



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113939503 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 07

(21) 申请号 201980097028.2

(22) 申请日 2019.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113939503 A

(43) 申请公布日 2022.01.14

(30) 优先权数据
62/856,404 2019.06.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/065980 2019.12.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/247019 EN 2020.12.10

(73) 专利权人 埃克塞里艾克西斯公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 F·德莫林 K·沙阿 S·释迦
P·黄 C·S·约翰逊
M·J·比维尔 S·D·帕伦特

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

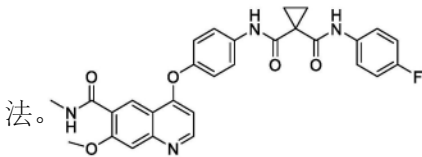
(51) Int.Cl.
C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 109761899 A, 2019.05.17
审查员 肖宇彦

权利要求书10页 说明书105页 附图72页

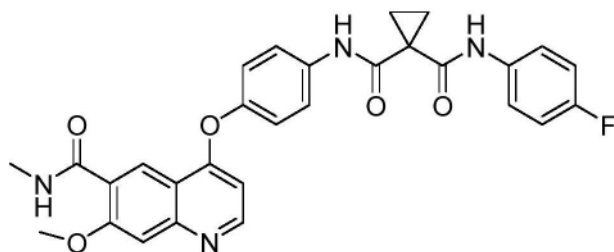
(54) 发明名称
激酶抑制剂的结晶盐形式

(57) 摘要
本发明涉及化合物1的盐的结晶形式。本发明还涉及包含化合物1的固体结晶盐的药物组合物。本发明还涉及治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方



化合物 1

1. 一种化合物1的结晶盐形式



化合物 1 ,

其选自由化合物1苯磺酸盐形式A、化合物1苯磺酸盐形式B、化合物1苯甲酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式B、化合物1柠檬酸盐形式A、化合物1柠檬酸盐形式B、化合物1乙磺酸盐形式A、化合物1乙磺酸盐形式B、化合物1HBr形式A、化合物1HBr形式B、化合物1乳酸盐形式A、化合物1苹果酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式A、化合物1甲磺酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式C、化合物1草酸盐形式A、化合物1草酸盐形式B、化合物1草酸盐形式C、化合物1丙酸盐形式A、化合物1琥珀酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式B、化合物1硫酸盐形式C、化合物1酒石酸盐形式A、化合物1半酒石酸盐形式B、化合物1酒石酸盐形式C、化合物1甲苯磺酸盐形式A和化合物1甲苯磺酸盐形式B组成的组,其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.78、7.56、10.08、10.42、11.70、11.78、12.00、12.71、13.20、13.92、14.06、14.44、14.93、15.18、15.96、16.21、16.40、16.73、16.86、17.38、18.32、19.07、20.07、20.26、20.51、20.94、21.45、21.60、22.30、22.90、23.05、23.28、23.71、24.28、24.97、25.30、25.69、26.33、26.71、27.29、27.65、28.07、29.22和29.50;

化合物1苯磺酸盐形式B的特征在于根据图4的XRPD图;

化合物1苯甲酸盐形式A的特征在于根据图5的XRPD图;

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68和28.98;

化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22和28.73;

化合物1柠檬酸盐形式A的特征在于根据图10的XRPD图;

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、

21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08和28.47；

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40和28.91；

化合物1乙磺酸盐形式B的特征在于根据图18的XRPD图；

化合物1HBr形式A的特征在于根据图19的XRPD图；

化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66和30.07；

化合物1乳酸盐形式A的特征在于根据图21的XRPD图；

化合物1苹果酸盐形式A的特征在于根据图22的XRPD图；

化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54和29.01；

化合物1马来酸盐形式B的特征在于根据图28的XRPD图；

化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.06、6.65、7.66、8.35、10.16、10.72、11.98、12.62、13.32、14.41、14.79、15.42、15.72、15.89、16.23、16.77、17.20、17.59、18.08、18.40、18.81、19.33、19.53、19.71、20.14、20.38、20.73、21.05、21.56、21.83、22.16、23.14、24.06、24.54、24.77、25.75、26.82、27.71、27.94、28.71、29.27和29.85；

化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.14、6.62、7.72、7.89、10.33、10.73、12.74、13.31、13.88、14.23、14.61、15.21、15.52、15.87、16.17、17.18、17.41、17.88、18.15、18.46、18.73、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、22.28、23.07、23.32、24.16、24.42、24.87、25.13、25.64、26.24、26.95、27.17、27.49、27.77、28.42和29.54；

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.55、9.53、10.25、11.04、11.49、11.65、12.24、12.51、13.88、14.44、15.36、15.66、16.29、16.58、17.16、17.54、19.04、19.20、19.79、20.54、21.12、21.24、21.62、22.22、23.15、23.57、23.99、24.61、24.77、25.22、25.61、25.99、26.60、26.89、27.29、27.91、29.03和29.29；

化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、

22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82和28.24；

化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自4.20、7.59、8.02、8.42、10.53、12.36、12.66、13.09、13.35、13.88、14.15、14.46、15.06、15.23、17.42、17.75、18.28、19.07、19.52、20.33、21.18、21.43、21.74、22.08、22.59、23.53、24.21、24.52、24.71、25.24、25.85、26.24、26.55、26.90、27.43、28.56、29.30和29.51；

化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自4.13、7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、14.13、15.33、15.87、16.57、17.19、17.50、17.83、18.15、18.61、19.24、19.42、20.11、20.34、20.64、21.07、21.47、21.59、21.91、22.56、22.92、23.37、23.87、24.35、25.35、25.91、26.47、26.68、27.74、28.47和29.14；

化合物1丙酸盐形式A的特征在于根据图38的XRPD图；

化合物1琥珀酸盐形式A的特征在于根据图39的XRPD图；

化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、13.77、14.99、15.42、15.71、16.48、17.36、17.66、17.92、18.59、18.95、19.36、19.74、20.22、20.77、21.38、21.86、22.74、23.30、23.70、24.33、25.07、25.32、25.67、26.23和27.00；

化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自4.27、8.57、9.32、10.95、11.29、12.07、12.87、13.25、13.82、14.13、14.67、16.94、17.21、17.64、19.99、20.26、21.03、21.44、22.00、22.71、23.85、25.20和26.02；

化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自3.19、5.35、9.04、9.62、10.73、11.31、11.60、12.27、12.67、13.76、14.31、14.65、15.21、15.63、16.11、16.33、16.63、17.11、18.32、18.75、18.99、19.36、19.47、20.16、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、22.53、23.19、23.79、24.23、24.81、25.07、25.41、26.06、26.73、27.58、28.16、28.63、28.90、29.22、29.47和29.73；

化合物1酒石酸盐形式A的特征在于根据图43的XRPD图；

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自5.17、5.66、7.22、9.27、10.10、10.40、11.37、11.55、12.77、13.94、14.51、15.60、16.06、16.48、17.09、17.69、17.90、18.27、18.94、19.15、19.59、19.81、20.06、20.32、21.23、21.83、22.34、22.84、23.53、24.26、24.70、25.26、25.80、26.78、27.29、27.90、29.04和29.45；

化合物1酒石酸盐形式C的特征在于根据图69的XRPD图；

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66和29.83；和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰，其中所述一个或多个峰选自4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、

16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11和29.77。

2. 如权利要求1所述的结晶盐形式, 其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自3.78、7.56、10.42、20.51、20.94、21.60和25.30;

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36和23.71;

化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自5.25、10.52、16.15、21.13、21.56和21.89;

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25和25.85;

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43和26.52;

化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56和25.80;

化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自10.92、15.13、15.78、16.43、18.09、18.71、20.30、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、24.79、26.41、26.92和29.01;

化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自5.06、7.66、14.79、15.42、16.23、17.20、17.59、18.40、19.33、19.53、20.38、20.73、21.83、22.16、23.14、24.06和24.77;

化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自14.61、15.21、16.17、17.18、17.41、18.46、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、23.32、24.16、24.42、24.87和25.13;

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自7.55、9.53、11.49、12.51、14.44、19.04、20.54、21.12、21.24和23.15;

化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93和24.66;

化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自4.20、7.59、10.53、15.06、15.23、19.52、21.18、21.43、22.59、24.21和25.85;

化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰, 所述峰选自7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、15.33、17.83、18.15、20.11、21.07、21.91和22.56;

化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个或多个峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、16.48、20.22和22.74;

化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰, 其中所述一个

或多个峰选自4.27、8.57、9.32、16.94、19.99、21.03、21.44、22.00和26.02；

化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.19、5.35、9.62、12.27、16.33、17.11、18.75、18.99、19.36、19.47、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、23.79、25.07和26.06；

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.17、5.66、10.10、10.40、11.37、11.55、14.51、17.09、21.23、21.83、23.53、24.26、25.26和26.78；

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55和27.70；和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33和27.63。

3. 如权利要求1所述的结晶盐形式,其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.78、7.56、10.42、20.51、20.94、21.60和25.30；

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36和23.71；

化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.25、10.52、16.15、21.13、21.56和21.89；

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25和25.85；

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43和26.52；

化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56和25.80；

化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自10.92、15.13、15.78、16.43、18.09、18.71、20.30、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、24.79、26.41、26.92和29.01；

化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.06、7.66、14.79、15.42、16.23、17.20、17.59、18.40、19.33、19.53、20.38、20.73、21.83、22.16、23.14、24.06和24.77；

化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自14.61、15.21、16.17、17.18、17.41、18.46、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、23.32、24.16、24.42、24.87和25.13；

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.55、9.53、11.49、12.51、14.44、19.04、20.54、21.12、21.24和23.15；

化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93和24.66；

化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.20、7.59、10.53、15.06、15.23、19.52、21.18、21.43、22.59、24.21和25.85;

化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、15.33、17.83、18.15、20.11、21.07、21.91和22.56;

化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、16.48、20.22和22.74;

化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.27、8.57、9.32、16.94、19.99、21.03、21.44、22.00和26.02;

化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.19、5.35、9.62、12.27、16.33、17.11、18.75、18.99、19.36、19.47、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、23.79、25.07和26.06;

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.17、5.66、10.10、10.40、11.37、11.55、14.51、17.09、21.23、21.83、23.53、24.26、25.26和26.78;

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55和27.70;和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33和27.63。

4.如权利要求1所述的结晶盐形式,其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.78、7.56、10.08、10.42、11.70、11.78、12.00、12.71、13.20、13.92、14.06、14.44、14.93、15.18、15.96、16.21、16.40、16.73、16.86、17.38、18.32、19.07、20.07、20.26、20.51、20.94、21.45、21.60、22.30、22.90、23.05、23.28、23.71、24.28、24.97、25.30、25.69、26.33、26.71、27.29、27.65、28.07、29.22和29.50;

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68和28.98;

化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22和28.73;

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08和28.47;

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40和28.91;

化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66和30.07;

化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54和29.01;

化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.06、6.65、7.66、8.35、10.16、10.72、11.98、12.62、13.32、14.41、14.79、15.42、15.72、15.89、16.23、16.77、17.20、17.59、18.08、18.40、18.81、19.33、19.53、19.71、20.14、20.38、20.73、21.05、21.56、21.83、22.16、23.14、24.06、24.54、24.77、25.75、26.82、27.71、27.94、28.71、29.27和29.85;

化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.14、6.62、7.72、7.89、10.33、10.73、12.74、13.31、13.88、14.23、14.61、15.21、15.52、15.87、16.17、17.18、17.41、17.88、18.15、18.46、18.73、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、22.28、23.07、23.32、24.16、24.42、24.87、25.13、25.64、26.24、26.95、27.17、27.49、27.77、28.42和29.54;

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.55、9.53、10.25、11.04、11.49、11.65、12.24、12.51、13.88、14.44、15.36、15.66、16.29、16.58、17.16、17.54、19.04、19.20、19.79、20.54、21.12、21.24、21.62、22.22、23.15、23.57、23.99、24.61、24.77、25.22、25.61、25.99、26.60、26.89、27.29、27.91、29.03和29.29;

化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82和28.24;

化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.20、7.59、8.02、8.42、10.53、12.36、12.66、13.09、13.35、13.88、14.15、14.46、15.06、15.23、17.42、17.75、18.28、19.07、19.52、20.33、21.18、21.43、21.74、22.08、22.59、23.53、24.21、24.52、24.71、25.24、25.85、26.24、26.55、26.90、27.43、28.56、29.30和29.51;

化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自

4.13、7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、14.13、15.33、15.87、16.57、17.19、17.50、17.83、18.15、18.61、19.24、19.42、20.11、20.34、20.64、21.07、21.47、21.59、21.91、22.56、22.92、23.37、23.87、24.35、25.35、25.91、26.47、26.68、27.74、28.47和29.14；

化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、13.77、14.99、15.42、15.71、16.48、17.36、17.66、17.92、18.59、18.95、19.36、19.74、20.22、20.77、21.38、21.86、22.74、23.30、23.70、24.33、25.07、25.32、25.67、26.23和27.00；

化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自4.27、8.57、9.32、10.95、11.29、12.07、12.87、13.25、13.82、14.13、14.67、16.94、17.21、17.64、19.99、20.26、21.03、21.44、22.00、22.71、23.85、25.20和26.02；

化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自3.19、5.35、9.04、9.62、10.73、11.31、11.60、12.27、12.67、13.76、14.31、14.65、15.21、15.63、16.11、16.33、16.63、17.11、18.32、18.75、18.99、19.36、19.47、20.16、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、22.53、23.19、23.79、24.23、24.81、25.07、25.41、26.06、26.73、27.58、28.16、28.63、28.90、29.22、29.47和29.73；

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自5.17、5.66、7.22、9.27、10.10、10.40、11.37、11.55、12.77、13.94、14.51、15.60、16.06、16.48、17.09、17.69、17.90、18.27、18.94、19.15、19.59、19.81、20.06、20.32、21.23、21.83、22.34、22.84、23.53、24.26、24.70、25.26、25.80、26.78、27.29、27.90、29.04和29.45；

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66和29.83；和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰，所述峰选自4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11和29.77。

5. 如权利要求1所述的结晶盐形式，其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在144℃的温度下的第一吸热和在170℃的温度下的第二吸热；

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在110℃的温度下的第一吸热和在174℃的温度下的第二吸热；

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中起始温度为175℃的吸热；

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在69℃的温度下的第一吸热、在156℃下的第二吸热和在190℃的温度下的第三吸热；

化合物1马来酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在117℃的温度下的吸热；

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于具有在69℃的温度下的峰的第一吸热和具有在208

℃的温度下的峰的第二吸热,其中所述第一吸热具有36℃的下限和96℃的温度上限,其中所述第二吸热具有169℃的温度下限和219℃的温度上限;

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中在111℃的温度下的第一吸热和在148℃的温度下的第二吸热;

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中起始温度为214℃的吸热;和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中起始温度为183℃的急剧吸热。

6.如权利要求1所述的结晶盐形式,其中

化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在39-177℃的温度范围内7.9%的重量损失;

化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在38-170℃的温度范围内5.9%的重量损失;

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在159℃的温度下开始并在220℃下结束的重量损失;

化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在38-188℃的温度范围内8.5重量%的重量损失;

化合物1马来酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在42-146℃的温度范围内3.1重量%的重量损失;

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于在TGA热谱图中在36-130℃的温度范围内0.5至3.0重量%的重量损失;

化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在39-157℃的温度范围内7.4重量%的重量损失;

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在72-231℃的温度范围内0.9重量%的重量损失;和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在39-214℃的温度范围内0.7重量%的重量损失。

7.如权利要求1所述的结晶盐形式,其中

化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在动态水蒸气吸附(DVS)等温线中从5%相对湿度到95%相对湿度的4.1重量%的增加;

化合物1马来酸盐形式A的特征在于在DVS等温线中从5%相对湿度到95%相对湿度的2.5重量%的增加;

化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于在DVS等温线中从5%相对湿度到95%相对湿度的5.1重量%的增加;

化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在DVS等温线中从5%相对湿度到95%相对湿度的0.9重量%的增加;和

化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在DVS等温线中从5%相对湿度到95%相对湿度的0.9重量%的增加。

8.一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的结晶盐形式和药学上可接受的赋形剂。

9.如权利要求1-7中任一项所述的结晶盐形式或如权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的癌症的药物中的用途,其中所

述蛋白激酶是Axl、Mer、c-Met、KDR或其组合。

10. 如权利要求1-7中任一项所述的结晶盐形式或如权利要求8所述的药物组合物在制备用于抑制蛋白激酶的药物中的用途,其中所述蛋白激酶是Axl、Mer、c-Met、KDR或其组合。

激酶抑制剂的结晶盐形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求序列号为62/856,404的美国临时申请的优先权,该临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及化合物1的盐的结晶形式。本发明还涉及包含化合物1的固体结晶盐的药物组合物。本发明还涉及治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法。

背景技术

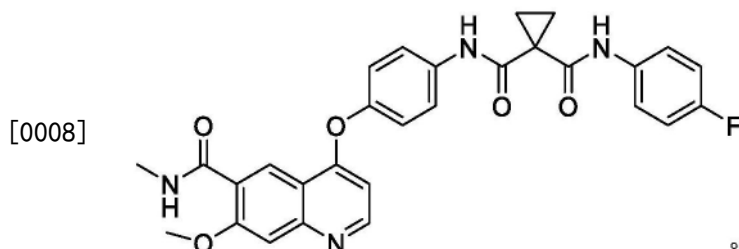
[0004] 人Ax1属于包括Mer在内的受体酪氨酸激酶的Tyro3、Ax1和Mer (TAM) 亚家族。TAM激酶的特征在于由两个免疫球蛋白样结构域和两个纤连蛋白III型结构域组成的细胞外配体结合结构域。Ax1在许多肿瘤细胞类型中过表达,并且最初克隆自患有慢性骨髓性白血病的患者。当过表达时,Ax1表现出转化潜能。据信Ax1信号传导通过激活增殖和抗凋亡信号传导途径而引起肿瘤生长。Ax1与诸如肺癌、骨髓性白血病、子宫癌、卵巢癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、肾细胞癌、骨肉瘤、胃癌、前列腺癌和乳腺癌的癌症相关。Ax1的过表达导致患有指定癌症的患者的预后不良。

[0005] Mer的激活像Ax1一样传递引起肿瘤生长和激活的下游信号传导途径。Mer结合诸如可溶性蛋白Gas-6的配体。Gas-6与Mer的结合诱导Mer在其细胞内结构域上的自磷酸化,导致下游信号激活。Mer在癌细胞中的过表达导致转移增加,最有可能是通过产生可溶性Mer细胞外结构域蛋白作为诱饵受体。肿瘤细胞分泌可溶形式的细胞外Mer受体,其降低可溶性Gas-6配体激活内皮细胞上的Mer的能力,从而导致癌症进展。

[0006] 因此需要抑制TAM受体酪氨酸激酶如Ax1和Mer的化合物,用于治疗选定的癌症。

发明内容

[0007] 本发明提供化合物1即N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲基氨甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的盐的结晶形式,该化合物具有如下结构:



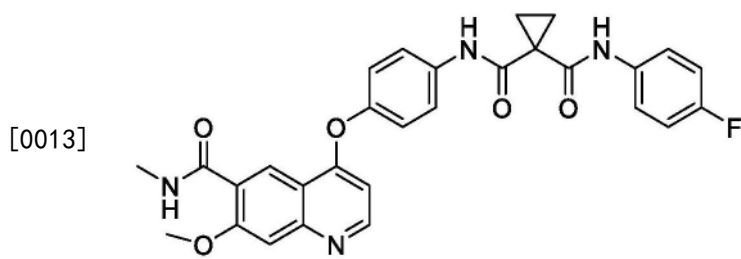
[0009] 化合物1

[0010] WO 2019/148044中公开了化合物1,其内容以全文引用的方式并入本文。

[0011] 活性药物成分(API)如化合物1的特定结晶盐形式可具有优于其它多晶型或非晶形式的若干优点,如在储存或处理期间稳定性增加、溶解度更有利且生物利用度增加。本文

报道了化合物1的若干稳定的结晶盐形式。

[0012] 一方面,本发明包括化合物1的结晶盐形式



[0014] 化合物1

[0015] 其中所述结晶盐形式选自化合物1苯磺酸盐形式A、化合物1苯磺酸盐形式B、化合物1苯甲酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式B、化合物1柠檬酸盐形式A、化合物1柠檬酸盐形式B、化合物1乙磺酸盐形式A、化合物1乙磺酸盐形式B、化合物1HBr形式A、化合物1HBr形式B、化合物1乳酸盐形式A、化合物1苹果酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式A、化合物1甲磺酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式C、化合物1草酸盐形式A、化合物1草酸盐形式B、化合物1草酸盐形式C、化合物1丙酸盐形式A、化合物1琥珀酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式B、化合物1硫酸盐形式C、化合物1酒石酸盐形式A、化合物1半酒石酸盐形式B、化合物1酒石酸盐形式C、化合物1甲苯磺酸盐形式A和化合物1甲苯磺酸盐形式B。

[0016] 一方面,本发明包括包含本文所述的结晶盐形式和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0017] 另一方面,本发明包括治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法,包括对有需要的受试者施用本文所述的结晶盐形式或药物组合物。

[0018] 在这方面的一个实施方案中,至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征是癌症。

[0019] 另一方面,本发明包括抑制蛋白激酶的方法,所述方法包括使所述蛋白激酶与本文所述的结晶盐形式或药物组合物接触。

[0020] 在这方面的一个实施方案中,蛋白激酶是Ax1、Mer、c-Met、KDR或其组合。

[0021] 进一步的方面提供制备本文所述的固体形式的方法。

附图说明

[0022] 图1是化合物1苯磺酸盐形式A的XRPD图。

[0023] 图2是化合物1苯磺酸盐形式A的DSC热谱图。

[0024] 图3是化合物1苯磺酸盐形式A的TGA热谱图。

[0025] 图4是化合物1苯磺酸盐形式B(与化合物1苯磺酸盐形式A的混合物)的XRPD图。

[0026] 图5是化合物1苯甲酸盐形式A的XRPD图。

[0027] 图6是化合物1樟脑磺酸盐形式A的XRPD图。

[0028] 图7是化合物1樟脑磺酸盐形式A的DSC热谱图。

[0029] 图8是化合物1樟脑磺酸盐形式A的TGA热谱图。

- [0030] 图9是化合物1樟脑磺酸盐形式B的XRPD图。
- [0031] 图10是化合物1柠檬酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0032] 图11是化合物1柠檬酸盐形式B的XRPD图。
- [0033] 图12是化合物1柠檬酸盐形式B的DSC热谱图。
- [0034] 图13是化合物1柠檬酸盐形式B的TGA热谱图。
- [0035] 图14是化合物1柠檬酸盐形式B的DVS等温线图。
- [0036] 图15是化合物1乙磺酸盐形式A的XRPD图。
- [0037] 图16是化合物1乙磺酸盐形式A的DSC热谱图。
- [0038] 图17是化合物1乙磺酸盐形式A的TGA热谱图。
- [0039] 图18是化合物1乙磺酸盐形式B(与化合物1乙磺酸盐形式A的混合物)的XRPD图。
- [0040] 图19是化合物1HBr形式A的XRPD图。
- [0041] 图20是化合物1HBr形式B的XRPD图。
- [0042] 图21是化合物1乳酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0043] 图22是化合物1苹果酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0044] 图23是化合物1马来酸盐形式A的XRPD图。
- [0045] 图24是化合物1马来酸盐形式A的DSC热谱图。
- [0046] 图25是化合物1马来酸盐形式A的TGA热谱图。
- [0047] 图26A-26E是显示化合物1马来酸盐形式A在以下温度下的热台显微照片:(A) 28.0℃,显示环境温度下的结晶形式,(B) 129.3℃,结晶形式没有变化,(C) 133.0℃,有一些融化,(D) 140.0℃,完全融化,和(E) 冷却到28.3,显示在环境温度下没有重结晶。
- [0048] 图27是化合物1马来酸盐形式A的DVS等温线图。
- [0049] 图28是化合物1马来酸盐形式B(与化合物1马来酸盐形式A的混合物)的XRPD图。
- [0050] 图29是化合物1甲磺酸盐形式A的XRPD图。
- [0051] 图30是化合物1甲磺酸盐形式B的XRPD图。
- [0052] 图31是化合物1甲磺酸盐形式C的XRPD图。
- [0053] 图32是化合物1甲磺酸盐形式C的DSC热谱图。
- [0054] 图33是化合物1甲磺酸盐形式C的TGA热谱图。
- [0055] 图34是化合物1甲磺酸盐形式C的DVS等温线图。
- [0056] 图35是化合物1草酸盐形式A的XRPD图。
- [0057] 图36是化合物1草酸盐形式B的XRPD图。
- [0058] 图37是化合物1草酸盐形式C的XRPD图。
- [0059] 图38是化合物1丙酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0060] 图39是化合物1琥珀酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0061] 图40是化合物1硫酸盐形式A的XRPD图。
- [0062] 图41是化合物1硫酸盐形式B的XRPD图。
- [0063] 图42是化合物1硫酸盐形式C的XRPD图。
- [0064] 图43是化合物1酒石酸盐形式A(与化合物1形式A的混合物)的XRPD图。
- [0065] 图44是化合物1半酒石酸盐形式B的XRPD图。
- [0066] 图45是化合物1半酒石酸盐形式B的DSC热谱图。

- [0067] 图46是化合物1半酒石酸盐形式B的TGA热谱图。
- [0068] 图47是化合物1甲苯磺酸盐形式A的XRPD图。
- [0069] 图48是化合物1甲苯磺酸盐形式A的DSC热谱图。
- [0070] 图49是化合物1甲苯磺酸盐形式A的TGA热谱图。
- [0071] 图50是化合物1甲苯磺酸盐形式A的DVS等温线图。
- [0072] 图51A-51D是显示化合物1甲苯磺酸盐形式A在以下温度下的热台显微照片：(A) 29.9℃,显示环境温度下的结晶形式,(B) 199.3℃,结晶形式没有变化,(C) 214.4℃,有一些融化,和(D) 217.9℃,完全融化。
- [0073] 图52是化合物1甲苯磺酸盐形式B的XRPD图。
- [0074] 图53是化合物1甲苯磺酸盐形式B的DSC热谱图。
- [0075] 图54是化合物1甲苯磺酸盐形式B的TGA热谱图。
- [0076] 图55是化合物1甲苯磺酸盐形式B的DVS等温线图。
- [0077] 图56A-56E是显示化合物1甲苯磺酸盐形式B在以下温度下的热台显微照片：(A) 25.5℃,显示环境温度下的结晶形式,(B) 172.0℃,结晶形式没有变化,(C) 188.0℃,有非常少的融化,(D) 194.0℃,几乎完全融化,(E) 200.1℃,完全融化,(E) 28.4℃,初始重结晶。
- [0078] 图57是化合物1苯磺酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0079] 图58是化合物1樟脑磺酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0080] 图59是化合物1柠檬酸盐形式B的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0081] 图60是化合物1乙磺酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0082] 图61是化合物1HBr形式B的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0083] 图62是化合物1马来酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0084] 图63是化合物1甲磺酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0085] 图64是化合物1甲磺酸盐形式B的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0086] 图65是化合物1甲磺酸盐形式C的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0087] 图66是化合物1半酒石酸盐形式B的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0088] 图67是化合物1甲苯磺酸盐形式A的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。
- [0089] 图68是化合物1甲苯磺酸盐形式B的标引结果,包括与指定的消光符号、晶胞参数和导出量一致的列表空间群。

[0090] 图69是化合物1酒石酸盐形式C的XRPD图。

具体实施方式

[0091] 定义、缩写和首字母缩写

[0092] 分析技术

[0093]	缩写/首字母缩写	全名/描述
	DSC	差示扫描量热法
	DVS	动态(水)蒸气吸附
	HSM	热台显微镜检查
	NMR	核磁共振波谱法
	OM	光学显微镜检查
	PLM	偏振光显微镜检查
	TGA	热重法或热重分析
	XRPD	X射线粉末衍射

[0094] 实验技术

[0095]	缩写/首字母缩写	全名/描述
	CC	急速冷却
	CP	急速沉淀
	FC	快速冷却
	FE	快速蒸发
	RC	反应结晶
	SC	缓慢冷却
	SE	缓慢蒸发
	VD	蒸气扩散
	VS	蒸气压力

[0096] 杂项

	缩写/首字母缩写	全名/描述
[0097]	~	约或大约

[0098]

API	活性药物成分
B/E	双折射和消光
Endo/endo	吸热或吸热的
eq	当量
Exo/exo	放热或放热的
FB	游离碱
FF	游离形式
frz	冷冻机
LIMS	实验室信息管理系统
Max/max	最大值
Obs	观察或观察到的
PO	优选取向
ppt	沉淀物或沉淀
ref	冷藏机
RH	相对湿度
RT	室温
Soln/soln	溶液
vac	真空
wt%	重量百分比

[0099]

溶剂

[0100]

缩写/首字母缩写	全名/描述
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
DCM	二氯甲烷

[0101]

DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HFIPA	六氟异丙醇
IPA	异丙醇, 2-丙醇
MEK	甲乙酮
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
TFE	2,2,2-三氟乙醇
THF	四氢呋喃

[0102] 如本文所用,除另指出外,适用以下定义。

[0103] 出于本发明的目的,根据元素周期表(CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第95版)确认化学元素。另外,在“Organic Chemistry”,第2版,Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:2006和“March’s Advanced Organic Chemistry”,第7版,Smith, M.B.和March, J.编, John Wiley & Sons, New York:2013中描述了有机化学的一般原理,上述文献的全部内容特此以引用的方式并入。

[0104] 如本文所用,术语“低/有限/显著吸湿性”是指物质在指定的RH范围内表现出 $<0.5/ <2.0/ \geq 2.0\text{wt}\%$ 的水吸收。

[0105] 如本文所用,术语“化学计量水合物”是指在扩大的RH范围内具有有限的水含量的结晶物质。典型的化学计量水合物是半水合物、一水合物、倍半水合物、二水合物等。

[0106] 如本文所用,术语“可变水合物”是指在扩大的RH范围内具有可变的水含量但没有相变的结晶物质。

[0107] 如本文所用,被称为“形式”的化学术语是指由单相组成的化学化合物或其盐。

[0108] 如本文所用,术语“低/有限/中等/良好/高溶解度”是指物质的溶解度 $<1/1-20/20-100/100-200/>200\text{mg/mL}$ 。

[0109] 如本文所用,术语“结晶”是指产生具有尖锐峰(类似于仪器峰宽)和相对于所述峰弱的漫散射的XRPD图的物质。

[0110] 如本文所用,术语“无序结晶”是指产生具有宽峰(相对于仪器峰宽)和/或相对于所述峰强的漫散射的XRPD图的物质。无序物质可以是:

[0111] 1) 微晶,

[0112] 2) 具有大缺陷密度的结晶,

[0113] 3) 结晶和X射线非晶相的混合物,或

[0114] 4) 上述的组合。

[0115] 如本文所用,术语“不足信号”意指样品的光谱分析产生的光谱或图案(输出)在预期背景噪声以上的信号不足。

[0116] 如本文所用,术语“单晶相”是指由于以单个晶胞标引的布拉格峰而被判断为含有单晶形式的证据的XRPD图。标引是将米勒指数(Miller index)标记分配给衍射图中的每个峰的过程。另外,晶体晶胞的大小和形状是在标引过程期间确定的。

[0117] 如本文所用,术语“浆料”是指通过在环境条件下将足够的固体添加到给定溶剂中使得存在未溶解的固体而制成的悬浮液。典型的浆料包括在给定的温度下在密封小瓶中搅动(通常通过搅拌或振荡)延长的时间段,该动作也称为“浆化”。通常,采用本文所述的方法在给定的时间段后回收固体。

[0118] 如本文所用,术语“X射线非晶”或“非晶”是指存在漫散射但在XRPD图中没有布拉格峰的证据的物质。

[0119] 如本文所用,术语“结晶”是指固态的化合物,其具有晶体所特有的原子、离子或分子的周期性和重复的三维内部排列,例如以具有刚性长程有序的稳定几何图案或晶格排列。术语“结晶”不一定意指化合物以晶体形式存在,但其具有这种晶体样的内部结构排列。

[0120] 如本文所用,术语“基本上结晶”是指主要以具有刚性长程有序的稳定几何图案或晶格排列的固体物质。例如,基本上结晶的物质具有大于约85%的结晶度(例如,大于约90%的结晶度、大于约95%的结晶度或大于约99%的结晶度)。还要注意的,术语“基本上结晶”包括在前面的段落中定义的对“结晶”的描述内容。

[0121] 出于本发明的目的,“患者”包括人和任何其他动物,特别是哺乳动物及其他生物体。因此,所述方法适用于人疗法和兽医应用。在优选的实施方案中,患者是哺乳动物,并且在最优选的实施方案中,患者是人。优选的哺乳动物的实例包括小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马和灵长类动物。

[0122] “激酶依赖性疾病或病状”是指依赖于一种或多种激酶的活性的病理病状。激酶直接或间接参与多种细胞活动的信号转导途径,包括增殖、粘附、迁移、分化和侵袭。与激酶活性相关的疾病包括肿瘤生长、支持实体肿瘤生长的病理性新血管形成,并与涉及过度局部血管形成的其它疾病如眼部疾病(糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)相关。

[0123] “治疗有效量”是化合物1的结晶盐形式当施用给患者时改善疾病的症状的量。构成“治疗有效量”的化合物1的结晶盐形式的量将根据化合物、疾病状态及其严重程度、要治疗的患者的年龄等而变化。治疗有效量可由本领域普通技术人员根据他自己的知识和本公开内容进行常规确定。

[0124] 短语“药学上可接受的”在本文中用以指在合理的医学判断范围内适合与人和动物的组织接触使用而不会产生过度的毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或其它问题或并发症、与合理的利益风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0125] 如本文所用,短语“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的物质、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或包封物质。赋形剂通常是安全无毒的,并且既不在生物学上也不在其它方面不合需要,且包括对于兽医用途以及人药物用途可接受的赋形剂。在一个实施方案中,每种组分如本文所定义是“药学上可接受的”。参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版; Lippincott Williams &

Wilkins:Philadelphia,Pa.,2005;Handbook of'Pharmaceutical Excipients,第6版; Rowe等人编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Pref or mulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,Fla.,2009。

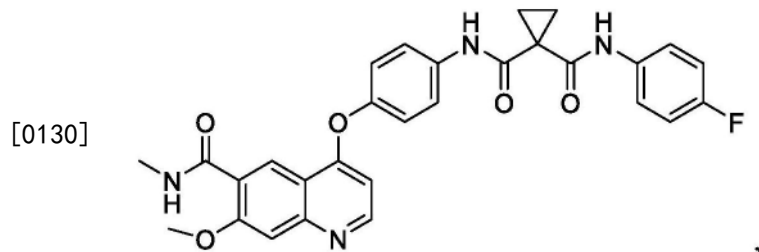
[0126] “癌症”是指细胞增殖性疾病状态,包括但不限于:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤,横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;头部和颈部:头颈部鳞状细胞癌、喉和下咽癌、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、唾液腺癌、口腔和口咽癌;肺:支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌、非小细胞肺癌)、肺泡(细支气管)癌、肺泡肉瘤、肺泡软组织肉瘤、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;结肠:结直肠癌、腺癌、胃肠道基质肿瘤、淋巴瘤、类癌、Turcot综合征;胃肠:胃癌、胃食管连接部腺癌、食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛细胞瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);乳房:转移性乳腺癌、原位导管癌、浸润性导管癌、管癌、髓样癌、粘液癌、原位小叶癌、三阴性乳腺癌;泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病、肾细胞癌、转移性肾细胞癌)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、尿路上皮癌)、前列腺(腺癌、肉瘤、去势抵抗性前列腺癌、骨转移、与去势抵抗性前列腺癌相关的骨转移)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)、透明细胞癌、乳头状癌、阴茎癌、阴茎鳞状细胞癌;肝脏:肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;甲状腺:甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌、许特耳细胞癌和间变性甲状腺癌;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)、NF1、神经纤维瘤病、丛状神经纤维瘤;妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前子宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌]、粒层细胞-泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液系统:血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、骨髓纤维化、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:成神经细胞瘤。因此,如本文提供的术语“癌细胞”包括受任一种上面确认的病状折磨的细胞。在一些实施方案中,如本文公开的化合物或组合可用于治疗疾病,包括HIV、镰状细胞病、移植物抗宿主病、急性移植物抗

宿主病、慢性移植物抗宿主病和镰状细胞贫血。

[0127] 一般地,本申请中采用的命名法是基于国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)采用的命名惯例。使用CHEMDRAW®制备本文所示的化学结构。在本文结构中的碳、氧或氮原子上出现的任何开放化合价表示存在氢原子。

[0128] 实施方案

[0129] 一方面,本发明包括化合物1的结晶盐形式



[0131] 化合物1

[0132] 其是1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺或N'-(4-氟苯基)-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺,其中所述结晶盐形式选自化合物1苯磺酸盐形式A、化合物1苯磺酸盐形式B、化合物1苯甲酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式A、化合物1樟脑磺酸盐形式B、化合物1柠檬酸盐形式A、化合物1柠檬酸盐形式B、化合物1乙磺酸盐形式A、化合物1乙磺酸盐形式B、化合物1HBr形式A、化合物1HBr形式B、化合物1乳酸盐形式A、化合物1苹果酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式A、化合物1马来酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式A、化合物1甲磺酸盐形式B、化合物1甲磺酸盐形式C、化合物1草酸盐形式A、化合物1草酸盐形式B、化合物1草酸盐形式C、化合物1丙酸盐形式A、化合物1琥珀酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式A、化合物1硫酸盐形式B、化合物1硫酸盐形式C、化合物1酒石酸盐形式A、化合物1半酒石酸盐形式B、化合物1酒石酸盐形式C、化合物1甲苯磺酸盐形式A和化合物1甲苯磺酸盐形式B。

[0133] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1苯磺酸盐形式A。

[0134] 在一个实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.78、7.56、10.08、10.42、11.70、11.78、12.00、12.71、13.20、13.92、14.06、14.44、14.93、15.18、15.96、16.21、16.40、16.73、16.86、17.38、18.32、19.07、20.07、20.26、20.51、20.94、21.45、21.60、22.30、22.90、23.05、23.28、23.71、24.28、24.97、25.30、25.69、26.33、26.71、27.29、27.65、28.07、29.22和29.50。

[0135] 在另一实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.78、7.56、10.42、20.51、20.94、21.60和25.30。

[0136] 在进一步的实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.78、7.56、10.42、20.51、20.94、21.60和25.30。

[0137] 仍在进一步的实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.78、7.56、10.08、10.42、11.70、11.78、12.00、12.71、13.20、13.92、14.06、14.44、14.93、15.18、15.96、16.21、16.40、16.73、16.86、17.38、18.32、

19.07、20.07、20.26、20.51、20.94、21.45、21.60、22.30、22.90、23.05、23.28、23.71、24.28、24.97、25.30、25.69、26.33、26.71、27.29、27.65、28.07、29.22和29.50。

[0138] 在另一实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在约144℃下的第一吸热和在约170℃的温度下的第二吸热。

[0139] 在另一实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在39-177℃的温度范围内约7.9%的重量损失。

[0140] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1苯磺酸盐形式B。

[0141] 在一个实施方案中,化合物1苯磺酸盐形式B的特征在于与图4基本上相同的XRPD图。

[0142] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1苯甲酸盐形式A。

[0143] 在一个实施方案中,化合物1苯甲酸盐形式A的特征在于与图5基本上相同的XRPD图。

[0144] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1樟脑磺酸盐形式A。

[0145] 在一个实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以2 θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68和28.98。

[0146] 在另一实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以2 θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36和23.71。

[0147] 在进一步的实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以2 θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36和23.71。

[0148] 仍在进一步的实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以2 θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68和28.98。

[0149] 在另一实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在约110℃的温度下的第一吸热和在约174℃下的第二吸热。

[0150] 在另一实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在38-170℃的温度范围内约5.9%的重量损失。

[0151] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1樟脑磺酸盐形式B。

[0152] 在一个实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以2 θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22和28.73。

[0153] 在另一实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.25、10.52、16.15、21.13、21.56和21.89。

[0154] 在进一步的实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.25、10.52、16.15、21.13、21.56和21.89。

[0155] 在进一步的实施方案中,化合物1樟脑磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22和28.73。

[0156] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1柠檬酸盐形式A。

[0157] 在进一步的实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式A的特征在于与图10基本上相同的XRPD图。

[0158] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1柠檬酸盐形式B。

[0159] 在一个实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08和28.47。

[0160] 在另一实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25和25.85。

[0161] 在进一步的实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25和25.85。

[0162] 仍在进一步的实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08和28.47。

[0163] 在另一实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中在约175℃下的吸热。在另一实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中起始温度为约175℃的吸热。

[0164] 在另一实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在175℃的温度以上的重量损失。

[0165] 在另一实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在约159℃的温度下开始并在约220℃下结束的重量损失。

[0166] 在一个实施方案中,化合物1柠檬酸盐形式B的特征在于如当从5%相对湿度的环境中带到95%相对湿度的环境中时通过DVS测量的约4.1重量%的增加。

[0167] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1乙磺酸盐形式A。

[0168] 在一个实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40和28.91。

[0169] 在一个实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43和26.52。

[0170] 在进一步的实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43和26.52。

[0171] 仍在进一步的实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40和28.91。

[0172] 在另一实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在约69°C的温度下的第一吸热、在约156°C的温度下的第二吸热和在约190°C的温度下的第三吸热。

[0173] 在另一实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在38-188°C的温度范围内约8.5重量%的重量损失。

[0174] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1乙磺酸盐形式B。

[0175] 在进一步的实施方案中,化合物1乙磺酸盐形式B的特征在于与图18基本上相同的XRPD图。

[0176] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1HBr形式A。

[0177] 在一个实施方案中,化合物1HBr形式A的特征在于与图19基本上相同的XRPD图。

[0178] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1HBr形式B。

[0179] 在一个实施方案中,化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66和30.07。

[0180] 在另一实施方案中,化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56和25.80。

[0181] 在进一步的实施方案中,化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56和25.80。

[0182] 仍在进一步的实施方案中,化合物1HBr形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66和30.07。

[0183] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1乳酸盐形式A。

[0184] 在进一步的实施方案中,化合物1乳酸盐形式A的特征在于与图21基本上相同的XRPD图。

[0185] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1苹果酸盐形式A。

[0186] 在进一步的实施方案中,化合物1苹果酸盐形式A的特征在于与图22基本上相同的XRPD图。

[0187] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式是化合物1马来酸盐形式A。

[0188] 在一个实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54和29.01。

[0189] 在另一实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自10.92、15.13、15.78、16.43、18.09、18.71、20.30、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、24.79、26.41、26.92和29.01。

[0190] 在进一步的实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自10.92、15.13、15.78、16.43、18.09、18.71、20.30、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、24.79、26.41、26.92和29.01。

[0191] 仍在进一步的实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54和29.01。

[0192] 在另一实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在约117°C的温度下的吸热。

[0193] 在另一实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在42-146°C的温度范围内约3.1重量%的重量损失。

[0194] 在另一实施方案中,化合物1马来酸盐形式A的特征在于如当从5%相对湿度的环境中带到95%相对湿度的环境中时通过DVS测量的约2.5重量%的增加。

[0195] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1马来酸盐形式B。

[0196] 在进一步的实施方案中,化合物1马来酸盐形式B的特征在于与图28基本上相同的XRPD图。

[0197] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1甲磺酸盐形式A。

[0198] 在一个实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.06、6.65、7.66、8.35、10.16、10.72、11.98、12.62、13.32、14.41、14.79、15.42、15.72、15.89、16.23、16.77、17.20、17.59、18.08、

18.40、18.81、19.33、19.53、19.71、20.14、20.38、20.73、21.05、21.56、21.83、22.16、23.14、24.06、24.54、24.77、25.75、26.82、27.71、27.94、28.71、29.27和29.85。

[0199] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.06、7.66、14.79、15.42、16.23、17.20、17.59、18.40、19.33、19.53、20.38、20.73、21.83、22.16、23.14、24.06和24.77。

[0200] 在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.06、7.66、14.79、15.42、16.23、17.20、17.59、18.40、19.33、19.53、20.38、20.73、21.83、22.16、23.14、24.06和24.77。

[0201] 仍在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.06、6.65、7.66、8.35、10.16、10.72、11.98、12.62、13.32、14.41、14.79、15.42、15.72、15.89、16.23、16.77、17.20、17.59、18.08、18.40、18.81、19.33、19.53、19.71、20.14、20.38、20.73、21.05、21.56、21.83、22.16、23.14、24.06、24.54、24.77、25.75、26.82、27.71、27.94、28.71、29.27和29.85。

[0202] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1甲磺酸盐形式B。

[0203] 在一个实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.14、6.62、7.72、7.89、10.33、10.73、12.74、13.31、13.88、14.23、14.61、15.21、15.52、15.87、16.17、17.18、17.41、17.88、18.15、18.46、18.73、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、22.28、23.07、23.32、24.16、24.42、24.87、25.13、25.64、26.24、26.95、27.17、27.49、27.77、28.42和29.54。

[0204] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自14.61、15.21、16.17、17.18、17.41、18.46、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、23.32、24.16、24.42、24.87和25.13。

[0205] 在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自14.61、15.21、16.17、17.18、17.41、18.46、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、23.32、24.16、24.42、24.87和25.13。

[0206] 仍在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.14、6.62、7.72、7.89、10.33、10.73、12.74、13.31、13.88、14.23、14.61、15.21、15.52、15.87、16.17、17.18、17.41、17.88、18.15、18.46、18.73、19.13、19.54、20.15、20.53、20.75、20.98、21.27、21.60、22.03、22.28、23.07、23.32、24.16、24.42、24.87、25.13、25.64、26.24、26.95、27.17、27.49、27.77、28.42和29.54。

[0207] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1甲磺酸盐形式C。

[0208] 在一个实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.55、9.53、10.25、11.04、11.49、11.65、12.24、12.51、13.88、14.44、15.36、15.66、16.29、16.58、17.16、17.54、19.04、19.20、19.79、20.54、21.12、21.24、21.62、22.22、23.15、23.57、23.99、24.61、24.77、25.22、25.61、25.99、26.60、26.89、27.29、27.91、29.03和29.29。

[0209] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一

个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.55、9.53、11.49、12.51、14.44、19.04、20.54、21.12、21.24和23.15。

[0210] 在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.55、9.53、11.49、12.51、14.44、19.04、20.54、21.12、21.24和23.15。

[0211] 仍在进一步的实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.55、9.53、10.25、11.04、11.49、11.65、12.24、12.51、13.88、14.44、15.36、15.66、16.29、16.58、17.16、17.54、19.04、19.20、19.79、20.54、21.12、21.24、21.62、22.22、23.15、23.57、23.99、24.61、24.77、25.22、25.61、25.99、26.60、26.89、27.29、27.91、29.03和29.29。

[0212] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于在DSC热谱图中从约96-98℃的温度的第一吸热和从约198-203℃的温度的第二吸热。在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于具有在约69℃的温度下的峰的第一吸热和具有在约208℃的温度下的峰的第二吸热,其中所述第一吸热具有约36℃的温度下限和约96℃的温度上限,其中所述第二吸热具有约169℃的温度下限和约219℃的温度上限。

[0213] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于在TGA热谱图中在36-130℃的温度范围内0.5至3.0重量%的重量损失。

[0214] 在另一实施方案中,化合物1甲磺酸盐形式C的特征在于如当从5%相对湿度的环境中带到95%相对湿度的环境中时通过DVS测量的约5.1重量%的增加。

[0215] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1草酸盐形式A。

[0216] 在一个实施方案中,化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82和28.24。

[0217] 在一个实施方案中,化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93和24.66。

[0218] 在另一实施方案中,化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93和24.66。

[0219] 在进一步的实施方案中,化合物1草酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82和28.24。

[0220] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1草酸盐形式B。

[0221] 在一个实施方案中,化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.20、7.59、8.02、8.42、10.53、12.36、12.66、13.09、13.35、13.88、14.15、14.46、15.06、15.23、17.42、17.75、18.28、19.07、19.52、20.33、

21.18、21.43、21.74、22.08、22.59、23.53、24.21、24.52、24.71、25.24、25.85、26.24、26.55、26.90、27.43、28.56、29.30和29.51。

[0222] 在另一实施方案中,化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.20、7.59、10.53、15.06、15.23、19.52、21.18、21.43、22.59、24.21和25.85。

[0223] 在进一步的实施方案中,化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.20、7.59、10.53、15.06、15.23、19.52、21.18、21.43、22.59、24.21和25.85。

[0224] 仍在进一步的实施方案中,化合物1草酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.20、7.59、8.02、8.42、10.53、12.36、12.66、13.09、13.35、13.88、14.15、14.46、15.06、15.23、17.42、17.75、18.28、19.07、19.52、20.33、21.18、21.43、21.74、22.08、22.59、23.53、24.21、24.52、24.71、25.24、25.85、26.24、26.55、26.90、27.43、28.56、29.30和29.51。

[0225] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1草酸盐形式C。

[0226] 在一个实施方案中,化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.13、7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、14.13、15.33、15.87、16.57、17.19、17.50、17.83、18.15、18.61、19.24、19.42、20.11、20.34、20.64、21.07、21.47、21.59、21.91、22.56、22.92、23.37、23.87、24.35、25.35、25.91、26.47、26.68、27.74、28.47和29.14。

[0227] 在另一实施方案中,化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、15.33、17.83、18.15、20.11、21.07、21.91和22.56。

[0228] 在进一步的实施方案中,化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、15.33、17.83、18.15、20.11、21.07、21.91和22.56。

[0229] 仍在进一步的实施方案中,化合物1草酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.13、7.70、10.29、10.59、13.09、13.70、14.13、15.33、15.87、16.57、17.19、17.50、17.83、18.15、18.61、19.24、19.42、20.11、20.34、20.64、21.07、21.47、21.59、21.91、22.56、22.92、23.37、23.87、24.35、25.35、25.91、26.47、26.68、27.74、28.47和29.14。

[0230] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1丙酸盐形式A。

[0231] 在一个实施方案中,化合物1丙酸盐形式A的特征在于与图38基本上相同的XRPD图。

[0232] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1琥珀酸盐形式A。

[0233] 在进一步的实施方案中,化合物1琥珀酸盐形式A的特征在于与图39基本上相同的XRPD图。

[0234] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1硫酸盐形式A。

[0235] 在一个实施方案中,化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、13.77、

14.99、15.42、15.71、16.48、17.36、17.66、17.92、18.59、18.95、19.36、19.74、20.22、20.77、21.38、21.86、22.74、23.30、23.70、24.33、25.07、25.32、25.67、26.23和27.00。

[0236] 在另一实施方案中,化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、16.48、20.22和22.74。

[0237] 在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、16.48、20.22和22.74。

[0238] 仍在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.74、5.85、9.47、10.04、11.74、11.95、13.77、14.99、15.42、15.71、16.48、17.36、17.66、17.92、18.59、18.95、19.36、19.74、20.22、20.77、21.38、21.86、22.74、23.30、23.70、24.33、25.07、25.32、25.67、26.23和27.00。

[0239] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1硫酸盐形式B。

[0240] 在一个实施方案中,化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.27、8.57、9.32、10.95、11.29、12.07、12.87、13.25、13.82、14.13、14.67、16.94、17.21、17.64、19.99、20.26、21.03、21.44、22.00、22.71、23.85、25.20和26.02。

[0241] 在另一实施方案中,化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.27、8.57、9.32、16.94、19.99、21.03、21.44、22.00和26.02。

[0242] 在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.27、8.57、9.32、16.94、19.99、21.03、21.44、22.00和26.02。

[0243] 仍在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.27、8.57、9.32、10.95、11.29、12.07、12.87、13.25、13.82、14.13、14.67、16.94、17.21、17.64、19.99、20.26、21.03、21.44、22.00、22.71、23.85、25.20和26.02。

[0244] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1硫酸盐形式C。

[0245] 在一个实施方案中,化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.19、5.35、9.04、9.62、10.73、11.31、11.60、12.27、12.67、13.76、14.31、14.65、15.21、15.63、16.11、16.33、16.63、17.11、18.32、18.75、18.99、19.36、19.47、20.16、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、22.53、23.19、23.79、24.23、24.81、25.07、25.41、26.06、26.73、27.58、28.16、28.63、28.90、29.22、29.47和29.73。

[0246] 在另一实施方案中,化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自3.19、5.35、9.62、12.27、16.33、17.11、18.75、18.99、19.36、19.47、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、23.79、25.07和26.06。

[0247] 在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自3.19、5.35、9.62、12.27、16.33、17.11、18.75、18.99、19.36、19.47、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、23.79、25.07和26.06。

[0248] 仍在进一步的实施方案中,化合物1硫酸盐形式C的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度

的所有以下峰,所述峰选自3.19、5.35、9.04、9.62、10.73、11.31、11.60、12.27、12.67、13.76、14.31、14.65、15.21、15.63、16.11、16.33、16.63、17.11、18.32、18.75、18.99、19.36、19.47、20.16、20.55、21.01、21.52、21.62、21.89、22.19、22.53、23.19、23.79、24.23、24.81、25.07、25.41、26.06、26.73、27.58、28.16、28.63、28.90、29.22、29.47和29.73。

[0249] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1酒石酸盐形式A。

[0250] 在进一步的实施方案中,化合物1酒石酸盐形式A的特征在于与图43基本上相同的XRPD图。

[0251] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1半酒石酸盐形式B。

[0252] 在一个实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.17、5.66、7.22、9.27、10.10、10.40、11.37、11.55、12.77、13.94、14.51、15.60、16.06、16.48、17.09、17.69、17.90、18.27、18.94、19.15、19.59、19.81、20.06、20.32、21.23、21.83、22.34、22.84、23.53、24.26、24.70、25.26、25.80、26.78、27.29、27.90、29.04和29.45。

[0253] 在另一实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.17、5.66、10.10、10.40、11.37、11.55、14.51、17.09、21.23、21.83、23.53、24.26、25.26和26.78。

[0254] 在进一步的实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.17、5.66、10.10、10.40、11.37、11.55、14.51、17.09、21.23、21.83、23.53、24.26、25.26和26.78。

[0255] 仍在进一步的实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.17、5.66、7.22、9.27、10.10、10.40、11.37、11.55、12.77、13.94、14.51、15.60、16.06、16.48、17.09、17.69、17.90、18.27、18.94、19.15、19.59、19.81、20.06、20.32、21.23、21.83、22.34、22.84、23.53、24.26、24.70、25.26、25.80、26.78、27.29、27.90、29.04和29.45。

[0256] 在另一实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中在约111℃的温度下的第一吸热和在约148℃的温度下的第二吸热。

[0257] 在另一实施方案中,化合物1半酒石酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在39-157℃的温度范围内约7.4重量%的重量损失。

[0258] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1酒石酸盐形式C。

[0259] 在进一步的实施方案中,化合物1酒石酸盐形式C的特征在于与图69基本上相同的XRPD图。

[0260] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1甲苯磺酸盐形式A。

[0261] 在一个实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66和29.83。

[0262] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55和27.70。

[0263] 在进一步的实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55和27.70。

[0264] 仍在进一步的实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66和29.83。

[0265] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中在约214℃的温度下的吸热。在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在DSC热谱图中起始温度为约214℃的吸热。

[0266] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于在TGA热谱图中在72-231℃的温度范围内约0.9重量%的重量损失。

[0267] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式A的特征在于如当从5%相对湿度的环境中带到95%相对湿度的环境中时通过DVS测量的约0.9重量%的增加。

[0268] 在这方面的一个实施方案中,结晶形式被表征为化合物1甲苯磺酸盐形式B。

[0269] 在一个实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11和29.77。

[0270] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33和27.63。

[0271] 在进一步的实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33和27.63。

[0272] 仍在进一步的实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于XRPD图中以 2θ 为标度的所有以下峰,所述峰选自4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11和29.77。

[0273] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中在~183℃的温度下的急剧吸热。在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在DSC热谱图中起始温度为~183℃的急剧吸热。在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特

征在于在DSC热谱图中具有在 $\sim 191^{\circ}\text{C}$ 的温度下的峰的急剧吸热。

[0274] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于在TGA热谱图中在 $39-214^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内约0.7重量%的重量损失。

[0275] 在另一实施方案中,化合物1甲苯磺酸盐形式B的特征在于如当从5%相对湿度的环境中带到95%相对湿度的环境中时通过DVS测量的约0.9重量%的增加。

[0276] 一方面,本发明包括包含本文所述的结晶盐形式和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0277] 另一方面,本发明包括治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法,包括对有需要的受试者施用本文所述的结晶盐形式或药物组合物。

[0278] 在这方面的一个实施方案中,至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征是癌症。

[0279] 另一方面,本发明包括抑制蛋白激酶的方法,所述方法包括使所述蛋白激酶与本文所述的结晶盐形式或药物组合物接触。

[0280] 在这方面的一个实施方案中,所述蛋白激酶是Ax1、Mer、c-Met、KDR或其组合。

[0281] 本发明的结晶形式

[0282] 化合物1苯磺酸盐形式A

[0283] 化合物1苯磺酸盐形式A是化合物1和苯磺酸的1:1盐,并且在晶格中还包括一摩尔当量的丙酮。

[0284] 图1中提供了化合物1苯磺酸盐形式A的XRPD图,且下表1中提供了来自该图的峰列表。

[0285] 表1:化合物1苯磺酸盐形式A的XRPD峰

2 θ (°)	<i>d</i> -间距(Å)	强度(%)
3.78 $\pm$ 0.20	23.386 $\pm$ 1.238	78

[0287]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
7.56 ± 0.20	11.677 ± 0.308	28
10.08 ± 0.20	8.766 ± 0.173	12
10.42 ± 0.20	8.480 ± 0.162	49
11.70 ± 0.20	7.561 ± 0.129	8
11.78 ± 0.20	7.506 ± 0.127	6
12.00 ± 0.20	7.369 ± 0.122	10
12.71 ± 0.20	6.958 ± 0.109	11
13.20 ± 0.20	6.702 ± 0.101	7
13.92 ± 0.20	6.358 ± 0.091	8
14.06 ± 0.20	6.294 ± 0.089	8
14.44 ± 0.20	6.128 ± 0.084	3
14.93 ± 0.20	5.928 ± 0.079	3
15.18 ± 0.20	5.833 ± 0.076	6
15.96 ± 0.20	5.547 ± 0.069	13
16.21 ± 0.20	5.465 ± 0.067	4
16.40 ± 0.20	5.401 ± 0.065	15
16.73 ± 0.20	5.295 ± 0.063	21
16.86 ± 0.20	5.254 ± 0.062	14
17.38 ± 0.20	5.099 ± 0.058	7
18.32 ± 0.20	4.840 ± 0.052	2
19.07 ± 0.20	4.650 ± 0.048	9
20.07 ± 0.20	4.420 ± 0.044	10
20.26 ± 0.20	4.380 ± 0.043	10
20.51 ± 0.20	4.327 ± 0.042	100
20.94 ± 0.20	4.238 ± 0.040	66
21.45 ± 0.20	4.139 ± 0.038	14
21.60 ± 0.20	4.112 ± 0.038	27

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
22.30 ± 0.20	3.984 ± 0.035	4
22.90 ± 0.20	3.880 ± 0.033	8
23.05 ± 0.20	3.856 ± 0.033	12
23.28 ± 0.20	3.818 ± 0.032	7
23.71 ± 0.20	3.750 ± 0.031	4
24.28 ± 0.20	3.662 ± 0.030	6
24.97 ± 0.20	3.564 ± 0.028	9
[0288] 25.30 ± 0.20	3.518 ± 0.027	48
25.69 ± 0.20	3.464 ± 0.027	18
26.33 ± 0.20	3.382 ± 0.025	6
26.71 ± 0.20	3.335 ± 0.025	20
27.29 ± 0.20	3.265 ± 0.023	3
27.65 ± 0.20	3.224 ± 0.023	3
28.07 ± 0.20	3.176 ± 0.022	7
29.22 ± 0.20	3.054 ± 0.020	4
29.50 ± 0.20	3.025 ± 0.020	5

[0289] 化合物1苯磺酸盐形式A的XRPD图被成功标引,表明该物质主要或仅仅由单晶相组成。

[0290] 化合物1苯磺酸盐形式A的晶胞数据:

布拉维类型	三斜
a [$\text{\AA}$]	8.913
b [$\text{\AA}$]	9.121
c [$\text{\AA}$]	23.727
α [$^{\circ}$]	93.17
β [$^{\circ}$]	98.70
γ [$^{\circ}$]	105.12
体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	1,831.6
手性含量?	未指定
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[0292] 图2和3中分别提供了化合物1苯磺酸盐形式A的DSC和TGA热谱图。在39-177℃的温度下通过TGA测得~7.9%的重量损失对应于1摩尔当量的丙酮。DSC显示两个在~144℃和~170℃下的宽吸热。

[0293] 化合物1苯磺酸盐形式B

[0294] 化合物1苯磺酸盐形式B是化合物1苯磺酸盐形式A去溶剂化后所得的物质。其是作为与苯磺酸盐形式A的混合物检测到的。

[0295] 图4中提供了化合物1苯磺酸盐形式B的XRPD图。

[0296] 化合物1苯甲酸盐形式A

[0297] 化合物1苯甲酸盐形式A是通过将苯甲酸添加到热甲醇中的化合物1中形成的1:1盐。

[0298] 图5中提供了化合物1苯甲酸盐形式A的XRPD图。

[0299] 化合物1樟脑磺酸盐形式A

[0300] 化合物1樟脑磺酸盐形式A是化合物1和樟脑磺酸的1:1盐,并且在晶格中还包括一摩尔当量的丙酮。

[0301] 图6中提供了化合物1樟脑磺酸盐形式A的XRPD图,且下表2中提供了来自该图的峰列表。

[0302] 表2:化合物1樟脑磺酸盐形式A的XRPD峰

[0303]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
5.55 ± 0.20	15.916 ± 0.573	100
7.90 ± 0.20	11.179 ± 0.282	3
8.25 ± 0.20	10.704 ± 0.259	4
8.38 ± 0.20	10.545 ± 0.251	7
9.55 ± 0.20	9.250 ± 0.193	4
9.87 ± 0.20	8.951 ± 0.181	18
10.26 ± 0.20	8.617 ± 0.168	25
11.12 ± 0.20	7.951 ± 0.143	9
11.34 ± 0.20	7.800 ± 0.137	14
12.50 ± 0.20	7.075 ± 0.113	7
12.94 ± 0.20	6.837 ± 0.105	6
13.40 ± 0.20	6.601 ± 0.098	10
13.65 ± 0.20	6.480 ± 0.094	5
14.79 ± 0.20	5.986 ± 0.081	6
15.83 ± 0.20	5.593 ± 0.070	10
16.16 ± 0.20	5.480 ± 0.067	25
16.41 ± 0.20	5.397 ± 0.065	11
16.54 ± 0.20	5.354 ± 0.064	9
16.82 ± 0.20	5.266 ± 0.062	38

[0304]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
17.10 ± 0.20	5.180 ± 0.060	8
17.69 ± 0.20	5.010 ± 0.056	13
18.02 ± 0.20	4.918 ± 0.054	15
18.22 ± 0.20	4.866 ± 0.053	8
18.47 ± 0.20	4.799 ± 0.052	7
18.91 ± 0.20	4.689 ± 0.049	11
19.10 ± 0.20	4.643 ± 0.048	10
19.47 ± 0.20	4.556 ± 0.046	6
20.04 ± 0.20	4.427 ± 0.044	4
20.87 ± 0.20	4.254 ± 0.040	33
21.05 ± 0.20	4.218 ± 0.040	18
22.16 ± 0.20	4.008 ± 0.036	16
22.36 ± 0.20	3.973 ± 0.035	27
22.93 ± 0.20	3.876 ± 0.033	9
23.71 ± 0.20	3.750 ± 0.031	38
24.55 ± 0.20	3.623 ± 0.029	7
25.33 ± 0.20	3.513 ± 0.027	8
26.02 ± 0.20	3.421 ± 0.026	7
26.40 ± 0.20	3.373 ± 0.025	5
27.09 ± 0.20	3.289 ± 0.024	5
27.33 ± 0.20	3.260 ± 0.023	6
27.97 ± 0.20	3.187 ± 0.022	4
28.32 ± 0.20	3.149 ± 0.022	6
28.68 ± 0.20	3.110 ± 0.021	4
28.98 ± 0.20	3.078 ± 0.021	5

[0305] XRPD图被成功标引。

[0306] 化合物1樟脑磺酸盐形式A的晶胞数据

[0307]	布拉维类型	原始单斜
	a [Å]	11.413
	b [Å]	31.799
	c [Å]	11.622
	α [°]	90
	β [°]	101.91
	γ [°]	90
	体积 [Å ³ /晶胞]	4,127.1
	手性含量?	手性
	消光符号	P 1 2 ₁ 1
	空间群	P2 ₁ (4)

[0308] 化合物1樟脑磺酸盐形式A的质子NMR谱与存在1摩尔当量丙酮的化合物1的化学结构一致。

[0309] TGA分析表明该物质在加热时容易去溶剂化,在38℃与170℃之间损失5.9重量%(图8),这对应于一摩尔当量的丙酮。DSC热谱图显示两个在110℃和174℃下的宽吸热(图7)。

[0310] 化合物1樟脑磺酸盐形式B

[0311] 化合物1樟脑磺酸盐形式B是化合物1樟脑磺酸盐形式A去溶剂化后所得的物质。

[0312] 图9中提供了化合物1樟脑磺酸盐形式B的XRPD图,且下表3中提供了来自该图的峰列表。

[0313] 表3:化合物1樟脑磺酸盐形式B的XRPD峰

[0314]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
5.25 ± 0.20	16.830 ± 0.641	100
8.32 ± 0.20	10.620 ± 0.255	3
8.51 ± 0.20	10.376 ± 0.243	5
8.76 ± 0.20	10.084 ± 0.230	6
9.05 ± 0.20	9.765 ± 0.215	5
9.58 ± 0.20	9.221 ± 0.192	6
9.88 ± 0.20	8.942 ± 0.180	10
10.00 ± 0.20	8.838 ± 0.176	10
10.52 ± 0.20	8.406 ± 0.159	14
10.80 ± 0.20	8.182 ± 0.151	10
11.06 ± 0.20	7.997 ± 0.144	7
11.96 ± 0.20	7.395 ± 0.123	4
12.24 ± 0.20	7.225 ± 0.118	6
12.58 ± 0.20	7.029 ± 0.111	3
13.98 ± 0.20	6.331 ± 0.090	3
15.62 ± 0.20	5.669 ± 0.072	9
15.81 ± 0.20	5.602 ± 0.070	10
16.15 ± 0.20	5.483 ± 0.067	18
16.70 ± 0.20	5.303 ± 0.063	7
17.12 ± 0.20	5.175 ± 0.060	5
17.42 ± 0.20	5.086 ± 0.058	5
17.71 ± 0.20	5.005 ± 0.056	9
18.41 ± 0.20	4.816 ± 0.052	4
19.37 ± 0.20	4.579 ± 0.047	4
19.55 ± 0.20	4.538 ± 0.046	5
20.63 ± 0.20	4.302 ± 0.041	4
21.13 ± 0.20	4.200 ± 0.039	15

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0315]	21.56 ± 0.20	4.118 ± 0.038	27
	21.89 ± 0.20	4.057 ± 0.037	12
	22.50 ± 0.20	3.949 ± 0.035	8
	23.04 ± 0.20	3.857 ± 0.033	3
	24.43 ± 0.20	3.641 ± 0.029	5
	26.08 ± 0.20	3.413 ± 0.026	3
	27.07 ± 0.20	3.292 ± 0.024	3
	27.97 ± 0.20	3.187 ± 0.022	5
	28.22 ± 0.20	3.160 ± 0.022	4
	28.73 ± 0.20	3.105 ± 0.021	3

[0316] 化合物1柠檬酸盐形式A

[0317] 化合物1柠檬酸盐形式A是从化合物1和柠檬酸在丙酮中的1:1混合物中结晶出来的。

[0318] 化合物1柠檬酸盐形式A的XRPD图显示该物质是与化合物1的游离碱形式的混合物。图10中提供了该图。

[0319] 化合物1柠檬酸盐形式B

[0320] 化合物1柠檬酸盐形式B是通过将在丙酮中2摩尔当量的柠檬酸添加到化合物1中提供的1:1盐,其得到化合物1和柠檬酸的1:1盐。

[0321] 图11中提供了化合物1柠檬酸盐形式B的XRPD图,并且XRPD图也被成功标引。下表4中提供了来自该图的峰列表。

[0322] 表4:化合物1柠檬酸盐形式B的XRPD峰

[0323]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.58 ± 0.20	19.296 ± 0.843	40
5.95 ± 0.20	14.840 ± 0.498	72
7.61 ± 0.20	11.607 ± 0.305	19
8.88 ± 0.20	9.945 ± 0.223	32
9.19 ± 0.20	9.619 ± 0.209	10
9.94 ± 0.20	8.894 ± 0.179	12
11.93 ± 0.20	7.409 ± 0.124	76
13.26 ± 0.20	6.673 ± 0.100	10
13.79 ± 0.20	6.415 ± 0.093	33
14.29 ± 0.20	6.193 ± 0.086	46
14.68 ± 0.20	6.028 ± 0.082	27
15.26 ± 0.20	5.801 ± 0.076	11
15.95 ± 0.20	5.553 ± 0.069	10
16.64 ± 0.20	5.323 ± 0.064	35
17.11 ± 0.20	5.177 ± 0.060	16
17.87 ± 0.20	4.959 ± 0.055	27
18.21 ± 0.20	4.867 ± 0.053	21
18.43 ± 0.20	4.811 ± 0.052	8
18.90 ± 0.20	4.692 ± 0.049	74
19.36 ± 0.20	4.582 ± 0.047	31
19.67 ± 0.20	4.510 ± 0.045	22
20.14 ± 0.20	4.406 ± 0.043	19
20.57 ± 0.20	4.315 ± 0.042	29
21.47 ± 0.20	4.135 ± 0.038	55
22.30 ± 0.20	3.984 ± 0.035	25
22.64 ± 0.20	3.925 ± 0.034	7
23.06 ± 0.20	3.853 ± 0.033	14

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0324]	23.80 ± 0.20	3.736 ± 0.031	100
	24.25 ± 0.20	3.667 ± 0.030	89
	24.55 ± 0.20	3.623 ± 0.029	28
	24.81 ± 0.20	3.586 ± 0.028	32
	25.10 ± 0.20	3.545 ± 0.028	34
	25.45 ± 0.20	3.497 ± 0.027	18
	25.54 ± 0.20	3.485 ± 0.027	20
	25.85 ± 0.20	3.444 ± 0.026	43
	26.35 ± 0.20	3.379 ± 0.025	13
	26.51 ± 0.20	3.359 ± 0.025	19
	26.83 ± 0.20	3.320 ± 0.024	16
	27.16 ± 0.20	3.281 ± 0.024	7
	27.57 ± 0.20	3.232 ± 0.023	11
	27.85 ± 0.20	3.201 ± 0.023	10
	28.08 ± 0.20	3.176 ± 0.022	8
	28.47 ± 0.20	3.132 ± 0.022	31

[0325] 化合物1柠檬酸盐形式B的晶胞数据

	布拉维类型	原始正交
[0326]	$a [\text{\AA}]$	38.495
	$b [\text{\AA}]$	23.202
	$c [\text{\AA}]$	7.473
	$\alpha [^{\circ}]$	90
	$\beta [^{\circ}]$	90
	$\gamma [^{\circ}]$	90
	体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	6,674.6
	手性含量?	非手性
	消光符号	P b c a
	空间群	Pbca (61)

[0327] 化合物1柠檬酸盐形式B的TGA热谱图(图13)显示,直到分解开始于约159°C并结束

于约220℃,重量损失可忽略不计。DSC热谱图(图12)还显示出在~175℃起始的急剧吸热,表明发生分解。

[0328] DVS分析(图14)提供的是化合物1柠檬酸盐形式B的样品从相对湿度5%到95%经历了~4.1%的重量增加。随着相对湿度从95%斜降至5%,样品吸收的水被释放。XRPD分析显示样品在DVS分析后仍为化合物1柠檬酸盐形式B。

[0329] 化合物1乙磺酸盐形式A

[0330] 化合物1乙磺酸盐形式A是化合物1和乙磺酸的1:1盐,并且在晶格中还包括一摩尔当量的丙酮。

[0331] 图15中提供了化合物1乙磺酸盐形式A的XRPD图,且下表5中提供了来自该图的峰列表。

[0332] 表5:化合物1乙磺酸盐形式A的XRPD峰

[0333]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
3.97 ± 0.20	22.255 ± 1.122	86
7.95 ± 0.20	11.119 ± 0.279	100
9.89 ± 0.20	8.937 ± 0.180	38
10.62 ± 0.20	8.322 ± 0.156	63
10.92 ± 0.20	8.096 ± 0.148	12
11.03 ± 0.20	8.012 ± 0.145	12
11.34 ± 0.20	7.798 ± 0.137	6
11.77 ± 0.20	7.516 ± 0.127	16
12.03 ± 0.20	7.348 ± 0.122	5
12.53 ± 0.20	7.057 ± 0.112	11
12.71 ± 0.20	6.960 ± 0.109	6
13.27 ± 0.20	6.665 ± 0.100	54
14.00 ± 0.20	6.321 ± 0.090	13
14.70 ± 0.20	6.021 ± 0.081	5
15.08 ± 0.20	5.870 ± 0.077	42
15.94 ± 0.20	5.554 ± 0.069	17
16.17 ± 0.20	5.477 ± 0.067	40
16.92 ± 0.20	5.236 ± 0.061	32
17.01 ± 0.20	5.209 ± 0.061	33
17.19 ± 0.20	5.155 ± 0.060	7
17.35 ± 0.20	5.108 ± 0.058	6
17.61 ± 0.20	5.033 ± 0.057	7
18.15 ± 0.20	4.883 ± 0.053	16
18.76 ± 0.20	4.727 ± 0.050	5
19.03 ± 0.20	4.661 ± 0.049	8
19.66 ± 0.20	4.511 ± 0.045	18
19.89 ± 0.20	4.461 ± 0.044	8

[0334]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
20.26 ± 0.20	4.380 ± 0.043	22
20.65 ± 0.20	4.297 ± 0.041	87
20.78 ± 0.20	4.272 ± 0.041	81
21.44 ± 0.20	4.141 ± 0.038	47
22.08 ± 0.20	4.022 ± 0.036	51
23.14 ± 0.20	3.840 ± 0.033	10
23.27 ± 0.20	3.820 ± 0.032	11
23.99 ± 0.20	3.706 ± 0.030	42
24.32 ± 0.20	3.657 ± 0.030	17
25.43 ± 0.20	3.500 ± 0.027	62
25.66 ± 0.20	3.469 ± 0.027	26
25.85 ± 0.20	3.444 ± 0.026	17
26.52 ± 0.20	3.358 ± 0.025	35
26.87 ± 0.20	3.315 ± 0.024	9
27.61 ± 0.20	3.228 ± 0.023	7
27.96 ± 0.20	3.189 ± 0.022	18
28.18 ± 0.20	3.164 ± 0.022	22
28.40 ± 0.20	3.140 ± 0.022	13
28.91 ± 0.20	3.085 ± 0.021	7

[0335] XRPD图被成功标引。

[0336] 化合物1乙磺酸盐形式A的晶胞数据

[0337]	布拉维类型	三斜
	a [Å]	8.593
	b [Å]	9.223
	c [Å]	22.439
	α [°]	94.60
	β [°]	95.33
	γ [°]	103.05
	体积 [Å ³ /晶胞]	1,715.6
	手性含量?	未指定
	消光符号	P -
	空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[0338] 图16中提供了化合物1乙磺酸盐形式A的DSC热谱图,并且显示出在 $\sim 69^{\circ}\text{C}$ 、 $\sim 156^{\circ}\text{C}$ 和 $\sim 190^{\circ}\text{C}$ 的吸热。TGA热谱图(图17)显示该物质在 $38-188^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内经历 $\sim 8.5\%$ 的重量损失,这与1摩尔当量的丙酮的损失一致。

[0339] 化合物1乙磺酸盐形式B

[0340] 化合物1乙磺酸盐形式B是通过化合物1乙磺酸盐形式A的去溶剂化形成的,并且经确定为与化合物1乙磺酸盐形式A的混合物。这种形式没有经进一步表征。

[0341] 图18中提供了化合物1乙磺酸盐形式B的XRPD图。

[0342] 化合物1HBr形式A

[0343] 化合物1HBr形式A是通过向热丙酮浆液中的化合物1中添加HBr形成的1:1盐。

[0344] 图19中提供了化合物1HBr形式A的XRPD图。

[0345] 化合物1HBr形式B

[0346] 化合物1HBr形式B是通过向热MEK浆液中的化合物1中添加1摩尔当量的HBr形成的1:1盐。

[0347] 图20中提供了化合物1HBr形式B的XRPD图,且下表6中提供了来自该图的峰列表。

[0348] 表6: 化合物1HBr形式B的XRPD峰

[0349]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
5.26 ± 0.20	16.777 ± 0.637	100
8.29 ± 0.20	10.661 ± 0.257	5
9.75 ± 0.20	9.068 ± 0.186	10
9.91 ± 0.20	8.916 ± 0.179	26
10.56 ± 0.20	8.367 ± 0.158	11
10.72 ± 0.20	8.243 ± 0.153	22
12.25 ± 0.20	7.219 ± 0.117	4
12.50 ± 0.20	7.075 ± 0.113	6
12.75 ± 0.20	6.938 ± 0.108	9
13.31 ± 0.20	6.648 ± 0.099	11
13.54 ± 0.20	6.535 ± 0.096	10
14.11 ± 0.20	6.270 ± 0.088	6
14.72 ± 0.20	6.011 ± 0.081	12
14.89 ± 0.20	5.943 ± 0.079	5
15.87 ± 0.20	5.581 ± 0.070	8
16.29 ± 0.20	5.438 ± 0.066	7
16.50 ± 0.20	5.368 ± 0.065	16
17.36 ± 0.20	5.104 ± 0.058	7

[0350]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
17.78 ± 0.20	4.984 ± 0.056	12
18.09 ± 0.20	4.899 ± 0.054	14
18.44 ± 0.20	4.808 ± 0.052	15
18.75 ± 0.20	4.728 ± 0.050	5
19.12 ± 0.20	4.637 ± 0.048	12
19.24 ± 0.20	4.609 ± 0.047	12
19.56 ± 0.20	4.535 ± 0.046	15
19.92 ± 0.20	4.453 ± 0.044	13
20.40 ± 0.20	4.350 ± 0.042	19
20.55 ± 0.20	4.319 ± 0.042	24
20.69 ± 0.20	4.290 ± 0.041	30
21.18 ± 0.20	4.191 ± 0.039	31
22.09 ± 0.20	4.021 ± 0.036	80
22.64 ± 0.20	3.924 ± 0.034	10
23.24 ± 0.20	3.825 ± 0.032	43
24.56 ± 0.20	3.622 ± 0.029	44
25.80 ± 0.20	3.450 ± 0.026	28
26.52 ± 0.20	3.358 ± 0.025	11
27.23 ± 0.20	3.272 ± 0.024	10
27.43 ± 0.20	3.249 ± 0.023	7
28.13 ± 0.20	3.169 ± 0.022	7
28.46 ± 0.20	3.134 ± 0.022	11
28.76 ± 0.20	3.101 ± 0.021	6
29.08 ± 0.20	3.069 ± 0.021	5
29.66 ± 0.20	3.009 ± 0.020	13
30.07 ± 0.20	2.970 ± 0.019	13

[0351] 化合物1HBr形式B的XRPD被成功标引。

[0352] 化合物1HBr形式B的晶胞数据

[0353]	布拉维类型	原始单斜
	a [Å]	10.652
	b [Å]	9.460
	c [Å]	33.496
	α [°]	90
	β [°]	91.13
	γ [°]	90
	体积 [Å ³ /晶胞]	3,374.7
	手性含量?	非手性
	消光符号	P 1 2 ₁ /c 1
	空间群	P2 ₁ /c (14)

[0354] 化合物1乳酸盐形式A

[0355] 通过向热丙酮浆液中的化合物1中添加一摩尔当量的乳酸形成化合物1乳酸盐形式A。该物质经确定为与化合物1的游离碱的结晶形式的混合物。

[0356] 图21中提供了化合物1乳酸盐形式A的XRPD图。

[0357] 化合物1苹果酸盐形式A

[0358] 通过向丙酮中的化合物1中添加L-苹果酸制成化合物1苹果酸盐形式A。该物质经确定为与化合物1的游离碱的结晶形式的混合物。

[0359] 图22中提供了化合物1苹果酸盐形式A的XRPD图。

[0360] 化合物1马来酸盐形式A

[0361] 化合物1马来酸盐形式A是通过向化合物1在热MEK或丙酮中的浆液中添加马来酸水溶液制成的1:1盐。

[0362] 图23中提供了化合物1马来酸盐形式A的XRPD图,且下表7中提供了来自该图的峰列表。

[0363] 表7:化合物1马来酸盐形式A的XRPD峰

[0364]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
7.58 ± 0.20	11.659 ± 0.307	9
8.34 ± 0.20	10.593 ± 0.254	7
10.92 ± 0.20	8.094 ± 0.148	34
12.38 ± 0.20	7.141 ± 0.115	8
12.87 ± 0.20	6.874 ± 0.106	13
14.17 ± 0.20	6.244 ± 0.088	4
15.13 ± 0.20	5.852 ± 0.077	47
15.78 ± 0.20	5.612 ± 0.071	20
16.43 ± 0.20	5.389 ± 0.065	21
16.91 ± 0.20	5.238 ± 0.061	7
17.51 ± 0.20	5.060 ± 0.057	7
18.09 ± 0.20	4.900 ± 0.054	27
18.71 ± 0.20	4.738 ± 0.050	21
20.30 ± 0.20	4.372 ± 0.043	23
21.60 ± 0.20	4.111 ± 0.038	14
21.99 ± 0.20	4.039 ± 0.036	26
22.30 ± 0.20	3.983 ± 0.035	34
22.49 ± 0.20	3.951 ± 0.035	100

[0365]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
23.32 ± 0.20	3.811 ± 0.032	24
23.56 ± 0.20	3.773 ± 0.032	80
23.92 ± 0.20	3.718 ± 0.031	11
24.79 ± 0.20	3.588 ± 0.028	48
26.04 ± 0.20	3.419 ± 0.026	12
26.41 ± 0.20	3.372 ± 0.025	30
26.92 ± 0.20	3.309 ± 0.024	39
27.62 ± 0.20	3.228 ± 0.023	18
28.18 ± 0.20	3.164 ± 0.022	8
28.54 ± 0.20	3.125 ± 0.021	6
29.01 ± 0.20	3.075 ± 0.021	23

[0366] 化合物1马来酸盐形式A的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0367] 化合物1马来酸盐形式A的晶胞数据

[0368]

布拉维类型	三斜
$a [\text{\AA}]$	6.264
$b [\text{\AA}]$	15.319
$c [\text{\AA}]$	16.232
$\alpha [^{\circ}]$	95.43
$\beta [^{\circ}]$	90.51
$\gamma [^{\circ}]$	94.67
体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	1,545.2
手性含量?	非手性
消光符号	P -
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[0369] TGA热谱图(图25)的曲线显示在42-146 $^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内(主要在 $\sim 117^{\circ}\text{C}$ 以上)有 $\sim 3.1\%$ 的重量损失,这可能是由于马来酸的分解。DSC热谱图(图24)的曲线表现出起始为 $\sim 117^{\circ}\text{C}$ 的单一宽吸热。

[0370] 化合物1马来酸盐形式A的热台图像(图26A-26E)确认该事件为融化。

[0371] DVS等温线(图27)表明通过吸附/解吸实验(RH=5%-95%)获得/损失 $\sim 2.5\%$ 的

重量。

[0372] 由实验回收的物质保持无变化,并且通过XRPD鉴定为化合物1马来酸盐形式A。

[0373] 化合物1马来酸盐形式B

[0374] 在丙酮中以对产物化合物1马来酸盐形式A按比例放大的程序产生化合物1马来酸盐形式B。化合物1马来酸盐形式B仅作为与化合物1马来酸盐形式A的混合物制成。

[0375] 图28中提供了化合物1马来酸盐形式B的XRPD图。

[0376] 化合物1甲磺酸盐形式A

[0377] 化合物1甲磺酸盐形式A是通过在室温下在THF中浆化化合物1和甲磺酸产生的1:1盐。

[0378] 图29中提供了化合物1甲磺酸盐形式A的XRPD图,且下表8中提供了来自该图的峰列表。

[0379] 表8:化合物1甲磺酸盐形式A的XRPD峰

[0380]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
5.06 ± 0.20	17.449 ± 0.689	26
6.65 ± 0.20	13.274 ± 0.399	14
7.66 ± 0.20	11.534 ± 0.301	100
8.35 ± 0.20	10.587 ± 0.253	6
10.16 ± 0.20	8.701 ± 0.171	11
10.72 ± 0.20	8.247 ± 0.153	7
11.98 ± 0.20	7.385 ± 0.123	14
12.62 ± 0.20	7.010 ± 0.111	17
13.32 ± 0.20	6.642 ± 0.099	16
14.41 ± 0.20	6.143 ± 0.085	9
14.79 ± 0.20	5.984 ± 0.080	21
15.42 ± 0.20	5.742 ± 0.074	28
15.72 ± 0.20	5.631 ± 0.071	10
15.89 ± 0.20	5.573 ± 0.070	8
16.23 ± 0.20	5.457 ± 0.067	23
16.77 ± 0.20	5.284 ± 0.063	11
17.20 ± 0.20	5.151 ± 0.059	25
17.59 ± 0.20	5.039 ± 0.057	36
18.08 ± 0.20	4.903 ± 0.054	17
18.40 ± 0.20	4.819 ± 0.052	24
18.81 ± 0.20	4.713 ± 0.050	17
19.33 ± 0.20	4.588 ± 0.047	39
19.53 ± 0.20	4.541 ± 0.046	24
19.71 ± 0.20	4.501 ± 0.045	16
20.14 ± 0.20	4.405 ± 0.043	9
20.38 ± 0.20	4.354 ± 0.042	31
20.73 ± 0.20	4.280 ± 0.041	37

[0381]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
21.05 ± 0.20	4.218 ± 0.040	18
21.56 ± 0.20	4.118 ± 0.038	15
21.83 ± 0.20	4.067 ± 0.037	81
22.16 ± 0.20	4.008 ± 0.036	38
23.14 ± 0.20	3.841 ± 0.033	38
24.06 ± 0.20	3.695 ± 0.030	35
24.54 ± 0.20	3.624 ± 0.029	12
24.77 ± 0.20	3.591 ± 0.029	31
25.75 ± 0.20	3.457 ± 0.026	19
26.82 ± 0.20	3.322 ± 0.024	16
27.71 ± 0.20	3.217 ± 0.023	7
27.94 ± 0.20	3.191 ± 0.022	9
28.71 ± 0.20	3.107 ± 0.021	6
29.27 ± 0.20	3.049 ± 0.020	11
29.85 ± 0.20	2.990 ± 0.020	6

[0382] 化合物1甲磺酸盐形式A的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0383] 化合物1甲磺酸盐形式A的晶胞数据

	布拉维类型	原始正交
	a [Å]	6.369
	b [Å]	23.054
	c [Å]	26.467
[0384]	α [°]	90
	β [°]	90
	γ [°]	90
	体积 [Å ³ /晶胞]	3.886.2
	手性含量?	非手性
	消光符号	$P2_12_12_1$
	空间群	$P2_12_12_1(19)$

[0385] 化合物1甲磺酸盐形式B

[0386] 化合物1甲磺酸盐形式B是通过在热氯仿中混合化合物1和甲磺酸产生的1:1盐。该物质还包括每摩尔化合物1为~1.5摩尔的氯仿。

[0387] 图30中提供了化合物1甲磺酸盐形式B的XRPD图,且下表9中提供了来自该图的峰列表。

[0388] 表9:化合物1甲磺酸盐形式B的XRPD峰

[0389]

2θ (°)	d -间距(Å)	强度(%)
5.14 ± 0.20	17.169 ± 0.667	16
6.62 ± 0.20	13.336 ± 0.402	14
7.72 ± 0.20	11.441 ± 0.296	16
7.89 ± 0.20	11.193 ± 0.283	10
10.33 ± 0.20	8.556 ± 0.165	12

[0390]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
10.73 ± 0.20	8.240 ± 0.153	8
12.74 ± 0.20	6.945 ± 0.109	26
13.31 ± 0.20	6.646 ± 0.099	10
13.88 ± 0.20	6.377 ± 0.091	8
14.23 ± 0.20	6.220 ± 0.087	17
14.61 ± 0.20	6.057 ± 0.082	35
15.21 ± 0.20	5.822 ± 0.076	44
15.52 ± 0.20	5.704 ± 0.073	24
15.87 ± 0.20	5.580 ± 0.070	12
16.17 ± 0.20	5.477 ± 0.067	38
17.18 ± 0.20	5.157 ± 0.060	78
17.41 ± 0.20	5.090 ± 0.058	42
17.88 ± 0.20	4.956 ± 0.055	12
18.15 ± 0.20	4.883 ± 0.053	23
18.46 ± 0.20	4.802 ± 0.052	36
18.73 ± 0.20	4.733 ± 0.050	23
19.13 ± 0.20	4.636 ± 0.048	60
19.54 ± 0.20	4.539 ± 0.046	35
20.15 ± 0.20	4.403 ± 0.043	40
20.53 ± 0.20	4.323 ± 0.042	34
20.75 ± 0.20	4.278 ± 0.041	75
20.98 ± 0.20	4.230 ± 0.040	47
21.27 ± 0.20	4.173 ± 0.039	49
21.60 ± 0.20	4.110 ± 0.038	55
22.03 ± 0.20	4.032 ± 0.036	100
22.28 ± 0.20	3.986 ± 0.035	27
23.07 ± 0.20	3.852 ± 0.033	31

[0391]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
23.32 ± 0.20	3.811 ± 0.032	72
24.16 ± 0.20	3.681 ± 0.030	34
24.42 ± 0.20	3.642 ± 0.029	50
24.87 ± 0.20	3.577 ± 0.028	37
25.13 ± 0.20	3.541 ± 0.028	34
25.64 ± 0.20	3.472 ± 0.027	26
26.24 ± 0.20	3.393 ± 0.025	22
26.95 ± 0.20	3.306 ± 0.024	18
27.17 ± 0.20	3.279 ± 0.024	17
27.49 ± 0.20	3.242 ± 0.023	21
27.77 ± 0.20	3.210 ± 0.023	17
28.42 ± 0.20	3.138 ± 0.022	19
29.54 ± 0.20	3.022 ± 0.020	30

[0392] 化合物1甲磺酸盐形式B的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0393] 化合物1甲磺酸盐形式B的晶胞数据

[0394]

布拉维类型	原始正交
$a [\text{\AA}]$	6.472
$b [\text{\AA}]$	22.323
$c [\text{\AA}]$	26.607
$\alpha [^{\circ}]$	90
$\beta [^{\circ}]$	90
$\gamma [^{\circ}]$	90
体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	3,844.0
手性含量?	未指定
消光符号	$P 2_1 2_1 2_1$
空间群	$P2_1 2_1 2_1 (19)$

[0395] 化合物1甲磺酸盐形式C

[0396] 化合物1甲磺酸盐形式C是通过在热甲醇中混合化合物1和甲磺酸产生的1:1盐。该物质还具有~0.1摩尔当量的甲醇。

[0397] 图31中提供了化合物1甲磺酸盐形式C的XRPD图,且下表10中提供了来自该图的峰列表。

[0398] 表10:化合物1甲磺酸盐形式C的XRPD峰

[0399]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
7.55 ± 0.20	11.702 ± 0.310	22
9.53 ± 0.20	9.278 ± 0.194	100
10.25 ± 0.20	8.621 ± 0.168	7
11.04 ± 0.20	8.008 ± 0.145	15
11.49 ± 0.20	7.692 ± 0.133	28
11.65 ± 0.20	7.587 ± 0.130	16

[0400]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
12.24 ± 0.20	7.223 ± 0.118	8
12.51 ± 0.20	7.072 ± 0.113	23
13.88 ± 0.20	6.373 ± 0.091	23
14.44 ± 0.20	6.129 ± 0.084	25
15.36 ± 0.20	5.765 ± 0.075	11
15.66 ± 0.20	5.653 ± 0.072	9
16.29 ± 0.20	5.437 ± 0.066	14
16.58 ± 0.20	5.342 ± 0.064	23
17.16 ± 0.20	5.164 ± 0.060	8
17.54 ± 0.20	5.053 ± 0.057	23
19.04 ± 0.20	4.659 ± 0.048	49
19.20 ± 0.20	4.618 ± 0.048	22
19.79 ± 0.20	4.482 ± 0.045	20
20.54 ± 0.20	4.322 ± 0.042	47
21.12 ± 0.20	4.203 ± 0.039	58
21.24 ± 0.20	4.179 ± 0.039	64
21.62 ± 0.20	4.106 ± 0.038	9
22.22 ± 0.20	3.998 ± 0.036	24
23.15 ± 0.20	3.839 ± 0.033	78
23.57 ± 0.20	3.772 ± 0.032	39
23.99 ± 0.20	3.706 ± 0.030	35
24.61 ± 0.20	3.615 ± 0.029	15
24.77 ± 0.20	3.591 ± 0.029	18
25.22 ± 0.20	3.528 ± 0.028	37
25.61 ± 0.20	3.475 ± 0.027	10
25.99 ± 0.20	3.426 ± 0.026	9
26.60 ± 0.20	3.348 ± 0.025	10

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0401]	26.89 ± 0.20	3.312 ± 0.024	11
	27.29 ± 0.20	3.265 ± 0.023	10
	27.91 ± 0.20	3.194 ± 0.022	28
	29.03 ± 0.20	3.074 ± 0.021	16
	29.29 ± 0.20	3.047 ± 0.020	9

[0402] 化合物1甲磺酸盐形式C的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0403] 化合物1甲磺酸盐形式C的晶胞数据

	布拉维类型	三斜
[0404]	a [$\text{\AA}$]	8.884
	b [$\text{\AA}$]	11.922
	c [$\text{\AA}$]	15.312
	$\alpha (^{\circ})$	88.79
	$\beta (^{\circ})$	81.68
	$\gamma (^{\circ})$	78.70
	体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	1,573.6
	手性含量?	未指定
	消光符号	P-
	空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[0405] 图32中提供了化合物1甲磺酸盐形式C的DSC热谱图,并且显示出在约69℃具有峰的宽吸热,其中该吸热具有约36℃的下限和约96℃的上限。该热谱图还显示出在约208℃具有峰的另一急剧吸热,其中该吸热具有约169℃的下限和约219℃的上限。TGA图33表明在38-115℃的温度范围内有~2.3%的重量损失,对应于~0.08摩尔当量的甲醇。

[0406] DVS等温线(图34)表明通过吸附/解吸实验(RH=5%-95%)获得/损失约5.1%的重量。

[0407] 化合物1草酸盐形式A

[0408] 化合物1草酸盐形式A是通过向化合物1中添加在热丙酮中的草酸并形成浆液产生的1:1盐。

[0409] 图35中提供了化合物1草酸盐形式A的XRPD图,且下表11中提供了来自该图的峰列表。

[0410] 表11:化合物1草酸盐形式A的XRPD峰

[0411]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.90 ± 0.20	18.008 ± 0.734	62
5.25 ± 0.20	16.811 ± 0.640	100
6.20 ± 0.20	14.248 ± 0.459	5
8.05 ± 0.20	10.969 ± 0.272	8
9.87 ± 0.20	8.951 ± 0.181	24
10.54 ± 0.20	8.389 ± 0.159	21
12.29 ± 0.20	7.195 ± 0.117	41
14.79 ± 0.20	5.985 ± 0.080	7
15.35 ± 0.20	5.768 ± 0.075	28
15.84 ± 0.20	5.589 ± 0.070	9
16.49 ± 0.20	5.371 ± 0.065	12
16.89 ± 0.20	5.246 ± 0.062	5
17.55 ± 0.20	5.049 ± 0.057	7
18.27 ± 0.20	4.852 ± 0.053	5
18.67 ± 0.20	4.750 ± 0.050	32

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0412]	19.12 ± 0.20	4.638 ± 0.048	12
	19.40 ± 0.20	4.572 ± 0.047	22
	19.81 ± 0.20	4.478 ± 0.045	32
	20.26 ± 0.20	4.380 ± 0.043	31
	20.50 ± 0.20	4.329 ± 0.042	12
	21.06 ± 0.20	4.215 ± 0.040	10
	21.74 ± 0.20	4.084 ± 0.037	21
	22.17 ± 0.20	4.007 ± 0.036	17
	22.93 ± 0.20	3.876 ± 0.033	46
	23.26 ± 0.20	3.822 ± 0.032	20
	23.50 ± 0.20	3.782 ± 0.032	23
	23.81 ± 0.20	3.734 ± 0.031	18
	24.66 ± 0.20	3.607 ± 0.029	30
	25.06 ± 0.20	3.550 ± 0.028	11
	25.95 ± 0.20	3.431 ± 0.026	20
	26.90 ± 0.20	3.312 ± 0.024	7
	27.82 ± 0.20	3.204 ± 0.023	9
	28.24 ± 0.20	3.157 ± 0.022	17

[0413] 化合物1草酸盐形式B

[0414] 化合物1草酸盐形式B是通过向热MEK中的化合物1中添加草酸水溶液并形成浆液产生的1:1盐。

[0415] 图36中提供了化合物1草酸盐形式B的XRPD图,且下表12中提供了来自该图的峰列表。

[0416] 表12:化合物1草酸盐形式B的XRPD峰。

[0417]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.20 ± 0.20	21.026 ± 1.001	34
7.59 ± 0.20	11.640 ± 0.306	100
8.02 ± 0.20	11.013 ± 0.274	16
8.42 ± 0.20	10.496 ± 0.249	15
10.53 ± 0.20	8.391 ± 0.159	90
12.36 ± 0.20	7.154 ± 0.115	13
12.66 ± 0.20	6.989 ± 0.110	21
13.09 ± 0.20	6.759 ± 0.103	19
13.35 ± 0.20	6.629 ± 0.099	27
13.88 ± 0.20	6.377 ± 0.091	16
14.15 ± 0.20	6.254 ± 0.088	15
14.46 ± 0.20	6.119 ± 0.084	14
15.06 ± 0.20	5.878 ± 0.078	40
15.23 ± 0.20	5.815 ± 0.076	59
17.42 ± 0.20	5.088 ± 0.058	21
17.75 ± 0.20	4.994 ± 0.056	29
18.28 ± 0.20	4.850 ± 0.053	20
19.07 ± 0.20	4.649 ± 0.048	19
19.52 ± 0.20	4.544 ± 0.046	32
20.33 ± 0.20	4.365 ± 0.042	19
21.18 ± 0.20	4.190 ± 0.039	44
21.43 ± 0.20	4.143 ± 0.038	37
21.74 ± 0.20	4.085 ± 0.037	24
22.08 ± 0.20	4.022 ± 0.036	29
22.59 ± 0.20	3.932 ± 0.034	43
23.53 ± 0.20	3.778 ± 0.032	19
24.21 ± 0.20	3.673 ± 0.030	37

[0418]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
24.52 ± 0.20	3.627 ± 0.029	28
24.71 ± 0.20	3.600 ± 0.029	25
25.24 ± 0.20	3.525 ± 0.027	19
25.85 ± 0.20	3.444 ± 0.026	41
26.24 ± 0.20	3.393 ± 0.025	26
26.55 ± 0.20	3.355 ± 0.025	30
26.90 ± 0.20	3.312 ± 0.024	28
27.43 ± 0.20	3.249 ± 0.023	24
28.56 ± 0.20	3.123 ± 0.021	29
29.30 ± 0.20	3.045 ± 0.020	17
29.51 ± 0.20	3.024 ± 0.020	21

[0419] 化合物1草酸盐形式C

[0420] 化合物1草酸盐形式C是通过向化合物1中添加在热TFE中的草酸并形成浆液产生的1:1盐。

[0421] 图37中提供了化合物1草酸盐形式C的XRPD图,且下表13中提供了来自该图的峰列表。

[0422] 表13:化合物1草酸盐形式C的XRPD峰。

[0423]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.13 ± 0.20	21.391 ± 1.036	30
7.70 ± 0.20	11.473 ± 0.298	98
10.29 ± 0.20	8.594 ± 0.167	34
10.59 ± 0.20	8.351 ± 0.157	53
13.09 ± 0.20	6.760 ± 0.103	51

[0424]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
13.70 ± 0.20	6.459 ± 0.094	76
14.13 ± 0.20	6.261 ± 0.088	13
15.33 ± 0.20	5.774 ± 0.075	100
15.87 ± 0.20	5.580 ± 0.070	12
16.57 ± 0.20	5.346 ± 0.064	12
17.19 ± 0.20	5.154 ± 0.060	15
17.50 ± 0.20	5.063 ± 0.057	19
17.83 ± 0.20	4.971 ± 0.055	42
18.15 ± 0.20	4.883 ± 0.053	39
18.61 ± 0.20	4.764 ± 0.051	14
19.24 ± 0.20	4.610 ± 0.047	22
19.42 ± 0.20	4.567 ± 0.047	18
20.11 ± 0.20	4.412 ± 0.043	49
20.34 ± 0.20	4.362 ± 0.042	34
20.64 ± 0.20	4.299 ± 0.041	37
21.07 ± 0.20	4.212 ± 0.040	69
21.47 ± 0.20	4.135 ± 0.038	35
21.59 ± 0.20	4.112 ± 0.038	36
21.91 ± 0.20	4.053 ± 0.037	67
22.56 ± 0.20	3.937 ± 0.034	69
22.92 ± 0.20	3.877 ± 0.033	20
23.37 ± 0.20	3.804 ± 0.032	34
23.87 ± 0.20	3.725 ± 0.031	39
24.35 ± 0.20	3.653 ± 0.030	18
25.35 ± 0.20	3.511 ± 0.027	33
25.91 ± 0.20	3.436 ± 0.026	33
26.47 ± 0.20	3.364 ± 0.025	31

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0425]	26.68 ± 0.20	3.338 ± 0.025	36
	27.74 ± 0.20	3.213 ± 0.023	32
	28.47 ± 0.20	3.132 ± 0.022	27
	29.14 ± 0.20	3.062 ± 0.021	25

[0426] 化合物1丙酸盐形式A

[0427] 化合物1丙酸盐形式A是通过向化合物1中添加丙酸并在热丙酮中浆化产生的1:1盐。化合物1丙酸盐形式A仅作为与化合物1的游离碱形式的混合物的一小部分形成。

[0428] 图38中提供了化合物1丙酸盐形式A的XRPD图。

[0429] 化合物1琥珀酸盐形式A

[0430] 化合物1琥珀酸盐形式A是通过向化合物1中添加一或两摩尔当量的琥珀酸并在热丙酮中浆化产生的盐。化合物1琥珀酸盐形式A仅作为与化合物1的游离碱形式的混合物形成。

[0431] 图39中提供了化合物1琥珀酸盐形式A的XRPD图。

[0432] 化合物1硫酸盐形式A

[0433] 化合物1硫酸盐形式A是通过向THF中的化合物1中添加一摩尔当量的硫酸产生的1:1盐。

[0434] 图40中提供了化合物1硫酸盐形式A的XRPD图,且下表14中提供了来自该图的峰列表。

[0435] 表14:化合物1硫酸盐形式A的XRPD峰。

[0436]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.74 ± 0.20	18.617 ± 0.785	100
5.85 ± 0.20	15.104 ± 0.516	14
9.47 ± 0.20	9.327 ± 0.196	11
10.04 ± 0.20	8.804 ± 0.175	15
11.74 ± 0.20	7.534 ± 0.128	24
11.95 ± 0.20	7.397 ± 0.123	13
13.77 ± 0.20	6.428 ± 0.093	7
14.99 ± 0.20	5.905 ± 0.078	12
15.42 ± 0.20	5.742 ± 0.074	7
15.71 ± 0.20	5.637 ± 0.071	7
16.48 ± 0.20	5.374 ± 0.065	19
17.36 ± 0.20	5.105 ± 0.058	11
17.66 ± 0.20	5.019 ± 0.056	8
17.92 ± 0.20	4.946 ± 0.055	8
18.59 ± 0.20	4.768 ± 0.051	11
18.95 ± 0.20	4.680 ± 0.049	12
19.36 ± 0.20	4.581 ± 0.047	18
19.74 ± 0.20	4.493 ± 0.045	23
20.22 ± 0.20	4.388 ± 0.043	35
20.77 ± 0.20	4.272 ± 0.041	25
21.38 ± 0.20	4.153 ± 0.038	17
21.86 ± 0.20	4.063 ± 0.037	13
22.74 ± 0.20	3.907 ± 0.034	39
23.30 ± 0.20	3.814 ± 0.032	15
23.70 ± 0.20	3.751 ± 0.031	12
24.33 ± 0.20	3.655 ± 0.030	14
25.07 ± 0.20	3.549 ± 0.028	11

[0437]	$2\theta (^{\circ})$	d-间距($\text{\AA}$)	强度(%)
	25.32 ± 0.20	3.515 ± 0.027	14
	25.67 ± 0.20	3.467 ± 0.027	13
	26.23 ± 0.20	3.395 ± 0.025	19
	27.00 ± 0.20	3.299 ± 0.024	15

[0438] 化合物1硫酸盐形式B

[0439] 化合物1硫酸盐形式B是通过向热甲醇中的化合物1中添加一摩尔当量的硫酸产生的1:1盐。

[0440] 图41中提供了化合物1硫酸盐形式B的XRPD图,且下表15中提供了来自该图的峰列表。

[0441] 表15:化合物1硫酸盐形式B的XRPD峰。

[0442]	$2\theta (^{\circ})$	d-间距($\text{\AA}$)	强度(%)
	4.27 ± 0.20	20.683 ± 0.969	100
	8.57 ± 0.20	10.313 ± 0.240	75
	9.32 ± 0.20	9.481 ± 0.203	94
	10.95 ± 0.20	8.071 ± 0.147	16
	11.29 ± 0.20	7.834 ± 0.138	18
	12.07 ± 0.20	7.329 ± 0.121	13
	12.87 ± 0.20	6.875 ± 0.106	15
	13.25 ± 0.20	6.678 ± 0.100	15
	13.82 ± 0.20	6.404 ± 0.092	21
	14.13 ± 0.20	6.264 ± 0.088	25
	14.67 ± 0.20	6.032 ± 0.082	20
	16.94 ± 0.20	5.230 ± 0.061	32

[0443]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
17.21 ± 0.20	5.147 ± 0.059	23
17.64 ± 0.20	5.024 ± 0.057	17
19.99 ± 0.20	4.439 ± 0.044	48
20.26 ± 0.20	4.380 ± 0.043	26
21.03 ± 0.20	4.221 ± 0.040	67
21.44 ± 0.20	4.141 ± 0.038	41
22.00 ± 0.20	4.036 ± 0.036	43
22.71 ± 0.20	3.913 ± 0.034	35
23.85 ± 0.20	3.728 ± 0.031	30
25.20 ± 0.20	3.531 ± 0.028	27
26.02 ± 0.20	3.422 ± 0.026	44

[0444] 化合物1硫酸盐形式C

[0445] 化合物1硫酸盐形式C是通过向热氯仿中的化合物1中添加一摩尔当量的硫酸产生的1:1盐。

[0446] 图42中提供了化合物1硫酸盐形式C的XRPD图,且下表16中提供了来自该图的峰列表。

[0447] 表16:化合物1硫酸盐形式B的XRPD峰。

[0448]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
3.19 ± 0.20	27.658 ± 1.733	23
5.35 ± 0.20	16.519 ± 0.618	33
9.04 ± 0.20	9.776 ± 0.216	12
9.62 ± 0.20	9.182 ± 0.190	72
10.73 ± 0.20	8.239 ± 0.153	8

[0449]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
11.31 ± 0.20	7.820 ± 0.138	8
11.60 ± 0.20	7.619 ± 0.131	8
12.27 ± 0.20	7.208 ± 0.117	36
12.67 ± 0.20	6.978 ± 0.110	12
13.76 ± 0.20	6.432 ± 0.093	22
14.31 ± 0.20	6.183 ± 0.086	10
14.65 ± 0.20	6.040 ± 0.082	20
15.21 ± 0.20	5.820 ± 0.076	21
15.63 ± 0.20	5.664 ± 0.072	21
16.11 ± 0.20	5.498 ± 0.068	18
16.33 ± 0.20	5.424 ± 0.066	16
16.63 ± 0.20	5.327 ± 0.064	51
17.11 ± 0.20	5.177 ± 0.060	66
18.32 ± 0.20	4.839 ± 0.052	21
18.75 ± 0.20	4.730 ± 0.050	42
18.99 ± 0.20	4.670 ± 0.049	68
19.36 ± 0.20	4.582 ± 0.047	32
19.47 ± 0.20	4.555 ± 0.046	32
20.16 ± 0.20	4.401 ± 0.043	15
20.55 ± 0.20	4.318 ± 0.042	39
21.01 ± 0.20	4.224 ± 0.040	28
21.52 ± 0.20	4.125 ± 0.038	36
21.62 ± 0.20	4.107 ± 0.038	34
21.89 ± 0.20	4.056 ± 0.037	39
22.19 ± 0.20	4.004 ± 0.036	50
22.53 ± 0.20	3.943 ± 0.035	25
23.19 ± 0.20	3.833 ± 0.033	15

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
	23.79 ± 0.20	3.737 ± 0.031	47
	24.23 ± 0.20	3.670 ± 0.030	20
	24.81 ± 0.20	3.586 ± 0.028	37
	25.07 ± 0.20	3.549 ± 0.028	100
	25.41 ± 0.20	3.502 ± 0.027	31
	26.06 ± 0.20	3.416 ± 0.026	41
[0450]	26.73 ± 0.20	3.332 ± 0.024	20
	27.58 ± 0.20	3.231 ± 0.023	21
	28.16 ± 0.20	3.167 ± 0.022	13
	28.63 ± 0.20	3.116 ± 0.021	13
	28.90 ± 0.20	3.087 ± 0.021	12
	29.22 ± 0.20	3.054 ± 0.020	16
	29.47 ± 0.20	3.029 ± 0.020	19
	29.73 ± 0.20	3.003 ± 0.020	21

[0451] 化合物1酒石酸盐形式A

[0452] 化合物1酒石酸盐形式A是通过向THF中的化合物1中添加一摩尔当量的L-酒石酸产生的1:1盐。化合物1酒石酸盐形式A仅作为与化合物1的游离碱形式的混合物形成。

[0453] 图43中提供了化合物1酒石酸盐形式A的XRPD图。

[0454] 化合物1半酒石酸盐形式B

[0455] 化合物1半酒石酸盐形式B是通过向丙酮中的化合物1中添加一摩尔当量的L-酒石酸产生的2:1盐。该物质还含有约0.7摩尔当量的丙酮。

[0456] 图44中提供了化合物1半酒石酸盐形式B的XRPD图,且下表17中提供了来自该图的峰列表。

[0457] 表17:化合物1半酒石酸盐形式B的XRPD峰

[0458]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
5.17 ± 0.20	17.079 ± 0.660	55
5.66 ± 0.20	15.592 ± 0.550	24
7.22 ± 0.20	12.229 ± 0.338	18
9.27 ± 0.20	9.534 ± 0.205	11
10.10 ± 0.20	8.752 ± 0.173	26
10.40 ± 0.20	8.503 ± 0.163	23
11.37 ± 0.20	7.776 ± 0.136	26
11.55 ± 0.20	7.659 ± 0.132	37
12.77 ± 0.20	6.929 ± 0.108	8
13.94 ± 0.20	6.346 ± 0.091	19
14.51 ± 0.20	6.100 ± 0.084	31
15.60 ± 0.20	5.676 ± 0.072	8
16.06 ± 0.20	5.514 ± 0.068	17
16.48 ± 0.20	5.374 ± 0.065	14
17.09 ± 0.20	5.184 ± 0.060	53
17.69 ± 0.20	5.011 ± 0.056	12
17.90 ± 0.20	4.951 ± 0.055	12
18.27 ± 0.20	4.851 ± 0.053	15
18.94 ± 0.20	4.681 ± 0.049	11
19.15 ± 0.20	4.630 ± 0.048	13
19.59 ± 0.20	4.529 ± 0.046	12
19.81 ± 0.20	4.478 ± 0.045	15

[0459]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
20.06 ± 0.20	4.423 ± 0.044	19
20.32 ± 0.20	4.367 ± 0.043	19
21.23 ± 0.20	4.182 ± 0.039	48
21.83 ± 0.20	4.068 ± 0.037	48
22.34 ± 0.20	3.976 ± 0.035	14
22.84 ± 0.20	3.891 ± 0.034	13
23.53 ± 0.20	3.778 ± 0.032	100
24.26 ± 0.20	3.666 ± 0.030	45
24.70 ± 0.20	3.601 ± 0.029	11
25.26 ± 0.20	3.523 ± 0.027	34
25.80 ± 0.20	3.450 ± 0.026	13
26.78 ± 0.20	3.326 ± 0.024	59
27.29 ± 0.20	3.266 ± 0.023	16
27.90 ± 0.20	3.195 ± 0.022	30
29.04 ± 0.20	3.073 ± 0.021	8
29.45 ± 0.20	3.030 ± 0.020	17

[0460] 化合物1半酒石酸盐形式B的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0461] 化合物1半酒石酸盐形式B的晶胞数据

	布拉维类型	原始单斜
[0462]	a [Å]	5.356
	b [Å]	34.062
	c [Å]	17.503
	α [°]	90
	β [°]	92.11
	γ [°]	90
	体积 [Å ³ /晶胞]	3,191.0
	手性含量 ?	手性
	消光符号	P 1 2 ₁ 1
	空间群	P2 ₁ (4)

[0463] 图45中提供了化合物1半酒石酸盐形式B的DSC热谱图,并且显示出在~111℃的宽吸热和在~148℃的另一急剧吸热。TGA图46表明在39-157℃的温度范围内有~7.4%的重量损失,对应于0.8摩尔当量的丙酮。

[0464] 化合物1甲苯磺酸盐形式A

[0465] 化合物1甲苯磺酸盐形式A是通过向热丙酮中的化合物1中添加一摩尔当量的对甲苯磺酸产生的1:1盐。该物质还含有约~0.2摩尔当量的丙酮。

[0466] 图47中提供了化合物1甲苯磺酸盐形式A的XRPD图,且下表18中提供了来自该图的峰列表。

[0467] 表18:化合物1甲苯磺酸盐形式A的XRPD峰

2 θ (°)	d-间距(Å)	强度(%)
5.81 ± 0.20	15.205 ± 0.523	10

[0469]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
7.05 ± 0.20	12.532 ± 0.355	13
8.52 ± 0.20	10.364 ± 0.243	55
9.74 ± 0.20	9.076 ± 0.186	100
10.40 ± 0.20	8.497 ± 0.163	5
10.99 ± 0.20	8.042 ± 0.146	21
11.26 ± 0.20	7.849 ± 0.139	12
11.66 ± 0.20	7.582 ± 0.130	5
12.58 ± 0.20	7.030 ± 0.111	9
12.81 ± 0.20	6.904 ± 0.107	13
14.28 ± 0.20	6.199 ± 0.086	57
14.62 ± 0.20	6.053 ± 0.082	6
15.30 ± 0.20	5.787 ± 0.075	23
15.80 ± 0.20	5.606 ± 0.071	10
16.03 ± 0.20	5.524 ± 0.068	37
16.34 ± 0.20	5.420 ± 0.066	18
17.12 ± 0.20	5.174 ± 0.060	6
17.55 ± 0.20	5.050 ± 0.057	49
18.03 ± 0.20	4.917 ± 0.054	7
18.94 ± 0.20	4.682 ± 0.049	39
19.26 ± 0.20	4.605 ± 0.047	34
19.67 ± 0.20	4.509 ± 0.045	23
20.31 ± 0.20	4.370 ± 0.043	84
20.65 ± 0.20	4.297 ± 0.041	20
21.02 ± 0.20	4.222 ± 0.040	58
21.43 ± 0.20	4.143 ± 0.038	64
22.11 ± 0.20	4.018 ± 0.036	52
22.44 ± 0.20	3.960 ± 0.035	43

[0470]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
22.66 ± 0.20	3.921 ± 0.034	41
22.94 ± 0.20	3.874 ± 0.033	29
23.07 ± 0.20	3.851 ± 0.033	35
23.54 ± 0.20	3.776 ± 0.032	14
23.79 ± 0.20	3.737 ± 0.031	20
24.55 ± 0.20	3.623 ± 0.029	35
24.88 ± 0.20	3.576 ± 0.028	9
25.42 ± 0.20	3.501 ± 0.027	11
25.83 ± 0.20	3.446 ± 0.026	9
26.10 ± 0.20	3.412 ± 0.026	6
26.53 ± 0.20	3.357 ± 0.025	12
27.70 ± 0.20	3.218 ± 0.023	39
28.11 ± 0.20	3.172 ± 0.022	7
28.62 ± 0.20	3.116 ± 0.021	5
29.18 ± 0.20	3.058 ± 0.021	8
29.40 ± 0.20	3.036 ± 0.020	7
29.66 ± 0.20	3.010 ± 0.020	9
29.83 ± 0.20	2.993 ± 0.020	9

[0471] 化合物1甲苯磺酸盐形式A的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0472] 化合物1甲苯磺酸盐形式A的晶胞数据

[0473]	布拉维类型	三斜
	a [Å]	8.824
	b [Å]	13.010
	c [Å]	15.364
	α [°]	96.03
	β [°]	95.62
	γ [°]	103.96
	体积 [Å ³ /晶胞]	1.688.2
	手性含量?	未指定
	消光符号	P~
	空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[0474] 图48中提供了化合物1甲苯磺酸盐形式A的DSC热谱图,并显示出在约214℃起始的急剧吸热。TGA图49表明在72-231℃的温度范围内有~0.9%的重量损失,对应于0.1摩尔当量的丙酮。

[0475] 图51A-51D中所示的热台显微照片确认化合物1甲苯磺酸盐形式A的融化温度为约214℃。

[0476] DVS等温线(图50)表明通过吸附/解吸实验(RH=5%-95%)获得/损失约0.9%的重量。

[0477] 化合物1甲苯磺酸盐形式B

[0478] 化合物1甲苯磺酸盐形式B是在化合物1甲苯磺酸盐形式A的按比例放大程序期间产生的1:1盐。

[0479] 图52中提供了化合物1甲苯磺酸盐形式B的XRPD图,且下表19中提供了来自该图的峰列表。

[0480] 表19:化合物1甲苯磺酸盐形式B的XRPD峰

[0481]

$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
4.61 ± 0.20	19.171 ± 0.832	47
8.69 ± 0.20	10.171 ± 0.234	10
9.25 ± 0.20	9.550 ± 0.206	25
10.68 ± 0.20	8.274 ± 0.154	23
12.44 ± 0.20	7.107 ± 0.114	24
12.69 ± 0.20	6.972 ± 0.109	10
13.76 ± 0.20	6.429 ± 0.093	18
14.42 ± 0.20	6.138 ± 0.085	20
14.81 ± 0.20	5.975 ± 0.080	18
15.47 ± 0.20	5.725 ± 0.074	58
16.08 ± 0.20	5.509 ± 0.068	7
16.57 ± 0.20	5.345 ± 0.064	7
17.45 ± 0.20	5.078 ± 0.058	15
17.76 ± 0.20	4.991 ± 0.056	59
18.44 ± 0.20	4.808 ± 0.052	24
18.83 ± 0.20	4.709 ± 0.050	26
19.01 ± 0.20	4.665 ± 0.049	51
19.35 ± 0.20	4.584 ± 0.047	100
20.42 ± 0.20	4.345 ± 0.042	9
20.84 ± 0.20	4.259 ± 0.040	26
21.15 ± 0.20	4.198 ± 0.039	16
21.69 ± 0.20	4.095 ± 0.037	27
22.09 ± 0.20	4.021 ± 0.036	12
22.86 ± 0.20	3.887 ± 0.034	11
23.12 ± 0.20	3.843 ± 0.033	18
24.08 ± 0.20	3.692 ± 0.030	6
24.53 ± 0.20	3.626 ± 0.029	10

	$2\theta (^{\circ})$	d -间距($\text{\AA}$)	强度(%)
[0482]	24.86 ± 0.20	3.579 ± 0.028	7
	25.22 ± 0.20	3.528 ± 0.028	7
	25.91 ± 0.20	3.436 ± 0.026	73
	26.33 ± 0.20	3.382 ± 0.025	34
	26.82 ± 0.20	3.321 ± 0.024	15
	27.63 ± 0.20	3.226 ± 0.023	35
	28.61 ± 0.20	3.118 ± 0.021	7
	29.11 ± 0.20	3.066 ± 0.021	5
	29.77 ± 0.20	2.999 ± 0.020	5

[0483] 化合物1甲苯磺酸盐形式B的XRPD图被成功标引,其表明该物质由单晶相组成。

[0484] 化合物1甲苯磺酸盐形式B的晶胞数据

[0485]	布拉维类型	三斜
	a [$\text{\AA}$]	8.501
	b [$\text{\AA}$]	10.393
	c [$\text{\AA}$]	19.667
	α [$^{\circ}$]	98.40
	β [$^{\circ}$]	99.75
	γ [$^{\circ}$]	97.34
	体积 [$\text{\AA}^3$ /晶胞]	1,673.3
	手性含量?	非手性
	消光符号	P-
	空间群	P1 (1), P1̄ (2)

[0486] 图53中提供了化合物1甲苯磺酸盐形式B的DSC热谱图,并显示出在 $\sim 183^{\circ}\text{C}$ 的急剧吸热。TGA图54表明在 $39-214^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内有 $\sim 0.7\%$ 的重量损失。

[0487] 图56A-56F中所示的热台显微照片显示化合物1甲苯磺酸盐形式B在 $\sim 183^{\circ}\text{C}$ 开始融化,在 $\sim 194^{\circ}\text{C}$ 仍在融化,并且直到 200°C 才完全融化。

[0488] DVS等温线(图55)表明通过吸附/解吸实验($\text{RH}=5\%-95\%$)获得/损失约 $\sim 0.9\%$ 的重量。

[0489] 一般性施用

[0490] 可经由任何可接受的施用模式或用于类似效用的剂来以纯形式或以适当的药物组合物形式进行化合物1或其药学上可接受的盐的结晶盐形式的施用。因此,可例如以固

体、半固体、冻干粉末或液体剂型的形式(例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊、粉末、溶液、混悬液、气雾剂等,优选以适合简单施用精确剂量的单位剂型)以口服、经鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、外用、透皮、阴道内、膀胱内、脑池内或经直肠进行施用。

[0491] 组合物将包括常规的赋形剂和作为活性剂的化合物1的结晶盐形式,并且此外还可包括其它药物、药剂、佐剂等。本发明的组合物可与通常对正在治疗癌症的患者施用的抗癌剂或其它剂组合使用。佐剂包括防腐剂、湿润剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。还可能包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0492] 如果需要的话,本发明的药物组合物还可以含有少量的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,例如柠檬酸、脱水山梨糖醇、单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、丁基化羟基甲苯等。

[0493] 适合肠胃外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液以及用于重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性赋形剂、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯如油酸乙酯。可例如通过使用包衣如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0494] 一种优选的施用途径是口服,采用可根据要治疗的疾病状态的严重程度进行调节的方便的日剂量方案。

[0495] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂混合,所述赋形剂如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)粘结剂,例如纤维素衍生物、淀粉、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等,(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0496] 如上所述的固体剂型可制备有包衣和外壳,如肠溶包衣和本领域中熟知的其它包衣。它们可含有安抚剂,并且也可以是这样的组合物,即它们在肠道的某一部分以延迟的方式释放一种或多种活性化合物。可以使用的包埋组合物的实例有聚合物物质和蜡。活性化合物在适当情况下也可以呈具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊包封形式。

[0497] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。这类剂型是例如通过将化合物1的结晶盐形式和任选的药物佐剂在赋形剂中溶解、分散等从而形成溶液或悬浮液来制备,所述赋形剂例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等;增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇和二甲基甲酰胺;油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;或这些物质的混合物等。

[0498] 除了活性化合物之外,悬浮液还可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄耆胶,或这些物质的混合物等。

[0499] 用于经直肠施用的组合物例如为栓剂,其可通过将本发明的化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡的赋形剂混合来制备,这些赋形剂在常温下是固体,但在体温下是液体,因此当在合适的体腔中时融化,并释放其中的活性组分。

[0500] 用于外用施用本发明的化合物的剂型包括软膏、粉末、喷雾剂和吸入剂。将活性组分在无菌条件下与生理上可接受的赋形剂以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼科制剂、眼膏、粉末和溶液也涵盖在本发明的范围之内。

[0501] 一般地,根据预期的施用模式,药学上可接受的组合物将含有约1重量%至约99重量%的化合物1的结晶盐形式和99重量%至1重量%的合适的药物赋形剂。在一个实施例中,组合物将含约5重量%与约75重量%之间的化合物1的结晶盐形式,余者为合适的药物赋形剂。

[0502] 制备这类剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的或显而易见的;例如参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,(Lippincott,Williams and Wilkins Philadelphia,PA,2006)。要施用的组合物在任何情况下都将含有用于根据本发明的教导治疗疾病状态的治疗有效量的化合物1的结晶盐形式。

[0503] 以治疗有效量施用化合物1的结晶盐形式,所述治疗有效量将根据多种因素而变化,包括化合物1的活性、化合物1的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病状态的严重程度和接受治疗的宿主。可以按每天约0.1至约1,000mg的剂量水平对患者施用化合物1的结晶盐形式。对于体重为约70千克的正常成人,例如剂量在每天每千克体重约0.01至约100mg的范围内。然而,所用的具体剂量可以变化。例如,剂量可取决于多种因素,包括患者的需求、所治疗的病状的严重程度和所使用的化合物的药理活性。确定用于特定患者的最佳剂量是本领域普通技术人员熟知的。

[0504] 组合法

[0505] 如本文公开的化合物1的结晶盐形式可作为单一疗法施用或与一种或多种另外的疗法组合施用(“共同施用”),用于治疗疾病或病症,例如与过度增殖相关的疾病或病症,如癌症。可与本文公开的化合物组合使用的疗法包括:(i) 外科手术;(ii) 放射疗法(例如 γ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素);(iii) 内分泌疗法;(iv) 辅助疗法、免疫疗法、CAR T细胞疗法;和(v) 其它化学治疗剂。

[0506] 术语“共同施用(co-administered/co-administering)”是指同时施用或按任何方式分开顺序施用如本文公开的化合物1的结晶盐形式和进一步的一种或多种活性药物成分,包括细胞毒性剂和放射治疗。如果施用不是同时的,则化合物在时间上彼此接近地施用。此外,化合物是否以相同剂型施用并不重要,例如一种化合物可外用施用,而另一种化合物可口服施用。

[0507] 通常,可以共同施用针对所治疗的疾病或病状具有活性的任何剂。用于癌症治疗的这类剂的实例可见于例如<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (最后访问时间为2019年1月22日)和可公开获得的资源,如V.T.Devita和S.Hellman(编著)

的Cancer Principles and Practice of Oncology,第11版(2018),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。本领域的普通技术人员将能够基于药物的特定特征和所涉及的疾病来了解哪些剂组合将是有益的。

[0508] 在一个实施方案中,治疗方法包括共同施用如本文公开的化合物1的结晶盐形式和至少一种免疫疗法。免疫疗法(也称为生物反应调节剂疗法、生物疗法(biologic therapy/biotherapy/biological therapy)、免疫疗法)是利用部分免疫系统对抗疾病的治疗。免疫疗法可帮助免疫系统识别癌细胞,或增强针对癌细胞的反应。免疫疗法包括主动和被动免疫疗法。主动免疫疗法刺激身体自身的免疫系统,而被动免疫疗法通常利用在身体外部产生的免疫系统组分。

[0509] 主动免疫疗法的实例包括但不限于疫苗,包括癌症疫苗、肿瘤细胞疫苗(自体或同种异体)、树突细胞疫苗、抗原疫苗、抗独特型疫苗、DNA疫苗、病毒疫苗或利用白介素-2(IL-2)或淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞疗法的肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)疫苗。

[0510] 被动免疫疗法的实例包括但不限于单克隆抗体和含有毒素的靶向疗法。单克隆抗体包括裸抗体和缀合单克隆抗体(也称为标记(tagged/labeled)抗体或负载抗体)。裸单克隆抗体不具有附着的药物或放射性物质,而缀合单克隆抗体与例如化学治疗药物(化学标记)、放射性颗粒(放射性标记)或毒素(免疫毒素)结合。这些裸单克隆抗体药物的实例包括但不限于利妥昔单抗(美罗华(Rituxan)),这是一种针对CD20抗原的抗体,用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤;曲妥珠单抗(赫赛汀(Herceptin)),这是一种针对HER2蛋白的抗体,用于治疗例如晚期乳腺癌;阿仑单抗(坎帕斯(Campath)),这是一种针对CD52抗原的抗体,用于治疗例如B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL);西妥昔单抗(爱必妥(Erbix)),这是一种针对EGFR蛋白的抗体,例如与伊立替康(irinotecan)组合用于治疗例如晚期结直肠癌和头颈癌;和贝伐珠单抗(安维汀(Avastin)),其是针对VEGF蛋白起作用的抗血管生成疗法,并且例如与化学疗法组合用于治疗例如转移性结直肠癌。缀合单克隆抗体的实例包括但不限于放射性标记的抗体替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan,Zevalin),其将放射性直接递送至癌性B淋巴细胞,并用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤;放射性标记抗体托西莫单抗(Tositumomab,Bexxar),用于治疗例如某些类型的非霍奇金淋巴瘤;和免疫毒素吉妥单抗(Gemtuzumab ozogamicin,Mylotarg),其含有卡奇霉素(calicheamicin),并用于治疗例如急性骨髓性白血病(AML)。BL22是用于治疗例如毛细胞白血病的缀合单克隆抗体,用于治疗例如白血病、淋巴瘤和脑肿瘤的免疫毒素,和放射性标记抗体,如用于结直肠癌和卵巢癌的OncoScint以及例如用于前列腺癌的ProstaScint。

[0511] 可以使用的治疗性抗体的进一步的实例包括但不限于:HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)(Genentech,Calif.),其是用于治疗转移性乳腺癌患者的人源化抗HER2单克隆抗体;REOPRO.RTM.(阿昔单抗(abciximab))(Centocor),其是血小板上的抗糖蛋白IIb/IIIa受体,用于防止血块形成;ZENAPAX™(达利珠单抗(daclizumab))(Roche Pharmaceuticals,Switzerland),其是免疫抑制性人源化抗CD25单克隆抗体,用于预防急性肾同种异体移植排斥反应;PANOREX™,其是鼠抗17-1A细胞表面抗原IgG2a抗体(Glaxo Wellcome/Centocor);BEC2,其是鼠抗独特型(GD3表位)IgG抗体(ImClone System);IMC-C225,其是嵌合抗EGFR IgG抗体(ImClone System);VITAXIN™,其是人源化抗 $\alpha\beta 3$ 整合蛋白抗体(Applied Molecular Evolution/MedImmune);Campath 1H/LDP-03,其是人源化抗

CD52IgG1抗体(Leukosite);Smart M195,其是人源化抗CD33 IgG抗体(Protein Design Lab/Kanebo);RITUXANTM,其是嵌合抗CD20 IgG1抗体(IDEC Pharm/Genentech、Roche/Zettyaku);LYMPHOCIDETM,其是人源化抗CD22 IgG抗体(Immunomedics);LYMPHOCIDETMY-90(Immunomedics);Lymphoscan(Tc-99m标记的;放射成像;Immunomedics);Nuvion(针对CD3;Protein Design Labs);CM3是人源化抗ICAM3抗体(ICOS Pharm);IDEC-114是灵长类抗CD80抗体(IDEC Pharm/Mitsubishi);ZEVALINTM是放射性标记的鼠抗CD20抗体(IDEC/Schering AG);IDEC-131是人源化抗CD40L抗体(IDEC/Eisai);IDEC-151是灵长类抗CD4抗体(IDEC);IDEC-152是灵长类抗CD23抗体(IDEC/Seikagaku);SMART抗CD3是人源化抗CD3 IgG(Protein Design Lab);5G1.1是人源化抗补体因子5(C5)抗体(Alexion Pharm);D2E7是人源化抗TNF- α 抗体(CAT/BASF);CDP870是人源化抗TNF- α Fab片段(Celltech);IDEC-151是灵长类抗CD4 IgG1抗体(IDEC Pharm/SmithKline Beecham);MDX-CD4是人抗CD4 IgG抗体(Medarex/Eisai/Genmab);CD20链霉亲和素(+生物素-钇90;NeoRx);CDP571是人源化抗TNF- α IgG4抗体(Celltech);LDP-02是人源化抗 $\alpha 4\beta 7$ 抗体(LeukoSite/Genentech);OrthoClone OKT4A是人源化抗CD4 IgG抗体(Ortho Biotech);ANTOVATM是人源化抗CD40L IgG抗体(Biogen);ANTEGRENTM是人源化抗VLA-4IgG抗体(Elan);以及CAT-152是人抗TGF- β_2 抗体(Cambridge Ab Tech)。其它的在后面的段落中提供。

[0512] 可与如本文公开的化合物1的结晶盐形式组合使用的免疫疗法包括佐剂免疫疗法。实例包括细胞因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1- α 、白介素(包括IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21和IL-27)、肿瘤坏死因子(包括TNF- α)和干扰素(包括IFN- α 、IFN- β 和IFN- γ);氢氧化铝(明矾);卡介苗(Bacille Calmette-Guerin,BCG);匙孔血蓝蛋白(Keyhole limpet hemocyanin,KLH);不完全弗氏佐剂(Incomplete Freund's adjuvant,IFA);QS-21;DETOX;和二硝基苯基(DNP),及其组合,如白介素(例如IL-2)与其它细胞因子(如IFN- α)的组合。

[0513] 在各种实施方案中,化合物1的结晶盐形式可与免疫学疗法和/或免疫学治疗剂组合。在各种实施方案中,免疫学疗法和/或免疫学治疗剂可包括以下中的一者或多者:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂、免疫缀合物、放射性缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。免疫学疗法或免疫学治疗剂在本文中统称为“免疫治疗剂”。

[0514] 本公开提供了预防、治疗、减少、抑制或控制有需要的受试者的瘤形成、肿瘤或癌症的方法,包括与免疫治疗剂组合施用治疗有效量的化合物1的结晶盐形式。在一个非限制性实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的包含化合物1的结晶盐形式与免疫治疗剂组合的组合。在各种实施方案中,与单独的每种治疗相比,当用所述组合治疗时,所述组合在减少癌细胞数目方面提供了合作效应、累加效应或协同效应。在一些实施方案中,施用治疗有效量的包含化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂的组合产生协同抗肿瘤活性和/或比单独施用化合物1的结晶盐形式或免疫治疗剂的累加效应更有效的抗肿瘤活性。

[0515] 人癌症具有众多遗传和表观遗传改变,产生有可能被免疫系统识别的新生抗原(Sjoblom等人,(2006)Science 314:268-74)。由T和B淋巴细胞组成的适应性免疫系统具有强大的抗癌潜力,对多种肿瘤抗原具有广泛的反应能力和精细的特异性。进一步地,免疫系

统表现出相当大的可塑性和记忆成分。成功地利用适应性免疫系统的所有这些属性将使免疫疗法在所有癌症治疗方式中独树一帜。

[0516] 本公开提供化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂的组合。这些示例性组合可用于治疗患有癌症的受试者。在各种实施方案中,可用于本发明的组合物、制剂和方法中的免疫治疗剂可包括一种或多种包括以下的剂或疗法:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体 (CAR) T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂 (例如免疫检查点抑制剂)、免疫缀合物、放射性缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。

[0517] 在本公开的某些实施方案中,治疗有效组合包含化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂。在各种相关实施方案中,化合物1的结晶盐形式增强免疫治疗剂的活性。

[0518] 在每个前述方面的某些实施方案以及本文别处描述的其它方面和实施方案中,免疫治疗剂增强本发明的化合物1的结晶盐形式的活性。

[0519] 在每个前述方面的某些实施方案以及本文别处描述的其它方面和实施方案中,化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂协同作用。在本文所述的各种实施方案中,示例性的免疫治疗剂是选自共刺激分子的激动剂或激活剂的免疫细胞 (例如T细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等) 调节剂,其中所述调节剂是单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域中已知的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。在一些实施方案中,免疫治疗剂可以是调节共刺激分子、与免疫细胞或癌细胞表面上的抗原结合的抗体。在这些不同实施方案的每一者中,抗体调节剂可以是单克隆抗体、多克隆抗体、双特异性抗体、三特异性或多特异性形式抗体、融合蛋白或其片段,例如双抗体、单链 (sc) - 双抗体 (scFv) 2、微型抗体、微抗体、Barnase-barstar、scFv-Fc、sc (Fab) 2、三聚体抗体构建体、三体抗体构建体、三聚体抗体构建体、三体抗体构建体、胶原蛋白体 (Collabody) 抗体构建体、(scFv-TNF α) 3或F(ab) 3/DNL抗体构建体。

[0520] 在每个前述方面的某些实施方案以及本文别处描述的其它方面和实施方案中,免疫治疗剂是调节免疫反应的剂,例如检查点抑制剂或检查点激动剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增强抗肿瘤免疫反应的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增加细胞介导的免疫力的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增加T细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增加溶细胞性T细胞 (CTL) 活性的剂。

[0521] 在一些实施方案中,本发明的治疗方法可包括将化合物1的结晶盐形式与例如结合剂的分子组合一起施用,所述结合剂例如调节 (激活或抑制) 检查点蛋白的抗体或其功能片段。检查点抑制剂可以是抑制免疫检查点和/或促进免疫检查点的抑制剂的任何分子、剂、治疗和/或方法,例如通过促进内在免疫检查点抑制剂;抑制参与免疫检查点的表达的转录因子;和/或通过与一些另外的外在因素共同作用。例如,检查点抑制剂可包括抑制参与免疫检查点基因的表达的转录因子或促进肿瘤阻抑基因例如BACH2的转录因子的表达的治疗 (Luan等人, (2016) .Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age:Markers of Immunosenescence.Blood,128(22) ,5983)。此外,检查点抑制剂可抑制免疫检查点基因的转录;免疫检查点mRNA的修饰和/或加工;免疫检查点蛋白的翻译;和/或参与免疫或免疫检查点途径的分子,例如PD-1转录因子如HIF-1、STAT3、NF- κ B和AP-1或常见致癌途径如JAK/STAT、RAS/ERK或PI3K/AKT/mTOR的激活 (Zerdes等人,

Genetic,transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer:biology and clinical correlations,Oncogene,第37卷,第4639-4661页(2018),其公开内容以全文引用的方式并入本文)。

[0522] 检查点抑制剂可包括在转录水平上调节免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法,例如采用RNA干扰途径共阻抑和/或转录后基因沉默(PTGS)(例如,微小RNA,miRNA;沉默RNA、小干扰RNA或短干扰RNA(siRNA)。已显示检查点分子的转录调控涉及mir-16,已显示其靶向检查点mRNA CD80、CD274(PD-L1)和CD40的3'UTR(Leibowitz等人,Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16in melanoma,Annals of Oncology(2017)28;v428-v448)。也已显示Mir-33a参与调控肺腺癌病例中的PD-1的表达(Boldini等人,Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1in lung adenocarcinoma,Cancer Cell Int.2017;17:105,其公开内容以全文引用的方式并入本文)。

[0523] 已经提出将T细胞特异性适体-siRNA嵌合体作为抑制免疫检查点途径中的分子的高度特异性方法(Hossain等人,The aptamer-siRNA conjugates:reprogramming T cells for cancer therapy,Ther.Deliv.2015年1月;6(1):1-4,其公开内容以全文引用的方式并入本文)。

[0524] 或者,可采用影响相关途径(例如代谢)的治疗来抑制免疫检查点途径的成员。例如,从CAD巨噬细胞在线粒体中过度供给糖酵解中间体丙酮酸经由诱导骨形态发生蛋白4/磷酸化SMAD1/5/IFN调控因子1(BMP4/p-SMAD1/5/IRF1)信号传导途径来促进PD-L1的表达。因此,实施调节代谢途径的治疗可导致免疫抑制性PD-1/PD-L1检查点途径的后续调节(Watanabe等人,Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity,J Clin Invest.2017年6月30日;127(7):2725-2738)。

[0525] 可经由在肿瘤细胞内选择性复制并在肿瘤微环境中诱导急性免疫反应的溶瘤病毒来调控检查点免疫力,即通过充当携带针对癌细胞的特异性剂(例如,抗体、miRNA、siRNA等)的遗传载体,并影响其溶瘤作用以及细胞因子和趋化因子的分泌,以与免疫检查点抑制协同作用(Shi等人,Cancer Immunotherapy:A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints,Int J Mol Sci.2018年5月;19(5):1389)。目前,正在进行利用以下病毒作为检查点抑制剂的临床试验:脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒(HSV)、柯萨奇病毒(coxsackieviruses)、呼肠孤病毒、新城疫病毒(NDV)、T-VEC(用GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)编码的疱疹病毒)和H101(Shi等人,同上)。

[0526] 检查点抑制剂可在检查点免疫的翻译水平上起作用。从mRNA到蛋白质的翻译代表了基因表达调控中的关键事件,因此抑制免疫检查点翻译是可以抑制免疫检查点途径的方法。

[0527] 免疫检查点途径的抑制可发生在免疫检查点翻译过程的任何阶段。例如,药物、分子、剂、治疗和/或方法可抑制起始过程(由此将40S核糖体亚单位募集至mRNA的5'端,并向其3'端扫描mRNA的5'UTR。抑制可通过靶向引发剂甲硫氨酰转移RNA(tRNA)(Met-tRNAⁱ)的反密码子、其与起始密码子的碱基配对或募集60S亚单位以在免疫检查点特异性基因的翻译中开始氨基酸的延伸和顺序添加而发生。或者,检查点抑制剂可通过阻止三元复合物(TC)即真核起始因子(eIF)2(或其 α 、 β 和 γ 亚单位中的一者或多者);GTP;和Met-tRNAⁱ的形

成而在翻译水平上抑制检查点。

[0528] 检查点抑制可经由eIF2 α 的去稳定作用而发生,即通过阻止其经由蛋白激酶R(PKR)、PERK、GCN2或HRI磷酸化,或通过阻止TC与40S核糖体和/或其它起始因子缔合,从而防止起始前复合物(PIC)形成;抑制eIF4F复合物和/或其帽结合蛋白eIF4E、支架蛋白eIF4G或eIF4A解旋酶。讨论癌症的翻译控制的方法在Truitt等人, *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 2016年4月26日;16(5):288-304中进行了讨论,其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0529] 检查点抑制剂还可包括例如通过抑制免疫检查点受体而在细胞和/或蛋白质水平上调控免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法。检查点的抑制可经由使用抗体、抗体片段、抗原结合片段、小分子和/或其它药物、剂、治疗和/或方法发生。

[0530] 免疫检查点是指免疫系统中负责维持自身耐受性并调节免疫系统反应程度以使外周组织损伤最小化的抑制途径。然而,肿瘤细胞也可激活免疫系统检查点,以降低针对肿瘤组织的免疫反应的有效性(“阻断”免疫反应)。与大多数抗癌剂相比之下,检查点抑制剂不直接靶向肿瘤细胞,而是靶向淋巴细胞受体或其配体,以便增强免疫系统的内源性抗肿瘤活性。(Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264)。

[0531] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员或免疫刺激性寡核苷酸。在一些实施方案中,免疫检查点调节剂即是抑制剂或拮抗剂,或是激活剂或激动剂,例如CD28调节剂、4-1BB调节剂、OX40调节剂、CD27调节剂、CD80调节剂、CD86调节剂、CD40调节剂或GITR调节剂、Lag-3调节剂、41BB调节剂、LIGHT调节剂、CD40调节剂、GITR调节剂、TGF- β 调节剂、TIM-3调节剂、SIRP- α 调节剂、TIGIT调节剂、VSIG8调节剂、BTLA调节剂、SIGLEC7调节剂、SIGLEC9调节剂、ICOS调节剂、B7H3调节剂、B7H4调节剂、FAS调节剂和/或BTNL2调节剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是如上所述的免疫检查点调节剂(例如,免疫检查点调节剂抗体,其形式可以是单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域中已知的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体)。

[0532] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制PD-1的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制PD-L1和/或PD-L2的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制CTLA-4的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制CD80和/或CD86的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制TIGIT的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制KIR的活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增强或刺激激活免疫检查点受体的活性的剂。

[0533] PD-1(也称为程序性死亡1、CD279、PDCD1)是细胞表面受体,其在调控免疫系统中的刺激性与抑制性信号之间的平衡以及维持外周耐受性方面具有关键作用(Ishida, Y等人, 1992 *EMBO J.* 11 3887; Kier, Mary E等人, 2008 *Annu Rev Immunol* 26 677-704; Okazaki, Taku等人, 2007 *International Immunology* 19 813-824)。PD-1是与CD28同源的

免疫球蛋白超家族的抑制成员。PD-1的结构是单体1型跨膜蛋白,其由一个免疫球蛋白可变样细胞外结构域和细胞质结构域组成,所述细胞质结构域含有基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)和基于免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)。PD-1的表达可在T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞和单核细胞上诱导,例如经由T细胞受体(TCR)或B细胞受体(BCR)信号传导激活淋巴细胞时(Kier, Mary E等人2008Annu Rev Immunol 26 677-704;Agata, Y等人1996Int Immunol 8 765-72)。PD-1是配体CD80、CD86、PD-L1 (B7-H1、CD274)和PD-L2 (B7-DC、CD273)的受体,这些配体是B7家族的细胞表面表达成员(Freeman, Gordon等人2000J Exp Med 192 1027;Latchman, Y等人2001Nat Immunol 2:261)。配体接合时,PD-1将磷酸酶如SHP-1和SHP-2募集至其细胞内酪氨酸基序,随后使被TCR或BCR信号传导激活的效应分子去磷酸化(Chemnitz, J等人2004J Immunol 173:945-954;Riley, James L 2009Immunological Reviews 229:114-125)。这样,PD-1仅在其与TCR或BCR同时接合时才将抑制信号转导到T和B细胞中。

[0534] 已经证明PD-1经由细胞内在和细胞外在功能机制下调效应T细胞反应。通过PD-1的抑制性信号传导会在T细胞中诱导无反应状态,导致细胞无法克隆扩增或产生最佳水平的效应细胞因子。PD-1还可经由其抑制存活信号共刺激的能力在T细胞中诱导凋亡,这导致关键抗凋亡分子如Bcl-XL表达减少(Kier, Mary E等人2008Annu Rev Immunol 26:677-704)。除了这些直接影响之外,最近的出版物还表明PD-1通过促进调节性T细胞(TREG)的诱导和维持而参与效应细胞的阻抑。例如,在树突细胞上表达的PD-L1显示出与TGF- β 协同作用以促进具有增强的阻抑功能的CD4⁺FoxP3⁺TREG的诱导(Francisco, Loise M等人2009J Exp Med 206:3015-3029)。

[0535] TIM-3(也称为T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域-3、TIM-3、甲肝病毒细胞受体2、HAVCR2、HAVcr-2、KIM-3、TIMD-3、TIMD3、Tim-3和CD366)是参与免疫反应的~33.4-kDa的单通I型膜蛋白(Sanchez-Fueyo等人,Tim-3inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance,Nat.Immunol.4:1093-1101(2003))。

[0536] TIM-3选择性地Th1细胞和吞噬细胞(例如巨噬细胞和树突细胞)上表达。使用siRNA或阻断抗体来降低人TIM-3的表达导致来自CD4阳性T细胞的干扰素 γ (IFN- γ)的分泌增加,这暗示TIM-3在人T细胞中的抑制作用。对来自自身免疫疾病患者的临床样品的分析显示在CD4阳性细胞中没有TIM-3的表达。特别地,相比来源于正常健康人的克隆,来源于多发性硬化症患者的脑脊液的T细胞克隆中TIM-3的表达水平较低,而IFN- γ 的分泌较高(Koguchi K等人,J Exp Med.203:1413-8.(2006))。

[0537] TIM-3是以下配体的受体:半乳糖凝集素-9,其是半乳糖凝集素家族的成员,在多种细胞类型上普遍表达的分子,并且其结合 β -半乳糖苷;磷脂酰丝氨酸(PtdSer)(DeKryff等人,T cell/transmembrane,Ig,and mucin-3allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells,J Immunol.2010年2月15日;184(4):1918-30);高迁移率组蛋白1(也称为HMGB1、HMG1、HMG3、SBP-1、HMG-1和高迁移率组蛋白1)(Chiba等人,Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3and the alarmin HMGB1,Nat Immunol.2012年9月;13(9):832-42);和癌

胚抗原相关细胞粘附分子1(也称为CEACAM1、BGP、BGP1、BGPI、癌胚抗原相关细胞粘附分子1)(Huang等人,CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature.2015年1月15日;517(7534):386-90)。

[0538] BTLA(也称为B和T淋巴细胞衰减因子、BTLA1、CD272以及B和T淋巴细胞相关的)是在免疫反应期间参与淋巴细胞抑制的~27.3-kDa的单通I型膜蛋白。BTLA在B和T细胞中组成型表达。BTLA与肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员HVEM(疱疹病毒进入介体)相互作用(Gonzalez等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2005,102:1116-21)。属于免疫球蛋白超家族的CD28家族的BTLA和作为共刺激肿瘤坏死因子(TNF)受体(TNFR)的HVEM的相互作用是独特的,因为其定义了这两个受体家族之间的串扰。BTLA含有基于膜近端免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)和基于膜远端免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)。ITIM或ITSM的破坏消除了BTLA募集SHP1或SHP2的能力,表明BTLA以不同于PD-1的方式募集SHP1和SHP2,并且需要两种酪氨酸基序来阻断T细胞激活。BTLA细胞质尾部还在细胞质结构域内含有第三个保守的含酪氨酸的基序,在序列上类似于Grb-2募集位点(YXN)。另外,含有这种BTLA N-末端酪氨酸基序的磷酸化肽可在体外与GRB2和PI3K的p85亚单位相互作用,尽管这种相互作用在体内的功能影响还没有探讨过(Gavrieli等人,Biochem.Biophys Res Commun,2003,312,1236-43)。BTLA是配体PTPN6/SHP-1;PTPN11/SHP-2;TNFRSF14/HVEM;和B7H4的受体。

[0539] VISTA(也称为T细胞激活VSIR、B7-H5、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、DD1 α 、VISTA、C10orf54、10号染色体开放阅读框54、PD-1H和V组免疫调节受体的V-结构域Ig阻抑因子)是参与T细胞抑制反应、经由BMP4信号传导抑制的胚胎干细胞分化和MMP14介导的MMP2激活的~33.9-kDa的单通I型膜蛋白(Yoon等人,Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53,Science.2015年7月31;349(6247):1261669)。VISTA与配体VSIG-3相互作用(Wang等人,VSIG-3as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function,Immunology.2019年1月;156(1):74-85)。

[0540] LAG-3(也称为淋巴细胞激活基因3、LAG3、CD223和淋巴细胞激活3)是参与淋巴细胞激活的~57.4-kDa的单通I型膜蛋白,其也与HLA II类抗原结合。LAG-3是免疫球蛋白超基因家族的成员,并且在激活的T细胞(Huard等人,1994,Immunogenetics 39:213)、NK细胞(Triebel等人,1990,J.Exp.Med.171:1393-1405)、调节性T细胞(Huang等人,2004,Immunity 21:503-513;Camisaschi等人,2010,JImmunol.184:6545-6551;Gagliani等人,2013,Nat Med 19:739-746)和浆细胞样树突细胞(DC)(Workman等人,2009,J Immunol 182:1885-1891)上表达。LAG-3是由位于染色体12上的基因编码的膜蛋白,并且在结构和遗传上与CD4相关。类似于CD4,LAG-3可与细胞表面上的MHC II类分子相互作用(Baixeras等人,1992,J.Exp.Med.176:327-337;Huard等人,1996,Eur.J.Immunol.26:1180-1186)。已经表明LAG-3与MHC II类的直接结合在下调CD4+T淋巴细胞的抗原依赖性刺激中起作用(Huard等人,1994,Eur.J.Immunol.24:3216-3221),并且LAG-3阻断也已显示使肿瘤或自体抗原(Gross等人,2007,J Clin Invest.117:3383-3392)和病毒模型(Blackburn等人,2009,Nat.Immunol.10:29-37)中的CD8+淋巴细胞恢复活力。进一步地,LAG-3的细胞质内区域可以与LAP(LAG-3相关蛋白)相互作用,后者是参与下调CD3/TCR激活途径的信号转导分子(Iouzalen等人,2001,Eur.J.Immunol.31:2885-2891)。此外,已经显示CD4+CD25+调节性T细胞(Treg)在激活后表达LAG-3,这有助于Treg细胞的阻抑活性(Huang,C.等人,2004,

Immunity 21:503-513)。LAG-3还可以通过Treg细胞以T细胞依赖性和非依赖性机制负调控T细胞稳态(Workman,C.J.和Vignali,D.A.,2005,J.Immunol.174:688-695)。

[0541] 已经显示LAG-3与MHC II类分子相互作用(Huard等人,CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3(LAG-3)-Ig fusion proteins,Eur J Immunol.1995年9月;25(9):2718-21)。

[0542] 另外,已知若干激酶是检查点抑制剂。例如,CHEK-1、CHEK-2和A2aR。

[0543] CHEK-1(也称为CHK 1激酶、CHK1和检查点激酶1)是涉及检查点介导的细胞周期阻滞和响应于DNA损伤和/或未复制的DNA的DNA修复的激活的~54.4-kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0544] CHEK-2(也称为CHK2激酶、CDS1、CHK2、HuCds1、LFS2、PP1425、RAD53、hCds1和检查点激酶2)是参与检查点介导的细胞周期阻滞、DNA修复激活和双链断裂介导的凋亡的~60.9-kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0545] A2aR(也称为腺苷A2A受体、ADORA2A、腺苷A2a受体、A2aR、ADORA2和RDC8)是腺苷及其它配体的~44.7-kDa的多通道膜受体。

[0546] 在一些实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括本领域中已知的靶向PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGF β 、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS和/或BTNL2的一种或多种抗体调节剂等。在一些实施方案中,免疫治疗剂是增加自然杀伤(NK)细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制免疫反应的阻抑的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制阻抑性细胞或阻抑性细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制Treg活性的剂或疗法。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抑制抑制性免疫检查点受体的活性的剂。

[0547] 在一些实施方案中,本公开的组合包含化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂,其中所述免疫治疗剂包括选自共刺激分子的激动剂或激活剂的T细胞调节剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自GITR、OX40、SLAM(例如,SLAMF7)、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段或可溶性融合物)。在其它实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞接合物(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子)。

[0548] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、SIRP- α 活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、VSIG8活性的调节剂、BTLA活性的调节剂、SIGLEC7活性的调节剂、SIGLEC9活性的调节剂、ICOS活性的调节剂、B7H3活性的调节剂、B7H4活性的调节剂、FAS活性的调节剂、BTNL2活性的调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员或免疫刺激性寡核苷酸。

[0549] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是免疫检查点调节剂(例如,免疫检查点抑制剂,例如PD-1活性的抑制剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4的调节剂,或CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子), (xi) OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子), 或(xii) CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。在一个实施方案中,免疫治疗剂是以下的抑制剂:PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF β 、半乳糖凝集素9、CD69、半乳糖凝集素1、CD113、GPR56、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4。在一个实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或其任何组合。

[0550] 在一个实施方案中,免疫治疗剂是刺激T细胞激活的蛋白质如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H的激动剂。

[0551] 在一些实施方案中,本文公开的组合(例如,与本发明的化合物1的结晶盐形式组合)中使用的免疫治疗剂是共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自CD2、CD28、CD80、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段或可溶性融合物)。

[0552] 抑制性分子的抑制可在DNA、RNA或蛋白质水平上进行。在多个实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可用于抑制抑制性分子的表达。在其它实施方案中,抑制信号的抑制剂是多肽,例如可溶性配体(例如,PD-1-Ig或CTLA-4Ig),或抗体或其抗原结合片段,例如单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域中已知与抑制性分子结合的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体;例如,与PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF β 、半乳糖凝集素9、CD69、半乳糖凝集素-1、CD113、GPR56、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-4或其组合结合的抗体或其片段(本文也称为“抗体分子”)。

[0553] 在一些实施方案中,其中组合包含化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂,其中免疫治疗剂是单克隆抗体或双特异性抗体。例如,单克隆或双特异性抗体可特异性结合c-Met途径的成员和/或免疫检查点调节剂(例如,双特异性抗体与肝细胞生长因子受体(HGFR)和本文所述的免疫检查点调节剂两者结合,如结合PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2或CD27的抗体)。在特定的实施方案中,双特异性抗体特异性结合人HGFR蛋白以及PD-1、PD-L1和CTLA-4中的一者。

[0554] 在本文所述方法的一些实施方案中,免疫治疗剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、CD80拮抗剂、CD86拮抗剂、KIR拮抗剂、Tim-3拮抗剂、LAG3拮抗剂、TIGIT拮抗剂、CD20拮抗剂、CD96拮抗剂或IDO1拮抗剂。

[0555] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是特异性结合PD-1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体是派姆单抗(**KEYTRUDA®**, MK-3475; Merck)、匹利珠单抗(pidilizumab)(CT-011; Curetech Ltd.)、纳武单抗(**OPDIVO®**, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb)、MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune)、REGN2810 (Regeneron

Pharmaceuticals)、BGB-A317(BeiGene Ltd.)、PDR-001(Novartis)或STI-A1110(Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体描述于PCT公布WO 2014/179664中,例如鉴定为APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950或APE1963(Anaptysbio)的抗体或含有任何这些抗体的CDR区的抗体。在其它实施方案中,PD-1拮抗剂是包括PD-L1或PD-L2的细胞外结构域的融合蛋白,例如AMP-224(AstraZeneca/MedImmune)。在其它实施方案中,PD-1拮抗剂是肽抑制剂,例如,AUNP-12(Aurigene)。

[0556] 在一些实施方案中,PD-L1拮抗剂是特异性结合PD-L1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体是阿特殊单抗(RG7446,MPDL3280A;Genentech)、MEDI4736(AstraZeneca/MedImmune)、BMS-936559(MDX-1105;Bristol Myers Squibb)、阿维鲁单抗(avelumab)(MSB0010718C;Merck KGaA)、KD033(Kadmon)、KD033的抗体部分或STI-A1014(Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体描述于PCT公布WO 2014/055897中,例如Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52或Ab-55,或含有任何这些抗体的CDR区的抗体,其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0557] 在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂是特异性结合CTLA-4的抗体。在一些实施方案中,结合CTLA-4的抗体是伊匹单抗(YERVOY®;Bristol Myer Squibb)或曲美单抗(tremelimumab)(CP-675,206;Pfizer)。在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂是CTLA-4融合蛋白或可溶性CTLA-4受体,例如KARR-102(Kahr Medical Ltd.)。

[0558] 在一些实施方案中,LAG3拮抗剂是特异性结合LAG3的抗体。在一些实施方案中,结合LAG3的抗体是IMP701(Prima BioMed)、IMP731(Prima BioMed/GlaxoSmithKline)、BMS-986016(Bristol Myer Squibb)、LAG525(Novartis)和GSK2831781(GlaxoSmithKline)。在一些实施方案中,LAG3拮抗剂包括可溶性LAG3受体,例如,IMP321(Prima BioMed)。

[0559] 在一些实施方案中,KIR拮抗剂是特异性结合KIR的抗体。在一些实施方案中,结合KIR的抗体是利利鲁单抗(lirilumab)(Bristol Myer Squibb/Innate Pharma)。

[0560] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是细胞因子,例如趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子或肿瘤坏死因子家族的成员。在一些实施方案中,细胞因子是IL-2、IL15或干扰素- γ 。

[0561] 在任何上述方面或本文别处描述的那些方面的一些实施方案中,癌症选自由以下组成的组:肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌(例如肾尿路上皮癌)、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行细胞)癌)、乳腺癌、结直肠癌(例如结肠腺癌)、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、食道癌、间皮瘤、黑色素瘤(例如皮肤黑色素瘤)、头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌(HNSCC))、甲状腺癌、肉瘤(例如软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤)、前列腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性嗜酸性粒细胞白血病或慢性淋巴细胞性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))、蕈样真菌病、默克尔细胞癌(merkel cell cancer)、血液恶性肿瘤、血液组织癌、B细胞癌、支气管癌、胃癌、脑或中枢神经系统癌、周围神经系统癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部癌、肝癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、腺癌、炎性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性红细胞增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤因氏肿瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺

癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、间变性星形细胞瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突胶质瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性髓样化生、高嗜酸性粒细胞综合征、系统性肥大细胞增多症、家族性高嗜酸性粒细胞症、神经内分泌癌或类癌。

[0562] 在任何上述方面或本文别处描述的那些方面的一些实施方案中,受试者的癌症或肿瘤对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)无反应,或受试者的癌症或肿瘤在对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)起初始反应后有进展。

[0563] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包含抗体或其抗原结合片段。在此定义内,免疫检查点抑制剂包括双特异性抗体和本领域已知的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。在一些实施方案中,包含双特异性抗体的免疫治疗剂可以包括二价并结合免疫检查点分子的相同表位、相同免疫检查点分子的两个不同表位或两个不同免疫检查点的不同表位的双特异性抗体。

[0564] 本领域普通技术人员可实施本领域中已知的若干双特异性抗体形式以靶向以下中的一者或多者:CTLA4、PD1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、各种B-7配体、B7H3、B7H4、CHK1和CHK2激酶、BTLA、A2aR、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、FAS、BTLN2以及用于本文所述的组合的其它。

[0565] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。

[0566] 在本公开的实施方案中,检查点抑制剂与化合物1的结晶盐形式的组合用于减少或抑制原发性肿瘤或癌症向其它部位的转移或转移性肿瘤或癌症在远离原发性肿瘤或癌症的其它部位形成或建立,从而抑制或减少肿瘤或癌症复发或肿瘤或癌症进展。

[0567] 在本公开进一步的实施方案中,本文提供了治疗癌症的组合疗法,其包含化合物1的结晶盐形式和检查点抑制剂,所述检查点抑制剂具有引发具有增强的治疗益处和更易于控制的毒性的强效和持久免疫反应的潜力。

[0568] 在本公开进一步的实施方案中,本文提供了治疗癌症的组合疗法,其包含化合物1的结晶盐形式和免疫检查点抑制剂。在本公开的实施方案中,本文提供了通过使用与检查点抑制剂协同作用的本发明的化合物1的结晶盐形式治疗癌症和/或防止转移的建立的方法。

[0569] 在进一步的实施方案中,本公开提供了用于以下一项或多项的方法:1)减少或抑制可能或确实发展为转移的肿瘤或癌细胞的生长、增殖、迁移或侵袭,2)减少或抑制由原发性肿瘤或癌症引起的向与原发性肿瘤或癌症不同的一个或多个其它部位、位置或区域转移的形成或建立,3)在转移已经形成或已经建立之后减少或抑制在与原发性肿瘤或癌症不同的一个或多个其它部位、位置或区域的转移的生长或增殖,4)在转移已经形成或建立之后减少或抑制另外的转移形成或建立,5)总体生存期延长,6)无进展生存期延长,或7)疾病稳定。所述方法包括与如本文所述的检查点抑制剂组合对有需要的受试者施用本发明的化合

物1的结晶盐形式。

[0570] 在本公开的实施方案中,化合物1的结晶盐形式与免疫治疗剂的组合施用提供给定受试者的病状的可检测或可测量的改善,如减轻或缓解与细胞增殖或细胞过度增殖病症、瘤形成、肿瘤或癌症或转移相关的一种或多种不良(身体)症状或后果,即治疗益处或有益效果。

[0571] 治疗益处或有益效果是病状或病理的任何客观或主观的、短暂的、暂时的或长期的改善,或与细胞增殖或细胞过度增殖病症如瘤形成、肿瘤或癌症或转移相关或由其引起的不良症状的发作、严重程度、持续时间或频率的降低。这可以改善生存期。例如,当一种或多种相关病理、不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率逐渐或部分降低,或者抑制或逆转细胞增殖或细胞过度增殖病症如瘤形成、肿瘤或癌症或转移的一种或多种生理、生化或细胞表现或特征时,达到了根据本公开的治疗方法的令人满意的临床终点。因此,治疗益处或改善可以是但不限于破坏靶增殖细胞(例如,瘤形成、肿瘤或癌症或转移)的,或消除与细胞增殖或细胞过度增殖病症如瘤形成、肿瘤或癌症或转移相关或由其引起的一种或多种、大多数或所有病理、不良症状或并发症。然而,治疗益处或改善不必是治愈或完全破坏所有靶增殖细胞(例如,瘤形成、肿瘤或癌症或转移),或消除与细胞增殖或细胞过度增殖病症如瘤形成、肿瘤或癌症或转移相关或由其引起的所有病理、不良症状或并发症。例如,通过抑制肿瘤或癌症的进展或恶化而部分破坏肿瘤或癌细胞团块或稳定肿瘤或癌细胞团块、大小或细胞数可降低死亡率并延长寿命,即使只是延长几天、数周或数月,即使一部分或大部分肿瘤或癌团块、大小或细胞仍然存在。

[0572] 治疗益处的具体非限制性实例包括瘤形成、肿瘤或癌症或转移体积(大小或细胞团块)或细胞数减少;抑制或防止瘤形成、肿瘤或癌症体积的增加(例如,稳定化);减缓或抑制瘤形成、肿瘤或癌症进展、恶化或转移;或抑制瘤形成、肿瘤或癌症增殖、生长或转移。

[0573] 在本公开的实施方案中,在与化合物1的结晶盐形式的组合疗法中施用免疫治疗剂提供了根据irRC可检测或可测量的改善或总体反应(如源自时间点反应评估并基于肿瘤负荷),包括以下中的一项或多项:(i) irCR—所有病变完全消失,无论是否可测量,并且没有新病变(通过从首次记录日期起不少于4周的反复连续评估确认);(ii) irPR—相对于基线,肿瘤负荷降低 $\geq 50\%$ (通过首次记录后至少4周的连续评估确认)。

[0574] 任选地,本文所述的任何方法可能不会立即见效。例如,治疗后瘤形成、肿瘤或癌细胞数或团块可能增加,但随着时间的推移,给定受试者随后可能出现肿瘤细胞团块、大小或细胞数的最终稳定或减少。

[0575] 可以抑制、减少、降低、延迟或预防的与瘤形成、肿瘤、癌症和转移相关的其它不良症状和并发症包括例如恶心、食欲不振、嗜睡、疼痛和不适。因此,与细胞过度增殖病症相关或由其引起的不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率的部分或完全降低或减少、受试者的生活质量和/或健康的改善(例如精力、食欲、心理健康的增加)都是治疗益处的特定非限制性实例。

[0576] 因此,治疗益处或改善还可以包括所治疗的受试者的生活质量的主观改善。在另外的实施方案中,一种方法延长或延伸了受试者的寿命(生存期)。在进一步的实施方案中,方法改善了受试者的生活质量。

[0577] 在一个实施方案中,在与化合物1的结晶盐形式的组合疗法中施用免疫治疗剂导

致选自以下中的一项或多项的疾病状态和进展的一种或多种标志物的临床相关改善：(i) 总体生存期，(ii) 无进展生存期，(iii) 总体反应率，(iv) 转移性疾病的减少，(v) 肿瘤抗原如糖抗原19.9 (CA19.9) 和癌胚抗原 (CEA) 或取决于肿瘤的其它抗原的循环水平，(vii) 营养状态 (体重、食欲、血清白蛋白)，(viii) 疼痛控制或镇痛药使用，和 (ix) CRP/白蛋白比率。

[0578] 用化合物1的结晶盐形式与免疫治疗剂组合治疗产生更复杂的免疫，不仅包括先天免疫和1型免疫的发展，而且包括更有效地恢复适当免疫功能的免疫调节。

[0579] 在各种示例性方法中，可以对针对所关注的检查点分子 (例如，PD-1) 的检查点抑制剂抗体 (单克隆或多克隆、双特异性、三特异性或免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体) 进行测序，然后可以将多核苷酸序列克隆到用于表达或繁殖的载体中。可以将编码所关注的抗体或其抗原结合片段的序列保持在宿主细胞内的载体中，然后可将宿主细胞扩增并冷冻以备将来使用。在细胞培养物中产生重组单克隆抗体可通过本领域中已知的方法从B细胞克隆抗体基因来进行。参见例如Tiller等人，2008, J. Immunol. Methods 329:112; 第7, 314, 622号美国专利。

[0580] 含有根据本公开的化合物1的结晶盐形式的药物组合物将包含通常分散在药学上可接受的赋形剂中的有效量的化合物1的结晶盐形式、免疫治疗剂和/或这两者。短语“药学上或药理学上可接受的”是指当适当时施用给动物 (例如人) 时不产生不利的、过敏的或其它不良的反应的分子实体和组合物。含有化合物1的结晶盐形式的药物组合物的制备将是本领域技术人员根据本公开内容已知的，如由Remington's Pharmaceutical Sciences, 第21版, (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006) 所例示。此外，对于动物 (例如，人) 施用要理解的是，制剂应满足无菌性、热原性、一般安全性和纯度标准。用于含有与如本文所述的免疫治疗剂混合的化合物1的结晶盐形式的组合式组合物的药理学上可接受的赋形剂的具体实例有硼酸盐缓冲液或无菌盐水溶液 (0.9% NaCl)。

[0581] 可以通过将具有所需纯度的抗体与任选药学上可接受的赋形剂或稳定剂 (如 Remington's Pharmaceutical Sciences 第21版, (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006) 中充分描述和说明的) 混合来制备用于储存的免疫治疗剂 (例如根据本公开使用的免疫检查点调节剂抗体) 的制剂，其形式为冻干制剂或水溶液和/或悬浮液。可接受的赋形剂、缓冲剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度下对受体无毒，并且包括可以在本公开的药物组合物中采用的合适的水性和/或非水性赋形剂，例如水、乙醇、多元醇 (如甘油、丙二醇、聚乙二醇等) 及其合适的混合物、植物油 (如橄榄油) 和可注射的有机酯 (如油酸乙酯)。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣物质、在分散液的情况下通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂、缓冲剂如磷酸盐、柠檬酸盐及其它有机酸来维持适当的流动性。可以包括抗氧化剂，例如，(1) 水溶性抗氧化剂，如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；(2) 油溶性抗氧化剂，如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等；和 (3) 金属螯合剂，如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等；防腐剂 (如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵 (hexamethonium chloride)；苯扎氯铵、苄索氯铵；苯酚、丁醇或苯甲醇；对羟基苯甲酸烷基酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量 (少于约10个残基)。其它示例性药学上可接受的赋形剂可包括多肽；蛋白质，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷

酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖及其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0582] 在一个示例性实施方案中,药物组合物可任选含有根据需要以接近生理条件的药理学上可接受的辅助物质,如pH调节和缓冲剂以及毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙和乳酸钠。在一些实施方案中,本公开的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段被配制用于并且可以被冻干以用于储存和在使用前根据本领域中已知的冻干和重构技术在合适的赋形剂中进行重构。在含有一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的一种示例性药物组合物中,所述组合物被配制为一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的无菌、无防腐剂溶液,用于静脉内或皮下施用。制剂可作为单次使用的预填充笔、作为单次使用,例如含有约1mL的预填充玻璃注射器,或作为单次使用的机构用小瓶提供。优选地,含有检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的药物组合物是澄清且无色的,pH为约6.9-5.0,优选pH为6.5-5.0,甚至更优选pH为约6.0至约5.0。在各种实施方案中,当重构并施用给受试者时,包含药物组合物的制剂每mL溶液可含有约500mg至约10mg或约400mg至约20mg或约300mg至约30mg或约200mg至约50mg检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。示例性的注射或输注赋形剂可包括甘露醇、一水合柠檬酸、二水合磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、聚山梨醇酯80、氯化钠、柠檬酸钠和水,用于肠胃外施用,例如静脉内、肌内、腹膜内或皮下施用。

[0583] 在另一示例性实施方案中,将一种或多种免疫治疗剂或其抗原结合片段配制成用于静脉内或皮下施用的无菌水溶液,其含有1-75mg/mL或更优选约5-60mg/mL或还更优选约10-50mg/mL或甚至更优选约10-40mg/mL的抗体与pH范围在约5至6的乙酸钠、聚山梨醇酯80和氯化钠。优选地,静脉内或皮下制剂是含有5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/mL免疫治疗剂例如免疫检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段与pH为5.5的20mM乙酸钠、0.2mg/mL聚山梨醇酯80和140mM氯化钠的无菌水溶液。此外,包含检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的溶液在许多其它化合物当中可包含组氨酸、甘露糖醇、蔗糖、海藻糖、甘氨酸、聚乙二醇、EDTA、甲硫氨酸及其任何组合以及相关领域中已知的许多其它化合物。

[0584] 在一个实施方案中,本公开的药物组合物包含以下组分:5-500mg的本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、10mM组氨酸、5%蔗糖和0.01%聚山梨醇酯80(pH 5.8)与化合物1的结晶盐形式。此组合物可作为冻干粉末提供。当粉末以全体积重构时,组合物保持相同的配方。或者,粉末可以半体积重构,在这种情况下,组合物包含10-500mg本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、20mM组氨酸、10%蔗糖和pH为5.8的0.02%聚山梨醇酯80。

[0585] 在一个实施方案中,部分剂量通过静脉推注施用,并且其余通过免疫治疗剂制剂的输注施用。例如,免疫治疗剂或其抗原结合片段的约0.001至约200mg/kg例如约0.001mg/kg至约100mg/kg或约0.001mg/kg至约50mg/kg或约0.001mg/kg至约10mg/kg静脉内注射可作为推注给予,并且其余抗体剂量可通过静脉内注射施用。预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段可以在例如一小时至两小时至五小时的时间段内施用。

[0586] 在另一个实施方案中,部分剂量通过皮下注射和/或以推注形式输注施用,并且其余通过免疫治疗剂制剂的输注施用。在一些示例性剂量中,免疫治疗剂制剂可以以免疫治疗剂或其抗原结合片段的约0.001至约200mg/kg例如约0.001mg/kg至约100mg/kg或约

0.001mg/kg至约50mg/kg或约0.001mg/kg至约10mg/kg静脉内注射的剂量范围皮下施用。在一些实施方案中,剂量可以推注给予,并且其余的免疫治疗剂剂量可通过皮下或静脉内注射施用。预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段可以在例如一小时至两小时至五小时的时间段内施用。

[0587] 根据所治疗的特定适应症的需要,本文的制剂还可含有多于一种的活性化合物,优选具有彼此没有不利影响的互补活性的那些。例如,可能需要提供一种或多种具有其它特异性的免疫治疗剂。可选地或此外,组合物可包含抗炎剂、化学治疗剂、细胞毒性剂、细胞因子、生长抑制剂和/或小分子拮抗剂。这类分子适当地以对预期的目的有效的量组合存在。

[0588] 要用于体内施用的制剂应当无菌或几乎无菌。这容易通过无菌过滤膜过滤来实现。

[0589] 在各种实施方案中,可以使用药物制剂领域中广泛已知的方法来制备本文所述的药物组合物的示例性制剂。通常,这样的制备方法可包括以下步骤:使活性成分与赋形剂或一种或多种其它辅助成分结合,然后,如果需要,将产品包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0590] 在一些实施方案中,包含化合物1的结晶盐形式的组合物也可以在囊泡中递送,并且免疫治疗剂可以在同一脂质体制剂中递送,或在与含有化合物1的结晶盐形式的脂质体制剂相容的单独制剂中递送。在一些示例性实施例中,脂质体含有一个或多个脂质体表面部分,例如聚乙二醇、靶向所需肿瘤表面抗原、受体、生长因子、糖蛋白、糖脂或新抗原的抗体及其抗体片段,其被选择性地转运到特定细胞或器官中,从而增强靶向药物递送。

[0591] 在另一实施方案中,化合物1的结晶盐形式可以在囊泡中递送,特别是在脂质体中递送(参见Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat等人, *LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER*, Lopez-Berestein和Fidler(编著), Liss, N.Y., 第353-365页(1989); Lopez-Berestein, 同上, 第317-327页; 一般参见同上)。

[0592] 在又一实施方案中,化合物1的结晶盐形式或含有所述组合的组合物或含有免疫治疗剂的组合物可在受控释放系统中递送。在一个实施方案中,可使用泵(参见Langer, 同上; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald等人, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek等人, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一实施方案中,化合物1的结晶盐形式的受控释放可包含聚合物物质以提供持续、中间、脉动或交替释放(参见 *MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE*, Langer和Wise(编著), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE*, Smolen和Ball(编著), Wiley, New York (1984); Ranger和Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); 还参见Levy等人, *Science* 228:190 (1985); During等人, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); Howard等人, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989))。可以使用Langer的综述中所讨论的其它受控释放系统(*Science* 249:1527-1533 (1990))。

[0593] 活性成分在选定介质中的最佳浓度可根据技术人员熟知的程序凭经验确定,并且将取决于所需的最终药物制剂和要采用的用途。

[0594] 本公开还提供药物包装或药盒,其包括一个或多个填充有本公开的药物组合物的的一种或多种成分的容器,所述一种或多种成分最少将包括如本文所述的化合物1的结晶盐

形式和一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。在其它实施方案中,药盒可含有一个或多个进一步的容器,其提供药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂。在一个实施方案中,药盒可包括至少一个容器,其中该容器可包括本公开的化合物1的结晶盐形式、检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。药盒还可以包括一套用于制备最终药物组合物并将其施用给有需要的受试者以治疗检查点分子介导的疾病或病症的说明书。

[0595] 在本公开的一些实施方案中,免疫治疗剂是免疫细胞群体,其可与化合物1的结晶盐形式组合施用以治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,免疫治疗剂是免疫细胞如白细胞(有核白细胞)的群体,其包含(例如,表达)与所关注的抗原结合的受体。本公开的白细胞可以是例如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞或单核细胞。在一些实施方案中,白细胞是淋巴细胞。淋巴细胞的实例包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞或NKT细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+Th(T辅助)细胞、CD8+细胞毒性T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞或调控(阻抑)T细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是树突细胞。

[0596] 在一些实施方案中,将本公开的免疫细胞遗传工程化以表达抗原结合受体。如果细胞含有工程化(外源)核酸,则认为其是“工程化的”。可通过任何已知(例如,常规)方法将本公开的工程化核酸引入到细胞中。例如,可通过以下方式将工程化核酸引入到细胞中:电穿孔(参见例如Heiser W.C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology. TM. 2000;130:117-134)、化学法(例如,磷酸钙或脂质)、转染(参见例如Lewis W.H.等人, Somatic Cell Genet. 1980年5月;6(3):333-47;Chen C.等人, Mol Cell Biol. 1987年8月;7(8):2745-2752)、与含有重组质粒的细菌原生质体融合(参见例如Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980年4月;77(4):2163-7)、将纯化的DNA直接显微注射到细胞核中(参见例如Capecchi M.R. Cell. 1980年11月;22(2Pt 2):479-88)或逆转录病毒转导。

[0597] 本公开的一些方面提供了“过继细胞”方法,其涉及从患有癌症的受试者中分离免疫细胞(例如,T细胞),对免疫细胞进行遗传工程化(例如,以表达抗原结合受体,如嵌合抗原受体),离体扩增细胞,然后将免疫细胞重新引入到受试者中。相对于通过常规基因递送和疫苗接种方法可获得的工程化免疫细胞,这种方法在受试者中产生更多数量的工程化免疫细胞。在一些实施方案中,从受试者中分离免疫细胞,在没有遗传修饰的情况下离体扩增,然后重新引入到受试者中。

[0598] 本公开的免疫细胞包含与抗原结合的受体,所述抗原如由如本文提供的外源递送的核酸编码的抗原。在一些实施方案中,白细胞被修饰(例如,遗传修饰)以表达与抗原结合的受体。在一些实施方案中,受体可以是天然存在的抗原受体(通常在免疫细胞上表达)、重组抗原受体(通常不在免疫细胞上表达)或嵌合抗原受体(CAR)。本公开涵盖的天然存在的和重组的抗原受体包括T细胞受体、B细胞受体、NK细胞受体、NKT细胞受体和树突细胞受体。“嵌合抗原受体”是指被工程化成识别由肿瘤细胞表达的抗原并与之结合的人工免疫细胞受体。一般地,CAR被设计用于T细胞,并且是T细胞受体(TcR)复合物的信号传导结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv))的嵌合体(Enblad等人, Human Gene Therapy. 2015;26(8):498-505),其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0599] 在一些实施方案中,抗原结合受体是嵌合抗原受体(CAR)。表达CAR的T细胞被称为“CAR T细胞”。在一些实施方案中,CAR T细胞受体包含T细胞受体(TcR)复合物的信号传导

结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv))(Enblad等人,Human Gene Therapy.2015;26(8):498-505),其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0600] 有四代CAR,每代含有不同的组分。第一代CAR通过铰链结构域和跨膜结构域将抗体衍生的scFv连接至T细胞受体的CD3zeta(ζ 或z)细胞内信号传导结构域。第二代CAR结合了另外的结构域,例如CD28、4-1BB(41BB)或ICOS,以提供共刺激信号。第三代CAR含有与TcR CD3- ζ 链融合的两个共刺激结构域。第三代共刺激结构域可包括例如CD3z、CD27、CD28、4-1BB、ICOS或OX40的组合。CAR在一些实施方案中含有通常来源于单链可变片段(scFv)的胞外域(例如CD3)、铰链、跨膜结构域和具有一个(第一代)、两个(第二代)或三个(第三代)来源于CD3Z和/或共刺激分子的信号传导结构域的胞内域(Maude等人,Blood.2015;125(26):4017-4023;Kakarla和Gottschalk,Cancer J.2014;20(2):151-155),其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0601] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)是针对通用细胞因子杀伤(TRUCK)重定向的T细胞,也称为第四代CAR。TRUCK是用作媒介物以产生和释放在靶向组织(例如,靶向肿瘤组织)中积累的转基因细胞因子的CAR重定向的T细胞。转基因细胞因子在CAR接合靶标时释放。TRUCK细胞可在靶标中沉积多种治疗性细胞因子。这可在靶位点产生治疗浓度并避免全身毒性。

[0602] CAR通常在其功能特性上有所不同。T细胞受体的CD3 ζ 信号传导结构域在接合时将激活并诱导T细胞的增殖,但可导致无反应性(anergy)(缺乏身体防御机制的反应,导致外周淋巴细胞耐受性的直接诱导)。当淋巴细胞对特定抗原不能起反应时,它们被认为是无反应性的。在第二代CAR中加入共刺激结构域提高了修饰T细胞的复制能力和持久性。用CD28或4-1BB CAR在体外观察到类似的抗肿瘤效果,但临床前体内研究表明4-1BB CAR可产生优异的增殖和/或持久性。临床试验表明,这两种第二代CAR都能够在体内诱导大量T细胞增殖,但含有4-1BB共刺激结构域的CAR似乎持续时间更长。第三代CAR组合了多个信号传导结构域(共刺激)以增强效力。第四代CAR另外用转基因细胞因子的组成型或诱导型表达盒修饰,该转基因细胞因子由CAR T细胞释放以调节T细胞反应。参见例如Enblad等人,Human Gene Therapy.2015;26(8):498-505;Chmielewski和Hinrich,Expert Opinion on Biological Therapy.2015;15(8):1145-1154,其公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0603] 在一些实施方案中,例示性免疫治疗剂是第一代嵌合抗原受体CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第二代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第三代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第四代CAR或针对通用细胞因子杀伤(TRUCK)重定向的T细胞。

[0604] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)包含有包含抗原结合结构域的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质结构域。在一些实施方案中,CAR是完全人的。在一些实施方案中,CAR的抗原结合结构域对一种或多种抗原具有特异性。在一些实施方案中,“间隔区”结构域或“铰链”结构域位于CAR的细胞外结构域(包含抗原结合结构域)与跨膜结构域之间,或位于CAR的细胞质结构域与跨膜结构域之间。“间隔区结构域”是指功能是将跨膜结构域连接至多肽链中的细胞外结构域和/或细胞质结构域的任何寡肽或多肽。“铰链结构域”是指功能是为CAR或其结构域提供灵活性或防止CAR或其结构域的空间位阻的任何寡肽或多肽。在一些实施方案中,间隔区结构域或铰链结构域可包含最多300个氨基酸(例如,10至100个氨基酸或5至20个氨基酸)。在一些实施方案中,一个或多个间隔区结构域可被包括在

CAR的其它区域中。

[0605] 在一些实施方案中,本公开的CAR包含抗原结合结构域,如对肿瘤抗原特异性的单链Fv(scFv)。结合结构域的选择取决于限定靶细胞的表面的配体的类型和数目。例如,可选择抗原结合结构域以识别在与特定疾病状态如癌症或自身免疫疾病相关的靶细胞上充当细胞表面标志物的配体。因此,可充当本公开的CAR中的抗原结合结构域的配体的细胞表面标志物的实例包括与癌细胞和/或其它形式的患病细胞相关的那些标志物。在一些实施方案中,CAR被工程化以借助于工程化与由如本文提供的工程化核酸编码的肿瘤细胞上的抗原特异性结合的所需抗原结合结构域而靶向所关注的肿瘤抗原。

[0606] 与靶标或表位“特异性结合”的抗原结合结构域(例如,scFv)是本领域中理解的术语,并且确定这种特异性结合的方法也是本领域中已知的。如果分子与特定靶抗原的反应或缔合比与替代靶标的反应或缔合更频繁、更快速、更持久和/或亲和力更大,则称其表现出“特异性结合”。与第一靶抗原特异性结合的抗原结合结构域(例如,scFv)可以或可以不与第二靶抗原特异性结合。因此,“特异性结合”并不一定需要(尽管其可包括)排他性结合。

[0607] 在一些实施方案中,表达CAR的免疫细胞被遗传修饰以识别多个靶标或抗原,这允许识别肿瘤细胞上的独特靶标或抗原表达模式。可结合多个靶标的CAR的实例包括:“分裂信号CAR”,其限制对表达多种抗原的肿瘤的完全免疫细胞激活;“串联CAR”(TanCAR),其含有具有两个scFv的胞外域;和“通用胞外域CAR”,其结合了抗生物素蛋白或异硫氰酸荧光素(FITC)特异性scFv,以识别已经与标记的单克隆抗体(Mab)温育的肿瘤细胞。

[0608] 如果CAR识别两种不同的抗原(具有两个不同的抗原识别结构域),则其被认为是“双特异性的”。在一些实施方案中,双特异性CAR由在单个转基因受体上串联存在的两个不同的抗原识别结构域组成(称为TanCAR;参见例如Grada Z等人Molecular Therapy Nucleic Acids 2013;2:e105,以全文引用的方式并入本文)。因此,在一些实施方案中,多种方法包括将包含化合物1的结晶盐形式和免疫治疗剂的组合递送至肿瘤,其中免疫治疗剂是编码抗原的工程化核酸,或将诱导自身抗原的表达的工程化核酸递送至肿瘤,并将表达与两种抗原结合的双特异性CAR的免疫细胞递送至肿瘤,所述两种抗原中的一种由工程化核酸编码。

[0609] 在一些实施方案中,CAR是抗原特异性抑制性CAR(iCAR),其可用于例如避免肿瘤外毒性(Fedorov, V D等人Sci. Transl. Med. 2013年12月11日在线发表,以全文引用的方式并入本文)。iCAR含有抗原特异性抑制性受体,例如以阻断可能由额外肿瘤靶标表达引起的非特异性免疫阻抑。iCAR可基于例如抑制性分子CTLA-4或PD-1。在一些实施方案中,这些iCAR阻断来自它们的内源性T细胞受体或激活性CAR激活的T细胞的T细胞反应。在一些实施方案中,这种抑制作用是暂时的。

[0610] 在一些实施方案中,CAR可用于过继细胞转移,其中将免疫细胞从受试者中取出并进行修饰,使得它们表达对抗原(例如肿瘤特异性抗原)具有特异性的受体。然后将可识别并杀灭癌细胞的修饰免疫细胞重新引入到受试者中(Pule等人,Cytotherapy. 2003;5(3):211-226;Maude等人,Blood. 2015;125(26):4017-4023,其每一者以全文引用的方式并入本文)。

[0611] 根据本公开的其它方面,本发明的疫苗中的肿瘤抗原组分是任何天然或合成的肿瘤相关蛋白或肽或肿瘤相关蛋白和/或肽或糖蛋白或糖肽的组合。仍在其它方面,抗原组分

可以是患者特异性的,或者是患有特定类型癌症的许多或大多数患者所共有的。根据一方面,抗原组分由来源于从接受治疗的患者中取出的肿瘤组织的细胞裂解物组成。在另一方面,裂解物可由来源于肿瘤组织的外泌体(exosome)工程化或合成。在又一方面,抗原组分由来源于从一个或多个无关个体或从肿瘤细胞系中提取的肿瘤组织的细胞裂解物组成。

[0612] 在各种实施方案中,例示性免疫治疗剂包括一种或多种癌症疫苗,其与化合物1的结晶盐形式组合使用。疫苗的肿瘤相关抗原组分可通过多种熟知技术中的任一种制备。对于个别蛋白质组分,通过标准色谱方法如高压液相色谱法或亲和色谱法从肿瘤组织或肿瘤细胞系中分离抗原蛋白,或者其是通过标准重组DNA技术在诸如大肠杆菌、酵母或植物的合适表达系统中合成的。然后通过标准色谱方法从表达系统中纯化肿瘤相关抗原蛋白。在肽抗原组分的情况下,这些通常是通过标准自动化合成制备的。可通过添加氨基酸、脂质及其它试剂来修饰蛋白质和肽,以改善它们向疫苗的递送系统(如多层脂质体)中的结合。对于来源于患者自身肿瘤或来自其他个体的肿瘤或细胞系的肿瘤相关抗原组分,通常在合适的缓冲液中将肿瘤组织或来源于肿瘤组织的单细胞悬液均质化。也可以将匀浆分级,如通过离心,以分离特定的细胞组分,如细胞膜或可溶性物质。可以直接使用肿瘤物质,或者可以使用含有低浓度的合适试剂如洗涤剂的缓冲液提取肿瘤相关抗原以供结合到疫苗中。适用于从肿瘤组织、肿瘤细胞和肿瘤细胞膜中提取抗原蛋白的洗涤剂的实例有二庚酰磷脂酰胆碱。来源于肿瘤组织或肿瘤细胞的外泌体,无论是患者自体的还是异源的,均可用于抗原组分在疫苗中结合或用作提取肿瘤相关抗原的起始物质。

[0613] 在本公开的一些实施方案中,组合疗法包含化合物1的结晶盐形式与癌症疫苗免疫治疗剂的组合。在各种实施例,癌症疫苗包括至少一种肿瘤相关抗原、至少一种免疫刺激剂和任选至少一种基于细胞的免疫治疗剂。在一些实施方案中,本公开的癌症疫苗中的免疫刺激剂组分是具有增强治疗性癌症疫苗的有效性的能力以诱导针对患者体内癌细胞的体液和细胞免疫反应的任何生物反应调节剂(BRM)。根据一方面,免疫刺激剂是细胞因子或细胞因子的组合。这类细胞因子的实例包括干扰素,如IFN- γ ,白介素,如IL-2、IL-15和IL-23,集落刺激因子,如M-CSF和GM-CSF,和肿瘤坏死因子。根据另一方面,所公开的癌症疫苗的免疫刺激剂组分包括一种或多种佐剂型免疫刺激剂,如APC To11样受体激动剂或共刺激/细胞粘附膜蛋白,有或没有免疫刺激性细胞因子。To11样受体激动剂的实例包括脂质A和CpG,以及共刺激/粘附蛋白,如CD80、CD86和ICAM-1。

[0614] 在一些实施方案中,免疫刺激剂选自由以下组成的组:IFN-gamma (IFN- γ)、IL-2、IL-15、IL-23、M-CSF、GM-CSF、肿瘤坏死因子、脂质A、CpG、CD80、CD86和ICAM-1或其组合。根据其它方面,基于细胞的免疫治疗剂选自由以下组成的组:树突细胞、肿瘤浸润性T淋巴细胞、针对患者肿瘤类型的嵌合抗原受体修饰的T效应细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、骨髓细胞和患者免疫系统的任何其它细胞或其组合。一方面,癌症疫苗免疫刺激剂包括一种或多种细胞因子,如白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素- γ (IFN- γ),一种或多种To11样受体激动剂和/或佐剂,如单磷酸脂质A、脂质A、胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA,或一种或多种共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白,如CD80、CD86和ICAM-1,或上述的任何组合。一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自由白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素- γ (IFN- γ)组成的组的细胞因子。另一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自由单磷酸脂质A、脂质A和胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA组成的组的To11样受体激动剂和/或

佐剂。在又一方面,癌症疫苗包括作为选自由CD80、CD86和ICAM-1组成的组的共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白的免疫刺激剂。

[0615] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括癌症疫苗,其中癌症疫苗结合了可潜在地用于构建根据本发明的融合蛋白的任何肿瘤抗原,特别是以下各者:(a) 癌症-睾丸抗原,包括NY-ESO-1、SSX2、SCP1以及RAGE、BAGE、GAGE和MAGE家族多肽,例如GAGE-1、GAGE-2、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6和MAGE-12,其可用于例如解决黑色素瘤、肺、头颈部、NSCLC、乳腺、胃肠道和膀胱肿瘤;(b) 与各种实体瘤如结直肠癌、肺癌、头颈癌相关的突变抗原,包括p53;与例如黑色素瘤、胰腺癌和结直肠癌相关的p21/Ras;与例如黑色素瘤相关的CDK4;与例如黑色素瘤相关的MUM1;与例如头颈癌相关的胱天蛋白酶-8(caspase-8);与例如膀胱癌相关的CIA 0205;与例如黑色素瘤相关的 β 连环蛋白HLA-A2-R1701;与例如T细胞非霍奇金淋巴瘤相关的TCR;与例如慢性骨髓性白血病相关的BCR-abl;磷酸丙糖异构酶;KIA 0205;CDC-27和LDLR-FUT;(c) 过表达的抗原,包括与例如结直肠癌相关的半乳糖凝集素4;与例如霍奇金病相关的半乳糖凝集素9;与例如慢性骨髓性白血病相关的蛋白酶3;与例如各种白血病相关的WT 1;与例如肾癌相关的碳酸酐酶;与例如肺癌相关的醛缩酶A;与例如黑色素瘤相关的PRAME;与例如乳腺癌、结肠癌、肺癌和卵巢癌相关的HER-2/neu;乳腺珠蛋白、与例如肝细胞瘤相关的甲胎蛋白;与例如结直肠癌相关的KSA;与例如胰腺癌和胃癌相关的胃泌素;与例如乳腺癌和卵巢癌相关的端粒酶催化蛋白MUC-1;与例如肾细胞癌相关的G-250;与例如乳腺癌、结肠癌相关的p53;以及与例如乳腺癌、肺癌和胃肠道癌如结直肠癌相关的癌胚抗原;(d) 共有抗原,包括黑色素瘤-黑素细胞分化抗原,如MART-1/Melan A;gp100;MC1R;促黑色素细胞激素受体;酪氨酸酶;与例如黑色素瘤相关的酪氨酸酶相关蛋白-1/TRP1和酪氨酸酶相关蛋白-2/TRP2;(e) 与例如前列腺癌相关的前列腺相关抗原,包括PAP、PSA、PSMA、PSH-P1、PSM-P1、PSM-P2;(f) 与骨髓瘤和B细胞淋巴瘤相关的免疫球蛋白独特型。在某些实施方案中,一种或多种TAA可选自pi 5、Hom/Mel-40、H-Ras、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原(Epstein Barr virus antigen)、EBNA、人乳头瘤病毒(HPV)抗原(包括E6和E7)、乙肝和丙肝病毒抗原、人嗜T淋巴细胞病毒抗原、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、mn-23H1、TAG-72-4、CA 19-9、CA72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、pi 6、TAGE、PSCA、CT7、43-9F、5T4、791Tgp72、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3(CA27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90(Mac-2结合蛋白/亲环蛋白C相关蛋白)、TAAL6、TAG72、TLP、TPS或其任何组合。

[0616] 在一些实施方案中,本公开提供与癌症疫苗组合使用的化合物1的结晶盐形式,所述癌症疫苗可包括肿瘤抗原,所述肿瘤抗原包含人蛋白质的完整氨基酸序列、其一部分或特异性免疫原性表位。

[0617] 在各种实施方案中,例示性免疫治疗剂可包括可操作地编码可用于合成癌症疫苗的任何一种或多种前述癌抗原的mRNA。在一些例示性实施方案中,基于mRNA的癌症疫苗可具有以下特性中的一者或多者:a) 编码每种癌抗原的mRNA被裂解敏感位点穿插;b) 编码每种癌抗原的mRNA在没有接头的情况下彼此直接连接;c) 编码每种癌抗原的mRNA用单个核苷酸接头彼此连接;d) 每种癌抗原包含20-40个氨基酸,并包括位于中心的SNP突变;e) 至少40%的癌抗原对来自受试者的MHC I类分子具有最高亲和力;f) 至少40%的癌抗原对来自

受试者的MHC II类分子具有最高亲和力;g)至少40%的癌抗原对HLA-A、HLA-B和/或DRB1具有 $IC_{50}>500nM$ 的预测结合亲和力;h)mRNA编码1至15种癌抗原;i)10-60%的癌抗原对MHC I类具有结合亲和力,且10-60%的癌抗原对MHC II类具有结合亲和力;和/或j)编码癌抗原的mRNA被排列为使得癌抗原被排序以使假表位最小化。

[0618] 在各种实施方案中,包含本文公开的化合物1的结晶盐形式和癌症疫苗免疫治疗剂的组合可用于在受试者中引发针对癌抗原的免疫反应。所述方法涉及与在相同的时间施用或顺序给药的相同组合物或分开的组合物中施用化合物1的结晶盐形式组合对受试者施用包含至少一种具有编码至少一种抗原性多肽或其免疫原性片段的开放阅读框的RNA多核苷酸的RNA疫苗,从而在受试者中诱导对抗原性多肽或其免疫原性片段特异性的免疫反应,其中疫苗接种之后受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的针对癌症的传统疫苗接种的受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度增加。“抗抗原性多肽抗体”是与抗原性多肽特异性结合的血清抗体。

[0619] 预防有效剂量是在临床上可接受的水平上预防癌症进展的治疗有效剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量是疫苗包装说明书中列出的剂量。如本文所用的传统疫苗是指除本发明的mRNA疫苗之外的疫苗。例如,传统疫苗包括但不限于活微生物疫苗、灭活微生物疫苗、亚单位疫苗、蛋白抗原疫苗、DNA疫苗等。在示例性实施方案中,传统疫苗是已获得监管批准和/或由国家药物监管机构例如美国的食物与药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA)注册的疫苗。

[0620] 在一些实施方案中,疫苗接种之后受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的针对癌症的传统疫苗接种的受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度增加1log至10log。在一些实施方案中,疫苗接种之后受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的针对癌症的传统疫苗接种的受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度增加1log。在一些实施方案中,疫苗接种之后受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的针对癌症的传统疫苗接种的受试者中的抗抗原性多肽抗体滴度增加2log。

[0621] 本发明的多方面提供了核酸疫苗,所述核酸疫苗包含一种或多种具有编码第一抗原性多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸,其中所述RNA多核苷酸存在于用于体内施用给宿主的制剂中,所述制剂赋予对于可接受百分比的人受试者来说优于第一抗原的血清保护标准的抗体滴度。在一些实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的抗体滴度是中和抗体滴度。在一些实施方案中,中和抗体滴度大于蛋白质疫苗。在其它实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度大于佐剂蛋白质疫苗。又在其它实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度是1,000-10,000、1,200-10,000、1,400-10,000、1,500-10,000、1,000-5,000、1,000-4,000、1,800-10,000、2000-10,000、2,000-5,000、2,000-3,000、2,000-4,000、3,000-5,000、3,000-4,000或2,000-2,500。中和滴度通常表示为达到斑块数量减少50%所需的最高血清稀释度。

[0622] 在优选的方面,本公开的RNA疫苗免疫治疗剂(例如,mRNA疫苗)在接种的受试者的血液或血清中产生预防和/或治疗有效水平、浓度和/或滴度的抗原特异性抗体。如本文所定义,术语抗体滴度是指在受试者(例如,人受试者)中产生的抗原特异性抗体的量。在示例性实施方案中,抗体滴度表示为仍然给出阳性结果的最大稀释度(在连续稀释中)的倒数。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体滴度。在示例性实施

方案中,通过中和测定,例如通过微量中和测定确定或测量抗体滴度。在某些方面,抗体滴度测量值表示为比率,如1:40、1:100等。

[0623] 在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生的抗体滴度大于1:40、大于1:100、大于1:400、大于1:1000、大于1:2000、大于1:3000、大于1:4000、大于1:500、大于1:6000、大于1:7500、大于1:10000。在示例性实施方案中,在疫苗接种之后10天、疫苗接种之后20天、疫苗接种之后30天、疫苗接种之后40天或疫苗接种之后50天或更多天产生或达到抗体滴度。在示例性实施方案中,在对受试者施用单剂量疫苗之后产生或达到滴度。在其它实施方案中,在多剂量之后产生或达到滴度,例如在第一和第二剂量(例如,加强剂量)之后产生或达到滴度。在本发明的示例性方面,抗原特异性抗体以g/ml为单位测量或以IU/L(国际单位每升)或mIU/ml(毫国际单位每ml)为单位测量。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生 $>0.5\mu\text{g/ml}$ 、 $>0.1\mu\text{g/ml}$ 、 $>0.2\mu\text{g/ml}$ 、 $>0.35\mu\text{g/ml}$ 、 $>0.5\mu\text{g/ml}$ 、 $>1\mu\text{g/ml}$ 、 $>2\mu\text{g/ml}$ 、 $>5\mu\text{g/ml}$ 或 $>10\mu\text{g/ml}$ 。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生 $>10\text{mIU/ml}$ 、 $>20\text{mIU/ml}$ 、 $>50\text{mIU/ml}$ 、 $>100\text{mIU/ml}$ 、 $>200\text{mIU/ml}$ 、 $>500\text{mIU/ml}$ 或 $>1000\text{mIU/ml}$ 。在示例性实施方案中,在疫苗接种之后10天、疫苗接种之后20天、疫苗接种之后30天、疫苗接种之后40天或疫苗接种之后50天或更多天产生或达到抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,在对受试者施用单剂量疫苗之后产生或达到所述水平或浓度。在其它实施方案中,在多剂量之后产生或达到所述水平或浓度,例如在第一和第二剂量(例如,加强剂量)之后产生或达到所述水平或浓度。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,通过中和测定,例如通过微量中和测定确定或测量抗体水平或浓度。还提供了包含一种或多种具有编码第一抗原性多肽或多联体多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸的核酸疫苗,其中所述RNA多核苷酸存在于用于体内施用给宿主的制剂中,用于引发比具有稳定化元件或与佐剂一起配制并编码第一抗原性多肽的mRNA疫苗所引发的抗体滴度持续更久的高抗体滴度。在一些实施方案中,RNA多核苷酸被配制在单次施用的一周内产生中和抗体。在一些实施方案中,佐剂选自阳离子肽和免疫刺激核酸。在一些实施方案中,阳离子肽是鱼精蛋白。

[0624] 免疫治疗剂包含核酸疫苗,所述核酸疫苗包含一种或多种RNA多核苷酸,所述RNA多核苷酸具有包含至少一个化学修饰或任选没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原性多肽或多联体多肽,其中所述RNA多核苷酸存在于用于体内施用给宿主的制剂中,使得宿主中的抗原表达水平显著超过由具有稳定化元件或与佐剂一起配制并编码第一抗原性多肽的mRNA疫苗产生的抗原表达水平。

[0625] 其它方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一个化学修饰或任选没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原性多肽或多联体多肽,其中所述疫苗的RNA多核苷酸为未修饰的mRNA疫苗产生相当抗体滴度所需的RNA多核苷酸的至多1/10。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0626] 本发明的多方面还提供配制用于递给人受试者的单位使用疫苗(unit of use vaccine),其包含 $10\mu\text{g}$ 与 $400\mu\text{g}$ 之间的一种或多种RNA多核苷酸和药学上可接受的赋形剂,所述RNA多核苷酸具有包含至少一个化学修饰或任选没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原性多肽或多联体多肽。在一些实施方案中,疫苗还包含阳离子脂

质纳米颗粒。

[0627] 本发明的多方面提供在个体或个体群体中产生、维持或恢复对肿瘤的抗原记忆的方法,包括对所述个体或群体施用抗原记忆加强核酸疫苗,所述疫苗包含(a)至少一种RNA多核苷酸,所述多核苷酸包含至少一个化学修饰或任选没有核苷酸修饰且包含两个或更多个密码子优化的开放阅读框,所述开放阅读框编码一组参考抗原性多肽;和(b)任选药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,经由选自自由肌内施用、皮内施用和皮下施用组成的组的途径将疫苗施用给个体。在一些实施方案中,施用步骤包括使受试者的肌肉组织与适于注射组合物的装置接触。在一些实施方案中,施用步骤包括使受试者的肌肉组织与适于与电穿孔组合注射组合物的装置接触。

[0628] 本发明的多方面提供对受试者进行疫苗接种的方法,包括以对受试者进行疫苗接种有效的量对受试者施用25 μ g/kg与400 μ g/kg之间的单剂量核酸疫苗,所述核酸疫苗包含一种或多种具有编码第一抗原性多肽或多联体多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸。

[0629] 其它方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一个化学修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原性多肽或多联体多肽,其中所述疫苗的RNA多核苷酸为未修饰的mRNA疫苗产生相当抗体滴度所需的RNA多核苷酸的至多1/10。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0630] 在一些实施方案中,化合物1的结晶盐形式可与双特异性抗体免疫治疗剂组合使用。双特异性抗体可包括具有第一抗原结合部分和与细胞毒性免疫细胞结合的第二抗原结合位点的蛋白质构建体。第一抗原结合位点可与用本发明的组合特异性治疗的肿瘤抗原结合。例如,第一抗原结合部分可与选自以下的肿瘤抗原的非限制性实例结合:EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、整合素 α v β 3、整合素 α 5 β 1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。在一些实施方案中,与相应的非肿瘤细胞相比,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上过表达的蛋白质或肽具有特异性。在一些实施方案中,与相应的非肿瘤细胞相比,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上过表达的蛋白质具有特异性。如本文所用的“相应的非肿瘤细胞”是指与肿瘤细胞的来源具有相同细胞类型的非肿瘤细胞。要注意的是,这类蛋白质不一定与肿瘤抗原不同。非限制性实例包括癌胚抗原(CEA),其在大多数结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃肠道癌中过表达;调蛋白受体(HER-2、neu或c-erbB-2),其经常在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和宫颈癌中过表达;表皮生长因子受体(EGFR),其在包括乳腺、头颈部、非小细胞肺和前列腺的肿瘤在内的一系列实体瘤中高表达;去唾液酸糖蛋白受体;转铁蛋白受体;丝酶抑制蛋白(serpin)酶复合物受体,其在肝细胞上表达;成纤维细胞生长因子受体(FGFR),其在胰腺导管腺癌细胞上过表达;血管内皮生长因子受体(VEGFR),用于抗血管生成基因疗法;叶酸受体,其在90%的非粘液性卵巢癌中选择性过表达;细胞表面糖萼;碳水化合物受体;和多聚免疫球蛋白受体。

[0631] 第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(CIK细胞)表面上表达的抗原或蛋白质或多肽特异性结合的任何分子。适用于本公开的在细胞毒性免疫细胞表面上表达的示例非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCR α β 、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、

PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27和Fas配体。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞例如CIK细胞的CD3结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的CD56结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,双特异性抗体的Fc区与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)表面上表达的抗原特异性结合的任何分子。第二抗原结合部分对细胞毒性免疫细胞上的抗原具有特异性。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、激活的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。第二抗原结合部分与在细胞毒性免疫细胞表面上表达的抗原特异性结合。适于本公开的调节的在细胞毒性免疫细胞表面上表达的示例非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha\beta$ 、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27和Fas配体。在其它实施方案中,双特异性抗体调节剂是共刺激分子的激活剂(例如,OX40激动剂)。在一个实施方案中,OX40激动剂是针对OX40和另一种肿瘤抗原或共刺激抗原的双特异性抗体分子。OX40激动剂可单独施用,或与其它免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂(例如抗体构建体)组合施用。在一些实施方案中,抗OX40抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,OX40抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1分子)组合施用。OX40抗体分子和抗PD-1抗体分子可以是单独的抗体组合物的形式,或作为双特异性抗体分子。在其它实施方案中,OX40激动剂可与其它共刺激分子组合施用,所述其它共刺激分子例如GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞例如CIK细胞上的Fc受体结合。

[0632] 在一些实施方案中,双特异性抗体免疫治疗剂对肿瘤抗原和CIK细胞具有特异性,这使得表达肿瘤抗原的肿瘤细胞极为靠近CIK细胞,导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对肿瘤抗原具有特异性,但对CIK细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与CIK细胞的Fc受体结合,进而使肿瘤细胞极为靠近CIK细胞,导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对CIK细胞具有特异性,但对肿瘤细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与肿瘤细胞的Fc受体结合,进而使肿瘤细胞极为靠近CIK细胞,导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性消除肿瘤细胞。

[0633] 在一些实施方案中,化合物1的结晶盐形式可与免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体免疫治疗剂组合使用。在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体,其可包含重组结构,例如不模仿原始IgG结构的所有工程化抗体。在此,利用使抗体片段多聚化的不同策略。例如,缩短V结构域之间的肽接头会迫使

scFv自缔合成二聚体(双抗体;55kDa)。双特异性双抗体通过在相同细胞中表达的两个VHA-VLB和VHB-VLA片段的非共价缔合形成。这导致形成具有两个不同结合位点的异二聚体。单链双抗体(sc-双抗体)是双特异性分子,其中VHA-VLB和VHB-VLA片段通过另外的第三接头连接在一起。串联双抗体(Tandab)是由两个sc双抗体产生的四价双特异性抗体。

[0634] 还包括本领域中已知的双双抗体。这种130-kDa分子是通过双抗体与IgG的CH3结构域的N-末端融合形成的,产生IgG样结构。进一步的双抗体衍生物有三抗体和四抗体,它们通过将接头缩短至<5或0-2个残基而折叠成三聚体和四聚体片段。还例示了(scFv)₂构建体,其被称为“双特异性T细胞接合物”(BITE)。BITE是由经由柔性接头连接的两个scFv抗体片段组成的双特异性单链抗体,其针对靶细胞上的表面抗原和T细胞上的CD3。还例示了二价(Fab)₂和三价(Fab)₃抗体形式。还例示了由scFv产生的微抗体和三聚体抗体。可用于靶向肿瘤抗原的示例性构建体可包括以下中的一者或多者:双抗体、单链(sc)-双抗体(scFv)₂、微型抗体、微抗体、Barnase-barstar、scFv-Fc、sc(Fab)₂、三聚体抗体构建体、三体抗体构建体、三聚体抗体的抗体构建体、三体抗体的构建体、胶原蛋白体(Collabody)抗体构建体、(scFv-TNFα)₃、F(ab)₃/DNL。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、激活的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。

[0635] 在一些实施方案中,化合物1的结晶盐形式可与放射性缀合物免疫治疗剂组合使用。

[0636] 在各种实施方案中,放射性缀合物是小分子或大分子(本文称为“细胞靶向剂”),例如多肽、抗体或其抗体片段,其与放射性核素或多种放射性核素偶联或以其它方式附连,使得放射性缀合物与其靶标(癌细胞上或癌细胞中的蛋白质或分子)的结合将导致所述癌细胞的死亡或发病。在各种实施方案中,放射性缀合物可以用放射性核素标记的细胞靶向剂,或者可以将细胞靶向剂与含有多种放射性核素的颗粒或微颗粒或纳米颗粒偶联或以其它方式附连,其中放射性核素是相同或不同的。合成放射性缀合物的方法是本领域中已知的,并且可以包括与毒性放射性核素缀合的免疫球蛋白或其抗原结合部的类别。

[0637] 在一些实施方案中,与癌细胞结合的分子可称为“细胞靶向剂”。如本文所用,示例性细胞靶向剂可允许含药物的纳米颗粒或放射性核素靶向所关注的特定类型的细胞。细胞靶向剂的实例包括但不限于结合或靶向肿瘤相关抗原的小分子(例如,叶酸、腺苷、嘌呤)和大分子(例如,肽或抗体)。肿瘤相关抗原的实例包括但不限于腺苷受体、αvβ3、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、c小窝蛋白-1(cCaveolin-1)、趋化因子受体、丛生蛋白、癌胚胎抗原、CD20、上皮肿瘤抗原、黑色素瘤相关抗原、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝酶抑制蛋白B3、丝酶抑制蛋白B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶和酪氨酸激酶。在一些实施方案中,细胞靶向剂是与叶酸受体(FR)特异性结合的叶酸或叶酸衍生物。在一些实施方案中,细胞靶向剂是与选自以下的癌抗原特异性结合的抗体、双特异性抗体、三特异性抗体或其抗原结合构建体:EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、整合素αvβ3、整合素α5β1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。

[0638] 叶酸在放射性缀合物中作为靶向剂的用途也允许肿瘤细胞和调节性T (Treg) 细胞被靶向破坏。大量的Treg细胞阻抑肿瘤免疫是公认的。具体地, Treg细胞阻抑(外源和自身) 反应性T细胞, 而不通过接触依赖性或细胞因子(例如, IL-10、TGF- β 等) 分泌杀灭它们。FR4在Treg细胞上选择性上调。已经显示FR4的抗体阻断在荷瘤小鼠中耗尽Treg细胞并激发肿瘤免疫。因此, 携带细胞毒性剂的叶酸包被的PBM纳米颗粒将破坏FR表达细胞, 这将直接(即, BrCa细胞) 和间接(即, 乳腺肿瘤相关和外周Treg细胞) 抑制肿瘤进展。

[0639] 在另一进一步的实施方案中, 靶向剂是由以下组成但不限于以下的能够结合肿瘤相关抗原的抗体或肽或免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体: 腺苷受体、 $\alpha\beta3$ 、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、小窝蛋白-1、趋化因子受体、丛生蛋白、癌胚胎抗原、CD20、人生长因子受体(HGFR)、上皮肿瘤抗原、黑色素瘤相关抗原、MUC1、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝酶抑制蛋白B3、丝酶抑制蛋白B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶、酪氨酸激酶等。

[0640] 在一些实施方案中, 如本文所述的化合物1的结晶盐形式可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。在一些实施方案中, 如本文所述的化合物1的结晶盐形式可与免疫治疗剂如疫苗组合使用。在各种实施方案中, 示例性疫苗包括用于刺激针对癌抗原的免疫反应的那些疫苗。

[0641] 可以与赋形剂物质组合以产生单一剂型的如本文所公开的化合物1的结晶盐形式和另外的一种或多种另外的治疗剂(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中) 的量将根据所治疗的宿主和特定的施用模式而变化。在某些实施方案中, 将本发明的组合物配制为使得可施用剂量在0.01-100mg/kg体重/天之间的本发明化合物。

[0642] 另外的治疗剂和如本文公开的化合物1的结晶盐形式可协同作用。因此, 在这类组合物中另外的治疗剂的量可少于仅利用该治疗剂的单一疗法中所需的量, 或者考虑采用较低的剂量, 对患者的副作用可能更少。在某些实施方案中, 在这类组合物中可施用的剂量为0.01-10,000 μ g/kg体重/天之间的另外的治疗剂。

[0643] 在一些实施方案中, 如本文公开的化合物1的结晶盐形式可以与以下激酶的一种或多种抑制剂组合以治疗本文公开的疾病如癌症: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、1NS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β /R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYR、FRK、JAK、ABL、ALK、CDK7、CDK12、CDK13、KRAS和B-Raf。在一些实施方案中, 如本文公开的化合物1的结晶形式或盐形式可以与CD47和MALT1蛋白的一种或多种抑制剂组合用于治疗癌症。

[0644] 在一些实施方案中, 如本文公开的化合物1的结晶盐形式可以与一种或多种多聚ADP核糖聚合酶(PARP) 抑制剂组合使用, 用于治疗本文公开的疾病如癌症。示例性PARP抑制剂包括但不限于奥拉帕尼(olaparib) (**Lynparza®**)、卢卡帕尼(rucaprib) (**Rubraca®**) 尼拉帕尼(niraparib) (**Zejula®**)、他拉唑帕尼(talzoparib) (**Talzenna®**) 和TPST-1120。

[0645] 在一些实施方案中, 如本文公开的化合物1的结晶盐形式可与本文公开的激酶抑

制剂中的任一者用在组合疗法中,用于治疗疾病如癌症。示例性激酶抑制剂包括伊马替尼(imatinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)、达沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、吡非尼酮(pirfenidone)、泽布替尼(zanubrutinib)、阿达西替尼(upadacitinib)、非德替尼(fedratinib)、恩曲替尼(entrectinib)、阿培利司片(alpelisib)、帕唑帕尼(pazopanib)、克唑替尼(crizotinib)、威罗菲尼(vemurafenib)、凡德他尼(vandetanib)、鲁索替尼(ruxolitinib)、阿西替尼(axitinib)、博舒替尼(bosutinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、托法替尼(tofacitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、帕纳替尼(ponatinib)、曲美替尼(trametinib)、达拉非尼(dabrafenib)、阿法替尼(afatinib)、依鲁替尼(ibrutinib)、色瑞替尼(ceritinib)、艾德拉尼(idelalisib)、尼达尼布(nintedanib)、帕博西尼(palbociclib)、乐伐替尼(lenvatinib)、考比替尼(cobimetinib)、阿贝西利(abemaciclib)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿来替尼(alectinib)、比美替尼(binimetinib)、布加替尼(brigatinib)、恩考芬尼(encorafenib)、厄达替尼(erdafitinib)、依维莫司(everolimus)、福坦替尼(fostamatinib)、吉列替尼(gilter)、拉罗替尼(larotrectinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、奈妥舒迪(netarsudil)、奥斯替尼(osimertinib)、培西达替尼(pexidartinib)、瑞博西尼(ribociclib)、坦罗莫司(temsirrolimus)、XL-147、XL-765、XL-499和XL-880。在一些实施方案中,如本文所述的化合物可以与HSP90抑制剂(例如XL888)、肝X受体(LXR)调节剂、类维生素A相关的孤儿受体 γ (ROR γ)调节剂、CK1抑制剂、CK1- α 抑制剂、Wnt途径抑制剂(例如SST-215)或盐皮质激素受体抑制剂(例如依沙西酮(esaxerenone)或XL-550)组合使用,用于治疗本文公开的疾病,如癌症。

[0646] 在一些实施方案中,如本文公开的化合物1的结晶盐形式可以与波妥珠单抗维多丁(polatuzumab vedotin)组合使用,用于治疗本文公开的疾病,如癌症。

[0647] 标记的化合物和测定方法

[0648] 另一方面涉及化合物1的标记的结晶盐形式(放射性标记、荧光标记等),其不仅可用于成像技术,而且可用于体外和体内测定,用于定位和定量组织样品(包括人)中的TAM激酶,以及用于通过抑制标记的化合物的结合来确认TAM激酶配体。因此,本发明包括含有这类标记的化合物的TAM激酶测定法。

[0649] 本发明还包括同位素标记的化合物1的结晶盐形式。本发明还包括“同位素”或“放射性标记”的化合物是化合物1的结晶盐形式,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常见于自然界中(即,天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代。可掺入本发明的化合物中的合适的放射性核素包括但不限于 ^2H (也写为D,代表氘)、 ^3H (也写为T,代表氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。掺入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于该放射性标记化合物的具体应用。例如,对于体外金属蛋白酶标记和竞争测定,掺入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 的化合物通常是最有用的。对于放射性成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常是最有用的。在一些实施方案中,本文所述的结晶形式或结晶盐形式,其中一个或多个氢被氘置换,例如与碳原子键合的氢。这类化合物对代谢表现出抗性增加,因此当施用给哺乳动物(特别是人)时,可用于增加任何化合物的半衰期。

[0650] 要理解的是,“放射性标记的”或“标记的化合物”是已掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 组成的组。

[0651] 本发明可还包括将放射性同位素掺入到化合物1的结晶盐形式中的合成方法。将放射性同位素掺入到有机化合物中的合成方法是本领域中熟知的,并且本领域普通技术人员将容易认识到适用于本发明化合物的方法。

[0652] 在筛选测定中可使用化合物1的标记的结晶盐形式以确认/评估化合物。例如,标记的新合成或确认的化合物(即,测试化合物)可通过跟踪标记监测其与TAM激酶接触时的浓度变化来评价其结合TAM的能力。例如,可以评估测试化合物(标记的)减少结合已知与TAM激酶结合的另一种化合物(即,标准化合物)的能力。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合TAM激酶的能力与其结合亲和力直接相关。相反,在一些其它筛选测定中,标准化合物被标记,而测试化合物未被标记。因此,监测标记的标准化合物的浓度以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,从而确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0653] 制备和实施例

[0654] 一般性实验技术

[0655] 水性浆液实验:将确定水溶解度小于 1mg/mL 的化合物1的盐在环境温度下在 20mL 水中浆化1天。然后通过真空过滤来收集固体,并通过XRPD分析。

[0656] 急速冷却(CC):在升高的温度和搅拌下在MeOH中制备化合物1和各种抗衡离子的浓溶液。将含有热溶液的加盖小瓶转移到冷冻机($\sim -20^\circ\text{C}$)中并快速冷却。收集形成的固体。如果不存在固体,则采用另外的结晶技术。

[0657] 急速沉淀(CP):在RT下在各种溶剂中制备化合物1和共形成物的澄清溶液。在温和搅拌下将各种反溶剂的等分试样缓慢添加到溶液中,直到固体从溶液中析出。将混合物搅拌指定的时间段。通过正压过滤来收集形成的固体。

[0658] 快速冷却(FC):在升高的温度和搅拌下在丙酮或MeOH中制备化合物1和各种抗衡离子的浓溶液。在环境温度下将含有热溶液的加盖小瓶转移到工作台上。收集形成的固体。如果不存在固体,则采用另外的结晶技术。

[0659] 快速蒸发(FE):在各种溶剂中制备化合物1和共形成物的澄清溶液。将小瓶开盖,并在环境条件下蒸发溶剂。

[0660] 互变浆液:通过在环境条件下将足够的固体添加到给定溶剂系统中使得存在未溶解的固体来制备化合物1形式A的浆液。然后长时间段搅动混合物以确保饱和。然后将所关注形式的固体添加到饱和溶液的等分试样中(通过 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 尼龙过滤器过滤),使得存在未溶解的固体。然后在环境温度下长时间段搅动混合物并分离固体。

[0661] 分离技术:一般地,在将非环境样品从它们相应的温度控制装置中取出后快速进行分离,以在分离固体之前最小化与环境温度的平衡。

[0662] 倾析液相:通过离心悬浮液(如果需要)并弃去液相而留下潮湿固体来收集由基于溶液的结晶技术分离的一些固体。除本文中指定为“湿分析”外,将固体短暂干燥(例如空气干燥或在氮气下)。

[0663] 正压过滤:通过将浆液挤压通过注射器和Swinnex过滤器支架组件在 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 尼龙或PTFE过滤器上收集固体。一般地,通过将 20-mL 注射器的空气在过滤器上方吹过来短暂地干燥固体。如果在本文中指定为“湿分析”,则留下潮湿固体与母液一起。在分析之前,一些

样品另外在缓氮气流下短暂干燥。

[0664] 真空过滤:通过真空过滤将固体收集在纸或尼龙过滤器上,并在减压下在过滤器上进行短暂空气干燥,之后转移到小瓶中。

[0665] 反应结晶(RC):将化合物1和各种共形成物的混合物在高温丙酮浆液中合并,使得共形成物的摩尔浓度为API的2倍大。将溶液搅拌给定的时间段。当观察到澄清溶液时,采用另外的结晶技术。

[0666] 稳定性测试:将各种化合物1盐置于75%RH室(饱和氯化钠溶液)内的敞开小瓶中。将RH室置于40℃烘箱中15-16天。在持续时间结束时通过PLM和XRPD分析样品。

[0667] 缓慢冷却(SC):在升高的温度和搅拌下在多种溶剂中制备化合物1和各种共形成物的浓溶液。将小瓶封盖在加热的样品块中并关闭热板,使小瓶在加热的小瓶块中逐渐冷却到环境温度。澄清溶液在冷却到环境温度后在冷藏机(5至7℃)和/或冷冻机(~-20℃)中进一步冷却。如果不存在固体,则采用另外的结晶技术。

[0668] 缓慢蒸发:在搅动下在各种溶剂中制备溶液,并且通常通过0.2-μm尼龙或PTFE过滤器过滤。除另有说明外,使每种溶液在环境条件下从盖着的小瓶(例如松弛地盖上或用穿孔铝箔覆盖)中蒸发。除指定为部分蒸发外,使溶液蒸发至干(存在固体且留有少量溶剂),在这种情况下如本文所述分离固体。

[0669] 溶解度估计:在规定的温度和搅动(通常是声处理)下将各种溶剂的等分试样添加到测定量的化合物1中,直到如通过目视观察判断达到完全溶解。如果在添加第一个等分试样后发生溶解,则将值报告为“>”。如果未发生溶解,则将值报告为“<”。

[0670] 水溶解度估计:在声处理下将水的等分试样添加到测定量的各种化合物1盐中。

[0671] 浆液实验:在多种溶剂和溶剂混合物中制备化合物1和各种共形成物的饱和溶液。将混合物在环境温度和升高的温度下搅拌指定的持续时间。通过所述技术收集固体,并在适当的情况下采用另外的结晶技术。

[0672] 真空烘箱去溶剂化:尝试使通过各种分析方法确定为溶剂合物的化合物1的盐经历去溶剂化。将样品在环境温度至80℃范围内的温度的真空烘箱中放置给定的时间段。通过XRPD和/或TGA分析样品以确定去溶剂化成功。

[0673] 蒸气扩散:在各种溶剂中制备浓溶液,并通常通过0.2-μm尼龙或PTFE过滤器过滤。将过滤后的溶液分配到小瓶中,然后将其置于含有反溶剂的较大的小瓶里面。保持不盖住小的小瓶,并盖上较大的小瓶以允许发生蒸气扩散。如本文所述分离存在的任何固体。

[0674] 蒸气加压:将选定的固体转移到小的小瓶中,然后将其置于含有溶剂的较大的小瓶里面。保持不盖住小的小瓶,并盖上较大的小瓶以允许在指定温度下发生蒸气加压。

[0675] 共形成物意指与化合物1缔合的本文公开的一种或多种药学上可接受的碱和/或药学上可接受的酸。如本文所用的示例性共形成物包括苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、HBr、乳酸、苹果酸、马来酸、甲磺酸、草酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和甲苯磺酸。

[0676] 仪器技术

[0677] 差示扫描量热法(DSC):使用Mettler-Toledo DSC3+差示扫描量热计进行DSC。使用金刚烷、水杨酸苯酯、铟、锡和锌进行温度校准。将样品放入密闭密封或敞开的铝DSC盘中,并精确记录重量。将构造为样品盘的称重铝盘放在池的参考侧。以10℃/min的升温速率从-30至250℃对样品进行分析。尽管热谱图是通过参考温度(x轴)绘制的,但结果是根据样

品温度报告的。

[0678] 动态蒸气吸附 (DVS)

[0679] a. VTI: 在VTI SGA-100蒸气吸附分析仪上收集自动蒸气吸附 (VS) 数据。NaCl和PVP用作校准标准物。在分析之前将样品干燥。在氮气吹扫下以10%RH的增量在5%至95%RH的范围内收集吸附和解吸数据。用于分析的平衡标准是在5分钟内重量变化小于0.0100%, 最大平衡时间为3小时。数据未针对样品的初始水分含量进行校正。

[0680] b. 内在: 在表面测量系统DVS内在仪器上收集自动蒸气吸附 (VS) 数据。在分析之前不将样品干燥。在氮气吹扫下以10%RH的增量在5%至95%RH的范围内收集吸附和解吸数据。用于分析的平衡标准是在5分钟内重量变化小于0.0100%, 最大平衡时间为3小时。数据未针对样品的初始水分含量进行校正。

[0681] 热台显微镜法 (HSM): 使用安装在配备有SPOT Insight™彩色数码相机的Leica DM LP显微镜上的Linkam热台 (FTIR 600) 进行热台显微镜法。使用USP融点标准物进行温度校准。将样品置于盖玻片上, 并将第二盖玻片置于样品的顶部。随着台被加热, 使用带有交叉偏光镜和第一级红色补偿器的20x物镜目视观察每个样品。使用SPOT软件 (v. 4.5.9) 拍摄图像。

[0682] 光学显微镜法: 在带有交叉偏光镜的Motic或Wolfe光学显微镜下或在具有带有交叉偏光镜的第一级红色补偿器的Leica立体显微镜下观察样品。

[0683] pKa和logP测定: pKa和logP测定由英国East Sussex的Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. 进行。

[0684] 溶液质子核磁共振波谱法 (^1H NMR): 通过Champaign, IL的Spectral Data Services获得溶液 ^1H NMR波谱。通过将大约5-10mg样品溶解在DMSO- d_6 中来制备样品。数据采集参数显示在此报告的数据部分中的每个光谱的首页上。

[0685] 热重分析 (TGA): 使用Mettler Toledo TGA/DSC3+分析仪进行热重分析。使用水杨酸苯酯、铟、锡和锌进行温度校准。将样品置于铝盘中。将敞开的盘插入TG炉中。在氮气下加热炉。以2、5或10°C/min的升温速率将每个样品从环境温度加热到350°C。尽管热谱图是通过参考温度 (x轴) 绘制的, 但结果是根据样品温度报告的。

[0686] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0687] a. 反射: 在室温 (298开尔文) 下采用使用长细聚焦源和镍滤光片产生的Cu $K\alpha$ 辐射入射光束, 用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪收集XRPD图。衍射仪采用对称的布拉格-布伦塔诺几何结构进行配置。在分析之前, 分析硅样本 (NIST SRM 640e) 以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST证实的位置一致。将样品的样本装在孔中。防散射狭缝 (SS) 用于最小化空气产生的背景。入射和衍射光束的索勒狭缝用于最小化来自轴向发散的加宽。使用距离样品240mm的扫描位置敏感检测器 (X'Celerator) 和数据收集器软件v. 2.2b收集衍射图。每个图案的数据采集参数显示在此报告的数据部分中的图像上方, 包括发散狭缝 (DS) 和入射光束SS。

[0688] b. 透射: 在室温 (298开尔文) 下采用使用Optix长细聚焦源产生的Cu辐射入射光束, 用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪收集XRPD图。使用椭圆分级多层镜将Cu $K\alpha$ X射线聚焦通过样本并到达检测器上。在分析之前, 分析硅样本 (NIST SRM 640e) 以验证观察到的Si 111峰的位置与NIST证实的位置一致。将样品的样本夹在3- μm 厚的薄膜之间, 并进行

透射几何学分析。光束阻挡、短防散射扩展、防散射刀刃用于最小化空气产生的背景。入射和衍射光束的索勒狭缝用于最小化来自轴向发散的加宽。使用距离样本240mm的扫描位置敏感检测器(X' Celerator)和数据收集器软件v.2.2b收集衍射图。每个图的数据采集参数显示在此报告的数据部分中的图像上方,包括反射镜前的发散狭缝(DS)。

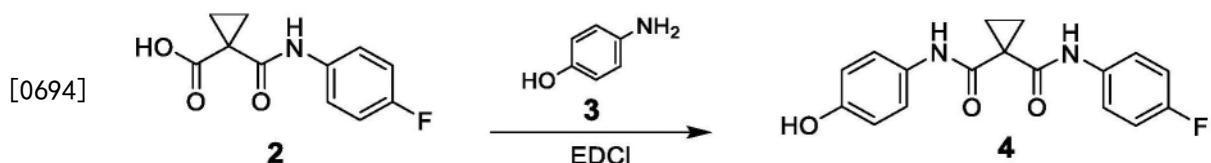
[0689] XRPD标引

[0690] 标引和结构精修是计算研究。在给定标引的XRPD图参考的图形内,用条标记的允许峰位置与观察到的峰之间的一致性表明了一致的晶胞测定。图的成功标引表明样品主要由单晶相组成,除非另有说明。将与分配的消光符号、晶胞参数和导出量一致的空间群列成表格。

[0691] 实施例

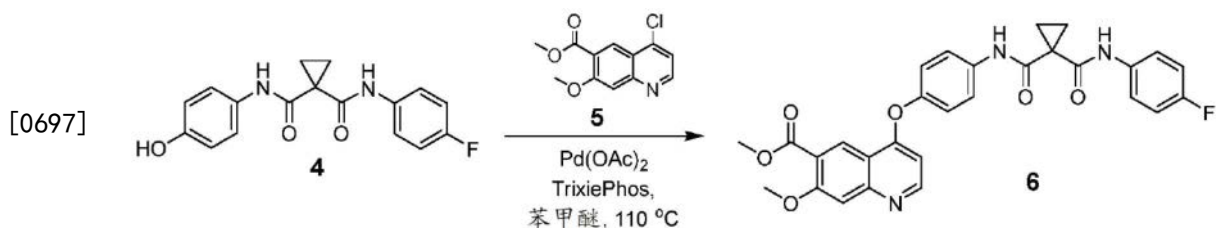
[0692] 制备实施例1:化合物1的合成

[0693] 步骤1:N-(4-氟苯基)-N-(4-羟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(4):



[0695] 向化合物2(10g,44.80mmol,1当量)和化合物3(5.87g,53.8mmol,1.2当量)在二甲基乙酰胺(DMA)(60mL)中的溶液中添加3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(EDCI)(10.31g,53.8mmol,1.2当量)。在20℃下用力搅拌混合物,直到反应完成。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液(aq)(400mL)中,并用EtOAc(4x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,经无水(anhyd)Na₂SO₄干燥并浓缩。得到化合物4(21g,粗)(50%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.16(br s,1H),9.72(br s,1H),7.61(dd,2H),7.34(d,2H),7.13(t,2H),6.68(d,2H),1.42(s,4H);C₁₇H₁₅FN₂O₃的MS(EI)实测值314.9(MH⁺)。

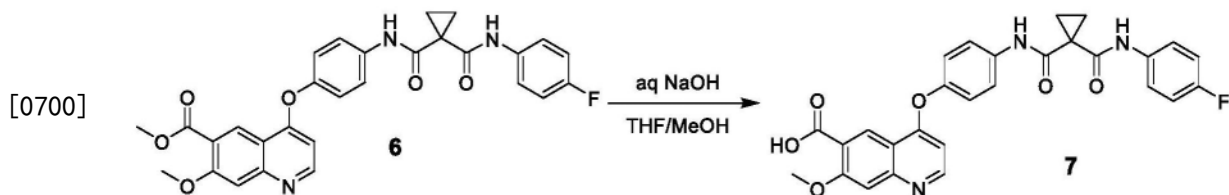
[0696] 步骤2:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酸甲酯(6):



[0698] 将化合物4(5.99g,9.5mmol,1.2当量)、化合物5(2g,8.0mmol,1.0当量)、Pd(OAc)₂(89mg,397.4μmol,0.05当量)、外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘(TrixiePhos,316.71mg,794.7μmol,0.1当量)和K₃PO₄(2.53g,11.9mmol,1.5当量)在苯甲醚(50mL)中的混合物在110℃和氮气氛下搅拌2小时(h)。将混合物过滤并浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法(1:1石油醚:EtOAc至20:1EtOAc:MeOH)纯化残留物。得到化合物6(2.6g,61.8%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.38(s,1H),8.80(s,1H),8.63(d,2H),7.64(d,2H),7.54-7.41(m,3H),7.18(d,2H),7.09-7.01(m,2H),6.43(d,1H),4.05(s,3H),3.97(s,3H),1.78-1.72(m,2H),1.69-1.63(m,2H);C₂₉H₂₄FN₃O₆的MS(EI)实测值530.0(MH⁺)。

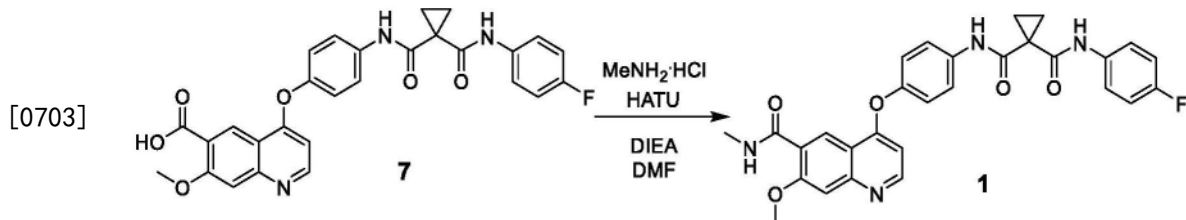
[0699] 步骤3:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基

基喹啉-6-甲酸(7)



[0701] 向化合物6 (1.8g, 3.4mmol, 1当量) 在四氢呋喃(THF) (15mL) 和MeOH (15mL) 中的溶液中添加2M的NaOH水溶液 (7mL, 4.1当量)。将混合物在6-13℃下搅拌4小时。用1M的HCl水溶液将混合物调节至pH为大约8, 并浓缩以移除溶剂。添加水 (50mL), 并用1M的HCl水溶液将混合物调节至pH为大约6。过滤所得沉淀物, 用水 (2x10mL) 洗涤, 并在真空下干燥。得到化合物7 (1.7g, 97.0% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); C₂₈H₂₂FN₃O₆的MS (EI) 实测值516.1 (MH⁺)。

[0702] 步骤4: 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(1)



[0704] 将化合物7 (300mg, 582.0μmol, 1当量)、HATU (332mg, 873.2μmol, 1.5当量) 和DIEA (301mg, 2.3mmol, 406μL, 4当量) 在DMF (10mL) 中的溶液在6-10℃下搅拌1小时。添加甲胺盐酸盐 (79mg, 1.2mmol, 2.0当量), 并将混合物在6-10℃下搅拌17小时。将混合物过滤, 并通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge 150mm*25mm*5μm, 梯度: 在10mM的NH₄HCO₃水溶液中33-63%的乙腈, 流速: 25mL/min) 纯化所得滤液。得到化合物1 (105.4mg, 34.3% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 1.47 (s, 4H); C₂₉H₂₅FN₄O₅的MS (EI) 实测值529.1 (MH⁺)。

[0705] 实施例1: 化合物1苯磺酸盐形式A的制备

[0706] 将在热丙酮中的一摩尔当量的苯磺酸添加到化合物1中。然后将所得浆液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0707] 实施例2: 化合物1苯磺酸盐形式B的制备

[0708] 在80℃下将化合物1苯磺酸盐形式A在真空中放置1天, 得到化合物1苯磺酸盐形式A和化合物1苯磺酸盐形式B的混合物。

[0709] 实施例3: 化合物1苯甲酸盐形式A的制备

[0710] 向一摩尔当量的苯甲酸和化合物1中添加热甲醇。将所得溶液在~60℃下搅拌20分钟。然后将溶液急速冷却到-20℃并搁置1天。通过真空过滤对固体进行过滤。

[0711] 实施例4: 化合物1樟脑磺酸盐形式A的制备

[0712] 将在热丙酮中的一摩尔当量的樟脑磺酸添加到化合物1中。然后将所得浆液在~

50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0713] 实施例5:化合物1樟脑磺酸盐形式B的制备

[0714] 在80℃下将化合物1樟脑磺酸盐形式A在真空中放置1天,得到化合物1樟脑磺酸盐形式B。

[0715] 实施例6:化合物1柠檬酸盐形式A的制备

[0716] 将在丙酮中的一摩尔当量的柠檬酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌4天。然后经2小时将混合物缓慢冷却到室温,添加3mL丙酮,并将溶液在室温下再搅拌一天。通过正压过滤收集固体。

[0717] 实施例7:化合物1柠檬酸盐形式B的制备

[0718] 将在丙酮中的两摩尔当量的柠檬酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌6天。通过热溶液的正压过滤收集固体。

[0719] 实施例8:化合物1乙磺酸盐形式A的制备

[0720] 将在热丙酮中的一摩尔当量的乙磺酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0721] 实施例9:化合物1乙磺酸盐形式B的制备

[0722] 在80℃下将化合物1乙磺酸盐形式A在真空中放置1天,得到化合物1乙磺酸盐形式B。

[0723] 实施例10:化合物1HBr形式A的制备

[0724] 将一摩尔当量的氢溴酸添加到化合物1在热丙酮中的浆液中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0725] 实施例11:化合物1HBr形式B的制备

[0726] 将一摩尔当量的氢溴酸添加到化合物1在热MEK中的浆液中。然后将所得溶液在~55℃下搅拌1天。然后缓慢冷却溶液。

[0727] 实施例12:化合物1乳酸盐形式A的制备

[0728] 将一摩尔当量的乳酸添加到化合物1在热丙酮中的浆液中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0729] 实施例13A:化合物1苹果酸盐形式A的制备

[0730] 将在丙酮中的一摩尔当量的苹果酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌4天,经2小时缓慢冷却到室温,用3mL丙酮稀释,并在室温下搅拌1天。通过正压过滤收集固体。

[0731] 实施例13B:化合物1苹果酸盐形式A的制备

[0732] 将在丙酮中的两摩尔当量的苹果酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌6天。通过热溶液的正压过滤收集固体。

[0733] 实施例14A:化合物1马来酸盐形式A的制备

[0734] 将一摩尔当量的马来酸水溶液添加到化合物1在MEK中的浆液中,以得到1:7水/MEK的所得溶液。然后将所得溶液在~55℃下搅拌5分钟至1天,缓慢冷却,并部分地蒸发溶剂(FE)。

[0735] 实施例14B:化合物1马来酸盐形式A的制备

[0736] 将在热丙酮中的两摩尔当量的马来酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50

℃下搅拌1天,然后将溶液快速冷却到室温。通过热溶液的正压过滤收集固体。

[0737] 实施例15:化合物1马来酸盐形式B的制备

[0738] (按比例放大)将两摩尔当量的马来酸和化合物1在~50℃的热丙酮中用籽晶浆化2天。通过真空过滤收集固体,得到化合物1马来酸盐形式A和B的混合物。

[0739] 实施例16:化合物1甲磺酸盐形式A的制备

[0740] 在室温下将一摩尔当量的甲磺酸添加到化合物1在THF中的浆液中。将浆液在室温下搅拌3天,并通过正压过滤收集固体。

[0741] 实施例17:化合物1甲磺酸盐形式B的制备

[0742] 将一摩尔当量的甲磺酸添加到化合物1在氯仿中的浆液中。然后将浆液在~50℃下搅拌3天。然后将溶液缓慢冷却到室温。添加庚烷,使得最终溶液的氯仿比庚烷为约8:1,并将溶液搅拌5小时。通过正压过滤收集固体。

[0743] 实施例18:化合物1甲磺酸盐形式C的制备

[0744] 在~60℃下将一摩尔当量的甲磺酸添加到化合物1在甲醇中的溶液中。然后将溶液急速冷却到-20℃并搁置2天。将溶剂部分地蒸发,并添加MTBE,使得最终溶液的甲醇比MTBE为约2:5,并将溶液搅拌5小时。通过正压过滤收集固体。

[0745] 实施例19:化合物1草酸盐形式A的制备

[0746] 将在热丙酮中的一摩尔当量的草酸添加到化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0747] 实施例20:化合物1草酸盐形式B的制备

[0748] 将一摩尔当量的草酸水溶液在55℃下添加到化合物1在MEK中的浆液中,以得到1:7水/MEK的所得溶液。然后将所得溶液在~55℃下搅拌1天,缓慢冷却,并部分地蒸发溶剂(FE)。

[0749] 实施例21:化合物1草酸盐形式C的制备

[0750] 将在TFE中的一摩尔当量的草酸在55℃下添加到化合物1中。然后将所得溶液缓慢冷却到室温持续1天,在-2-8℃冷藏机中放置2小时,然后在-20℃冷冻机中放置6天。然后将溶液用1体积的MTBE急速沉淀,在室温下搅拌1天,并通过正压过滤进行过滤。

[0751] 实施例22:化合物1丙酸盐形式A的制备

[0752] 将一摩尔当量的丙酸添加到在热丙酮中的化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0753] 实施例23A:化合物1琥珀酸盐形式A的制备

[0754] 将一摩尔当量的琥珀酸添加到在丙酮中的化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌4天,然后缓慢冷却到室温,并再搅拌一天。通过正压过滤收集固体。

[0755] 实施例23B:化合物1琥珀酸盐形式A的制备

[0756] 将两摩尔当量的琥珀酸添加到在丙酮中的化合物1中。然后将所得溶液在~50℃下搅拌6天。通过正压过滤收集固体。

[0757] 实施例24:化合物1硫酸盐形式A的制备

[0758] 将一摩尔当量的硫酸添加到化合物1在THF中的浆液中。然后将所得溶液在室温下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0759] 实施例25:化合物1硫酸盐形式B的制备

[0760] 在 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下将一摩尔当量的硫酸添加到在甲醇中的化合物1中。然后将所得溶液急速冷却到 -20°C 并搁置2天。然后蒸发溶剂(FE),得到标题形式。

[0761] 实施例26:化合物1硫酸盐形式C的制备

[0762] 将一摩尔当量的硫酸添加到在氯仿中的化合物1中,并将所得溶液在 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3天。然后将所得溶液缓慢冷却到室温并搁置1天。通过正压过滤收集固体。

[0763] 实施例27:化合物1酒石酸盐形式A的制备

[0764] 将一摩尔当量的L-酒石酸添加到在THF中的化合物1中,并将所得溶液在室温下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0765] 实施例28:化合物1半酒石酸盐形式B的制备

[0766] 将一摩尔当量的L-酒石酸添加到在丙酮中的化合物1中,并将所得溶液在 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌34天。然后将所得溶液缓慢冷却到室温并搁置1天。通过正压过滤收集固体。

[0767] 实施例29:化合物1甲苯磺酸盐形式A的制备

[0768] 将一摩尔当量的对甲苯磺酸添加到在丙酮中的化合物1中,并将所得溶液在 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3天。通过正压过滤收集固体。

[0769] 实施例30:化合物1甲苯磺酸盐形式B的制备

[0770] (按比例放大)在 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下将在热丙酮中的一摩尔当量的对甲苯磺酸添加到在丙酮中的化合物1中。然后添加籽晶,并将所得溶液在 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2天。

[0771] 其它实施方案

[0772] 出于清楚和理解的目的,已经通过说明和实施例详细地描述了前述公开内容。已经参考了各种具体和优选的实施方案和技术描述了本发明。然而,应当理解的是,可以进行许多变动和修改,同时仍然保持在本发明的实质和范围内。对于本领域技术人员显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内进行变化和修改。因此,要理解的是,上面的描述旨在说明而非限制。

[0773] 因此,本发明的范围不应参考上面的描述来确定,而是应该参考以下所附权利要求以及这类权利要求所拥有的等效方案的全部范围来确定。

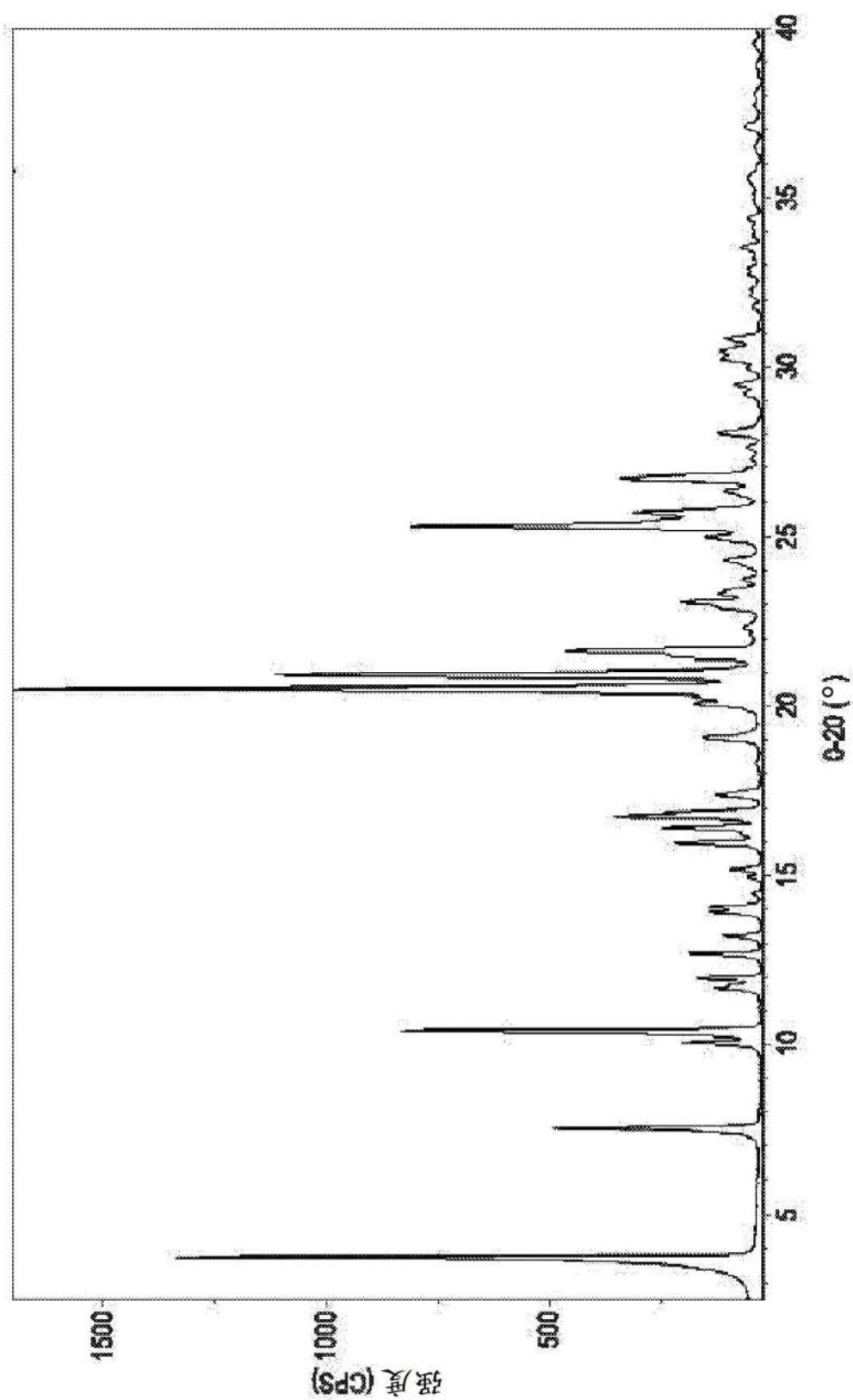


图1

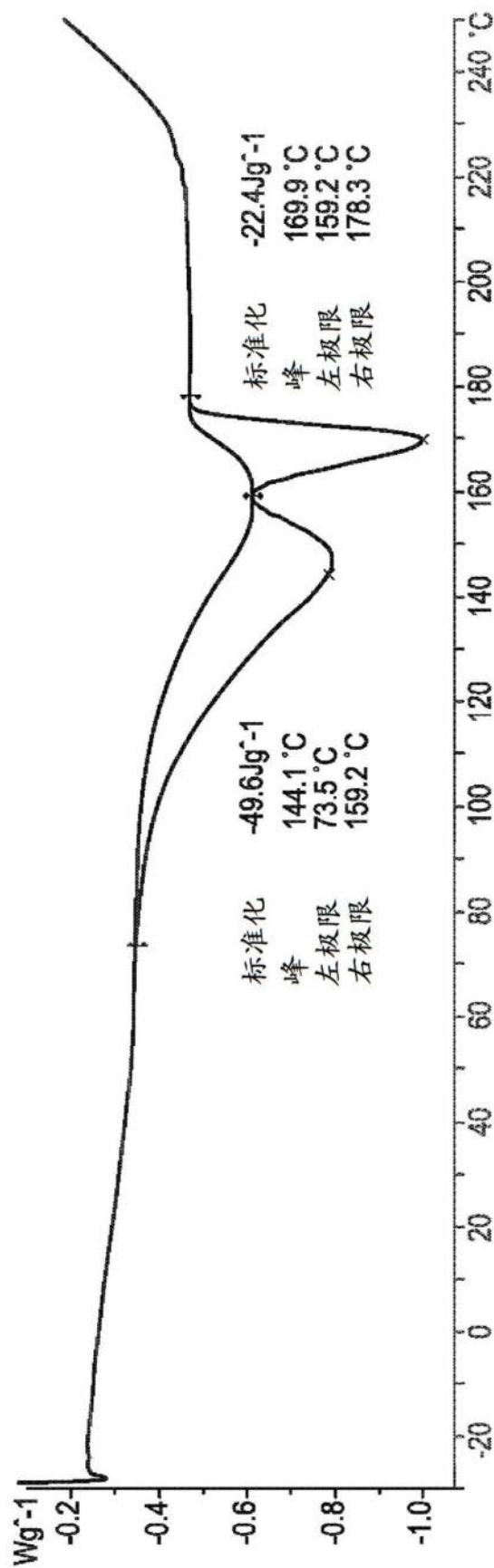


图2

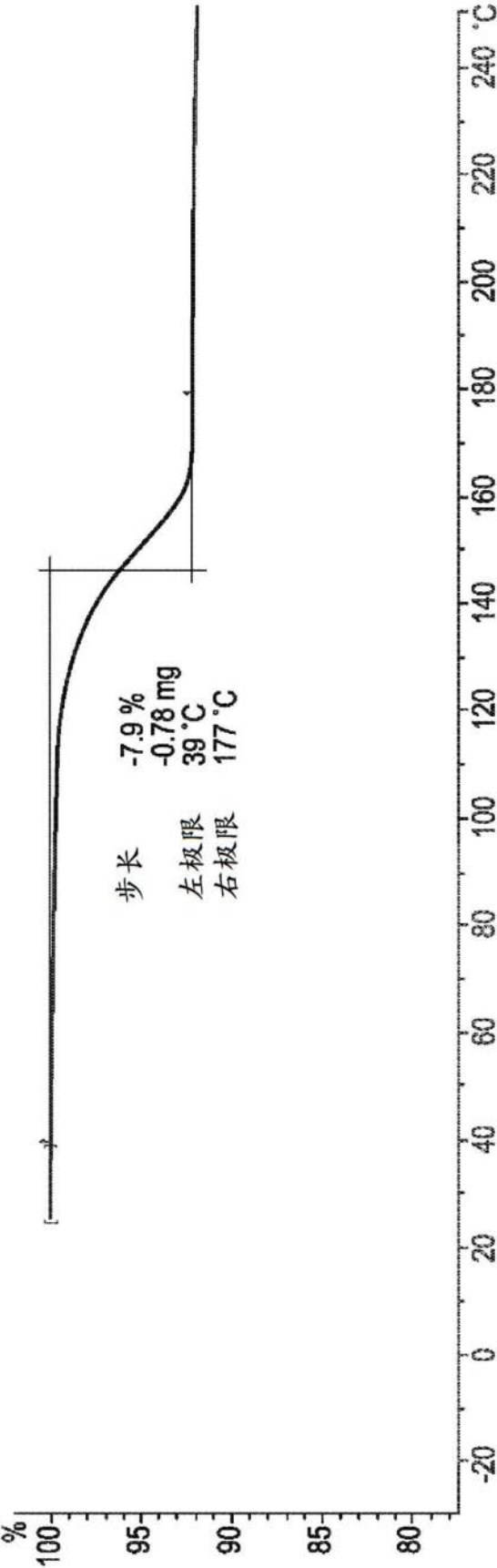


图3

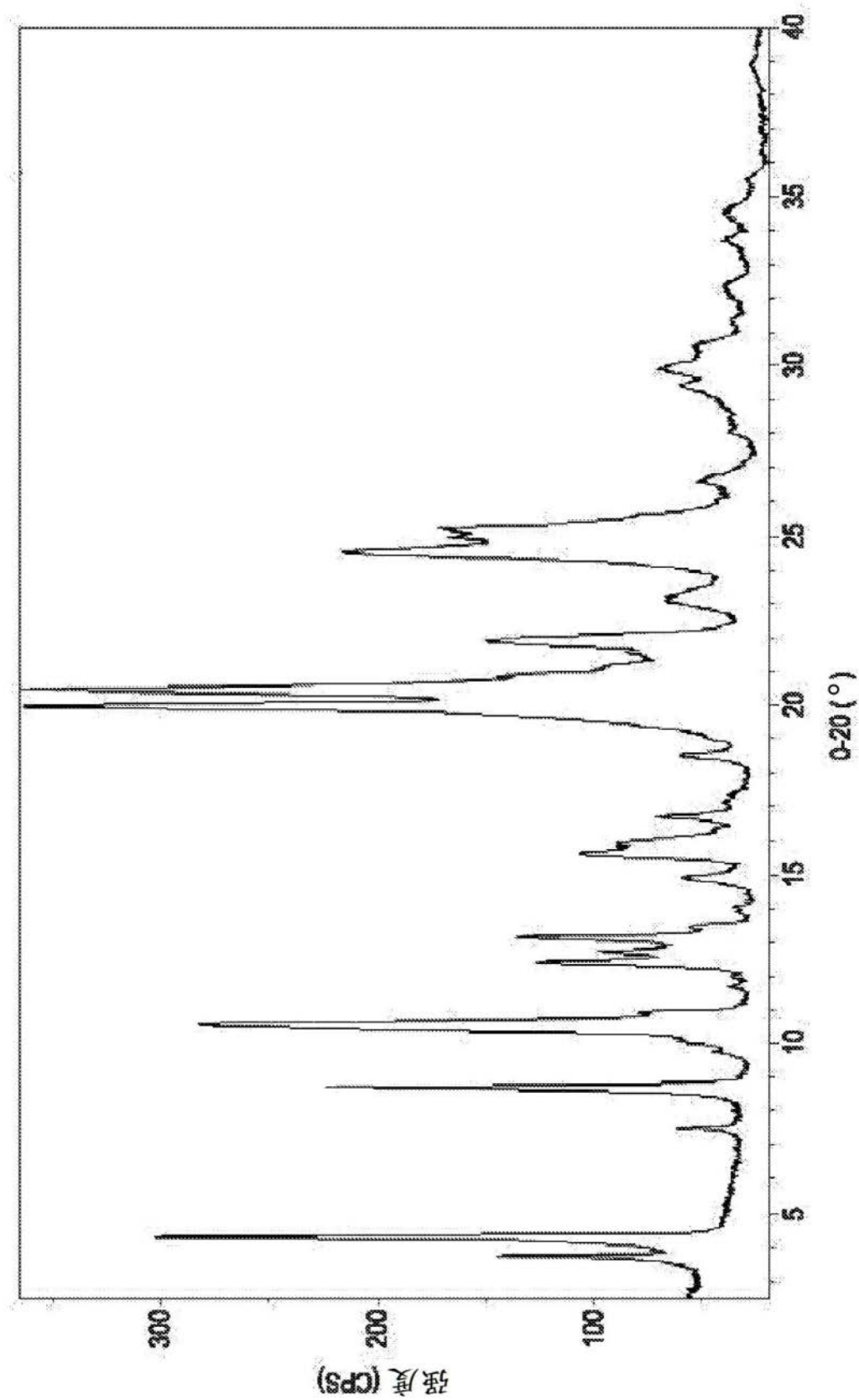


图4

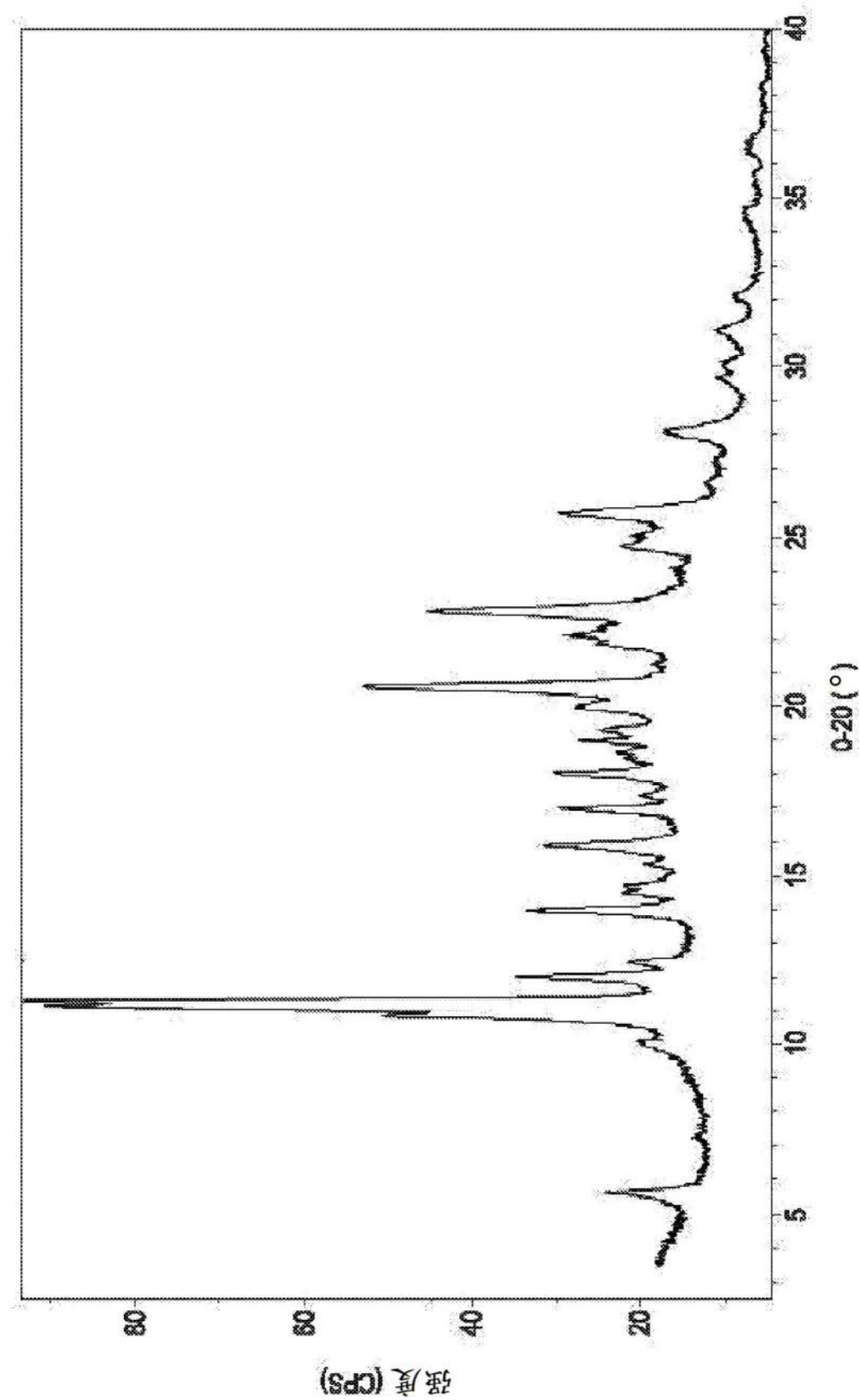


图5

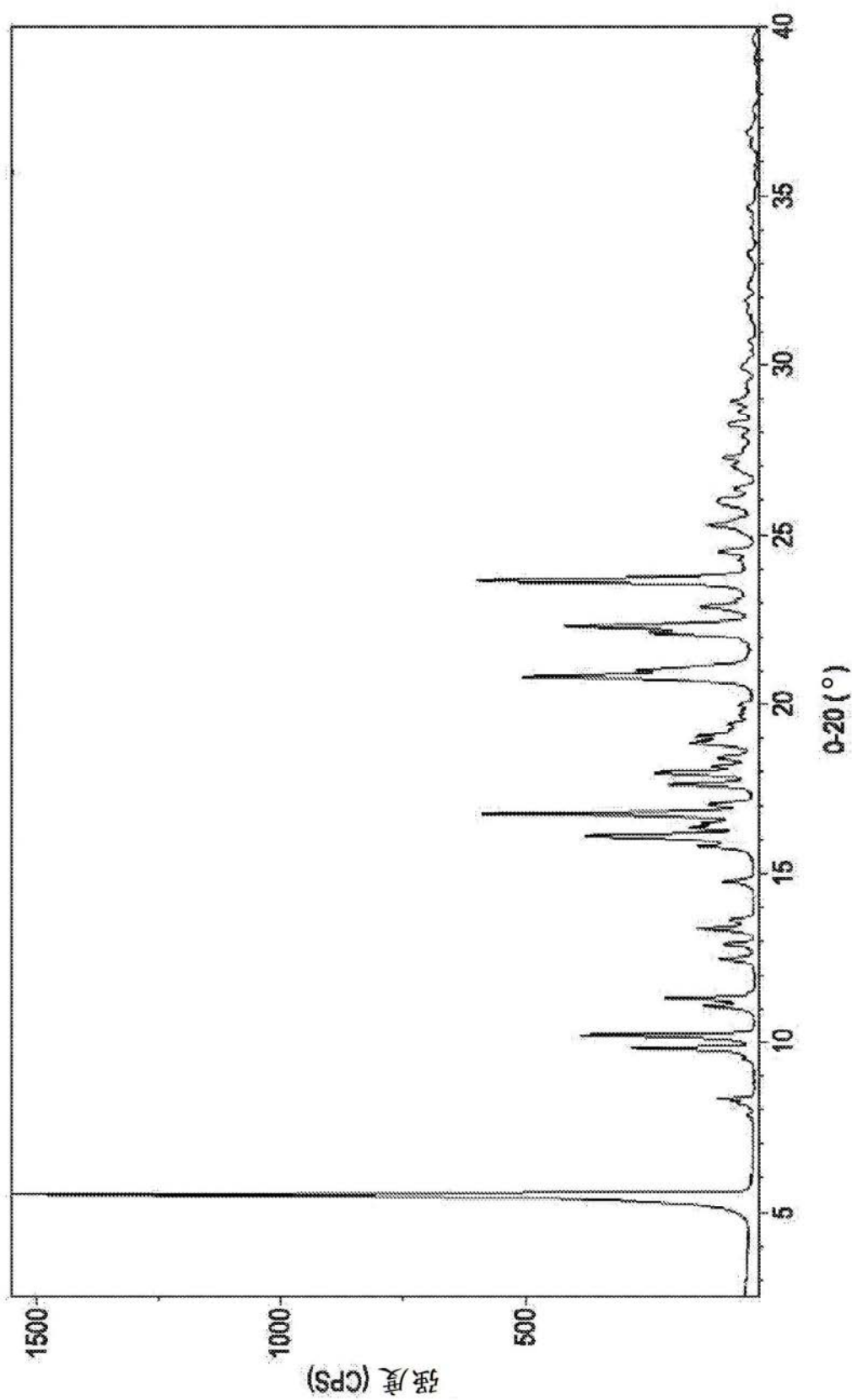


图6

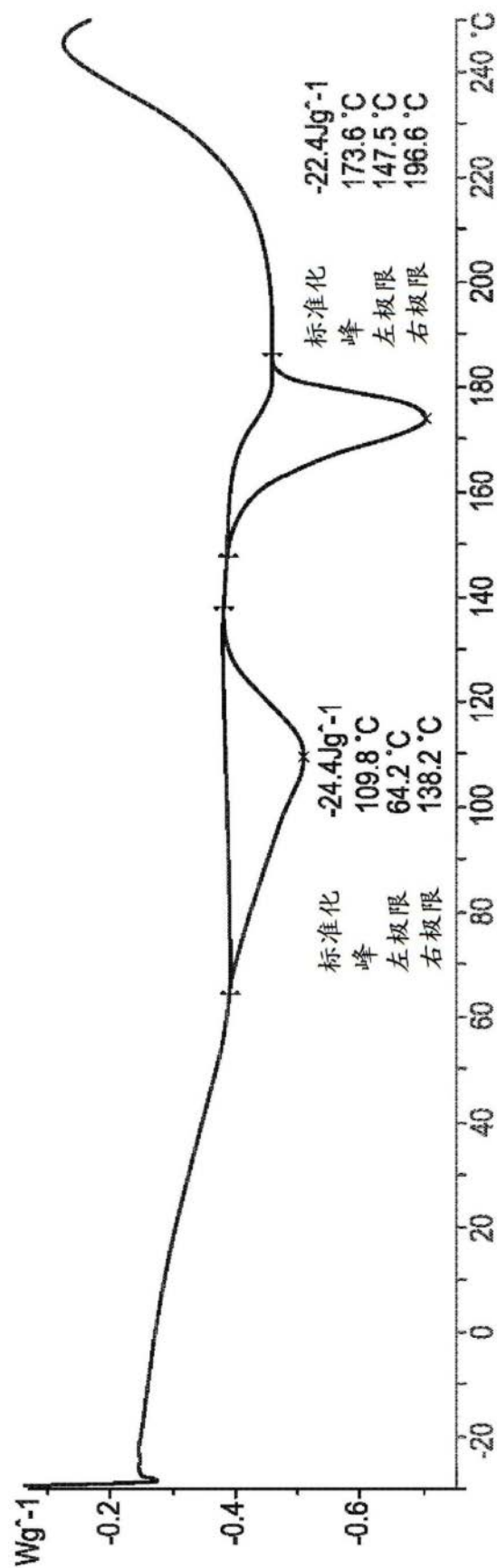


图7

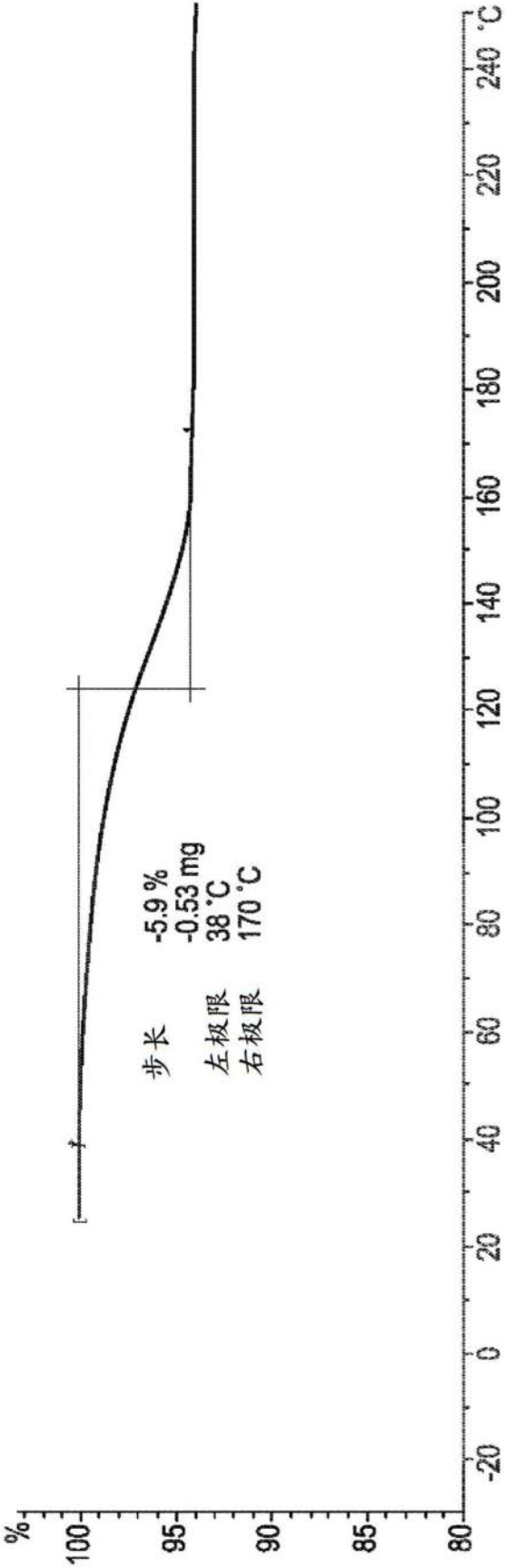


图8

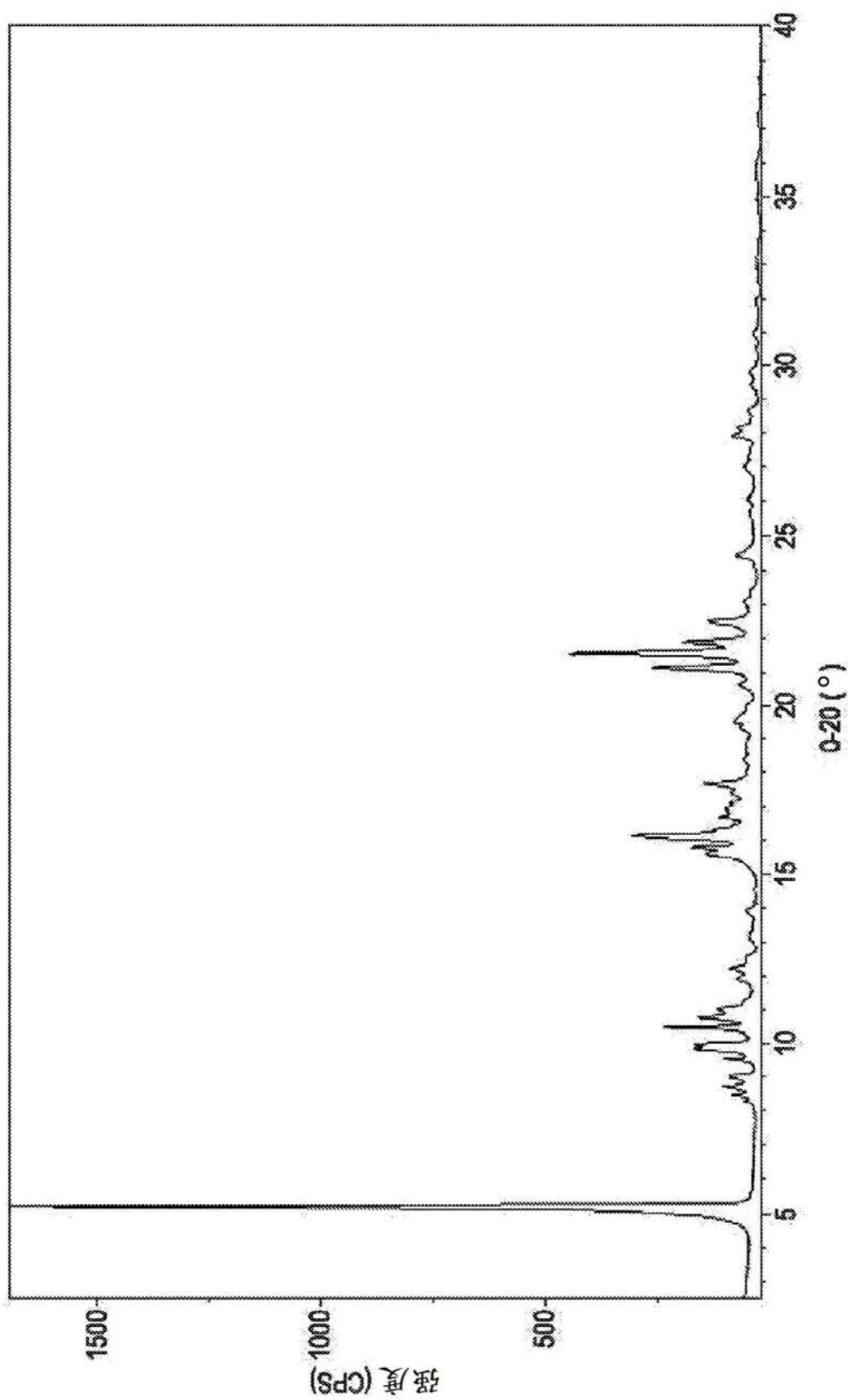


图9

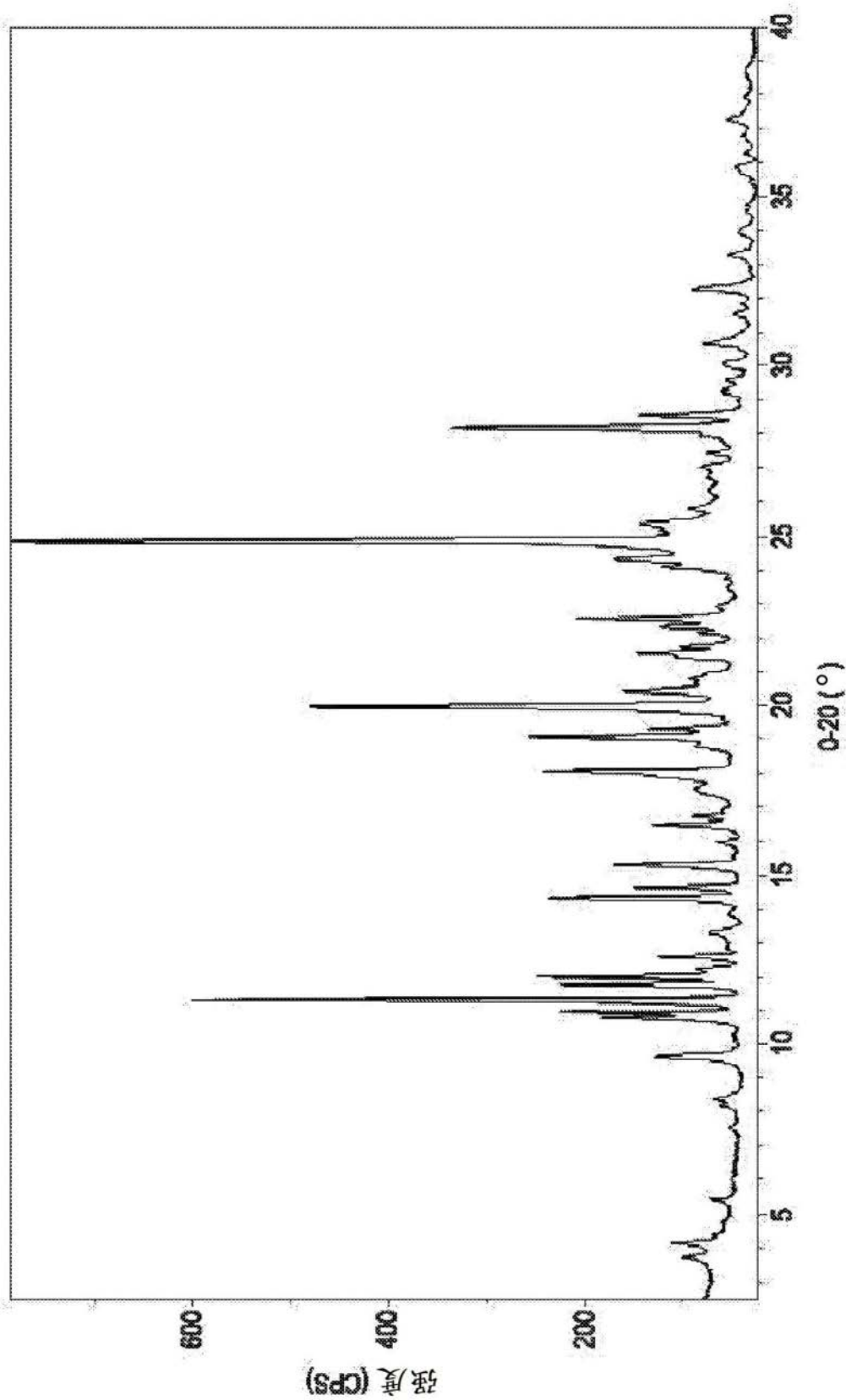


图10

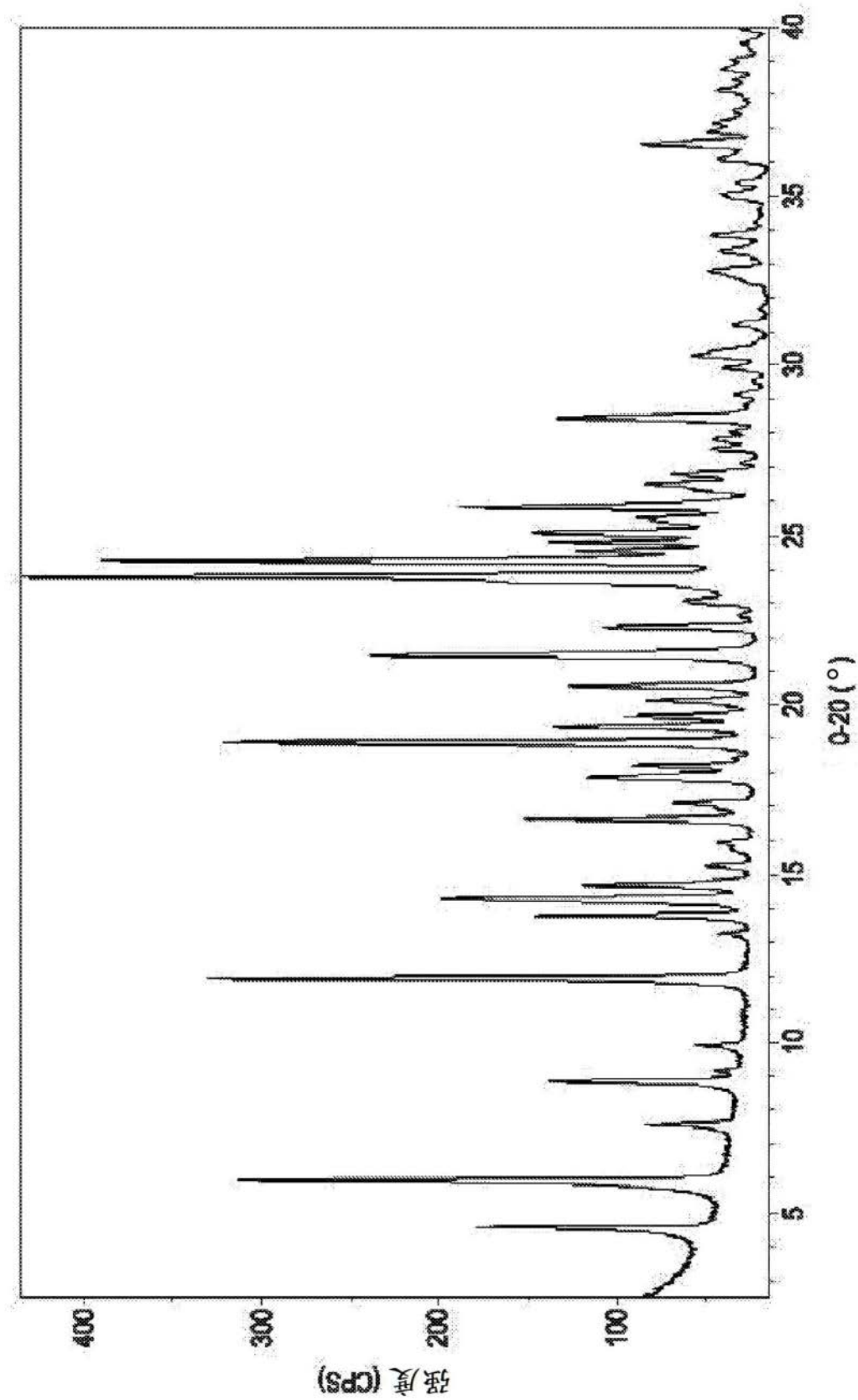


图11

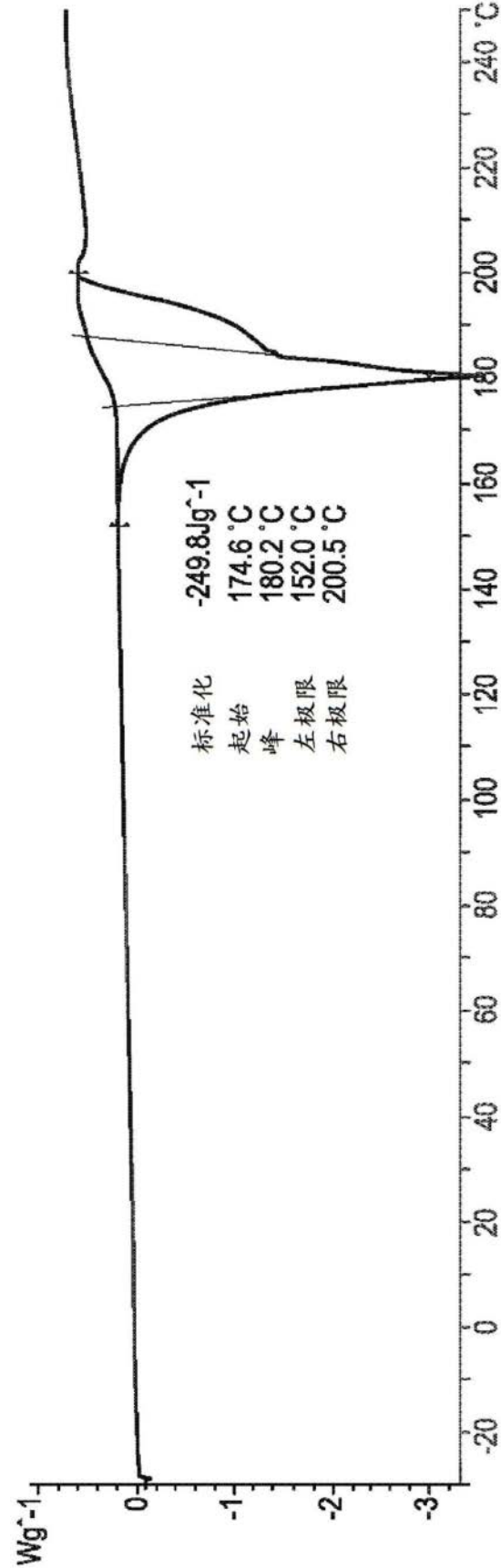


图12

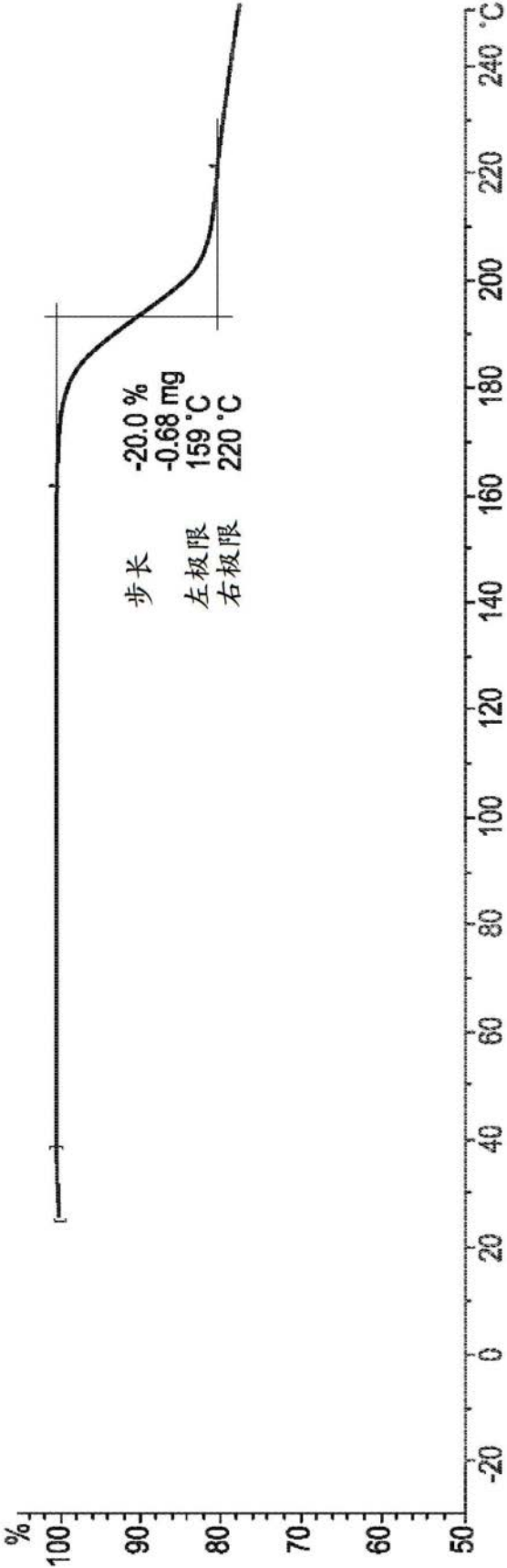


图13

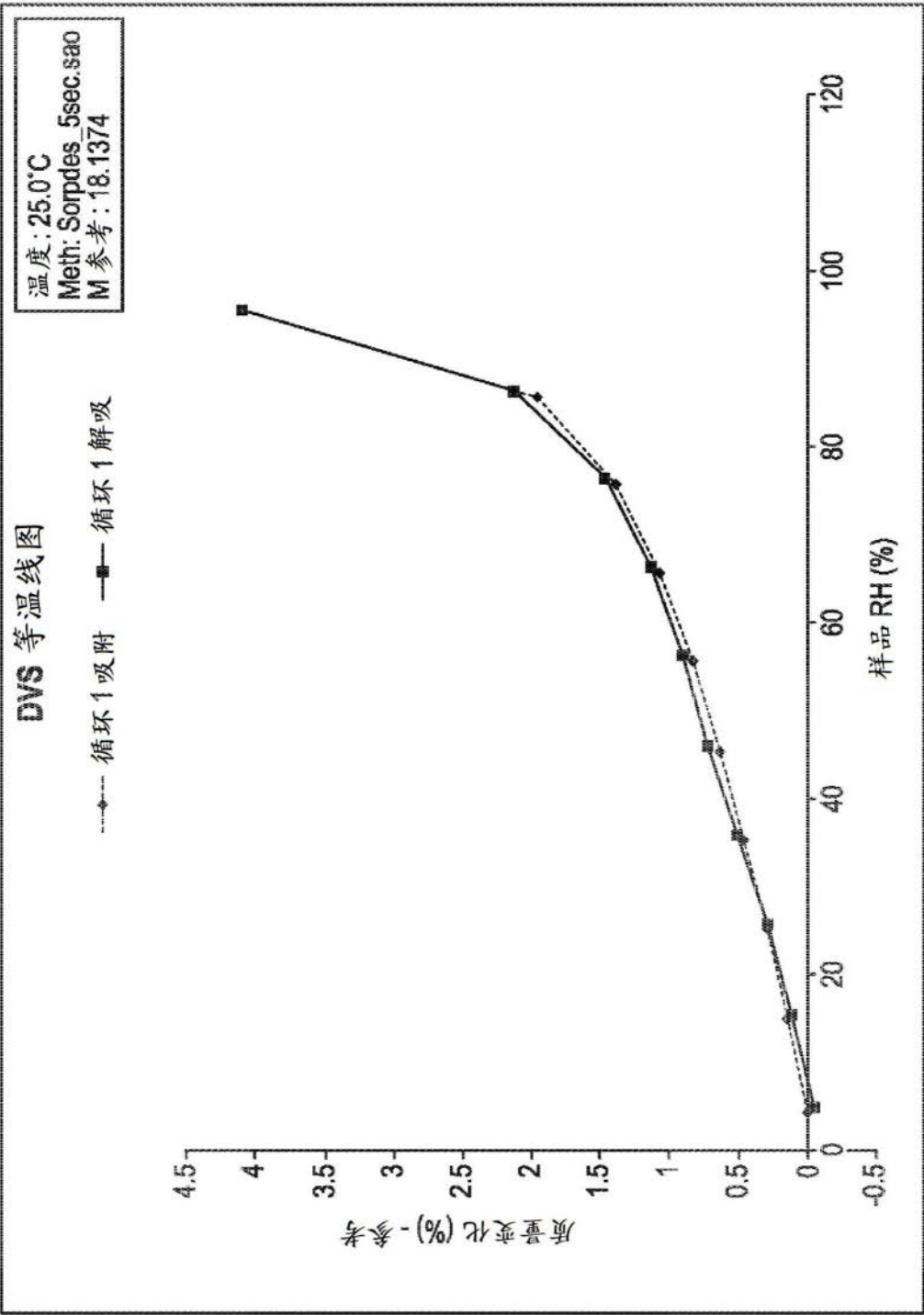


图14

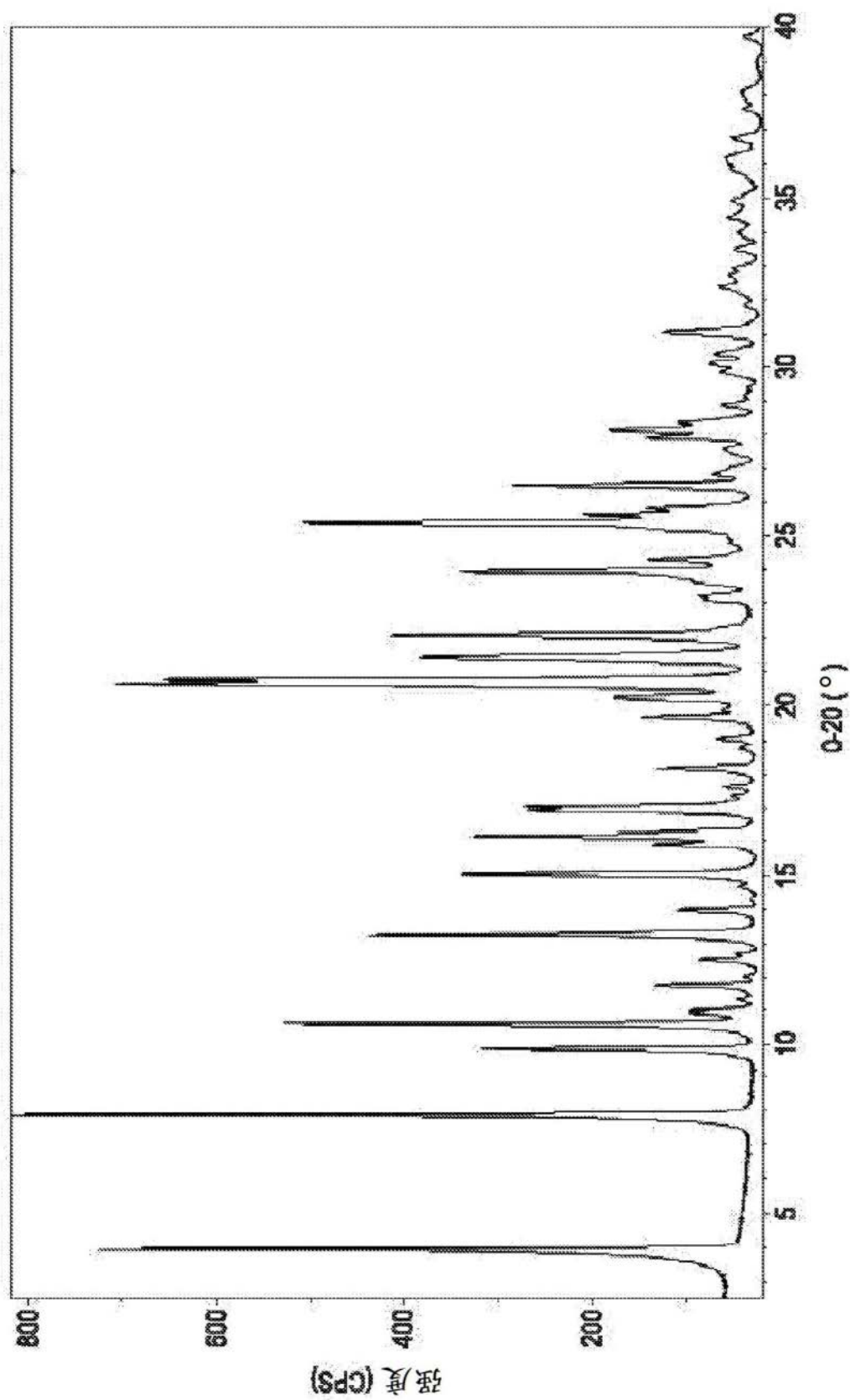


图15

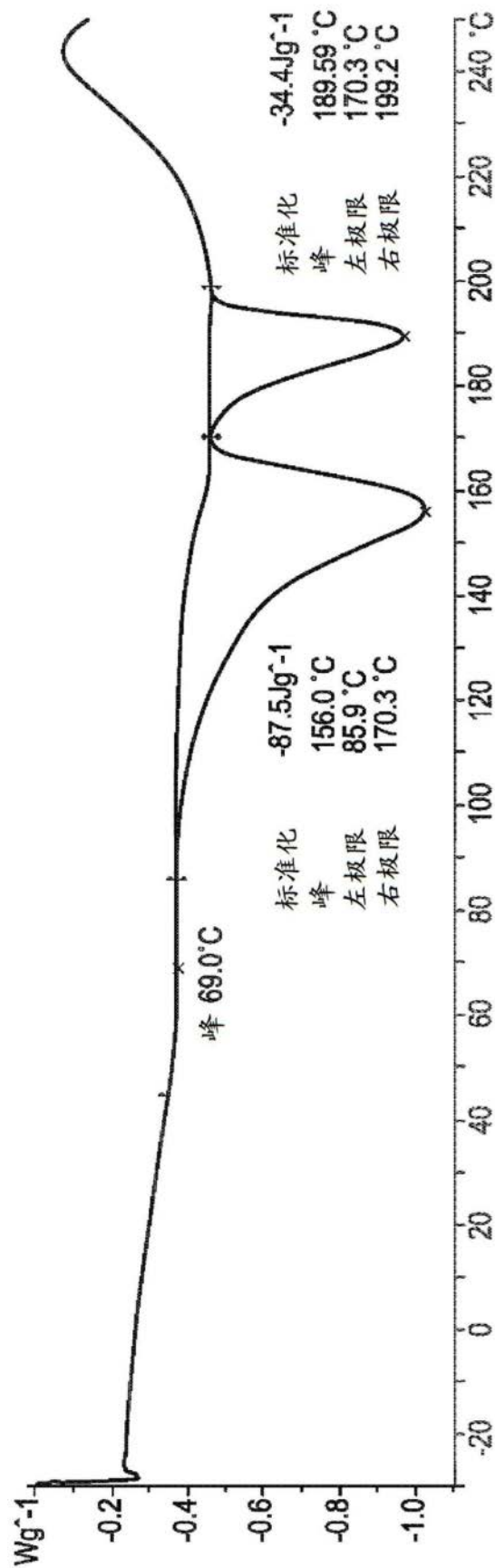


图16

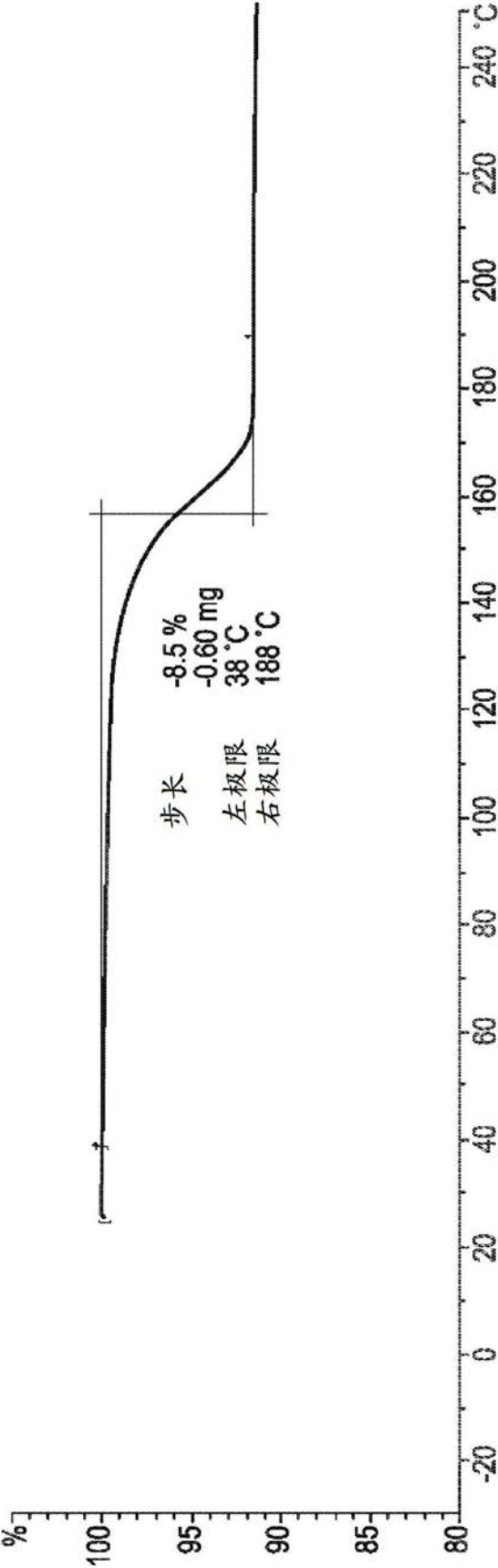


图17

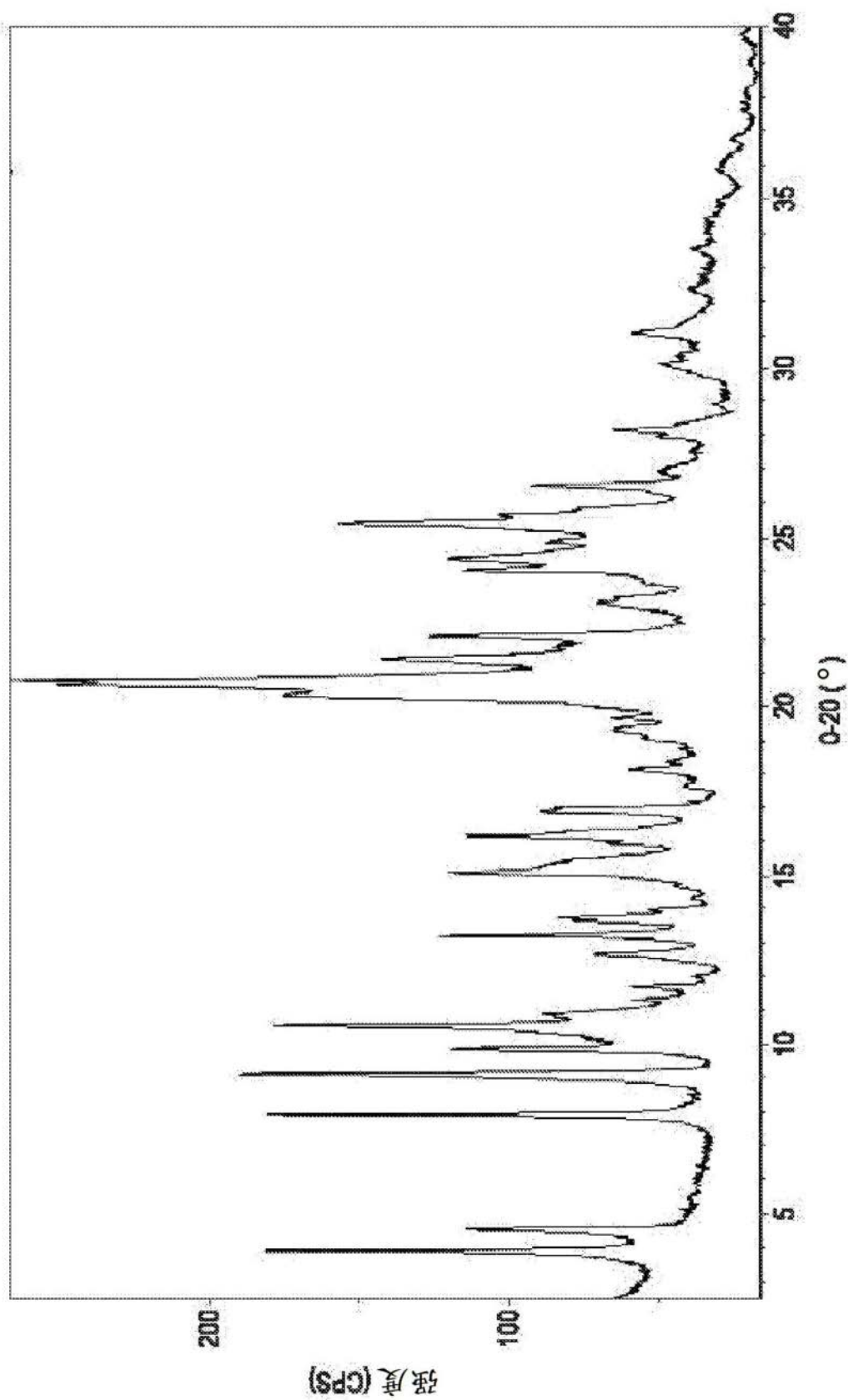


图18

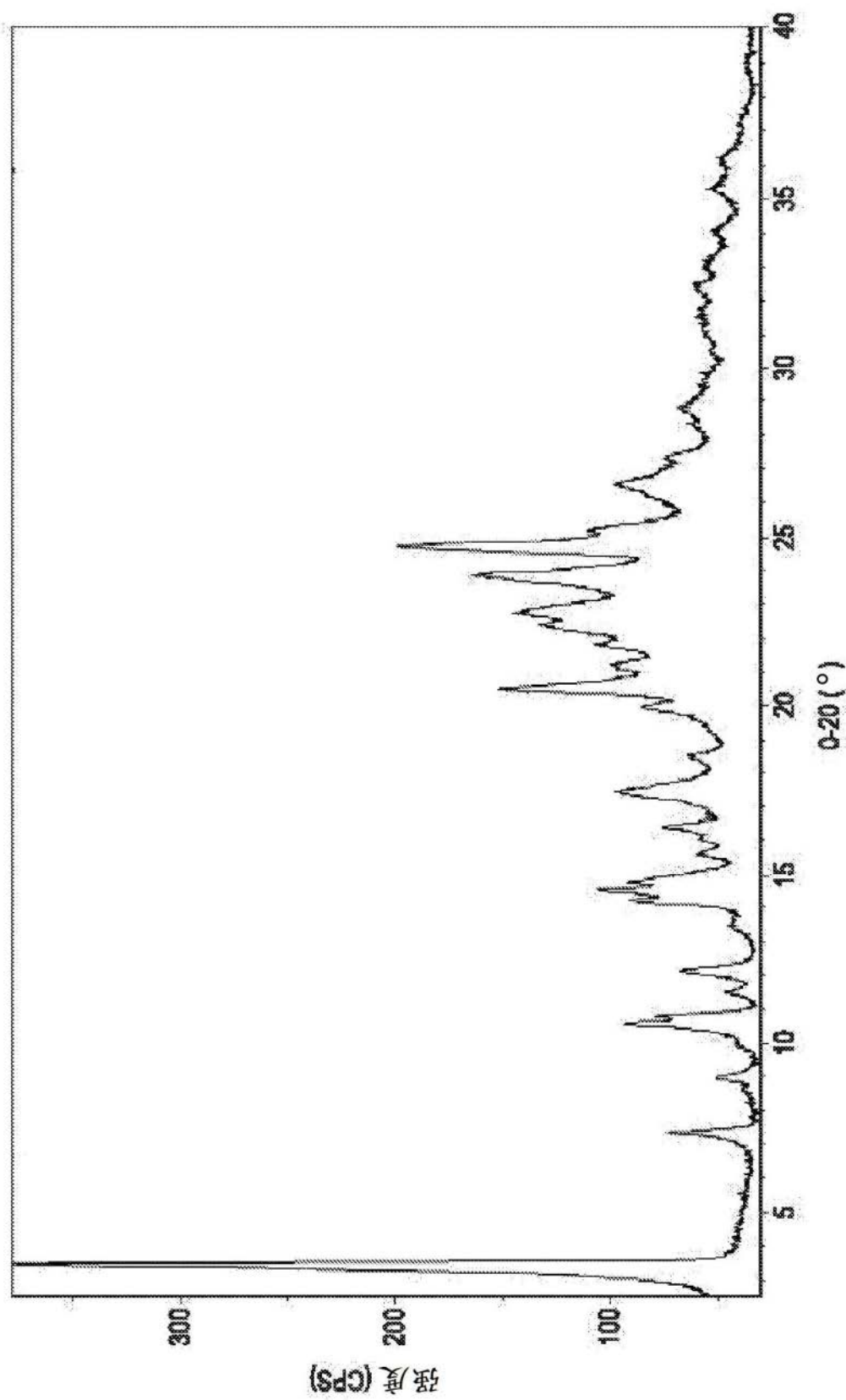


图19

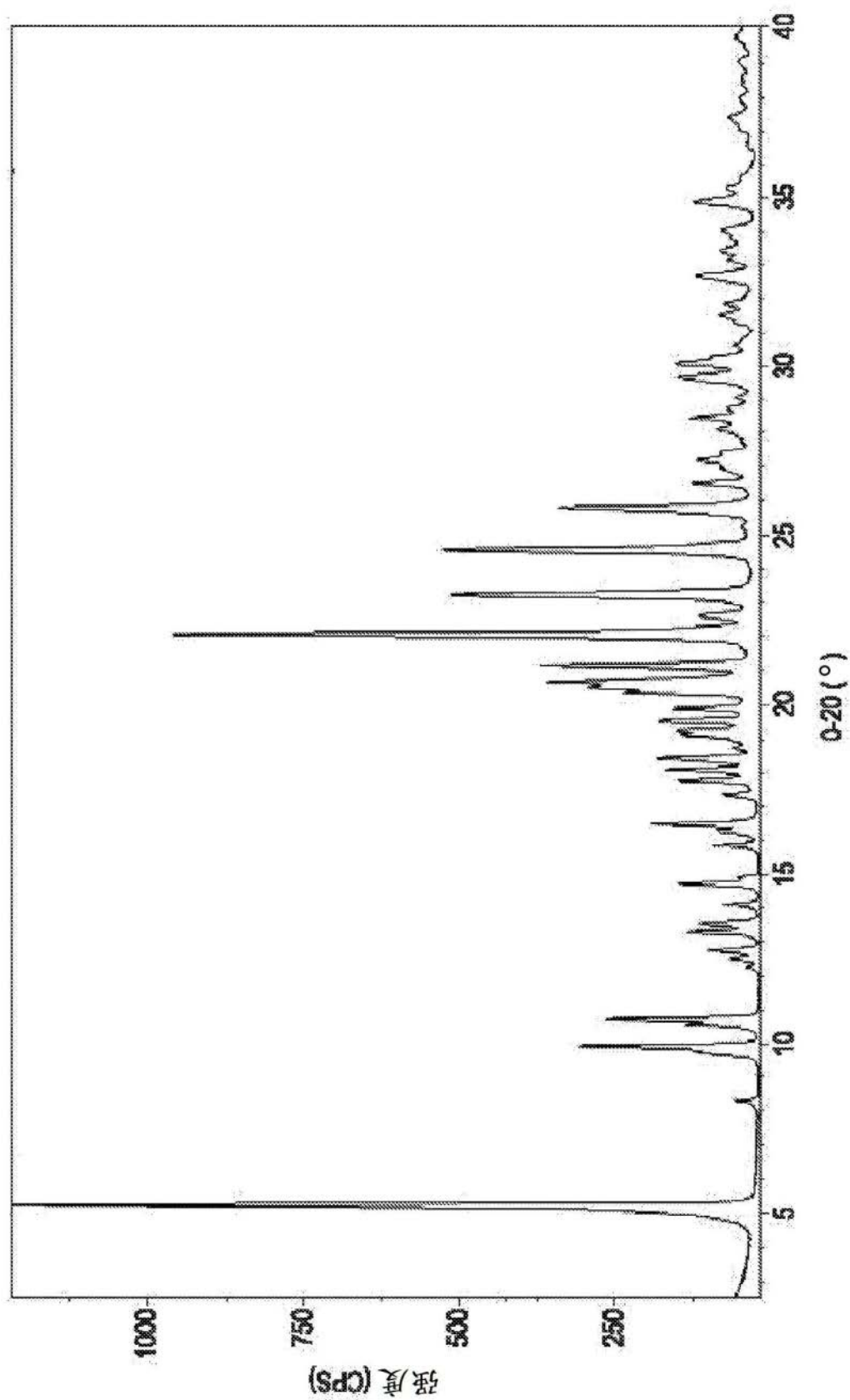


图20

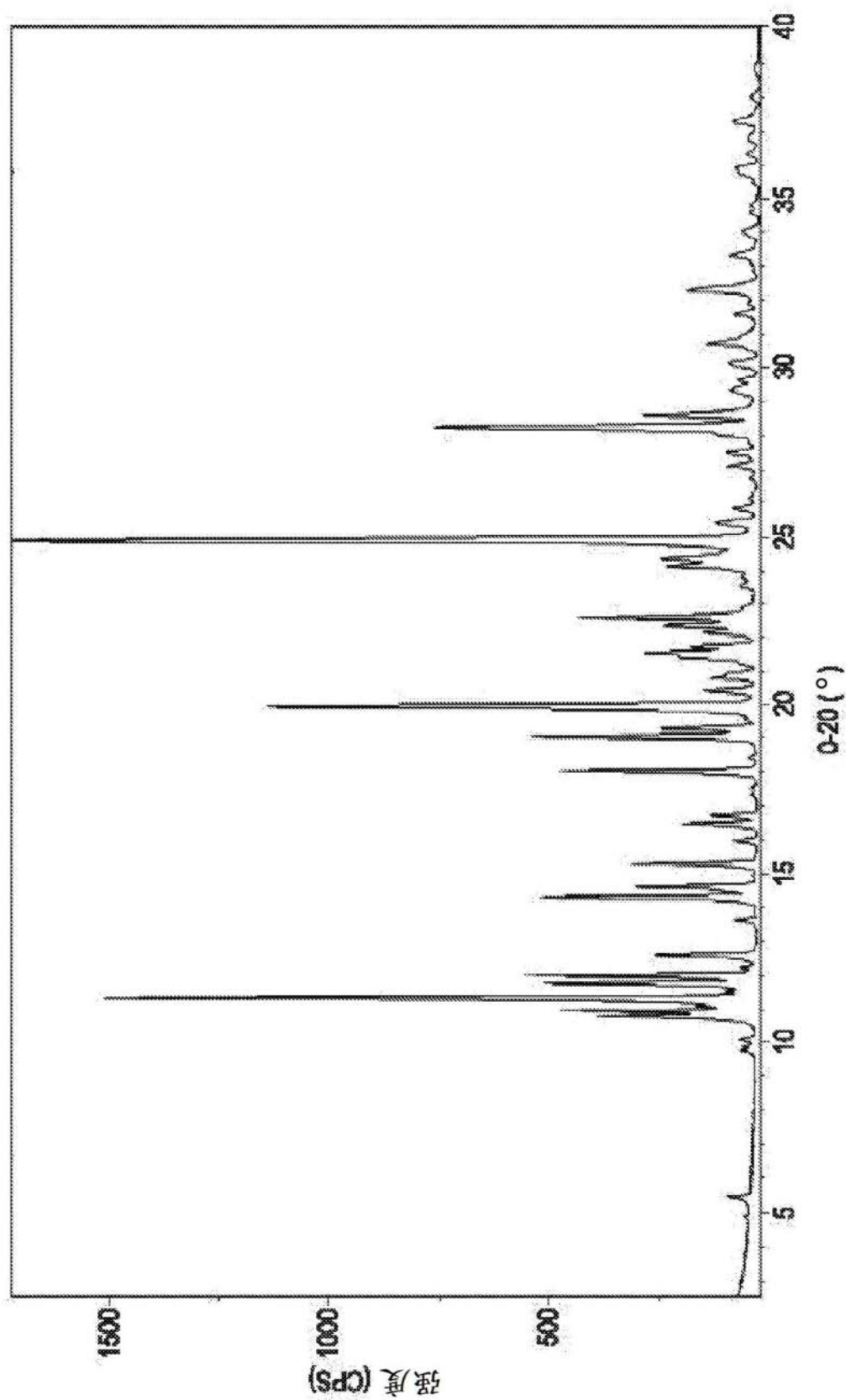


图21

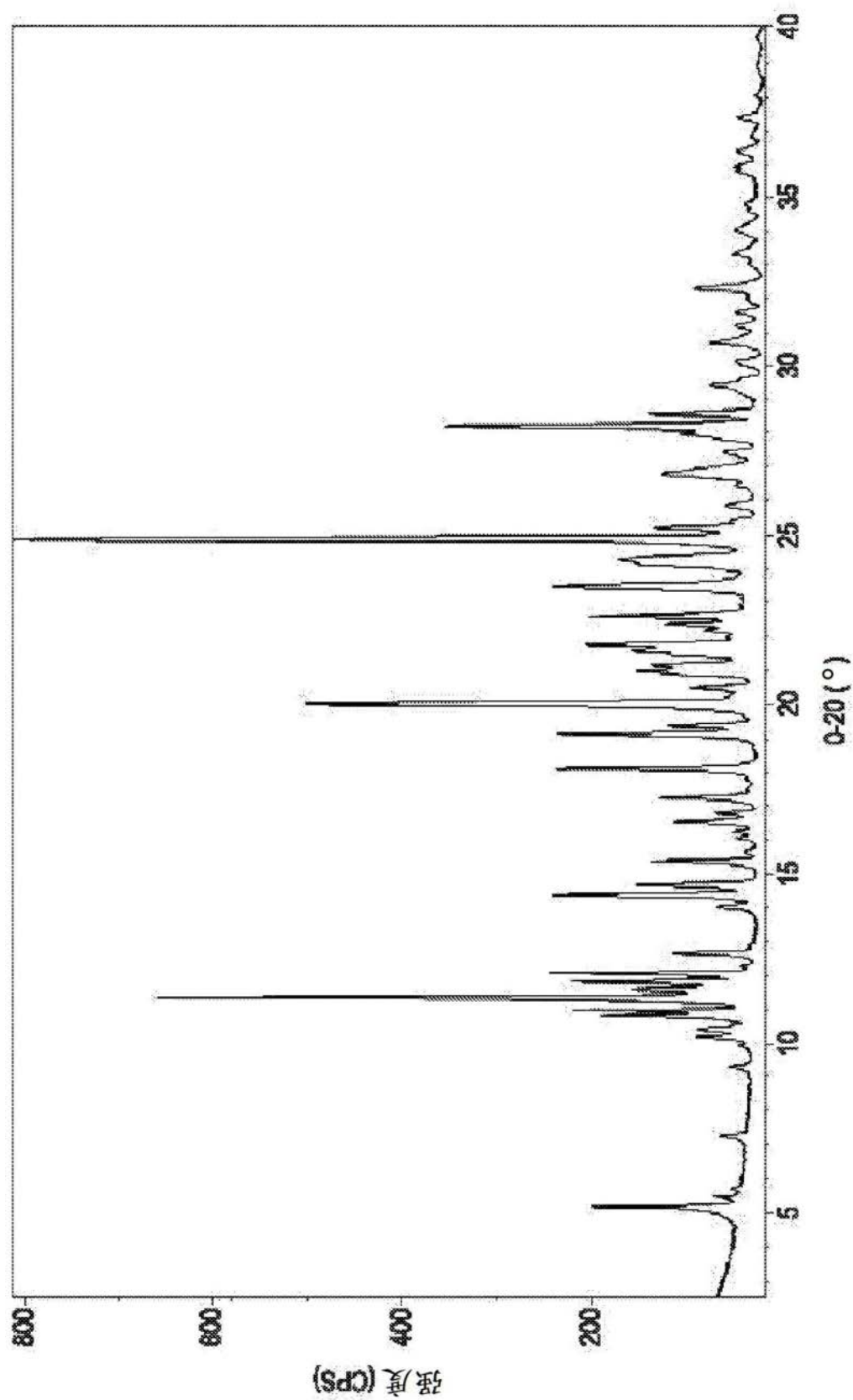


图22

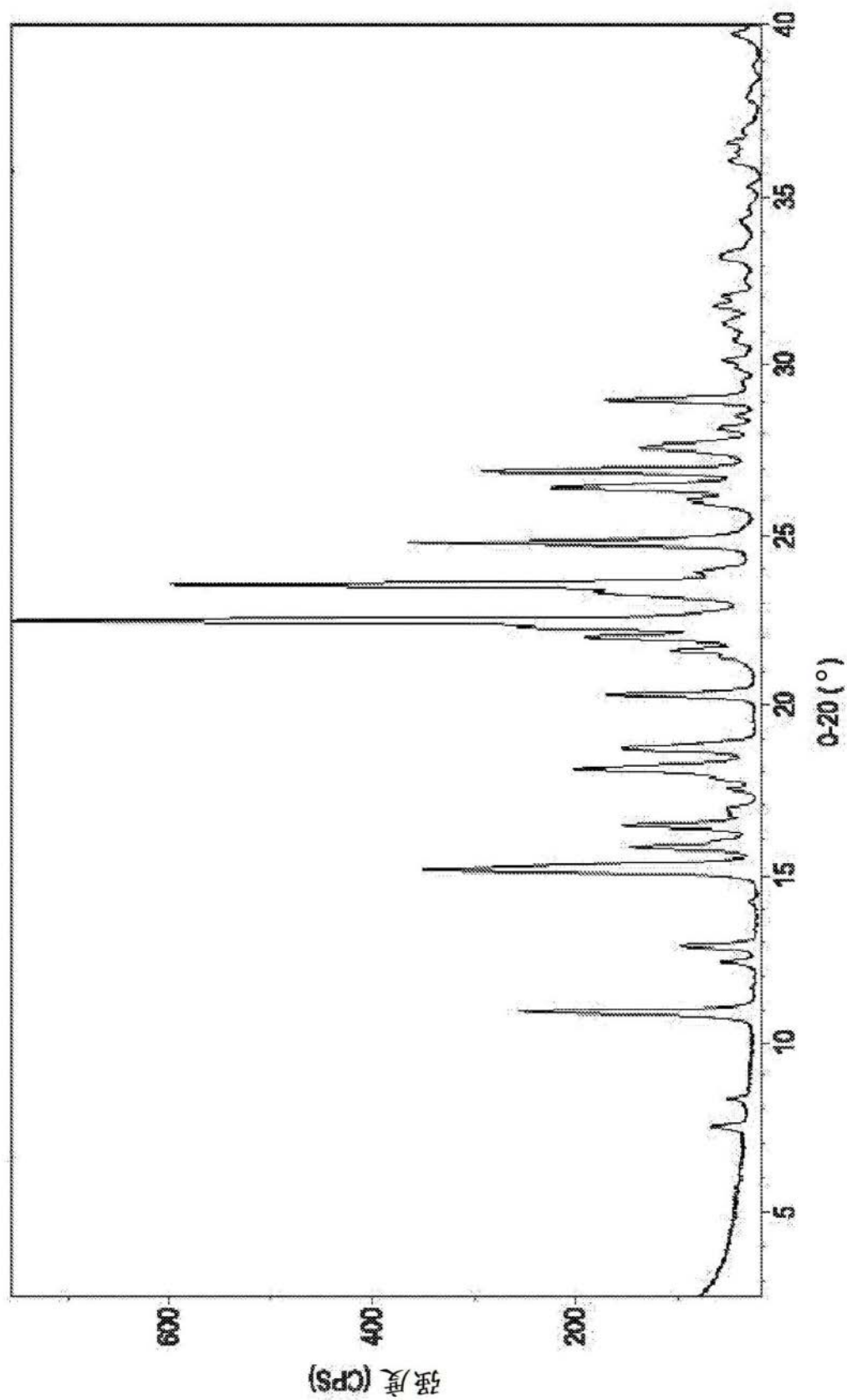


图23

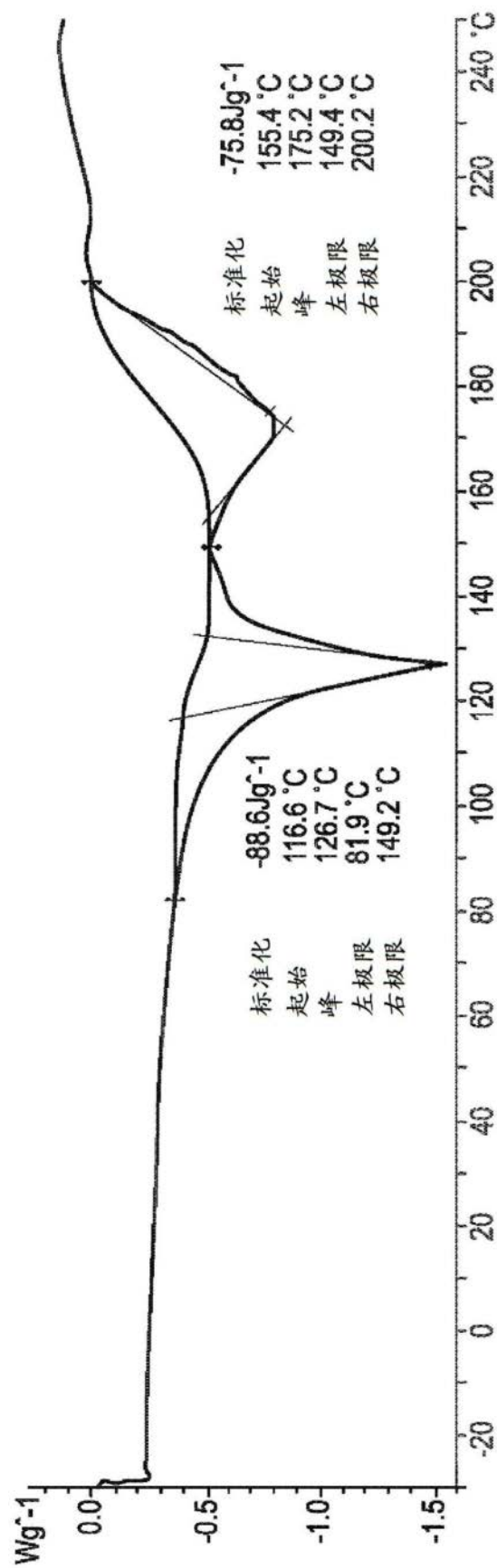


图24

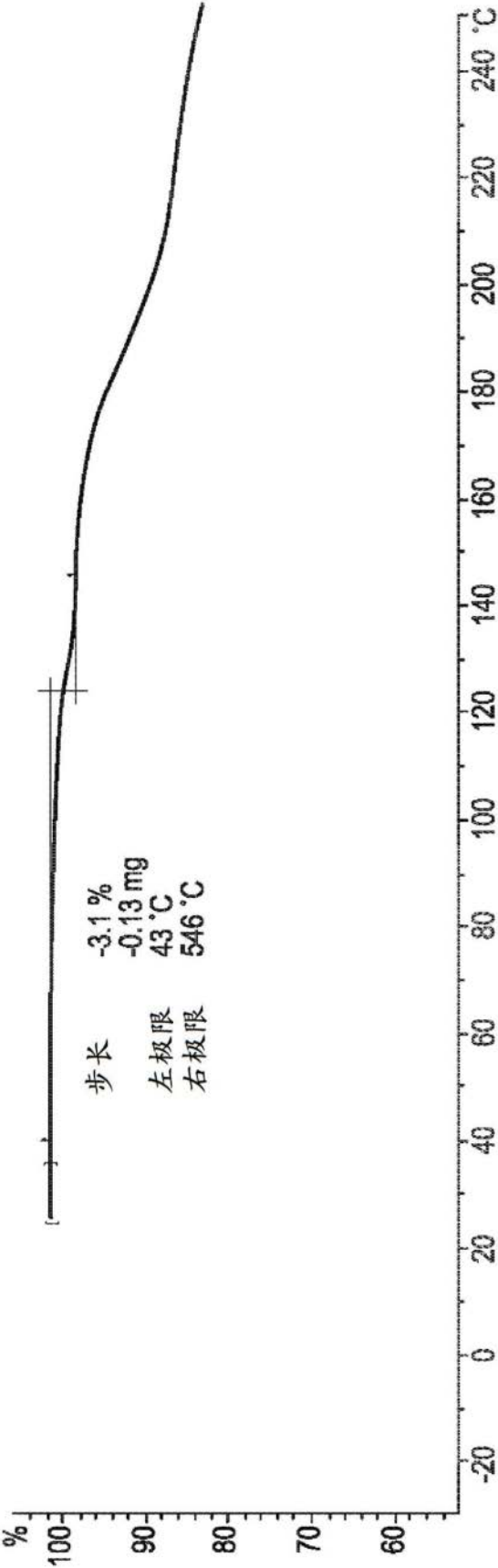


图25

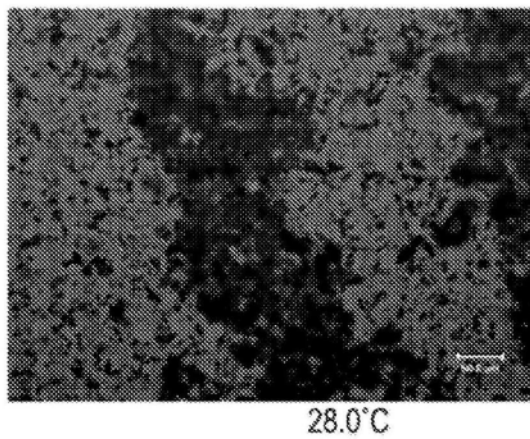


图26A

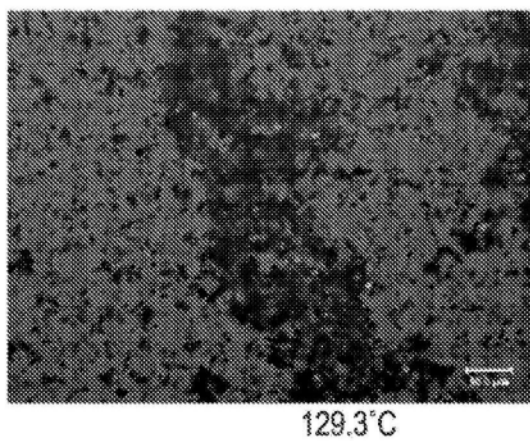


图26B

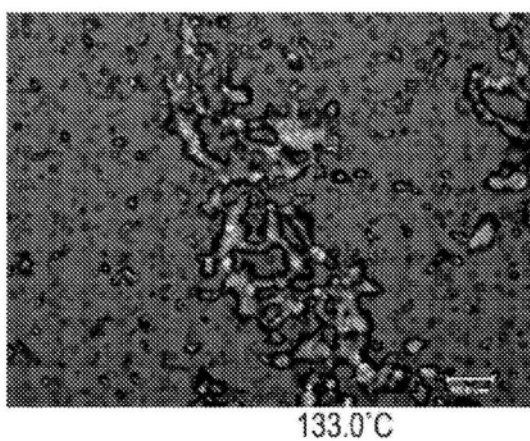


图26C

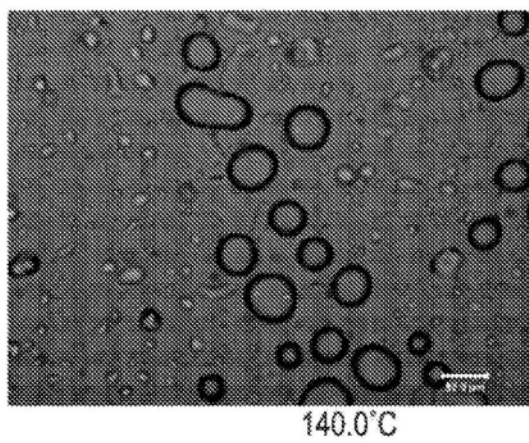


图26D

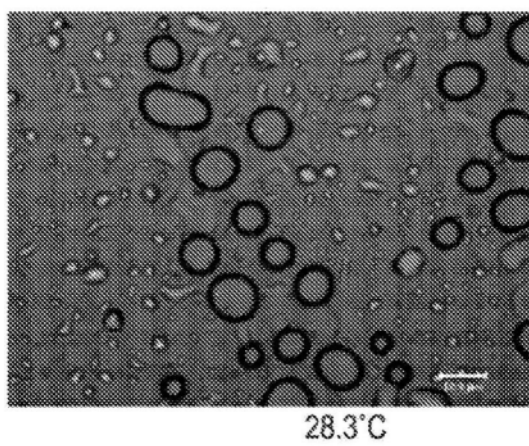


图26E

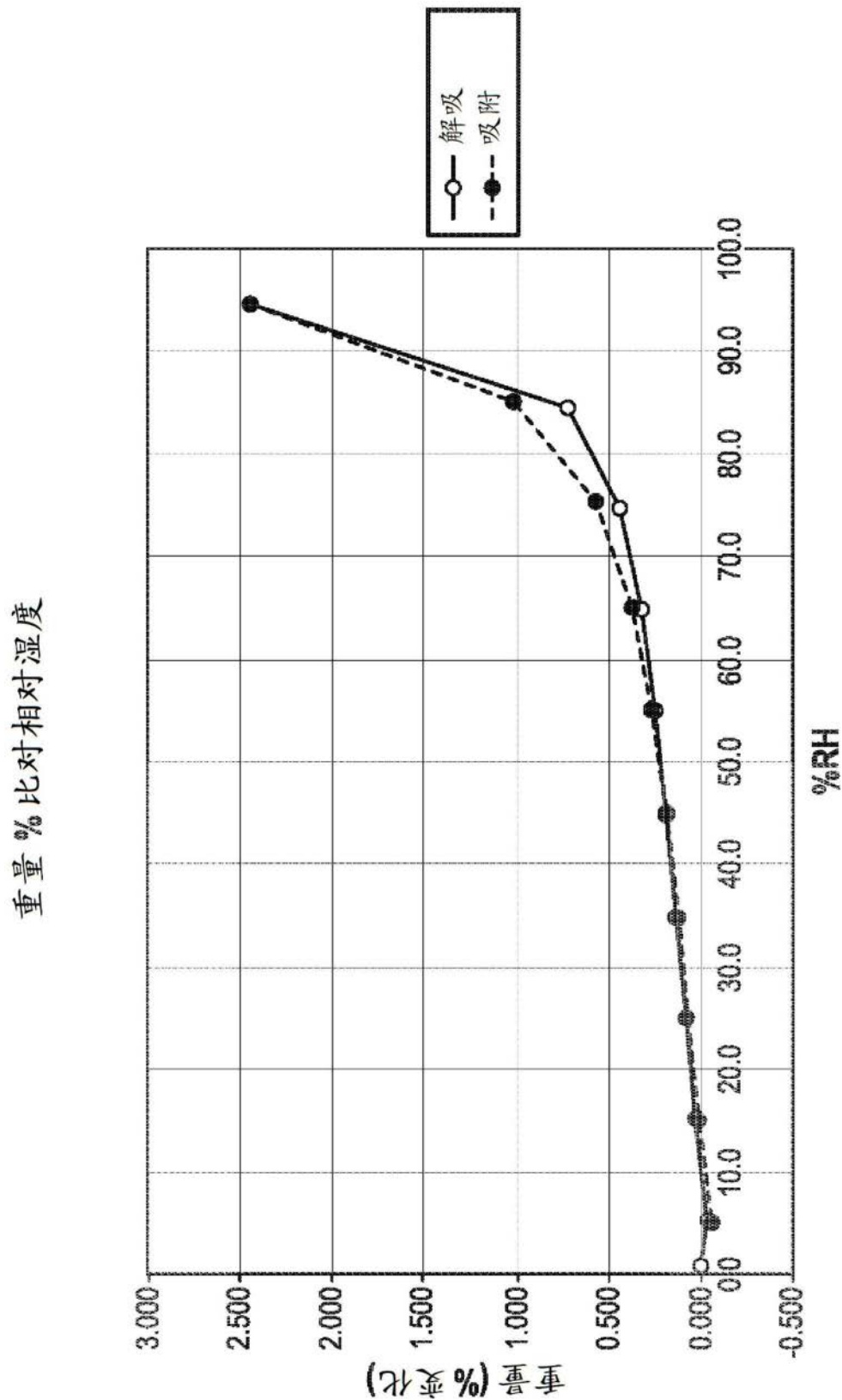


图27

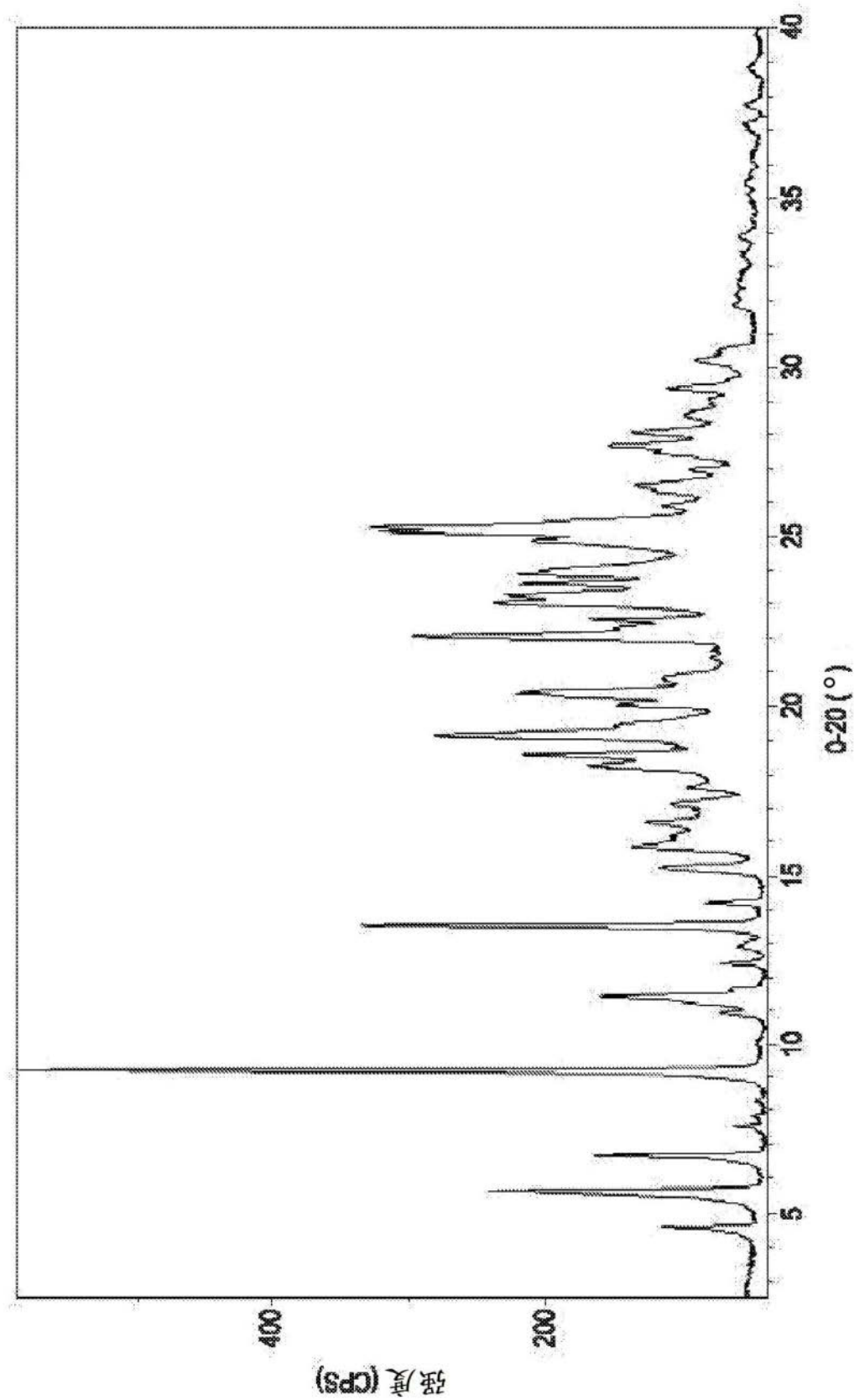


图28

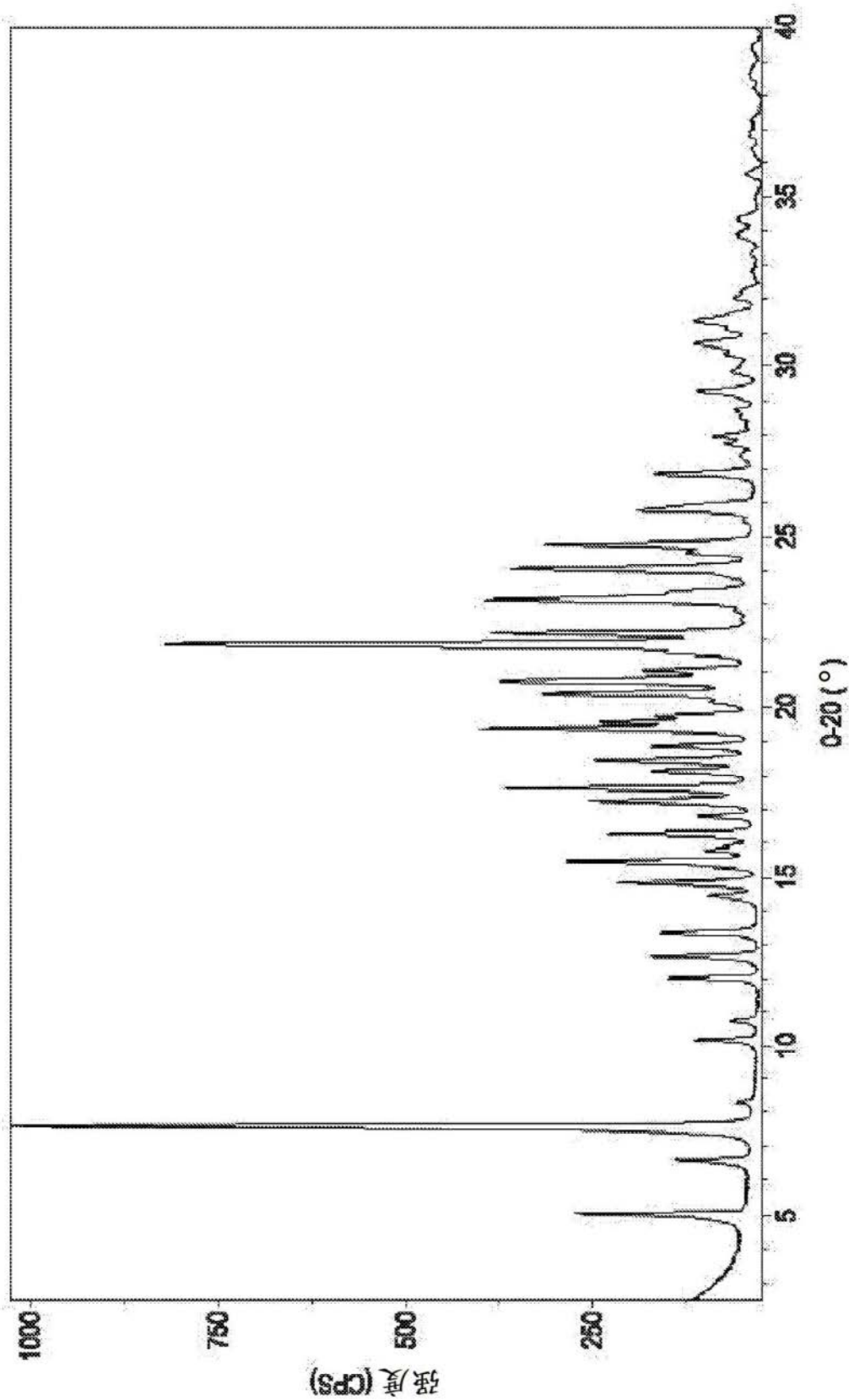


图29

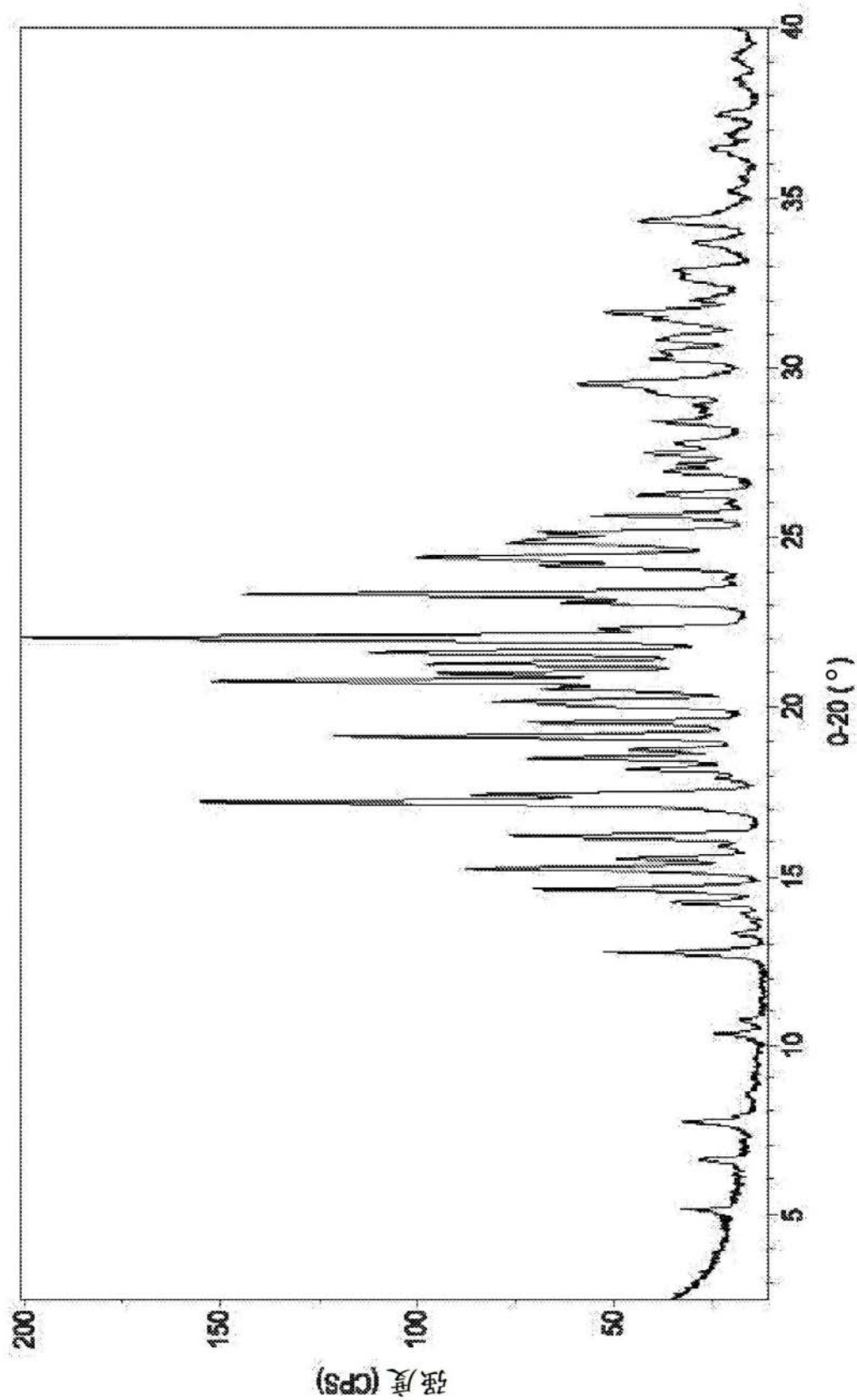


图30

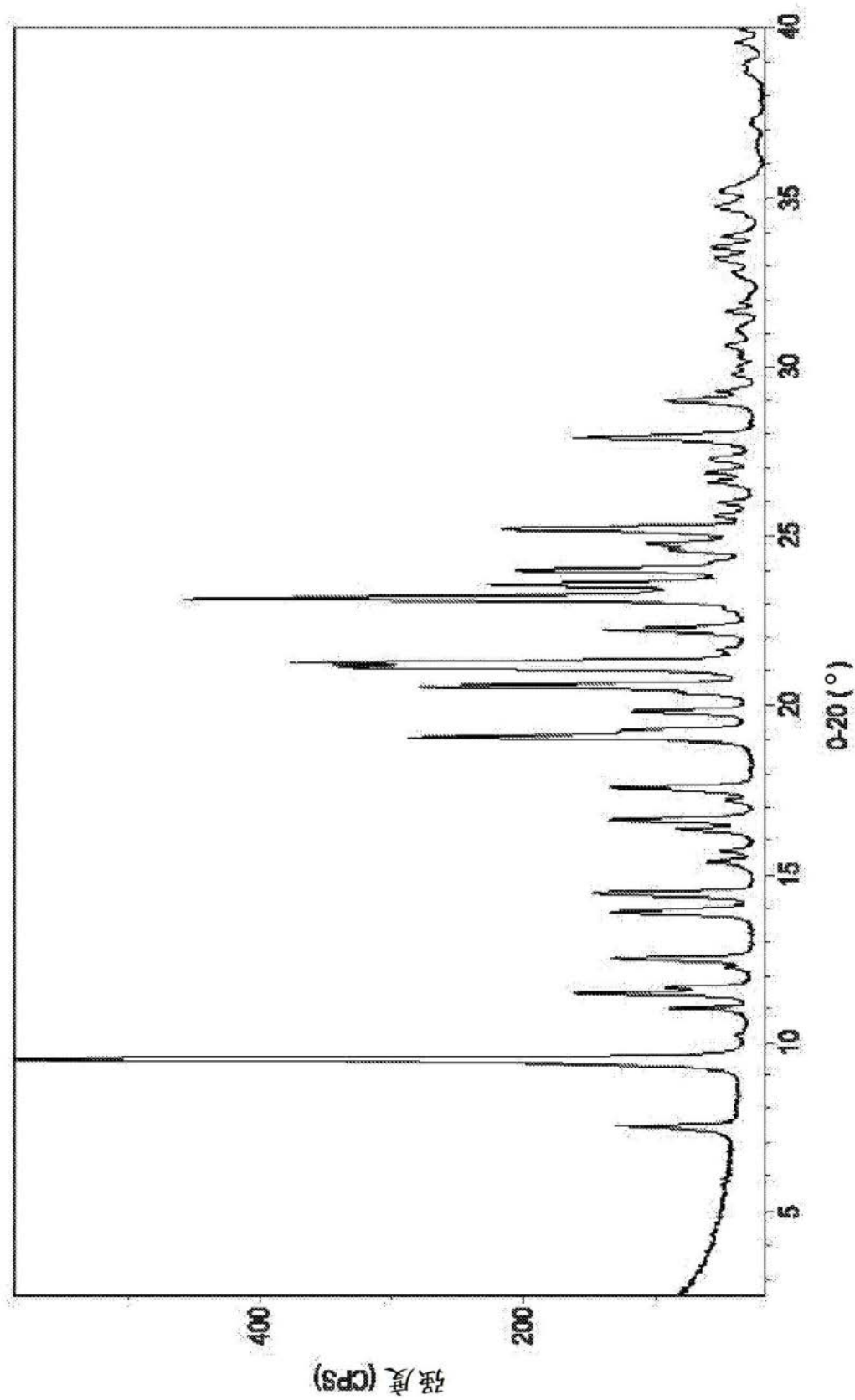


图31

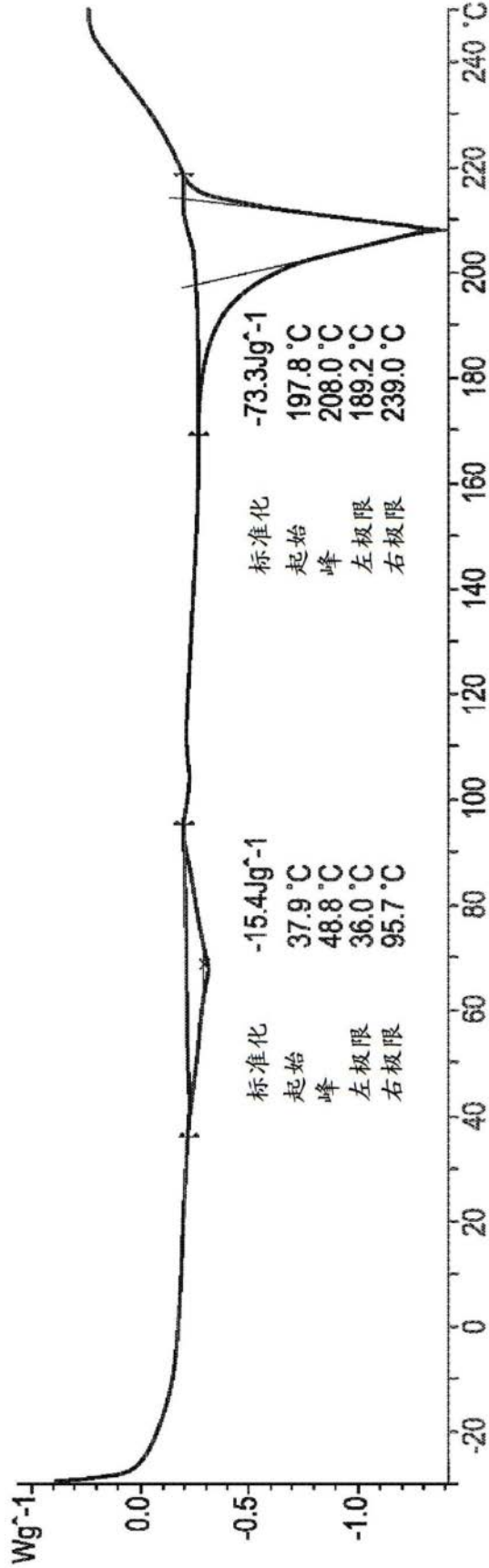


图32

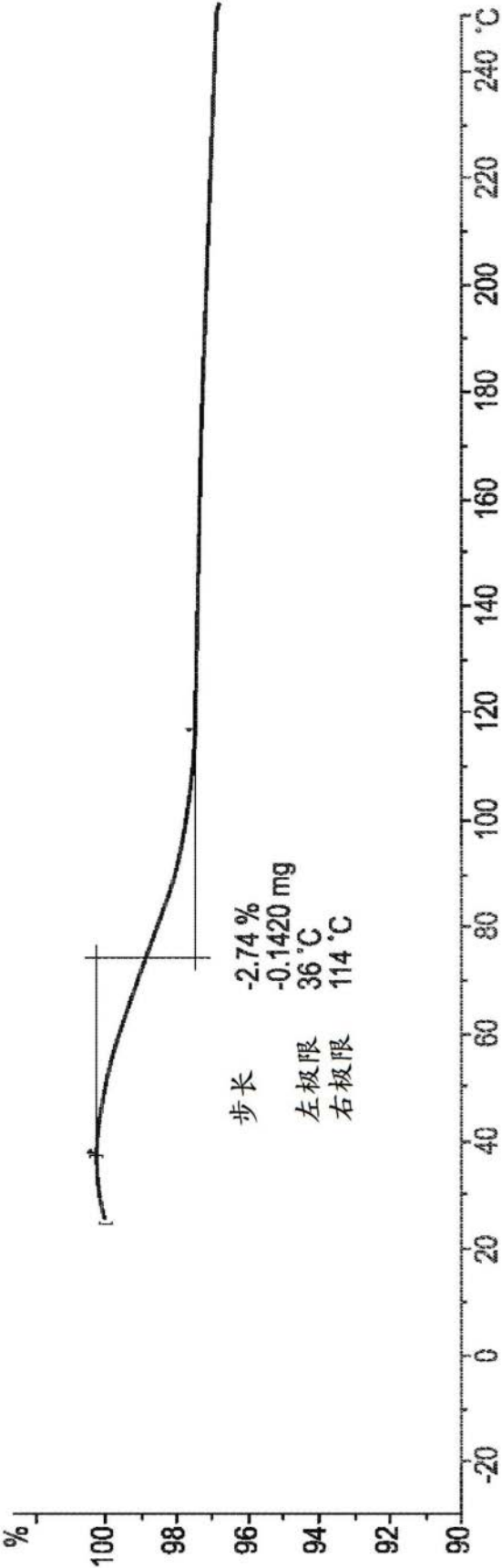


图33

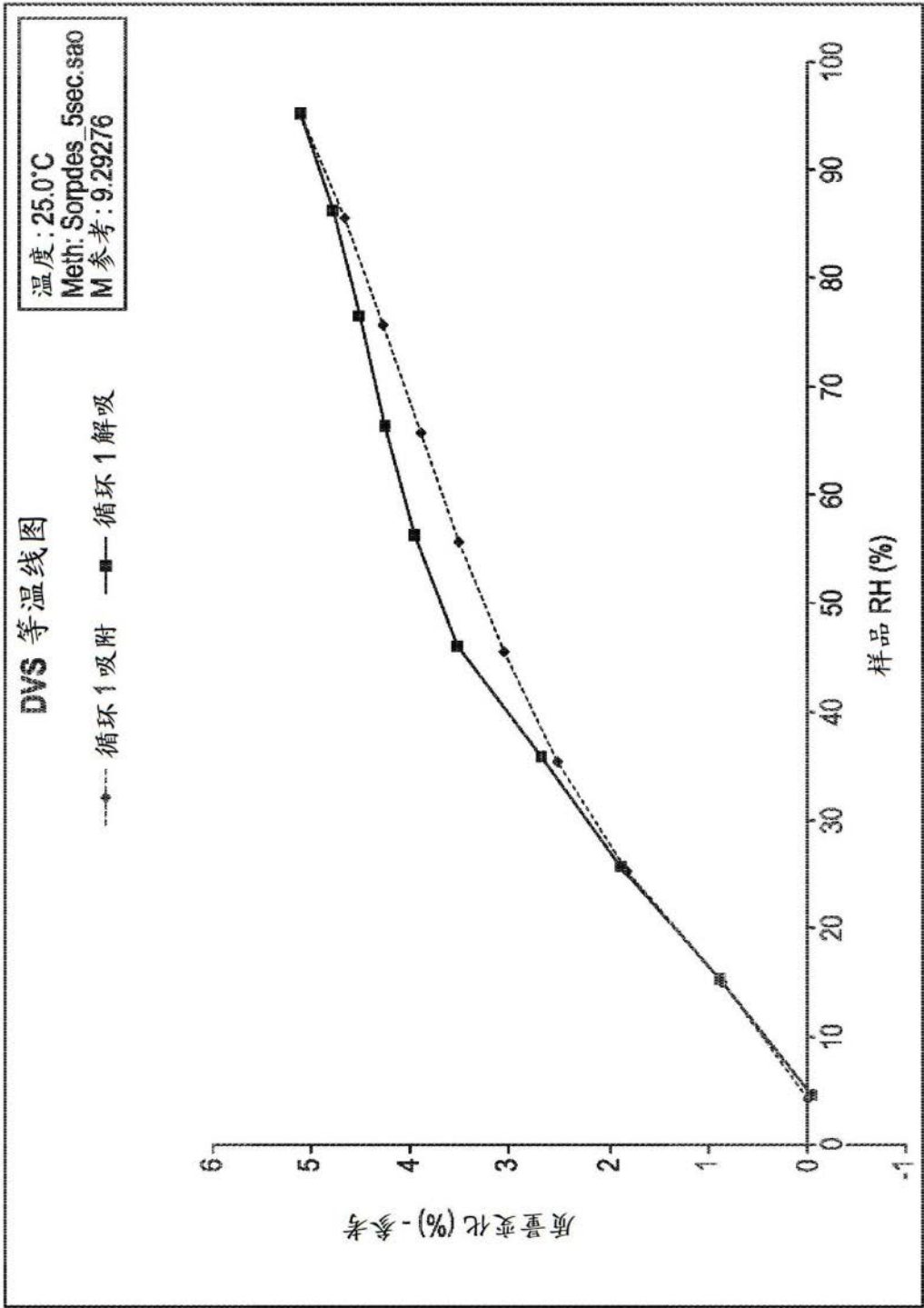


图34

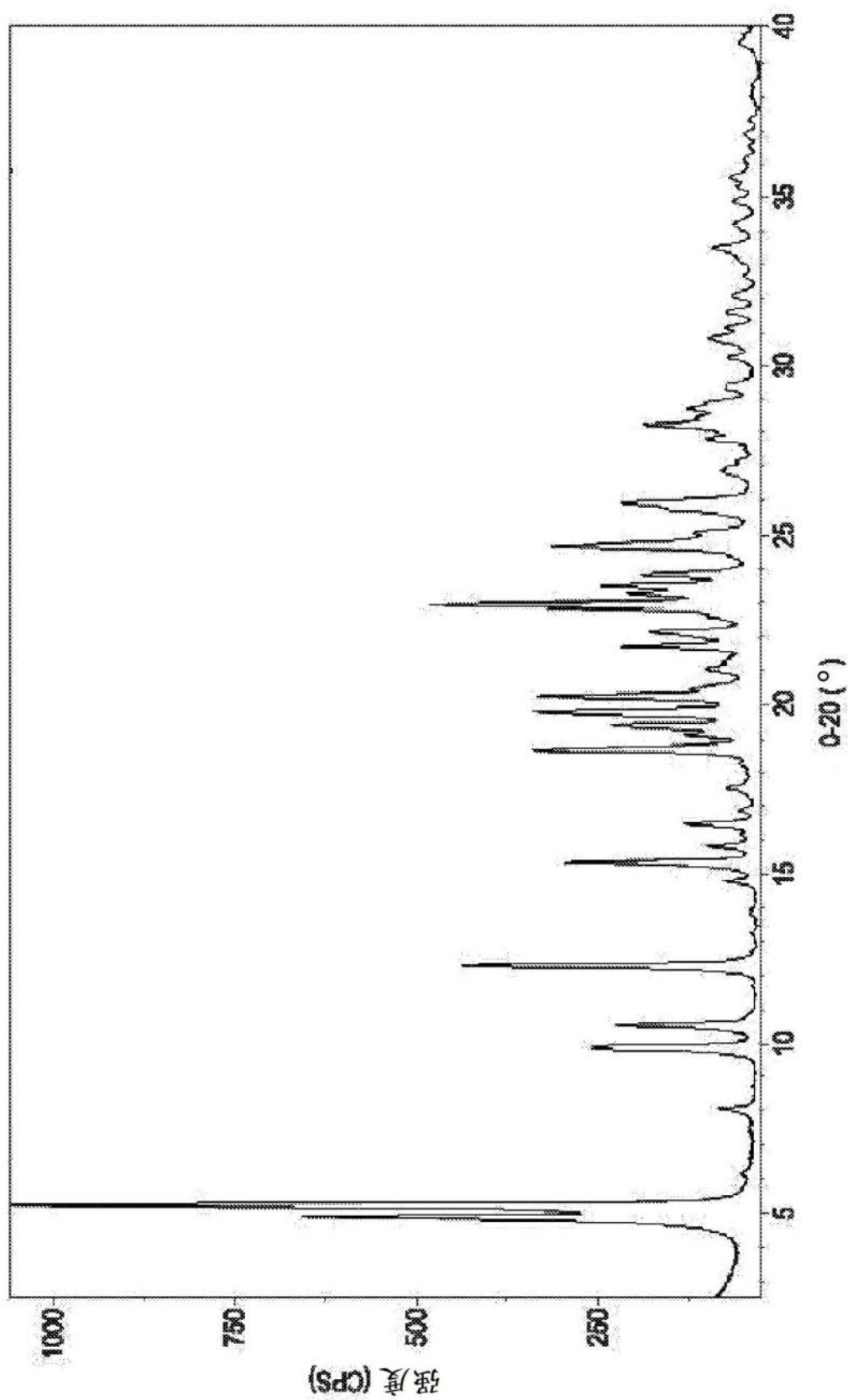


图35

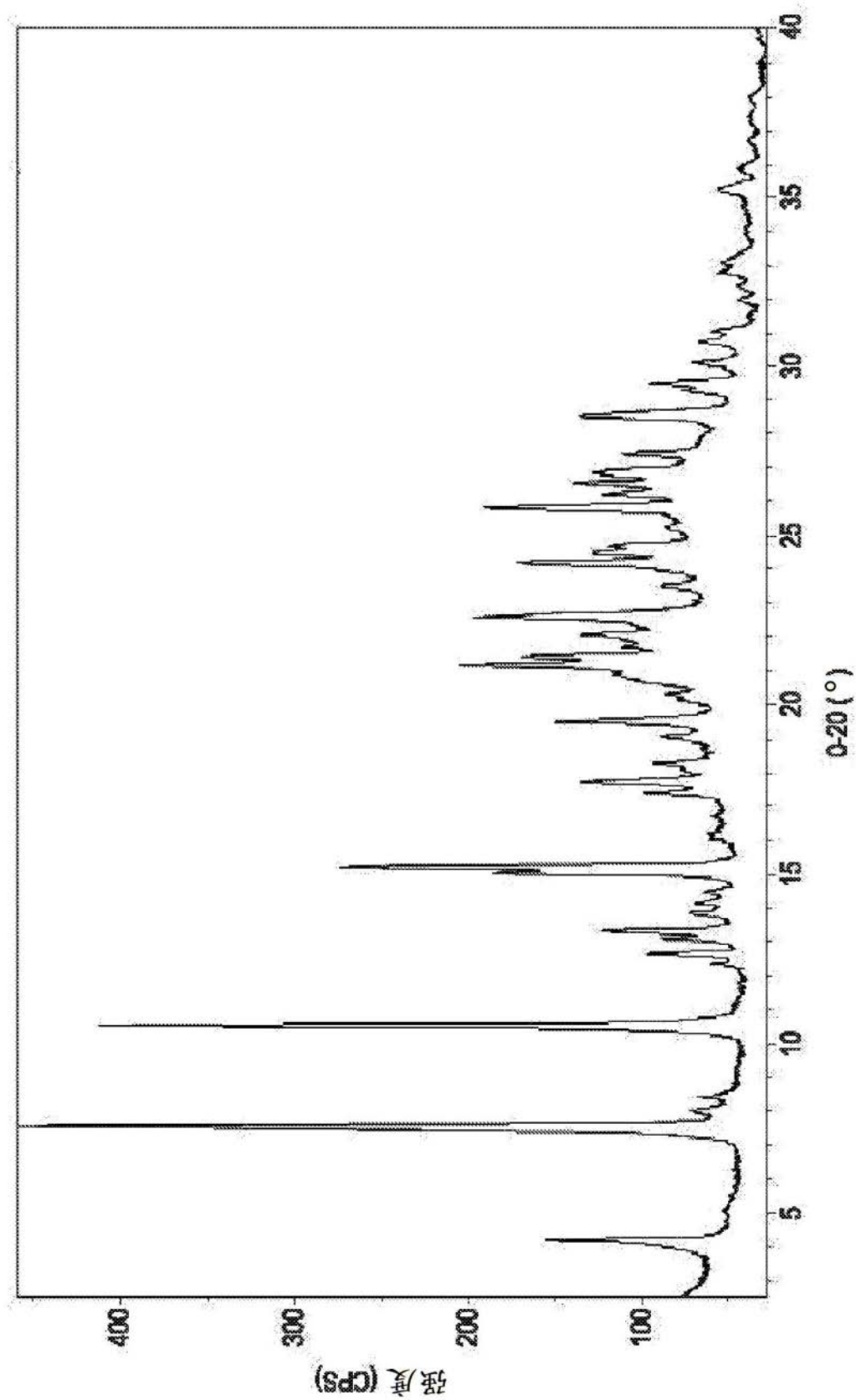


图36

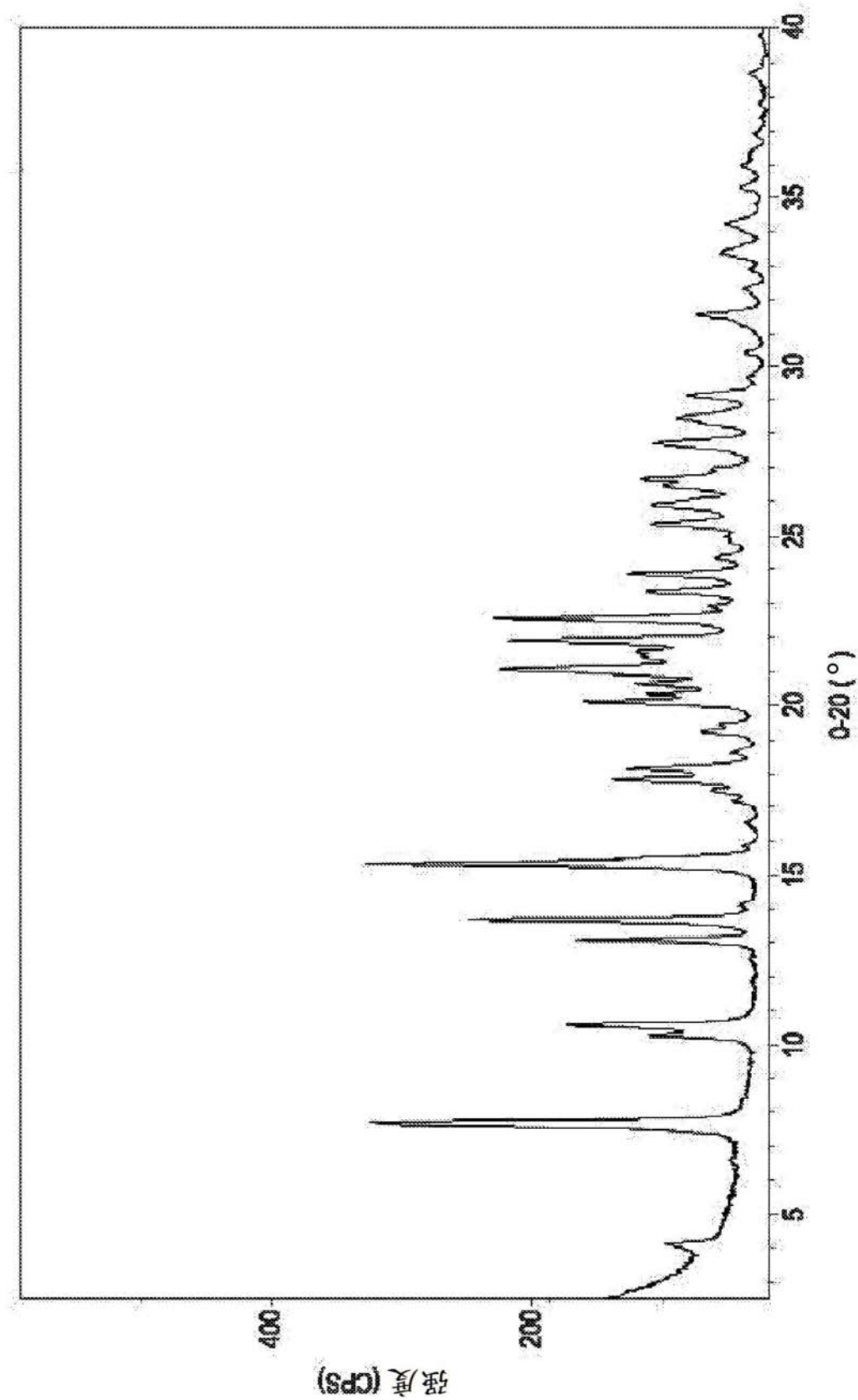


图37

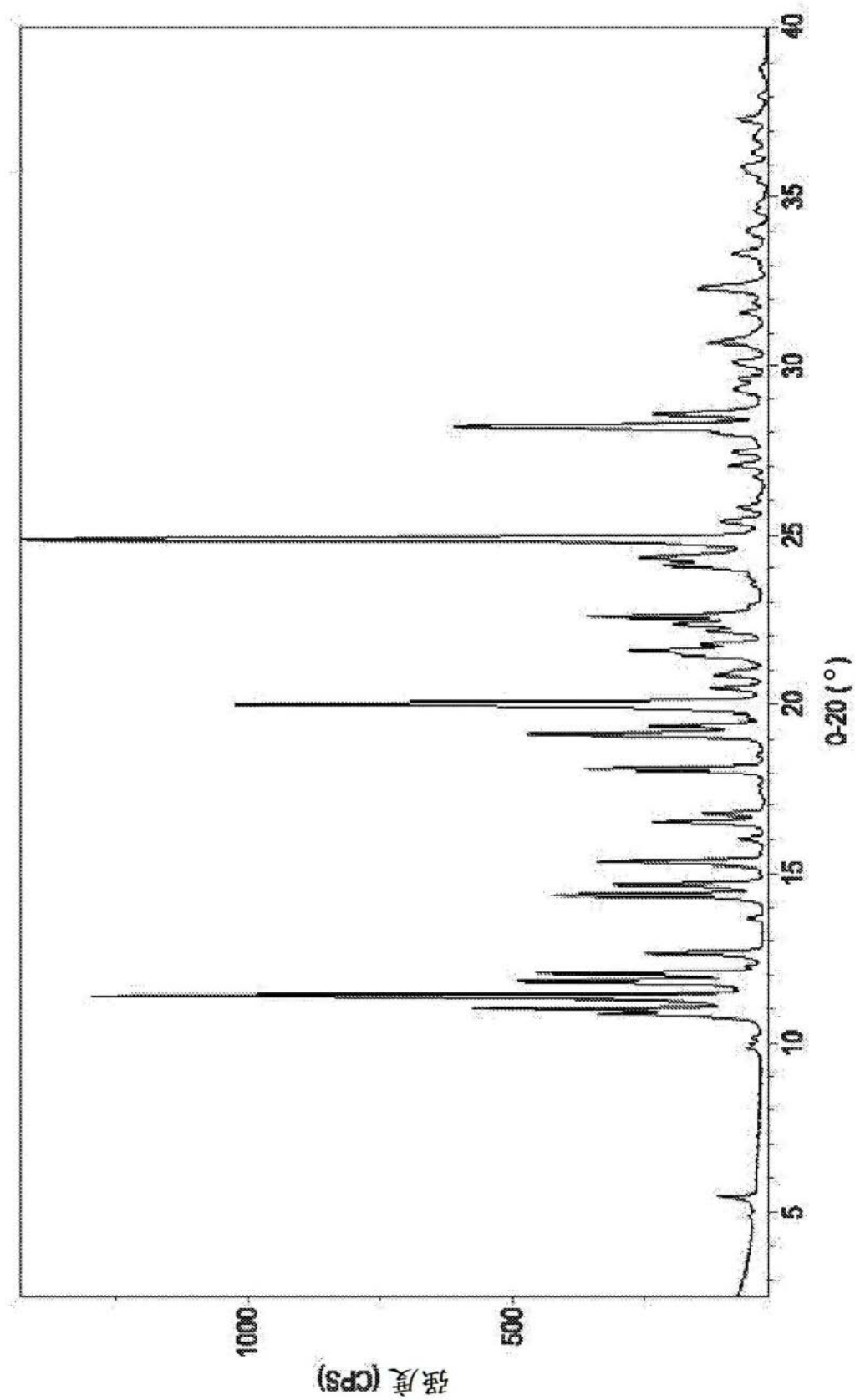


图38

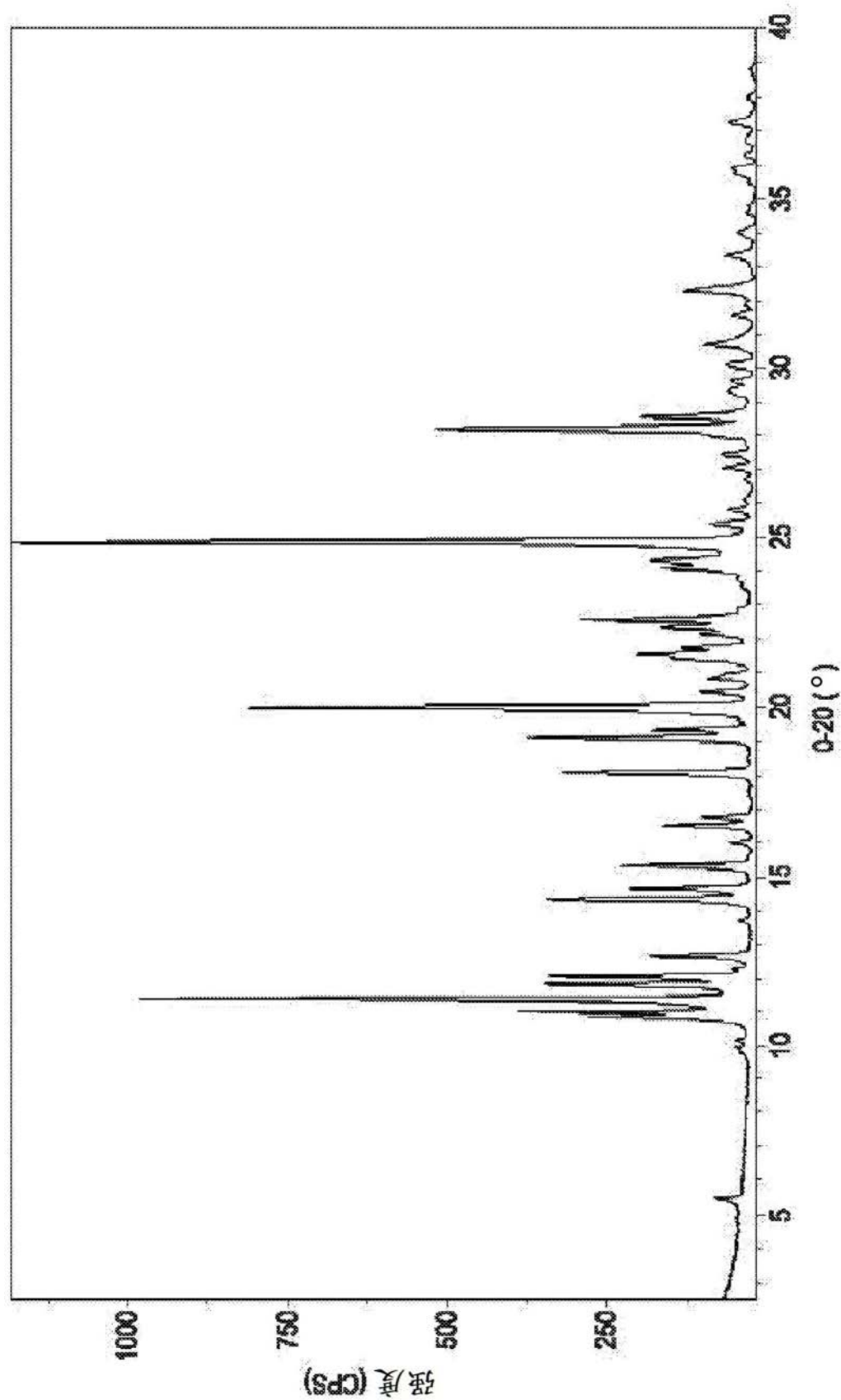


图39

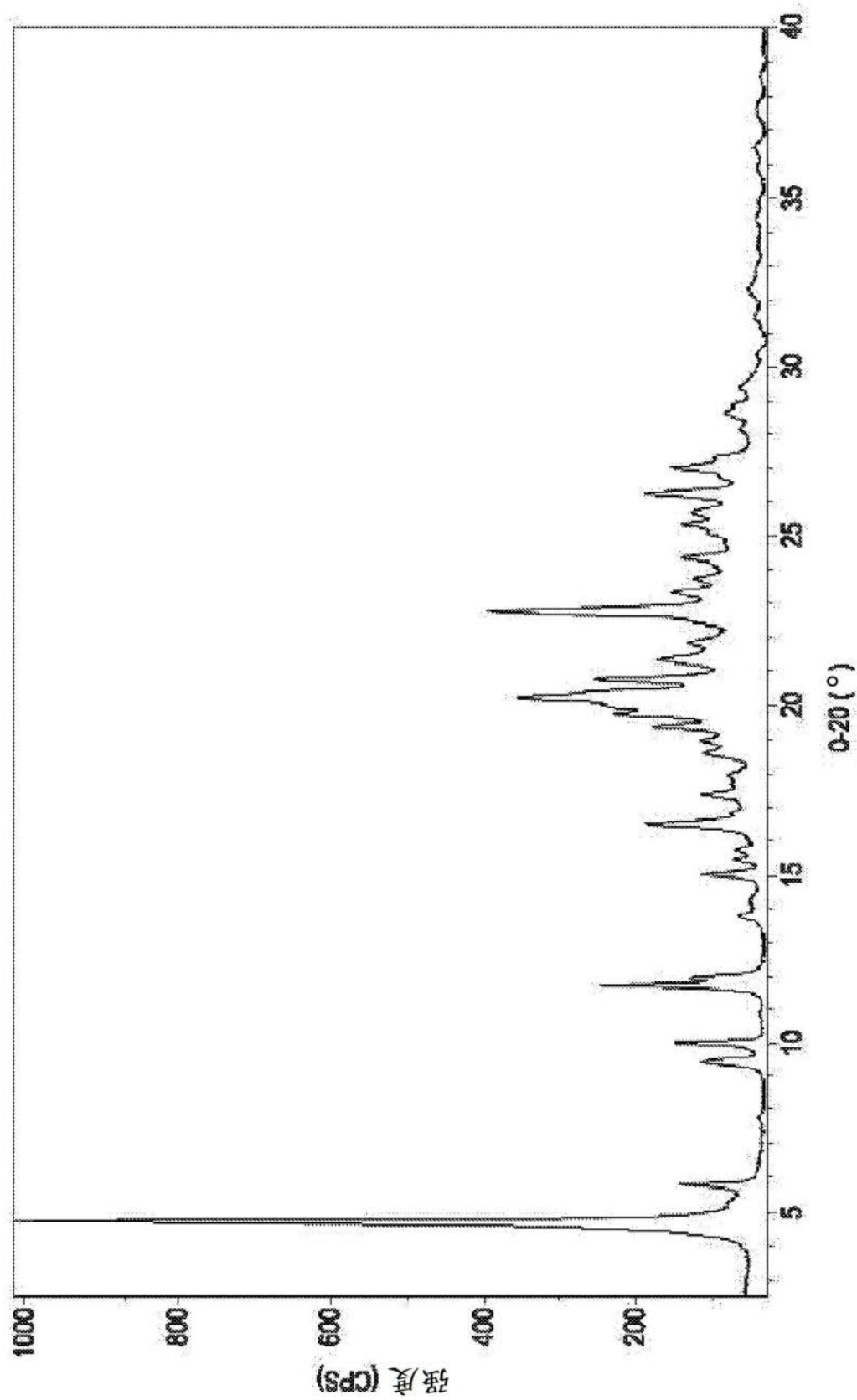


图40

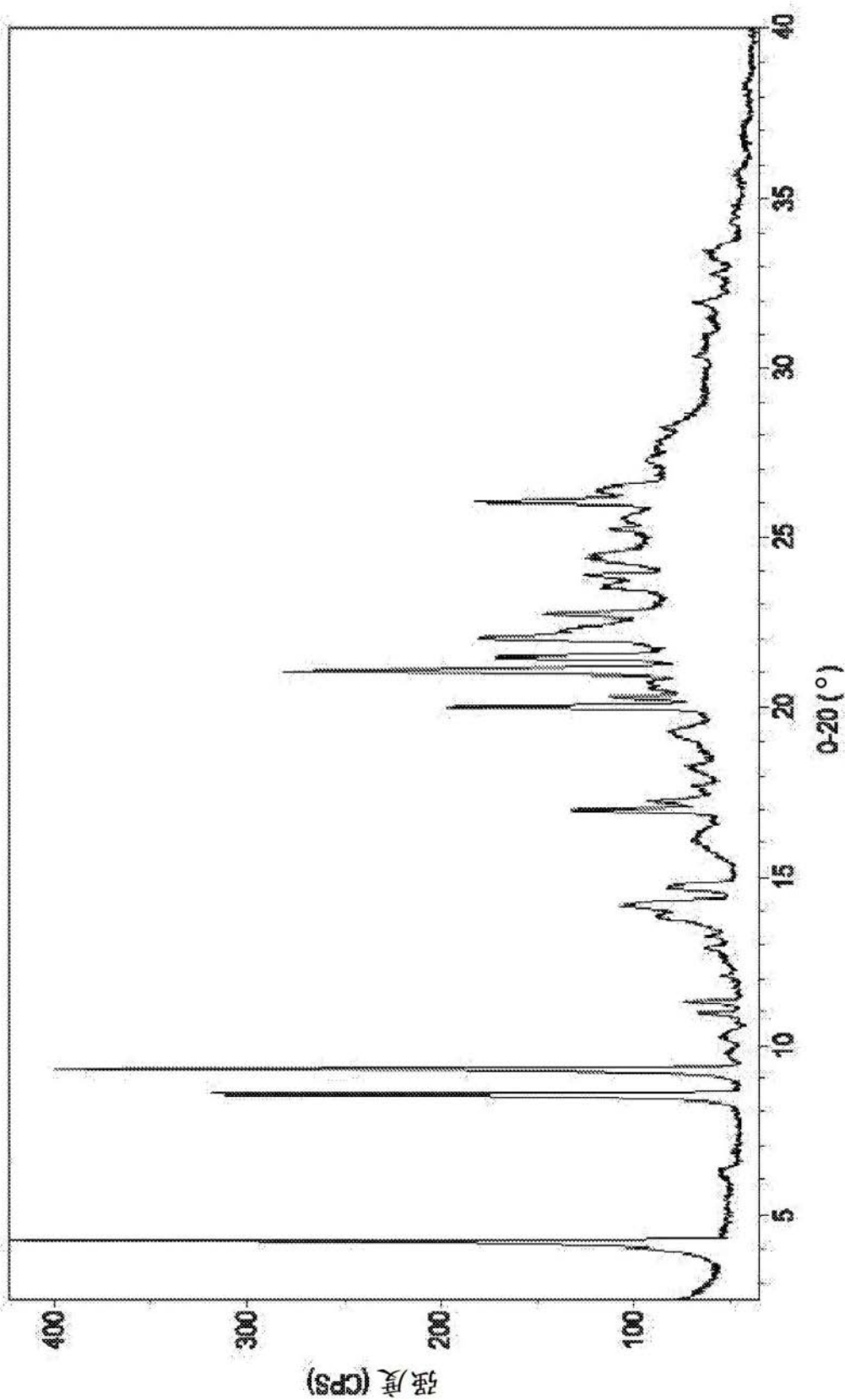


图41

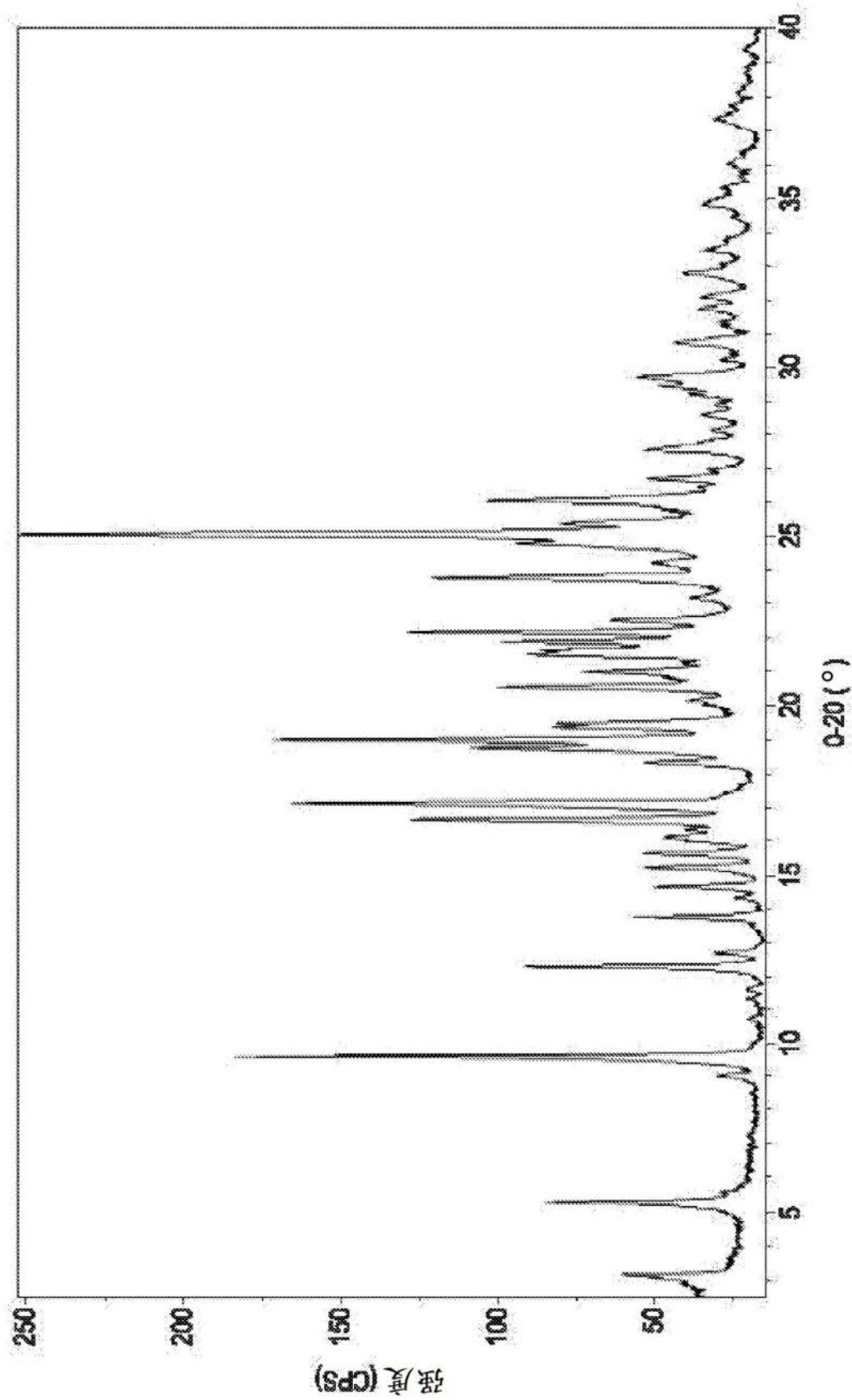


图42

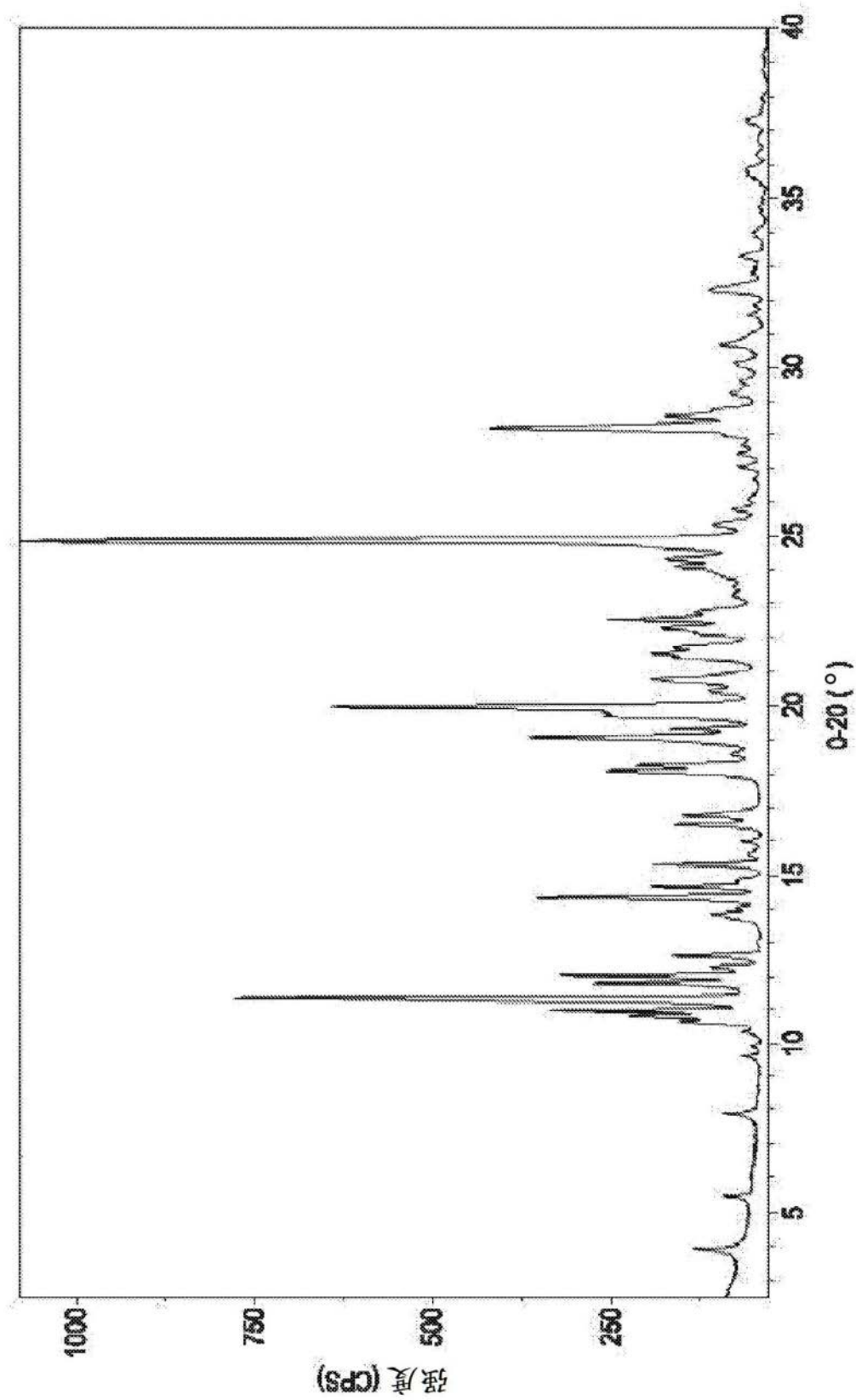


图43

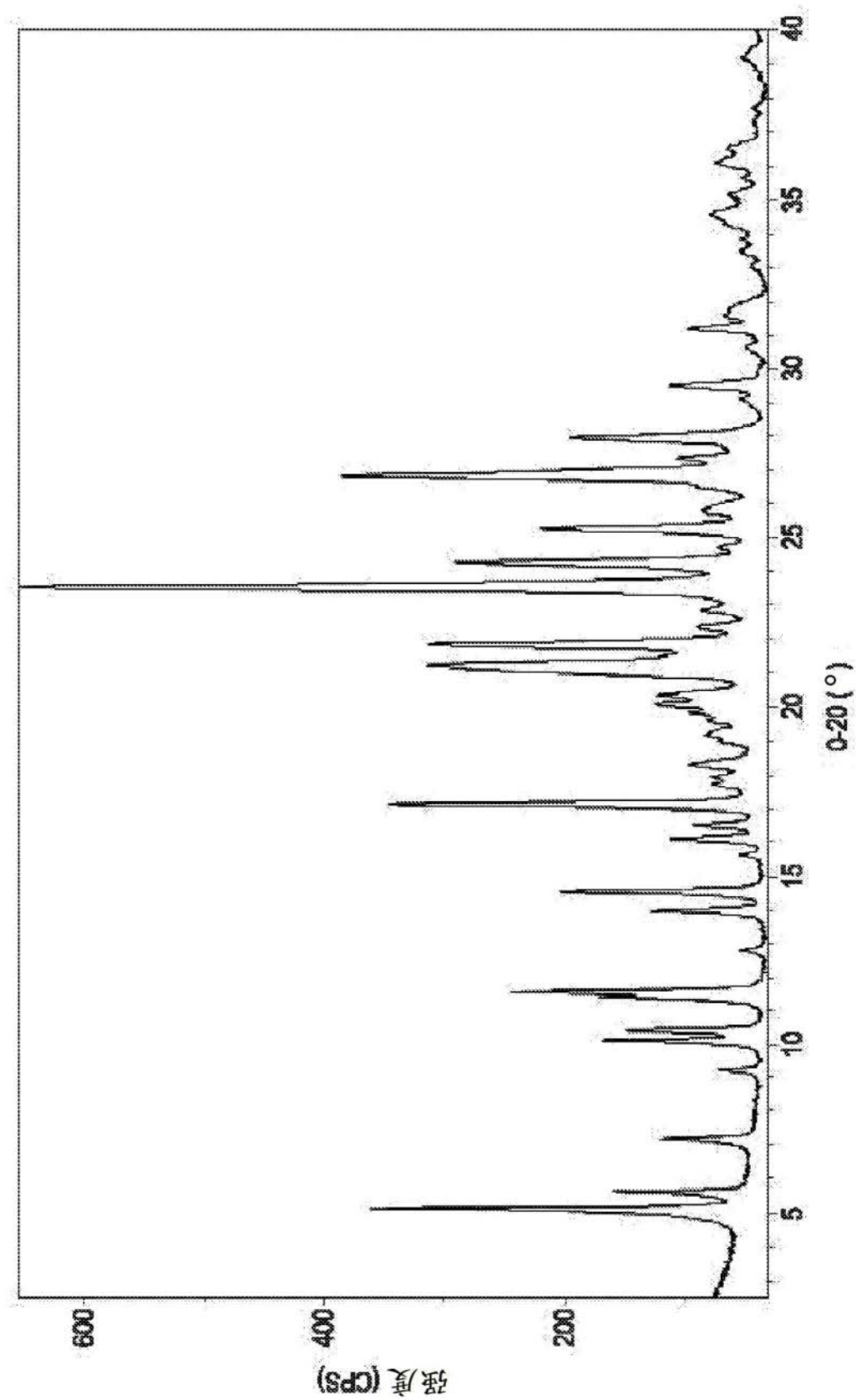


图44

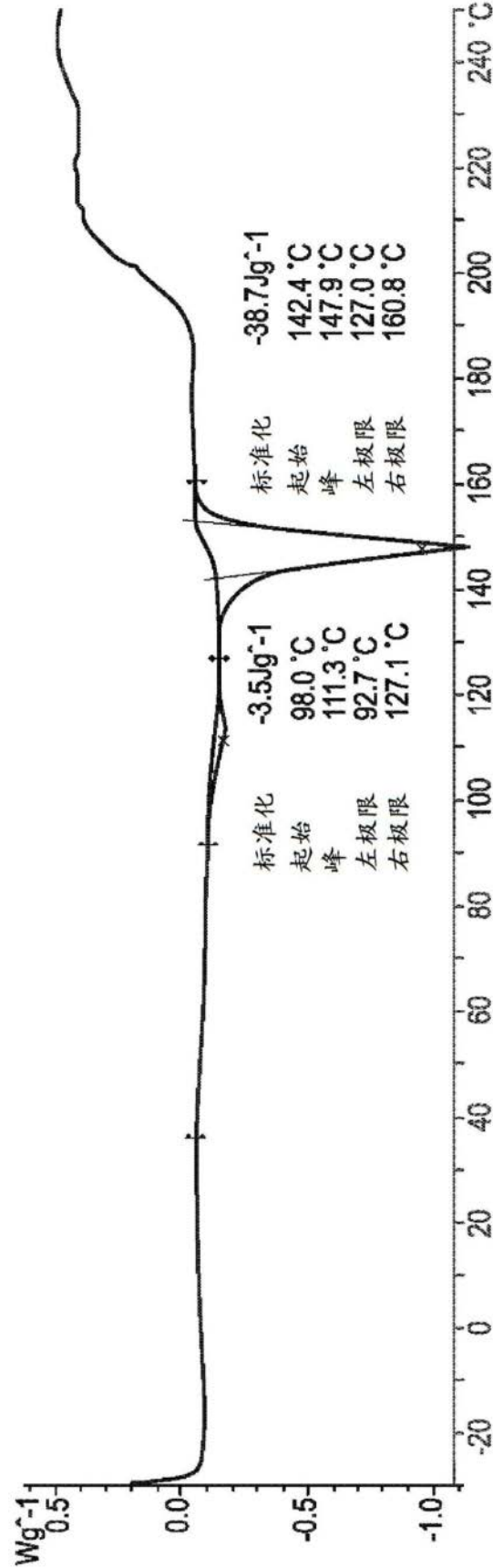


图45

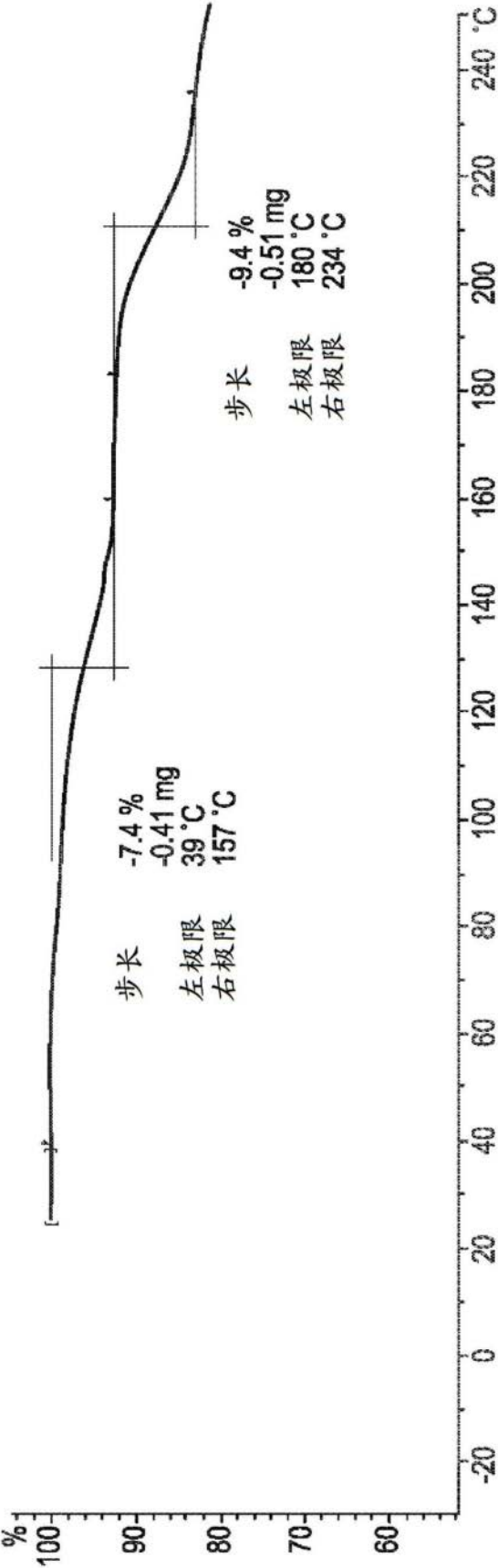


图46

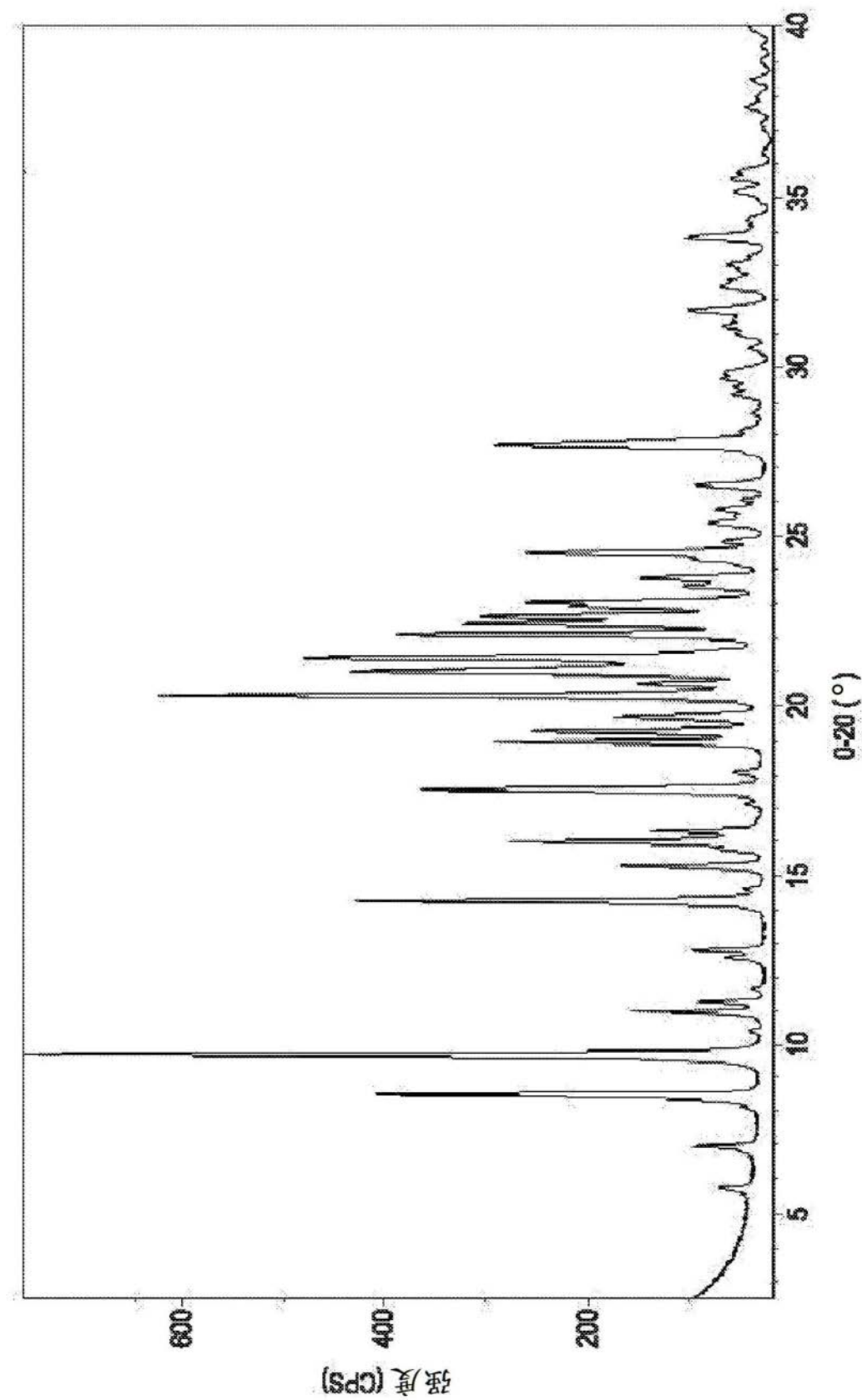


图47

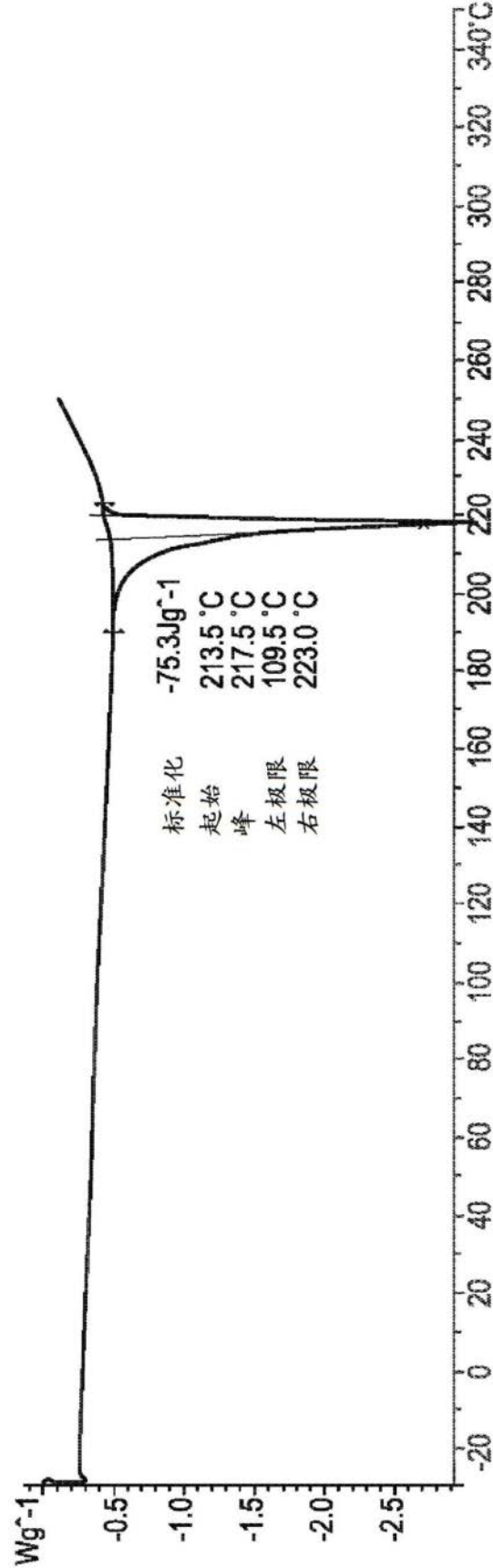


图48

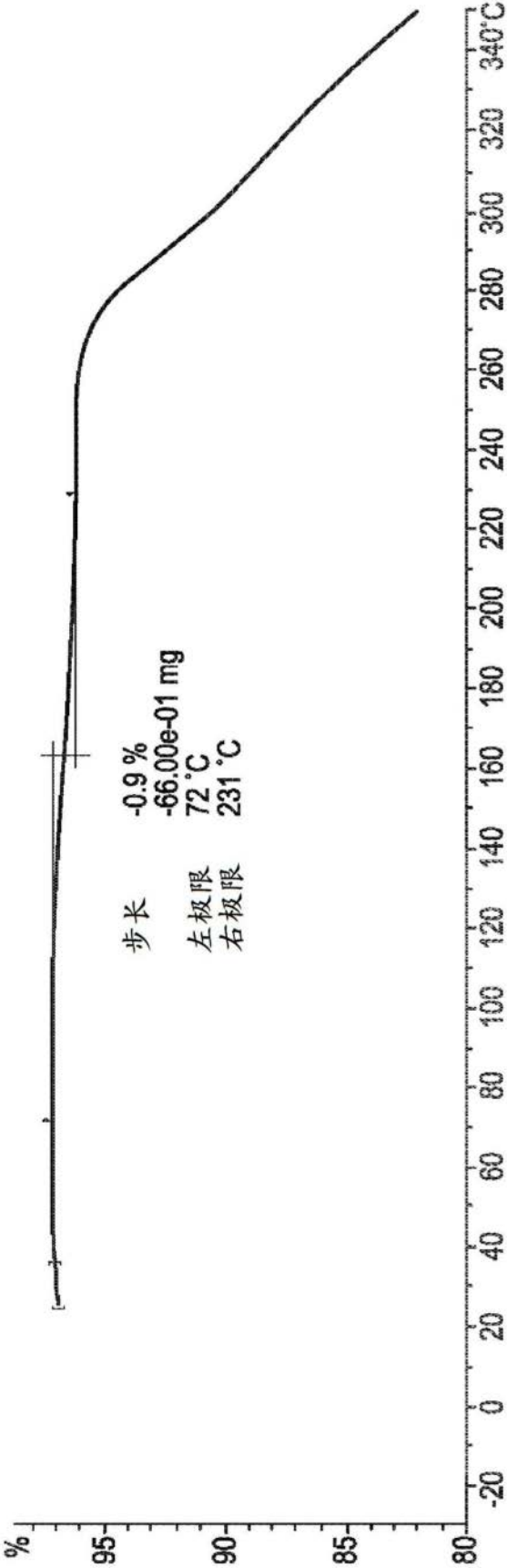


图49

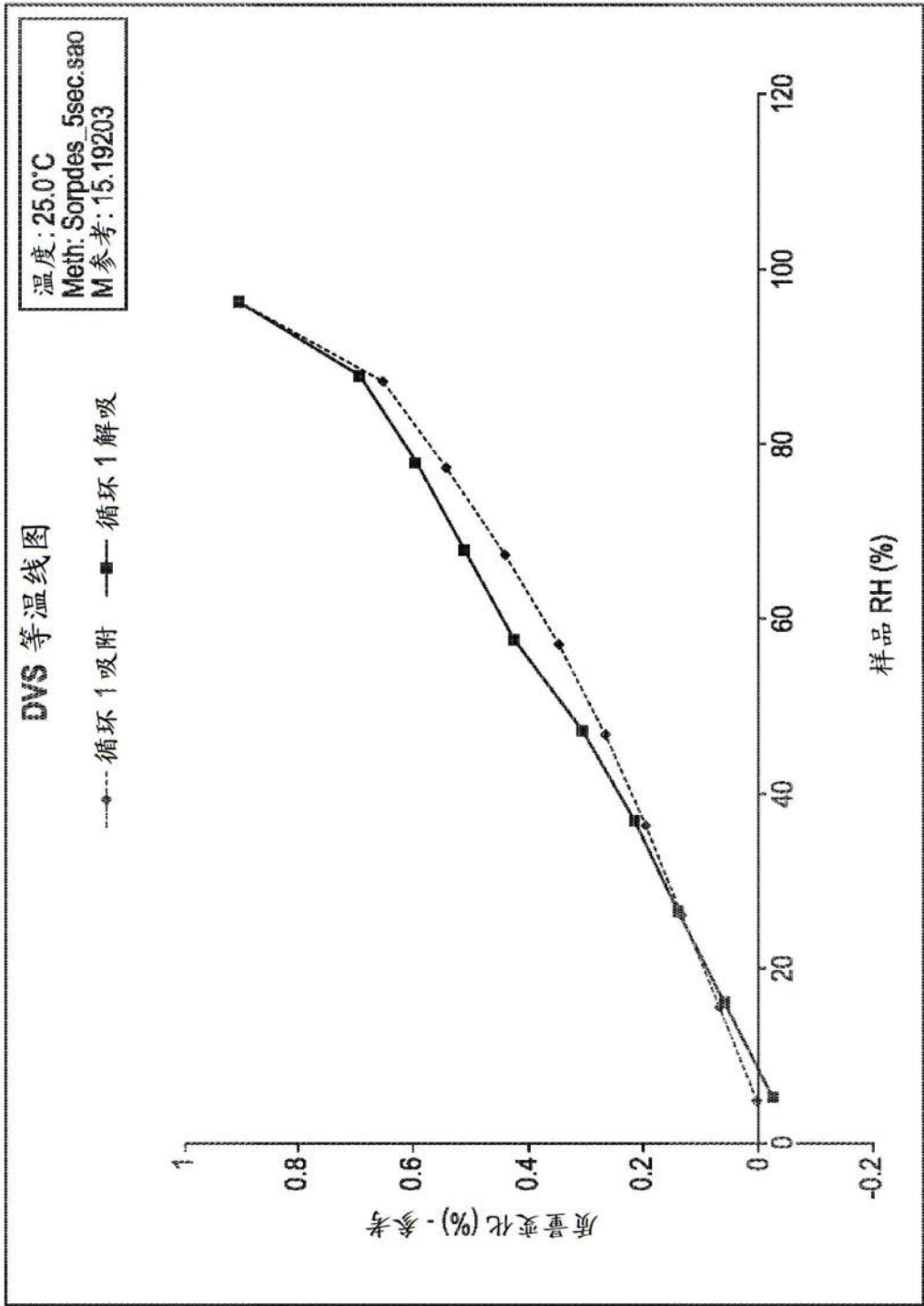


图50

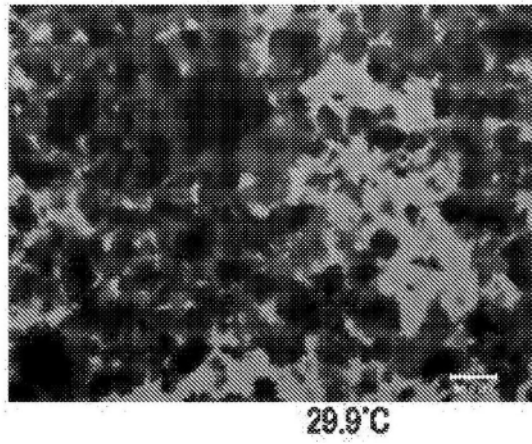


图51A

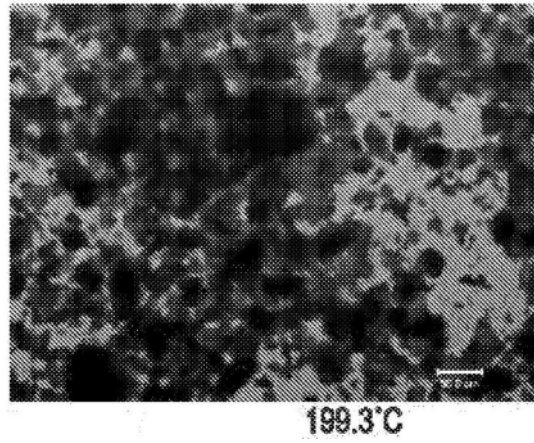


图51B

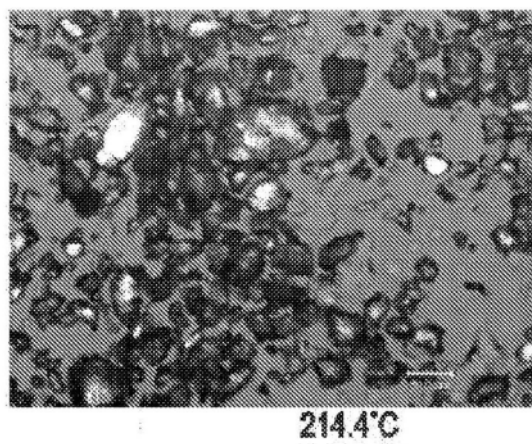


图51C

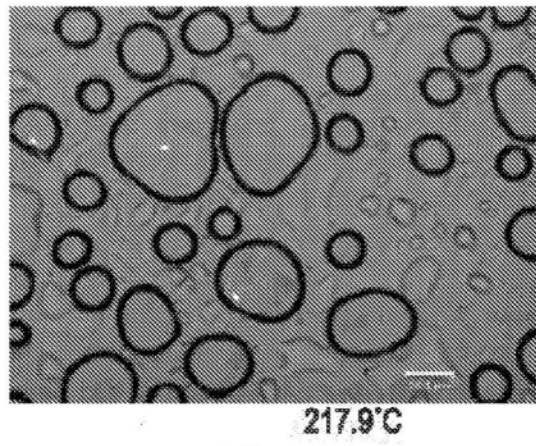


图51D

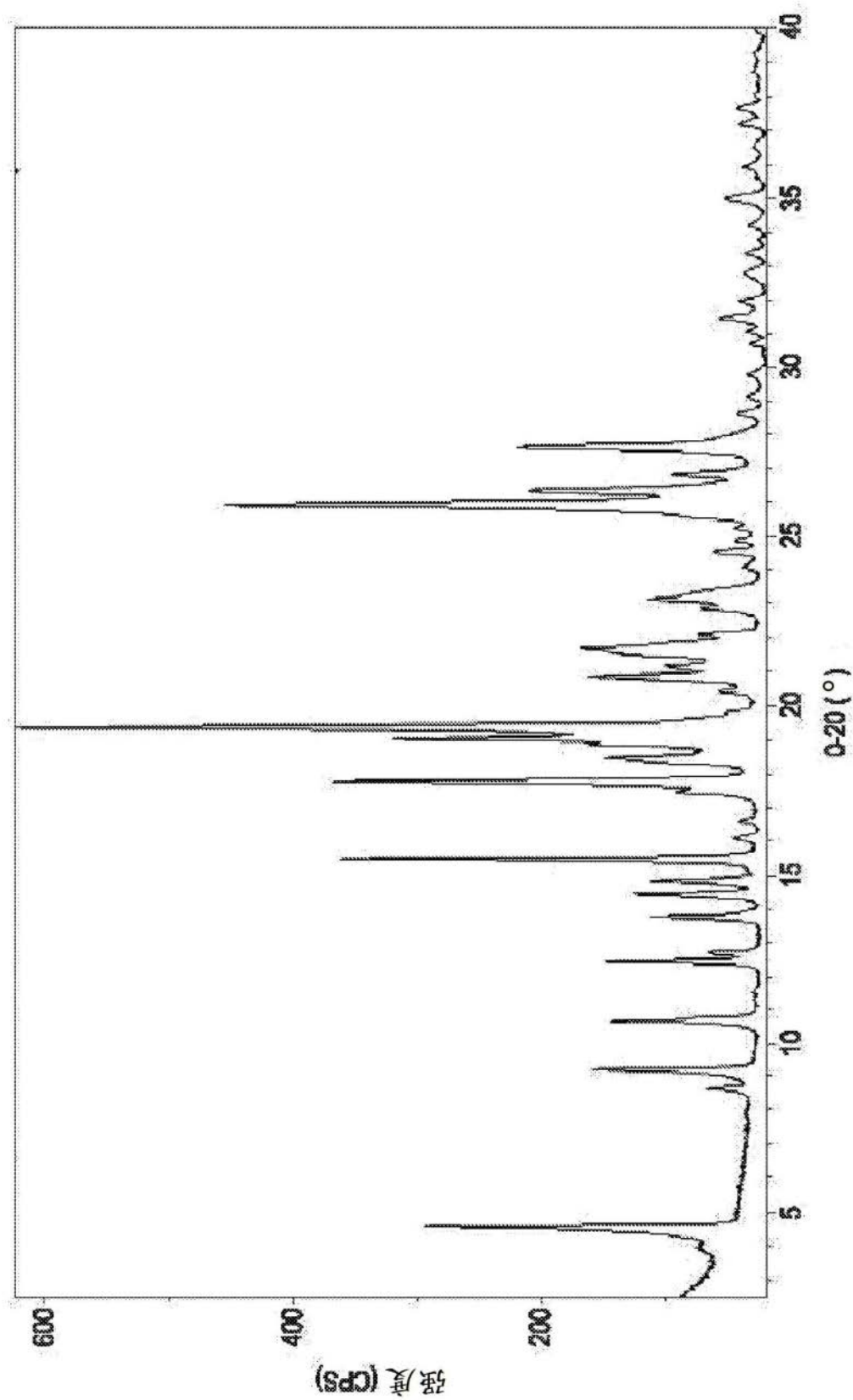


图52

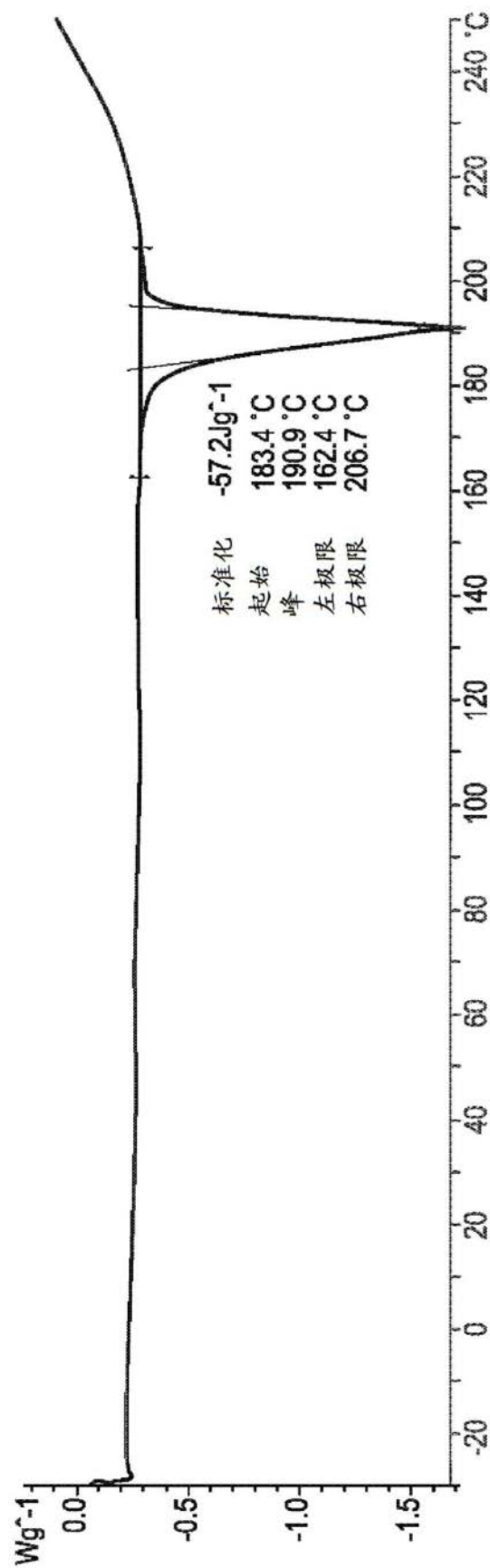


图53

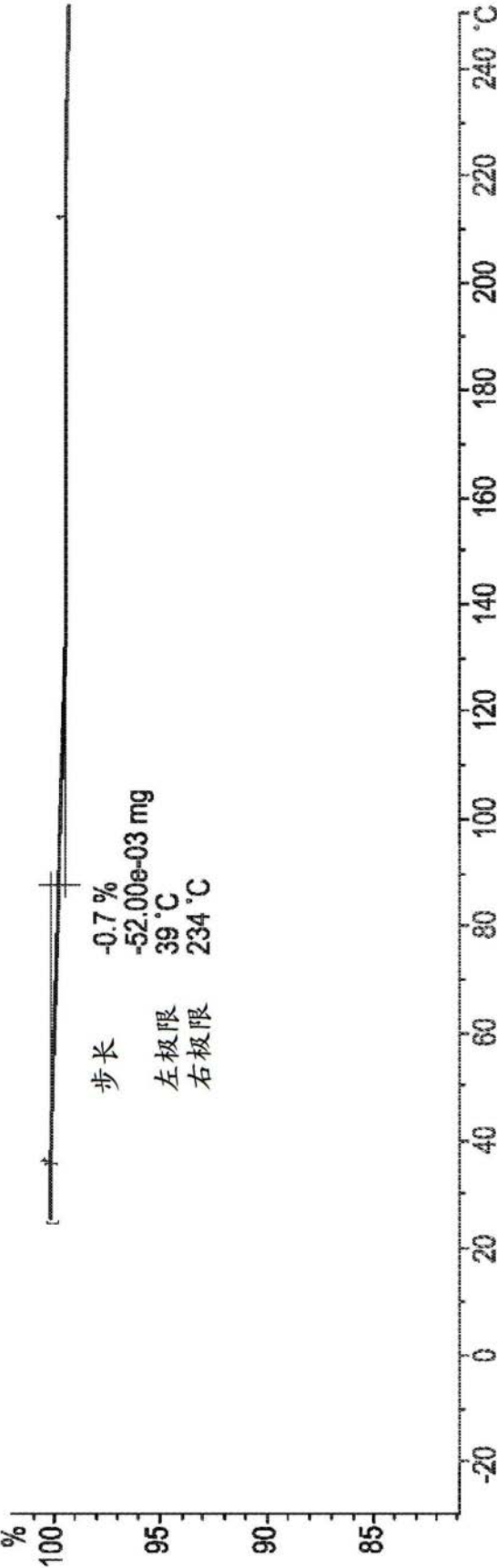


图54

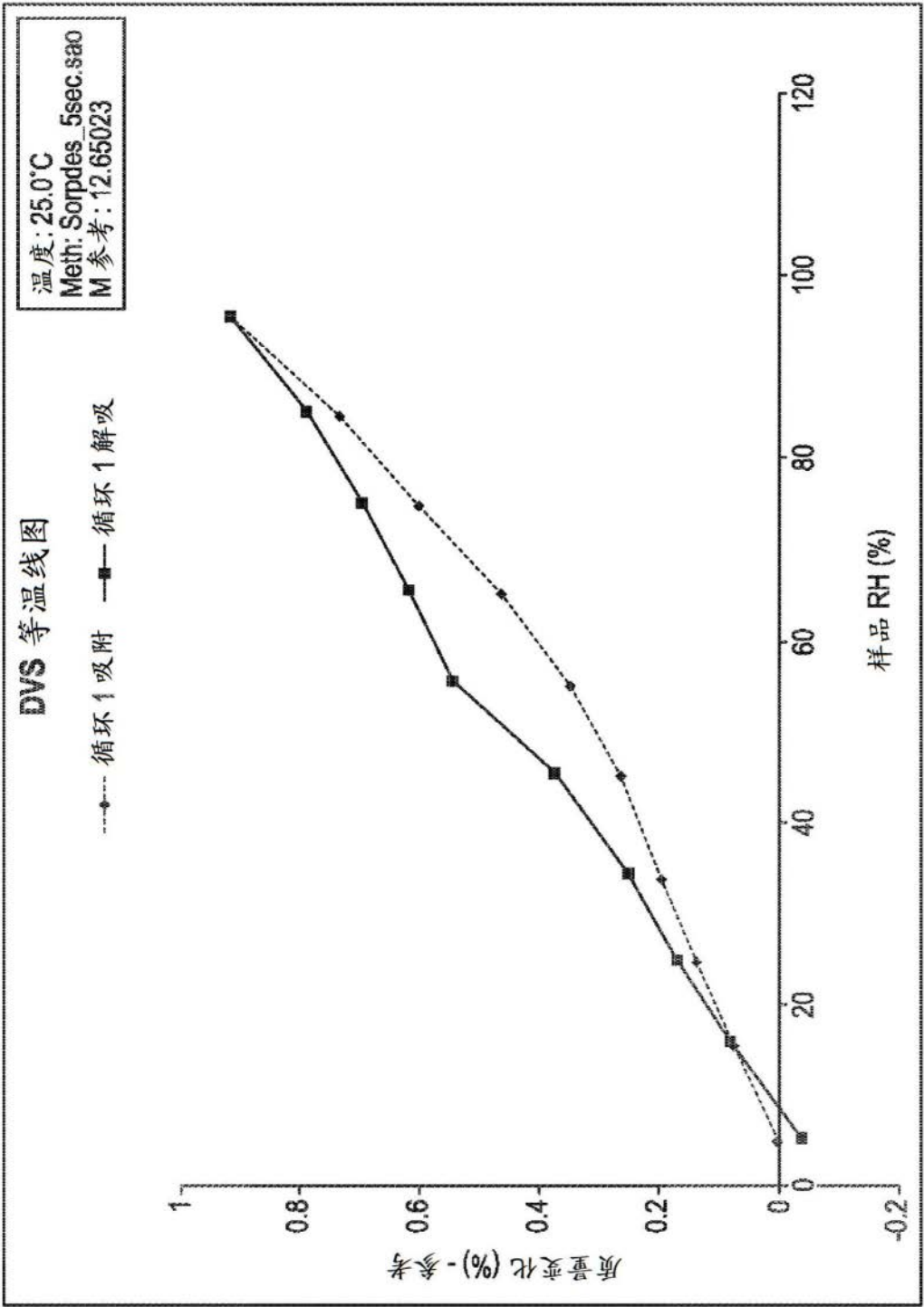


图55

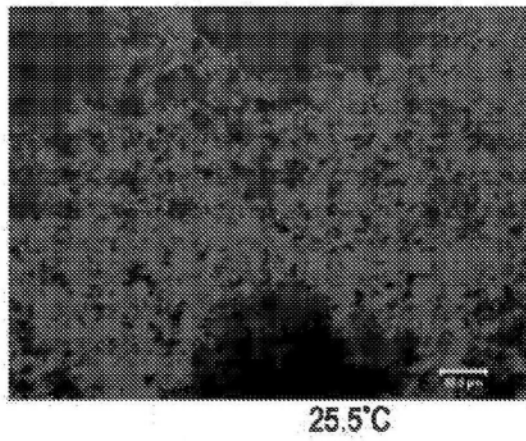


图56A

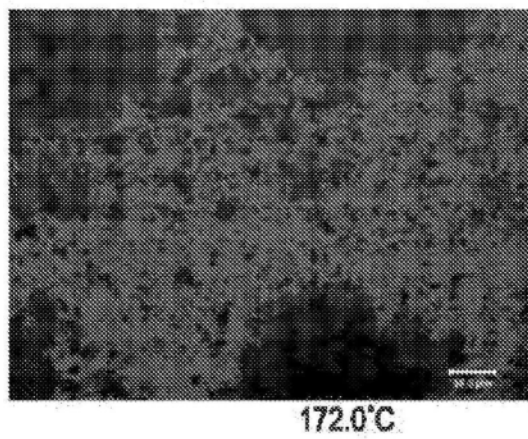


图56B

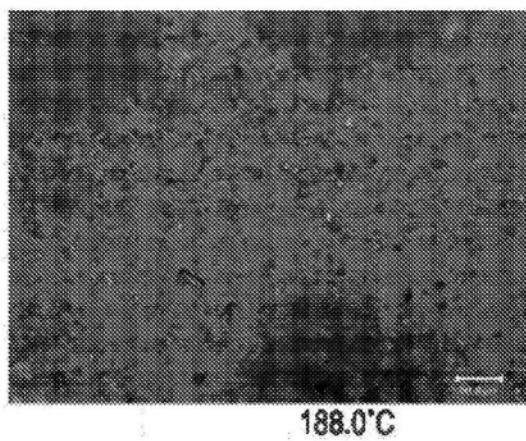


图56C

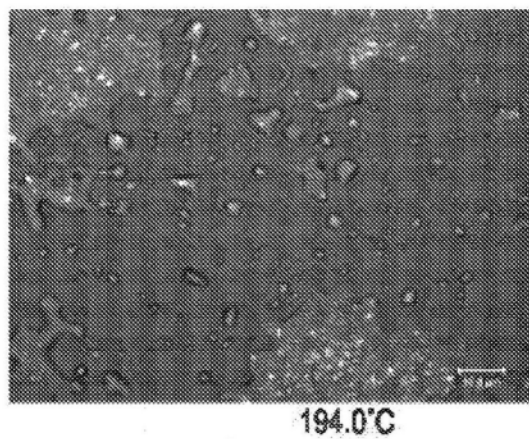


图56D

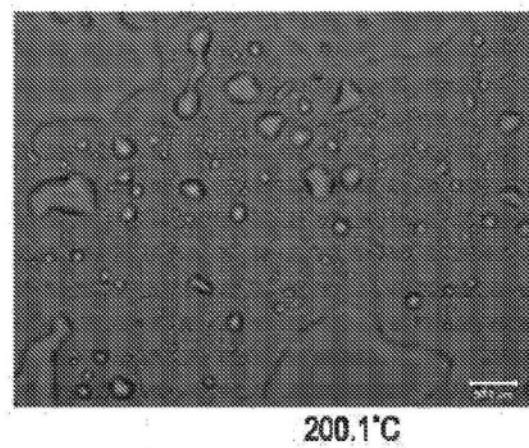


图56E

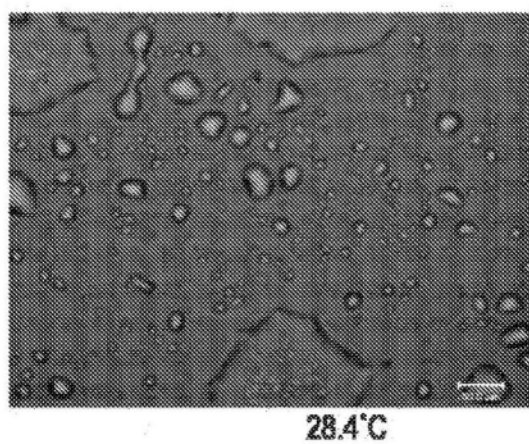
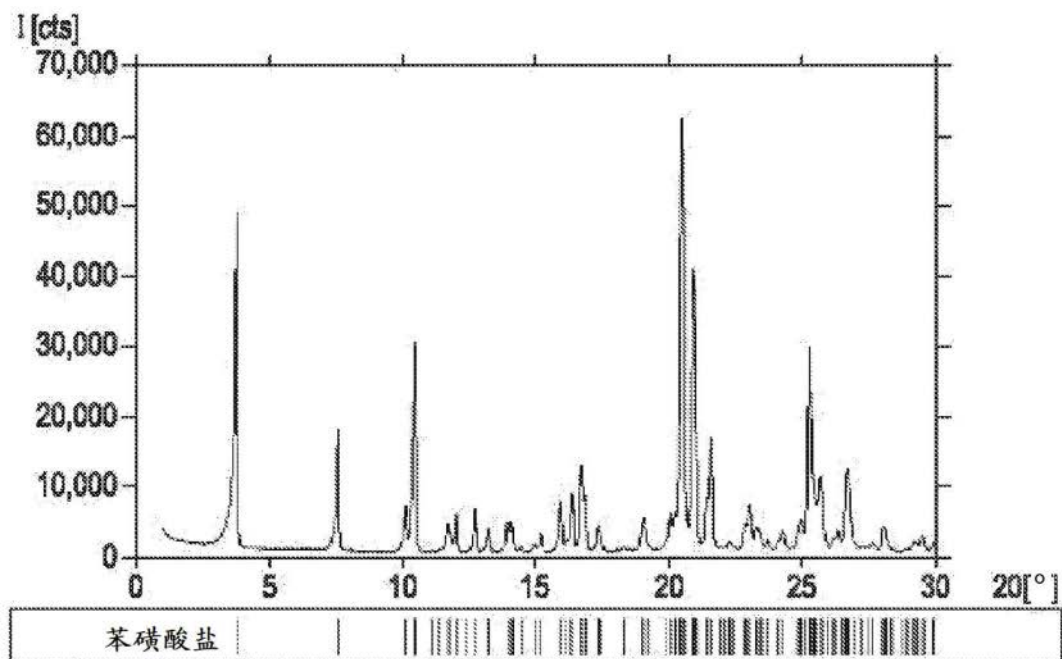
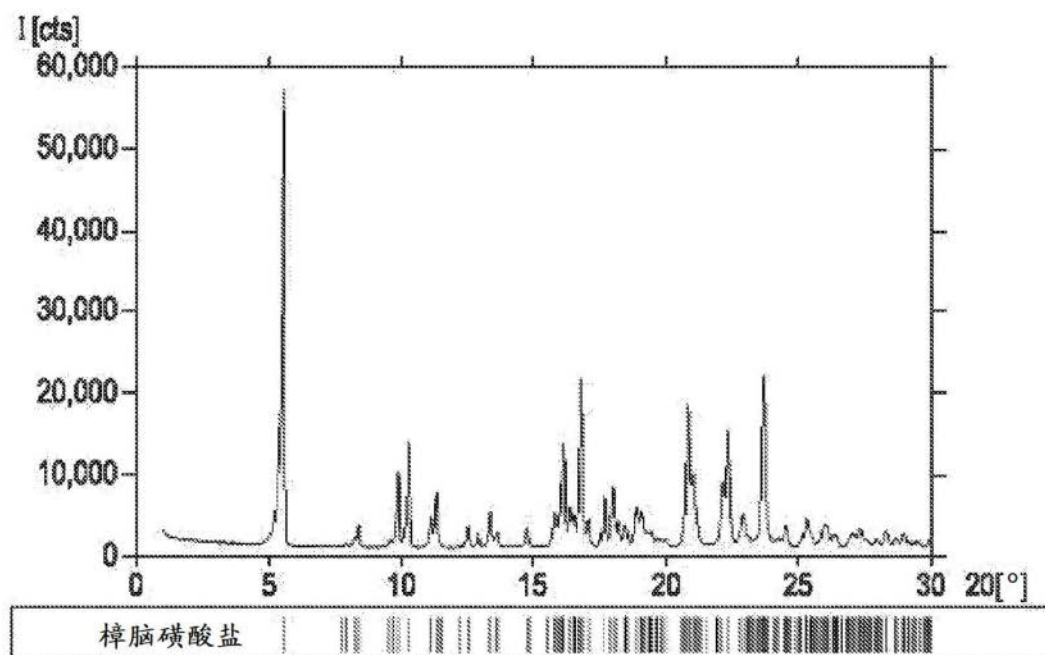


图56F



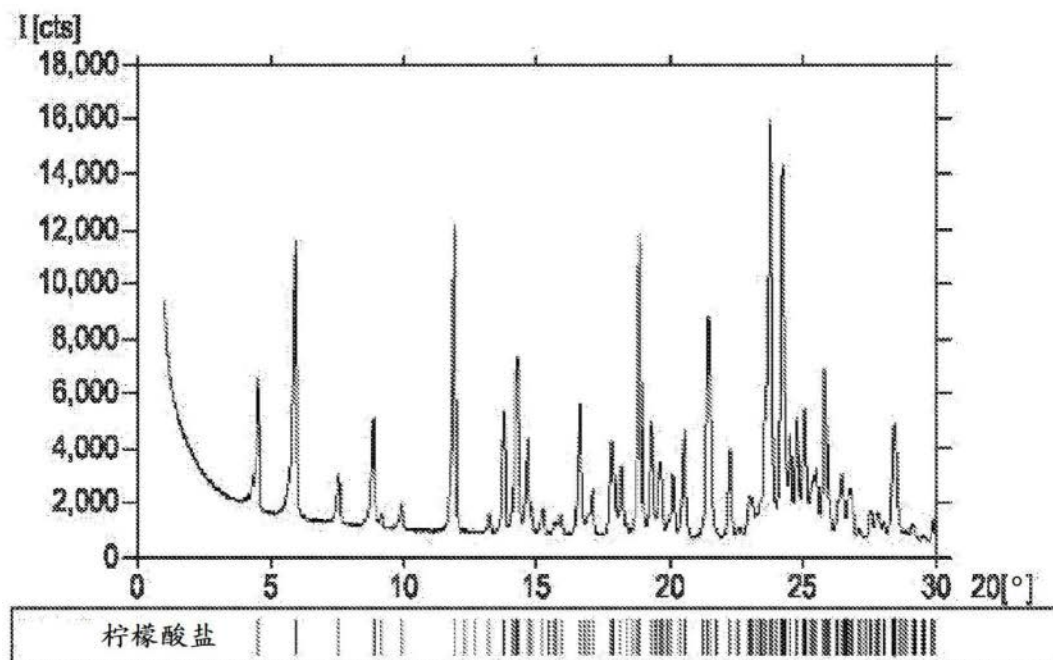
苯磺酸盐	
布拉维类型	三斜
a [Å]	8.913
b [Å]	9.121
c [Å]	23.727
α [°]	93.17
β [°]	98.70
γ [°]	105.12
体积 [Å ³ /晶胞]	1,831.6
手性含量?	未指定
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

图57



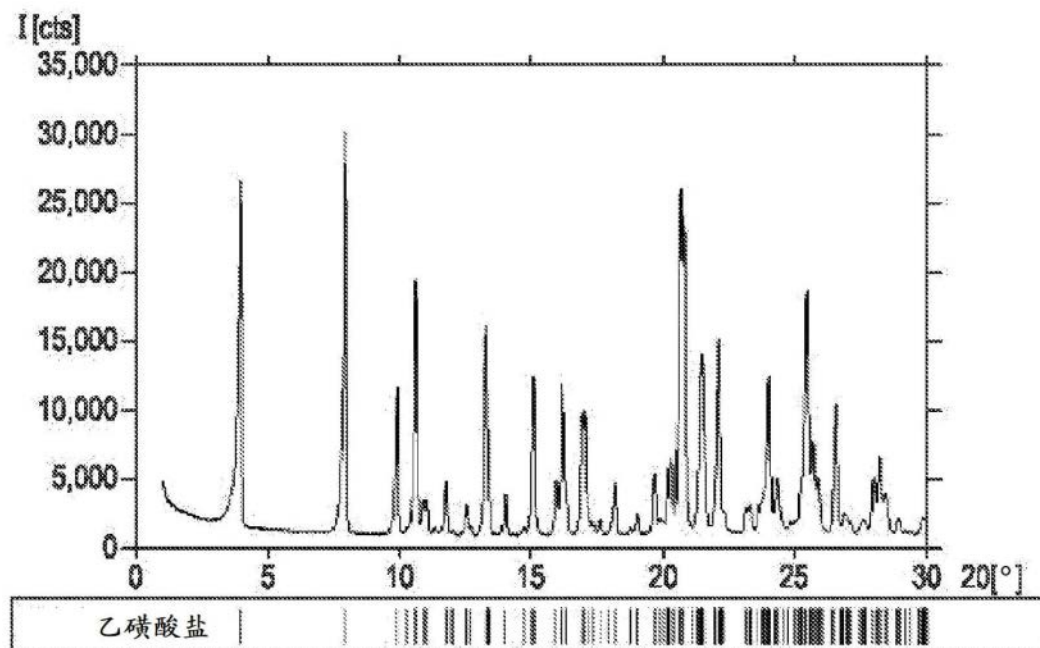
樟脑磺酸盐	
布拉维类型	原始单斜
a [Å]	11.413
b [Å]	31.799
c [Å]	11.622
α [°]	90
β [°]	101.91
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	4,127.1
手性含量?	手性
消光符号	P1 2 ₁ 1
空间群	P2 ₁ (4)

图58



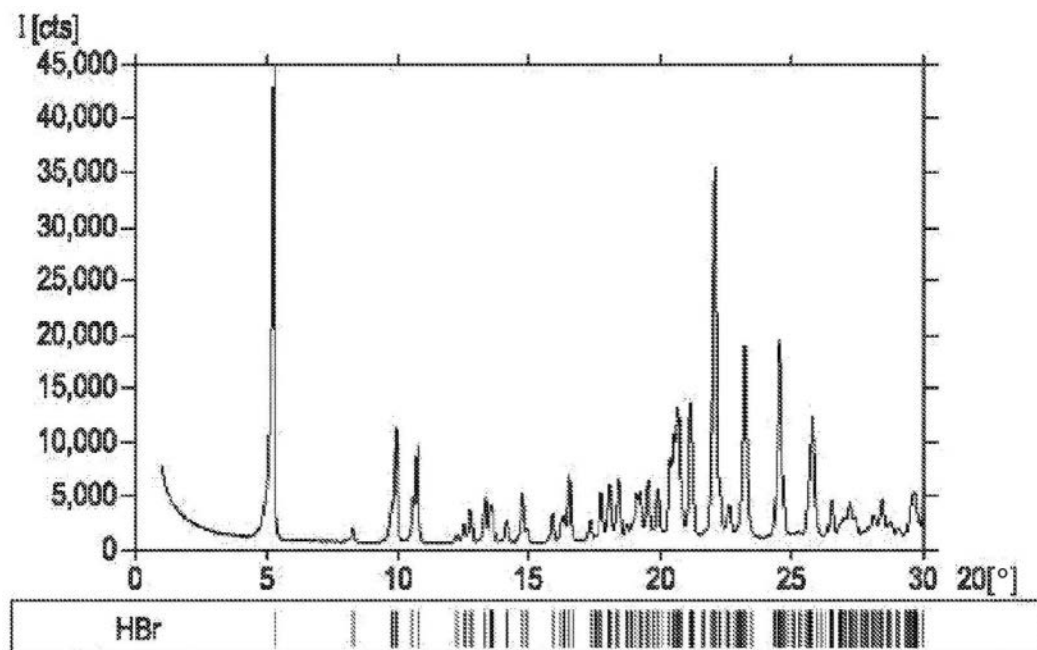
柠檬酸盐	
布拉维类型	原始正交
a [Å]	38.495
b [Å]	23.202
c [Å]	7.473
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	6.674.6
手性含量?	非手性
消光符号	Pbca
空间群	Pbca (61)

图59



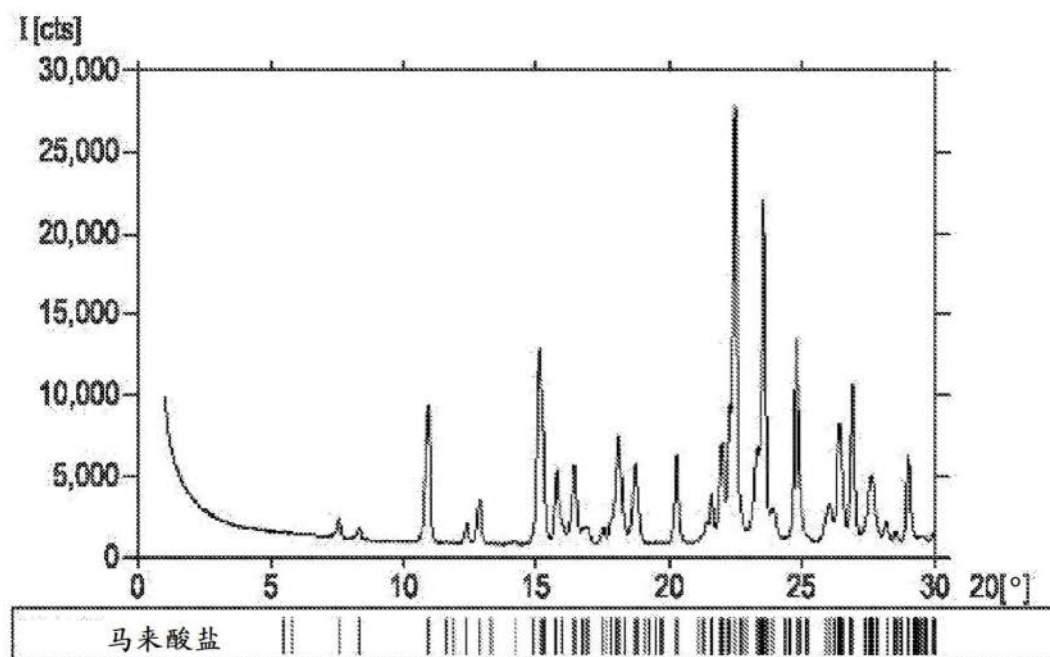
	乙磺酸盐
布拉维类型	三斜
a [Å]	8.593
b [Å]	9.223
c [Å]	22.439
α [°]	94.60
β [°]	95.33
γ [°]	103.05
体积 [Å ³ /晶胞]	1,715.6
手性含量?	未指定
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

图60



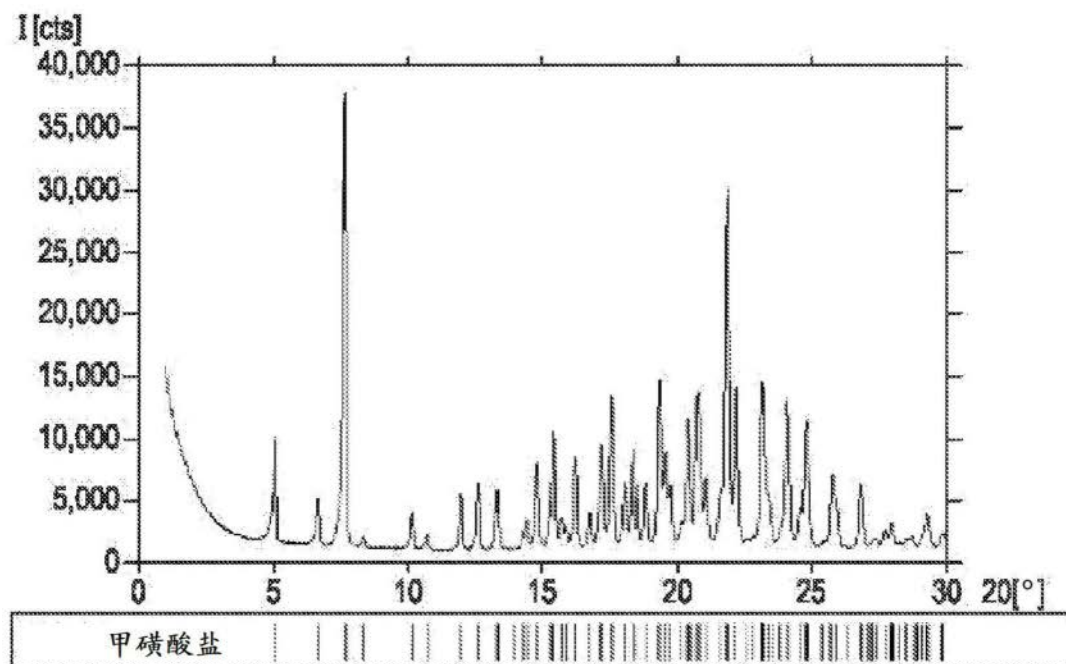
	HBr
布拉维类型	原始单斜
a [Å]	10.652
b [Å]	9.460
c [Å]	33.496
α [°]	90
β [°]	91.13
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	3,374.7
手性含量?	非手性
消光符号	P1 2 ₁ /c 1
空间群	P2 ₁ /c (14)

图61



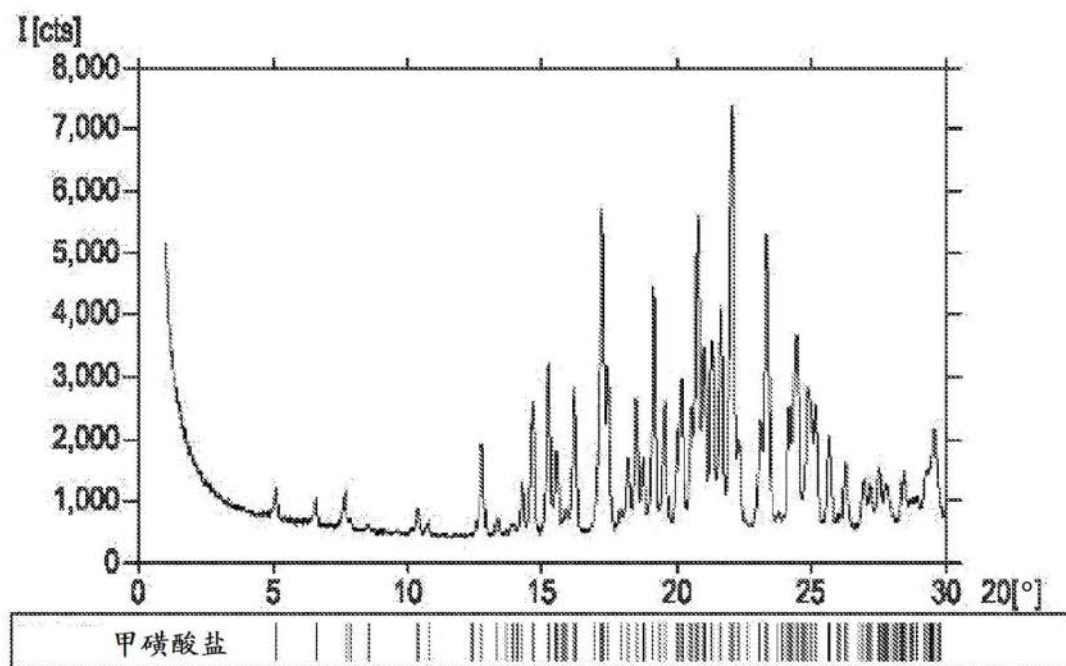
马来酸盐	
布拉维类型	三斜
a [Å]	6.264
b [Å]	15.319
c [Å]	16.232
α [°]	95.43
β [°]	90.51
γ [°]	94.67
体积 [Å ³ /晶胞]	1,545.2
手性含量?	非手性
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

图62



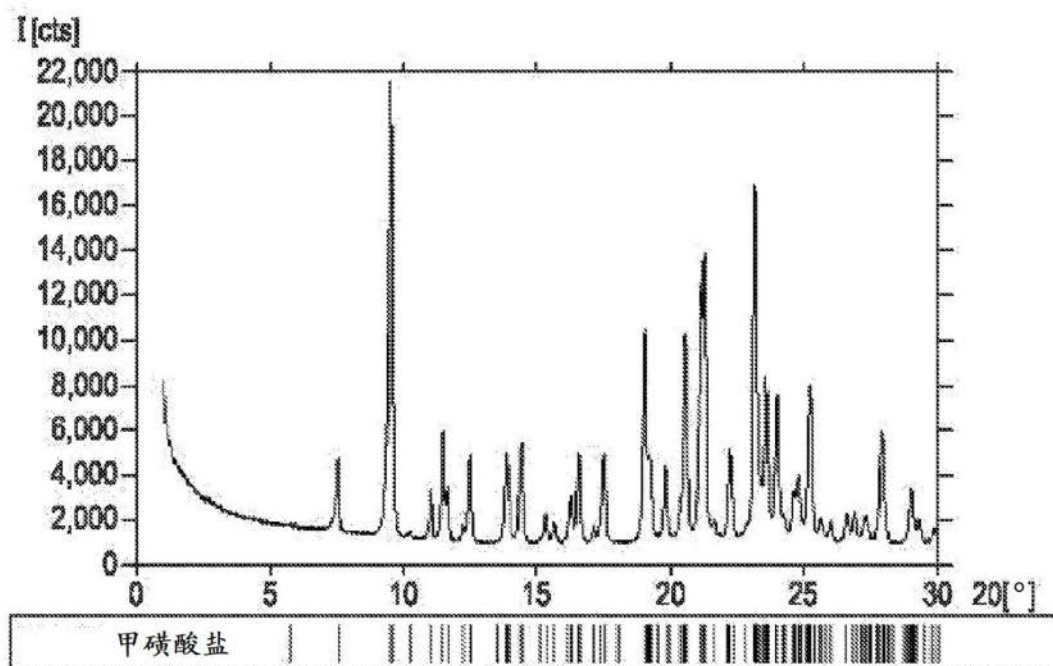
甲磺酸盐	
布拉维类型	原始单斜
a [Å]	16.369
b [Å]	23.054
c [Å]	26.467
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	3,886.2
手性含量?	非手性
消光符号	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

图63



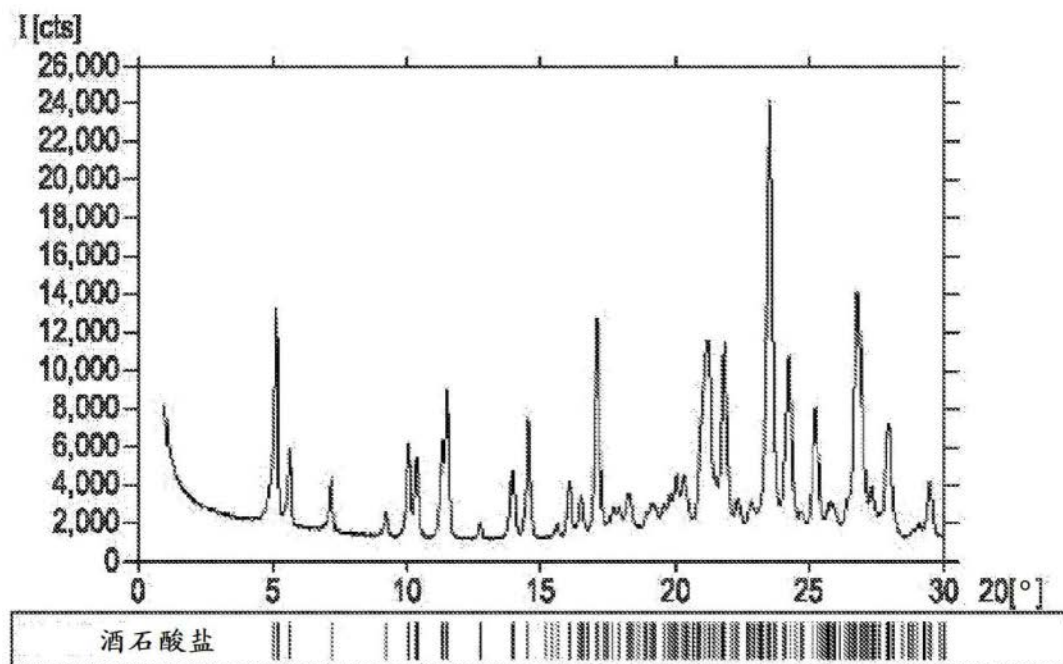
甲磺酸盐	
布拉维类型	原始正交
a [Å]	6.472
b [Å]	22.323
c [Å]	26.607
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	3,844.0
手性含量?	未指定
消光符号	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

图64



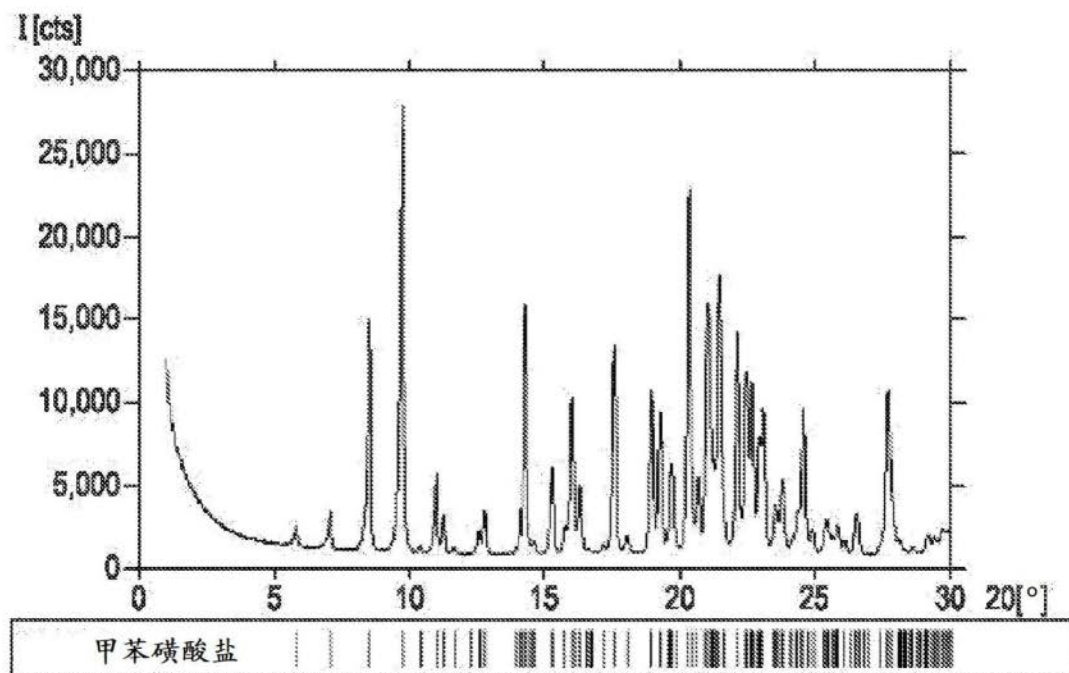
甲磺酸盐	
布拉维类型	三斜
a [Å]	8.884
b [Å]	11.922
c [Å]	15.312
α [°]	88.79
β [°]	81.68
γ [°]	78.70
体积 [Å ³ /晶胞]	1,573.6
手性含量?	未指定
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

图65



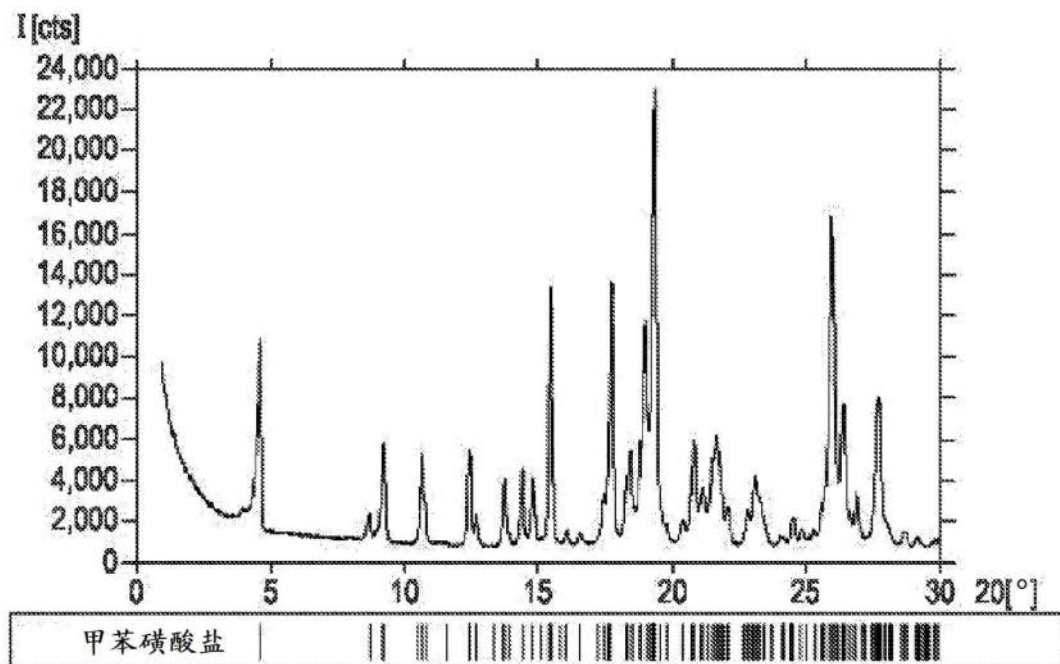
酒石酸盐	
布拉维类型	原始单斜
a [Å]	5.356
b [Å]	34.062
c [Å]	17.503
α [°]	90
β [°]	92.11
γ [°]	90
体积 [Å ³ /晶胞]	3,191.0
手性含量?	手性
消光符号	P12 ₁ 1
空间群	P2 ₁ (4)

图66



甲苯磺酸盐	
布拉维类型	三斜
a [Å]	8.824
b [Å]	13.010
c [Å]	15.364
α [°]	98.03
β [°]	95.62
γ [°]	103.96
体积 [Å ³ /晶胞]	1,688.2
手性含量?	未指定
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

图67



甲苯磺酸盐	
布拉维类型	三斜
a [Å]	8.501
b [Å]	10.393
c [Å]	19.667
α [°]	98.40
β [°]	99.75
γ [°]	97.34
体积 [Å ³ /晶胞]	1,673.3
手性含量?	非手性
消光符号	P-
空间群	P1 (1), P1̄ (2)

图68

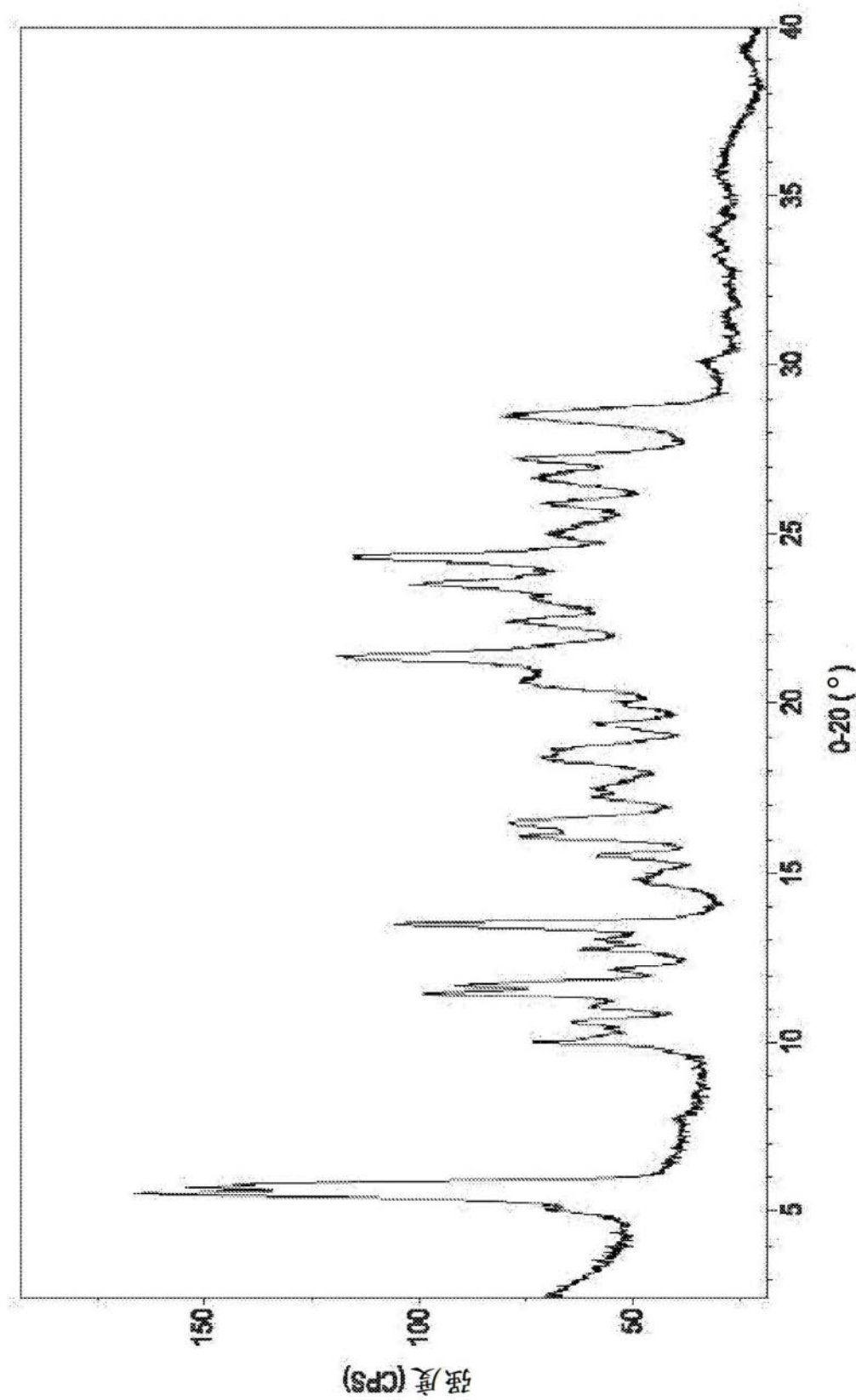


图69