



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111194318 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 09

(21) 申请号 201880063415.X

(22) 申请日 2018.10.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111194318 A

(43) 申请公布日 2020.05.22

(30) 优先权数据  
62/572,099 2017.10.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.03.27

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/055473 2018.10.11

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/075243 EN 2019.04.18

(73) 专利权人 OPNA生物公司

地址 瑞士埃帕林格斯

(72) 发明人 P·N·易卜拉欣 H·礼萨伊  
M·尼西 B·鲍威尔 R·帕特尔

(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 471/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 105073747 A, 2015.11.18

审查员 王瑞

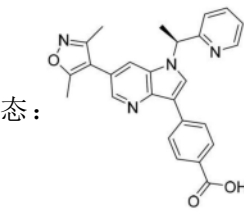
权利要求书2页 说明书58页 附图13页

(54) 发明名称

用于调节激酶的化合物固体形式

(57) 摘要

制备4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[ (1S) -1-(2-吡啶基) 乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 苯甲酸 (化合物I) 形式且其特征在于呈固

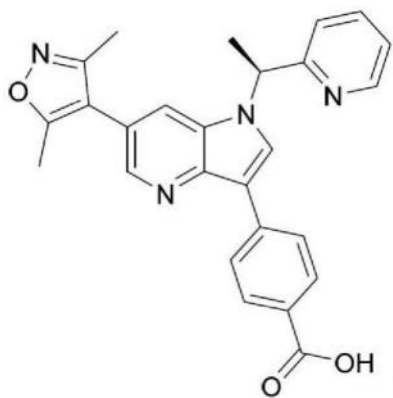


化合物 I。

亦提供制造工艺及

使用所述化合物I形式的方法。

1. 一种化合物I的游离酸非晶形式：



其特征在于大体上如图18中所展示的X射线粉末绕射图。

2. 根据权利要求1所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中热解重量分析 (TGA) 热分析图展示至多250℃下的约17%重量损失，其中术语“约”指的是17%的±1%的变化。

3. 根据权利要求2所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中所述TGA热分析图大体上如图19中所展示。

4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中差示扫描量热法 (DSC) 曲线在约237℃下包含具有峰最大值的放热，其中术语“约”指的是237℃的±1%的变化。

5. 根据权利要求4所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中所述DSC曲线大体上如图20中所展示。

6. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中所述化合物I的游离酸非晶形式为以分子形式分散于聚合物基质中的化合物I的游离酸非晶形盐形式。

7. 根据权利要求6所述的化合物I的游离酸非晶形式，其中所述聚合物基质包含乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、Eudragit®或其组合。

8. 一种医药组合物，其包含一或多种医药学上可接受的载剂及根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式。

9. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式在制备用于治疗患有由溴域介导的疾病或病况，或处于由溴域介导的疾病或病况的风险下的个体的药物中的用途，其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑性狼疮症、多发性硬化症、发炎性肠病、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病 (Addison's disease)、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病，或移植器官的急性排斥。

10. 根据权利要求9所述的用途，其中所述发炎性肠病是克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

11. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式与布鲁东氏酪氨酸激酶 (Bruton's Tyrosine Kinase, BTK) 抑制剂的组合在制备用于治疗有需要的个

体的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或理查特氏综合症 (Richter's Syndrome) 的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途, 其中所述BTK抑制剂为依鲁替尼 (ibrutinib)。

13. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式与B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂的组合在制备用于治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的药物中的用途。

14. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式与CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂的组合在制备用于治疗有需要的个体的葡萄膜黑素瘤的药物中的用途。

15. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物I的游离酸非晶形式与喹杂替尼 (quizartinib) 的组合在制备用于治疗有需要的个体的急性骨髓性白血病的药物中的用途。

## 用于调节激酶的化合物固体形式

[0001] 相关申请

[0002] 本申请案根据35U.S.C. §119(e) 主张2017年10月13日申请的美国临时申请案62/572,099的权益,所述申请案以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及调节或抑制溴域蛋白活性的化合物固体形式、其医药组合物、其治疗性用途以及制造所述固体形式的工艺。本发明还提供涉及治疗有需要的个体的骨髓增生异常综合症(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)的方法的实施例,所述方法通过向所述个体投与有效量的化合物I固体形式中的任一者以及有效量的低甲基化剂(HMA)进行。

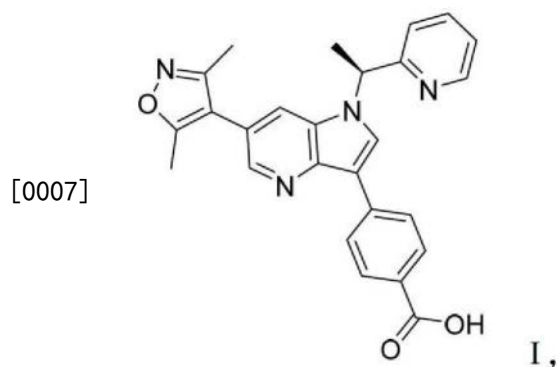
### 背景技术

[0004] 仍需要研发用于患有蛋白激酶介导的疾病或病况或处于蛋白激酶介导的疾病或病况风险下的个体的有效治疗。用于治疗此类疾病及病况的合适的化合物(包括化合物I)公开于美国专利公开案第2015/0133400号中,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0005] 还仍然存在对有效用于治疗由溴域蛋白调节的疾病的化合物I的高纯度固体形式的需求。

### 发明内容

[0006] 本发明提供下式的化合物I的固体形式:



[0008] 及其盐、共结晶体、溶剂合物以及水合物。本文还描述用于制造化合物I形式的工艺、包含化合物I固体形式的医药组合物以及使用此类形式及医药组合物来治疗溴域蛋白介导的疾病的方法。

[0009] 因此,在一个实施例中,本发明提供化合物I的游离酸非晶形式。

[0010] 在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式的特征在于大体上如图18中所展示的X射线粉末绕射图。

[0011] 在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式的特征在于展示在至多约250℃下约17%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式的特征在于大体上如图19中所展示的TGA热分析图。

[0012] 在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约237°C下具有峰最大值的放热。在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式的特征在于大体上如图20中所展示的DSC曲线。

[0013] 在一些实施例中,化合物I的游离酸非晶形式为以分子形式分散于聚合物基质中的化合物I的游离酸非晶形盐形式。在一些实施例中,聚合物基质包含乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、Eudragit®或其组合。

[0014] 在一个实施例中,本发明提供化合物I的结晶形式。

[0015] 在一些实施例中,化合物I的结晶形式为化合物I形式A,其特征包含17.1、19.4及23.5°2 $\theta$ 处的峰( $\pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末绕射图,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一些实施例中,化合物I形式A进一步特征在于以下中的一或多个:

[0016] i) 6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、19.0及21.4°2 $\theta \pm 0.2^\circ$ 处的一或多个峰;和

[0017] ii) 差示扫描量热法(DSC)热分析图,其包含在约238.0°C下具有峰最大值的吸热。

[0018] 在一些实施例中,化合物I的结晶形式为化合物I形式B,其特征包含16.8、17.4及21.1°2 $\theta \pm 0.2^\circ$ 处的峰( $\pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末绕射图,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一些实施例中,化合物I形式B进一步特征在于以下中的一或多个:

[0019] i) 13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及24.6°2 $\theta \pm 0.2^\circ$ 处的一或多个峰;和

[0020] ii) 差示扫描量热法(DSC)热分析图,其包含在约277°C下具有峰最大值的吸热。

[0021] 在一些实施例中,化合物I的结晶形式为化合物I形式C,其特征包含13.7、14.6及22.6°2 $\theta$ 处的峰( $\pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末绕射图,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一些实施例中,化合物I形式C进一步特征在于以下中的一或多个:

[0022] i) 10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及23.8°2 $\theta \pm 0.2^\circ$ 处的一或多个峰;和

[0023] ii) 差示扫描量热法(DSC)热分析图,其包含在约235°C下具有峰最大值的吸热。

[0024] 在一些实施例中,化合物I的结晶形式为化合物I形式D,其特征包含3.5、18.0及19.1°2 $\theta$ 处的峰( $\pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末绕射图,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一些实施例中,化合物I形式D进一步特征在于以下中的一或多个:

[0025] i) 7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.5、19.7及21.2°2 $\theta \pm 0.2^\circ$ 处的一或多个峰;和

[0026] ii) 差示扫描量热法(DSC)热分析图,其包含在约235.0°C下具有峰最大值的吸热。

[0027] 在一个实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含一或多种药学上可接受的载剂及如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式。

[0028] 在一个实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含一或多种药学上可接受的载剂及一或多种化合物,所述化合物选自如本文所述的化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C及化合物I形式D。

[0029] 在一个实施例中,本发明提供一种用于调节有需要的个体的溴域的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式。

[0030] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗患有由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况的风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式。

[0031] 在一些实施例中,通过本文所述的方法治疗的疾病或病况为癌症、神经病况、自身免疫病况、发炎性病况、代谢疾病或其组合。在一些实施例中,疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、发炎性肠病(克罗恩氏病(Crohn's disease)及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病,或移植器官的急性排斥反应。

[0032] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗患有由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况的风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式,其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、发炎性肠病(克罗恩氏病及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病,或移植器官的急性排斥反应。

[0033] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)或理查特综合症(Richter's Syndrome)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式进行。在一个实施例中,个体还视需要经投与布鲁东氏酪氨酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase, BTK)抑制剂。在一个实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼(ibrutinib)。

[0034] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的骨髓增生异常综合症(MDS)或急性骨髓白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的低甲基化剂(HMA)进行。

[0035] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)或理查特综合症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂进行。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。

[0036] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂进行。

[0037] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)抑制剂进行。

[0038] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的葡萄膜黑素瘤的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂进行。

[0039] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的急性骨髓白血病的方案,所述方案通过向个体投与有效量的如本文所述的化合物I的游离酸非晶形式以及有效量的喹杂替尼(quizartinib)进行。

## 附图说明

[0040] 图1为化合物I形式A的X射线粉末绕射图。

[0041] 图2为化合物I形式A的热解重量分析(TGA)。

[0042] 图3为化合物I形式A的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0043] 图4为化合物I形式A的动态气相吸附(DVS)曲线。

[0044] 图5为化合物I形式B的X射线粉末绕射图。

[0045] 图6为化合物I形式B的热解重量分析(TGA)。

[0046] 图7为化合物I形式B的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0047] 图8为化合物I形式C的X射线粉末绕射图。

[0048] 图9为化合物I形式C的热解重量分析(TGA)。

[0049] 图10为化合物I形式C的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0050] 图11为化合物I形式D的X射线粉末绕射图。

[0051] 图12为化合物I形式D的热解重量分析(TGA)。

[0052] 图13为化合物I形式D的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0053] 图14为化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F及化合物I材料G的X射线粉末绕射图。

[0054] 图15为化合物I材料G及化合物I形式B的X射线粉末绕射图。

[0055] 图16为化合物I材料G的热解重量分析(TGA)。

[0056] 图17为化合物I材料G的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0057] 图18为化合物I游离酸非晶形的X射线粉末绕射图。

[0058] 图19为化合物I游离酸非晶形的热解重量分析(TGA)。

[0059] 图20为化合物I游离酸非晶形的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0060] 图21为化合物I钠材料A及化合物I游离酸非晶形的X射线粉末绕射图。

[0061] 图22为化合物I钠材料A的热解重量分析(TGA)。

[0062] 图23为化合物I钠材料A的差示扫描量热计(DSC)曲线。

[0063] 图24中的A-H提供表明通过化合物I游离酸非晶形式(化合物I游离酸非晶形“Cmpd. IFAA”)靶向BRD4在侵袭性慢性淋巴球性白血病(CLL)和理查特氏转化(Richter's Transformation)的疾病模型中的强效抗白血病作用的图示。

[0064] • 图24中的A-C说明关于化合物I游离酸非晶形在患有晚期白血病的Eμ-TCL1中的抗肿瘤作用的药理学评估的数据。小鼠根据白血病周边血液淋巴球(PBL)及脾触诊得分进行分级以接受媒介或化合物I游离酸非晶形(20mg/kg, qd, 经口管饲)8天。化合物I游离酸非晶形减少全身循环(图24中的A)及局部脾(图24中的B)中的白血病细胞,其中图24中的A-B中的红线表示平均值。图24中的C为在8天研究结束时cMYC、P21、BTK、IKZF1、IKZF3及TCL1A蛋白质的相对蛋白质含量的代表性免疫墨点分析。

[0065] • 图24中的D-G:使用Eμ-TCL1的自适应转运模型,接受体野生型小鼠在白血病发

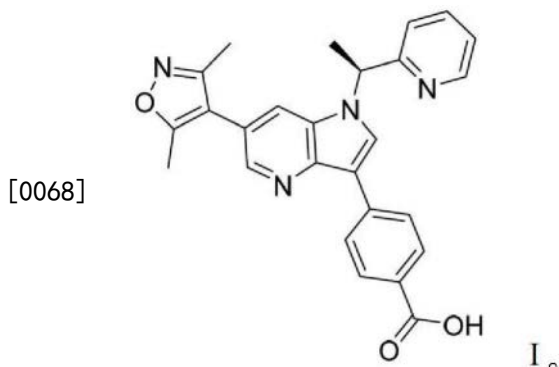


病时随机接受媒剂 (n=12) 或化合物I游离酸非晶形 (20mg/kg, qd, 经口管饲, n=10) 且通过流式细胞测量术将疾病进展测量为CD19/CD5/CD45阳性PBL%。治疗在第150天时结束。图24中的D为展示总存活率 (OS) ( $p < 0.0001$ ) 的卡本-麦尔 (Kaplan-Meier) 曲线, 其中化合物I游离酸非晶形及媒剂的中位OS分别为93天及34天。通过对数秩测试制得用于图24中的D的存活率比较, 且调节p值以用于多个比较。化合物I游离酸非晶形降低了循环白血病PBL的百分比 (图24中的E), 且减少了脾质量 (图24中的F)。图24中的G展示来自经化合物I游离酸非晶形治疗的小鼠的脾、肺及血液的HE及Ki67染色, 其中所述小鼠的淋巴球耗尽, 且Ki67染色大多不存在。

[0066] • 图24中的H为展示在白血病发作时用依鲁替尼或化合物I游离酸非晶形 (20mg/kg, qd, 经口管饲) 治疗的移植有E $\mu$ -TCL1白血病脾细胞的C57BL/6小鼠的总存活率的卡本-麦尔曲线, 其中中位OS为: 41天 (化合物I游离酸非晶形, n=7), 32天 (依鲁替尼, n=8) 及21天 (媒剂, n=7)。相较于媒剂 ( $p = 0.024$ ) 及依鲁替尼 ( $p = 0.049$ ), 化合物I游离酸非晶形明显增加存活率。通过对数秩测试制得用于图24中的H的存活期比较, 且调节p值以用于多个比较。

### 具体实施方式

[0067] 本文中称为化合物I或化合物I (游离酸) 的化合物4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸具有下式:



[0069] 化合物I为溴域蛋白的抑制剂或调节剂。其合成及使用方法描述于美国专利公开案第2015/0133400号中, 所述公开案以全文引用的方式并入本文中。

[0070] 本发明涉及各种化合物I固体形式及用于制造此类固体形式的工艺。

[0071] 本文还描述额外化合物I固体形式, 以及制造此类形式的工艺。举例来说, 在一些实施例中, 化合物I固体形式可包括化合物I的盐或共结晶体。在一些实施例中, 化合物I固体形式可包括化合物I的非晶形式。

[0072] 1. 定义

[0073] 如本说明书中所使用, 以下词语及短语一般打算具有如在下文中阐述的含义, 使用其上下文另外指示的方面除外。

[0074] 术语“包含 (comprise)”及其变化形式 (例如包含 (comprises/comprising)) 应解释为开放性、包括性含义, 即“包括 (但不限于)”。此外, 除非在上下文中以其它方式明确指定, 否则单数形式“一 (a/an)”及“所述”包括多个参考物。因此, 对“所述化合物”的提及包括多种此类化合物, 且对“分析”的提及包括对一或多种分析及所属领域的技术人员已知的其



等效物的提及。

[0075] 本文中提及“约”某一值或参数包括(且描述)针对所述值或参数本身的实施例。在一些实施例中,术语“约”包括指示量 $\pm 10\%$ 。在一些实施例中,术语“约”包括指示量 $\pm 5\%$ 。在一些其它实施例中,术语“约”包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外,术语“约X”包括“X”的描述。

[0076] 在一些实施例中,当应用于热解重量分析(TGA)热分析图时,术语“约”包括重量损失的 $\pm 2\%$ 的变化。在一些实施例中,当应用于差示扫描量热法(DSC)曲线时,术语“约”包括 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的变化。

[0077] 在一些实施例中,短语“大体上如图中所示”在应用于DSC曲线时意谓包括 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的变化且在应用于TGA热分析图时意谓包括重量损失的 $\pm 2\%$ 的变化。

[0078] 在整个本发明中,数值范围的叙述打算充当个别提及属于所述范围内的各单独值(包括限定所述范围的值)的简化注解,且各单独值并入于本说明书中如同其在本文中个别地叙述一般。

[0079] 本文提供化合物I形式或其盐、共结晶体、溶剂合物或水合物。在一个实施例中,对化合物I形式或其盐、共晶体、溶剂合物或水合物的提及意谓存在于组合物中的至少50%到99%(例如,至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%)的化合物I或其盐、共晶、溶剂合物或水合物呈指定形式。举例来说,在一个实施例中,对化合物I形式A的提及意谓存在于组合物中的至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%的化合物I呈形式A。对化合物I游离酸非晶形的提及意谓存在于组合物中的至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%的化合物I呈本文所述的游离酸非晶形式。

[0080] 术语“固体形式”是指包括非晶形以及结晶形式的固态材料类型。术语“结晶形式”是指多晶型以及溶剂合物、水合物等。术语“多晶型”是指具有特定物理特性(例如X射线绕射、熔点以及类似物)的特定晶体结构。

[0081] 术语“共晶体”是指经由非共价相互作用连接的本文所公开化合物及一或多种非离子化共晶形成物的分子复合物。在一些实施例中,本文中所公开的共结晶体可包括化合物I的非离子化形式(例如,化合物I游离酸)及一或多种非离子化共晶形成物,其中非离子化化合物I及共晶形成物通过非共价相互作用连接。在一些实施例中,本文中所公开的共结晶体可包括化合物I的离子化形式(例如,化合物I的盐)及一或多种非离子化共结晶体形成物,其中离子化化合物I及共晶组成体通过非共价相互作用连接。共结晶体可另外以无水、溶剂化或水合的形式存在。在一些实施例中,共结晶体相较于亲本形式(即自由分子、两性离子等等)或亲本化合物的盐可具有经改进特性。经改进特性可为增加的可溶性、增加的溶解度、增加的生物可用性、增加的剂量反应、减少的吸湿性、正常非晶形化合物的结晶形式、难以成盐或不可成盐化合物的结晶形式、减少的形式多样性、更期望的形态及其类似物。用于制造及表征共结晶体的方法为所属领域的技术人员已知。

[0082] 术语“共晶形成物”或“共同形成物”是指与化合物I相关联的本文中所公开的一或多种药学上可接受的碱或药学上可接受的酸,或本文所公开的任何其它化合物。

[0083] 术语“溶剂合物”是指通过组合溶剂分子与溶质的分子或离子形成的复合物。溶剂可为有机化合物、无机化合物,或两者的混合物。如本文中所使用,术语“溶剂合物”包括水

合物(即,通过组合水分子与溶质的分子或离子所形成的复合物)、半水合物、通道水合物等等。溶剂的一些实例包括(但不限于)甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砷及水。一般来说,溶剂化形式等效于未溶剂化形式且涵盖于本发明的范围内。

[0084] 术语“去溶剂化”是指如本文所述的溶剂化物的化合物I形式,且已从其部分地或完全地去除溶剂分子。产生去溶剂化形式的去溶剂化技术包括(但不限于)使化合物I形式(溶剂合物)暴露于真空,使溶剂合物经历高温,使溶剂合物暴露于气流,例如空气或氮或其任何组合。因此,去溶剂化化合物I形式可为无水(即完全地不含溶剂分子),或部分地溶剂化,其中溶剂分子以化学计量或非化学计量量存在。

[0085] 术语“非晶形”是指其中材料在分子层面上缺乏长程规则性且可视温度而呈现固体或液体的物理特性的状态。此类材料通常不产生独特X射线绕射图案,且在展现固体特性时,更正式地描述为液体。在加热时,发生固体到液体特性的改变,特征为状态的改变,通常为二阶(玻璃转化)。

[0086] 术语“固体分散液”是指具有至少两种组分的任何固体组合物。在某些实施例中,如本文中所公开的固体分散液包括活性成分(例如化合物I,或化合物I的固体或非晶形式);优选地分散在至少一种其它组分(例如聚合物)中。在某些实施例中,如本文中所公开的固体分散液为医药学分散液,其包括至少一种医药学上或生物学上活性成分(例如化合物I,或化合物I的固体或非晶形式)。在一些实施例中,固体分散液包括通过聚合物以分子形式分散的化合物I。在一些实施例中,固体分散液包括化合物I的游离酸非晶形式,如本文中所公开,通过聚合物以分子形式分散。在一些实施例中,固体分散液包括化合物I的游离酸非晶形盐形式,如本文中所描述,通过聚合物以分子形式分散。在一些实施例中,固体分散液作为一个相系统存在。

[0087] 如本文中所使用,术语“以分子形式分散”是指通过聚合物无规分配化合物(例如,化合物I,化合物I的固体或非晶形式)。在某些实施例中,化合物以最终细分状态存在于聚合物中。参见例如M.G.Vachon等人,J.Microencapsulation,14:281-301(1997)及Vandelli等人,J.Microencapsulation,10:55-65(1993)。在一些实施例中,化合物(例如,化合物I)可分散于通过呈其固态的聚合物形成的基质内,使得化合物以其非晶形式固定。可以各种方式,例如通过具有单一玻璃转化温度的所得固体分子复合物来证明化合物是否以分子形式分散于聚合物中。

[0088] 如本文中所使用,关于活性化合物在聚合物基质中的固定的术语“固定”意谓化合物的分子以使得化合物的分子固持于前述基质中且防止因缺乏迁移率所致的晶体成核的方式与聚合物的分子相互作用。在一些实施例中,聚合物可防止化合物I的两个或更多个药物分子之间的分子间氢键结或较弱分散力。参见例如,Matsumoro及Zograf i, Pharmaceutical Research,第16卷,第11期,第1722-1728页,1999。

[0089] 本文所给定的任何式或结构(包括式I化合物)还打算表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。应理解,对于任何给定原子,同位素可基本上以根据其天然存在的比率存在,或一或多种特定原子可使用所属领域的技术人员已知的合成方法相对于一或多种同位素增强。因此,氢包括例如 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ ;碳包括例如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ ;氧包括例如 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ ;氮包括例如 $^{13}\text{N}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ ;硫包括例如 $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{37}\text{S}$ 、 $^{38}\text{S}$ ;氟包括例如 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{19}\text{F}$ ;氯包括例如 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{38}\text{Cl}$ 、 $^{39}\text{Cl}$ ;以及类似者。

[0090] 如本文中所使用,术语“治疗(treat/treating)”、“疗法(therapy/therapies)”及类似术语是指以有效地预防、缓解或改善疾病或病况的一或多种症状(例如指征)和/或延长所治疗个体的存活期的量投与材料,例如本文所述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式。

[0091] 术语“投与”是指向个体经口投与、以栓剂形式投与、表面接触、静脉内、腹膜内、肌肉内、病灶内、鼻内或皮下投与或移植缓慢释放装置(例如,微渗透泵)。投与通过任何途径,包括非经肠及经黏膜(例如,经颊、舌下、经腭、经牙龈、经鼻、经阴道、经直肠或经皮)。非经肠投与包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内及颅内。其它递送模式包括(但不限于)使用脂质体调配物、静脉内输注、经皮贴片等。

[0092] 如本文中所使用,术语“调节(modulating/modulate)”是指改变生物活性,尤其与特定生物分子(例如蛋白激酶)相关的生物活性的作用。举例来说,特定生物分子的促效剂或拮抗剂通过增加(例如,促效剂、活化剂)或减小(例如,拮抗剂、抑制剂)生物分子(例如酶)的活性来调节生物分子(例如,酶)的活性。此类活性通常相对于例如酶分别以化合物对抑制剂或活化剂的抑制浓度( $IC_{50}$ )或激发浓度( $EC_{50}$ )来指示。

[0093] 如本文中所使用,术语“蛋白激酶介导的疾病或病况”是指如下疾病或病况,其中蛋白激酶(包括其任何突变)的生物功能影响所述疾病或病况的产生、过程和/或症状,和/或其中调节蛋白激酶改变所述疾病或病况的产生、过程和/或症状。蛋白激酶介导的疾病或病况包括抑制提供治疗效益的疾病或病况,例如其中用蛋白激酶抑制剂(包括本文所述的化合物I的一或多种固体或非晶形式)治疗向患有所述疾病或病况或处于所述疾病或病况风险下的个体提供治疗效益。

[0094] 如本文中所使用,术语“组合物”是指出于治疗目的而适用于投与到既定个体的医药制剂,其含有至少一种医药活性化合物,包括其任何固体或非晶形式。所述组合物可包括至少一种药学上可接受的组分,以提供化合物的经改进调配物,例如合适的载剂或赋形剂。

[0095] 本发明的其它实施例包括化合物I的结晶或非晶形式中的任一者的组合物以及纳米粒子(例如天然配备的纳米载剂,例如外泌体)及其类似物。众所周知,外泌体可为高度有效的药物载剂,且存在可将药物装载到外泌体中的多种方式,包括描述于J Control Release, 2015年12月10日;219:396-405中的那些,其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0096] 如本文中所使用,术语“个体”是指用本文中所描述的化合物治疗的活有机体,包括(但不限于)任何哺乳动物,例如人类、其它灵长类动物、竞技动物、商业相关动物(例如牛)、农畜(例如马)或宠物(例如犬及猫)。

[0097] 术语“药学上可接受”指示在考虑待治疗的疾病或病况及各别投与途径的情况下,所指示的材料不具有将使相当谨慎的医学从业者避免向患者投与所述材料的特性。举例来说,通常需要此类材料基本上无菌,例如用于可注射剂。

[0098] 术语“药学上可接受的盐”是指对于投与到个体,例如哺乳动物而言为可接受的盐(例如,对于给定剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。此类盐可来源于药学上可接受的无机或有机碱及来自药学上可接受的无机酸或有机酸,视在本文中所描述的化合物上所发现的特定取代基而定。当本发明的化合物含有相对酸性官能团时,碱加成盐可通过使所述化合物的中性形式与足够量的所需碱在无溶剂下或在合适的惰性溶剂中接触来获得。来源于药学上可接受的无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁

盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐及其类似物。来源于药学上可接受的有机碱的盐包括一级胺、二级胺、三级胺及四级胺的盐,包括经取代的胺、环状胺、天然存在的胺及其类似物,例如精胺酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组胺酸、海卓胺、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多元胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可豆碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、葡甲胺(N-甲基-还原葡萄糖胺)及其类似物。当本发明的化合物含有相对碱性官能团时,酸加成盐可通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸在无溶剂下或在合适的惰性溶剂中接触来获得。来源于药学上可接受的酸的盐包括乙酸、三氟乙酸、丙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麸胺酸、马尿酸(hippuric)、氢溴酸、氢氯酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘磺酸、烟碱酸、硝酸、帕莫酸(pamoic)、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、氢碘酸、碳酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、天冬胺酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、柳酸、对-羟基苯甲酸、苯乙酸、恩波酸(embonic)(帕莫酸)、乙磺酸、苯磺酸、2-羟基乙磺酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、环己氨基磺酸、褐藻酸、羟基丁酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸及其类似物。

[0099] 还包括例如精胺酸及其类似物的氨基酸的盐,和如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其类似物的有机酸的盐(参见例如Berge, S.M.等人,“Pharmaceutical Salts”, J.Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19)。本发明的某些特定化合物含有允许所述化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性及酸性官能团两者。

[0100] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离亲本化合物而再生。化合物的亲本形式与各种盐形式的不同的处在于某些物理特性,例如在极性溶剂中的溶解性,但出于本发明的目的,在其它方面,所述盐等同于化合物的亲本形式。

[0101] 在本文的情形下,术语“治疗有效”或“有效量”指示材料或材料的量有效预防、缓解或改善疾病或医学病况的一或多种症状和/或延长所治疗个体的存活期。治疗有效量将视化合物、病症或病况及其严重性及待治疗的哺乳动物的年龄、重量等而变化。举例来说,有效量为足以实现有利或所需临床结果的量。有效量可在单次投与中一次性全部提供或在数次投与中提供有效量的部分量提供。精确地确定视为有效量的量可根据各个别个体的因素,包括其体型、年龄、损伤和/或所治疗疾病或损伤及发生损伤或疾病开始的时间量。所属领域的技术人员应能够根据在所属领域中常规的这些考虑因素确定既定个体的有效量。

[0102] 在作为或可为调节剂的化合物的使用、测试或筛检的情形中,术语“接触”意谓使化合物充分接近特定分子、复合物、细胞、组织、生物体,或化合物与其它指定材料之间可发生潜在的结合相互作用和/或化学反应的其它指定材料。

[0103] 另外,如本文中所使用的缩写具有如下各别含义:

[0104]	ACN	乙腈
	DCM	二氯甲烷
	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲亚砜
	DSC	差示扫描量热法

EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
IPA	异丙醇
MeOH	甲醇
RH	相对湿度
RT	室温
TGA	热解重量分析
THF	四氢呋喃
W <sub>v</sub>	体积/体积
W <sub>t</sub>	重量
w/w	重量/重量
XRPD	X射线粉末绕射

[0105] 2. 化合物I的形式

[0106] 如上文大体上所描述,本发明提供化合物I的结晶形式或其盐、共晶体、溶剂合物或水合物。额外形式(包括非晶形式)还进一步论述于本文中。应注意,化合物I的结晶形式及其盐、共结晶体、溶剂合物或水合物及化合物I的其它形式(例如,非晶形式)及其盐、共结晶体、溶剂合物或水合物在本文中被统称为“化合物I的形式”或“化合物I的固体形式”。

[0107] 已发现,化合物I的结晶形式具有出人意料地较差可溶性,如下文表A中展示,其提供化合物I的有效药剂成分的可溶性数据。

[0108] 表A: 化合物I的有效药剂成分的可溶性

[0109]

丙酮	3mg/mL
乙腈	<1mg/mL
二氯甲烷	<1mg/mL
二甲亚砜	>93mg/mL
乙酸乙酯	<1mg/mL
乙醇	<1mg/mL
异丙醇	<1mg/mL
甲醇	1mg/mL
四氢呋喃	19mg/mL
水	<1mg/mL

[0110] 因此,在本文中所公开的一些实施例中,提供用于改进化合物I的可溶性和/或生物可用性的技术、方法及组合物。在一些实施例中,提供相较于呈结晶形式的化合物I涉及具有经改进可溶性和/或生物可用性的呈组合物、形式或调配物的化合物I的组合物及方法。因此,在一些实施例中,提供涉及的化合物I的游离酸非晶形式或化合物I的游离酸非晶形盐形式的组合物及方法,如本文中所公开。在一些实施例中,提供涉及以分子形式分散于聚合物基质内的化合物I的游离酸非晶形式或化合物I的游离酸非晶形盐形式的组合物及方法。

[0111] a. 化合物I形式A

[0112] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡

啉基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I形式A),其特征在于包含以下峰的X射线粉末绕射图:17.1、19.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图进一步包含一或多个以下处的峰:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、19.0及 $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图包含以下峰中的至少两者:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、17.1、19.0、19.4、21.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图包含以下峰中的至少四者:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、17.1、19.0、19.4、21.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图包含以下峰中的至少六者:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、17.1、19.0、19.4、21.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图包含以下峰中的至少八者:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、17.1、19.0、19.4、21.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的绕射图包含以下峰中的每一者:6.7、9.7、10.3、12.1、12.5、15.8、17.1、19.0、19.4、21.4及 $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于大体上如图1中所展示的完整X射线粉末绕射图。

[0113] 在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于展示在至多约250°C下约3.0%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于大体上如图2中所展示的热分析图。

[0114] 在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约238°C下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I形式A的DSC曲线包含在约124°C下具有峰最大值的额外吸热。在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于大体上如图3中所展示的完整DSC曲线。

[0115] 在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于动态蒸气吸附(DVS)分析,所述分析展示在约5%RH下均衡后的极小重量损失及对应于约0.2摩尔水的约5%到约95%RH的约0.8%重量增加。在一个实施例中,化合物I形式A的特征在于大体上如图4中所展示的完整DVS吸附曲线。

[0116] 在一个实施例中,化合物I形式A的特征为水合物。

[0117] b. 化合物I形式B

[0118] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啉基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I形式B),其特征在于包含以下峰的X射线粉末绕射图:16.8、17.4及 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图进一步包含以下处的一或多个峰:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图包含以下峰中的至少两者:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ;13.7、14.0、14.2、15.7、16.8、17.4、19.7、21.1、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图包含以下峰中的至少四者:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ;13.7、14.0、14.2、15.7、16.8、17.4、19.7、21.1、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图包含以下峰中的至少六者:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ;13.7、14.0、14.2、15.7、16.8、17.4、19.7、21.1、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图包含以下峰中的至少八者:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta$

$\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ; 13.7、14.0、14.2、15.7、16.8、17.4、19.7、21.1、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的绕射图包含以下峰中的每一者:13.7、14.0、14.2、15.7、19.7、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ; 13.7、14.0、14.2、15.7、16.8、17.4、19.7、21.1、22.4、23.2及 $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式B的特征在于大体上如图5中所展示的完整X射线粉末绕射图。

[0119] 在一个实施例中,化合物I形式B的特征在于展示在至多约275℃下约2.9%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I形式B的特征在于大体上如图6中所展示的热分析图。

[0120] 在一个实施例中,化合物I形式B的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约277℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I形式B的DSC曲线另外包含在约247℃下具有峰最大值的放热。在一个实施例中,化合物I形式B的特征在于大体上如图7中展示的完整DSC曲线。

[0121] 在一个实施例中,化合物I形式B的特征为外消旋混合物,其包含约等量(50:50)的4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的R及S对映异构体。如上所指出,化合物I为4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的S对映异构体。

[0122] 在一个实施例中,化合物I形式B可作为包含约等量(50:50)的化合物I的R及S对映异构体的固体溶液存在。

[0123] c. 化合物I形式C

[0124] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I形式C),其特征包含以下峰的X射线粉末绕射图:13.7、14.6及 $22.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图进一步包含以下处的一或多个峰:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图包含以下峰中的至少两者:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图包含以下峰中的至少四者:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图包含以下峰中的至少六者:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图包含以下峰中的至少八者:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的绕射图包含以下峰中的每一者:10.0、11.2、12.4、13.7、14.6、15.6、18.6、20.2、21.3、21.9、22.6及 $23.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于大体上如图8中所展示的完整X射线粉末绕射图。

[0125] 在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于展示在至多约240℃下约7.4%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于大体上如图9中所展示的热分析图。

[0126] 在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约234.5℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I形式C的DSC曲线另外包含在



约148℃下具有峰最大值的放热。在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于大体上如图10中所展示的完整DSC曲线。

[0127] 在一个实施例中,化合物I形式C的特征为无水。

[0128] d. 化合物I形式D

[0129] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I形式D),其特征包含以下峰的X射线粉末绕射图:3.5、18.0及19.1°2θ±0.2°2θ,如使用Cu-Kα辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图进一步包含以下处的一或多个峰:7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.5、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图包含以下峰中的至少两者:3.5、7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.0、18.5、19.1、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图包含以下峰中的至少四者:3.5、7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.0、18.5、19.1、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图包含以下峰中的至少六者:3.5、7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.0、18.5、19.1、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图包含以下峰中的至少八者:3.5、7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.0、18.5、19.1、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的绕射图包含以下峰中的每一者:3.5、7.0、10.8、11.4、13.1、15.5、17.4、17.5、18.0、18.5、19.1、19.7及21.2°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I形式D的特征在于大体上如图11中所展示的完整X射线粉末绕射图。

[0130] 在一个实施例中,化合物I形式D的特征在于展示在至多约125℃下约0.5%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I形式D的TGA热分析图可另外展示在约125℃到约195℃下的约11.1%重量损失。在一个实施例中,化合物I形式D的TGA热分析图可进一步展示在约195℃到约225℃下的约1.5%重量损失。在一个实施例中,化合物I形式D的特征在于大体上如图12中所展示的热分析图。

[0131] 在一个实施例中,化合物I形式D的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约235℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I形式C的DSC曲线另外包含在约107℃及237℃下具有峰最大值的放热。在一个实施例中,化合物I形式C的特征在于如图13中大体上展示的完整DSC曲线。

[0132] 在一个实施例中,化合物I形式D的特征为溶剂合物。在一个实施例中,化合物I形式D的特征为异丙醇溶剂合物。

[0133] e. 化合物I材料E

[0134] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I材料E),其特征包含以下峰的X射线粉末绕射图:6.4、22.4及25.1°2θ±0.2°2θ,如使用Cu-Kα辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图另外包含以下处的一或多个峰:9.2、10.6、13.1、19.0、22.9及23.4°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图包含以下峰中的至少两者:6.4、9.2、10.6、13.1、19.0、22.4、22.9、23.4及25.1°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图包含以下峰中的至少四者:6.4、9.2、10.6、13.1、19.0、22.4、22.9、23.4及25.1°2θ±0.2°2θ。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图包含

以下峰中的至少六者:6.4、9.2、10.6、13.1、19.0、22.4、22.9、23.4及 $25.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图包含以下峰中的至少八者:6.4、9.2、10.6、13.1、19.0、22.4、22.9、23.4及 $25.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料E的绕射图包含以下峰中的每一者:6.4、9.2、10.6、13.1、19.0、22.4、22.9、23.4及 $25.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0135] 在一个实施例中,化合物I材料E作为具有形式C的混合物存在。在一个实施例中,化合物I材料E的特征在于大体上如图14中所展示的完整X射线粉末绕射图。图14还包含化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料F(下文详细论述)及化合物I材料G(下文详细论述)的X射线粉末绕射图以用于参考。

[0136] f. 化合物I材料F

[0137] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I材料F),其特征包含以下峰的X射线粉末绕射图:12.8、18.6及 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图另外包含以下处的一或多个峰:5.5、7.7、11.6、16.1、16.9、19.0、20.4、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图包含以下峰中的至少两者:5.5、7.7、11.6、12.8、16.1、16.9、18.6、19.0、20.4、21.1、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图包含以下峰中的至少四者:5.5、7.7、11.6、12.8、16.1、16.9、18.6、19.0、20.4、21.1、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图包含以下峰中的至少六者:5.5、7.7、11.6、12.8、16.1、16.9、18.6、19.0、20.4、21.1、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图包含以下峰中的至少八者:5.5、7.7、11.6、12.8、16.1、16.9、18.6、19.0、20.4、21.1、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料F的绕射图包含以下峰中的每一者:5.5、7.7、11.6、12.8、16.1、16.9、18.6、19.0、20.4、21.1、21.9及 $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0138] 在一个实施例中,化合物I材料F作为具有形式C的混合物存在。在一个实施例中,化合物I材料F的特征在于大体上如图14中所展示的完整X射线粉末绕射图。

[0139] g. 化合物I材料G

[0140] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的结晶形式(化合物I材料G),其特征包含以下峰的X射线粉末绕射图:15.3、17.0及 $23.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,如使用Cu-K $\alpha$ 辐射在绕射仪上所测定。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图另外包含以下处的一或多个峰:15.7、18.7、20.2、21.9、22.1及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图包含以下峰中的至少两者:15.3、15.7、17.0、18.7、20.2、21.9、22.1、23.0及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图包含以下峰中的至少四者:15.3、15.7、17.0、18.7、20.2、21.9、22.1、23.0及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图包含以下峰中的至少六者:15.3、15.7、17.0、18.7、20.2、21.9、22.1、23.0及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图包含以下峰中的至少八者:15.3、15.7、17.0、18.7、20.2、21.9、22.1、23.0及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一个实施例中,化合物I材料G的绕射图包含以下峰中的每一者:15.3、15.7、17.0、18.7、20.2、21.9、22.1、23.0及 $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0141] 在一个实施例中,化合物I材料G作为具有形式B的混合物存在。在一个实施例中,化合物I材料G的特征在于大体上如图15中所展示的完整X射线粉末绕射图。图15还包括化合物I形式B的X射线粉末绕射图以用于参考。

[0142] 在一个实施例中,化合物I材料G的特征在于展示在至多约250℃下约5.2%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I材料G的特征在于大体上如图16中所展示的热分析图。在一个实施例中,将化合物I材料G加热达到约235℃,造成约4.2%重量损失且形成化合物I形式B。经由将材料G加热到约235℃而形成的化合物I形式B的X射线粉末绕射图还展示于图15中。

[0143] 在一个实施例中,化合物I材料G的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约278℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I材料G的DSC曲线包含在约217℃下具有峰最大值的额外吸热。在一个实施例中,化合物I材料G的DSC曲线另外包含在约219℃下具有峰最大值的放热。在一个实施例中,化合物I材料G的特征在于大体上如图17中所展示的完整DSC曲线。

[0144] h. 化合物I游离酸非晶形

[0145] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的游离酸非晶形式(化合物I游离酸非晶形,在本文中还被称作化合物I的游离酸非晶形式),其特征在于大体上如图18中所展示的X射线粉末绕射图。

[0146] 在一个实施例中,化合物I游离酸非晶形的特征在于展示在至多约250℃下约17%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I游离酸非晶形的特征在于大体上如图19中所展示的热分析图。

[0147] 在一个实施例中,化合物I游离酸非晶形的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约237℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I游离酸非晶形的DSC曲线指示在约57℃下的潜在玻璃转化。在一个实施例中,化合物I游离酸非晶形的特征在于大体上如图20中所展示的完整DSC曲线。

[0148] i. 化合物I的钠盐

[0149] 在一个实施例中,本发明提供4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-[(1S)-1-(2-吡啶基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲酸的钠盐的结晶形式(化合物I钠材料A),其特征在于大体上如图21中所展示的X射线粉末绕射图。

[0150] 在一个实施例中,化合物I钠材料A的特征在于展示在至多约175℃下约6.4%重量损失的热解重量分析(TGA)热分析图。在一个实施例中,化合物I钠材料A的特征在于大体上如图22中所展示的热分析图。

[0151] 在一个实施例中,化合物I钠材料A的特征在于差示扫描量热法(DSC)曲线,其包含在约85℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I材料A的DSC曲线另外包含在约294℃下具有峰最大值的吸热。在一个实施例中,化合物I钠材料A的特征在于大体上如图23中所展示的完整DSC曲线。

[0152] 3. 医药组合物及投与模式

[0153] 如本文中所描述的化合物I及其形式可以医药组合物形式投与。因此,本文提供医药组合物,其包含本文中所描述的化合物I或其盐,或化合物I的形式中的一或多种,和一或

多种药学上可接受的媒剂,例如载剂、佐剂及赋形剂。合适的药学上可接受的媒剂可包括例如惰性固体稀释剂及填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液及各种有机溶剂)、穿透增强剂、增溶剂及佐剂。此类组合物以熟习医药学技术者熟知的方式制备。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985); 和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker及C.T. Rhodes编)。医药组合物可单独投与或与其它治疗剂组合投与。

[0154] 一些实施例涉及包含化合物I的医药组合物。一些实施例涉及包含化合物I的盐的医药组合物。

[0155] 一些实施例涉及包含如本文中所描述的化合物I的结晶形式的医药组合物。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I呈本文中所描述的结晶形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I呈形式A。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I呈形式B。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I呈形式C。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I呈形式D。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I为化合物I材料E。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I为化合物I材料F。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I为化合物I材料G。

[0156] 在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I呈本文中所描述的结晶形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I呈形式A。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I呈形式B。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I呈形式C。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I呈形式D。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I为化合物I材料E。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I为化合物I材料F。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I为化合物I材料G。

[0157] 在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I呈本文中所描述的结晶形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I呈形式A。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I呈形式B。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I呈形式C。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I呈形式D。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I为化合物I材料E。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I为化合物I材料F。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I为化合物I材料G。

[0158] 在一个实施例中,医药组合物包含如本文中所描述的化合物I的非晶形式。在一个实施例中,医药组合物包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I为化合物I游离酸非晶形。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I为化合物I游离酸非晶形。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I为化合物I游离酸非晶形。

[0159] 在一个实施例中,医药组合物包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形盐

形式(化合物I的盐的非晶形式)。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少95%的化合物I为如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形盐形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少97%的化合物I为如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形盐形式。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I,其中至少99%的化合物I为如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形盐形式。

[0160] 在一些实施例中,医药组合物包含以分子形式分散于聚合物基质中的化合物I游离酸非晶形。在一些实施例中,医药组合物包含以分子形式分散于聚合物基质中的化合物I的游离酸非晶形盐形式。可使用的聚合物基质的非限制性实例包括(但不限于)乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)及Eudragit®。

[0161] 一些实施例涉及包含呈本文中所描述的结晶形式的化合物I的盐的医药组合物。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I的钠盐,其中至少95%的化合物I为化合物I钠材料A。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I的钠盐,其中至少97%的化合物I为化合物I钠材料A。在一个实施例中,医药组合物包含化合物I的钠盐,其中至少99%的化合物I为化合物I钠材料A。

[0162] 一些实施例涉及包含选自以下的治疗有效量的化合物的医药组合物:如本文中所描述的化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式及化合物I钠材料A;和一或多种药学上可接受的载剂。

[0163] 在一些实施例中,组合物将包含药学上可接受的载剂或赋形剂,例如填充剂、黏合剂、崩解剂、滑动剂、润滑剂、错合剂、增溶剂及表面活性剂,其可经选择以便于通过特定途径投与所述化合物。载剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、脂质、脂质体、纳米粒子及其类似物。载剂还包括作为溶剂或用于悬浮液的生理学相容液体,包括例如注射用水(WFI)的无菌溶液、生理食盐水溶液、右旋糖溶液、汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、植物油、矿物油、动物油、聚乙二醇、液体石蜡及其类似物。赋形剂还可包括例如胶态二氧化硅、硅胶、滑石、硅酸镁、硅酸钙、铝硅酸钠、三硅酸镁、粉末纤维素、粗晶质纤维素、羧基甲基纤维素、交联羧基甲基纤维素钠、苯甲酸钠、碳酸钙、碳酸镁、硬脂酸、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酰反丁烯二酸钠、赛罗德(syloid)、斯蒂文C(stearowet C)、氧化镁、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、单硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯(glyceryl dibehenate)、棕榈基硬脂酸甘油酯、氢化植物油、氢化棉花籽油、蓖麻籽油、矿物油、聚乙二醇(例如,PEG 4000-8000)、聚氧伸乙基二醇、泊洛沙姆(poloxamers)、普维酮(povidone)、交联普维酮、交联羧甲基纤维素钠、褐藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯苯共聚物、多库酯钠、环糊精(例如,2-羟基丙基-β-环糊精)、聚山梨醇酯(例如,聚山梨醇酯80)、西曲溴胺(cetrimide)、TPGS(d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯)、月桂硫酸镁、月桂基硫酸钠、聚乙二醇醚、聚乙二醇的二脂肪酸酯或聚氧伸烷基脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧伸乙基脱水山梨糖醇酯Tween®)、聚氧伸乙基脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,来自例如油酸、硬脂酸或棕榈酸的脂肪酸的脱水山梨糖醇脂肪酸酯)、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖、乳糖、单水合乳糖或经喷雾干燥的乳糖、蔗糖、果糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、聚葡萄糖、糊精(dextrin)、右旋糖、乙酸纤维素、麦芽糊精、聚二甲硅

氧烷、聚右旋糖、聚葡萄糖、明胶、HPMC (羟基丙基甲基纤维素)、HPC (羟基丙基纤维素)、羟甲基纤维素及其类似物。

[0164] 医药调配物可以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型提供。此单位可含有例如0.5mg到1g、优选1mg到700mg、更优选5mg到100mg本发明的化合物(作为游离酸,溶剂合物(包括水合物)或盐,呈任何形式),视所治疗的病况、投与途径以及个体的年龄、重量及病况而定。优选的单位剂量调配物为含有活性成分的日剂量、周剂量、月剂量、子剂量或其合适部分的那些调配物。另外,此类医药调配物可通过药学技术中所熟知的方法中的任一者制备。

[0165] 医药调配物可适用于通过任何合适途径投与,例如通过经口(包括胶囊、锭剂、液态填充胶囊、崩解锭剂、即刻释放锭剂、延缓释放锭剂及受控释放锭剂、口腔条带(oralstrips)、溶液、糖浆、颊内及舌下)、经直肠、经鼻、吸入、表面(包括经皮)、经阴道或非经肠(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。此类调配物可通过医药学技术中已知的任何方法制备,例如通过使活性成分与载剂或赋形剂或稀释剂缔合。大体而言,医药调配物中采用的载剂、赋形剂或稀释剂为“无毒的”,意谓其被视为对于递送于医药组合物中的摄取量为安全的,且“惰性”意谓其的确/不明显地与活性成分的治疗活性反应或对活性成分的治疗活性产生非所需影响。

[0166] 在一些实施例中,可使用经口投与。用于经口用途的医药制剂可调配为常规经口剂型,例如精密单位胶囊、锭剂及液体制剂(例如糖浆、酏剂及浓滴剂)。本文中所描述的化合物可与固体赋形剂组合,视需要,在添加合适的助剂后任选地碾磨所得混合物且处理颗粒的混合物,以得到例如锭剂、包衣锭剂、硬胶囊、软胶囊、溶液(例如,水、醇或油溶液)及其类似物。合适的赋形剂尤其为填充剂,例如糖,包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻谷淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:普维酮);油赋形剂,包括植物油及动物油,例如葵花油、橄榄油或鱼肝油。经口给药调配物还可含有崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐,例如海藻酸钠;润滑剂,例如滑石或硬脂酸镁;塑化剂,例如甘油或山梨糖醇;甜味剂,例如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜糖(aspartame);天然或人工调味剂,例如胡椒薄荷、冬青油或樱桃味调味剂;或染料或颜料,其可用于鉴别或表征不同剂量或组合,例如单位剂量。还提供具有合适的包衣的糖衣锭核心。出于此目的,可使用浓糖溶液,其可任选地含有例如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波莫凝胶(carbopolgel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、涂漆溶液及合适的有机溶剂或溶剂混合物。经口流体(例如溶液、糖浆及酏剂)可以单位剂型制备以使得给定量含有预定量的化合物。

[0167] 可经口使用的医药制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊(“胶囊锭”)以及由明胶及塑化剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。推入配合胶囊可含有与例如乳糖的填充剂、例如淀粉的黏合剂和/或例如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选地选用的稳定剂掺混的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇的合适的液体中。

[0168] 在一些实施例中,可使用注射(非经肠投与),例如肌肉内、静脉内、腹膜内和/或皮下注射。用于注射的本文中所描述的化合物可经调配呈无菌液体溶液,优选地呈生理相容

缓冲剂或溶液,例如盐水溶液、汉克氏溶液或林格氏溶液。分散剂还可经制备呈非水溶液,例如甘油、丙二醇、乙醇、液体聚乙二醇、三乙酸甘油酯及植物油。溶液还可含有防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、酚、山梨酸、乙汞硫柳酸钠(thimerosal)及其类似物。另外,化合物可经调配呈固体形式,包括例如冻干形式,且在使用之前再溶解或悬浮。调配物可于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿及小瓶)中呈现,且可在冷冻干燥(冻干)条件下存储,其仅需要在临使用前添加无菌液体载剂(例如注射用水)。

[0169] 在一些实施例中,可使用经黏膜、表面或经皮投与。在本文中所描述的化合物的此类调配物中,使用适合于待渗透的阻挡物的渗透剂。此类渗透剂通常为所属领域中已知,且包括例如用于经黏膜投与的胆汁盐及梭链孢酸衍生物。另外,清洁剂可用于促进渗透。经黏膜投与例如可经由经鼻喷雾剂或栓剂(经直肠或阴道)进行。用于表面投与的本文中所描述的化合物的组合物可通过选择所属领域中已知的合适载剂而经配为油剂、乳膏、乳液、软膏及其类似物。合适的载剂包括植物油或矿物油、白色凡士林(白色软性链烷烃)、分支链脂肪或油剂、动物脂肪及高分子量醇(大于 $C_{12}$ )。在一些实施例中,载剂经选择以使得活性成分可溶。必要时,还可包括乳化剂、稳定剂、保湿剂及抗氧化剂以及赋予色彩或香味的试剂。用于表面施用的乳膏优选由矿物油、从乳化蜂蜡及水的混合物调配,在所述混合物中掺混有溶解于少量溶剂(例如,油)中的活性成分。另外,通过经皮方式投与可包含经皮贴片或敷料,例如浸渍有活性成分及任选地选用的一或多种所属领域中已知的载剂或稀释剂的绷带。为以经皮递送系统形式投与,剂量投与在整个给药方案中为连续的而非间歇的。

[0170] 在一些实施例中,如本文中所公开的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)作为吸入剂投与。本文中所描述的化合物可调配为干粉或合适的溶液、悬浮液或喷雾剂。粉末及溶液可通过所属领域中已知的合适的添加剂调配。举例来说,粉末可包括合适的粉末基质,例如乳糖或淀粉,且溶液可包含丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠及其它添加剂,例如酸、碱及缓冲盐。此类溶液或悬浮液可通过吸入经由喷雾器、泵、雾化器或喷洒器及其类似物投与。本文中所描述的化合物还可与其它吸入疗法组合使用,例如皮质类固醇,例如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate); $\beta$ 促效剂,例如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特罗(salmeterol)及福莫特罗(formoterol);抗胆碱激动性药剂,例如异丙托溴铵(ipratropium bromide)或噻托铵(tiotropium);血管扩张剂,例如曲前列环素(treprostinil)及伊洛前列素(iloprost);酶,例如DNA酶;治疗蛋白;免疫球蛋白抗体;寡核苷酸,例如单链或双链DNA或RNA、siRNA;抗生素,例如托普霉素(tobramycin);蕈毒碱受体拮抗剂;白三烯拮抗剂;细胞介素拮抗剂;蛋白酶抑制剂;色甘酸钠;尼德瑞钠(nedocril sodium);和色苷酸钠。

[0171] 待投与的各种化合物的量可通过考虑多种因素的标准程序来测定,所述因素例如化合物活性(活体外,例如,化合物 $IC_{50}$ 相比于目标,或动物疗效模型的活体内活性);动物模型的药代动力学结果(例如,生物半衰期或生物可用性);个体的年龄、大小及重量;以及与个体相关联的病症。这些及其它因素的重要性为一般技术者所熟知。一般来说,剂量在经治疗个体的约0.01到50mg/kg范围内,还在约0.1到20mg/kg范围内。可使用多剂量。

[0172] 本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶



形式)还可与其它疗法、药物、医学程序等组合使用,以治疗相同疾病。在一些实施例中,此类组合使用包括在与本文中所描述的化合物不同的时间处(例如,在较短时间内,例如在数小时内(例如,1、2、3、4-24小时),或在更长时间内(例如,1-2天、2-4天、4-7天、1-4周),或与本文中所描述的化合物相同时间处投与一或多种其它疗法、药物、或医学程序。在一些实施例中,组合使用包括将投与一次或不频繁投与的至少一种其它疗法、药物或医学程序(例如手术)与在其它疗法、药物或程序之前或之后短时间或较长时间内投与的本文中所描述的化合物一起使用。在一些实施例中,组合使用包括通过相同或不同投与途径递送本文中所描述的化合物及一或多种其它药物疗法。在一些实施例中,可通过相同投与途径以任何调配物形式一起递送本文中所描述的化合物及一或多种其它药物疗法,所述调配物包括其中化合物及其它药物治疗剂以使得其在投与时维持治疗活性的方式的化学上链接的调配物。在一些实施例中,其它药物治疗剂可与本文中所描述的化合物一起共投与。在一些实施例中,共投与包括投与化学上接合的化合物的共调配物或调配物,或在彼此的较短时间内(例如,在1小时、2小时、3小时、至多24小时内)投与呈单独调配物形式的两种或更多种化合物,通过相同或不同途径投与。共投与单独调配物包括通过经由一个装置递送(例如相同吸入装置、相同注射器等)来共投与或在彼此的短时间内从单独装置投与。通过相同途径递送的本文中所描述的化合物及一或多种额外药物疗法的共同调配物包括将材料一起制备,使得其可通过一个装置投与,包括组合呈一种调配物形式的单独化合物,或经改质以使得其化学上接合但仍然维持其生物活性的化合物。此类化学上接合化合物可具有活体内大体上维持的键联,或所述键联可活体内分解而使两种活性组分分离。在一些实施例中,如本文中所公开的化合物可与如本文所述的其它疗法或治疗剂组合用于辅助或新辅助疗法中。在一些涉及组合使用的实施例中,剂量可通过所属领域的一般技术人员熟知的方法修改以用于本发明的化合物中的一或多种或组合使用的其它疗法,例如相对于单独使用的化合物或疗法减少给药的量。下文论述示范性组合疗法。

#### [0173] 4. 溴域的疾病指征及调节

[0174] 溴域蛋白(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)的BET(溴域及额外端)家族的成员与各种病症相关联,包括神经疾病、自身免疫及发炎性疾病、代谢疾病(Muller等人,Expert Rev.Mol.Med.2011年9月13日;13:e29;Prinjha等人,Trends Pharmacol.Sci.2012,33,146-153;Belkina等人,J.Immunol.2013,190,3670-3678;和Belkina等人,Nature Rev.Cancer 2012,12,465-477)以及癌症(Alsarraj等人,International Journal of Breast Cancer 2012,1-7;Barbieri等人,Briefings in Functional Genomics 2013,1-12;Blobel等人,Cancer Cell 2011,20,287-288;Dang Cell 2012,149,22-35)。另外,一些病毒利用这些蛋白以将其基因组系栓到寄主细胞染色体,作为病毒复制工艺的部分(You等人,Cell,2004 117,349-60)。

[0175] 如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)适用于治疗与涉及表观遗传调控的一或多个蛋白(例如含有乙酰基赖氨酸识别基元的蛋白,即溴域(例如,BET蛋白、例如BRD2、BRD3、BRD4和/或BRDT))相关的病症,和例如与溴域的异常表达相关的疾病,包括细胞增殖病症、癌症、慢性自身免疫、发炎性病况以及其它。

[0176] 溴域的存在已与多种不同类型的癌症以及其它疾病及病况相关联,如以下所描

述。溴域抑制剂适用于治疗全身性或组织发炎、对感染或缺氧、细胞活化及增殖、脂质代谢、纤维化的发炎反应,且适用于预防及治疗病毒感染。

[0177] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗慢性自身免疫及发炎性病况,例如类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、发炎性肠病(克罗恩氏病及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、禿发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病,和移植器官的急性排斥反应。

[0178] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗急性发炎性病况,包括(但不限于)急性痛风、巨大细胞动脉炎、包括狼疮性肾炎的肾炎、具有器官牵连的脉管炎(例如丝球体肾炎)、包括巨大细胞动脉炎的脉管炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎氏病(Kawasaki disease)、具有器官牵连的脉管炎,和移植器官的急性排斥反应。

[0179] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗自身免疫及发炎性疾病或病况,其涉及对细菌、病毒(例如疱疹病毒、人类乳头状瘤病毒、腺病毒及痘病毒以及其它DNA病毒)、真菌、寄生虫或其毒素感染的发炎性反应,例如败血症、败血症综合症、败血性休克、内毒素血症、全身性发炎性反应综合症(SIRS)、多器官功能不全综合症、毒性休克综合症、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合症)、急性肾衰竭、爆发性肝炎、烧伤、急性胰脏炎、术后综合症、类肉瘤病、赫氏反应(Herxheimer reactions)、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、与病毒感染相关联的疟疾及SIRS,例如流感、带状疱疹、单纯疱疹及冠状病毒。

[0180] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗与缺血-再灌注损伤相关联的疾病或病况,包括(但不限于)心肌梗塞、脑血管局部缺血(中风)、急性冠状综合症、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心脏肺旁路程序、肺、肾、肝、胃肠或周边肢体栓塞。

[0181] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化症及阿尔茨海默氏病。

[0182] 例如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的一或多种固体或非晶形式)的溴域抑制剂适用于预防及治疗癌症,包括(但不限于)血液、上皮(包括肺、乳房及结肠)癌瘤、中线癌瘤、间叶细胞、肝、肾、神经肿瘤、肾上腺癌症、腺泡细胞癌瘤、听神经瘤、肢端雀斑样黑素瘤、肢端汗腺瘤(acrospiroma)、急性嗜酸性白血病、急性红细胞系白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性巨核母细胞白血病、急性单核球性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌症、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌瘤、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、肺泡横纹肌肉瘤、软组织肺泡状肉瘤、成釉细胞纤维瘤、多形性大细胞淋巴瘤、多形性甲状腺癌、血管免疫

母细胞T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型性畸胎杆状肿瘤、B细胞慢性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳氏瘤 (Brenner tumor)、布朗氏肿瘤 (Brown tumor)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、乳癌、脑癌、癌瘤、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿垂质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒膜癌、脉络丛乳头瘤、肾脏的透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯疾病 (Degos disease)、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、发育不良性神经上皮瘤、无性细胞瘤、胚胎性瘤、内分泌腺体肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胎中胎 (fetus in fetu)、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡甲状腺癌、细胞节神经瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠期绒膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨骼的巨细胞瘤、胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质瘤病、升糖素瘤、性腺母细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌 (gastric cancer)、毛细胞白血病、血管母细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、恶性血液病、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱氏细胞瘤 (leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周边神经鞘瘤、恶性曲拉通瘤 (malignant triton tumor)、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞瘤、乳房髓性癌、髓性甲状腺癌、神经管胚细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤 (mixed Mullerian tumor)、黏液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、黏液脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、节状黑素瘤、眼癌、寡树突星状胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特肿瘤 (Pancoast tumor)、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰脏癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌瘤、骨髓性癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、理查特氏转化 (Richter's transformation) (还称为理查特氏综合症 (Richter's Syndrome))、直肠癌、肉瘤、神经鞘瘤病 (Schwannomatosis)、精细胞癌、塞特利氏细胞瘤 (Sertoli cell tumor)、性索性腺基质瘤、戒环细胞癌、皮肤癌、小蓝圆细胞瘤、小细胞癌瘤、软组织肉瘤、体抑素瘤、灸癌 (soot wart)、脊髓瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、赛扎里病 (Sezary's disease)、小肠癌、鳞状癌瘤、胃癌 (stomach cancer)、T细胞淋巴瘤、睪丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉路径神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、沃辛氏肿瘤 (Warthin's tumor) 及威尔姆斯氏肿瘤 (Wilms' tumor)。

[0183] 5. 用于治疗由溴域介导的病况的方法

[0184] 在一些实施例中, 本发明提供一种用于调节或抑制溴域 (例如, BET蛋白或BRD4蛋白) 或其突变体的方法, 其中调制或抑制溴域起作用或提供一些益处。举例来说, 在一些实

施例中,本发明提供一种用于调节或抑制溴域或其突变体的方法,所述方法通过使本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物与细胞或溴域蛋白活体外或活体内接触来进行。在一些实施例中,本发明提供一种用于调节或抑制溴域或其突变体的方法,所述方法通过使化合物I或其盐,或包含化合物I或其盐的组合物与细胞或溴域蛋白活体外或活体内接触来进行。

[0185] 在一些实施例中,本发明提供一种用于治疗患有由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),或包含如本文中所描述的化合物的组合物来进行。在一些实施例中,本发明提供一种用于治疗患有由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,或包含化合物I或其盐的组合物来进行。在一些实施例中,个体为人类。在一些实施例中,个体为非人类动物。

[0186] 在一些实施例中,本发明提供一种抑制由溴域介导的肿瘤细胞的非所需增殖的方法。所述方法包括使肿瘤细胞与有效量的如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)或包含如本文中所描述的化合物的组合物接触。在一些情况下,肿瘤细胞由BET蛋白、BRD4蛋白或其突变体介导。

[0187] 在一些实施例中,可用如本文中所描述的一或多种化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)治疗的疾病或病况包括癌症、神经病况、自身免疫病况、发炎性病况、代谢疾病或其组合。

[0188] 在一些实施例中,可用如本文中所描述的一或多种化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)治疗的疾病或病况包括(但不限于)癌症,例如血液、上皮(包括肺、乳房及结肠)癌瘤、中线癌瘤、间叶细胞、肝、肾、神经肿瘤、肾上腺癌症、腺泡细胞癌瘤、听神经瘤、肢端雀斑样黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性白血病、急性红细胞系白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性巨核母细胞白血病、急性单核球性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌症、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌瘤、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、肺泡横纹肌肉瘤、软组织肺泡状肉瘤、成釉细胞纤维瘤、多形性大细胞淋巴瘤、多形性甲状腺癌、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型性畸胎杆状肿瘤、B细胞慢性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳氏瘤、布

朗氏肿瘤、伯基特氏淋巴瘤、乳癌、脑癌、癌瘤、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿胚质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒膜癌、脉络丛乳头瘤、肾脏的透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯疾病、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、发育不良性神经上皮瘤、无性细胞瘤、胚胎性瘤、内分泌腺体肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胎中胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡甲状腺癌、细胞节神经瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠期绒膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨骼的巨细胞瘤、胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质瘤病、升糖素瘤、性腺母细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌 (gastric cancer)、毛细胞白血病、血管母细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、恶性血液病、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱氏细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周边神经鞘瘤、恶性曲拉通瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞瘤、乳房髓性癌、髓性甲状腺癌、神经管胚细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤、黏液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、黏液脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、节状黑素瘤、眼癌、寡树突星状胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特肿瘤、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰脏癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌瘤、肾髓性癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、理查特氏转化 (还称为理查特氏综合征)、直肠癌、肉瘤、神经鞘瘤病、精细胞癌、塞特利氏细胞瘤、性索性腺基质瘤、戒环细胞癌、皮肤癌、小蓝圆细胞瘤、小细胞癌瘤、软组织肉瘤、体抑素瘤、灸癌、脊髓瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、赛扎里病、小肠癌、鳞状癌瘤、胃癌 (stomach cancer)、T细胞淋巴瘤、睪丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、子宫癌、疣状癌、视觉路径神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、沃辛氏肿瘤及威尔姆斯氏肿瘤。

[0189] 在一些实施例中,可用本发明的化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)治疗的癌症选自腺癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、乳癌、脑癌、癌瘤、骨髓肉瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、食道癌、胃肠癌、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、胆囊癌、胃癌 (gastric cancer)、头颈癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、肠癌、肾癌、喉癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、眼癌、视神经肿瘤、口腔癌、卵巢癌、垂体瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、胰脏癌、咽癌、肾细胞癌瘤、直肠癌、肉瘤、皮肤癌、脊髓瘤、小肠癌、胃癌 (stomach cancer)、T细胞淋巴瘤、睪丸癌、甲状腺癌、咽喉癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、子宫癌、阴道癌或威尔姆斯氏肿瘤。

[0190] 在一些实施例中,可用本发明的化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化

合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A) 治疗的癌症或肿瘤包括良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑及脊髓肿瘤、眼睑及眼眶肿瘤、肉芽肿瘤、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体瘤、促乳素瘤、假大脑肿瘤 (pseudotumor cerebri)、皮脂溢角化症、胃息肉、甲状腺结节、胰的囊性肿瘤、血管瘤、声带结节、息肉及包囊、卡斯特莱曼病 (Castleman disease)、慢性藏毛病 (chronic pilonidal disease)、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿瘤及幼年性息肉病综合症。

[0191] 在一些实施例中, 可用本发明的化合物 (例如, 化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A) 治疗的疾病或病况包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、黑素瘤、中线癌瘤、乳癌、淋巴瘤、神经母细胞瘤或去势抵抗性前列腺癌、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合症或急性骨髓性白血病。

[0192] 在一些实施例中, 可用本发明的化合物 (例如, 化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A) 治疗的疾病或病况包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、黑素瘤、神经母细胞瘤及去势抵抗性前列腺癌。

[0193] 在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式 (例如, 化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物来进行, 其中所述疾病或病况为慢性淋巴球性白血病 (CLL)、瑞科特氏综合症 (Richter's Syndrome)、葡萄膜黑素瘤、急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合症 (MDS)。在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐或包含化合物I或其盐的组合物来进行, 其中所述疾病或病况为慢性淋巴球性白血病 (CLL)、瑞科特氏综合症、葡萄膜黑素瘤、急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合症 (MDS)。在一个实施例中, 所述疾病为慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一个实施例中, 所述疾病或病况为瑞科特氏综合症。在一个实施例中, 所述疾病或病况为葡萄膜癌。在一个实施例中, 所述疾病或病况为骨髓性白血病。在一个实施例中, 所述疾病或病况为骨髓增生异常综合症 (MDS)。

[0194] 在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式 (例如, 化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 或包含如本文向所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物来进行,

其中所述疾病或病况为慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或瑞科特氏综合症。在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐或包含化合物I或其盐的组合物来进行, 其中所述疾病或病况为慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或瑞科特氏综合症。在一个实施例中, 所述疾病为慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一个实施例中, 所述疾病或病况为瑞科特氏综合症。

[0195] 在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式 (例如, 化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物来进行, 其中所述疾病或病况为急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合症 (MDS)。在一些实施例中, 本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法, 所述方法通过向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐或包含化合物I或其盐的组合物来进行, 其中所述疾病或病况为急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合症 (MDS)。在一个实施例中, 所述疾病或病况为急性骨髓性白血病 (AML)。在一个实施例中, 所述疾病或病况为骨髓增生异常综合症 (MDS)。

[0196] 在一些实施例中, 可用本文所公开的一或多种化合物 (例如, 化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A) 治疗的疾病或病况包括自身免疫或发炎性疾病或病况。这些自身免疫或发炎性疾病或病况可为慢性或急性的且包括 (但不限于) 发炎性骨盆病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、心包炎、包括狼疮性肾炎的肾炎、骨髓炎、肌炎、湿疹、肝炎、胃炎、肠炎、皮肤炎、齿龈炎、阑尾炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、胆囊炎、硬化性胆管炎、无  $\gamma$  球蛋白血症、牛皮癣、过敏症、克罗恩氏病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、休格连氏病 (Sjogren's disease)、例如急性移植物抗宿主病的组织移植排斥、移植器官的超急性排斥、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、自身免疫多腺病 (还称为自身免疫多腺综合症)、自身免疫秃发症、恶性贫血、脉管炎、丝球体肾炎、巨大细胞动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病、结节性多动脉炎、皮肌炎、多发性硬化症、硬皮病、自身免疫溶血性及血小板减少性病况、古巴士德氏综合症 (Goodpasture's syndrome)、动脉粥样硬化症、阿狄森氏病、垂体炎、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏症、川崎病 (Kawasaki disease)、高安氏动脉炎 (Takayasu's Arteritis)、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、I型糖尿病、败血性休克、全身性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年期关节炎、骨关节炎、痛风、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、异位性皮肤炎、退化性关节病、白斑病、大疱性皮肤病、自身免疫垂体机能减退、格-巴二氏综合症 (Guillain-Barre syndrome)、白塞氏病、巩膜病 (scleracierma)、蕈样霉菌病、急性发炎性反应 (例如急性呼吸窘迫综合症及局部缺血/再灌注损伤) 及格雷夫氏病 (Graves' disease)。在一些实施例中, 自身免疫及发炎



性疾病及病况还可包括全身或组织发炎；对缺氧、细胞活化及增殖、脂质代谢、纤维化的炎性反应；细菌感染；病毒（例如，疱疹病毒、人类乳头状瘤病毒、腺病毒、痘病毒及其它DNA病毒）、真菌、寄生虫或其毒素感染，例如败血症、败血症综合症、败血性休克、内毒素血症、全身性炎性反应综合症（SIRS）、多器官功能不全综合症、毒性休克综合症、急性肺损伤、ARDS（成人呼吸窘迫综合症）、急性肾衰竭、爆发性肝炎、烧伤、急性胰腺炎、术后综合症、类肉瘤病、赫氏反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、与病毒感染相关联的疟疾及SIRS，例如流感、带状疱疹、单纯疱疹及冠状病毒。

[0197] 在一些实施例中，本发明提供用于治疗罹患缺血-再灌注损伤或处于缺血-再灌注损伤风险下的个体的方法，所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物（例如，化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A）或包含如本文所述的化合物的组合物来进行。缺血-再灌注损伤包括（但不限于）心肌梗塞、脑血管局部缺血（中风）、急性冠状综合症、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心脏肺旁路程序、肺、肾、肝、胃肠及周边肢体栓塞。

[0198] 在一些实施例中，本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法，所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式（例如，化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A），或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物来进行，其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病（克罗恩氏病及溃疡性结肠炎）、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病或移植器官的急性排斥。在一些实施例中，本发明提供一种用于治疗罹患由溴域或其突变体介导的疾病或病况或处于由溴域或其突变体介导的疾病或病况风险下的个体的方法，所述方法通过向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐，或包含化合物I或其盐的组合物来进行，其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、骨关节炎、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病（克罗恩氏病及溃疡性结肠炎）、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病或移植器官的急性排斥。在一个实施例中，所述疾病或病况为类风湿性关节炎。在一个实施例中，所述疾病或病况为骨关节炎。在一个实施例中，所述疾病或病况为急性痛风。在一个实施例中，所述疾病或病况为牛皮癣。在一个实施例中，所述疾病或病况为全身性狼疮。在一个实施例中，所述疾病或病况为全身性狼疮。在一个实施例中，所述疾病或病况为红斑。在一个实施例中，所述疾病或病况为多发性硬化症。在一个实

施例中,所述疾病或病况为发炎性肠病。在一个实施例中,所述疾病或病况为克罗恩氏病。在一个实施例中,所述疾病或病况为溃疡性结肠炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为哮喘。在一个实施例中,所述疾病或病况为慢性阻塞性气管疾病。在一个实施例中,所述疾病或病况为肺炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为心肌炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为心包炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为肌炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为湿疹。在一个实施例中,所述疾病或病况为皮肤炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为秃发症。在一个实施例中,所述疾病或病况为白斑病。在一个实施例中,所述疾病或病况为大疱性皮肤病。在一个实施例中,所述疾病或病况为肾炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为脉管炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为动脉粥样硬化症。在一个实施例中,所述疾病或病况为阿尔茨海默氏病。在一个实施例中,所述疾病或病况为抑郁症。在一个实施例中,所述疾病或病况为视网膜炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为眼色素层炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为巩膜炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为肝炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为胰腺炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为原发性胆汁性肝硬化症。在一个实施例中,所述疾病或病况为硬化性胆管炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为阿狄森氏病。在一个实施例中,所述疾病或病况为垂体炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为甲状腺炎。在一个实施例中,所述疾病或病况为I型糖尿病。在一个实施例中,所述疾病或病况为移植器官的急性排斥。

[0199] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患高胆固醇血症或处于高胆固醇血症风险下的个体的方法,所述方法通过向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物来进行。在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患高胆固醇血症或处于高胆固醇血症风险下的个体的方法,所述方法通过向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐或包含化合物I或其盐的组合物来进行。

[0200] 在一些实施例中,本发明提供一种如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)或包含如本文中所描述的化合物的组合物在制造用于治疗如本文中所描述的疾病或病况的药剂中的用途。在一些实施例中,本发明提供一种如本文中所描述的化合物或一种包含如本文中所描述的化合物的组合物,其用于治疗如本文中所描述的疾病或病况。

[0201] 如下文详细论述,本发明提供用于治疗患有本文中所描述的疾病或病况或处于本文中所描述的疾病或病况风险下的个体的组合疗法,其中此类组合疗法包含向有需要的个体投与本文中所公开的化合物(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)中的任一者或多者,或包含如本文中所描述的化合物中的任一者或多者的组合物,以及一或多种其它治疗剂,包括(但不限于)BCL-2抑制剂、PI3K抑制剂、BTK抑制剂、CTLA-4抑制剂、检查点抑制剂或喹杂替尼。

[0202] 以下文献公开案描述这些用途的仅一些实例以用于溴域抑制剂。

[0203] 由于本文中所描述的化合物经展示为溴域抑制剂,接着以下公开案确认所主张的化合物的效用。

[0204] 癌症

[0205] 针对以下癌症在临床试验中向人类投与溴域抑制剂:乳癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌急性骨髓性白血病、骨髓增生异常肿瘤、骨髓增生异常综合症、中线癌、去势抵抗性前列腺癌、胰脏癌、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌及神经母细胞瘤(C.A.French, Small-Molecule Targeting of BET Proteins in Cancer, *Advances in Cancer Research*, (2016), 131, 21-58)。

[0206] 溴域4 (BRD4) 抑制剂抑制结肠直肠癌生长及转移结肠直肠癌(Y.Hu等人, BRD4 Inhibitor Inhibits Colorectal Cancer Growth and Metastasis, *Int.J.Mol.Sci.* (2015), 16, 1928-1948)。

[0207] 溴域抑制剂抑制去势抵抗性前列腺癌(I.A.Asangani等人, Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer, *Nature* (2014), 510, 278-282)。

[0208] 向一组神经母细胞瘤细胞系投与溴域抑制剂,其在大部分细胞系中产生强效生长抑制及细胞毒性(A.Wyce等人, BET Inhibition Silences Expression of MYCN and BCL2 and Induces Cytotoxicity in Neuroblastoma Tumor Models, *PLOS ONE* (2013), 8, 8, 1-16)。

[0209] 溴域抑制剂强力降低急性淋巴母细胞白血病的存活力(C.J.Ott等人, BET bromodomain inhibition targets both c-MYC and IL7R in high-risk acute lymphoblastic leukemia, *Blood Journal* (2012), 1-23)。

[0210] 溴域抑制剂选择性地抑止小鼠及人类AML细胞系的增殖。(A.F.Hohmann等人, Sensitivity and engineered resistance of myeloid leukemia cells to BRD9 inhibition, *Nature Chemical Biology* (2016), 12, 672-679)。

[0211] 发现本发明的化合物I为具有新颖活体外及活体内药理学特性的结构上不同的BET抑制剂,所述药理学特性模拟或超出CLL的临床前模型中B细胞受体(BCR)信号传递试剂的疗效。(H.G.Ozer等人, BRD4 profiling identifies critical Chronic Lymphocytic Leukemia oncogenic circuits and reveals sensitivity to PLX51107, a novel structurally distinct BET inhibitor, *Cancer Discovery*, 2018年3月14日线上出版, doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0902)。

[0212] 在葡萄膜黑素瘤(UM)的小鼠异种移植模型中,本发明的化合物I明显抑制肿瘤生长。(G.Ambrosini等人, Cytotoxic Effects of a Novel BRD4 Inhibitor in Uveal Melanoma Cells with Gnaq/11 Mutations, *Molecular and Cellular Biology, Genetics*, DOI:10.1158/1538-7445.AM2016-4462, 2016年7月出版)。

[0213] 若干溴域抑制剂候选药物已进展到骨髓增生异常综合症、AML、多发性骨髓瘤及胶质母细胞瘤多形性的临床试验中(G.W.Rhyasen等人, AZD5153: A Novel Bivalent BET Bromodomain Inhibitor Highly Active against Hematologic Malignancies, *Mol.Cancer Ther.* (2016), 15, 11, 2563-2574)。

[0214] 已发现,溴域4 (BRD4) 抑制剂引起多发性骨髓瘤中的MYC癌基因的选择性抑制

(J.Loven等人, Selective Inhibition of Tumor Oncogenes by Disruption of Super-Enhancers, *Cell* (2013), 153, 320-334)。

[0215] 观测到溴域抑制剂的强效抗骨髓瘤活性(A.Chaidos等人, Potent antimyeloma activity of the novel bromodomain inhibitors I-BET151 and I-BET762, *Blood* (2014), 123, 5, 697-705)。

[0216] 发现溴域抑制剂诱导多形性胶质母细胞瘤细胞的细胞周期停滞(C.Pastori等人, The Bromodomain protein BRD4 controls HOTAIR, a long noncoding RNA essential for glioblastoma proliferation, *PNAS* (2015), 1-6)。

[0217] 已证实BRD4的抑止与梅克尔细胞癌异种移植肿瘤生长的抑止相关(D.Sengupta等人, Disruption of BRD4 at H3K27Ac-enriched enhancer region correlates with decreased c-Myc expression in Merkel cell carcinoma, *Epigenetics* (2015), 10, 6, 460-466)。

[0218] BRD4抑制剂已抑止乳癌细胞生长(J.Shi等人, Disrupting the Interaction of BRD4 with Diacetylated Twist Suppresses Tumorigenesis in Basal-like Breast Cancer, *Cancer Cell* (2014), 25, 210-225)。

[0219] 已证实溴域抑制主要NSCLC细胞以用于诱导细胞凋亡, 且BRD抑制剂展示一组NSCLC细胞系中的不同抗增殖活性(O.Klingbeil等人, Inhibition of BET bromodomain-dependent XIAP and FLIP expression sensitizes KRAS-mutated NSCLC to pro-apoptotic agents, *Cell Death and Disease* (2016), 7, e2365, doi:10.1038/cddis.2016.271, 1-13)。

[0220] BRD4抑制剂明显抑制骨肉瘤细胞的增殖及存活(D.H.Lee等人, Synergistic Effect of JQ1 and Rapamycin for Treatment of Human Osteosarcoma, *Int. J. Cancer* (2015), 135, 2055-2064)。

[0221] 溴域抑制剂证实对卵巢癌细胞系的抑制作用(A.MKurimchak等人, Resistance to BET Bromodomain Inhibitors is Mediated by Kinome Reprogramming in Ovarian Cancer, *Cell Reports* (2016), 16, 1273-1286)。

[0222] 溴域抑制剂强力抑制胃癌细胞生长(R.C.Montenegro等人, BET inhibition as a new strategy for the treatment of gastric cancer, *Oncotarget* (2016), 7, 28, 43997-44012)。

[0223] 某些LAC细胞系急性地容易受溴域抑制影响(W.W.Lockwood等人, Sensitivity of human lung adenocarcinoma cell lines to targeted inhibition of BET epigenetic signaling proteins, *PNAS* (2012), 109, 47, 19408-19413)。

[0224] BRD4为有前景的针对中线癌的目标(J.Lu等人, Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4, *Chemistry & Biology* (2015), 22, 755-763)。

[0225] 已发现, BRD4抑制剂抑止恶性周边神经鞘肿瘤(MPNST)的生长及肿瘤形成两者(A.J.Patel等人, BET Bromodomain Inhibition Triggers Apoptosis of NF1-Associated Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors through Bim Induction, *Cell Reports* (2014), 6, 1-12)。

[0226] 已发现,溴域抑制剂造成细胞凋亡且减少黑素瘤细胞的生长(A.Heinemann等人,Combining BET and HDAC inhibitors synergistically induces apoptosis of melanoma and suppresses AKT and YAP signaling,Oncotarget(2015)6,25,21507-21521)。

[0227] BRD4抑制已特征化为抗葡萄膜黑素瘤的新颖治疗性干预(G.Ambrosini等人,BRD4-targeted therapy induces Myc-independent cytotoxicity in Gnaq/11-mutated uveal melanoma cells,Oncotarget(2015),6,32,33397-33409)。

[0228] 携带神经管胚细胞瘤异种移植物的小鼠在用溴域抑制剂治疗时展现延长的存活期(A.Hennsen等人,BET bromodomain protein inhibition is a therapeutic option for medulloblastoma,Oncotarget(2013),4,11,2080-2095)。

[0229] 淋巴瘤

[0230] 溴域抑制剂抑制不同来源的淋巴瘤细胞系的增殖(M.Jung等人,Targeting BET bromodomains for cancer treatment,Epigenomics(2015),7(3),487-501)。

[0231] 溴域抑制剂已展示对伯基特氏淋巴瘤有影响(S.Wu等人,Phospho Switch Triggers Brd4 Chromatin Binding and Activator Recruitment for Gene-Specific Targeting,Molecular Cell(2013),49,1-15;J.Lu等人,Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4,Chemistry&Biology(2015),22,755-763)。

[0232] 溴域抑制诱导B细胞淋巴瘤的细胞凋亡(S.J.Hogg等人,BET inhibition Induces Apoptosis in Aggressive B-Cell Lymphoma via Epigenetic Regulation of BCL-2 Family Members,Mol Cancer Ther(2016),15,9,2030-2041)。

[0233] 发炎及自身免疫病症

[0234] 溴域抑制剂经展示对治疗疾病指征(例如自身免疫疾病及发炎)有效(O.A.Kharenko等人,RVX-297-a novel BD2 selective inhibitor of BET bromodomains,Biochemical and Biophysical Research Communication(2016),477,62-67)。

[0235] 已发现,溴域抑制为自体免疫的疾病领域提供了有益活性(D.U.Lee等人,Nonselective inhibition of the epigenetic transcriptional regulator BET induces marked lymphoid and hematopoietic toxicity in mice,Toxicology and Applied Pharmacology(2016),300,47-54)。

[0236] 已发现,溴域抑制改善了小鼠的结肠炎(K.Cheung等人,BET N-terminal bromodomain inhibition selectively blocks Th17 cell differentiation and ameliorates colitis in mice,PNAS(2017),114,11,2952-2957)。

[0237] BRD4抑制剂减少了人类气管上皮细胞的IL-1 $\beta$ 诱导的发炎且可有效用于治疗慢性阻塞性肺病(Y.M.Khan,等人,Brd4 is Essential for IL-1 $\beta$ -Induced Inflammation in Human Airway Epithelial Cells,PLOS ONE(2014),9,4,1-17)。

[0238] 溴域抑制为动脉粥样硬化症提供了有益活性(D.U.Lee等人,Nonselective inhibition of the epigenetic transcriptional regulator BET induces marked lymphoid and hematopoietic toxicity in mice,Toxicology and Applied

Pharmacology (2016), 300, 47-54)。

[0239] 关节炎/关节相关疾病

[0240] 溴域抑制剂减少了关节肿胀及发炎且有助于防止骨质流失,其可适用于治疗类风湿性关节炎及骨关节炎(K.Park-Min等人,Inhibition of osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption by targeting BET proteins and epigenetic regulation,Nature Communications (2014),5:5418,1-9)。

[0241] 溴域介导发炎性相关病变,例如类风湿性关节炎(K.A.Papavassiliou等人,Bromodomains:pockets with therapeutic potential,Trends inMolecular Medicine (2014),20,9,477-478)。

[0242] 6. 组合疗法

[0243] 特定言之,在治疗本文中所描述的癌症及其它疾病以及指征时,溴域调节剂可与另一药理学活性化合物,或与两种或更多种其它药理学活性化合物有效地结合。在一个实施例中,所述组合物包括如所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)以及对相同疾病指征治疗上有效的一或多种化合物,其中所述化合物对所述疾病指征具有协同效应。在一个实施例中,所述组合物包括有效治疗癌症的如本文中所描述的任何一或多种化合物以及有效治疗相同癌症的一或多种其它化合物,另外其中所述化合物在治疗所述癌症时协同有效。

[0244] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)以及一或多种其它治疗剂。在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐以及一或多种其它治疗剂。在一些实施例中,一或多种其它治疗剂选自:烷化剂,包括(但不限于)阿多来新(adozelesin)、六甲蜜胺、苯达莫司汀(bendamustine)、比折来新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡铂(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺、达卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、依托格鲁(etoglucid)、福莫司汀(fotemustine)、海普法姆(hepsulfam)、异环磷酰胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、甘露舒凡(mannosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、二溴甘露醇、奈达铂(nedaplatin)、尼莫司汀(nimustine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、泼尼氮芥(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、赛特铂(satraplatin)、司莫司汀(semustine)、链脲菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、曲奥舒凡(treosulfan)、三亚胺醌(triaziquone)、曲他胺(triethylenemelamine)、四硝酸三铂(triplatintetranitrate)、曲磷胺(trofosphamide)及乌拉莫司汀(uramustine);抗生素,包括(但不限于)阿克拉霉素(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、小红莓(doxorubicin)、依沙芦星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)、美诺立尔(menogaril)、丝裂霉素(mitomycin)、新

抑癌蛋白 (neocarzinostatin)、喷司他丁 (pentostatin)、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡霉素 (plicamycin)、伐柔比星 (valrubicin) 及左柔比星 (zorubicin); 抗代谢产物, 包括 (但不限于) 氨基喋呤、阿扎胞苷 (azacitidine)、硫唑嘌呤、卡培他滨 (capecitabine)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法拉滨 (clofarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、地西他滨 (decitabine)、氟尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、5-氟尿嘧啶、吉西他滨 (gemcitabine)、羟基尿素 (hydroxyurea)、巯基嘌呤 (mercaptapurine)、甲氨喋呤、奈拉滨 (nelarabine)、培美曲塞 (pemetrexed)、雷替曲塞 (raltitrexed)、喃氟啉-尿嘧啶 (tegafur-uracil)、硫鸟嘌呤、甲氧苄啶 (trimethoprim)、曲美沙特 (trimetrexate) 及阿糖腺苷 (vidarabine); 免疫疗法、抗体疗法, 包括 (但不限于) 阿仑单抗 (alemtuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、加利昔单抗 (galiximab)、吉妥单抗 (gemtuzumab)、帕尼单抗 (panitumumab)、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、贝伦妥单抗 (brentuximab)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、90Y替伊莫单抗 (90Yibritumomabtiuxetan)、伊派利单抗 (ipilimumab)、曲美单抗 (tremelimumab) 及抗 CTLA-4 抗体; 荷尔蒙或荷尔蒙拮抗剂, 包括 (但不限于) 阿那曲唑 (anastrozole)、雄性激素、布舍瑞林 (buserelin)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、依西美坦 (exemestane)、氟他胺、氟维司群 (fulvestrant)、戈舍瑞林 (goserelin)、艾多昔芬 (idoxifene)、来曲唑 (letrozole)、亮丙立德 (leuprolide)、甲地孕酮 (mestrol)、雷诺昔酚 (raloxifene)、他莫昔芬 (tamoxifen) 及托瑞米芬 (toremifene); 紫杉烷, 包括 (但不限于) DJ-927、多西他赛 (docetaxel)、TPI287、拉洛他赛 (larotaxel)、奥他赛 (ortataxel)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、DHA-太平洋紫杉醇及替司他赛 (tesetaxel); 类视黄素, 包括 (但不限于) 亚利崔托宁 (alitretinoin)、贝瑟罗汀 (bexarotene)、非瑞替尼 (fenretinide)、异维甲酸 (isotretinoin) 及维甲酸 (tretinoin); 生物碱, 包括 (但不限于) 地美可辛 (demecolcine)、高粗榧碱 (homoharringtonine)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春地辛 (vindesine)、长春氟宁 (vinflunine) 及长春瑞宾 (vinorelbine); 抗血管生成剂, 包括 (但不限于) AE-941 (GW786034, 新伐司他 (Neovastat))、ABT-510、2-甲氧雌二醇、来那度胺 (lenalidomide) 及沙立度胺 (thalidomide); 拓扑异构酶抑制剂, 包括 (但不限于) 安吡啶 (amsacrine)、贝洛替康 (belotecan)、艾特哌林 (edotecarin)、依托泊苷 (etoposide)、磷酸依托泊苷 (etoposidephosphate)、依喜替康 (exatecan)、伊立替康 (irinotecan) (此外, 活性代谢物 SN-38 (7-乙基-10-羟基-喜树碱))、胺甲硫蒽酮 (lucanthone)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、匹蒽醌 (pixantrone)、卢比替康 (rubitecan)、替尼泊甙 (teniposide)、拓朴替康 (topotecan) 及 9-氨基喜树碱; 激酶抑制剂, 包括 (但不限于) 阿西替尼 (axitinib) (AG013736)、达沙替尼 (dasatinib) (BMS354825)、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、夫拉平度 (flavopiridol)、甲磺酸伊马替尼 (imatinibmesylate)、拉帕替尼 (lapatinib)、二磷酸莫替沙尼 (motesanibdiphosphate) (AMG706)、尼罗替尼 (nilotinib) (AMN107)、塞利希布 (seliciclib)、索拉非尼 (sorafenib)、苹果酸舒尼替尼 (sunitinibmalate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-羟基星孢菌素)、维罗非尼 (vemurafenib)、达拉非尼 (dabrafenib)、司美替尼 (selumetinib)、LGX818、BGB-283、PLX3397 及凡塔蓝尼 (vatalanib); 靶向信号转导抑制剂, 包括 (但不限于) 硼替佐米 (bortezomib)、格尔德霉素 (geldanamycin) 及雷帕霉素 (rapamycin); 生物反应调节剂, 包



括(但不限于)咪喹莫特(imiquimod)、干扰素- $\alpha$ 及介白素-2;以及其它化学治疗剂,包括(但不限于)3-AP(3-氨基-2-羟基醛硫半卡巴肼)、阿曲生坦(altrasentan)、胺格鲁米特(aminogluthetimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1(bryostatin-1)、西仑吉肽(cilengitide)、艾利摩尔(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(eribulinmesylate)(E7389)、伊沙匹隆(ixabepilone)、氯尼达明(lonidamine)、马索罗酚(masoprocol)、米托瓜宗(mitoguanazone)、奥利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、睾内酯(testolactone)、噻唑呋林(tiazofurin)、mTOR抑制剂(例如,西罗莫司(sirolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、德佛利姆(deforolimus))、BCL-2抑制剂(例如,维尼托克(venetoclax))、PI3K抑制剂(例如,BEZ235、维尼托克、艾德斯布(idelalisib)、IDH1、IDH2、EZH2、GDC-0941、XL147、XL765)、BTK抑制剂(例如,依鲁替尼(ibrutinib)、阿拉卡鲁替尼(alacabrutinib))、Cdk4抑制剂(例如,PD-332991)、Akt抑制剂、CTLA-4抑制剂(伊派利单抗(ipilimumab))、Hsp90抑制剂(例如,格尔德霉素(geldanamycin)、根赤壳菌素(radicicol)、坦螺旋霉素(tanespimycin))、检查点抑制剂(PD-1抑制剂,例如纳武单抗(nivolumab),或PDL-1抑制剂,例如派立珠单抗(pembrolizumab))、法呢基转移酶抑制剂(farnesyltransferaseinhibitors)(例如,替吡法尼(tipifarnib))及芳香酶抑制剂(阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑依(letrozole)、西美坦(exemestane))。

[0245] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A)以及一或多种其它治疗剂,所述治疗剂选自:烷化剂,包括(但不限于)阿多来新、六甲蜜胺、苯达莫司汀、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌氮芥、依托格鲁、福莫司汀、海普法姆、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、甘露舒凡、氮芥、美法仑、二溴甘露醇、奈达铂、尼莫司汀、奥沙利铂、哌泊舒凡、泼尼氮芥、丙卡巴肼、雷莫司汀、赛特铂、司莫司汀、链脲菌素、替莫唑胺、噻替派、曲奥舒凡、三亚胺醌、曲他胺、四硝酸三铂、曲磷胺及乌拉莫司汀;抗生素,包括(但不限于)阿克拉霉素、胺柔比星、博来霉素、放线菌素、道诺霉素、小红莓、依沙芦星、表柔比星、艾达霉素、美诺立尔、丝裂霉素、新抑癌蛋白、喷司他丁、吡柔比星、普卡霉素、伐柔比星及左柔比星;抗代谢产物,包括(但不限于)氨基喋呤、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基尿素、巯基嘌呤、甲氨喋呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、喃氟啶-尿嘧啶、硫鸟嘌呤、甲氧苄啶、曲美沙特及阿糖腺苷;免疫疗法、抗体疗法,包括(但不限于)阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉妥单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伦妥单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、90Y替伊莫单抗、伊派利单抗、曲美单抗及抗CTLA-4抗体;荷尔蒙或荷尔蒙拮抗剂,包括(但不限于)阿那曲唑、雄性激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙立德、甲地孕酮、雷诺昔酚、他莫昔芬及托瑞米芬;紫杉烷,包括(但不限于)DJ-927、多西他赛、TPI287、拉洛他赛、奥他赛、太平洋紫杉醇、DHA-太平洋紫杉醇及替司他赛;类视黄素,包括(但不限于)亚利崔托宁、贝瑟罗汀、非瑞替尼、异维甲酸及维甲酸;生物碱,包括(但不限于)

地美可辛、高粗榧碱、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁及长春瑞宾；抗血管生成剂，包括（但不限于）AE-941（GW786034，新伐司他）、ABT-510、2-甲氧雌二醇、来那度胺及沙立度胺；拓朴异构酶抑制剂，包括（但不限于）安吡啶、贝洛替康、艾特唑林、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依喜替康、伊立替康（此外，活性代谢物SN-38（7-乙基-10-羟基-喜树碱））、胺甲硫蒽酮、米托蒽醌、匹蒽醌、卢比替康、替尼泊甙、拓朴替康及9-氨基喜树碱；激酶抑制剂，包括（但不限于）阿西替尼（AG013736）、达沙替尼（BMS354825）、埃罗替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、二磷酸莫替沙尼（AMG706）、尼罗替尼（AMN107）、塞利希布、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01（7-羟基星孢菌素）、维罗非尼、达拉非尼、司美替尼、异常阻断剂（paradoxbreakers）（例如PLX8394或PLX7904）、LGX818、BGB-283、派西尼布（pexidartinib）（PLX3397）及凡塔蓝尼；靶向信号转导抑制剂，包括（但不限于）硼替佐米、格尔德霉素及雷帕霉素；生物反应调节剂，包括（但不限于）咪喹莫特、干扰素- $\alpha$ 及介白素-2；以及其它化学治疗剂，包括（但不限于）3-AP（3-氨基-2-羟基醛硫半卡巴肼）、阿曲生坦、胺格鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、艾利摩尔、甲磺酸艾日布林（E7389）、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托瓜宗、奥利默森、舒林酸、罂内酯、噻唑呋林、mTOR抑制剂（例如，西罗莫司、坦罗莫司、依维莫司、德佛利姆、INK28、AZD8055）、PI3K抑制剂（例如，BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、BMK120）、Cdk4抑制剂（例如，PD-332991）、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂（例如，格尔德霉素、根赤壳菌素、坦螺旋霉素）、法呢基转移酶抑制剂（例如，替吡法尼）及芳香酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）。

[0246] 在一些实施例中，本发明提供一种组合物，例如医药组合物，其包含化合物I或其盐以及一或多种其它治疗剂，所述治疗剂选自：烷化剂，包括（但不限于）阿多来新、六甲蜜胺、苯达莫司汀、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌氮芥、依托格鲁、福莫司汀、海普法姆、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、甘露舒凡、氮芥、美法仑、二溴甘露醇、奈达铂、尼莫司汀、奥沙利铂、哌泊舒凡、泼尼氮芥、丙卡巴肼、雷莫司汀、赛特铂、司莫司汀、链脲菌素、替莫唑胺、噻替派、曲奥舒凡、三亚胺醌、曲他胺、四硝酸三铂、曲磷胺及乌拉莫司汀；抗生素，包括（但不限于）阿克拉霉素、胺柔比星、博来霉素、放线菌素、道诺霉素、小红莓、依沙芦星、表柔比星、艾达霉素、美诺立尔、丝裂霉素、新抑癌蛋白、喷司他丁、吡柔比星、普卡霉素、伐柔比星及左柔比星；抗代谢产物，包括（但不限于）氨基嘌呤、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基尿素、巯基嘌呤、甲氨嘌呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、喃氟啶-尿嘧啶、硫鸟嘌呤、甲氧苄啶、曲美沙特及阿糖腺苷；免疫疗法、抗体疗法，包括（但不限于）阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉妥单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伦妥单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、90Y替伊莫单抗、伊派利单抗、曲美单抗及抗CTLA-4抗体；荷尔蒙或荷尔蒙拮抗剂，包括（但不限于）阿那曲唑、雄性激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙立德、甲地孕酮、雷诺昔酚、他莫昔芬及托瑞米芬；紫杉烷，包括（但不限于）DJ-927、多西他赛、TPI287、拉洛他赛、奥他赛、太平洋紫杉醇、DHA-太平洋紫杉醇及替司他赛；类视黄素，包括（但不限于）亚利崔托宁、贝瑟罗汀、非瑞替尼、异维甲酸及维甲酸；生物碱，包括（但不限于）地美可辛、高粗榧碱、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁及长春瑞宾；抗血管生成剂，包括（但不限于）AE-941（GW786034，新伐司他）、ABT-510、2-甲氧雌二

醇、来那度胺及沙立度胺；拓朴异构酶抑制剂，包括（但不限于）安吡啶、贝洛替康、艾特唑林、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依喜替康、伊立替康（此外，活性代谢物SN-38（7-乙基-10-羟基-喜树碱））、胺甲硫蒽酮、米托蒽醌、匹蒽醌、卢比替康、替尼泊忒、拓朴替康及9-氨基喜树碱；激酶抑制剂，包括（但不限于）阿西替尼（AG013736）、达沙替尼（BMS354825）、埃罗替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、二磷酸莫替沙尼（AMG706）、尼罗替尼（AMN107）、塞利希布、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01（7-羟基星孢菌素）、维罗非尼、达拉非尼、司美替尼、异常阻断剂（例如PLX8394或PLX7904）、LGX818、BGB-283、派西尼布（PLX3397）及凡塔蓝尼；靶向信号转导抑制剂，包括（但不限于）硼替佐米、格尔德霉素及雷帕霉素；生物反应调节剂，包括（但不限于）咪喹莫特、干扰素- $\alpha$ 及介白素-2；以及其它化学治疗剂，包括（但不限于）3-AP（3-氨基-2-羟基醛硫半卡巴肼）、阿曲生坦、胺格鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、艾利摩尔、甲磺酸艾日布林（E7389）、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托瓜宗、奥利默森、舒林酸、罾内酯、噻唑呋林、mTOR抑制剂（例如，西罗莫司、坦罗莫司、依维莫司、德佛利姆、INK28、AZD8055）、PI3K抑制剂（例如，BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、BMK120）、Cdk4抑制剂（例如，PD-332991）、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂（例如，格尔德霉素、根赤壳菌素、坦螺旋霉素）、法呢基转移酶抑制剂（例如，替吡法尼）及芳香酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）。

[0247] 在一些实施例中，本发明提供一种组合物，例如医药组合物，其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式（例如，化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A）以及一或多种其它治疗剂，所述治疗剂选自：i) 烷化剂，其选自阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌氮芥、福莫司汀、海普法姆、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、氮芥、美法仑、奥沙利铂、哌泊舒凡、司莫司汀、链脲菌素、替莫唑胺、噻替派及曲奥舒凡；ii) 抗生素，其选自博来霉素、放线菌素、道诺霉素、小红莓、表柔比星、艾达霉素、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、新抑癌蛋白、喷司他丁及普卡霉素；iii) 抗代谢产物，其选自阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、替加氟（ftorafur）、吉西他滨、羟基尿素、巯基嘌呤、甲氨嘌呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤及曲美沙特；iv) 抗体治疗剂，其选自阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉妥单抗、纳武单抗、帕尼单抗、派立珠单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗及90Y替伊莫单抗；v) 荷尔蒙或荷尔蒙拮抗剂，其选自阿那曲唑、雄性激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙立德、甲地孕酮、雷诺昔酚、他莫昔芬及托瑞米芬；vi) 紫杉烷，其选自DJ-927、多西他赛、TPI287、太平洋紫杉醇及DHA-太平洋紫杉醇；vii) 类视黄素，其选自亚利崔托宁、贝瑟罗汀、非瑞替尼、异维甲酸及维甲酸；viii) 生物碱，其选自依托泊苷、高粗榧碱、替尼泊忒、长春碱、长春新碱、长春地辛及长春瑞宾；ix) 抗血管生成剂，其选自AE-941（GW786034，新伐司他）、ABT-510、2-甲氧雌二醇、来那度胺及沙立度胺；x) 拓朴异构酶抑制剂，其选自安吡啶、艾特唑林、依喜替康、伊立替康、SN-38（7-乙基-10-羟基-喜树碱）、卢比替康、拓朴替康及9-氨基喜树碱；xi) 激酶抑制剂，其选自埃罗替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、AG-013736、

AMG706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01 (7-羟基星孢菌素)、维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼及凡塔蓝尼;xii) 靶向信号转导抑制剂,其选自硼替佐米、格尔德霉素及雷帕霉素;xiii) 生物反应调节剂,其选自咪喹莫特、干扰素- $\alpha$ 及介白素-2;xiv) IDO抑制剂;以及xv) 化学治疗剂,其选自3-AP (3-氨基-2-羟基醛硫半卡巴肼)、阿曲生坦、胺格鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、艾利摩尔、甲磺酸艾日布林 (E7389)、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托瓜宗、奥利默森、舒林酸、罂内酯、噻唑呋林、mTOR抑制剂、PI3K抑制剂、Cdk4抑制剂、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂、法呢基转移酶抑制剂或芳香酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦);xvi) Mek抑制剂;xvii) 酪氨酸激酶抑制剂;xviii) c-Kit突变体抑制剂;xix) EGFR抑制剂,或xx) 表观遗传调节剂。在其它实施例中,可与如上文所描述的一或多种试剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐)。

[0248] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐以及一或多种其它治疗剂,所述治疗剂选自:i) 烷化剂,其选自阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌氮芥、福莫司汀、海普法姆、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、氮芥、美法仑、奥沙利铂、哌泊舒凡、司莫司汀、链脲菌素、替莫唑胺、噻替派及曲奥舒凡;ii) 抗生素,其选自博莱霉素、放线菌素、道诺霉素、小红莓、表柔比星、艾达霉素、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、新抑癌蛋白、喷司他丁及普卡霉素;iii) 抗代谢产物,其选自阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、吉西他滨、羟基尿素、巯基嘌呤、甲氨喋呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤及曲美沙特;iv) 抗体治疗剂,其选自阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉妥单抗、纳武单抗、帕尼单抗、派立珠单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗及90Y替伊莫单抗;v) 荷尔蒙或荷尔蒙拮抗剂,其选自阿那曲唑、雄性激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙立德、甲地孕酮、雷诺昔酚、他莫昔芬及托瑞米芬;vi) 紫杉烷,其选自DJ-927、多西他赛、TPI287、太平洋紫杉醇及DHA-太平洋紫杉醇;vii) 类视黄素,其选自亚利崔托宁、贝瑟罗汀、非瑞替尼、异维甲酸及维甲酸;viii) 生物碱,其选自依托泊苷、高粗榧碱、替尼泊忒、长春碱、长春新碱、长春地辛及长春瑞宾;ix) 抗血管生成剂,其选自AE-941 (GW786034,新伐司他)、ABT-510、2-甲氧雌二醇、来那度胺及沙立度胺;x) 拓朴异构酶抑制剂,其选自安吖啶、艾特唑林、依喜替康、伊立替康、SN-38 (7-乙基-10-羟基-喜树碱)、卢比替康、拓朴替康及9-氨基喜树碱;xi) 激酶抑制剂,其选自埃罗替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、AG-013736、AMG706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01 (7-羟基星孢菌素)、维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、考比替尼、司美替尼及凡塔蓝尼;xii) 靶向信号转导抑制剂,其选自硼替佐米、格尔德霉素及雷帕霉素;xiii) 生物反应调节剂,其选自咪喹莫特、干扰素- $\alpha$ 及介白素-2;xiv) IDO抑制剂;以及xv) 化学治疗剂,其选自3-AP (3-氨基-2-羟基醛硫半卡巴肼)、阿曲生坦、胺格鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、艾利摩尔、甲磺酸艾日布林 (E7389)、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托瓜宗、奥利默森、舒林酸、罂内酯、噻唑呋林、

mTOR抑制剂、PI3K抑制剂、Cdk4抑制剂、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂、法呢基转移酶抑制剂或芳香酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦);xvi) Mek抑制剂;xvii) 酪氨酸激酶抑制剂;xviii) c-Kit突变体抑制剂;xix) EGFR抑制剂,或xx) 表观遗传调节剂。在其它实施例中,可与如上文所描述的一或多种试剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之化合物I或其盐。

[0249] 表观遗传调节剂包括DNA甲基化试剂及通过染色体修饰剂的活性调节组蛋白和/或蛋白的翻译后修饰的试剂。表观遗传调节剂的非限制性实例包括:

[0250] (a) DNA甲基转移酶(例如,氮胞苷、地西他滨或泽布拉恩(zebularine));

[0251] (b) 组蛋白及蛋白质甲基转移酶,包括(但不限于)DOT1L抑制剂,例如EPZ004777(7-[5-去氧-5-[[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基]羰基]氨基]丙基](1-甲基乙基)氨基]- $\beta$ -D-呋喃核糖基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺)、EZH1抑制剂、EZH2抑制剂或EPX5687;

[0252] (c) 组蛋白去甲基酶;

[0253] (d) 组蛋白去乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂),其包括(但不限于)伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、西达本胺(chidamide)、帕比诺他(panobinostat)、贝林诺他(belinostat)、丙戊酸(valproic acid)、莫塞诺他(mocetinostat)、阿贝司他(abexinostat)、恩替诺他(entinostat)、雷米诺他(resminostat)、吉韦诺他(givinostat)或奎西诺他(quisinostat);

[0254] (e) 组蛋白乙酰基转移酶抑制剂(还被称作HAT抑制剂),其包括(但不限于)C-646、(4-[4-[5-(4,5-二甲基-2-硝苯基)-2-呋喃基]亚甲基]-4,5-二氢-3-甲基-5-氧代-1H-吡唑-1-基]苯甲酸)、CPH2(亚环戊基-[4-(4'-氯苯基)噻唑-2-基]肼)、CTPB(N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-6-十五基-苯甲酰胺)、山竹醇((1R,5R,7R)-3-(3,4-二氢苯基)-4-羟基-8,8-二甲基-1,7-双(3-甲基-2-丁-1-基)-5-[(2S)-5-甲基-2-(1-甲基乙烯基)-4-己烯-1-基]双环[3.3.1]壬-3-烯-2,9-二酮)、漆树酸、EML425(5-[(4-羟基-2,6-二甲基苯基)亚甲基]-1,3-双(苯基甲基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮、ISOX双([3-[4-[2-[5-(二甲基-1,2-恶唑-4-基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基]乙基]苯氧基]丙基)二甲胺)、L002(4-[0-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]肼]-2,6-二甲基-2,5-环己二烯-1,4-二酮)、NU9056(5-(1,2-噻唑-5-基二硫基)-1,2-噻唑)、SI-2盐酸盐(1-(2-吡啶基)乙酮-2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)脞盐酸盐);或

[0255] (f) 其它染色体重塑因子。

[0256] 在一些实施例中,表观遗传调节剂为伏立诺他、罗米地辛、贝林诺他或帕比诺他。

[0257] 在一些实施例中,提供包括治疗有效量的如本文中所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何固体或非晶形式)及至少一种药学上可接受的载剂、赋形剂和/或稀释剂的组合物。在一些实施例中,提供包括治疗有效量的如本文中所描述的任何两种或更多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的固体或非晶形式)及至少一种药学上可接受的载剂、赋形剂和/或稀释剂的组合物。在一些实施例中,所述组合物可包括如本文中所描述的任何一或多种化合物及对相同疾病指征治疗上有效的一或多种化合物。在一些实施例中,所述组合物包括如本文中所描述的任何一或多种化合物以及对相同疾病指征治疗上有效的一或多种化合物,其中所述化合物对所述疾病指征具有协同效

应。在一个实施例中,所述组合物包括有效治疗癌症的如本文中所描述的任何一或多种化合物以及有效治疗相同癌症的一或多种其它化合物,另外其中所述化合物在治疗所述癌症时协同有效。可同时或依序投与所述化合物。

[0258] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),以及FMS抑制剂,例如喹杂替尼或派西尼布。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼或派西尼布。

[0259] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及FMS抑制剂,例如喹杂替尼或派西尼布。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼或派西尼布。

[0260] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐,以及FMS抑制剂,例如喹杂替尼或派西尼布。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼或派西尼布。

[0261] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任何一或多种(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),以及喹杂替尼。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼。

[0262] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及喹杂替尼。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼。

[0263] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐以及喹杂替尼。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及喹杂替尼。

[0264] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),以及派西尼布。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式;药学上可接受的载剂;以及派西尼布。

[0265] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及派西尼布。在一些实施例中,

本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及派西尼布。

[0266] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐,以及派西尼布。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及派西尼布。

[0267] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任一或多种(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),以及低甲基化剂(HMA)。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任一或多种;药学上可接受的载剂;以及低甲基化剂(HMA)。

[0268] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及低甲基化剂(HMA)。在一些实施例中,本发明提供医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及低甲基化剂(HMA)。

[0269] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐,以及低甲基化剂(HMA)。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及低甲基化剂(HMA)。

[0270] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任一或多种;药学上可接受的载剂;以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0271] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0272] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐,以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0273] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合



物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任何一或多种; 药学上可接受的载剂; 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0274] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐, 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐; 药学上可接受的载剂; 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0275] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含化合物I或其盐, 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐; 药学上可接受的载剂; 以及B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 抑制剂。在一些实施例中, BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0276] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式 (例如, 化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任何一或多种; 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, PI3K抑制剂为维尼托克、艾德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0277] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐, 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐; 药学上可接受的载剂; 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, PI3K抑制剂为维尼托克、艾德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0278] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含化合物I或其盐, 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 化合物I或其盐; 药学上可接受的载剂; 以及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂。在一些实施例中, PI3K抑制剂为维尼托克、艾德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0279] 在一些实施例中, 本发明提供一种组合物, 例如医药组合物, 其包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式 (例如, 化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A), 以及CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂。在一些实施例中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含: 如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式中的任何一或多种; 以及CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂。在



一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-1或PDL-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0280] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及CTLA-4抑制剂一种检查点抑制剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含:如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;药学上可接受的载剂;以及CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-1或PDL-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0281] 在一些实施例中,本发明提供一种组合物,例如医药组合物,其包含化合物I或其盐,以及CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂。在一些实施例中,本发明提供医药组合物,其包含:化合物I或其盐;药学上可接受的载剂;以及CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0282] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域介导或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文中所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)或包含如本文中所描述的任何一或多种化合物的组合物,以及如本文中所描述的一或多种其它治疗剂。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种其它治疗剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0283] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域介导或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物,以及如本文中所描述的一或多种其它治疗剂,其中所述疾病或病况为癌症、神经病况、自身免疫病况、发炎性病况、代谢疾病或其组合。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种其它治疗剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物I的固体或非晶形式。

[0284] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域介导或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与有效量的化合物I或其盐,或包含化合物I或其盐的组合物,以及如本文中所描述的一或多种其它治疗剂,其中所述疾病或病况为癌症、神经病况、自身免疫病况、发炎性病况、代谢疾病或其组合。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种其它治疗剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之化合物I或其盐。

[0285] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域介导或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物

I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I或其盐、化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I材料G、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I钠材料A),或包含如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物,以及如本文中所描述的一或多种其它治疗剂,其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病(克罗恩氏病及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病或移植器官的急性排斥。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种其它治疗剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物(例如,化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0286] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域介导或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与有效量的化合物I或其盐,或包含化合物I或其盐的组合物,以及如本文中所描述的一或多种其它治疗剂,其中所述疾病或病况为类风湿性关节炎、葡萄膜黑素瘤、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、滑膜肉瘤、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病(克罗恩氏病及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮肤炎、秃发症、白斑病、大疱性皮肤病、肾炎、脉管炎、动脉粥样硬化症、阿尔茨海默氏病、抑郁症、视网膜炎、眼色素层炎、巩膜炎、肝炎、胰脏炎、原发性胆汁性肝硬化症、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病或移植器官的急性排斥。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种其它治疗剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物(例如,化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0287] 在一个实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的由溴域或突变型溴域介导的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式),或包括如本文中所描述的任何一或多种化合物的组合物来进行。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种试剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0288] 在一个实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的由溴域介导的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式),或包含如本文中所描述的任何一或多种化合物的组合物,以及一或多种合适的抗癌疗法(例如如本文中所描述的一或多种化学治疗药物或试剂)来进行。

[0289] 在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形或化合物I的钠盐),或包含如本文中所

描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物,以及化学治疗剂,所述化学治疗剂选自卡培他滨、5-氟尿嘧啶、卡铂、达卡巴嗪、吉非替尼、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、长春碱、贝伐单抗、西妥昔单抗、干扰素- $\alpha$ 、介白素-2或埃罗替尼。在一个实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包含向个体投与有效量的化合物I或其盐或包含化合物I或其盐的组合物,以及化学治疗剂,所述化学治疗剂选自卡培他滨、5-氟尿嘧啶、卡铂、达卡巴嗪、吉非替尼、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、长春碱、贝伐单抗、西妥昔单抗、干扰素- $\alpha$ 、介白素-2或埃罗替尼。在一些实施例中,可与如上文所描述的一或多种试剂组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0290] 在一个实施例中,化学治疗剂为Mek抑制剂。示范性Mek抑制剂包括(但不限于)AS703026、AZD6244(司美替尼)、AZD8330、BIX02188、CI-1040(PD184352)、GSK1120212(也称为曲美替尼或JTP-74057)、考比替尼、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119(BAY869766)、TAK-733及U0126-EtOH。

[0291] 在一个实施例中,化学治疗剂为酪氨酸激酶抑制剂。示范性酪氨酸激酶抑制剂包括(但不限于)AEE788、AG-1478(泰福斯汀(Tyrphostin) AG-1478)、AG-490、阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1)、AV-412、AV-951(替沃扎尼(Tivozanib))、阿西替尼、AZD8931、BIBF1120(瓦格特氟(Vargatef))、BIBW2992(阿法替尼(Afatinib))、BMS794833、BMS-599626、布立尼布(Brivanib)(BMS-540215)、丙胺酸布立尼布(BMS-582664)、西地尼布(Cediranib)(AZD2171)、大黄根酸(Chrysophanic)(大黄酚(Chrysophanol))、克诺拉尼(Crenolanib)(CP-868569)、CUDC-101、CYC116、二乳酸多韦替尼(Dovitinib Dilacticacid)(二乳酸TKI258)、E7080、盐酸埃罗替尼(Erlotinib Hydrochloride)(特罗凯(Tarceva))、CP-358774、OSI-774、NSC-718781)、弗雷替尼(Foretinib)(GSK1363089、XL880)、吉非替尼(ZD-1839或艾瑞莎(Iressa))、伊马替尼(Imatinib)(格列维克(Gleevec))、甲磺酸伊马替尼、Ki8751、KRN633、拉帕替尼(泰克泊(Tykerb))、立尼法尼(Linifanib)(ABT-869)、马赛替尼(Masitinib)(马赛韦特(Masivet)、AB1010)、MGCD-265、莫替沙尼(Motesanib)(AMG-706)、MP-470、木利替尼(Mubritinib)(TAK165)、来那替尼(Neratinib)(HKI-272)、NVP-BHG712、OSI-420(去甲基埃罗替尼(Desmethyl Erlotinib)、CP-473420)、OSI-930、HCl帕佐泮尼(PazopanibHCl)、PD-153035HCl、PD173074、培利替尼(Pelitinib)(EKB-569)、PF299804、普纳替尼(Ponatinib)(AP24534)、PP121、RAF265(CHIR-265)、Raf265衍生物、瑞戈非尼(Regorafenib)(BAY73-4506)、甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib Tosylate)(雷沙瓦(Nexavar))、苹果酸舒尼替尼(舒癌特(Sutent))、特拉替尼(Telatinib)(BAY57-9352)、TSU-68(SU6668)、凡德他尼(Vandetanib)(扎克替马(Zactima))、二氢氯化凡塔蓝尼(PTK787)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、喹杂替尼(quizartinib)、卡博替尼(Cabozantinib)、XL647、EGFRsiRNA、FLT4siRNA、KDRsiRNA、抗糖尿病剂,例如二甲双胍、PPAR促效剂(罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、苯扎贝特(bezafibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)、氯贝特(clofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、英迪列扎(indeglitazar))及DPP4抑制剂(西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、多格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀

(alogliptin))。

[0292] 在一个实施例中,所述试剂为EGFR抑制剂。示范性EGFR抑制剂包括(但不限于)AEE-788、AP-26113、BIBW-2992(特沃克(Tovok))、CI-1033、GW-572016、艾瑞莎、LY2874455、RO-5323441、特罗凯(埃罗替尼、OSI-774)、CUDC-101及WZ4002。

[0293] 在一个实施例中,用于组合的治疗剂为如美国专利申请案公开案第2009/0076046号及第2011/0112127号中所描述的c-Fms和/或c-Kit抑制剂,其出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[0294] 在一个实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的由溴域或突变型溴域蛋白介导的疾病或病况的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),以及喹杂替尼来进行,以用于治疗所述疾病或病况。

[0295] 在一个实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的由溴域或突变型溴域蛋白介导的疾病或病况的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及喹杂替尼来进行,以用于治疗所述疾病或病况。

[0296] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗患有本发明中所描述的疾病或病况的个体的方法,所述方法包含向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),以及突变c-Kit蛋白激酶抑制剂。在一些实施例中,本发明提供一种治疗患有本发明中描述的疾病或病况的个体的方法,所述方法包含向个体投与有效量的化合物I或其盐,结合突变c-Kit蛋白激酶抑制剂。在一些实施例中,突变型c-Kit蛋白激酶抑制剂选自:(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲醇、(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-(3-吡啶基)甲酮、N-(3-胺甲酰基苯基)-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺、2-苯基-N-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺、4-溴-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、3-[(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)胺甲酰基氨基]丙酸乙酯、3,4-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、4-甲基-3-苯基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、3-环丙基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、5-氟基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)嘧啶-4-甲酰胺、3-氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-甲酰胺、3,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异恶唑-4-甲酰胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哒嗪-3-甲酰胺、N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2H-三唑-4-甲酰胺、3-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-甲酰胺、4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异恶唑-3-甲酰胺或N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-磺酰胺。在一些实施例中,如本文中所描述的化合物与本发明说明书中所描述的突变型c-Kit突变抑制剂中的任一者结合,以用于治疗GIST,所述GIST包括(但不限于)第1线路、第2线路及新佐剂GIST。

[0297] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴

域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),和药学上可接受的赋形剂或载剂,以及喹杂替尼。

[0298] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂或载剂,以及喹杂替尼。

[0299] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的化合物I或其盐,和药学上可接受的赋形剂或载剂,以及喹杂替尼。

[0300] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与有效量的包含以下的医药组合物:如本文中所描述的化合物I的一或多种固体或非晶形式中的任一者(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐);至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂;以及喹杂替尼。

[0301] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与包含以下的组合物:有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐;至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂;以及喹杂替尼。

[0302] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗罹患由溴域介导的疾病或病况或处于由溴域介导的疾病或病况风险下的个体的方法,所述方法包含向有需要的个体投与包含以下的组合物:有效量的化合物I或其盐;至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂;以及喹杂替尼。

[0303] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的骨髓增生异常综合症(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及有效量的低甲基化剂(HMA)来进行。

[0304] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的骨髓增生异常综合症(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),以及有效量的低甲基化剂(HMA)来进行。

[0305] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的骨髓增生异常综合症(MDS)或急性骨髓性白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的低甲基化剂(HMA)来进行。

[0306] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)或理查特氏综合症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化

合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,任选地以及有效量的布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂来进行。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0307] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)或理查特氏综合症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形或化合物I的钠盐),任选地以及有效量的布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂来进行。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0308] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)或理查特氏综合症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的布鲁东氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂来进行。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼或阿拉卡鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为依鲁替尼。在一些实施例中,BTK抑制剂为阿拉卡鲁替尼。

[0309] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及有效量的B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂来进行。在一些实施例中,BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0310] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形或化合物I的钠盐),以及有效量的(BCL-2)抑制剂来进行。在一些实施例中,BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0311] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂来进行。在一些实施例中,BCL-2抑制剂为维尼托克。

[0312] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及有效量的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)抑制剂来进行。在一些实施例中,PI3K抑制剂为维尼托克、艾德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0313] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形或化合物I的钠盐),以及有效量的(PI3K)抑制剂来进行。在一些实施例中,PI3K抑制剂为维尼托克、艾德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0314] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的慢性淋巴球性白血病(CLL)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)抑制剂来进行。在一些实施例中,PI3K抑制剂为维尼托克、艾

德斯布、IDH1、IDH2或EZH2。

[0315] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的葡萄膜黑素瘤的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及有效量的CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂来进行。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-1或PDL-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0316] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的葡萄膜黑素瘤的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),以及有效量的CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂来进行。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-1或PDL-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0317] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的葡萄膜黑素瘤的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂来进行。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂为伊派利单抗。在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-1或PDL-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂为纳武单抗。在一些实施例中,PDL-1抑制剂为派立珠单抗。

[0318] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的急性骨髓性白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的游离酸非晶形式或其药学上可接受的盐,以及有效量的f1t3抑制剂(例如喹杂替尼)来进行。

[0319] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的AML的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),以及有效量的f1t3抑制剂(例如喹杂替尼)来进行。

[0320] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的急性骨髓性白血病(AML)的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效量的f1t3抑制剂(例如喹杂替尼)来进行。

[0321] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的个体的经溴域或经突变型溴域介导的疾病或病况的方法,所述方法包含向个体投与如本文中所描述的任何一或多种化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)或包含如本文所述的任何一或多种化合物的组合物,以及一或多种其它合适的疗法,以用于治疗所述疾病或病况。在一些实施例中,可与一或多种一或多种其它合适的疗法组合同时、依序或单独地投与溴域调节剂,特定言之如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)。

[0322] 在一个实施例中,本发明提供用于治疗由溴域或突变型溴域介导的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的组合物来进行,所述组合物包括如本文中所描述的任何一或多种化合物。在一个实施例中,本发明提供用于治疗由溴域介导的癌症的方法,所述方

法通过向个体投与有效量的包括如本文中所描述的任何一或多种化合物的组合物,以及一或多种合适的抗癌疗法(例如如本文中所描述的一或多种化学治疗药物或试剂)来进行。

[0323] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的如本文中所描述的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),或包括如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式的组合物,以及有效治疗癌症的一或多种其它疗法或医学程序来进行。在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的如本文中所描述的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,以及有效治疗癌症的一或多种其它疗法或医学程序来进行。其它疗法或医学程序包括合适的抗癌疗法(例如,药物治疗、疫苗疗法、基因疗法、光动力疗法)或医学程序(例如,手术、辐射治疗、高温加热、骨髓或干细胞移植)。在一个实施例中,一或多种合适的抗癌疗法或医学程序选自:用化学治疗剂(例如,化学治疗药物)进行治疗、辐射治疗(例如,x射线、 $\gamma$ 射线或电子、质子、中子或 $\alpha$ 粒子束)、高温加热(例如,微波、超声超声波、射频切除)、疫苗疗法(例如,AFP基因肝细胞癌疫苗、AFP腺病毒载体疫苗、AG-858、同种异体GM-CSF分泌乳癌疫苗、树突状细胞肽疫苗)、基因疗法(例如,Ad5CMV-p53载体、编码MDA7的腺病毒载体、腺病毒5-肿瘤坏死因子 $\alpha$ )、光动力疗法(例如,氨基乙酰丙酸、莫特沙芬锗)、溶瘤病毒或细菌疗法、手术,或骨髓及干细胞移植。在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物且单独地或同时应用如本文中所描述的辐射治疗。

[0324] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物I的任何一或多种固体或非晶形式(例如,化合物I形式A、化合物I形式B、化合物I形式C、化合物I形式D、化合物I材料E、化合物I材料F、化合物I游离酸非晶形、化合物I的游离酸非晶形盐形式或化合物I的钠盐),随后辐射治疗(例如,x射线、 $\gamma$ 射线、或电子质子、中子或 $\alpha$ 粒子束)来进行。在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法通过向个体投与有效量的化合物I或其盐,随后辐射治疗(例如,x射线、 $\gamma$ 射线、或电子、质子、中子或 $\alpha$ 粒子束)来进行。

[0325] 在一些实施例中,本发明提供一种用于治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法通过向个体应用辐射治疗(例如,x射线、 $\gamma$ 射线、或电子、质子、中子或 $\alpha$ 粒子束),随后向个体投与有效量的如本文中所描述的化合物来进行。在又一实施例中,本发明提供一种用于治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法通过向个体同时投与如本文中所描述的化合物及辐射治疗(例如,x射线、 $\gamma$ 射线、或电子、质子、中子或 $\alpha$ 粒子束)来进行。

[0326] 在一些实施例中,本发明提供包括如本文中所描述的化合物(例如,化合物I或其盐,或化合物I的任何一或多种固体或非晶形式)或如本文中所描述的其组合物的套组或容器。在一些实施例中,将化合物或组合物封装于例如小瓶、瓶、烧瓶中,所述小瓶、瓶、烧瓶可进一步封装于例如盒、包封或袋内;所述化合物或组合物经美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)或类似监管机构批准用于投与到哺乳动物(例如人类);所述化合物或组合物批准用于投与到哺乳动物(例如人类)以用于经溴域蛋白介导的疾病或病况;本文中所公开的套组或容器可包括书面使用说明和/或化合物或组合物适合于或批准用于



投与到哺乳动物(例如人类)以用于经溴域介导的疾病或病况的其它指征;且化合物或组合物以单位剂型或单次剂型(例如单次剂量丸剂、胶囊或其类似物)进行封装。

[0327] 实例

[0328] A. 实验方法

[0329] 可溶性估计

[0330] 在环境温度下在搅拌(通常音波处理)下将各种溶剂的等分试样添加到测量量的如本文中所述的化合物I或化合物I形式,直到实现完全溶解,如目测观察所确定。根据用于得到溶液的总溶剂来计算可溶性;由于所利用溶剂部分的体积或缓慢的溶解速率,因此实际可溶性可能更大。如果并未通过目测评定所测定发生溶解,那么值报导为“<”。如果溶解发生于第一等分试样处,那么值报导为“>”。

[0331] 反溶剂添加

[0332] 使包含如本文中所述的化合物I或化合物I形式的溶液与化合物I的反溶剂接触以诱导结晶。

[0333] 冷却

[0334] 将包含如本文中所述的化合物I或化合物I形式的溶液在低于室温下冷藏不同时间长度以诱导成核,其后注意到不存在固体。使固体分离以用于分析润湿或作为干燥粉末。

[0335] 溶液结晶

[0336] 在室温下产生包含如本文中所述的化合物I或化合物I形式的饱和溶液且封盖。在此类系统中观测到发生成核。

[0337] 快速蒸发

[0338] 在选定溶剂中制备包含如本文中所述的化合物I或化合物I形式的溶液且在等分试样添加剂之间搅拌以辅助溶解。如目测观察确定,一旦混合物达到完全溶解,那么允许溶液在环境温度下在已开封瓶中或在氮气下蒸发,使所形成固体分离以用于评估。

[0339] 浆化

[0340] 在环境条件下通过将足够固体添加到给定溶剂或溶剂系统中来制备如本文中所述的化合物I或化合物I形式的溶液,使得存在未溶解固体。随后将在环境温度或高温下在密闭瓶中搅拌混合物持续更长时间段。通过真空过滤收集固体且分析。

[0341] 温度及相对湿度(RH)应力

[0342] 如本文中所述的化合物I或化合物I形式的固体放置于大约75%RH的RH腔室中,所述RH腔室含有存在过量盐的NaCl饱和水溶液。将腔室密封且静置在环境温度下或放置于高温下的烘箱中。

[0343] 真空

[0344] 将选定材料在减压下干燥设定时段。在绝对压力读数<500mTorr,通常30到50mTorr(0.030到0.05mm Hg)的情况下进行干燥。

[0345] B. 仪器技术

[0346] 差示扫描量热法(DSC)

[0347] 使用TA仪器Q2000差示扫描量热计进行DSC。使用NIST可跟踪铟金属进行温度校准。将样本放置于DSC铝盘中,用盖覆盖,且精确记录重量。将配置为样本盘的经称重铝盘放

置于细胞的参考侧面上。各热分析图的数据获取参数及盘配置以图像形式展示于此报告的数据部分中。热分析图上的方法代码为起始及结束温度以及加热速率的缩写；例如-30-250-10意谓“-30℃到250℃，以10℃/min计”。用于各图像中用于盘配置的缩写TOC意谓“Tzero旋紧盘”。

[0348] 动态气相溶液

[0349] 将DVS数据收集于VTISGA-100气相吸附分析仪上。NaCl及PVP用作校准标准物。在分析之前，样本未进行干燥。在氮气吹扫下在10%RH增量下，收集5%到95%RH范围内的吸附及解吸附数据。用于分析的平衡准则为5分钟内小于0.0100%的重量变化，其中最大平衡时间为3小时。未针对样本的初始水分含量对数据进行校正。

[0350] 质子溶液核磁共振光谱 ( $^1\text{H}$ NMR)

[0351] 针对NMR光谱学将样本制备为含约5-50mg溶液的氘化DMSO。特定获取参数列于SSCI下运行的样本的数据部分中的各样本的第一全光谱的图上。在大约2.5ppm下观测到的化学位移指配给NMR溶剂(DMSO-d6)中的残余质子且在大约3.3ppm下观测到的化学位移是因水所致。

[0352] 热解重量分析(TGA)

[0353] 使用TA仪器2050热重量分析仪进行TG分析。使用镍及Alumel来进行温度校准。将各样本放置于铝盘中且插入TG炉内。在氮气吹扫下加热熔炉。数据获取参数展示于此报告的数据部分中的各热分析图上方。热分析图上的方法代码为用于起始及结束温度以及加热速率的缩写；例如25-350-10意谓“25℃到350℃，以10℃/min计”。使用00作为初始温度指示从环境开始的样本运行。

[0354] X射线粉末绕射(XRPD)

[0355] (i) Inel: 用InelXRG-3000绕射仪收集XRPD图案。使用细焦导管及抛物线型渐变多层镜来产生CuK $\alpha$ 辐射的入射光束。在分析之前，分析硅标准物(NISTSRM640d)以验证Si111峰位置。将样本的标本封装于薄壁玻璃毛细管中，且使用光束阻挡最小化来自空气的背景。使用Windif 6.6版软件及具有120°的2 $\theta$ 范围的弯曲位置敏感性Equinox检测器来收集在透射几何形状中的绕射图案。各图案的数据获取参数展示于此报告的数据部分中的图像上方。

[0356] (ii) PANalytical: 用PANalytical X'Pert PRO MPD绕射仪使用由使用长细焦光源产生的Cu辐射的入射光束来收集XRPD图。使用椭圆形渐变多层镜将CuK $\alpha$ X射线聚焦穿过标本且聚焦到检测器上。在分析之前，分析硅标本(NISTSRM640d)以验证Si111峰位置。将样本的标本夹入3 $\mu\text{m}$ 厚薄膜之间且在透射几何形状中进行分析。使用光柱阻挡、短防散射延伸及防散射刀刃最小化由空气产生的背景。使用针对入射束及绕射束的索勒狭缝(Sollerslits)最小化轴向发散变宽。使用距标本240mm的扫描位置敏感性检测器(X'Celerator)及数据收集软件2.2b版来收集绕射图案。各图案的数据获取参数展示于此报告的数据部分中的图像上方，包括镜子前的发散狭缝(DS)及入射光束防散射狭缝(SS)。

[0357] 超临界流体层析

[0358] 使用超临界流体层析(SFC)来纯化本文中所公开的某些化合物。经由SFC的纯化采用以下材料及条件：

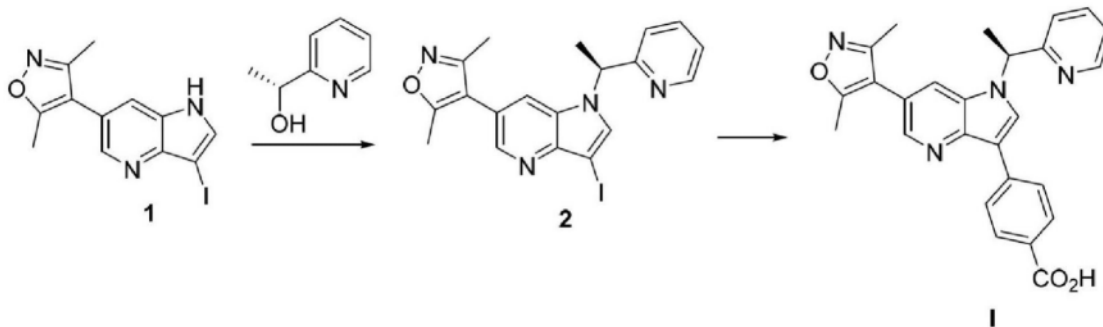
[0359]

分析型 SFC 方法	
管柱	4.6×100 mm (S,S) Whelk0-1, 来自 Regis Technologies (Morton Grove, IL)
CO <sub>2</sub> 共溶剂	甲醇 w/0.1% 异丙胺
等度方法	4 mL/min 下的 45% 共溶剂
系统压力	100 巴 (bar)
管柱温度	25℃
样本稀释剂	乙醇
制备型 SFC 方法	
管柱	2.1×25 cm (S,S) Whelk0-1, 来自 Regis Technologies (Morton Grove, IL)
CO <sub>2</sub> 共溶剂	甲醇 w/0.5% 异丙胺
等度方法	80 g/min 下的 45% 共溶剂
系统压力	100 巴
管柱温度	40℃
样本稀释剂	具有 1% 异丙胺的甲醇/二氯甲烷 (1:1)

[0360] C. 化合物I固体形式的制备及特征

[0361] 使用化合物I形式A或化合物I形式D作为起始材料来进行若干固体形式筛选实验。根据以下流程制备化合物I形式A及形式D。

[0362]



[0363] 如W02017/053243中所描述合成4-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异恶唑(1)。在光延反应条件下向(1)中添加磷酸三苯酯(TPP)及偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD),以形成(S)-4-(3-碘-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异恶唑(2)。在铃木偶合反应(Suzuki coupling reaction)条件下向(2)中添加2,6-二氟苯基羧酸、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>及HCl,以获得化合物I形式A。经由超临界流体层析(SFC)纯化化合物I形式A,以获得化合物I形式D。

[0364] 下文表1中论述的所有形式以化合物I形式A为起始物质在动力及热力学条件下使用广泛范围的溶剂及溶剂混合物获得。

[0365] 表1:使用化合物I形式A的固体形式筛选实验

[0366]

溶剂	方法	观测	XRPD 结果
丙酮	从溶液沉淀	不规则刮刀及细粒，双折射	形式 B
	从溶液沉淀，且冷藏	精细刮刀、双折射及薄片	未根据上文进行分析
	溶解；经醚处理：快速蒸发接种有形式 B+C 的样本；将固体冲洗到瓶中且经超声超声波处理；将所得固体过滤且在真空烘箱中干燥	细粒	形式 B+形式 C
ACN	从溶液沉淀	固体	形式 B+形式 C
	经超声超声波处理约 5 分钟；静置在环境条件下隔夜；采集固体且在真空烘箱中干燥	细粒、极小矩形刮刀，双折射	形式 B+形式 C
ACN/丙酮（来自形式 B 的样本及形式 B+C 的样本的滤过物）	经活性炭处理；N <sub>2</sub> 汽化；刮擦	细粒及细粒的玫瑰花结，双折射，存在油且成核	形式 C+形式 B（微量）
ACN/丙酮（来自形式 B+C 的样本的滤过物）	一起添加滤过物，静置隔夜且过滤	细粒，双折射	形式 C
DCM	与溶剂接触，随后经超声超声波处理；过滤；且汽化	固体，玻璃态膜，较小锭剂，双折射	形式 B

[0367]

	添加溶剂 (59 mg/mL); 用水及 DCM 处理; 分离有机层且经 $\text{MgSO}_4$ 干燥; 用活性炭处理; 经 $\text{N}_2$ 汽化; 经少量 DCM/ 超声超声波处理且汽化	细粒, 双折射	形式 B
DCM/醚 1:1 v/v	含 7 mg/ml 悬浮液的 1:1 醚/DCM; 用 $\text{MgSO}_4$ 处理且过滤; 存储于环境条件下	针状及刮刀, 双折射	形式 B
MeOH	溶解; 用活性炭处理; 蒸发 (部分); 蒸发以干燥	树突状及培养盘, 单一	形式 B+形式 C
	分离单晶	呈溶解状态且干燥	形式 B (外消旋体)
	快速添加溶剂, 超声超声波处理; 过滤且在 MeOH 中冲洗; 真空干燥	细粒, 双折射	形式 B+形式 C
	来自形式 B+C 样本的滤过物经超声超声波处理; 过滤; 分离 湿滤饼; 湿滤饼经 MeOH 处理、过滤、用 MeOH 冲洗且真空干燥	固体	形式 B+形式 C
甲苯	浆, 环境	具有一些不可溶聚集部分的固体	形式 A

[0368] 下文表2中论述的所有形式以化合物I形式D为起始物质在动力及热力学条件下使用广泛范围的溶剂及溶剂混合物获得。

[0369] 表2: 使用化合物I形式D的固体形式筛选实验

[0370]

溶剂	方法	观测	XRPD 结果
丙酮	快速蒸发	细针状，双折射	形式 D
ACN	浆，环境	毛细管制备	形式 D（经移位）
氯仿	2×加热蒸发；使油与庚烷接触溶液，接种有形式 C 的样本隔夜；添加水滴；静置隔夜	固体，玻璃态，NB	非晶形
	添加具有上述晶种的样本；加热 50℃；过滤、冷却；接种有形式 C 的样本；用庚烷处理且经超声超声波处理；过滤	剩余的晶种	-
	后在环境下保持 3 天，在 N <sub>2</sub> 下干燥	细粒，无双折射	形式 D（经移位）
DCM	快速蒸发	细粒，双折射	形式 D（经移位峰）
乙醚	浆，环境	毛细管制备	形式 D（经移位）
二恶烷	快速蒸发	无双折射膜，具有成核碎屑的区域	形式 C
EtOH	快速蒸发（部分）	单晶、灰白色膜锭剂、大块双折射	形式 C+形式 D
EtOAc	浆，环境	毛细管制备	形式 D（经移位）
	浆，使用非晶形式的样本的环境	细粒，双折射	形式 D（经移位）
IPA	快速蒸发	细粒及锭剂，双折射	形式 D（经移位）+形式 C
MEOH	快速蒸发	破裂玻璃及膜，极少培养盘，双折射	形式 D（经移位峰）
THF	快速蒸发	上部瓶中的细针状薄片，更低脆性的玻璃态材料	非晶形
甲苯	浆，环境	毛细管制备	形式 D（经移位）
水	快速蒸发	针状及树突状，双折射	形式 C+材料 E
	饱和溶液；接种有形式 C 的样本且经超声超声波处理；接种有材料 E+形式 C 的样本且经超声超声波处理；环境下存储隔夜且过滤；N <sub>2</sub> 下短暂干燥	刮刀，双折射，一些单体存在	材料 F + 形式 C（微量）

[0371] 未观测到/获得的结果

[0372] D. 可溶性估计

[0373] 化合物 I 形式 A

[0374] 下文表 3 中提供含化合物 I 形式 A 的各种溶剂的可溶性估计。应注意，在化合物 I 形式 A 的一些样本中观测到杂质，以及化合物 I 形式 B 的沉淀的存在可影响可溶性估计。

[0375] 表 3: 化合物 I 形式 A 的可溶性估计

[0376]

溶剂	可溶性 (mg/ml)
丙酮	36
乙腈 (ACN)	6
二氯甲烷 (DCM)	12

甲醇 (MeOH)	6
甲苯	<4

[0377] 化合物I形式D

[0378] 下文表4中提供含化合物I形式D的各种溶剂的可溶性估计。应注意,此类可溶性估计可由于化合物I形式D的溶剂化性质而受影响。

[0379] 表4:化合物I形式D的可溶性估计

溶剂	可溶性 (mg/ml)
丙酮	4
乙腈 (ACN)	<3
氯仿	> 59
二氯甲烷 (DCM)	24
乙醚	<2
二恶烷	<2
乙醇 (EtOH)	9
乙酸乙酯 (EtOAc)	<2
异丙醇 (IPA)	4
甲醇 (MeOH)	> 72
四氢呋喃 (THF)	4
甲苯	<2
水	23

[0381] E. 化合物I钠材料A的制备及特征

[0382] 下文表5中论述的化合物I的钠盐的形成以化合物I形式A为起始物质在动力及热力学条件下使用各种溶剂及溶剂混合物获得。

[0383] 表5:从化合物I形式A筛选钠盐

来源	方法	观察	结果
化合物 I 形式 A	过滤含 53mg/mL 悬浮液的 DCM，经墨绿处理；添加含摩尔当量 NaOH 的 MeOH；添加 DCM；子样本指示蒸发接种本体溶液后呈现 B 的材料，放置于冷冻机中隔夜；N <sub>2</sub> 蒸发；添加醚；形成浆且静置隔夜	固体，NB	具有一些钠材料 A 峰的分散散射
化合物 I 形式 A	超声超声波处理含 121mg/ml 悬浮液的 MeOH 约 5 分钟；过滤，伴随加热在 N <sub>2</sub> 下干燥；将含摩尔当量 NaOH 的 MeOH 添加到固体中；经 EtOAc 处理；使子样本蒸发；用子样本接种本体，部分蒸发；在冷冻器中隔夜，过滤	粉末，自由流动	化合物 I 钠材料 A
[0384] 来自化合物 I 形式 A 的样本的滤过物	使用水吸引器使体积减小约 1/4 毛细管子样本	细针状，双折射	具有有限反射的分散散射
	收集块体且在 N <sub>2</sub> 下干燥	白色固体	化合物 I 钠材料 A
来自化合物 I 钠材料 A 的样本的滤过物	使用水吸引器将体积减小约 1/4 且存储于冷冻器中；在 N <sub>2</sub> 下减小体积以增加产量；超声波处理，在环境下静置约 1 小时，将冷冻器中存储的滑动本体上的子样本分离，子样本经分离且蒸发；倾析	润湿膏体	化合物 I 钠分散散射+峰，润湿
化合物 I 钠材料 A	过滤且在 N <sub>2</sub> 下干燥	白色不透光固体，在区域中双折射	化合物 I 钠材料 A
形式 B+形式 C 的样本	含 8mg/ml 悬浮液的丙酮，浆化；添加含摩尔当量 NaOH 的水，浆化且音波处理；在 N <sub>2</sub> 下将体积减小到初始的约 1/4；在环境下静置，封盖；过滤	固体塌陷，存在油/凝胶	类似于材料 A 的化合物 I 钠，无序
[0385]	将类似于材料 A 的化合物 I 钠的样本的溶液（无序）添加到醚中；在 N <sub>2</sub> 下蒸发	固体，非粉末状	产生品种材料
	润湿类似于材料 A（无序）的化合物 I 钠的样本的溶液	-	分散散射+峰
	含 18 mg/ml 悬浮液的 MeOH，浆化；添加含摩尔当量 NaOH 的 MeOH，在 N <sub>2</sub> 下将体积减小到初始的约 1/2；用醚处理；存储于冷冻器中且蒸发	玻璃态，未双折射	化合物 I 钠非晶形
	将化合物 I 钠非晶形的子样本添加到醚中	凝聚剂及碎屑，双折射	产生品种材料

[0386] 未观测到/获得的结果

[0387] F. 化合物 I 游离酸非晶形

[0388] 用化合物 I 游离酸非晶形（“Cmpd. IFAA”）靶向 BRD4 在侵袭性 CLL 及理查特氏转化的



疾病模型中展示强效抗白血病作用。图24中的A-C展示关于化合物I游离酸非晶形在患有晚期白血病的E $\mu$ -TCL1中的抗肿瘤作用的药理学评估的结果。小鼠根据白血病周边血液淋巴球(PBL)及脾触诊得分进行分级以接受媒剂或化合物I游离酸非晶形(20mg/kg, qd, 经口管饲)8天。化合物I游离酸非晶形减少全身循环(图24中的A)及局部脾(图24中的B)中的白血病细胞,其中图24中的A-B中的红线表示平均值。图24中的C为在8天研究结束时cMYC、P21、BTK、IKZF1、IKZF3及TCL1A蛋白质的相对蛋白质含量的代表性免疫墨点分析。

[0389] 使用E $\mu$ -TCL1的自适应转运模型,受体野生型小鼠在白血病发病时随机接受媒剂(n=12)或化合物I游离酸非晶形(20mg/kg, qd, 经口管饲, n=10)且通过流式细胞测量术将疾病进展测量为CD19/CD5/CD45阳性PBL%。治疗在第150天时结束。图24中的D为展示总存活率(OS) (p<0.0001)的卡本-麦尔曲线,其中化合物I游离酸非晶形及媒剂的中位OS分别为93天及34天。通过对数秩测试制得用于图24中的D的存活率比较,且调节p值以用于多个比较。化合物I游离酸非晶形降低了循环白血病PBL的百分比(图24中的E),且减少了脾质量(图24中的F)。图24中的G展示来自经化合物I游离酸非晶形治疗的小鼠的脾、肺及血液的HE及Ki67染色,其中所述小鼠淋巴球耗尽,且Ki67染色大多不存在。

[0390] G. 比较数据

[0391] 化合物I游离酸相比于依鲁替尼

[0392] 图24中的H为展示在白血病发作时用依鲁替尼或化合物I游离酸非晶形(20mg/kg, qd, 经口管饲)治疗的移植有E $\mu$ -TCL1白血病脾细胞的C57BL/6的小鼠的总存活率(OS)的卡本-麦尔曲线。通过对数秩测试制得用于图24中的H的存活期比较,且调节p值以用于多个比较。

[0393] 依鲁替尼当前为标准护理(第一线)治疗。出人意料地,相较于依鲁替尼的32天及媒剂的21天,化合物I游离酸非晶形的中位OS为41天。相较于媒剂(p=0.024)及依鲁替尼(p=0.049),化合物I游离酸非晶形明显增加存活率。

[0394] 本说明书中引用的所有专利及其它参考文献指示熟习本发明所涉及的技术者的技能水准,且以全文引用的方式以相同程度并入,包括任何表及图,如同各参考文献个别地以全文引用的方式并入本文中一般。

[0395] 所属领域的技术人员应易于了解,本发明完全适合于获得所提及的目的及优点以及其中固有的目的及优点。本文中作为优选实施例的本发明代表所描述的方法、变化及组合物为示范性的且不欲限制本发明的范围。所属领域的技术人员将想到涵盖在本发明的精神内且由权利要求书的范围界定的其中的变化及其它用途。

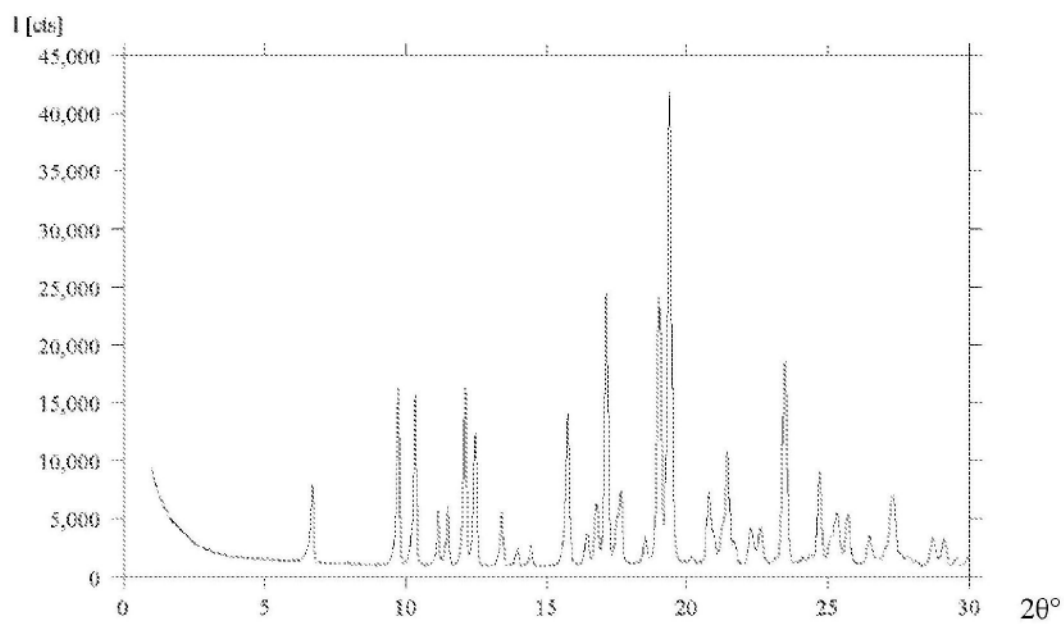


图1

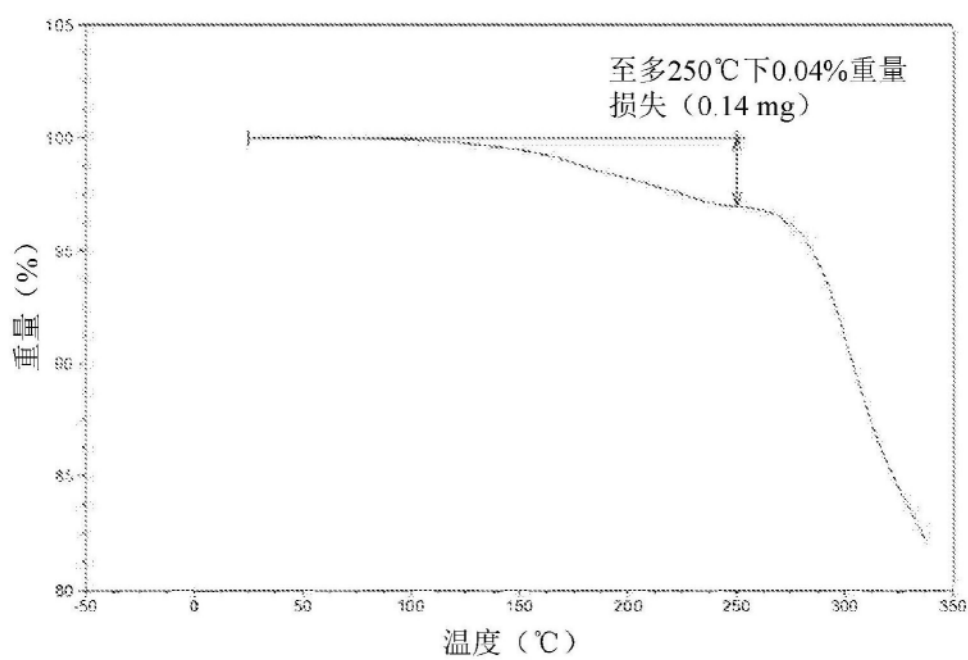


图2

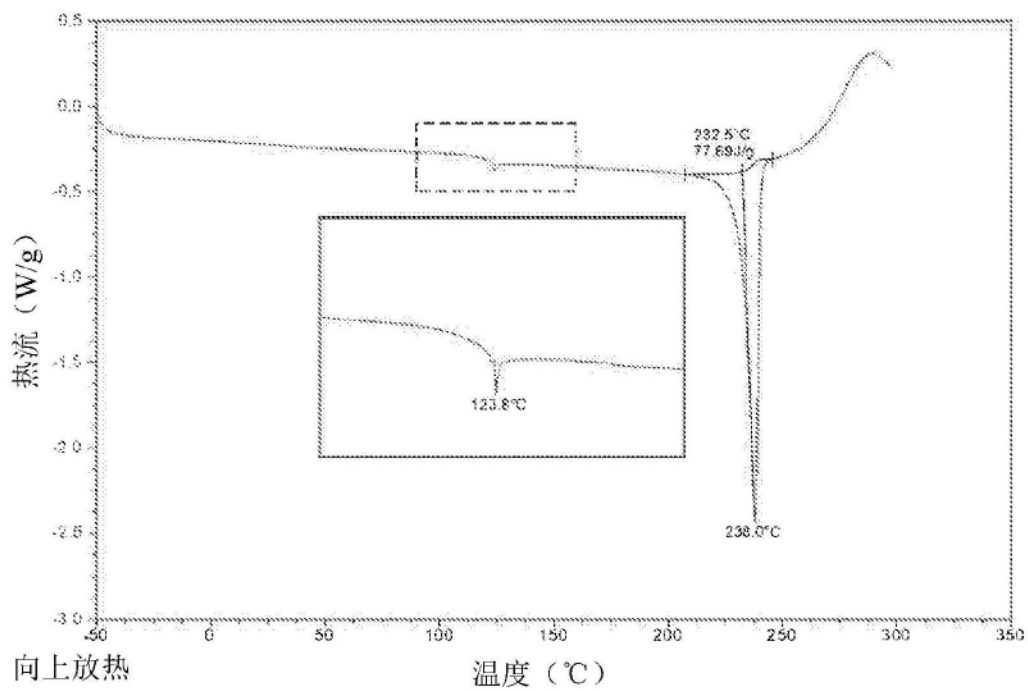


图3

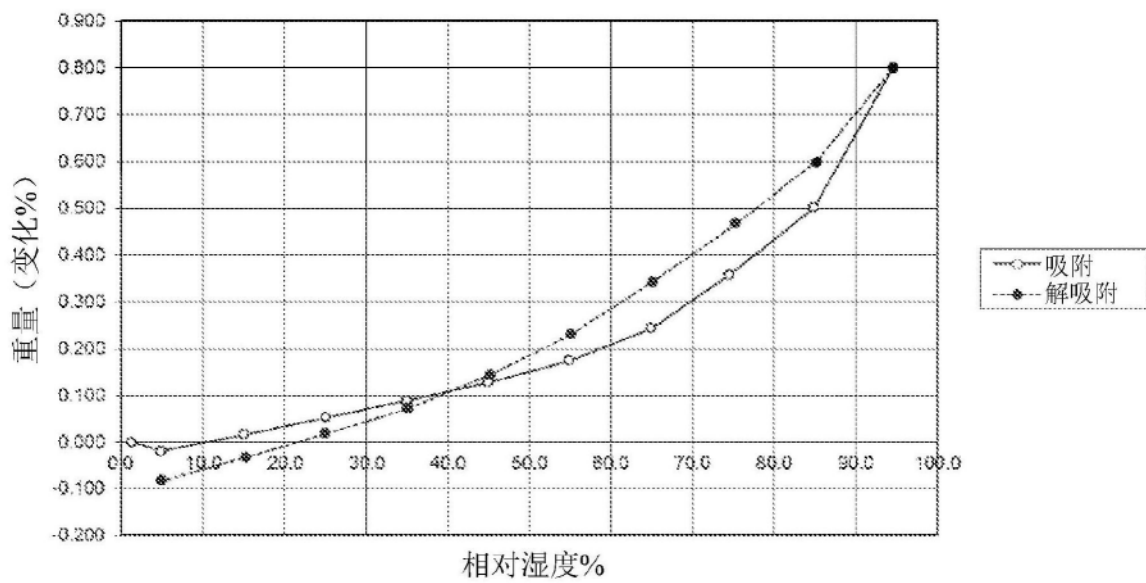


图4

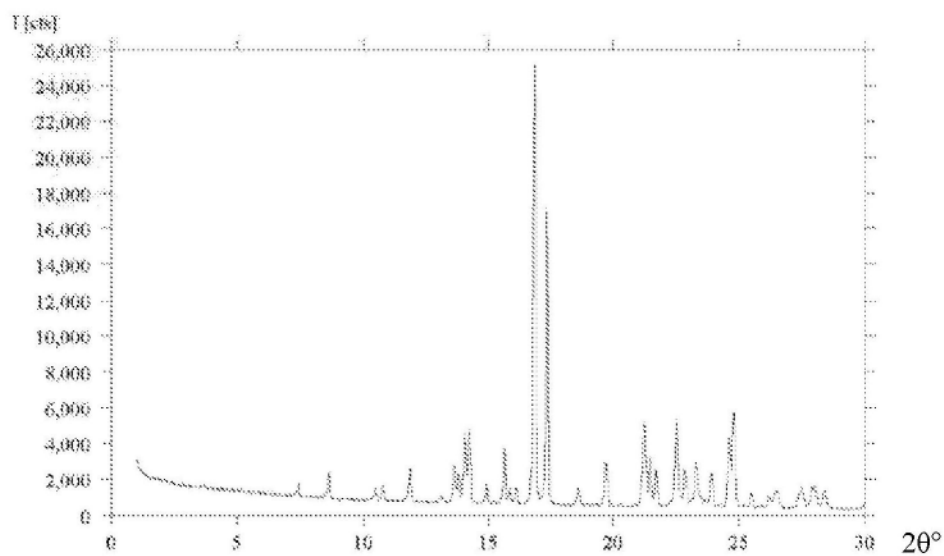


图5

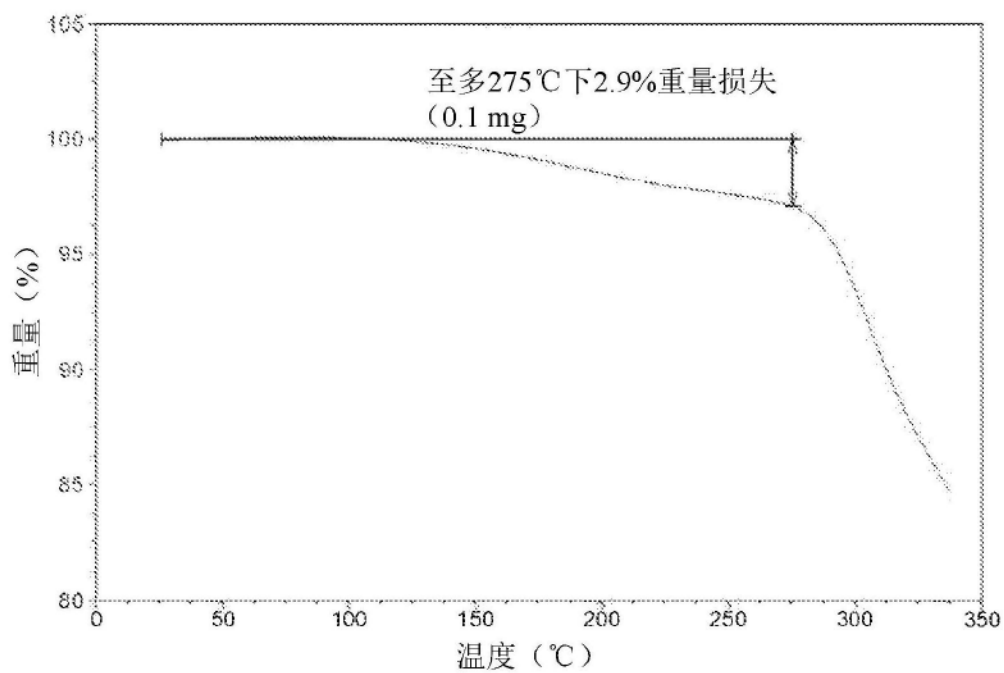


图6

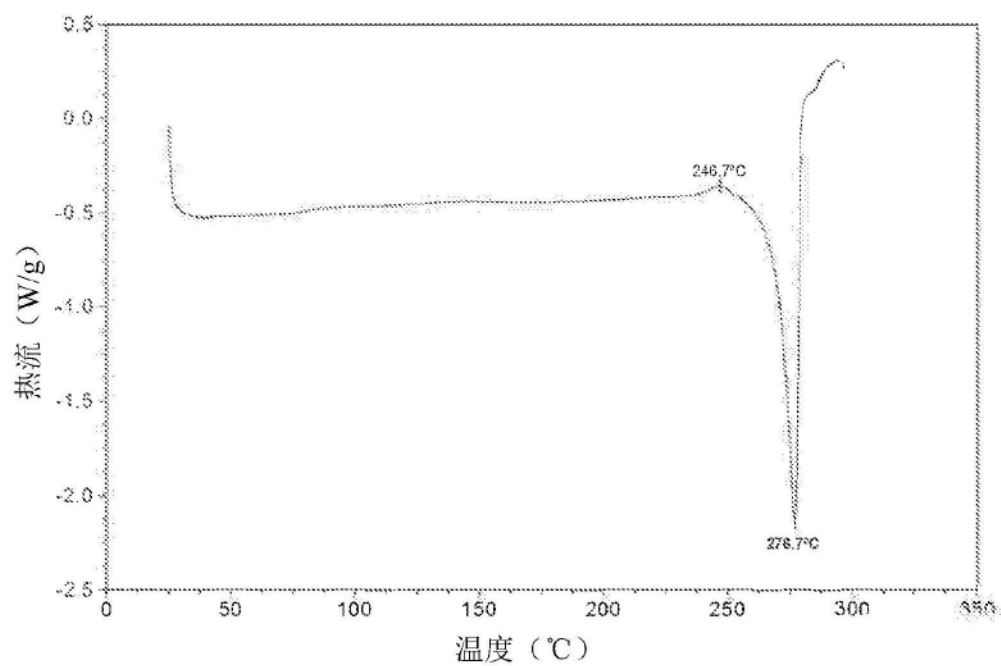


图7

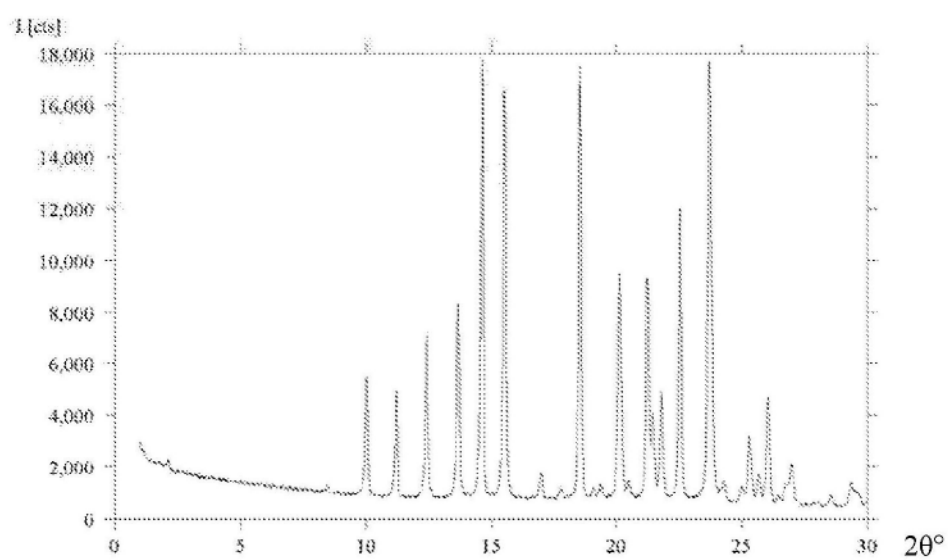


图8

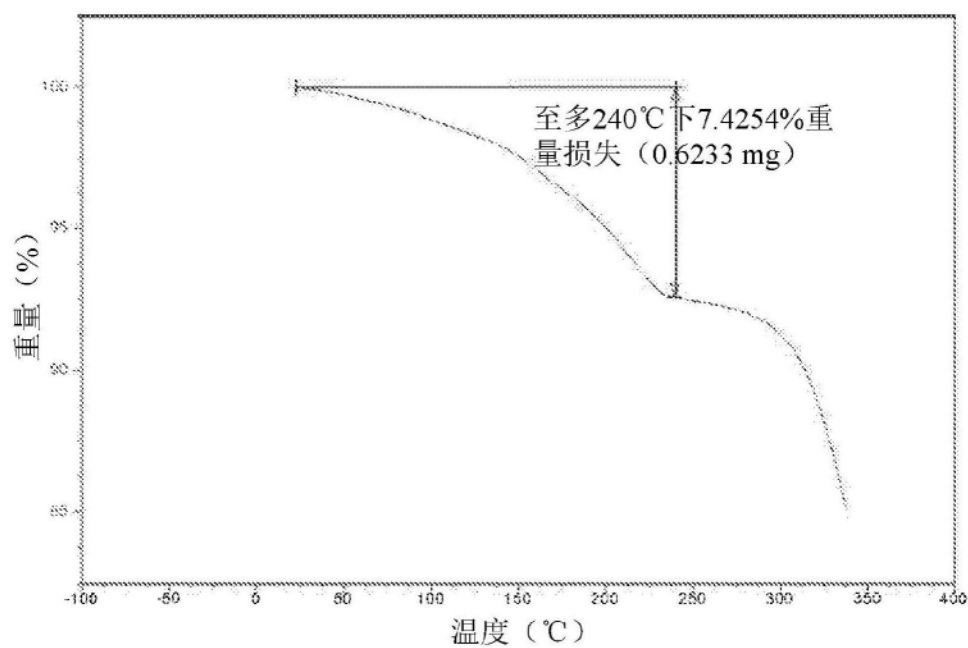


图9

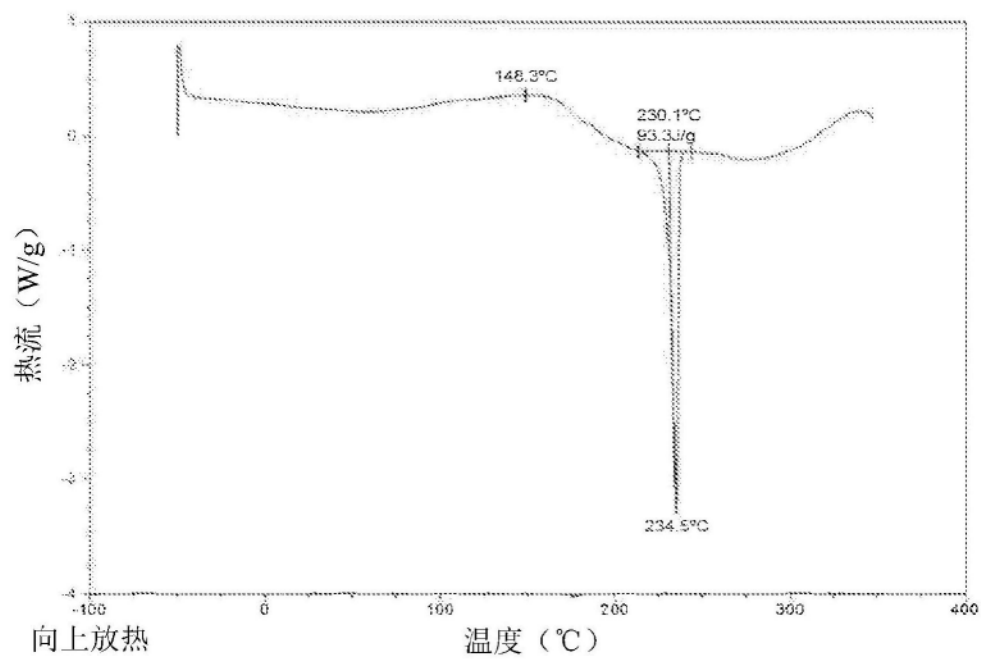


图10

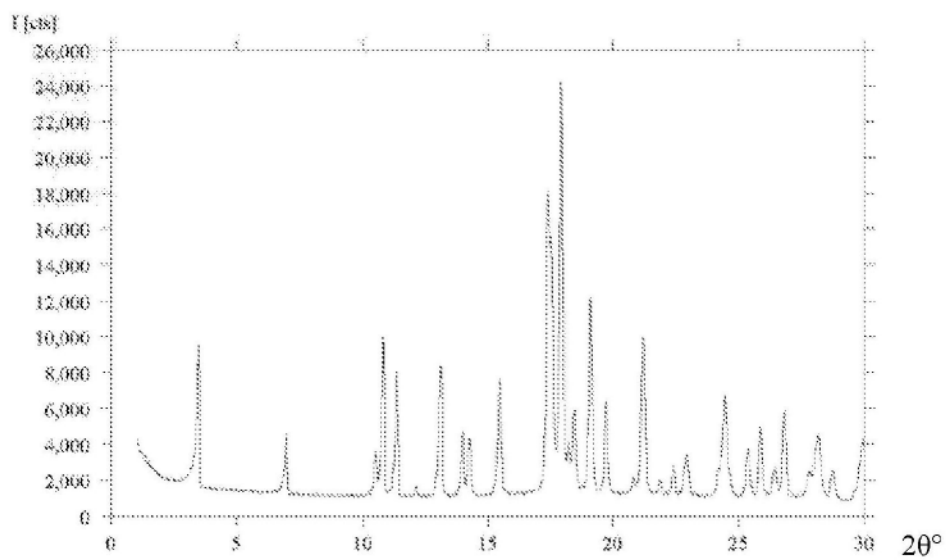


图11

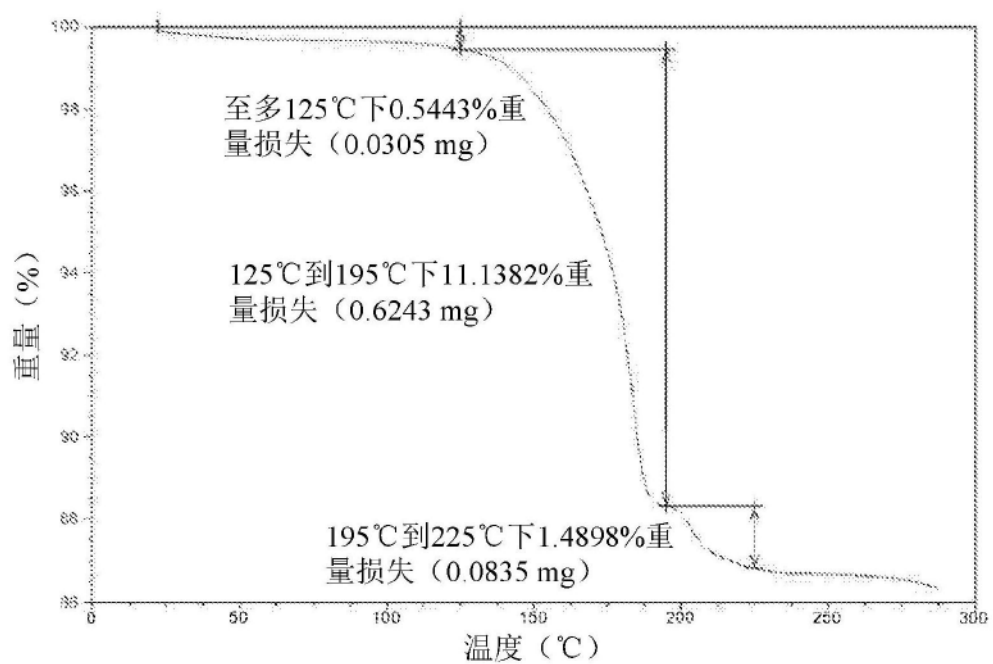


图12

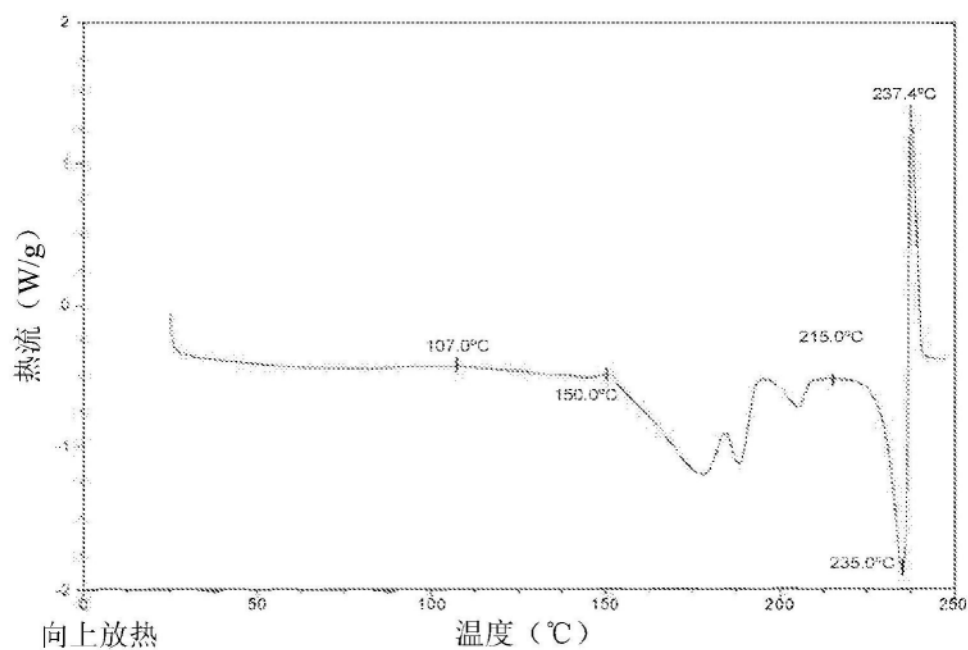


图13

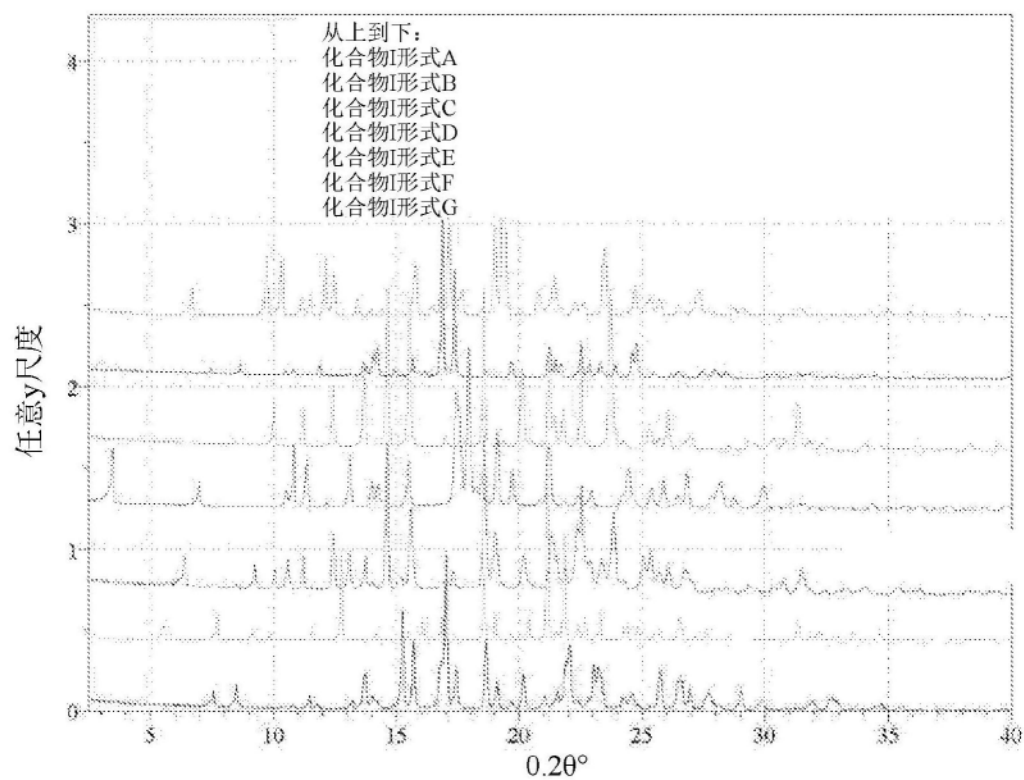


图14



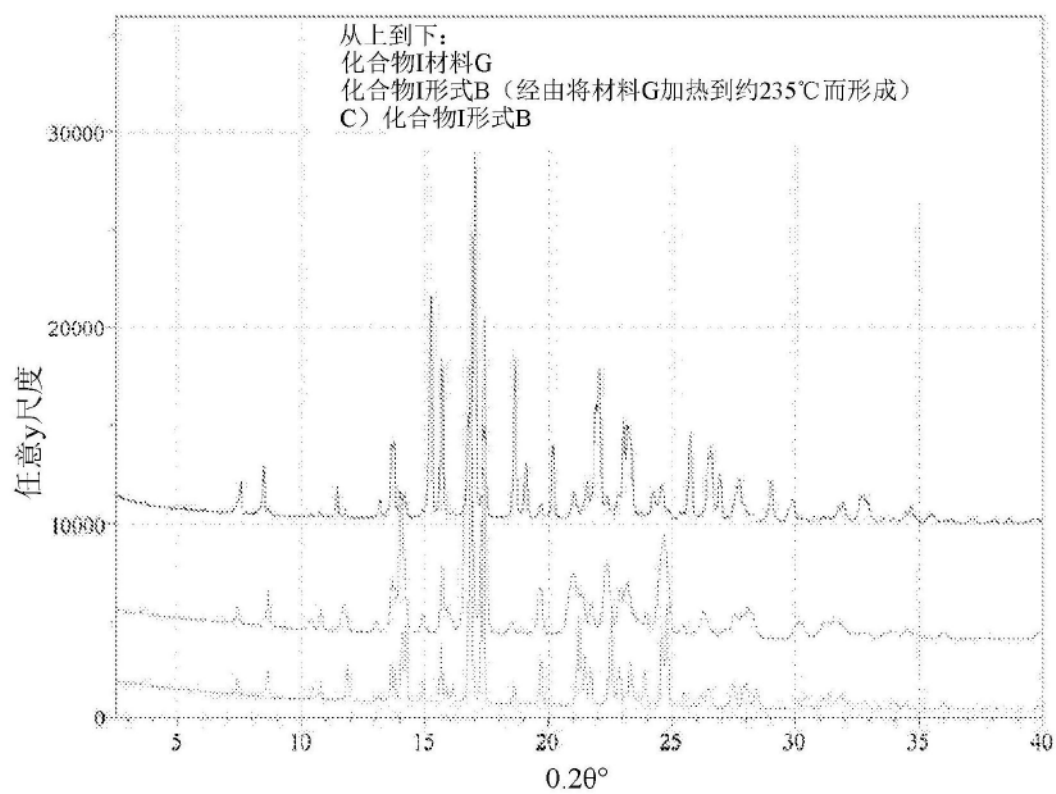


图15

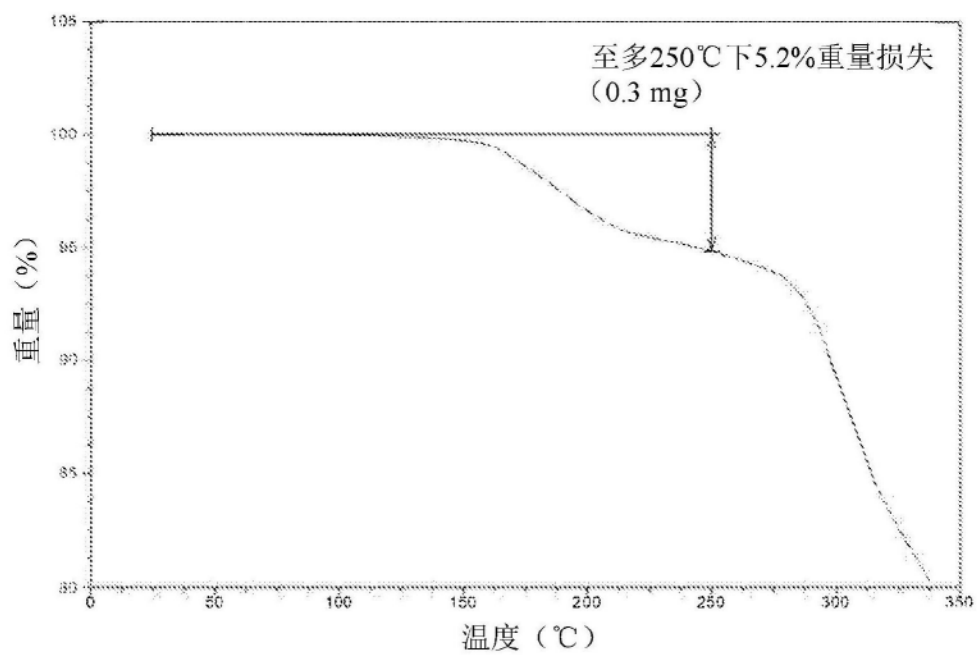


图16

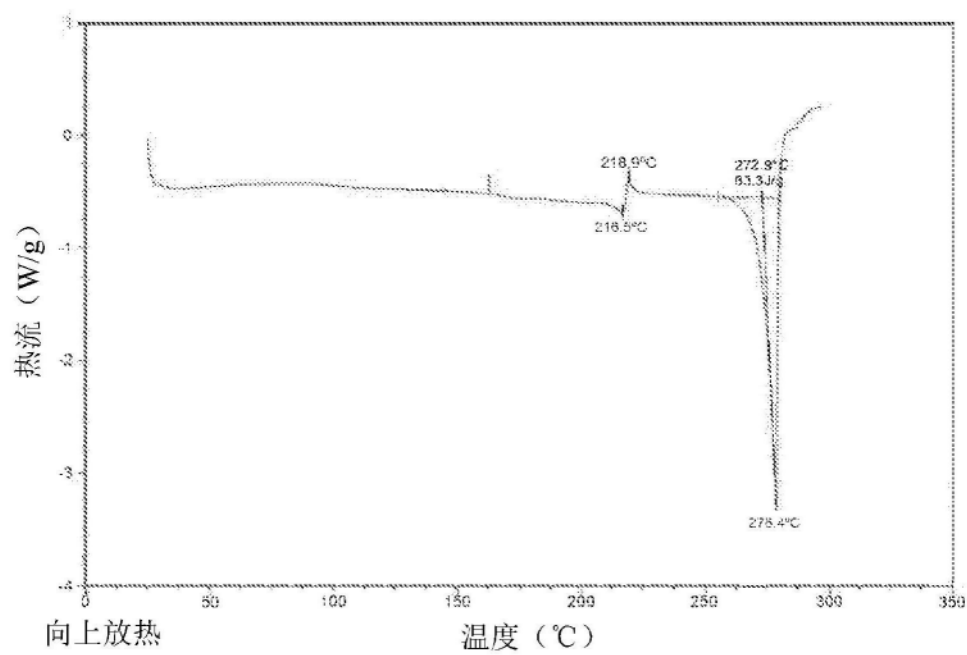


图17

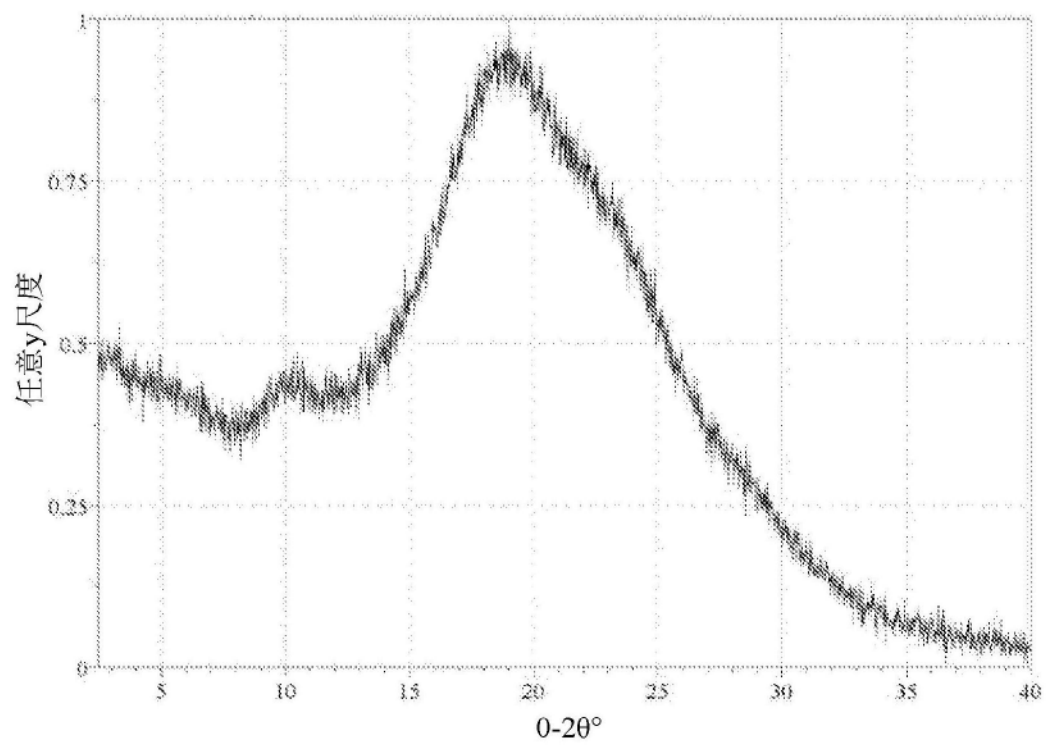


图18

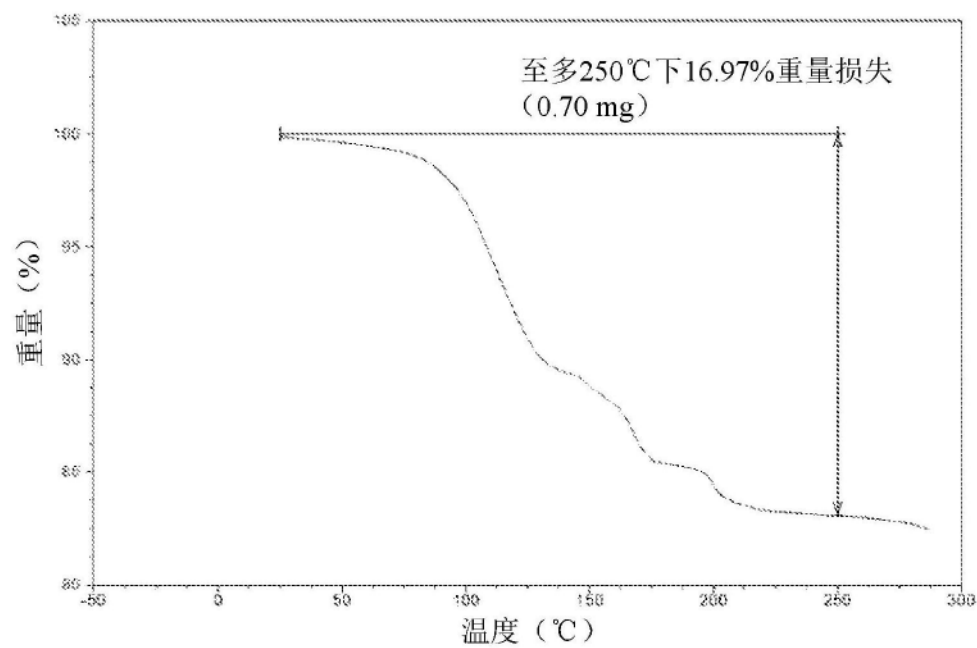


图19

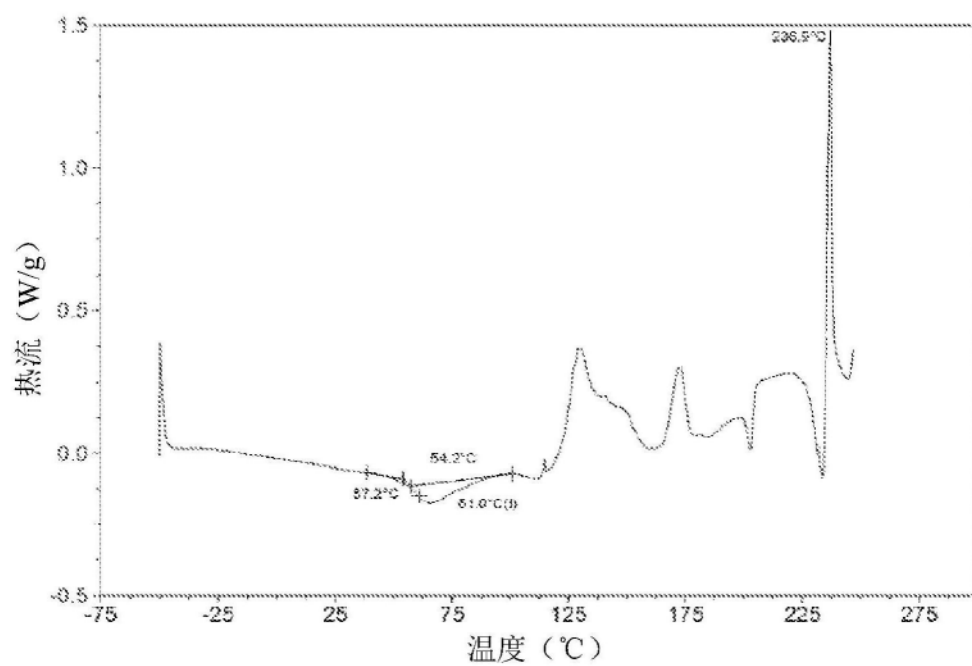


图20

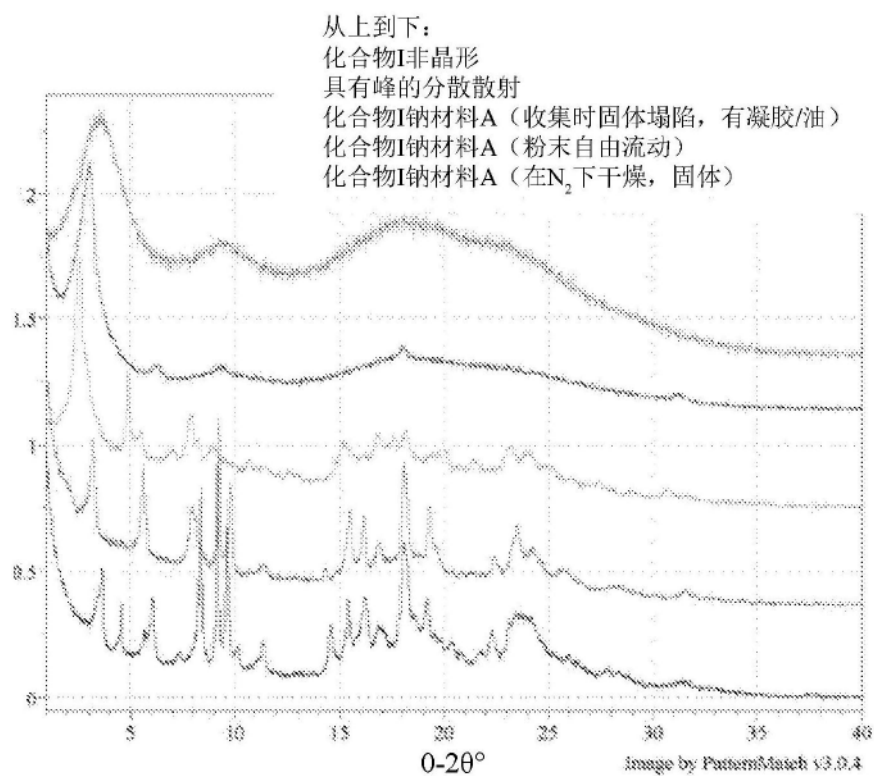


图21

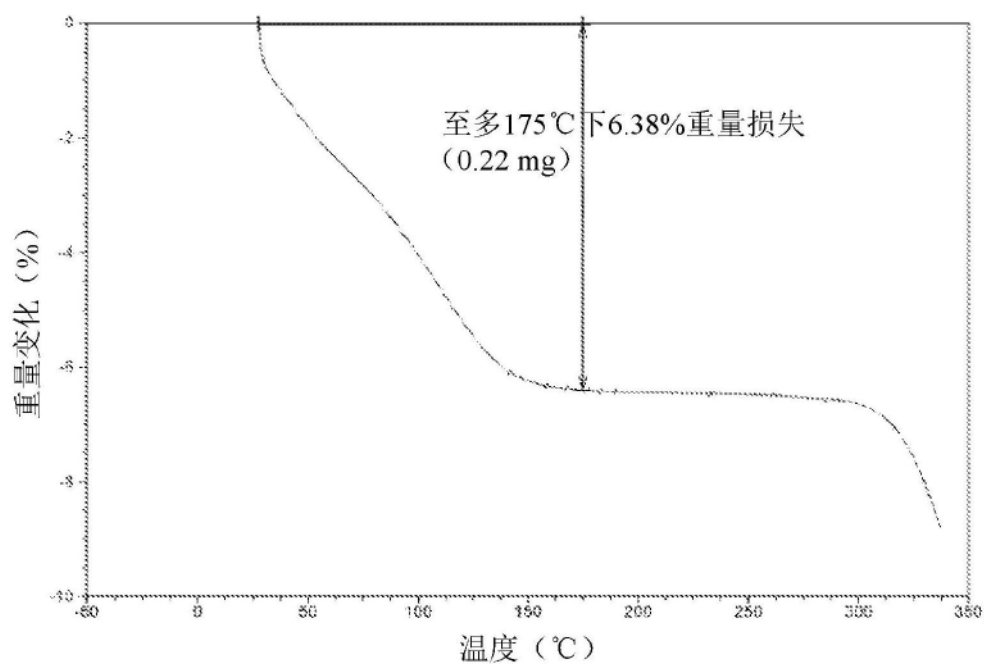


图22

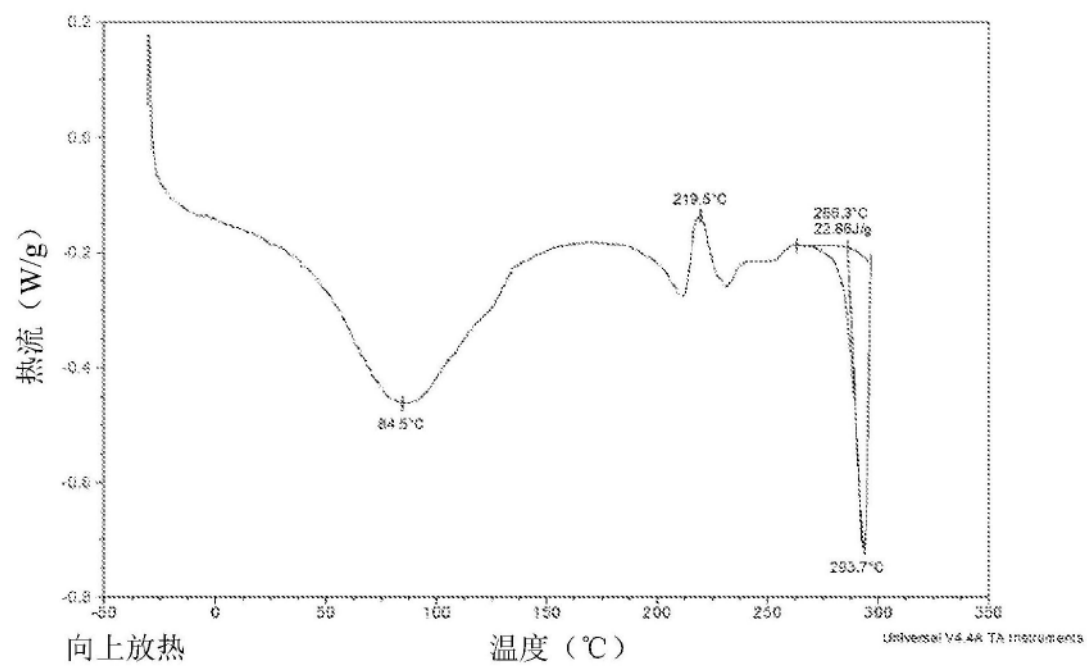


图23

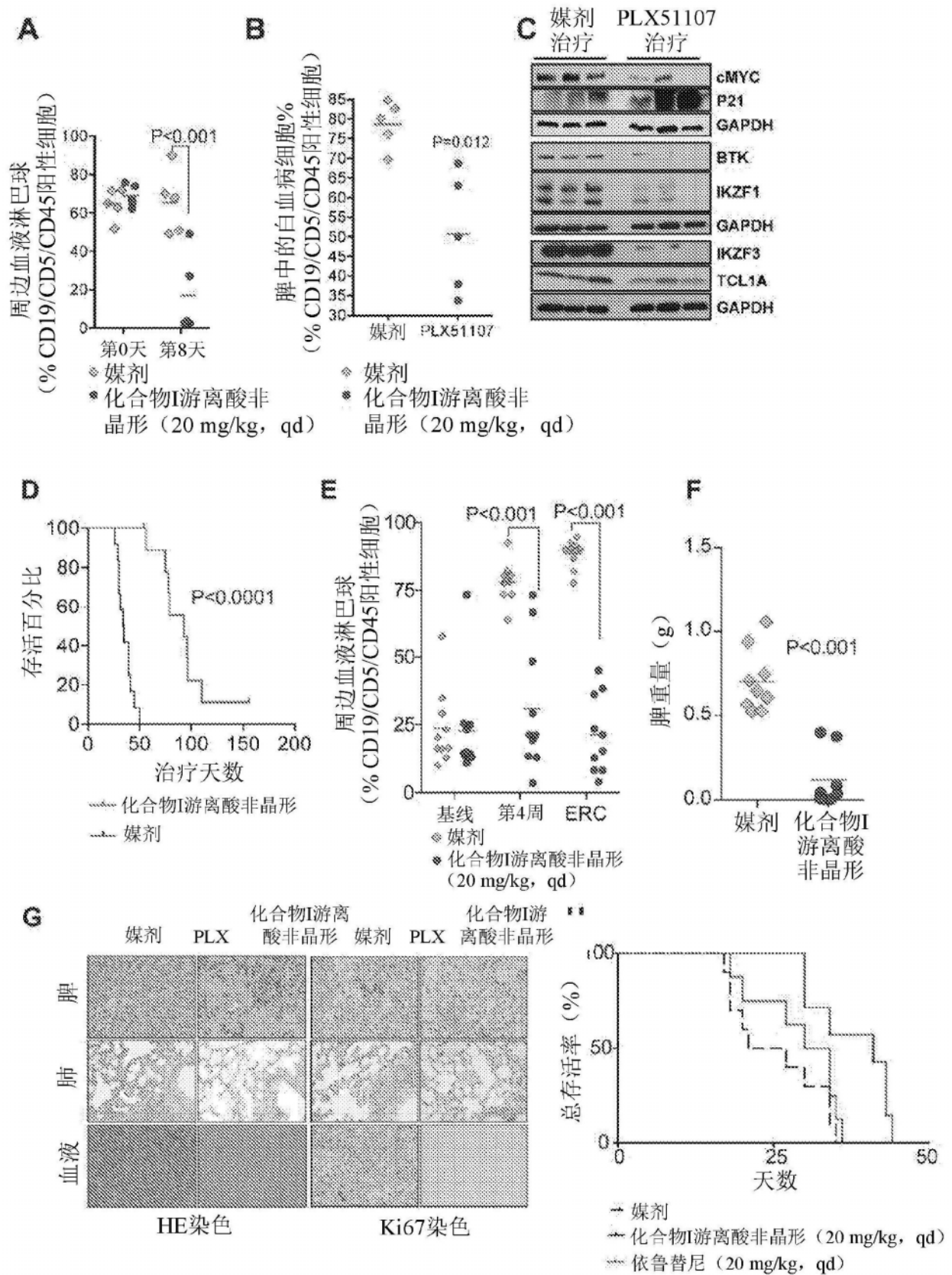


图24