202313004

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202313004 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111130121 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/08/20 美國 63/235,662
2021/11/12 美國 63/279,053
2022/02/14 美國 63/310,076

(71)申請人：美商拜歐米富士恩股份有限公司 (美國) BIOMEA FUSION, INC. (US)
美國

(72)發明人：蘇曼娜特 琵豔卡 SOMANATH, PRIYANKA (US)；盧 丹尼爾 LU, DANIEL (US)；木下 大成 KINOSHITA, TAISEI (US)；劉 布萊恩 LAW, BRIAN (US)；布特勒 湯瑪士 BUTLER, THOMAS (US)；鮑莫爾 詹姆士 T PALMER, JAMES T. (AU)；林 南宏 LIN, NAN-HORNG (US)；陳 修明 TAN, HEOW MENG (US)；黃 安潔莉娜修曼 WONG, ANGELINA SAU MAN (US)；江司宜 JIANG, SIYI (CN)；何鴻雁 HE, HONGYAN (CN)

(74)代理人：侯德銘；林彥丞

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：82 項 圖式數：33 共 201 頁

(54)名稱

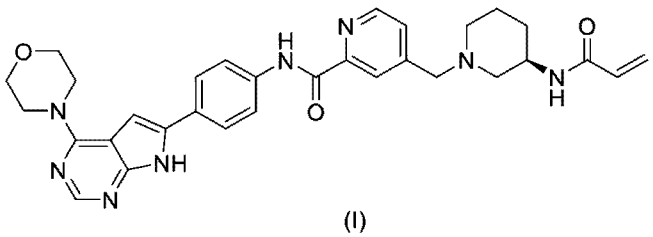
ＭＥＮＩＮ－ＭＬＬ相互作用之不可逆抑制劑的結晶形式

(57)摘要

本發明提供一種 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基) 胺基]-1-哌啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，包含其結晶形式、溶劑化物和藥學上可接受的鹽。還揭露了包含該化合物的醫藥組合物，以及單獨或與其它治療劑組合使用該化合物用於治療自體免疫疾病或病症、異種免疫疾病或病症、癌症（包括淋巴瘤）和發炎性疾病或病症的方法。

Described herein is N-[4-[4-(4-morpholinyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-1-piperidinyl]methyl]-2-pyridinecarboxamide, including crystalline forms, solvates, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compound, as well as methods of using the compound, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

MENIN-MLL相互作用之不可逆抑制劑的結晶形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF AN IRREVERSIBLE INHIBITOR OF MENIN-MLL INTERACTION

【中文】

本發明提供一種N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基) 胺基]-1-哌啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，包含其結晶形式、溶劑化物和藥學上可接受的鹽。還揭露了包含該化合物的醫藥組合物，以及單獨或與其它治療劑組合使用該化合物用於治療自體免疫疾病或病症、異種免疫疾病或病症、癌症（包括淋巴瘤）和發炎性疾病或病症的方法。

【英文】

Described herein is N-[4-[4-(4-morpholinyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-1-piperidinyl]methyl]-2-pyridinecarboxamide, including crystalline forms, solvates, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compound, as well as methods of using the compound, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

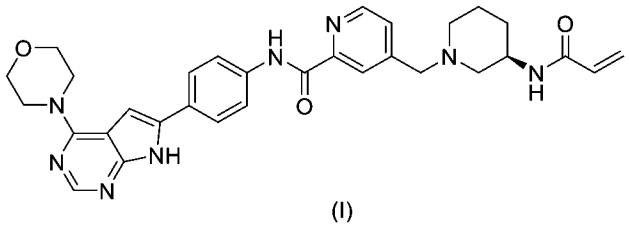
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

MENIN-MLL 相互作用之不可逆抑制劑的結晶形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF AN IRREVERSIBLE INHIBITOR OF MENIN-MLL INTERACTION

【技術領域】

【0001】 本發明描述了menin-MLL的共價抑制劑N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，包括其立體異構物、結晶形式、溶劑化物和藥學上可接受的鹽，以及包含上述menin-MLL相互作用共價抑制劑的醫藥組合物和使用上述menin-MLL相互作用共價抑制劑治療將受益於抑制menin-MLL活性的疾病或病症的方法。

【先前技術】

【0002】 目前由至少5個成員組成的組蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶2（KMT2）蛋白家族使基因組中重要調節區的組蛋白H3尾部上的離胺酸4甲基化，從而通過調節染色質結構和DNA開放性來賦予關鍵功能（Morera, Lübbert, and Jung., Clin. *Epigenetics* 8, 57- (2016)）。已知這些酶在早期發育和造血過程中的基因表達的調節中起重要作用（Rao & Dou., *Nat.Rev.Cancer* 15, 334-346 (2015)）。

【0003】 人類KMT2家族最初被命名為混合型白血病（mixed-lineage leukemia, MLL）家族，這是由於第一個發現的成員在該疾病中的作用，KMT2A，其在常規臨床實踐中仍然通常被稱為MLL1或MLL。

【0004】 KMT2A（MLL1）在幾種類型的白血病（如ALL和AML）中經常被發現為細胞遺傳學上的靶點，在那些發現平衡染色體易位（balanced chromosomal translocations）的病例中，這些通常是針對KMT2A（MLL1）和迄今已描述的80多個易位配偶基因（translocation partner genes）之一（Winters and Bernt, *Front. Pediatr.* 5, 4 (2017)）。這些染色體異常經常導致編碼融合蛋白的融合基因的形成，所述融合蛋白被認為與疾病的發病

和/或進展有因果關係。抑制menin可能是治療MLL相關疾病（包括白血病）的一個有希望的策略。

【發明內容】

【0005】 本發明描述一種menin-MLL相互作用的共價抑制劑N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，包括立體異構物、藥學上可接受的溶劑化物（包括水合物）、多晶形物和無定形相、及其使用方法。還描述一種menin-MLL相互作用抑制劑的藥學上可接受的鹽，包括立體異構物、藥學上可接受的溶劑化物（包括水合物）、多晶形物和無定形相、及其使用方法。N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺、以及其立體異構物和其藥學上可接受的鹽用於製備治療與menin-MLL活性相關的疾病或病症的藥物。N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為menin-MLL相互作用的共價抑制劑。

【0006】 還提供一種用於製備以下的結晶形式的方法：*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。還提供一種包含該結晶形式的醫藥組合物和使用menin-MLL相互作用的共價抑制劑治療疾病或病症（包括疾病或病症，其中menin-MLL相互作用的共價抑制為患有所述疾病或病症的哺乳動物提供治療益處）的方法。

【0007】 在一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為（R）-異構物（(*R*)- isomer）。在另一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為（S）- 異構物（(S)-isomer）。

【0008】 在一特定實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0009】 在一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為無水的*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0010】 在另一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為結晶無水的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0011】 在又一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為無定型無水的*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0012】 在另一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為結晶水合物的*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0013】 在又一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑為無定型水合物的*N*-[4-[4-(4-嗎啉基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(*R*)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺。

【0014】 在一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為（R）－異構物，其被指定為化合物A。在某些實施例中，化合物A基本上不含另一種鏡像異構物。在某些實施例中，分離化合物A。在某些實施例中，化合物A是鏡像異構物過量（enantiomeric excess）。

【0015】 在一實施例中，該menin-MLL相互作用的共價抑制劑N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為（S）－異構物，其被指定為化合物B。在某些實施例中，化合物B基本上不含另一種鏡像異構物。在某些實施例中，分離化合物B。在某些實施例中，化合物B是鏡像異構物過量。

形式A

【0016】 在一特定態樣中，本發明描述一種形式A的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺

基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 1A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、10.4±0.1°2-θ、14.7±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、29.5±0.1°2-θ 和 34.1±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21.0±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ 和 29.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 具有始於約 234.6°C 且在約 245°C 出現峰值的吸熱峰的示差掃描熱量法（differential scanning calorimetry,DSC）熱分析圖；或

(e) 其組合。

【0017】 在一些實施例中，形式A為結晶形式。在一些實施例中，形式A為水合物。

【0018】 在一些實施例中，形式A具有與圖1A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式A具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表 A：游離形式模式 A 的 XRPD 圖案（化合物 A，形式 A）

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	3.472°	25.42665 A	817.224	988.968	100.0%
2	10.395°	8.50313 A	59.0212	198.748	7.2%
3	14.717°	6.01444 A	65.3863	347.962	8.0%
4	17.137°	5.17011 A	546.417	915.709	66.9%
5	21.029°	4.22120 A	309.975	720.606	37.9%
6	24.866°	3.57780 A	405.254	738.189	49.6%
7	29.485°	3.02703 A	125.412	381.519	15.3%
8	34.050°	2.63088 A	49.0499	244.102	6.0%

*±0.1°

【0019】 在一些實施例中，形式A的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.5±0.1°2-θ、10.4±0.1°2-θ、14.7±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、29.5±0.1°2-θ和34.1±0.1°2-θ的一處、兩處、三處、四處、五處、六處、七處或八處具有特徵峰。

【0020】 在一些實施例中，形式A的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.5±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21.0±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ和29.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0021】 在一些實施例中，形式A具有約245°C的熔融溫度。

【0022】 在一些實施例中，形式A具有顯示高達約200°C的1.80%重量損失的熱重分析（thermogravimetric analysis,TGA）熱分析圖。

【0023】 在一些實施例中，形式A具有始於約234.6°C且在約245.0°C出現峰值的吸熱峰的DSC熱分析圖。

【0024】 在一些實施例中，形式A為吸濕性的。

形式B

【0025】 在一特定態樣中，本發明描述一種形式B的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 2A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 5.9±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 的一處、兩處、三處、四處、五處、六處、七處或八處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；或

(d) 其組合。

【0026】 在一些實施例中，形式B為結晶形式。在一些實施例中，形式B為水合物。

【0027】 在一些實施例中，形式B具有與圖2A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式B具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表 B：游離形式模式 B 的 XRPD 圖案（化合物 A，形式 B）

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	5.925°	14.90443 A	40.3324	148.819	7.6%
2	8.587°	10.28913 A	58.2126	208."167	11.0%
3	10.522°	8.40127 A	58.0415	236.296	10.9%
4	12.611°	7.01369 A	188.498	390.785	35.5%
5	16.854°	5.25634 A	132.691	407.283	25.0%
6	19.039°	4.65756 A	198.523	520.924	37.4%
7	20.454°	4.33858 A	334.602	672.713	63.1%
8	24.632°	3.61124 A	530.528	845.184	100.0%

*±0.1°

【0028】 在一些實施例中，形式B的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在5.9±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0029】 在一些實施例中，形式B的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0030】 在一些實施例中，形式B具有顯示高達約100°C的1.350%重量損失的熱重分析（TGA）熱分析圖。

【0031】 在一些實施例中，形式B為吸濕性的。

形式C

【0032】 在一特定態樣中，本發明描述一種形式C的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 3A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、7.2±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.6±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.1±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.1±0.1°2-θ 和 20.1±0.1°2-θ 中的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、或十二個處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ 和 17.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) DSC 熱分析圖具有始於約 150.23°C 且在約 156.86°C 出現峰值的吸熱峰；或

(e) 其組合。

【0033】 在一些實施例中，形式C為結晶形式。在一些實施例中，形式C為溶劑化物。在一些實施例中，形式C為2, 2, 2－三氟乙醇（2,2,2-trifluoroethanol, TFE）溶劑化物。

【0034】 在一些實施例中，形式C具有與圖3A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【0035】 在一些實施例中，形式C具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表C：游離形式模式C的XRPD圖案（化合物A，形式C）

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	5.186°	17.02747 A	133.727	225.336	58.9%
2	5.861°	15.06777 A	130.303	222.034	57.4%
3	7.211°	12.24949 A	55.5581	144.593	24..5%
4	8.657°	10.20582 A	139.726	224.000	61.6%
5	10.554°	8.37575 A	54.3884	141.714	24.0%
6	12.161°	7.27219 A	226.948	332.463	100.0%
7	14.347°	6.16879 A	117.349	238.66"1	51.7%
8	15.054°	5.88057 A	115.107	239.909	50.7%
9	15.857°	5.58433 A	155.055	281.563	68.3%
10	17.464°	5.07388 A	125.43·1	248.'146	55.3%
11	18.107°	4.89517 A	110.474	228.981	48.7%
12	20.068°	4.42109 A	105.704	209.415	46.6%

*±0.1°

【0036】 在一些實施例中，形式C的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、7.2±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.6±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.1±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.1±0.1°2-θ和20.1±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0037】 在一些實施例中，形式C的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ和17.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0038】 在一些實施例中，形式C具有始於約150.23°C且在約156.86°C出現峰值的吸熱峰的DSC熱分析圖。

【0039】　在一些實施例中，形式C為吸濕性的。

形式D

【0040】　在一特定態樣中，本發明描述一種形式D的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 4A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 中的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、或十三個處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 在 40°C 和 75%相對濕度（relative humidity, RH）下的開口容器中儲存至少一周後的基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(e) 在 25°C 和 92%RH 下的開口容器中儲存至少一周後的基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(f) 在 60°C 和 75%RH 下的密閉容器中儲存至少一周後的基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(g) 基本上類似於圖 9A 所示的紅外（Infrared, IR）光譜；

(h) 紅外（IR）光譜（圖 9A）在約 3332 cm^{-1}, 約 2853 cm^{-1}, 約 1561 cm^{-1}, 約 1524 cm^{-1}, 約 1319 cm^{-1}, 約 1258 cm^{-1}, 和約 1067 cm^{-1} 處出現峰值；

(i) 基本上類似於圖 10 所示的熱重分析（TGA）熱分析圖；

(j) 基本上類似於圖 11 所示的 DSC 熱分析圖；

(k) DSC 熱分析圖具有始於約 260.5°C 且在約 273°C 出現峰值的吸熱峰；

(l) ^{1}H NMR（核磁共振）光譜基本上類似於圖 12 所示的光譜；

(m) 在 25°C 下從 40%RH 至 70%RH 觀察到的約 2.1%水的吸濕性和吸收性；

(n)在約 pH4.5 下觀察到的約 0.004mg/mL 的水溶解度；或

(o)其組合。

【0041】 在一些實施例中，形式D為結晶形式。

【0042】 在一些實施例中，形式D為水合物。

【0043】 在一些實施例中，形式D具有與圖4A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；

【0044】 在一些實施例中，形式D具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表D：游離形式模式D的XRPD圖案（化合物A，形式D）

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	3.354°	26.32488 A	123.441	290.6	42.8%
2	5.314°	16.61580 A	32.3960	129.144	11.2%
3	6.986°	12.64352 A	59.6702	163.276	20.7%
4	8.689°	10.16814 A	145.824	261.449	50.6%
5	10.747°	8.22587 A	139.539	268.016	48.4%
6	12.900°	6.85704 A	27.2461	166.544	9.4%
7	14.250°	6.21032 A	54.4465	202.156	18.9%
8	15.632°	566419 A	130.038	299.722	45.1%
9	16.982°	5.21684 A	81.8461	276.600	28.4%
10	18.461°	4.80220 A	228.372	444.437	79.2%
11	19.618°	4.52148 A	193.879	421.715	67.2%
12	21.514°	4.12702 A	55.4205	289.294	19.2%
13	24.150°	3..68223 A	288.350	503.268	100.0%

*±0.1°

【0045】 在一些實施例中，形式D的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ 、 5.3±0.1°2-θ 、 7±0.1°2-θ 、 8.7±0.1°2-θ 、 10.8±0.1°2-θ 、 12.9±0.1°2-θ 、 14.3±0.1°2-θ 、 15.6±0.1°2-θ 、 17±0.1°2-θ 、 18.5±0.1°2-θ 、 19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ和24.2±0.1°2-θ具有特徵峰。

【0046】 在一些實施例中，形式D的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ和24.2±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0047】 在一些實施例中，形式D在40°C和75%RH下的開口容器中儲存至少一周後具有基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【0048】 在一些實施例中，形式D在25°C和92%RH下的開口容器中儲存至少一周後具有基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【0049】 在一些實施例中，形式D在60°C和75%RH 下的密閉容器中儲存至少一周後具有基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）。

【0050】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖9A所示的紅外（IR）光譜。

【0051】 在一些實施例中，形式D的紅外（IR）光譜在約3332 cm^{-1}、約2853 cm^{-1}、約1561 cm^{-1}、約1524 cm^{-1}、約1319 cm^{-1}、約1258^{-1}和約1067 cm^{-1}處有弱峰。

【0052】 在一些實施例中，形式D具有約272-274°C的熔融溫度。

【0053】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖10所示的熱重分析（TGA）熱分析圖。

【0054】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖11所示的DSC熱分析圖。

【0055】 在一些實施例中，形式D具有始於約260.5°C且在約273°C出現峰值的吸熱峰的DSC熱分析圖。

【0056】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖12所示的1H NMR（核磁共振）光譜。

【0057】 在一些實施例中，形式D為吸濕性的。

【0058】 在一些實施例中，形式D在約pH4.5下具有約0.004mg/mL的觀察到的水溶解度。

形式E

【0059】 在一特定態樣中，本發明描述一種形式E的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 5A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b)X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、4.7±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、6.9±0.1°2-θ、7.1±0.1°2-θ、7.6±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、9.3±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、13±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、15.7±0.1°2-θ、16.2±0.1°2-θ、16.7±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ、18.6±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、20.7±0.1°2-θ、21.4±0.1°2-θ、22.2±0.1°2-θ、23±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、26±0.1°2-θ、28±0.1°2-θ、29.2±0.1°2-θ、30.5±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.6±0.1°2-θ 和 34.5±0.1°2-θ 的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個、二十一個、二十二個、二十三個、二十四個、二十五個、二十六個、二十七個、二十八個、二十九個、三十個、三十一個、三十二個、三十三個、或三十四個處具有特徵峰；

(c)X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 4.7±0.1°2-θ、7.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、17.0±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ 和 18.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d)DSC 熱分析圖具有始於約 112.34°C 且在約 137.26°C 出現峰值的吸熱峰；或

(e)其組合。

【0060】 在一些實施例中，形式E為結晶形式。在一些實施例中，形式E為DMSO溶劑化物。

【0061】 在一些實施例中，形式E具有與圖5A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；

【0062】 在一些實施例中，形式E具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表E：游離形式模式E的XRPD圖案（化合物A，形式E）

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	3.354°	26.32488 A	123.441	290.6	42.8%
1	3.406°	25.91845 A	30.3536	129.000	4.1%
2	4.663°	18.93379 A	498.089	574.667	67.8%
3	6259°	14.10883 A	57.5069	137.733	7.8%
4	6.'902°	12.79648 A	113.808	202.012	15.5%

編號	角度*	d值	淨強度	總強度	相對強度
5	7.138°	12.37390 Å	102.194	192.583	13.9%
6	7.574°	11.66253 Å	638.030	731.400	86.8%
7	8.627°	10.24171 Å	69.9785	170.785	9.5%
8	9.299°	9.50315 Å	72.5036	180.093	9.9%
9	10.790°	8.19307 Å	436.276	549.567	59.4%
10	11.968°	7.38895 Å	22.2062	138.035	3.0%
11	12.480°	7.08703 Å	112.097	234.224	15.3%
12	12.947°	6.83238 Å	280.661	406.890	38.2%
13	13.779°	6.42140 Å	596.81	725.831	81.1%
14	15.690°	5.64346 Å	56.4454	209.584	7.7%
15	16.188°	5.47110 Å	122.791	286.384	16.7%
16	16.663°	5.31622 Å	85.8718	257.783	11.7%
17	16.982°	5.21684 Å	103.238	279.836	14.0%
18	17.512°	5.06020 Å	175.880	358.624	23.9%
19	18.397°	4.81884 Å	586.508	715.013	79.8%
20	18.616°	4.76266 Å	735.061	924.123	100.0%
21	19.616°	4.52185 Å	208.661	395.871	28.4%
22	20.11°	4.28409 Å	69.4470	252.011	9.4%
23	21.435°	4.14210 Å	155.825	336.360	21.2%
24	22.175°	4.00564 Å	76.9573	251.528	10.5%
25	22.956°	3.87107 Å	61.4421	232.682	8.4%
26	24.226°	3.67091 Å	771.6650	242.971	10.6%
27	25.300°	3.51748 Å	53.0406	204.275	7.2%
28	25.964°	3.42896 Å	67.3128	205.687	9.2%
29	27.961°	3.18845 Å	65.3500	178.917	8.9%
30	29.229°	3.05295 Å	30.9502	139.437	4.2%
31	30.52°	2.92615 Å	26.0676	128.990	3.5%
32	31.640°	2.82562 Å	17.2880	121.439	2.4%
33	33.632°	2.66261 Å	43.3283	145.288	5.9%
34	34.500°	2.59759 Å	30.0408	129.000	4.1%

*:0.1°

[0063] 在一典實施例中，形式I的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在4.1±0.1°2θ、4.7±0.1°2θ、6.3±0.1°2θ、6.9±0.1°2θ、7.1±0.1°2θ、7.6±0.1°2θ、8.6±0.1°2θ、9.3±0.1°2θ、10.8±0.1°2θ、12±0.1°2θ、12.5±0.1°2θ、13±0.1°2θ、13.8±0.1°2θ、15.7±0.1°2θ、16.2±0.1°2θ、16.7±0.1°2θ、17±0.1°2θ、17.5±0.1°2θ、18.4±0.1°2θ、18.6±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、20.7±0.1°2θ、21.4±0.1°2θ、22.2±0.1°2θ、23±0.1°2θ、24.2±0.1°2θ、

25.3±0.1°2-θ 、 26±0.1°2-θ 、 28±0.1°2-θ 、 29.2±0.1°2-θ 、 30.5±0.1°2-θ 、 31.6±0.1°2-θ、33.6±0.1°2-θ和34.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0064】 在一些實施例中，形式E的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在4.7±0.1°2-θ、7.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、17.0±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ和18.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0065】 在一些實施例中，形式E具有始於約112.34°C且在約137.26°C出現峰值的吸熱峰的DSC熱分析圖。

【0066】 在一些實施例中，形式E為吸濕性的。

形式F

【0067】 在一特定態樣中，本發明描述一種形式F的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基) 胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 6A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 4.2±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15±0.1°2-θ、16±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、17.8±0.1°2-θ、18.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ、20.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、21.7±0.1°2-θ、22.1±0.1°2-θ、23.4±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、25.5±0.1°2-θ、26.3±0.1°2-θ、27.1±0.1°2-θ、29±0.1°2-θ、30.3±0.1°2-θ 、 31.6±0.1°2-θ 、 33.1±0.1°2-θ 、 34.3±0.1°2-θ 和 35.6±0.1°2-θ 的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個、二十一個、二十二個、二十三個、二十四個、二十五個、二十六個、二十七個、二十八個、二十九個、三十個、三十一個、或三十二個處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、11.9±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15.0±0.1°2-θ 和 20.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；或

(d) 其組合。

[0068] 在一些實施例中，形式F為結晶形式。

[0069] 在一些實施例中，形式F為溶劑化物。在一些實施例中，形式F為雜溶劑化物（hetco solvate）。在一些實施例中，形式F為二溶劑化物（disolvate）。在一些實施例中，形式F為甲醇和DCM（1：1）的雜溶劑化物或二溶劑化物。

[0070] 在一些實施例中，形式F具有與圖6A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

[0071] 在一些實施例中，形式F具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表F：游離形式模式F的XRPD圖案（化合物A，形式F）

編號	角度*	d值	淨強度	總強度	相對強度
1	4.221°	20.91462 Å	116.323	8'7.3639	1.8%
2	6.281°	14.05959 Å	405.346	4'7'.688	43.'/%
3	8.561°	10.3205'/ Å	3'72.008	460.190	40.1%
4	8.'/86°	10.056'/6 Å	368.812	45'7.922	39.'/%
5	11.904°	'/.428'/1 Å	92'/.836	1043.85	100.0%
6	12.161°	'/.2'/219 Å	623.900	'/41.888	6'/.2%
'/	12.482°	'/.08564 Å	350.836	4'/0.6'/3	3'/.8%
8	14.411°	6.1442 Å	530.623	668.184	5'/.2%
9	15.022°	5.89308 Å	510.988	653.688	55.1%
10	15' 954°	5.550'/9 Å	180.999	326.'/86	19.5%
11	16.'/'/4°	5.28110 Å	40.05'/'	183.806	4.3%
12	1'/.1'/1°	5.15999 Å	5'/.5230	201.'/98	6.2%
13	1'/.529°	5,.05542 Å	1169.685	31'/.535	18.3%
14	1'/.'/86°	4.98290 Å	1143.213	293.10'/	15.4%
15	18.'/92°	4.'/1841 Å	1153.'/91	30'/.481	16.61%
16	19.1168°	4.62660 Å	91.913'/	245.305	9.9%
1'/	20.068°	4.42109 Å	199.462	355.009	21.5%
18	20.486°	4.331185 Å	393.366	549.624	42.41%
19	21.692°	4.09361 Å	186.510	338.341	20.1%
20	22.061°	4.02601 Å	80.61'/6	229.1'/4	8.'/%
21	23.411°	3.'/9681 Å	240.104	394.409	25.9%
22	24.182°	3.6'/'41 Å	228.495	390.682	24.6%
23	25.2'/5°	3.52082 Å	220.009	386.624	23.'/%
24	25.532°	3.48594 Å	1182.510	349.021	19.'/%
25	26.334°	3.3815'/ Å	53.8584	2'/.224	5.8%
26	2'/.10'/°	3.2868'/ Å	68.0545	224.365	'/.3%
2'/	2'/.429°	3.24908 Å	95.19'/1	24'/.410	10.3%

28	27.686°	3.21948 Å	122.467	270.911	13.2%
29	28.972°	3.07946 Å	84.0006	209.058	9.1%
30	30.322°	2.94536 Å	41.0037	156.840	4.4%
31	31.64°	2.82562 Å	18.3329	126.702	2.0%
32	33.067°	2.70680 Å	37.5462	150.489	4.0%
33	34.275°	2.61412 Å	25.5112	140.543	2.7%
34	35.561°	2.52250 Å	112.637	120.689	1.4%

*:0.1°

[0072] 在一典型實施例中，形式II的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在4.2±0.1°2θ、6.3±0.1°2θ、8.6±0.1°2θ、8.8±0.1°2θ、12±0.1°2θ、12.2±0.1°2θ、12.5±0.1°2θ、14.4±0.1°2θ、15±0.1°2θ、16±0.1°2θ、16.8±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、17.5±0.1°2θ、17.8±0.1°2θ、18.8±0.1°2θ、19.2±0.1°2θ、20.1±0.1°2θ、20.5±0.1°2θ、21.7±0.1°2θ、22.1±0.1°2θ、23.4±0.1°2θ、24.2±0.1°2θ、25.3±0.1°2θ、25.5±0.1°2θ、26.3±0.1°2θ、27.1±0.1°2θ、29±0.1°2θ、30.3±0.1°2θ、31.6±0.1°2θ、33.1±0.1°2θ、34.3±0.1°2θ和35.6±0.1°2θ處具有特徵峰。

[0073] 在一典型實施例中，形式II的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在6.3±0.1°2θ、8.6±0.1°2θ、8.8±0.1°2θ、11.9±0.1°2θ、12.2±0.1°2θ、14.4±0.1°2θ、15±0.1°2θ和20.5±0.1°2θ處具有特徵峰。

[0074] 在一典型實施例中，形式II為吸濕性的。

形式G

[0075] 在一特定態樣中，本發明描述一種形式G的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[(3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a)與圖7A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b)X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8±0.1°2θ、10.2±0.1°2θ、12.1±0.1°2θ、16.8±0.1°2θ、19.2±0.1°2θ和24.6±0.1°2θ的一個、二個、三個、四個、五個、或六個處具有特徵峰；

(c)X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8.1±0.1°2θ、10.2±0.1°2θ、12.1±0.1°2θ、16.8±0.1°2θ、19.2±0.1°2θ和24.6±0.1°2θ處具有特徵峰；或

(d)其組合。

[0076] 在一典型實施例中，形式G為結晶形式。在一典型實施例中，形式G為THF溶劑化物。

[0077] 在一典型實施例中，形式G具有與圖7A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

[0078] 在一典型實施例中，形式G具有與以下所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

XRPD 表G：游離形式模式G的XRPD圖案（化合物A，形式G）

編號	角度*	d值	淨強度	線強度	相對強度
1	8.046°	10.9790Å	76.8302	160.625	39.9%
2	10.200°	8.66528Å	36.4001	137.004	18.9%
3	12.097°	7.31070Å	40.5158	152.039	21.0%
4	16.789°	5.27632Å	58.8715	208.042	30.6%
5	19.168°	4.62660Å	94.3343	269.130	49.0%
6	24.568°	3.62054Å	192.545	347.027	100.0%

*±0.1°

[0079] 在一典型實施例中，形式G的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8.1±0.1°2θ、10.2±0.1°2θ、12.1±0.1°2θ、16.8±0.1°2θ、19.2±0.1°2θ和24.6±0.1°2θ處具有特徵峰。

[0080] 在一典型實施例中，形式G是吸濕性的。

形式J

[0081] 在一特定的態樣中，本發明描述一種形式J的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A），其具有以下性質中的至少一種：

(a)與圖8A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b)X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.5±0.1°2θ、4.5±0.1°2θ、6.4±0.1°2θ、8.7±0.1°2θ、10.2±0.1°2θ、11.3±0.1°2θ、11.8±0.1°2θ、13.2±0.1°2θ、13.6±0.1°2θ、14±0.1°2θ、14.6±0.1°2θ、15.4±0.1°2θ、16.1±0.1°2θ、16.6±0.1°2θ、16.9±0.1°2θ、17.2±0.1°2θ、18.3±0.1°2θ、19.1±0.1°2θ、20.5±0.1°2θ、20.8±0.1°2θ、21.6±0.1°2θ、23.5±0.1°2θ、23.8±0.1°2θ、24.6±0.1°2θ、24.9±0.1°2θ、25.2±0.1°2θ、25.8±0.1°2θ、

26.2±0.1°2-θ、26.7±0.1°2-θ、26.8±0.1°2-θ、27.4±0.1°2-θ、27.7±0.1°2-θ、28.7±0.1°2-θ、29.3±0.1°2-θ、30.1±0.1°2-θ、31.2±0.1°2-θ、31.8±0.1°2-θ、34.1±0.1°2-θ、34.9±0.1°2-θ、35.6±0.1°2-θ、36.4±0.1°2-θ、36.7±0.1°2-θ、38.5±0.1°2-θ 和 38.8±0.1°2-θ 的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個、二十一個、二十二個、二十三個、二十四個、二十五個、二十六個、二十七個、二十八個、二十九個、三十個、三十一個、三十二個、三十三個、三十四、三十五、三十六、三十七、三十八、三十九、四十、四十一、四十二、四十三或四十四個處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、22.5±0.1°2-θ 和 27.4±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 在 25°C 下從 40%RH 至 70%RH 觀察到的約 2.1%水的吸濕性和吸收性；

(e) 在約 pH4.5 下約 0.004mg/mL 觀察到的水溶解度；或

(f) 其組合。

【0082】 在一些實施例中，形式J為結晶形式。在一些實施例中，形式J為無水物（anhydrate）。

【0083】 在一些實施例中，形式J具有與圖8A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【0084】 在一些實施例中，形式J的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、6.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、11.3±0.1°2-θ、11.8±0.1°2-θ、13.2±0.1°2-θ、13.6±0.1°2-θ、14±0.1°2-θ、14.6±0.1°2-θ、15.4±0.1°2-θ、16.1±0.1°2-θ、16.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、18.3±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、20.8±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、23.5±0.1°2-θ、23.8±0.1°2-θ、24.6±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、25.2±0.1°2-θ、25.8±0.1°2-θ、26.2±0.1°2-θ、26.7±0.1°2-θ、 26.8±0.1°2-θ、27.4±0.1°2-θ、27.7±0.1°2-θ、28.7±0.1°2-θ、29.3±0.1°2-θ、30.1±0.1°2-θ、

31.2±0.1°2-θ、31.8±0.1°2-θ、34.1±0.1°2-θ、34.9±0.1°2-θ、35.6±0.1°2-θ、36.4±0.1°2-θ、36.7±0.1°2-θ、38.5±0.1°2-θ和38.8±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0085】 在一些實施例中，形式J的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、22.5±0.1°2-θ和27.4±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0086】 在一些實施例中，形式F為吸濕性的。

配方

【0087】 在另一態樣中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑（diluents）；

(c) 約1wt%至約10wt%的一種或多種崩解劑（disintegrating agents）；

(d) 約0.2wt%至約3wt%的一種或多種助流劑（glidants）；以及

(e) 約0.2wt%至約1.0wt%的一種或多種潤滑劑（lubricants）。

【0088】 在一些實施例中，稀釋劑選自由以下所組成的組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖（dextrose）、葡萄糖結合劑（dextrates）、麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇、山梨醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、微晶纖維素（microcrystalline cellulose）、微纖維素（microcellulose）和滑石。在一些實施例中，稀釋劑是預糊化玉米澱粉（pregelatinized maize starch）和乳糖。在一些實施例中，崩解劑選自由以下所組成的組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素（methylcrystalline cellulose）、甲基纖維素（methylcellulose）、交聯羧甲纖維素（croscarmellose）、交聯羧甲纖維素鈉（croscarmellose sodium）、經交聯的羧基甲基纖維素鈉（cross-linked sodium carboxymethylcellulose）、經交聯的羧基甲基纖維素（cross-linked carboxymethylcellulose）、經交聯的交聯羧甲纖維素（cross-linked croscarmellose）、經交聯的澱粉如澱粉乙醇酸鈉、經交聯的聚合物如交聯聚維酮（crospovidone）、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮（cross-linked polyvinylpyrrolidone）、褐藻酸鈉、黏土或樹膠。在一些實施例中，崩解劑

是交聯聚維酮。在一些實施例中，助流劑選自由以下所組成的組群：棕櫚酸抗壞血酸酯（ascorbyl palmitate）、棕櫚酸鈣（calcium palmitate）、硬脂酸鎂（magnesium stearate）、氣相二氧化矽（fumed silica）、澱粉和滑石。在一些實施例中，助流劑是氣相二氧化矽。在一些實施例中，潤滑劑選自由以下所組成的組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯富馬酸鈉（sodium stearyl fumarate）、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅和蠟。在一些實施例中，潤滑劑是硬脂酸鎂。

【0089】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約500mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約20wt%至約80wt%的總預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約3wt%至約10wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.1wt%至約1.0wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.1wt%至約1.0wt%的硬脂酸鎂。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a） 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約70wt%至約80wt%的總預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約3wt%至約10wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.1wt%至約1.0wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.1wt%至約1.0wt%的硬脂酸鎂。

【0091】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10wt%至約30wt%的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約25wt%至約65wt%的預糊化玉米澱粉和約25wt%至約40wt%的乳糖；

(c) 約1wt%至約10wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.1wt%至約1.0wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.1wt%至約1.0wt%的硬脂酸鎂。

【0092】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10wt%至約25wt%的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約25wt%至約60wt%的預糊化玉米澱粉和約25wt%至約40wt%的乳糖；

(c) 約1wt%至約10wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.1wt%至約1.0wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.1wt%至約1.0wt%的硬脂酸鎂。

【0093】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a）約25、50、100、150、200或250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

（b）約37wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約36%的乳糖（fastfloLactose 316）；

（d）約5wt%的交聯聚維酮；

（e）約1wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0094】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a）約25、50、100、150、200或250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

（b）約52wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約27%的乳糖（fastflo Lactose 316）；

（d）約4wt%的交聯聚維酮；

（e）約0.8wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約0.4wt%的硬脂酸鎂。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a）約25、50、100、150、200或250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

（b）約21wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約37%的乳糖（fastflo Lactose 316）；

（d）約5wt%的交聯聚維酮；

（e）約1wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0096】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a）約25、50、100、150、200或250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

（b）約28wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約27%的乳糖（fastflo Lactose 316）；

（d）約4wt%的交聯聚維酮；

（e）約0.8wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約0.4wt%的硬脂酸鎂。

【0097】 在某些實施例中，該些醫藥製劑基本上是均質的（homogenous）。在某些實施例中，該些醫藥製劑是顆粒狀的。在某些實施例中，顆粒內組合物（intragranular composition）是根據上述實施例之一。在某些實施例中，顆粒外組合物（extragranular composition）包含預糊化玉米澱粉，例如澱粉1500。

【0098】 在一些實施例中，稀釋劑選自由以下所組成的組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖（dextrose）、葡萄糖結合劑（dextrates）、麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇、山梨醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、微晶纖維素（microcrystalline cellulose）、微纖維素（microcellulose）和滑石。在一些實施例中，稀釋劑是預糊化玉米澱粉和乳糖。在一些實施例中，崩解劑選自由以下所組成的組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素（methylcrystalline cellulose）、甲基纖維素（methylcellulose）、交聯羧甲纖維素（croscarmellose）、交聯羧甲纖維素鈉（croscarmellose sodium）、經交聯的羧基甲基纖維素鈉（cross-linked sodium carboxymethylcellulose）、經交聯的羧基甲基纖維素（cross-linked carboxymethylcellulose）、經交聯的交聯羧甲纖維素（cross-linked croscarmellose）、經交聯的澱粉如澱粉乙醇酸鈉、經交聯的聚合物如交聯聚維酮（crospovidone）、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮（cross-linked polyvinylpyrrolidone）、褐藻酸鈉、黏土或樹膠。在一些實施例中，崩解劑是交聯聚維酮。在一些實施例中，助流劑選自由以下所組成的組群：棕櫚酸抗壞血酸酯（ascorbyl palmitate）、棕櫚酸鈣（calcium palmitate）、硬脂酸鎂（magnesium stearate）、氣相二氧化矽（fumed silica）、澱粉和滑石。在一些實施例中，表面活性劑是月桂基硫酸鈉（sodium lauryl sulfate）。在一些實施例中，潤滑劑選自由以下所組成的組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯富馬酸鈉（sodium stearyl fumarate）、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅和蠟。在一些實施例中，潤滑劑是硬脂酸鎂。

【0099】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約250mg的結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約70wt%至約80wt%的總預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.5wt%至1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.2wt%至0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0100】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10wt%至約25wt%的結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約70wt%至約80wt%的總預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.5wt%至1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.2wt%至0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0101】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約25mg的結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約70wt%至約80wt%的預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.5wt%至1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.2wt%至約0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0102】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約100mg的結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約70wt%至約80wt%的預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.5wt%至1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.2wt%至0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0103】 在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式A。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為

結晶形式B。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式C。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式D。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基) 胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式E。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶結晶 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式F。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式G。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式J。在上述醫藥製劑實施例的一些實施例中，結晶N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為是選自由以下組成的組群：形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G和形式J的兩種或更多種結晶形式的混合物。

【0104】 在另一態樣中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式A；

(b) 約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑（diluents）；

(c) 約1wt%至約10wt%的一種或多種崩解劑（disintegrating agents）；

(d) 約0.2wt%至約3wt%的一種或多種助流劑（glidants）；以及

(e) 約0.2wt%至約1.0wt%的一種或多種潤滑劑（lubricants）。

【0105】 在一些實施例中，稀釋劑選自由以下所組成的組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖（dextrose）、葡萄糖結合劑（dextrates）、麥芽糖糊精、甘

露醇、木糖醇、山梨醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、微晶纖維素（microcrystalline cellulose）、微纖維素（microcellulose）和滑石。在一些實施例中，稀釋劑是微晶纖維素。在一些實施例中，崩解劑選自由以下所組成的組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素（methylcrystalline cellulose）、甲基纖維素（methylcellulose）、交聯羧甲纖維素（croscarmellose）、交聯羧甲纖維素鈉（croscarmellose sodium）、經交聯的羧基甲基纖維素鈉（cross-linked sodium carboxymethylcellulose）、經交聯的羧基甲基纖維素（cross-linked carboxymethylcellulose）、經交聯的交聯羧甲纖維素（cross-linked croscarmellose）、經交聯的澱粉如澱粉乙醇酸鈉、經交聯的聚合物如交聯聚維酮（crospovidone）、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮（cross-linked polyvinylpyrrolidone）、褐藻酸鈉、黏土或樹膠。在一些實施例中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。在一些實施例中，表面活性劑選自以下所組成的組群：月桂基硫酸鈉（sodium lauryl sulfate）、山梨糖醇酐單油酸酯（sorbitan monooleate）、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯（polyoxyethylene sorbitan monooleate）、聚山梨醇酯（polysorbates）、波拉索摩（polaxomers）、膽汁鹽（bile salts）、單硬脂酸甘油酯（glyceryl monostearate）、環氧乙烷和環氧丙烷的共聚物（copolymers of ethylene oxide and propylene oxide）。在一些實施例中，表面活性劑是月桂基硫酸鈉（sodium lauryl sulfate）。在一些實施例中，潤滑劑選自由以下所組成的組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂酰富馬酸鈉（sodium stearyl fumarate）、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅和蠟。在一些實施例中，潤滑劑是硬脂酸鎂。

【0106】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式D；

(b) 約70wt%至約80%wt%的預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.5wt%至1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.2wt%至0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0107】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10wt%至約25wt%的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式D；

(b) 約37.2wt%的預糊化玉米澱粉和約35.6%%的乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.5wt%的硬脂酸鎂。

【0108】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 約10wt%至約25wt%的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式D；

(b) 約52wt%的預糊化玉米澱粉和約27.3%的乳糖；

(c) 約3.8wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.8wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.4wt%的硬脂酸鎂。

【0109】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 25mgN-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式D；

(b) 約45.2mg的預糊化玉米澱粉和約43.44mg的乳糖；

(c) 約6.1mg的交聯聚維酮；

(d) 約1.2mg的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.61mg的硬脂酸鎂。

【0110】 在一些實施例中，本發明提供用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 100mg 的 N-[4-[4-(4- 嗎 啉 基)-7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -6- 基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式D；

(b) 約330.6mg的預糊化玉米澱粉和約173.8mg的乳糖；

(c) 約24.3mg的交聯聚維酮；

(d) 約4.9mg的氣相二氧化矽；以及

(e) 約2.4mg的硬脂酸鎂。

【0111】 在本發明提供的另一態樣中，是醫藥製劑，包含：a）約10mg 至 約 250mg 的 N-[4-[4-(4- 嗎 啉 基)-7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -6- 基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；b）約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑；c）約1wt%至約10wt%的崩解劑；d）約0.2wt%至約3wt%的助流劑；以及e)約0.2wt%至約1.0wt%的潤滑劑；其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝（blister pack）中的單位劑型。在某些實施例中，劑型在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。在一些實施例中，本發明提供的是醫藥製劑，包含：

(a) 25mg 的 N-[4-[4-(4- 嗎 啉 基)-7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -6- 基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約37.2wt%的預糊化玉米澱粉和約35.6%的乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.5wt%的硬脂酸鎂。

其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝中的單位劑型。在某些實施例中，劑型在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。在一些實施例中，本發明提供的是醫藥製劑，包含：

(a) 100mg 的 N-[4-[4-(4- 嗎 啉 基)-7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 -6- 基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約330.6mg的預糊化玉米澱粉和約173.8 mg的乳糖；

(c) 約24.3mg的交聯聚維酮；

(d) 約4.9mg%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約2.4mg的硬脂酸鎂。

其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝中的單位劑型。在某些實施例中，劑型在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。

【0112】在另一實施例中是包含一個或多個分離式的泡罩袋（discrete blister pockets）的包裝，其中每個泡罩袋包含單位劑型，所述單位劑型包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑（diluents）；

(c) 約1wt%至約10wt%的一種或多種崩解劑（disintegrating agents）；

(d) 約0.2wt%至約3wt%的一種或多種助流劑（glidants）；以及

(e) 約0.2wt%至約1.0wt%的一種或多種潤滑劑（lubricants）。

其中每個泡罩袋包括金屬或塑料箔。

【0113】在本發明提供的另一態樣，是醫藥製劑，包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式A；

(b) 約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑（diluents）；

(c) 約1wt%至約10wt%的一種或多種崩解劑；

(d) 約0.2wt%至約3wt%的一種或多種助流劑（glidants）；以及

(e) 約0.2wt%至約1.0wt%的一種或多種潤滑劑（lubricants）。

其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝中的單位劑型。在某些實施例中，所述劑型是在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。在一些實施例中，本發明提供的是醫藥製劑，包含：

(a) 25mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約37.2wt%的預糊化玉米澱粉和約35.6%的乳糖；

(c) 約5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.5wt%的硬脂酸鎂；

其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝中的單位劑型。在某些實施例中，劑型在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。在一些實施例中，本發明提供的是醫藥製劑，包含：

(a) 100mg 的 N-[4-[4-(4- 嗎啉基)-7H- 吡咯並 [2,3-d] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

(b) 約52wt%的預糊化玉米澱粉和約27.3%的乳糖；

(c) 約3.8wt%的交聯聚維酮；

(d) 約0.8wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約0.4wt%的硬脂酸鎂。

其中所述製劑是在瓶或泡罩包裝中的單位劑型。在某些實施例中，劑型在泡罩包裝中，並且所述泡罩包裝包含金屬或塑料箔。

【0114】在另一實施例中是包含一個或多個分離式的泡罩袋（discrete blister pockets）的包裝，其中每個泡罩袋包含單位劑型，所述單位劑型包含：

(a) 約10mg至約250mg的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為結晶形式A；

(b) 約50wt%至約80wt%的一種或多種稀釋劑（diluents）；

(c) 約1wt%至約10wt%的一種或多種崩解劑（disintegrating agents）；

(d) 約0.2wt%至約3wt%的一種或多種助流劑（glidants）；以及

(e) 約0.2wt%至約1.0wt%的一種或多種潤滑劑（lubricants）。

其中每個泡罩袋包括金屬或塑料箔。

【0115】在一實施例中，提供了套組（kit），其包含多種口服劑型，例如錠劑或膠囊；含有口服劑型的包裝如罐（jar）；以及根據本發明所述的方法施用口服劑型的使用說明書。單位劑量包裝如泡罩包裝提供了包裝本發明所述製劑的口服劑型的有用方式，並且在其他實施例中，當與說明書結合使用時，體現為套組。在其他實施例中，詳細的產品訊息包括在套組的使用說明書中。泡罩包裝對於固體口服劑型是特別有用的，並且在另外的實施例中，例如對於隔天給藥方案是有用的。在一實施例中，本發明所述製劑的固體單位劑型包含在泡罩包裝中，所述泡罩包裝具有每日的基

礎上施用一個或多個錠劑或膠囊的說明書，使得本發明所述製劑的劑量被充分施用。在另一實施例中，固體單位劑型包含在泡罩包裝中，該泡罩包裝具有以隔日基礎上施用一個或多個錠劑或膠囊的說明書，使得每日劑量被充分施用。

【0116】 在一個態樣中，本發明提供通過施用化合物A治療患者的方法。在一些實施例中，本發明提供在哺乳動物中抑制menin-MLL相互作用的方法或治療將受益於抑制menin-MLL相互作用的疾病、病症或病狀的方法，其包括向所述哺乳動物施用治療有效量的化合物A或藥學上可接受的鹽、藥學活性代謝物、藥學上可接受的前驅藥（prodrug） 或藥學上可接受的溶劑化物。

【0117】 在另一態樣中，本發明提供化合物A用於抑制menin-MLL相互作用或用於治療將受益於抑制menin-MLL相互作用的疾病、病症或病狀的用途。

【0118】 在另一態樣中，本發明提供化合物A用於治療哺乳動物中的KRAS突變癌症的用途。在某些實施例中，癌症為實體瘤（solid tumor）。在某些實施例中，KRAS突變是KRASG12突變。在某些實施例中，KRAS突變是KRASG12C、G12V、G13D或G12D突變。在某些實施例中，KRAS突變是G12C突變。在某些實施例中，KRAS突變是G12V突變。在某些實施例中，KRAS突變是G13D突變。在某些實施例中，KRAS突變是G12D突變。在某些實施例中，化合物A為如本發明別處所述的形式或醫藥製劑。

【0119】 在另一態樣中，本發明提供化合物A用於治療未表現出KRAS突變的哺乳動物（例如，人類患者）中的癌症的用途。

【0120】 在另一態樣中，本發明提供化合物A用於治療哺乳動物（例如，人類患者）中的瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma）的用途。在某些實施例中，所述哺乳動物具有三重打擊淋巴瘤（triple-hit lymphoma）。在某些實施例中，所述哺乳動物具有雙表達淋巴瘤（double expresser lymphoma）。在某些實施例中，哺乳動物患有多發性骨髓瘤（multiple myeloma）。在某些實施例中，化合物A為如本發明別處所述的形式或醫藥製劑。

【0121】 在某些實施例中，化合物A為結晶形式D。

【0122】 在某些實施例中，哺乳動物（例如患者）具有雙重打擊淋巴瘤（Double Hit Lymphoma, DHL）。在某些實施例中，哺乳動物（例如，患者）具有三重打擊淋巴瘤（Triple Hit Lymphoma, THL）。

【0123】 在某些實施例中，哺乳動物（例如患者）具有雙表達淋巴瘤（Double Expressor Lymphoma, DEL）。

【0124】 在另一態樣中，本發明提供化合物A用於治療哺乳動物（例如，人類患者）中的瀰漫性多發性骨髓瘤（diffuse multiple myeloma）的用途。在某些實施例中，化合物A為如本發明別處所述的形式或醫藥製劑。

【0125】 在一些實施例中，向人施用結晶化合物A。

【0126】 在一些實施例中，口服施用結晶化合物A。

【0127】 在其他實施例中，結晶化合物A用於配製抑制menin-MLL相互作用的藥物。在一些其他實施例中，結晶化合物A用於配製抑制menin-MLL相互作用的藥物。

【0128】 在一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中的癌症的方法，其包括向哺乳動物施用本發明所述之還包含化合物A的醫藥組合物。在一些實施例中，癌症是B細胞惡性腫瘤。在一些實施例中，癌症是B細胞惡性腫瘤，B細胞惡性腫瘤選自由慢性淋巴細胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia,CLL）/小淋巴細胞性淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL），套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphom, MCL），瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma, DLBCL）和多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症是急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia, AML）。在一些實施例中，癌症是急性淋巴母細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有MLL/KMT2A基因重組。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有ATM突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有NPM1突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有TP53突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有NOTCH1突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有WT1突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有RAS突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有KRAS突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有KRA G12C突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有KRAS G12D突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有KRAS G12V突

變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有KRA G13D突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有TET2突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有MYC突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有染色體核型13q缺失（del(13q)）。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有染色體核型第12號三染色體症（a trisomy 12 karyotype）。在一些實施例中，癌症為淋巴瘤、白血病或實體瘤。在一些實施例中，癌症是瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞性白血病、巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔（胸腺）大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，當哺乳動物或個體患有癌症時，除上述化合物或實施例之一外，還向哺乳動物或個體施用抗癌劑。在一實施例中，抗癌劑是促分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）訊號傳導的抑制劑。

【0129】 在一態樣中，本發明提供治療哺乳動物的發炎性或自身免疫性疾病的方法，其包括向哺乳動物施用本發明所述之包含化合物A的醫藥組合物。在一些實施例中，發炎性疾病例如氣喘、闌尾炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、黏液囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳房炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎（pneumonitis）、肺炎（pneumonia）、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、耳咽管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、眼色素層炎、陰道炎、脈管炎、或女陰炎。在一些實施方案中，自體免疫疾病係例如發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、骨關節炎、史迪爾氏病（Still's disease）、幼年性關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、奧德氏甲狀腺炎（Ord's thyroiditis）、格雷氏病（Graves' disease）、休格倫氏症候群（Sjögren's syndrome）、多發性硬化症、格林-巴利症候群（Guillain-Barré

syndrome）、急性瀰漫性腦脊髓炎、愛迪生氏病（Addison's disease）、眼陣攣-肌陣攣症候群（opsoclonus-myoclonus syndrome）、僵直性脊椎炎、抗磷脂質抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫性肝炎、乳糜瀉（coeliac disease）、古巴士德氏症候群（Goodpasture's syndrome）、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮症、原發性膽汁性肝硬化、雷德氏症候群（Reiter's syndrome）、高安氏動脈炎（Takayasu's arteritis）、顳動脈炎、溫型自體免疫溶血性貧血、華格納氏肉芽病（Wegener's granulomatosis）、乾癬、全身禿（alopecia universalis）、白塞氏病（Behçet's disease）、慢性疲勞、自主神經障礙、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮症、或陰唇痛症。

【0130】 提供包含包裝材料、包裝材料內的化合物A和指示用於抑制menin-MLL活性的化合物A的標籤的製品。

【0131】 在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物的自體免疫性疾病（autoimmune disease）的方法，其包括向所述哺乳動物施用化合物A。

【0132】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物的異種免疫疾病或病狀（heteroimmune disease or condition）的方法，其包含向所述哺乳動物投予化合物A。

【0133】 在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物的發炎性疾病（inflammatory disease）的方法，包括向哺乳動物施用化合物A。

【0134】 在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中的癌症的方法，其包括向所述哺乳動物施用化合物A。

【0135】 在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物的血栓栓塞性病症（thromboembolic disorder）的方法，其包括向所述哺乳動物給藥化合物A。血栓栓塞性病症包括但不限於，心肌梗塞、心絞痛、動脈血管手術之後再阻塞（reocclusion）、動脈血管手術之後再狹窄（restenosis）、主動脈冠狀動脈分流術（aortocoronary bypass）之後再阻塞、主動脈冠狀動脈分流術之後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈阻塞性病症、肺栓塞、或深層靜脈血栓。

【0136】 另一態樣是治療炎症的方法，其包括給予哺乳動物至少一次有效量的化合物A。

【0137】 本發明提供的另一態樣是用於治療癌症的方法，其包括向哺乳動物施用至少一次有效量的化合物A。癌症的類型可以包括但不限於胰腺癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌和其它實體瘤或血液腫瘤。

【0138】 在另一態樣中，提供用於治療呼吸系統疾病的方法，其包括向哺乳動物施用至少一次有效量的化合物A。在該態樣的另一實施例中，呼吸系統疾病是哮喘。在該態樣的另一實施例中，所述呼吸系統疾病包括但不限於成人呼吸窘迫症候群及過敏性（外因性）氣喘、非過敏性（內因性）氣喘、急性重度氣喘、慢性氣喘、臨床氣喘、夜發性氣喘、過敏原誘導之氣喘、阿斯匹林敏感性氣喘、運動誘導之氣喘、等二氧化碳（isocapnic）過度換氣、兒童發病型氣喘、成人發病型氣喘、咳嗽變異性氣喘、職業性氣喘、類固醇抗性氣喘、季節性氣喘。

【0139】 在另一態樣中，提供用於預防類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）和/或骨關節炎（osteoarthritis ）的方法，其包括向哺乳動物施用至少一次有效量的化合物A。

【0140】 在另一態樣中，提供用於治療皮膚的炎症反應的方法，其包括向哺乳動物施用至少一次有效量的化合物A。皮膚的這種炎性反應包括例如皮膚炎（dermatitis）、接觸性皮膚炎（contact dermatitis）、濕疹（eczema）、蕁麻疹（urticaria）、紅斑痤瘡（rosacea）和瘢痕形成（scarring）。在另一態樣中，提供用於減少皮膚，關節或其它組織或器官中的銀屑病損傷的方法，其包括向哺乳動物施用有效量的化合物A。

【0141】 在前述態樣的任一個中，提供進一步的實施例，其中化合物A（a）向哺乳動物全身施用；（b）口服施用於哺乳動物；（c）靜脈內施用於哺乳動物；（d）通過吸入施用；（e）通過鼻腔授藥用來施用；（f）通過注射給予所述哺乳動物；（g）向哺乳動物局部（即皮膚）施用；（h）通過眼部施用進行施用；或（i）直腸給予哺乳動物。

【0142】 在任何上述態樣中，提供包含化合物A的單次施用之另外的實施例，包括另外的實施方案，其中化合物A（i）在一天內多次施用；（ii）頻繁（continually）施用；或（iii）連續（continuously）施用。

【0143】 在前述態樣的任一個中是包含化合物A的多次施用的進一步實施例，包括其中（i）化合物A以單劑量施用；（ii）多次給藥之間的時

間每6小時施用化合物A；和（iii）每8小時向哺乳動物施用化合物A。進一步，在其它或替代性實施例中，所述方法包括藥物假期（drug holiday），其中暫時中止化合物A的施用或暫時減少所施用的化合物A的劑量。在某些實施例中，在藥物假期結束時，重新開始化合物A的給藥。藥物假期的長度可以為2天至1年。

【0144】 在與本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）相關的一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物是光學純度的（ptically pure）（即，通過HPLC測定大於99%手性純度）。在與本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）相關的一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物被替換為：a）具有較低手性純度的化合物A，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；b）具有任何光學純度的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；或c）消旋的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

【0145】 在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途：製劑、組合療法等）中，使用無定形化合物A。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式A）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式B）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式C）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式D）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式E）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法，用途，製劑，組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式F）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式G）。在本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）中，使用結晶化合物A（形式J）。

【0146】 在本發明揭露的任何具體實施例（包括方法、用途、製劑、組合治療等）中，使用結晶化合物A（形式D）。

【0147】 在與本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）相關的一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽被化合物A的活性代謝物替代。在一些實施例中，活性代謝物呈結晶形式。在一些實施例中，活性代謝物呈無定形相。在進一步的實施例中，分離代謝物。在與本發明揭露的任何實施例（包括方法、用途、製劑、組合療法等）相關的一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽被化合物A的前驅藥或化合物A的氘代類似物或其藥學上可接受的鹽替代。在具體實施例中，化合物A為結晶形式D。

【0148】 本發明所述的方法和組合物的其它目的、特徵和優點將從以下詳細描述中變得顯而易見。然而，應當理解的是，詳細描述和具體實施例儘管指示了具體實施方案，但僅以說明的方式給出，因為在本發明的精神和範圍內的各種改變和修改對於本領域技術人員將變得顯而易見。本發明使用的章節標題僅用於組織目的，而不應被解釋為限制所描述的主題。本申請中引用的所有文獻或文獻的部分（包括但不限於專利、專利申請、文章、書籍、手冊和論文）出於任何目的明確地以全文引用的方式併入本發明中。

參引合併

【0149】 本說明書中提及的所有出版物和專利申請公開本在適用和相關的程度上通過引用併入本發明中。

【圖式簡單說明】

【0150】

圖1A示出形式A的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖2A示出形式B的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖3A示出形式C的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖4A示出形式D的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖5A示出形式E的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖6A示出形式F的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖7A示出形式G的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖8A示出形式J的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

圖9A提供游離形式模式D的紅外（IR）光譜。

圖10示出形式D的熱重分析（TGA）熱分析圖。

圖11示出形式D的DSC熱分析圖。

圖12示出形式D的NMR光譜。

圖13示出模式D的XRPD圖案。

圖14示出模式D在50°C下乾燥3小時後的TGA熱分析圖（即，模式D-乾燥）。

圖15示出模式D在50°C下乾燥3小時的DSC熱分析圖（即，模式D-乾燥）。

圖16示出模式D在50°C下乾燥3小時（即，模式D-乾燥）後的^{1}H NMR光譜。

圖17示出游離形式模式D在50°C下乾燥3小時（即，模式D-乾燥）後的PLM照片。

圖18示出模式D（即，模式D-THF-水-乾燥）的XRPD圖案。

圖19示出模式D（即，模式D-THF-水-乾燥）的TGA熱分析圖。

圖20示出模式D（即，模式D-THF-水-乾燥）的DSC熱分析圖。

圖21示出模式D（即，模式D-THF-水-乾燥）的^{1}H NMR光譜。

圖22示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（50mg）的XRPD疊加圖。

圖23示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（50mg）的mDSC熱分析圖。

圖24示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（600 mg）的XRPD疊加圖。

圖25示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（600 mg）的mDSC熱分析圖。

圖26示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（2g）的XRPD疊加圖。

圖27示出在研磨模擬實驗10分鐘後模式D（2g）的mDSC熱分析圖。

圖28A顯示1期臨床試驗的隊列、組、劑量遞增和劑量擴展策略。

圖28B顯示用化合物A或PS-341處理的代表性DLBCL細胞株在DHL（DB, Toledo, DOHH2）、THL（VAL）、DEL（U2932）和GCB（SUDH8L）

DLBCL亞型中以0.005μM至10μM範圍內的8個劑量濃度處理4天後的抗增殖作用和有效細胞致死率。

圖28C顯示用化合物A或PS-341處理的代表性MM細胞株在MM1.R、JJN3、SKMM1和SKMM2細胞株中以0.005μM至10μM範圍內的8個劑量濃度處理4天后的抗增殖作用和細胞致死性。

圖28D顯示在治療六天後用化合物A或臨床可逆性menin抑制劑治療的患者來源的DLBCL三重打擊淋巴瘤（THL）和MYC擴增的PDX樣品的相對存活率。

圖28E顯示用化合物A或PS-341治療6天後新診斷（A, B）的和復發/難治性（R/R）（C, D）MM 患者來源的骨髓單核細胞的細胞增殖抑制。

圖28F顯示化合物A減少DLBCL細胞中的menin蛋白。

圖29的A顯示化合物A誘導KRAS G12C細胞株的細胞殺傷。

圖29的B顯示KRAS和MEN1 KRAS突變細胞株基因表達改變。

圖29的C顯示化合物A在體外抑制KRAS突變細胞生長。

圖30A顯示體外PDX組織的生長抑制百分比。

圖30B顯示體外PDX組織劑量反應曲線。

圖31顯示化合物A在MOLM-13 AML細胞中在處理後24小時引起BCL2轉錄物減少>90%。

圖32A和圖32B顯示用化合物A或臨床可逆性menin抑制劑治療治療六天後的患者來源的CLL PDX樣品的生長抑制情況，按照遺傳背景（A）或數據可用的rai -binet階段（B）排列。

圖32C顯示用化合物A或臨床可逆性menin抑制劑治療的CLL PDX樣品的劑量反應曲線，其在用苯達莫司汀的先前治療後顯示進展的臨床概況，並且顯示對化合物A的高敏感性，具有>98.5%的細胞致死率。

圖32D顯示用化合物A或臨床可逆性menin抑制劑治療的CLL PDX樣品的劑量反應曲線，其在用依魯替尼先前治療後顯示進展的臨床概況，並且顯示對化合物A的高敏感性，具有>98.5%的細胞致死率。

圖32E顯示用化合物A或臨床可逆性menin抑制劑治療的CLL PDX樣品的劑量反應曲線，其在用依魯替尼和venetoclax預先治療後顯示進展的臨床概況，並且顯示對化合物A的高敏感性，具有>98.5%的細胞致死率。

圖33描述化合物P、menin-MLL相互作用的共價抑制劑。

【實施方式】

【0151】 由menin-MLL相互作用在各種造血細胞功能中發揮的不同作用表明menin-MLL相互作用的小分子抑制劑，例如化合物A，可用於降低多種疾病的風險或治療多種疾病，所述疾病受造血譜系的許多細胞類型影響或影響造血譜系的許多細胞類型，包括例如自體免疫疾病、異種免疫病症或疾病、發炎性疾病、癌症（例如B細胞增殖性病症）和血栓栓塞性病症。

【0152】 在一些實施例中，化合物A可用於治療哺乳動物的自體免疫性疾病，所述自體免疫性疾病包括但不限於，發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、骨關節炎、史迪爾氏病（Still's disease）、幼年性關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、奧德氏甲狀腺炎（Ord's thyroiditis）、格雷氏病（Graves' disease）、休格倫氏症候群（Sjögren's syndrome）、多發性硬化症、格林-巴利症候群（Guillain-Barré syndrome）、急性瀰漫性腦脊髓炎、愛迪生氏病（Addison's disease)、眼陣攣-肌陣攣症候群（opsoclonus-myoclonus syndrome）、僵直性脊椎炎、抗磷脂質抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫性肝炎、乳糜瀉（coeliac disease）、古巴士德氏症候群（Goodpasture's syndrome）、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮症、原發性膽汁性肝硬化、雷德氏症候群（Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎（Takayasu's arteritis）、顳動脈炎、溫型自體免疫溶血性貧血、華格納氏肉芽病（Wegener's granulomatosis）、乾癬、全身禿（alopecia universalis）、白塞氏病（Behçet's disease）、慢性疲勞、自主神經障礙、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮症、或陰唇痛症。

【0153】 在一些實施例中，化合物A可用於治療哺乳動物的異種免疫疾病或病症，其包括但不限於移植物抗宿主疾病、移植、輸血、全身性過敏反應、過敏（例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂唪的過敏）、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎和異位性皮炎。

【0154】 在一些實施例中，化合物A可用於治療哺乳動物的炎性疾病，所述發炎性疾病包括但不限於氣喘、發炎性腸病、闌尾炎、眼瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、黏液囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳房炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎（pneumonitis）、肺炎（pneumonia）、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、耳咽管炎、竇炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、眼色素層炎、陰道炎、脈管炎、或女陰炎。

【0155】 在其他實施例中，本發明所述的方法可用於治療癌症，例如B細胞增殖性病症，其包括但不限於瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia）、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔（胸腺）大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病和淋巴瘤樣肉芽腫病。

【0156】 在其他實施例中，本發明所述的方法可用於治療血栓栓塞性病症，其包括（但不限於）心肌梗塞、心絞痛（包括不穩定型心絞痛）、血管成形術或主動脈冠狀動脈分流術後的再閉塞或再狹窄、中風、短暫性缺血、外周動脈閉塞性病症、肺栓塞和深靜脈血栓形成。

血液惡性腫瘤

【0157】 在某些實施例中，本發明中揭露一種治療有需要的個體的血液惡性腫瘤的方法，其包含向所述個體施用一定量的化合物A。

【0158】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤是非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是慢性淋巴細胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）、小淋巴細胞性淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL）、高風險CLL 或非CLL/SLL 淋巴瘤。在一些實施例中，血液惡性疾病是濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma,

FL）、瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）、套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）、邊緣區淋巴瘤（marginal zone lymphoma）、伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、非伯基特高級B細胞淋巴瘤（non-Burkitt high grade B cell lymphoma）或結外邊緣區B細胞淋巴瘤（extranodal marginal zone B cell lymphoma）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是急性或慢性骨髓性（或骨髓的）白血病、骨髓發育不良症候群（myelodysplastic syndrome）、急性淋巴母細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia）或前驅B細胞急性淋巴母細胞白血病（precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是急性骨髓性白血病（acute myelogenous leukemia, AML）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是急性前骨髓細胞性白血病（AMPL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是急性淋巴母細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是慢性淋巴細胞白血病（CLL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），ABC 亞型。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），GCB亞型。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是雙重打擊淋巴瘤（double hit lymphoma, DHL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是三重打擊淋巴瘤（triple hit lymphoma, THL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是雙重打擊/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）。在一些實施例中，血液惡性疾病是雙表達者淋巴瘤（ double expresser lymphoma, DEL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia, WM）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）。在一些實施例中，

血液惡性腫瘤是變化型濾泡性淋巴瘤（transformed follicular lymphoma）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是邊緣區淋巴瘤（marginal zone lymphoma）。

【0159】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）。在一些實施例中，血液惡性疾病是復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、復發性或難治性套細胞淋巴瘤（MCL）、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤（FL）、復發性或難治性CLL、復發性或難治性SLL、復發性或難治性多發性骨髓瘤、復發性或難治性瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、復發性或難治性多發性骨髓瘤（MM）、復發性或難治性邊緣區淋巴瘤，復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤，復發性或難治性非伯基特高級B細胞淋巴瘤、復發性或難治性結外邊緣區B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性急性或慢性骨髓性（或骨髓的）白血病、復發性或難治性骨髓發育不良症候群、復發性或難治性急性淋巴母細胞白血病或復發性或難治性前驅B細胞急性淋巴母細胞白血病。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性急性骨髓性白血病（acute myelogenous leukemia, AML）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性急性前骨髓細胞白血病（AMPL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性急性淋巴母細胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性慢性淋巴細胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），ABC亞型。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），GCB 亞型。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性雙重打擊淋巴瘤（double hit lymphoma, DHL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性三重打擊淋巴瘤（triple hit lymphoma, THL）。在一些實施例中，血液惡性疾病是復發性或難治性雙重打擊/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性雙表達

者淋巴瘤（double expresser lymphoma, DEL）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia, WM）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）。在一些實施例中，血液惡性腫瘤是復發性或難治性濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）。

【0160】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤是分類為高風險的血液惡性腫瘤。在一些實施例中，所述血液惡性腫瘤是高風險CLL或高風險SLL。

【0161】 B細胞淋巴增生性疾病（BCLDs）是血液腫瘤，尤其包括非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤和白血病。BCLDs可以來源於淋巴組織（如在淋巴瘤的情況下）或來源於骨髓（如在白血病和骨髓瘤的情況下），並且它們都與淋巴細胞或白細胞的不受控制的生長有關。BCLD有許多亞型，例如慢性淋巴細胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）。BCLD的病程和治療依賴於BCLD亞型；然而，即使在每個亞型內，臨床表現、形態學外觀和對治療的反應也是不同的。

【0162】 惡性淋巴瘤是主要存在於淋巴組織內的細胞的腫瘤轉化。兩組惡性淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤（NHL）。兩種類型的淋巴瘤都會浸潤網狀內皮組織。然而，它們在起源的贅生性細胞，疾病部位，全身性症狀的存在和對治療的反應方面不同。（Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (美國癌症協會的批准出版物，B. C。Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003)）。

非霍奇金淋巴瘤

【0163】 在某些實施例中，本發明揭露一種用於治療有需要的個體的非霍奇金氏淋巴瘤的方法，該方法包括向該個體施用一定量的化合物A。

【0164】 在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性非霍奇金淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。在一些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是復發性或難治性瀰

漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），復發性或難治性套細胞淋巴瘤、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤或復發性或難治性CLL。

【0165】 非霍奇金淋巴瘤（NHL）是主要來源於B細胞的多種惡性腫瘤。NHL可以在與淋巴系統相關的任何器官如脾、淋巴結或扁桃腺中發展，並可以在任何年齡發生。NHL通常表現為淋巴結增大，發燒和體重減輕。NHL分為B細胞或T細胞NHL。骨髓或幹細胞移植後與淋巴組織增生性疾病有關的淋巴瘤通常是B細胞NHL。在工作分類方案（Working Formulation classification scheme）中，NHL根據其自然歷史分為：低度、中度及高度類別（參見The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982):2112-2135）低度淋巴瘤為進展緩慢性淋巴瘤，其中值存活時間為5至10年（Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med.311: 1471-1475）。雖然化療可以在大多數緩性淋巴瘤（indolent lymphoma）中誘導緩解，但是治癒是罕見的，並且大多數患者最終復發，需要進一步治療。中度和高度淋巴瘤是更具侵襲性的腫瘤，但它們具有更大的用化療治癒的機會。然而，這些患者中有很大一部分會復發並需要進一步治療。

【0166】 B細胞NHL的非限制性清單包括伯基特氏淋巴瘤（例如地方性伯基特氏淋巴瘤及偶發性伯基特氏淋巴瘤）、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚邊緣區淋巴瘤（MZL）、彌漫性大細胞淋巴瘤（DLBCL）、彌漫性混合小細胞及大細胞淋巴瘤、彌漫性小裂細胞、彌漫性小淋巴細胞性淋巴瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性小裂細胞（1級）、濾泡性混合小裂細胞及大細胞（2級）、濾泡性大細胞（3級）、血管內大B細胞淋巴瘤、血管內淋巴瘤病、大細胞免疫母細胞性淋巴瘤、大細胞淋巴瘤（LCL）、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤（MCL）、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病（CLL）/小淋巴細胞性淋巴瘤（SLL）、結外邊緣區B細胞淋巴瘤-黏膜相關之淋巴組織（MALT）淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結內邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、毛細胞白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症及原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤。其它非霍奇金氏淋巴瘤也包括在本發明的範圍內，並且對本領域普通技術人員來說是顯而易見的。

DLBCL

【0167】 在某些實施例中，本發明揭露用於治療有需要的個體中的DLCBL的方法，其包括向所述個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性DLCBL的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0168】 如本發明所用，術語「瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）」是指具有瀰漫性生長模式和高的中間增殖指數的生發中心B淋巴細胞的贅生物（neoplasm）。DLBCLs佔所有淋巴瘤的約30%，並且可能存在幾種形態變體，包括富含中心母細胞、免疫母細胞、T細胞/組織細胞、間變性和漿母細胞亞型。基因檢測顯示DLBCL有不同的亞型。這些亞型似乎具有不同的外觀（即預後）和對治療的反應。DLBCL可以影響任何年齡組，但主要發生在老年人中（例如，平均年齡為65歲上下）。

【0169】 在某些實施例中，本發明揭露用於在有需要的個體中治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤，活化的B細胞亞型（ABC－DLBCL）的方法，所述方法包括向所述個體施用以300mg/天至1000mg/天（包括1000mg/天）的量的menin-MLL相互作用的共價抑制劑。瀰漫性大B細胞淋巴瘤（ABC－DLBCL）的ABC亞型被認為是由在血漿分化過程中停滯的生發中心後B細胞產生的。DLBCL的ABC亞型（ABC－DLBCL）佔總DLBCL診斷的約30%。認為DLBCL分子亞型的治癒率最低，因此，診斷為ABC－DLBCL的患者與具有其它類型DLCBL的個體相比通常顯示顯著降低的存活率。ABC-DLBCL最常與使生發中心主調節子BCL6喪失調節之染色體易位及使編碼漿細胞分化所需之轉錄抑制因子的PRDM1基因不活化的突變相關。

【0170】 ABC-DLBCL之發病機制中一個特別相關之訊號傳導路徑為藉由核因子（NF）-κB轉錄複合物介導的訊號傳導路徑。NF-κB家族包含5個成員（p50、p52、p65、c-rel及RelB），其形成均二聚體及雜二聚體且充當轉錄因子以介導多種增殖、細胞凋亡、發炎性及免疫反應且對於正常B細胞發育及存活而言為關鍵的。NF-κB由真核細胞廣泛用作控制細胞增殖及細胞存活之基因的調節因子。因而，許多不同類型之人類腫瘤具有失調的NF-κB：亦即NF-κB為組成性活性的。活性NF-κB開啟維持細胞增殖且保護

細胞以避免將以其他方式引起細胞經由細胞凋亡而死亡之病狀的基因的表現。

【0171】 ABC DLBCL對NF－kB的依賴性取決於由CARD11、BCL10和MALT1（即CBM 複合物）組成的ikb激酶上游的訊號傳導途徑而定。干擾CBM路徑壓制ABC DLBCL細胞中NF-kB訊號傳導且誘發細胞凋亡。NF-kB路徑之組成性活性的分子基礎為當前研究的主題，但ABC DLBCL之基因組的一些體細胞改變清晰引起此路徑。舉例而言，DLBCL中CARD11之捲曲螺旋域的體細胞突變致使此訊號傳導骨架蛋白能夠自發地使與MALT1及BCL10的蛋白質-蛋白質相互作用成核，引起IKK活性及NF-kB活化B細胞受體訊號傳導路徑之組成性活性已與具有野生型CARD11之ABC DLBCL中NF-kB活化相關，且此與B細胞受體次單元CD79A及CD79B之胞質尾內的突變相關聯。訊號傳導銜接子MYD88中致癌活化突變活化NF-kB且與B細胞受體訊號傳導協同維持ABC DLBCL細胞存活。此外，在ABC DLBCL中幾乎完全發生NF-kB路徑之負調控子A20的不活化突變。

【0172】 實際上，最近已在超過50%的ABC-DLBCL患者中鑑別出影響NF-κB訊號傳導路徑的多種組分的遺傳改變，其中這些病變促進組成型NF-κB活化，從而促成淋巴瘤生長。這些包括CARD11突變（約10%病例），CARD11為一種淋巴細胞特異性細胞質骨架蛋白，其與MALT1及BCL10一起形成BCR訊號體，BCR訊號體轉送來自抗原受體的訊號至NF-κB活化的下游介體。甚至更大部分的病例（約30%）攜帶使陰性NF-κB調節子A20不活化的雙對偶基因病變。此外，已在ABC-DLBCL腫瘤樣品中觀測到高表現量的NF-κB標靶基因。參見例如U. Klein等人, (2008), Nature Reviews Immunology 8:22-23；R.E. Davis等人, (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874；G. Lentz等人, (2008), Science 319:1676-1679；M. Compagno等人, (2009), Nature 459:712-721；及L. Srinivasan等人, (2009), Cell 139:573-586。

【0173】 ABC亞型的DLBCL細胞，例如OCI-Ly10，具有慢性活性BCR訊號傳導並對本發明所述的menin-MLL相互作用的共價抑制劑非常敏感。本發明所述的menin-MLL相互作用的共價抑制劑有效且不可逆地抑制OCI-Ly10的生長（EC50連續暴露=10nM，EC50一小時脈衝=50nM）。此外，

如卡斯蛋白酶活化、磷脂結合蛋白-V流動式細胞量測術及子-G0分數增加所示，在OCILy10中觀測到細胞凋亡誘發。

濾泡性淋巴瘤

【0174】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0175】 本發明所用的術語「濾泡性淋巴瘤」是指幾種類型的非霍奇金氏淋巴瘤中的任一種，其中淋巴瘤細胞聚集成結節或濾泡。使用術語濾泡性」是因為細胞傾向於在淋巴結中生長成圓形或結節狀圖案。患有這種淋巴瘤的人的平均年齡為約60歲。

CLL/SLL

【0176】 在某些實施例中，本發明揭露用於治療有需要的個體中的CLL或SLL的方法，其包括向所述個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明還揭露治療有需要的個體中的復發性或難治性CLL或SLL的方法，其包括向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0177】 慢性淋巴細胞白血病和小淋巴細胞淋巴瘤（CLL/SLL）通常被認為是具有略微不同表現的相同疾病。癌細胞聚集之位置決定其稱作CLL還是SLL。當癌細胞主要存在於淋巴結，淋巴系統的利馬豆狀結構（一種主要由體內微小血管形成的系統）中時，該疾病稱為SLL。SLL佔所有淋巴瘤的約5%至10%。當大多數癌細胞在血流和骨髓中時，該疾病稱為CLL。

【0178】 CLL與SLL均為發展緩慢的疾病，不過常見得多之CLL往往發展更慢。CLL和SLL以相同方式治療。它們通常不被認為可用標準治療治癒，但取決於疾病的階段和生長速率，大多數患者存活超過十年。有時隨著時間的推移，這些緩慢生長的淋巴瘤可能轉化為更具侵襲性的淋巴瘤。

【0179】 慢性淋巴樣白血病（CLL）是最常見的白血病類型。據估計美國100,760人患有CLL或處於CLL緩解期。新診斷患有CLL的大部分（＞75%）人超過50歲。目前CLL 的治療集中於控制疾病及其症狀，而不是徹底治癒。CLL通過化學療法、放射療法、生物療法或骨髓移植來治療。症狀有時通過手術治療（增大脾臟之脾切除術移除）或通過放射治療（「腫脹

淋巴結」去膨脹）。儘管在大多數情況下CLL 進展緩慢，但是通常認為CLL是不能治癒的。某些CLL 被分類為高風險。如本發明所用，「高風險CLL」意謂特徵為以下中至少一者的CLL：1）17p13-；2）11q22-；3）未突變IgVH以及ZAP-70+及/或CD38+；或4）三體性12。

【0180】 CLL治療通常在患者的臨床症狀或血細胞計數表明疾病已發展到疾病可影響患者生活質量的程度時施用。

【0181】 小淋巴細胞白血病（SLL）與上述CLL非常相似，也是B細胞的癌症。在SLL中，異常淋巴細胞主要影響淋巴結。然而，在CLL中，異常細胞主要影響血液和骨髓。脾臟在兩種病狀中均可受影響。SLL在非霍奇金氏淋巴瘤所有病例中佔約1/25。它可以在從年輕成年到老年的任何時間發生，但在50歲以下是罕見的。SLL被認為是惰性淋巴瘤（indolent lymphoma）。這意味著疾病進展非常緩慢，並且患者往往在診斷後存活許多年。然而，大多數患者被診斷為晚期疾病，並且儘管SLL 對多種化療藥物反應良好，但其通常被認為是不可治癒的。雖然一些癌症往往更常發生在一種性別或另一性別中，但由SLL引起之病例及死亡在男性與女性之間均分。診斷時的平均年齡為60歲。

【0182】 儘管SLL是惰性的，但SLL是持續進展的。這種疾病的常見模式是對放射療法和/或化學療法的高反應率之一，具有疾病緩解期。此後在數月或數年後不可避免地復發。再治療再次導致反應，但疾病將再次復發。這意味著儘管SLL的短期預後相當好，但隨著時間的推移，許多患者出現復發性疾病的致命性併發症。考慮到通常診斷為CLL和SLL的個體的年齡，本領域需要簡單有效的治療疾病，副作用最小，不影響患者的生活質量。本發明滿足了本領域長期存在的需要。

套細胞淋巴瘤

【0183】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的套細胞淋巴瘤（MCL）的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性套細胞淋巴瘤的方法，其包含向個體施用治療有效量的化合物A。

【0184】 如本發明所用，術語「套細胞淋巴瘤」是指由正常生發中心濾泡周圍之套區內的CD5陽性抗原未處理之前生發中心B細胞引起的B細胞

淋巴瘤亞型。MCL細胞通常由於DNA中的t（11:14）染色體易位而過度表現細胞週期蛋白D1。更具體地，易位在t（11；14）（q13；q32）處。只有約5%的淋巴瘤屬於這種類型。細胞為小至中等尺寸。男性最常受到影響。患者平均年齡為六十出頭。淋巴瘤在診斷時通常是廣泛分佈的，涉及淋巴結，骨髓，並且經常涉及脾臟。套細胞淋巴瘤不是發展非常快速的淋巴瘤，但難以治療。

邊緣區B細胞淋巴瘤

【0185】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0186】 如本發明所用，術語「邊緣區B細胞淋巴瘤」是指一組涉及邊緣區（在濾泡套區外的絮狀區）中之淋巴組織的相關B細胞贅瘤。邊緣區淋巴瘤佔淋巴瘤的約5%至10%。這些淋巴瘤中的細胞在顯微鏡下看起來很小。邊緣區淋巴瘤有三種主要類型，包括結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤和脾邊緣區淋巴瘤。

MALT

【0187】 在某些實施例中，本發明揭露用於治療有需要的個體中的MALT的方法，其包括向所述個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性MALT的方法，其包括向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0188】 如本發明所用，術語「黏膜相關之淋巴組織（MALT）淋巴瘤」是指邊緣區淋巴瘤的結外表現。大多數MALT淋巴瘤是低級的，不過少數最初表現為中級非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）或自低級形式進化。大部分MALT淋巴瘤發生在胃中，並且大約70%的胃MALT淋巴瘤與幽門螺桿菌感染相關。已鑑定出幾種細胞遺傳學異常，最常見的是三體性3或t（11；18）。許多這些其它MALT淋巴瘤也與細菌或病毒感染有關。MALT淋巴瘤患者的平均年齡為約60歲。

結邊緣區B細胞淋巴瘤

【0189】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的結邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性結邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0190】 術語「結邊緣區B細胞淋巴瘤」是指主要在淋巴結中發現的惰性B細胞淋巴瘤。該疾病罕見，僅佔所有非霍奇金淋巴瘤（NHL）的1%。它最常在老年患者中診斷，女性比男性更易患病。該疾病被分類為邊緣區淋巴瘤，因為突變發生在B細胞的邊緣區。由於疾病侷限在淋巴結中，所以該疾病也被歸類為結內（nodal）。

脾邊緣區B細胞淋巴瘤

【0191】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的脾邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性脾邊緣區B細胞淋巴瘤的方法，其包含向所述個體施用治療有效量的化合物A。

【0192】 術語脾邊緣區B細胞淋巴瘤」是指併入世界衛生組織分類中的特定低級小B細胞淋巴瘤。特徵是脾腫大，具有絨毛狀形態的中度淋巴細胞增多，涉及各種器官，尤其是骨髓的竇樣腔內模式和相對惰性的過程。在少數患者中觀測到母細胞形式增加及侵襲性行為之腫瘤進展。分子和細胞遺傳學研究已經顯示出異質結果，這可能是因為缺乏標準化的診斷標準。

伯基特淋巴瘤

【0193】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的伯基特淋巴瘤的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性伯基特淋巴瘤的方法，其包含向所述個體投施用與治療有效量的化合物A。

【0194】 術語「伯基特淋巴瘤」是指通常影響兒童的一種類型的非霍奇金淋巴瘤（NHL）。它是一種高侵襲性類型的B細胞淋巴瘤，通常在淋巴結以外之身體部位開始且受累。儘管伯基特淋巴瘤具有快速生長的特性，但其通常可用現代密集療法治癒。有兩種廣泛類型的伯基特淋巴瘤-偶發性與特有種類。

【0195】 地方性伯基特淋巴瘤：該疾病涉及兒童比成年人多得多，且在95%病例中，與愛潑斯坦-巴爾二氏病毒（Epstein Barr Virus, EBV）感染有關。它主要發生在赤道非洲附近，其中所有兒童癌症的大約一半是伯基特淋巴瘤。其特徵性地具有涉及顎骨的機率高，在偶發性伯基特氏病中非常罕見的相當獨特的特徵。它通常還包括腹部。

【0196】 偶發性伯基特淋巴瘤：影響世界其他地區，包括歐洲及美洲的伯基特淋巴瘤類型為偶發性類型。這也是兒童的主要疾病。愛潑斯坦-巴爾二氏病毒（EBV）之間的關連不如地方性種類強，不過在1/5患者中存在EBV感染的直接證據。比起淋巴結的受累，90%以上的兒童的腹部受到明顯的影響。骨髓受累比偶發性種類中更常見。

瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症

【0197】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症的方法，其包含向個體施用治療有效量的化合物A。

【0198】 術語「瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症」也稱為淋巴漿細胞性淋巴瘤，是涉及稱為淋巴細胞的白細胞亞型的癌症。其特徵在於終末分化B 淋巴細胞的不受控制的純系增殖。其特徵亦為形成稱為免疫球蛋白M（IgM）之抗體的淋巴瘤細胞。IgM抗體在血液中大量循環，導致血液的液體部分變稠，就像糖漿。這可導致流向許多器官的血流減少，從而可引起視覺問題（由於眼睛後部血管中的不良循環）和由腦內不良血流引起的神經問題（即頭痛，眩暈和意識模糊）。其它症狀可包括感覺疲勞和虛弱，以及容易出血。潛在的病因尚未完全了解，但已經確定了一些風險因素，包括染色體6上之基因座6p21.3。具有自體抗體之自體免疫疾病之個人病史的人中出現WM之風險增加2至3倍且與肝炎、人類免疫缺乏病毒及立克次體病相關之風險尤其升高。

多發性骨髓瘤

【0199】 在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的骨髓瘤的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明

進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性骨髓瘤的方法，其包含向個體施用治療有效量的化合物A。

【0200】　多發性骨髓瘤，也稱為MM、骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤，或稱為卡勒病（Kahler'sdisease）（以奧托·卡勒(Otto Kahler)命名），是稱為漿細胞的白細胞的癌症。一種類型B細胞，漿細胞是負責在人和其它脊椎動物中產生抗體的免疫系統的關鍵部分。它們在骨髓中產生並通過淋巴系統輸送。

白血病

【0201】　在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體的白血症的方法，其包含向個體施用一定量的化合物A。在某些實施例中，本發明進一步揭露一種治療有需要的個體的復發性或難治性白血症的方法，其包含向個體施用治療有效量的化合物A。

【0202】　白血病是一种血液或骨髓的癌症，其特徵是血細胞的異常增加，通常是白細胞（白血球）。白血病是涵蓋一系列疾病的廣義術語。最初劃分在其急性與慢性形式之間。

【0203】　急性白血病的特徵在於不成熟血細胞的快速增加。這種擁擠使得骨髓不能產生健康的血球細胞。由於惡性細胞的快速發展和累積，然後這些惡性細胞溢出進入血流並擴散到身體的其它器官，故急性白血病需要立即治療。急性白血病是兒童最常見的白血病形式。

【0204】　慢性白血病的特徵在於相對成熟但仍異常的白血球過度積累。通常進行數月或數年，細胞以比正常細胞高得多的速率產生，導致血液中許多異常的白血球。慢性白血病主要發生於老年人，但理論上可發生於任何年齡組中。

【0205】　此外，根據受影響的血球細胞種類將疾病細分。這種拆分將白血病分為成淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病及骨髓或骨髓性白血病：（i）淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病，癌性改變發生在一種類型骨髓細胞中，這種細胞通常會形成淋巴細胞，是對抗感染的免疫系統細胞；和（ii）骨髓或骨髓性白血病，癌性改變發生在一種類型骨髓細胞中，這種細胞通常會形成紅細胞，一些其它類型的白細胞和血小板。

【0206】　在這些主要類別中，存在若干子類別，包括但不限於，急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、前驅體B細胞急性淋巴母細胞性白血病（前驅體B-ALL；亦稱為前驅體B-淋巴母細胞性白血病）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）及毛細胞白血病（HCL）。因此，在某些實施例中，本發明揭露了用於治療有需要個體的急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、前驅體B細胞急性淋巴母細胞性白血病（前驅體B-ALL；亦稱為前驅體B-淋巴母細胞性白血病）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）或毛細胞白血病（HCL）的方法，其包括向所述個體施用一定量的化合物A。在一些實施例中，白血病是復發性或難治性白血病。在一些實施例中，白血病為復發性或難治性急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、復發性或難治性前驅體B細胞急性淋巴母細胞性白血病（前驅體B-ALL；亦稱為前驅體B-淋巴母細胞性白血病）、復發性或難治性急性骨髓性白血病（AML）、復發性或難治性慢性骨髓性白血病（CML）或復發性或難治性毛細胞白血病（HCL）。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有MLL/KMT2A基因重組。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有NPM1突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有TP53突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有NOTCH1突變。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有染色體核型13q缺失（del(13q)）。在一些實施例中，哺乳動物或個體具有染色體核型第12號三染色體症（a trisomy 12 karyotype）。

【0207】　上述每種病症的症狀、診斷測試和預後測試是已知的。參見例如Harrison's Principles of Internal Medicine©, 第16版, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等人(2006), Cytojournal 3(24)及「Revised European American Lymphoma」(REAL)分類系統(參見例如National Cancer Institute維護的網站）。

【0208】　許多動物模型可用於建立一系列治療有效劑量的menin-MLL相互作用化合物，如用於治療任何前述疾病的化合物A的共價抑制劑。

【0209】　化合物A對任何一種前述疾病的治療功效可以在治療過程中最佳化。例如，被治療的哺乳動物或個體可以經歷診斷評價以將疾病症狀或病理的減輕與通過施用給定劑量的化合物A實現的體內Menin-MLL

活性的抑制相關聯。因此，對哺乳動物或個體施用的menin-MLL相互作用抑制劑化合物的共價抑制劑的量可以根據需要增加或減少，以便保持對於治療哺乳動物或個體的疾病狀態最佳的抑制水平。

【0210】　化合物A可以不可逆地抑制menin-MLL，並可以用於治療患有menin-MLL或menin-MLL介導的病症或疾病的哺乳動物，所述病症或疾病包括但不限於癌症，自體免疫性疾病和其它發炎性疾病。化合物A在本發明所述的多種疾病和病症中顯示出功效。

【0211】　在一些實施例中，化合物A用於製備用於治療任何前述病症（例如自體免疫性疾病、發炎性疾病、過敏病症、B細胞增殖性病症或血栓栓塞病症）的藥物。

【0212】　在一些實施例中，癌症是B細胞增殖病症。

【0213】　在一些實施例中，B細胞增殖病症是瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、淋巴性白血病、ALL、軟組織腫瘤、膠質母細胞瘤、胰腺腫瘤或腎細胞癌。

【0214】　在一些實施例中，癌症是青少年中的癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症（例如淋巴瘤和卡波西肉瘤）、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣癌、基底細胞癌、膽管癌或膀胱癌。

【0215】　在一些實施例中，癌症是骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳腺癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、非典型畸胎瘤、胚胎性腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤或心臟腫瘤、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌（DCIS）、胚胎性腫瘤、Ewing氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤（GIST）、生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、霍奇金淋巴瘤、胰島細胞腫瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、中線道癌和/或非霍奇金淋巴瘤。

【0216】　在一些實施例中，所述癌症是多發性內分泌腺瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞瘤、蕈樣肉芽腫病、脊髓發育不良綜合症、骨髓增生異常/骨髓增生性瘤和/或多發性骨髓瘤。

【0217】　在一些實施例中，癌症是Merkel氏細胞癌、性間皮瘤，骨和骨肉瘤的惡性纖維組織細胞瘤、鼻腔和鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經母細

胞瘤、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻旁竇和鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤或原發性中樞神經系統（CNS）。

【0218】　在一些實施例中，癌症是毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、下嘴癌、眼內黑素瘤、腎癌、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、小葉原位癌（LCIS）、肺癌、淋巴瘤、具有隱匿性原發性的轉移性鱗狀頸癌或口腔癌。

【0219】　在一些實施例中，所述癌症是多發性內分泌腺瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞瘤、樣肉芽腫病、脊髓發育不良綜合症、骨髓增生異常/骨髓增生性瘤、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌或過渡性細胞癌。

【0220】　在一些實施例中，癌症是視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌（stomach cancer, gastric cancer）、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T-細胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂和輸尿管的移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導的癌症。在一些實施例中，所述方法涉及治療非癌性過度增殖性病症，諸如皮膚的良性增生（例如牛皮癬）、血管再狹窄（restenosis）或前列腺病症（例如良性前列腺肥大(BPH)）。

【0221】　在一些實施例中，癌症是慢性淋巴細胞性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓增生性病症、結腸癌和/或結腸直腸癌。

【0222】　在一些實施例中，癌症是CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤（esthesioneuroblastoma）、眼癌、骨的纖維組織細胞瘤、膽囊癌和/或胃癌。

【0223】　在某些實施例中，本發明提供用於治療以下疾病或病狀的方法，其包含向哺乳動物施用本發明所提供的化合物。在一些實施例中，所述疾病或病症是ALL （急性淋巴母細胞性淋巴瘤）、DLBCL （瀰漫性大B細胞淋巴瘤）、FL （濾泡性淋巴瘤）、RCC （腎細胞癌）、兒童神經管胚細胞瘤、膠質母細胞瘤、胰腺腫瘤或癌症、肝癌（肝細胞癌）、前列

腺癌（Myc）、三陰性乳腺癌（Myc）、AML （急性骨髓性白血病）或MDS（骨髓增生異常綜合症）。在一些實施例中，所述疾病或病症是早發性肌張力障礙（Early-onset Dystonia）。在又一些實施例中，所述疾病或病症是歌舞伎症候群（Kabuki Syndrome）。

【0224】 在一些實施例中，所述疾病或病症是p53驅動的腫瘤。

【0225】 在一些實施例中，所述疾病或病症是MYC驅動的腫瘤。據記載MYC廣泛地涉及許多癌症，其中估計其表達在高達70%的人類癌症中升高或失調。高水平的MYC表達與侵襲性人類前列腺癌和三陰性乳腺癌有關（Gurel等人Mod Pathol.2008 Sep；21(9):1156-67；Palaskas等人Cancer Res.2011 Aug 1；71(15):5164-74）。Myc介導的腫瘤發生的實驗模型表明已建立的腫瘤對Myc極具吸引力，並且Myc的失調表達導致不僅對Myc而且對營養物c極具吸引。這些Myc誘導的改變為新的治療策略提供了獨特的機會。儘管正常增殖細胞（幹細胞區室和免疫細胞）也使用MYC進行更新，但許多研究都集中針對標靶的Myc進行癌症治療。已經出現了抑制MYC表達，中斷Myc-Max二聚化，抑制Myc-Max DNA結合和干擾關鍵Myc標靶基因的策略。（Dang等人Cell.2012, 149 (1)): 22–35）。

【0226】 在一些實施例中，化合物A可用於治療menin依賴性急性骨髓性白血病（AML）、menin依賴性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、menin依賴性雙重/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）、menin依賴性雙重表達子淋巴瘤（DEL）和menin依賴性多發性骨髓瘤（MM）。

【0227】 在一些實施例中，化合物A可用於治療不依賴於menin的急性骨髓性白血病（AML）、不依賴於menin的瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、不依賴於menin的雙重/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）、不依賴於menin的雙重表達子淋巴瘤（DEL）和不依賴於menin的多發性骨髓瘤（MM）。

【0228】 在一些實施例中，化合物A可用於治療menin依賴性癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療menin非依賴性癌症。

【0229】 在一些實施例中，化合物A可用於治療menin依賴性的血液惡性腫瘤。在一些實施例中，化合物A可用於治療menin非依賴性的血液惡性腫瘤。

【0230】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及核磷蛋白（NMP1）基因突變的血液惡性腫瘤。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及核磷蛋白（NMP1）基因突變的血液惡性腫瘤。

【0231】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及MLL重組的血液惡性腫瘤。在一些實施例中，化合物A可用於治療沒有MLL重組的血液惡性腫瘤。

【0232】　在一些實施例中，化合物A可用於治療MYC依賴性急性骨髓性白血病（AML）、MYC依賴性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、MYC依賴性雙重/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）、MYC依賴性雙重表達子淋巴瘤（DEL）和MYC依賴性多發性骨髓瘤（MM）。

【0233】　在一些實施例中，化合物A可用於治療MYC非依賴性急性骨髓性白血病（AML）、MYC非依賴性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、MYC非依賴性雙重/三重打擊淋巴瘤（DHL/THL）、MYC非依賴性雙重表達子淋巴瘤（DEL）和MYC 非依賴性多發性骨髓瘤（MM）。

【0234】　在一些實施例中，化合物A可用於治療復發性/難治性（R/R）急性白血病（AL）、DLBCL和MM。

【0235】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及p53基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及p53基因突變的癌症。

【0236】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及RAS基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及KRAS基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及KRAS基因突變的癌症。

【0237】　在一些實施例中，化合物A可用於治療CLL患者，其中所述患者具有過量表達的BCL2。在一些實施例中，化合物A可用於治療CLL患者，其中所述患者不具有過量表達的BCL2。

【0238】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及ATM基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及ATM基因突變的癌症。

【0239】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及Notch1基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及Notch1基因突變的癌症。

【0240】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及TP53基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及TP53基因突變的癌症。

【0241】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及WT1基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及WT1基因中的突變的癌症。

【0242】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及KMT2A基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及KMT2A基因突變的癌症。

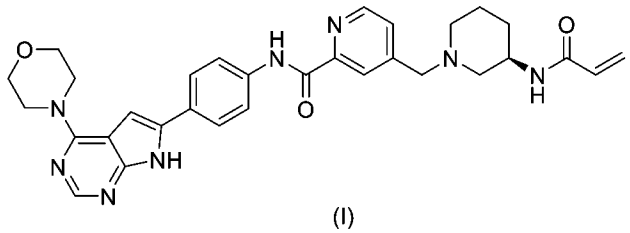
【0243】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及TET2基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及TET2基因中的突變的癌症。

【0244】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及染色體Del（13q）的基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及染色體Del（13q）的基因突變的癌症。

【0245】　在一些實施例中，化合物A可用於治療涉及12號三染色體症的基因突變的癌症。在一些實施例中，化合物A可用於治療不涉及12號三染色體症的基因的突變的癌症。

化合物A及其藥學上可接受的鹽

【0246】　「化合物A」或「N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺」或任何其它合適的名稱是指具有以下結構的化合物：



(I)

。

【0247】　多種藥學上可接受的鹽由化合物A形成並包括：

－通過使化合物A與有機酸反應形成的酸加成鹽，所述有機酸包括脂族單羧酸和二羧酸、苯基取代的烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸、胺基酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮

酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物；

－通過使化合物A與無機酸反應形成的酸加成鹽，所述無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸等。

【0248】　關於化合物A的術語「藥學上可接受的鹽」是指化合物A的鹽，其對其所施用的哺乳動物不引起顯著刺激並且基本上不消除中性化合物的生物活性和特性。

【0249】　應當理解，提及藥學上可接受的鹽包括溶劑加成形式（溶劑化物）。溶劑化物含有化學計量或非化學計量的量的溶劑，並且在產物形成或分離的過程中與藥學上可接受的溶劑如水、乙醇、甲醇、甲基叔丁基醚（MTBE）、二異丙醚（DIPE）、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮（MIBK）、甲基乙基酮（MEK）、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃（THF）、二氯甲烷（DCM）、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈等形成。在一個態樣，使用但不限於第3類溶劑形成溶劑化物。溶劑的種類定義於例如用於人類使用之藥劑註冊之技術需求之協調的國際會議（the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）「Impurities：Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005年11月)」。當溶劑是水時形成水合物，或當溶劑是醇時形成醇化物。在一些實施例中，化合物A的溶劑化物或其藥學上可接受的鹽方便地在本發明所述过程中製備或形成。在一些實施例中，化合物A的溶劑化物是無水的。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽以非溶劑化物形式存在。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽以非溶劑化物形式存在並且是無水的。

【0250】　在其他實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽以各種形式製備，包括但不限於無定形相、結晶形式、研磨形式和奈米顆粒形式。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽為無定形的。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽為無定形且無水的。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽是結晶。在一些實施例中，化合物A或其藥學上可接受的鹽是結晶的且無水的。

【0251】　關於組合物的術語「基本上不含」或「基本上不存在」是指組合物包含至少50重量%、60重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%或90重量%，在某些實施例中95重量%、98重量%、99重量%或100重量%；或在某些實施例中，化合物的指定鏡像異構物的95重量%、98重量%、99重量%或100重量%。在某些實施例中，在本發明提供的方法和化合物中，化合物基本上不含兩種鏡像異構物中的一種。在某些實施例中，在本發明提供的方法和化合物中，化合物基本上不含另一種鏡像異構物。

【0252】　類似地，關於組合物的術語「分離的」是指包含至少50重量%、60重量%、70重量%、75重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%或99重量%至100重量%的化合物，剩餘部分包含其它鏡像異構物的組合物。

【0253】　如本發明所用，「鏡像異構物過量（ee）」是指描述含有例如單個立體異構中心的手性物質的純度的無量綱莫耳比（dimensionless mole ratio）。例如，鏡像異構物過量為零表示外消旋（例如，50：50的鏡像異構物混合物，或一種鏡像異構物相對於另一種沒有過量）。作為另一個示例，99%的鏡像異構物過量表示幾乎立體純的鏡像異構物化合物（即一種鏡像異構物相對於另一種鏡像異構物大量過剩）。鏡像異構物過量百分比：ee (%) =([(R)-化合物]-[(S)-化合物])/([(R)-化合物]+[(S)-化合物]) x 100，其中(R)-化合物>(S)-化合物；或ee (%)=([(S)-化合物]-[(R)-化合物])/([(S)-化合物]+[(R)-化合物]) x 100，其中(S)-化合物> (R)-化合物.。

【0254】　在一些實施例中，化合物A如美國專利第11,084,825號中所概述的製備。

無定形化合物A

【0255】　在一些實施例中，化合物A為無定形且無水的。在一些實施例中，化合物A為無定形的。在一些實施例中，無定形化合物A具有顯示缺乏結晶性的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

化合物A，形式A

【0256】　在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式A。化合物A的結晶形式A的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 1A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、10.4±0.1°2-θ、14.7±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、29.5±0.1°2-θ 和 34.1±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21.0±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ 和 29.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) DSC 熱分析圖具有始於約 234.6°C 且在約 245°C 出現峰值的吸熱峰；或

(e) 其組合。

【0257】　在一些實施例中，化合物A的形式A的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式A的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式A的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少四種。在一些實施例中，化合物A的形式A的特徵為具有選自（a）至（e）中的所有五種特性。

【0258】　在一些實施例中，形式A具有與圖1A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式A具有在3.5±0.1°2-θ、10.4±0.1°2-θ、14.7±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21.0±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、29.5±0.1°2-θ和30.0±0.1°2-θ處具有特徵峰的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【0259】　在一些實施例中，形式A具有非吸溼性。在一些實施例中，形式A具有吸濕性。

【0260】　在一些實施例中，形式A是由以下所獲得：乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、甲基異丁基酮（MIBK）、甲基乙基酮（MEK）、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、二噁烷、甲基叔丁基醚（MTBE）、苯甲醚、丙酮、庚烷、甲醇/水混合物或丙酮/庚烷混合物。在一些實施例中，形式A是由以下所獲得：乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、甲基異丁基酮

（MIBK）、甲基乙基酮（MEK）、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、二噁烷、甲基叔丁基醚（MTBE）、苯甲醚、丙酮、庚烷、或丙酮/庚烷混合物。

【0261】　在一些實施例中，形式A為非溶劑化的。在一些實施例中，形式A為無水的。在一些實施例中，形式A是被溶解的。在一些實施例中，形式A是含水的或水合物。

化合物A，形式B

【0262】　在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式B。化合物A的結晶形式B的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a)與圖 2A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b)在 5.9±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；或

(d)其組合。

【0263】　在一些實施例中，化合物A的形式B的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式B的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式B的特徵為具有選自（a）至（d）中的所有四種特性。

【0264】　在一些實施例中，形式B具有與圖2A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式B的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0265】　在一些實施例中，形式B由甲醇和水的混合物獲得。

【0266】　在一些實施例中，形式B為非溶劑化的。在一些實施例中，形式B為無水的。在一些實施例中，形式B是被溶解的。在一些實施例中，形式B為水合物。

化合物A，形式C

【0267】 在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式C。化合物A的結晶形式C 的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 3A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、7.2±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.6±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.1±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.1±0.1°2-θ 和 20.1±0.1°2-θ 處具有特徵峰。

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ 和 17.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) DSC 熱分析圖具有始於約 150.23°C 且在約 156.86°C 出現峰值的吸熱峰；或

(e) 其組合。

【0268】 在一些實施例中，化合物A的形式C的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式C的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式C的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少四種。在一些實施例中，化合物A的形式C的特徵為具有選自（a）至（e）中的所有五種特性。

【0269】 在一些實施例中，形式C具有與圖3A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式C 的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、7.2±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.6±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.1±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.1±0.1°2-θ和20.1±0.1°2-θ處具有特徵峰。在一些實施例中，形式C的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ和17.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。

化合物A，形式D

【0270】　在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式D。化合物A的結晶形式D的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 4A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 在 40°C 和 75%RH 下的開口容器中儲存至少一周後，具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(e) 在 25°C 和 92%RH 下的開口容器中儲存至少一周後，具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(f) 在 60°C 和 75%RH 下的密閉容器中儲存至少一周後，具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(g) 基本上類似於圖 9A 所示的紅外（IR）光譜；

(h) 紅外（IR）光譜（圖 9A）在約 3332 cm^{-1}（未標記）、約 2853 cm^{-1}（未標記）、約 1561 cm^{-1}（未標記）、約 1523 cm^{-1}、約 1438 cm^{-1}、約 1257 cm-1、1112 cm^{-1}、和約 930 cm^{-1} 處出現峰值；

(i) 基本上類似於圖 10 所示的熱重分析（TGA）熱分析圖；

(j) 基本上類似於圖 11 所示的 DSC 熱分析圖；

(k) DSC 熱分析圖具有始於約 260.5°C 且在約 273°C 出現峰值的吸熱和放熱；

(l) ^{1}H NMR（核磁共振）光譜基本上類似於圖 12 所示的光譜；

(m)　在 25°C 下從 40%RH 至 70%RH 觀察到的約 2.1%水的吸濕性和吸收性；

(n) 在約 pH4.5 下觀察到的約 0.004mg/mL 的水溶解度；或

(o) 其組合。

【0271】 在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的性質中的至少四種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少五種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少六種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少七種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少八種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少九種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有選自（a）至（n）的特性中的至少十種。在一些實施例中，化合物A的形式D的特徵為具有性質（a）至（n）。

【0272】 在一些實施例中，形式D具有與圖4A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；在一些實施例中，形式D的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.4±0.1°2θ、5.3±0.1°2θ、7±0.1°2θ、8.7±0.1°2θ、10.8±0.1°2θ、12.9±0.1°2θ、14.3±0.1°2θ、15.6±0.1°2θ、17±0.1°2θ、18.5±0.1°2θ、19.6±0.1°2θ、21.5±0.1°2θ和24.2±0.1°2θ具有特徵峰。在一些實施例中，形式D的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ和24.2±0.1°2-θ處具有特徵峰。

【0273】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖10中所示的熱重分析（TGA）熱分析圖。

【0274】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖11所示的DSC熱分析圖。

【0275】 在一些實施例中，形式D具有基本上類似於圖12所示的NMR光譜。

【0276】 在一些實施例中，形式D由甲基異丁基酮（methyl isobutyl ketone, MIBK）獲得。在一些實施例中，形式D是被溶解的（solvated）。在一些實施例中，形式D是用甲基異丁基酮（methyl isobutyl ketone, MIBK）溶解。

化合物A，形式E

【0277】 在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式E。化合物A的結晶形式E的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 5A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、4.7±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、6.9±0.1°2-θ、7.1±0.1°2-θ、7.6±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、9.3±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、13±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、15.7±0.1°2-θ、16.2±0.1°2-θ、16.7±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ、18.6±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、20.7±0.1°2-θ、21.4±0.1°2-θ、22.2±0.1°2-θ、23±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、26±0.1°2-θ、28±0.1°2-θ、29.2±0.1°2-θ、30.5±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.6±0.1°2-θ 和 34.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 4.7±0.1°2-θ、7.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、17.0±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ 和 18.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) DSC 熱分析圖具有始於約 112.34°C 且在約 137.26°C 出現峰值的吸熱峰；或

(e) 其組合。

【0278】 在一些實施例中，化合物A的形式E的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式E的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式E的特徵為具有選自（a）至（d）中的所有四種特性。

【0279】 在一些實施例中，形式E具有與圖5A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案；在一些實施例中，形式E的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.4±0.1°2-θ、 4.7±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、6.9±0.1°2-θ、7.1±0.1°2-θ、7.6±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、9.3±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、13±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、15.7±0.1°2-θ、16.2±0.1°2-θ、16.7±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ、18.6±0.1°2-θ、

19.6±0.1°2-θ、20.7±0.1°2-θ、21.4±0.1°2-θ、22.2±0.1°2-θ、23±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、26±0.1°2-θ、28±0.1°2-θ、29.2±0.1°2-θ、30.5±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.6±0.1°2-θ和34.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。在一些實施例中，形式E的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在4.7±0.1°2-θ、7.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、17.0±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ和18.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

化合物A，形式F

【0280】 在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式F。化合物A的結晶形式F的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 6A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X-射線粉末衍射（XRPD）圖案在 4.2±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15±0.1°2-θ、16±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、17.8±0.1°2-θ、18.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ、20.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、21.7±0.1°2-θ、22.1±0.1°2-θ、23.4±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、25.5±0.1°2-θ、26.3±0.1°2-θ、27.1±0.1°2-θ、29±0.1°2-θ、30.3±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.1±0.1°2-θ、34.3±0.1°2-θ和 35.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、11.9±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15.0±0.1°2-θ和 20.5±0.1°2-θ 處具有特徵峰；或

(d) 其組合。

【0281】 在一些實施例中，化合物A的形式F的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式F的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式F的特徵為具有選自（a）至（d）中的所有四種特性。

【0282】 在一些實施例中，形式F具有與圖6A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式F的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在4.2±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、

12±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15±0.1°2-θ、16±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、17.8±0.1°2-θ、18.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ、20.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、21.7±0.1°2-θ、22.1±0.1°2-θ、23.4±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、 25.5±0.1°2-θ、26.3±0.1°2-θ、27.1±0.1°2-θ、29±0.1°2-θ、30.3±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.1±0.1°2-θ、34.3±0.1°2-θ和35.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。在一些實施例中，形式F的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、11.9±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15±0.1°2-θ和20.5±0.1°2-θ處具有特徵峰。

化合物A，形式G

【0283】 在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式G。化合物A的結晶形式G 的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a)與圖 7A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b)X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 8±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、12.1±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c)X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 8.1±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、12.1±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ 和 24.6±0.1°2-θ 處具有特徵峰；或

(d)其組合。

【0284】 在一些實施例中，化合物A的形式G的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式G的特徵為具有選自（a）至（d）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式G的特徵為具有選自（a）至（d）中的所有四種特性。

【0285】 在一些實施例中，形式G具有與圖7A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式G的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在8±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、12.1±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。在一些實施例中，形式G的X射

線粉末衍射（XRPD）圖案在8.1±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、12.1±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ處具有特徵峰。

化合物A，形式J

【0286】 在某些實施例中，化合物A為結晶。在一些實施例中，化合物A為結晶形式J。化合物A的結晶形式J 的特徵為具有以下特性中的至少一種：

(a) 與圖 8A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、6.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、11.3±0.1°2-θ、11.8±0.1°2-θ、13.2±0.1°2-θ、13.6±0.1°2-θ、14±0.1°2-θ、14.6±0.1°2-θ、15.4±0.1°2-θ、16.1±0.1°2-θ、16.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、18.3±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、20.8±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、23.5±0.1°2-θ、23.8±0.1°2-θ、24.6±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、25.2±0.1°2-θ、25.8±0.1°2-θ、26.2±0.1°2-θ、26.7±0.1°2-θ、26.8±0.1°2-θ、27.4±0.1°2-θ、27.7±0.1°2-θ、28.7±0.1°2-θ、29.3±0.1°2-θ、30.1±0.1°2-θ、31.2±0.1°2-θ、31.8±0.1°2-θ、34.1±0.1°2-θ、34.9±0.1°2-θ、35.6±0.1°2-θ、36.4±0.1°2-θ、36.7±0.1°2-θ、38.5±0.1°2-θ 和 38.8±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、22.5±0.1°2-θ 和 27.4±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 在 25°C 下從 40%RH 至 70%RH 觀察到的約 2.1%水的吸濕性和吸收性；或

(e) 其組合。

【0287】 在一些實施例中，化合物A的形式J的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少兩種。在一些實施例中，化合物A的形式J的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少三種。在一些實施例中，化合物A的形式J的特徵為具有選自（a）至（e）的特性中的至少四種。在一些實施例中，化合物A的形式J的特徵為具有選自（a）至（e）中的所有五種特性。

【0288】　在一些實施例中，形式G具有與圖8A中所示基本上相同的X射線粉末衍射（XRPD）圖案。在一些實施例中，形式G的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、6.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、11.3±0.1°2-θ、11.8±0.1°2-θ、13.2±0.1°2-θ、13.6±0.1°2-θ、14±0.1°2-θ、14.6±0.1°2-θ、15.4±0.1°2-θ、16.1±0.1°2-θ、16.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、18.3±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、20.8±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、23.5±0.1°2-θ、23.8±0.1°2-θ、24.6±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、25.2±0.1°2-θ、25.8±0.1°2-θ、26.2±0.1°2-θ、26.7±0.1°2-θ、26.8±0.1°2-θ、27.4±0.1°2-θ、27.7±0.1°2-θ、28.7±0.1°2-2-θ、θ、29.3±0.1°2-θ、30.1±0.1°2-θ、31.2±0.1°2-θ、31.8±0.1°2-θ、34.1±0.1°2-θ、34.9±0.1°2-θ、35.6±0.1°2-θ、36.4±0.1°2-θ、,36.7±0.1°2-θ、38.5±0.1°2-θ和38.8±0.1°2-θ處具有特徵峰。在一些實施例中，形式G的X射線粉末衍射（XRPD）圖案在3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、22.5±0.1°2-θ和27.4±0.1°2-θ處具有特徵峰。

結晶形式的製備

【0289】　在一些實施例中，如實施例中所概述，製備N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺的結晶形式。需要注意的是，本發明呈現的溶劑、溫度和其它反應條件可以變化。

合適的溶劑

【0290】　可給予哺乳動物（例如人）的治療劑是按照管理指南製備的。這種政府規定的準則被稱為優良製造規範（Good Manufacturing Practice）。GMP 指南概述了活性治療劑的可接受污染水平，例如最終產品中殘留溶劑的量。可接受的溶劑是適用於GMP設備並符合工業安全考慮的那些。溶劑的種類定義於例如用於人類使用之藥劑註冊之技術需求之協調的國際會議（the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）「Impurities：Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005年11月)」。

【0291】　溶劑分為三類。第1類溶劑是有毒的並且要避免。第2類溶劑是在治療劑的製備過程中限制使用的溶劑。第3類溶劑是具有低毒潛力

並且對人類健康的風險較低的溶劑。第3類溶劑的數據表明，它們在急性或短期研究中毒性較小，在遺傳毒性研究中為陰性。

【0292】　要避免的第1類溶劑包括苯；四氯化碳；1,2-二氯乙烷；1,1-二氯乙烷；及1,1,1-三氯乙烷。

【0293】　第2類溶劑的示例為乙腈、氯苯、氯仿、環已烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲醯胺、已烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基環已烷、N-甲基吡咯烷，硝基甲烷、吡啶、環丁碸、四氫化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

【0294】　具有低毒性的第3類溶劑包括乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚（MTBE）、異丙苯、二甲亞碸、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氫呋喃。

【0295】　活性藥物成分（APIs）中的殘留溶劑源自API的製造。在一些情況下，溶劑不能通過實際製造技術完全除去。適當選擇用於合成API的溶劑可提高產率，或確定諸如晶形，純度和溶解度的特性。因此，溶劑可以是合成過程中的關鍵參數。

【0296】　在一些實施例中，包含化合物A的組合物包括有機溶劑。在一些實施例中，包含化合物A的組合物包括殘餘量的有機溶劑。在一些實施例中，包含化合物A的組合物包括殘餘量的第3類溶劑。在一些實施例中，有機溶劑為第3類溶劑。在一些實施例中，第3類溶劑選自乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、異丙苯、二甲亞碸、乙醇，乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2－丙醇、乙酸丙酯和四氫呋喃。在一些實施例中，第3類溶劑選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、叔丁基甲基醚、庚烷，異丙醇和乙醇。在一實施例中，第3類溶劑是乙酸乙酯（ethyl acetate）。在一實施例中，第3類溶劑是乙酸異丙酯（isopropyl acetate）。在一實施例中，第3類溶劑是叔丁基甲基醚（ tert-butylmethylether）。在一實施例中，第3

類溶劑是庚烷(heptane)。在一實施例中,第3類溶劑是異丙醇(isopropanol)。在一實施例中,第3類溶劑是乙醇(ethanol)。

特定術語

【0297】 除非另有定義,本發明使用的所有技術和科學術語具有與要求保護的主題所屬領域的技術人員通常理解的相同含義。應當理解,前面的一般性描述和下面的詳細描述僅僅是示例性和說明性的,而不是對所要求保護的任何主題的限制。在本發明中,單數的使用包括複數,除非另有具體說明。必須注意的是,如在說明書和所附申請專利範圍中所使用的,單數形式「一個」、「一種」和「該」包括複數指示物,除非上下文另外清楚地指明。在本發明中,除非另有說明,否則「或」的使用意指「和/或」。此外,術語「包括(including)」以及諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包含的(included)」之其他形式的使用不具限制性。

【0298】 本發明使用的章節標題僅用於組織目的,而不應被解釋為限制所描述的主題。本發明中引用的所有文獻或文獻的部分(包括但不限於專利,專利申請公開,文章,書籍,手冊和論文)出於任何目的明確地以全文引用的方式併入本發明中。

【0299】 如本發明所用之關於製劑,組合物或成分的術語「可接受的」或「藥學上可接受的」意指對所治療的個體的一般健康不具有持久的有害作用或不消除化合物的生物活性或特性,並且是相對無毒的。

【0300】 如本發明所用,通過施用特定化合物或醫藥組合物來「改善」特定疾病,病症或病狀的症狀是指可歸因於施用化合物或組合物或與施用化合物或組合物相關的嚴重程度的任何減輕,發作延遲,進展減緩或持續時間縮短,無論是永久的還是暫時的,持續的還是短暫的。

【0301】 「生物利用度」是指遞送到所研究的動物或人的全身循環中的所給藥的化合物(例如,化合物A)的百分比。當靜脈內給藥時,藥物的總暴露(AUC(0-∞))通常定義為100%生物可利用的(F%)。「口服生物利用度」是指當與靜脈注射相比口服給予醫藥組合物時,化合物(例如,化合物A)被吸收到全身循環中的程度。

【0302】　「血漿濃度」是指個體體內血液的血漿組分中化合物（例如化合物A）的濃度。應理解，由於代謝和/或與其它治療劑的可能相互作用的可變性，化合物（例如化合物A）的血漿濃度可在個體之間顯著變化。根據本發明揭露的一實施例，化合物（例如，化合物A）的血漿濃度可以在個體與個體之間變化。同樣，諸如最大血漿濃度（Cmax）或達到最大血漿濃度的時間（Tmax），或血漿濃度時間曲線（AUC(0-∞)）下的總面積的值可隨個體而變化。由於這種可變性，構成化合物（例如，化合物A）的「治療有效量」所需的量可隨個體而變化。

【0303】　如本發明所用，術語「共同施用」等意在涵蓋向單個個體施用所選治療劑，並且意在包括其中藥劑通過相同或不同施用途徑或在相同或不同時間施用的治療方案。

【0304】　如本發明所用，術語「有效量」或「治療有效量」是指將在一定程度上緩解所治療的疾病或病狀的一種或多種症狀的所施用的藥劑或化合物的足夠量。結果可以是疾病的病徵，症狀或病因的減少和/或減輕，或生物系統的任何其它期望的改變。例如，用於治療用途的「有效量」是提供疾病症狀的臨床顯著降低而沒有過度不良副作用所需之包含本發明揭露的化合物的組合物的量。在任何個體情況下的合適的「有效量」可以使用諸如劑量遞增研究的技術來確定。術語「治療有效量」包括例如預防性的有效量。本發明揭露的化合物的「有效量」是有效實現期望的藥理作用或治療改善而沒有過度不良副作用的量。應理解，由於化合物（例如，化合物A）的代謝，個體的年齡，體重，一般狀況，所治療的狀況，所治療的狀況的嚴重程度和處方醫師的判斷的變化，「有效量」或「治療有效量」可隨個體而變化。僅作為示例，治療有效量可通過常規實驗確定，包括但不限於劑量遞增臨床試驗。

【0305】　術語「增強（enhance）或（enhancing）」是指增加或延長所需效果的效力或持續時間。舉例來說，「增強」治療劑的作用是指在治療疾病、病症或病狀期間在效力或持續時間方面增加或延長治療劑的作用的能力。如本發明所用，「增強有效量」是指足以增強治療劑在治療疾病，病症或病狀中的作用的量。當用於個體時，有效用於該用途的量將

取決於疾病、病症或病狀的嚴重程度和病程、先前的治療、患者的健康狀況和對藥物的反應、以及治療醫師的判斷。

【0306】　本發明所用的術語「相同」是指相同的兩個或多個序列或子序列。此外，如本發明所用，術語「基本上相同」是指兩個或多個序列具有一定百分比的序列單位，當在比較窗口或指定區域上進行比較和比對以獲得最大一致性時，所述序列單位相同，如使用比較演算法或通過手動比對和目視檢查所測量。僅作為示例，如果連續單元在指定區域上具有約60%相同性、約65%相同性、約70%相同性、約75%相同性、約80%相同性、約85%相同性、約90%相同性或約95%相同性，則兩個或多個序列可為「基本上相同的」。這些百分比描述了兩個或多個序列的「相同百分比」（percent identity）。序列的相同性可以存在於長度為至少約75－100個序列單位的區域上，存在於長度為約50個序列單位的區域上，或在未指定的情況下，存在於整個序列上。該定義也指測試序列的互補序列。僅作為示例，當胺基酸殘基相同時，兩個或多個多肽序列是相同的，而如果胺基酸殘基在特定區域上是約60%相同、約65%相同、約70%相同、約75%相同、約80%相同、約85%相同、約90%相同或約95%相同，則兩個或多個多肽序列是「實質上相同的」。相同性可存在於長度為至少約75－100個胺基酸的區域上，存在於長度為約50個胺基酸的區域上，或在未指定的情況下，存在於多肽序列的整個序列上。此外，僅作為示例，當核酸殘基相同時，兩個或多個多核苷酸序列是相同的，而如果核酸殘基在特定區域上是約60%相同、約65%相同、約70%相同、約75%相同、約80%相同、約85%相同、約90%相同或約95%相同，則兩個或更多個多核苷酸序列是「實質上相同的」。相同性可以存在於長度為至少約75－100個核酸的區域上，存在於長度為約50個核酸的區域上，或在未指定的情況下，存在於多核苷酸序列的整個序列上。

【0307】　本發明使用的術語「抑制（inhibits）、（inhibiting）」或「抑制劑」是指抑制menin活性，例如menin-MLL相互作用和活性。

【0308】　本發明所用的術語「共價抑制劑」是指在與靶蛋白（例如menin或menin-MLL）接觸後導致與蛋白或在蛋白內形成新共價鍵的化合物，由此，儘管隨後存在或不存在共價抑制劑，一種或多種靶蛋白的生物

活性（例如磷酸轉移酶活性）降低或消失。在某些實施例中，抑制劑是不可逆的。

【0309】　本發明所用的術語「共價menin抑制劑」是指可與menin的胺基酸殘基形成共價鍵的menin抑制劑。在某些實施例中，抑制劑是不可逆的。

【0310】　本發明所用的術語「調節」意指直接或間接地與靶標相互作用以改變靶標的活性，包括（僅作為示例）增強靶標的活性、抑制靶標的活性、限制靶標的活性或延長靶標的活性。

【0311】　如本發明所用，術語「調節劑」是指改變分子活性的化合物。例如，與不存在調節劑時的活性大小相比，調節劑可引起分子的某些活性大小的增加或減少。在某些實施例中，調節劑是降低分子的一種或多種活性的大小的抑制劑。在某些實施例中，抑制劑完全阻止分子的一種或多種活性。在某些實施例中，調節劑是活化劑，其增加分子的至少一種活性的大小。在某些實施例中，調節劑的存在導致沒有調節劑的情況下不發生的活性。

【0312】　本發明所用的術語「預防有效量」是指施用於患者的組合物的量，其將在一定程度上緩解所治療的疾病，病症或病狀的一種或多種症狀。在此類預防性應用中，此類量可取決於患者的健康狀態、體重等。通過常規實驗，包括但不限於劑量遞增臨床試驗，確定這樣的預防有效量被認為完全在本領域技術範圍內。

【0313】　本發明所用的術語「個體」是指作為治療，觀察或實驗對象的動物。僅作為示例，個體可以是但不限於哺乳動物，包括但不限於人。

【0314】　如本發明所用，術語「靶活性」（target activity）是指能夠被選擇性調節劑調節的生物活性。某些示例性靶活性包括但不限於結合親和力、訊號傳導、酶活性、腫瘤生長、發炎或發炎相關過程、以及與疾病或病症相關的一種或多種症狀的改善。

【0315】　如本發明所用，術語「靶蛋白」是指能夠被選擇性結合化合物結合的分子或蛋白的一部分。在某些實施例中，靶蛋白是menin。

【0316】　本發明所用的術語「治療（treat）」、「治療（treating）」或「治療（treatment）」包括緩解，減輕或改善疾病或病症的症狀，預防其它症狀，改善或預防症狀的潛在代謝原因，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的發展，緩解疾病或病症，使疾病或病症消退，緩解由疾病或病症引起的病症或停止疾病或病症的症狀。術語「治療（treat）」、「治療（treating）」或「治療（treatment）」包括但不限於預防性和/或治療性治療。

【0317】　如本發明所用，IC_{50}是指在測量此類響應的測定中實現最大響應的50%抑制（諸如抑制menin）的特定測試化合物的量、濃度或劑量。

【0318】　如發明文所用，EC_{50}是指在由特定測試化合物誘導，引起或加強的特定反應的最大表達的50%處引起劑量依賴性反應的特定測試化合物的劑量，濃度或量。

醫藥組合物/製劑

【0319】　醫藥組合物可以使用一種或多種生理學上可接受的載體（包括賦形劑和助劑）以常規方式配製，所述載體促進將活性化合物加工成可藥用的製劑。適當的製劑取決於所選擇的給藥途徑。任何熟知的技術，載體和賦形劑可以適當地使用並且如本領域所理解的。除了本發明所述的那些之外，醫藥組合物的概述可參見例如Remington：The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed （Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995）；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.（Lippincott Williams & Wilkins1999），它們中的每一個以全文引用的方式併入本發明中。

【0320】　本發明所用的醫藥組合物是指化合物（例如化合物A）與其它化學組分（例如載體、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑和/或賦形劑）的混合物。醫藥組合物有助於將化合物給予個體施用（例如，哺乳動物）。在實施本發明提供的治療方法或用途時，將治療有效量的例

如化合物A以醫藥組合物形式施用於患有待治療的疾病、病症或病狀的個體（例如哺乳動物）。在一實施例中，個體是哺乳動物。在一實施例中，哺乳動物是人。治療有效量可根據疾病的嚴重程度，個體的年齡和相對健康狀況，所用化合物的效力和其它因素而廣泛變化。化合物可單獨使用或作為混合物的組分與一種或多種治療劑組合使用。

【0321】　本發明所用的術語「藥物組合」是指由多於一種活性成分的混合或組合產生的產品，並且包括活性成分的固定和非固定組合。術語「固定組合」是指活性成分（例如化合物A和共用藥物）均以單一實體或劑量的形式同時施用於個體。術語「非固定組合」意指活性成分例如化合物A和共同活性劑作為單獨實體同時，並行或無特定間隔時間限制地依序施用於個體，其中此類施用在個體體內提供兩種化合物的有效水平。後者也適用於雞尾酒療法，例如施用三種或更多種活性成分。

【0322】　在一些實施例中，將結晶化合物A摻入醫藥組合物中以提供固體口服劑型。在其他實施例中，結晶化合物A用於製備除口服固體劑型以外的醫藥組合物。本發明所述的醫藥製劑可通過多種施用途徑施用至個體，包括但不限於口服、注射（例如靜脈、皮下、肌內）、鼻內、口頰、局部、直腸或經皮施用途徑。本發明所述的醫藥製劑包括但不限於水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

【0323】　包含本發明所述的化合物的醫藥組合物可以以常規方式製備，例如通過常規的混合、溶解、製粒、製糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或壓縮方法。

劑型

【0324】　本發明所述的醫藥組合物可以配製用於通過任何常規方式向個體（例如哺乳動物）施用，所述常規方式包括但不限於口服，注射（例如靜脈、皮下或肌內）、口頰、鼻內、直腸或經皮施用途徑。如本發明所用，術語「個體」用於意指動物，例如哺乳動物，包括人類或非人類。術語患者和個體可以互換使用。

【0325】　此外，本發明所述之包含化合物A的醫藥組合物可以配製成任何合適的劑型，包括但不限於固體口服劑型、控制釋放製劑、速溶製劑、發泡製劑、錠劑。粉劑、丸劑、膠囊、延遲釋放製劑、延長釋放製劑、脈衝釋放製劑、多顆粒製劑和混合的速釋和控制釋放製劑。

【0326】　用於口服使用的醫藥製劑可以通過以下方式獲得：將一種或多種固體賦形劑與一種或多種本發明所述的化合物混合，任選地研磨所得混合物，並且如果需要，在添加合適的助劑之後加工顆粒的混合物，以獲得錠劑或糖衣丸芯。合適的賦形劑包括例如填充劑如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶形纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其它如聚乙烯吡咯烷酮（PVP或聚維酮）或磷酸鈣。如果需要，可以加入崩解劑，例如交聯的交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或藻酸或其鹽如藻酸鈉。

【0327】　可以口服使用的醫藥製劑包括由明膠製成的推合（push-fit）膠囊、以及由明膠和增塑劑如甘油或山梨醇製成的密封軟膠囊。推合膠囊可以含有與填充劑（例如乳糖）、黏合劑（例如澱粉）和/或潤滑劑（例如滑石或硬脂酸鎂）以及任選的穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮在合適的液體中，例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可以加入穩定劑。用於口服給藥的所有製劑應該是適於這種給藥的劑量。

【0328】　在一些實施例中，本發明揭露的固體劑型可以是錠劑（包括懸浮錠劑、速溶錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、發泡錠或囊片）、丸劑、粉末（包括無菌包裝粉末、可分配粉末或發泡粉末）、膠囊（包括軟膠囊或硬膠囊，例如由動物來源的明膠或植物來源的HPMC製成的膠囊，或「噴灑膠囊」）、固體分散體、固溶體、生物溶蝕劑型、控制釋放製劑、脈衝釋放劑型、多顆粒劑型，丸劑，顆粒劑或氣霧劑。在其他實施例中，醫藥製劑為粉末形式。在其他實施例中，醫藥製劑為錠劑形式，包括但不限於速溶片（fast-melt tablet）。另外，本發明所述的醫藥製劑可以作為單個膠囊或多個膠囊劑型施用。在一些實施例中，醫藥製劑以兩個、或三個、或四個膠囊或錠劑施用。

【0329】　在一些實施例中，通過將化合物A的顆粒與一種或多種藥物賦形劑混合以形成散裝共混組合物來製備固體劑型，例如錠劑、發泡錠（effervescent tablets）和膠囊。當提及這些散裝共混組合物為均勻的時，是指化合物A的顆粒均勻地分散在整個組合物中，使得組合物可以容易地再分成同等有效的單位劑型，例如錠劑、丸劑和膠囊。單個單位劑量還可以包括薄膜包衣，其在口服攝取或與稀釋劑接觸時崩解。這些製劑可通過常規藥理學技術製備。

【0330】　常規藥理學技術包括例如以下方法中的一種或其組合：(1) 乾混（dry mixing）；(2) 直接壓片（direct compression）；(3) 研磨；(4) 乾燥或非水性製粒（dry or non-aqueous granulation）；(5) 濕式製粒（wet granulation）；或（6）摻合（fusion）。參照例如Lachman等人The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)。其它方法包括例如噴霧乾燥、鍋包衣、熔融製粒、製粒、流體化床噴霧乾燥或包衣（例如沃斯特包衣）、切向包衣、頂部噴霧、壓片、擠出等。

【0331】　本發明所述的藥物固體劑型可包含化合物A和一種或多種藥學上可接受的添加劑，諸如相容的載體、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、潤濕劑、增塑劑、穩定劑、滲透促進劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一種或多種組合。在其它態樣中，使用標準包衣方法，例如*Remington's pharmaceutical sciences*, 20thEdition（2000）中描述的那些，在化合物A的製劑周圍提供膜包衣。在一實施方案中，化合物A的一些或全部顆粒被包衣。在另一實施例中，化合物A的一些或全部顆粒是微膠囊化的（microencapsulated）。在又一實施例中，化合物A的顆粒不是微膠囊化的，並且是未包衣的。

【0332】　適用於本發明所述固體劑型的載體包括但不限於阿拉伯膠、明膠、膠體二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、硬脂醯乳酸鈉、角叉菜膠、甘油單酯、甘油二酯、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露醇等。

【0333】　適用於本發明所述固體劑型的填充劑包括（但不限於）乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、葡聚醣、澱粉、預糊化澱粉、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯（HPMCAS）、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇等。

【0334】　為了盡可能有效地從固體劑型基質中釋放化合物（例如化合物A），通常在製劑中使用崩解劑，特別是當劑型用黏合劑壓制時。當水分被吸收到劑型中時，崩解劑通過溶脹或毛細管作用幫助劑型基質破裂。用於本發明所述的固體劑型的合適的崩解劑包括但不限於天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel®PH101、Avicel®PH102、Avicel®PH105、Elcema®P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®及Solka-Floc®、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉（Ac-Di-Sol®）、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum®HV（矽酸鎂鋁）；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。在本發明提供的一些實施例中，崩解劑選自天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯之交聯羧甲纖維素、交聯澱粉（諸如乙醇酸澱粉鈉）、交聯聚合物（諸如交聯普維酮）、交聯聚乙烯吡咯啶酮、海藻酸鈉、黏土及膠。在本發明提供的一些實施例中，崩解劑是交聯羧甲基纖維素鈉。

【0335】　黏合劑賦予固體口服劑型製劑黏著性。對於粉末填充的膠囊製劑，它們有助於可填充到軟殼或硬殼膠囊中的塞子形成，對於錠劑製劑，它們確保錠劑在壓縮後保持完整，並有助於確保在壓縮或填充步驟

之前的共混均勻性。適用作本發明所述的固體劑型中的黏合劑的材料包括但不限於羧甲基纖維素、甲基纖維素（例如Methocel®）、羥丙基甲基纖維素（例如羥丙甲纖維素USP Pharmacoat-603）、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯（Aqoate HS-LF及HS）、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素（例如Klucel®）、乙基纖維素（例如Ethocel®）及微晶纖維素（例如Avicel®）、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、黃蓍膠、糊精；糖，諸如蔗糖（例如Dipac®）、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇（例如Xylitab®）、乳糖；天然或合成膠，諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、加特膠、艾斯殼黏液、澱粉、聚乙烯吡咯啶酮（例如Povidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10及Povidone®K-12）、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

【0336】　通常，在粉末填充的明膠膠囊製劑中使用20-70%的黏合劑用量（binder levels）。錠劑製劑中黏合劑的用量隨直接壓縮、濕法製粒、輥壓或其它賦形劑如本身可用作中等黏合劑的填充劑的使用而變化。本領域技術人員可以確定製劑的黏合劑用量，但是錠劑製劑中至多70%的黏合劑使用用量是常見的。

【0337】　用於本發明所述的固體劑型的合適的潤滑劑或助流劑包括但不限於硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯富馬酸鈉、鹼金屬和鹼土金屬鹽如鋁、鈣、鎂和鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇如Carbowax™、PEG4000、PEG5000、PEG6000、丙二醇、油酸鈉、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯，、桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及其類似物。在本發明提供的一些實施例中，潤滑劑選自由以下所組成的組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉，硬脂醯富馬酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅和蠟。在本發明提供的一些實施例中，潤滑劑是硬脂酸鎂。

【0338】　適用於本發明所述的固體劑型的稀釋劑包括但不限於糖（包括乳糖、蔗糖和右旋糖）、多醣（包括葡萄糖結合劑和麥芽糖糊精）、多元醇（包括甘露醇、木糖醇和山梨糖醇）、環糊精等。在本發明提供的

一些實施例中，稀釋劑選自乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露醇、木糖醇、山梨醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、微晶纖維素、微纖維素和滑石。在本發明提供的一些實施例中，稀釋劑是微晶纖維素。

【0339】　術語「非水溶性稀釋劑」表示通常用於醫藥製劑的化合物，例如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉和微晶纖維素、以及微纖維素（例如，具有約0.45g/cm3的密度；例如，Avicel、粉狀纖維素）和滑石。

【0340】　用於本發明所述的固體劑型的合適的潤濕劑包括例如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨醇單油酸酯、脫水山梨醇單月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯、四級銨化合物（例如，Polyquat10®）、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、甘油三乙酸酯、維生素E TPGS等。

【0341】　適用於本發明所述固體劑型的表面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、脫水山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷和環氧丙烷的共聚物，例如Pluronic®（BASF）等。在本發明提供的一些實施例中，表面活性劑選自月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷和環氧丙烷的共聚物。在本發明提供的一些實施例中，表面活性劑是月桂基硫酸鈉。

【0342】　用於本發明所述的固體劑型的合適的懸浮劑包括但不限於聚乙烯吡咯烷酮（polyvinylpyrrolidone），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，例如聚乙二醇可具有約300至約6000，或約3350至約4000，或約5400至約7000的分子量；乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物（S630）；羧甲基纖維素鈉（sodium carboxymethylcellulose）；甲基纖維素；羥丙基甲基纖維素（hydroxy-propylmethylcellulose）；聚山梨醇酯80（polysorbate-80）；羥乙基纖維素（hydroxyethylcellulose）；海藻酸鈉；樹膠，例如黃蓍膠和阿拉伯膠；瓜爾膠；三仙膠，包括黃原膠；糖；纖維素製品，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維、羥乙基纖維素、

聚山梨醇酯－80、海藻酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚維酮等。

【0343】　適用於本發明所述固體劑型的抗氧化劑包括例如二丁基羥基甲苯（BHT）、抗壞血酸鈉（sodium ascorbate）和維生素E（tocopherol）。

【0344】　應當理解，在本發明所述的固體劑型中使用的添加劑之間存在相當大的重疊。因此，以上列出的添加劑應被認為僅僅是示例性的，而不是對可包含在本發明所述的固體劑型中的添加劑類型的限制。這些添加劑的量可由本領域技術人員根據所需的特定特性容易地確定。

【0345】　在其他實施例中，醫藥製劑的一層或多層被增塑。說明性地，增塑劑通常是高沸點固體或液體。合適的增塑劑可添加塗料組合物的約0.01重量%至約50重量%（w/w）。增塑劑包括但不限於鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑（stearol）、硬脂酸酯和蓖麻油。

【0346】　壓製錠劑是藉由壓制上述製劑的散裝共混物而製備的固體劑型。在各種實施例中，設計成在口中溶解的壓製錠劑將包含一種或多種調味劑。在其他實施例中，壓製錠劑將包括圍繞最終壓製錠劑的膜。在一些實施例中，膜包衣可提供化合物（例如化合物A）從製劑的延遲釋放。在其他實施例中，膜包衣有助於患者順應性（patient compliance）（例如，Opadry®包衣或糖包衣）。包含Opadry®的膜包衣通常為錠劑重量的約1%至約3%。在其他實施例中，壓製錠劑包括一種或多種賦形劑。

【0347】　例如，藉由將化合物（例如，化合物A）的製劑的散裝共混物放置在膠囊來製備。在一些實施例中，將製劑（非水性懸浮液和溶液）置於軟明膠膠囊中。在其他實施例中，將製劑置於標準明膠膠囊或非明膠膠囊如包含HPMC的膠囊中。在其他實施例中，將製劑置於分散型膠囊（sprinkle capsule）中，其中膠囊可以整個吞嚥，或者可以打開膠囊並在進食前將內容物灑在食物上。在一些實施例中，治療劑量被分成多個（例如，兩個、三個或四個）膠囊。在一些實施例中，製劑的整個劑量以膠囊形式提供。

【0348】　在各種實施例中，將化合物A的顆粒和一種或多種賦形劑乾混並壓製成例如錠劑的塊狀物，其具有足以提供醫藥組合物的硬度，所述醫藥組合物在口服給藥後在小於約30分鐘、小於約35分鐘、小於約40分鐘、小於約45分鐘、小於約50分鐘、小於約55分鐘或小於約60分鐘內基本上崩解，從而將製劑釋放到胃腸液中。

【0349】　在另一態樣中，劑型可包括微膠囊化製劑。在一些實施例中，一種或多種其它相容材料存在於微膠囊化材料中。示例性材料包括但不限於pH調節劑、溶蝕促進劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑和載體材料如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、表面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑和稀釋劑。

【0350】　可用於本發明所述的微囊包封的材料包括與化合物（例如，化合物A）相容的材料，其將化合物（例如，化合物A）與其它不相容的賦形劑充分分離。與化合物（例如，化合物A）相容的材料是指那些能延遲化合物（例如，化合物A）活體內（in vivo）釋放的材料。

【0351】　可用於延遲包含本發明所述化合物的製劑的釋放的示例性微膠囊化材料包括但不限於，羥丙基纖維素醚（HPC），諸如Klucel®或Nisso HPC；低取代羥丙基纖維素醚（L-HPC）；羥丙基甲基纖維素醚（HPMC），諸如Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843；甲基纖維素聚合物，諸如Methocel®-A；羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯Aqoat（HF-LS、HF-LG、HF-MS）及Metolose®；乙基纖維素（EC）及其混合物，諸如E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®；聚乙烯醇（PVA），諸如Opadry AMB；羥乙基纖維素，諸如Natrosol®；羧甲基纖維素及羧甲基纖維素之鹽（CMC），諸如Aqualon®-CMC；聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物，諸如Kollicoat IR®；單酸甘油酯（Myverol）；三酸甘油酯（KLX）；聚乙二醇；改性食物澱粉；丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物，諸如Eudragit®EPO、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及Eudragit®NE 40D；鄰苯二甲酸乙酸纖維

素，西比薄膜（sepifilm），諸如HPMC與硬脂酸、環糊精之混合物；及此等物質的混合物。

【0352】　在其他實施例中，將增塑劑如聚乙二醇，例如PEG300、PEG400、PEG600、PEG800、PEG1450和PEG3350、硬脂酸、丙二醇、油酸和三醋精摻入微膠囊材料中。在其他實施例中，可用於延遲醫藥組合物釋放的微膠囊化材料來自USP或國家處方集（National Formulary, NF）。在其他實施例中，微膠囊化材料是Klucel。在其他實施例中，微膠囊化材料是甲基纖維素（methocel）。

【0353】　微膠囊化的化合物（例如，化合物A）可以通過本領域普通技術人員已知的方法配製。這些已知的方法包括例如噴霧乾燥製程、轉盤-溶劑製程、熱熔融製程、噴淋冷卻法、流體化床、靜電沈積、離心擠壓、旋轉懸浮分離、在液體-氣體或固體-氣體界面處聚合、加壓擠壓或噴淋溶劑萃取浴。除了這些之外，還可以使用幾種化學技術，例如，複合凝聚法、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容性、液體介質中的界面聚合、原位聚合、液體中乾燥以及液體介質中的去溶劑化。此外，也可以使用其它方法，例如輥壓、擠出/滾圓、凝聚或奈米顆粒塗覆。

【0354】　在一實施例中，化合物A的顆粒在配製成上述形式之一之前被微膠囊化。在另一實施例中，一些或大部分顆粒在進一步配製之前通過使用標準包衣程序進行包衣，如描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)中的程序。

【0355】　在其他實施例中，化合物A的固體劑量製劑用一層或多層增塑（包衣）。說明性地，增塑劑通常是高沸點固體或液體。合適的增塑劑可添加包衣組合物的約0.01重量%至約50重量%（w/w）。增塑劑包括但不限於鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑（stearol）、硬脂酸酯和蓖麻油。

【0356】　在其他實施例中，包含具有化合物A的製劑的粉末可配製成包含一種或多種藥物賦形劑和調味劑。這樣的粉末可以例如通過將製劑和任選的藥物賦形劑混合以形成散裝共混組合物來製備。另外的實施例

還包括懸浮劑和/或潤濕劑。將該散裝共混物均勻地細分成單位劑量包裝或多劑量包裝單位。

【0357】　在其他實施例中，發泡粉（effervescent powder）也根據本發明製備。發泡鹽已經用於將藥物分散在水中用於口服給藥。發泡鹽是在乾燥混合物中含有藥劑的顆粒或粗粉，通常由碳酸氫鈉，檸檬酸和/或酒石酸組成。當將本發明所述組合物的鹽加入水中時，酸和鹼反應釋放二氧化碳氣體，從而引起「發泡」。發泡鹽的示例包括例如下列成分：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉和碳酸鈉、檸檬酸和/或酒石酸的混合物。任何導致二氧化碳釋放的酸－鹼組合都代替碳酸氫鈉、檸檬酸和酒石酸的組合，只要這些成分適合於藥物用途並且導致約6.0或更高的pH。

【0358】　在一些實施例中，本發明所述的固體劑型可配製為腸溶包衣延遲釋放口服劑型（即，本發明所述的醫藥組合物的口服劑型，其利用腸溶包衣以影響在胃腸道的小腸中的釋放）。腸溶包衣劑型可以是含有活性成分和/或擠出的錠劑/模具（包衣的或未包衣的），其含有活性成分和/或其他組合物組分的顆粒、粉末、小丸、珠粒或粒，該活性成分和/或其他組合物組分本身是包衣的或未包衣的。腸溶包衣的口服劑型還可以是含有固體載體或組合物的丸粒、珠粒或顆粒的膠囊（包衣的或未包衣的），該固體載體或組合物本身是包衣的或未包衣的。

【0359】　本發明所用的術語「延遲釋放」是指這樣的遞送，其中所述釋放可在腸道中的某一通常可預測的位置實現，所述位置比如果沒有延遲釋放改變將實現的位置更遠。在一些實施例中，延遲釋放的方法是包衣。任何包衣應施加至足夠的厚度，使得整個包衣在pH低於約5時不溶解於胃腸液中，但在pH約5及以上時溶解。預期顯示pH依賴性溶解度分佈的任何陰離子聚合物可用作本發明所述的方法和組合物中的腸溶包衣以實現遞送至下胃腸道。在一些實施例中，本發明所述的聚合物為陰離子羧基聚合物（anionic carboxylic polymers）。在其他實施例中，聚合物及其相容的混合物及其一些特性包括但不限於：

■蟲膠（shellac），也稱為純化紫膠（purified lac），是從昆蟲的樹脂分泌物獲得的精製產物。該包衣在pH>7時溶解在介質中；

■丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的效能（主要是它們在生物流體中的溶解性）可以基於取代的程度和類型而變化。合適的丙烯酸聚合物的示例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸銨共聚物。Eudragit系列E、L、S，RL、RS和NE（Rohm Pharma）可以以溶解在有機溶劑，水性分散液或乾燥散劑中的形式獲得。Eudragit系列RL、NE 和RS不溶於胃腸道中，但可滲透且主要用於結腸靶向。Eudragit系列E可溶於胃中。Eudragit系列L、L-30D和S不溶於胃而溶於腸中；以及

■纖維素衍生物。合適的纖維素衍生物的示例包括乙基纖維素；和纖維素的部分乙酸酯與鄰苯二甲酸酐的反應混合物。性能可以基於取代的程度和類型而變化。鄰苯二甲酸乙酸纖維素（CAP）在pH>6時溶解。Aquateric（FMC）是基於水溶液的系統且為粒子＜1 μm之噴霧乾燥CAP假乳膠。Aquateric中的其它組分可包括pluronics、Tweens 和乙醯化單酸甘油酯。其它合適的纖維素衍生物包括纖維素乙酸酯偏苯三酸酯（Eastman）；甲基纖維素（Pharmacoat，Methocel）；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯（HPMCP）；羥丙基甲基纖維素丁二酸酯酯（HPMCS）；和羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯（例如AQOAT（shin etsu））。效能可以基於取代的程度和類型而變化。例如，HPMCP 如HP-50、HP-55、HP-55S和HP-55F級是合適的。效能可以基於取代的程度和類型而變化。例如，合適等級的羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯包括但不限於，AS-LG （LF），其在pH 5下溶解；AS-MG（MF），其在pH5.5下溶解；及AS-HG（HF），其在較高pH下溶解。這些聚合物作為顆粒或作為水性分散液的細粉末提供；和聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯（PVAP）。PVAP在pH>5時溶解，並且對水蒸氣和胃液的滲透性小得多。

【0360】 在一些實施例中，包衣可含有且一般含有增塑劑並可能含有此項技術中熟知之其他包衣賦形劑，諸如著色劑、滑石及/或硬脂酸鎂合適的增塑劑包括檸檬酸三乙酯（Citroflex2）、三醋精（三乙酸甘油酯）、乙醯檸檬酸三乙酯（CitroflecA2）、Carbowax400（聚乙二醇400）、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化單酸甘油酯、甘油，脂肪酸酯、丙二醇和鄰苯二甲酸二丁酯。特別地，陰離子羧基丙烯酸聚合物通常含有10-25重量%的增塑劑，特別是鄰苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯和

甘油三乙酸酯。使用常規包衣技術如噴霧或鍋包衣（pan coating）來施用包衣。包衣厚度必須足以確保口服劑型保持完整直至達到腸道中之所需局部傳遞部位。

【0361】　可以將著色劑，防黏劑，表面活性劑，消泡劑，潤滑劑（例如，巴西棕櫚蠟或PEG）代替增塑劑加入到包衣中以溶解或分散包衣材料，並改善包衣性能和包衣產品。

【0362】　在其他實施例中，使用脈動劑型（Pulsatile Dosage Form）遞送本發明所述之包含化合物A的製劑。脈動劑型能夠在受控滯後時間後的預定時間點或在特定部位提供一個或多個立即釋放脈衝。許多其他類型之控制釋放系統為一般技術者已知且適於與本發明所述之製劑一起使用。此類遞送系統的示例包括例如基於聚合物的系統，如基於聚合物的系統，諸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酸酐及聚己內酯；多孔性基質；基於非聚合物的系統，其為脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，諸如單酸酐油酯、二酸酐油酯及三酸酐油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽的系統；蠟包衣；生物溶蝕性劑型；使用習知黏合劑的壓縮錠劑及其類似物。參件例如Liberman等人，Pharmaceutical Dosage Forms，第2版,第1卷, 第209-214頁(1990)；Singh等人，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第2版, 第751-753頁(2002)；美國專利第4,327,725號、第4,624,848號、第4,968,509號、第5,461,140號、第5,456,923號、第5,516,527號、第5,622,721號、第5,686,105號、第5,700,410號、第5,977,175號、第6,465,014號和第6,932,983號，其中的每一個都通過引用的方式具體併入本發明中。

【0363】　在一些實施例中，提供了醫藥製劑，其包含化合物A的顆粒，至少一種分散劑或懸浮劑，用於口服施用於個體。製劑可以是用於懸浮的粉末和/或顆粒，並且當與水混合時，獲得基本上均勻的懸浮液。

【0364】　應當理解，在本發明所述的水性分散液或懸浮液中使用之以上列出的添加劑之間存在重疊，因為給定的添加劑通常由本領域的不同從業者不同地分類，或通常用於若干不同功能中的任一種。因此，以上列出的添加劑應被認為僅僅是示例性的，而不是對可包含在本發明所述製

劑中的添加劑類型的限制。這些添加劑的量可由本領域技術人員根據所需的特定性能容易地確定。

給藥和治療方案

【0365】 在一些實施例中，向個體（例如哺乳動物）施用的化合物A的量為300mg/天直至並包括1000mg/天。在一些實施例中，向個體（例如哺乳動物）施用的化合物A的量為420 mg/天直至並包括840 mg/天。在一些實施例中，向個體（例如哺乳動物）施用的化合物A的量為約420mg/天、約560mg/天或約840mg/天。在一些實施例中，向個體（例如哺乳動物）施用的化合物A的量為約300mg/天、約325mg/天、約350mg/天、約375mg/天、約400mg/天、約425mg/天、約450mg/天、約475mg/天、約500mg/天、約525mg/天、約550mg/天、約560mg/天、約575mg/天、約600mg/天、約625mg/天、約650mg/天、約675mg/天、約700mg/天、約725mg/天、約750mg/天、約775mg/天，約800mg/天、約825mg/天、約840mg/天、約850mg/天、約875mg/天、約900mg/天、約925mg/天、約950mg/天、約975mg/天或約1000mg/天。在一些實施例中，向哺乳動物施用的化合物A的量為約420mg/天。在一些實施例中，向哺乳動物施用的化合物A的量為約560mg/天。在一些實施例中，化合物A的AUC_{0-24}在約150ng*h/mL與約3500ng*h/mL 之間。在一些實施例中，化合物A的AUC_{0-24}在約500ng*h/mL 與約1100ng*h/mL之間。在一些實施例中，口服施用化合物A。在一些實施例中，每天一次，每天兩次或每天三次施用化合物A。在一些實施例中，每天施用化合物A。在一些實施例中，每天施用一次化合物A。在一些實施例中，每隔一天施用化合物A。在一些實施例中，化合物A為維持療法。

【0366】 在某些實施例中，化合物A的劑量選自25mg至1000mg。在某些實施例中，化合物A的劑量選自25mg至750mg。在某些實施例中，化合物A的劑量選自25mg至650mg。在某些實施例中，化合物A的劑量選自25mg至500mg。在某些實施例中，化合物A的劑量選自25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、325mg、500mg和650mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為25mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為50mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為75mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為100mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為125mg。在某些

實施例中，化合物A的劑量為150mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為175mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為200mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為325mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為500mg。在某些實施例中，化合物A的劑量為650mg。

【0367】　在某些實施例中，每天施用化合物A。在某些實施例中，每天施用兩次化合物A。在某些實施例中，每天施用三次化合物A。在某些實施例中，每天施用四次化合物A。在某些實施例中，以分次劑量每日施用化合物A。在某些實施例中，每天施用化合物A持續28天的周期。

【0368】　化合物A可用於製備藥物，所述藥物用於抑制menin或其同系物（homolog），或用於治療至少部分受益於抑制menin或其同系物的疾病或病症，包括診斷患有血液惡性腫瘤的個體。此外，在需要這種治療的個體中治療本發明所述的任何疾病或病症的方法包括向所述個體施用治療有效量的含有化合物A或其藥學上可接受的鹽、藥學上可接受的N－氧化物、藥學活性代謝物、藥學上可接受的前驅藥或藥學上可接受的溶劑化物的醫藥組合物。

【0369】　含有化合物A的組合物可用於預防性，治療性或維持性治療。在一些實施例中，施用含有化合物A的組合物用於治療應用（例如，施用至診斷患有血液惡性腫瘤的個體）。在一些實施例中，施用含有化合物A的組合物用於治療應用（例如，施用至易患血液惡性腫瘤或處於發展血液惡性腫瘤的風險中的個體）。在一些實施例中，將含有化合物A的組合物作為維持療法施用於處於緩解中的患者。

【0370】　化合物A的量將取決於用途（例如，治療、預防或維持）。化合物A的量將取決於疾病或病狀的嚴重程度和病程、先前療法、患者的健康狀態、體重和對藥物的反應以及治療醫師的判斷。認為通過常規實驗（包括但不限於劑量遞增臨床試驗）確定這樣的治療有效量完全在本領域的技術範圍內。在一些實施例中，化合物A的用量從10mg/天直至到包括250mg/天。在一些實施例中，化合物A的用量從25mg/天直至到包括300mg/天。在一些實施例中，化合物A的用量從25mg/天直至到包括100mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約25mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約50mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約100mg/天。在一些實施例中，

化合物A的量為約150mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約200mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約250mg/天。在一些實施例中，化合物A的量為2mg/kg/天直至並包括13mg/kg/天。在一些實施例中，化合物A的量為2.5mg/kg/天直至並包括8mg/kg/天。在一些實施例中，化合物A的量為2.5mg/kg/天直至並包括6mg/kg/天。在一些實施例中，化合物A的量為2.5mg/kg/天直至並包括4mg/kg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約2.5mg/kg/天。在一些實施例中，化合物A的量為約8mg/kg/天。

【0371】　在一些實施例中，本發明所述的醫藥組合物包含約25mg的化合物A。在一些實施例中，製備包含約100mg化合物A的膠囊製劑。在一些實施例中，每天施用一種、兩種、三種、四種或五種膠囊製劑。在一些實施例中，每天施用三個或四個膠囊。在一些實施例中，每天一次施用三個140mg膠囊。在一些實施例中，每天一次施用四個140mg膠囊。在一些實施例中，每天一次施用膠囊。在其他實施例中，每天多次施用膠囊。

【0372】　在一些實施例中，化合物A每天施用一次。在一些實施例中，化合物A每天施用兩次。在一些實施例中，化合物A每天施用三次。在一些實施例中，化合物A每天施用四次。

【0373】　在一些實施例中，施用化合物A直至疾病進展，不可接受的毒性或基於個人選擇。在一些實施例中，每天施用化合物A直至疾病進展，不可接受的毒性或基於個人選擇。在一些實施例中，每隔一天施用化合物A直到疾病進展，不可接受的毒性或基於個人選擇。

【0374】　在其中患者的狀態確實改善的情況下，根據醫師的判斷，可以連續給藥化合物（例如，化合物A）；或者，所施用的藥物劑量可暫時減少或暫時中止一定時間長度（即，「藥物假期」）。藥物假期的長度可以在2天和1年之間變化，僅舉例來說，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。藥物假期期間的劑量減少可為10%－100%，僅舉例來說，包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

【0375】　一旦病人的情況得到改善，如果有必要，就會給予維持劑量。隨後，根據症狀，可以將給藥的劑量或頻率或兩者降低至保持改善的疾病，病狀或病症的水平。然而，一旦症狀復發，患者可能需要長期的間歇治療。

【0376】　對應於這樣的量的給定藥劑的量將取決於諸如特定化合物、疾病的嚴重程度、需要治療的個體或宿主的身份（例如，體重）的因素而變化，但仍然可以根據病例周圍的特定情況以本領域已知的方式常規地確定，所述特定情況包括例如，所施用的特定藥劑，施用途徑和所治療的個體或宿主。然而，一般而言，用於成人治療的劑量通常為0.02－5000mg/天或約1－1500mg/天。所需劑量可方便地以單一劑量或作為同時（或在短時間內）或以適當間隔，例如作為每天兩個、三個、四個或更多個亞劑量施用的分開劑量呈現。

【0377】　本發明所述的醫藥組合物可以是適於單次施用精確劑量的單位劑型。在單位劑型中，將製劑分成含有適當量的一種或多種化合物（例如化合物A）的單位劑量。單位劑量可以是含有離散量製劑的包裝形式。非限制性示例是包裝的錠劑或膠囊、以及小瓶或安瓿中的粉末。水性懸浮液組合物可以包裝在單劑量不可重新封閉的容器中。或者，可使用多劑量可重複封閉（reclosable ）容器，在這種情況下，組合物中通常包含防腐劑。僅作為示例，用於腸胃外注射的製劑可以以單位劑型存在，其包括但不限於安瓿，或在多劑量容器中，具有添加的防腐劑。在一些實施例中，每個單位劑型包含140mg的化合物A。在一些實施例中，每天向個體施用一個單位劑型。在一些實施例中，每天向個體施用兩個單位劑型。在一些實施例中，每天向個體施用三個單位劑型。在一些實施例中，每天向個體施用四個單位劑型。

【0378】　前述範圍僅僅是建議性的，因為關於個體治療方案的變量的數目是很大的，並且與這些推薦值有相當大的偏差是很常見的。這樣的劑量可以根據許多變量而改變，所述變量不限於所使用的化合物的活性，待治療的疾病或病症，施用模式，個體個體的要求，待治療的疾病或病症的嚴重程度和執業醫師的判斷。

【0379】　此類治療方案的毒性和治療功效可通過細胞培養物或實驗動物中的標準藥學程序來測定，包括但不限於測定LD50（使群體的50%致死的劑量）和ED50（在群體的50%中治療有效的劑量）。毒性和治療效果之間的劑量比稱為治療指數，其可以表示為LD50與ED50之間的比率。推薦顯示高治療指數的化合物。從細胞培養測定和動物研究獲得的數據可用於配製用於例如人的劑量範圍。此類化合物的劑量在包括具有最小毒性的ED50的循環濃度範圍內。劑量可以在該範圍內變化，這取決於所用的劑型和所用的給藥途徑。

組合療法

【0380】　在某些情況下，將化合物A與另一種治療劑組合給藥是合適的。

【0381】　在一實施例中，本發明所述的組合物和方法還與其它治療試劑結合使用，所述其它治療試劑其針對所治療的病況的特定有用性而選擇。通常，本發明所述的組合物以及在使用組合療法的實施例中，其它藥劑不必在相同的醫藥組合物中施用，並且由於不同的物理和化學特性，通過不同的途徑施用。在一實施例中，根據已建立的方案進行初始施用，然後，基於觀察到的效果，可以進一步調整劑量、施用模式和施用時間。

【0382】　在各種實施例中，根據疾病的性質，患者的狀況和所使用的化合物的實際選擇，同時（例如，同時地，基本上同時地，或在同一治療方案內）或順序地施用化合物。在某些實施例中，在治療方案期間每種治療劑的給藥順序和重複給藥次數的確定基於所治療的疾病和患者的狀況的評價。

【0383】　對於本發明所述的組合療法，共同施用的化合物的劑量根據所用的共同藥物的類型，所用的具體藥物，所治療的疾病或病症等而變化。

【0384】　這種組合的各化合物在單獨或組合的醫藥製劑中依次或同時給藥。在一實施例中，各個化合物將在組合醫藥製劑中同時施用。本領域技術人員將理解已知治療劑的適當劑量。

【0385】　本發明提及的組合方便地以醫藥組合物的形式與藥學上可接受的稀釋劑或載體一起使用。

【0386】　在某些實施例中，本發明揭露一種治療有需要的個體中的癌症的方法，其包含向所述個體施用一定量的化合物A。在一些實施例中，所述方法還包括施用第二癌症治療方案。

【0387】　在一些實施例中，在第二癌症治療方案之前施用menin-MLL相互作用的共價抑制劑減少了對第二癌症治療方案的免疫介導的反應。在一些實施例中，在施用atumumab之前施用化合物A減少了對atumumab的免疫介導的反應。

【0388】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含化學治療劑、類固醇、免疫治療劑、標靶治療或其組合。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含B細胞受體途徑抑制劑。在一些實施例中，B細胞受體途徑抑制劑是CD79A抑制劑、CD79B抑制劑、CD19抑制劑、Lyn抑制劑、Syk抑制劑，PI3K抑制劑、Blnk抑制劑、PLCγ抑制劑、PKCβ抑制劑或其組合。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含抗體，B細胞受體訊號傳導抑制劑、PI3K抑制劑、IAP抑制劑、mTOR抑制劑、放射性免疫治療劑，DNA損傷劑、蛋白體抑制劑、Cyp3A4抑制劑、組蛋白脫乙醯酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、刺蝟抑制劑（hedgehog inhibitor）、Hsp90抑制劑、端粒酶抑制劑、Jak1/2抑制劑、蛋白酶抑制劑、PKC抑制劑、PARP抑制劑或其組合。

【0389】　在一些實施例中，第二癌症治療方案是BCL-2抑制劑。在一些實施例中，第二癌症治療方案選自由以下所組成的組群：奧利默森（oblimersen）（G3139），ABT-737（CAS 註冊號 852808-04-9），納威妥拉（Navitoclax）（ABT-263）和維奈托克（venetoclax）（ABT-199）。在一些實施例中，第二癌症治療方案為ABT-199（維托拉斯，venetoclax）、RG7601、GDC-0199、CAS 註冊第1257044-40-8號或4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪--1-yl)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吡咯並(2,3-b)吡啶-5-基氧)苯甲醯胺)4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide)。在一些實施例中，第二癌症治療方案是ABT-199（venetoclax）並且治療是協同的。

【0390】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含苯丁酸氮芥（chlorambucil）、異環磷醯胺（ifosphamide）、小紅莓（doxorubicin）、美沙拉嗪（mesalazine）、沙利度胺（thalidomide）、來那度胺（lenalidomide）、坦羅莫司（temsirolimus）、依維莫司（everolimus）、氟達拉濱（fostamatinib）、福他替尼（fludarabine）、太平洋紫杉醇（paclitaxel）、多烯紫杉醇（docetaxel）、奧法木單抗、利妥昔單抗（rituximab）、地塞米松（dexamethasone）、潑尼松（prednisone）、CAL-101、布突默單抗（ibritumomab）、托西莫單抗（tositumomab）、硼替佐米（bortezomib）、噴司他丁（pentostatin）、內皮生長抑素（endostatin）或其組合。

【0391】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含環磷醯胺（cyclophosphamide）、羥基道諾黴素（hydroxydaunorubicin）、長春新鹼（vincristine）和潑尼松（prednisone）、以及任選的利妥昔單抗（rituximab）。

【0392】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含苯達莫司汀（bendamustine）和利妥昔單抗（rituximab）。

【0393】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含氟達拉賓（fludarabine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）和利妥昔單抗（rituximab）。

【0394】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含環磷醯胺（cyclophosphamide）、長春新鹼（vincristine）和潑尼松（prednisone）、以及任選的利妥昔單抗（rituximab）。

【0395】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含依託泊苷（etoposide）、小紅莓（doxorubicin）、長春新鹼（vincristine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、潑尼龍（prednisolone）和任選的利妥昔單抗（rituximab）。

【0396】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含地塞米松（dexamethasone）和來那度胺（lenalidomide）。

【0397】　在一些實施例中，第二癌症治療方案包含蛋白酶體抑制劑（proteasome inhibitor）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含硼替佐米（bortezomib）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含環氧酮（epoxyketone）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含埃普黴素（epoxomicin）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含四肽環氧酮

（tetrapeptide epoxyketone）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含卡非佐米（carfilzomib）。在一些實施例中，第二癌症治療包括雙硫侖（disulfram）、表沒食子兒茶素-3-鎵酸鹽（epigallocatechin-3-gallate）、鹽孢菌素A（salinosporamide A）、ONX 0912m、CEP-18770、MLN9708或MG132。

【0398】 在一些實施例中，第二癌症治療方案包含Cyp3A4抑制劑。在一些實施例中，第二癌症治療包括茚地那韋（indinavir）、奈非那韋（nelfinavir）、利托那韋（ritonavir）、克拉黴素（clarithromycin）、伊曲康唑（itraconazole）、酮康唑（ketoconazole）、及/或奈法唑酮（efazodone）。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含酮康唑（ketoconazole）。

【0399】 在一些實施例中，第二癌症治療方案包含Janus激酶（JAK）抑制劑。在一些實施例中，第二癌症治療方案包含來他替尼（Lestaurtinib）、托法替尼（Tofacitinib）、蘆可替尼（Ruxolitinib）、CYT387、巴瑞替尼（Baricitinib）或帕瑞替尼（Pacritinib）。

【0400】 在一些實施例中，第二癌症治療包括組蛋白去乙醯基酶抑制劑（HDAC抑制劑，HDI）。在一些實施例中，第二癌症治療劑包含異羥肟酸（或異羥肟酸酯），諸如曲古黴素（trichostatin A）、伏立諾他（SAHA）、貝利司他（PXD101）、LAQ824及帕比司他（LBH589）、環狀四肽，諸如特拉卜辛B（trapoxin B）、縮肽、苯甲醯胺，諸如恩替諾特（entinostat）（MS-275）、CI994及莫塞諾他（mocetinostat）（MGCD0103）、苯基丁酸（phenylbutyrate）、親電子酮或脂族酸化合物，諸如丙戊酸。

【0401】 其他癌症治療方案包括氮芥，諸如苯達莫司汀、苯丁酸氮芥、雙氯乙基甲胺（chlormethine）、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖、潑尼氮芥（prednimustine）、曲磷胺（trofosfamide）；烷基磺酸酯，如白消安（busulfan）、甘露舒凡（mannosulfan）、曲奧舒凡（treosulfan）；乙烯亞胺，如卡波醌（carboquone）、噻替派（thiotepa）、三亞胺醌（triaziquone）；亞硝基脲，如卡莫司汀、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）、鏈脲菌素（streptozocin）；環氧化物，諸如依託格魯（etoglucid）；其他烷基化劑，諸如達卡巴嗪（dacarbazine）、二溴甘露醇（mitobronitol）、哌泊

溴烷（pipobroman）、替莫唑胺（temozolomide）；葉酸類似物，諸如甲胺喋呤、培美曲塞（permetrexed）、普拉曲沙（pralatrexate）、雷替曲塞（raltitrexed）；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱（cladribine）、氯法拉濱（clofarabine）、氟達拉賓（fludarabine）、巰基嘌呤（mercaptopurine）、奈拉濱（nelarabine）、硫鳥嘌呤（tioguanine）；嘧啶類似物，諸如阿紮胞苷（azacitidine）、卡培他濱（capecitabine）、卡莫氟（carmofur）、阿糖胞苷（cytarabine）、地西他濱（decitabine）、氟尿嘧啶（fluorouracil）、吉西他濱（gemcitabine）、喃氟啶（tegafur）；長春花生物鹼，諸如長春鹼（vinblastine）、長春新鹼（vincristine）、長春地辛（vindesine）、長春氟寧（influnine）、長春瑞賓（vinorelbine）；鬼臼毒素衍生物，諸如依託泊苷、替尼泊苷（teniposide）；秋水仙鹼衍生物，諸如秋水仙胺（demecolcine）；紫杉烷，諸如多烯紫杉醇（docetaxel）、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇聚麩胺酸（paclitaxel poliglumex）；其他植物鹼及天然產物，諸如曲貝替定（trabectedin）；放線菌素，諸如放線菌素d （dactinomycin）；蒽環黴素類，諸如阿克拉黴素（aclarubicin）、道諾黴素（daunorubicin）、小紅莓（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、艾達黴素（idarubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、吡柔比星（pirarubicin）、伐柔比星（valrubicin）、左如比星（zorubincin）；其他細胞毒性抗生素，諸如博萊黴素（bleomycin）、伊沙匹隆（ixabepilone）、絲裂黴素（mitomycin）、普卡黴素（plicamycin）鉑化合物，諸如卡鉑（carboplatin）、順鉑（cisplatin）、奧沙利鉑（oxaliplatin）、賽特鉑（satraplatin）；甲基肼，諸如丙卡巴肼（procarbazine）；敏化劑，諸如胺基乙醯丙酸、乙丙昔羅（efaproxiral）、胺基乙醯丙酸甲酯、卟吩姆鈉（porfimer sodium）、替莫泊芬（temoporfin）；蛋白激酶抑制劑,諸如達沙替尼（dasatinib）、埃羅替尼（erlotinib）、依維莫司（everolimus）、吉非替尼（gefitinib）、伊馬替尼（imatinib）、拉帕替尼（lapatinib）、尼羅替尼（nilotinib）、帕唑帕尼（pazonanib）、索拉非尼（sorafenib）、舒尼替尼（sunitinib）、坦羅莫司（temsirolimus）；其他抗腫瘤劑，諸如亞利崔托寧（alitretinoin）、六甲蜜胺（altretamine）、阿紮克瑞（amzacrine）、阿那格雷（anagrelide）、三氧化二砷、天冬醯胺酶、貝瑟羅汀（bexarotene）、硼替佐米、塞內昔布（celecoxib）、迪夫托斯地尼白介素（denileukin diftitox）、

雌氮芥（estramustine）、羥基脲（hydroxycarbamide）、伊立替康（irinotecan）、氯尼達明（lonidamine）、馬索羅酚（masoprocol）、米特福賽（miltefosein）、丙脒腙（mitoguazone）、米托坦（mitotane）、奧利默森（oblimersen）、培門冬酶（pegaspargase）、噴司他丁（pentostatin）、羅米地辛（romidepsin）、斯瑪賽德（sitimagene ceradenovec）、噻唑呋林（tiazofurine）、拓朴替康（topotecan）、維甲酸（tretinoin）、伏立諾他（vorinostat）；雌激素，諸如二乙基斯替酚（diethylstilbenol）、炔雌醇（ethinylestradiol）、磷雌酚（fosfestrol）、聚磷酸雌二醇（polyestradiol phosphate）；孕激素，諸如孕諾酮（gestonorone）、甲羥孕酮（medroxyprogesterone）、甲地孕酮（megestrol）；促性腺激素釋放激素類似物，諸如布舍瑞林（buserelin）、戈舍瑞林（goserelin）、亮丙瑞林（leuprorelin）、曲普瑞林（triptorelin）；抗雌激素，諸如氟維司群（fulvestrant）、他莫昔芬（tamoxifen）、托瑞米芬（toremifene）；抗雄激素，諸如比卡魯胺（bicalutamide）、氟他胺（flutamide）、尼魯胺（nilutamide）；酶抑制劑、胺魯米特（aminoglutethimide）、阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、福美司坦（formestane）、來曲唑（letrozole）、伏羅唑（vorozole）；其他激素拮抗劑，諸如阿巴瑞克（abarelix）、地加瑞克（degarelix）；免疫刺激劑，諸如組織胺二鹽酸鹽、米伐木肽（mifamurtide）、匹多莫德（pidotimod）、普樂沙福（plerixafor）、羅喹美克（roquinimex）、胸腺五肽（thymopentin）；免疫抑制劑，諸如依維莫司（everolimus）、胍立莫司（gusperimus）、來氟米特（leflunomide）、黴酚酸（mycophenolic acid）、西羅莫司（sirolimus）；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如環孢菌素（ciclosporin）、他克莫司（tacrolimus）；其他免疫抑制劑，諸如硫唑嘌呤（azathioprine）、來那度胺、甲胺喋呤、沙立度胺；及放射性藥品，諸如碘苄胍（iobenguane）。

【0402】　其它癌症治療方案包括干擾素（interferons）、介白素（interleukins）、腫瘤壞死因子（Tumor Necrosis Factors）、生長因子（Growth Factors）等。

【0403】　其他癌症治療方案包括免疫刺激劑，諸如安西司亭（ancestim）、非格司亭（filgrastim）、來格司亭（lenograstim）、莫拉司亭（molgramostim）、派非格司亭（pegfilgrastim）和沙格司亭（sargramostim）；

干擾素，諸如天然干擾素α、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素alfacon-1、干擾素α-n1、天然干擾素β、干擾素β-1a、干擾素β-1b、干擾素γ、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b；介白素，諸如阿地白介素（aldesleukin）和奧普瑞白介素（oprelvekin）；其他免疫刺激劑，諸如BCG疫苗、醋酸格拉替雷（glatiramer acetate）、組織胺二鹽酸鹽（histamine dihydrochloride）、免疫氰素（immunocyanin）、蘑菇多醣（lentinan）、黑色素瘤疫苗、米伐木肽（mifamurtide）、培加酶（pegademase）、匹多莫德、普樂沙福（plerixafor）、聚I:C、聚ICLC、羅喹美克（roquinimex）、他索那明（tasonermin）、胸腺五肽（thymopentin）；免疫抑制劑，諸如阿巴西普（abatacept）、阿貝莫司（abetimus）、阿法賽特（alefacept）、抗淋巴細胞免疫球蛋白（馬）、抗胸腺細胞免疫球蛋白（兔）、艾庫組單抗（eculizumab）、艾法珠單抗（efalizumab）、依維莫司、胍立莫司（gusperimus）、來氟米特、木若單抗-CD3（muromab-CD3）、黴酚酸、那他珠單抗（natalizumab）和西羅莫司（sirolimus）；TNFα抑制劑，諸如阿達木單抗（adalimumab）、阿非莫單抗（afelimomab）、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)和英利昔單抗（infliximab）；介白素抑制劑，諸如阿那白滯素（anakinra）、巴利昔單抗（basiliximab）、康納單抗（canakinumab）、達利珠單抗（daclizumab）、美泊利單抗（mepolizumab）、利納西普（rilonacept）、托西利單抗（tocilizumab）和優西努單抗（ustekinumab）；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如環孢菌素（ciclosporin）和他克莫司（tacrolimus）；其他免疫抑制劑，諸如硫唑嘌呤、來那度胺、甲胺喋呤、沙立度胺。

【0404】　其他的癌症治療方案包括阿達木單抗（Adalimumab）、阿侖單抗（Alemtuzumab）、巴利昔單抗（Basiliximab）、貝伐單抗（Bevacizumab）、西妥昔單抗（Cetuximab）、聚乙二醇化賽妥珠單抗（Certolizumab pegol）、達利珠單抗（Daclizumab）、艾庫組單抗（Eculizumab）、艾法珠單抗（Efalizumab）、吉妥珠單抗（Gemtuzumab）、布突默單抗泰澤坦（Ibritumomab tiuxetan）、英利昔單抗（Infliximab）、莫羅莫那-CD3（Muromonab-CD3）、那他珠單抗（Natalizumab）、帕尼單

抗（Panitumumab）、蘭比珠單抗（Ranibizumab）、利妥昔單抗（Rituximab）、托西莫單抗（Tositumomab）、曲妥珠單抗（Trastuzumab）等或其組合。

【0405】 其他癌症治療方案包括單株抗體，諸如阿侖單抗、貝伐單抗、卡托莫西單抗（catumaxomab）、西妥昔單抗、依決洛單抗（edrecolomab）、吉妥珠單抗、奧伐木單抗、帕尼單抗、利妥昔單抗、曲妥珠單抗；免疫抑制劑，諸如艾庫組單抗、艾法珠單抗、木若單抗-CD3、那他珠單抗；TNFα抑制劑，諸如阿達木單抗、阿非莫單抗（afelimomab）、聚乙二醇化賽妥珠單抗、戈利木單抗、英利昔單抗；介白素抑制劑，諸如巴利昔單抗、康納單抗、達利珠單抗、美泊利單抗、托西利單抗、優西努單抗（ustekinumab）；放射性藥品（Radiopharmaceutical），諸如布突默單抗泰澤坦、托西莫單抗；其他單株抗體，諸如阿巴伏單抗（abagovomab）、阿達木單抗、阿侖單抗、抗-CD30單株抗體 Xmab2513、抗-MET單株抗體 MetMab、阿泊珠單抗（apolizumab）、阿撲單抗（apomab）、阿西莫單抗（arcitumomab）、巴利昔單抗、雙特異性抗體 2B1、布林莫單抗（blinatumomab）、貝倫妥單抗維多汀（brentuximab vedotin）、卡羅單抗噴地肽（capromab pendetide）、西妥木單抗（cixutumumab）、克勞地昔單抗（claudiximab）、康納木單抗（conatumumab）、達西珠單抗（dacetuzumab）、德諾單抗（denosumab）、艾庫組單抗、依帕珠單抗（epratuzumab）、依帕珠單抗、鄂托默單抗（ertumaxomab）、埃達珠單抗（etaracizumab）、非吉單抗（figitumumab）、福萊索單抗（fresolimumab）、加利昔單抗（galiximab）、加尼圖單抗（ganitumab）、吉妥珠單抗奧唑米星（gemtuzumab ozogamicin）、格雷巴土木單抗（glembatumumab）、布突默單抗（ibritumomab）、奧英妥珠單抗（inotuzumab ozogamicin）、伊派利單抗（ipilimumab）、來沙木單抗（lexatumumab）、林妥珠單抗（lintuzumab）、林妥珠單抗、魯卡木單抗（lucatumumab）、瑪帕單抗（mapatumumab）、馬妥珠單抗（matuzumab）、米拉珠單抗（milatuzumab）、單株抗體 CC49、萊西單抗（necitumumab）、尼妥珠單抗（nimotuzumab）、奧伐木單抗、奧戈伏單抗（oregovomab）、帕妥珠單抗（pertuzumab）、拉瑪庫單抗（ramacurimab）、蘭比珠單抗、希普利珠單抗（siplizumab）、索奈昔珠單抗（sonepcizumab）、他尼珠單抗（tanezumab）、托西莫單抗、曲妥珠單抗、曲美單抗（tremelimumab）、

土庫珠單抗西莫白介素（tucotuzumab celmoleukin）、維托珠單抗（veltuzumab）、維西珠單抗（visilizumab）、沃洛昔單抗（volociximab）、紮魯姆單抗（zalutumumab）。

【0406】 其他癌症治療方案包括影響腫瘤微環境，諸如細胞訊號傳導網路（如磷脂醯肌醇3-激酶（PI3K）訊號傳導路徑、自B細胞受體及IgE受體的訊號傳導）的藥劑。在一些實施例中，第二藥劑為PI3K訊號傳導抑制劑或syc激酶抑制劑。在一實施例中，syk抑制劑為R788。在另一實施例中，為PKCγ抑制劑，諸如恩紮妥林（enzastaurin）。

【0407】 影響腫瘤微環境之藥劑的示例包括PI3K訊號傳導抑制劑、syc激酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑，諸如達沙替尼（dasatinib）、埃羅替尼（erlotinib）、依維莫司、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、尼羅替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼和坦羅莫司；其他血管生成抑制劑，諸如GT-111、JI-101和R1530；其他激酶抑制劑，諸如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、戴那西尼（dinaciclib）、多韋替尼乳酸鹽（dovitinib lactate）、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、福他替尼二鈉（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抑制劑、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、祖細胞生成素、R547、R763、雷莫蘆單抗（ramucirumab）、瑞戈非尼（regorafenib）、RO5185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418和XL765。

【0408】　與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的抗癌劑的其它示例包括有絲分裂原活化蛋白激酶訊號傳導抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素（wortmannin）或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體）例如美羅華（rituxan）。

【0409】　可與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的其它抗癌劑包括阿德力黴素（Adriamycin）、放線菌素D（Dactinomycin）、博萊黴素（Bleomycin）、長春鹼、順鉑和阿西維辛（acivicin）；阿克拉黴素（aclarubicin）；鹽酸阿考達唑（acodazole hydrochloride）；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；阿地白介素；六甲蜜胺；安波黴素（ambomycin）；乙酸阿美蒽醌（ametantrone acetate）；胺魯米特（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；阿那曲唑(anastrozole)；安魏黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷（azacitidine）；阿紮替派（azetepa）；阿佐黴素（azotomycin）；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群（bisantrene hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（bisnafide dimesylate）；比折來新（bizelesin）；硫酸博萊黴素（bleomycin sulfate）；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安；放線菌素C（cactinomycin）；卡魯睾酮（calusterone）；卡醋胺（caracemide）；卡貝替姆（carbetimer）；卡鉑；卡莫司汀；鹽酸卡柔比星（carubicin hydrochloride）；卡折來新（carzelesin）；西地芬戈（cedefingol）；苯丁酸氮芥；西羅黴素（cirolemycin）；克拉屈濱（cladribine）；甲磺酸克立那托（crisnatol mesylate）；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；鹽酸道諾黴素（daunorubicin hydrochloride）；地西他濱；右奧馬鉑（dexormaplatin）；地紮胍寧（dezaguanine）；甲磺酸地紮胍寧（dezaguanine mesylate）；地吖醌（diaziquone）；小紅莓；鹽酸小紅莓（doxorubicin hydrochloride）；曲洛昔芬（droloxifene）；檸檬酸曲洛昔芬（droloxifene citrate）；丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）；達佐黴素（duazomycin）；依達曲沙（edatrexate）；鹽酸依氟鳥胺酸（eflornithine hydrochloride）；依沙蘆星（elsamitrucin）；恩洛鉑（nloplatin）；恩普胺酯（enpromate）；依匹哌啶

（epipropidine）；鹽酸表柔比星（epirubicin hydrochloride）；厄布洛唑（erbulozole）；鹽酸依索比星（esorubicin hydrochloride）；雌氮芥（estramustine）；雌氮芥磷酸鈉；依他唑唑（etanidazole）；依託泊苷；磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）；埃托寧（etoprine）；鹽酸法屈唑（fadrozole hydrochloride）；法紮拉濱（fazarabine）；非瑞替尼（fenretinide）；氟尿苷（floxuridine）；磷酸氟達拉賓（fludarabine phosphate）；氟尿嘧啶；氟西他濱（flurocitabine）；磷喹酮（fosquidone）；福司曲星鈉（fostriecin sodium）；吉西他濱；鹽酸吉西他濱（gemcitabine hydrochloride）；羥基脲（hydroxyurea）；鹽酸艾達黴素（idarubicin hydrochloride）；異環磷醯胺；依莫福辛（iimofosine）；介白素Il（包括重組介白素II或rlL2）、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-l a；干擾素γ-l b；異丙鉑（iproplatin）；鹽酸伊立替康（irinotecan hydrochloride）；乙酸蘭瑞肽（lanreotide acetate）；來曲唑；乙酸亮丙立德（leuprolide acetate）；鹽酸利阿唑（liarozole hydrochloride）；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀；鹽酸洛索蒽醌（losoxantrone hydrochloride）；馬索羅酚（masoprocol）；美登素（maytansine）；二氯甲基二乙胺鹽酸鹽（mechlorethamine hydrochloride）；乙酸甲地孕酮（megestrol acetate）；乙酸甲烯雌醇（melengestrol acetate）；美法侖；美諾立爾（menogaril）；巰基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶（metoprine）；美妥替哌（meturedepa）；米丁度胺（itindomide）；米托卡西（itocarcin）；米托羅米（mitocromin）；米托潔林（mitogillin）；米托馬星（itomalcin）；絲裂黴素；米托司培（itosper）；米托坦（mitotane）；鹽酸米托蒽醌（mitoxantrone hydrochloride）；黴酚酸；諾考達唑（nocodazole）；諾加黴素（nogalamycin）；奧馬鉑（ormaplatin）；奧昔舒侖（oxisuran）；培門冬酶（pegaspargase）；培利黴素（peliomycin）；奈莫司汀（pentamustine）；硫酸培洛黴素（peplomycin sulfate）；培磷醯胺（perfosfamide）；哌泊溴烷（pipobroman）；哌泊舒凡（piposulfan）；鹽酸吡羅蒽醌（piroxantrone hydrochloride）；普卡黴素（plicamycin）；普洛美坦（plomestane）；卟吩姆鈉；泊非羅黴素（porfiromycin）；潑尼氮芥（prednimustine）；鹽酸丙卡巴肼（procarbazine hydrochloride）；嘌呤黴素（puromycin）；鹽酸嘌呤黴素（puromycin hydrochloride）；吡唑呋喃菌素

（pyrazofurin）；利波腺苷（riboprine）；羅穀亞胺（rogletimide）；沙芬戈（safingol）；鹽酸沙芬戈；司莫司汀（semustine）；辛曲秦（simtrazene）；司泊索非鈉（sparfosate sodium）；司帕黴素（sparsomycin）；鹽酸螺旋鍺（spirogermanium hydrochloride）；螺莫司汀（spiromustine）；螺鉑（spiroplatin）；鏈黑黴素（streptonigrin）；鏈脲菌素（streptozocin）；磺氯苯脲（sulofenur）；他利黴素（talisomycin）；替康蘭鈉（tecogalan sodium）；喃氟啶（tegafur）；鹽酸替洛蒽醌（teloxantrone hydrochloride）；替莫泊芬（temoporfin）；替尼泊苷；替羅昔隆（teroxirone）；睾內酯（testolactone）；硫米嘌呤（thiamiprine）；硫鳥嘌呤；噻替派；噻唑呋林（tiazofurin）；替拉紮明（tirapazamine）；檸檬酸托瑞米芬（toremifene citrate）；乙酸曲托龍（trestolone acetate）；磷酸曲西立濱（triciribine phosphate）；曲美沙特（trimetrexate）；曲美沙特葡萄糖醛酸鹽（trimetrexate glucuronate）；曲普瑞林（triptorelin）；鹽酸妥布氯唑（tubulozole hydrochloride）；尿嘧啶氮芥（uracil mustard）；烏瑞替派（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；硫酸長春花鹼（vinblastine sulfate）；硫酸長春新鹼（vincristine sulfate）；長春地辛；硫酸長春地辛（vindesine sulfate）；硫酸長春匹定（vinepidine sulfate）；硫酸長春甘酯（vinglycinate sulfate）；硫酸長春羅新（vinleurosine sulfate）；酒石酸長春瑞賓（vinorelbine tartrate）；硫酸長春羅定（vinrosidine sulfate）；硫酸長春利定（vinzolidine sulfate）；伏羅唑；折尼鉑（zeniplatin）；淨司他（zinostatin）；及鹽酸左柔比星（zorubicin hydrochloride）。

【0410】　可與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的其它抗癌劑包括20-epi-1、25二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶（5-ethynyluracil）；阿比特龍（abiraterone）；阿克拉黴素；醯基富烯（acylfulvene）；腺環戊醇（adecypenol）；阿多來新（adozelesin）；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀（ambamustine）；艾美多（amidox）；阿米福汀（amifostine）；胺基乙醯丙酸（aminolevulinic acid）；胺柔比星（amrubicin）；安吖啶；阿那格雷（anagrelide）；阿那曲唑；穿心蓮內酯（andrographolide）；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利（antarelix）；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素（antiandrogen）、

前列腺癌瘤（prostatic carcinoma）；抗雌激素（antiestrogen）；抗新普拉通（antineoplaston）；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素（aphidicolin glycinate）；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；去嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺酶（arginine deaminase）；奧沙那寧（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；阿紮司瓊（azasetron）；阿紮托新（azatoxin）；重氮酪胺酸（azatyrosine）；巴卡亭III衍生物；巴拉諾（balanol）；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟酚（benzochlorins）；苯甲醯基星形孢菌素（benzoylstaurosporine）；β內醯胺衍生物；β-阿立辛（beta-alethine）；β克拉黴素B（betaclamycin B）；樺木酸（betulinic acid）；bFGF抑制劑；比卡魯胺（bicalutamide）；比生群（bisantrene）；雙氮丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德（bisnafide）；雙特拉汀A（bistratene A）；比折來新；比銳來特（breflate）溴匹立明；布度鈦（budotitane）；丁硫胺酸磺基肟（buthionine sulfoximine）；鈣泊三醇（calcipotriol）；鈣磷酸蛋白C（calphostin C）；喜樹鹼衍生物（camptothecin derivatives）；金絲雀痘IL-2（canarypox IL-2）；卡培他濱；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑（carboxyamidotriazole）；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑（ICOS）；栗樹精胺（castanospermine）；殺菌肽B（cecropin B）；西曲瑞克（cetrorelix）；氯芥苯丁酸（chlorambucil）；氯喹喏啉磺醯胺（chloroquinoxaline sulfonamide）；西卡前列素（cicaprost）；順式-卟啉（cis-porphyrin）；克拉屈濱；克羅米芬類似物（clomifene analogues）；克黴唑（clotrimazole）；克立黴素A；克立黴素B；康柏斯達汀A4（combretastatin A4）；康柏斯達汀類似物（combretastatin analogue）；康納京尼（conagenin）；卡那貝西汀816（crambescidin 816）；克立那托（crisnatol）；克瑞托欣8（cryptophycin 8）；克瑞托欣A衍生物（cryptophycin A derivatives）；卡拉新A（curacin A）；環戊蒽醌（cyclopentanthraquinones）；環普蘭姆（cycloplatam）；西匹黴素（cypemycin）；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽（cytarabine ocfosfate）；細胞溶解因子（cytolytic factor）；昔托斯他汀（cytostatin）；達昔單抗（dacliximab）；地西他濱；去氫膜海鞘素B（dehydrodidemnin B）；德舍瑞林（deslorelin）；

地塞米松；右異環磷醯胺（dexifosfamide）；右雷佐生；右維拉帕米（dexverapamil）；地吖醌；迪德尼B（didemnin B）；地多西（didox）；二乙基降精胺（diethylnorspermine）；二氫-5-氮雜胞苷（dihydro-5-azacytidine）；9-二噁黴素（9-dioxamycin）；二苯基螺莫司汀（diphenyl spiromustine）；多可沙諾（docosanol）；多拉司瓊；去氧氟尿苷（doxifluridine）；曲洛昔芬（droloxifene）；屈大麻酚（dronabinol）；倍癌黴素SA（duocarmycin SA）；依布硒啉（ebselen）；依考莫司汀（ecomustine）；依地福新（edelfosine）；依決洛單抗（edrecolomab）；依氟鳥胺酸（eflornithine）；欖香烯（elemene）；乙嘧替氟（emitefur）；表柔比星；愛普列特（epristeride）；雌氮芥類似物（estramustine analogue）；雌激素促效劑（estrogen agonist）；雌激素拮抗劑（estrogen antagonist）；依他唑唑（etanidazole）；磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）；依西美坦；法屈唑；法紮拉濱；非瑞替尼（fenretinide）；非格司亭；非那雄安；夫拉平度；氟卓斯汀（flezelastine）；氟斯特酮（fluasterone）；氟達拉賓；鹽酸氟道諾欣（fluorodaunorunicin hydrochloride）；福酚美克（forfenimex）；福美司坦；福司曲星（fostriecin）；福莫司汀（fotemustine）；德卟啉釓（gadolinium texaphyrin）；硝酸鎵（gallium nitrate）；加洛他濱（galocitabine）；加尼瑞克（ganirelix）；明膠酶抑制劑（gelatinase inhibitors）；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；海普法姆（hepsulfam）；海瑞古林（heregulin）；六亞甲基雙乙醯胺（hexamethylene bisacetamide）；金絲桃毒（hypericin）；伊班膦酸（ibandronic acid）；艾達黴素；艾多昔芬（idoxifene）；伊決孟酮（idramantone）；伊莫福新（ilmofosine）；伊洛馬司他（ilomastat）；咪唑吖啶酮（imidazoacridones）；咪喹莫特（imiquimod）；免疫刺激肽；胰島素，諸如生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍；碘多柔比星（iododoxorubicin）；4-甘薯醇；伊羅普拉（iroplact）；伊索拉定（irsogladine）；異苯胍唑（isobengazole）；異海利德林B（isohomohalicondrin B）；伊他司瓊（itasetron）；伽斯利德（jasplakinolide）；卡哈利德F（kahalalide F）；片螺素-N三乙酸鹽（lamellarin-N triacetate）；蘭瑞肽（lanreotide）；雷那黴素（leinamycin）；來格司亭；硫酸蘑菇多醣（lentinan sulfate）；立托斯坦汀（leptolstatin）；來曲唑；白血病抑制因子

（leukemia inhibiting factor）；白細胞α干擾素（leukocyte alpha interferon）；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林；左旋咪唑（levamisole）；利阿唑（liarozole）；線性多元胺類似物；親脂性雙醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺7（lissoclinamide 7）；洛鉑（lobaplatin）；蚯吲磷脂（lombricine）；洛美曲索（lometrexol）；氯尼達明（lonidamine）；洛索蒽醌（losoxantrone）；洛伐他汀（lovastatin）；洛索立賓（loxoribine）；勒托替康（lurtotecan）；德卟啉鎦（lutetium texaphyrin）；里斯福林（lysofylline）；溶解肽；美坦新（maitansine）；麥洛坦汀A（mannostatin A）；馬立馬司他（marimastat）；馬索羅酚（masoprocol）；馬斯平（maspin）；基質溶素抑制劑（matrilysin inhibitor）；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾（menogaril）；麥爾巴隆（merbarone）；美替瑞林（meterelin）；蛋胺酶（methioninase）甲氧氯普胺（metoclopramide）；MIF抑制劑；米非司酮（mifepristone）；米替福新（miltefosine）；米立司亭（mirimostim）；不匹配雙股RNA；丙脒腙（mitoguazone）；二溴衛矛醇（mitolactol）；絲裂黴素類似物（mitomycin analogues）；米托萘胺（mitonafide）；米托毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧（mitotoxin fibroblast growth factor-saporin）；米托蒽醌；莫法羅汀（mofarotene）；莫拉司亭（molgramostim）；單株抗體；人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌達醇（mopidamol）；多抗藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制1療法；氮芥抗癌劑；印度洋海綿B（mycaperoxide B）；分支桿菌細胞壁提取物；邁瑞酮（myriaporone）；N-乙醯地那林（N-acetyldinaline）；N上經取代之苯甲醯胺；那法瑞林（nafarelin）；納格瑞替（nagrestip）；納洛酮+戊唑星；納帕維（napavin）；奈帕特林（naphterpin）；那托司亭（nartograstim）；奈達鉑（nedaplatin）；奈莫柔比星（nemorubicin）；奈立膦酸（neridronic acid）；中性內肽酶；尼魯胺（nilutamide）；尼撒黴素（nisamycin）；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林（nitrullyn）；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽（octreotide）；奧克恩（okicenone）；寡核苷酸；奧那司酮（onapristone）；昂丹司瓊（ondansetron）；昂丹司瓊；奧拉新（oracin）；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑；奧沙特隆（osaterone）；奧沙利鉑；厄諾黴素（oxaunomycin）；巴拉烏胺（palauamine）；軟脂醯基唑欣（palmitoylrhizoxin）；帕米膦酸

（pamidronic acid）；帕納三醇（panaxytriol）；帕諾米芬（panomifene）；帕拉巴汀（parabactin）；帕折普汀（pazelliptine）；培門冬酶（pegaspargase）；培得星（peldesine）；戊聚糖聚硫酸鈉（pentosan polysulfate sodium）；噴司他丁（pentostatin）；泮托唑（pentrozole）；潘氟隆（perflubron）；培磷醯胺（perfosfamide）；紫蘇子醇（perillyl alcohol）；芬那黴素（phenazinomycin）；苯基乙酸鹽；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼（picibanil）；鹽酸匹魯卡品（pilocarpine hydrochloride）；吡柔比星（pirarubicin）；吡曲克辛（piritrexim）；普拉汀A（placetin A）；普拉汀B；纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；卟吩姆鈉；泊非羅黴素（porfiromycin）；潑尼松（prednisone）；丙基雙吖啶酮（propyl bis-acridone）；前列腺素J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑、微藻（microalgal）；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素（purpurin）；派拉瑞丁（pyrazoloacridine）；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯結合物（pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylerie conjugate）；raf拮抗劑；雷替曲塞；拉莫司瓊（ramosetron）；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀（retelliptine demethylated）；依替膦酸銲Re 186；根瘤菌素（rhizoxin）；核酶；RII瑞汀醯胺；羅穀亞胺（rogletimide）；羅希吐鹼（rohitukine）；羅莫肽（romurtide）；羅喹美克（roquinimex）；盧比龍B1（rubiginone B1）；盧伯（ruboxyl）；沙芬戈（safingol）；散特平（saintopin）；SarCNU；塞克菲特A（sarcophytol A）；沙格司亭（sargramostim）；Sdi 1模擬物；司莫司汀（semustine）；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；訊號傳導抑制劑；訊號傳導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西索菲蘭（sizofiran）；索布佐生（sobuzoxane）；硼卡鈉（sodium borocaptate）；苯基乙酸鈉；索維洛（solverol）；促生長因子結合蛋白；索納明（sonermin）；膦門冬酸（sparfosic acid）；斯卡黴素D（spicamycin D）；螺莫司汀（spiromustine）；斯蘭羅皮汀（splenopentin）；海綿抑素1（spongistatin 1）；角鯊胺（squalamine）；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺（stipiamide）；基質溶素抑制劑；索菲欣（sulfinosine）；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉斯塔（suradista）；蘇拉明（suramin）；苦馬豆素

（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）；他紮羅汀（tazarotene）替康蘭鈉（tecogalan sodium）；喃氟啶（tegafur）；碲哌喃鎓（tellurapyrylium）；端粒酶抑制劑；替莫泊芬（temoporfin）；替莫唑胺（temozolomide）；替尼泊苷（teniposide）；四氯十氧化物（tetrachlorodecaoxide）；四唑明（tetrazomine）；噻立拉斯汀（thaliblastine）；噻可拉林（thiocoraline）；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新（thymalfasin）；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南（thymotrinan）；甲狀腺刺激激素；錫乙基艾迪普林（tin ethyl etiopurpurin）；替拉紮明（tirapazamine）；二氯化二茂鈦（titanocene bichloride）；特西汀（topsentin）；托瑞米芬（toremifene）；分化全能幹細胞因子（totipotent stem cell factor）；轉譯抑制劑（translation inhibitors）；維甲酸（tretinoin）；三乙醯基尿苷（triacetyluridine）；曲西立濱（triciribine）；曲美沙特（trimetrexate）；曲普瑞林（triptorelin）；特比司瓊（tropisetron）；妥羅雄脲（turosteride）；酪胺酸激酶抑制劑；泰福斯汀（tyrphostins）；UBC抑制劑；烏苯美司（ubenimex）；泌尿生殖竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽（vapreotide）；維洛林B（variolin B）；載體系統、紅血球基因療法；維拉雷瑣（velaresol）；凡拉明（veramine）；維汀（verdins）；維替泊芬（verteporfin）；長春瑞賓（vinorelbine）；維夏汀（vinxaltine）；維他欣（vitaxin）；伏羅唑；紮諾特隆（zanoterone）；折尼鉑（zeniplatin）；亞芣維（zilascorb）；及淨司他丁司他美（zinostatin stimalamer）。

【0411】　可與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的其它抗癌劑包括烷化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥（例如，氯乙胺、環磷醯胺和苯丁酸氮芥等）、磺酸烷基酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀和洛美斯汀等）或三氮烯（例如，達卡巴嗪等）。抗代謝物的示例包括但不限於葉酸類似物（例如甲胺喋呤）或嘧啶類似物（例如阿糖胞苷）、嘌呤類似物（例如巯基嘌呤，硫鳥嘌呤和噴司他丁）。

【0412】　可與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的烷化劑的示例包括但不限於氮芥（例如，二氯甲基

二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥和美法崙等）、乙烯亞胺和甲基三聚氰胺（例如，六甲基三聚氰胺和噻替派）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀和鏈脲菌素等）或三氮烯（例如，達卡巴嗪等）。抗代謝物的示例包括但不限於葉酸類似物（例如甲氨蝶呤）或嘧啶類似物（例如氟尿嘧啶，氟尿苷和阿糖胞苷）和嘌呤類似物（例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤和噴司他丁）。

【0413】　通過由於穩定的微管而使細胞停滯在G2-M期起作用並且可以與menin-MLL相互作用化合物（例如，化合物A）的共價抑制劑組合使用的抗癌劑的示例包括但不限於以下市售藥物和開發中的藥物：厄布洛唑（亦稱為R-55104）、海兔毒素（Dolastatin）10（亦稱為DLS-10及NSC-376128）、羥乙基磺酸米伏布林（Mivobulin isethionate）（亦稱為CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來（Discodermolide）（亦稱為NVP-XX-A-296）、ABT-751（Abbott，亦稱為E-7010）、奧托星素類（Altorhyrtin）（諸如奧托星素A及奧托星素C）、海綿素（諸如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9）、鹽酸西馬多丁（亦稱為LU-103793及NSC-D-669356）、埃博黴素（諸如埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C（亦稱為去氧埃坡黴素A或dEpoA）、埃坡黴素D（亦稱為KOS-862、dEpoB及去氧埃坡黴素B）、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素B N-氧化物、埃坡黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃坡黴素B、21-胺基埃坡黴素B（亦稱為BMS-310705）、21-羥基埃坡黴素D（亦稱為去氧埃坡黴素F及dEpoF）、26-氟埃坡黴素）、阿瑞他汀PE（亦稱為NSC-654663）、索利多星（亦稱為TZT-1027）、LS-4559-P（Pharmacia，亦稱為LS-4577）、LS-4578（Pharmacia，亦稱為LS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸長春新鹼、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877（Fujisawa，亦稱為WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF，亦稱為ILX-651及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）、Cryptophycin 52（亦稱為LY-355703）、

AC-7739（Ajinomoto，亦稱為AVE-8063A及CS-39.HCI）、AC-7700（Ajinomoto，亦稱為AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI及RPR-258062A）、維萊醯胺（Vitilevuamide）、妥布賴森A、卡納德索（Canadensol）、矢車菊黃素（Centaureidin）（亦稱為NSC-106969）、T-138067（Tularik，亦稱為T-67、TL-138067及TI-138067）、COBRA-1（Parker Hughes Institute，亦稱為DDE-261及WHI-261）、H10（Kansas State University）、H16（Kansas State University）、Oncocidin A1（亦稱為BTO-956及DIME）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、非加諾德（Fijianolide）B、勞力馬德（Laulimalide）、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute，亦稱為SPIKET-P）、3-IAABU（Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine，亦稱為MF-569）、諾司卡品（Narcosine）（亦稱為NSC-5366）、納司卡品（Nascapine）、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、海米托林（Hemiasterlin）、3-BAABU（Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine，亦稱為MF-191）、TMPN（Arizona State University）、乙醯基丙酮酸瓦納多（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（Tularik）、莫薩托（Monsatrol）、樂諾辛（lnanocine）（亦稱為NSC-698666）、3-lAABE（Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik，亦稱為T-900607）、RPR-115781（Aventis）、艾萊若賓（Eleutherobin）（諸如去甲基艾萊若賓、去乙醯基艾萊若賓、異艾萊若賓A及Z-艾萊若賓）、卡瑞巴斯（Caribaeoside）、卡瑞巴林（Caribaeolin）、軟海綿素B、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、達唑醯胺（Diazonamide）A、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、塔可力德（Taccalonolide）A、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、達唑斯汀（Diozostatin）、(-)-苯基斯汀（(-)-Phenylahistin）（亦稱為NSCL-96F037）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）、黴賽維林（Myoseverin）B、D-43411（Zentaris，亦稱為D-81862）、A-289099（Abbott）、A-318315（Abbott）、HTI-286（亦稱為SPA-110，三氟乙酸鹽）（Wyeth）、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、瑞維斯汀磷酸鈉（Resverastatin phosphate sodium）、BPR-OY-007（National Health Research Institutes）及SSR-250411（Sanofi）。

【0414】　在某些實施例中，當個體患有自體免疫性疾病、發炎性疾病或過敏性疾病或處於患自體免疫性疾病、發炎性疾病或過敏性疾病的風險中時，化合物A可以與一種或多種以下治療劑以任何組合使用：免疫抑制劑（例如他克莫司，環孢菌素、雷帕黴素、甲氨蝶呤、環磷醯胺、硫唑嘌呤、毓嘌呤、黴酚酸酯或FTY720）、糖皮質激素（例如潑尼松、醋酸可的松（cortisone acetate）、潑尼龍（prednisolone）、甲基潑尼龍（methylprednisolone）、地塞米松、倍他米松、曲安西龍、倍氯米松、乙酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、乙酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate）、醛固酮（aldosterone））、非類固醇消炎藥（例如，水楊酸鹽、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康(oxicam)、昔布(coxib)或磺醯替苯胺（sulphonanilide）），Cox-2特異性抑制劑（例如，伐地昔布（valdecoxib）、塞內昔布或羅非昔布（rofecoxib））、來氟米特、硫代葡萄糖金（gold thioglucose）、硫代蘋果酸金（gold thiomalate）、奧若芬（aurofin）、柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）、羥基氯奎寧（hydroxychloroquinine）、二甲胺四環素（minocycline）、TNF-α結合蛋白（例如英利昔單抗、依那西普（etanercept）或阿達木單抗）、阿巴西普、阿那白滯素、干擾素-β、干擾素-γ、介白素-2、過敏疫苗、抗組織胺、抗白三烯（antileukotriene）、β-促效劑、茶鹼（theophylline）或抗膽鹼激導性劑（anticholinergic）。

套組或製品

【0415】　為了用於本發明所述的治療性使用方法，本發明還描述了套組和製品。這樣的套組包括載體、包裝或容器，其被分隔以容納一個或多個容器，例如小瓶、管等，每個容器包括在本發明所述的方法中使用的單獨元件之一。合適的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和試管。在一實施例中，容器由各種材料例如玻璃或塑料形成。

【0416】　本發明提供的製品包含包裝材料。用於包裝藥物產品的包裝材料包括例如美國專利第5,323,907號中所述的那些。藥物包裝材料的示例包括但不限於泡罩包裝、瓶、管、袋、容器、瓶和適用於所選製劑和預期施用和治療模式的任何包裝材料。

【0417】　在一些實施例中，本發明所述的化合物或組合物存在於包裝或分配器裝置中，所述包裝或分配器裝置可含有活性成分的單位劑型。本發明所述的化合物或組合物單獨包裝，或與另一種化合物或另一種成分或添加劑一起包裝。在一些實施例中，包裝含有一個或多個填充有本發明所述的醫藥組合物的一種或多種成分的容器。在一些實施例中，包裝包括金屬或塑料箔，例如泡罩包裝。在一些實施例中，包裝或分配器裝置附有施用說明書，例如施用用於治療腫瘤性疾病的化合物或組合物的說明書。在一些實施例中，包裝或分配器附有與容器相關的通知，其形式由管理藥物的製造、使用或銷售的政府機構規定，該通知反映該機構批准用於人類或獸醫學給藥的藥物形式。在一些實施例中，這樣的通知例如是由美國食品和藥物管理局批准用於處方藥的標籤，或批准的產品插頁。在一些實施例中，組合物包括在相容的藥物載體中配製之本發明所述的化合物（例如，化合物A），並且將其製備，置於適當的容器中，並且標記用於治療指定的病症。

【0418】　例如，容器包括化合物A，可選擇在一個組合物中或與本發明所述的另一藥劑結合使用。這樣的套組任選地包括關於其在本發明所述的方法中的用途的鑑定說明或標籤或說明書。

【0419】　套組通常包括列出內容物和/或使用說明書的標籤，以及具有使用說明書的包裝插頁。通常亦包括一組說明書。

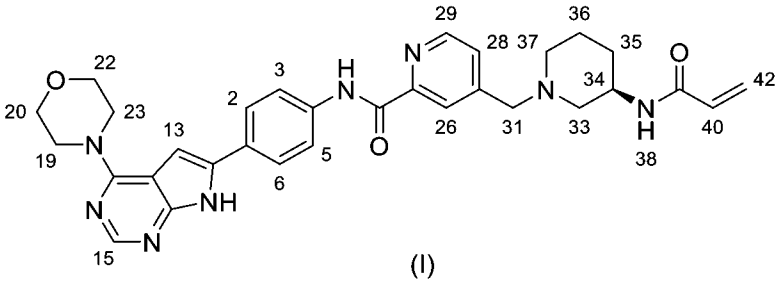
【0420】　在一實施例中，標籤位於容器上或與容器關聯。在一實施例中，當形成標籤的字母、數字或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可位於容器上；當標籤存在於容器或亦固持容器的載體內時，標籤可與容器關聯，例如作為包裝說明書。在一實施例中，標籤用於指示待用於特定治療應用的含量。標籤亦可指示該含量諸如在本發明所述方法中的使用指南。

【0421】　在某些實施例中，醫藥組合物存在於含有一個或多個含有本發明所提供的化合物（例如，化合物A）的單位劑型的包裝或分配器裝置中。包裝例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。在一實施例中，包裝或分配器裝置附有施用說明書。在一實施例中，包裝或分配器還附有與容器相關的通知，其形式由管理藥物的製造，使用或銷售的政府機構規定，

該通知反映該機構批准用於人類或獸醫學給藥的藥物形式。例如，這樣的通知是美國食品和藥物管理局批准用於處方藥的標籤，或批准的產品插頁。在一實施例中，還製備了在相容的藥物載體中配製的含有本發明所提供的化合物（例如，化合物A）的組合物，將其置於合適的容器中，並標記用於治療指定的病症。

【0422】　在另一態樣中，本發明描述了作為menin-MLL相互作用的共價抑制劑的化合物A的氘類似物N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，氘類似物]，包括立體異構物、藥學上可接受的溶劑化物（包括水合物）、多晶形物和無定形相、及其使用方法。在某些實施例中，僅一個氫被氘替代。在某些實施例中，一個或多個氫被氘替代。

【0423】　在某些實施例中，化合物A的氘類似物是：



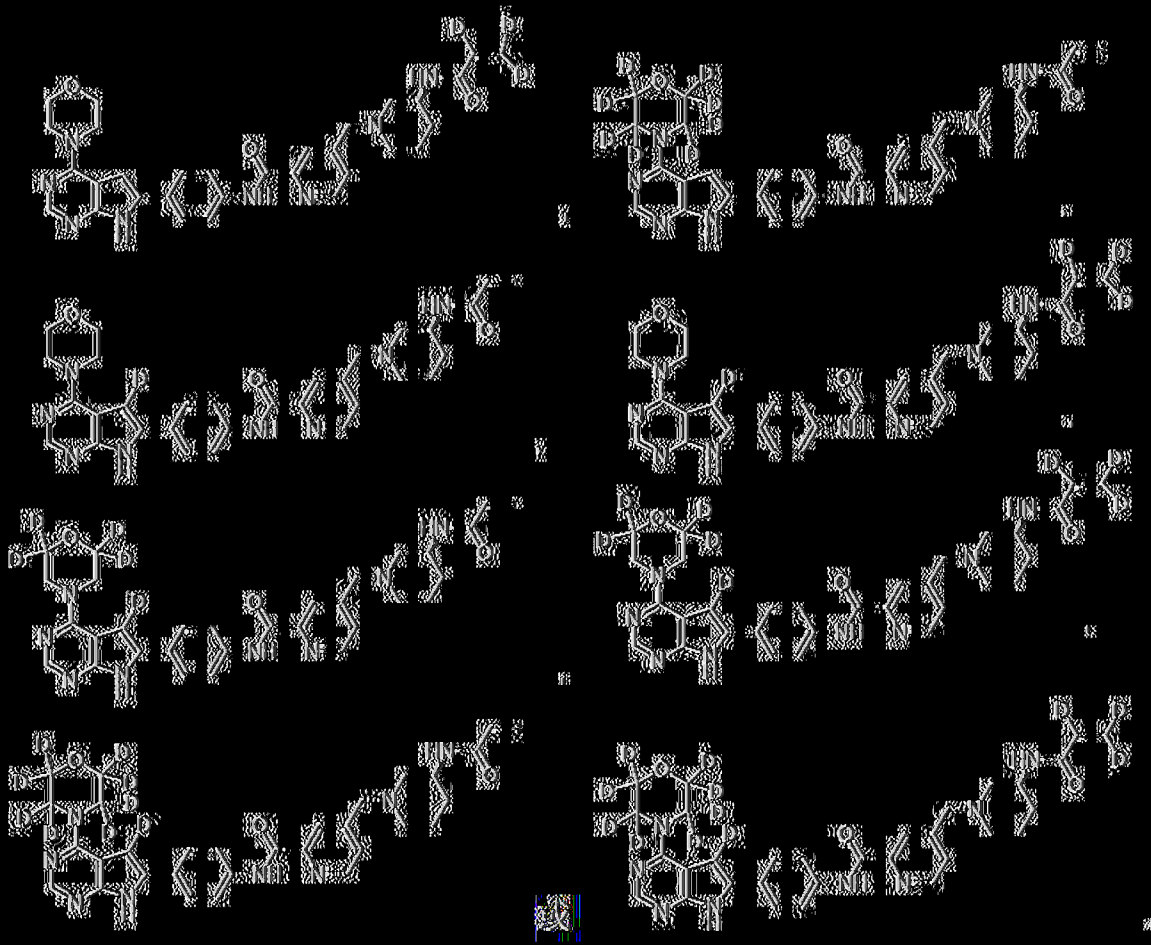
(I)

。

【0424】　其中氘連接至選自如上所示的2、3、5、6、13、15、19、20、22、23、26、28、29、31、33-37、40和42的任何一個或多個位置。

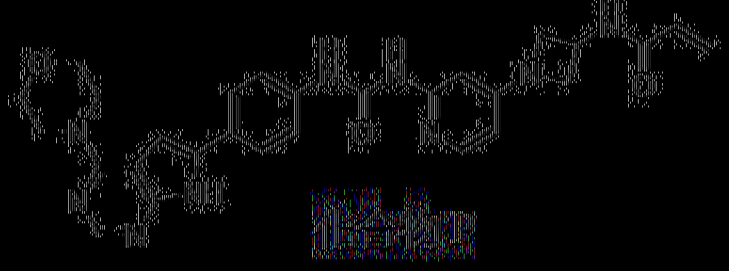
【0425】　在某些實施方式中，氘連接至選自如上所示的2、3、5和6的任何一個或多個位置。在某些實施例中，氘連接至選自如上所示的13和15的任何一個或多個位置。在某些實施方式中，氘連接至選自如上所示的19、20、22和23的任何一個或多個位置。在某些實施方式中，氘連接至選自如上所示的26、28和29的任何一個或多個位置。在某些實施例中，氘連接至如上所示的位置31。在某些實施例中，氘連接至選自如上所示的33-36的任何一個或多個位置。在某些實施例中，氘連接至選自如上所示的40-42的任何一個或多個位置。

【0426】　在某些實施例中，化合物A的氘類似物是：



[0427] 在某些實施例中，中心吡啶環的一個或多個氫被氘替代。

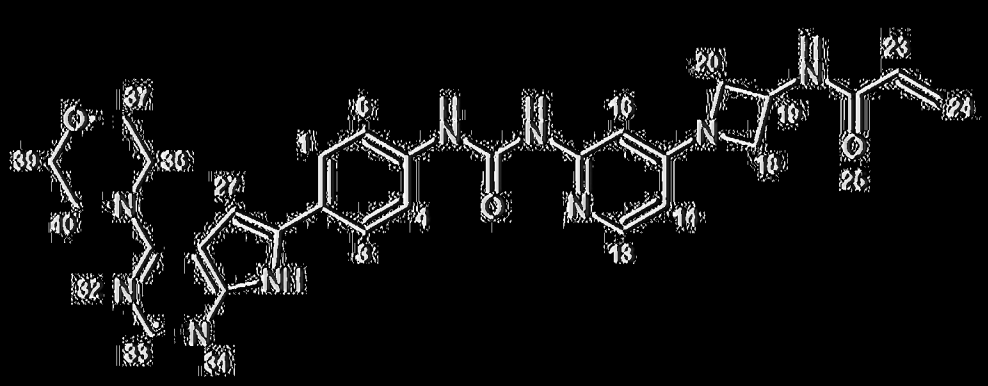
[0428] 在另一態樣中，本發明描述了menin-MLL相互作用的共價抑制劑、化合物P，包括立體異構物、藥學上可接受的溶劑化物（包括水合物）、多晶形物和無定形相、及其使用方法。在某些實施例中，化合物P的僅一個氫被氘替代。



[0429] 在另一態樣中，本發明描述了作為menin-MLL相互作用的共價抑制劑的化合物P的氘類似物，包括立體異構物、藥學上可接受的溶劑化物（包括水合物）、多晶形物和無定形相、及其使用方法。在某些實

施例中，化合物P的僅一個氫被氘替代。在某些實施例中，化合物P的一個或多個氫被氘替代。

[0430] 在某些實施例中，化合物P的氘類似物是：



化合物P

[0431] 其中氘連接全選自如上所示的1、3、4、6、13、14、16、18 20、23、24、27、33、36、37、39和40的任何一個或多個位置。

[0432] 在某些實施方式中，氘連接全選自如上所示的1、3、4和16的任何一個或多個位置。

[0433] 在某些實施方式中，氘連接全如上所示的選自13，14和16的任何一個或多個位置。

[0434] 在某些實施例中，氘連接全選自如上所示的18 20的任何一個或多個位置。

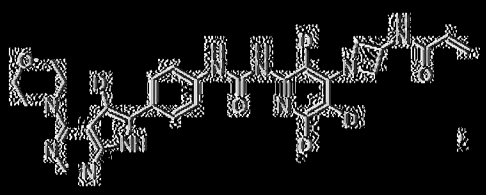
[0435] 在某些實施方式中，氘連接全如上所示的選自23和24的任何一個或多個位置。

[0436] 在某些實施方案中，氘連接全如上所示的位置27。

[0437] 在某些實施例中，氘連接全選自如上所示的33的任何一個或多個位置。

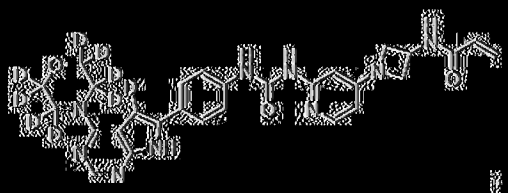
[0438] 在某些實施方式中，氘連接全選自如上所示的36、37、39和40的任何一個或多個位置。

[0439] 在某些實施例中，化合物P的氘類似物是：

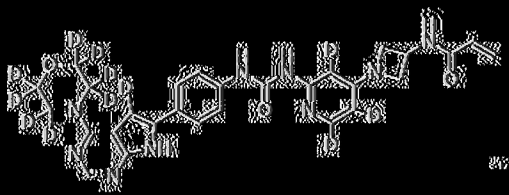




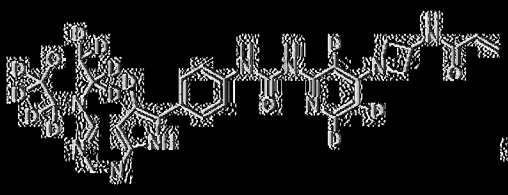






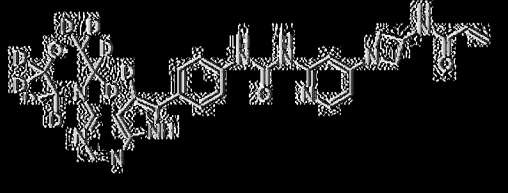












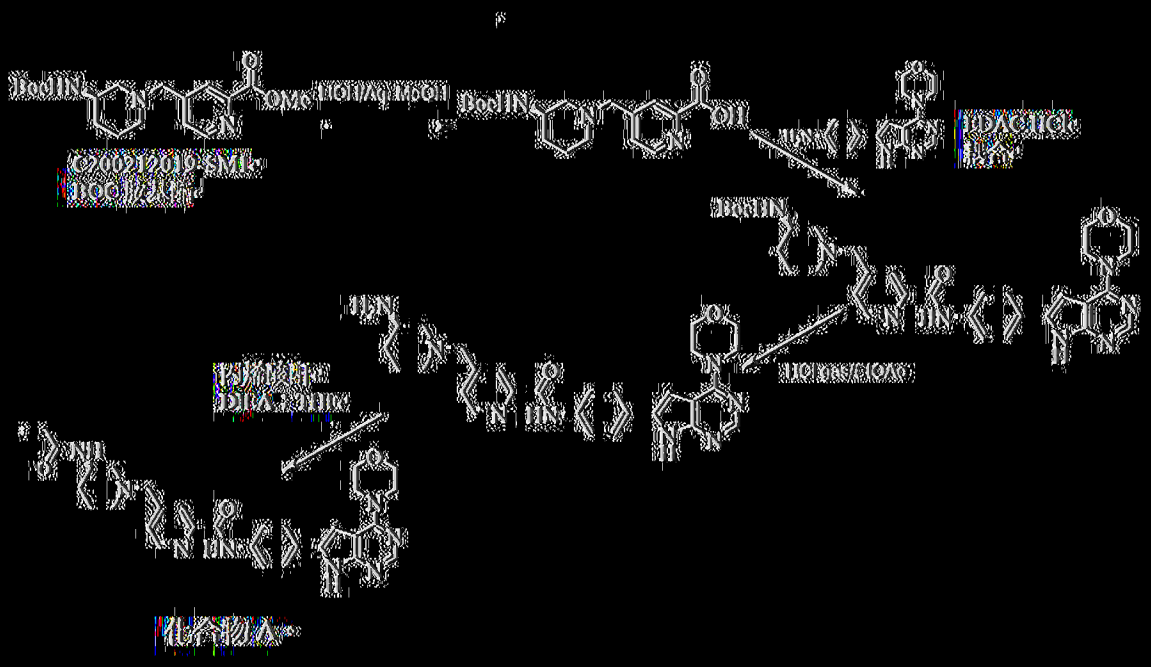
實施例

[0440] 用於製備本發明揭露的化合物和實施本發明揭露的方法的以下成分、製劑、方法和程序對應於上述化合物和方法。

化合物A的製備

[0441] 化合物A根據美國專利第11,084,825號（通過引用整體併入）中描述的方法製備。

[0442] 或者，化合物A可以按照以下描述的合成方案製備：



實施例1：製備結晶形式的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基]-4-[(3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡咯烷基]甲基]-2-吡啶甲醯胺（化合物A）

多晶形模式A的製備

[0443] 將作為HCl鹽的化合物A溶解於去離子水（3.00體積）中，然後將飽和$NaHCO_3$水溶液緩慢添加至混合物中直至溶液呈中性（pH 7）。在添加過程中沉澱出固體。通過過濾收集固體並用甲醇（2.00體積）洗滌。將濾餅在45°C的烘箱中乾燥24小時以獲得游離鹼形式的化合物A。

[0444]

模式B的製備

[0445] 將化合物A溶解在DCM:MeOH（1:1，150體積）中並加入樹脂（SMA-905，50%重量）。然後將混合物在65°C攪拌12小時。然後將混合物冷卻至25°C並過濾。真空濃縮濾液，得到化合物A。

多晶形模式C的製備

[0446] 使用以下程序成功地製備模式C。

[0447] 將約200mg化合物A稱量到4mL玻璃小瓶中。然後向小瓶中加入THF（2.2mL）。

【0448】 將所得懸浮液作為漿料在50°C下保持約2小時；然後將漿液保持攪拌約3天，避光。

【0449】 通過過濾分離固體，並通過XRPD研究濕濾餅。

【0450】 獲得為淺黃色固體的中等結晶模式C。固體通過XRPD、TGA、DSC 和^{1}H NMR進一步表徵。

模式C的表徵

樣品 ID	**模式 C**	
參數	**方法**	**結果**
產率		//
純度	HPLC	//
DSC 熔融起始	DSC, 10 °C/min	在通風櫥中乾燥後: 無明顯熔點 150.2°C (53 J/g) 濕餅：無明顯熔點 69.4°C (17 J/g); 154.0°C (7 J/g)
X 射線衍射	3-40° (2 Theta)	中等結晶度 模式 C, 圖 3A
熱重力法	TGA, 10°C/min	在通風櫥中乾燥後: 18.3% @ 200°C
殘留溶劑	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	在通風櫥中乾燥後: 按重量計 19.2% TFE（按莫耳比計 1.35 當量）

說明 "//": 未執行

多晶形模式E的製備

【0451】 模式E（DMSO溶劑化物）：將約50mg化合物A在DMSO（0.4mL）中在25°C下在攪拌下平衡。一天後，加入另外的DMSO（0.4mL）以維持懸浮液。平衡兩週後，通過離心過濾分離固體並獲得模式E。

多晶形模式G的製備

【0452】 模式G（TFE溶劑化物）：將約30mg化合物A溶於TFE（2mL）中。通過0.45μm 尼龍過濾器過濾所得溶液。將所得澄清溶液在環境溫度下緩慢蒸發。8天后，通過XRPD分析殘餘固體並獲得模式G。

多晶形模式F的製備

【0453】 使用以下方法成功地製備模式F。

【0454】 將約250mg化合物A稱量到8mL玻璃小瓶中。將MeOH:DCM（1:1 v/v，4 mL）加入到小瓶中。

【0455】 將所得懸浮液作為漿液在25°C下保持約2小時，然後在避光下攪拌約5天。

【0456】 通過過濾分離固體，並通過XRPD研究濕濾餅。

【0457】 獲得高結晶模式F，為淺黃色固體。固體通過XRPD和^{1}H NMR進一步表徵。

模式F的表徵

樣品 ID	**模式 F**	
參數	**方法**	**結果**
產率		//
純度	HPLC	//
DSC 熔融起始	DSC, 10°C/min	//
X 射線衍射	3-40° (2 Theta)	圖 6A 中高結晶度模式 F
熱重力法	TGA, 10°C/min	//

說明 "//": 未執行

多晶形模式D的製備

【0458】 使用以下程序成功地製備模式D、化合物A、模式D-乾燥。

【0459】 將約500mg化合物A稱量到8mL玻璃小瓶中。將THF:水（80:20 v/v，8 mL）添加到小瓶中。

【0460】 將所得懸浮液作為漿液在50°C下避光保持約四天。

【0461】 通過過濾分離固體，並將濕濾餅在50°C下真空乾燥約3小時。

【0462】 獲得淡黃色固體形式的高結晶模式D（54%產率）。乾燥的固體通過XRPD、TGA、DSC、^{1}H NMR、KF和DVS 進一步表徵。

多晶形模式 D-1 的製備

【0463】 使用以下程序成功地製備模式D、化合物A、模式D-THF-水-乾燥。

【0464】 將約8g化合物A稱量到120mL玻璃小瓶中。將THF:水（80:20 v/v，80mL）添加到小瓶中以保持懸浮液。

【0465】 將所得懸浮液作為漿液在50°C下避光保持約兩天。

【0466】 添加THF:水（80:20 v/v，20mL）以維持懸浮液。

【0467】 通過過濾分離固體，並將濕濾餅在50°C下真空乾燥約12小時。

【0468】 獲得6.66g作為淺黃色固體的中等結晶模式D（82.5%產率）。

【0469】 乾燥固體通過XRPD、TGA、DSC、1H NMR、和KF進一步表徵。

【0470】 通過人工研磨製備無定形游離形式。

【0471】 使用以下程序成功地製備無定形游離形式、模式D-研磨-無定形游離形式。

【0472】 用研缽和研杵手動研磨2g游離形式模式D10分鐘。

【0473】 獲得1.83g無定形游離形式，為淺黃色固體（91.5%產率）。

【0474】 通過XRPD和mDSC研究黃色粉末。

通過手工研磨製備無定形游離形式

Exp. ID	XRPD	mDSC
GSE1(50mg)(trial)	無定形形式 圖 22	玻璃轉換溫度: 中點 137.1°C, ΔCp 0.3/(g.°C) 圖 23
GSE1(600mg) (trial)	無定形形式 圖 24	玻璃轉換溫度: 中點 137.1°C, ΔCp 0.2/(g.°C) 圖 25
GSE3(2g)	無定形形式 圖 26	玻璃轉換溫度: 中點 137°C, ΔCp 0.2/(g.°C) 圖 27

【0475】 化合物A無定形游離形式，樣品模式D-研磨-無定形游離形式的表徵報告在下表中。

【0476】 化合物A形式模式D，樣品放大模式D-THF-水-乾燥的表徵報告於下表中。

同質多形體		**游離形式 模式 D**	**游離形式 模式 D**	**無定形游離形式**
批號		模式 D-乾燥	模式 D-THF-水-乾燥	模式 D-研磨-無定型游離形式
參數	方法	結果		
產率		54%	82.5%	91.5%
純度	HPLC	96.9%	97.8%	97.9%
X 射線衍射	3-40° (2 Theta)	高結晶度 模式 D 圖 13	中等結晶度 模式 D 圖 18	無定型形式 圖 26
熔融起始和焓	DSC, 10°C/min	吸熱起始: 31.5°C (47 J/g) 圖 15	吸熱的: 31.6°C(18 J/g); 熔融起始: 268.6°C(68 J/g) 圖 20	mDSC: 玻璃轉換溫度:中點 137°C, ΔCp 0.2/(g.°C) 圖 27
熱重力法	TGA, 10°C/min	2.7% @ 160°C 圖 14	1.4% @ 100°C 圖 19	//
殘留溶劑	^{1}H-NMR (DMSO-*d*6)	沒有殘留溶劑 圖 16	沒有殘留溶劑 圖 21	//
水含量	Karl Fisher	按重量計 2.9%水 (按莫耳比計 0.9 當量)	按重量計 1.4%水 (按莫耳比計 0.5 當量)	按重量計 4.5% 水(按莫耳比計 1.5 當量)
型態學	PLM/SEM	聚集晶體 圖 17	//	//

說明: "//": 未執行

多晶形模式J的製備

【0477】 將作為HCl鹽的化合物A溶解在去離子水（3.00體積）中並將飽和$NaHCO_3$水溶液緩慢加入到混合物中直至pH=7。在添加過程中沉澱出固體。然後通過過濾收集固體並用MeOH（2.00體積）洗滌。將濾餅在烘箱中在45°C下乾燥24小時以提供化合物A作為模式J。

實施例2：X射線粉末衍射（XRPD）

【0478】 在Bruker AXS C2 GADDS 或Bruker AXS D8衍射儀上收集X射線粉末衍射圖。

Bruker AXS C2 GADDS

【0479】 在Bruker AXS C2 GADDS衍射儀上使用CuK輻射（40kV，40mA），自動化XYZ台，用於自動樣品定位的雷射影像顯微鏡和histar 2維面積檢測器收集X射線粉末衍射圖。X射線光學器件由與0.3mm針孔準直器耦合的單個Göbel多層鏡組成。使用經認證的標準NIST1976剛玉（平板）進行每週性能檢查。光束發散度（即樣品上X射線束的有效尺寸）約為4mm。採用θ-θ連續掃描模式，樣品-檢測器距離為20cm，其給出3.2 °–29.7 °的有效2θ範圍。典型地，將樣品暴露於X射線束120秒。用於數據收集的軟體是WNT 4.1.16的GADDS，使用diffrac *plus* EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2分析和呈現數據。

環境條件

【0480】 在環境條件下運行的樣品使用未經研磨的原樣粉末製備為平板試樣。將約1-2mg樣品輕輕壓在載玻片上以獲得平坦表面。

非環境條件

【0481】 將在非環境條件下運行的樣品安裝在具有導熱化合物的矽晶片上。然後以10°C/min （除非另有說明）將樣品加熱至合適的溫度，隨後等溫保持1分鐘，然後開始數據收集。

Bruker AXS D8 Advance

【0482】 在Bruker D8衍射儀上使用Cu K輻射（40kV，40mA），θ－2θ測角儀和V4發散和接收狹縫，Ge單色儀和Lynxeye檢測器收集X射線粉末衍射圖。使用經認證的剛玉標準（NIST 1976）檢查儀器的性能。用於數據收集的軟體是diffrac *plus* XRD Commander v2.5.0，使用diffrac *plus* EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2分析和呈現數據。在環境條件下運作的樣品使用接收的粉末製備為平板樣本。將樣品輕輕地裝入切割成拋光的零背景（510）矽晶片的空腔中。在分析期間通過其自身的平面旋轉樣品。數據收集詳情如下：

- 角度範圍：2至42 °2θ
- 步長：0.05 °2θ
- 收集時間：0.5 s/步。

形式A的XRPD

【0483】 形式A的X射線粉末衍射顯示在圖1A中。特徵峰包括3.5±0.1°2-θ、10.4±0.1°2-θ、14.7±0.1°2-θ、17.1±0.1°2-θ、21±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、29.5±0.1°2-θ和34.1±0.1°2-θ。

形式B的XRPD

【0484】 形式B的X射線粉末衍射顯示在圖2A中。特徵峰包括5.9±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、10.5±0.1°2-θ、12.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、19±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ。

形式C的XRPD

【0485】 形式C的X射線粉末衍射顯示在圖3A中。特徵峰包括5.2±0.1°2-θ、5.9±0.1°2-θ、7.2±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.6±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.1±0.1°2-θ、15.9±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.1±0.1°2-θ和20.1±0.1°2-θ。

形式D的XRPD

【0486】 形式D的X射線粉末衍射顯示在圖4A中。特徵峰包括3.4±0.1°2-θ、5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ和24.2±0.1°2-θ。

【0487】 在40°C/75%RH下儲存一周後，或在25°C/92%RH下儲存一周後，結晶度不受影響。

形式E的XRPD

【0488】 形式E的X射線粉末衍射顯示在圖5A中。特徵峰包括3.4±0.1°2-θ、4.7±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、6.9±0.1°2-θ、7.1±0.1°2-θ、7.6±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、9.3±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、13±0.1°2-θ、13.8±0.1°2-θ、15.7±0.1°2-θ、16.2±0.1°2-θ、16.7±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、18.4±0.1°2-θ、18.6±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、20.7±0.1°2-θ、21.4±0.1°2-θ、22.2±0.1°2-θ、23±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、26±0.1°2-θ、28±0.1°2-θ、29.2±0.1°2-θ、30.5±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.6±0.1°2-θ和 34.5±0.1°2-θ。

形式F的XRPD

【0489】 形式F的X射線粉末衍射顯示在圖6A中。特徵峰包括4.2±0.1°2-θ、6.3±0.1°2-θ、8.6±0.1°2-θ、8.8±0.1°2-θ、12±0.1°2-θ、12.2±0.1°2-θ、12.5±0.1°2-θ、14.4±0.1°2-θ、15±0.1°2-θ、16±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、17.5±0.1°2-θ、17.8±0.1°2-θ、18.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ、20.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、21.7±0.1°2-θ、22.1±0.1°2-θ、23.4±0.1°2-θ、24.2±0.1°2-θ、25.3±0.1°2-θ、25.5±0.1°2-θ、26.3±0.1°2-θ、27.1±0.1°2-θ、29±0.1°2-θ、30.3±0.1°2-θ、31.6±0.1°2-θ、33.1±0.1°2-θ、34.3±0.1°2-θ和35.6±0.1°2-θ。

形式G的XRPD

【0490】 形式G的X射線粉末衍射顯示在圖7A中。特徵峰包括8±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、12.1±0.1°2-θ、16.8±0.1°2-θ、19.2±0.1°2-θ和24.6±0.1°2-θ。

形式J的XRPD

【0491】 形式J的X射線粉末衍射顯示在圖8A中。特徵峰包括3.5±0.1°2-θ、4.5±0.1°2-θ、6.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.2±0.1°2-θ、11.3±0.1°2-θ、11.8±0.1°2-θ、13.2±0.1°2-θ、13.6±0.1°2-θ、14±0.1°2-θ、14.6±0.1°2-θ、15.4±0.1°2-θ、16.1±0.1°2-θ、16.6±0.1°2-θ、16.9±0.1°2-θ、17.2±0.1°2-θ、18.3±0.1°2-θ、19.1±0.1°2-θ、20.5±0.1°2-θ、20.8±0.1°2-θ、21.6±0.1°2-θ、23.5±0.1°2-θ、23.8±0.1°2-θ、24.6±0.1°2-θ、24.9±0.1°2-θ、25.2±0.1°2-θ、25.8±0.1°2-θ、26.2±0.1°2-θ、26.7±0.1°2-θ、26.8±0.1°2-θ、27.4±0.1°2-θ、27.7±0.1°2-θ、28.7±0.1°2-θ、29.3±0.1°2-θ、30.1±0.1°2-θ、31.2±0.1°2-θ、31.8±0.1°2-θ、34.1±0.1°2-θ、34.9±0.1°2-θ、35.6±0.1°2-θ、36.4±0.1°2-θ、36.7±0.1°2-θ、38.5±0.1°2-θ和38.8±0.1°2-θ。

形式D 的模擬XRPD

【0492】 產生形式D的模擬XRPD圖案。形式D的X射線粉末衍射模擬圖案顯示在圖4A中。特徵峰包括5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ和24.2±0.1°2-θ。

實施例4：傅立葉變換－紅外（FTIR）

【0493】 在裝有通用衰減全反射（Attenuated Total Reflectance, ATR）取樣附件的Perkin-Elmer光譜上收集數據。收集數據並使用Spectrum v5.0.1軟體分析。

【0494】 形式D的紅外光譜顯示在圖9A中。在形式D的紅外光譜中觀察到的特徵峰包括在約3332 cm^{-1}（未標記）、2853 cm^{-1}（未標記）、約1561 cm^{-1}（未標記），約1523 cm^{-1}、約1438 cm^{-1}、約1257 cm^{-1}、1112 cm^{-1}和約930 cm^{-1}處的峰。

實施例5：差示掃描量熱法（DSC）和熱重分析（TGA）

【0495】 在配備有50位置自動進樣器的TA Instruments Q2000上收集DSC數據。使用藍寶石進行熱容量的校準，使用認證的銦進行能量和溫度的校準。通常，在針孔鋁盤中以10°C/min將0.5－3mg各樣品從25°C加熱至300°C。在樣品上保持50mL/min的干燥氮氣吹掃，除非另有說明。使用2°C/min的基礎加熱速率和每60秒（週期）±0.318°C（振幅）的溫度調製參數進行溫度調製DSC。儀器控制軟體是Advantage for Q Series v2.8.0.392和thermal advantage v4.8.3，並且使用通用分析v4.4A分析數據。

【0496】 在配備有16位自動進樣器的TA InstrumentsQ500TGA上收集TGA數據。使用經認證的Alumel和Nickel對儀器進行溫度校準。通常將3-10mg各樣品裝載到預先準備的鋁DSC盤上並以10°C/min從環境溫度加熱到350°C。除非另有說明，在樣品上保持60 mL/min的氮氣吹掃。儀器控制軟體是Advantage for Q Series v2.8.0.392和thermal advantage v4.8.3，並且使用通用分析v4.4A分析數據。

形式A

【0497】 在DSC（加熱速率：10°C/min或20°C/min）中，觀察到吸熱，其在約234.6°C開始且在約245°C出現峰值。

形式C

【0498】 在DSC（加熱速率：10°C/min或20°C/min）中，觀察到吸熱，其在約150-151°C開始且在約156-157°C出現峰值。

形式D

【0499】 在DSC（加熱速率：10°C/min或20°C/min）中，觀察到吸熱，其在約260-261°C開始且在約273°C出現峰值。

形式E

【0500】　在DSC（加熱速率：10°C/min或20°C/min）中，觀察到吸熱，其在約112-113°C開始且在約137-138 °C出現峰值。

【0501】　在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式A的純度為99.8%。

【0502】　在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度為97.8%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式B的純度為99.8%。

【0503】　在一些實施例中，通過HPLC分析，形式C的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式C 的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC 分析，形式C的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式C的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式C的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式C的純度為99.4%。

【0504】　在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式D的純度為99.4%。

【0505】　在一些實施例中，通過HPLC分析，形式E 的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式E 的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式E的純度大於97%。在一些實施例中，通

過HPLC分析，形式E 的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式E的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式E的純度為99.4%。

【0506】 在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F 的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F 的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式F的純度為99.4%。

【0507】 在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度大於95%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度大於96%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度大於97%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度大於98%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度大於99%。在一些實施例中，通過HPLC分析，形式G的純度為99.4%。

固體口服劑型

【0508】 在一些實施例中，將結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，配製成固體口服劑型。在一些實施例中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，保持在固體口服劑型中。在一些實施例中，將結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，配製成錠劑。在一些實施例中，將結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，配製成丸劑。在一些實施例中，將結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，配製成膠囊。在一些實施例中，將結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吖啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺置於不含賦形劑或含賦

形劑的膠囊中。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基) 胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式A。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式B。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式C。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式D。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式E。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為形式F。在這些實施例的任一個中，結晶的N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺是選自由以下組成的組群：形式A、形式B、形式C、形式D、形式E和形式F的兩種或更多種結晶形式的混合物。

實施例6：膠囊製劑

【0509】 在一實施例中，用於向人施用的化合物A的膠囊製劑由以下成分製備。

表1膠囊製劑

組分	**25 mg 膠囊**		**100 mg 膠囊**		**25 mg 膠囊**		**200 mg 膠囊**	
	w/w %	**mg/膠囊**	**w/w %**	**mg/膠囊**	**w/w %**	**mg/膠囊**	**w/w %**	**mg/膠囊**
結晶化合物A	20.6	25.0	15.7	100.0	20.6	25	15.7	100
澱粉 1500	37.2	45.16	52.0	330.6	37.2	45.2	28.4	180.6
乳糖 316	35.6	43.44	27.3	173.8	35.8	43.4	27.3	173.8
交聯聚維酮	5.0	6.08	3.8	24.3	5.0	6.1	3.8	24.3

組分	25 mg 膠囊		100 mg 膠囊		25 mg 膠囊		200 mg 膠囊	
	w/w %	mg/膠囊	w/w %	mg/膠囊	w/w %	mg/膠囊	w/w %	mg/膠囊
氣相二氧化矽	1.0	1.22	0.8	4.9	1.0	1.2	0.8	4.86
硬脂酸鎂	0.5	0.61	0.4	2.4	0.5	0.6	0.4	2.43
所有顆粒內	NA	NA	NA	NA	76.4	121.5	76.4	485.9
澱粉 1500 (顆粒外)	NA	NA	NA	NA	23.6	37.5	23.6	150

【0510】 在一些實施例中，所述製造方法包括以下步驟：稱量指定量的組分，混合在一起並加入到適當大小的膠囊中，並封閉膠囊。在一些實施例中，膠囊在室溫下存放較長一段時間，直到使用。

實施例7：化合物A

【0511】 製備化合物A膠囊25mg和100mg的方法步驟如下所述（表2和表3）。將API 與預糊化澱粉，乳糖，交聯聚維酮和膠體二氧化矽在翻轉摻混機（Tumble Blender）中混合。使用錐形研磨機研磨（去結塊）混合物。將研磨的混合物再次在翻轉摻混機中混合。加入硬脂酸鎂，並將粉末混合。將所述混合物碾壓。對於100mg膠囊，將顆粒外預糊化澱粉加入到顆粒中並混合。使用半手工方法將最終混合物填充到膠囊中。對膠囊進行除塵/拋光，檢查金屬，並對重量進行分類。

表2 化合物A膠囊的組成，25mg

組分	**作用**	**每一膠囊份量 (mg)**
化合物 A*	有效成分	25.0
預糊化澱粉**	**稀釋劑**	45.2
乳糖單水合物	**稀釋劑**	43.4
交聯聚維酮	**崩解劑**	6.1
膠態二氧化矽	**助流劑**	1.2

硬脂酸鎂	潤滑劑	0.6
瑞典橙色明膠膠囊	膠囊外殼	1 膠囊 (標稱重量: 39)

表3 化合物A膠囊的組成，100 mg

組分	作用	每一膠囊份量 (mg)
化合物 A *	有效成分	100.0
預糊化澱粉**	稀釋劑	330.6
乳糖單水合物	稀釋劑, 黏合劑	173.7
交聯聚維酮	崩解劑	24.3
膠態二氧化矽	助流劑	4.9
硬脂酸鎂	潤滑劑	2.4
白色不透明明膠膠囊	膠囊外殼	1 膠囊 (標稱重量: 117)

*可以應用校正因子來說明 API 效力。

**調節預糊化澱粉以適應 API 校正因子。

實施例8：化合物A 在慢性淋巴細胞白血病中的安全性和耐受性研究

【0512】 在化合物A的開放標記（open-label），劑量遞增研究中，測定化合物A劑量遞增的安全性、耐受性、PK/PD和臨床活性。當施用於患有R/R急性白血病（包括ALL、AML和急性混合表型白血病（AMPL））的成年患者（即，個體年齡為≥18歲）時，使用加速滴定設計（ATD）在28天週期中每天施用化合物，其中劑量按照修改的斐波納契序列遞增（即，使用遞增比率：初始遞增2.00，第二次遞增1.67，第三次遞增1.50，然後所有後續劑量水平遞增1.33）。

【0513】 並行進行兩個單獨的劑量遞增，劑量遞增組（組A、組B）選擇性地招募未接受（組A）或正在接受（組B）抑制細胞色素P4503A4（CYP3A4）活性的藥物的患者。在確定最佳生物劑量（OBD）之後，在階段1的後一部分期間，進行約12名患有R/R急性白血病的患者的兩個擴展群組（基於患者是否正在接受/未接受CYP3A4抑制劑來區分），以進一步評估藥劑在以OBDs給藥時的安全性和耐受性，並鑑別初始功效訊號。如果能夠識別單個OBD，則將大約24名R/R急性白血病患者進行單個的擴展隊列。

【0514】 化合物A在連續28天週期中作為口服劑量每天施用一次。將劑量逐步增加和/或擴大至潛在的最大耐受劑量以確定最佳生物劑量和推薦的2期劑量（recommended Phase 2 dose）。

【0515】 在第二階段，急性白血病患者被招募。患者包括患有含有混合譜系白血病基因重排（MLL，又名 離氨酸甲基轉移酶2A，KMT2A），MLL/KMT2A 部分串聯重複（MLL-PTD），PICALM－Af10（又名CALM-AF10）重排，核磷蛋白1（NPM1）突變，腦膜瘤-1（MN1）易位或CCAAT增強子結合蛋白α（CEBP/A）突變的R/R AML，ALL或AMPL 的個體。在第1天開始治療患者，持續28天的連續週期。在整個研究中評估患者的藥物動力學和藥效學。終點（Endpoints）包括完全緩解，具有部分血液學恢復的完全緩解，總體存活和無事件存活。

實施例9：化合物A在慢性淋巴細胞白血病中的安全性和耐受性研究

【0516】 目的：本研究的目的是確定口服給予的化合物A（25或100mg/天）在患有B細胞慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤/瀰漫性高分化淋巴細胞性淋巴瘤的患者中的安全性和最佳劑量。

主要結果量度：化合物A的安全性和耐受性（不良事件的頻率，嚴重和相關性）。

次要結果量度：藥物動力學/藥效學評估。腫瘤反應：由當前關於CLL和SLL（B細胞淋巴瘤）的準則及反應持續時間所界定的整體反應率。

合格性：18歲及以上；兩性均符合條件。

【0517】 納入標準：1. 僅針對未經治療組：確診為CLL/SLL的男性和女性≥，65歲，需要按照NCI或國際工作組指南11-14（International Working Group guidelines11-14）進行治療。2. 僅適用於復發性/難治性組：

確診患有對治療無反應的復發性/難治性CLL/SLL的男性和女性≥18歲（即，先前對CLL/SLL的治療失敗的≥2，並且針對CLL個體，至少一種方案必須使用嘌呤類似物[例如，氟達拉濱]）。3. 重≥40 kg。4.ECOG效能狀態≤2。5. 若有性行為且能夠生育，則同意在研究期間及研究藥物最後一次給藥後長達30天使用避孕措施。6. 願意並能夠毫無困難地參與本研究方案中所有要求的評價和程序，包括無困難地吞嚥膠囊。7. 能夠理解研究的目的和風險，並提供簽名及註明日期的知情同意書且授權使用受保護的健康資訊（根據國家和地方個體隱私法規）。

【0518】 排除標準：1. 危及生命的疾病，醫學病症或器官系統功能障礙，其在研究者看來可能會危害個體的安全性，干擾化合物A PO的吸收或代謝，或將研究結果置於過度風險中。2. 研究藥物首次給藥前4週內的任何免疫療法、化學療法、放射療法或實驗療法（用於疾病相關症狀的皮質類固醇允許但需要在研究藥物給藥前1周清除）。3. 淋巴瘤累及的中樞神經系統（CNS）。4. 首次給予研究藥物前四周內進行過大手術。5. 肌酐＞1.5倍設施正常上限值（ULN）；總膽紅素＞1.5倍ULN（除非由於吉爾伯特氏病（Gilbert's disease））；及天冬胺酸轉胺酶（AST）或丙胺酸轉胺酶（ALT）＞2.5倍ULN，除非與疾病相關。6. 伴隨使用已知引起QT延長或尖端扭轉的藥品。7.嚴重篩選心電圖（ECG）異常，包括左束支傳導阻滯，第2程度II型AV傳導阻滯，第3程度傳導阻滯，心動過緩和QTc>470 msec。8.哺乳或懷孕。

實施例10：化合物A在患有復發性/難治性（R/R）套細胞淋巴瘤（MCL）的個體中的安全性和功效

【0519】 本試驗的主要目的是評價化合物A在患有復發性/難治性（R/R）套細胞淋巴瘤（MCL）的個體中的功效。次要目的是評價化合物A的固定每日給藥方案（25或100mg/天，膠囊形式）在該群體中的安全性。

【0520】 主要結果量度：測量對化合物A有反應的參與者數量。

【0521】 次要結果量度：測量具有不良事件的參與者數量，作為安全性和耐受性的量度。測量藥物動力學以幫助確定身體對研究藥物的反應。患者報導結果（量測參與者報導結果數目，確定健康相關的生活品質）。

【0522】 合格性：18歲及以上；兩性均符合條件。

【0523】 納入標準：男性和女性≥18歲。ECOG效能狀態≤2經病理證實的MCL，證實細胞週期蛋白D1或t（11；14）過度表現，及在橫斷面影像學上可測量的疾病，最長直徑≥2厘米，且在兩個垂直方向可測量。在最近的治療方案中，證實了未能達到至少部分反應（PR）或證實了疾病進展。至少一種但不超過五種的先前MCL 治療方案（注意：作為單一藥劑或作為組合治療方案的一部分，已經接受≥2個週期的先前用硼替佐米治療的個體，將被認為是硼替佐米暴露的）。願意並能夠毫無困難地參與本研究方案中所有要求的評價和程序，包括無困難地吞嚥膠囊。能夠理解研究的目的和風險，並提供簽名及註明日期的知情同意書且授權使用受保護的健康資訊（根據國家和地方個體隱私法規）。

【0524】 主要排除標準：在研究藥物的第一劑量的三週內進行先前的化學療法，在六週內進行亞硝基脲，在四周內進行治療性抗癌抗體，在十週內進行放射或毒素免疫結合物，在三週內進行放射療法，或在兩週內進行大手術。在研究者看來，任何危及生命的疾病，醫學病症或器官系統功能障礙可能危害個體的安全性，干擾化合物A膠囊的吸收或代謝，或將研究結果置於過度風險中。具有臨床意義的心血管疾病，如篩選後6個月內的失控或症狀性心律失常，充血性心臟衰竭或心肌梗塞，或任何由紐約心臟協會功能分類定義的3類或4類心髒病。吸收不良綜合症，顯著影響胃腸功能的疾病，或胃或小腸切除或潰瘍性結腸炎，症狀性炎性腸病，或部分或完全腸梗阻。以下任何實驗室異常：1. 除非記錄骨髓受累，否則絕對嗜中性白血球計數（ANC）＜750個cells/mm^3（0.75 × 109/L）；2. 除非記錄骨髓受累，否則不依賴於輸注支持，血小板計數＜50,000個cells/mm^3（50×109/L）；3. 血清天冬胺酸轉胺酶（AST/SGOT）或丙胺酸轉胺酶（ALT/SGPT）≥3.0倍正常上限值（ULN）4肌酐＞2.0×ULN。

實施例B1a

泛KRAS體外抑制活性

【0525】 本實施例評價本發明提供的化合物抑制KRAS突變細胞增殖的能力。

【0526】 在人類胰腺KRAS突變細胞株MIA PaCa-2、HuP-T4、HPAF-II、人類肺KRAS突變細胞株NCI-H358和人類結腸KRAS突變細胞株

SW837、SW60和NCI-H747中研究對細胞增殖的抑制作用。將細胞維持在RPMI-1640培養基（ThermoFisher 目錄號61870036）、Eagle's極限必需培養基（EMEM, ATCC 目錄號30-2003）、Leibovitz'sL -15培養基（L-15, ATCC目錄號30-2008）中，並根據細胞株供應商培養基要求補充10%熱滅活FBS（ThermoFisher 目錄號A31605）和1%青黴素-鏈黴素（ThermoFisher 目錄號10378016），且在37°C下在具有5% CO_2的加濕培養箱中培養。細胞通過黏附於培養瓶而生長，並維持在70%－80%的細胞覆蓋率。

【0527】 ATP存在於所有代謝活性細胞中並被認為是活細胞的標記。根據供應商的實驗建議，使用CellTiter-Glo套組（Promega 目錄號G7572），基於通過ATP與添加的UltraGlo®重組熒光素酶的反應產生的發光的ATP監測系統（Kawano et al., 2016, PLOS One, 8；11(7): e0158888），測定培養物中代謝活性活細胞的數目。使用96孔盤形式進行細胞增殖測定。

【0528】 將試劑A溶解在DMSO（Sigma 目錄號 D8418；純度≥99.9%）中以製備10mM儲存溶液。對於每個實驗運行，一式兩份地評估測試化合物的八個濃度。100%細胞增殖由未處理的細胞（0.2%DMSO）表示。

【0529】 在實驗當天（T0），用TrypLE（ThermoFisher 目錄號12604054）分離細胞，使用細胞存活分析儀NucleoCounter（Chemometec NC-200）定量並以每200μL培養基約5000個細胞的細胞密度再懸浮於新鮮培養基中。在96孔板的每個孔中加入200μL的細胞懸浮液。

【0530】 與已知的KRAS治療劑相比，化合物A在測試的所有癌細胞類型中對KRAS突變的細胞株表現出顯著更大的生長抑制。每個KRAS突變，與亞型無關，對化合物A敏感。化合物A對CRC、NSCLC和胰腺癌的KRAS突變患者樣品表現出高效力和生長抑制。與臨床可逆的menin抑制劑相比，化合物A在體外患者樣品中顯著更有效並且發揮顯著更大的生長減少。化合物A作為單一藥劑是有效的，並且在CRC、NSCLC和胰腺臨床前模型中表現出優於已知KRAS治療劑和優於可逆的menin抑制劑的優點。

實施例B1a

化合物A 在三命中淋巴瘤（THL），雙表達者淋巴瘤（DEL）和多發性骨髓瘤（MM）中的應用

【0531】　本實施例評價了本發明提供的化合物在臨床前模型中抑制三重打擊淋巴瘤（THL），雙表達者淋巴瘤（DEL）DLBCL和多發性骨髓瘤的能力。

【0532】　THL和DEL代表對標準R-CHOP/R-EPOCH治療反應不佳並且具有高度未滿足的臨床需要的DLBCL亞群。THL在MYC中具有易位，而BCL2/BCL6和DEL具有MYC/BCL2的高表達。總之，它們代表高度MYC驅動的腫瘤。本實施例在THL和DEL臨床前模型以及一組MM細胞株和顯示各種突變和細胞遺傳學易位的患者樣品中評價化合物A。

【0533】　針對THL細胞株（VAL）和DEL細胞株（U2932）測試化合物A。測試DHL細胞株的擴增組對化合物A的敏感性。用化合物A測試THL和MYC擴增的DLBCL的體外患者樣品。將體外和體外模型中THL和MYC驅動的DLBCL的敏感性與臨床可逆性menin抑制劑進行比較。針對一組MM細胞株及p53del、13qdel和復發性/難治性病例的體外MM患者樣品測試化合物A。

【0534】　化合物A對THL和DEL細胞株模型表現出高效力，完全抑制生長。擴增的DHL細胞株組對化合物A的生長抑制高度敏感。化合物A對具有THL/R-CHOP-難治性臨床概況和MYC擴增/R-EPOCH難治性臨床概況的體外患者樣品高度有效，兩種模型均顯示完全生長抑制。與臨床可逆的menin抑制劑相比，化合物A在DHL/THL/DEL的體外模型和THL/MYC擴增的DLBCL的體外患者樣品中顯著更有效並且發揮顯著更大的生長抑制。在TP53、KRAS和NRAS中具有突變的MM細胞對作為單一藥劑的化合物A敏感，並且在1μM暴露下實現100%生長抑制。

【0535】　還研究了MM 細胞株中化合物A與標準護理劑的組合治療。化合物A已證明對一組體外MM患者樣品有效。

【0536】　化合物A是MYC驅動的DHL/THL/DELDLBCL亞群中的有效單一藥劑，並且在這些臨床前模型中與臨床可逆性menin抑制劑相比展現多倍高的效能。化合物A還在MM細胞株和體外患者樣品中表現出作為單一藥劑的活性。

實施例B2a

【0537】　本實施例描述了在患有復發性或難治性（R/R）急性淋巴細胞性白血病（ALL）或急性髓性白血病（MLL），R/R瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）和R/R多發性骨髓瘤（MM）的成年患者中化合物A（口服共價腦膜素抑制劑）的第1期首次人體劑量遞增和劑量擴展研究。可治療的其它病症或疾病包括急性淋巴母細胞白血病、急性混合表型、白血病、癌症、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤和/或其所有R/R亞型。

【0538】　約100名參與者入組第1期研究。本研究可以是非隨機化、非屏蔽、前瞻性、開放標記、多隊列和多中心研究，其評價在已經接受標準療法的患有R/R ALL、R/R AML、R/R DLBCL和R/R MM 的患者中每日一次施用的口服化合物A的遞增劑量的安全性，耐受性和臨床活性。在本研究的劑量遞增階段，將確定化合物A的最佳生物劑量（OBD）和推薦的階段2劑量（RP2D）。將隊列1（急性白血病）中的個體分配到兩個平行組中的一個：組A（未接受CYP3A4抑制劑的個體）和組B（正在接受CYP3A4抑制劑的個體）。將隊列2（DLBCL）和隊列3（多發性骨髓瘤）中的個體分配到單組（組A）。當在OBD和RP2D給藥時，劑量擴展階段將獲得化合物A的進一步安全性以及功效數據。

【0539】　在組A中，未接受中等或強CYP3A4抑制劑的研究參與者，隊列1：患有急性白血病的參與者；隊列2：患有瀰漫性大B細胞淋巴瘤的參與者；和隊列3：患有多發性骨髓瘤的參與者存在劑量遞增階段。參與者將在連續28天週期中每天一次口服接受100mg化合物A以確定OBD/RP2D。還存在劑量擴展階段，其中隊列1、2和3將在OPD/RP2D接受化合物A以進一步評估研究藥物的安全性/功效。

【0540】　在組B中，接受中等或強CYP3A4抑制劑的研究參與者，隊列1：患有急性白血病的參與者存在劑量遞增階段。參與者將在連續28天週期中每天一次口服接受25mg化合物A以確定OBD/RP2D。還存在劑量擴展階段，其中隊列1將在OBD/RP2D接受化合物A以進一步評估研究藥物的安全性和功效。

【0541】　將確定本研究的主要和次要結果量度。主要結果量度是在患有難治性或復發性（R/R）急性白血病（隊列1），瀰漫性大B細胞淋巴

瘤（隊列2）和多發性骨髓瘤（隊列3）的個體中在28天的時間框架內測定隊列1、2和3的化合物A 單一療法的OBD和RP2D。次要結果量度是在32個週期的時間範圍內，通過治療緊急不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs）和嚴重不良事件（serious adverse events, SAEs）來評價化合物A的安全性。

【0542】 利用加速滴定設計，化合物A的劑量在單個個體隊列中針對每個適應症獨立地遞增，直到一個個體經歷≥2級相關不良事件或劑量限制性毒性（DLT）。此時，隊列將切換到經典的「3＋3」設計。治療持續28天，直至病情進展或不可耐受每個適應症的擴展隊列入組患者，以獲得進一步的安全性和有效性數據。有R/R ALL，R/R DLBCL（接受≥2但≤5次治療）和R/R MM（接受≥3次治療且未通過或不符合任何標準治療）的患者符合條件。患者具有ECOG PS ≤2和足夠的器官功能。關鍵排除標準包括已知的CNS疾病累及，先前的menin抑制劑治療和臨床顯著的心血管疾病（圖28A）。

【0543】 本研究的入選標準包括18歲或以上的人。所有個體必須具有組織學或病理學確認的惡性腫瘤診斷和/或可測量的R/R疾病，如下所示：

1. 僅隊列1：難治性或復發性急性白血病，定義為骨髓中>5%的胚細胞或外周血中胚細胞的重現性；

2. 僅隊列2：曾經接受過治療，經病理證實的原發性DLBCL，或由以前的惰性淋巴瘤（如濾泡性淋巴瘤）轉化而來的DLBCL，並有臨床或放射學證據證明疾病的進展或持續存在。在進入研究時，根據修訂的淋巴瘤反應評估標準，個體必須具有可測量的疾病；以及

3. 僅隊列3：基於國際骨髓瘤工作組（International Myeloma Working Group, IMWG）指南的可測量MM。

【0544】 患者必須是難治性的，或必須在最近的抗癌治療中取得進展或在最近的抗癌治療中停止後，考慮以下因素：

1. 僅隊列1：未通過或不符合任何批准的護理治療標準，包括造血幹細胞移植（HSCT）；

2. 僅隊列2：必須已經接受至少兩種但不超過五種的先前的系統性治療方案來治療其原發性或轉化的DLBCL （即，轉化自先前診斷的緩性淋巴瘤（indolent lymphoma）[例如，濾泡性淋巴瘤]）；以及

3. 僅隊列3：必須已經接受至少三種但不超過六種的先前的抗MM方案，包括蛋白酶體抑制劑（例如，硼替佐米或卡非佐米）和免疫調節藥物（IMiD）（例如，來那度胺或泊馬度胺）療法。

【0545】 本研究的排除標準由符合以下任何標準（所有隊列，除非另有說明）的個體定義：

■某些疾病亞型或發生情況如下：

1. 隊列1：急性前骨髓細胞白血病（APL），慢性骨髓細胞白血病（CML）胚細胞危象期（blast crisis），孤立性髓外復發（isolated extramedullary relapse, iEMR）；

2. 隊列2：原發性縱隔B細胞淋巴瘤（Primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL），由惰性非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）以外的疾病轉化的DLBCL；以及

3. 隊列3：活動性漿細胞白血病（Active plasma cell leukemia），骨髓瘤伴澱粉樣變性（myeloma with amyloidosis），系統性輕鏈澱粉樣變性（systemic light chain amyloidosis）；

■白細胞計數（WBC）>25,000/μL（細胞減滅療法無法控制）；

■已知中樞神經受累，如下：

4. 隊列1：臨床活性中樞神經系統（CNS）白血病。先前控制的CNS白血病是可接受的；

5. 隊列2：活動性CNS 淋巴瘤或腦膜受累；

■先前的 menin 抑制劑療法；

■人類免疫缺陷病毒，C 型肝炎或 B 型肝炎表面抗原的已知陽性測試；

■患有預先存在的病症的個體使其易於遭受嚴重或危及生命的感染（例如，囊性纖維化，先天性或獲得性免疫缺陷，出血性病症或與急性白血病，DLBCL 或 MM 無關的血球細胞減少症）；以及

• 主動不受控制的急性或慢性全身性真菌，細菌或病毒感染。

實施例B2b

【0546】 本實施例描述了共價menin抑制劑化合物A在高級B細胞淋巴瘤和多發性骨髓瘤臨床前模型中的抗腫瘤活性。

【0547】 DLBCL細胞株TOLEDO在化合物A或臨床可逆性menin抑制劑存在下培養6和14小時。14小時後，與相似濃度下<20%的臨床可逆抑制劑相比，化合物A在1μM下的Menin蛋白表達降低高達60%。通過Wes系統測定Menin蛋白表達，並使用Compass軟體（自動西方式墨點法, Protein Simple）分析。將訊號標準化為GAPDH並參照DMSO對照組（圖28F）。將DLBCL和MM細胞株與化合物A、硼替佐米（PS-341）或DMSO 一起培養四天，並通過Cell Titer Glo測量細胞增殖。透過在用化合物A、PS-341或DMSO對照組處理六天後測量細胞增殖（Cell Titer Glo）進行DLBCL和MM模型的體外研究。

【0548】 化合物A表現出針對DHL，THL和DEL DLBCL細胞株的高效力和>90%的細胞致死率（圖28B，表4）以及針對MM 細胞株的>99%的細胞致死率（圖28C，表5）。化合物A在體外THL和MYC擴增的DLBCL PDX模型中表現出顯著的相對存活力（圖28D）。化合物A對新診斷的和R/R MM患者來源的樣品是高度有效的（圖28E）。

表4 化合物A在所有測試的DLBCL細胞株中實現>90%的細胞致死率

DLBCL細胞株	類別	易位	化合物 A 的平均最大抑制率(%)	平均 IC_{50} ± 標準差 (μM)
DB	DHL	MYC/BCL2	98.5	0.407 ± 0.067
Toledo	DHL	MYC/BCL2	98.8	0.311 ± 0.065
DOHH2	DHL	MYC/BCL2	99.7	0.323 ± 0.031
VAL	THL	MYC/BCL2/BCL6	97.1	0.271 ± 0.070
U2932	DEL-ABC	MYC/BCL2 過度表現	92.4	0.370 ± 0.012
SUDHL8	GCB	-	99.6	0.601 ± 0.209
Pfeiffer	GCB	-	99.6	0.167 ± 0.040
OCI-LY7	GCB	-	99.6	0.650 ± 0.260

表5 化合物A在測試的大部分MM細胞株中實現>99%的細胞致死率

MM 細胞株	易位	突變	化合物 A 的平均最大抑制率(%)	平均 IC_{50} ± 標準差 (μM)
MM1.S	t(14;16)	KRAS G12A	99.5	0.467 ± 0.17
MM1.R	t(14;16)	KRAS G12A	99.6	0.462 ± 0.17
SKMM1	t(14;20)	NRAS G12A	99.2	0.467 ± 0.05
SKMM2	t(11;14)	TP53	80.2	0.654 ± 0.15
JJN3	t(14;16)	NRAS Q61K	99.2	0.289 ± 0.02

【0549】 在體外研究中，化合物A對具有THL和MYC擴增的遺傳背景的R -CHOP和R-EPOCH難治性患者模型高度有效（圖28D）。化合物A展示針對一組新診斷和R/R體外MM樣品（圖28E）的單一藥劑功效（IC50值在0.1μM與0.3μM之間），包括p53缺失的臨床概況（表6）。

表6 用化合物A測試的MM患者來源的BMMC樣本的臨床概況

多發性骨髓瘤樣本 ID	診斷階段	治療狀態	先前治療和反應	易位
16-669/0219	IIIA	新診斷	無	無數據
16-684/1019	IIIA	新診斷	無	無數據
241-9949/06-19	IIIA	難治的	VCD N4 (阻抗的)	p53 缺失
241-10514/0720	IIIA	難治的	VCD N 4 (有反應的) 高劑量 CPH (SC-mobilization) (有反應的) 鞏固療法(自體幹細胞移植 AutoSCT, 雙重移植) Bortezomib- maintenance (阻抗的) RVD #4 (阻抗的) PRD #4 (阻抗的)	p53 缺失-陰性

實施例B3

【0550】 實施例描述了作為用於KRAS突變的實體瘤的生長抑制的共價menin抑制劑的化合物A。

【0551】 將MOLM-13和MiaPaCa-2細胞與化合物A一起培養24小時，並在Illumina nextseq550平台上通過RNA-seq分析。將化合物A、臨床上可逆的menin抑制劑或臨床上批准的KRASG12C抑制劑、sotorasib與結腸直腸癌（CRC）、非小細胞肺癌（NSCLC）和胰腺癌細胞株一起培養四天。使用CellTiter Glo測量細胞存活率。將攜帶KRAS突變的人類體外PDX組織

模型與化合物A和臨床可逆的menin抑制劑一起培養6天。使用CellTiter Glo測量細胞存活率。

【0552】 MiaPaCa-2, KRAS G12C突變細胞株，在化合物A處理四天後顯示百分比（%）生長抑制（圖29的A；圖表示三個或更多的實驗），並且化合物A處理24小時後在0.5μM和1μM下MiaPaCa-2細胞中KRAS和MEN1表達水平的顯著降低（圖29的B）。具有G12C、G12D、G12V和G13D突變的14個CRC、NSCLC和胰腺KRAS突變細胞株的擴展組顯示在4天治療後單一藥劑化合物A活性。大多數測試的細胞株表現出>90%的生長抑制，與KRAS突變類型無關（圖29的C；每個數據點是兩次或更多次實驗的平均值）。在10個KRAS G12C NSCLC細胞株中，sotorasib對3個細胞株的生長抑制率最高達到86－93%（圖29的C）。相比之下，化合物A在10個KRAS G12C NSCLC細胞株中的7個中抑制細胞存活率≥90%（圖29的C）。具有G12C和G12D KRAS突變的人類CRC、NSCLC和胰腺體外臨床前模型均對化合物A六天治療敏感（圖30A）。在GI50值在0.2μM－0.7μM 範圍內的所有樣品中觀察到完全消除生長。臨床可逆的menin抑制劑在所有測試的臨床前模型中活性較低（圖30B）。

【0553】 總之，在KRAS G12C突變細胞株MIAPaCa-2胰腺癌）中，用化合物A處理24小時後，MEN1和KRAS基因表達顯著降低（圖29的B）。與護理標準KRAS G12C抑制劑sotorasib，其它臨床可逆的menin抑制劑和臨床KRAS G12C共價抑制劑MRTX -849相比，化合物A在體外以1μM的劑量對KRAS突變細胞株中進行單一藥劑處理，顯示對各種組織類型中較高的生長抑制作用（圖29的C）。化合物A在KRAS突變的體外治療患者來源的CRC、NSCLC和胰腺模型中廣泛實現了對腫瘤生長的高度抑制（圖30）。並且，與兩種高度特異性的KRAS G12C抑制劑相比，化合物A在KRAS突變的細胞株和PDX 組織模型中表現出廣泛的效力，表明化合物A在治療CRC、NSCLC和胰腺癌方面可能比這些KRAS突變的特異性抑製劑更具優勢。在臨床相關濃度下，有效的臨床KRAS抑制劑如sotorasib具有很高的療效，可達到50%的抑制率。然而，在這些濃度下，化合物A更有效，實現更高的細胞殺傷百分比，這表明化合物A產生反應深度的增加。

表 7. KRAS 突變 細胞株 GI_{50} 總結	KRAS G12C GI_{50} (μM)			KRAS G12D GI_{50} (μM)				KRAS G13D GI_{50} (μM)	KRAS G12V GI_{50} (μM)	RAS WT GI_{50} (μM)
腫瘤種類 類型	NSCLC (8)	Pancreatic (1)	CRC (1)	NSCLC (1)	Pancreatic (4)	CRC (2)	Gastric (1)	CRC (2)	CRC (1)	CRC (2)
化合物 A	0.36 - 0.57	0.43	0.57	0.29	0.43-0.83	0.42	0.34	0.37-0.57	0.45	1.6, LR
SNDX-5613	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR
KO-539	1.8 - 6.2, LR	3.1	6.9	2.0	4.1-7.2	6.5	3.8	3.9-6.3	3.2	3.3, LR
臨床 KRAS G12C Covalent, MRTX-849	0.026 - 4.7	0.0038	0.017	0.84	1.1-4.0	1.1	0.70	1.4-2.3	1.8	1.3
Sotorasib KRAS G12C	0.033 - 5.6, LR	0.0054	0.035	LR	6.7, LR	LR	LR	LR	LR	LR

有限反應（Limited Response, LR）= 生長抑制率(%) < 30 %。腫瘤細胞類型(#)旁的值為所測試的獨特細胞株的數目。數據表示兩個或三個獨立重複的平均值。

表 8. KRAS 突變 PDX 樣本概況				GI_{50} 總結 (μM)		
患者採集時的臨床階段	先前治療	KRAS 突變	樣本類型	化合物 A	KO-539	SNDX-5613
BM-207 (不詳)	N/A	G12D	Pancreatic	0.559	LR	LR
BM-206 (不詳)	N/A	G12D	Pancreatic	0.244	4.27	LR
BM-204 (階段 IV)	1) 5-FU/Oxaliplatin; 2) 5-FU/Irinotecan/Bevacizumab; 3) 5-FU/Panitumumab	G12D	CRC	0.671	6.32	LR

表 8. KRAS 突變 PDX 樣本概況				GI_{50} 總結 (μM)		
患者採集時的臨床階段	先前治療	KRAS 突變	樣本類型	化合物 A	KO-539	SNDX-5613
BM-205 (階段 IV)	1) 5-FU/Oxaliplatin/Bevacizumab (混合反應) 2) Capecitabine/Irinotecan/Bevacizumab 3) Irinotecan/Cetuximab/Capecitabine (有反應，進展未知)	G12D	CRC	0.298	9.98	LR
BM-203 (階段 IV)	1) 5-FU/Oxaliplatin	G12C	CRC	0.624	8.23	LR
BM-208 (階段 IV)	1) Cisplatin/Etoposide (混合反應) 2) Carboplatin/Pemetrexed (混合反應) 3) Ramucirumab/Docetaxel (混合反應)	G12D	NSCLS	0.480	7.39	LR
BM-201 (階段 III)	1) Carboplatin/Nab-paclitaxel; 2) Carboplatin/Docetaxel	G12C	NSCLS	0.384	LR	LR
BM-202 (不詳)	1) Cisplatin/Bevacizumab	G12C	NSCLS	0.352	7.75	LR

實施例B4

【0554】 本實施例描述了共價menin抑制劑化合物A在慢性淋巴細胞白血病（CLL）中的臨床前活性。

【0555】 在化合物A或臨床可逆性menin抑制劑的存在下體外培養從患有rai階段1至3期疾病（包括復發性或難治性疾病）的患者分離的CLL樣品的綜合組，以評估化合物的抗白血病活性。

【0556】 化合物A在MOLM-13細胞中在處理後24小時引起BCL2轉錄物減少>90%，因為基因表達數據不在CLL細胞中。計算相對於載體對照組的倍數變化（圖31）。化合物A 針對不同CLL體外模型實現>98%的細胞致死率（圖32A至圖32E）。

【0557】 化合物A表現出高效力，在所有測試的患者樣品中，在1μM暴露下實現>98%的細胞致死率，IC50值在0.1至0.38μM的範圍內。從具有包含與標準療法的較差結果相關的高風險遺傳背景的臨床概況的患者

分離的樣本，如TP53和NOTCH1中的突變和染色體畸變，如del（13q），三體性12和複雜核型，顯示出對化合物A治療的高敏感性（表9）。

表 9 CLL 患者樣品的臨床概況和對化合物 A 的反應

樣品	突變	細胞遺傳學	先前治療	Rai Binet 階段	化合物 A IC_{50} (nM)	化合物 A 最大抑制率(%)
BM-301	ATM	正常	Bendamustine (有反應, 然後有進展)	階段 2 (復發的)	373	98.7
BM-302	NOTCH1	正常	Ibrutinib (有反應, 然後有進展)	階段 2 (復發的)	332	99.7
BM-303	TP53	N/A	Ibrutinib (採集前), ibrutinib and venetoclax (有反應, 然後採集後有進展)	階段 1	285	99.8
BM-304	無 或 N/A	*見下文	Ibrutinib (有反應, 進展數據 N/A)	階段 1	104	99.9
BM-305	WT1	正常	Rituximab/Ibrutinib (有反應,無進展)	階段 2	384	100
BM-306	TP53	正常	Ibrutinib (有反應, 無進展)	階段 3	380	100
BM-307	KRAS, KMT2A, TET2	**見下文	Rituximab/Methylprednisolone (有反應, 進展 N/A), ibrutinib (反應 N/A)	N/A	145	99.5
BM-308	無 或 N/A	*** 見下文	Rituximab/Ibrutinib (有反應,無進展)	階段 2	359	99
BM-309	無 或 N/A	正常	Ibrutinib (有反應, 進展 N/A)	階段 3	331	100
BM-310	無 或 N/A	正常	Ibrutinib (有反應, 無進展)	N/A	357	99
BM-311	NOTCH1, ATM	N/A	N/A	階段 2 (復發的)	359	100
BM-312	無 或 N/A	N/A	N/A	N/A	384	100

*44, XX, add(3)(q21), -5, add(6)(p12), +11, der(11；13)(q10；q10), -13,t(15；18)(q15；q21), add(16)(p13.3), add(17)(p11.2) [cp15]/46, XX [6]

** 47, XY, +12, t(14；19)(q32；q13.3), t(16；20)(p13.3；q13.1) [13]/46, XY [7]
*** 46~47, XY, del(6)(q13q25), dic(7；21)(q31；p13), add(11)(q13), del(13)(q12q14), +2mar, inc [cp4]/46, XY [3]

表10 與標準護理劑相比，化合物A表現出更高的體外效力

樣品	突變	化合物 A IC_{50} (μM)	化合物 A 最大抑制率(%)	ibrutinib IC_{50} (μM)	bendamustine IC_{50} (μM)	Idelasib IC_{50} (μM)
BM-301	ATM	0.373	98.7	14.8	15.6	8.91
BM-302	NOTCH1	0.332	99.7	N/A	N/A	N/A
BM-303	TP53	0.285	99.8	29.1	31.9	37.2
BM-304	無 or N/A	0.104	99.9	N/A	N/A	N/A
BM-305	WT1	0.384	100	34.8	17.1	35.7
BM-306	TP53	0.38	100	24.1	6.65	2.21
BM-307	KRAS, KMT2A, TET2	0.145	99.5	18.3	16.1	0.271
BM-308	無 or N/A	0.359	99	26.7	15.7	22.7
BM-309	無 or N/A	0.331	100	29.0	25.2	38.1
BM-310	無 or N/A	0.357	99	12.4	6.84	1.67
BM-311	NOTCH1, ATM	0.359	100	29.1	32.2	35.7
BM-312	無 or N/A	0.384	100	N/A	N/A	N/A

【0558】　化合物A對具有對苯達莫司汀（bendamustine）、依魯替尼（ibrutinib）和凡托克拉（venetoclax）療法耐藥的臨床特徵的患者樣品也是高度有效的（圖32C至圖32E）。臨床可逆的menin抑制劑證明在所有測試的患者樣品中沒有顯著的活性，具有不可計算的IC50值和在1μM暴露時細胞存活率下降<15%（圖32C至圖32E）。總之，數據證明化合物A針對具有各種突變和細胞遺傳學背景（包括高風險類別）的CLL 患者樣品的有效臨床前活性，突出了共價menin抑制作為CLL患者的新型治療方案的獨特潛力。

【0559】　本發明描述的實施例和實施例是說明性的，並且向本領域技術人員建議的各種修改或改變都將包括在本發明內。本領域技術人員

可以理解，上述實施例中列出的具體組分可以用其它功能上等同的組分代替，例如稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、填料等。

【0560】　本申請主張在2021年8月20日提交的美國臨時專利申請第63/235,662號、在2021年11月12日提交的美國臨時專利申請第63/279,053號、以及在2022年2月14日提交的美國臨時專利申請第63/310,076號的權益，其中每一者以全文引用之方式併入本發明中。

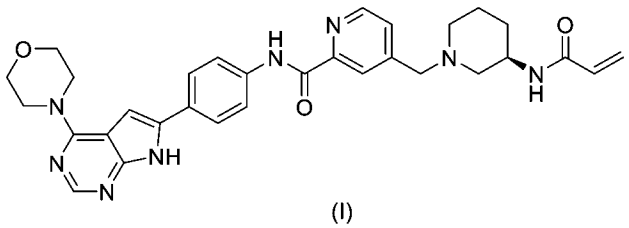
【符號說明】

【0561】

無

【發明申請專利範圍】

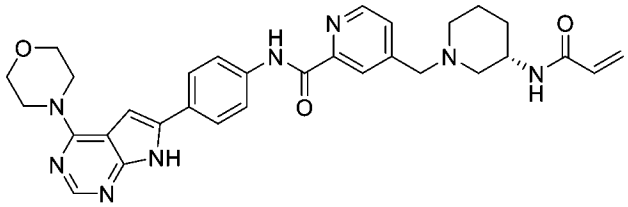
【請求項1】一種式（I）的化合物：



(I)

N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項2】一種式（II）的化合物：



(II)

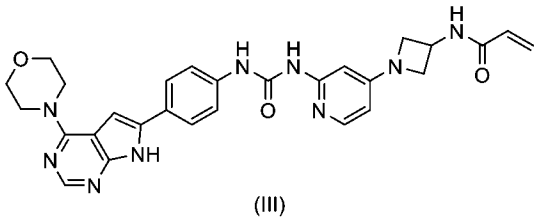
N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(S)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 3】根據請求項 1 或 2 所述的化合物，其為鏡像異構物過量。

【請求項 4】根據前述請求項中任一項所述的化合物，其鏡像異構物過量為至少 50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 5】一種包含根據前述請求項中任一項所述的化合物的組合物，其中與該組合物中的該化合物的所有立體異構物的總重量相比，該組合物中的該化合物的相對重量為至少 50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 6】一種式（III）的化合物（化合物 P）：



(III)

或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 7】一種根據前述請求項中任一項所述的化合物，其中該化合物是藥學上可接受的鹽。

【請求項 8】一種用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 根據前述請求項中任一項的化合物或組合物約 10mg 至約 250mg；

(b) 約 50wt%至約 80wt%的一種或多種稀釋劑；

(c) 約 1wt%至約 10wt%的一種或多種崩解劑；

(d) 約 0.2wt%至約 3wt%的一種或多種助流劑；以及

(e) 約 0.2wt%至約 1.0wt%的一種或多種潤滑劑。

【請求項 9】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，其中該稀釋劑選自於由下列所組成之組群：乳糖、蔗糖、葡萄糖、葡萄糖結合劑、麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇、山梨醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、微晶纖維素、微纖維素和滑石。

【請求項 10】根據請求項 9 所述的醫藥製劑，其中該稀釋劑是預糊化玉米澱粉和乳糖。

【請求項 11】根據請求項所述 8 的醫藥製劑，其中該崩解劑選自於由下列所組成之組群：天然澱粉、預糊化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧基甲基纖維素、交聯羧基甲基纖維素鈉、經交聯的羧基甲基纖維素鈉、經交聯的羧基甲基纖維素、經交聯的羧甲纖維素、經交聯的澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、經交聯的聚合物、交聯聚維酮、經交聯的聚乙烯吡咯烷酮、褐藻酸鈉、黏土和樹膠。

【請求項 12】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，其中該崩解劑是交聯聚維酮。

【請求項 13】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，其中該助流劑選自於由下列所組成的組群：棕櫚酸抗壞血酸酯、棕櫚酸鈣、硬脂酸鎂、氣相二氧化矽、澱粉和滑石。

【請求項 14】根據請求項 13 所述的醫藥製劑，其中，該助流劑是氣相二氧化矽。

【請求項 15】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，其中，該潤滑劑選自於由下列所組成的組群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅和蠟。

【請求項 16】根據請求項 15 所述的醫藥製劑，其中，該潤滑劑是硬脂酸鎂。

【請求項 17】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，其中，該稀釋劑是預糊化玉米澱粉和乳糖，該崩解劑是交聯聚維酮，該助流劑是氣相二氧化矽，該潤滑劑是硬脂酸鎂。

【請求項 18】根據請求項 8 所述的醫藥製劑，包含：

(a) 約 25、50、100、150、200 或 250mg 的化合物；

(b) 約 70wt%至約 80wt%的預糊化玉米澱粉和乳糖；

(c) 約 5wt%的交聯聚維酮；

(d) 約 0.5wt%至 1wt%的氣相二氧化矽；以及

(e) 約 0.2wt%至 0.5wt%的硬脂酸鎂。

【請求項 19】根據請求項 8 至 18 中任一項的醫藥製劑，其中，所述劑型是硬明膠膠囊。

【請求項 20】一種包含一個或多個分離式泡罩袋的包裝，其中，每個泡罩袋包含單位劑型，該單位劑型包含：

a）約 25、50、100、150、200 或 250mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

b）約 70wt%至約 80wt%的稀釋劑；

c）約 3wt%至約 10wt%的崩解劑；

d）約 0.5wt%至約 1wt%的助流劑；以及

e）約 0.2wt%至約 1.0wt%的潤滑劑；

其中每個泡罩袋包括金屬或塑料箔。

【請求項 21】根據請求項 20 所述的包裝，其中，每個單位劑型包含：

a）約 25、50、100、150、200 或 250mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺；

b）70wt%至 80wt 重量%的預糊化玉米澱粉和乳糖；

c）2wt%至 5wt%的交聯聚維酮；

d）0.5wt%至 1wt%的氣相二氧化矽；以及

e）0.2wt%至 1.0wt%的硬脂酸鎂。

【請求項 22】一種 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺的形式 D，其具有以下性質中的至少一種：

(a) 與圖 4A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(b) 在 3.4±0.1°2-θ、5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 中的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個處具有特徵峰的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(c) X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 處具有特徵峰；

(d) 在 40°C 和 75%相對濕度（relative humidity, RH）下的開口容器中儲存至少一周後的基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(e) 在 25°C 和 92%RH 下的開口容器中儲存至少一周後，具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(f) 在 60°C 和 75%RH 下的密閉容器中儲存至少一周後，具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案；

(g) 基本上類似於圖 9A 所示的紅外（IR）光譜；

(h) 紅外(IR)光譜(圖 9A)在約 3332 cm^{-1}、約 2853 cm^{-1}、約 1561 cm-1、約 1524 cm^{-1}、約 1319 cm^{-1}、約 1258 cm^{-1}、和約 1067 cm^{-1} 處出現峰值；

(i) 基本上類似於圖 10 所示的熱重分析（TGA）熱分析圖；

(j) 基本上類似於圖 11 所示的示差掃描熱量法（DSC）熱分析圖；

(k) DSC 熱分析圖具有始於約 260.5°C 且在約 273°C 出現峰值的吸熱峰；

(l) ^{1}H NMR（核磁共振）光譜基本上類似於圖 12 所示的光譜；

(m) 在 25°C 下從 40%RH 至 70%RH 觀察到的約 2.1%水的吸濕性和吸收性；

(n) 在約 pH4.5 下觀察到的約 0.004mg/mL 的水溶解度；或

(o) 其組合。

【請求項 23】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 是結晶形式。

【請求項 24】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 是水合物。

【請求項 25】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有與圖 4A 中所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【請求項 26】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有與以下所示基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案：

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
1	3.354°	26.32488A	123.441	290.6	42.8%
2	5.314°	16.61580 A	32.3960	129.144	11.2%
3	6.986°	12.64352 A	59.6702	163.276	20.7%

編號	角度*	d 值	淨強度	總強度	相對強度
4	8.689°	10.16814A	145.824	261.449	50.6%
5	10.747°	8.22587 A	139.539	268.016	48.4%
6	12.900°	6.85704A	27.2461	166.544	9.4%
7	14.250°	6.21032 A	54.4465	202.156	18.9%
8	15.632°	566419A	130.038	299.722	45.1%
9	16.982°	5.21684 A	81.8461	276.600	28.4%
10	18.461°	4.80220 A	228.372	444.437	79.2%
11	19.618°	4.52148 A	193.879	421.715	67.2%
12	21.514°	4.12702 A	55.4205	289.294	19.2%
13	24.150°	3..68223A	288.350	503.268	100.0%

*±0.1°

。

【請求項 27】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、5.3±0.1°2-θ、7±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.8±0.1°2-θ、12.9±0.1°2-θ、14.3±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、17±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ、21.5±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 具有特徵峰。

【請求項 28】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案在 3.4±0.1°2-θ、8.7±0.1°2-θ、10.7±0.1°2-θ、15.6±0.1°2-θ、18.5±0.1°2-θ、19.6±0.1°2-θ 和 24.2±0.1°2-θ 具有特徵峰。

【請求項 29】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 在 40°C 和 75%RH 下的開口容器中儲存至少一周後具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【請求項 30】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 在 25°C 和 92%RH 下的開口容器中儲存至少一周後具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【請求項 31】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 在 60°C 和 75%RH 下的密閉容器中儲存至少一周後具有基本上相同的 X 射線粉末衍射（XRPD）圖案。

【請求項 32】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有基本上類似於圖 9A 所示的紅外（IR）光譜。

【請求項 33】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有紅外（IR）光譜在約 3332 cm^{-1}、約 2853 cm^{-1}、約 1561 cm^{-1}、約 1524 cm^{-1}、約 1319 cm^{-1}、約 1258 cm^{-1}、和約 1067 cm^{-1} 處峰值。

【請求項 34】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有約 272-274°C 的熔融溫度。

【請求項 35】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有基本上類似於圖 10 所示的熱重分析（TGA）熱分析圖。

【請求項 36】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有基本上類似於圖 11 所示的 DSC 熱分析圖。

【請求項 37】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 的 DSC 熱分析圖具有始於約 260.5°C 且在約 273°C 出現峰值的吸熱峰。

【請求項 38】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 具有基本上類似圖 12 所示的 ^{1}H NMR（核磁共振）光譜。

【請求項 39】根據請求項 22 所述的形式 D，其中形式 D 在約 pH4.5 下具有約 0.004mg/mL 的觀察水溶解度。

【請求項 40】根據請求項 23 所述的形式 D，其中所述結晶形式的特徵為具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)或(o)。

【請求項 41】根據請求項 23 所述的形式 D，其中所述結晶形式的特徵為具有特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)和(o)。

【請求項 42】根據請求項 23 至 41 中任一項所述的形式 D，其中所述形式是結晶形式，並且所述結晶形式是由以下所獲得：乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、甲基異丁基酮（MIBK）、甲基乙基酮（MEK）、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、二噁烷、甲基叔丁基醚（MTBE）、苯甲醚、丙酮、庚烷、甲醇/水或丙酮/庚烷混合物。

【請求項 43】根據請求項 23 至 42 中任一項所述形式 D，其中所述形式 D 的結晶形式是非溶劑化的。

【請求項 44】根據請求項 23 至 43 中任一項所述形式 D，其中所述形式 D 的結晶形式是無水的。

【請求項 45】根據請求項 8 至 19 中任一項所述的醫藥製劑，其中 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為一種結晶形式 D。

【請求項 46】一種用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 25mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為一種結晶形式 D；

（b）約 21wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約 37%的乳糖（fastfloLactose 316）；

（d）約 5wt%的交聯聚維酮；

（e）約 1wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約 0.5wt%的硬脂酸鎂。

【請求項 47】一種用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 100mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為一種結晶形式 D；

（b）約 28wt%的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約 27%的乳糖（fastflo Lactose 316）；

（d）約 4wt%的交聯聚維酮；

（e）約 0.8wt%的氣相二氧化矽；以及

（f）約 0.4wt%的硬脂酸鎂。

【請求項 48】一種用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 25mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為一種結晶形式 D；

（b）約 45mg 的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約 43mg 的乳糖（FastFlo Lactose 316）；

（d）約 6mg 的交聯聚維酮；

（e）約 1mg 氣相二氧化矽或膠體二氧化矽；以及

（f）約 0.6 mg 的硬脂酸鎂。

【請求項 49】一種用於口服施用的醫藥製劑，包含：

(a) 100mg 的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基] 苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為一種結晶形式 D；

（b）約 331mg 的預糊化玉米澱粉（Starch1500）；

（c）約 174mg 的乳糖（FastFlo Lactose 316）；

（d）約 24mg 的交聯聚維酮；

（e）約 5mg 氣相二氧化矽或膠體二氧化矽；以及

（f）約 2.4mg 的硬脂酸鎂。

【請求項 50】根據請求項 20 或 21 所述的包裝，其中 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺為結晶形式 D。

【請求項 51】一種治療哺乳動物癌症的方法，該方法包括給予所述哺乳動物根據請求項 1 至 49 中任一項的醫藥製劑。

【請求項 52】根據請求項 51 所述的方法，其中該癌症是白血病。

【請求項 53】根據請求項 51 所述的方法，其中該癌症是急性骨髓性白血病（AML）或急性淋巴母細胞白血病（ALL）。

【請求項 54】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 MLL/KMT2A 基因重組。

【請求項 55】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 NPM1 突變。

【請求項 56】根據請求項 51 至 55 中任一項所述的方法，其中該醫藥製劑與 BCL-2 抑制劑組合施用。

【請求項 57】根據請求項 56 所述的方法，其中該 BCL-2 抑制劑是 venetoclax。

【請求項 58】一種治療哺乳動物中的 KRAS 突變癌症的方法，所述方法包括向該哺乳動物施用治療有效量的 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 59】根據請求項 58 所述的方法，其中該癌症是固體腫瘤。

【請求項 60】根據請求項 58 所述的方法，其中該 KRAS 突變是 KRAS G12 突變。

【請求項 61】根據請求項 58 所述的方法，其中該 KRAS 突變是 KRAS G12C、G12V、G12D、或 G13D 突變。

【請求項 62】根據請求項 58 至 61 中任一項所述的方法，其中 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-吡啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為根據請求項 1-49 中任一項的形式或醫藥製劑。

【請求項 63】一種治療哺乳動物的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤或多發性骨髓瘤的方法，所述方法包括向該哺乳動物施用治療有效量的 N-[4-[4-(4-嗎啉

基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

【請求項 64】根據請求項 63 所述的方法，其中該哺乳動物具有三重打擊淋巴瘤（triple-hit lymphoma）。

【請求項 65】根據請求項 63 所述的方法，其中該哺乳動物具有雙表達淋巴瘤（double expresser lymphoma）。

【請求項 66】根據請求項 63 所述的方法，其中該哺乳動物具有多發性骨髓瘤。

【請求項 67】根據請求項 58 至 61 中任一項所述的方法，其中該 N-[4-[4-(4-嗎啉基)-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶-6-基]苯基]-4-[[3(R)-[(1-側氧基-2-丙烯-1-基)胺基]-1-呱啶基]甲基]-2-吡啶甲醯胺，為根據請求項 1-49 中任一項的形式 D 或醫藥製劑。

【請求項 68】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 TP53 突變。

【請求項 69】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 NOTCH1 突變。

【請求項 70】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 NPM1 突變。

【請求項 71】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 ATM 突變。

【請求項 72】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 WT1 突變。

【請求項 73】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 KMT2A 突變。

【請求項 74】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 TET2 突變。

【請求項 75】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 MLL 重組。

【請求項 76】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有 MYC 擴增。

【請求項 77】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有染色體核型 13q 缺失（del(13q)）。

【請求項 78】根據請求項 51 所述的方法，其中該哺乳動物具有染色體核型第 12 號三染色體症（a trisomy 12 karyotype）。

【請求項 79】根據請求項 51 至 78 中任一項所述的方法，其中該哺乳動物為人類。

【請求項 80】根據請求項 51 至 79 中任一項所述的方法，其中化合物，形式或醫藥製劑的劑量選自 25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、325mg、500mg 和 650mg。

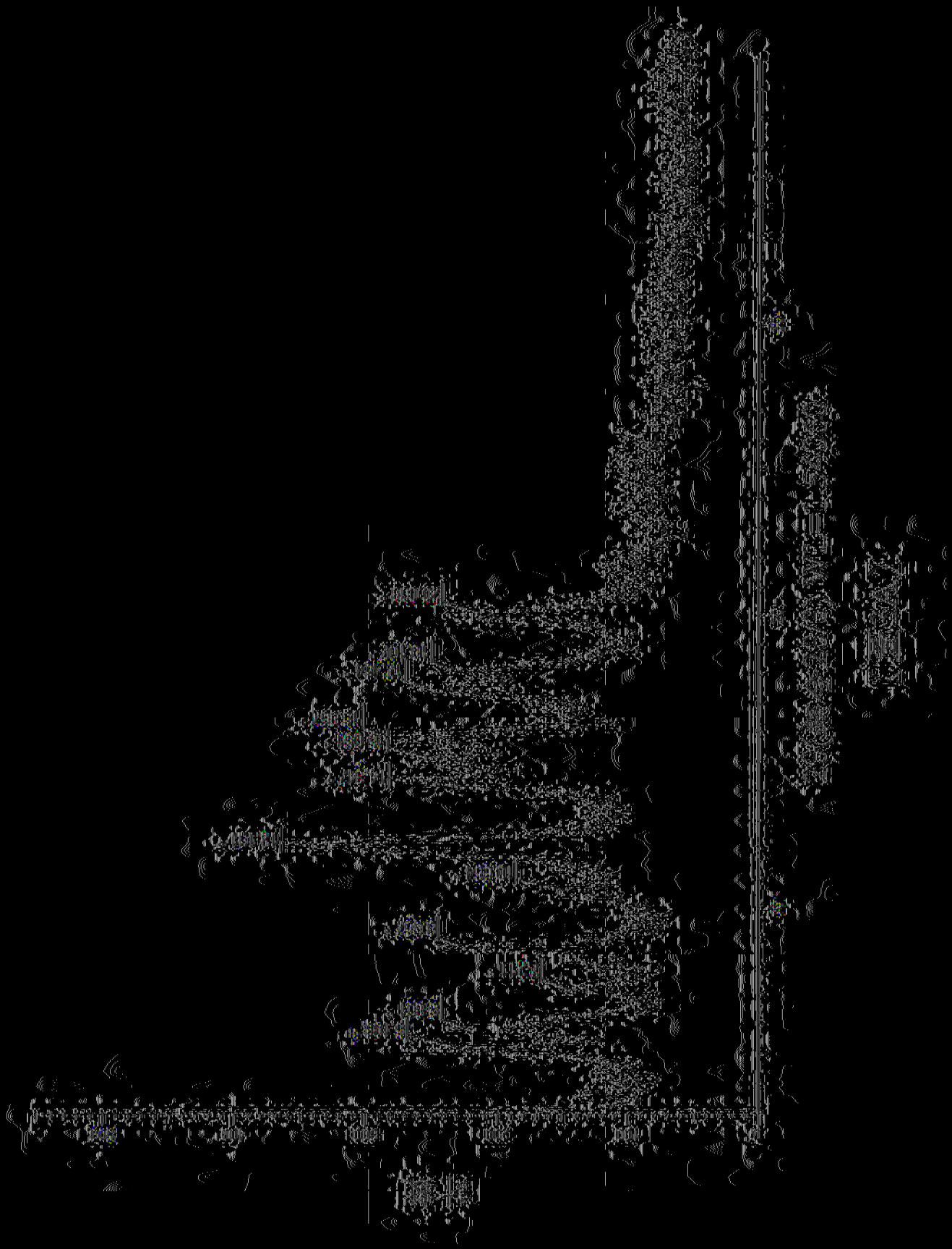
【請求項 81】根據請求項 51 至 79 中任一項所述的方法，其中每日施用化合物、形式 D 或醫藥製劑劑量。

【請求項 82】根據請求項 51 至 79 中任一項所述的方法，其中每日施用化合物、形式 D 或醫藥製劑劑量，持續 28 天。

1(發明圖式)







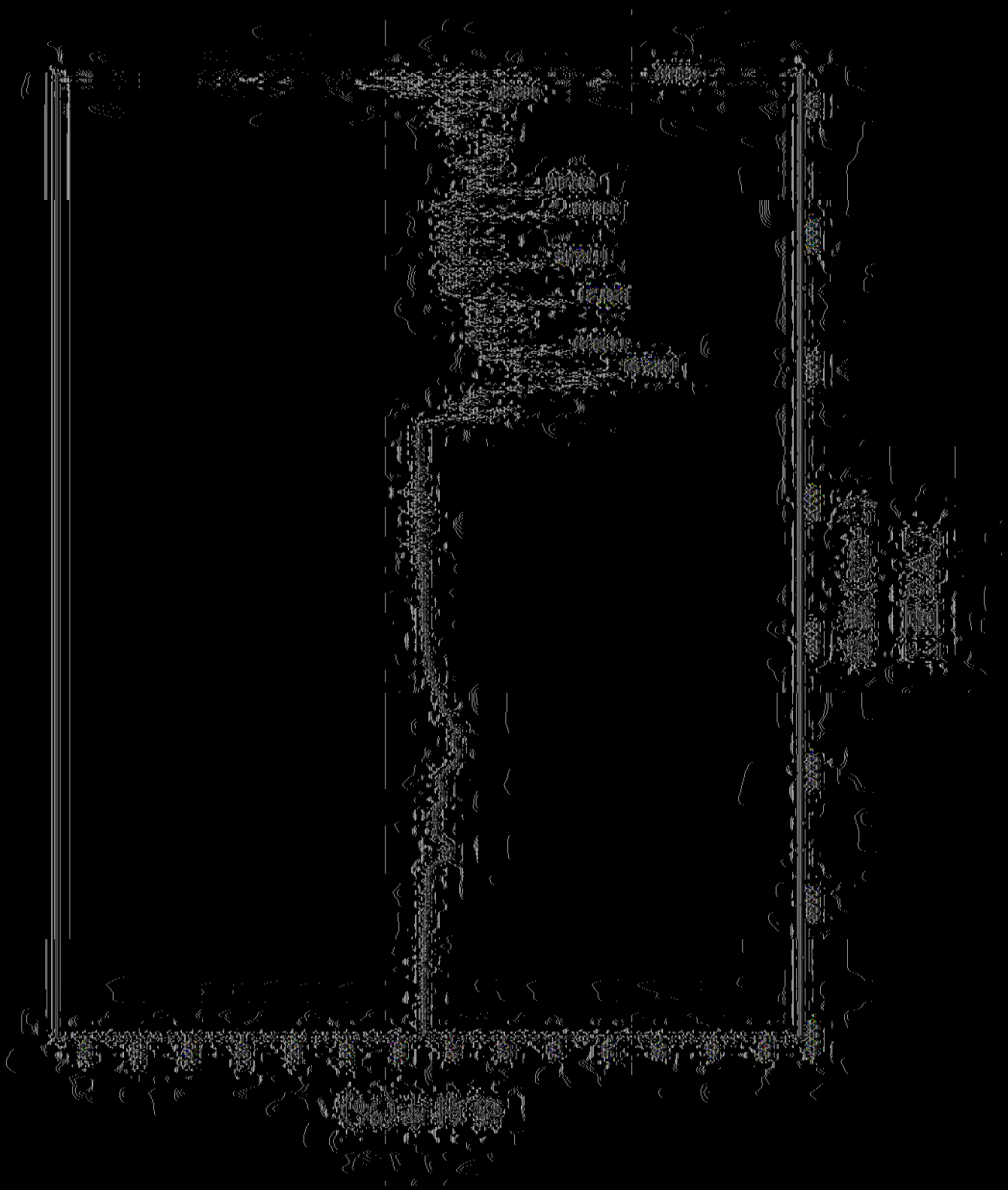
















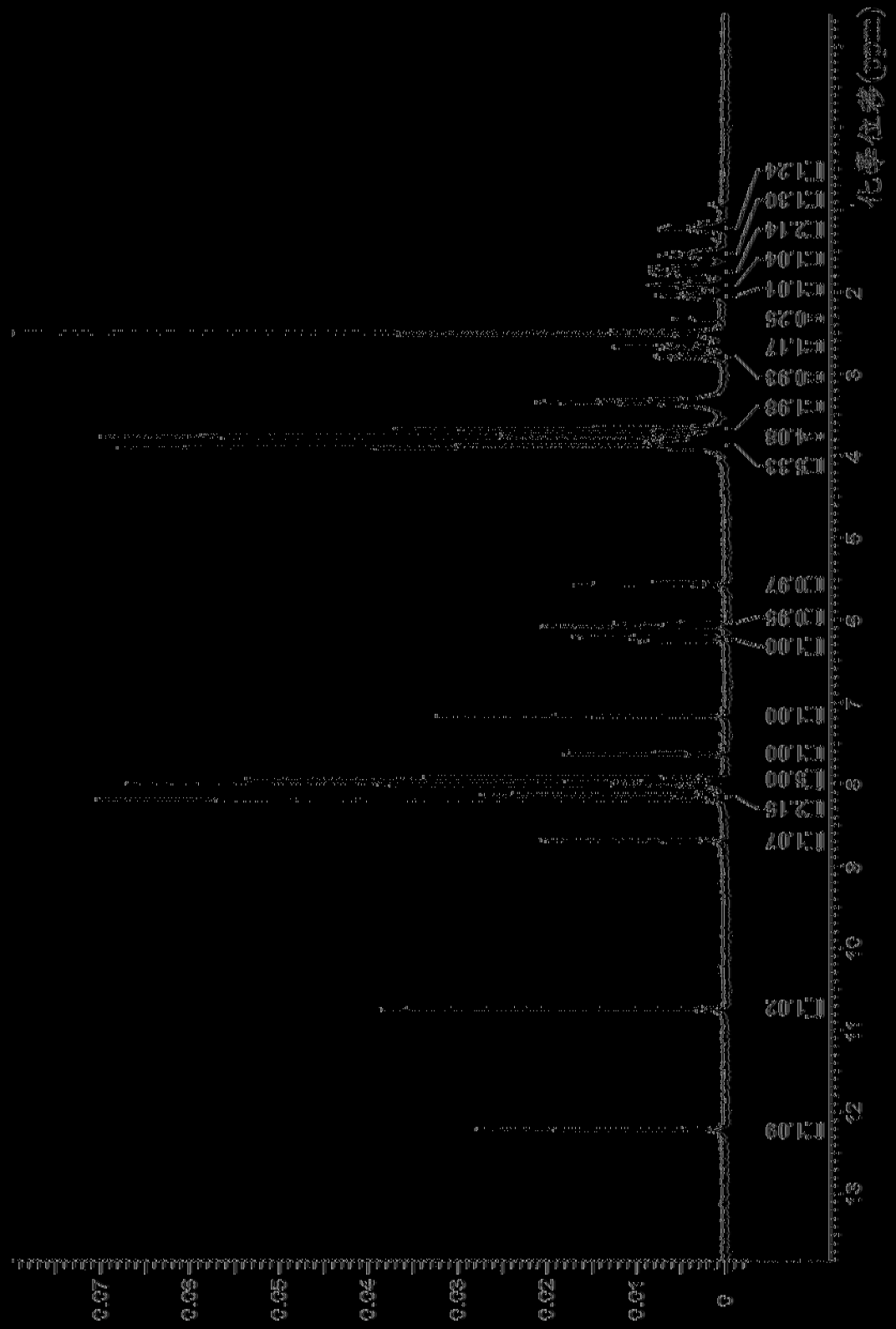
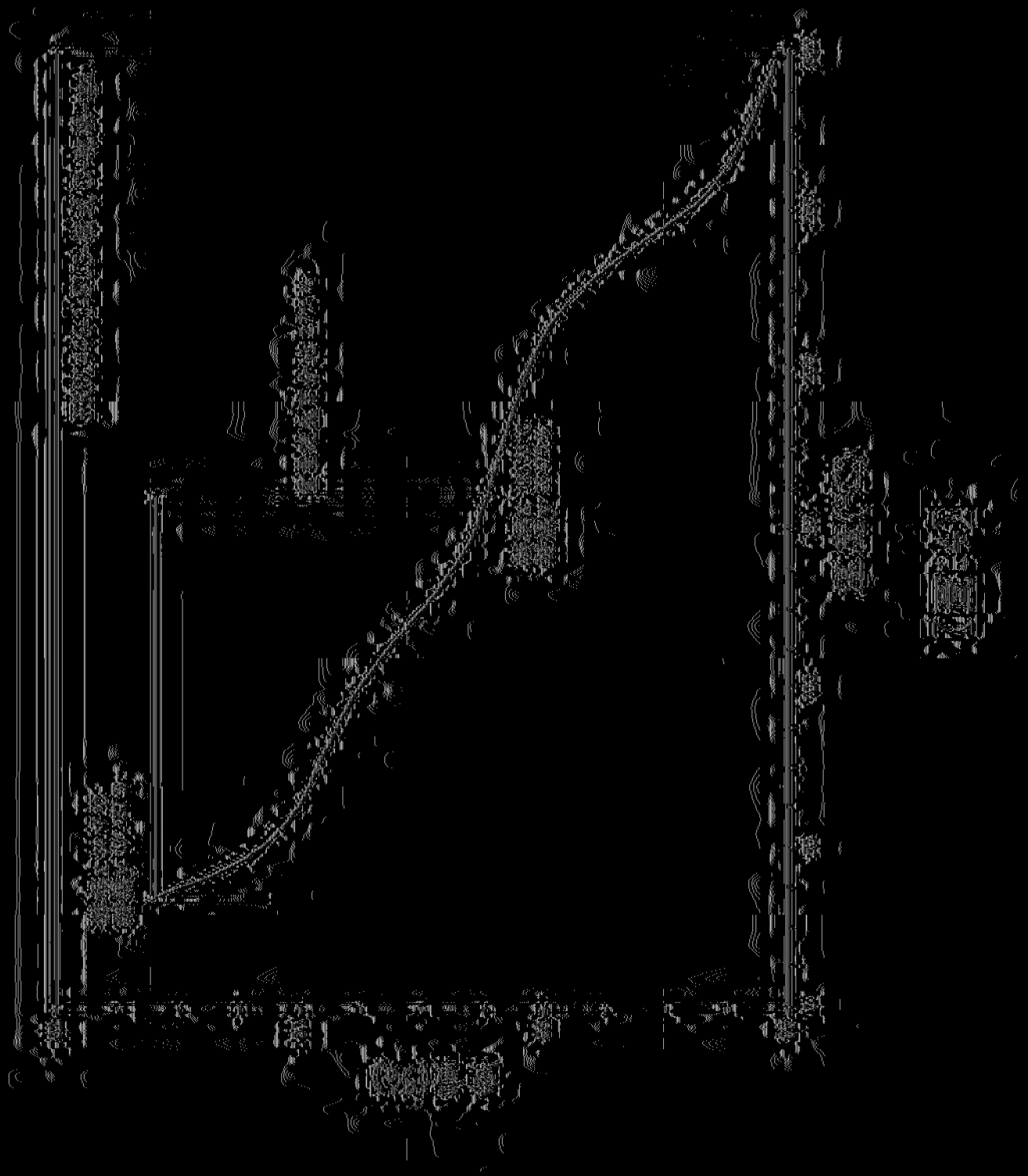

入射角(deg)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
C124
C130
C214
C104
C101
C025
C117
C093
C138
C108
C133
C097
C096
C100
C100
C100
C100
C216
C107
C102
C109

圖 2(b)

2θ(繞射角)
強度(a.u.)
CE技術公開材料
0 200 400 600 800 1,000 1,200 1,400 1,600 1,800 2,000 2,200 2,400 2,600

圖 7-3-7





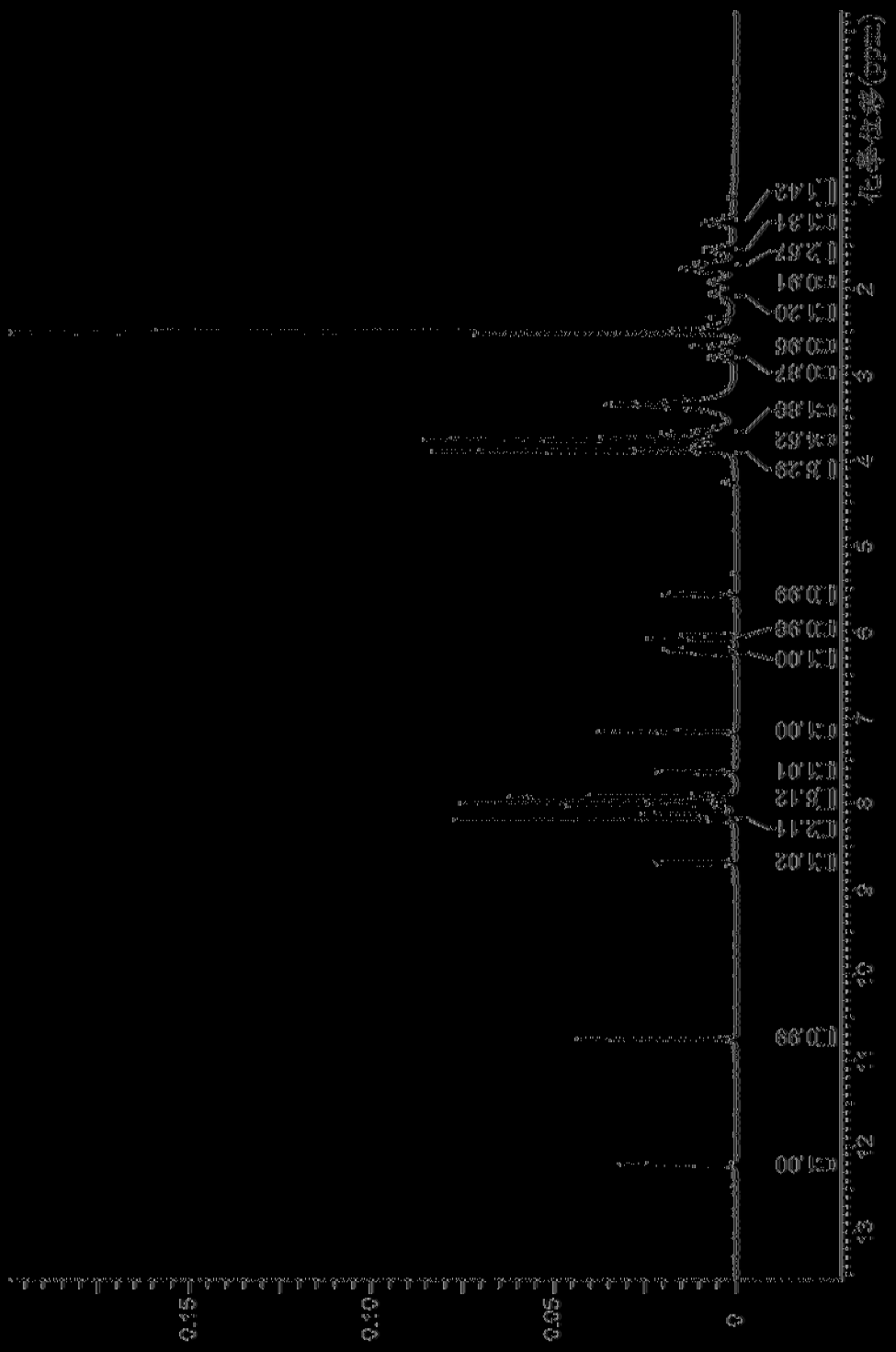
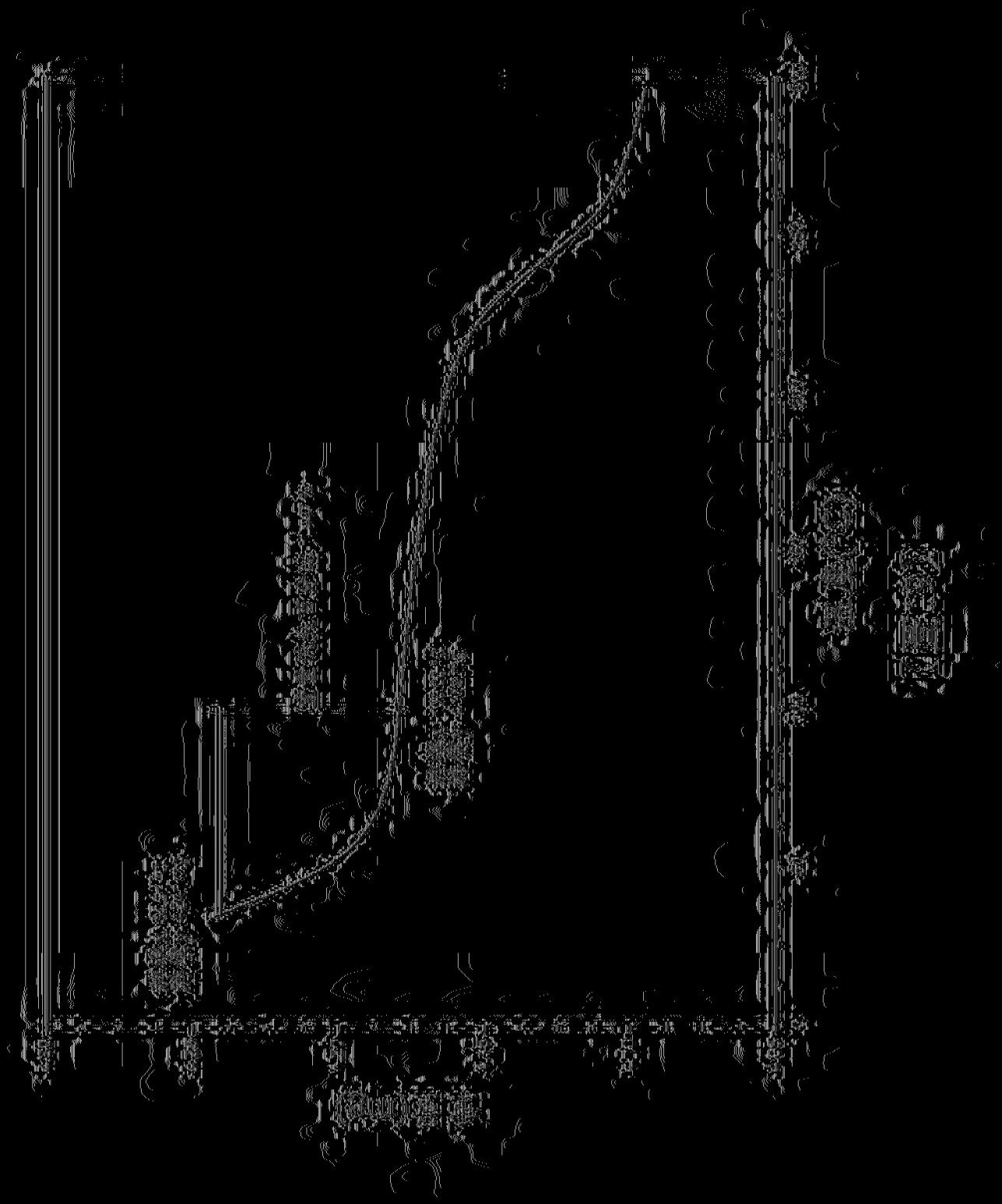

(C1.42)
(C1.31)
(C2.67)
(C0.91)
(C1.20)
(C0.96)
(C0.87)
(C1.86)
(C4.62)
(C8.29)
(C0.99)
(C0.98)
(C1.00)
(C1.00)
(C1.01)
(C6.12)
(C2.11)
(C1.02)
(C0.99)
(C1.00)
Time (min)

圖 6-1

圖 5





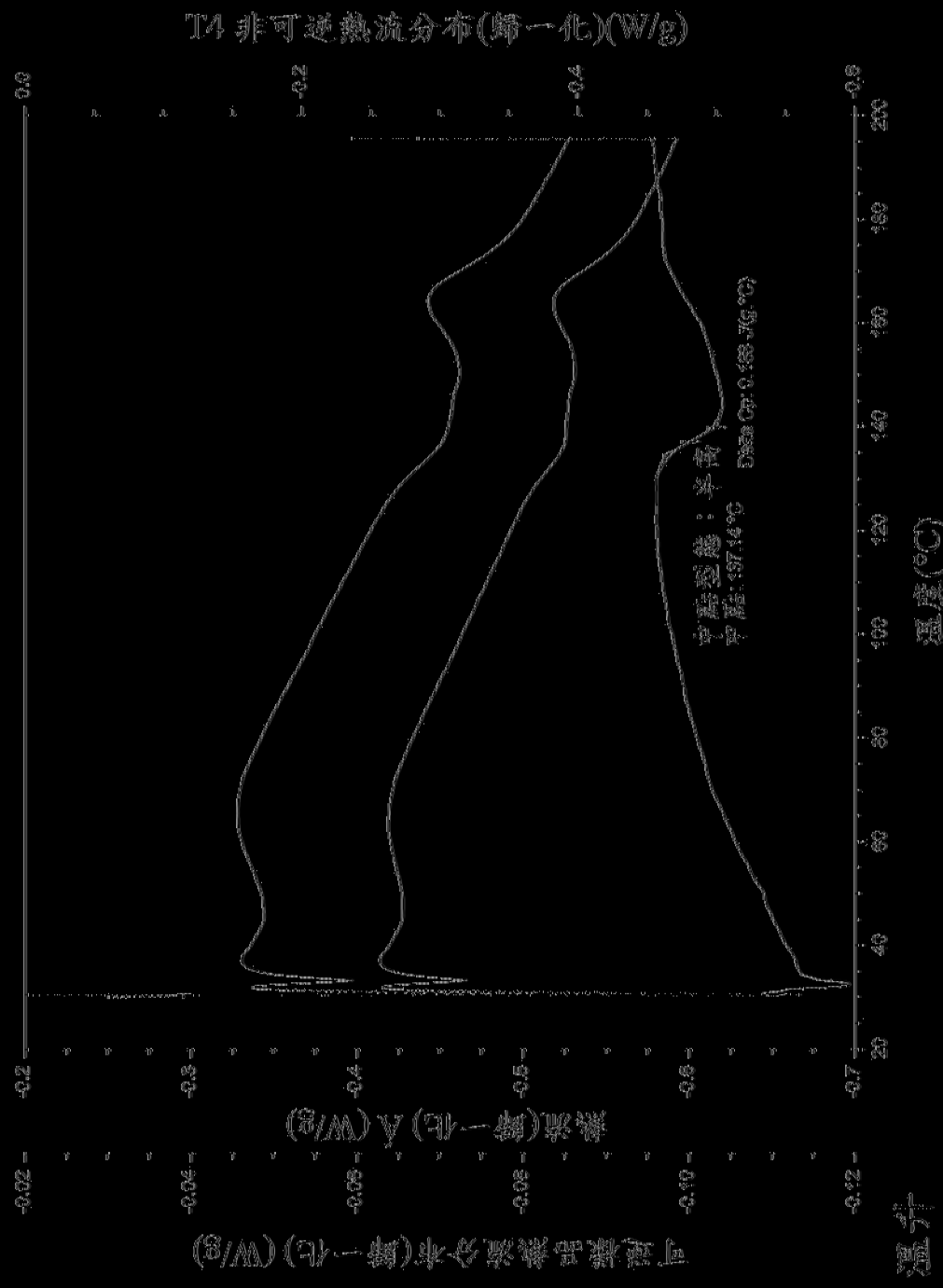


(mg/g) 含量
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

圖 1(a)



【圖1】


T4 非可逆熱流分布(歸一化)(W/g)
可逆與非熱流分布(歸一化) (W/g)
焓值(歸一化) Δ (W/g)
溫度 (°C)
吸熱
Peak
Onset
Peak: 157.14°C
Onset: 150.18°C
Delta H: 0.188 J/g
Peak
Onset
Peak: 157.14°C
Onset: 150.18°C
Delta H: 0.188 J/g

[圖5]

T4 非可逆熱流分布(歸一化)(W/g)
T4
T4
T4 峰值：-0.0575 W/g
T4 峰值：-0.0575 W/g
T4 峰值：-0.0575 W/g

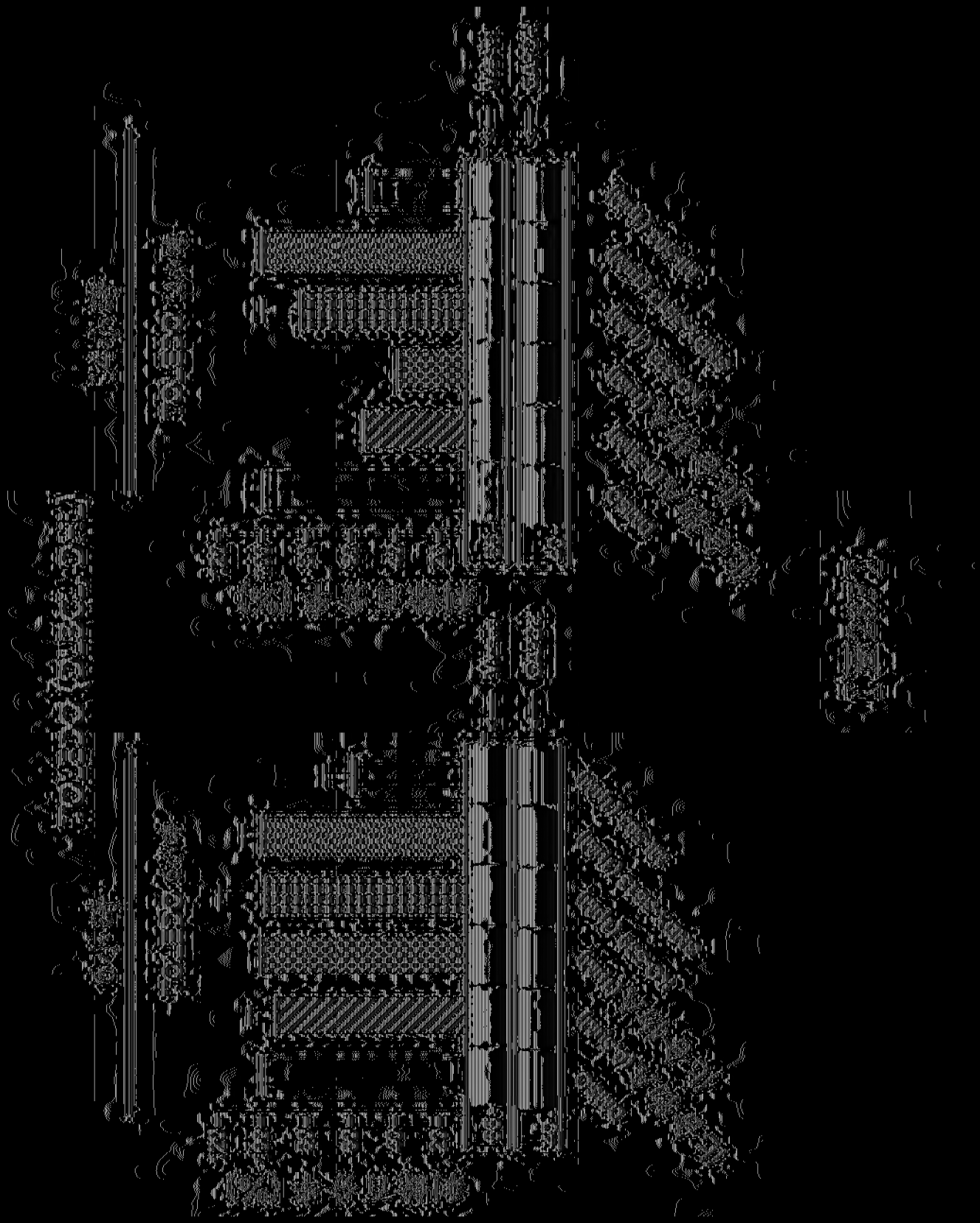
族列1
族列2
族列3
細A
無
CYP3A4
細B
有
CYP3A4
細A
無
CYP3A4
細A
無
CYP3A4
R/RAII, AVP1, AVI2
N = 12
R/RAII, AVP1, AVI2
N = 12
R/RBBB
N = 12
R/RVM
N = 12
R/RAII, AVP1, AVI2
N = 12
R/RAII, AVP1, AVI2
N = 12
R/RBBB
N = 12
R/RVM
N = 12
有重複感染
無重複感染
圖2(3A)

【圖23】

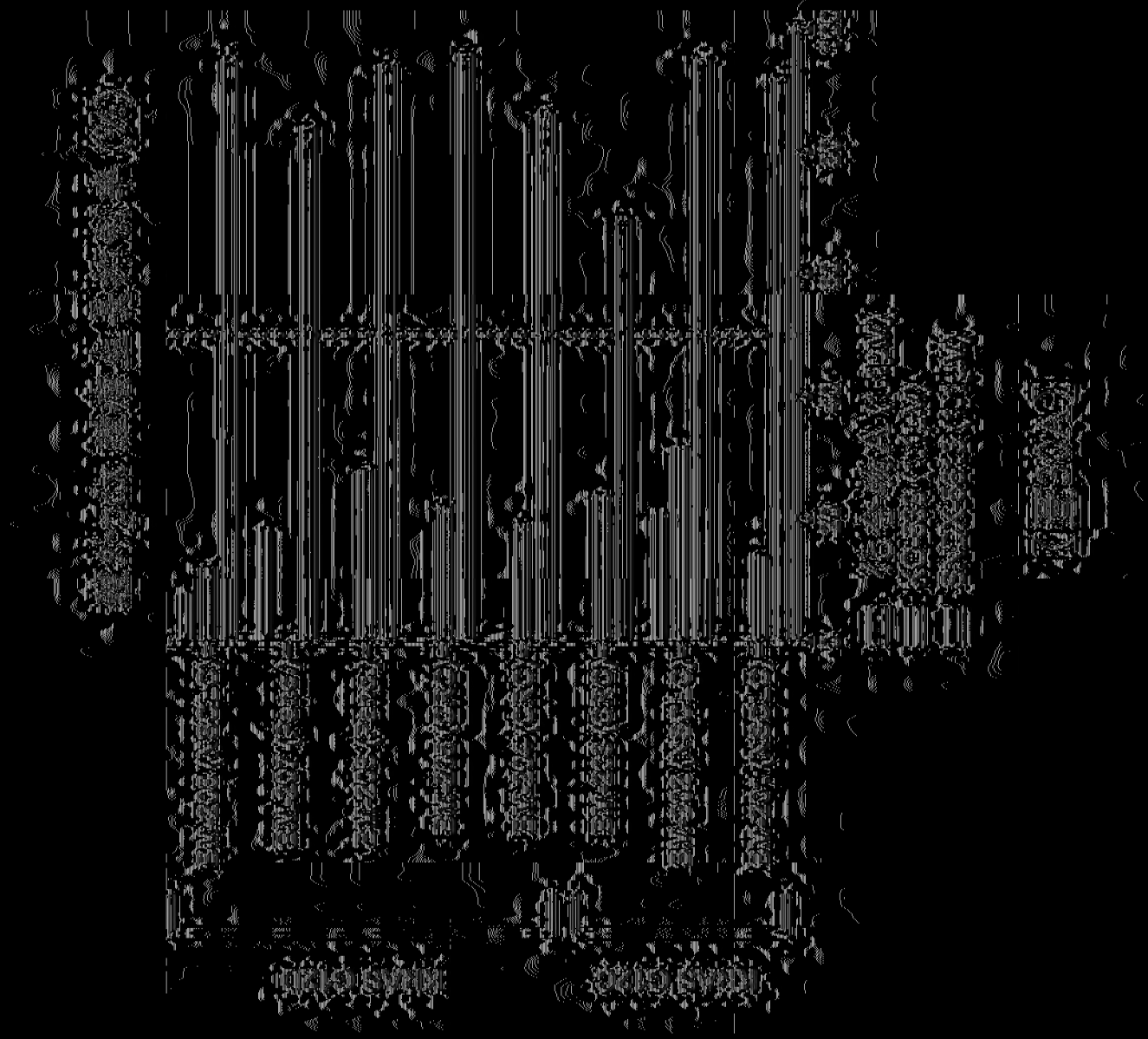




圖式
(A)
(B)
(C)
(D)
血壓降低百分率(%)
血壓降低百分率(%)
血壓降低百分率(%)
血壓降低百分率(%)
Y化合物
Y化合物
Y化合物









生長抑制率 (%)
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
1000000
10000000
100000000
1000000000
10000000000
100000000000
1000000000000
10000000000000
100000000000000
1000000000000000
10000000000000000
100000000000000000
1000000000000000000
10000000000000000000
100000000000000000000
1000000000000000000000
10000000000000000000000
100000000000000000000000
1000000000000000000000000
10000000000000000000000000
100000000000000000000000000
1000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
1000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100
1000
100000

【圖32C】 【圖32D】 【圖32E】

化合物 2

【圖3】