



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111837146 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 15

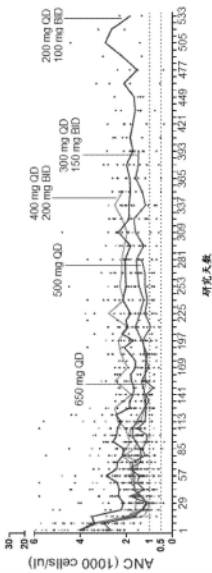
(21) 申请号 201980017478.6	(73) 专利权人 G1治疗公司
(22) 申请日 2019.01.08	地址 美国北卡罗来纳州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111837146 A	(72) 发明人 A·贝伦 J·C·斯特鲁姆
(43) 申请公布日 2020.10.27	(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
(30) 优先权数据 62/614,952 2018.01.08 US 62/679,575 2018.06.01 US 62/788,017 2019.01.03 US	专利代理师 陈文平
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.09.04	(51) Int.Cl. A61K 31/519 (2006.01) G16H 70/40 (2018.01) G16H 20/10 (2018.01) A61P 35/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/012720 2019.01.08	(56) 对比文件 TW 200633693 A,2006.10.01 TW 201618774 A,2016.06.01
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/136451 EN 2019.07.11	审查员 吴圆霞
	权利要求书3页 说明书120页 附图40页

(54) 发明名称

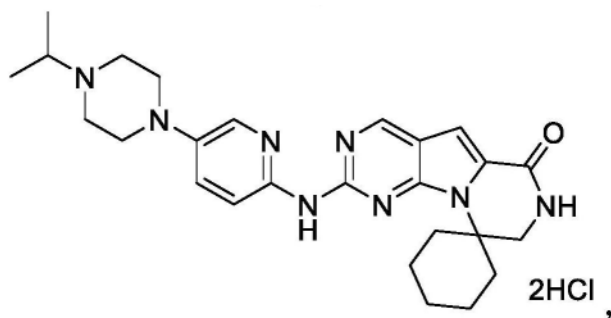
G1T38优异剂量方案

(57) 摘要

一种G1T38人口服剂量方案,其提供小于5的(平均AUC(0-24),ss(h*ng/mL))/(剂量(mg))比率和/或不大于1.25的给药第22天的(平均AUC(0-24),ss(h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率。



1. 以下结构的CDK4/6抑制剂结晶形式B在制造用于治疗人类中的CDK4/6复制依赖性癌症的药物中的用途,所述药物经配制用于口服施用一给药方案,其中所述药物的给药方案在人类中提供小于5的稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的平均面积 $AUC_{0-24,ss}$ /剂量,其中所述 $AUC_{0-24,ss}$ 的单位为 $h \cdot ng/mL$,并且其中所述剂量的单位为mg:



其中形式B的特征在于X射线粉末衍射XRPD图谱包含至少三个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

2. 权利要求1所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱包含至少 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

3. 权利要求1所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱不存在 $5.0 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

4. 权利要求1所述的用途,其中形式B的特征在于 $105 \pm 20^\circ C$ 、 $220 \pm 20^\circ C$ 和 $350 \pm 20^\circ C$ 的差示扫描量热DSC起始吸热。

5. 权利要求1所述的用途,其中所述稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的平均面积 $AUC_{0-24,ss}$ /剂量小于3。

6. 权利要求1所述的用途,其中所述稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的平均面积 $AUC_{0-24,ss}$ /剂量小于2.25。

7. 权利要求1所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次。

8. 权利要求1所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少两次。

9. 权利要求1所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少24天。

10. 权利要求1所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少28天。

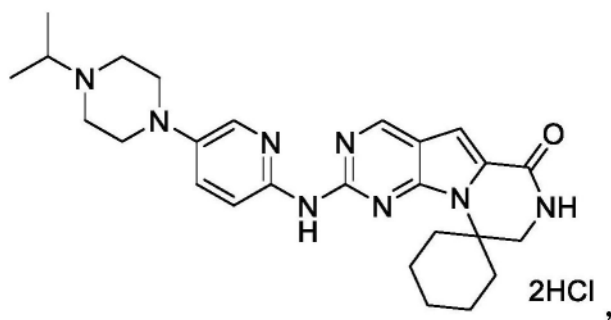
11. 权利要求1所述的用途,其中形式B经配制用于以150mg的剂量施用。

12. 权利要求11所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用两次。

13. 权利要求1所述的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、非小细胞癌、肝癌、前列腺癌、血液学癌症、黑色素瘤、结肠癌、胰腺癌和胃肠道间质瘤GIST。

14. 权利要求1所述的用途,其中所述药物还包含一种或多种另外的治疗剂,或所述药物与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

15. 以下结构的CDK4/6抑制剂结晶形式B在制造用于治疗人类中的CDK4/6复制依赖性癌症的药物中的用途,所述药物经配制用于口服施用一给药方案,其中所述药物的给药方案在给药第22天在人类中提供小于1.25的稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的平均面积 $AUC_{0-24,ss}$ /中性粒细胞绝对计数,其中所述 $AUC_{0-24,ss}$ 的单位为 $h \cdot ng/mL$,并且其中所述中性粒细胞绝对计数的单位为 $细胞/mm^3$:



其中形式B的特征在于X射线粉末衍射XRPD图谱包含至少三个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

16. 权利要求15所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱包含至少 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

17. 权利要求15所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱不存在 $5.0 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

18. 权利要求15所述的用途,其中形式B的特征在于 $105 \pm 20^\circ\text{C}$ 、 $220 \pm 20^\circ\text{C}$ 和 $350 \pm 20^\circ\text{C}$ 的差示扫描量热DSC起始吸热。

19. 权利要求15所述的用途,其中所述稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的平均面积 $\text{AUC}_{0-24, \text{ss}}$ /中性粒细胞绝对计数小于1.0。

20. 权利要求15所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次。

21. 权利要求15所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少两次。

22. 权利要求15所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少24天。

23. 权利要求15所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少28天。

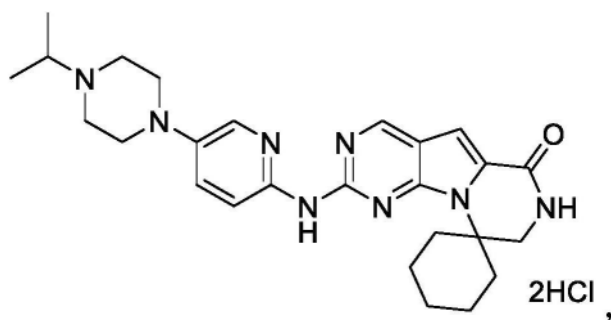
24. 权利要求15所述的用途,其中形式B经配制用于以150mg的剂量施用。

25. 权利要求24所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用两次。

26. 权利要求15所述的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、非小细胞癌、肝癌、前列腺癌、血液学癌症、黑色素瘤、结肠癌、胰腺癌和胃肠道间质瘤GIST。

27. 权利要求15所述的用途,其中所述药物还包含一种或多种另外的治疗剂,或所述药物与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

28. 以下结构的CDK4/6抑制剂结晶形式B在制造用于治疗人类中的CDK4/6复制依赖性癌症的药物中的用途,所述药物经配制用于口服施用包含150mg形式B的剂量:



其中形式B的特征在于X射线粉末衍射XRPD图谱包含至少三个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

29. 权利要求28所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱包含至少 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。

30. 权利要求28所述的用途,其中形式B的特征在于XRPD图谱不存在 $5.0 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。
31. 权利要求28所述的用途,其中形式B的特征在于 $105 \pm 20^\circ\text{C}$ 、 $220 \pm 20^\circ\text{C}$ 和 $350 \pm 20^\circ\text{C}$ 的差示扫描量热DSC起始吸热。
32. 权利要求28所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次。
33. 权利要求28所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少两次。
34. 权利要求28所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少24天。
35. 权利要求28所述的用途,其中形式B经配制用于每天施用至少一次,持续至少28天。
36. 权利要求28所述的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、非小细胞癌、肝癌、前列腺癌、血液学癌症、黑色素瘤、结肠癌、胰腺癌和胃肠道间质瘤GIST。
37. 权利要求28所述的用途,其中所述药物还包含一种或多种另外的治疗剂,或所述药物与一种或多种另外的治疗剂组合施用。
38. 权利要求13、26或36所述的用途,其中所述乳腺癌为HR+/HER2-乳腺癌。
39. 权利要求38所述的用途,其中所述药物在内分泌治疗失败后施用。
40. 权利要求38所述的用途,其中所述药物还包含一种或多种另外的治疗剂,或所述药物与一种或多种另外的治疗剂组合施用。
41. 权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂为来曲唑。
42. 权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂为氟维司群。

G1T38优异剂量方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年1月8日提交的美国临时申请号62/614,952、2018年6月1日提交的美国临时申请号62/679,575和2019年1月3日提交的美国临时申请号62/788,017的权益。出于所有目的,通过引用将这些申请的整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明是用于基于人临床试验施用选择性CDK 4/6抑制剂的有利剂量方案,所述抑制剂称为G1T38,其为2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮。

背景技术

[0004] 细胞周期的调节由特定蛋白质支配和控制,所述特定蛋白质主要通过磷酸化/去磷酸化过程以精确定时的方式激活和灭活。协调细胞周期程序的启动、进展和完成的关键蛋白质是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。细胞周期蛋白依赖性激酶属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族。它们是由催化激酶亚基和调节细胞周期蛋白亚基组成的异二聚体复合物。CDK活性通过与其相应的调节亚基(细胞周期蛋白)和CDK抑制蛋白(Cip和Kip蛋白,INK4s)的关联,通过其磷酸化状态和通过泛素介导的蛋白水解降解来控制(参见D.G.Johnson, C.L.Walker, Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol 39(1999)295-312; D.O.Morgan, Annu.Rev.Cell Dev.Biol.13(1997)261-291; C.J.Sherr, Science 274(1996)1672-1677; T.Shimamura等人, Bioorg.Med.Chem.Lett.16(2006)3751-3754)。

[0005] 有四种CDK明显参与细胞增殖:CDK1,其主要调节从G2到M期的转变,CDK2、CDK4和CDK6,其调节从G1期到S期的转变(Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat.Rev.Cancer 2009;9(3):153-166)。在G1期早期至中期,当细胞对促有丝分裂刺激有反应时,CDK4-细胞周期蛋白D和CDK6-细胞周期蛋白D的激活诱导成视网膜细胞瘤蛋白(pRb)的磷酸化。pRb的磷酸化释放转录因子E2F,其进入细胞核以激活其他细胞周期蛋白的转录,这促进细胞周期的进一步进展(参见J.A.Diehl, Cancer Biol.Ther.1(2002)226-231; C.J.Sherr, Cell 73(1993)1059-1065)。CDK4和CDK6是具有基本上无法区分的生物化学特性的密切相关的蛋白质(参见M.Malumbres, M.Barbacid, Trends Biochem.Sci.30(2005)630-641)。

[0006] 已经鉴定出许多CDK 4/6抑制剂用于治疗CDK4/6复制依赖性癌症。例如,WO 03/062236鉴定了一系列2-(吡啶-2-基氨基-吡啶并[2,3]嘧啶-7-酮,用于治疗对CDK4/6具有选择性的Rb阳性癌症,包括6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨络)-8H-吡啶基-[2,3-d]-嘧啶-7-酮(IBRANCE/帕博西尼:Pfizer)。临床试验研究报道,使用帕博西尼导致3/4级中性粒细胞减少和白细胞减少的发生率,导致71%的患者需要中止剂量和35%的患者需要降低剂量;和导致10%停用的不良事件(参见Finn, Abstract S1-6, SABCS 2012)。这些副作用可能是由帕博西尼的不良药代动力学引起的,该药代动力学具有

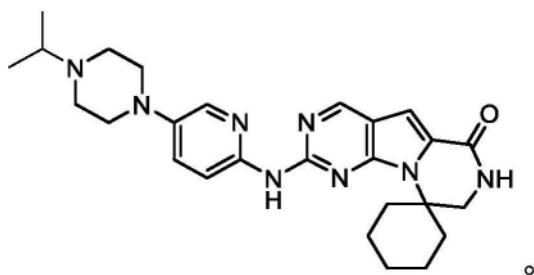
约26.7小时的相对较长的 $T_{1/2}$ 和2.4的中位蓄积比,导致CDK4/6抑制剂的蓄积浓度增加和HPSC复制的持续静止。由于这些影响,瑞博西尼的批准给药方案在每天一次给药21天后需要7天假期。

[0007] 美国专利号7,855,211涉及蛋白激酶抑制剂,并且包括N-[5-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-2-吡啶基]-5-氟-4-[4-氟-2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-嘧啶胺(VERZENIO™/阿贝西尼;Eli Lilly&Co.)的化学结构。阿贝西尼与氟维司群组合用于治疗激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子2(HER2)阴性的晚期或转移性乳腺癌,且内分泌治疗后疾病进展的妇女,并作为单一疗法治疗患有HR阳性、HER2阴性的晚期或转移性乳腺癌,且在转移性环境中内分泌治疗和先前的化疗后疾病进展的成年患者。临床试验研究(MONARCH 1(单一疗法)和MONARCH 2(阿贝马西比加氟维司群))报道了腹泻的发生率很高,以及阿贝西尼引起的中性粒细胞减少。MONARCH 2中接受阿贝西尼加氟维司群的患者中有86%,MONARCH 1中仅接受阿贝西尼的患者中有90%发生腹泻。MONARCH 2中接受阿贝西尼加氟维司群的患者中有13%,MONARCH 1中仅接受阿贝西尼的患者中有20%发生3级腹泻。MONARCH 2中接受阿贝西尼加氟维司群的患者中有46%,MONARCH 1中仅接受阿贝西尼的患者中有37%发生中性粒细胞减少。MONARCH 2中接受阿贝西尼加氟维司群的患者中有32%,MONARCH 1中接受阿贝西尼的患者中有27%发生嗜中性白血球数量减少 ≥ 3 级(基于实验室检查结果)。22%的腹泻患者需要省略剂量,22%需要减少剂量。还需要支持治疗。这些副作用可能是由于阿贝西尼的不良药代动力学导致的,该药代动力学具有相对较长的 $T_{1/2}$ (约18.3小时)。基于 C_{max} 和AUC,估计的几何平均蓄积比分别为2.3(50%CV)和3.2(59%CV),导致CDK4/6抑制剂的蓄积浓度增加和HPSC复制的持续静止。

[0008] 美国专利号8,415,355描述了吡咯并嘧啶化合物及其用途,包括7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(KISQALI™/瑞博西尼;Novartis)。瑞博西尼与芳香酶抑制剂(来曲唑)组合可作为基于内分泌的初始疗法,用于治疗激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳腺癌的绝经后妇女。临床试验研究(MONALEESA-2)已报道,嗜中性白血球减少症是最常报道的不良反应(AR)(75%),据报道,接受瑞博西尼+来曲唑的患者中有60%嗜中性白血球数量减少3/4级(基于实验室检查结果)。接受瑞博西尼联合来曲唑的患者中有45%因不良反应(AR)发生剂量减少。据报道,接受瑞博西尼联合来曲唑的患者中有7%因AR而永久停药。这些副作用可能是由瑞博西尼的不良药代动力学引起的,瑞博西尼的 $T_{1/2}$ 相对较长(约32小时),几何平均蓄积比为2.51(范围:0.972至6.40),导致CDK4/6抑制剂的蓄积浓度增加和HPSC复制的持续静止。由于这些影响,瑞博西尼的批准给药方案在每天一次给药21天后需要7天假期。

[0009] 最近,G1治疗公司(G1 Therapeutics,Inc.)已经鉴定了一种供人类临床使用的选择性CDK4/6抑制剂:2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(G1T38),其结构为

[0010]



[0011] 尽管通常将选择性CDK4/6抑制剂设计为靶向CDK4/6复制依赖性癌症,但它们抑制CDK4/6活性这一事实也可能对CDK4/6依赖性健康细胞产生有害作用,例如其生长抑制。CDK4/6活性对于骨髓产生健康的血细胞是必需的,因为健康的造血干细胞和祖细胞(HSPC)要求CDK4/6具有增殖活性(参见Roberts等人, Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012;104(6):476-487)。健康的造血干细胞产生祖细胞,继而产生血液的所有分化组分(例如,淋巴细胞、红细胞、血小板、粒细胞、单核细胞)。健康的造血细胞在髓样/类红细胞分化过程中对CDK4/6活性进行增殖表现出梯度依赖性(参见Johnson等人, Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. J Clin. Invest. 2010;120(7):2528-2536)。因此,分化最低的细胞(例如,健康的造血干细胞(HSC)、多能祖细胞(MPP)和普通髓样祖细胞(CMP))似乎最依赖于CDK4/6活性进行增殖,因此使用CDK4/6抑制剂治疗依赖CDK4/6复制的癌症或其他增生性疾病的危害最大。

[0012] 因此,持续需要改进的剂量方案,该方案可用于治疗患有所选择的Rb阳性癌症和异常细胞增殖性疾病的患者,同时最大程度地降低对健康细胞诸如HSPC的治疗影响。

[0013] 本发明的一个目的是提供一种针对G1T38的指导剂量方案,以在施用期间实现活性和毒性的优异平衡,其在延长的时期内是可持续的。

发明内容

[0014] 作为人临床试验的结果,令人惊讶地鉴定了可以指导选择性CDK 4/6抑制剂G1T38或其药学上可接受的盐在人中安全且有效地长期施用的剂量方案。在人类施用之前不可能确认该剂量方案。

[0015] 因此,已确定:

[0016] (i) 用于口服递送的G1T38固体剂量方案,其提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比;

[0017] 或

[0018] (ii) 用于口服递送的G1T38固体剂量方案,其在首次给药后第22天提供不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³)比率;

[0019] 为患有Rb阳性肿瘤性疾病的人提供了优异的治疗效果。这些剂量方案已在美国食品和药物管理局的美国Ib/2a期人类临床试验中确定用于治疗内分泌治疗失败后的雌激素阳性、HER2阴性的乳腺癌。

[0020] 在人临床研究之前,已经在小鼠中进行了临床前研究(Bisi等人, Preclinical development of G1T38: A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK

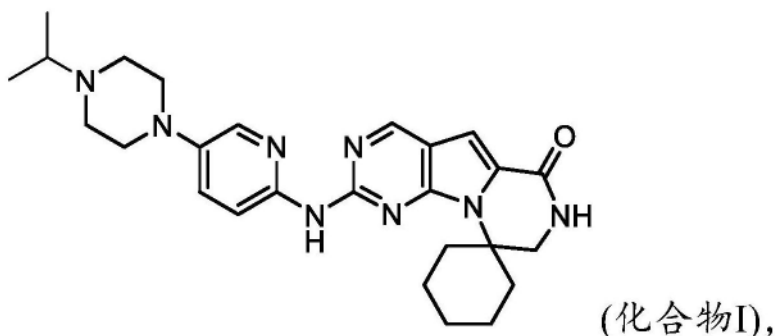
4/6 sensitive tumors,”Oncotarget,2017年3月15日;在研究性新药(Investigational New Drug)提交中提供给美国FDA)。Oncotarget文章披露,在小鼠中,G1T38在100mg/kg的单次剂量后集中在肿瘤中。然而,考虑到小鼠和人的代谢、实际质量和表面积差异,即使临床前数据已提交给FDA并由FDA要求,也无法预先预测与人吸收和分区的直接相关性。还参见美国专利号9,527,857。药物分布的速率由血流量以及扩散和/或转运至靶细胞的速率确定。由于循环时间和血流量随体型的增加而异速增长,预计较小的动物会更快地将药物分布到其目标。而且,由于流向肝脏和肾脏的血流量增加,预计较小的动物会更快地消除药物。然而,同样,不同药物的轨迹是可变的,并且确定一种优异的剂量方案是否适于一种药物治疗癌症以及什么样的优异的剂量方案适于一种药物治疗癌症的唯一方法是向人类施用所述药物。

[0021] 在零时考虑分布体积(体内药物总量)/(药物血浆浓度)。体内药物总量是静脉内(IV)施用药物的剂量,血浆浓度是在零时。零时是所有药物施用后的瞬间。对于快速给予(例如,在30-60秒内)的IV药物,这是最直接的。对于口服药物而言,这要复杂得多,因为除非已测量绝对生物利用度($F_{\text{绝对}}$ 或简称为F),否则体内药物的量是未知的。口服给予药物时,则F仍然未知,无法确定 V_d 。其表达式为 V_d/F ,其中F是未知常数。 V_d/F 称为“表观分布容积”。对于F的值没有任何假设。 V_d/F 使用末端消除速率常数(k_e)来确定,该常数是从浓度与时间的关系曲线上数学得出的。一旦知道 k_e ,就可以外推出零时的血浆浓度值(因为口服药物吸收缓慢,因此无法物理测量零时的血浆浓度)。口服药物的分布体积始终表示为 V_d/F 或 V_z/F ,其中“z”表示使用末端消除速率常数(k_e)得出体积。

[0022] 令人惊讶地发现,可以实现G1T38的剂量方案,该剂量方案表现出($AUC_{(0-24),ss}$ 小于1200h*ng/ml), C_{max} 小于约75ng/mL和/或 V_d/F 大于10,000L。这是预料不到的,因为其他三种商业选择性CDK 4/6抑制剂帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西尼,具有明显较低的 V_d/F ,无法实现这种给药方案。本剂量方案提供了针对CDK4/6复制依赖性癌症的令人惊讶的功效,同时显著降低了治疗限制的副作用,诸如与其他CDK4/6抑制剂相关的嗜中性白血球减少症和胃肠道并发症。施用于人的这种剂量方案在长期治疗例如雌激素受体阳性、HER2阴性($ER^+/HER2^-$)乳腺癌、前列腺癌和非小细胞肺癌的治疗方案中特别有用,同时将CDK4/6抑制毒性对依赖CDK4/6复制的健康细胞(诸如造血干细胞和造血祖细胞(统称为HSPC))的影响降到最低,并允许连续、每日给药延长的时间段,例如大于24个月。在一个实施方式中,G1T38或其药学上可接受的盐每天口服施用一次。在一个实施方式中,G1T38或其药学上可接受的盐每天口服施用两次。

[0023] 在一些方面,以口服剂量方案施用于人的CDK4/6抑制剂是具有以下结构的2'-(5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(G1T38)

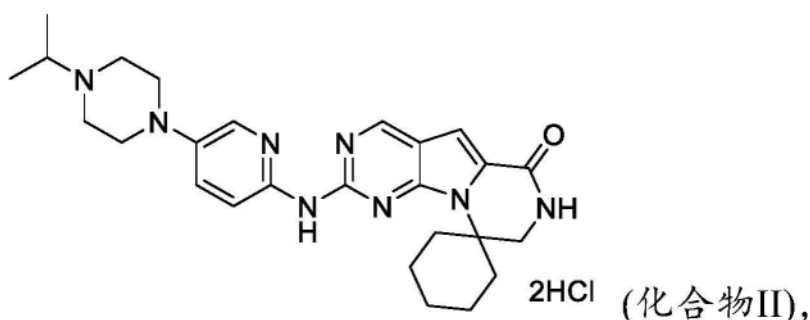
[0024]



[0025] 或其药学上可接受的组合物、盐或同位素类似物。

[0026] 在一个实施方式中, G1T38以2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7', 8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮的盐酸盐的形式施用,例如一盐酸盐或二盐酸盐。在一个实施方式中,所施用的化合物具有以下结构

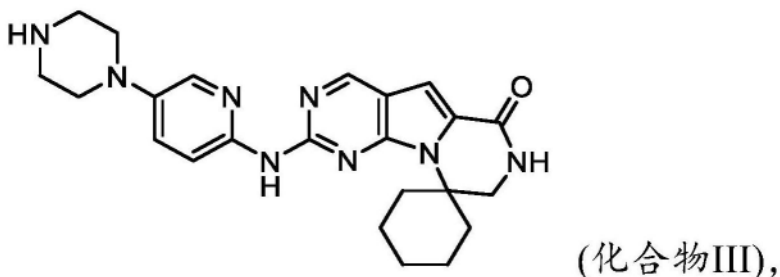
[0027]



[0028] 或其药学上可接受的组合物或同位素类似物。在一个实施方式中,化合物II是一种分离的形态形式(morphic form),其在本文中称为形式B。

[0029] 在另一个实施方式中,所施用的CDK4/6抑制剂是2'-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7', 8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮

[0030]



[0031] 或其药学上可接受的组合物、盐或同位素类似物。

[0032] 在又一方面,向人施用的口服剂量方案,其包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其提供小于约1000h*ng/mL的平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)小于约900h*ng/mL、800h*ng/mL、700h*ng/mL或600h*ng/mL。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)在约600h*ng/mL和1200h*ng/mL之间。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)在约800h*ng/mL和1000h*ng/mL之间。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)针对血清化合物I所测量。

[0033] 一方面,向人施用的口服剂量方案包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其导致如在初始给药第22天测量的大于约1000个细胞/mm³的中性粒细胞绝对计数(ANC)。在一个实施方式中,在初始给药第22天测量的中性粒细胞绝对计数(ANC)大于约

800个细胞/mm³、1000个细胞/mm³、1200个细胞/mm³、1400个细胞/mm³、1600个细胞/mm³、1800个细胞/mm³或2000个细胞/mm³。

[0034] 一方面,向人施用的口服剂量方案包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其在给药第29天测量的平均C_{max} (ng/mL) 达到小于约75ng/mL。在一个实施方式中,给药第29天测量的平均C_{max} (ng/mL) 小于约70ng/mL。在一个实施方式中,给药第29天测量的平均C_{max} (ng/mL) 小于约65ng/mL。在一个实施方式中,所述C_{max} (ng/mL) 针对血清化合物I所测量。

[0035] 一方面,向人施用的口服剂量方案包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其达到大于约10,000L;11,000L;12,000L;14,000L或15,000L的平均V_d/F (L)。在一个实施方式中,所述V_d/F针对化合物I所测量。

[0036] 一方面,提供向人施用的口服剂量方案,其包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其提供小于5的剂量归一化的AUC_{(0-24),ss} (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (剂量 (mg)) 比率。在一个实施方式中, (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (剂量 (mg)) 比率小于约4.5、4、3.5、3、2.5或2。在一个实施方式中,平均AUC_{(0-24),ss} 针对血清化合物I所测量。

[0037] 一方面,向人施用的口服剂量方案包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其达到小于10的 (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (剂量 (mg)) 比率。在一个实施方式中,所述 (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (剂量 (mg)) 比率小于约9.5、9.0、8.5、8.0、7.5、7.0、6.5、6.0、5.5、5.0、4.5、4.0、3.5、3或2.5。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss} 针对血清化合物I所测量。

[0038] 一方面,向人施用的口服剂量方案包含G1T38或其药学上可接受的盐,例如化合物II形式B,其达到不大于1.25的给药第22天的 (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (中性粒细胞绝对计数 (细胞/mm³)) 比率。在一个实施方式中,给药第22天的 (平均AUC_{(0-24),ss} (h*ng/mL)) / (中性粒细胞绝对计数 (细胞/mm³)) 比率不大于1.2;1.1;1.0;0.9;0.8;0.7;0.6或0.5。在一个实施方式中,所述平均AUC_{(0-24),ss} 针对血清化合物I所测量。

[0039] 在一个实施方式中,2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐以口服剂量方案提供,其为每天给药一次。在一个实施方式中,2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐以口服剂量方案提供,其为每天给药两次,任选间隔约12小时。在一个实施方式中,2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其二盐酸盐以口服剂量方案提供,其为每天给药一次。在一个实施方式中,2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其二盐酸盐以口服剂量方案提供,每天给药一次。2'-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐以口服剂量方案提供,其为每天给药两次,任选间隔约12小时。2'-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐以口服剂量方案提供,其为每天给药两次,任选间隔约12小时。

[0040] 在一个实施方式中,口服给药方案包含每天给药一次的约200mg、300mg、400mg、500mg或650mg的化合物II。在一个实施方式中,口服给药方案包含每天给药两次的约100mg、150mg或200mg的化合物II,任选间隔约12小时。在一个实施方式中,化合物II以分离的形态形式B形式给药。

[0041] 本文所述的给药方案可以连续给药,例如每天至少一次,持续至少例如24天、28天、35天、42天、8周、12周、16周、24周、48周、12个月、16个月、18个月、24个月或更长时间。

[0042] 在本发明的一个方面,将本文所述的G1T38口服剂量方案施用于患有CDK4/6复制依赖性癌症的受试者,从而在治疗期间在受试者中保持如本文所述的血液PK和/或PD概况。

[0043] 在本发明的一个方面,将本文所述的G1T38口服剂量方案与抗雌激素化合物诸如选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体下调剂(SERD)、芳香酶抑制剂和黄体生成素释放剂组合施用于患有CDK4/6复制依赖性癌症的受试者,从而在治疗期间在受试者中保持如本文所述的血液PK和/或PD概况。

[0044] 在本发明的一个方面,将本文所述的G1T38口服剂量方案施用于患有CDK4/6复制依赖性癌症的受试者,所述癌症选自Hr+/HER2-乳腺癌、HR-/HER2+乳腺癌、EGFR突变非小细胞癌、KRAS突变非小细胞肺癌、去势抵抗性前列腺癌、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、BRAF突变黑色素瘤、RAS突变结直肠癌、RAS突变胰腺癌、Ras突变胆管癌和胃肠道间质瘤(GIST)。

[0045] 在本发明的一个方面,将本文所述的G1T38口服剂量方案与以下组合施用于患有CDK4/6复制依赖性癌症的受试者:针对人表皮生长因子受体2(HER2)、人表皮生长因子受体1(HER1)的单克隆抗体和/或人表皮生长因子受体2(HER2)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂、雄激素受体(AR)阻断剂、快速加速纤维肉瘤(RAF)抑制剂、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)和酪氨酸蛋白激酶受体(TIE2)抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、CYP17抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂、促性腺激素释放激素超级激动剂(GnRH激动剂)、促黄体激素释放激素(LH-RH)激动剂、促黄体激素释放激素(LH-RH)拮抗剂、雷帕霉素机制性靶标(mTOR)抑制剂、促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、核苷或核苷酸类似物或前药、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)途径抑制剂、快速加速的纤维肉瘤(RAF)激酶抑制剂、肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、选择性雌激素受体降解剂(SERD)、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(Akt)抑制剂或拓扑异构酶抑制剂。在一个实施方式中,一种或多种另外的治疗剂选自来曲唑、阿那曲唑、氟维司群、他莫昔芬、依托泊苷、恩杂鲁胺、pictilisib、依西美坦或其组合。

附图说明

[0046] 图1是在研究的选定日期测量的从以200mg每天一次(QD)、100每天两次(BID)、300mg QD、150mg bid、400mg QD、200mg BID、500mg QD和650 QD给药的组获得的血液样品中的平均中性粒细胞绝对计数(ANC)的图(实施例5)。图中合并了以200mg QD和100mg BID给药的组。图中合并了以300 QD和150mg BID给药的组。图中合并了以400QD和200 BID分配的组。x轴是以天测量的时间,y轴是以1000个细胞/ μ L测量的平均ANC。

[0047] 图2是在研究的选定日期测量的以200mg每天一次(QD)、100mg每天两次(BID)、300mg QD、150mg BID、400mg QD、200mg BID、500mg QD和650mg QD给药的组的平均中性粒

细胞绝对计数(ANC)百分比变化的图(实施例5)。图中合并了以200mg QD和100mg BID给药的组。图中合并了以300 QD和150mg BID给药的组。图中合并了以400 QD和200 BID给药的组。x轴是以天测量的时间,y轴是以基线测量的百分比的ANC变化。

[0048] 图3是每个患者的目标病变自基线的最佳百分比变化的瀑布图(实施例6)。每个条柱标有给予每个患者的剂量和时间表。x轴标有剂量和剂量时间表,y轴是以百分比测量的自基线的变化。

[0049] 图4是每8周患者的目标病变随时间自基线百分比变化的蜘蛛图(实施例6)。每个线标有给予每个患者的剂量和时间表。x轴是以天测量的时间,y轴是以百分比测量的自基线的变化。

[0050] 图5是显示在鼠HER2⁺ER⁺CBX模型中用媒介物、化合物I(50mg/kg po qd x 56)、拉帕替尼+曲妥珠单抗和化合物I+拉帕替尼+曲妥珠单抗治疗时BT474中位肿瘤生长水平的线图(实施例7)。y轴是以mm³测量的肿瘤体积。x轴是以天测量的时间。

[0051] 图6是显示用媒介物、化合物I(50mg/kg po qd x 56)、拉帕替尼+曲妥珠单抗和化合物I+拉帕替尼+曲妥珠单抗治疗时鼠HER2⁺ER⁺CBX模型的存活百分数的线图(实施例7)。y轴是以百分比测量的生存率。x轴是以天测量的时间。

[0052] 图7是显示在鼠BRAF^{mut}黑色素瘤PDX模型中用媒介物、化合物I(100mg/kg)、达拉非尼(25mg/kg)、曲美替尼(1mg/kg)、化合物I+达拉非尼、化合物I+曲美替尼、达拉非尼+曲美替尼和化合物I+达拉非尼+曲美替尼治疗时ME-016平均肿瘤生长水平的线图(实施例8)。y轴是以mm³测量的肿瘤体积。x轴是以天测量的时间。

[0053] 图8是显示用媒介物、化合物I(100mg/kg)、达拉非尼(25mg/kg)、曲美替尼(1mg/kg)、化合物I+达拉非尼、化合物I+曲美替尼、达拉非尼+曲美替尼和化合物I+达拉非尼+曲美替尼治疗时鼠BRAF^{mut}黑色素瘤PDX模型的存活百分数的线图(实施例8)。y轴是以百分比测量的生存率。x轴是以天测量的时间。

[0054] 图9是形式A、形式B和形式C的XRPD图谱的比较。这三种形式是从结晶和浆液实验中获得的,如实施例9和10所述和表98-101所示。x轴是以度测量的2 θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0055] 图10是形式D、形式E和形式F的XRPD图谱的比较。这三种形式是从结晶和浆液实验中获得的,如实施例9和10所述和表98-101所示。x轴是以度测量的2 θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0056] 图11是形式G和形式H的XRPD图谱的比较。这两种形式是从结晶和浆液实验中获得的,如实施例9和10所述和表98-101所示。形式G是无水物,形式H是n-PrOH溶剂化物。x轴是以度测量的2 θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0057] 图12A是动态蒸气吸附分析,其显示了形式A的吸湿实验的结果(实施例11)。发现该材料不稳定,并且在实验结束时对干燥样品的XRPD分析显示出一种新的形式,形式K。形式A在60%RH(相对湿度)下吸附14.9wt%,在90%RH下吸附15.8wt%。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0058] 图12B是动态蒸气吸附分析,其显示了形式D的吸湿实验的结果(实施例11)。发现该材料不稳定,并且在实验结束时对干燥样品的XRPD分析显示出一种新的形式,形式K。形式D在60%RH(相对湿度)下吸附4.4wt%,在90%RH下吸附4.4wt%。x轴是以百分比测量的

相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0059] 图12C是动态蒸气吸附分析,其显示了形式B的吸湿实验的结果(实施例11)。该材料是稳定的,并且在实验结束时对干燥样品的XRPD分析证实为形式B。形式B在60%RH(相对湿度)下吸附5.8wt%,在90%RH下吸附5.9wt%。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0060] 图13A是在吸湿实验之前(顶部)和在吸湿实验之后(底部)的形式A的XRPD图谱的比较。在吸湿实验之后,XRPD分析表明形式A是不稳定的并且已经转变为新的形式,形式K(实施例11)。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0061] 图13B是在吸湿实验之前(顶部)和在吸湿实验之后(底部)的形式D的XRPD图谱的比较。在吸湿实验之后,XRPD分析表明形式D是不稳定的并且已经转变为新的形式,形式K(实施例11)。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0062] 图14是稳定性研究之后的形式A、形式B和形式C的XRPD图谱(实施例12)与参考形式A、形式B和形式C的比较。最上面的三个图谱是形式A、形式B和形式C的参考形式。7天的稳定性研究后,形式A转化为新的形式(研究后的形式A),但在室温下平衡3天后,新的形式又变回形式A(3天后的形式A)。在稳定性研究中,形式B和形式C保持不变。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0063] 图15是纯形式B的XRPD图谱。列出了实施例14中标有条的峰。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0064] 图16是如实施例16中所表征的不纯形式B材料和纯形式B材料的XRPD图谱的比较。不纯形式B材料具有在大约4.0度和5.6度处的两个峰,这两个峰在纯形式B材料中缺失。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是相对强度以比较两种形式B材料。

[0065] 图17是不纯形式B、来自实施例16中所述的浆液实验的样品1和4以及纯形式B的比较。纯形式B是实施例13中表征的形式B。进行了许多实验以将不纯形式B转化为纯形式B材料,包括使用1:1(v/v)0.1M HCl:丙酮(样品1)和1:2(v/v)0.5M HCl:丙酮(样品4)的浆液实验。酸性水性丙酮混合物无法将不纯材料转化为纯材料。样品1和4的XRPD图谱与纯形式B的XRPD图谱不一致,因为仍然存在大约4.0度的峰。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0066] 图18是来自实施例16中所述的浆液实验的形式B的不纯样品,样品3和5以及纯形式B的比较。进行了许多实验以将不纯形式B转化为纯形式B材料,包括用75:25(v/v)0.1M HCl:丙酮(样品3)和50:50(v/v)0.5M HCl:丙酮(样品5)的浆液实验。酸性水性丙酮混合物无法将不纯材料转化为纯材料。纯形式B是实施例14中表征的形式B。不纯形式B是在浆液实验中用作起始材料的材料,不纯形式B样品2是用作参比的第二不纯形式。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0067] 图19是不纯形式B、来自实施例16中所述的浆液实验的样品6、7和11,以及纯形式B的比较。进行了许多实验以将不纯形式B转化为纯形式B材料,包括使用在室温下搅拌的1:2(v/v)水:丙酮的浆液实验。样品6、7和11在不纯形式B的浓度和样品搅拌的时间长度上有所不同(详细信息在表98中给出)。由于样品6、7和11的XRPD图谱与纯形式B XRPD图谱匹配,所有三个条件都将不纯形式B转化为纯形式B。纯形式B是实施例14中表征的形式B,不纯形式B是在浆液实验中用作起始原料的材料。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测

量的材料的水重量。

[0068] 图20是不纯形式B、来自实施例16中所述的浆液实验的样品12和14,以及纯形式B的比较。用1:3 (v/v) 水:丙酮(样品14)和1:2水:丙酮、随后加丙酮(样品12)进行了浆液实验,以提高重结晶过程的产率。样品12和14的XRPD图谱与形式B的XRPD图谱不一致,因为仍存在约4.0度的峰。纯形式B是实施例13中表征的形式B,不纯形式B是在浆液实验中用作起始原料的材料。x轴是以百分比测量的相对湿度,y轴是以百分比测量的材料的水重量。

[0069] 图21是来自纯形式B,样品11(实施例16)的TG-IR实验的图。TG数据显示在33-137℃下损失了6.4%wt。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以百分比测量的材料重量。

[0070] 图22是来自纯形式B,样品11(实施例16)的TG-IR实验的IR数据。X轴是以 cm^{-1} 测量的波数和以分钟测量的时间。y轴是吸光度。

[0071] 图23将TG-IR实验中在2.691分钟和5.382分钟获得的纯形式B(样品11)的IR光谱与水和氯化氢的IR光谱进行了比较。在TG-IR实验中,仅水而无氯化氢作为挥发物释放出来。x轴是以 cm^{-1} 测量的波数,y轴是吸光度。

[0072] 图24是在约40℃的真空烘箱中干燥15小时的样品8的比较(实施例16,表112)。真空程序后的XRPD与纯形式B的XRPD图谱无关。干样品8是新的结晶形式。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0073] 图25是样品11和样品23的XRPD图谱,它们均在真空烘箱中干燥,但与纯形式B的XRPD图谱相比在不同条件下(实施例16,表112)。样品11和23均表现出形式B的XRPD图谱。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0074] 图26是来自不纯形式B、纯形式B以及从如实施例16中所述的不纯形式B转换的材料XRPD图谱的比较。转换后的材料的XRPD图谱与纯形式B材料对齐。纯形式B是实施例14中表征的形式B,不纯形式B是在转换程序中用作起始原料的材料。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0075] 图27是从如实施例16中所述的不纯形式B转化为纯形式B材料的批次的TGA数据。TGA数据显示,在31-120℃时重量减轻了7.6%,从120-350℃时重量减轻了约20%。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以百分比测量的材料重量。

[0076] 图28是形式I和形式J的XRPD图谱。x轴是以度测量的 2θ ,y轴是以计数测量的强度。

[0077] 图29是来自代表性批次的形式B材料的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(3.9mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在113℃(1)、231℃(2)、262℃(3)和348℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-237mJ;归一化=-60J/g)表现出113℃的起始和140℃的终止。吸热2(积分=-182mJ;归一化=-46J/g)表现出219℃的起始和239℃的终止。吸热3(积分=177mJ;归一化=45J/g)表现出250℃的起始和271℃的终止。吸热4(积分=-728mJ;归一化=-186J/g)表现出341℃的起始和350℃的终止。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0078] 图30是来自代表性批次的形式A的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(4.4mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在110℃(1)、275℃(2)和344℃(3)下观察到吸热。吸热1(积分=-670mJ;归一化=-151J/g)表现出84℃的起始。吸热2(积分=-480mJ;归一化=-108J/g)表现出242℃的起始。吸热3表现出344℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0079] 图31是来自代表性批次的形式B的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.6mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在95℃(1)、225℃(2)、254℃(3)和348℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-256mJ;归一化=-97J/g)表现出75℃的起始。吸热2(积分=-265mJ;归一化=-101J/g)表现出199℃的起始。吸热3(积分=-140mJ;归一化=-53J/g)表现出239℃的起始。吸热4(积分=-94mJ;归一化=-36J/g)表现出344℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0080] 图32是来自代表性批次的形式C的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.5mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在95℃(1)、235℃(2)、257℃(3)和344℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-88mJ;归一化=-36J/g)表现出77℃的起始。吸热2(积分=-58mJ;归一化=-23J/g)表现出216℃的起始。吸热3(积分=-31mJ;归一化=-12J/g)表现出247℃的起始。吸热4(积分=-379mJ;归一化=-154J/g)表现出338℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0081] 图33是来自代表性批次的形式D的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.5mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在103℃(1)、260℃(2)和345℃(3)下观察到吸热。吸热1(积分=-370mJ;归一化=-149J/g)表现出73℃的起始。吸热2(积分=-271mJ;归一化=-109J/g)表现出228℃的起始。吸热3(积分=-321mJ;归一化=-129J/g)表现出340℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0082] 图34是来自代表性批次的形式E的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.5mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在70℃(1)、219℃(2)、275℃(3)和345℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-495mJ;归一化=-194J/g)表现出38℃的起始。吸热2(积分=25mJ;归一化=10J/g)表现出209℃的起始。吸热3(积分=-208mJ;归一化=-81J/g)表现出242℃的起始。吸热4(积分=-339mJ;归一化=-133J/g)表现出340℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0083] 图35是来自代表性批次的形式F的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(3.0mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在73℃(1)、214℃(2)、277℃(3)、303℃(4)和329℃(5)下观察到吸热。吸热1(积分=-991mJ;归一化=-323J/g)表现出43℃的起始。吸热2(积分=-121mJ;归一化=-39J/g)表现出205℃的起始。吸热3(积分=98mJ;归一化=32J/g)表现出265℃的起始。吸热4(积分=-15mJ;归一化=-5J/g)表现出297℃的起始。吸热5(积分=-283mJ;归一化=-92J/g)表现出318℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0084] 图36是来自代表性批次的形式G的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.8mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在81℃(1)、120℃(2)、260℃(3)和347℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-167mJ;归一化=-59J/g)表现出56℃的起始。吸热2(积分=-183mJ;归一化=-65J/g)表现出103℃的起始。吸热3(积分=-251mJ;归一化=-89J/g)表现出235℃的起始。吸热4(积分=-164mJ;归一化=-58J/g)表现出344℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度,y轴是以毫瓦(mW)测量的热流。

[0085] 图37是来自代表性批次的形式H的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(2.7mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在110℃(1)、225℃(2)、274℃(3)和346℃(4)下观察到吸热。吸热1(积分=-300mJ;归一化=-110J/g)表现出109℃的起始。吸热2

(积分 = -41mJ; 归一化 = -15J/g) 表现出210℃的起始。吸热3 (积分 = -138mJ; 归一化 = -50J/g) 表现出242℃的起始。吸热4 (积分 = -301mJ; 归一化 = -110J/g) 表现出346℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度, y轴是以毫瓦 (mW) 测量的热流。

[0086] 图38是来自代表性批次的形式A的DSC数据。通过以10℃/分钟的速度将样品(6.0mg)的温度从30℃升高到350℃来收集DSC数据。在121℃(1)、242℃(2)、290℃(3)和348℃(4)下观察到吸热。吸热1 (积分 = -541mJ; 归一化 = -90J/g) 表现出93℃的起始。吸热2 (积分 = 133mJ; 归一化 = 22J/g) 表现出233℃的起始。吸热3 (积分 = -272mJ; 归一化 = -45J/g) 表现出268℃的起始。吸热4 (积分 = -1131mJ; 归一化 = -198J/g) 表现出344℃的起始。x轴是以摄氏度测量的温度, y轴是以毫瓦 (mW) 测量的热流。

[0087] 图39是形式I和形式J的XRPD图谱。x轴是以度测量的 2θ , y轴是以计数测量的强度。

具体实施方式

[0088] 定义

[0089] 如本文所用, 中性粒细胞绝对计数 (ANC) 是指血液中的嗜中性粒细胞 (也称为多形核细胞、PMN's、polys、粒细胞、分段的嗜中性粒细胞或segs) 的数目。

[0090] 如本文所用, “AUC” (量*时间/体积) 是指血浆浓度-时间曲线下的面积。

[0091] 如本文所用, “AUC₍₀₋₂₄₎” (量*时间/体积) 是指从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的面积。

[0092] 如本文所用, 稳态下的“AUC_{(0-24), ss}” (量*时间/体积) 是指稳态下从零时到给药后24小时的血浆浓度时间曲线下的面积。稳态是指其中药物的总体摄入量与其消除之间适当地处于动态平衡的情况。在实践中, 一般认为在药物的定期给药起始后, 当时间为关于药物的半衰期的4至5倍时达到稳态。

[0093] 如本文所用, “剂量归一化的AUC”是指如上所述的AUC除以所给予的以毫克计的化合物的剂量。例如, 如果200毫克剂量的药物产生400 (h*ng/mL) AUC_{(0-24), ss}, 则剂量归一化的AUC_{(0-24), ss}为2。

[0094] 如本文所用, “C_{max}” (量/体积) 是指最大 (峰值) 血浆药物浓度。

[0095] 如本文所用, “t_{max}” (时间) 是指药物施用后达到最大 (峰值) 血浆浓度的时间。

[0096] 如本文所用, “V_d/F” (升) 是指理论体积, 该理论体积对于含有以与血浆中所观察到的相同浓度的所施用药物的总量是必需的。其通常定义为口服或胃肠外给药后血浆和身体其余部分之间的药物分布。如本文所用, “V_d/F”是通过使用末端消除速率常数来计算的, 该末端消除速率常数是从浓度-时间曲线数学推导以外推时间为零时的血浆浓度值。口服药物的分布体积通常表示为V_d/F或V_z/F。技术人员熟悉计算V_d/F或V_z/F。

[0097] 如本文所用, “PD”是指药效学。

[0098] 如本文所用, “PK”是指药代动力学。

[0099] 如本文所用, “QD”是指每天一次。

[0100] 如本文所用, “BID”是指每天两次。

[0101] 如本文所用, “SAE”是指严重不良事件。

[0102] 应用于本发明的药物组合物/组合的术语“载体”是指与本文所述的CDK4/6抑制剂一起提供的稀释剂、赋形剂或媒介物。

[0103] “剂型”是指活性剂的施用单位。剂型的实例包括片剂、胶囊、注射剂、悬浮剂、液体、乳剂、植入剂、颗粒、球体、乳膏、软膏、栓剂、可吸入形式、透皮形式、颊(buccal)、舌下、局部、凝胶、粘膜等。

[0104] “血液缺乏症”是指血液细胞谱系计数减少或血细胞产生不足(即,骨髓增生异常)和/或淋巴细胞产生不足(即,淋巴细胞减少症,循环的淋巴细胞诸如B细胞和T细胞的数量减少)。可以观察到血液缺乏症,例如贫血形式的骨髓抑制、血小板计数减少(即,血小板减少症)、白细胞计数减少(即,白细胞减少症)或粒细胞减少(例如,中性粒细胞减少症)。

[0105] “非周期”或“药物假期”是指受试者不施用或不暴露于化学治疗的时间段。例如,在这样的治疗方案中,其中受试者在重复的21天周期中施用化学治疗,并且由于血液学缺陷,在下一个21天周期开始时不施用化学治疗,未施用的延迟时间被认为是“非周期”或“药物假期”。脱靶和药物假期也可以指治疗方案中的中断,其中由于有害的副作用例如骨髓抑制或其他血液学缺陷,在一段时间内没有对受试者施用化学治疗。

[0106] 在一些实施方式中,术语“CDK4/6复制依赖性癌症”是指需要CDK4/6的活性以进行复制或增殖,或者可以通过选择性CDK4/6抑制剂的活性抑制生长的癌症或细胞增殖性疾病。这种类型的癌症和病症的特征可以在于(例如,具有表现出以下的细胞)功能性视网膜母细胞瘤蛋白的存在。此类癌症和疾病分类为Rb阳性。Rb阳性异常细胞增殖性疾病和如本文所用的该术语的变体是指由不受控制的或异常的细胞分裂引起的病症或疾病,其特征存在于存在功能性视网膜母细胞瘤蛋白,其可以包括癌症。在本发明的一方面,本文所述的化合物和方法可以用于治疗非癌性Rb阳性异常细胞增殖性疾病。此类疾病的实例可包括非恶性淋巴增生、非恶性乳腺肿瘤、牛皮癣、关节炎、皮炎、癌前结肠病变或牙髓、血管生成疾病、免疫介导和非免疫介导的炎症性疾病、关节炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病和其他非癌性或良性细胞增殖性疾病。

[0107] 在本文所述的化合物的上下文中使用的术语“选择性CDK4/6抑制剂”包括以比在标准磷酸化测定中抑制至相同程度的CDK2活性所需的IC₅₀摩尔浓度低至少约100、200、300、400或500倍(或在其他实施方式中,低至少750、1000、1500或2000倍)的IC₅₀摩尔浓度抑制CDK4活性、CDK6活性、或CDK4和CDK6活性两者的化合物。

[0108] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与受试者(例如,人类受试者)接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,与合理的益处/风险比相当,并且对于它们的预期用途有效的那些盐,以及在可能的情况下,本公开主题的化合物的两性离子形式。

[0109] 因此,术语“盐”是指本发明公开的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱形式的纯化的化合物与合适的有机或无机酸单独反应并分离由此形成的盐来制备。药学上可接受的碱加成盐可以与金属或胺形成,例如碱金属和碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例包括但不限于钠、钾、镁、钙等。合适的胺的实例包括但不限于N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0110] 盐可由无机酸硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷等等制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢

盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基磺酸盐和羟乙基磺酸盐等。盐也可以由有机酸制备,例如脂族单-和二-羧酸、苯基-取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等等。代表性的盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。药学上可接受的盐可包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及非毒性的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于,铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还考虑了氨基酸的盐如精氨酸盐、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等。参见,例如,Berge等,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19,其通过引用并入本文。

[0111] “药物组合物”是包含至少一种活性剂和至少一种其他物质,诸如载体的组合物。“药物组合”是至少两种活性剂的组合,其可以在单一剂型中组合或在单独的剂型中一起提供,并具有将活性剂一起用于治疗本文所述的任何病症的说明。

[0112] “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备通常是安全、无毒并且在生物学上或其他方面都适合施用于宿主(通常是人)的药物组合物/组合的赋形剂。在一个实施方式中,使用兽用可接受的赋形剂。

[0113] 在一个实施方式中,G1T38包括所需的原子同位素取代,其量高于同位素的自然丰度(即富集)。同位素是原子序数相同但质量数不同的原子,即质子数相同但中子数不同。作为一般示例而非限制,可以在所描述的结构中的任何地方使用氢的同位素,例如氕(^1H)和氘(^2H)。替代地或另外地,可以使用碳的同位素,例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。优选的同位素取代是氘在分子上的一个或多个位置取代氢,以改善药物的性能。氘可以结合在新陈代谢过程中的键断裂的位置(α -氘动力学同位素效应)或紧靠键断裂的部位或在其附近(β -氘动力学同位素效应)。

[0114] 由于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求,用同位素诸如氘取代可以提供某些治疗优势。在代谢分解位点用氘取代氢可降低该键的代谢速率或消除该键的代谢。在化合物中可能存在氢原子的任何位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括氕(^1H)、氘(^2H)和氚(^3H)。因此,除非上下文另外明确指出,否则本文中提及的化合物涵盖所有潜在的同位素形式。

[0115] 术语“同位素标记的”类似物是指为“氘代的类似物”、“ ^{13}C 标记的类似物”或“氘代/ ^{13}C 标记的类似物”的类似物。术语“氘代的类似物”是指本文所述的化合物,其中H-同位素即氢/氕(^1H)被H-同位素即氘(^2H)取代。氘取代可以是部分或完全的。部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。在某些实施方式中,同位素在任何感兴趣的位置富集90%、95%或99%或更多的同位素。在一些实施方式中,氘在所需位置富集90%、95%或99%。

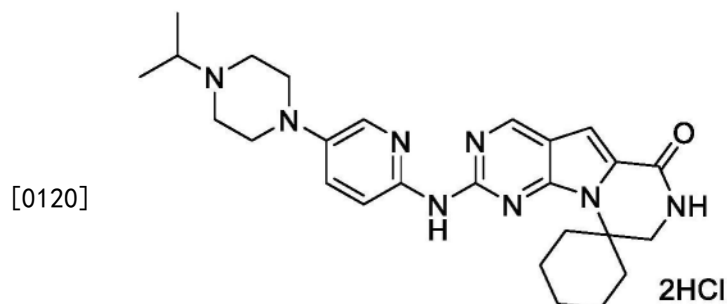
[0116] 在下面的描述中以及通常在本文中,每当使用提及2'-(5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其二HCl盐,或2'-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡啶并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮的任何术语时,应理解药学

上可接受的盐或组合物被认为包括在内,除非另有说明或与文本不一致。

[0117] 如本文所预期并且出于本文所公开的范围的目的,本文所描述的所有范围包括在所识别的范围内出现的任何和所有数值。例如,如本文所预期的,范围1至10或1至10之间将包括数值1、2、3、4、5、6、7、8、9、10及其分数。

[0118] 化合物II的分离的形态形式B

[0119] 化合物II的形式B是固体化合物II的一种预料不到的、高度稳定的、高度结晶的形式,其治疗功效和药物制剂的生产都是有益的。形式B和固体化合物II的其他结晶形式在国际专利公开号W0 2019/006393中描述。如实施例4中所讨论,形式B在60℃的热应力下稳定7天。另外,在25℃和60%相对湿度下的长期稳定性研究表明,分离的化合物II形式B稳定至少一年(实施例15)。在一个实施方式中,分离的化合物II形式B稳定至少约6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22或24个月。



化合物II

[0121] 通过改变温度、冷却程序和分离程序进行了许多结晶和浆液实验(实施例10,表97-100)。从这些实验中,发现了11种独特形式的化合物II,但只有形式A、形式B和形式D适合进行评估。其他形式导致弱结晶形式、溶剂化物、不稳定的水合物或无水物。在这三种固体形式中,发现形式B是用于治疗剂型的预料不到的优异的高度结晶稳定材料。在动态蒸气吸附实验中,化合物II在暴露于90%相对湿度后仍保留在形式B中(实施例11)。

[0122] 形式B具有用作固体剂型中的活性药物成分的可利性质,并且在这种制剂中可以提高的功效。在一个实施方式中,形式B由HCl和丙酮重结晶而产生,如以下更详细所描述。在一个实施方式中,形式B的特征在于基本上类似于图15所示的XRPD图谱。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少三个选自 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $22.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 2θ 值。在一些实施方式中,分离的化合物II形式B的特征在于在 $4.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 处不存在至少一个峰。在一些实施方式中,分离的化合物II形式B的特征在于在 $5.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 处不存在峰。在一个实施方式中,在热重红外(TG-IR)分析中,分离形式B的特征在于31至120℃之间的重量损失为7.5%。在一个实施方式中,分离形式B的特征是具有在约 $105^{\circ} \pm 20^{\circ}\text{C}$ 、约 $220^{\circ} \pm 20^{\circ}\text{C}$ 和约 $350^{\circ} \pm 20^{\circ}\text{C}$,例如在 105°C 、 220°C 和 350°C 或 92°C 、 219°C 和 341°C 的差示扫描量热(DSC)起始吸热。

[0123] 化合物II形式B可以通过例如使化合物I在浓盐酸和丙酮中重结晶而产生。在一个实施方式中,将化合物I溶于浓HCl中并加热。然后加入丙酮,并通过冷却和过滤分离产物。

[0124] 在一个实施方式中,化合物II形式B通过化合物II形式D的重结晶而产生。在另一个实施方式中,化合物II形式B通过重复的重结晶而产生。在一个实施方式中,通过水:丙酮

(1:2) (v/v) 浆液从不纯的化合物II形式B中纯化纯化合物II形式B,随后真空干燥。

[0125] 化合物II形式A的稳定性低于形式B。当在单溶剂结晶中使用MeOH、EtOH和1-BuOH作为溶剂时,产生形式A,并且在使用水和MeOH作为主要溶剂的二元溶剂结晶中,也产生形式A。使用正庚烷和环己烷(c-hexane)的浆液实验也产生形式A。

[0126] 化合物II形式D的稳定性低于形式B。在一个实施方式中,形式D通过在室温下搅拌化合物II在乙腈中的浆液而产生。在另一个实施方式中,形式D通过在加热之前将化合物I溶解在浓HCl中而产生。然后使溶液冷却,并仅在结晶开始后加入丙酮以驱动沉淀完成。然后通过过滤分离沉淀物。在一个替代实施方式中,形式D通过在加热之前将化合物I溶解在浓HCl中而产生。然后将溶液冷却,仅在发生结晶后才添加丙酮,并通过过滤收集所有固体。

[0127] 在替代实施方式中,提供了两种或更多种形式的化合物II的组合,诸如形式B和D;形式B和A;或形式A和D。在替代实施方式中,提供了三种形式的分离的组合,例如,形式A、B和D。

[0128] 2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮的给药方案

[0129] 本发明提供了特定的给药方案,其提供选择性CDK4/6抑制剂2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮、2'-((5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐、2'-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮或其药学上可接受的盐、或选择性CDK4/6抑制剂的血液概况范围,和使用所述给药方案来治疗患有CDK4/6依赖性癌症的受试者的方法,例如雌激素受体阳性、HER2阴性(ER+/HER2-)乳腺癌,前列腺癌,B细胞白血病,淋巴瘤,Ph1+白血病和癌(carcinoma),或如本文进一步所述的其他疾病。

[0130] 在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于5的(平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL))/(剂量(mg))比率和/或在给药第22天实现不大于1.25的(平均AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。

[0131] 在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于100ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于95ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于90ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于85ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于80ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于75ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于70ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于65ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于60ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于55ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于50ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于45ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于40ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于35ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于30ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于25ng/mL的C_{max}。在一个实施方式中,所述G1T38

给药方案提供小于20ng/mL的 $C_{\max}$ 。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案提供小于15ng/mL的 $C_{\max}$ 。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中, $C_{\max}$ 针对血清化合物I所测量。

[0132] 在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于1.25。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于1.15。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于1.05。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.95。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.85。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.75。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.65。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.55。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.45。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.35。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.25。在一个实施方式中,在给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于0.15。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中,平均 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。

[0133] 在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.75。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.0。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.75。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.0。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.75。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.0。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.75。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.0。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于1.75。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于1.5。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于1.0。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。

[0134] 在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.75并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.5并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}(h*ng/mL)$)/(中性粒细胞绝对计数(细胞/ mm^3))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小

于4.25并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于4.0并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.75并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.5并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.25并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于3.0并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.75并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.5并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.25并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于2.0并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中,平均 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。

[0135] 在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.15。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.05。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.95。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.85。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.75。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.65。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.55。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.45。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.35。在一个实施方式中, C_{max} 小于75ng/mL并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于0.25。在任一上述实施方式中,所述 C_{max} 小于70ng/mL。在任一上述实施方式中,所述 C_{max} 小于65ng/mL。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中,平均 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。

[0136] 在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 小于5并且给药第22天(平均 $AUC_{(0-24),ss}$ (h*ng/mL))/(中性粒细胞绝对计数(细胞/mm³))比率小于1.25。在一个实施方式

比率小于1.25。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中,剂量归一化的 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。在一个实施方式中,平均 $AUC_{(0-24),ss}$ 针对血清化合物I所测量。

[0138] 在一个实施方式中,平均 V_d/F 大于约10,000L。在一个实施方式中, V_d/F 大于约11,000L。在一个实施方式中, V_d/F 大于约12,000L。在一个实施方式中, V_d/F 大于14,000L。在一个实施方式中, V_d/F 大于约15,0000L。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中, V_d/F 针对化合物I所测量。

[0139] 在一个实施方式中,平均 V_z/F 大于约10,000L。在一个实施方式中, V_z/F 大于约11,000L。在一个实施方式中, V_z/F 大于约12,000L。在一个实施方式中, V_z/F 大于14,000L。在一个实施方式中, V_z/F 大于约15,0000L。在一个实施方式中,G1T38以化合物II形式B给药。在一个实施方式中, V_z/F 针对化合物I所测量。

[0140] 在一个实施方式中,剂量为约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg或约300mg的化合物I。在一个实施方式中,剂量为约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg或约400mg的化合物I。在一个实施方式中,剂量为约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg或约500mg的化合物I。在一个实施方式中,剂量为约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或约600mg的化合物I。在一个实施方式中,剂量为约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg或约700mg的化合物I。在一个实施方式中,剂量为约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg或约800mg的化合物I。

[0141] 在一个实施方式中,剂量为约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg或约300mg的化合物II。在一个实施方式中,剂量为约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg或约400mg的化合物II。在一个实施方式中,剂量为约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg或约500mg的化合物II。在一个实施方式中,剂量为约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或约600mg的化合物II。在一个实施方式中,剂量为约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg或约700mg的化合物II。在一个实施方式中,剂量为约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg或约800mg的化合物II。在一个实施方式中,化合物II以形式B给药。

[0142] 在一个实施方式中,剂量为约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg或约300mg的化合物III。在一个实施方式中,剂量为约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg或约400mg的化合物III。在一个实施方式中,剂量为约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg或约500mg的化合物III。在一个实施方式中,剂量为约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或约600mg的化合物III。在一个实施方式中,

剂量为约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg或约700mg的化合物III。在一个实施方式中,剂量为约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg或约800mg的化合物III。

[0143] 在一个实施方式中,给药方案包括约200mg的化合物II施用每天一次。在一个实施方式中,给药方案包括约300mg的化合物II施用每天一次。在一个实施方式中,给药方案包括约400mg的化合物II施用每天一次。在一个实施方式中,给药方案包括约500mg的化合物II施用每天一次。在一个实施方式中,给药方案包括约650mg的化合物II施用每天一次。在一个实施方式中,给药方案包括约100mg的化合物II施用每天两次,任选间隔约12小时。在一个实施方式中,给药方案包括约150mg的化合物II施用每天两次,任选间隔约12小时。在一个实施方式中,给药方案包括约200mg的化合物II施用每天两次,任选间隔约12小时。在一个实施方式中,化合物II以形式B给药。

[0144] 药物制剂

[0145] 如本文所述,G1T38可以以纯净化学品或其药学上可接受的盐的形式施用。因此,本公开提供了以一定量的化合物或药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体用于本文所述的G1T38或其药学上可接受的盐的给药方案中的药物组合物,以实现本文所述的PK和PD范围。所述药物组合物可以含有化合物或盐作为唯一的活性剂,或者在替代实施方式中,含有所述化合物和至少一种另外的活性剂。所述药物组合物还可以包括一定摩尔比的活性化合物和另外的活性剂。

[0146] G1T38或其药学上可接受的盐以口服剂型施用。

[0147] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使其适于施用于正在治疗的患者。载体可以是惰性的,也可以具有自身的药用价值。与CDK4/6抑制剂一起使用的载体的量足以为施用每单位剂量的化合物提供实用量的材料。

[0148] 载体可以是惰性的,也可以具有自身的药用价值。与CDK4/6抑制剂一起使用的载体的量足以为施用每单位剂量的化合物提供实用量的材料。载体的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、填充剂、调味剂、助流剂、润滑剂、pH调节剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、增溶剂、压片剂和湿润剂。一些载体可被列为一种以上的类别,例如植物油在一些制剂中可用作润滑剂,而在其他制剂中用作稀释剂。药学上可接受的载体的实例包括糖、淀粉、纤维素、粉状西黄蓍胶、麦芽、明胶;滑石粉和植物油。其他基质材料、填充剂或稀释剂的实例包括乳糖、甘露醇、木糖醇、微晶纤维素、二磷酸钙(calcium diphosphate)和淀粉。表面活性剂的实例包括月桂基硫酸钠和聚山梨酯80。药物络合剂或增溶剂的实例包括聚乙二醇、咖啡因、咕吨(xanthene)、龙胆酸和环糊精。崩解剂的实例包括淀粉羟乙酸钠、藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠。粘合剂的实例包括甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉和树胶诸如瓜尔胶和西黄蓍胶。润滑剂的实例包括硬脂酸镁和硬脂酸钙。pH调节剂的实例包括酸诸如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、乳酸、天冬氨酸、琥珀酸、磷酸等;碱诸如乙酸钠、乙酸钾、氧化钙、氧化镁、磷酸三钠、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铝等,以及通常包含酸和所述酸的盐的混合物的缓冲剂。药物组合物中可包括任选的其他活性剂,其基本上不干扰本发明化合物的活性。

[0149] 可以将药物组合物配制用于口服施用。这些组合物可以含有达到所需结果的任何量的活性化合物,例如化合物的0.1至99重量%(wt. %),通常化合物的至少约5wt. %。一

些实施方式含有化合物的至少约10%、15%、20%、25wt.%至约50wt.%或约5wt.%至约75wt.%。

[0150] 治疗方法

[0151] 如本文考虑的,提供如本文所述的PK和/或PD血液概况的给药方案可以用于治疗CDK4/6-复制依赖性癌症。

[0152] 在一个实施方式中,所述给药方案用于治疗乳腺癌。在一个实施方式中,乳腺癌是HR+和HER2-。在一个实施方式中,乳腺癌是HR-和HER2+。

[0153] 在一个实施方式中,所述给药方案用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。在一个实施方式中,NSCLC具有EGFR突变。在一个实施方式中,NSCLC具有KRAS突变。

[0154] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗前列腺癌。在一个实施方式中,前列腺癌是去势抗性。在一个实施方式中,先前的化学治疗剂已经失败(例如二线疗法)。

[0155] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗淋巴瘤。在一个实施方式中,淋巴瘤是套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一个实施方式中,先前的化学治疗剂已经失败(例如二线疗法)。

[0156] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗黑色素瘤。在一个实施方式中,黑色素瘤具有BRAF突变。

[0157] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗RAS突变的癌症。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是结肠癌(CLC)。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是胰腺癌。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是胆管癌。

[0158] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)。在一个实施方式中,用伊马替尼或舒尼替尼的治疗已经失败(例如二线疗法)。

[0159] 可以使用本文所述的给药方案治疗的示例性的增殖性疾病包括但不限于良性生长、赘生物、肿瘤、癌症(Rb阳性或Rb阴性)、自身免疫疾病、炎性疾病移植物抗宿主排斥和纤维化病症。

[0160] 可根据本发明治疗的癌症的非限制性实例包括但不限于听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞瘤、血管肉瘤)、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆道癌(例如胆管癌)、膀胱癌、乳腺癌(例如乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌)、脑癌(例如脑膜瘤;胶质瘤,例如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤;成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌、宫颈癌(例如宫颈腺癌)、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌(例如结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮细胞瘤(例如卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(例如子宫癌、子宫肌瘤)、食道癌(例如食道腺癌、巴雷特腺癌)、尤文氏肉瘤、眼癌(例如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、熟悉的嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如胃腺癌)、胃肠道间质肿瘤(GIST)、头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌)、口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌(OSCC)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌症(例如白血病如急性淋巴细胞白血病(ALL)-也称为急性淋巴细胞白血病或急性淋巴白血病(例如B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如B-细胞AML、T细胞AML)、慢性粒细胞白血病(CML)(例如B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如B细胞CLL、T细胞CLL);淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(HL)(如B细胞HL、T细胞HL)和

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (如B细胞NHL、如弥漫性大细胞淋巴瘤 (DLCL)) (如弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤 (如粘膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤 (即“瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症”)、毛细胞白血病 (HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; T细胞NHL诸如前体T淋巴细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) (如皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) (例如、霉菌病真菌、Sezary综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外天然杀伤性T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤); 如上所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合; 和多发性骨髓瘤 (MM)、重链疾病 (例如 α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病)、血管母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌 (例如肾胚胎瘤, 又名肾母细胞瘤、肾细胞癌)、肝癌 (如肝细胞癌 (HCC)、恶性肝癌)、肺癌 (如支气管肺癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌)、平滑肌肉瘤 (LMS)、肥大细胞增多症 (如系统性肥大细胞增多症)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、间皮瘤、骨髓增殖性病症 (MPD) (如真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET)、腺源性骨髓增生异常) (AMM) 又名骨髓纤维化 (MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病 (CML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、嗜酸性粒细胞增多症 (HES))、神经母细胞瘤、神经纤维瘤 (例如神经纤维瘤病 (NF) 1型或2型, 神经鞘瘤病)、神经内分泌癌 (例如胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌)、骨肉瘤、卵巢癌 (例如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)、乳头状腺癌、胰腺癌 (例如胰腺腺癌、导管内乳头状粘液性肿瘤 (IPMN)、胰岛细胞瘤)、阴茎癌 (例如阴茎和阴囊的佩吉特 (Paget) 病)、松果体瘤、原发性神经外胚层肿瘤 (PNT)、前列腺癌 (例如前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌 (如鳞状细胞癌 (SCC)、角化棘皮瘤 (KA)、黑色素瘤、基底细胞癌 (BCC))、小肠癌 (如阑尾癌)、软组织肉瘤 (例如恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌 (如精原细胞瘤、睾丸胚胎癌)、甲状腺癌 (例如甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌 (PTC)、甲状腺髓样癌)、尿道癌、阴道癌和外阴癌 (例如外阴佩吉特病)。

[0161] 在另一个实施方式中, 该病症是骨髓增生异常综合征 (MDS)。

[0162] 在某些实施方式中, 癌症是造血系统癌症。在某些实施方式中, 造血系统癌症是淋巴瘤。在某些实施方式中, 造血系统癌症是白血病。在某些实施方式中, 白血病是急性髓细胞白血病 (AML)。

[0163] 在某些实施方式中, 增殖性病症是骨髓增殖性肿瘤。在某些实施方式中, 骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 是原发性骨髓纤维化 (PMF)。

[0164] 在某些实施方式中, 癌症是实体瘤。如本文所用, 实体瘤是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织块。不同类型的实体瘤以形成它们的细胞类型命名。实体瘤类别的实例包括但不限于肉瘤、癌和淋巴瘤, 如本文以上所述。

[0165] 实体瘤的其他实例包括但不限于鳞状细胞癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌和黑色素瘤。

[0166] 在某些实施方式中, 所治疗的病症是与异常细胞增殖有关的疾病。

[0167] 异常细胞增殖, 特别是过度增殖, 可以由多种因素引起, 包括基因突变、感染、暴露

于毒素、自身免疫疾病以及良性或恶性肿瘤诱导。

[0168] 有许多与细胞过度增殖有关的皮肤病。例如牛皮癣是人类皮肤的良性疾病,通常以增厚鳞片覆盖的斑块为特征。该疾病是由未知原因的表皮细胞增殖增加引起的。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。

[0169] 由皮肤细胞过度增殖引起的其他疾病包括特应性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常型天疱疮、光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0170] 其他过度增殖性细胞疾病包括血管增殖性疾病、纤维化疾病、自身免疫疾病、移植抗宿主排斥、肿瘤和癌症。

[0171] 血管增殖性疾病包括血管生成和血管发生性疾病。血管组织中斑块发展过程中平滑肌细胞的增殖导致例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。细胞迁移和细胞增殖都在动脉粥样硬化病变的形成中发挥作用。

[0172] 纤维化疾病通常是由于细胞外基质的异常形成导致。纤维化病症的实例包括肝硬化和系膜增殖性细胞疾病。肝硬化的特征在于细胞外基质成分的增加,导致肝瘢痕的形成。肝硬化可引起肝的硬化等疾病。导致肝瘢痕的细胞外基质增加也可由病毒感染诸如肝炎引起。脂肪细胞似乎在肝硬化中发挥主要作用。

[0173] 系膜疾病是由系膜细胞的异常增殖引起的。系膜过度增殖性细胞疾病包括各种人类肾病,诸如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病。

[0174] 另一种具有增殖成分的疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种自身免疫性疾病,其被认为与自身反应性T细胞的活性有关,并且由针对胶原蛋白和IgE产生的自身抗体所引起。

[0175] 其他可包括异常细胞增殖成分的疾病包括Bechet综合征、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、缺血性心脏病、透析后综合征、白血病、获得性免疫缺陷综合征、血管炎、脂质组织细胞增多症、脓毒性休克和一般炎症。

[0176] 在整个说明书中使用术语“瘤形成”或“癌症”来指导致癌症或恶性肿瘤的形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖生长异常组织(实体)或细胞(非实体),通常比正常更快,并且在引发新生长的刺激停止后继续生长。恶性肿瘤显示部分或完全缺乏结构组织和与正常组织的功能协调,并且大多数侵入周围组织,可转移至若干部位,可能在尝试移除后复发并且可能导致患者死亡,除非进行充分治疗。如本文所用,术语瘤形成用于描述所有癌症疾病状态,并且包括或包含与恶性血源性、腹水和实体瘤相关的病理过程。可以用本文所述的G1T38给药方案单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤、特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增殖性病症;肉瘤,包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、胶质瘤、神经母细胞瘤、神经节细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤、和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、威尔姆斯肿瘤和畸胎瘤。可以使用根

据本发明公开的化合物治疗的其他癌症包括,例如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、肛门癌、间变性星形细胞瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、B细胞淋巴瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、肠癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、三联体(雌激素、黄体酮和HER-2)阴性乳腺癌、双阴性乳腺癌(雌激素、黄体酮和HER-2中的两种均为阴性)、单阴性(雌激素、黄体酮和HER-2之一为阴性)、雌激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、管腔A乳腺癌、管腔B乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、HER2阳性或阴性乳腺癌、黄体酮受体阴性乳腺癌、黄体酮受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、类癌、宫颈癌、胆管癌、软骨肉瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、弥漫性星形细胞瘤、原位导管癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮样肉瘤、食道癌、尤文肉瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、血管内皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、浸润性导管癌(IDC)、浸润性小叶癌(ILC))、炎性乳腺癌(IBC)、肠癌、肝内胆管癌、侵入性/浸润性乳腺癌、胰岛细胞癌、颌骨癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、平滑肌肉瘤、软脑膜转移瘤、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、原位小叶癌、低级星形细胞瘤、肺癌、淋巴结癌、淋巴瘤、雄性乳腺癌、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、Merkel细胞癌、间充质软骨肉瘤、间充质间皮瘤转移性乳腺癌、转移性黑色素瘤、转移性鳞状颈癌、混合性胶质瘤、单发性畸胎瘤、口腔癌粘液癌、粘膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、真菌性真菌病、骨髓增生异常综合征、鼻腔癌、鼻咽癌、颈癌、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤(NET)、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、燕麦细胞癌、眼癌、眼黑色素瘤、少突胶质细胞瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、成骨肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢原发性腹膜癌、卵巢性索间质瘤、佩吉特病、胰腺癌、乳头状癌、鼻窦癌、甲状旁腺癌、盆腔癌、阴茎癌、周围神经癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、毛细细胞星形细胞瘤、松果体区肿瘤、松质母细胞瘤、垂体腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞肺癌(SCLC)、小肠癌、脊髓癌、脊柱癌、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤/胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃体癌、移行细胞癌、输卵管癌、肾小管癌、未确诊癌、输尿管癌、尿道癌、子宫腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、T细胞谱系急性淋巴母细胞白血病(T-ALL)、T细胞谱系淋巴母细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、前B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL、费城染色体阳性CML、幼年型单核细胞白血病(JMML)、急性早幼粒细胞白血病(AML亚型)、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞慢性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤;粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性积液淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿;B细胞幼淋巴细胞白血病;脾淋巴瘤/白血病,未分类的;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链疾病,例如 α 重链疾病、 γ 重链疾病、 μ 重链疾病;浆细胞骨髓瘤、骨的孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;T细胞/组织细胞丰富的大B细胞淋巴瘤;与慢性炎症有关的DLBCL;老年人爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞

淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆细胞性淋巴瘤;HHV8相关多中心引起的大B细胞淋巴瘤;Castleman病;B细胞淋巴瘤,无法分类的,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;或B细胞淋巴瘤,无法分类的,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;和经典霍奇金淋巴瘤。

[0177] 组合疗法

[0178] 在一个实施方式中,给药方案可以包括至少一种另外的治疗剂,例如,用于治疗本文列出的疾病。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案与至少一种另外的CDK4/6途径抑制剂或具有不同生物学作用机制的第二种活性化合物组合或交替,实现如本文所述的特定PK和/或PD血液特征。

[0179] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗Rb阳性CDK4/6依赖性癌症的方法,该方法通过向有需要的受试者施用与另外的治疗剂组合或交替的所述G1T38。

[0180] 在一个实施方式中,本文所述的给药方案用于治疗乳腺癌。在一个实施方式中,乳腺癌是HR+和HER2⁻。在一个实施方式中,乳腺癌是HR⁻和HER2⁺。在一个实施方式中,CDK4/6抑制剂与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是曲妥珠单抗。在一个实施方式中,另外的治疗剂是拉帕替尼。在一个实施方式中,另外的治疗剂是拉帕替尼和曲妥珠单抗。在另一个实施方式中,另外的治疗剂是氟维司群。在一个实施方式中,另外的治疗剂是戈舍瑞林。

[0181] 在一个实施方式中,所述G1T38给药方案用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。在一个实施方式中,NSCLC具有EGFR突变。在一个实施方式中,G1T38给药方案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,NSCLC具有EGFR突变并且EGFR抑制剂失败(例如二线疗法)。在一个实施方式中,另外的治疗剂是奥希替尼。在一个实施方式中,另外的治疗剂是阿来替尼。

[0182] 在一个实施方式中,NSCLC具有KRAS突变。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是MEK抑制剂。

[0183] 在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案用于治疗前列腺癌。在一个实施方式中,前列腺癌是去势抗性。在一个实施方式中,所述G1T38给药方案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是雄激素受体阻滞剂。在一个实施方式中,先前的化学治疗剂已经失败(例如二线疗法)。

[0184] 在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案用于治疗淋巴瘤。在一个实施方式中,淋巴瘤是套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是BTK抑制剂。在一个实施方式中,先前的化学治疗剂已经失败(例如二线疗法)。

[0185] 在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案用于治疗黑色素瘤。在一个实施方式中,黑色素瘤具有BRAF突变。在一个实施方式中,CDK4/6抑制剂与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是MEK抑制剂和RAF抑制剂。

[0186] 在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案用于治疗RAS突变的癌症。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是结肠癌(CLC)。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是胰腺癌。在一个实施方式中,RAS突变的癌症是胆管癌。在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方

案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是RAF抑制剂。

[0187] 在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)。在一个实施方式中,本文所述的G1T38给药方案与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一个实施方式中,另外的治疗剂是瑞戈非尼。在一个实施方式中,用伊马替尼或舒尼替尼的治疗已经失败(例如二线疗法)。

[0188] G1T38或其药学上可接受的盐单独或与另一种化合物或另一种生物活性剂组合以口服剂型施用,以治疗患有如本文所述的疾病的人。

[0189] 术语“生物活性剂”或“治疗剂”用于描述除根据本发明所选择的化合物以外的试剂,其可以与本发明的化合物组合或交替使用以达到所需的治疗目的。在一个实施方式中,本发明的化合物和生物活性剂以在重叠时间段内在体内具有活性的方式施用,例如,具有时间段重叠的 C_{max} 、 T_{max} 、AUC或其他药代动力学参数。在另一个实施方式中,将本发明的化合物和生物活性剂施用于不具有重叠药代动力学参数的有需要的宿主,然而,一个对另一个的治疗功效具有治疗影响。

[0190] 在该实施方式的一方面,生物活性剂是化学治疗剂。

[0191] 在该实施方式的另一方面,生物活性剂是生长因子。

[0192] 在该实施方式的一方面,生物活性剂是免疫调节剂,包括但不限于检查点抑制剂,包括但不限于PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T细胞活化V结构域Ig抑制剂(VISTA)、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。在某些方面,免疫调节剂是抗体,诸如单克隆抗体。

[0193] 用于本文所述方法的免疫检查点抑制剂包括但不限于PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和T细胞活化V结构域Ig抑制剂(VISTA),或其组合。

[0194] 在一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是一种PD-1抑制剂,它通过与PD-1受体结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用,进而抑制免疫抑制。在一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是PD-1免疫检查点抑制剂,其选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、pidilizumab、AMP-224 (AstraZeneca和MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MEDI0680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、MGA012 (MacroGenics)、BGB-A317 (BeiGene)、SHR-12-1 (江苏恒瑞医药公司和Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesar)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170 (Curis Inc.)。

[0195] 在一个实施方式中,所述免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于治疗霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌或卵巢癌的PD-1免疫检查点抑制剂纳武单抗(Opdivo®)。纳武单抗已被FDA批准用于转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌。在该实施方式的另一方面,所述免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈部癌症或尿路上皮癌的PD-1免疫检查点抑制剂派姆单抗(Keytruda®)。在该实施方式的另一个方面,所述免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或转移性黑色素瘤的PD-1免疫检查点抑制剂pidilizumab (Medivation)。

[0196] 在一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是一种PD-L1抑制剂,它通过与PD-L1受体

结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用,进而抑制免疫抑制。PD-L1抑制剂包括但不限于atezolizumab、durvalumab、KN035CA-170 (Curis Inc.)和LY3300054 (Eli Lilly)。在一个实施方式中,PD-L1抑制剂是atezolizumab。在一个实施方式中,PD-L1抑制剂阻断PD-L1与CD80之间的相互作用,从而抑制免疫抑制。

[0197] 在一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于治疗转移性膀胱癌、转移性黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌或转移性肾脏细胞癌的PD-L1免疫检查点抑制剂atezolizumab(**Tecentriq®**)。在该实施方式的另一方面,所述免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于治疗非小细胞肺癌或膀胱癌的杜拉发单抗(AstraZeneca和MedImmune)。在实施方式的又一方面,免疫检查点抑制剂是以有效量施用用于治疗PD-L1阳性实体瘤的KN035(Alphamab)。PD-L1免疫检查点抑制剂的另一个实例是BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb),尽管该抑制剂的临床试验已于2015年暂停。

[0198] 在该实施方式的一方面,免疫检查点抑制剂是结合CTLA-4并抑制免疫抑制的CTLA-4免疫检查点抑制剂。CTLA-4抑制剂包括但不限于ipilimumab、tremelimumab (AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041 (Agenus)。

[0199] 在一个实施方式中,CTLA-4免疫检查点抑制剂为以有效量施用用于治疗转移性黑色素瘤、辅助性黑色素瘤或非小细胞肺癌的伊匹木单抗(**Yervoy®**)。

[0200] 在另一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是LAG-3免疫检查点抑制剂。LAG-3免疫检查点抑制剂的实例包括但不限于BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis)和双重PD-1和LAG-3抑制剂MGD013 (MacroGenics)。在该实施方式的再另一方面,免疫检查点抑制剂是TIM-3免疫检查点抑制剂。特异性TIM-3抑制剂包括但不限于TSR-022 (Tesaro)。

[0201] 本文所述的用于本发明的其它免疫检查点抑制剂包括但不限于B7-H3/CD276免疫检查点抑制剂诸如MGA217、吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)免疫检查点抑制诸如吡啶莫德(Indoximod)和INCB024360、杀伤免疫球蛋白样受体(KIRs)免疫检查点抑制诸如Lirilumab (BMS-986015)、癌胚抗原细胞粘附分子(CEACAM)抑制剂(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)。示例性的抗CEACAM-1抗体描述于W02010/125571、W02013/082366和W02014/022332中,例如单克隆抗体34B1、26H7和5F4;或其重组形式,如例如US 2004/0047858、美国专利号7,132,255和W0 99/052552中所述。在其他实施方式中,抗CEACAM抗体结合CEACAM-5,如Zheng等PLoS One.2010 September 2;5(9).pii:e12529(DOI:10.1371/journal.pone.0021146)所述,或与CEACAM-1和CEACAM-5交叉反应,如例如W02013/054331和US2014/0271618中所述。其他检查点抑制剂还可以是针对B和T淋巴细胞衰减剂分子(BTLA)的分子,例如如Zhang等, Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (BTLA) have no effect on in vitro B cell proliferation and act to inhibit in vitro T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol.2011 Jan;163(1):77-87中所述。

[0202] 如本文所考虑的,G1T38或其药学上可接受的盐以口服剂型施用,并且可以与任何标准化学治疗剂治疗方式组合,进一步与免疫检查点抑制剂组合。

[0203] 在一个实施方式中,化学治疗剂对免疫效应细胞有毒。在一个实施方式中,化学治

疗剂抑制细胞生长。在一个实施方式中,所施用的细胞毒性化学治疗剂是一种破坏DNA的化学治疗剂。在一个实施方式中,化学治疗剂是蛋白质合成抑制剂、破坏DNA的化学治疗剂、烷基化剂、拓扑异构酶抑制剂、RNA合成抑制剂、DNA复合物粘合剂、硫醇盐烷基化剂、鸟嘌呤烷基化剂、微管蛋白粘合剂、DNA聚合酶抑制剂、抗癌酶、RAC1抑制剂、胸苷酸合酶抑制剂、噁唑膦(oxazophosphorine)化合物、整联蛋白抑制剂诸如西仑吉肽、喜树碱或高喜树碱、抗叶酸或叶酸抗代谢药。

[0204] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是曲妥珠单抗。在一个实施方式中,另外的治疗剂是拉帕替尼。在一个实施方式中,本发明的化合物与2、3或4种另外的治疗剂一起给药。在一个实施方式中,有2种另外的治疗剂。在一个实施方式中,另外两种治疗剂是拉帕替尼和曲妥珠单抗。

[0205] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是奥希替尼。

[0206] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是阿来替尼。

[0207] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是MEK抑制剂。

[0208] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是雄激素受体配体。

[0209] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是BTK抑制剂。

[0210] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是MEK抑制剂和RAF抑制剂。

[0211] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是RAF抑制剂。

[0212] 在一个实施方式中,另外的治疗剂是瑞戈非尼。

[0213] 在一个实施方式中,MEK抑制剂是比美替尼、司美替尼、C1-040、PD-325901、PD035901或TAK-733。在另一个实施方式中,MEK抑制剂是曲马尼布、U0126-EtOH、PD98059、匹马塞替尼、BIX 02188、AZD8330、PD318088、SL-327、Refametinib、杨梅素、BI-847325、考比替尼、APS-2-79HC1或GDC-0623。

[0214] 在一个实施方式中,RAF抑制剂是PLX-4720、达拉非尼、GDC-0879、Lifrafenib、CCT196969、RAF265、AZ 628、NVP-BHG712、SB590885、ZM 336372、索拉非尼、GW5074、TAK-632、CEP-32496、康奈非尼、PLX7904、LY3009120、R05126766或MLN2480。

[0215] 在一个实施方式中,BTK抑制剂是CC-292、CNX-774、RN486、LFM-A13、ONO-4059、阿沙拉布鲁替尼或CGI746。

[0216] 在一个实施方式中,雄激素受体配体为MK-2866、阿帕鲁酰胺(Apalutamide)、安达因(Andarine)、宝来酮(Boldenone)、庚酸睾酮(testosterone enanthate)、二氢睾酮(dihydrotestosterone)、半乳糖酮(Galertone)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、表雄酮(epiandrosterone)、AZD3514、螺内酯、醋酸氯地孕酮(chloromadinone acetate)、ODM-201、EPI-001。

[0217] 在一个实施方式中,EGFR抑制剂是拉帕替尼、阿法替尼、奈拉替尼、卡特替尼、AG-490、CP-724714、达科替尼、WZ4002、萨皮替尼、CUDC-101、AG-1478、PD153035HC1、培利替尼、AC480、AEE788、AP26113、OSI-420、WZ3146、WZ8040、AST-1306、Rociletinib、Genisten、Varlitinib、Icotinib、TAK-285、WHI-P154、Daphnetin、PD168393、Tyrphostin 9、CNX-2006、AG-18、西妥昔单抗、纳扎替尼、NSC228155、AZ5104、Poziotnib、AZD3759、Lifirafenib、Olmotinib、厄洛替尼、Naquotinib、EAI045或CL-387785。

[0218] 细胞毒性的、DNA损伤的化疗剂往往是非特异性的,且特别是在高剂量下,对正常的、快速分裂的细胞如HSPC和免疫效应细胞是毒性的。如本文所用,术语“DNA损伤”化疗或化疗剂是指用细胞生长抑制剂或细胞毒性剂(即化合物)治疗以减少或消除不需要的细胞(例如癌细胞)的生长或增殖,其中该药剂的细胞毒性作用可以是核酸插入或结合、DNA或RNA烷基化、RNA或DNA合成的抑制、另一种核酸相关活性(例如,蛋白质合成)的抑制或任何其他细胞毒性作用中的一种或多种的结果。此类化合物包括但不限于可以杀死细胞的DNA损伤化合物。“DNA损伤”化疗剂包括但不限于烷化剂、DNA嵌入剂、蛋白质合成抑制剂、DNA或RNA合成的抑制剂、DNA碱基类似物、拓扑异构酶抑制剂、端粒酶抑制剂和端粒DNA结合化合物。例如,烷化剂包括烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类,诸如benzodizopa、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派;乙烯亚胺类和甲基三聚氰胺类,诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;氮芥类诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥(novembichine)、phenesterine、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶芥末;和亚硝基脲类,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀。其他DNA破坏化疗剂包括柔红霉素、多柔比星、伊达比星、表柔比星、丝裂霉素和链脲佐菌素。化疗抗代谢药包括吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、阿糖胞苷、喷司他丁、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、阿昔洛韦、腺嘌呤 β -1-D-阿拉伯糖苷、氨甲蝶呤、氨蝶呤、2-氨基嘌呤、阿非迪霉素、8-氮杂鸟嘌呤、重氮丝氨酸、6-氮尿嘧啶、2'-叠氮基-2'-脱氧核苷、5-溴脱氧胞苷、胞嘧啶 β -1-D-阿拉伯糖苷、重氮氧正亮氨酸、双脱氧核苷、5-氟脱氧胞苷、5-氟脱氧尿苷和羟基脲。

[0219] 化疗蛋白质合成抑制剂包括相思豆毒素、金精三羧酸、氯霉素、大肠杆菌素E3、环己酰亚胺、白喉毒素、伊短菌素A、吐根碱、红霉素、乙硫氨酸、氟化物、5-氟色氨酸、夫西地酸、鸟苷酰亚甲基二膦酸盐和鸟苷酰亚氨基二膦酸盐、卡那霉素、春日霉素、黄色霉素和O-甲基苏氨酸。另外的蛋白质合成抑制剂包括modeccin、新霉素、正缬氨酸、密旋霉素、paromomycine、嘌呤霉素、蓖麻毒素、志贺毒素、焦土霉素、稀疏霉素、壮观霉素、链霉素、四环素、硫链丝菌素和甲氧苄啶。

[0220] DNA合成抑制剂包括烷化剂诸如硫酸二甲酯、氮芥和硫芥;嵌入剂,诸如吖啶染料、放线菌素、蒽类、苯并芘、溴化乙锭、二碘化丙锭-交联;和其他药剂,诸如偏端霉素和纺锤菌素。拓扑异构酶抑制剂,诸如伊立替康、替尼泊苷、香豆霉素、萘啶酸、新生霉素和恶喹酸;细胞分裂抑制剂,包括秋水仙胺、米托蒽醌、秋水仙素、长春花碱和长春新碱;和RNA合成抑制剂,包括放线菌素D、 α -鹅膏蕈环肽和其它鹅膏蕈素、虫草素(3'-脱氧腺苷)、二氯呋喃核糖基苯并咪唑、利福平、曲张链菌素和利迪链菌素也可用作DNA损伤化合物。

[0221] 在一个实施方式中,化疗剂是DNA复合结合剂诸如喜树碱或依托泊苷;硫醇盐烷化剂诸如亚硝基脲、BCNU、CCNU、ACNU或fotesmustine;鸟嘌呤烷化剂诸如替莫唑胺,微管蛋白结合剂诸如长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、长春氟宁、念珠藻素52,软海绵素,诸如软海绵素B,海兔毒素,诸如海兔毒素10和海兔毒素15,hemiasterlins诸如hemiasterlin A和hemiasterlin B、秋水仙碱、combrestatins、2-甲氧基雌二醇、E7010、紫杉醇、多西他赛、埃坡霉素、圆皮海绵内酯;DNA聚合酶抑制剂诸如阿糖胞苷;抗癌酶诸如天冬酰胺酶;RAC1抑制剂诸如6-硫鸟嘌呤;胸苷酸合成酶抑制剂诸如卡培他滨或5-FU;oxazophosphorine化合物

诸如癌得星；整联蛋白抑制剂诸如西仑吉肽；抗叶酸剂诸如普拉曲沙；叶酸抗代谢物诸如培美曲塞；或喜树碱或高喜树碱诸如二氟替康。

[0222] 在一个实施方式中，拓扑异构酶抑制剂是I型抑制剂。在另一个实施方式中，拓扑异构酶抑制剂是II型抑制剂。

[0223] 本发明公开的选择性CDK4/6抑制剂可以减轻其毒性作用的其他DNA损伤化疗剂包括但不限于顺铂、过氧化氢、卡铂、丙卡巴肼、异环磷酰胺、博来霉素、普卡霉素、紫杉醇、transplatinum、噻替派、奥沙利铂等，以及类似作用类型的药剂。在一个实施方式中，DNA损伤化疗剂选自顺铂、卡铂、喜树碱和依托泊苷。

[0224] 其他合适的化疗剂包括但不限于放射性分子、毒素，也称为细胞毒素或细胞毒性剂，其包括对细胞的生存力有害的任何药剂、药剂和脂质体或含有化学治疗化合物的其他囊泡。一般抗癌药物包括：长春新碱(**Oncovin®**)、脂质体长春新碱(**Marqibo®**)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿糖糖苷，ara-C或**Cytosar®**)、L-天冬酰胺酶(**Elspar®**)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或**Oncaspar®**)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(**Vumon®**)、6-巯基嘌呤(6-MP或**Purinethol®**)、泼尼松和地塞米松(Decadron)。其他合适的化疗剂的实例包括但不限于5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、烷化剂、氨基霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)(顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环类、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、活BCG(膀胱内)、硫酸博来霉素、加利霉素、细胞松弛素B、更生霉素(原放线菌素)、盐酸柔红霉素、柠檬酸柔红霉素、地尼白介素、二羟基蒽二酮、多西他赛、多柔比星HCl、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、依托泊苷嗜橙菌因子、磷酸依托泊苷、盐酸吉西他滨、盐酸伊达比星、干扰素 α -2b、伊立替康HCl、美登木素生物碱、盐酸氮芥、盐酸美法仑、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、聚苯丙生20与卡莫司汀植入、盐酸丙卡巴肼、链脲佐菌素、替尼泊苷、噻替派、拓扑替康HCl、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0225] 用于本发明的另外的细胞毒性化疗剂包括：表柔比星、白蛋白结合型紫杉醇、泰索帝、埃坡霉素、tafluposide、vismodegib、氮杂胞苷、多西氟尿苷、长春地辛和长春瑞滨。

[0226] 在一个实施方式中，化疗剂不是芳香酶抑制剂。在一个实施方式中，化疗剂不是类固醇。在一个实施方式中，化疗剂不是BCR-ABL抑制剂。

[0227] 在一个实施方式中，化疗剂是DNA复合结合剂。在一个实施方式中，化疗剂是微管蛋白结合剂。在一个实施方式中，化疗剂是烷化剂。在一个实施方式中，化疗剂是硫醇盐烷化剂。

[0228] 可以如本文所述使用的另外的化疗剂可以包括2-甲氧基雌二醇或2ME2、finasunate、etaracizumab(MEDI-522)、HLL1、huN901-DM1、atiprimod、沙奎那韦甲磺酸盐、利托那韦、奈非那韦甲磺酸盐、茚地那韦硫酸盐、plitidepsin、P276-00、替比法尼、来那度胺、沙利度胺、泊马度胺、辛伐他汀和塞来昔布。可用于本发明的化疗剂包括但不限于曲妥珠单抗(**Herceptin®**)、帕妥珠单抗(**Perjeta™**)、拉帕替尼(**Tykerb®**)、吉非替尼(**Iressa®**)、厄洛替尼(**Tarceva®**)、西妥昔单抗(**Erbitux®**)、帕尼单抗(**Vectibix®**)、凡德他尼(**Caprelsa®**)、维莫非尼(**Zelboraf®**)、伏立诺他(**Zolinza®**)、罗米地辛(**Istodax®**)、

蓓萨罗丁(**Targretin®**)、阿利维A酸(**Panretin®**)、维甲酸(**Vesanoid®**)、卡非佐米(**Kyprolis™**)、普拉曲沙(**Folotyn®**)、贝伐单抗(**Avastin®**)、阿柏西普(**Zaltrap®**)、索拉非尼(**Nexavar®**)、舒尼替尼(**Sutent®**)、帕唑帕尼(**Votrient®**)、瑞戈非尼(**Stivarga®**)和卡博替尼(**Cometriq™**)。

[0229] 预期的其他化疗剂包括但不限于钙调神经磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素或子囊霉素。例如环孢菌素A(**Neoral®**)、FK506(他克莫司)、吡美莫司,mTOR抑制剂,例如雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司(**Rapamune®**)、依维莫司(**Certican®**)、替西罗莫司、佐他莫司、biolimus-7、biolimus-9,rapalog,例如地磷莫司、campath 1H、S1P受体调节剂、双重mTORC1和mTORC2抑制剂,例如Vistusertib(AZD2014),例如芬戈莫德或其类似物,抗IL-8抗体,霉酚酸或其盐,例如钠盐,或其前药,例如吗替麦考酚酯(**CellCept®**)、OKT3(**Orthoclone OKT3®**)、泼尼松、**ATGAM®**、**Thymoglobulin®**、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精脒菌素、曲培莫司、Leflunomide **Arava®**、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗(**Simulect®**)、达利珠单抗(**Zenapax®**)、咪唑立宾、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM981(吡美莫司, **Elidel®**)、阿巴西普、贝拉西普、LFA31g、依那西普(由ImmuneXcite以**Enbrel®**出售)、阿达木单抗(**Humira®**)、英夫利昔单抗(**Remicade®**)、抗LFA-1抗体、那他珠单抗(**Antegren®**)、恩莫单抗、gavilimomab、戈利木单抗、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿法西普、依法利珠单抗、Pentasa、美沙拉嗪、asacol、磷酸可待因、benorylate、贝诺酯、萘普生、双氯芬酸、依托度酸、吡罗昔酮、达沙替尼(**Sprycel®**)、尼罗替尼(**Tasigna®**)、博舒替尼(**Bosulif®**)、甲磺酸伊马替尼(**Gleevec®**)和帕纳替尼(**Iclusig™**)、氨磷汀、甲磺酸多拉司琼、屈大麻酚、依泊亭- α 、依替膦酸盐、非格司亭、氟康唑、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、格拉司琼、甲酰四氢叶酸钙、利多卡因、美司钠、盐酸恩丹西酮、盐酸毛果芸香碱、吡非尔钠、瓦他拉尼、1-脱氢睾酮、别嘌呤醇钠、倍他米松、磷酸钠和醋酸倍他米松、甲酰四氢叶酸钙、结合雌激素、右雷佐生、二溴甘露醇、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、氟他胺、亚叶酸、糖皮质激素、醋酸亮丙瑞林、盐酸左旋咪唑、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、甲基睾酮、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、帕米膦酸二钠、普鲁卡因、普萘洛尔、睾酮内酯、丁卡因、柠檬酸托瑞米芬和沙格司亭。

[0230] 在一个实施方式中,化疗剂是雌激素受体配体诸如他莫昔芬、雷洛昔芬、氟维司群、双炔失碳酯、巴多昔芬、broparestriol、氯烯雌醚、克罗米芬柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬或托瑞米芬;雄激素受体配体诸如比卡鲁胺、恩杂鲁胺、apalutamide、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、托瑞米胺、醋酸阿比特龙或西咪替丁;芳香酶抑制剂诸如来曲唑、阿那曲唑或依西美坦;抗炎药诸如泼尼松;氧化酶抑制剂诸如别嘌呤醇;抗癌抗体;抗癌单克隆抗体;抗CD40抗体诸如lucatumumab或dacetuzumab;抗CD20的抗体诸如利妥昔单抗;结合CD52的抗体诸如阿仑单抗;结合整联蛋白的抗体诸如volociximab或那他珠单抗;抗白介素-6受体的抗体诸如托珠单抗;白介素-2模拟物诸如阿

地白介素;靶向IGF1的抗体如figitumumab;靶向DR4的抗体诸如mapatumumab;靶向TRAIL-R2的抗体诸如来沙木单抗或杜拉乐明;融合蛋白诸如阿塞西普;B细胞抑制剂诸如阿塞西普;蛋白酶体抑制剂诸如卡非佐米、硼替佐米或marizomib;HSP90抑制剂诸如tanespimycin;HDAC抑制剂诸如伏立诺他、贝利司他或帕比司他;MAPK配体诸如他匹莫德;PKC抑制剂诸如enzastaurin;HER2受体配体诸如曲妥珠单抗、拉帕替尼或帕妥珠单抗;EGFR抑制剂诸如吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗或凡德他尼;天然产物诸如罗米地辛;类维生素A诸如蓓萨罗丁、维甲酸或阿利维甲酸;受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂诸如舒尼替尼、瑞戈非尼或帕唑帕尼;或VEGF抑制剂诸如阿柏西普、贝伐单抗或多韦替尼。

[0231] 在一个实施方式中,G1T38进一步与造血生长因子组合使用,所述造血生长因子包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF,例如,以Neupogen®(非格司亭)、Neulasta®(peg-非格司亭)或来格司亭出售)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,例如以莫拉司亭和沙格司亭(Leukine®)出售)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、血小板生成素(巨核细胞生长发育因子(MGDF),例如以Romiplostim®和Eltrombopag®出售)白介素(IL)-12、白细胞-3、白细胞-11(脂肪生成抑制因子或奥普瑞白介素)、SCF(干细胞因子、steel因子、kit-配体或KL)和促红细胞生成素(EPO)及其衍生物(例如作为Darbepoetin、Epocept、Nanokine、EpoFit、Epogen、Eprex和Procrit出售的依泊亭- α ;例如作为NeoRecormon、Recormon和Micera出售的依泊亭- β 、依泊亭- δ (以Dynepo出售)、依泊亭- ω (以Epomax出售)、依泊亭- ζ (以Silapo和Retacrit出售)以及例如Epocept、Epotrust、Erypro Safe、Repoitin、Vintor、EpoFit、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoiectin、Shanpoiectin、Zyrop和EPIA0)。

[0232] 本文考虑的其他化疗剂,特别是在治疗女性生殖系统的异常组织诸如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或子宫癌中包括雌激素抑制剂,包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体降解剂)、完全雌激素受体降解剂或另一种形式的部分或完全雌激素拮抗剂。部分抗-雌激素如雷洛昔芬和他莫昔芬保留了一些雌激素样作用,包括雌激素样子宫生长刺激,以及在一些情况下,乳腺癌进展过程中的雌激素样作用,其实际刺激了肿瘤的生长。相比之下,氟维司群,一种完全抗-雌激素,对子宫没有雌激素样作用,且对他莫昔芬耐药性肿瘤有效。抗雌激素化合物的非限制性实例在转让给Astra Zeneca的W02014/19176,转让给Olema Pharmaceuticals的W02013/090921、W02014/203129、W02014/203132和US2013/0178445以及美国专利号9,078,871、8,853,423和8,703,810,以及US2015/0005286、W02014/205136和W02014/205138中提供。抗雌激素化合物的其他非限制性实例包括:SERMS诸如双炔失碳酯、巴多昔芬、broparestriol、克罗米芬柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬和氟维司群;芳香酶抑制剂诸如氨鲁米特、睾酮内酯、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、福美坦和来曲唑;和抗促性腺激素诸如亮丙瑞林、西曲瑞克、烯丙雌醇、醋酸氯化孕酮、醋酸地马孕酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸诺美孕酮、醋酸炔诺酮、孕酮和螺内酯。

[0233] 本文考虑的其他化疗剂,特别是在男性生殖系统的异常组织的治疗中,诸如前列腺或睾丸癌,包括但不限于雄激素(诸如睾酮)抑制剂,包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂或另一形式的部分或完全雄激素

拮抗剂。在一个实施方式中,前列腺或睾丸癌是雄激素抗性的。抗雄激素化合物的非限制性实例提供于W02011/156518和美国专利号8,455,534和8,299,112中。抗雄激素化合物的其他非限制性实例包括:醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、醋酸阿比特龙和西咪替丁。

[0234] 化疗剂可包括激酶抑制剂,包括但不限于磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂或脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂或其组合。

[0235] PI3k抑制剂是众所周知的。PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于渥曼青霉素、脱甲绿胶酶素、哌立福辛、艾代拉里斯、pictilisib、Palomid529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、duvelisib、GS-9820、GDC-0032(2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂环庚烷-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117((2R)-1-苯氧基-2-丁基氢(S)-甲基膦酸酯;或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}磷)、BYL-719((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458(2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771(2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基))-7-甲基-4-羟基丙-1-酮)、GS-1101(5-氟-3-苯基-2-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946(2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]quinaz)-AS 252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832(5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、buparlisib(5-[2,6]-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941(2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基))-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422)、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟基甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉-4-鎗)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384(N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)、LY3023414、BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)和GSK1059615(5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib)),和W02014/071109中描述的结构。

[0236] BTK抑制剂是众所周知的。BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼(也称为PCI-32765)(Imbruvica[™])(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-

1-基]丙-2-烯-1-酮)、基于二苯胺并嘧啶的抑制剂诸如AVL-101和AVL-291/292(N-(3-((5-氟)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺)(Avila Therapeutics)(参见美国专利公开号2011/0117073,其全部内容并入本文)、达沙替尼([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13(α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746(4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774(4-(4-((4-((3-丙烯酰胺基苯基)氨基))-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056(7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮)、GDC-0834((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47(1-(1-丙烯酰基二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮)和其他能够抑制BTK活性的分子,例如Akinleye等人,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全部内容通过引用并入本文。

[0237] Syk抑制剂是众所周知的,包括例如Cerdulatinib(4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、entospletinib(6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、fostamatinib([6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁唑-4-基]甲基磷酸二氢盐)、fostamatinib二钠盐((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁唑-4(3H)-基)甲基磷酸钠盐)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺盐酸盐)、R09021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-吡嗪-3-羧酸酰胺)、伊马替尼(格列卫;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-[[4-(吡啶)-3-基]嘧啶-2-基]氨基)苯基)苯甲酰胺)、星孢菌素、GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2(1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁唑-3(4H)-酮)、YM193306(参见Singh等Discovery and Development of Spleen

Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮杂吡啶、白皮杉醇、ER-27319(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、化合物D(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、PRT060318(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、木犀草素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、芹菜素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、槲皮素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、非瑟酮(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、杨梅素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、桑色素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)。

[0238] 化疗剂也可以是B细胞淋巴瘤2 (Bcl-2) 蛋白抑制剂。BCL-2抑制剂是本领域已知的, 且包括例如ABT-199(4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基]磺酰基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737(4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基硫烷基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺)、ABT-263((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1)-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX15-070(obatoclax甲磺酸盐, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吡啶;甲磺酸)))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137(4-(4,9-二氧代-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙基酯、尼罗替尼-d3、TW-37(N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone (ApoG2) 或G3139(Oblimersen)。

[0239] 用于本文考虑的方法的其他化疗剂包括但不限于咪达唑仑、MEK抑制剂、RAS抑制剂、ERK抑制剂、ALK抑制剂、HSP抑制剂(例如, HSP70和HSP90抑制剂, 或其组合)、RAF抑制剂、凋亡化合物、拓扑异构酶抑制剂、AKT抑制剂, 包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福辛、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西立滨、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新, 或FLT-3抑制剂, 包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼 (AC220)、Amuvatinib (MP-470)、坦度替尼 (MLN518)、ENMD-2076和KW-2449或其组合。MEK抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基)乙酰胺)、司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺

基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MS1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-((3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基)羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA199(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、AP26113和LDK378。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根赤壳菌素。

[0240] 已知的ERK抑制剂包括SCH772984(Merck/Schering-Plough)、VTX-11e(Vertex)、DEL-22379、Ulixertinib(BVD-523,VRT752271)、GDC-0994、FR 180204、XMD8-92和ERK5-IN-1。

[0241] Raf抑制剂是众所周知的,且包括例如Vemurafinib(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺酰胺)、甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺酸盐)、AZ628(3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺)、NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)、RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-Bromoaldisine(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂萘-4,8-二酮)、Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5-酮)(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)和索拉非尼N-氧化物(4-[4-[[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲酰胺1-氧化物)。

[0242] 可用于本发明的已知拓扑异构酶I抑制剂包括(S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮一盐酸盐(拓扑替康)、(S)-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮(喜树碱)、(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并(de)吡喃并(3',4':6,7)吡啶并(1,2-b)喹啉-10,13-二酮(依喜替康)、(7-(4-甲基哌嗪亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20(S)-喜树碱(勒托替康)或(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧代1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-9-基-[1,4'联哌啶]-1'-羧酸酯(伊立替康)、(R)-5-乙基-9,10-二氟-5-羟基-4,5-二氢噁庚因并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,15(1H,13H)-二酮(二氟替康)、(4S)-11-((E)-((1,1-二甲基乙氧基)亚氨基)甲基)-4-乙基-4-羟基-1,12-二氢-14H-吡喃并(3',4':6,7)吡啶并(1,2-b)喹啉-3,14(4H)-二酮(吉马替康)、(S)-8-乙基-8-羟基-15-((4-甲基哌嗪-

1-基)甲基)-11,14-二氢-2H-[1,4]二噁英并[2,3-g]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-9,12(3H,8H)-二酮(勒托替康)、(4S)-4-乙基-4-羟基-11-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基]-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(贝洛替康)、6-((1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基)-2,10-二羟基-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-12,13-二氢-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡啶-5,7(6H)-二酮(edotecarin)、8,9-二甲氧基-5-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-2,3-亚甲二氧基-5H-二苯并(c,h)(1,6)萘啶-6-酮(topovale)、苯并[6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-11(13H)-酮(rosettacin)、(S)-4-乙基-4-羟基-11-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(cositecan)、四({4S)-9-[(1,4'-联吡啶基)-1'-羰基]氧基}-4,11-二乙基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基}N,N',N'',N''-{甲烷四基四[亚甲基聚(氧乙烯)氧基(1-氧代乙烯)]}四甘氨酸四盐酸盐(etirinotecan pegol)、10-羟基-喜树碱(HOCPT)、9-硝基喜树碱(鲁比替康)、SN38(7-乙基-10-羟基喜树碱)和10-羟基-9-硝基喜树碱(CPT109)、(R)-9-氯-5-乙基-5-羟基-10-甲基-12-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4,5-二氢噁庚因并(oxepino)[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,15(1H,13H)-二酮(elmotecan)。

[0243] 在一个实施方式中,化疗剂不是芳香酶抑制剂。在一个实施方式中,化疗剂不是雌激素或雄激素受体激动剂或拮抗剂。

[0244] 在一个实施方式中,G1T38或其药学上可接受的盐以口服剂型施用,并进一步与造血生长因子组合使用,所述造血生长因子包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF,例如,以Neupogen(非格司亭)、Neulasta(peg-filgrastim)或lenograstim出售)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,例如以molgramostim和sargramostim(Leukine)出售)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、血小板生成素(巨核细胞生长发育因子(MGDF),例如以Romiplostim和Eltrombopag出售)、白介素(IL)-12、白介素-3、白介素-11(脂肪形成抑制因子或oprelvekin)、SCF(干细胞因子,steel因子,kit-配体或KL)和促红细胞生成素(EPO)及其衍生物(例如以Darbepoetin、Epocept、Nanokine、Epopit、Epogen、Eprex和Procrit出售的依泊亭- α ;以例如NeoRecormon、Recormon和Micera出售的依泊亭- β)、依泊亭- δ (以例如Dynepo商品名销售)、依泊亭- ω (以例如Epomax出售)、依泊亭- ζ (以Silapo和Retacrit出售)以及例如Epocept、Epotrust、Erypro Safe、Repoitin、Vintor、Epopit、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoietin、Shanpoiutin、Zyrop和EPIA0)。

[0245] 在一个实施方式中,G1T38或其药学上可接受的盐以口服剂型施用,并进一步与CDK7抑制剂组合。

[0246] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的醋酸阿比特龙(Zytiga)组合施用用于治疗男性生殖系统的异常组织,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss)(h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的醋酸阿比特龙(Zytiga)组合施用用于治疗男性生殖系统的异常组织,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss)(h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0247] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的醋酸阿比特龙(Zytiga)

组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的醋酸阿比特龙(Zytiga)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0248] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的恩杂鲁胺组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的恩杂鲁胺组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0249] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的马来酸阿法替尼(Gilotrif)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的马来酸阿法替尼(Gilotrif)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0250] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿来替尼(Alecensa)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿来替尼(Alecensa)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0251] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的色瑞替尼(Zykadia)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的色瑞替尼(Zykadia)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0252] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的克唑替尼(Xalkori)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的克唑替尼(Xalkori)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0253] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥希替尼(Tagrisso)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥希替尼(Tagrisso)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首

次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0254] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的布加替尼(Alunbrig)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的布加替尼(Alunbrig)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0255] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的劳拉替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的劳拉替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0256] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的二甲苯磺酸拉帕替尼组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的二甲苯磺酸拉帕替尼组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0257] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的二甲苯磺酸拉帕替尼组合施用用于治疗HER2+乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的二甲苯磺酸拉帕替尼组合施用用于治疗HER2+乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0258] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的PF7775组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的PF7775组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0259] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于治疗实体瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于治疗实体瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0260] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于

治疗女性生殖系统的异常组织,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0261] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿培利司组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0262] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸库潘尼西 (Aliqopa) 组合施用用于治疗淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸库潘尼西 (Aliqopa) 组合施用用于治疗淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0263] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸库潘尼西 (Aliqopa) 组合施用用于治疗滤泡性淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸库潘尼西 (Aliqopa) 组合施用用于治疗滤泡性淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0264] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的艾代拉里斯 (Zydelig) 组合施用用于治疗慢性淋巴细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的艾代拉里斯 (Zydelig) 组合施用用于治疗慢性淋巴细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0265] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的艾代拉里斯 (Zydelig) 组合施用用于治疗非霍奇金淋巴瘤,包括滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的艾代拉里斯 (Zydelig) 组合施用用于治疗非霍奇金淋巴瘤,包括滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0266] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的伊布替尼 (Imbruvica) 组合施用用于治疗慢性淋巴细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳

态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的伊布替尼(Imbruvica)组合施用用于治疗慢性淋巴细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0267] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的伊布替尼(Imbruvica)组合施用用于治疗淋巴瘤,包括小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤或Waldenström巨球蛋白血症,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的伊布替尼(Imbruvica)组合施用用于治疗淋巴瘤,包括小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤或

Waldenström巨球蛋白血症,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0268] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的比美替尼组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤和NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的比美替尼组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤和NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0269] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的考比替尼(Cotellic)组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤和NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的考比替尼(Cotellic)组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤和NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0270] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的比美替尼组合施用用于治疗卵巢癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的比美替尼组合施用用于治疗卵巢癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0271] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的司美替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的司美替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0272] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的司美替尼组合施用用于

治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的司美替尼组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0273] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0274] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0275] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲美替尼(Mekinist)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0276] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0277] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$)/绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0278] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ ($h*ng/mL$))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达拉非尼(Tafinlar)组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首

次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0279] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的康奈非尼组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变的黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的康奈非尼组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变的黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0280] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ipatasertib组合施用用于治疗乳腺癌,包括三阴性乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ipatasertib组合施用用于治疗乳腺癌,包括三阴性乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0281] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸尼拉帕利一水合物(Zejula)组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸尼拉帕利一水合物(Zejula)组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0282] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸尼拉帕利一水合物(Zejula)组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸尼拉帕利一水合物(Zejula)组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0283] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利(Lynparza)组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利(Lynparza)组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0284] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利(Lynparza)组合施用用于治疗BRCA1或BRCA2突变的乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与

有效量的奥拉帕利 (Lynparza) 组合施用用于治疗BRCA1或BRCA2突变的乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0285] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利 (Lynparza) 组合施用用于治疗HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利 (Lynparza) 组合施用用于治疗HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0286] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利 (Lynparza) 组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉帕利 (Lynparza) 组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0287] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rubraca) 组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rubraca) 组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0288] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rubraca) 组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rubraca) 组合施用用于治疗腹膜癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0289] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的他唑帕利组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的他唑帕利组合施用用于治疗女性生殖系统的异常组织,包括乳腺癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0290] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的他唑帕利组合施用用于治疗BRCA1或BRCA2突变的乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态

$AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的他唑帕利组合施用用于治疗BRCA1或BRCA2突变的乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0291] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉单抗组合施用用于治疗软组织肉瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的奥拉单抗组合施用用于治疗软组织肉瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0292] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0293] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0294] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的沃利替尼组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0295] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的vistusertib组合施用用于治疗晚期乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的vistusertib组合施用用于治疗晚期乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0296] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的vistusertib组合施用用于治疗晚期乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) / mg$ 剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的vistusertib组合施用用于治疗晚期乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL) /$ 绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式

中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0297] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿贝西尼 (Versenio) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿贝西尼 (Versenio) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0298] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿贝西尼 (Versenio) 组合施用用于治疗HR+HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的阿贝西尼 (Versenio) 组合施用用于治疗HR+HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0299] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0300] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗HR+HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗HR+HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0301] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0302] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗转移性三阴性乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗转移性三阴性乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0303] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼 (Ibrance) 组合施用用于治疗小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*

ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的帕博西尼(Ibrance)组合施用用于治疗小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0304] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的S-苹果酸卡博替尼(Cometriq™)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的S-苹果酸卡博替尼(Cometriq™)组合施用用于治疗甲状腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0305] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的S-马来酸卡博替尼(Cometriq™)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的S-马来酸卡博替尼(Cometriq™)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0306] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达沙替尼(Sprycel)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病或慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达沙替尼(Sprycel)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病或慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0307] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达沙替尼(Sprycel)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的达沙替尼(Sprycel)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0308] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的厄洛替尼(Tarceva®)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的厄洛替尼(Tarceva®)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0309] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的吉非替尼(Iressa®)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)) /mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的吉非替尼

(Iressa®)组合施用用于治疗前列腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0310] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、高嗜酸性粒细胞综合征或慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病、高嗜酸性粒细胞综合征或慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0311] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲妥珠单抗(Herceptin)组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲妥珠单抗(Herceptin)组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0312] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲妥珠单抗(Herceptin)组合施用用于治疗乳腺癌,包括HER2+乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的曲妥珠单抗(Herceptin)组合施用用于治疗乳腺癌,包括HER2+乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0313] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗肿瘤,包括但不限于隆突性皮肤纤维肉瘤和胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗肿瘤,包括但不限于隆突性皮肤纤维肉瘤和胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0314] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0315] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗全身性肥大细胞增多症,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸伊马替尼(Gleevec)组合施用用于治疗全身性肥大细胞增多症,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0316] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的尼洛替尼(Tasigna)组合施用用于治疗慢性粒细胞白血病,包括费城染色体阳性的慢性粒细胞白血病(Ph+CML),其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的尼洛替尼(Tasigna)组合施用用于治疗慢性粒细胞白血病,包括费城染色体阳性的慢性粒细胞白血病(Ph+CML),其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0317] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸帕唑帕尼(Votrient)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸帕唑帕尼(Votrient)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0318] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸帕唑帕尼(Votrient)组合施用用于治疗软组织肉瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸帕唑帕尼(Votrient)组合施用用于治疗软组织肉瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0319] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组合施用用于治疗结直肠癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组合施用用于治疗结直肠癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0320] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组合施用用于治疗胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组合施用用于治疗胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}(h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0321] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组

合施用用于治疗肝细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞戈非尼(Stivarga)组合施用用于治疗肝细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0322] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸索拉非尼(Nexavar)组合施用用于治疗癌症(carcinoma),包括肝细胞癌或肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲苯磺酸索拉非尼(Nexavar)组合施用用于治疗癌症(carcinoma),包括肝细胞癌或肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0323] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗胃肠道间质瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0324] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0325] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的苹果酸舒尼替尼(Sutent)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0326] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的维罗非尼(Zelboraf)组合施用用于治疗Erdheim-Chester病,其中所述施用提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的维罗非尼(Zelboraf)组合施用用于治疗Erdheim-Chester病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0327] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的维罗非尼(Zelboraf)组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的维罗非尼

(Zelboraf) 组合施用用于治疗黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0328] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的博舒替尼(Bosulif®)组合施用用于治疗慢性粒细胞性白血病(CML),其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的博舒替尼(Bosulif®)组合施用用于治疗慢性粒细胞性白血病(CML),其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0329] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸普纳替尼(Iclusig)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病和慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的盐酸普纳替尼(Iclusig)组合施用用于治疗白血病,包括急性淋巴细胞白血病和慢性粒细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0330] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0331] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗HR+,HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗HR+,HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0332] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0333] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗胃肠道癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司

(Afinitor)组合施用用于治疗胃肠道癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0334] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0335] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗肾细胞癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0336] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗星形细胞瘤,包括室管膜下巨细胞星形细胞瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的依维莫司(Afinitor)组合施用用于治疗星形细胞瘤,包括室管膜下巨细胞星形细胞瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0337] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的氟维司群(Faslodex)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的氟维司群(Faslodex)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0338] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的氟维司群(Faslodex)组合施用用于治疗HR⁺,HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的氟维司群(Faslodex)组合施用用于治疗HR⁺,HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0339] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对

血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0340] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗非小细胞肺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0341] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗结直肠癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的雷莫芦单抗组合施用用于治疗结直肠癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0342] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞博西尼(Kisqali)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞博西尼(Kisqali)组合施用用于治疗乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0343] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞博西尼(Kisqali)组合施用用于治疗HR+和HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的瑞博西尼(Kisqali)组合施用用于治疗HR+和HER2-乳腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0344] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸恩西地平(Idhifa)组合施用用于治疗急性髓细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的甲磺酸恩西地平(Idhifa)组合施用用于治疗急性髓细胞性白血病,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0345] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的SCH772984组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤或NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL))/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的SCH772984组合施用用于治疗黑色素瘤,包括BRAF突变型黑色素瘤或NRAS突变型黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态AUC_(0-24ss) (h*ng/mL)/绝对中性粒细胞计数(细胞/mm³)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态AUC_(0-24ss)。

[0346] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ulixertinib组合施用用于治疗黑色素瘤,包括葡萄膜黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ulixertinib组合施用用于治疗黑色素瘤,包括葡萄膜黑色素瘤,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0347] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ulixertinib组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的ulixertinib组合施用用于治疗胰腺癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0348] 在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的厄达替尼组合施用用于治疗尿路上皮癌,包括转移性尿路上皮癌,其中施用化合物II形式B提供不大于5的(平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$)/mg剂量比率。在一个实施方式中,有效量的化合物II形式B与有效量的厄达替尼组合施用用于治疗尿路上皮癌,包括转移性尿路上皮癌,其中施用化合物II形式B提供首次给药后第22天不大于1.25的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)} (h*ng/mL)$ /绝对中性粒细胞计数(细胞/ mm^3)比率。在一个实施方式中,测定针对血清化合物I的平均稳态 $AUC_{(0-24ss)}$ 。

[0349] 实施例

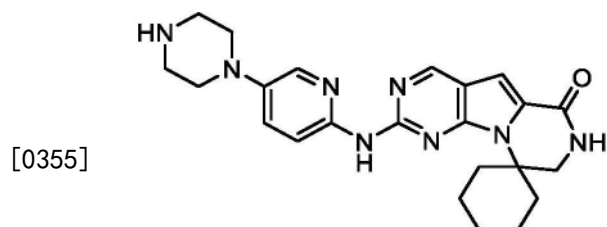
[0350] 实施例1.化合物II形式B的一天一次(QD)和一天两次(BID)给药组的化合物I和化合物III血浆浓度对比时间数据的收集

[0351] 将患者纳入2个平行的独立操作的剂量递增给药组中的1个,其中化合物II形式B每天一次(QD)或每天两次(BID)连续施用,伴随食物并伴随固定剂量氟维司群(前三次注射每14天肌注一次,然后每28天一次)。在研究治疗持续期间,绝经前或围绝经期患者也接受戈舍瑞林。在首剂形式B前至少28天开始LHR2激动剂,且正在服用另一种LHRH激动剂的患者在第1天改用戈舍瑞林。将患者分为六组,提供200mg、300mg、400mg、500mg或650mg形式B的每天一次(QD)给药,或100mg、150mg或200mg形式B的每天两次(BID)给药。BID组中的第二剂直到初始早晨剂量的形式B后至少12小时才在晚上施用。表1中提供了化合物II形式B的给药组。

[0352] 表1.化合物II形式B的化合物II给药组

	组	受试者数量 (N)	剂量
[0353]	1	6	200 mg QD
	2	3	300 mg QD
	3	3	400 mg QD
	4	3	500 mg QD
	5	3	650 mg QD
	6	6	100 mg BID
	7	3	150 mg BID
	8	3	200 mg BID

[0354] 在第1天和第29天相对于形式B早晨剂量的以下时间点采集血样：给药前(0小时)和给药后1、2、3、4、6、8、10、12(BID组中晚上剂量之前)和24(第二天早晨剂量之前)小时。对于在预剂量和形式B给药后3小时之间收集的样品允许有 ± 5 分钟的时间窗口。对于在形式B给药后4至12个小时之间收集的样品允许有 ± 15 分钟的时间窗口。对于在形式B给药后24小时收集的样品允许有 ± 1 小时的窗口。在早晨施用化合物I之前的第8天、第15天和第22天，在给药前收集化合物I PK谷水平的血样。使用经验证的方法测量化合物I及其代谢物化合物III的血浆浓度。



化合物 III

[0356] 使用Phoenix WinNonlin版本6.3,使用实际血液采样时间,进行口服施用后血浆浓度对比时间数据的分析,以计算标准药代动力学(PK)参数。

[0357] 表2至9中提供了所有组的化合物I的第1天浓度-时间数据。

[0358] 表2.第1天第1组(200mg QD的形式B)的化合物I浓度(ng/mL)汇总。

化合物 I			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	200 mg QD	N = 6	浓度 (ng/mL)									
[0359]		平均值	0.00	8.42	13.6	20.2	25.0	16.8	11.6	8.28	6.29	3.61
		SD	0.00	9.94	12.0	12.4	11.7	6.98	4.23	2.68	2.15	1.89
		最小值	0.00	0.828	0.896	4.34	5.47	8.26	5.96	4.59	3.47	1.71
		中位值	0.00	3.65	12.3	18.1	27.0	17.7	12.2	9.13	6.43	3.24
		最大值	0.00	26.0	36.0	40.0	39.7	24.8	17.2	11.0	8.88	6.67
		CV%		118.1	87.9	61.4	46.7	41.5	36.6	32.4	34.2	52.2

[0360] 表3. 第1天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	300 mg QD	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0361]		平均值	0.00	22.9	16.9	27.1	32.0	31.6	22.7	19.9	15.5	8.09
		SD	0.00	35.7	19.0	29.3	29.8	21.0	15.3	16.0	12.1	6.21
		最小值	0.00	0.834	5.84	7.16	10.2	7.41	5.51	4.83	4.48	1.69
		中位值	0.00	3.73	5.96	13.4	19.8	43.1	28.1	18.1	13.5	8.48
		最大值	0.00	64.1	38.8	60.8	66.0	44.3	34.6	36.7	28.4	14.1
		CV%		156.1	112.6	108.2	93.2	66.3	67.2	80.5	78.1	76.8

[0362] 表4. 第1天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	400 mg QD	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0363]		平均值	0.00	5.32	5.67	9.21	14.0	20.1	15.5	10.6	7.69	3.27
		SD	0.00	6.43	3.72	5.78	3.29	5.16	3.87	1.85	1.95	0.851
		最小值	0.00	0.990	2.45	3.35	11.2	14.4	11.4	9.45	5.55	2.40
		中位值	0.00	2.26	4.83	9.38	13.1	21.6	16.0	9.56	8.13	3.31
		最大值	0.00	12.7	9.74	14.9	17.6	24.4	19.1	12.7	9.38	4.10
		CV%		120.9	65.5	62.7	23.5	25.6	25.0	17.5	25.4	26.0

[0364] 表5.第1天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0365]	化合物 I			时间									
				(h)									
				0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
	第 1 天	500 mg	N = 4	浓度									
		QD		(ng/mL)									
		平均值		0.00	10.4	18.5	34.3	35.4	46.5	40.6	32.2	27.8	8.93
		SD		0.00	6.22	6.43	15.7	6.94	17.6	9.53	6.59	7.63	4.07
		最小值		0.00	3.84	11.6	24.8	27.7	26.3	27.7	23.3	18.9	6.38
		中位值		0.00	10.2	18.1	27.4	35.3	45.6	42.3	33.4	28.3	7.17
		最大值		0.00	17.2	26.3	57.7	43.4	68.7	50.2	38.7	35.7	15.0
		CV%			59.9	34.7	45.6	19.6	37.7	23.5	20.5	27.5	45.6
[0366]													

[0367] 表6.第1天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0368]

化合物 I			时间										
			(h)										
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0	
第 1 天	650 mg	N = 6	浓度										
	QD		(ng/mL)										
		平均值	0.00	12.7	24.8	30.9	43.7	52.7	59.6	48.4	37.4	17.1	
		SD	0.00	10.7	19.1	12.4	15.6	14.3	17.3	21.8	13.5	7.37	
		最小值	0.00	2.83	8.99	14.1	20.8	35.2	38.2	20.6	23.9	8.76	
		中位值	0.00	9.68	19.1	31.6	43.5	49.8	60.3	47.9	37.3	16.0	
		最大值	0.00	33.2	57.6	50.1	66.3	70.3	80.7	78.5	53.6	28.4	
		CV%		84.0	76.8	39.9	35.6	27.2	29.0	45.0	36.1	43.0	

[0369] 表7.第1天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I				时间								
				(h)								
				0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
[0370]	第 1 天	100 mg	N = 6	浓度								
	BID			(ng/mL)								
	平均值			0.00	2.80	6.21	8.72	8.98	5.70	4.07	3.29	2.93
	SD			0.00	2.09	1.68	3.07	4.14	2.97	1.90	1.43	1.63

[0371]	最小值	0.00	0.00	4.90	5.87	4.31	2.97	2.27	1.92	1.49
	中位值	0.00	2.60	5.71	8.09	7.47	5.12	3.71	2.91	2.20
	最大值	0.00	6.42	9.57	14.7	14.5	11.0	6.93	5.26	5.26
	CV%		74.4	27.1	35.2	46.1	52.2	46.7	43.6	55.5

[0372] 表8.第1天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间								
			(h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 1 天	150 mg	N = 3	浓度								
BID			(ng/mL)								
[0373]		平均值	0.00	4.63	11.0	14.4	20.7	12.2	10.1	8.98	7.73
		SD	0.00	4.43	7.02	8.85	8.08	4.48	2.64	2.33	2.22
		最小值	0.00	0.00	3.69	8.48	12.2	8.89	7.53	6.65	5.71
		中位值	0.00	5.06	11.6	10.2	21.5	10.4	9.95	8.98	7.38
		最大值	0.00	8.82	17.7	24.6	28.3	17.3	12.8	11.3	10.1
		CV%		95.7	63.9	61.4	39.1	36.8	26.1	25.9	28.7

[0374] 表9.第1天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间								
			(h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 1 天	200 mg	N = 4	浓度								
BID			(ng/mL)								
[0375]		平均值	0.00	5.79	9.42	12.8	15.5	15.5	8.94	6.61	5.64
		SD	0.00	4.81	5.41	6.83	10.7	8.34	3.71	3.43	2.40
		最小值	0.00	0.00	1.37	3.14	3.07	5.28	4.49	2.77	3.83
		中位值	0.00	6.13	11.8	14.8	14.9	17.1	9.13	6.33	4.89
		最大值	0.00	10.9	12.7	18.4	29.0	22.6	13.0	11.0	8.94
		CV%		83.1	57.5	53.5	69.2	53.8	41.5	51.9	42.6

[0376] 表10至17中提供了所有组的代谢物化合物III的第1天浓度-时间数据。

[0377] 表10.第1天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	200 mg	N = 6	浓度 (ng/mL)									
[0378]	QD	平均值	0.00	1.51	2.79	3.50	4.11	2.30	1.33	0.693	0.390	0.123
		SD	0.00	2.03	2.10	2.02	2.48	1.79	0.846	0.576	0.448	0.300
		最小值	0.00	0.00	0.00	0.800	1.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		中位值	0.00	0.665	2.74	3.51	3.79	2.03	1.31	0.830	0.273	0.00
		最大值	0.00	5.02	6.43	6.83	7.82	5.23	2.47	1.32	0.962	0.736
		CV%		134.4	75.3	57.7	60.4	77.8	63.8	83.1	114.9	244.9

[0379] 表11. 第1天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	300 mg	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0380]	QD	平均值	0.00	2.41	2.52	3.40	4.00	4.04	2.80	2.27	1.30	0.455
		SD	0.00	3.33	2.37	2.35	2.15	2.64	2.36	2.21	1.47	0.432
		最小值	0.00	0.00	0.974	1.78	1.82	1.19	0.643	0.517	0.00	0.00
		中位值	0.00	1.01	1.33	2.33	4.08	4.53	2.44	1.54	1.01	0.506
		最大值	0.00	6.21	5.25	6.09	6.11	6.40	5.33	4.75	2.89	0.859
		CV%		138.5	94.2	69.0	53.6	65.3	84.3	97.3	112.8	94.9

[0381] 表12. 第1天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	400 mg	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0382]	QD	平均值	0.00	2.61	1.33	2.46	3.02	3.83	2.33	1.13	0.668	0.00
		SD	0.00	3.72	0.548	1.20	0.922	0.820	0.522	0.345	0.138	0.00
		最小值	0.00	0.00	0.719	1.15	1.96	3.02	1.79	0.728	0.546	0.00
		中位值	0.00	0.960	1.49	2.70	3.51	3.81	2.38	1.31	0.640	0.00
		最大值	0.00	6.87	1.78	3.52	3.60	4.66	2.83	1.34	0.818	0.00
		CV%		142.5	41.2	49.0	30.5	21.4	22.4	30.6	20.7	

[0383] 表13. 第1天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	500 mg	N = 4	浓度 (ng/mL)									
[0384]	QD	平均值	0.00	2.76	4.47	6.14	6.86	7.69	5.62	3.71	2.49	0.806
		SD	0.00	1.10	1.57	0.751	1.34	1.50	1.59	0.836	0.702	0.211
		最小值	0.00	1.31	3.12	5.22	5.12	6.00	4.11	2.59	1.62	0.611
		中位值	0.00	2.97	4.26	6.15	6.99	7.86	5.31	3.83	2.57	0.787
		最大值	0.00	3.81	6.24	7.03	8.36	9.03	7.77	4.58	3.21	1.04
		CV%		39.8	35.1	12.2	19.5	19.6	28.2	22.6	28.2	26.1

[0385] 表14. 第1天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 1 天	650 mg	N = 6	浓度 (ng/mL)									
[0387]	QD	平均值	0.00	2.73	4.01	6.13	8.35	9.69	10.1	6.63	5.12	2.17
		SD	0.00	1.70	1.93	2.28	2.44	2.49	3.98	3.05	2.42	1.87
		最小值	0.00	0.516	1.75	2.76	3.46	5.29	5.56	4.06	2.91	0.609
		中位值	0.00	2.77	3.81	6.43	9.22	10.0	8.66	5.32	4.41	1.51
		最大值	0.00	5.50	6.90	9.24	9.92	12.8	16.5	11.4	8.45	5.60
		CV%		62.4	48.2	37.2	29.3	25.7	39.4	46.0	47.2	86.1

[0388] 表15. 第1天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	
第 1 天	100 mg	N = 6	浓度 (ng/mL)									
[0389]	BID	平均值	0.00	0.248	1.04	1.41	1.25	0.471	0.219	0.00	0.0917	
		SD	0.00	0.412	0.281	0.260	0.577	0.540	0.340	0.00	0.225	
		最小值	0.00	0.00	0.723	1.11	0.616	0.00	0.00	0.00	0.00	
		中位值	0.00	0.00	1.00	1.42	1.13	0.382	0.00	0.00	0.00	
		最大值	0.00	0.977	1.49	1.70	2.12	1.23	0.692	0.00	0.550	
		CV%		165.9	26.9	18.4	46.2	114.7	155.3		244.9	

[0390] 表16.第1天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
[0391]			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	
	第 1 天	150 mg BID	N = 3	浓度 (ng/mL)								
[0392]			平均值	0.00	1.03	2.33	2.60	2.47	1.59	1.02	0.730	0.503
			SD	0.00	0.892	0.687	1.02	0.669	0.313	0.137	0.169	0.453
			最小值	0.00	0.00	1.58	1.63	1.72	1.24	0.870	0.543	0.00
			中位值	0.00	1.52	2.48	2.50	2.70	1.67	1.05	0.776	0.628
			最大值	0.00	1.57	2.93	3.67	3.00	1.85	1.14	0.872	0.880
			CV%		86.6	29.5	39.4	27.1	19.8	13.5	23.2	90.2

[0393] 表17.第1天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

[0394]

化合物 III			时间								
			(h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 1 天	200 mg	N = 4	浓度								
BID			(ng/mL)								
平均值			0.00	1.15	1.66	2.27	2.43	2.39	1.27	0.663	0.357
SD			0.00	0.969	1.12	0.972	1.11	1.25	0.503	0.521	0.415
最小值			0.00	0.00	0.00	0.908	1.03	1.40	0.822	0.00	0.00
中位值			0.00	1.30	2.11	2.49	2.57	2.04	1.16	0.702	0.328
最大值			0.00	2.00	2.42	3.21	3.56	4.07	1.94	1.25	0.771
CV%				84.3	67.7	42.8	45.8	52.5	39.6	78.5	116.2

[0395] 表18至25中提供了所有组的化合物I的第29天浓度-时间数据。

[0396] 表18.第29天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0397]	化合物 I			时间 (h)									
	第 29 天	200 mg QD	N = 5	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
				浓度 (ng/mL)									
			N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3

[0398]

平均值	4.05	5.12	6.92	12.5	17.5	18.5	14.6	11.1	8.46	6.01
SD	1.93	2.13	2.17	4.48	7.18	10.3	11.2	7.97	5.45	4.14
最小值	2.06	2.04	3.30	5.90	5.46	4.35	3.50	3.14	2.29	2.54
中位值	4.10	5.35	7.27	11.8	18.8	17.9	12.1	8.70	8.32	4.90
最大值	6.06	7.83	9.12	16.7	24.2	32.0	31.8	23.1	17.0	10.6
CV%	47.7	41.6	31.4	35.7	41.1	55.6	76.8	71.9	64.4	68.9

[0399] 表19. 第29天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0400]

化合物 I			时间									
			(h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	300 mg QD	N = 3	浓度									
			(ng/mL)									
		平均值	13.9	16.2	22.6	31.0	44.9	35.9	31.5	25.6	26.4	14.4
		SD	10.8	8.32	15.9	21.3	24.6	10.2	9.73	12.9	11.7	8.29
		最小值	7.16	8.32	8.50	12.5	27.5	24.5	21.0	17.5	18.8	8.50
		中位值	8.24	15.4	19.5	26.3	34.2	39.2	33.3	18.9	20.5	10.9
		最大值	26.3	24.9	39.9	54.3	73.0	44.0	40.2	40.5	39.8	23.9
		CV%	77.4	51.3	70.4	68.6	54.7	28.3	30.9	50.3	44.2	57.4

[0401] 表20. 第29天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0402]

化合物 I			时间									
			(h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	400 mg QD	N = 3	浓度									
			(ng/mL)									
		平均值	6.80	8.07	11.1	14.2	17.0	18.9	17.0	14.2	11.8	6.26
		SD	4.11	4.05	5.87	6.51	9.37	10.5	9.48	6.54	6.30	2.97
		最小值	2.37	3.43	4.38	6.69	6.24	6.94	6.25	6.66	4.84	2.98
		中位值	7.52	9.88	13.4	17.2	21.2	23.2	20.5	17.1	13.5	7.04
		最大值	10.5	10.9	15.4	18.6	23.5	26.7	24.2	18.7	17.1	8.77
		CV%	60.5	50.2	53.1	46.0	55.2	55.7	55.8	46.2	53.3	47.5

[0404] 表21. 第29天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

[0405]

化合物 I			时间									
			(h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	500 mg	N = 3	浓度									
QD			(ng/mL)									
		平均值	14.4	21.2	34.2	40.3	41.8	41.5	34.1	26.7	24.4	12.5
		SD	2.14	7.15	9.16	6.86	8.45	4.54	4.43	2.17	2.08	1.90
		最小值	12.0	16.5	25.3	33.0	32.2	36.4	30.0	25.3	22.0	10.4
		中位值	15.3	17.6	33.8	41.4	44.9	43.2	33.5	25.6	25.2	13.0
		最大值	16.0	29.4	43.6	46.6	48.2	45.0	38.8	29.2	25.9	14.1
		CV%	14.8	33.8	26.8	17.0	20.2	10.9	13.0	8.1	8.5	15.2

[0406] 表22. 第29天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)										
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0	
[0407]	第 29 天	650 mg	N = 3	浓度 (ng/mL)									
		QD											
			N =	3	2	2	2	2	2	2	2	2	
			平均值	20.9	20.9	25.9	28.4	33.1	58.8	66.0	58.1	46.3	24.3
			SD	8.85	12.4	12.8	15.8	15.2	29.1	32.2	28.5	23.9	5.02
			最小值	11.4	12.1	16.8	17.2	22.3	38.2	43.2	37.9	29.4	20.7
[0408]			中位值	22.5	20.9	25.9	28.4	33.1	58.8	66.0	58.1	46.3	24.3
			最大值	28.9	29.6	34.9	39.5	43.8	79.3	88.7	78.2	63.2	27.8
			CV%	42.3	59.3	49.5	55.6	46.0	49.5	48.8	49.1	51.6	20.7

[0409] 表23. 第29天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	100 mg BID	N = 5	浓度 (ng/mL)								
[0410]		平均值	4.35	9.25	11.0	10.5	10.5	8.82	7.45	6.23	7.16
		SD	3.13	6.42	6.48	6.12	5.55	4.47	3.80	3.17	3.43
		最小值	1.54	1.79	2.94	4.40	5.14	4.10	3.61	2.88	2.37
		中位值	4.13	9.34	11.8	8.31	9.26	8.11	6.57	5.44	8.36
		最大值	9.20	15.7	19.6	20.5	19.8	16.2	13.8	11.4	10.1
		CV%	72.0	69.4	58.9	58.4	53.0	50.7	51.0	50.9	47.9

[0411] 表24. 第29天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	150 mg BID	N = 3	浓度 (ng/mL)								
[0412]		平均值	26.2	37.6	41.3	46.0	50.2	38.0	36.7	32.2	28.5
		SD	22.1	16.9	21.0	27.0	28.8	25.5	27.2	24.4	25.9
		最小值	9.03	27.0	24.6	25.7	30.5	20.3	15.8	13.0	10.2
		中位值	18.5	28.7	34.3	35.6	36.9	26.5	26.9	23.8	17.3
		最大值	51.1	57.0	64.9	76.6	83.2	67.2	67.4	59.7	58.1
[0413]		CV%	84.2	44.9	51.0	58.7	57.3	67.0	74.0	76.0	90.6

[0414] 表25. 第29天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物I浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 I			时间 (h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	200 mg BID	N = 3	浓度 (ng/mL)								
[0415]		平均值	9.74	9.23	12.0	15.2	21.1	19.0	14.6	18.6	19.8
		SD	6.49	4.10	5.84	7.51	11.9	10.4	7.17	17.6	18.4
		最小值	5.47	5.10	5.56	7.49	7.69	7.60	7.36	5.61	6.32
		中位值	6.54	9.29	13.3	15.6	25.1	21.1	14.8	11.7	12.4
		最大值	17.2	13.3	17.0	22.5	30.5	28.1	21.7	38.6	40.8
		CV%	66.6	44.4	48.8	49.4	56.5	55.0	49.1	94.2	92.8

[0416] 表26至33中提供了所有组的代谢物化合物III的第29天浓度-时间数据。

[0417] 表26. 第29天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	200 mg QD	N = 5	浓度 (ng/mL)									
[0418]		N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3
		平均值	0.343	0.968	1.43	2.39	2.82	2.35	1.73	1.12	0.803	0.670
		SD	0.511	0.868	0.624	1.06	1.47	2.26	1.90	1.07	0.903	0.708
		最小值	0.00	0.00	0.685	0.856	0.864	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		中位值	0.00	0.890	1.53	2.28	2.52	1.99	1.41	0.891	0.890	0.600
		最大值	1.14	2.34	2.30	3.80	4.84	6.11	4.96	2.85	2.20	1.41
[0419]		CV%	148.7	89.7	43.5	44.4	51.9	96.1	110.0	96.1	112.5	105.6

[0420] 表27. 第29天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

[0421]

化合物 III			时间									
			(h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	300 mg	N = 3	浓度									
	QD		(ng/mL)									
		平均值	1.66	2.01	3.28	4.08	5.23	4.39	4.00	3.06	2.47	1.45
		SD	1.45	0.985	0.677	0.797	0.466	0.900	1.89	1.79	1.51	0.991
		最小值	0.677	1.01	2.50	3.17	4.70	3.64	2.31	1.56	1.13	0.782
		中位值	0.976	2.03	3.63	4.44	5.44	4.15	3.65	2.58	2.18	0.983
		最大值	3.32	2.98	3.71	4.64	5.56	5.39	6.05	5.05	4.11	2.59
		CV%	87.3	49.1	20.6	19.5	8.9	20.5	47.3	58.6	61.1	68.3

[0422] 表28. 第29天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
[0423]	第 29 天	400 mg QD	N = 3 浓度 (ng/mL)									
		平均值	0.914	1.67	2.23	2.77	3.05	3.31	2.48	1.98	1.59	0.815
		SD	0.202	0.465	0.903	0.612	0.707	1.08	0.748	0.424	0.597	0.105
		最小值	0.681	1.32	1.64	2.26	2.24	2.55	1.84	1.50	1.02	0.707
		中位值	1.02	1.50	1.78	2.61	3.40	2.84	2.29	2.12	1.54	0.821
		最大值	1.04	2.20	3.27	3.45	3.52	4.54	3.30	2.31	2.21	0.916
		CV%	22.1	27.8	40.5	22.1	23.2	32.5	30.2	21.4	37.5	12.8

[0425] 表29. 第29天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	500 mg	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0426]	QD	平均值	1.76	2.98	4.39	5.9	5.7	4.18	3.56	2.66	2.33	1.24
						0	7					
		SD	0.52	0.82	0.84	1.6	1.9	0.68	0.25	0.19	0.22	0.31
			2	0	7	6	7	6	1	1	5	6
		最小值	1.41	2.06	3.61	4.6	4.0	3.55	3.30	2.52	2.10	0.95
						6	4					9
		中位值	1.51	3.23	4.26	5.2	5.3	4.07	3.58	2.59	2.34	1.17
						5	7					
		最大值	2.36	3.64	5.29	7.7	7.9	4.91	3.80	2.88	2.55	1.58
						9	1					
		CV%	29.7	27.5	19.3	28.	34.	16.4	7.0	7.2	9.7	25.5
						2	1					

[0427] 表30. 第29天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)									
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	24.0
第 29 天	650 mg	N = 3	浓度 (ng/mL)									
[0428]	QD	N =	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		平均值	2.22	2.49	3.14	3.89	4.78	7.57	8.64	8.02	6.06	3.04
		SD	1.01	1.70	1.82	1.80	1.92	3.20	4.89	4.78	3.73	0.778
		最小值	1.30	1.28	1.85	2.61	3.42	5.30	5.18	4.64	3.42	2.49
		中位值	2.06	2.49	3.14	3.89	4.78	7.57	8.64	8.02	6.06	3.04
		最大值	3.30	3.69	4.42	5.16	6.14	9.83	12.1	11.4	8.69	3.59
		CV%	45.5	68.6	58.0	46.4	40.2	42.3	56.6	59.6	61.5	25.6

[0430] 表31. 第29天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间 (h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	100 mg BID	N = 5	浓度 (ng/mL)								
[0431]		平均值	0.451	1.26	1.79	1.60	1.50	1.15	0.837	0.676	0.840
		SD	0.473	1.27	1.08	0.737	0.658	0.533	0.585	0.491	0.845
		最小值	0.00	0.00	0.740	0.838	0.855	0.608	0.00	0.00	0.00
		中位值	0.542	1.37	1.56	1.30	1.14	1.07	0.824	0.643	1.03
		最大值	1.13	2.90	3.11	2.47	2.43	1.83	1.55	1.33	1.97
		CV%	104.7	100.9	60.6	46.2	44.0	46.2	69.8	72.6	100.6

[0432] 表32. 第29天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

化合物 III			时间								
			(h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	150 mg	N = 3	浓度								
BID			(ng/mL)								
[0433]		平均值	2.90	4.64	5.31	5.87	5.76	3.89	3.32	2.76	2.22
		SD	4.01	3.49	3.67	4.96	5.58	3.82	3.58	3.15	2.62
		最小值	0.00	2.33	2.85	2.93	2.37	1.43	0.928	0.597	0.506
		中位值	1.23	2.93	3.55	3.09	2.72	1.94	1.59	1.30	0.914
		最大值	7.48	8.66	9.53	11.6	12.2	8.29	7.44	6.37	5.23
		CV%	138.1	75.3	69.1	84.5	96.8	98.3	108.0	114.3	118.1
[0434]											

[0435] 表33. 第29天第7组 (200mg BID的形式B) 的化合物III浓度 (ng/mL) 汇总。

[0436]

化合物 III			时间								
			(h)								
			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
第 29 天	200 mg	N = 3	浓度								
BID			(ng/mL)								
平均值			0.940	1.19	1.61	1.85	2.25	2.19	1.58	2.01	2.03
SD			0.824	0.185	0.436	0.606	0.682	0.856	0.519	1.70	1.83
最小值			0.00	1.00	1.35	1.49	1.48	1.28	1.10	0.986	0.746
中位值			1.28	1.20	1.36	1.51	2.51	2.31	1.51	1.06	1.21
最大值			1.54	1.37	2.11	2.55	2.77	2.98	2.13	3.97	4.12
CV%			87.7	15.6	27.1	32.8	30.3	39.1	32.8	84.9	90.3

[0437] 表34至41中提供了所有组的化合物I的第8、15和22天谷浓度数据。

[0438] 表34.第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
200 mg QD	分析物= N = 6	浓度		
	化合物 I	(ng/mL)		
[0439]	平均值	4.93	5.56	6.24
	SD	2.31	4.37	3.82
	最小值	2.80	1.86	2.43
	中位值	4.22	4.59	5.32
	最大值	8.79	13.5	11.1
	CV%	46.8	78.6	61.2

[0440] 表35.第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
300 mg QD	分析物= N = 3	浓度		
	化合物 I	(ng/mL)		
[0441]	平均值	14.0	16.7	16.4
	SD	7.01	9.50	12.2
	最小值	5.92	5.96	7.92
	中位值	17.3	19.9	10.9
	最大值	18.7	24.1	30.4
	CV%	50.2	57.0	74.4

[0442] 表36.第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
400 mg QD 分析物= N = 3		浓度		
化合物 I		(ng/mL)		
[0443]	平均值	5.63	6.66	9.34
	SD	1.56	3.09	3.04
	最小值	3.87	4.46	5.91
	中位值	6.16	5.33	10.4
	最大值	6.85	10.2	11.7
	CV%	27.7	46.4	32.5
[0444]	表37. 第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。			
		天		
		8	15	22
500 mg QD 分析物= N = 4		浓度		
化合物 I		(ng/mL)		
[0446]	N	3	4	3
	平均值	17.1	23.8	19.8
	SD	6.45	8.76	6.70
	最小值	10.6	14.5	14.4
	中位值	17.2	23.9	17.7
	最大值	23.5	32.8	27.3
[0447]	CV%	37.7	36.8	33.8
	表38. 第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。			

		天		
		8	15	22
650 mg QD 分析物 = N = 6		浓度		
化合物 I		(ng/mL)		
N =		6	3	3
[0448]	平均值	28.9	25.7	30.3
	SD	10.6	5.98	11.6
	Min	17.0	19.1	23.3
	中位值	28.3	27.4	24.0
	Max	43.9	30.7	43.7
	CV%	36.8	23.2	38.2

[0449] 表39. 第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
100 mg 分析= N = 6		浓度		
BID 化合物 I		(ng/mL)		
[0451]	平均值	8.78	8.92	5.70
	SD	7.81	7.07	3.45
	最小值	3.29	3.31	2.34
	中位值	5.49	6.34	4.42
	最大值	23.7	22.0	10.9
	CV%	88.9	79.3	60.5

[0452] 表40. 第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

			天		
			8	15	22
150 mg BID	分析物= 化合物 I	N = 3	浓度 (ng/mL)		
[0453]		平均值	26.8	24.8	20.6
		SD	13.5	10.2	8.55
		最小值	17.4	15.5	15.5
		中位值	20.6	23.3	15.9
		最大值	42.3	35.7	30.5
		CV%	50.6	41.0	41.4

[0454] 表41. 第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物I谷浓度 (ng/mL) 汇总。

			天		
			8	15	22
200 mg BID	分析物= 化合物 I	N = 3	浓度 (ng/mL)		
[0455]		N =	3	2	3
		平均值	9.41	11.0	7.11
		SD	9.27	7.49	7.83
		最小值	1.72	5.71	0.00
		中位值	6.82	11.0	5.83
		最大值	19.7	16.3	15.5
[0456]		CV%	98.4	68.0	110.0

[0457] 表42至49中提供了所有组的代谢物化合物III的第8、15和22天谷浓度数据。

[0458] 表42. 第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。

				天			
				8	15	22	
200 mg QD		分析物 = 化合物 III	N = 6	浓度 (ng/mL)			
[0459]			平均值	0.453	0.554	0.628	
			SD	0.588	0.575	0.693	
			最小值	0.00	0.00	0.00	
			中位值	0.285	0.572	0.555	
			最大值	1.48	1.57	1.37	
			CV%	129.9	103.8	110.4	
[0460]	表43. 第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。						
				天			
				8	15	22	
[0461]	300 mg QD		分析物 = 化合物 III	N = 3	浓度 (ng/mL)		
			平均值		1.19	1.80	1.72
			SD		0.435	1.09	1.34
			最小值		0.742	0.835	0.924
			中位值		1.22	1.57	0.975
			最大值		1.61	2.98	3.27
[0462]			CV%		36.5	60.7	77.8
[0463]	表44. 第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。						

		天		
		8	15	22
400 mg	分析物 = N = 3	浓度		
QD	化合物 III	(ng/mL)		
[0464]	平均值	0.406	0.435	0.729
	SD	0.364	0.377	0.210
	最小值	0.00	0.00	0.515
	中位值	0.515	0.640	0.736
	最大值	0.702	0.665	0.935
	CV%	89.6	86.7	28.8
表45. 第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。				
		天		
		8	15	22
500 mg	分析物 = N = 4	浓度		
QD	化合物 III	(ng/mL)		
[0466]	N	3	4	3
	平均值	1.71	2.07	1.73
	SD	0.238	0.636	0.332
	最小值	1.53	1.33	1.50
	中位值	1.62	2.15	1.58
	最大值	1.98	2.66	2.11
[0467]	CV%	13.9	30.7	19.2
表46. 第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。				

			天		
			8	15	22
[0469]	650 mg QD	分析物 =	N = 6		
		化合物 III	浓度		
			(ng/mL)		
		N =	6	3	3
		平均值	3.55	3.13	3.70
		SD	1.48	0.740	1.73
		最小值	1.65	2.28	2.34
		中位值	3.79	3.52	3.11
[0470]		最大值	4.96	3.60	5.65
		CV%	41.8	23.6	46.8

[0470] 表47. 第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。

			天		
			8	15	22
[0471]	100 mg	分析物 =	N = 6		
	BID	化合物 III	浓度		
			(ng/mL)		
		平均值	1.17	0.898	0.734
		SD	1.94	0.849	0.883
		最小值	0.00	0.00	0.00
		中位值	0.481	0.895	0.403
		最大值	4.99	1.98	1.83
[0472]		CV%	165.7	94.5	120.2

[0473] 表48. 第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
150 mg	分析物 = N = 3	浓度		
BID	化合物 III	(ng/mL)		
[0474]	平均值	2.62	2.34	2.17
	SD	2.08	1.66	1.81
	最小值	1.35	0.962	1.02
	中位值	1.48	1.88	1.23
	最大值	5.02	4.18	4.26
	CV%	79.6	70.8	83.6

[0475] 表49. 第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物III谷浓度 (ng/mL) 汇总。

		天		
		8	15	22
200 mg	分析物 = N = 3	浓度		
BID	化合物 III	(ng/mL)		
[0476]	N =	3	2	3
	平均值	1.03	1.50	1.05
	SD	1.36	0.952	1.02
	最小值	0.00	0.823	0.00
	中位值	0.518	1.50	1.12
	最大值	2.57	2.17	2.04
	CV%	132.0	63.6	97.0

[0477] 实施例2. 化合物II形式B的每天一次 (QD) 和每天两次 (BID) 给药组中的化合物I的药代动力学参数的计算

[0478] 从实施例1中对于每个上述QD (200mg、300mg、400mg、500mg或650mg剂量) 和BID (100mg、150mg或200mg剂量) 化合物II形式B剂量组获得的浓度对比时间数据计算以下药代动力学参数:

[0479] C_{max} - 从第1天和第29天获得的血浆浓度对比时间数据确定的观察到的峰值血浆浓度 (如适用);

[0480] $T_{\max}$ -从第1天和第29天获得的血浆浓度对比时间数据确定的达到观察到的峰值血浆浓度的时间(如适用)；

[0481] AUC-第1天和第29天给药间隔期间血浆浓度对比时间曲线下的面积(如适用)；和

[0482] R_{acc} -以 $AUC_{\text{第29天}}/AUC_{\text{第1天}}$ 计算的蓄积率。

[0483] 表50至57中提供了所有组的化合物I的第1天药代动力学参数。

[0484] 表50.第1天第1组(200mg QD的形式B)的化合物I的非房室药代动力学参数。

化合物 I 第 1 天	200 mg QD	N = 6	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		平均值	25.5	4.17	215
		SD	10.8	0.98	91.5
				3	
		最小值	8.26	3.00	98.9
		中位值	27.0	4.00	232
		最大值	40.0	6.00	355
		CV%	42.5	23.6	42.5

[0485] 表51.第1天第2组(300mg QD的形式B)的化合物I的非房室药代动力学参数。

化合物 I 第 1 天	300 mg QD	N = 3	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		平均值	40.2 ^a	4.67	413 ^a
		SD	28.1	1.15	266
		最小值	10.2	4.00	106
		中位值	44.3	4.00	554
		最大值	66.0	6.00	580
		CV%	70.0	24.7	64.4

[0486] ^a排除在给药后立即呕吐的患者的数据后获得的 $C_{\max}$ 为55.2, AUC_{last} 为567。

[0487] 表52.第1天第3组(400mg QD的形式B)的化合物I的非房室药代动力学参数。

化合物 I 第 1 天	400 mg QD	N = 3	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		平均值	20.1	6.00	202
		SD	5.16	0.00	39.2
		最小值	14.4	6.00	177
		中位值	21.6	6.00	183
		最大值	24.4	6.00	248
		CV%	25.6	0.0	19.4

[0488] 表53.第1天第4组(500mg QD的形式B)的化合物I的非房室药代动力学参数。

	化合物 I 第 1 天	500 mg QD	N = 4	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
[0492]			平均值	48.9	5.75	577
			SD	16.7	2.06	121
			最小值	27.8	3.00	403
			中位值	49.6	6.00	611
			最大值	68.7	8.00	684
			CV%	34.2	35.9	21.0
[0493]	表54.第1天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学参数。					
	化合物 I 第 1 天	650 mg QD	N = 6	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
[0494]			平均值	62.5	7.67	799
			SD	17.8	1.97	224
			最小值	38.2	4.00	482
			中位值	67.0	8.00	805
			最大值	80.7	10.0	1040
			CV%	28.5	25.6	28.0
[0495]	表55.第1天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。					
	化合物 I 第 1 天	100 mg BID	N = 6	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
[0496]			平均值	10.2	3.17	59.7
			SD	3.15	0.753	20.1
			最小值	7.25	2.00	42.8
			中位值	8.95	3.00	53.1
			最大值	14.7	4.00	92.6
			CV%	30.8	23.8	33.6
[0497]	表56.第1天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。					
	化合物 I 第 1 天	150 mg BID	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
[0498]			平均值	21.7	3.67	130
			SD	8.43	0.577	23.7
			最小值	12.2	3.00	103
			中位值	24.6	4.00	141
			最大值	28.3	4.00	146
			CV%	38.9	15.7	18.2
[0499]	表57.第1天第7组 (200mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。					

[0500]	化合物 I 第 1 天	200 mg BID	N = 4	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
			平均值	17.3	5.00	118
			SD	10.3	1.15	62.1
			最小值	5.28	4.00	37.9
			中位值	17.6	5.00	125
			最大值	29.0	6.00	185
			CV%	59.6	23.1	52.6

[0501] 表58至65中提供了所有组的化合物I的第29天药代动力学参数。

[0502] 表58. 第29天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0503]	200 mg QD	N = 5	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
		平均值	20.4	4.20	229	1.17
		SD	9.52	1.10	126	0.362
		最小值	5.90	3.00	73.2	0.740
		中位值	21.3	4.00	227	1.15
		最大值	32.0	6.00	407	1.72
		CV%	46.6	26.1	55.0	31.1

[0504] 表59. 第29天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0505]	300 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
		平均值	47.0 ^a	6.00	592	2.03
		SD	23.4	3.46	203	1.39
		最小值	27.5	4.00	384	1.04
		中位值	40.5	4.00	604	1.42
		最大值	73.0	10.0	789	3.62
		CV%	49.9	57.7	34.2	68.6

[0507] 表60. 第29天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0508]	400 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
		平均值	19.0	5.33	278	1.35
		SD	10.6	1.15	142	0.639
		最小值	6.94	4.00	115	0.653
		中位值	23.5	6.00	348	1.50
		最大值	26.7	6.00	371	1.90
		CV%	55.7	21.7	50.9	47.2

[0509] 表61. 第29天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0510]	500 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	平均值		43.2	5.33	607	1.12
	SD		6.10	1.15	47.3	0.300
	最小值		36.4	4.00	570	0.932
	中位值		45.0	6.00	591	0.965
	最大值		48.2	6.00	660	1.47
	CV%		14.1	21.7	7.8	26.7

[0511] 表62. 第29天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0512]	650 mg QD	N = 2	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	平均值		43.2	5.33	607	1.12
	SD		6.10	1.15	47.3	0.300
	最小值		36.4	4.00	570	0.932
	中位值		45.0	6.00	591	0.965
	最大值		48.2	6.00	660	1.47
	CV%		14.1	21.7	7.8	26.7

[0514] 表63. 第29天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0515]	100 mg BID	N = 5	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	平均值		12.3	4.40	101	1.90
	SD		6.01	4.39	51.8	0.851
	最小值		5.14	1.00	41.1	0.931
	中位值		11.8	3.00	88.2	2.06
	最大值		20.5	12.0	183	2.96
	CV%		49.0	99.8	51.5	44.7

[0516] 表64. 第29天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

[0517]	150 mg BID	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
	平均值		50.2	4.00	455	3.88
	SD		28.8	0.00	299	3.33
	最小值		30.5	4.00	235	1.66
	中位值		36.9	4.00	334	2.28
	最大值		83.2	4.00	795	7.71
	CV%		57.3	0.0	65.7	85.7

[0518] 表65. 第29天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物I的非房室药代动力学数据。

	200 mg BID	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	R _{acc} ((h*ng/mL)/(h*ng/mL))
		平均值	26.3	6.67	197	2.06
[0519]		SD	16.9	4.62	113	0.128
		最小值	7.69	4.00	79.8	1.91
		中位值	30.5	4.00	205	2.11
		最大值	40.8	12.0	306	2.15
[0520]		CV%	64.4	69.3	57.5	6.2

[0521] 表66至73中提供了所有组的化合物III的第1天药代动力学参数。

[0522] 表66. 第1天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

	化合物 III	第 1 天	200 mg QD	N = 6	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
				平均值	4.18	4.17	23.7
				SD	2.41	0.983	19.6
[0523]				最小值	1.27	3.00	5.29
				中位值	3.88	4.00	21.3
				最大值	7.82	6.00	58.5
				CV%	57.6	23.6	82.7

[0524] 表67. 第1天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

	化合物 III	第 1 天	300 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
				平均值	4.81	3.67	43.1
				SD	2.59	2.52	28.5
[0525]				最小值	1.82	1.00	10.9
				中位值	6.21	4.00	53.1
				最大值	6.40	6.00	65.2
				CV%	53.9	68.6	66.1

[0526] 表68. 第1天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

	化合物 III	第 1 天	400 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
[0527]				平均值	4.85	4.33	25.6

[0528]	SD	1.93	2.89	6.81
	最小值	3.02	1.00	17.8
	中位值	4.66	6.00	29.2
	最大值	6.87	6.00	29.8
	CV%	39.8	66.6	26.6
[0529]	表69. 第1天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			
[0530]	化合物 III 第 1 天 500 mg QD N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	平均值	7.98	5.50	77.7
	SD	1.13	1.00	12.9
	最小值	6.84	4.00	61.6
	中位值	8.03	6.00	79.0
	最大值	9.03	6.00	91.4
	CV%	14.2	18.2	16.7
[0531]	表70. 第1天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			
[0532]	化合物 III 第 1 天 650 mg QD N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
	平均值	10.9	6.67	123
	SD	3.71	1.63	40.1
	最小值	5.56	4.00	61.8
	中位值	10.4	7.00	125
	最大值	16.5	8.00	174
	值			
[0533]	CV%	34.2	24.5	32.6
[0534]	表71. 第1天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			

	化合物 III 第 1 天 100 mg BID	N = 6	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		平均值	1.59	3.17	5.37
		SD	0.343	0.753	2.32
[0535]		最小值	1.11	2.00	2.87
		中位值	1.60	3.00	5.18
		最大值	2.12	4.00	8.61
		CV%	21.6	23.8	43.3
[0536]	表72. 第1天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。				
	化合物 III 第 1 天 150 mg BID	N = 3	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
		平均值	3.20	3.00	16.5
		SD	0.409	1.00	0.929
[0537]		最小值	2.93	2.00	15.7
		中位值	3.00	3.00	16.3
		最大值	3.67	4.00	17.5
		CV%	12.8	33.3	5.6
[0538]	表73. 第1天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。				
	化合物 III 第 1 天 200 mg BID	N = 4	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
[0539]		平均值	2.87	4.75	17.2
		SD	1.19	1.50	8.49
		最小值	1.40	3.00	6.18
		中位值	3.00	5.00	18.6
[0540]		最大值	4.07	6.00	25.4
		CV%	41.6	31.6	49.5
[0541]	表74至81中提供了所有组的化合物III的第29天药代动力学参数。				
[0542]	表74. 第29天第1组 (200mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。				

	化合物 III 第 29 天 200 mg QD N = 5	$C_{\max}$	$T_{\max}$	AUC_{last}
		(ng/mL)	(h)	(h*ng/mL)
[0543]	平均值	3.14	4.20	27.9
	SD	1.96	1.10	23.5
	最小值	0.864	3.00	1.97
	中位值	2.52	4.00	25.4
	最大值	6.11	6.00	64.2
	CV%	62.3	26.1	84.3
[0544]	表75. 第29天第2组 (300mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			
	化合物 III 第 29 天 300 mg QD N = 3	$C_{\max}$	$T_{\max}$	AUC_{last}
		(ng/mL)	(h)	(h*ng/mL)
[0545]	平均值	5.44	5.33	66.2
	SD	0.683	2.31	27.6
	最小值	4.70	4.00	45.1
	中位值	5.56	4.00	56.1
[0546]	最大值	6.05	8.00	97.5
	CV%	12.6	43.3	41.7
[0547]	表76. 第29天第3组 (400mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			
	化合物 III 第 29 天 400 mg QD N = 3	$C_{\max}$	$T_{\max}$	AUC_{last}
		(ng/mL)	(h)	(h*ng/mL)
[0548]	平均值	3.50	5.33	42.6
	SD	0.999	1.15	11.4
	最小值	2.55	4.00	32.2
	中位值	3.40	6.00	40.9
	最大值	4.54	6.00	54.7
	CV%	28.6	21.7	26.7

[0549] 表77.第29天第4组 (500mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

化合物 III	第 29 天	500 mg QD	N = 3	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
			平均值	5.98	3.67	66.4
			SD	1.71	0.577	5.73
			最小值	4.66	3.00	59.8
			中位值	5.37	4.00	69.6
			最大值	7.91	4.00	69.8
			CV%	28.6	15.7	8.6

[0551] 表78.第29天第5组 (650mg QD的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

化合物 III	第 29 天	650 mg QD	N = 2	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
			平均值	8.70	7.00	125
			SD	4.81	1.41	62.2
			最小值	5.30	6.00	80.6
			中位值	8.70	7.00	125
			最大值	12.1	8.00	169
			CV%	55.3	20.2	49.9

[0554] 表79.第29天第6组 (100mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

化合物 III	第 29 天	100 mg BID	N = 5	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)
			平均值	1.89	4.40	13.0
			SD	0.977	4.34	7.91
			最小值	0.855	2.00	3.45
			中位值	1.56	2.00	9.86
			最大值	3.11	12.0	21.6
			CV%	51.8	98.5	60.8

[0556] 表80.第29天第7组 (150mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。

化合物 III 第 29 天 150 mg BID N = 3		$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
[0557]	平均值	6.23	3.00	47.9
	SD	5.18	1.00	46.0
	最小值	2.93	2.00	19.4
	中位值	3.55	3.00	23.3
	最大值	12.2	4.00	101
[0558]	值			
	CV%	83.2	33.3	96.1
[0559]	表81.第29天第8组 (200mg BID的形式B) 的化合物III的非房室药代动力学数据。			
化合物 III 第 29 天 200 mg BID N = 3		$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
[0560]	平均值	2.79	6.33	22.0
	SD	1.32	4.93	8.01
	最小值	1.49	3.00	15.2
	中位值	2.77	4.00	20.1
	最大值	4.12	12.0	30.8
	CV%	47.1	77.9	36.4
[0561]	表82A、82B和82C提供了研究的所有剂量组的基线特征和患者处置。			
[0562]	表82A. 基线特征			

[0563]

剂量 (mg)	年龄，中 位岁数 (范围)	ECOG PS, n (%)		更年期状态, n (%)		内脏转 移, n (%)
		0	1	绝经前/围 绝经期	绝经后	
200 QD (n=6)	58 (44, 69)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	5 (83)	4 (67)
300 QD (n=3)	46 (45, 72)	1 (33)	2 (67)	0	3 (100)	3 (100)
400 QD	55	3	0	1	2	3

[0564]

(n=3)	(50, 59)	(100)		(33)	(67)	(100)
500 QD (n=3)	54 (25, 63)	3 (100)	0	1 (33)	2 (67)	3 (100)
650 QD (n=6)	63 (56, 65)	5 (83)	1 (17)	0	6 (100)	6 (100)
100 BID (n=6)	61 (47, 67)	5 (83)	1 (17)	1 (17)	5 (83)	5 (83)
150 BID (n=3)	55 (40, 59)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	2 (67)	2 (67)
200 BID (n=3)	53 (47, 63)	3 (100)	0	1 (33)	2 (67)	2 (67)
所有组 (n=33)	59 (25, 72)	26 (79)	7 (21)	6 (18)	27 (82)	25 (76)

[0565] 表82B. 基线特征 (续)

[0566]

剂量(mg)	先前的治疗线(Lines of Therapy), 中位值 (范围)			先前的芳香酶 抑制剂治疗, n (%)
	总计	内分泌	化疗	
200 QD (n=6)	2 (2-4)	2 (1-2)	0.5 (0-2)	5 (83)
300 QD (n=3)	3 (1-3)	1 (1-3)	2 (0-2)	1 (33)
400 QD (n=3)	3 (3-4)	2 (1-3)	1 (1-2)	3 (100)
500 QD (n=3)	3 (2-3)	2 (1-2)	1 (1-1)	2 (67)

[0567]

650 QD (n=6)	3.5 (3-8)	2 (1-5)	2 (1-3)	3 (75)
100 BID (n=6)	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (1-3)	2 (33)
150 BID (n=3)	5 (5-6)	3 (3-3)	2 (2-3)	3 (100)
200 BID (n=3)	5.5 (3-8)	3.5 (2-5)	1.5 (1-2)	1 (50)
所有组 (n=33)	3 (1-8)	2 (0-5)	1 (1-3)	20 (67)

[0568] 表82C. 患者处置

	剂量(mg)	持续治疗	终止			
			总计	不良事件	疾病进展	患者决定
[0569]	200 QD (n=6)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
	300 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
	400 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
	500 QD (n=3)	2 (67)	1 (33)	0	1	0
	650 QD (n=6)	6 (100)	0	0	0	0
	100 BID (n=6)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
	150 BID (n=3)	3 (50)	3 (50)	0	2	1
	200 BID (n=3)	3 (50)	3 (50)	0	0	0
[0570]	所有组(n=33)	22 (67)	11 (33)	0	10	1

[0571] 表83根据CTCAE等级和频率提供了所有给药组的不良事件的概述。

[0572] 表83. 根据CTCAE等级和频率的不良事件

[0573]

剂量(mg)	中性粒细胞减少	白细胞减少	恶心	腹泻	呕吐	贫血	疲劳	血小板减少	血尿	ALT 增加	SCr 增加	BUN 增加	AST 增加	发热性中性粒细胞减少	GGT 增加	淋巴细胞减少	子宫出血	口腔炎
200 QD	4	4	0	1	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
300 QD	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
400 QD	3	0	3	2	3	2	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
500 QD	3	1	3	1	1	2	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
650 QD	2	2	3	4	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 BID	4	3	2	1	0	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
150 BID	3	3	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
200 BID	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
总计																		
1 级	6	4	8	6	5	3	5	5	5	1	2	2	0	0	0	0	0	0
2 级	7	9	7	8	3	2	3	2	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1
3 级	9	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4 级	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
所有级	24	16	15	14	12	11	8	7	5	2	2	2	1	1	1	1	1	1

[0574] 实施例3.健康志愿者中施用单剂量的化合物II形式B的化合物I的药代动力学参数的计算

[0575] 表84提供了健康志愿者中施用单剂量的化合物II形式B(48、100、200、300、400或600mg)后化合物I的药代动力学参数。给药前和给药后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72和96小时收集用于化合物I分析的血样。

[0576] 表84.单剂量的化合物II形式B后健康志愿者中化合物I的药代动力学

	剂 量 (mg)	n	T _{max} , h (min, max)	C _{max} , ng/mL (CV%)	AUC _{0-inf} , ng*h/mL (CV%)	T _{1/2} , h (CV%)	CL/F, L/h (CV%)	V _z /F, (CV%)
[0577]	48	3	2.0 (1.97, 3.0)	3.65 (64.6)	20.4 (116.1)	3.07 (57.5)	2354 (116.1)	10427 (40.6)
	100	3	2.0 (2.0, 4.0)	9.23 (51.0)	60.2 (18.8)	4.71 (10.8)	1660 (18.8)	11277 (27.8)
	200	6	3.0 (2.0, 3.0)	29.3 (21.6)	275 (19.7)	13.8 (17.5)	727 (19.7)	14514 (23.1)
	300	6	3.5 (3.0, 6.0)	27.0 (38.6)	349 (51.2)	15.4 (24.3)	861 (51.2)	19130 (47.0)
	400	6	5.0 (1.5, 6.0)	26.3 (70.6)	432 (92.0)	14.9 (36.3)	926 (92.0)	19915 (63.8)
	600	4	6.0 (6.0, 8.0)	59.0 (49.5)	886 (43.4)	17.2 (27.2)	677 (43.4)	16822 (45.1)

[0578] 实施例4. 化合物I、帕博西尼和瑞博西尼的稳态药代动力学参数的比较。

[0579] 从实施例1中获得的第29天浓度对比时间数据确定化合物I的平均稳态AUC (AUC_{0-24,ss}) 和 (平均AUC_{0-24,ss}) / 剂量 (mg), 并与针对帕博西尼 (参见Flaherty等人, Clin.Cancer Res.2012,18,568-576; FDA Clin.Pharm.Review, 申请号207103Orig1s000, 2014年8月13日提交)、瑞博西尼 (参见FDA Multi-Discipline Review, 申请号209092Orig1s000, 2016年8月29日提交) 和阿贝西尼 (参见Patnaik等人, Cancer Discov.2016,7,740-53) 公布的稳态AUC数据进行比较。达到稳态的时间被定义为五个半衰期 (达到97%稳态)。表85中提供了化合物I、帕博西尼和瑞博西尼达到稳态的时间的汇总。

[0580] 表85. 化合物I、帕博西尼和瑞博西尼的平均半衰期和达到稳态时间。

	化合物	平均半衰期 (小时)	达到稳态时间 (小时)	达到稳态时 间 (天)
	化合物 I	15.2	76	3.2
[0581]	200 mg QD 的化合物 II 形式 B			
	帕博西尼	26.5	132.5	5.5
	125 mg ^a QD			
	瑞博西尼	32.5	162.5	6.8
	600 mg ^a QD			

[0582] ^aFDA标注的每种药物的剂量。

[0583] 针对QD给药的200mg、300mg、400mg、500mg和650mg化合物II形式B的第29天药代动力学参数,计算化合物I的(平均AUC_{0-24,ss})/剂量,如表86种所汇总。

[0584] 表86. 针对QD给药的化合物II形式B的化合物I的稳态药代动力学参数。

	QD 剂量(mg)	N =	平均 C _{max} (ng/mL)	平均 AUC _{0-24,ss} (h*ng/mL)	(平均 AUC _{0-24,ss}) /剂量(mg)
[0585]	200	5	20.4	229	1.15
	300	3	47.0	592	1.97
	400	3	19.0	278	0.695
	500	3	43.2	607	1.21
	650	2	66.0	956	1.47

[0586] 表87中提供的各种剂量的帕博西尼的稳态AUC₀₋₂₄是根据以前公开的研究提供的上述AUC₀₋₁₀数据通过以下公式外推得出的:AUC₀₋₂₄ = (AUC₀₋₁₀) * 2.49655。AUC数据呈现为算术平均值。

[0587] 表87. 针对QD给药的帕博西尼的稳态AUC

	QD 剂量(mg)	N =	AUC _{0-10,ss}	外推的 AUC _{0-24,ss}	外推的
			(ng*h/mL)	(ng*h/mL)	(AUC _{0-24,ss}) /剂量(mg)
[0588]	25	3	119	297	11.88
	50	3	274	684	13.68
	75	7	492	1228	16.37
	100	3	592	1478	14.78
	125	22	724	1807	14.46
	150	3	1084	2706	18.04

[0589] 表88中提供的各种剂量的瑞博西尼的稳态AUC₀₋₂₄是从以上引用的先前公开的研究中获得的。AUC数据呈现为几何平均值。

[0590] 表88. 用于QD给药的瑞博西尼的稳态AUC

	QD 剂量(mg)	N =	AUC _{0-24,ss}	(AUC _{0-24,ss})/
			(h*ng/mL)	剂量(mg)
[0591]	50	2-3	770	15.40
	70	2	1000	14.29
	140	3	2490	17.79
	260	4	5990	23.04
	280	3	6600	23.57
	350	4	15300	43.71
	400	4	14700	36.75
	600	12-14	26600	44.33
	750	4-6	22300	29.73
	900	10-11	43500	48.33
	1200	1	51800	43.17

[0592] 表89中提供的各种BID剂量的阿贝西尼的稳态AUC₀₋₂₄是从以上引用的先前公开的研究中获得的。AUC数据呈现为几何平均值。

[0593] 表89. 针对BID给药的阿贝西尼的稳态AUC

	BID 剂量(mg)	N =	AUC_{0-24,ss} (h*ng/mL)	(AUC_{0-24,ss})/剂量 (mg)
[0594]	75	3	1300	17.33
	100	8	3910	39.10
	150	72	4280	28.53
[0595]	200	52	5520	27.60

[0596] 化合物I的 (AUC_{0-24,ss})/剂量值始终不大于5,而帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西尼的经报道 (AUC_{0-24,ss})/剂量值始终大于5。

[0597] 表观分布容积 (V_d/F) 由末端速率常数 (k_e) 计算得出,该末端速率常数 (k_e) 源自实施例1中当给药200mg QD的化合物II形式B时针对化合物I提供的血浆浓度对比时间数据。表90中提供了化合物I、帕博西尼和瑞博西尼的表观分布容积 (V_d/F) 的比较。

[0598] 表90. 化合物I、帕博西尼和瑞博西尼的表观分布容积 (V_d/F)

	药物	平均 V_d/F (L)
	化合物 I, (200 mg QD 的化合物 II)	15200
[0599]	帕博西尼, (125 mg QD)	2583
	瑞博西尼, (600 mg QD)	1090

[0600] 实施例5.QD给药的化合物II形式B的化合物I的 (AUC_{0-24,ss})/ANC的计算以及ANC的平均百分比变化的分析。

[0601] 使用标准方法,在第22天从实施例1中描述的受试者获得的血液样品中确定中性粒细胞绝对计数 (ANC)。对于200mg、300mg、400mg和500mg每天一次 (QD) 剂量的化合物II形式B,如实施例3中所述计算稳态AUC (AUC_{0-24,ss})。如表91所示,对于所有所检查的剂量, (AUC_{0-24,ss})/ANC始终小于1.25。如表92所示,在89周的给药中,所有给药组合并的平均ANC (10⁹个细胞/L) 的变化很小。

[0602] 表91.QD给药的化合物II形式B的化合物I的 (AUC_{0-24,ss})/ANC比率。

	QD 剂量(mg) N =		平均 AUC _{0-24,ss}	第 22 天 ANC, 平均值	(AUC _{0-24,ss})
			(h*ng/mL)	(细胞/mm ³)	/ANC
[0603]	200	5	229	2260	0.10
	300	3	592	1267	0.47
	400	6/3*	278	1802	0.15
	500	6/3*	607	1338	0.45
	650	6/3*	956	1077	0.89

[0604] *具有可用ANC数据的患者数/具有可用AUC数据的患者数

[0605] 表92. 化合物II形式B的所有给药组随时间的平均ANC。

	周	N =	平均 ANC (10 ⁹ 个细胞/L)
	4 (第 22 天)	72	1.53
[0606]	8	63	1.79
	12	44	1.87
	17	36	1.87
	21	31	1.53
	25	27	1.55
	29	24	1.62
	33	20	1.72
	37	19	1.77
	41	18	1.88
	45	16	1.99
	49	14	1.72
	53	13	1.82
	57	12	1.76

	周	N =	平均 ANC (10^9 个细胞/L)
[0607]	61	10	1.63
	65	9	1.86
	69	8	1.80
	73	5	1.96
	77	5	1.84
	81	3	1.91
	85	3	2.00
	89	3	2.52

[0608] 还测定了从所有给药组 (200mg QD、300mg QD、400mg QD、500mg QD、100mg BID和150mg BID剂量的化合物II形式B) 的受试者获得的血液样本的中性粒细胞绝对计数 (ANC)。不同给药组随时间的平均ANC结果在图1中示出。图2显示了不同给药组的平均ANC百分比变化。表93显示了所有QD给药组第29天的平均ANC百分比变化。

[0609] 表93. 通过化合物II形式B的QD剂量的第29天自基线平均ANC百分比变化。

	QD 剂量(mg)	N =	第 29 天平均 ANC %变化
[0610]	200	6	-48%
	300	3	-66%
	400	3	-50%
	500	3	-74%

[0611] 实施例6. 在HR+、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者中评价化合物II形式B和氟维司群的组合的功效。

[0612] 使用RECIST 1.1版标准 (Eisenhower 2009) 每8周评价实施例1受试者的目标病变如下:

[0613] 完全响应 (CR): 所有目标病变消失。任何病理性淋巴结 (无论是靶标还是非靶标) 的短轴均必须减小至 $<10\text{mm}$ 。

[0614] 部分响应 (PR): 目标病变直径的总和至少降低30%, 以直径的基线总和作为参考。

[0615] 进行性疾病 (PD): 目标病变的直径总和至少增加20%, 以研究中的最小总和作为参考 (如果基线总和为研究中最小, 则包括基线总和)。除了相对增加20%外, 总和还必须显示至少5mm的绝对增加。一个或多个新病变的出现也被认为是进展。

[0616] 稳定疾病 (SD): 既没有足够的收缩来符合PR, 也没有足够的增加来符合PD, 以研究中最小的直径总和作为参考。

[0617] 没有足够的信息来对响应状态进行分类时, 使用不可评估 (NE) 的响应类别。

[0618] 使用以下标准评估非目标病变:

[0619] 完全响应 (CR) :所有非目标病变消失,肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的短轴必须<10mm。

[0620] 非CR/非PD:1个或多个非目标病变的持续存在和/或肿瘤标志物水平维持在正常限度以上。

[0621] 进行性疾病 (PD) :现有非目标病变的明确进展或至少一个新病变的出现。

[0622] 如表94所示,通过评估目标和非目标病变响应的组合来确定总体响应 (OR) 。

[0623] 表94. 每个时间点的总体响应评估

	目标病变	非目标病变	新病变	总体响应
	CR	CR	否	CR
	CR	非 CR/非 PD	否	PR
	CR	未评估	否	PR
	PR	非 PD/未评估	否	PR
[0624]	SD	非 PD/未评估	否	SD
	NE	非 PD	否	NE
	PD	任意	是或否	PD
	任意	PD	是或否	PD
	任意	任意	是	PD

[0625] 使用上述标准评估实施例1的受试者的QD给药的化合物II形式B和氟维司群的组合的临床疗效。表95概述了临床疗效结果。通过评估连续治疗超过24周后具有CR、PR和SD总体响应的患者总和来确定临床受益率 (CBR) 。中位响应时间为12周。

[0626] 表95. 化合物II形式B与氟维司群的组合的临床疗效

	总体响应(OR)	响应水平(%)
	PR	4/20 (20%)
[0627]	SD	13/20 (65%)
	PD	3/20 (15%)
	CBR (≥ 24 周)	8/14 (57%)

[0628] 图3提供了每位患者目标病变自基线的最佳百分比变化的瀑布图。图4提供了每8周患者目标病变随时间自基线变化的百分比的蜘蛛图。这两个图均证明形式B的有效抗肿

瘤活性。

[0629] 实施例7. 化合物I增强鼠HER⁺ER⁺CBX模型中拉帕替尼和曲妥珠单抗组合的功效。

[0630] 用媒介物、化合物I (每天一次经口50mg/kg, 连续56天)、拉帕替尼+曲妥珠单抗或化合物I+拉帕替尼+曲妥珠单抗处理含BT474肿瘤的小鼠。如图5所示, 与单独的化合物I或拉帕替尼+曲妥珠单抗相比, 化合物I+曲妥珠单抗+拉帕替尼的组合减轻了肿瘤的生长。如图6所示, 与单独任一化合物相比, 化合物I+拉帕替尼+曲妥珠单抗的组的总生存期显著提高。表96提供了每组的中位总生存 (OS) 天数。

[0631] 表96. 采用化合物I和拉帕替尼+曲妥珠单抗组合的含BT474肿瘤小鼠的中位总生存期。

	组	中位 OS (天)
	媒介物	20.5
[0632]	化合物 I	25
	拉帕替尼+曲妥珠单抗	35.5
	化合物 I+拉帕替尼+曲妥珠单抗	未到达

[0633] 实施例8. 化合物I增强鼠BRAF^{mut}黑色素瘤PDX模型中达拉非尼的功效。

[0634] 用媒介物、化合物I (100mg/kg)、达拉非尼 (25mg/kg)、曲美替尼 (1mg/kg)、化合物I+达拉非尼、化合物I+曲美替尼、达拉非尼+曲美替尼和化合物I+达拉非尼+曲美替尼处理含ME-016肿瘤的小鼠。如图7所示, 与其他组相比, 化合物I+达拉非尼+曲美替尼和化合物I+曲美替尼的肿瘤生长降低。如图8所示, 化合物I+达拉非尼 (51天) 和化合物I+达拉非尼+曲美替尼 (54天) 的总生存期得到了改善。表97提供了每个组的中位总生存 (OS) 天数。

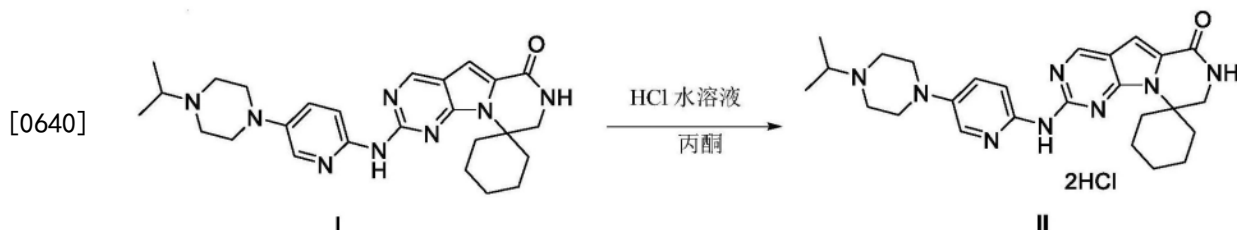
[0635] 表97. 采用化合物I、达拉非尼和曲美替尼的组的含ME-016肿瘤的小鼠的中位总生存期。

	组	中位 OS (天)
	媒介物	23.5
	化合物 I (100 mg/kg)	42.5
	达拉非尼 (25 mg/kg)	32
[0636]	曲美替尼 (1 mg/kg)	42.5
	化合物 I+达拉非尼	51
	化合物 I+曲美替尼	未定义
	达拉非尼+曲美替尼	39
	化合物 I+达拉非尼+曲美替尼	54

[0637] 实施例9. 将化合物I转化为其HCl对应物化合物II

[0638] 方案1提供了化合物II的代表性合成。

[0639] 方案1



[0641] 将化合物I (0.9kg, 1.9摩尔, 1当量) 装入22L烧瓶中, 并溶于2M盐酸水溶液 (3.78L) 中。将该溶液加热至 $50 \pm 5^\circ\text{C}$, 搅拌30分钟, 并将所得混合物通过硅藻土 (Celite) 过滤 (或者可以将溶液通过0.45微米的直列式过滤器过滤), 得到化合物II。用0.1M盐酸溶液冲洗烧瓶以收集任何另外的化合物II。然后将化合物II加热至 $50 \pm 5^\circ\text{C}$, 同时缓慢加入丙酮 (6.44L)。将溶液在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟, 将温度降低至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 并继续搅拌2小时。通过过滤收集固体, 用丙酮洗涤并干燥以得到820.90g化合物II (82.1%收率)。在一个实施方式中, 使用乙醇代替丙酮。

[0642] 实施例10. 化合物II的形态形式

[0643] 使用各种溶剂通过结晶和浆液实验获得了11种独特的化合物II的XRPD模式 (形式A-形式K)。这些结晶实验的条件和XRPD结果在表98-101中给出。单溶剂结晶 (表98) 产生弱结晶形式或形式A。使用水 (表99) 和MeOH (表100) 作为主要溶剂的二元溶剂结晶导致弱结晶形式以及形式A、形式B、形式F、形式G和形式H。通过XRPD分析平衡实验1天和7天 (表101) 后自浆液实验中回收的固体, 以确定结晶形式, 7天后, 观察到形式A、形式B、形式C、形式D和形式E。图9显示了形式A、形式B和形式C的XRPD图谱。图10显示了形式D、形式E和形式F的XRPD图谱。图11显示了形式G和形式H的XRPD图谱。

[0644] 表98.单溶剂结晶条件和结果

溶剂	体积 (mL)	温度 (°C)	冷却	沉淀/分离	XRPD
水	2.0	60	慢(20°C/hr)	浑浊/蒸发	弱结晶
MeOH	0.5	60	慢(20°C/hr)	ppt/过滤	A
EtOH	4.0	60	慢(20°C/hr)	ppt/过滤	A
1-PrOH	4.0	60	慢(20°C/hr)	ppt/过滤	弱结晶
1-BuOH	4.0	60	慢(20°C/hr)	ppt/过滤	A
水	2.0	60	快速冷却(4°C)	浑浊/蒸发	弱结晶

[0645]

MeOH	0.5	60	快速冷却(4°C)	ppt/过滤	弱结晶
EtOH	4.0	60	快速冷却(4°C)	ppt/过滤	A
1-PrOH	4.0	60	快速冷却(4°C)	ppt/过滤	弱结晶
1-BuOH	4.0	60	快速冷却(4°C)	ppt/过滤	弱结晶

[0646]

[0647] 表99.使用水作为主要溶剂的二元溶剂结晶

主要溶剂/ 体积 (mL)	温度 (°C)	冷却	抗溶剂/体 积 (mL)	沉淀/分离	XRPD
水/0.5	60.0	快速冷却(4°C)	EtOH/5.0	澄清/蒸发	弱结晶
水/0.5	60.0	快速冷却(4 °C)	n-PrOH/5.0	澄清/蒸发	弱结晶
水/0.5	60.0	快速冷却(4 °C)	IPA/5.0	ppt/过滤	G
水/0.5	60.0	快速冷却(4 °C)	MeCN/5.0	ppt/过滤	弱结晶
水/0.5	60.0	快速冷却(4 °C)	THF/3.0	ppt/过滤	弱结晶
水/0.5	60.0	快速冷却(4 °C)	丙酮/3.5	ppt/过滤	G
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	EtOH/5.0	澄清/蒸发	弱结晶
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	n-PrOH/5.0	澄清/蒸发	H
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	IPA/5.0	ppt/过滤	B
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MeCN/5.0	ppt/过滤	A
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	THF/3.0	ppt/过滤	G
水/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	丙酮/3.5	ppt/过滤	B

[0648]

[0649] 表100.使用MeOH作为主要溶剂的二元溶剂结晶

[0650]

主要溶剂 /体积 (mL)	温度 (°C)	冷却	抗溶剂/体 积(mL)	沉淀/分离	XRPD
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	EtOH/5.0	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	n-PrOH/5.0	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	IPA/2.5	ppt/过滤	F
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	n-BuOH/5.0	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	MeCN/2.5	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	THF/0.5	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	2- MeTHF/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	EtOAc/0.2	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	IPAc/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	快速冷却(4 °C)	丙酮/0.5	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MEK/0.2	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MIBK/0.1	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	DCM/5.0	澄清/蒸发	A
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	甲苯/1.5	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MTBE/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0. 5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	EtOH/5.0	ppt/过滤	弱结晶

[0651]

主要溶剂 /体积 (mL)	温度 (°C)	冷却	抗溶剂/体 积(mL)	沉淀/分离	XRPD
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	n-PrOH/5.0	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	IPA/2.5	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	n-BuOH/5.0	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MeCN/2.5	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	THF/0.5	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	2- MeTHF/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	EtOAc/0.2	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	IPAc/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	丙酮/0.5	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MEK/0.2	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MIBK/0.1	ppt/过滤	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	DCM/5.0	澄清/蒸发	A
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	甲苯/1.5	ppt/过滤	弱结晶
MeOH/0.5	60.0	缓慢冷却(20 °C/hr)	MTBE/0.1	ppt/过滤	A

[0652] 表101. 化合物II的浆液实验

[0653]

溶剂	溶剂体积	方法	时间点 (1	时间点(7 天)
----	------	----	--------	----------

[0654]

	(mL)		天) XRPD	XRPD
IPA	1.0	在 RT 下搅拌	A	F
MeCN	1.0	在 RT 下搅拌	D	D
THF	1.0	在 RT 下搅拌	弱结晶	E
2-MeTHF	1.0	在 RT 下搅拌	弱结晶	B
EtOAc	1.0	在 RT 下搅拌	A	C
IPAc	1.0	在 RT 下搅拌	A, 具有额外的峰	B
丙酮	1.0	在 RT 下搅拌	E	B
MEK	1.0	在 RT 下搅拌	弱结晶	B
MIBK	1.0	在 RT 下搅拌	E	B
甲苯	1.0	在 RT 下搅拌	E	B
MTBE	1.0	在 RT 下搅拌	A	B
n-庚烷	1.0	在 RT 下搅拌	A	A
c-己烷	1.0	在 RT 下搅拌	A	A

[0655] 化合物II形态形式的表征

[0656] 表102给出了化合物II的所有分离形式的表征数据汇总。将形式A、B和D评估为固态形式。

[0657] 表102. 化合物II的形态形式的表征数据

[0658]

XRPD 图谱	可能的 形式	DSC (°C)	TGA (重量损失)	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	%Cl (API:HCl)
A	水合物	在 110.3、 275.6、 344.8 处 吸热	在 66.0°C 下起始 损失 5.7 wt%，在 215.5°C 下起始损 失 5.4 wt%，在	含有水	11.1% (1:1.67)*

[0659]

XRPD 图谱	可能的 形式	DSC (°C)	TGA (重量损失)	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	%Cl (API:HCl)
			314.0°C 下起始损失 6.2 wt%		
B	水合物	在 105.2、 220.8、 265.6、 350.6 处 吸热	在 60.9°C 下起始损失 5.1 wt%，在 198.3°C 下起始损失 7.2 wt%，在 319.6°C 下起始损失 7.8 wt%	含有水和 残留溶剂	11.90% (1:1.81)
C	EtOAc 溶剂化 物	在 95.1、 235.6、 257.8、 344.6 处 吸热	在 72.9°C 下起始损失 1.6 wt%，在 192.0°C 下起始损失 5.1 wt%，在 223.4°C 下起始损失 0.9 wt%，在 306.7°C 下起始损失 6.9 wt%	含有水和 EtOAc 作 为残留溶 剂	未测定
D	水合物	在 108.3、 266.1、 347.0 处 吸热	在 68.8°C 下起始损失 6.0 wt%，在 207.6°C 下起始损失 6.0 wt%，在 304.9°C 下起始损失 3.6 wt%，在 324.7°C 下起始损失 6.6 wt%	含有水和 残留溶剂	12.23% (1:1.87)
E	丙酮溶 剂化物	在 70.3、 275.2、 345.9 处 吸热 在 220.0 处放热	在 41.9°C 下起始损失 1.0 wt%，在 61.5°C 下起始损失 1.1 wt%，在 93.2°C 下起始损失 1.0 wt%，在 211.6°C 下起始损失 5.0 wt%，在 308.5°C 下起始损	含有水和 丙酮作为 残留溶剂	未测定

[0660]	XRPD 图谱	可能的 形式	DSC (°C)	TGA (重量损失)	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	%Cl (API:HCl)
				失 5.6 wt%		
	F	不稳定的水合物	在 73.2、214.5、303.4、329.7 处吸热 在 277.8 处放热	在 43.7°C 下起始损失 8.0 wt%，在 190.7°C 下起始损失 2.1 wt%，在 308.8°C 下起始损失 7.6 wt%	含有水	未测定
	G	无水物	在 81.8、120.8、268.2、347.9 处吸热	在 47.2°C 下起始损失 4.5 wt%，在 86.6°C 下起始损失 3.1 wt%，在 213.3°C 下起始损失 4.5 wt%，在 311.2°C 下起始损失 4.6 wt%	含有水	未测定
	H	<i>n</i> -PrOH 溶剂化物	在 110.5、225.6、274.5、346.3 处吸热	在 45.6°C 下起始损失 1.9 wt%，在 71.9°C 下起始损失 4.6 wt%，在 187.9°C 下起始损失 1.8 wt%，在 222.1°C 下起始损失 2.2 wt%，在 303.0°C 下起始损失 3.0 wt%，在 325.2°C 下起始损失 2.2 wt%	含有水和 <i>n</i> -PrOH 作为残留溶剂	未测定

[0661] 在一个实施方式中,形式A的特征在于在 $7.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 或 $12.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式B的特征在于在 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 或 $9.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式C的特征在于在 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 或 $7.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式D的特征在于在 $5.6 \pm 0.2^\circ$ 或 $8.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式E的特征在于在 $5.5 \pm 0.2^\circ$ 或 $6.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式E的特征在于在 $5.5 \pm 0.2^\circ$ 或 $6.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个XRPD峰。在一个实施方式中,形式F的特征在于在 $7.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的XRPD峰。在一个实施方式中,形式G的特征在于在 $6.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的XRPD峰。在一个实施方式中,形式H的特征在于在 $6.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的XRPD峰。

[0662] 实施例11.形式A、形式B和形式D的动态蒸气吸附实验

[0663] 针对形式A、形式B和形式D进行了动态蒸气吸附实验。表103提供了DVS实验的结果。

[0664] 表103.形式A、B和D的吸湿数据

	XRPD (DVS 前)	60% RH 下的 %wt 变化	90% RH 下的 %wt 变化	XRPD (DVS 后)
[0665]	形式 A	14.9	15.8	形式 K
	形式 B	5.8	5.9	形式 B
	形式 D	4.4	17.0	形式 K

[0666] 在吸湿实验中发现形式A是不稳定的。该材料在60%RH下吸附14.9wt %的水分,在90%RH下吸附15.8wt %的水分。吸湿实验后,将样品在60℃和0%RH下干燥,干燥样品的XRPD分析结果显示为新的形式(形式K)。形式A的DVS分析示于图12A。在吸湿实验中还发现形式D是不稳定的。该材料在60%RH下吸附4.4wt %的水分,在90%RH下吸附17.0wt %的水分。吸湿实验后,将样品在60℃和0%RH下干燥,干燥样品的XRPD分析结果显示为形式K。形式D的DVS分析示于图12B。

[0667] 与形式A和形式D不同,形式B在吸湿实验中是稳定的。该材料在60%RH下吸附5.8wt %的水分,在90%RH下吸附5.9wt %的水分。在60℃和0%RH下干燥2小时后,XRPD图谱保持为形式B不变。形式B的DVS分析示于图12C。

[0668] 图13A是DVS分析之前的形式A的XRPD图谱与DVS产生的新图谱(形式K)的比较。图13B是DVS之前的形式D的XRPD图谱与DVS之后产生的图谱(形式K)的比较。

[0669] 实施例12.在热应力下形式A、B和D的稳定性研究

[0670] 将形式A、B和D储存于维持在60℃的烤箱中7天。对于形式B或形式D,未观察到XRPD图谱变化。在稳定性研究结束时,发现形式A为新形式,然而在室温下平衡三天后,新形式的XRPD显示已转化回形式A。图14将形式A、形式B和形式D的XRPD图谱与参考材料进行了比较。图14还显示了将晶形A暴露于热应力而形成的新图谱,以及在室温下另外三天后形成的形式A图谱。

[0671] 实施例13.从化合物II产生形式B的重结晶程序

[0672] 进行重结晶研究以定义提高色谱纯度的程序。表104中的所有重结晶程序均涉及将化合物II溶解在浓HCl中,然后加入抗溶剂丙酮。过程中的差异是微小的,但就其结果而言很重要。

[0673] 重结晶过程1:将化合物I装入适当大小的烧瓶或反应器中,溶于盐酸水溶液中,并加热到至少 $55 \pm 10^\circ\text{C}$ 。将溶液搅拌约45分钟,并将所得混合物通过直列式(in-line)过滤器过滤。在一个小时的过程中,在 $55 \pm 10^\circ\text{C}$ 下添加甲醛,并将溶液再搅拌约一个小时。将温度降低到约 $25 \pm 5^\circ\text{C}$,并将溶液搅拌至少2小时。通过过滤收集固体,用丙酮洗涤,并干燥,得到化合物II形式B。

[0674] 重结晶过程2:将化合物I装入适当大小的烧瓶或反应器中,溶于盐酸水溶液中,并

加热到至少 $55\pm 10^{\circ}\text{C}$ 。将溶液搅拌约45分钟,并将所得混合物通过直列式过滤器过滤。将温度降低到约 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,并将溶液搅拌至少2小时。在一个小时的过程中,在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下添加甲醛,并将溶液再搅拌两个小时。通过过滤收集固体,用丙酮洗涤,并干燥,得到化合物II形式D。

[0675] 重结晶过程3:将化合物I装入适当大小的烧瓶或反应器中,溶于盐酸水溶液中,并加热到至少 $55\pm 10^{\circ}\text{C}$ 。将溶液搅拌约45分钟,并将所得混合物通过直列式过滤器过滤。将温度降低到约 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,并将溶液搅拌至少2小时。通过过滤收集固体,用丙酮洗涤,并干燥,得到化合物II形式D。

[0676] 表104. 结晶程序对清除化合物I中色谱杂质的影响

[0677]

		重结晶过程1	重结晶过程2	重结晶过程3
RRT	%面积	%面积	%面积	%面积
1.11	1.13	1.11	0.87	0.27
1.37	0.14	0.15	0.13	ND
1.62	0.14	ND	0.13	ND

[0678] 在进行表104所示的实验时,发现并非所有重结晶过程均产生了优选的固态形式,形式B。具体而言,重结晶过程2和3产生了不同的固态形式(推定形式D),而重结晶1可重复地提供形式B。在一个实施方式中,化合物II通过重结晶程序2和3转化为形式D,形式D通过重结晶过程1转化为形式B。

[0679] 实施例14. 化合物II,形态形式B的XRPD分析

[0680] 使用Optix长、细聚焦源产生的Cu射线入射束,用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪收集形式B的XRPD图谱。使用椭圆渐变的多层反射镜将Cu $K\alpha$ X射线聚焦穿过样本并到达检测器。在分析之前,先对硅样品(NIST SRM 640e)进行分析,以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST认证的位置一致。将样品夹在 $3\mu\text{m}$ 厚的膜之间,并进行透射几何分析。光束阻挡器、短的防散射扩展区和防散射刀刃用于将空气产生的背景降至最低。入射光束和衍射光束的Soller狭缝用于最小化轴向发散的展宽。使用距样品240mm的扫描位置敏感检测器(X'Celerator)和数据Collector软件第2.2b版收集衍射图谱。每个图谱的数据采集参数显示在该报告的数据部分的图像上方,包括镜前的发散狭缝(DS)。

[0681] 图15显示了纯形式B的XRPD图谱连同指标化方案(indexing solution)。纯形式B XRPD图谱表现出尖锐的峰,表明该样品由结晶材料组成。XRPD指标化方案允许的峰位置为6.5、8.1、9.4、9.6、10.2、10.6、11.2、12.2、12.9、13.0、13.3、13.4、14.0、14.4、14.6、15.0、15.9、16.2、16.4、16.5、16.8、18.1、18.4、18.5、18.6、18.6、18.9、19.1、19.2、19.3、19.4、19.5、19.6、19.7、19.8、19.9、20.4、20.6、21.3、21.4、21.8、22.0、22.2、22.3、22.4、22.5、22.8、23.0、23.1、23.4、23.8、24.1、24.2、24.3、24.4、24.5、24.6、25.4、25.6、25.7、25.9、26.0、26.1、26.3、26.4、26.5、26.6、26.7、26.8、26.9、27.2、27.3、27.5、27.6、27.7、27.9、28.3、28.4、28.5、28.7、28.9、29.0、29.1、29.3、29.4、29.5、29.6、29.7、29.8、29.9、30.0、30.3、30.4、30.5、30.6、30.7、30.9、31.2、31.5、31.6、31.7、31.8、31.9、32.0、32.2、32.3、32.4、32.5、32.6、32.7、32.8、33.1、33.2、33.3、33.6、33.7、33.8、34.0、34.1、34.2、34.3、34.6、34.7、34.8、35.0、35.2、35.3、35.5、35.6、35.9、36.0、36.2、36.5、36.6、36.7、36.8、36.9、37.1、37.2、37.3、37.4、37.5、37.6、37.7、37.8、37.9、38.2、38.3、38.4、38.5、38.6、

38.7、38.8、38.9、39.0、39.1、39.2、39.3、39.4、39.5、39.6、39.7、39.8、39.9和 $40.0^{\circ}2\theta$ 。

[0682] 例如,形式B的XRPD可如下指标化:6.47、8.08、9.42、9.59、10.18、10.62、11.22、12.17、12.91、12.97、13.27、13.37、14.03、14.37、14.63、15.02、15.93、16.20、16.35、16.43、16.47、16.81、18.10、18.35、18.41、18.50、18.55、18.6,0 18.91、19.11、19.15、19.24、19.34、19.43、19.51、19.61、19.65、19.76、19.85、19.90、20.44、20.61、21.34、21.43、21.84、21.95、22.17、22.28、22.30、22.33、22.44、22.54、22.76、22.81、22.97、23.00、23.11、23.42、23.80、24.11、24.22、24.34、24.38、24.40、24.48、24.56、24.57、25.40、25.56、25.57、25.59、25.72、25.74、25.94、25.99、26.11、26.28、26.29、26.37、26.51、26.58、26.61、26.73、26.81、26.92、27.15、27.19、27.23、27.31、27.49、27.57、27.61、27.71、27.88、27.94、28.27、28.41、28.53、28.71、28.74 28.86、28.94、28.98、29.03、29.06、29.08、29.25、29.30、29.38、29.51、29.57、29.61、29.70、29.73、29.75、29.90、29.95、30.31、30.38、30.42、30.54、30.55、30.66、30.73、30.85、30.87、30.89、31.23、31.51、31.55、31.61、31.70、31.76、31.77、31.80、31.81、31.82、31.82、31.90、31.91、31.95、32.17、32.21、32.23、32.25、32.36、32.37、32.43、32.53、32.54、32.56、32.61、32.73、32.80、32.82、33.05、33.13、33.17、33.22、33.28、33.30、33.60、33.65、33.71、33.76、33.77、33.99、34.01、34.01、34.05、34.10、34.17、34.29、34.55、34.60、34.62、34.63、34.68、34.75、34.76、35.03、35.16、35.19、35.21、35.25、35.31、35.46、35.61、35.63、35.85、35.86、35.90、35.97、36.19、36.45、36.56、36.58、36.67、36.68、36.70、36.71、36.77、36.85、36.87、36.90、37.09、37.19、37.27、37.28、37.29、37.32、37.33、37.37、37.38、37.48、37.48、37.50、37.51、37.54、37.61、37.64、37.65、37.68、37.69、37.71、37.74、37.74、37.76、37.81、37.83、37.93、37.94、38.15、38.19、38.32、38.36、38.39、38.46、38.59、38.63、38.69、38.76、38.79、38.85、38.87、38.88、38.96、38.98、39.02、39.05、39.19、39.27、39.33、39.36、39.39、39.43、39.44、39.53、39.53、39.6、39.61、39.70、39.71、39.72、39.82、39.87、39.9和 $39.98^{\circ}2\theta$ 。

[0683] 形式B观察到的峰包括 9.5 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 和 $27.7 \pm 0.2,^{\circ}2\theta$ 。

[0684] 标条的允许峰位置和观察到的峰之间的一致性表明一致的晶胞测定。图谱的成功指标化表明样品主要由单晶相组成。表105中给出了与分配的消光符号、晶胞参数和导出的数量一致的空间组。

[0685] 表105. 化合物II形式B的XRPD的参数

[0686]	布拉维类型	以 C 为中心的单斜
	a [Å]	27.719

[0687]	b [Å]	9.796
	c [Å]	22.221
	α [deg]	90
	β [deg]	100.16
	γ [deg]	90
	体积[Å ³ /晶胞]	5,939.0
	手性含量	未标明
	消光符号	C 1 c 1
	空间组	Cc (9), C2/c (15)

[0688] 在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少两个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少三个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少四个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少五个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少六个选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含选自 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 值。在一个实施方式中,形式B的特征在于XRPD图谱包含至少 $9.5 \pm 0.4^\circ$ 的 2θ 值。

[0689] 实施例15.形式B在 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 和 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下的六个月和十二个月稳定性研究

[0690] 将形式B在 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 下储存12个月,并在 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 下储存6个月。

[0691] 表106显示了 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 储存条件的结果,表107显示了在 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 下的结果。在两种条件下,形式B的纯度为99.5%,并且XRPD光谱在研究的最长时间点符合参考光谱。

[0692] 表106.在 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 条件下的十二个月稳定性研究

测试	储存时间				
	0M	3M	6M	9M	12M
外观	黄色固体	黄色固体	黄色固体	黄色固体	黄色固体
[0693] 湿度(%)	4.9%	4.07%	7.53%	7.29%	7.48%
XRPD	形式B	N/A	N/A	N/A	形式B
HPLC纯度	99.5%	99.5%	99.5%	99.6%	99.5%

[0694] 表107. 在40℃/75%RH条件下的六个月稳定性研究

测试	储存时间			
	0M	1M	3M	6M
[0695] 外观	黄色固体	黄色固体	黄色固体	黄色固体
湿度(%)	4.9%	2.75%	7.47%	7.53%
XRPD	形式B	N/A	形式B	形式B
[0696] HPLC纯度	99.5%	99.5%	99.5%	99.5%

[0697] 实施例16. 将不纯形式B材料转化为纯形式B材料

[0698] 纯形式B分离自从不纯形式B, 不纯形式B材料的特征是除形式B外还含有残留量的未知形式。不纯形式B和纯形式B的XRPD图谱差异示于图16。(在下面描述的以下实验中, 纯形式B是如实施例14中表征的形式B)。纯形式B的图谱在视觉上与不纯形式B的图谱相似, 不同之处在于在约4.0和5.6°的2θ角处不存在峰。如XRPD分析中所常见的, 相对峰强度也存在差异, 这可能是由于优选的方向和/或粒子统计效应所致。

[0699] 首先进行溶解度研究、小型侦察 (scouting) 实验和采用干燥条件的实验, 以确认适合转化为纯形式B的条件。对许多分离的形式B样品进行TG-IR表征。一旦确定条件, 在水: 丙酮1:2 (v/v) 浆液中进行在125mg/mL浓度和30℃下进行从不纯材料到纯材料的转化43小时, 在下文中更详细描述。

[0700] 开发适用于重结晶条件的溶解度估算实验

[0701] 尝试使用等分试样添加法 (涉及目测观察) 在各种主要为HCl酸性水性丙酮溶剂混合物中估算不纯形式B的溶解度。将各种溶剂或稀释剂/有机溶剂混合物的等分试样在环境温度下通过搅拌 (通常是声处理) 添加到测量量的不纯形式B中, 直至通过目测观察判断完全溶解。溶解度是基于用于得到溶液的总溶剂计算的; 由于所用溶剂部分的体积或溶解速度较慢, 实际溶解度可能会更大。如果通过目测评估确定未发生溶解, 则该值报告为“<”。如果在第一等分试样中发生溶解, 则该值报告为“>”。由于所获得样品的浊度, 难以分辨有效

的溶解度估算值。通常,不纯形式B在测试的溶剂混合物中显示出非常有限的溶解度(3-7mg/mL)(表108)。

[0702] 表108.不纯形式B的近似溶解度

[0703]

溶剂/ 溶剂系统	温度 (°C)	溶解度 ^a (mg/mL)	观察
1 M HCl: 丙 酮20:80	环境	< 1	固体残留
0.5 M HCl: 丙 酮20:80	环境	< 1	固体残留
0.1 M HCl: 丙 酮20:80	环境	< 1	固体残留
1 M HCl: 丙 酮10:90	环境	< 1	固体残留
0.5M HCl: 丙 酮10:90	环境	< 1	固体残留
1 M HCl: 丙 酮5:95	环境	< 1	固体残留
1 M HCl: 丙 酮33:67	环境	2	浑浊溶液
1 M HCl: 丙 酮50:50	环境	4	浑浊溶液
1 M HCl: 丙 酮60:40	环境	4	浑浊溶液
1 M HCl: 丙 酮67:33	环境	6	浑浊溶液
1.0 M HCl: 丙 酮75:25	环境	7	浑浊溶液
2.0 M HCl	环境	4	浑浊溶液
5.0 M HCl	环境	3	浑浊溶液
水	环境	< 7	固体残留

[0704]	溶剂/ 溶剂系统	温度 (°C)	溶解度 ^a (mg/mL)	观察
	水: 丙酮 1:2	环境	3	浑浊溶液
	水: 丙酮 3:1	环境	< 3	固体残留
	5.0 M HCl: 水 1:2	环境	7	澄清溶液

[0705] ^a溶解度是基于用于得到溶液的总溶剂计算的;由于所用溶剂部分的体积或溶解速度较慢,实际溶解度可能会更大。值四舍五入为整数。如果通过目测评估确定未发生溶解,则该值报告为“<”。如果在添加第一个等分试样后通过视觉评估确定发生了溶解,则该值报告为“>”。

[0706] 朝向开发适合重结晶的条件的小规模侦察实验

[0707] 通过改变浆液浓度、温度、HCl酸摩尔浓度、水性丙酮混合物中的含量以及水含量,进行了大约16个小规模浆液实验。在给定的溶剂系统中,在环境温度或升高的温度下,以目标经计算浓度,对不纯形式B的浆液进行了不同的时间/持续时间。通过真空过滤分离固体,并进行XRPD分析。表109中详细列出了具体的实验条件,其中溶剂系统的比率按体积计。在环境温度下于酸性水性丙酮混合物(样品1、2和4)中的浆液无法将不纯形式B转化为纯形式B。图18将样品1和4的XRPD图谱与实验起始原料不纯形式B的XRPD图谱进行了比较。图18还将样品1和4与先前在实施例14中表征的纯形式B材料进行了比较。

[0708] 酸性水性丙酮混合物的浆液在50°C的升高温度下(样品3和5)产生了一种无序材料,该材料具有两个宽的低角度峰,表明存在潜在的中间相。图19将样品3和5的XRPD图谱与实验的起始原料,不纯形式B和纯形式B进行了比较。为了进行比较,还将样品与第二种不纯形式B样品(图19中的不纯形式B样品2)进行了比较。与先前在实施例8中描述的不纯形式B相比,该第二种不纯形式B含有量更大量的未知形式。当HCl的摩尔浓度从0.1M(样品3)增加到0.5M(样品5)时,这两个峰的强度也增加了。

[0709] 从不纯形式B开始并改变水:丙酮比率、浆液浓度和时间,在水:丙酮溶剂系统中进行了若干浆液实验。基于最初的浆液结果,在环境温度下在1:2(v/v)水:丙酮中用16小时(样品6)和20.5小时(样品7)后提取的等分试样进行实验。该溶剂系统中的浆液在100-125mg/mL的浓度和环境温度下进行。所得材料的XRPD图谱与纯形式B一致(图20)。使用水:丙酮(1:2)溶剂系统导致78-79%的低收率,其为针对通过真空过滤分离而未经干燥的固体所计算的。

[0710] 为了提高收率,使用了浓度为150mg/mL的水:丙酮1:3(v/v)(样品13和14),然而,即便4天后,转化仍未完成(图21)。因此,进行了一项以下实验:使用水:丙酮1:2(v/v)浆液18小时,然后添加丙酮以达到水:丙酮1:4(v/v)的比率,随后是浆液4小时(样品12)。所得材料的XRPD图谱与形式B一致,然而,一个不希望的峰重新出现,从3.95°2θ移至4.2°2θ(图21)。

[0711] 表109.小规模浆液实验条件和结果

[0712]

样品 ID	溶剂系统 ^a	条件	观察	XRPD 结果
1	0.5 M HCl:丙酮 1:1	100 mg/mL 浆液, RT, 3 天	深黄色固体	B+3.95 °2θ 和 5.55 °2θ 处的宽峰
2	2.0 M HCl	150 mg/mL 浆液, RT, 3 天	浅黄色固体	B+A
3	0.1 M HCl:丙酮 75:25	100 mg/mL	黄橙色流动悬浮液	无序材料中的两个低角度峰
4	0.1 M HCl:丙	浆液, 50°C,	亮黄色流动	形式

[0713]

样品 ID	溶剂系统 ^a	条件	观察	XRPD 结果
	酮 1:2	15 h	悬浮液	B+3.95°2θ 处的宽峰
5	0.5 M HCl:丙酮 50:50	100 mg/mL 浆液, RT, 16 h	深橙色流动悬浮液	无序材料中的两个低角度峰
6	水:丙酮 1:2	100 mg/mL 浆液, RT, 16 h	亮黄色流动悬浮液	形式 B
7		100 mg/mL 浆液, RT, 20.5 h	亮黄色流动悬浮液	形式 B
8		100 mg/mL 浆液, RT, 5 天	亮黄色流动悬浮液	未分析
9	水:丙酮 1:2	150 mg/mL 浆液, RT, 20 h		形式 B+4.2°2θ 处的较小的宽峰
10		150 mg/mL 浆液, RT, 4 天	亮黄色悬浮液, 溶剂线以下具有橙色固体带	未分析
11	水:丙酮 1:2	125 mg/mL 浆液, RT, 20 h	亮黄色流动悬浮液	形式 B
12	1. 水:丙酮 1:2 2. 水:丙酮 1:4	1. 125 mg/mL, 浆液, RT, 18h 2. 加入丙酮以达到 H ₂ O:丙酮 1:4 3. 浆液, RT, 4 h	1. 亮黄色流动悬浮液 2. 未观察 3. 亮黄色流动悬浮液	形式 B+4.27°2θ 处的小宽峰
13	水:丙酮 1:3	150 mg/mL 浆液, RT, 20 h		形式 B+4.2°2θ 和 5.9°2θ 处的宽峰
14		150 mg/mL 浆液, RT, 4 天	亮黄色悬浮液, 溶剂线以下具有橙色固体小环	形式 B+4.2°2θ 和 5.7°2θ 处的宽峰

样品 ID	溶剂系统 ^a	条件	观察	XRPD 结果
[0714] 15	0.1 M HCl:EtOH 1:9	100 mg/mL 浆液, RT, 16 h	亮黄色流动悬浮液	形式 B+3.95°2θ 处的宽峰
16		100 mg/mL 浆液, RT, 20.5 h	亮黄色流动悬浮液	形式 B+3.95°2θ 处的宽峰

[0715] Lara受控实验室反应器浆液实验

[0716] 为了证实不纯形式B转化为纯形式B的适用条件,进行了若干放大实验。使用装备有特富龙锚定叶轮、Julabo温度控制单元和温度探针的1L圆底受控实验室反应器(Radleys Lara CLR)进行浆液转化实验,以监测整个实验过程中的反应器温度。Julabo FP50温度控制单元含有Julabo Thermal C10流体,并使用K型PTFE温度探头测量反应器温度。实验使用Lara Control软件2.3.5.0版进行。该软件跟踪循环器温度、容器温度和搅拌速度,在整个实验过程中每十分之一秒记录一次读数。

[0717] 在反应器容器中加入在471mL的水:丙酮1:2(v/v)溶剂系统中的不纯形式B固体(58.86g),达到125mg/mL浆液浓度(样品20-23)。将所得浆液在30°C下以400rpm的搅拌速度搅拌多达43小时。在30分钟内将浆液冷却至25°C,从反应器容器中排出,并立即缓慢地过滤(逐滴)至干陆(dry land)。预先制备水:丙酮1:2(v/v)洗涤溶液,并用于一次性洗涤滤饼。

[0718] 通常在第20小时进行拉动,如果需要,可以在以后的时间点拉动(表110)。放大实验显示,在较大规模下需要更长的时间和稍高的温度(从环境温度到30°C)才能将不纯形式B完全转化为纯形式B。样品22转化为纯形式B,而样品21和23未进行分析。样品20产生形式B,但在4.2°2θ处也观察到宽峰。

[0719] 表110.放大浆液实验条件和XRPD结果

[0720]	样品 ID	溶剂系统 (v/v)	条件	XRPD 结果
	17	水:丙酮 30:70	125 mg/mL 浆液, RT, 18 h	B+4.2 °2θ 和 5.8 °2θ 处 的宽峰
	18		125 mg/mL 浆液, RT, 23 h	B+4.2 °2θ 处的宽峰
	19		125 mg/mL 浆液, RT, 30 h	B+4.2 °2θ 和 5.8 °2θ 处 的宽峰
	20	水:丙酮 1:2	125 mg/mL 浆液, RT, 20 h	B+4.2 °2θ 处的宽峰
	21		125 mg/mL 浆液, RT, 45 h	未分析
	22		125 mg/mL 浆液, 30°C, 20 h	形式 B
	23		125 mg/mL 浆液, 30°C, 20.5 h	未分析

[0721] 化合物II形式B的TG-IR表征

[0722] TG分析使用TA Instrument Q5000热重分析仪进行。使用镍和铝进行温度校准。将样品放在铂盘中,并插入TG炉中。在氮气吹扫下以10°C/min的速率将炉加热到350°C。

[0723] 红外热重(TG-IR)分析是在配备有Ever-Glo中/远红外源、溴化钾(KBr)分束器和碲化汞镉(MCT-A)检测器的Magna-IR560®傅里叶变换红外(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)连接的TA Instruments Q5000红外热重(TG)分析仪上进行的。使用聚苯乙烯进行FT-IR波长验证,TG校准标准为镍和Alumel™。将样品放在铂样品盘中,并将盘插入TG炉中。首先启动TG仪器,随后立即启动FT-IR仪器。TG仪器分别在氦气流为90和10cc/分钟下操作进行吹扫和平衡。将炉子在氦气下以20°C/分钟的速度加热到最终温度约140°C。大约每32秒收集一次红外光谱,持续大约7.5分钟。每个IR光谱代表以4cm⁻¹的光谱分辨率收集的32个共加扫描。通过搜索高分辨率Nicolet气相色谱库确定挥发物。

[0724] 在环境温度下对纯形式B(来自小规模浆液实验的样品11)进行TG-IR实验20小时,目的是通过监测氯化氢的潜在释放来研究形式B在升高温度下的稳定性。

[0725] TG数据显示在33-137°C下重量损失为了6.4%(图22)。表111中呈现了时间与温度之间的相关性。图23和图24中呈现了TG-IR实验期间收集的系列IR光谱。光谱表明仅检测到水为挥发物,而未释放出氯化氢。

[0726] 表111. 化合物II形式B的TG-IR的时间与温度之间的相关性

时间	温度 (°C)	重量 (%)
0.13	33.00	99.98
0.38	36.60	99.93
0.55	40.20	99.87
0.73	43.80	99.77
0.90	47.40	99.63
1.08	51.00	99.46
1.25	54.60	99.26
1.43	58.20	99.03
1.61	61.80	98.79
1.78	65.40	98.52
1.96	69.00	98.22
2.14	72.60	97.86
2.32	76.20	97.44
2.50	79.80	96.95
2.68	83.40	96.45
2.86	87.00	95.97
3.04	90.60	95.57
3.23	94.20	95.23
3.41	97.80	94.95
3.59	101.40	94.71
3.77	105.00	94.50
3.95	108.60	94.32
4.13	112.20	94.18
4.31	115.80	94.06
4.50	119.40	93.96
4.68	123.00	93.86
4.86	126.60	93.78
5.04	130.20	93.71
5.22	133.80	93.65

[0729] 化合物II形式B的干燥实验

[0730] 将先前实验(样品14、8、11、19、21和23)的不纯形式B和纯形式B样品的称重量在环境温度或升高温度下真空干燥,使用约14(以Hg计)至高达27-28(以Hg计)的各种真空水平。在提交进行XRPD分析之前,对所得材料进行称重。

[0731] 将两个样品(样品14和8)在40°C下真空干燥15小时(约29(以Hg计)),表明重量损失约为7.4%。通过XRPD分析了一个样品(样品8),并获得了与形式B不一致的新的结晶XRPD图谱(图25)。

[0732] 将样品11在环境温度下真空干燥0.5小时(约14(以Hg计))显示出重量损失1.8%(根据干燥前后的样品称重计算)。所得材料的XRPD图谱与形式B一致,然而,在XRPD图谱的几个峰位置观察到微小的位移(图26)。在环境温度下真空干燥1小时(约27-28(以Hg计))显示出4.7%重量损失(根据干燥前后的样品称重计算)的样品23的XRPD图谱(图26)中观察到明显的峰位移。

[0733] 表112. 化合物II形式B的干燥条件和结果

	样品来源	条件	重量损失(根据干燥前后的重量计算)	XRPD 结果
[0734]	样品 14	真空烤箱, ~ 40°C, 15 h (~ 29.5, Hg)	重量损失: 7.5%	未分析
	样品 8	真空烤箱, ~ 40°C, 15 h (~ 29.5, Hg)	重量损失: 7.4%	新结晶材料, 不可指标化 (indexable)
[0735]	样品 14	真空烤箱, 23°C, 2 h (~ 29.5, Hg)	重量损失: 6.8%	未分析
	样品 11	真空烤箱, 22°C, 0.5 h (~ 14, Hg)	重量损失: 1.8%	形式 B 微小的峰位移
	样品 19	真空烤箱, RT, 1.0 h (~ 27-28, Hg)	重量损失: 9.7%	形式 B+在 4.3 °2θ 处的宽峰
	样品 21	真空烤箱, 22°C, 0.5 h (~ 28, Hg)	重量损失: 30.6%	B+在 4.2 °2θ 和 5.8 °2θ 处的宽峰
	样品 23	真空烤箱, 22°C, 1.0 h (~ 27-28, Hg)	重量损失: 4.7%	形式 B 最有可能位移

[0736] 不纯形式B向纯形式B的转化

[0737] 在水:丙酮1:2 (v/v) 浆液中,在125mg/mL浓度和30°C下43小时以进行将不纯形式B转化为纯形式B。观察到非常缓慢的过滤,将湿滤饼在环境条件下风干3.5小时,随后在环境温度和15 (以Hg计) 下真空干燥0.5小时,然后在~ 27 (以Hg计) 中干燥3.5小时,得到49.26g (84%)。

[0738] 如表113所示,在转化的不同点获得了XRPD图谱。加热42小时后,XRPD分析显示,不纯形式B已完全转化为纯形式B。将材料过滤并干燥后,除XRPD分析之外还进行TG分析。

[0739] 干燥后转化的批次表现出的XRPD图谱与纯形式B图16中的XRPD图谱一致,并且其峰与图16中所示图谱中允许的峰位置对齐。图27比较了不纯形式B、实施例6中表征的纯形式B和实施例15中描述的从不纯形式B转化而来的纯形式B的图谱。

[0740] 转化的批次,形式B的TGA数据显示在31至120°C之间重量损失7.5% (图28)。

[0741] 表113. 化合物II转化为形式B的过程中XRPD分析和TG分析的结果

[0742]	转化点	分析技术	结果
	125 mg/mL 浆液, 30°C, 20 h	XRPD	形式B+在4.0 °2θ处的小宽峰
	125 mg/mL 浆液, 30°C, 24 h	XRPD	B+在4.2 °2θ和5.7 °2θ处的宽峰
	125 mg/mL 浆液, 30°C, 42 h	XRPD	形式B
	125 mg/mL 浆液, 30°C, 43 h VF, 用 50 mL 的 H ₂ O:丙酮 1:2 洗涤, 风干 3.5 h	XRPD	形式B
		TGA	在26-120°C下重量损失10%
	真空干燥, 22°C, 0.5 h, 15 (以 Hg 计)真空干燥, 22°C 1.5 h, 27-28 (以 Hg 计)	XRPD	形式B
		TGA	在26-120°C下重量损失9.9%
	真空干燥, 22°C, 2.0 h, 27 (以 Hg 计)	XRPD	形式B
		TGA	在31-120°C下重量损失7.5%

[0743] 已经参考本发明的实施方式描述了本说明书。然而,本领域的普通技术人员理解,可以进行各种修改和改变而不脱离如以下权利要求书中阐述的本发明的范围。因此,本说明书应被认为是说明性的而不是限制性的,并且所有这样的修改旨在包括在本发明的范围内。

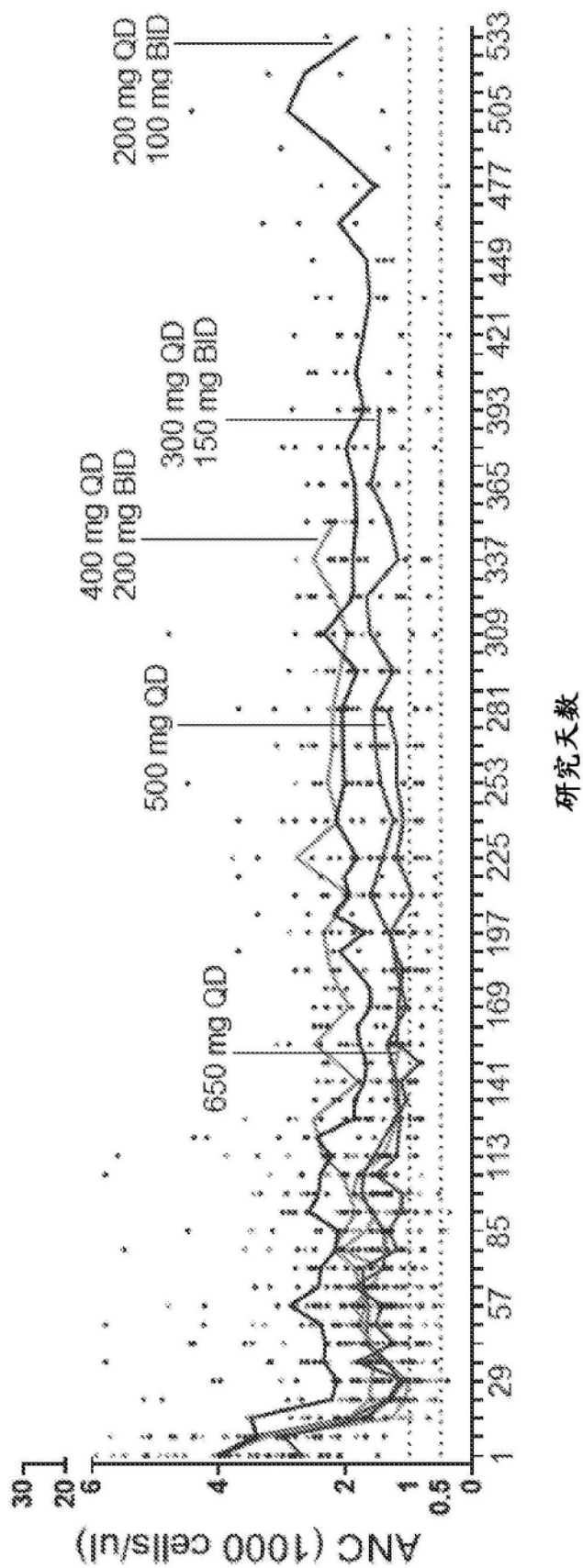


图1

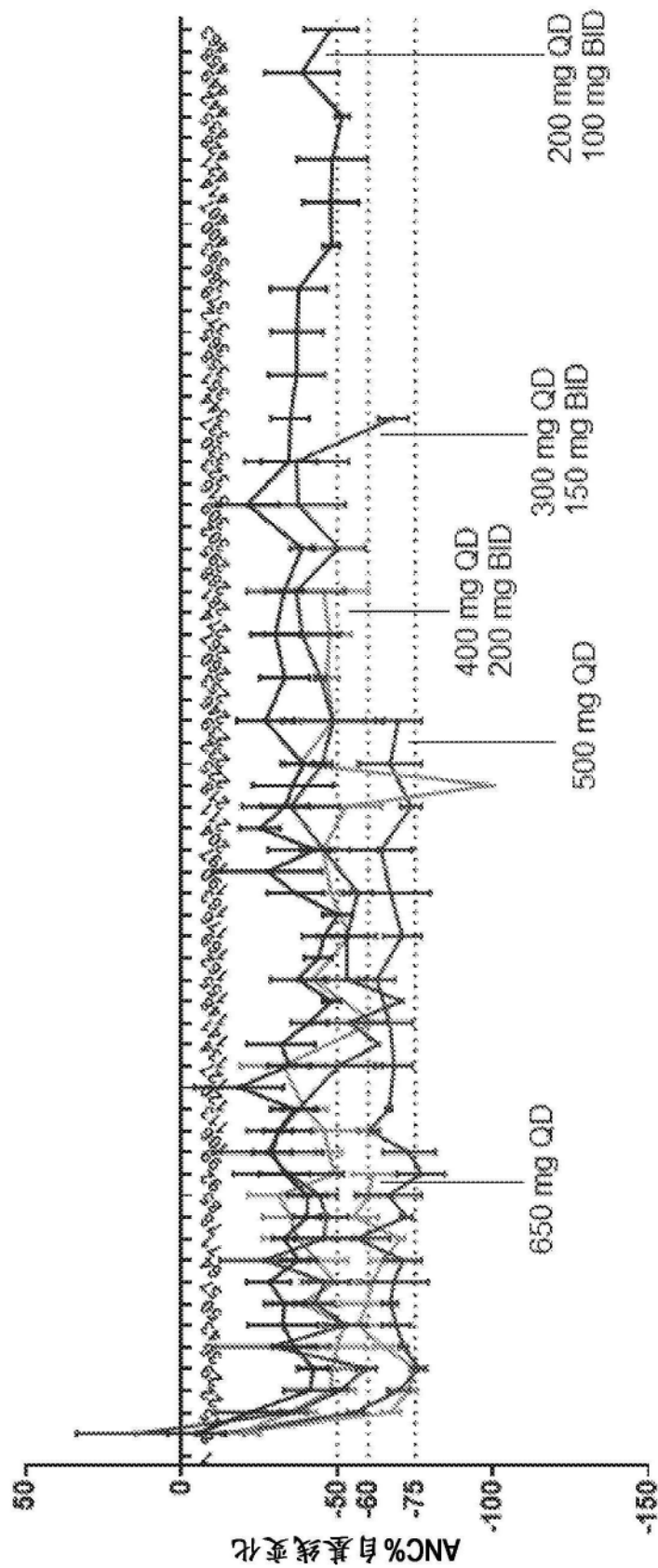


图2

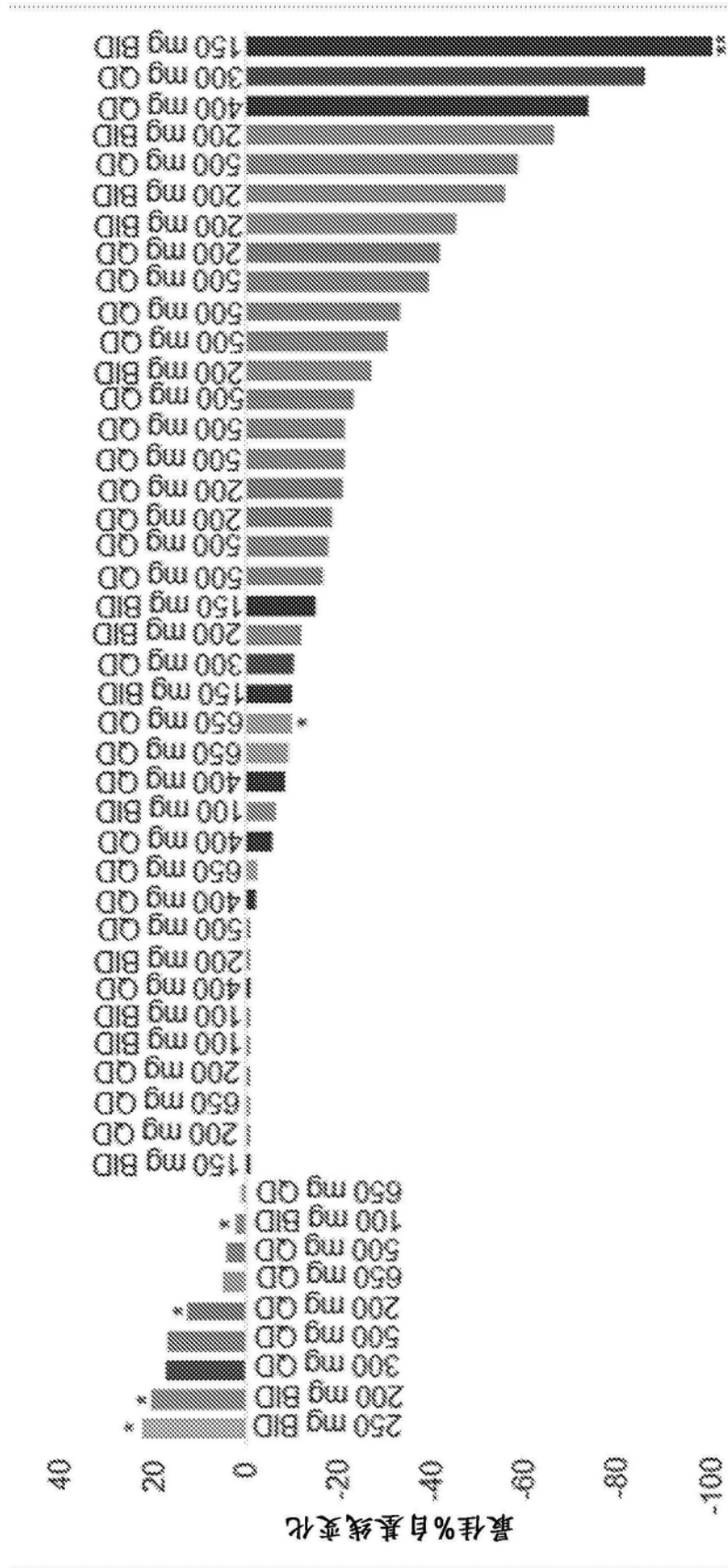


图3

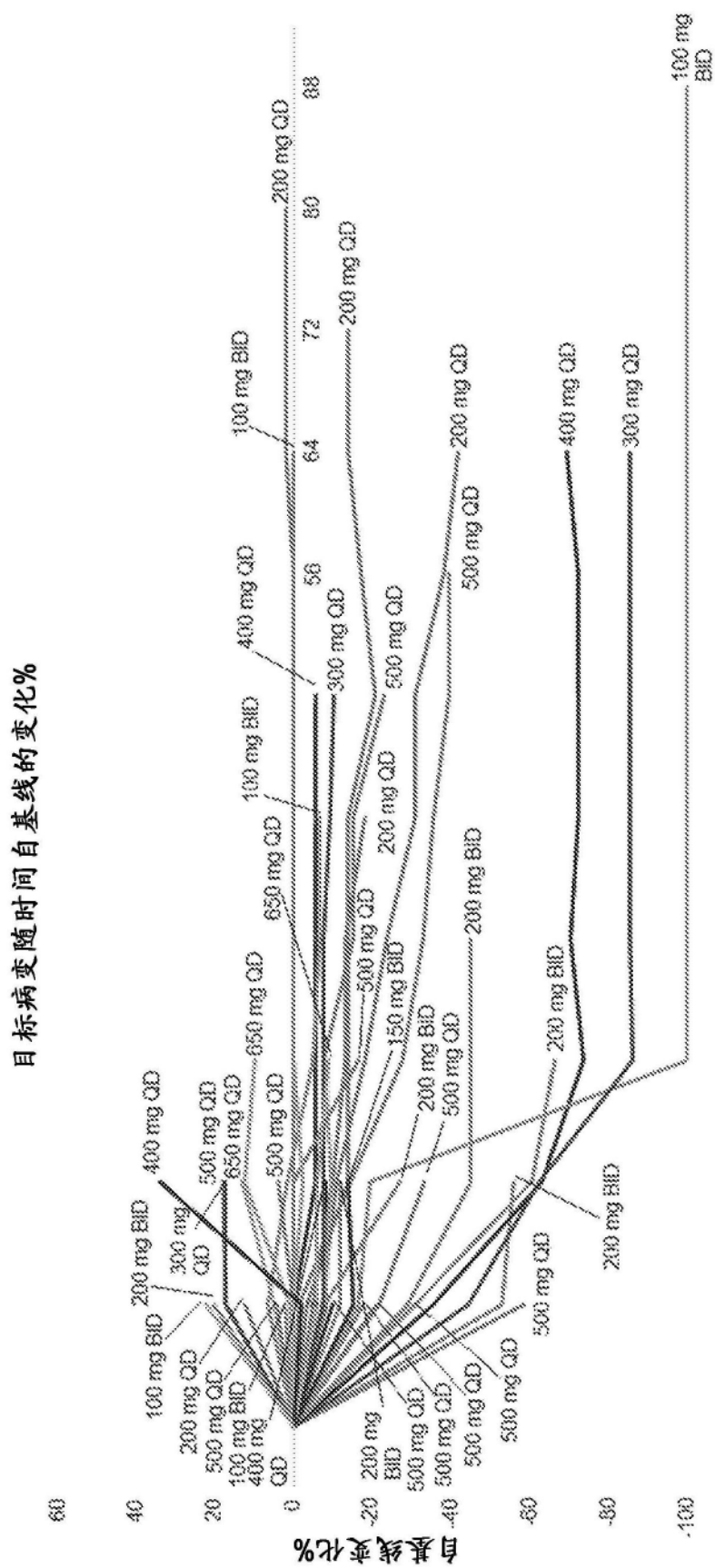


图4

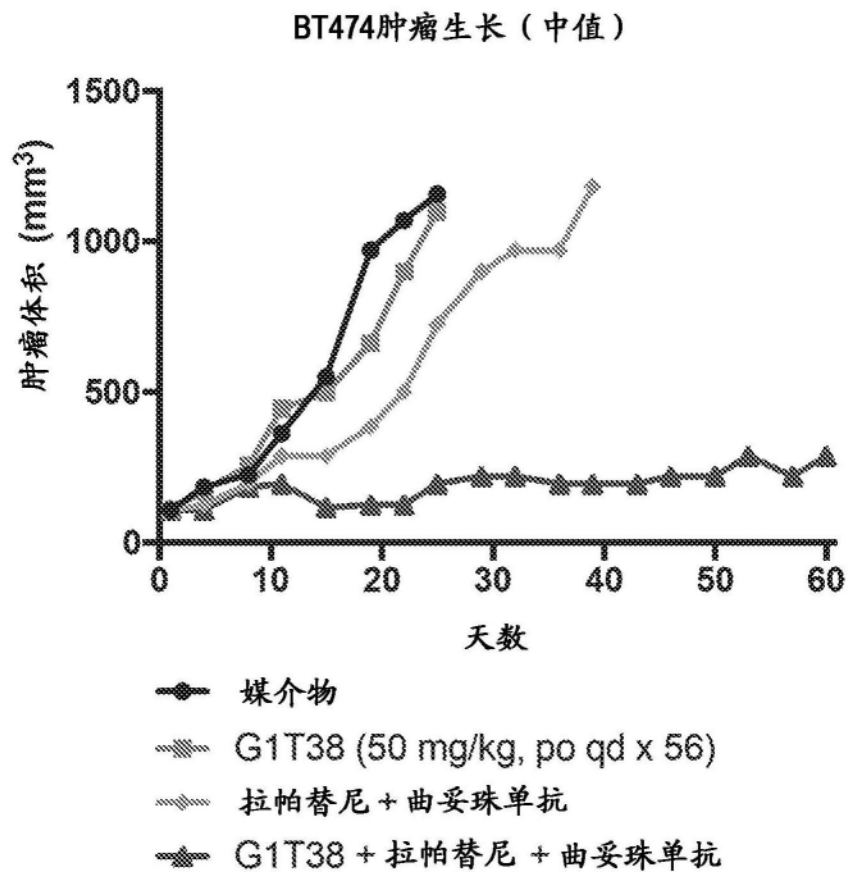


图5

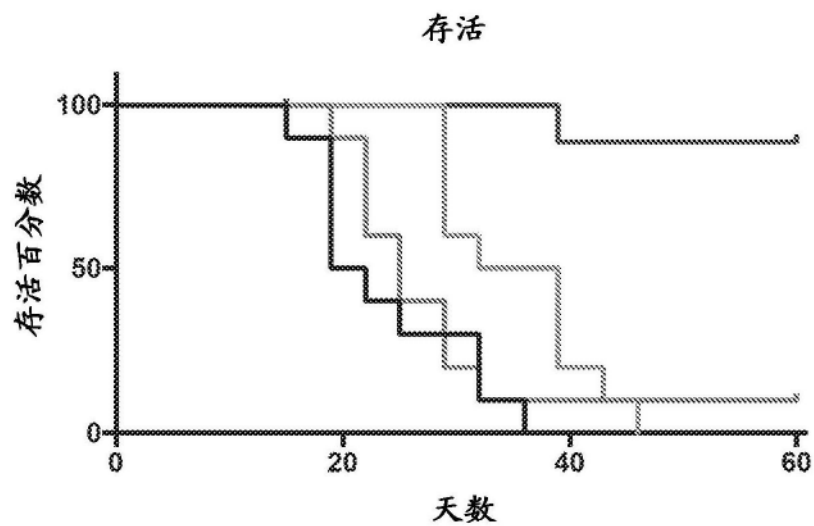


图6

ME-016肿瘤生长 (平均)

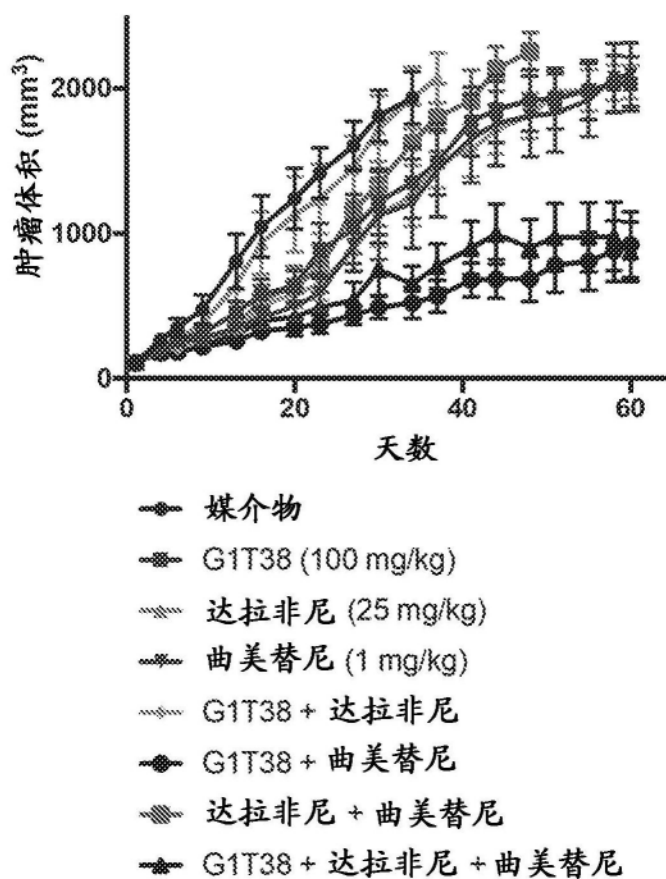


图7

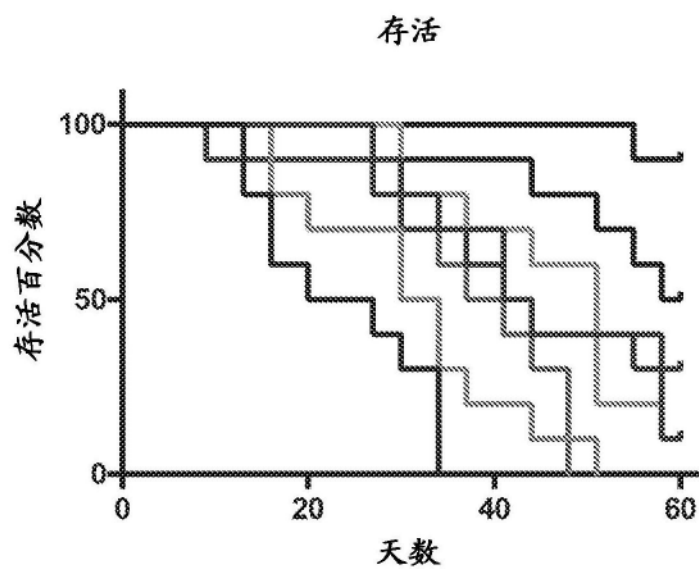


图8

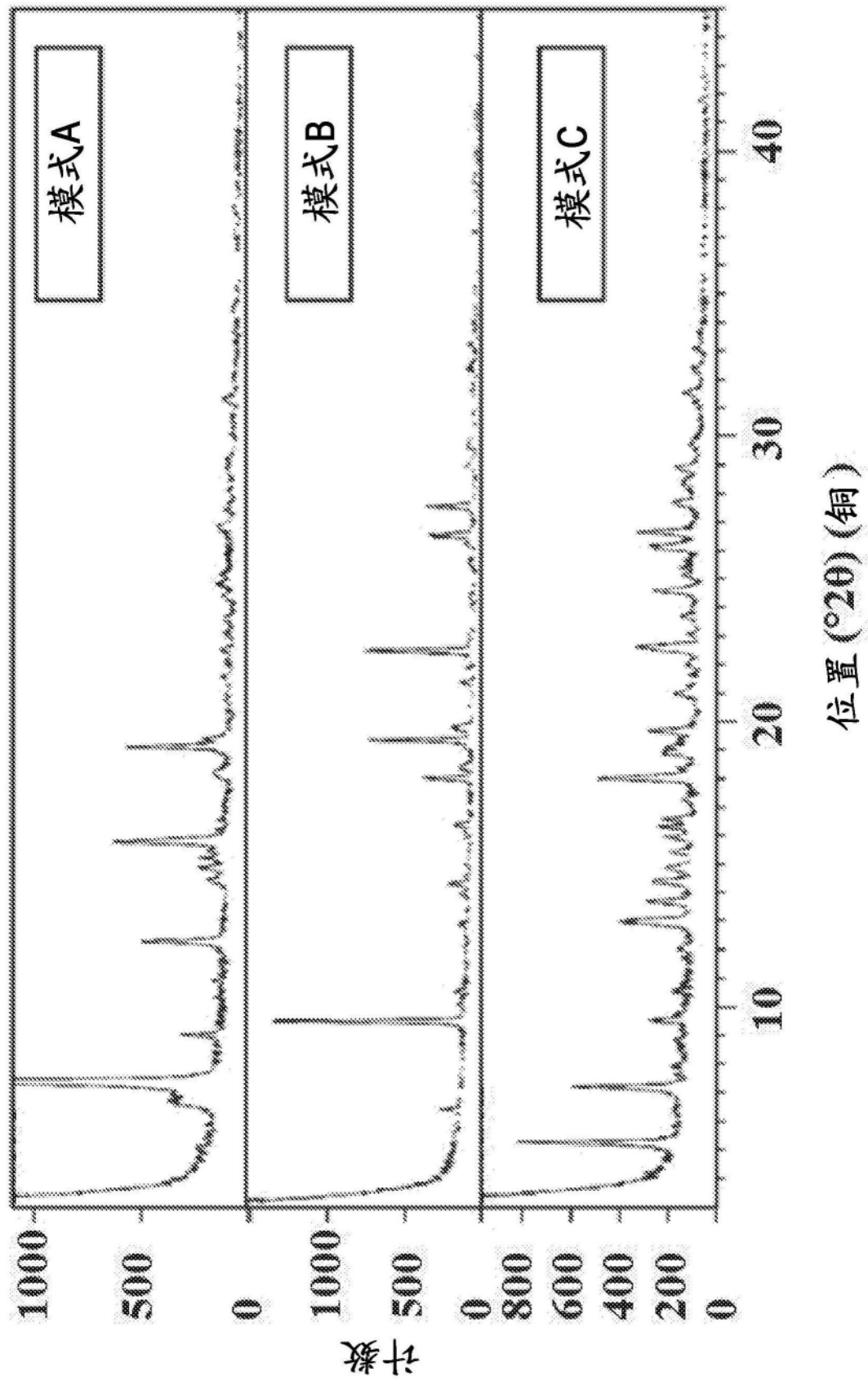


图9

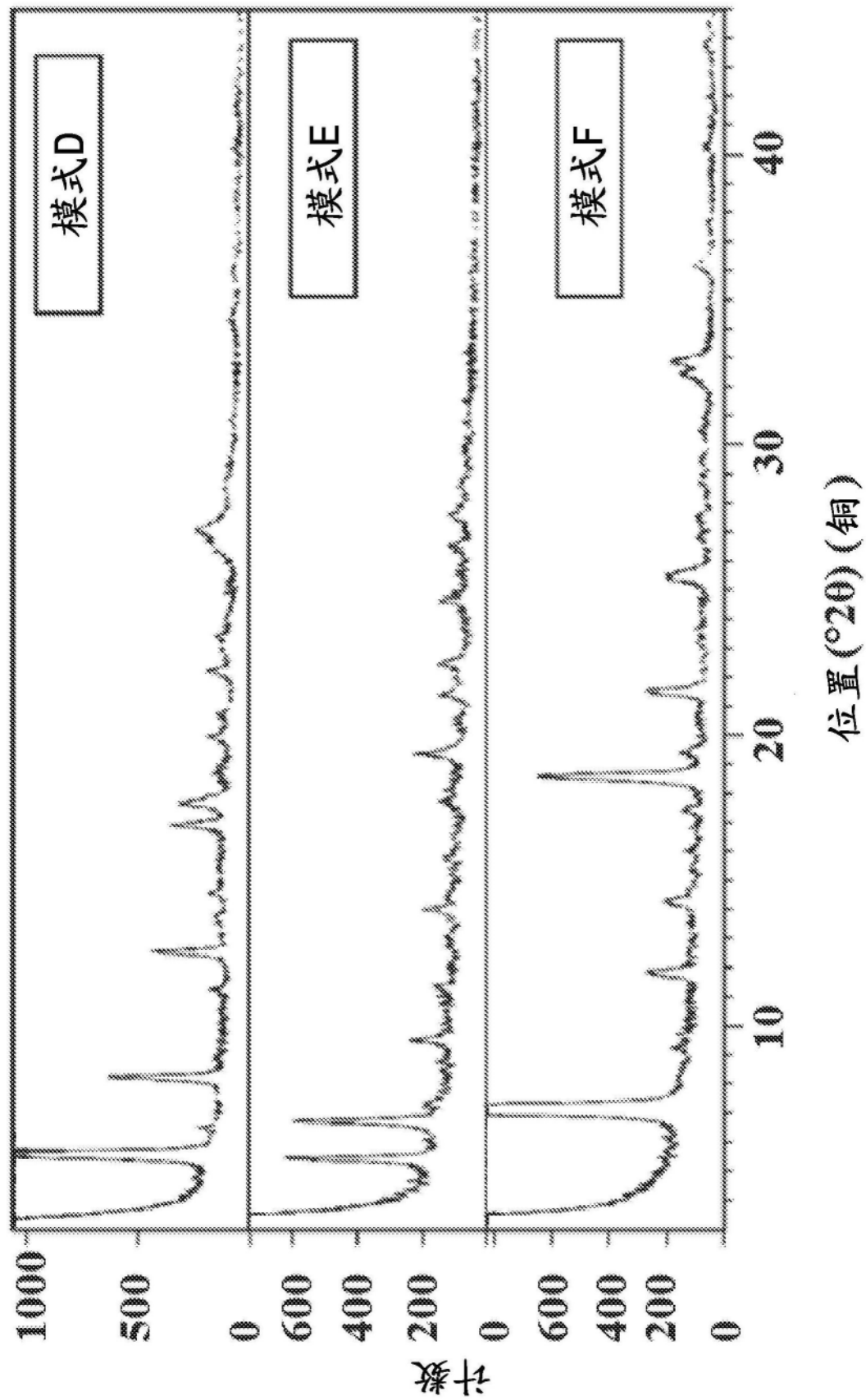


图10

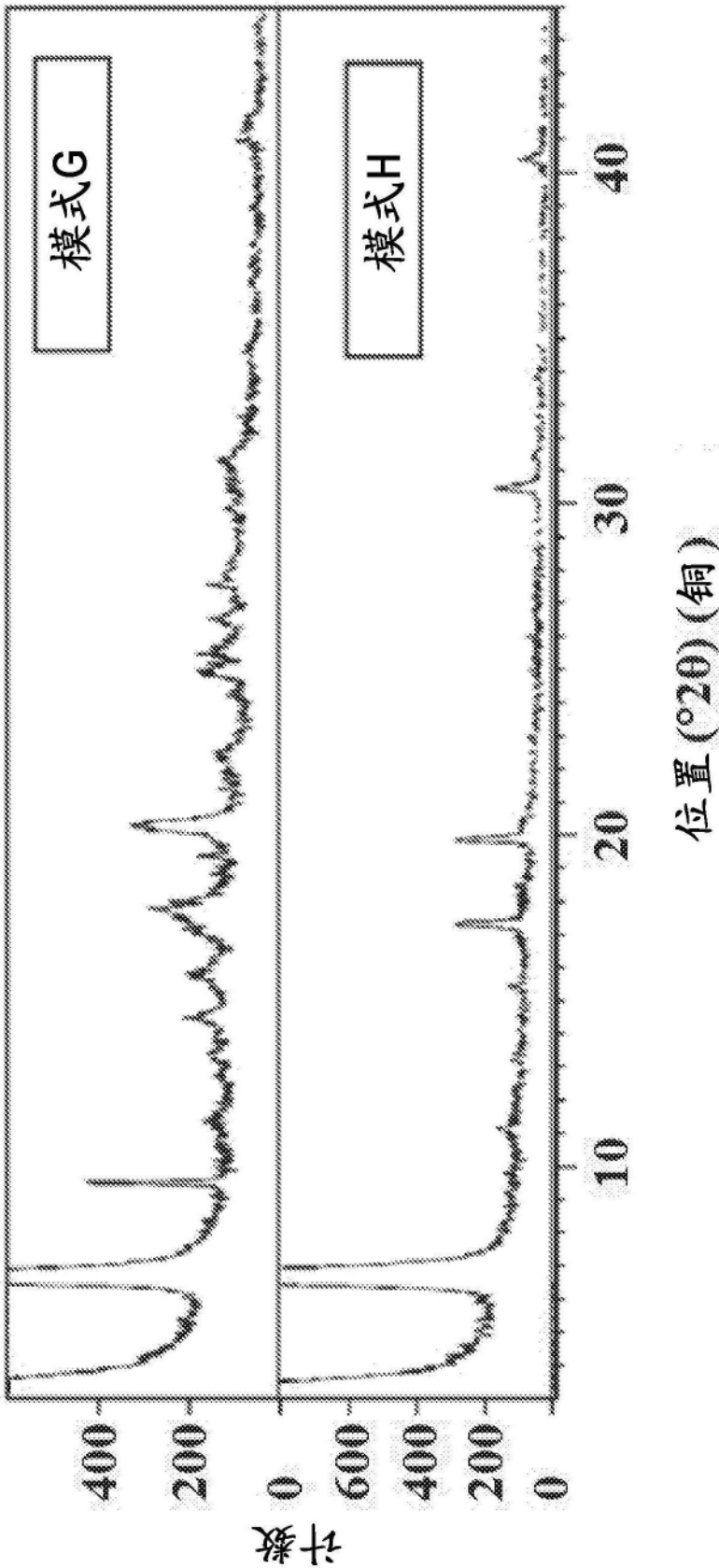


图11

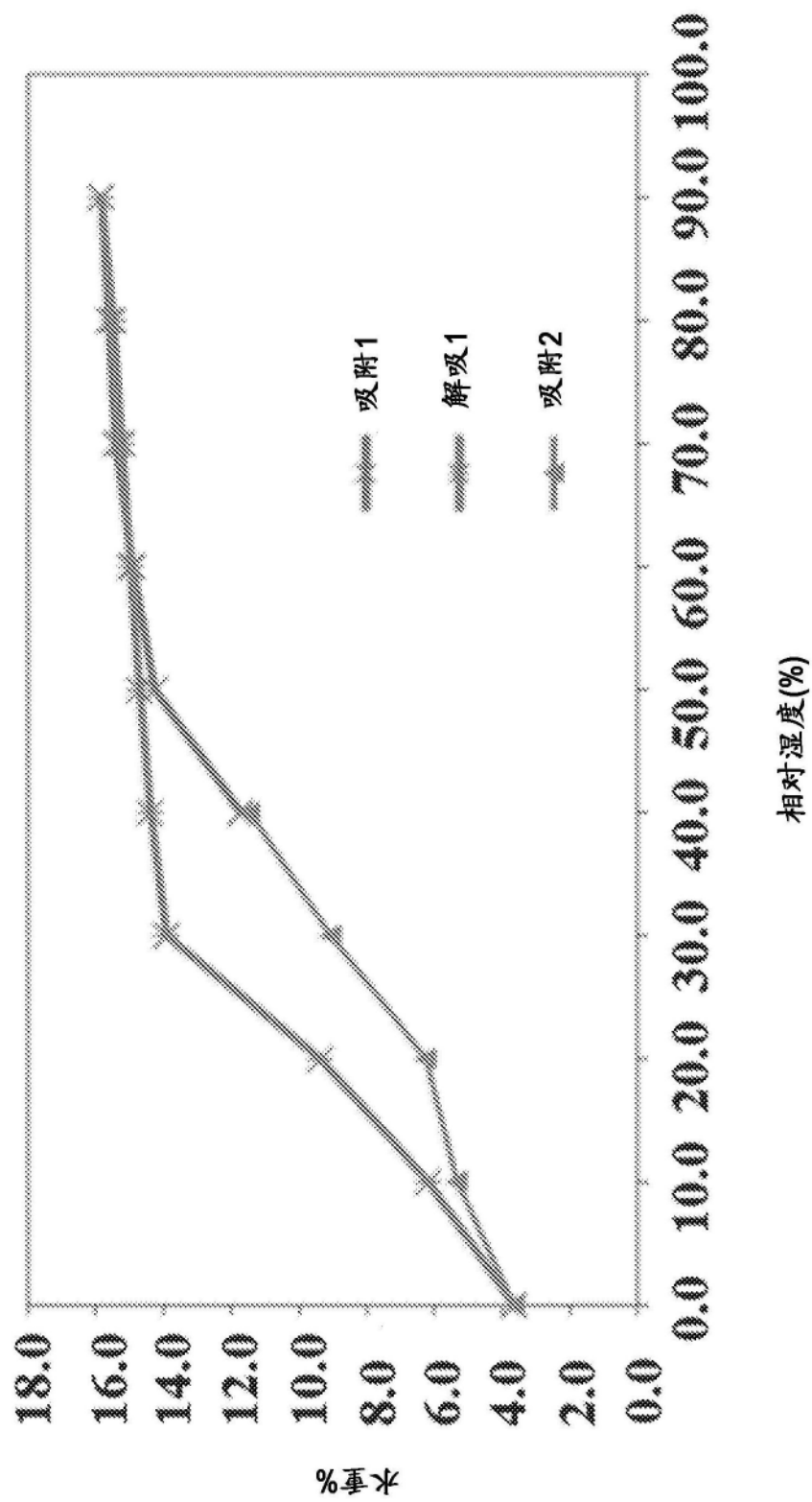


图12A

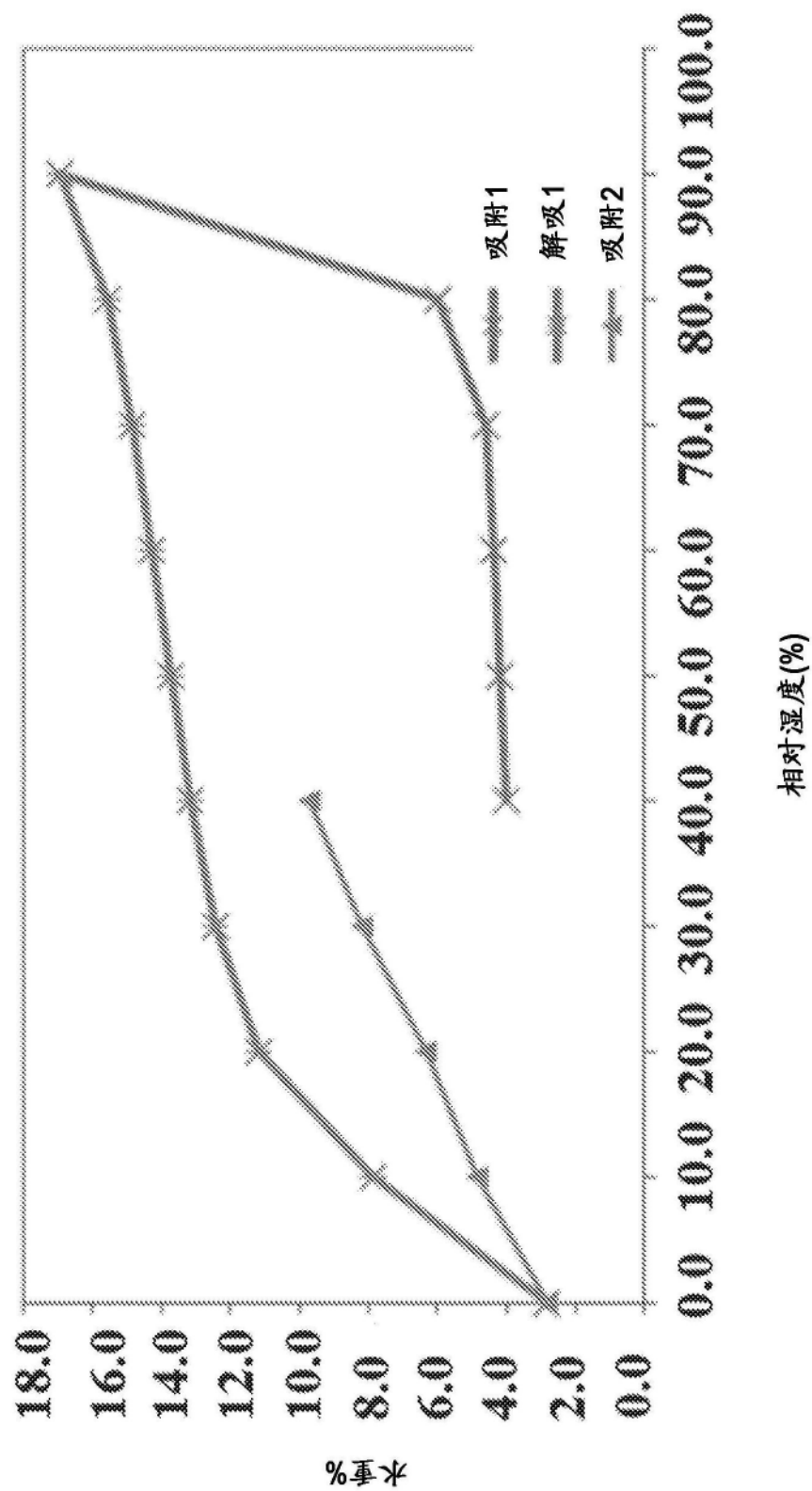


图12B

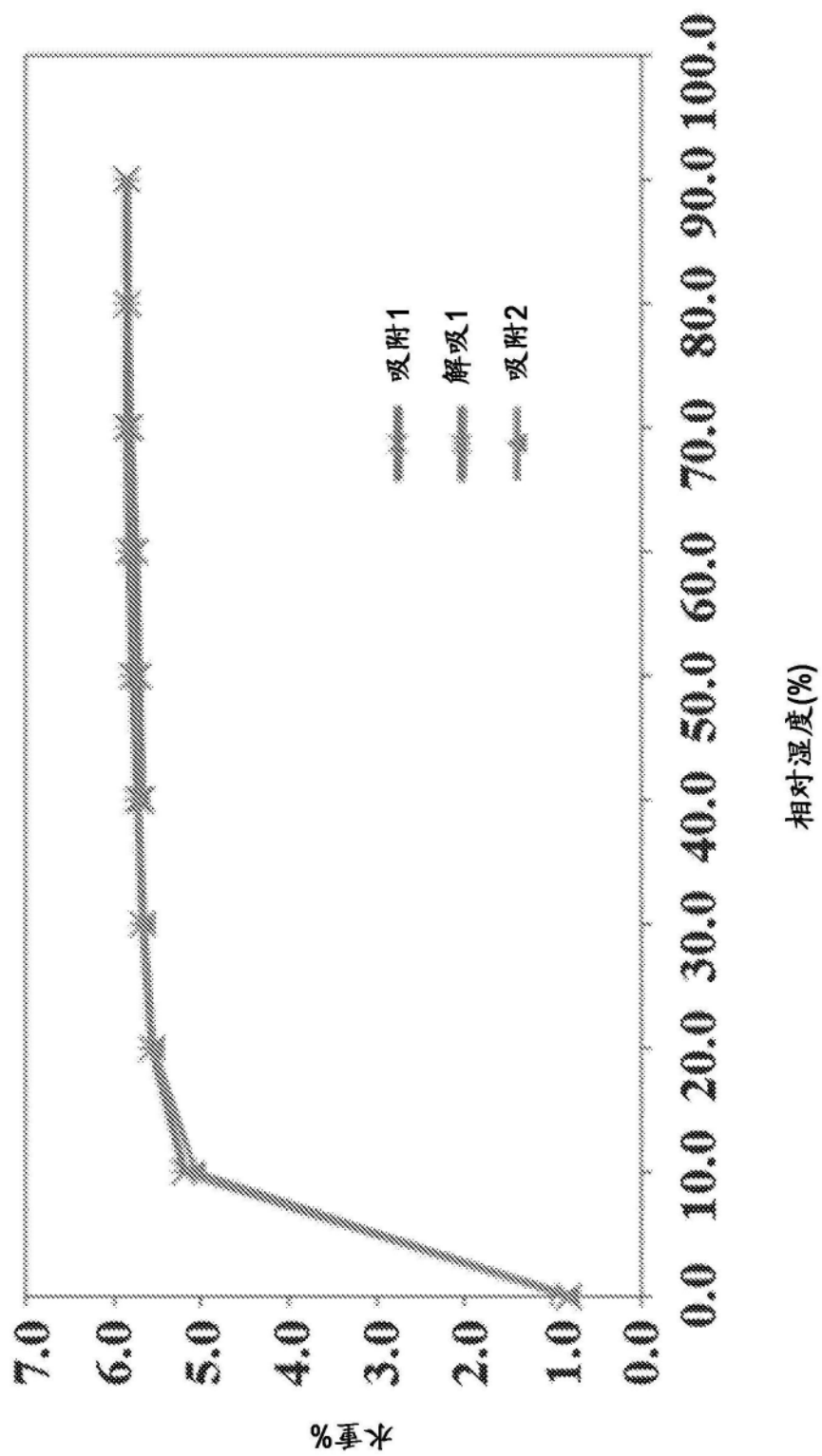


图12C

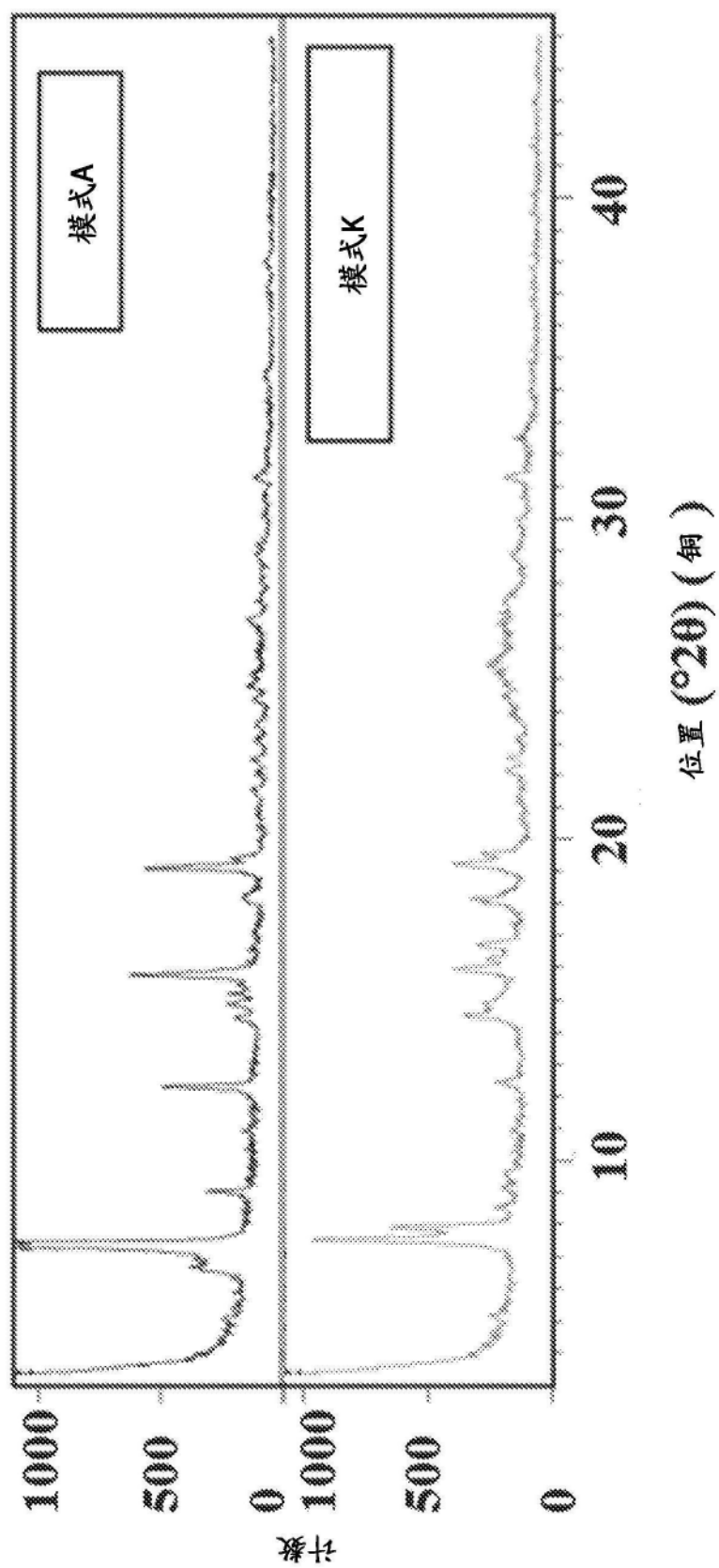


图13A

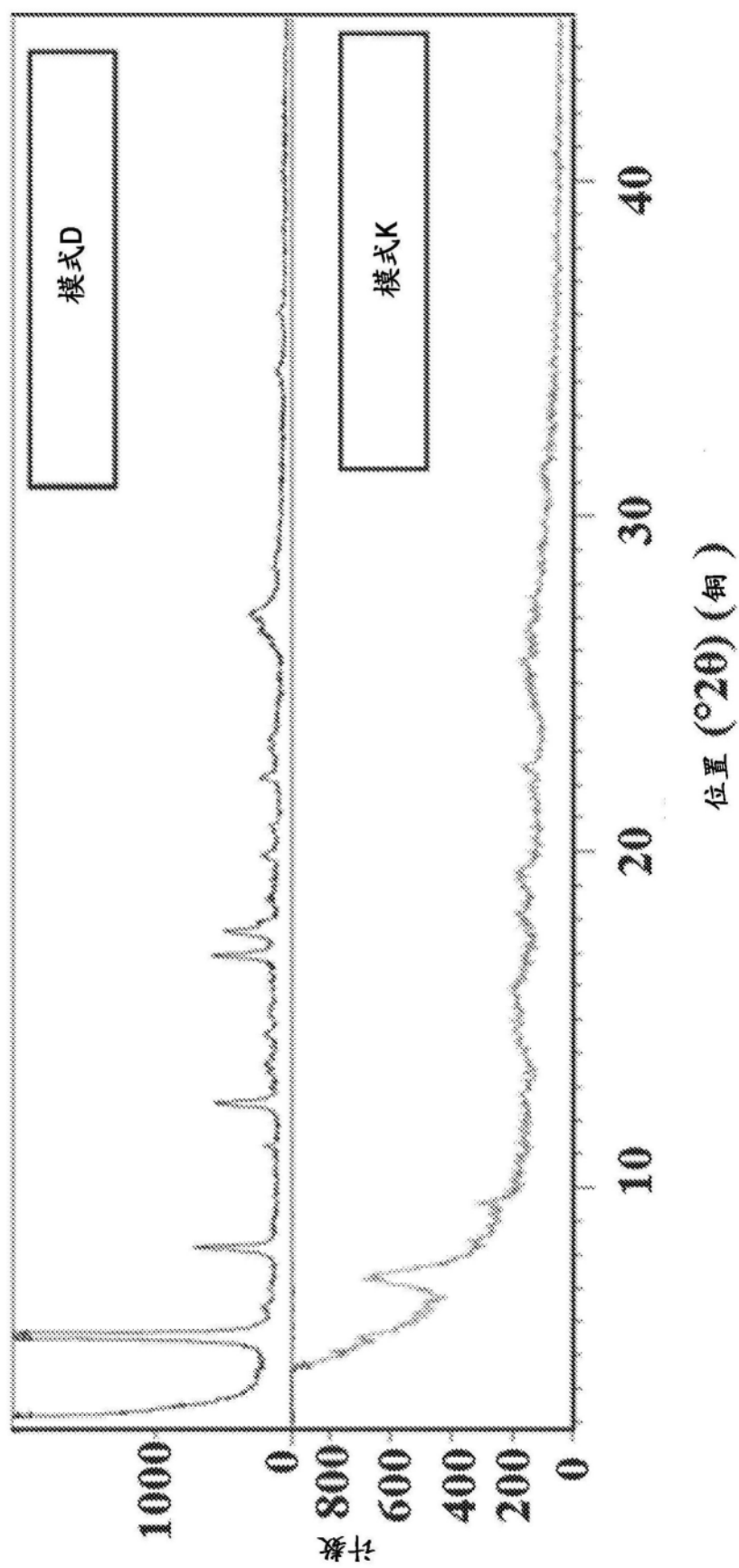


图13B

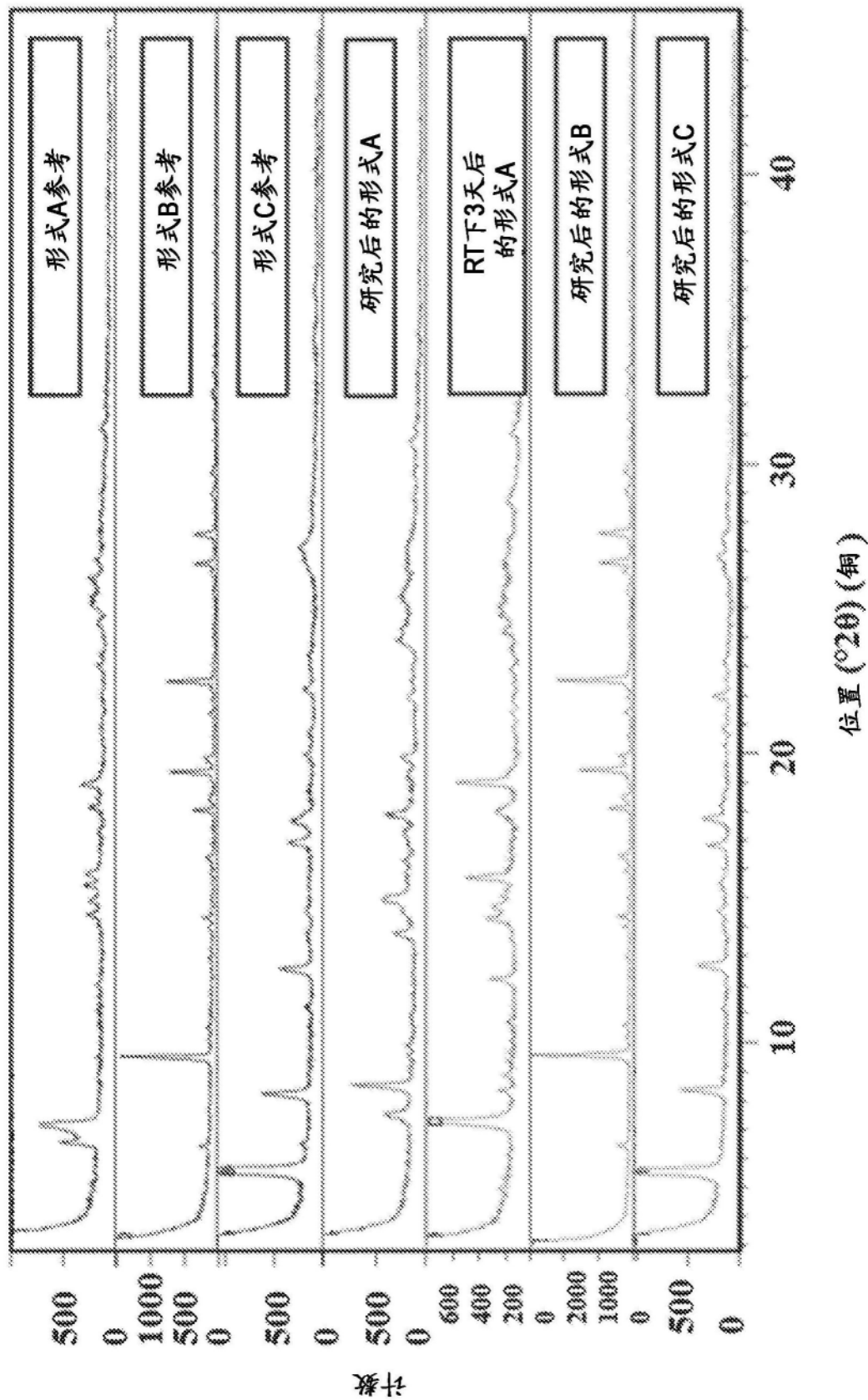


图14

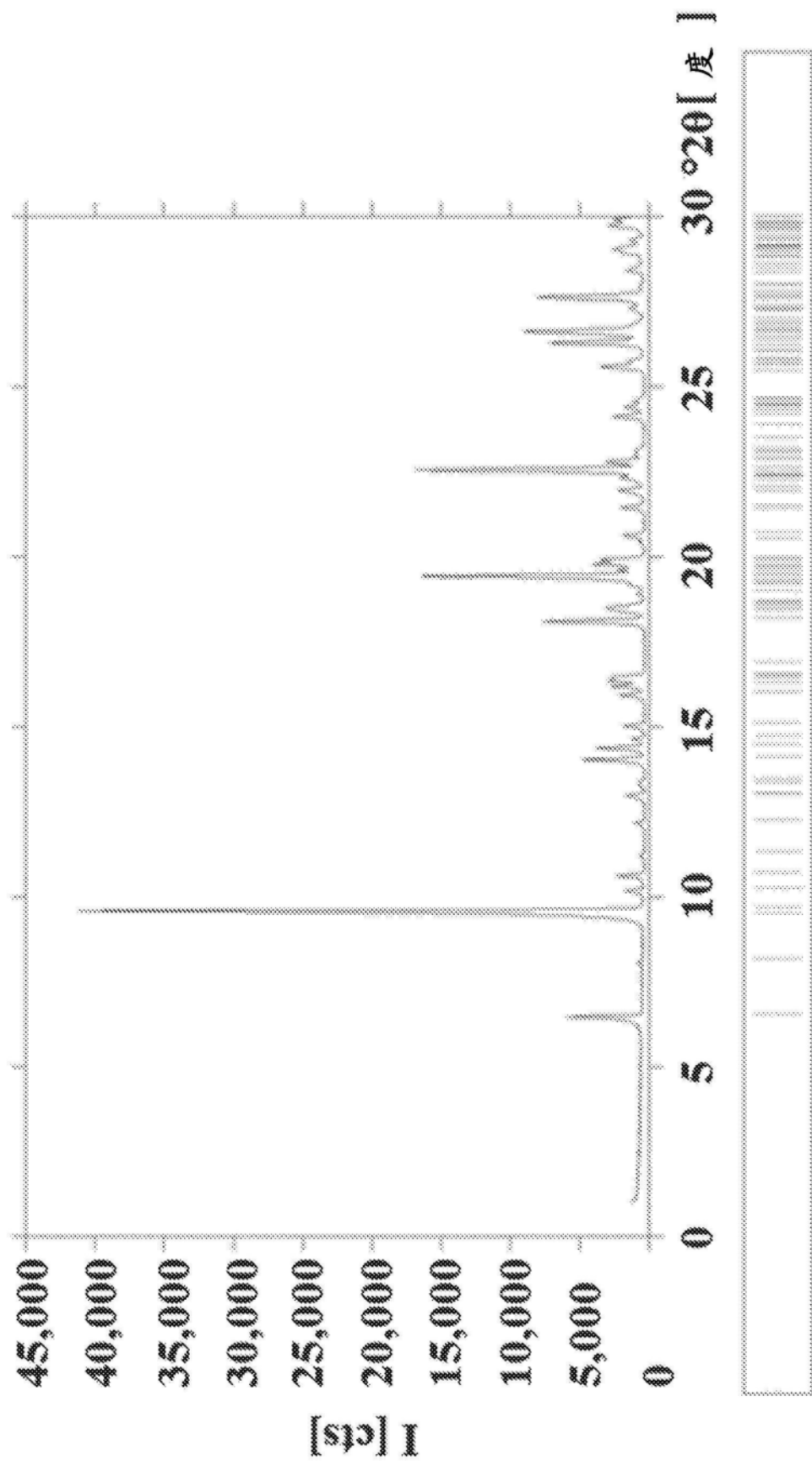


图15

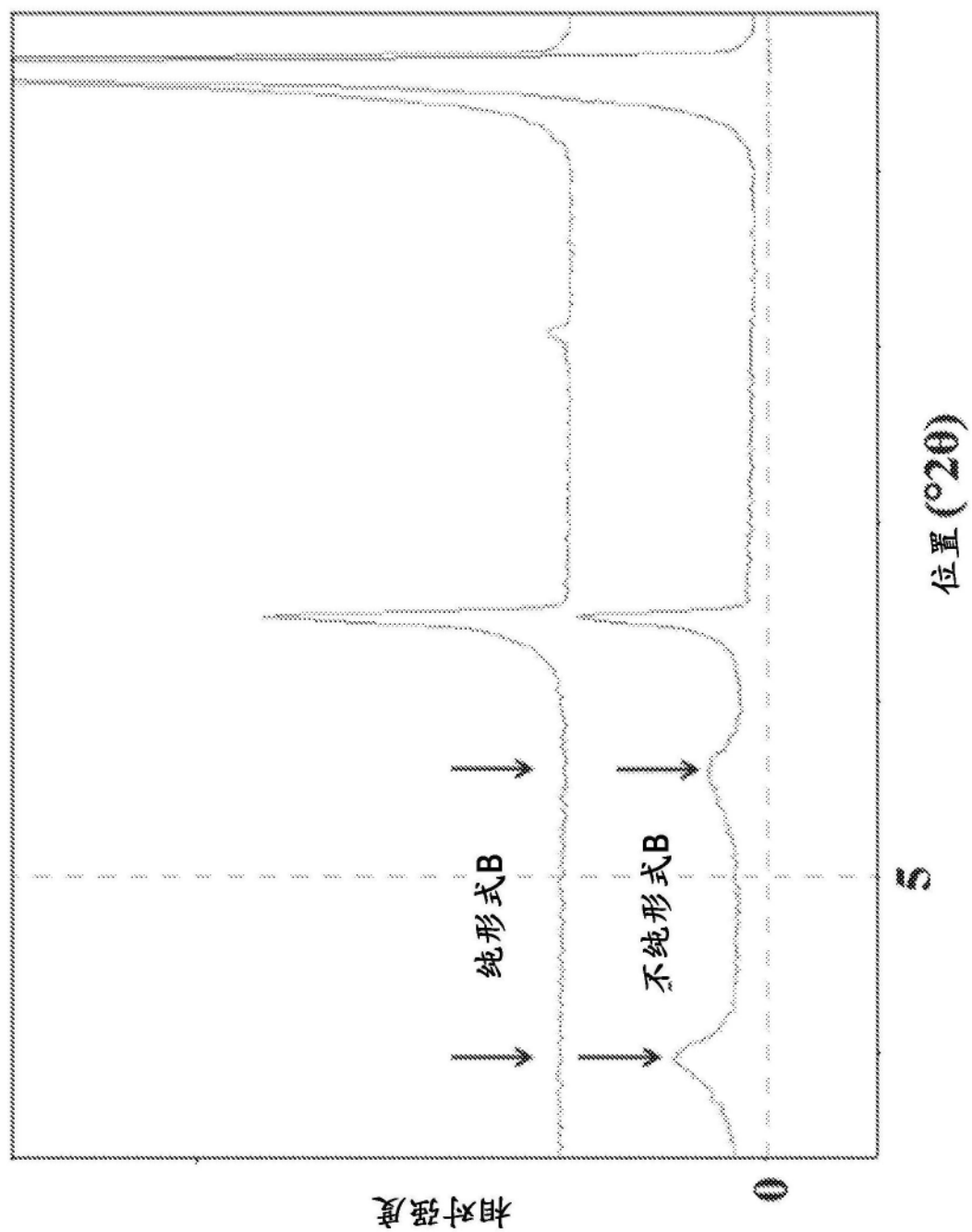


图16

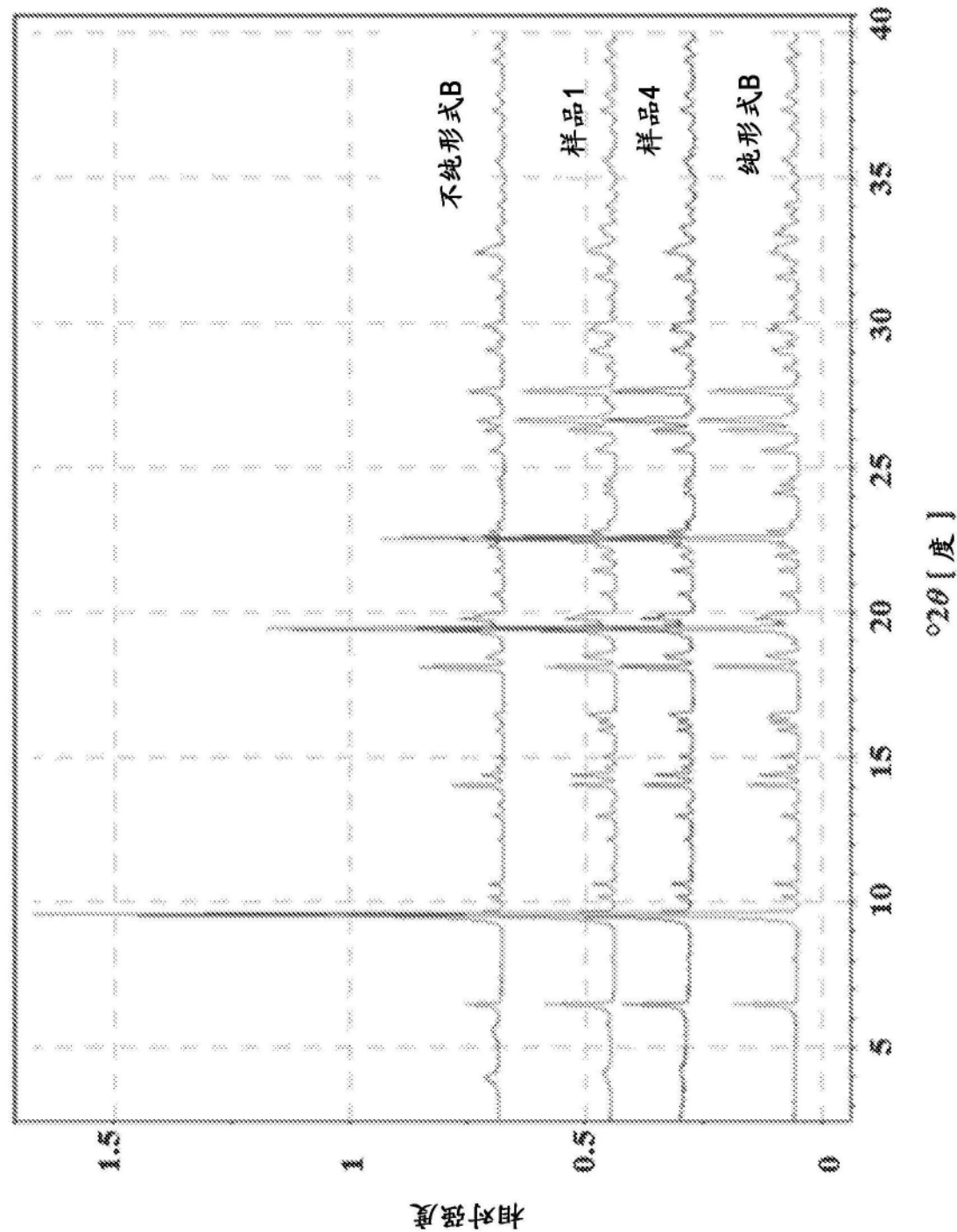


图17

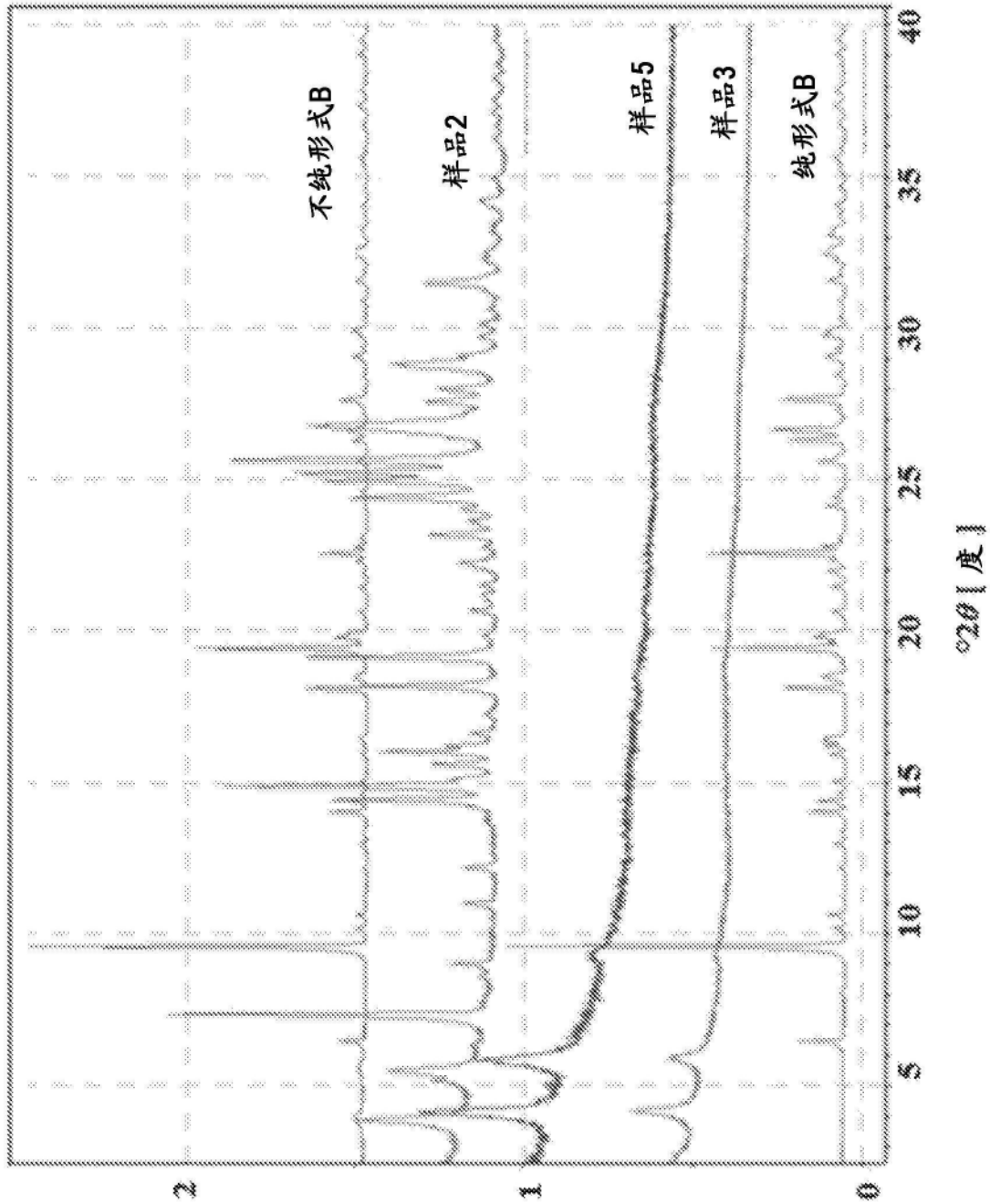


图18

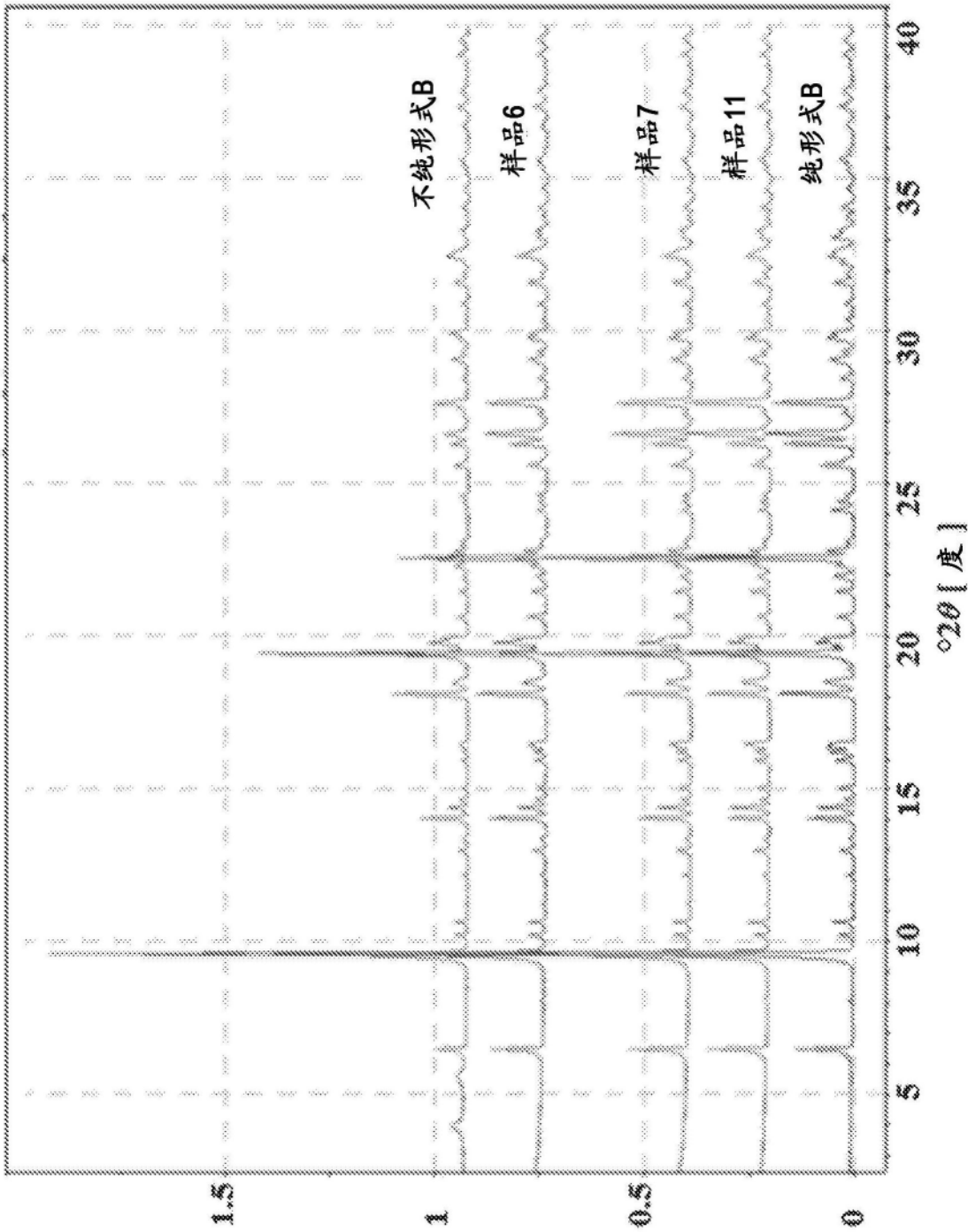


图19

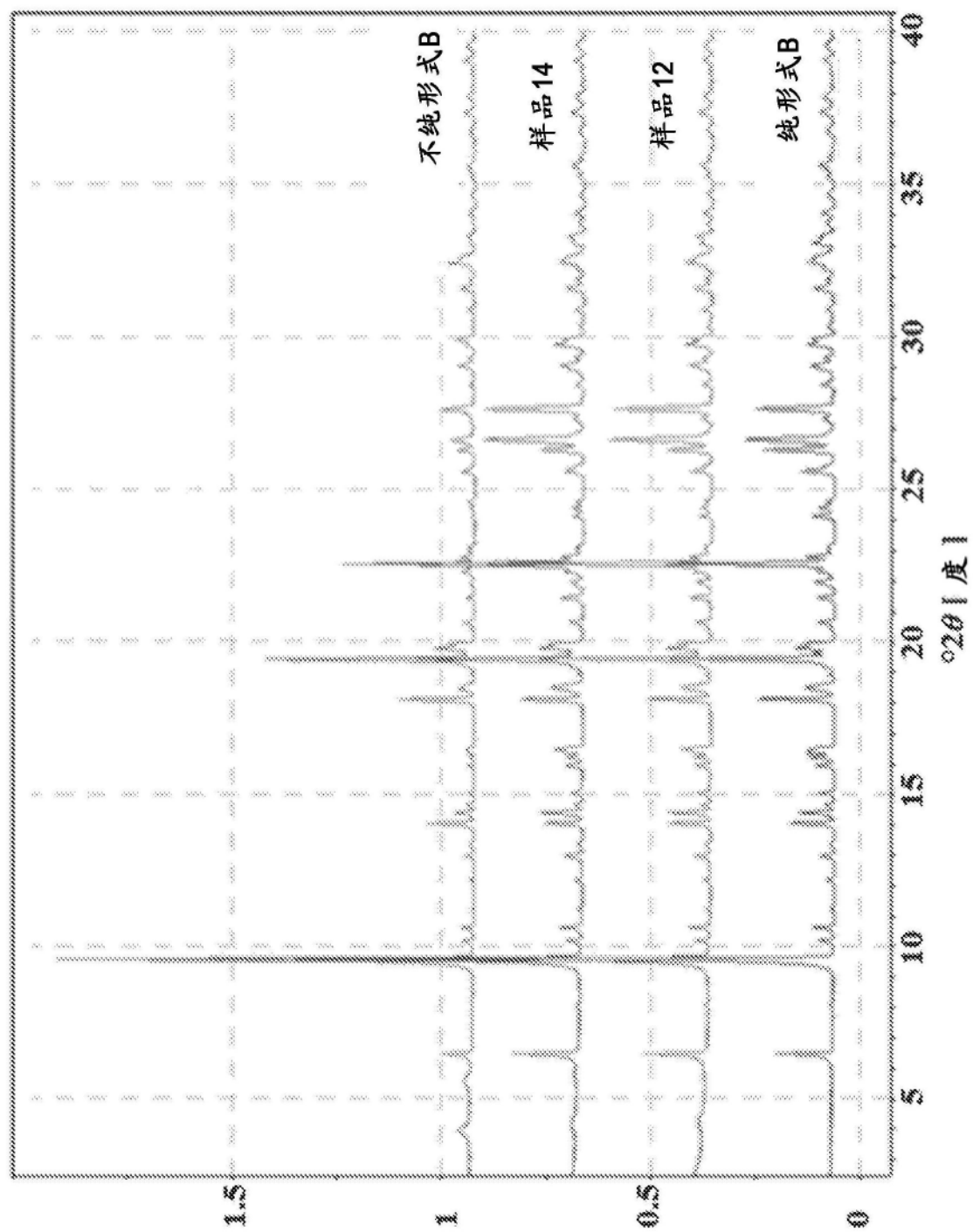


图20

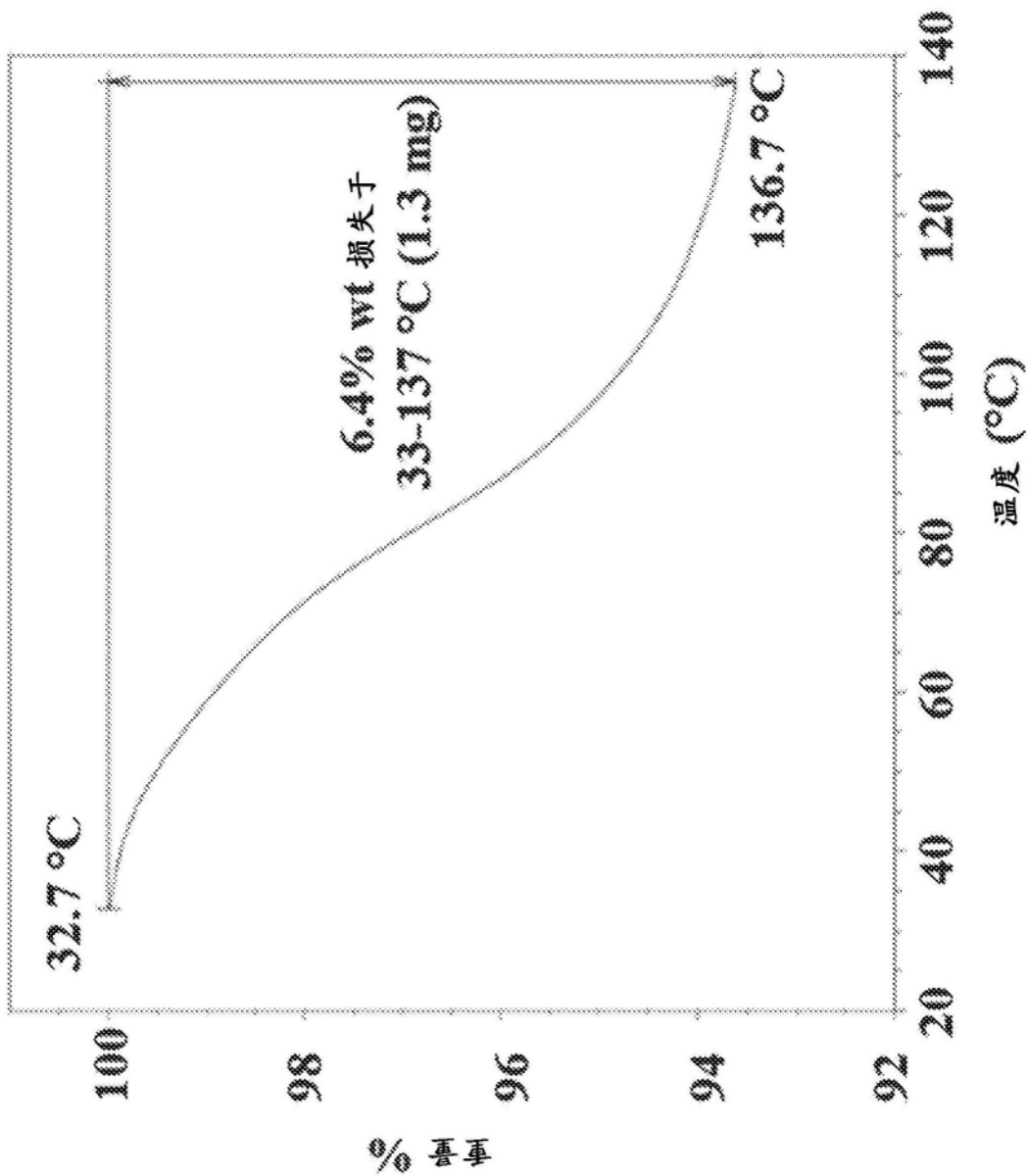


图21

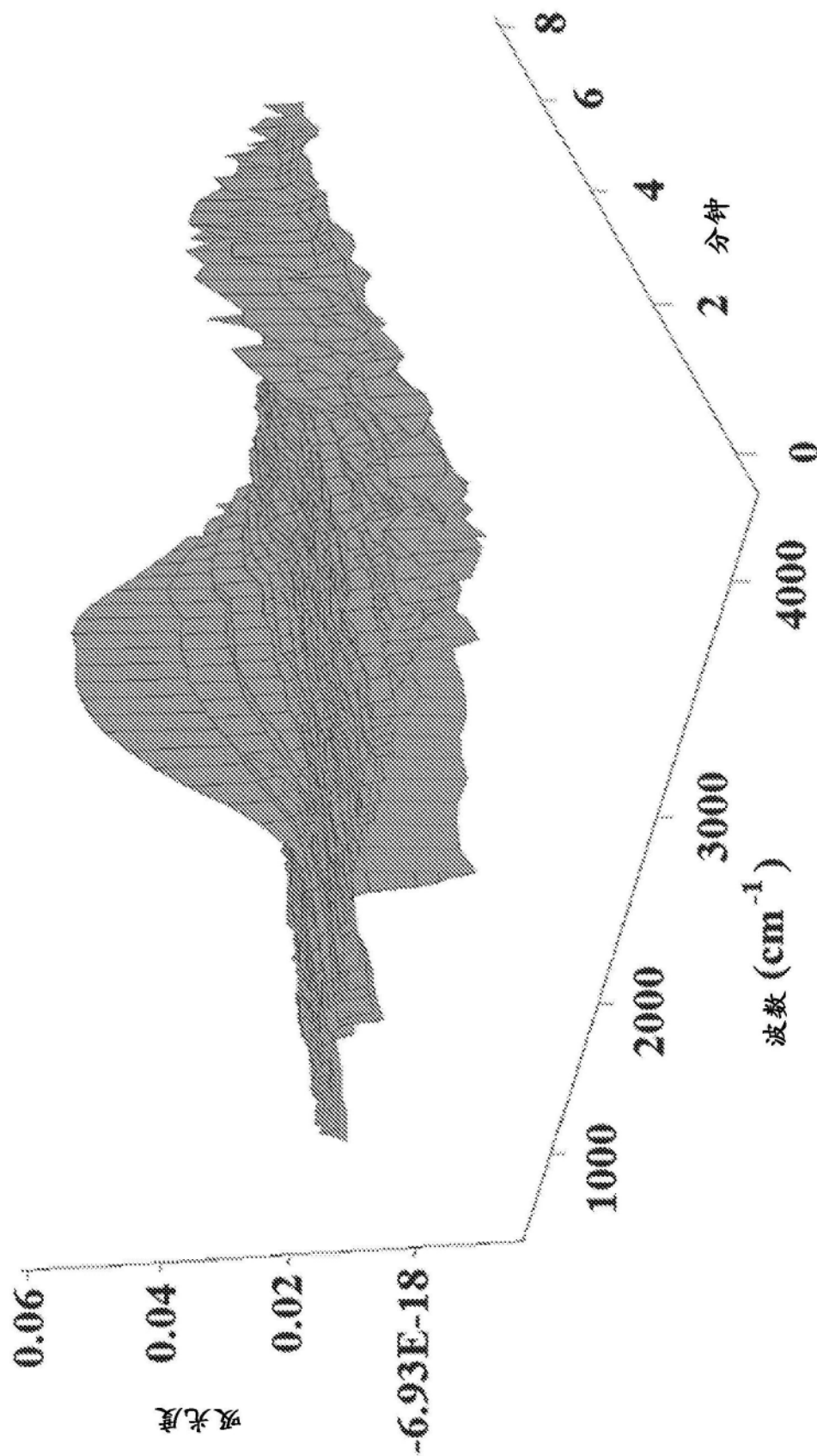


图22

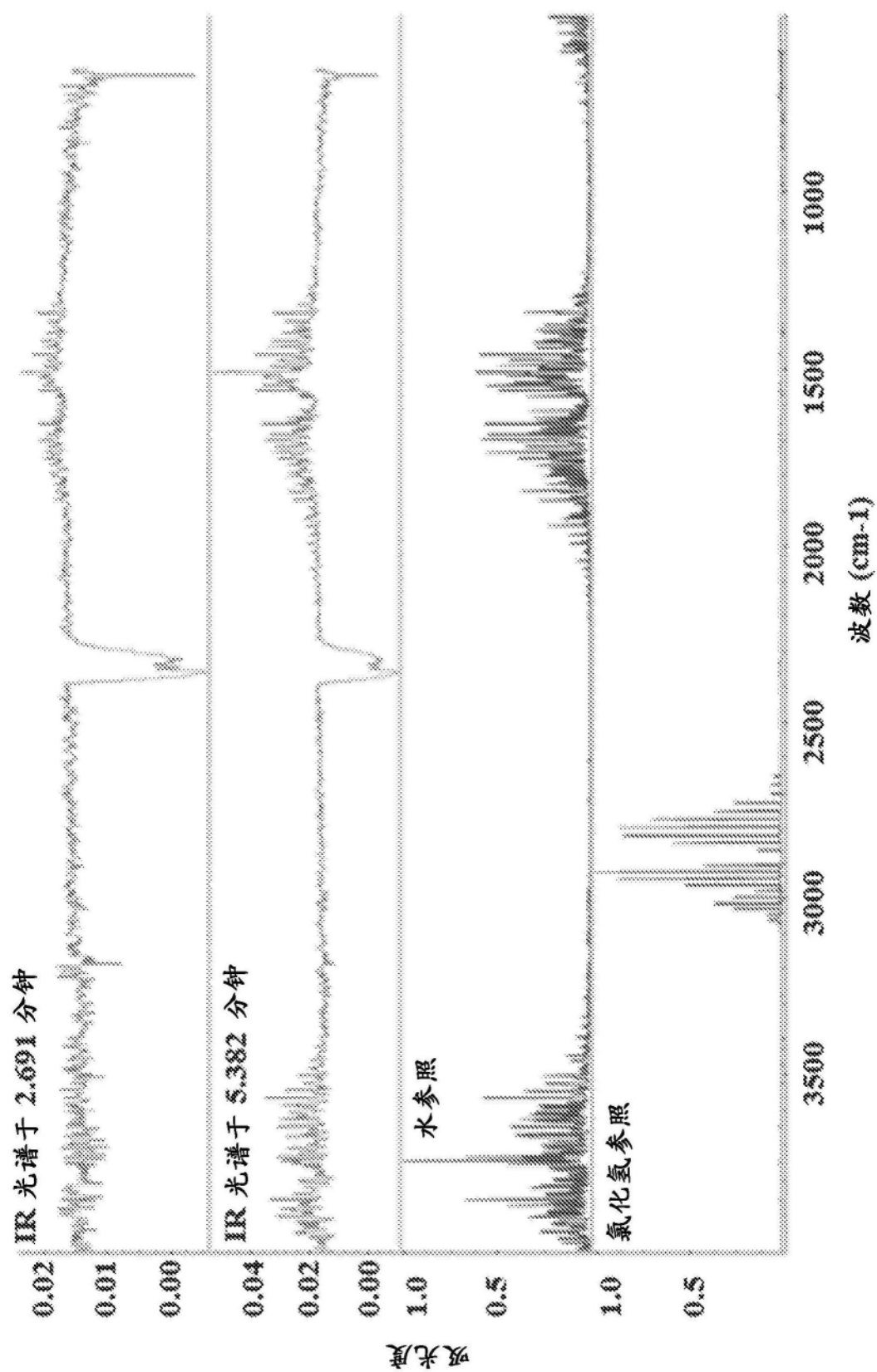


图23

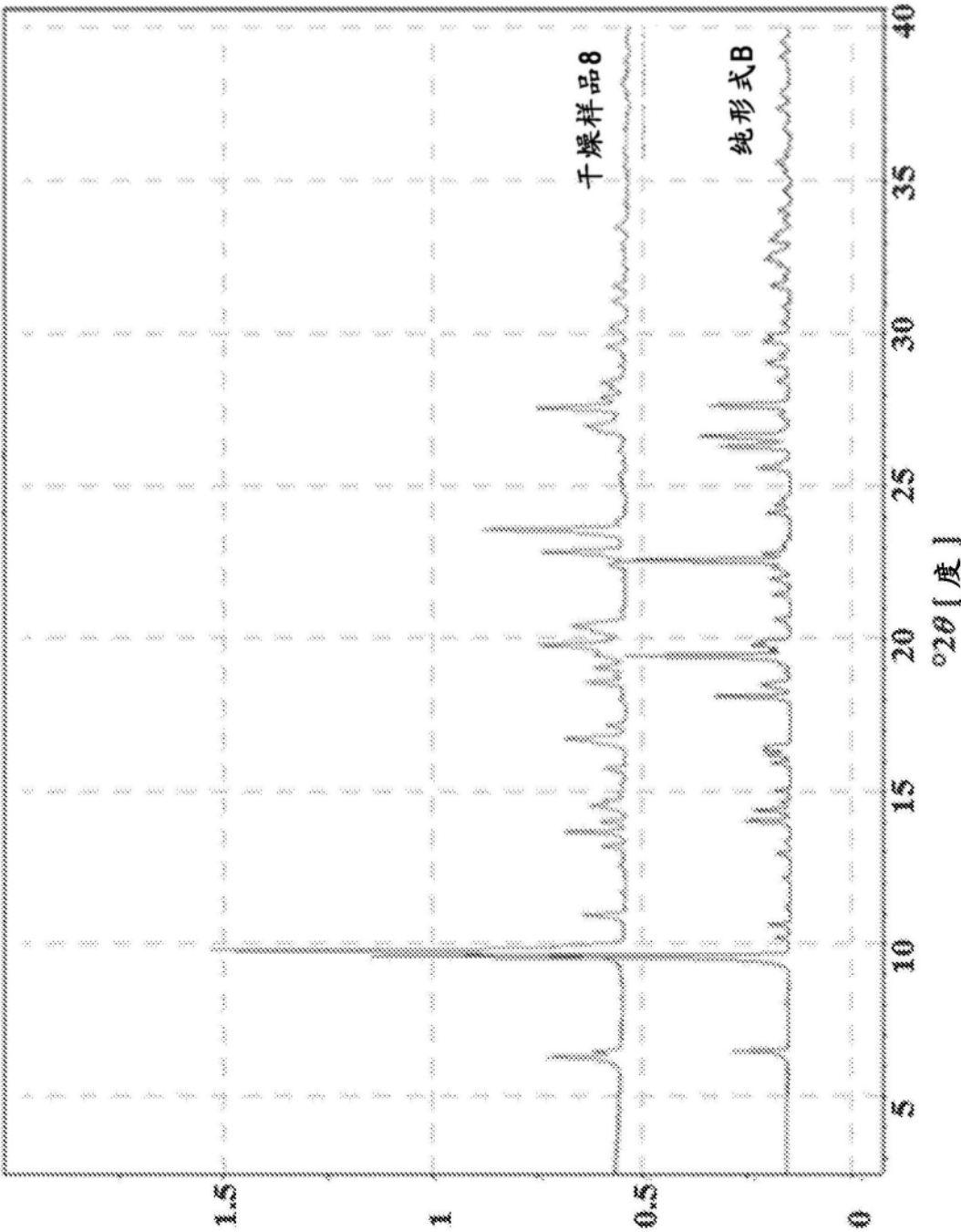


图24

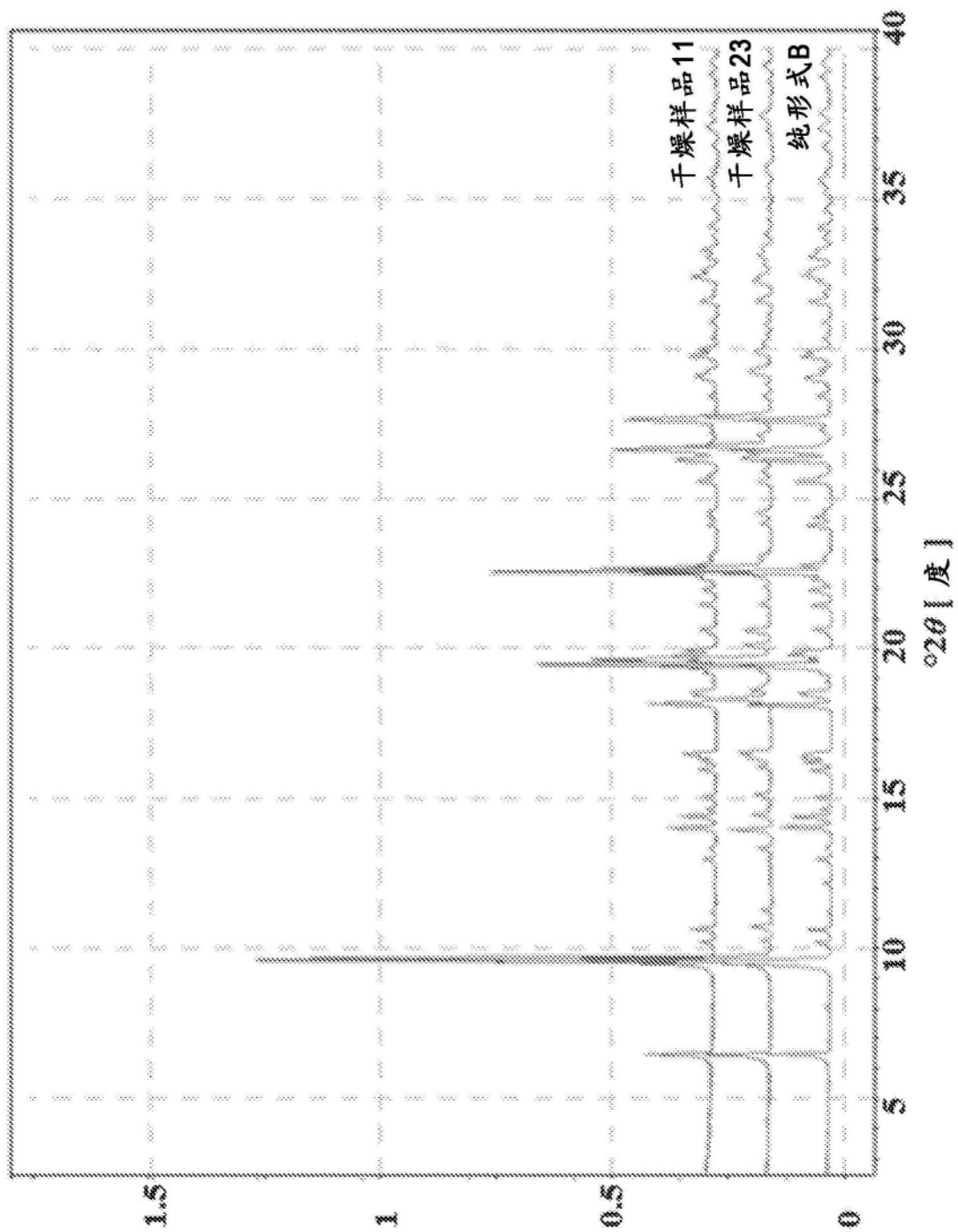


图25

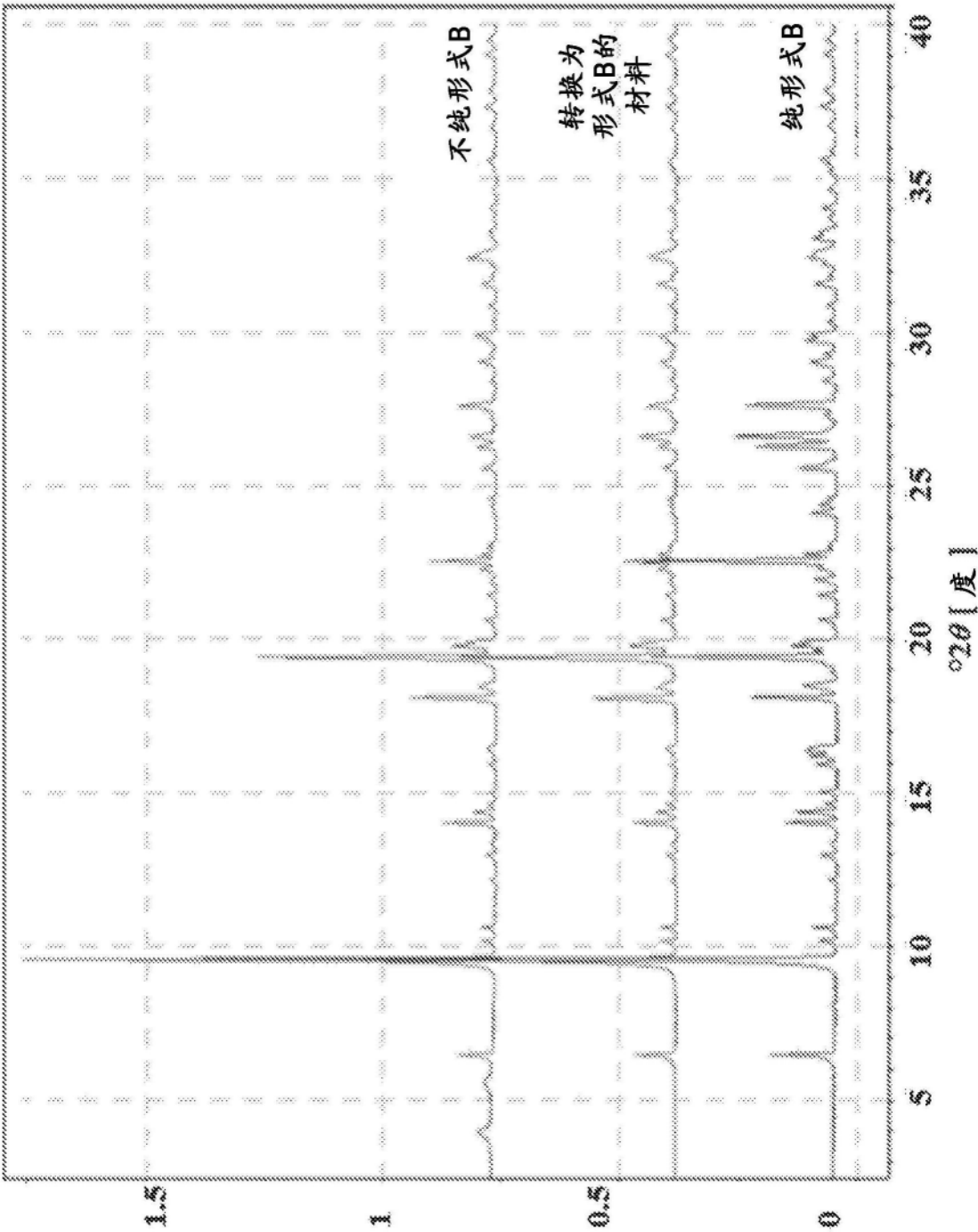


图26

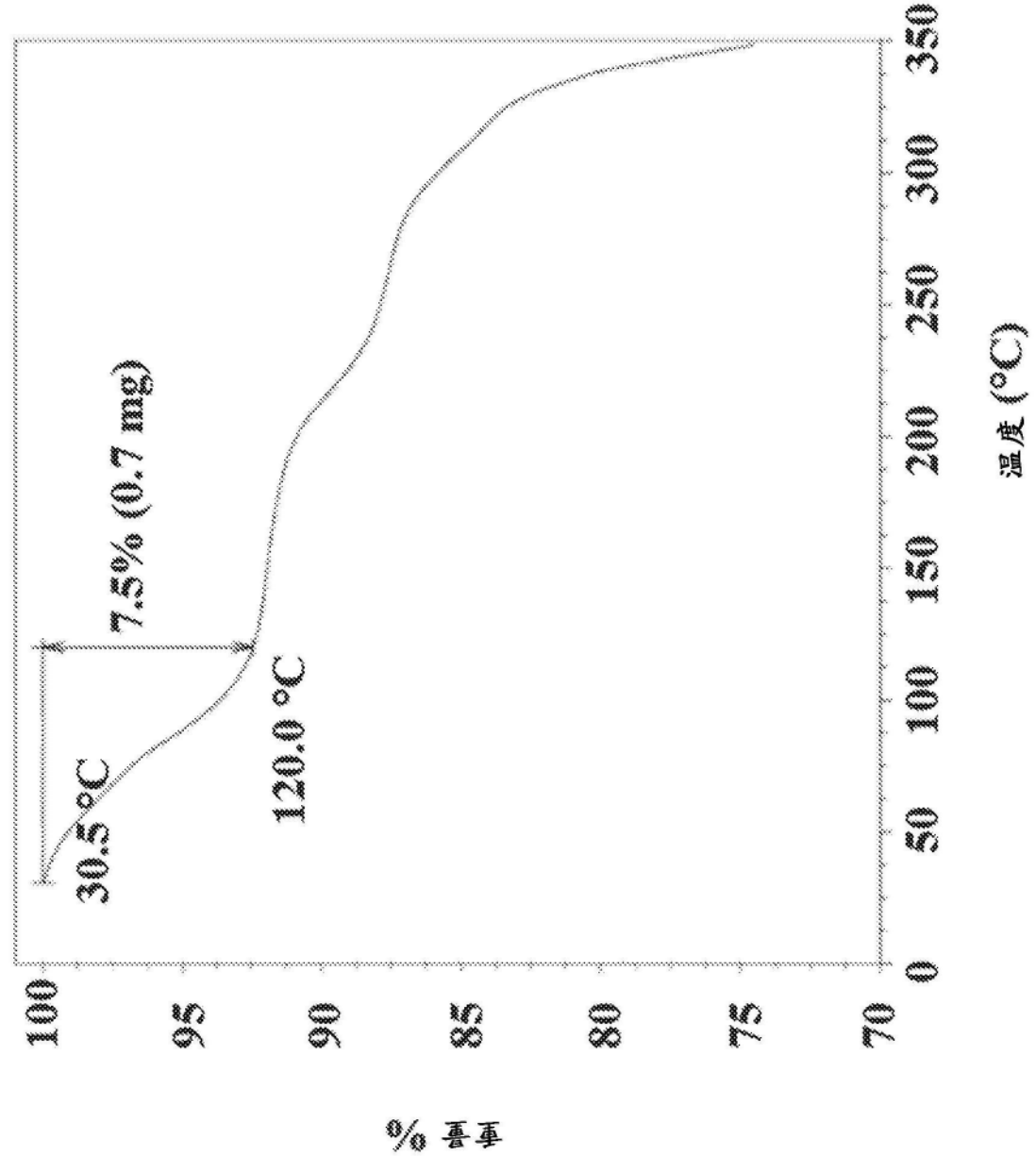


图27

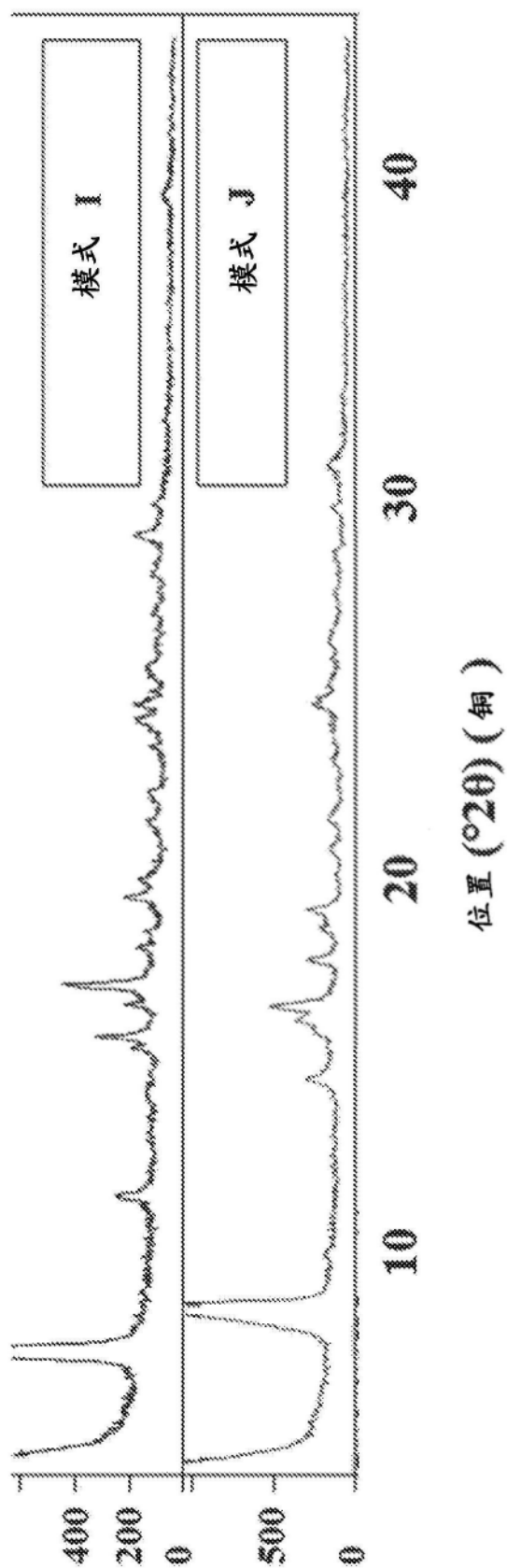


图28

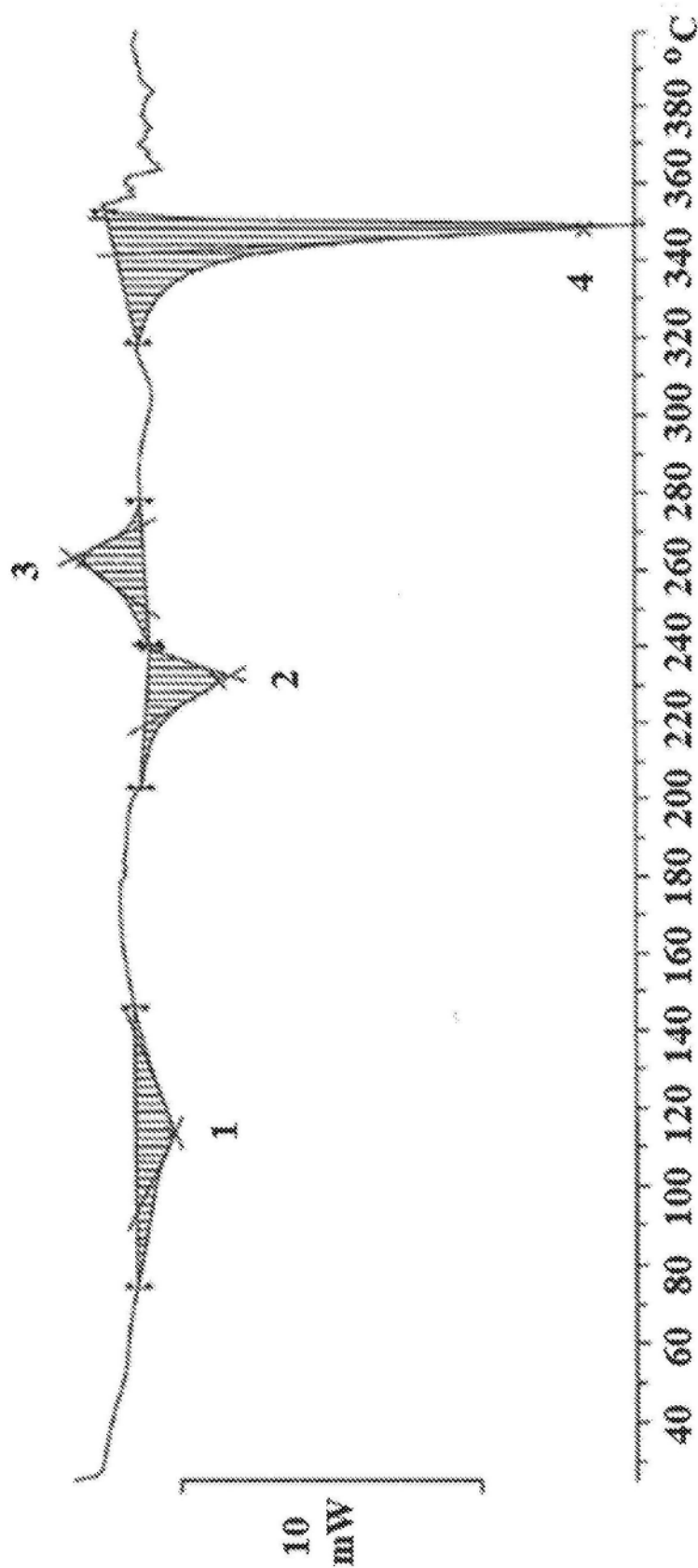


图29

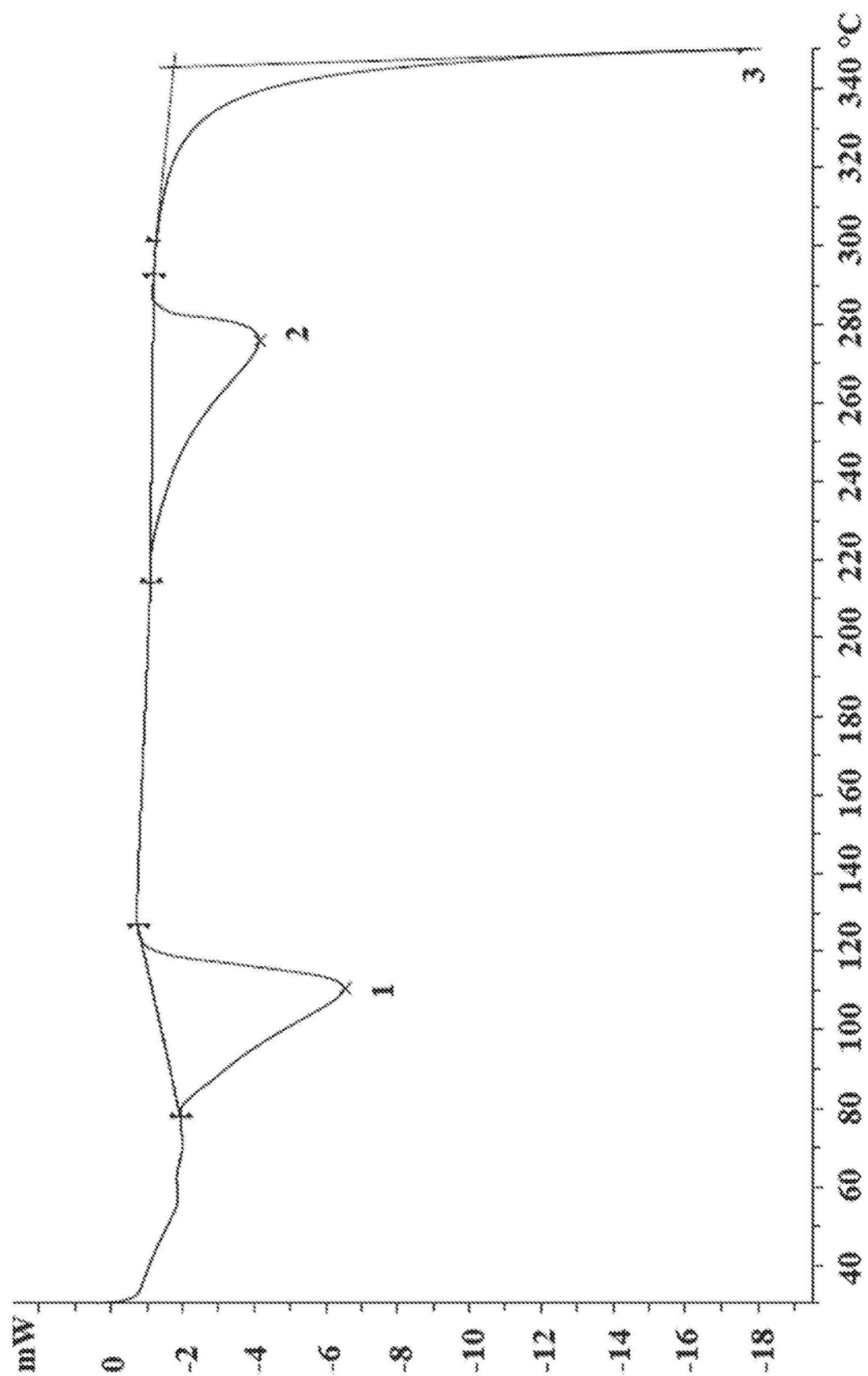


图30

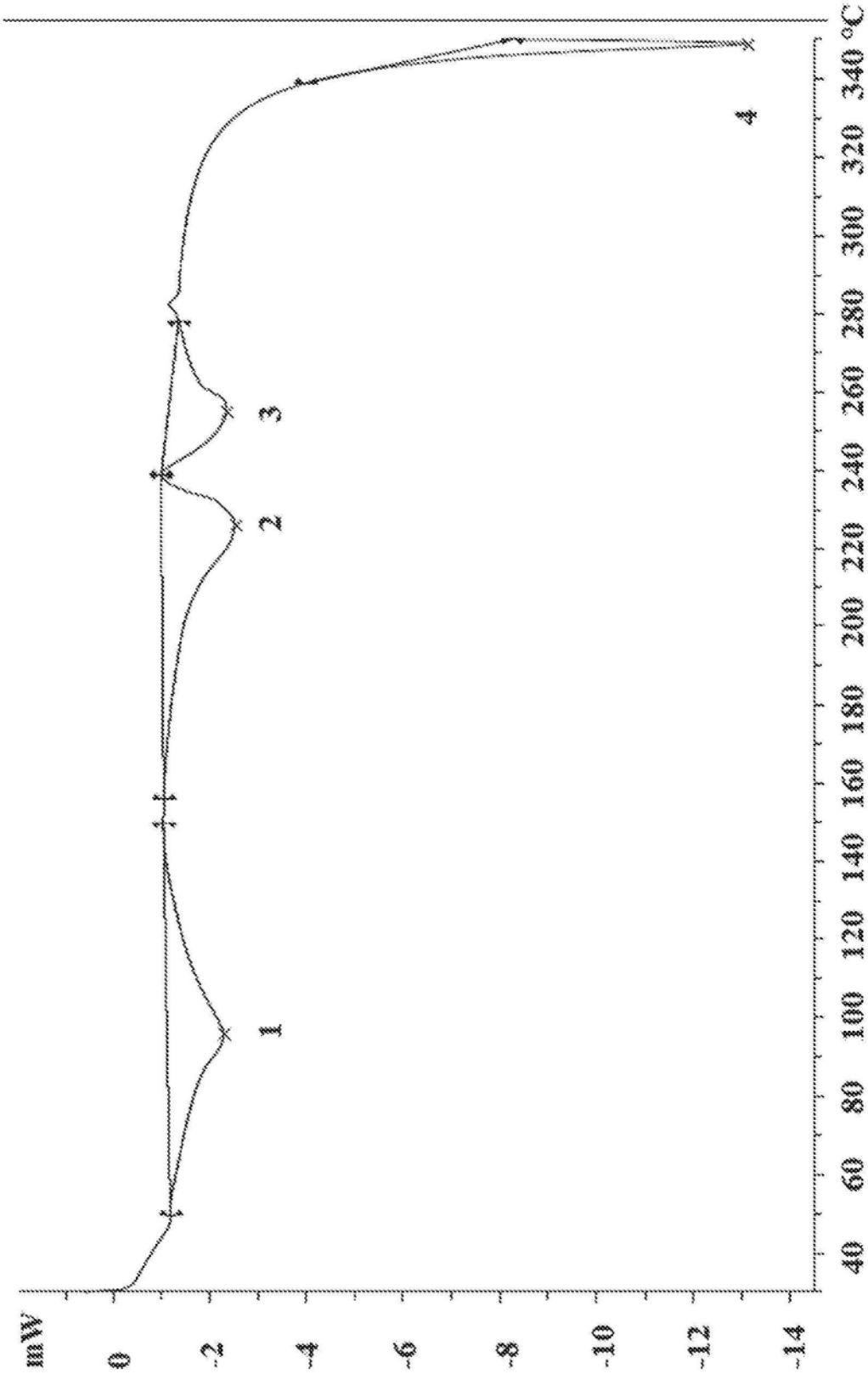


图31

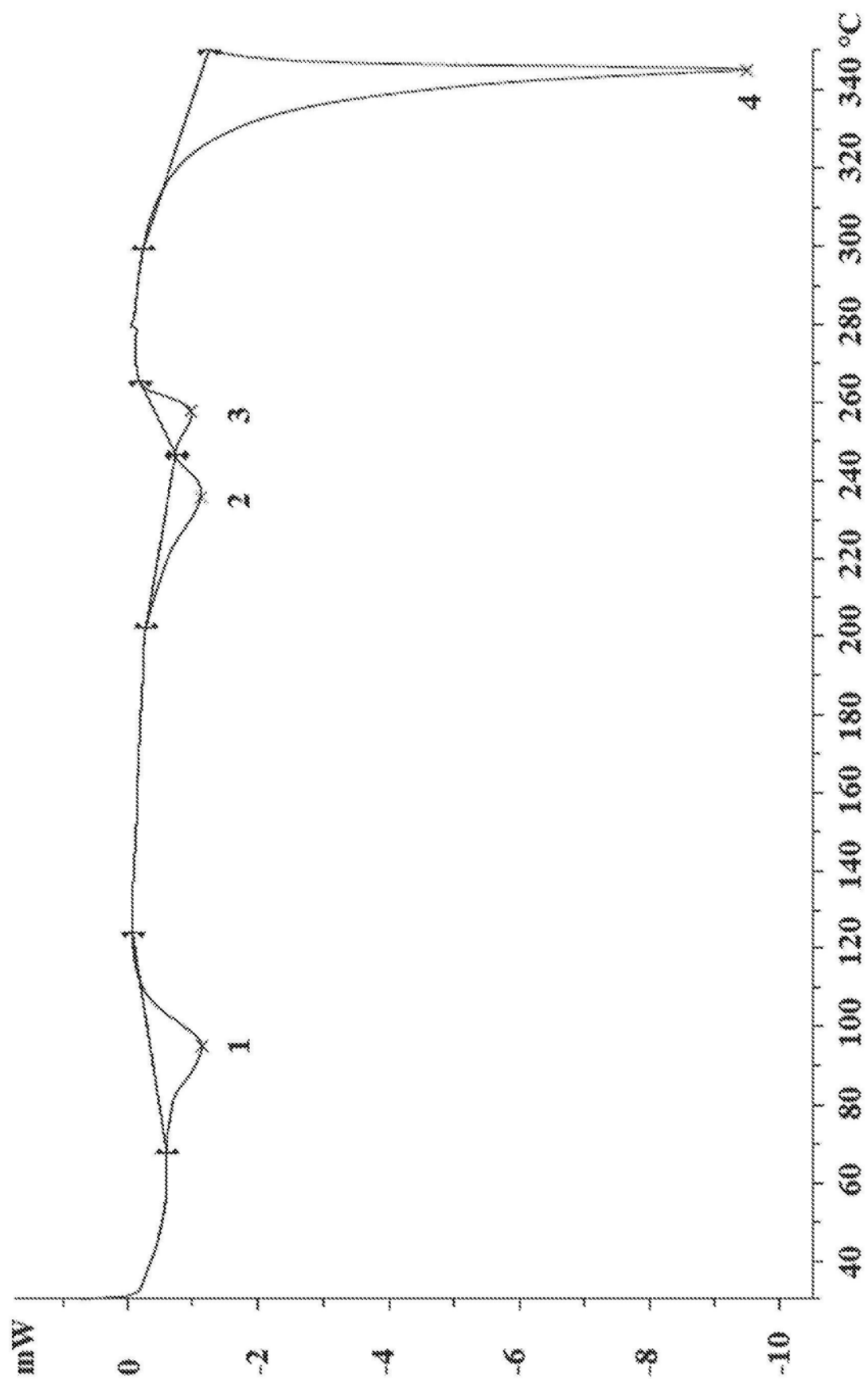


图32

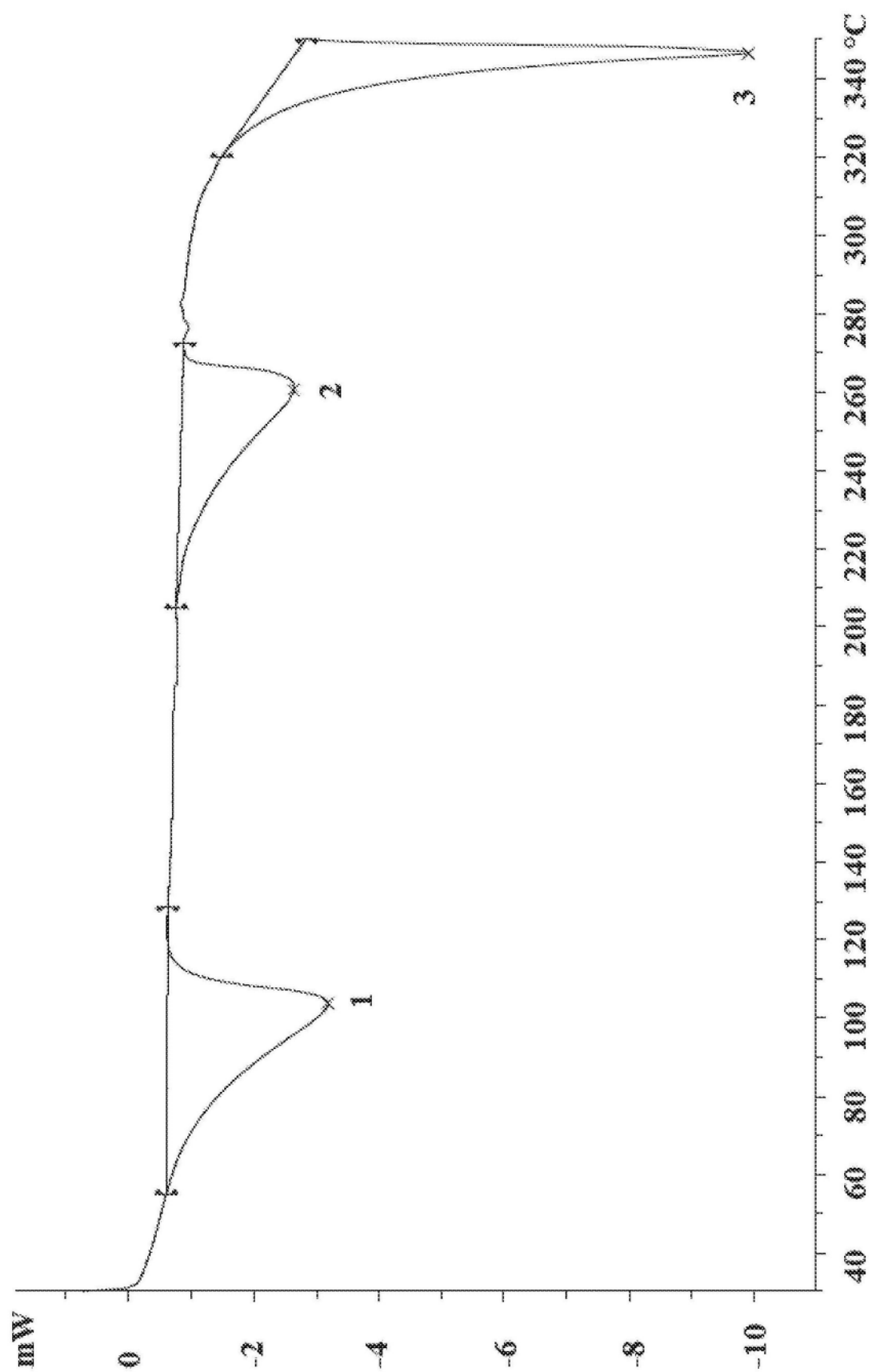


图33

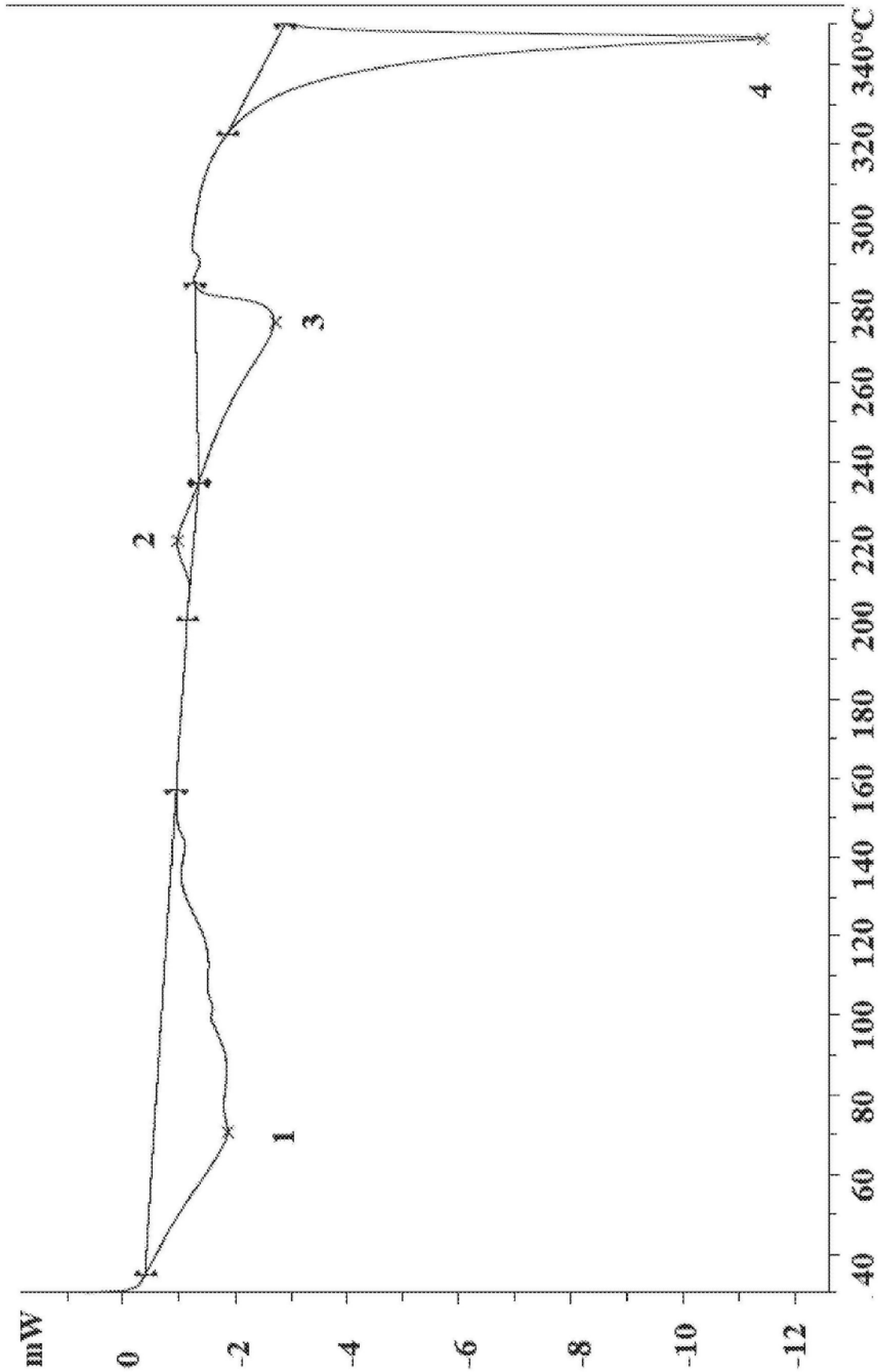


图34

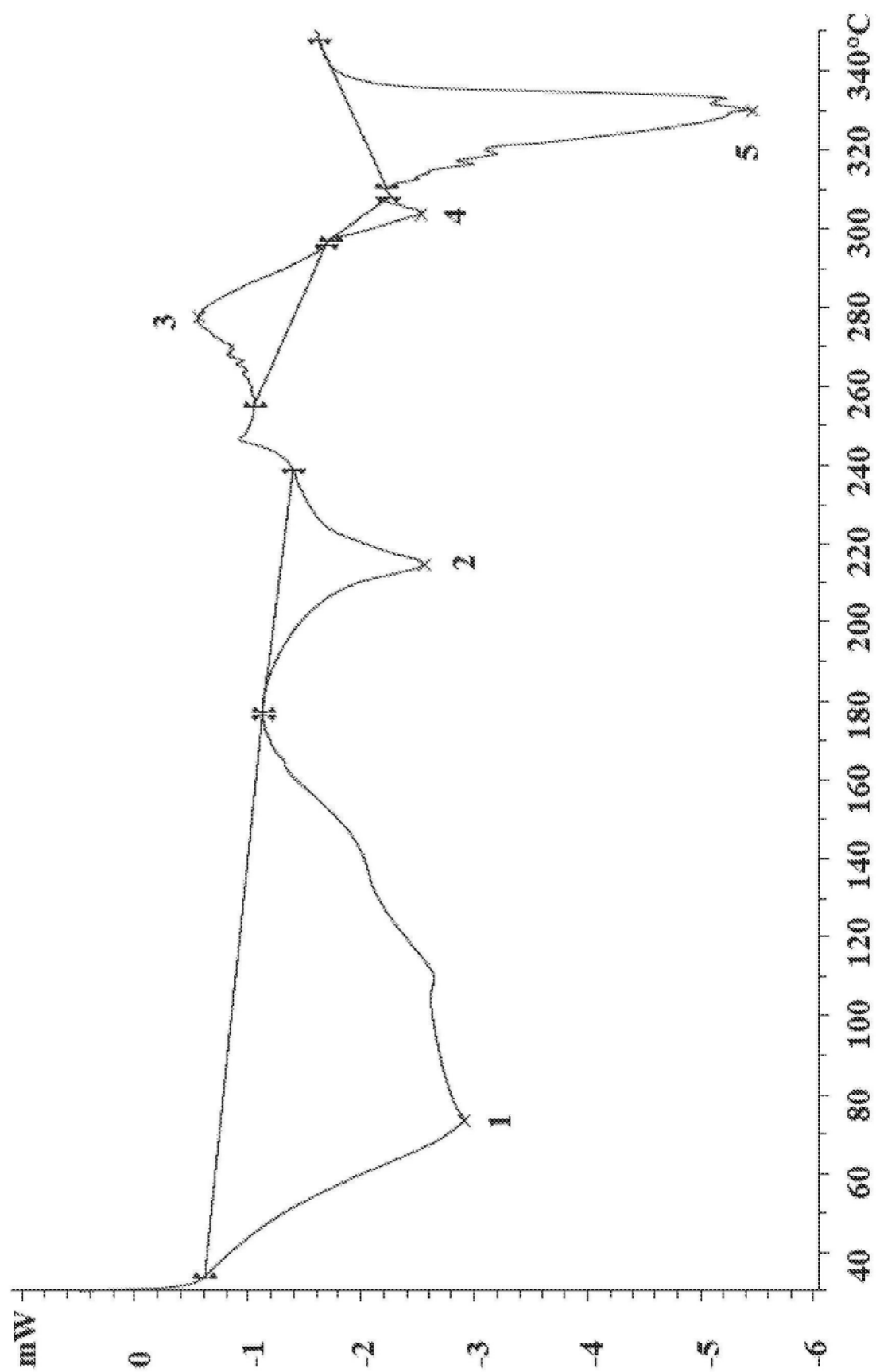


图35

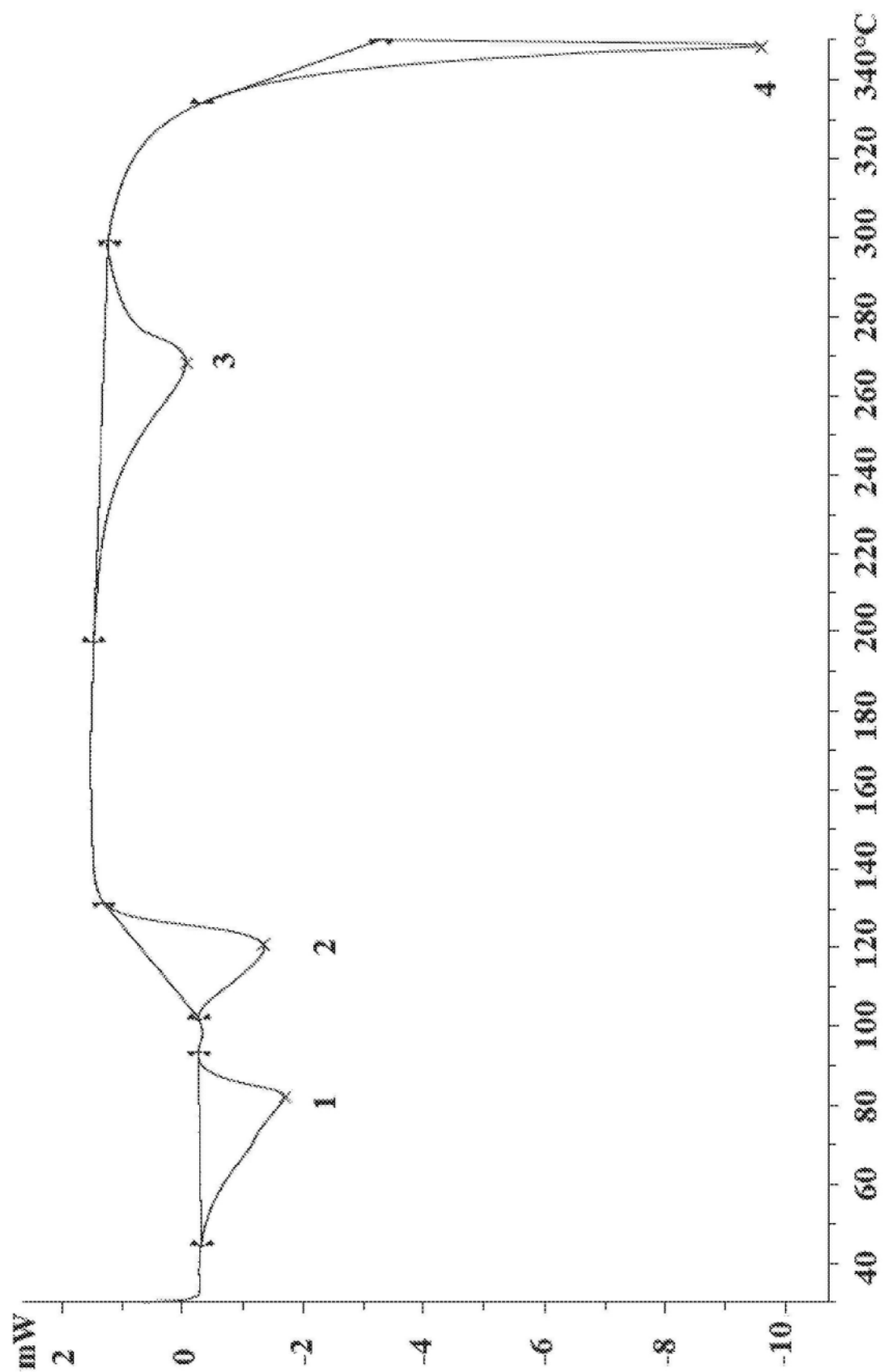


图36

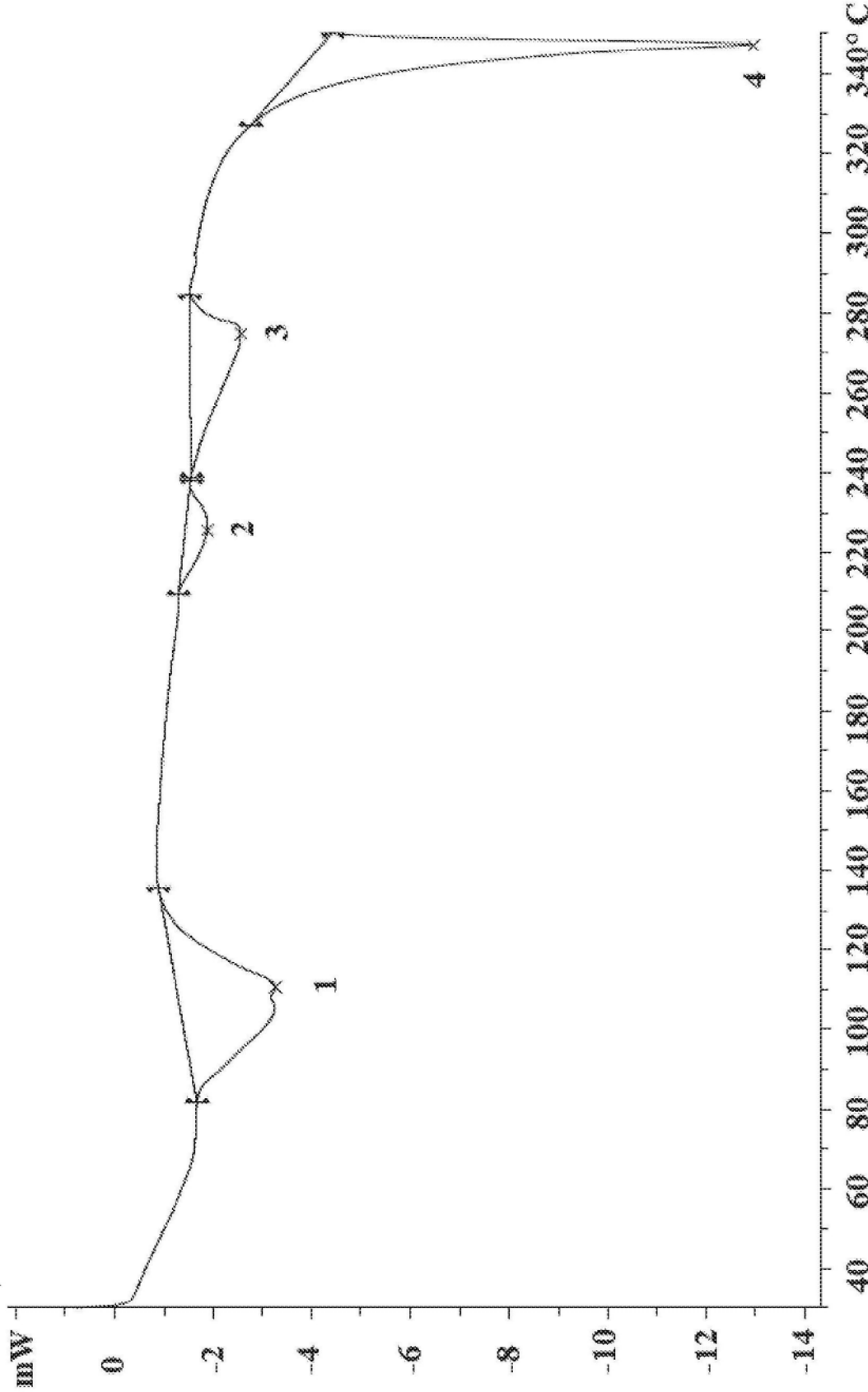


图37

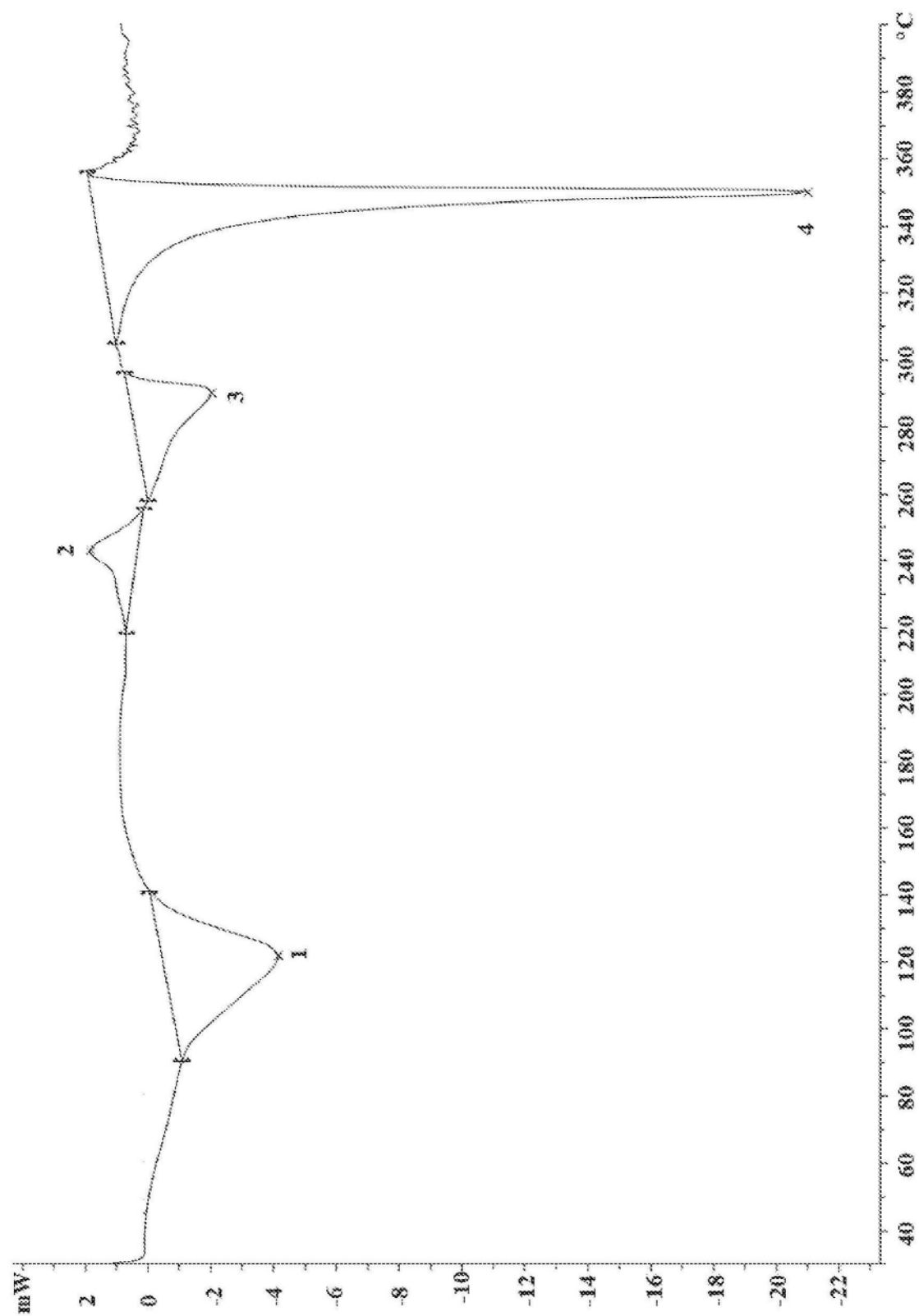


图38

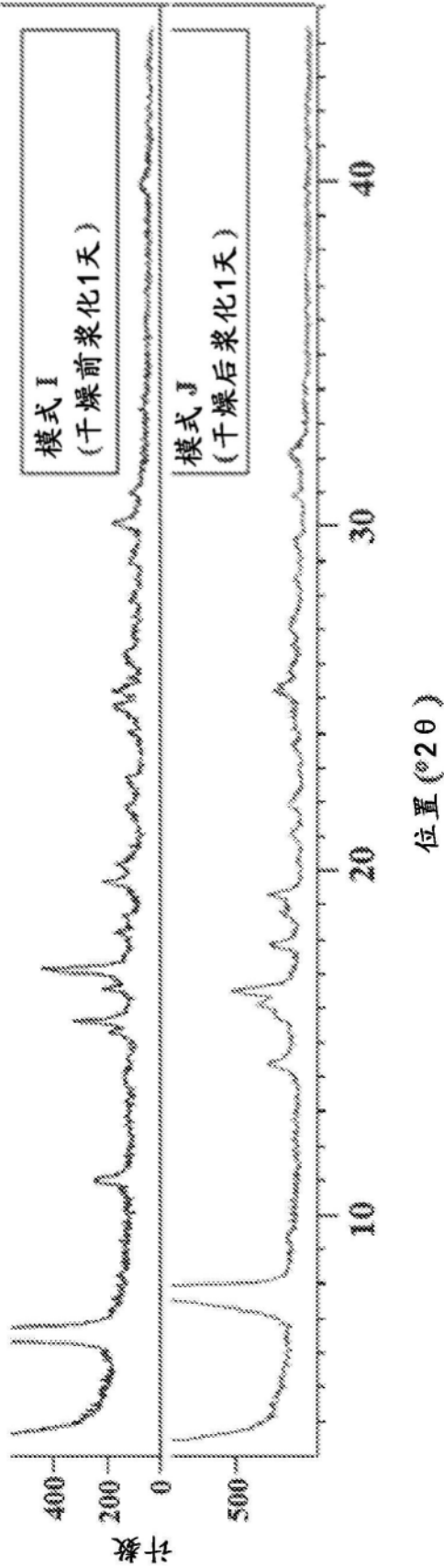


图39