



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107072992 B

(45)授权公告日 2020.03.10

(21)申请号 201580056017.1

(22)申请日 2015.08.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107072992 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(30)优先权数据
62/038,069 2014.08.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.04.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/045395 2015.08.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/025904 EN 2016.02.18

(73)专利权人 卡尔约药物治疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 B·C·奥斯塔德 D·G·罗伊

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.
A61K 31/497(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件
W0 2013019548 A1,2013.02.07,
审查员 王芳菲

权利要求书9页 说明书57页 附图25页

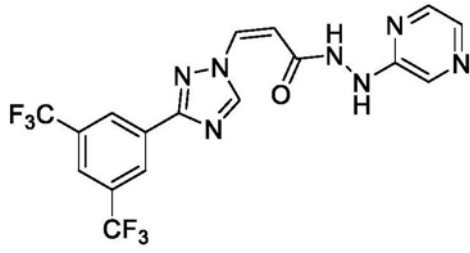
(54)发明名称

赛灵克斯的多晶型物

(57)摘要

本发明涉及由结构式I表示的化合物的结晶形式,以及包括本文所述的由结构式I表示的化合物的结晶形式的组合物。可以将具有结构式I的化合物的结晶形式和包括本文提供的具有结构式I的化合物的结晶形式的组合物,特别是单个结晶形式A掺入到药物组合物中,该药物组合物可以用于治疗与CRM1活性相关的各种紊乱(包括癌症)。本文还描述了用于制备具有结构式I的化合物及其单个结晶形式的方法。

1. 一种组合物,包括由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的颗粒:



其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
<u>4.4</u>	<u>19.9</u>	<u>25.3</u>
<u>12.4</u>	<u>20.3</u>	<u>25.6</u>
<u>13.1</u>	<u>21.3</u>	<u>27.0</u>
<u>14.5</u>	<u>22.0</u>	<u>27.3</u>
<u>14.7</u>	<u>23.1</u>	<u>28.3</u>
<u>15.8</u>	<u>23.5</u>	<u>28.5</u>
<u>16.9</u>	<u>23.7</u>	<u>31.4</u>
<u>17.5</u>	<u>23.9</u>	<u>34.8</u>
<u>18.2</u>	<u>25.0</u>	<u>37.2</u>

;

并且其中这些颗粒具有由100微米或更小的 $d(0.9)$ 表征的单峰粒度分布。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述结晶形式由图1A所示的衍射图来表征。

3. 如权利要求1或2所述的组合物,其中该单峰粒度分布由70微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征。

4. 如权利要求1或2所述的组合物,其中该结晶形式进一步由包括在179°C处的吸热峰的差示扫描量热法热谱图来表征。

5. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从10微米至100微米的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布。

6. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从10微米至70微米的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布。

7. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从10微米至35微米的 $d(0.5)$ 来表征的粒度分布。

8. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从5微米至15微米的 $d(0.1)$ 来表征的粒度分布。

9. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从2至10的 $d(0.9) : d(0.1)$ 的比率来表征的粒度分布。

10. 如权利要求1或2所述的组合物,其中这些颗粒具有由从1.5至4.5的 $d(0.9) : d(0.5)$ 比率来表征的粒度分布。

11. 一种药物组合物,包括如权利要求1或2所述的组合物以及药学上可接受的载体。

12. 如权利要求1所述的组合物或权利要求11所述的药物组合物在制备用于治疗与

CRM1活性相关的紊乱的药物中的用途,其中该紊乱是增生性紊乱、癌症、炎症性紊乱、自身免疫性紊乱、病毒感染、眼科紊乱、神经退行性紊乱、与食物摄取有关的紊乱、变应性紊乱或呼吸紊乱。

13. 如权利要求12所述的用途,其中该紊乱是癌症。

14. 如权利要求13所述的用途,其中该癌症是白血病、骨髓瘤或淋巴瘤。

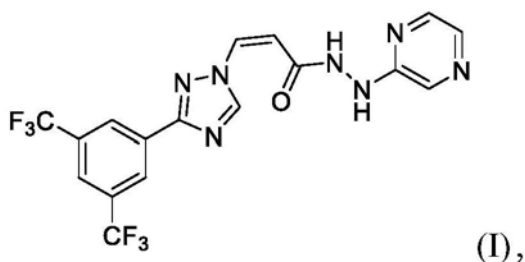
15. 如权利要求13所述的用途,其中该癌症是多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、巨球蛋白血症、肺癌、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、尤因氏肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、食管癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、黑色素瘤、成胶质细胞瘤、恶性胸腺瘤、骨髓增生异常综合征、B细胞急性成淋巴细胞性白血病、T细胞急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病或慢性淋巴细胞性白血病。

16. 如权利要求15所述的用途,其中该癌症是多发性骨髓瘤。

17. 如权利要求15所述的用途,其中该癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤。

18. 如权利要求1所述的组合物或权利要求11所述的药物组合物在制备用于促进对其有需要的受试者的伤口愈合的药物中的用途。

19. 一种由结构式I表示的化合物的单一结晶形式:



其中该单一结晶形式是形式D的乙腈溶剂化物并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

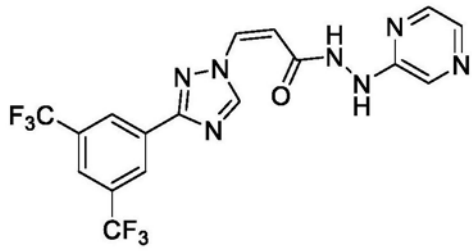
$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
<u>3.7</u>	<u>20.4</u>	<u>29.3</u>
<u>7.3</u>	<u>20.6</u>	<u>29.5</u>
<u>9.7</u>	<u>21.9</u>	<u>30.1</u>
<u>10.9</u>	<u>22.3</u>	<u>31.9</u>
<u>11.1</u>	<u>22.5</u>	<u>32.5</u>
<u>13.1</u>	<u>23.9</u>	<u>33.1</u>
<u>18.3</u>	<u>24.4</u>	<u>33.7</u>
<u>19.2</u>	<u>26.8</u>	<u>38.1</u>
<u>19.5</u>	<u>28.9</u>	<u>41.3</u>

20. 如权利要求19所述的单一结晶形式,其中所述结晶形式由图2A所示的衍射图来表征。

21. 如权利要求19或20所述的单一结晶形式,其中该溶剂化物包括从0.5摩尔当量至1.5摩尔当量的溶质/摩尔当量的该具有结构式I的化合物。

22. 如权利要求18所述的单一结晶形式,其中该溶剂化物包括一摩尔当量的溶质/摩尔当量的该具有结构式I的化合物。

23. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法:



其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
4.4	19.9	25.3
12.4	20.3	25.6
13.1	21.3	27.0
14.5	22.0	27.3

14.7	23.1	28.3
15.8	23.5	28.5
16.9	23.7	31.4
17.5	23.9	34.8
18.2	25.0	37.2

该方法包括:

(a) 将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D在异丙醇或异丙醇和水的混合物中悬浮以形成浆液,其中单一结晶形式D由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
3.7	20.4	29.3
7.3	20.6	29.5
9.7	21.9	30.1
10.9	22.3	31.9
11.1	22.5	32.5
13.1	23.9	33.1
18.3	24.4	33.7
19.2	26.8	38.1
19.5	28.9	41.3

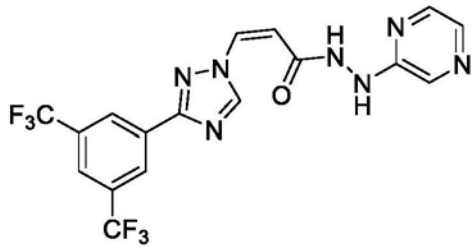
(b) 将该浆液加热至低于或等于 70°C 的温度,以形成二次浆液或溶液;

(c) 将该二次浆液或该溶液冷却,并且向该二次浆液或该溶液中添加水,从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒;并且

(d) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离,

从而制备包括具有结构式I的化合物的单一结晶形式A的颗粒的组合物。

24. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法:



其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征：

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
4.4	19.9	25.3
12.4	20.3	25.6
13.1	21.3	27.0
14.5	22.0	27.3

14.7	23.1	28.3
15.8	23.5	28.5
16.9	23.7	31.4
17.5	23.9	34.8
18.2	25.0	37.2

该方法包括：

(a) 将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D在异丙醇或异丙醇和水的混合物中悬浮以形成浆液，其中单一结晶形式D由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征：

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
3.7	20.4	29.3
7.3	20.6	29.5
9.7	21.9	30.1
10.9	22.3	31.9
11.1	22.5	32.5
13.1	23.9	33.1
18.3	24.4	33.7
19.2	26.8	38.1
19.5	28.9	41.3

(b) 将该浆液加热至低于或等于 70°C 的温度，以形成二次浆液或溶液；

(c) 向该二次浆液或该溶液中添加水，并且将该二次浆液或该溶液冷却，从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒；并且

(d) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离，

从而制备包括具有结构式I的化合物的单一结晶形式A的颗粒的组合物。

25. 如权利要求23或24所述的方法，其中这些固体颗粒具有由100微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的单峰粒度分布。

26. 如权利要求23或24所述的方法，其中在异丙醇和水的混合物中异丙醇与水的比率按体积计是从0.1至4。

27. 如权利要求23或24所述的方法，其中将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D悬

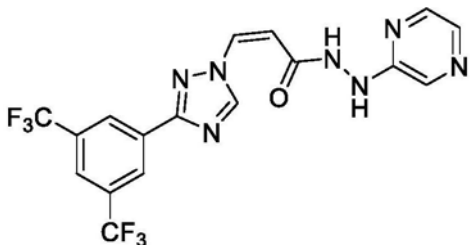
浮在一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物中,该一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物是相对于具有结构式I的化合物的单一结晶形式D的从5重量份至10重量份。

28. 如权利要求23或24所述的方法,其中将该浆液加热至从35°C至70°C的温度。

29. 如权利要求23或24所述的方法,其中将该二次浆液或该溶液冷却至从0°C至55°C。

30. 如权利要求23或24所述的方法,其中以一定量将水添加至该二次浆液或该溶液中,该一定量是相对于具有结构式I的化合物的单一结晶形式D的从5重量份至15重量份。

31. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法:



其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
<u>4.4</u>	<u>19.9</u>	<u>25.3</u>
<u>12.4</u>	<u>20.3</u>	<u>25.6</u>
<u>13.1</u>	<u>21.3</u>	<u>27.0</u>
<u>14.5</u>	<u>22.0</u>	<u>27.3</u>
<u>14.7</u>	<u>23.1</u>	<u>28.3</u>
<u>15.8</u>	<u>23.5</u>	<u>28.5</u>
<u>16.9</u>	<u>23.7</u>	<u>31.4</u>
<u>17.5</u>	<u>23.9</u>	<u>34.8</u>
<u>18.2</u>	<u>25.0</u>	<u>37.2</u>

该方法包括:

将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D加热,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或

在溶剂系统中将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D进行熟化并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或

将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或

前述的任何组合;并且

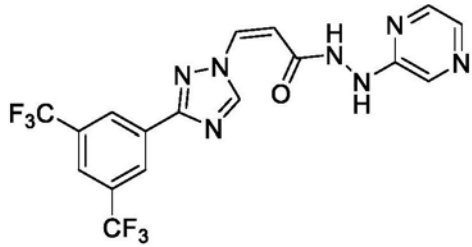
将结晶形式A的固体颗粒进行分离,

从而制备具有结构式I的化合物的单一结晶形式A,其中所述单一结晶形式D由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
<u>3.7</u>	<u>20.4</u>	<u>29.3</u>
<u>7.3</u>	<u>20.6</u>	<u>29.5</u>

9.7	21.9	30.1
10.9	22.3	31.9
11.1	22.5	32.5
13.1	23.9	33.1
18.3	24.4	33.7
19.2	26.8	38.1
19.5	28.9	41.3

32. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法：



其中该单一结晶形式是形式D的乙腈溶剂化物并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征：

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
3.7	20.4	29.3
7.3	20.6	29.5
9.7	21.9	30.1
10.9	22.3	31.9
11.1	22.5	32.5
13.1	23.9	33.1
18.3	24.4	33.7
19.2	26.8	38.1
19.5	28.9	41.3

该方法包括：

将具有结构式I的化合物在包括在水中按体积计高于20%的乙腈的溶剂系统中溶解；

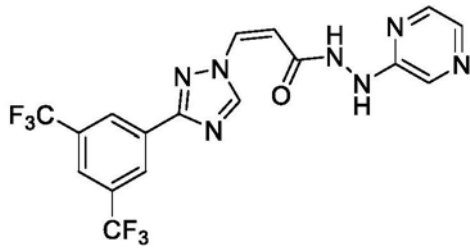
诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，其中所述溶剂系统的温度低于 50°C ；并且

将该结晶形式D的固体颗粒进行分离，

从而制备具有结构式I的化合物的单一结晶形式D。

33. 如权利要求32所述的方法，其中诱导结晶形式D的固体颗粒的形成包括对通过将具有结构式I的化合物在包括在水中按体积计高于20%的乙腈的溶剂系统中溶解而形成的溶液进行冷却。

34. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法：



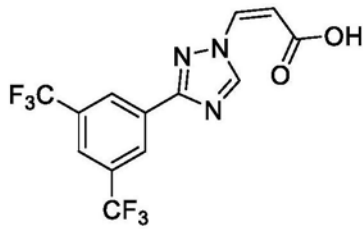
(I),

其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
4.4	19.9	25.3
12.4	20.3	25.6
13.1	21.3	27.0
14.5	22.0	27.3
14.7	23.1	28.3
15.8	23.5	28.5
16.9	23.7	31.4
17.5	23.9	34.8
18.2	25.0	37.2

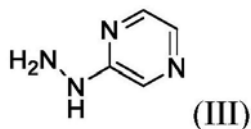
该方法包括:

(a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物:



(II)

和具有结构式III的化合物:



(III)

进行组合以形成反应混合物;

(b) 将该反应混合物冷却至从 -80°C 至 0°C ;

(c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物;

(d) 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离;

(e) 将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解;

(f) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成,并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离,以获得具有结构式I的化合物的单一结晶形式D,其中单一结晶形式D由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

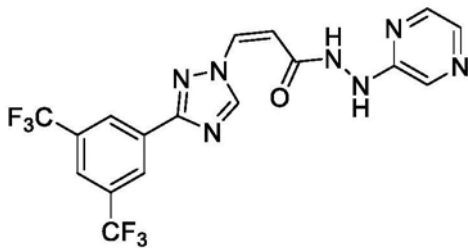
$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$	$2\theta^\circ$
3.7	20.4	29.3
7.3	20.6	29.5

<u>9.7</u>	<u>21.9</u>	<u>30.1</u>
<u>10.9</u>	<u>22.3</u>	<u>31.9</u>
<u>11.1</u>	<u>22.5</u>	<u>32.5</u>
<u>13.1</u>	<u>23.9</u>	<u>33.1</u>
<u>18.3</u>	<u>24.4</u>	<u>33.7</u>
<u>19.2</u>	<u>26.8</u>	<u>38.1</u>
<u>19.5</u>	<u>28.9</u>	<u>41.3</u>

(g) 将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D加热,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或在溶剂系统中将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D进行熟化,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或前述的任何组合;并且

(h) 将结晶形式A的颗粒进行分离,
从而制备具有结构式I的化合物的单一结晶形式A。

35. 一种制备由结构式I表示的化合物的单一结晶形式的方法:

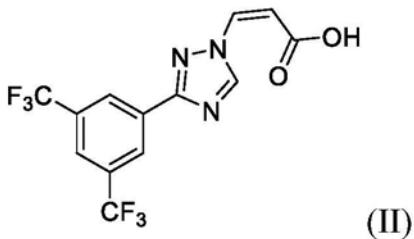


其中该单一结晶形式是形式A并且由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征:

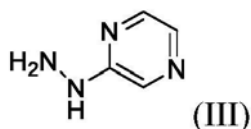
<u>$2\theta^\circ$</u>	<u>$2\theta^\circ$</u>	<u>$2\theta^\circ$</u>
<u>4.4</u>	<u>19.9</u>	<u>25.3</u>
<u>12.4</u>	<u>20.3</u>	<u>25.6</u>
<u>13.1</u>	<u>21.3</u>	<u>27.0</u>
<u>14.5</u>	<u>22.0</u>	<u>27.3</u>
<u>14.7</u>	<u>23.1</u>	<u>28.3</u>
<u>15.8</u>	<u>23.5</u>	<u>28.5</u>
<u>16.9</u>	<u>23.7</u>	<u>31.4</u>
<u>17.5</u>	<u>23.9</u>	<u>34.8</u>
<u>18.2</u>	<u>25.0</u>	<u>37.2</u>

该方法包括:

(a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物:



和具有结构式III的化合物:



进行组合以形成反应混合物；

(b) 将该反应混合物冷却至从 -80°C 至 0°C ；

(c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；

(d) 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离；

(e) 将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解；

(f) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单一结晶形式D，其中单一结晶形式D由以下 2θ 角处的X射线衍射峰来表征：

$2\theta^{\circ}$	$2\theta^{\circ}$	$2\theta^{\circ}$
<u>3.7</u>	<u>20.4</u>	<u>29.3</u>
<u>7.3</u>	<u>20.6</u>	<u>29.5</u>
<u>9.7</u>	<u>21.9</u>	<u>30.1</u>
<u>10.9</u>	<u>22.3</u>	<u>31.9</u>
<u>11.1</u>	<u>22.5</u>	<u>32.5</u>
<u>13.1</u>	<u>23.9</u>	<u>33.1</u>
<u>18.3</u>	<u>24.4</u>	<u>33.7</u>
<u>19.2</u>	<u>26.8</u>	<u>38.1</u>
<u>19.5</u>	<u>28.9</u>	<u>41.3</u>

(g) 将具有结构式I的化合物的单一结晶形式D悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中，以形成浆液；

(h) 将该浆液加热至低于或等于 70°C 的温度，以形成二次浆液或溶液；

(i) 将该二次浆液或该溶液冷却，并且向该二次浆液或该溶液中添加水，从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒；并且

(j) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离，

从而制备具有结构式I的化合物的单一结晶形式A。

36. 如权利要求23、24、31、34或35中任一项所述的方法，其中结晶形式A由图1A所示的衍射图来表征。

37. 如权利要求23、24、31、34或35中任一项所述的方法，其中结晶形式D由图2A所示的衍射图来表征。

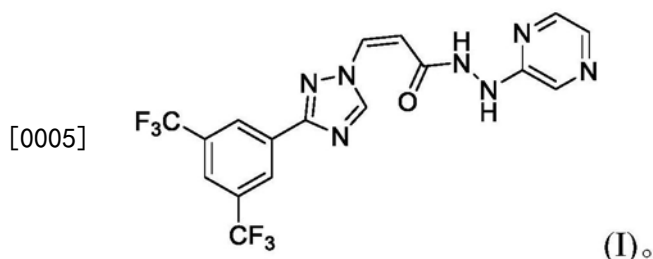
赛灵克斯的多晶型物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年8月15日提交的美国临时申请号62/038069的权益。将上述申请的全部传授内容通过引用结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] 国际公开号W0 2013/019548描述了指示针对染色体区域稳定蛋白1 (CRM1, 也称为输出蛋白1或XPO1) 具有抑制性活性的, 并且在与CRM1活性相关的紊乱 (比如, 癌症) 的治疗中有一系列化合物。(Z)-3-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N'- (吡嗪-2-基) 丙烯酰胺 (也称为赛灵克斯 (Selinexor)) 是国际公开号W0 2013/019548中所披露的化合物之一。赛灵克斯具有在结构式I中示出的化学结构:

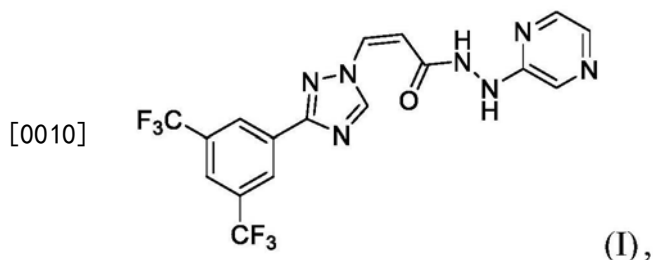


[0006] 化合物的固体形式在药物组合物的配制品中可以是重要的。例如, 化合物的结晶形式和无定形形式可以具有涉及它们在药物组合物中使用的适合性的不同物理性质 (例如, 稳定性、溶解速率、密度等)。物理性质的不同还可以影响结晶或无定形形式的有用性, 例如, 作为合成适合用于药物组合物中的形式的中间体。

[0007] 需要热力学稳定并且适合用于药物组合物 (例如, 是易于溶解、表现出良好的流动性、具有期望的粒度分布以及良好的化学稳定性) 中的赛灵克斯的结晶形式。还需要具有使得以高产量和高纯度生产赛灵克斯用于药物组合物的物理性质的赛灵克斯的结晶形式。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及赛灵克斯的结晶形式, 以及包括在此描述的赛灵克斯的结晶形式的组合物。赛灵克斯具有在结构式I中示出的化学结构:



[0011] 并且在此也被称为KG8。

[0012] 在一个实施例中, 提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式, 其中该单个结晶形式是形式A。在此实施例中, 单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式A是在此描述的形式中热力学最稳定的。

[0013] 在另一个实施例中, 提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式, 其中该单个

结晶形式是形式D。在此实施例中,单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。当在形式A的制备中被用作中间体时,形式D是特别有利的,这是因为它产生了用于高产量和高纯度的赛灵克斯的独特能力。

[0014] 在又一个实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式B。在此实施例中,单个结晶形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。

[0015] 在另一个实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式C。在此实施例中,单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。

[0016] 另一个实施例是一种组合物,该组合物包括由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的颗粒,其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由100微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的单峰粒度分布。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由70微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的单峰粒度分布。

[0017] 另一个实施例是一种药物组合物,该药物组合物包括一种组合物,该组合物包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒和药学上可接受的载体。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由100微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的单峰粒度分布。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由70微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的单峰粒度分布。

[0018] 该药物组合物可以用于针对治疗与CRM1活性相关的紊乱(例如,癌症)或针对对其有需要的受试者中促进伤口愈合的方法。该方法包括给予对其有需要的受试者治疗有效量的该药物组合物。

[0019] 一个实施例是一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种单个结晶形式的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液;将该浆液加热至低于或等于约 70°C 的温度,以形成二次浆液或溶液;将该二次浆液或该溶液冷却,并且向该二次浆液或该溶液中添加水,从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒;并且将该结晶形式A的固体颗粒进行分离。单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征。

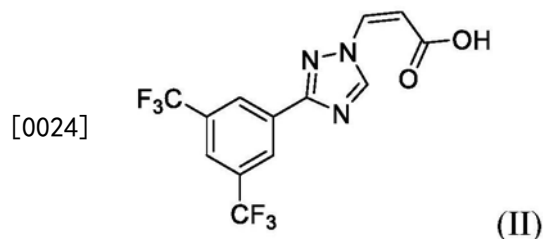
[0020] 另一个实施例是一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种单个结晶形式的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液;将该浆液加热至低于或等于约 70°C 的温度,以形成二次浆液或溶液;向该二次浆液或该溶液中添加水,并且将该二次浆液或该溶液冷却,从而形成具有结构式I的化合物

的结晶形式A的固体颗粒；并且将该结晶形式A的固体颗粒进行分离。单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2θ角处的至少三个X射线衍射峰来表征。

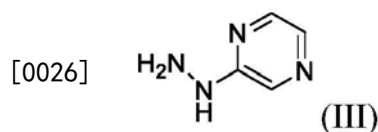
[0021] 另一个实施例是一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法，其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D，或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物进行加热，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D，或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物在溶剂系统中进行熟化，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D，或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物进行干燥，从而形成结晶形式A的固体颗粒；或前述的任何组合；并且将该结晶形式A的固体颗粒进行分离。

[0022] 又另一个实施例是一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法，其中该单个结晶形式是形式D。单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解；诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成；并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离。

[0023] 在另一个实施例中，提供了一种制备具有结构式I的化合物的方法。该方法包括将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物：



[0025] 和具有结构式III的化合物：



[0027] 进行组合以形成反应混合物；

[0028] 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C；将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；并且将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离。

[0029] 另一个实施例是一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法，其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物和具有结构式III的化合物进行组合以形成反应混合物。将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C，并且用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合

物。将具有结构式I的化合物从该反应混合物中进行分离,并且将该经分离的具有结构式I的化合物溶解在包括乙腈的溶剂系统中。为了获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D,诱导了具有结构式I的化合物的单个结晶形式D的固体颗粒的形成,并且分离结晶形式D的固体颗粒。在一些情况下,除了结晶形式D的固体颗粒,结构式I的结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物被分离。将单个结晶形式D、或在一些情况下具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行加热,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将单个结晶形式D、或在一些情况下具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物在溶剂中进行熟化,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将单个结晶形式D、或在一些情况下具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或前述的任何组合。将结晶形式A的固体颗粒进行分离。单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征。

[0030] 另一个实施例提供了一种用于制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括将三烷基胺、2-甲基四氢呋喃、具有结构式II的化合物和具有结构式III的化合物进行组合以形成反应混合物。将该反应混合物冷却至从约 -80°C 至约 0°C ,并且用丙基膦酸酐进行处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物。将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离并且溶解在包括乙腈的溶剂系统中。为了获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D,诱导了结晶形式D的固体颗粒的形成,并且分离结晶形式D的固体颗粒。在一些情况下,除了结晶形式D的固体颗粒,将结构式I的结晶形式B或C的固体颗粒,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行分离。将单个结晶形式D、或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物悬浮于异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液,并且将该浆液加热至低于或等于约 70°C 的温度,以形成二次浆液或溶液。该二次浆液或该溶液被允许冷却并且添加水,从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒。将结晶形式A的固体颗粒进行分离。单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征。在根据前述的可替代实施例中,向该二次浆液或溶液中添加水,并且然后进行冷却。

[0031] 在此描述的单个结晶形式D可以根据本文披露的方法以高产量和高纯度进行制备。特殊纯度的单个结晶形式D可以转化为用于药物用途的高纯度单个结晶形式A,然而该高产量的单个结晶形式D可以转化为一种用于制备适合在生产规模(例如,实现高产量和高纯度)上使用的单个结晶形式A的方法。使用在此描述的用于将单个结晶形式D(或形式B或C)转化为单个结晶形式A的方法,单个结晶形式A可以被分离为包括单个结晶形式A的颗粒

的组合物,该单个结晶形式A的颗粒具有适合于作为药物组合物的配制品(例如,尽管不易于溶解和/或表现出良好的流动性的口服生物利用度)的粒度分布。另外,在本文所描述的四种形式中,形式A是热力学最稳定的形式。

[0032] 附图简要说明

[0033] 上述内容根据本发明的示例性实施例的以下更具体的描述应是显而易见的。

[0034] 图1A是结构式I-形式A的X射线粉末衍射(XRPD)图,其根据实例1中描述的方法而制备。

[0035] 图1B是结构式I-形式A的差示扫描量热法(DSC)热谱图和热重分析(TGA)热谱图,其根据实例1中描述的方法而制备。

[0036] 图2A是结构式I-形式D的乙腈溶剂化物的XRPD图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0037] 图2B是结构式I-形式D的DSC热谱图和TGA热谱图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0038] 图3A是结构式I-形式B的XRPD图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0039] 图3B是结构式I-形式B的DSC热谱图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0040] 图4A是结构式I-形式C的XRPD图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0041] 图4B是结构式I-形式C的DSC热谱图,其根据实例7中描述的方法而制备。

[0042] 图5A和图5B是一个图并且示出了来自批号1305365的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例1中描述的方法而制备。

[0043] 图5C和图5D是一个图并且示出了来自批号1341-AK-109-2的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例2中描述的方法而制备。

[0044] 图5E和图5F是一个图并且示出了来自批号PC-14-005的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例3中描述的方法而制备。

[0045] 图5G和图5H是一个图并且示出了来自批号1339-BS-142-1的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例5中描述的方法而制备。

[0046] 图5I和图5J是一个图并且示出了来自批号1339-BS-142-2的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例5中描述的方法而制备。

[0047] 图5K和图5L是一个图并且示出了来自批号PC-14-008的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例5中描述的方法而制备。

[0048] 图5M和图5N是一个图并且示出了来自批号PC-14-009的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例4中描述的方法而制备。

[0049] 图5O和图5P是一个图并且示出了来自批号1405463的赛灵克斯颗粒的粒度分布,其根据实例6中描述的方法而制备。

[0050] 图5Q是一个图并且示出了描绘于图5A-5P中的图中的粒度分布的叠加图。

[0051] 发明详细描述

[0052] 本发明的示例性实施例的描述如下。

[0053] 赛灵克斯的结晶形式

[0054] 本文提供的是具有结构式I的化合物的结晶形式,命名为结晶形式A、结晶形式B、结晶形式C和结晶形式D。

[0055] 如在此使用的,“结晶”是指通过组成部分之间具有固定距离的原子、离子或分子(例如,无水分子或其盐,其溶剂化物或前述的组合)的重复的、三维模式形成的均质固体。该晶胞是该模式中最简单的重复单元。

[0056] 本文提供的结晶形式可以是单个结晶形式,或可以包括两种或更多种不同结晶形式的混合物。例如,在一些实施例中,提供了具有结构式I的化合物的结晶形式A、B、C和D提供为单个结晶形式(即,单个结晶形式A、单个结晶形式B、单个结晶形式C、单个结晶形式D)。可替代地,结晶形式可以包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物(例如,两种或更多种结晶形式A、B、C和D的混合物,具体地,两种或更多种结晶形式B、C和D)。

[0057] 如在此使用的,“单个结晶形式”是指结晶固体的单晶或结晶固体的多个晶体,其中多个晶体中的每个具有相同的结晶形式。

[0058] 本文提供的结晶形式(例如,单个结晶形式)可以基于X射线粉末衍射(XRPD)分析中的特征峰来鉴定。XRPD是一种科学技术,其测量由粉末或微晶体材料随散射角而变化进行散射的X射线、中子或电子。XRPD可以用于鉴定和表征结晶固体,因为由特定固体产生的衍射图案通常与该固体不同,并且可以用作“指纹”来鉴定该固体。例如,基本上与参考XRPD图或衍射图一致的XRPD图或衍射图(例如,由样品(比如未知样品)产生的图或衍射图)可以用来测定样品材料和参考材料的一致性。XRPD衍射图中的峰的位置和相对强度二者都指示材料的特定相和一致性。

[0059] 图1A、2A、3A和4A示出了各种在此描述的单个结晶形式的XRPD图。与本文中一个或多个示出了XRPD图或衍射图的图“基本上一致”的XRPD图是本领域技术人员认为代表具有结构式I的化合物(作为提供本文提供的一个或多个图的XRPD图的具有结构式I的化合物的样品)的相同单个结晶形式的XRPD图。因此,基本上一致的XRPD图可以与图中的一个相同,或者更可能地与一个或多个图有些不同。与一个或多个图有些不同的XRPD图可能不一定显示本文给出的衍射图的每一条线,和/或可能显示线的外观或强度的轻微变化或者线的位置的偏移。这些差异通常由获得数据所涉及的条件的差异或用于获得数据的样品的纯度差异而导致。本领域技术人员能够通过比较样品的XRPD图和本文披露的相应XRPD图来确定结晶化合物的样品是否与本文披露的形式具有相同的形式或不同的形式。

[0060] 应当理解,本文说明的任何 2θ 角,除了在图中或示例中说明的 2θ 角,表示具体值 $\pm 0.2^\circ$ 。例如,当描述的实施例或权利要求说明 4.4° 的 2θ ,应理解为 $4.4^\circ \pm 0.2^\circ$,即从 4.2° 至 4.6° 的 2θ 角。

[0061] 本文提供的结晶形式(例如,单个结晶形式)还可以基于差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(TGA)来鉴定。DSC是一种热分析技术,其中测量增加样品的温度所需的热量的差异随温度而变化。DSC可以用于检测物理转化,比如样品的相位变换。例如,DSC可以用于检测样品经历结晶、熔融或玻璃化转变所处的温度。

[0062] TGA是热重量分析的方法,其中测定的材料的物理和化学性质的变化作为温度升高(以恒定加热速率)的函数或作为时间(具有恒定的温度和/或恒定的质量损失)的函数。TGA可以提供关于物理现象(比如,二级相变)或关于化学现象(比如,去溶剂化和/或分解)的信息。

[0063] 图1B、2B、3B和4B示出了各种在此描述的单个结晶形式的DSC热谱图。图1B和2B示出了各种在此描述的单个结晶形式的TGA热谱图。与本文中一个或多个示出了DSC或TGA热

谱图的图“基本上一致”的DSC或TGA热谱图是本领域技术人员认为代表具有结构式I的化合物(作为提供本文提供的一个或多个图的DSC或TGA热谱图的具有结构式I的化合物的样品)的相同的单个结晶形式的DSC或TGA热谱图。

[0064] 应当理解,本文说明的任何与DSC或TGA相关的任何温度,除了在图中或示例中说明的DSC或TGA温度,表示具体值 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或更少。例如,当实施例或权利要求说明了在约 179°C 处的吸热峰,应该理解的是表示 $179^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 或更低,即温度是从 174°C 至 184°C 。在优选的实施例中,DSC或TGA温度是具体值 $\pm 3^{\circ}\text{C}$,在更优选的实施例中是 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

[0065] 在第一实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式A。形式A是本文所描述的四种形式中热力学最稳定的。单个结晶形式A可以由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一个具体实施例中,单个结晶形式A是由 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,更具体地,由 4.4° 、 19.9° 、 20.3° 、 21.3° 、 22.0° 、 23.5° 和 25.0° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,又更具体地,由 4.4° 、 13.1° 、 15.8° 、 18.2° 、 19.9° 、 20.3° 、 21.3° 、 22.0° 、 23.5° 、 23.7° 、 25.0° 、 27.0° 、 28.3° 和 28.5° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,单个结晶形式A由与图1A所描述的X射线粉末衍射图基本一致的X射线粉末衍射图来表征。

[0066] 单个结晶形式A可以进一步由包括在约 179°C 处的吸热峰的DSC热谱图来表征。在一些实施例中,单个结晶形式A进一步由与图1B中所描述的DSC热谱图和/或TGA热谱图基本一致的DSC热谱图和/或TGA热谱图来表征。

[0067] 在第二实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式D。单个结晶形式D可以由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一个具体实施例中,单个结晶形式D是由 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,更具体地,由 3.7° 、 7.3° 、 9.7° 、 10.9° 、 18.3° 、 19.2° 和 21.9° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,又更具体地,由 3.7° 、 7.3° 、 9.7° 、 10.9° 、 11.1° 、 18.3° 、 19.2° 、 19.5° 、 20.6° 和 21.9° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,单个结晶形式D由与图2所描述的X射线粉末衍射图基本一致的X射线粉末衍射图来表征。

[0068] 单个结晶形式D可以进一步由在图2B中描述的DSC热谱图和/或TGA热谱图基本一致的DSC热谱图和/或TGA热谱图来表征。该DSC热谱图显示表明形式相互转化的多重熔融和重结晶事件。

[0069] 在一些实施例中,单个结晶形式D呈溶剂化物的形式,例如,乙腈溶剂化物。在一些实施例中,该溶剂化物(例如,乙腈溶剂化物)包括从约0.5至约1.5摩尔当量的溶质(例如,乙腈)/摩尔当量的具有结构式I的化合物,更具体地,一摩尔当量的溶质/摩尔当量的具有结构式I的化合物。

[0070] 如在此使用的,“溶剂化物”是指通过溶质(例如,具有结构式I的化合物)和一种或多种溶剂(例如,乙腈、水)的相互作用而形成的化合物。因此,“溶剂化物”包括含有溶剂分子的单个类型的溶剂化物,以及含有溶剂分子(混合的溶剂化物)的多于一种类型的溶剂化物。典型地,在此描述的在溶剂化物中的一种或多种溶剂是有机溶剂、或有机溶剂的组合,尽管水还可以形成溶剂化物(称为水化物)。示例性溶剂化物包括乙腈溶剂化物。

[0071] 在第三实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式B。单个结晶形式B可以由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一个具体实施例中,单个结晶形式B是由 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,更具体地,由 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 、 18.8° 、 20.2° 和 20.8° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,又更具体地,由 8.1° 、 9.4° 、 11.1° 、 13.8° 、 16.5° 、 18.3° 、 18.8° 、 20.2° 和 20.8° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,单个结晶形式B由与图3A所描述的X射线粉末衍射图基本一致的X射线粉末衍射图来表征。

[0072] 单个结晶形式B可以进一步由在图3B中描述的DSC热谱图和/或TGA热谱图基本一致的DSC热谱图和/或TGA热谱图来表征。该DSC热谱图显示表明形式相互转化的多重熔融和重结晶事件。

[0073] 在第四实施例中,提供了由结构式I表示的化合物的单个结晶形式,其中该单个结晶形式是形式C。单个结晶形式C可以由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一个具体实施例中,单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征,更具体地,由选自 3.7° 、 11.2° 、 17.7° 、 12.1° 、 18.6° 、 19.7° 、 21.2° 和 22.2° 的 2θ 角处的X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,单个结晶形式C是由与图4A所描述的X射线粉末衍射图基本一致的X射线粉末衍射图来表征。

[0074] 单个结晶形式D可以进一步由在图4B中描述的DSC热谱图和/或TGA热谱图基本一致的DSC热谱图和/或TGA热谱图来表征。该DSC热谱图显示表明形式相互转化的多重熔融和重结晶事件。

[0075] 组合物

[0076] 在此还提供了包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式(例如,形式A、B、C或D)的颗粒(例如,固体颗粒)的组合物,其中在该组合物中的该单个结晶形式的特征和可替代特征包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第一至第四实施例所述。

[0077] 第五实施例是包括由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的颗粒(例如,固体颗粒)的组合物,其中该单个结晶形式是形式A。单个结晶形式A由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由100微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布(例如,单峰粒度分布)。在一些实施例中,该组合物的颗粒具有由70微米或更小的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布(例如,单峰粒度分布)。

[0078] 如在此使用的,“粒度分布”是指存在于样品中的颗粒,根据大小定义相对量,通常按重量或体积计的一系列值或数学函数。粒度分布可以由一个或多个值,比如 $d(0.9)$ 、 $d(0.5)$ 或 $d(0.1)$,或该前述任意值的比率,或当绘图时通过数学函数的形状来表征。示例性粒度分布图的形状包括单峰形、双峰形、正态形和高斯形。

[0079] 如在此使用的,“ $d(0.9)$ ”描述了粒度的值,其中90%的颗粒总体积是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。 $d(0.9)$ 在此与 d_{90} 、 d_{90} 和 D_{90} 可互换地使用。应当理解,在此说明的任何 $d(0.9)$ 值,除了在图中或示例中的 $d(0.9)$ 值,表示该具体值 $\pm 15\%$ 或更少的该具体值。在优选的实施例中, $d(0.9)$ 是该具体值 $\pm 10\%$ 。例如,当实施例或权利要求说明了约70微米的 $d(0.9)$,应该理解的是表示70微米 ± 7 微米(即是从63微米至77微米)。在优选的实施例中, d

(0.9)是该具体值 $\pm 7.5\%$,更优选地是 $\pm 6.5\%$ 。类似地,当实施例或权利要求说明了约100微米的 $d(0.9)$,应该理解的是针对该具体值 $\pm 10\%$ 的实例,表示100微米 ± 10 微米(即是从90微米至110微米)。

[0080] 如在此使用的,“ $d(0.5)$ ”描述了粒度的值,其中50%的颗粒总体积是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。 $d(0.5)$ 通常是该粒度分布的中位值。 $d(0.5)$ 在此与 d_{50} 、 $d_{50_{50}}$ 和 D_{50} 可互换地使用。应当理解,在此说明的任何 $d(0.5)$ 值,除了在图中或示例中的 $d(0.5)$ 值,表示该具体值 $\pm 10\%$ 或更少的该具体值。例如,当实施例或权利要求说明了约25微米的 $d(0.5)$,应该理解的是表示25微米 ± 2.5 微米(即是从22.5微米至27.5微米)。在优选的实施例中, $d(0.5)$ 是该具体值 $\pm 5\%$,更优选地是 $\pm 2.5\%$,又更优选地是 $\pm 1.5\%$ 。

[0081] 如在此使用的,“ $d(0.1)$ ”描述了粒度的值,其中10%的颗粒总体积是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。 $d(0.1)$ 在此与 d_{10} 、 d_{10} 和 D_{10} 可互换地使用。应当理解,在此说明的任何 $d(0.1)$ 值,除了在图中或示例中的 $d(0.1)$ 值,表示该具体值 $\pm 30\%$ 或更少的该具体值。例如,当实施例或权利要求说明了约10微米的 $d(0.1)$,应该理解的是表示10微米 ± 3.0 微米(即是从7微米至13微米)。在优选的实施例中, $d(0.1)$ 是该具体值 $\pm 15\%$,更优选地是 $\pm 5\%$,又更优选地是 $\pm 3\%$ 。

[0082] 应当理解,在此说明的 $d(0.9):d(0.1)$ 或 $d(0.9):d(0.5)$ 的任何比率,除了在图中或示例中的 $d(0.9):d(0.1)$ 或 $d(0.9):d(0.5)$ 比率,表示该具体值 $\pm 15\%$ 或更少的该具体值。例如,当实施例或权利要求说明了约10的 $d(0.9):d(0.1)$ 的比率,应该理解的是表示10 ± 1.5 (即是从8.5至11.5)。在优选的实施例中,该 $d(0.9):d(0.1)$ 或 $d(0.9):d(0.5)$ 比率是该具体值 $\pm 10\%$,更优选地是 $\pm 5\%$ 。

[0083] 在第五实施例中的第一个方面,该颗粒具有由从10微米至100微米的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布,具体地,从25微米至100微米的 $d(0.9)$,更具体地,从60微米至100微米的 $d(0.9)$ 。

[0084] 在第五实施例中的第二个方面,该颗粒具有由从10微米至70微米的 $d(0.9)$ 来表征的粒度分布,具体地,从25微米至70微米的 $d(0.9)$,更具体地,从60微米至70微米的 $d(0.9)$ 。

[0085] 在第五实施例中的第三个方面,该颗粒具有由从10微米至35微米的 $d(0.5)$ 来表征的粒度分布,具体地,从15微米至30微米的 $d(0.5)$,更具体地,从25至30微米的 $d(0.5)$ 。针对 $d(0.9)$ 的值和可替代的值是如在第五实施例,或其第一个方面中描述的。

[0086] 在第五实施例中的第四个方面,该颗粒具有由5微米或更大的 $d(0.1)$ 来表征的粒度分布,更具体地,10微米或更大。例如,在一些方面,该颗粒具有由从5微米至15微米的 $d(0.1)$ 来表征的粒度分布,更具体地,从10微米至15微米。针对 $d(0.9)$ 和 $d(0.5)$ 的值和可替代的值是如在第五实施例,或其第一或第二个方面中描述的。

[0087] 在第五实施例中的第五个方面,该颗粒具有由10或更小的 $d(0.9):d(0.1)$ 比率来表征的粒度分布,具体地,7.5或更小的比率,更具体地,6或更小的比率。例如,在一些方面,该颗粒具有由从2至10的 $d(0.9):d(0.1)$ 比率来表征的粒度分布,具体地,从5至7.5的比率或,更具体地,从5至6的比率。针对 $d(0.9)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.1)$ 的值和可替代的值是如在第五实施例,或前述第一、第二或第三方面中描述的。

[0088] 在第五实施例中的第六个方面,该颗粒具有由4.5或更小的 $d(0.9):d(0.5)$ 比率来表征的粒度分布,更具体地,3或更小的比率。例如,在一些方面,该颗粒具有由从1.5至4.5

的d(0.9):d(0.5)比率来表征的粒度分布或,更具体地,从2至3。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代的值及其比率是如在第五实施例,或前述第一、第二、第三或第四个方面中描述的。

[0089] 在第五实施例中的第七个方面,该颗粒具有单峰粒度分布,例如,正态粒度分布。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代的值及其比率是如在第五实施例,或前述的第一至第四方面中描述的。

[0090] 在此关于粒度分布使用的“单峰”是指当绘图时,包含单个局部最大值的粒度分布。在图5K中可以发现一个示例性的单峰粒度分布。

[0091] 如在此使用的,“正态粒度分布”是指符合代表样品中粒度的分布作为对称的或基本对称的钟形曲线的函数的粒度分布。至少图5K描绘了一个正态粒度分布。

[0092] 第五实施例中的组合物的单个结晶形式A的可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第一实施例所述。

[0093] 药物组合物

[0094] 此处还提供了包括单个结晶形式(例如,形式A、B、C或D)或在此描述的组合物和药学上可接受的载体的药物组合物。该组合物包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式(例如,形式A、B、C或D)的颗粒。该单个结晶形式的特征和可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第一至第四实施例所述。

[0095] 第六实施例是一种药物组合物,该药物组合物包括一种组合物(例如,第五实施例,或其任何方面的组合物),该组合物包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒和药学上可接受的载体。单个结晶形式A的特征和可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第一实施例所述。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代的值及其比率,连同单个结晶形式A的颗粒的粒度分布(例如,单峰、正态)的特征,是如在第五实施例,或其任何方面所述。

[0096] 术语“药学上可接受的载体”意指一种无毒的溶剂、分散剂、赋形剂、佐剂或者其他与活性成分混合以便于容许药物组合物(即,能够给予受试者的剂型)形成的材料。“药学上可接受的载体”不应该破坏与其进行配制的化合物的活性。这些药学上可接受的载体在本领域中是熟知的。

[0097] 可以在本发明的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂或运载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0098] 本发明的药物组合物可以经口给药、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内以及真皮内)给药、通过吸入喷雾给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、经颊给药、阴道给药或者经由植入型储器给药。在一些实施例中,提供的药物组合物是可以静脉内给药的和/或腹膜内给药的。

[0099] 如在此使用的术语“肠胃外的”包括皮下的、静脉内的、肌内的、眼内的、玻璃体内的、关节内的、滑膜内的、胸骨内的、鞘内的、肝内的、腹膜内的、病灶内的以及颅内的注射或

注入技术。优选地,将这些药物组合物经口给药、皮下给药、腹膜内给药或者静脉内给药。本发明的药物组合物的无菌注射可以是水性或油性悬浮液的形式。可以根据本领域已知技术、使用适当的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的运载体以及溶剂有水、林格氏溶液、以及等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。

[0100] 本发明的药物组合物能够以任何口服可接受的剂型口服给药,包括但不限于:胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,比如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服给药,有用的稀释剂包括乳糖与干玉米淀粉。当要求用于口服使用的水悬浮液时,将该活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果希望的话,还可以加入某些甜化剂、香料或者着色剂。在一些实施例中,一种提供的口服配制品被配制成为用于立即释放或者持续的/延迟的释放。在一些实施例中,适用于口腔含化或者舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂。一种提供的化合物还可以是处于微囊化形式。

[0101] 适合用于口服配制品的具体的药学上可接受的载体,比如,片剂或胶囊剂,包括但不限于微晶纤维素(艾维素PH101)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)、科利当30粉末(聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮)、胶态二氧化硅M5-P、硬脂酸镁、微晶纤维素(艾维素PH102)、十二烷基硫酸钠(KolliphorSLS Fine)和胶态二氧化硅M5-P。每个上述列出的载体可以单独或以任何组合使用的口服配制品。

[0102] 可替代地,本发明的药物组合物能够以栓剂的形式来给药,用于直肠给药。本发明的药物组合物还可以局部地给药,尤其是当治疗靶位包括通过局部应用易于接近的区域或器官时,包括眼部、皮肤、或下肠道的疾病。用于这些区域或者器官中每者的适合的局部配制品是易于制备的。

[0103] 用于低位肠道的局部施用能以直肠栓剂配制品(见上文)或适当的灌肠剂配制品完成。还可以使用局部透皮贴剂、软膏剂、霜剂、泡沫和凝胶。在局部配制品中使用的具体的载体包括,但不限于,2-羟丙基 β -环糊精(HPBCD)、甲基纤维素、苯甲酸钠、水和甘油。

[0104] 对于眼科使用,可以将提供的药物组合物配制为微粉化悬浮液或配制在软膏(比如凡士林)中。

[0105] 本发明的药物组合物还可以通过鼻用气溶胶或吸入物来给药。

[0106] 在一些实施例中,本发明的药物组合物被配制为用于腹膜内给药。

[0107] 在本发明的药物组合物中具有结构式I的化合物(例如,具有结构式I的化合物的单个结晶形式A)的量是这样,使得其在生物样品或在受试者中有效地适度抑制CRM1。在某些实施例中,本发明的药物组合物被配置成用于给予需要此药物组合物的受试者。如在此使用的,术语“受试者”是指一种动物。在一些实施例中,该动物是哺乳动物。在某些实施例中,该受试者是兽用患者(即,非人类哺乳动物患者,比如狗、猫、马、猪或啮齿类动物(如小鼠或大鼠))。在一些实施例中,该受试者是狗。在其他实施例中,该受试者是人类(例如,人类患者)。

[0108] 在单个剂型中可以与药学上可接受的载体材料组合,从而产生药物组合物的具有结构式I的化合物(例如,具有结构式I的化合物的单个结晶形式A)的量将取决于治疗的宿

主和/或特定的给药方式而变化。在一个实施例中,提供的药物组合物应当这样进行配制,使得可以向接受这些组合物的患者给予在0.01mg/kg-100mg/kg体重/天之间的具有结构式I的化合物的剂量。在另一个实施例中,该剂量是每4至120小时从大约0.5至大约100mg/kg体重,或在1mg以及1000mg/剂之间,或者根据特定的药物要求而定。典型地,本发明的药用组合物将从每天大约1次至大约6次给药。

[0109] 还应理解,针对任何具体受试者(例如,患者)的特定剂量与治疗方案将取决于多种因素,包括采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、以及治疗医生的判断和正治疗的具体疾病的严重性。

[0110] 在受试者的病症改善时,如果需要的话,可以给予维持剂量的本发明的药物组合物。随后,当这些症状已经被减轻到希望水平时,可以随着症状的变化减少给药的剂量或频率,或两者至保持改善的病症的水平。然而,基于疾病症状的任何复发,受试者可能需要长期间歇疗法。

[0111] 针对药物组合物的治疗方法和用途

[0112] 通常在此描述的药物组合物和化合物对抑制CRM1是有用的,并且因此对于治疗一种或多种与CRM1活性相关的紊乱是有用的。因此,在某些实施例中,本发明提供了一种用于治疗与CRM1活性相关的紊乱的方法,该方法包括将在此描述的治疗有效量的药物组合物给予对其有需要的受试者。还可以将具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式、其药物组合物或前述组合给予在培养中的细胞(例如,在体外或离体地),或给予受试者(例如,在体内),从而治疗、预防和/或诊断多种紊乱,包括在此描述的以下的那些。

[0113] 具有结构式I的化合物、或其(单个)结晶形式、其药物组合物、或前述组合的活性,作为CRM1的抑制剂,可以在体内、在体外或在细胞系中进行测定。用于测定作为CRM1抑制剂的具有结构式I的化合物的详细条件在国际公开号WO 2013/019548中列出。

[0114] 术语“治疗(treat或treating)”是指减轻症状,在暂时性亦或永久性基础上消除症状起因,或阻止或减缓名为紊乱或病症的症状的出现。

[0115] 如在此使用的,术语“CRM1-介导的”紊乱或病症或“与CRM1活性相关的紊乱”是指已知CRM1在其中起作用的任何疾病或其他有害病症。因此,本发明的另一个实施例涉及已知CRM1在其中起作用的一种或多种疾病的治疗或其严重性缓解。在一些实施例中,本发明提供了治疗受试者的与p53、p73、p21、pRB、p27、I κ B、NF κ B、c-Ab1、FOXO蛋白、COX-2或HDAC(组蛋白脱乙酰酶)的表达或活性相关的疾病的方法,这些方法包括向该受试者给予治疗有效量的在此描述的药物组合物。在另一个实施例中,本发明涉及一种治疗选自增生性紊乱(例如,癌症)、炎症性紊乱、自身免疫性紊乱、病毒感染、眼科紊乱或神经变形紊乱的疾病或病症或者减轻其严重性的方法,其中所述方法包括向对其有需要的患者给予根据本发明的化合物或组合物。在一个更具体的实施例中,本发明涉及一种治疗癌症或减轻其严重性的方法。以上紊乱的具体实例在下文详细列出。

[0116] 术语“治疗有效量”是指具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(典型地,在此处描述的药物组合物中)在治疗或减轻紊乱或病症的一个或多个症状的严重性中有效的量。在促进伤口愈合的情况下,治疗有效量是促进伤口愈合的具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(典型地,在此处描述的药物组合物中)的量。

[0117] 如在此使用的,“促进伤口愈合”意指治疗具有伤口的受试者并且部分或完全地实

现伤口愈合。促进伤口愈合可以意指例如以下一项或多项：促进表皮闭合；促进真皮迁移；促进真皮中的真皮闭合；减少伤口愈合并发症，例如表皮增生和粘连；减少伤口开裂；以及促进正确结痂。

[0118] 通过本发明的药物组合物或化合物可治疗的癌症包括但不限于恶性血液病(白血病、淋巴瘤、骨髓瘤包括多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和骨髓增生综合征)以及实体瘤(癌如前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌、卵巢癌以及软组织和骨肉瘤和间质瘤)。乳腺癌(BC)可以包括基底样乳腺癌(BLBC)、三阴性乳腺癌(TNBC)以及是BLBC又是TNBC的乳腺癌。另外，乳腺癌可以包括侵入性的或非侵入性的导管癌或小叶癌，乳腺的管状癌、髓质癌、粘液癌、乳头状癌、筛状癌，男性乳腺癌，复发性或转移性乳腺癌，乳腺叶状瘤以及乳头佩吉特病(Paget's disease)。

[0119] 通过本发明的药物组合物或化合物可治疗的炎症性紊乱包括但不限于多发性硬化症、类风湿性关节炎、退行性关节病、系统性红斑狼疮、系统性硬化病、血管炎综合征(小血管、中血管和大血管)、动脉粥样硬化、炎症性肠病、肠道易激综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、败血症、银屑病和其他皮肤炎症性紊乱(如湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、硬皮病和具有急性炎症性组分的皮肤病、天疱疮、类天疱疮、变应性皮炎)以及荨麻疹综合征。

[0120] 通过本发明的药物组合物或化合物可治疗的病毒性疾病包括但不限于急性发热性咽炎、咽结膜热、流行性角膜结膜炎、幼儿肠胃炎、柯萨奇病毒感染、传染性单核细胞增多、伯基特淋巴瘤、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性HSV-1感染(primary HSV-1 infection)(例如，儿童龈口炎、成人扁桃腺炎和咽炎、角膜结膜炎)、潜伏性HSV-1感染(latent HSV-1 infection)(例如，唇疱疹以及感冒疮)、原发性HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、无菌性脑膜炎、传染性单核细胞增多、巨细胞包涵体病、卡波西氏肉瘤、多中心卡斯托莱曼病(multicentric Castleman disease)、原发性渗出性淋巴瘤、AIDS、流感、雷氏综合征(Reye syndrome)、麻疹、感染后脑脊髓炎、腮腺炎、增生性上皮病变(例如，常见的、平坦的、跖和肛门生殖器疣，喉乳头状瘤，疣状表皮发育不良)、宫颈癌、鳞状细胞癌、义膜性喉炎、肺炎、细支气管炎、普通感冒、脊髓灰质炎、狂犬病、流感样综合征、严重的细支气管炎与肺炎、德国麻疹、先天性风疹、水痘以及带状疱疹。通过本发明的化合物可治疗的病毒性疾病还包括慢性病毒感染，包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0121] 示例性眼科紊乱包括但不限于黄斑水肿(糖尿病的和非糖尿病的黄斑水肿)、与年龄有关的黄斑湿性和干性变性、年龄性盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病变、脉络膜视网膜病变、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、与组织缺氧或局部缺血相关的眼科疾病、早产儿视网膜病变、糖尿病增生性视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、视网膜动脉闭塞、视网膜静脉闭塞、科茨氏病(Coats'disease)、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉病(高安氏病(Takayasu's disease))、视网膜静脉周围炎、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病变、血液高粘滞综合征、巨球蛋白血症、干扰素相关的视网膜病变、高血压性视网膜病变、放射性视网膜病变、角膜上皮干细胞缺乏或白内障。

[0122] 通过本发明的药物组合物或化合物可治疗的神经退行性疾病包括但不限于帕金森病、阿尔茨海默病、和亨廷顿 (Huntington) 病、以及肌萎缩性侧索硬化症 (ALS/卢·格里克 (Lou Gehrig) 病)。

[0123] 在此描述的药物组合物或化合物还可以用于治疗异常组织生长和纤维化的紊乱,包括膨胀性心肌症、肥厚性心肌病、限制性心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎、多囊肾紊乱 (PKD) 以及其他肾病。

[0124] 在此描述的药物组合物或化合物还可以用于治疗与食物摄取有关的紊乱,如肥胖和饮食过多。

[0125] 在另一个实施例中,在此描述的药物组合物或化合物可以用于治疗或者预防过敏以及呼吸紊乱,包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征以及任何慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0126] 在一些实施例中,与CRM1活性相关的紊乱或病症是 β -地中海贫血、肌肉萎缩、关节炎(例如骨关节炎和类风湿性关节炎)、强直性脊柱炎、外伤性脑损伤、脊髓损伤、败血症、风湿性疾病、癌性动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、钩端螺旋体肾病、青光眼、视网膜疾病、老化、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心脏肥大、肌肉耗损、分解代谢紊乱、肥胖、胎儿生长迟缓、血胆固醇过多、心脏病、慢性心力衰竭、局部缺血/再灌注、中风、脑动脉瘤、心绞痛、肺病、囊性纤维化、酸源性肺损伤、肺动脉高压、哮喘、慢性阻塞性肺病、干燥综合征、透明膜病、肾病、肾小球疾病、酒精性肝病、肠疾病、腹膜性子宫内异位、皮肤病、鼻窦、间皮瘤、无汗型外胚层性发育异常-ID、贝切特氏病 (Behcet's disease)、色素失调症、结核病、哮喘、克罗恩病、结肠炎、眼部过敏、阑尾炎、佩吉特病、胰腺炎、齿根骨膜炎、子宫内异位、炎症性肠病、炎症性肺病、硅源性疾病、睡眠呼吸暂停、AIDS、HIV-1、自身免疫性疾病、抗磷脂综合征、狼疮、狼疮肾炎、家族性地中海热、遗传性周期性发热综合征、心理社会应激性疾病、神经病理学疾病、家族性淀粉样多神经病、炎症性神经病、帕金森氏病、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿氏病、白内障、或听力损失。

[0127] 在其他实施例中,与CRM1活性相关的紊乱或病症是头部伤害、葡萄膜炎、炎性疼痛、过敏原诱发哮喘、非过敏原诱发哮喘、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、坏死性肠结肠炎、具有反覆性发烧的高免疫球蛋白血症D (HIDS)、TNF受体相关周期性综合征 (TRAPS)、隐热蛋白-相关周期综合征、穆-韦综合征 (荨麻疹耳聋淀粉样变性)、家族性冷性荨麻疹、新生儿多系统炎症性疾病 (NOMID)、周期性发热、口疮性口炎、咽炎和腺炎 (PFAPA综合征)、布劳综合征、化脓性无菌性关节炎、坏疽性脓皮病、痤疮 (PAPA)、白细胞介素-1受体拮抗因子缺乏 (DIRA)、蛛网膜下腔出血、多囊肾病、移植、器官移植、组织移植、骨髓增生异常综合征、刺激物诱发炎症、植物刺激物诱发炎症、野葛/漆酚原油诱发炎症、化学刺激物诱发炎症、蜂蜇诱发炎症、昆虫叮咬诱发炎症、日晒病、烧伤、皮炎、内毒素血症、肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、酒精性肝炎、或由寄生虫感染引起的肾损伤。

[0128] 在另外的方面,本发明提供了在此描述的药物组合物或化合物在制造用于治疗与CRM1活性相关的紊乱的药剂中的用途。本发明还提供了一种用于在治疗与CRM1活性相关的紊乱中使用的在此描述的药物组合物。与CRM1活性相关的紊乱的具体实例是如在此处详细陈述的。

[0129] 在又另外的方面,本发明提供了在此描述的药物组合物或化合物用于制造以下药

剂的用途,该药剂用于治疗受试者的与p53、p73、p21、pRB、p27、I κ B、NF κ B、c-Ab1、FOXO蛋白、COX-2或HDAC的表达或活性相关的疾病。在一些实施例中,本发明提供了在此描述的药物组合物在生产以下药剂中的用途,该药剂用于治疗癌症和/或肿瘤性紊乱、血管生成、自身免疫性紊乱、炎症性紊乱和/或疾病、表观遗传、激素紊乱和/或疾病、病毒性疾病、神经退行性紊乱和/或疾病、伤口以及眼科紊乱中的任何一种。

[0130] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于在生物样品中抑制CRM1的方法,该方法包括使本发明的药物组合物与该生物样品接触或者给予该患者。

[0131] 肿瘤性紊乱

[0132] 在此描述的药物组合物或化合物可以用于治疗肿瘤性紊乱。“肿瘤性紊乱”是如下疾病或者紊乱,其特征是具有自主生长或者复制能力的细胞,例如,异常状态或者特征为增殖性细胞生长的病症。示例性肿瘤性紊乱包括:癌,肉瘤,转移性紊乱,例如,起于前列腺、脑、骨头、结肠、肺、乳腺、卵巢以及肝脏起源的肿瘤,造血肿瘤性紊乱,例如,白血病,淋巴瘤,骨髓瘤以及其他的恶性浆细胞紊乱和转移性肿瘤。常见癌症包括:乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌以及胰腺癌。使用该化合物的治疗可以处于有效量,从而改善肿瘤性紊乱的至少一种症状,例如,减少细胞增殖、降低肿瘤质量等。

[0133] 这些披露的方法在癌症(包括例如实体瘤、软组织瘤及其转移)连同在家族性癌症综合征(如李-佛美尼综合征、家族性乳癌与卵巢癌(BRCA1或BRAC2突变)综合征)等的预防和/治疗中是有用的。这些披露的方法在治疗非实体瘤中也是有用的。示例性实体瘤包括不同器官系统的恶性肿瘤(例如,肉瘤、腺癌以及癌),如肺、乳腺、淋巴、胃肠道(例如,结肠)以及泌尿生殖器道(例如,肾脏、泌尿道上皮或者睾丸肿瘤)、咽、前列腺以及卵巢的那些。示例性腺癌包括结肠直肠癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌以及小肠癌。

[0134] 由美国国家癌症研究所描述的示例性癌症包括:急性成淋巴细胞性白血病,成人;急性成淋巴细胞性白血病,儿童;急性髓细胞性白血病,成人;肾上腺皮质癌;肾上腺皮质癌,儿童;AIDS相关的淋巴瘤;AIDS相关的恶性肿瘤;肛门癌;儿童小脑星形细胞瘤;儿童大脑星形细胞瘤;胆管癌,肝外的;膀胱癌;膀胱癌,儿童;骨癌,骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤;脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,成人;脑肿瘤,脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,小脑星形细胞瘤,儿童;脑肿瘤,大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,室管膜细胞瘤,儿童;脑肿瘤,成神经管细胞瘤,儿童;脑肿瘤,幕上原发性神经外胚层瘤,儿童;脑肿瘤,视觉通路和下丘脑神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,儿童(其他的);乳腺癌;乳腺癌和妊娠;乳腺癌,儿童;乳腺癌,男性;支气管腺瘤/类癌,儿童;类癌肿瘤,儿童;类癌肿瘤,胃肠的;癌,肾上腺皮质的;癌,胰岛细胞;原发灶不明癌;中枢神经系统淋巴瘤,原发性;小脑星形细胞瘤,儿童;大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤,儿童;宫颈癌;儿童癌;慢性淋巴细胞性白血病;慢性粒细胞性白血病;慢性骨髓增生障碍;腱鞘的透明细胞肉瘤;结肠癌;结肠直肠癌,儿童;皮肤T细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;室管膜细胞瘤,儿童;上皮癌,卵巢;食管癌;食管癌,儿童;尤因氏家族的肿瘤;颅外生殖细胞瘤,儿童;性腺外生殖细胞瘤;肝外胆管癌;眼癌,眼内黑色素瘤;眼癌,成视网膜细胞瘤;胆囊癌;胃(Gastric,Stomach)癌;胃(Gastric,Stomach)癌,儿童;胃肠类癌瘤;生殖细胞瘤,颅外的,儿童;生殖细胞瘤,性腺外的;生殖细胞瘤,卵巢的;妊娠性滋养层细胞瘤;神经胶质瘤,儿童脑干;神经胶质瘤,儿童视觉通路和下丘脑;毛细胞性白血病;头颈癌;肝细胞性的(肝)癌,成人(原发性);肝细胞性的(肝)癌,儿童(原发性);霍奇金

淋巴瘤,成人;霍奇金淋巴瘤,儿童;在怀孕期间的霍奇金淋巴瘤;下咽癌;下丘脑和视觉通路神经胶质瘤,儿童;眼内黑色素瘤;胰岛细胞癌(内分泌腺);卡波西氏肉瘤;肾癌;喉癌;喉癌,儿童;白血病,急性成淋巴细胞性,成人;白血病,急性成淋巴细胞性,儿童;白血病,急性髓细胞性,成人;白血病,急性髓细胞性,儿童;白血病,慢性淋巴细胞性;白血病,慢性粒细胞性;白血病,毛细胞;唇及口腔癌;肝癌,成人(原发性);肝癌,儿童(原发性);肺癌,非小细胞;肺癌,小细胞;成淋巴细胞性白血病,成人急性;成淋巴细胞性白血病,儿童急性;淋巴细胞性白血病,慢性;白血病,AIDS相关;淋巴瘤,中枢神经系统(原发性);淋巴瘤,皮肤T细胞;淋巴瘤,霍奇金,成人;淋巴瘤,霍奇金,儿童;淋巴瘤,霍奇金,在怀孕期间;淋巴瘤,非霍奇金,成人;淋巴瘤,非霍奇金,儿童;淋巴瘤,非霍奇金,在怀孕期间;淋巴瘤,原发性中枢神经系统;原发性巨球蛋白血症;男性乳腺癌;恶性间皮瘤,成人;恶性间皮瘤,儿童;恶性胸腺瘤;成神经管细胞瘤,儿童;黑色素瘤;黑色素瘤,眼内的;默克尔细胞癌;间皮瘤,恶性的;隐匿原发性转移性鳞状颈癌;多发性内分泌腺瘤综合征,儿童;多发性骨髓瘤/浆细胞瘤;蕈样霉菌病;骨髓增生异常综合征;粒细胞性白血病,慢性;髓细胞性白血病,儿童急性;多发性骨髓瘤;骨髓增生障碍,慢性;鼻腔和鼻窦癌;鼻咽癌;鼻咽癌,儿童;成神经细胞瘤;非霍奇金淋巴瘤,成人;非霍奇金淋巴瘤,儿童;非霍奇金淋巴瘤,在怀孕期间;非小细胞肺癌;口腔癌,儿童;口腔和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤;卵巢癌,儿童;卵巢上皮癌;卵巢生殖细胞瘤;卵巢低度恶性潜能的肿瘤;胰腺癌;胰腺癌,儿童;胰腺癌,胰岛细胞;鼻窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;松果体和幕上原发性神经外胚层瘤,儿童;垂体瘤;浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤;胸膜肺胚细胞瘤;妊娠及乳腺癌;妊娠及霍奇金淋巴瘤;妊娠及非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;原发性肝癌,成人;原发性肝癌,儿童;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;肾细胞癌,儿童;肾盂和输尿管,移行细胞癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤,儿童;唾液腺癌;唾液腺癌,儿童;肉瘤,尤因氏家族的肿瘤;肉瘤,卡波西氏;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;肉瘤,横纹肌肉瘤,儿童;肉瘤,软组织,成人;肉瘤,软组织,儿童;塞扎里综合征;皮肤癌;皮肤癌,儿童;皮肤癌(黑色素瘤);皮肤癌,默克尔细胞;小细胞肺癌;小肠癌;软组织肉瘤,成人;软组织肉瘤,儿童;隐匿原发性鳞状颈癌,转移性;胃(Gastric,Stomach)癌;胃(Gastric,Stomach)癌,儿童;幕上原发性神经外胚层瘤,儿童;T细胞淋巴瘤,皮肤;睾丸癌;胸腺瘤,儿童;胸腺瘤,恶性;甲状腺癌;甲状腺癌,儿童;肾盂和输尿管移行细胞癌;滋养层细胞瘤,妊娠性;原发灶不明癌,儿童;罕见儿童癌;输尿管和肾盂,移行细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;视觉通路和下丘脑神经胶质瘤,儿童;外阴癌;原发性巨球蛋白血症;以及维尔姆斯瘤。

[0135] 另外的示例性癌症包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和套细胞淋巴瘤(MCL)。又另外的示例性癌症包括宫颈癌、B细胞ALL、T细胞ALL、B细胞或T细胞淋巴瘤、肥大细胞癌症、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、滤泡性淋巴瘤以及里克特氏综合征(Richter's syndrome)。

[0136] 示例性肉瘤包括纤维肉瘤、腺泡状软组织肉瘤(ASPS)、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、软骨肉瘤、滑膜肉瘤、脊索瘤、梭形细胞肉瘤、组织细胞瘤、横纹肌肉瘤、尤因氏肉瘤、神经外胚层肉瘤、叶状/骨源性肉瘤以及成软骨细胞骨肉瘤。

[0137] 根据在此描述的方法还可以治疗或预防上述癌症的转移。

[0138] 联合疗法

[0139] 在一些实施例中,将具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(例如,在此处描

述的药物组合物中)与另外的“第二”治疗剂或疗法一起给药。可以从典型地在治疗指定疾病或病症的单一疗法中使用的任何药剂中进行第二治疗剂的选择。如在此使用的,术语“一起给药”以及相关的术语指的是依照本发明的治疗剂的的同时的或者连续的给药。例如,可以将具有结构式I的化合物与另一种治疗剂同时地或者以分开的单位剂型顺序地或者以单一的单位剂型一起地进行给药。因此,本发明提供了单一的单位剂型,其包括具有结构式I的化合物(例如,具有结构式I的化合物的结晶形式或单个结晶形式)、另外的治疗剂,以及药学上可接受的载体。

[0140] 在本发明的一个实施例中,当将第二治疗剂给予受试者时,具有结构式I的化合物的有效量小于当不给予该第二治疗剂时其应有的有效量。在另一个实施例中,该第二治疗剂的有效量小于当不给予具有结构式I的化合物时其应有的有效量。以此方式,可以将与任一药剂的高剂量相关的所不希望的副作用最小化。其他潜在的优点(包括但不限于改进的给药方案和/或降低的药物成本)对于本领域普通技术人员应是显而易见的。另外的药剂可以与具有结构式I的化合物分开给药,作为多剂量方案的一部分地给药。可替代地,这些药剂可以是单一剂型的一部分,可以在单一药物组合物中与具有结构式I的化合物混合在一起。

[0141] 在某些实施例中,具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(例如,在此描述的组合物中)可以单独给药或与用于治疗或预防炎症的其他化合物组合给药。示例性抗炎剂包括例如类固醇(例如,氢化可的松、可的松、氟氢可的松、泼尼松、6[α]-甲泼尼龙、曲安西龙、倍他米松或地塞米松)、非甾体抗炎药物(NSAIDs)(例如阿司匹林、扑热息痛、托美汀、布洛芬、甲芬那酸、吡罗昔康、萘丁美酮、罗非考昔、塞来昔布、依托度酸或尼美舒利)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗生素(例如,万古霉素、盘尼西林、阿莫西林、氨比西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢克肟、利福平甲硝唑、多西环素或者链霉素)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是PDE4抑制剂(例如,罗氟司特或咯利普兰)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗组织胺剂(例如,赛克力嗪、羟嗪、普鲁米近或者苯海拉明)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗疟药(例如,青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯、磷酸氯喹、盐酸甲氟喹、盐酸多西环素、盐酸氯胍、阿托伐醌或者卤泛群)。在一个实施例中,其他的化合物是屈曲克凝 α 。在一个具体的实施例中,将具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(例如,在此处描述的组合物中)与地塞米松组合给药。

[0142] 抗炎剂的另外的实例包括例如醋氯芬酸、阿西美辛、*e*-乙酰氨基己酸、扑热息痛、醋氨沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸、*S*-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬太尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、阿司匹林铝、安西奈德、氨芬酸、氨氯苯噻嗪、3-氨基-4-羟丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氨丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、丙酸倍氯米松、苜达酸、贝诺酯、苯噻洛芬、苜哌吡酮、苜达明、苜吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、倍他米松-17-戊酸盐、贝齐米特、[α]-没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺、5-溴水杨酸酯、溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙二苯肼、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺、卡马西平、卡比芬、卡洛芬、卡沙兰、三氯叔丁醇、氯泼尼松、氯乙苯噻嗪酮、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯茛酸、氯倍他索、氯可托龙、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、氯泼尼醇、丁香(clove)、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、可的松、可的伐唑、克罗丙胺、克

罗乙胺、环佐辛、地夫可特、去氢睾酮、地素吗啡、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松-21-异烟酸盐、右奥沙屈、右吗拉胺、右丙氧芬、去氧皮质酮、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氯芬酸、二苯米唑、联苯吡胺、二氟拉松、二氟可龙、二氟尼柳、二氟泼尼酯、双氢可待因、双氢可待因酮烯醇乙酸酯、双氢吗啡、乙酰水杨酸二羟铝、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、迪普罗塞蒂 (diprocetyl)、安乃近、地他唑、屈噁昔康、依莫法宗、恩芬那酸、甘草次酸、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙水杨胺、依索庚嗪、依托沙秦、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、依托尼秦、丁香酚、联苯乙酸、芬布芬、芬克洛酸、芬度柳、非诺洛芬、芬太尼、芬替酸、非普地醇、非普拉宗、夫洛非宁、氟扎可特、氟氯奈德、氟芬那酸、二氟美松、氟尼缩松、氟尼辛、氟诺洛芬、氟轻松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟可丁酯、氟考龙、氟苯乙砒、氟米龙、氟培龙、氟吡汀、氟泼尼定、氟泼尼龙、氟丙啶宗、氟氢缩松、氟比洛芬、氟替卡松、福莫可他、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸乙二醇酯、愈创蓝油烃、哈西奈德、乌倍他索、卤米松、卤泼尼松、海洛因、氢可酮、氢可他酯、氢化可的松、乙酸氢化可的松、琥珀酸氢化可的松、半琥珀酸氢化可的松、氢化可的松21-赖氨酸盐、环戊丙酸氢化可的松、氢吗啡酮、羟哌替啶、异丁芬酸、布洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、吡啶美辛、吡啶洛芬、三苯唑酸、异氟泼尼龙、醋酸异氟泼尼龙、艾斯拉多 (isoladol)、异美沙酮、异尼辛、伊索克酸、伊索昔康、凯托米酮、酮洛芬、酮咯酸、对乙酰乙氧苯胺、利非他明、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、氯那唑酸、氯诺昔康、洛索洛芬、赖氨酸乙酰水杨酸、马泼尼酮、甲氯芬那酸、甲羟松、甲芬那酸、美洛昔康、哌替啶、甲泼尼松、美普他酚、氨基水杨酸、美他佐辛、美沙酮、左美丙嗪、甲基氢化泼尼松、醋酸甲基氢化泼尼松、甲泼尼龙琥珀酸钠、甲基氢化泼尼松撒利普尼 (suleptnate)、甲嗪酸、甲氧夫琳、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、莫米松、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨吗啉、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、烯丙吗啡、水杨酸1-萘酯、萘普生、罂粟碱、奈福泮、尼可吗啡、烟胺比林、尼氟灭酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、奥沙美辛、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟布宗、阿片全碱、帕拉米松、瑞尼托林、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、非诺吗烷、乙酰水杨酸苯酯、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡酮洛芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、吡拉唑酸、哌替米特、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬、泼尼卡酯、氢化泼尼松、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、异丙安替比林、普罗啶宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、水杨酰胺0-乙酸、水杨酸、水杨基硫酸、双水杨酯、沙维林、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥布宗、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑丁炎酮、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、替可的松、托芬那酸、托美丁、曲马多、曲安西龙、曲安奈德、托培辛、维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬以及佐美酸。

[0143] 在一个实施例中,可以将具有结构式I的化合物与用于治疗或者预防炎症的选择性COX-2抑制剂一起给药。示例性的选择性COX-2抑制剂包括例如地拉考昔、帕瑞考昔、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、艾托考昔以及芦米考昔。

[0144] 在一些实施例中,将具有结构式I的化合物与蒽环类抗生素或者Topo II抑制剂组合给药。在某些实施例中,将具有结构式I的化合物与阿霉素 (Dox) 组合给药。在某些实施例

中,将具有结构式I的化合物与硼替佐米(并且更广泛地包括卡非佐米(carfilzomib))组合给药。

[0145] 癌症联合疗法

[0146] 在一些实施例中,将具有结构式I的化合物或其(单个)结晶形式(例如,在此处描述的药物组合物中)与另外的癌症疗法一起给药。另外的示例性癌症治疗包括,例如:化学疗法,标靶疗法(如抗体疗法、激酶抑制剂、免疫疗法和激素疗法)、表观遗传疗法、蛋白酶体抑制剂以及抗血管生成疗法。在下面提供这些治疗的每个的实例。如在此使用的,术语“联合”、“联合的”以及相关的术语是指依照本发明的治疗剂的的同时的或者顺序的给药。例如,可以将具有结构式I的化合物与另一种治疗剂同时地或者以分开的单位剂型顺序地或者以单一的单位剂型一起地进行给药。因此,本发明提供了单一的单位剂型,其包括具有结构式I的化合物(例如,具有结构式I的化合物的结晶形式或单个结晶形式)、另外的治疗剂,以及药学上可接受的载体。

[0147] 具有结构式I的化合物以及另外的治疗剂两者(在包括如在上文中描述的另外的治疗剂的那些药物组合物中)可以与载体材料组合以产生单一剂型的量将取决于治疗的主体以及具体给药方式而变化。优选地,应当将本发明的药物组合物配制成这样以便于可以按在0.01mg/kg-100mg/kg体重/天之间的具有结构式I的化合物的剂量给药。

[0148] 化学疗法

[0149] 在一些实施例中,将在此描述的药物组合物与化学疗法共同给予。化学疗法是用药物治疗癌症,这些药物可以破坏癌细胞。“化学疗法”通常是指总体上影响迅速分裂的细胞的细胞毒性药物,与靶向疗法形成对比。化疗药物以不同的可能方式干扰细胞分裂,例如干扰DNA的复制或新形成的染色体的分离。虽然某种程度的特异性可以来自许多癌细胞没有正常细胞通常具有的修复DNA损伤的能力,但是化学疗法的大多数形式都靶向所有迅速分裂的细胞并且不特异性针对癌细胞。

[0150] 用于癌症疗法中的化疗剂的实例包括例如抗代谢物(例如,叶酸、嘌呤和嘧啶衍生物)以及烷化剂(例如,氮芥、亚硝基脲、铂、磺酸烷基酯、胍、三氮烯、氮丙啶、纺锤体毒剂、细胞毒剂、拓扑异构酶抑制剂等)。示例性药剂包括阿柔比星、放线菌素、阿利维甲酸、六甲蜜胺、氨基蝶呤、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿曲生坦、贝洛替康、蓓萨罗丁、苯达莫司汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡波醌、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、塞来昔布、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氮芥、CHOEP-21、CHOP、顺铂、克拉屈滨、氟达拉滨、克立他酶、环磷酰胺、阿糖胞苷或阿糖胞苷(ara-C)、达卡巴嗪、更生霉素、DA EPOCH、达妥木单抗(Daratumumab)、道诺霉素、地西他滨、秋水仙胺、地塞米松、多烯紫杉醇、阿霉素、乙丙昔罗、伊利司莫、依沙芦星、依诺他滨、表柔比星、艾日布林、雌莫司汀、依托格鲁、依托泊苷、FLAG(Flu+Cyt)、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶(5FU)、FOLFOX、福莫司汀、吉西他滨、吉西他滨-奥沙利铂(GemOx)、格立得(Gliadel)植入剂、羟基脲(Hydroxycarbamide)、羟基脲(Hydroxyurea)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、伊洛福芬、伊沙匹隆、伊克撒佐米(Ixazomib)、拉洛他赛、来那度胺、亚叶酸、阿霉素脂质体、道诺霉素脂质体、氟尼达明、洛莫司汀、硫蒽酮、甘露舒凡、马索罗酚、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、氨基酮戊酸甲酯、二溴甘露醇、米托胍脲、米托坦、丝裂霉素、米托蒽醌、Nab-紫杉醇、奈达铂、尼莫司汀、奥利默森、奥马西他辛、奥他赛、奥沙利铂、紫杉醇、培门冬

酶、培美曲塞、喷司他丁、吡柔比星、匹杉琼、PLD (聚乙二醇化的脂质体阿霉素)、普卡霉素、泊马度胺、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、雷替曲赛、雷莫司汀、R-CHOP、r-dhaox、r-dhap、利妥昔单抗、罗米地辛、鲁吡替康、沙帕他滨、司莫司汀、塞西马集、萨拉弗尼 (Sorafenib)、赛特铂、链佐星、他拉泊芬、替加氟-尿嘧啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、替司他赛、睾内酯、四硝酸酯、塞替派、噻唑呋林、硫鸟嘌呤、替吡法呢、拓扑替康、曲贝替定、三亚胺醌、曲他胺、三合铂 (Triplatin)、维甲酸、曲奥舒凡、曲磷胺、乌拉莫司汀、戊柔比星、维替泊芬、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、佐柔比星以及在此描述的其他细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。

[0151] 由于一些药物一起使用的作用大于单独使用,因此经常同时给出两种或者更多种药物。经常地,将两种或者更多种化学治疗剂用作联合化学疗法。在一些实施例中,这些化学治疗剂(包括联合化学疗法)可以与在此描述的药物组合物联合使用。

[0152] 靶向疗法

[0153] 靶向疗法包括使用对于癌细胞的下调蛋白特异性的药剂。小分子靶向疗法药物通常是关于癌细胞内的突变的、过表达的或者另外的关键性蛋白的酶结构域的抑制剂。突出的实例是酪氨酸激酶抑制剂,如阿西替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼 (erlotinib)、伊马替尼、吉非替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼洛替尼、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼及凡德他尼,以及周期蛋白依赖性激酶抑制剂,如阿伏西地 (Alvociclib) 和塞立西布 (Seliciclib)。单克隆抗体疗法是另外一种策略,其中,该治疗剂是抗体,该抗体特异性地结合至在癌细胞表面上的蛋白。实例包括典型地用于乳腺癌的抗HER2/neu抗体曲妥珠单抗 (Herceptin®) 以及典型地用于多种B细胞恶性肿瘤的抗CD20抗体利妥昔单抗和托西莫单抗。其他示例性抗体包括西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、依决洛单抗以及吉姆单抗。示例性融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素 (Denileukin diftitox)。在一些实施例中,靶向疗法可以与在此描述的药物组合物,例如,格列卫 (Vignari (维格纳里) 和Wang (王), 2001) 组合使用。

[0154] 靶向疗法还可以涉及作为“导归器 (homing device)”的小肽,该小肽可以结合到细胞表面受体或者影响肿瘤周围的细胞外基质。如果核素在细胞附近衰变,那么附接到这些肽(例如, RGD) 上的放射性核素最终杀死癌细胞。此类疗法的一个实例包括 BEXXAR®。

[0155] 血管生成

[0156] 在此描述的组合物可以用以治疗或者预防与血管生成相关的疾病或者紊乱。与血管生成相关的疾病包括癌症、心血管疾病以及黄斑变性。

[0157] 血管生成是一种生理学过程,涉及新血管从已有血管中的生长。血管生成是在生长和发育,连同在创伤愈合以及在肉芽组织中的正常的且至关重要的过程。然而,它也是肿瘤从休眠状态转变为恶性状态的基本步骤。血管生成可以是用于对抗疾病的目标,这些疾病由很少的血管化作用或者异常的血管系统来表征。

[0158] 可以抑制或者诱导在体内的新血管建立的特异性化合物的施用可以帮助对抗此类疾病。在不应当存在的部位存在的血管可以影响组织的力学特性,增加衰竭的可能性。在损伤修复或者另外的代谢活跃组织中的血管的缺乏能抑制修复或者其他的基本功能。若干疾病,如缺血性慢性创伤是衰竭或者血管生成不足的结果,并且能通过局部血管扩张进行治疗,由此给该部位带来新的营养素,从而促进修复。其他疾病(如年龄相关的黄斑变性)可

以通过局部血管扩张引起,从而干扰正常的生理学过程。

[0159] 血管内皮生长因子(VEGF)已经被证明是血管生成从而在给定的血管网中增加毛细血管数目的主要贡献者。VEGF上调是对运动的生理应答的主要部分,并且它在血管生成中的作用被怀疑是在血管损伤中的可能的治疗。体外研究清楚地证明,VEGF是血管生成的有效刺激物,因为在此生长因子的存在下,盘状内皮细胞将会增殖并迁移,最终形成类似毛细血管的管状结构。

[0160] 肿瘤通过分泌不同的生长因子(例如,VEGF),诱导血管生长(血管生成)。生长因子(如bFGF和VEGF)可以诱导毛细血管生长进入肿瘤中,一些研究者猜测,这供应所需要的营养素,从而允许肿瘤扩张。

[0161] 血管生成代表用于心血管疾病治疗的一个极好治疗目标。这是基于自然方式的有效的生理学过程,以这样的方式,我们的身体响应于供给到至关重要的器官血液的减少,换句话说,生成新的并行管从而克服缺血性损伤。

[0162] 除刺激血管生成外,VEGF的过表达在血管中引起渗透性增强。在湿性黄斑变性中,VEGF引起毛细血管增生进入视网膜中。由于血管生成的增加还引起浮肿,血液以及其他视网膜流体渗漏进入视网膜,从而引起失明。

[0163] 抗血管生成疗法可以包括靶向血管内皮生长因子(VEGF)的激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼,或者针对VEGF或VEGF受体的单克隆抗体或受体“诱饵”包括贝伐单抗或VEGF-Trap,或者沙利度胺或其类似物(来那度胺、珀玛力度胺(pomalidomide)),或者靶向非VEGF血管生成靶标的药剂如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管生成素,或者血管抑素或内皮抑素。

[0164] 表观遗传学

[0165] 在此所描述的药物组合物可以用以治疗或者预防与表观遗传学相关的疾病或者紊乱。表观遗传学是由除基础DNA序列的改变外的机制引起的表型或基因表达的遗传改变的研究。在真核生物中的表观遗传变化的一个实例是细胞分化的过程。在形态建成过程中,干细胞成为胚的不同细胞系,并进而成为完全分化的细胞。换言之,单一的受精卵细胞变为许多种细胞类型,包括神经元、肌细胞、上皮细胞、血管等,正如它继续分裂的那些。它通过激活一些基因同时抑制另一些基因来实现该分化。

[0166] 当细胞分裂时,表观遗传变化被保持。大多数的表观遗传变化仅发生在个体生物体的生命周期过程中,但是,如果已经引起在精子或卵细胞中的导致受精的DNA突变,那么一些表观遗传变化将会由一代遗传到下一代。具体的表观遗传过程包括副突变、加书签(bookmarking)、加印迹、基因沉默、X染色体失活、位置效应、重编程、反式效应(transvection)、母体效应、致癌作用的过程、致畸因子的多种效应、组蛋白修饰和异染色质的调节以及影响孤雌生殖和克隆的技术限制。

[0167] 与表观遗传学相关的示例性疾病包括ATR-综合征、脆性X染色体综合征、ICF综合征、天使人综合征(Angelman's syndrome)、普瑞德-威利氏综合征(Prader-Willis syndrome)、BWS、雷特(Rett)综合征、 α -地中海贫血、癌症、白血病、鲁宾斯坦-泰比(Rubinstein-Taybi)综合征和科芬-劳里(Coffin-Lowry)综合征。

[0168] 第一个与表观遗传学相关的人类疾病是癌症。研究者发现来自患有结肠直肠癌的患者的病变组织具有比来自相同患者的正常组织更少的DNA甲基化。由于甲基化的基因被

典型地关闭,DNA甲基化的缺失可以通过改变染色质的排列而导致异常高的基因激活。另一方面,过多的甲基化会取消保护性的肿瘤抑制基因的工作。

[0169] DNA甲基化发生在CpG位点,并且在哺乳动物中,大部分CpG胞嘧啶被甲基化。然而,在启动子附近区域存在DNA区段,这些区段在正常细胞中具有集中度更高的、未甲基化的CpG位点(称为CpG岛)。这些CpG岛在癌细胞中变为极度甲基化,由此导致不应当沉默的基因的关闭。这种异常是在肿瘤中发生的表观遗传变化的标志并且在癌症发育早期发生。CpG岛的超甲基化可以通过关闭肿瘤抑制基因而引起肿瘤。事实上,这些类型的改变在人类癌症中比DNA序列突变更加普遍。

[0170] 此外,尽管表观遗传变化不会改变DNA序列,但它们能导致突变。这些导致癌症的家族性的或者遗传性的形式的基因的大约一半通过甲基化被关闭。这些基因的大多数正常地抑制肿瘤形成并且帮助修复DNA,包括O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)、MLH1周期蛋白依赖性激酶抑制剂2B(CDKN2B)以及RASSF1A。例如,MGMT启动子的超甲基化导致G-到A-突变数目的增加。

[0171] 超甲基化还可导致微卫星的不稳定,微卫星是重复的DNA序列。微卫星在正常个体中普遍存在,并且它们通常由重复的二核苷酸CA组成。DNA修复基因MLH1的启动子过度甲基化能使微卫星不稳定并且将其延长或者缩短。微卫星的不稳定性与许多癌症有关,包括结肠直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌以及胃癌。

[0172] 脆性X染色体综合征是最常遗传的智力障碍,尤其是在男性中。两种性别都会受到这种病症的影响,但是由于男性仅有一条X染色体,一条脆性的X对他们的影响将更严重。确实,脆性X染色体综合征发生率大致在男性中1/4000,且在女性中1/8000。患有这种综合征的人具有严重的智力障碍,延迟的言语发育,以及“类自闭症”行为。

[0173] 脆性X染色体综合征从包含基因异常的X染色体部分在显微镜下看起来的样子得名;它通常呈现出似乎由一根线悬挂着并且易于破碎。该综合征是由一种在FMR1(脆性X综合征1)基因中的异常导致的。未患脆性X染色体综合征的人在他们的FMR1基因中具有6至50个三核苷酸CGG的重复。然而,具有超过200个重复的个体具有一种完全突变,并且他们通常表现出该综合征的症状。过多的CGG导致在FMR1基因启动子区的CpG岛变为甲基化的;而正常情况下,它们是非甲基化的。这种甲基化关闭该基因,使该FMR1基因停止产生称作脆性X智力低下蛋白的重要的蛋白。这种特异性蛋白的缺失导致了脆性X染色体综合征。虽然已经给予脆性X导致的CGG扩增突变很多的关注,与FMR1甲基化相关的表观遗传变化是该综合征的真正的原因。

[0174] 脆性X染色体综合征不是唯一的涉及表观遗传变化的智力迟钝相关的紊乱。其他此类病症包括鲁泰二氏(Rubenstein-Taybi)、科芬-劳里、普瑞德-威利、天使人、贝威二氏(Beckwith-Wiedemann)、ATR-X以及雷特综合征。

[0175] 表观遗传学疗法包括控制表观修饰的酶,特别是DNA甲基转移酶以及组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂,它们对于一些恶性肿瘤表现出良好的抗肿瘤发生效果,连同反义寡核苷酸以及siRNA。

[0176] 免疫疗法

[0177] 在一些实施例中,将在此描述的药物组合物与免疫疗法一起进行给药。肿瘤免疫疗法指的是被设计成诱导患者自身免疫系统对抗肿瘤的一组不同的治疗策略。用于产生免

疫应答对抗肿瘤的现代的方法包括用于浅表性膀胱癌的血管内BCG免疫疗法、前列腺癌疫苗普罗文奇(Provenge)、以及使用干扰素和其他细胞因子在肾细胞癌和黑色素瘤患者体内诱导免疫应答。

[0178] 同种异体造血干细胞移植可以视为免疫疗法的一种形式,因为供体的免疫细胞通常将以移植物抗肿瘤效应攻击肿瘤。在一些实施例中,一种或多种免疫治疗剂可以与在此描述的药物组合物组合使用。

[0179] 激素疗法

[0180] 在一些实施例中,将在此描述的药物组合物与激素疗法一起给予。一些癌症的生长可以通过提供或阻断某些激素来抑制。激素敏感型肿瘤的常见实例包括某些类型的乳腺癌和前列腺癌,连同某些类型的响应于某些视黄醇/视黄酸的白血病。去除或者阻断雌激素或睾酮常常是一种重要的附加治疗。在某些癌症中,给予激素激动剂(如孕激素)可以是治疗有益的。在一些实施例中,这些激素治疗剂可以与在此描述的药物组合物组合使用。

[0181] 激素治疗剂包括给予激素激动剂或激素拮抗剂,并且包括视黄醇/视黄酸,抑制雌激素或睾酮的化合物,以及给予孕激素。

[0182] 炎症和自身免疫性疾病

[0183] 在此描述的药物组合物可以在特别是人类和其他哺乳动物中被用以治疗或者预防与炎症相关的疾病或者紊乱。在此描述的药物组合物可以在炎症开始发病之前、之时或者之后给药。当预防性地使用时,这些药物组合物优选地在任何炎症应答或者症状之前被提供。给予这些药物组合物可以预防或者减弱炎症应答或者症状。示例性炎症病症包括例如多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、退行性关节病、脊椎关节病、其他的血清反应阴性的炎症性关节炎、风湿性多肌病、各种脉管炎(例如,巨细胞动脉炎、ANCA+脉管炎)、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮、幼年型关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、糖尿病(例如,胰岛素依赖型糖尿病或者青少年型糖尿病)、经期痉挛、纤维囊泡症、炎症性肠病、过敏性肠综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、食道炎、胰腺炎、腹膜炎、阿尔茨海默病、休克、强直性脊椎炎、胃炎、结膜炎、胰腺炎(急性或者慢性)、多器官损伤综合征(例如,继发性败血症或创伤)、心肌梗塞、动脉粥样硬化、中风、再灌注损伤(例如,由于心肺分流术或者肾透析)、急性肾小球肾炎、热损伤(即,晒伤)、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输注相关的综合征和/或斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)。示例性炎症性病症包括,例如,湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、硬皮病、银屑病以及具有急性炎症性组分的皮肤病。

[0184] 在另一个实施例中,在此描述的药物组合物可以用于治疗或者预防过敏以及呼吸病症,包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征以及任何慢性阻塞性肺病(COPD)。这些化合物可以用于治疗慢性肝炎感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0185] 此外,在此描述的药物组合物可以用于治疗自身免疫性疾病和/或与自身免疫性疾病相关的炎症如器官-组织自身免疫性疾病(例如,雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome)、硬皮病、重症肌无力、移植排斥、内毒素休克、败血症、银屑病、湿疹、皮炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、阿狄森氏病(Addison's disease)、自身免疫多腺病(也称作自身免疫性多腺体综合征)以及格雷弗氏病(Grave's

disease)。

[0186] 在一个具体实施例中,在此描述的药物组合物可以用于治疗多发性硬化症。

[0187] 病毒感染

[0188] 在此描述的药物组合物可以被用以治疗或者预防特别是在人类和其他哺乳动物中的与病毒感染相关的疾病或者紊乱。在此描述的药物组合物以在病毒感染开始发病之前、之时或者之后给药。当预防性地使用时,该药物组合物优选地在任何病毒感染或其症状之前被提供。

[0189] 示例性病毒性疾病包括急性发热性咽炎、咽结膜热、流行性角膜结膜炎、幼儿肠胃炎、柯萨奇病毒感染、传染性单核细胞增多、伯基特淋巴瘤、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性HSV-1感染(例如,儿童龈口炎、成人扁桃腺炎和咽炎、角膜结膜炎)、潜伏性HSV-1感染(例如,唇疱疹以及感冒疮)、原发性HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、无菌性脑膜炎、传染性单核细胞增多、巨细胞包涵体病、卡波西氏肉瘤、多中心卡斯特莱曼病、原发性渗出性淋巴瘤、AIDS、流感、雷氏综合征、麻疹、感染后脑脊髓炎、腮腺炎、增生性上皮病变(例如,常见的、平坦的、跖和肛门生殖器疣,喉乳头状瘤,疣状表皮发育不良)、宫颈癌、鳞状细胞癌、义膜性喉炎、肺炎、细支气管炎、普通感冒、脊髓灰质炎、狂犬病、流感样综合征、严重的细支气管炎与肺炎、德国麻疹、先天性风疹、水痘以及带状疱疹。

[0190] 示例性甲型流感病毒毒株包括H1N1、H3N2、H5N1、H7N3、H7N9。在此描述的化合物还可以用于治疗或预防乙型流感。

[0191] 示例性病毒病原体包括腺病毒、柯萨奇病毒、登革热病毒、脑炎病毒、EB病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、1型单纯疱疹病毒、2型单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、8型人类疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、人乳头瘤病毒、副流感病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、呼吸道合胞病毒、风疹病毒、水痘带状疱疹病毒、西尼罗病毒、Dungeo以及黄热病毒。病毒病原体还可以包括引起抗性病毒感染的病毒。

[0192] 抗病毒药是一类特异性地用于治疗病毒感染的药剂。抗病毒作用通常分为三种机制之一:干扰病毒侵袭靶细胞的能力(例如,金刚烷胺、金刚乙胺和普拉康纳利),病毒合成的抑制(例如,核苷类似物,例如阿昔洛韦和齐多夫定(AZT))以及病毒释放的抑制(例如,扎那米韦和奥塞米韦)。

[0193] 眼科

[0194] 在此描述的药物组合物可以用来治疗或预防眼科紊乱。示例性眼科紊乱包括黄斑水肿(糖尿病的和非糖尿病的黄斑水肿)、与年龄有关的黄斑湿性和干性变性、年龄性盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病变、脉络膜视网膜病变、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、与组织缺氧或局部缺血相关的眼科疾病、早产儿视网膜病变、糖尿病增生性视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、视网膜动脉闭塞、视网膜静脉闭塞、科茨氏病、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉病(高安氏病)、视网膜静脉周围炎、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病变、血液高粘滞综合征、巨球蛋白血症、干扰素相关

的视网膜病变、高血压性视网膜病变、放射性视网膜病变、角膜上皮干细胞缺乏以及白内障。

[0195] 使用在此描述的药物组合物可治疗的其他眼科紊乱包括增生性玻璃体视网膜病变和慢性视网膜脱离。

[0196] 炎性眼病使用在此描述的药物组合物也是可治疗的。

[0197] 神经退化性疾病

[0198] 在此描述的药物组合物可以用来治疗或预防神经退行性疾病。神经退行性变是针对神经元的结构或功能的逐渐丧失,包括神经元死亡的涵盖性术语。包括帕金森氏症、阿尔茨海默症以及亨廷顿氏症的许多神经退行性疾病的发生是神经退行性过程的结果。随着研究进展,与这些疾病有关的疾病在亚细胞水平上彼此显示出许多相似性。这些发现的相似性为可以同时改善许多疾病的进一步治疗提供了希望。在包括非典型性蛋白质装配连同诱导性细胞死亡的不同的神经退行性紊乱之间存在许多相似之处。

[0199] 阿尔茨海默氏病的特征为在大脑皮层以及某些皮层下区域的神经元以及结合的丧失。这种丧失导致患部的严重萎缩,包括颞叶和顶叶,以及部分额皮质与扣带回的退行性变。

[0200] 亨廷顿氏病引起星形胶质细胞增生以及中棘神经元的丧失。脑区域根据它们的结构以及它们所包含的神经元的类型,因为它们累积地失去细胞而减少的大小而受损。受影响区域主要是在纹状体,但是在额皮质以及颞皮质中也有。纹状体的丘脑下神经核传递控制信号至苍白球,苍白球开始并调节运动。来自丘脑下神经核的信号越弱,由此导致运动开始与调节的减少,从而导致典型性的运动紊乱。示例性的用于亨廷顿氏病的治疗包括丁苯那嗪、神经镇定药、苯并二氮杂卓、金刚烷胺、瑞马西胺、丙戊酸、选择性5羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、米氮平以及抗精神病药。

[0201] 在帕金森氏症中脑细胞损失的机制可以包括在受损细胞中的结合至泛素的蛋白 α -突触核蛋白的异常累积。该 α -突触核蛋白-泛素复合体不可以导向蛋白酶体。这种蛋白累积形成的蛋白质细胞质内含物称作路易小体。最新的疾病发病机理研究表明通过 α -突触核蛋白的多巴胺能神经元的死亡取决于在两种主要的细胞器-内质网(ER)与高尔基体之间的蛋白转运的结构缺陷。在动物模型中,某些蛋白质(如Rab1)可以逆转这种由 α -突触核蛋白引起的缺陷。示例性的帕金森氏病疗法包括左旋多巴,多巴胺激动剂如包括溴麦角环肽、硫丙麦角林、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿扑吗啡和麦角乙脲,多巴脱羧基抑制剂,MAO-B抑制剂如司来吉兰(selegilene)和雷沙吉兰(rasagilene),抗胆碱能类以及金刚烷胺。

[0202] 肌萎缩性侧索硬化症(ALS/卢·格里克病)是一种运动神经元选择性地定向退行性变的疾病。示例性的ALS疗法包括利鲁唑、巴氯芬、地西洋、苯海索以及阿米替林。

[0203] 其他的示例性神经退行疗法包括反义寡核苷酸以及干细胞。

[0204] 伤口愈合

[0205] 伤口是由细胞或组织损伤表征的病症类型。伤口愈合是一个动态途径,它最佳地导致恢复组织完整性和功能。伤口愈合过程由三个重叠阶段组成。第一阶段是发炎期,它由内环境稳定、血小板聚集和脱粒表征。作为第一应答的血小板释放多种生长因子,以募集免疫细胞、上皮细胞和内皮细胞。发炎期典型地发生在第0-5天。伤口愈合的第二阶段是增生

期,在此期间巨噬细胞和粒细胞侵入伤口。浸润性成纤维细胞开始产生胶原。此阶段的主要特征是上皮形成、血管生成、肉芽组织形成以及胶原产生。增生期典型地发生在第3-14天。第三阶段是重塑期,此时发生基质形成。成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞继续产生用于重塑的胶原和胶原酶连同基质金属蛋白酶(MMP)。发生胶原交联并且伤口经历收缩。重塑期典型地发生从第7天至一年。

[0206] 在此描述的药物组合物可以用于促进伤口愈合(例如,促进或加速伤口闭合和/或伤口愈合,减轻伤口和/或围绕伤口的组织的瘢痕纤维化,抑制伤口周围或附近的细胞凋亡)。因此,在某些实施例中,本发明提供了一种用于促进受试者的伤口愈合的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的在此描述的药物组合物。该方法不需要实现完全愈合或闭合伤口;该方法足以促进任何程度的伤口闭合。在此方面中,该方法可以单独应用或作为用于愈合受伤组织的其他方法的辅助物。

[0207] 在此描述的药物组合物可以用于治疗发炎(或早期)阶段期间、增生(或中期)伤口愈合阶段期间和/或重塑(或晚期)伤口愈合阶段期间的伤口。

[0208] 在一些实施例中,对伤口愈合有需要的受试者是人或动物,例如,狗、猫、马、猪或啮齿动物(如小鼠)。

[0209] 在一些实施例中,有用于伤口愈合的在此描述的药物组合物局部地给药(例如至伤口部位附近)或全身地给药。

[0210] 更确切地说,可以通过包衣伤口或应用用在此描述的化合物或组合物包衣或处理的绷带、填料、缝线等来向伤口部位给予治疗有效量的在此描述的药物组合物(任选地与其他药剂组合)。因此,在此描述的药物组合物可以被配制用于局部给药来治疗表面伤口。局部配制品包括经由口腔(颊)递送并且递送至皮肤,使得一层皮肤(即,表皮、真皮和/或皮下层)与在此描述的药物组合物接触的那些。局部递送系统可以用于给予在此描述的化合物和组合物的局部配制品。

[0211] 可替代地,可以通过例如注射溶液、注射延长释放配制品或引入生物可降解的植入物在伤口部位处或靠近伤口部位给予在此描述的药物组合物,该溶液、配制品或植入物包括在此描述的化合物或组合物。

[0212] 在此描述的药物组合物可以用于治疗急性伤口或慢性伤口。当正常修复性过程中断时产生慢性伤口。慢性伤口可以从无法识别的持续感染或不适当的初级处理导致的急性损伤发展而来。然而,在大多数情况下,慢性损害是归因于静脉、动脉或代谢血管疾病、压疮、辐射损伤或肿瘤的进行性组织分解的终末期。

[0213] 在慢性伤口中,出于多种原因不会发生愈合,包括糖尿病溃疡中的不当循环、显著坏死(如在烧伤中)和感染。在这些慢性伤口中,生存能力或恢复期通常是限速步骤。这些细胞不再能生存,并且因此,由不利的伤口床环境延长了初始恢复期。

[0214] 慢性伤口包括但不限于以下各项:慢性缺血性皮肤损害;硬皮病溃疡;动脉性溃疡;糖尿病足溃疡;压迫性溃疡;静脉性溃疡;未愈合的下肢伤口;归因于炎性病症的溃疡;和/或长久性伤口。慢性伤口的其他实例包括慢性溃疡,糖尿病伤口,由糖尿病性神经病、静脉机能不全和动脉机能不全引起的伤口,以及压力伤口和冷热烧伤。慢性伤口的另外的其他实例包括慢性溃疡,糖尿病伤口,由糖尿病性神经病、静脉机能不全、动脉机能不全引起的伤口,以及压力伤口。

[0215] 急性伤口包括但不限于术后伤口、撕裂、痔疮以及裂伤。

[0216] 在一个具体实施例中,在此描述的药物组合物可以用于糖尿病伤口愈合或加速继发于糖尿病或局部缺血的腿和足溃疡的愈合。

[0217] 在一个实施例中,该伤口是表面伤口。在另一个实施例中,该伤口是手术伤口(例如,腹部或胃肠手术伤口)。在一个另外的实施例中,该伤口是烧伤。在又一个实施例中,该伤口是辐射暴露的结果。

[0218] 在此描述的药物组合物还可以用于糖尿病伤口愈合、胃肠伤口愈合或愈合归因于例如手术的粘连。

[0219] 在此描述的药物组合物还可以用于愈合继发于另一种疾病的伤口。例如,在炎性皮肤病(如银屑病和皮炎)中,存在众多继发于该疾病并且由皮肤深层开裂或皮肤抓伤引起的皮肤损害事件。在此描述的药物组合物可以用于愈合继发于这些疾病(例如,炎性皮肤病,如银屑病和皮炎)的伤口。

[0220] 在一个另外的实施例中,该伤口是内部伤口。在一个具体方面中,该内部伤口是慢性伤口。在另一个具体方面中,该伤口是血管伤口。在又一个具体方面中,该内部伤口是溃疡。内部伤口的实例包括但不限于瘰以及和整容手术、内部适应症、克罗恩病、溃疡性结肠炎、内部手术缝合线和骨骼固定相关的内部伤口。内部伤口的其他实例包括但不限于瘰以及和整容手术、内部适应症、内部手术缝合线和骨骼固定相关的内部伤口。

[0221] 伤口的实例包括但不限于擦伤、撕脱伤、开放性气胸(blowing wound)(即,开放性气胸(open pneumothorax))、烧伤、挫伤、枪伤、切伤、开放性伤口、穿透伤、穿孔伤、穿刺伤、挂线(séton)伤口、戳刺伤、手术伤口、皮下伤口、糖尿病病变或切线伤口。可以通过在此描述的药物组合物治疗的另外的伤口实例包括急性病症或伤口,如热烧伤、化学烧伤、辐射烧伤、由过度暴露于紫外线辐射引起的烧伤(例如,晒伤);对身体组织的损伤,如由劳动和分娩导致的会阴伤;医疗过程(如会阴切开术)期间遭受的损伤;创伤引起的损伤,包括割口(cut)、切口(incision)、表皮脱落;由于偶发事故而遭受的损伤;术后损伤,以及慢性病症,如压疮、褥疮、与糖尿病和循环不良有关的病症和所有类型的疮。此外,该伤口可以包括皮炎,如脓疱疮、擦烂、毛囊炎和湿疹;牙科手术之后的伤口;牙周病;创伤之后的伤口;以及肿瘤相关的伤口。伤口的另外的其他实例包括动物咬伤、动脉疾病、昆虫叮咬、骨感染、受损皮肤/肌肉移植物、坏疽、皮肤撕裂或撕裂伤、皮肤老化、手术切口(包括缓慢或未愈合的手术切口)、脑内出血、动脉瘤、皮薄弱症以及术后感染。

[0222] 在优选实施例中,该伤口选自下组,该组由以下各项组成:烧伤、切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、热烧伤、化学烧伤、辐射烧伤、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。在更优选的实施例中,该伤口选自下组,该组由以下各项组成:切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症或伤口。

[0223] 在一些实施例中,该伤口选自下组,该组由以下各项组成:非辐射烧伤、切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、热烧伤、化学烧伤、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。在一些实施例中,该伤口选自下组,该组由以下各项组成:切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。

[0224] 本披露还涉及用于减少受试者在伤口愈合期间瘢痕形成的方法和药物组合物。在

此描述的药物组合物可以按有效减少伤口中和/或围绕伤口的瘢痕形成的量直接给予至伤口或给予至伤口附近的细胞。因此,在一些实施例中,提供了一种减少受试者在伤口愈合期间瘢痕形成的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的在此描述的药物组合物。

[0225] 该伤口可以包括受试者的身体的任何部分的任何损伤。根据实施例,提供了用于改善、减少或降低已经遭受烧伤的受试者的瘢痕形成的方法。根据优选实施例,提供了用于治疗已经遭受急性或慢性伤口或损伤的受试者的肥厚性瘢痕、减少肥厚性瘢痕的出现或降低肥厚性瘢痕的发生概率的方法。

[0226] 其他紊乱

[0227] 在此描述的药物组合物还可以用于治疗异常组织生长和纤维化的紊乱,包括膨胀性心肌症、肥厚性心肌病、限制性心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎以及其他肾病。

[0228] 联合放射疗法

[0229] 在此描述的药物组合物作为放射致敏剂是有用的。因此,在此描述的药物组合物可以与放射疗法组合给予。放射疗法是医学应用高能辐射(例如,X-射线、 γ 射线、带电粒子)来缩小肿瘤和杀死恶性细胞,并且通常被用作癌症治疗的一部分。放射疗法通过破坏恶性细胞的DNA来杀死它们。

[0230] 放射疗法可以按若干方式递送给患者。例如,辐射可以从外源(如患者身体外的机器)来递送,如在外照射放射疗法中。用于治疗癌症的外照射放射疗法使用在患者外部的辐射源,典型地是放射性同位素(如 ^{60}Co 、 ^{137}Cs)或高能X-射线源(如直线加速器)。该外部源产生准直射束导向患者中到达肿瘤部位。外源放射疗法避免了内源放射疗法的一些问题,但是它在辐射束的路径中不令人希望地且必然地连同肿瘤性组织一起照射显著体积的非肿瘤性或健康组织。

[0231] 通过将外部辐射束以各种“机架(gantry)”角度投射到患者体内并且这些射束会聚在肿瘤部位上,可降低照射健康组织的不良影响,同时在肿瘤性组织中保持给定的辐射剂量。沿着辐射束路径的健康组织的具体体积单元改变,从而减少整个治疗期间给每个这样的健康组织单元的总剂量。

[0232] 还可以通过将辐射束紧紧对准垂直于辐射束的轴所取的肿瘤的总横截面来降低健康组织的辐射。存在众多系统用于产生这样的周边对准,其中有一些使用多个滑动遮挡板,它们可逐片产生任意轮廓的不透辐射的屏蔽。

[0233] 对于给予外照射辐射,该量可以是对治疗区至少约1戈瑞(Gy)的份量,至少每隔一天一次。在一个具体实施例中,该辐射以至少每天一次至少约2戈瑞(Gy)的份量给予治疗区。在另一个具体实施例中,该辐射以至少每天一次至少约2戈瑞(Gy)的份量给予治疗区,每周连续五天。在另一个具体实施例中,辐射每隔一天以10Gy的份量给予治疗区,每周三次。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予总计至少约20Gy。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予至少约30Gy。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予至少约40Gy。

[0234] 典型地,患者一周接受四次或五次外照射疗法。整个治疗过程通常根据癌症的类型和治疗目标而持续从一至七周。例如,患者可以在30天内接受2Gy/天的剂量。

[0235] 内照射疗法是定位放射疗法,意指辐射源放在肿瘤或患区的部位。内照射疗法可以通过在需要治疗的区域内或靠近该区域放置辐射源来递送。内照射疗法也称为近距离

疗法。近距离疗法包括腔内治疗和间质治疗。在腔内治疗中,容纳放射源的容器被放在肿瘤中或靠近肿瘤。这些源被放入体腔中。在间质治疗中,仅放射源被放入肿瘤中。这些放射源可长久停留在患者体内。典型地,放射源在若干天之后从患者取出。这些放射源位于容器中。

[0236] 存在许多用于给予放射性药剂的方法。例如,放射性药剂可以通过靶向递送或通过全身性递送靶向放射性缀合物(如放射性标记的抗体、放射性标记的肽和脂质体递送系统)来给予。在靶向递送的一个具体实施例中,该放射性标记的药剂可以是放射性标记的抗体。参见例如,巴兰格鲁德A.M. (Ballangrud A.M.) 等人,癌症研究(Cancer Res.), 2001; 61:2008-2014和戈登比尔D.M. (Goldenber, D.M.), 核医学杂志(J. Nucl. Med.), 2002; 43(5):693-713,将其内容通过引用结合在此。

[0237] 在靶向递送的另一个具体实施例中,该放射性药剂能以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式给予。脂质体可以由多种磷脂(如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。参见例如,艾姆伏特佐罗D (Emfietzoglou D)、科斯他拉洛斯K (Kostarelos K)、斯古洛斯G (Sgouros G), 在内部放射疗法中使用放射性核素-脂质体缀合物的分析剂量学研究(An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy), 核医学杂志(J Nucl Med) 2001; 42: 499-504,将其内容通过引用结合在此。

[0238] 在靶向递送的又另一个具体实施例中,该放射性标记的药剂可以是放射性标记的肽。参见例如,韦纳RE (Weiner RE)、塔库尔ML (Thakur ML.) 肿瘤疾病的诊断和治疗中的放射性标记的肽(Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases). 实用放射与同位素(Appl Radiat Isot) 2002年11月; 57(5):749-63,将其内容通过引用结合在此。

[0239] 除了靶向递送之外,近距离疗法还可以用于向靶部位递送该放射性药剂。近距离疗法是将辐射源放得尽可能靠近肿瘤部位的技术。通常,该源直接插入肿瘤中。放射源可以处于丝、粒或棒的形式。通常,使用铯、铱或碘。

[0240] 全身性放射疗法是另一种类型的放射疗法并且涉及在血液中使用放射性物质。全身性放射疗法是靶向疗法的一种形式。在全身性放射疗法中,患者典型地摄取或接受放射性物质的注射液,例如放射性碘或与单克隆抗体结合的放射性物质。

[0241] 如在此定义的,“放射性药剂”是指包含至少一种发出辐射的放射性同位素的药剂。放射性药剂常规用于核医学中以诊断和/或治疗各种疾病。放射性标记的药剂(例如,放射性标记的抗体)包含作为辐射源的放射性同位素(RI)。如在此所考虑的,术语“放射性同位素”包括金属和非金属放射性同位素。基于放射性标记的药剂的医疗应用来选择放射性同位素。当放射性同位素是金属放射性同位素时,典型地使用螯合剂将该金属放射性同位素与分子的其余部分结合起来。当放射性同位素是非金属放射性同位素时,该非金属放射性同位素典型地与分子的其余部分直接连接,或通过连接物连接。

[0242] 如在此使用的,“金属放射性同位素”是有用于体内或体外治疗或诊断程序的任何适合的金属放射性同位素。适合的金属放射性同位素包括但不限于:钶-225、铈-124、铈-125、砷-74、钷-103、钷-140、铈-7、铈-206、铈-207、铈-212、铈-213、镅-109、镅-115m、钙-45、钷-139、钷-141、钷-144、铯-137、铈-51、钴-55、钴-56、钴-57、钴-58、钴-60、钴-64、铜-

60、铜-62、铜-64、铜-67、铊-169、铊-152、镓-64、镓-67、镓-68、钷-153、钷-157、金-195、金-199、铟-175、铟-175-181、铟-166、铟-110、铟-111、铟-192、铁-55、铁-59、氮-85、铅-203、铅-210、镭-177、镭-54、汞-197、汞-203、钼-99、钼-147、钼-237、镍-63、铈-95、钷-185+191、钷-103、钷-109、钷-195m、钷-143、钷-147、钷-149、钷-233、钷-226、钷-186、钷-188、钷-86、钷-97、钷-103、钷-105、钷-106、钷-153、钷-44、钷-46、钷-47、钷-75、银-110m、银-111、钠-22、锶-85、锶-89、锶-90、硫-35、钽-182、钽-99m、碲-125、碲-132、铀-204、钷-228、钷-232、钷-170、锡-113、锡-114、锡-117m、铀-44、钷-185、钷-48、钷-49、钷-169、钷-86、钷-88、钷-90、钷-91、钷-65、钷-89以及钷-95。

[0243] 如在此使用的，“非金属放射性同位素”是有用于体内或体外治疗或诊断程序的任何适合的非金属放射性同位素(nonmetallic radioisotope, non-metallic radioisotope)。适合的非金属放射性同位素包括但不限于：碘-131、碘-125、碘-123、磷-32、砷-211、氟-18、碳-11、氧-15、溴-76以及氮-13。

[0244] 确定放疗最适合的同位素需要权衡各种因素。这些因素包括放射性同位素的肿瘤摄取和保留、血液清除率、辐射递送速率、半衰期和比活性，以及以经济的方式大规模生产放射性同位素的可行性。治疗用放射性药物的关键点是向肿瘤细胞递送必需量的辐射剂量并达到细胞毒或杀肿瘤效应，同时不引起难以控制的副作用。

[0245] 优选的是，治疗用放射性同位素的物理半衰期与放射性药物在肿瘤部位的生物半衰期相似。例如，如果放射性同位素的半衰期过短，那么在放射性药物已经达到最大的靶标/背景比之前将已经发生大量衰减。另一方面，半衰期太长可导致向正常组织的不必要的辐射剂量。理想地，放射性同位素应该具有足够长的半衰期以达到最低剂量率并在细胞周期的辐射最敏感阶段期间照射所有这些细胞。此外，放射性同位素的半衰期必须足够长以允许足够的时间来生产、释放和运输。

[0246] 在肿瘤治疗中选择用于给定应用的放射性同位素的其他实际考虑是可利用性和质量。纯度必须足够并且可再现，因为痕量的杂质可影响放射性药物的放射性标记和放射化学纯度。

[0247] 肿瘤中的靶受体部位典型地是数量有限的。因此，优选的是放射性同位素具有高比活性。比活性主要取决于产生方法。痕量金属污染物必须最小化，因为它们经常与放射性同位素竞争螯合剂并且它们的金属络合物与放射性标记的螯合剂竞争受体结合。

[0248] 适于在本发明的方法中使用的辐射类型可以变化。例如，辐射可以本质上是电磁辐射或微粒辐射。有用于实践本发明的电磁辐射包括但不限于X-射线和 γ 射线。有用于实践本发明的微粒辐射包括但不限于电子束(β 粒子)、质子束、中子束、 α 粒子以及负 π 介子。可以使用常规放射性治疗仪器和方法并且通过手术中和立体定向方法递送辐射。关于适于在实践本发明中使用的辐射治疗的另外的讨论可在整个史蒂芬A.利贝尔(Steven A. Leibel)等人，放射肿瘤学教科书(Textbook of Radiation Oncology)(1998)(W.B.桑德斯公司(W.B. Saunders Company)出版)中找到，并且特别是在第13和14章中。辐射也可以通过其他方法递送，如靶向递送，例如通过放射性“种子(seed)”，或通过全身性递送靶向放射性缀合物。J.帕达威尔(J. Padawer)等人，在小鼠C3HBA乳腺癌中用放射性雌二醇硫蒽酮进行组合治疗以及在雌激素生物测定中用雌二醇硫蒽酮进行组合治疗(Combined Treatment with Radioestradiol lucanthon in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with

Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay), 放射肿瘤生物物理学国际期刊 (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.) 7:347-357 (1981)。其他辐射递送方法可以用于本发明的实践中。

[0249] 为了肿瘤治疗, α 和 β -粒子发射体二者都已被研究。 α 粒子是特别好的细胞毒性剂, 因为它们在一或两个细胞直径内消散大量能量。 β -粒子发射体根据能量水平具有比较长的穿透范围(在组织中为2mm-12mm)。长程穿透对于具有不均匀的血流和/或受体表达的实体瘤尤为重要。 β -粒子发射体产生更均匀的剂量分布, 即使当它们在靶组织内不均匀分布时。

[0250] 在一个具体实施例中, 治疗有效量的在此描述的药物组合物与治疗有效量的放射疗法组合地给予来治疗癌症(例如肺癌, 如非小细胞肺癌)。必要的辐射量可由本领域普通技术人员基于用于具体癌症类型的已知剂量来确定。参见, 例如, 癌症医学 (Cancer Medicine) 第5版, 由R.C.巴斯特 (R.C. Bast) 等人编辑, 2000年7月, BC德克尔 (BC Decker)。

[0251] 合成方法

[0252] 在此还提供了用于制备赛灵克斯的结晶形式(例如, 单个结晶形式, 比如单个结晶形式A和单个结晶形式D)的合成方法。

[0253] 第七实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法, 其中该单个结晶形式是形式A并且由选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征; 该方法包括:

[0254] (a) 将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D, 或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中, 以形成浆液, 其中单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征, 单个结晶形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征, 并且单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征;

[0255] (b) 将该浆液加热至低于或等于约 70°C 的温度, 以形成二次浆液或溶液;

[0256] (c) 将该二次浆液或该溶液冷却, 并且向该二次浆液或该溶液中添加水, 从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒; 并且

[0257] (d) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离,

[0258] 从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。针对单个结晶形式A与单个结晶形式B、C和D的特征和可替代特征, 包括可替代特征XRPD、DSC和/或TGA特征是如上文分别关于第一和第二实施例所述的。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代特征值及其比率, 连同单个结晶形式A的颗粒的粒度分布(例如, 单峰、正态)的特征是如在第五实施例, 或其任何方面所述的。

[0259] 在第七实施例的一些方面, 结晶形式A的固体颗粒具有由70微米或更小的d(0.9)来表征的单峰粒度分布。在第七实施例的一些方面, 结晶形式A的固体颗粒具有由100微米或更小的d(0.9)来表征的单峰粒度分布。

[0260] 在第七实施例的一些方面, 将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式的混合物悬浮在步骤(a)中的异丙醇和水的混合物中。

[0261] 在第七实施例的一些方面, 异丙醇与水的比率按体积计, 在异丙醇和水的混合物

中是从约0.1至约4,例如,约1。

[0262] 在第七实施例的一些方面,将具有结构式I的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物中,该一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物是相对于具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物的从约5至约10重量份(例如,相对于单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物的从约6至约7重量份)。

[0263] 在第七实施例的一些方面,将该浆液加热至低于或等于约50°C的温度。在第七实施例的一些方面,将该浆液加热至从约35°C至约70°C或从约35°C至约50°C的温度。在第七实施例的一些方面,将该浆液加热至从约65°C至约70°C的温度。

[0264] 在第七实施例的一些方面,将该二次浆液或该溶液冷却至从约0°C至约55°C。例如,将该二次浆液或该溶液冷却至从约0°C至约5°C,冷却至从约15°C至约20°C或冷却至从约45°C至约50°C。

[0265] 在第七实施例的一些方面,以相对于具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的从约5重量份至约15重量份的量向该二次浆液或该溶液中添加水。例如,以相对于具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的从约7重量份至约10重量份或约10重量份的量向该二次浆液或该溶液中添加水。

[0266] 通常通过过滤来分离结晶形式A的固体颗粒,并且任选地用溶剂(例如,经冷冻的溶剂)冲洗经过滤的固体来实现,尽管分离固体颗粒的其他方法在本领域是已知的。分离结晶形式A的固体颗粒的其他方法包括,但不限于,将存在于该二次浆液或该溶液中的液体从这些固体颗粒中蒸馏掉,或以另外的方式将结晶形式A的这些固体颗粒进行干燥,例如,通过加热该二次浆液或该溶液,通过使该二次浆液或该溶液经受减压(例如,在真空中)或前述的任何组合。

[0267] 第八实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A并且由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括:

[0268] (a) 将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液,其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征,单个结晶形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征,并且单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2 θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征;

[0269] (b) 将该浆液加热至低于或等于约70°C的温度,以形成二次浆液或溶液;

[0270] (c) 向该二次浆液或该溶液中添加水,并且将该二次浆液或该溶液冷却,并且从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒;并且(d) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离,

[0271] 从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。针对单个结晶形式A与单个结晶形式B、C和D的特征和可替代特征,包括可替代特征XRPD、DSC和/或

TGA特征,是如上文分别关于第一和第二实施例所述的。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代特征值及其比率,连同单个结晶形式A的颗粒的粒度分布(例如,单峰、正态)的特征,是如在第五实施例,或其任何方面所述的。

[0272] 在第八实施例的一些方面,结晶形式A的固体颗粒具有由70微米或更小的d(0.9)来表征的单峰粒度分布。在第八实施例的一些方面,结晶形式A的固体颗粒具有由100微米或更小的d(0.9)来表征的单峰粒度分布。

[0273] 在第八实施例的一些方面,将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式的混合物悬浮在步骤(a)中的异丙醇和水的混合物中。

[0274] 在第八实施例的一些方面,异丙醇与水的比率按体积计,在异丙醇和水的混合物中是从约0.1至约4,例如,约1。

[0275] 在第八实施例的一些方面,结构式I的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物中,该一定量的异丙醇或异丙醇和水的混合物是相对于具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物的从约5至约10重量份(例如,相对于单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物的从约6至约7重量份)。

[0276] 在第八实施例的一些方面,将该浆液加热至低于或等于约50°C的温度。在第八实施例的一些方面,将该浆液加热至从约35°C至约70°C或从约35°C至约50°C的温度。在第七实施例的一些方面,将该浆液加热至从约65°C至约70°C的温度。

[0277] 在第八实施例的一些方面,将该二次浆液或该溶液冷却至从约0°C至约55°C。例如,将该二次浆液或该溶液冷却至从约0°C至约5°C、冷却至从约15°C至约20°C或冷却至从约45°C至约50°C。

[0278] 在第八实施例的一些方面,以相对于具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的从约5重量份至约15重量份的量向该二次浆液或该溶液中添加水。例如,以相对于单个结晶形式D,或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的从约7重量份至约10重量份,或约10重量份的量向该二次浆液或该溶液中添加水。

[0279] 通常通过过滤来分离结晶形式A的固体颗粒,并且任选地用溶剂(例如,经冷冻的溶剂)冲洗经过滤的固体来实现,尽管分离固体颗粒的其他方法在本领域是已知的。分离结晶形式A的固体颗粒的其他方法包括,但不限于,将存在于该二次浆液或该溶液中的液体从这些固体颗粒中蒸馏掉,或以另外的方式将这些结晶形式A的固体颗粒进行干燥,例如,通过加热该二次浆液或该溶液,通过使该二次浆液或该溶液经受减压(例如,在真空中)或前述的任何组合。

[0280] 第九实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A并且由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括:将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物加热,并且诱导结晶形

式A的固体颗粒的形成;或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物在溶剂系统中进行熟化,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或前述的任何组合;并且将该结晶形式A的固体颗粒进行分离,从而制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式A。针对单个结晶形式A、B、C和D的特征和可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC、和/或TGA特征,是如上文分别关于第一、第二、第三和第四实施例所述的。针对d(0.9)、d(0.5)和d(0.1)的值和可替代的值及其比率,连同单个结晶形式A的颗粒的粒度分布(例如,单峰、正态)的特征,是如在第五实施例,或其任何方面所述的。

[0281] 在第九实施例的一些方面,该方法包括:

[0282] 将包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物加热,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或

[0283] 将包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物在溶剂系统中进行熟化,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或

[0284] 将包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或

[0285] 前述的任何组合。

[0286] 在此方面的一些方面,该混合物包括选自形式A、形式B、形式C或形式D的两种或更多种结晶形式,更具体地,选自形式B、形式C或形式D的两种或更多种结晶形式。在此方面的一些方面,该两种或更多种结晶形式中的一种是形式B、形式C或形式D。在此方面的一些方面,该混合物不包括形式A。

[0287] 在第九实施例的可替代的方面,该方法包括:

[0288] 将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D进行加热,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D在溶剂系统中进行熟化,并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成;或将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D进行干燥,从而形成结晶形式A的固体颗粒;或前述的任何组合。在此方面的一些方面,该单个结晶形式是形式B。在此方面的另外的方面,该单个结晶形式是形式C。在此方面的又另外的方面,该单个结晶形式是形式D。

[0289] 在此使用的,“诱导形成”包括诱导具有结构式I的化合物结晶为具体的结晶形式,例如,结晶形式A或结晶形式D的任何条件。诱导形成包括仅允许具体的结晶形式的固体颗粒从一种溶液或一种浆液中沉淀,例如,不主动进行任何步骤。诱导形成还包括将包括具有结构式I的化合物的溶液在合适的溶剂系统中和/或允许包括具有结构式I的化合物的溶液在溶剂系统中进行熟化(例如,冷却或不冷却条件下的老化,和/或循环)来进行冷却或不冷却条件下的缓慢蒸发。诱导形成还包括将具有结构式I的化合物或包括具有结构式I的化合物的溶液进行冷却。结晶固体的诱导形成的其他的方法是本领域已知的,并且包括,例如,引晶技术、和/或使用反溶剂,以及蒸汽扩散。在优选的实施例中,诱导形成包括将具有结构式I的化合物或包括具有结构式I的化合物的溶液或浆液在合适的溶剂系统中进行冷却。

[0290] 如在此使用的,“溶剂系统”是指一种单一的溶剂或两种或更多种(典型地,两种)不同溶剂的混合物。针对溶剂系统的示例性溶剂包括水和有机溶剂,比如,但不限于甲醇、

仲丁醇、间丁醇、异丁醇、环戊基甲基醚、环戊基乙基醚、庚烷、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、桔烯、二异丙醚、苯甲醚、二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、叔丁醇、2-丙醇、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、硝基甲烷、乙腈、二甲亚砜、叔丁基甲醚(TBME)、甲基异丁基酮(MIBK)、乙酸丙酯、乙酸丁酯、二甲氧基乙烷、异辛烷和丙腈。

[0291] 用于诱导结晶形式A的形成的优选的溶剂系统包括丙腈、异丙醇、正丙醇、异丙醇和水的混合物、以及2-甲基四氢呋喃和异辛烷的混合物、庚烷、甲苯或乙腈(包含按体积计少于或约20%乙腈)。用于诱导结晶形式A的固体颗粒的形成的特别优选的溶剂系统是异丙醇和水的混合物(例如,按体积计包含从约20%至约50%的异丙醇)。在低于50°C的温度下,用于诱导结晶形式A的固体颗粒的形成的溶剂系统不应当是硝基甲烷、乙腈、或乙腈和包含按体积计高于约20%的乙腈的第二种溶剂的混合物。

[0292] 典型地,当具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物被加热时,具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物在溶剂系统(例如,异丙醇和水的含水混合物)中被加热。然而,具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物还可以被无溶剂加热(不存在溶剂)。用于将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物加热的优选的溶剂系统是异丙醇在水中的混合物(例如,包括按体积计从约20%至约50%的异丙醇的混合物)。

[0293] 如在此使用的,“熟化”包括将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物在溶剂系统中(在缓慢蒸发或无缓慢蒸发的情况下)老化,例如,在基本恒定的条件下(例如,环境温度和压力)持续一段时间(例如,少于30分钟、少于1小时、至少30分钟、至少1小时、至少4小时、至少12小时、至少1天、至少7天),并且将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物在溶剂系统中进行循环(例如,在两种或更多种温度之间持续一段时间(例如,室温和50°C之间每四个小时))。

[0294] 用于将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物熟化的优选的溶剂系统包括乙酸乙酯、异丙醇和水的混合物(例如,包含按体积计从约20%至约50%的异丙醇的混合物),以及乙醇和水的混合物。

[0295] 如在此使用的,“室温”和“环境温度”是指从约16°C至约25°C的温度。

[0296] 如在此使用的,“环境条件”是指室温和大气压条件。

[0297] 例如,通过将存在的任何液体从这些固体结晶形式中蒸馏掉,通过将该一种或多种固体结晶形式暴露于环境条件或通过使气流(比如氮气)穿过该一种或多种固体结晶形式(并且从而诱导任何液体或截留的挥发性物质(如乙腈)的蒸发或去溶剂化,通过使该一种或多种固体结晶形式经受减压(例如,在真空中)或前述的任何组合,可以实现对具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的干燥。尤其是,例如,通过使单个结晶形式D经受减压(例如,在真空中)或通过使单个结晶形式D暴露于环境条件或通过使气流穿过单个结晶形式D,在乙腈可以从单个结晶形式D中去溶剂化的条件下进行干燥,单个结晶形式D可以转化为单个结晶形

式A。

[0298] 应该理解,常常在实践中,根据在此描述的方法用于制备单个结晶形式A的步骤需要加热、熟化和/或干燥的组合。例如,当包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式的混合物被老化时,例如,在50°C下持续72小时至长达1周,制备单个结晶形式A的方法包括加热和熟化。当将具有结构式I的化合物的单个结晶形式D置于35°C下的真空中时,制备单个结晶形式A的方法包括干燥和加热。

[0299] 可以通过过滤来分离结晶形式A的固体颗粒,并且任选地用溶剂(例如,经冷冻的溶剂)冲洗经过滤的固体来实现,尽管分离固体颗粒的其他方法在本领域是已知的。将结晶形式A的固体颗粒进行分离的其他方法包括,但不限于,将任何存在的液体从该固体颗粒中蒸馏掉,或以另外的方式将这些结晶形式A的固体颗粒进行干燥,例如,通过将含有该颗粒(以减少任何液体或挥发性物质的蒸发)的浆液或溶液进行加热,通过使浆液或溶液经受减压(例如,在真空中),通过使气流(例如,氮气)穿过该样品,或前述的任何组合。

[0300] 第十实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式D并且由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括:

[0301] 将具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中溶解;

[0302] 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒,或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B或C,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物的形成;并且

[0303] 将具有结构式I的结晶形式B、C或D的固体颗粒或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行分离,从而制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物。对于单个结晶形式D的特征和可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第二实施例所述的。

[0304] 由第十实施例提供的用于该方法的优选的溶剂系统包括乙腈和乙腈与第二种溶剂(选自水、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯或前述组合)的混合物,该混合物含有按体积计高于20%的乙腈(比如高于或约40%的乙腈,或高于或约95%的乙腈)。

[0305] 在第十实施例的一些方面,诱导结晶形式D的固体颗粒的形成包括将具有结构式I的化合物的溶液在该溶剂系统中进行冷却。用于诱导结晶形式D的固体颗粒的形成的优选的溶剂系统包括乙腈和乙腈与第二种溶剂(选自水、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯或前述组合)的混合物,该混合物含有按体积计高于20%的乙腈(比如至少或约40%的乙腈,或至少或约95%的乙腈)。

[0306] 通过过滤并且,任选地用溶剂(例如,经冷冻的溶剂)进行该经过滤的固体的冲洗,将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的固体颗粒,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物进行分离是优选可实现的。例如,单个结晶形式D可以通过过滤并且用乙腈(例如,冰冷乙腈)进行该经过滤的固体的冲洗来进行分离。

[0307] 将该固体颗粒进行分离的其他方法包括,但不限于,例如,通过将含有该颗粒(以减少任何液体或挥发性物质的蒸发)的浆液或溶液进行加热,通过使浆液或溶液经受减压(例如,在真空中),通过使气流(例如,氮气)穿过该结晶形式,或前述的任何组合,将任何存

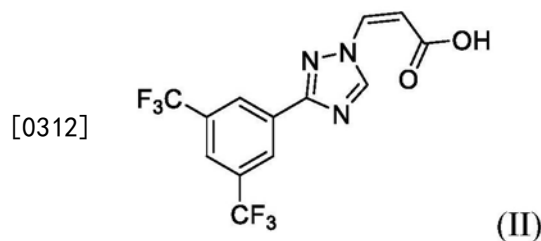
在的液体从该固体颗粒中蒸馏掉,或以另外的方式将该固体颗粒进行干燥。然而,如在示例中的描述,结晶形式D可以在各种条件下进行去溶剂化。因此,延长加热或在延长的时期内经受减压可以导致结晶形式D转化为结晶形式B、C和/或A,或其混合物。本领域技术人员将能够使用本文提供的指导来确定如何进行结晶形式D的分离而无需过度实验。

[0308] 在第十实施例的一些方面,单个结晶形式D是呈溶剂化物的形式(例如,乙腈溶剂化物)。更具体地,该溶剂化物(例如,乙腈溶剂化物)包括每摩尔当量的具有结构式I的化合物中从约0.5至约1.5摩尔当量的溶质(例如,乙腈),又更具体地,每摩尔当量的具有结构式I的化合物中一摩尔当量的溶质。

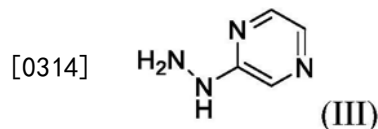
[0309] 在第十实施例的一些方面,该溶剂系统包括按体积计高于20%的乙腈,例如,按体积计至少或约40%的乙腈,或按体积计至少或约95%的乙腈。

[0310] 第十一实施例提供了一种制备具有结构式I的化合物的方法。该方法包括:

[0311] 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物:



[0313] 和具有结构式III的化合物:



[0315] 进行组合以形成反应混合物;

[0316] 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C;

[0317] 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物;并且

[0318] 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离。

[0319] 如在此使用的,“三烷基胺”表示N(R)₃,其中每个R独立地选自C₁-C₄烷基。示例性三乙胺包括三乙胺和二异丙基乙胺。优选的三烷基胺是二异丙基乙胺。

[0320] 在第十一实施例的一些方面,该方法包括将该反应混合物冷却至从约-50°C至约-15°C,更具体地,从约-25°C至约-20°C。

[0321] 在第十一实施例的一些方面,将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离,包括向含有具有结构式I的化合物的混合物中添加水性猝灭溶液,并且对所得经猝灭的反应混合物进行萃取处理。例如,可以向该反应混合物中添加水或中性(例如,pH 7)缓冲液的水性猝灭溶液,比如磷酸缓冲液,优选地是水,并且对所得经猝灭的反应混合物进行萃取处理。

[0322] 进行萃取处理的方法处于本领域普通技术人员的技术范围之内。例如,包括具有结构式I的化合物的反应混合物的萃取处理可以包括将由向该反应混合物中添加该水性猝灭溶液而生成的水层和有机层进行分离并且,任选地例如,用稀释的盐溶液(大约6%w/w的氯化钠)并用水来洗涤该有机层。在第十一实施例的包括萃取处理的一些方面,该萃取处理

包括将该经猝灭的反应混合物用氯化钠水溶液进行洗涤。

[0323] 将具有结构式I的化合物从该反应混合物中进行分离可以可替代地或进一步包括用于将上述关于第七、第八、第九、第十、第十一实施例描述的具有结构式I的化合物的结晶形式进行分离的任何技术和方法。

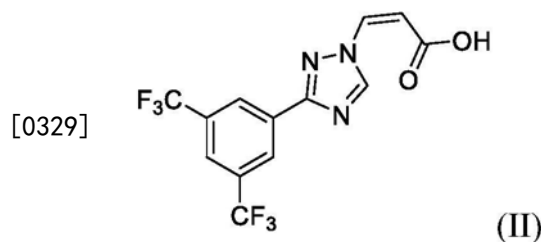
[0324] 应该理解,尽管彼此独立地进行描述,在实施例十和十一中描述的方法可以按顺序(即,先第十一,然后第十)来进行,以制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物。还应该理解,尽管彼此独立地进行描述,在实施例七或九、实施例十和十一中描述的方法可以按照顺序(即,先第十一,然后第十,再然后第七或第九)来进行,以制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式A。

[0325] 因此,在第十实施例的一些方面,包括该第十实施例和上文描述的其任何方面,该方法进一步包括将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物和具有结构式III的化合物进行组合,以形成反应混合物;将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C;将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物;并且将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离。针对这些另外的步骤的可替代条件,包括关于三烷基胺、该反应混合物的温度和具有结构式I的化合物的分离的进一步的细节可以在第十一实施例或其任何方面中发现。

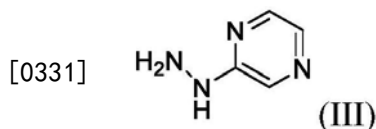
[0326] 在第七、第八和第九实施例中的一些方面,包括第七实施例、第八实施例、第九实施例和前述的任何方面,该方法进一步包括将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物和具有结构式III的化合物进行组合,以形成反应混合物;将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C;将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物;将具有结构式I的化合物从该反应混合物中分离;将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解;并且诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成,并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离,以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物。针对这些另外的步骤的可替代条件,包括关于三烷基胺、该反应混合物的温度、具有结构式I的化合物的分离、该溶剂系统以及诱导结晶形式D的固体颗粒的形成和分离的进一步的细节可以在第十个和第十一实施例或前述任何方面中发现。针对单个结晶形式D的特征和可替代特征,包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征,是如上文关于第二实施例所述的。

[0327] 第十二实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法,其中该单个结晶形式是形式A并且由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括:

[0328] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物:



[0330] 和具有结构式III的化合物:



[0332] 进行组合以形成反应混合物；

[0333] (b) 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C；

[0334] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；

[0335] (d) 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离；

[0336] (e) 将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解；

[0337] (f) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将该结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物，其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征、形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式B由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2θ角处的至少三个X射线衍射峰来表征；

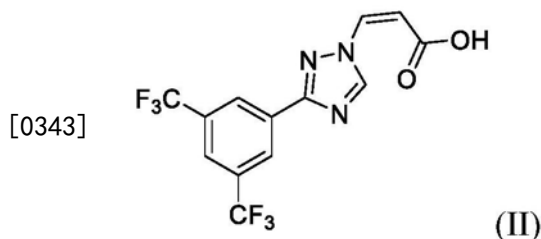
[0338] (g) 将单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式的混合物进行加热，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或将单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物在溶剂系统中进行熟化，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或将单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物进行干燥，从而形成结晶形式A的固体颗粒；或前述的任何组合；并且

[0339] (h) 将结晶形式A的颗粒进行分离，

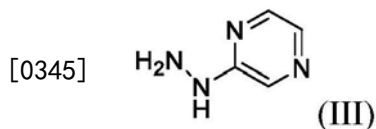
[0340] 从而制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式A。用于这些步骤的条件和可替代条件可以在第九、第十和第十一实施例中，或前述的任何方面中发现。针对单个结晶形式A和单个结晶形式B、C和D的特征和可替代特征，包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征，是如上文关于其他实施例所述的。

[0341] 第十三实施例提供了一种制备由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的方法，其中该单个结晶形式是形式A并且由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。该方法包括：

[0342] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物：



[0344] 和具有结构式III的化合物：



[0346] 进行组合以形成反应混合物；

[0347] (b) 将该反应混合物冷却至从约-80℃至约0℃；

[0348] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；

[0349] (d) 将包括具有结构式I的化合物的反应混合物的溶剂换成包括乙腈的溶剂系统；

[0350] (e) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物，其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征，形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2θ角处的至少三个X射线衍射峰来表征；

[0351] (f) 将单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物进行加热，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物在溶剂系统中进行熟化，并且诱导结晶形式A的固体颗粒的形成；或将单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C、或包括具有结构式I的化合物的两种或更多种单个的结晶形式B、C或D的混合物进行干燥，从而形成结晶形式A的固体颗粒；或前述的任何组合；并且

[0352] (g) 将结晶形式A的颗粒进行分离，

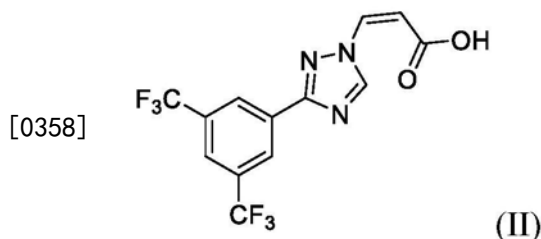
[0353] 从而制备具有结构式I的化合物的单个结晶形式A。用于这些步骤的条件和可替代条件可以在第九、第十和第十一实施例，或前述的任何方面中发现。针对单个结晶形式A以及单个结晶形式B、C和D的特征和可替代特征包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征，是如上文关于其他实施例所述的。

[0354] 蒸馏图交换是针对具有溶剂交换步骤的任何实施例的合适的溶剂交换方法。

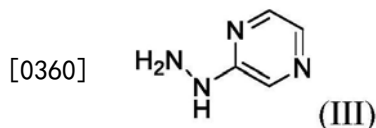
[0355] 第十四实施例提供了一种用于制备包括由结构式I表示的化合物的单个结晶形式的颗粒的组合物的方法，其中该单个结晶形式是形式A并且由选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征；并且该颗粒具有由小于约70微米的d(0.9)来表征的粒度分布。在第十四实施例中的一些方面，该颗粒具有由小于约100微米的d(0.9)来表征的粒度分布。

[0356] 在一些实施例中，该方法包括：

[0357] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢呋喃、具有结构式II的化合物：



[0359] 和具有结构式III的化合物:



[0361] 进行组合以形成反应混合物;

[0362] (b) 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C;

[0363] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理,以提供包括具有结构式I的化合物的混合物;

[0364] (d) 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离;

[0365] (e) 将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解;

[0366] (f) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成,并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离,以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物,其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征,形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2θ角处的至少三个X射线衍射峰来表征;

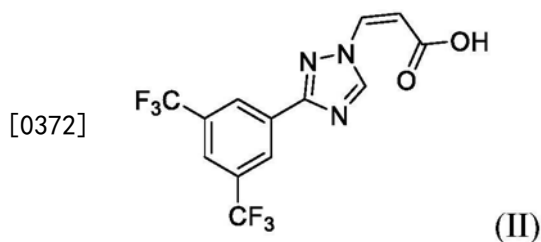
[0367] (g) 将具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D,或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液;(h) 将该浆液加热至低于或等于约70°C的温度,以形成二次浆液或溶液;

[0368] (i) 将该二次浆液或该溶液冷却,并且向该二次浆液或该溶液中添加水,从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒;并且

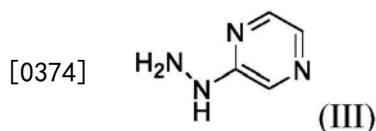
[0369] (j) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离,从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。

[0370] 在一些实施例中,该方法包括:

[0371] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物:



[0373] 和具有结构式III的化合物:



[0375] 进行组合以形成反应混合物；

[0376] (b) 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C；

[0377] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；

[0378] (d) 将包括具有结构式I的化合物的反应混合物的溶剂换成包括乙腈的溶剂系统；

[0379] (e) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物，其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征，形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2θ角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2θ角处的至少三个X射线衍射峰来表征；

[0380] (f) 将单个结晶形式D、或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中，以形成浆液；

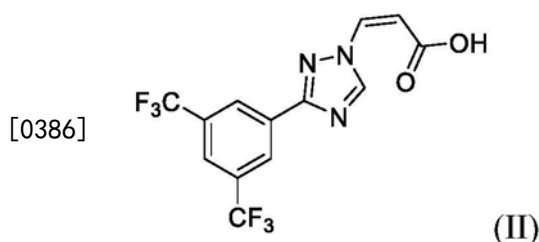
[0381] (g) 将该浆液加热至低于或等于约70°C的温度，以形成二次浆液或溶液；

[0382] (h) 将该二次浆液或该溶液冷却，并且向该二次浆液或该溶液中添加水，从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒；并且

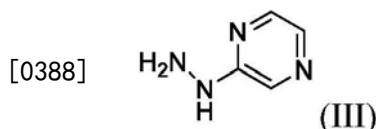
[0383] (i) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离，从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。

[0384] 在一些实施例中，该方法包括：

[0385] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物：



[0387] 和具有结构式III的化合物：



[0389] 进行组合以形成反应混合物；

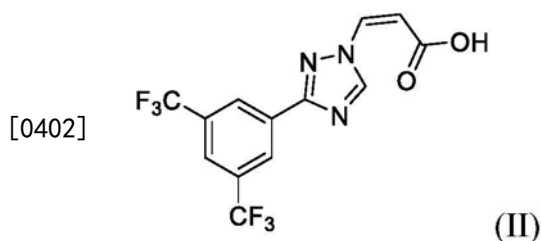
[0390] (b) 将该反应混合物冷却至从约-80°C至约0°C；

[0391] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；

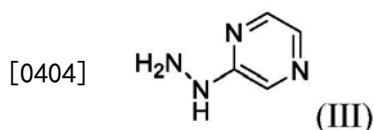
- [0392] (d) 将具有结构式I的化合物从该混合物中进行分离；
- [0393] (e) 将该经分离的具有结构式I的化合物在包括乙腈的溶剂系统中进行溶解；
- [0394] (f) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式B、C或D的混合物，其中单个结晶形式D由选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征，形式B由选自 9.4° 、 11.1° 、 16.5° 、 18.3° 和 18.8° 的 2θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自 3.7° 、 11.2° 、 12.1° 和 18.6° 的 2θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征；
- [0395] (g) 将单个结晶形式D、或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中，以形成浆液；
- [0396] (h) 将该浆液加热至低于或等于约 70°C 的温度，以形成二次浆液或溶液；
- [0397] (i) 向该二次浆液或该溶液中添加水，并且将该二次浆液或该溶液进行冷却，从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒；并且
- [0398] (j) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离，
- [0399] 从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。用于这些步骤的条件和可替代条件可以在第七、第八、第十和第十一实施例，或前述的任何方面中发现。针对单个结晶形式A和单个结晶形式D的特征和可替代特征，包括可替代的XRPD、DSC和/或TGA特征，是如上文分别关于第一和第二实施例所述的。

[0400] 在一些实施例中，该方法包括：

[0401] (a) 将三烷基胺、2-甲基四氢咪喃、具有结构式II的化合物：



[0403] 和具有结构式III的化合物：



- [0405] 进行组合以形成反应混合物；
- [0406] (b) 将该反应混合物冷却至从约 -80°C 至约 0°C ；
- [0407] (c) 将该反应混合物用丙基膦酸酐进行处理，以提供包括具有结构式I的化合物的混合物；
- [0408] (d) 将包括具有结构式I的化合物的反应混合物的溶剂换成包括乙腈的溶剂系统；
- [0409] (e) 诱导具有结构式I的化合物的结晶形式D的固体颗粒的形成，并且将结晶形式D的固体颗粒进行分离，以获得具有结构式I的化合物的单个结晶形式D、或具有结构式I的单个结晶形式B或C的固体颗粒、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的单个结晶形式

B、C或D的混合物,其中单个结晶形式D由选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征,形式B由选自9.4°、11.1°、16.5°、18.3°和18.8°的2 θ 角处的至少三个X射线粉末衍射峰来表征。单个结晶形式C由选自3.7°、11.2°、12.1°和18.6°的2 θ 角处的至少三个X射线衍射峰来表征;

[0410] (f) 将单个结晶形式D、或具有结构式I的化合物的单个结晶形式B或C、或包括两种或更多种具有结构式I的化合物的结晶形式B、C或D的混合物悬浮在异丙醇或异丙醇和水的混合物中,以形成浆液;

[0411] (g) 将该浆液加热至低于或等于约70°C的温度,以形成二次浆液或溶液;

[0412] (h) 向该二次浆液或该溶液中添加水,并且将该二次浆液或该溶液进行冷却,从而形成具有结构式I的化合物的结晶形式A的固体颗粒;并且

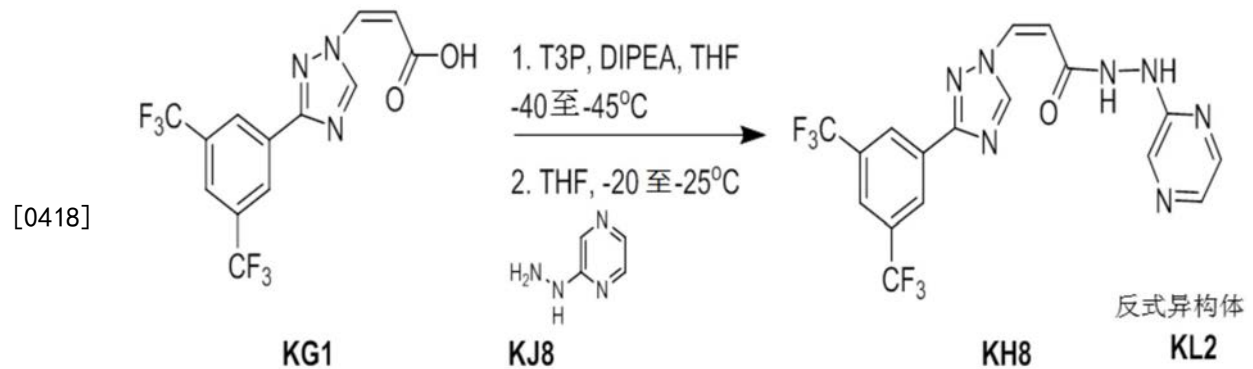
[0413] (i) 将结晶形式A的固体颗粒进行分离,

[0414] 从而制备包括具有结构式I的化合物的单个结晶形式A的颗粒的组合物。

[0415] 示例

[0416] 实例1. 赛灵克斯批号1305365的(形式A)的制备。

[0417] 用于批号1305365的赛灵克斯根据以下反应方案而制得:



[0419] 将丙烷磷酸酐 (T3P[®], 50%在乙酸乙酯中, 35Kg) 在THF (24.6Kg) 的溶液冷却至约-40°C。向该溶液中添加KG1 (13.8Kg) 和二异丙基乙胺 (12.4Kg) 在四氢呋喃 (THF, 24.6Kg) 的溶液。将所得的混合物在约-40°C下搅拌大约2.5小时。

[0420] 在另一容器中, 将KJ8 (4.80Kg) 与THF (122.7Kg) 混合, 并且将所得的混合物冷却至约-20°C。然后在搅拌下向该KJ8混合物中添加冰冷的活化酯溶液, 并且将该反应物保持在约-20°C下。将该混合物加热至约5°C, 向该溶液中添加水 (138.1Kg), 并且将温度调至约20°C。搅动约一小时后, 允许下部相从该混合物中分离并且将其丢弃。将该上层用乙酸乙酯 (EtOAc) 进行稀释。然后将该有机相用磷酸钾二价溶液 (约150Kg) 洗涤三次, 然后再用水 (138.6Kg) 进行洗涤。

[0421] 将所得的有机溶液在减压下压缩至95L, 向该溶液中添加EtOAc (186.6Kg), 并且重复蒸馏至90L的体积。向该溶液中添加另外的EtOAc (186.8Kg), 并且将该蒸馏第三次重复至90L的体积。将该批次过滤至澄清, 进一步蒸馏至70L, 然后将其加热至约75°C, 并且缓慢冷却至0°C至5°C。在真空干燥箱中进行干燥之前, 将所得的浆液过滤, 并且将该滤饼用EtOAc (6.3Kg) 和甲苯 (17.9Kg) 的混合物进行洗涤, 以提供指定为批号1305365(形式A)的赛灵克

斯。

[0422] 实例2. 赛灵克斯批号1341-AK-109-2的(形式A)的制备。

[0423] 根据实例6制备赛灵克斯的乙腈溶剂化物。

[0424] 将赛灵克斯的乙腈溶剂化物(2.7g)悬浮在异丙醇(IPA, 8mL)和水(8mL)的混合物中,并且将所得的混合物加热至65℃至70℃来影响溶解。将该溶液冷却至45℃,并且向该溶液中经15分钟添加水(28mL),保持温度在40℃和45℃之间。经一小时将该浆液冷却至20℃至25℃,然后进一步冷却至0℃至5℃,并且在过滤之前保持该温度30分钟。将该滤饼用20% v/v在水中的IPA进行洗涤,并且将该产物在抽吸条件下干燥过夜,然后保持在真空中(40℃)。

[0425] 实例3. 赛灵克斯批号PC-14-005的(形式A)的制备。

[0426] 根据在实例6中描述的步骤来制备赛灵克斯(形式D)的乙腈溶剂化物。

[0427] 将赛灵克斯的乙腈溶剂化物(1.07Kg)悬浮在IPA(2.52Kg)和水(3.2Kg)的混合物中,并且将该混合物加热至70℃至75℃来进行溶解。然后将该温度调至40℃至45℃,并且保持该温度下30分钟。向其中添加水(10.7Kg),同时保持温度在40℃至45℃下,然后将该批次冷却至20℃至25℃,并且在进一步冷却至0℃至5℃之前,在该温度下搅动4小时。再搅动一小时后,将该浆液过滤,并且在干燥之前用IPA(0.84Kg)和水(4.28Kg)的冰冻混合物来洗涤该滤饼。

[0428] 实例4. 赛灵克斯批号PC-14-009的(形式A)的制备。

[0429] 根据在实例6中描述的步骤来制备赛灵克斯(形式D)的乙腈溶剂化物。

[0430] 在轻微的搅动下,将赛灵克斯的乙腈溶剂化物(1.5Kg)悬浮在IPA(3.6Kg)和水(4.5Kg)中,并且加热至37℃至42℃。将该悬浮液在该温度下搅动4小时,然后经1小时将其冷却至15℃至20℃。向该溶液中添加水(15.1Kg),保持该温度,然后继续搅动1小时,并且将该批次进行过滤。将该滤饼用IPA(1.2Kg)和水(6Kg)的混合物进行洗涤,然后再氮气流下进行干燥。

[0431] 实例5. 赛灵克斯批号1339-BS-142-1、1339-BS-142-2和PC-14-008的(形式A)的制备。

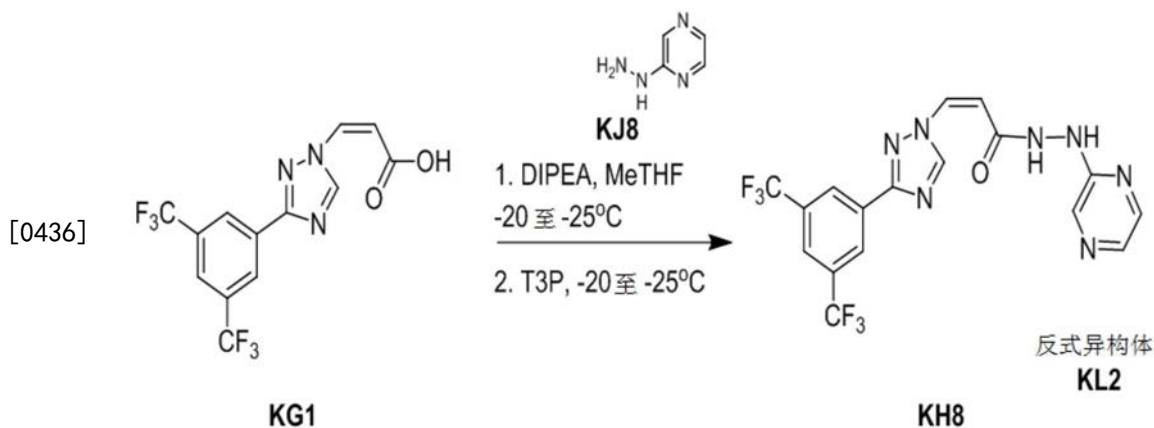
[0432] 在氮气下,向一个反应器中添加KG1(1Kg, 1.0Eq)、KJ8(0.439Kg, 1.4Eq)和MeTHF(7L, 关于KG1的7份)。在-20℃至-25℃下,向该反应混合物中添加二异丙基乙胺(0.902Kg, 关于KG1的2.45Eq),并用MeTHF进行冲洗。然后向该反应混合物中添加在乙酸乙酯中的50% T3P®(2.174Kg, 相对于KG1的1.2Eq),将温度保持在-20℃至-25℃下,并用MeTHF进行冲洗。在添加完成之后,将该反应混合物进行短暂地搅拌,并且然后加热至20℃至25℃。完成时,将该反应混合物首先用水(5L, 相对于KG1的5份)洗涤,然后用稀释的盐水(5L, 相对于KG1的5份)进行洗涤。通过真空蒸馏将该有机层浓缩至5L(相对于KG1的5份)的体积,在大约40℃下用乙腈(15L, 相对于KG1的15份)进行稀释,并且再次进行浓缩(5L, 相对于KG1的5份)。在将溶剂交换至乙腈后,然后将该反应混合物加热至大约60℃以获得澄清溶液。然后将该反应混合物缓慢冷却至0℃-5℃,短暂地保持并且过滤。将该滤饼用冰冷乙腈(2L, 相对于KG1的5份)进行洗涤,并且然后在氮气流下将该滤饼进行干燥,以提供呈浅灰白色固体的赛灵克斯(形式D)的乙腈溶剂化物。

[0433] 将赛灵克斯的形式D(0.9Kg)悬浮在IPA(2.1Kg, 2.7L, 相对于形式D的3份)和水

(2.7Kg, 2.7L, 相对于形式D的3份)中, 并且加热至大约40°C。将所得的悬浮液搅动约4小时, 将赛灵克斯冷却至大约20°C, 并且用另外的水进行稀释(9Kg, 相对于形式D的10份)。将该混合物再搅拌4-6小时, 然后过滤, 并且将该滤饼用20%的IPA和水(4.5L, 相对于形式D的5份)的混合物进行洗涤。然后在真空下将该滤饼进行干燥, 以提供呈白色结晶粉末的指定为批号PC-14-008的赛灵克斯, 其具有>99.5% a/a UPLC纯度(a/a=所有峰的面积比面积; UPLC-超高效HPLC)。

[0434] 实例6. 赛灵克斯批号1405463的(形式A)的制备。

[0435] 赛灵克斯批号1405463的是根据以下反应方案而制得:



[0437] 向一个反应器中添加KG1 (15.8Kg)、KJ8 (6.9Kg) 和MeTHF (90Kg)。在约-20°C下, 经大约35分钟, 向该反应混合物中添加二异丙基乙胺(14.2Kg)。在添加二异丙基乙胺、T3P® (50%溶液在EtAc中, 34.4Kg) 之后, 将温度保持在-20°C。将该混合物首先在-20°C下进行搅拌至完成该反应, 然后在环境温度下进行搅拌。

[0438] 该反应完成时, 经约1小时, 向其中添加水(79Kg)。将这些层分离, 并且将该有机层用水(55Kg)和盐水(18Kg)的混合物进行洗涤。将该混合物过滤, 并且用乙腈(大约220L的体积)来蒸馏取代在该混合物中的甲基-THF/乙酸乙酯。将该混合物加热以溶解该固体, 然后在过滤之前, 将其冷却至0°C至5°C。将该滤饼用乙腈洗涤, 以提供赛灵克斯(形式D)的乙腈溶剂化物。

[0439] 将赛灵克斯的乙腈溶剂化物进行干燥, 然后与异丙醇(23Kg)和水(55Kg)混合。将该浆液加热至约38°C, 并且在被冷却至15°C至20°C之前, 保持该温度大约4小时。向其中添加水(182Kg)。再搅动5小时后, 将该混合物过滤, 在真空下(45°C)进行干燥之前, 将该滤饼用异丙醇(14Kg)和水(73Kg)的混合物进行洗涤。将经干燥的产物包装以提供赛灵克斯批号1405463(形式A)。

[0440] 实例7. 赛灵克斯的多态性研究。

[0441] 在一系列不同的溶剂、溶剂混合物中并且在基于赛灵克斯的溶解度的多种实验条件下进行了赛灵克斯的综合多态性评估。通过XRPD研究, 观察到赛灵克斯的三种无水多晶型物(指定为形式A、形式B和形式C)。形式A是具有177°C熔点的高结晶性的高熔点形式, 并且从物理化学观点看, 当暴露在25°C/97%相对湿度(RH)和40°C/75%RH下持续4周时, 观察到其是稳定的。还观察到在乙腈中赛灵克斯的溶剂化的形式(指定为形式D)。竞争性浆化实验在所研究的条件下确认形式A为稳定的无水形式(除了在乙腈中, 其中观察到溶剂化物形

成)。进一步分析发现,在乙腈中,在50℃下,仅观察到形式D;在50℃时,观察到形式A和形式D二者;并且在55℃下,观察到形式A。

[0442] 通用仪器和方法学细节

[0443] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0444] 布鲁克AXS C2多晶面探测器衍射系统 (Bruker AXS C2GADDS):使用Cu K α 辐射 (40kV,40mA)、自动化的XYZ阶段、用于自动-样品定位的激光影像显微镜和海世达 (HiStar) 2维的面积检测仪在布鲁克AXS C2多晶面探测器衍射系统 (Bruker AXS C2GADDS) 衍射仪上收集XRPD图。X射线光学包括单一戈贝尔 (Göbel) 多层膜反射镜结合0.3mm的针孔型准直仪。每周进行的性能检查使用认证的标准NIST 1976刚玉 (平板)。

[0445] 射束发散,即,X射线束在该样品上的有效大小是大约4mm。使用 θ - θ 连续扫描模式,其中样品检测器距离为20cm,其给出3.2°-29.7°的有效 2θ 范围。典型地,该样品将暴露于X射线束持续120秒。用于数据收集的软件是针对XP/2000 4.1.43的GADDS,并且使用Diffrac Plus EVA v13.0.0.2或v15.0.0.0来进行数据的分析和呈现。

[0446] 环境条件。在环境条件下运行的样品使用所接受的未经研磨的粉末制备为平板样本。将大约1-2mg的样品在载玻片上轻轻按压以获得平坦的表面。

[0447] 非环境条件。在非环境条件下运行的样品被安装在具有导热元件的硅晶片上。然后将该样品加热至合适的温度,并且开始数据收集。

[0448] 高级布鲁克AXS D8 (Bruker AXS D8Advance)。使用Cu K α 辐射 (40kV,40mA)、 θ - 2θ 测角仪,和V4的分散并且接收狭缝,Ge单色仪和Lynxeye检测仪,在布鲁克 (Bruker) D8衍射仪上收集XRPD图。仪器使用经认证的刚玉标准 (NIST 1976) 进行性能检查。用于数据收集的软件是Diffrac Plus XRD指令器v2.6.1,并且使用Diffrac Plus EVA v13.0.0.2或v15.0.0.0分析并呈现数据。

[0449] 样品在环境条件下作为平板样品使用所接收的粉末运行。将该样品轻轻地装入切成抛光的、零背景 (510) 的硅晶片的空腔中。在分析期间,该样品在其自己的平面内旋转。数据收集的细节是:

[0450] • 角度范围:2°至42° 2θ

[0451] • 步长:0.05° 2θ

[0452] • 收集时间:0.5s/步。

[0453] 差示扫描量热法 (DSC)

[0454] 梅特勒 (Mettler) DSC 823e。在配备有34位自动进样器的梅特勒 (Mettler) DSC 823E上收集DSC数据。使用认证的钢对该仪器进行能量和温度的校准。通常,将0.5-3mg的每个样品在针孔铝盘中以10℃/分钟从25℃加热至300℃。在样品上保持50ml/min的氮气吹扫。仪器控制和数据分析软件是STARe v9.20。

[0455] 热重分析 (TGA)

[0456] 梅特勒 (Mettler) TGA/SDTA 851e。在配备有34位自动进样器的梅特勒 (Mettler) TGA/SDTA 851e上收集TGA数据。该仪器使用认证的钢进行温度校准。将5-30mg的每个样品加载到预称重的铝坩埚中,并且以10℃/min从环境温度加热至350℃。在样品上保持50ml/min的氮气吹扫。仪器控制和数据分析软件是STARe v9.20。

[0457] 通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定化学纯度

[0458] 在配有二极管阵列检测器的安捷伦 (Agilent) HP1100系列系统上使用化学工作站软件vB.02.01-SR1 (或SR2) 进行如下纯度分析:

[0459]	样品制备	约 0.4 mg/mL 在 1 : 1 ACN/MeOH 中
	柱	Zorbax SB- 苯基、4.6 mm X 150 mm、5 μ m
	柱温 ($^{\circ}$ C)	40

[0460]	注入 (μ l)	10
	检测: 波长, 带宽 (nm)	245 nm
	流速 (ml/min)	1.0
	相 A	20 mM 乙酸铵在水中 (无具体 pH)
	相 B	70% ACN, 30% MeOH (v/v)

[0461] 溶解度评估

[0462] 在形式A上进行赛灵克斯的多态性评估包括溶解度评估。将根据在实例1中描述的方法而制备的称约20mg的赛灵克斯放入小瓶中, 并且在50 $^{\circ}$ C下在三十种溶剂和溶剂混合物中来目视评估溶解度。每次溶剂添加后, 在每次评估之前, 将样品在50 $^{\circ}$ C下搅动持续10分钟; 然后在RT下进行第二次评估之前将该样品冷却至室温 (RT)。完全溶解的样品/条件被指定为可溶的, 将显示部分溶解的 (稀释, 特别是较少固体) 迹象的样品被指定为部分可溶的 (PS), 以及缺乏可溶解的可见迹象的条件被指定为不可溶的。三种另外的溶解度评估在IPA: 水、MeCN: 水和MTBE: 庚烷混合物中进行。注意: 针对所用的不同溶剂, 在5和100体积内评估溶解度。1体积 (以 μ L计) 等于评估中使用的样品mg (例如, 对于20mg的样品, 1体积等于20 μ L)。

[0463] 赛灵克斯在约60%的所研究的溶剂系统中是可溶的。赛灵克斯在庚烷、1, 2-二氯乙烷、甲苯、枯烯、二异丙基醚、水和异辛烷中是不可溶的。赛灵克斯在具有高达60%的水的IPA: 水混合物中, 以及在具有高达40%的水的混合物的乙腈: 水混合物是可溶的。在所研究的高达100体积的任何MTBE: 庚烷混合物中没有发现赛灵克斯是可溶的。

[0464] 多态性研究

[0465] 在溶解度评估期间产生的样品进行如下的处理:

[0466] • 将获得的澄清溶液在5 $^{\circ}$ C下放置冷却, 并且最终在-20 $^{\circ}$ C下保持至少12小时 (-20 $^{\circ}$ C步骤的引入或不引入取决于5 $^{\circ}$ C的结果和溶剂的性质)。将在-20 $^{\circ}$ C下作为澄清溶液发现的样品置于室温下, 使用小瓶隔膜中的25号注射器针进行缓慢蒸发。

[0467] • 在溶解度评估结束时, 将在100体积的相对溶剂体系中观察到的固体悬浮液在RT和50 $^{\circ}$ C之间放置8天进行熟化循环 (在RT下循环4小时; 在50 $^{\circ}$ C下循环4小时)。熟化后, 将该固体回收, 并且将上清液放置用于缓慢蒸发。

[0468] 通过这些过程获得的所有固体由XRPD进行分析。

[0469] 发现从处理过的样品中回收的大部分的固体与形式A (76%的命中) 一致。形式A的X射线衍射图描绘于图1A中。针对形式A的代表性的XRPD峰描绘于图1A中, 如下:

[0470]	$2-\theta^{\circ}$	强度%	$2-\theta^{\circ}$	强度%	$2-\theta^{\circ}$	强度%
	4.4	50.9	19.9	100.0	25.3	10.0

12.4	19.9	20.3	47.0	25.6	13.6
13.1	23.3	21.3	85.6	27.0	21.4
14.5	8.7	22.0	58.1	27.3	11.5
14.7	13.1	23.1	16.2	28.3	28.6
15.8	23.6	23.5	43.1	28.5	31.3
16.9	8.0	23.7	37.5	31.4	19.1
17.5	7.9	23.9	13.6	34.8	11.3
18.2	22.2	25.0	44.8	37.2	13.6

[0471] 发现起始无水形式(形式A)在所研究的大多数条件下是稳定的,并且在基于溶剂的实验中并没有观察到其它无水形式的形成。通过TGA,观察到介于160°C和200°C之间的0.4%w/w的重量损失。DSC分析显示了在177°C处的一个吸热事件,其归因于该样品的熔融(通过VT-XRPD还观察到熔融)。形式A的DSC和TGA热谱图描绘于图1B中。

[0472] 在MeCN中,观察到形式A转化为溶剂化形式,指定为形式D(MeCN溶剂化物)。形式D的X射线粉末衍射图描绘于图2A中。针对形式D的代表性XRPD峰描绘于图2A中,如下:

[0473]

<u>2-θ°</u>	<u>强度%</u>	<u>2-θ°</u>	<u>强度%</u>	<u>2-θ°</u>	<u>强度%</u>
3.7	51.7	20.4	6.0	29.3	3.7
7.3	85.9	20.6	21.2	29.5	3.4
9.7	40.8	21.9	100.0	30.1	3.8
10.9	32.5	22.3	9.8	31.9	7.1
11.1	24.6	22.5	9.7	32.5	3.1
13.1	8.8	23.9	5.3	33.1	3.1
18.3	38.0	24.4	7.4	33.7	4.4
19.2	35.5	26.8	6.8	38.1	3.0
19.5	23.7	28.9	8.4	41.3	4.1

[0474] 还在高于在水中的20%v/v MeCN的乙腈-水混合物中观察到形式D。在水中的20%v/v MeCN中,通过XRPD,回收的固体与形式A是一致的。这些结果描述于表1中。

[0475] 表1.

溶剂	溶解度	实验	结果	XRPD
乙腈	溶解于70 v中	放置在-20°C下	回收的固体	形式D
90% MeCN : 10% 水	溶解于30 v中	放置在5°C下	回收的固体	形式D
80% MeCN : 20% 水	溶解于30 v中	放置在5°C下	回收的固体	形式D
60% MeCN : 40% 水	溶解于50 v中	放置在5°C下	回收的固体	形式D
40% MeCN : 60% 水	不溶解于100 v	放置用于缓慢蒸发	回收的固体	形式D
20% MeCN : 80% 水	不溶解于100 v	在25°C-50°C下进行熟化	回收的固体	形式A

[0477]

[0478] TGA和DSC在形式D的样品上进行。通过TGA,观察到1.86%w/w的重量损失,其归因于乙腈损失。然而,通过TGA的重量损失受到材料回收后样品的制备时间的影响。通过DSC,在152℃左右观察到吸热/放热事件,随后在177℃处发生吸热事件。该DSC行为类似于对于形式C观察到的DSC行为(参见下文)。

[0479] 从溶剂中回收后,立即通过DSC和TGA来分析从MeCN分离的赛灵克斯样品。通过TGA观察到6.5%w/w的溶剂损失。DSC显示在77℃左右的吸热事件,其归因于溶剂损失,随后是形式C的吸热/放热事件和在178℃左右形式A的熔融过程。形式D的DSC和TGA热谱图描绘于图2B中。如上所述,通过TGA观察到的溶剂损失可以根据样品制备期间,形式D的样品暴露于环境条件的变化而变化。6.5%的溶剂损失对应于每摩尔化合物中的0.75摩尔溶剂。尽管不希望受任何特定理论的束缚,但是如通过TGA结果所证明的,形式D是可以可以通过干燥脱溶剂化,并且因此对分离条件敏感的单溶剂化物。

[0480] 通过VT-XRPD来分析形式D。80℃后,观察到形式D转化为形式C,并且观察到形式C转化为形式A。加热过程中,将溶剂释放后,溶剂化物形式D转化为形式C;通过DSC观察到152℃左右的吸热/放热事件,其归因于形式C。另外,将形式D在80℃和3毫巴下干燥15小时。发现该回收的样品与形式C是一致的。通过HPLC和¹H-NMR分析,发现该回收的样品(形式C)是通过曲线下面积(AUC)测量的99.6%的纯度,并且证实了该化合物的结构。将该样品加热和干燥以后,发现没有残余MeCN。

[0481] 发现干燥和热实验(包括VT-XRPD分析)将形式D转化为无水形式B和形式C。通过DSC观察到形式B至形式C的热转换和形式C至形式A的热转换。加热时,并且形式D在水混合物中的20%体积/体积(v/v)的MeCN的熟化过程中还观察到形式D转化为形式A。然而,用具有20%v/v以上的乙腈的乙腈:水的混合物已经显示出无水化合物至该乙腈溶剂化物(形式D)的转化。

[0482] 通过DSC、TGA、XRPD和可变温度XRPD(VT-XRPD)来分析形式B。针对形式B的X射线粉末衍射图描绘于图3A中。针对形式B的代表性XRPD峰描绘于图3A中,如下:

2-θ°	强度%
8.1	26.1
9.4	100.0
11.1	60.7
13.8	23.3
16.5	50.2
18.3	51.9
18.8	59.8
20.2	47.3
20.8	45.3

[0484] 该DSC和TGA热谱图描绘于图3B中。该多晶型物显示出在91℃左右的吸热熔融,紧接着是重结晶放热。观察到在155℃左右的第二个吸热/放热事件,随后是在179℃处的吸热事件。通过VT-XRPD分析,这有可能解释通过DSC观察到的事件:在91℃处的第一个吸热/放热事件是形式B的熔融,随后是朝着形式C的重结晶;155℃左右的之后的熔融和朝着形式A的重结晶是在179℃处熔融的。通过TGA,没有观察到相关的重量损失。

[0485] 通过DSC、TGA和XRPD来分析形式C。针对形式C的X射线粉末衍射图描绘于图4A中。针对形式C的代表性XRPD峰描绘于图4A中,如下:

2- θ °	强度%	2- θ °	强度%
3.7	100.0	17.7	13.3
10.5	9.0	18.6	32.0
11.2	15.4	19.7	15.4
12.1	15.0	21.2	14.2
14.9	7.4	22.2	15.2
16.4	8.6		

[0487] 该DSC和TGA热谱图描绘于图4B中。通过DSC,在155°C左右观察到吸热/放热事件,随后是179°C左右的吸热事件。针对该形式进行的No VT-XRPD分析,但是作为每个形式B VT-XRPD实验,该吸热/放热事件归因于形式C朝着形式A的熔融/重结晶;在179°C处的第二个吸热事件是形式A的熔融。通过针对形式C的TGA分析,没有观察到显著的重量损失。

[0488] 比较浆液实验

[0489] 在比较浆液实验中,制备形式A和形式C的大约1:1的混合物。然后将该混合物用形式B的晶种进行搅拌(按体积计约5%的形式A和形式C的混合物)。将该生产系统在5°C、25°C和50°C下,在乙腈、乙酸乙酯、30%IPA:70%的水和30%乙醇:70%水中搅拌的条件下进行熟化。通过XRPD,在两个不同时间点处(72小时和1周)来分析该系统。

[0490] 将混合物在乙酸乙酯、IPA:水和乙醇:水中进行熟化,通过XRPD发现其与形式A是一致的。通过在乙腈中的熟化观察到形式D。在所研究的条件下,与形式B和形式C相比,该实验确认形式A是稳定的形式。在所有研究的温度下,乙腈的存在导致形成溶剂化物。

[0491] 实例8. 粒度方法和样品分析。

[0492] 开发了用于分析赛灵克斯样品的粒度方法,并且使用所开发的方法来分析许多的赛灵克斯样品。

[0493] 通用仪器和方法学细节

[0494] 偏振光显微术

[0495] 使用安装有Spot Insight彩色相机的Leica DM Lp显微镜来进行偏振光显微术。交叉偏振光与一级红色补偿器一起使用。使用各种物镜来观察样品。使用Spot Advanced软件(v.4.5.9)在环境温度下获取图像。向该图像中添加微镜条以帮助估计粒度。

[0496] 粒度分析

[0497] 使用安装有Hydro2000 μ P分散单元的马尔文仪器公司(Malvern Instruments)MS2000来获得粒度数据。使用Mastersizer 2000v 5.60软件,使用基于体积的测量方法来收集和分析数据。将NIST可追踪的玻璃珠用作参考标准。

[0498] 偏振光显微术

[0499] 收集分散在矿物油中的赛灵克斯批号1305365的(描述于实例1中)的显微照片,以确定该样品的形态,来确定该样品是否凝聚,并获得粒度的初始估计。基于在分析期间的观察和获得的图像,该样品主要由容易分散在矿物油中的长度为10-100 μ m的片状和针状颗粒、一些较小的不规则形状的颗粒和一些长度为200-300 μ m的团聚体组成。后来观察到的悬浮在各种分散剂中的样品显示出较大的团聚体,但是这些也很容易分散。表2汇总了这些观

察值。

[0500] 表2. 赛灵克斯批号1305365的的偏振光显微术

悬浮介质	观察值 ^a
矿物油	10-100 μm的片状和针状颗粒，一些较小的、不规则形状的颗粒和一些200-300 μm的团聚体
[0501] 在Isopar G中的0.1% (w/v) 的卵磷脂	10-100 μm的片状和针状颗粒，一些较小的、不规则形状的颗粒和一些很大的团聚体
在庚烷中的0.3% (w/v) 的Span 85	10-100 μm的片状和针状颗粒，一些较小的、不规则形状的颗粒和一些较大的团聚体
在水中的0.1% (w/v) 的吐温20	10-100 μm的片状和针状颗粒，一些较小的、不规则形状的颗粒和一些较大的团聚体

[0502] a. 在显微镜检查期间并且基于所得显微照片记录的结果

[0503] 粒度方法和样品分析

[0504] 用于分析粒度的方法条件的细节在下面列出：

[0505] 样品屈光指数:1.596

[0506] 样品吸收:0.001

[0507] 分散剂:在Isopar G中的0.1% (w/v) 卵磷脂

[0508] 分散剂屈光指数:1.42

[0509] 泵速:2100rpm

[0510] 再循环时间:2分钟

[0511] 样品测量时间:30秒

[0512] 背景测量时间:30秒

[0513] 模形式:通用

[0514] 敏感性:正常

[0515] 粒子形态:不规则的。

[0516] 使用这些方法条件的针对d10、d50和d90的相对标准偏差分别是2.35%、1.28%和6.17%。所有的偏差分别很好地落入针对d10、d50和d90A的≤30%、≤10%、≤15%的USP推荐范围内。

[0517] 使用上述粒度方法条件收集实例1-6中描述的每批次的赛灵克斯的粒度测量值。表3提供了在上述粒度方法分析条件下,针对指定批次的赛灵克斯的样品信息和粒度分析数据。图5A-5P是粒度分布图,并且显示了在上述粒度方法分析条件下,对应于指定批次的赛灵克斯的样品的粒度分布。

[0518] 表3. 使用修改的方法条件来进行赛灵克斯的样品信息和粒度分析

批号	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c	D[4,3] 体积加权平均数	对应的图编号
[0519] 1305365	4.905	14.268	75.098	34.740	图 5A & 图 5B
1341-AK-109-2	2.815	10.423	89.782	32.779	图 5C & 图 5D

批号	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c	D[4,3] 体积加权 平均数	对应的图编号
PC-14-005	6.363	18.345	86.906	36.720	图 5E & 图 5F
[0520] 1339-BS-142-1	4.978	11.969	28.331	16.614	图 5G & 图 5H
1339-BS-142-2	6.088	14.468	33.936	20.889	图 5I & 图 5J
PC-14-008	7.658	18.290	42.616	22.451	图 5K & 图 5L
PC-14-009	9.665	24.406	68.445	32.557	图 5M & 图 5N
1405463	12.062	27.653	64.876	33.740	图 5O & 图 5P

[0521] ^A颗粒的总体积的10%是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。

[0522] ^b颗粒的总体积的50%是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。

[0523] ^c颗粒的总体积的90%是由不大于所指示尺寸的颗粒组成。

[0524] 从对应于实例1-5中描述的赛灵克斯样品的批次的样品而获得的测量的粒度分布也叠加在图中。图5I是从对应于实例1-5中描述的赛灵克斯样品的批次的样品而获得的来自重叠的粒度分布的图,并且显示针对四个批次(批号1339-BS-142-1、1339-BS-142-2、PC-14-008和PC-14-009)的分布,该分布相比具有明显双峰的批次(批号1341-AK-109-2)具有更多的单峰特性。针对批号PC-14-005的分布,如用于方法开发的样品(批号1305365),显示出大约12-15 μm 的主模式,由主模式的一侧上的肩部构成的次级模式对应到大约80-90 μm 的颗粒和约400 μm 的次三级模式。

[0525] 实例9. 用于制备赛灵克斯的方法。

[0526] 开发了用于制备具有化学式I的化合物的新方法。该新方法使用T3P®-介导的KG1与胍基吡嗪(KJ8)的耦合,来制备赛灵克斯,比如描述于国际公开号W0 2013/019548中,但将变化结合至该反应设计中。特别地,此处所述的方法,其中原位产生的不稳定的活性T3P®酯可以产生在制备国际公开号W0 2013/019548中所述的具有化学式I的化合物的方法中的一个或多个以下优点:

[0527] • KH8的双键的异构化作用的减少;

[0528] • 比如3-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑(KF9)的副产物的产生的减少;

[0529] • 纯度的增加;以及

[0530] • 产量的增加。

[0531] 此处所述的方法已经实施到多千克方法中,参见例如1Kg规模的方法(参见实例5),从而提供总产量约80%的所希望的最终产物。在实施例5和6中描述了用于制备赛灵克斯的改进方法的细节。

[0532] 化学发展

[0533] 进行旨在瞬生活化酯的一系列实验。将这些实验汇总在表4中。最初,保持了将原料添加入T3P®中的添加模式,但是随后当观察到KJ8与T3P®的反应的动力学被KG1的T3P®酯的形成速率遮蔽时,原料的添加顺序被逆转(并假定淬灭)。除了上述讨论的KG1和KJ8之间的偶联产物的特性的改进之外,向KG1、KJ8和DIPEA的混合物中添加T3P®,提供了极大简化的反应器流量,并且一旦形成的KG1的T3P®活化的KG1酯,需要非常小心地进

行处理。添加T3P®最后还允许更好地控制添加速率,避免需要尽可能快地转移活化的酯(在更大规模下更困难的和潜在危险的任务)。减少必须制备和转移的溶液的数量还允许我们减少该方法的体积。

[0534] 表4.

溶剂	温度 °C	Eq. T3 P	Eq. KG 1	Eq. KJ 8	类型 /Eq. 碱	类型 /Eq. 碱#2	添加顺序	IPC 时间	Conv. (% KH8/ (% KG1+ KH8))*1 00	顺 式: 反式 比率	KF 9 (w rt KH 8)
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.45	NA	KG1/DIPE A/MeTH F冷却至- 40°C 添加 T3P 添加至 KJ8 (- 40°C)	-40°C 1 h RT O/N	95.4% 97.4%	98.4 % 98.4 %	5.3 % 5.4 %
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.45	NA	T3P/MeTH F冷却- 40°C KG1/ KJ8/DIPEA	-40°C 1 h RT O/N	84.8% 93.8%	> 99% > 99%	2.7 % 2.7 %
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 1.0	DIP EA 1.45	T3P/MeTH F冷却 40°C KG1/KJ8/ DIPEA (1) DIPEA (1.45)	-40°C 1 h - 40°C 3 h RT WE	81.2% 81.4%	> 99% > 99%	2.9 5% 3.0 %
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 1.0	DIP EA 1.45	T3P/MeTH F冷却- 40°C 添加 DIPEA (1.4) KG1/KJ8/ DIPEA	-40°C 1 h -40 3h	77.7% 90.3%	98.9 % 99.2 %	4.0 % 3.6 %

[0535]

溶剂	温度 °C	Eq. T3 P	Eq. KG 1	Eq. KJ 8	类型 /Eq. 碱	类型 /Eq. 碱#2	添加顺序	IPC 时间	Conv. (% KH8/ (% KG1+ KH8))*1 00	顺 式: 反式 比率	KF 9 (w rt KH 8)
							(1)				
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 1.0	DIP EA 1.45	T3P/KJ8 冷 却-40°C DIPEA (1.45) KG1/DIPE A (1)	-40°C 30 m RT 1 h	45.0% 63.5%	> 99% > 99%	4.1 % 3.6 5%
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.45	NA	T3P/KJ8 冷 却-40°C DIPEA 添 加 KG1/MeTH F	-40°C 30 m RT 1h	13.4% 28.1%	> 99% 98.5 %	12. 0%
[0536] MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.0	NA	添加 T3P/KJ8 冷 却-40°C 添 加 KG1/DIPE A	-40°C 30 m RT 1 h	69.1% 70.9%	> 99% > 99%	2.8 % 2.7 %
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.2 5	DIP EA 2.45	NA	T3P/MeTH F 冷却- 40°C KG1/KJ8/ DIPEA (1)	-40°C 90 m RT 1h	88.3% 96.4%	> 99% > 99%	2.3 4% 2.2 5%
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.45	NA	KG1/MeTH F/DIPEA 冷 却-40°C T3P KJ8/MeTH F	-40°C 30 m RT 30 m	97.2% 98.5%	99% 98.6 %	3.8 % 4.3 %
MeTH F/EtO Ac	-40 至- 45	1.4	1.0 0	1.1	DIP EA 2.45	NA	KG1/KJ8/ MeTHF DIPEA 冷 却-40°C T3P	-40°C 90 m RT 1h	97.1% 98.0%	98.9 % 98.7 %	2.1 % 2.1 %

[0537] 注意:KF9=3-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑。标记为Temp°C的列反映了一系列的可接受的条件,而列Addn.order中列出的温度反映的是实际温度。

[0538] 将反应温度的研究汇总于表5中。特别值得注意的是,观察到新化学不需要使用低温容器,因为该反应可以在-20°C或甚至-10°C下进行(只有KF9产生的水平略有增加)。在一些实施例中,基于1.00当量的KG1化学计量是1.05当量的KJ8和1.6当量的T3P。应当理解,KJ8、T3P或二者的当量可以变动±5%,而不影响纯度和产量。在一些实施例中,将该反应

在-20℃下运行。在一些实施例中,将该反应在-40℃下运行。

[0539] 表5.

溶剂	温度	Eq. T3 P	Eq. KG 1	Eq. KJ 8	类形式 /Eq. 碱	添加顺序	IPC 时间	Conv. (% KH8/ (% KG1+ KH8))*100	顺式: 反式 比率	KF 9 (w rt KH 8)
MeTH F/EtO Ac	-40 至-45	1.4	1.0 新的	1.1	2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA 冷却-40℃; T3P	- 40℃ 90 m RT 2.5 h	97.2% 98.2%	> 99.9% > 99.9%	0.4 8% 0.7 1%
MeTH F/EtO Ac	-20 至-25	1.4	1.0 新的	1.1	2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA 冷却-20℃; T3P	- 20℃ 40 m RT 1 h	96.6% 97.6%	> 99.9% > 99.9%	0.9 1% 0.9 6%
[0540] MeTH F/EtO Ac	-40 至-45	1.6	1.0 新的	1.1	DIP EA 2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA 冷却-40℃; T3P	- 40℃ 5 m RT 1 h	91.9% 99.0%	> 99.9% > 99.9%	0.7 0% 0.9 0%
MeTH F/EtO Ac	-40 至-45	1.4	1.0 新的	1.4	DIP EA 2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA 冷却-40℃; T3P	- 40℃ 10 m RT 1 h	98.2% 99.4%	> 99.9% > 99.9%	0.7 7% 0.8 6%
MeTH F/EtO Ac	-40 至-45	1.4	1.0 新的	1.4	DIP EA 2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA 冷却-40℃; T3P	- 40℃ 10m RT 1 h	98.5% 99%	> 99.9%	0.9 0%
MeTH F/EtO Ac	-10 至-	1.4	1.0 新的	1.4	DIP EA 2.45	KG1/KJ8/MeT HF DIPEA	- 10℃ 10 m	100% 100%	> 99.9% >	1.3 0%
[0541] 溶剂	温度	Eq. T3 P	Eq. KG 1	Eq. KJ 8	类形式 /Eq. 碱	添加顺序	IPC 时间	Conv. (% KH8/ (% KG1+ KH8))*100	顺式: 反式 比率	KF 9 (w rt KH 8)
	15		新的			冷却-10℃; T3P	RT 1 h		99.9%	

[0542] 注意:标记为“温度℃”的列反映了一系列的可接受的条件,而“添加顺序”列中列出的温度反映的是实际温度。

[0543] 在此引用的全部专利、公开的申请以及参考文献的传授内容通过引用以其全文进行结合。

[0544] 虽然本发明参考其示例性的实施例已经进行了具体显示和描述,本领域的技术人

员应当理解的是,在不偏离由所附权利要求书所涵盖的本发明的范围的情况下,可以在其中做出在形式和细节方面的多种改变。

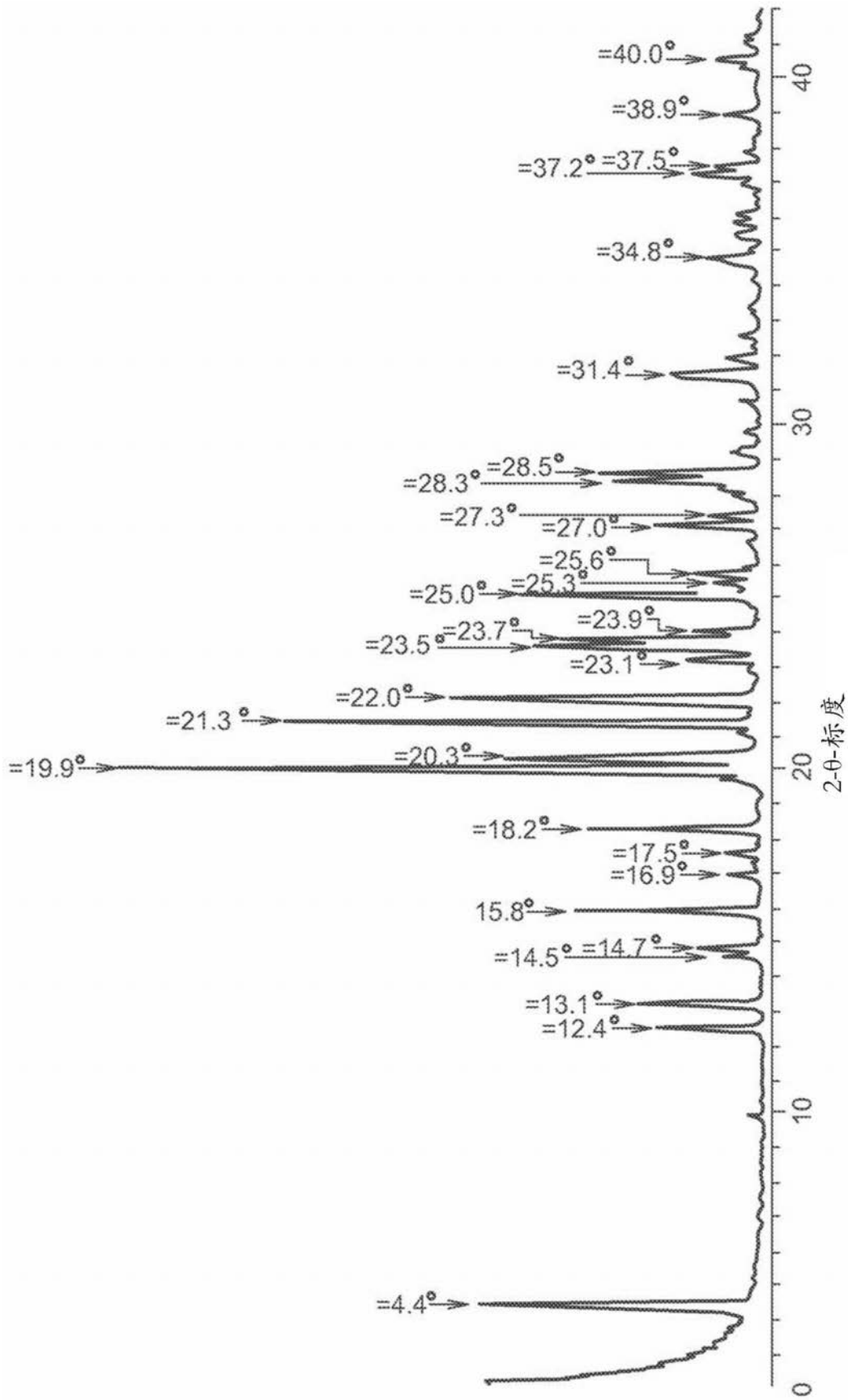


图1A

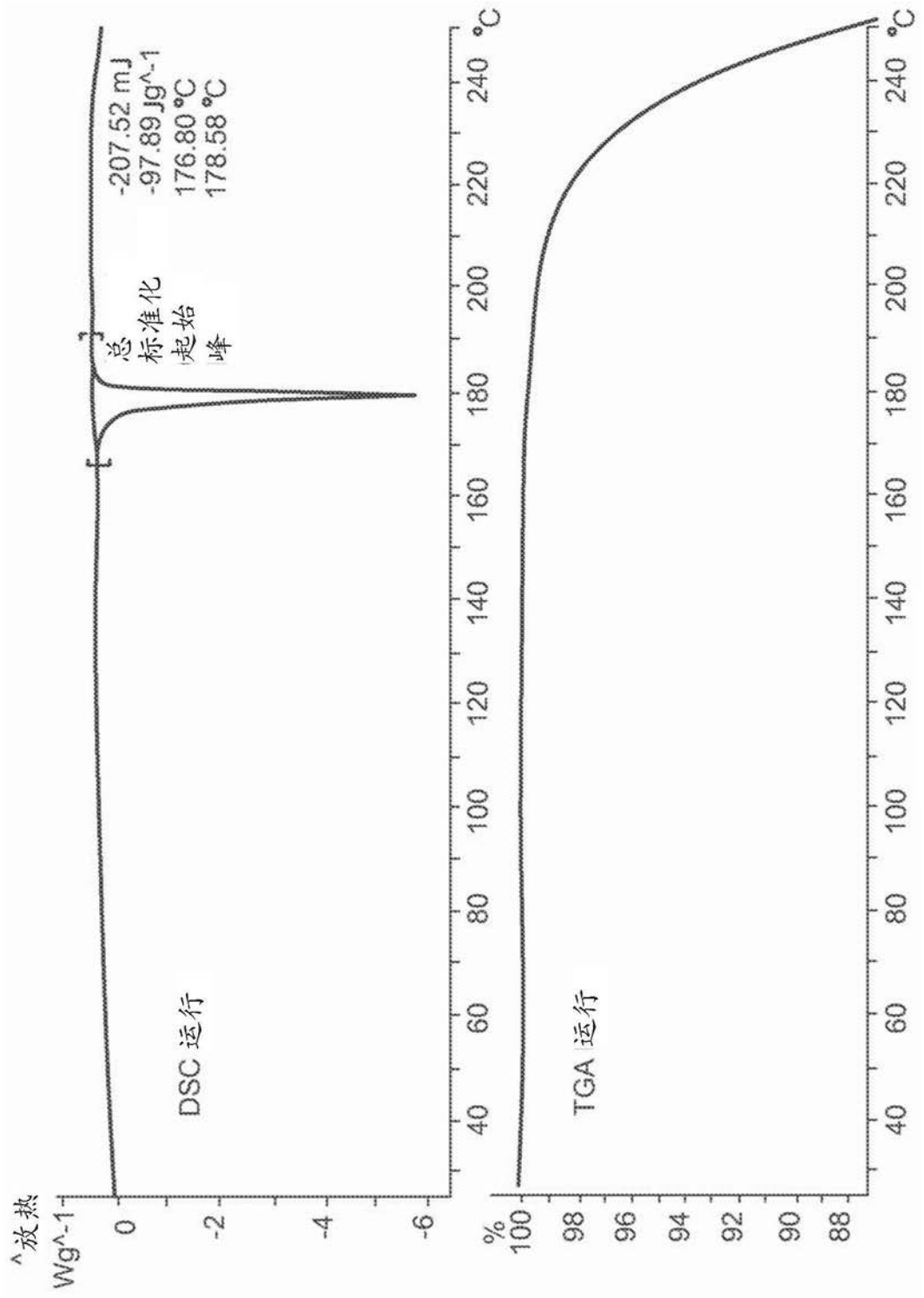


图1B

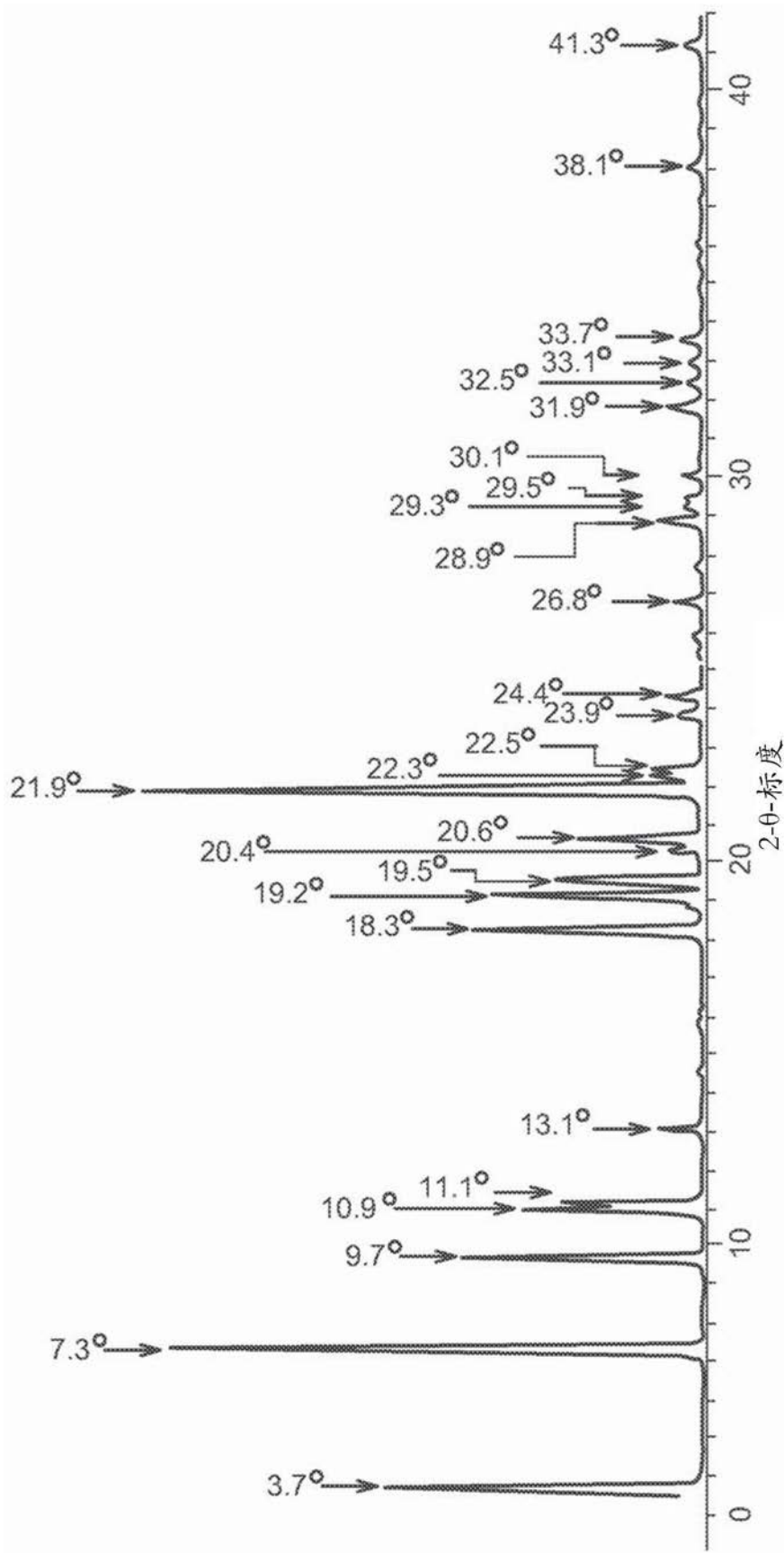


图2A

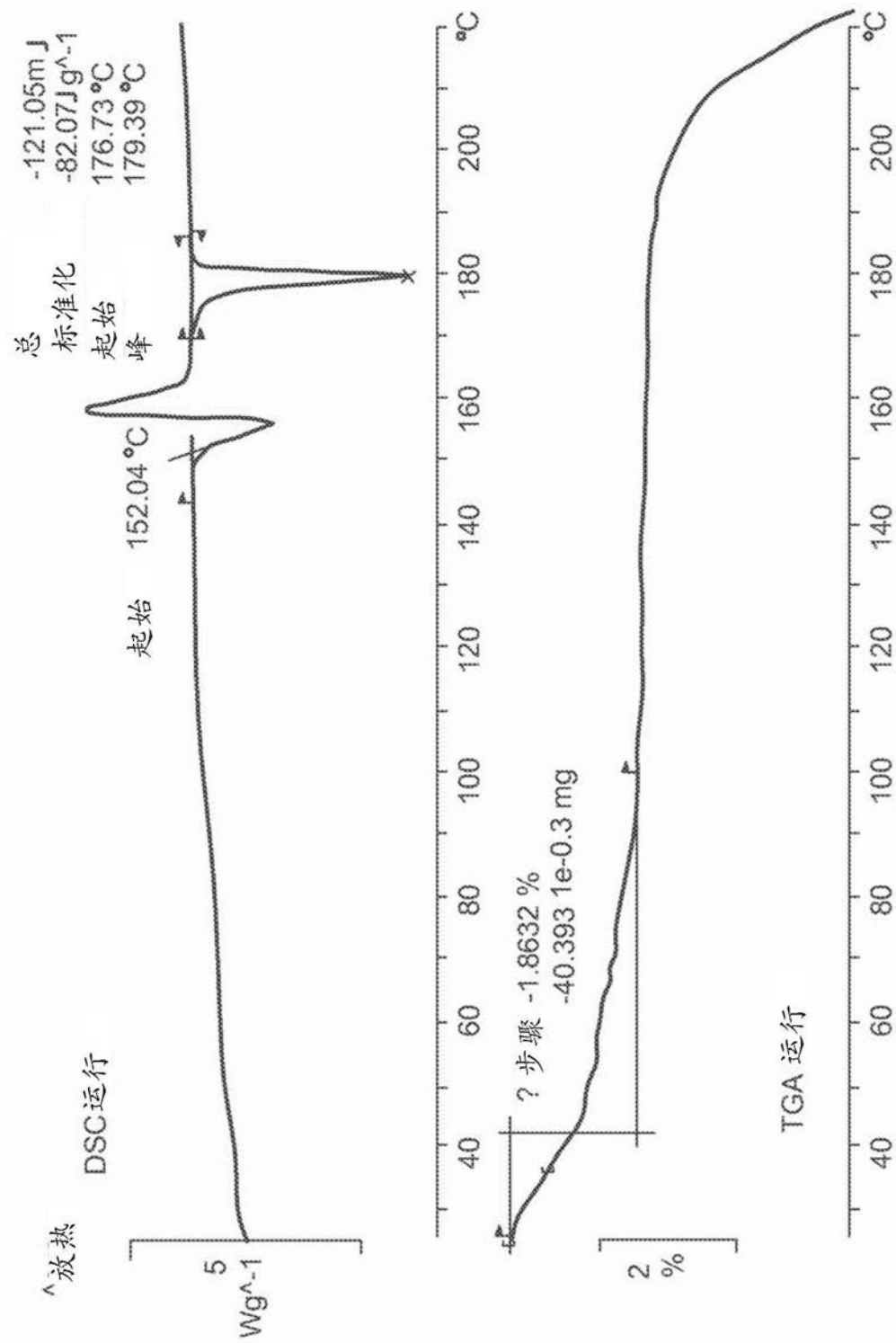


图2B

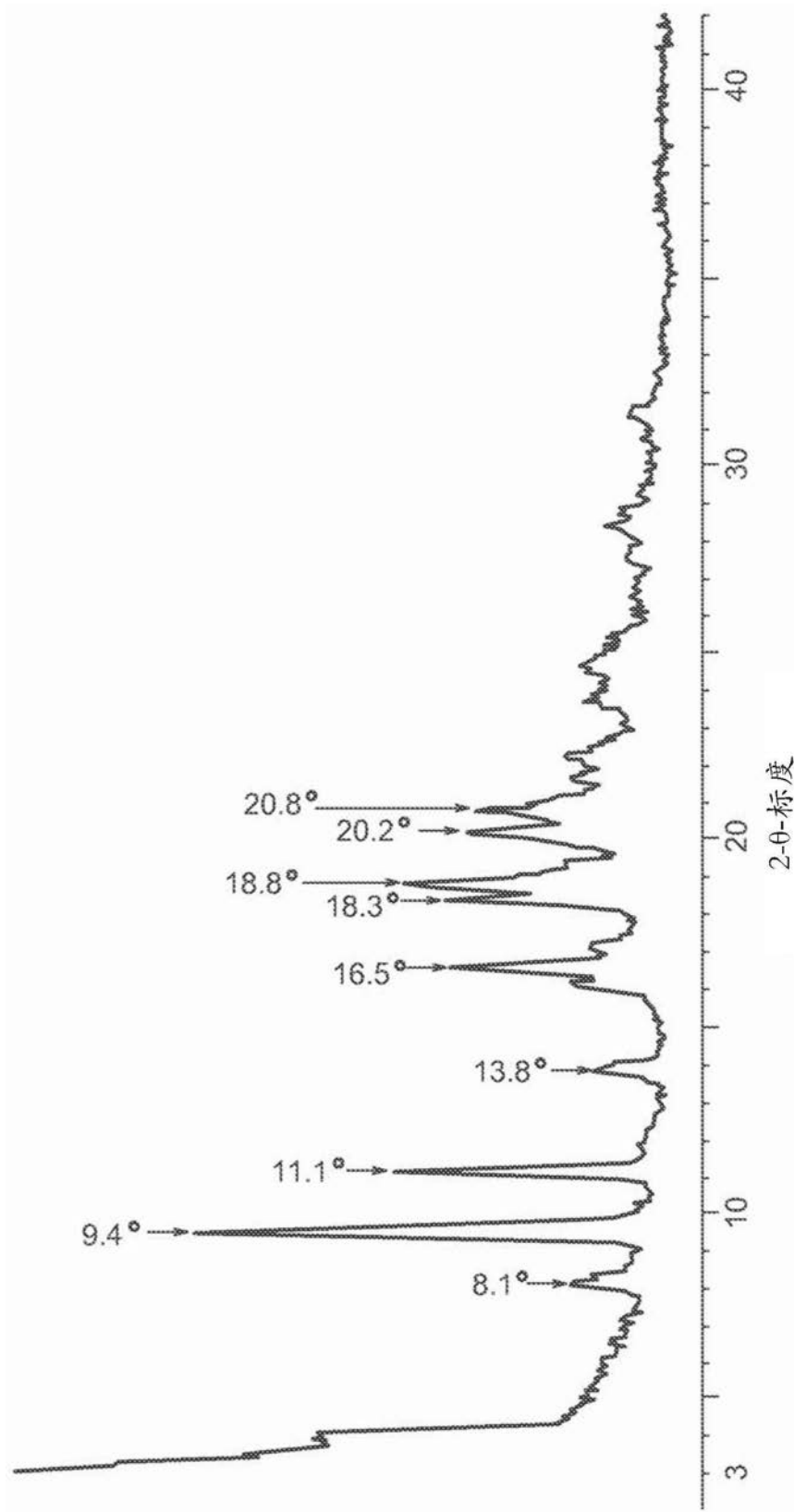


图3A

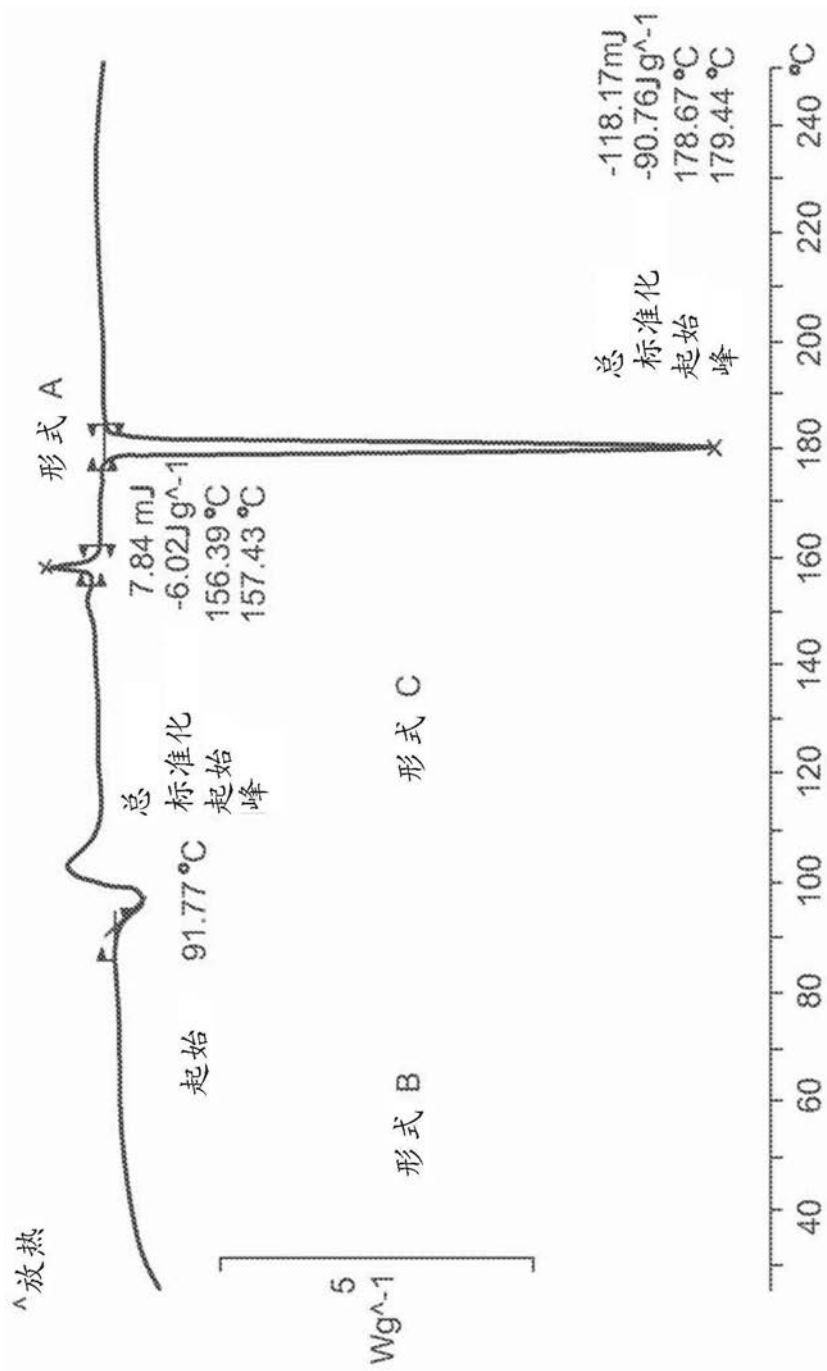


图3B

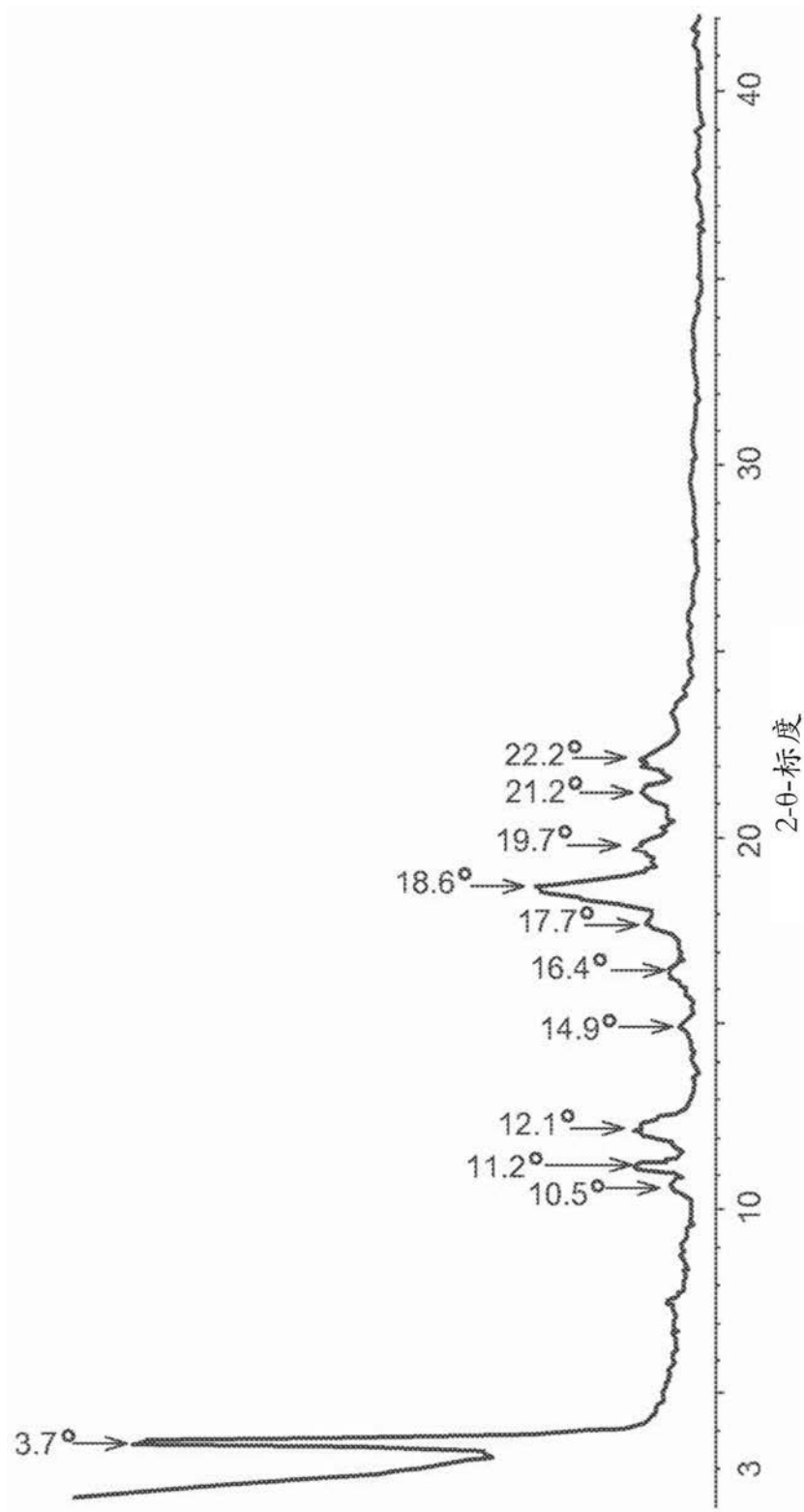


图4A

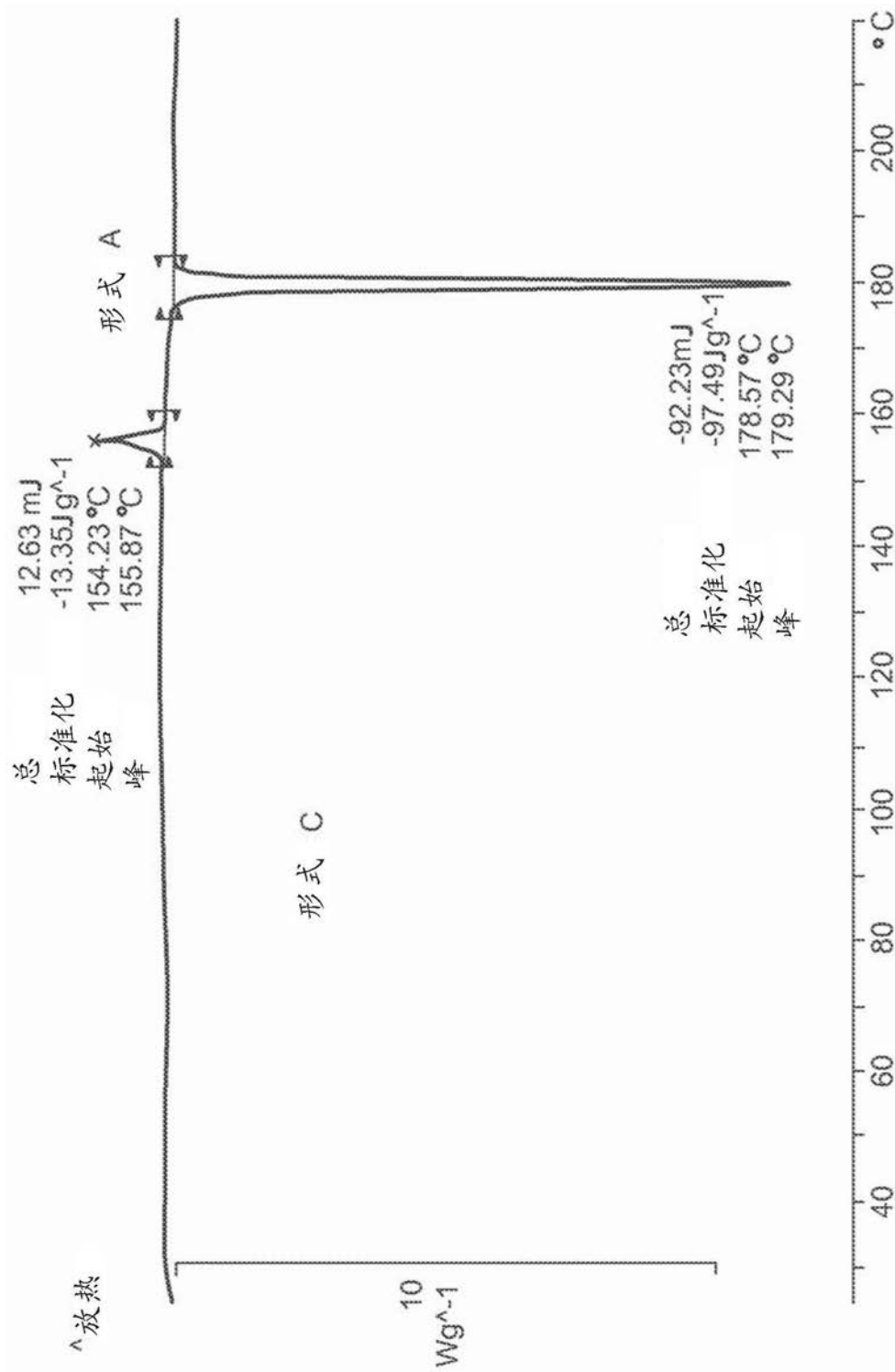


图4B

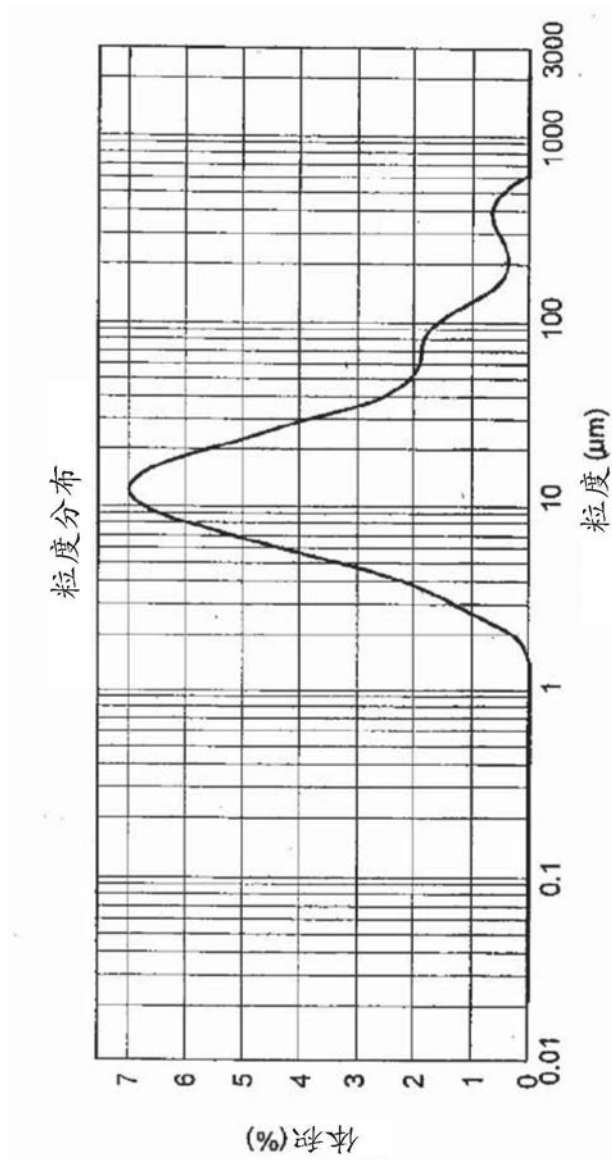


图5A

尺寸(μm)	0.010	0.011	0.013	0.015	0.017	0.020	0.023	0.026	0.030	0.035	0.040	0.046	0.052	0.060	0.069	0.079	0.091
体积百分比 %	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
尺寸(μm)	0.105	0.120	0.138	0.158	0.182	0.209	0.240	0.275	0.316	0.363	0.417	0.479	0.550	0.631	0.724	0.832	0.955
体积百分比 %	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
尺寸(μm)	1.096	1.259	1.445	1.660	1.905	2.188	2.512	2.884	3.311	3.802	4.365	5.012	5.754	6.607	7.586	8.710	10.000
体积百分比 %	0.00	0.00	0.00	0.02	0.20	0.60	1.25	2.21	3.54	5.31	7.61	10.49	14.00	18.15	22.94	28.29	34.10
尺寸(μm)	11.482	13.183	15.136	17.378	19.953	22.909	26.303	30.200	34.674	39.811	45.709	52.481	60.256	69.183	79.433	91.201	104.713
体积百分比 %	40.21	46.45	52.61	58.48	63.89	68.72	72.88	76.39	79.30	81.72	83.78	85.62	87.35	89.02	90.66	92.21	93.60
尺寸(μm)	120.226	138.038	158.489	181.970	208.930	239.883	275.423	316.228	363.078	416.869	478.630	549.541	630.957	724.436	831.764	954.993	1096.478
体积百分比 %	94.74	95.61	96.21	96.60	96.90	97.21	97.58	98.04	98.57	99.12	99.59	99.92	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
尺寸(μm)	1258.925	1445.440	1659.587	1905.461	2187.762	2511.886	2884.032	3311.311	3801.984	4365.158	5011.872	5754.399	6606.934	7585.776	8709.636	10000.000	
体积百分比 %	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	

图5B

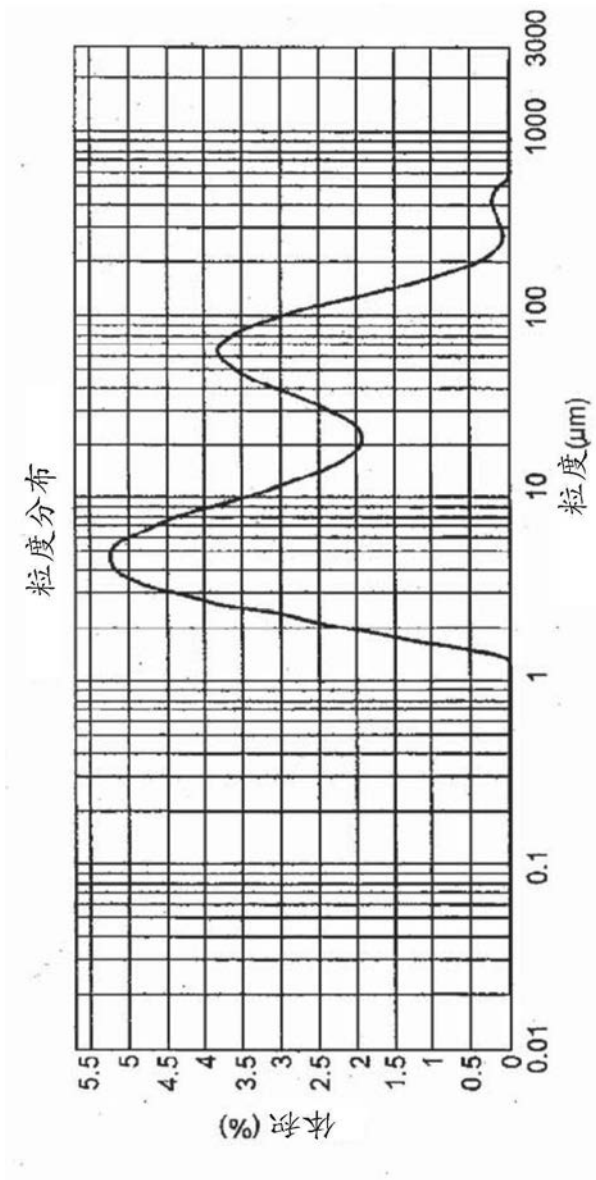


图5C

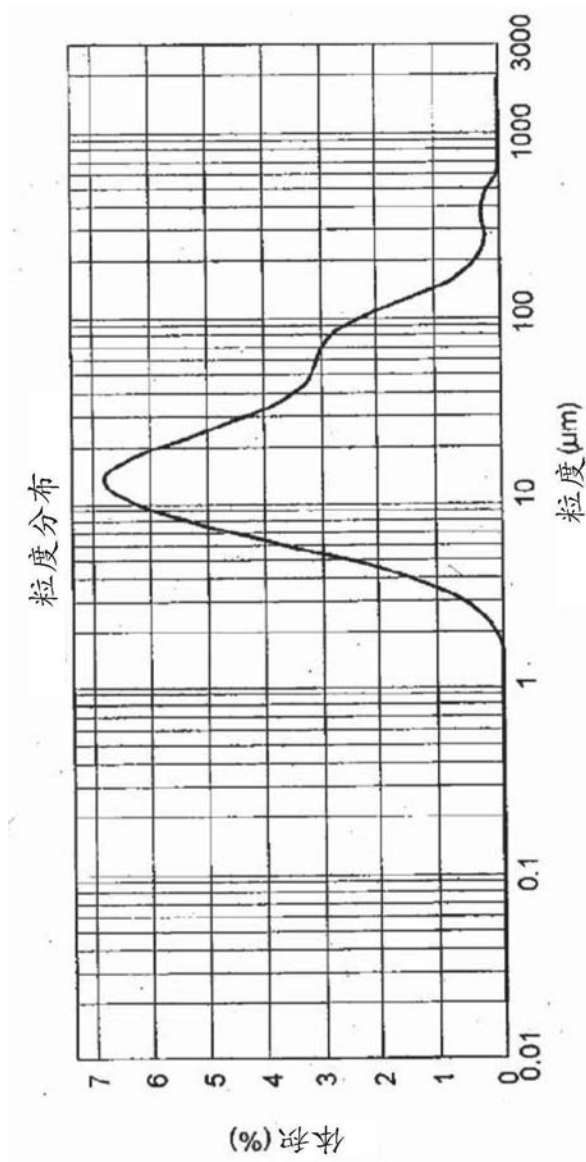


图5E

尺寸(μm)	体积累积百分 %	尺寸(μm)	体积累积百分 %	尺寸(μm)	体积累积百分 %	尺寸(μm)	体积累积百分 %	尺寸(μm)	体积累积百分 %	尺寸(μm)	体积累积百分 %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	30.01	120.226	94.91	1258.926	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	35.90	138.038	96.34	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	41.89	158.489	97.35	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	47.76	181.970	98.01	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	53.35	208.930	98.43	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.08	22.909	58.52	239.883	98.70	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.26	26.303	63.18	275.423	98.91	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.61	30.200	67.32	316.228	99.13	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.18	34.674	70.99	363.078	99.36	3801.884	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	2.09	39.811	74.29	416.869	99.59	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	3.43	45.709	77.33	478.630	99.81	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	5.30	52.481	80.21	549.541	99.95	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	7.78	60.256	83.00	630.957	100.00	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	10.93	69.183	85.72	724.436	100.00	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.734	0.00	7.586	14.77	79.433	88.36	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	19.30	91.201	90.84	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	24.42	104.713	93.05	1096.478	100.00		

图5F

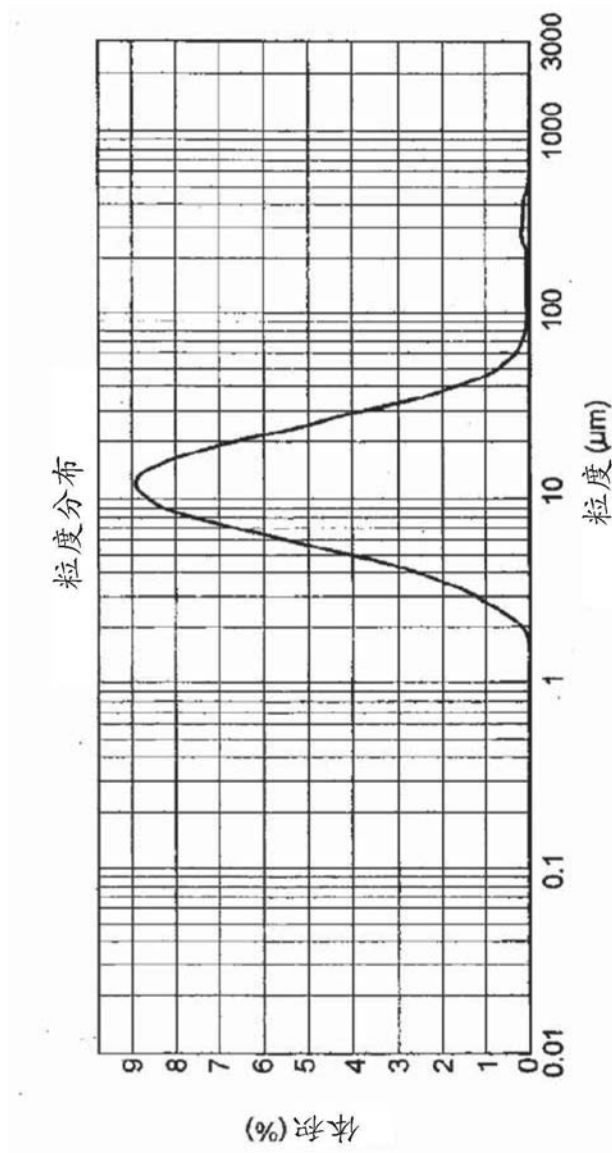


图5G

尺寸(μm)	体积累积百分%	尺寸(μm)	体积累积百分%	尺寸(μm)	体积累积百分%	尺寸(μm)	体积累积百分%	尺寸(μm)	体积累积百分%	尺寸(μm)	体积累积百分%
0.010	0.00	1.096	0.00	11.482	47.59	120.226	99.24	1258.925	100.00		
0.011	0.00	1.259	0.00	13.183	55.60	138.038	99.29	1445.440	100.00		
0.013	0.00	1.445	0.00	15.136	63.44	158.489	99.35	1659.587	100.00		
0.015	0.00	1.660	0.00	17.378	70.81	181.970	99.42	1905.461	100.00		
0.017	0.00	1.905	0.00	19.953	77.45	208.930	99.49	2187.762	100.00		
0.020	0.00	2.188	0.19	22.909	83.17	239.883	99.57	2511.886	100.00		
0.023	0.00	2.512	0.62	26.303	87.89	275.423	99.66	2884.032	100.00		
0.026	0.00	2.884	1.39	30.200	91.59	316.228	99.75	3311.311	100.00		
0.030	0.00	3.311	2.61	34.674	94.34	363.078	99.84	3801.984	100.00		
0.035	0.00	3.802	4.41	39.811	96.26	416.869	99.92	4365.158	100.00		
0.040	0.00	4.365	6.90	45.709	97.53	478.630	99.99	5011.872	100.00		
0.046	0.00	5.012	10.18	52.481	98.31	549.541	100.00	5754.399	100.00		
0.052	0.00	5.754	14.34	60.256	98.75	630.957	100.00	6606.934	100.00		
0.060	0.00	6.607	19.43	69.183	98.98	724.436	100.00	7585.776	100.00		
0.069	0.00	7.586	25.42	79.433	99.09	831.764	100.00	8709.636	100.00		
0.079	0.00	8.710	32.23	91.201	99.15	954.993	100.00	10000.000	100.00		
0.091	0.00	10.000	39.70	104.713	99.20	1096.478	100.00				

图5H

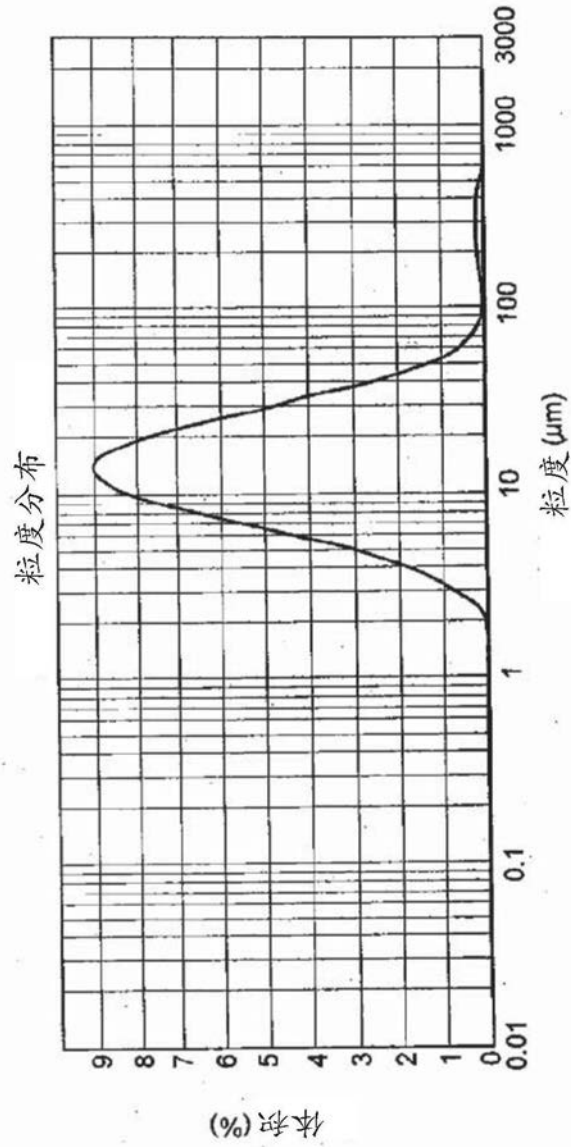


图5I

尺寸(μm)	体积百分比 %	尺寸(μm)	体积百分比 %	尺寸(μm)	体积百分比 %	尺寸(μm)	体积百分比 %	尺寸(μm)	体积百分比 %	尺寸(μm)	体积百分比 %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	36.57	120.226	98.61	1258.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	44.50	138.038	98.69	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	52.68	158.489	98.79	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	60.79	181.970	98.92	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	68.49	208.930	99.06	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.08	22.909	75.48	239.883	99.23	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.28	26.303	81.56	275.423	99.40	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.66	30.200	86.59	316.228	99.56	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.28	34.674	90.56	363.078	99.72	3801.984	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	2.26	39.811	93.49	416.869	99.87	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	3.72	45.709	95.55	478.630	99.97	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	5.79	52.481	96.89	549.541	100.00	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	8.60	60.256	97.71	630.957	100.00	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	12.30	69.183	98.15	724.436	100.00	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	16.96	79.433	98.38	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	22.62	91.201	98.49	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	29.20	104.713	98.55	1096.478	100.00		

图5J

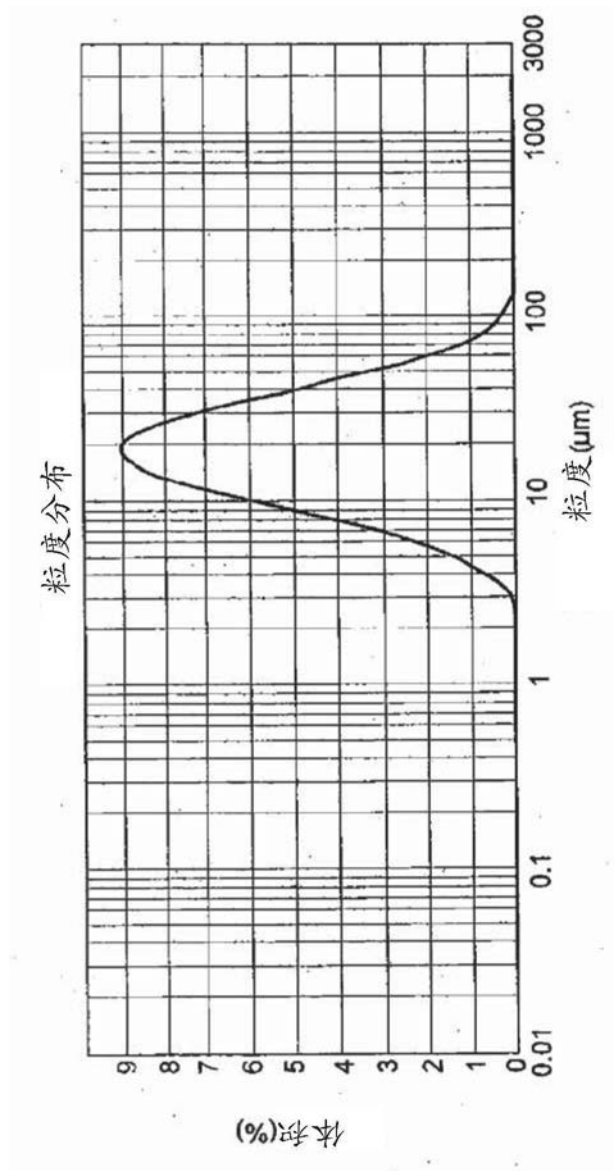


图5K

尺寸(μm)	体积累积分%
0.010	0.00
0.011	0.00
0.013	0.00
0.015	0.00
0.017	0.00
0.020	0.00
0.023	0.00
0.026	0.00
0.030	0.00
0.035	0.00
0.040	0.00
0.046	0.00
0.052	0.00
0.060	0.00
0.069	0.00
0.079	0.00
0.091	0.00

尺寸(μm)	体积累积分%
0.105	0.00
0.120	0.00
0.138	0.00
0.158	0.00
0.182	0.00
0.208	0.00
0.240	0.00
0.275	0.00
0.316	0.00
0.363	0.00
0.417	0.00
0.479	0.00
0.550	0.00
0.631	0.00
0.724	0.00
0.832	0.00
0.955	0.00

尺寸(μm)	体积累积分%
1.096	0.00
1.259	0.00
1.445	0.00
1.660	0.00
1.905	0.00
2.188	0.10
2.512	0.24
2.884	0.44
3.311	0.72
3.802	1.15
4.365	1.82
5.012	2.87
5.754	4.43
6.607	6.68
7.586	9.75
8.710	13.76
10.000	18.74

尺寸(μm)	体积累积分%
11.482	24.70
13.183	31.53
15.136	39.04
17.378	47.00
19.953	55.10
22.909	63.03
26.303	70.49
30.200	77.24
34.674	83.10
39.811	87.97
45.709	91.84
52.481	94.76
60.256	96.85
69.183	98.24
79.433	99.11
91.201	99.60
104.713	99.85

尺寸(μm)	体积累积分%
120.226	99.96
138.038	100.00
158.489	100.00
181.970	100.00
208.930	100.00
239.883	100.00
275.423	100.00
316.228	100.00
363.078	100.00
416.869	100.00
478.630	100.00
549.541	100.00
630.957	100.00
724.436	100.00
831.764	100.00
954.993	100.00
1096.478	100.00

尺寸(μm)	体积累积分%
1258.925	100.00
1445.440	100.00
1659.587	100.00
1905.461	100.00
2187.762	100.00
2511.886	100.00
2884.032	100.00
3311.311	100.00
3801.984	100.00
4365.158	100.00
5011.872	100.00
5754.399	100.00
6606.934	100.00
7585.776	100.00
8709.636	100.00
10000.000	100.00

图5L

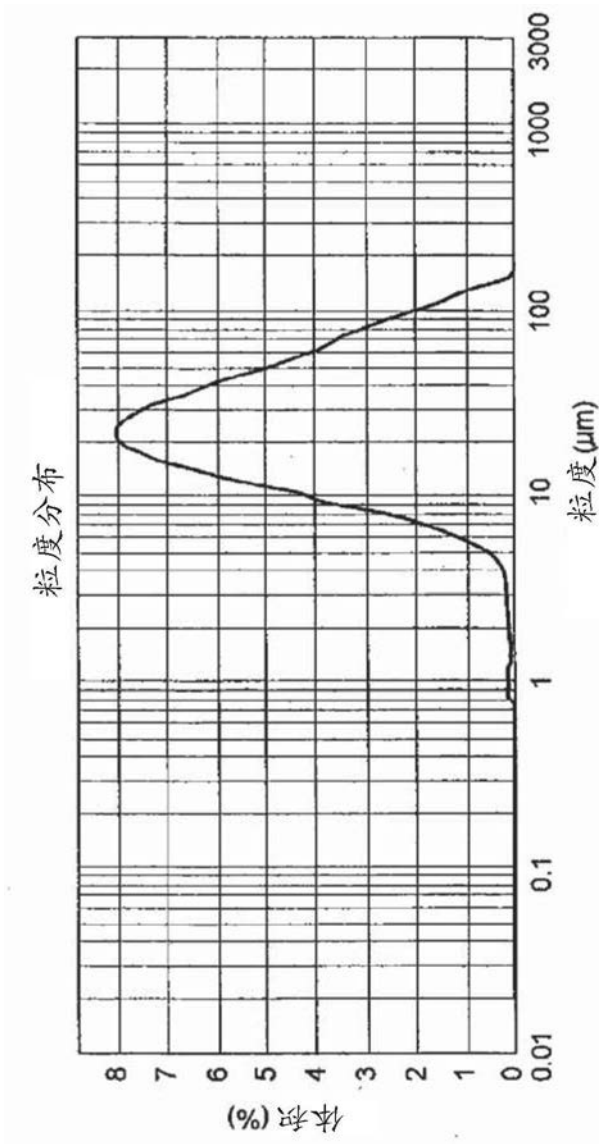


图5M

尺寸(μm)	体积百分比%
0.010	0.00
0.011	0.00
0.013	0.00
0.015	0.00
0.017	0.00
0.020	0.00
0.023	0.00
0.026	0.00
0.030	0.00
0.035	0.00
0.040	0.00
0.046	0.00
0.052	0.00
0.060	0.00
0.069	0.00
0.079	0.00
0.091	0.00
0.105	0.00
0.120	0.00
0.138	0.00
0.158	0.00
0.182	0.00
0.209	0.00
0.240	0.00
0.275	0.00
0.316	0.00
0.363	0.00
0.417	0.00
0.479	0.00
0.550	0.00
0.631	0.00
0.724	0.00
0.832	0.04
0.955	0.13
1.096	0.23
1.259	0.31
1.445	0.38
1.660	0.45
1.905	0.53
2.188	0.65
2.512	0.78
2.884	0.91
3.311	1.04
3.802	1.19
4.365	1.42
5.012	1.82
5.754	2.50
6.607	3.60
7.586	5.27
8.710	7.66
10.000	10.87
11.482	15.00
13.183	20.02
15.136	25.89
17.378	32.45
19.953	39.47
22.909	46.69
26.303	53.86
30.200	60.73
34.674	67.12
39.811	72.93
45.709	78.12
52.481	82.72
60.256	86.75
69.183	90.25
79.433	93.25
91.201	95.71
104.713	97.63
120.226	98.97
138.038	99.78
158.489	100.00
181.970	100.00
208.930	100.00
239.883	100.00
275.423	100.00
316.228	100.00
363.078	100.00
416.869	100.00
478.630	100.00
549.541	100.00
630.957	100.00
724.436	100.00
831.764	100.00
954.993	100.00
1096.478	100.00
1258.925	100.00
1445.440	100.00
1659.587	100.00
1905.461	100.00
2187.762	100.00
2511.886	100.00
2884.032	100.00
3311.311	100.00
3801.984	100.00
4365.158	100.00
5011.872	100.00
5754.399	100.00
6606.934	100.00
7585.776	100.00
8709.636	100.00
10000.000	100.00

图5N

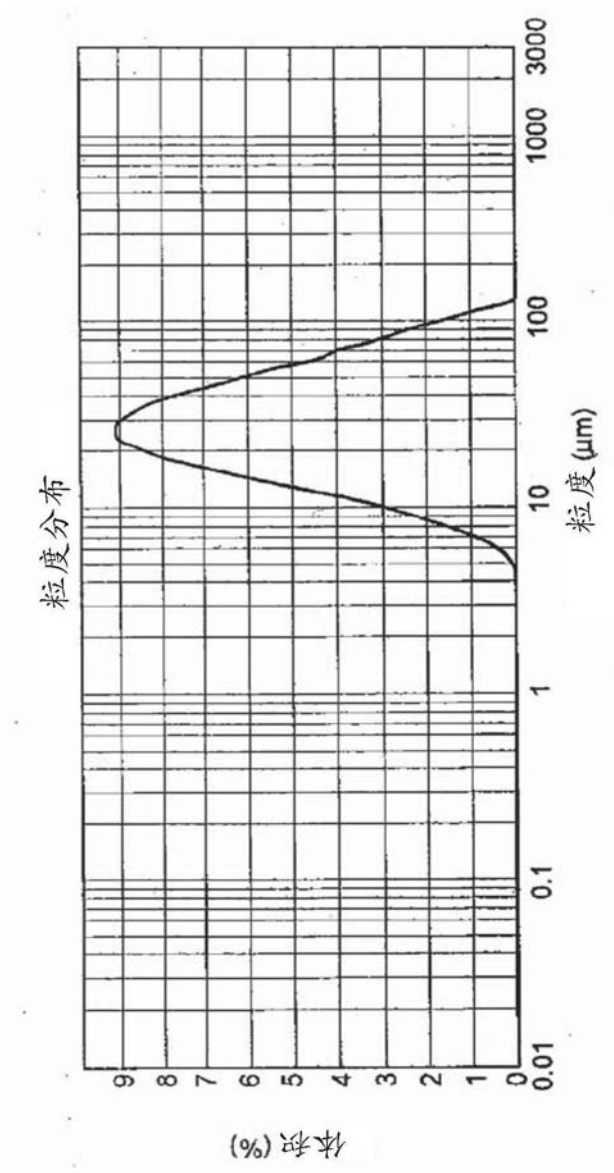


图50

尺寸 (μm)	体积累积百分%
0.010	0.00
0.011	0.00
0.013	0.00
0.015	0.00
0.017	0.00
0.020	0.00
0.023	0.00
0.026	0.00
0.030	0.00
0.035	0.00
0.040	0.00
0.046	0.00
0.052	0.00
0.060	0.00
0.069	0.00
0.079	0.00
0.091	0.00
0.105	0.00
0.120	0.00
0.138	0.00
0.158	0.00
0.182	0.00
0.209	0.00
0.240	0.00
0.275	0.00
0.316	0.00
0.363	0.00
0.417	0.00
0.479	0.00
0.550	0.00
0.631	0.00
0.724	0.00
0.832	0.00
0.955	0.00
1.096	0.00
1.259	0.00
1.445	0.00
1.660	0.00
1.905	0.00
2.188	0.00
2.512	0.00
2.884	0.00
3.311	0.00
3.802	0.00
4.365	0.00
5.012	0.06
5.754	0.26
6.607	0.76
7.586	1.67
8.710	3.17
10.000	5.44
11.482	8.62
13.183	12.81
15.136	18.06
17.378	24.28
19.953	31.35
22.909	39.04
26.303	47.07
30.200	55.13
34.674	62.95
39.811	70.26
45.709	76.90
52.481	82.73
60.256	87.70
69.183	91.79
79.433	95.02
91.201	97.43
104.713	99.06
120.226	99.87
138.038	100.00
158.489	100.00
181.970	100.00
208.930	100.00
239.883	100.00
275.423	100.00
316.228	100.00
363.078	100.00
416.869	100.00
478.630	100.00
549.541	100.00
630.957	100.00
724.436	100.00
831.764	100.00
954.993	100.00
1096.478	100.00
1148.925	100.00
1445.440	100.00
1659.587	100.00
1905.461	100.00
2187.762	100.00
2511.886	100.00
2884.032	100.00
3311.311	100.00
3801.984	100.00
4365.158	100.00
5011.872	100.00
5754.399	100.00
6606.934	100.00
7585.776	100.00
8709.636	100.00
10000.000	100.00

图5P

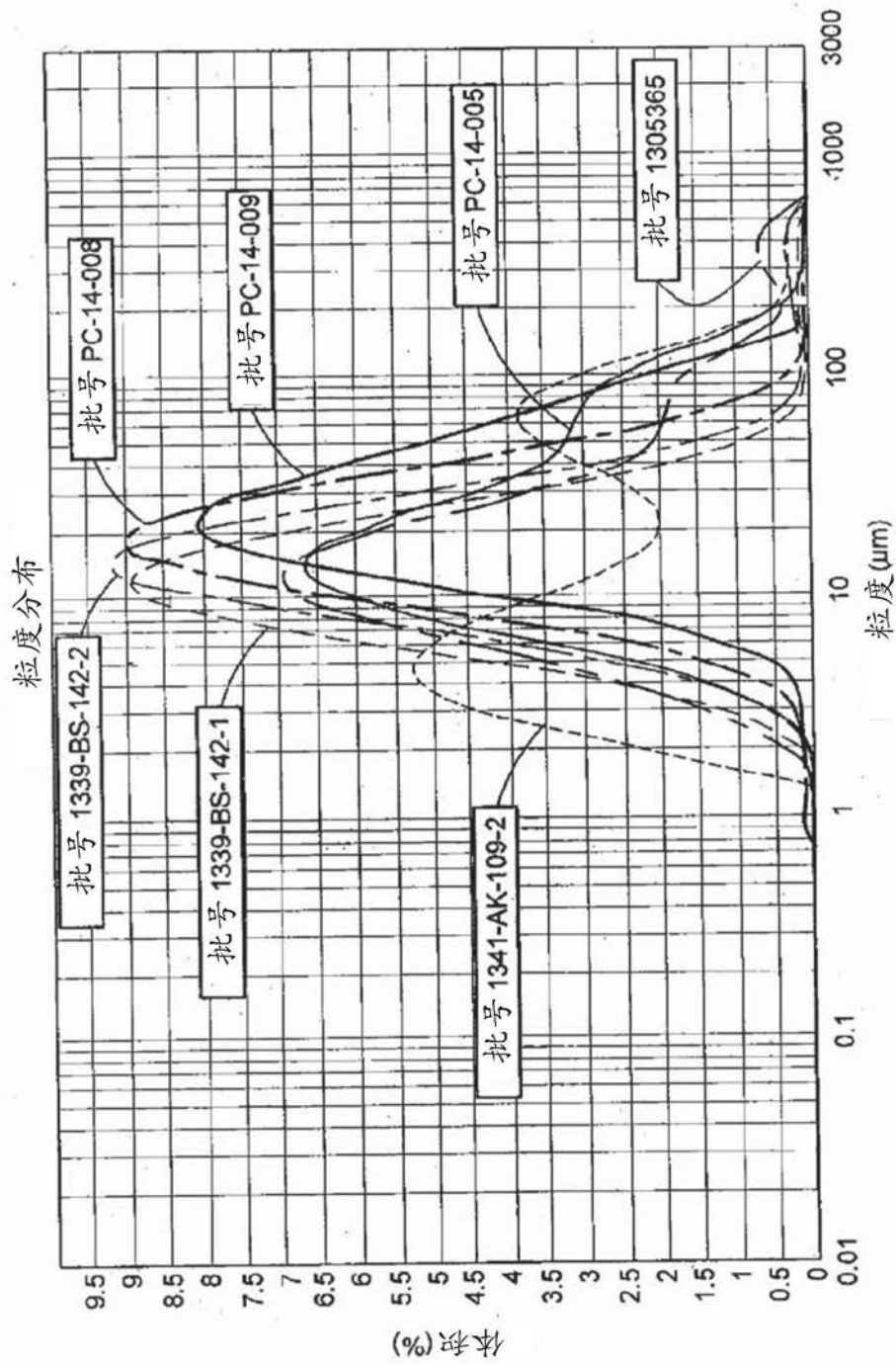


图5Q