



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117285467 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 26

(21) 申请号 202311235679.8

(22) 申请日 2019.07.29

(30) 优先权数据

62/712861 2018.07.31 US

62/729855 2018.09.11 US

62/769308 2018.11.19 US

(62) 分案原申请数据

201980064877.8 2019.07.29

(71) 申请人 罗素肿瘤学公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 B·J·布兰德胡伯 L·T·布伦特

C·T·埃里 A·肯纳 F·卡恩

V·F·H·伦绍 S·R·斯潘塞

N·吉索

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 郭慧 彭昶

(51) Int. Cl.

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 319/10 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

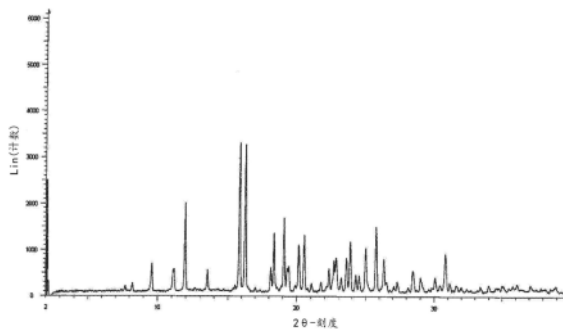
权利要求书1页 说明书152页
序列表(电子公布) 附图17页

(54) 发明名称

喷雾干燥的分散体和制剂

(57) 摘要

本发明涉及喷雾干燥的分散体和制剂。公开了(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、其药学上可接受的盐或其组合的喷雾干燥的分散体和药物组合物,以及所述喷雾干燥的分散体和药物组合物在治疗癌症和自身免疫和炎症疾病中的用途。还提供了还可用于治疗癌症和自身免疫和炎症疾病的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的结晶形式。



1. 化合物(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的结晶形式,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 11.9 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射图。

2. 固体口服药物组合物,其包含药物赋形剂和根据权利要求1所述的结晶形式。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗对象的BTK相关癌症的药物中的用途。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述BTK相关癌症选自:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。

5. 根据权利要求3或4所述的用途,其中所述药物组合物包含0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、75.0、80.0、90.0、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475或500毫克的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述药物组合物以每天1-4次的方案或以单日剂量施用。

7. 根据权利要求3所述的用途,其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂。

8. 根据权利要求3或4所述的用途,其中所述药物组合物还与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

9. 根据权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗自身免疫或炎性疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述自身免疫或炎性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化、骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗恩病、慢性荨麻疹、重症肌无力和系统性红斑狼疮。

11. 根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式表现出通过差示扫描量热法(DSC)所测量的在约 $185-195^{\circ}\text{C}$,例如约 189.9°C 下观察到的吸热。

12. 根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式表现出通过热重分析(TGA)所测量的从加热开始至约 150°C 约0.14%的重量损失。

13. (S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的半-1,4-二噁烷溶剂化物。

14. 权利要求13所述的半-1,4-二噁烷溶剂化物,其具有通过差示扫描量热法(DSC)所测量的在 $40-110^{\circ}\text{C}$ 的吸热。

喷雾干燥的分散体和制剂

[0001] 本申请是申请日为2019年7月29日、申请号为201980064877.8、发明名称为“(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的喷雾干燥的分散体和制剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开涉及式I化合物,或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体(SDD)或其药物组合物。更具体地,其涉及式I化合物的组合物,其可用于治疗和预防可用BTK抑制剂治疗的疾病,包括BTK相关疾病和病症。

背景技术

[0003] BTK是一种属于Tec家族激酶的细胞质的、非受体酪氨酸激酶(Herman, S. E. M. 等人, Blood. 2011, 117 (23) : 6287-6296)。BTK的结构具有几个结构域:N-末端普列克底物蛋白同源(PH)结构域、富含脯氨酸的TEC同源结构域、两个SRC同源结构域(SH3, 随后是SH2)和C-末端激酶结构域(BTK-KD)(Marcotte, D. J. 等人, Protein Sci. 2010, 19 (3) : 429-439)。

[0004] BTK在造血细胞中表达,不包括T细胞和浆细胞,并且参与B细胞发育的所有方面,包括增殖、成熟、分化、凋亡和细胞迁移(Wu J., 等人, J Hematol Oncol. 2016; 9:80)。BTK还在特定的骨髓细胞中表达,包括单核细胞/巨噬细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞。在这些骨髓细胞中,BTK已经被指示在免疫复合物介导的Fc γ R和Fc ϵ R的激活中,其可能有助于类风湿性关节炎的发病机理(Whang 2014)。破骨细胞的成熟也需要BTK,因此抑制BTK可以预防与类风湿性关节炎相关的骨侵蚀。

[0005] PIP3(磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸)的产生和与BTK的PH结构域的结合以及Src家族激酶对BTK的Tyr-551的磷酸化刺激BTK的膜定位和激活。BTK的激活导致Ca²⁺动员和NF- κ B和MAP(促分裂原活化蛋白)激酶通路的激活(Honigberg等人Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010 Jul 20; 107 (29) : 13075-13080)。

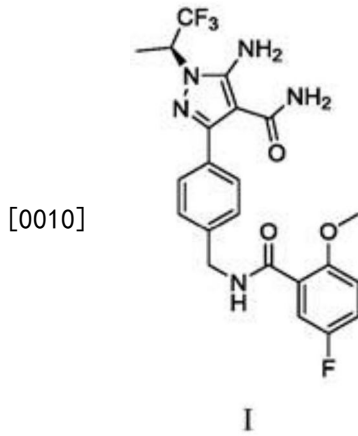
[0006] 在不同的癌症和自身免疫性病症中已经证实了异常的BTK表达和/或活性。

[0007] BTK抑制剂的实例公开于WO17/103661中。

[0008] 需要提供用于BTK抑制剂的改进制剂,特别是用于表现出低溶解度的BTK抑制剂的改进制剂。此外,需要提供制剂以增加BTK抑制剂的血浆浓度和/或提供一致的血浆浓度。本发明提供了满足这些需要中的一种或多种的各种制剂。

发明内容

[0009] 在一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约5%w/w至约30%w/w的量存在的式I化合物;



[0011] 以约5%w/w至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约30%w/w至约60%w/w的量存在的微晶纤维素;以约10%w/w至约60%w/w的总量存在的甘露醇或乳糖一水合物或其组合;以约0.5%w/w至约5%w/w的总量存在的羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠或其组合;和以约0.05%w/w至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁;和任选地,存在时含量为约0.3%w/w至约0.6%w/w的二氧化硅,并且其中总量不大于100%。

[0012] 在一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约5%w/w至约30%w/w的量存在的式I化合物;以约5%w/w至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约30%w/w至约60%w/w的量存在的微晶纤维素;以约10%w/w至约60%w/w的总量存在的甘露醇或乳糖一水合物或其组合;以约0.5%w/w至约5%w/w的总量存在的羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠或其组合;和以约0.05%w/w至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁;和任选地,存在时含量为约0.3%w/w至约0.6%w/w的二氧化硅,并且其中总量不大于100%。

[0013] 在一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约5%w/w至约30%w/w的量存在的式I化合物;以约5%w/w至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约30%w/w至约60%w/w的量存在的微晶纤维素;以约10%w/w至约60%w/w的量存在的乳糖一水合物;以约0.5%w/w至约5%w/w的总量存在的交联羧甲基纤维素钠;和以约0.05%w/w至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁;和存在时含量为约0.3%w/w至约0.6%w/w的二氧化硅,并且其中总量不大于100%。

[0014] 在一个实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在另一个实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。

[0015] 在另一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约21%w/w至约23%w/w的量存在的式I化合物;以约21%w/w至约23%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约38%w/w至约39%w/w的量存在的微晶纤维素;以约12%w/w至约13%w/w的量存在的甘露醇;以约4%w/w至约6%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以约0.4%w/w至约0.6%w/w的量存在的硬脂酸镁,并且其中总量不大于100%w/w。

[0016] 在另一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约21%w/w至约23%w/w的量存在的式I化合物;以约21%w/w至约23%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约33%w/w至约34%w/w的量存在的微晶纤维素;以约16%w/w至约17%w/w的量存在的乳糖一水合物;以约2%w/w至约6%w/w的量存在的交联羧甲基纤维素钠;以约0.4%w/w至约0.6%w/w的量存在的硬脂酸镁;和以约0.4%w/w至约0.6%w/w的量存在的二氧化硅,并且其中总量不大于100%。

[0017] 在另一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约21%w/w至约23%w/w的量存在的式I化合物;以约21%w/w至约23%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约25%w/w至约26%w/w的量存在的微晶纤维素;以约25%w/w至约26%w/w的量存在的甘露醇;以约4%w/w至约6%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以约0.4%w/w至约0.6%w/w的量存在的硬脂酸镁,并且其中总量不大于100%w/w。

[0018] 在又一种形式中,本发明提供了药物组合物,其包含以约8%w/w的量存在的式I化合物;以约8%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以约40%w/w的量存在的微晶纤维素;以约40%w/w的量存在的甘露醇;以约3.5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以约0.3%w/w的量存在的硬脂酸镁。

[0019] 在一个实施方案中,将如上所述的药物组合物配制成片剂。在另一个实施方案中,药物组合物包含约25mg至约220mg的式I化合物。在又一个实施方案中,药物组合物包含选自以下之一的量的式I化合物:约25mg、约50mg和约100mg。

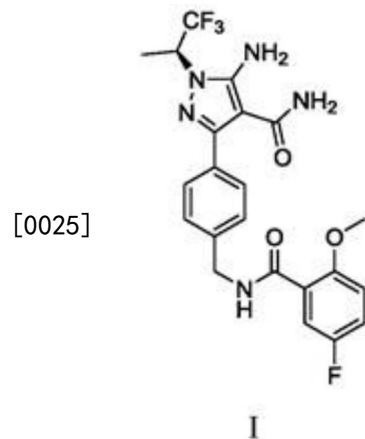
[0020] 在另一种形式中,本发明提供了用于治疗需要其的对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用如上所述的药物组合物。在一个实施方案中,BTK相关癌症选自:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。

[0021] 在另一种形式中,本发明提供了治疗需要治疗的对象的癌症的方法。该方法包括向所述对象施用剂量为约20mg至约120mg的式I化合物。所述癌症选自以下癌症:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。在某些实施方案中,所述剂量选自以下之一:约25mg、约50mg和约100mg。

[0022] 在另一种形式中,本发明提供了如上所述的药物组合物用于治疗选自以下的BTK相关癌症的用途:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤,其中式I化合物以约20mg至120mg的剂量施用。在某些实施方案中,施用式I化合物的剂量选自以下:约25mg、约50mg和约100mg。

[0023] 在又一种形式中,本发明提供了用于治疗选自以下的BTK相关癌症的如上所述的药物组合物:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。在某些实施方案中,以选自以下之一的剂量施用式I化合物:约25mg、约50mg和约100mg。

[0024] 在其它形式中,本发明提供了式I化合物:



[0026] 所述式I化合物在其喷雾干燥的分散体或其药物组合物中,可用于治疗和预防可用BTK抑制剂治疗的疾病,包括BTK相关的疾病和病症。

[0027] 因此,本文提供了包含式I化合物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)聚合物的喷雾干燥的分散体。

[0028] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0029] 本文还提供了制备喷雾干燥的分散体的方法,其中在喷雾干燥之前将式I化合物溶解在一种或多种有机溶剂中。在一些实施方案中,在喷雾干燥之前将式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式溶解在优选比率为约80:20wt/wt二氯甲烷:甲醇的二氯甲烷:甲醇中。在其它实施方案中,将式I化合物溶解在甲醇中。在仍其它实施方案中,将式I化合物的形式A溶解在一种或多种有机溶剂中。

[0030] 本文还提供了一种药物组合物,其包含:包含喷雾干燥的分散体和一种或多种药物赋形剂的第一组合物,其中所述喷雾干燥的分散体包含HPMCAS聚合物和式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式。

[0031] 在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0032] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约75%w/w的量存在。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约30%至约60%w/w的量存在。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约40%至约50%w/w的量存在。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约45%w/w的量存在。

[0033] 在一些实施方案中,药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。

[0034] 在一些实施方案中,填料以第一组合物的约25%至约80%w/w的量存在。在一些实施方案中,填料以第一组合物的约45%至约65%w/w的量存在。在一些实施方案中,填料以第一组合物的约55%w/w的量存在。

[0035] 在一些实施方案中,所述填料选自:糖、明胶、合成聚合物或其组合。在一些实施方案中,填料选自:蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、泊洛沙姆、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0036] 在一些实施方案中,填料是粘合剂、崩解剂或其组合。

[0037] 在一些实施方案中,粘合剂以第一组合物的约30%至约80%w/w的量存在。在一些实施方案中,粘合剂以第一组合物的约40%至约60%w/w的量存在。在一些实施方案中,其中粘合剂以第一组合物的约52%w/w的量存在。

[0038] 在一些实施方案中,粘合剂选自:微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖

醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。

[0039] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。

[0040] 在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约5%至约55%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约10%至约40%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约30%至约60%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约26%w/w的量存在。

[0041] 在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约5%至约55%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约10%至约40%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约26%w/w的量存在。

[0042] 在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约1.5%至约3.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约2.5%w/w的量存在。

[0043] 在一些实施方案中,崩解剂选自:羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、交联羧甲基纤维素钠、阴离子交换树脂及其组合。在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

[0044] 在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.05%至约2.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.25%w/w的量存在。

[0045] 在一些实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0046] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约75%w/w的量存在,填料以第一组合物的约25%至约80%w/w的量存在,并且润滑剂以第一组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。

[0047] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约45%w/w的量存在,填料以第一组合物的约55%w/w的量存在,并且润滑剂以第一组合物的约0.25%w/w的量存在。

[0048] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约40%至约50%w/w的量存在,微晶纤维素以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在,甘露醇以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以第一组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。

[0049] 在一些实施方案中,其中将喷雾干燥的分散体和药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,将第一组合物造粒。在一些实施方案中,通过碾压将第一组合物造粒。

[0050] 本文还提供了包含第一组合物和一种或多种药物赋形剂的药物组合物。

[0051] 在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约15%至约99%w/w的量存在。

[0052] 在一些实施方案中,所述一种或多种药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。

[0053] 在一些实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些

实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.1%至约1.0%w/w的量存在。在其它实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.1%至约0.8%w/w的量存在。在其它实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.4%至约0.6%w/w的量存在。在另外的实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.3%w/w的量存在。

[0054] 在一些实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0055] 在一些实施方案中,填料以总组合物的约1%至约85%w/w的量存在。

[0056] 在一些实施方案中,填料选自:蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、泊洛沙姆、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0057] 在一些实施方案中,其中填料是粘合剂、崩解剂或其组合。

[0058] 在一些实施方案中,崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。在一些实施方案中,崩解剂以总组合物的约4%至约6%w/w的量存在。在一些实施方案中,崩解剂以总组合物的约2.5%w/w的量存在。

[0059] 在一些实施方案中,崩解剂选自:羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、交联羧甲基纤维素钠、阴离子交换树脂及其组合。在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

[0060] 在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约90%至约99%w/w的量存在。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约97%w/w的量存在。

[0061] 在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约15%至约60%w/w的量存在。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约30%至约40%w/w的量存在。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约35%w/w的量存在。

[0062] 在一些实施方案中,粘合剂以总组合物的约40%至约85%w/w的量存在。在一些实施方案中,粘合剂以总组合物的约55%至约75%w/w的量存在。

[0063] 在一些实施方案中,粘合剂选自:微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。

[0064] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。

[0065] 在一些实施方案中,微晶纤维素以总组合物的约25%至约35%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以总组合物的约31%w/w的量存在。

[0066] 在一些实施方案中,甘露醇以总组合物的约25%至约35%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇以总组合物的约31%w/w的量存在。

[0067] 在一些实施方案中,将第一组合物与药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,将药物组合物共碾磨。

[0068] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成片剂。在一些实施方案中,式I化合物或

其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式以约10mg至约50mg的量存在。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式以约25mg至约220mg的量,更优选约50mg至约150mg的量,还更优选约80mg至约120mg的量,在还更优选的实施方案中以约100mg的量存在。

[0069] 本文还提供了药物组合物,其中所述药物组合物包含:

[0070] (S) -5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0071] HPMCAS聚合物;和

[0072] 一种或多种药物赋形剂。

[0073] 在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0074] 在一些实施方案中,一种或多种药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。

[0075] 在一些实施方案中,填料选自:蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0076] 在一些实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0077] 在一些实施方案中,组合物包含:

[0078] (S) -5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0079] HPMCAS聚合物;

[0080] 微晶纤维素;

[0081] 甘露醇;

[0082] 羟基乙酸淀粉钠;和

[0083] 硬脂酸镁。

[0084] 在一些实施方案中,组合物包含:

[0085] 以组合物的约5%至约30%w/w的量存在的(S) -5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0086] 以组合物的约5%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;

[0087] 以组合物的约30%至约60%w/w的量存在的微晶纤维素;

[0088] 以组合物的约30%至约60%w/w的量存在的甘露醇;

[0089] 以组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和

[0090] 以组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。

[0091] 在一些实施方案中,组合物包含:

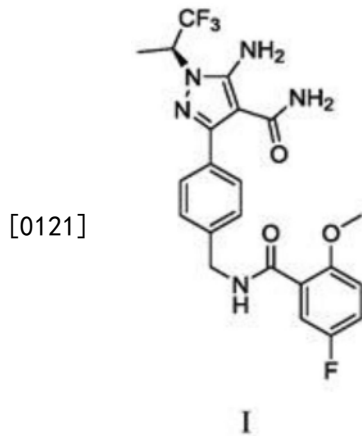
[0092] 以组合物的约8%w/w的量存在的(S) -5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0093] 以组合物的约8%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;

- [0094] 以组合物的约40%w/w的量存在的微晶纤维素；
- [0095] 以组合物的约40%w/w的量存在的甘露醇；
- [0096] 以组合物的约3.5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠；和
- [0097] 以组合物的约0.3%w/w的量存在的硬脂酸镁。
- [0098] 在一些实施方案中,组合物包含：
- [0099] 以组合物的约10%至约30%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0100] 以组合物的约10%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物；
- [0101] 以组合物的约20%至约30%w/w的量存在的微晶纤维素；
- [0102] 以组合物的约20%至约30%w/w的量存在的甘露醇；
- [0103] 以组合物的约2%至约8%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠；和
- [0104] 以组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。
- [0105] 在一些实施方案中,本文中的组合物包含：
- [0106] 以组合物的约22%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [0107] 以组合物的约22%w/w的量存在的HPMCAS聚合物；
- [0108] 以组合物的约25%w/w的量存在的微晶纤维素；
- [0109] 以组合物的约25%w/w的量存在的甘露醇；
- [0110] 以组合物的约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠；和
- [0111] 以组合物的约0.5%w/w的量存在的硬脂酸镁。
- [0112] 在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。
- [0113] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成片剂。在一些实施方案中,将所述片剂包衣。
- [0114] 本文还提供了制备所述药物组合物的方法,包括：
- [0115] 将(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、HPMCAS聚合物和有机溶剂混合以形成混合物；
- [0116] 将所述混合物喷雾干燥以形成喷雾干燥的分散体；和
- [0117] 将所述喷雾干燥的分散体造粒以形成第一组合物。
- [0118] 在一些实施方案中,有机溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物。在一些实施方案中,有机溶剂是80:20二氯甲烷:甲醇。在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体在烘箱中干燥。在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,通过碾压将喷雾干燥的分散体造粒。在一些实施方案中,其中第一组合物与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,将第一组合物共碾磨。在一些实施方案中,将第一组合物压制成片剂。在一些实施方案中,将所述片剂包衣。在一些实施方案中,所述包衣包含聚合物、增塑剂、颜料或其组合。
- [0119] 在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中(S)-5-氨基-3-(4-((5-

氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺与 HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0120] 本文还提供了具有下式的式I化合物的结晶形式



[0122] 本文还提供了式I化合物的形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 11.9 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0123] 本文还提供了式I化合物的形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 18.3 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0124] 本文还提供了式I化合物的形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 和 20.5 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0125] 本文还提供了式I化合物的形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 9.5 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0126] 本文还提供了式I化合物的形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 11.1 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0127] 本文还提供了式I化合物的形式A,其具有基本上如图4A所示的XRPD图。

[0128] 本文还提供了式I化合物的形式A,其具有包含起始约 185°C 的吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0129] 本文还提供了式I化合物的形式A,其具有基本上如图4C所示的DSC热谱图。

[0130] 本文还提供了包含药物赋形剂和式I化合物的结晶形式的固体口服药物组合物。

[0131] 本文还提供了通过将式I化合物的结晶形式与药物赋形剂混合而制备的固体口服药物组合物。

[0132] 本文还提供了制备固体口服药物组合物的方法,包括将式I化合物的结晶形式和药物赋形剂混合。

[0133] 本文还提供了治疗需要其的对象的癌症的方法,所述方法包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一些实施方案中,所述癌症是BTK相关癌症。

[0134] 本文还提供了治疗需要其的对象的癌症的方法,所述方法包括:

- [0135] (a) 检测BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;以及
- [0136] (b) 向所述对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0137] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0138] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括:
- [0139] 检测BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;以及
- [0140] 向确定具有BTK相关癌症的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0141] 本文还提供了治疗对象的方法,所述方法包括向具有指示对象具有BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0142] 本文还提供了抑制需要其的对象的癌症转移的方法,所述方法包括向所述对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0143] 在一些实施方案中,所述癌症是BTK相关癌症。
- [0144] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与另一化学治疗剂组合使用。
- [0145] 此处还提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括为被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象选择治疗,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0146] 本文还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,所述方法包括:
- [0147] 检测对象中BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;以及
- [0148] 为对象选择治疗,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0149] 此处还提供了为治疗选择对象的方法,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,所述方法包括:
- [0150] 鉴定具有BTK相关癌症的对象;以及
- [0151] 为治疗选择对象,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0152] 本文还提供了为治疗选择具有癌症的对象的方法,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,所述方法包括:
- [0153] 检测对象中BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;以及
- [0154] 为治疗选择对象,所述治疗包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。
- [0155] 在一些实施方案中,确定对象中的癌症是否是BTK相关癌症的步骤包括进行测定

以检测来自对象的样品中BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,所述方法还包括从对象获得样品。在一些实施方案中,样品是活检样品。在一些实施方案中,所述测定选自测序、免疫组织化学、免疫印迹、酶联免疫吸附测定和荧光原位杂交(FISH)。在一些实施方案中,FISH是分离FISH分析。在一些实施方案中,测序是焦磷酸测序或下一代测序。

[0156] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR(断裂点簇蛋白)信号传导通路蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的结果。

[0157] 在一些实施方案中,BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0158] 在一些实施方案中,BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。

[0159] 在一些实施方案中,一个或多个遗传改变选自:染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。

[0160] 在一些实施方案中,一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。

[0161] 在一些实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译,其中BCR信号传导通路蛋白选自:CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一些实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译:MYD88^{L265}。在一些实施方案中,氨基酸取代是MYD88^{L265P}。

[0162] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BTK基因中的一个或多个点突变。在一些实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:117、316、474、481、528、560、562和601。在一些实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。

[0163] 本文还提供了治疗需要其的对象的癌症的方法,所述方法包括:

[0164] (a) 检测BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和

[0165] (b) 向所述对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0166] 本文还提供了治疗对象的方法,所述方法包括向具有指示对象具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0167] 在一些实施方案中,BTK相关癌症选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤

(DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性髓样白血病 (AML)、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0168] 在一些实施方案中,BTK相关癌症是血液系统癌症。在一些实施方案中,血液系统癌症选自:白血病、淋巴瘤 (非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病和骨髓瘤。

[0169] 在一些实施方案中,血液系统癌症选自:急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓样白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性髓样白血病 (CML)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、急性未分化白血病 (AUL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、幼淋巴细胞白血病 (PML)、幼年型骨髓单核细胞白血病 (JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血 (AML/TMDS)、混合谱系白血病 (MLL)、骨髓增生异常综合征 (MDSs)、骨髓增生性病征 (MPD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性髓样白血病、间变性大细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤 (MM)。

[0170] 在一些实施方案中,BTK相关癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,B细胞恶性肿瘤选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病或毛细胞白血病。

[0171] 在一些实施方案中,BTK相关癌症选自:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。

[0172] 在一些实施方案中,BTK相关癌症未经历转化。BTK相关癌症的转化的非限制性实例包括Richter转化、幼淋巴细胞转化 (例如CLL的幼淋巴细胞转化)、转化的非霍奇金淋巴瘤和母细胞淋巴瘤 (例如母细胞变体套细胞淋巴瘤)。

[0173] 在一些实施方案中,BTK相关癌症不是具有已知的淋巴瘤累及中枢神经系统的癌症。

[0174] 在一些实施方案中,BTK相关癌症是实体瘤。

[0175] 在一些实施方案中,实体瘤选自:骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌和神经胶质瘤。

[0176] 在一些实施方案中,口服施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0177] 在一些实施方案中,该方法还包括向对象施用另外的疗法或治疗剂。

[0178] 在一些实施方案中,另外的疗法或治疗剂选自:放射疗法、细胞毒性化学治疗剂、激酶靶向治疗剂、细胞凋亡调节剂、信号转导抑制剂、免疫靶向疗法、转录调节抑制剂和血管生成靶向疗法。在一些实施方案中,另外的治疗剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一些实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。

[0179] 在一些实施方案中,另外的治疗剂选自一种或多种蛋白抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。在一些实施方案中,一种或多种蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XP01及其组合。在一些实施方案中,施用两种另外的治疗剂(例如,mTOR的抑制剂和BCL-2的抑制剂)。

[0180] 在一些实施方案中,另外的治疗剂抑制选自以下的蛋白:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。

[0181] 在一些实施方案中,另外的治疗剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XP01及其组合。

[0182] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体、或其药物组合物和另外的治疗剂以分开的剂量同时施用。

[0183] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体、或其药物组合物和另外的治疗剂以分开的剂量以任何顺序相继施用。

[0184] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:

[0185] (a) 向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;

[0186] (b) 在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和

[0187] (c) 如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物的喷雾干燥的分散体或药物组合物;或

[0188] (d) 如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。

[0189] 在一些实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。

[0190] 在一些实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。

[0191] 在一些实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一些实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。

[0192] 在一些实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是抑制选自以下的蛋白的蛋白抑制剂:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。

[0193] 在一些实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂选自一种或多种蛋白抑制剂,其抑制选自以下的蛋白:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。

[0194] 在一些实施方案中,蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XP01及其组合。

[0195] 在一些实施方案中,给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂,并且所述方法进一步包括(e)向所述对象施用另一种抗癌剂。

[0196] 在一些实施方案中,其中步骤(e)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。

[0197] 在一些实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0198] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:

[0199] (a) 向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;

[0200] (b) 在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;

[0201] (c) 如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或

[0202] (d) 如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂;其中该突变是在氨基酸位置481处的取代,例如C481S、C481F、C481T、C481G和C481R。

[0203] 在一些实施方案中,步骤(c)的抗癌剂是在步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。

[0204] 在一些实施方案中,给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂,并且该方法进一步包括(e)施用另一种抗癌剂。

[0205] 在一些实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。

[0206] 在一些实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0207] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:

[0208] (a) 向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;

[0209] (b) 在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;

[0210] (c) 如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物;或

[0211] (d) 如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治

疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂;其中该突变是在PLC γ 2的一个或多个氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141处的取代。

[0212] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:

[0213] (a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和

[0214] (b) 如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物;或

[0215] (c) 如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。

[0216] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:

[0217] (a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和

[0218] (b) 如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或

[0219] (c) 如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。

[0220] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中该方法包括:

[0221] (a) 施用一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物一段时间;

[0222] (b) 在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和

[0223] (c) 向具有有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的权利要求1-3中任一项的喷雾干燥的分散体或权利要求7-93中任一项的药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或

[0224] (d) 向具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0225] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中该方法包括:

[0226] (a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变；

[0227] (b) 向具有有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂；或

[0228] (c) 向不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的先前施用的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0229] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括:

[0230] (a) 向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物;

[0231] (b) 在步骤(a)后,确定获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平;

[0232] (c) 向被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗剂或治疗。

[0233] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是第二BTK激酶抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂、手术和一种或多种第二激酶抑制剂中的一种或多种。

[0234] 在一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平是在步骤(a)之前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA水平。

[0235] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括:向(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,(ii)先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物和(ii)在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物之后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗剂或治疗。

[0236] 在一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。

[0237] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是第二BTK激酶抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂、手术和一种或多种第二蛋白抑制剂中的一种或多种。

[0238] 本文还提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括:为(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,(ii)先前施用了一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂,和(ii)在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相

同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0239] 本文还提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括:为(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,(ii)先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物,和(ii)在施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗性治疗。

[0240] 在一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。在一些实施方案中,另外的治疗性治疗为第二BTK激酶抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗性治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂和一种或多种第二蛋白抑制剂中的一种或多种。

[0241] 本文还提供了在对象中确定治疗功效的方法,所述方法包括:

[0242] (a) 在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的第一水平;

[0243] (b) 在第一时间点之后和第二时间点之前,向对象施用包括一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗;

[0244] (c) 在第二时间点确定获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的第二水平;和

[0245] (d) 鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中有效;或

[0246] 鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中无效。

[0247] 本文还提供了确定对象是否对治疗发展抗性的方法,所述方法包括:

[0248] (a) 在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的第一水平;

[0249] (b) 在第一时间点之后和第二时间点之前,向对象施用包括一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗;

[0250] (c) 在第二时间点确定获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的第二水平;和

[0251] (d) 确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象没有对治疗发展抗性;或

[0252] 确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象已经对治疗发展抗性。

[0253] 在任何上述实施方案中的一些中,对象没有活跃的不受控制的自身免疫性血细胞减少症。在一些实施方案中,对象尚未被诊断为自身免疫性血细胞减少症。在一些实施方案中,对象在开始如本文所述的治疗的6个月内没有临床上显著的、不受控制的心脏、心血管疾病或心肌梗塞历史。在一些实施方案中,对象尚未被诊断为心脏或心血管疾病。在一些实施方案中,对象尚未具有心肌梗塞。在一些实施方案中,对象不具有临床上显著的活跃的的吸收不良综合征。在一些实施方案中,对象尚未被诊断为吸收不良综合征。在一些实施方案

中,在如本文所述的任何治疗期间,对象未用强细胞色素P4503A4 (CYP3A4) 抑制剂(例如,利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、克拉霉素、泰利霉素、氯霉素、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、奈法唑酮和可比司他)或诱导剂(例如,卡马西平、地塞米松、乙琥胺、糖皮质激素、灰黄霉素、苯妥英、扑米酮、孕酮、利福平、萘夫西林、奈非那韦、奈韦拉平、奥卡西平、苯巴比妥、苯基丁氮酮、罗非考昔(轻度)、金丝桃、磺胺二甲嘧啶、磺吡酮和曲格列酮)治疗。在一些实施方案中,在开始本文所述的任何治疗的7天内,对象未用质子泵抑制剂(例如,奥美拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、艾美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑)治疗。在一些实施方案中,对象不具有活跃的第二恶性肿瘤。在一些实施方案中,对象具有处于缓解期的活跃的第二恶性肿瘤,并且对象的预期寿命>2年。

[0254] 本文还提供了用于抑制哺乳动物细胞中的BTK激酶活性的方法,所述方法包括使所述哺乳动物细胞与式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体、药物组合物或多晶型物形式接触。

[0255] 本文还提供了治疗对象中的自身免疫性或炎性疾病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为具有自身免疫性或炎性疾病的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐的喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0256] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。本文描述了用于本发明的方法和物质;也可以使用本领域已知的其它合适的方法和物质。该物质、方法和实例仅是说明性的,并无意于限制。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献均通过引用以其整体并入。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0257] 在附图和下面的描述中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。本发明的其它特征、目的和优点将从说明书和附图以及权利要求书中显而易见。

[0258] 附图简述

[0259] 图1是式I化合物的形式A(游离碱)的X-射线粉末衍射扫描。

[0260] 图2A-2B是式I化合物的形式A和B的混合物的扫描。图2A是式I化合物的多晶型物形式A和形式B的混合物的差示扫描量热法(DSC)扫描。图2B是式I化合物的多晶型物形式A和形式B的混合物的¹H NMR谱。

[0261] 图3A-3B是式I化合物的形式C的扫描。图3A是式I化合物的形式C的¹H NMR谱。图3B是式I化合物的形式C(半-1,4-二噁烷溶剂化物)的差示扫描量热法扫描。

[0262] 图4A-4C是式I化合物的形式A的扫描。图4A是式I化合物的形式A的X-射线粉末衍射扫描。图4B是式I化合物的形式A的¹H NMR谱。图4C是式I化合物的形式A的差示扫描量热法扫描。

[0263] 图5是式I化合物的喷雾干燥的分散体原型的调制DSC扫描。

[0264] 图6是式I化合物的喷雾干燥的分散体原型的X-射线粉末衍射扫描。

[0265] 图7是式I化合物的喷雾干燥的分散体原型的热重分析(TGA)扫描。

[0266] 图8显示了包含式I化合物和HPMCAS聚合物的喷雾干燥的分散体的片剂的溶出。

[0267] 图9显示了在体内犬生物利用度和药代动力学研究的时间进程中式I化合物在血浆中的浓度。

[0268] 图10A-10D显示了对稳定表达BTK和BTK C481S的HEK293细胞中Y223自磷酸化的剂

量响应效应。图10A和10B是显示式I化合物和依鲁替尼对稳定表达BTK (tBTK, 指总BTK) (图10A) 和BTK C481S (图10B) 的HEK293细胞中Y223自磷酸化的剂量响应效应的Western印迹。图10C和10D是从稳定表达BTK (图10C) 和BTK C481S (图10D) 的HEK293细胞中Y223自磷酸化的Western印迹数据产生的剂量响应曲线。式I化合物抑制野生型和C481S突变体蛋白二者中BTK Y223的自磷酸化, IC₅₀值分别为 $8.6 \pm 0.3 \text{ nM}$ 和 $8.8 \pm 1.8 \text{ nM}$ 。依鲁替尼以 $5.7 \pm 0.5 \text{ nM}$ 的IC₅₀抑制BTK野生型, 并且其对C481S突变体的活性不能拟合至IC₅₀曲线。

[0269] 图11A是显示式I化合物对Ramos RA1细胞中BTK Y223和PLC γ 2Y1217磷酸化的剂量响应的Western印迹。图11B和11C是Ramos RA1细胞中BTK Y223 (图11B) 和PLC γ 2Y1217磷酸化 (图11C) 的Western印迹数据图。式I化合物以 $3.2 \pm 0.6 \text{ nM}$ 的IC₅₀抑制BTK Y223的自磷酸化, 并且以 $8.2 \text{ nM} \pm 4.3$ 的IC₅₀抑制PLC γ 2Y1217的磷酸化。

[0270] 图12A为显示式I化合物对TMD8增殖的剂量响应抑制的图。图12B是显示曲线下面积 (AUC) (平均值 \pm SD) 对抑制剂浓度 (来自图12A) 的图。对每条单独曲线的曲线下面积 (AUC) 进行定量, 使得式I化合物对TMD8增殖的IC₅₀确定为 2.33 nM 。

[0271] 图13A-C显示了在OCI-Ly10人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型中肿瘤生长的剂量依赖性抑制。图13A显示了肿瘤生长, 其中肿瘤体积显示为用所示的媒介物或抑制剂给药的人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型的平均值 \pm SEM。图13B显示了在人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型中停止治疗后的肿瘤生长。图13C显示了在治疗过程中小鼠的归一化体重值, 显示为平均值 \pm SEM。

[0272] 图14A-C显示了在TMD8人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型中肿瘤生长的剂量依赖性抑制。图14A显示了肿瘤生长, 其中肿瘤体积显示为用所示的媒介物或抑制剂给药的TMD8人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型的平均值 \pm SEM。图14B显示了在TMD8人B细胞淋巴瘤细胞系异种移植肿瘤小鼠模型中在给予式I化合物14天之后的肿瘤重量。图14C显示了在治疗过程中小鼠的归一化体重值, 显示为平均值 \pm SEM。

[0273] 图15A-B显示了经48小时式I化合物在犬中的血浆浓度。图15A显示了对于施用呈悬浮液的式I的结晶化合物的犬, 进食或禁食犬的式I化合物的血浆浓度。图15B显示了对于施用式I化合物50% SDI的犬, 进食或禁食犬的式I化合物的血浆浓度。

[0274] 在不同附图中同样的参考符号表示同样的元件。

具体实施方式

[0275] 定义

[0276] 如本文所用, 术语“多晶形物”是指由于晶格中分子的顺序而具有不同物理性质的相同化合物的晶体。单个化合物的不同多晶形物彼此具有一种或多种不同的化学、物理、机械、电、热力学和/或生物学性质。多晶形物表现出的物理性质的差异可以影响药物参数, 例如储存稳定性、可压缩性、密度 (在组合物和产品制造中是重要的)、溶出速度 (决定生物利用度的重要因素)、溶解度、熔点、化学稳定性、物理稳定性、粉末流动性、吸水性、压实和颗粒形态。稳定性的差异可能是由于化学反应性的变化 (例如, 不同的氧化作用, 使得由一种多晶形物构成时与由另一种多晶形物构成时相比剂型变色更快) 或机械变化 (例如, 储存时的晶体变化, 这是因为动力学上有利的多晶形物转化为热力学上更稳定的多晶形物) 或两者 (例如, 一种多晶形物比另一种多晶形物更易吸湿)。由于溶解/溶出的差异, 某些转变会

影响效力和/或毒性。另外,晶体的物理性质在加工中可能是重要的;例如,一种多晶形物可能更可能形成溶剂化物,或者可能难以过滤和洗净杂质(即一种多晶形物相对于其它多晶形物的颗粒形状和尺寸分布可能不同)。如本文所用,“多晶形物”不包括化合物的无定形形式。如本文所用,“无定形”是指化合物的非晶形式,其可以是化合物的固态形式或化合物的溶解形式。例如,“无定形”是指没有分子或外平面的规则地重复排列的化合物(例如,化合物的固体形式)。

[0277] 如本文所用,术语“无水”是指具有1重量%或更少的水的式I化合物的晶型。例如,0.5重量%或更少,0.25重量%或更少,或0.1重量%或更少的水。

[0278] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指式I化合物的结晶形式,例如该化合物的多晶形物形式,其中晶格包含一种或多种结晶溶剂。

[0279] 当提及包含式I化合物的多晶形物的组合物使用时,“纯度”是指在提及的组合物中式I化合物的一种特定多晶形物形式相对于另一种多晶形物形式或无定形形式的百分比。例如,包含纯度为90%的多晶形物形式1的组合物将包含90重量份的形式1和10重量份的式I化合物的其它多晶形物和/或无定形形式。

[0280] 如本文所用,如果化合物或组合物不含有显著量的此类其它组分,则该化合物或组合物“基本上不含”一种或多种其它组分。例如,组合物可以含有小于5重量%、4重量%、3重量%、2重量%或1重量%的其它组分。此类组分可以包括可以由本文提供的化合物和组合物的制备和/或分离产生的起始物质、残留溶剂或任何其它杂质。在一些实施方案中,本文提供的多晶形物形式基本上不含其它多晶形物形式。在一些实施方案中,如果特定的多晶形物构成所存在的式I化合物的至少约95重量%,则该式I化合物的特定多晶形物“基本上不含”其它多晶形物。在一些实施方案中,如果特定的多晶形物构成所存在的式I化合物的至少约97重量%、约98重量%、约99重量%或约99.5重量%,则该式I化合物的特定多晶形物“基本上不含”其它多晶形物。在某些实施方案中,如果水的量构成多晶形物的不超过约2重量%、约1重量%或约0.5重量%,则式I化合物的特定多晶形物“基本上不含”水。

[0281] 如本文所用,当提及式I化合物的多晶形物形式使用时,“基本上纯的”是指基于化合物的重量,该化合物的多晶形物形式的样品具有大于90%,包括大于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%和99%,并且还包含等于约100%的该化合物的纯度。剩余物质包括该化合物的其它形式,和/或由其制备产生的反应杂质和/或加工杂质。例如,式I化合物的多晶形物形式可以被认为是基本上纯的,因为具有如通过在本领域当时已知和普遍接受的手段测量的大于90%的式I化合物的多晶形物形式的纯度,其中剩余少于10%的物质包含式I化合物的其它形式和/或反应杂质和/或加工杂质。反应杂质和/或加工杂质的存在可以通过本领域已知的分析技术来确定,如例如色谱法、核磁共振光谱法、质谱法或红外光谱法。

[0282] 以摄氏度报告的DSC、TGA、TG(玻璃化转变温度)或DTA(差示热分析)的值之前的术语“约”具有 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的允许变化。

[0283] 为了提供更简洁的描述,本文中的一些定量表达被记载为从约量X至约量Y的范围。应当理解,当记载一个范围时,该范围不限于所记载的上限和下限,而是包括从约量X至约量Y的整个范围,或其中的任何范围。

[0284] “室温”或“RT”是指典型实验室的环境温度,典型地约为 25°C 。

[0285] “喷雾干燥”是指由溶液或浆液制备干粉的方法。用热气体例如空气或氮气将溶液或浆液雾化或快速干燥,其导致溶剂快速且均匀地蒸发。“喷雾干燥的分散体”是指由喷雾干燥方法获得的粉末。

[0286] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括非生物学上或以其它方式不期望的任何和所有溶剂、助溶剂、络合剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非到任何常规介质或试剂与活性成分不相容的程度,否则考虑将其用于本文提供的治疗组合物中。补充活性成分也可以掺入组合物中。另外,可以包括各种赋形剂,例如本领域常用的赋形剂。这些和其它此类化合物在文献中,例如在Merck Index, Merck&Company, Rahway, NJ中有描述。在药物组合物中包括各种成分的考虑描述于例如Gilman等人 (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies。

[0287] 如本文所用,术语“对象”、“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,对象是人。

[0288] 在一些实施方案中,对象已经经历和/或表现出要治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。在一些实施方案中,对象已经被鉴定或诊断为具有有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症(BTK相关癌症)(例如,如使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒所确定的)。在一些实施方案中,对象具有对BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性的肿瘤(例如,如使用经管理机构批准的测定或试剂盒所确定的)。对象可以是具有对BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性(例如,使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒被鉴定为阳性)的肿瘤的对象。对象可以是其肿瘤具有BTK基因、BTK蛋白或它们的表达或活性或水平的失调(例如,其中使用经管理机构批准(例如FDA批准)的试剂盒或测定将肿瘤鉴定为此类肿瘤)的对象。在一些实施方案中,对象被怀疑具有BTK相关癌症。在一些实施方案中,对象已经被鉴定或诊断为具有血液系统癌症。在一些实施方案中,对象已经被鉴定或诊断为具有B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,对象具有临床记录,其指示对象具有有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤(并且任选地,临床记录指示对象应使用本文提供的任何组合物治疗)。在一些实施方案中,对象是儿科患者。

[0289] 如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时21岁以下的患者。术语“儿科”可进一步分为各种亚群,包括:新生儿(从出生至生命的第一个月);婴儿(1个月直至两岁);儿童(两岁直至十二岁);和青少年(12岁至21岁(直至(但不包括)二十二岁生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, 等人, Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 和 Avery MD, First LR, Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1994。在一些实施方案中,儿科患者从出生至生命的前28天,从29天龄至小于两岁,从两岁至小于12岁,或从12岁至21岁(直至(但不包括)二十二岁生日)。在一些实施方案中,儿科患者为从出生至生命的前28天,从29天龄至小于1岁,从

一月龄至小于四月龄,从三月龄至小于七月龄,从六月龄至小于1岁,从1岁至小于2岁,从2岁至小于3岁,从2岁至小于7岁,从3岁至小于5岁,从5岁至小于10岁,从6岁至小于13岁,从10岁至小于15岁,或从15岁至小于22岁。

[0290] 如本文所用,术语“治疗(treat或treatment)”是指治疗或缓和措施。有益或期望的临床结果包括但不限于全部或部分减轻与疾病或病症或病况相关的症状,减小疾病程度,稳定(即不恶化)疾病状态,延迟或减慢疾病进展,改善或缓和疾病状态(例如,一种或多种疾病症状)以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。与未接受治疗的预期生存期相比,“治疗”还可能意味着生存期延长。

[0291] 术语“疗法”是指将一个或多个剂量的活性化合物或药物作为治疗方案的一部分施用于对象。

[0292] 在一个实施方案中,如本文所用的术语“预防”指预防如本文所述的疾病或病况(例如多种类型的疼痛,包括炎性疼痛、神经性疼痛和与癌症、手术和骨折相关的疼痛)或其症状的全部或部分发作、再发生或扩散。

[0293] 术语“进展”是指在体内变得更糟或扩散的癌症,如美国国家癌症研究所(NCIDictionary ofCancer Terms)所定义。例如,进展可包括对象中癌细胞数量的增加、对象中一个或多个肿瘤大小的增加、肿瘤负荷的增加、转移速度或程度的增加、全部或部分与癌症相关的症状恶化、疾病程度的增加和/或疾病进展的加速。“进展”还可以指与不接受疗法的预期生存期相比缩短的生存期。在一些实施方案中,进展可以包括检测到母细胞百分比的增加、髓细胞与红细胞的比率的增加、发育异常(例如,白细胞发育异常)的增加、骨髓浆细胞百分比的增加和骨髓淋巴细胞百分比的增加中的一种或多种(参见例如,Sever,等人,Arch Pathol Lab Med.2016Sep;140(9):932-49,其通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,进展可以包括检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比的增加、血小板数量的降低和血红蛋白的降低中的一种或多种。在一些实施方案中,肿瘤负荷可以使用RECIST(例如RECIST版本1或版本1.1)评估。参见例如,Eisenhauer等人,Eur.J.Cancer.2009,45(2):228-47,其通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,肿瘤负荷可以使用PERCIST评估。参见例如,Wahl,等人J.nucl.med.2009,50:122S-150S,其通过引用以其整体并入本文。

[0294] 术语“复发”是指在改善期后疾病或疾病的体征和症状恢复,如美国国家癌症研究所(NCIDictionary ofCancer Terms)所定义。例如,复发可包括在改善期后检测到对象中癌细胞数量的增加、对象中一个或多个肿瘤大小的增加、肿瘤负荷的增加、转移速度或程度的增加、全部或部分与癌症相关的症状恶化、疾病程度的增加和/或疾病进展的加速。在一些实施方案中,复发可包括在改善期后癌症的进展。在一些实施方案中,改善期可包括检测到对象中癌细胞数量的降低、对象中一个或多个肿瘤大小的降低、肿瘤负荷的降低、转移速度或程度的降低、全部或部分与癌症相关的症状改善、疾病程度的降低和/或疾病进展的减慢。在一些实施方案中,复发可以包括在改善期后检测到母细胞百分比的增加、髓细胞与红细胞的比率的增加、发育异常(例如,白细胞发育异常)的增加、骨髓浆细胞百分比的增加和骨髓淋巴细胞百分比的增加中的一种或多种。在一些实施方案中,改善期可以包括检测到母细胞百分比的降低、髓细胞与红细胞的比率的降低、发育异常(例如,白细胞发育异常)的降低、骨髓浆细胞百分比的降低和骨髓百分比的降低中的一种或多种。在一些实施方案中,

复发可以包括在改善期后检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比的增加、血小板数量的降低和血红蛋白的降低中的一种或多种。在一些实施方案中,改善期可以包括检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比的降低、血小板数量的增加和血红蛋白的增加中的一种或多种。

[0295] “复发”也可以包括“再发生”,美国国家癌症研究所将其定义为通常在不能检测到癌症的一段时间之后再发生的癌症。癌症可以回到体内与原始(原发性)肿瘤相同的位置或回到体内的另一个位置(NCIDictionary of Cancer Terms)。在一些实施方案中,不检测到癌症可以包括不检测到对象中的癌细胞、不检测到对象中的肿瘤,和/或不检测到全部或部分与癌症相关的症状。

[0296] 如本文所用,术语“不耐受”和“不耐受的”可以指严重的、致残的或威胁生命的不良事件的发生,其导致疗法期间的计划外住院、疗法中止和/或疗法剂量减少、疗法引起的功能衰退和/或体能状态的降低。在一些实施方案中,可以使用东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态量表来评估体能状态的降低(参见例如Oken等人Am.J.Clin.Oncol.5:649-655(1982),其通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,可以使用Karnofsky体能状态来评估体能状态的降低(参见例如,Péus等人,BMC Med.Inform.Decis.Mak.13:72(2013),其通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,所述对象是儿科患者,并且通过Lansky体能评分评估体能状态(参见例如,Lansky等人,Cancer.60(7):1651-6(1987),其通过引用以其整体并入本文)。

[0297] 如本文所用,术语“预防”是指预防如本文所述的疾病或病况或其症状的全部或部分发作、再发生或传播。

[0298] 术语“施用(administration或administering)”是指将一定剂量的化合物或药物组合物给予脊椎动物或无脊椎动物包括哺乳动物、鸟类、鱼类或两栖动物的方法。优选的施用方法可以根据各种因素,例如,药物组合物的成分,疾病的部位和疾病的严重程度而变化。

[0299] 本文提供的化合物的“治疗有效量”或“药物有效量”是足以获得所需效果并且可以根据疾病状况的性质和严重性以及化合物的效力而变化的量。治疗作用在某种程度上减轻了一种或多种疾病的症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”是指消除活动性疾病的症状。但是,即使在获得治愈以后,该疾病的某些长期或永久的影响仍可能存在(如例如,广泛的组织损伤)。

[0300] 短语“基因、蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调”是指基因突变(例如,导致包括激酶结构域和融合伴侣的融合蛋白的表达的染色体易位、导致与野生型蛋白相比包括至少一个氨基酸的缺失的蛋白的表达的基因突变、导致与野生型蛋白相比具有一个或多个点突变的蛋白的表达的基因突变、导致与野生型蛋白相比具有至少一个插入的氨基酸的蛋白的表达的基因突变、导致细胞中的蛋白水平增加的基因重复,或导致细胞中的蛋白水平增加的调节序列(例如,启动子和/或增强子)的突变),导致与野生型蛋白相比蛋白中具有至少一个氨基酸的缺失的蛋白的mRNA的可变剪接版本或由于异常的细胞信号传导和/或失调的自分泌/旁分泌信号传导引起的哺乳动物细胞中的野生型蛋白的表达增加(例如,水平增加)(例如,与对照非癌细胞相比)。作为另一个实例,基因、蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是编码与由不包括突变的基因编码的蛋白相比具

有组成性活性或具有增加的活性的蛋白的基因中的突变。例如,基因、蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是导致含有第一部分的蛋白(包括功能性激酶结构域)和第二部分的伴侣蛋白(即不是主要蛋白)的融合蛋白的表达的基因或染色体易位的结果。在一些实例中,基因、蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是一个基因被不同的基因基因易位的结果。

[0301] 短语“BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调”是指BTK激酶的表达增加、BTK基因的转录增加或BTK激酶的激活或磷酸化增加。作为一个实例,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是基因突变(例如,导致融合蛋白的表达的BTK基因易位,导致与野生型BTK蛋白相比包含至少一个氨基酸的缺失的BTK蛋白表达的BTK基因缺失,或导致具有一个或多个点突变的BTK蛋白表达的BTK基因突变),或导致BTK蛋白的过表达或由细胞中的BTK基因过表达导致的自分泌活性的BTK基因扩增,其导致细胞中BTK蛋白的激酶结构域(例如,BTK蛋白的组成性活性激酶结构域)的活性致病性增加。作为另一个实例,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是BTK mRNA的可变剪接版本或与野生型BTK mRNA相比在可变启动子处开始转录的BTK mRNA。在一些实施方案中,BTK mRNA的可变剪接版本导致与野生型BTK蛋白相比在BTK蛋白中具有至少一个氨基酸缺失的BTK。在一些实施方案中,与野生型BTK激酶相比,从可变启动子转录的BTK mRNA导致与野生型BTK激酶相比,BTK激酶具有添加至BTK激酶的N-末端的至少一个氨基酸。作为另一个实例,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是编码与由不包含突变的BTK基因编码的蛋白相比具有组成性活性或具有增加的活性的BTK蛋白的BTK基因中的突变。BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的另外的实例是BTK抑制剂抗性突变。BTK抑制剂抗性突变的非限制性实例描述于表2中。

[0302] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR复合物或下游信号传导组分内的一个或多个激活突变、组织微环境中存在的微生物抗原或自身抗原的连续BCR刺激、或导致BTK蛋白的表达或激活的致病性增加的配体非依赖性强直性(tonic)BCR信号传导。在一些实施方案中,BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白的过表达或过激活。例如,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是BCR信号传导通路蛋白中的基因突变的结果(例如,导致融合蛋白的表达的BCR信号传导通路基因易位、导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比包括至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的缺失,或导致具有一个或多个点突变的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的突变,或导致引起与野生型BCR信号传导通路蛋白相比BCR信号传导通路蛋白中的至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的BCR信号传导通路蛋白mRNA的可变剪接版本)。BCR信号传导通路突变的非限制性实例描述于表4中。BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的其他实例是BTK抑制剂抗性突变。BCR信号传导通路蛋白中的BTK抑制剂抗性突变的非限制性实例描述于表3中。

[0303] 如本文所用,术语“BTK相关疾病或病症”是指与BTK基因、BTK激酶(本文也称为BTK激酶蛋白或BTK激酶)或它们中的任何一种(例如,一种或多种)的表达或活性或水平的失调(例如,任何类型本文所述的BTK基因、BTK激酶、BTK激酶结构域或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调)相关或具有BTK基因、BTK激酶(本文也称为BTK激酶蛋白或BTK激酶)或它们中的任何一种(例如,一种或多种)的表达或活性或水平的失调(例如,任何类型本文所述的BTK基因、BTK激酶、BTK激酶结构域或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调)的疾病或病症。BTK相关疾病或病症的非限制性实例包括例如癌症和自身免疫性病症,例如关节炎或狼疮。

[0304] 如本文所用,术语“BTK相关癌症”是指与BTK基因、BTK激酶(本文也称为BTK激酶蛋白或BTK激酶)或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调相关或具有BTK基因、BTK激酶(本文也称为BTK激酶蛋白或BTK激酶)或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。本文描述了BTK相关癌症的非限制性实例。

[0305] 术语“激活突变”描述了导致例如与野生型蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的活性的蛋白的表达的基因中的突变。例如,激活突变可以导致包含激酶结构域和融合伴侣的融合蛋白的表达。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的蛋白活性的具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸取代(例如,本文描述的任何氨基酸取代的任何组合)的蛋白的表达的基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)缺失的氨基酸的蛋白的表达的基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致与野生型蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有至少一个(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个或至少20个)插入的氨基酸的蛋白的表达的基因中的突变。

[0306] 在一些实施方案中,“激活突变”描述了导致例如与野生型BTK激酶相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的激酶活性的BTK激酶的表达的BTK激酶基因中的突变。例如,激活突变可以导致包含BTK激酶结构域和融合伴侣的融合蛋白的表达。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型BTK激酶相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的激酶活性的具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸取代(例如,本文描述的任何氨基酸取代的任何组合)的BTK激酶的表达的BTK激酶基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型BTK激酶相比,例如当在相同条件下测定时,具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)缺失的氨基酸的BTK激酶的表达的BTK激酶基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致与野生型BTK激酶,例如本文所述示例性野生型BTK激酶相比,例如当在相同条件下测定时,具有至少一个(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个或至少20个)插入的氨基酸的BTK激酶的表达的BTK激酶基因中的突变。激活突变的其它实例是本领域已知的。

[0307] 在一些实施方案中,“激活突变”描述了导致例如与野生型BCR信号传导通路蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的活性的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR

信号传导通路蛋白基因中的突变。例如,激活突变可以导致包含BCR信号传导通路蛋白结构域和融合伴侣的融合蛋白的表达。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型BCR信号传导通路蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有增加的活性的具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸取代(例如,本文描述的任何氨基酸取代的任何组合)的BTK激酶的表达的BCR信号传导通路蛋白基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致例如与野生型BCR信号传导通路蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)缺失的氨基酸的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路蛋白基因中的突变。在另一个实例中,激活突变可以是导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比,例如当在相同条件下测定时,具有至少一个(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个或至少20个)插入的氨基酸的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路蛋白基因中的突变。激活突变的其它实例是本领域已知的。

[0308] 术语“野生型”或“野生-型”描述了在没有BTK相关疾病,例如,BTK相关癌症(并且任选地,也不具有增加的发展BTK相关疾病的风险和/或不被怀疑具有BTK相关疾病)的对象中发现的,或者在来自不具有BTK相关疾病,例如,BTK相关癌症(并且任选地,也不具有增加的发展BTK相关疾病的风险和/或不被怀疑具有BTK相关疾病)的对象的细胞或组织中发现的核酸(例如,BTK基因或BTK mRNA)或蛋白(例如,BTK蛋白)。

[0309] 术语“管理机构”是指一个国家的批准该国家内的药物的医疗用途的机构。例如,管理机构的非限制性实例是美国食品和药品管理局(FDA)。

[0310] 如本文所定义的“BTK激酶抑制剂”包括表现出BTK抑制活性的任何化合物。在一些实施方案中,BTK激酶抑制剂对BTK激酶具有选择性。示例性的BTK激酶抑制剂可表现出在本文所述测定中测得的小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或小于约1nM的对BTK激酶的抑制活性(IC_{50})。在一些实施方案中,BTK激酶抑制剂可以表现出在本文所提供的测定中测得的小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或小于约1nM的对BTK激酶的抑制活性(IC_{50})。

[0311] 如本文所用,“第一BTK激酶抑制剂”或“第一BTK抑制剂”是如本文所定义的BTK激酶抑制剂,但其不包括如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。如本文所用,“第二BTK激酶抑制剂”或“第二BTK抑制剂”是如本文所定义的BTK激酶抑制剂,但其不包括如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式。当本文提供的方法中同时存在第一和第二BTK抑制剂时,第一和第二BTK激酶抑制剂是不同的。

[0312] 术语“免疫疗法”是指调节免疫系统的药剂。在一些实施方案中,免疫疗法可以增加免疫系统调节剂的表达和/或活性。在一些实施方案中,免疫疗法可以降低免疫系统调节剂的表达和/或活性。在一些实施方案中,免疫疗法可以募集和/或增强免疫细胞的活性。

[0313] 如本文所用,术语“药物组合”是指由多于一种活性成分的混合或组合产生的药物治疗法并且包括活性成分的固定和非固定组合二者。

[0314] 术语“固定组合”是指将式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和至少一种另外的治疗剂(例如化学治疗剂)二者

以单一组合物或剂量的形式同时施用于对象。

[0315] 术语“非固定组合”是指式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和至少一种另外的治疗剂(例如化学治疗剂)被配制为单独的组合物或剂量,使得它们可以同时、并存或相继施用于需要其的对象,介于其间的时间限制是可变的,其中此类施用提供了对象体内两种或更多种化合物的有效水平。这些也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0316] 术语“转移”是本领域已知的术语,并且是指在远离一个或多个对象中的原发性肿瘤的部位形成另外的肿瘤(例如,实体瘤),其中另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或相似的癌细胞。

[0317] 短语“发展转移的风险”是指具有原发性肿瘤的一个或多个对象在一定时间段内会在远离一个或多个对象中的原发性肿瘤的部位发展出另外的肿瘤(例如实体瘤)的风险,其中另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或相似的癌细胞。本文描述了用于降低具有癌症的一个或多个对象中发展转移的风险的方法。

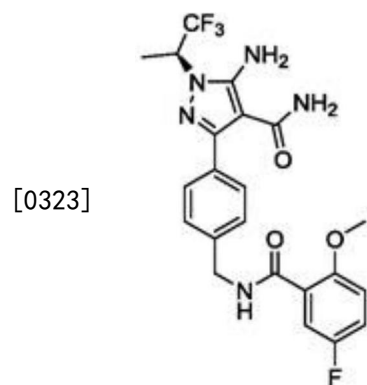
[0318] 短语“发展另外的转移的风险”是指具有原发性肿瘤和在远离原发性肿瘤的部位具有一个或多个另外的肿瘤(其中一个或多个另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或相似的癌细胞)的一个或多个对象会发展出一个或多个远离原发性肿瘤的其他肿瘤的风险,其中其它肿瘤包括与原发性肿瘤相同或相似的癌细胞。本文描述了用于降低发展另外的转移的风险的方法。

[0319] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将指定的部分聚集在一起。例如,使BTK激酶与本文提供的化合物“接触”包括向具有BTK激酶的个体或对象(例如人)施用本文提供的化合物,以及例如向含有含BTK激酶的细胞或纯化制剂的样品中引入本文提供的化合物。

[0320] 短语“有效量”是指当施用于需要此类治疗的对象时足以(i)治疗BTK激酶相关疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病况或病症的一种或多种症状,或(iii)延迟本文所述特定疾病、病况或病症的一种或多种症状的发作的化合物的量。相应于此类量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的量将根据多种因素而变化,该因素例如特定的化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的对象的特性(例如重量),但是仍然可以由本领域技术人员常规确定。

[0321] 1. 式I化合物的药物组合物

[0322] 本公开涉及包含聚合物和式I化合物的药物组合物:



[0324] 或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式。更特别地,本公开涉及式I化合

物及其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式的喷雾干燥的分散体或口服药物组合

物,其可用于治疗和预防可用BTK激酶抑制剂治疗的疾病,包括BTK相关疾病和病症。

[0325] 喷雾干燥的分散体

[0326] 本文提供了包含式I化合物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)聚合物的喷雾干燥的分散体。HPMCAS聚合物的非限制性实例包括HPMCAS-MG、HPMCAS-LF、HPMCAS-LG、HPMCAS-MF、HPMCAS-HF和HPMCAS-HG。L型HPMCAS是具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)的聚合物,而H型HPMCAS是具有低S/A比率的聚合物,并且M型HPMCAS聚合物具有中等S/A比率。F型和G型HPMCAS分别指细和粒状的颗粒尺寸。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约4:1、约3:1、约7:3、约13:7、约3:2、约11:9、约1:1、约9:11、约2:3、约7:13、约3:7、约1:3或约1:4。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物为HPMCAS-LF、HPMCAS-LG、HPMCAS-MF、HPMCAS-HF、HPMCAS-HG或其组合。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0327] 本文还提供了制备式I化合物的喷雾干燥的分散体的方法。该方法包括将HPMCAS聚合物添加到式I化合物中,并将混合物喷雾干燥以形成喷雾干燥的分散体。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约4:1、约3:1、约7:3、约13:7、约3:2、约11:9、约1:1、约9:11、约2:3、约7:13、约3:7、约1:3或约1:4。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0328] 在一些实施方案中,在喷雾干燥之前,将式I化合物溶解在一种或多种溶剂中形成溶液。在一些实施方案中,溶剂是一种或多种有机溶剂。在一些实施方案中,有机溶剂选自:甲醇、丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃及其组合。在一些实施方案中,溶剂是有机溶剂和水的混合物。在一些实施方案中,溶剂是四氢呋喃和水的混合物。例如,有机溶剂可以是95:5四氢呋喃:水。在一些实施方案中,有机溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物。例如,有机溶剂可以是80:20w/w% (体积)的二氯甲烷:甲醇。在其它实例中,溶剂是100%甲醇。在一些实施方案中,将式I化合物形式A溶解在一种或多种有机溶剂中。

[0329] 在一些实施方案中,在添加HPMCAS聚合物之前,对式I化合物的溶液进行精滤(polish-filtered)。在一些实施方案中,在喷雾干燥之前,对式I化合物和HPMCAS聚合物的溶液进行精滤。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0330] 在一些实施方案中,将HPMCAS聚合物溶解在有机溶剂中。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0331] 在一些实施方案中,将HPMCAS聚合物溶解在一种或多种溶剂中。在一些实施方案中,溶剂是一种或多种有机溶剂。在一些实施方案中,有机溶剂选自:甲醇、丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃及其组合。在一些实施方案中,溶剂是有机溶剂和水的混合物。在一些实施方案中,溶剂是四氢呋喃和水的混合物。例如,有机溶剂可以是95:5四氢呋喃:水。在一些实施方案中,有机溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物。例如,有机溶剂可以是80:20w/w%的二氯甲烷:甲醇。在其它实例中,溶剂是100%甲醇。然后添加并溶解式I化合物。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0332] 该方法进一步包括将式I化合物和HPMCAS聚合物的溶液喷雾干燥。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0333] 在一些实施方案中,该方法进一步包括干燥喷雾干燥的分散体。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体干燥。例如,以除去残留的溶剂。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体在烘箱中干燥。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体在约30°C至约50°C的温度下干燥。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体在约35°C至约45°C,例如约40°C的温度下干燥。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体在N₂净化下在真空中干燥。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体干燥以下时段:约10至约40小时,约30至约60小时、约50至约80小时、约70至约100小时、约40小时、约50小时、约60小时、约70小时、约80小时、约90小时或约100小时。在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体干燥直至剩余少于约40,000ppm的溶剂、剩余少于约20,000ppm的溶剂、剩余少于约10,000ppm的溶剂、剩余少于约5,000ppm的溶剂、剩余少于约2,500ppm的溶剂、剩余少于约1,000ppm的溶剂或剩余少于约600ppm的溶剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物,并且将喷雾干燥的分散体干燥直至剩余少于约2,000ppm的二氯甲烷和少于约15,000ppm的甲醇、剩余少于约1,500ppm的二氯甲烷和少于约10,000ppm的甲醇,或剩余少于约600ppm的二氯甲烷和少于约3,000ppm的甲醇。在一些实施方案中,使用100%甲醇作为溶剂,将喷雾干燥的分散体干燥直至剩余少于约3,000ppm的甲醇。

[0334] 药物组合物

[0335] 本文还提供了包含式I化合物和HPMCAS聚合物的喷雾干燥的分散体的药物组合物。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0336] 在一些实施方案中,药物组合物包括具有喷雾干燥的分散体和一种或多种药物赋形剂的第一组合物,其中喷雾干燥的分散体包含HPMCAS聚合物和本文所述的式I化合物。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0337] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约75%w/w的量存在。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约50%w/w、约50%至约75%w/w、或约30%至约60%w/w的量存在。例如,第一组合物的约20%至约40%w/w、约30%至约50%w/w、约40%至约60%w/w、或约50至约75%w/w。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体以组合物的约30%至约40%w/w、约40%至约50%w/w、约50%至约60%w/w的量存在。例如,第一组合物的约35%w/w、约40%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、或约60%w/w。

[0338] 在一些实施方案中,第一组合物的药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。

[0339] 在一些实施方案中,本文所述的第一组合物可包含填料。填料可包括添加至药物组合物中的粘合剂、稀释剂、崩解剂、助流剂和表面活性剂。在一些实施方案中,填料包括糖类(例如糖、淀粉和纤维素)、明胶和合成聚合物[例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188、聚氧乙烯和聚氧丙烯的共聚物)]。示例性填料包括但不限于葡萄糖、蔗糖、乳糖(例如,Foremost Fast Flo 316乳糖一水合物)、淀粉[包括改性淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠(例如EXPLATAB®)]、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨醇、甘露醇[例如PARTECK®M 200(平均粒度约50μm至约500μm的甘露醇)或PARTECK®M 100(平均粒度小于212μm的甘露醇)]或Mannogem EZ喷雾干燥的甘露醇、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚

乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、磷酸氢钙、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅(例如,苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠、海藻酸、海藻酸盐(例如Syloid 244FP)、海藻酸钠、硅酸钙和离子交换树脂)。示例性的纤维素填料包括微晶纤维素[例如, **AVICEL®**PH-101(平均粒度约50 μ m的微晶纤维素)或**AVICEL®**PH 200(平均粒度约180 μ m的微晶纤维素)]或**AVICEL®**PH 102甲基纤维素、乙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(例如AC-DiSol®)、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。示例性聚乙烯吡咯烷酮填料包括交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如**KOLLIDON®**CL(平均粒度90 μ m至130 μ m的交聚维酮)或**KOLLIDON®**CL-SF(平均粒度10 μ m至30 μ m的交聚维酮)。当在本文所述的组合物中配制时,本领域技术人员已知的其他填料也被认为是有益的。

[0340] 在一些实施方案中,填料选自:葡萄糖、蔗糖、乳糖、淀粉[包括改性淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠(例如**EXPLATAB®**)]、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨醇、甘露醇[例如**PARTECK®**M 200(平均粒度约50 μ m至约500 μ m的甘露醇)或**PARTECK®**M 100(平均粒度小于212 μ m的甘露醇)]、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、磷酸氢钙、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠、海藻酸、海藻酸盐(例如海藻酸钠)、硅酸钙、离子交换树脂或其组合。在一些实施方案中,纤维素是微晶纤维素[例如, **AVICEL®**PH-101(平均粒度约50 μ m的微晶纤维素)或**AVICEL®**PH 200(平均粒度约180 μ m的微晶纤维素)]、甲基纤维素、乙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素或其组合。在一些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮是交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如**KOLLIDON®**CL(平均粒度90 μ m至130 μ m的交聚维酮)、**KOLLIDON®**CL-SF(平均粒度10 μ m至30 μ m的交聚维酮),或其组合。

[0341] 在一些实施方案中,填料以第一组合物的约25%至约80%w/w的量存在。例如,第一组合物的约25%至约50%w/w、约50%至约80%w/w、约40%至约70%w/w。在一些实施方案中,填料以第一组合物的约30%至约50%w/w、约45%至约65%w/w、约55%至约75%w/w的量存在。例如,第一组合物的约40%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约65%w/w、或约70%w/w。

[0342] 在一些实施方案中,填料选自粘合剂、崩解剂或其组合。

[0343] 粘合剂包括将药物活性成分和非活性成分一起保留在粘性混合物中的试剂。示例性粘合剂包括但不限于,葡萄糖、蔗糖、乳糖、淀粉[包括改性淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠(**EXPLATAB®**)]、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨醇、甘露醇[例如**PARTECK®**M 200(平均粒度约50 μ m至约500 μ m的甘露醇)、**PARTECK®**M 100(平均粒度小于212 μ m的甘露醇)]、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯和羟基乙酸淀粉钠。示例性纤维素填料包括微晶纤维素[例如, **AVICEL®**PH-101(平均粒度约50 μ m的微晶纤维素)或**AVICEL®**PH 200(平均粒度约180 μ m的微晶纤维素)]、甲基纤维素、乙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。示例性聚乙烯吡咯烷酮填料包括交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如**KOLLIDON®**CL(平均粒度90 μ m至130 μ m的交聚维酮)或

KOLLIDON®CL-SF (平均粒度 $10\mu\text{m}$ 至 $30\mu\text{m}$ 的交聚维酮)。当配制在本文所述的组合物中时,本领域技术人员已知的其他粘合剂也被认为是有益的。

[0344] 在一些实施方案中,粘合剂以第一组合物的约30%至约80% w/w的量存在。例如,第一组合物的约30%至约50% w/w、约50%至约80% w/w、约40%至约70% w/w。在一些实施方案中,填料以第一组合物的约30%至约50% w/w、约35%至约55% w/w、约40%至约60% w/w、约45%至约65% w/w、约55%至约75% w/w的量存在。例如,第一组合物的约40% w/w、约45% w/w、约50% w/w、约52% w/w、约55% w/w、约60% w/w、约65% w/w、或约70% w/w。

[0345] 在一些实施方案中,粘合剂选自微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。

[0346] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约5%至约80% w/w的量存在。例如,第一组合物的约5%至约40% w/w、约40%至约80% w/w、约20%至约60% w/w、约5%至约30% w/w、约30%至约55% w/w、约10%至约40% w/w、或约15%至约35% w/w。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约10%至约20% w/w、约20%至约30% w/w、约30%至约40% w/w、约40%至约50% w/w、约50%至约60% w/w、或约60%至约70% w/w的量存在。例如,第一组合物的约15% w/w、约20% w/w、约25% w/w、约26% w/w、约30% w/w、约35% w/w、约40% w/w、约45% w/w、约50% w/w、或约60% w/w。

[0347] 在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约5%至约80% w/w的量存在。例如,第一组合物的约5%至约40% w/w、约40%至约80% w/w、约20%至约60% w/w、约5%至约30% w/w、约30%至约55% w/w、约10%至约40% w/w、或约15%至约35% w/w。在一些实施方案中,甘露醇以第一组合物的约10%至约20% w/w、约20%至约30% w/w、约30%至约40% w/w、约40%至约50% w/w、约50%至约60% w/w、或约60%至约70% w/w的量存在。例如,第一组合物的约15% w/w、约20% w/w、约25% w/w、约26% w/w、约30% w/w、约35% w/w、约40% w/w、约45% w/w、约50% w/w、或约60% w/w。

[0348] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素和甘露醇的组合。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约5%至约40% w/w、约40%至约75% w/w、约20%至约60% w/w、约5%至约30% w/w、约30%至约55% w/w、约10%至约40% w/w、或约15%至约35% w/w的量存在,并且甘露醇以第一组合物的约5%至约40% w/w、约40%至约75% w/w、约20%至约60% w/w、约5%至约30% w/w、约30%至约55% w/w、约10%至约40% w/w、或约15%至约35% w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约10%至约20% w/w、约20%至约30% w/w、约30%至约40% w/w、约40%至约50% w/w、约50%至约60% w/w、或约60%至约70% w/w的量存在,并且甘露醇以第一组合物的约10%至约20% w/w、约20%至约30% w/w、约30%至约40% w/w、约40%至约50% w/w、约50%至约60% w/w、或约60%至约70% w/w的量存在。例如,微晶纤维素以第一组合物的约15% w/w、约20% w/w、约25% w/w、约26% w/w、约30% w/w、约35% w/w、约40% w/w、约45% w/w、约50% w/w、或约60% w/w的量存在,并且甘露醇以第一组合物的约15% w/w、约20% w/w、约25% w/w、约26% w/w、约30% w/w、约35% w/w、约40% w/w、约45% w/w、约50% w/w、或约60% w/w的量存在。

[0349] 崩解剂包括促进制剂在水性环境中分解的任何试剂。例如,以促进活性药物成分更快的释放。示例性崩解剂包括但不限于淀粉和改性淀粉如羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸、海藻酸盐如海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸钙和阴离子交换树脂。在一个实施方案中,崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠。当配制在本文所述的组合物中时,本领域技术人员已知的其它崩解剂也被认为是有用的。

[0350] 在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约0.5%至约2.5%w/w、约2.5%w/w至约5%w/w、或约1.5%至约3.5%w/w。在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约0.5%至约2%w/w、约1%至约3%w/w、约2%至约4%w/w、或约3%至约5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、或约4%w/w。

[0351] 在一些实施方案中,崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、交联羧甲基纤维素钠、阴离子交换树脂及其组合。在一个实施方案中,崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠。

[0352] 在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约0.5%至约2.5%w/w、约2.5%w/w至约5%w/w、或约1.5%至约3.5%w/w。在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以第一组合物的约0.5%至约2%w/w、约1%至约3%w/w、约2%至约4%w/w、或约3%至约5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、或约4%w/w。

[0353] 在一些实施方案中,本文所述的第一组合物可包含润滑剂。润滑剂是添加到药物制剂中以降低加工期间摩擦的试剂。示例性的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠和乙酸钠。当配制在本文所述的组合物中时,本领域技术人员已知的其它润滑剂也被认为是有用的。

[0354] 在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.05%至约2.5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约0.05%w/w至约1.25%w/w、约1.25%至约2.5%w/w、或约0.1%至约1%w/w。在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.05%至约0.15%w/w、约0.15%至约0.25%w/w、约0.25%至约0.35%w/w、约0.35%至约0.45%w/w、约0.45%至约0.55%w/w的量存在。在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.2%至约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.1%、约0.15%、约0.2%w/w、约0.25%w/w、约0.3%w/w、约0.35%w/w、约0.4%w/w、约0.45%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、或约2%w/w的量存在。

[0355] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁和/或二氧化硅。在一些实施方案中,硬脂酸镁以第一组合物的约0.05%至约2.5%w/w的量存在。例如,第一组合物的约0.05%w/w至约1.25%w/w、约1.25%至约2.5%w/w、或约0.1%至约1%w/w。在一些实施方案中,硬脂酸镁以第一组合物的约0.05%至约0.15%w/w、约0.15%至约0.25%w/w、约0.25%至约0.35%w/w、约0.35%至约0.45%w/w、约0.45%至约0.55%w/w的量存在。在一些实施方案中,硬脂酸镁以第一组合物的约0.2%至约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,硬脂酸镁以第一组合物的约0.1%、约0.15%、约0.2%w/w、约0.25%w/w、约0.3%w/w、约0.35%w/w、约0.4%w/w、约0.45%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、或约2%w/w的量存在。

[0356] 在一些实施方案中,将喷雾干燥的分散体和药物赋形剂掺合以形成第一组合物。在一些实施方案中,将第一组合物造粒。在一些实施方案中,通过碾压将第一组合物造粒。

[0357] 包含第一组合物的药物组合物

[0358] 本文还提供了包含如本文所述的第一组合物和一种或多种另外的药物赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约15%至约99%w/w的量存在。

[0359] 在一些实施方案中,所述另外的药物赋形剂选自:填料、润滑剂、助流剂及其组合。

[0360] 在一些实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.05%至约1%w/w、约1%至约2%w/w、或约0.5%至约1.5%w/w。在一些实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.05%至约0.5%w/w、约0.1%至约0.8%w/w、或约0.5%至约1%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、或约0.5%w/w。

[0361] 在一些实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0362] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁和/或二氧化硅。在一些实施方案中,硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.05%至约1%w/w、约1%至约2%w/w、或约0.5%至约1.5%w/w。在一些实施方案中,硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约0.5%w/w、约0.1%至约0.8%w/w、或约0.5%至约1%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、或约0.5%w/w。

[0363] 在一些实施方案中,填料以总组合物的约1%至约85%w/w的量存在。在一些实施方案中,填料选自:葡萄糖、蔗糖、乳糖、淀粉[包括改性淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠(EXPLOTAB®)]、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨醇、甘露醇[例如PARTECK®M 200(平均粒度约50 μ m至约500 μ m的甘露醇)、PARTECK®M 100(平均粒度小于212 μ m的甘露醇)]、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、磷酸氢钙、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠、海藻酸、海藻酸盐(例如海藻酸钠)、硅酸钙、离子交换树脂及其组合。在一些实施方案中,纤维素是微晶纤维素[例如,AVICEL®PH-101(平均粒度约50 μ m的微晶纤维素)或AVICEL®PH 200(平均粒度约180 μ m的微晶纤维素)]、甲基纤维素、乙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素或其组合。在一些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮是交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如KOLLIDON®CL(平均粒度90 μ m至130 μ m的交聚维酮)或KOLLIDON®CL-SF(平均粒度10 μ m至30 μ m的交聚维酮)。在一些实施方案中,填料是粘合剂、崩解剂或其组合。

[0364] 在一些实施方案中,填料包含崩解剂。在一些实施方案中,崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.5%至约2.5%w/w、约2.5%至约5%w/w、或约1%至约4%w/w。在一些实施方案中,崩解剂以总组合物的约1%至约2%w/w、约1.5%至约2.5%w/w、约2%至约3%w/w、约2.5%至约3.5%w/w、或约3%至约4%w/w的量存在。例如,总组合物的约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、或约3.5%w/w。

[0365] 在一些实施方案中,崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、阴离子交换树脂及其组合。

[0366] 在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。例如,总组合物的约0.5%至约2.5%w/w、约2.5%至约5%w/w、或约1%至约4%w/w。在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约1%至约2%w/w、约1.5%至约2.5%w/w、约2%至约3%w/w、约2.5%至约3.5%w/w、或约3%至约4%w/w的量存在。例如,总组合物的约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、或约3.5%w/w。

[0367] 在一些实施方案中,组合物包含为硬脂酸镁的助流剂。助流剂以总组合物重量的约0.1%至约1%wt/wt存在。在另一个实施方案中,助流剂以总组合物的约0.25%和0.75%wt/wt的量,更优选约0.5%wt/wt的量存在。

[0368] 在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约90%至约99%w/w的量存在。在一些实施方案中,所述药物组合物包含第一组合物、崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约90%至约99%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约97%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.25%w/w的量存在。

[0369] 在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。例如,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约0.5%至约2.5%w/w、约2.5%至约5%w/w、或约1%至约4%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约1%w/w、约1%至约2%w/w、或约0.5%至约1.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约1%至约2%w/w、约1.5%至约2.5%w/w、约2%至约3%w/w、约2.5%至约3.5%w/w、或约3%至约4%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约0.5%w/w、约0.1%至约0.8%w/w、或约0.5%至约1%w/w的量存在。例如,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、或约3.5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、或约0.5%w/w的量存在。

[0370] 在其他实施方案中,第一组合物以总组合物的约15%至约60%w/w的量存在。例如,总组合物的约15%至约35%w/w、约35%至约60%w/w、或约25%至约45%w/w。在一些实施方案中,第一组合物以总组合物的约20%至约30%w/w、约25%至约35%w/w、约30%至约40%w/w、约35%至约45%w/w、或约40%至约50%w/w的量存在。例如,总组合物的约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约35%w/w、约40%w/w、约45%w/w、或约50%w/w。

[0371] 在一些实施方案中,粘合剂以总组合物的约40%至约85%w/w的量存在。例如,总组合物的约40%w/w至约60%w/w、约60%至约85%w/w、或约55%至约75%w/w。在一些实施方案中,粘合剂以总组合物的约40%至约50%w/w、约45%至约55%w/w、约50%至约60%w/w、约55%至约65%w/w、约60%至约70%w/w、约65%至约75%w/w、或约70%至约80%w/w的量存在。在一些实施方案中,粘合剂以总组合物的约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约62%w/w、约65%w/w、约70%w/w、约75%w/w、或约80%w/w的量存在。

[0372] 在一些实施方案中,粘合剂选自:微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。

[0373] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。在一些实施方案中,微晶纤维素以总组合物的约10%至约85%w/w的量存在。例如,总组合物的约10%至约45%w/w、约45%至约85%、或约20%至约60%w/w。在一些实施方案中,微晶纤维素以总组合物的约10%至约20%、约15%至约25%、约20%至约30%、约25%至约35%w/w、约30%至约40%w/w、约35%至约45%w/w、或约40%至约50%w/w的量存在。例如,总组合物的约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约35%w/w、约40%w/w、或约45%w/w。

[0374] 在一些实施方案中,甘露醇以总组合物的约10%至约85%w/w的量存在。例如,总组合物的约10%至约45%w/w、约45%至约85%、或约20%至约60%w/w。在一些实施方案中,甘露醇以总组合物的约10%至约20%、约15%至约25%、约20%至约30%、约25%至约35%w/w、约30%至约40%w/w、约35%至约45%w/w、或约40%至约50%w/w的量存在。例如,总组合物的约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约35%w/w、约40%w/w、或约45%w/w。

[0375] 在一些实施方案中,微晶纤维素和甘露醇以总组合物的约10%至约85%w/w的量存在。例如,微晶纤维素以总组合物的约10%至约45%w/w、约45%至约85%、或约20%至约60%w/w的量存在并且甘露醇以总组合物的约10%至约45%w/w、约45%至约85%、或约20%至约60%w/w的量存在。在一些实施方案中,微晶纤维素以总组合物的约10%至约20%、约15%至约25%、约20%至约30%、约25%至约35%w/w、约30%至约40%w/w、约35%至约45%w/w、或约40%至约50%w/w的量存在并且甘露醇以总组合物的约10%至约20%、约15%至约25%、约20%至约30%、约25%至约35%w/w、约30%至约40%w/w、约35%至约45%w/w、或约40%至约50%w/w的量存在。例如,微晶纤维素以总组合物的约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约35%w/w、约40%w/w、或约45%w/w的量存在并且甘露醇以总组合物的约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约31%w/w、约35%w/w、约40%w/w、或约45%w/w的量存在。

[0376] 在一些实施方案中,将第一组合物与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,将药物组合物共碾磨。

[0377] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物被配制成片剂。在一些实施方案中,式I化合物以约10mg至约50mg的量存在于在被配制成片剂的药物组合物中。例如,约10mg至约30mg、约30mg至约50mg、或约15mg至约35mg。在一些实施方案中,式I化合物以约10mg至约20mg、约15mg至约25mg、约30mg至约40mg、约35mg至约45mg、或约40mg至约50mg的量存在于在被配制成片剂的药物组合物中。例如,约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、或约50mg。

[0378] 在一些实施方案中,式I化合物以约25mg至约220mg的量存在于在被配制成片剂的药物组合物中。例如,约25mg至约120mg、约120mg至约220mg、或约70mg至约170mg。在一些实施方案中,式I化合物以约25mg至约75mg、约50mg至约100mg、约75mg至约125mg、约100mg至约150mg、约125mg至约175mg、约150mg至约200mg、或约175mg至约220mg的量存在于在被配

制成片剂的药物组合物中。在一些实施方案中,式I化合物以约50mg至约60mg、约60mg至约70mg、约70mg至约80mg、约80mg至约90mg、约85mg至约95mg、约90mg至约100mg、80mg至约120mg、约95mg至约105mg、约100mg至约110mg、约105mg至约115mg、约120mg至约130mg、约130mg至约140mg、约140mg至约150mg、约150mg至约160mg、约160mg至约170mg、或约170mg至约180mg的量存在。例如,约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约170mg、约175mg、或约180mg。

[0379] 在一些实施方案中,将所述片剂包衣。

[0380] 本文还提供了包含式I化合物、HPMCAS聚合物和一种或多种药物赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0381] 在一些实施方案中,一种或多种药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。

[0382] 在一些实施方案中,填料选自:葡萄糖、蔗糖、乳糖、淀粉[包括改性淀粉,例如羟基乙酸淀粉钠(EXPLOTAB®)]、木糖醇、糊精、蔗糖、山梨醇、甘露醇[例如PARTECK® M 200(平均粒度约50 μ m至约500 μ m的甘露醇)、PARTECK® M 100(平均粒度小于212 μ m的甘露醇)]、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、磷酸氢钙、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠、海藻酸、海藻酸盐(例如海藻酸钠)、硅酸钙、离子交换树脂或其组合。在一些实施方案中,纤维素是微晶纤维素[例如,AVICEL® PH-101(平均粒度约50 μ m的微晶纤维素)或AVICEL® PH 200(平均粒度约180 μ m的微晶纤维素)]、甲基纤维素、乙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其组合。在一些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮是交联的聚乙烯吡咯烷酮,例如KOLLIDON® CL(平均粒度90 μ m至130 μ m的交聚维酮)或KOLLIDON® CL-SF(平均粒度10 μ m至30 μ m的交聚维酮)。

[0383] 在一些实施方案中,填料选自粘合剂、崩解剂或其组合。在一些实施方案中,粘合剂选自微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。在一些实施方案中,崩解剂选自羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、阴离子交换树脂及其组合。

[0384] 在一些实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0385] 在一些实施方案中,药物组合物包含式I化合物、HPMCAS聚合物、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

[0386] 在一些实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约10%至约90%w/w的量存在的粘合剂,以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在的崩解剂,和以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的润滑剂。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约15%

w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约70%至约85%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2.5%至约4.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约8%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约8%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约80%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约3.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0387] 在一些实施方案中,粘合剂是甘露醇和微晶纤维素的组合。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,甘露醇和微晶纤维素以总组合物的约10%至约90%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,微晶纤维素和甘露醇以总组合物的约70%至约85%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2.5%至约4.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约8%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约8%w/w的量存在,甘露醇和微晶纤维素以总组合物的约80%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约3.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇和微晶纤维素以约4:1、约3:2、约1:1、约2:3或约1:4的比率存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0388] 在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约10%至约90%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约70%至约85%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约2.5%至约4.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约8%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约8%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约80%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约3.5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0389] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约10%至约90%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约5%至约15%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约70%至约85%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2.5%至约4.5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约8%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约8%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约80%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约3.5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,

HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0390] 在一些实施方案中,粘合剂是微晶纤维素和甘露醇的组合,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约5%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约30%至约60%w/w的量存在的微晶纤维素,以总组合物的约30%至约60%w/w的量存在的甘露醇,以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠,和以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。例如,式I化合物以总组合物的约8%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约8%w/w的量存在,微晶纤维素以总组合物的约40%w/w的量存在,甘露醇以总组合物的约40%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约3.5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0391] 在其他实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约35%至约70%w/w的量存在的粘合剂,以总组合物的约2%至约8%w/w的量存在的崩解剂,和以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的润滑剂。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约40%至约60%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约4%至约6%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约22%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约22%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约50%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0392] 在一些实施方案中,粘合剂是甘露醇和微晶纤维素的组合。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,甘露醇和微晶纤维素以总组合物的约35%至约70%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2%至约8%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约40%至约60%w/w的量存在的甘露醇和微晶纤维素,以总组合物的约4%至约6%w/w的量存在的崩解剂,和以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在的润滑剂。例如,式I化合物以总组合物的约22%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约22%w/w的量存在,微晶纤维素和甘露醇以总组合物的约50%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,甘露醇和微晶纤维素以约4:1、约3:2、约1:1、约2:3或约1:4的比率存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0393] 在一些实施方案中,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约35%至约70%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约2%至约8%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在

一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约40%至约60%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约4%至约6%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约22%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约22%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约50%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以总组合物的约5%w/w的量存在,并且润滑剂以总组合物的约0.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0394] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约35%至约70%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约2%至约8%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一些实施方案中,式I化合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约15%至约25%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约40%至约60%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约4%至约6%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。例如,式I化合物以总组合物的约22%w/w的量存在,HPMCAS聚合物以总组合物的约22%w/w的量存在,粘合剂以总组合物的约50%w/w的量存在,崩解剂以总组合物的约5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以总组合物的约0.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0395] 在一些实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约10%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约20%至约30%w/w的量存在的微晶纤维素,以总组合物的约20%至约30%w/w的量存在的甘露醇,以总组合物的约2%至约8%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠,和以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0396] 在一些实施方案中,药物组合物包含以总组合物的约22%w/w的量存在的式I化合物,以总组合物的约22%w/w的量存在的HPMCAS聚合物,以总组合物的约25%w/w的量存在的微晶纤维素,以总组合物的约25%w/w的量存在的甘露醇,以总组合物的约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠,和以总组合物的约0.5%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0397] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物被配制成片剂。在一些实施方案中,将所述片剂包衣。

[0398] 本文还提供了制备本文所述药物组合物的方法,所述方法包括:

[0399] 将式I化合物、HPMCAS聚合物和溶剂混合以形成溶液;

[0400] 将所述溶液喷雾干燥以形成喷雾干燥的分散体;和

[0401] 将所述喷雾干燥的分散体造粒以形成第一组合物。

[0402] 在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0403] 在一些实施方案中,溶剂是有机溶剂。在一些实施方案中,有机溶剂选自:甲醇、丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃及其组合。在一些实施方案中,溶剂是有机溶剂和水的混合物。在一些实施方案中,溶剂是四氢呋喃和水的混合物。在一些实施方案中,混合物是95:5四氢呋喃:水。在一些实施方案中,有机溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物。在一些实施方案中,有机

溶剂是80:20二氯甲烷:甲醇。

[0404] 在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体在烘箱中干燥。在一些实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,通过碾压将喷雾干燥的分散体造粒。

[0405] 在一些实施方案中,将第一组合物与一种或多种药物赋形剂掺合。在一些实施方案中,将第一组合物共碾磨。在一些实施方案中,将第一组合物压制成片剂。在一些实施方案中,将所述片剂包衣。在一些实施方案中,所述包衣包含聚合物、增塑剂、颜料或其组合。

[0406] 在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约4:1、约3:1、约7:3、约13:7、约3:2、约11:9、约1:1、约9:11、约2:3、约7:13、约3:7、约1:3、或约1:4。在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0407] 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式,其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的日剂量可以在1.0至10,000mg/成人/天的宽范围内或更高范围内或其中的任何范围内变化。对于口服施用,该组合物优选以片剂形式提供给待治疗对象,该片剂含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、75.0、80.0、90.0、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475和500毫克活性成分,以对症调整剂量。通常以每天约0.1mg/kg至约1000mg/kg体重,或其中的任何范围的剂量水平提供有效量的药物。范围可以是每天约0.5至约500mg/kg体重,或其中的任何范围。范围可以是每天约1.0至约250mg/kg体重,或其中的任何范围。范围可以是每天约0.1至约100mg/kg体重,或其中的任何范围。在一个实例中,范围可以是每天约0.1至约50.0mg/kg体重,或其中的任何量或范围。在另一个实例中,范围可以是每天约0.1至约15.0mg/kg体重,或其中的任何范围。在又一个实例中,范围可以是每天约0.5至约7.5mg/kg体重,或其中的任何量或范围。本文提供的药物组合物可以每天1-4次的方案或单日剂量施用。

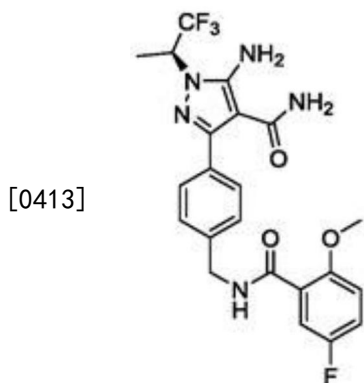
[0408] 本领域技术人员可以容易地确定最佳的待施用剂量,并且将随施用模式、制剂浓度、施用模式和疾病状况的进展而变化。另外,与所治疗的特定对象相关的因素包括对象年龄、体重、饮食和施用时间将导致需要调整剂量。

[0409] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型进行的体内和体外试验均预示了测试化合物治疗或预防给定病症的能力。

[0410] 本领域技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域众所周知的方法,完成在健康对象和/或患有给定病症的对象中的包括人类首次、剂量范围和功效试验在内的人类临床试验。例如,可以使用已知的方法确定儿科患者的合适剂量,包括体重、年龄和模型,例如Simcyp® Pediatric Simulation建模(CERTARA, Princeton, N.J.),其可在考虑到患者年龄,式I化合物、其药学上可接受的盐或其组合的清除途径的个体发生以及体表面积(BSA)的情况下,用于建立给药的药代动力学方法。

[0411] 2. 多晶型物

[0412] 本公开还涉及具有式I的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的结晶形式:



[0414] 及其药学上可接受的盐,包含式I化合物的结晶形式的药物组合物,制备式I化合物的结晶形式的方法以及式I化合物的结晶形式在治疗和预防可以用BTK激酶抑制剂治疗的疾病(包括BTK相关疾病和病症)中的用途。

[0415] 本文提供式I化合物的多晶型物。形式包括例如式I化合物的游离碱、溶剂化物、水合物、盐和非溶剂化形式,包括例如多晶型物形式A。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式是药学上可接受的盐。

[0416] 形式A

[0417] 一种此类多晶型物是式I化合物的多晶型物,称为形式A。在一些实施方案中,形式A具有通过CuK α 1-辐射获得的XRPD图,其至少具有在 11.9 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 和 16.2 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰。在一些实施方案中,形式A具有XRPD图,其至少具有在 11.9 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 和 19.0 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰。在一些实施方案中,形式A具有XRPD图,其至少具有在 11.9 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 和 23.8 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰。在一些实施方案中,形式A具有XRPD图,其至少具有在 9.5 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 和 25.7 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰。例如,在一些实施方案中,形式A具有XRPD图,其至少具有在 9.5 ± 0.2 、 11.1 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 25.7 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰。

[0418] 在一些实施方案中,本文提供了包含多晶型物形式A的组合物。在一些实施方案中,该组合物可以是基本上纯的。例如,组合物具有至少约90%的纯度。在一些实施方案中,组合物具有至少约95%的纯度。在一些实施方案中,组合物具有至少约98%的纯度。例如,组合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%的纯度。在一些实施方案中,组合物基本上不含其他形式的式I化合物。在一些实施方案中,组合物包含少于约15重量%的其他形式的式I化合物。例如,组合物可以含有少于14重量%、13重量%、12重量%、11重量%、10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%的一种或多种其他形式的式I化合物。例如,组合物可以含有少于约15%的无定形形式。

[0419] 在一些实施方案中,本文提供了多晶型物形式A,其表现出在约185-195 $^{\circ}\text{C}$,例如约189.9 $^{\circ}\text{C}$ 下观察到的吸热,如通过与吸着水有关的DSC所测量的。

[0420] 在一些实施方案中,从加热开始至约150°C,式I化合物的多晶型物形式A表现出约0.14%的重量损失,如通过TGA所测量的。

[0421] 本文还提供了制备多晶型物形式A的方法。在一些实施方案中,通过将式I化合物溶解在极性质子溶剂中以形成式I化合物的溶液来制备式I化合物的多晶型物形式A。在一些实施方案中,极性质子溶剂是甲醇。在一些实施方案中,该方法进一步包括将式I化合物的溶液加热至约55°C。在一些实施方案中,在约2小时的过程中以约5mL/min的速度将水添加至式I化合物的溶液中。在一些实施方案中,式I化合物从溶液中析出(crash out of)以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,该方法进一步包括以约10°C/hr的速度将悬浮液冷却至约15°C。在一些实施方案中,该方法进一步包括在室温下将冷却的悬浮液搅拌约10-20小时,例如约15小时。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤从悬浮液中分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

[0422] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式A通过将式I化合物添加至极性质子溶剂中以形成混合物来制备。在一些实施方案中,将混合物加热直至形成溶液。在一些实施方案中,极性质子溶剂是异丙醇、乙醇、水或其组合。在一些实施方案中,极性质子溶剂是异丙醇。在一些实施方案中,将溶液缓慢冷却至室温。在一些实施方案中,将溶液精滤然后冷却。在一些实施方案中,将溶液添加到含有水的反应器中。在一些实施方案中,将溶液精滤,然后添加到反应器中。在一些实施方案中,式I化合物从溶液中析出以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤从悬浮液中分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

[0423] 在一些实施方案中,式I化合物使用极性质子和非极性溶剂,例如乙醇或乙酸乙酯和庚烷结晶。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式A通过将式I化合物添加至极性质子溶剂以形成混合物来制备。在一些实施方案中,将混合物加热直至形成溶液。在一些实施方案中,将混合物加热至约70°C。在一些实施方案中,极性质子溶剂是乙醇。在一些实施方案中,将溶液冷却并装入式I化合物的形式A晶种以形成装料溶液。在一些实施方案中,将溶液冷却至约59°C。在一些实施方案中,将溶液精滤然后冷却。在一些实施方案中,将装料溶液冷却至约55°C,并将庚烷添加到装料溶液中。在一些实施方案中,滴加庚烷。在一些实施方案中,经约4小时滴加庚烷。在一些实施方案中,式I化合物从装料溶液析出以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,将悬浮液冷却至约15°C。在一些实施方案中,经约1小时将悬浮液冷却至约15°C。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤从悬浮液中分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

[0424] 在一些实施方案中,式I化合物使用极性质子和非极性溶剂,例如乙醇或乙酸乙酯和庚烷结晶。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式A通过将式I化合物添加至极性质子溶剂以形成混合物来制备。在一些实施方案中,将混合物加热直至形成溶液。在一些实施方案中,将混合物加热至约75°C。在一些实施方案中,所述极性质子溶剂是乙酸乙酯。在

一些实施方案中,将溶液冷却并装入式I化合物的形式A晶种以形成装料溶液。在一些实施方案中,将溶液冷却至约45°C然后装料。在一些实施方案中,将溶液精滤然后冷却。在一些实施方案中,将庚烷缓慢添加到装料溶液中。在一些实施方案中,式I化合物从溶液中析出以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,将悬浮液孵育以形成孵育的悬浮液。在一些实施方案中,将悬浮液在45°C孵育。在一些实施方案中,将悬浮液孵育过夜。在一些实施方案中,将孵育的悬浮液冷却。在一些实施方案中,将孵育的悬浮液冷却至约24°C。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤从孵育的悬浮液中分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

[0425] 形式B和C

[0426] 除形式A外,还观察到式I化合物的其他形式。观察到作为与形式A的混合物的形式B。形式A和B的混合物的DSC表现出小的放热,在约120°C开始并且在约145°C开始熔融,可能是形式B的熔融。在约145°C熔融之后是放热事件,这归因于熔融向形式A的转化。开始温度180°C的吸热事件归因于形式A的熔融。但是,需要纯形式B样品来确定形式B的DSC曲线。

[0427] 在一些实施方案中,通过以下步骤制备式I化合物的形式B与形式A的混合物:1)将式I化合物溶解在甲醇中以形成式I化合物的溶液,和2)搅拌该溶液。在一些实施方案中,将溶液在约20°C至约30°C的温度下搅拌。在一些实施方案中,将溶液在约25°C的温度下搅拌。在一些实施方案中,式I化合物从溶液中析出以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

[0428] 形式C为由式I化合物在1,4-二噁烷中的结晶形成的半-1,4-二噁烷溶剂化物。形式C的DSC曲线表现出与1,4-二噁烷损失相关的在40-110°C的吸热。吸热事件后是小放热事件,随后是熔融吸热,归因于形式A的熔融。在转化为多晶型物形式A之前,去溶剂化可能会得到同形去溶剂化物或不同的物理形式。

[0429] 在一些实施方案中,通过以下步骤制备式I化合物的形式C:1)将式I化合物溶解在1,4-二噁烷中以形成式I化合物的溶液,和2)搅拌该溶液。在一些实施方案中,将溶液在约20°C至约30°C的温度下搅拌。在一些实施方案中,将溶液在约25°C的温度下搅拌。在一些实施方案中,式I化合物从溶液中析出以得到包含悬浮在溶剂中的式I化合物的固体的悬浮液。在一些实施方案中,该方法包括通过过滤分离式I化合物的固体。在一些实施方案中,将式I化合物的固体干燥。在一些实施方案中,将式I化合物的固体在真空下干燥。在一些实施方案中,将固体在约55°C下干燥。

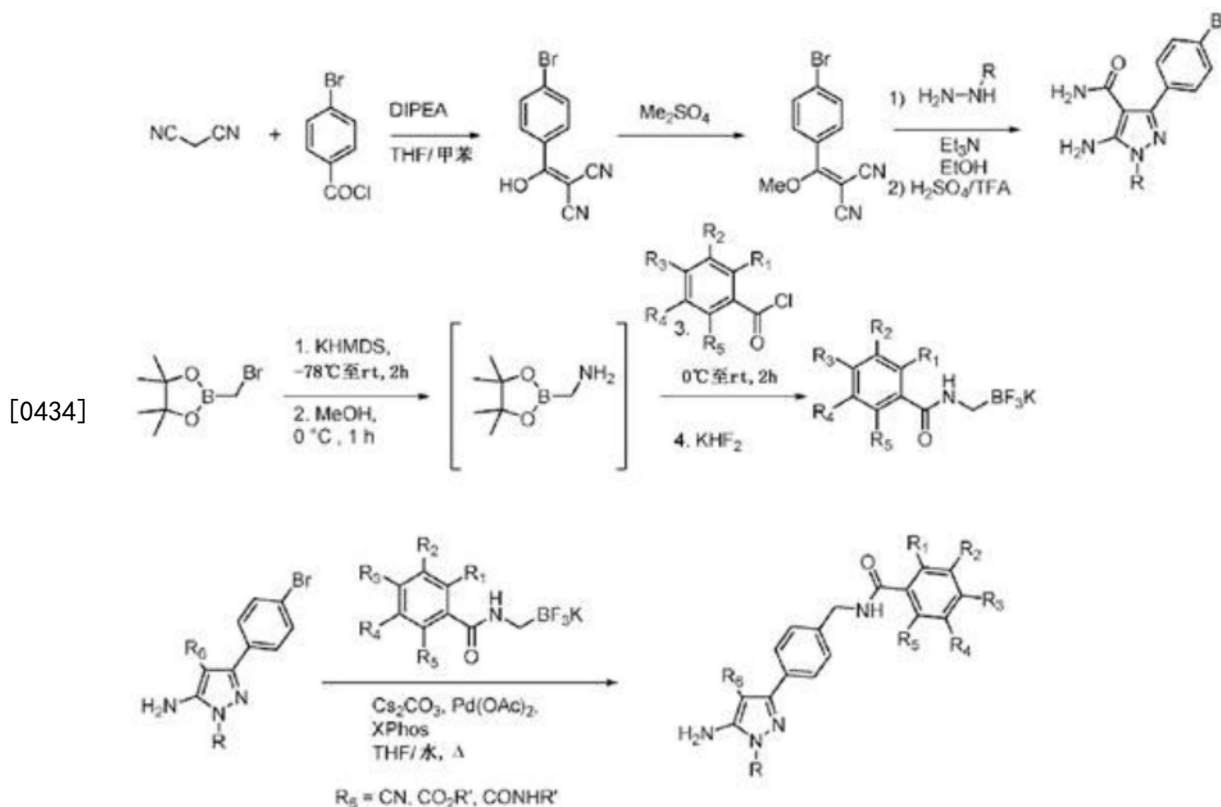
[0430] 将理解的是,式I化合物及其药学上可接受的盐的结晶形式的XRPD图的2- θ 值可根据仪器不同而略有变化,并且还取决于样品制备的差异和批次之间的差异,并且因此引用的值不应解释为绝对值。应当理解,XRPD图中的峰位置是根据角位置(2 θ)报告的,允许的变异性为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。比较两个粉末XRPD图时,意图使用 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的变异性。实际上,如果给一个图的衍射图峰分配了一个角位置(2 θ)范围,即测得的峰位置 $\pm 0.2^\circ$ 和如果峰位置的那些范围重叠,则认为这两个峰具有相同的角位置。例如,如果确定一个图的峰的位置为 $11.0^\circ 2\theta$,则出于比较目的允许的变异性允许将峰分配在 $10.8^\circ - 11.2^\circ 2\theta$ 范围内的位置。还应理解,

峰的相对强度可以根据定向效应而变化,使得本文包含的XRPD迹线中显示的强度是说明性的,并不意图用于绝对比较。还应当理解,出于比较的目的,允许峰强度与XRPD迹线中所示的峰强度有一些差异。因此,应当理解,短语“与图1所示的XRPD图基本相同”是指出于比较的目的,存在图1所示的至少90%的峰。

[0431] 本文提供的化合物还可在构成此类化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。也就是说,一个原子,特别是当涉及式I化合物提及时,包括该原子的所有同位素和同位素混合物,例如具有天然丰度的天然存在的同位素。例如,当提及氢时,应理解为是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物;当提及碳时,应理解为是指 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物;当提及氮时,应理解为是指 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物;并且当提及氧时,应理解为是指 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物。本文提供的化合物的所有同位素变体旨在涵盖在本发明的范围内。

[0432] 为了说明的目的,方案1显示了制备本文提供的化合物以及关键中间体的一般方法。对于各个反应步骤的更详细描述,参见例如,国际专利公开号WO 2017/103611,其通过引用以其整体并入本文。本领域技术人员将理解,可以使用其他合成途径来合成该化合物。尽管在方案中描述了并在下面讨论了特定的原料和试剂,但是可以容易地替换为其他原料和试剂以提供各种衍生物和/或反应条件。

[0433] 方案1



[0435] 方案1显示合成式I化合物的一般方案。

[0436] 3. 治疗方法

[0437] 式I化合物(包括其多晶型物形式及其药学上可接受的盐)充当BTK抑制剂的能力可以通过国际专利申请公开WO 2017/103611以及实施例1中所述的测定来证明。

[0438] 在一些实施方案中,本文提供的式I化合物表现出有效的和选择性的BTK抑制。例如,式I化合物表现出针对野生型BTK和由包括BTK激酶抑制剂抗性突变(包括例如C481S)的

BTK基因编码的BTK激酶的纳摩尔效力。在一些实施方案中,对C481S的抑制类似于对于野生型BTK所观察到的抑制。

[0439] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式选择性靶向BTK激酶。例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式相对于另一种激酶或非激酶靶标可以选择性地靶向BTK激酶。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式相对于BRK、CSK、ERBB4、FYN、MEK1、MEK2、TEC、TXK、YES1、BMX、BLK、EGFR、ITK、SRC、JAK1、JAK2和JAK3中的一种或多种选择性地靶向BTK激酶。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式相对于TEC激酶选择性地靶向BTK激酶。

[0440] 在一些实施方案中,相对于另一种激酶,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式对于BTK激酶表现出至少30倍的选择性。例如,相对于另一种激酶,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式对于BTK激酶表现出至少40倍的选择性;至少50倍的选择性;至少60倍的选择性;至少70倍的选择性;至少80倍的选择性;至少90倍的选择性;至少100倍的选择性;至少200倍的选择性;至少300倍的选择性;至少400倍的选择性;至少500倍的选择性;至少600倍的选择性;至少700倍的选择性;至少800倍的选择性;至少900倍的选择性;或至少1000倍的选择性。在一些实施方案中,相对于另一种激酶,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式对于BTK激酶表现出至少100倍的选择性。在一些实施方案中,在细胞测定(例如,本文提供的细胞测定)中测量相对于另一种激酶而言的对于BTK激酶的选择性。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式表现出较低的脱靶毒性,因为其相对于另一种激酶而言对BTK激酶具有选择性。

[0441] 式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物可用于治疗可以用BTK激酶抑制剂治疗的疾病和病症,例如BTK相关疾病和病症,例如增生性病症如癌症,包括血液系统癌症和实体瘤,以及炎性和自身免疫性病症如类风湿性关节炎或狼疮。

[0442] 本文提供一种治疗需要此类治疗的对象的癌症(例如,BTK相关癌症)的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。例如,本文提供了治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括a)检测来自对象的样品中的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和b)施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0443] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括BTK激酶的表达增加,BTK基因的转录增加或BTK激酶的激活或磷酸化增加。在一些实施方案中,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是基因突变(例如,导致融合蛋白的表达的BTK基因易位,导致与野生型BTK蛋白相比包含至少一个氨基酸的缺失的BTK蛋白表达的BTK基因缺失,或导致具有一个或多个点突变的BTK蛋白表达的BTK基因突变,或导致引起与野生型BTK蛋白相比BTK蛋白中的至少一个氨基酸缺失的BTK蛋白的BTK mRNA的可变剪接版本),或导致BTK蛋白的过表达或由细胞中的BTK基因过表达导致的自分泌活性的BTK基因扩增,其导致细胞中的BTK蛋白的激酶结构域(例如,BTK蛋

白的组成性活性激酶结构域)的活性致病性增加。在一些实施方案中,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是编码与由不包含突变的BTK基因编码的蛋白相比具有组成性活性或具有增加的活性的BTK蛋白的BTK基因中的突变。表1中描述了BTK突变(和融合)的非限制性实例。BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的其他实例是BTK抑制剂抗性突变。表2和表3描述了BTK抗性突变的非限制性实例。

[0444] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR复合物或下游信号传导组分内的激活突变、组织微环境中存在的微生物抗原或自身抗原的连续BCR刺激、或导致BTK蛋白的表达或激活的致病性增加的配体非依赖性直性BCR信号传导的结果。例如,BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是BCR信号传导通路蛋白中的基因突变(例如,导致融合蛋白的表达的BCR信号传导通路基因易位、导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比包括至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的缺失,或导致具有一个或多个点突变的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的突变,或导致引起与野生型BCR信号传导通路蛋白相比BCR信号传导通路蛋白中的至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的BCR信号传导通路蛋白mRNA的可变剪接版本)的结果。表4中描述了BCR信号传导通路突变的非限制性实例。

[0445] 在一些实施方案中,式I化合物是多晶型物形式。在一些实施方案中,式I化合物是多晶型物形式A。

[0446] 在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体包含式I化合物和HPMCAS聚合物。在一些实施方案中,药物组合物包含式I化合物和HPMCAS聚合物的喷雾干燥的分散体。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0447] 式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物也可用于治疗BTK相关癌症。

[0448] 在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,BTK相关癌症)是血液系统癌症。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,BTK相关癌症)是实体瘤。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,BTK相关癌症)是B细胞恶性肿瘤。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,BTK相关癌症)是霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0449] 在一些实施方案中,血液系统癌症(例如,为BTK相关癌症的血液系统癌症)选自白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金氏病(也称为霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞

白血病 (CLL)、慢性髓样白血病 (CML)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、急性未分化白血病 (AUL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、幼淋巴细胞白血病 (PML)、幼年型骨髓单核细胞白血病 (JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血 (AML/TMDS)、混合谱系白血病 (MLL)、骨髓增生异常综合征 (MDSs)、骨髓增生性病症 (MPD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性髓样白血病、间变性大细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤 (MM)。血液系统癌症的其他实例包括骨髓增生性病症 (MPD), 例如真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板减少症 (ET) 和特发性原发性骨髓纤维化 (IMF/IPF/PMF)。在一个实施方案中, 血液系统癌症 (例如, 为BTK相关癌症的血液系统癌症) 是套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或边缘区淋巴瘤。

[0450] 在一些实施方案中, BTK相关癌症未经历转化。BTK相关癌症的转化的非限制性实例包括Richter转化、幼淋巴细胞转化 (例如CLL的幼淋巴细胞转化)、转化的非霍奇金淋巴瘤和母细胞淋巴瘤 (例如母细胞变体套细胞淋巴瘤)。

[0451] 在一些实施方案中, BTK相关癌症不是具有已知的淋巴瘤累及中枢神经系统的癌症。

[0452] 在一些实施方案中, 癌症 (例如, BTK相关癌症) 是实体瘤。实体瘤 (例如, 为BTK相关癌症的实体瘤) 的实例包括例如骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌、和神经胶质瘤。参见例如Campbell, 等人, *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7(4) :62和Zucha等人, *Oncotarget*. 6(15) :13255-68, 2015, 其各自通过引用以其整体并入本文。

[0453] 在一些实施方案中, B细胞恶性肿瘤是B细胞非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或B细胞白血病。在一些实施方案中, B细胞恶性肿瘤是霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病或毛细胞白血病。

[0454] 在一些实施方案中, 对象不具有活跃的不受控制的自身免疫性血细胞减少症。在一些实施方案中, 对象尚未被诊断为具有自身免疫性血细胞减少症。在一些实施方案中, 对象在开始如本文所述的治疗的6个月内没有临床上显著的、不受控制的心脏、心血管疾病或心肌梗塞历史。在一些实施方案中, 对象尚未被诊断为心脏或心血管疾病。在一些实施方案中, 对象尚未具有心肌梗塞。在一些实施方案中, 对象不具有临床上显著的活跃的的吸收不良综合征。在一些实施方案中, 对象尚未被诊断为吸收不良综合征。在一些实施方案中, 在本文所述的任何治疗期间, 未用强细胞色素P4503A4 (CYP3A4) 抑制剂或诱导剂治疗对象。在一些实施方案中, 在开始本文所述的任何治疗的7天内, 未用质子泵抑制剂治疗对象。在一些实施方案中, 对象不具有活跃的第二恶性肿瘤。在一些实施方案中, 对象具有处于缓解期的

活跃的第二恶性肿瘤,并且对象的预期寿命>2年。

[0455] 在一些实施方案中,对象是人。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象是未接受过BTK抑制剂的。在本文描述的任何方法或用途的其他实施方案中,对象不是未接受过BTK抑制剂的。

[0456] 因此,本文还提供了一种用于治疗被诊断为或鉴定为具有BTK相关癌症(例如本文公开的任何示例性BTK相关癌症)的对象的方法,该方法包括向该对象施用治疗有效量的如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0457] BTK激酶、BTK基因或它们中的任一种(例如,一种或多种)的表达或活性或水平的失调可有助于肿瘤发生。例如,BTK激酶、BTK基因或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是BTK激酶、BTK基因或BTK激酶结构域的过表达、激活、扩增、突变或易位。在一些实施方案中,BTK激酶的失调可以是哺乳动物细胞中野生型BTK激酶的表达增加(例如,水平增加)或激活增加(例如,磷酸化增加)(例如,与对照非癌细胞相比),这是由于异常的细胞信号传导和/或失调的自分泌/旁分泌信号传导。在一些实施方案中,BTK激酶的表达增加可以归因于BTK基因的转录增加。在一些实施方案中,BTK激酶的失调可以是哺乳动物细胞中野生型BTK激酶的表达增加(例如,水平增加)(例如,与对照非癌细胞相比),例如由于异常的细胞信号传导和/或失调的自分泌/旁分泌信号传导。在一些实施方案中,BTK激酶的失调可以是过度激活(例如,与对照非癌细胞相比)。在一些实施方案中,过度激活可以归因于BTK的磷酸化增加。在一些实施方案中,BTK基因中的突变可涉及BTK配体结合位点、细胞外结构域、激酶结构域以及涉及蛋白质:蛋白质相互作用和下游信号传导的区域中的突变。在一些实施方案中,BTK基因中的突变(例如,激活突变)可导致具有一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸取代(例如在激酶结构域中的一个或多个氨基酸取代)的BTK激酶的表达。在一些实施方案中,突变可以是BTK基因的基因扩增。在一些实施方案中,BTK基因中的突变(例如,激活突变)可导致与野生型BTK蛋白相比缺少至少一个氨基酸(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸)的BTK激酶或BTK受体的表达。在一些实施方案中,BTK基因中的突变(例如,激活突变)可导致与野生型BTK蛋白相比,具有至少一个插入的氨基酸(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸)的BTK激酶的表达。易位可以包括基因易位,其导致包括BTK激酶结构域和融合伴侣的融合蛋白的表达。例如,与野生型BTK蛋白相比,融合蛋白可以具有增加的激酶活性。其他失调可包括BTK mRNA剪接变体。在一些实施方案中,野生型BTK蛋白是本文描述的示例性野生型BTK蛋白。

[0458] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括野生型BTK激酶的过表达。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括在包含BTK基因或其部分(包括例如激酶结构域部分或能够表现激酶活性的部分)的染色体区段中的过表达、激活、扩增或突变。

[0459] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的

失调包括BTK激酶中的一个或多个缺失(例如,第4位的氨基酸的缺失)、插入或点突变。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括从BTK激酶中缺失一个或多个残基,导致BTK激酶结构域的组成性活性。

[0460] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括BTK基因中的至少一个点突变,其导致产生与野生型BTK激酶相比具有一个或多个氨基酸取代、插入或缺失的BTK激酶(参见例如表1中列出的点突变)。

[0461] 表1.BTK激酶蛋白氨基酸取代/插入/缺失^A

示例性BTK取代/插入/缺失	
[0462]	氨基酸位置117(例如, T117P)
	E301框内缺失
	氨基酸位置316(例如, T316A)
	氨基酸位置474(例如, T474I、T474M、T474S)
	氨基酸位置481(例如, C481S、C481F、C481Y、C481R、C481T、C481G、C481W)
	氨基酸位置527(例如, C527fs)
	氨基酸位置528(例如, L528W)
	氨基酸位置544(例如, R544M、R544W、R544S)
	氨基酸位置560(例如, P560L)
	氨基酸位置562(例如, R562W、R562G)
	氨基酸位置601(例如, F601L)
	Y627无义突变

[0463] ^A所示的BTK激酶突变可以是激活突变和/或赋予BTK激酶对BTK激酶抑制剂和/或多激酶抑制剂(MKI)的增加的抗性,例如与野生型BTK激酶相比。

[0464] ¹Krysiak等人,Blood.129(4):473-483,2017.

[0465] ²Johnson等人,A.C.S.Chem.Biol.11(10):2897-2907,2016.³Maddocks等人,JAMA Oncol.1(1):80-7,2015.

[0466] ⁴Chang等人,J.Clin.Oncol.31(15):7014-7014,2013.

[0467] ⁵Xu等人Blood.129(18):2519-2525,2017.

[0468] ⁶Xu等人Blood.Abstract Number:756.Meeting Info:58th Annual Meeting of the American Society of Hematology,ASH 2016.San Diego,CA,United States,2016.

[0469] ⁷Scherer等人,Abstract Number:1752.Meeting Info:58th Annual Meeting of the American Society of Hematology,ASH 2016.San Diego,CA,United States,2016.

[0470] ⁸Sharma等人,Oncotarget.7(42):68833-68841,2016.

[0471] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括导致BTK基因融合的一个或多个染色体易位或倒位。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是遗传易位的结果,其中表达的蛋白是含有来自非BTK伴侣蛋白的残基的融合蛋白,并且包含最少的功能性BTK激酶

结构域。

[0472] 表1a中显示了BTK融合蛋白的非限制性实例。

[0473] 表1a. 示例性BTK融合伴侣和癌症。

融合伴侣	非限制性示例性BTK相关癌症
TSC22D2	乳腺浸润性导管癌
ARMCX4	肝细胞癌
LOC442459	肺腺癌
BTK-基因内融合	膀胱尿路上皮癌

[0475] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括BTK mRNA的可变剪接变体。在一些实施方案中,可变剪接的BTK mRNA导致具有至少一个缺失残基的BTK激酶(与野生型BTK激酶相比),其导致BTK激酶结构域的组成性活性。作为野生型BTK激酶的可变剪接变体的BTK激酶的实例是p65BTK,其含有与野生型BTK激酶不同的第一外显子,并且p65BTK的翻译可能始于野生型BTK激酶中的第4外显子的推定起始密码子,而不是第2外显子(Grassilli等人,Oncogene.35(33):4368-78,2016,其通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,p65BTK在结肠癌中表达。

[0476] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括与野生型BTK激酶相比由可变启动子转录的BTK mRNA,其导致与野生型BTK激酶相比,BTK激酶具有至少一个添加至BTK激酶的N末端的氨基酸(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个氨基酸或至少100个氨基酸)。从可变启动子翻译的BTK激酶的实例包括BTK-C,其由于可变剪接而具有与野生型BTK激酶相比不同的第一外显子,和导致BTK激酶具有34个氨基酸的N末端延伸的与野生型BTK激酶相比不同的起始密码子(Eifert等人,Genes Chromosomes Cancer.52(10):961-75,2013和Kokabee等人Cancer Biol.Ther.16(11):1604-15,2015,其各自通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,BTK-C在前列腺癌或乳腺癌中表达。

[0477] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括导致具有导致与野生型BTK激酶相比具有一个或多个插入或去除的氨基酸的BTK激酶的产生的BTK基因中的一个或多个氨基酸取代或插入或缺失的BTK激酶的产生的BTK基因中的至少一个点突变。在一些情况下,与野生型BTK激酶或不包括相同突变的BTK激酶相比,所得的BTK激酶对一种或多种第一BTK激酶抑制剂对其磷酸转移酶活性的抑制更有抗性。此类突变任选地不会降低具有BTK激酶的癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式的治疗的敏感性(例如,与不包含特定BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤相比)。在此类实施方案中,当存在第一BTK激酶抑制剂时,与在相同的第一BTK激酶抑制剂存在下的野生型BTK激酶或不具有相同突变的BTK激酶相比,BTK抑制剂抗性突变可以导致具有增加的 V_{max} 、对于ATP而言的降低的 K_m 和对于第一BTK激酶抑制剂而言的增加的 K_D 中的一种或多种的BTK激酶。在其它实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括导致与野生型BTK激酶相比具有一个或多个氨基酸取代,并且与野生型BTK激酶或不包括相同突变的BTK激酶相比对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式具有增加的抗性的BTK激酶的产生的BTK基因中的至少一

个点突变。在此类实施方案中，BTK抑制剂抗性突变可以导致与在式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式的存在下的野生型BTK激酶或不具有相同突变的BTK激酶相比，在式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式的存在下具有增加的 V_{max} 、降低的 K_m 和降低的 K_D 中的一种或多种的BTK激酶。

[0478] BTK抑制剂抗性突变的实例可以例如包括BTK激酶三级结构中的ATP结合位点中和附近的点突变、插入或缺失，包括但不限于看门残基(例如，野生型BTK激酶中的氨基酸位置474)、P-环残基、DFG基序中或附近的残基和ATP裂缝溶剂前沿氨基酸残基。这些类型的突变的其它实例包括可能影响酶活性和/或药物结合的残基变化，包括但不限于激活环中的残基，激活环附近的残基或与激活环相互作用的残基，导致活性或非活性酶构象的残基，在C螺旋之前和C螺旋中的环中的变化(包括突变、缺失和插入)。在一些实施方案中，野生型BTK蛋白是本文所述示例性野生型BTK激酶。可以改变(并且是BTK抑制剂抗性突变)的特定残基或残基区域包括但不限于表2中列出的那些，其编号基于人野生型BTK蛋白序列(例如，SEQ ID NO:1)。如本领域技术人员可以理解的，可以通过将参考蛋白质序列与SEQ ID NO:1进行比对(例如，使用软件程序，例如ClustalW2)来确定参考蛋白质序列中与SEQ ID NO:1中特定氨基酸位置相对应的氨基酸位置。这些残基的改变可以包括单个或多个氨基酸改变、在序列内或侧翼的插入，以及在序列内或侧翼的缺失。还参见J.Kooistra, G.K.Kanev, O.P.J.Van Linden, R.Leurs, I.J.P.De Esch和C.De Graaf, “KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database,” *Nucleic Acids Res.*, vol.44, no.D1, pp.D365-D371, 2016, 其通过引用以其整体并入本文。

[0479] 成熟人BTK蛋白的示例性序列(SEQ ID NO:1)

```

MAAVILESIF LKRSQKKKT SPLNFKKRLF LLTVHKLSYY EYDFERGRRG SKKGSIDVEK ITCVETVVPPE
KNPPPERQIP RRGESSEME QISIIERFPY PFQVVYDEGP LYVFSPTTEL RKRWIHQ LKN VIRYNSDLVQ
KYHPCFWIDG QYLCCSQ TAK NAMGCQILEN RNSLKP GSS HRKTKKPLPP TPEEDQILKK PLPPEPAAAP
VSTSELKKVV ALYDYM PNA NDLQLRKGDE YFILEESNLP WWRARDKNGQ EGYIPS NYVT EAEDSIEMYE
WYSKHMTRSQ AEQLLKQEGK EGGFIVRDS KAGKYTVSVF AKSTGDPQGV IRHYVVCSTP QSQYYLAEKH
[0480] LFSTIPELIN YHQHNSAGLI SRLKYPVSQQ NKNAPSTAGL GYGSWEIDPK DLTFLKELGT GQFGVVKY GK
WRGQYDVAIK MIKEGSMSED EFIEEAKVMM NLSHEKLVQL YGVCTKQRPI FIITEYMANG CLLNYLREMR
HRFQTQQLLE MCKDVCEAME YLESKQFLHR DLAARNCLVN DQGVVKVSD F GLSRYVLDDE YTSSVGSKFP
VRWSPPEVLM YSKFSSKSDI WAFGVL MWEI YSLGKMPYER FTNSETAEHI AQGLRLYRPH
LASEKVYTIM YSCWHEKADE RPTFKILLSN ILDVMDEES

```

[0481] 在一些实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物可通过与现有药物治疗(例如，其它BTK激酶抑制剂；例如，第一和/或第二BTK激酶抑制剂)联合给药或作为其后续或另外的(例如，随访)疗法给药用于治疗发展具有BTK抑制剂抗性突变(例如，导致对第一BTK抑制剂的增加的抗性，例如，在氨基酸位置481的取代，例如，C481S、C481T、C481R、C481G和/或表2和表3中列出的一种或多种BTK抑制剂抗性突变)的癌症的对象。示例性的第一和第二BTK激酶抑制剂如本文描述。在一些实施方案中，第一或第二BTK激酶抑制剂可以选自：依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、达沙替尼、GNE-504、GNE-309、BCB-311、BTK Max、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、

LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一或第二BTK激酶抑制剂是共价抑制剂。BTK激酶的示例性共价抑制剂包括但不限于依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。在一些实施方案中,第一或第二BTK激酶抑制剂是非共价抑制剂。BTK激酶的示例性非共价抑制剂包括但不限于CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。

[0482] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物可用于治疗已被鉴定为具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变(导致对第一或第二BTK抑制剂的增加的抗性,例如,在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481T、C481R和C481R,或例如,在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M和T474S)的癌症。BTK抑制剂抗性突变的非限制性实例列于表2中。

[0483] 表2. 示例性BTK抗性突变

示例性BTK抗性突变	示例性BTK相关癌症
氨基酸位置117 (例如, T117P)	滤泡性淋巴瘤 ¹
E301框内缺失	滤泡性淋巴瘤 ¹
氨基酸位置316 (例如, T316A)	慢性淋巴细胞白血病 (CLL) ⁸
氨基酸位置474 (例如, T474I、T474M、T474S)	依鲁替尼抗性B细胞恶性肿瘤 ¹ , CLL ³
氨基酸位置481 (例如, C481S、C481F、C481Y、C481R、C481T、C481G、C481W)	慢性淋巴细胞白血病 (CLL) ⁴ 、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 ⁵ 、套细胞淋巴瘤 ⁶ 、非霍奇金淋巴瘤(滤泡性淋巴瘤) ⁷
氨基酸位置527 (例如, C527fs)	滤泡性淋巴瘤 ¹
氨基酸位置528 (例如, L528W)	滤泡性淋巴瘤 ¹
氨基酸位置560 (例如, P560L)	滤泡性淋巴瘤 ¹
氨基酸位置562 (例如, R562W, R562G)	滤泡性淋巴瘤 ¹
氨基酸位置601 (例如, F601L)	滤泡性淋巴瘤 ¹
Y627无义突变	滤泡性淋巴瘤 ¹

[0485] ¹Krysiak等人, Blood. 129(4) : 473-483, 2017.

[0486] ²Johnson等人, A.C.S. Chem. Biol. 11(10) : 2897-2907, 2016. ³Maddocks等人, JAMA Oncol. 1(1) : 80-7, 2015.

[0487] ⁴Chang等人, J. Clin. Oncol. 31(15) : 7014-7014, 2013.

[0488] ⁵Xu等人 Blood. 129(18) : 2519-2525, 2017.

[0489] ⁶Xu等人 Blood. Abstract Number: 756. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016.

[0490] ⁷Scherer等人, Abstract Number: 1752. Meeting Info: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States, 2016.

[0491] ⁸Sharma等人, Oncotarget. 7(42) : 68833-68841, 2016.

[0492] 在其他实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物可用于治疗已被鉴定为具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变(导致对第一或第二BTK抑制剂的增加的抗性,例如,在PLC γ 2的氨基酸位置707的取代,例如,S707Y、S707P和S707F,或例如,在CARD11的氨基酸位置251的取代,例如L251P)的癌症。BTK抑制剂抗性突变的非限制性实例列于表3中。

[0493] 表3. 示例性BTK抗性突变

示例性抗性突变	示例性 BTK 相关癌症
<u>PLC γ 2 突变</u>	
氨基酸位置 244 (例如, H244R ⁴)	CLL ⁴
氨基酸位置 257 (例如, H257L ⁴)	
氨基酸位置 334 (例如, D334H ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 495 (例如, Y495H)	CLL ³
氨基酸位置 664 (例如, P664S ¹ 、P644L ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 665 (例如, R665W ¹)	瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 ²
氨基酸位置 707 (例如, S707Y ¹ 、S707P ¹ 、S707F ¹ 、S707_A708del、Ser707TyrdelAlaTyr (6NT 缺失))	CLL ¹
氨基酸位置 708 (例如, A708P ⁵)	CLL ⁵
氨基酸位置 742 (例如, R742P ^{1,6})	CLL ¹
氨基酸位置 845 (例如, L845F ^{1,6} 、L845fs ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 848 (例如, L848R ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 993 (例如, D993G、D993H ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 1139 (例如, E1139del ¹)	CLL ¹
氨基酸位置 1140 (例如, D1140G ^{1,6})	CLL ¹
氨基酸位置 1141 (例如, M1141K ¹ 、M1141R ⁴)	CLL ¹
<u>TNFAIP3 突变</u>	
氨基酸位置 143 (例如, Q143* ⁷)	TMD8 细胞系(激活的 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤模型) ⁷

[0495] ¹Landau等人,Nat. Commun. 8:2185,2017.

[0496] ²Xu等人,Blood. 129:2519-2525,2017.

[0497] ³Woyach等人N. Engl. J. Med. 370(24) :2286-94,2014.

[0498] ⁴美国专利申请公开号2017/0360795A1.

[0499] ⁵Jones等人,Abstract Number:3150.Meeting Info:American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017,Washington,DC,United States,2017.

[0500] ⁶美国专利号9,885,086.

[0501] ⁷Yahiaoui等人, PLoS One.12(2):e0171221, 2017。

[0502] 在一些实施方案中, BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR复合物或下游信号传导组分内的激活突变、组织微环境中存在的微生物抗原或自身抗原的连续BCR刺激、或导致BTK蛋白的表达或激活的致病性增加的配体非依赖性强直性BCR信号传导的结果。在一些实施方案中, BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中, BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是BCR复合物或下游信号传导组分内的一个或多个激活突变、组织微环境中存在的微生物抗原或自身抗原的连续BCR刺激、或导致BTK蛋白的表达或激活的致病性增加的配体非依赖性强直性BCR信号传导。例如, BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以是BCR信号传导通路蛋白中的基因突变的结果(例如, 导致融合蛋白的表达的BCR信号传导通路基因易位、导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比包括至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的缺失, 或导致具有一个或多个点突变的BCR信号传导通路蛋白的表达的BCR信号传导通路基因中的突变, 或导致引起与野生型BCR信号传导通路蛋白相比BCR信号传导通路蛋白中的至少一个氨基酸的缺失的BCR信号传导通路蛋白的BCR信号传导通路蛋白mRNA的可变剪接版本)。

[0503] 在一些实施方案中, BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括导致具有导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比具有一个或多个插入或去除的氨基酸的BCR信号传导通路蛋白的产生的BCR信号传导通路基因中的一个或多个氨基酸取代或插入或缺失的BCR信号传导通路蛋白的产生的BCR信号传导通路基因中的至少一个点突变。在一些实施方案中, BCR信号传导通路基因中的突变(例如, 激活突变)可导致具有一个或多个(例如, 两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸取代(例如在激酶结构域中的一个或多个氨基酸取代)的BCR信号传导通路蛋白的表达。在一些实施方案中, 突变可以是BCR信号传导通路基因的基因扩增。在一些实施方案中, BCR信号传导通路基因中的突变(例如, 激活突变)可以导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比缺少至少一个氨基酸(例如, 至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸)的BCR信号传导通路蛋白或BCR信号传导通路受体的表达。在一些实施方案中, BCR信号传导通路基因中的突变(例如, 激活突变)可导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比, 具有至少一个插入的氨基酸(例如, 至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸)的BCR信号传导通路蛋白的表达。其他失调可包括BCR信号传导通路mRNA剪接变体。表4描述了BCR信号传导通路突变的非限制性实例。

[0504] 表4. 示例性BCR信号传导通路突变

疾病	相关突变
套细胞淋巴瘤	t(11;14)(q13;q32), 其导致细胞周期蛋白, 细胞周期蛋白-D1 的异常表达 ¹ 套细胞淋巴瘤(MCL)表现出 RB1、ATM、P53 的突变或缺失, INK4a/ARF 的缺失, 以及 MYC、CDK4 和 BCL2 的拷贝数增加
ABC DLBCL	突变体 CARD11 同种型(其激活 NF-κB) ² CD79B 中的体细胞突变(例如, Y197N) ² CD79A 中的体细胞突变 ²
[0505] 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症	MYD88 ^{L265P} ; 增强 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)磷酸化 ³
慢性淋巴细胞白血病	缺失染色体区域 17p13(含有 TP53 肿瘤抑制基因); 11q23(含有 DNA 损伤检查点蛋白 ATM); 或 13q14 (miR-15a、miR-16-1); 和 12 号染色体三体 ⁴
	<u>SYK 突变</u> FGD3-SYK 融合 MDM2-SYK 融合 P85-Y91 缺失 氨基酸位置 17 (例如, F17L, F17Y) 氨基酸位置 42 (例如, R42H, R42C) 氨基酸位置 45 (例如, R45H, R45C) 氨基酸位置 52 (例如, A52T)

[0506] ¹Cinar等人, Leukemia Research 37(2013)1271-1277.

[0507] ²Davis等人, Nature.2010Jan 7;463(7277):88-92.

[0508] ³Chin等人 Int J Mol Sci.2017Oct;18(10):2038.

[0509] ⁴Singh等人, Mol Cancer.2018;17:57.

[0510] ⁵Sun等人, Blood, Vol.128, No.22, pp.1058, Meeting Info.58th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology. San Diego, CA, USA.2016.

[0511] 在其它实施方案中, BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括导致与野生型BCR信号传导通路蛋白相比具有一个或多个氨基酸取代, 并且与野生型BCR信号传导通路蛋白或不包括相同突变的BCR信号传导通路蛋白相比对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有增加的抗性的BCR信号传导通路蛋白的产生的BCR信号传导通路基因中的至少一个点突变。

[0512] 因此, 本文提供用于治疗被诊断为(或被鉴定为具有)癌症的对象的方法, 其包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。本文还提供用于治疗被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌

症的对象的方法,其包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,已经通过使用经管理机构批准的,例如FDA批准的用于鉴定对象或来自对象的活检样品中的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的测试或测定或通过进行本文所述测定的任何非限制性实例将对象鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症。在一些实施方案中,测试或测定作为试剂盒提供。在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症。例如,BTK相关癌症可以是包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌症。

[0513] 还提供了治疗需要其的对象的癌症的方法,该方法包括:(a)检测对象中的BTK相关癌症;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。这些方法的一些实施方案还包括向对象施用另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂或免疫疗法)。在一些实施方案中,对象先前用第一BTK抑制剂治疗或先前用另一种抗癌治疗,例如,至少部分切除肿瘤或放射疗法来治疗。在一些实施方案中,通过使用经管理机构批准的,例如FDA批准的用于鉴定对象或来自对象的活检样品中的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的测试或测定或通过进行本文所述测定的任何非限制性实例确定对象具有BTK相关癌症。在一些实施方案中,测试或测定作为试剂盒提供。在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症。例如,BTK相关癌症可以是包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌症。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0514] 还提供了治疗对象的方法,该方法包括对获自对象的样品进行测定,以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并向确定为具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象施用(例如,特异性或选择性地施用)治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。这些方法的一些实施方案还包括向对象施用另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂或免疫疗法)。在这些方法的一些实施方案中,对象先前用第一BTK抑制剂治疗或先前用另一种抗癌治疗,例如,至少部分切除肿瘤或放射疗法来治疗。在一些实施方案中,对象是被怀疑具有BTK相关癌症的对象、表现出BTK相关癌症的一种或多种症状的对象或具有发展BTK相关癌症的升高的风险的对象。在一些实施方案中,测定使用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的测定,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。本文描述了可以在这些方法中使用的另外的非限制性测定。另外的测定也是本领域已知的。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。

[0515] 还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,其用于通过对获自对象的样品进行测定(例如,体外测定)以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的步骤治疗被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象的BTK相关癌症,其中BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的存在鉴定了具有BTK相关癌症的对象。还提供

了式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式或其喷雾干燥的分散体在制备药物中的用途,所述药物用于通过对获自对象的样品进行测定以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的步骤治疗被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象的BTK相关癌症,其中BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的存在鉴定了具有BTK相关癌症的对象。本文描述的任何方法或用途的一些实施方案还包括在对象的临床记录(例如,计算机可读介质)中的记录,即通过进行测定确定对象具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,应当被施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,测定使用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的测定,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0516] 还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,其用于治疗需要其的对象或被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象的癌症。还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式或其喷雾干燥的分散体在制备用于治疗被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象的癌症的药物中的用途。在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症,例如,具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的BTK相关癌症。在一些实施方案中,通过使用经管理机构批准的,例如FDA批准的用于鉴定对象或来自样品的活检样品中的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒将对象鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症。如本文所提供的,BTK相关癌症包括本文描述的和本领域已知的那些。

[0517] 在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象已经被鉴定为或诊断为具有有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象具有对BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性的肿瘤。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象可以是具有对BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性的肿瘤的对象。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象可以是其肿瘤具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象被怀疑具有BTK相关癌症(例如,具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌症)。在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象是未接受过BTK抑制剂的。在本文描述的任何方法或用途的其他实施方案中,对象不是未接受过BTK抑制剂的。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括a)检测来自对象的样品中的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和b)施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一种或多种融合蛋白。BTK基因

融合蛋白的非限制性实例描述于表1a中。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK激酶蛋白点突变/插入/缺失。BTK激酶蛋白点突变/插入/缺失的非限制性实例描述于表1中。在一些实施方案中,BTK激酶蛋白点突变/插入/缺失选自T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481S、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。BTK抑制剂抗性突变的非限制性实例描述于表2和3中。在一些实施方案中,BTK抗性突变为BTK氨基酸481的突变。在一些实施方案中,BTK抑制剂抗性突变为C481S。在一些实施方案中,BTK抑制剂抗性突变为C481F。在一些实施方案中,BTK抑制剂抗性突变为T474I。在一些实施方案中,BTK抑制剂抗性突变为PLC γ 2 (例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)的突变。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一些实施方案中,使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒确定具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在一些实施方案中,对BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性的肿瘤为对一个或多个BTK抑制剂抗性突变呈阳性的肿瘤。在一些实施方案中,使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒确定具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤。

[0518] 在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,对象具有临床记录,该临床记录指示对象具有有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤(例如,具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的肿瘤)。在一些实施方案中,临床记录指示应当用本文提供的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物治疗对象。在一些实施方案中,具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症是具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌症。在一些实施方案中,使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒确定具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在一些实施方案中,对BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调呈阳性的肿瘤为对一个或多个BTK抑制剂抗性突变呈阳性的肿瘤。在一些实施方案中,使用经管理机构批准(例如FDA批准)的测定或试剂盒确定具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤。

[0519] 还提供了治疗对象的方法,其包括向具有指示对象具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式或其喷雾干燥的分散体在制备用于治疗具有指示对象具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象的本TK相关癌症的药物中的用途。这些方法和用途的一些实施方案还可以包括:对获自对象的样品进行测定(例如,体外测定)以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并在对象的临床档案(例如,计

计算机可读介质)中记录以下信息的步骤:对象已经被鉴定为具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。本文还提供了治疗对象的方法。在一些实施方案中,方法包括对获自对象的样品进行测定以确定对象是否具有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或水平的失调。在一些此类实施方案中,方法还包括向被确定为具有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,方法包括通过对获自对象的样品进行的测定确定对象具有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或水平的失调。在此类实施方案中,方法还包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们的表达或活性的失调为导致BTK融合蛋白(例如,本文所述任何BTK融合蛋白)的表达的基因或染色体易位。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调为BTK基因中的一个或多个点突变(例如,本文描述的任何一个或多个BTK点突变)。BTK基因中的一个或多个点突变可以例如导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调为一个或多个BTK抑制剂抗性突变(例如,本文描述的一个或多个BTK抑制剂抗性突变的任何组合)。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。这些方法的一些实施方案还包括向对象施用另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂或免疫疗法)。

[0520] 还提供了为被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象选择治疗的方法(例如,体外方法)。一些实施方案还可以包括向被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用选择的治疗。例如,选择的治疗可以包括施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。一些实施方案还可以包括对获自对象的样品进行测定以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并将被确定为具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象鉴定和诊断为具有BTK相关癌症的步骤。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一些实施方案中,癌症是具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的BTK相关癌症。在一些实施方案中,通过使用管理机构批准

的,例如FDA批准的用于在对象或来自对象的活检样品中鉴定BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒将对象鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症。在一些实施方案中,BTK相关癌症为本文描述的或本领域中已知的癌症。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。

[0521] 本文还提供了为对象选择治疗的方法,其中方法包括对获自对象的样品进行测定以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调(例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变),并将被确定为具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的步骤。一些实施方案还包括向被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用选择的治疗。例如,选择的治疗可以包括向被鉴定为或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。

[0522] 还提供了为治疗选择对象的方法,其中方法包括选择、鉴定或诊断具有BTK相关癌症的对象,并为包括施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗选择对象。在一些实施方案中,将对象鉴定或诊断为具有BTK相关癌症可以包括对获自对象的样品进行测定以确定对象是否具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并将被确定为具有BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的对象鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的步骤。在一些实施方案中,为治疗选择对象的方法可以用作临床研究的一部分,该临床研究包括施用各种BTK相关癌症的治疗。在一些实施方案中,BTK相关癌症为具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌症。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定是液体活检。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一种或多种BCR信号传导通路蛋白中的一个或多个突变的结果。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0523] 本文还提供了治疗需要此类治疗的对象的癌症(例如,BTK相关癌症)的方法,该方法包括a)检测来自对象的样品中的BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和b)施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。这些方法的一些实施方案还可以包括:对获自对象的样品进行测定(例如,体外测定)以确定对象是否具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并在对象的临床档案(例如,计算机可读介质)中记录以下信息的步骤:对象已经被鉴定为具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平

的失调。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0524] 还提供了治疗对象的方法,所述方法包括向具有指示对象具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。这些方法的一些实施方案还可以包括:对获自对象的样品进行测定(例如,体外测定)以确定对象是否具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,并在对象的临床档案(例如,计算机可读介质)中记录以下信息的步骤:对象已经被鉴定为具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,使用下一代测序、免疫组织化学、免疫印迹或分离FISH分析的测定。在一些实施方案中,测定是经管理机构批准的,例如,FDA批准的试剂盒。在一些实施方案中,BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。

[0525] 在本文描述的任何方法或用途的一些实施方案中,使用来自对象的样品的用于确定对象是否具有BTK基因或BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的测定可以包括,例如,下一代测序、免疫组织化学、荧光显微镜检查、分离FISH分析、Southern印迹、Western印迹、FACS(荧光激活细胞分选)分析、Northern印迹和基于PCR的扩增(例如RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)和定量实时RT-PCR)。如本领域众所周知的,该测定典型地例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段进行。测定可以利用本领域已知的用于检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的其它检测方法(参见,例如,本文引用的参考文献)。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,样品是来自对象的生物学样品或活检样品(例如,石蜡包埋的活检样品)。在一些实施方案中,对象为被怀疑具有BTK相关癌症的对象、具有一个或多个BTK相关癌症的症状的对象和/或具有增加的发展BTK相关癌症的风险的对象。

[0526] 在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以使用液体活检(可变地称为流体活检或流体相活检)来鉴定。参见,例如,Karachaliou等人,“Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”,*Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016。液体活检方法可用于检测总的肿瘤负荷和/或BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。液体活检可以在从对象相对容易获得(例如,通过简单的抽血)的生物学样品上进行。在一些实施方案中,可以在比传统方法更早的阶段使用液体活检来检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的存在。在一些实施方案中,用于液体活检的生物学样品可以包括血液、血浆、尿液、脑脊髓液、唾液、痰、支气管肺泡灌洗液、胆汁、淋巴液、囊肿液、粪便、腹水及其组合。在一些实施方案中,液体活检可用于检测循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施方案中,液体活检可用于检测无细胞的DNA。在一些实施方案中,使用液体活检检测到的无细胞DNA是源自肿瘤细胞的循环肿瘤DNA(ctDNA)。ctDNA的分析(例如,使用敏感的检测技术,例如但不

限于下一代测序(NGS)、传统PCR、数字PCR或微阵列分析)可用于鉴定BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。

[0527] 在一些实施方案中,可以使用液体活检来检测源自单个基因的ctDNA。在一些实施方案中,可以使用液体活检来检测源自多个基因(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多个,或在这些数目之间的任何数目的基因)的ctDNA。在一些实施方案中,可以使用多种可商购的测试组(例如,设计用于检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的可商购的测试组)中的任何一种检测源自多个基因的ctDNA。液体活检可用于检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调,包括但不限于点突变或单核苷酸变异(SNV)、拷贝数变异(CNV)、遗传融合(例如易位或重排)、插入、缺失或其任何组合。在一些实施方案中,液体活检可用于检测种系突变。在一些实施方案中,液体活检可用于检测体细胞突变。在一些实施方案中,液体活检可以用于检测原发性基因突变(例如,与疾病例如癌症的最初发展有关的原发性突变或原发性融合)。在一些实施方案中,液体活检可用于检测在发展原发性基因突变后发展的基因突变(例如,响应于施用给对象的治疗而产生的抗性突变)。在一些实施方案中,使用液体活检鉴定的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调也存在于对象中存在的癌细胞中(例如,在肿瘤中)。在一些实施方案中,可以使用液体活检来检测任何类型的本文所述的BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,通过液体活检鉴定的基因突变可用于将对象鉴定为特定治疗的候选者。例如,在对象中检测到BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调可以指示对象将响应于包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。

[0528] 可以在诊断过程、监测过程和/或治疗过程期间多次进行液体活检,以确定一个或多个临床相关参数,包括但不限于向对象施用治疗后的疾病进展、治疗功效或抗性突变的发展。例如,在诊断过程、监测过程和/或治疗过程期间,可以在第一时间点进行第一次液体活检,并且可以在第二时间点进行第二次液体活检。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),和第二时间点可以是对象已经发展出疾病之后的时间点(例如,第二时间点可用于诊断具有该疾病的对象)。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),之后监测对象,并且第二时间点可以是在监测对象之后的时间点。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之后的时间点,之后向该对象施用治疗,并且第二时间点可以是在施用治疗之后的时间点;在此类情况下,第二时间点可用于评估治疗的功效(例如,在第一时间点检测到的基因突变是否大量减少或无法检测到)或确定由于治疗而引起的抗性突变的存在。在一些实施方案中,要施用给对象的治疗可以包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0529] 在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的功效可以通过在不同的时间点评估从对象获得的cfDNA,例如在第一时间点从对象获得的cfDNA和在第二时间点从对象获得的cfDNA中的BTK基因失调的等位基因频率来确定,其中在第一时间点和第二时间点之间向对象施用至少一个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体

或其药物组合物。这些方法的一些实施方案可以进一步包括在第一时间点和第二时间点之间向对象施用至少一个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。例如,与在第一时间点从对象获得的cfDNA中的BTK基因失调的等位基因频率(AF)相比,在第二时间点从对象获得的cfDNA中的BTK基因失调的等位基因频率(AF)减少(例如,减少1%至约99%、减少1%至约95%、减少1%至约90%、减少1%至约85%、减少1%至约80%、减少1%至约75%、减少1%至减少约70%、减少1%至减少约65%、减少1%至减少约60%、减少1%至减少约55%、减少1%至减少约50%、减少1%至减少约45%、减少1%至减少约40%、减少1%至减少约35%、减少1%至减少约30%、减少1%至减少约25%、减少1%至减少约20%、减少1%至减少约15%、减少1%至减少约10%、减少1%至约5%、减少约5%至约99%、减少约10%至约99%、减少约15%至约99%、减少约20%至约99%、减少约25%至约99%、减少约30%至约99%、减少约35%至约99%、减少约40%至约99%、减少约45%至约99%、减少约50%至约99%、减少约55%至约99%、减少约60%至约99%、减少约65%至约99%、减少约70%至约99%、减少约75%至约95%、减少约80%至约99%、减少约90%至减少约99%、减少约95%至约99%、减少约5%至约10%、减少约5%至约25%、减少约10%至约30%、减少约20%至约40%、减少约25%至约50%、减少约35%至约55%、减少约40%至约60%、减少约50%至减少约75%、减少约60%至减少约80%或减少约65%至约85%)指示式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物在对象中有效。或者,与在第一时间点从对象获得的cfDNA中的BTK基因失调的等位基因频率(AF)相比,在第二时间点从对象获得的cfDNA中的BTK基因失调的等位基因频率(AF)增加指示式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物在对象中无效(例如,对象已发展对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的抗性突变)。这些方法的一些实施方案还可以包括向其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物被确定为有效的对象施用另外剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。这些方法的一些实施方案还可以包括向其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物被确定为无效的对象施用不同的治疗(例如,不包括施用作为单一疗法的式I或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式的治疗)。

[0530] 在这些方法的一些实例中,第一时间点和第二时间点之间的时间差可以是约1天至约1年、约1天至约11个月、约1天至约10个月、约1天至约9个月、约1天至约8个月、约1天至约7个月、约1天至约6个月、约1天至约5个月、约1天至约4个月、约1天至约3个月、约1天至约10周、约1天至约2个月、约1天至约6周、约1天至约1个月、约1天至约25天、约1天至约20天、约1天至约15天、约1天至约10天、约1天至约5天、约2天至约1年、约5天至约1年、约10天至约1年、约15天至约1年、约20天至约1年、约25天至约1年、约1个月至约1年、约6周至约1年、约2个月至约1年、约3个月至约1年、约4个月至约1年、约5个月至约1年、约6个月至约1年、约7个月至约1年、约8个月至约1年、约9个月至约1年、约10个月至约1年、约11个月至约1年、约1天至约7天、约1天至约14天、约5天至约10天、约5天至约20天、约10天至约20天、约15天至约1个月、约15天至约2个月、约1周至约1个月、约2周至约1个月、约1个月至约3个月、约3个月至

约6个月、约4个月至约6个月、约5个月至约8个月或约7个月至约9个月。在这些方法的一些实施方案中,对象可以先前鉴定为具有有失调的BTK基因(例如,本文所述失调的BTK基因的任何实例)的癌症。在这些方法的一些实施方案中,对象可以先前被诊断为具有本文所述任何类型的癌症。在这些方法的一些实施方案中,对象可以具有一种或多种转移(例如,一种或多种骨转移)。

[0531] 在一些上述实施方案中,cfDNA包含ctDNA,例如BTK相关的ctDNA。例如,cfDNA是ctDNA,例如BTK相关的ctDNA。在一些实施方案中,将cfDNA的至少一些部分确定为BTK相关的ctDNA,例如,确定总cfDNA的测序和/或定量的量具有BTK融合和/或BTK抗性突变。

[0532] 在医学肿瘤学领域,通常的做法是使用不同形式的治疗的组合来治疗每个癌症对象。在医学肿瘤学中,除本文提供的组合物外,此类联合治疗或疗法的其它组分可以是例如手术、放射疗法和化学治疗剂,例如其它激酶抑制剂、信号转导抑制剂和/或单克隆抗体。例如,手术可以是开放手术或微创手术。因此,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式也可用作癌症治疗的助剂,即,它们可以与一种或多种其它疗法或治疗剂,例如,以相同或不同的作用机理起作用的化学治疗剂组合使用。在一些实施方案中,在施用另外的治疗剂或另外的疗法之前,可以使用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。例如,可以在一段时间内向需要其的对象施用一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,并且然后经历肿瘤的至少部分切除。在一些实施方案中,在肿瘤的至少部分切除之前,采用一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗减小了肿瘤的尺寸(例如,肿瘤负荷)。

[0533] 在本文描述的任何方法的一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与治疗有效量的选自一种或多种其它疗法或治疗(例如化学治疗)剂的至少一种其它治疗剂组合施用。

[0534] 其它治疗剂的非限制性实例包括:其它靶向BTK的治疗剂(即第一或第二BTK激酶抑制剂)、靶向其它激酶的治疗剂(例如,靶向JAK、Src或IRAK家族激酶的治疗剂,例如JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、IRAK1、IRAK4、Src、Yes、Fyn、Fgr、Lck、Hck、Blk、Lyn或Frk抑制剂)、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡通路的调节剂(例如奥巴克拉);其他蛋白抑制剂(例如,抗凋亡蛋白抑制剂、热休克蛋白抑制剂、核输出蛋白抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、E3泛素连接酶抑制剂、或组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶抑制剂);细胞毒性化学治疗剂、靶向血管生成的疗法、靶向免疫的药剂(包括免疫疗法)和放射疗法。

[0535] 在一些实施方案中,其它靶向BTK的治疗剂为表现出BTK抑制活性的多激酶抑制剂。在一些实施方案中,其它靶向BTK的治疗抑制剂对BTK激酶具有选择性。示例性的BTK激酶抑制剂可以表现出如在本文所述测定中测得的小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或小于约1nM的对BTK激酶的抑制活性(IC_{50})。在一些实施方案中,BTK激酶抑制剂可以表现出如在本文所提供的测定中测得的小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或小于约1nM的对BTK激酶的抑制活性(IC_{50})。

[0536] 靶向BTK的治疗剂(例如,第一BTK抑制剂或第二BTK抑制剂)的非限制性实例包括依鲁替尼(PCI-32675, **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);AC0058(AC0058TA);N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺;阿卡替尼(ACP-196, **Calquence®**, rINN) (4-[8-氨基-3-[(2S)-1-丁-2-炔酰基吡咯烷-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-吡啶-2-基苯甲酰胺);泽布替尼(BGB-3111) ((7R)-2-(4-苯氧基苯基)-7-(1-丙-2-烯酰基哌啶-4-基)-1,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺);spebrutinib(AVL-292,1202757-89-8,Cc-292) (N-[3-[[5-氟-2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺);poseltinib(HM71224,LY3337641) (N-[3-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基]氧基苯基]丙-2-烯酰胺);evobrutinib(MSC 2364447,M-2951) (1-[4-[[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮);tirabrutinib(ONO-4059,GS-4059,ONO/GS-4059,ONO-WG-307) (1-[4-[[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮);维卡替尼(SNS-062) ((3R,4S)-1-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-[(3R)-3-[3-氯-5-(三氟甲基)苯胺基]-2-氧代哌啶-1-基]哌啶-4-甲酰胺);达沙替尼(**Sprycel®**; BMS-354825) (N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基]氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺);PRN1008、PRN473、ABBV-105、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。BTK抑制剂可以是共价抑制剂(例如,与BTK的C481结合的化合物)或非共价抑制剂。BTK激酶的示例性共价抑制剂包括但不限于依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。BTK激酶的示例性非共价抑制剂包括但不限于CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。

[0537] 其他BTK激酶抑制剂的其他实例包括例如描述于美国专利号9,150,517;9,149,464,10,023,534;10,005,784;9,994,576;9,951,056;9,944,622;9,926,299;9,920,031;和9,908,872;美国公开号2018/0194762;2018/0194739;2018/0186780;2018/0179210;2018/0162861;2018/0141962;2018/0134719;2018/0127411;2018/0118766;2018/0093973;2018/0085372;2018/0079758;2018/0057500;2018/0055846;2018/0051024;2018/0051036;2018/0037583;2018/0030037;和2018/0030027;以及国际公开号WO 2014/075035;2018/130213;2018/113085;2017/134685;2018/103060;2018/095398;2018/092047;2018/088780;2018/035080;2018/035072;2018/032104;和2018/022911中的那些,它们均通过引用特此并入。

[0538] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白(例如,Syk、Lyn、BCR、PI3K、CD19或BCAP)的抑制剂。

[0539] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白(例如,PLC γ 2、SOS、Ras、c-Raf、MEK1、MEK2、Erk1、Erk2、PKC、MALT1、IKK、NF- κ B或IP₃R)的抑制剂。

[0540] 靶向JAK家族(例如,JAK1、JAK2、JAK3和TYK2)的治疗剂的非限制性实例包括托法替尼、鲁索替尼、奥拉替尼、巴瑞替尼(**OLUMIANT®**;LY-3009104、INCB-28050)、filgotinib(G-146034、GLPG-0634)、gandotinib(LY-2784544)、来他替尼(CEP-701)、

momelotinib (GS-0387、CYT-387)、帕瑞替尼 (SB1518)、PF-04965842、乌帕替尼 (ABT-494)、peficitinib (ASP015K、JNJ-54781532) 和菲卓替尼 (SAR302503)。另外的靶向JAK家族的治疗剂包括描述于美国专利号8,604,043、7,834,022、8,486,902、8,530,485、7,598,257、8,541,425、8,410,265、9,987,276和9,949,971和美国专利申请公开号2018/0051036A1、2010/0298355A1、2008/0312258A1、2011/0082159A1、2011/0086810A1、2013/0345157A1、2014/0018374A1、2014/0005210A1、2011/0223210A1、2011/0224157A1、2007/0135461A1、2010/0022522A1、2013/0253193A1、2013/0253191A1、2013/0253190A1、2010/0190981A1、2013/0338134A1、2008/0312259A1、2014/0094477A1和2014/0094476A1中的那些,其公开内容通过引用并入本文。

[0541] 靶向Src家族 (Src、Yes、Fyn、Fgr、Lck、Hck、Blk、Lyn或Frk) 的治疗剂的非限制性实例包括达沙替尼 (**SPRYCEL®**)、INNO-406、LCB03-0110、KX2-391、博舒替尼、塞卡替尼、PP1、PP2和槲皮素。另外的靶向Src家族的治疗剂包括描述于P.C.T. 公开号W02018/049127、W0 2018/035072和W0 2007/026720中的那些。

[0542] IRAK (IRAK1、IRAK2、IRAK3或IRAK4) 家族抑制剂的的非限制性实例包括ND-2158和ND-2110。靶向IRAK家族的其他治疗剂包括描述于美国专利号9,982,000、9,969,749、9,969,710、9,890,145、9,862,715、9,815,836、9,790,234、9,732,095和9,617,282和美国专利申请公开号2017/0035881以及P.C.T. 公开号W0 2016/174183和W0 2017/205769中的那些,它们均通过引用并入本文。

[0543] 在一些实施方案中,激酶抑制剂抑制选自以下的激酶:PI3K、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、BMX、TAK1、Src、Yes、Fyn、Fgr、Lck、Hck、Blk、Lyn、Frk、PIM、mTOR、ROR-1、Syk、PKC及其组合。

[0544] 靶向受体酪氨酸激酶 (例如,Trk) 的治疗剂的非限制性实例包括阿法替尼、卡博替尼、西妥昔单抗、克唑替尼、达拉菲尼、恩曲替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来妥替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、帕木单抗、培妥珠单抗、舒尼替尼、曲妥珠单抗、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Gö6976、GNF-5837、GTx-186、GW 441756、LOX0-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、VM-902A、TPX-0005和TSR-011。另外的靶向Trk的治疗剂包括美国专利号8,450,322;8,513,263;8,933,084;8,791,123;8,946,226;8,450,322;8,299,057;和8,912,194;美国公开号2016/0137654;2015/0166564;2015/0051222;2015/0283132;和2015/0306086;国际公开号W0 2010/033941;W0 2010/048314;W0 2016/077841;W0 2011/146336;W0 2011/006074;W0 2010/033941;W0 2012/158413;W0 2014078454;W0 2014078417;W0 2014078408;W0 2014078378;W0 2014078372;W0 2014078331;W0 2014078328;W0 2014078325;W0 2014078323;W0 2014078322;W0 2015175788;W0 2009/013126;W0 2013/174876;W0 2015/124697;W0 2010/058006;W0 2015/017533;W0 2015/112806;W0 2013/183578;和W0 2013/074518中描述的那些,它们均通过引用以其整体特此并入。

[0545] Trk抑制剂的其它实例可以在美国专利号8,637,516、国际公开号W0 2012/034091、美国专利号9,102,671、国际公开号W0 2012/116217、美国公开号2010/0297115、国际公开号W0 2009/053442、美国专利号8,642,035、国际公开号W0 2009092049、美国专利号

8,691,221、国际公开号W02006131952中找到,它们均通过引用以其整体并入本文。示例性的Trk抑制剂包括Cancer Chemother.Pharmacol.75(1):131-141,2015中描述的GNF-4256;和ACS Med.Chem.Lett.3(2):140-145,2012中描述的GNF-5837(N-[3-[[2,3-二氢-2-氧代-3-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-1H-吡啶-6-基]氨基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲),它们各自通过引用以其整体并入本文。

[0546] Trk抑制剂的另外的实例包括美国公开号2010/0152219、美国专利号8,114,989和国际公开号W0 2006/123113中描述的那些,它们均通过引用以其整体并入本文。示例性的Trk抑制剂包括Cancer117(6):1321-1391,2011中描述的AZ623;Cancer Biol.Ther.16(3):477-483,2015中描述的AZD6918;Cancer Chemother.Pharmacol.70:477-486,2012中描述的AZ64;Mol.Cancer Ther.8:1818-1827,2009中描述的AZ-23((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-异丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺);和AZD7451;它们各自通过引用以其整体并入。

[0547] Trk抑制剂可以包括美国专利号7,615,383;7,384,632;6,153,189;6,027,927;6,025,166;5,910,574;5,877,016;和5,844,092中描述的那些,它们各自通过引用以其整体并入。

[0548] Trk抑制剂的其它实例包括Int.J.Cancer 72:672-679,1997中描述的CEP-751;Acta Derm.Venereol.95:542-548,2015中描述的CT327;国际公开号W0 2012/034095中描述的化合物;美国专利号8,673,347和国际公开号W0 2007/022999中描述的化合物;美国专利号8,338,417中描述的化合物;国际公开号W0 2016/027754中描述的化合物;美国专利号9,242,977中描述的化合物;美国公开号2016/0000783中描述的化合物;PLoS One 9:e95628,2014中描述的舒尼替尼(N-(2-二乙基氨基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-1H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺);国际公开号W0 2011/133637中描述的化合物;美国专利号8,637,256中描述的化合物;Expert.Opin.Ther.Pat.24(7):731-744,2014中描述的化合物;Expert Opin.Ther.Pat.19(3):305-319,2009中描述的化合物;ACS Med.Chem.Lett.6(5):562-567,2015中描述的(R)-2-苯基吡咯烷取代的咪唑并吡嗪类,例如,GNF-8625,(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)哌啶-4-醇;PLoS One 8(12):e83380,2013中描述的GTx-186等;Mol.Cell Biochem.339(1-2):201-213,2010中描述的K252a((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-六氢-10-羟基-10-(甲氧基羰基)-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-k1]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮杂环辛间四烯-1-酮);J.Med.Chem.51(15):4672-4684,2008中描述的4-氨基吡啶基嘧啶类,例如,AZ-23(((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-异丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺));Mol.Cancer Ther.6:3158,2007中描述的PHA-739358(达那色替);J.Neurochem.72:919-924,1999中描述的Gö 6976(5,6,7,13-四氢-13-甲基-5-氧代-12H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]咪唑-12-丙腈);IJAE 115:117,2010中描述的GW441756((3Z)-3-[(1-甲基吡啶-3-基)亚甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮);J.Carcinog.12:22,2013中描述的milciclib(PHA-848125AC);AG-879((2E)-3-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代酰胺);altiratinib(N-(4-((2-(环丙烷甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺);卡博替尼(N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-

(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺);来妥替尼((5S,6S,8R)-6-羟基-6-(羟基甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氢-5H-16-氧杂-4b,8a,14-三氮杂-5,8-甲桥二苯并[b,h]环辛三烯并[jk1]环戊二烯并[e]-as-引达省-13(6H)-酮);多维替尼(4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮单2-羟基丙酸盐水合物);sitravatinib(N-(3-氟-4-((2-(5-((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺);ONO-5390556;瑞戈非尼(4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺水合物);和VSR-902A;所有上述参考文献通过引用以其整体并入本文。

[0549] Trk抑制剂充当TrkA、TrkB和/或Trk C抑制剂的能力可以使用美国专利号8,513,263(其通过引用并入本文)中实施例A和B中所述测定进行测试。

[0550] 在一些实施方案中,受体酪氨酸激酶抑制剂是表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族抑制剂(EGFR)。例如,EGFR家族抑制剂可以包括奥希替尼(AZD9291,merlelectinib, TAGRISSO™)、厄洛替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、奈昔木单抗(PORTRAZZATM, IMC-11F8)、来那替尼(HKI-272, NERLYNX®)、拉帕替尼(TYKERB®)、帕木单抗(ABX-EGF, VECTIBIX®)、凡他尼布(CAPRELSA®)、rociletinib(CO-1686)、olmutinib(OLITATM, HM61713、BI-1482694)、naquotinib(ASP8273)、纳扎替尼(EGF816、NVS-816)、PF-06747775、埃克替尼(BPI-2009H)、阿法替尼(BIBW 2992, GILOTRIF®)、达克替尼(PF-00299804、PF-804、PF-299、PF-299804)、艾维替尼(AC0010)、AC0010MA EAI045、马妥珠单抗(EMD-7200)、尼妥珠单抗(h-R3、BIOMAb EGFR®)、扎鲁木单抗、MDX447、depatuxizumab(人源化mAb 806、ABT-806)、depatuxizumab mafodotin(ABT-414)、ABT-806、mAb 806、卡奈替尼(CI-1033)、紫草素、紫草素衍生物(例如,去氧紫草素、异丁酰紫草素、乙酰紫草素、 β,β -二甲基丙烯酰紫草素和乙酰阿卡宁)、波齐替尼(NOV120101、HM781-36B)、AV-412、依鲁替尼、WZ4002、布加替尼(AP26113, ALUNBRIG®)、培利替尼(EKB-569)、他索替尼(TH-4000、PR610)、BPI-15086、Hemay022、ZN-e4、tesevatinib(KD019、XL647)、YH25448、依吡替尼(HMPL-813)、CK-101、MM-151、AZD3759、ZD6474、PF-06459988、varlintonib(ASLAN001、ARRY-334543)、AP32788、HLX07、D-0316、AEE788、HS-10296、艾维替尼、GW572016、吡咯替尼(SHR1258)、SCT200、CPGJ602、Sym004、MAb-425、莫妥昔单抗(TAB-H49)、伏妥昔单抗(992DS)、扎鲁木单抗、KL-140、R05083945、IMGN289、JNJ-61186372、LY3164530、Sym013、AMG 595、AZD8931、AST1306、CP724714、CUDC101、TAK285、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、帕妥珠单抗(PERJETA®)、trastuzumab-dkst(OGIVRI®)、DXL-702、E-75、PX-104.1、ZW25、irbinitinib(ARRY-380、ONT-380)、TAS0728、perlitinib(EKB-569)、PKI-166、D-69491、HKI-357、AC-480(BMS-599626)、RB-200h、大黄素、IDM-1、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(KADCYLA®)、Zemab、DS-8201a、T-DM1。在一些实施方案中,所述EGFR家族抑制剂是奥希替尼。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括BTK-C的表达。在一些实施方案中,BTK-C在前列腺癌或乳腺癌中表达。

[0551] 在一些实施方案中,信号转导通路抑制剂包括Ras-Raf-MEK-ERK通路抑制剂(例

如,比美替尼、司美替尼、康奈非尼、索拉非尼、曲美替尼和威罗菲尼)、PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂(例如,依维莫司、雷帕霉素、哌立福新、坦罗莫司)和其它激酶抑制剂,诸如巴瑞克替尼、布吉替尼、卡马替尼、达那色替、依鲁替尼、milciclib、槲皮素、瑞戈非尼、芦可替尼、司马沙尼、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF 477736((R)-氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1H吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮杂环庚三烯-8-基]-环己烷乙酰胺)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108和TG101209(N-叔丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯磺酰胺)。在一些实施方案中,Ras-Raf-MEK-ERK通路抑制剂是BRAF抑制剂、MEK抑制剂和ERK抑制剂中的一种或多种。在一些实施方案中,BRAF抑制剂是以下药物中的一种或多种:维莫非尼(ZELBORAF®)、达拉非尼(TAFINLAR®)和康奈非尼(BRAFTOVI™)、BMS-908662(XL281)、索拉非尼、LGX818、PLX3603、RAF265、R05185426、GSK2118436、ARQ 736、GDC-0879、PLX-4720、AZ304、PLX-8394、HM95573、R05126766和LXH254。在一些实施方案中,MEK抑制剂是以下药物中的一种或多种:曲美替尼(MEKINIST®、GSK1120212)、考比替尼(COTELLIC®)、比美替尼(MEKTOVI®、MEK162)、司美替尼(AZD6244)、PD0325901、MSC1936369B、SHR7390、TAK-733、R05126766、CS3006、WX-554、PD98059、CI1040(PD184352)和寄端霉素。在一些实施方案中,ERK抑制剂是以下药物中的一种或多种:FRI-20(ON-01060)、VTX-11e、25-OH-D3-3-BE(B3CD、溴乙酰氧基骨化二醇)、FR-180204、AEZ-131(AEZO-131)、AEZO-136、AZ-13767370、BL-EI-001、LY-3214996、LTT-462、KO-947、KO-947、MK-8353(SCH900353)、SCH772984、ulixertinib(BVD-523)、CC-90003、GDC-0994(RG-7482)、ASN007、FR148083、5-7-oxozeaenol、5-碘杀结核菌素、GDC0994和ONC201。在一些实施方案中,PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂是AKT抑制剂。AKT抑制剂的非限制性实例包括米替福新(IMPADIVO®)、渥曼青霉素、NL-71-101、H-89、GSK690693、CCT128930、AZD5363、ipatasertib(GDC-0068、RG7440)、A-674563、A-443654、AT7867、AT13148、uprosertib、afuresertib、DC120、2-[4-(2-氨基丙-2-基)苯基]-3-苯基喹啉、MK-2206、依地福新、米替福新、哌立福辛、erucylphosphocholine、erufosine、SR13668、OSU-A9、PH-316、PHT-427、PIT-1、DM-PIT-1、曲西瑞宾(磷酸曲西瑞宾一水合物)、API-1、N-(4-(5-(3-乙酰胺基苯基)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-3-氟苯甲酰胺、ARQ092、BAY 1125976、3-氧代-甘遂酸、lactoquinomycin、boc-Phe-乙烯基酮、哌立福辛(D-21266)、TCN、TCN-P、GSK2141795和ONC201。在一些实施方案中,PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂是PI3K抑制剂、AKT抑制剂和mTOR抑制剂中的一种或多种。在一些实施方案中,PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂是PI3K抑制剂。PI3K抑制剂的非限制性实例包括buparlisib(BKM120)、阿培利司(BYL719)、WX-037、copanlisib(ALIQOPATM、BAY80-6946)、dactolisib(NVP-BE235、BEZ-235)、taselisib(GDC-0032、RG7604)、sonolisib(PX-866)、CUDC-907、PQR309、ZSTK474、SF1126、AZD8835、GDC-0077、ASN003、pictilisib(GDC-0941)、pilaralisib(XL147、SAR245408)、gedatolisib(PF-05212384、PKI-587)、serabelisib(TAK-117、MLN1117、INK 1117)、BGT-226(NVP-BGT226)、PF-04691502、apitolisib(GDC-0980)、omipalisib(GSK2126458、GSK458)、voxtalisib(XL756、SAR245409)、AMG 511、CH5132799、GSK1059615、

GDC-0084 (RG7666)、VS-5584 (SB2343)、PKI-402、渥曼青霉素、LY294002、PI-103、rigosertib、XL-765、LY2023414、SAR260301、KIN-193 (AZD-6428)、GS-9820、AMG319和GSK2636771。在一些实施方案中,BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括BTK-C的表达。在一些实施方案中,BTK-C在前列腺癌或乳腺癌中表达。在一些实施方案中,PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂是AKT抑制剂。AKT抑制剂的非限制性实例包括米替福新 (IMPADIVO®)、渥曼青霉素、NL-71-101、H-89、GSK690693、CCT128930、AZD5363、ipatasertib (GDC-0068、RG7440)、A-674563、A-443654、AT7867、AT13148、uprosertib、afuresertib、DC120、2-[4-(2-氨基丙-2-基)苯基]-3-苯基喹啉、MK-2206、依地福新、米替福新、哌立福辛、erucylphosphocholine、erufosine、SR13668、OSU-A9、PH-316、PHT-427、PIT-1、DM-PIT-1、曲西瑞宾(磷酸曲西瑞宾一水合物)、API-1、N-(4-(5-(3-乙酰氨基苯基)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苄基)-3-氟苯甲酰胺、ARQ092、BAY 1125976、3-氧代-甘遂酸、lactoquinomycin、*boc*-Phe-乙烯基酮、哌立福辛 (D-21266)、TCN、TCN-P、GSK2141795和ONC201。在一些实施方案中,PI3K-Akt-mTOR-S6K通路抑制剂是mTOR抑制剂。mTOR抑制剂的非限制性实例包括MLN0128、AZD-2014、CC-223、AZD2014、CC-115、依维莫司 (RAD001)、替西罗莫司 (CCI-779)、ridaforolimus (AP-23573) 和西罗莫司 (雷帕霉素)。

[0552] 检查点抑制剂的非限制性实例包括伊匹木单抗、曲美木单抗、纳武单抗、pidilizumab、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559 (MDX-1105)、AMP-224和派姆单抗。

[0553] 在一些实施方案中,蛋白抑制剂包括抑制抗凋亡蛋白(例如,Bcl家族,如BCL-2、BCL-X_L、BCL-W、BCL-B和MCL1)、热休克蛋白(例如,Hsp10、Hsp27、HspB6、HspB1、Hsp40、Hsp60、Hsp71、Hsp70、Hsp72、Grp78 (BiP)、Hsx70、Hsp90、Grp94、Hsp104、Hsp110)、核输出蛋白(例如,XP01)、组蛋白脱乙酰酶 (HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC6、HDAC10、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7和HDAC11)、E3泛素连接酶(例如,E3A、MDM2、后期促进复合物 (APC)、UBR5 (EDD1)、SOCS/BC-box/el0BC/CUL5/RING、LNXP80、CBX4、CBLL1、HACE1、HECTD1、HECTD2、HECTD3、HECTD4、HECW1、HECW2、HERC1、HERC2、HERC3、HERC4、HERC5、HERC6、HUWE1、ITCH、NEDD4、NEDD4L、PPIL2、PRPF19、PIAS1、PIAS2、PIAS3、PIAS4、RANBP2、RNF4、RBX1、SMURF1、SMURF2、STUB1、TOPORS、TRIP12、UBE3A、UBE3B、UBE3C、UBE3D、UBE4A、UBE4B、UBOX5、UBR5、WWP1、WWP2和Parkin)和组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶(例如,ASH1L、DOT1L、EHMT1、EHMT2、EZH1、EZH2、EHMT2、MLL、MLL2、MLL3、MLL4、MLL5、NSD1、PRDM2、SET、SETBP1、SETD1A、SETD1B、SETD2、SETD3、SETD4、SETD5、SETD6、SETD7、SETD8、SETD9、SETDB1、SETDB2、SETMAR、SMYD1、SMYD2、SMYD3、SMYD4、SMYD5、SUV39H1、SUV39H2、SUV420H1和SUV420H2)的药剂。

[0554] 在一些实施方案中,蛋白抑制剂是抑制Bcl-2的药剂。Bcl-2抑制剂的非限制性实例包括维奈托克 (ABT-199、RG7601、GDC-0199)、navitoclax (ABT-263)、ABT-737、TW-37、sabutoclax和obatoclax。Bcl-2抑制剂的其他实例包括国际公开号W0 2018/195450中描述的化合物。

[0555] 在一些实施方案中,蛋白抑制剂是抑制EHMT2的药剂。EHMT2抑制剂的非限制性实例包括BIX-01294 (BIX)、UNC0638、A-366、UNC0642、DCG066、UNC0321、BRD 4770、UNC 0224、

UNC 0646、UNC0631、BIX-01338和EZM8266。

[0556] 在一些实施方案中,蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、HSP90、XP01及其组合。

[0557] 在一些实施方案中,细胞毒性化学治疗剂选自三氧化二砷、博来霉素、卡巴他赛、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、柔红霉素、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、伊立替康、洛莫司汀、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、替莫唑胺和长春新碱。

[0558] 靶向向血管生成的疗法的非限制性实例包括阿柏西普和贝伐珠单抗。

[0559] 在一些实施方案中,免疫疗法是细胞免疫疗法(例如过继性T细胞疗法、树突状细胞疗法、自然杀伤细胞疗法)。在一些实施方案中,细胞免疫疗法是sipuleucel-T(APC8015; PROVENGE™; Plosker (2011) *Drugs* 71(1):101-108)。在一些实施方案中,细胞免疫疗法包括表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞。在一些实施方案中,细胞免疫疗法为CAR-T细胞疗法。在一些实施方案中,CAR-T细胞疗法为tisagenlecleucel(KYMRIA™)。

[0560] 在一些实施方案中,免疫疗法为抗体疗法(例如,单克隆抗体、缀合抗体)。在一些实施方案中,抗体疗法为贝伐珠单抗(MVASTI™, AVASTIN®)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、阿维鲁单抗(BAVENCIO®)、利妥昔单抗(MABTHERA™, RITUXAN®)、依屈洛单抗(Panorex)、daratumumab(DARZALEX®)、奥拉单抗(LARTRUVO™)、奥法木单抗(ARZERRA®)、阿仑珠单抗(CAMPATH®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、奥戈伏单抗、派姆单抗(KEYTRUDA®)、dinutiximab(Unituxin®)、阿托珠单抗(GAZYVA®)、曲美木单抗(CP-675,206)、雷莫芦单抗(CYRAMZA®)、ublituximab(TG-1101)、帕木单抗(VECTIBIX®)、埃罗妥珠单抗(EMPLICITI™)、阿维鲁单抗(BAVENCIO®)、奈昔木单抗(PORTRAZZA™)、cirmtuzumab(UC-961)、替伊莫单抗(ZEVALIN®)、isatuximab(SAR650984)、尼妥珠单抗、夫苏木单抗(GC1008)、lirilumab(INN)、mogamulizumab(POTELIGEO®)、ficlatuzumab(AV-299)、地舒单抗(XGEVA®)、ganitumab、urelumab、pidilizumab或amatuximab。

[0561] 在一些实施方案中,免疫疗法为抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物为吉姆单抗奥佐米星(MYLOTARG™)、伊珠单抗奥佐米星(BESPONSA®)、维布妥昔单抗(ADCETRIS®)、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(TDM-1; KADCYLA®)、mirvetuximab soravtansine(IMGN853)或anatumab raptansine。

[0562] 在一些实施方案中,免疫疗法包括兰妥莫单抗(AMG103; BLINCYTO®)或米咪妥林(Rydapt)。

[0563] 在一些实施方案中,免疫疗法包括毒素。在一些实施方案中,免疫疗法为地尼白介素2(ONTAK®)。

[0564] 在一些实施方案中,免疫疗法为细胞因子疗法。在一些实施方案中,细胞因子疗法

为白介素2 (IL-2) 疗法、干扰素 α (IFN α) 疗法、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 疗法、白介素12 (IL-12) 疗法、白介素15 (IL-15) 疗法、白介素7 (IL-7) 疗法或促红细胞生成素- α (EPO) 疗法。在一些实施方案中, IL-2 疗法为阿地白介素(**PROLEUKIN®**)。在一些实施方案中, IFN α 疗法为 **IntronA® (PROLEUKIN®)**。在一些实施方案中, G-CSF 疗法为非格司亭 (**NEUPOGEN®**)。

[0565] 在一些实施方案中, 免疫疗法为免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中, 免疫疗法包括一种或多种免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中, 免疫检查点抑制剂是 CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂。在一些实施方案中, CTLA-4 抑制剂是伊匹木单抗 (**YERVOY®**) 或曲美木单抗 (CP-675, 206)。在一些实施方案中, PD-1 抑制剂是派姆单抗 (**KEYTRUDA®**) 或纳武单抗 (**OPDIVO®**)。在一些实施方案中, PD-L1 抑制剂是 atezolizumab (**TECENTRIQ®**)、阿维鲁单抗 (**BAVENCIO®**) 或 durvalumab (**IMFINZI™**)。

[0566] 在一些实施方案中, 免疫疗法为基于 mRNA 的免疫疗法。在一些实施方案中, 基于 mRNA 的免疫疗法是 CV9104 (参见例如, Rausch 等人 (2014) Human Vaccin Immunother 10 (11):3146-52; 和 Kubler 等人 (2015) J. Immunother Cancer 3:26)。

[0567] 在一些实施方案中, 免疫疗法为卡介苗 (BCG) 疗法。

[0568] 在一些实施方案中, 免疫疗法为溶瘤病毒疗法。在一些实施方案中, 溶瘤病毒疗法为 talimogene alherparepvec (T-VEC; **IMLYGIC®**)。

[0569] 在一些实施方案中, 免疫疗法为癌症疫苗。在一些实施方案中, 癌症疫苗为人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗。在一些实施方案中, HPV 疫苗为 **GARDASIL®**、**GARDASIL9®** 或 **CERVARIX®**。在一些实施方案中, 癌症疫苗为乙型肝炎病毒 (HBV) 疫苗。在一些实施方案中, HBV 疫苗为 **ENGERIX-B®**、**RECOMBIVAXHB®** 或 GI-13020 (**TARMOGEN®**)。在一些实施方案中, 癌症疫苗为 **TWINRIX®** 或 **PEDIARIX®**。在一些实施方案中, 癌症疫苗为 **BIOVAXID®**、**ONCOPHAGE®**、**GVAX**、**ADX511-001**、**ALVAC-CEA**、**PROSTVAC®**、**RINDOPEPIMUT®**、CimaVax-EGF、lapuleucel-T (APC8024; **NEUVENGE™**)、**GRNVAC1**、**GRNVAC2**、**GRN-1201**、hepcortespensimut-L (Hepko-V5)、**DCVAX®**、**SCIB 1**、**BMT CTN 1401**、**PrCa VBIR**、**PANVAC**、**PROSTATAK®**、**DPX-Survivac** 或 **viagenpumatucel-L (HS-110)**。

[0570] 在一些实施方案中, 免疫疗法为肽疫苗。在一些实施方案中, 肽疫苗为 nelipepimut-S (E75) (**NEUVAX™**)、**IMA901** 或 **SurVaxM (SVN53-67)**。在一些实施方案中, 癌症疫苗为免疫原性个人新抗原疫苗 (参见例如, Ott 等人 (2017) Nature 547:217-221; Sahin 等人 (2017) Nature 547:222-226)。在一些实施方案中, 癌症疫苗为 **RGS4K** 或 **NEO-PV-01**。在一些实施方案中, 癌症疫苗为基于 DNA 的疫苗。在一些实施方案中, 基于 DNA 的疫苗为乳腺球蛋白-A DNA 疫苗 (参见例如, Kim 等人 (2016) OncoImmunology 5(2):e1069940)。

[0571] 在一些实施方案中, 靶向免疫的药剂选自阿地白介素、干扰素 α -2b、伊匹木单抗、**lambrolizumab**、纳武单抗、泼尼松和 **sipuleucel-T**。

[0572] 放射疗法的非限制性实例包括放射性碘疗法、外部束辐射和镭223疗法。

[0573] 另外的激酶抑制剂包括,例如,美国专利号7,514,446;7,863,289;8,026,247;8,501,756;8,552,002;8,815,901;8,912,204;9,260,437;9,273,051;美国公开号US2015/0018336;国际公开号WO 2007/002325;WO 2007/002433;WO 2008/080001;WO 2008/079906;WO 2008/079903;WO 2008/079909;WO 2008/080015;WO 2009/007748;WO 2009/012283;WO 2009/143018;WO 2009/143024;WO 2009/014637;2009/152083;WO 2010/111527;WO 2012/109075;WO 2014/194127;WO 2015/112806;WO 2007/110344;WO 2009/071480;WO 2009/118411;WO 2010/031816;WO 2010/145998;WO 2011/092120;WO 2012/101032;WO 2012/139930;WO 2012/143248;WO 2012/152763;WO 2013/014039;WO 2013/102059;WO 2013/050448;WO 2013/050446;WO 2014/019908;WO 2014/072220;WO 2014/184069;和WO 2016/075224中描述的那些,它们均通过引用以其整体特此并入。

[0574] 激酶抑制剂的其它实例包括,例如,WO 2016/081450;WO 2016/022569;WO 2016/011141;WO 2016/011144;WO 2016/011147;WO 2015/191667;WO 2012/101029;WO 2012/113774;WO 2015/191666;WO 2015/161277;WO 2015/161274;WO 2015/108992;WO 2015/061572;WO 2015/058129;WO 2015/057873;WO 2015/017528;WO/2015/017533;WO 2014/160521;和WO 2014/011900中描述的那些,它们各自通过引用以其整体特此并入。

[0575] 激酶抑制剂的其它实例包括luminespib (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺)和度马莫德(BIRB-796) (1-[5-叔丁基-2-(4-甲基苯基)吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)萘-1-基]脲)。

[0576] 因此,本文还提供了治疗癌症的方法,其包括向需要其的对象施用一种用于治疗癌症的药物组合,该药物组合包含用于同时、分别或相继使用以治疗癌症的(a)式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,(b)另外的治疗剂,和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂的量一起对治疗癌症有效。

[0577] 在一些实施方案中,另外的治疗剂包括任何一种以上列出的作为癌症中的护理标准的疗法或治疗剂,其中癌症具有BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。

[0578] 这些另外的治疗剂可以根据本领域技术人员已知的标准药学实践通过相同或不同的施用途径和/或以相同或不同的施用方案,作为相同的剂型的一部分或单独的剂型,与一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物一起施用。

[0579] 本文还提供了(i)一种用于治疗需要其的对象的癌症的药物组合,其包含用于同时、分别或相继使用以治疗癌症的(a)式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,(b)至少一种另外的治疗剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性另外的治疗剂),和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂的量一起对治疗癌症有效;(ii)包含此类组合的药物组

合物；(iii) 此类组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途；和(iv) 包含作为用于同时、分别或相继使用的组合制剂的此类组合的商业包装或产品；和一种治疗需要其的对象的癌症的方法。在一个实施方案中，对象是人。在一些实施方案中，癌症是BTK相关癌症。例如，具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的BTK相关癌症。

[0580] 因此，本文还提供了治疗癌症的方法，包括向需要其的对象施用一种用于治疗癌症的药物组合，该药物组合包含用于同时、分别或相继使用以治疗癌症的(a) 式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物，(b) 另外的治疗剂，和(c) 任选的至少一种药学上可接受的载体，其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂的量一起对治疗癌症有效。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂作为单独的剂量同时施用。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式和另外的治疗剂作为单独的剂量以任何顺序、以联合治疗有效量(例如以每日或间歇剂量)相继施用。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂作为组合剂量同时施用。在一些实施方案中，癌症是BTK相关癌症。例如，具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的BTK相关癌症。在一些实施方案中，另外的治疗剂为依鲁替尼。在一些实施方案中，另外的治疗剂为阿卡替尼。在一些实施方案中，在施用药物组合物之前，已经给对象施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0581] 本文还提供了一种治疗需要此类治疗的对象的由BTK介导的疾病或病症的方法，该方法包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中，由BTK介导的疾病或病症为BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。例如BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个BTK抑制剂抗性突变。由BTK介导的疾病或病症可以包括与BTK的表达或活性(包括过表达和/或异常活性水平)直接或间接相关的任何疾病、病症或病况。在一个实施方案中，疾病是癌症(例如，BTK相关癌症)。在一个实施方案中，癌症是本文描述的任何一种癌症或BTK相关癌症。在一些实施方案中，另外的治疗剂为依鲁替尼。在一些实施方案中，另外的治疗剂为阿卡替尼。在一些实施方案中，在施用药物组合物之前，已经给对象施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中，癌症是血液系统癌症(例如，BTK相关的血液系统癌症)。

[0582] 因此，本文还提供了用于抑制、预防、帮助预防或减轻需要其的对象的癌症转移症状的方法，该方法包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。此类方法可以用于治疗本文所述的一种或多种癌症。在一些实施方案中，癌症是BTK相关癌症。在一些实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与另外的疗法或另一种治疗剂包括化学治疗剂如激酶抑制剂组合使用。例如，第一或第二BTK激酶抑制剂。在一些实施方案中，另外的治疗剂为依鲁替尼。在一些实施方案中，另外的治疗剂为阿卡替尼。在一些实施方案中，在施用药物组合物之前，已经给对象施用了一个或

多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,BTK相关的肺癌)。

[0583] 还提供了在具有BTK相关癌症的对象中降低发展转移或另外的转移的风险的方法,其包括:将对象选择、鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,并向被选择、鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。还提供了在具有BTK相关癌症的对象中降低发展转移或另外的转移的风险的方法,其包括向具有BTK相关癌症的对象施用治疗有效量的式I或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。可以将具有BTK相关癌症的对象中发展转移或另外的转移的风险的降低与在治疗之前对象中发展转移或另外的转移的风险相比,或与尚未接受治疗或接受不同治疗的具有相似或相同的BTK相关癌症的对象或对象群体相比。在一些实施方案中,BTK相关癌症为具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的BTK相关癌症。在一些实施方案中,另外的治疗剂为依鲁替尼。在一些实施方案中,另外的治疗剂为阿卡替尼。在一些实施方案中,在施用药物组合物之前,已经给对象施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如,BTK相关的肺癌)。

[0584] 在一些实施方案中,肿瘤中的一个或多个BTK抑制剂抗性突变的存在导致肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗更具有抗性。下面描述当BTK抑制剂抗性突变导致肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗更具有抗性时有用的方法。例如,本文提供治疗具有癌症的对象的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和向所鉴定的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与第一BTK抑制剂组合施用。还提供了治疗被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象的方法,其包括向对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与第一BTK抑制剂组合施用。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2和3中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G和C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M和T474S。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白的另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的

治疗剂例如PLC γ 2抑制剂组合施用,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0585] 例如,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂,例如,依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583或tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是非共价抑制剂,例如,CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486或达沙替尼。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0586] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂,其中第一BTK抑制剂选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂,例如,依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583或tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是非共价抑制剂,例如,CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486或达沙替尼。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0587] 在一些实施方案中,式I化合物是多晶型物形式。在一些实施方案中,化合物是式I化合物的多晶型物形式A。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体包含式I化合物和HPMCAS聚合物,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体包含式I化合物和HPMCAS聚合物,式I化合物与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0588] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测表1和4的一个或多个点突变/插入/缺失;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂,例如,依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583或tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是非共价抑制剂,例如,CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486或达沙替尼。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表1或4的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0589] 在一些实施方案中,式I化合物是多晶型物形式。在一些实施方案中,化合物是式I化合物的多晶型物形式A。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体是如本文所述的。

[0590] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中的一个或多个表4的BCR信号传导通路蛋白突变;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂,其中第一BTK抑制剂选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂,例如,依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583或tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是非共价抑制剂,例如,CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486或达沙替尼。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有BTK抑制剂抗性突变C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、T474I、T474M或T474S;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的选自式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0591] 在一些实施方案中,式I化合物是多晶型物形式。在一些实施方案中,化合物是式I化合物的多晶型物形式A。在一些实施方案中,喷雾干燥的分散体包含式I化合物并且HPMCAS聚合物是如本文所述的。在一些实施方案中,HPMCAS聚合物是HPMCAS-MG。

[0592] 作为另一个实例,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,

该方法包括 (a) 在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和 (b) 向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在 (b) 之后) (c) 确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和 (d) 如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂,其中该第二BTK抑制剂选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或 (e) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤 (b) 的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括 (a) 在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和 (b) 向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在 (b) 之后) (c) 确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和 (d) 如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂,其中该第二BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或 (e) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤 (b) 的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0593] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括 (a) 在来自对象的样品中检测表4的一个或多个BCR信号传导通路蛋白突变;和 (b) 向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在 (b) 之后) (c) 确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和 (d) 如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂,其中该第二BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或 (e) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤 (b) 的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括 (a) 在来自对象的样品中检测

MYD88^{L265P};和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有BTK抑制剂抗性突变C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、T474I、T474M或T474S;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂,其中该第二BTK抑制剂选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG'806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0594] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测表1和4的一个或多个点突变/插入/缺失;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂,其中该第二BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG'806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0595] 作为另一个实例,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物组合的第二治疗剂,其中该第二治疗剂选自依鲁替尼和阿卡替尼;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测一个或多个BTK突变,其选自:一个或多个表1的BTK激酶蛋白点突变/插入、表1a的BTK融合、p65BTK、BTK-C或一个或多个表4的BCR信号传导通路基因突变;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或

多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物组合的第二治疗剂,其中该第二治疗剂选自依鲁替尼和阿卡替尼;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测一个或多个表4的BCR信号传导通路蛋白突变;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物组合的第二治疗剂,其中该第二治疗剂选自依鲁替尼和阿卡替尼;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在上述的一些实施方案中,BTK相关癌症是B细胞恶性肿瘤。

[0596] 在一些实施方案中,肿瘤中的一个或多个BTK抑制剂抗性突变的存在导致肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗更具有抗性。下面描述当BTK抑制剂抗性突变导致肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗更具有抗性时有用的方法。例如,本文提供治疗具有癌症的对象的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和向所鉴定的对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与第一BTK抑制剂组合施用。还提供了治疗被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象的方法,其包括向对象施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与第一BTK抑制剂组合施用。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G和C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M或T474S。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白的另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的治疗剂组合施用。

在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的治疗剂例如PLC γ 2抑制剂组合施用,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0597] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测一个或多个表4的BCR信号传导通路蛋白突变;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂,其中该第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0598] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂,其中该第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(e)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(b)的第一BTK抑制剂。

[0599] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂,其中该第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物

或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物；或 (e) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则向对象施用另外剂量的步骤 (b) 的第一BTK抑制剂。

[0600] 在一些实施方案中，本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法，该方法包括 (a) 在来自对象的样品中检测一个或多个BTK突变，其选自：一个或多个表1的BTK激酶蛋白点突变/插入、表1a的BTK融合、p65BTK、BTK-C或一个或多个表4的BCR信号传导通路基因突变；和 (b) 向对象施用治疗有效量的第一BTK抑制剂，其中该第一BTK抑制剂选自：依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，该方法进一步包括 (在 (b) 之后) (c) 确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变；和 (d) 如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物；或 (e) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则向对象施用另外剂量的步骤 (b) 的第一BTK抑制剂。

[0601] 在本文提供的一些实施方案中，循环肿瘤DNA可以用于监测对象对特定疗法 (例如，第一BTK抑制剂、第二BTK抑制剂或式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物) 的反应性。例如，在开始采用本文所述疗法 (例如，第一BTK抑制剂、第二BTK抑制剂或式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物) 的治疗之前，可以从对象获得生物学样品并确定生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。该样品可以被视为基线样品。然后可以给对象施用一个或多个剂量的如本文所述的疗法 (例如，第一BTK抑制剂、第二BTK抑制剂或式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物) 并且可以监测循环肿瘤DNA的水平 (例如，在第一剂量、第二剂量、第三剂量等后或在一周、两周、三周、四周等后)。如果循环肿瘤DNA的水平低于基线样品 (例如，低1%至约99%、低1%至约95%、低1%至约90%、低1%至约85%、低1%至约80%、低1%至约75%、低1%至低约70%、低1%至低约65%、低1%至低约60%、低1%至低约55%、低1%至低约50%、低1%至低约45%、低1%至低约40%、低1%至低约35%、低1%至低约30%、低1%至低约25%、低1%至低约20%、低1%至低约15%、低1%至低约10%、低1%至约5%、低约5%至约99%、低约10%至约99%、低约15%至约99%、低约20%至约99%、低约25%至约99%、低约30%至约99%、低约35%至约99%、低约40%至约99%、低约45%至约99%、低约50%至约99%、低约55%至约99%、低约60%至约99%、低约65%至约99%、低约70%至约99%、低约75%至约95%、低约80%至约99%、低约90%至低约99%、低约95%至约99%、低约5%至约10%、低约5%至约25%、低约10%至约30%、低约20%至约40%、低约25%至约50%、低约35%至约55%、低约40%至约60%、低约50%至低约75%、低约60%至低约80%或低约65%至约85%等)，这指示了对疗法的反应性。在一些实施方案中，将从对象获得的生物学样品 (n) 中的循环肿瘤DNA的水平与恰好之前取得的样品 (n-1) 进行比较。如果n样品中的循环肿

瘤DNA的水平低于n-1样品(例如,低1%至约99%、低1%至约95%、低1%至约90%、低1%至约85%、低1%至约80%、低1%至约75%、低1%至低约70%、低1%至低约65%、低1%至低约60%、低1%至低约55%、低1%至低约50%、低1%至低约45%、低1%至低约40%、低1%至低约35%、低1%至低约30%、低1%至低约25%、低1%至低约20%、低1%至低约15%、低1%至低约10%、低1%至约5%、低约5%至约99%、低约10%至约99%、低约15%至约99%、低约20%至约99%、低约25%至约99%、低约30%至约99%、低约35%至约99%、低约40%至约99%、低约45%至约99%、低约50%至约99%、低约55%至约99%、低约60%至约99%、低约65%至约99%、低约70%至约99%、低约75%至约95%、低约80%至约99%、低约90%至低约99%、低约95%至约99%、低约5%至约10%、低约5%至约25%、低约10%至约30%、低约20%至约40%、低约25%至约50%、低约35%至约55%、低约40%至约60%、低约50%至低约75%、低约60%至低约80%或低约65%至约85%等),这指示了对疗法的反应性。在对疗法有反应性的情况下,可以给对象施用一个或多个剂量的该疗法并可以继续监测循环肿瘤DNA。

[0602] 如果样品中的循环肿瘤DNA的水平高于基线(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约55%、高约40%至约60%、高约50%至高约75%、高约60%至高约80%或高约65%至约85%等),这可以指示对疗法的抗性。如果n样品中的循环肿瘤DNA的水平高于n-1样品(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约55%、高约40%至约60%、高约50%至高约75%、高约60%至高约80%或高约65%至约85%等),这可以指示对疗法的抗性。当怀疑对疗法有抗性时,对象可以经历成像、活检、手术或其它诊断测试中的一项或多项。在一些实施方案中,当怀疑对疗法有抗性时,可以给对象施用(作为单一疗法或与先前的疗法组合)能够治疗BTK抑制剂抗性的化合物(例如,如本文提供的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其

喷雾干燥的分散体或其药物组合物)。参见例如Cancer Discov;7(12);1368-70(2017);和Cancer Discov;7(12);1394-403(2017)。

[0603] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,其包括(a)向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文所述任何类型的BTK相关癌症)(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种示例性方法鉴定或诊断为具有BTK相关癌症)的对象施用一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的第一BTK激酶抑制剂;(b)在步骤(a)后,确定获自对象的生物样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物样品)中的循环肿瘤DNA的水平;(c)向被鉴定为具有与循环肿瘤DNA的参考水平(例如,本文描述的任何一种循环肿瘤DNA的参考水平)相比大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂或式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为在步骤(a)之前获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的水平。这些方法的一些实施方案还包括确定在步骤(a)之前获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。在这些方法的一些实例中,该第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在这些方法的其他实例中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂或非共价抑制剂。在一些实施方案中,共价抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂选自:CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。

[0604] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,其包括向(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文所述任何类型的BTK相关癌症)(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种示例性方法鉴定或诊断为具有BTK相关癌症),(ii)先前施用了一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的第二BTK激酶抑制剂和(ii)在先前施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种循环肿瘤DNA的参考水平)相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在这些方法的一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之前获自对象的生物样品(例如,包含血液、血浆或血清的生物样品)中的循环肿瘤DNA的水平。这些方法的一些实施方案还包括确定在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之前获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一

些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。在这些方法的一些实施方案中,该第二BTK激酶抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在这些方法的其他实施方案中,第二BTK抑制剂是共价抑制剂或非共价抑制剂。在一些实施方案中,共价抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂选自:CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。

[0605] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,其包括:(a) 向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文描述的任何类型的BTK相关癌症)的对象(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种方法鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象)施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;(b) 在步骤(a)后,确定获自对象的生物学样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物学样品)中的循环肿瘤DNA的水平;(c) 向被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种循环肿瘤DNA的示例性参考水平)相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂或治疗(例如,本文描述的或本领域已知的BTK相关癌症的任何一种另外的治疗剂或治疗)。在这些方法的一些实施方案中,另外的治疗剂为第二BTK激酶抑制剂(例如,共价BTK抑制剂或非共价BTK抑制剂或BTK激酶抑制剂,其选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064)。在这些方法中的任何一种的一些实例中,另外的治疗剂或治疗包含以下中的一种或多种:放射疗法、化学治疗剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性化学治疗剂)、检查点抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性检查点抑制剂)、手术(例如,肿瘤的至少部分切除)和一种或多种其它激酶或蛋白抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性激酶或蛋白抑制剂)。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为在步骤(a)之前获自对象的生物学样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物学样品)中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。

[0606] 本文还提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,其包括:向(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文描述的任何类型的BTK相关癌症)(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种方法鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象),(ii)先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,和(ii)在施用作为单一疗法的一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平(例如,本文描述的任何一种循环肿瘤DNA的示例性参考水平)相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂或治疗。在这些方法的一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。这些方法的一些实施方案还包括确定在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。在该方法的一些实施方案中,另外的治疗剂为第二BTK激酶抑制剂(例如,共价BTK抑制剂或非共价BTK抑制剂,或第二BTK激酶抑制剂,其选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064)。在这些方法的一些实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括以下中的一种或多种:放射疗法、化学治疗剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性化学治疗剂)、检查点抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种示例性检查点抑制剂)、手术(例如,肿瘤的至少部分切除)和一种或多种其它激酶或蛋白抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种激酶或蛋白抑制剂)。

[0607] 本文还提供了为对象选择治疗的方法,其包括:为(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文描述的任何一种BTK相关癌症)(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种方法鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象),(ii)先前施用了一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的第二BTK激酶抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种BTK激酶抑制剂),和(ii)在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在这些方法中的任

何一种的一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之前获自对象的生物学样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物学样品)中的循环肿瘤DNA的水平。这些方法的一些实施方案还包括确定在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。在这些方法中的任何一种的一些实施方案中,该第二BTK激酶抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在这些方法的一些实施方案中,第二BTK抑制剂是共价抑制剂或非共价抑制剂。在一些实施方案中,共价抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂选自:CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。

[0608] 本文还提供了为对象选择治疗的方法,其包括为(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种BTK相关癌症)(例如,使用本文描述的或本领域已知的任何一种方法诊断或鉴定为具有BTK相关癌症的对象),(ii)先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,和(ii)在施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂或治疗。在这些方法的一些实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物学样品)中的循环肿瘤DNA的水平。一些实施方案还包括确定在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。在这些方法的一些实例中,循环肿瘤DNA的参考水平为循环肿瘤DNA的阈值水平(例如,具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象群体中的循环肿瘤DNA的平均水平,或具有相似的BTK相关癌症并具有相似阶段的BTK相关癌症,但接受无效治疗或安慰剂,或尚未接受治疗性治疗的对象中的循环肿瘤DNA的水平)。在这些方法中的任何一种的一些实施方案中,另外的治疗剂为第二BTK激酶抑制剂(例如,第二BTK激酶抑制剂,其选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、

tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064)。在这些方法的一些实施方案中,第二BTK抑制剂是共价抑制剂或非共价抑制剂。在一些实施方案中,共价抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583和tirabrutinib。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂选自:CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486和达沙替尼。在本文描述的方法中的任何一种的一些实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括以下中的一种或多种:放射疗法、化学治疗剂(例如,本文描述的或本领域已知的化学治疗剂的实例中的任何一种)、检查点抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种检查点抑制剂)、手术(例如,肿瘤的至少部分切除)和一种或多种其它激酶或蛋白抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种其它激酶或其他蛋白抑制剂)。

[0609] 本文还提供了在对象中确定治疗功效的方法,其包括:(a)在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物样品(例如,包括血液、血清或血浆的生物样品)中的循环肿瘤DNA的第一水平;(b)在第一时间点之后和第二时间点之前,向对象施用包括一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗;(c)在第二时间点确定获自对象的生物样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物样品)中的循环肿瘤DNA的第二水平;和(d)鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中有效;或鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中无效。在这些方法的一些实施方案中,第一时间点和第二时间点间隔约1周至约1年(例如,约1周至约10个月、约1周至约8个月、约1周至约6个月、约1周至约4个月、约1周至约3个月、约1周至约2个月、约1周至约1个月或约1周至约2周)。

[0610] 本文还提供了确定对象是否对治疗发展抗性的方法,其包括:(a)在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物样品(例如,包含血液、血清或血浆的生物样品)中的循环肿瘤DNA的第一水平;(b)在第一时间点之后和第二时间点之前,向对象施用包括一个或多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或十个或更多个)剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗;(c)在第二时间点确定获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的第二水平;和(d)确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象没有对治疗发展抗性;或确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象已经对治疗发展抗性。在这些方法的一些实施方案中,第一时间点和第二时间点间隔约1周至约1年(例如,约1周至约10个月、约1周至约8个月、约1周至约6个月、约1周至约4个月、约1周至约3个月、约1周至约2个月、约1周至约1个月或约1周至约2周)。

[0611] 检测循环肿瘤DNA的示例性的方法描述于Moati等人,Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol.2018年4月4日;Oussalah等人,EBioMedicine 2018年3月28日;Moon等人,Adv.DrugDeliv.Rev.2018年4月4日;Solassaol等人,Clin.Chem.Lab.Med.2018年4月7日;Arriola等人,Clin.Transl.Oncol.2018年4月5日;Song等人,J.Circ.Biomark.2018年3月

25日;Aslibekyan等人,JAMACardiol.2018年4月4日;Isbell等人,J.Thorac.Cardiovasc.Surg.2018年3月13日;Boeckx等人,Clin.Colorectal Cancer 2018年2月22日;Anunobi等人,J.Surg.Res.2018年3月28日;Tan等人,Medicine 97(13):e0197,2018;Reithdorf等人,Transl.Androl.Urol.6(6):1090-1110,2017;Volckmar等人,Genes Chromosomes Cancer 57(3):123-139,2018;和Lu等人,Chronic Dis.Transl.Med.2(4):223-230,2016。检测循环肿瘤DNA的另外的方法是本领域已知的。

[0612] 此外,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测一个或多个选自以下的BTK突变:表1的一个或多个BTK激酶蛋白点突变/插入,表1a的BTK融合,p65BTK,BTK-C或表4的一个或多个BCR信号通路基因突变;和(b)向对象施用治疗有效量的选自式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,在步骤(d)中施用选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG'806、ARQ 531、BIIB068、

维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064的第二BTK抑制剂。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测MYD88^{L265P};和(b)向对象施用治疗有效量的式I-IV化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有BTK抑制剂抗性突变C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、T474I、T474M或T474S;和(d)如果对象具有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,在步骤(d)中施用选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064的第二BTK抑制剂。

[0613] 此外,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)检测获自对象的样品中的癌细胞中的至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;和(b)向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)检测获自对象的样品中的癌细胞中的至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(d)向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗需要此类治疗的对象的BTK相关癌症的方法,该方法包括(a)在来自对象的样品中检测一个或多个选自以下的BTK突变:表1的一个或多个BTK激酶蛋白点突变/插入,表1a的BTK融合,p65BTK,BTK-C或表4的一个或多个BCR信号传导通路基因突变;和(b)向对象施用治疗有效量的选自式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干

燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)检测获自对象的样品中的癌细胞中的至少一个表2的BTK抑制剂抗性突变;和(d)向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,在步骤(d)中施用选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774、LOU064及其组合的第二BTK抑制剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)检测获自对象的样品中的癌细胞中的BTK抑制剂抗性突变C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、T474I、T474M或T474S;和(d)向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二BTK抑制剂、第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)或抗癌疗法(例如,手术或辐射)组合的另外剂量的步骤(b)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,在步骤(d)中施用选自依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG' 806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064的第二BTK抑制剂。

[0614] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和选择包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与第一BTK抑制剂组合施用。还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括:为被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象选择包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。还提供了为不包括作为单一疗法的第一BTK抑制剂的治疗选择具有癌症的对象的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和为包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗选择所鉴定的对象。还提供了为不包括作为单一疗法的第一BTK抑制剂的治疗选择具有癌症的对象的方法,其包括:为包括施用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗选择被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G和C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M和T474S。作为

另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白的另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的治疗剂组合施用。在一些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物与抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白的另外的治疗剂例如PLC γ 2抑制剂组合施用,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0615] 还提供了确定具有癌症(例如,BTK相关癌症)的对象将会对采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗具有阳性反应的可能性的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有降低的对采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗具有阳性反应的可能性(即,具有增加的阴性反应的可能性)。还提供了确定具有癌症(例如,BTK相关癌症)的对象将会对采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗具有阳性反应的可能性的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和确定与具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象相比不具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有增加的对采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗具有阳性反应的可能性。还提供了预测采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗在具有癌症的对象中的功效的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和确定采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗在具有获自具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的对象的样品中的癌细胞的对象中不太可能有效。还提供了预测采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗在具有癌症的对象中的功效的方法,其包括:确定采用第一BTK抑制剂作为单一疗法的治疗在具有获自具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的对象的样品中的癌细胞的对象中不太可能有效。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置804的取代,例如,V804M、V804L或V804E,或在氨基酸位置810的取代,例如,G810S、G810R、G810C、G810A、G810V和G810D。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。

[0616] 还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(c)如果对象具有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(d)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂时,也可以给对象施用另一种抗

癌剂(例如,第二BTK抑制剂或式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种BTK抑制剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置804的取代,例如,V804M、V804L或V804E,或在氨基酸位置810的取代,例如,G810S、G810R、G810C、G810A、G810V和G810D。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0617] 还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(c)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(d)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂时,也可以给对象施用另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置804的取代,例如,V804M、V804L或V804E,或在氨基酸位置810的取代,例如,G810S、G810R、G810C、G810A、G810V和G810D。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0618] 还提供了治疗具有癌症(例如,BTK相关癌症)的对象的方法,其包括:(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和(b)如果对象具有有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(c)如果对象具

有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当给对象施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂时,也可以给对象施用另一种抗癌剂(例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置804的取代,例如,V804M、V804L或V804E,或在氨基酸位置810的取代,例如,G810S、G810R、G810C、G810A、G810V和G810D。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0619] 还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和(b) 如果对象具有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(c) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当给对象施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂时,也可以给对象施用另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置804的取代,例如,V804M、V804L或V804E,或在氨基酸位置810的取代,例如,G810S、G810R、G810C、G810A、G810V和G810D。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0620] 在一些实施方案中,本文所述BTK相关癌症可以与另一种基因、另一种蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调一起发生在对象中。

[0621] 例如,表现出BTK基因、BTK蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的BTK相关癌症可以与以下中的一种或多种一起发生在对象中:BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调(例如,BCR信号传导基因的扩增)或者MYC基因、MYC蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调(例如,MYC基因的扩增)。

[0622] 在一些实施方案中,本文所述方法可以进一步包括检测MYC基因、MYC蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调(例如,MYC基因的扩增)。在一些实施方案中,该方法可以进一步包括施用MYC抑制剂。

[0623] 示例性MYC抑制剂包括:10058-F4、10074-G5和KSI-3716。

[0624] 在一些实施方案中,表现出MYC基因、MYC蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调(例如,MYC基因的扩增)的BTK相关癌症是食管癌(参见例如,Chong等人,Gut.pii:gutjnl-2017-314408,2017)。

[0625] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(c)如果对象具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则为对象选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(d)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则为对象选择另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当为对象选择另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂时,该方法还可以包括为对象选择多个剂量的另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G或C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M或T474S。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种BTK抑制剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0626] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个BTK抑制剂抗性突变;和(c)如果对象具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(d)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则为对象选择另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当为对象选择另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂时,该方法还可以包括

为对象选择多个剂量的另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G、C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M或T474S。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中,另一种BTK抑制剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0627] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;(b)如果对象具有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则为对象选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(c)如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则选择另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,当为对象选择另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂时,该方法还可以包括为对象选择多个剂量的另一种抗癌剂(例如,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G、C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M或T474S。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种BTK抑制剂可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中,另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂,其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如,在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0628] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个

BTK抑制剂抗性突变；(b) 如果对象具有至少一个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则为对象选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂；或(c) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则选择另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中，当为对象选择另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂时，该方法还可以包括为对象选择多个剂量的另一种抗癌剂(例如，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物或免疫疗法)。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如，一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代，例如，C481S、C481F、C481T、C481G、C481R，或在氨基酸位置474的取代，例如，T474I、T474M或T474S。作为另一个实例，一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如，另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中，另一种BTK可以是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中，另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK上游蛋白。在一些实施方案中，另外的抗癌剂抑制BCR信号传导通路中的BTK下游蛋白。在一些实施方案中，另外的抗癌剂是PLC γ 2抑制剂，其中一个或多个抗性突变包括PLC γ 2(例如，在氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141)中的取代。

[0629] 还提供了确定对象发展对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的风险的方法，其包括：确定获自对象的样品中的细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变；和将具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的细胞的对象鉴定为具有增加的发展对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的可能性。还提供了确定对象发展对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的风险的方法，其包括：将具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的细胞的对象鉴定为具有增加的发展对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的可能性。还提供了确定对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的存在的方法，其包括：确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变；和确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症。还提供了在对象中确定对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症的存在的方法，其包括：确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有对第一BTK抑制剂具有一定抗性的癌症。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变包括表2中列出的一个或多个BTK抑制剂抗性突变。例如，一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置481的取代，例如，C481S、C481F、C481T、C481G、C481R，或在氨基酸位置474的取代，例如，T474I、T474M或T474S。作为另一个实例，一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。

[0630] 在本文描述的方法中的任何一种的一些实施方案中，赋予癌细胞或肿瘤对采用第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变可以是表3或4中列出的任何一种BTK

抑制剂抗性突变(例如,在氨基酸位置481的取代,例如,C481S、C481F、C481T、C481G、C481R,或在氨基酸位置474的取代,例如,T474I、T474M或T474S)。作为另一个实例,一个或多个BTK抑制剂抗性突变可以包括在PLC γ 2的氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141的取代。

[0631] 在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变在肿瘤中的存在导致肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗更具抗性。下面描述了当BTK抑制剂抗性突变导致肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗更具抗性时有用的方法。例如,本文提供治疗具有癌症的对象的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和向被鉴定的对象施用不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)。还提供了治疗被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象的方法,其包括向对象施用不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。

[0632] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和为被鉴定的对象选择不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)。还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法,其包括:为被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象选择不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)。还提供了为不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)选择具有癌症的对象的方法,其包括:鉴定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象;和为不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)选择被鉴定的对象。还提供了为不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗(例如,第二BTK激酶抑制剂)选择具有癌症的对象的方法,其包括:为不包括作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗选择被鉴定为具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。

[0633] 还提供了确定具有癌症的对象将会对采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗具有阳性反应的可能性的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有有一个或多个BTK

抑制剂抗性突变;和确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有降低的对采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗具有阳性反应的可能性。还提供了确定具有癌症的对象将会对采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗具有阳性反应的可能性的方法,其包括:确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有降低的对采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗具有阳性反应的可能性。还提供了预测采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗在具有癌症的对象中的功效的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和确定采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗在具有获自具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的对象的样品中的癌细胞的对象中不太可能有效。还提供了预测采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗在具有癌症的对象中的功效的方法,其包括:确定采用作为单一疗法的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗在具有获自具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的对象的样品中的癌细胞的对象中不太可能有效。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。

[0634] 还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a) 施用一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物一段时间;(b) 在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和(c) 向具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂或第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物;或(d) 向具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,当给对象施用另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物时,也可以给对象施用另一种抗癌剂或第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中,另一种BTK可以为步骤(a)中施用的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0635] 还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干

燥的分散体或其药物组合物的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变；(b) 向具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂或第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物；或(c) 向具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的先前施用的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中，当给对象施用另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物时，也可以给对象施用另一种抗癌剂。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如，另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如，第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中，另一种BTK可以为步骤(a)中施用的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0636] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法，其包括：(a) 向对象施用一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物一段时间；(b) 在(a)之后，确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变；和(c) 如果对象具有有BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则为对象选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂或第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物；或(d) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则为对象选择另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中，当为对象选择另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物时，该方法还可以包括进一步选择另一种抗癌剂。在一些实施方案中，一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如，另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如，第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中，另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中，另一种BTK可以为步骤(a)中施用的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0637] 还提供了为具有癌症的对象选择治疗的方法，其包括：(a) 确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变；(b) 如果对象具有有BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则为对象选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂或第二式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物；或(c) 如果对象具有无BTK抑制剂抗性突变的癌细胞，则选择另外剂量的先前施用给对象的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中，当为对象选择另外剂量的步骤(a)的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物

形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物时,该方法还可以包括进一步选择另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另外的抗癌剂为另一种BTK抑制剂(例如,第二BTK抑制剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌剂为免疫疗法。在一些实施方案中,另一种BTK可以为步骤(a)中施用的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0638] 还提供了确定对象发展对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的风险的方法,其包括:确定获自对象的样品中的细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和如果对象具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的细胞,则将对象鉴定为具有增加的发展对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的可能性。还提供了确定对象发展对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的风险的方法,其包括:将具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的细胞的对象鉴定为具有增加的发展对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的可能性。还提供了确定对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的存在的方法,其包括:确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变;和确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症。还提供了在对象中确定对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症的存在的方法,其包括:确定具有有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象具有对式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物具有一定抗性的癌症。在一些实施方案中,一个或多个BTK抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性。

[0639] 在本文描述的方法中的任何一种的一些实施方案中,赋予癌细胞或肿瘤对采用式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变可以是表2中列出的任何一种BTK抑制剂抗性突变。确定癌细胞或肿瘤对BTK抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种BTK抑制剂)的抗性的水平的方法可以使用本领域已知的方法确定。例如,可以通过确定BTK抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的任何一种BTK抑制剂)对癌细胞的生存力的 IC_{50} 评估癌细胞对BTK抑制剂的抗性水平。在其它实例中,可以通过确定癌细胞在BTK抑制剂(例如,本文描述的任何一种BTK抑制剂)的存在下的生长速度评估癌细胞对BTK抑制剂的抗性水平。在其它实例中,可以通过确定在采用BTK抑制剂(例如,本文描述的任何一种BTK抑制剂)的治疗期间随时间变化的对象中的一个或多个肿瘤的质量或尺寸评估肿瘤对BTK抑制剂的抗性水平。在其它实例中,可以通过确定包括一个或多个抑制剂抗性突变的BTK激酶(即,对象中

的癌细胞或肿瘤中表达的相同的BTK激酶)的活性间接评估癌细胞或肿瘤对BTK抑制剂的抗性水平。具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤对BTK抑制剂的抗性水平是相对于不具有BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤(例如,不具有相同的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤,不具有任何BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤,或表达野生型BTK蛋白的癌细胞或肿瘤)中的抗性水平。例如,与不具有BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤(例如,不具有相同的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤,不具有任何BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤,或表达野生型BTK蛋白的癌细胞或肿瘤)中的抗性水平相比,具有一个或多个BTK抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤的确定的抗性水平可以大于约1%、大于约2%、大于约3%、大于约4%、大于约5%、大于约6%、大于约7%、大于约8%、大于约9%、大于约10%、大于约11%、大于约12%、大于约13%、大于约14%、大于约15%、大于约20%、大于约25%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约45%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%、大于约90%、大于约100%、大于约110%、大于约120%、大于约130%、大于约140%、大于约150%、大于约160%、大于约170%、大于约180%、大于约190%、大于约200%、大于约210%、大于约220%、大于约230%、大于约240%、大于约250%、大于约260%、大于约270%、大于约280%、大于约290%或大于约300%。

[0640] 本文还提供了治疗具有癌症(例如,本文所述的任何癌症)的对象的方法,其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂,其包括向对象施用不包括作为单一疗法的第一BTK抑制剂(例如,第一BTK抑制剂,如依鲁替尼或阿卡替尼)的治疗(例如,本文所述的不包括作为单一疗法的第一BTK抑制剂的任何治疗)。例如,可以给对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂或治疗(例如,第一BTK抑制剂)组合的第二BTK抑制剂。

[0641] 本文还提供治疗对象的方法,其包括向具有指示(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的临床记录的对象施用治疗有效量的不包括作为单一疗法的第一BTK抑制剂的治疗。例如,可以给对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂或治疗(例如,第一BTK抑制剂)组合的第二BTK抑制剂。

[0642] 本文还提供了治疗具有癌症(例如,本文所述或本领域已知的任何癌症)的对象的方法,其包括:鉴定对象,其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂;和向所鉴定的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。

[0643] 本文还提供了治疗具有癌症(例如,本文所述或本领域已知的任何癌症)的对象的方法,其包括:鉴定对象,其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂;和向所鉴定的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另一种抗癌剂(例如,本文所述的抗癌剂的任何一种或多种)或抗癌疗法(例如,本文提供的抗癌疗法的任何一种或多种)的治疗。

[0644] 本文还提供了治疗被鉴定为具有癌症的对象的方法,其中(i)对象中的癌症在采

用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂,其包括向对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。

[0645] 本文还提供了治疗被鉴定为具有癌症的对象的方法,并且其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂,其包括向对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另一种抗癌剂(例如,本文所述的另一种抗癌剂的任何一种或多种)或抗癌疗法(例如,本文所述的抗癌疗法的任何一种或多种)的治疗。

[0646] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括向具有指示(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的临床记录的对象施用治疗有效量的包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗。

[0647] 本文还提供了治疗对象的方法,其包括向具有指示(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的临床记录的对象施用治疗有效量的包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另一种抗癌剂(例如,本文所述的抗癌剂的任何一种或多种)或抗癌疗法(例如,本文所述的抗癌疗法的任何一种或多种)的治疗。

[0648] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间；(b)在(a)之后,确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂；和(c)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用第二BTK抑制剂或不包括作为单一疗法的步骤(a)的BTK抑制剂的治疗；或(d)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应；和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是包含本文公开的复合剂和式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的药物组合物。在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症。

[0649] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂；和(b)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发；和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应；和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用第二BTK抑制剂或不包括作为单一疗法的步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗；或(c)向其中(i)对象中的癌症在采用

第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0650] 在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症。在一些实施方案中,BTK相关癌症表现出如表1、1a和4中所述的点突变/插入/缺失和/或融合中的至少一种。在一些实施方案中,BTK相关癌症不表现出BTK抗性突变,例如,表2和3中描述的任何突变。

[0651] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;(b)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(c)在(a)和(b)之后,确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;和(d)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用第二BTK抑制剂或不包括作为单一疗法的步骤(a)的BTK抑制剂的治疗;或(e)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0652] 在一些实施方案中,步骤(a)在步骤(b)之前进行。

[0653] 在一些实施方案中,步骤(b)在步骤(a)之前进行。

[0654] 在一些实施方案中,检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括下一代测序、免疫组织化学、荧光显微镜检查、分离FISH分析和基于PCR的扩增(例如RT-PCR和定量实时RT-PCR)。

[0655] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;(b)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(c)在(a)和(b)之后,确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;和(d)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括一个或多个剂量的第二BTK抑制剂的治疗;或(e)向其中(i)癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0656] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;(b)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(c)在(a)和(b)之后,确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或

(iii) 对象是否不耐受第一BTK抑制剂;和(d)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗;或(e)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。

[0657] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调;(b)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(c)在(a)和(b)之后,确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;和(d)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另一种抗癌剂或抗癌疗法的治疗;或(e)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。

[0658] 在一些实施方案中,步骤(a)在步骤(b)之前进行。

[0659] 在一些实施方案中,步骤(b)在步骤(a)之前进行。

[0660] 在一些实施方案中,检测BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调包括下一代测序、免疫组织化学、荧光显微镜检查、分离FISH分析和基于PCR的扩增(例如RT-PCR和定量实时RT-PCR)。

[0661] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;(b)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括一个或多个剂量的第二BTK抑制剂的治疗;或(c)向其中(i)癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一些实施方案中,第二BTK抑制剂是式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0662] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;(b)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物的治疗;或(c)向其中(i)癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采

用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。

[0663] 本文还提供了治疗具有癌症的对象的方法,其包括:(a)确定(i)对象中的癌症是否在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症是否对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象是否不耐受第一BTK抑制剂;(b)向其中(i)对象中的癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应;和/或(iii)对象不耐受第一BTK抑制剂的对象施用包括式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另一种抗癌剂或抗癌疗法的治疗;或(c)向其中(i)癌症在采用第一BTK抑制剂的疗法期间不复发;和/或(ii)对象中的癌症对采用第一BTK抑制剂的疗法响应;和/或(iii)对象耐受第一BTK抑制剂的对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。

[0664] 在一些实施方案中,癌症是BTK相关癌症。在一些实施方案中,BTK相关癌症表现出如表1、1a或4中所述的点突变/插入/缺失中的至少一种。在一些实施方案中,BTK相关癌症不表现出BTK抗性突变,例如,表2和3中描述的任何突变。

[0665] 在一些实施方案中,第一BTK抑制剂选自:依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、tirabrutinib、CG'806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486、GNE-504、GNE-309、BTK Max、达沙替尼、CT-1530、CGI-1746、CGI-560、LFM A13、TP-0158、dtrmwxs-12、CNX-774和LOU064。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是共价抑制剂,例如,依鲁替尼、PRN1008、PRN473、ABBV-105、AC0058、阿卡替尼、泽布替尼、spebrutinib、poseltinib、evobrutinib、M7583或tirabrutinib。在一些实施方案中,第一BTK抑制剂是非共价抑制剂,例如,CG'806、ARQ 531、BIIB068、维卡替尼、AS871、CB1763、CB988、GDC-0853、RN486或达沙替尼。

[0666] 在一些实施方案中,复发是在改善期后检测到对象中癌细胞数量的增加、对象中一个或多个肿瘤大小的增加、肿瘤负荷的增加、转移速度或程度的增加、全部或部分与癌症相关的症状恶化、疾病程度的增加和疾病进展的加速中的一种或多种。在一些实施方案中,复发是在改善期后癌症的进展。在一些实施方案中,改善期是对象中癌细胞数量的降低、对象中一个或多个肿瘤大小的降低、肿瘤负荷的降低、转移速度或程度的降低、全部或部分与癌症相关的症状改善、疾病程度的降低和疾病进展的减缓中的一种或多种。

[0667] 在一些实施方案中,对采用第一BTK抑制剂的疗法不响应的癌症是正在进展的癌症。在一些实施方案中,癌症的进展是对象中癌细胞数量的增加、对象中一个或多个肿瘤大小的增加、肿瘤负荷的增加、转移速度或程度的增加、全部或部分与癌症相关的症状恶化、疾病程度的增加和疾病进展的加速中的一种或多种。

[0668] 在一些实施方案中,可以使用骨髓活检,例如,骨髓核心活检或骨髓穿刺标本来检测癌症如血液系统癌症的进展或复发。在一些实施方案中,可以使用骨髓活检来检测母细胞的百分比,发育不良(例如异常细胞),淋巴细胞的百分比,浆细胞的百分比,纤维化,细胞性,造血元素的分布方式,淋巴元素的形态以及淋巴元素和浆细胞的计数中的一种或多种(参见例如,Sever,等人,Arch Pathol Lab Med.2016Sep;140(9):932-49,其通过引用以其整体并入本文)。骨髓活检可以在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间多次进行以确定

一个或多个临床相关参数,包括但不限于在向对象施用疗法后的疾病进展和疗法的功效、疾病的复发或抗性突变的发展。例如,在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间,第一骨髓活检可以在第一时间点进行,并且第二骨髓活检可以在第二时间点进行。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),和第二时间点可以是对象已经发展出疾病之后的时间点(例如,第二时间点可用于诊断具有该疾病的对象)。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),之后监测对象,并且第二时间点可以是在监测对象之后的时间点。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之后的时间点,之后向该对象施用疗法,并且第二时间点可以是在施用疗法之后的时间点;在此类情况下,第二时间点可用于评估疗法的功效。

[0669] 在一些实施方案中,进展包括检测到母细胞百分比的增加、髓细胞与红细胞的比率的增加、发育异常(例如,白细胞发育异常)的增加、骨髓浆细胞百分比的增加和骨髓淋巴细胞百分比的增加中的一种或多种。例如,进展包括在与第一时间点相比的第二时间点检测到母细胞百分比的增加、髓细胞与红细胞的比率的增加、发育异常(例如,白细胞发育异常)的增加、骨髓浆细胞百分比的增加和骨髓淋巴细胞百分比的增加中的一种或多种。

[0670] 在一些实施方案中,复发可以包括在改善期后检测到母细胞百分比的增加、髓细胞与红细胞的比率的增加、发育异常(例如,白细胞发育异常)的增加、骨髓浆细胞百分比的增加和骨髓淋巴细胞百分比的增加中的一种或多种。在一些实施方案中,改善期可以包括检测到母细胞百分比的降低、髓细胞与红细胞的比率的降低、发育异常(例如,白细胞发育异常)的降低、骨髓浆细胞百分比的降低和骨髓淋巴细胞百分比的降低中的一种或多种。

[0671] 在一些实施方案中,可以使用全血细胞计数检测癌症如血液系统癌症的进展或复发。在一些实施方案中,可以使用全血细胞计数检测外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比、血小板数量降低和血红蛋白降低中的一种或多种。全血细胞计数可以在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间多次进行以确定一个或多个临床相关参数,包括但不限于在向对象施用疗法后的疾病进展和疗法的功效、疾病的复发或抗性突变的发展。例如,在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间,第一全血细胞计数可以在第一时间点进行,并且第二全血细胞计数可以在第二时间点进行。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),和第二时间点可以是对象已经发展出疾病之后的时间点(例如,第二时间点可用于诊断具有该疾病的对象)。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),之后监测对象,并且第二时间点可以是在监测对象之后的时间点。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之后的时间点,之后向该对象施用疗法,并且第二时间点可以是在施用疗法之后的时间点;在此类情况下,第二时间点可用于评估疗法的功效。

[0672] 在一些实施方案中,进展可以包括检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比增加、血小板数量降低和血红蛋白降低中的一种或多种。例如,进展可以包括在与第一时间点相比的第二时间点检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比增加、血小板数量降低和血红蛋白降低中的一种或多种。

[0673] 在一些实施方案中,复发可以包括在改善期后检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比增加、血小板数量降低和血红蛋白降低中的一种或多种。在一些实施方案

中,改善期可以包括检测到外周血中白细胞(例如,多形核白细胞)百分比降低、血小板数量增加和血红蛋白降低中的一种或多种。

[0674] 在一些实施方案中,肿瘤负荷可以使用PERCIST评估。在一些实施方案中,使用RECIST 1.1版评估肿瘤负荷。

[0675] 在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤,并且通过一种或多种描述于Cheson等人J Clin Oncol.2007,25:579-86;Cheson等人,Blood.2016,128:2489-2496;和Cheson等人,Clin Oncol.2014,32(27):3059-3068中的一种或多种的方法评估淋巴瘤的治疗,所述文献各自通过引用以其整体并入本文。

[0676] 在一些实施方案中,癌症是白细胞,例如,CLL,并且通过一种或多种描述于Hallek等人,Blood.2008,111(12):5446-56中的方法评估白血病的治疗,所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0677] 在一些实施方案中,癌症是骨髓瘤,并且通过一种或多种描述于Fujino等人,J Clin Exp Hematop.2018,58(2):61-67的方法评估骨髓瘤的治疗,所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0678] 在一些实施方案中,液体活检可用于检测癌症的进展。在一些实施方案中,用于液体活检的生物学样品可以包括血液、血浆、尿液、脑脊髓液、唾液、痰、支气管肺泡灌洗液、胆汁、淋巴液、囊肿液、粪便、腹水及其组合。在一些实施方案中,液体活检可用于检测循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施方案中,液体活检可用于检测无细胞的DNA。在一些实施方案中,使用液体活检检测到的无细胞DNA是源自肿瘤细胞的循环肿瘤DNA(ctDNA)。ctDNA的分析(例如,使用敏感的检测技术,例如但不限于下一代测序(NGS)、传统PCR、数字PCR或微阵列分析)可用于鉴定癌症的进展。

[0679] 液体活检可以在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间多次进行,以确定一个或多个临床相关参数,包括但不限于向对象施用疗法后的疾病进展、疗法功效或抗性突变的发展。例如,在诊断过程、监测过程和/或疗法过程期间,可以在第一时间点进行第一次液体活检,并且可以在第二时间点进行第二次液体活检。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),和第二时间点可以是对象已经发展出疾病之后的时间点(例如,第二时间点可用于诊断具有该疾病的对象)。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之前的时间点(例如,当对象健康时),之后监测对象,并且第二时间点可以是在监测对象之后的时间点。在一些实施方案中,第一时间点可以是在将对象诊断为具有疾病之后的时间点,之后向该对象施用疗法,并且第二时间点可以是在施用疗法之后的时间点;在此类情况下,第二时间点可用于评估疗法的功效(例如,在第一时间点检测到的基因突变是否大量减少或无法检测到)或确定由于疗法而引起的抗性突变的存在。

[0680] 在本文提供的一些实施方案中,循环肿瘤DNA可以用于监测患者对特定疗法(例如,第一BTK抑制剂,或第二BTK抑制剂,例如式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)的反应性。例如,在开始本文所述疗法(例如,第一BTK抑制剂,或第二BTK抑制剂,例如式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)之前,可以从对象获得生物学样品并确定生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。该样品可以被视为基线样品。然后可以给对象

施用一个或多个剂量的如本文所述的疗法(例如,第一BTK抑制剂,或第二BTK抑制剂,例如式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物)并且可以监测循环肿瘤DNA的水平(例如,在第一剂量、第二剂量、第三剂量等后或在一周、两周、三周、四周等后)。如果循环肿瘤DNA的水平低于基线样品(例如,低1%至约99%、低1%至约95%、低1%至约90%、低1%至约85%、低1%至约80%、低1%至约75%、低1%至低约70%、低1%至低约65%、低1%至低约60%、低1%至低约55%、低1%至低约50%、低1%至低约45%、低1%至低约40%、低1%至低约35%、低1%至低约30%、低1%至低约25%、低1%至低约20%、低1%至低约15%、低1%至低约10%、低1%至约5%、低约5%至约99%、低约10%至约99%、低约15%至约99%、低约20%至约99%、低约25%至约99%、低约30%至约99%、低约35%至约99%、低约40%至约99%、低约45%至约99%、低约50%至约99%、低约55%至约99%、低约60%至约99%、低约65%至约99%、低约70%至约99%、低约75%至约95%、低约80%至约99%、低约90%至低约99%、低约95%至约99%、低约5%至约10%、低约5%至约25%、低约10%至约30%、低约20%至约40%、低约25%至约50%、低约35%至约55%、低约40%至约60%、低约50%至低约75%、低约60%至低约80%或低约65%至约85%等),这指示了对疗法的反应性。在一些实施方案中,将从患者获得的生物学样品(n)中的循环肿瘤DNA的水平与恰好之前取得的样品(n-1)进行比较。如果n样品中的循环肿瘤DNA的水平低于n-1样品(例如,1%至约99%、低1%至约95%、低1%至约90%、低1%至约85%、低1%至约80%、低1%至约75%、低1%至低约70%、低1%至低约65%、低1%至低约60%、低1%至低约55%、低1%至低约50%、低1%至低约45%、低1%至低约40%、低1%至低约35%、低1%至低约30%、低1%至低约25%、低1%至低约20%、低1%至低约15%、低1%至低约10%、低1%至约5%、低约5%至约99%、低约10%至约99%、低约15%至约99%、低约20%至约99%、低约25%至约99%、低约30%至约99%、低约35%至约99%、低约40%至约99%、低约45%至约99%、低约50%至约99%、低约55%至约99%、低约60%至约99%、低约65%至约99%、低约70%至约99%、低约75%至约95%、低约80%至约99%、低约90%至低约99%、低约95%至约99%、低约5%至约10%、低约5%至约25%、低约10%至约30%、低约20%至约40%、低约25%至约50%、低约35%至约55%、低约40%至约60%、低约50%至低约75%、低约60%至低约80%或低约65%至约85%等),这指示了对疗法的反应性。在对疗法有反应性的情况下,可以给对象施用一个或多个剂量的该疗法并可以继续监测循环肿瘤DNA。

[0681] 如果样品中的循环肿瘤DNA的水平高于基线(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约

55%、高约40%至约60%、高约50%至高约75%、高约60%至高约80%或高约65%至约85%等),这可以指示癌症的进展。如果n样品中的循环肿瘤DNA的水平高于n-1样品(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约55%、高约40%至约60%、高约50%至高约75%、高约60%至高约80%或高约65%至约85%等),这可以指示癌症的进展。当怀疑在采用第一BTK抑制剂的疗法期间癌症进展时,对象可以经历成像、活检、手术或其它诊断测试中的一项或多项。在一些实施方案中,当怀疑在采用第一BTK抑制剂的疗法期间癌症进展时,可以给对象施用(作为单一疗法或与先前的疗法组合)第二BTK抑制剂,例如式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0682] 如果在改善期(例如,上述对疗法的反应性的时段)后,样品中的循环肿瘤DNA的水平高于改善期获得的水平(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约55%、高约40%至约60%、高约50%至高约75%、高约60%至高约80%或高约65%至约85%等),这可以指示癌症复发。如果n样品中的循环肿瘤DNA的水平高于n-1样品(例如,高1%至约99%、高1%至约95%、高1%至约90%、高1%至约85%、高1%至约80%、高1%至约75%、高1%至高约70%、高1%至高约65%、高1%至高约60%、高1%至高约55%、高1%至高约50%、高1%至高约45%、高1%至高约40%、高1%至高约35%、高1%至高约30%、高1%至高约25%、高1%至高约20%、高1%至高约15%、高1%至高约10%、高1%至约5%、高约5%至约99%、高约10%至约99%、高约15%至约99%、高约20%至约99%、高约25%至约99%、高约30%至约99%、高约35%至约99%、高约40%至约99%、高约45%至约99%、高约50%至约99%、高约55%至约99%、高约60%至约99%、高约65%至约99%、高约70%至约99%、高约75%至约95%、高约80%至约99%、高约90%至高约99%、高约95%至约99%、高约5%至约10%、高约5%至约25%、高约10%至约30%、高约20%至约40%、高约25%至约50%、高约35%至约55%、高约40%

[0691] 本文还提供用于治疗被诊断为(或被鉴定为具有)特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病,包括关节炎(例如,类风湿性关节炎)、多发性硬化、骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗恩病、慢性荨麻疹、重症肌无力和狼疮(例如,红斑狼疮)的对象的方法,其包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0692] 本文还提供了用于治疗被鉴定或诊断为具有BTK相关的特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的对象(例如,通过使用经管理机构批准的,例如FDA批准的用于在对象或来自对象的活检样品中鉴定BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒已经被鉴定为或诊断为具有BTK相关的特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的对象)的方法,其包括向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0693] 还提供了用于在需要其的对象中治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的方法,该方法包括:(a) 确定对象中的特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病是否是BTK相关的特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病(例如,使用经管理机构批准的,例如,FDA批准的用于在对象或来自对象的活检样品中鉴定BTK基因、BTK激酶或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒,或通过进行本文所述测定的任何非限制性实例);和(b) 如果特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病被确定为BTK相关的IBS,则向对象施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。

[0694] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于与一种或多种通过相同或不同的作用机理工作的有效治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的另外的治疗剂或疗法组合治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病。至少一种另外的治疗剂可以根据本领域技术人员已知的标准药学实践通过相同或不同的施用途径和以相同或不同的施用方案,作为相同的剂型的一部分或单独的剂型与式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物一起施用。

[0695] 因此,本文还提供了治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的方法,其包括向需要其的对象施用一种用于治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的药物组合,其包含用于同时、分别或相继使用以治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的(a) 式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,(b) 另外的治疗剂,和(c) 任选的至少一种药学上可接受的载体,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂的量一起对治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病有效。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂作为单独的剂量同时施用。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂作为单独的剂量以任何顺序、以联合治疗有效量,例如以每日或间歇剂量相继施用。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂作为组合剂量同时施用。

[0696] 本文还提供了(i) 一种用于治疗需要其的对象的特发性肺纤维化或自身免疫或炎

性疾病的药物组合,其包含用于同时、分别或相继使用以治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的(a)式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物,(b)至少一种另外的治疗剂(例如,本文描述的用于治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病或本领域已知的任何一种示例性另外的治疗剂),和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂的量一起对治疗特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病有效;(ii)包含此类组合的药物组合物;(iii)此类组合在制备用于治疗类风湿性关节炎或肠易激综合征的药物中的用途;和(iv)包含作为用于同时、分别或相继使用的组合制剂的此类组合的商业包装或产品;以及治疗需要其的对象的特发性肺纤维化或自身免疫或炎性疾病的方法。在一个实施方案中,对象是人。

[0697] 在一个实施方案中,将式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物和另外的治疗剂配制为单独的单位剂型,其中该单独的剂型适合于相继或同时施用。这些也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0698] 还提供了用于抑制细胞中的BTK激酶活性的方法,其包括使细胞与式I化合物接触。在一个实施方案中,接触是体外的。在一个实施方案中,接触是体内的。在一个实施方案中,接触是体内的,其中该方法包括向具有有BTK激酶活性的细胞的对象施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,细胞为癌细胞。在一个实施方案中,癌细胞为本文描述的任何癌症。在一些实施方案中,癌细胞为BTK相关的癌细胞。在一些实施方案中,细胞为B-细胞。

[0699] 还提供了用于抑制哺乳动物细胞中BTK激酶活性的方法,其包括使细胞与式I化合物接触。在一个实施方案中,接触是体外的。在一个实施方案中,接触是体内的。在一个实施方案中,接触是体内的,其中该方法包括向具有有BTK激酶活性的细胞的哺乳动物施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物。在一些实施方案中,哺乳动物细胞为哺乳动物癌细胞。在一个实施方案中,哺乳动物癌细胞为本文描述的任何癌症。在一些实施方案中,哺乳动物癌细胞为BTK相关的癌细胞。在一些实施方案中,哺乳动物细胞为B-细胞。

[0700] 本文还提供了在体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式、其喷雾干燥的分散体或其药物组合物接触。

[0701] 4. 试剂盒

[0702] 本文提供了可用于例如治疗BTK相关疾病或病症如癌症或特发性肺纤维化或自身免疫或炎性病症的药物试剂盒,其包括一个或多个容器,该容器含有包含治疗有效量的本文提供的化合物的药物组合物。如果需要的话,此类试剂盒可以进一步包括一种或多种各种常规药物试剂盒组分,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等,这对于本领域技术人员来说是显而易见的。试剂盒中还可以包括指示要施用的组分的量、施用指南和/或用于混合组分的指南的作为插入物或作为标签的说明书。

[0703] 实施例

[0704] 下列实施例说明本发明。

[0705] 实施例1:BTK活性测定

[0706] A. BTK突变体的BTK活性测定

[0707] 式I化合物对全长野生型 (WT) 和突变体人BTK酶的活性通过监测来自 $[\gamma - ^{33}\text{P}] - \text{ATP}$ 的 $[\text{P} - \text{PO}_4]$ 向聚谷氨酸-酪氨酸 (poly-EY) 肽底物的掺入来确定。反应混合物各自含有适当浓度的聚组氨酸标记的BTK酶、poly-EY和BTK抑制剂。将反应混合物在室温下孵育20分钟, 此后添加 $10\mu\text{M}$ 或每种酶的 $\text{ATP } K_m$ 浓度的 $[\gamma - ^{33}\text{P}] - \text{ATP}$ (放射化学浓度 $10\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$)。在室温下孵育2小时后, 捕获放射性标记的肽底物, 并定量掺入的放射性。针对BTK WT、BTK C481S (患者中鉴定的依鲁替尼和阿卡替尼抗性突变)、BTK E41K (临床前组成性活性BTK突变体) 和BTK P190K (临床上观察到的肺癌突变) 测试式I化合物。在 $10\mu\text{M}$ ATP下, 式I化合物针对BTK和BTK C481S的 IC_{50} 值分别为 0.95nM 和 0.29nM 。在 K_m ATP浓度下, 式I化合物抑制BTK WT、BTK C481S、BTK E41K和BTK P190K的 IC_{50} 值分别为 3.15 、 1.42 、 7.85 和 2.14nM 。

[0708] B. 激酶选择性测定

[0709] 使用放射性标记的ATP活性测定 (Reaction Biology Wild-Type Kinase Profiler) 测试式I化合物对371种激酶的抑制。每种测定均在接近每种酶 K_m 的ATP浓度下进行。在 $1.0\mu\text{M}$ 的式I化合物浓度下, 该浓度是针对人野生型BTK酶的 IC_{50} 的约320倍并且是针对BTK C481S突变体酶的 IC_{50} 的约700倍, 371种激酶中只有8种 (除BTK以外) 表现出对照百分比 (POC) 值小于50 (相当于超过50%的抑制): BRK、CSK、ERBB4、FYN、MEK1、MEK2、TXK和YES1。使用接近每种酶的 $\text{ATP } K_m$ 的ATP浓度进行的放射性标记的ATP活性测定确定式I化合物对这些激酶和TEC的酶促活性的抑制活性。与连续稀释的式I化合物共孵育后, 测量掺入肽底物的 ^{33}P 的量, 并使用标准曲线拟合方法分析数据。结果示于表5。

[0710] 表5. IC_{50} 值的比较

酶	IC_{50} 值 (nM)
BTK	3.15
BTK C481S	1.42
BRK	54.25
CSK	552
ERBB4	13.25
FYN	1710
MEK1	147
MEK2	82.7
TEC	1234.08
TXK	209
YES1	157

[0711]

[0712] 实施例2: 式I化合物的多晶型物筛选

[0713] A. 仪器和分析方法

[0714] 以下在该实施例中描述的用于多晶型物筛选的仪器和分析方法如下。

[0715] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0716] XRPD分析在Bruker D5000衍射仪上以Bragg-Brentano构型进行。将约1mg各样品

安装在硅基底上以进行分析。通过使用傅立叶算法对数据进行平滑处理,并从每个衍射图中扣除背景。使用以下实验参数。

- [0717] • 来源:CuK α
- [0718] • 波长:1.5406 Å
- [0719] • 扫描范围:2-40° (2 θ)
- [0720] • 步长:0.01° (2 θ)
- [0721] • 每步时间:4.0s
- [0722] • 源电压:40kV
- [0723] • 源电流:30mA
- [0724] • 发散狭缝宽度:2mm
- [0725] • 防散射狭缝宽度:2mm
- [0726] • 检测器狭缝宽度:0.2mm
- [0727] • 样品旋转:无。

[0728] 核磁共振 (NMR) 光谱学

[0729] NMR实验是在配备5mm ¹H宽带法线几何探头的Bruker DRX500光谱仪上进行的,并且质子在500.13MHz运行。

[0730] 差示扫描量热法 (DSC)

[0731] 将样品塞入带穿孔盖的铝DSC中。然后将样品盘装入与TA8000工作站连接的Mettler Toledo 823量热计中。

[0732] B. 初始表征

[0733] 筛选了式I化合物的许多结晶条件,并通过XRPD分析了观察到的固体,以确定形式和结晶度。结果示于下表6中。

[0734] 表6:多型现象筛选

[0735]

样品	溶剂	条件	搅拌或静止	形式
1	甲醇	从非饱和状态在 25°C 蒸发	搅拌	无定形
2	乙腈	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
3	2-丙醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
4	乙醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
5	甲醇	沸腾快速去除溶剂	不适用	形式 A
6	丙酮	沸腾快速去除溶剂	不适用	无定形
7	甲醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A + 形式 B
8	甲醇	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
9	乙腈	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
10	乙腈	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
11	1,4-二噁烷	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 C
12	乙醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
13	乙醇	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
14	四氢呋喃	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
15	四氢呋喃	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
16	甲醇	冷却至 -20°C	搅拌	未结晶
17	甲醇	冷却至 -20°C	静止	未结晶
18	乙醇	冷却至 -20°C	搅拌	未结晶
19	乙醇	冷却至 -20°C	静止	未结晶
20	丙酮	冷却至 -20°C	搅拌	未结晶
21	丙酮	冷却至 -20°C	静止	未结晶
22	四氢呋喃	冷却至 -20°C	搅拌	未结晶
23	四氢呋喃	冷却至 -20°C	静止	未结晶
24	1-丁醇	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
25	1-丁醇	在 50°C 蒸发	静止	形式 A
26	叔丁基甲基醚	不适用	不适用	溶解度差, 样品不足
27	1:1 水:1,4 二噁烷	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
28	1:1 水:1,4 二噁烷	在 25°C 蒸发	静止	形式 A

[0736]

29	甲醇	在 25°C 添加水反溶剂, 结晶	搅拌	形式 A
30	甲醇	在 25°C 添加水反溶剂, 沉淀	不适用	无定形
31	甲醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A (样品 7 的重复)
32	1,4-二噁烷	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 C (样品 11 的重复, 按比例放大)
33	甲醇	冷却至 -20°C	搅拌	形式 A
34	甲醇	冷却至 -20°C	静止	形式 A
35	乙醇	冷却至 -20°C	搅拌	未结晶
36	乙醇	冷却至 -20°C	静止	形式 A
37	乙腈	冷却至 -30°C	搅拌	形式 A
38	乙腈	冷却至 -30°C	静止	形式 A
39	甲醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
40	甲醇	在 25°C 蒸发	静止	无定形
41	甲醇	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
42	四氢呋喃	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
43	四氢呋喃	在 25°C 蒸发	静止	无定形
44	四氢呋喃	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
45	丙酮	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
46	丙酮	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
47	1,4-二噁烷	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
48	1,4-二噁烷	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
49	1,4-二噁烷	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A (弱信号)
50	1,4-二噁烷	在 50°C 蒸发	静止	无定形
51	1-丙醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A
52	1-丙醇	在 25°C 蒸发	静止	形式 A
53	1-丙醇	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
54	1-丙醇	在 50°C 蒸发	静止	形式 A
55	乙腈	在 50°C 蒸发	搅拌	形式 A
56	甲醇	在 25°C 蒸发	搅拌	形式 A (样品 7 的重复, 按比例放大)
57	乙腈	在 50°C 蒸发	静止	形式 A

[0737]

58	乙醇	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
59	乙醇	在 50℃ 蒸发	静止	形式 A
60	1-丁醇	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
61	1-丁醇	在 50℃ 蒸发	静止	形式 A
62	2-丁酮	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
63	2-丁酮	在 50℃ 蒸发	静止	形式 A
64	乙酸乙酯	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
65	乙酸乙酯	在 50℃ 蒸发	静止	形式 A
66	乙醇	在 25℃ 蒸发	静止	形式 A
67	甲醇	在 25℃ 蒸发	搅拌	形式 A (样品 7 的重复, 按比例放大)
68	1,4-二噁烷	在 25℃ 蒸发	搅拌	形式 C (样品 11 的重复, 按比例放大)
69	甲醇	在 25℃ 蒸发	搅拌	形式 A (样品 7 的重复, 按比例放大)
70	1,4-二噁烷	在 25℃ 蒸发	搅拌	形式 C (样品 11 的重复, 按比例放大)
71	甲醇:水 (3:1)	在 25℃ 蒸发	搅拌	形式 A
72	甲醇	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
73	1,4-二噁烷	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A
74	甲醇:水 (3:1)	在 50℃ 蒸发	搅拌	形式 A

[0738] C. 式I化合物的多晶型物形式A

[0739] 对于样品67,将约10mg的式I化合物称入玻璃小瓶中,并溶解在甲醇中以得到饱和溶剂。然后在搅拌下于25℃蒸发溶剂。式I化合物从溶液中析出后,通过过滤收集晶体。通过XRPD(图1)分析式I化合物并鉴定为形式A。

[0740] D. 式I化合物的多晶型物形式B

[0741] 对于样品7,将约10mg的式I化合物称入玻璃小瓶中,并溶解在甲醇中以得到饱和溶剂。然后在搅拌下于25℃蒸发溶剂,并收集晶体。在甲醇中形式B作为与形式A的混合物结晶。形式A和形式B的混合物的DSC表现出小放热,起始约为120℃,并且熔融的起始约为145℃,可能是形式B的熔融(图2A)。在约145℃熔融后,发生放热事件,这归因于熔融向形式A的转化。起始温度为180℃的吸热事件归因于形式A的熔融。需要纯的形式B样品来确定形式B的DSC曲线。图2B显示了形式A和形式B混合物的¹H光谱。

[0742] E. 式I化合物的多晶型物形式C

[0743] 对于样品32,将约10mg的式I化合物称入玻璃小瓶中,并溶解在1,4-二噁烷中以得到饱和溶剂。然后在搅拌下于25℃蒸发溶剂,并收集晶体。基于¹H NMR光谱,形式C为半-1,4-二噁烷溶剂化物(图3A)。形式C的DSC曲线表现出与1,4-二噁烷损失相关的在40-110℃的吸热(图3B)。吸热事件后是小放热事件,随后是熔融吸热,归因于形式A的熔融。在转化为多晶型物形式A之前,去溶剂化可能会得到同形去溶剂化物或不同的物理形式。

[0744] F. 制备式I化合物的形式A的其他方法

[0745] 将约10g的式I化合物悬浮在异丙醇(50mL, 5mL/g)中并加热至溶解。将温热的溶液精滤并使其缓慢冷却至室温。所得固体通过过滤收集并干燥,以得到8.57g(86%)的式I化

合物,为形式A(经由XRPD)。

[0746] 将约20g的式I化合物悬浮在异丙醇(50mL, 5mL/g)中并加热至溶解。将温热的溶液精滤并添加到含有水(70mL, 7vol)的反应器中。所得固体通过过滤收集并干燥,以得到18.47g(92%)的式I化合物,为形式A(经由XRPD)。

[0747] 将约15.1g的式I化合物悬浮在乙醇(76mL, 5mL/g)中并加热至溶解(约70°C)。将温热的溶液精滤至带夹套的容器中,并使其冷却至~59°C,在其中装入式I化合物形式A晶种(15mg)。将反应器冷却至55°C,并经4小时滴加庚烷(91mL, 6mL/g)。经1小时将悬浮液冷却至15°C。所得固体通过过滤收集,用乙醇:庚烷(5:6比率, 30mL, 2mL/g)洗涤并干燥以得到10.3g(68%)的式I化合物,为形式A(经由XRPD)。

[0748] 将约2.5g的式I化合物悬浮于乙酸乙酯(25mL, 10mL/g)中并加热至溶解(~75°C)。然后使其冷却至~45°C,并用式I化合物形式A接种,随后缓慢添加庚烷(22.5mL, 9mL/g)。将悬浮液在45°C下保持过夜,然后使其冷却至24°C。所得固体通过过滤收集并干燥以得到1.6g(64%)的式I化合物,为形式A(经由XRPD)。

[0749] 实施例3:式I化合物形式A的较大规模制备

[0750] A. 实验程序

[0751] 向1L圆柱形反应器中装入式I化合物[非形式A中间体级别(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺](80.0g, 167mmol, 1.0eq)。添加甲醇(600mL, 7.5体积),并将悬浮液在室温下搅拌直至所有固体溶解。将该溶液精滤,并将滤液转移至干净、干燥的5L圆柱形夹套反应器中。甲醇(40mL, 0.5体积)用于协助有机物向反应器的转移。将溶液加热至 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 。在2hr的过程中通过加料漏斗以~5.33mL/min的速度装入水(640mL, 8体积)。形成悬浮液。以 10°C/hr 的速度将反应器冷却至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$,并在室温下搅拌过夜。固体在聚丙烯布上(在布氏漏斗中)过滤,并用1:1水:甲醇(2x80mL, 2x1体积)洗涤,并在滤饼上拉干~10min。将固体在真空烘箱中于55°C干燥,直到达到恒定质量,得到74.0g的式I化合物的棕褐色结晶/沙质固体,其表现出100面积%HPLC纯度。

[0752] B. 式I化合物的形式A

[0753] 如实施例3A中所述制备的式I化合物通过XRPD、 ^1H NMR和DSC/TGA分析,并鉴定为形式A。形式A的X射线粉末衍射扫描示于图4A中。形式A的X射线粉末衍射峰示于表7中。 ^1H NMR光谱示于图4B中。由DCS观察到在约185°C起始的吸热事件(图4C)。

[0754] 表7. 式I化合物形式A的XRPD峰

[0755]

2- θ	d(Å)	净强度	总强度	H%
7.30	12.10	569	1176	1.5
7.60	11.62	2089	2675	5.4
9.50	9.30	10102	10619	25.9
11.05	8.00	8776	9290	22.5
11.85	7.46	29569	30085	75.9
12.56	7.04	863	1379	2.2
12.80	6.91	285	802	0.7
13.46	6.58	5918	6436	15.2
15.46	5.73	1560	2085	4.0
15.76	5.62	38951	39477	100.0
16.21	5.46	38698	39227	99.4
16.93	5.23	1097	1629	2.8
18.06	4.91	5979	6515	15.3
18.31	4.84	13762	14300	35.3
18.55	4.78	1349	1887	3.5
19.01	4.67	16646	17186	42.7
19.26	4.60	6157	6698	15.8
19.36	4.58	6825	7367	17.5
19.86	4.47	1744	2287	4.5
20.06	4.42	10380	10923	26.6
20.46	4.34	12770	13315	32.8
20.71	4.29	921	1467	2.4
21.01	4.23	1996	2542	5.1
21.66	4.10	2278	2827	5.8
22.04	4.03	1484	2033	3.8
22.21	4.00	5032	5581	12.9
22.61	3.93	7156	7706	18.4
22.76	3.90	7386	7936	19.0
23.16	3.84	3379	3931	8.7
23.51	3.78	7098	7650	18.2
23.81	3.73	12827	13380	32.9
24.21	3.67	3621	4174	9.3
24.46	3.64	3586	4140	9.2
24.91	3.57	8919	9473	22.9
25.71	3.46	12725	13280	32.7
26.27	3.39	6504	7059	16.7
26.46	3.37	2248	2803	5.8
26.74	3.33	620	1176	1.6
27.02	3.30	1158	1714	3.0

27.26	3.27	2105	2661	5.4
28.06	3.18	839	1395	2.2
28.41	3.14	4360	4916	11.2
28.96	3.08	2596	3152	6.7
29.57	3.02	753	1309	1.9
29.81	2.99	1115	1671	2.9
30.01	2.98	2826	3381	7.3
30.39	2.94	1269	1824	3.3
30.76	2.90	6239	6794	16.0
31.12	2.87	1636	2191	4.2
31.61	2.83	1196	1749	3.1
31.94	2.80	773	1326	2.0
32.29	2.77	481	1034	1.2
32.61	2.74	284	836	0.7
33.11	2.70	311	864	0.8
33.32	2.69	829	1382	2.1
33.92	2.64	989	1543	2.5
34.53	2.60	571	1127	1.5
34.66	2.59	599	1155	1.5
35.02	2.56	884	1441	2.3
35.44	2.53	433	990	1.1
35.74	2.51	685	1243	1.8
36.07	2.49	1106	1665	2.8
37.07	2.42	709	1272	1.8
37.52	2.40	273	841	0.7
37.97	2.37	367	939	0.9
38.12	2.36	470	1044	1.2
38.52	2.34	447	1024	1.1
38.77	2.32	565	1144	1.4
38.92	2.31	772	1353	2.0

[0756]

[0757] 实施例4:式I化合物的喷雾干燥的分散体(SDI/SDD)的制备

[0758] A. 溶解度筛选

[0759] 如表8所示,在不同的pH值下测试式I化合物在水溶液中的溶解度。

[0760] 表8:式I化合物在不同pH值下的水溶解度

	实际介质pH	溶解度 ($\mu\text{g/mL}$)	最终滤液 pH	XRPD
(0.1N HCl) pH 1	1.09	17	1.03	形式A
pH 1.5	1.49	15	1.43	形式A
pH 2	2.06	15	2	形式A
pH 3	3.03	14	3.02	形式A
pH 4	4.04	14	4.04	形式A
pH 6	6.04	14	5.99	形式A
pH 8	8.02	14	7.95	形式A
pH 10	9.98	14	9.88	形式A

[0762] 在pH 1至pH 10,式I化合物的溶解度为14-17 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0763] 如表9所示,还在模拟肠液(禁食状态模拟肠液[FaSSIF]、进食状态模拟肠液[FeSSIF]和禁食状态模拟胃液[FaSSGF])的条件下测试式I化合物的溶解度。

[0764] 表9:式I化合物在FaSSGF、FaSSIF和FeSSIF介质中的动力学溶解度

缓冲液条件	4小时, $\mu\text{g/mL}$	24小时, $\mu\text{g/mL}$	最终 pH	XRPD
pH 1.6 FaSSGF	22	24	1.66	形式A
pH 6.5 FaSSIF	23	20	6.5	形式A
pH 6.5 FeSSIF	44	47	5.83	形式A

[0766] 还检查了式I化合物在脂质媒介物中的溶解度。将式I化合物形式A添加到20mL透明玻璃小瓶中,然后添加相应的赋形剂,例如, **MIGLYOL®** 812 (饱和椰子和棕榈仁油衍生的辛酸和癸酸脂肪酸和甘油,例如,C8和C10甘油三酯)、**CAPMUL®** MCM EP (I型单辛酸癸酸甘油酯 (EP))、**PECEOL™** (单油酸甘油酯 (40型) EP、单油酸甘油酯 (40型) NF)、**LABRAFIL®** M2125CS (亚油酰聚氧乙烯-6甘油酯)、**LAUROGLYCOL™** FCC (丙二醇单月桂酸酯 (I型))、**Span®** 80 (山梨醇酐单油酸酯), **PHOSAL®** 53MCT (在辛酸/癸酸甘油三酯、醇、硬脂酸甘油酯、油酸和抗坏血酸棕榈酸酯中的卵磷脂) 或 capmul PG-8 (丙二醇单辛酸酯)。然后将样品用手持式均质器均化10分钟,直到式I化合物明显溶解。将样品在环境条件下混合过夜。还制备了一组匹配对照制剂。基于脂质的制剂的赋形剂筛选表明式I化合物在 PEG 400、**LABRASOL®** ALF (例如,辛酰己酰聚氧-8甘油酯)、**KOLLIPHOR®** EL (例如,聚氧乙烯蓖麻油)、吐温80和维生素E TPGS中的溶解度最佳。

[0767] 表10:脂质媒介物中溶解度筛选的总结

媒介物	孵育温度, °C	HPLC 溶解度 (mg API/g 混合物)	残余物的 XRPD
长链甘油三酯/长链脂质 消化产物	25	0.02	形式 A
中链甘油三酯/中链脂质 消化产物	25	0.02	形式 A
MIGLYOL® 812	25	0.62	形式 A
芝麻油	25	0.07	形式 A
CAPMUL® MCM EP	40	33.3	形式 A
油酸	25	1.2	形式 A
丙二醇	25	29.4	形式 A
PEG-400 (Macrogol 400)	25	168.9	形式 A
LABRASOL® ALF	25	104.1	形式 A
PECEOL™	40	6.6	形式 A
KOLLIPHOR® EL	25	46.2	形式 A
LABRAFIL® M2125CS	25	3.2	形式 A
维生素 E-TPGS NF	40	43.1	与维生素 E TPGS 一致; 未检测到式 I 的 结晶化合物
甘油	25	0.5	形式 A
聚山梨酯 80/吐温-80	25	43.6	形式 A
LAUROGLYCOL™ FCC	25	5.1	形式 A
SPAN® 80	25	6.2	形式 A
PHOSAL® 53 MCT	25	11.3	形式 A
Capmul PG-8	25	30.3	形式 A

[0769] API是指活性药物成分。

[0770] 在测试的赋形剂中,式I化合物最易溶解在LABRASOL® ALF和PEG-400中。

[0771] B.通过喷雾干燥式I化合物得到的固体分散体

[0772] 在有机溶剂中的溶解度筛选显示甲醇、丙酮、二氯甲烷、95:5四氢呋喃:水和80:20二氯甲烷:甲醇是适合喷雾干燥的溶剂。制备了四种喷雾干燥的分散体(SDD),其包含式I化合物和HPMCAS-MG(乙酰含量为约7%至约11%且琥珀酰含量为约10%至约14%的颗粒状醋酸羟丙甲纤维素)、HPMC E3(甲氧基平均含量为29%且羟丙基平均含量为10%的羟丙甲纤维素)、KOLLIDON® VA64(平均粒度约50 μ m至约25050 μ m的乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物)或PVPK30(平均分子量为44,000至54,000g/mol的聚乙烯吡咯烷酮聚合物)。所开发的制剂的组成示于表11和表12。

[0773] 表11:式I化合物的候选喷雾干燥的分散体制剂

样品	成分	API 含量 (w/w%)
1	在 HPMCAS-MG 中的式 I 化合物	20
2	在 HPMC E3 中的式 I 化合物	20
3	在 KOLLIDON® VA64 中的式 I 化合物	20
4	在 PVPK30 中的式 I 化合物	20

[0774] 表12. 候选喷雾溶液组成

组分	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4
式 I 化合物(g)	1.0	1.0	1.0	1.0
聚合物(g)	4.0	4.0	4.0	4.0
溶剂系统 - 80: 20 二氯甲烷: 甲醇 (g)	95	95	95	95

[0777] 制备的喷雾干燥的分散体原型通过mDSC (图5)、XRPD (图6) 和TGA (图7) 评估。关键结果总结在表13中。

[0778] 表13. 干燥后分析

样品	mDSC	XRPD	TGA
1	单一 Tg = 98.9 °C; 无熔融吸热	无定形晕	0.56%
2	单一 Tg = 117.1 °C; 无熔融吸热	无定形晕	1.29%
3	单一 Tg = 108.4 °C; 无熔融吸热	无定形晕	2.34%
4	单一 Tg = 145.5 °C; 无熔融吸热	无定形晕	7.10%

[0780] XRPD和mDSC数据均证实四个原型为无定形且不含任何可检测水平的结晶物质。就纯度和无定形形式而言,所有四个SDI均在40°C下稳定2周。

[0781] C. 喷雾溶液和喷射

[0782] 通过向36L不锈钢混合容器中添加二氯甲烷(14.3kg)和甲醇(3.6kg)来制备喷雾溶液。将HPMCAS-MG(984g)添加到溶剂系统中,同时使用自上而下的混合器(top down mixer)以中等涡旋混合直到聚合物完全溶解。然后在中等涡旋下将式I化合物(995g,针对98.8wt.%校正)添加到溶液中并使其混合直到完全溶解(参见表14)。喷射期间,使喷雾溶液通过140 μ m串联过滤器。喷雾溶液的粘度测量为23.86cP。

[0783] 表14: 式I化合物溶液制备重量

组分	组分类型	制剂(%)	总目标重量 (g)
式I化合物	药物物质	5.00	995
[0784] HPMCAS-MG	聚合物 (醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯)	4.95	983.6
二氯甲烷	溶剂	72.04	14328
甲醇	溶剂	18.01	3582
总计		100.00	19888.6

[0785] 使用Mobile Minor喷雾干燥器,并按照表15进行设置,并在喷射前预热约1小时。在活性溶液之前喷射洗涤液(80:20二氯甲烷:甲醇)以使喷嘴平衡。也按照表15中的设置喷射式I化合物活性溶液。

[0786] 表15:Mobile Minor设置/设定点

参数	设定点
串联过滤器	Swagelok 140 μ m不锈钢
喷嘴	0.3mm, 60°角
进口空气流量	80kg/hr
进口空气温度	90°C
泵行程长度	4.65mm
喷嘴压力	500psi
进料速度(g/min)	165g/min
出口温度(°C)	35
设置冷凝器空气温度(°C)	-10
实际冷凝器空气温度(°C)	-3
制冷器温度(°C)	-3
进料温度	环境

[0788] 喷射约20kg溶液,得到1840.54g的“湿”喷雾干燥的中间体(SDI)。喷射后,将SDI在Shel真空烘箱中于40°C和-25Hg真空下在10scfh氮气净化下干燥(4天)。在将SDI放入烘箱之前和干燥后采集样品,以通过GC分析来分析残留溶剂,验证SDI干燥。干燥4天后的GC结果在二氯甲烷(<600ppm,实际为65ppm)和甲醇(<3000ppm,实际为9ppm)二者的目标限度内。SDI总共干燥86小时。分析干燥的SDI的体积/堆积密度和粒度分布。将SDI包装在低密度的双层聚乙烯袋中,干燥,并且然后密封在Mylar袋中。收集1742.90g的式I化合物SDI,得到88%收率。

[0789] D. 喷雾溶液和喷射

[0790] 通过将甲醇(62.0kg)添加到溶液制备容器中来制备喷雾溶液。在混合的同时添加式I化合物(5.9kg)。在混合的同时将HPMCAS-MG(5.9kg)添加到溶液制备容器中直至聚合物和式I化合物完全溶解。轻微模糊外观是可接受的。参见表16。

[0791] 表16. 式I化合物溶液制备重量

组分	组分类型	制剂(%)	总目标重量 (kg)
式 I 化合物	药物物质	8.0	5.9
[0792] HPMCAS-MG	聚合物 (醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯)	8.0	5.9
甲醇	溶剂	84.0	62.0
总计		100.00	73.8

[0793] 使用BLD-200喷雾干燥器,并按照表17进行设置。在活性溶液之前喷射洗涤液(甲醇)以使喷嘴平衡,并在加工期间通过喷雾干燥器盖运行冷却水。按照表17中的设置喷射式I化合物活性溶液。

[0794] 表17. BLD-200和干燥器设定点

参数	值
[0795] 压力旋转喷嘴	SK 80-16
干燥气体流量	3300g/min
干燥气体入口温度	125°C
干燥器出口温度	45°C
溶液进料速度	225g/min
喷嘴压力	315psi
计算的干燥器相对饱和度	10wt %
溶液进料过滤器	≤250μm

[0796] 喷射后,将SDI在烘箱中于40°C/15%相对湿度干燥(21小时)。干燥19小时后的GC结果在甲醇的目标限度内(≤0.3wt%,实际低于定量限),并收集9.96kg式I化合物SDI,得到84%收率。

[0797] 实施例5:含有式I化合物的喷雾干燥的分散体的药物组合物

[0798] A. 含有式I化合物的颗粒内组合物的制备

[0799] 按以下顺序称出以下组分并添加到适当大小的玻璃罐中:大约一半的微晶纤维素,大约一半的甘露醇或乳糖,所有SDI和崩解剂,剩余的一半甘露醇或乳糖以及剩余的一半微晶纤维素。在Turbula上混合各组分,并且然后通过850μm筛网筛分。再次在Turbula上混合组分。添加硬脂酸镁,并在Turbula上混合该混合物。对于较大规模的运行,使用V型搅拌机代替Turbula。

[0800] B. 颗粒内组合物的造粒

[0801] 在单站压片机上使用Natoli 0.7"平面工具以2200PSI的压力将颗粒内(也称为第一)组合物压块。重复压块程序,直到第一组合物耗尽。使用研钵和研杵轻轻地将团块打碎,并使组合物通过1mm筛网,并且然后通过850μm筛网。在研钵和研杵中进一步将太大无法通过1mm或850μm筛网的颗粒块打碎。重复该过程,直到所有块都通过850μm筛网。

[0802] C. 含有式I化合物的药物组合物的实例

[0803] 药物组合物可以通过将如上所述制备的颗粒内组合物与表18中所列的包括崩解剂、助流剂和润滑剂的颗粒外组分混合以提供药物组合物来制备,所述药物组合物可以用

于制备如下文实施例6-8中进一步描述的包括各种剂量的式I化合物的组合物和片剂。

[0804] 表18

[0805] 式I药物组合物

颗粒内组合物					
		制剂参考			
		A*	B	C	D
功能	颗粒内成分	掺合物的% w/w			
活性	50/50 Loxo-305/HPMCAS-MG	45.00	43.76	43.76	43.76
填料	微晶纤维素 (Avicel® PH-101)	26.13	25.41	-	-
填料	微晶纤维素 (Avicel® PH-102)	-	-	38.11	33.50
填料	甘露醇 (Pardeck® M100)	26.13	25.41	-	-
填料	甘露醇 (Mannogem EZ Spray Dried)	-	-	12.71	-
填料	乳糖一水合物 (Foremost Fast Flo 316)	-	-	-	16.74
崩解剂	羟基乙酸淀粉钠 (Explotab®)	2.50	2.43	2.43	-
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	-	-	-	5.00
润滑剂	硬脂酸镁	0.25	0.24	0.25	0.25
颗粒外组合物					
功能	颗粒外成分	掺合物的% w/w			
崩解剂	羟基乙酸淀粉钠 (Explotab®)	-	2.50	2.50	-
助流剂	二氧化硅 (Syloid 244 FP)	-	-	-	0.50
润滑剂	硬脂酸镁	-	0.25	0.25	0.25
总计:		100.0	100.0	100.0	100.0

[0807] *A是第一组合物(颗粒内掺合物)。

[0808] 实施例6:25mg式I化合物药物组合物的制备

[0809] 按以下顺序称出组分并添加到适当大小的容器中:一半的 AVICEL®PH 200;一半的 PARTECK® M200; 实施例4中制备的颗粒内组合物的所有颗粒; EXPLOTAB®; PARTECK®M200;以及 AVICEL®PH 200。将其在Turbula上以32RPM混合5min,并且然后通过850µm筛网筛分。将混合物在Turbula上以32RPM进一步混合5min。添加硬脂酸镁,并将混合物在Turbula上以32RPM混合2min。对于较大规模的运行,使用V型搅拌机代替Turbula。

[0810] 表19.25mg剂型

功能	组分	掺合物的% w/w	量 (g)
颗粒	颗粒内组合物*	35.00	30.0
填料	微晶纤维素, 200 μm AVICEL® PH 200	31.13	26.7
[0811] 填料	甘露醇 PARTECK® M200	31.13	26.7
崩解剂	羟基乙酸淀粉钠 EXPLOTAB®	2.50	2.1
润滑剂	硬脂酸镁	0.25	0.2
	总计	100.00	85.7

[0812] *含有8%w/w Loxo-305和8%w/w HPMCAS-MG,基于25mg剂型的总重量。

[0813] 实施例7:100mg剂型的制备

[0814] 按以下顺序称出组分并添加到适当大小的容器中:约一半的第一组合物的颗粒;所有 **Explotab®** 或 **Syloid244FP®**;以及剩余的一半的实施例4中制备的第一组合物的颗粒。将其在Turbula上以32RPM混合5min,并且然后通过850 μm 筛网筛分。将其在Turbula上以32RPM进一步混合5min。将硬脂酸镁添加到罐中,并将混合物在Turbula上以32RPM混合2min。对于较大规模的运行,使用V型搅拌机代替Turbula。

[0815] 表20. 100mg式I化合物药物组合物

		制剂参考		
		B	C	D
功能	组分	掺合物的% w/w		
[0816] 颗粒	颗粒内组合物	97.25	97.25	99.25
崩解剂	羟基乙酸淀粉钠 EXPLOTAB®	2.50	2.50	
助流剂	二氧化硅 SYLOID 244 FP	-	-	0.50
润滑剂	硬脂酸镁	0.25	0.25	0.25
	总计	100.00	100.00	100.00

[0817] 实施例8:制备包衣片剂

[0818] 将25mg的式I化合物药物组合物在压片机上压制,并用15%Opadry/85%注射用无菌水(SWFI)混合物喷射,以制备最终的包衣片剂。25mg片剂为0.3437”圆形(Natoli)。

[0819] 将100mg的式I化合物药物组合物在压片机上压制,并用15%Opadry/85%注射用无菌水(SWFI)混合物喷射,以制备最终的包衣片剂。100mg片剂为0.3750”圆形(Natoli)。

[0820] 使用表21中的条件测量与式I化合物喷雾干燥的中间体和式I结晶化合物相比的片剂的溶出。结果示于图8。

[0821] 表21. 溶出条件

[0822]

参数	条件
溶出介质	0.25% SLS, 于 50 mM 柠檬酸缓冲液中, pH 4.0
仪器	USP 仪器 2 (浆法)
容器大小	1000 mL
介质体积	900 mL
时间点	5、15、30、60 分钟
温度	37.0 ± 0.5°C
浆速度	0-60 min:75 ± 5 RPM 60-90 min:200 ± 8 RPM
标示浓度	25 mg:27.7778 µg/mL 100 mg:111.1111 µg/mL
采样程序	在每个时间点, 通过 13 mm 0.45 µm 尼龙过滤器过滤 3 mL, 将前 2 mL 丢掉废弃, 然后将剩余的 1 mL 收集在 HPLC 小瓶中以进行分析。

[0823] 实施例9:式I化合物喷雾干燥分散体的体内药代动力学参数和生物利用度的比较

[0824] A. 在式I化合物的喷雾干燥分散体中使用不同聚合物的比较

[0825] 进行了体内大鼠生物利用度和药代动力学研究,以研究来自实施例4,表11的样品1、样品2和样品3的悬浮液生物利用度差异。

[0826] 将每种制剂悬浮于0.5%HPMC中,并以400mg/kg的剂量给予三(3)至五(5)只雄性Sprague Dawley大鼠。在给药后0.5、1、2、4、8、24、48和72小时收集用于药代动力学(PK)分析的样品。将血液样品处理成血浆,并在-70°C下冷冻保存,直到分析式I化合物的浓度。式I化合物的血浆浓度通过反相HPLC和质谱法检测确定。式I化合物曲线下面积(AUC)随着研究时间过程的推移通过梯形方法计算。使用ANOVA和Dunnett校正(用于多重比较)来确定与参考制剂差异的统计显著性。在表22中,每组大鼠的AUC值和最大浓度(C_{max})报告为平均值±标准偏差。

[0827] 表22.Sprague Dawley大鼠血浆中的式I化合物浓度

[0828]

制剂	剂量 (mg/kg)	N	AUC (ng*h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
			值	p-值 vs 参考	值	p-值 vs 参考
样品 1	400	5	239369 ± 86083	0.0015	18260 ± 6342	0.0011
样品 2	400	3	138427 ± 63422	0.3938	10260 ± 4164	0.3748
样品 3	400	5	136119 ± 81206	0.3047	13680 ± 6915	0.0298

[0829] B. 使用式I化合物的不同载药量的比较

[0830] 进行了体内大鼠生物利用度和药代动力学研究,以研究30%、40%或50%载药量(HPMCAS-MG:式I化合物分别为7:3、3:2或1:1的SDD)(剂量为400mg/kg)或者50%载药量(HPMCAS-MG:式I化合物为1:1的SDD)(剂量为100mg/kg)的悬浮液的生物利用度的增加。将每种制剂悬浮于0.5%HPMC并给予五(5)只雄性Sprague Dawley大鼠。在给药后0.5、1、2、4、8、24、48和72小时收集用于药代动力学(PK)分析的样品。将血液样品处理成血浆,并在-70℃下冷冻保存,直到分析式I化合物的浓度。式I化合物的血浆浓度通过反相HPLC和质谱法检测确定。式I化合物曲线下面积(AUC)随着研究时间过程的推移通过梯形方法计算。在表23中,每组大鼠的AUC和C_{max}的值报告为平均值±标准偏差。

[0831] 表23.Sprague Dawley大鼠血浆中的式I浓度化合物

制剂	剂量 (mg/kg)	N	AUC(ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)
30%载药量 (SDD - 7:3 HPMCAS-MG: 式I化合物)	400	5	127561 ± 44138	14180 ± 3284
40%载药量 (SDD - 3:2 HPMCAS-MG: 式I化合物)	400	5	112534 ± 28799	18300 ± 4356
50%载药量 (SDD - 1:1 HPMCAS-MG: 式I化合物)	400	5	112778 ± 49956	13816 ± 7385
50% (100 mg/kg)载药量 (SDD - 1:1 HPMCAS-MG: 式I化合物)	100	5	32346 ± 11341	3936 ± 2682

[0833] C. 体内犬生物利用度和药代动力学研究

[0834] 进行了体内犬生物利用度和药代动力学研究,以研究式I化合物的参考形式(微粉化的式I化合物)和SDD制剂(1:1HPMCAS-MG:式I化合物)的生物利用度差异。将参考和SDD形式悬浮于0.5%的HPMC水溶液中,并以30mg/kg的剂量给予7或8只犬。在给药前将犬禁食过夜(禁食)或在给药前45min喂食罐头食品(进食)。在给药后30min、1、2、4、8、24和48小时收集用于药代动力学(PK)分析的样品。将血液样品处理成血浆,并在-70℃下冷冻保存,直到分析式I化合物的浓度。式I化合物的血浆浓度通过反相HPLC和质谱法检测确定。式I化合物曲线下面积随着研究时间过程的推移通过梯形方法计算。使用ANOVA和Dunnett校正(用于多重比较)来确定与参考制剂差异的统计显著性。在表24中,每组犬的AUC和C_{max}值报告为平均值±标准偏差。

[0835] 表24.犬血浆中的式I化合物浓度

食物条件	制剂	剂量 (mg/kg)	N	AUC(ng*h/mL)		Cmax (ng/mL)	
				值	p-值	值	p-值
[0836] 禁食	参考	30	7	11260 ± 6801	<0.0001	597 ± 197	<0.0001
	SDD	30	8	162384 ± 63966		18121 ± 5585	
进食	参考	30	8	47836 ± 21323	0.0089	2370 ± 679	0.0003
	SDD	30	8	104739 ± 24490		9998 ± 3864	

[0837] 实施例10: 式I化合物和依鲁替尼对稳定表达BTK和BTK C481S的HEK293细胞中Y223自磷酸化的剂量响应作用

[0838] 使用标准转染方法生成稳定表达BTK野生型和突变体形式C481S的HEK293细胞系。为了评估细胞抑制效力,使细胞于37°C在CO₂培养箱中的DMEM+10%胎牛血清(FBS)+1μg/ml嘌呤霉素(完全生长培养基)中生长。按照标准规程,使用TRYPLE™(Gibco#12604-013)收获细胞,计数,重悬于完全生长培养基中,并以4x 10⁵个细胞/孔以2mL添加到6孔测定板中。将板在37°C和5%CO₂下孵育过夜。第二天,用式I化合物或依鲁替尼处理细胞2hr,制备成6点剂量曲线,1:3稀释系列,最终浓度始于300nM最大浓度,并且恒定DMSO浓度为0.5%(v/v)。对照孔仅含0.5%(v/v)DMSO(无抑制对照)。所有样品均一式三份进行测试。化合物孵育后,丢掉生长培养基,细胞用DPBS(1X)(Gibco#14190-144)洗涤并在1mL含1x Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂混合物(Pierce#78442)的CELLYTIC™ M(Sigma#C2978)中裂解。将板在冰上放置1hr同时轻轻搅动,并在-80°C下储存过夜。第二天,将细胞裂解物放入1.5mL管中,并通过在4°C以16,000xg离心10min来清理。上清液通过BCA(Pierce#23225)定量,并储存在-80°C。通过Simple Western(Protein Simple),用抗-phospho-BTK(Y223)(Cell Signaling Technologies(CST)#5082)和抗-BTK(CST#8547)分析样品(图10A和10B)。β-肌动蛋白用作上样对照,并通过普通Western印迹用抗β-肌动蛋白抗体(CST#4970)检测。使用Compass软件(Protein Simple)分析Simple Western结果。将BTK Y223磷酸化信号归一化至总BTK,并使用GraphPad Prism7.04软件中的4参数拟合计算IC₅₀值。图10C和10D显示三个独立测定的抑制剂浓度对平均BTK Y223磷酸化信号(含标准偏差)。式I化合物抑制野生型和C481S突变体蛋白二者中的BTK Y223自磷酸化,IC₅₀值分别为8.6±0.3nM和8.8±1.8nM。依鲁替尼抑制BTK野生型,IC₅₀为5.7±0.5nM,并且其对C481S突变体的活性无法拟合到IC₅₀曲线。

[0839] 实施例11: 式I化合物对Ramos RA1细胞中BTK Y223自磷酸化和PLC γ 2Y1217磷酸化的抑制活性

[0840] 使Ramos RA1细胞(获自ATCC(CRL-1596))于37°C在CO₂培养箱中的RPMI 1640+10%胎牛血清(FBS)中生长。收获细胞并用无FBS的RPMI 1640洗涤并以1.2x10⁷个细胞/mL的浓度重悬。向24孔板中添加900μL细胞/孔,并添加100uL 10x抑制剂储备液。通过制备1:3稀释系列在1%DMSO中制备10x式I化合物储备液,其中孔中的最终浓度范围为900nM至0.41nM。依鲁替尼在100和300nM下测试,并且对照孔具有0.01%DMSO终浓度。所有样品均一式三份进行测试。2小时(饥饿和给药)后,添加原钒酸钠至终浓度为200μM,并再孵育30min。

然后在室温下用4uL山羊F(ab')₂抗人IgM(Jackson ImmunoResearch#109-006-129)刺激细胞5min,离心,重悬于100uL含有5x Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂混合物(Pierce#78442)的CELLYTICTM M(Sigma#C2978),并储存在-80℃。裂解物通过BCA(Pierce#23225)定量,并通过Simple Western(Protein Simple)使用以下抗体进行分析:抗-phospho-BTK(Y223)(Cell Signaling Technologies(CST)#5082)、抗-BTK(CST#8547)、抗-phospho-PLC γ 2(Y1217)(CST 3871)、抗-PLC γ 2(CST 3872)和抗-GAPDH(GAPDH是指3-磷酸甘油醛脱氢酶)(Novus#MAB5718-SP)。GAPDH用作上样对照。图11A显示了代表性的Western印迹。使用Compass软件(Protein Simple)分析结果,并在GraphPad Prism 7.04软件上计算IC₅₀值。将BTK Y223磷酸化信号归一化至总BTK,并将PLC γ 2Y1217磷酸化归一化至总PLC γ 2。图11B显示了BTK Y223磷酸化信号对抑制剂浓度,并且图11C显示了PLC γ 2Y1217磷酸化信号对抑制剂浓度。式I化合物抑制BTK Y223的自磷酸化,IC₅₀为3.2±0.6nM,并且抑制PLC γ 2 Y1217的磷酸化,IC₅₀为8.2nM±4.3。

[0841] 实施例12:式I化合物对人TMD8弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞系中BTK依赖性细胞增殖的影响

[0842] 将TMD8细胞保持在含有10%胎牛血清(FCS)、1%GLUTAMAX™、非必需氨基酸和1mM丙酮酸钠的RPMI 1640(Gibco Catalog#31870-025)中。在达到3x10⁶个细胞/mL浓度之前,通过离心(5min,1200rpm)收获细胞。除去培养基,并将细胞团块重悬于新鲜培养基中,然后用Cellometer(Nexcelom)计数。将TMD8细胞以5x10⁴个细胞/mL接种于T75培养瓶中的20mL培养基中,并保持在37℃和5%CO₂下。

[0843] 通过添加增加浓度的抑制剂(0.1至1,000nM)来获得式I化合物对TMD8细胞的抗增殖活性。通过实时评估TMD8汇合度观察到剂量依赖性抑制。每个式I化合物浓度的单独曲线表示在图12A中。每一条曲线的曲线下面积(AUC)的定量允许确定式I化合物对TMD8增殖的IC₅₀(2.33nM)(图12B)。这些数据表明式I化合物以剂量依赖性方式抑制TMD8细胞的增殖。

[0844] 实施例13:式I化合物在移植有OCI-Ly10异种移植物的雄性NOD SCID小鼠中的肿瘤生长抑制

[0845] 将总计65只雄性NOD-SCID小鼠用于研究。研究开始时,动物年龄为6-8周,并且重约21-27g。动物被放在IVC笼子中(每个笼子最多5只),通过尾部标记识别每只小鼠。研究期间,使所有动物自由获得标准认证的商业饮食和消毒水。保持室保持在标准条件:20-24℃,40-70%湿度和12hr明/暗循环。将动物随机分配给处理组。将OCI-Ly10细胞皮下植入雄性NOD SCID小鼠肋腹,并使其生长至约150-200mm³的体积。通过搅拌式I化合物或依鲁替尼直至湿润,超声处理30分钟,并在室温下搅拌过夜和在给药期之间搅拌制备剂量。所用的制剂是0.5%羟丙基甲基纤维素。给药体积为10 mL/kg。根据给药当天记录的体重计算出各动物的剂量。动物给药28天。在给药期间每天记录动物的体重和健康观察。

[0846] 在研究期间每周三次测量肿瘤体积。在给药期过程中10mg/kg和50mg/kg BID的式I化合物均导致肿瘤生长抑制。图13A显示了口服给予指示的媒介物或抑制剂的小鼠的肿瘤生长,其中肿瘤体积显示为平均值±SEM。甚至在停止给药后,式I化合物抑制肿瘤生长的情况仍得以保持(图13B)。用10和50mg/kg BID的式I化合物处理导致肿瘤显著小于用依鲁替尼处理的动物的肿瘤(分别为p=0.0008和<0.0001,ANOVA和Tukey事后检验)。图13C显示了在处理过程中的归一化体重值,显示为平均值±SEM。

[0847] 实施例14: SCID小鼠中的人异种移植物弥漫性大B细胞淋巴瘤模型的肿瘤生长

[0848] 细胞培养

[0849] 将人弥漫性大B细胞淋巴瘤TMD8细胞以悬浮液形式保持在含有10%胎牛血清(FCS)和1%Glutamax的RPMI 1640中。将细胞转移至50mL Falcon管中,并以1200rpm离心5min。除去上清液并将细胞团块重悬于PBS中,然后与Matrigel混合(1/1,v/v)。将细胞悬液:Matrigel混合物以 40×10^6 个细胞/mL的最终靶细胞浓度置于冰上直至s.c.注射(250 μ L/小鼠)以将Matrigel溶液保持在液态。

[0850] 动物品系

[0851] 动物是注射当天年龄9周龄的雌性Ba1B/c小鼠。将小鼠放在单独通风的笼架中,其中空气供应经HEPA过滤,并且所有与免疫缺陷动物接触的材料均经过蒸汽灭菌。这包括笼子、垫料、水和饲料。动物室条件设置如下。温度为 $22 \pm 2^\circ\text{C}$,并且相对湿度为 $50 \pm 10\%$ 。明/暗循环为12h/12h,并且换气速度为12至15个循环/小时的过滤后的100%新鲜空气。所有动物均自由获得无菌水和受辐照的受控食物(参考A04CSafe, Augy-France)。

[0852] 式I化合物的制备

[0853] 式I化合物在甲基纤维素/吐温80/水(0.6%/0.5%/98.5%;w/w/v)中配制。用于对照组给药的媒介物是甲基纤维素/吐温80/水(0.6%/0.5%/98.5%;w/w/v),10mL/kg。称量151.4mg的式I化合物并用50.4mL的媒介物配制,以得到溶液(3mg/mL游离碱)。对于1mg/mL的悬浮液制剂,称量50.1mg的式I化合物并溶解在50.1mL的媒介物中。

[0854] 肿瘤细胞注射和肿瘤生长监测

[0855] 通过吸入ISOFLURANE®(5%,混有 O_2 /空气,2L/min)麻醉雌性SCID小鼠。给注射区域(下肋腹)剃毛。将皮肤清洁并用洗必泰消毒然后注射TMD8细胞悬液。使用30号针s.c注射250 μ L体积的细胞悬液(细胞于与MATRIGEL®混合的PBS中,相当于 10×10^6 个细胞)。几秒钟后,取出针并用洗必泰清洁注射区域。然后将小鼠保持在 28°C 的术后室中直至完全恢复。

[0856] 用数显卡尺测量肿瘤的宽度和长度。由下式计算肿瘤体积(mm^3): $\text{体积} = 0.52 \times (\text{宽度})^2 \times \text{长度} / 2$,宽度和长度以mm测量。当肿瘤体积达到 150mm^3 的平均大小时(在本研究中,在细胞注射后14天),将小鼠分为3个单独的实验组,以使同类组具有接近的平均肿瘤体积 \pm SEM。每天检查小鼠重量并每周检查肿瘤体积2-3次。表25中描述了研究处理组的总结。图14A显示了三个组的肿瘤体积(显示为平均值 \pm SEM)对细胞注射后天数。最后一次给药在细胞注射后第28天进行,相当于14天时段的长期给药。

[0857] 表25. 研究处理组的总结

组	化合物	动物数	给药频率	每次给药的最终化合物浓度
[0858] 1	媒介物	N=12	BID	0 mg/kg
2	式I化合物	N=12	BID	10 mg/kg
3	式I化合物	N=12	BID	30 mg/kg

[0859] 在细胞注射后第28天从每只小鼠收集肿瘤。通过吸入isoflurane®(5%,混有 O_2 /

空气, 2L/min) 麻醉小鼠。称量肿瘤。图14B显示了在研究结束时的肿瘤重量, 显示为三组的平均值 \pm SEM。每组之间的肿瘤重量统计分析通过以下方式确定: 单因素ANOVA和双因素ANOVA, 重复测量小鼠重量和监测肿瘤体积, 然后进行Dunnett检验。差异被认为是显著的, P值 <0.05 。图14C显示了小鼠体重对细胞注射后天数, 显示为三组的平均值 \pm SEM。

[0860] 以10和30mg/kg长期口服BID施用式I化合物14天耐受良好。在较高剂量下, 处理显著降低了SCID小鼠中TMD8肿瘤异种移植物的生长 (TGI分别为35%和87%, 与媒介物处理组相比)。通过终点处的肿瘤重量证实了以30mg/kg每天两次式I化合物处理对肿瘤生长的强抑制作用。

[0861] 实施例15: 犬中呈悬浮液的式I结晶化合物与呈悬浮液的式I化合物的喷雾干燥分散体的生物利用度和药代动力学的比较

[0862] A. 以呈悬浮液的式I结晶化合物施用的式I化合物的药代动力学

[0863] 将式I的结晶化合物制备成6mg/mL的于0.5%羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 中的悬浮液, 以用于以30mg/kg施用; 剂量配制不使用校正因子。给三只雄性和五只雌性比格犬施用单次PO管饲剂量的30mg/kg式I化合物 (配制成在0.5%HPMC中的悬浮液)。在给药期/喂养条件之间的7天洗脱期之后, 给进食和禁食状态的所有动物施用式I的结晶化合物的悬浮液。对于两个喂养条件, 在剂量施用前至少12小时除去对食物的获取。在交叉#1中, 在剂量施用前约45分钟给6只犬喂食罐头和干食品的混合物 (第1组), 并给2只犬在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食 (第2组)。在交叉#2中, 在剂量施用前约45分钟给在交叉#1中禁食状态下施用式I化合物的2只犬喂食罐头和干食品的混合物 (第3组), 并给在交叉#1中进食状态下施用式I化合物的犬中的5只在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食 (第4组) (表26)。将相同的3只雄性和3只雌性分配给第1组和第4组 (一位雌性除外, 其分配给第1组, 但不包括在第4组中), 并且相同的2只雌性分配给第2组和第3组。

[0864] 表26. 研究设计总结

交叉	组	动物数量	进食/禁食	式I化合物的剂量 (mg/kg)	给药溶液浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)	PO 施用日
1	1	6	进食	30	6	5	第0天
	2	2	禁食	30	6	5	第0天
2	3	12	进食	30	6	5	第7天
	4	5*	禁食	30	6	5	第7天

[0866] 在PO剂量后0 (给药前)、0.5、1、2、4、8、24和48小时, 通过颈静脉将血液样品收集到EDTA血液收集管中。将样品在3500rpm下于4-8°C离心10分钟并在生物分析之前将血浆级分冷冻保存在-70°C。用乙腈进行蛋白质沉淀后, 通过LC-MS/MS确定犬血浆中的式I化合物浓度。式I化合物的非房室药代动力学参数通过常规方法使用随时间推移的各个血浆浓度曲线和Microsoft Excel计算。

[0867] B. 以呈悬浮液的式I化合物的喷雾干燥分散体施用的式I化合物的药代动力学

[0868] 将式I化合物的喷雾干燥的中间体 (SDI) (1:1HPMCAS-MG: 式I化合物) 制备成6mg/mL的于0.5%羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 中的悬浮液, 以用于以30mg/kg施用。给四只雄性和四只雌性比格犬施用单次PO管饲剂量的30mg/kg式I化合物50%SDI (配制成在0.5%HPMC中

的悬浮液)。在给药期/喂养条件之间的7天洗脱期之后,给进食和禁食状态的所有动物施用测试物。对于两个喂养条件,在剂量施用前至少12小时除去对食物的获取。在交叉#1中,在剂量施用前约45分钟给4只犬喂食罐头和干食品的混合物(第1组),并给4只犬在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食(第2组)。在交叉#2中,在剂量施用前约45分钟给在交叉#1中禁食的4只犬喂食罐头和干食品的混合物(第4组),并给在交叉#1中禁食的4只犬在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食(第3组)(表27)。将相同的2只雄性和2只雌性分配给第1组和第3组,并且相同的2只雄性和2只雌性分配给第2组和第4组。

[0869] 表27. 研究设计总结

交叉	组	动物数量	进食/禁食	式I化合物的剂量(mg/kg)	给药溶液浓度(mg/mL)	剂量体积(mL/kg)	PO施用日
[0870] 1	1	4	进食	30	6	5	第0天
	2	4	禁食	30	6	5	第0天
2	3	4	进食	30	6	5	第7天
	4	4	禁食	30	6	5	第7天

[0871] 在PO剂量后0(给药前)、0.5、1、2、4、8、24和48小时,通过颈静脉将血液样品收集到EDTA血液收集管中。将样品在3500rpm下于4-8°C离心10分钟并在生物分析之前将血浆级分冷冻保存在-70°C。用乙腈进行蛋白质沉淀后,通过LC-MS/MS确定犬血浆中的式I化合物浓度。式I化合物的非房室药代动力学参数通过常规方法使用随时间推移的各个血浆浓度曲线和Microsoft Excel计算。

[0872] C. 以式I化合物的喷雾干燥分散体的片剂施用的式I化合物的药代动力学

[0873] 每只动物施用3个片剂,以300mg/犬(约30mg/kg)施用。所述片剂包含式I化合物50%SDI。给四只雄性和四只雌性比格犬施用单次PO管饲剂量的3个100-mg式I化合物片剂。在给药期/喂养条件之间的7天洗脱期之后,给进食和禁食状态的所有动物施用测试物。对于两个喂养条件,在剂量施用前至少12小时除去对食物的获取。在交叉#1中,在剂量施用前约45分钟给4只犬喂食罐头和干食品的混合物(第1组),并给4只犬在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食(第2组)。在交叉#2中,在剂量施用前约45分钟给在交叉#1中在禁食条件下给药的4只犬喂食罐头和干食品的混合物(第4组),并给在交叉#1中在进食条件下给药的4只犬在禁食状态下施用式I化合物且在给药后4小时喂食(第3组)(表28)。将相同的2只雄性和2只雌性分配给第1组和第3组,并且相同的2只雄性和2只雌性分配给第2组和第4组。

[0874] 表28. 研究设计总结

交叉	组	动物数量	进食/禁食	式I化合物的剂量(mg/片剂/犬)	PO施用日
[0875] 1	1	4	进食	3 x 100mg 片剂 (300 mg/犬)	第0天
	2	4	禁食	3 x 100mg 片剂 (300 mg/犬)	第0天
2	3	4	进食	3 x 100mg 片剂 (300 mg/犬)	第7天
	4	4	禁食	3 x 100mg 片剂 (300 mg/犬)	第7天

[0876] 在PO剂量后0(给药前)、0.5、1、2、4、8、24和48小时,通过颈静脉将血液样品收集到EDTA血液收集管中。将样品在3500rpm下于4-8°C离心10分钟并在生物分析之前将血浆级分冷冻保存在-70°C。用乙腈进行蛋白质沉淀后,通过LC-MS/MS确定犬血浆中的式I化合物浓度。式I化合物的非房室药代动力学参数通过常规方法使用随时间推移的各个血浆浓度曲线和Microsoft Excel计算。

[0877] D.A、B和C部分的结果总结

[0878] 表29.A、B和C部分的结果总结

研究(来自 实施例 15)	制剂	喂食	C_{max}	AUC_{0-t}	F^{**}
		状态	(ng/mL)	(ng*h/mL)	(%)
[0879] A 部分	式I的结晶 化合物	禁食	597 ± 197	8180 ± 3680	5.09
		进食	2370 ± 679	47800 ± 21300	29.7
		倍数变化*	4.8 ± 2.1	7.5 ± 3.3	-
B 部分	式I化合物 50% SDI 悬浮液	禁食	18100 ± 5580	162000 ± 64000	101
		进食	10000 ± 3860	105000 ± 24500	65.3
		倍数变化*	0.7 ± 0.5	0.7 ± 0.3	-
C 部分	式I化合物 50% SDI 片剂	禁食	12900 ± 3400	136000 ± 49300	84.6
		进食	16500 ± 8020	133000 ± 27100	82.8
		倍数变化*	1.4 ± 0.9	1.1 ± 0.5	-

[0880] *倍数变化是进食/禁食比率。

[0881] **生物利用度(F)基于给予2-mg/kg IV剂量的稳定标记的式I化合物的犬中

10700ng*h/mL的 $AUC_{0-\infty}$ 。生物利用度基于口服给药后的 AUC_{0-t} 计算。

[0882] 图15A显示了对于在A部分中施用呈悬浮液的式I结晶化合物的犬,进食或禁食犬的血浆中的式I化合物浓度。进食动物中式I化合物的平均暴露(C_{max} 和 AUC_{0-t})为禁食动物的5-7倍。

[0883] 图15B显示了对于在B部分施用式I化合物50%SDI的犬,进食或禁食犬的血浆中的式I化合物浓度。在向进食或禁食动物施用式I化合物50%SDI后,式I化合物暴露没有明显差异。

[0884] 下面描述本发明的其他方面。

[0885] 本发明提供了喷雾干燥的分散体,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式,以及醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)聚合物。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在另一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。

[0886] 本发明提供了制备如本文所述的喷雾干燥的分散体的方法,其中将式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式溶解于一种或多种有机溶剂中,然后喷雾干燥。在一个实施方案中,将式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式溶解于80:20的二氯甲烷:甲醇中,然后喷雾干燥。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式是式I化合物的形式A。

[0887] 本发明提供了包含第一组合物的药物组合物,所述第一组合物包含喷雾干燥的分散体和一种或多种药物赋形剂,其中所述喷雾干燥的分散体包含HPMCAS聚合物和式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式。在喷雾干燥的分散体中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。或者,在喷雾干燥的分散体中,式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约75%w/w的量存在。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约30%至约60%w/w的量存在。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约40%至约50%w/w的量存在。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约45%w/w的量存在。

[0888] 在一个实施方案中,药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。填料可以以第一组合物的约25%至约80%w/w的量存在。在一个实施方案中,填料以第一组合物的约45%至约65%w/w的量存在。在一个实施方案中,填料以第一组合物的约55%w/w的量存在。在一个实施方案中,填料选自:糖、明胶、合成聚合物或其组合。在一个实施方案中,填料选自:蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、泊洛沙姆、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。

[0889] 在一个实施方案中,填料是粘合剂、崩解剂或其组合。在一个实施方案中,粘合剂以第一组合物的约30%至约80%w/w的量存在。在一个实施方案中,粘合剂以第一组合物的

约40%至约60%w/w的量存在。在一个实施方案中,粘合剂以第一组合物的约52%w/w的量存在。在一个实施方案中,粘合剂选自:微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。在一个实施方案中,其中粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。在一个实施方案中,其中微晶纤维素以第一组合物的约5%至约55%w/w的量存在。在一个实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约10%至约40%w/w的量存在。在一个实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在。在一个实施方案中,微晶纤维素以第一组合物的约26%w/w的量存在。

[0890] 在一个实施方案中,甘露醇以第一组合物的约5%至约55%w/w的量存在。在一个实施方案中,甘露醇以第一组合物的约10%至约40%w/w的量存在。在一个实施方案中,其中甘露醇以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在。在一个实施方案中,其中甘露醇以第一组合物的约26%w/w的量存在。

[0891] 在一些实施方案中,崩解剂以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。在一个实施方案中,其中崩解剂以第一组合物的约1.5%至约3.5%w/w的量存在。在一个实施方案中,其中崩解剂以第一组合物的约2.5%w/w的量存在。在一个实施方案中,其中崩解剂选自:羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、阴离子交换树脂及其组合。在一个实施方案中,其中崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

[0892] 在一些实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.05%至约2.5%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.1%至约1%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂以第一组合物的约0.25%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0893] 在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约20%至约75%w/w的量存在,填料以第一组合物的约25%至约80%w/w的量存在,并且润滑剂以第一组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约45%w/w的量存在,填料以第一组合物的约55%w/w的量存在,并且润滑剂以第一组合物的约0.25%w/w的量存在。在一个实施方案中,喷雾干燥的分散体以第一组合物的约40%至约50%w/w的量存在,微晶纤维素以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在,甘露醇以第一组合物的约20%至约30%w/w的量存在,羟基乙酸淀粉钠以第一组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在,并且硬脂酸镁以第一组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一个实施方案中,将喷雾干燥的分散体和药物赋形剂掺合。在一个实施方案中,将第一组合物造粒。在一个实施方案中,通过碾压将第一组合物造粒。

[0894] 在一个实施方案中,第一组合物以总组合物的约15%至约99%w/w的量存在。在一个实施方案中,所述一种或多种药物赋形剂选自:填料、润滑剂及其组合。在一个实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.1%至约0.8%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂以总组合物的约0.3%w/w的量存在。在一个实施方案中,润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢

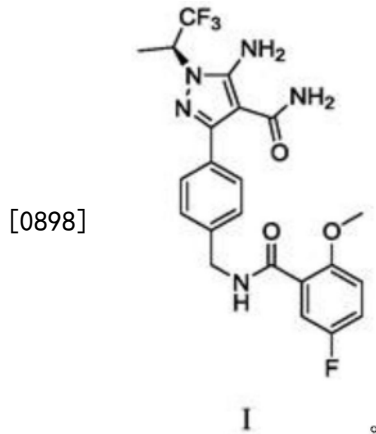
化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一个实施方案中，其中润滑剂是硬脂酸镁。在一个实施方案中，填料以总组合物的约1%至约85%w/w的量存在。在一个实施方案中，填料选自：蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、泊洛沙姆、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一个实施方案中，其中填料是粘合剂、崩解剂或其组合。在一个实施方案中，崩解剂以总组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在。在一个实施方案中，崩解剂以总组合物的约2.5%w/w的量存在。在一个实施方案中，崩解剂选自：羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、海藻酸钠、阴离子交换树脂及其组合。在一个实施方案中，崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中，第一组合物以总组合物的约90%至约99%w/w的量存在。在一个实施方案中，第一组合物以总组合物的约97%w/w的量存在。在一个实施方案中，第一组合物以总组合物的约15%至约60%w/w的量存在。在一个实施方案中，第一组合物以总组合物的约30%至约40%w/w的量存在。在一个实施方案中，第一组合物以总组合物的约35%w/w的量存在。在一个实施方案中，粘合剂以总组合物的约40%至约85%w/w的量存在。在一个实施方案中，粘合剂以总组合物的约55%至约75%w/w的量存在。在一个实施方案中，粘合剂选自：微晶纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。在一个实施方案中，粘合剂是微晶纤维素、甘露醇或其组合。在一个实施方案中，微晶纤维素以总组合物的约25%至约35%w/w的量存在。在一个实施方案中，微晶纤维素以总组合物的约31%w/w的量存在。在一个实施方案中，甘露醇以总组合物的约25%至约35%w/w的量存在。在一个实施方案中，甘露醇以总组合物的约31%w/w的量存在。在一个实施方案中，将第一组合物与药物赋形剂掺合。在一个实施方案中，将药物组合物共碾磨。在一个实施方案中，药物组合物被配制成片剂。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式以约10mg至约50mg的量存在。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐、无定形或多晶型物形式以约25mg至约220mg的量存在。

[0895] 本发明提供了药物组合物，其中所述药物组合物包含：(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；HPMCAS聚合物；和一种或多种药物赋形剂。在一个实施方案中，权利要求83的药物组合物，其中一种或多种药物赋形剂选自：填料、润滑剂及其组合。在一个实施方案中，填料选自：蔗糖、乳糖、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、木糖醇、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一个实施方案中，润滑剂选自：硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸钠、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、苯甲酸钠、油酸钠、乙酸钠及其组合。在一个实施方案中，组合物包含：(S)-5-

氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;HPMCAS聚合物;微晶纤维素;甘露醇;羟基乙酸淀粉钠;和硬脂酸镁。在一个实施方案中,组合物包含:以组合物的约5%至约30%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;以组合物的约5%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以组合物的约30%至约60%w/w的量存在的微晶纤维素;以组合物的约30%至约60%w/w的量存在的甘露醇;以组合物的约0.5%至约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一个实施方案中,组合物包含:以组合物的约8%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;以组合物的约8%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以组合物的约40%w/w的量存在的微晶纤维素;以组合物的约40%w/w的量存在的甘露醇;以组合物的约3.5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以组合物的约0.3%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一个实施方案中,组合物包含:以组合物的约10%至约30%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;以组合物的约10%至约30%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以组合物的约20%至约30%w/w的量存在的微晶纤维素;以组合物的约20%至约30%w/w的量存在的甘露醇;以组合物的约2%至约8%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以组合物的约0.05%至约2%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一个实施方案中,组合物包含:以组合物的约22%w/w的量存在的(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;以组合物的约22%w/w的量存在的HPMCAS聚合物;以组合物的约25%w/w的量存在的微晶纤维素;以组合物的约25%w/w的量存在的甘露醇;以组合物的约5%w/w的量存在的羟基乙酸淀粉钠;和以组合物的约0.5%w/w的量存在的硬脂酸镁。在一个实施方案中,药物组合物被配制成片剂。在一个实施方案中,将所述片剂包衣。

[0896] 本发明提供了制备本文所述药物组合物的方法,包括:将(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、HPMCAS聚合物和有机溶剂混合以形成混合物;将所述混合物喷雾干燥以形成喷雾干燥的分散体;和将所述喷雾干燥的分散体造粒以形成第一组合物。在一个实施方案中,有机溶剂是二氯甲烷和甲醇的混合物。在一个实施方案中,有机溶剂是80:20二氯甲烷:甲醇。在一个实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一个实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体在烘箱中干燥。在一个实施方案中,在造粒之前,将喷雾干燥的分散体与一种或多种药物赋形剂掺合。在一个实施方案中,通过碾压将喷雾干燥的分散体造粒。在一个实施方案中,将第一组合物与一种或多种药物赋形剂掺合。在一个实施方案中,将第一组合物共碾磨。在一个实施方案中,将第一组合物压制成片剂。在一个实施方案中,将所述片剂包衣。在一个实施方案中,所述包衣包含聚合物、增塑剂、颜料或其组合。在一个实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺与HPMCAS聚合物的比率为约1:4至约4:1。在一些实施方案中,在喷雾干燥的分散体中,(S)-5-氨基-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺与HPMCAS聚合物的比率为约1:1。

[0897] 本发明提供了具有下式的式I化合物的结晶形式



[0899] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 和 11.9 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0900] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 18.3 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 和 20.5 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 9.5 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于具有包含在 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 11.1 ± 0.2 的 $^{\circ}2\theta$ 值处的峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,并且具有基本上如图4A所示的XRPD图。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,并且具有包含起始约 185°C 的吸热的差示扫描量热法 (DSC) 曲线。在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,并且具有基本上如图4C所示的DSC热谱图。

[0901] 本发明提供了包含药物赋形剂和结晶形式的固体口服药物组合物。在一个实施方案中,通过将结晶形式与药物赋形剂混合来制备药物组合物。

[0902] 本发明提供了制备固体口服药物组合物的方法,包括将本文所述的结晶形式和药物赋形剂混合。在一个实施方案中,通过将如本文所述的结晶形式与药物赋形剂混合来制备液体药物组合物。在一个实施方案中,该方法包括将结晶形式与药物赋形剂混合。

[0903] 本发明提供了治疗需要其的对象癌症的方法,所述方法包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述癌症是BTK相关癌症。在一个实施方案中,所述方法包括:(a) 检测BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;以及(b) 向所述对象施用本文所述的喷雾干燥的分散体、本文所述的药物组合物或治疗有效量的本文所述的化合物。在一个实施方案中,所述方法包括向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述方法包括检测BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;和向确定具有BTK相关癌症的对象施用喷雾干燥的分散体、药物组合物

或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述方法包括向具有指示对象具有BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的对象施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。

[0904] 在一个实施方案中,所述方法包括抑制需要其的对象的癌症转移的方法,所述方法包括向所述对象施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述癌症是BTK相关癌症。

[0905] 本发明提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括为被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象选择治疗,所述治疗包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述方法包括检测对象中BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;和为对象选择治疗,所述治疗包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I。

[0906] 在一个实施方案中,所述方法包括为治疗选择对象,所述方法包括:鉴定具有BTK相关癌症的对象;和为治疗选择对象,所述治疗包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,所述方法包括为治疗选择具有癌症的对象,所述方法包括:检测对象中BTK基因、BTK激酶或它们中任一种的表达或活性或水平的失调;和为治疗选择对象,所述治疗包括施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I。在一个实施方案中,所述方法包括确定对象中的癌症是否是BTK相关癌症的步骤,包括进行测定以检测来自对象的样品中BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调。在一个实施方案中,所述方法包括从对象获得样品。样品可以是活检样品。在一个实施方案中,所述测定选自测序、免疫组织化学、免疫印迹、酶联免疫吸附测定和荧光原位杂交(FISH)。在一个实施方案中,FISH是分离FISH分析。在一个实施方案中,测序是焦磷酸测序或下一代测序。

[0907] 在一个实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的结果。在一个实施方案中,BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中,BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。在一个实施方案中,一个或多个遗传改变选自:染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。在一个实施方案中,一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译,其中BCR信号传导通路蛋白选自:CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译:MYD88^{L265}。在一个实施方案中,氨基酸取代是MYD88^{L265P}。在一个实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BTK基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:117、316、474、481、528、560、562和601。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或

多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译：T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。

[0908] 本发明提供了治疗需要其的对象癌症的方法，所述方法包括：(a) 检测BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调；和(b) 向所述对象施用喷雾干燥的分散体、药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中，对象具有BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一个实施方案中，确定对象中的癌症是否是BTK相关癌症的步骤包括进行测定以检测来自对象的样品中BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调并且进一步包括从对象获得样品。在一个实施方案中，样品是活检样品。在一个实施方案中，所述测定选自测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和荧光原位杂交(FISH)。在一个实施方案中，FISH是分离FISH分析。在一个实施方案中，测序是焦磷酸测序或下一代测序。在一个实施方案中，BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自：细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中，BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。在一个实施方案中，一个或多个遗传改变选自：染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。在一个实施方案中，一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中，编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译，其中BCR信号传导通路蛋白选自：CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中，编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译：MYD88^{L265}。在一个实施方案中，氨基酸取代是MYD88^{L265P}。

[0909] 在一个实施方案中，BTK相关癌症选自：霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0910] 在一个实施方案中，BTK相关癌症是血液系统癌症。在一个实施方案中，血液系统癌症选自：白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病和骨髓瘤。在一个实施方案中，血液系统癌症选自：急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓样白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、幼淋巴细胞白血病(PML)、幼年型骨髓单核细胞白血病(JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血(AML/TMDS)、混合谱系白血病(MLL)、骨髓增生异常综合征(MDSs)、骨髓增生性病症(MPD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋

巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性髓样白血病、间变性大细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤(MM)。

[0911] 在一个实施方案中,BTK相关癌症是B细胞恶性肿瘤。在一个实施方案中,B细胞恶性肿瘤选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病或毛细胞白血病。

[0912] 在一个实施方案中,BTK相关癌症选自:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。在一个实施方案中,BTK相关癌症是实体瘤。在一个实施方案中,实体瘤选自:骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌和神经胶质瘤。

[0913] 该方法还包括向对象施用另外的疗法或治疗剂。在一个实施方案中,另外的疗法或治疗剂选自:放射疗法、细胞毒性化学治疗剂、激酶靶向治疗剂、细胞凋亡调节剂、信号转导抑制剂、免疫靶向疗法、转录调节抑制剂和血管生成靶向疗法。在一个实施方案中,另外的治疗剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一个实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。在一个实施方案中,另外的治疗剂抑制选自以下的蛋白:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。在一个实施方案中,另外的治疗剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XPO1及其组合。在一个实施方案中,以单独的剂量同时施用另外的治疗剂。在一个实施方案中,以单独的剂量以任何顺序相继施用另外的治疗剂。

[0914] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和(c)如果对象具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的药物组合物;或(d)如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一个实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。在一个实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是抑制选自以下的蛋白的蛋白抑制剂:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋

白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。在一个实施方案中,蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XPO1及其组合。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂,并且所述方法进一步包括(e)向所述对象施用另一种抗癌剂。在一个实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0915] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;(c)如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(d)如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂;其中该突变是在氨基酸位置481处的取代,例如C481S、C481F、C481T、C481G和C481R。在一个实施方案中,步骤(c)的抗癌剂是在步骤(a)中施用的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂,并且该方法进一步包括(e)施用另一种抗癌剂。在一个实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是本文所述的药物组合物或其药学上可接受的盐。

[0916] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)向对象施用一个或多个剂量的第一BTK抑制剂一段时间;(b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;(c)如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物;或(d)如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的步骤(a)的第一BTK抑制剂;其中该突变是在PLC γ 2的一个或多个氨基酸位置244、257、334、495、664、665、707、708、742、845、848、993、1140或1141处的取代。在一个实施方案中,步骤(c)的抗癌剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一个实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。在一个实施方案中,步骤(c)中的抗癌剂是抑制选自以下的蛋白的蛋白抑制剂:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。在一个实施方案中,蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XPO1及其组合。

[0917] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和(b)如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给

对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物;或(c)如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用另外剂量的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,步骤(b)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(b)的抗癌剂是先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,步骤(b)中的抗癌剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。在一个实施方案中,激酶靶向治疗剂靶向来自选自以下的激酶家族的激酶:JAK、Src、IRAK及其组合。在一个实施方案中,步骤(b)中的抗癌剂是抑制选自以下的蛋白的蛋白抑制剂:抗凋亡蛋白、热休克蛋白、核输出蛋白、激酶、组蛋白脱乙酰酶、E3泛素连接酶、组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶及其组合。在一个实施方案中,蛋白抑制剂抑制选自以下的蛋白:PI3K、JAK-2、IRAK1、IRAK4、BMX、TAK1、Src家族、HDAC6、MDM2、BCL-2、EZH2、EHMT2、PIM、JAK3、mTOR、ROR-1、Syk、PKC、Hsp90、XP01及其组合。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂,并且所述方法进一步包括(d)向对象施用另一种抗癌剂。在一个实施方案中,步骤(d)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法、蛋白抑制剂或其组合。在一个实施方案中,步骤(d)的抗癌剂是喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0918] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的第一BTK抑制剂的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和(b)如果对象具有有至少一个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则向对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(c)如果对象具有不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的第一BTK抑制剂的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞,则施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,步骤(b)的抗癌剂是先前施用给对象的第一BTK抑制剂。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的先前施用给对象的第一BTK抑制剂,并且所述方法进一步包括(d)向对象施用另一种抗癌剂。

[0919] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)施用一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物一段时间; (b)在(a)之后,确定获自对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;和(c)向具有有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(d)向不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用步骤(a)的喷雾干燥的分散体的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物。在一个实施方案中,步骤(c)的抗癌剂是第一BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(c)的抗癌剂是在步骤(a)中施用的喷雾干燥的分散体或药物组合物。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的步骤(a)的喷雾干燥的分散体或药物组合物,并且该方法进一步包括(e)向对象施用另一种抗癌剂。在一个实施方案中,步骤(e)的抗癌剂是第

二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。

[0920] 本发明提供了治疗具有癌症的对象的方法,其中所述方法包括:(a)确定获自具有癌症并先前施用了一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物的对象的样品中的癌细胞是否具有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变;(b)向具有有一个或多个赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合的第二BTK抑制剂;或(c)向不具有赋予癌细胞或肿瘤对采用先前施用给对象的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗增加的抗性的BTK抑制剂抗性突变的癌细胞的对象施用另外剂量的先前施用的喷雾干燥的分散体或药物组合物。在一个实施方案中,步骤(b)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。在一个实施方案中,步骤(b)的抗癌剂是先前施用给对象的喷雾干燥的分散体或药物组合物。在一个实施方案中,给对象施用另外剂量的先前施用给对象的喷雾干燥的分散体或药物组合物,并且该方法进一步包括(d)向对象施用另一种抗癌剂。在一个实施方案中,步骤(d)的抗癌剂是第二BTK抑制剂、免疫疗法或其组合。

[0921] 本发明提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括:(a)向被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象施用作为单一疗法的一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物;(b)在步骤(a)后,确定获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平;(c)向被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗剂或治疗,其中另外的治疗剂是第二BTK激酶抑制剂。在一个实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂、手术和一种或多种第二激酶抑制剂中的一种或多种。在一个实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平是在步骤(a)之前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA水平。

[0922] 本发明提供了治疗对象的BTK相关癌症的方法,所述方法包括:向(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,(ii)先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物和(ii)在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物之后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象施用治疗有效量的喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗剂或治疗。在一个实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA的水平。在一个实施方案中,另外的治疗剂是第二BTK激酶抑制剂。在一个实施方案中,另外的治疗剂或治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂、手术和一种或多种第二蛋白抑制剂中的一种或多种。

[0923] 本发明提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括:为(i)被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症,(ii)先前施用了一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂,和(ii)在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂后,被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的喷雾干燥的分散体或药物组合物。在一个实施方案中,循环肿瘤DNA的参考水平是在施用一个或多个剂量的第二BTK激酶抑制剂之前获自对象的生物学样品中的循环肿瘤DNA水平。

[0924] 本发明提供了为对象选择治疗的方法,所述方法包括:为(i)被鉴定或诊断为具有

BTK相关癌症, (ii) 先前施用了作为单一疗法的一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物, 和 (ii) 在施用了一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物后, 被鉴定为与循环肿瘤DNA的参考水平相比具有大约相同或升高水平的循环肿瘤DNA的对象选择治疗有效量的喷雾干燥的分散体或药物组合物和另外的治疗性治疗。在一个实施方案中, 循环肿瘤DNA的参考水平为在施用作为单一疗法的一个或多个剂量的本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物前获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的水平。在一个实施方案中, 另外的治疗性治疗为第二BTK激酶抑制剂。在一个实施方案中, 另外的治疗性治疗包括放射疗法、化学治疗剂、检查点抑制剂和一种或多种第二蛋白抑制剂中的一种或多种。

[0925] 本发明提供了在对象中确定治疗功效的方法, 所述方法包括: (a) 在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的第一水平; (b) 在第一时间点之后和第二时间点之前, 向对象施用包括一个或多个剂量的本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物的治疗; (c) 在第二时间点确定获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的第二水平; 和 (d) 鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中有效; 或鉴定治疗在被确定为与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象中无效。在一个实施方案中, 第一时间点和第二时间点间隔约1周至约1年。

[0926] 本发明提供了确定对象是否对治疗发展抗性的方法, 所述方法包括: (a) 在第一时间点确定获自被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的第一水平; (b) 在第一时间点之后和第二时间点之前, 向对象施用包括一个或多个剂量的喷雾干燥的分散体或药物组合物的治疗; (c) 在第二时间点确定获自对象的生物样品中的循环肿瘤DNA的第二水平; 和 (d) 确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有降低的循环肿瘤DNA的第二水平的对象没有对治疗发展抗性; 或确定与循环肿瘤DNA的第一水平相比具有大约相同或升高的循环肿瘤DNA的第二水平的对象已经对治疗发展抗性。在一个实施方案中, 第一时间点和第二时间点间隔约1周至约1年。

[0927] 本发明提供了喷雾干燥的分散体或药物组合物在制备用于治疗对象的BTK相关癌症的药物中的用途。在一个实施方案中, BTK相关癌症是具有BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在一个实施方案中, BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的结果。在一个实施方案中, BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自: 细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中, BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。在一个实施方案中, 一个或多个遗传改变选自: 染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。在一个实施方案中, 一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中, 编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译, 其中BCR信号传导通路蛋白选自: CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中, 编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点

突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译:MYD88^{L265}。在一个实施方案中,氨基酸取代是MYD88^{L265P}。在一个实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BTK基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:117、316、474、481、528、560、562和601。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。

[0928] 在一个实施方案中,BTK相关癌症选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0929] 在一个实施方案中,BTK相关癌症是血液系统癌症。在一个实施方案中,血液系统癌症选自:白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病和骨髓瘤。在一个实施方案中,血液系统癌症选自:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓样白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、幼淋巴细胞白血病(PML)、幼年型骨髓单核细胞白血病(JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血(AML/TMDS)、混合谱系白血病(MLL)、骨髓增生异常综合征(MDSs)、骨髓增生性病症(MPD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性髓样白血病、间变性大细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤(MM)。

[0930] 在一个实施方案中,BTK相关癌症是B细胞恶性肿瘤。在一个实施方案中,癌症是B细胞恶性肿瘤,选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病或毛细胞白血病。

[0931] 在一个实施方案中,BTK相关癌症选自:套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。

[0932] 在一个实施方案中,BTK相关癌症是实体瘤。在一个实施方案中,实体瘤选自:骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、

头颈癌和神经胶质瘤。

[0933] 在一个实施方案中,药物被配制用于口服施用。

[0934] 本发明提供了本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物,其用于治疗被鉴定或诊断为具有BTK相关癌症的对象。在一个实施方案中,BTK相关癌症是具有BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在一个实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BTK基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:117、316、474、481、528、560、562和601。在一个实施方案中,BTK基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译:T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。

[0935] 在一个实施方案中,BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调。

[0936] 在一个实施方案中,BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自:细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中,BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。

[0937] 在一个实施方案中,一个或多个遗传改变选自:染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。在一个实施方案中,一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。

[0938] 在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译,其中BCR信号传导通路蛋白选自:CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译:MYD88^{L265}。

[0939] 在一个实施方案中,氨基酸取代是MYD88^{L265P}。

[0940] 在一个实施方案中,BTK相关癌症选自:霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如激活的B细胞样DLBCL(ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0941] 在一个实施方案中,BTK相关癌症是血液系统癌症。在一个实施方案中,血液系统癌症选自:白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病和骨髓瘤。在一个实施方案中,血液系统癌症选自:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病

(APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性髓样白血病 (CML)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、急性未分化白血病 (AUL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、幼淋巴细胞白血病 (PML)、幼年型骨髓单核细胞白血病 (JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血 (AML/TMDS)、混合谱系白血病 (MLL)、骨髓增生异常综合征 (MDSs)、骨髓增生性疾病 (MPD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、前体B成淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性髓样白血病、间变性大细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤 (MM)。

[0942] 在一个实施方案中, BTK相关癌症是B细胞恶性肿瘤。在一个实施方案中, 癌症是B细胞恶性肿瘤, 选自: 霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如激活的B细胞样DLBCL (ABC-DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (例如结外边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、B细胞幼淋巴细胞白血病、前体B成淋巴细胞白血病或毛细胞白血病。

[0943] 在一个实施方案中, BTK相关癌症选自: 套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤。

[0944] 在一个实施方案中, BTK相关癌症是实体瘤。在一个实施方案中, 实体瘤选自: 骨癌、骨转移、乳腺癌、胃食管癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、子宫癌、肝细胞癌、头颈癌或神经胶质瘤。

[0945] 本发明提供了用于抑制哺乳动物细胞中BTK激酶活性的方法, 所述方法包括使哺乳动物细胞与本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物接触。在一个实施方案中, 接触发生在体内。在一个实施方案中, 接触发生在体外。

[0946] 在一个实施方案中, 哺乳动物细胞为哺乳动物癌细胞。在一个实施方案中, 哺乳动物癌细胞为哺乳动物BTK相关癌细胞。在一个实施方案中, 细胞具有BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调。在一个实施方案中, BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BTK基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中, BTK基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BTK蛋白的翻译: 117、316、474、481、495、528、560、562和601。在一个实施方案中, BTK基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的BTK蛋白的翻译: T117P、T316A、T474I、T474M、T474S、C481S、C481F、C481T、C481G、C481R、L528W、P560L、R562W、R562G和F601L。

[0947] 在一个实施方案中, BTK基因、BTK激酶蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调是BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中任一种的表达或活性或水平的失调的结果。在一个实施方案中, BCR信号传导通路基因或BCR信号传导通路蛋白选自: 细胞周期蛋白-D1、CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中, BCR信号传导通路基因、BCR信号传导通路蛋白或它们中的任一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个遗传改变的结果。

[0948] 在一个实施方案中,一个或多个遗传改变选自:染色体易位t(11;14)(q13;q32)、染色体区域17p13的缺失、染色体区域11q23的缺失、染色体区域13q14的缺失和12号染色体三体。

[0949] 在一个实施方案中,一个或多个遗传改变是编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变。在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译,其中BCR信号传导通路蛋白选自:CARD11、CD79B、CD79A、MYD88及其组合。在一个实施方案中,编码BCR信号传导通路蛋白的基因中的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置具有一个或多个氨基酸取代的BCR信号传导通路蛋白的翻译:MYD88^{L265}。在一个实施方案中,氨基酸取代是MYD88^{L265P}。

[0950] 本发明提供了治疗对象的自身免疫或炎性疾病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为具有自身免疫或炎性疾病的对象施用本文所述的喷雾干燥的分散体或本文所述的药物组合物或治疗有效量的式I化合物。在一个实施方案中,自身免疫或炎性疾病选自:类风湿性关节炎、多发性硬化、骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗恩病、慢性荨麻疹、重症肌无力和系统性红斑狼疮。

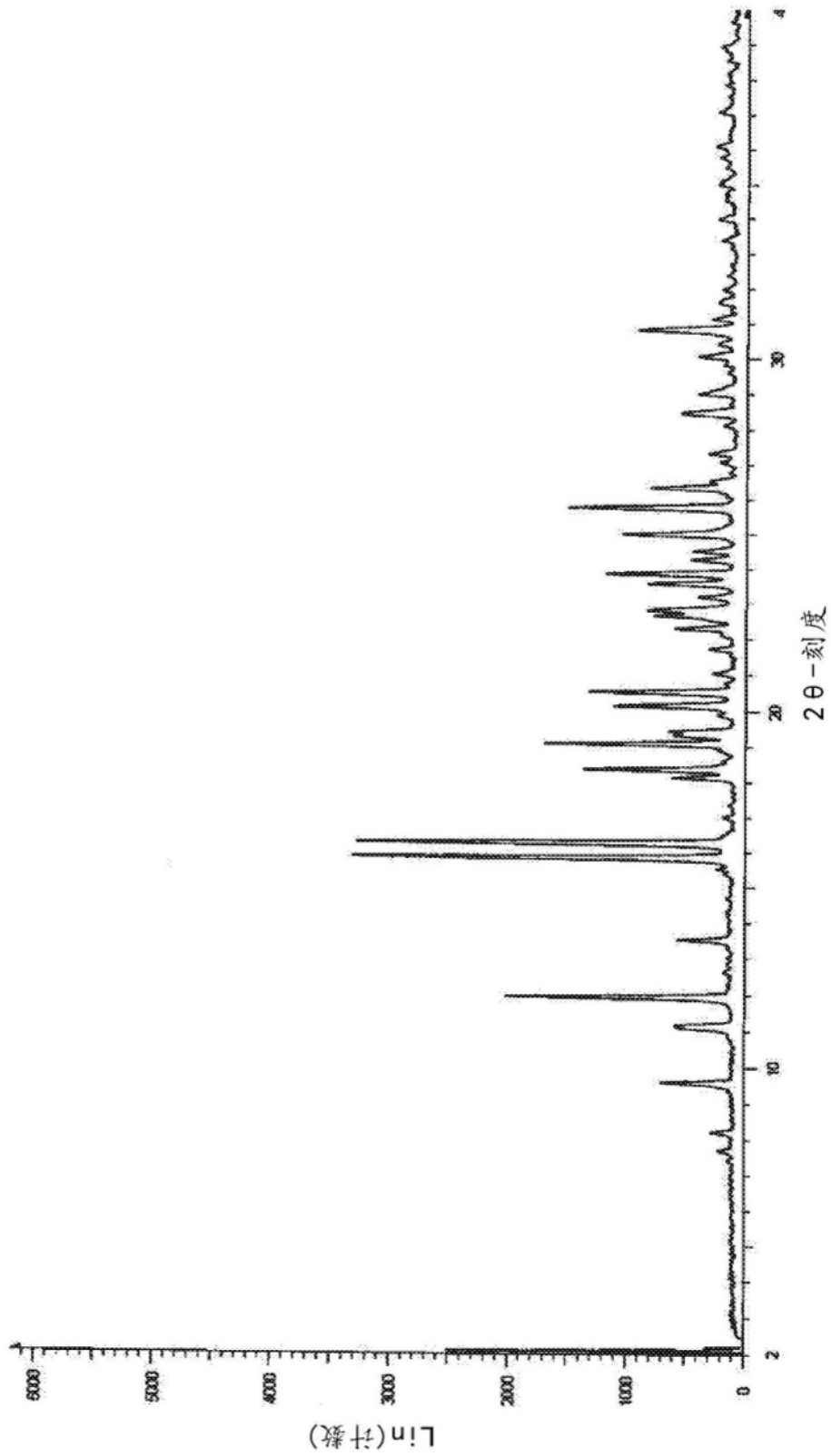


图1

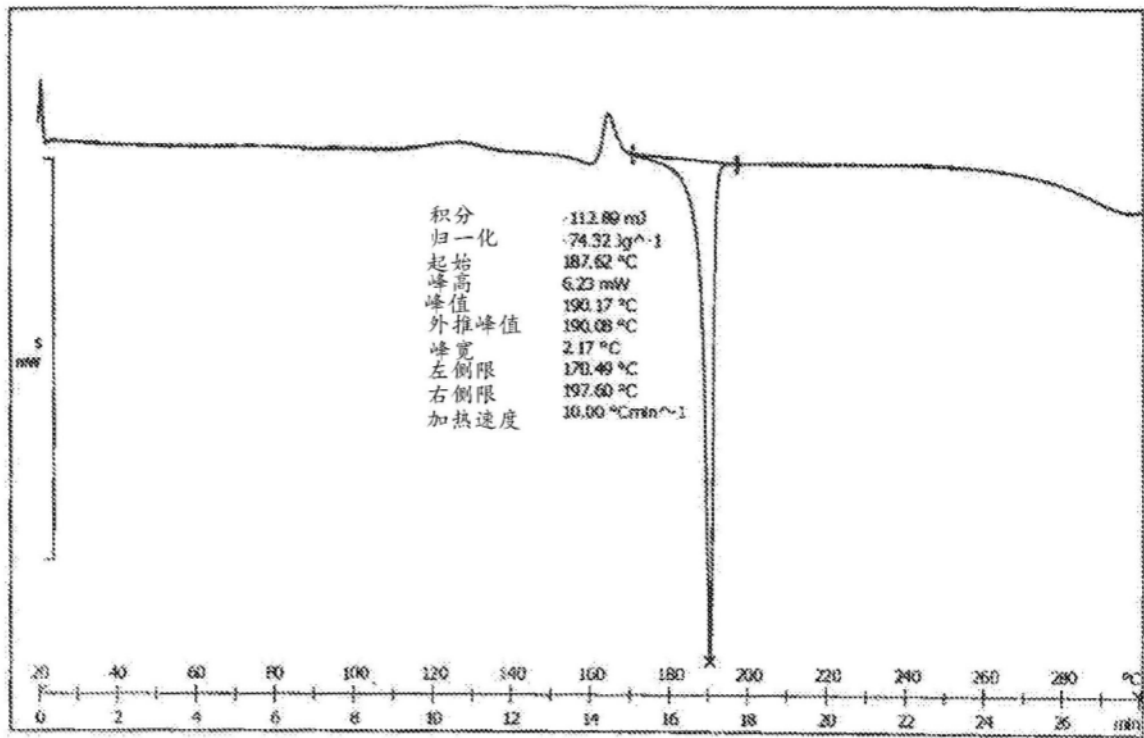


图2A

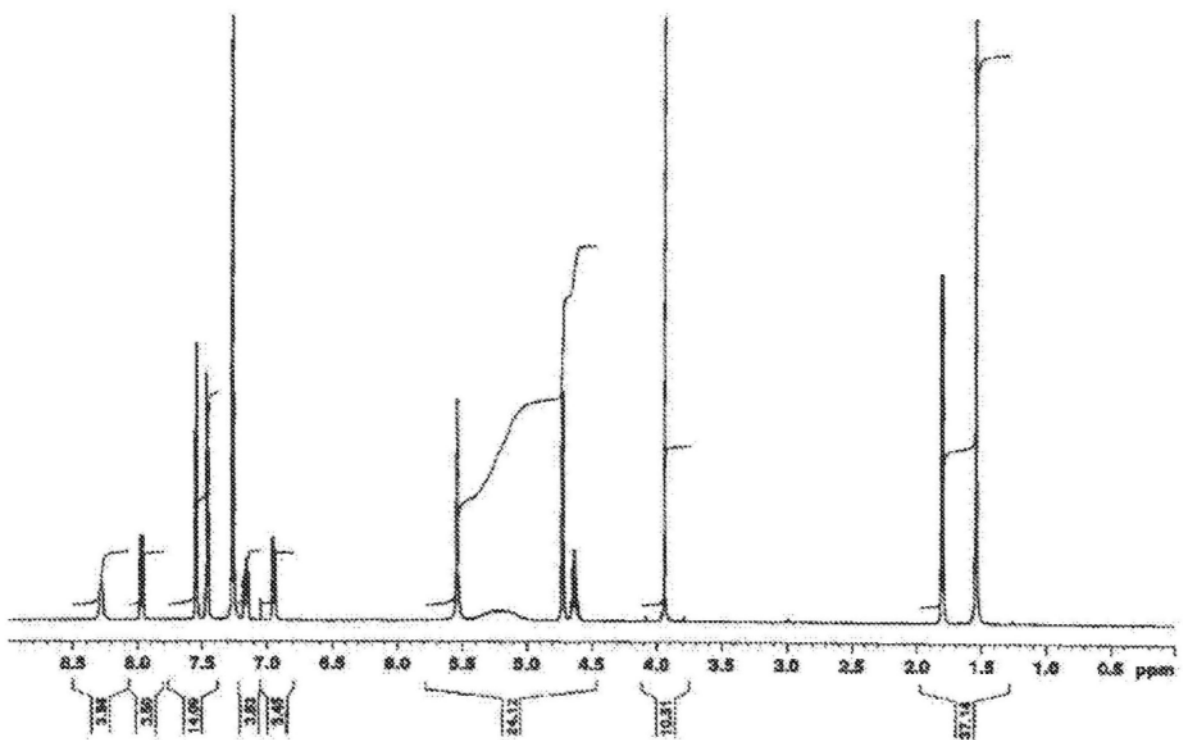


图2B

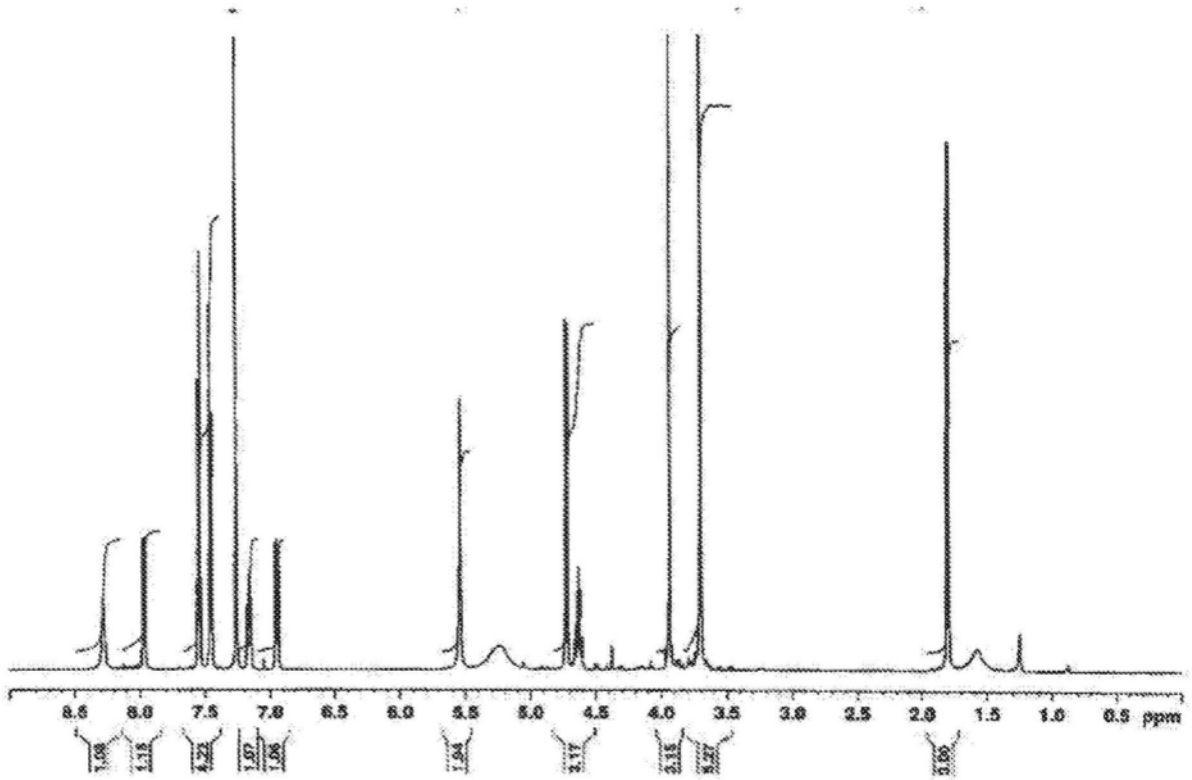


图3A

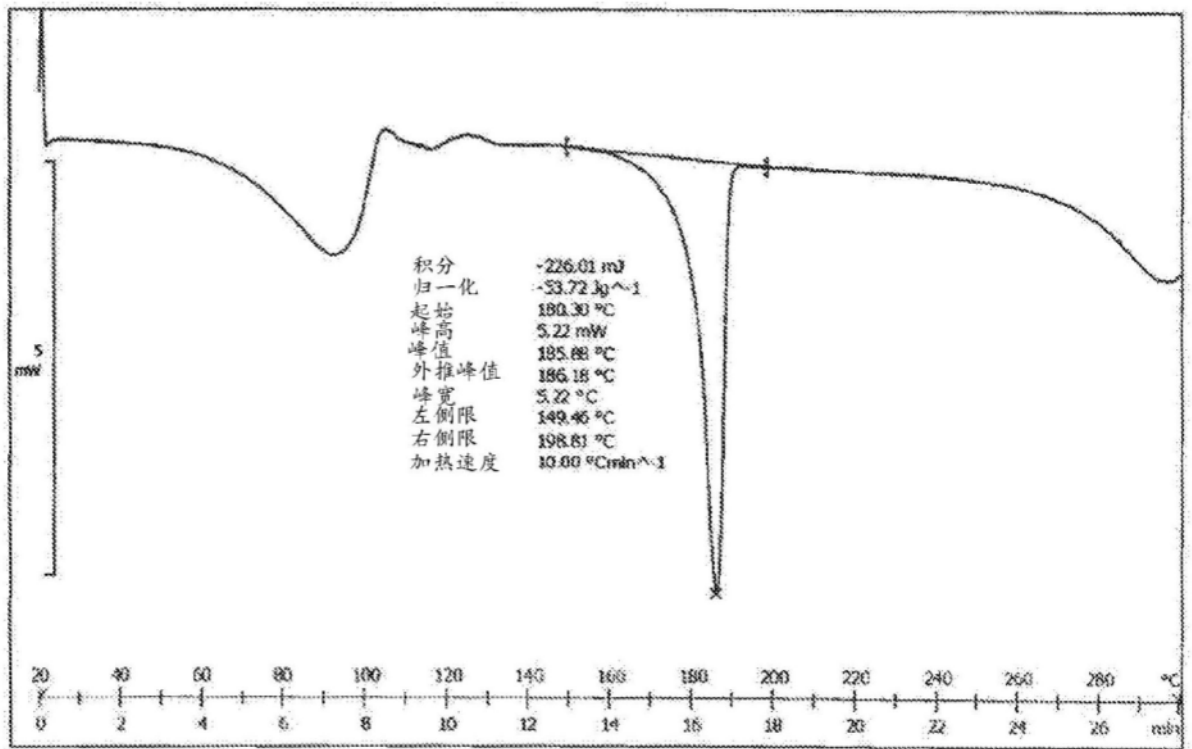


图3B

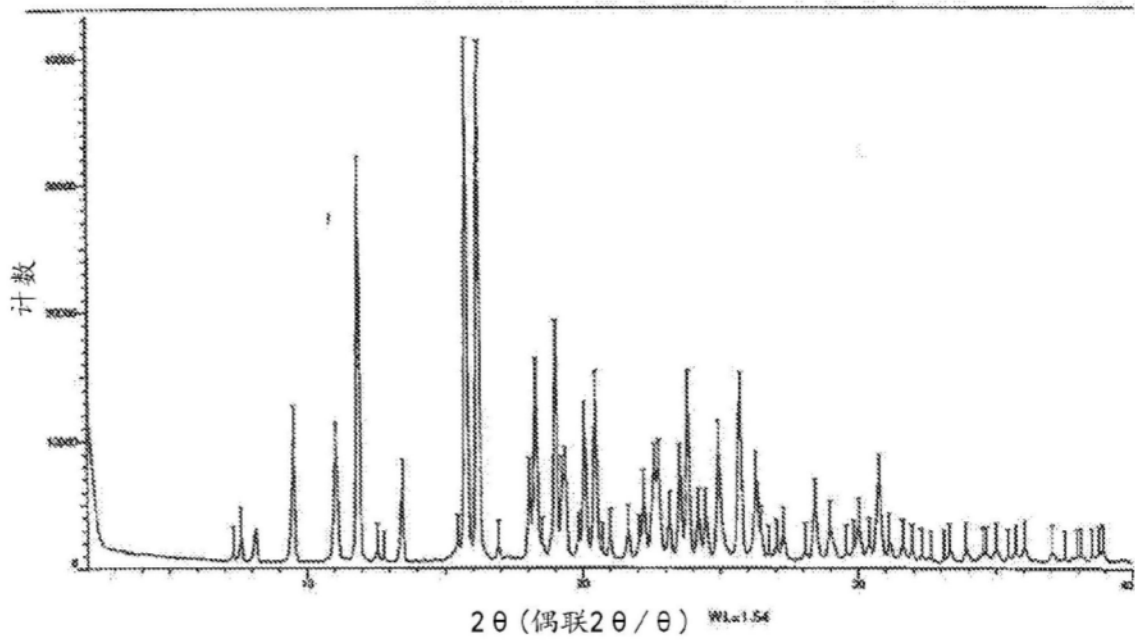


图4A

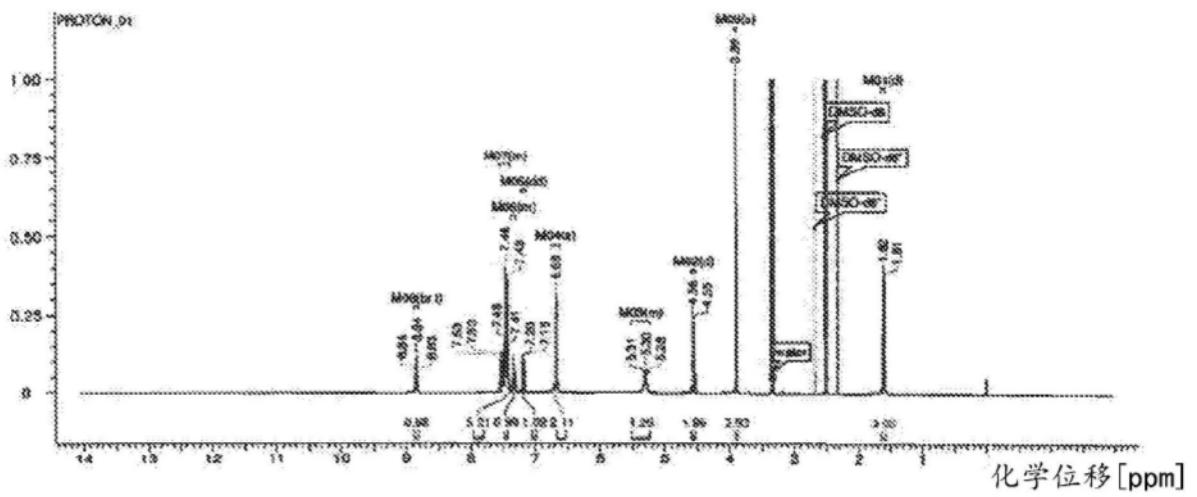


图4B

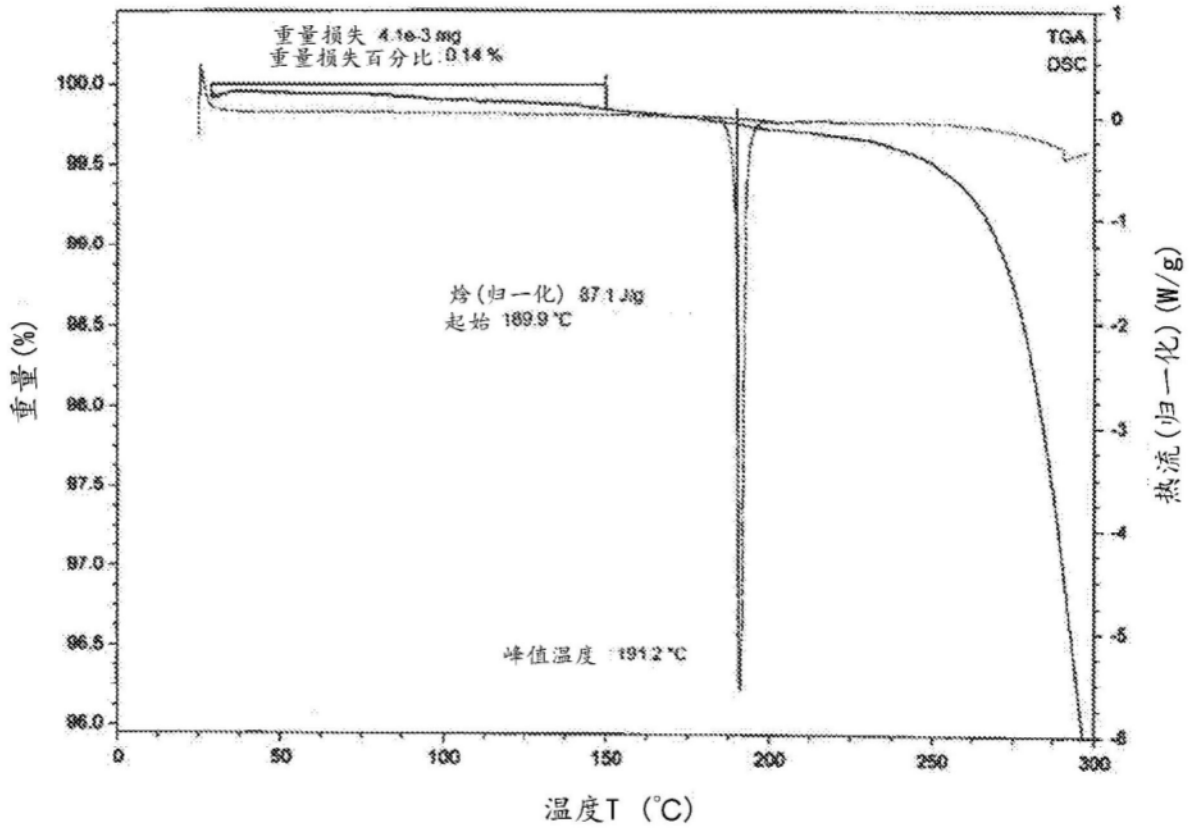


图4C

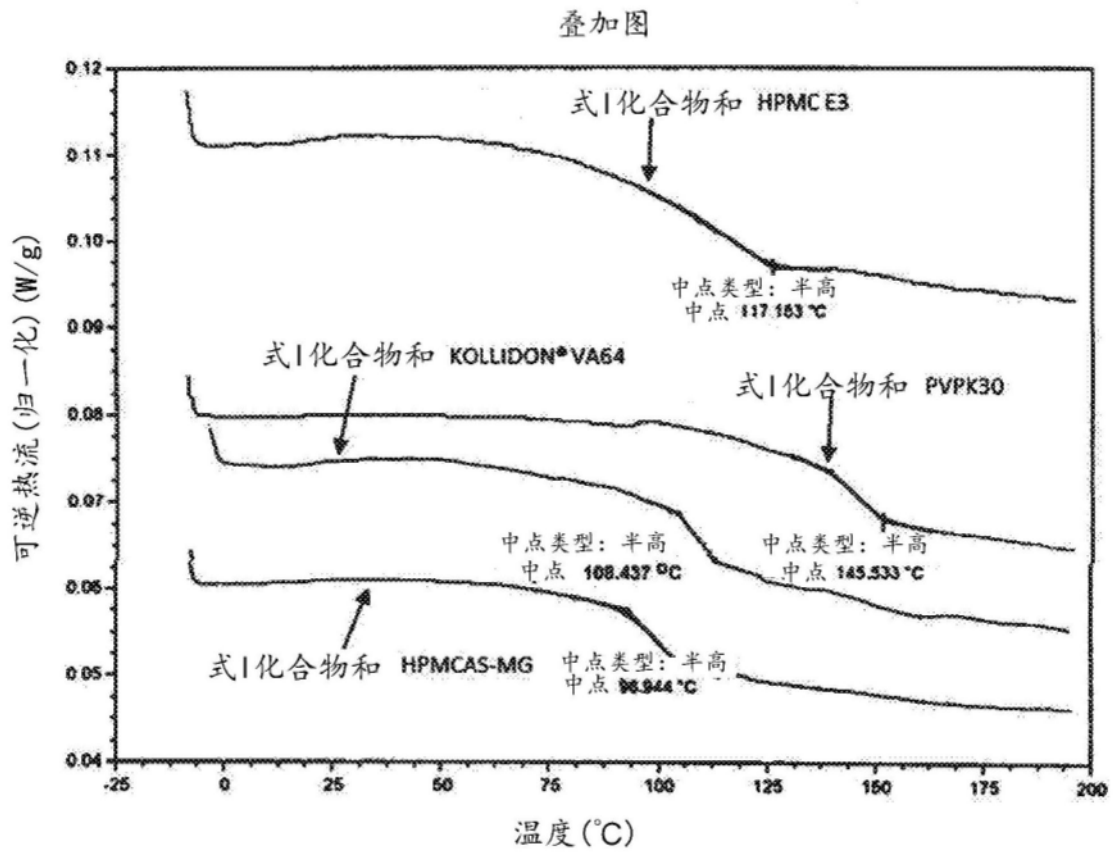


图5

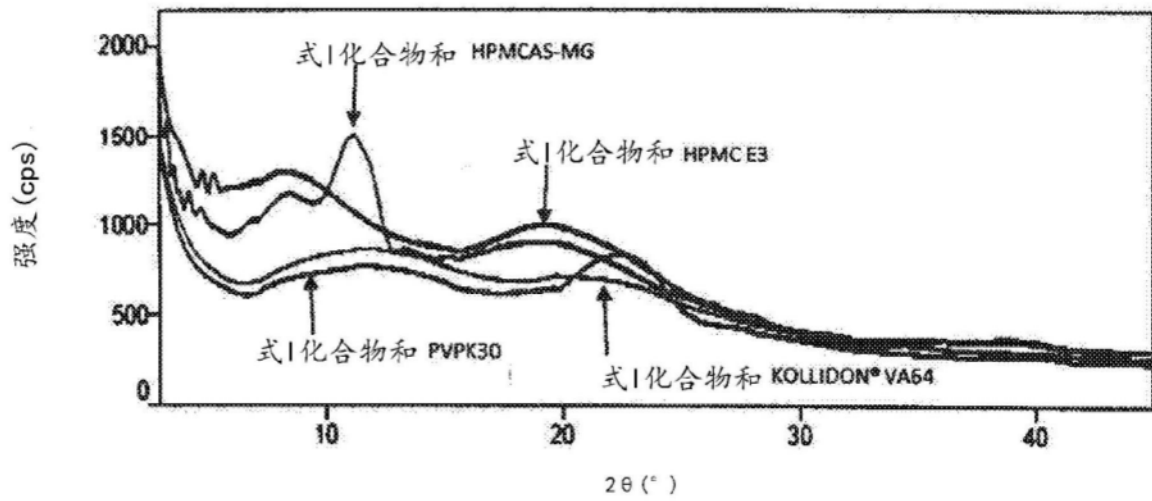


图6

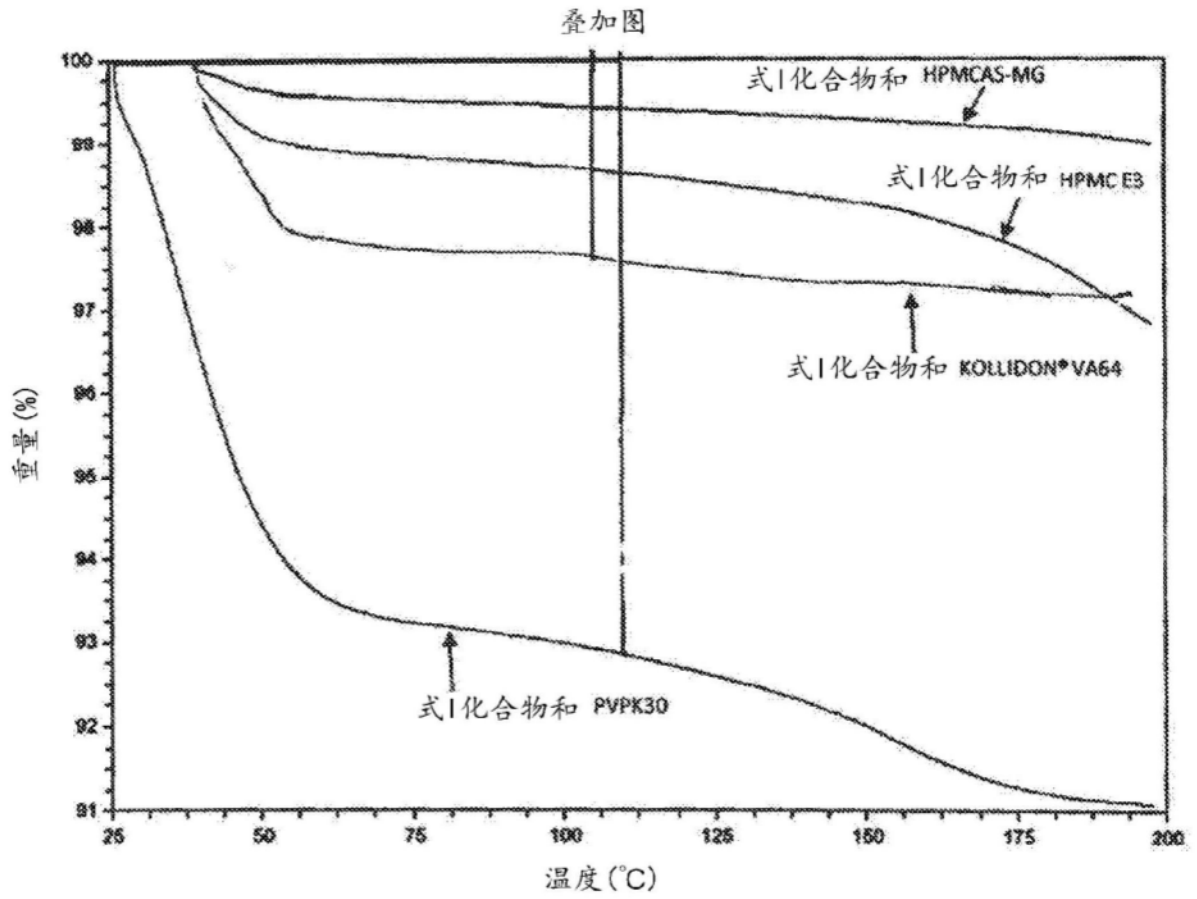


图7

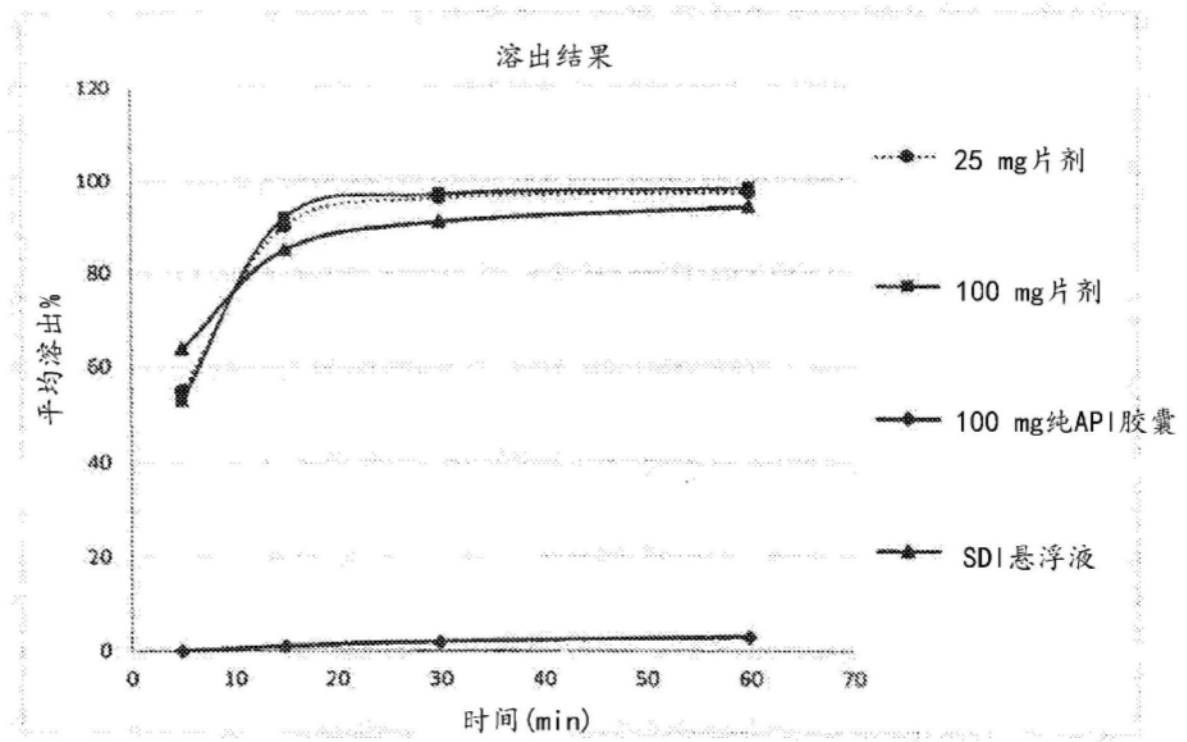


图8

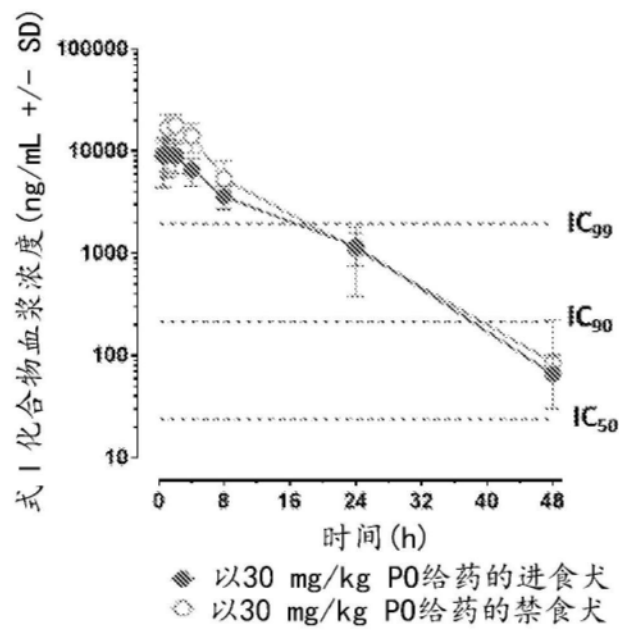


图9

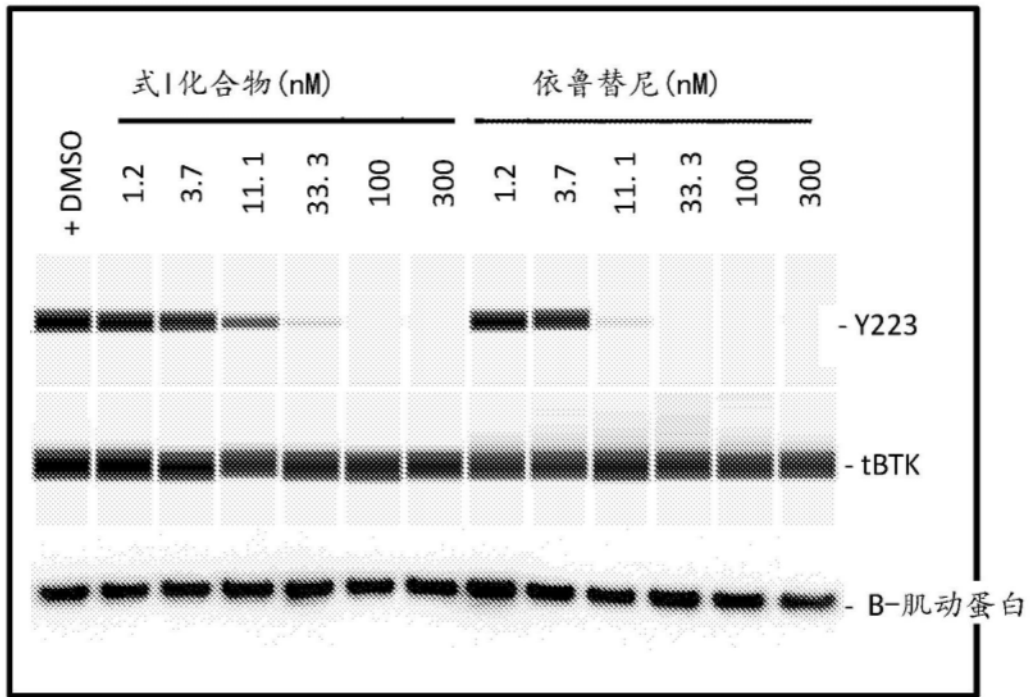


图10A

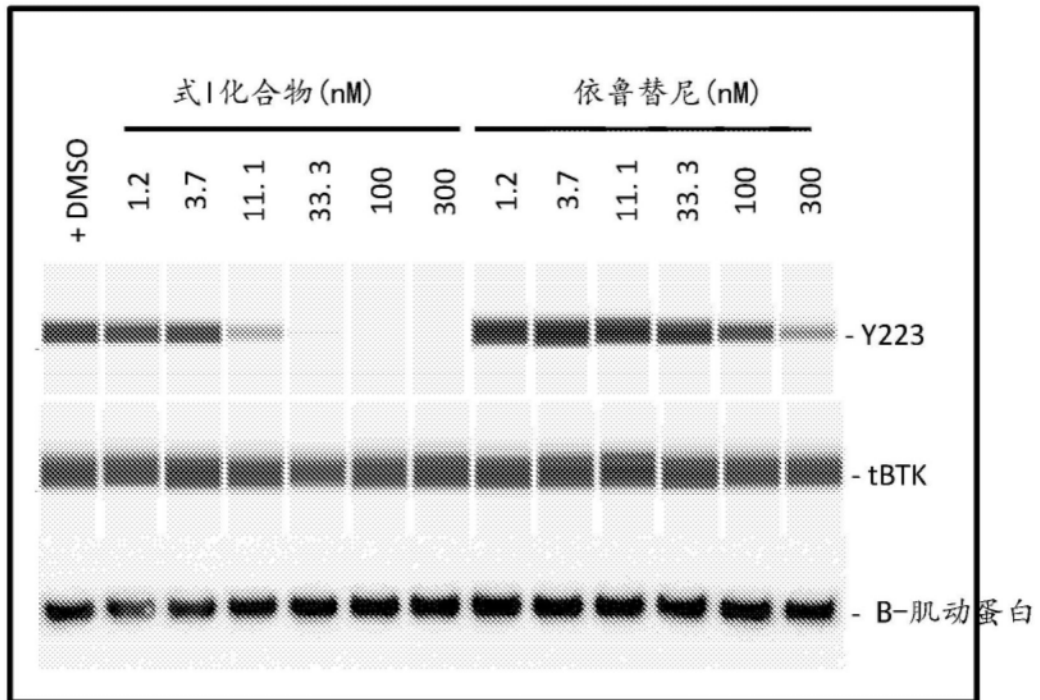


图10B

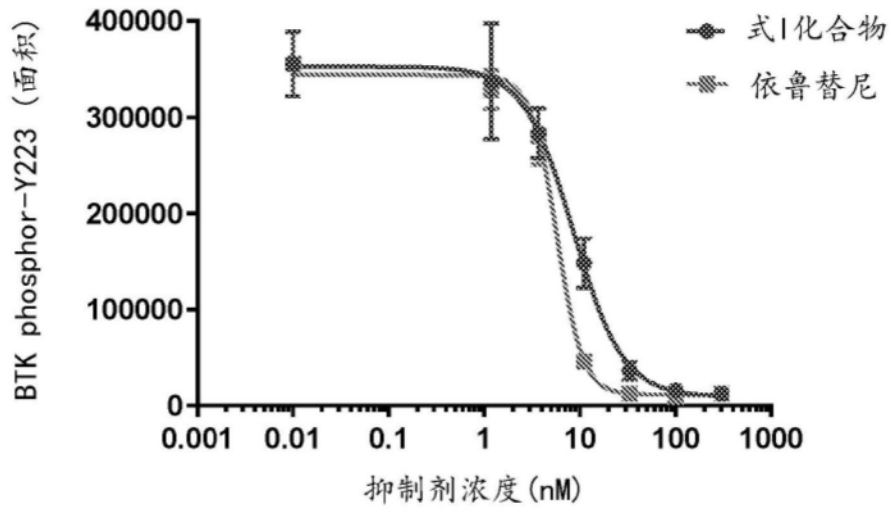


图10C

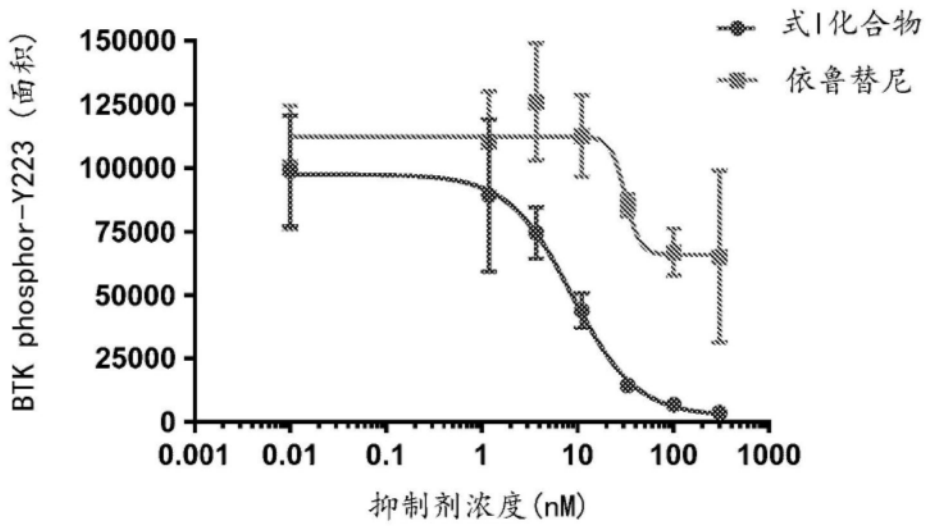


图10D

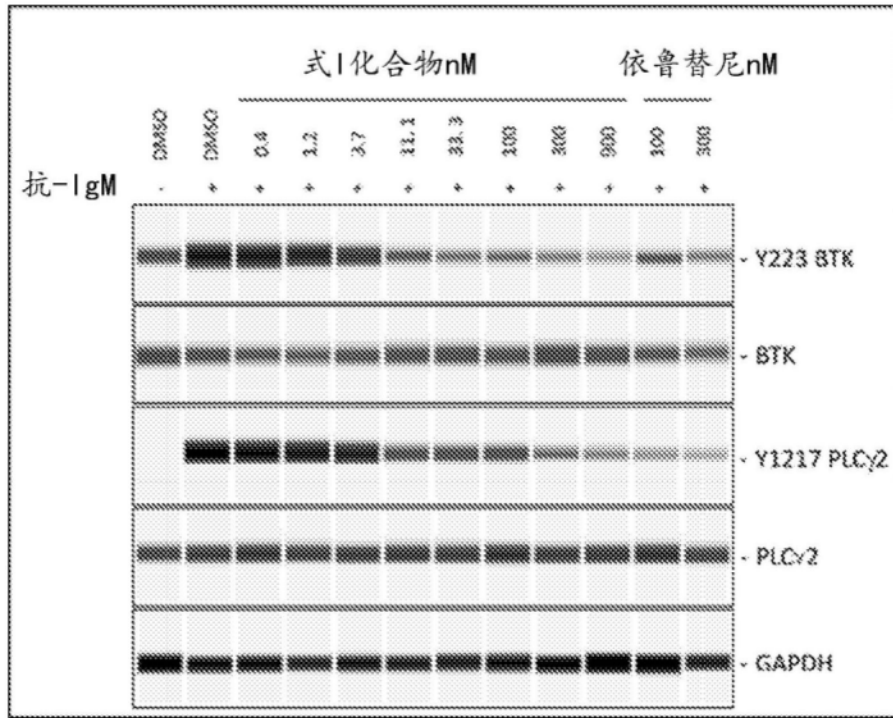


图11A

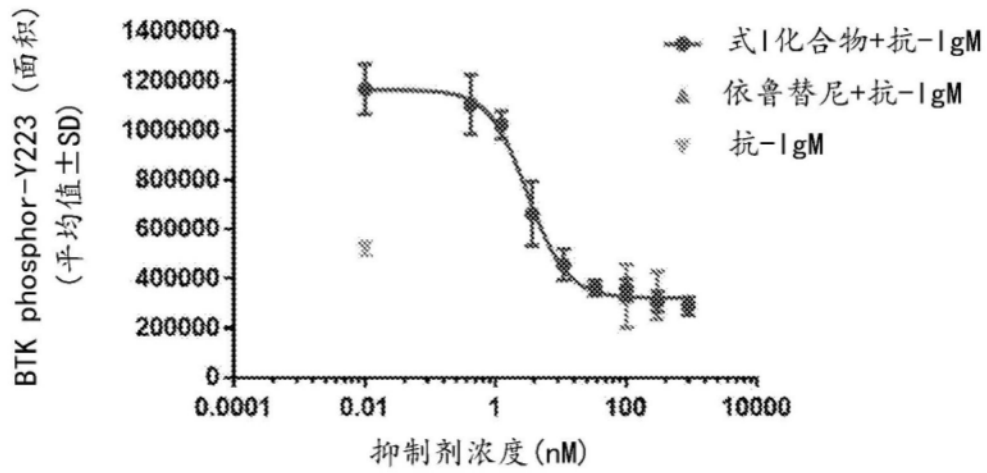


图11B

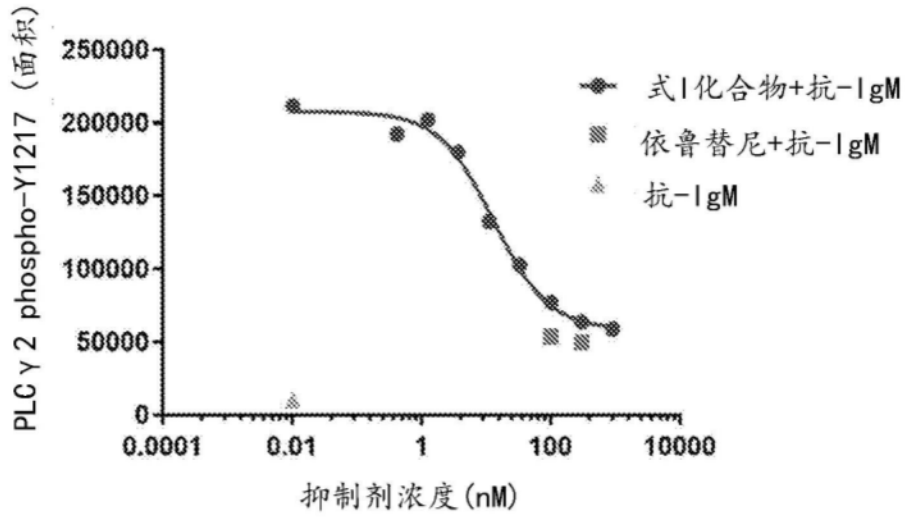


图11C

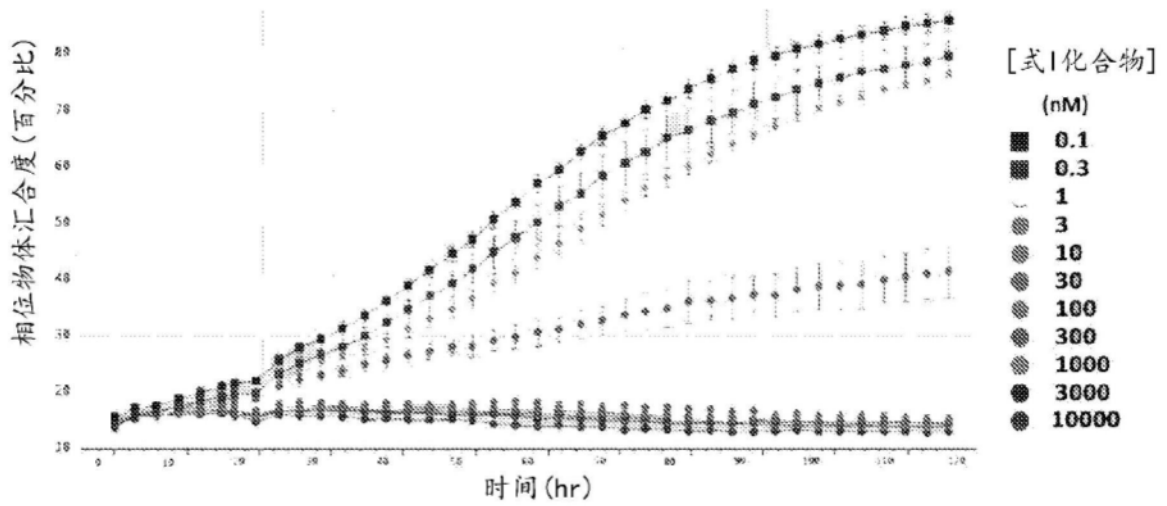


图12A

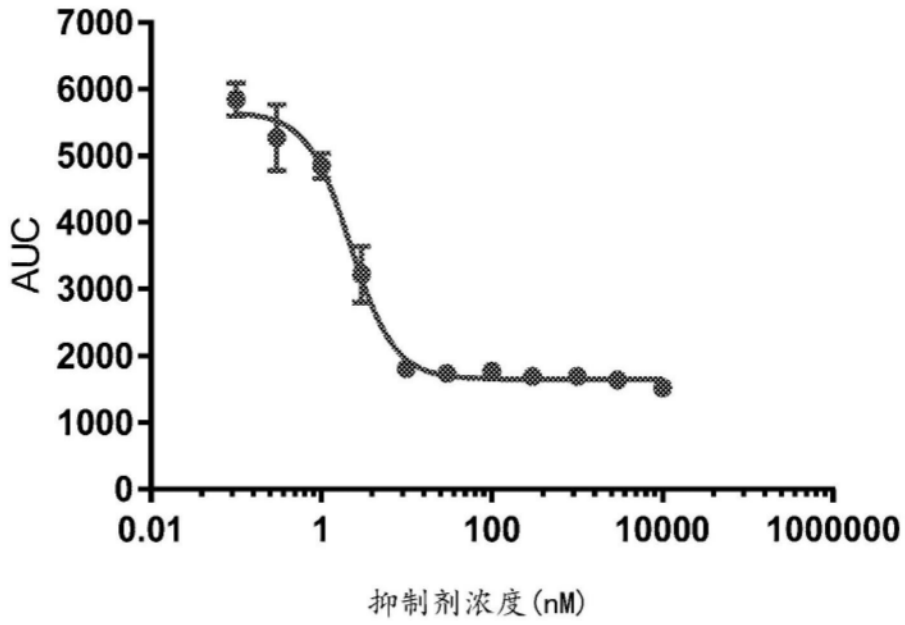


图12B

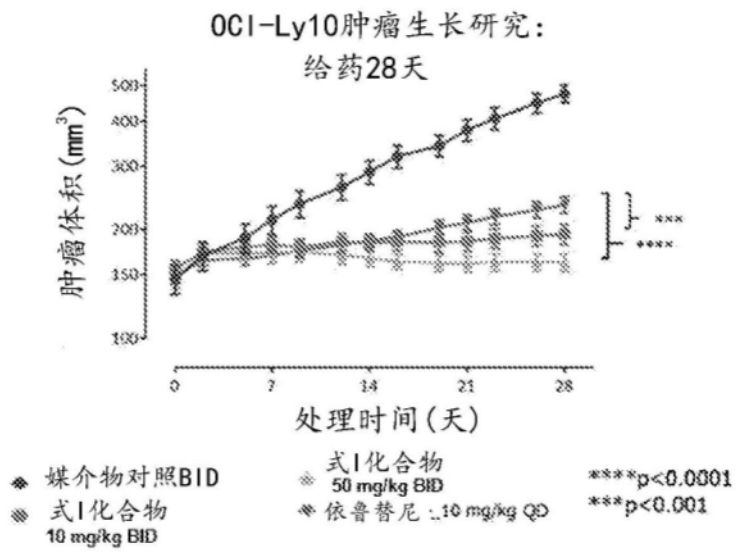


图13A

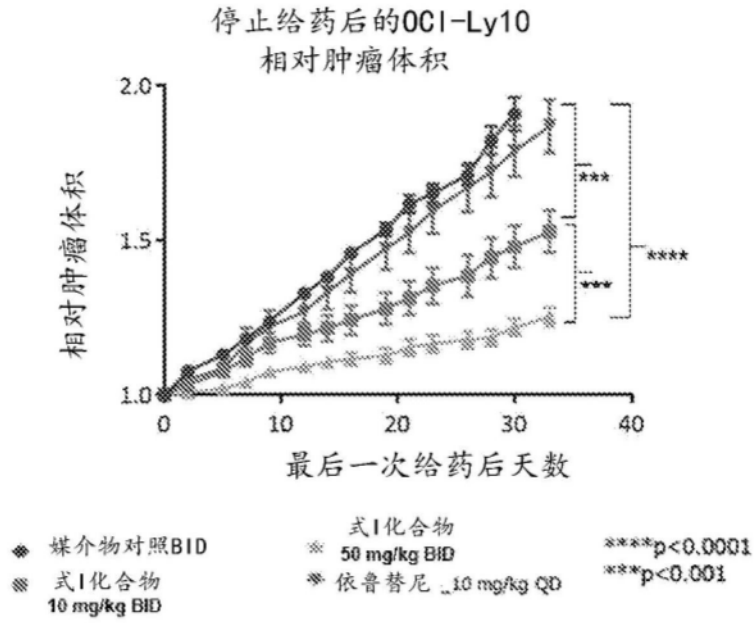


图13B

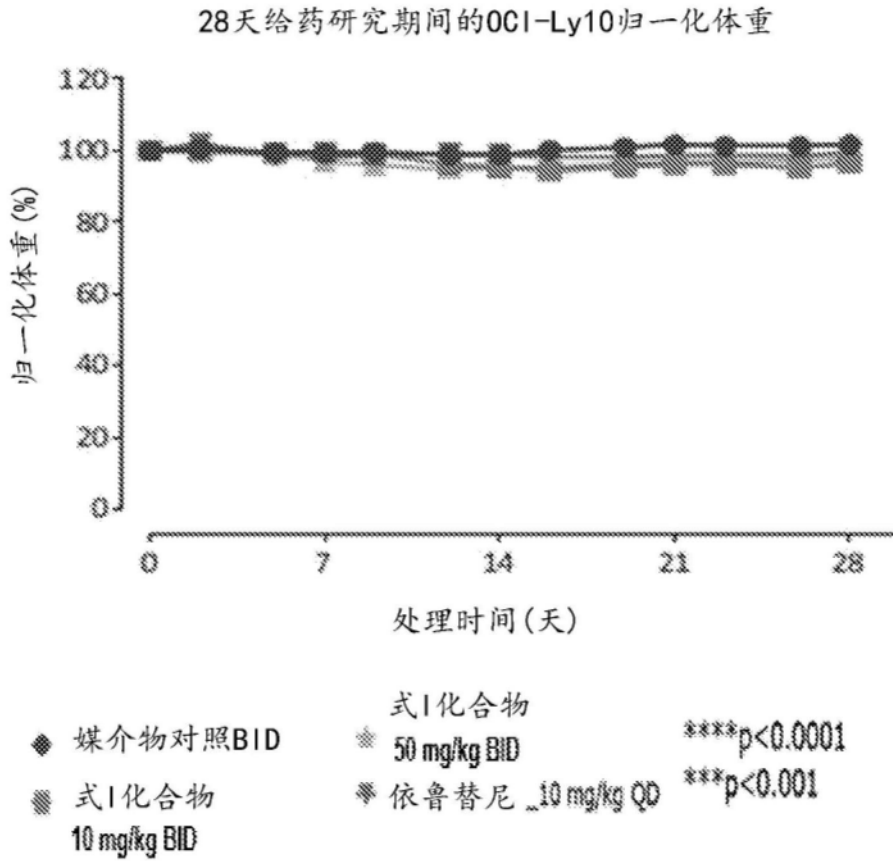


图13C

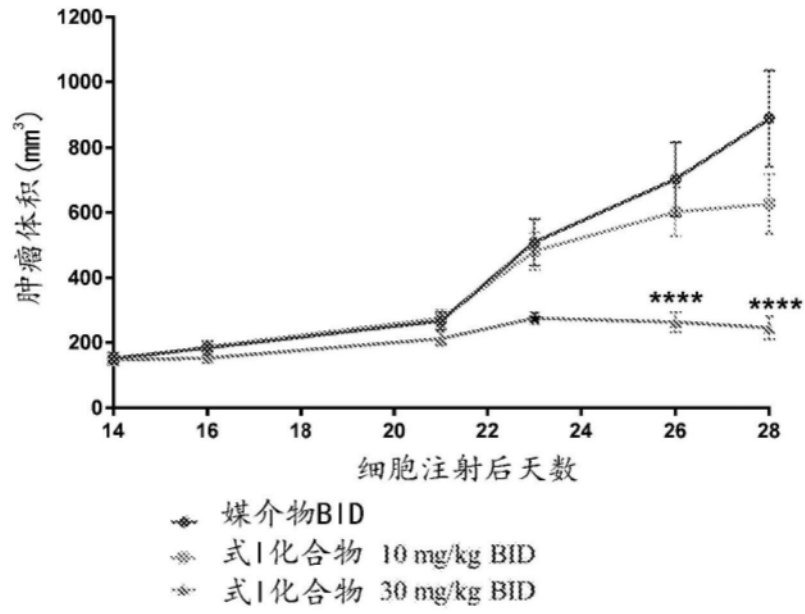


图14A

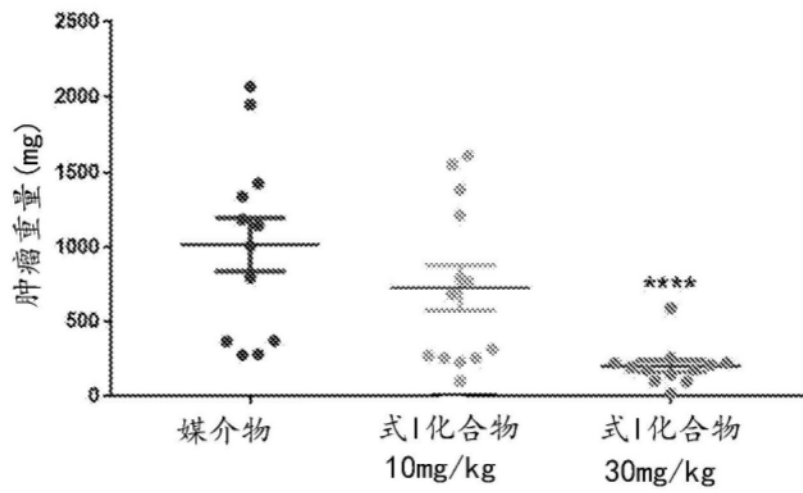


图14B

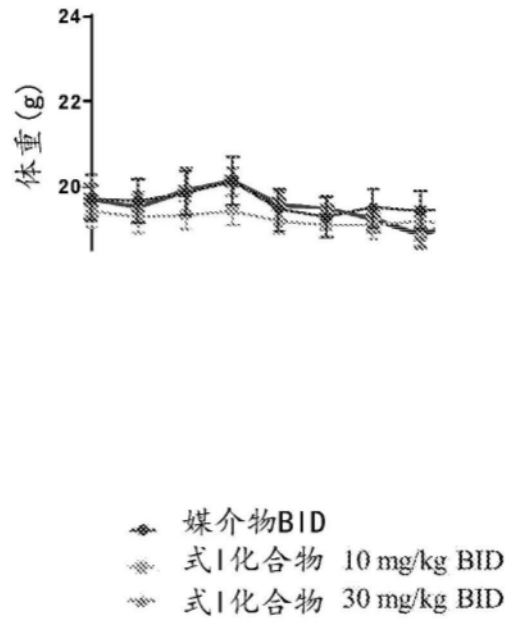


图14C

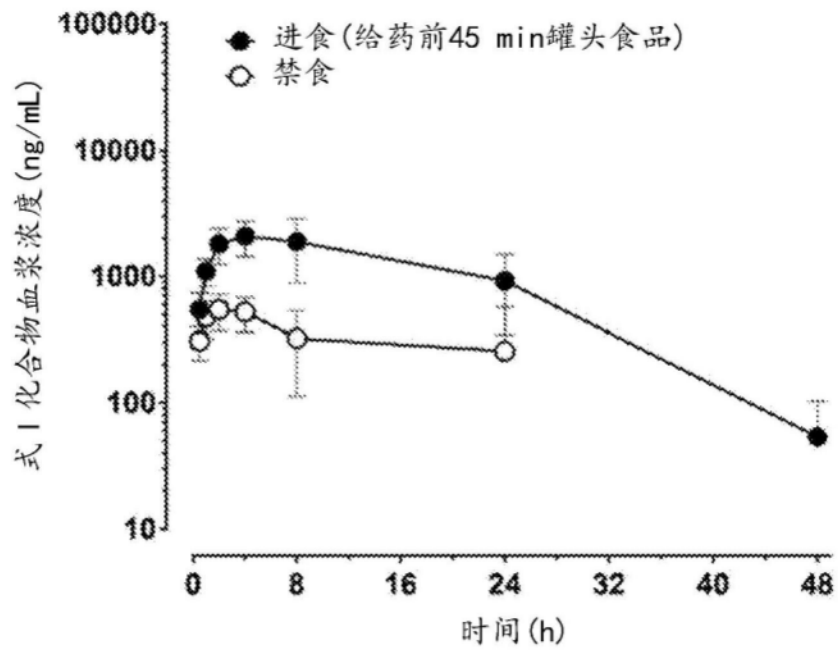


图15A

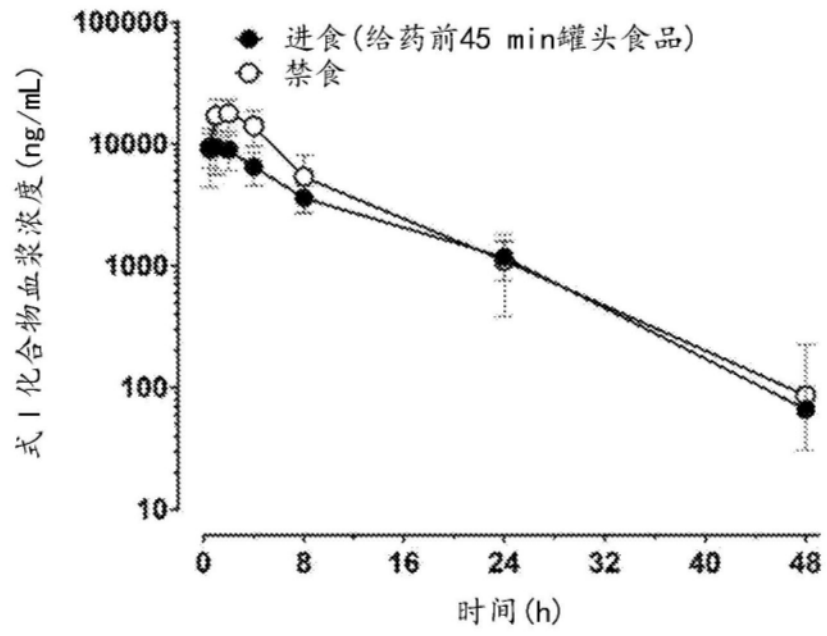


图15B