



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114450276 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 06

(21) 申请号 202080065915.4

(22) 申请日 2020.08.05

(30) 优先权数据

62/883,350 2019.08.06 US

62/889,848 2019.08.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/044919 2020.08.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/026180 EN 2021.02.11

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 Z·贾 W·弗里茨

(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 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07C 59/245 (2006.01)

C07C 59/255 (2006.01)

C07C 59/265 (2006.01)

C07C 59/50 (2006.01)

C07C 309/19 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

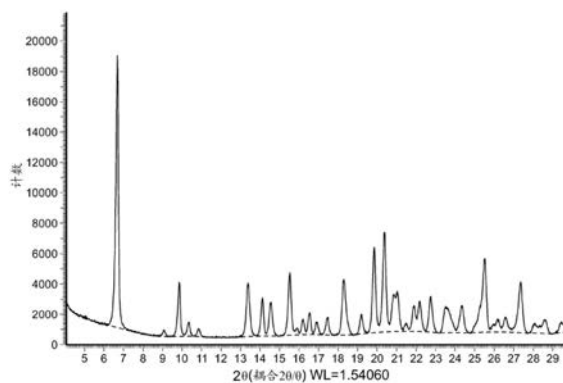
权利要求书3页 说明书54页 附图30页

(54) 发明名称

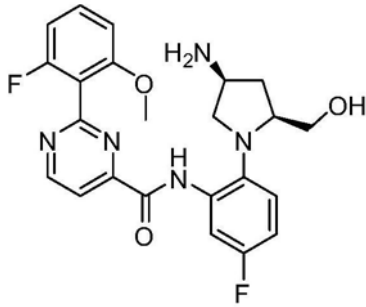
HPK1抑制剂的固体形式

(57) 摘要

本发明涉及造血祖细胞激酶1 (HPK1) 抑制剂 N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺的盐形式,包括它们的制备方法,其中所述化合物可用于治疗HPK1介导的疾病,例如癌症。



1. 一种化合物1的固体形式,所述化合物1具有下式:



化合物 1,

其中所述固体形式具有结晶形式I。

2. 如权利要求1所述的固体形式,所述固体形式具有至少一个选自以下的特征X射线粉末衍射(“XRPD”)峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ 。

3. 如权利要求1所述的固体形式,所述固体形式具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约15.5、约18.3、约19.9和约20.4°2 θ 。

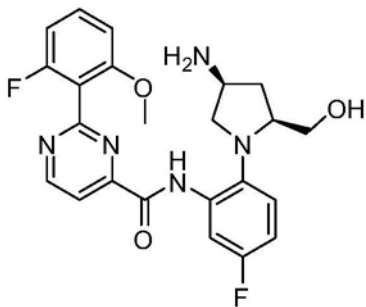
4. 如权利要求1所述的固体形式,所述固体形式具有特征峰基本上如图1中所示的XRPD图案。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的固体形式,所述固体形式展示在约86°C和约183°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

6. 如权利要求1-4中任一项所述的固体形式,所述固体形式具有基本上如图2中所描绘的DSC温谱图。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的固体形式,所述固体形式具有基本上如图3中所描绘的TGA温谱图。

8. 一种盐,所述盐是具有以下结构的N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺的酸式盐:



化合物 1;

其中所述酸选自磷酸、盐酸、L-(+)-酒石酸、苹果酸、樟脑磺酸、扁桃酸和柠檬酸。

9. 如权利要求8所述的盐,其中所述盐是结晶的。

10. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺磷酸盐。

11. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺盐酸盐。

12. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺L-酒石酸盐。

13. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡

咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺苹果酸盐。

14. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺樟脑磺酸盐。

15. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺扁桃酸盐。

16. 如权利要求8或9所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺柠檬酸盐。

17. 如权利要求10所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图4中所示的X射线粉末衍射图案。

18. 如权利要求11所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图7中所示的X射线粉末衍射图案。

19. 如权利要求12所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图10中所示的X射线粉末衍射图案。

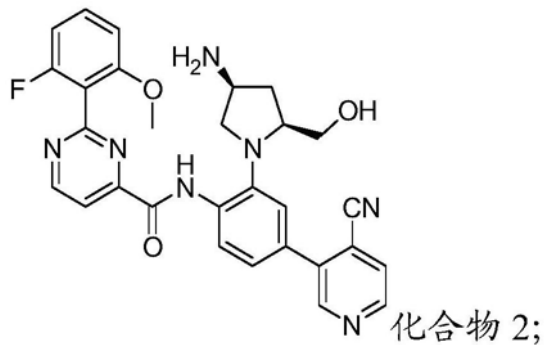
20. 如权利要求13所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图13中所示的X射线粉末衍射图案。

21. 如权利要求14所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图16中所示的X射线粉末衍射图案。

22. 如权利要求15所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图19中所示的X射线粉末衍射图案。

23. 如权利要求16所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图22中所示的X射线粉末衍射图案。

24. 一种盐,所述盐是具有以下结构的N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺的酸式盐:



其中所述酸选自磷酸和盐酸。

25. 如权利要求24所述的盐,其中所述盐是结晶的。

26. 如权利要求24或25所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺磷酸盐。

27. 如权利要求24或25所述的盐,其中所述盐是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺盐酸盐。

28. 如权利要求26所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图25中所示的X射线粉末衍射图案。

29. 如权利要求27所述的盐,所述盐具有特征峰基本上如图28中所示的X射线粉末衍射图案。

30. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-7中任一项所述的固体形式或如权利要求8-29中任一项所述的盐,和药学上可接受的载体或赋形剂。

31. 一种抑制HPK1活性的方法,所述方法包括使如权利要求1-7中任一项所述的固体形式或如权利要求8-29中任一项所述的盐与HPK1接触。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述接触包括向患者施用所述化合物。

33. 一种治疗与抑制HPK1相互作用相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1-7中任一项所述的固体形式或如权利要求8-29中任一项所述的盐。

34. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括:向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-7中任一项所述的固体形式或如权利要求8-29中任一项所述的盐。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌和胰腺癌。

HPK1抑制剂的固体形式

技术领域

[0001] 本发明涉及造血祖细胞激酶1 (HPK1) 抑制剂N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺的盐形式,包括它们的制备方法,其中所述化合物可用于治疗HPK1介导的疾病,例如癌症。

背景技术

[0002] 最初从造血祖细胞选殖而来的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 是MAP激酶激酶激酶激酶 (MAP4K) 家族的成员,所述家族包括MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS和MAP4K6/MINK (Hu, M.C. 等人, *Genes Dev*, 1996.10 (18) : 第2251-64页)。HPK1 尤其受到关注,因为它主要在例如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和肥大细胞的造血细胞中表达 (Hu, M.C. 等人, *Genes Dev*, 1996.10 (18) : 第2251-64页; Kiefer, F. 等人, *EMBO J*, 1996.15 (24) : 第7013-25页)。已经证明了在激活T细胞受体 (TCR) (Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000.12 (4) : 第399-408页)、B细胞受体 (BCR) (Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000.12 (4) : 第399-408页)、转化生长因子受体 (TGF- β R) (Wang, W. 等人, *J Biol Chem*, 1997.272 (36) : 第22771-5页; Zhou, G. 等人, *J Biol Chem*, 1999.274 (19) : 第13133-8页) 或 G_s 偶合的PGE₂受体 (EP2和EP4) (Ikegami, R. 等人, *J Immunol*, 2001.166 (7) : 第4689-96页) 后会诱发HPK1激酶活性。因而,HPK1调控多种免疫细胞的多样功能。

[0003] HPK1在调控多种免疫细胞的功能方面具有重要的作用,并且它与自身免疫性疾病和抗肿瘤免疫相关 (Shui, J.W. 等人, *Nat Immunol*, 2007.8 (1) : 第84-91页; Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012.287 (14) : 第11037-48页)。敲除HPK1的小鼠更易于诱发实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) (Shui, J.W. 等人, *Nat Immunol*, 2007.8 (1) : 第84-91页)。人类中,在牛皮癣性关节炎患者的外周血单个核细胞或系统性红斑狼疮 (SLE) 患者的T细胞中HPK1下调 (Batliwalla, F.M. 等人, *Mol Med*, 2005.11 (1-12) : 第21-9页)。这些观测结果表明了减弱HPK1活性会在患者中促进自身免疫性。此外,HPK1还会经由T细胞依赖性机制控制抗肿瘤免疫。在产生PGE₂的刘易斯肺癌肿瘤模型 (Lewis lung carcinoma tumor model) 中,与野生型小鼠相比,肿瘤在敲除HPK1的小鼠中发展得更慢 (参见US 2007/0087988)。此外,显示缺乏HPK1的T细胞的过继转移比野生型T细胞更有效地控制肿瘤生长和转移 (Alzabin, S. 等人, *Cancer Immunol Immunother*, 2010.59 (3) : 第419-29页)。类似地,与野生型BMDC相比,来自敲除HPK1的小鼠的BMDC更有效地发起T细胞反应以根除刘易斯肺癌 (Alzabin, S. 等人, *J Immunol*, 2009.182 (10) : 第6187-94页)。这些数据结合HPK1在造血细胞中的限制表达和缺乏对免疫细胞的正常发育的作用,表明了HPK1是用于增强抗肿瘤免疫的药物靶标。

[0004] 目前正在研发用于治疗癌症的HPK1抑制剂。举例来说,在例如美国专利申请 No.16/278,865 (以美国专利公布No.2019/0382380公布) 中报告了分子N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺和

N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -4- (4-氰基吡啶-3-基) 苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺以及其它的小分子HPK1抑制剂。因此,需要抑制HPK1的分子的新的固体形式和盐,以制备药学上有用的制剂和剂型,所述制剂和剂型具有与例如帮助制造安全、有效而且高质量的药品相关的合适特性。

发明内容

[0005] 本发明涉及N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺 (化合物1) 和其盐的固体形式。

[0006] 本发明还涉及化合物1的盐。本发明还涉及化合物1的磷酸盐、化合物1的盐酸盐、化合物1的L- (+) -酒石酸盐、化合物1的苹果酸盐、化合物1的樟脑磺酸盐、化合物1的扁桃酸盐和化合物1的柠檬酸盐。

[0007] 本发明涉及N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -4- (4-氰基吡啶-3-基) 苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺 (化合物2) 和其盐的固体形式。

[0008] 本发明还涉及化合物2的盐。本发明还涉及化合物2的磷酸盐和化合物2的盐酸盐。

[0009] 本发明还涉及本文所述的盐的结晶形式。

[0010] 本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的盐或结晶形式和至少一种药学上可接受的载体。

[0011] 本发明还涉及使用本文所述的盐和固体形式的治疗方法。本公开还提供了本文所述的盐和固体形式于制造用于疗法中的药物的用途。本公开还提供了本文所述的盐和固体形式,它们用于疗法中。

[0012] 本发明还涉及用于制备本文所述的盐和固体形式的方法。

附图说明

[0013] 图1示出了化合物1形式I的XRPD图案。

[0014] 图2示出了化合物1形式I的DSC温谱图。

[0015] 图3示出了化合物1形式I的TGA温谱图。

[0016] 图4示出了化合物1磷酸盐的XRPD图案。

[0017] 图5示出了化合物1磷酸盐的DSC温谱图。

[0018] 图6示出了化合物1磷酸盐的TGA温谱图。

[0019] 图7示出了化合物1盐酸盐的XRPD图案。

[0020] 图8示出了化合物1盐酸盐的DSC温谱图。

[0021] 图9示出了化合物1盐酸盐的TGA温谱图。

[0022] 图10示出了化合物1L-酒石酸盐的XRPD图案。

[0023] 图11示出了化合物1L-酒石酸盐的DSC温谱图。

[0024] 图12示出了化合物1L-酒石酸盐的TGA温谱图。

[0025] 图13示出了化合物1苹果酸盐的XRPD图案。

[0026] 图14示出了化合物1苹果酸盐的DSC温谱图。

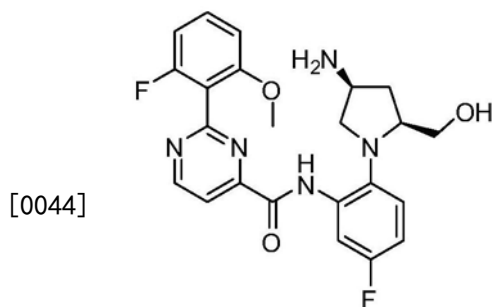
[0027] 图15示出了化合物1苹果酸盐的TGA温谱图。

[0028] 图16示出了化合物1樟脑磺酸盐的XRPD图案。

- [0029] 图17示出了化合物1樟脑磺酸盐的DSC温谱图。
[0030] 图18示出了化合物1樟脑磺酸盐的TGA温谱图。
[0031] 图19示出了化合物1扁桃酸盐的XRPD图案。
[0032] 图20示出了化合物1扁桃酸盐的DSC温谱图。
[0033] 图21示出了化合物1扁桃酸盐的TGA温谱图。
[0034] 图22示出了化合物1柠檬酸盐的XRPD图案。
[0035] 图23示出了化合物1柠檬酸盐的DSC温谱图。
[0036] 图24示出了化合物1柠檬酸盐的TGA温谱图。
[0037] 图25示出了化合物2磷酸盐的XRPD图案。
[0038] 图26示出了化合物2磷酸盐的DSC温谱图。
[0039] 图27示出了化合物2磷酸盐的TGA温谱图。
[0040] 图28示出了化合物2盐酸盐的XRPD图案。
[0041] 图29示出了化合物2盐酸盐的DSC温谱图。
[0042] 图30示出了化合物2盐酸盐的TGA温谱图。

具体实施方式

[0043] 本发明尤其涉及N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(化合物1)和其盐的固体形式,所述化合物的结构展示于下文中。



化合物 1

[0045] 化合物1描述于美国专利申请No.16/278,865(以美国专利公布No.2019/0382380公布)中,所述申请的整体以引用的方式并入本文中。

[0046] 化合物1和其盐可以呈一种或多种固体形式分离。本文所述的固体形式(例如结晶形式)具有许多优点,例如它们具有合乎需要的特性,例如容易处理、容易加工、贮存稳定性和容易纯化。此外,所述结晶形式可用于改良医药产品的性能特征,例如溶解特征、保质期和生物利用率。举例来说,化合物1的柠檬酸盐是有利的,因为它是高度结晶的,可以呈单个多晶型物分离,不吸潮,在水性制剂中稳定,而且可再现地制成。

[0047] 在一些实施方案中,化合物1的盐是化合物1的酸式盐。在一些实施方案中,酸选自磷酸、盐酸、L-(+)-酒石酸、苹果酸、樟脑磺酸、扁桃酸和柠檬酸。

[0048] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的磷酸盐。化合物1的磷酸盐形式在本文被称为“化合物1磷酸盐(Compound 1 phosphate salt)”、“化合物1磷酸盐形式”、“化

合物1磷酸”或“化合物1磷酸盐 (Compound 1 phosphate)”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺磷酸盐。

[0049] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的盐酸盐。化合物1的盐酸盐形式在本文中被称为“化合物1盐酸盐 (Compound 1 hydrochloride salt)”、“化合物1盐酸盐形式”、“化合物1盐酸”或“化合物1盐酸盐 (Compound 1 hydrochloride)”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺盐酸盐。

[0050] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的L- (+) -酒石酸盐。化合物1的L- (+) -酒石酸盐形式在本文中被称为“化合物1L-酒石酸盐 (Compound 1 L-tartrate salt)”、“化合物1L- (+) -酒石酸盐形式”、“化合物1L- (+) -酒石酸”或“化合物1L-酒石酸盐 (Compound 1 L-tartrate)”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺L-酒石酸盐。

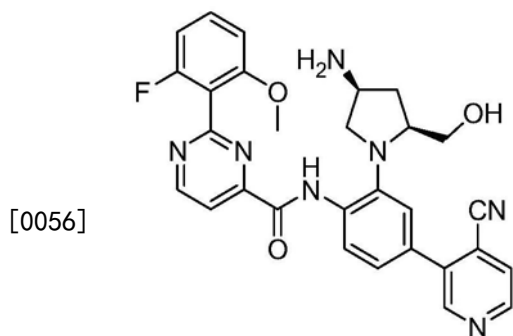
[0051] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的苹果酸盐 (例如L- (-) -苹果酸盐)。化合物1的苹果酸盐形式在本文中被称为“化合物1苹果酸盐 (Compound 1 malate salt)”、“化合物1L-苹果酸盐”、“化合物1苹果酸盐形式”、“化合物1苹果酸”、“化合物1苹果酸盐 (Compound 1 malate)”或“化合物1L-苹果酸盐”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺苹果酸盐。

[0052] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的樟脑磺酸盐。化合物1的樟脑磺酸盐形式在本文中被称为“化合物1樟脑磺酸盐 (Compound 1 camsylate salt)”、“化合物1樟脑磺酸盐形式”、“化合物1 (1S) - (+) -10-樟脑磺酸”、“化合物1樟脑磺酸”或“化合物1樟脑磺酸盐 (Compound 1 camsylate)”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺樟脑磺酸盐。

[0053] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的扁桃酸盐。化合物1的扁桃酸盐形式在本文中被称为“化合物1扁桃酸盐 (Compound 1 mandelate salt)”、“化合物1扁桃酸盐形式”、“化合物1扁桃酸”、“化合物1 (S) - (+) -扁桃酸”、“化合物1扁桃酸盐 (Compound 1 mandelate)”或“化合物1 (S) - (+) -扁桃酸盐”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺扁桃酸盐。

[0054] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的柠檬酸盐。化合物1的柠檬酸盐形式在本文中被称为“化合物1柠檬酸盐 (Compound 1 citrate salt)”、“化合物1柠檬酸盐形式”、“化合物1柠檬酸”或“化合物1柠檬酸盐 (Compound 1 citrate)”。所述盐的一个替代名称是N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -5-氟苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺柠檬酸盐。

[0055] 本发明尤其涉及N- (2- ((2S,4S) -4-氨基-2- (羟基甲基) 吡咯烷-1-基) -4- (4-氟基吡啶-3-基) 苯基) -2- (2-氟-6-甲氧基苯基) 嘧啶-4-甲酰胺 (化合物2) 和其盐的固体形式,所述化合物的结构展示于下文。



化合物 2

[0057] 化合物2描述于美国专利申请No. 16/278,865 (以美国专利公布No. 2019/0382380 公布) 中,所述申请的整体以引用的方式并入本文中。

[0058] 化合物2和其盐可呈一种或多种固体形式分离。本文所述的固体形式(例如结晶形式)具有许多优点,例如它们具有合乎需要的特性,如容易处理、容易加工、贮存稳定性和容易纯化。此外,所述结晶形式可用于改良医药产品的性能特征,例如溶解特征、保质期和生物利用率。举例来说,化合物2的磷酸盐(例如化合物2的二水合物磷酸盐)是有利的,因为它是高度结晶的,可以呈单个多晶型物分离,不吸潮,在水性制剂中稳定,而且可再现地制成。

[0059] 在一些实施方案中,化合物2的盐是化合物2的酸式盐。在一些实施方案中,酸选自磷酸和盐酸。

[0060] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物2的磷酸盐。化合物2的磷酸盐形式在本文中被称为“化合物2磷酸盐(Compound 2 phosphate salt)”、“化合物2磷酸盐形式”、“化合物2磷酸”或“化合物2磷酸盐(Compound 2 phosphate)”。所述盐的一个替代名称是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺磷酸盐。

[0061] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物2的盐酸盐。化合物2的盐酸盐形式在本文中被称为“化合物2盐酸盐(Compound 2 hydrochloride salt)”、“化合物2盐酸盐形式”、“化合物2盐酸”或“化合物2盐酸盐(Compound 2 hydrochloride)”。所述盐的一个替代名称是N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺盐酸盐。

[0062] 本发明的盐可以呈一种或多种固体形式分离。如本文所用,词组“固体形式”是指呈非晶态或结晶状态(“结晶形式”或“结晶固体”)的本发明的盐,其中呈结晶状态的本发明的盐可以任选地在晶格内包括溶剂或水,例如以形成溶剂化结晶形式或水合结晶形式。在一些实施方案中,本发明的盐呈如本文所述的结晶状态。如本文所用,术语“水合”意指在晶格中包括一个或多个水分子的结晶形式。示例“水合”结晶形式包括半水合物、一水合物、二水合物等。例如通道型水合物等其它的水合形式也包括在该术语的含义内。

[0063] 在一些实施方案中,本发明的盐可以通过任何适合制备酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物(例如化合物1或化合物2)的游离碱可以与期望的酸组合在溶剂中或呈熔融物组合。可替代地,化合物的酸加成盐可以通过阴离子交换转变成不同的酸加成盐。在溶剂系统中制备的本发明的盐可以通过从溶剂沉淀来分离。沉淀和/或结晶可以例如通过蒸发、降低温度、加入反溶剂或它们的组合来诱发。

[0064] 在一些实施方案中,本发明的盐是结晶的,包括无水、水合、未溶剂化或溶剂化的结晶形式。示例水合物包括半水合物、一水合物、二水合物等。在一些实施方案中,结晶盐是无水的并且未溶剂化。“无水”意指结晶盐在晶格结构中不含结合水,即化合物未形成结晶水合物。

[0065] 在一些实施方案中,本发明的盐基本上分离。“基本上分离”意指盐至少部分地或基本上与形成或检测到它的环境分离。部分分离可包括例如富集本发明的盐的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%所述盐的组合物。

[0066] 发现本发明的盐形式是高度结晶的,这是合乎需要的特性,可有助于例如根据需要例如通过结晶和重结晶纯化药物。此外,结晶形式往往更稳定,并且在配制药物时更易于碾磨或微粉化。结晶盐往往还具有溶解性方面的优良特性,并且更适于以明确的酸/碱比可再现地制造,有助于制备用于经口以及静脉内应用的液体制剂。

[0067] 如本文所用,术语“结晶”或“结晶形式”是指化合物的结晶固体形式,包括(但不限于)单组分或多组分晶形,例如包括溶剂化物、水合物、笼形物和共晶。如本文所用,“结晶形式”意指结晶物质的某种晶格构型。相同物质的不同结晶形式通常具有不同的晶格(例如晶胞),这归因于表明每种结晶形式的特征的不同物理特性。在一些情况下,不同的晶格构型具有不同的水或溶剂含量。不同的晶格可以通过固态表征方法,例如通过X射线粉末衍射(XRPD)来鉴定。例如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态蒸气吸附(DVS)、固态NMR等其它的表征方法进一步帮助鉴定结晶形式以及帮助测定稳定性和溶剂/水含量。

[0068] 物质的结晶形式包括溶剂化(例如水合)形式和未溶剂化(例如无水)形式两者。水合形式是晶格中包括水的结晶形式。水合形式可以是化学计量的水合物,其中水以一定水/分子比率存在于晶格中,例如半水合物、一水合物、二水合物等。水合形式还可以是非化学计量的,其中水含量是可变的,取决于外部条件如湿度。

[0069] 如本文所用,术语“基本上结晶”意指本发明的盐(或其水合物或溶剂化物)的样品或制剂的大部分重量是结晶的,样品的其余部分是相同化合物的非结晶形式(例如无定形)。在一些实施方案中,基本上结晶的样品具有至少约95%结晶度(例如约5%的相同化合物的非结晶形式),优选地至少约96%结晶度(例如约4%的相同化合物的非结晶形式),更优选地至少约97%结晶度(例如约3%的相同化合物的非结晶形式),甚至更优选地至少约98%结晶度(例如约2%的相同化合物的非结晶形式),更优选地至少约99%结晶度(例如约1%的相同化合物的非结晶形式),以及最优选地约100%结晶度(例如约0%的相同化合物的非结晶形式)。在一些实施方案中,术语“完全结晶”意指至少约99%或约100%结晶度。

[0070] 结晶形式最常通过XRPD来表征。反射的XRPD图案(峰)通常被视为是特定结晶形式的指纹。众所周知,XRPD峰的相对强度可广泛地变化,尤其取决于样品制备技术、晶粒大小分布、过滤器、样品的安装程序和采用的特定仪器。在一些情况下,可能会观测到新的峰,或者现有的峰可能消失,这取决于仪器类型或环境(例如使用还是未使用Ni滤光片)。如本文所用,术语“峰”是指具有达到最大峰高度/强度的至少约4%的相对高度/强度的反射。此外,仪器变化和其它因素会影响 2θ 值。因此,峰归属,例如本文中报告的峰归属,变化范围可以是 \pm 约 0.2° (2θ),并且如本文中XRPD背景下使用的术语“基本上”意图涵盖上述变化。

[0071] 同样,与DSC、TGA或其它的热实验有关的温度读数可以变化约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$,取决于仪器、特定环境、样品制备等。例如,在DSC下,已知所观测到的温度将取决于温度变化速率以及样品制备技术和所采用的特定仪器。因此,本文中报告的与DSC温谱图有关的值可变化,如上所指出, $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。因此,应了解本文中报告的具有“基本上”如任一图中所示的DSC温谱图的结晶形式涵盖所述变化。

[0072] 本文公开的盐和化合物可以包括其中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。举例来说,氢同位素包括氕和氘。本发明的盐和化合物还可以包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。举例来说,氢同位素包括氕和氘。本发明的化合物的一个或多个组成原子可以经天然或非天然丰度的原子同位素置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氕原子。举例来说,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以经氘置换或取代。在一些实施方案中,化合物包括两个或更多个氕原子。在一些实施方案中,化合物包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个氕原子。用于将同位素包括于有机化合物中的合成方法是本领域中已知的。

[0073] 如本文所用并且除非另作说明,否则术语“约”在结合为描述特定固体形式而提供的数值或值范围(例如特定温度或温度范围,如描述熔融、脱水或玻璃化转变;质量变化,如随着温度或湿度而变的质量变化;溶剂或水含量,根据例如质量或百分比;或峰位置,例如在通过例如 ^{13}C NMR、DSC、TGA和XRPD分析中)使用时,指示所述值或值范围可以在本领域的一般技术人员认为合理的程度上偏离,同时仍描述特定固体形式。具体来说,术语“约”在这种背景下使用时指示所述数值或值范围可变化达所述值或值范围的5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%,同时仍描述特定固体形式。术语“约”在提及 2θ 度数使用时是指 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0074] 本文中词组“药学上可接受”用以指在合理医学判断范围内,适合与人类和动物的组织接触使用,无过度毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症,与合理利益/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0075] 如本文所用,术语“熔点”是指在例如DSC实验中观测到的吸热事件。吸热事件是样品从它的周围吸收能量,如DSC实验中呈例如热形式的过程或反应。放热事件是样品释放能量的过程或反应。吸热和放热的过程可以通过DSC检测。在一些实施方案中,术语“熔点”用以描述特定DSC温谱图上揭露的主要吸热事件。

[0076] 如本文所用,术语“室温”是本领域中所了解的,一般是指约等于进行反应的空间的温度的温度,例如反应温度,例如约 20°C 至约 30°C 的温度。

[0077] 如本文所用,术语“高温(elevated temperature)”是本领域中所了解的,一般是指超过室温,例如超过 30°C 的温度,例如反应温度。

[0078] 化合物1的固体形式

[0079] 化合物1形式I

[0080] 本文提供了结晶的化合物1的固体形式,称为形式I,下文在实施例中进行描述。

[0081] 本文还提供了用于制备化合物1的形式I的方法,所述方法包括使化合物1在溶剂中重结晶。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是 C_{1-6} 烷基醇溶剂。在一些实施方案中,溶剂是异丙醇。

[0082] 在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有在约6.7°2 θ 处的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有在约9.9°2 θ 处的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有在约13.4°2 θ 处的XRPD峰。在一些实施方案中,形式I具有在约15.5°2 θ 处的XRPD峰。

[0083] 在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约15.5、约18.3、约19.9和约20.4°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约15.5、约18.3、约19.9和约20.4°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约15.5、约18.3、约19.9和约20.4°2 θ 。

[0084] 在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约14.6、约15.5、约18.3、约19.9、约20.4、约21.0、约22.8和约25.5°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约14.6、约15.5、约18.3、约19.9、约20.4、约21.0、约22.8和约25.5°2 θ 。在一些实施方案中,形式I具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4、约14.1、约14.6、约15.5、约18.3、约19.9、约20.4、约21.0、约22.8和约25.5°2 θ 。

[0085] 在一些实施方案中,形式I具有特征峰基本上如图1中所示的XRPD图案。

[0086] 在一些实施方案中,形式I展示在约86°C和约183°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I展示在约86°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I展示在约183°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I具有基本上如图2中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I具有基本上如图3中所描绘的TGA温谱图。

[0087] 在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ ;并且形式I展示在约86°C和约183°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ ;并且形式I展示在约86°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,形式I具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.9、约13.4和约15.5°2 θ ;并且形式I展示在约183°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0088] 在一些实施方案中,形式I可以被分离达至少约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的纯度。在一些实施方案中,形式I可以被分离达超过约99%的纯度。

[0089] 磷酸盐

[0090] 化合物1的磷酸盐可以通过任何适合制备磷酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与磷酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的磷酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的磷酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.05摩尔当量的磷酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0091] 可以使化合物1的磷酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐的结晶包括使化合物1的磷酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,结晶溶剂是水。

[0092] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有在约6.4°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有在约7.0°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有在约11.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有在约12.5°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0093] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约19.9和约22.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约19.9和约22.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约19.9和约22.9°2 θ 。

[0094] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约15.8、约17.0、约18.0、约19.9、约22.9、约24.5和约25.2°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约15.8、约17.0、约18.0、约19.9、约22.9、约24.5和约25.2°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.3、约6.4、约7.0、约8.9、约11.2、约12.5、约15.8、约17.0、约18.0、约19.9、约22.9、约24.5和约25.2°2 θ 。

[0095] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有特征峰基本上如图4中所示的XRPD图案。

[0096] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐展示在约92°C和约229°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐展示在约92°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐展示在约229°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有基本上如图5中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有基本上如图6中所描绘的TGA温谱图。

[0097] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ ;并且磷酸盐展示在约92°C和约229°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ ;并且磷酸盐展示在约92°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.4、约7.0、约11.2和约12.5°2 θ ;并且磷酸盐展示在约229°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0098] 在一些实施方案中,化合物1的磷酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0099] 盐酸盐

[0100] 化合物1的盐酸盐可以通过任何适合制备盐酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与盐酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的盐酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的盐酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.05摩尔当量的盐酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0101] 可以使化合物1的盐酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐的结晶包括使化合物1的盐酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,结晶溶剂是水。

[0102] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有在约6.7°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有在约9.1°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有在约13.5°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有在约15.5°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0103] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1和约23.4°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1和约23.4°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1和约23.4°2 θ 。

[0104] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.5、约6.0、约6.7、约9.1、约10.6、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1、约18.2、约21.2、约22.7和约23.4°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.5、约6.0、约6.7、约9.1、约10.6、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1、约18.2、约21.2、约22.7和约23.4°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.5、约6.0、约6.7、约9.1、约10.6、约11.0、约12.7、约13.5、约15.5、约17.1、约18.2、约21.2、约22.7和约23.4°2 θ 。

[0105] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有特征峰基本上如图7中所示的XRPD图案。

[0106] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐展示在约107°C和约233°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐展示在约107°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐展示在约233°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有基本上如图8中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐基本上如图9中所描绘的TGA温谱图。

[0107] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ ;并且盐酸盐展示在约107°C和约233°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD

峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ ;并且盐酸盐展示在约107°C的温度下具有吸热峰DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约9.1、约13.5和约15.5°2 θ ;并且盐酸盐展示在约233°C的温度下具有吸热峰DSC温谱图。

[0108] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0109] L-(+)-酒石酸盐

[0110] 化合物1的L-(+)-酒石酸盐可以通过任何适合制备L-(+)-酒石酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与L-(+)-酒石酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的L-(+)-酒石酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的L-(+)-酒石酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.15摩尔当量的L-(+)-酒石酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0111] 可以使化合物1的L-(+)-酒石酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐的结晶包括使化合物1的L-(+)-酒石酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,结晶溶剂是水。

[0112] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有在约4.9°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有在约7.9°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有在约9.8°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0113] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9、约9.8、约15.9、约16.9、约19.6和约23.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9、约9.8、约15.9、约16.9、约19.6和约23.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9、约9.8、约15.9、约16.9、约19.6和约23.0°2 θ 。

[0114] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.5、约7.9、约9.8、约10.5、约13.7、约14.7、约15.9、约16.0、约16.9、约18.1、约19.6、约20.8、约23.0和约24.7°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.5、约7.9、约9.8、约10.5、约13.7、约14.7、约15.9、约16.0、约16.9、约18.1、约19.6、约20.8、约23.0和约24.7°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.5、约7.9、约9.8、约10.5、约13.7、约14.7、约15.9、约16.0、约16.9、约18.1、约19.6、约20.8、约23.0和约24.7°2 θ 。

[0115] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有特征峰基本上如图10中所示的XRPD图案。

[0116] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐展示在约102°C和约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,吸热峰在约102°C的温度下。在一些实施方案中,吸热峰在约217°C的温度下。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有基本上如图11中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有基本上如图12中所描绘的TGA温谱图。

[0117] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ ;并且L-(+)-酒石酸盐展示在约102°C和约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ ;并且L-(+)-酒石酸盐展示在约102°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约7.9和约9.8°2 θ ;并且L-(+)-酒石酸盐展示在约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0118] 在一些实施方案中,化合物1的L-(+)-酒石酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0119] 苹果酸盐

[0120] 化合物1的苹果酸盐可以通过任何适合制备苹果酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与L-(-)-苹果酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的L-(-)-苹果酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的L-(-)-苹果酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.2摩尔当量的L-(-)-苹果酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0121] 可以使化合物1的苹果酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐的结晶包括使化合物1的苹果酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0122] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有三个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有在约5.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有在约10.4°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有在约21.0°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0123] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约21.0和约21.2°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约21.0和约21.2°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约21.0和约21.2°2 θ 。

[0124] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约8.2、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约19.2、约21.0、约21.2、约25.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约8.2、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约19.2、约21.0、约21.2、约25.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约7.9、约8.2、约10.4、约14.3、约15.8、约16.6、约18.0、约19.2、约21.0、约21.2、约25.9°2 θ 。

[0125] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有特征峰基本上如图13中所示的XRPD图案。

[0126] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐展示在约71°C和约198°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐展示在约71°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐展示在约198°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有基本上如图14中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有基本上如图15中所描绘的TGA温谱图。

[0127] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ ;并且苹果酸盐展示在约71°C和约198°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ ;并且苹果酸盐展示在约71°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.2、约10.4和约21.0°2 θ ;并且苹果酸盐展示在约198°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0128] 在一些实施方案中,化合物1的苹果酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0129] 樟脑磺酸盐

[0130] 化合物1的樟脑磺酸盐可以通过任何适合制备樟脑磺酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与(1S) - (+) - 樟脑磺酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的(1S) - (+) - 樟脑磺酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的(1S) - (+) - 樟脑磺酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.1摩尔当量的(1S) - (+) - 樟脑磺酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0131] 可以使化合物1的樟脑磺酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐的结晶包括使化合物1的樟脑磺酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是水。

[0132] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约15.1°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约15.1°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约15.1°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有在约4.9°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具

有在约 $5.9^{\circ}2\theta$ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有在约 $15.1^{\circ}2\theta$ 处的特征XRPD峰。

[0133] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约10.9、约14.4、约15.0、约15.1、约19.8、约20.1和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约10.9、约14.4、约15.0、约15.1、约19.8、约20.1和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约10.9、约14.4、约15.0、约15.1、约19.8、约20.1和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。

[0134] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约9.8、约10.9、约12.2、约14.4、约15.0、约15.1、约16.5、约19.8、约20.1、约20.9和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约9.8、约10.9、约12.2、约14.4、约15.0、约15.1、约16.5、约19.8、约20.1、约20.9和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9、约9.8、约10.9、约12.2、约14.4、约15.0、约15.1、约16.5、约19.8、约20.1、约20.9和约 $25.8^{\circ}2\theta$ 。

[0135] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有特征峰基本上如图16中所示的XRPD图案。

[0136] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐展示在约 64°C 和约 236°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐展示在约 64°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐展示在约 236°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有基本上如图17中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有基本上如图18中所描绘的TGA温谱图。

[0137] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约 $15.1^{\circ}2\theta$;并且樟脑磺酸盐展示在约 64°C 和约 236°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约 $15.1^{\circ}2\theta$;并且樟脑磺酸盐展示在约 64°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.9、约5.9和约 $15.1^{\circ}2\theta$;并且樟脑磺酸盐展示在约 236°C 的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0138] 在一些实施方案中,化合物1的樟脑磺酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0139] 扁桃酸盐

[0140] 化合物1的扁桃酸盐可以通过任何适合制备扁桃酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与(S) - (+) - 扁桃酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的(S) - (+) - 扁桃酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的(S) - (+) - 扁桃酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.2摩尔当量的(S) - (+) - 扁桃酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是 C_{1-6} 烷基醇。在一些实施方案中,溶剂

是甲醇。

[0141] 可以使化合物1的扁桃酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐的结晶包括使化合物1的扁桃酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是水。

[0142] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有在约4.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有在约5.0°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有在约5.8°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有在约6.9°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0143] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约14.2、约15.3、约19.0和约19.6°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约14.2、约15.3、约19.0和约19.6°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约14.2、约15.3、约19.0和约19.6°2 θ 。

[0144] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约10.1、约12.6、约14.2、约15.0、约15.3、约17.1、约18.7、约19.0和约19.6°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约10.1、约12.6、约14.2、约15.0、约15.3、约17.1、约18.7、约19.0和约19.6°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.4、约5.8、约6.9、约10.1、约12.6、约14.2、约15.0、约15.3、约17.1、约18.7、约19.0和约19.6°2 θ 。

[0145] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有特征峰基本上如图19中所示的XRPD图案。

[0146] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐展示在约93°C和约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐展示在约93°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐展示在约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有基本上如图20中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有基本上如图21中所描绘的TGA温谱图。

[0147] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ ;并且扁桃酸盐展示在约93°C和约217°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ ;并且扁桃酸盐展示在约93°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约4.2、约5.0、约5.8和约6.9°2 θ ;并且扁桃酸盐展示在约217°C的温度下具有吸热峰的DSC

温谱图。

[0148] 在一些实施方案中,化合物1的扁桃酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0149] 柠檬酸盐

[0150] 化合物1的柠檬酸盐可以通过任何适合制备柠檬酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物1可以与柠檬酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物1与约1至约2摩尔当量的柠檬酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1至约1.5摩尔当量的柠檬酸组合。在某些实施方案中,化合物1与约1.05摩尔当量的柠檬酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是丙酮。在一些实施方案中,溶剂是丙酮与水的混合物。

[0151] 可以使化合物1的柠檬酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐的结晶包括使化合物1的柠檬酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是丙酮。在一些实施方案中,结晶溶剂是丙酮与水的混合物。

[0152] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6和约18.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6和约18.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6和约18.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有在约7.3°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有在约9.0°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有在约13.6°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有在约18.3°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0153] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约16.6、约18.1、约18.3、约19.5、约20.1和约20.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约16.6、约18.1、约18.3、约19.5、约20.1和约20.9°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约16.6、约18.1、约18.3、约19.5、约20.1和约20.9°2 θ 。

[0154] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约13.9、约14.9、约16.6、约18.1、约18.3、约18.8、约19.5、约20.1、约20.9、约21.6、约22.4和约24.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约13.9、约14.9、约16.6、约18.1、约18.3、约18.8、约19.5、约20.1、约20.9、约21.6、约22.4和约24.5°2 θ 。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6、约13.9、约14.9、约16.6、约18.1、约18.3、约18.8、约19.5、约20.1、约20.9、约21.6、约22.4和约24.5°2 θ 。

[0155] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有特征峰基本上如图22中所示的XRPD图案。

[0156] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐展示在约210°C的温度下具有吸热峰的热DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有基本上如图23中所描绘的DSC温谱

图。在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有基本上如图24中所描绘的TGA温谱图。

[0157] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约7.3、约9.0、约13.6和约18.3°2 θ ;并且柠檬酸盐展示在约210°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0158] 在一些实施方案中,化合物1的柠檬酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0159] 化合物2的固体形式

[0160] 磷酸盐

[0161] 化合物2的磷酸盐可以通过任何适合制备磷酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物2可以与磷酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物2与约1至约2摩尔当量的磷酸组合。在某些实施方案中,化合物2与约1至约1.5摩尔当量的磷酸组合。在某些实施方案中,化合物2与约1.05摩尔当量的磷酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是丙酮。

[0162] 可以使化合物2的磷酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐的结晶包括使化合物2的磷酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是丙酮。

[0163] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有在约6.7°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有在约10.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有在约14.5°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有在约18.0°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0164] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.7、约10.2、约13.4、约14.5、约15.5、约16.5、约17.4和约18.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.7、约10.2、约13.4、约14.5、约15.5、约16.5、约17.4和约18.0°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.7、约10.2、约13.4、约14.5、约15.5、约16.5、约17.4和约18.0°2 θ 。

[0165] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.3、约6.7、约10.2、约11.0、约11.9、约13.4、约14.5、约15.5、约15.9、约16.5、约17.4、约18.0、约19.2、约20.4和约23.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.3、约6.7、约10.2、约11.0、约11.9、约13.4、约14.5、约15.5、约15.9、约16.5、约17.4、约18.0、约19.2、约20.4和约23.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约5.9、约6.3、约6.7、约10.2、约11.0、约11.9、约13.4、约14.5、约15.5、约15.9、约16.5、约17.4、约18.0、约19.2、约20.4和约23.3°2 θ 。

[0166] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有特征峰基本上如图25中所示的XRPD图案。

[0167] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐展示在约116°C和约200°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐展示在约116°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐展示在约200°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有基本上如图26中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有基本上如图27中所描绘的TGA温谱图。

[0168] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ ;并且化合物2的磷酸盐展示在约116°C和约200°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ ;并且化合物2的磷酸盐展示在约116°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.7、约10.2、约14.5和约18.0°2 θ ;并且化合物2的磷酸盐展示在约200°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0169] 在一些实施方案中,化合物2的磷酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。在一些实施方案中,盐是水合物。在某些实施方案中,盐是二水合物。

[0170] 盐酸盐

[0171] 化合物2的盐酸盐可以通过任何适合制备盐酸加成盐的方法来制备。举例来说,化合物2可以与盐酸(例如约1.0摩尔当量或更多)组合在溶剂中并且所得到的盐可以通过从溶液中过滤盐来分离。在某些实施方案中,化合物2与约1至约2摩尔当量的盐酸组合。在某些实施方案中,化合物2与约1至约1.5摩尔当量的盐酸组合。在某些实施方案中,化合物2与约1.05摩尔当量的盐酸组合。在一些实施方案中,溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0172] 可以使化合物2的盐酸盐结晶以提供结晶固体形式。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐的结晶包括使化合物1的盐酸盐从结晶溶剂中沉淀出来。在一些实施方案中,结晶溶剂是极性溶剂。在一些实施方案中,结晶溶剂是C₁₋₆烷基醇。在一些实施方案中,结晶溶剂是甲醇。

[0173] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有在约6.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有在约6.8°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有在约11.2°2 θ 处的特征XRPD峰。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有在约17.3°2 θ 处的特征XRPD峰。

[0174] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约17.3、约18.4、约21.6和约22.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约17.3、约18.4、约21.6和约22.3°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至

少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约17.3、约18.4、约21.6和约22.3°2 θ 。

[0175] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约13.8、约16.8、约17.3、约18.4、约21.6、约22.3和约24.1°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少两个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约13.8、约16.8、约17.3、约18.4、约21.6、约22.3和约24.1°2 θ 。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少三个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2、约12.5、约13.6、约13.8、约16.8、约17.3、约18.4、约21.6、约22.3和约24.1°2 θ 。

[0176] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有特征峰基本上如图28中所示的XRPD图案。

[0177] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐展示在约130°C和约249°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐展示在约130°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐展示在约249°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有基本上如图29中所描绘的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有基本上如图30中所描绘的TGA温谱图。

[0178] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ ;并且化合物2的盐酸盐展示在约130°C和约249°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ ;并且化合物2的盐酸盐展示在约130°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐具有至少一个选自以下的特征XRPD峰:约6.2、约6.8、约11.2和约17.3°2 θ ;并且化合物2的盐酸盐展示在约249°C的温度下具有吸热峰的DSC温谱图。

[0179] 在一些实施方案中,化合物2的盐酸盐基本上是结晶的。在一些实施方案中,盐是结晶的。

[0180] 使用方法

[0181] 研究已经确定,HPK1是T细胞和B细胞激活的负调控因子(Hu, M. C. 等人, *Genes Dev*, 1996.10 (18): 第2251-64页; Kiefer, F. 等人, *EMBO J*, 1996.15 (24): 第7013-25页)。缺乏HPK1的小鼠T细胞显示在抗CD3刺激后TCR近侧信号传导的激活显著增加,IL-2的产生增强,并且在体外过度增殖(Shui, J. W. 等人, *Nat Immunol*, 2007.8 (1): 第84-91页)。类似于T细胞,敲除HPK1的B细胞在KLH免疫后产生了水平高得多的IgM和IgG同种型并且可能由于BCR信号传导增强而显示过度增殖。Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012.287 (14): 第11037-48页。机械学上来说,在TCR或BCR信号传导期间,HPK1通过LCK/ZAP70(T细胞)或SYK/LYN(B细胞)介导的Tyr379磷酸化和随后它结合于衔接蛋白SLP-76(T细胞)或BLNK(B细胞)而激活(Wang, X. 等人, *J Biol Chem*, 2012.287 (14): 第11037-48页)。被激活的HPK1使SLP-76在Ser376上或使BLNK在Thr152上磷酸化,导致信号传导分子14-3-3的募集和最后泛素化介导的SLP-76或BLNK的降解(Liou, J. 等人, *Immunity*, 2000.12 (4): 第399-408页; Di Bartolo, V. 等人, *J Exp Med*, 2007.204 (3): 第681-91页)。因为SLP-76和BLNK对TCR/BCR介导的信号传导激活(例如ERK、磷脂酶C γ 1、钙通量和NFAT激活)来说不可或缺,所以HPK1介导的这些

衔接蛋白的下调提供了负反馈机制,从而减弱了T细胞或B细胞激活期间的信号传导强度(Wang,X.等人,J Biol Chem,2012.287(14):第11037-48页)。

[0182] 来自敲除HPK1的小鼠的骨髓来源树突状细胞(BDMC)显示共刺激分子(例如CD80/CD86)的较高表达,和增强的促炎性细胞因子(IL-12、TNF- α 等)的产生,并且在体外和体内展现出与野生型DC相比卓越的刺激T细胞增殖的能力(Alzabin,S.等人,J Immunol,2009.182(10):第6187-94页)。这些数据表明了HPK1也是树突状细胞激活的重要的负调控因子(Alzabin,S.等人,J Immunol,2009.182(10):第6187-94页)。然而,HPK-1介导的对DC激活的负调控的根本信号传导机制还有待阐明。

[0183] 相比之下,HPK1似乎是调控T细胞(Treg)的抑制功能的正调控因子(Sawasdikosol,S.等人,The journal of immunology,2012.188(增刊1):第163页)。缺乏HPK1的小鼠Foxp3+Treg在抑制TCR诱发的效应T细胞增殖方面有缺陷,并且在TCR接合后反常地获得了产生IL-2的能力(Sawasdikosol,S.等人,The Journal of Immunology,2012.188(增刊1):第163页)。这些数据表明了HPK1是Treg功能和外周自身耐受性的重要的调控因子。

[0184] HPK1还与PGE2介导的对CD4+T细胞激活的抑制相关(Ikegami,R.等人,J Immunol,2001.166(7):第4689-96页)。US 2007/0087988中公布的研究表明,HPK1激酶活性因暴露于CD4+T细胞中生理浓度的PGE2而增加,这一作用是由PEG2诱发的PKA激活介导的。缺乏HPK1的T细胞的增殖抵抗PGE2的抑制作用(参见US2007/0087988)。因此,PGE2介导的HPK1激活可代表一种新颖的调节免疫应答的调控通路。

[0185] 本公开提供了调节(例如抑制)HPK1活性的方法,所述方法通过使HPK1与本公开的化合物或其固体形式或盐接触来实施。在一些实施方案中,接触可以是向患者施用本文提供的化合物或其固体形式或盐。在某些实施方案中,本公开的化合物或其固体形式或盐可用于治疗性施用以增强、刺激和/或增加癌症中的免疫性。举例来说,治疗与抑制HPK1相互作用相关的疾病或病症的方法可包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其固体形式或盐。本公开的化合物或其固体形式或盐可单独使用,与其它剂或疗法组合使用,或者作为治疗包括癌症在内的疾病或病症的辅助药或新辅助药使用。对于本文所述的用途来说,可以使用任一本公开的化合物或其固体形式或盐,包括它们的任一实施方案。

[0186] 可以使用本公开的化合物或其固体形式或盐治疗的癌症的实例包括(但不限于)骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童期实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)的肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症(包括由石棉诱发的癌症)和所述癌症的组合。

[0187] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物或其固体形式或盐治疗的癌症包括黑色

素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤)、肾癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺癌)、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)。另外,本公开包括生长可以使用本公开的化合物或其固体形式或盐抑制的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0188] 在一些实施方案中,可以使用本公开的化合物或其固体形式或盐治疗的癌症包括(但不限于)实体瘤(例如前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病,例如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)和所述癌症的组合。

[0189] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物或其固体形式或盐治疗的疾病和适应症包括(但不限于)血液癌症、肉瘤、肺癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌症、肝癌、骨癌、神经系统癌症、妇科癌症和皮肤癌。

[0190] 示例性的血液癌症包括淋巴瘤和白血病,例如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红血球增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET))、骨髓异常增生综合征(MDS)、T细胞急性成淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)、多发性骨髓瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤和伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

[0191] 示例性的肉瘤包括软骨肉瘤、尤文肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤(rhabdosarcoma)、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤和畸胎瘤。

[0192] 示例性的肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、支气管源性癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(支气管)癌、支气管腺瘤、软骨错构瘤和间皮瘤。

[0193] 示例性的胃肠道癌包括食道癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤(vipoma))、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结直肠癌。

[0194] 示例性的泌尿生殖道癌包括肾(腺癌、威尔姆斯瘤(Wilm's tumor)[肾胚细胞瘤])、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)和睾丸(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)的癌症。

[0195] 示例性的肝癌包括肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管细胞癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0196] 示例性的骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软

骨肉瘤、尤文肉瘤、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、软骨骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨肌瘤样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0197] 示例性的神经系统癌症包括颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤(schwannoma)、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(纤维神经瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)以及神经母细胞瘤和莱尔米特-杜克罗斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

[0198] 示例性的妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、瘤前子宫颈发育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤)、颗粒膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤))和输卵管癌(癌瘤)。

[0199] 示例性的皮肤癌包括黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、默克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer)、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕瘤。在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括(但不限于)镰状细胞病(例如镰状细胞贫血)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓异常增生综合征、睾丸癌、胆管癌、食道癌和尿路上皮癌。

[0200] 示例性的头颈癌包括胶质母细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鳞状细胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻和鼻侧癌、甲状腺和甲状旁腺癌。

[0201] 在一些实施方案中,HPK1抑制剂可用于治疗产生PGE2(例如过表达Cox-2的肿瘤)和/或腺苷(过表达CD73和CD39的肿瘤)的肿瘤。已经在例如结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和肺癌的许多肿瘤中检测到Cox-2过表达,其中它与不良预后相关。已经在例如RAJI(伯基特淋巴瘤)和U937(急性前单核球白血病)的血液癌症模型中以及在患者的母细胞中报告了COX-2的过表达。在包括结肠、肺、胰腺和卵巢癌瘤的多种人类癌瘤中CD73上调。重要地,较高表达水平的CD73引起肿瘤新血管形成、侵袭性和转移并且导致乳腺癌患者的存活时间较短。

[0202] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中使所指示的部分在一起,使得它们在物理上足够接近而能够相互作用。

[0203] 术语“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,优选地是小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,并且最优选地是人。

[0204] 词组“治疗有效量”是指活性化合物或药剂引起组织、系统、动物、个体或人中产生研究员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物或医学反应的量。

[0205] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”是指以下中的一个或多个:(1)抑制疾病;例如抑制经历或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,阻止病变和/或症状进一步发展);和(2)改善疾病;例如改善经历或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体的疾病、疾患或病症(即,逆转病变和/或症状),例如减轻疾病的严重程度。

[0206] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其固体形式或盐可用于预防或降低显现本文中提及的任一种疾病的风险;例如预防或降低易患疾病、疾患或病症但尚未经历或显示

疾病的病变或症状的个体中显现疾病、疾患或病症的风险。

[0207] 组合疗法

[0208] I. 免疫检查点疗法

[0209] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种免疫检查点抑制剂组合用于治疗如本文所述的癌症。本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性的免疫检查点抑制剂包括针对例如以下的免疫检查点分子的抑制剂:CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(又称为4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自以下的刺激性检查点分子:CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自以下的抑制性检查点分子:A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT和VISTA。在一些实施方案中,本文提供的本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种选自以下的剂组合使用:KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂。

[0210] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其固体形式或盐可以与例如以下的免疫检查点分子的一种或多种激动剂组合使用:OX40、CD27、GITR和CD137(又称为4-1BB)。

[0211] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0212] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(又称为MK-3475)、度伐鲁单抗(durvalumab, **Imfinzi**[®])、匹地利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是MGA012。在一些实施方案中,抗PD1抗体是SHR-1210。其它抗癌剂包括抗体治疗剂,例如4-1BB(例如乌瑞鲁单抗(ur elumab)、乌托鲁单抗(utomilumab))。

[0213] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(又称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0214] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1和PD-L1的抑制剂,例如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1/PD-L1是MCLA-136。

[0215] 在一些实施方案中,抑制剂是MCLA-145。

[0216] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、AGEN1884或CP-675,206。

[0217] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CSF1R的抑制剂,例如抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体是IMC-CS4或RG7155。

[0218] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。

在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781或INCAGN2385。

[0219] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0220] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323或MEDI1873。

[0221] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的激动剂,例如OX40激动型抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是INCAGN01949、MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998或BMS-986178。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0222] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是阿托珠单抗 (obinutuzumab) 或利妥昔单抗 (rituximab)。

[0223] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的一个结构域靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGF β 受体。

[0224] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,代谢酶抑制剂是IDO1、TDO或精氨酸酶的抑制剂。IDO1抑制剂的实例包括艾卡噪司他 (epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099和LY338196。精氨酸酶抑制剂的一实例是CB-1158。

[0225] 如通篇所提供,另外的化合物、抑制剂、剂等可以与本发明的化合物呈单一或连续剂型组合,或者它们可以同时或作为分开的剂型相继施用。

[0226] II. 癌症疗法

[0227] 癌细胞的生长和存活会受到多个信号传导通路的影响。因此,将不同的酶/蛋白质/受体抑制剂组合来治疗这些疾患是有用的,所述抑制剂对活性被它们调节的靶标展现出不同的偏爱。可以与本公开的化合物或其固体形式或盐组合的剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR通路的抑制剂、Raf-MAPK通路的抑制剂、JAK-STAT通路的抑制剂、 β 链蛋白通路的抑制剂、notch通路的抑制剂、刺猬通路 (hedgehog pathway) 的抑制剂、Pim激酶抑制剂以及伴侣蛋白和细胞周期进展的抑制剂。靶向超过一个信号传导通路(或超过一种涉及既定信号传导通路的生物分子)会降低细胞群体中出现抗药性的可能性,和/或减少治疗毒性。

[0228] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种其它酶/蛋白质/受体抑制剂组合用于治疗例如癌症的疾病。癌症实例包括实体瘤和液体肿瘤,例如血液癌症。举例来说,本公开的化合物或其固体形式或盐可以与以下激酶的一种或多种抑制剂组合用于治疗癌症: 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、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、Flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。在一些实施方案中,本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种以下抑制剂组合用于治疗癌症。可以与本公开的化合物或其固体形式或盐组合用于治疗癌症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂 (FGFR1、FGFR2、FGFR3或

FGFR4, 例如AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼(lucitanib)、多韦替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079和INCB63904)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2, 例如鲁索利替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制剂(例如艾卡噪司他和NLG919)、LSD1抑制剂(例如GSK2979552、INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K- δ 抑制剂(例如INCB50797和INCB50465)、PI3K- γ 抑制剂(例如PI3K- γ 选择性抑制剂)、CSF1R抑制剂(例如PLX3397和LY3022855)、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、血管生成抑制剂、白细胞因子受体抑制剂、含溴和额外末端家族成员抑制剂(例如布罗莫结构域(bromodomain)抑制剂或BET抑制剂, 例如OTX015、CPI-0610、INCB54329和INCB57643)和腺苷受体拮抗剂或它们的组合。以下也可以与本公开的化合物组合:HDAC的抑制剂, 例如帕比司他(panobinostat)和伏瑞斯特(vorinostat);c-Met的抑制剂, 例如奥拉珠单抗(onartumzumab)、替伐替尼(tivantinib)和INC-280;BTK抑制剂, 例如依鲁替尼(ibrutinib);mTOR抑制剂, 例如雷帕霉素(rapamycin)、西罗莫司(sirolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)和依维莫司(everolimus);Raf抑制剂, 例如威罗非尼(vemurafenib)和达拉非尼(dabrafenib);MEK抑制剂, 例如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)和GDC-0973;Hsp90抑制剂(例如坦螺旋霉素(tanespimycin))、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如帕博西尼(palbociclib))、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼(olaparib))和Pim激酶抑制剂(LGH447、INCB053914和SGI-1776)。

[0229] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以与一种或多种剂组合用于治疗例如癌症的疾病。在一些实施方案中, 剂是烷基化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷基化剂的实例包括苯达莫司汀(bendamustine)、氮芥类(nitrogen mustards)、乙烯亚胺衍生物(ethylenimine derivatives)、烷基磺酸盐(alkyl sulfonates)、亚硝基脲(nitrosourea)和三氮烯(triazene)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CytoxanTM)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺(triethylene-melamine)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲霉素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)和替莫唑胺(temozolomide)。在一些实施方案中, 蛋白酶体抑制剂是卡非佐米(carfilzomib)。在一些实施方案中, 皮质类固醇是地塞米松(dexamethasone, DEX)。在一些实施方案中, 免疫调节剂是来那度胺(lenalidomide, LEN)或泊马度胺(pomalidomide, POM)。

[0230] 本公开的化合物或其固体形式或盐还可以与其它癌症治疗方法, 例如化学疗法、放射疗法、靶向肿瘤的治疗、辅助疗法、免疫疗法或外科手术组合使用。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、加强T细胞激活的CAR(嵌合抗原受体)T细胞治疗、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子, 包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂等。化合物可以与一种或多种抗癌药物, 例如化学治疗剂组合施用。示例化学治疗剂包括以下任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龙(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、

阿非迪霉素 (aphidicolin)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼 (axitinib)、阿扎胞苷 (azacitidine)、贝伐单抗 (bevacizumab)、贝沙罗汀 (bexarotene)、巴瑞克替尼、比卡米特 (bicalutamide)、博来霉素 (bleomycin)、硼替佐米 (bortezomib)、布立尼布 (brivanib)、布帕利布 (buparlisib)、静脉内白消安 (busulfan intravenous)、口服白消安 (busulfan oral)、卡鲁睾酮 (calusterone)、开普拓 (camptosar)、卡培他滨 (capecitabine)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、西地尼布 (cediranib)、西妥昔单抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法拉滨 (clofarabine)、克唑替尼 (crizotinib)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达克替尼 (dacomitinib)、放线菌素D (dactinomycin)、达特肝素钠 (dalteparin sodium)、达沙替尼 (dasatinib)、放线菌素D、道诺霉素 (daunorubicin)、地西他滨 (decitabine)、地盖瑞利 (degarelix)、地尼白介素 (denileukin)、地尼白介素-地替托斯 (denileukin diftitox)、脱氧柯福霉素 (deoxycoformycin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西紫杉醇 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin)、屈洛昔芬 (droloxafine)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、依库珠单抗 (eculizumab)、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、表鬼臼毒素 (epidophyllotoxin)、表柔比星 (epirubicin)、埃坡霉素 (epothilones)、埃罗替尼 (erlotinib)、雌莫司汀 (estramustine)、磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate)、依托泊苷 (etoposide)、依西美坦 (exemestane)、柠檬酸芬太尼 (fentanyl citrate)、非格司亭 (filgrastim)、氟尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟他米特 (flutamide)、氟维司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林 (histrelin acetate)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、伊达比星 (idarubicin)、艾德拉尼 (idelalisib)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)、干扰素 α 2a (interferon alfa 2a)、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate)、来那度胺 (lenalidomide)、来曲唑 (letrozole)、甲酰四氢叶酸 (leucovorin)、乙酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、氮芥 (meclorothamine)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲氧沙林 (methoxsalen)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素C、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、苯丙酸南诺龙 (nandrolone phenpropionate)、诺维本 (navelbene)、耐昔妥单抗 (necitumumab)、奈拉滨 (nelarabine)、来那替尼 (neratinib)、尼罗替尼 (nilotinib)、尼鲁米特 (nilutamide)、诺非单抗 (nofetumomab)、奥舍瑞林 (oserelin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、帕尼单抗 (panitumumab)、帕唑帕尼 (pazopanib)、培加帕酶 (pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium)、喷司他丁 (pentostatin)、皮拉利司 (pilaralisib)、哌泊溴烷 (pipobroman)、光神霉素、帕纳替尼 (ponatinib)、吡吩姆 (porfimer)、泼尼松 (prednisone)、丙卡巴肼、奎吡因 (quinacrine)、兰尼单抗 (ranibizumab)、拉布立酶 (rasburicase)、瑞戈非尼 (regorafenib)、雷洛昔芬 (reloxafine)、来那度胺 (revlimid)、利妥昔单抗、鲁索利替尼 (ruxolitinib)、索拉非尼 (sorafenib)、链脲霉素 (streptozocin)、舒尼替尼 (sunitinib)、马来酸舒尼替尼 (sunitinib maleate)、他莫昔芬

(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺、替尼泊昔(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维A酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏瑞斯特(vorinostat)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0231] 其它抗癌剂包括抗体治疗剂,例如曲妥珠单抗(Herceptin)、针对例如CTLA-4(例如伊匹单抗或曲美木单抗)、4-1BB的共刺激分子的抗体、针对PD-1和PD-L1的抗体或针对细胞因子(IL-10、TGF- β 等)的抗体。可以与本公开的化合物组合用于治疗癌症或例如病毒、细菌、真菌和寄生虫感染的感染的针对PD-1和/或PD-L1的抗体的实例包括(但不限于)纳武单抗、派姆单抗、MPDL3280A、MEDI-4736和SHR-1210。

[0232] 其它抗癌剂包括激酶相关的细胞增生性病症的抑制剂。这些激酶包括但不限于Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、ephrin受体激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk和SGK。

[0233] 其它抗癌剂还包括阻断免疫细胞迁移的抗癌剂,例如针对包括CCR2和CCR4的趋化因子受体的拮抗剂。

[0234] 本公开的化合物或其固体形式或盐还可以与一种或多种消炎剂、类固醇、免疫抑制剂或治疗性抗体组合使用。类固醇包括但不限于17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾丸激素(testosterone)、泼尼松、氟羟甲睾酮(flouxymesterone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、甲基睾酮(methyltestosterone)、泼尼松龙(prednisolone)、去炎松(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮(hydroxyprogesterone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)和乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)。

[0235] 本公开的化合物或其固体形式或盐还可以与洛那法尼(lonafarnib)(SCH6636)、替匹法尼(tipifarnib)(R115777)、L778123、BMS 214662、替扎他滨(tezacitabine)(MDL 101731)、Sml1、曲平(triapine)、代多克斯(didox)、曲米多克斯(trimidox)和阿米多克斯(amidox)组合使用。

[0236] 本公开的化合物或其盐或固体形式可以与另一免疫原性剂组合,所述免疫原性剂例如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞和经编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,例如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽,或被转染成表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0237] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以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,肿瘤细胞被转导成表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自与人类癌症有关的病毒(例如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波西肉瘤病毒(KHSV))的蛋白质。在一些实施方案中,本公开的化合物或其固体形式或盐可以与例如从肿瘤组织本身分离的热休克蛋白的肿瘤特异性抗原组合使用。在一些实施方案中,

本公开的化合物或其固体形式或盐可以与激活有效抗肿瘤反应的树突状细胞免疫组合使用。

[0238] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以与使表达 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性大环肽组合使用。本公开的化合物或其固体形式或盐还可以与激活宿主免疫应答的大环肽组合。

[0239] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以与用于治疗多种造血来源肿瘤的骨髓移植组合使用。

[0240] 考虑与本公开的化合物组合使用的合适抗病毒剂可以包含核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其它抗病毒药物。

[0241] 示例合适NRTI包括齐多夫定(zidovudine,AZT);去羟肌苷(didanosine,ddl);扎西他滨(zalcitabine,ddC);司他夫定(stavudine,d4T);拉米夫定(lamivudine,3TC);阿巴卡韦(abacavir,1592U89);阿德福韦二匹伏酯(adefoviral dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(lobucavir,BMS-180194);BCH-10652;恩曲他滨(emtricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(又称为 β -L-D4C,名称是 β -L-2',3'-双脱氧-5-氟-胞苷);DAPD,((-)- β -D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧戊环);以及洛德腺苷(lodenosine,FddA)。典型的合适NNRTI包括奈韦拉平(nevirapine,BI-RG-587);地拉夫定(delaviradine,BHAP,U-90152);依法韦仑(efavirenz,DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);和(+)-绵毛胡桐内酯(calanolide)A(NSC-675451)和B。典型的合适蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(saquinavir,Ro 31-8959);利托那韦(ritonavir,ABT-538);茚地那韦(indinavir,MK-639);奈非那韦(nelfinavir,AG-1343);安普那韦(amprenavir,141W94);拉西那韦(lasinavir,BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其它抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林(ribavirin)、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)和Yissum项目第11607号。

[0242] 当向患者施用超过一种药剂时,它们可以同时、分开、相继或组合(例如超过两种剂)施用。

[0243] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其固体形式或盐可以与INCB086550组合使用。

[0244] 配制、剂型和施用

[0245] 本公开的化合物或其固体形式或盐在用作医药时可以呈药物组合物形式施用。因此,本公开提供了一种组合物,所述组合物包含本公开的化合物或其固体形式或盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。这些组合物可以按照制药领域中众所周知的方式制备,并且可以通过多种途径施用,取决于指示局部治疗还是全身治疗和有待治疗的部位。施用可以是局部(包括经皮、表皮、眼睛和黏膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、经口或肠胃外的。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉内或注射或输注;或者颅内,例如鞘内或脑室内施用。肠胃外施用可以呈单一推注剂量形式,或者可以例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾、液体和粉剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可以是需要或合乎需要的。

[0246] 本发明还包括含有本公开的化合物或其固体形式或盐作为活性成分与一种或多

种药学上可接受的载体或赋形剂组合的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适合于局部施用。在制备本发明的组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,被赋形剂稀释,或封闭在这类载体内,呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体物质,用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以呈片剂、丸剂、粉剂、口含锭、药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(呈固体或于液体介质中)、含有例如多达10重量%活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉剂的形式。

[0247] 在制备制剂时,活性化合物在与其它成分组合前可以被碾磨以提供适当的粒度。如果活性化合物基本上不溶解,那么它可以被碾磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上溶于水,那么粒度可以通过碾磨进行调整以在制剂中基本上均匀地分布,例如约40目。

[0248] 本公开的化合物或其固体形式或盐可以使用已知的碾磨程序,例如湿磨来碾磨,以获得适合于形成片剂和其它制剂类型的粒度。本发明的化合物的细粉状(纳米粒子)制剂可以通过本领域中已知的方法制备,例如参见WO 2002/000196。

[0249] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还另外包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。本发明的组合物可以通过采用本领域中已知的程序配制以使得活性成分在施用患者后快速、持久或延迟释放。

[0250] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)和至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98%w/w微晶纤维素和约2%w/w二氧化硅。

[0251] 在一些实施方案中,组合物是包含本公开的化合物或其固体形式或盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的持续释放组合物。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种选自微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素和聚氧化乙烯的组分。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和微晶纤维素、乳糖一水合物和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和微晶纤维素、乳糖一水合物和聚氧化乙烯。在一些实施方案中,组合物还包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素是Avicel PH102™。在一些实施方案中,乳糖一水合物是Fast-flo 316™。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素是羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如Methocel K4M Premier™)和/或羟丙基甲基纤维素2208K100LV(例如Methocel K00LV™)。在一些实施方案中,聚氧化乙烯是聚氧化乙烯WSR 1105(例如Polyox WSR 1105™)。

[0252] 在一些实施方案中,湿制粒法用以产生组合物。在一些实施方案中,干制粒法用以产生组合物。

[0253] 组合物可以呈单位剂型配制,每剂含有约5至约1,000mg(1g)、更通常约100mg至约500mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约10mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约50mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约25mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理离散单元,每一单元含有通过计算以

产生期望治疗作用的预定量的活性物质,结合适合的药物赋形剂。

[0254] 用于配制药剂组合物的组分具有高纯度并且基本上不含可能有害的污染物(例如至少国家食品级,一般至少分析级,更通常至少药品级)。特别对于人类服用来说,组合物优选地依照如美国食品与药物管理局(U.S.Food and Drug Administration)的适用规定中定义的优良制造规范标准(Good Manufacturing Practice standards)制造或配制。举例来说,合适的制剂可无菌,和/或基本上等张,和/或完全依从美国食品与药物管理局的优良制造规范规定。

[0255] 活性化合物在宽剂量范围内是有效的,并且一般以治疗有效量施用。然而,将了解实际上施用的化合物的量通常将由医师根据相关情形,包括待治疗的疾患、所选施用途径、实际施用的化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等来决定。

[0256] 本发明的化合物或其固体形式或盐的治疗剂量可以根据例如治疗所用于的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康状况以及主治医师的判断改变。药物组合物中本公开的化合物的比例或浓度可以视诸多因素而改变,包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径。举例来说,本发明的化合物或其盐或固体形式可以呈含有约0.1%w/v至约10%w/v化合物的水性生理缓冲溶液提供,供肠胃外施用。一些典型的剂量范围是每日每公斤体重约1 μ g至每日每公斤体重约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每日每公斤体重约0.01mg至每日每公斤体重约100mg。剂量可能取决于例如疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的整体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制和它的施用途径等变量。有效的剂量可以来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0257] 为了制备固体组合物,例如片剂,主要活性成分与药物赋形剂混合,形成含有本发明化合物的均一混合物的固体预配制组合物。当称这些预配制组合物为均一时,活性成分通常均匀地分散在组合物中,以便组合物容易再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。然后该固体预制剂再分成含有例如约0.1mg至约1000mg本发明活性成分的上述类型单位剂型。

[0258] 本发明的片剂或丸剂可以包覆包衣或以其它方式配制以提供产生延长作用的优点的剂型。举例来说,片剂或丸剂可以包含内剂量和外剂量组分,后者呈在前者上的包膜形式。两种组分可以通过肠层分离,肠层用以抵御在胃中崩解并允许内组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种物质可以用于这类肠层或包衣,这些物质包括大量聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的物质的混合物。

[0259] 可以掺入本发明的化合物和组合物以经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液以及酞剂和类似的制药媒介物。

[0260] 用于吸入或吹入的组合物包括药学上可接受的水性或有机溶剂或它们的混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口腔或鼻呼吸途径施用,用于实现局部或全身效应。组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸或雾化装置可以连接到面罩、帷罩或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当的方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0261] 局部制剂可以含有一种或多种常规的载体。在一些实施方案中,软膏可以含有水

和一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等的疏水载体。乳膏的载体组合物可以基于水与甘油和一种或多种其它组分组合,例如甘油一硬脂酸酯、PEG-甘油一硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇。凝胶可以使用异丙醇和水,适当地与例如甘油、羟乙基纤维素等的其它组分组合配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%、至少约0.25wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%或至少约5wt%的本发明化合物。局部制剂可以适当包装在例如100g管内,管任选地附有关于选择适应症,例如牛皮癣或其它皮肤疾患的治疗的说明书。

[0262] 施用于患者的化合物或组合物的量将取决于所施用的物质、施用的目的(例如预防还是治疗)、患者的状态、施用的方式等而改变。在治疗应用中,组合物施用于已罹患疾病的患者的量可以足够治愈或至少部分阻止疾病和其并发症的症状。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况,以及临床医师依据例如疾病严重程度、患者年龄、体重和整体情况等因素来判断。

[0263] 向患者施用的组合物可以呈上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规的杀菌技术杀菌,或者可以无菌过滤。水溶液可以原态包装使用,或者冻干,在施用前冻干制剂与无菌的水性载体组合。化合物制剂的pH值通常将在3与11之间,更优选地5至9且最优选地7至8。将了解,某些上述赋形剂、载体或稳定剂的使用将形成药用盐。

[0264] 本发明的化合物或其固体形式或盐的治疗剂量可以根据例如治疗所用于的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康状况以及主治医师的判断改变。药物组合物中本发明的化合物或其固体形式或盐的比例或浓度可以视诸多因素而改变,包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径。举例来说,本发明的化合物或其固体形式或盐可以呈含有约0.1% w/v至约10% w/v化合物的水性生理缓冲溶液提供,供肠胃外施用。一些典型的剂量范围是每日每公斤体重约1 μ g至每日每公斤体重约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每日每公斤体重约0.01mg至每日每公斤体重约100mg。剂量可能取决于例如疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的整体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制和它的施用途径等变量。有效的剂量可以从来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0265] 实施例

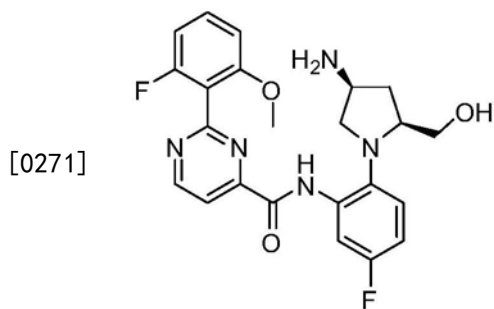
[0266] 实验方法

[0267] 在以下实施例中,在Bruker D8 Advance ECO X射线粉末衍射(XRPD)仪上进行X射线粉末衍射分析。XRPD的通用实验步骤是:(1) 1.5418 Å下来自铜的X射线辐射和LYNXEYE™检测器;(2) X射线粉末在40kV, 25mA下;以及(3) 样品粉末被分散在零背景样品架上。XRPD的通用测量条件是:开始角度3°;中止角度30°;取样0.015°;以及扫描速度2°/分钟。

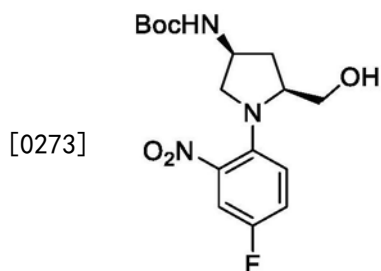
[0268] 在具有自动取样器的TA Instruments差示扫描量热仪Discovery DSC2500上进行差示扫描量热法(DSC)。DSC仪器的条件如下:20-300°C, 10°C/min; Tzero铝样品盘和盖;以及氮气流是50mL/min。

[0269] 在具有自动取样器的TA Instruments热重分析仪Discovery TGA5500上进行热重分析(TGA)。TGA的通用实验条件是:从25°C至300°C,以10°C/min匀速上升;氮气吹扫气流是25mL/min;铂样品架。

[0270] 实施例1:制备化合物1

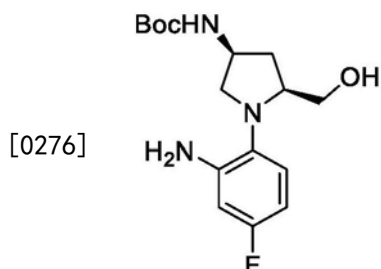


[0272] 步骤1. ((3S,5S)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0274] 将1,4-二氟-2-硝基苯 (68.2 μ L, 0.629mmol) 和 ((3S,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (136mg, 0.629mmol) 于DMSO (2.5mL) 中的溶液用三乙胺 (131 μ L, 0.943mmol) 处理并将反应混合物加热至80 $^{\circ}$ C, 保持3小时。在冷却至室温后, 将反应混合物用DCM稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空下蒸发溶剂。所得的粗产物未经进一步纯化即用于下一步。LCMS $C_{12}H_{15}FN_3O_5$ (M+H- C_4H_8)⁺ 的计算值: m/z=300.1; 实验值: 300.1。

[0275] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



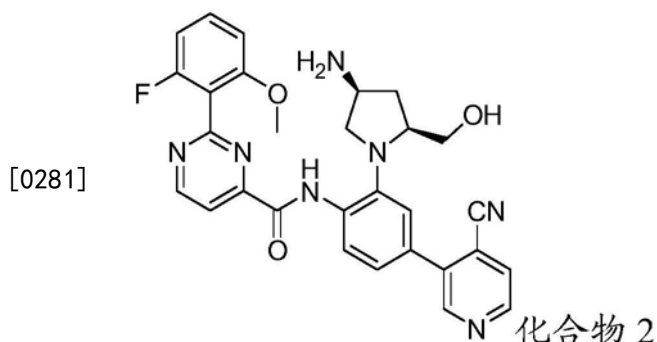
[0277] 将 ((3S,5S)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.281mmol)、铁 (79mg, 1.407mmol) 和氯化铵 (90mg, 1.7mmol) 于THF (2mL)、水 (2mL) 和甲醇 (2mL) 中的混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。在冷却至室温后, 混合物经硅藻土塞过滤并用DCM稀释。分离有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空下蒸发溶剂。所得的粗产物未经进一步纯化即用于下一步。LCMS $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ (M+H)⁺ 的计算值: m/z=326.2; 实验值: 326.2。

[0278] 步骤3. N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (化合物1)

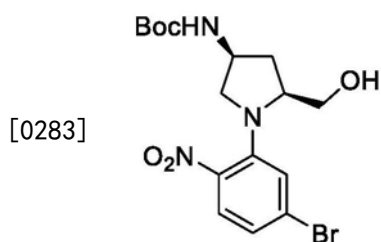
[0279] 将HATU (175mg, 0.461mmol) 加入到 ((3S,5S)-1-(2-氨基-4-氟苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.307mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (实施例1步骤1的产物, 76mg, 0.307mmol) 和DIPEA (107 μ L, 0.615mmol) 于DMF (2mL) 中的溶

液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入水并通过过滤来收集沉淀产物,用水洗涤并风干。使固体溶于TFA中并在室温下搅拌所得的溶液10分钟。然后用乙腈稀释溶液并用制备型LCMS纯化。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=456.2;实验值:456.3。制备型LCMS (XBridge C18柱,用含有0.1%NH₄OH的乙腈/水的梯度洗提,流量是60mL/min)。游离碱:1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.34-9.18 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.60-7.49 (q, J=7.7Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.08-7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 3.78-3.71 (s, 3H), 3.38-3.30 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.17-3.10 (dd, J=11.1, 6.1Hz, 1H), 2.95-2.88 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.35-2.25 (dt, J=14.1, 8.0Hz, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H) ppm。制备型LCMS (XBridge C18柱,用含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗提,流量是60mL/min)。TFA盐:1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.78-10.58 (s, 1H), 9.32-9.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.24-8.08 (m, 2H), 7.93-7.77 (br, J=5.7Hz, 2H), 7.62-7.53 (td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.53-7.46 (dd, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.02-6.93 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.82-3.73 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.44-2.35 (ddd, J=13.6, 9.1, 7.2Hz, 1H), 1.81-1.71 (dt, J=13.5, 4.3Hz, 1H) ppm。

[0280] 实施例2:制备化合物2

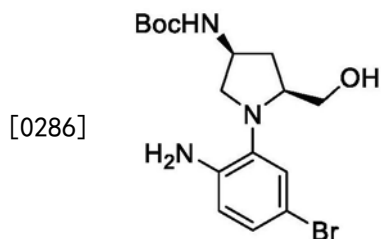


[0282] 步骤1. ((3S,5S)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



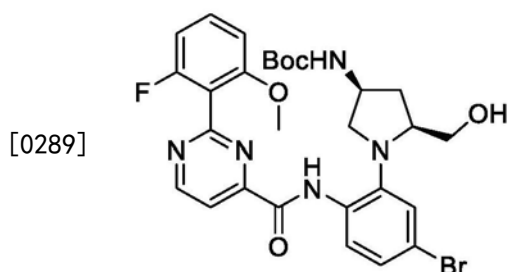
[0284] 将4-溴-2-氟-1-硝基苯(532mg, 2.42mmol)和((3S,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(523mg, 2.42mmol)于DMSO(8mL)中的溶液用三乙胺(506μL, 3.63mmol)处理并将反应混合物加热至80℃,保持2小时。在冷却至室温后,加入水并通过过滤来收集沉淀产物,用水洗涤并风干。其未经进一步纯化即用于下一步。LCMS $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ (M+H-C₄H₈)⁺的计算值:m/z=360.0/362.0;实验值:360.0/362.0。

[0285] 步骤2. ((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0287] 将((3S,5S)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2.45mmol)、铁(684mg,12.25mmol)和氯化铵(786mg,14.70mmol)于THF(5mL)、水(5mL)和甲醇(5mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,其经硅藻土塞过滤并用DCM稀释。分离有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发溶剂。所得的粗产物未经进一步纯化即用于下一步。LCMS $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=386.1/388.1;实验值:386.1/388.1。

[0288] 步骤3.((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0290] 将HATU(1196mg,3.15mmol)加入到((3S,5S)-1-(2-氨基-5-溴苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(810mg,2.097mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酸(实施例1步骤1的产物,520mg,2.097mmol)和DIPEA(732μl,4.19mmol)于DMF(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入水并通过过滤来收集沉淀产物,用水洗涤并风干。固体未经进一步纯化即用于下一步。LCMS $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ (M+H)⁺的计算值:m/z=616.2/618.2;实验值:616.2/618.2。

[0291] 步骤4.N-(2-((2S,4S)-4-氨基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺(化合物2)

[0292] 将((3S,5S)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异烟腈(9.8mg,0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg,1.6μmol)和磷酸钾(6.7mg,0.032mmol)的混合物与1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)组合并抽空反应烧瓶,用氮气回填,然后在80℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,真空蒸发溶剂并加入TFA(1mL)。在室温下搅拌反应混合物10分钟,然后用CH₃CN和水稀释并用制备型LCMS纯化。LCMS $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺的计算值:m/z=540.2;实验值:540.1。制备型LCMS(XBridge C18柱,用含有0.1%NH₄OH的乙腈/水的梯度洗提,流量是60mL/min)。游离碱:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ 9.33-9.25(d,J=5.0Hz,1H),8.98-8.93(s,1H),8.84-8.78(d,J=5.0Hz,1H),8.46-8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.22-8.18(d,J=5.0Hz,1H),8.00-7.92(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),7.67-7.64(m,1H),7.59-7.52(td,J=8.4,6.8Hz,1H),7.48-7.43(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.11-7.04(d,J=8.5Hz,1H),7.03-6.90(t,J=8.8Hz,1H),3.85-3.73(s,3H),3.68-3.56(m,1H),

3.39-3.29 (m, 3H), 3.28-3.22 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.06-2.97 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.31-2.18 (dt, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 1.40-1.29 (dt, J=12.7, 6.2Hz, 1H) ppm。制备型LCMS (XBridge C18柱, 用含有0.1%TFA的乙腈/水的梯度洗提, 流量是60mL/min)。TFA盐: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.66-10.59 (s, 1H), 9.31-9.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 9.03-8.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.88-8.78 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.34-8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24-8.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.04-7.95 (dd, J=5.1, 0.8Hz, 1H), 7.92-7.82 (br, J=5.5Hz, 2H), 7.73-7.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61-7.54 (td, J=8.5, 6.9Hz, 1H), 7.50-7.45 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-6.98 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.81-3.77 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.90-1.77 (dt, J=13.2, 5.3Hz, 1H) ppm。

[0293] 实施例3:合成化合物1的结晶形式I

[0294] 通过在室温下在4mL透明玻璃小瓶中的1mL异丙醇 (IPA) 中搅拌52.63mg非晶形游离碱过夜来获得化合物1的形式I。通过过滤来收集结晶固体并风干。

[0295] 根据XRPD分析证实形式I是结晶固体。形式I的XRPD图案展示于图1中并且峰数据在下表1中给出。

[0296] 表1. 游离碱形式I的XRPD峰数据。

[0297]

2θ (°)	相对强度(%)
6.7	100
9.1	2.1
9.9	19.9
10.4	5.0
10.9	2.6
13.4	19.7
14.1	14.2

2θ (°)	相对强度(%)
14.6	12.4
15.5	23.1
15.9	2.4
16.2	5.5
16.5	8.0
16.9	4.4
17.5	6.3
18.3	20.5
19.2	7.2
19.9	31.5
20.4	36.8
20.9	13.8
21.0	14.3
21.5	3.0
21.9	9.6
22.2	11.3
22.8	13.3
23.5	9.7
24.4	10.2
25.1	3.5
26.0	2.5
25.5	27.2
26.0	2.9
26.2	4.5
26.6	5.5
27.4	18.8
28.1	3.5
28.6	4.8
29.5	3.8

[0298]

[0299] 游离碱形式I的DSC分析揭露了开始温度是57.3℃并且最大值在86.2℃下的第一吸热峰和开始温度是182.8℃并且最大值在183.4℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图2中。

[0300] 游离碱形式I的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于100℃下10.4%的重量损失和高于200℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图3中。

[0301] 实施例4:化合物1磷酸盐的制备和表征

[0302] 在搅拌下将104.5mg化合物1加入到4mL透明玻璃小瓶中的1mL甲醇中。向所述溶液/悬浮液加入60.2μL 4M磷酸水溶液(1.05当量)并充分混合。将溶液在室温下蒸发至干。将所得的固体用1mL水处理并在室温下搅拌2小时。固体磷酸盐通过过滤来收集并风干。通过NMR分析,测得游离碱与磷酸之间的盐比率是1.05。

[0303] 根据XRPD分析证实磷酸盐是结晶固体。磷酸盐的XRPD图案展示于图4中并且峰数据在下表2中给出。

[0304] 表2. 磷酸盐的XRPD峰数据。

[0305]

2θ (°)	相对强度(%)
6.3	63.3
6.4	100
7.0	65.3
8.9	22.2
10.7	2.3
11.2	47.8
11.4	5.4
12.5	60.8
12.8	10.0
14.1	19.1
14.4	13.1
15.4	8.0
15.8	33.0
16.8	10.8
17.0	33.5
17.2	1.5
18.0	37.1
18.8	11.8
19.2	8.3
19.4	17.3
19.9	64.7
20.3	17.6
20.7	4.8
20.9	1.1
21.2	21.8

2θ (°)	相对强度(%)
21.6	21.6
21.9	7.3
22.1	4.8
22.6	32.4
22.9	90.0
23.1	13.6
23.4	6.4
23.7	3.1
23.9	1.9
[0306] 24.5	48.3
25.2	55.7
26.2	15.0
26.6	22.1
27.0	19.4
27.5	13.5
28.2	2.3
28.4	15.5
28.9	6.1
29.1	2.1
29.5	3.0

[0307] 磷酸盐的DSC分析揭露了开始温度是56.6℃并且最大值在92.5℃下的第一吸热峰和开始温度是220.3℃并且最大值在228.9℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图5中。

[0308] 磷酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于100℃下18.7%的重量损失和高于200℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图6中。

[0309] 实施例5. 化合物1盐酸盐的制备和表征

[0310] 在搅拌下将112.4mg化合物1与1mL甲醇组合在4mL透明玻璃小瓶中。向所述溶液/悬浮液加入86.4μL 3M HCl水溶液(1.05当量)并充分混合。将溶液在室温下蒸发至干。将所得的固体用1mL水处理并在室温下搅拌2小时。固体盐酸盐通过过滤来收集并风干。

[0311] 根据XRPD分析证实盐酸盐是结晶固体。盐酸盐的XRPD图案展示于图7中并且峰数据在下表3中给出。

[0312] 表3. 盐酸盐的XRPD峰数据。

[0313]

2θ (°)	相对强度(%)
4.5	73
6.0	5.0
6.7	100
9.1	25.3
9.7	6.1
10.6	12.1
11.0	15.0
11.5	0.6
12.1	1.8
12.7	13.8
12.9	3.6
13.5	18.5
13.9	7.1
14.4	1.0
14.8	2.4
15.5	30.6
16.5	14.0
17.1	22.7
17.2	7.9
18.2	17.2
18.5	1.3
19.2	10.7
19.5	3.6
20.0	4.1
20.3	3.6
20.9	8.1
21.2	15.4
21.4	11.1
21.8	5.1
22.2	3.1
22.5	3.0
22.7	20.8
23.2	21.8
23.4	36.3
23.8	4.9
24.2	1.6

	2θ (°)	相对强度(%)
[0314]	24.6	6.8
	25.3	11.3
	26.0	7.8
	26.8	5.3
	27.4	4.3
	28.2	6.4
	28.6	3.8
	28.9	4.9
	29.3	4.8

[0315] 盐酸盐的DSC分析揭露了开始温度是106.3℃并且最大值在107.2℃下的第一吸热峰和开始温度是230.9℃并且最大值在232.7℃下的第二吸热峰。还在160-175℃附近观测到放热峰。DSC温谱图提供于图8中。

[0316] 盐酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于125℃下11.2%的重量损失和高于225℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图9中。

[0317] 实施例6:化合物1L-酒石酸盐的制备和表征

[0318] 在搅拌下将98.9mg化合物1与2mL甲醇组合在4mL透明玻璃小瓶中。向所述溶液/悬浮液加入37.53mg L-酒石酸(1.15当量)并充分混合。固体迅速地沉淀。将所得的悬浮液在室温下搅拌1小时。固体L-酒石酸盐通过过滤来收集并风干。在4mL透明玻璃小瓶中将干燥的固体用2mL水处理并在室温下搅拌过夜。L-酒石酸盐的重结晶固体通过过滤来收集并在30℃下真空干燥过夜。通过NMR分析,测得游离碱与L-酒石酸之间的盐比率是1.0。

[0319] 根据XRPD分析证实L-酒石酸盐是结晶固体。L-酒石酸盐的XRPD图案展示于图10中并且峰数据在下表4中给出。

[0320] 表4.L-酒石酸盐的XRPD峰数据。

[0321]

2θ (°)	相对强度(%)
4.9	29.1
7.5	10.9
7.9	31.7
9.0	5.7
9.8	100
10.0	12.0
10.5	18.2
12.4	4.4
13.0	3.4
13.7	26.4
14.4	6.3
14.7	23.3
15.1	4.7
15.4	2.7
15.9	72.1
16.0	63.5
16.5	6.1
16.9	71.6
17.5	7.3
18.1	30.1
18.3	5.4
18.8	10.7
19.6	71.2
20.2	6.1
20.8	24.8
21.2	19.3
22.4	7.5
23.0	60.2
23.4	7.7
24.0	13.0
24.7	23.3
24.8	13.9
25.2	10.6
25.9	23.8
26.3	8.0
26.9	8.0
27.7	4.8
28.2	3.1
28.7	9.9
29.1	1.8

	2θ (°)	相对强度(%)
[0322]	29.6	5.7

[0323] L-酒石酸盐的DSC分析揭露了开始温度是76.4℃并且最大值在101.5℃下的第一吸热峰和开始温度是213.9℃并且最大值在216.6℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图11中。

[0324] L-酒石酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于100℃下6.3%的重量损失和高于200℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图12中。

[0325] 实施例7:化合物1苹果酸盐的制备和表征

[0326] 在4mL透明玻璃小瓶中在搅拌下将64.4mg化合物1用1mL甲醇处理。向所述溶液/悬浮液加入23.0mg(-)-L-苹果酸(1.2当量)并充分混合。将所得的溶液在室温下蒸发至干。将所得的固体用1mL甲醇处理并在室温下搅拌2小时。苹果酸盐的固体通过过滤来收集并风干。通过NMR分析,测得游离碱与苹果酸之间的盐比率是1.0。

[0327] 根据XRPD分析证实苹果酸盐是结晶固体。苹果酸盐的XRPD图案展示于图13中并且峰数据在下表5中给出。

[0328] 表5. 苹果酸盐的XRPD峰数据。

	2θ (°)	相对强度(%)
	5.2	54.6
	7.9	17.8
	8.2	6.9
	9.3	0.6
	10.4	100
[0329]	11.3	8.0
	12.5	5.5
	12.8	7.3
	13.4	6.7
	14.3	15.7
	14.7	5.6
	15.8	40.3

	2θ (°)	相对强度(%)
	16.6	47.6
	17.3	3.2
	18.0	43.8
	18.3	8.1
	19.2	14.5
	20.4	5.5
	21.0	80.1
	21.2	73.2
[0330]	21.8	3.5
	22.9	12.0
	23.7	10.0
	24.3	7.6
	24.9	11.0
	25.4	9.1
	25.9	15.7
	27.1	8.3
	28.1	1.3
	28.7	3.1
	29.5	4.8

[0331] 苹果酸盐的DSC分析揭露了开始温度是23.7℃并且最大值在71.2℃下的第一吸热峰和开始温度是195.9℃并且最大值在198.4℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图14中。

[0332] 苹果酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于100℃下1.5%的重量损失和高于200℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图15中。

[0333] 实施例8:化合物1樟脑磺酸盐的制备和表征

[0334] 在4mL透明玻璃小瓶中在搅拌下将62.17mg化合物1用1mL甲醇处理。向所述溶液/悬浮液加入35.4mg (1S) - (+) -10-樟脑磺酸(1.1当量)并充分混合。将所得的溶液在室温下蒸发至干。将所得的固体用1mL水处理并在室温下搅拌2小时。樟脑磺酸盐的固体通过过滤来收集并风干。通过NMR分析,测得游离碱与(1S) - (+) -10-樟脑磺酸之间的盐比率是1.0。

[0335] 根据XRPD分析证实樟脑磺酸盐是结晶固体。樟脑磺酸盐的XRPD图案展示于图16中并且峰数据在下表6中给出。

[0336] 表6. 樟脑磺酸盐的XRPD峰数据。

2θ (°)	相对强度 (%)
4.9	90.7
5.9	96.6
8.1	1.8
9.8	17.5
10.1	6.5
10.9	32.4

11.8	2.7
12.2	25.4
12.8	9.1
13.2	3.1
14.0	15.7
14.4	67.9
15.0	84.0
15.1	100
15.7	35.5
16.2	27.9
16.5	28.2
17.6	7.7
18.5	10.1
19.2	4.0
19.8	45.9
20.1	37.9
20.5	15.8
20.9	24.7
23.0	6.5
23.4	5.7
24.1	3.5
25.8	43.3
26.5	29.6
27.6	9.2
28.1	4.5
28.8	9.8

[0338] 樟脑磺酸盐的DSC分析揭露了开始温度是21.6°C并且最大值在64.4°C下的第一吸热峰和开始温度是227.2°C并且最大值在235.6°C下的第二主要吸热峰。DSC温谱图提供于图17中。

[0339] 樟脑磺酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于150°C下0.9%的重量损失和高于200°C下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图18中。

[0340] 实施例9:化合物1扁桃酸盐的制备和表征

[0341] 在4mL透明玻璃小瓶中在搅拌下使65.18mg化合物1溶于1mL甲醇中。向溶液加入26.58mg (S) - (+) - 扁桃酸(1.2当量)并充分混合。将所得的溶液在室温下蒸发至干。将所得的油状物用1mL水处理并在室温下搅拌2小时。扁桃酸盐的固体通过过滤来收集并风干。通过NMR分析,测得游离碱与(S) - (+) - 扁桃酸之间的盐比率是1.1。

[0342] 根据XRPD分析证实扁桃酸盐是结晶固体。扁桃酸盐的XRPD图案展示于图19中并且峰数据在下表7中给出。

[0343] 表7. 扁桃酸盐的XRPD峰数据。

[0344]

2θ (°)	相对强度(%)
4.2	100
5.0	33.2
5.4	30.4
5.8	46.6
6.9	32.1
8.4	2.6
8.9	1.6
10.1	13.3
10.4	2.6
11.0	5.4
12.0	8.1
12.6	11.2
13.0	5.8
13.4	8.4
13.9	16.8
14.2	25.1

2θ (°)	相对强度(%)
15.0	23.6
15.3	28.9
16.1	7.2
16.4	16.3
17.1	15.3
17.6	8.0
18.0	2.4
18.7	20.0
19.0	42.4
19.6	36.7
20.1	10.1
20.2	13.2
20.7	3.2
21.0	10.8
[0345] 21.6	15.7
22.0	10.8
22.3	16.2
23.0	9.6
23.8	13.9
24.4	10.5
25.0	17.2
25.5	15.7
25.9	13.4
26.3	13.7
26.9	4.1
27.3	13.3
27.7	10.0
28.1	3.4
28.4	3.8
29.3	1.9

[0346] 扁桃酸盐的DSC分析揭露了开始温度是81.5℃并且最大值在92.8℃下的第一吸热峰和开始温度是187.5℃并且最大值在217.4℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图20中。

[0347] 扁桃酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于150℃下4.6%的重量损失和高于170℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图21中。

[0348] 实施例10:化合物1柠檬酸盐的制备和表征

[0349] 向2L圆底烧瓶馈入化合物1 (59.7g, 131mmol) 和丙酮 (600mL)。将混合物在周围温度下搅拌30分钟,直至获得溶液。柠檬酸一水合物 (28.9g, 138mmol) 呈于60mL水中的溶液馈入。将混合物在室温下搅拌16小时。通过真空过滤来收集沉淀,并将湿滤饼用3×50mL丙酮(还用于冲洗容器)洗涤,然后通过将湿滤饼抽真空而干燥5小时。然后在80℃下使固体溶于

水中(溶解大部分样品需要约20体积)。将混合物研磨过滤(polish filtered),然后慢慢冷却。在15小时后,通过过滤来收集沉淀。将湿滤饼用20mL冷水洗涤,然后用100mL庚烷洗涤,并通过将湿滤饼抽真空而干燥5小时。将浅黄色样品在50℃真空烘箱中干燥48小时,得到66.2g柠檬酸盐(78%产率)。XRPD符合。254nm下,HPLC纯度=99.1%。KF=<0.1%。MS:456.2 (M+H)⁺。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.28 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.09-6.95 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.68 (br m, 1H), 3.55-3.51 (br m, 1H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.59-2.55和2.52-2.48 (柠檬酸盐峰, 4H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H)。

[0350] 根据XRPD分析证实柠檬酸盐是结晶固体。通过NMR分析,测得游离碱与柠檬酸之间的盐比率是1.0。柠檬酸盐的XRPD图案展示于图22中并且峰数据在下表8中给出。

[0351] 表8. 柠檬酸盐的XRPD峰数据。

	2θ (°)	相对强度(%)
	6.1	1.1
	6.6	0.3
	7.3	26.9
[0352]	9.0	50.4
	11.3	2.6
	12.2	6.4
	13.3	2.1
	13.6	54.2

2θ (°)	相对强度(%)
13.9	9.9
14.6	1.3
14.9	12.6
16.2	4.0
16.4	5.7
16.6	26.8
17.0	2.3
17.8	1.3
18.1	51.7
18.3	100
18.8	12.6
19.5	40.9
20.1	33.9
20.4	9.4
20.9	47.6
21.6	23.8
21.8	12.8
22.0	4.2
22.4	30.8
22.7	10.0
23.5	9.5
23.8	2.4
24.1	10.2
24.5	29.4
24.9	2.8
25.3	23.6
25.7	16.3
26.4	7.6
26.8	8.4
27.3	24.2
27.5	4.7
28.0	34.7
28.4	4.5
28.9	1.0
29.1	0.4
29.5	16.3
29.8	13.2

[0353]

[0354] 柠檬酸盐的DSC分析揭露了开始温度是205.8℃并且最大值在210.0℃下的一个主要吸热峰。DSC温谱图提供于图23中。

[0355] 柠檬酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于200℃下0.8%的重量损失和高

于200℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图24中。

[0356] 实施例11:化合物2磷酸盐

[0357] 向3L圆底烧瓶馈入化合物2 (21.5g, 39.8mmol) 和丙酮 (1000mL)。将所得的溶液在室温下搅拌15分钟。经5分钟加入1M磷酸水溶液 (41.8mL, 41.8mmol)。将所得的稠浆状物在室温下搅拌16小时, 然后真空过滤。将湿滤饼用3×50mL丙酮 (还用于冲洗容器) 洗涤, 然后用100mL庚烷洗涤, 并通过将湿滤饼抽真空而干燥5小时。将浅黄色样品在50℃真空烘箱中干燥48小时, 得到25.1g单磷酸盐二水合物 (94%产率)。XRPD符合。254nm下, HPLC纯度=98.7%。KF=5.2%。MS: 540.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) d 10.78 (br s, 1H), 9.29 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.96 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.81 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J=5.1, 0.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.60-7.50 (td, J=8.5, 6.9Hz, 1H), 7.49-7.43 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.57-3.48 (br m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.36-2.27 (dt, J=13.2, 7.8Hz, 1H), 1.78-1.69 (dt, J=12.1, 5.2Hz, 1H)。使用磷酸三苯酯作为内标, 通过³¹P NMR测定磷酸盐比率。

[0358] 根据XRPD分析证实磷酸盐是结晶固体。通过NMR分析, 测得游离碱与磷酸之间的盐比率是1.0。磷酸盐的XRPD图案展示于图25中并且峰数据在下表9中给出。

[0359] 表9. 磷酸盐的XRPD峰数据。

	2θ (°)	相对强度(%)
[0360]	5.9	11.8
	6.3	5.5
	6.7	60.6

[0361]

2θ (°)	相对强度(%)
10.2	39.5
11.0	11.0
11.9	15.6
12.6	4.2
13.4	24.1
13.7	1.1
14.5	52.7
15.5	37.1
15.9	24.7
16.1	2.9
16.5	40.8
17.4	36.3
18.0	100
18.3	3.2
18.8	6.8
19.0	18.6
19.2	28.8
19.8	19.0
20.0	15.1
20.4	57.3
21.2	13.3
21.6	0.7
22.0	25.7
22.2	26.0
23.0	37.9
23.3	65.2
23.6	26.2
24.0	6.9
24.7	42.6
25.2	15.5
25.7	11.5
26.2	23.0
26.5	6.2
27.1	10.7
27.3	7.4
27.5	6.6
28.0	21.5
28.3	17.3
28.9	4.6
29.3	11.6

	2θ (°)	相对强度(%)
[0362]	29.5	6.6

[0363] 化合物2磷酸盐通过DSC来表征。磷酸盐的DSC分析揭露了开始温度是76.8℃并且最大值在115.5℃下的一个主要吸热峰和开始温度是194.8℃并且最大值在199.5℃下的第二主要吸热峰。还观测到小的吸热峰,最大值在179.7℃下。DSC温谱图提供于图26中。

[0364] 磷酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于125℃下5.0%的重量损失和高于175℃下显著的重量损失。通过卡尔-费休(Karl Fischer),测得水含量是5.2-5.3%,这表明了磷酸盐可能是二水合物。TGA温谱图提供于图27中。

[0365] 实施例12:化合物2盐酸盐

[0366] 在4mL透明玻璃小瓶中在搅拌下使53.83mg化合物2游离碱溶于1mL甲醇中。向溶液加入35μL 3M HCl水溶液(1.05当量)并充分混合。将溶液在室温下无盖蒸发至干。向所得的固体加入1mL MeOH并在室温下搅拌2小时。盐酸盐的固体通过过滤来收集并风干。

[0367] 根据XRPD分析证实盐酸盐是结晶固体。盐酸盐的XRPD图案展示于图28中并且峰数据在下表10中给出。

[0368] 表10. 盐酸盐的XRPD峰数据。

	2θ (°)	相对强度(%)
	6.2	100
	6.8	21.1
	11.2	17.1
	12.0	0.2
[0369]	12.5	9.5
	13.6	13.2
	13.8	7.0
	14.7	0.3
	16.3	0.3
	16.8	11.3

2θ (°)	相对强度(%)
17.3	33.2
17.7	0.8
18.4	12.6
18.3	3.5
19.5	0.7
19.9	4.9
20.2	3.1
20.4	2.6
21.1	4.9
21.3	8.4
21.6	10.8
22.3	11.7
22.7	4.5
23.1	2.3
23.3	4.4
24.1	7.9
23.7	1.6
25.1	6.2
25.3	6.7
25.8	6.3
26.6	1.0
27.2	1.9
27.5	5.7
27.9	7.6
29.2	1.8
29.6	0.7

[0370]

[0371] 盐酸盐的DSC分析揭露了开始温度是121.9℃并且最大值在130.3℃下的第一吸热峰和开始温度是243.9℃并且最大值在249.3℃下的第二吸热峰。DSC温谱图提供于图29中。

[0372] 盐酸盐的TGA分析揭露了由样品分解引起的低于150℃下2.9%的重量损失和高于225℃下显著的重量损失。TGA温谱图提供于图30中。

[0373] 实施例A.HPK1激酶结合测定

[0374] 在DMSO中制备1mM测试化合物的储备溶液。通过3倍和11点连续稀释制备化合物板。将0.1μL于DMSO中的化合物从化合物板转移到白色384孔聚苯乙烯板。分析缓冲液含有50mM HEPES pH 7.5、0.01%Tween-20、5mM MgCl₂、0.01%BSA和5mM DT T。将在所述缓冲液中制备的5μL 4nM活性HPK1 (SignalChem M23-11G) 加入到板中。所给出的酶浓度是基于由供货商报告的给定原液浓度。加入5μl 18nM示踪剂222 (ThermoFisher PV6121) 和4nM LanthaScreen Eu-抗GST抗体 (ThermoFisher PV5595)。在25℃下孵育一小时后,在 PHERAstar FS板式读数器 (BMG Labtech) 上读取板。确定Ki值。

[0375] 如美国专利申请No.16/278,865 (以美国专利公布No.2019/0382380公布) 的实施

例6和42中举例说明,本公开的化合物显示以下范围内的 K_i 值:+= $K_i \leq 100\text{nM}$; += $100\text{nM} < K_i \leq 500\text{nM}$; +++= $500\text{nM} < K_i \leq 5000\text{nM}$ 。

[0376] 表11.

化合物	K_i , nM
1	+
2	+

[0378] 实施例B. p-SLP76S376 HTRF测定

[0379] 可以使用如下所述的p-SLP76S376 HTRF测定来测试本发明的一种或多种化合物。收集Jurkat细胞(在具有10%FBS的RPMI1640培养基中培养)并离心,然后以 3×10^6 个细胞/毫升再悬浮于适当的培养基中。将Jurkat细胞(35mL)分配到384孔板中的每个孔中。将测试化合物用细胞培养基稀释,稀释40倍(加入39mL细胞培养基到1mL化合物中)。在 37°C 、5% CO_2 下将孔板中的Jurkat细胞用多种浓度的测试化合物处理(加入5 μl 稀释的化合物到35mL Jurkat细胞中并以1:3稀释从3 μM 开始)1小时,然后用抗CD3(5mg/mL,OKT3克隆)处理30分钟。用4x裂解缓冲液(LB)1:25稀释100x封闭试剂(来自p-SLP76 ser376HTRF试剂盒),并将15mL具有封闭试剂的4x LB缓冲液加入到每个孔中,并在室温下在缓缓震荡下孵育45分钟。将细胞裂解产物(16mL)加入到Greiner白板中,用p-SLP76 ser376HTRF试剂(2mL供体,2 μl 受体)处理并在 4°C 下孵育过夜。次日,在PHERAstar板式读数器上测量均相时间分辨荧光(HTRF)。通过使用GraphPad Prism 5.0软件拟合抑制百分比相对于抑制剂浓度log的曲线来确定 IC_{50} 。

[0380] 实施例C. CD4+或CD8+T细胞的分离和细胞因子测量

[0381] 从健康供体收集血液样品。通过使用CD4+或CD8+富集试剂盒(lifetech,USA)阴性选择来分离CD4+或CD8+T细胞。通过流式细胞术测定分离的CD4+或CD8+T细胞的纯度并且通常 $>80\%$ 。将细胞在补充有10%FCS、谷氨酰胺和抗生素的RPMI 1640(Invitrogen Life Technologies,USA)中培养。为了测量细胞因子,将Jurkat细胞或原代CD4+或CD8+T细胞以200000个细胞/孔铺板,并在多种浓度的测试化合物存在或不存在下用抗CD3/抗CD28珠粒刺激24小时。然后将16 μL 上清液转移到白色检测板并使用人IL2或IFN γ 测定试剂盒(Cisbio)分析。

[0382] 实施例D. Treg测定

[0383] 可以使用如下所述的调控T细胞增殖测定来测试一种或多种化合物。使用来自Thermo Fisher Scientific的分离试剂盒(11363D),从人类捐赠的外周血单个核细胞分离原代CD4+/CD25-T细胞和CD4+/CD25+调控T细胞。根据供货商提供的方案,将CD4+/CD25-T细胞用CFSE(Thermo Fisher Scientific,C34554)标记。使CFSE标记的T细胞和CD4+/CD25+调控T细胞以 1×10^6 个细胞/毫升的浓度再悬浮于RPMI-1640培养基中。将100mL CFSE标记的T细胞与或不与50mL CD4+/CD25+调控T细胞混合,用5 μl 抗CD3/CD28珠粒(Thermo Fisher Scientific,11132D)和在50 μl RPMI-1640培养基中稀释的多种浓度的化合物处理。将混合的细胞群体培养5天(37°C 、5% CO_2)并在第5天,通过BD LSRFortessa X-20使用FITC通道来分析CFSE标记的T细胞的增殖。

[0384] 除了本文中描述的内容以外,本领域的技术人员从以上描述将显而易见本发明的多种修改。意图这些修改也在随附权利要求书的范围内。本申请中引用的每个参考文献,包

括所有专利、专利申请和公布,均以引用的方式整体并入本文中。

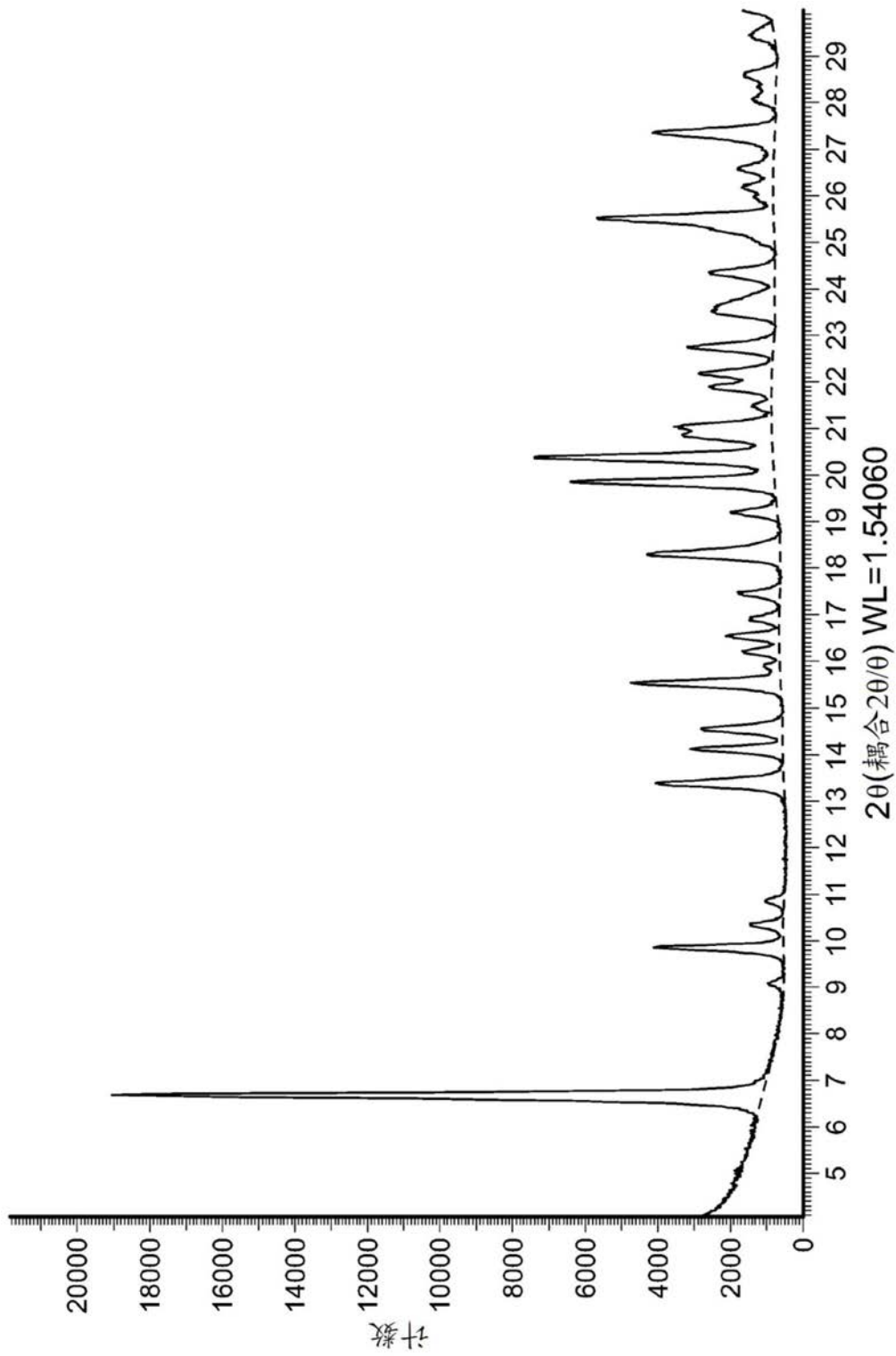


图1

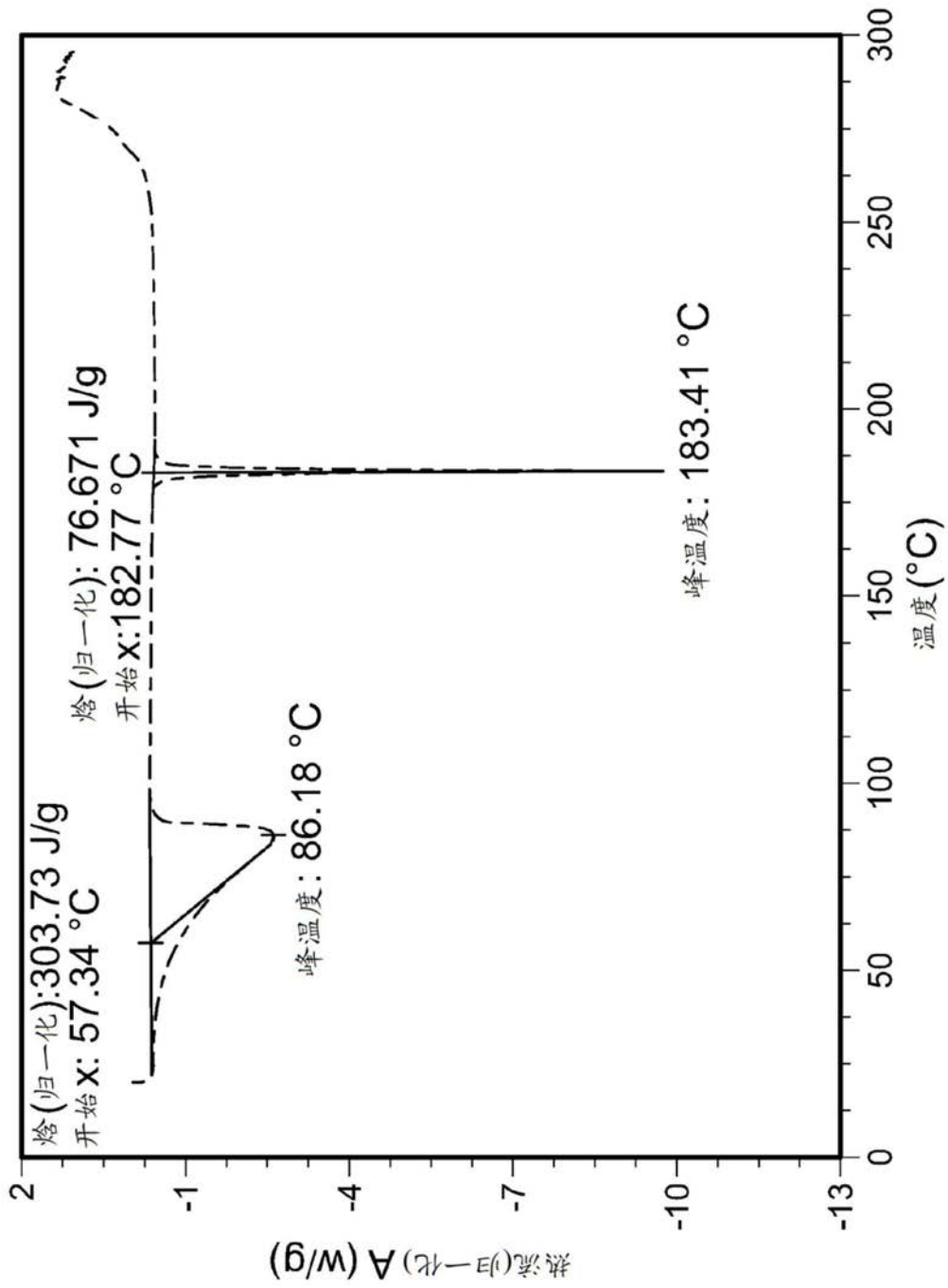


图2

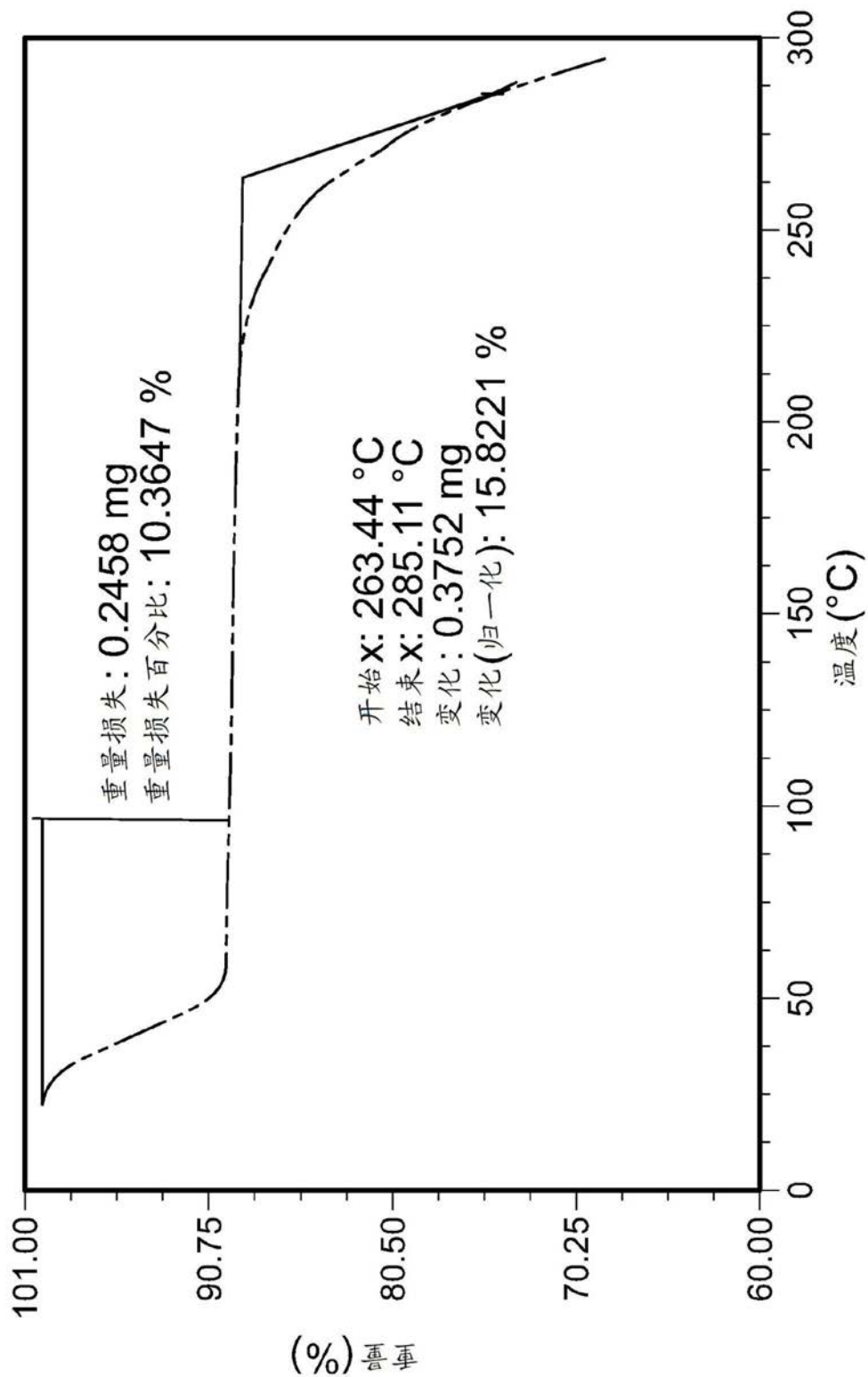


图3

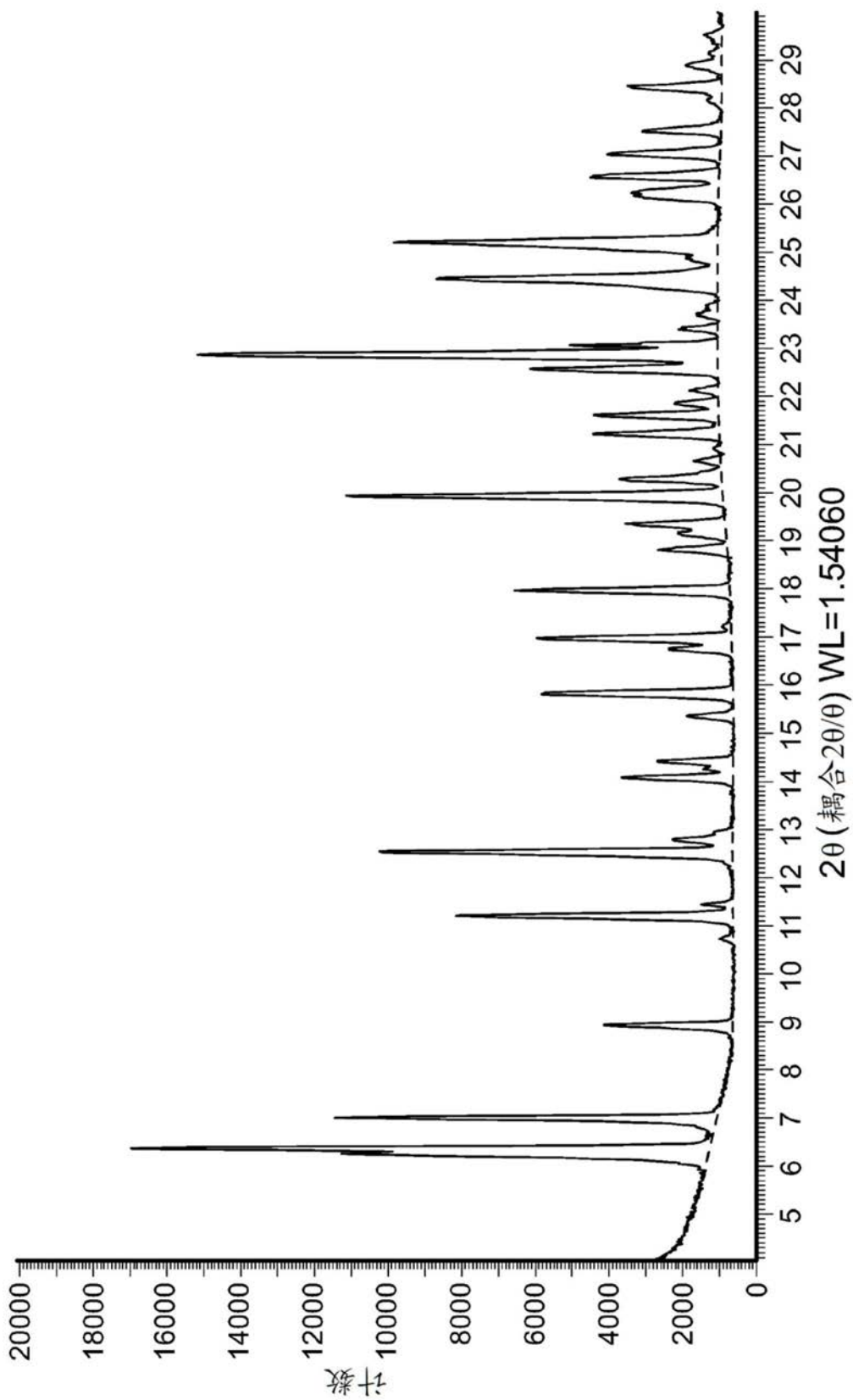


图4

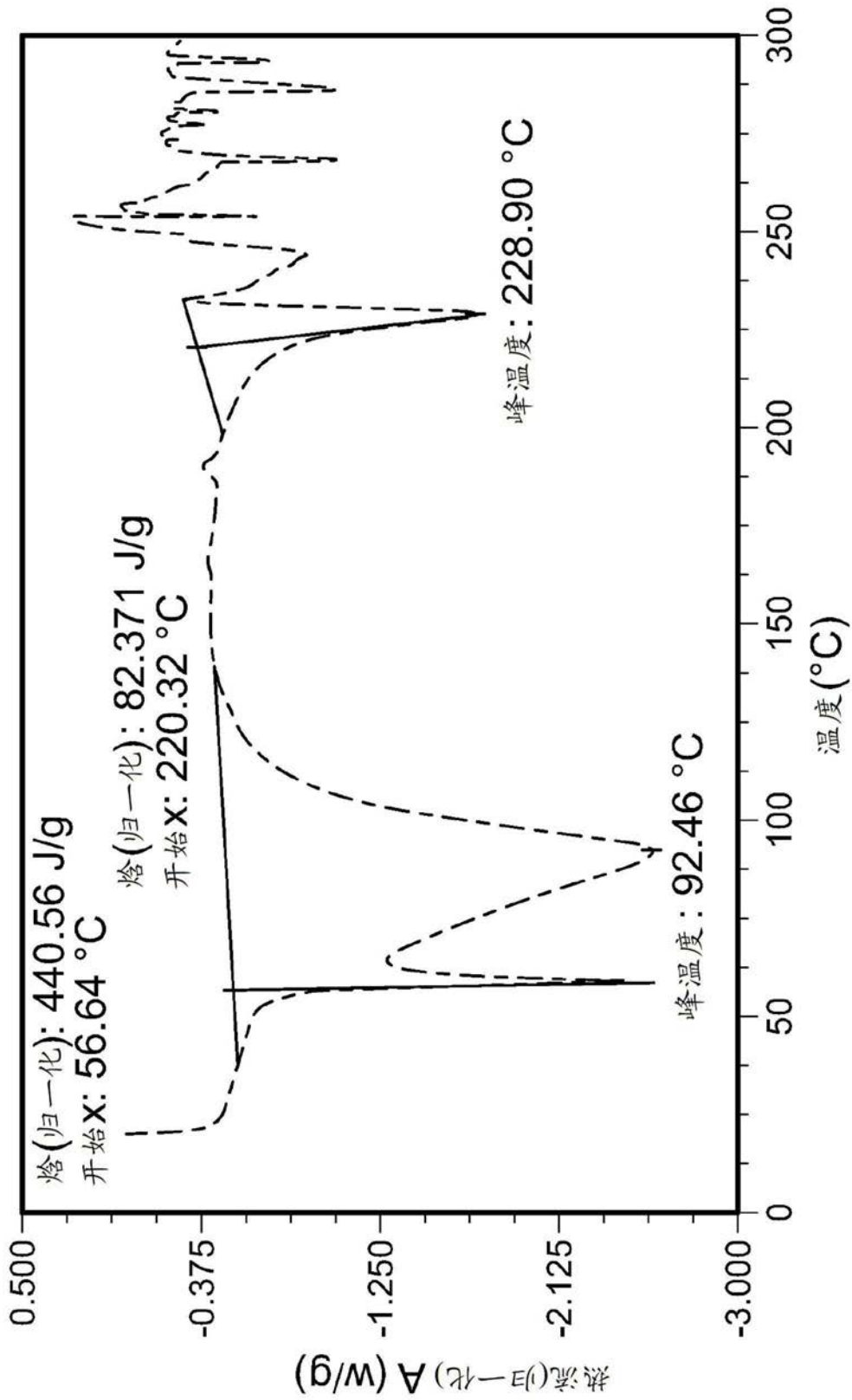


图5

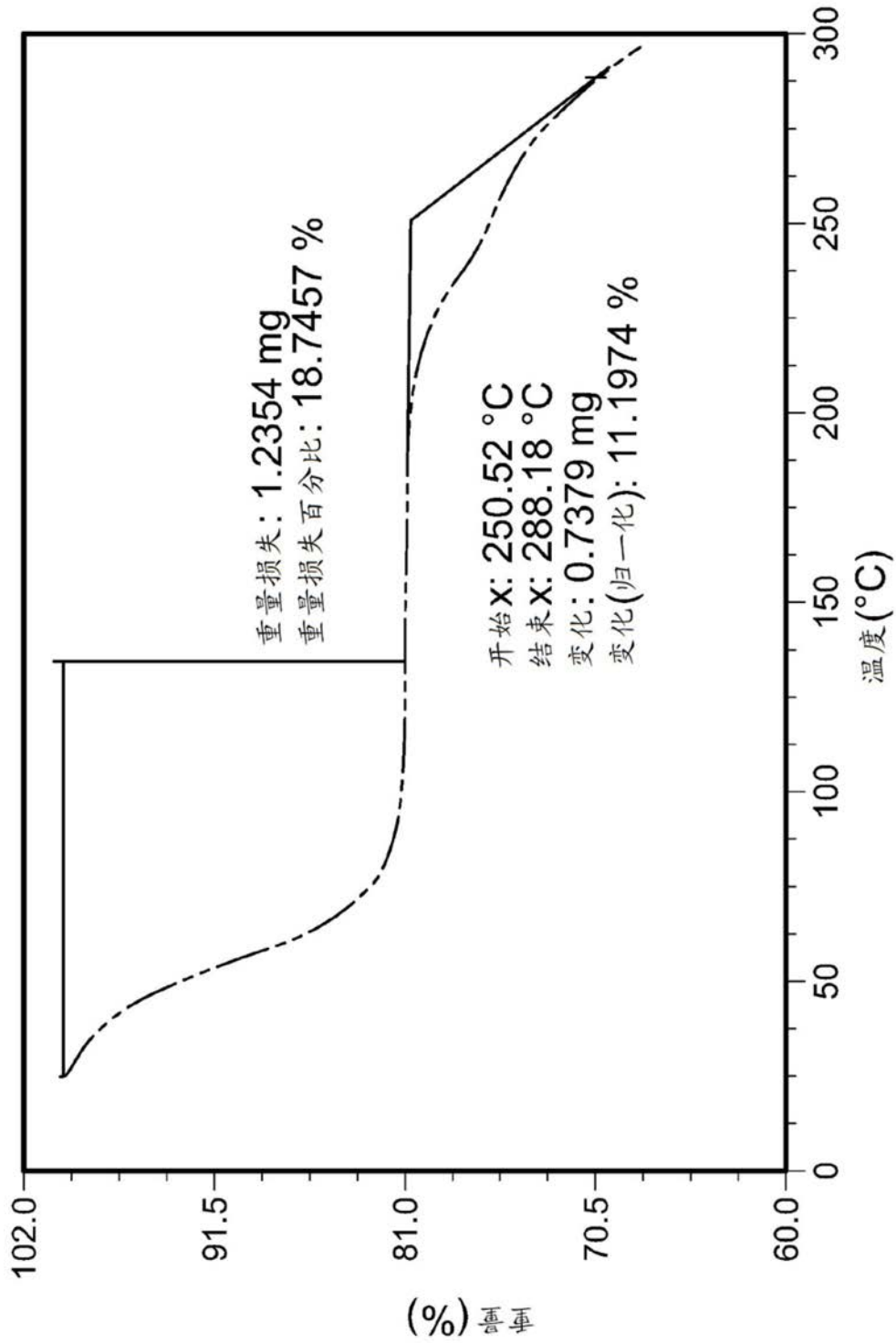


图6

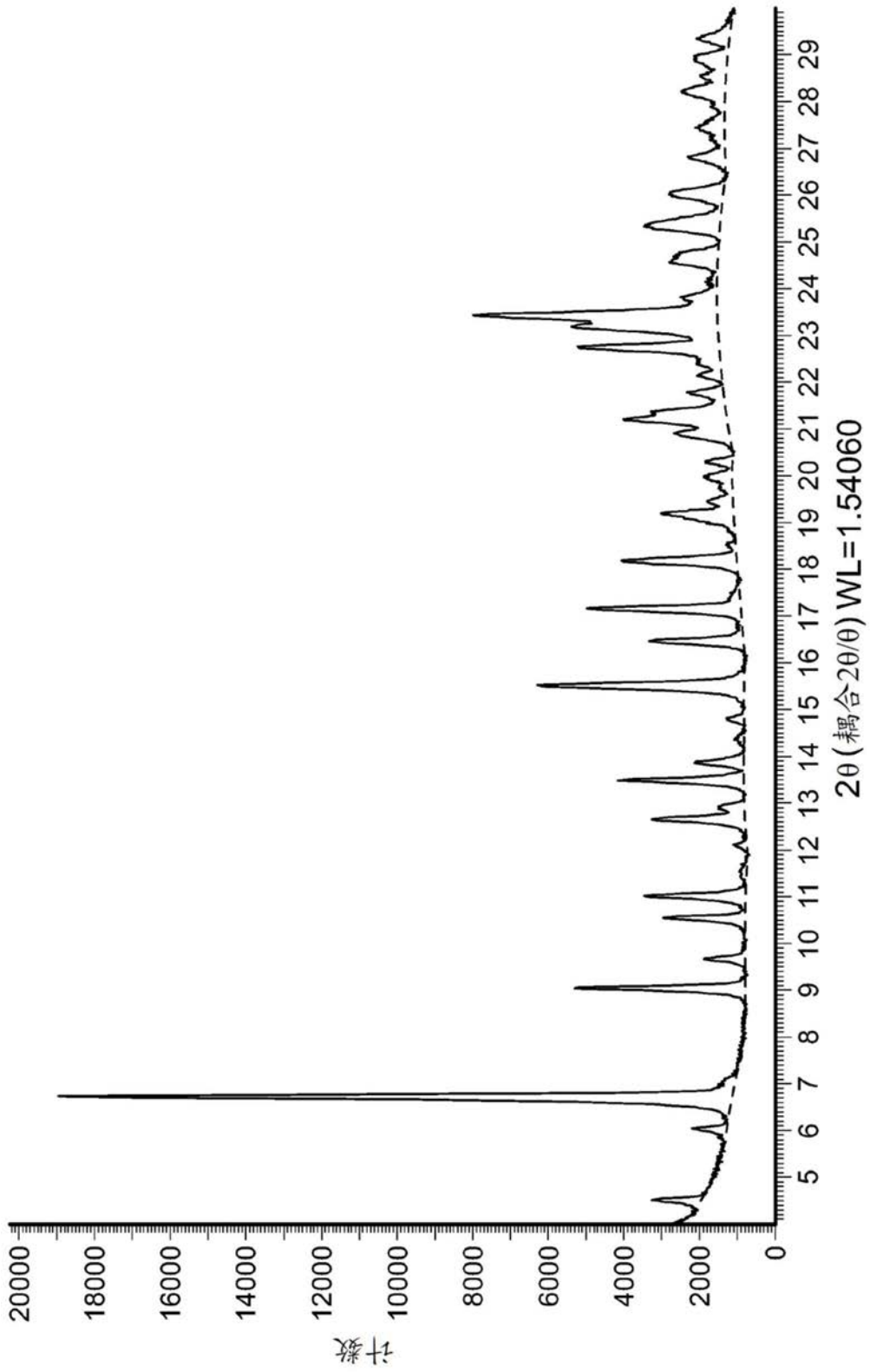


图7

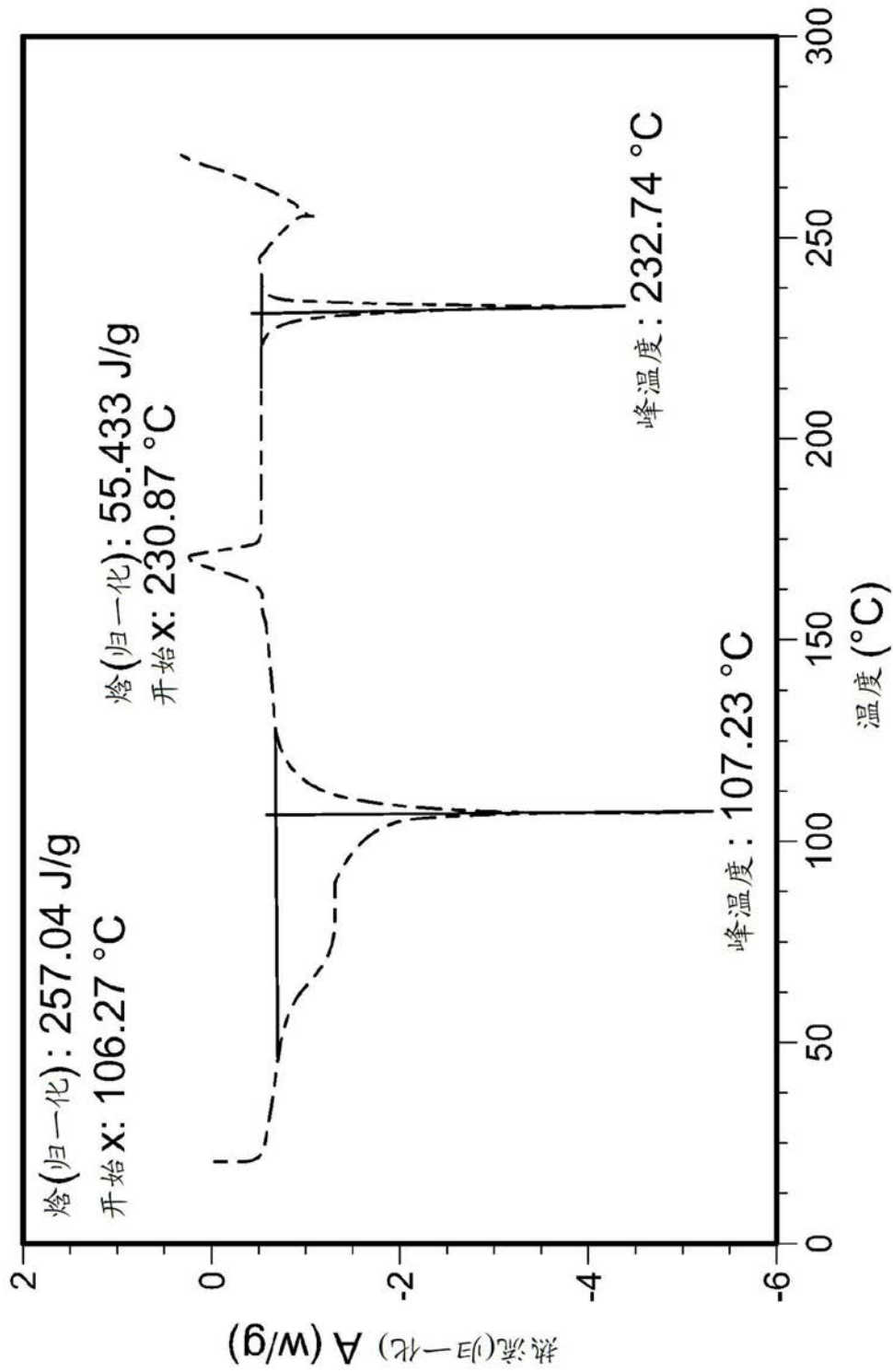


图8

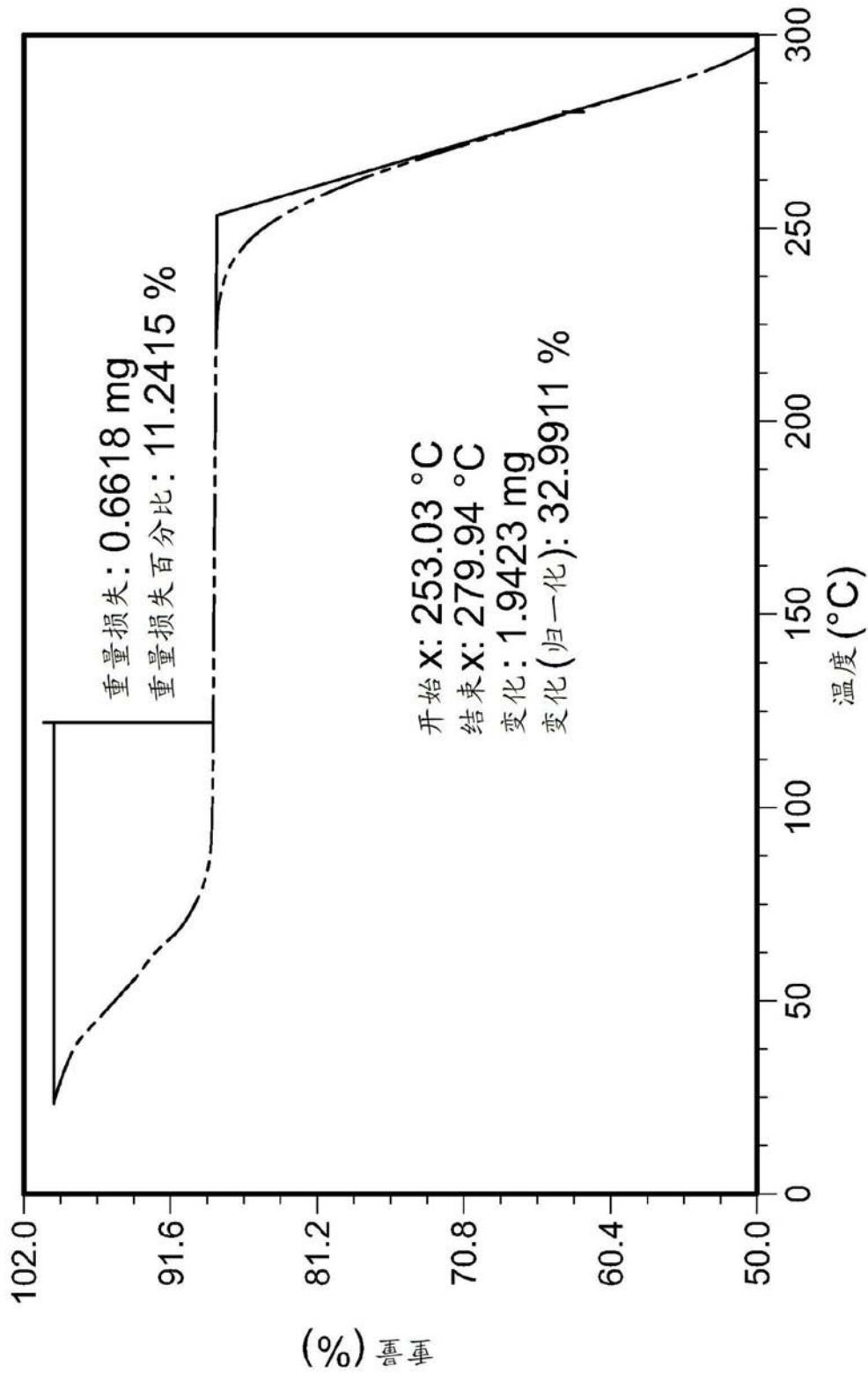


图9

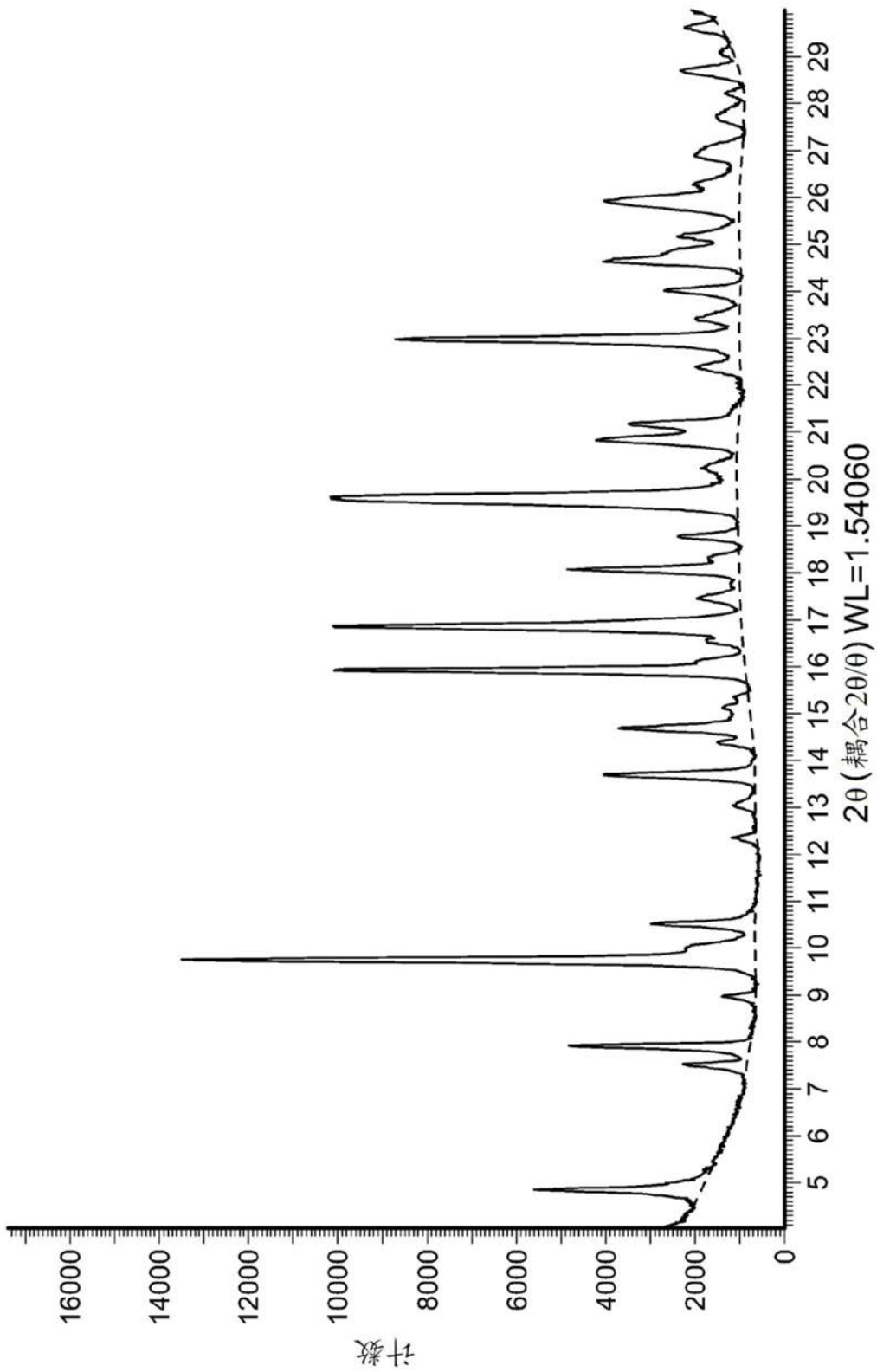


图10

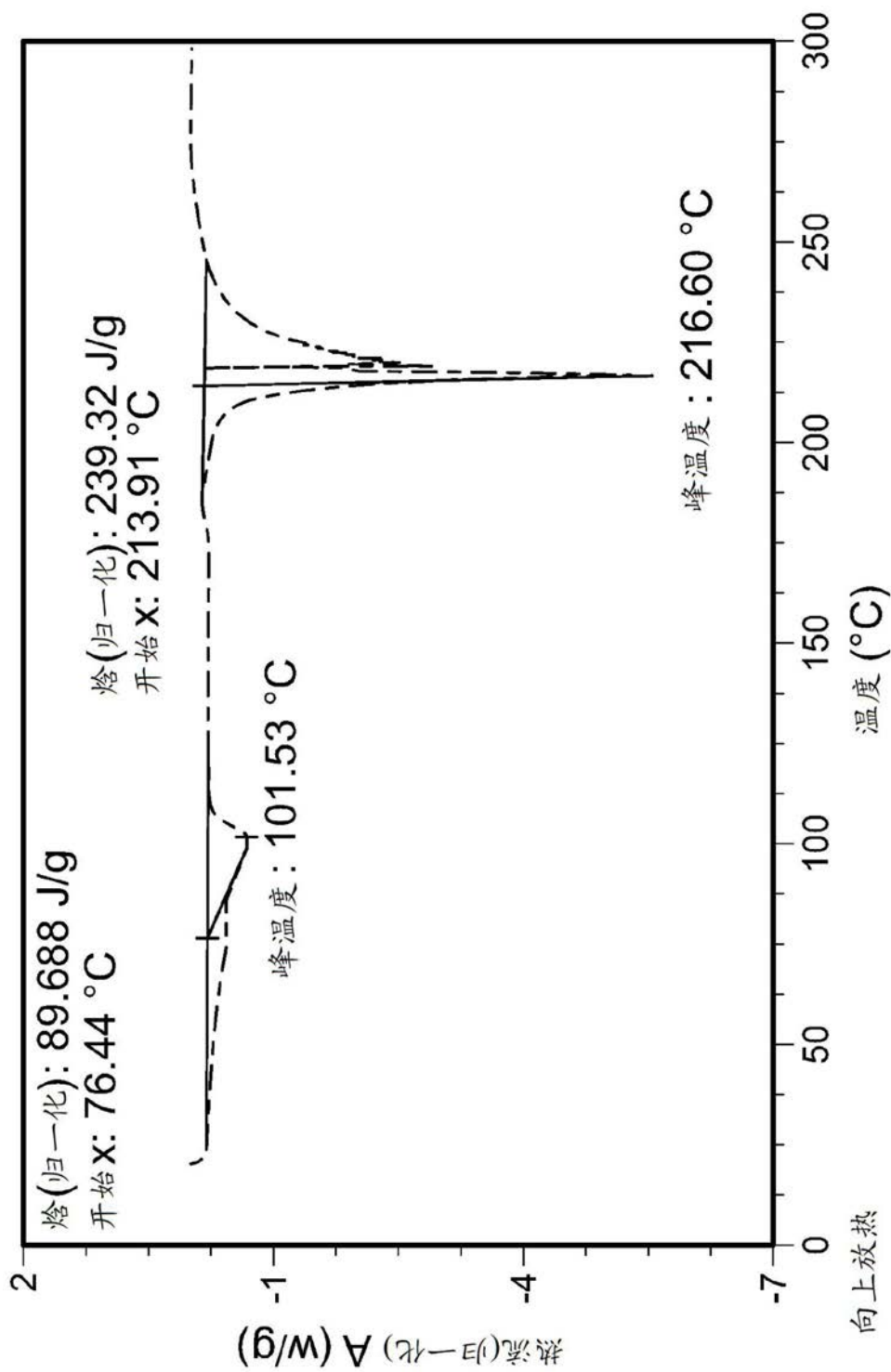


图11

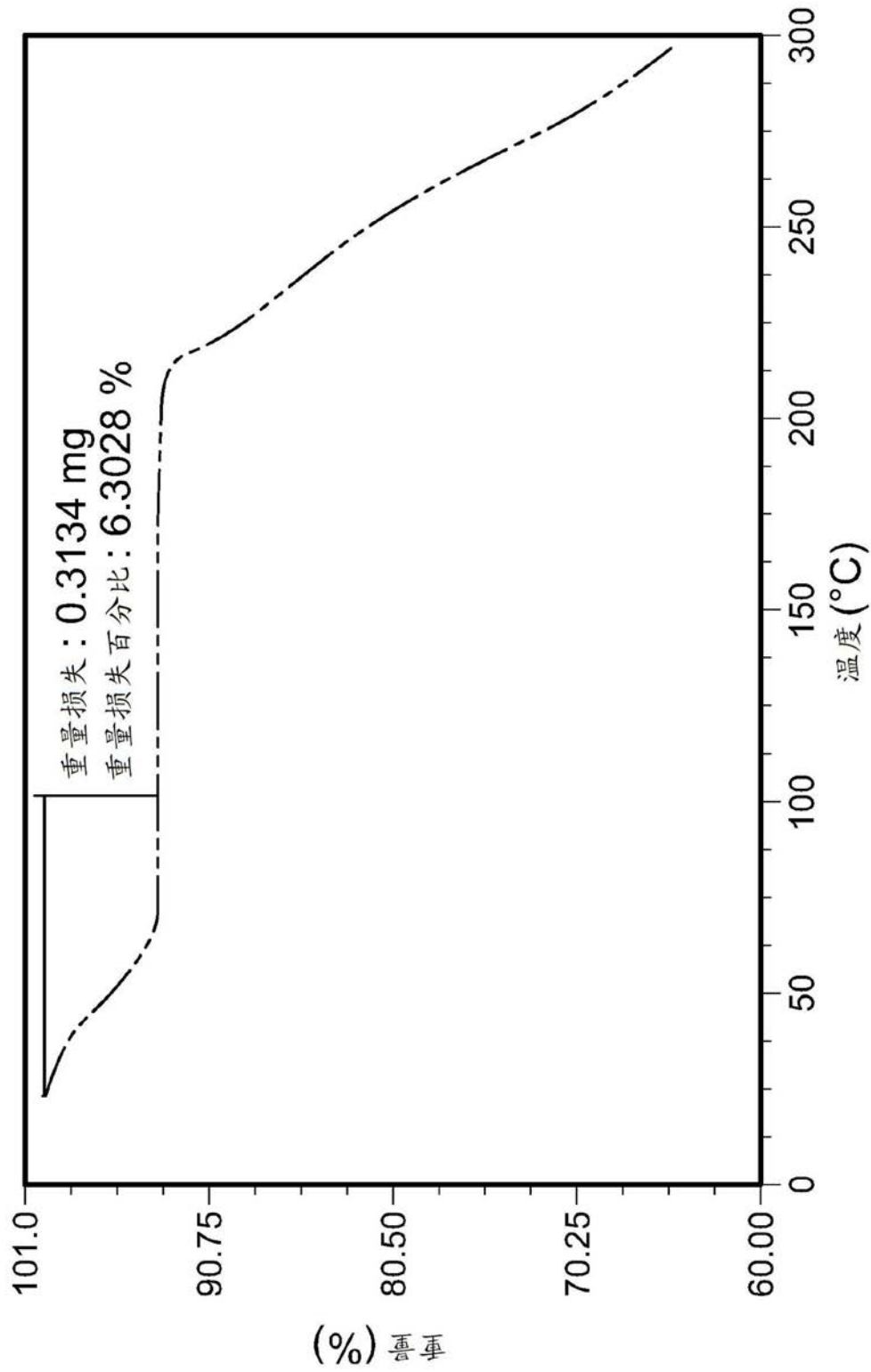


图12

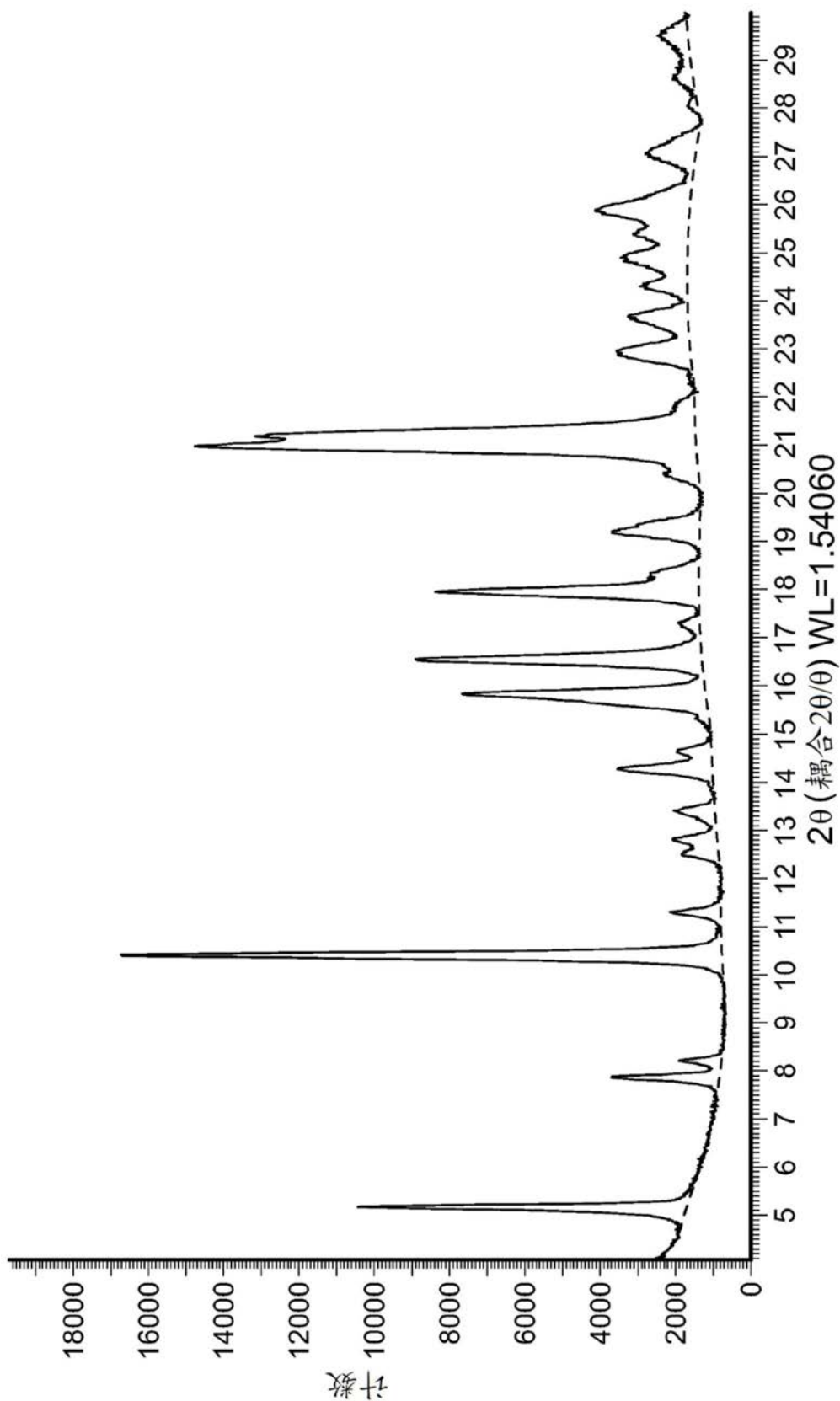


图13

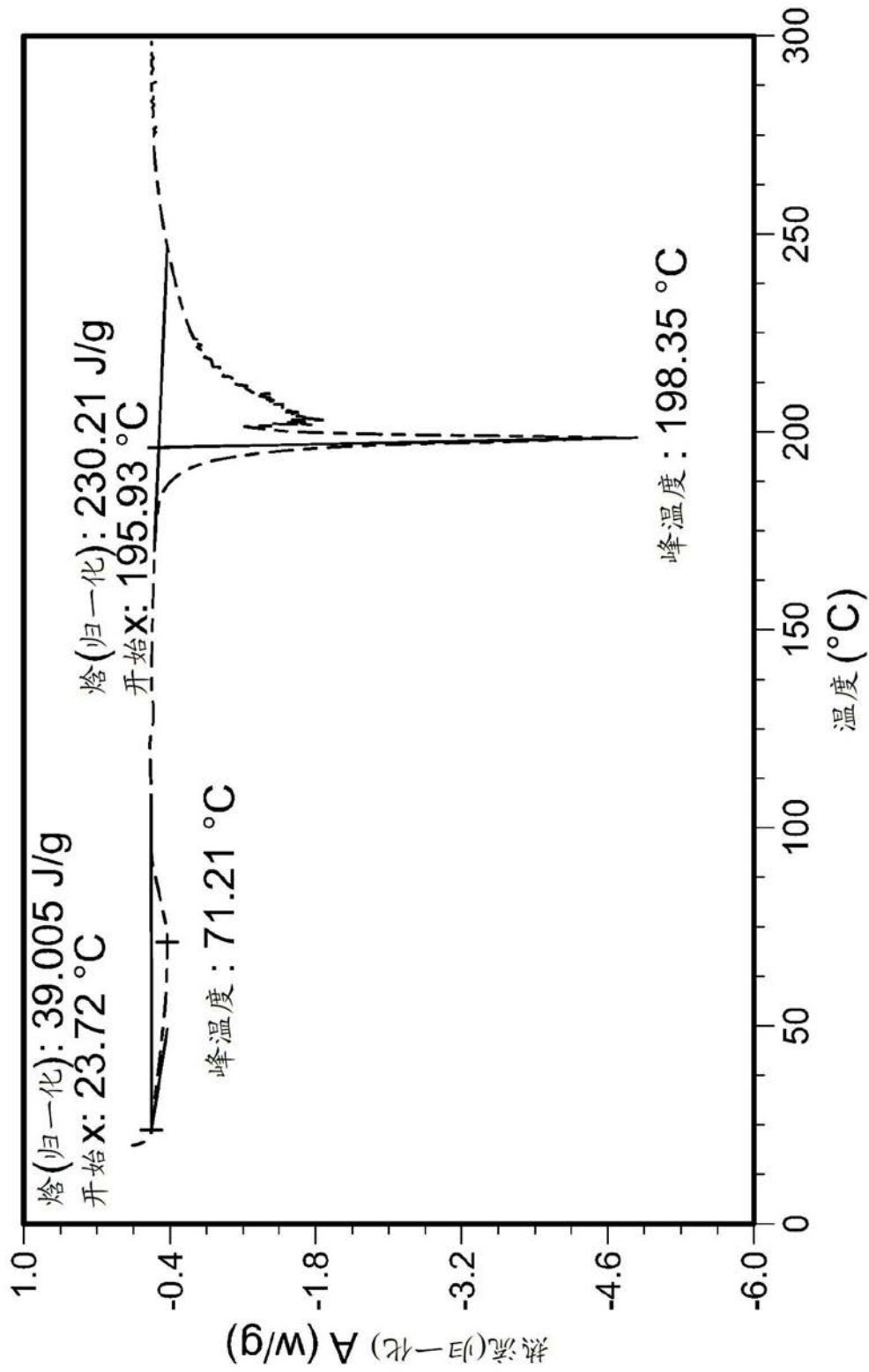


图14

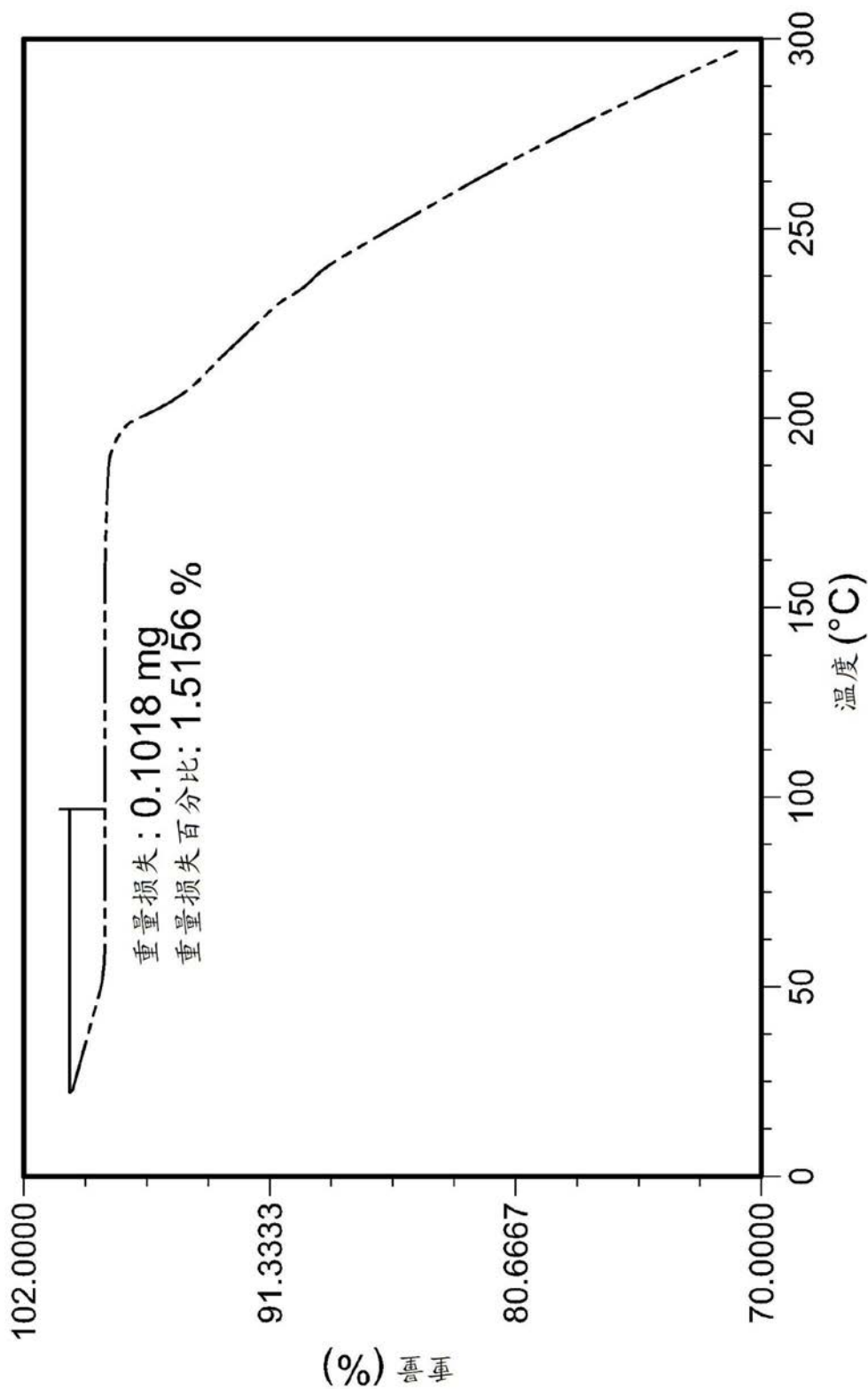


图15

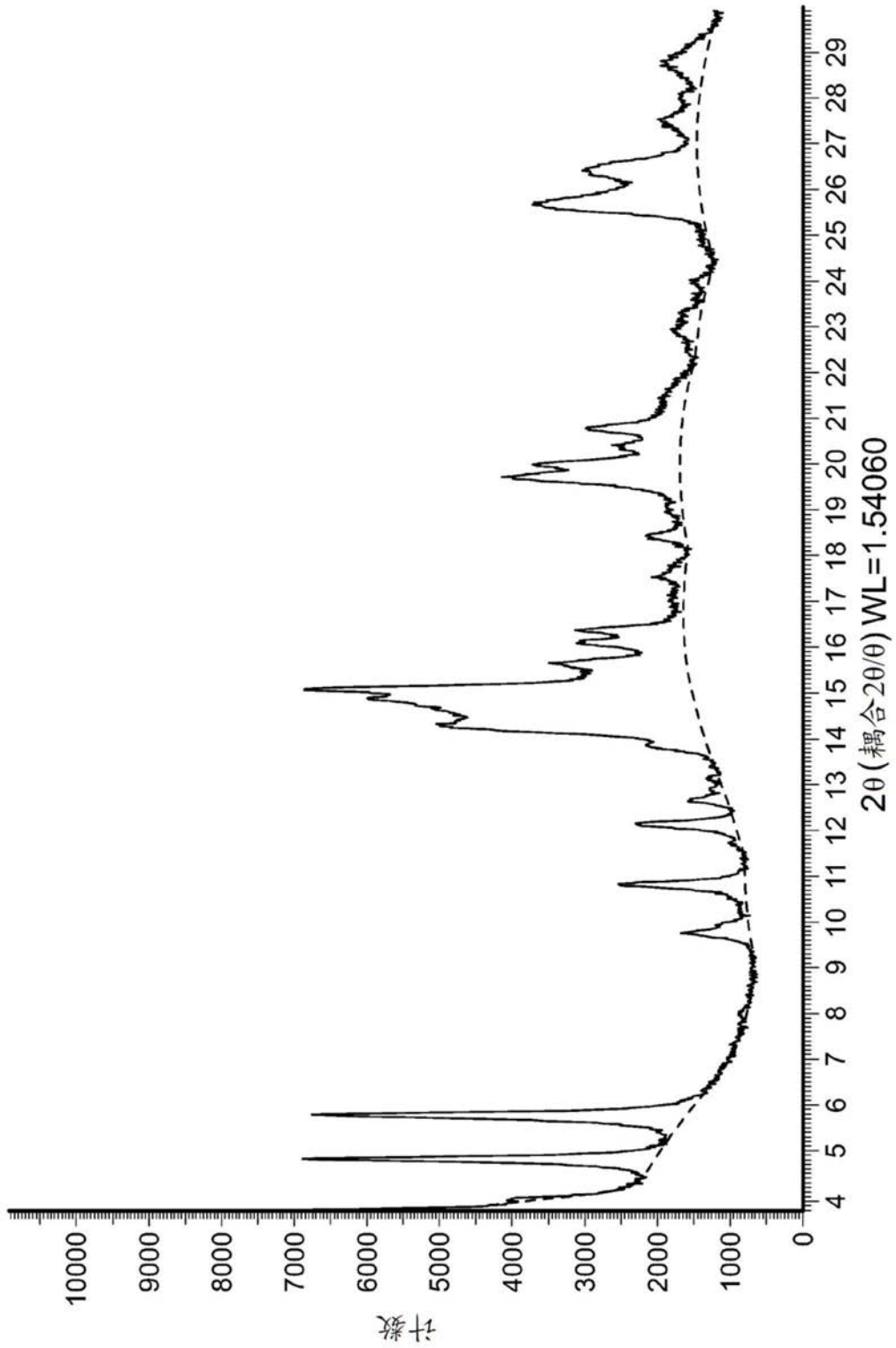


图16

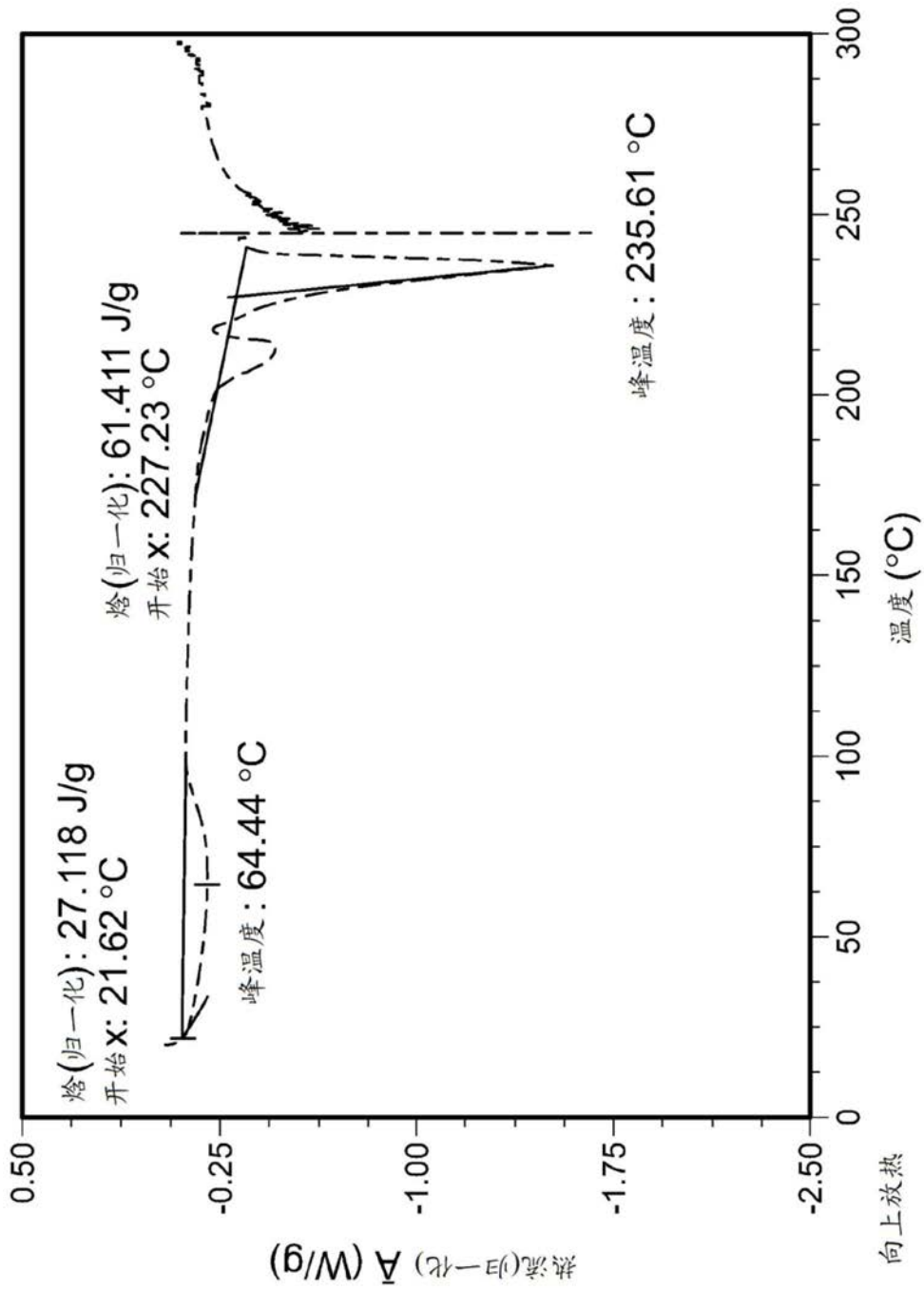


图17

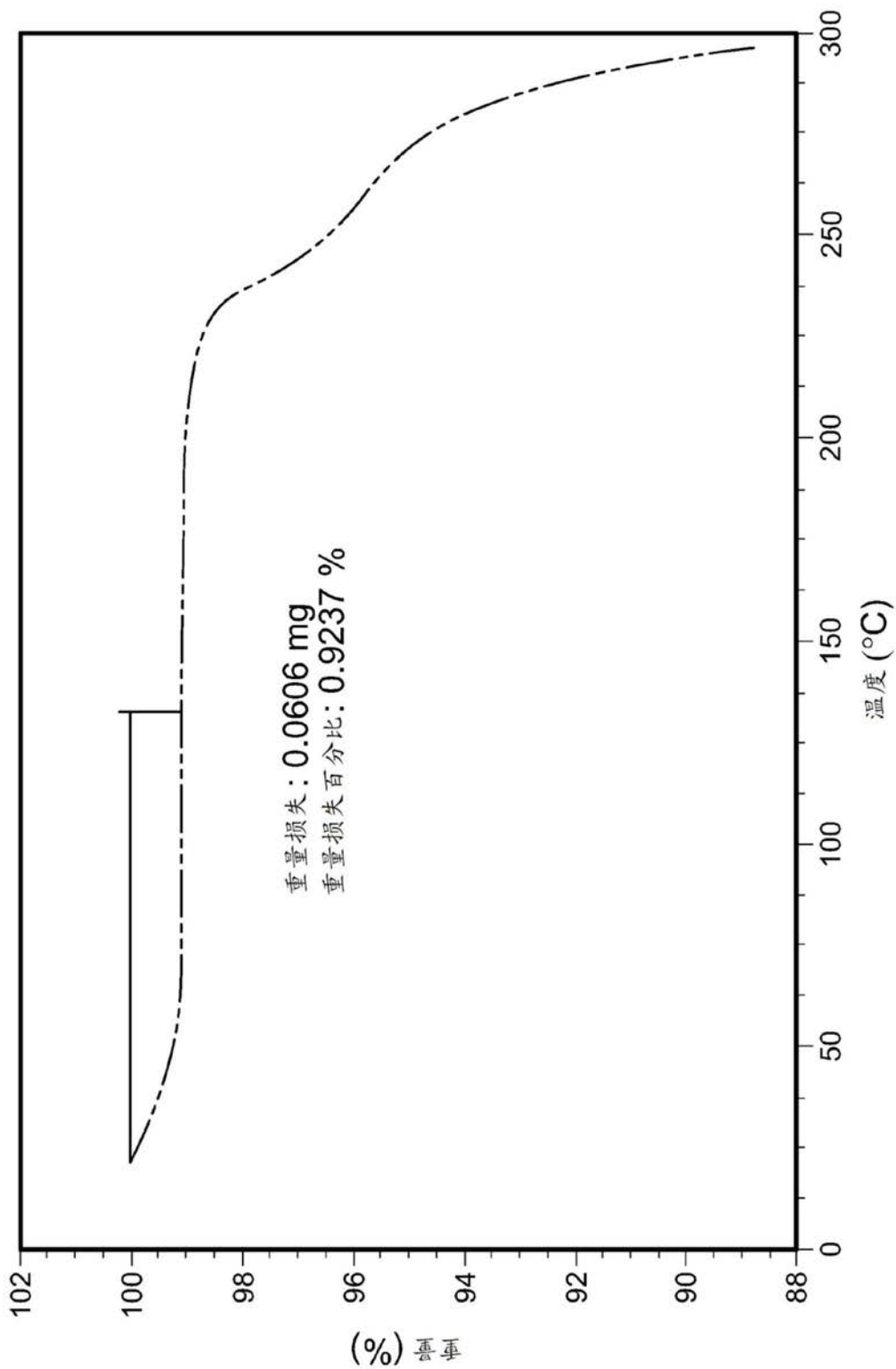


图18

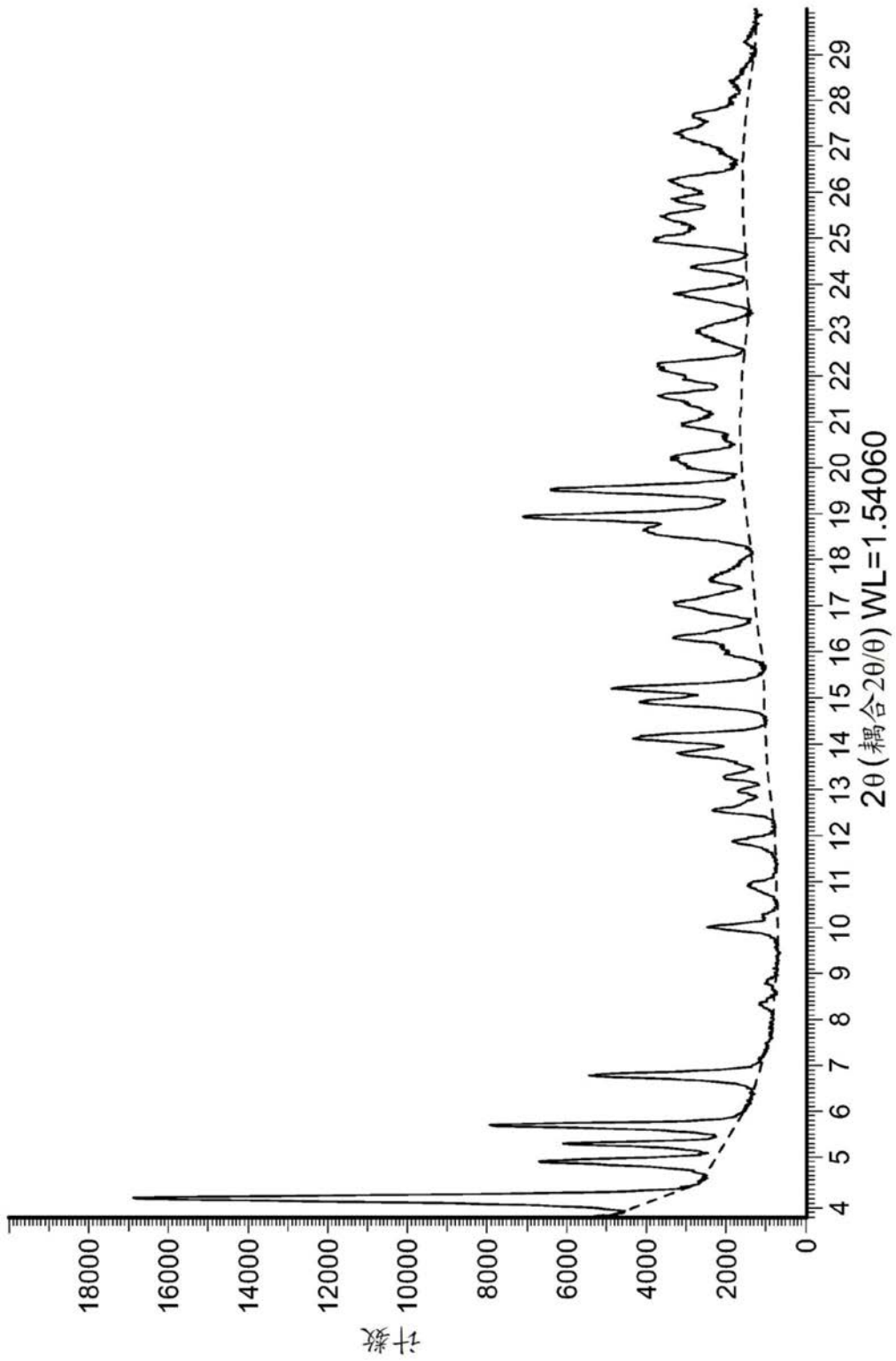


图19

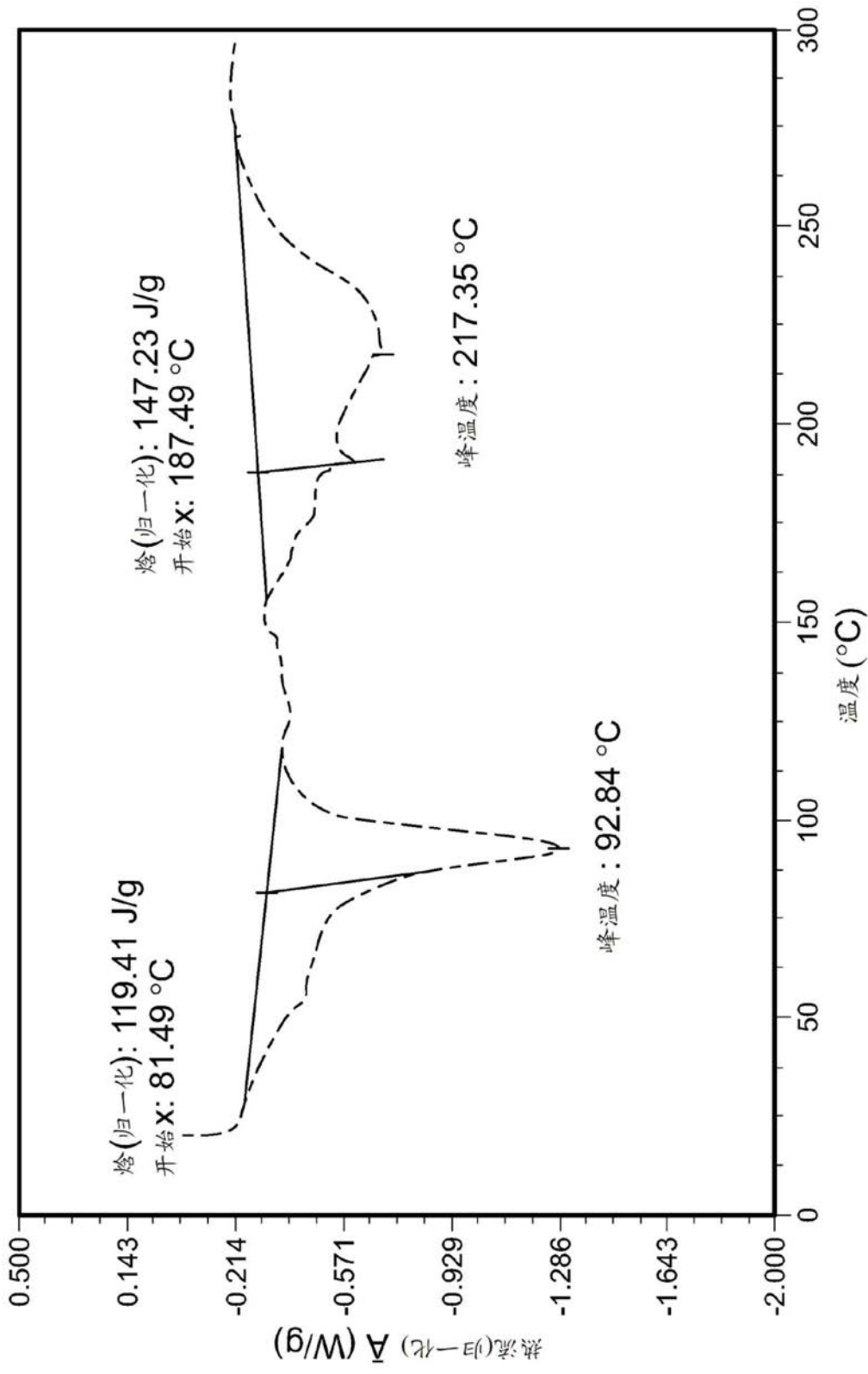


图20

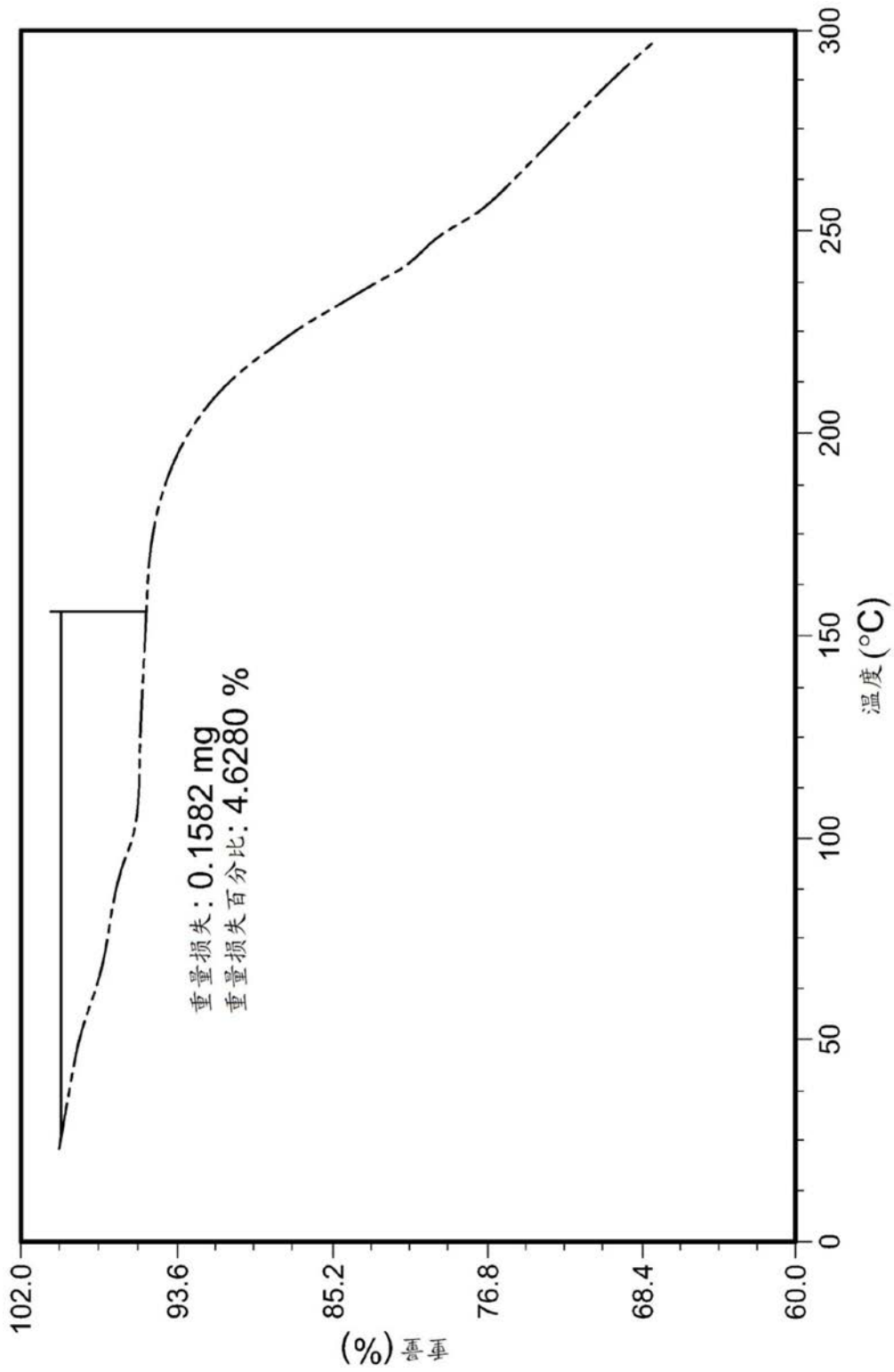


图21

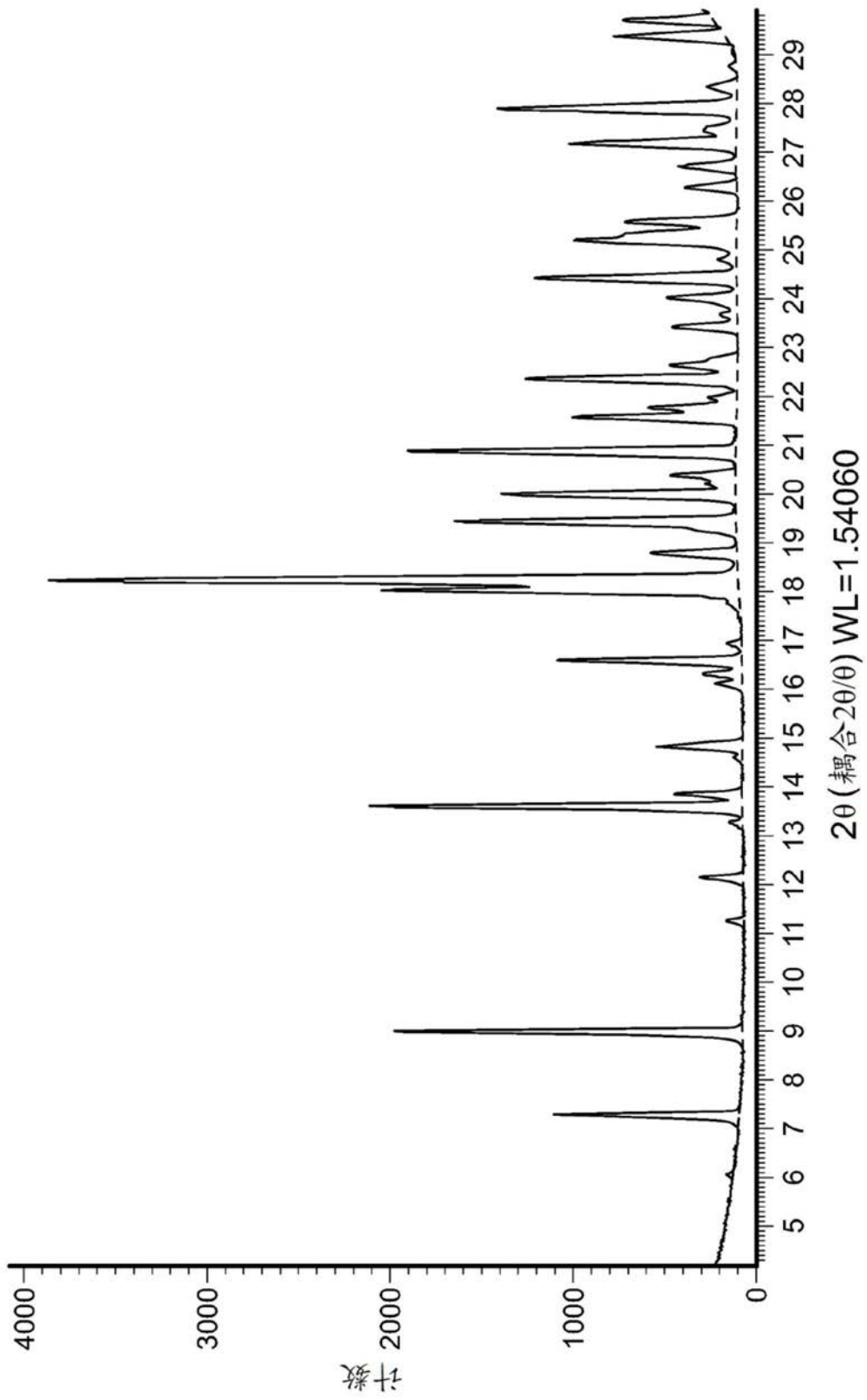


图22

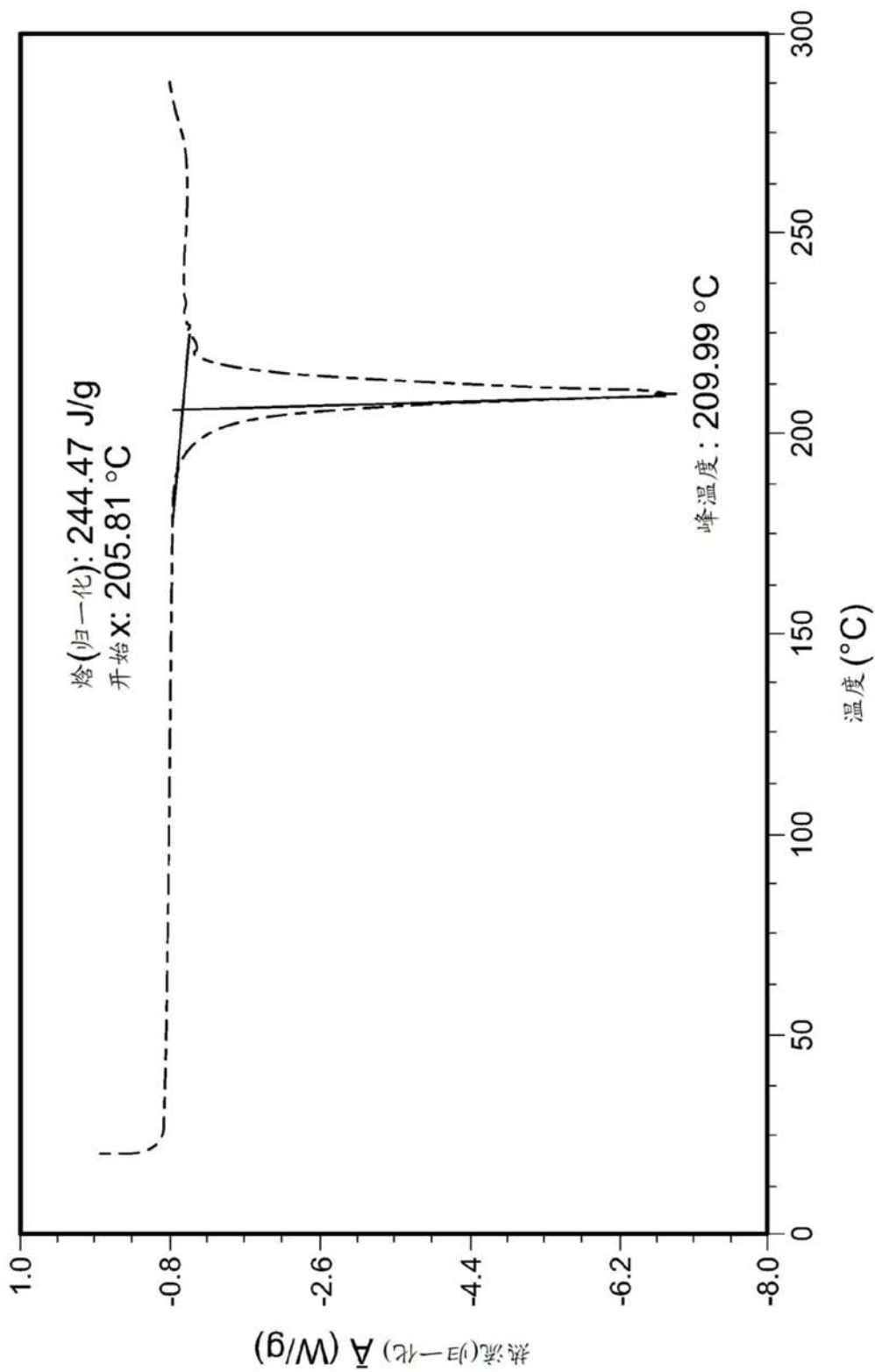


图23

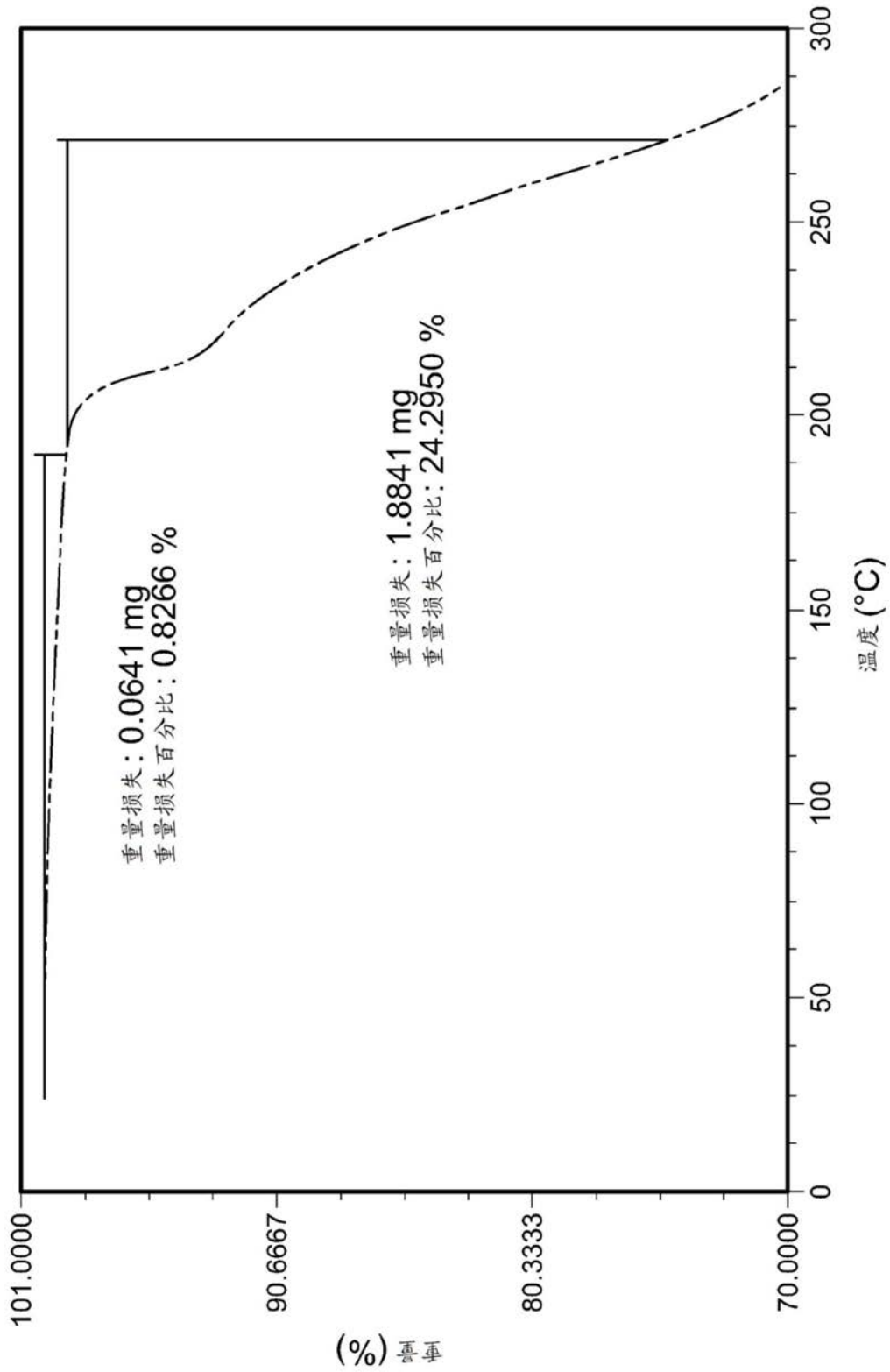


图24

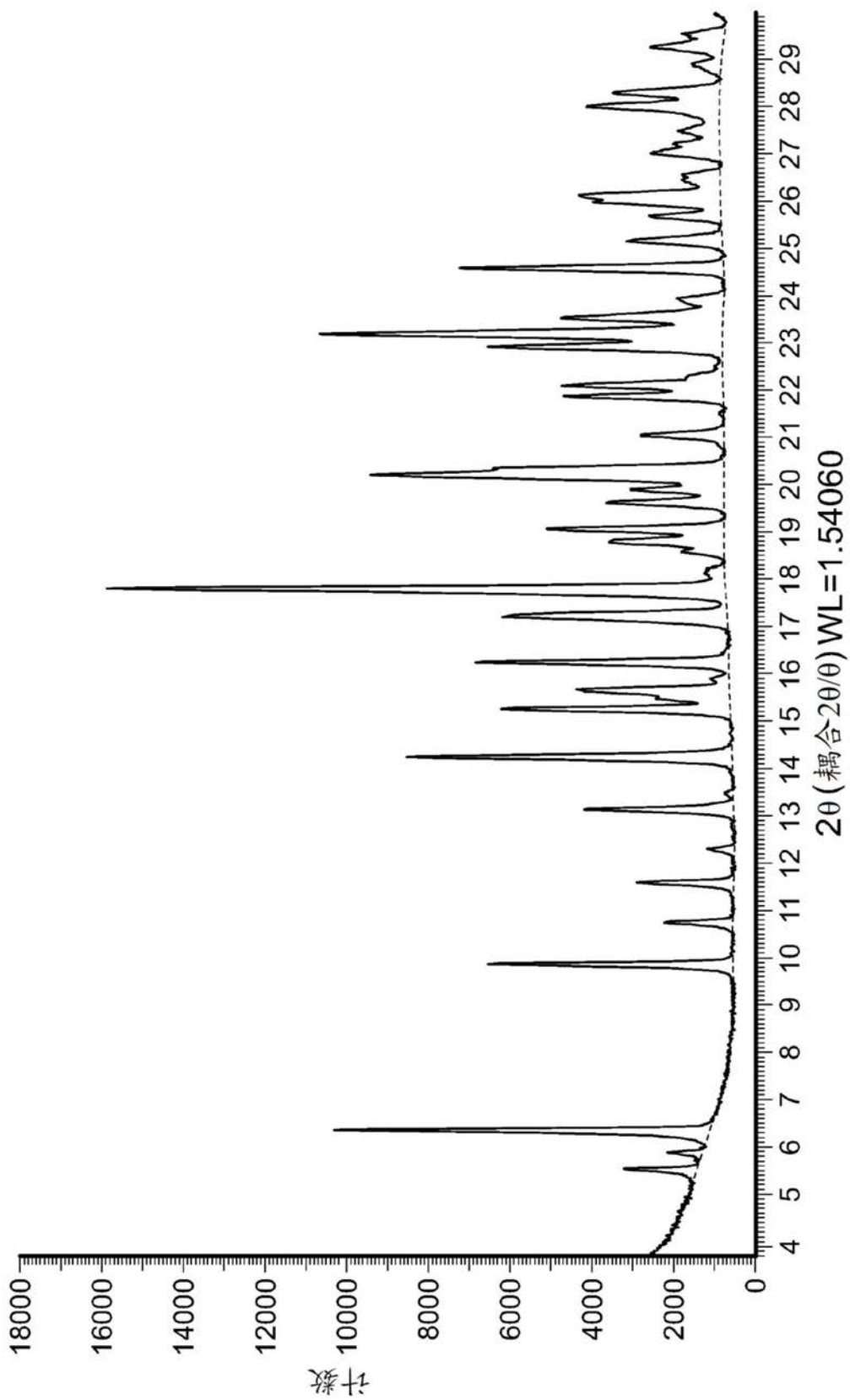


图25

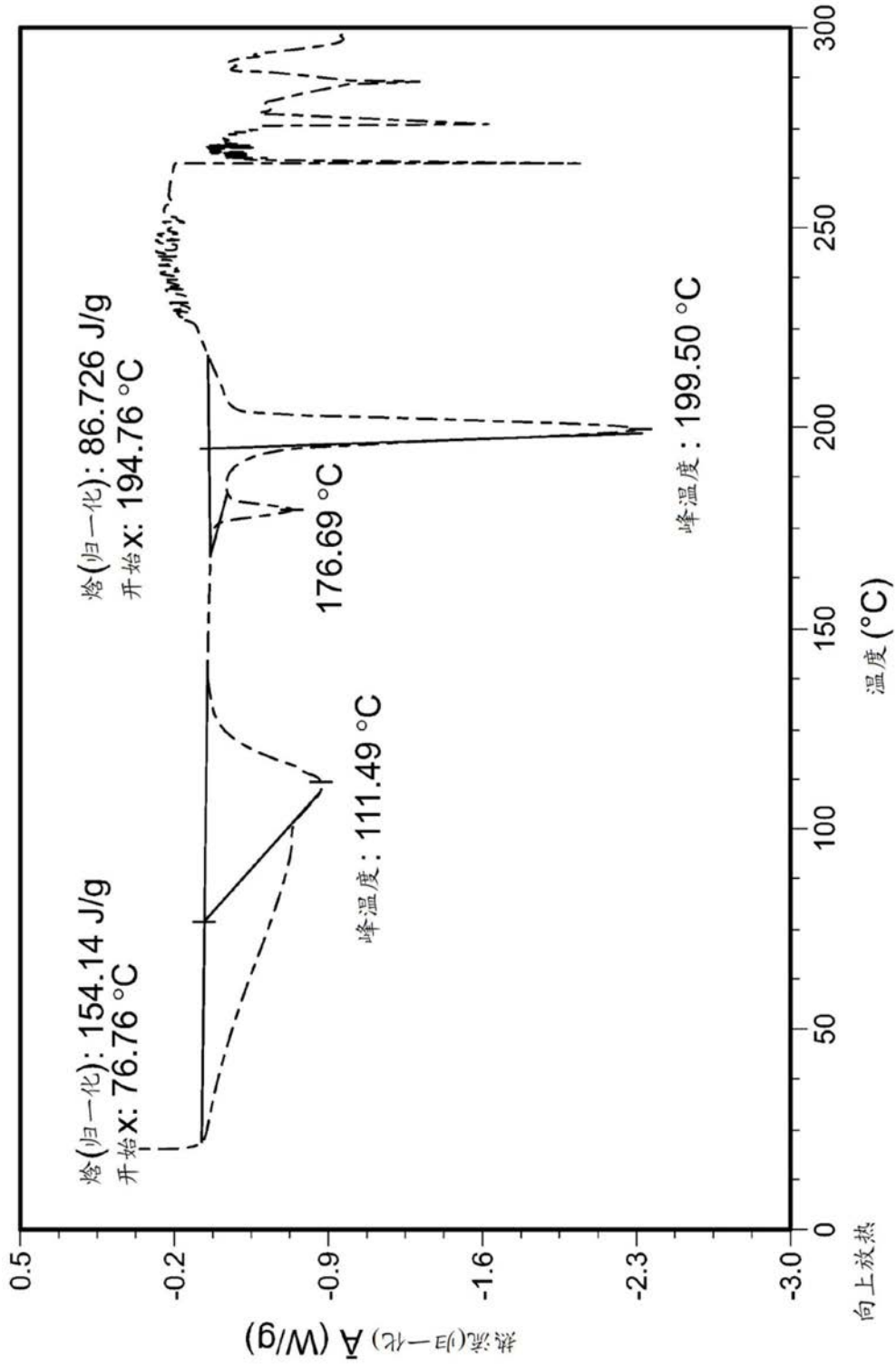


图26

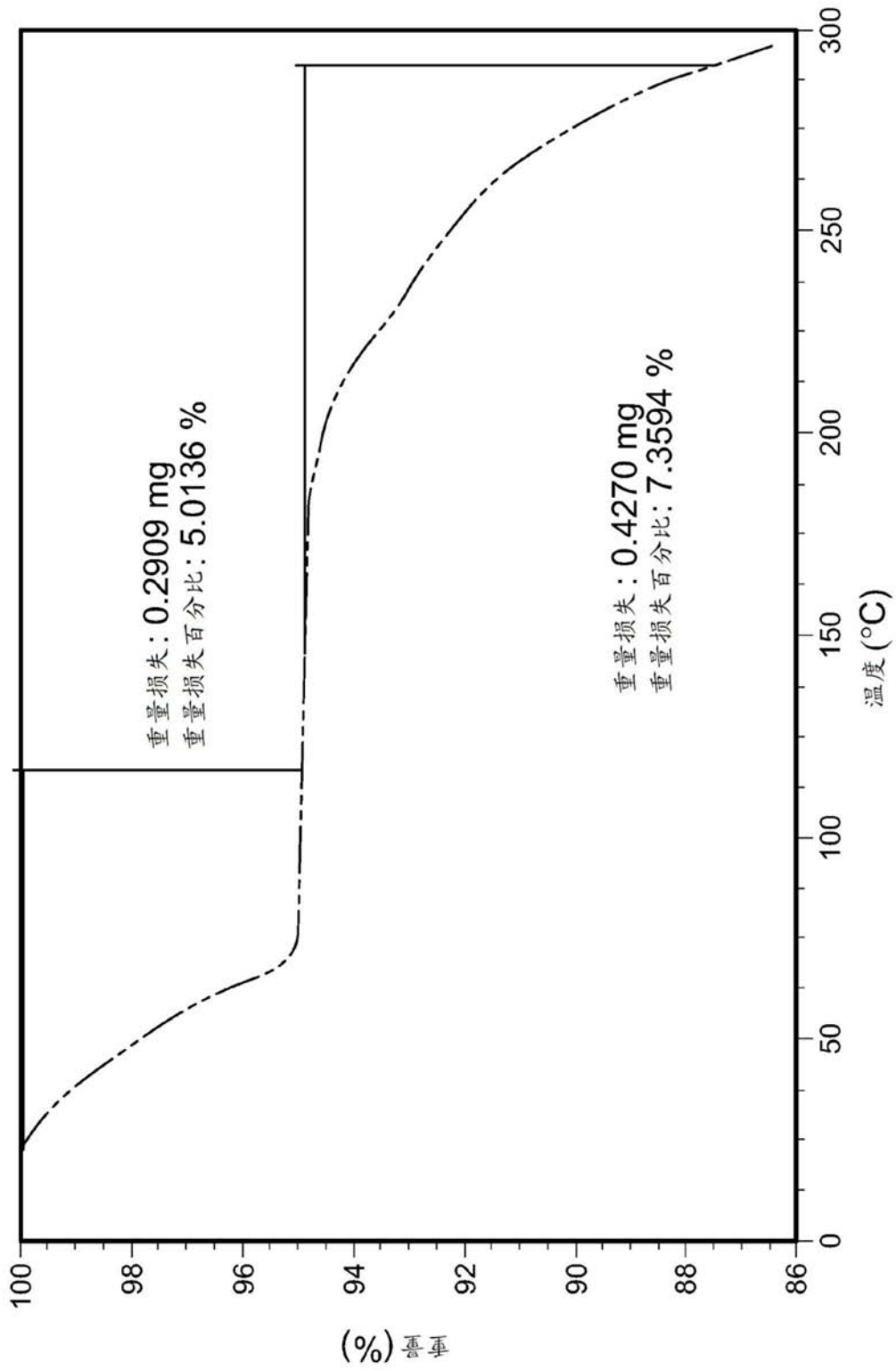


图27

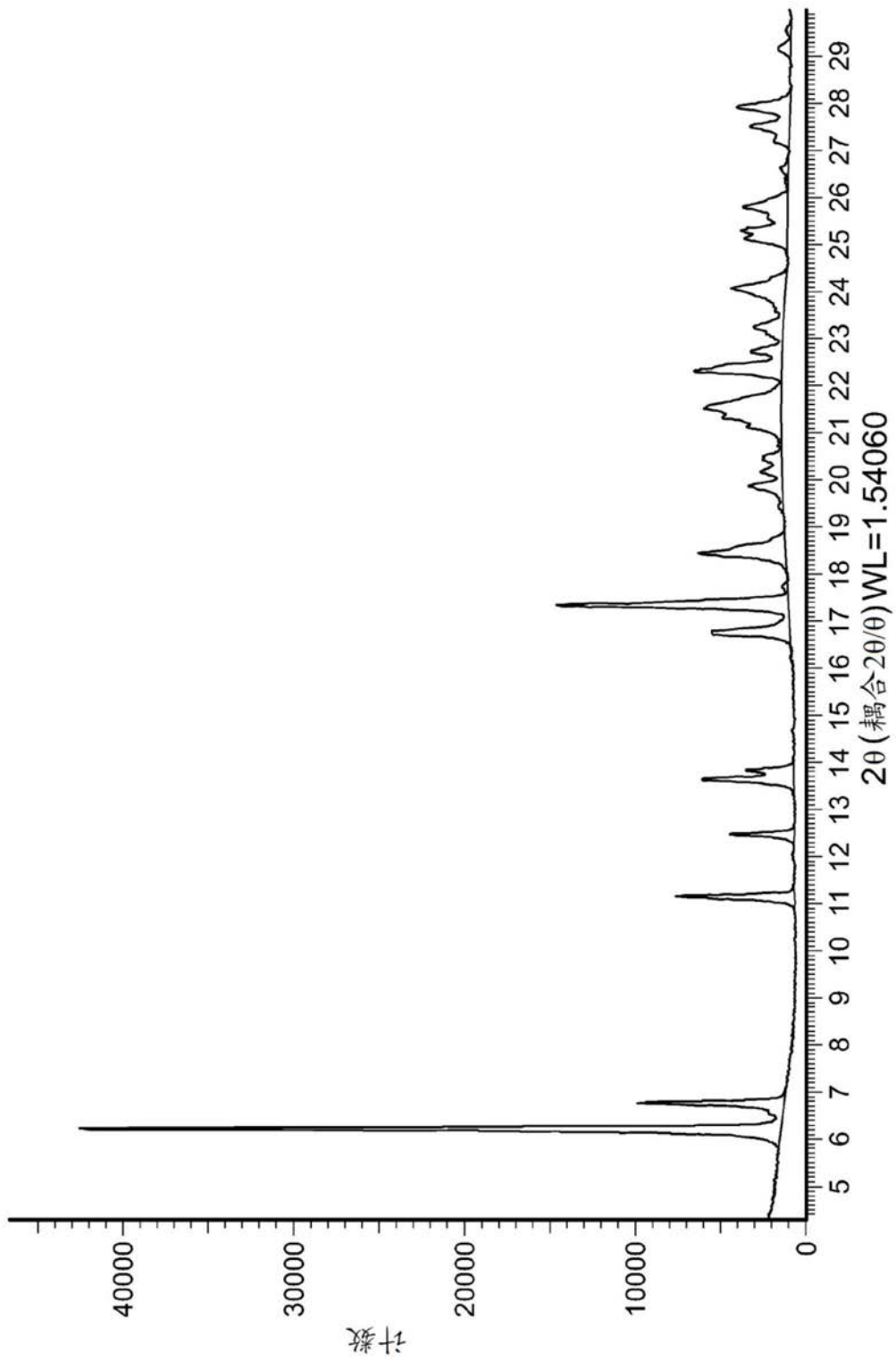


图28

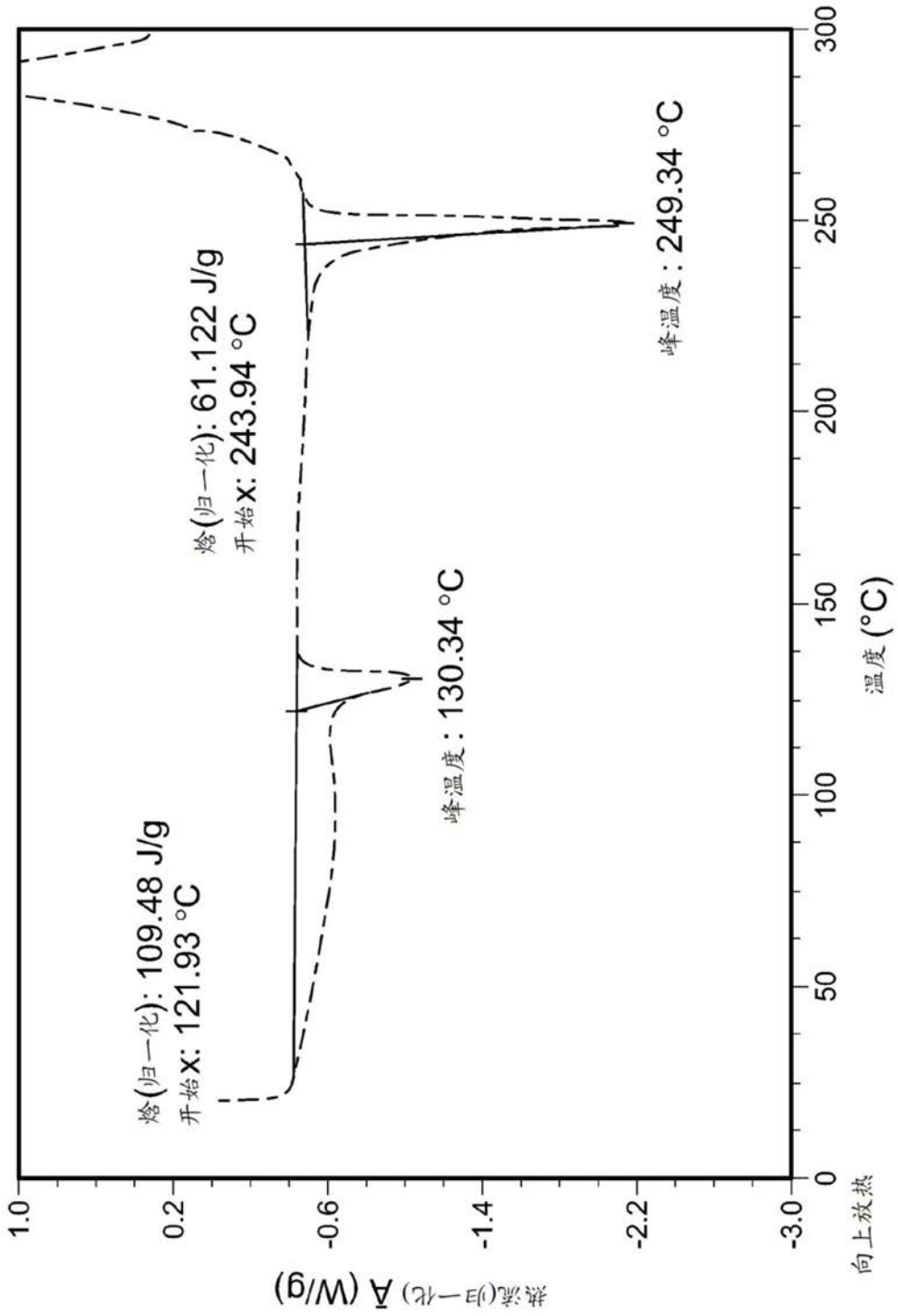


图29

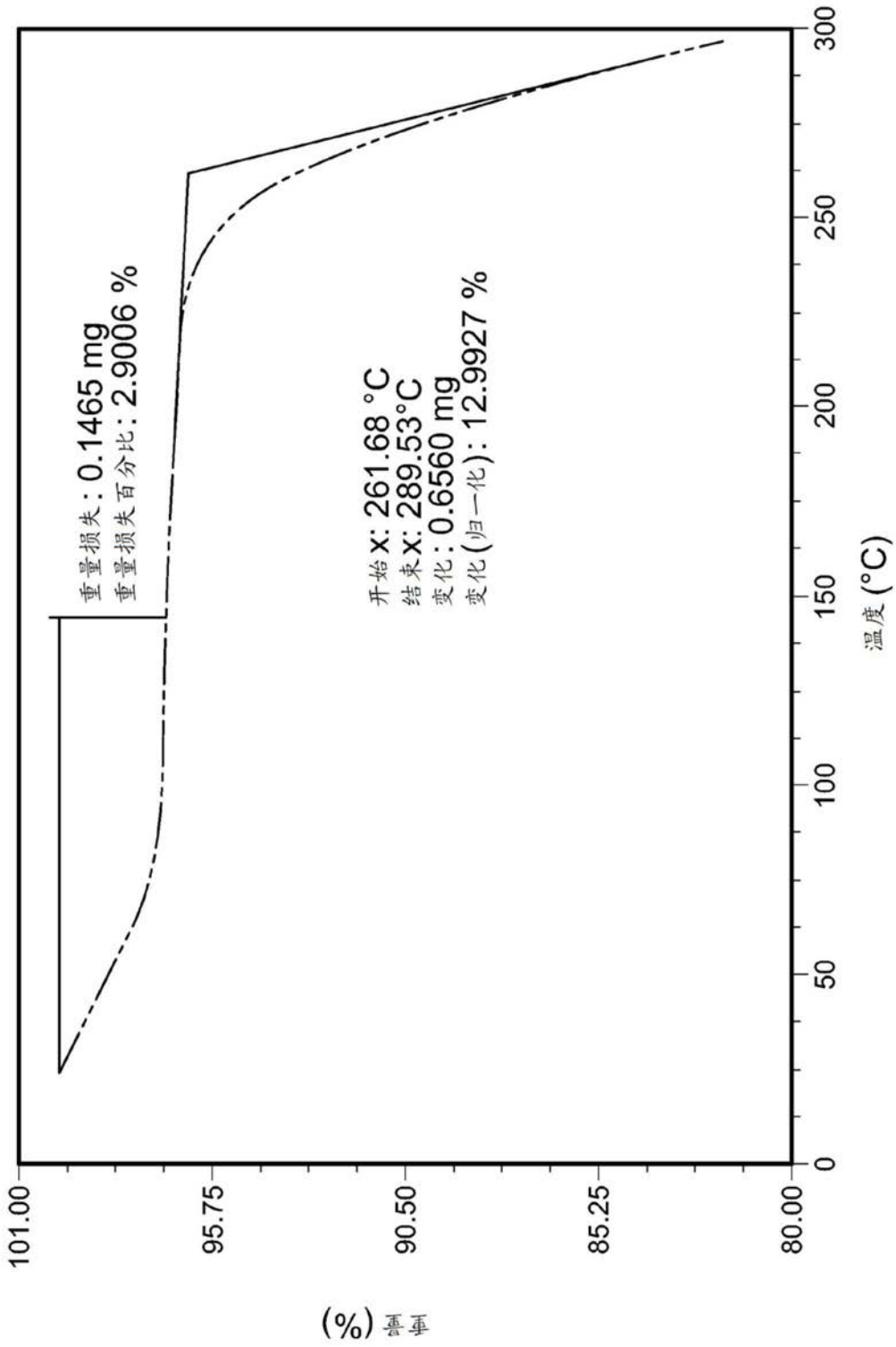


图30