



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530346 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680026436.5

克里斯多佛·彼得·沃洛

(22)申请日 2016.03.25

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

62/139,594 2015.03.27 US

代理人 袁建海 郑霞

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.07

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/024305 2016.03.25

A61P 35/00(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/160598 EN 2016.10.06

(71)申请人 药品循环有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 艾瑞克·戈德曼 M·S·史密斯

蒂埃里·伯诺德

阿尔贝托·穆诺兹加西亚

权利要求书9页 说明书82页 附图20页

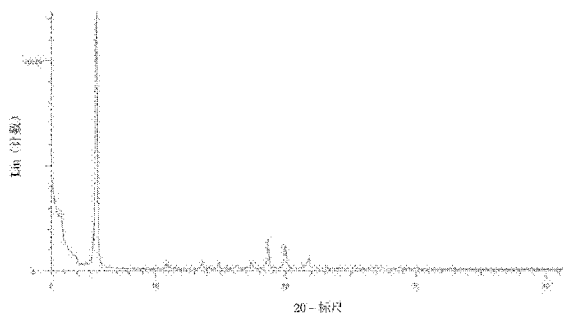
## (54)发明名称

布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂的溶剂化形式

## (57)摘要

本文描述了布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)抑制剂1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化物,包括其结晶型和医药学上可接受的盐。还公开了包括溶剂化物的医药组合物,以及使用单独或与其它治疗剂组合的溶剂化物治疗自体免疫疾病或病状、异种免疫疾病或病状、癌症(包括淋巴瘤)和发炎疾病或病状的方法。

化合物1的丁腈溶剂化物(形式I)的XRPD



1. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用丁腈、1,2-二甲氧基乙烷、六氟苯、苯乙酮、氯苯、二甲基乙酰胺、乙酸苯甲酯或1,1,2-三氯乙烷或其混合物发生溶剂化。

2. 根据权利要求1所述的溶剂化物,其呈结晶型。

3. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图2中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 在约100-125°C之间具有吸热事件的DSC温谱图;

(e) 与图2中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(f) 其组合。

4. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

5. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述结晶型具有特征峰位于 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

6. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述DSC温谱图具有约100-125°C之间的吸热事件。

7. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图2中所示基本上相同的DSC温谱图。

8. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图2中所示基本上相同的TGA温谱图。

9. 根据权利要求3所述的结晶型,其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

10. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 在40°C和75%RH下储存7天后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(d) 与图4中所示基本上相同的DSC温谱图;

- (e) 吸热线始于约89℃且在约101℃达到峰值的DSC温谱图；
- (f) 与图4中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图；
- 或
- (g) 其组合。

11. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

12. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型具有位于 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

13. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型在40℃和75%RH储存7天后, 具有基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

14. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约89℃且在约101℃达到峰值的吸热线。

15. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图4中所示基本上相同的DSC温谱图。

16. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图4中所示基本上相同的TGA温谱图。

17. 根据权利要求10所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 和 (f)。

18. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型 (形式3), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

(b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

(c) 与图6中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约51℃的DSC温谱图;

或

(e) 其组合。

19. 根据权利要求18所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

20. 根据权利要求18所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

21. 根据权利要求18所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约51℃的吸热线。

22. 根据权利要求18所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图6中所示基本上相同的DSC温谱图。

23. 根据权利要求18所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性 (a)、(b)、(c) 和

(d)。

24. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图8中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约84°C且在约100°C达到峰值的DSC温谱图;

(e) 与图8中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(f) 其组合。

25. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

26. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述结晶型具有特征峰位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

27. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述DSC温谱图具有始于约84°C且在约100°C达到峰值的吸热线。

28. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图8中所示基本上相同的DSC温谱图。

29. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述结晶型具有与图8中所示基本上相同的TGA温谱图。

30. 根据权利要求24所述的结晶型,其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

31. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图10中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约89°C且在约96°C达到峰值的DSC温谱图;

(e) 与图10中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

(f) 在约100(2)K温度下约等于以下的单位晶胞参数:

|          |                             |     |                          |          |                   |
|----------|-----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| 分子式      | $C_{33}H_{32}N_6O_3$        |     |                          |          |                   |
| 分子量      | 560.64                      |     |                          |          |                   |
| 晶系       | 三斜                          |     |                          |          |                   |
| 空间群      | $PI$                        | $a$ | $11.3552(5) \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $79.657(3)^\circ$ |
|          |                             | $b$ | $11.7741(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $70.352(4)^\circ$ |
|          |                             | $c$ | $12.2064(4) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $67.080(4)^\circ$ |
| V        | $1413.38(11) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
| Z        | 2                           |     |                          |          |                   |
| 密度 (计算值) | $1.317 \text{ Mg/m}^3$      |     |                          |          |                   |
| 吸收系数     | $0.699 \text{ mm}^{-1}$     |     |                          |          |                   |
| 波长       | $1.54178 \text{ \AA}$       |     |                          |          |                   |
| $F(000)$ | 592                         |     |                          |          |                   |
| $T$      | $100(2) \text{ K}$          |     |                          |          |                   |

或

(g) 其组合。

32. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

33. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述结晶型具有位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

34. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约 $89^\circ\text{C}$ 且在约 $96^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热线。

35. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图10中所示基本上相同的DSC温谱图。

36. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图10中所示基本上相同的TGA温谱图。

37. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中在约 $100(2) \text{ K}$ 的温度下, 单位晶胞参数约等于以下:

|          |                             |     |                          |          |                   |
|----------|-----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| 分子式      | $C_{33}H_{32}N_6O_3$        |     |                          |          |                   |
| 分子量      | 560.64                      |     |                          |          |                   |
| 晶系       | 三斜                          |     |                          |          |                   |
| 空间群      | $PI$                        | $a$ | $11.3552(5) \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $79.657(3)^\circ$ |
|          |                             | $b$ | $11.7741(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $70.352(4)^\circ$ |
|          |                             | $c$ | $12.2064(4) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $67.080(4)^\circ$ |
| V        | $1413.38(11) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
| Z        | 2                           |     |                          |          |                   |
| 密度(计算值)  | $1.317 \text{ Mg/m}^3$      |     |                          |          |                   |
| 吸收系数     | $0.699 \text{ mm}^{-1}$     |     |                          |          |                   |
| 波长       | $1.54178 \text{ \AA}$       |     |                          |          |                   |
| $F(000)$ | 592                         |     |                          |          |                   |
| T        | $100(2) \text{ K}$          |     |                          |          |                   |

38. 根据权利要求31所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

39. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 在 $40^\circ\text{C}$ 和75%RH下储存7天后, 具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(d) 与图12中所示基本上相同的DSC温谱图;

(e) 吸热线始于约 $92^\circ\text{C}$ 且在约 $95^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

(f) 与图12中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(g) 其组合。

40. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

41. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

42. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型在 $40^\circ\text{C}$ 和75%RH储存7天后, 具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

43. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约 $92^\circ\text{C}$ 且在约 $95^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热线。

44. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图12中所示基本上相同的DSC温谱图。

45. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图12中所示基本上相同的

TGA温谱图。

46. 根据权利要求39所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

47. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图14中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约124°C且在约127°C达到峰值的DSC温谱图;

(e) 与图14中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(f) 其组合。

48. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

49. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

50. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约124°C且在约127°C达到峰值的吸热线。

51. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图14中所示基本上相同的DSC温谱图。

52. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图14中所示基本上相同的TGA温谱图。

53. 根据权利要求47所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

54. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图16中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约82°C且在约85°C达到峰值的DSC温谱图;

(e) 与图16中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

(f) 在约100(2)K温度下约等于以下的单位晶胞参数:

|          |                            |     |                          |          |                   |
|----------|----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| 分子式      | $C_{29}H_{33}N_7O_3$       |     |                          |          |                   |
| 分子量      | 527.62                     |     |                          |          |                   |
| 晶系       | 三斜                         |     |                          |          |                   |
| 空间群      | $PI$                       | $a$ | $9.3627(3) \text{ \AA}$  | $\alpha$ | $70.831(3)^\circ$ |
|          |                            | $b$ | $10.9543(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $76.034(3)^\circ$ |
|          |                            | $c$ | $14.7742(5) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $70.721(3)^\circ$ |
| V        | $1335.88(9) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
| Z        | 2                          |     |                          |          |                   |
| 密度 (计算值) | $1.312 \text{ Mg/m}^3$     |     |                          |          |                   |
| 吸收系数     | $0.711 \text{ mm}^{-1}$    |     |                          |          |                   |
| 波长       | $1.54178 \text{ \AA}$      |     |                          |          |                   |
| $F(000)$ | 560                        |     |                          |          |                   |
| T        | $100(2) \text{ K}$         |     |                          |          |                   |

或

(g) 其组合。

55. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

56. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

57. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述DSC温谱图具有始于约 $82^\circ\text{C}$ 且在约 $85^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热线。

58. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图16中所示基本上相同的DSC温谱图。

59. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图16中所示基本上相同的TGA温谱图。

60. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中在约 $100(2) \text{ K}$ 的温度下, 单位晶胞参数约等于以下:

|          |                            |     |                          |          |                   |
|----------|----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| 分子式      | $C_{29}H_{33}N_7O_3$       |     |                          |          |                   |
| 分子量      | 527.62                     |     |                          |          |                   |
| 晶系       | 三斜                         |     |                          |          |                   |
| 空间群      | $PI$                       | $a$ | $9.3627(3) \text{ \AA}$  | $\alpha$ | $70.831(3)^\circ$ |
|          |                            | $b$ | $10.9543(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $76.034(3)^\circ$ |
|          |                            | $c$ | $14.7742(5) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $70.721(3)^\circ$ |
| V        | $1335.88(9) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
| Z        | 2                          |     |                          |          |                   |
| 密度 (计算值) | $1.312 \text{ Mg/m}^3$     |     |                          |          |                   |
| 吸收系数     | $0.711 \text{ mm}^{-1}$    |     |                          |          |                   |
| 波长       | $1.54178 \text{ \AA}$      |     |                          |          |                   |
| $F(000)$ | 560                        |     |                          |          |                   |
| T        | $100(2) \text{ K}$         |     |                          |          |                   |



61. 根据权利要求54所述的结晶型, 其中所述结晶型的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

62. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图18中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) DSC温谱图具有始于约 $106^\circ\text{C}$ 且在约 $108^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热峰和始于约 $155^\circ\text{C}$ 且在约 $158^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热峰;

(e) 与图18中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(f) 其组合。

63. 根据权利要求62所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

64. 根据权利要求62所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

65. 一种1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10), 所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

(a) 与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

(c) 与图20中所示基本上相同的DSC温谱图;

(d) 吸热线始于约 $150^\circ\text{C}$ 且在约 $154^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

(e) 与图20中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

或

(f) 其组合。

66. 根据权利要求65所述的结晶型, 其中所述结晶型具有与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

67. 根据权利要求65所述的结晶型, 其中所述结晶型具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

68. 一种医药组合物, 其包含根据权利要求1到67中任一项所述的结晶型, 以及医药学上可接受的赋形剂。

69. 一种治疗有需要的哺乳动物的癌症的方法, 包含给予所述哺乳动物根据权利要求68所述的医药组合物。

70. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述癌症是B细胞恶性疾病。

71. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述癌症是选自慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和多发性骨髓瘤的B细胞恶性疾病。

72. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述癌症是淋巴瘤、白血病或实体肿瘤。

73. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病, 或淋巴瘤样肉芽肿病。

## 布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂的溶剂化形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年3月27日提交的美国临时申请第62/139,594号的权益,所述临时申请以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本文描述了布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)抑制剂1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化物,包括其结晶型和医药学上可接受的盐,以及包括Btk抑制剂的医药组合物,和使用Btk抑制剂治疗因抑制Btk活性而受益的疾病或病状的方法。

### 背景技术

[0004] 非受体酪氨酸激酶的Tec家族成员布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)是在除了T淋巴细胞和天然杀手细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号传导酶。Btk在使细胞表面B细胞受体(BCR)刺激与下游细胞内反应关联的B细胞信号传导路径中起着必不可少的作用。

[0005] Btk是B细胞发育、活化、信号传导及存活的关键调节因子。另外,Btk在多种其他细胞信号传导路径中起作用,例如铎样受体(Toll like receptor,TLR)和细胞介素受体介导巨噬细胞产生TNF- $\alpha$ 、肥大细胞中的IgE受体(Fc $\epsilon$ RI)信号传导、B谱系淋巴细胞中的Fas/APO-1细胞凋亡信号传导的抑制,及胶原蛋白刺激的血小板凝集。

[0006] 1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮还以其IUPAC名称1-((3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶-1-基]2-丙烯-1-酮为人所知,且已指定USAN名称为依鲁替尼(ibrutinib)。针对依鲁替尼所指定的各种名称在本文中可互换地使用。

### 发明内容

[0007] 本文中描述了Btk抑制剂1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(包括医药学上可接受的多晶型物和无定形相)的溶剂化物,以及其使用方法。还描述了溶剂化Btk抑制剂(包括医药学上可接受的多晶型物和无定形相)的医药上可接受的盐,以及其使用方法。1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮以及其医药学上可接受的盐用于制造供治疗与Btk活性相关的疾病或病状的药剂。1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮是不可逆的Btk抑制剂。

[0008] 本文中還描述了用于制备1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的结晶、溶剂化形式的方法。另外描述了包括溶剂化Btk抑制剂的医药组合物和使用溶剂化Btk抑制剂治疗疾病或病状(包括其中Btk的不可逆抑制对患有疾病或病状的哺乳动物产生治疗益处的疾病或病状)的方法。

[0009] 一个方面是1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化物。

[0010] 一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用丁腈、1,2-二甲氧基乙烷、六氟苯、苯乙酮、氯苯、二甲基乙酰胺、乙酸苯甲酯或1,1,2-三氯乙烷或其组合发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用丁腈发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用1,2-二甲氧基乙烷发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用六氟苯发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用苯乙酮发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用氯苯发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用二甲基乙酰胺发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用乙酸苯甲酯发生溶剂化。一个实施例是溶剂化物,其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮用1,1,2-三氯乙烷发生溶剂化。

[0011] 在另一个实施例中,溶剂化物是无水的。

[0012] 在另一个实施例中,溶剂化物是结晶的。

[0013] 在又一个实施例中,溶剂化物是无定形的。

[0014] 在一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的双丁腈溶剂化物。在一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0015] (a) 与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0016] (b) 具有位于 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0017] (c) 与图2中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0018] (d) 在约100-125°C之间具有吸热事件的DSC温谱图;

[0019] (e) 与图2中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0020] 或

[0021] (f) 其组合。

[0022] 在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有特征峰位于 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在

一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图2中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图2中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有吸热线位于约100-125℃之间的DSC温谱图。在一些实施例中,吸热事件始于约110℃,具有位于约120℃的第一峰和位于约121℃的第二峰。在一些实施例中,DSC温谱图另外具有始于约153℃且在约156℃达到峰值的吸热线。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

[0023] 在一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的半-二甲氧基乙烷。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0024] (a) 与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0025] (b) 具有位于 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0026] (c) 在40℃和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0027] (d) 与图4中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0028] (e) 吸热线始于约89℃且在约101℃达到峰值的DSC温谱图;

[0029] (f) 与图4中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0030] 或

[0031] (g) 其组合。

[0032] 在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有特征峰位于 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)在40℃和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图4中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有吸热线始于约89℃且在约101℃达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图4中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

[0033] 在一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0034] (a) 与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0035] (b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0036] (c) 与图6中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0037] (d) 吸热线始于约 $51^\circ\text{C}$ 的DSC温谱图;

[0038] 或

[0039] (e) 其组合。

[0040] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有与图6中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有吸热线始于约 $51^\circ\text{C}$ 的DSC温谱图。在一些实施例中,吸热线在约 $75^\circ\text{C}$ 达到峰值。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)和(d)。

[0041] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0042] (a) 与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0043] (b) 具有位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0044] (c) 与图8中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0045] (d) 吸热线始于约 $84^\circ\text{C}$ 且在约 $100^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0046] (e) 与图8中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图;

[0047] 或

[0048] (f) 其组合。

[0049] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有特征峰位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图8中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有吸热线始于约 $84^\circ\text{C}$ 且在约 $100^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图8中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

[0050] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-

2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0051] (a) 与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0052] (b) 具有位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0053] (c) 与图10中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0054] (d) 吸热线始于约 $89^\circ\text{C}$ 且在约 $96^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0055] (e) 与图10中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0056] (f) 在约100(2)K温度下约等于以下的单位晶胞参数:

|        |          |                                                  |     |                          |          |                   |
|--------|----------|--------------------------------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| [0057] | 分子式      | $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ |     |                          |          |                   |
|        | 分子量      | 560.64                                           |     |                          |          |                   |
|        | 晶系       | 三斜                                               |     |                          |          |                   |
|        | 空间群      | $P1$                                             | $a$ | $11.3552(5) \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $79.657(3)^\circ$ |
|        |          |                                                  | $b$ | $11.7741(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $70.352(4)^\circ$ |
|        |          |                                                  | $c$ | $12.2064(4) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $67.080(4)^\circ$ |
|        | V        | $1413.38(11) \text{ \AA}^3$                      |     |                          |          |                   |
|        | Z        | 2                                                |     |                          |          |                   |
|        | 密度(计算值)  | $1.317 \text{ Mg/m}^3$                           |     |                          |          |                   |
|        | 吸收系数     | $0.699 \text{ mm}^{-1}$                          |     |                          |          |                   |
| [0058] | 长波       | $1.54178 \text{ \AA}$                            |     |                          |          |                   |
|        | $F(000)$ | 592                                              |     |                          |          |                   |
|        | $T$      | 100(2) K                                         |     |                          |          |                   |

[0058] 或

[0059] (g) 其组合。

[0060] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有特征峰位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图10中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有吸热线始于约 $89^\circ\text{C}$ 且在约 $96^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图10中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)在约100(2)K温度下具有约等于以下的单位晶胞参数:

|        |          |                             |     |                          |          |                   |
|--------|----------|-----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| [0061] | 分子式      | $C_{33}H_{32}N_6O_3$        |     |                          |          |                   |
|        | 分子量      | 560.64                      |     |                          |          |                   |
|        | 晶系       | 三斜                          |     |                          |          |                   |
|        | 空间群      | $P1$                        | $a$ | $11.3552(5) \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $79.657(3)^\circ$ |
|        |          |                             | $b$ | $11.7741(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $70.352(4)^\circ$ |
|        |          |                             | $c$ | $12.2064(4) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $67.080(4)^\circ$ |
|        | V        | $1413.38(11) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
|        | Z        | 2                           |     |                          |          |                   |
|        | 密度 (计算值) | $1.317 \text{ Mg/m}^3$      |     |                          |          |                   |
|        | 吸收系数     | $0.699 \text{ mm}^{-1}$     |     |                          |          |                   |
|        | 长波       | $1.54178 \text{ \AA}$       |     |                          |          |                   |
|        | $F(000)$ | 592                         |     |                          |          |                   |
|        | $T$      | $100(2) \text{ K}$          |     |                          |          |                   |

[0062] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

[0063] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0064] (a) 与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0065] (b) 具有位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0066] (c) 在 $40^\circ\text{C}$ 和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0067] (d) 与图12中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0068] (e) 吸热线始于约 $92^\circ\text{C}$ 且在约 $95^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0069] (f) 与图12中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;或

[0070] (g) 其组合。

[0071] 在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有特征峰位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)在 $40^\circ\text{C}$ 和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图12中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有吸热线始于约 $92^\circ\text{C}$ 且在约 $95^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图12中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。



[0072] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的半苯乙酮溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0073] (a) 与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0074] (b) 具有位于 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个、六个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0075] (c) 与图14中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0076] (d) 吸热线始于约124°C且在约127°C达到峰值的DSC温谱图;

[0077] (e) 与图14中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0078] 或

[0079] (f) 其组合。

[0080] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有特征峰位于 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图14中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有吸热线始于约124°C且在约127°C达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图14中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

[0081] 在一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0082] (a) 与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0083] (b) 具有位于 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0084] (c) 与图16中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0085] (d) 吸热线始于约82°C且在约85°C达到峰值的DSC温谱图;

[0086] (e) 与图16中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0087] (f) 在约100(2)K温度下约等于以下的单位晶胞参数:

|        |                |                                                               |          |              |          |            |
|--------|----------------|---------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------|------------|
| [0088] | 分子式            | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> |          |              |          |            |
|        | 分子量            | 527.62                                                        |          |              |          |            |
|        | 晶系             | 三斜                                                            |          |              |          |            |
|        | 空间群            | <i>PI</i>                                                     | <i>a</i> | 9.3627(3) Å  | <i>α</i> | 70.831(3)° |
|        |                |                                                               | <i>b</i> | 10.9543(4) Å | <i>β</i> | 76.034(3)° |
|        |                |                                                               | <i>c</i> | 14.7742(5) Å | <i>γ</i> | 70.721(3)° |
|        | V              | 1335.88(9) Å <sup>3</sup>                                     |          |              |          |            |
|        | Z              | 2                                                             |          |              |          |            |
|        | 密度 (计算值)       | 1.312 Mg/m <sup>3</sup>                                       |          |              |          |            |
|        | 吸收系数           | 0.711 mm <sup>-1</sup>                                        |          |              |          |            |
|        | 波长             | 1.54178 Å                                                     |          |              |          |            |
|        | <i>F</i> (000) | 560                                                           |          |              |          |            |
|        | <i>T</i>       | 100(2) K                                                      |          |              |          |            |

[0089] 或

[0090] (g) 其组合。

[0091] 在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有特征峰位于 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图16中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有吸热线始于约82℃且在约85℃达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图16中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)。

[0092] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0093] (a) 与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0094] (b) 具有位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0095] (c) 与图18中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0096] (d) DSC温谱图具有始于约106℃且在约108℃达到峰值的吸热峰和始于约155℃且在约158℃达到峰值的吸热峰;

[0097] (e) 与图18中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0098] 或

[0099] (f) 其组合。

[0100] 在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有特征峰位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图18中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的DSC温谱图具有始于约 $106^\circ\text{C}$ 且在约 $108^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热峰和始于约 $155^\circ\text{C}$ 且在约 $158^\circ\text{C}$ 达到峰值的吸热峰。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图18中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

[0101] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物。在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10),所述结晶型具有以下特性中的至少一种:

[0102] (a) 与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0103] (b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个、四个或全部的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0104] (c) 与图20中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0105] (d) 吸热线始于约 $150^\circ\text{C}$ 且在约 $154^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0106] (e) 与图20中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0107] 或

[0108] (f) 其组合。

[0109] 在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图20中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有吸热线始于约 $150^\circ\text{C}$ 且在约 $154^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图20中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有特性(a)、(b)、(c)、(d)和(e)。

[0110] 在另一个方面中,本文描述了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的医药学上可接受的盐,其中所述医药学上可接受的盐是酸加成盐。在一些实施例中,所述医药学上可接受的盐是无定形的。在一些实施例中,医药学上可接受的盐是结晶的。

[0111] 在另一个方面中,提供医药组合物,其包括如本文所述的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化物,以及至少一种选自医药学上可接受的载剂、稀释剂和赋形剂的其它成分。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型。在一些实施例中,医药组合物呈适于经口给予哺乳动物的形式。在一些实施例中,医药组合物呈口服固体剂型。在一些实施例中,医药组合物包含约0.5mg到约1000mg的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0112] 在另一个方面中,本文提供了通过给予1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物来治疗患者的方法。在一些实施例中,本文中提供了一种抑制哺乳动物中的酪氨酸激酶(如Btk)活性或治疗哺乳动物的疾病、病症或病状的方法,所述疾病、病症或病状将因酪氨酸激酶(如Btk)被抑制而受益,所述方法包括给予哺乳动物治疗有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0113] 在另一个方面中,本文中提供1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性或用于治疗疾病、病症或病状的用途,所述疾病、病症或病状将因布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性被抑制而受益。

[0114] 在一些实施例中,经口给予1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0115] 在其它实施例中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物配制用于抑制酪氨酸激酶活性的药剂。在一些其它实施例中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物配制用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的药剂。

[0116] 在另一个方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物癌症的方法,包含给予哺乳动

物本文所述的医药组合物,所述医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。在一些实施例中,癌症是B细胞恶性疾病。在一些实施例中,癌症是选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和多发性骨髓瘤的B细胞恶性疾病。在一些实施例中,癌症是淋巴瘤、白血病或实体肿瘤。在一些实施例中,癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)/白血病,或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施例中,在受检者罹患癌症的情况下,除上述化合物之一之外,还给予受检者抗癌剂。在一个实施例中,抗癌剂是丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂。

[0117] 在另一个方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物炎症或自体免疫疾病的方法,包含给予哺乳动物本文所述的医药组合物,所述医药组合物包含1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。在一些实施例中,发炎疾病是哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰脏炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局部肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁挑体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。在一些实施例中,自体免疫疾病是发炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、休格伦氏综合症(Sjögren's syndrome)、多发性硬化症、吉兰-巴雷综合症(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、视性眼阵挛-肌阵挛综合症、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合症、再生障碍性贫血、自体免疫性肝炎、腹腔病、古德帕斯丘氏综合症(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合症(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、自体免疫溶血性贫血、温热型自身免疫性溶血性贫血、寒冷型溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癣、普秃、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲劳、自主神经失调、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴疼痛。

[0118] 在一些实施例中,本文所述的组合物和方法可以用于治疗缺血性/再灌注性损伤,如移植、心脏病发作、中风或其类似疾病所引起的缺血性/再灌注性损伤。

[0119] 提供制品,其包括封装材料、位于封装材料内的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物,和标签,所述标签指明1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物是用于抑制酪氨酸激酶(如Btk)活性。

[0120] 在另一方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物自体免疫疾病的方法,包含给予哺乳动物1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0121] 在另一方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物的异种免疫疾病或病状的方法,包含给予哺乳动物1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0122] 在另一方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物的发炎疾病的方法,包含给予哺乳动物1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0123] 在另一方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物癌症的方法,包含给予哺乳动物1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0124] 在另一方面中,本文中提供了一种治疗哺乳动物的血栓栓塞病症的方法,包含给予哺乳动物1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。血栓栓塞病症包括(但不限于)心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉搭桥后的再闭塞、主动脉冠状动脉搭桥后的再狭窄、中风、暂时缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞或深静脉血栓形成。

[0125] 另一个方面是调节、包括不可逆地抑制哺乳动物体内的Btk或其它酪氨酸激酶活性的方法,其中所述其它酪氨酸激酶与Btk共享同源之处是具有能够与1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基),所述方法包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。另一个方面是调节、包括不可逆地抑制哺乳动物体内的Btk活性的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。另一个方面是治疗Btk依赖性 or Btk介导性病状或疾病的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。

[0126] 另一个方面是治疗炎症的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。

[0127] 另一个方面是治疗癌症的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。癌症类型可以包括(但不限于)胰脏癌和其它实体或血液肿瘤。

[0128] 另一个方面是治疗呼吸道疾病的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。在这个方面的另一个实施例中,所述呼吸道疾病是哮喘。在这个方面的另一个实施例中,呼吸道疾病包括(但不限于)成人呼吸窘迫综合症和过敏性(外在性)哮喘、非过敏性(内在性)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱发哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱发哮喘、过度通气正常二氧化碳分压、童年发作型哮喘、成年发

作型哮喘、咳嗽变异型哮喘、职业性哮喘、抗类固醇哮喘、季节性哮喘。

[0129] 另一个方面是预防类风湿性关节炎及/或骨关节炎的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。

[0130] 另一个方面是治疗皮肤炎症反应的方法,包含将有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物给予哺乳动物至少一次。这类皮肤炎症反应包括例如皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮和疤痕。另一个方面是减少皮肤、关节或其它组织或器官中的牛皮癣病灶的方法,包含给予哺乳动物有效量的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物。

[0131] 另一个方面是1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物用于制造供治疗动物的发炎疾病或病状用的药剂的用途,其中Btk或其它酪氨酸激酶的活性导致所述疾病或病状的病理学及/或症状,其中所述其它酪氨酸激酶与Btk共享同源之处是具有能够与至少一种本文所述不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)。在这个方面的一个实施例中,酪氨酸激酶蛋白是Btk。在这个方面的另一个或其它实施例中,发炎疾病或病状是呼吸道、心血管或增生性疾病。

[0132] 任一个前述方面是如下其它实施例:其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物(a)全身性给予哺乳动物;(b)经口给予哺乳动物;(c)静脉内给予哺乳动物;(d)通过吸入来给予;(e)通过鼻给药来给予;或(f)通过注射到哺乳动物体内来给予;(g)局部(真皮)给予哺乳动物;(h)通过眼科给药来给予;或(i)通过直肠给予哺乳动物。

[0133] 任一个前述方面是包含单次给予1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物的其它实施例,包括其中1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物(i)一次性给予;(ii)在一天期间内多次给予;(iii)不断地给予;或(iv)连续地给予。

[0134] 任一个前述方面是包含多次给予1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物的其它实施例,包括如下其它实施例:其中(i)1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物按单次剂量给予;(ii)多次给药的间隔时间是每6个小时;(iii)1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物每8个小时给予哺乳动物。在其它或替代实施例中,所述方法包含药物假期,其中暂停给予1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物或暂时减少1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物的剂量;在药物假期结束时,恢复1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物的给药。药物假期的长度可以是2天到1年不等。

[0135] 在一些实施例中,在本文所公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方和组合疗

法等)中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物是光学纯的(即,根据HPLC,大于99%手性纯度)。在一些实施例中,在本文所公开的任一实施例(包括方法、用途、配方和组合疗法等)中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物被以下置换:a)较低手性纯度的1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物;b)任何光学纯度的1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮溶剂化物;或c)1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的外消旋溶剂化物。

[0136] 在本文公开的任一实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的非晶形式。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化物的结晶型。

[0137] 在本文公开的任一实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型。在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,使用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型。

[0138] 在一些实施例中,在本文公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方、组合疗法等)中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其医药学上可接受的盐的溶剂化物用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的活性代谢物置换。在一些实施例中,活性代谢物呈结晶型。在一些实施例中,活性代谢物呈无定形相。在其它实施例中,分离出代谢物。在一些实施例中,在本文所公开的任一个实施例(包括方法、用途、配方和组



合疗法)中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其医药学上可接受的盐的溶剂化物用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的前药置换,或用1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氰化类似物或其医药学上可接受的盐置换。

[0139] 本文所述的其它目标、特征和优势由以下具体实施方式将变得显而易见。然而应了解,具体实施方式和同时说明具体实施例的具体实例仅为了说明而给出,因为所属领域的技术人员根据此具体实施方式将显而易见属于本发明精神和范围内的各种变更和润饰。本文所用的章节标题仅出于组织目的且不应理解为限制所述标的物。本申请中所引用的全部文献或文献的一部分(包括但不限于)专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)明确地以全文引用的方式并入本文中以用于任何目的。

[0140] 以引用的方式并入

[0141] 本说明书中提及的全部公开和专利申请均以引用的方式、以适用和相关的程度并入本文中。

## 附图说明

[0142] 图1.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0143] 图2.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0144] 图3.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0145] 图4.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0146] 图5.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0147] 图6.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的DSC温谱图。

[0148] 图7.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0149] 图8.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0150] 图9.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0151] 图10.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0152] 图11.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0153] 图12.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0154] 图13.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0155] 图14.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0156] 图15.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0157] 图16.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0158] 图17.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0159] 图18.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

[0160] 图19.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0161] 图20.说明了1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的DSC温谱图和热解重量分析(TGA)温谱图。

## 具体实施方式

[0162] Btk信号传导在各种造血细胞功能中所起的多种作用(例如B细胞受体活化)表明

了小分子Btk抑制剂(如化合物1)适用于降低多种疾病的风险或治疗多种疾病,所述疾病受到造血谱系的许多细胞类型的影响或影响造血谱系的许多细胞类型,包括例如自体免疫疾病、异种免疫病状或疾病、发炎疾病、癌症(例如B细胞增生性病)和血栓栓塞病症。另外,不可逆的Btk抑制剂化合物,如化合物1,可以用于抑制较小亚群的其它酪氨酸激酶,所述酪氨酸激酶与Btk共享同源之处是具有能够与不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)。

[0163] 在一些实施例中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物1)的溶剂化物可以用于治疗哺乳动物的自体免疫疾病,包括(但不限于)类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、休格伦氏综合症、多发性硬化症、吉兰-巴雷综合症、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏疾病、视性眼阵挛-肌阵挛综合症、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合症、再生障碍性贫血、自体免疫性肝炎、腹腔病、古德帕斯丘氏综合症、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合症、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温热型自体免疫溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、普秃、白塞氏疾病、慢性疲劳、自主神经失调、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴疼痛。

[0164] 在一些实施例中,化合物1的溶剂化物可以用于治疗哺乳动物的异种免疫疾病或病状,包括(但不限于)移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂、萆过敏)、I型过敏、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮肤炎。

[0165] 在一些实施例中,化合物1的溶剂化物可以用于治疗哺乳动物的发炎疾病,包括(但不限于)哮喘、发炎性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰脏炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局部肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0166] 在一些实施例中,本文所述的化合物1的溶剂化物可以用于治疗血液恶性疾病,如(但不限于)白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、T细胞恶性疾病或B细胞恶性疾病。在一些实施例中,血液恶性疾病是未治疗的血液恶性疾病。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性血液恶性疾病。

[0167] 在又其它实施例中,本文所述方法可以用于治疗癌症,例如B细胞增生性病,包括(但不限于)弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、淋巴浆细胞淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞性白血病、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0168] 在其它实施例中,本文所述方法可以用于治疗血栓栓塞病症,包括(但不限于)心肌梗塞、心绞痛(包括不稳定心绞痛)、血管成形术或主动脉冠状动脉搭桥后的再闭塞或再狭窄、中风、暂时性缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞和深静脉血栓症。

[0169] 血液恶性疾病

[0170] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的血液恶性疾病的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。

[0171] 在一些实施例中,血液恶性疾病是非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、高风险CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施例中,血液恶性疾病是滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤(MM)、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高级别B细胞淋巴瘤,或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,血液恶性疾病是急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓发育不良综合症、急性淋巴母细胞性白血病,或前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施例中,血液恶性疾病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)ABC亚型。在一些实施例中,血液恶性疾病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)GCB亚型。在一些实施例中,血液恶性疾病是瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)。在一些实施例中,血液恶性疾病是多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施例中,血液恶性疾病是伯基特氏淋巴瘤。在一些实施例中,血液恶性疾病是滤泡性淋巴瘤(FL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是转型的滤泡性淋巴瘤(WM)。在一些实施例中,血液恶性疾病是边缘区淋巴瘤。

[0172] 在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发性或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)、复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)、复发性或难治性CLL、复发性或难治性SLL、复发性或难治性多发性骨髓瘤、复发性或难治性瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)、复发性或难治性边缘区淋巴瘤、复发性或难治性伯基特氏淋巴瘤、复发性或难治性非伯基特高级别B细胞淋巴瘤、复发性或难治性结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、复发性或难治性骨髓发育不良综合症、复发性或难治性急性淋巴母细胞性白血病,或复发性或难治性前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)ABC亚型。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)GCB亚型。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性伯基特氏淋巴瘤。在一些实施例中,血液恶性疾病是复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。

[0173] 在一些实施例中,血液恶性疾病是归类为高风险的血液恶性疾病。在一些实施例

中,血液恶性疾病是高风险CLL或高风险SLL。

[0174] 在一些实施例中,血液恶性疾病是T细胞恶性疾病。在一些实施例中,T细胞恶性疾病是未指明的周边T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、多形性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 $\gamma$ - $\delta$ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤,或治疗相关的T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,T细胞恶性疾病是复发性或难治性T细胞恶性疾病。在一些实施例中,T细胞恶性疾病是未治疗的T细胞恶性疾病。

[0175] B细胞淋巴增生病症(BCLD)是血液赘生物且尤其涵盖非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。BCLD可以起源于淋巴组织(如在淋巴瘤情况下)或起源于骨髓(如在白血病和骨髓瘤的情况下),且其都牵涉到淋巴细胞或白血细胞的不可控生长。BCLD存在许多亚型,例如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。BCLD的疾病过程和治疗取决于BCLD亚型;然而,即使在每种亚型内,临床呈现、形态学外形和治疗反应也是不均匀的。

[0176] 恶性淋巴瘤是主要存在于淋巴组织内的细胞的赘生性转型。两类恶性淋巴瘤是霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。两种类型的淋巴瘤均浸润网状内皮组织。然而,其不同之处在于赘生起源细胞、疾病部位、全身性症状的存在,和治疗反应(Freedman等人,“非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphomas)”第134章,《癌症医学(Cancer Medicine)》,(美国癌症学会的已批准出版物,B.C.Decker公司,汉密尔顿(Hamilton),安大略(Ontario),2003)。

[0177] 非霍奇金氏淋巴瘤

[0178] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的非霍奇金淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。

[0179] 在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发性或难治性套细胞淋巴瘤、复发性或难治性滤泡性淋巴瘤,或复发性或难治性CLL。

[0180] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是主要起源于B细胞的一类多样化恶性疾病。NHL可以在与淋巴系统(如脾、淋巴结或扁桃体)相关的任何器官中产生,且可以在任何年龄发生。NHL的标记通常是淋巴结肿大、发热和体重减轻。NHL归类为B细胞或T细胞NHL。骨髓或干细胞移植之后的与淋巴增生病症相关的淋巴瘤通常是B细胞NHL。在工作配方分类方案中,NHL已凭借其自然史而分成低级、中级和高级类别(参见“非霍奇金淋巴瘤病理学分类项目(The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project)”,《癌症(Cancer)》49(1982):2112-2135)。低级淋巴瘤具有顽固性,其中值存活期为5到10年(Horning和Rosenberg(1984),《新英格兰医学杂志(N.Engl.J.Med.)》311:1471-1475)。虽然化学疗法可以诱导大部分顽固性淋巴瘤缓解,但是治愈稀少且大部分患者最终复发,需要进一步治疗。中级和高级淋巴瘤是更具侵袭性的肿瘤,但其用化学疗法治愈的机会更大。然而,这些患者中的大部分将复发且需要进一步治疗。

[0181] B细胞NHL的非限制清单包括伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤和偶发性伯基特氏淋巴瘤)、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤边缘区淋巴瘤(MZL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性小和大细胞混合淋巴瘤、弥漫性小裂解细胞、弥漫性小淋巴细胞性淋巴瘤、

结外边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性小裂解细胞(1级)、滤泡性混合型小裂解和大细胞(2级)、滤泡性大细胞(3级)、血管内大B细胞淋巴瘤、血管内淋巴瘤病、大细胞免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤(LCL)、淋巴母细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、结外边缘区B细胞淋巴瘤-粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症,和中枢神经系统(CNS)原发淋巴瘤。其它非霍奇金氏淋巴瘤涵盖于本发明的范围内且对所属领域的技术人员是显而易见的。

[0182] DLBCL

[0183] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的DLCBL的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性DLCBL的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0184] 如本文所用,术语“弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)”是指生发中心B淋巴细胞的赘生物,其具有弥漫性生长模式和高-中等增生指数。DLBCL占有所有淋巴瘤的约30%且可以呈现若干形态学变型,包括富含中心母细胞、免疫母细胞、T细胞/组织细胞、多形性和浆母细胞亚型。基因测试已表明DLBCL存在不同亚型。在一些实施例中,DLBCL被进一步分成亚型:活化B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)以及双击(Double-Hit;DH)DLBCL。在一些实施例中,ABC-DLBCL的特征在于CD79B突变。在一些实施例中,ABC-DLBCL的特征在于CD79A突变。在一些实施例中,ABC-DLBCL的特征在于MyD88突变、A20突变或其组合。这些亚型似乎具有不同的前景(预测)和治疗反应。DLBCL能够影响任何年龄群组,但主要发生于老年人(平均年龄是65岁左右)。

[0185] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的弥漫性大B细胞淋巴瘤活化B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的方法,包含:给予个体每天300mg直至且包括每天1000mg的量的不可逆Btk抑制剂。弥漫性大B细胞淋巴瘤ABC亚型(ABC-DLBCL)被认为是起因于后生发中心B细胞,其在胞质分化期间被阻滞。弥漫性大B细胞淋巴瘤的ABC亚型(ABC-DLBCL)占总DLBCL诊断的约30%。DLBCL分子亚型的可治愈率被认为是最小的,且因而,与患有其它类型的DLCBL的个体相比,经诊断患有ABC-DLBCL的患者典型地呈现显著降低的存活率。ABC-DLBCL最通常与使生发中心主调节因子BCL6出现失调的染色体易位相关且与使编码浆细胞分化所必需的转录抑制因子的PRDM1基因失活的突变相关。

[0186] ABC-DLBCL发病机制尤其相关的信号传导路径是核因子(NF)- $\kappa$ B转录复合物所介导的信号传导路径。NF- $\kappa$ B家族包含5种成员(p50、p52、p65、c-rel和RelB),其形式同二聚体和异二聚体且充当转录因子来介导多种多样的增生、细胞凋亡、炎症和免疫反应,且是正常B细胞发育和存活至关重要的。NF- $\kappa$ B被真核细胞广泛用作控制细胞增殖和细胞存活的基因调节因子。因而,许多不同类型的人类肿瘤具有调节异常的NF- $\kappa$ B:即,NF- $\kappa$ B具有组成性活性。活性NF- $\kappa$ B开启了基因的表达,所述基因保持了细胞增殖且保护细胞以防原本会通过细胞凋亡促使其死亡的病状。

[0187] ABC DLBCL对NF- $\kappa$ B的依赖性取决于I $\kappa$ B激酶上游的包含CARD11、BCL10和MALT1的信号传导路径(CBM复合物)。扰乱CBM路径会中止ABC DLBCL细胞中的NF- $\kappa$ B信号传导且诱导

细胞凋亡。NF- $\kappa$ B路径的组成性活性的分子基础是当前研究的课题,但ABC DLBCL基因组发生的一些体细胞变异明显地激发了这个路径。举例来说,DLBCL中的CARD11的卷曲螺旋结构域发生的体细胞突变使得这种信号传导骨架蛋白能够自发地与MALT1和BCL10发生核蛋白质-蛋白质相互作用,从而引起IKK活性和NF- $\kappa$ B活化。B细胞受体信号传导路径的组成性活性已经牵涉到具有野生型CARD11的ABC DLBCL中的NF- $\kappa$ B的活化,且这与B细胞受体亚单元CD79A和CD79B的细胞质尾内的突变相关。信号传导衔接子MYD88的致癌活化突变活化了NF- $\kappa$ B且与B细胞受体信号传导在维持ABC DLBCL细胞存活方面发生协同作用。另外,NF- $\kappa$ B路径负调节因子A20的失活突变几乎完全在ABC DLBCL中发生。

[0188] 的确,最近已经在超过50%的ABC-DLBCL患者中鉴别出影响NF- $\kappa$ B信号传导路径的多种组分的基因变异,其中这些病灶促进了组成性NF- $\kappa$ B活化,由此促进淋巴瘤生长。这些变异包括CARD11(一种淋巴细胞特异性细胞质骨架蛋白,其与MALT1和BCL10一起形成BCR信号体,从而使信号从抗原受体中继到NF- $\kappa$ B活化的下游介体)的突变(约10%病例)。甚至更大部分的病例(约30%)携带使负NF- $\kappa$ B调节因子A20失活的双等位基因病灶。另外,已经在ABC-DLBCL肿瘤样品中观察到NF- $\kappa$ B靶基因的高量表达。参见例如U.Klein等人,(2008),《自然综述免疫学(Nature Reviews Immunology)》8:22-23;R.E.Davis等人,(2001),《实验医学杂志(Journal of Experimental Medicine)》194:1861-1874;G.Lentz等人,(2008),《科学(Science)》319:1676-1679;M.Compagno等人,(2009),《自然(Nature)》459:712-721;和L.Srinivasan等人,(2009),《细胞(Cell)》139:573-586)。

[0189] ABC亚型的DLBCL细胞,如OCI-Ly10,具有长期活化的BCR信号传导且对本文所述的Btk抑制剂非常敏感。本文所述的不可逆Btk抑制剂强有力地且不可逆地抑制OCI-Ly10生长( $EC_{50}$ 连续暴露=10nM, $EC_{50}$  1小时脉冲=50nM)。另外,在OCI-Ly10中观察到细胞凋亡的诱导,如根据半胱氨酸蛋白酶活化、磷脂结合蛋白-V流式细胞术和亚G0部分的增加所表明。敏感性细胞和抗药性细胞均按相似的程度表达Btk,且在两种情况下,Btk的活性位点完全被抑制剂占据,如使用荧光标记的亲合性探针所表明。OCI-Ly10细胞表明对NF- $\kappa$ B的长期活化的BCR信号传导按剂量依赖性方式受到本文所述的Btk抑制剂抑制。Btk抑制剂对本文所研究细胞系的活性还通过比较信号转导概况(Btk、PLC $\gamma$ 、ERK、NF- $\kappa$ B、AKT)、细胞介素分泌概况和mRNA表达概况(存在BCR刺激和不存在BCR刺激)来表征,且观察到这些概况存在显著差异,从而产生了可识别对Btk抑制剂治疗最敏感的患者群体的临床生物标记。参见美国专利第7,711,492号和Staudt等人,《自然》第463卷,2010年1月7日,第88-92页,该等文献各自的内容以全文引用的方式并入本文。

[0190] 滤泡性淋巴瘤

[0191] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的滤泡性淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0192] 如本文所用,术语“滤泡性淋巴瘤”是指若干类型的非霍奇金淋巴瘤中的任一种,其中淋巴瘤细胞聚集成节结或滤泡。使用术语滤泡的原因是所述细胞倾向于在淋巴结中按圆形或节结状图案生长。患有此淋巴瘤的人平均年龄是约60岁。

[0193] CLL/SLL

[0194] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的CLL或SLL的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性CLL或SLL的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0195] 慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 通常被认为是表现稍微不同的相同疾病。癌细胞聚集之处决定了其是否称为CLL或SLL。当癌细胞主要发现于淋巴结(淋巴系统(主要由体内发现的微小脉管构成的系统)的利马豆形结构)中时,称其为SLL。SLL占有淋巴瘤的约5%到10%。当大部分癌细胞存在于血流和骨髓中时,称其为CLL。

[0196] CLL和SLL均是缓慢生长的疾病,但是更常见的CLL倾向于较慢的生长。CLL和SLL的治疗方式相同。通常不认为其可用标准疗法治愈,但根据疾病的阶段和生长速率,大部分患者存活的时间长于10年。这些缓慢生长的淋巴瘤随着时间流逝偶尔会转化成更具侵袭性的淋巴瘤。

[0197] 慢性淋巴白血病 (CLL) 是最常见类型的白血病。据估计,在美国,有100,760个人患有CLL且活着或CLL缓解。新诊断有CLL的大部分(>75%)人年龄逾50岁。当前,CLL疗法集中于控制疾病和其症状,而非完全治愈。利用化学疗法、辐射疗法、生物学疗法或骨髓移植治疗CLL。症状有时以外科方式治疗(用脾切除术除去肿大的脾)或利用辐射疗法治疗(使肿胀的淋巴结“去肿块”)。虽然CLL在大多数情况下进展缓慢,但其一般被认为是不可治愈的。某些CLL归类为高风险。如本文所用,“高风险CLL”是指特征为以下中的至少一种的CLL:1) 17p13-;2) 11q22-;3) 未突变的IgVH以及ZAP-70+及/或CD38+;或4) 三染色体12。

[0198] 当患者临床症状或血液计数表示疾病已经进展到其会影响患者生活品质的时刻时,典型地给予CLL疗法。

[0199] 小淋巴细胞性白血病 (SLL) 与上文所述的CLL非常相似,且也是B细胞癌症。在SLL中,异常淋巴细胞主要影响淋巴结。然而,在CLL中,异常细胞主要影响血液和骨髓。脾在两种条件下均会受到影响。SLL占有非霍奇金淋巴瘤病例的约25分之1。其可以在从年轻成人期到老龄的任何时间发生,但在50岁下是罕见的。SLL被认为是顽固性淋巴瘤。这意味着疾病进展非常缓慢,且患者倾向于在诊断后活许多年。然而,大部分患者经诊断患有晚期疾病,且虽然SLL对于多种化学治疗药物的反应良好,但一般认为其是不可治愈的。虽然有些癌症倾向于更通常地在一种性别或另一种性别中发生,但是因SLL所致的病例和死亡在男性和女性之间是均分的。诊断时的平均年龄是60岁。

[0200] 虽然SLL顽固,但其是持续渐进的。这种疾病的普通模式是在疾病缓解期间对辐射疗法及/或化学疗法的高反应速率之一。在此数月或数年之后,不可避免地复发。再治疗会再次引起反应,但疾病将再次复发。这意味着虽然SLL的短期预后非常好,但是许多患者随时间出现了复发性疾病的致命并发症。考虑到典型地诊断有CLL和SLL的个体的年龄,所属领域中需要在不妨碍患者生活品质的副作用最低的情况下对疾病进行简单和有效的治疗。本发明满足所属领域中的这个长远需要。

[0201] 套细胞淋巴瘤

[0202] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的套细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性套细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。



[0203] 如本文所用,术语“套细胞淋巴瘤”是指B细胞淋巴瘤的一种亚型,其归因于包围正常生发中心滤泡的套区内存在未经CD5阳性抗原处理的前生发中心B细胞。MCL细胞因DNA中的t(11;14)染色体易位而一般过度表达周期素D1。更具体地说,易位位于t(11;14)(q13;q32)。仅约5%的淋巴瘤是这种类型。细胞尺寸是小到中等的。男性最通常受到影响。患者的平均年龄是60岁早期。淋巴瘤在其诊断时通常是分布广泛的,涉及淋巴结、骨髓且最通常涉及脾。套细胞淋巴瘤不是生长非常快的淋巴瘤,但是难以治疗。

#### [0204] 边缘区B细胞淋巴瘤

[0205] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0206] 如本文所用,术语“边缘区B细胞淋巴瘤”是指一组相关B细胞赘生物,其涉及边缘区(滤泡套区外部的补丁区域)中的淋巴组织。边缘区淋巴瘤占淋巴瘤的约5%到10%。这些淋巴瘤中的细胞在显微镜下看起来很小。边缘区淋巴瘤存在3种主要类型,包括结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤。

#### [0207] MALT

[0208] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的MALT的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性MALT的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0209] 如本文所用,术语“粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤”是指边缘区淋巴瘤的结外表现。虽然少数MALT淋巴瘤最初表现为中级非霍奇金淋巴瘤(NHL)或由低级形式演变而来,但大部分MALT淋巴瘤是低级MALT淋巴瘤。大部分MALT淋巴瘤发生于胃中,且约70%的胃MALT淋巴瘤与幽门螺旋杆菌感染相关。已经鉴别出若干细胞遗传学异常,最常见的是三染色体3或t(11;18)。这些其它MALT淋巴瘤中的多种还与细菌或病毒感染相关。MALT淋巴瘤患者的平均年龄是约60岁。

#### [0210] 结边缘区B细胞淋巴瘤

[0211] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的结边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性结边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0212] 术语“结边缘区B细胞淋巴瘤”是指主要发现于淋巴结中的顽固性B细胞淋巴瘤。所述疾病是罕见的且仅占有非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的1%。其老年患者中的诊断最常见,其中女性比男性更易感。所述疾病由于B细胞边缘区发生突变而归类为边缘区淋巴瘤。这种疾病因其局限于淋巴结,还归类为结疾病。

#### [0213] 脾边缘区B细胞淋巴瘤

[0214] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的脾边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性脾边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0215] 术语“脾边缘区B细胞淋巴瘤”是指并入世界卫生组织分类中的特定低级小B细胞淋巴瘤。特征性特点是脾肿大、具有纤毛状形态的中等淋巴细胞增多症、累及各种器官(尤其骨髓)的窦内模式,以及相对顽固性过程。在少数患者中观察到伴有母细胞形式增加和侵袭性行为的肿瘤进展。分子和细胞遗传学研究已表明,由于缺乏标准化诊断准则,因此可能出现不均一的结果。

[0216] 伯基特淋巴瘤

[0217] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的伯基特淋巴瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性伯基特淋巴瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0218] 术语“伯基特淋巴瘤”是指通常影响儿童的非霍奇金淋巴瘤(NHL)的一种类型。其是B细胞淋巴瘤的高度侵袭性类型,其通常起始于且累及除淋巴结之外的身体部位。尽管其存在快速生长性质,伯基特氏淋巴瘤通常可用现代强化疗法治愈。伯基特氏淋巴瘤存在两种较宽类型:偶发性和地方性种类:

[0219] 地方性伯基特氏淋巴瘤:所述疾病累及的儿童比成人多得多,且在95%病例中与埃-巴二氏病毒(EBV)感染有关。其主要发生于赤道非洲,其中所有儿童期癌症的大约一半是伯基特氏淋巴瘤。其在特征上具有累及颞骨的高机率,在偶发性伯基特氏淋巴瘤中,这是罕见的相当独特特征。其通常还累及腹部。

[0220] 偶发性伯基特氏淋巴瘤:影响世界其余地区(包括欧洲和美洲)的所述类型伯基特氏淋巴瘤类型是偶发性类型。在此,其主要还是儿童疾病。埃-巴二氏病毒(EBV)之间的关系不如地方性种类那样强,但是五位患者中有一位存在EBV感染的直接证据。超过淋巴结的累及范围,在大于90%的儿童中腹部受到显著的影响。骨髓累及比在偶发性种类中更常见。

[0221] 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症

[0222] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0223] 术语“瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症”,也称为淋巴浆细胞淋巴瘤,是累及称为淋巴细胞的白血细胞亚型的癌症。其特征在于终末分化B淋巴细胞的克隆增殖不可控。其特征还在于淋巴瘤细胞产生了称为免疫球蛋白M(IgM)的抗体。IgM抗体在血液中大量循环,且引起血液的液体部分变稠,如糖浆。这会导致流到许多器官的血流减少,从而会导致视觉问题(由于眼后部血管中的循环不良)和脑内血流不良所引起的神经问题(如头痛、眩晕和意识模糊)。其它症状可以包括感觉疲倦和虚弱,以及容易出血的倾向。潜在病源学未充分了解,但已经鉴别出多种风险因素,包括染色体6上的基因座6p21.3。具有自体抗体自体免疫疾病个人病史的人中出现WM的风险增加2到3倍且与肝炎、人类免疫缺陷病毒和立克次体病(rickettsiosis)相关的风险非常高。

[0224] 多发性骨髓瘤

[0225] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的骨髓瘤的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个

体的复发性或难治性骨髓瘤的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0226] 多发性骨髓瘤,也称为MM、骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤或卡勒氏疾病(依据奥图卡勒),是白血细胞(称为浆细胞)的一种癌症。作为B细胞的一种类型的浆细胞是人体和其它脊椎动物体内负责产生抗体的免疫系统的关键部分。其在骨髓中产生且通过淋巴系统来输送。

[0227] 白血病

[0228] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的白血病的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在某些实施例中,本文进一步公开了一种治疗有需要的个体的复发性或难治性白血病的方法,包含:给予个体治疗有效量的化合物1溶剂化物。

[0229] 白血病是血液或骨髓的癌症,其特征为血细胞(通常为白细胞(白血细胞))的异常增加。白血病是一种涵盖广谱疾病的较宽术语。首先在其急性和慢性形式之间作出区分:(i) 急性白血病的特征在于不成熟血细胞的快速增加。这种拥挤现象使得骨髓不能产生健康血细胞。由于恶性细胞的快速进展和积累,因此急性白血病需要立即治疗,接着溢出至血流中且扩散到身体的其它器官中。白血病的急性形式是儿童中的最常见白血病形式;(ii) 慢性白血病的特征是相对成熟、但仍异常的白血细胞的过度积累。典型地经历数月或数年的进展,所述细胞的产生速率比正常细胞高得多,导致血液中存在许多异常白血细胞。慢性白血病主要发生于老年人中,但理论上可以发生于任何年龄群组中。另外,根据所影响的血细胞的种类对疾病进行细分。这种划分将白血病分成淋巴母细胞性或淋巴细胞性白血病和骨髓或骨髓性白血病:(i) 淋巴母细胞性或淋巴细胞性白血病,所述癌变发生于通常会形成淋巴细胞的骨髓细胞类型中,所述淋巴细胞是对抗感染的免疫系统细胞;(ii) 骨髓或骨髓性白血病,所述癌变发生于通常会形成红血细胞、白细胞的某些其它类型和血小板的骨髓细胞类型中。

[0230] 在这些主要类别内,存在若干子类别,包括(但不限于)急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞白血病)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)和毛细胞白血病(HCL)。相应地,在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞性白血病)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)或毛细胞白血病(HCL)的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在一些实施例中,白血病是复发性或难治性白血病。在一些实施例中,白血病是复发性或难治性急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、复发性或难治性前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞性白血病)、复发性或难治性急性骨髓性白血病(AML)、复发性或难治性慢性骨髓性白血病(CML),或复发性或难治性毛细胞白血病(HCL)。

[0231] 针对各种上述病状的症状诊断测试和预后测试已为人知。参见例如《哈里森内科学》<sup>®</sup>(Harrison's Principles of Internal Medicine<sup>®</sup>)第16版,2004,麦格劳希尔有限公司(McGraw-Hill Companies, Inc.);Dey等人(2006),《细胞杂志(Cytojournal)》3(24),以及“修订的欧美淋巴瘤”(REAL)分类系统(参见例如美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)所维护的网站)。

[0232] 有多种动物模型适用于确立不可逆Btk抑制剂化合物(如化合物1溶剂化物)治疗任何前述疾病的治疗有效剂量范围。

[0233] 化合物1的溶剂化物针对任一种前述疾病的治疗功效可以在治疗过程中优化。举例来说,所治疗的受检者可以经历诊断性评估,以使疾病症状或病理的缓解与通过给予指定剂量的呈溶剂化物形式的化合物1所实现的活体内Btk活性抑制相关联。所属领域中已知的细胞分析可以用于测定Btk在不可逆Btk抑制剂存在或不存在下的活体内活性。举例来说,由于活化Btk在酪氨酸223 (Y223) 和酪氨酸551 (Y551) 发生磷酸化,因此P-Y223或P-Y551阳性细胞的磷酸化特异性免疫细胞化学染色可以用于检测或量化细胞群中的Btk活化(例如通过对染色细胞相对于未染色细胞进行FACS分析)。参见例如Nisitani等人(1999),《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci,USA)》96:2221-2226。因此,Btk抑制剂化合物给予受检者的量可以视需要增加或减少,以便维持治疗受检者疾病状态的最优Btk抑制水平。

[0234] 化合物1能够不可逆地抑制Btk且可以用于治疗罹患布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖性或布鲁顿氏酪氨酸激酶介导性病状或疾病(包括但不限于)癌症、自体免疫和其它发炎疾病)的哺乳动物。化合物1已经展示对本文中所述的多种多样的疾病和病状具有功效。

[0235] 在一些实施例中,化合物1的溶剂化物用于制造供治疗任何前述病状(例如自体免疫疾病、发炎疾病、过敏病症、B细胞增殖性病状或血栓栓塞病症)的药剂。

[0236] 在一些实施例中,本文所述的化合物1溶剂化物可以用于治疗实体肿瘤。在一些实施例中,本文所述的化合物1溶剂化物可以用于治疗脑癌、肾脏癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰脏癌、肺癌、阴道癌、子宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌(尤其结肠癌或结肠直肠癌)、颈部和头部肿瘤、表皮过度增生、牛皮癣、前列腺增生、赘瘤、上皮特征的赘瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌瘤、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏和非霍奇金氏癌瘤、乳腺癌、滤泡性癌瘤、未分化癌瘤、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤,或顽固性多发性骨髓瘤的郁积。

[0237] 在一些实施例中,组合物是用于治疗肉瘤或癌瘤。在一些实施例中,组合物是用于治疗肉瘤。在一些实施例中,组合物是用于治疗癌瘤。在一些实施例中,所述肉瘤选自腺泡状横纹肌肉瘤;腺泡状软组织肉瘤;成釉细胞瘤;血管肉瘤;软骨肉瘤;脊索瘤;软组织透明细胞肉瘤;去分化脂肪肉瘤;硬纤维瘤;促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤;胚胎横纹肌肉瘤;上皮状纤维肉瘤;上皮状血管内皮瘤;上皮状肉瘤;鼻腔神经胶质瘤;尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma);肾外横纹肌样肿瘤;骨外粘液样软骨肉瘤;骨外骨肉瘤;纤维肉瘤;巨细胞瘤;血管外皮瘤;婴儿纤维肉瘤;发炎性肌纤维母细胞肿瘤;卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma);骨骼平滑肌肉瘤;脂肪肉瘤;骨骼脂肪肉瘤;恶性纤维组织细胞瘤(MFH);骨骼恶性纤维组织细胞瘤(MFH);恶性间叶瘤;恶性外周神经鞘膜瘤;间叶软骨肉瘤;粘液纤维肉瘤;粘液样脂肪肉瘤;粘液样炎性纤维母细胞肉瘤;血管周围上皮样细胞分化的赘生物;骨肉瘤;附骨骨肉瘤;血管周围上皮样细胞分化的赘生物;骨膜骨肉瘤;多形性脂肪肉瘤;多形性横纹肌肉瘤;PNET/骨外尤文氏肿瘤;横纹肌肉瘤;圆细胞脂肪肉瘤;小细胞骨肉瘤;孤立性纤维肿瘤;滑膜肉瘤;毛细血管扩张骨肉瘤。在一些实施例中,癌瘤选自腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、多形性癌瘤、大细胞癌或小细胞癌。在一些实施例中,实体肿瘤选自肛门癌;阑尾癌;胆管癌症(即,胆管癌);膀胱癌;脑肿瘤;乳癌;HER2扩增性乳癌;子宫颈癌;结肠癌;原发部位不明的癌症(CUP);食道癌;眼癌;输卵管癌;肾癌;肾细胞癌;肝癌;肺癌;神经管胚细胞瘤;黑色素瘤;口腔癌;卵巢癌;胰脏癌;胰腺管癌;副甲状腺疾病;阴茎癌;垂体肿瘤;前列腺癌;直肠

癌；皮肤癌；胃癌；睾丸癌；喉癌；甲状腺癌；子宫癌；阴道癌；或外阴癌。在一些实施例中，癌瘤是乳癌。在一些实施例中，乳癌是侵袭性乳腺管癌、乳腺管原位癌、侵袭性小叶癌或小叶原位癌。在一些实施例中，癌瘤是胰脏癌。在一些实施例中，胰脏癌是腺癌或胰岛细胞癌。在一些实施例中，癌瘤是结肠直肠癌。在一些实施例中，结肠直肠癌是腺癌。在一些实施例中，实体肿瘤是结肠息肉。在一些实施例中，结肠息肉与家族性腺瘤性息肉病相关。在一些实施例中，癌瘤是膀胱癌。在一些实施例中，膀胱癌是移行细胞膀胱癌、鳞状细胞膀胱癌或腺癌。在一些实施例中，癌瘤是肺癌。在一些实施例中，肺癌是非小细胞肺癌。在一些实施例中，非小细胞肺癌是腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在一些实施例中，非小细胞肺癌是大细胞肺癌。在一些实施例中，肺癌是小细胞肺癌。在一些实施例中，癌瘤是前列腺癌。在一些实施例中，前列腺癌是腺癌或小细胞癌。在一些实施例中，癌瘤是卵巢癌。在一些实施例中，卵巢癌是上皮卵巢癌。在一些实施例中，癌瘤是胆管癌。在一些实施例中，胆管癌是近端胆管癌或远端胆管癌。

[0238] 在一些实施例中，本文所述的组合物和方法可以用于治疗肥大细胞增多症。

[0239] 在一些实施例中，本文所述的化合物1溶剂化物可以用于治疗中枢神经系统 (CNS) 恶性疾病。在一些实施例中，CNS恶性疾病是原发CNS淋巴瘤。在一些实施例中，原发CNS淋巴瘤是神经胶质瘤。在一些实施例中，神经胶质瘤是星形细胞瘤、室管膜瘤、寡突神经胶质细胞瘤。在一些实施例中，CNS恶性疾病是星形细胞肿瘤，如幼年型毛细胞型、室管膜下、充分分化或中等分化的多形性星形细胞瘤；多形性星形细胞瘤；多形性神经胶母细胞瘤；室管膜肿瘤，如粘液乳头型和充分分化的室管膜瘤、多形性室管膜瘤、室管膜母细胞瘤；寡树突神经胶质细胞肿瘤，包括充分分化的寡树突神经胶质瘤和多形性寡树突神经胶质瘤；混合型肿瘤，如混合型星形细胞瘤-室管膜瘤、混合型星形细胞瘤-寡树突神经胶质瘤、混合型星形细胞瘤室管膜瘤-寡树突神经胶质瘤；或神经管胚细胞瘤。

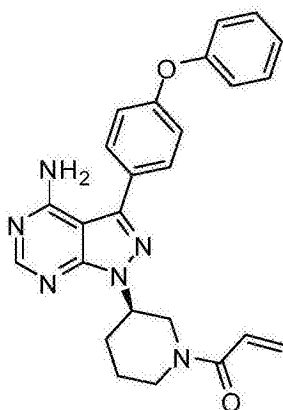
[0240] 在一些实施例中，本文所述的化合物1溶剂化物可以用于治疗纤维化。在一些实施例中，纤维化与移植物抗宿主疾病 (GVHD) 不相关。在一些实施例中，纤维化与硬皮病样GVHD、肺慢性GVHD或肝脏慢性GVHD不相关。在一些实施例中，纤维化是肝脏、肺、胰脏、肾脏、骨髓、心脏、皮肤、肠或关节的纤维化。在一些实施例中，纤维化是肝脏纤维化。在一些实施例中，纤维化是肺纤维化。在一些实施例中，纤维化是胰脏纤维化。在一些实施例中，患者患有肝硬化、慢性胰脏炎或囊肿性纤维化。

[0241] 化合物1和其医药学上可接受的盐

[0242] 本文所述的Btk抑制剂化合物 (即，化合物1) 对Btk以及在酪氨酸激酶的氨基酸序列位置中具有与Btk中的半胱氨酸481的氨基酸序列位置同源的半胱氨酸残基的激酶具有选择性。Btk抑制剂化合物可以与Btk的Cys 481形成共价键 (例如，通过迈克尔反应 (Michael reaction))。

[0243] “化合物1”或“1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮”或“1-((3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮”或“1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-2-丙烯-1-酮”或依鲁替尼或任何其它适合的名称是指具有以下结构的化合物：

[0244]



[0245] 多种多样的医药上可接受的盐是由化合物1形成且包括：

[0246] -化合物1与有机酸反应形成的酸加成盐，有机酸包括脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸、氨基酸等；并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及其类似物；

[0247] -化合物1与无机酸反应形成的酸加成盐，无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸及其类似物。

[0248] 提及化合物1的术语“医药上可接受的盐”是指化合物1的盐，其不会对其所给予的哺乳动物造成显著刺激且基本上不消除化合物的生物活性和特性。

[0249] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，且在产物形成或分离过程中用医药学上可接受的溶剂形成，如水、乙醇、甲醇、甲基叔丁基醚 (MTBE)、二异丙醚 (DIPE)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、异丙醇、甲基异丁基酮 (MIBK)、甲基乙基酮 (MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷 (DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈、苯乙酮、乙酸苯甲酯、丁腈、氯苯、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基乙酰胺、六氟苯、1,1,2-三氯乙烷及其类似物。在一个方面中，使用(但不限于)第3类溶剂形成溶剂化物。溶剂类别定义于例如关于人用医药品注册技术要求国际协调会 (ICH) (the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH))，“杂质：残余溶剂的指导原则Q3C (R3) (Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C (R3))”，(2005年11月)。当溶剂是水时形成水合物，或者当溶剂是醇时形成醇化物。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是利用本文所述的方法制备或形成。在一些实施例中，化合物1的溶剂化物是无水的。应了解，提及医药学上可接受的盐包括溶剂加成形式(溶剂化物)。

[0250] 在又其它实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是按各种形式制备，包括(但不限于)无定形相、结晶型、研磨的形式和纳米微粒形式。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是无定形的。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是无定形且无水的。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是结晶的。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是结晶且无水的。在一些实施例中，预期化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物可提高溶解度和/或生物利用率。在一些实施例中，化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物是稳定的。在一些实施例中，将化合物1或其医药学上可接受的盐的溶剂化物转化

成化合物1或其医药学上可接受的盐或溶剂化物的更稳定结晶型,且可以适用于制备(如提纯)化合物1或化合物1或其医药学上可接受的盐或溶剂化物的更稳定结晶型。

[0251] 在一些实施例中,如美国专利第7,514,444号(以引用的方式并入)中所概述来制备化合物1。

[0252] 化合物1的丁腈溶剂化物,结晶型1

[0253] 在一些实施例中,化合物1是丁腈溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物是结晶型1。化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0254] (a) 与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0255] (b) 具有位于 $2.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0256] (c) 与图2中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0257] (d) 在约100–125°C之间具有吸热事件的DSC温谱图;

[0258] (e) 与图2中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0259] 或

[0260] (f) 其组合。

[0261] 在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)的特征为具有特性(a)到(e)。

[0262] 在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图1所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有特征峰位于 $2.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0263] 在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图2中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有吸热线位于约100–125°C之间的DSC温谱图。在一些实施例中,吸热事件始于约110°C,具有位于约120°C的第一峰和位于约121°C的第二峰。在一些实施例中,DSC温谱图另外具有始于约153°C且在约156°C达到峰值的吸热线。在一些实施例中,化合物1的丁腈溶剂化物的结晶型(形式1)具有与图2中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。

[0264] 化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物,结晶型2

[0265] 在一些实施例中,提供化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物是结晶型2。化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0266] (a) 与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0267] (b) 具有位于 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm$

$0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0268] (c) 在 $40^{\circ}\text{C}$ 和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0269] (d) 与图4中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0270] (e) 吸热线始于约 $89^{\circ}\text{C}$ 且在约 $101^{\circ}\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0271] (f) 与图4中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图;

[0272] 或

[0273] (g) 其组合。

[0274] 在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷的结晶型(形式2)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少五种。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)的特征为具有特性(a)到(f)。

[0275] 在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图3所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有特征峰位于 $6.8 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $13.4 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $22.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)在 $40^{\circ}\text{C}$ 和75%RH下储存至少一周后,具有基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0276] 在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图4中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有吸热线始于约 $89^{\circ}\text{C}$ 且在约 $101^{\circ}\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物的结晶型(形式2)具有与图4中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图。

[0277] 化合物1的六氟苯溶剂化物,结晶型3

[0278] 在一些实施例中,提供化合物1的六氟苯溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物是结晶型3。化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0279] (a) 与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0280] (b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0281] (c) 与图6中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0282] (d) 吸热线始于约 $51^{\circ}\text{C}$ 的DSC温谱图;

[0283] 或

[0284] (e) 其组合。



[0285] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的特征为具有选自(a)到(d)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的特征为具有选自(a)到(d)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)的特征为具有特性(a)到(d)。

[0286] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有与图5所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0287] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有与图6中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式3)具有吸热线始于约 $51^\circ\text{C}$ 的DSC温谱图。

[0288] 化合物1的六氟苯溶剂化物,结晶型4

[0289] 在一些实施例中,提供化合物1的六氟苯溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物是结晶型4。化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0290] (a) 与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0291] (b) 具有位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0292] (c) 与图8中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0293] (d) 吸热线始于约 $84^\circ\text{C}$ 且在约 $100^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0294] (e) 与图8中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0295] 或

[0296] (f) 其组合。

[0297] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)的特征为具有特性(a)到(e)。

[0298] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图7所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有特征峰位于 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0299] 在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图8中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有吸热线始于约 $84^\circ\text{C}$ 且在约 $100^\circ\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的结晶型(形式4)具有与图8中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。

[0300] 化合物1的苯乙酮溶剂化物,结晶型5

[0301] 在一些实施例中,提供化合物1的苯乙酮溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物是结晶型5。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的

特征为具有以下特性中的至少一种：

[0302] (a) 与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0303] (b) 具有位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案；

[0304] (c) 与图10中所示基本上相同的DSC温谱图；

[0305] (d) 吸热线始于约89℃且在约96℃达到峰值的DSC温谱图；

[0306] (e) 与图10中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图；

[0307] (f) 在约100 (2) K温度下约等于以下的单位晶胞参数：

|        |          |                             |     |                          |          |                   |
|--------|----------|-----------------------------|-----|--------------------------|----------|-------------------|
| [0308] | 分子式      | $C_{33}H_{32}N_6O_3$        |     |                          |          |                   |
|        | 分子量      | 560.64                      |     |                          |          |                   |
|        | 晶系       | 三斜                          |     |                          |          |                   |
|        | 空间群      | $P1$                        | $a$ | $11.3552(5) \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $79.657(3)^\circ$ |
|        |          |                             | $b$ | $11.7741(4) \text{ \AA}$ | $\beta$  | $70.352(4)^\circ$ |
|        |          |                             | $c$ | $12.2064(4) \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $67.080(4)^\circ$ |
| [0309] | V        | $1413.38(11) \text{ \AA}^3$ |     |                          |          |                   |
|        | Z        | 2                           |     |                          |          |                   |
|        | 密度 (计算值) | $1.317 \text{ Mg/m}^3$      |     |                          |          |                   |
|        | 吸收系数     | $0.699 \text{ mm}^{-1}$     |     |                          |          |                   |
|        | 波长       | $1.54178 \text{ \AA}$       |     |                          |          |                   |
| [0309] | $F(000)$ | 592                         |     |                          |          |                   |
|        | $T$      | 100(2) K                    |     |                          |          |                   |

[0310] 或

[0311] (g) 其组合。

[0312] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少五种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的特征为具有特性(a)到(f)。

[0313] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图9所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有特征峰位于 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0314] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图10中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有吸热线始于约89℃且在约96℃达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)的吸热事件在约50–110℃之间发生。在一些实施例中,化合物

1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)具有与图10中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式5)在约100(2) K温度下具有约等于以下的单位晶胞参数:

|        |          |                            |     |              |          |            |
|--------|----------|----------------------------|-----|--------------|----------|------------|
| [0315] | 分子式      | $C_{33}H_{32}N_6O_3$       |     |              |          |            |
|        | 分子量      | 560.64                     |     |              |          |            |
|        | 晶系       | 三斜                         |     |              |          |            |
|        | 空间群      | $P1$                       | $a$ | 11.3552(5) Å | $\alpha$ | 79.657(3)° |
|        |          |                            | $b$ | 11.7741(4) Å | $\beta$  | 70.352(4)° |
|        |          |                            | $c$ | 12.2064(4) Å | $\gamma$ | 67.080(4)° |
|        | V        | 1413.38(11) Å <sup>3</sup> |     |              |          |            |
| [0316] | Z        | 2                          |     |              |          |            |
|        | 密度(计算值)  | 1.317 Mg/m <sup>3</sup>    |     |              |          |            |
|        | 吸收系数     | 0.699 mm <sup>-1</sup>     |     |              |          |            |
|        | 波长       | 1.54178 Å                  |     |              |          |            |
|        | $F(000)$ | 592                        |     |              |          |            |
|        | T        | 100(2) K                   |     |              |          |            |

[0317] 化合物1的氯苯溶剂化物,结晶型6

[0318] 在一些实施例中,提供化合物1的氯苯溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物是结晶型6。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0319] (a) 与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0320] (b) 具有位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0321] (c) 在40℃和75%RH下储存7天后,具有基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0322] (d) 与图12中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0323] (e) 吸热线始于约92℃且在约95℃达到峰值的DSC温谱图;

[0324] (f) 与图12中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0325] 或

[0326] (g) 其组合。

[0327] 在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1(形式6)的氯苯溶剂化物的结晶型的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少五种。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)的特征为具有特性(a)到(f)。

[0328] 在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图11所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有特征峰位于 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2$

$\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0329] 在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图12中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有吸热线始于约 $92^{\circ}\text{C}$ 且在约 $95^{\circ}\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的氯苯溶剂化物的结晶型(形式6)具有与图12中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。

[0330] 化合物1的苯乙酮溶剂化物,结晶型7

[0331] 在一些实施例中,提供化合物1的苯乙酮溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物是结晶型7。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0332] (a) 与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0333] (b) 具有位于 $6.5 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0334] (c) 与图14中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0335] (d) 吸热线始于约 $124^{\circ}\text{C}$ 且在约 $127^{\circ}\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图;

[0336] (e) 与图14中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图;

[0337] 或

[0338] (f) 其组合。

[0339] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)的特征为具有特性(a)到(e)。

[0340] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图13所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有特征峰位于 $6.5 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。

[0341] 在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图14中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有吸热线始于约 $124^{\circ}\text{C}$ 且在约 $127^{\circ}\text{C}$ 达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的苯乙酮溶剂化物的结晶型(形式7)具有与图14中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图。

[0342] 化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物,结晶型8

[0343] 在一些实施例中,提供化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物是结晶型8。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0344] (a) 与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0345] (b) 具有位于 $8.8 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $24.5 \pm$

0.1°2θ和25.3±0.1°2θ的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案;

[0346] (c) 与图16中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0347] (d) 吸热线始于约82℃且在约85℃达到峰值的DSC温谱图;

[0348] (e) 与图16中所示基本上相同的热解重量分析 (TGA) 温谱图;

[0349] (f) 在约100 (2) K温度下约等于以下的单位晶胞参数:

|        |                |                                                               |          |              |          |            |
|--------|----------------|---------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------|------------|
| [0350] | 分子式            | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> |          |              |          |            |
|        | 分子量            | 527.62                                                        |          |              |          |            |
|        | 晶系             | 三斜                                                            |          |              |          |            |
|        | 空间群            | <i>PI</i>                                                     | <i>a</i> | 9.3627(3) Å  | <i>α</i> | 70.831(3)° |
|        |                |                                                               | <i>b</i> | 10.9543(4) Å | <i>β</i> | 76.034(3)° |
|        |                |                                                               | <i>c</i> | 14.7742(5) Å | <i>γ</i> | 70.721(3)° |
|        | V              | 1335.88(9) Å <sup>3</sup>                                     |          |              |          |            |
|        | Z              | 2                                                             |          |              |          |            |
|        | 密度 (计算值)       | 1.312 Mg/m <sup>3</sup>                                       |          |              |          |            |
|        | 吸收系数           | 0.711 mm <sup>-1</sup>                                        |          |              |          |            |
|        | 波长             | 1.54178 Å                                                     |          |              |          |            |
|        | <i>F</i> (000) | 560                                                           |          |              |          |            |
|        | <i>T</i>       | 100(2) K                                                      |          |              |          |            |

[0351] 或

[0352] (g) 其组合。

[0353] 在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有选自(a)到(f)的特性中的至少五种。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)的特征为具有特性(a)到(f)。

[0354] 在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图15所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有特征峰位于8.8±0.1°2θ、19.2±0.1°2θ、19.9±0.1°2θ、22.5±0.1°2θ、24.5±0.1°2θ和25.3±0.1°2θ的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0355] 在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图16中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有吸热线始于约82℃且在约85℃达到峰值的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)具有与图16中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的结晶型(形式8)在约100 (2) K温度下具有约等于以下的单位晶胞参数:

[0356]

|          |                           |     |              |          |            |
|----------|---------------------------|-----|--------------|----------|------------|
| 分子式      | $C_{29}H_{33}N_7O_3$      |     |              |          |            |
| 分子量      | 527.62                    |     |              |          |            |
| 晶系       | 三斜                        |     |              |          |            |
| 空间群      | $P1$                      | $a$ | 9.3627(3) Å  | $\alpha$ | 70.831(3)° |
|          |                           | $b$ | 10.9543(4) Å | $\beta$  | 76.034(3)° |
|          |                           | $c$ | 14.7742(5) Å | $\gamma$ | 70.721(3)° |
| V        | 1335.88(9) Å <sup>3</sup> |     |              |          |            |
| Z        | 2                         |     |              |          |            |
| 密度 (计算值) | 1.312 Mg/m <sup>3</sup>   |     |              |          |            |
| 吸收系数     | 0.711 mm <sup>-1</sup>    |     |              |          |            |
| 波长       | 1.54178 Å                 |     |              |          |            |
| $F(000)$ | 560                       |     |              |          |            |
| $T$      | 100(2) K                  |     |              |          |            |

[0357] 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物, 结晶型9

[0358] 在一些实施例中, 提供化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物是结晶型9。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0359] (a) 与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0360] (b) 具有位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0361] (c) 与图18中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0362] (d) DSC温谱图具有始于约106°C且在约108°C达到峰值的吸热峰和始于约155°C且在约158°C达到峰值的吸热峰;

[0363] (e) 与图18中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0364] 或

[0365] (f) 其组合。

[0366] 在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少两种。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少三种。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少四种。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少五种。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的特征为具有特性(a)到(e)。

[0367] 在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图17所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有特征峰位于 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0368] 在一些实施例中, 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图18中

所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)的DSC温谱图具有始于约106℃且在约108℃达到峰值的吸热峰和始于约155℃且在约158℃达到峰值的吸热峰。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型(形式9)具有与图18中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的结晶型在40℃和75%RH下储存之后不变。在一些实施例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)是半溶剂化物。

[0369] 化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物,结晶型10

[0370] 在一些实施例中,提供化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物是结晶型10。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有以下特性中的至少一种:

[0371] (a) 与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0372] (b) 具有位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰中的至少两个的X射线粉末衍射(XRPD)图案;

[0373] (c) 与图20中所示基本上相同的DSC温谱图;

[0374] (d) DSC温谱图具有始于约64℃且在约80℃达到峰值的吸热峰和始于约150℃且在约154℃达到峰值的吸热峰;

[0375] (e) 与图20中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图;

[0376] 或

[0377] (f) 其组合。

[0378] 在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少两种。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少三种。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少四种。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有选自(a)到(e)的特性中的至少五种。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的特征为具有特性(a)到(e)。

[0379] 在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图19所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图案。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有特征峰位于 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0380] 在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图20中所示基本上相同的DSC温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)的DSC温谱图具有始于约64℃且在约80℃达到峰值的吸热峰和始于约150℃且在约154℃达到峰值的吸热峰。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型(形式10)具有与图20中所示基本上相同的热解重量分析(TGA)温谱图。在一些实施例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的结晶型在40℃和75%RH下储存之后变为形式A。在一些实施例中,所述结晶型中的1,1,2-三氯乙烷和化合物1的摩尔比是约0.3到

0.4,例如约0.34。

[0381] 结晶型的制备

[0382] 在一些实施例中,1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶剂化结晶型如实例中概述来制备。应注意,本文呈现的溶剂、温度和其它反应条件可以变化。

[0383] 适合的溶剂

[0384] 可给予哺乳动物(如人类)的治疗剂必须根据以下监管方针制备。这类政府监管方针称为良好生产规范(GMP)。GMP方针概述了活性治疗剂的可接受污染含量,例如最终产物中的残余溶剂的量。较佳溶剂是适用于GMP设施且与工业安全问题一致的那些溶剂。溶剂类别定义于例如关于人用医药品注册技术要求国际协调会(ICH)(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)),“杂质:残余溶剂的指导原则Q3C(R3)(Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3))”,(2005年11月)。

[0385] 溶剂分成三类。1类溶剂具有毒性且应避免。2类溶剂是在治疗剂制造期间限制使用的溶剂。3类溶剂是潜在毒性低且对人体健康的风险较低的溶剂。3类溶剂的资料表示其在急性或短期研究中毒性较小且在基因毒性研究中呈阴性。

[0386] 应避免的1类溶剂包括:苯;四氯化碳;1,2-二氯乙烷;1,1-二氯乙烯;和1,1,1-三氯乙烷。

[0387] 2类溶剂的实例是:乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢呋喃、萘满、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

[0388] 具有低毒性的3类溶剂包括:乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚(MTBE)、异丙苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇和乙酸丙酯。

[0389] 活性医药成分(API)中的残余溶剂来源于API的制造。在一些情况下,实际制造技术无法完全去除溶剂。用于合成API的溶剂的适当选择可以提高产率,或决定特征,如晶型、纯度和溶解度。因此,溶剂是合成工艺中的重要参数。

[0390] 在一些实施例中,包含化合物1的组合物包含有机溶剂。在一些实施例中,包含化合物1的组合物包含残余量的有机溶剂。在一些实施例中,包含化合物1的组合物包含残余量的2类溶剂。在一些实施例中,包含化合物1的组合物包含残余量的3类溶剂。在一些实施例中,有机溶剂是3类溶剂。在一些实施例中,3类溶剂选自由以下组成的群组:乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙苯、二甲亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氢呋喃。在一些实施例中,3类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基醚、庚烷、异丙醇和乙醇。

[0391] 其它溶剂包括苯乙酮、苯甲腈、乙酸苯甲酯、苯甲醇、叔丁醇、丁腈、氯三氟甲苯、环戊基甲基醚、环己酮、1,2-二氯苯、乙二醇、甘油、碳酸二甲酯、六氟苯、甲基-THF、N-甲基吡



咯烷酮、全氟己烷、丙腈、1,1,2-三氯乙烷、三氟乙醇和三氟甲苯。

[0392] 某些术语

[0393] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与所要求的标的物所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。应了解,前述一般描述和以下详细描述仅具示例性和解释性且不限所要求的任何标的物。在本申请中,除非另外具体陈述,否则单数的使用包括复数。必须指出,除非上下文另外明确规定,否则如说明书中和所附权利要求书中所使用,单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括复数个提及物。在本申请中,除非另外说明,否则“或”的使用意味着“和/或”。另外,术语“包括(including)”以及例如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”等其它形式的使用不具限制性。

[0394] 本文所用的章节标题仅出于组织目的且不应理解为限制所述标的物。本申请中所引用的全部文献或文献的一部分(包括(但不限于)专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)明确地以全文引用的方式并入本文中以用于任何目的。

[0395] 如本文所用,关于配制物、组合物或成分的术语“可接受”或“医药学上可接受”是指对所治疗的受检者的总体健康无持久性有害影响或不消除化合物的生物活性或特性且相对无毒性。

[0396] 如本文所用,术语“促效剂”是指一种化合物,其存在使得蛋白质的生物活性与因天然存在的配位体的存在所引起的蛋白质(例如Btk)的生物活性相同。

[0397] 如本文所用,术语“部分促效剂”是指一种化合物,其存在使得蛋白质的生物活性与天然存在的配位体的存在所引起的蛋白质的生物活性类型相同,但是量级较低。

[0398] 如本文所用,术语“拮抗剂”是指一种化合物,其存在引起蛋白质的生物活性量级降低。在某些实施例中,拮抗剂的存在使得蛋白质(例如Btk)的生物活性被完全抑制。在某些实施例中,拮抗剂是抑制剂。

[0399] 如本文所用,通过给予特定化合物或医药组合物来“改善”特定疾病、病症或病状的症状是指严重度的任何减轻、发作延迟、进展减缓或持续时间的缩短(不论永久或暂时、持久或瞬时)可以归因于或与化合物或组合物的给予相关。

[0400] “生物利用率”是指递送到所研究动物或人类的全身循环系统中的化合物1给予百分比。药物在静脉内给予时的总暴露量( $AUC_{(0-\infty)}$ )通常定义为100%生物利用率(F%)。“经口生物利用率”是指当医药组合物经口服用时,化合物1被吸收到全身性循环系统中相较于静脉内注射的程度。

[0401] “血浆浓度”是指化合物1在受检者血液的血浆组分中的浓度。应了解,化合物1的血浆浓度由于代谢方面的可变性和/或与其它治疗剂的可能相互作用而在受检者之间变化显著。根据本文公开的一个实施例,化合物1的血浆浓度可以因受检者而异。同样,如最大血浆浓度( $C_{max}$ )或达到最大血浆浓度的时间( $T_{max}$ )或血浆浓度时间曲线下总面积( $AUC_{(0-\infty)}$ )可以因受检者而异。由于这种可变性,因此构成化合物1的“治疗有效量”所需的量可以因受检者而异。

[0402] 如本文所用,术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶”是指如例如美国专利第6,326,469号中所公开的来自智人的布鲁顿氏酪氨酸激酶(基因库寄存编号NP\_000052)。

[0403] 如本文所用,术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶同源物”是指布鲁顿氏酪氨酸激酶的直系同源物,例如来自小鼠(基因库寄存编号AAB47246)、狗(基因库寄存编号XP\_549139.)、大鼠

(基因库寄存编号NP\_001007799)、鸡(基因库寄存编号NP\_989564)或斑马鱼(基因库寄存编号XP\_698117)的直系同源物,以及展现针对布鲁顿氏酪氨酸激酶的一种或多种底物(例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物)的激酶活性的前述任一种的融合蛋白。

[0404] 如本文所用,术语“共给药”或其类似术语意图涵盖所选治疗剂给予单一患者,且旨在包括其中药剂通过相同或不同给药路径或在相同或不同的时间给予的治疗方案。

[0405] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指给予足量的药剂或化合物,其在某种程度上将减轻所治疗的疾病或病状的一或多种症状。结果可以是减轻和/或缓解疾病的病征、症状或病因,或生物系统的任何其它期望变异。举例来说,用于治疗用途的“有效量”是包括如本文所公开的化合物的组合物的量,此量是临床上显著减少疾病症状而无过度不良副作用所必需的。可以使用如剂量递增研究技术测定任何个别情况下的适当“有效量”。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是有效实现所期望药理学作用或治疗改善而无过度不良副作用的量。应了解,由于化合物1的代谢、受检者的、年龄、体重、一般状况、所治疗的病状、所治疗病状的严重度和处方医师的判断存在变化,因此“作用量”或“治疗有效量”可以因受检者而异。仅举例来说,可以通过包括(但不限于)剂量递增临床试验的常规实验来确定治疗有效量。

[0406] 术语“增强(enhance或enhancing)”意指增加或延长所期望效应的效力或持续时间。举例来说,“增强”治疗剂的效应是指在效力或持续时间方面增加或延长治疗剂在治疗疾病、病症或病状期间的效应的能力。如本文所用,“增强有效量”是指足以增强治疗剂治疗疾病、病症或病状的效应的量。当用于患者时,有效用于这种用途的量将取决于疾病、病症或病状的严重度和过程、此前疗法、患者健康状况和药物反应,以及治疗医师的判断。

[0407] 如本文所用,术语“同源半胱氨酸”是指在与如本文所定义的布鲁顿氏酪氨酸激酶的半胱氨酸481的序列位置同源的序列位置所发现的半胱氨酸残基。举例来说,半胱氨酸482是布鲁顿氏酪氨酸激酶的大鼠直系同源物的同源半胱氨酸;半胱氨酸479是鸡直系同源物的同源半胱氨酸;且半胱氨酸481是斑马鱼直系同源物的同源半胱氨酸。在另一个实例中,TKK(与布鲁顿氏酪氨酸相关的Tec激酶家庭成员)的同源半胱氨酸是Cys350。具有同源半胱氨酸的激酶的其它实例描绘于图1中。还参见环球网kinase.com/human/kinome/phylogeny.html上所公开的酪氨酸激酶(TK)序列比对。

[0408] 如本文所用,限定图的术语“基本上相同”意指所属领域的技术人员鉴于所属领域中可接受的偏差认为所述图与参考图相同。这类偏差可以因所属领域中已知的与仪器相关的因素、操作条件和人为因素等引起。举例来说,所属领域的技术人员可以了解,如通过差示扫描热量测定法(DSC)所测量的吸热起始和峰值温度可以在不同实验之间有显著差异。在一些实施例中,当两个图的特征峰位置差异不超过 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 时,所述两个图视为基本上相同。举例来说,所属领域的技术人员可以容易鉴别出两个X射线衍射图或两个DSC热谱图是否基本上相同。在一些实施例中,当两个X射线衍射图的特征峰差异不超过 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 或 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 时,所述X射线衍射图视为基本上相同。术语“特征峰”是指有别于基线杂讯的峰。在一些实施例中,“特征峰”是指面积面积、高度或强度分别是具有最大面积、高度或强度的峰的至少30%、至少25%或至少20%的峰。术语“约”或“~”当用于数值之前时,表示所述值可以在合理的范围内变化,如在所述值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 内。

[0409] 如本文所用,术语“抑制(inhibits)”、“抑制(inhibiting)”或“抑制剂

(inhibitor)”是指酶磷酸转移酶活性的抑制。

[0410] 如本文所用,术语“不可逆抑制剂”是指在与目标蛋白质(例如激酶)接触后,与所述蛋白质形成新共价键或在所述蛋白质内形成新共价键的化合物,借此减弱或消除一种或多种目标蛋白质生物活性(例如磷酸转移酶活性),不管所述不可逆抑制剂的随后存在或不存在。

[0411] 如本文所用,术语“不可逆Btk抑制剂”是指可以与Btk的氨基酸残基形成共价键的Btk抑制剂。在一个实施例中,Btk的不可逆抑制剂可以与Btk的Cys残基形成共价键;在特定实施例中,不可逆抑制剂可以与Btk的Cys 481残基(或其同源物)或另一种酪氨酸激酶的对同源位置的半胱氨酸残基形成共价键。

[0412] 如本文所用,术语“分离”是指将所关注的组分与不关注的组分分离和使所关注的组分脱离不关注的组分。所分离的物质可以呈干燥或半干燥状态;或呈溶液形式,包括(但不限于)水溶液。所分离的组分可以呈均质状态或所分离的组分可以是包含其它医药学上可接受的载剂和/或赋形剂的医药组合物的一部分。仅举例来说,当核酸或蛋白质不含在天然状态下与其相关的细胞组分中的至少一些,或所述核酸或蛋白质已经浓缩到大于其活体内或试管内产生的浓度的水平,那么所述核酸或蛋白质“经分离”。另外,举例而言,基因当与开放阅读框架分离时被分离,所述开放阅读框架侧接所述基因且编码除所关注的基因之外的蛋白质。

[0413] 如本文所用,术语“调节”是指与目标直接或间接地相互作用,以便改变目标的活性,包括(仅举例而言)增强目标的活性、抑制目标的活性、限制目标的活性或扩展目标的活性。

[0414] 如本文所用,术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。举例来说,相较于在缺乏调节剂情况下的活性量级,调节剂可以使得的某种活性的量级增加或减小。在某些实施例中,调节剂是使分子的一种或多种活性的量级减小的抑制剂。在某些实施例中,抑制剂完全防止分子的一种或多种活性。在某些实施例中,调节剂是活化剂,其使分子的至少一种活性的量级增加。在某些具体实例中,调节剂的存在产生了在缺乏调节剂情况下未出现的活性。

[0415] 如本文所用,术语“预防有效量”是指给予患者的组合物的量,其在一定程度上减轻了所治疗的疾病、病状或病症的一种或多种症状。在这类预防性给药中,这类量可以取决于患者的健康状态、体重及其类似方面。通过包括(但不限于)剂量递增临床试验的常规实验确定这类预防有效量被认为完全属于所属领域的技能范围内。

[0416] 如本文所用,术语“受检者”是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅举例来说,受检者可以是(但不限于)哺乳动物,包括(但不限于)人类。

[0417] 如本文所用,术语“目标活性”是指能够由选择性调节剂调节的生物活性。某些示例性目标活性包括(但不限于)结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程,以及与疾病或病状相关的一或多种症状的改善。

[0418] 如本文所用,术语“目标蛋白质”是指能够被选择性结合化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施例中,目标蛋白质是Btk。

[0419] 如本文所用,术语“治疗(treat、treating或treatment)”包括缓解、缓和或改善疾病或病状症状;防止额外症状;改善或防止症状的潜在代谢病因;抑制疾病或病状,例如遏止疾病或病状的发展、缓解疾病或病状、促使疾病或病状消退、缓解由疾病或病状引起的病

状,或中止疾病或病状的症状。术语“治疗”包括(但不限于)预防性和/或治疗性治疗。

[0420] 如本文所用,IC<sub>50</sub>是指特定测试化合物的量、浓度或剂量,其实现最大反应的50%抑制,如在测量这类反应的分析中抑制Btk。

[0421] 如本文所用,EC<sub>50</sub>是指特定测试化合物的剂量、浓度或量,其在特定测试化合物所诱发、引起或增强的特定反应的50%最大表达下引发剂量依赖性反应。

[0422] 医药组合物/配制物

[0423] 医药组合物可以以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载剂(包含赋形剂和助剂)来配制,所述载剂促使将活性化合物加工成可以在医药学上使用的制剂。适当的配制物取决于所选给药路径。可以使用所属领域中适合且了解的任何熟知技术、载剂和赋形剂。本文所述的医药组合物的概述可以见于例如《雷明顿:医药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》第十九版(宾夕法尼亚州伊斯顿:马克出版公司(Easton,Pa.:Mack Publishing Company),1995);Hoover,John E.,《雷明顿:医药科学和实践》,马克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿,1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编,《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》,纽约州纽约马塞尔德克尔(Marcel Decker,New York,N.Y.),1980;以及《医药剂型和药物递送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999),该等文献以全文引用的方式并入本文。

[0424] 如本文所用,医药组合物或医药配制物是指溶剂化化合物1与其它化学组分(如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。医药组合物促进化合物给予哺乳动物。在实施本文提供的治疗或使用方法时,治疗有效量的化合物1溶剂化物用医药组合物形式给予患有所治疗的疾病、病症或病状的哺乳动物。哺乳动物优选人类。治疗有效量可以根据疾病的严重度、受检者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效能和其它因素而广泛变化。所述化合物可以单独使用或与一种或多种治疗剂作为混合物的组分组合使用。本文所述的化合物1的溶剂化物可以用美国专利7,514,444中所述的医药组合物形式给予。

[0425] 如本文所用,术语“医药组合”意思指通过混合或合并超过一种活性成分所产生且包括活性成分的固定和非固定组合的产物。术语“固定组合”意思指活性成分(例如溶剂化化合物1)和辅剂均用单一实体或剂量形式同时给予患者。术语“非固定组合”意思指活性成分(例如溶剂化化合物1)和辅剂是作为分开的实体同时、并行或依序给予患者而无特定的中间时间限制,其中这类给药提供所述两种化合物在患者体内的有效含量。非固定组合还应用于混合疗法,例如给予三种或更多种活性成分。本文所述的化合物1的溶剂化物可以用美国专利7,514,444中所述的医药组合形式给予。

[0426] 在一些实施例中,将化合物1的溶剂化物并入医药组合物中以提供固体口服剂型。在其它实施例中,使用化合物1的溶剂化物制备除固体口服剂型之外的医药组合物。本文所述的医药配制物可以通过多种给药路径来给予受检者,包括(但不限于)经口、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊内、局部、直肠或经皮给药路径。本文所述的医药配制物包括(但不限于)水性液体分散液、自乳化分散液、固溶体、脂质体分散液、气溶胶、固体剂型、粉末、速释型配制物、控释型配制物、快速熔融型配制物、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放型配制物、延长释放型配制物、脉动释放型配制物、多微粒配制物,以及速释和控释混合型配制物。

在一些实施例中,包含医药学上可接受的载剂和本文所提供溶剂化物的医药组合物呈固体形式或液体赋形剂中的悬浮液形式。在一些实施例中,医药组合物呈液体溶液形式且包含医药学上可接受的载剂且由本文提供的溶剂化物制备。

[0427] 包括本文所述化合物的医药组合物可以常规方式制造,如借助于传统混合、溶解、造粒、糖衣药丸制备、水磨、乳化、囊封、包覆或压缩工艺。

[0428] 剂型

[0429] 本文所述的医药组合物可以配制成通过任何传统方式给予哺乳动物,包括(但不限于)经口、肠胃外(例如静脉内、皮下或肌肉内)、颊内、鼻内、直肠或经皮给药路径。如本文所用,术语“受检者”用于指动物,优选哺乳动物,包括人类或非人类。术语患者和受检者可互换使用。

[0430] 此外,包括化合物1溶剂化物的本文所述医药组合物可以配制成任何适合的剂型,包括(但不限于)固体口服剂型、控释型配制物、快速熔融型配制物、泡腾配制物、片剂、粉末、丸剂、胶囊、延迟释放型配制物、延长释放型配制物、脉动释放型配制物、多微粒配制物,以及速释和控释混合型配制物。

[0431] 经口使用的医药制剂可以如下获得:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述化合物混合,任选地研磨所得混合物,且必要时添加适合助剂后,加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣药丸核心。适合赋形剂包括例如填充剂,如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉,马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它,如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。必要时,可以添加崩解剂,如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸,或其盐,如海藻酸钠。

[0432] 可以经口使用的医药制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和塑化剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。配合插入胶囊可以含有活性成分与例如乳糖的填充剂、例如淀粉的粘合剂和/或例如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂的混合物。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于适合液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。另外,可以添加稳定剂。经口给予的所有配制物应呈适于这类给药的剂型。

[0433] 在一些实施例中,本文公开的固体剂型可以呈以下形式:片剂(包括悬浮片剂、快速熔融型片剂、咬崩解型片剂、快速崩解型片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌封装粉末、可分配粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如由动物源明胶或植物源HPMC制成的胶囊,或“喷撒型胶囊”)、固态分散体、固溶体、生物溶蚀性剂型、控释型配制物、脉动释放型剂型、多微粒剂型、丸粒、颗粒或气溶胶。在其它实施例中,医药配制物呈粉末形式。在再其它实施例中,医药配制物呈片剂形式,包括(但不限于)快速熔融型片剂。另外,本文所述的医药配制物可以单一胶囊或以多胶囊剂型给予。在一些实施例中,医药配制物是以两个或三个或四个胶囊或片剂给予。

[0434] 在一些实施例中,通过将化合物1溶剂化物颗粒与一种或多种医药赋形剂混合以形成散装掺混组合物来制备固体剂型,例如片剂、泡腾片剂和胶囊。当提及这些散装掺混组合物均匀时,其意指化合物1溶剂化物颗粒均匀分散在整个组合物中,以便组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂以及胶囊。个别单位剂型还可以包括膜衣,其

在经口摄入后或与稀释剂接触后崩解。这些配制物可以通过传统药理学技术来制造。

[0435] 传统的药理学技术包括例如以下方法中的一种或组合：(1) 干燥混合、(2) 直接压缩、(3) 研磨、(4) 干式或非水性造粒、(5) 湿式造粒或(6) 融合。参见例如Lachman等人,《工业制药学理论和实践(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy)》(1986)。其它方法包括例如喷雾干燥、锅式包衣、熔融造粒、造粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如伍斯特包衣(wurster coating))、切向包衣、顶部喷涂、压片、挤出及其类似方法。

[0436] 本文所述的医药固体剂型可以包括化合物1的溶剂化物和一种或多种医药学上可接受的添加剂,如相容性载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、塑化剂、稳定剂、穿透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂,或其一种或多种组合。在又其它方面中,使用标准包衣程序,如《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》第20版(2000)中所述的那些程序,提供包围化合物1溶剂化物配制物的膜衣。在一个实施例中,化合物1溶剂化物颗粒中的一些或全部被包覆包衣。在另一个实施例中,化合物1溶剂化物颗粒中的一些或全部被微囊封。在再另一个实施例中,化合物1溶剂化物的颗粒未被微囊封且未包覆包衣。

[0437] 适用于本文所述固体剂型中的载体包括(但不限于)阿拉伯胶、明胶、胶状二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、单甘油酯、二甘油酯、预胶凝化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇及其类似物。

[0438] 适用于本文所述固体剂型中的填充剂包括(但不限于)乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢二钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、聚葡萄糖、淀粉、预胶凝化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇及其类似物。

[0439] 为了使化合物1尽可能有效地自固体剂型基质中释放,配制物中通常使用崩解剂,尤其当所述剂型使用粘合剂压制时。当水分吸收到剂型中时,崩解剂通过溶胀或毛细作用而有助于使剂型基质破裂。适用于本文所述固体剂型中的崩解剂包括(但不限于)天然淀粉,如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预胶凝化淀粉,如National 1551或Amijel<sup>®</sup>或羟基乙酸淀粉钠,如Promogel<sup>®</sup>或Explotab<sup>®</sup>;纤维素,如木材制品、甲基结晶纤维素(例如Avicel<sup>®</sup>、Avicel<sup>®</sup> PH101、Avicel<sup>®</sup> PH102、Avicel<sup>®</sup> PH105、Elcema<sup>®</sup> P100、Emcocel<sup>®</sup>、Vivacel<sup>®</sup>、Ming Tia<sup>®</sup>和Solka-Floc<sup>®</sup>)、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素,如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol<sup>®</sup>)、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素;交联淀粉,如羟基乙酸淀粉钠;交联聚合物,如交联聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐,如海藻酸或海藻酸的盐,如海藻酸钠;粘土,如Veegum<sup>®</sup> HV(硅酸镁铝);树胶,如琼脂、瓜尔豆(guar)、刺槐豆、卡拉牙胶(Karaya)、果胶或黄芪胶;羟基乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂,如阳离子交换树脂;橘浆;月桂基硫酸钠;月桂基硫酸钠与淀粉组合,及其类似物。在本文提供的一些实施例中,崩解剂选自由以下组成的群组:天然淀粉、预胶凝化淀粉、淀粉钠、甲基结晶纤维素、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基

纤维素、交联的交联羧甲基纤维素、交联淀粉(如羟基乙酸淀粉钠)、交联聚合物(如交联聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮)、海藻酸钠、粘土或树胶。在本文提供的一些实施例中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0440] 粘合剂将粘聚性赋予固体口服剂型配制物:对于粉末填充胶囊配制来说,其有助于形成可以填充到软或硬壳胶囊中的柱塞且对于片剂配制来说,其确保片剂在压缩后保持完整且在压缩或填充步骤之前有助于确保掺混均匀性。适合在本文所述的固体剂型用作粘合剂的材料包括(但不限于)羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如Methocel®)、羟丙基甲基纤维素(例如羟丙基纤维素USP Pharmacat-603)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(Aquatec HS-LF和HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如Klucel®)、乙基纤维素(例如Ethocel®)和微晶纤维素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多醣酸、膨润土、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶凝化淀粉、黄芪胶、糊精;糖,如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖;天然或合成树胶,如阿拉伯胶、黄芪胶、印度树胶(ghatti gum)、艾沙婆树(isapol)外皮胶浆、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(例如Povidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10和Povidone®K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠及其类似物。

[0441] 一般来说,粉末填充的明胶胶囊配制物中使用20-70%粘合剂含量。片剂配制物中的粘合剂使用量可变化,不论直接压缩、湿式造粒、滚筒压实或使用其它赋形剂,如自身可以充当适中粘合剂的填充剂。所属领域中的熟练配制者可以决定配制物的粘合剂含量,但片剂配方中高达70%的粘合剂使用量是常见的。

[0442] 适用于本文所述固体剂型中的润滑剂或滑动剂包括(但不限于)硬脂酸、氢氧化钙、滑石、玉米淀粉、十八烷基反丁烯二酸钠、碱金属和碱土金属盐(如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌)、蜡、Stearowet®、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸钠、萆树酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,及其类似物。在本文提供的一些实施例中,润滑剂选自由以下组成的群组:硬脂酸、氢氧化钙、滑石、玉米淀粉、十八烷基反丁烯二酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌和蜡。在本文提供的一些实施例中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0443] 适用于本文所述固体剂型中的稀释剂包括(但不限于)糖类(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多醣(包括葡萄糖结合剂和麦芽糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精及其类似物。在本文提供的一些实施例中,稀释剂选自由以下组成的群组:乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖结合剂、麦芽糊精、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、环糊精、磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改质淀粉、微晶纤维素、微纤维素和滑石。在本文提供的一些实施例中,稀释剂是微晶纤维素。

[0444] 术语“非水溶性稀释剂”代表了医药配制物中典型使用的化合物,如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改质淀粉和微晶纤维素,以及微纤维素(例如具有约0.45g/cm<sup>3</sup>的密度,例如Avicel,粉末状纤维素),以及滑石。

[0445] 适用于本文所述固体剂型中的湿润剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油

酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如Polyquat10<sup>®</sup>)、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库钠(sodium docusate)、三乙酸甘油酯、维生素E TPGS及其类似物。

[0446] 适用于本文所述固体剂型中的表面活性剂包括例如月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomers)、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷共聚物,例如Pluronic<sup>®</sup> (BASF),及其类似物。在本文提供的一些实施例中,表面活性剂选自由以下组成的群组:月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷共聚物。在本文提供的一些实施例中,表面活性剂是月桂基硫酸钠。

[0447] 适用于本文所述固体剂型中的悬浮剂包括(但不限于)聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30;聚乙二醇,例如聚乙二醇可以具有约300到约6000或约3350到约4000或约7000到约5400的分子量;乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠;树胶,如黄芪胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶,包括三仙胶;糖类;纤维素材料,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮及其类似物。

[0448] 适用于本文所述固体剂型中的抗氧化剂包括例如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0449] 应了解,本文所述的固体剂型中所用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此,上列添加剂应该视为仅举例说明而非限制本文所述固体剂型中可包括的添加剂的类型。这类添加剂的量可以容易由所属领域的技术人员根据所期望的具体特性来确定。

[0450] 在其它实施例中,医药配制物的一个或多个层发生塑化。为了说明,塑化剂一般是高沸点固体或液体。可以添加涂料组合物的约0.01重量%到约50重量%(w/w)的适合塑化剂。塑化剂包括(但不限于)邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三乙酸甘油酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0451] 压制片剂是通过将上述配方的散装掺混物压实而制备的固体剂型。在各种实施例中,经设计可溶解于口腔中的压制片剂将包括一种或多种调味剂。在其它实施例中,压制片剂将包括包围最终压制片剂的膜。在一些实施例中,膜衣可以提供配制物对化合物1溶剂化物的延迟释放。在其它实施例中,膜衣有助于患者顺应性(例如Opadry<sup>®</sup>包衣或糖衣)。包括Opadry<sup>®</sup>的膜衣典型地在片剂重量的约1%到约3%范围内。在其它实施例中,压制片剂包括一种或多种赋形剂。

[0452] 胶囊可以例如通过将溶剂化化合物1配方的散装掺混物放置于胶囊内部来制备。在一些实施例中,将配制物(非水性悬浮液和溶液)放入软明胶胶囊中。在其它实施例中,将配制物放入标准明胶胶囊或非明胶胶囊(如包含HPMC的胶囊)中。在其它实施例中,将配制物放入喷撒胶囊中,其中胶囊可以完整吞咽或可以打开胶囊且将内容物撒在食物上再食



用。在一些实施例中,将治疗剂量分成多个(例如两个、三个或四个)胶囊。在一些实施例中,配制物的整个剂量是以胶囊形式递送。

[0453] 在各种实施例中,将化合物1溶剂化物和一种或多种赋形剂的颗粒干燥掺混且压制成药块,如片剂,其具有足以允许医药组合物在经口给予之后在小于约30分钟、小于约35分钟、小于约40分钟、小于约45分钟、小于约50分钟、小于约55分钟或小于约60分钟内基本上崩解的硬度,借此将配制物释放到胃肠液中。

[0454] 在另一个方面中,剂型可以包括微囊封配制物。在一些实施例中,微封装材料中存在一种或多种其它相容性材料。示例性材料包括(但不限于)pH调节剂、溶蚀促进剂、消泡剂、抗氧化剂、调味剂和载体材料,如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0455] 适用于本文所述的微囊封装的材料包括与化合物1的溶剂化物相容、足以使溶剂化化合物1与其它非相容赋形剂分离的材料。与化合物1溶剂化物相容的材料是使溶剂化化合物1中的化合物在活体内的释放延迟的那些材料。

[0456] 适用于延迟包括本文所述化合物的配制物释放的示例性微囊封材料包括(但不限于)羟丙基纤维素醚(HPC),如Klucel®或Nisso HPC、低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC)、羟丙基甲基纤维素醚(HPMC),如Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824和Benecel MP843;甲基纤维素聚合物,如Methocel®-A;羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和Metolose®;乙基纤维素(EC) 以及其混合物,如E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®、聚乙烯醇(PVA),如Opadry AMB;羟基乙基纤维素,如Natrosol®;羧甲基纤维素和羧甲基纤维素的盐(CMC),如Aqualon®-CMC;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物,如Kollicoat IR®;单甘油酸酯(Myverol)、三酸甘油酯(KLX)、聚乙二醇、改质的食物淀粉、丙烯酸类聚合物,以及丙烯酸类聚合物与纤维素醚的混合物,如Eudragit®EP0、Eudragit®L30D-55、Eudragit®FS 30D、Eudragit®L100-55、Eudragit®L100、Eudragit®S100、Eudragit®RD100、Eudragit®E100、Eudragit®L12.5、Eudragit®S12.5、Eudragit®NE30D和Eudragit®NE 40D;邻苯二甲酸乙酸纤维素;赛皮膜(sepifilms),如HPMC和硬脂酸的混合物;环糊精;以及这些材料的混合物。

[0457] 在再其它实施例中,微囊封材料中并入塑化剂,如聚乙二醇,例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800;硬脂酸、丙二醇、油酸和三乙酸甘油酯。在其它实施例中,适用于延迟医药组合物释放的微囊封材料来自USP或国家处方集(National Formulary, NF)。在又其它实施例中,微囊封材料是Klucel。在再其它实施例中,微囊封材料是甲基纤维素。

[0458] 微囊封溶剂化化合物1可以通过所属领域的技术人员已知的方法配制。这类已知方法包括例如喷雾干燥方法、旋转盘-溶剂方法、热熔融方法、喷淋冷却方法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、液-气或固-气界面聚合、压缩挤出,或喷涂溶剂萃取浴。除这些之外,还可以使用若干化学技术,例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液中干燥,以及液体介质中的脱溶剂。另外,还可以使用其它方法,如滚筒压实、挤出/滚圆、凝聚或纳米粒子涂布。

[0459] 在一个实施例中,化合物1溶剂化物的颗粒在配制成上述形式之一之前进行微囊封。在再另一个实施例中,将一些或大部分的颗粒包覆包衣,随后使用标准包衣程序(如《雷明顿氏医药科学》第20版(2000)中所述的程序)进一步配制。

[0460] 在其它实施例中,溶剂化化合物1的固体剂型配制物经塑化(包覆包衣)而具有一个或多个层。为了说明,塑化剂一般是高沸点固体或液体。可以添加涂料组合物的约0.01重量%到约50重量%(w/w)的适合塑化剂。塑化剂包括(但不限于)邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三乙酸甘油酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0461] 在其它实施例中,包括化合物1溶剂化物配制物的粉末可以经配制而包括一种或多种医药赋形剂和调味剂。这种粉末可以例如通过将配制物和任选的医药赋形剂混合以形成散装掺混组合物来制备。其它实施例还包括悬浮剂和/或湿润剂。将这种散装掺混物均匀地再分到单位剂量封装或多剂量封装单元中。

[0462] 在再其它实施例中,还根据本发明制备泡腾粉末。泡腾盐已用于将药物分散于水中以便经口给予。泡腾盐是含有药剂于干混合物中的颗粒或粗粉末,所述干混合物通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当将本文所述的组合物的盐添加到水中时,酸和碱发生反应而释放二氧化碳气体,借此引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。可以使用引起二氧化碳释放的任何酸-碱组合替换碳酸氢钠和柠檬酸和酒石酸的组合,只要所述成分适于医药用途且产生约6.0或更高的pH。

[0463] 在一些实施例中,本文所述的固体剂型可以配制成肠溶包衣型延迟释放口服剂型,即,如本文所述的医药组合物的口服剂型,其使用肠溶包衣实现在胃肠道的小肠中的释放。肠溶包衣剂型可以是压制或成型或挤出的片剂/模(包覆包衣或未包覆包衣),其含有本身包覆包衣或未包覆包衣的活性成分和/或其它组合物组分的细粒、粉末、丸粒、珠粒或颗粒。肠溶包衣口服剂型还可以是胶囊(包覆包衣或未包覆包衣),其含有本身包覆有包衣或未包覆包衣的固体载剂或组合物的丸粒、珠粒或细粒。

[0464] 如本文所用,术语“延迟释放”是指使得释放可以在肠道中更远端的一些大体可预测位置完成的递送,如果所述位置未发生延迟释放变异,那么会完成释放。在一些实施例中,延迟释放方法是包覆包衣。任何包衣应该涂覆到足以使得整个包衣在低于约5的pH的胃肠液中不溶解、但在约pH 5和更高的胃肠液中溶解的厚度。预计展现pH依赖性溶解度概况的任何阴离子型聚合物可以用作本文所述的方法和组合物中的肠溶包衣以实现向下部胃肠道的递送。在一些实施例中,本文所述的聚合物是阴离子型羧酸聚合物。在其它实施例中,聚合物和其相容性混合物和其一些特性包括(但不限于):

[0465] 紫胶(Shellac),也称为纯化虫胶(purified lac),一种获自昆虫的树脂状分泌物的精炼产物。这种包衣溶解于pH>7的介质中;

[0466] 丙烯酸类聚合物。丙烯酸类聚合物的性能(主要是其在生物学流体中的溶解度)可以根据取代程度和类型变化。适合的丙烯酸类聚合物实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE(罗姆制药(Rohm Pharma))可以溶于有机溶剂中的形式、以水性分散液或干燥粉末形式加以利用。尤特奇系列RL、NE和RS不溶于胃肠道中,但是可渗透的且主要用于以结肠为目标。尤特奇系列E溶解于胃中。Eudragit系列L、L-

30D和S不溶于胃中,而溶解于肠中。

[0467] 纤维素衍生物。适合纤维素衍生物的实例是:乙基纤维素;纤维素的偏乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。所述性能可以根据取代的程度和类型变化。纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)在pH>6时溶解。Aquateric(FMC)是一种水基系统且是颗粒<1 $\mu$ m的喷雾干燥型CAP假乳胶。Aquateric中的其它组分可以包括pluronic、Tweens和乙酰化单甘油酸酯。其它适合的纤维素衍生物包括:纤维素乙酸酯偏苯三甲酸酯(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat、Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素丁二酸酯(HPMCS);和羟丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(例如AQOAT(Shin Etsu))。所述性能可以根据取代的程度和类型变化。举例来说,HPMCP(如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等级)是适合的。所述性能可以根据取代的程度和类型变化。举例来说,适合等级的羟丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯包括(但不限于)在pH 5溶解的AS-LG(LF)、在pH 5.5溶解的AS-MG(MF),和在较高pH溶解的AS-HG(HF)。这些聚合物是以细粒形式或以水性分散液的精细粉末形式;聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP)提供。PVAP在pH>5溶解,且对水蒸汽和胃液的渗透少得多。

[0468] 在一些实施例中,包衣可以含有且通常确实含有塑化剂和可能的其它包衣赋形剂,如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁,这在所属领域中众所周知。适合的塑化剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三乙酸甘油酯(三乙酸甘油酯)、乙酰基柠檬酸三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax 400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酸酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。具体地说,阴离子型羧酸丙烯酸类聚合物通常含有10-25重量%的塑化剂,具体地说,邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三乙酸甘油酯。传统的包衣技术(如喷涂或锅式涂布)用于涂覆包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型保持完整,直至到达肠道中的所期望局部递送部位。

[0469] 除塑化剂之外,还可以向包衣中添加着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如巴西棕榈蜡或PEG),以溶解或分散包覆材料,以及改善涂布性能和包衣产品。

[0470] 在其它实施例中,包括化合物1溶剂化物的本文所述配制物是使用脉动剂型递送。脉动剂型能够在可控的滞后时间后的预定时间点或在特定部位提供一个或多个速释脉冲。许多其它类型的控释系统已为所属领域的技术人员所知且适合与本文所述的配制物一起使用。这类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统,如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酸酐和聚己内酯;多孔基质;基于非聚合物的系统,其是脂质,包括固醇,如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸;或中性脂肪,如单酸甘油酯、二酸甘油酯和三酸甘油酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣、生物溶蚀性剂型、使用传统粘合剂的压制片剂及其类似物。参见例如Liberman等人,《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》第2版,第1卷,第209-214页(1990);Singh等人,《制药技术百科全书(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》第2版,第751-753页(2002);美国专利第4,327,725号、第4,624,848号、第4,968,509号、第5,461,140号、第5,456,923号、第5,516,527号、第5,622,721号、第5,686,105号、第5,700,410号、第5,977,175号、第6,465,014号和第6,932,983号,该等文献中的每一个以引用的方式特别并入本文中。

[0471] 在一些实施例中,所提供的医药配制物包括化合物1溶剂化物和至少一种分散剂或悬浮剂的颗粒以便经口给予受检者。配制物可以是用于悬浮的粉末和/或细粒,且在与水

混合后,获得基本上均一的悬浮液。

[0472] 应了解,由于所指定添加剂的分类通常因领域内的从业人员不同而不同,或通常针对若干不同功能中的任一种使用,因此本文所述的水性分散液或悬浮液中所用的上列添加剂之间存在重叠。因此,上列添加剂应该视为仅举例说明而非限制本文所述配制物中可包括的添加剂的类型。这类添加剂的量可以容易由所属领域的技术人员根据所期望的具体特性来确定。

#### [0473] 给药和治疗方案

[0474] 在一些实施例中,化合物1的溶剂化物以所递送化合物1到哺乳动物的量、以如本文所述的量给予哺乳动物。在一些实施例中,化合物1的量是每天300mg直至且包括每天1000mg。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1溶剂化物的量是每天420mg直到且包括每天840mg。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1溶剂化物的量是以每天约420mg、每天约560mg或每天约840mg的量递送化合物1。在一些实施例中,化合物1的量是每天约420mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约560mg。在一些实施例中,化合物1的AUC<sub>0-24</sub>是在约150与约3500ng·h/mL之间。在一些实施例中,化合物1的AUC<sub>0-24</sub>是在约500与约1100ng·h/mL之间。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物经口给予。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予一次、每天给予两次或每天给予三次。在一些实施例中,每天给予化合物1的溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予一次。在一些实施例中,每隔一天给予化合物1的溶剂化物。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物是一种维持疗法。

[0475] 化合物1的溶剂化物可以用于制备药剂,所述药剂用于抑制Btk或其同源物或用于治疗疾病或病状,所述疾病或病状至少部分地因Btk或其同源物的抑制而受益,包括经诊断患有血液恶性疾病的受检者。另外,一种治疗需要此类治疗的受检者的本文所述任何疾病或病状的方法包括向所述个体给予治疗有效量的医药组合物,所述医药组合物含有化合物1的溶剂化物或其医药学上可接受的盐、医药学上可接受的N-氧化物、医药学活性代谢物、医药学上可接受的前药或医药学上可接受的溶剂化物。

[0476] 含有化合物1溶剂化物的组合物可以为了预防性、治疗性或维持治疗而给予。在一些实施例中,含有化合物1溶剂化物的组合物针对治疗应用而给予(例如给予经诊断患有血液恶性疾病的受检者)。在一些实施例中,含有化合物1溶剂化物的组合物是针对预防应用而给予(例如给予易患血液恶性疾病或另外处于患血液恶性疾病风险中的受检者)。在一些实施例中,含有化合物1溶剂化物的组合物作为维持疗法给予缓解中的患者。

[0477] 溶剂化化合物1的量取决于用途(例如治疗、预防或维持)。化合物1溶剂化物的量取决于疾病或病状的严重度和过程、此前疗法、患者的健康状况、体重和药物反应,以及治疗医师的判断。利用常规实验(包括但不限于)剂量递增临床试验)确定这类治疗有效量被认为完全属于所属领域的技能范围内。在一些实施例中,化合物1溶剂化物的量提供每天300mg直到且包括每天1000mg的化合物1。在一些实施例中,化合物1的量是每天420mg直到且包括每天840mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天400mg直到且包括每天860mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约360mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约420mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约560mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约840mg。在一些实施例中,化合物1的量是每天2mg/kg直到且包括每天13mg/kg。在一些实施

例中,化合物1的量是每天2.5mg/kg直到且包括每天8mg/kg。在一些实施例中,化合物1的量是每天2.5mg/kg直到且包括每天6mg/kg。在一些实施例中,化合物1的量是每天2.5mg/kg直到且包括每天4mg/kg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约2.5mg/kg。在一些实施例中,化合物1的量是每天约8mg/kg。

[0478] 在一些实施例中,本文所述的医药组合物包括约140mg化合物1。在一些实施例中,制备包括约140mg化合物1的胶囊配制物。在一些实施例中,每天给予2、3、4或5个胶囊配制物。在一些实施例中,每天给予3或4个胶囊。在一些实施例中,每天给予3个140mg胶囊一次。在一些实施例中,每天给予4个140mg胶囊一次。在一些实施例中,每天给予胶囊一次。在其它实施例中,一天给予胶囊多次。

[0479] 在一些实施例中,每天给予化合物1的溶剂化物。在一些实施例中,每隔一天给予化合物1的溶剂化物。

[0480] 在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予一次。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予两次。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予三次。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物每天给予四次。

[0481] 在一些实施例中,给予化合物1的溶剂化物直到疾病进展、不可接受的毒性或个别选择为止。在一些实施例中,每天给予化合物1的溶剂化物直到疾病进展、不可接受的毒性或个别选择为止。在一些实施例中,每隔一天给予化合物1的溶剂化物直到疾病进展、不可接受的毒性或个别选择为止。

[0482] 在患者状况确实改善的情况下,根据医生的判断,可以连续地给予化合物;或者,所给予的药物的剂量可以在特定长度的时间(即,“药物假期”)内暂时减少或暂时中止。药物假期的长度可以在2天与1年之间变化,仅举例来说包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。药物假期期间的剂量减少量可以是10%到100%,仅举例来说包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0483] 患者的病状一旦出现改善,必要时就给予维持剂量。随后,给药剂量或投药或两者均可以随着症状的变化而减小,直到所改善的疾病、病症或病状得以保持的水平。然而,一旦症状有任何的复发,则患者可能需要长期的间歇治疗。

[0484] 对应于这类量的所指定药剂的量将根据以下因素而改变:如特定化合物、疾病的严重度、需要治疗的受检者或宿主的身份(例如体重),但是通常仍然可以按所述领域中已知的方式、根据围绕病例的特定情况确定,包括例如所给予的特定药剂、投药路径以及所治疗的受检者或宿主。然而,一般来说,成人治疗所采用的剂量典型地在每天0.02-5000mg或每天约1-1500mg的范围内。所期望的剂量可以方便地按单次剂量或同时(或短时间段内)或在适当的时间间隔给予的分次剂量呈递,例如每天两次、三次、四次或更多次子剂量。

[0485] 本文所述的医药组合物可以呈适于单次给予精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,配制物被分成含有适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以呈含有离散量的配制物的包装形式。非限制性实例是包装片剂或胶囊以及小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮液组合物可以封装于不可再封闭的单剂量容器中。或者,可以使用可再封闭的多剂量容器,在这种情况下,典型地在组合物中包括防腐剂。仅举例来说,用于肠胃外注射的配制物

可以用单位剂型呈递,包括(但不限于)安瓿;或用添加有防腐剂的多剂量容器呈递。在一些实施例中,每种单位剂型包含140mg化合物1。在一些实施例中,给予个体每天1个单位剂型。在一些实施例中,给予个体每天2个单位剂型。在一些实施例中,给予个体每天3个单位剂型。在一些实施例中,给予个体每天4个单位剂型。

[0486] 由于与个体治疗方案有关的变量数目大,因此前述范围仅具建议性,且相对于这些推荐值的显著偏移并非罕见。这类剂量可以根据变量数目来改变,这些变量不限于所用化合物的活性、所治疗的疾病或病状、给药模式、个别受检者的要求、所治疗的疾病或病状的严重程度,以及从业人员的判断。

[0487] 这类治疗方案的毒性和治疗功效可以根据标准医药学程序、在细胞培养或实验动物中测定,包括(但不限于)测定LD<sub>50</sub> (50%群体致死的剂量)和ED<sub>50</sub> (50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗作用之间的剂量比是治疗指数且其可以用LD<sub>50</sub>与ED<sub>50</sub>之间的比率表示。优选展现高治疗指数的化合物。从细胞培养分析和动物研究获得的数据可以用于配制适用于人类的剂量范围。这类化合物的剂量优选在包括ED<sub>50</sub>且毒性最小的循环浓度范围内。剂量可以根据所用剂型和所用给药路径而在这个范围内变化。

[0488] 组合疗法

[0489] 在某些情况下,化合物1的溶剂化物适合与另一种治疗剂组合给予。

[0490] 在一个实施例中,本文所述的组合物和方法还结合其它治疗试剂使用,所述其它治疗试剂是根据其针对所治疗病状的特定有用性来选择。一般来说,本文所述的组合物以及在使用组合疗法的实施例中,其它药剂不一定在同一医药组合物中给予,且由于物理和化学特征不同而通过不同路径来给予。在一个实施例中,初始给药是根据确定的方案且接着根据所观察到的效应、剂量、给药模式和给药次数来进一步修改。

[0491] 在各种实施例中,根据疾病性质、患者状况和所用化合物的实际选择,并行(例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内)给予或依序给予化合物。在某些实施例中,根据所治疗疾病和患者状况的评估来确定给药次序以及各种治疗剂在治疗方案期间的重复给药次数。

[0492] 对于本文所述的组合疗法来说,根据所用辅药的类型、所用的特定药物、所治疗的疾病或病状等,改变共给予的化合物的剂量。

[0493] 这类组合中的个别化合物是在分开的或组合的医药配制物中依序或同时给予。在一个实施例中,个别化合物是用组合的医药配制物同时给予。所属领域的技术人员将了解已知治疗剂的适当剂量。

[0494] 本文提及的组合宜连同医药学上可接受的稀释剂或载剂一起以医药组合物形式呈递使用。

[0495] 在某些实施例中,本文公开了一种治疗有需要的个体的癌症的方法,包含:给予个体一定量的化合物1溶剂化物。在一些实施例中,所述方法进一步包含给予第二癌症治疗方案。

[0496] 在一些实施例中,在第二癌症治疗方案之前给予Btk抑制剂减少了针对第二癌症治疗方案的免疫介导反应。在一些实施例中,给予化合物1的溶剂化物、随后给予奥法木单抗(ofatumumab)减少了针对奥法木单抗的免疫介导反应。

[0497] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含化疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法

或其组合。在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含B细胞受体路径抑制剂。在一些实施例中,B细胞受体路径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC  $\gamma$  抑制剂、PKC $\beta$ 抑制剂、LYN抑制剂、JAK抑制剂、MAPK抑制剂、MEK抑制剂或NF $\kappa$ B抑制剂,或其组合。在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号传导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射性免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白酶体抑制剂、Cyp3A4抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、刺猬抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂,或其组合。

[0498] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺(ifosfamide)、阿霉素(doxorubicin)、美沙拉嗪(mesalazine)、沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、坦罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、氟达拉滨(fludarabine)、福他替尼(fostamatinib)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、奥法木单抗(ofatumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、地塞米松(dexamethasone)、强的松(prednisone)、CAL-101、异贝莫单抗(ibritumomab)、托西莫单抗(tositumomab)、硼替佐米(bortezomib)、喷司他汀(pentostatin)、内皮抑制素(endostatin),或其组合。

[0499] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、羟基道诺霉素(hydroxydaunorubicin)、长春新碱(vincristine)和强的松,以及任选的利妥昔单抗。

[0500] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含苯达莫司汀(bendamustine)和利妥昔单抗。

[0501] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。

[0502] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、长春新碱和强的松,以及任选的利妥昔单抗。

[0503] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含依托泊苷(etoposide)、阿霉素、长春新碱、环磷酰胺、氢化强的松(prednisolone)和任选的利妥昔单抗。

[0504] 在一些实施例中,第二癌症治疗方案包含地塞米松(dexamethasone)和来那度胺(lenalidomide)。

[0505] 在一些实施例中,第二癌症疗法包含蛋白酶体抑制剂。在一些实施例中,第二疗法包含硼替佐米(bortezomib)。在一些实施例中,第二癌症疗法包含环氧酮。在一些实施例中,第二癌症疗法包含埃普霉素(epoxomicin)。在一些实施例中,第二癌症疗法包含四肽环氧酮。在一些实施例中,第二癌症疗法包含卡非唑米(carfilzomib)。在一些实施例中,第二癌症疗法包含双硫醒(disulfiram)、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate)、盐孢菌素A(salinosporamide A)、ONX 0912m CEP-18770、MLN9708或MG132。

[0506] 在一些实施例中,第二癌症疗法包含Cyp3A4抑制剂。在一些实施例中,第二癌症疗法包含茚地那韦(indinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)、克拉霉素(clarithromycin)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、奈法唑酮(nefazodone)。在一些实施例中,第二癌症疗法包含酮康唑(ketoconazole)。

[0507] 在一些实施例中,第二癌症疗法包含杰纳斯激酶(Janus Kinase, JAK)抑制剂。在一些实施例中,第二疗法包含来他替尼(Lestaurtinib)、托法替尼(Tofacitinib)、芦可替

尼(Ruxolitinib)、CYT387、巴瑞替尼(Baricitinib)或帕瑞替尼(Pacritinib)。

[0508] 在一些实施例中,第二癌症疗法包含组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂, HDI)。在一些实施例中,第二癌症疗法包含氧肟酸(或异羟肟酸酯),如曲古抑菌素A(trichostatin A)、伏立诺他(vorinostat)(SAHA)、贝林诺他(belinostat)(PXD101)、LAQ824和帕比司他(panobinostat)(LBH589)、环状四肽(如特拉卜辛B(trapoxin B))、缩肽、苯甲酰胺(如恩替诺特(entinostat)(MS-275))、CI994和莫塞诺他(mocetinostat)(MGCD0103)、亲电子酮,或脂族酸化合物,如苯丁酸盐和丙戊酸。

[0509] 其它癌症治疗方案包括氮芥,例如苯达莫司汀(bendamustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、双氯乙基甲胺(chlormethine)、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide);烷基磺酸盐,如白消安(busulfan)、甘露舒凡(mannosulfan)、曲奥舒凡(treosulfan);乙烯亚胺,如卡波醌(carboquone)、噻替派(thiotepa)、三亚胺醌(triaziquone);亚硝基脲,如卡莫司汀(carmustine)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、链脲霉素(streptozocin);环氧化物,如依托格鲁(etoglucid);其它烷基化剂,如达卡巴嗪(dacarbazine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、哌泊溴烷(pipobroman)、替莫唑胺(temozolomide);叶酸类似物,如甲胺喋呤(methotrexate)、培美曲德(permetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、雷替曲赛(raltitrexed);嘌呤类似物,如克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、奈拉滨(nelarabine)、硫鸟嘌呤(tioguanine);嘧啶类似物,如阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他滨(capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他滨(decitabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、喃氟啶(tegafur);长春花生物碱,如长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春氟宁(vinflunine)、长春瑞宾(vinorelbine);鬼臼毒素衍生物,如依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide);秋水仙碱衍生物,如秋水仙碱(demecolcine);紫杉烷,如多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、聚谷氨酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex);其它植物碱和天然产品,如曲贝替定(trabectedin);放线菌素,如放线菌素d(dactinomycin);蒽环类药,如阿克拉霉素(aclarubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、伐柔比星(valrubicin)、佐柔比星(zorubincin);其它细胞毒性抗生素,如博莱霉素(bleomycin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、丝裂霉素(mitomycin)、普卡霉素(plicamycin);铂化合物,如卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、赛特铂(satraplatin);甲基胍,如丙卡巴胍(procarbazine);敏化剂,如胺基乙酰丙酸、乙丙昔罗(efaproxiral)、氨基乙酰丙酸甲酯、卟吩姆钠(porfimer sodium)、替莫泊芬(temoporfin);蛋白激酶抑制剂,如达沙替尼(dasatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、依维莫司(everolimus)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦罗莫司(temsirelimus);其它抗增生剂,如亚利崔托宁(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、安扎克林(amzacrine)、阿那格雷



(anagrelide)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、贝瑟罗汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、塞内昔布(celecoxib)、地尼白介素(denileukin diftitox)、雌氮芥(estramustine)、羟基尿素、伊立替康(irinotecan)、氯尼达明(lonidamine)、马索罗酚(masoprocol)、米替福新(miltefosine)、丙脒脞(mitoguazone)、米托坦(mitotane)、奥利默森(oblimersen)、培门冬酶(pegaspargase)、喷司他汀(pentostatin)、罗米地辛(romidepsin)、西他赛拉(sitimagene ceradenovec)、噻唑呋林(tiazofurine)、拓朴替康(topotecan)、维甲酸(tretinoin)、伏立诺他(vorinostat);雌激素,如二乙基羟基二苯乙烯(diethylstilbenol)、炔雌醇(ethinylestradiol)、磷雌酚(fosfestrol)、聚雌二醇磷酸酯(polyestradiol phosphate);孕激素,如孕诺酮(gestonorone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol);促性腺素释放激素类似物,如布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、曲普瑞林(triptorelin);抗雌激素,如氟维司群(fulvestrant)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene);抗雄激素,如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、酶抑制剂、胺鲁米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、来曲唑(letrozole)、伏罗唑(vorozole);其它激素拮抗剂,如阿巴瑞克(abarelix)、地加瑞克(degarelix);免疫刺激剂,如组织胺二盐酸盐、米伐木肽(mifamurtide)、匹多莫德(pidotimod)、普乐沙福(plerixafor)、罗喹美克(roquinimex)、胸腺五肽(thymopentin);免疫抑制剂,如依维莫司(everolimus)、胍立莫司(gusperimus)、来氟米特(leflunomide)、霉酚酸(mycophenolic acid)、西罗莫司(sirolimus);钙调神经磷酸酶抑制剂,如环孢菌素(ciclosporin)、他克莫司(tacrolimus);其它免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(azathioprine)、来那度胺(lenalidomide)、甲氨喋呤(methotrexate)、沙立度胺(Radiopharmaceuticals);和放射性药物,如碘苄胍(iobenguane)。

[0510] 其它癌症治疗方案包括干扰素、介白素、肿瘤坏死因子、生长因子或其类似物。

[0511] 其它癌症治疗方案包括免疫刺激剂,如安塞司亭(ancestim)、非格司亭(filgrastim)、来格司亭(lenograstim)、莫拉司亭(molgramostim)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、沙格司亭(sargramostim);干扰素,如天然干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、复合干扰素 $\alpha$ -1(interferon alfacon-1)、干扰素 $\alpha$ -n1、天然干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\beta$ -1a、干扰素 $\beta$ -1b、干扰素 $\gamma$ 、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b;介白素,如阿地介白素(aldesleukin)、奥普瑞介白素(oprelvekin);其它免疫刺激剂,如BCG疫苗、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、组织胺二盐酸盐、免疫花青(immunocyanin)、香菇多糖(lentinan)、黑色素瘤疫苗、米伐木肽(mifamurtide)、培加酶(pegademase)、匹多莫德(pidotimod)、普乐沙福(plerixafor)、聚I:C、聚ICLC、罗喹美克(roquinimex)、他索纳明(tasonermin)、胸腺五肽(thymopentin);免疫抑制剂,如阿巴西普(abatacept)、阿贝莫司(abetimus)、阿法赛特(alefacept)、抗淋巴细胞免疫球蛋白(马)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(兔)、艾库组单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、依维莫司(everolimus)、胍立莫司(gusperimus)、来氟米特(leflunomide)、莫罗单抗-CD3、霉酚酸(mycophenolic acid)、那他珠单抗(natalizumab)、西罗莫司(sirolimus);TNF $\alpha$ 抑制剂,如阿达木单抗(adalimumab)、阿非莫单抗(afelimomab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、戈利木单抗(golimumab)、英利昔单抗(infliximab);介白素抑制

剂,如阿那白滞素(anakinra)、巴利昔单抗(basiliximab)、康纳单抗(canakinumab)、达利珠单抗(daclizumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、利纳西普(rilonacept)、托西利单抗(tocilizumab)、优特克单抗(ustekinumab);钙调神经磷酸酶抑制剂,如环孢菌素(ciclosporin)、他克莫司(tacrolimus);其它免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(azathioprine)、来那度胺(lenalidomide)、甲胺喋呤(methotrexate)、沙立度胺(thalidomide)。

[0512] 其它癌症治疗方案包括阿达木单抗(Adalimumab)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、西妥昔单抗(Cetuximab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗、达利珠单抗(Daclizumab)、艾库组单抗、依法利珠单抗(Efalizumab)、吉妥珠单抗(Gemtuzumab)、替坦异贝莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、英利昔单抗(Infliximab)、莫罗莫那-CD3(Muromonab-CD3)、那他珠单抗(Natalizumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、兰尼单抗(Ranibizumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab),或其类似物,或其组合。

[0513] 其它癌症治疗方案包括单克隆抗体,如阿仑单抗(alemtuzumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、卡托莫西单抗(catumaxomab)、西妥昔单抗(cetuximab)、依决洛单抗(edrecolomab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、帕尼单抗(panitumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、免疫抑制剂、艾库组单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、莫罗单抗-CD3(muromab-CD3)、那他珠单抗(natalizumab);肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂,如阿达木单抗(adalimumab)、阿非莫单抗(afelimomab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、戈利木单抗(golimumab)、英利昔单抗、介白素抑制剂、巴利昔单抗(basiliximab)、康纳单抗(canakinumab)、达利珠单抗(daclizumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、托西利单抗(tocilizumab)、优特克单抗(ustekinumab)、放射性药物、替坦异贝莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫单抗(tositumomab);其它单克隆抗体,如阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adeatumumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、抗CD30单克隆抗体Xmab2513、抗MET单克隆抗体MetMab、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿扑单抗(apomab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴利昔单抗(basiliximab)、双特异性抗体2B1、布林莫单抗(blinatumomab)、贝伦妥单抗维多汀(brentuximab vedotin)、卡罗单抗喷地肽(capromab pendetide)、西妥木单抗(cixutumumab)、克劳迪单抗(claudiximab)、康纳木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、地诺单抗(denosumab)、艾库组单抗(eculizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄马索单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、非吉单抗(figuretumumab)、福莱索单抗(fresolimumab)、加利昔单抗(galiximab)、加尼图单抗(ganitumab)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、格雷巴土木单抗(glembatumumab)、异贝莫单抗(ibritumomab)、伊珠单抗奥唑米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗(ipilimumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、林妥珠单抗、鲁卡木单抗(lucatumumab)、玛帕单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、单克隆抗体CC49、莱西单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、拉吗库单抗(ramacurimab)、兰尼单抗(ranibizumab)、西利珠单抗(siplizumab)、索尼普西珠单抗(sonepcizumab)、他尼珠单抗

(tanezumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲美单抗(tremelimumab)、土库珠单抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、维托珠单抗(veltuzumab)、维西珠单抗(visilizumab)、伏洛昔单抗(volociximab)、扎芦木单抗(zalutumumab)。

[0514] 其它癌症治疗方案包括影响肿瘤微环境(如细胞信号传导网络(例如从B细胞受体和IgE受体发生信号传导的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号传导路径)的药剂。在一些实施例中,第二药剂是PI3K信号传导抑制剂或src激酶抑制剂。在一个实施例中,syk抑制剂是R788。另一个实施例是PKC $\gamma$ 抑制剂,如(仅举例而言)恩扎妥林(enzastaurin)。

[0515] 影响肿瘤微环境的药剂实例包括PI3K信号传导抑制剂、src激酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂,如达沙替尼(dasatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、依维莫司(everolimus)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦罗莫司(temsirolimus);其它血管生成抑制剂,如GT-111、JI-101、R1530;其它激酶抑制剂,如AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、ARRY-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿西替尼(axitinib)、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴氟替尼(bafetinib)、BAY 73-4506、BGJ398、BGT226、BI 811283、BI6727、BIBF 1120、BIBW 2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、地纳利布(dinaciclib)、多韦替尼乳酸盐(dovitinib lactate)、E7050、EMD1214063、ENMD-2076、福他替尼二钠(fostamatinib disodium)、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、立尼法尼(linifanib)、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919、Na、OSI-027、OSI-930、Btk抑制剂、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、祖细胞生成素、R547、R763、雷莫芦单抗(ramucirumab)、瑞格非尼(regorafenib)、R05185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281R05126766、XL418、XL765。

[0516] 与Btk抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的其它实例包括丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;和抗体(例如美罗华(rituxan))。

[0517] 可以与Btk抑制剂化合物组合使用的其它抗癌剂包括阿霉素、放线菌素d、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿克拉霉素(aclarubicin);阿考达唑盐酸盐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地介白素(aldesleukin);六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);阿美蒽醌乙酸酯(ametantrene acetate);胺鲁米特(aminoglutethimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);安曲霉素(anthracycline);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);比生群盐酸盐(bisantrene hydrochloride);双奈法德二甲磺酸盐(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);博来霉素硫酸盐(bleomycin sulfate);布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明

(bropiramine);白消安(busulfan);放线菌素C(cactinomycin);二甲睾酮(calusterone);卡酯胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂(carboplatin);卡莫司汀(carmustine);卡柔比星盐酸盐(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥(chlorambucil);西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨(cladribine);克立那托甲磺酸盐(crisnatol mesylate);环磷酰胺(cyclophosphamide);阿糖胞苷(cytarabine);达卡巴嗪(dacarbazine);道诺霉素盐酸盐(daunorubicin hydrochloride);地西他滨(decitabine);右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);地扎胍宁甲磺酸盐(dezaguanine mesylate);地吡醌(diaziquone);阿霉素;阿霉素盐酸盐;屈洛昔芬(droloxifene);屈洛昔芬柠檬酸酯;甲雄烷醇酮丙酸酯(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);依氟鸟胺酸盐酸盐(eflornithine hydrochloride);依沙霉素(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啉(epipropidine);表柔比星盐酸盐(epirubicin hydrochloride);厄布洛唑(erbulozole);依索比星盐酸盐(esorubicin hydrochloride);雌氮芥(estramustine);雌氮芥磷酸钠;依他唑唑(etanidazole);依托泊苷(etoposide);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);埃托宁(etoprine);法屈唑盐酸盐(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);非瑞替尼(fenretinide);氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate);氟尿嘧啶(flourouracil);氟西他滨(flurocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨(gemcitabine);吉西他滨盐酸盐(gemcitabine hydrochloride);羟脲(hydroxyurea);艾达霉素盐酸盐(idarubicin hydrochloride);异环磷酰胺;依莫福辛(iimofosine);介白素II(包括重组介白素II或rIL2)、干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -1a;干扰素 $\gamma$ -1b;异丙铂(iproplatin);伊立替康盐酸盐(irinotecan hydrochloride);兰瑞肽乙酸酯(lanreotide acetate);来曲唑(letrozole);亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate);利阿唑盐酸盐(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);洛索萘醌盐酸盐(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美登素(maytansine);二氯甲二乙胺盐酸盐;甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate);甲烯雌醇乙酸酯(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤;甲胺嘌呤;甲胺嘌呤钠;氯苯氨啉(metoprine);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡西(mitocarcin);米托罗米(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦(mitotane);米托萘醌盐酸盐(mitoxantrone hydrochloride);霉酚酸;诺考达唑(nocodazole);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂(ormaplatin);奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶(pegaspargase);培利霉素(peliomycin);奈莫司汀(pentamustine);培洛霉素硫酸盐(peplomycin sulfate);培磷酰胺(perfosfamide);哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);吡罗萘醌盐酸盐(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素(plicamycin);普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠;泊非罗霉素(porfiomycin);泼尼氮芥(prednimustine);丙卡巴肼盐酸盐(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素(puromycin);嘌呤霉素盐酸盐;吡唑咪喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboptine);罗谷亚胺(roglitimide);沙芬戈(safingol);沙芬戈盐酸盐;司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);司泊索非钠(sparfosate

sodium);司帕霉素(sparsomycin);螺旋锗盐酸盐;螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链脲霉素(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠(tecogalan sodium);喃氟啉(tegafur);替洛蒽醌盐酸盐(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬(temoporfin);替尼泊苷(teniposide);替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);噻咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);噻替派(thiotepa);噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);托瑞米芬柠檬酸酯(toremifene citrate);曲托龙乙酸酯(trestolone acetate);曲西立滨磷酸盐(triciribine phosphate);三甲曲沙(trimetrexate);三甲曲沙葡萄糖醛酸盐;曲普瑞林(triptorelin);妥布氯唑盐酸盐(tubulazole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬(verteporfin);长春碱硫酸盐;长春新碱硫酸盐;长春地辛;长春地辛硫酸盐;长春匹定硫酸盐(vinepidine sulfate);长春甘酯硫酸盐(vinglycinat sulfate);长春罗新硫酸盐(vinleurosine sulfate);长春瑞宾酒石酸盐(vinorelbine tartrate);长春罗定硫酸盐(vinrosidine sulfate);长春利定硫酸盐(vinzolidine sulfate);伏罗唑(vorozole);折尼铂(zeniplatin);净司他丁(zinostatin);佐柔比星盐酸盐(zorubicin hydrochloride)。

[0518] 可与Btk抑制剂化合物组合使用的其它抗癌剂包括:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿克拉霉素(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地介白素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(altretamine);胺莫司汀(ambamustine);艾美多(amidox);阿米福汀(amifostine);胺基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安他利(antarelix);抗背部化形态发生蛋白质-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);前列腺癌瘤抗雄激素;抗雌激素;抗新普拉通(antineoplaston);反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸酯(aphidicolin glycinate);细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤酸(apurinic acid);ara-CDP-dl-PTBA;精氨酸脱氨酶(arginine deaminase);奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿新司坦汀1(axinastatin 1);阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎托新(azatoxin);重氮酪氨酸;巴卡丁III衍生物(baccatin III derivatives);巴拉诺(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素(benzoylstauroporine); $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -阿立辛(beta-alethine); $\beta$ 克拉霉素B(betaclamycin B);桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);双特拉汀A(bistratene A);比折来新(bizelesin);比锐来特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁硫胺酸磺酰亚胺(buthionine sulfoximine);钙泊三醇(calcipotriol);钙磷酸蛋白C(calphostin C);喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2(canarypox IL-2);卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨源抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺(castanospermine);杀菌肽B

(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);克罗林(chlorlins);氯喹喏啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺式卟啉;克拉屈滨(cladribine);克罗米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克立霉素A(collismycin A);克立霉素B;考布他汀A4(combretastatin A4);考布他汀类似物(combretastatin analogue);康纳京尼(conagenin);克拉昔汀816(crambescidin 816);克立那托(crisnatol);念珠藻环肽8(cryptophycin 8);念珠藻环肽A衍生物;库拉欣A(curacin A);环戊蒽醌(cyclopentantraquinones);环普兰姆(cycloplatam);西匹霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸酯;溶胞因子;细胞抑素;达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B(dehydroidemnin B);德舍瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B(didemnin B);地多西(didox);二乙基降精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二噁霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine);多可沙诺(docosanol);多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);多卡米辛SA(duocarmycin SA);依布硒啉(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟胺酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙噻替氟(emitetur);表柔比星(epirubicin);爱普列特(epristeride);雌氮芥类似物(estramustine analogue);雌激素促效剂(estrogen agonists);雌激素拮抗剂(estrogen antagonists);依他唑唑(etanidazole);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);依西美坦(exemestane);法屈唑(fadrozole);法扎拉滨(fazarabine);非瑞替尼(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄安(finasteride);夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀(flezelastine);氟斯特酮(flusterone);氟达拉滨(fludarabine);氟道诺欣盐酸盐(flurodaunorunicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美司坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卟啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨(gemcitabine);谷胱甘肽抑制剂(glutathione inhibitors);海普法姆(hepsulfam);海瑞古林(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃毒(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);艾达霉素(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑吡啶酮(imidazoacridones);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素,如生长因子-1受体抑制剂;干扰素促效剂;干扰素;介白素;碘苄胍(iobenguane);碘多柔比星(iododoxorubicin);4-伊普诺尔(ipomeanol,4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异苯胍唑(isobengazole);异海利德林B(isohomohalicondrin B);伊他司琼(itasetron);伽斯利德(jasplakinolide);卡哈利德F(kahalalide F);片螺素-N三乙酸酯(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽(lanreotide);雷那霉素(leinamycin);来格司亭(lenograstim);香菇多糖硫酸盐(lentinan sulfate);立托斯坦汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙立德+雌激素+孕酮(leuprolide+estrogen+progesterone);亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarazole);线性聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;立索克林酰胺7

(lissoclinamide 7);洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立宾(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);德卞淋镱(lutetium texaphyrin);里斯福林(lysofylline);溶胞肽;美坦新(maitansine);麦洛坦汀A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗酚(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);马特利欣抑制剂(matrilysin inhibitors);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);麦尔巴隆(merbarone);美替瑞林(meterelin);甲硫胺酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配双股RNA;丙脒脞(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);米托毒素纤维母细胞生长因子-皂草素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin);米托蒽醌(mitoxantrone);莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇(mopidamol);多药抗性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制因子1的疗法;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁萃取物;美瑞泡仁(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);纳格瑞替(nagrestip);纳洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine);纳帕维(napavin);奈帕特林(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔霉素(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性肽链内切酶;尼鲁米特(nilutamide);尼撒霉素(nisamycin);氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;纽崔林(nitrullyn);06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥克恩(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥拉新(oracin);口服细胞介素诱导剂;奥马铂(ormaplatin);奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);厄诺霉素(oxaunomycin);巴拉乌胺(palauamine);软脂酰基唑欣(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);帕纳三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);帕拉巴汀(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他汀(pentostatin);泮托唑(pentozole);潘氟隆(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇(perillyl alcohol);芬那霉素(phenazinomycin);苯乙酸盐;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼(picibanil);匹鲁卡品盐酸盐(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);普拉汀A(placetin A);普拉汀B;纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟吩姆钠;泊非罗霉素(porfiromycin);强的松;丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂、微藻(microalgal);蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素(purpurins);派拉瑞丁(pyrazoloacridine);吡哆醛化血红素聚氧化乙烯结合物;raf拮抗剂;雷替曲赛(raltitrexed);拉莫司琼(ramosetron);ras法呢基蛋白质转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);Re 186依替膦酸铼(rhenium Re 186etidronate);根霉素(rhizoxin);核糖核酸酶;RII维甲酰胺(RII retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比龙B1(rubiginone B1);

卢伯(ruboxyl);沙芬戈(safingol);散特平(saintopin);SarCNU;塞克菲特A(sarcophytol A);沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;司莫司汀(semustine);衰老源抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白质;西佐喃(sizofiran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(sodium borocaptate);钠苯乙酸盐(sodium phenylacetate);索维洛(solverol);促生长因子结合蛋白;索纳明(sonermin);斯帕磷酸(sparfosic acid);斯卡霉素D(spicamycin D);螺莫司汀(spiromustine);斯兰罗皮汀(splenopentin);海绵毒素1(spongistatin 1);角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯蒂酰胺(stipiamide);基质溶素抑制剂(stromelysin inhibitors);索菲欣(sulfinosine);超活性血管活性肠肽拮抗剂;苏拉斯塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆素(swainsonine);合成葡糖胺聚糖;他莫司汀(tallimustine);他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);喃氟啉(tegafur);碲吡喃鎓(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊苷(teniposide);四氯十氧化物;四唑明(tetrazomine);噻立拉斯汀(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生长素受体促效剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;乙基初卟啉锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二茂钛二氯化物;特西汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);分化全能干细胞因子;转译抑制剂;维甲酸(tretinoin);三乙酰尿苷(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);特比司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;泰福斯汀(tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖器窦源生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);维洛林B(variolin B);载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);凡拉明(veramine);维汀(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞宾(vinorelbine);维夏汀(vinxaltine);维他欣(vitaxin);伏罗唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苄维(zilasorb);和净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[0519] 可以与Btk抑制剂化合物组合使用的又其它抗癌剂包括烷基化剂、抗代谢物、天然产物,或激素,例如氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(达卡巴嗪、等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲胺喋呤),或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀)。

[0520] 可以与Btk抑制剂化合物组合使用的烷基化剂实例包括(但不限于)氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基蜜胺(例如六甲三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟瑞啉(floxouridine)、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0521] 通过使细胞阻滞于G2-M期(由于稳定化微管)而发挥作用且与Btk抑制剂化合物组合使用的抗癌剂实例包括(但不限于)以下市售药物和正研发的药物:厄布洛唑



(Erbulozole) (也称为R-55104)、海兔毒素10 (Dolastatin 10) (也称为DLS-10和NSC-376128)、米伏布林羟乙磺酸盐 (Mivobulin isethionate) (也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、迪斯德莫来 (Discodermolide) (也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 也称为E-7010)、奥图来尔亭 (Altorhyrtins) (如奥图来尔亭A和奥图来尔亭C)、海绵毒素 (Spongistatins) (如海绵毒素1、海绵毒素2、海绵毒素3、海绵毒素4、海绵毒素5、海绵毒素6、海绵毒素7、海绵毒素8和海绵毒素9)、西马多丁盐酸盐 (Cemadotin hydrochloride) (也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素 (Epothilones) (如埃坡霉素A、埃坡霉素B、埃坡霉素C (也称为去氧埃博霉素A或dEpoA)、埃坡霉素D (也称为KOS-862、dEpoB和去氧埃博霉素B)、埃坡霉素E、埃坡霉素F、埃坡霉素B N-氧化物、埃坡霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃坡霉素B、21-氨基埃博霉素 (也称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D (也称为去氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、奥瑞他汀PE (Auristatin PE) (也称为NSC-654663)、索利多汀 (Soblidotin) (也称为TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 也称为LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 也称为LS-477-p)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、长春新碱硫酸盐、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 也称为WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (匈牙利科学院)、BSF-223651 (巴斯夫 (BASF), 也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻环肽52 (Cryptophycin 52) (也称为LY-355703)、AC-7739 (味之素公司 (Ajinomoto), 也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (味之素公司, 也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、韦替酰胺 (Vitilevuamide)、微管溶素A (Tubulysin A)、卡纳登索 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin) (也称为NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 也称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (派克休斯研究所 (Parker Hughes Institute), 也称为DDE-261和WHI-261) H10 (堪萨斯州大学 (Kansas State University)、H16 (堪萨斯州大学)、奥克西丁A1 (Oncocidin A1) (也称为BT0-956和DIME)、DDE-313 (派克休斯研究所)、福佳立德B (Fijianolide B)、劳力酰胺 (Laulimalide)、SPA-2 (派克休斯研究所)、SPA-1 (派克休斯研究所, 也称为SPIKET-P)、3-IAABU (细胞骨架/西奈山医学院 (Mt. Sinai School of Medicine), 也称为MF-569)、诺司卡品 (Narcosine) (也称为NSC-5366)、那可丁 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU (细胞骨架/西奈山医学院, 也称为MF-191)、TMPN (亚利桑那州立大学 (Arizona State University))、双(环戊二烯)钒乙酰基丙酮酸盐 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、单星素 (Monsatrol)、纳诺星素 (Inanocine) (也称为NSC-698666)、3-1AABE (细胞骨架/西奈山医学院)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 也称为T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、软珊瑚素 (Eleutherobins) (如去甲基艾榴塞洛素 (Desmethyleleutherobin)、去乙酰基艾榴塞洛素、异艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素)、卡巴斯德 (Caribaeoside)、卡巴林 (Caribaeolin)、软海绵素B、D-64131 (Halichondrin B、D-64131) (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮酰胺A (Diazonamide A) (A-293620) (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、箭根薯酮内酯 (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、戴佐斯他汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿斯汀 ((-)-Phenylahistin) (也称为NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基质蛋白B、D-43411

(Myoseverin B, D-43411) (Zentaris, 也称为D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (也称为SPA-110, 三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞瓦斯汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (国家健康研究院 (National Health Research Institutes)), 以及SSR-250411 (Sanofi)。

[0522] 在一些实施例中, 其它抗癌剂是Bcl-2抑制剂。

[0523] 在一些实施例中, 其它抗癌剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是程序性死亡配位体1 (PD-L1, 也称为B7-H1、CD274)、程序性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (诱导性T细胞共刺激剂)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有胶原结构的巨噬细胞受体)、PS (磷脂酰丝氨酸)、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1或其任何组合的抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3的抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是LAG3抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是TIM3抑制剂。在一些实施例中, 免疫检查点抑制剂是PD-L2抑制剂。

[0524] 在一些实施例中, 溶剂化物与CD20抑制剂组合给予。示例性CD20抑制剂包括 (但不限于) 替坦异贝莫单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗和奥必珠单抗。

[0525] 在一些实施例中, 与本文所述的溶剂化物组合使用的其它抗癌剂包括CDK4抑制剂 (例如帕博西里 (palbociclib))。

[0526] 在一些实施例中, 其它癌症药剂是蛋白酶体抑制剂。在一些实施例中, 蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米 (bortezomib) 或卡非唑米 (carfilzomib)。

[0527] 在一些实施例中, 可以与溶剂化物组合给予的其它癌症药剂是HDAC抑制剂。在一些实施例中, HDAC抑制剂是阿贝辛他 (abexinostat) 或其盐。在一些实施例中, 阿贝辛他或其盐是阿贝辛他盐酸盐。在一些实施例中, 阿贝辛他或其盐是阿贝辛他甲苯磺酸盐。

[0528] 在一些实施例中, 可以与溶剂化物组合给予的其它癌症药剂是MALT1抑制剂、MCL-1抑制剂、IDH1抑制剂、TLR抑制剂或PIM抑制剂。

[0529] 在一些实施例中, 可以与溶剂化物组合给予的其它抗癌剂是免疫调节剂。示例性免疫调节剂包括 (但不限于) 来那度胺 (lenalidomide)、沙立度胺 (thalidomide) 和泊马度胺 (pomalidomide)。

[0530] 在一些实施例中, 溶剂化物与选自艾德昔布 (idelalisib) (GS-1101)、喷司他丁 (pentostatine) 和依托泊苷 (etoposide) 的另一种药剂组合给予。在一些实施例中, 溶剂化物联合另一种治疗剂给予, 所述治疗剂包含HyperCVAD疗法 (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与甲胺喋呤和阿糖胞苷交替)、FCR疗法 (FCR (氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)、R-CHOP疗法 (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松)、FCMR疗法 (氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗)、FMR疗法 (氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗)、PCR疗法 (喷司他汀、环磷酰胺、利妥昔单抗)、PEPC疗法 (强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺)、自体干细胞移植体、<sup>90</sup>Y-替坦异贝莫单抗或<sup>131</sup>I-托西莫单抗。在一些实施例中, HyperCVAD疗法与

利妥昔单抗组合给予。

[0531] 在一些实施例中,溶剂化物可以联合如乙酰胺苯酚镇痛药使用。

[0532] 溶剂化物可以与一种或多种其它抗血栓栓塞药剂以任何组合使用,以治疗或预防血栓栓塞病症(例如中风)。抗血栓栓塞药剂的实例包括(但不限于)以下中的任一种:血栓溶解剂(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、链激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)或组织血纤维蛋白溶酶原活化剂)、肝素(heparin)、亭扎肝素(tinzaparin)、华法林(warfarin)、达比加群(dabigatran)(例如达比加群酯(dabigatran etexilate))、因子Xa抑制剂(例如磺达肝素(fondaparinux)、德拉帕鲁(draparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、DX-9065a、奥米沙班(otamixaban)、LY517717或YM150)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

[0533] 在个体罹患自体免疫疾病、发炎疾病或过敏疾病的情况下,化合物1的溶剂化物可以与以下治疗剂中的一种或多种以任何组合使用:免疫抑制剂(例如他克莫司(tacrolimus)、环孢素(cyclosporin)、雷帕霉素(rapamycin)、甲胺喋呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、霉酚酸酯或FTY720)、糖皮质激素(例如强的松、醋酸可的松、氢化强的松、甲基泼尼龙(methylprednisolone)、地塞米松、倍他米松(betamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、醋酸氟氢可的松(fludrocortisone acetate)、醋酸去氧皮质酮、醛固酮)、非类固醇消炎药物(例如水杨酸盐、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康(oxicams)、昔布(coxibs)或磺苯胺)、Cox-2特异性抑制剂(例如伐地昔布(valdecoxib)、塞内昔布(celecoxib)或罗非昔布(rofecoxib))、来氟米特(leflunomide)、硫代葡萄糖金(gold thioglucose)、硫代苹果酸金、奥若芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羟基氯奎宁(hydroxychloroquine)、二甲胺四环素(minocycline)、TNF- $\alpha$ 结合蛋白(例如英利昔单抗、依那西普(etanercept)或阿达木单抗)、阿巴西普(abatacept)、阿那白滞素(anakinra)、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、白介素-2、过敏疫苗、抗组胺剂、抗白三烯、 $\beta$ -促效剂、茶碱或抗胆碱激动剂。

[0534] 试剂盒/制品

[0535] 为了在本文所述用途的治疗方法中使用,本文还描述了试剂盒和制品。这类试剂盒包括载剂、包装或容器,所述容器经分隔以接收一个或多个容器,如小瓶、试管及其类似物,所述容器各包含本文所述方法中所用的单独元件之一。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。在一个实施例中,容器是由多种材料形成,如玻璃或塑料。

[0536] 本文提供的制品含有封装材料。用于封装医药产品的封装材料包括例如美国专利第5,323,907号(以引用的方式并入)。医药封装材料的实例包括(但不限于)泡壳包、瓶子、试管、袋、容器、瓶子以及适于所选配制物和预定给药模式和疗法的任何封装材料。

[0537] 在一些实施例中,本文所述的化合物1溶剂化物或组合物是用包装或分配装置呈递,所述包装或分配装置可以包含含有活性成分的一个或多个单位剂型。本文所述的化合物1溶剂化物或组合物单独封装,或与另一种化合物或另一种成分或添加剂一起封装。在一些实施例中,所述包装含有填有医药组合物中的一种或多种成分的一个或多个容器。在一些实施例中,所述包装包含金属或塑料箔,如泡壳包。在一些实施例中,所述包装或分配装置附有给药说明书,如给予化合物1溶剂化物或组合物以便治疗赘生性疾病的说明书。在一

些实施例中,包装或分配器附有与容器关联的通知,其形式由管制医药制造、使用或销售的政府机构规定,所述通知反映了所述机构批准所述药物形式用于人类或兽医学给药。在一些实施例中,这类通知例如是美国食品和药物管理局(U.S. Food and Drug Administration)针对处方药物所批准的标签,或经批准的产品说明书。在一些实施例中,制备包括在相容性医药载剂中所配制的本文所述化合物1溶剂化物的组合物,放入适当容器中,且经标记用于指定病状的治疗。

[0538] 举例来说,容器包括化合物1的溶剂化物,所述溶剂化物任选地存在于组合物中或与如本文所公开的另一种药剂组合。这类试剂盒任选地包括关于其在本文所述方法中使用的标识性描述或标签或说明书。

[0539] 试剂盒典型地包括列举内容物的标签和/或使用说明书,以及药品说明书和使用说明书。还典型地包括一组说明书。

[0540] 在一个实施例中,标签附于容器上或与容器关联。在一个实施例中,当形成字母、编号或其它字符的标签附着、成型或蚀刻于容器本身中时,标签附于容器上;当其存在于同样固持容器的托座或托架中时,标签与容器关联,例如药品说明书。在一个实施例中,标签用于表示内容物用于特定治疗应用。标签还指明内容物的使用说明书,如本文所述的方法。

[0541] 在某些实施例中,医药组合物是用包含含有本文所提供的化合物1溶剂化物的一个或多个单位剂型的包装或分配装置呈递。包装可以例如含有金属或塑料箔,如泡壳包。在一个实施例中,包装或分配装置附有给药说明书。在一个实施例中,包装或分配器还附有与容器关联的通知,其形式由管制医药制造、使用或销售的政府机构规定,所述通知反映了所述机构批准所述药物形式用于人类或兽医学给药。这类通知例如是美国食品和药物管理局批准用于处方药物的标签,或所批准的产品说明书。在一个实施例中,还制备含有在相容性医药载剂中所配制的本文所提供化合物的组合物,放入适当容器中,且经标记用于指定病状的治疗。

[0542] 实例

[0543] 用于实施本文所公开方法的以下成分、配制物、方法和程序对应于上文所述。

[0544] 实例1:制备无定形1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物1)

[0545] 将化合物1溶解于DCM(20个体积)中且过滤以去除任何残余的固体颗粒。接着在真空(30°C, 200mm Hg)下去除溶剂。通过XRPD来分析所产生的固体。

[0546] 实例2a:化合物1溶剂化物的结晶型的制备-成熟方法

[0547] 各含有无定形化合物1(30mg)和二十八种单独溶剂(150μL的乙酸、苯乙酮、苯甲腈、苯甲醇、1-丁醇、叔丁醇、丁腈、氯苯、氯三氟甲苯、氯仿、环戊基甲基醚、环己烷、环己酮、1,2-二氯苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基乙酰胺、乙二醇、甘油、六氟苯、碳酸二甲酯、甲基-THF、N-甲基吡咯烷酮、全氟己烷、丙腈、三氟乙醇、三氟甲苯或二甲苯]之一的悬浮液的二十八个瓶在5°C下搅拌整夜。过滤含有悬浮液的小瓶且通过XRPD来分析所收集的固体。允许含有溶液的小瓶在室温下缓慢蒸发且通过XRPD来分析残余固体。使用这种程序获得以下结晶化合物1溶剂化物:化合物1的丁腈溶剂化物(形式1)、化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)、化合物1的六氟苯溶剂化物(形式3)、化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5),和化合物1的氯苯溶剂化物(形式6)。

[0548] 实例2b:化合物1溶剂化物的结晶型的制备-成熟方法

[0549] 各含有无定形化合物1 (30mg) 和二十八种单独溶剂 (150 $\mu$ L的乙酸、苯乙酮、苯甲腈、苯甲醇、1-丁醇、叔丁醇、丁腈、氯苯、氯三氟甲苯、氯仿、环戊基甲基醚、环己烷、环己酮、1,2-二氯苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基乙酰胺、乙二醇、甘油、六氟苯、碳酸二甲酯、甲基-THF、N-甲基吡咯烷酮、全氟己烷、丙腈、三氟乙醇、三氟甲苯或二甲苯]之一的悬浮液的二十八个小瓶在25 $^{\circ}$ C下搅拌整夜。过滤含有悬浮液的小瓶且通过XRPD来分析所收集的固体。允许含有溶液的小瓶在室温下蒸发且通过XRPD来分析残余固体。使用这种程序获得以下结晶化合物1溶剂化物:化合物1的丁腈溶剂化物(形式1)、化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)、化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)、化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5),和化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)。

[0550] 实例2c:化合物1溶剂化物的结晶型的制备-成熟方法

[0551] 各含有无定形化合物1 (30mg) 和二十八种单独溶剂 (150 $\mu$ L的乙酸、苯乙酮、苯甲腈、苯甲醇、1-丁醇、叔丁醇、丁腈、氯苯、氯三氟甲苯、氯仿、环戊基甲基醚、环己烷、环己酮、1,2-二氯苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基乙酰胺、乙二醇、甘油、六氟苯、碳酸二甲酯、甲基-THF、N-甲基吡咯烷酮、全氟己烷、丙腈、三氟乙醇、三氟甲苯或二甲苯]之一的悬浮液的二十八个小瓶在50 $^{\circ}$ C下搅拌整夜。过滤含有悬浮液的小瓶且通过XRPD来分析所收集的固体。允许含有溶液的小瓶在50 $^{\circ}$ C下蒸发且通过XRPD来分析残余固体。使用这种程序获得化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5)。

[0552] 实例3:按比例放大结晶化合物1丁腈溶剂化物(形式1)的制备

[0553] 无定形化合物1 (109mg) 于丁腈 (0.5mL) 中的溶液用获自实例2a的化合物1丁腈溶剂化物(形式1)接种。所得悬浮液在5 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。通过过滤来收集固体且用丁腈 (0.5mL) 洗涤,得到化合物1的丁腈溶剂化物(形式1) (1.8当量的丁腈)。

[0554] 实例4:按比例放大结晶化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)的制备

[0555] 无定形化合物1 (99mg) 于1,2-二甲氧基乙烷 (0.5mL) 中的溶液用获自实例2b的化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)接种。所得悬浮液在5 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。稠悬浮液用1,2-二甲氧基乙烷 (0.5mL) 稀释。通过过滤来收集固体且用1,2-二甲氧基乙烷 (0.5mL) 洗涤,得到化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2) (0.6当量的1,2-二甲氧基乙烷)。

[0556] 实例5:按比例放大结晶化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)的制备

[0557] 无定形化合物1 (103mg) 于六氟苯 (0.5mL) 中的悬浮液用获自实例2b的化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)接种。允许稠悬浮液在环境条件下蒸发,得到化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)。

[0558] 实例6a:按比例放大结晶化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的制备

[0559] 无定形化合物1 (110mg) 于苯乙酮 (0.5mL) 中的溶液用获自实例2a的化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)接种。所得悬浮液在5 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。通过过滤来收集固体且用苯乙酮 (0.5mL) 洗涤,得到化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5) (1当量的苯乙酮)。

[0560] 实例6b:按比例放大结晶化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的制备

[0561] 通过将无定形化合物1 (2.005g) 溶解于苯乙酮 (8mL) 中所产生的浆液用获自实例2a的化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)接种。所得悬浮液在室温下搅拌10分钟且接着在5 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。通过过滤来收集固体且用庚烷 (2 $\times$ 5mL) 洗涤,得到化合物1的苯乙酮溶剂化

物(形式5)。

[0562] 实例7a:按比例放大结晶化合物1氯苯溶剂化物(形式6)的制备

[0563] 无定形化合物1(110mg)于氯苯(0.5mL)中的溶液用获自实例2a的化合物1氯苯溶剂化物(形式6)接种。所得悬浮液在5℃下搅拌1小时。通过过滤来收集固体且用氯苯(0.5mL)洗涤,得到化合物1的氯苯溶剂化物(形式6)(0.9当量的氯苯)。

[0564] 实例7b:按比例放大结晶化合物1氯苯溶剂化物(形式6)的制备

[0565] 无定形化合物1(250mg)于氯苯(1.2mL)中的悬浮液用获自实例2a的化合物1氯苯溶剂化物(形式6)接种。所得悬浮液在5℃下搅拌1小时。通过过滤来收集固体,得到化合物1的氯苯溶剂化物(形式6)。

[0566] 实例7c:按比例放大结晶化合物1氯苯溶剂化物(形式6)的制备

[0567] 无定形化合物1(1.002g)于氯苯(5mL)中的悬浮液用获自实例2a的化合物1氯苯溶剂化物(形式6)接种。所得悬浮液在室温下搅拌10分钟且接着在5℃下搅拌2小时。通过过滤来收集固体且用氯苯(2mL)洗涤,得到化合物1的氯苯溶剂化物(形式6)。

[0568] 实例8:按比例放大结晶化合物1苯乙酮溶剂化物(形式7)的制备

[0569] 获自实例6b的化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)(300mg)于庚烷(3mL)中的悬浮液在室温下声波处理20分钟。通过过滤来收集固体且用庚烷(3mL)洗涤。将固体再悬浮于庚烷中且在室温下搅拌72小时。通过过滤来收集固体,得到化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式7)(0.46当量的苯乙酮)。

[0570] 实例9:按比例放大结晶化合物1二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)的制备

[0571] 在50℃下搅拌无定形化合物1(250mg)于二甲基乙酰胺(0.3mL)中的悬浮液。溶液(敞开的小瓶)在室温下搅拌整夜。在环境条件下干燥48小时之后,将固体在25℃的真空烘箱中放置整夜(约16个小时),得到化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)。

[0572] 实例10:结晶化合物1乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)的制备

[0573] 将无定形化合物1(约40mg)悬浮于乙酸苯甲酯(800μL, 20vol.)且所得混合物在25℃下搅拌整夜。过滤所得悬浮液,得到化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)(0.5当量的乙酸苯甲酯)。

[0574] 实例11:结晶化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)的制备

[0575] 将化合物1(144mg)溶解于50℃的1,1,2-三氯乙烷(720μL)中且用庚烷(3mL)处理。所得悬浮液变成凝胶;将双相混合物在5℃冰箱中放置30分钟。过滤固体且风干10分钟,得到化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)(124.8mg,产率约87%)(0.34当量的1,1,2-三氯乙烷,0.11当量的庚烷)。

[0576] 实例12:X射线粉末衍射(XRPD)

[0577] 用Bruker AXS C2 GADDS或Bruker AXS D8衍射仪收集X射线粉末衍射图。

[0578] Bruker AXS C2 GADDS

[0579] 用Bruker AXS C2 GADDS衍射仪收集X射线粉末衍射图,所述衍射仪使用Cu K $\alpha$ 辐射(40kV, 40mA)、自动化XYZ载台、用于样品自动定位的激光视频显微镜和HiStar2维区域检测器。X射线光学件由与0.3mm针孔准直器耦接的单一Göbel多层镜组成。使用认证标准NIST 1976刚砂(平板)进行每周一次性能检查。束发散度(即,X-射线束在样品上的有效尺寸)是约4mm。使用 $\theta$ - $\theta$ 连续扫描模式,其中样品-检测器距离为20cm,从而得到3.2°-29.7°的有效2

$\theta$ 范围。典型地,使样品暴露于X射线束120秒。用于数据收集的软件是针对XP的GADDS/2000 4.1.43且使用Diffraction Plus EVA v15.0.0.0分析并且呈现数据。

[0580] 环境条件

[0581] 在环境条件下运作的样品是使用未经研磨按原样的粉末制备成平板试样。将约1-2mg样品轻轻压在载玻片上以获得平坦表面。

[0582] 非环境条件

[0583] 将在非环境条件下运作的样品安装在具有热传导化合物的硅晶片上。接着按照20 °C/min (除非另有说明)将样品加热到适当温度且随后保持等温1分钟,之后开始数据收集。

[0584] Bruker AXS D8 Advance

[0585] 用Bruker D8衍射仪收集X射线粉末衍射图,所述衍射仪使用Cu K $\alpha$ 辐射 (40kV, 40mA)、 $\theta$ -2 $\theta$ 测角器,以及V4发散度和接收狭缝、Ge单色器和Lynxeye检测器。使用认证的刚砂标准 (NIST 1976) 检查仪器性能。用于数据收集的软件是Diffraction Plus XRD Commander v2.6.1且使用Diffraction Plus EVA v15.0.0.0分析且呈现数据。样品在环境条件下是以使用原样的粉末所得的平板试样形式运作。将样品轻轻地装填到在经抛光的零背景 (510) 硅晶片中所切割的空腔中。在分析期间,使样品在其自身的平面中旋转。数据收集的详情是:

[0586] • 角程:2到42°2 $\theta$

[0587] • 步长:0.05°2 $\theta$

[0588] • 收集时间:每步0.5s

[0589] 化合物1丁腈溶剂化物 (形式1) 的XRPD

[0590] 化合物1丁腈溶剂化物 (形式1) 的X射线粉末衍射呈现于图1中。特征峰包括2.7 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、5.5 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、10.9 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、13.6 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、14.8 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、17.3 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、18.7 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、20.0 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 和21.8 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 。在一个实例中,化合物1丁腈溶剂化物的X射线粉末衍射具有表1中的峰值:

[0591] 表1

[0592]

| 2 $\theta$ 角° | 强度%   |
|---------------|-------|
| 2.69          | 24.8  |
| 5.45          | 100.0 |
| 10.86         | 3.9   |
| 13.57         | 4.7   |
| 14.83         | 3.6   |
| 17.33         | 3.9   |
| 18.66         | 12.1  |
| 19.98         | 10.1  |
| 21.80         | 5.4   |

[0593] 化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物 (形式2) 的XRPD

[0594] 化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物 (形式2) 的X射线粉末衍射呈现于图3中。特征峰包括6.8 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、13.4 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、17.6 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、18.2 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、20.2 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 、21.2 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 和22.2 $\pm$ 0.1°2 $\theta$ 。在一个实例中,化合物1的二甲氧基乙烷溶剂化物的X射线粉末

衍射具有表2中的峰值:

[0595] 表2

[0596]

| 2 $\theta$ 角° | 强度%   | 2 $\theta$ 角° | 强度%  |
|---------------|-------|---------------|------|
| 6.75          | 100.0 | 21.18         | 38.4 |
| 10.30         | 5.5   | 21.45         | 24.3 |
| 10.70         | 9.2   | 21.70         | 7.0  |
| 13.41         | 74.6  | 22.15         | 53.5 |
| 15.49         | 12.7  | 23.13         | 7.1  |
| 16.78         | 6.2   | 23.37         | 22.4 |
| 17.35         | 18.6  | 23.58         | 17.3 |
| 17.62         | 35.0  | 27.01         | 17.5 |
| 18.23         | 37.0  | 29.74         | 15.9 |
| 18.60         | 6.4   | 30.04         | 8.5  |
| 18.92         | 28.3  | 30.70         | 6.2  |
| 20.18         | 34.2  | 34.00         | 6.2  |
| 20.52         | 29.0  |               |      |

[0597] 在40℃/75%RH储存一周之后,结晶度不受影响。

[0598] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式3)的XRPD

[0599] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式3)的X射线粉末衍射呈现于图5中。特征峰包括 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的X射线粉末衍射具有表3中的峰值:

[0600] 表3

| 2 $\theta$ 角° | 强度%   |
|---------------|-------|
| 5.37          | 100.0 |
| 7.66          | 21.7  |
| 9.78          | 20.1  |
| 10.69         | 15.4  |
| 13.98         | 40.1  |
| 16.07         | 57.4  |
| 17.69         | 23.7  |
| 18.57         | 33.5  |
| 19.25         | 39.3  |
| 20.06         | 21.4  |
| 22.42         | 47.3  |

[0601]

| 2 $\theta$ 角° | 强度%  |
|---------------|------|
| 23.55         | 32.8 |

[0602]

[0603] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)的XRPD

[0604] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)的X射线粉末衍射呈现于图7中。特征峰包括 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $26.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$



0。在一个实例中,化合物1的六氟苯溶剂化物的X射线粉末衍射具有表4中的峰值:

[0605] 表4

| [0606] | 2θ 角° | 强度%  | 2θ 角° | 强度%   |
|--------|-------|------|-------|-------|
|        | 5.25  | 7.1  | 19.32 | 9.2   |
|        | 6.81  | 7.2  | 19.95 | 9.6   |
|        | 8.75  | 9.7  | 20.43 | 18.4  |
|        | 10.16 | 9.2  | 20.85 | 10.1  |
|        | 12.58 | 37.8 | 21.11 | 11.4  |
|        | 13.38 | 14.4 | 22.67 | 14.2  |
|        | 14.70 | 20.2 | 22.96 | 12.5  |
|        | 15.36 | 75.5 | 23.89 | 20.4  |
|        | 16.25 | 12.8 | 24.86 | 27.5  |
|        | 16.70 | 7.3  | 25.44 | 100.0 |
|        | 17.18 | 8.6  | 26.37 | 23.5  |
|        | 17.65 | 25.6 | 26.92 | 32.5  |
|        | 17.88 | 20.4 | 28.68 | 8.0   |
|        | 18.25 | 6.9  | 29.25 | 8.3   |
|        | 18.80 | 12.0 | 29.60 | 14.9  |

[0607] 化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5)的XRPD

[0608] 化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的X射线粉末衍射呈现于图9中。特征峰包括 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1苯乙酮溶剂化物的X射线粉末衍射具有表5中的峰值:

[0609] 表5

| [0610] | 2θ 角° | 强度%  | 2θ 角° | 强度%  |
|--------|-------|------|-------|------|
|        | 7.60  | 46.6 | 20.97 | 54.7 |
|        | 8.01  | 9.5  | 21.25 | 40.5 |
|        | 8.76  | 23.4 | 21.82 | 46.1 |
|        | 10.17 | 14.6 | 22.65 | 22.1 |
|        | 13.08 | 12.2 | 23.56 | 10.7 |
|        | 14.03 | 6.6  | 24.31 | 66.0 |
|        | 14.86 | 9.1  | 24.82 | 30.1 |

| [0611] | 2θ 角° | 强度%   | 2θ 角° | 强度%  |
|--------|-------|-------|-------|------|
|        | 15.17 | 47.0  | 25.80 | 10.9 |
|        | 15.41 | 20.7  | 26.04 | 9.4  |
|        | 15.80 | 9.4   | 26.59 | 9.4  |
|        | 16.55 | 17.3  | 27.66 | 16.2 |
|        | 17.14 | 8.0   | 28.26 | 10.0 |
|        | 17.59 | 24.5  | 28.70 | 9.9  |
|        | 18.38 | 20.2  | 29.06 | 15.1 |
|        | 18.85 | 99.8  | 29.54 | 9.9  |
|        | 19.30 | 18.1  | 30.82 | 10.8 |
|        | 19.49 | 50.1  | 32.82 | 8.7  |
|        | 20.43 | 100.0 | 33.62 | 10.4 |

[0612] 化合物1氯苯溶剂化物(形式6)的XRPD

[0613] 化合物1氯苯溶剂化物(形式6)的X射线粉末衍射呈现于图11中。特征峰包括 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1氯苯溶剂化物的X射线粉末衍射具有表6中的峰值:

[0614] 表6

| [0615] | 2 $\theta$ 角° | 强度%   | 2 $\theta$ 角° | 强度%  |
|--------|---------------|-------|---------------|------|
|        | 7.64          | 21.6  | 20.92         | 44.1 |
|        | 7.91          | 5.8   | 21.20         | 31.8 |
|        | 8.86          | 15.8  | 21.52         | 27.8 |
|        | 10.55         | 9.4   | 21.85         | 36.9 |
|        | 12.99         | 8.6   | 22.57         | 20.4 |
|        | 13.77         | 5.9   | 24.02         | 18.9 |
|        | 15.01         | 6.3   | 24.45         | 8.1  |
|        | 15.29         | 15.8  | 24.80         | 15.4 |
|        | 15.73         | 21.3  | 25.04         | 39.2 |
|        | 16.89         | 7.5   | 25.59         | 12.3 |
|        | 17.73         | 23.7  | 25.84         | 9.6  |
|        | 18.13         | 10.4  | 26.70         | 8.7  |
|        | 18.43         | 38.8  | 27.82         | 14.1 |
|        | 19.39         | 100.0 | 28.46         | 10.1 |
|        | 20.23         | 36.0  | 28.98         | 12.1 |

[0616] 在40℃/75%RH储存一周之后,结晶度不受影响。

[0617] 化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式7)的XRPD

[0618] 化合物1苯乙酮溶剂化物(形式7)的X射线粉末衍射呈现于图13中。特征峰包括 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $23.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1苯乙酮溶剂化物的X射线粉末衍射具有表7中的峰值:

[0619] 表7

[0620]

| 2θ 角° | 强度%   |
|-------|-------|
| 6.49  | 29.3  |
| 9.58  | 24.7  |
| 10.05 | 7.4   |
| 10.41 | 22.8  |
| 12.37 | 14.1  |
| 12.95 | 39.8  |
| 14.23 | 21.2  |
| 16.96 | 20.6  |
| 17.62 | 81.7  |
| 17.87 | 35.3  |
| 18.36 | 73.5  |
| 19.27 | 26.7  |
| 19.91 | 100.0 |
| 20.25 | 22.4  |
| 20.95 | 74.3  |

| 2θ 角° | 强度%  |
|-------|------|
| 21.48 | 51.5 |
| 22.09 | 44.5 |
| 23.26 | 31.3 |
| 23.87 | 42.1 |
| 25.23 | 21.8 |
| 25.85 | 28.4 |
| 27.36 | 26.4 |
| 28.10 | 9.4  |
| 28.34 | 16.1 |
| 28.79 | 28.1 |
| 29.66 | 10.9 |
| 30.44 | 8.9  |
| 31.11 | 9.4  |
| 31.91 | 9.5  |
| 32.37 | 7.8  |
| 41.50 | 8.8  |

[0621] 化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)的XRPD

[0622] 化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)的X射线粉末衍射呈现于图15中。特征峰包括 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $25.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物的X射线粉末衍射具有表8中的峰值:

[0623] 表8

[0624]

| 2θ 角° | 强度%   |
|-------|-------|
| 6.37  | 6.1   |
| 8.80  | 32.9  |
| 9.36  | 20.4  |
| 9.88  | 12.5  |
| 10.84 | 9.4   |
| 11.38 | 14.1  |
| 12.65 | 14.5  |
| 15.89 | 5.7   |
| 16.56 | 17.6  |
| 17.38 | 23.4  |
| 17.64 | 25.0  |
| 18.41 | 24.0  |
| 19.15 | 55.2  |
| 19.87 | 100.0 |

| 2θ 角° | 强度%  |
|-------|------|
| 20.11 | 16.7 |
| 21.40 | 7.1  |
| 21.79 | 26.1 |
| 22.50 | 72.8 |
| 22.99 | 19.5 |
| 23.83 | 15.1 |
| 24.25 | 16.9 |
| 24.48 | 26.6 |
| 25.30 | 30.0 |
| 26.23 | 11.0 |
| 26.66 | 7.7  |
| 27.34 | 11.2 |
| 28.41 | 12.4 |
| 29.06 | 7.3  |

[0625]

| 2θ 角° | 强度% |
|-------|-----|
|-------|-----|

| 2θ 角° | 强度% |
|-------|-----|
| 30.05 | 9.6 |

[0626] 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)的XRPD

[0627] 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)的X射线粉末衍射呈现于图17中。特征峰包括 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物的X

射线粉末衍射具有表9中的峰值:

[0628] 表9

[0629]

| 2 $\theta$ 角° | 强度%   | 2 $\theta$ 角° | 强度%  |
|---------------|-------|---------------|------|
| 6.3           | 26.8  | 22.1          | 48.5 |
| 9.7           | 14.7  | 22.9          | 43.4 |
| 10.0          | 18.2  | 23.5          | 14.2 |
| 12.5          | 21.1  | 24.4          | 12.2 |
| 12.8          | 66.1  | 25.0          | 10.3 |
| 13.4          | 10.6  | 26.1          | 18.5 |
| 17.2          | 15.4  | 26.7          | 12.6 |
| 17.3          | 24.8  | 27.5          | 22.6 |
| 17.8          | 43.2  | 27.7          | 20.6 |
| 18.7          | 86.5  | 28.6          | 6.6  |
| 19.2          | 100.0 | 29.6          | 7.6  |
| 19.5          | 14.3  | 30.2          | 11.5 |
| 20.1          | 67.7  | 30.6          | 9.1  |
| 20.4          | 14.2  | 32.1          | 6.7  |
| 20.7          | 47.1  | 33.7          | 4.8  |
| 21.8          | 39.3  | 34.7          | 5.3  |

[0630] 化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)的XRPD

[0631] 化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)的X射线粉末衍射呈现于图19中。特征峰包括 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在一个实例中,化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物的X射线粉末衍射具有表10中的峰值:

[0632] 表10

| 2 $\theta$ 角° | 强度%  | 2 $\theta$ 角° | 强度%  |
|---------------|------|---------------|------|
| 5.4           | 83.8 | 19.2          | 30.6 |
| 10.5          | 30.7 | 19.6          | 34.8 |
| 10.8          | 24.2 | 20.1          | 70.8 |
| 11.9          | 15.4 | 20.8          | 40.4 |

| 2 $\theta$ 角° | 强度%  | 2 $\theta$ 角° | 强度%   |
|---------------|------|---------------|-------|
| 12.5          | 15.4 | 21.3          | 100.0 |
| 13.3          | 22.4 | 21.7          | 59.3  |
| 15.0          | 31.8 | 22.6          | 41.9  |
| 15.7          | 37.2 | 24.4          | 26.4  |
| 16.1          | 24.5 | 25.8          | 28.9  |
| 17.3          | 33.3 | 26.3          | 29.6  |
| 18.6          | 66.7 | 28.9          | 19.8  |

[0635] 实例13:化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的单晶X射线衍射

- [0636] 收集单晶X射线衍射数据且如下加以处理：
- |                   |                                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| 衍射仪               | SuperNova, 双源, 零价 Cu, Atlas                                  |
| 辐射源               | SuperNova (Cu) X 射线, CuK $\alpha$                            |
| 数据收集方法            | $\omega$ 扫描                                                  |
| 数据收集的 $\theta$ 范围 | 3.851 至 76.274°                                              |
| 指数范围              | $-14 \leq h \leq 12, -14 \leq k \leq 14, -15 \leq l \leq 15$ |
| 所收集的反射            | 29536                                                        |
| 独立反射              | 10931 [R(int) = 0.0358]                                      |
| 独立反射覆盖率           | 100.0 %                                                      |
| 检验反射的变化           | N/A                                                          |
| 吸收校正              | 得自等效物的半经验值                                                   |
| 最大和最小透射率          | 1.00000 和 0.53806                                            |
- [0637] 结构解决技术 直接方法
- |                             |                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 结构解决程序                      | SHELXTL (Sheldrick, 2013)                                                          |
| 优化技术                        | 针对 $F^2$ 的全矩阵最小二乘法                                                                 |
| 优化程序                        | SHELXTL (Sheldrick, 2013)                                                          |
| 最小化函数                       | $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$                                                        |
| 数据/约束/参数                    | 10931 / 3 / 858                                                                    |
| 针对 $F^2$ 的拟合优度              | 1.044                                                                              |
| $\Delta/\sigma_{\max}$      | 0.000                                                                              |
| 最终 R 指数                     |                                                                                    |
| 10485 个数据; $I > 2\sigma(I)$ | R1 = 0.0454, wR2 = 0.1175                                                          |
| 所有数据                        | R1 = 0.0476, wR2 = 0.1208                                                          |
| 加权方案                        | $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0716P)^2 + 0.3711P]$<br>其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ |
| 绝对结构参数                      | 0.05(9)                                                                            |
- [0638] 消光系数 n/a
- 最大差分峰和孔穴 0.354 和 -0.286 eÅ<sup>-3</sup>
- [0639] 化合物1苯乙酮溶剂化物 (形式5) 通过在约100 (2) K的温度下约等于以下的单位晶胞参数来表征：

[0640]

|                |                                                               |          |              |          |            |
|----------------|---------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------|------------|
| 分子式            | C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> |          |              |          |            |
| 分子量            | 560.64                                                        |          |              |          |            |
| 晶系             | 三斜                                                            |          |              |          |            |
| 空间群            | <i>P1</i>                                                     | <i>a</i> | 11.3552(5) Å | <i>α</i> | 79.657(3)° |
|                |                                                               | <i>b</i> | 11.7741(4) Å | <i>β</i> | 70.352(4)° |
|                |                                                               | <i>c</i> | 12.2064(4) Å | <i>γ</i> | 67.080(4)° |
| V              | 1413.38(11) Å <sup>3</sup>                                    |          |              |          |            |
| Z              | 2                                                             |          |              |          |            |
| 密度 (计算值)       | 1.317 Mg/m <sup>3</sup>                                       |          |              |          |            |
| 吸收系数           | 0.699 mm <sup>-1</sup>                                        |          |              |          |            |
| 波长             | 1.54178 Å                                                     |          |              |          |            |
| <i>F</i> (000) | 592                                                           |          |              |          |            |
| <i>T</i>       | 100(2) K                                                      |          |              |          |            |

[0641] 实例14: 化合物1二甲基乙酰胺溶剂化物 (形式8) 的单晶X射线衍射

[0642] 收集单晶X射线衍射数据且如下加以处理:

[0643]

|            |                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| 衍射仪        | SuperNova, 双源, 零价 Cu, Atlas                                   |
| 辐射源        | SuperNova (Cu) X 射线源, CuKα                                    |
| 数据收集方法     | ω 扫描                                                          |
| 数据收集的 θ 范围 | 8.913 至 74.496°                                               |
| 指数范围       | -11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18 |
| 所收集的反射     | 26862                                                         |
| 独立反射       | 10221 [R(int) = 0.0297]                                       |
| 独立反射覆盖率    | 99.6 %                                                        |
| 检验反射的变化    | n/a                                                           |
| 吸收校正       | 得自等效物的半经验值                                                    |
| 最大和最小透射率   | 1.00000 和 0.47869                                             |
| 结构解决技术     | 直接方法                                                          |

|                            |                                                                                    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 结构解决程序                     | SHELXTL (Sheldrick, 2013)                                                          |
| 优化技术                       | 针对 $F^2$ 的全矩阵最小二乘法                                                                 |
| 优化程序                       | SHELXTL (Sheldrick, 2013)                                                          |
| 最小化函数                      | $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)$                                                          |
| 数据/约束/参数                   | 10221 / 3 / 783                                                                    |
| 针对 $F^2$ 的拟合优度             | 1.029                                                                              |
| $\Delta/\sigma_{\max}$     | 0.000                                                                              |
| [0644] 最终 R 指数             |                                                                                    |
| 9847 个数据: $I > 2\sigma(I)$ | $R1 = 0.0342, wR2 = 0.0861$                                                        |
| 所有数据                       | $R1 = 0.0361, wR2 = 0.0881$                                                        |
| 加权方案                       | $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0486P)^2 + 0.2940P]$<br>其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ |
| 绝对结构参数                     | 0.01(7)                                                                            |
| 消光系数                       | n/a                                                                                |
| 最大差分峰和孔穴                   | 0.629 和 -0.281 $e\text{\AA}^{-3}$                                                  |

[0645] 化合物1二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)通过在约100(2) K的温度下约等于以下的单位晶胞参数来表征:

|          |                           |     |                         |          |                    |
|----------|---------------------------|-----|-------------------------|----------|--------------------|
| 分子式      | $C_{29}H_{33}N_7O_3$      |     |                         |          |                    |
| 分子量      | 527.62                    |     |                         |          |                    |
| 晶系       | 三斜                        |     |                         |          |                    |
| 空间群      | $P1$                      | $a$ | 9.3627(3) $\text{\AA}$  | $\alpha$ | 70.831(3) $^\circ$ |
|          |                           | $b$ | 10.9543(4) $\text{\AA}$ | $\beta$  | 76.034(3) $^\circ$ |
|          |                           | $c$ | 14.7742(5) $\text{\AA}$ | $\gamma$ | 70.721(3) $^\circ$ |
| [0646] V | 1335.88(9) $\text{\AA}^3$ |     |                         |          |                    |
| Z        | 2                         |     |                         |          |                    |
| 密度(计算值)  | 1.312 $\text{Mg/m}^3$     |     |                         |          |                    |
| 吸收系数     | 0.711 $\text{mm}^{-1}$    |     |                         |          |                    |
| 波长       | 1.54178 $\text{\AA}$      |     |                         |          |                    |
| $F(000)$ | 560                       |     |                         |          |                    |
| T        | 100(2) K                  |     |                         |          |                    |

[0647] 实例15: 差示扫描热量测定法(DSC)和热解重量分析(TGA)

[0648] 用装备有50位自动取样器的TA仪器Q2000收集DSC数据。使用蓝宝石进行热容校准且使用经认证的钢进行能量和温度的校准。典型地,将针孔铝盘中的0.5-3mg各样品按照10  $^\circ\text{C}/\text{min}$ 从25  $^\circ\text{C}$ 加热到300  $^\circ\text{C}$ 。除非另有说明,否则维持50  $\text{mL}/\text{min}$ 干燥氮气对样品的吹扫。使用2  $^\circ\text{C}/\text{min}$ 的下伏加热速率和每60秒(周期)  $\pm 0.636^\circ\text{C}$ (振幅)的温度调节参数进行调节式温度DSC。仪器控制软件是Advantage Q系列v2.8.0.394和Thermal Advantage v5.5.3且使

用Universal Analysis v4.5A分析数据。

[0649] 用装备有16位自动取样器的TA仪器Q500TGA收集DSC数据。仪器是使用经认证的阿留麦尔镍合金 (Alumel) 和镍进行温度校准。典型地,将5-10mg的各种样品装载到预配衡的DSC铝盘上且按照10℃/min从环境温度加热到350℃。除非另有说明,否则对样品维持60mL/min氮气吹扫。仪器控制软件是Advantage Q系列v2.5.0.256和Thermal Advantage v4.8.3且使用Universal Analysis v4.5A分析数据。

[0650] 化合物1丁腈溶剂化物(形式1)

[0651] 化合物1丁腈溶剂化物(形式1)的DSC和TGA热谱图呈现于图2中。

[0652] 约25-80℃之间的损失为约14.4%w/w。约100-140℃之间的损失约3.7%w/w。

[0653] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,观察到约25-80℃之间的宽吸热峰和约100-125℃之间的另一吸热峰。DSC另外具有始于约153℃且在约156℃达到峰值的吸热峰。

[0654] 化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)

[0655] 化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)的DSC和TGA热谱图呈现于图4中。

[0656] 约60-110℃之间的损失为约4.0%w/w。

[0657] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,吸热始于约89℃(例如89-93℃)且在约101℃达到峰值。

[0658] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式3)

[0659] 化合物1六氟苯溶剂化物(形式3)的DSC温谱图呈现于图6中。

[0660] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在约51-100℃之间的宽双重吸热峰和始于约152℃的小吸热峰。

[0661] 化合物1的六氟苯溶剂化物(形式4)

[0662] 化合物1六氟苯溶剂化物(形式4)的DSC和TGA热谱图呈现于图8中。

[0663] 约84-110℃之间的损失为约20.6%w/w。

[0664] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,约84-110℃之间存在宽吸热峰,所述吸热始于约84℃且在约100℃达到峰值。

[0665] 化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式5)

[0666] 化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的DSC和TGA热谱图呈现于图10中。

[0667] 在约80-190℃之间观察到约22.6%w/w的重量损失。

[0668] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在始于约89℃且在约96℃达到峰值的吸热峰。吸热可以介于约50-110℃之间。

[0669] 化合物1氯苯溶剂化物(形式6)

[0670] 化合物1苯乙酮溶剂化物(形式5)的DSC和TGA热谱图呈现于图12中。

[0671] 在约75-95℃之间观察到约3.9%w/w的重量损失。

[0672] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在始于约92℃且在约95℃达到峰值的吸热峰。

[0673] 化合物1的苯乙酮溶剂化物(形式7)

[0674] 化合物1苯乙酮溶剂化物(形式7)的DSC和TGA热谱图呈现于图14中。

[0675] 在约100-300℃之间观察到约11.5%w/w的重量损失。



[0676] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在始于约124℃且在约127℃达到峰值的吸热峰。

[0677] 化合物1的二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)

[0678] 化合物1二甲基乙酰胺溶剂化物(形式8)的DSC和TGA热谱图呈现于图16中。

[0679] 在约50–300℃之间观察到约16.3%w/w的重量损失。

[0680] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在始于约82℃且在约85℃达到峰值的吸热峰。

[0681] 化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)

[0682] 化合物1乙酸苯甲酯溶剂化物(形式9)的DSC和TGA热谱图呈现于图18中。

[0683] 25–140℃之间的重量损失为约11.2%w/w且140–170℃之间的重量损失为约1.4%w/w。

[0684] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,存在始于约105.7℃且在约155.1℃熔融(起始)的吸热峰。

[0685] 化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)

[0686] 化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物(形式10)的DSC和TGA热谱图呈现于图20中。

[0687] 25–105℃之间的重量损失为约6.8%w/w。

[0688] 在DSC(加热速率:10℃/min或20℃/min)中,约55–100℃之间存在宽吸热峰且在150.3℃熔融(起始)。

[0689] 实例16:化合物1溶剂化物对慢性淋巴细胞性白血病的安全和耐受性研究

[0690] 目的:这项研究的目的是确定向患有B细胞慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤/弥漫性充分分化淋巴细胞性淋巴瘤的患者经口给予化合物1溶剂化物的安全和最优剂量(以包含每天420mg化合物1的量给予)。

[0691] 主要结果度量:化合物1溶剂化物的安全和耐受性(频率、严重度,和不良事件的相关性)。

[0692] 次要结果度量:药物动力学/药效学评估。如根据针对CLL和SLL(B细胞淋巴瘤)的最新指导方针所定义的肿瘤反应-总体反应率,以及持续反应时间。

[0693] 资格:18岁和大于18岁;两种性别均有资格。

[0694] 纳入准则:1.对于单独的未治疗组:男性和女性 $\geq 65$ 岁,CLL/SLL确诊,其需要根据NCI或国际工作组指南11–14进行治疗。2.对于单独的复发性/难治性群组:男性和女性 $\geq 18$ 岁,对治疗无反应的复发性/难治性CLL/SLL确诊(即,针对CLL/SLL的 $\geq 2$ 种此前疗法失败且至少1种疗法已经对患有CLL的受检者使用嘌呤类似物[例如氟达拉滨])。3.体重 $\geq 40$ kg。4.ECOG活动状态 $\leq 2$ 。5.如果性活跃且能够生育儿童,那么在研究期间且在最后一剂研究药物之后的30天期间同意使用避孕。6.愿意且能够参与这项研究方案中的所有必需评价和程序,包括毫不费力地吞咽胶囊。7.能够理解所述研究的目的和风险且提供签名且签署日期的知情同意书和使用受保护健康信息的授权书(根据国家和地方受检者隐私规定)。

[0695] 排除准则:1.在研究者看来,危及生命的疾病、医学病状或器官系统功能异常可能会有损于受检者的安全,干扰化合物1溶剂化物PO的吸收或代谢,或使研究结果面临过度的风险。2.在研究药物首次给予之前的4周内接受过任何免疫疗法、化学疗法、放射疗法或实验疗法(对于疾病相关症状允许给予皮质类固醇,但在研究药物给予之前,需要1周的清

除)。3.淋巴瘤累及中枢神经系统(CNS)。4.研究药物首次给予之前的4周内接受过重大外科手术。5.肌酐 $>1.5 \times$ 机构正常值上限(ULN);总胆红素 $>1.5 \times$ ULN(除非因吉尔伯特氏病(Gilbert's disease)所致);且天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT) $>2.5 \times$ ULN,除非与疾病相关。6.同时使用已知会促进QT延长或室速尖端扭转(torsades de pointes)的药物。7.重要筛查心电图(ECG)异常,包括左束支传导阻滞、2度II型AV传导阻滞、3度传导阻滞、心动过缓和QTc $>470$ msec。8.哺乳期或怀孕。

[0696] 实例17:化合物1溶剂化物对患有复发性/难治性套细胞淋巴瘤(MCL)的受检者的安全和功效

[0697] 这种试验的主要目标是评估化合物1溶剂化物在套细胞淋巴瘤(MCL)复发性/难治性受检者中的功效。次要目标是评估化合物1溶剂化物的固定每日给药方案(以包含每天560mg化合物1的量、以胶囊形式给予)在这个群体中的安全性。

[0698] 主要结果度量:测量对化合物1溶剂化物有反应的参与者的数目。

[0699] 次要结果度量:测量发生不良事件的参与者的数目,作为安全和耐受性的度量。测量药物动力学,以有助于测定身体如何对研究药物产生反应。患者报告的结果(在确定健康相关生活品质方面,测量参与者所报告结果的数目)。

[0700] 资格:18岁和大于18岁;两种性别均有资格。

[0701] 纳入准则:男性和女性 $\geq 18$ 岁。ECOG活动状态 $\leq 2$ 。MCL在病理学上确诊,档案记载有周期素D1或t(11;14)的过度表达,且横截面影像上存在最长直径 $\geq 2$ cm在垂直的2维上可测量的可度量疾病。据记载,在最近的治疗方案之后,未能实现至少部分的反应(PR),或记载有疾病进展的疾病。MCL的此前治疗方案至少有1种,但不超过5种(注意:已接受硼替佐米的 $\geq 2$ 轮此前治疗(作为单一药剂或作为组合疗法的一部分)的受检者被认为是暴露于硼替佐米)。愿意且能够参与这项研究方案中的所有必需评价和程序,包括毫不费力地吞咽胶囊。能够理解所述研究的目的和风险且提供签名且签署日期的知情同意书和使用受保护健康信息的授权书(根据国家和地方受检者隐私规定)。

[0702] 主要排除准则:研究药物首次给予3周内的此前化学疗法、6周内的亚硝基脲、4周内的治疗性抗癌抗体、10周内的放射性或毒素免疫结合物、3周内的辐射疗法,或2周内的重大外科手术。在研究者看来,任何危及生命的疾病、医学病状或器官系统功能异常可能会有损于受检者的安全,干扰化合物1溶剂化物胶囊的吸收或代谢,或使研究结果面临过度的风险。在筛查6个月内出现临床上重要的心血管疾病,如不可控或有症状的心律不齐、充血性心脏衰竭或心肌梗塞,或如根据纽约心脏协会功能分类(New York Heart Association Functional Classification)所定义的任何3类或4类心脏疾病。吸收障碍综合征、显著影响胃肠功能的疾病,或胃或小肠切除术或溃疡性结肠炎、有症状的发炎性肠病,或部分或完全肠阻塞。以下实验室异常中的任一种:1.绝对嗜中性粒细胞计数(ANC) $<750$ 个细胞/立方毫米( $0.75 \times 10^9/L$ ),除非记载有骨髓累及。2.不依赖于输注载体的血小板计数 $<50,000$ 个细胞/立方毫米( $50 \times 10^9/L$ ),除非记载有骨髓累及。3.血清天冬氨酸转氨酶(AST/SGOT)或丙氨酸转氨酶(ALT/SGPT) $\geq 3.0 \times$ 正常值上限(ULN)。4.肌酐 $>2.0 \times$ ULN。

[0703] 实例18:化合物1溶剂化物与利妥昔单抗组合在高风险慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤患者中的2期研究

[0704] 目的:这项临床研究的目标是获悉化合物1溶剂化物与利妥昔单抗的组合是否可

以有助于控制慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 和小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)。还研究这种组合的安全。

[0705] 第1天、第8天、第15天和第22天静脉内 (IV) 给予利妥昔单抗 ( $375\text{mg}/\text{m}^2$ ), 接着继续给予, 在第2-6个循环期间的第1天, 每4周仅给予一次。化合物1溶剂化物是在第1循环的第2天, 按照每日经口给予  $420\text{mg}$  化合物1 ( $3 \times 140\text{mg}$  胶囊) 的剂量开始给予且继续每日给予。

[0706] 主要结果度量: 无进展存活期 (PFS) [时间范围: 3个月]-无进展存活期定义为从治疗到渐进式疾病或死亡的时间间隔, 以先发生为准。完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 或稳定疾病 (SD) 的患者都按照无进展计数。进展存活期或进展时间的作用是使用卡普兰-迈耶方法 (Kaplan-Meier method) 估计。

[0707] 次要结果度量: 毒性 [时间范围: 3个月]-根据类型、频率和严重度来报告毒性。根据所选不良事件和实验室测量结果将每位患者的最强毒性等级列表。通过依循  $\beta(1, 1)$  假定毒性的先验概率, 根据贝叶斯模型 ( $\beta$ -二项式) 来监测毒性 (3或4级)。

[0708] 资格: 18岁和大于18岁; 两种性别均有资格。

[0709] 纳入准则: 1. 患者必须诊断有高风险CLL/SLL且此前已用最多3线先前疗法治疗。高风险CLL和高风险SLL是根据17p缺失或11q缺失或TP53突变的存在来定义。先前一线化学免疫疗法 (如FCR疗法) 之后具有小于3年的短缓解期的任何CLL和SLL患者还满足高风险CLL/SLL的准则, 不论细胞遗传学异常的存在或不存在。2. 具有17p缺失或TP53突变的CLL和SLL患者无需接受任何先前疗法, 在CLL/SLL患者对标准一线化学免疫疗法的结果不良的情况下, 如果这类患者未经治疗或如果这类患者已经接受最多3线先前疗法, 那么这类患者将具有资格。3. 患者必须患有根据2008IWCLL准则治疗的适应症。4. 在签署知情同意书时, 患者年龄  $>18$  岁。理解且自愿签署知情同意书。能够遵守研究程序和随访检查。5. ECOG/WHO活动状态为0-1。6. 具有生育潜力的患者必须愿意在研究期间和研究药物最后一次给予之后的30天期间实施高效节育 (例如避孕套、植入物、可注射剂、组合的口服避孕药、一些子宫内避孕器 [IUD]、禁欲或配偶绝育)。具有生育潜力的女性包括已经经历初潮和尚未经历成功外科绝育 (子宫切除术、双侧输卵管结扎或双侧卵巢切除) 或并非绝经后的任何女性。绝经后定义如下: 闭经  $\geq$  连续12个月而无其它原因且记载有血清卵泡刺激激素 (FSH) 含量  $>35\text{mIU}/\text{mL}$ ; 具有生育潜力的男性是尚未以外科方式绝育的男性。7. 如通过以下所有者表示的充分肾和肝功能: 总胆红素  $\leq 1.5 \times$  机构正常值上限 (ULN), 除了由于吉尔伯特氏病导致胆红素升高的患者被允许参与之外;  $\text{ALT} \leq 2.5 \times \text{ULN}$ ; 和  $>30\text{mL}/\text{min}$  的估计肌酐清除 ( $\text{CrCl}$ ), 如根据考克罗夫特-高尔特等式 (Cockcroft-Gault equation) 所计算, 除非与疾病相关。8. 先前恶性疾病3年未出现, 除了当前治疗的基细胞、皮肤鳞状细胞癌或子宫颈或乳房原位癌之外。9. 需要对具有生育潜力的女性进行尿妊娠测试 (第1天后的7天内)。

[0710] 排除准则: 1. 怀孕或哺乳女性。2. 这项试验登记之前的21天内或与这项试验并行的治疗, 包括化学疗法、化学免疫疗法、单克隆抗体疗法、放射疗法、高剂量皮质类固醇疗法 (超过每天  $60\text{mg}$  强的松或当量) 或免疫疗法。3. 在研究药物首次给予之前的30天内接受研究药剂或此前已服用化合物1溶剂化物。如果在这个时间点之前接受任何研究药剂, 那么药物相关毒性必须在研究药物首次给予之前已经恢复到1级或更小。4. 全身性真菌、细菌、病毒或其它感染不可控 (定义为尽管有适当抗生素或其它治疗, 但是展现进行中的感染相关病征/症状且无改善)。5. 自体免疫溶血性贫血 (AIHA) 或自体免疫血小板减少症 (ITP) 不可控

的患者。6. 患有重度造血功能障碍的患者,如根据这种方案筛查时的绝对嗜中性粒细胞计数小于500个/微升和/或血小板计数小于30,000个/微升所定义。7. 任何其它重度并发症,或具有涉及心脏、肾脏、肝脏或其它器官系统的严重器官功能异常或疾病史,其可能将患者置于经历化合物1溶剂化物与利妥昔单抗治疗的过度风险中。8. 在筛查6个月内出现重要的心血管疾病,如不可控或有症状的心律不齐、充血性心脏衰竭或心肌梗塞,或如根据纽约心脏协会功能分类所定义的任何3类或4类心脏疾病。9. 重要筛查ECG异常,包括包括左束支传导阻滞、2度II型AV传导阻滞、3度传导阻滞、心动过缓和QTc>470msec。10. 如果受检者参与研究,那么将他/她置于不可接受的风险中的任何严重医学病状、实验室异常或精神疾病。11. 6个月内有中风史或大脑出血史。12. 出血素质或凝血障碍的证据。13. 第1天之前的28天内经历重大外科手术、开放性活检或严重的创伤性损伤,在研究过程中预期需要重大外科手术。14. 在第1天之前的7天内经历轻微外科手术、细针抽吸或空芯针活检。允许发生骨髓抽吸和/或活检。15. 严重的非愈合创伤、溃疡或骨折。16. 用苳丙酮香豆素钠(Coumadin)治疗。最近接受苳丙酮香豆素钠的患者必须在研究开始之前停药苳丙酮香豆素钠至少7天。17. 在这项研究的治疗期间,禁止任何化学疗法(例如苯达莫司汀、环磷酰胺、喷司他汀或氟达拉滨)、免疫疗法(例如阿仑单抗或奥法木单抗)、骨髓移植体、实验疗法或放射疗法。18. 在研究药物开始的7天内和在研究药物治疗期间禁止使用已知会延长QTc时间间隔的药物或可能与室速尖端扭转相关的药物。

[0711] 本文所述的实例和实施例具有说明性且所属领域的技术人员所提出的各种修改或变更将包括于本公开内。如所属领域的技术人员将了解,上述实例中所列的特定组分可以置换为功能上等效的其它组分,例如稀释剂、粘合剂、润滑剂、填充剂及其类似物。

化合物1的丁腈溶剂化物（形式1）的XRPD

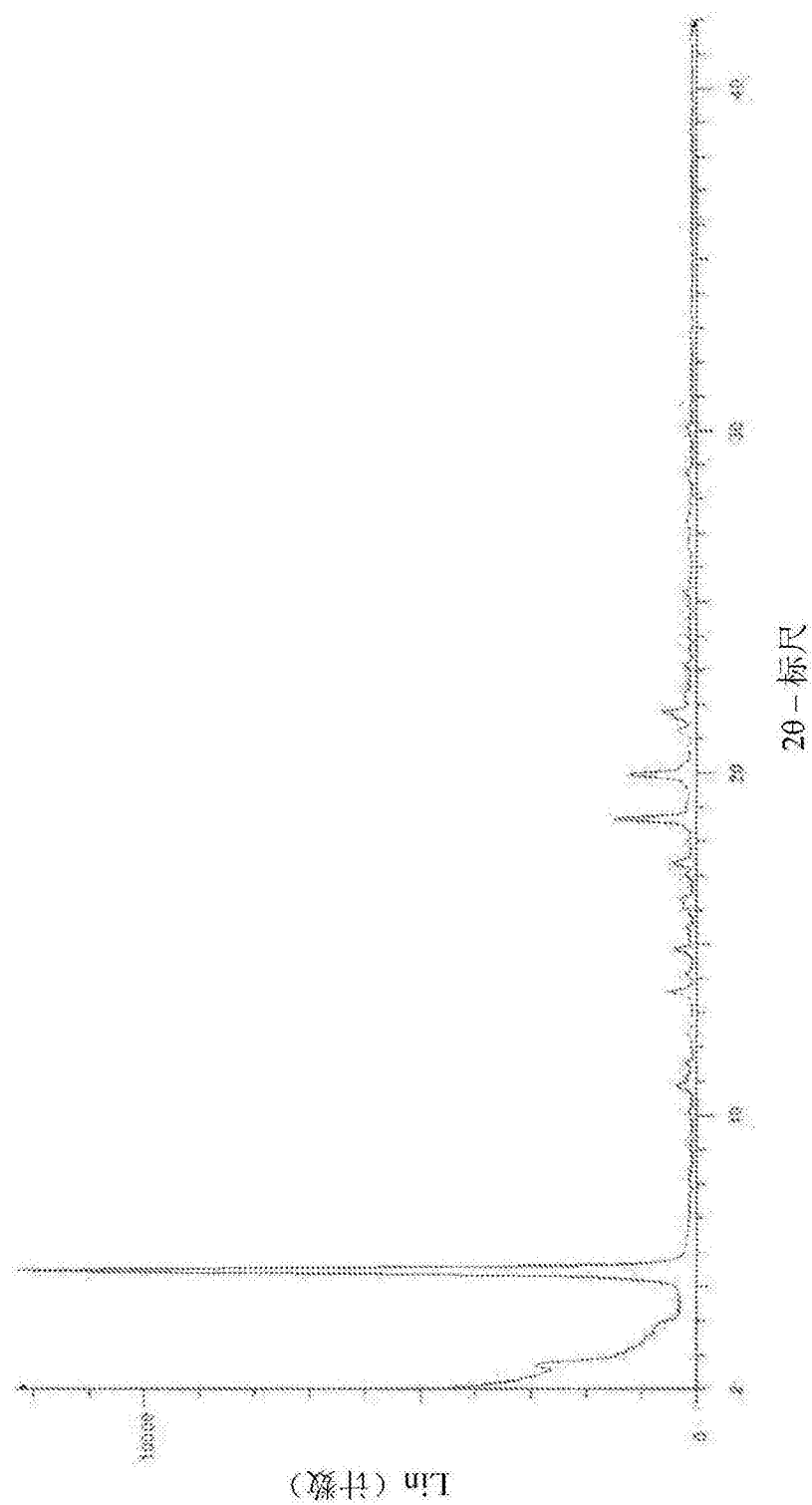


图1

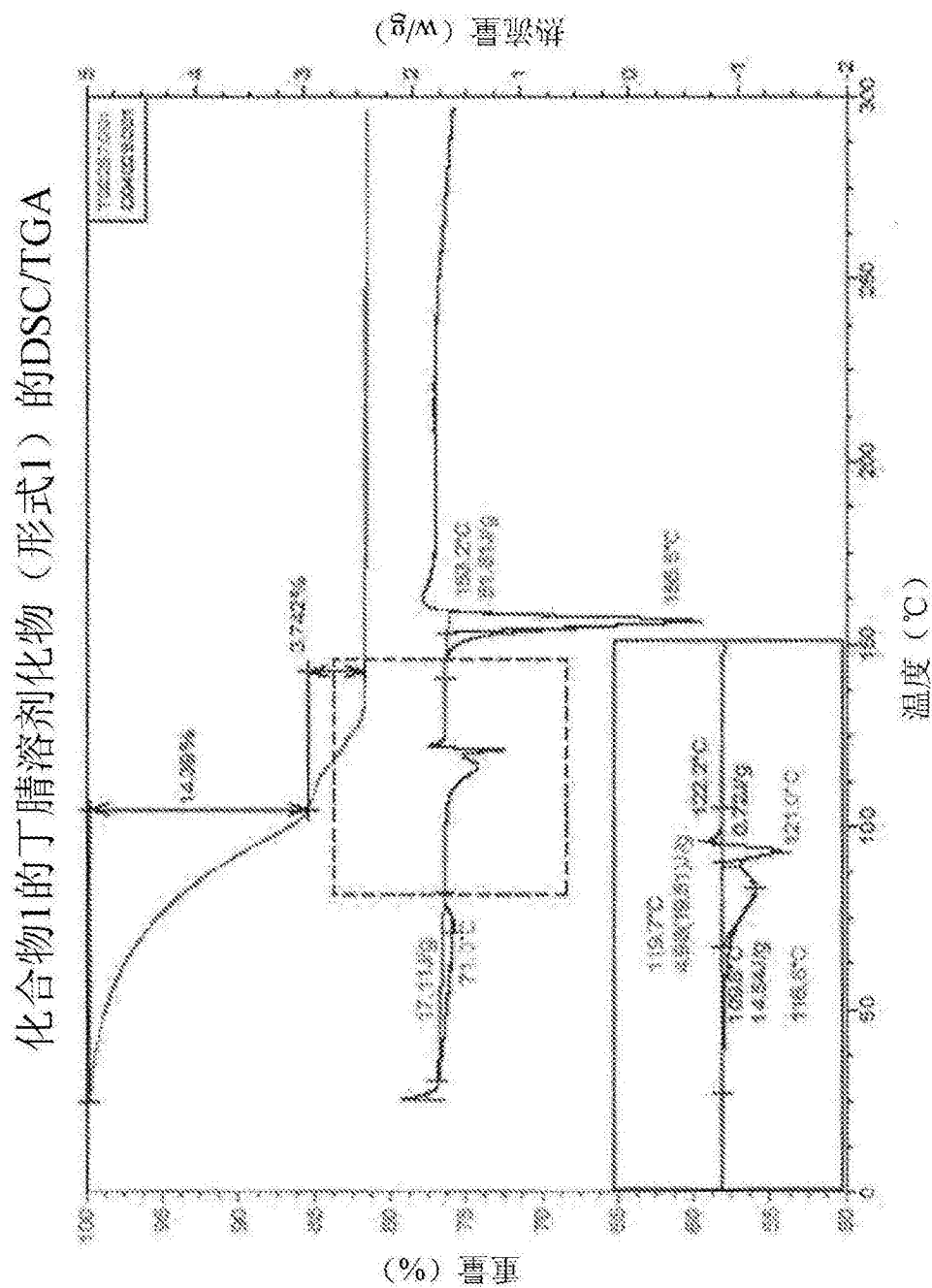


图2

化合物1的1,2-二甲氧基乙烷溶剂化物(形式2)的XRPD

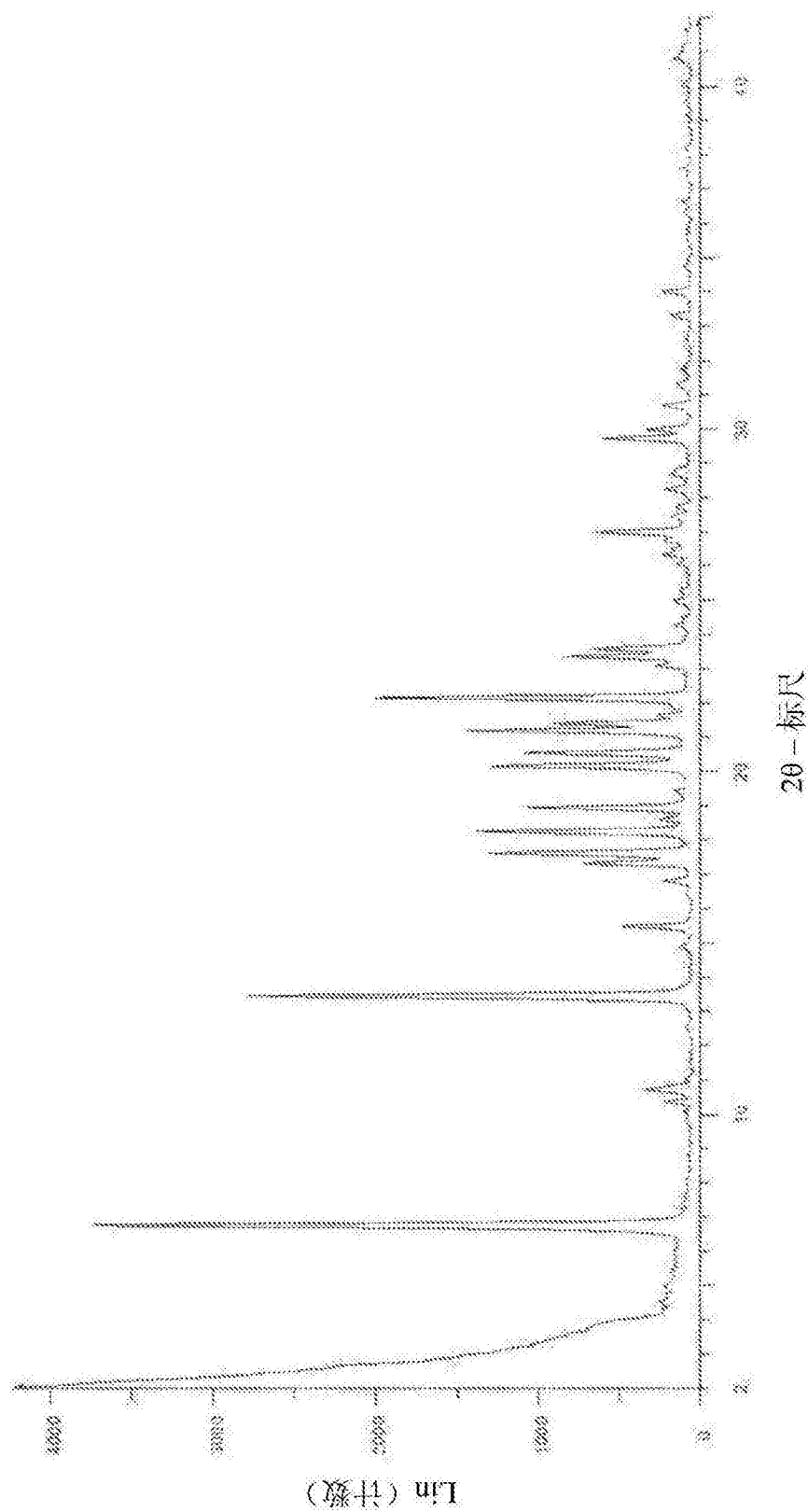


图3

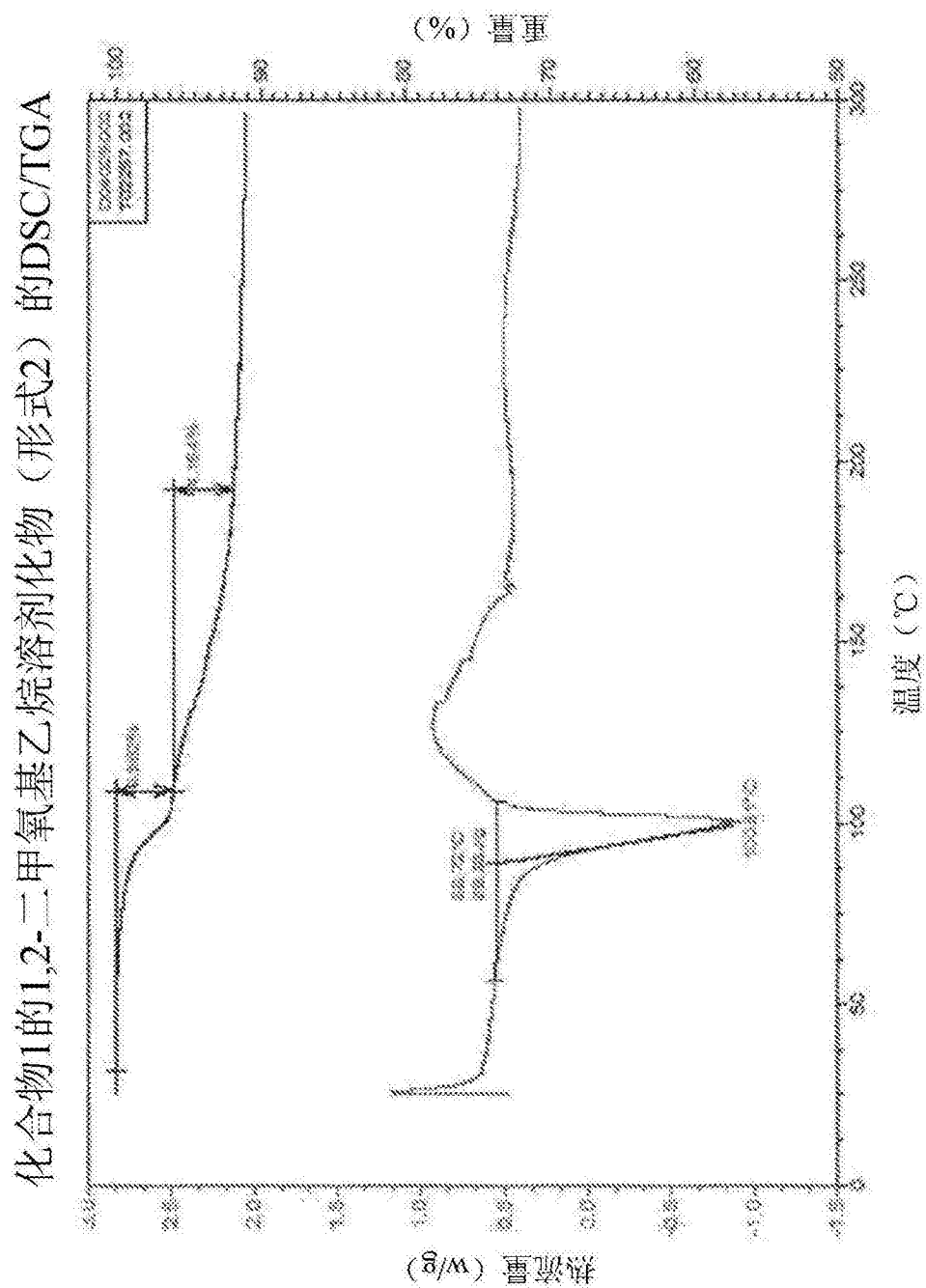


图4



化合物1的六氟苯溶剂化物（形式3）的XRPD

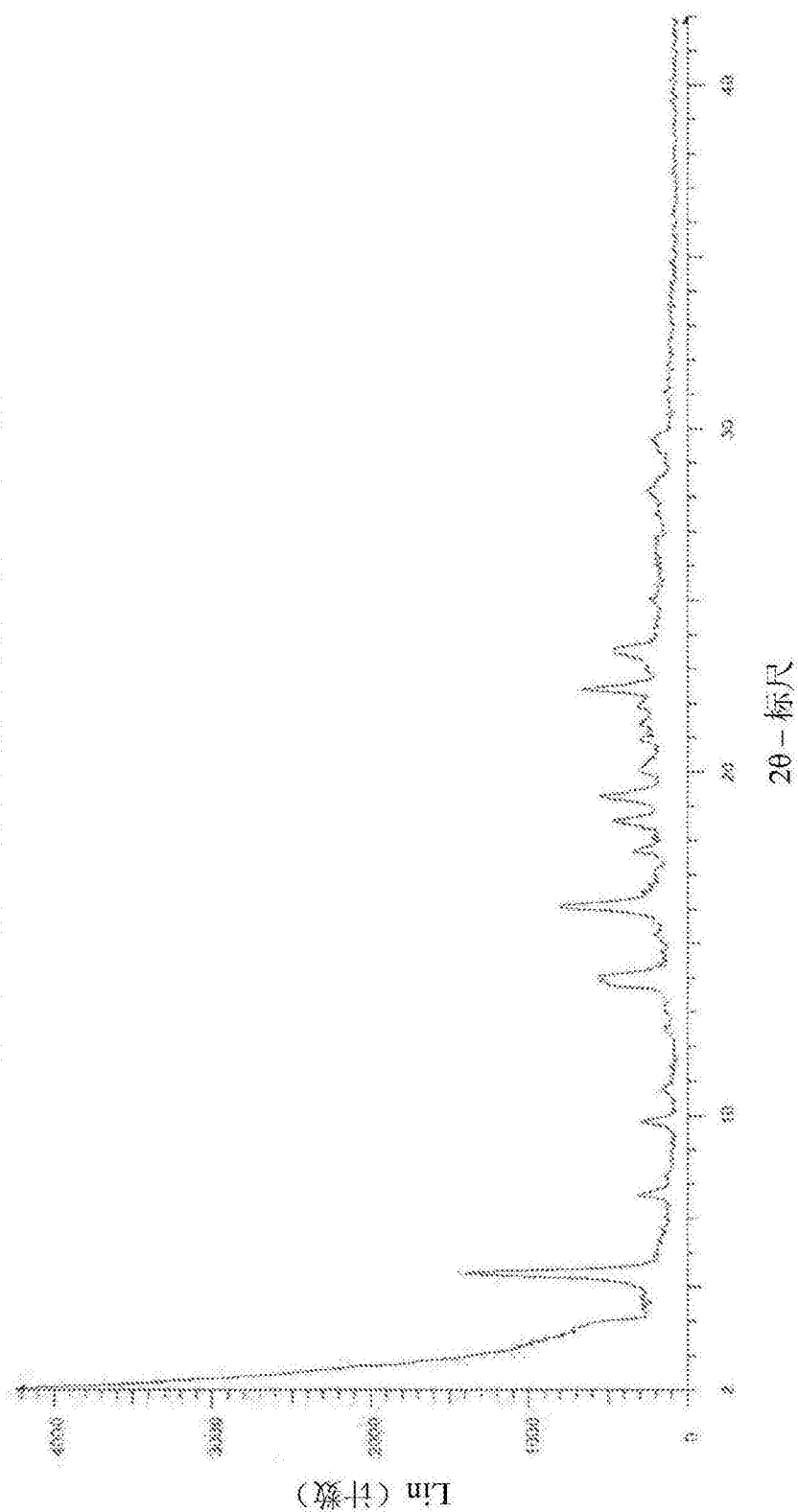


图5

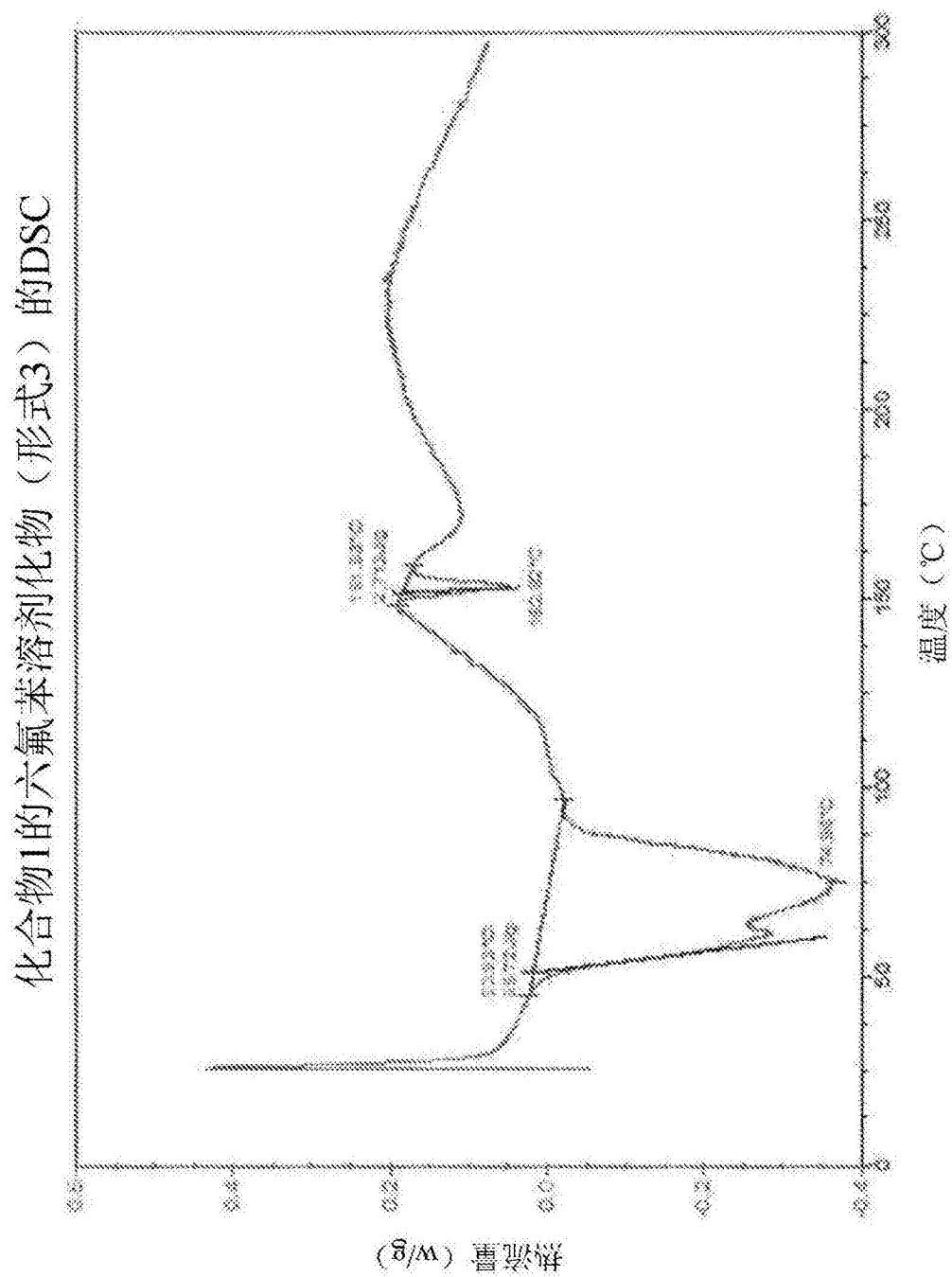


图6

化合物1的六氟苯溶剂化物（形式4）的XRPD

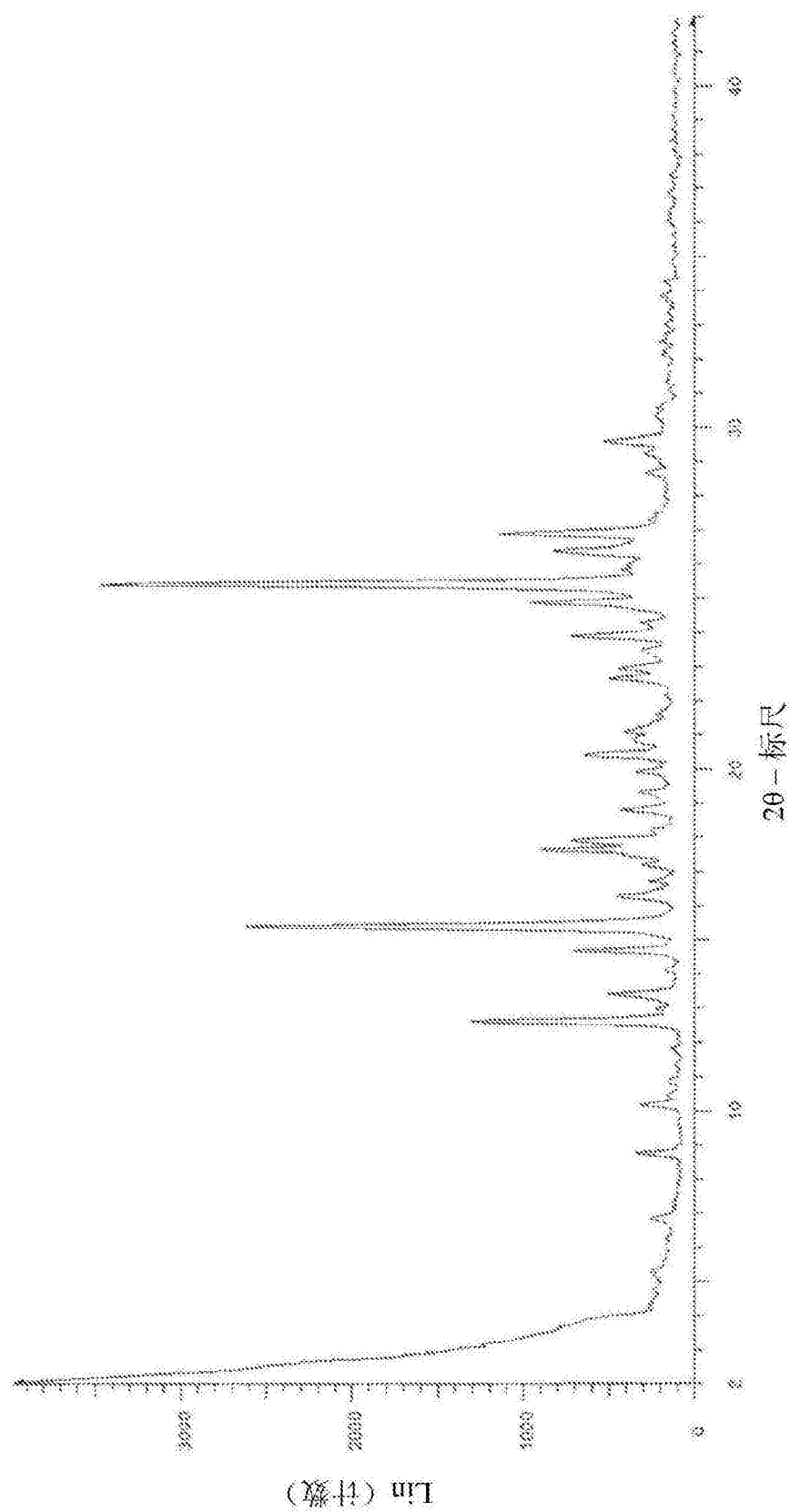


图7

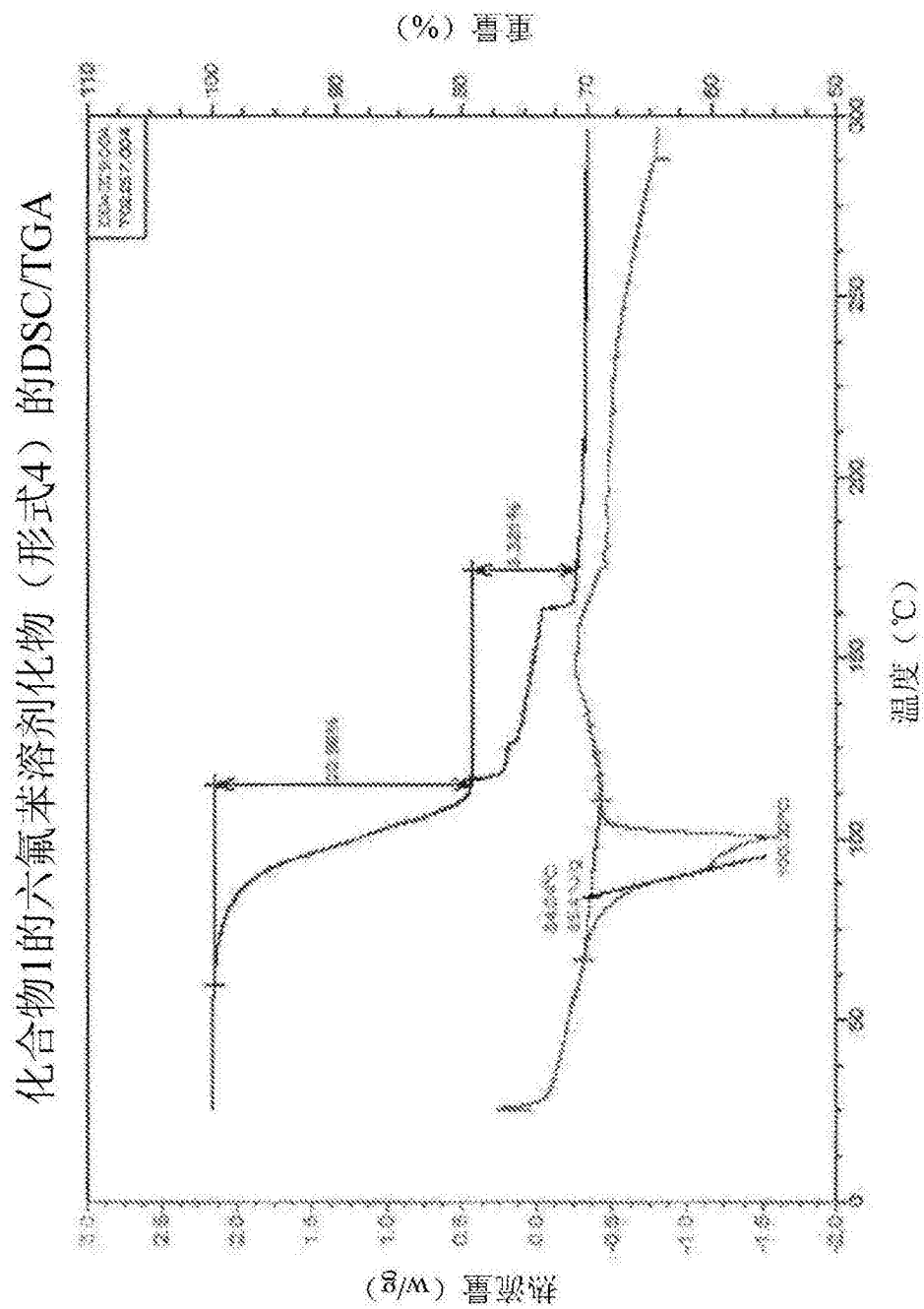


图8

化合物1的苯乙酮溶剂化物（形式5）的XRPD

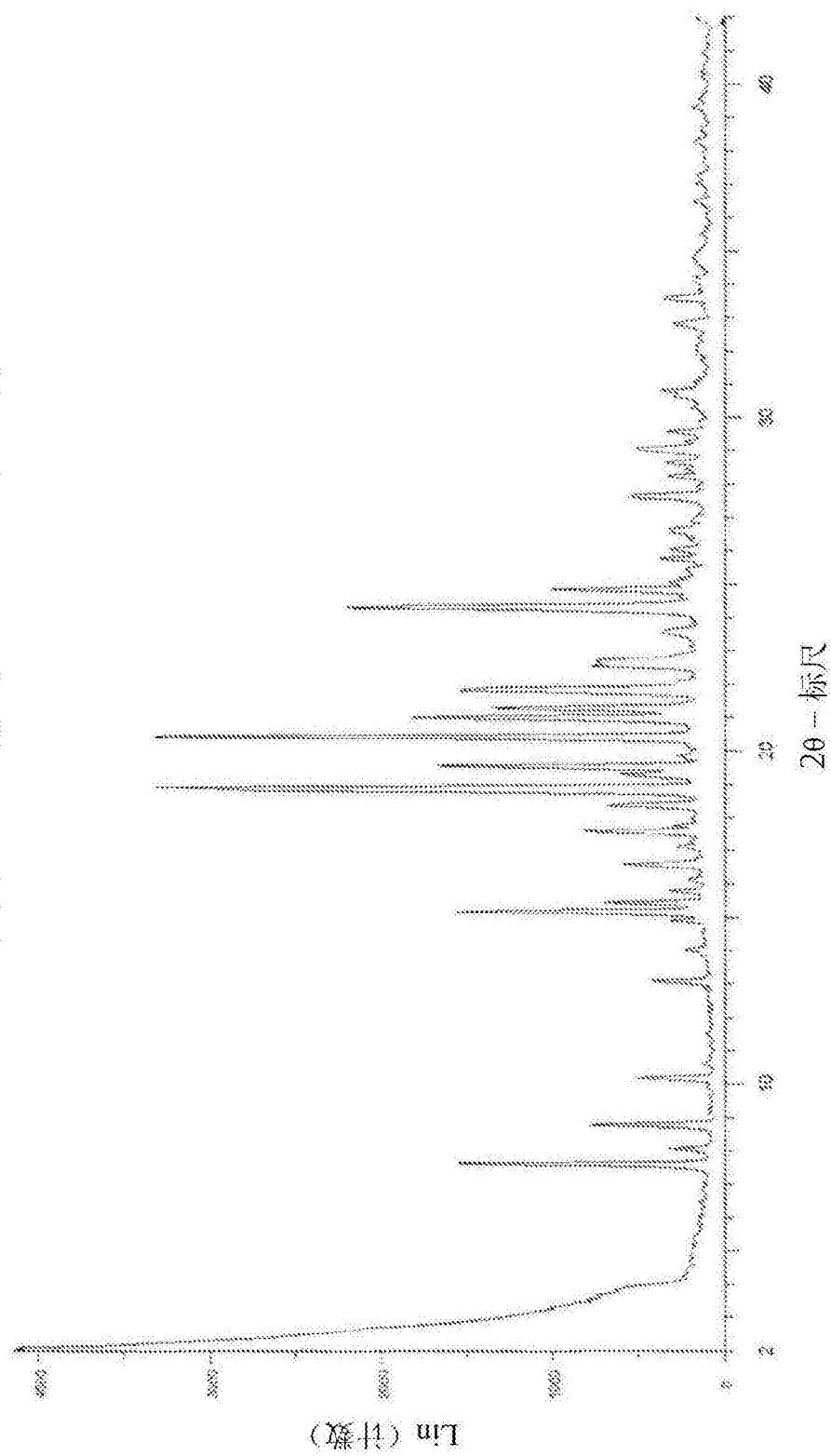


图9

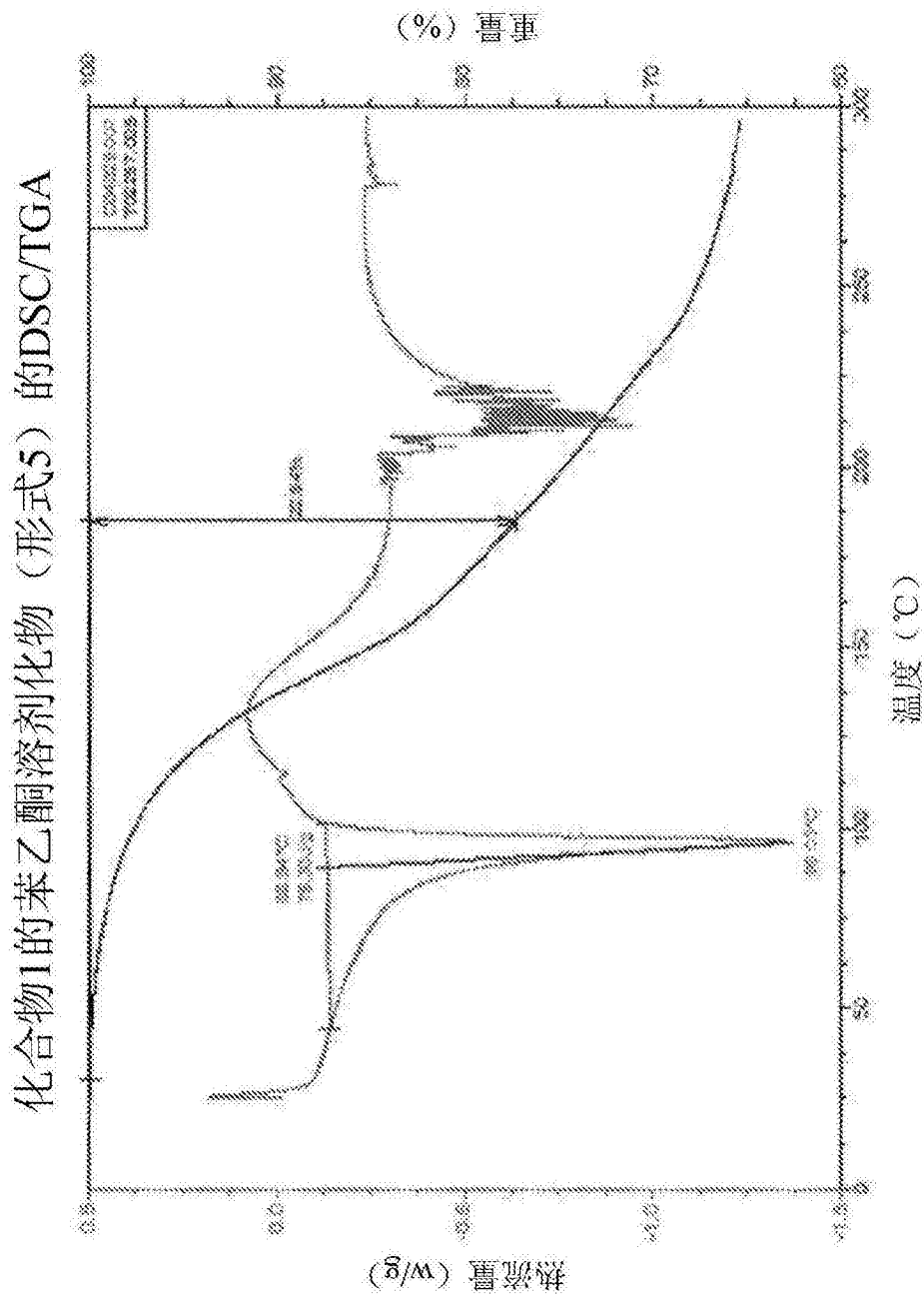


图10

化合物I的氯苯溶剂化物（形式6）的XRPD

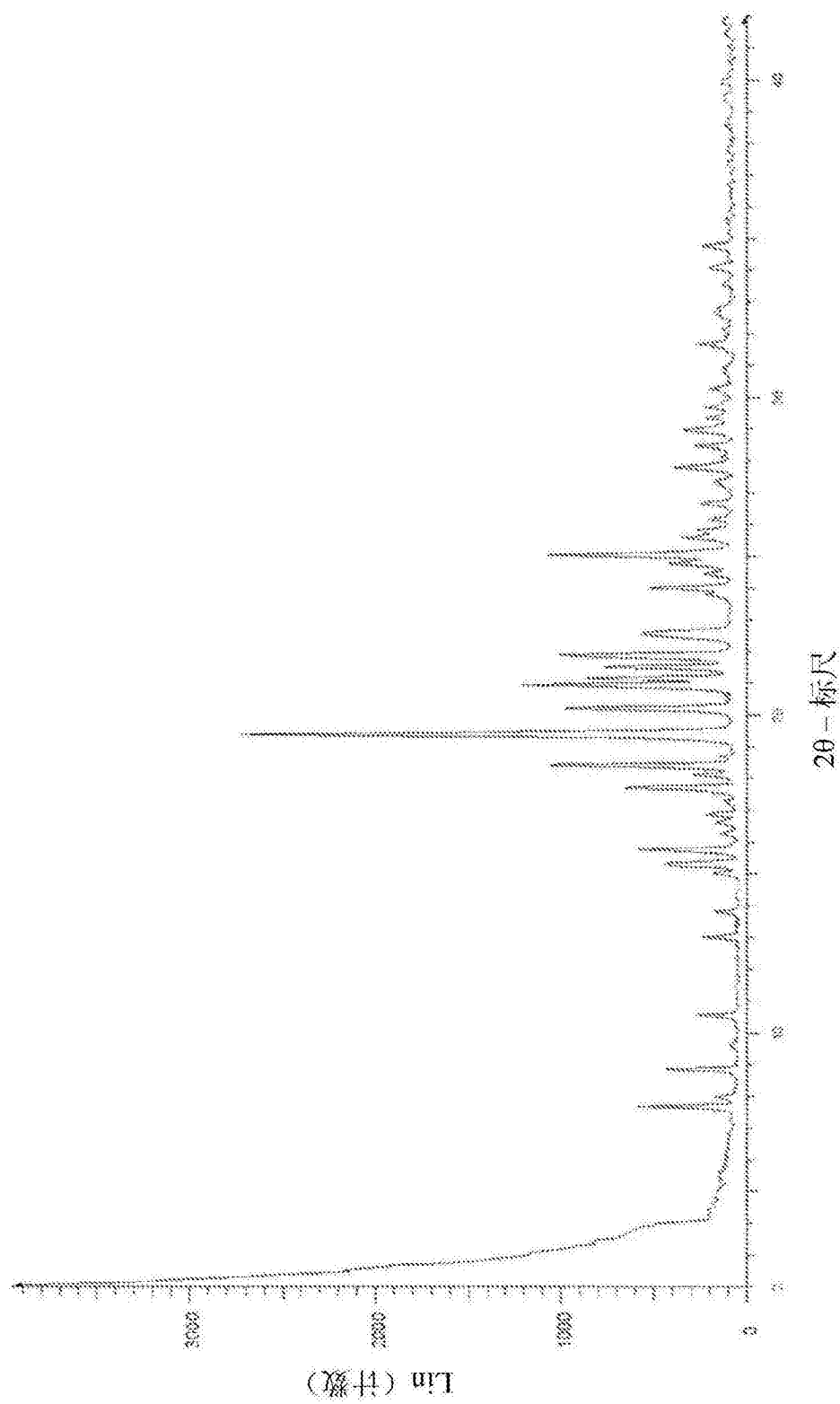


图11

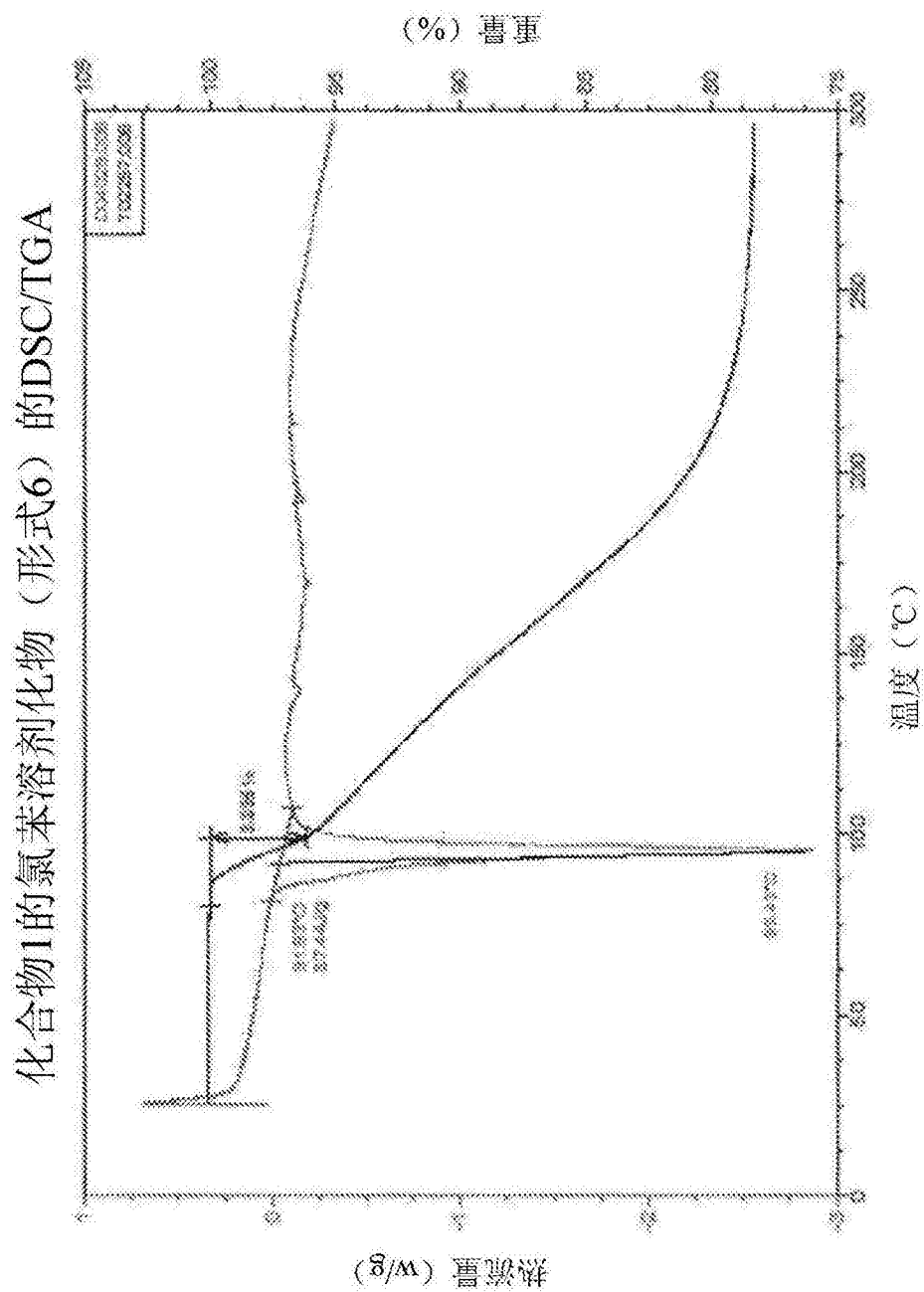


图12



化合物1的苯乙酮溶剂化物（形式7）的XRPD

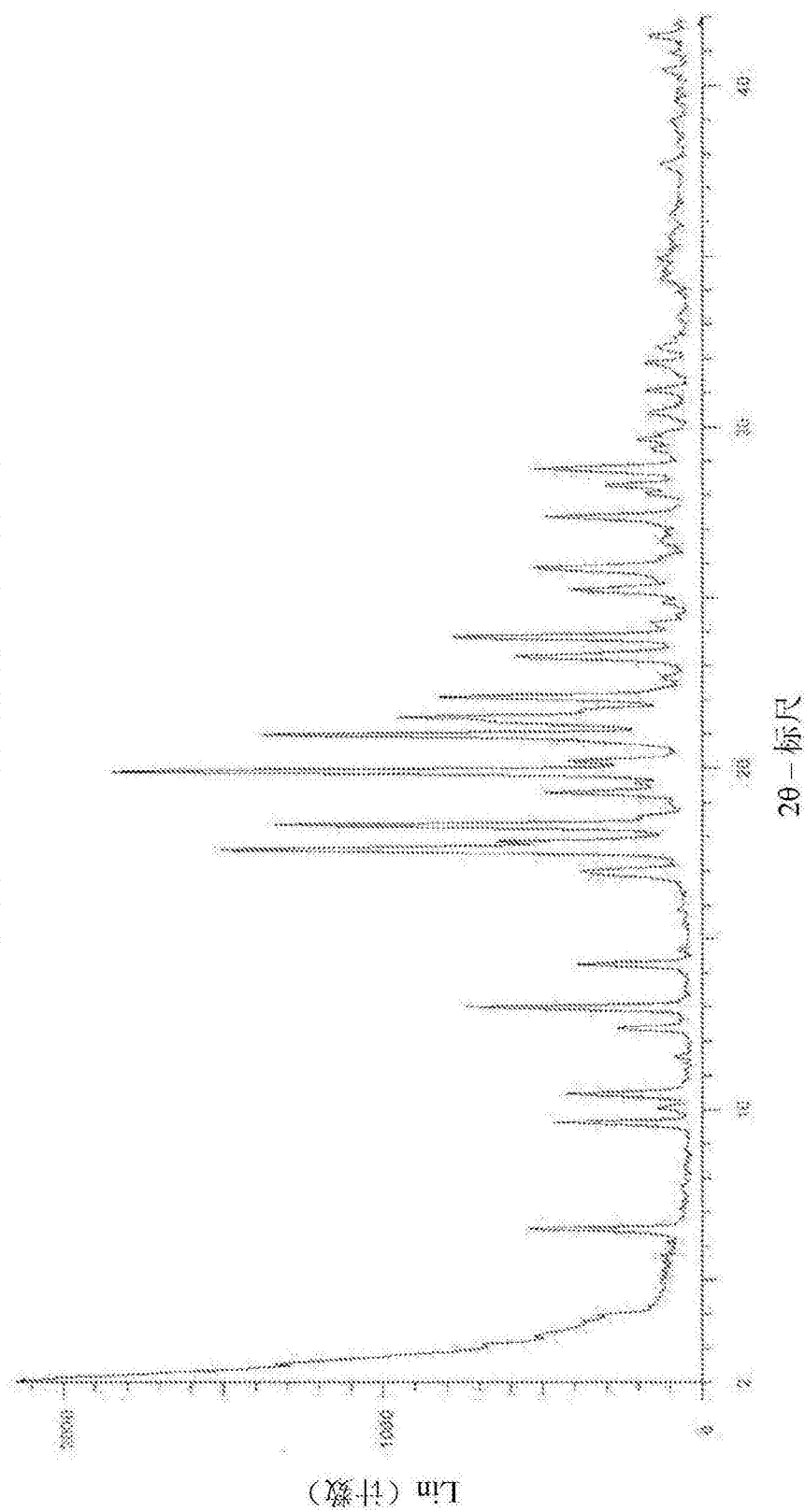


图13

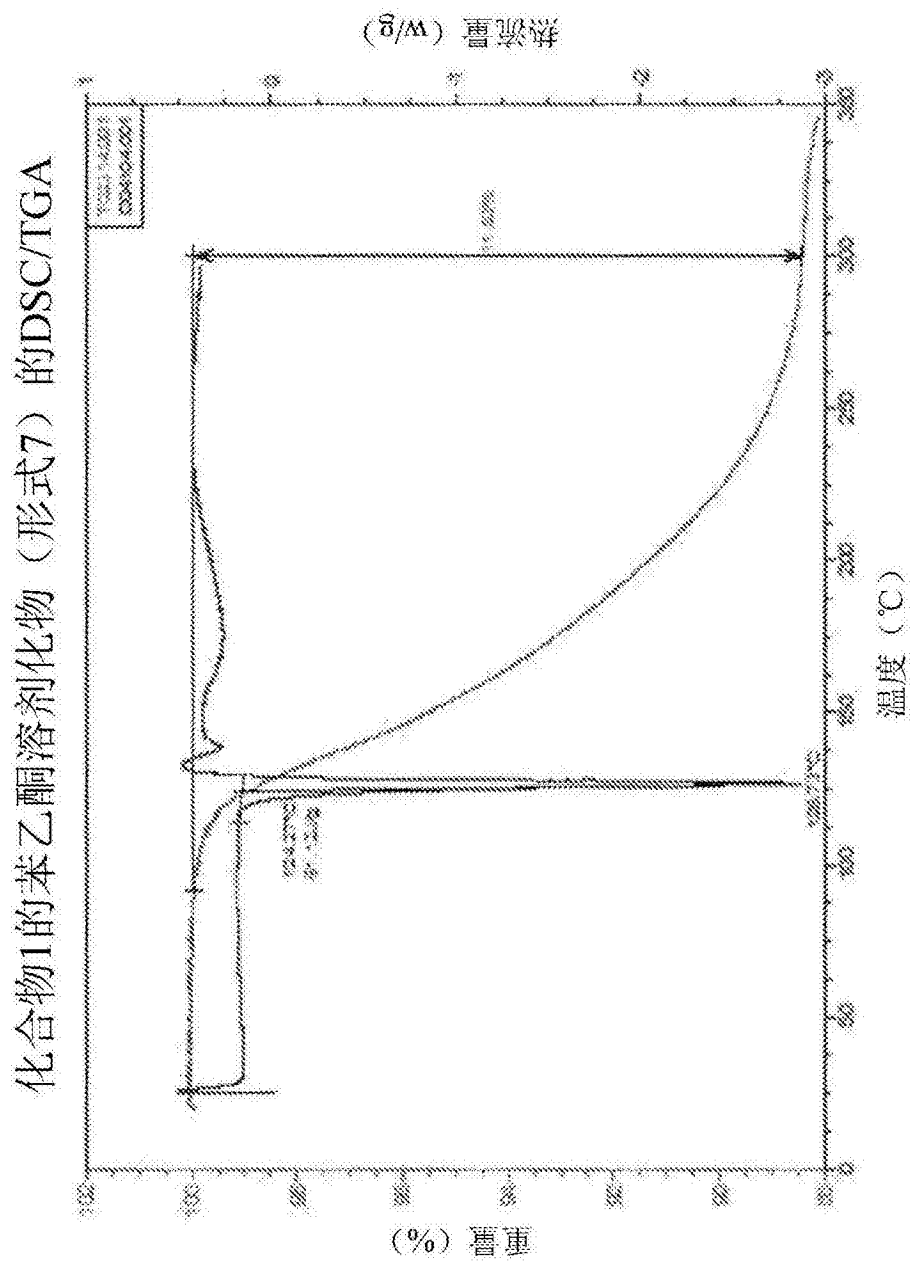


图14

化合物I的二甲基乙酰胺溶剂化物（形式8）的XRPD

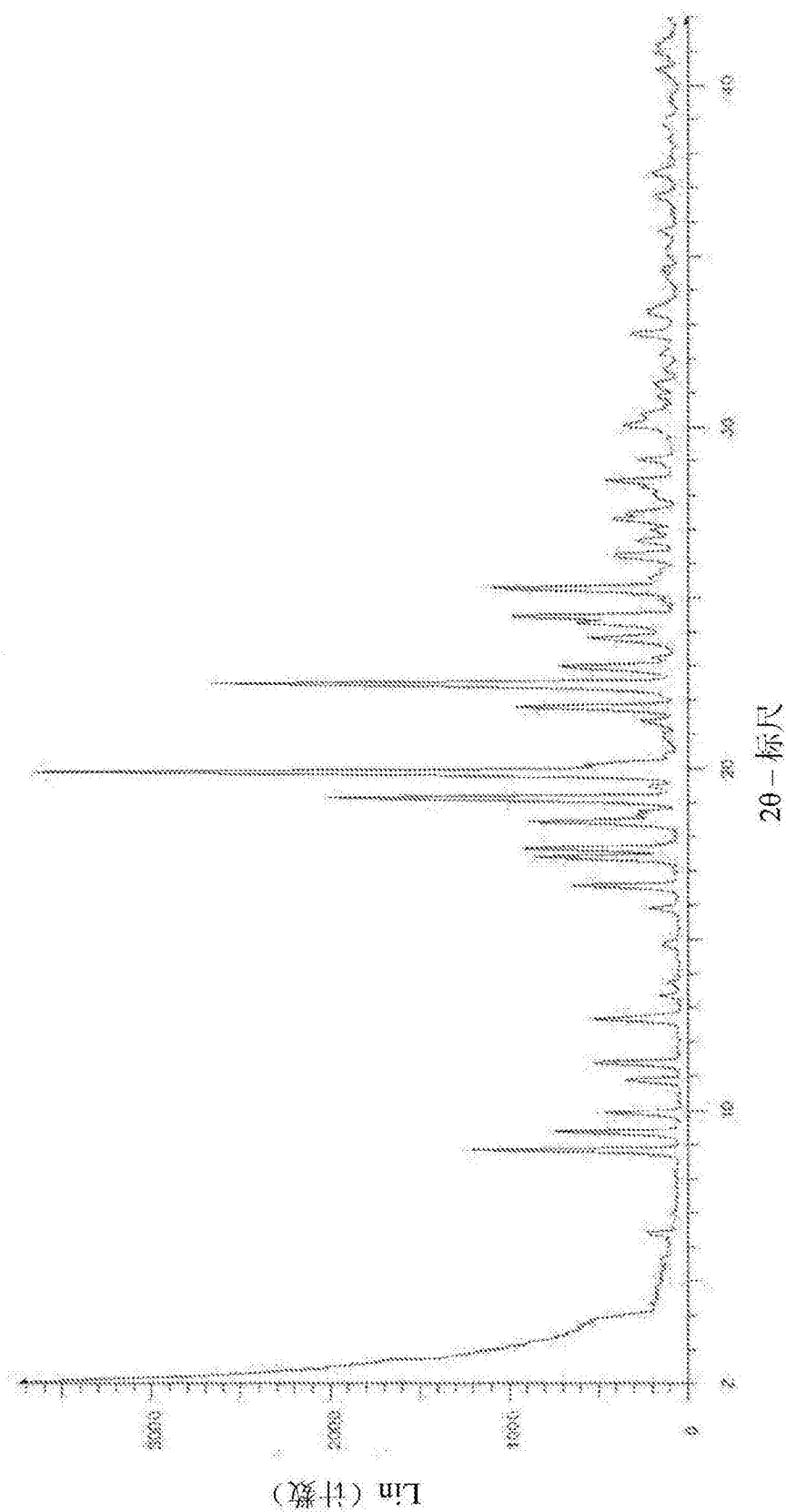


图15

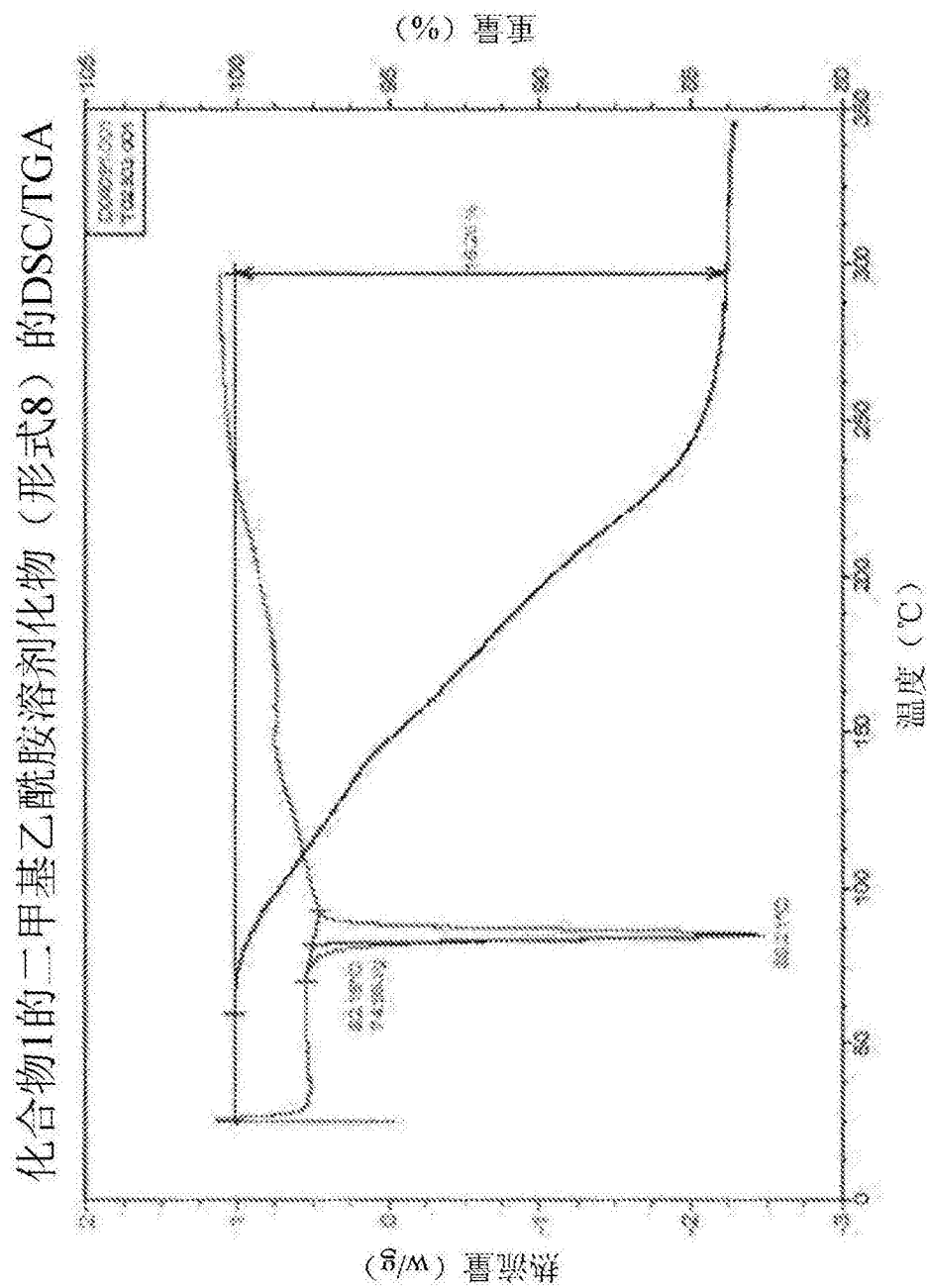


图16

化合物1的乙酸苯甲酯溶剂化物（形式9）的高分辨率XRPD

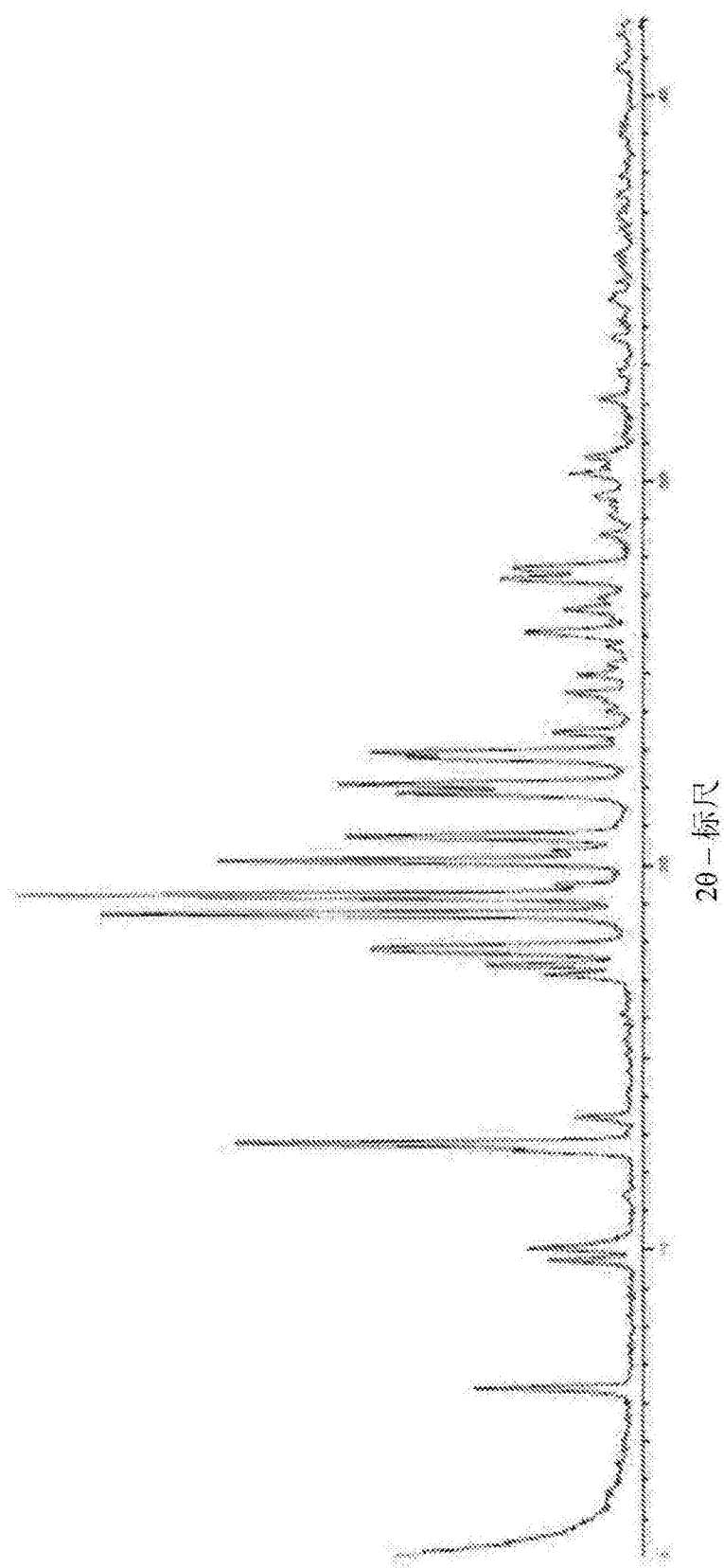


图17

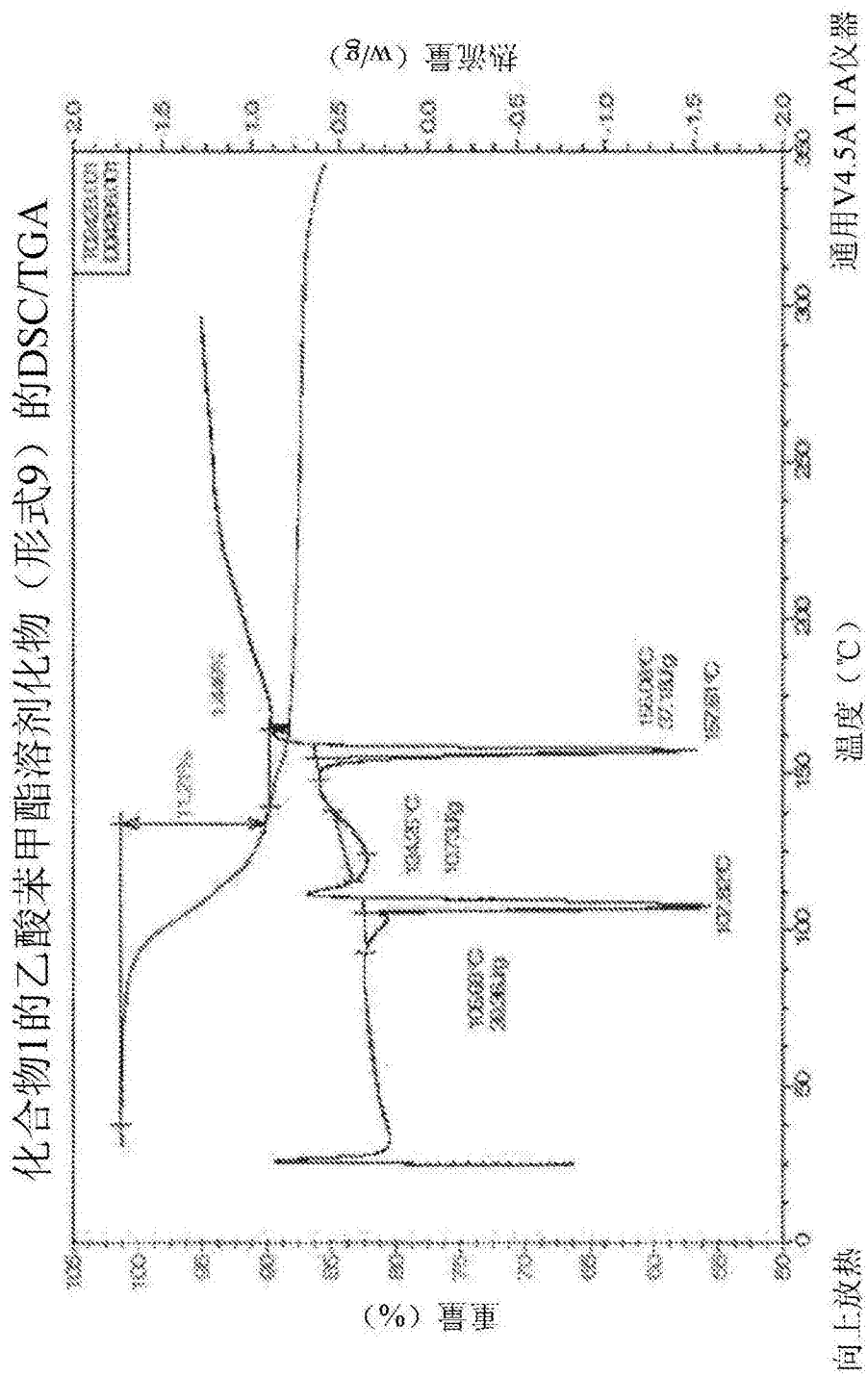


图18

化合物1的1,1,2-三氯乙烷溶剂化物（形式I0）的高分辨率XRPD

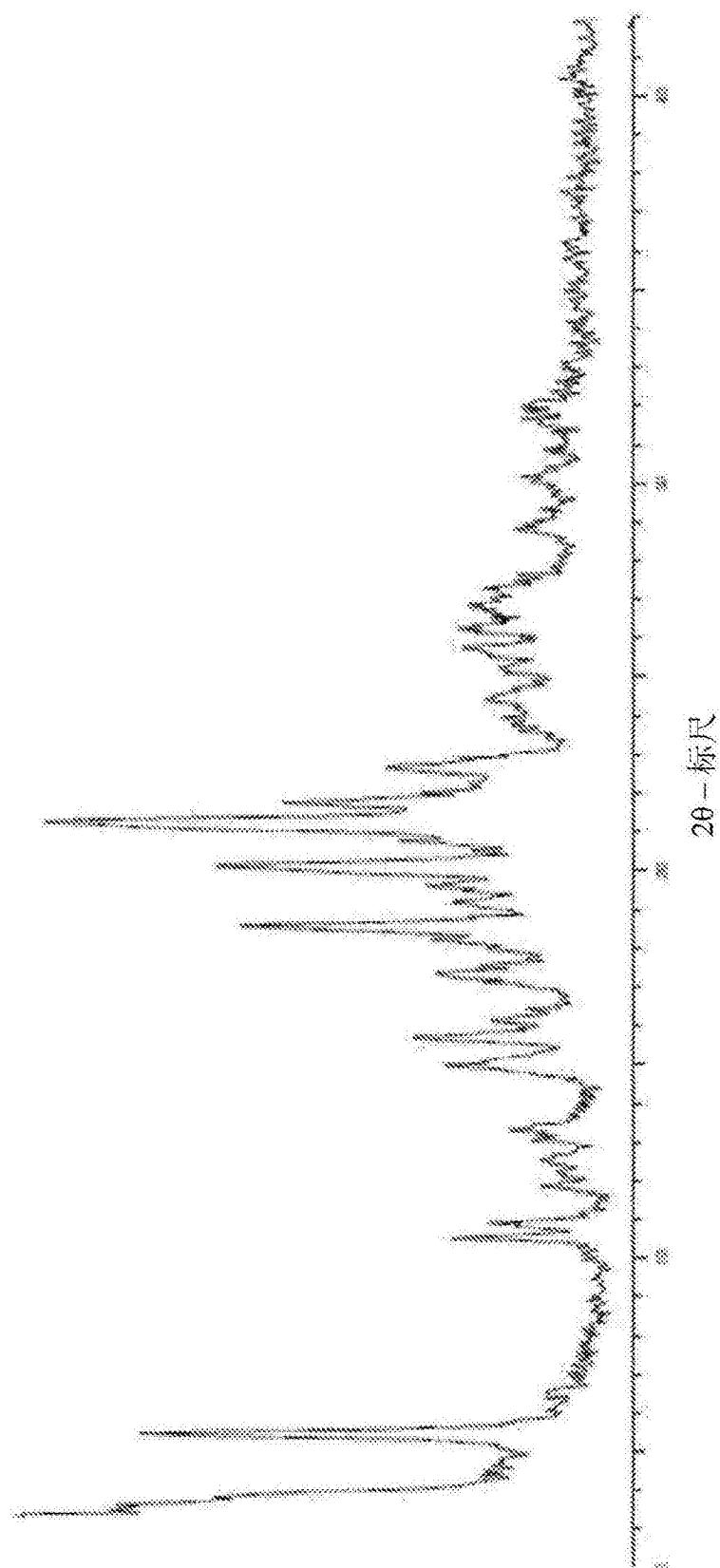


图19

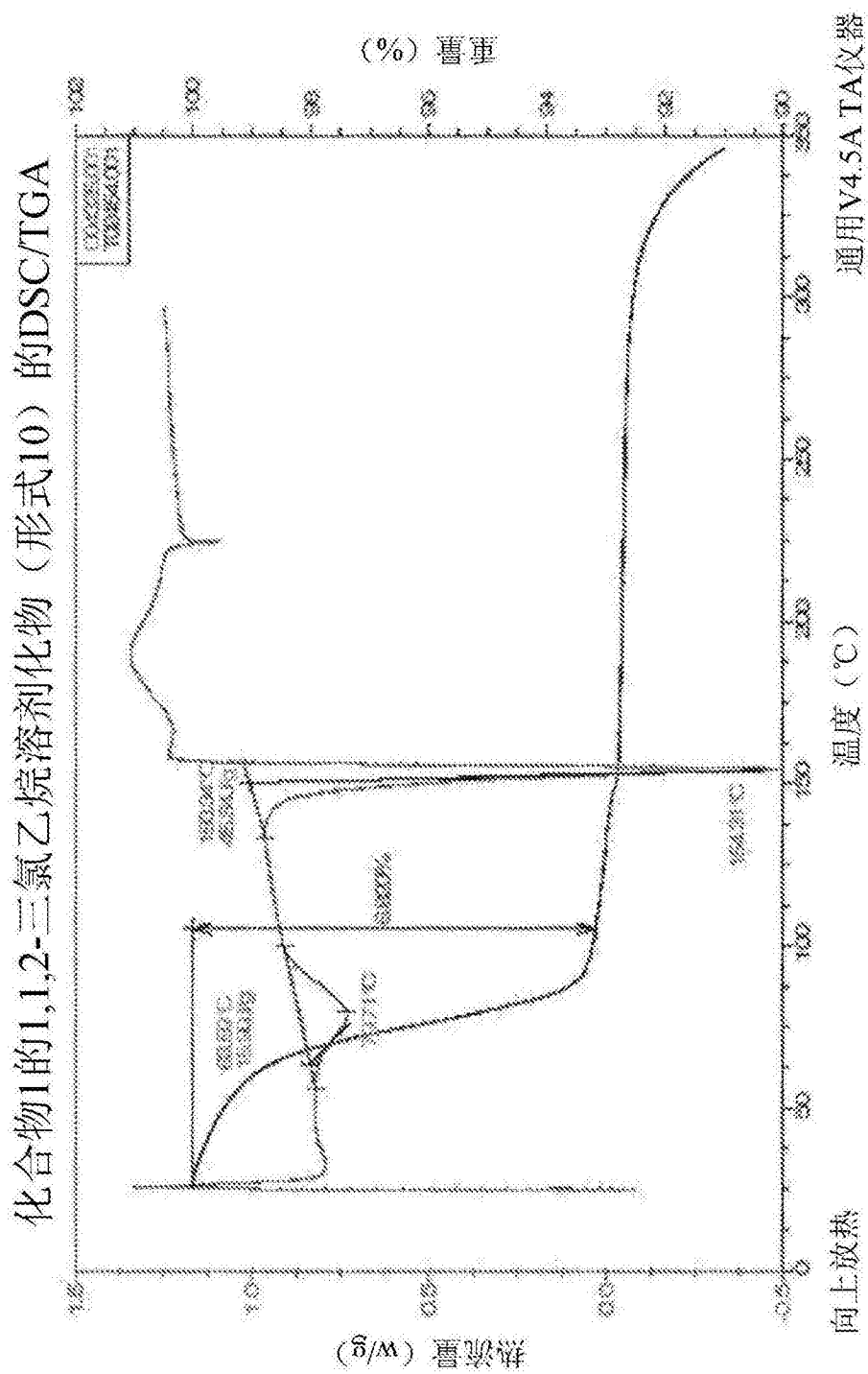


图20