,本文提供的单位剂量包含约5mg至约50mg的化合物A。在其他实施方式中,本文提供的单位剂量包含约1mg、约5mg、约20mg、约45mg、约50mg、约75mg或约100mg的化合物A。在其他实施方式中,本文提供的单位剂量包含约5mg、约15mg、约20mg、约30mg、约45mg和约50mg的化合物A。

[0657] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法,包括:(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式(如形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)和所需量的赋形剂(如乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素);(ii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混;(iii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂的混合物过筛(如18目或1000μm筛);(iv)在过筛后使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式与赋形剂混合或共混;(v)称量出所需量的润滑剂(如硬脂酸和/或硬脂酸镁);(vi)使润滑剂过筛(如30目或600μm筛);(vii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂混合或共混;(viii)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物(如压制成片剂形式);和(ix)使用包衣剂(如欧巴代粉、黄或米黄)对压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

[0658] 在某些实施方式中,本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法,包括:(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式(如形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)和所需量的赋形剂(如乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素);(ii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂混合或共混;(iii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂的混合物过筛(如18目或1000μm筛);(iv)在过筛后使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂混合或共混;(v)称量出所需量的润滑剂(如硬脂酸和/或硬脂酸镁);(vi)使润滑剂过筛(如60目或250μm筛);(vii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢

吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂混合或共混；(viii)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物(如压制片剂形式)；和(ix)使用包衣剂(如欧巴代粉、黄或米黄)对压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

[0659] 在某些实施方式中，本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法，包括：(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和所需量的赋形剂(如乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素)；(ii)使赋形剂过筛(如18目或1000 μm 筛)；(iii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式(如形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)和赋形剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混20分钟)；(iv)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂的混合物过筛(如18目或1000 μm 筛)；(v)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混10分钟)；(vi)称量出所需量的润滑剂(如硬脂酸和/或硬脂酸镁)；(vii)使润滑剂过筛(如30目或600 μm 筛)；(viii)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混3分钟)；(ix)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物(如压制片剂形式)；和(x)使用包衣剂(如欧巴代粉、黄或米黄)对经压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

[0660] 在某些实施方式中，本文提供了用于制备本文提供的组合物的方法，包括：(i)称量出所需量的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和所需量的赋形剂(如乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素)；(ii)使赋形剂过筛(如18目或1000 μm 筛)；(iii)7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式(如形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)和赋形剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混20分钟)；(iv)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂的混合物过筛(如18目或1000 μm 筛)；(v)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡

啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式和赋形剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混10分钟);(vi)称量出所需量的润滑剂(如硬脂酸和/或硬脂酸镁);(vi i)使润滑剂过筛(如60目或250 μ m筛);(vi i i)使7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂混合或共混(如在26转每分钟下混合或共混3分钟);(ix)压制7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物(如压制成片剂形式);和(x)使用包衣剂(如欧巴代粉、黄或米黄)对压制的7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物进行包衣。

[0661] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式A,包括基本上纯的形式A。

[0662] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式B,包括基本上纯的形式B。

[0663] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式C,包括基本上纯的形式C。

[0664] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式D,包括基本上纯的形式D。

[0665] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含化合物A的形式E,包括基本上纯的形式E。

[0666] 本文还提供了包括本文提供的化合物A的药物组合物的试剂盒。在具体的实施方式中,本文提供了包括本文提供的化合物A的单位剂量型的试剂盒。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为形式A提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为形式B提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为形式C提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为形式D提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为形式E提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为频哪醇共晶提供。在本文提供的试剂盒的某些实施方式中,化合物A作为无定形形式提供。在本文提供的试剂盒的一些实施方式中,化合物A作为7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的同位素体提供。在一些这样的实施方式中,所述同位素体为¹³C、¹⁴C、²H、³H和/或¹⁵N富集的。

[0667] 5.5 使用方法

[0668] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用作药物以治疗或预防受试者的疾病,例如增生性疾病。此外,本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物具有抗激酶(例如,蛋白激酶)活性,所述激酶包括参与癌症、炎性病症、免疫病症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、神经障碍、年龄相关疾病和/

或心血管病症的那些。在不受理论限制的情况下,认为本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物由于其调节(例如,抑制)参与疾病和病症的病因学的激酶的能力而对治疗和预防疾病和病症是有效的。因此,本文提供了本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物的用途,包括治疗或预防本文阐述的那些疾病。在某些实施方式中,本文提供的方法包括给予本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,其中本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物是本文提供的试剂盒的一部分。

[0669] 在一种实施方式中,本文提供了用于治疗和预防受试者的疾病或病症的方法,包括给予受试者有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0670] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的免疫病症包括但不限于,类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、多发性硬化、狼疮、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、重症肌无力、格氏病、脑脊髓炎、II型糖尿病、皮肌炎和移植排斥(例如,在心、肺、心肺联合、肝、肾、胰、皮肤或角膜移植的受体的治疗中;或移植植物抗宿主病,如在骨髓移植后)。

[0671] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的炎性病症包括但不限于,银屑病、哮喘和过敏性鼻炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病、囊胞性纤维症、炎性肠病、肠易激综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎和肥胖。

[0672] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的血管疾病包括但不限于,再狭窄、预激综合征、中风、心肌梗死或对心、肺、肠、肾、肝、胰脏、脾或脑的缺血性损伤。

[0673] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的神经变性疾病包括但不限于,亨廷顿病、阿茨海默病、帕金森病、由 τ 突变引起的痴呆、脊髓小脑性共济失调3型、由SOD1突变引起的运动神经元病、神经元蜡样质脂褐质沉积症/巴登氏病(Batten disease)(儿科神经变性)和HIV相关的脑炎。

[0674] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的年龄相关疾病包括但不限于、癌症、肥胖、II型糖尿病、自身免疫病、心血管疾病和神经元变性。

[0675] 在某些实施方式中,疾病或病症为纤维化疾病或障碍。因此,在一种实施方式中,本文提供了用于治疗或预防受试者的纤维化疾病或障碍的方法,包括给予受试者有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在另一种实施方式中,本文提供了治疗或预防受试者的硬皮病、特发性肺纤维化、肾纤维化、囊胞性纤维症、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪性肝纤维化或脂肪性肝炎的方法,包括给予受试者有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0676] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物用于治疗或预防的代表性的癌症包括但不限于,头部、颈部、眼、口腔、喉部、食管、支气管、咽喉、咽部、胸部、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或其他生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾脏、肝脏、胰腺和脑部或中枢神经系统的癌症。本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物还用于治疗或预防实体瘤和血源性肿瘤。

[0677] 在一些实施方式中,在本文提供的方法的范围内的癌症包括与涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突变体或同工型的通路相关的癌症。在一些实施方式中,在本文提供的方法的范围内的癌症包括与以下激酶的通路相关的那些:PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、KDR、GSK3 α 、GSK3 β 、ATM、ATX、ATR、cFMS和/或DNA-PK激酶及其突变体或同工型。在一些实施方式中,与mTOR/PI3K/Akt通路相关的癌症包括实体和血源性肿瘤,例如,多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、急性髓性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病;乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌和前列腺癌;胶质母细胞瘤;肾癌;肝细胞癌;结肠癌;神经内分泌肿瘤;头颈肿瘤;和肉瘤。

[0678] 在一种实施方式中,本文提供了用于治疗或预防与mTOR信号转导的活化相关的疾病或障碍的方法,包括向有需要的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。与mTOR信号转导的活化相关的疾病或障碍的实例包括但不限于,直接或间接由PTEN(第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白)中的遗传缺陷导致的肿瘤综合征、TSC1(结节性硬化症1)、TSC2(结节性硬化症2)、NF1(神经纤维瘤蛋白1)、AMPK(AMP依赖性蛋白激酶STK11、丝氨酸/苏氨酸激酶11)、LKB1、VHL(脑视网膜血管瘤病)和PKD1(多囊蛋白-1)。在不受理论限制的情况下,认为与这些蛋白相关的遗传缺陷导致mTOR/PI3K/Akt通路的超活化。在某些实施方式中,通过抑制mTOR/PI3K/Akt通路可治疗或预防的疾病包括但不限于,Cowden氏病、Cowden综合征、Cowden样综合征、Bannayan-Zonana综合症、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合症、小脑发育不良性节细胞瘤、子宫内膜癌、结节性硬化症复合物、淋巴管平滑肌瘤病、多发性神经纤维瘤1、黑斑息肉综合症、肾细胞癌、脑视网膜血管瘤病、普罗特斯综合症(Proteus syndrome)和多囊肾病。

[0679] 在另一种实施方式中,本文提供了用于治疗或预防与mTOR、PI3K、Akt和/或DNA-PK信号转导相关的疾病或障碍,包括向有需要的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的

固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。通过抑制mTOR、PI3K、Akt和/或DNA-PK信号转导可治疗或预防的疾病的实例包括但不限于,类风湿性关节炎;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风;哮喘、支气管炎;过敏性鼻炎;慢性阻塞性肺病;囊胞性纤维症;炎性肠病;肠易激综合征;粘液性结肠炎;溃疡性结肠炎;克罗恩病;亨廷顿病;胃炎;食管炎;肝炎;胰腺炎;肾炎;多发性硬化;红斑狼疮;动脉粥样硬化;血管成形术后再狭窄;左心室肥厚;心肌梗死;中风;心、肺、肠、肾、肝、胰脏、脾和脑的缺血性损伤;急性或慢性器官移植排斥;用于移植的器官的保存;器官衰竭或肢体缺损(例如,包括但不限于,由缺血再灌注损伤、创伤、严重身体伤害、交通事故、挤压伤或移植失败引起的);移植植物抗宿主病;内毒素休克;多器官衰竭;银屑病;由于暴露于火、化学品或辐射的烧伤;湿疹;皮炎;皮肤移植;局部缺血;与手术或外伤(例如,交通事故、枪伤或肢体挤压)相关的缺血状态;癫痫;阿茨海默病;帕金森病;对细菌或病毒感染的免疫应答;恶病质;血管生成和增生性疾病(包括色素性视网膜炎)、实体瘤和各种组织的癌症,所述组织如结肠、直肠、前列腺、肝、肺、支气管、胰腺、脑、头部、颈部、胃、皮肤、肾、子宫、血液、喉部、食管、口腔、咽部、膀胱、卵巢或子宫。

[0680] 在又一种实施方式中,本文提供了抑制表达激酶的细胞中的激酶的方法,包括使细胞与有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物接触。在一种实施方式中,所述激酶为TOR激酶。在某些实施方式中,所述细胞在受试者中。在某些实施方式中,所述细胞来自受试者。

[0681] 在又一种实施方式中,本文提供了治疗或预防通过抑制激酶通路,在一种实施方式中,通过抑制mTOR/PI3K/Akt和/或DNA-PK通路可治疗或预防的病症的方法,包括向有需要的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。通过抑制mTOR/PI3K/Akt通路可治疗或预防的病症包括但不限于,实体瘤和血源性肿瘤,例如,多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、急性髓性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病;乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌和前列腺癌;胶质母细胞瘤;肾癌;肝细胞癌;结肠癌;神经内分泌肿瘤;头颈肿瘤;肉瘤;直接或间接由PTEN(第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白)中的遗传缺陷导致的肿瘤综合征、TSC1(结节性硬化症1)、TSC2(结节性硬化症2)、NF1(神经纤维瘤蛋白1)、AMPK(AMP依赖性蛋白激酶STK11、丝氨酸/苏氨酸激酶11)和LKB1、VHL(脑视网膜血管瘤病)和PKD1(多囊蛋白-1);Cowden氏病、Cowden综合征、Cowden样综合征、Bannayan-Zonana综合症、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合症、小脑发育不良性节细胞瘤、子宫内膜癌、结节性硬化症复合物、淋巴管平滑肌瘤病、多发性神经纤维瘤1、黑斑息肉综合症、肾细胞癌、脑视网膜血管瘤病、普罗特综合征和多囊肾病;类风湿性关节炎;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风;哮喘、支气管炎;过敏性鼻炎;慢性阻塞性肺病;囊胞性纤维症;炎性肠病;肠易激综合征;粘液性结肠炎;溃疡性结肠炎;克罗恩病;亨廷顿病;胃炎;食管炎;肝炎;胰腺炎;肾炎;多发性硬化;红斑狼疮;动脉粥样硬化;血管成形术后再狭窄;左心室肥厚;心肌梗死;中风;心、肺、肠、肾、肝、胰脏、脾和脑的缺血性损伤;急性或慢性器官移植排斥;用于移植的器官的保存;器官衰竭或肢体缺损(例如,包括但不限于,由缺血再灌注损伤、创伤、严重身体伤害、交通事故、挤压伤或移

植失败引起的);移植植物抗宿主病;内毒素休克;多器官衰竭;银屑病;由于暴露于火、化学品或辐射的烧伤;湿疹;皮炎;皮肤移植;局部缺血;与手术或外伤(例如,交通事故、枪伤或肢体挤压)相关的缺血状态;癫痫;阿茨海默病;帕金森病;对细菌或病毒感染的免疫应答;恶病质;血管生成和增生性疾病,包括色素性视网膜炎,实体瘤和各种组织的癌症,所述组织如结肠、直肠、前列腺、肝、肺、支气管、胰腺、脑、头部、颈部、胃、皮肤、肾、子宫、血液、喉部、食管、口腔、咽部、膀胱、卵巢或子宫。

[0682] 本文提供了用于治疗或预防实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的方法,包括向患有实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者给予有效量的本文提供化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在一种实施方式中,实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤是雷帕霉素抗性的。

[0683] 在一种实施方式中,非霍奇金淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、急性髓性白血病(AML)、套细胞淋巴瘤(MCL)或ALK⁺间变性大细胞淋巴瘤。在一种实施方式中,非霍奇金淋巴瘤为晚期实体非霍奇金淋巴瘤。

[0684] 在一种实施方式中,实体瘤为神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为肠源性神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤是非胰源性的。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤非胰源性或肠源性的。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为未知的原发来源。在一些实施方式中,神经内分泌肿瘤为非肠源性的,例如支气管神经内分泌肿瘤或源自膈膜以上的器官的神经内分泌肿瘤,例如喉神经内分泌肿瘤、咽神经内分泌肿瘤或甲状腺神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为产生症状性内分泌的肿瘤或非功能性肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为局部不可切除的适度转移性分化良好的低度(1级)或中度(2级)肿瘤。

[0685] 在一种实施方式中,实体瘤为非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0686] 在另一种实施方式中,实体瘤为多形性胶质细胞瘤(GBM)。

[0687] 在另一种实施方式中,实体瘤为肝细胞癌(HCC)。

[0688] 在另一种实施方式中,实体瘤为乳腺癌。在一种实施方式中,乳腺癌为激素受体阳性。在一种实施方式中,乳腺癌为雌激素受体阳性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)。在一种实施方式中,乳腺癌为雌激素受体阴性(ER-/Her2+)。在一种实施方式中,乳腺癌为三阴性(TN)(不表达对应于雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)的基因和/或蛋白,且不过表达Her2/neu蛋白的乳腺癌)。

[0689] 在另一种实施方式中,实体瘤为结肠直肠癌。

[0690] 在另一种实施方式中,实体瘤为唾液腺癌。

[0691] 在另一种实施方式中,实体瘤为胰腺癌。

[0692] 在另一种实施方式中,实体瘤为囊腺癌。

[0693] 在另一种实施方式中,实体瘤为肾上腺癌。

[0694] 在另一种实施方式中,实体瘤为食道癌。

[0695] 在另一种实施方式中,实体瘤为肾癌。

[0696] 在另一种实施方式中,实体瘤为平滑肌肉瘤。

[0697] 在另一种实施方式中,实体瘤为副神经节瘤。

- [0698] 在一种实施方式中,实体瘤为晚期实体瘤。
- [0699] 在一种实施方式中,晚期实体瘤为神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为肠源性神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为非胰源性的。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为未知的原发来源。在一些实施方式中,神经内分泌肿瘤为非肠源性的,例如支气管神经内分泌肿瘤或源自膈膜以上的器官的神经内分泌肿瘤,例如喉神经内分泌肿瘤、咽神经内分泌肿瘤或甲状腺神经内分泌肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为产生症状性内分泌的肿瘤或非功能性肿瘤。在某些实施方式中,神经内分泌肿瘤为局部不可切除的适度转移性分化良好的低度(1级)或中度(2级)肿瘤。
- [0700] 在一种实施方式中,晚期实体瘤为非小细胞肺癌(NSCLC)。
- [0701] 在另一种实施方式中晚期实体瘤为多形性成胶质细胞瘤(GBM)。
- [0702] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为肝细胞癌(HCC)。
- [0703] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为乳腺癌。在一种实施方式中,晚期实体瘤为雌激素受体阳性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)乳腺癌。在一种实施方式中,晚期实体瘤为ER+/Her2-乳腺癌。在一种实施方式中,晚期实体瘤为ER+/Her2+乳腺癌。在一种实施方式中,晚期实体瘤为ER-/Her2+乳腺癌。在一种实施方式中,晚期实体瘤为三阴性(TN)乳腺癌。
- [0704] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为结肠直肠癌。
- [0705] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为唾液腺癌。
- [0706] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为胰腺癌。
- [0707] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为囊腺癌。
- [0708] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为肾上腺癌。
- [0709] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为食道癌。
- [0710] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为肾癌。
- [0711] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为平滑肌肉瘤。
- [0712] 在另一种实施方式中,晚期实体瘤为副神经节瘤。
- [0713] 在一种实施方式中,非霍奇金淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。
- [0714] 在一种实施方式中,本文提供了用于在患者中实现完全反应、部分反应或稳定疾病的实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1) (参见Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等人.New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline (1.1版) .European J.Cancer;2009; (45) 228-247) 的方法,包括给予患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)或包含化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D或形式E)的药物组合物。
- [0715] 在一种实施方式中,本文提供了用于预防或延迟受试者的进行性疾病的实体瘤的疗效评价标准(例如,RECIST 1.1)的方法,包括给予患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)或包含化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)的药物组合物。在一种实施方式中,进行性疾病的预防或延迟的特征为靶病变的的总体尺寸与治疗前相比改变,例如-30%至+20%,或通过靶病变的的总体尺寸与治疗前相比改变,例如-

30%至+20%来实现。在另一种实施方式中,靶病变的尺寸改变为总体尺寸与治疗前相比降低大于30%,例如,靶病变尺寸降低大于50%。在另一种实施方式中,预防的特征为非靶病变的进展与治疗前相比尺寸降低或进展延迟或由此实现。在一种实施方式中,预防通过靶病变的数量与治疗前相比降低来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过非靶病变的数量或质量与治疗前相比降低来实现或以此为特征。在一种实施方式中,预防通过靶病变与治疗前相比缺少或消失来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过非靶病变与治疗前相比缺少或消失来实现或以此为特征。在另一种实施方式中,预防通过与治疗前相比预防新病变来实现或以此为特征。在又一种实施方式中,预防通过与治疗前相比预防疾病进展的临床征兆或症状(如癌症相关的恶病质或疼痛增加)来实现或以此为特征。

[0716] 在某些实施方式中,本文提供了用于降低与治疗前相比受试者的靶病变的尺寸的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0717] 在某些实施方式中,本文提供了用于降低与治疗前相比受试者的非靶病变的尺寸的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0718] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现与治疗前相比受试者的靶病变的数量降低的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0719] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现与治疗前相比受试者的非靶病变的数量降低的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0720] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现受试者的所有靶病变均不存在的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0721] 在某些实施方式中,本文提供了用于实现受试者的所有非靶病变均不存在的方法,包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0722] 治疗实体瘤,如晚期实体瘤的方法,所述方法包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,其中所述治疗产生通过实体瘤的疗效评价标准(例如,RECIST 1.1)测定的完全反应、部分反应或稳定疾病。

[0723] 治疗实体瘤,如晚期实体瘤的方法,所述方法包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,其中所述治疗与治疗前相比导致靶病变尺寸降低、非靶病变尺寸降低和/或新的靶和/或靶病变不存在。

[0724] 治疗实体瘤,如晚期实体瘤的方法,所述方法包括向患有实体瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,其中所述治疗导致预防或延迟临床进展,如癌症相关的恶病质或疼痛增加。

[0725] 在另一种实施方式中,本文提供了用于改善受试者的NHL的国际工作组标准(IWC)(参见Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人.Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007; (25) 579-586.)的方法,包括向患有非霍奇金淋巴瘤的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在另一种实施方式中,本文提供了增加无进展生存期的方法,如Kaplan-Meier估计值所测定。在一种实施方式中,治疗使得完全缓解、部分缓解或稳定疾病,如NHL的国际工作组标准(IWC)所测定。在另一种实施方式中,治疗使得总生存期、无进展的生存期、无事件生存期、到进展的时间、无疾病生存期或无淋巴瘤生存期增加。

[0726] 在另一种实施方式中,本文提供了用于诱导受试者的用多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)表征的治疗反应(参见Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, 等人International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia, 2006; (10) 10:1-7),包括向患有多发性骨髓瘤的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在一种实施方式中,治疗产生严格完全反应、完全反应或非常良好的部分反应,如多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)所测定。在另一种实施方式中,治疗使得总生存期、无进展的生存期、无事件生存期、到进展的时间或无疾病生存期增加。

[0727] 在另一种实施方式中,本文提供了诱导受试者的使用GBM的神经肿瘤反应评估(RANO)工作组评估的治疗反应的方法(参见Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., 等人Updated response assessment criteria for highgrade gliomas:Response assessment in neuro-oncology working group.J.Clin.Oncol.2010;28:1963-1972),包括向患有多形性胶质母细胞瘤的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0728] 在另一种实施方式中,本文提供了改善受试者的东部合作肿瘤组体能状态(ECOG)的方法,包括向患有肿瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。

[0729] 在另一种实施方式中,本文提供了诱导受试者的通过正电子发射断层扫描(PET)

结果评估的治疗反应的方法,包括向患有肿瘤(如晚期实体瘤)的受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在某些实施方式中,本文提供了用于治疗实体瘤,如晚期实体瘤的方法,所述方法包括向患有肿瘤(如晚期实体瘤)的患者给予有效量的TOR激酶抑制剂,其中所述治疗导致肿瘤代谢活性降低,例如,通过PET成像测量。

[0730] 在另一种实施方式中,本文提供了诱导通过类癌瘤综合征相关症状,如腹泻和/或潮红的降低和/或内分泌激素标志物,如嗜铬粒蛋白、胃泌激素、血清素和/或胰高血糖素的降低评估的治疗反应的方法。

[0731] 在一种实施方式中,本文提供了在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者中抑制S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,包括向所述受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在一些这样的实施方式中,磷酸化的抑制在受试者的生物样品中评估,如在循环血液和/或肿瘤细胞、皮肤活组织标本和/或肿瘤活组织标本或抽出物中评估。在这样的实施方式中,磷酸化的抑制的量通过在给予本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前或之后与磷酸-S6RP、4E-BP1和/或AKT的量进行比较来评估。在某些实施方式中,本文提供了在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者中测量S6RP、4E-BP1或AKT的磷酸化抑制的方法,包括向所述受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,测量所述受试者中的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量,并将磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的所述量与所述受试者在给予本文提供的有效量的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前的量进行比较。在一些实施方式中,S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的抑制在B-细胞、T-细胞和/或单核细胞中评估。

[0732] 在某些实施方式中,本文提供了在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者的生物样品中抑制S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的方法,包括向所述受试者给予本文提供的有效量的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,并将在给予所述本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前和之后获得的受试者的生物样品中的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量进行比较,其中在给

予本文提供的所述化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物后获得的所述生物样品中的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT相对于在给予本文提供的所述化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前获得的所述生物样品中的磷酸化S6RP、4E-BP1和/或AKT的量更少表明了抑制。在一些实施方式中,在B-细胞、T-细胞和/或单核细胞中评估S6RP、4E-BP1和/或AKT的磷酸化的抑制。

[0733] 在一种实施方式中,本文提供了在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者中抑制DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法,包括向所述受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物。在一些实施方式中,在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者的皮肤中评估DNA-PK抑制,在一个实例中,在UV光照射的所述受试者的皮肤样品中评估。在另一种实施方式中,在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者的肿瘤活组织标本或抽出物中评估DNA-PK抑制。在一种实施方式中,通过测量给予本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前和之后的磷酸化DNA-PK S2056(也称为pDNA-PK S2056)的量来评估抑制。在某些实施方式中,本文提供了在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者的皮肤样品中测量DNA-PK S2056的磷酸化的抑制的方法,包括向所述受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,测量存在于皮肤样品中的磷酸化DNA-PK S2056的量,并将所述磷酸化DNA-PK S2056的量与来自给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前的所述受试者的皮肤样品中的量进行比较。在一种实施方式中,使用UV光照射皮肤样品。

[0734] 在某些实施方式中,本文提供了抑制在患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者的皮肤样品中的DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)活性的方法,包括向所述受试者给予有效量的本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物,并

比较在给予本文提供的所述化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前和之后获得的受试者的生物样品中的磷酸化DNA-PK的量,其中在给予本文提供的所述化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之后获得的所述生物样品中的磷酸化DNA-PK相对于在给予本文提供的所述化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)或药物组合物之前获得的所述生物样品中的磷酸化DNA-PK量更少表明了抑制。

[0735] 本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物可以与放射治疗或手术组合。在某些实施方式中,向正在经受放射治疗、之前已经受放射治疗或将经受放射治疗的受试者给予本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物。在某些实施方式中,向已经受肿瘤切除手术(例如,切除GBM肿瘤的手术)的受试者给予本文提供的化合物A的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E或无定形)、化合物A的同位素体、化合物A的代谢物(例如,0-去甲基化合物A)和药物组合物。

[0736] 本文还提供了治疗之前已经接受过实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤治疗,但不响应标准治疗的受试者,以及之前未经治疗的受试者的方法。本文还提供了治疗已经受过手术以尝试治疗讨论中的病症的受试者,以及未经受过手术的受试者的方法。由于患有实体瘤(例如,神经内分泌肿瘤、非小细胞肺癌、多形性成胶质细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、唾液腺癌、胰腺癌、囊腺癌、肾上腺癌、食道癌、肾癌、平滑肌肉瘤或副神经节瘤)、非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的受试者具有异质的临床表现和不同的临床结果,因此给予患者的治疗可以根据他/她的预后而变化。

[0737] 在某些实施方式中,本文提供的包含化合物A的药物组合物可以用于治疗或预防在第2010/0216781号美国专利申请公开中公开的疾病(参见例如,[0415]-[0437]段),将该公开的全部内容以引用方式并入本文。

[0738] 本文还提供了在受试者中实现化合物A的特定药代动力学(PK)参数的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在某些实施方式中,本文提供了在受试者中实现本文就化合物A提供的实施例中阐述的PK参数的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在某些实施方式中,实现本文所述的PK参数的方法还包括测量给予化合物A后的受试者的生物样品(例如,尿液、血液、血清或血浆)中的化合物A的量。

[0739] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约0.5至约2小时的T_{max}的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约1小时、约1.5小时或约2小时的T_{max}的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0740] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约4至约8小时的t_{1/2}的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提

供了用于在受试者中实现化合物A的约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时或约8小时的 $t_{1/2}$ 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0741] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约150至约500ng/mL的 C_{max} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约150ng/mL、约175ng/mL、约200ng/mL、约225ng/mL、约250ng/mL、约275ng/mL、约300ng/mL、约325ng/mL、约350ng/mL、约375ng/mL、约400ng/mL、约425ng/mL、约450ng/mL、约475ng/mL或约500ng/mL的 C_{max} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在一种实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约485ng/mL的稳态 C_{max} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0742] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约900至约2500ng*h/mL的 AUC_{0-24} 的方法,包括给予所述受试者本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约900ng*hr/mL、约950ng*hr/mL、约1000ng*hr/mL、约1050ng*hr/mL、约1100ng*hr/mL、约1150ng*hr/mL、约1200ng*hr/mL、约1250ng*hr/mL、约1300ng*hr/mL、约1350ng*hr/mL、约1400ng*hr/mL、约1450ng*hr/mL、约1500ng*hr/mL、约1550ng*hr/mL、约1600ng*hr/mL、约1650ng*hr/mL、约1700ng*hr/mL、约1750ng*hr/mL、约1800ng*hr/mL、约1850ng*hr/mL、约1900ng*hr/mL、约1950ng*hr/mL、约2000ng*hr/mL、约2050ng*hr/mL、约2100ng*hr/mL、约2150ng*hr/mL、约2200ng*hr/mL、约2250ng*hr/mL、约2300ng*hr/mL、约2350ng*hr/mL、约2400ng*hr/mL、约2450ng*hr/mL或约2500ng*hr/mL的 AUC_{0-24} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0743] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约900至约1100ng*hr/mL的 AUC_{∞} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约900ng*hr/mL、约950ng*hr/mL、约1000ng*hr/mL、约1050ng*hr/mL或约1000ng*hr/mL的 AUC_{∞} 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0744] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约19至约22L/hr的 CL/F 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约19L/hr、约19.5L/hr、约20L/hr、约20.5L/hr、约21L/hr、约21.5L/hr或约22L/hr的 CL/F 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0745] 在某些实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约150至约180L的 V_z/F 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。在具体的实施方式中,本文提供了用于在受试者中实现化合物A的约150L、约155L、约160L、约165L、约170L、约175L或约180L的 V_z/F 的方法,包括向所述受试者给予本文提供的药物组合物。

[0746] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括体内产生化合物A的代谢物。

[0747] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约7.5mg的化合物A或其药物组合物第1天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约100至约200ng/mL(例如,143ng/

mL)的C_{max}、约7至约9小时(例如,8小时)的T_{max}、约2500至约3000ng*h/mL(例如,2744ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约7750至约8250ng*h/mL(例如,7948ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约30至约40小时(例如,35小时)的t_{1/2},或其中每天一次给予所述受试者约7.5mg的化合物A或其药物组合物第15天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约300至约400ng/mL(例如,363ng/mL)的C_{max}、约1至约3小时(例如,2小时)的T_{max}、约6250至约6750ng*h/mL(例如,6404ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约42500至约47500ng*h/mL(例如,45602ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约200至约300ng/mL(例如,267ng/mL)的C_{trough}。

[0748] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约15mg的化合物A或其药物组合物第1天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约250至约350ng/mL(例如,309ng/mL)的C_{max}、约1至约3小时(例如,2小时)的T_{max}、约3500至约4000ng*h/mL(例如,3828ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约5500至约6000ng*h/mL(例如,5821ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约10至约14小时(例如,12小时)的t_{1/2},或其中每天一次给予所述受试者约15mg的化合物A或其药物组合物第15天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约400至约500ng/mL(例如,458ng/mL)的C_{max}、约2至约4小时(例如,3小时)的T_{max}、约5500至约6000ng*h/mL(例如,5677ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约9500至约10000ng*h/mL(例如,9753ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约100至约200ng/mL(例如,145ng/mL)的C_{trough}。

[0749] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约30mg的化合物A或其药物组合物第1天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约700至约800ng/mL(例如,776ng/mL)的C_{max}、约6至约8小时(例如,7小时)的T_{max}、约13000至约13500ng*h/mL(例如,13288ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约25000至约30000ng*h/mL(例如,27672ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约18至约24小时(例如,21小时)的t_{1/2},或其中每天一次给予所述受试者约30mg的化合物A或其药物组合物第15天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约1600至约2000ng/mL(例如,1768ng/mL)的C_{max}、约1至约3小时(例如,2小时)的T_{max}、约27500至约32500ng*h/mL(例如,29423ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约110000至约130000ng*h/mL(例如,117697ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约1000至约1200ng/mL(例如,1102ng/mL)的C_{trough}。

[0750] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物第1天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约1100至约1200ng/mL(例如,1153ng/mL)的C_{max}、约2至约4小时(例如,3小时)的T_{max}、约15500至约16000ng*h/mL(例如,15854ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约25000至约30000ng*h/mL(例如,27274ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约14至约20小时(例如,17小时)的t_{1/2},或其中每天一次给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物第15天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约2000至约2500ng/mL(例如,2243ng/mL)的C_{max}、约1至约3小时(例如,2小时)的T_{max}、约30000至约35000ng*h/mL(例如,32705ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约75000至约80000ng*h/mL(例如,77722ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和1100至约1200ng/mL(例如,1181ng/mL)的C_{trough}。

[0751] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约60mg的化合物A或其药物组合物第1天时,所述

代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约1400至约1500ng/mL(例如,1438ng/mL)的C_{max}、约4至约6小时(例如,5小时)的T_{max}、约21000至约22000ng*h/mL(例如,21454ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约35000至约40000ng*h/mL(例如,37490ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约12至约20小时(例如,16小时)的t_{1/2},或其中每天一次给予所述受试者约60mg的化合物A或其药物组合物第15天时,所述代谢物具有选自以下的一个或多个药代动力学参数:约2250至约2750ng/mL(例如,2521ng/mL)的C_{max}、约2至约4小时(例如,3小时)的T_{max}、约45000至约50000ng*h/mL(例如,46852ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄、约135000至约145000ng*h/mL(例如,138418ng*h/mL)的AUC_{0-∞}和约1400至约1500ng/mL(例如,1467ng/mL)的C_{trough}。

[0752] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约20mg的化合物A或其药物组合物或约45mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约2至约4小时(例如,3小时)的T_{max}。

[0753] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约20mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约450至约550ng/mL(例如,503ng/mL)的C_{max},或在给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约1100至约1200ng/mL(例如,1153ng/mL)的C_{max}。

[0754] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约20mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约10000至约15000ng/mL(例如,11928ng*h/mL)的AUC_∞,或在给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约25000至约30000ng/mL(例如,27274ng*h/mL)的AUC_∞。

[0755] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约20mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约7000至约8000ng/mL(例如,7484ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄,或在给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约12500至约17500ng/mL(例如,15854ng*h/mL)的AUC₀₋₂₄。

[0756] 在某些实施方式中,本文提供的使用方法和药物组合物包括在受试者中体内产生化合物A的代谢物,其中在给予所述受试者约20mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约12至约16小时(例如,14.3小时)的t_{1/2},或在给予所述受试者约45mg的化合物A或其药物组合物时,所述代谢物具有约12至约16小时(例如,14.7小时)的t_{1/2}。

[0757] 在某些实施方式中,通过给予7.5mg、15mg、30mg、45mg和60mg化合物A产生的与化合物A的代谢物相关的药代动力学参数使用在于2012年5月31日提交的第61/653,436号美国临时申请的5.2.1节中阐述的方案获得([00497]-[00520]段),将其全部内容以引用方式并入本文。

[0758] 在某些实施方式中,通过给予20mg化合物A产生的与化合物A的代谢物相关的药代动力学参数使用在以下6.5.1节中阐述的方案获得。

[0759] 在某些实施方式中,本文阐述的药代动力学参数是获得自多个受试者的平均值。

[0760] 在某些实施方式中,化合物A的代谢物为0-去甲基代谢物。

6. 实施例

[0761] Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA)、ChemDraw Ultra (CambridgeSoft, Cambridge, MA) 或 ACD/Name (Advanced Chemistry Development, Inc. Toronto, Ontario) 用于生成化学结构的名称。

[0762] 以下缩写用于说明书和实施例中：

ACN	乙腈
Amphos	二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦
BHT	丁基化羟基甲苯
Boc	叔丁氧羰基
dba	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DIBE	六氢化邻苯二甲酸二异丁酯
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DIPE	二异丙醚
DME	二甲氧基乙烷
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMSO	二甲基亚砜
[0763] dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DSC	差示扫描量热法
ESI	电喷雾电离
EtOAc	乙酸乙酯
DVS	动态气相吸附
HPLC	高效液相色谱
IPA	异丙醇
IPAc	醋酸异丙酯
MeOAc	乙酸甲酯
MIBK	甲基异丁基甲酮
mp	熔点
MS	质谱分析法
MTBE	甲基叔丁基醚

NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
PEG	聚乙二醇
PFL	避光保存
REF	冷冻
RTmp	或 RT 室温
[0764] TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TGA	热重分析
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMS	三甲基甲硅烷基
XRPD	X 射线粉末衍射

[0765] 以下实施例以说明而非限制的方式提供。

[0766] 6.1 固体形式筛选

[0767] 6.1.1 表征方法

[0768] 6.1.1.1 X射线粉末衍射 (XRPD)

[0769] 通过XRPD分析在固体形式筛选中生成的所有固体样品。XRPD分析在Bruker AXS C2 GADDS或Bruker AXS D8 Advance X射线粉末衍射仪上进行。

[0770] 在使用Cu Ka辐射 (40kV, 40mA)、自动XYZ平台、用于自动样品定位的激光视频显微镜和HiStar 2-维区域检测器的Bruker AXS C2 GADDS衍射仪上收集特定X射线粉末衍射图。X射线光学器件由与0.3mm的针孔式准直仪偶联的单一Göbel 多层镜。每周性能检查使用核证的标准NIST 1976刚玉 (平板) 进行。射束发散, 即X射线束在样品上的有效尺寸, 为约4mm。采用θ-θ连续扫描模式, 其样品-检测器距离为20cm, 得到3.2°-29.7°的有效2θ范围。通常样品将暴露于X射线束120秒。用于数据收集的软件为WNT 4.1.16的GADDS, 并且使用Diffrac Plus EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2分析和提供数据。环境条件: 使用按原样不经研磨的粉末将在环境条件下运行的样品制备为平板样品。将约1-2mg的样品轻压在载玻片上以获得平坦的表面。非环境条件: 使用导热化合物将在非环境条件下运行的样品固定到硅片上。然后将样品加热到20°C/min下的适合的温度并随后等温保持1分钟, 然后开始数据收集。

[0771] 在使用Cu Ka辐射 (40kV, 40mA)、θ-2θ角度计和V4的散度和接收狭缝、Ge单色仪和Lynxeye检测器的Bruker D8衍射仪上收集特定X射线粉末衍射图。使用核证的刚玉标准 (NIST 1976) 对仪器进行性能检查。用于数据收集的软件是Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0, 并且使用Diffrac Plus EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2分析和提供数据。使用按原样的粉末在环境条件下运行作为平板样品的样品。将样品轻轻地填入切割成抛光的零背景 (510) 硅片的腔中。在分析过程中在样品自身的平面上转动样品。数据收集的细节为: 角度

范围:2至42°2θ;步长:0.05°2θ;收集时间:0.5s/步。

[0772] 6.1.1.2差示扫描量热法 (DSC)

[0773] 在配备有50位自动采样器的TA Instruments Q2000上收集调制的DSC数据。使用蓝宝石进行热容量校正,并且使用核证的铟进行能量和温度校正。通常在销孔铝盘中的3-1.5mg的每种样品,以2°C/min从-80°C加热至300°C。在样品上方保持50mL/min的干燥氮气吹扫。使用2°C/min的潜在加热速率进行调制的温度DSC,并且温度调制参数为±1.272°C(振幅)每60秒(周期)。仪器控制软件为Advantage for Q Series v2.8.0.392和Thermal Advantage v4.8.3并且使用Universal Analysis v4.4A分析数据。

[0774] 在配备有50位自动采样器的TA Instruments Q2000上收集非调制的DSC数据。使用蓝宝石进行热容量校正,并且使用核证的铟进行能量和温度校正。通常在销孔铝盘中的1至5mg的每种样品,以10°C/min从20°C加热至300°C。在样品上方保持50mL/min的干燥氮气吹扫。仪器控制软件为Advantage for Q Series v2.8.0.392和Thermal Advantage v4.8.3并且使用Universal Analysis v4.4A分析数据。

[0775] 6.1.1.3热重分析 (TGA)

[0776] 在配备有34位自动采样器的Mettler TGA/SDTA 851e上收集TGA数据。使用核证的铟对仪器进行温度校正。通常将5-15mg的每种样品负载到预称量的铝坩埚上并以10°C/min从环境温度加热至350°C。在样品上方保持50mL/min的干燥氮气吹扫。仪器控制和数据分析软件为STARe v9.20。

[0777] 6.1.1.4极性光学显微术 (Polar Light Microscopy)

[0778] 在具有用于图像捕捉的数码摄像机的Leica LM/DM偏振光显微镜上研究样品。将小量的每种样品放置在载玻片上,固定在浸镜油中并使用盖玻片覆盖,尽可能隔开单个颗粒。使用适合的放大倍率和偶联到λ伪色滤光片的部分极化的光观察样品。

[0779] 6.1.1.5重量法蒸汽吸附 (GVS)

[0780] 使用由DVS Intrinsic Control软件v1.0.0.30控制的SMS DVS Intrinsic水分吸附分析仪获得吸附等温线。通过仪器控制使样品温度保持在25°C下。通过混合干和湿氮气流控制湿度,总流动速率为200mL/min。通过位于样品附近的校正的Rotronic探针(动态范围为1.0-100%RH)测量相对湿度。样品的重量变化(质量松弛)随%RH的变化持续由微量天平监测(精确度±0.005mg)。通常在环境条件下将5-20mg的样品放置在去皮的不锈钢网篮中。在40%RH和25°C(通常的房间条件)下装载和卸载样品。在25°C下以10%RH间隔在0-90%RH范围内进行标准等温线。使用DVS分析套件v6.0.0.7在Microsoft Excel中进行数据分析。

[0781] 6.1.2固体形式筛选实验

[0782] 用于多晶型物筛选的溶剂是HPLC或试剂级的,包括甲苯、MTBE(甲基叔丁基醚)、DIPE(二异丙醚)、THF(四氢呋喃)、DME(二甲氧基乙烷)、IPAc(醋酸异丙酯)、EtOAc(乙酸乙酯)、MIBK(甲基异丁基甲酮)、丙酮、IPA(异丙醇)、乙醇、ACN(乙腈)、硝基甲烷、对二甲苯、对二甲苯/丙酮(例如,50:50)、对二甲苯/MTBE(例如,50:50)或IPA:水(例如,95:5)。

[0783] 由筛选产生的固体形式通过X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、光学显微术和重量蒸汽吸附(GVS)表征。

[0784] 6.1.2.1平衡/浆体和蒸发

[0785] 使用规定溶剂处理无定形化合物A(每次实验~10mg)。允许溶液在室温下缓慢蒸发并通过XRPD分析残留固体。对悬浮液进行16小时的加热/冷却循环(50℃/室温,8小时循环);随后允许溶剂蒸发并通过XRPD分析残留固体。

[0786] 浆体实验的结果总结在表1中。由浆体的过滤获得的所有固体通过XRPD确证为形式A。

[0787] 表1. 化合物A的形式A在室温下的成浆实验

溶剂	XRPD 结果
甲苯	形式 A
MTBE	形式 A
DIPE	形式 A
THF	形式 A
DME	形式 A
IPAc	形式 A
EtOAc	形式 A
MIBK	形式 A
丙酮	形式 A
IPA	形式 A
乙醇	形式 A
ACN	形式 A
硝基甲烷	形式 A

[0789]	溶剂	XRPD 结果
	IPA:水 (95:5)	形式 A

[0790] 6.1.3 化合物A的形式A的表征

[0791] 6.1.3.1 XRPD、TGA和DSC表征

[0792] 形式A具有如图1所示的结晶XRPD图，并且具有如图2所示的不规则片状晶体习性。化合物A的形式A的XRPD图显示形式A是结晶的。晶型A的一些XRPD峰总结在表2中。

[0793] 表2.化合物A的形式A的X射线衍射峰

2θ 角(°)	d 空间 (Å)	强度 (%)
8.3	10.648	58.3
8.8	9.984	26.8
12.0	7.342	8.1
13.2	6.708	100.0
13.9	6.357	8.0
14.4	6.125	3.3
14.8	5.961	8.7
16.5	5.352	50.2
17.7	4.996	35.4
18.2	4.872	50.7
19.3	4.586	8.2
19.5	4.560	7.7
19.6	4.526	7.3
21.0	4.230	4.4
21.2	4.185	3.9
21.7	4.094	50.9
22.5	3.942	13.6
24.1	3.684	8.4
24.7	3.603	7.1
25.0	3.560	12.8
25.3	3.512	5.6
26.5	3.363	35.7
26.7	3.332	5.7
28.3	3.147	11.4
29.3	3.051	5.5
29.5	3.022	9.9
29.8	2.992	7.9
30.5	2.924	3.2
32.1	2.782	2.9
33.3	2.690	3.4
34.2	2.621	3.5
34.6	2.587	4.4

[0794]

[0795] 形式A的TGA和DSC热谱图显示在图3中。发现形式A在100 °C以上的TGA分析过程中损失高达0.02%的挥发物,表明形式A是非溶剂化的和无水的。形式A在199.3 °C (起始) 处显示单一熔融峰。

[0796] 6.1.3.2 吸湿性

[0797] 通过水分吸附和解吸附来确定形式A的吸湿性。形式A的水分吸附/解吸附行为通过DVS测定,并且结果总结于图4中。形式A在0至80%的相对湿度之间未显示显著的水摄取(<0.1% w/w),表明形式A是不吸湿的。在经历完整的吸附/解吸附循环后,样品的XRPD衍射图显示材料未从初始形式A发生改变。基于表征结果,发现形式A是无水的和非吸湿性的结晶材料。

[0798] 6.1.4 制备化合物A的形式A的供选择的方法

[0799] 制备1:将化合物A与BHT (0.001当量) 在IPA和水 (3x:5x体积) 中合并。将混合物加热至65 °C,并同时保持这一温度,加入加热至65 °C的水。加入加热至65 °C的在水中的少量标

题化合物(0.02当量)。将混合物保持2小时,在4小时内冷却至室温,再搅拌2小时。过滤收集产生的固体,用20%IPA的水溶液洗涤并干燥,得到化合物A为白色至黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, J=1.56Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, J=2.34, 8.20Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, J=3.71, 12.10Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, J=4.00, 10.84Hz, 1H), 2.58 (qd, J=2.93, 12.82Hz, 2H), 2.14 (d, J=10.15Hz, 2H), 1.68 (d, J=10.93Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 [M+1]⁺。DSC吸热在201.9℃。XRPD衍射图(顶峰±0.5°)2θ角(°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5。

[0800] 制备2:将化合物A与BHT(0.02当量)在MeOAc(25x体积)中合并,加热至55℃。将溶液冷却至25℃,加入于MeOAc中的少量标题化合物(0.02当量)。将浆体保持1小时,在真空下蒸馏至减少的体积,用正庚烷(10x体积)处理。将浆体保持2小时,过滤收集产生的固体,用50%MeOAc的正庚烷溶液洗涤并干燥,得到化合物A,为白色至黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, J=1.56Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, J=2.34, 8.20Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, J=3.71, 12.10Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, J=4.00, 10.84Hz, 1H), 2.58 (qd, J=2.93, 12.82Hz, 2H), 2.14 (d, J=10.15Hz, 2H), 1.68 (d, J=10.93Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 [M+1]⁺。DSC吸热在201.9℃。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°)2θ角(°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5。

[0801] 制备3:将化合物A与BHT(0.02当量)和MeOAc合并,加热至55℃,形成澄清溶液。将溶液趁热过滤,冷却至30℃,加入于MeOAc中的少量标题化合物(0.02当量)。将浆体搅拌至少1小时,在真空下蒸馏至减少的体积,用正庚烷处理。过滤收集产生的固体,用1:1的MeOAc于正庚烷中的混合物洗涤并干燥得到化合物A为白色至黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, J=1.56Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, J=2.34, 8.20Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, J=3.71, 12.10Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, J=4.00, 10.84Hz, 1H), 2.58 (qd, J=2.93, 12.82Hz, 2H), 2.14 (d, J=10.15Hz, 2H), 1.68 (d, J=10.93Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 [M+1]⁺。DSC吸热在201.9℃。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°)2θ角(°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5。

[0802] 制备4:将化合物A(形式A)和化合物A(频哪醇共晶)的1:1wt/wt混合物以IPA(6X体积)处理,在环境温度下搅拌4天。过滤收集固体,在40-50℃下减压干燥得到化合物A(形式A)为黄色固体。DSC吸热在195℃。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°)2θ角(°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5。

[0803] 制备5:将化合物A与BHT(0.02当量)和5%THF水溶液(5X体积)合并形成澄清溶液。任选择地,将溶液用活性碳处理4小时。过滤溶液,用醋酸异丙酯处理(3X体积),常压下蒸馏至恒定体积,加入醋酸异丙酯直至溶液温度达到80℃。将溶液冷却至75℃,用在醋酸异丙酯中的少量标题化合物(0.02当量)处理,将浆体保持2小时。将浆体在常压下在恒定体积下蒸馏,加入醋酸异丙酯直至浆体温度达到88℃。将浆体冷却至80-85℃,保持2小时,在4小时内冷却至25℃,保持至少8小时。过滤收集产生的固体,用醋酸异丙酯洗涤,干燥得到形式A为白色至黄色固体。可替代地,在过滤和加入醋酸异丙酯后,在恒定体积下的蒸馏可以在减压

下进行,保持反应混合物在40℃下,直至加入醋酸异丙酯(3.5X体积)。然后将在40℃下的溶液用在醋酸异丙酯中的少量标题化合物(0.02当量)处理,保持2小时,在真空中40℃下在恒定体积下蒸馏,加入额外部分的醋酸异丙酯(10X体积)。将浆体在40℃下陈化2小时,在2小时内冷却至25℃,保持至少8小时,过滤收集固体,用醋酸异丙酯洗涤,干燥得到形式A,为白色至黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, J=1.56Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, J=2.34, 8.20Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, J=3.71, 12.10Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, J=4.00, 10.84Hz, 1H), 2.58 (qd, J=2.93, 12.82Hz, 2H), 2.14 (d, J=10.15Hz, 2H), 1.68 (d, J=10.93Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398.3 [M+1]⁺。DSC吸热在201.9℃。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°) 2θ角(°): 8.0, 9.0, 12.0, 13.0, 16.5, 17.5, 18.2, 21.5, 22.5, 25.0, 26.5。

[0804] 6.1.5制备化合物A的频哪醇共晶

[0805] 将化合物A、频哪醇(2.4当量)和THF(5x体积)合并,加热至45-50℃,加入甲苯(1x体积)。在减压下(300-350Torr)蒸馏溶液至4x体积,保持温度在40-45℃间。冷却溶液,加入甲苯(5x体积),在减压下(300-350Torr)连续除去溶剂,直至达到15%THF的甲苯组合物。在25℃下将该批次以频哪醇共晶(0.02当量)引晶,将该批次保持72小时。过滤固体,用THF/甲苯漂洗,在45-50℃下真空中干燥得到化合物A频哪醇共晶(71%产率,20wt%频哪醇,¹H NMR)。DSC在119.0℃熔化。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°) 2θ角(°): 5.0, 6.0, 12.5, 14.0, 15.0, 15.5, 17.5, 18.5, 22.5。

[0806] 6.1.6制备化合物A的水合物(形式B)

[0807] 将化合物A与BHT(0.001当量)在IPA和水(3x:5x体积)中合并。将混合物加热至55℃,加入水(5x体积)。加入于水中的少量标题化合物(0.02当量)。在1小时内将混合物冷却至室温,在室温下再搅拌48小时。过滤收集产生的固体,用20%IPA的水溶液洗涤并干燥得到化合物A水合物为粉红色固体。固体的DSC为111.3℃吸热,164.9℃放热,和201.6℃吸热。TGA分析显示6.4%的失重,起始温度为50℃。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°) 2θ角(°): 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 17.0, 18.0, 20.0, 20.5, 22.5, 24.5。

[0808] 6.1.7制备化合物A的无水形式(形式C)

[0809] 制备1:将化合物A与BHT(0.001当量)在MeOH(10x体积)中合并。将混合物蒸馏中减少的体积(5x),加入IPA并进一步蒸馏直至再收集到50mL蒸馏液,将溶液冷却至室温。过滤收集产生的固体,用IPA(2x体积)洗涤,并干燥得到化合物A为灰白色固体。固体的DSC分析显示161℃吸热和200℃吸热。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°) 2θ角(°): 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, 23.5。

[0810] 制备2:将化合物A(频哪醇共晶)和BHT(0.01X wt)用IPA(8X体积)处理,在环境温度下搅拌4天。过滤收集固体,用IPA洗涤在减压下40-50℃下干燥得到化合物A(形式C)为固体。固体的DSC分析显示在160℃吸热和放热,在200℃吸热。XRPD衍射图(顶峰, ±0.5°) 2θ角(°): 6.5, 9.0, 10.0, 14.5, 16.5, 19.0, 23.0, 23.5。

[0811] 6.1.8制备化合物A的甲醇溶剂化物(形式D)

[0812] 将化合物A与BHT(0.001当量)在MeOH(20x体积)中合并,加热至65℃。将溶液冷却至室温,再搅拌18小时。过滤收集产生的固体,洗涤并在40-45℃下干燥得到化合物A为粉色固体。固体的DSC为98.3℃吸热,159.3℃放热,和200.6℃吸热。TGA分析显示7.4%失重,开

始温度为80°C。XRPD衍射图(顶峰, $\pm 0.5^\circ$)2θ角(°): 6.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0, 12.5, 14.5, 16.5, 19.0, 19.5, 20.5, 23.0。

[0813] 6.1.9制备化合物A的对二甲苯溶剂化物(形式E)

[0814] 图15-20示出了化合物A的形式E的XRPD图、晶体习性、TGA、SDTA、TGA-MS、HPLC和MS。用至少三个实验来制备形式E,包括:在对二甲苯中的浆体转化实验,在丙酮/对二甲苯(50/50)中的热过滤实验,和在MTBE/对二甲苯(50/50)中的蒸发实验。在对二甲苯中在浆体转化实验中制备用于进一步分析的样品。

[0815] 图15提供了XRPD图的叠加(从下到上):起始物质(化合物A的形式A),从在对二甲苯中的浆体转化实验中获得的形式E的湿固体,形式E的干固体,由在暴露于加速老化条件(AAC)后在对二甲苯中的浆体转化实验中获得的形式E的湿固体和暴露于AAC后的形式E的干固体。化合物A的形式E的X射线衍射峰列表提供于下表3中。

[0816] 表3. 化合物A的形式E的X射线衍射峰

2θ 角(°)	d 空间 (Å)	相对强度(%)
7.46	11.84	86.65
8.94	9.88	20.92
11.7	7.55	13.33
13.7	6.46	24.65
17.26	5.13	14.44
18.22	4.86	21.32
18.78	4.72	20.1
20.94	4.24	11.48
22.38	3.97	19.83
23.06	3.85	23.69
24.62	3.61	18.4

[0817] [0818] 单晶X射线衍射分析用于测定化合物A的形式E的晶体结构。表4和表5描述了来自晶体结构测定的晶体学数据的概要。化合物A的形式E具有如图16所示的晶体堆积图。由晶体结构结果证实形式E是以单斜晶系中的结晶的对二甲苯半溶剂化形式。

[0819] 表4. 形式E的晶体数据和结构精修

经验式	$C_{21}H_{27}N_5O_3 \bullet 0.5 C_8H_{10}$
Fw	450.56
T [K]	296 (2)
λ [Å]	0.71073
晶系	单斜晶系
空间群	$P 2_1/c$
单胞尺寸	
a [Å]	12.3583(6)
b [Å]	15.1360(9)
c [Å]	13.4604(6)
β [°]	105.272(4)

[0821]	V [Å ³]	2428.9 (2)
	Z	4
	D _c [g/cm ³]	1.232
	μ [mm ⁻¹]	0.083
	F(000)	964
	晶体粒度 [mm ³]	0.35 x 0.26 x 0.12
	数据收集的θ范围 [°]	2.5 → 32.6
	收集的反射	26665
	独立反射	8818 [R _{int} is 0.0361]
	对θ = 32.6° [%]的完整度	99.3
	最大和最小透过率	0.9901 和 0.9716
	数据/限制/参数	8818/0/406
	基于F ² 的拟合优度	1.043
	最终R指数 [I>2σ(I)]	R1 = 0.0531, wR2 = 0.1342
	R指数 (所有数据)	R1 = 0.0785, wR2 = 0.1528

[0822] 表5. 形式E的氢键

	D-H...A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
[0823]	O(1)-H(1)...N(13) ⁱ	0.89 (2)	2.01 (2)	2.865 (2)	162 (2)
	N(15)-H(15)...N(6) ⁱⁱ	0.86 (2)	2.14 (2)	2.976 (2)	164 (2)

[0824] 图17A是由在对二甲苯中的浆体转化实验获得的形式E的湿固体数字图像。图17B是作为干固体的形式E的数字图像。图17C是作为在暴露于AAC后在对二甲苯中的浆体转化实验中获得的湿固体的形式E的数字图像。图17D是作为暴露于AAC后的干固体的形式E的数字图像。

[0825] 图18和图19分别提供了形式E的TGA/SDTA信号和TGA-MS数据。

[0826] 图18中的形式E的TGA热谱图显示在90 °C至125 °C在SDTA信号中观察到的与宽的吸热事件对应的质量损失,最大在约106–110 °C下,其可以是形式E的去溶剂化。在去溶剂化以后,图18中的形式E的SDTA数据显示在193 °C下的熔融事件,与起始材料化合物A的形式A的熔融对应。

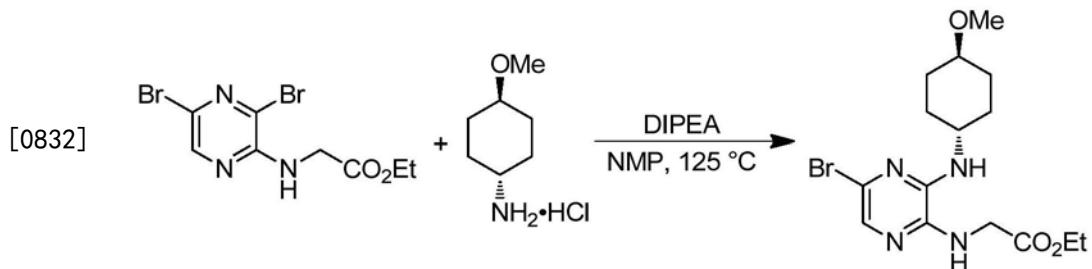
[0827] 当从约25 °C加热至约300 °C时,图19中的形式E的TGA热谱图包括约50 °C至约180 °C的样品的总质量的约11.0%的总质量损失。因此,当从约环境温度加热至约300 °C时,形式E损失其总质量的约11.0%。热数据显示形式E在晶格中包含0.5摩尔当量的溶剂,相当于约0.5摩尔的对二甲苯/摩尔化合物A。化合物A的对二甲苯半溶剂化物的理论对二甲苯含量为10.5重量%,与观察到的TGA失重相匹配。这些观察数据表明形式E是化合物A的对二甲苯半溶剂化物。

[0828] 图20提供了形式E的HPLC和MS数据。峰保留时间为8.1分钟,样品纯度为98.9% (面积%)。

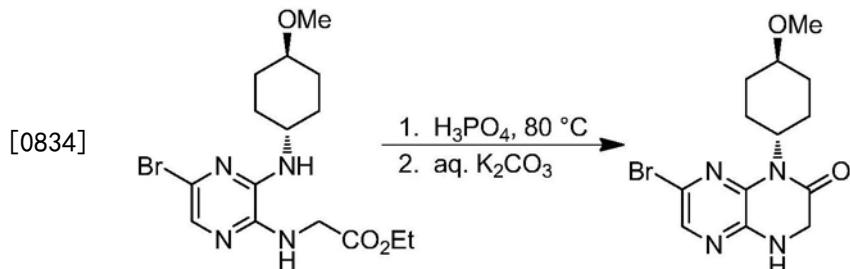
[0829] 6.2合成

[0830] 6.2.1化合物A的大规模合成

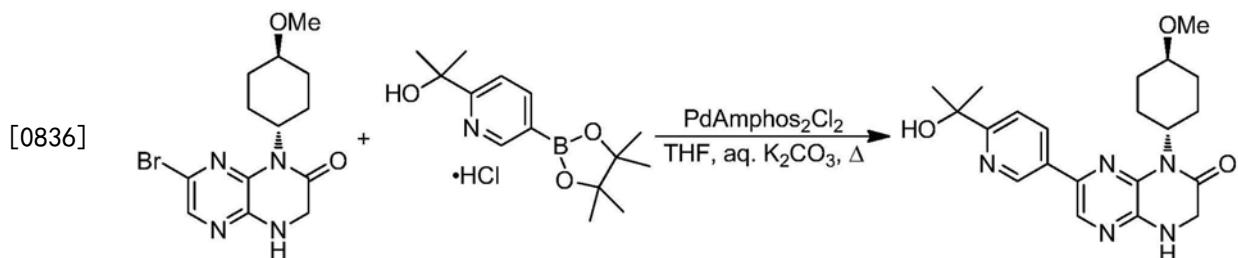
[0831] 6.2.1.1合成1



[0833] 将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(70.0kg)、反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐(51.5kg)和NMP(360.1kg)合并,用DIPEA(93.5kg)处理。将该批料加热至125-130℃直至达到完成。将产生的反应混合物冷却至20-35℃并淬灭于5%氯化钠溶液和EtOAc的混合物中。将有机层用5%氯化钠溶液洗涤三次接着水洗。通过蒸馏浓缩有机相,使得形成固体产物。通过过滤收集固体,用MTBE洗涤并干燥(40%产率)。

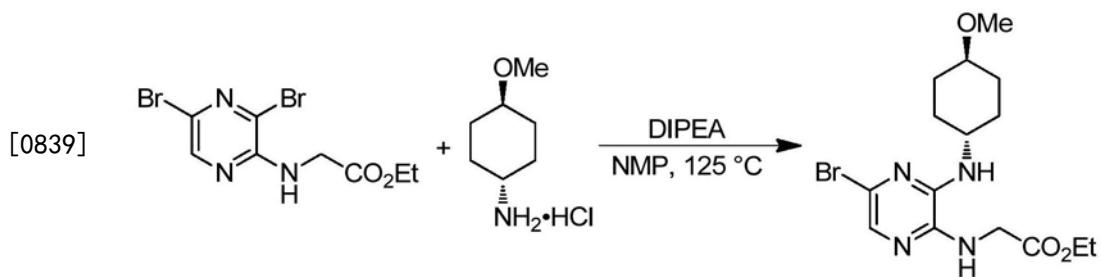


[0835] 在80℃下将2-((5-溴-3-((反式)-4-甲氧基环己基)氨基)吡嗪-2-基)氨基乙酸乙酯(35.0kg)用21%磷酸溶液(147.4kg)处理至少12小时。将产生的混悬液冷却至室温,并通过过滤收集固体并用水洗涤。将固体在水中浆化,用1M碳酸钾溶液(1当量,12.6kg)处理。通过过滤收集产生的固体,用水洗涤,并干燥(85%产率)。

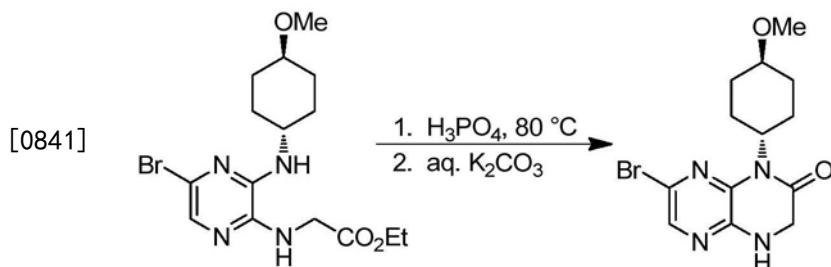


[0837] 将处于THF(219.8kg)中的7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(27.5kg)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇盐酸盐(26.2kg)和PdCl2(Amphos)2(137.5g)与碳酸钾溶液(27.5kg)合并,加热至回流直至达到反应完成。冷却混合物,用甲苯处理,除去水层。有机溶液用磷酸二氢钾水溶液洗涤,除去水层。有机层用 SiliaBond® 硫醇(4.2kg)处理,并用活性碳(2x 2.8kg)处理两次。将有机溶液蒸馏至减少的体积接着加入甲苯连续蒸馏直至达到15%THF的甲苯溶液,此时将该批料冷却,沉淀出固体。通过过滤收集产生的固体,用甲苯洗涤,并干燥(70%产率)。

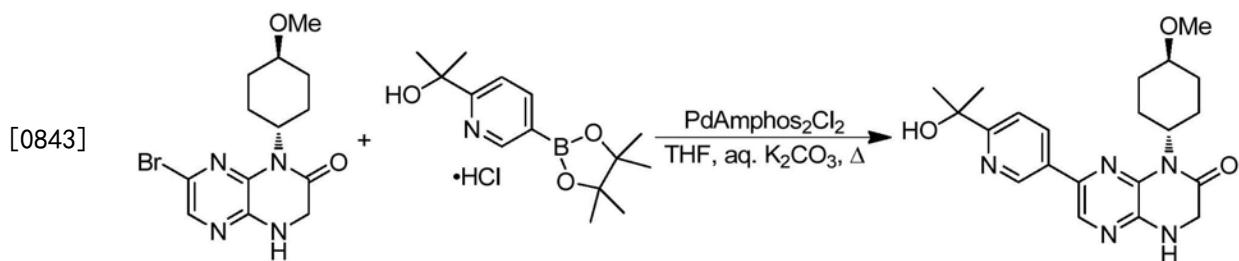
[0838] 6.2.1.2合成2



[0840] 将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(69.1kg)、反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐(50.8kg)和NMP(360kg)的混合物加热至125-130℃直至达到完成。将混合物冷却至20-30℃,用5%氯化钠溶液(5体积)和EtOAc(8体积)处理。除去水层,有机层用5%氯化钠(3×5体积)洗涤三次,用水(5体积)洗涤一次。通过减压蒸馏浓缩有机层至减少的体积,冷却至25℃,在此温度下搅拌19小时。过滤浆体,用MTBE洗涤湿滤饼。在真空烘箱中干燥产物,得到2-((5-溴-3-((反式)-4-甲氧基环己基)氨基)吡嗪-2-基)氨基乙酸乙酯(44%产率)。可替代地,可以用NMP(3X体积)实施反应,并在处理(workup)后蒸馏至减少的体积,将反应混合物保持于50℃下,用少量的目标化合物(0.02当量)引晶,用正庚烷(3X体积)处理,在2小时内冷却至25℃,陈化至少12小时。通过过滤收集固体,用EtOAc/正庚烷混合物洗涤,并干燥(75%产率)。



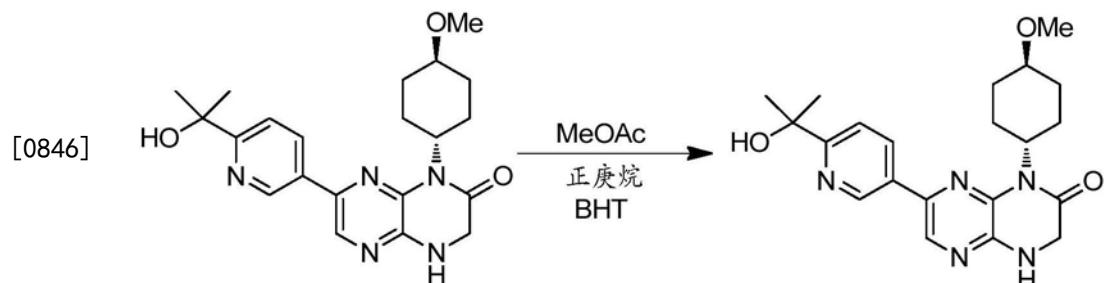
[0842] 将2-((5-溴-3-((反式)-4-甲氧基环己基)氨基)吡嗪-2-基)氨基乙酸乙酯(35kg)在80℃下用21%磷酸溶液(410kg)处理直至达到完成。将混悬液冷却至30-35℃并过滤,用水(5x体积)洗涤湿滤饼,置于反应器中,并悬浮于水(3x体积)中。用1M碳酸钾溶液(1当量)处理浆体,过滤,并用水(2x 5x体积)洗涤。在真空烘箱中在50-55℃下干燥产物,得到7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(91%产率)。



[0844] 将7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(也具有化学名7-溴-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮)(27.7kg)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇盐酸盐(26.3kg)和PdCl2(Amphos)2(137.6g)于THF(122.7kg)中的混合物与碳酸钾(27.5kg)的水(220kg)溶液合并。将混合物加热至回流并保持至反应完成。将该批料冷却至45℃,加

入甲苯 (71.4kg) ,除去水相。有机溶液用磷酸二氢钾水溶液处理,用 SiliaBond® 硫醇处理,并用活性碳处理两次。在大气压下蒸馏所得的有机溶液至减小的体积,加入甲苯连续蒸馏直至达到~15wt % THF的甲苯溶液的组成。将该批料冷却至25°C,过滤,用甲苯洗涤固体,并在真空下干燥,得到化合物A为浅黄色固体(87%产率)。

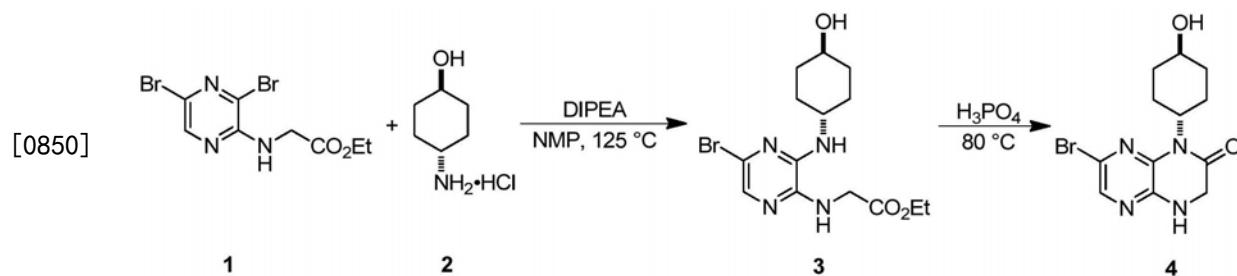
[0845] 可替代地,在反应完成后可用叔丁基醚(MTBE)处理该批料,用磷酸二氢钾水溶液洗涤,用 SiliaBond® 硫醇和活性碳处理,接着常压或减压蒸馏溶剂交换成异丙醇以提供结晶,接着加入正庚烷,过滤并在真空下干燥得到化合物A(90%产率)。在不受理论限制的情况下,可认为蒸馏溶剂交换成异丙醇可避免或减少形成频哪醇共晶,从而提供更高纯度的化合物A。



[0847] 将化合物A(27.1kg)、BHT(270g)和MeOAc(604kg)合并,加热至50~55°C,过滤。加入少量化合物A(540g)于MeOAc(2.6kg)中的浆体,将该批料保持1小时。在真空下蒸馏该批料至10x vol,用庚烷处理同时维持批料温度在25~30°C直至组成为1:1(v/v) MeOAc/庚烷。将该批料在20~25°C下保持14小时,过滤,用1:1MeOAc/庚烷洗涤湿滤饼两次,在真空中50~55°C下干燥得到化合物A(78%产率)为灰白色至浅黄色固体。经DSC证实为晶型A。¹H NMR(DMSO-d₆)与指定结构一致。

[0848] 6.2.2 化合物A的代谢物的大规模合成

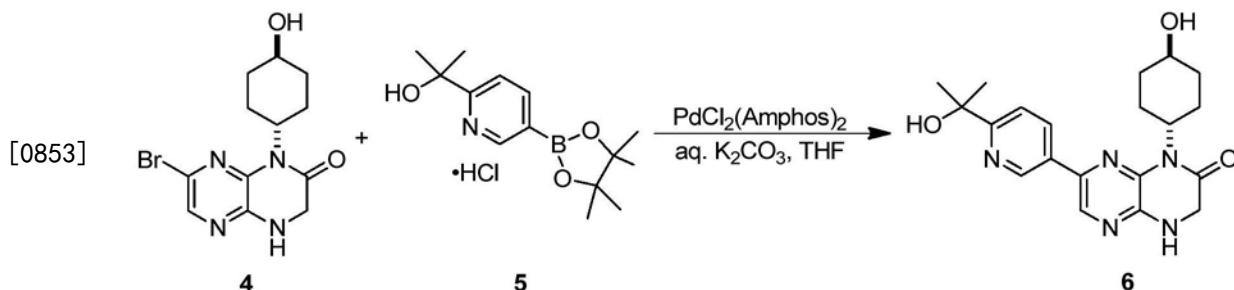
[0849] 如下制备化合物A的代谢物:



[0851] 在容器中装入1(2.15kg)、2(1.44kg)和NMP(6.5L),在20~30°C下搅拌产生的浆体,用DIPEA(3.87L)处理。将该批料加热至125~130°C,保持20小时直至达到完成,冷却至20~35°C,转移至含有EtOAc(17.2L)和5%NaCl水溶液(10.7L)的混合物的容器中。将该批料搅拌10~15分钟,放置10~15分钟,除去水层。该批料用5%NaCl水溶液(10.7L)再洗涤三次,并用水(10.7L)洗涤一次。在减压下蒸馏该批料(50~60°C; 250~300Torr)直至达到2X体积。用正庚烷(6.3L)处理产生的浆体,同时维持批料温度为50~60°C。将该批料冷却至20~30°C,保持17小时,过滤。用正庚烷洗涤滤饼,在真空中50~60°C下干燥得到3(66%产率)为固体。

[0852] 将固体3(1.56kg)和10%H₃PO₄水溶液(16L)加热至75~85°C,保持15小时,冷却至20~30°C,并过滤。用水(5L)洗涤滤饼,在过滤器上干燥1小时。将滤饼装入容器中,用水

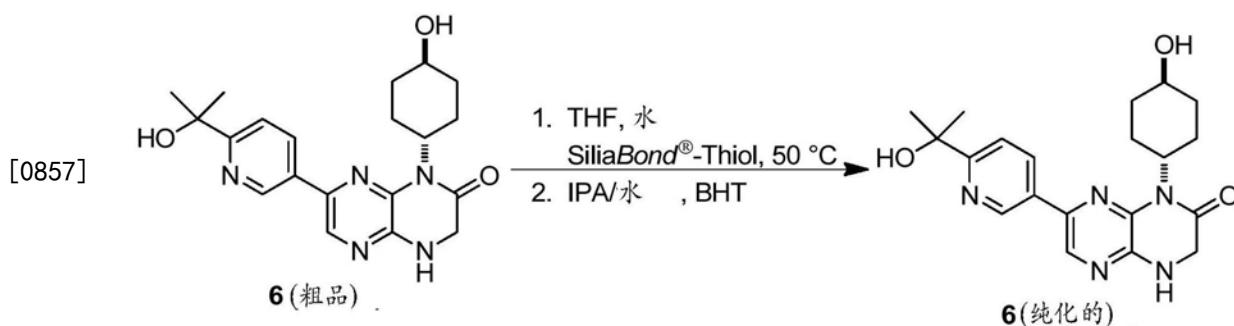
(15L) 处理, 在20–30°C下搅拌2小时。过滤该批料, 用水(2x 4.7L)洗涤, 在真空烘箱中50–60°C下干燥得到4(两步54%)为固体。MS: 理论值: 327.0 [M+H]⁺; 测量值: 309.0 [M-OH]⁺, 329.0 [M²⁺]³⁺。



[0854] 在容器中装入已经用N₂喷洗30分钟的4(447g)、5(425g)、PdAmphos₂Cl₂(0.00023eq.)和THF(2.2L)。搅拌浆体,用已经用N₂喷洗30分钟的K₂CO₃(2.4eq.)的水(3.6L)溶液处理。将该批料加热至回流,保持15小时,冷却至刚好在回流温度以下,加入补充量的PdAmphos₂Cl₂(0.00046eq.)。将混合物加热至回流,保持20小时,冷却至40-50℃,用甲苯(447mL)处理,除去水层。用甲苯(447mL)处理该批料,在此时开始沉淀出固体。在常压下蒸馏该批料至6X体积,加入甲苯在恒定体积下蒸馏直至组成达到~30%THF的甲苯溶液。

[0855] 除去上清液,用THF(447mL)处理剩下的固体,加热至60-65℃,用THF(447mL)处理。将该批料在60-65℃下保持30分钟,在45分钟内冷却至20-30℃,在20-30℃下陈化15小时。用THF(447mL)处理该批料并过滤。在真空中在40-50℃下干燥滤饼得到粗品6(59%产率),其为固体。MS:理论值:384.2[M+H]⁺;测量值:384.2。

[0856] 减压浓缩THF滤液,在IPA(500mL)中浆化4小时并过滤。在真空中在40-50°C下干燥过滤的固体,得到粗品6(23%产率),其为固体。MS:理论值:384.2[M+H]⁺;测量值:384.2。

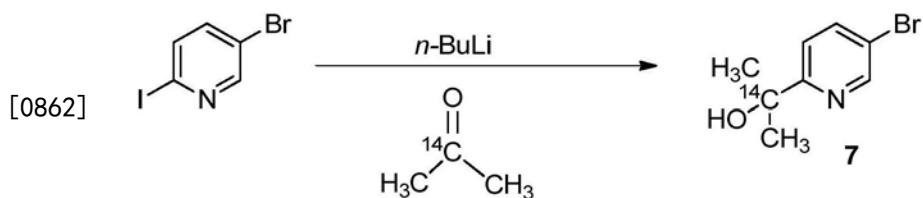


[0858] 在容器中装入粗品6 (310g)、BHT (155mg)、**SiliaBond®** 硫醇 (47g) , THF (11.8L) 和水 (620mL) , 搅拌以形成浆体。将该批料加热至50-55℃, 保持4小时, 冷却至30-40℃, 过滤。将滤液装入容器中减压蒸馏 (27-30℃, 200mmHg) 直至达到5-6X体积。将该批料冷却至20-30℃, 搅拌2小时, 并过滤。用THF (300mL) 洗涤滤饼, 在真空中在45-50℃下干燥。将所得的固体 (153g)、BHT (75mg)、IPA (1.1L) 和水 (380mL) 合并, 并搅拌以形成浆体。将浆体在高温下 (回流) 加热18小时, 冷却至20-30℃, 保持3-4小时, 并过滤。在50℃下在真空中干燥滤饼, 得到纯化的6 (66% 产率), 其为固体。MS: 理论值: 384.2 [M+H]⁺; 测量值: 384.2。

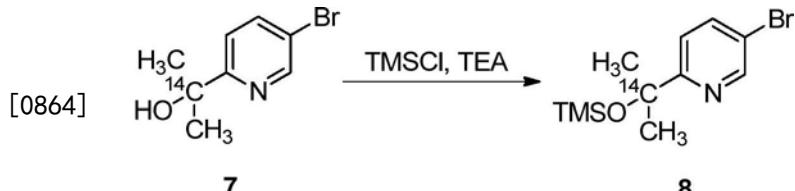
[0859] 6.3化合物A的同位素体的合成

[0860] 6.3.1 ^{14}C 富集的化合物A的合成

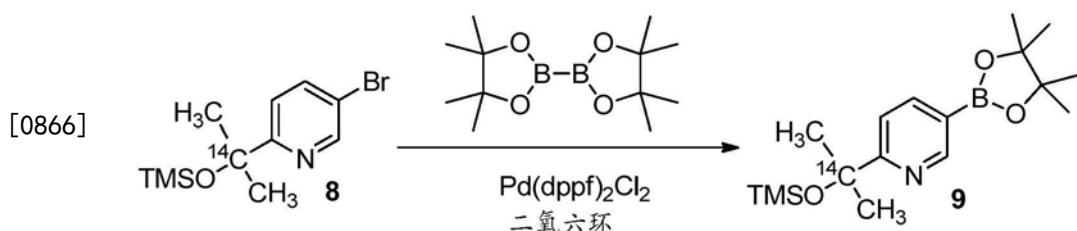
[0861] 如下制备¹⁴C-放射性标记的化合物A。



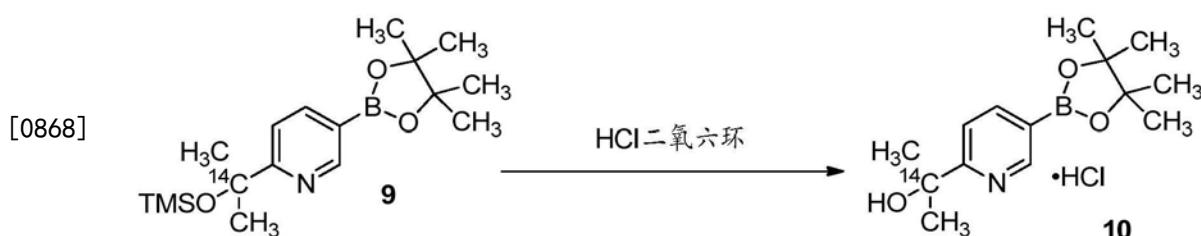
[0863] 将5-溴-2-碘吡啶(1当量)的DCM溶液冷却至-78℃,并依次用n-BuLi(1.05当量,2.5M的己烷溶液)和¹⁴C-标记的丙酮(3当量)处理。将混合物缓慢升温至环境温度,搅拌30分钟,并用水(10mL)处理。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并减压浓缩。粗产物不经额外的纯化用于下一步。



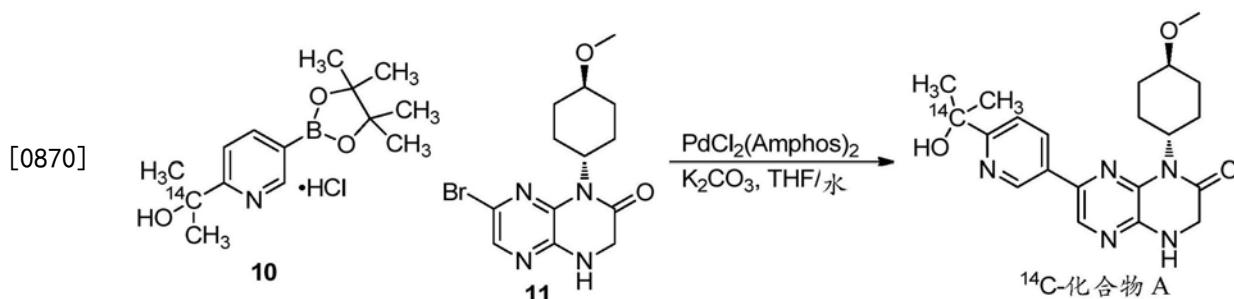
[0865] 在环境温度下依次用TEA(3当量)和TMSCl(2当量)处理粗品7的DCM溶液,搅拌18小时。用饱和NaHCO₃(15mL)处理反应混合物,并用DCM萃取。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并减压浓缩。油状物经柱色谱纯化(5%EtOAc/己烷)得到8,其为油状物(经两步52%)。



[0867] 在1,4-二氧六环中合并化合物8、双(联频哪醇基)二硼(bis(pinacolato) diborane)(1.1当量)、K0Ac(3当量)和PdCl₂(dppf)-DCM复合物(0.03当量),加热至90℃,保持~18小时。将混合物冷却至环境温度,用MTBE稀释,过滤,并减压浓缩。粗物料经柱色谱纯化(1:1 EtOAc:己烷)得到化合物9为固体(27%产率)。



[0869] 在环境温度下用4M在1,4-二氧六环中的HCl(2当量)处理化合物9的1,4-二氧六环溶液并搅拌2小时。在N₂气流下浓缩混合物得到灰白色固体,用MTBE处理1小时,过滤得到化合物10为固体(98%产率)。



[0871] 将化合物10、化合物11(1.08当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (0.02当量)、THF和 K_2CO_3 水溶液(2.5当量 K_2CO_3)在密封管中在70–75°C下加热16小时。将管冷却至25°C,用甲苯萃取混合物,并减压浓缩。油状物粗品经柱色谱(1:1 THF/DCM)和等度半制备HPLC(isocratic semi-preparative HPLC)纯化。减压浓缩分离的部分,溶于EtOAc,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩。将物料溶解于THF中,在氮气流下浓缩,接着在高真空中浓缩。分离的油状物用ACN处理,在 N_2 气流中浓缩以诱导结晶。在高真空中浓缩内容物,得到¹⁴C-标记的化合物A,其为固体。

[0872] 可替代地,可由10和11如下制备¹⁴C-化合物A:

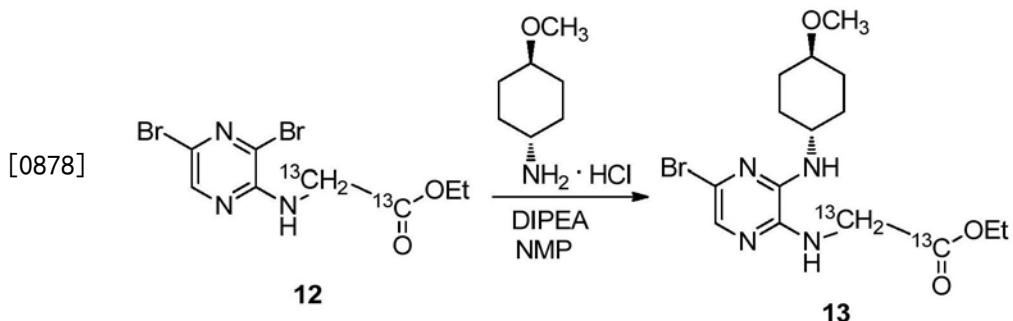
[0873] 将化合物10和11(1.1当量)、THF、 K_2CO_3 水溶液(2.5当量 K_2CO_3)与 $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ (0.02当量)合并,加热至70–75°C直至反应完成(约18小时)。冷却混合物,用EtOAc和盐水处理,分离各层。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤,浓缩成残余物。残余物在硅胶上经柱色谱纯化(CH_2Cl_2 :EtOAc 1:3;接着MeOH:EtOAc 2:98),浓缩得到残余物。然后通过使用0.015MKH₂PO₄和MeCN的制备HPLC纯化该残余物。收集的部分用EtOAc萃取,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩得到¹⁴C-标记的化合物A为固体。

[0874] 6.3.2¹³C富集的化合物A的合成

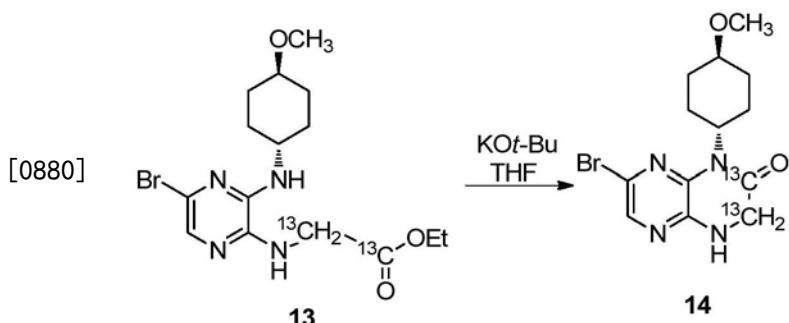
[0875] 如下制备¹³C-标记的化合物A。



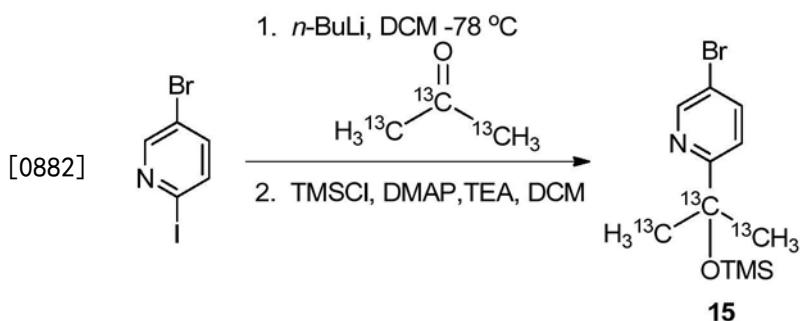
[0877] 将 K_2CO_3 (1.5eq)和溴乙酸乙酯-¹³C₂(1.3eq)加入到3,5-二溴吡嗪-2-胺(1.0eq)的丙酮(10x体积)溶液中。将浆体加热至30°C,加入 Bu_4NHSO_4 (0.074eq),将混合物回流搅拌2天。将反应浆体冷却至环境温度,经硅藻土过滤,用丙酮(10体积)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,溶于EtOAc(11.4体积),用水(2x 3.2体积)和NaCl饱和水溶液(2x 3.2体积)洗涤有机相。用EtOAc萃取合并的水相,用 MgSO_4 干燥合并的有机相,过滤,并用EtOAc洗涤。加入Ecosorb-906(0.11wt),将混合物搅拌13小时。过滤浆体,用EtOAc洗涤,减压浓缩滤液成为浆体,向其中加入2%EtOAc的庚烷溶液(7.9体积)。在环境温度下搅拌3小时后过滤浆体。用庚烷(3体积)洗涤收集的固体,在真空烘箱中在35°C下干燥得到(12)为固体(57%产率)。¹H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ =8.05(s, 1H), 5.77(br. s., 1H), 4.41(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.26(qd, $J=7.1, 3.0\text{Hz}$, 2H), 3.94(t, 1H), 1.31(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) ppm. LC/MS: 理论值: 340.9, 测量值: ES+(M+1) 341.9。



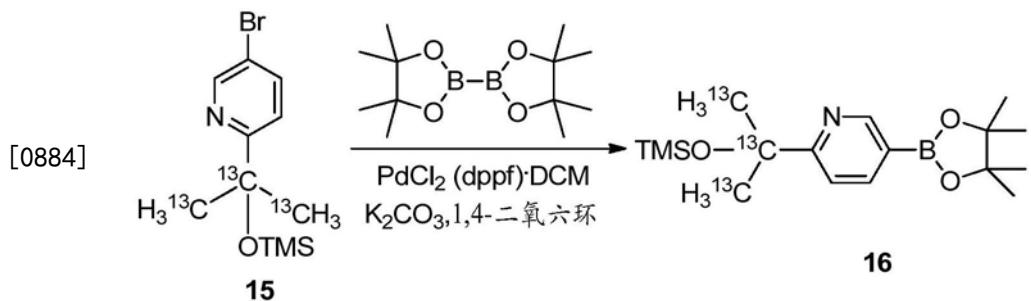
[0879] 向反应烧瓶中依次装入反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐 (1.5 eq)、化合物 (12) (1.0 eq)、NMP (5.0 体积) 和 DIPEA (3.5 eq)。将溶液加热至 125 °C 下持续 24 小时, 然后冷却至 25 °C。加入 EtOAc (10 体积) 和 5% NaCl 水溶液 (15 体积), 分离各层。用 5% NaCl 溶液 (2x15 体积) 洗涤有机层, 减压浓缩。用 MTBE (4.0 体积) 处理残余物, 在环境温度下搅拌 1 小时并过滤。用 MTBE 洗涤固体, 在真空烘箱中在 20-30 °C 下干燥得到 (13) 为固体 (61% 产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ = 7.21 (s, 1H), 6.98 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.5Hz, 1H), 4.09 (qd, J = 7.1, 3.1Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 1H), 1.89-2.14 (m, 4H), 1.21-1.37 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.1Hz, 3H) ppm。LC/MS: 理论值: 388.1; 测量值 ES+ 389.1 (M+1) 391.1 (M+1+2)。



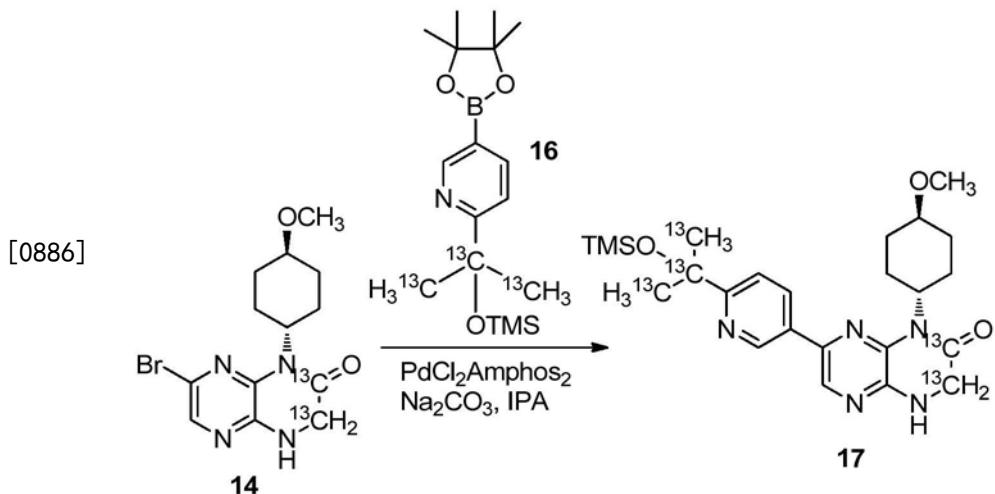
[0881] 在环境温度下在 4 分钟内将 KOt-Bu 的 1M THF 溶液 (0.20 eq) 加入到搅拌的 (13) (1.0 eq) 于 THF (8.0 体积) 中的混合物中。将混合物搅拌 2 小时, 淬灭于 9% KH₂PO₄ 水溶液中 (4.0 体积)。加入 IPAc (5 体积), 分离各层。用 5% NaCl 溶液 (4 体积) 洗涤有机层, 减压浓缩, 用 IPAc 共沸除去 THF。将固体溶于 IPAc (10 体积) 中, 流过硅胶, 用 IPAc 洗脱, 并减压浓缩。在真空中在 20-25 °C 下干燥固体得到 (14) 为固体 (70% 产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ = 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04-3.19 (m, 1H), 2.33-2.47 (m, 2H), 1.98-2.20 (m, 2H), 1.61 (d, J = 11.1Hz, 2H), 1.07-1.33 (m, 3H)。LC/MS: 理论值: 342.1; 测量值: ES+ (M+1) 343.0; (M+2+1) 345.1。



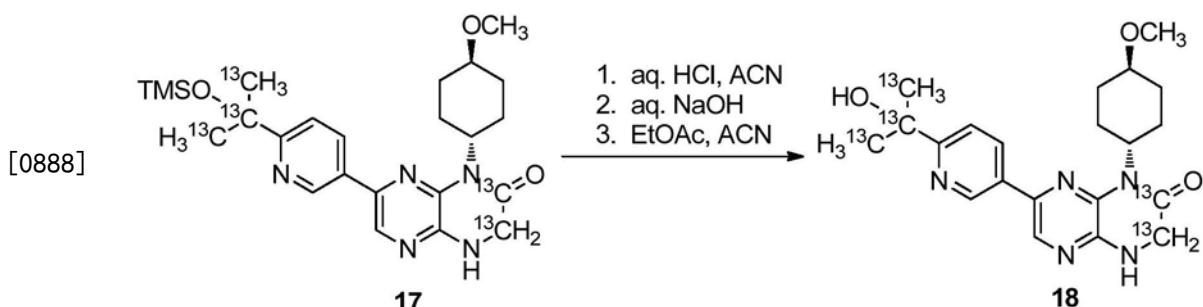
[0883] 将5-溴-2-碘吡啶(1.0eq)于DCM(12体积)中的混合物冷却至-78℃,用n-BuLi(2.5M己烷溶液,1.0eq)处理。用丙酮-¹³C₃(10eq)处理混合物,同时保持温度低于-55℃,冷却至-78℃,保持30分钟。在1小时内将反应混合物升温至-40℃,升温至-15℃,用水(10体积)淬灭,在10分钟内升温至10℃,分离各层。用DCM萃取水相,用水、饱和NaCl水溶液洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,并过滤。用DCM洗涤滤饼,减压浓缩滤液得到油状物。将油状物溶于DCM(12.0体积),加入DMAP(0.05eq)和TEA(3.0eq)。将溶液冷却至0-5℃,并在15分钟内用TMSCl(2.5eq)处理,保持温度低于5℃。将混合物搅拌1.5小时,用5%NaHCO₃水溶液(6.5体积)淬灭,保持温度在10-15℃。分离各层,用水和饱和NaCl水溶液洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤,并减压浓缩。加入己烷(2×9体积)并减压浓缩混合物得到油状物。在硅胶上经柱色谱纯化该油状物(5%EtOAc的己烷溶液)得到(15)(63%产率)。¹H NMR(MeOD,300MHz):δ=8.38(d,J=2.1Hz,1H),7.78(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,1H),1.61-1.70(m,3H),1.18-1.27(m,3H),0.00(s,9H)。



[0885] 在1,4-二氧六环(8体积)中搅拌化合物(15)(1.0eq)、双(联频哪醇基)二硼(1.0eq)和K0Ac(3.0eq),并用PdCl₂(dppf)·DCM复合物(0.015eq)处理。将混合物加热至90–95°C并搅拌4.5小时。在1小时内将反应混合物冷却至20–25°C,用MTBE(5体积)稀释,在硅藻土垫(celite plug)上过滤,用MTBE洗涤滤饼。用水洗涤滤液,并用MTBE萃取水层。用饱和NaCl水溶液洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥并过滤。减压浓缩滤液得到油状物,用MTBE处理并浓缩得到油状物,重复三次。在高真空中在20–25°C下干燥油状物得到固体。将此固体溶于THF(7.5体积)中,用SiliaBond[®]硫醇(1x wt)处理,搅拌20分钟,过滤,用THF洗涤滤饼。减压浓缩滤液得到固体,在高真空中干燥。将固体溶于MTBE,用硅胶(1x wt)处理,减压浓缩。含有粗产物的硅胶经柱色谱纯化(洗脱剂:MTBE),减压浓缩得到产物(16)为固体(72%产率)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ =8.71(s,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.45–7.55(m,1H),1.64–1.72(m,3H),1.25(d,J=4.0Hz,3H),1.20(s,12H),1.13(s,1H),1.10(s,1H),0.00(s,9H)ppm. MS理论值:410.2,测量值ES+257(为硼酸)。



[0887] 用2M Na_2CO_3 水溶液(2.5eq)和 $\text{PdCl}_2\text{Amphos}_2$ (0.0135eq)处理化合物(14)(1.0eq)和化合物(16)(1.20eq)在1PA(10体积)中的浆体。将反应混合物加热至70°C,搅拌2小时,冷却至环境温度,用EtOAc(38体积)和水(13体积)处理。用2%NaCl溶液洗涤有机层至达到pH 6,并减压浓缩。将EtOAc(13体积)加到浓缩液中,用EtOAc萃取水层并减压浓缩合并的有机相。将残余物溶于EtOAc,在硅胶上用柱色谱纯化(EtOAc/己烷),减压浓缩并冷却至0°C。将固体溶于IPA,减压浓缩,并在高真空中干燥得到(17)为固体(73%产率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ =9.03(d, J =1.9Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.25(dd, J =8.4, 2.2Hz, 1H), 7.68(d, J =8.3Hz, 1H), 7.61(d, J =7.7Hz, 1H), 4.81-4.99(m, J =11.8, 7.9, 3.9, 3.9Hz, 1H), 4.35(d, J =6.2Hz, 1H), 3.88(d, J =6.4Hz, 1H), 3.25-3.31(m, 3H), 3.13-3.24(m, 1H), 2.52-2.67(m, 2H), 2.13(d, J =10.4Hz, 2H), 1.79(d, J =3.8Hz, 3H), 1.67(d, J =10.6Hz, 2H), 1.36(d, J =4.0Hz, 3H), 1.18-1.33(m, 2H), 0.06-0.18(m, 9H)。理论值402.2(-TMS+1); ES+(M+2-TMS) 403.2。



[0889] 将(17)(1.0eq)、ACN(10.0体积)和水(2.5体积)的浆体用1M HCl(0.185eq)处理20小时,用1M NaOH中和至pH 4-6。用水(50体积)和EtOAc(75体积)处理混合物,分离各层。用EtOAc萃取水层,并减压浓缩合并的有机层。再次用水(50体积)和EtOAc(75体积)处理残余物,分离各层,用额外的EtOAc萃取水层。通过加入ACN代替EtOAc减压浓缩有机流分。将残余物溶于ACN(2.5体积)中,加入少量的目标化合物(0.02eq),接着加入额外的ACN(0.8体积)。过滤固体,用ACN洗涤,在N₂气流下干燥。将固体溶于EtOAc,加入硅胶(1.9wt),减压浓缩混合物。含有粗产物的硅胶在硅胶上经柱色谱纯化(洗脱剂:EtOAc),通过加入ACN代替EtOAc减压浓缩。在高真空中干燥物料,在ACN(2.5体积)中浆化20小时,过滤得到(18)为固体(34%产率)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ =9.02(d, J =1.9Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.23(dd, J =

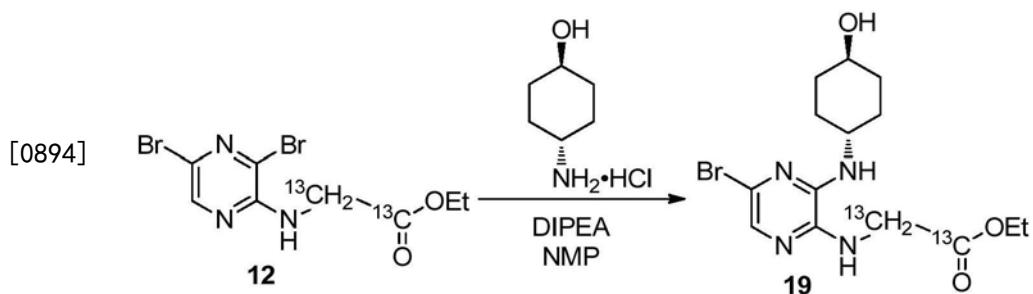
=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.73 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.59 (d, J =7.7Hz, 1H), 5.24 (d, J =2.3Hz, 1H), 4.80-5.00 (m, J =11.9, 8.0, 3.9, 3.9Hz, 1H), 4.36 (d, J =6.2Hz, 1H), 3.88 (d, J =6.2Hz, 1H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.14 (d, J =10.4Hz, 2H), 1.68 (d, J =4.0Hz, 5H), 1.18-1.35 (m, 5H)。 ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 75MHz) : δ =168.7, 168.0, 167.0, 166.6, 166.3, 165.7, 164.9, 162.9, 162.1, 157.4, 156.9, 156.4, 155.9, 154.9, 145.7, 145.7, 145.0, 137.0, 135.6, 133.6, 133.3, 131.3, 119.9, 119.8, 86.4, 85.6, 79.2, 76.5, 75.7, 74.3, 74.0, 73.8, 73.5, 73.2, 73.0, 56.3, 53.3, 47.6, 47.3, 47.0, 41.6, 41.3, 41.0, 40.7, 40.5, 40.2, 39.9, 32.5, 32.1, 31.8, 31.6, 31.0, 27.1。理论值402.2, 测量值ES⁺ (M+1) 403.2。

[0890] 6.3.3 ^{13}C 富集的化合物A的代谢物的合成

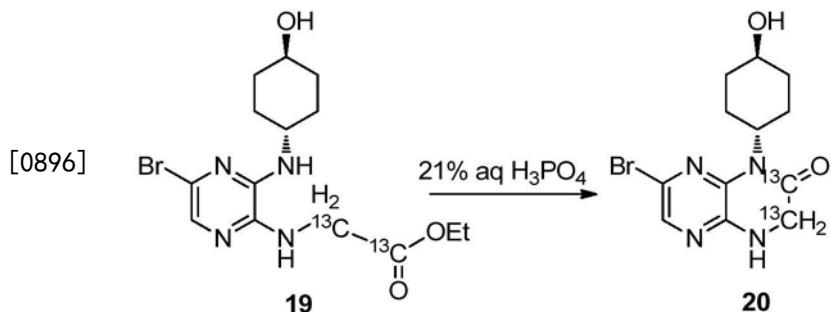
[0891] 如下制备 $^{13}\text{C}_5$ -标记的化合物A的代谢物。



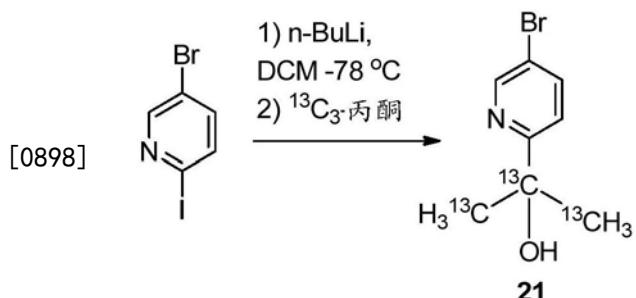
[0893] 用 K_2CO_3 (0.8x wt) 处理3,5-二溴吡嗪-2-胺 (1eq) 于丙酮 (10体积) 中的浆体, 并加入溴乙酸乙酯- $^{13}\text{C}_2$ (0.87x wt), 将混合物加热至30℃。加入 Bu_4NHSO_4 (0.1x wt), 将混合物回流搅拌46小时。分批加入溴乙酸乙酯- $^{13}\text{C}_2$, 将混合物保持回流直至达到完成 (~24小时)。将反应混合物冷却至20–25℃, 过滤, 用丙酮洗涤滤饼两次。减压浓缩滤液, 溶于EtOAc中, 用水洗涤两次, 然后用5% NaCl水溶液洗涤。用EtOAc萃取合并的水洗液, 合并的有机流分用 MgSO_4 (0.3x wt) 和Ecosorb C-906 (0.1x wt) 在30℃下处理13小时。将混合物冷却至20℃并过滤。用EtOAc洗涤收集的固体两次, 浓缩滤液成固体, 将其溶于EtOAc (0.9体积), 在20–25℃下40分钟内用庚烷 (5.7体积) 处理。将混悬液搅拌4小时并过滤。用庚烷洗涤分离的固体, 在35–40℃下减压干燥得到11.8g (12) 为固体 (46% 产率)。LC/MS: 理论值 [M+1] 342.3; 测量值342,344。



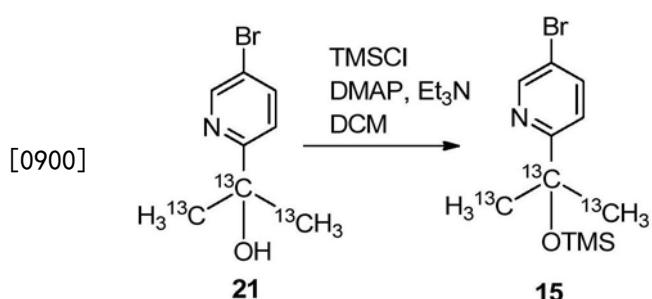
[0895] 在环境温度下用DIPEA (3.5eq) 处理化合物12 (1eq) 和反式-4-氨基环己醇盐酸盐 (1.5eq) 于NMP (5体积) 中的浆体。将混合物加热至125–130℃并保持18小时。将溶液冷却至20–25℃, 用EtOAc (10体积) 处理, 用5% NaCl溶液洗涤三次, 用水洗涤一次。减压浓缩溶液至2体积, 将浆体在环境温度下搅拌18小时。过滤收集固体, 干燥得到化合物 (19) (24% 产率)。减压浓缩滤液, 在环境温度下搅拌18小时, 用EtOAc (1–2体积) 处理并过滤。减压干燥固体得到化合物 (19) (14% 产率)。LC/MS: 理论值 [M+1] 375,377; 测量值375,377。



[0897] 在环境温度下合并化合物(19) (1x wt) 和21% H_3PO_4 溶液(10体积), 加热至75–80°C 并搅拌16小时。将该批料冷却至20–25°C, 然后过滤, 用水洗涤滤饼。将固体混悬于水(10体积)中, 在20–25°C下搅拌2小时。过滤产物, 用水洗涤两次, 并在45–50°C下减压干燥得到(20)为固体(65%产率)。LC/MS: 理论值 [M+1] 329, 331; 测量值 329, 331。

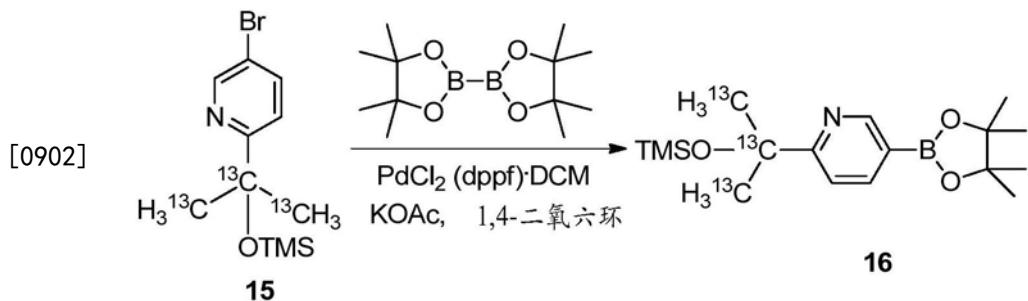


[0899] 将5-溴-2-碘吡啶(1.0eq)的DCM(12体积)溶液冷却至-78°C, 在45分钟内用n-BuLi(1.4体积, 2.5M己烷溶液)处理。40分钟后, 在50分钟内加入 $^{13}C_3$ -丙酮(2.0eq), 保持反应混合物的温度低于-70°C。将混合物在低于-70°C下搅拌2小时, 在2小时内升温至-14°C, 在-15°C和10°C之间用水(10体积)淬灭, 并升温至10°C。用DCM萃取水层, 用水和饱和NaCl水溶液洗涤合并的有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并用DCM洗涤。减压浓缩滤液得到(21)为液体(62%产率)。LC/MS: 理论值 [M+1] 219, 221; 测量值 219, 221。

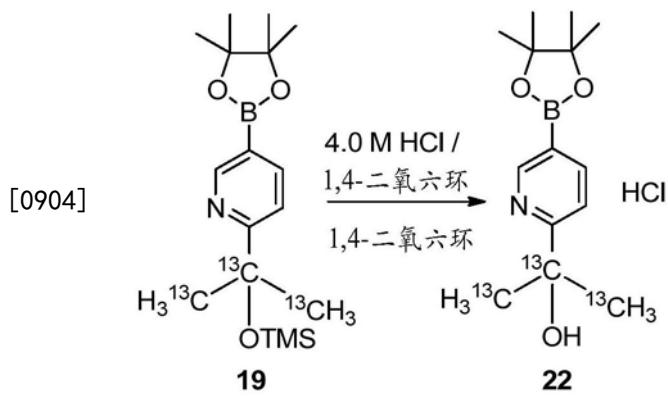


[0901] 用DMAP(0.01eq)处理化合物(21)(1eq)于DCM(395mL)中的溶液, 并将溶液冷却至0°C。加入TEA(1eq)和TMSCl(1.5eq), 将反应混合物在0–5°C下搅拌2小时, 加入饱和NaHCO₃(2.3体积)水溶液和水(2.3体积)淬灭。加入DCM, 分离各层。用水和饱和NaCl水溶液洗涤有机层, 用MgSO₄干燥并过滤。用DCM漂洗滤饼并减压浓缩滤液, 用己烷处理, 减压浓缩得到粗品(15)。粗产物在硅胶上经柱色谱纯化(洗脱剂: 5% EtOAc的己烷溶液), 浓缩得到残余物。残余物用己烷处理, 浓缩成油状物以得到化合物(15)为油状物(61%产率)。LC/MS: 理论值 [M+1] 291, 293; 测量值 291, 293. 1H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ = 8.39 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5Hz, 1H), 1.57–1.73和1.17–1.28 (2m, 6H, 13CH₃), 0.00 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ = 164.63 (d, JC-C = 6Hz), 146.57 (d, JC-C = 6Hz),

136.44 (d, $J_{C-C} = 2\text{Hz}$), 118.48 (d, $J_{C-C} = 4\text{Hz}$), 115.94, 74.59 (t, $J_{C-C} = 39\text{Hz}$), 28.80 (d, $J_{C-C} = 39\text{Hz}$), 0.50。

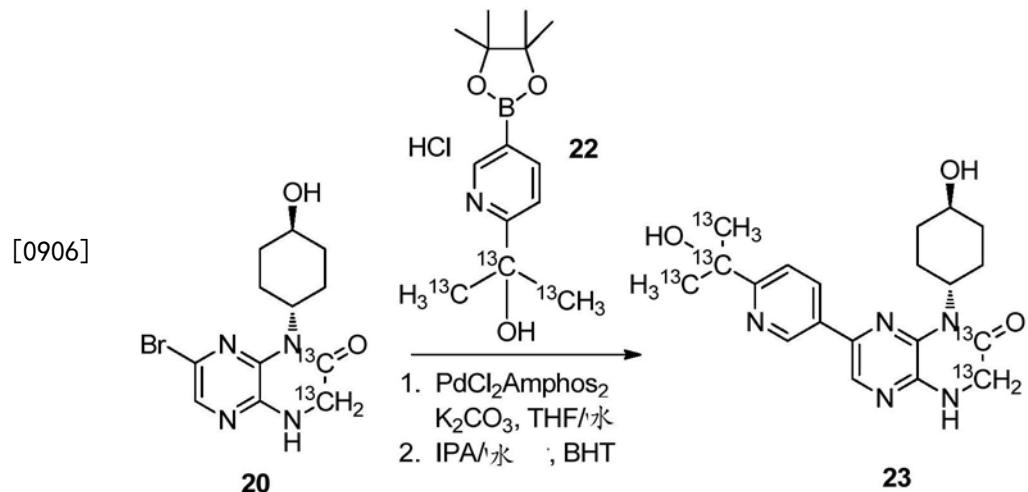


[0903] 用 KOAc (2.2 eq)、双(联频哪醇基)二硼 (1 eq) 和 PdCl_2 (dppf) • DCM 复合物 (0.02 eq) 处理化合物 (15) (1 eq) 于 1,4-二氧六环 (8 体积) 中的溶液。将内容物加热至回流, 保持 4 小时, 冷却至环境温度并用 MTBE (10 体积) 处理。过滤该浆体并用 MTBE 洗涤滤饼。使滤液通过 0.45mm 过滤器, 转移至分液漏斗中并用水洗涤。用 MTBE 萃取水相并用 NaCl 水溶液处理。用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机萃取液, 用 MgSO_4 干燥, 并过滤。减压浓缩滤液。在 45 °C 下将残余物溶于 ACN (1.1 体积), 并与 ACN (3.9 体积) 一起转移至烧瓶中。将粗产物加热至 40–50 °C, 冷却至环境温度, 搅拌 14.5 小时, 冷却至 0–5 °C, 搅拌 2 小时。过滤产物, 用冷 ACN 洗涤, 在真空中在 40–55 °C 下干燥得到 (16) 为固体 (65% 产率)。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300MHz) : $\delta = 9.03$ (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.81–4.99 (m, $J = 11.8, 7.9, 3.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.25–3.31 (m, 3H), 3.13–3.24 (m, 1H), 2.52–2.67 (m, 2H), 2.13 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 1.79 (d, $J = 3.8\text{Hz}$, 3H), 1.67 (d, $J = 10.6\text{Hz}$, 2H), 1.36 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 3H), 1.18–1.33 (m, 2H), 0.06–0.18 (m, 9H)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : $\delta = 8.71$ (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 0.8, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 1.61–1.75 和 1.23–1.32 (2m, 6H, 13CH3), 1.21 (s, 12H), 0.00 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) $\delta = 168.76, 151.71$ (d, $J_{C-C} = 6\text{Hz}$), 140.21, 115.97 (d, $J_{C-C} = 4\text{Hz}$), 81.55, 74.69 (t, $J_{C-C} = 39\text{Hz}$), 28.60 (d, $J_{C-C} = 39\text{Hz}$), 22.41, 0.087。LC/MS:LC/MS:理论值 [M+1] 339.2; 测量值 257.2 (为硼酸)。



[0905] 将 (16) (1 eq) 于 1,4-二氧六环 (4 体积) 中的溶液冷却至 15–20 °C, 用 4M HCl 于 1,4-二氧六环 (2.1 eq) 中的溶液处理。用庚烷 (3.75 体积) 处理浆体, 冷却至 0–5 °C, 搅拌 1–2 小时, 并过滤。用庚烷洗涤产物, 并在真空中在 50–60 °C 下干燥得到 (22) 为固体 (94% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : $\delta = 16.56$ (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.1–6.3 (br. s., 1H), 1.95–1.98 和 1.52–1.56 (2m, 6H, 13CH3), 1.30 (s, 1H)。

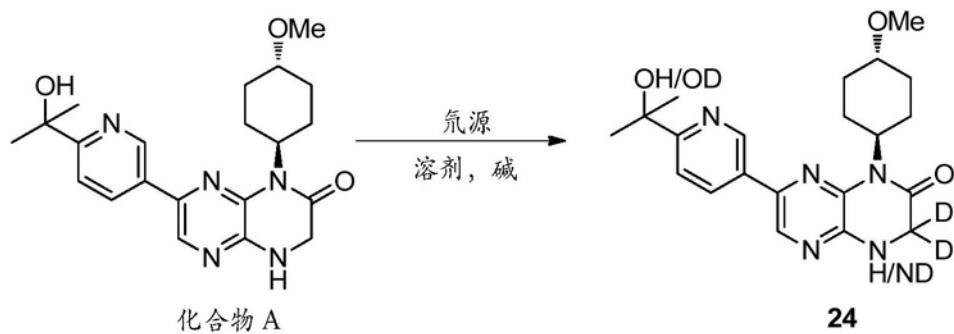
12H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ = 164.79 (d, $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}=47\text{Hz}$), 150.91 (d, $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}=2.4\text{Hz}$), 146.50, 122.26 (d, $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}=2.8\text{Hz}$), 85.66, 71.92 (t, $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}=38\text{Hz}$), 29.89 (d, $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}=38\text{Hz}$), 24.83。LC/MS: 理论值 $[\text{M}+1]$ 303; 测量值 185 (为硼酸)。



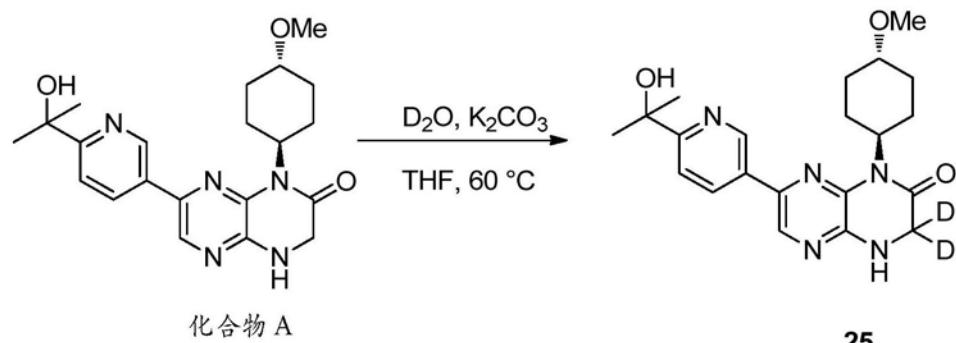
[0907] 合并化合物(20)(1eq)、化合物(22)(1.1eq)、PdCl₂Amphos₂(0.009eq),和THF(5体积),用K₂CO₃(2.1eq)水溶液(3.75体积)处理。将混合物加热至回流,保持6小时,冷却至环境温度,搅拌11小时,过滤。用1体积的THF/水(5:8)洗涤滤饼两次,用THF(6.75体积)稀释滤液。将滤液加热至40-45℃,用甲苯(6.75体积)处理。用KH₂PO₄的水溶液(0.04w/w)洗涤有机层,分离各层。将有机层加热至40-45℃,用SiliaBond[®]硫醇处理2小时。将浆体冷却至环境温度,过滤,用THF洗涤滤饼。在环境温度下用活性碳(脱色)处理滤液4小时,过滤,用THF洗涤滤饼。减压浓缩滤液,溶于DCM中并减压浓缩。在真空下干燥残余物,用THF处理,加热至40-45℃并用硅胶处理。减压浓缩浆体,含有粗产物的硅胶在硅胶上经柱色谱纯化(洗脱剂0-41%THF的DCM溶液),减压浓缩,在真空中在30-40℃下干燥得到粗品(23)。用IPA/水(1:1.65)处理粗品(23)和BHT(0.0005x wt),加热至60℃,保持1小时,冷却至环境温度,保持16小时。将浆体加热至50-60℃,用IPA(0.8体积)和水(23体积)处理。将浆体冷却至环境温度,过滤。用IPA/水(10:90)洗涤产物,在真空中50-60℃下干燥得到(23)为固体(85%产率)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ=9.03(d,J=1.9Hz,1H),8.27(s,1H),8.23(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),7.72(d,J=8.3Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),5.23(m,1H),4.81-4.92(m,1H),4.65(d,J=4.3Hz,1H),4.36(d,J=6.4Hz,1H),3.88(d,J=6.2Hz,1H),3.41-3.57(m,1H),2.53-2.71(m,2H),1.95(d,J=10.4Hz,2H),1.66-1.69和1.24-1.27(2m,6H,13CH₃),1.29-1.37(m,2H)。¹³C NMR(CDCl₃,75MHz):δ=165.34(d,JC-C=52Hz),144.46(d,JC-C=5.6Hz),143.74(d,JC-C=2Hz),135.78,134.28,132.28,132.01,130.02,118.54(d,JC-C=42Hz),72.18(d,JC-C=38Hz),68.54,52.03,45.85(d,JC-C=52Hz),35.09,30.53,(d,JC-C=39Hz),26.11。LC/MS:理论值[M+1]388;测量值389。

[0908] 6.3.4 ^2H 富集的化合物A的合成

[0909] 可如下制备氘富集的化合物A。



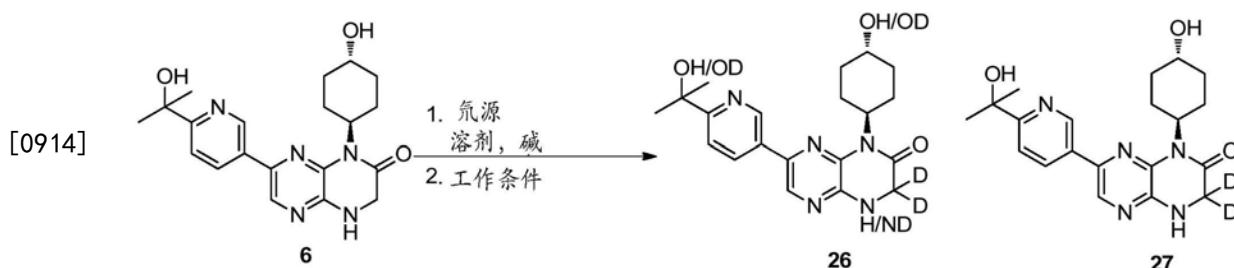
[0910]



[0911] 可使用如上的路线来制备化合物24,其中所有可交换的质子被氘取代。由化合物A开始,酸性质子可在碱(如叔丁醇钠,碳酸钾和1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯)和氘源(如叔-BuOD、MeOD、EtOD、iPrOD、AcOD、D₂O)的存在下交换以得到化合物24。溶剂(如四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)可用于促进反应。位于醇和仲胺上的氢同位素可以是氢或氘,这取决于处理(workup)。具有可交换的质子的处理溶剂(workup solvent)例如,在50-60°C下用K₂CO₃(3.48g, 25.2mmol)于20% THF/D₂O中的溶液处理化合物A(10g, 25.2mmol) 15小时。冷却至室温后,用2-Me-THF萃取混合物,用水洗涤有机层三次,以使得醇和吡嗪基团能够发生质子交换。浓缩有机层成粗品油状物,从IPA/水中结晶得到化合物25(7.6g, 76%)为灰白色固体;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.27-8.05 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.15-4.97 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.79-2.53 (m, 2H), 2.43-2.11 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.52-1.29 (m, 2H);¹³C NMR(300MHz, CDCl₃) δ 165.6, 164.8, 144.6, 143.1, 136.7, 136.5, 133.6, 132.0, 130.8, 118.7, 78.5, 71.9, 55.9, 53.2, 46.4, 31.6, 30.6, 26.4; LCMS (EI) m/z 理论值. 对于 C₂₁H₂₅D₂N₅O₃ [M+H]⁺, 400.2; 测量值400.2

[0912] 6.3.5 ²H富集的化合物A的代谢物的合成

[0913] 可如下制备氘富集的化合物A的代谢物。



[0915] 可使用如上的路线来制备化合物26,其中所有可交换的质子被氘取代。由化合物6

开始,酸性质子可在碱(如叔丁醇钠、碳酸钾和1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯)和氘源(如叔-BuOD、MeOD、EtOD、iPrOD、AcOD、D₂O)的存在下交换以得到化合物26。溶剂(如四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)可用于促进反应。位于两个醇和仲胺上的氢同位素可以是氢或氘,这取决于处理。具有可交换的质子的处理溶剂(如H₂O、MeOH或EtOH)将提供27,具有可交换的氘的处理溶剂(例如,D₂O、MeOD、EtOD)将提供26。

[0916] 634药物组合物

[0917] 6.4.1片剂

[0918] 将化合物A配制为包含约5mg、20mg和50mg作为活性药物成分的化合物A的片剂。用于片剂配方中的赋形剂和载体与其预期功能一起总结于表6中。

[0919] 表5.药学上可接受的赋形剂和载体

[0920]

成分	功能
乳糖一水合物,NF (Fast Flo 316)	稀释剂
微晶纤维素,NF (Avicel pH 101)	稀释剂/粘结剂
微晶纤维素,NF (Avicel pH 102)	稀释剂/粘结剂
玉米淀粉,NF	崩解剂/润滑剂
预胶化淀粉,NF (STARCH 1500)	粘结剂/崩解剂
无水乳糖,NF	稀释剂
交联羧甲基纤维素钠,NF (AC-DI-SOL)	崩解剂
硬脂酸,NF	润滑剂
硬脂酸镁,NF	润滑剂

[0921] 片剂制备的一般方法。以0.5至2.2kg的批量规模下制备片剂。首先使用Globepharma 4-8 quart Bin共混机将化合物A的形式A与粘结剂、稀释剂和/或崩解剂(例如,乳糖一水合物(NF)、交联羧甲基纤维素钠(NF)和/或微晶纤维素(NF))混合/共混。然后通过18目筛来筛分混合物。经筛分的混合物进一步使用Globepharma 4-8quart Bin共混机混合/共混。在通过30目筛筛分润滑剂(例如,硬脂酸(NF)和/或硬脂酸镁(NF))后,随后将润滑剂加入混合物中。之后使用Globepharma 4-8 quart Bin共混机混合/共混所产生的混合物。然后使用旋转台式压片机将混合物压制成片剂,然后在Ohara 8"盘中包衣。评价这样制备的片剂的粉末特征、片剂特征、药品光稳定性/短期稳定性和制造过程。

[0922] 化合物A的片剂配方I至VIII总结在表6至表13中。片剂制备(共混/压制)的工艺参数总结在表14和表15中。观察到配方I至VIII的片剂显示出变色。当压制配方I至IV时观察到粘连。将硬脂酸加入配方V至VIII中改善了润滑而不影响崩解和可压制性。当使用预胶化淀粉代替乳糖时,配方II的可压制性是不可接受的,并且片剂硬度不超过4.1kp(平均)。乳糖一水合物NF (Fast Flo 316)用作可替代的稀释剂并且由于其可流动性而比无水乳糖(配方III)更优选。测试Avicel PH 101和PH 102的结合特性(配方III和IV)。Avicel PH 102的更大的粒径和更接近球形的颗粒形状提供了比Avicel PH 101更好的流动。

[0923] 表6.片剂配方I

[0924]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	145.1	48.3
微晶纤维素, NF (Avicel pH 101)	93.1	31.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0925]

表7. 片剂配方II

[0926]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	168.0	56.0
预胶化淀粉, NF (STARCH 1500)	70.1	23.3
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0927]

表8. 片剂配方III

[0928]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7
无水乳糖, NF	145.1	48.3
微晶纤维素, NF (Avicel pH 101)	93.1	31.0

[0929]

成分	量	
	mg	%
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0930]

表9. 片剂配方IV

[0931]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	145.0	48.3
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	93.0	31.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0932] 表10. 片剂配方V

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	11.9
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	220.48	52.5
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	130.20	31.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	12.6	3.0
硬脂酸, NF	2.52	0.6
硬脂酸镁, NF	4.20	1.0
总计	420.0	100

[0933]

[0934] 表11. 片剂配方VI

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	11.9
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	182.20	63.1
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	54.0	18.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸, NF	1.80	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0935]

[0936] 表12. 片剂配方VII

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7

[0937]

成分	量	
	mg	%
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	265.0	88.3
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	75.60	25.2
玉米淀粉, NF	12.6	4.2
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	12.6	4.2
硬脂酸镁, NF	4.20	1.4
总计	420.0	100

[0938]

[0939] 表13. 片剂配方VIII

[0940]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	16.7
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	136.0	45.3
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	93.0	31.0
玉米淀粉, NF	9.0	3.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.0	3.0
硬脂酸镁, NF	3.0	1.0
总计	300.0	100

[0941] 表14. 片剂工艺参数

设备/工艺参数	I	II	III	IV
批量大小 (kg)	0.5	0.5	0.5	0.5
Bin 共混机 (quart)	4	4	4	4
预共混时间 (min)	20/10	20/10	20/10	20/10
润滑时间 (min)	3	3	3	3
实际重量 (mg)	299 291-309	301 295-310	307 301-311	297 290-300
体密度 (g/cc)	0.4	0.53	0.37	0.42
工具 (圆形, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
硬度 (平均值, 以 Kp 计)	7.9	4.1	7.9	7.4
厚度 (平均值, 以 mm 计)	3.95	3.86	3.98	3.86
脆性 (4 min) (%)	0	0.1	0	0.1
崩解时间 (最大) (秒)	18	75	55	21
观察评价	粘连	粘连	粘连	粘连

[0942] 表15. 片剂工艺参数

设备/工艺参数	V	VI	VII	VIII
批量大小 (kg)	0.5	0.5	0.5	0.5
使用的 Bin 共混机 (quart)	4	4	4	4
预共混时间 (min)	20/10	20/10	20/10	20/10
润滑时间 (min)	3	3	3	3

[0944]

设备/工艺参数	V	VI	VII	VIII
实际重量 (mg)	418 413-421	299 293-307	419 413-426	301 296-305
体密度 (g/cc)	0.45	0.43	0.48	0.43
工具 (圆形, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
硬度 (平均值, 以 Kp 计)	9.1	8.5	9.0	8.4
厚度 (平均值, 以 mm 计)	5.20	3.8	4.12	3.86
脆性(4 min) (%)	0.3	0.2	0.2	0.1
崩解时间 (最大) (秒)	31	30	29	20
观察评价	无	无	无	无

[0945] [0946] 化合物A的片剂配方IX至XI总结在表至表中。用于其制备的工艺参数总结在表20和表21中。

[0947] 表17. 片剂配方IX

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	15.4
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	151.5	46.6
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	100.75	31.0
玉米淀粉, NF	9.75	3.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.75	3.0
硬脂酸镁, NF	3.25	1.0
总计	325.0	100
欧巴代粉 03K140004	4%增重	

[0948] [0949] 表16. 片剂配方X

成分	量	
	mg	%
化合物 A	50.0	15.4
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	149.55	46.0
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	100.75	31.0
玉米淀粉, NF	9.75	3.0
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.75	3.0
硬脂酸, NF	1.95	0.6
硬脂酸镁, NF	3.25	1.0
总计	325.0	100
欧巴代粉 03K140004	4%增重	

[0950] [0951] 表19. 片剂配方XI

[0952]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	5.0	3.85

[0953]

成分	量	
	mg	%
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	74.82	57.55
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
玉米淀粉, NF	3.90	3.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	3.90	3.00
硬脂酸, NF	0.78	0.60
硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
总计	130.0	100
欧巴代米黄 03K170001	4%增重	

[0954]

表20. 片剂工艺参数

设备/工艺参数 共混/压制	IX	X	XI
批量大小 (kg)	0.65	0.65	0.52
使用的 Bin 共混机 (quart)	4	4	4
预共混时间 (min)	20/10	20/10	20/10
润滑时间 (min)	3	3	3
实际重量 (mg)	323 318-328	326 316-333	131 130-134
体密度 (g/cc)	0.40	0.42	0.48
工具 (圆形, SC)	12/32	12/32	1/4
硬度 (平均值, 以 Kp 计)	9.3	9.1	5.9
厚度 (平均值, 以 mm 计)	4.09	4.12	3.72
脆性 (4 min) (%)	0.1	0.1	0.1
崩解时间 (最大) (秒)	39	27	24
观察评价	粘连	无	无

[0956]

表21. 片剂工艺参数

设备/工艺参数 包衣	IX	X	XI
批量规模 (kg)	0.27	0.27	0.30
增重 (%)	4	4	4
悬浮液中的固体 (%)	12	12	12
盘 (英寸)	8	8	8
喷嘴尺寸 (mm)	0.8	0.8	0.8
雾化空气压力 (PSI)	9-10	10-12	9-10
图案 (PSI)	12-13	12-13	11-12
枪-床距离 (英寸)	3	3	3
气流 (CFM)	75	75	75
盘速度 (RPM)	16-18	14-17	14-17

设备/工艺参数 包衣	IX	X	XI
入口温度 (°C)	75	75	72-73
排气温度 (°C)	51-53	51-53	49-50
喷涂率	5-7	4-6	4-6
观察评价	可接受的外观		

[0959] 5mg和50mg片剂(芯和包衣)经受短期稳定性和光稳定性评价。通过在40°C/75%RH下在敞口瓶中储存2周来测试50mg片剂的短期稳定性。结果总结在表22中。

[0960] 表22. 片剂配方X (50mg) 片剂短期稳定性

片剂	化合物 A (%)		总杂质 (%)	
	初始	在 40°C/75% RH 下储存两周后	初始	在 40°C/75% RH 下储存两周后
芯	99.5	98.7	0.29	0.54
包衣	100.1	99.9	0.25	0.29

[0962] 还测试了50mg片剂的光稳定性，并且结果总结在表23中。

[0963] 表23. 片剂配方X (50mg) 片剂光稳定性

片剂	化合物 A (%)		总杂质 (%)	
	对照	光稳定性样品	对照	光稳定性样品
芯	99.3	99.0	0.21	1.25
包衣	99.6	97.4	0.26	0.31

[0965] 通过在40°C/75%RH下在敞口瓶中储存2周来测试5mg片剂的短期稳定性。结果总结在表24中。在40°C/75%RH和光暴露下两周后观察到50mg包衣片剂的杂质无较大增加。包衣看起来提供了针对水分和光的可接受保护。

[0966] 表24. 片剂配方X (5mg) 片剂短期稳定性

[0967]	片剂	化合物 A (%)		总杂质 (%)	
		初始	在 40°C/75% RH 下储存两周后	初始	在 40°C/75% RH 下储存两周后
	芯	102.3	102.3	0.24	0.92
	包衣	101.1	100.7	0.21	1.11

[0968] 还测试了5mg片剂的光稳定性，并且结果总结在表25中。

[0969] 表25. 片剂(5mg) 片剂光稳定性

[0970]	片剂	化合物 A (%)		总杂质 (%)	
		对照	光稳定性样品	对照	光稳定性样品
	芯	99.5	97.9	0.27	2.85

[0971]	片剂	化合物 A (%)		总杂质 (%)	
		包衣	99.0	101.0	0.23
				0.84	

[0972] 片剂配方XII (50mg)、XIII (20mg) 和XIV (5mg) 总结在表26、表27和表28中。

[0973] 表26. 片剂配方XII (50mg)

[0974]	成分	量	
		mg	%
	化合物 A	50.0	15.38
	乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	159.95	49.22
	微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	100.75	31.00
	交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	9.75	3.00
	硬脂酸, NF	1.30	0.40
	硬脂酸镁, NF	3.25	1.00
	总计	325.0	100
	欧巴代粉 03K140004	13.0	4%增重

[0975] 表27. 片剂配方XIII (20mg)

[0976]	成分	量	
		mg	%
	化合物 A	20.0	15.38
	乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	63.98	49.22
	微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
	交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	3.90	3.00
	硬脂酸, NF	0.52	0.40
	硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
	总计	130.0	100
	欧巴代黄 03K12429	5.2	4%增重

[0977] 表28. 片剂配方XIV (5mg)

[0978]

成分	量	
	mg	%
化合物 A	5.0	3.80
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	78.98	60.70
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	40.30	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	3.90	3.00
硬脂酸, NF	0.52	0.40
硬脂酸镁, NF	1.30	1.00
总计	130.0	100
欧巴代 II 粉 85F94211	5.2	4%增重

[0979] 在制备配方XII、XIII或XIV的片剂的过程中未观察到事件。以各种压制力压制20mg和50mg片剂以评估可压制性并确定硬度范围。用于制备片剂以评估可压制性的参数总结在表29(共混/压制)和表30(包衣)中。使用欧巴代黄03K12429对20mg片剂进行包衣,而50mg片剂未包衣。对芯和包衣片剂(20mg)的溶解进行测试。发现芯和包衣片剂的溶解之间没有显著差异(图5)。

[0980] 表17. 50mg和20mg片剂配方(共混/压制)的工艺参数

[0981]

设备/工艺参数	50 mg	20 mg
批量规模 (kg)	2.21 (普通共混)	
使用的 Bin 共混机 (quart)	8	
预共混时间 (min)	20/10	
润滑时间 (min)	3	3
实际重量 (mg)	327 313-339	129 124-135
体密度 (g/cc)	0.41	0.41
工具 (圆形, SC)	12/32	1/4
硬度 (平均值, 以 Kp 计)	高-13.6 低-5.9 目标-9.9	高-9.0 低-3.8 目标-6.1
厚度 (平均值, 以 mm 计)	4.26	3.76
脆性 (4 min) (%)	0.09	0.04
崩解时间 (最大) (秒)	39	22
观察评价	无	无

[0982]

表30. 配方XIII(包衣)的工艺参数

[0983]

设备/工艺参数	20mg
批量大小 (kg)	0.27
增重 (%)	4
悬浮液中的固体 (%)	12
盘(英寸)	8

喷嘴大小 (mm)	0.8
雾化空气压力 (PSI)	9-10
图案 (PSI)	11-12
枪-床距离 (英寸)	3
气流 (CFM)	75
盘速度 (RPM)	14-16
入口温度 (°C)	65
排气温度 (°C)	45-47
喷涂率	4-5
观察评价	可接受的包衣

[0984] 化合物A的批量配方总结在表31中。

[0985] 表31. 批量片剂配方

成分	5 mg	20 mg
	克	克
化合物 A	45.0	180.0
乳糖一水合物	710.82	575.82
微晶纤维素	362.70	362.70
交联羧甲基纤维素钠	35.10	35.10
硬脂酸	4.68	4.68
硬脂酸镁	11.70	11.70
总计	1170.0	1170.0
欧巴代® II 粉	65.52	-
欧巴代® 黄	-	65.52

[0986] [0987] 片剂配方XV (45mg) 总结在表32中。可以使用本文提供的方法或本领域技术人员已知的其他方法制备片剂配方XV。

[0988] 表32. 片剂配方XV (45mg)

成分	量	
	mg	%
化合物 A	45.0	15.38
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	143.955	49.22
微晶纤维素, NF (Avicel pH 102)	90.675	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	8.775	3.00
硬脂酸, NF	1.170	0.40
硬脂酸镁, NF	2.925	1.00
总计	292.50	100
欧巴代粉 03K140004	11.7	4.0%增重

[0989] [0990] 该45mg强度片剂的批量大小为约10,000片剂或约3.5kg (分配约20%的过量以允许在生产过程中的损失)。

[0991] 在片剂配方XIII或XIV的制备过程中未目测观察到粘连或粘着。因此,从片剂配方

中取出硬脂酸。

[0992] 此外,化合物A易于水解。因此,在不受理论限制的情况下,低水分级微晶纤维素(Avicel pH 112)用于代替Avicel pH 102以使水解最小化或防止水解。

[0993] 片剂配方XVI (15mg) 和XVII (30mg) 总结在下表33和34中。可以通过Comil工艺使用共混/筛分来制备片剂配方XVI和XVII。在润滑后,随后将混合物压制成片剂并膜包衣。

[0994] 表33. 片剂配方XVI (15mg)

成分	量	
	mg	%
化合物 A	15.0	15.38
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	48.37	49.62
微晶纤维素, NF (Avicel pH 112)	30.23	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	2.925	3.00
硬脂酸镁, NF	0.975	1.00
总计	97.50	100
欧巴代 II 粉 85F94211	3.9	4%增重

[0995] 表34. 片剂配方XVII (30mg)

成分	量	
	mg	%
化合物 A	30.0	15.38
乳糖一水合物, NF (Fast Flo 316)	96.75	49.62
微晶纤维素, NF (Avicel pH 112)	60.45	31.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (AC-DI-SOL)	5.85	3.00
硬脂酸镁, NF	1.95	1.00
总计	195.0	100
欧巴代粉 03K140004	7.8	4%增重

[0996] 6.4.2 ^{14}C 富集化合物A的口服剂量溶媒的开发

[0997] 使用适合量的50:50 (v:v) EtOH:PEG 400、 ^{14}C -化合物A和化合物A制备溶液以达到28.6mg/mL的终浓度。将溶液的等分试样转移至白色00号Capsugel® V Caps Plus Hypromellose胶囊用于给药。初步稳定性数据表明当储存在冷冻条件下并且避光保存时,进程内本体溶液稳定至少48小时。

[1000] 将化合物A药品溶解在EtOH和PEG 400的五种不同的溶剂组合中。选择的溶剂组合为100%EtOH、80:20 (v:v) EtOH:PEG 400、50:50 (v:v) EtOH:PEG 400、20:80 (v:v) EtOH:PEG 400和100%PEG 400。由于溶解度和粘度问题,不分析100%EtOH和100%PEG 400配方。

[1001] 制备浓度为28.6mg/mL的80:20 (v:v) EtOH:PEG 400、50:50 (v:v) EtOH:PEG 400和20:80 (v:v) EtOH:PEG 400溶液并稀释到257 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 用于分析。在T=0下分析这些样品并在RTmp/PFL和REF/PFL下储存,直到在T=制备后72小时分析。

[1002] 在冷冻和室温条件下避光保存至少48小时后,对最终 ^{14}C -化合物A剂量溶液(dosing solution)实施溶液稳定性以建立稳定性。在T=0、T=24小时和T=48小时分析

后,测定出 $[^{14}\text{C}]$ -化合物A剂量溶液在冷冻条件下避光保存时稳定至少48小时。在室温下储存和避光保存的 $[^{14}\text{C}]$ -化合物A溶液在48小时观察到降解。

[1003] 开发剂量 $[^{14}\text{C}]$ -化合物A剂量溶液的最终配方以得到含有20mg化合物A的溶液的单个胶囊,具有 $[^{14}\text{C}]$ -化合物A的微示踪物(200nCi)。

[1004] 使用50:50(v:v)EtOH:PEG 400、 $[^{14}\text{C}]$ -化合物A和化合物A药品制备配方以实现28.6mg/mL的终浓度。初步稳定性数据表明当储存在冷冻条件下并且避光保存时,该配方稳定至少48小时。

[1005] 6.5生物学实施例

[1006] 6.5.1评价在单次口服剂量的片剂和胶囊配方后化合物A在健康男性成年受试者中的药代动力学的1期开放标签随机化交叉研究

[1007] 在1期开放标签随机化交叉研究中评价本文提供的特定配方。研究具有筛查期、三个治疗和样品收集周期和随访。

[1008] 在第1周期开始前不多于21天(第21天)和不少于2天(第2天),受试者经历常规筛查程序,包括体格检查,12-导联心电图(ECG),生命体征评估,临床实验室安全测试(血清化学、血液学和尿液分析),血清学筛查,禁食血糖水平和药物/酒精筛查。

[1009] 合格受试者在第1周期的第1天返回研究中心以进行基线评估。在每个研究周期期间,受试者从第1天至第5天居住在研究中心。在得到满意的安全性复核和完成研究相关程序后,受试者在第5天清晨离开研究中心。

[1010] 在第1周期的第1天,在至少8小时过夜禁食后,将受试者随机化成以下3个顺序之一以接受治疗A、B或C(表18)。

[1011] 表18.治疗顺序

[1012]	第1周期	第2周期	第3周期
顺序1	A	B	C
顺序2	B	C	A
顺序3	C	A	B

[1013] 在治疗A中,在至少8小时禁食后,使用240mL非碳酸室温水口服给予一粒20-mg对照化合物A API胶囊。在治疗B中,在禁食状态下给予一粒20-mg化合物A的片剂(片剂配方XIII)。在治疗C中,在禁食状态下给予四粒5-mg化合物A的片剂(片剂配方XIV)。在至少8小时禁食后,使用240mL非碳酸室温水口服给予一粒20-mg片剂和四粒5-mg片剂。

[1014] 从前一次给药到下一次给药的周期间隔至少7天的清除期(不多于10天)。在某些情况下,更长的清除期是可接受的。

[1015] 对于每个周期,在给药之前(0小时)和在给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72和96小时收集连续血液样品。测定化合物A的血浆浓度以测定PK参数,如化合物A的 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 和 V_z/F 。使用非房室方法计算血浆PK参数。对自然对数转换的化合物A的 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 C_{max} 进行方差分析(ANOVA)。也计算几何平均比(测试/对照)及其90%置信区间。对于 T_{max} ,使用非参数分析以产生中位数差异。

[1016] 针对所有受试者在第1周期在基线处(第1天)收集评估PD的血液样品。在随机化后,仅在其中给予治疗B(20mg片剂配方)的每个周期中收集连续PD血液样品。在给药前(0小时)和在给予治疗B后1.5、3、6、8、12、24和48小时收集样品。样品用于生物标志物分析,其涉

及使用不同时间点的全血样品和/或治疗前和治疗后样品中的其他探索性生物标志物,通过流式细胞术测量pAKT (mTORC2) 、p4EB-P1和/或pS6RP (mTORC1) ;和/或pAKT (mTORC2) 的水平。生物标志物数据用于探索PK-PD关系。

[1017] 在整个实验过程中监测安全性。安全性评价包括AE报告、体格检查、生命体征测量、ECG和临床实验室安全测试。在整个研究过程中,从获得知情同意书开始直到随访,评估伴随的药物治疗并记录。

[1018] 在第3周期末次给药后的7至10天内,所有受试者返回临床以进行后续的安全性评估。在受试者过早中止研究的情况下,进行每个合理的努力(并记录)以确保针对随访安排的所有程序和评价在中止时进行或随访安排在距离中止日期7至10天内。

[1019] 结果:主要PK参数总结在表36和表37中(血浆浓度-时间曲线参见图8)。

[1020] 表19.药代动力学参数(几何平均值(几何CV%))

参数	治疗 A (n = 18)		治疗 B (n = 17)	治疗 C (n = 17)
	化合物 A	O-去甲基 代谢物		
T_{max}* (h)	1.5 (1-3)	3.0 (2-24)	1.5 (1-2.5)	1.00 (1-3)
C_{max} (ng/mL)	190 (20)	503 (24)	198 (22)	212 (29)
AUC_{0-∞} (ng.h/mL)	985 (26)	11928 (23)	988 (27)	980 (30)
AUC₀₋₂₄ (ng.h/mL)	934 (24)	7484 (22)	944 (26)	938 (29)
Vz/F (L)	167 (28)	ND	161 (28)	158 (30)
CL/F (L/h)	20.3 (23)	ND	20.2 (27)	20.4 (30)
t_{1/2} (h)	5.7 (24)	14.3 (20)	5.6 (22)	5.4 (23)

[1021] [1022] *T_{max}作为中位数(范围)提供。

[1023] 表20

参数	治疗	N	几何平均 值	平均值之比	平均值之比 (%) 的 90% CI	受试者 内 CV%
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	A	18	941.2	99.7 (B vs A)	94.7-105.0	8.9
	B	17	938.5		94.3-104.6	
	C	17	934.7	99.3 (C vs A)	94.0-103.1	
AUC_∞ (ng.h/mL)	A	18	985.4	99.3 (B vs A)	94.8-104.0	8.0
	B	17	978.4		98.4 (C vs A)	
	C	17	969.8	103.8 (B vs A)	93.6-115.0	
C_{max} (ng/mL)	A	18	190.2	111.6 (C vs A)	100.7-123.7	17.9
	B	17	197.4		100.7-123.7	
	C	17	212.3	100.7-123.7	100.7-123.7	

[1024] [1025] 缩写:AUC_∞=从时间0到无限的血浆浓度-时间曲线下面积;AUC_{0-t}=从时间0到末次可量化的浓度的血浆浓度-时间曲线下面积;CI=置信区间。

[1026] 结论:在单次给予健康成年男性受试者20mg化合物A片剂配方和API胶囊后,化合物A药代动力学相当。

[1027] 6.5.2评价健康男性成年受试者中的化合物A的代谢和排泄以及食物对化合物A的药代动力学的影响的1期开放标签研究

[1028] 该研究的主要目的是:在单次20mg口服剂量的包含^{[14]C}-化合物A的微示踪物溶液的化合物A胶囊后表征化合物A在健康男性受试者中的生物转化和排泄(第1部分),并评价在单次口服20-mg剂量的化合物A片剂后高脂餐对化合物A的药代动力学(PK)的影响(第2部分)。

[1029] 该研究的第二个目的是评价在单次20mg口服剂量的包含^{[14]C}-化合物A的微示踪物溶液的化合物A胶囊后评价化合物A在健康男性受试者中的耐受性(第1部分),以评价在单次20-mg口服剂量的化合物A片剂后高脂餐对化合物A的0-去甲基代谢物的PK的影响(第2部分),以及评价在单次20-mg口服剂量的化合物A片剂后化合物A在健康男性受试者中的耐受性(第2部分)。

[1030] 第1部分的主要终点为:全血、血浆、尿液和粪便中的总^{[14]C}-放射性;总^{[14]C}-放射性(作为放射性剂量的部分)在尿液和粪便中的累积排泄;总^{[14]C}-放射性全血与血浆比;从给药前的那天到给药后第8天收集的血浆、尿液和粪便样品中的化合物A和化合物A的0-去甲基代谢物的浓度高达14倍;和血浆、尿液和粪便样品中的代谢物表征和分布。将测定总放射性、化合物A和化合物A的0-去甲基代谢物的血浆PK参数(例如,C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_∞、t_{1/2}),条件是提供了足够的数据。

[1031] 第2部分的主要终点为:在进食和禁食状态下,化合物A和化合物A的0-去甲基代谢物的血浆PK参数(例如,C_{max}、T_{max}、AUC_{0-∞}、t_{1/2})。

[1032] 第1部分和第2部分的共享次要终点为:不良事件(AE)报告A(包括严重的AE[SAE]报告);完整的体格检查;临床实验室安全性测试;生命体征测量;12-导联心电图(ECG);和伴随用药。

[1033] 第2部分的次要终点为:在进食和禁食状态下,化合物A的0-去甲基代谢物的血浆PK参数(例如,C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_∞、t_{1/2})。

[1034] 这将是在健康成年男性中的(n=18)单中心2部分开放标签随机化(仅第1部分)2次治疗研究。在开始第1部分或第2部分之前不多于28天内,受试者将经历常规筛查程序,包括体格检查、12-导联心电图(ECG)、生命体征、临床实验室安全性测试(血浆或血清化学、血液学和尿液分析)血清学筛选、空腹血糖水平(包括HbA1C)和药物和酒精筛查。

[1035] 在第1部分的第1天,仍然有资格参与研究的受试者将在至少8小时的过夜禁食后纳入。对于第2部分和在第1周期的第1天,仍然有资格参与研究的受试者将被随机分配到2个治疗顺序中的1个(同期群组2或同期群组3)并在至少8小时的过夜禁食后纳入第2部分。受试者将纳入第1部分)和第2部分)以在以下3个同期群组之一中接受治疗A或B:

研究部分	同期群组	第 1 周期	第 2 周期
		治疗 A (禁食)	NA
[1036] 第 1 部分	同期群组 1 (n=6)	治疗 A (禁食)	NA
	同期群组 2 (n=6)	治疗 B (禁食)	治疗 B (进食)
第 2 部分	同期群组 3 (n=6)	治疗 B (进食)	治疗 B (禁食)

[1037] 治疗A:在禁食状态下单次20-mg口服剂量的包含^{[14]C}-化合物A的微示踪物溶液的化合物A胶囊。

[1038] 治疗B:在禁食或进食状态下单次20-mg口服剂量的化合物A片剂。

[1039] 第1部分设计:在筛查后,有资格参与研究的受试者(n=6)将在第1天返回研究中心以进行基线评估。仍然有资格参与研究的受试者将在第1天的清晨纳入研究。在禁食过夜至少8小时后,受试者将接受治疗A,并且将继续禁食(未服用任何食物)直到在第1天清晨给药后4小时。在禁食期间将允许饮水。受试者将从第1天直到第8天清晨居住在研究中心。在进行满意的安全性复核和完成研究相关程序后,受试者将在第8天清晨从研究中心离开。

[1040] 将在给药前(0小时)和给药后0.5、1、2、3、6、12、24、48、72、96、120、144和168小时收集系列血液样品(10mL)。将在血液、血浆、尿液和粪便中测定总^{[14]C}-放射性。将计算血液与血浆之比以确定总^{[14]C}-放射性的分配(partitioning)。将在给药前(给药前2小时内)并且以以下给药后收集间隔收集尿液样品:0至6、6至12、12至24、24至48、48至72、72至96、96至120、120至144、144至168小时。记录在每一时间间隔内收集的尿液体积以用于确定尿液中排泄的剂量部分。从第1天至第8天每日收集所有粪便样品,并且汇集和记录每日粪便收集物的重量。

[1041] 第2部分设计:第2部分将为2-周期交叉研究;在第1周期,受试者(n=12)将随机化以在进食(n=6)或禁食(n=6)状态下接受口服20mg剂量的化合物A片剂(治疗B)。在第2周期,受试者将在相反条件下基于第1周期中的治疗分配接受治疗B。在筛查后,有资格参与研究的受试者(n=12)将在第1天返回研究中心以进行基线评估。仍然有资格参与研究的受试者将随机化并在第1天的清晨纳入研究。受试者(n=6)将纳入并随机化以在第1天清晨在禁食至少8小时后在进食或禁食状态下接受治疗B。进食受试者将服用标准高脂餐早餐或其等价物,从提供开始必须在30分钟内吃完。给药必须在提供受试者早餐后30分钟内(±5分钟)进行。所有受试者(进食和禁食)将禁食(未服用任何食物)直到给药后4小时。在禁食期间将允许饮水。受试者将从每个周期的第1天直到第5天清晨居住在研究中心。在进行满意的安全性复核和完成研究相关程序后,受试者将在第5天清晨从研究中心离开。在每个给药周期后监测并收集安全性和耐受性数据。第1和第2周期从前一次给药到下一次给药将间隔至少7天(不多于10天)的清除期。在某些情况下,如果之前同意的话,更长的清除期是可以接受的。

[1042] 将在给药前(0小时)和给药后0.5、1、2、3、6、12、24、48、72和96小时收集系列血液样品(10mL)用于测定化合物A和化合物A的0-去甲基代谢物的血浆浓度。将在整个研究中监测安全性;安全性评价将包括AE报告、体格检查、生命体征测量、ECG和临床实验室安全性测试。在整个实验过程中也将评估并记录伴随用药。此外,在受试者住院期间(即,限制期),空腹血浆葡萄糖水平将作为临床实验室安全性测试的部分监测。对于第1部分和第2部分,所有受试者将在末次给药后7至10天内返回诊所以进行随后的安全性评估。在给体过早终止研究的情况下,应进行(并记录)每次合理的努力以确保针对随访安排的所有程序和评价在终止时进行,或随访应在距离终止日期7至10天内安排。

[1043] 第1部分给药:在化合物A给予前,受试者将禁食过夜至少8小时。在第1天清晨,每个受试者将在禁食状态下给予单次20-mg口服剂量的包含^{[14]C}-化合物A的微示踪物的乙醇/聚乙二醇溶液的化合物A胶囊。精确的特定活性、化学纯度和放射化学纯度将在给药之前测定。给药后,受试者将继续禁食直到给药后4小时;之后,其将服用标准餐和零食。将在源文件和CRF中记录给药时间。将在研究开始或研究开始前提供给药说明和实际给予每个受试者的剂量的计算。给予每个受试者的^{[14]C}-化合物A微示踪物的实际剂量将基于测量的

胶囊中的溶液的放射性浓度 (dpm/g) 计算。

[1044] 第2部分给药:在第2部分中,受试者将在化合物A给予前禁食过夜至少8小时。在第1天的清晨,每个受试者将口服接受20-mg化合物A的片剂。随机化以在进食状态下接受化合物A的受试者将服用标准高脂餐(早餐)。

[1045] 标准高脂餐或其等同物必须在提供30分钟内服用。给药必须在提供膳食后30分钟内(±5分钟)进行。片剂将与约240mL非碳酸室温水一起给予。给药后,受试者将继续禁食直到给药后4小时。

[1046] 纳入研究的受试者在研究中将耗费总共约8周。

[1047] 受试者必须满足所有以下入选标准才有资格纳入研究中:1.在进行任何研究相关程序之前必须了解和自愿签署书面ICD,并能够遵守限制和检查方案;2.必须能够与研究者和诊所员工沟通并且理解和遵守研究要求;3.在签署时必须是男性18至55岁(包括在内), BMI (体重(kg)/(身高(m²))为18至33kg/m²(包括在内)且体重为60至100kg(132至220lbs;包括在内);4.必须是健康的(在筛查时和第1天),如研究者基于病史、体格检查、临床实验室安全性测试结果、生命体征和12导联ECG确定的(生命体征(收缩和舒张血压、脉搏率和口腔体温)将在受试者已休息至少5分钟后在仰卧位评估,受试者必须是未发热的(发热定义为≥38.5°C或101.3华氏度),收缩血压在90至140mmHg的范围内,舒张血压在60至90mmHg的范围内,脉搏率在45至100bpm的范围内,筛查空腹血浆葡萄糖值在惯例的正常限度内,并且HbA1C<6%);5.受试者(经历或未经历输精管切除术)当与育龄妇女进行性交活动时必须同意使用屏障避孕(即,乳胶避孕套或不由天然(动物)膜(例如聚氨酯)制成的任何非乳胶避孕套(例如,聚氨酯))和另一种方法(例如,杀精子剂),并且在研究用药的末次给药后持续90天;和6.当参与该研究时必须同意节制献血或血浆(除了该研究以外),并在研究药物末次给药后持续至少28天。

[1048] 任何以下情况的存在将拒绝受试者纳入研究:1.最近的任何临幊上显著的神经、胃肠道、肝、肾、呼吸系统、心血管系统、代谢、內分泌、血液学、皮肤病学、心里或其他重症障碍的病史(即,3年内);2.如果受试者将参与研究,则任何病症,包括存在实验室异常,将使受试者处于不可接受的风险下,或混淆解释来自研究的数据的能力;3.在第一次给药的30天内使用任何处方的全身或局部用药;4.在第一次给药的7天内使用任何非处方的全身或局部用药(包括中草药)(除了维生素/矿物质补充剂以外);5.受试者在第一次给药30天内使用任何代谢酶抑制剂或诱导剂(即,CYP3A诱导剂和抑制剂或贯叶连翹(St.John's Wort));6.存在可能影响药物吸收、分布、代谢和排泄的任何手术或医学病症,或在试验过程中存在具有选择的或医学程序的计划;7.在第一次给药前90天内暴露于研究药物(新化学实体);8.在第一次给药之前60天内献血或血浆;9.多种(即,2种或更多种)药物过敏史;10.任何临幊上显著的过敏性疾病(除了非活性枯草热),除了消除至少3年的非活性季节性过敏和儿童哮喘;11.在第一次给药前2年内药物滥用史,或由于非法药物引起的阳性尿药筛查测试;12.在第一次给药前2年内酒精滥用史,或阳性酒精筛查;13.每日吸多于10支香烟或消耗等量烟草;14.已知患有或测试出活动性或慢性乙肝或丙肝或HIV抗体阳性;15.在研究给药第90天内接受疫苗(除了季节性流感疫苗);或16.仅针对第1部分:在登记前6个月内先前暴露于放射新研究药物,和在登记前12个月内先前暴露于工作相关的诊断或治疗辐射。

[1049] 入选/排除标准将在筛查时评估。将通过体格检查、药物筛查、临床实验室安全性测试、生命体征和ECG，在第一周期的入院日(第1天)和/或在第1天随机化之前再次确证受试者资格。

[1050] 初步结果：11/12纳入受试者完成第2部分。结果显示在下表38中。

[1051] 表38. 单次20-mg口服剂量后的几何平均(CV%)药代动力学参数

参数	禁食 (n = 11)		进食 (n = 11)	
	化合物 A	O-去甲基代谢物	化合物 A	O-去甲基代谢物
[1052]	T_{max}* (h)	1.00 (1-2)	3.00 (1-3)	3.00 (1-3)
	C_{max} (ng/mL)	182 (24)	425 (23)	156 (27)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	1005 (38)	9834 (38)	1195 (38)
	AUC₀₋₂₄ (ng·h/mL)	955 (35)	6401 (30)	10131 (35)
	Vz/F (L)	151 (28)	34.7 (28)	125 (20)
	CL/F (L/h)	19.9 (38)	2.0 (38)	2.0 (36)
	t_{1/2} (h)	5.3 (33)	14.8 (25)	5.2 (27)

[1053] *T_{max}显示为中位数(范围)。

[1054] 结论：在将化合物A与高脂餐一起给予健康成年男性后，化合物A的C_{max}约有17%的降低，并且总暴露(AUC_{inf})约有20%的升高。T_{max}也有2小时的延迟。在将化合物A与高脂餐一起给予健康成年男性后，O-去甲基代谢物的C_{max}约有17%的降低，并且总暴露(AUC_{inf})约有3%的升高。T_{max}也有3小时的延迟。

[1055] 本文公开的实施方式的范围不受实施例中公开的具体实施方式的限制，所述具体实施方式旨在作为所公开的实施方式的数个方面的说明，且本发明包括功能上等价的任何实施方式。事实上，除本文中显示和描述的修改外，本文公开的实施方式的各种修改对本领域技术人员将是显而易见的，且旨在落入所附权利要求的范围内。

[1056] 已引用许多参考文献，其公开内容以全文引用方式并入本文中。

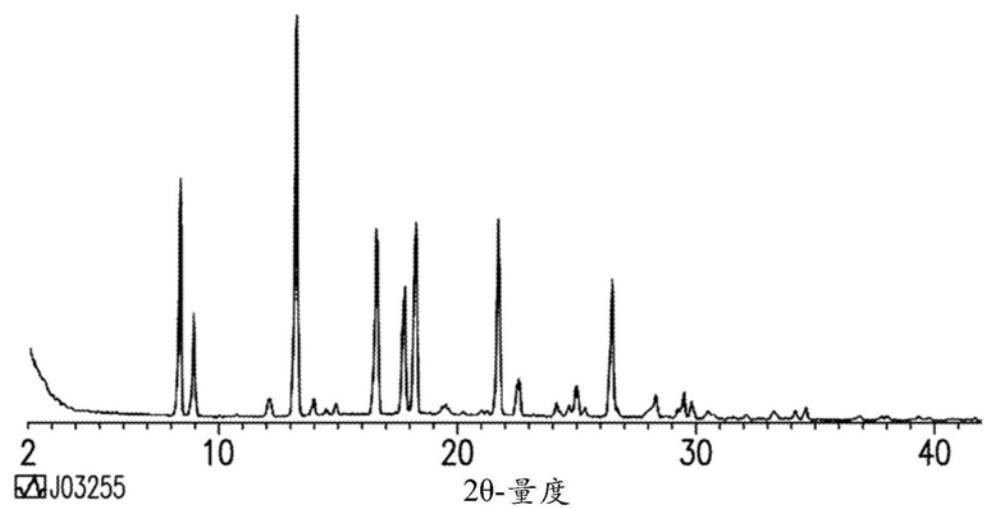


图1

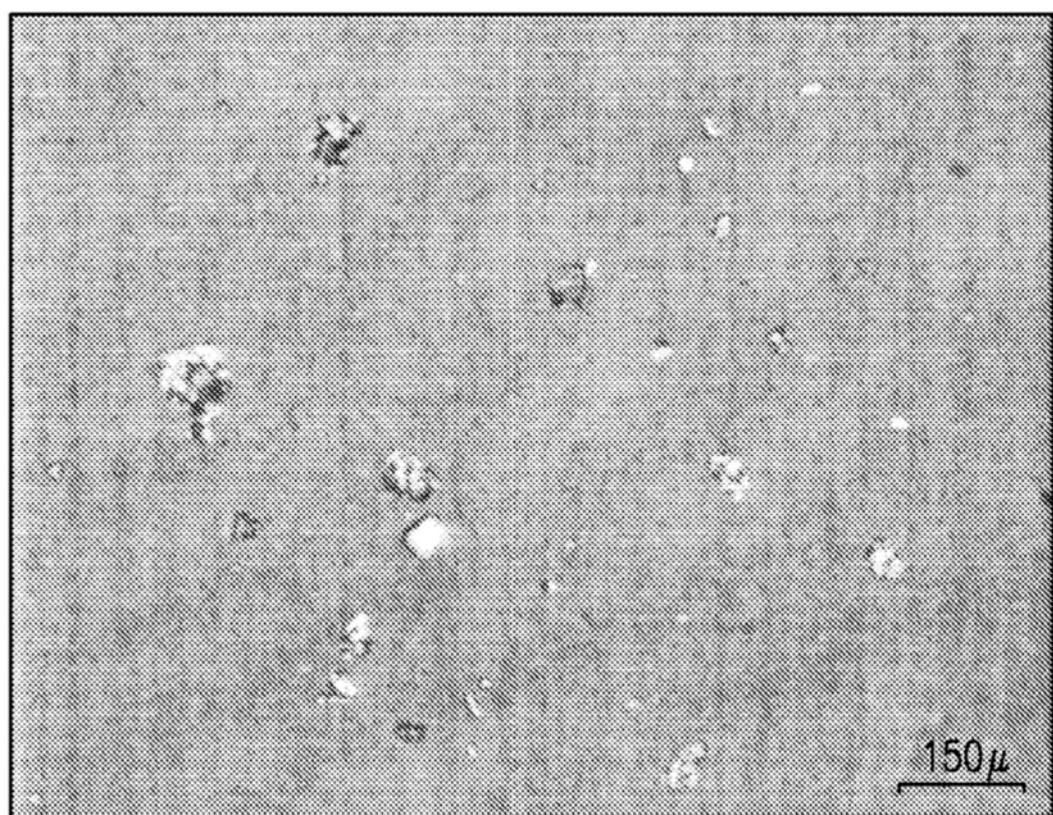


图2

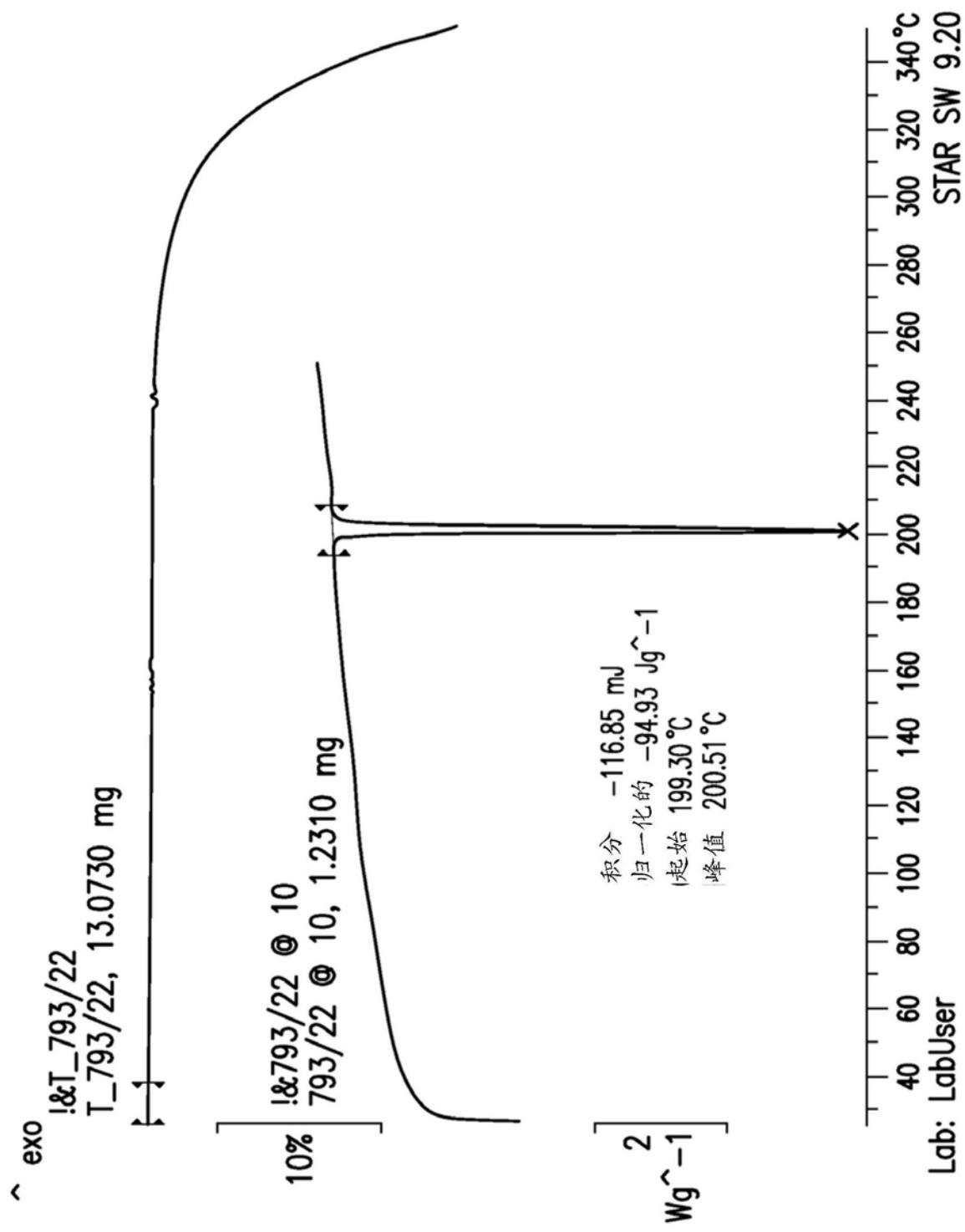
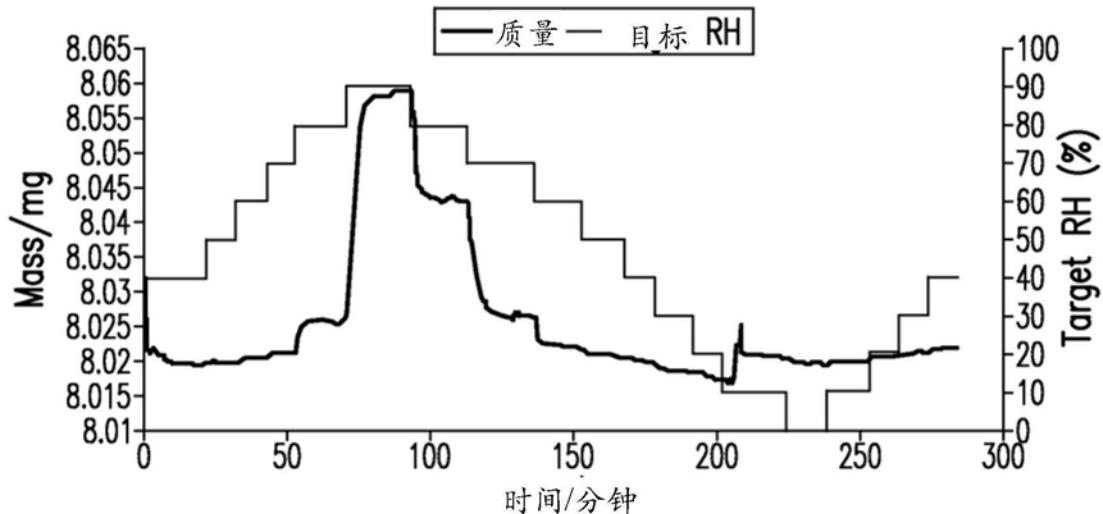


图3

日期: 2010 年 12 月 17 日
 时间: 12:00am
 文件: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
 样品: J03255

温度: 25.0 °C
 Meth: SingleCycle_LowMass.sao
 MRef: 8.0191

DVS 质量图



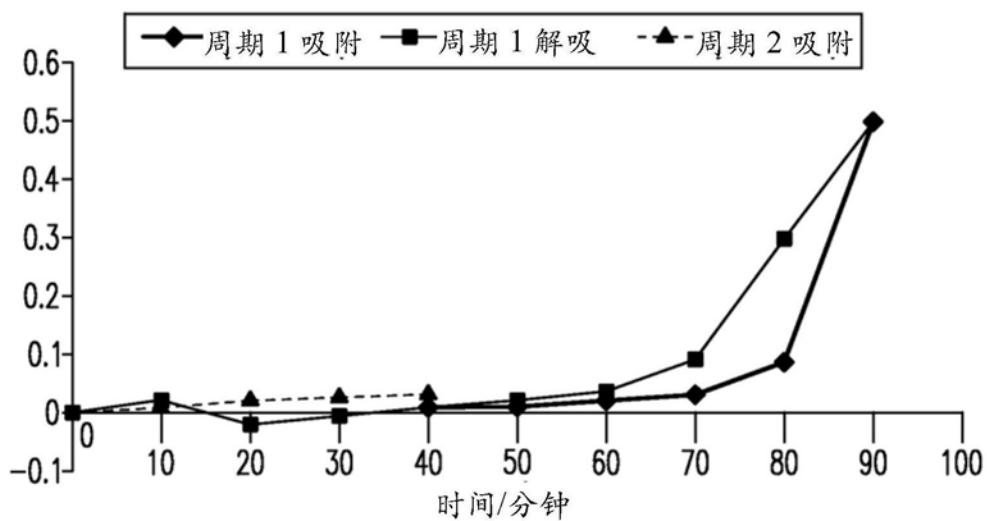
DVS-吸附溶液

© SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

日期: 2010 年 12 月 17 日
 时间: 12:00am
 文件: J03255-Fri 17 Dec 2010 13-06-47.xls
 样品: J03255

温度: 25.0 °C
 Meth: SingleCycle_LowMass.sao
 MRef: 8.0191

DVS 等温图



DVS-吸附溶液

© SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

图4

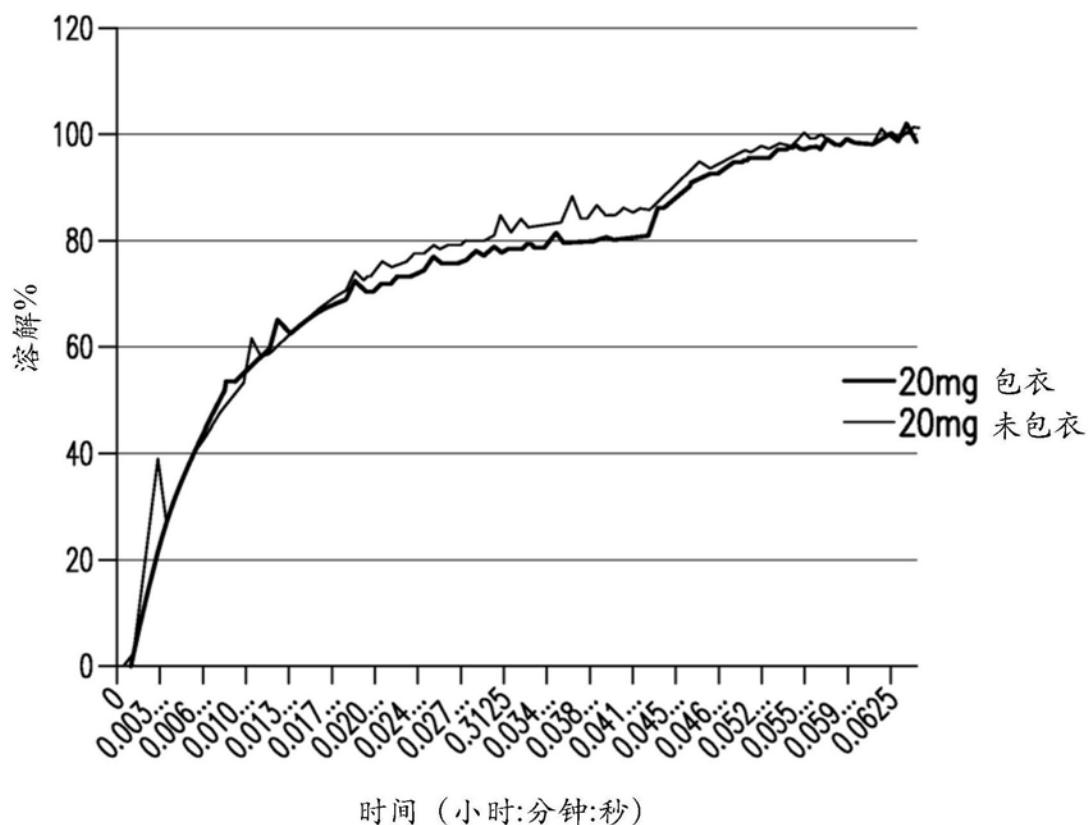


图5

方法: 20 至 300, 10 cpm

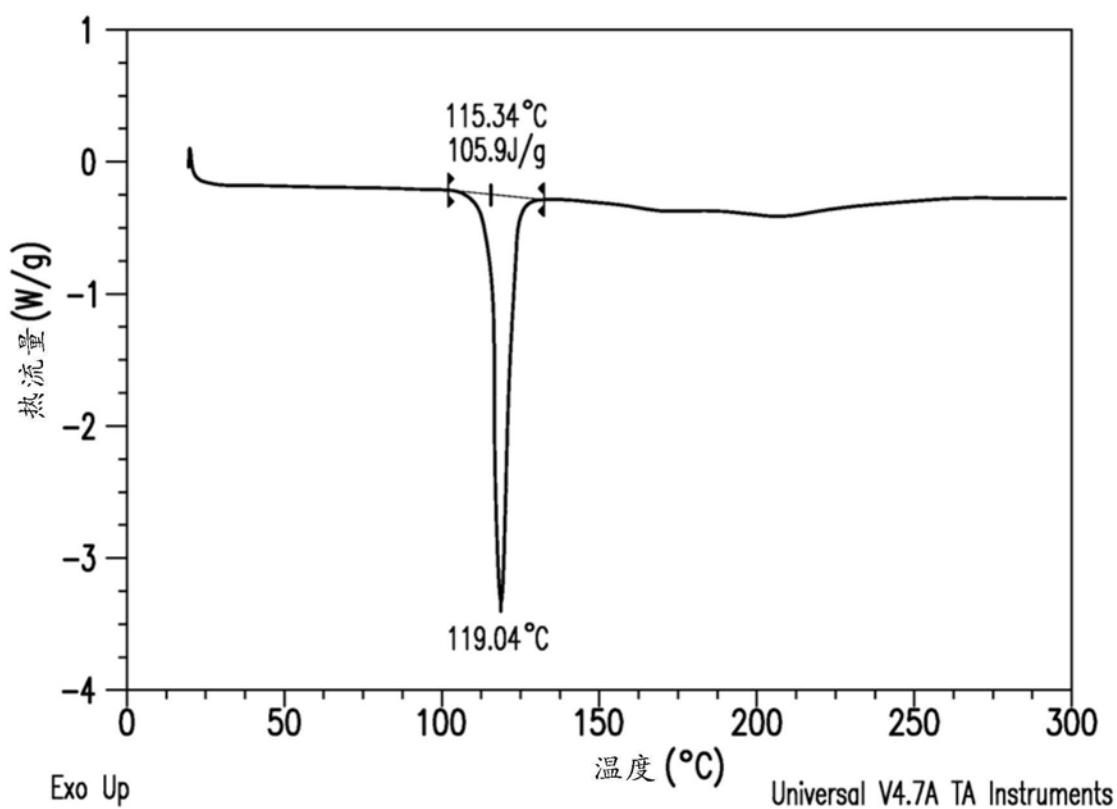
运行日期: 02-MAr-2012 11:01
仪器: DSC Q2000 v24.9 Build 121

图6

日期: 03/02/12 10:37 步进: 0.020° 计数时间: 0.500 Sec.
范围: 1.50-40.00 (Deg) 步进扫描速率: 2.40 Deg/min.

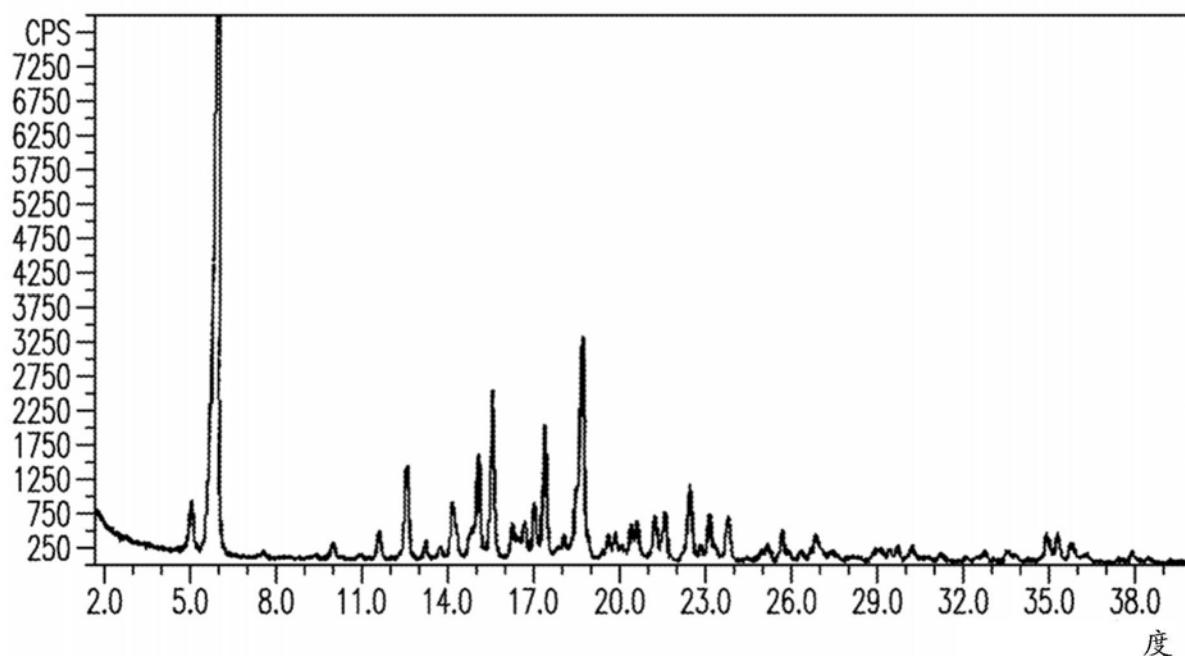


图7

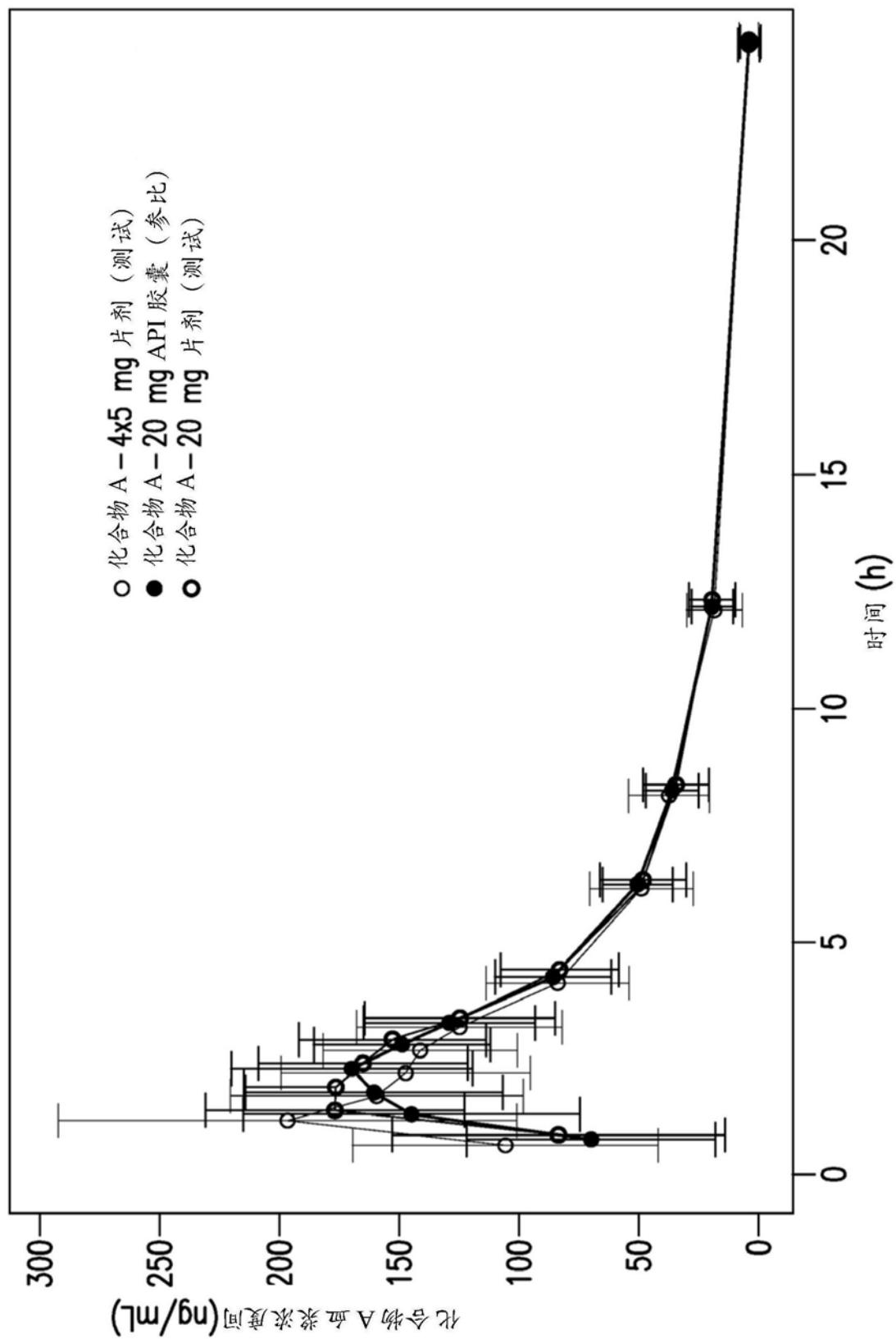


图8

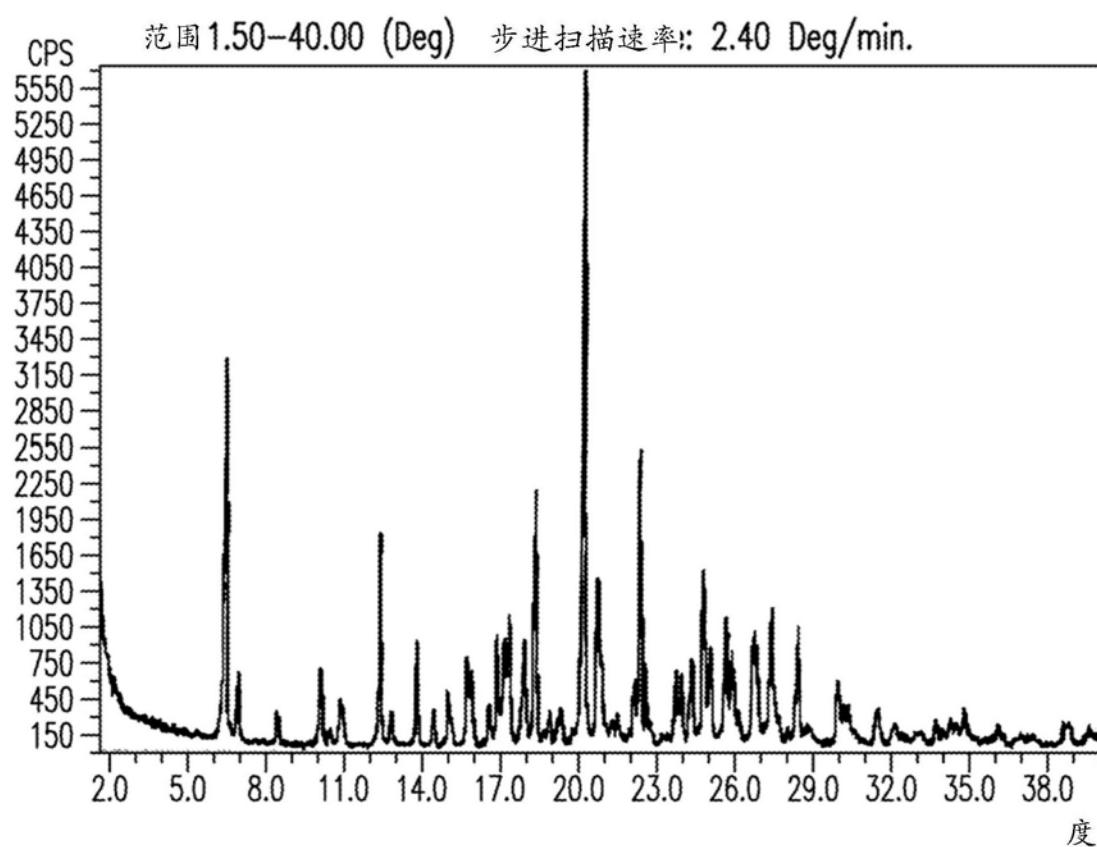


图9

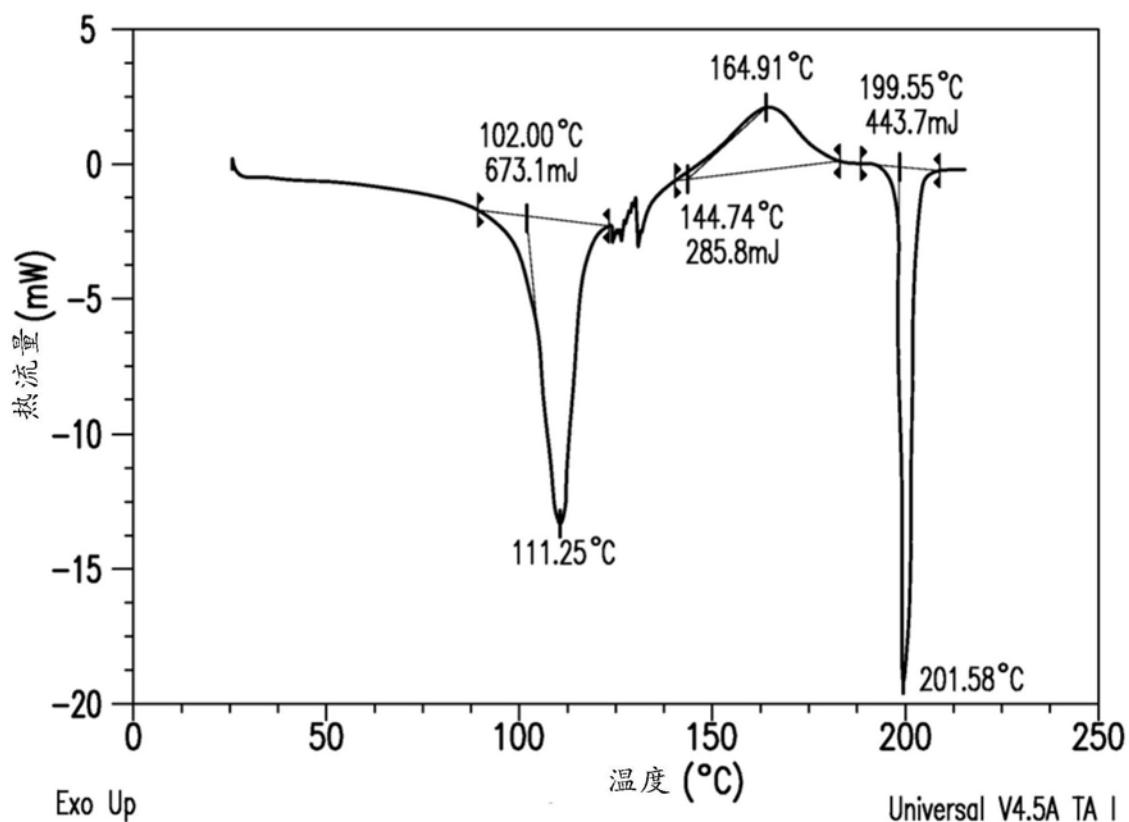


图10

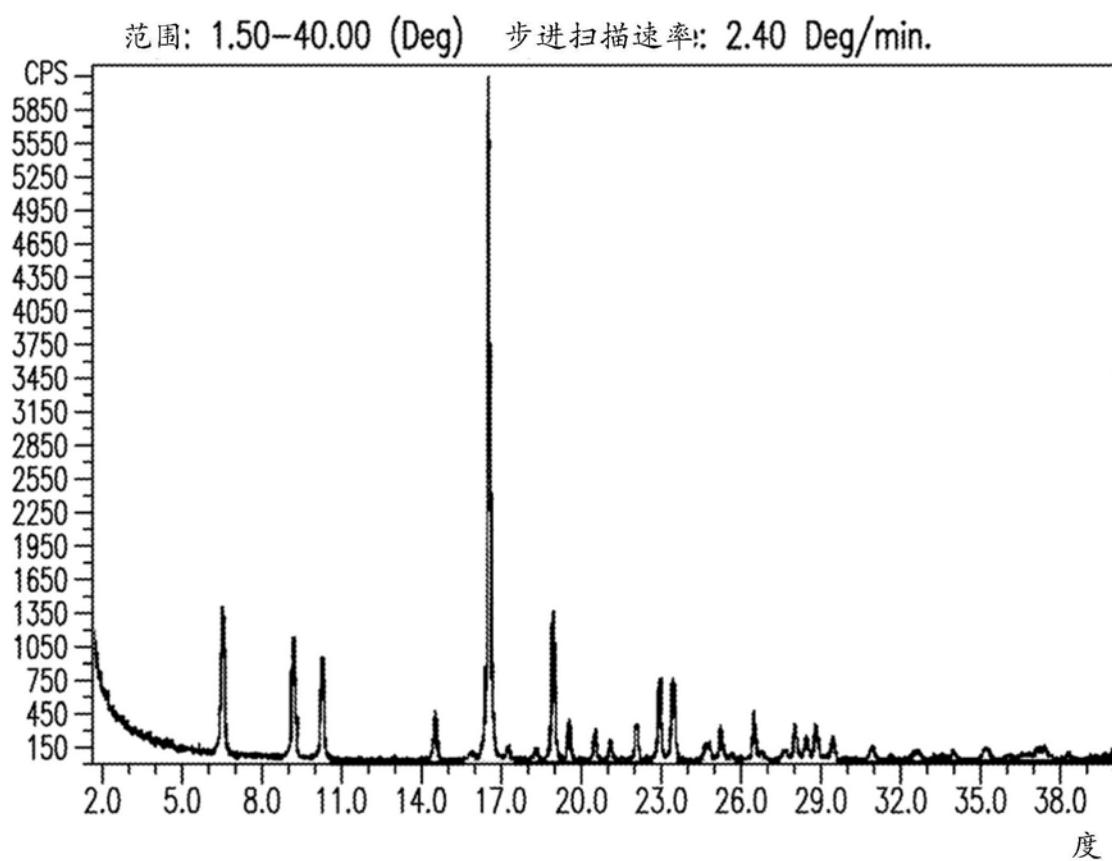


图11

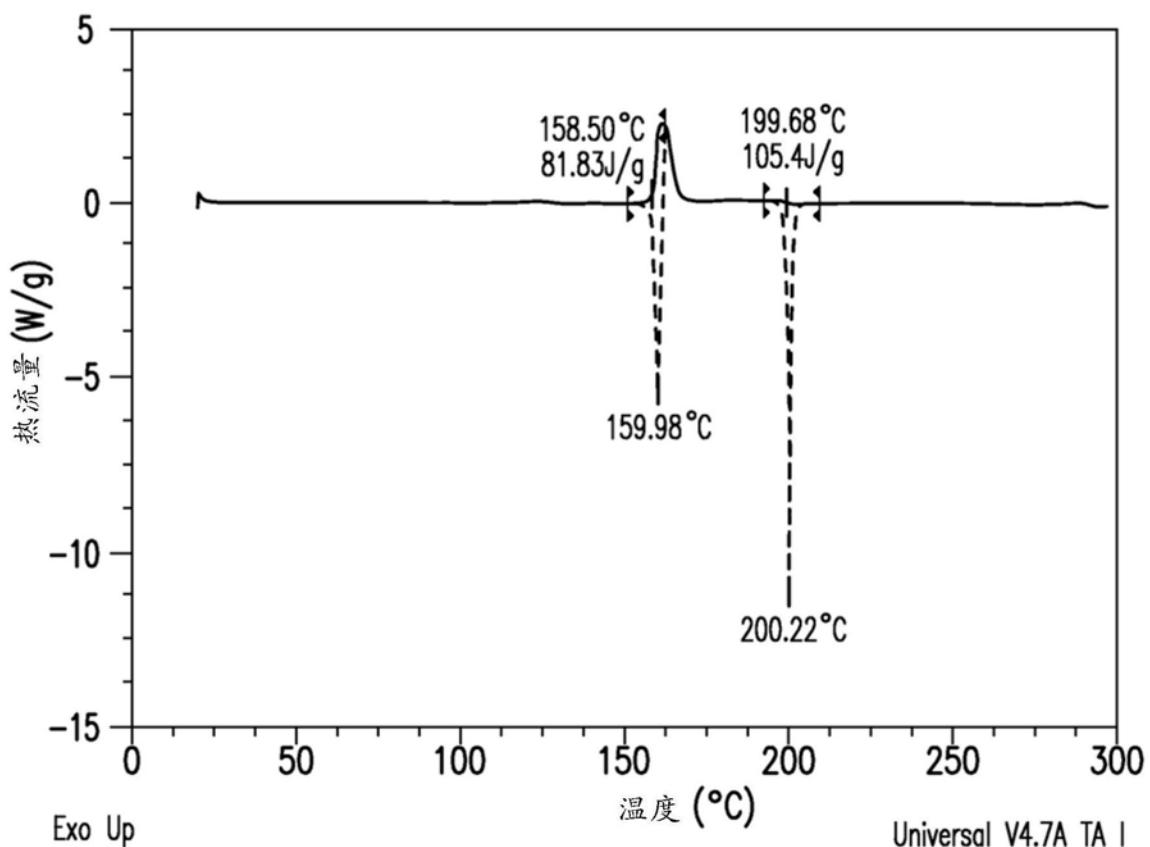


图12

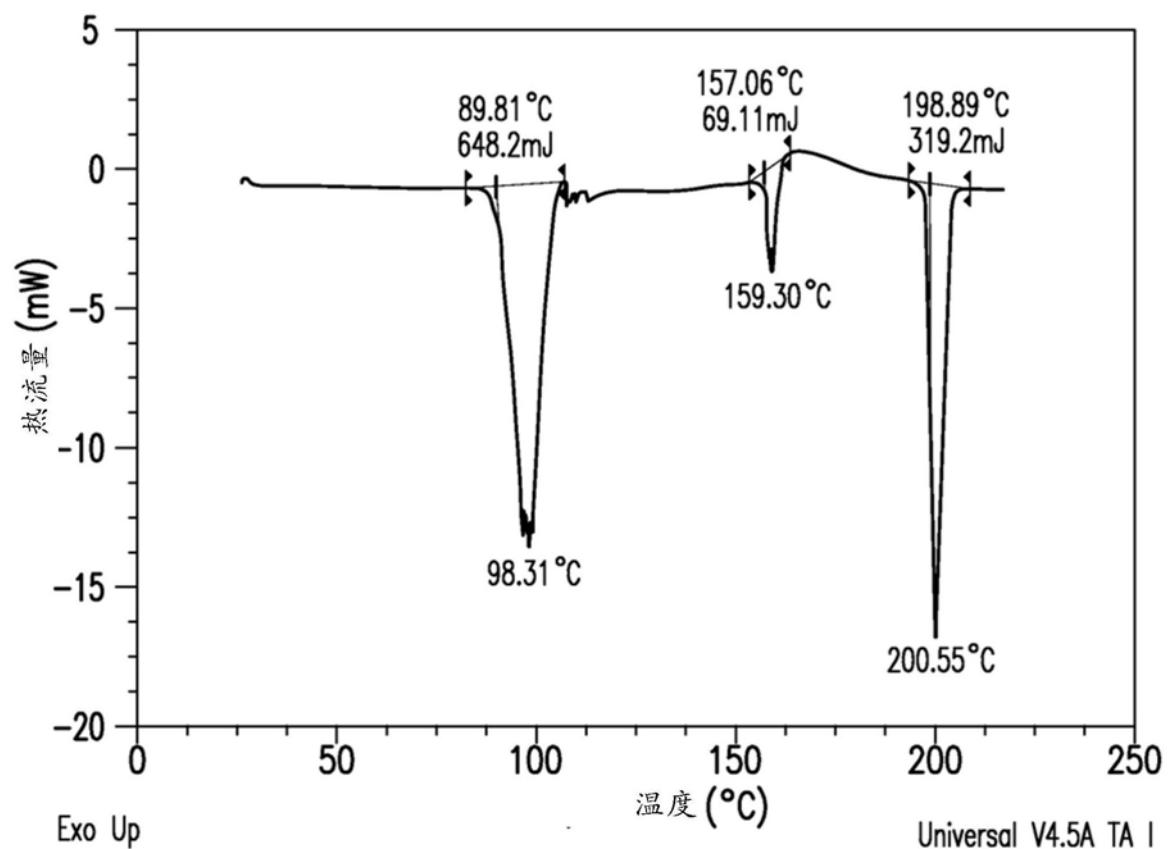


图13

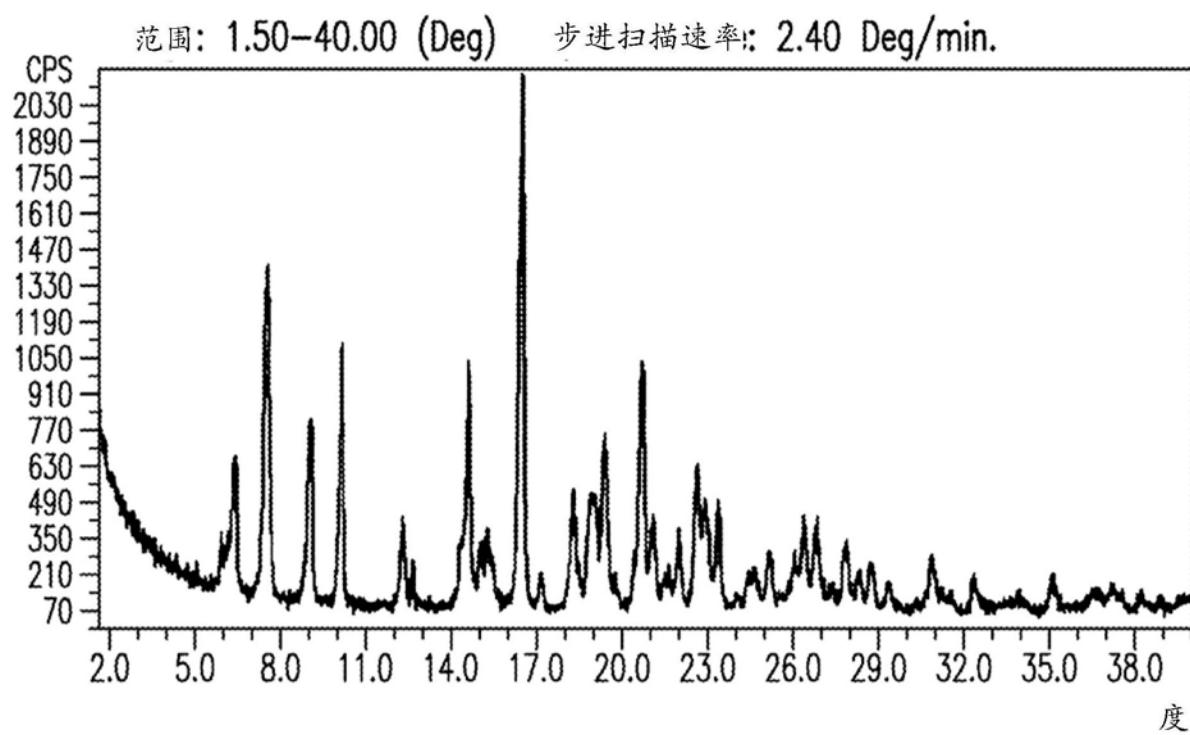


图14

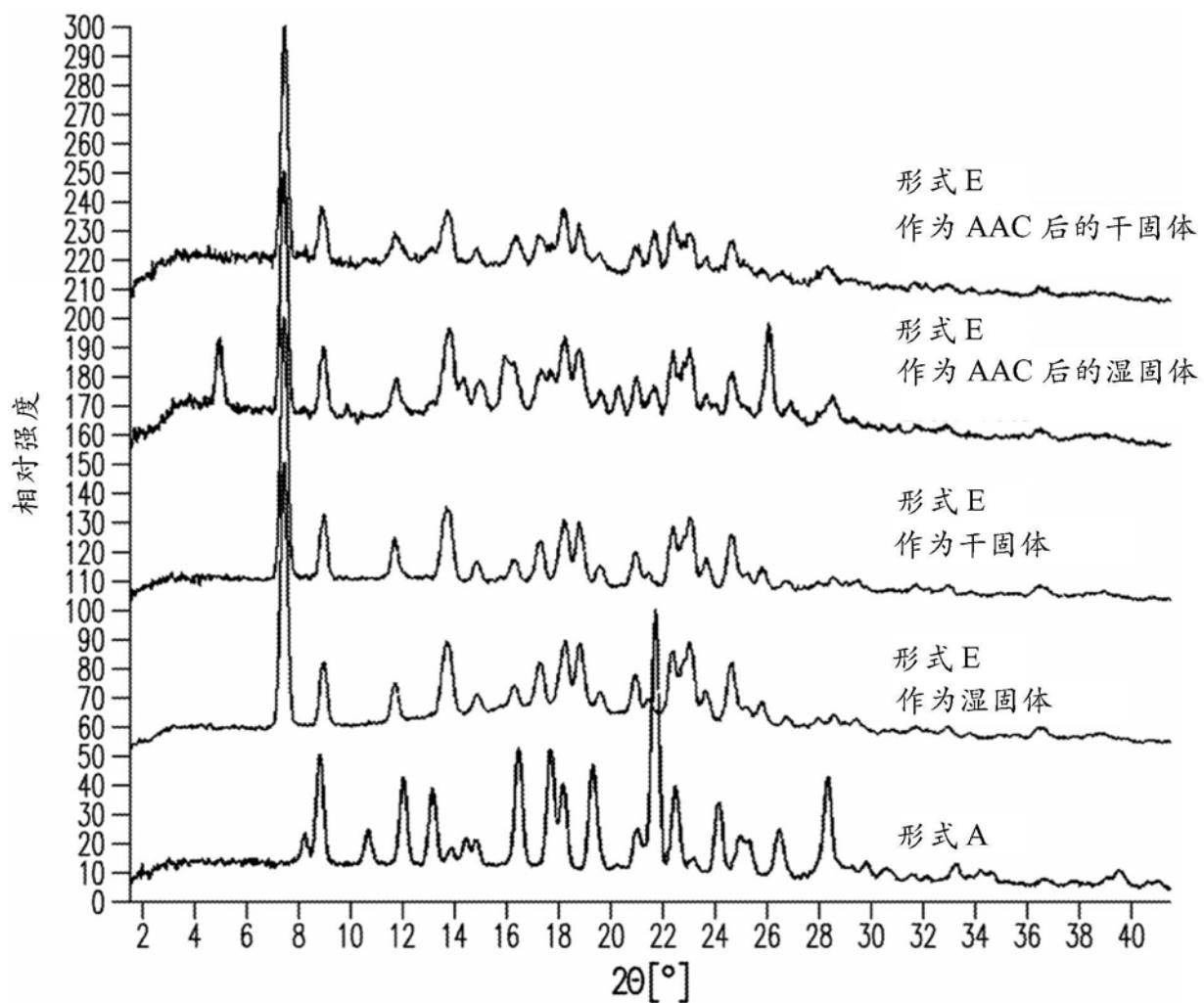


图15

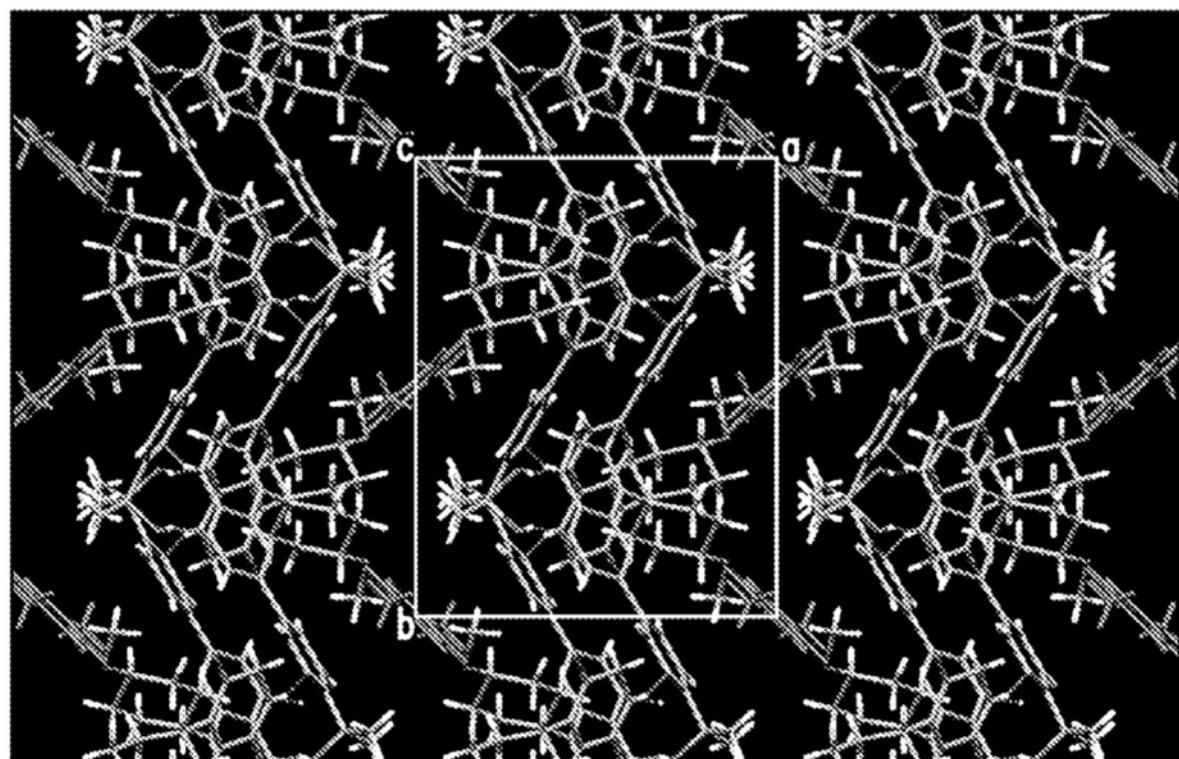
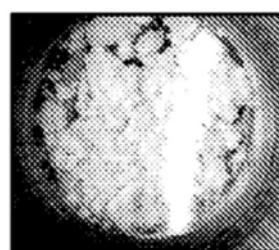


图16



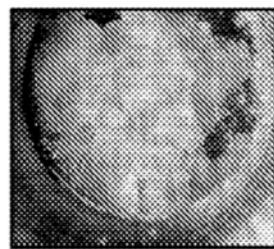
形式 E (湿固体)

图17A



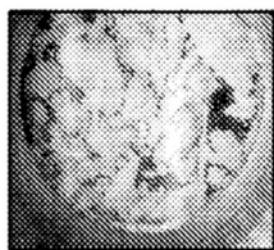
形式 E (干固体)

图17B



形式E (作为 AAC 后的湿固体)

图17C



形式E (作为 AAC 后的干固体)

图17D

SLP37.3R0_V1

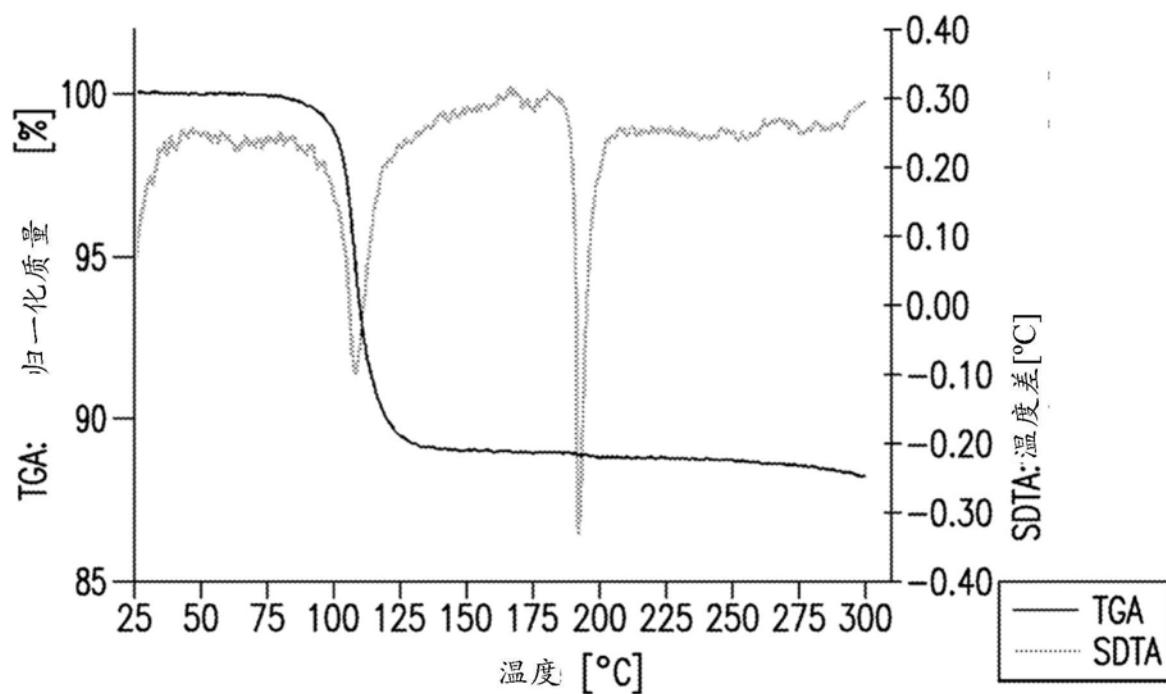


图18

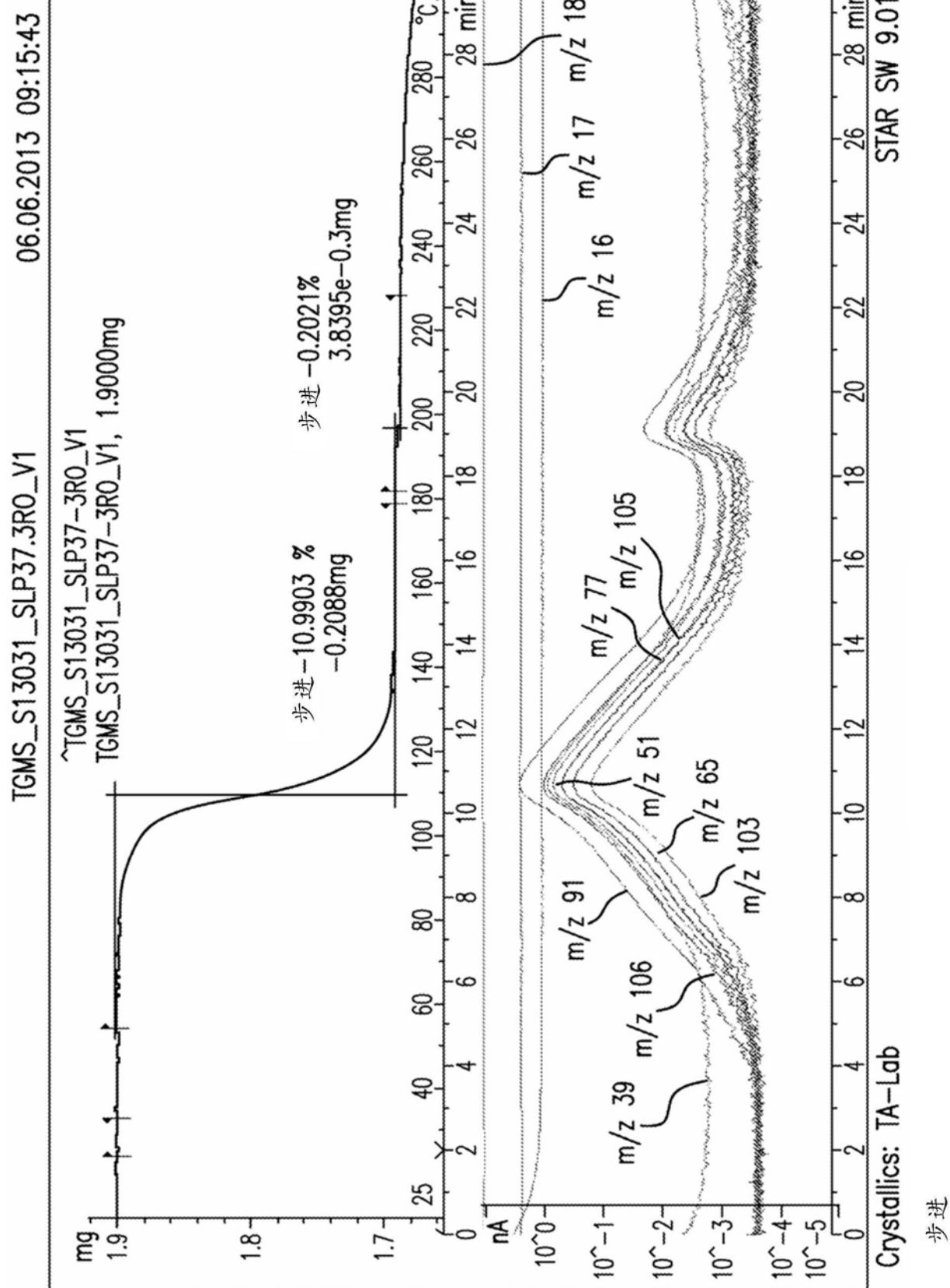
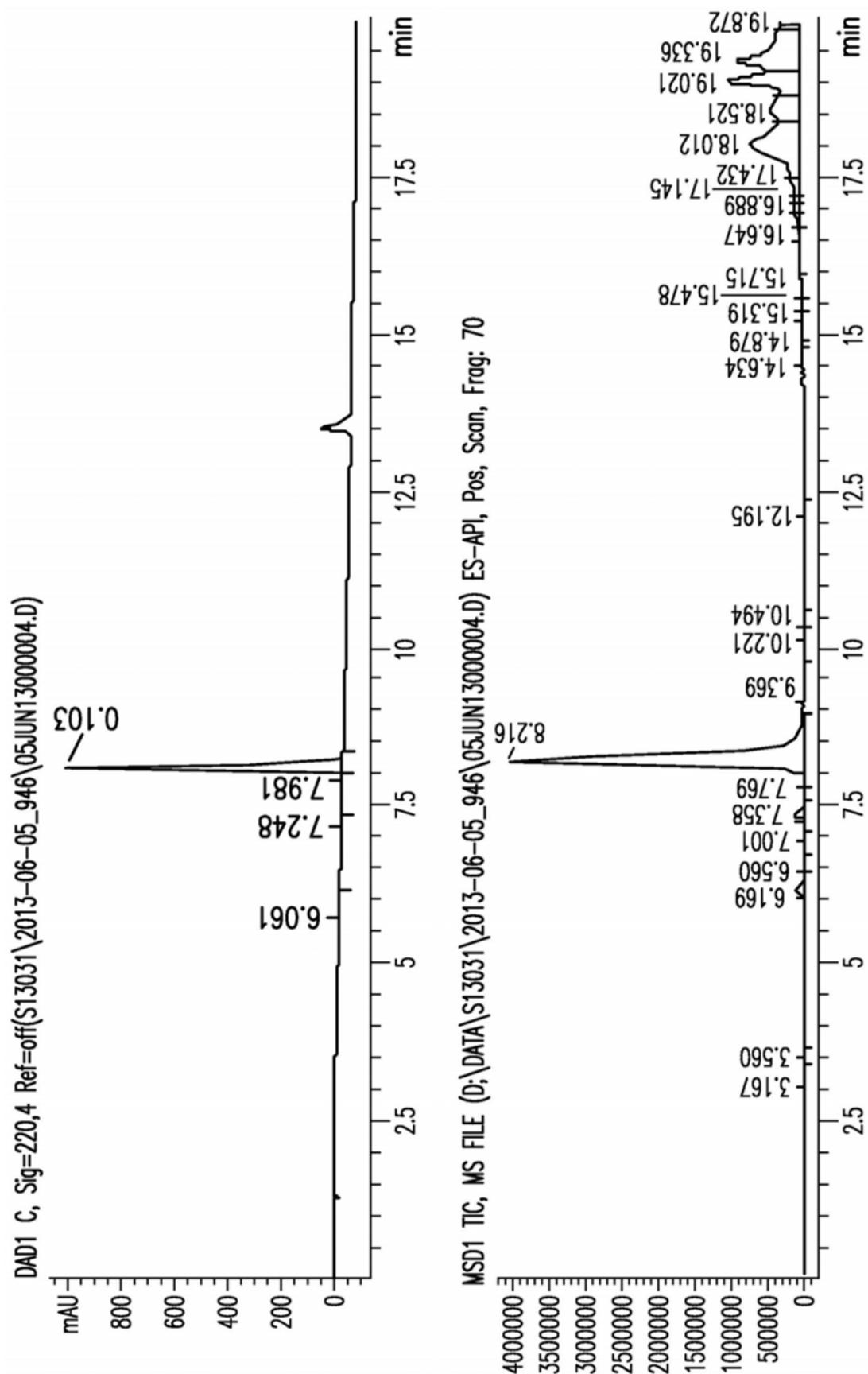


图19



面积百分比报告						
信号	信号	信号	信号	信号	信号	信号
分类	:					
倍增	:	1.0000				
稀释	:	1.0000				
使用倍增&稀释因子与 ISTD						
信号 1: DAD1 C, Sig=220, 4 Ref=off						
峰值 #	保留时间 [min]	类型	宽度 [min]	面积 [mAU*s]	高度 [mAU]	面积 %
1	6.061	BB	0.0670	16.89769	3.58125	0.3399
2	7.248	BB	0.0618	11.19821	2.56970	0.2252
3	7.981	BV	0.0526	25.55524	7.53806	0.5140
4	8.103	VB	0.0659	4918.12354	1045.03748	98.9209

图20 (续)