



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108484571 B

(45) 授权公告日 2021.08.17

(21) 申请号 201810299519.2

A61P 37/06 (2006.01)

(22) 申请日 2013.08.08

A61P 31/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 37/08 (2006.01)

申请公布号 CN 108484571 A

A61P 31/04 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.09.04

A61P 27/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 19/02 (2006.01)

61/681,484 2012.08.09 US

A61P 15/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 9/04 (2006.01)

201380052471.0 2013.08.08

A61P 13/12 (2006.01)

(73) 专利权人 细胞基因公司

A61P 11/00 (2006.01)

地址 美国新泽西州

A61P 3/14 (2006.01)

(72) 发明人 本杰明·M·科恩

A61P 9/10 (2006.01)

约翰·F·特拉弗斯 珍·徐  
李英

A61P 1/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
有限公司 11262

A61P 9/00 (2006.01)

代理人 郑霞

A61P 25/28 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61P 25/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

## (56) 对比文件

WO 2011100380 A1, 2011.08.18

WO 2009042200 A1, 2009.04.02

审查员 金英

权利要求书2页 说明书78页 附图101页

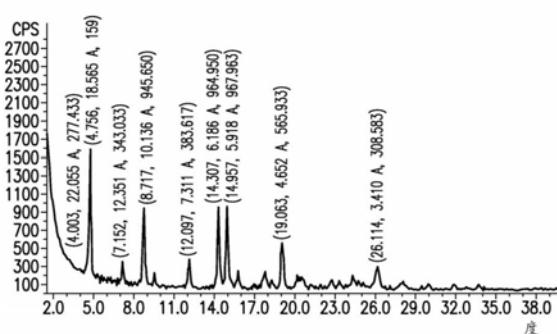
## (54) 发明名称

化合物的盐和固体形式，包含其的组合物及  
其使用方法

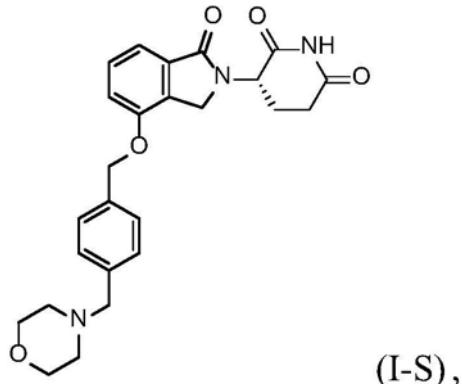
化合物(I-S)的无水合物的XRPD图案

## (57) 摘要

本文公开了3-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异二氢吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐和固体形式或其立体异构体。还公开了包含所述盐和固体形式的组合物和使用所述盐和固体形式的方法。



1. 包含化合物(I-S)的水合物或溶剂合物的固体形式:



其中所述固体形式

包含化合物(I-S)和水,具有包含在大约8.31、11.80和17.37° $2\theta$ 的峰的XRPD图型;或  
包含化合物(I-S)和THF,具有包含在大约的峰的XRPD图型11.80、20.89和22.16° $2\theta$ 。

2. 权利要求1的固体形式,包含化合物(I-S)和水,具有包含在大约8.31、11.80和17.37° $2\theta$ 的峰的XRPD图型。

3. 权利要求2的固体形式,进一步包含在大约13.79、17.15和26.00° $2\theta$ 的峰。

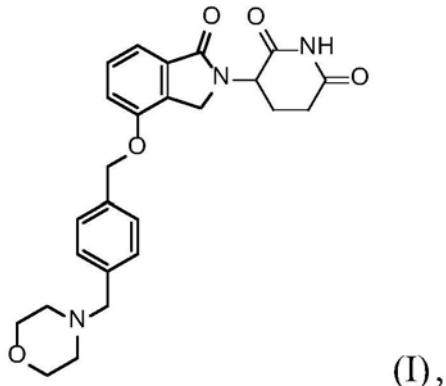
4. 权利要求2的固体形式,包含化合物(I-S)和水,其中所述固体形式特征在于与图5中所示XRPD图型相符的XRPD衍射图型。

5. 权利要求1的固体形式,包含化合物(I-S)和THF,具有包含在大约11.80、20.89和22.16° $2\theta$ 的峰的XRPD图型。

6. 权利要求5的固体形式,进一步包含在大约6.03和18.59° $2\theta$ 的峰。

7. 权利要求5的固体形式,包含化合物(I-S)和THF,其中所述固体形式特征在于与图8中所示XRPD图型相符的XRPD衍射图型。

8. 包含外消旋化合物(I)的固体形式:



其中所述固体形式

包含外消旋化合物(I),具有包含在大约4.95、8.96和14.83° $2\theta$ 的峰的XRPD图型;或

包含外消旋化合物(I)和水,具有包含在大约14.01、17.28和26.21° $2\theta$ 的峰的XRPD图型。

9. 权利要求8的固体形式,其包含外消旋化合物(I),具有包含在大约4.95、8.96和14.83° $2\theta$ 的峰的XRPD图型。

10. 权利要求9的固体形式,进一步包含在大约12.67、14.30、20.09和26.57° $2\theta$ 的峰。

11. 权利要求9的固体形式,其包含外消旋化合物(I),其中所述固体形式特征在于与图97中所示XRPD图型相符的XRPD衍射图型。

12. 权利要求8的固体形式,其包含外消旋化合物(I)和水,具有包含在大约14.01、17.28和26.21 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 的峰的XRPD图型。

13. 权利要求12的固体形式,进一步包含在大约8.34、11.79和17.01 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 的峰。

14. 权利要求12的固体形式,其包含外消旋化合物(I)和水,其中所述固体形式特征在于与图99中所示XRPD图型相符的XRPD衍射图型。

## 化合物的盐和固体形式,包含其的组合物及其使用方法

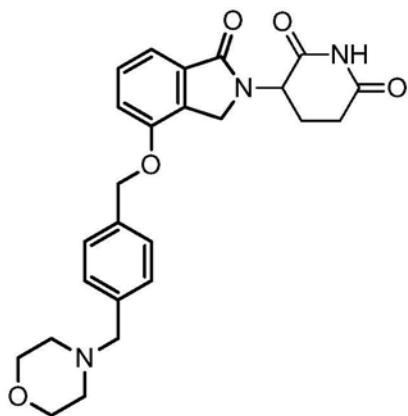
[0001] 本申请是申请日为2013年08月08日、申请号为201380052471.0、名称为“(S)-3-(4-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异二氢吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐和固体形式及包含所述盐和固体形式的组合物及其使用方法”的发明申请的分案。

[0002] 本申请要求2012年8月9日提交的美国临时专利申请号61/681,484的优先权,所述专利的整体内容通过引用结合到本文中。

### 1. 发明领域

[0003] 本文提供式(I)化合物的盐和固体形式或其立体异构体、所述盐的固体形式及合成所述盐和固体形式的方法。

[0004]



(I)。

[0005] 本文还提供包含所述盐和固体形式的药物组合物和使用组合物、盐和固体形式治疗、预防和管理各种病症的方法。

### 2. 发明背景

#### (a) 癌症和其它疾病的病理学

[0008] 癌症的特征主要在于来源于特定的正常组织的异常细胞数增加,相邻组织被这些异常细胞侵袭,或者恶性肿瘤细胞被淋巴或血液携带扩散到区域淋巴结和远端部位(转移)。临床数据和分子生物学研究表明癌症是一个始于少量癌前变化的多步过程,在某些条件下发展到瘤形成。肿瘤性损伤可以无性系地进行,并出现侵袭、生长、转移和异质性能力增强,尤其在其中肿瘤细胞逃避宿主免疫监视的情况下。Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

[0009] 许多癌症类型与新血管形成(一种称为血管生成的过程)有关。已阐明了参与肿瘤诱导的血管生成的几种机制。最直接的这些机制是肿瘤细胞分泌具有血管生成性质的细胞因子,包括肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。

[0010] 多种其它的疾病和病症还与非期望的血管生成有关或以之为特征。例如,血管生成增加或失调涉及多种疾病和医学病况,包括但不限于新生血管性眼病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病、虹膜发红(房角新生血管形成)、病毒性疾病、遗传性疾病、炎性疾病、变应性疾病和自身免疫性疾病。这类疾病和病况的实例包括但不限于:糖尿病性

视网膜病、早产儿视网膜病、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、晶体后纤维增生症、关节炎和增生性玻璃体视网膜病变。

[0011] 因此,可以控制血管生成或抑制某些细胞因子(包括TNF- $\alpha$ )产生的化合物,可用于治疗和预防各种疾病和病况。

[0012] (b) 治疗癌症的方法

[0013] 现有的癌症疗法可包括手术、化学疗法、激素疗法和/或放射治疗以根除患者的肿瘤细胞(参见例如Stockdale, 1998, Medicine, 第3卷, Rubenstein和Federman编辑, 第12章, 第IV节)。最近,癌症疗法还可包括生物疗法或免疫疗法。所有这些方法都会给患者造成重大不利。例如手术可能因患者的健康状况或年龄而有禁忌或对患者是不可接受的。

[0014] 另外,手术可能不完全除去肿瘤组织。当肿瘤组织显示比正常组织对放射更敏感时,放射疗法才有效。放射疗法还常常引起严重的副作用。激素疗法很少作为单一治疗剂给予。虽然激素疗法可能是有效的,但是常在其它治疗已除去大部分癌细胞后,才被用来防止或延缓癌症复发。生物疗法和免疫疗法在数量上有限,并且可产生副作用例如皮疹或肿胀、流感样症状,包括发热、发寒和疲劳、消化道问题或变态反应。

[0015] 至于化学疗法,有多种可用于治疗癌症的化疗剂。大部分癌症化学疗法通过直接或通过抑制脱氧核糖核苷三磷酸前体的生物合成间接抑制DNA合成而起作用,以防止DNA复制和同时的细胞分裂。Gilman等, Goodman和Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版(McGraw Hill, New York)。

[0016] 尽管各种化疗剂的可得性,但是化学疗法有许多缺点。Stockdale, Medicine, 第3卷, Rubenstein和Federman编辑, 第12章, 第10节, 1998。几乎所有的化疗剂都是有毒的,而且化学疗法引起重大的且常常是危险的副作用,包括重度恶心、骨髓抑制和免疫抑制。另外,甚至在给予化疗剂的组合时,许多肿瘤细胞有抗性或对化疗剂产生耐药性。实际上,对用于治疗方法的具体化疗剂有抗性的那些细胞常被证明对其它药物有抗性,即使所述化疗剂通过不同于该药物用于特定治疗的机制起作用。这种现象被称为多效药物耐药或多药耐药。由于耐药性,许多癌症证实或变得对标准化疗治疗方案不起反应。

[0017] 与非期望的血管生成有关或以之为特征的其它疾病或病症也难以治疗。然而,一些化合物(例如鱼精蛋白、heparin和类固醇类)曾被提议可用于治疗某些特殊疾病。Taylor等,Nature 297:307 (1982); Folkman等, Science 221:719 (1983) 和美国专利号5,001,116和4,994,443。

[0018] 仍然十分需要治疗、预防和管理癌症和其它疾病和病况(包括对例如手术、放射疗法、化学疗法和激素疗法等标准治疗不应的疾病),同时降低或避免与常规疗法有关的毒性和/或副作用的安全和有效的方法。

[0019] (c) 盐和固体形式

[0020] 具有碱性部分的化合物可与酸形成不同的盐。特定化合物的不同的盐可具有影响化合物作为药物的稳定性、可加工性、体内性能的不同性质。特定化合物的某些盐的物理性质还可便于或促进分离化合物的旋光纯的形式或立体异构体纯的形式。

[0021] 化合物还可以不同的固体形式存在。药物化合物的固体形式的选择可影响多种生理和化学性质,其可在加工、配制、稳定性和生物利用度以及其他重要的药物性质方面提供益处或不利。潜在的药物固体包括结晶固体和无定型体。无定型体的特征在于缺乏长程结

构有序,而结晶固体的特征在于结构周期性。所需的药物固体类别取决于具体应用;有时根据例如溶出特征提高选择无定型体,尽管对于例如物理或化学稳定性等性质可能需要结晶固体(参见例如S.R.Vippagunta等,Adv.Drug.Deliv.Rev.,(2001)48:3-26;L.Yu,Adv.Drug.Deliv.Rev.,(2001)48:27-42)。

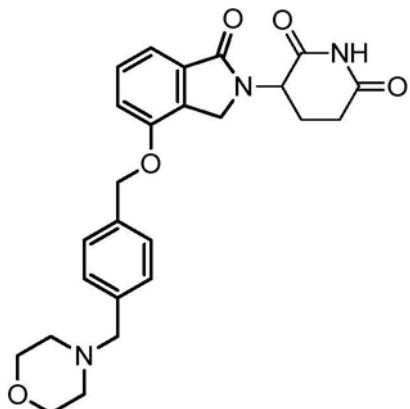
[0022] 不论结晶还是非晶形,药物化合物的潜在固体形式可包括单一组分和多组分固体。单一组分固体基本由所述药物化合物组成,没有其它化合物。单一组分结晶材料中的多样化可能产生于多晶现象,其中对于特定药物化合物存在多种三维排列(参见例如S.R.Byrn等,Solid State Chemistry of Drugs,(1999)SSCI,West Lafayette)。

[0023] 药物化合物的潜在固体形式的其它多样性可产生于多组分固体的可能性。包含两种或更多种离子物类的结晶固体称为盐(参见例如Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use,P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,(2002),Wiley,Weinheim)。对于药物化合物或其盐,可能赋予其它性质改进的多组分固体的其它类型尤其包括例如水合物、溶剂合物、共晶体(co-crystal)和包合物(参见例如S.R.Byrn等,Solid State Chemistry of Drugs,(1999)SSCI,West Lafayette)。此外,多组分晶型可能易有多晶现象,其中特定多组分组合物可以不止一种三维结晶排列存在。固体形式的发现在安全、有效、稳定和适于销售的药物化合物的开发中具有重大意义。

### [0024] 3. 发明概述

[0025] 本文提供式(I)化合物的盐和固体形式或其立体异构体、所述盐的固体形式及合成所述盐和固体形式的方法。

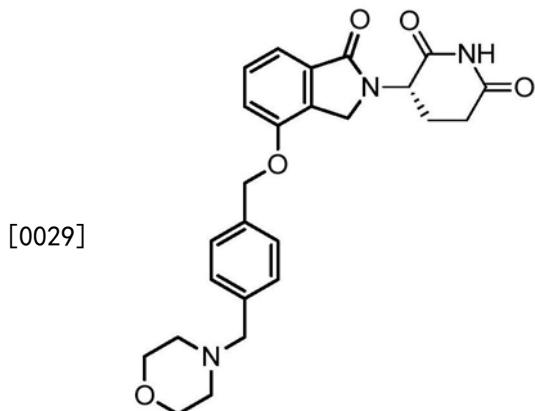
[0026]



(I)。

[0027] 在一个实施方案中,本文提供外消旋式(I)化合物的盐和固体形式、所述盐的固体形式及合成所述盐和固体形式的方法。在一个实施方案中,本文提供包含外消旋式(I)化合物和大量的一种或多种其它物类(例如离子和/或分子)的固体形式。

[0028] 在一个实施方案中,本文提供式(I-S)化合物的盐和固体形式、所述盐的固体形式及合成所述盐和固体形式的方法。在一个实施方案中,本文提供包含式(I-S)化合物和大量的一种或多种其它物类(例如离子和/或分子)的固体形式。



(I-S)。

[0030] 本文提供的固体形式包括但不限于水合物、无水合物、溶剂合物以及晶型和无定形形式。本文提供的固体形式可用作制备动物或人用制剂的活性药物成分。因此，本文的实施方案包括这些固体形式作为最终药物产品的用途。某些实施方案提供可用于制备具有改进性质的最终剂型的固体形式，改进性质尤其例如粉末流动性质、压实性质、压片性质、稳定性质和赋形剂相容性性质，其是生产、加工、配制和/或保存最终药物产品所需要的。本文的某些实施方案提供包含含有式(I)化合物的单一组分晶型、多组分晶型、单一组分无定形形式和/或多组分无定形形式或其立体异构体和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。

[0031] 本文还提供药物组合物、单一单位剂型、给药方案和包括盐和固体形式的药盒。

[0032] 本文还提供使用组合物、盐和固体形式治疗、预防和管理各种病症的方法。所述方法包括给予需要所述治疗或管理的患者治疗有效量的本文提供的盐或固体形式。还提供预防各种疾病和病症的方法，所述方法包括给予需要所述预防的患者预防有效量的本文提供的盐或固体形式。

[0033] 4.附图简述

[0034] 图1提供化合物(I-S)的无水合物的代表性XRPD图型。

[0035] 图2提供化合物(I-S)的无水合物的代表性DSC温谱图。

[0036] 图3提供化合物(I-S)的无水合物的代表性TGA温谱图。

[0037] 图4提供化合物(I-S)的无水合物的代表性DVS曲线。

[0038] 图5提供化合物(I-S)的水合物的代表性XRPD图型。

[0039] 图6提供化合物(I-S)的水合物的代表性DSC温谱图。

[0040] 图7提供化合物(I-S)的水合物的代表性TGA温谱图。

[0041] 图8提供化合物(I-S)的THF溶剂合物的代表性XRPD图型。

[0042] 图9提供化合物(I-S)的THF溶剂合物的代表性DSC温谱图。

[0043] 图10提供化合物(I-S)的THF溶剂合物的代表性TGA温谱图。

[0044] 图11提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性XRPD图型。

[0045] 图12提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性DSC温谱图。

[0046] 图13提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性TGA温谱图。

[0047] 图14提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性DVS曲线。

[0048] 图15提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。

- [0049] 图16提供化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性XRPD图型。
- [0050] 图17提供化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性DSC温谱图。
- [0051] 图18提供化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性TGA温谱图。
- [0052] 图19提供化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0053] 图20提供化合物(I-S)的D-酒石酸盐的代表性XRPD图型。
- [0054] 图21A提供化合物(I-S)的D-酒石酸盐的代表性DSC温谱图。
- [0055] 图21B提供化合物(I-S)的D-酒石酸盐的代表性TGA温谱图。
- [0056] 图22提供化合物(I-S)的D-酒石酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0057] 图23提供化合物(I-S)的半D-酒石酸盐(hemi D-tartrate salt)的代表性XRPD图型。
- [0058] 图24A提供化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的代表性DSC温谱图。
- [0059] 图24B提供化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的代表性TGA温谱图。
- [0060] 图25提供化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0061] 图26提供化合物(I-S)的L-酒石酸盐的代表性XRPD图型。
- [0062] 图27A提供化合物(I-S)的L-酒石酸盐的代表性DSC温谱图。
- [0063] 图27B提供化合物(I-S)的L-酒石酸盐的代表性TGA温谱图。
- [0064] 图28提供化合物(I-S)的L-酒石酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0065] 图29提供化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的代表性XRPD图型。
- [0066] 图30A提供化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的代表性DSC温谱图。
- [0067] 图30B提供化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的代表性TGA温谱图。
- [0068] 图31提供化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0069] 图32提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性XRPD图型。
- [0070] 图33提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性DSC温谱图。
- [0071] 图34提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性TGA温谱图。
- [0072] 图35提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0073] 图36提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性XRPD图型。
- [0074] 图37提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性晶癖。
- [0075] 图38提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性DSC温谱图。
- [0076] 图39提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性TGA温谱图。
- [0077] 图40提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0078] 图41提供化合物(I-S)HCl盐A型的代表性DVS曲线。
- [0079] 图42提供在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)HCl盐A型的代表性XRPD图型。
- [0080] 图43提供在施加2000-psi约1分钟后化合物(I-S)HCl盐A型的代表性XRPD图型。
- [0081] 图44提供化合物(I-S)HCl盐B型的代表性XRPD图型。
- [0082] 图45提供化合物(I-S)HCl盐B型的代表性晶癖。
- [0083] 图46提供化合物(I-S)HCl盐B型的代表性DSC温谱图。
- [0084] 图47提供化合物(I-S)HCl盐B型的代表性TGA温谱图。
- [0085] 图48提供化合物(I-S)HCl盐B型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0086] 图49提供在环境下保存后化合物(I-S)HCl盐B型的代表性XRPD图型。

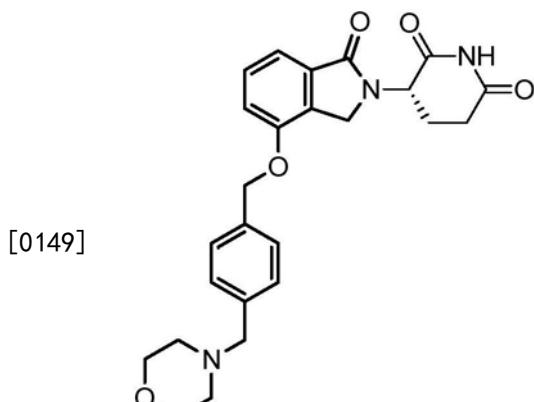
- [0087] 图50提供化合物(I-S)HC1盐C型的代表性XRPD图型。
- [0088] 图51提供化合物(I-S)HC1盐C型的代表性晶癖。
- [0089] 图52提供化合物(I-S)HC1盐C型的代表性DSC温谱图。
- [0090] 图53提供化合物(I-S)HC1盐C型的代表性TGA温谱图。
- [0091] 图54提供在加热至165℃后化合物(I-S)HC1盐C型的代表性XRPD图型。
- [0092] 图55提供化合物(I-S)HC1盐C型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0093] 图56提供在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)HC1盐C型的代表性XRPD图型。
- [0094] 图57提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性XRPD图型。
- [0095] 图58提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性晶癖。
- [0096] 图59提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性DSC温谱图。
- [0097] 图60提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性TGA温谱图。
- [0098] 图61提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0099] 图62提供化合物(I-S)HC1盐D型的代表性DVS曲线。
- [0100] 图63提供在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)HC1盐D型的代表性XRPD图型。
- [0101] 图64提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性XRPD图型。
- [0102] 图65提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性晶癖。
- [0103] 图66提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性DSC温谱图。
- [0104] 图67提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性TGA温谱图。
- [0105] 图68提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0106] 图69提供化合物(I-S)HC1盐E型的代表性DVS曲线。
- [0107] 图70提供在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)HC1盐E型的代表性XRPD图型。
- [0108] 图71提供在加热至120℃之后化合物(I-S)HC1盐E型的代表性XRPD图型。
- [0109] 图72提供在加热至190℃之后化合物(I-S)HC1盐E型的代表性XRPD图型。
- [0110] 图73提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性XRPD图型。
- [0111] 图74提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性晶癖。
- [0112] 图75提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性DSC温谱图。
- [0113] 图76提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性TGA温谱图。
- [0114] 图77提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0115] 图78提供化合物(I-S)HC1盐F型的代表性DVS曲线。
- [0116] 图79提供在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)HC1盐F型的代表性XRPD图型。
- [0117] 图80提供在加热至120℃之后化合物(I-S)HC1盐F型的代表性XRPD图型。
- [0118] 图81提供在加热至120℃之后化合物(I-S)HC1盐F型的代表性TGA温谱图。
- [0119] 图82提供化合物(I-S)HC1盐G型的代表性XRPD图型。
- [0120] 图83提供化合物(I-S)HC1盐G型的代表性DSC温谱图。
- [0121] 图84提供化合物(I-S)HC1盐G型的代表性TGA温谱图。
- [0122] 图85提供化合物(I-S)HC1盐G型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0123] 图86提供化合物(I-S)HC1盐H型的代表性XRPD图型。
- [0124] 图87提供化合物(I-S)HC1盐H型的代表性DSC温谱图。
- [0125] 图88提供化合物(I-S)HC1盐H型的代表性TGA温谱图。

- [0126] 图89提供化合物(I-S) HCl盐H型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。
- [0127] 图90提供化合物(I-S) HCl盐I型的代表性XRPD图型。
- [0128] 图91提供在用MeOAc洗涤后化合物(I-S) HCl盐I型的代表性XRPD图型。
- [0129] 图92提供化合物(I-S) HCl盐J型的代表性XRPD图型。
- [0130] 图93提供化合物(I-S) HCl盐J型的代表性DSC温谱图。
- [0131] 图94提供化合物(I-S) HCl盐J型的代表性TGA温谱图。
- [0132] 图95提供化合物(I-S) HCl盐K型的代表性XRPD图型。
- [0133] 图96提供在环境下保存后化合物(I-S) HCl盐K型的代表性XRPD图型。
- [0134] 图97提供外消旋化合物(I)的无水合物的代表性XRPD图型。
- [0135] 图98A提供外消旋化合物(I)的无水合物的代表性DSC温谱图。
- [0136] 图98B提供外消旋化合物(I)的无水合物的代表性TGA温谱图。
- [0137] 图99提供外消旋化合物(I)的水合物的代表性XRPD图型。
- [0138] 图100A提供外消旋化合物(I)的水合物的代表性DSC温谱图。
- [0139] 图100B提供外消旋化合物(I)的水合物的代表性TGA温谱图。
- [0140] 图101提供外消旋化合物(I) HCl盐的水合物的代表性XRPD图型。
- [0141] 图102A提供外消旋化合物(I) HCl盐的水合物的代表性DSC温谱图。
- [0142] 图102B提供外消旋化合物(I)的HCl盐的水合物的代表性TGA温谱图。
- [0143] 图103提供外消旋化合物(I) HCl盐的水合物的代表性DVS曲线。
- [0144] 图104提供外消旋化合物(I) HCl盐的MeOH溶剂合物的代表性XRPD图型。
- [0145] 图105提供化合物(I-S) HCl盐形式的代表性XRPD堆积曲线。

## [0146] 5. 发明详述

### [0147] 5.1 化合物(I-S)的盐和固体形式及其合成

[0148] 化合物(I-S)是3-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异二氢吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的(S)立体异构体。美国专利公布号2011/0196150报告了制备外消旋3-((4-(吗啉代甲基)苄基)氧基)-1-氧代异二氢吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮的方法,该专利通过引用以其整体结合到本文中。化合物(I-S)具有下列结构:



(I-S)。

[0150] 本文提供化合物(I-S)的盐。在一些实施方案中,化合物(I-S)是H-X的盐,其中X为F、Cl、Br、I、RSO<sub>3</sub>或RCO<sub>2</sub>,其中R为烷基、芳基、取代烷基、取代芳基或羟基。在一些实施方案中,化合物(I-S)是酒石酸盐例如D或L或半酒石酸盐。在一些实施方案中,盐是盐酸盐、苯磺

酸盐、对甲苯磺酸盐、(+)樟脑磺酸盐、D-酒石酸盐或L-酒石酸盐。在一些实施方案中，盐是碳酸盐或硫酸盐。虽不受任何特定理论的限制，但是酸与化合物(I-S)的吗啉环氮上的碱性氮缔合。

[0151] 本文还提供化合物(I-S)和化合物(I-S)的盐的固体形式。在一些实施方案中，固体形式是无水合物、水合物或溶剂合物。在一些实施方案中，溶剂合物是四氢呋喃或二甲亚砜溶剂合物。

[0152] 如如本文所用且除非另有说明，否则术语“固体形式”和相关术语是指不主要呈液态或气态的物理形式。固体形式可以是结晶、非晶形或其混合物。在具体的实施方案中，固体形式可以是液晶。

[0153] 在一些实施方案中，化合物(I-S)是单一组分或多组分固体形式。包含化合物(I-S)的“单一组分”固体形式基本上由化合物(I-S)组成。包含化合物(I-S)的“多组分”固体形式在固体形式内包含大量的一种或多种其它物类，例如离子和/或分子。例如，在具体的实施方案中，包含化合物(I-S)的结晶多组分固体形式还包含在晶格中的正则位置非共价键合的一种或多种物类。在一个实施方案中，本文提供的多组分固体形式是共晶体。

[0154] 如如本文所用且除非另有说明，否则术语“结晶”和本文所用相关术语，当用于描述物质、变体(modification)、材料、组分或产品时，除非另有说明，否则意指物质、变体、材料、组分或产品基本上是通过X射线衍射测定的结晶。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 第23版, 1843-1844 (1995)。

[0155] 如如本文所用且除非另有说明，否则术语“晶型”和本文相关术语是指是结晶的固体形式。晶型包括单一组分晶型和多组分晶型，包括但不限于多晶型物、溶剂合物、水合物和其它分子络合物以及盐、盐的溶剂合物、盐的水合物、盐的其它分子络合物及其多晶型物。在某些实施方案中，物质的晶型可基本不含无定形形式和/或其它晶型。在某些实施方案中，物质的晶型可含小于约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种无定形形式和/或其它晶型，以重量基础计。在某些实施方案中，物质的晶型可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方案中，物质的晶型可为约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。

[0156] 本文还提供化合物(I-S)的不同盐的多晶型物。如如本文所用且除非另有说明，否则术语“多晶型物”、“多晶形形式”和本文的相关术语，是指基本上由相同分子、分子或离子组成的两种或更多种晶型。像不同的晶型一样，不同的多晶型物由于分子和/或离子在晶格中的排列或构象，可具有不同的物理性质，例如熔融温度、融化热、溶解度、溶解速率和/或振动谱。物理性质的差异可影响药物参数例如贮存稳定性、可压性和密度(在制剂和产品生产中重要)和溶解速度(生物利用度中的重要因素)。稳定性的差异可产生于化学反应性的改变(例如差异氧化，使得剂型当由一种多晶型物组成时比由另一种多晶型物组成时更快地变色)或机械变化(例如在动力学上有利的多晶型物转化成热力学上更稳定的多晶型物时，保存中的片剂破碎)或两者(例如一种多晶型物的片剂在高湿度下更易分解)。由于溶解度/溶出度差异，在极端情况下，一些固态转变可导致缺乏效能，或在其它端情况下产生毒性。另外，物理性质在加工中将是重要的(例如一种多晶型物更可能形成溶剂合物或可能难

以过滤并洗出杂质,而且粒子形态和粒径分布在多晶型物间可能不同)。

[0157] 如如本文所用且除非另有说明,否则术语“溶剂合物”和“溶剂化”是指含有溶剂的物质的晶型。术语“水合物”和“水化”是指其中溶剂包含水的溶剂合物。“溶剂合物的多晶型物”是指对于特定溶剂合物组成存在一种以上的晶型。同样,“水合物的多晶型物”是指对于特定水合物组成存在一种以上的晶型。本文所用术语“去溶剂化溶剂合物”是指可通过从溶剂合物中除去溶剂而制备的物质的晶型。

[0158] 如如本文所用且除非另有说明,否则术语“非晶形”、“无定形形式”和本文所用相关术语,意指所述物质、组分或产品通过X射线衍射测定时基本不结晶。具体地讲,术语“无定形形式”描述了无序的固体形式,即缺乏长程晶序的固体形式。在某些实施方案中,物质的无定形形式可基本不含其它的无定形形式和/或晶型。在其它实施方案中,物质的无定形形式可含小于约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种其它无定形形式和/或晶型,以重量基础计。在某些实施方案中,物质的无定形形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方案中,物质的无定形形式可为约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。

[0159] 用于表征晶型和无定形形式的技术包括但不限于热解重量分析(TGA)、示差扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法例如红外光谱法(IR)和拉曼光谱法、固态和溶液核磁共振(NMR)波谱法、光学显微术、热台光学显微术、扫描电子显微镜检术(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度测量、溶出度测量、元素分析和Karl Fischer分析。可采用以下一种或多种技术测定特征性晶胞参数,例如但不限于X射线衍射和中子衍射,包括单晶衍射和粉末衍射。可用于分析粉末衍射数据的技术包括外形精修(profile refinement),例如Rietveld精修,其可用来分析例如与包含一种以上固相的样品中的单相有关的衍射峰。可用于分析粉末衍射数据的其它方法包括晶胞指标化,其可供本领域技术人员从包含结晶粉末的样品中测定晶胞参数。

[0160] 如如本文所用且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”当提供以表征特定固体形式的以下数值或值的范围联用时,表明值或值的范围可偏离到本领域技术人员认为是合理的程度同时仍描述所述特定的固体形式:例如描述熔融、脱水、去溶剂化或玻璃化转变温度的具体温度或温度范围;质量变化,例如随温度或湿度变化的质量变化;以例如质量或百分比为单位的溶剂含量或含水量;或例如在通过IR或拉曼光谱法或XRPD的分析中的峰位。例如,在具体的实施方案中,术语“约”和“大约”当在这种情况下使用时,表明数值或值的范围可在所述值或值的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%的范围内变化。本文所用在数值或值的范围前的波浪号(即“~”)表示“约”或“大约”。

[0161] 在一些实施方案中,本文所述固体形式,例如晶体或无定形形式,是基本纯的,即基本不含其它固体形式和/或其它化合物,含有小于约25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%重量百分比的一种或多种其它固体形式和/或其它化合物。

[0162] 固体形式可显示截然不同的物理特征数据,其对特定固体形式是独特的,例如本文所述晶型。这些特征数据可通过本领域技术人员已知的各种技术获得,包括例如X射线粉末衍射、示差扫描量热法、热解重量分析和核磁共振波谱法。这些技术提供的数据可用来鉴

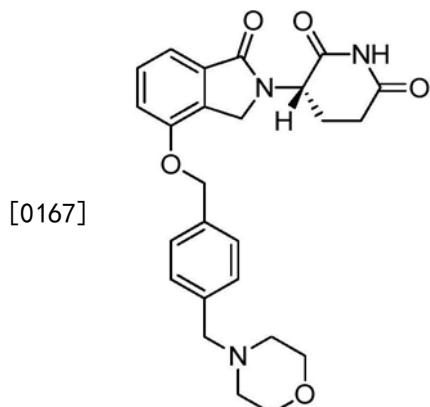
定具体的固体形式。本领域技术人员可以确定固体形式是否是通过进行这些表征技术之一的本文所述形式之一，并且确定所得数据是否“与”本文提供的被鉴定为具体固体形式所特有的参比数据“相符”。“与”参比固体形式的数据“相符”的特征数据被本领域技术人员理解为相当于与参比固体形式相同的固体形式。在数据是否“相符”的分析中，本领域技术人员了解，由于例如实验误差和例行样品间分析所致，具体的特征数据点可变化至合理程度却仍描述特定的固体形式。

[0163] 本文提供的固体形式可以是结晶、非晶形或中间体形式。因此，本文所述晶型可具有不同程度的结晶度或晶格序。本文所述固体形式不受任何特定程度的结晶度或晶格序的限制，可以是0-100%结晶。测定结晶度的方法为本领域普通技术人员所知，描述于例如 Suryanarayanan, R., X-Ray Power Diffractometry, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain 编辑, Marcel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, 第 187-199 页，其通过引用以其整体结合到本文中。在一些实施方案中，本文所述固体形式是约0.5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100%结晶。

[0164] (i) 游离碱无水合物

[0165] 本文提供化合物(I-S)的无水合物。在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)和乙腈的混合物加热，得到无水合物。在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)和乙腈的混合物加热至约40°C，随后使混合物冷却至室温附近，得到无水合物。在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)和乙腈的混合物加热至约40°C，随后使混合物冷却至室温附近，并经过滤分离无水合物，得到无水合物。

[0166] 虽不受任何特定理论的限制，但是在一些实施方案中，所述无水合物具有下式：



[0168] 图1提供化合物(I-S)的无水合物的代表性XRPD图型。

[0169] 在一些实施方案中，本文提供包含特征在于在XRPD峰位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7个或所有上的化合物(I-S)的固体形式：4.76、7.15、8.72、12.10、14.31、14.96、19.06和26.11° $\theta$ 。在一个实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特征。在另一个实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在另一个实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0170] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)的固体形式，其具有包括在大致4.76、8.72、14.31和14.96° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致7.15、12.10、19.06和26.11° $\theta$ 处的峰。在一些实施方案中，固体形式包含在4.76、7.15、8.72、12.10、14.31、14.96、19.06和26.11° $\theta$ 处的峰。

[0171] 在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图1所示XRPD图型相符的XRPD衍射图。

[0172] 图2和图3提供所述无水合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图2。在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约133°C的峰值温度和约127°C起始温度、具有约155°C的峰值温度或具有约215°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约133°C的峰值温度和约127°C起始温度、具有约155°C的峰值温度和具有约215°C的峰值温度的热事件。在某些实施方案中,具有约133°C的峰值温度的事件相当于熔融。在某些实施方案中,具有约155°C的峰值温度的事件相当于差向异构化和结晶。在某些实施方案中,具有约215°C的峰值温度的相当于熔融。在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图2中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

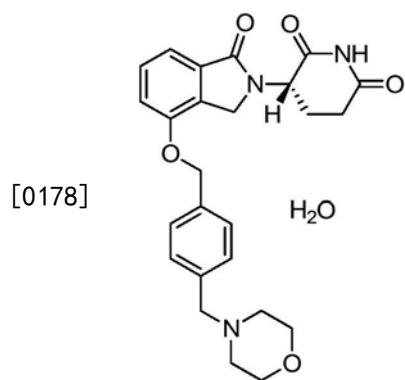
[0173] 图3提供所述无水合物的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约150°C时样品总重量基本无变化。在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图3中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0174] 图4提供无水合物的代表性DVS等温线。在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图4中所示DVS等温线相符的DVS等温线。

#### [0175] (ii) 游离碱水合物

[0176] 本文提供化合物(I-S)的水合物。此外,本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式。在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)和水的混合物加热,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)和水的混合物加热至约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)和水的混合物加热至约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,并经过滤分离固体形式,得到固体形式。在一些实施方案中,化合物(I-S)与水的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,化合物(I-S)与水的摩尔比率为约1:1。

[0177] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述水合物具有下式:



[0179] 图5提供化合物(I-S)的水合物的的代表性XRPD图型。

[0180] 在一些实施方案中,本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、6、7个或所有上的XRPD峰:8.31、11.80、13.42、13.79、15.92、17.15、17.37、18.31、20.41、22.07、25.58、26.00和27.14° $\text{2}\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形

式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0181] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其具有包括在大致8.31、11.80和17.37° $2\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致13.79、17.15、26.00° $2\theta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致8.31、11.80、13.42、13.79、15.92、17.15、17.37、18.31、20.41、22.07、25.58、26.00和27.14° $2\theta$ 处的峰。

[0182] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其中固体形式的特征在于与图5中所示XRPD图型相符的XRPD衍射图。

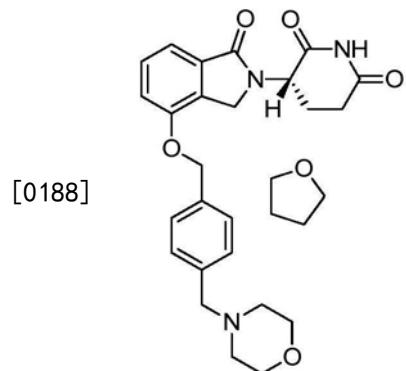
[0183] 图6和图7提供所述水合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图6。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约110°C的峰值温度、约188°C的峰值温度和约180°C的起始温度或具有约220°C的峰值温度和约217°C起始温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约110°C的峰值温度、约188°C的峰值温度和约180°C的起始温度和具有约220°C的峰值温度和约217°C起始温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其中固体形式的特征在于与图6中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0184] 图7提供所述水合物的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约30°C加热至约150°C时样品总重量约5.43%的重量减轻。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和水的固体形式，其中固体形式的特征在于与图7中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0185] (iii) 游离碱THF溶剂合物

[0186] 本文提供化合物(I-S)的四氢呋喃(THF)溶剂合物。此外，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式。在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)和THF的混合物加热，得到固体形式。在一些实施方案中，通过将加热化合物(I-S)和THF的混合物至约40°C和随后使混合物冷却至室温附近，得到固体形式。在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)和THF的混合物加热至约40°C，随后使混合物冷却至室温附近，并经过滤分离固体形式，得到固体形式。在一些实施方案中，化合物(I-S)与THF的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中，化合物(I-S)与THF的摩尔比率为约1:1。

[0187] 虽不受任何特定理论的限制，但是在一些实施方案中，所述溶剂合物具有下式：



[0189] 图8提供化合物(I-S)的THF溶剂合物的代表性XRPD图型。

[0190] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其特征在于位

于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或所有上的XRPD峰：6.03、8.65、10.40、11.80、15.12、17.71、17.90、18.23、18.59、20.49、20.89、22.16、23.24、26.47和29.14° $\text{\AA}$ 。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0191] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其具有包括在大致11.80、20.89和22.16° $\text{\AA}$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致6.03和18.59° $\text{\AA}$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致6.03、8.65、10.40、11.80、15.12、17.71、17.90、18.23、18.59、20.49、20.89、22.16、23.24、26.47和29.14° $\text{\AA}$ 处的峰。

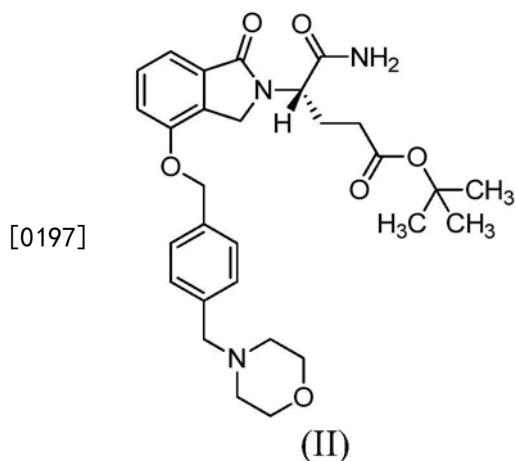
[0192] 在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其中固体形式的特征在于与图8中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0193] 图9和图10提供所述溶剂合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图9。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约114°C的峰值温度和约105°C的起始温度、具有约177°C的峰值温度和约171°C的起始温度或具有约219°C的峰值温度和约219°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约114°C的峰值温度和约105°C的起始温度、具有约177°C的峰值温度和约171°C的起始温度和具有约219°C的峰值温度和约219°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其中固体形式的特征在于与图9中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0194] 图10提供所述溶剂合物的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约50°C加热至约175°C时样品总重量约11.51%的重量减轻。在一些实施方案中，本文提供包含化合物(I-S)和THF的固体形式，其中固体形式的特征在于与图10中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0195] (iv) 芳磺酸盐

[0196] 本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式。在一些实施方案中，通过将化合物(II)、溶剂和苯磺酸的混合物加热，接着结晶，得到固体形式。

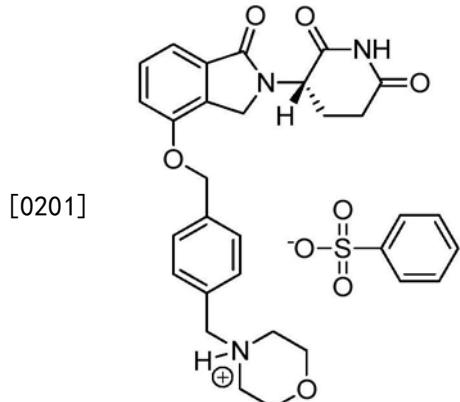


[0198] 在一些实施方案中，溶剂为乙腈。在一些实施方案中，通过以下步骤得到固体形

式:(1)将化合物(II)、苯磺酸和乙腈的混合物加热至约82°C,和(2)结晶。在一些实施方案中,固体形式经过滤分离。

[0199] 在一些实施方案中,固体形式中化合物(I-S)与苯磺酸的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0200] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述苯磺酸盐具有下式:



[0202] 图11提供苯磺酸化合物(I-S)的代表性XRPD图型。

[0203] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的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个或所有上的XRPD峰:7.06、7.69、9.51、9.99、15.48、15.92、16.42、18.28、19.07、20.36、20.71、21.34、21.66、22.33、22.52、23.60、23.96、24.31、24.44、25.14、25.32、26.02、27.58、27.99、28.36和29.82°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的11个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的17个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0204] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其具有包括在大致19.07、20.71和23.96°2θ处的峰XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致15.48和15.92°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致7.06、7.69、9.51、9.99、15.48、15.92、16.42、18.28、19.07、20.36、20.71、21.34、21.66、22.33、22.52、23.60、23.96、24.31、24.44、25.14、25.32、26.02、27.58、27.99、28.36和29.82°2θ处的峰。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图11中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0206] 图12和图13提供所述苯磺酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图12。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约220°C的峰值温度和约211°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图12中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0207] 图13提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约30°C加热至约125°C时样品总重量无显著改变。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-

S)的苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图13中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0208] 图14提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性DVS等温线。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图14中所示DVS等温线相符的DVS等温线。

[0209] 图15提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图15中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0210] (v) 苯磺酸DMSO溶剂合物

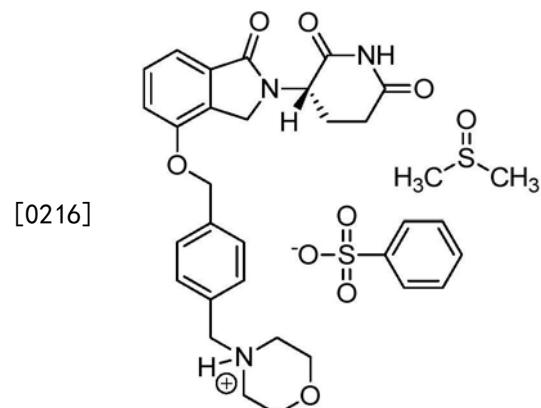
[0211] 本文提供固体形式包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物。

[0212] 在一些实施方案中,通过使化合物(I-S)的苯磺酸盐与DMSO和溶剂接触,得到固体形式。在一些实施方案中,溶剂是乙酸乙酯。

[0213] 在一些实施方案中,固体形式中化合物(I-S)与苯磺酸的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0214] 在一些实施方案中,固体形式中化合物(I-S)与DMSO的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0215] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述溶剂合物具有下式:



[0217] 图16提供所述溶剂合物的代表性XRPD图型。

[0218] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或所有上的XRPD峰:7.31、12.17、14.94、16.02、16.58、16.88、18.14、20.02、21.10、22.68、23.04、24.22、24.49、24.99、26.70和28.52°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的11个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0219] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其具有包括在大致16.88、18.14和20.02°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致7.31和24.49°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致7.31、12.17、14.94、16.02、16.58、16.88、18.14、20.02、21.10、22.68、23.04、24.22、

24.49、24.99、26.70和28.52° $2\theta$ 处的峰。

[0220] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其中固体形式的特征在于与图26中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0221] 图17和图18提供所述DMSO溶剂合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图17。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约146°C的峰值温度和约143°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其中固体形式的特征在于与图17中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0222] 图18提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约15°C加热至约110°C时样品总重量无显著改变。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其中固体形式的特征在于与图18中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0223] 图19提供化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的固体形式,其中固体形式的特征在于与图19中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

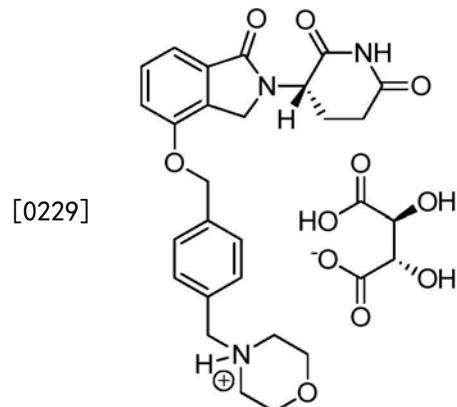
[0224] (v) D-酒石酸盐

[0225] 本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式。

[0226] 在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)与D-酒石酸和溶剂的混合物加热,得到固体形式。在一些实施方案中,溶剂是乙腈。在一些实施方案中,将混合物加热至约70°C。在一些实施方案中,溶剂为乙腈,且将混合物加热至约70°C约5小时,然后保持在约50°C下约14小时,随后冷却。在一些实施方案中,固体形式经过滤分离。

[0227] 在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0228] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述酒石酸盐具有下式:



[0230] 图20提供所述酒石酸盐的代表性XRPD图型。

[0231] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8个或所有上的XRPD峰:6.84、17.00、18.01、19.25、19.73、20.51、21.25、21.67和25.86° $2\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0232] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式,其具有

包括在大致17.00、19.73和25.86° $2\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致19.25和21.25° $2\theta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致6.84、17.00、18.01、19.25、19.73、20.51、21.25、21.67和25.86° $2\theta$ 位置上的峰。

[0233] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图20中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0234] 图21A和图21B提供所述D-酒石酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图21A。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式，其具有如通过DSC表征的具有约181°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图21A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0235] 图21B提供所述D-酒石酸盐的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约140°C加热至约250°C时样品总重量约28.91%的重量减轻。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图21B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0236] 图22提供化合物(I-S)的D-酒石酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图22中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

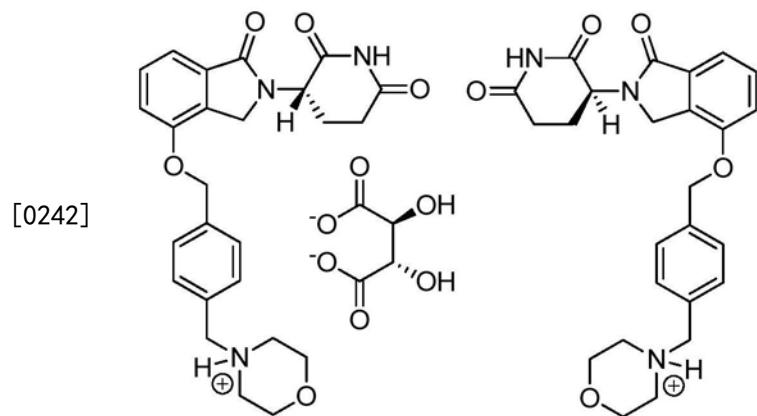
[0237] (vi) 半D-酒石酸盐

[0238] 本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式。

[0239] 在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)与D-酒石酸和溶剂的混合物加热，得到固体形式。在一些实施方案中，溶剂为乙腈。在一些实施方案中，将混合物加热至约60°C。在一些实施方案中，溶剂为乙腈，并将混合物加热至约60°C约1小时，然后在约75°C下保持约1小时，随后冷却。在一些实施方案中，固体形式经过滤分离。

[0240] 在一些实施方案中，固体形式中化合物(I-S)与酒石酸的摩尔比率为约2:1。

[0241] 虽不受任何特定理论的限制，但是在一些实施方案中，所述半酒石酸盐具有下式：



[0243] 图23提供所述半酒石酸盐的代表性XRPD图型。

[0244] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或所有上的XRPD峰：6.21、6.47、9.94、12.32、12.91、16.32、16.64、17.73、19.09、19.78、19.88、21.32、24.60、25.89、26.00和27.54° $2\theta$ 。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特

征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的11个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0245] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其具有包括在大致6.21、12.91和16.32 $^{\circ}$ 20处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致12.32和19.09 $^{\circ}$ 20处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致66.21、6.47、9.94、12.32、12.91、16.32、16.64、17.73、19.09、19.78、19.88、21.32、24.60、25.89、26.00和27.54 $^{\circ}$ 20位置上的峰。

[0246] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图23中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0247] 图24A和图24B提供所述半D-酒石酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图24A。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其具有如通过DSC表征的具有约111 $^{\circ}$ C的峰值温度或具有约169 $^{\circ}$ C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约111 $^{\circ}$ C的峰值温度和具有约169 $^{\circ}$ C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图24A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0248] 图24B提供所述半D-酒石酸盐的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约20 $^{\circ}$ C加热至约150 $^{\circ}$ C时样品总重量约4.60%的重量减轻。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图24B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0249] 图25提供所述半D-酒石酸盐的代表性 $^1$ H-NMR谱。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图25中所示 $^1$ H-NMR谱相符的 $^1$ H-NMR谱。

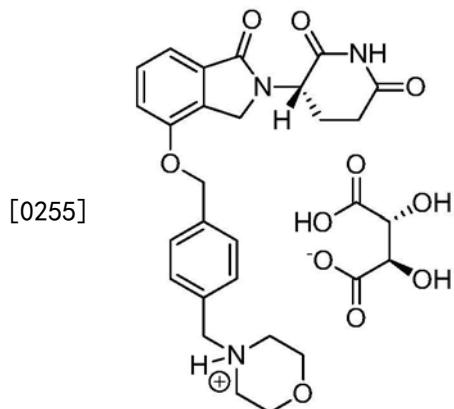
[0250] (vii) L-酒石酸盐

[0251] 本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式。

[0252] 在一些实施方案中，通过将化合物(I-S)与L-酒石酸和溶剂的混合物加热，得到固体形式。在一些实施方案中，溶剂为2-丙醇。在一些实施方案中，将混合物加热至约50 $^{\circ}$ C。在一些实施方案中，固体形式经过滤分离。

[0253] 在一些实施方案中，化合物(I-S)与L-酒石酸的摩尔比率为约1:1。

[0254] 虽不受任何特定理论的限制，但是在一些实施方案中，所述酒石酸盐具有下式：



[0256] 图26提供所述酒石酸盐的代表性XRPD图型。

[0257] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11个或所有上的XRPD峰:6.27、7.21、10.90、11.97、14.41、15.32、17.08、17.75、18.79、20.82、23.40和25.28° $2\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0258] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其具有包括在大致6.27、10.90和15.32° $2\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致11.97、14.41和17.08° $2\theta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致6.27、7.21、10.90、11.97、14.41、15.32、17.08、17.75、18.79、20.82、23.40和25.28° $2\theta$ 位置上的峰。

[0259] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图26中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0260] 图27A和图27B提供所述L-酒石酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图27A。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其具有如通过DSC表征的具有约114°C的峰值温度或具有约123°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约114°C的峰值温度和具有约123°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图27A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0261] 图27B提供所述L-酒石酸盐的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约125°C时样品总重量约3.76%的重量减轻。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图27B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0262] 图28提供所述L-酒石酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的L-酒石酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图28中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

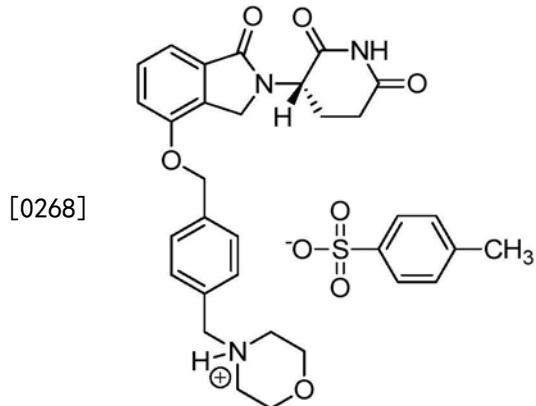
[0263] (vii) 甲苯磺酸盐

[0264] 本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式。

[0265] 在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)、溶剂和对甲苯磺酸水合物的混合物加热,得到固体形式。在一些实施方案中,溶剂为乙腈。在一些实施方案中,通过以下步骤,得到固体形式:(1)将乙腈、化合物(I-S)和对甲苯磺酸水合物的混合物加热至70°C约1.5小时;(2)随后保持约50°C的温度约5小时;和(3)最后保持约20°C的温度约15小时。在一些实施方案中,固体形式经过滤分离。

[0266] 在一些实施方案中,固体形式中化合物(I-S)与对甲苯磺酸的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0267] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述苯磺酸盐具有下式:



[0269] 图29提供化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的代表性XRPD图型。

[0270] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18个或所有上的XRPD峰:7.41、9.22、9.77、15.41、18.70、18.84、19.25、20.66、20.89、21.98、22.37、22.97、23.83、24.36、24.89、25.29、25.55、27.69和28.08°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的11个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的17个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0271] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其具有包括在大致9.77、15.41和19.25°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致7.41和22.97°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致77.41、9.22、9.77、15.41、18.70、18.84、19.25、20.66、20.89、21.98、22.37、22.97、23.83、24.36、24.89、25.29、25.55、27.69、和28.08°2θ处的峰。

[0272] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图29中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0273] 图30A和图30B提供所述甲苯磺酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图30A。在一些实施方案中,本文提供包括化物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其具有通过DSC表征的具有约242°C的峰值温度和约237°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在

于与图30A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

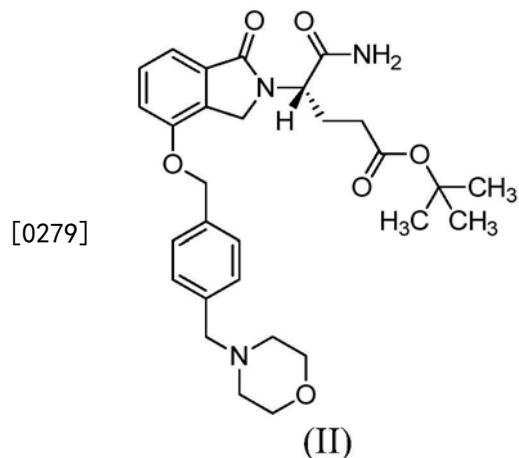
[0274] 图30B提供所述甲苯磺酸盐的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约150°C时样品总重量基本无变化。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图30B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0275] 图31提供所述甲苯磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图31中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0276] (ix) (+) 樟脑磺酸

[0277] 本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式。

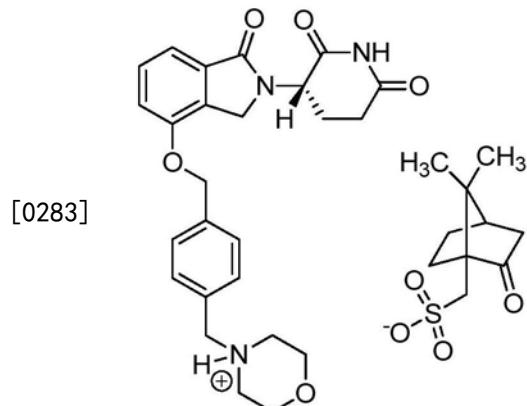
[0278] 在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)、溶剂和(+)樟脑磺酸盐的混合物加热,得到固体形式。



[0280] 在一些实施方案中,溶剂为乙酸乙酯。在一些实施方案中,通过以下步骤,得到固体形式:(1)将化合物(II)、(+)樟脑磺酸盐和乙酸乙酯的混合物加热至回流约28小时并除去水。在一些实施方案中,通过迪安-斯达克装置(Dean stark apparatus)除去水。

[0281] 在一些实施方案中,固体形式中化合物(I-S)与(+)樟脑磺酸的摩尔比率为约2:1-1:2。在一些实施方案中,摩尔比率为约1:1。

[0282] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述(+)樟脑磺酸盐具有下式:



[0284] 图32提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性XRPD图型。

[0285] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15上或所有上的XRPD峰:5.61、9.05、11.12、13.97、14.61、15.34、16.12、16.35、16.82、17.20、17.52、18.67、20.92、21.53、26.40和27.34° $\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的11个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0286] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其具有包括在大致9.05、14.61和16.82° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致13.97、15.34和16.35° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致5.61、9.05、11.12、13.97、14.61、15.34、16.12、16.35、16.82、17.20、17.52、18.67、20.92、21.53、26.40和27.34° $\theta$ 处的峰。

[0287] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图32中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0288] 图33和图34提供所述(+)樟脑磺酸盐的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图33。在一些实施方案中,本文提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约195°C的峰值温度和约181°C的起始温度或具有约251°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约195°C的峰值温度和约181°C的起始温度及具有约251°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图33中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0289] 图34提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约150°C时样品总重量约1.79%的重量减轻。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图34中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0290] 图35提供化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图35中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0291] 5.2化合物(I-S)HCl盐的各种固体形式及其合成

[0292] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的固体形式。在一些实施方案中,固体形式是结晶。在一些实施方案中,固体形式是水合物、无水合物或溶剂合物。上文描述了某些化合物(I-S)的HCl盐的固体形式。

[0293] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的各种多晶型形式。

[0294] (i) A型

[0295] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的A型晶型。

[0296] 图36提供A型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或所有上的XRPD峰:9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、

17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91 $^{\circ}$ 20。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0297] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致15.09、15.94和22.30 $^{\circ}$ 20处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致17.65、22.47和26.77 $^{\circ}$ 20处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72和32.91 $^{\circ}$ 20处的峰。

[0298] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图36中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0299] 在一些实施方案中,A型晶型具有不规则的棒状晶癖。代表性晶癖见图37。

[0300] 化合物(I-S)的HCl盐的A型晶型的代表性热特性见图38和图39。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图38。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约261 $^{\circ}$ C的峰值温度和约256 $^{\circ}$ C的起始温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是所述事件相当于熔融和/或分解。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图38中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0301] 图39提供A型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从25 $^{\circ}$ C约加热至约120 $^{\circ}$ C时样品总重量约0.16%的重量减轻。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图39中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0302] A型晶型的代表性 $^1$ H-NMR谱见图40。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图40中所示 $^1$ H-NMR谱相符的 $^1$ H-NMR谱。

[0303] 图41提供代表性DVS等温线。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图41中所示DVS等温线相符的DVS等温线。在一些实施方案中,约1.8%的质量变化发生在0%和95%之间的相对湿度(RH)间。在进行吸附/解吸循环前后A型晶型的代表性XRPD图型见图42。在一个实施方案中,在进行吸附/解吸循环后A型晶体保持为A型晶体。

[0304] 在一些实施方案中,在施加2000-psi约1分钟后,A型晶型保持为A型晶型。在施加2000-psi约1分钟后,A型的代表性XRPD图型见图43。在一个实施方案中,在施加2000-psi约1分钟后,A型晶型保持为A型晶型。

[0305] 在一些实施方案中,A型晶型是无水合物。

[0306] 实施例部分提供A型晶型的其它性质。

[0307] (ii) B型

[0308] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的B型晶型。

[0309] 在一些实施方案中,通过A型晶型在MeOH中重结晶,得到B型晶型。

[0310] 图44提供B型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)

的HC1盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或所有上的XRPD峰:7.11、7.87、9.93、11.48、13.90、14.20、15.71、20.71、20.96、21.36、23.61、26.68、27.69、27.76、28.05和31.63° $\vartheta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0311] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其具有包括在大致7.11、14.20和20.71° $\vartheta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致9.93和21.36° $\vartheta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致7.11、7.87、9.93、11.48、13.90、14.20、15.71、20.71、20.96、21.36、23.61、26.68、27.69、27.76、28.05和31.63° $\vartheta$ 处的峰。

[0312] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图44中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0313] 在一些实施方案中,B型晶型具有不规则的棒状晶癖。代表性晶癖见图45。

[0314] 化合物(I-S)的HC1盐的B型晶型的代表性热特性见图46和图47。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图46。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约174°C的峰值温度和约170°C的起始温度或具有约250°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约174°C的峰值温度和约170°C的起始温度及具有约250°C的峰值温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是具有约174°C的峰值温度的事件相当于熔融,具有约250°C的峰值温度的事件相当于分解。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图46中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0315] 图47提供B型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约125°C时样品总重量约7.60%的重量减轻。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图47中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。虽不受任何特定理论的限制,但是重量减轻相当于水和/或溶剂的丢失。

[0316] B型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图48。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图48中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0317] 在一些实施方案中,B型晶型是化合物(I-S)的HC1盐的水合物。

[0318] 在一些实施方案中,在经过环境贮存后,B型晶型显示图49中所示XRPD衍射图。在一个实施方案中,在经过环境贮存后,B型晶型转化为A型晶型。

[0319] 实施例部分中提供B型晶型的其它性质。

[0320] (iii) C型

[0321] 本文提供化合物(I-S)的HC1盐的C型晶型。

[0322] 在一些实施方案中,通过化合物(I-S)的HC1盐在DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE或DMSO BuOAC中重结晶,得到C型晶型。

[0323] 图50提供C型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)

的HC1盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8个或所有上的XRPD峰:6.55、7.65、9.09、13.14、13.37、19.62、19.80、22.40和23.32° $2\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0324] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其具有括在大致6.55、13.14和13.37° $2\theta$ 处的峰的XRPD图型包。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致9.09、19.62和19.80° $2\theta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致6.55、7.65、9.09、13.14、13.37、19.62、19.80、22.40和23.32° $2\theta$ 处的峰。

[0325] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图50中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0326] 在一些实施方案中,C型晶型具有不规则晶癖。代表性晶癖见图51。

[0327] 化合物(I-S)的HC1盐的C型晶型的代表性热特性见图52和图53。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图52。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约142°C的峰值温度、具有约147°C的峰值温度或具有约252°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约142°C的峰值温度、具有约147°C的峰值温度和具有约252°C的起始温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是具有约252°C的起始温度的事件相当于熔融和/或分解。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图52中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0328] 图53提供C型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约30°C加热至约80°C时样品总重量的1.55%的重量减轻和在从80°C约加热至约175°C时样品总重量的15.14%的重量减轻。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图53中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。虽不受任何特定理论的限制,但是重量减轻相当于水和/或溶剂的丢失。

[0329] 在一些实施方案中,在经过加热至165°C后,C型晶型显示图54中所示XRPD衍射图。在一个实施方案中,在经过加热至165°C后,C型晶型转化为A型晶型。

[0330] C型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图55。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图55中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0331] 在一些实施方案中,C型晶型是化合物(I-S)的HC1盐的DMSO溶剂合物。

[0332] 在一些实施方案中,在暴露于高湿度时,例如高于70%RH,例如在DVS仪器中,C型晶型转化为A型晶型。在DVS仪器中在暴露于高湿度前后,C型晶型的代表性XRPD衍射图见图56。

[0333] 实施例部分中提供C型晶型的其它性质。

[0334] (iv) D型

[0335] 本文提供化合物(I-S)的HC1盐的D型晶型。

[0336] 在一些实施方案中,通过A型在MeCN/水(95:5)中平衡,得到D型晶型。

[0337] 图57提供D型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HC1盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、13、14、15、16个或所有上的XRPD峰：6.82、8.07、9.56、12.23、13.52、14.16、14.82、15.71、18.61、18.85、20.27、21.65、22.06、25.00、25.99、27.93和28.62° $\vartheta$ 。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0338] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其具有包括在大致13.52、14.16和25.00° $\vartheta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致6.82、8.07和15.71° $\vartheta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致6.82、8.07、9.56、12.23、13.52、14.16、14.82、15.71、18.61、18.85、20.27、21.65、22.06、25.00、25.99、27.93和28.62° $\vartheta$ 处的峰。

[0339] 在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图57中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0340] 在一些实施方案中，D型晶型具有不规则晶癖。代表性晶癖见图58。

[0341] 化合物(I-S)的HCl盐的D型晶型的代表性热特性见图59和图60。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图59。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约60°C的峰值温度、具有约169°C的峰值温度或具有约252°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约60°C的峰值温度、具有约169°C的峰值温度和具有约252°C的峰值温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制，但是具有约60°C的峰值温度的热事件相当于水和/或溶剂丢失，具有约169°C的峰值温度的热事件相当于熔融，具有约252°C的峰值温度的热事件相当于分解。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图59中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0342] 图60提供D型的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约25°C加热至约125°C时样品总重量约9.19%的重量减轻。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图60中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。虽不受任何特定理论的限制，但是重量减轻相当于水和/或溶剂的丢失。

[0343] D型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图61。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图61中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0344] 图62提供代表性DVS等温线。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图62中所示DVS等温线相符的DVS等温线。在一些实施方案中，相对于干质量约11%的质量变化发生在50%和80%之间的相对湿度(RH)间，且约12%的质量变化发生在吸附期间80-90%相对湿度间。虽不受任何特定理论的限制，但是80-90%RH间的质量变化相当于固体形式的转化。

[0345] 在进行吸附/解吸循环前后D型晶型的代表性XRPD图型见图63。在一个实施方案中，在进行吸附/解吸循环后，D型晶型转化为F型晶型。

[0346] 在一些实施方案中，D型晶型是化合物(I-S)的HCl盐的水合物。

[0347] 实施例部分中提供D型晶型的其它性质。

[0348] (v) E型

[0349] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的E型晶型。

[0350] 在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)、HCl、水和乙腈的混合物在约45°C下加热,接着冷却,得到E型晶型。在一些实施方案中,通过包括以下步骤的方法得到E型晶型:(1)将化合物(I-S)、乙腈和水的混合物在约45°C下加热;(2)将HCl加入混合物中;(3)将混合物冷却至室温附近以引起沉淀;(4)将混合物再加热至约45°C;和(4)使混合物冷却至室温附近。在某些实施方案中,E型晶型经过滤分离。

[0351] 图64提供E型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或所有上的XRPD峰:8.48、9.82、13.27、13.64、16.05、17.06、17.73、21.96、25.71、26.15和28.03° $\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0352] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致9.82、17.06和17.73° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致16.05、25.71和26.15° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致8.48、9.82、13.27、13.64、16.05、17.06、17.73、21.96、25.71、26.15和28.03° $\theta$ 处的峰。

[0353] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图64中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0354] 在一些实施方案中,E型晶型具有不规则晶癖。代表性晶癖见图65。

[0355] 化合物(I-S)的HCl盐的E型晶型的代表性热特性见图66和图67。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图66。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约111°C的峰值温度、具有约185°C的峰值温度或具有约250°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约111°C的峰值温度、具有约185°C的峰值温度和具有约250°C的峰值温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是具有约250°C的峰值温度的事件相当于熔融和/或分解。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图66中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0356] 图67提供E型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约120°C时约4.49%的重量减轻。虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,重量减轻相当于表示4.2wt%水的Karl Fischer结果。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图67中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0357] E型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图68。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图68中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0358] 图69提供代表性DVS等温线。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图69中所示DVS等温线相符的DVS等温线。在一些实施方案中,相对干质量约14%的质量变化发生在介于50%和80%的相对湿度(RH)间。在一些实施方案中,在吸附期间,观察到在80-90%相对湿度间的质量变化。虽不受任何特

定理论的限制,但是在80-90%RH之间的质量变化相当于固体形式的转化。

[0359] 在进行吸附/解吸循环前后E型晶型的代表性XRPD图型见图70。在一个实施方案中,在进行吸附/解吸循环后,E型晶型转化为F型晶型。

[0360] 在一些实施方案中,E型晶型在IPA浆液中转化为A型。在一些实施方案中,E型晶型在IPA/水混合物中转化为F型。

[0361] 在加热到120°C后获得的E型晶型的代表性XRPD图型见图71。在一个实施方案中,E型晶型在加热至120°C后保持为E型晶型。在加热至190°C后E型的代表性XRPD图型见图72。在一个实施方案中,在加热至190°C后E型晶型转化为无定形形式。

[0362] 在一些实施方案中,E型晶型是水合物。

[0363] 实施例部分中提供E型晶型的其它性质。

[0364] (vi) F型

[0365] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的F型晶型。

[0366] 在一些实施方案中,通过将化合物(I-S)、HCl、水和2-丙醇的混合物在约40°C下加热,接着冷却和结晶,得到F型晶型。在一些实施方案中,通过加入2-丙醇诱导结晶。在某些实施方案中,F型晶型经过滤分离。在一些实施方案中,通过将E型在IPA/水混合物中调浆,得到F型晶型。

[0367] 图73提供F型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或所有上的XRPD峰:7.10、13.71、14.22、14.94、16.35、19.56、20.87、27.55、28.36、30.10和34.81° $\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的9个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0368] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致13.71、14.22和20.87° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致7.10、16.35和28.36° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致7.10、13.71、14.22、14.94、16.35、19.56、20.87、27.55、28.36、30.10和34.81° $\theta$ 处的峰。

[0369] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图73中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0370] 在一些实施方案中,F型晶型具有不规则的棒状晶癖。代表性晶癖见图74。

[0371] 化合物(I-S)的HCl盐的F型晶型的代表性热特性见图75和图76。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图75。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约83°C的峰值温度和约63°C的起始温度、具有约217°C峰值温度和约204°C的起始温度或具有约250°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约83°C的峰值温度和约63°C的起始温度、具有约217°C峰值温度和约204°C的起始温度及具有约250°C的峰值温度的热事件。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图75中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0372] 图76提供F型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约30°C加热至约110°C时样

品总重量5.00%的重量减轻。虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,重量减轻相当于显示5.3wt%水的Karl Fischer结果。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图76中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0373] F型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图77。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图77中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0374] 图78提供了代表性DVS等温线。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图78中所示DVS等温线相符的DVS等温线。在一些实施方案中,相对于干质量约6.3%的质量变化发生在介于0%和90%的相对湿度(RH)之间。在一些实施方案中,通过DVS测定从10%到90%,含水量被稳定在5.2和6.3wt%之间,在某些实施方案中,这相当于约1.5-1.9摩尔当量的水。

[0375] 在进行吸附/解吸循环前后,F型晶型的代表性XRPD图型见图79。在一个实施方案中,在进行吸附/解吸循环后F型晶型保持为F型晶型。

[0376] 在一些实施方案中,当在IPA浆液中时,F型晶型转化为A型。

[0377] 在加热到120°C后得到的F型晶型的代表性XRPD图型见图80。在加热到120°C后得到的F型晶型的代表性TGA图见图81。在一个实施方案中,在加热至120°C后,F型晶型保持为F型晶型。

[0378] 在一些实施方案中,F型晶型是水合物。在一些实施方案中,F型晶型是倍半水合物。

[0379] 实施例部分中提供F型晶型的其它性质。

[0380] (vii) G型

[0381] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的G型晶型。

[0382] 在一些实施方案中,通过A型在MeOH/MTBE中重结晶,得到G型晶型。

[0383] 图82提供G型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或所有上的XRPD峰:6.85、7.81、9.56、11.59、13.69、16.30、19.05、20.20、20.60、23.25、23.57、25.26、26.81、26.99、27.51和31.57°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0384] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致6.85、20.20和20.60°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致9.56、13.69、19.05和23.57°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致6.85、7.81、9.56、11.59、13.69、16.30、19.05、20.20、20.60、23.25、23.57、25.26、26.81、26.99、27.51和31.57°2θ处的峰。

[0385] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图82中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0386] 化合物(I-S)的HCl盐的G型晶型的代表性热特性见图83和图84。代表性示差扫描

量热法(DSC)温谱图见图83。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约199°C的峰值温度和约185°C的起始温度或具有约248°C的峰值温度和约222°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约199°C的峰值温度和约185°C的起始温度及具有约248°C的峰值温度和约222°C的起始温度的热事件。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图83中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0387] 图84提供G型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约30°C加热至约110°C时样品总重量约1.92%的重量减轻,和在从约110°C加热至约210°C时样品总重量约12.27%的重量减轻。虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,约1.92%的重量减轻相当于水和/或溶剂的丢失,12.27%的重量减轻相当于去溶剂化。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图84中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0388] G型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图85。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图85中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0389] 在一些实施方案中,G型晶型是溶剂合物。在一些实施方案中,G型晶型是MTBE溶剂合物。在某些实施方案中,溶剂合物含有相对于化合物(I-S)约0.5摩尔当量的MTBE。

[0390] 实施例部分中提供G型晶型的其它性质。

[0391] (viii) H型

[0392] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的H型晶型。

[0393] 在一些实施方案中,通过A型在MeOH/甲苯中重结晶,得到H型晶型。

[0394] 图86提供H型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8个或所有上的XRPD峰:6.83、9.47、13.63、16.13、20.19、20.58、25.08、26.99和27.55°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0395] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致6.83、20.19和20.58°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致9.47和13.63°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致6.83、9.47、13.63、16.13、20.19、20.58、25.08、26.99和27.55°2θ处的峰。

[0396] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图86中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0397] 化合物(I-S)的HCl盐的H型晶型的代表性热特性见图87和图88。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图87。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约187°C的峰值温度或具有约255°C的峰值温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约187°C的峰值温度和具有约255°C的峰值温度的热事件。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图87中所示DSC温谱

图相符的DSC温谱图。

[0398] 图88提供H型的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25℃加热至约80℃时样品总重量约0.33%的重量减轻和在从约80℃加热至约200℃时样品总重量约15.30%的重量减轻。虽不受任何特定理论的限制,但是15.30%的重量减轻相当于去溶剂化。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图88中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0399] H型晶型的代表性<sup>1</sup>H-NMR谱见图89。在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图89中所示<sup>1</sup>H-NMR谱相符的<sup>1</sup>H-NMR谱。

[0400] 在一些实施方案中,H型晶型是溶剂合物。在一些实施方案中,G型晶型是甲苯溶剂合物。

[0401] 实施例部分中提供H型晶型的其它性质。

[0402] (ix) I型

[0403] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的I型晶型。

[0404] 在一些实施方案中,通过A型在DMSO/MeCN或DMSO/丙酮中重结晶,得到I型晶型。

[0405] 图90提供I型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5个或所有上的XRPD峰:13.29、13.51、13.95、23.39、24.10和24.30°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0406] 在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其具有包括在大致13.95、23.39和24.10°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致13.51和24.30°2θ处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致13.29、13.51、13.95、23.39、24.10和24.30°2θ处的峰。

[0407] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图90中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0408] 在一些实施方案中,在用MeOAc洗涤后,I型晶型显示图91中所示XRPD图型。在一个实施方案中,在用MeOAc洗涤后,I型晶体转化为A型晶体。

[0409] 在一些实施方案中,I型晶型是溶剂合物。

[0410] 实施例部分中提供I型晶型的其它性质。

[0411] (x) J型

[0412] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的J型晶型。

[0413] 在一些实施方案中,通过A型在DMSO/THF中重结晶,得到J型晶型。

[0414] 图92提供J型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19个或所有上的XRPD峰:4.86、6.66、7.08、8.22、9.65、9.82、11.70、13.26、13.48、15.11、16.39、18.12、20.06、20.39、20.51、21.20、22.15、22.72、23.45和24.15°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个

为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0415] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其具有包括在大致4.86、13.48和20.06° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致20.39、22.15和23.45° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致4.86、6.66、7.08、8.22、9.65、9.82、11.70、13.26、13.48、15.11、16.39、18.12、20.06、20.39、20.51、21.20、22.15、22.72、23.45和24.15° $\theta$ 处的峰。

[0416] 在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图92中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0417] 化合物(I-S)的HCl盐的J型晶型的代表性热特性见图93和图94。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图93。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约70°C的峰值温度、具有约106°C的峰值温度、具有约127°C的峰值温度或具有约251°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其显示通过DSC表征的具有约70°C的峰值温度、具有约106°C的峰值温度、具有约127°C的峰值温度和具有约251°C的起始温度的热事件。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图93中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

[0418] 图94提供J型的代表性热解重量分析曲线，其显示在从约25°C加热至约80°C时样品总重量约4.73%的重量减轻、在从约80°C加热至约120°C时样品总重量约7.59%的重量减轻和在从约120°C加热至约200°C时样品总重量约10.21%的重量减轻。虽不受任何特定理论的限制，但是约4.73%的重量减轻相当于水和/或溶剂的丢失，约7.59%的重量减轻和约10.21%的重量减轻相当于去溶剂化。在某些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其中固体形式的特征在于与图94中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0419] 在一些实施方案中，J型晶型是溶剂合物。

[0420] 实施例部分中提供J型晶型的其它性质。

[0421] (xi) K型

[0422] 本文提供化合物(I-S)的HCl盐的K型晶型。

[0423] 在一些实施方案中，通过将F型在约0%相对湿度下干燥，得到K型晶型。在一个实施方案中，将F型放入装有燥石膏的室中约16小时来进行干燥。

[0424] 图95提供K型的代表性XRPD图型。在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7个或所有上的XRPD峰：7.09、9.35、14.03、14.22、14.76、15.91、19.17和21.60° $\theta$ 。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0425] 在一些实施方案中，本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式，其具有包括在大致7.09、14.03和14.22° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致9.35和21.60° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致7.09、9.35、14.03、14.22、14.76、15.91、19.17和21.60° $\theta$ 处的峰。

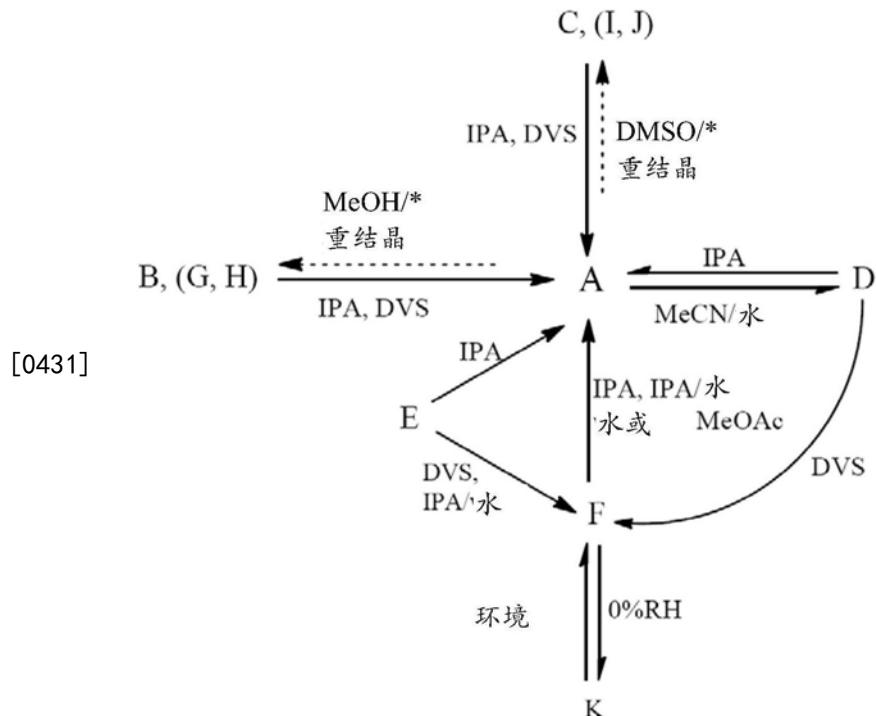
[0426] 在某些实施方案中,本文提供包括化合物(I-S)的HCl盐的固体形式,其中固体形式的特征在于与图95中所示XRPD衍射图相符的XRPD衍射图。

[0427] 图96提供在暴露于环境条件下K型的代表性XRPD图型。在一个实施方案中,在暴露于环境条件后,K型晶体转化为F型晶体。

[0428] 实施例部分中提供K型晶型的其它性质。

[0429] (xii) HCl形式的互变

[0430] 下图描述了A-K型的互变。



[0431] [0432] 5.3外消旋化合物(I)的盐和固体形式及其合成

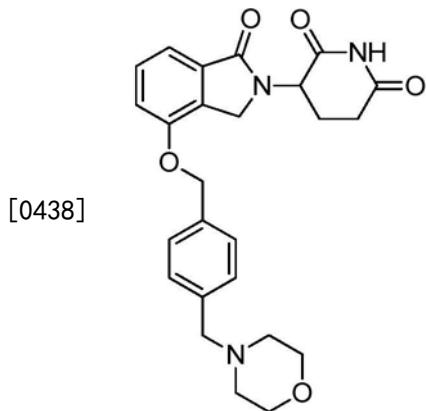
[0433] 本文提供外消旋化合物(I)的盐。在一些实施方案中,外消旋化合物(I)是H-X的盐,其中X为F、Cl、Br、I、RSO<sub>3</sub>或RCO<sub>2</sub>,其中R为烷基、芳基、取代烷基或取代芳基。在一些实施方案中,盐是盐酸盐。虽不受任何特定理论的限制,但是酸与外消旋化合物(I)吗啉环中氮的碱性氮缔合。

[0434] 本文还提供外消旋化合物(I)的固体形式和外消旋化合物(I)的盐的固体形式。在一些实施方案中,固体形式是无水合物、水合物或溶剂合物。在一些实施方案中,溶剂合物是甲醇溶剂合物。

[0435] (i) 游离碱无水合物

[0436] 本文提供外消旋化合物(I)的无水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)和乙腈的混合物加热,得到无水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)和乙腈的混合物加热至约40°C,随后使混合物冷却至室温附近,得到无水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)和乙腈的混合物加热至约40°C,随后使混合物冷却至室温附近,并经过滤分离无水合物,得到无水合物。

[0437] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述无水合物具有下式:



[0439] 图97提供外消旋化合物(I)的无水合物的代表性XRPD图型。

[0440] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或所有上的XRPD峰:4.95、7.11、8.96、9.97、12.67、14.30、14.83、16.20、19.26、20.09、20.61、21.81、22.82、23.21、23.58、24.37、26.57、27.09和32.16°2θ。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的15个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0441] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其具有包括在大致4.95、8.96和14.83°2θ处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致12.67、14.30、20.09和26.57°2θ处的峰。在一些实施方案中,固体形式包括在4.95、7.11、8.96、9.97、12.67、14.30、14.83、16.20、19.26、20.09、20.61、21.81、22.82、23.21、23.58、24.37、26.57、27.09和32.16°2θ处的峰。

[0442] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图97中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0443] 图98A和图98B提供所述无水合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图98A。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约217°C峰值温度和约216°C的起始温度的热事件。在某些实施方案中,该事件相当于熔融。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图98A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

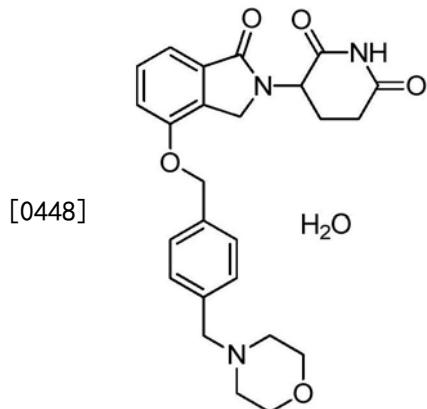
[0444] 图98B提供所述无水合物的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约200°C时样品总重量无显著改变。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式,其中固体形式的特征在于与图98B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0445] (ii) 游离碱水合物

[0446] 本文提供外消旋化合物(I)的水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)、乙腈和水的混合物加热,得到水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)、乙腈和水的混合物加热至约40°C,随后使混合物冷却至室温附近,得到水合物。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)、乙腈和水的混合物加热至约40°C,随后使混合物冷却至室温附近,并经过滤分离水合物,得到水合物。在一些实施方案中,用于制备水合物的乙腈与

水的体积比为约1:1。在一些实施方案中,水合物具有外消旋化合物(I)与水约2:1-1:2的摩尔比率。在一些实施方案中,水合物具有外消旋化合物(I)与水约1:1的摩尔比率。

[0447] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述水合物具有下式:



[0449] 图99提供外消旋化合物(I)的水合物的代表性XRPD图型。

[0450] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的固体形式和水,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或所有上的XRPD峰:8.34、8.95、11.79、12.88、14.01、16.02、17.01、17.28、18.00、20.46、23.05、24.37、25.71、26.21、26.38和27.37 $^{\circ}\text{2}\theta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0451] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其具有包括在大致14.01、17.28和26.21 $^{\circ}\text{2}\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致8.34、11.79和17.01 $^{\circ}\text{2}\theta$ 处的峰。在一些实施方案中,固体形式包括在8.34、8.95、11.79、12.88、14.01、16.02、17.01、17.28、18.00、20.46、23.05、24.37、25.71、26.21、26.38和27.37 $^{\circ}\text{2}\theta$ 处的峰。

[0452] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图99中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0453] 图100A和图100B提供所述水合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图100A。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约94°C的峰值温度、具有约137°C的峰值温度和约128°C的起始温度、具有约157°C的峰值温度和约149°C的起始温度或具有约218°C的峰值温度和约215°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约94°C的峰值温度、具有约137°C的峰值温度和约128°C的起始温度、具有约157°C的峰值温度和约149°C的起始温度及具有约218°C的峰值温度和约215°C的起始温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是具有约94°C的峰值温度的事件相当于熔融,具有约149°C的起始温度的事件相当于重结晶,具有约215°C的起始温度的事件相当于熔融。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图100A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

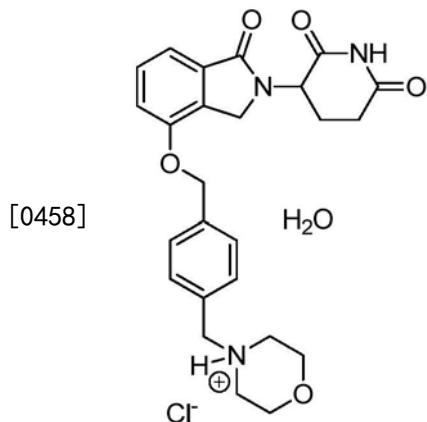
[0454] 图100B提供所述水合物的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约

125°C时样品总重量约4.90%的重量减轻。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图100B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0455] (iii) 盐酸盐水合物

[0456] 本文提供外消旋化合物(I)的盐酸盐的水合物。本文提供包括外消旋化合物(I)的盐酸盐和水的固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐、异丙醇和水的混合物加热,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐、异丙醇和水的混合物加热约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐、异丙醇和水的混合物加热约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,并经过滤分离固体形式,得到固体形式。在一些实施方案中,用于制备固体形式的异丙醇与水的体积比为约4:1。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与HCl约2:1-1:2的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与HCl约1:1的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与水约2:1-1:2的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与水约1:1的摩尔比率。

[0457] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述盐酸盐水合物具有下式:



[0459] 图101提供外消旋化合物(I)的水合物HCl盐的代表性XRPD图型。

[0460] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或所有上的XRPD峰:5.17、7.17、9.84、13.88、14.30、15.36、16.42、19.82、20.48、21.22、25.74和26.95° $\vartheta$ 。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中,固体形式以所述峰的全部为特征。

[0461] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其具有包括在大致13.88、14.30和15.36° $\vartheta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中,固体形式还包括在大致9.84、16.42和19.82° $\vartheta$ 处的峰。在一个实施方案中,固体形式包括在大致5.17、7.17、9.84、13.88、14.30、15.36、16.42、19.82、20.48、21.22、25.74和26.95° $\vartheta$ 处的峰。

[0462] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图101中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0463] 图102A和图102B提供所述水合物的代表性热特性。代表性示差扫描量热法(DSC)温谱图见图102A。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约122°C的峰值温度或具有约255°C的峰值温度和约252°C的起始温度的热事件。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其显示通过DSC表征的具有约122°C的峰值温度及具有约255°C的峰值温度和约252°C的起始温度的热事件。虽不受任何特定理论的限制,但是具有约252°C的起始温度的事件相当于熔融/分解。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图102A中所示DSC温谱图相符的DSC温谱图。

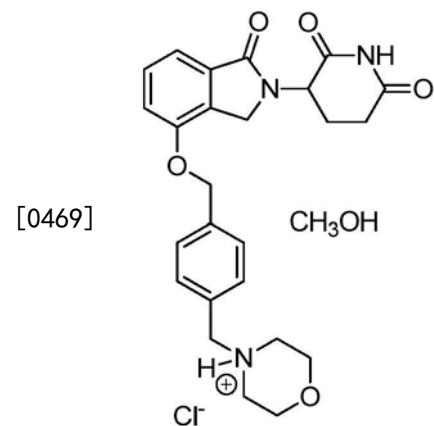
[0464] 图102B提供外消旋化合物(I)的HCl盐的水合物的代表性热解重量分析曲线,其显示在从约25°C加热至约100°C时样品总重量约4.27%的重量减轻。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图102B中所示TGA温谱图相符的TGA温谱图。

[0465] 图103提供外消旋化合物(I)的HCl盐的水合物的代表性DVS等温线。在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和水的固体形式,其中固体形式的特征在于与图103中所示DVS等温线相符的DVS等温线。

[0466] (iv) 盐酸盐MeOH溶剂合物

[0467] 本文提供外消旋化合物(I)的盐酸盐的MeOH溶剂合物。本文提供包括外消旋化合物(I)的盐酸盐和MeOH的固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐和甲醇的混合物加热,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐和甲醇的混合物加热至约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,得到固体形式。在一些实施方案中,通过将外消旋化合物(I)的盐酸盐和甲醇的混合物加热至约50°C,随后使混合物冷却至室温附近,并经过滤分离固体形式,得到固体形式。在一些实施方案中,用于制备固体形式的甲醇在3-A分子筛中预干燥。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与HCl约2:1-1:2的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与HCl约1:1的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与甲醇约2:1-1:2的摩尔比率。在一些实施方案中,固体形式具有外消旋化合物(I)与甲醇约1:1的摩尔比率。

[0468] 虽不受任何特定理论的限制,但是在一些实施方案中,所述盐酸盐水合物具有下式:



[0470] 图104提供外消旋化合物(I)的HCl盐的MeOH溶剂合物的代表性XRPD图型。

[0471] 在一些实施方案中,本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和甲醇的固体形式,

其特征在于位于下列位置或大致下列位置的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16个或所有上的XRPD峰：7.73、10.45、12.38、14.54、15.06、16.18、18.95、20.00、21.26、21.97、22.24、22.30、22.61、24.17、26.10、26.86和30.13° $\theta$ 。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的3个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的5个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的7个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的10个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的13个为特征。在一些实施方案中，固体形式以所述峰的全部为特征。

[0472] 在一些实施方案中，本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和甲醇的固体形式，其具有包括在大致12.38、14.54和26.10° $\theta$ 处的峰的XRPD图型。在某些实施方案中，固体形式还包括在大致15.06、20.00和26.86° $\theta$ 处的峰。在一个实施方案中，固体形式包括在大致7.73、10.45、12.38、14.54、15.06、16.18、18.95、20.00、21.26、21.97、22.24、22.30、22.61、24.17、26.10、26.86和30.13° $\theta$ 处的峰。

[0473] 在一些实施方案中，本文提供包括外消旋化合物(I)的HCl盐和甲醇的固体形式，其中固体形式的特征在于与图104中所示XRPD衍射图相符的XRPD图型。

[0474] 在一个实施方案中，在暴露于环境湿度时，外消旋化合物(I)的HCl盐的MeOH溶剂合物转化为外消旋化合物(I)的HCl盐的水合物。

[0475] 5.4治疗、预防和管理的方法

[0476] 本文提供使用化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体以治疗、预防和/或管理各种疾病或病症的方法。

[0477] 疾病或病症的实例包括但不限于癌症、血管生成相关病症、疼痛包括但不限于复杂性区域性疼痛综合征(“CRPS”)、黄斑变性(“MD”)和相关综合征、皮肤疾病、免疫缺陷病症、功能异常性睡眠和相关病症、血红蛋白病和相关病症(例如贫血)、TNF $\alpha$ 相关病症和其它各种疾病和病症。

[0478] 如本文所用且除非另有说明，否则术语“治疗”、“医治”和“医疗”是指疾病或病症或者与疾病或病症有关的一个或多个症状的根除或改善。在某些实施方案中，该术语是指因将一种或多种预防剂或治疗剂给予患有所述疾病或病症的受试者而产生的使疾病或病症的扩散或恶化减到最小。

[0479] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“预防”是指在出现症状之前，在有或没有其它额外的活性化合物的情况下，用本文提供的化合物治疗或将本文提供的化合物给予特别是有癌症和/或本文所述其它病症的风险的患者。术语“预防”包括抑制或减轻具体疾病的症状。在某些实施方案中，有疾病家族史的患者特别是预防方案的候选人。另外，有复发性症状史的患者也是预防的潜在候选人。在这一方面，术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[0480] 如本文所用且除非另有说明，否则术语“管理”、“监管”等是指防止或减缓疾病或病症或其一个或多个症状的进展、扩散或恶化。在某些情况下，受试者从预防剂或治疗剂得到的有益作用不会引起疾病或病症的治愈。

[0481] 如本文所用且除非另有说明，否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病或病症的治疗或管理中提供治疗益处或者延缓与疾病或病症有关的一个或多个症状或使与疾病或病症有关的一个或多个症状减到最轻的量。治疗有效量的化合物意指在疾病或病症的治疗

或管理中提供治疗益处的单独或与其它疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整体疗法、减轻或避免疾病或病症的症状或病因或提高另一种治疗剂的治疗效能的量。

[0482] 如本文所用且除非另有说明，否则化合物的“预防有效量”是足以抑制或减轻疾病的症状或防止疾病的复发的量。预防有效量的化合物意指在抑制或减轻疾病的症状或疾病的复发中提供预防益处的单独或与其它作用剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括改善整体预防或提高另一种预防剂的预防效能的量。

[0483] 在一个实施方案中，本文提供治疗和预防癌症的方法，所述方法包括给予患者化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。

[0484] 在另一个实施方案中，本文提供管理癌症的方法，所述方法包括给予患者化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。

[0485] 本文还提供治疗之前接受过癌症治疗但对标准疗法不起反应的患者以及之前未接受治疗的患者的方法。本发明还包括不论患者年龄治疗患者的方法，虽然一些疾病或病症在某些年龄组更常见。本发明还包括治疗已进行过手术以期治疗所述疾病或病况的患者以及未进行手术的患者的方法。因为癌症患者有各种各样的临床表现和不同的临床结果，所以给予患者的治疗可根据他/她的预后而变化。熟练的临床医生无需过多实验便能够容易地确定可有效用于治疗患有癌症的各个患者的具体的第二治疗剂、手术类型和基于非药物的标准疗法。

[0486] 本文所用术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血源性肿瘤。癌症的具体实例包括但不限于皮肤癌(例如黑素瘤)、淋巴结癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、胃肠道癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、口腔癌、脑癌、头颈癌、咽喉癌、睾丸癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、脾癌、肝癌、膀胱癌、喉癌、鼻道癌和AIDS相关癌症。化合物还可用于治疗血癌和骨髓癌，例如多发性骨髓瘤和急性和慢性白血病，例如成淋巴细胞性白血病、成髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病和髓细胞性白血病。本文提供的化合物可用于治疗、预防或管理原发性或转移性肿瘤。

[0487] 其它的具体癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样变、成神经细胞瘤、脑脊膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、预后不良恶性脑肿瘤、恶性神经胶质瘤、复发性恶性神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、多形性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C和D期结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、核型急性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低级别滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤(局限性黑素瘤、包括但不限于眼黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除性高危软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、郁积型骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌、化学疗法敏感性前列腺癌、甲状腺乳头状癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。在一个具体实施方案中，癌症是转移性的。在另一个实施方案中，癌症是对化

学疗法或放射不应的或有抗性。

[0488] 在某些实施方案中，癌症是血源性肿瘤。在某些实施方案中，血源性肿瘤是转移性的。在某些实施方案中，血源性肿瘤是耐药的。在某些实施方案中，癌症是骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

[0489] 在一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理各种形式的白血病例如慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病和急性原始粒细胞性白血病，包括2006年2月9日公开的美国公布号2006/0030594(其通过引用以其整体予以结合)公开的复发性、难治性或耐药性白血病的方法。在一个实施方案中，癌症是急性成髓细胞性白血病或急性髓细胞性白血病。在另一个实施方案中，本文提供使用化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体治疗、预防和/或管理髓系增殖性疾病或髓系发育异常综合征的方法。

[0490] 术语“白血病”是指造血组织的恶性肿瘤。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病和急性原始粒细胞性白血病。白血病可以是复发性的、难治的或对常规疗法有抗性的。术语“复发性”是指其中在治疗后白血病已缓解的患者在骨髓中重现白血病细胞且正常血细胞减少的情况。术语“难治性或抵抗性”是指其中患者甚至在强化治疗后在其骨髓中仍有残留的白血病细胞的情况。

[0491] 在另一个实施方案中，本文提供治疗、预防或管理各种类型的淋巴瘤，包括非霍奇金淋巴瘤(NHL)的方法。术语“淋巴瘤”是指网状内皮和淋巴系统中出现的异质肿瘤群。“NHL”是指在免疫系统部位淋巴样细胞的恶性单克隆增殖，免疫系统部位包括淋巴结、骨髓、脾、肝和胃肠道。NHL的实例包括但不限于套细胞淋巴瘤(MCL)、中度分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤(ILL)、弥漫性低分化淋巴细胞性淋巴瘤(PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小核裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、滤泡性淋巴瘤和可在显微镜下观察的任何类型的套细胞淋巴瘤(结节状淋巴瘤、弥漫性淋巴瘤、母细胞性淋巴瘤和外套带淋巴瘤)。在一个实施方案中，癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或套细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，本文提供利用预后因素治疗或管理非霍奇金淋巴瘤(NHL)，包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法。

[0492] 在某些实施方案中，癌症是实体瘤。在某些实施方案中，实体瘤是转移性的。在某些实施方案中，实体瘤是耐药性的。在某些实施方案中，实体瘤是肝细胞癌、前列腺癌、卵巢癌或成胶质细胞瘤。

[0493] 与非期望的血管生成有关或以其为特征的疾病和病症的实例包括但不限于炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、变应性疾病、细菌性疾病、新生血管性眼病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病和虹膜发红(房角新生血管形成)。与非期望的血管生成相关的或以之为特征的疾病和病症的具体实例包括但不限于关节炎、子宫内膜异位症、克罗恩病、心力衰竭、晚期心力衰竭、肾损害、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消瘦、脑膜炎、二氧化硅诱发的纤维化、石棉诱发的纤维化、动物病症、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环性休克、牙周炎、龈炎、大红细胞性贫血、难治性贫血和5q缺失综合征。

[0494] 本文所用术语“复杂性区域性疼痛综合征”、“CRPS”和“CRPS和相关综合征”意指以

下列一种或多种为特征的慢性疼痛病症：疼痛，无论是自发性还是诱发性，包括异常性疼痛（对通常不引起疼痛的刺激有疼痛反应）和痛觉过敏（对通常仅引起轻度疼痛的刺激有夸大反应）；对刺激事件不相称的疼痛（例如踝扭伤后数年严重疼痛）；不限于单一周围神经分布的区域性疼痛和与营养性皮肤改变（毛发指甲生长异常和皮肤溃疡）有关的自主调节异常（例如水肿、血流改变和多汗）。

[0495] MD和相关综合征的实例包括但不限于描述于2004年5月13日公开的美国专利公布号2004/0091455的实例，其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于萎缩性（干性）MD、渗出性（湿性）MD、年龄相关黄斑病变（ARM）、脉络膜新血管形成（CNVM）、视网膜色素上皮脱落（PED）和视网膜色素上皮萎缩（RPE）。

[0496] 皮肤病的实例包括但不限于角化症和相关症状、以表皮过度生长为特征的皮肤疾病或病症、硬皮病、皮肤血管炎、痤疮和皱纹。

[0497] 免疫缺陷病症的实例包括但不限于描述于2005年11月30日提交的美国申请号11/289,723中的病症。具体实例包括但不限于腺苷脱氨酶缺乏症、Ig正常或升高的抗体缺乏、共济失调毛细血管扩张、裸淋巴细胞综合征、普通易变型免疫缺陷、Ig缺乏症伴高IgM、Ig重链缺失、IgA缺乏症、免疫缺陷伴胸腺瘤、网状组织发育不全、纳泽洛夫综合症（Nezelof syndrome）、选择性IgG亚类缺乏症、婴儿暂时性低丙种球蛋白血症、威-奥综合症（Wistcott-Aldrich syndrome）、X-连锁无丙种球蛋白血症、X-连锁严重联合免疫缺陷病。

[0498] 睡眠功能障碍和相关综合征的实例包括但不限于披露于2005年10月6日公开的美国公布号2005/0222209A1（其通过引用结合到本文中）的那些。具体实例包括但不限于鼻鼾、睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、不宁腿综合征、睡惊症、睡行症、睡食症和与慢性神经或炎性病况相关的睡眠功能障碍。慢性神经或炎性病况包括但不限于复杂性区域性疼痛综合征、慢性腰痛、肌肉骨骼疼痛、关节炎、神经根病、与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、内脏痛、膀胱疼痛、慢性胰腺炎、神经病变（糖尿病性、疱疹后、创伤性或炎性）和神经退行性病症如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化、亨廷顿病、运动徐缓；肌强直；帕金森病性震颤；帕金森步态；运动冻结（motion freezing）；抑郁症；长期记忆缺陷、鲁宾斯坦-泰比综合症（Rubinstein-Taybi syndrome, RTS）；痴呆；姿势不稳；运动功能减退性病症；突触核蛋白病；多系统萎缩；纹状体黑质变性；橄榄体脑桥小脑萎缩；夏-德雷格综合症（Shy-Drager syndrome）；运动神经元病伴帕金森特征；路易体痴呆；Tau病理疾病；进行性核上性麻痹；皮质基底节变性；额颞痴呆；淀粉样蛋白病理疾病；轻度认知损害；阿尔茨海默病伴帕金森症；肝豆状核变性（Wilson disease）；哈-施病（Hallervorden-Spatz disease）；Chediak-Hagashi病；SCA-3脊髓小脑性共济失调；X连锁肌张力障碍帕金森氏病；朊病毒病；运动过度性障碍；舞蹈病；投掷症；肌张力失常性震颤；肌萎缩性侧索硬化（ALS）；CNS创伤和肌阵挛。

[0499] 血红蛋白病和相关病症的实例包括但不限于描述于2005年6月30日公开的美国公布号2005/0143420A1（其通过引用结合到本文中）的那些。具体实例包括但不限于血红蛋白病、镰状细胞贫血和与CD34+细胞分化有关的任何其他病症。

[0500] TNF $\alpha$ 相关病症的实例包括但不限于描述于W0 98/03502和W098/54170（二者均通过引用以其整体结合到本文中）的那些。具体实例包括但不限于：内毒素血症或中毒性休克综合征；恶病质；成人型呼吸窘迫综合征；骨吸收疾病例如关节炎；高钙血症；移植植物抗宿主

反应；脑型疟；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎性疾病；再灌注损伤；心肌梗死；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；克罗恩病；HIV感染和AIDS；其它病症例如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、银屑病性关节炎和其它关节炎病况、败血性休克、脓毒症、内毒素休克、移植抗宿主病、消瘦、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、麻风病中的ENL、HIV、AIDS和AIDS机会性感染；病症例如败血性休克、脓毒症、内毒素休克、血液动力型休克和脓毒症综合征、缺血后再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维化疾病、恶病质、移植排斥、致癌或癌性病况、哮喘、自身免疫性疾病、辐射损伤和高氧肺泡损伤；病毒性感染，例如由疱疹病毒引起的感染；病毒性结膜炎或特应性皮炎。

[0501] 本文还提供治疗、预防和/或管理与免疫相关病症和炎性疾病有关的疾病、病症或病况的方法，所述方法包括给予治疗有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。在某些实施方案中，疾病选自狼疮、硬皮病、斯耶格伦综合征(*Sjögren syndrome*)、ANCA诱导的血管炎、抗磷脂综合症和重症肌无力。在某些实施方案中，疾病是硬皮病或狼疮。

[0502] 在某些实施方案中，本文提供治疗、预防和/或管理硬皮病或其症状的方法，所述方法包括将治疗有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患有硬皮病的患者。

[0503] 在某些实施方案中，本文提供预防硬皮病或其症状的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予有患硬皮病风险的患者。

[0504] 在某些实施方案中，硬皮病是局限性、全身性、有限性或弥漫性硬皮病。

[0505] 在某些实施方案中，全身性硬皮病包括CREST综合征(钙质沉着症、雷诺综合征(*Raynaud's syndrome*)、食管功能障碍或蠕动障碍、指端硬化、毛细管扩张)。硬皮病亦称为全身性硬皮病或进行性全身性硬皮病。在某些实施方案中，本文提供治疗或预防雷诺疾病或综合症的方法。在某些实施方案中，全身性硬皮病包括硬皮病肺病、硬皮病肾危象、心脏表现、肌无力(包括疲劳或局限性CREST)、胃肠蠕动障碍和痉挛及中枢、外周和自主神经系统异常(包括腕管综合征继之以三叉神经痛)。它还包括全身失能(包括抑郁症)和对生命质量的影响。

[0506] 在某些实施方案中，局限性硬皮病限于手、脸、颈其组合。

[0507] 在某些实施方案中，弥漫性硬皮病包括皮肤紧绷，并且还发生在腕(或肘)以上。在某些实施方案中，弥漫性全身性硬皮病是无皮肤硬化的硬皮病，包括内脏器官纤维化，但无皮肤紧绷；或家族性进行性全身性硬皮病。

[0508] 在一个实施方案中，硬皮病与消瘦无关，例如疾病相关性消瘦。

[0509] 在一个实施方案中，本文提供用于减轻、抑制或预防硬皮病的一个或多个下列症状的方法：(i)皮肤逐渐硬化、增厚和紧绷(例如肢端，例如手、脸和足)；(ii)皮肤色素减退；(iii)肢端麻木；(iv)皮肤发亮；(v)皮肤表面下冒出白垩色液体的小的白色肿块；(vi)雷诺食管功能障碍(在暴露于冷或情绪压力时由血管痉挛引起的手疼痛、麻木和/或变色)；(vii)毛细管扩张(例如手、掌、前臂、脸和唇上的红斑)；(viii)关节疼痛和/或僵硬；(ix)手足肿胀；(x)皮肤搔痒；(xi)手指变硬和弯曲；(xii)某些关节外侧(例如指节和肘)上的溃疡(疮)；(xiii)消化问题，例如胃灼热、吞咽困难、腹泻、肠易激和便秘；(xiv)疲劳和乏力；

(xv) 呼吸浅短；(xvi) 关节炎；(xvii) 脱发；(xviii) 内脏器官问题；(xix) 指趾溃疡；或(xx) 指趾自身断离，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予有需要的患者。

[0510] 虽不受任何特定理论的限制，但是认为化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体提高Th1免疫应答，并抑制Th2免疫应答，这在皮肤中可产生抗纤维化作用。

[0511] 本文还提供用于改善或减少患有硬皮病的患者的皮肤厚度的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中，皮肤厚度减少达约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或以上。

[0512] 本文还提供用于实现与硬皮病有关的一个或多个临床终点的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予有需要的患者。

[0513] 本文还提供用于提高/延长患有硬皮病的患者的总体生存期、客观反应率、至疾病进展时间、无进展生存期和/或至治疗失败的时间的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0514] 本文还提供用于降低患有硬皮病的患者的死亡、呼吸性死亡和/或呼吸道问题住院(respiratory hospitalization)的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0515] 本文还提供用于提高患有硬皮病的患者的改进的Rodnan皮肤评分的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中，改进的Rodnan皮肤评分的提高为5、10、15或20分或更高。

[0516] 本文还提供改善或减少患有硬皮病的患者的皮肤厚度的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中，皮肤厚度减少约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或更高。

[0517] 本文还提供用于改善或减轻患有硬皮病的患者的皮肤硬结的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0518] 本文还提供用于改善患有硬皮病的患者的皮肤病生活质量指数的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0519] 本文还提供用于改善患有硬皮病的患者的肺功能的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0520] 本文还提供用于提高患有硬皮病的患者的一氧化碳弥散量的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中，通过一氧化碳的肺弥散量( $D_{Lco}$ )提高约10%、约20%、

约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或更高,来提高患者的一氧化碳弥散量。

[0521] 本文还提供用于提高患有硬皮病的患者的Mahler呼吸困难指数的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中,Mahler呼吸困难指数的提高为4、5、6、7、8、9或10点以上。

[0522] 本文还提供用于提高患有硬皮病的患者的Saint George呼吸问卷评分的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中,Saint George呼吸问卷评分的提高为4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52点以上。

[0523] 本文还提供用于提高患有硬皮病的患者的UCLA硬皮病临床试验联盟胃肠道评分的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0524] 本文还提供用于治疗或预防患有硬皮病的患者或患者群的指趾溃疡的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0525] 本文还提供改善患有硬皮病的患者的血流介导的扩张的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。

[0526] 本文还提供提高或增加患有硬皮病的患者的六分钟步行距离的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。在一个实施方案中,六分钟步行距离的提高约200米、约250米、约300米、约350米、约400米以上。

[0527] 在某些实施方案中,本文提供治疗、预防和/或管理红斑狼疮或其症状的方法,所述方法包括将治疗有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患有红斑狼疮的患者。

[0528] 在一个实施方案中,本文提供预防红斑狼疮或其症状的方法,所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予有患红斑狼疮风险的患者。

[0529] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗、预防和/或管理系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤红斑狼疮(CLE)、盘状红斑狼疮(DLE)或药物引起的狼疮的方法。

[0530] 短语“系统性红斑狼疮”在本文与SLE和狼疮互换使用,是指如本领域已知该疾病的所有表现(包括缓解和突发)。在SLE中,B淋巴细胞异常的活性过高和免疫球蛋白γ(IgG)自身抗体大量的异常产生起关键作用。这个病理过程导致Ig包覆的细胞的隔离和破坏、补体蛋白的固定和切割以及趋化因子、血管活性肽和破坏性酶释放进入组织(Hahn BH.Systemic Lupus Erythematosus.载于:Kasper DL,Braunwald E,Fauci AS,Hauser SL,Longo DL,Jameson,JL编辑.载于:Harrison's Principles of Internal Medicine(第16版).New York (US) :McGraw-Hill;2005.第1960-1967页)。

[0531] SLE的症状在人与人之间不同,并且可变化不定。在大多数患者中,症状包括关节

疼痛和肿胀。常受累的关节为手指、手、腕和膝。一些患者发生关节炎。其它常见症状包括：在深呼吸时胸痛、疲劳、无原因发热、全身不适、不安或恶感(不适)、脱发、口疮、淋巴结肿大、对阳光敏感、皮疹—面颊和鼻梁上的“蝶形皮疹”影响约一半患SLE的人，在一些患者中，皮疹在阳光下恶化，并且皮疹还可是泛发性的。

- [0532] 其它症状取决于受累的身体部位，可包括：
- [0533] 脑和神经系统：头痛、麻木、麻刺感、癫痫发作、视力问题、人格改变，
- [0534] 消化道：腹痛、恶心和呕吐，
- [0535] 心脏：异常心律(心律失常)，
- [0536] 肺：咳血和呼吸困难，和
- [0537] 皮肤：斑驳肤色(patchy skin color)、当冷时手指变色(雷诺现象)。
- [0538] 一些患者只有皮肤症状。这被称为盘状狼疮。
- [0539] 在一个实施方案中，本文提供治疗中度、重度或极重度SLE的方法。本文所用术语“重度SLE”是指其中患者有一个或多个严重或危及生命的症状(例如溶血性贫血、广泛性心脏受累、肾疾病或中枢神经系统受累)的SLE情况。
- [0540] 本文还提供用于实现与SLE有关的一个或多个临床终点的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予有需要的患者。
- [0541] 本文还提供用于提高/延长患有SLE的患者的总体生存期、客观反应率、至疾病进展时间、无进展生存期和/或至治疗失败的时间的方法，所述方法包括将有效量的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体给予患者。
- [0542] 在某些实施方案中，化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体起原代人记忆CD19+B细胞分化成为成浆细胞阶段的抑制剂的作用。虽不受任何特定理论的限制，但认为化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体阻断成熟前阶段的细胞，从而减少能够产生高水平的免疫球蛋白的成浆细胞的数目。这个作用的功能性结果是在这些分化培养物中免疫球蛋白G(IgG)和免疫球蛋白M(IgM)产生减少。
- [0543] 在某些实施方案中，化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体抑制原代人记忆CD19+B细胞分化成成浆细胞阶段的能力。在某些实施方案中，化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体对短期培养中的成熟CD138+浆细胞没有显著作用。在某些实施方案中，化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体抑制B细胞分化因子包括干扰素调节因子4(IRF4)、淋巴细胞诱导的成熟蛋白(BLIMP)、X-盒蛋白-1(XBP-1)和B细胞淋巴瘤6(Bc16)。
- [0544] 本文还提供使用化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体治疗、管理或预防其它免疫相关疾病或病况的方法。例如，在某些实施方案中，本文提供治疗患有疾病或病症的个体的方法，其中所述疾病或病症由不当或非期望的免疫应答引起或与之有关，例如可通过免疫抑制获益性地治疗的疾病、病症或病况，包括给予个体化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。

[0545] 在不同的具体实施方案中,所述免疫相关疾病是选自以下的一种或多种:斯耶格伦综合征、ANCA诱导的血管炎、抗磷脂综合症、重症肌无力、艾迪生病(Addison's disease)、斑秃、关节强硬性脊椎炎、抗磷脂抗体综合症、抗磷脂综合症(原发性或继发性)、哮喘、自身免疫性胃炎、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性淋巴增殖性疾病、自身免疫性血小板减少性紫癜、巴洛病(Balo disease)、贝切特病(Behcet's disease)、大疱性类天疱疮、心肌病、乳糜泻、恰加斯病(Chagas disease)、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、疤痕性类天疱疮(例如粘膜类天疱疮)、冷凝集素病、德戈斯病(degos disease)、疱疹样皮炎、原发性混合型冷球蛋白血症、吉德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves' disease)、格-巴综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)(桥本病;自身免疫性甲状腺炎)、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜、IgA肾病变、少年关节炎、扁平苔藓、梅尼埃病(Ménière disease)、混合性结缔组织病、硬斑病、发作性睡病、神经性肌强直、小儿自身免疫性神经精神障碍(PANDA)、寻常性天疱疮、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、风湿性多肌痛、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、雷诺病(雷诺现象)、赖特综合征(Reiter's syndrome)、复发性多软骨炎、风湿热、斯耶格伦综合征、僵人综合征(Moersch-Woltmann综合征)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎(巨细胞性动脉炎)、葡萄膜炎、血管炎(例如与红斑狼疮无关的血管炎)、白癜风和/或韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0546] 在其它实施方案中,本文提供所述盐或固体形式在与疫苗接种组合的各种免疫学应用的用途,例如作为疫苗佐剂。虽然考虑了与疫苗组合的本文提供的盐或固体形式的任何方法和使用方式,但是按照公开于2005年9月1日提交的美国临时申请号60/712,823(其通过引用以其整体结合到本文中)的给药方案,所述用途的非限制性实例是使用本文提供的盐或固体形式作为疫苗佐剂。这些实施方案还涉及与疫苗组合的本文提供的盐和固体形式治疗或预防癌症或感染性疾病的用途和本文提供的化合物的其它各种用途,例如但不限于变态反应的降低或脱敏。

[0547] 本文提供的盐或固体形式的剂量随以下因素而变化,例如:待治疗、预防或管理的具体适应症;患者的年龄和状况;和所用第二活性剂的量,如有的话。在某些实施方案中,治疗或预防有效量的化合物为约0.005-约1,000mg/天、约0.01-约500mg/天、约0.01-约250mg/天、约0.01-约100mg/天、约0.1-约100mg/天、约0.5-约100mg/天、约1-约100mg/天、约0.01-约50mg/天、约0.1-约50mg/天、约0.5-约50mg/天、约1-约50mg/天、约0.02-约25mg/天或约0.05-约10mg/天。

[0548] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.005-约1,000mg/天、约0.01-约500mg/天、约0.01-约250mg/天、约0.01-约100mg/天、约0.1-约100mg/天、约0.5-约100mg/天、约1-约100mg/天、约0.01-约50mg/天、约0.1-约50mg/天、约0.5-约50mg/天、约1-约50mg/天、约0.02-约25mg/天或每隔一天约0.05-约10mg。

[0549] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.1、约0.2、约0.5、约1、约2、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约60、约70、约80、约90、约100或约150mg/天。

[0550] 在一个实施方案中,对于本文所述病况,推荐的化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体的每日剂量范围位于约0.5mg-约50mg/

天,优选以一日一次单剂给予或一整天内以分剂量给予。在一些实施方案中,剂量范围为约1mg-约50mg/天。在其它实施方案中,剂量范围这约0.5-约5mg/天。每天的具体剂量包括0.1、0.2、0.5、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或50mg/天。

[0551] 在一个具体实施方案中,推荐的起始剂量可为0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25或50mg/天。在另一个实施方案中,推荐的起始剂量可为0.5、1、2、3、4或5mg/天。剂量可提高到15、20、25、30、35、40、45和50mg/天。在一个具体实施方案中,可以约25mg/天的量将化合物给予患NHL(例如DLBCL)的患者。在一个具体实施方案中,可以约10mg/天的量将化合物给予患NHL(例如DLBCL)的患者。

[0552] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.001-约100mg/kg/天、约0.01-约50mg/kg/天、约0.01-约25mg/kg/天、约0.01-约10mg/kg/天、约0.01-约9mg/kg/天,0.01-约8mg/kg/天、约0.01-约7mg/kg/天、约0.01-约6mg/kg/天、约0.01-约5mg/kg/天、约0.01-约4mg/kg/天、约0.01-约3mg/kg/天、约0.01-约2mg/kg/天或约0.01-约1mg/kg/天。

[0553] 所给予的剂量还可用mg/kg/天以外的单位表示。例如,对于胃肠外给药,剂量可表示为mg/m<sup>2</sup>/天。本领域技术人员应容易了解考虑受试者的身高或体重或两者,如何将mg/kg/天的剂量转化成mg/m<sup>2</sup>/天(参见www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,对于65kg人,1mg/kg/天的剂量大致等于38mg/m<sup>2</sup>/天。

[0554] 在某些实施方案中,所给予的化合物的量足以提供范围为以下的稳态下化合物的血浆浓度:约0.001-约500μM、约0.002-约200μM、约0.005-约100μM、约0.01-约50μM、约1-约50μM、约0.02-约25μM、约0.05-约20μM、约0.1-约20μM、约0.5-约20μM或约1-约20μM。

[0555] 在其它实施方案中,所给予的化合物的量足以提供范围为以下的稳态下化合物的血浆浓度:约5-约100nM、约5-约50nM、约10-约100nM、约10-约50nM或约50-约100nM。

[0556] 本文所用术语“稳态下的血浆浓度”是给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体一段时间后所达到的浓度。一旦达到稳态,在化合物血浆浓度的依赖时间的曲线上便有小的波峰和波谷。

[0557] 在某些实施方案中,所给予的化合物的量足以提供范围为以下的化合物的最大血浆浓度(峰浓度):约0.001-约500μM、约0.002-约200μM、约0.005-约100μM、约0.01-约50μM、约1-约50μM、约0.02-约25μM、约0.05-约20μM、约0.1-约20μM、约0.5-约20μM或约1-约20μM。

[0558] 在某些实施方案中,所给予的化合物的量足以提供范围为以下的化合物的最小血浆浓度(谷浓度):约0.001-约500μM、约0.002-约200μM、约0.005-约100μM、约0.01-约50μM、约1-约50μM、约0.01-约25μM、约0.01-约20μM、约0.02-约20μM、约0.02-约20μM或约0.01-约20μM。

[0559] 在某些实施方案中,所给予的化合物的量足以提供范围为以下的化合物的曲线下面积(AUC):约100-约100,000ng\*小时/mL、约1,000-约50,000ng\*小时/mL、约5,000-约25,000ng\*小时/mL或约5,000-约10,000ng\*小时/mL。

[0560] 在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者在给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体治疗之前未曾用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者在给予化合物(I)的固

体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体治疗之前已用抗癌疗法治疗。在某些实施方案中,待用本文提供的方法之一治疗的患者对抗癌疗法已产生抗性。

[0561] 本文提供的方法包括治疗患者,不论患者年龄如何,尽管一些疾病或病症在某些年龄组中更常见。本文还提供用于治疗已进行预期治疗所述疾病或病况的手术以及未进行手术的患者。因为癌症受试者有各种各样的临床表现和不同的临床结果,给予特定受试者的治疗可根据他/她的预后而变化。熟练的临床医生可在不需要过度实验的情况下,能够容易地确定可有效治疗患有癌症的各个受试者的具体的第二治疗剂、手术类型和基于非药物的标准疗法。

[0562] 根据待治疗的疾病和受试者的情况,可通过口服、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如经皮或局部)给药途径,给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体可单独或与适于各种给药途径的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和溶媒一起配制在合适的剂量单位中。

[0563] 在一个实施方案中,口服给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。在另一个实施方案中,胃肠外给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。在又一个实施方案中,静脉内给予化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体。

[0564] 化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体可作为单剂量(例如单次推注)或口服片剂或丸剂递送;或随时间递送,例如随时间连续输注或随时间分次推注剂量递送。需要时可重复给予,直到例如患者经历病情稳定或消退,或直到患者经历疾病进展或不可接受的毒性。例如,实体瘤的稳定病情一般意味着可测量病变的正交直径距上一次测量增加不到25%以上。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines (实体瘤的反应评价标准 (RECIST) 准则), Journal of the National Cancer Institute 92 (3) :205-216 (2000)。病情稳定或没有病情通过本领域已知方法测定,例如评价患者症状、身体检查、查看使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤和其它普遍公认的评价方式。

[0565] 化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体可一日一次(QD)给予,或分成每日多个剂量例如一日两次(BID)、一日三次(TID)和一日四次(QID)给予。另外,给药可以是连续的(即每日持续连续日或每天)、间歇性的,例如按周期(即包括在不给予药物时休息数天、数周或数月)。本文所用术语“每日”意指治疗化合物每天一次或一次以上给予例如一段时间。术语“连续的”意指治疗化合物每日给予至少10天-52周不间断的一段时间。本文所用术语“间歇性的”或“间断地”意指即定期或不定期地停止和开始。例如,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体的间断性给药是每周1-6天给药,按周期给药(例如每日给药连续2-8周然后休息期不给药直到1周),或隔天给药。本文所用术语“周期性地”意指治疗化合物每日或连续给药但有休息期。

[0566] 在一些实施方案中,给药频率在约日剂量至约月剂量的范围内。在某些实施方案

中,给药是一天一次、一天两次、一天三次、一天四次、每隔一天一次、一周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或四周一次。在一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体一天一次给予。在另一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体一天两次给予。在又一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体一天三次给予。在又一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体一天四次给予。

[0567] 在某些实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次从一天到6个月、从一周到3个月、从一周到四周、从一周到三周或从一周到两周给予。在某些实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次给予持续1周、2周、3周或4周。在一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次给予持续一周。在另一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次给予持续2周。在又一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次给予持续3周。在又一个实施方案中,化合物(I)的固体形式、化合物(I)的盐、化合物(I)的盐的固体形式或其立体异构体每天一次给予持续4周。

[0568] 5.5癌症认可的临床试验终点

[0569] “总体生存期”定义为从随机直到因任何原因死亡的时间,并在意向治疗人群中测量。应在随机对照研究中评价总体生存期。如果毒性概况是可接受的,则总体生存期统计显著性改善的实验结果可视为临幊上显著的,并且常常支持新药物批准。

[0570] 几个终点以肿瘤评价为基础。这些终点包括无病生存期(DFS)、客观反应率(ORR)、至疾病进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)和至治疗失败的时间(TTF)。对这些依赖时间的终点的数据的收集和分析基于间接评价、计算和估算(例如肿瘤测量)。

[0571] “无疾病生存期”(DFS)一般定义为从随机直到肿瘤复发或因任何原因死亡的时间。尽管对于大多数辅助设定(adjvant setting),总体生存期是常规终点,但是在其中生存期可被延长的情况下,DFS可为重要的终点,使得生存期终点不实用。DFS可为临幊益处的替代或可提供临幊益处的直接证据。该测定结果基于作用的量值、风险-受益关系和疾病情况。DFS的定义可能是复杂的,特别是在当在没有在先的肿瘤进展记录的情况下观察到死亡时。这些事件可能作为疾病复发或作为删失事件记分。虽然用于死亡统计分析的所有方法都有某种局限性,但考虑所有死亡(出于任何原因的死亡)作为复发可使偏差减到最小。使用这个定义,可能对DFS估计过高,尤其在长期没有观察后死亡的患者中。如果长期随访的频率在研究组间不同或如果出于毒性中途退出不是随机的,则可能引入偏差。

[0572] “客观反应率”(ORR)定义为具有预先确定量的尺寸缩小且持续最短时间的肿瘤的患者的比例。反应持续时间通过从初始反应的时间测量直到已证实肿瘤进展。总的来说,FDA将ORR定义为部分反应加完全反应之和。当以这种方式定义时,ORR为药物抗肿瘤活性的直接度量,其可在单组研究中进行评价。如果可得到的话,应使用标定标准确定反应。各种反应标准被认为是适当的(例如RECIST标准)(Therasse等,(2000)J.Natl.Cancer Inst,92:205-16)。通过其量值和持续时间以及完全反应(无可检测的肿瘤证据)的百分比,来评

价ORR的有效性。

[0573] “至疾病进展时间”(TTP)和“无进展生存期”(PFS)已被用作药物批准的主要终点。TTP定义为从随机直到客观肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。PFS定义为从随机直到客观肿瘤进展或死亡的时间。与TTP相比,PFS是优选的调节终点。PFS包括死亡,因此可能与总体生存期更好地关联。PFS假设患者死亡随机地与肿瘤进展相关。然而,在大多数死亡与癌症无关的情况下,TTP可为可接受的终点。

[0574] 作为支持药物批准的终点,PFS可反映肿瘤生长,并且可在确定生存受益前对其进行评价。其确定不会被后续疗法混淆。对于指定样品大小,对PFS的作用的量值可大于对总体生存期的作用。然而,作为生存期的替代,PFS的正式确认,对于存在的许多不同恶性肿瘤可能是困难的。数据有时不足以允许对生存期和PFS的作用间的关系作完整评价。癌症试验常常是小的,已证实的现有药物的生存受益一般是适度的。作为支持许可证批准的终点的PFS的作用在不同的癌症情况下不同。不论PFS的改进代表直接的临床益处还是临床益处的替代,都取决于与可获得的疗法相比的作用的量值和新疗法的风险-受益。

[0575] “至治疗失败的时间”(TTF)定义为测量从随机到出于任何原因治疗中断的时间的复合终点,包括疾病进展、治疗毒性和死亡。TTF不被推荐为药物批准的调节终点。TTF不足以辨别来自这些其它变量的功效。调节终点应明确地将药物的功效与毒性、患者或医生退出或患者耐受不良区分开来。

#### [0576] 5.6第二活性剂

[0577] 在本文提供的方法和组合物中,本文提供的盐或固体形式可与其它药理活性化合物(“第二活性剂”)组合。某些组合可在治疗特殊类型的疾病或病症和与所述疾病或病症有关的病况和症状中协同作用。盐或固体形式也可起作用以减轻与某些第二活性剂有关的不良反应,反之亦然。

[0578] 一种或多种第二活性成分或活性剂可用于本文提供的方法和组合物中。第二活性剂可为大分子(例如蛋白质)或小分子(例如合成无机分子、有机金属分子或有机分子)。

[0579] 大分子活性剂的实例包括但不限于造生长因子、细胞因子及单克隆和多克隆抗体。活性剂的具体实例为抗CD40单克隆抗体(例如SGN-40);组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如SAHA和LAQ 824);热激蛋白-90抑制剂(例如17-AAG);胰岛素样生长因子-1受体激酶抑制剂;血管内皮生长因子受体激酶抑制剂(例如PTK787);胰岛素生长因子受体抑制剂;溶血磷脂酸酰基转移酶抑制剂;IκB激酶抑制剂;p38MAPK抑制剂;EGFR抑制剂(例如吉非替尼和埃罗替尼HCL);HER-2抗体(例如曲妥珠单抗(Herceptin<sup>®</sup>)和培妥珠单抗(Omnitarg<sup>TM</sup>));VEGFR抗体(例如贝伐单抗(Avastin<sup>TM</sup>));VEGFR抑制剂(例如f1k-1特异性激酶抑制剂、SU5416和ptk787/zk222584);PI3K抑制剂(例如渥曼青霉素);C-Met抑制剂(例如PHA-665752);单克隆抗体(例如利妥昔单抗(Rituxan<sup>®</sup>)、托西莫单抗(Bexxar<sup>®</sup>)、依决洛单抗(Panorex<sup>®</sup>)和G250)和抗TNF-α抗体。小分子活性剂的实例包括但不限于抗癌剂和抗生素(例如克拉霉素)。

[0580] 在某些实施方案中,大分子活性剂是生物分子,例如天然存在的或人工制备的蛋白质。特别可用于本公开内容的蛋白质包括体外或体内刺激造血祖细胞和免疫活性祖细胞(poietic cell)存活和/或增殖的蛋白质。其它蛋白质体外或体内刺激细胞中的定型祖红

细胞分裂和分化。具体的蛋白质包括但不限于：白介素，例如IL-2(包括重组IL-II(“rIL2”)和canarypox IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18；干扰素，例如干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -n1、干扰素 $\alpha$ -n3、干扰素 $\beta$ -I a和干扰素 $\gamma$ -I b；GM-CF和GM-CSF；GC-CSF、BCG、癌抗体和EPO。

[0581] 可用于本公开内容的方法和组合物的具体蛋白质包括但不限于：非格司亭，在美国以商品名NEUPOGEN®(Amgen, Thousand Oaks, CA)销售；沙格司亭，在美国以商品名LEUKINE®(Immunex, Seattle, WA)销售；以及重组EPO，在美国以商品名EPGEN®(Amgen, Thousand Oaks, CA)销售。

[0582] ActRII受体抑制剂或激活素-ActRII抑制剂可用于本文提供的方法和组合物。ActRII受体抑制剂包括ActRIIA抑制剂和ActRIIB抑制剂。ActRII受体抑制剂可为包含ActRII的激活素结合结构域的多肽。在某些实施方案中，包含激活素结合结构域的多肽与抗体的Fc部分连接(即产生包含ActRII受体的包含激活素结合结构域的多肽和抗体的Fc部分的缀合物)。在某些实施方案中，激活素结合结构域通过接头(例如肽接头)与抗体的Fc部分连接。选用于激活素或ActRIIA结合的这种非抗体蛋白的实例和所述蛋白的设计和选择方法见于WO/2002/088171、WO/2006/055689、WO/2002/032925、WO/2005/037989、US 2003/0133939和US 2005/0238646，其每一份通过引用以其整体结合到本文中。在一个实施方案中，ActRII受体抑制剂是ACE-11。在另一个实施方案中，ActRII受体的抑制剂是ACE-536。

[0583] 可按照美国专利号5,391,485、5,393,870和5,229,496中的描述，制备GM-CSF的重组和突变形式；所述每个专利的本公开内容通过引用以其整体结合到本文中。G-CSF的重组和突变形式可按美国专利号4,810,643、4,999,291、5,528,823和5,580,755中的描述制备；所述每个专利的本公开内容通过引用以其整体结合到本文中。

[0584] 本公开内容包括使用原生、天然存在的和重组蛋白。本公开内容还包括天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如修饰形式)，在体内表现出其以之为基础的蛋白质的至少一些药理活性。突变体的实例包括但不限于具有一个或多个不同于蛋白质的天然存在形式中的相应残基的氨基酸残基的蛋白质。术语“突变体”还包括缺少通常存在于其天然存在形式中的糖部分中的蛋白质(例如非糖基化形式)。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇化衍生物和融合蛋白，如通过使IgG1或IgG3与蛋白质或目标蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白。参见例如Penichet, M.L. 和 Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)。

[0585] 可与本文提供的化合物组合使用的抗体包括单克隆和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、利妥昔单抗(RITUXAN®)、贝伐单抗(AVASTIN™)、培妥珠单抗(OMNITARG™)、托西莫单抗(BEXXAR®)、依决洛单抗(PANOREX®)、帕尼单抗和G250。本文提供的化合物还可与抗TNF- $\alpha$ 抗体混合或与抗TNF- $\alpha$ 抗体组合使用。

[0586] 大分子活性剂可以抗癌疫苗的形式给予。例如，分泌或引用细胞因子例如IL-2、SCF、CXC14(血小板因子4)、G-CSF和GM-CSF分泌的疫苗可用于本公开内容的方法、药物组合物和药盒。参见例如Emens, L.A., 等, Curr. Opinion Mol. Ther. 3 (1) : 77-84 (2001)。

[0587] 作为小分子的第二活性剂也可用来减轻与给予本文提供的化合物有关的不良反

应。然而,像一些大分子一样,许多被认为如果与本文提供的化合物一起给予(例如之前、之后或同时),则能够提供协同效应。小分子第二活性剂的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和类固醇类。

[0588] 可与本文提供的化合物组合的具体的第二活性化合物随待治疗、预防或管理的具体适应症而变化。

[0589] 例如,对于癌症的治疗、预防或管理,第二活性剂包括但不限于:司马沙尼、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米、拉帕替尼(Tykerb<sup>®</sup>)、凯素(abraxane)、ace-11、阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、醋酸阿美蒽醌、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、安曲霉素、天冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素C、卡鲁睾酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来考昔(COX-2抑制剂)、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎呱宁、甲磺酸地扎呱宁、地吖啶、多西他赛、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、枸橼酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、艾托卜宁(etoprine)、盐酸法崛唑、法扎拉滨、芬维A胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、赫赛汀、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、异丙铂、伊立替康、盐酸伊立替康、醋酸兰瑞肽、拉帕替尼、来曲唑、醋酸亮丙立德、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索蒽醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、美妥替氮、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托蒽醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、奈莫司汀、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗蒽醌、普卡霉素、普洛美坦、卟吩姆钠、紫菜霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌罗霉素、盐酸嘌罗霉素、吡唑呋林、利波腺苷、罗米地新、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、干细胞治疗例如PDA-001、链黑霉素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、泰素帝、替加氟、盐酸替洛蒽醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、睾内酯、硫咪嘌呤(thiamiprime)、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、盐酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡萄糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗辛、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁和盐酸佐柔比星。

[0590] 其它第二活性剂包括但不限于:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰夫文;腺环戊醇(adecyphenol);阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗抗背部化形态发生蛋白-1;前列腺癌抗雄激素;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸

盐;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎霉素;重氮酪氨酸;巴卡丁III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;benzochlorins;苯甲酰星形孢菌素; $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -alethine;亚阿克拉霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮杂环丙基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸亚砜亚胺;卡泊三醇;抑激酶素C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧甲酰胺基三唑;CaRest M3;CARN700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);粟精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;chlorlins;氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺式-卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康普瑞汀A4;康普瑞汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊蒽醌类;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞昔十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate);细胞溶解因子;细胞生长抑素;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吖啶;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮胞昔;二氢泰素,9-;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿昔;多柔比星;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊昔;依西美坦;法匹罗非那;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;黄酮哌啶;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;庚二醇二氨基磺酸酯;调蛋白;六甲撑双乙酰胺;金丝桃素;依班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;依决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;伊马替尼(Gleevec<sup>®</sup>),咪唑莫德;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘多柔比星;依波米醇,4-;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;异高软海绵素B;伊他司琼;jasplakinolide;海蛤蝓提取物;三醋酸层状素N;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙立德+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛索立宾;勒托替康;lutetium texaphyrin;利索茶碱;溶解肽;美坦新;mannostatin A;马立司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白(maspin);溶基质蛋白抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;merbarone;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;米托胍腙;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;分裂毒素成纤维细胞生长因子-肥皂草蛋白;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;爱必妥,人绒促性素;单磷酰脂质A+肌苷体细胞壁sk;莫哌达醇;氮芥抗癌剂;mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰地那林;N-取代的苯甲酰胺类;那法瑞林;那瑞替喷(nagrestip);纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;奥利美生(Genасense<sup>®</sup>);06-苄基鸟嘌呤;奥

曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palaumine;棕榈酰利索新(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;副球菌素;帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚硫钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏子醇;phenazinomycin;醋酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血性链球菌制剂;盐酸毛果芸香碱;毗柔比星;毗曲克辛;placatin A;placatin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟吩姆钠;紫菜霉素;泼尼松;丙基双吖啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于A蛋白的免疫调节剂;蛋白质激酶C抑制剂;蛋白质激酶C抑制剂,微藻;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;毗唑啉吖啶;毗啶氧基化血红蛋白聚氧乙烯缀合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate);raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铼Re186;利索新;核酶;RII视黄酰胺(RII retinamide);rohitukine;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;老化衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;splenopentin;海绵素1;司夸胺;stipiamide;溶基质蛋白酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替尼泊昔;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初红紫素锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;三氯二茂肽;topsentin;托瑞米芬;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生生长抑制性因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;维拉雷琐;veramine;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine; $\alpha$ V $\beta$ 3人源化抗单抗;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维和净司他丁苯斯酯。

[0591] 在一个实施方案中,第二活性剂是蛋白酶体抑制剂。在一个实施方案中,蛋白酶体抑制剂为硼替佐米、戒酒硫、表棓儿茶素-3-没食子酸酯、salinosporamide A、carfilzomib、ONX 0912、CEP-18770或MLN9708。

[0592] 在一个实施方案中,第二活性剂为HDAC抑制剂。在一个实施方案中,HDAC抑制剂为伏林司他、罗米地新、帕比司他(panobinostat)、丙戌酸、belinostat、mocetinostat、abexinostat、恩替诺特(entinostat)、SB939、resminostat、givinostat、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215、萝卜硫烷、kevetrin或曲古抑菌素A。

[0593] 在一个实施方案中,第二活性剂为有丝分裂抑制剂。在一个实施方案中,有丝分裂抑制剂为紫杉烷类(taxanes)、长春花属生物碱或秋水仙素。在一个实施方案中,紫杉烷类为紫杉醇(Abraxane)或多西他赛。在一个实施方案中,长春花属生物碱为长春碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

[0594] 具体的第二活性剂包括但不限于2-甲氧基雌二醇、端粒抑素、多发性骨髓瘤细胞凋亡诱导物(例如TRAIL)、他汀类、司马沙尼、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米、奥

利美生(Genase®)、remicade、多西他赛、塞来考昔、美法仑、地塞米松(Decadron®)、类固醇类、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、gliadel、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、Arisa®、泰素、泰素帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素α、乙二醇化干扰素α(例如PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、多西他赛(doxetaxol)、pacilitaxel、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil®)、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcyt®)、舒林酸和依托泊苷。

[0595] 在另一个实施方案中,待治疗、预防或管理的适应症的具体第二活性剂的实例可见于下列参考文献,其全部均通过引用以其整体结合到本文中:美国专利号6,281,230和5,635,517;美国公布号2004/0220144、2004/0190609、2004/0087546、2005/0203142、2004/0091455、2005/0100529、2005/0214328、2005/0239842、2006/0154880、2006/0122228和2005/0143344;以及美国临时申请号60/631,870。

[0596] 可用于治疗、预防和/或管理疼痛的第二活性剂的实例包括但不限于用于治疗或预防疼痛的常规治疗药,例如抗抑郁药、抗惊厥药、抗高血压药、抗焦虑药、钙通道阻断剂、肌肉松弛药、非麻醉性镇痛药、阿片类镇痛药、抗炎药、cox-2抑制剂、免疫调节剂、 $\alpha$ -肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂、免疫抑制剂、皮质甾类、高压氧、氯胺酮、其它麻醉药、NMDA拮抗剂和见于例如Physician's Desk Reference 2003的其它治疗剂。具体实例包括但不限于乙酰水杨酸(Aspirin®)、塞来考昔(Celebrex®)、Enbrel®、氯胺酮、加巴喷丁(Neurontin®)、苯妥英(Dilantin®)、卡马西平(Tegretol®)、奥卡西平(Trileptal®)、丙戊酸(Depakene®)、硫酸吗啡、氢吗啡酮、泼尼松、灰黄霉素、pentonium、阿伦膦酸盐、dyphenhydramide、胍乙啶、酮咯酸(Acular®)、降钙素、二甲亚砜(DMSO)、可乐定(Catapress®)、溴苄胺、酮色林、利血平、氟哌利多、阿托品、酚妥拉明、布比卡因、利多卡因、对乙酰氨基酚、去甲替林(Pamelor®)、阿米替林(Elavil®)、丙米嗪(Tofranil®)、多塞平(Sinequan®)、氯米帕明(Anafranil®)、氟西汀(Prozac®)、舍曲林(Zoloft®)、奈普生、萘法唑酮(Serzone®)、文拉法辛(Effexor®)、曲唑酮(Desyrel®)、安非他酮(Wellbutrin®)、美西律、硝苯地平、普萘洛尔、曲马多、拉莫三嗪、万络、齐考诺肽、氯胺酮、右美沙芬、苯并二氮杂草类、巴氯芬、替扎尼定和酚苄明。

[0597] 可用于治疗、预防和/或管理黄斑变性和相关综合征的第二活性剂的实例包括但不限于类固醇、光敏化剂、整联蛋白、抗氧化剂、干扰素、黄嘌呤衍生物、生长激素、营养神经因子、新血管形成调节剂、抗VEGF抗体、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗炎化合物或抗血管生成化合物或其组合。具体实例包括但不限于维替泊芬、purlytin、血管生成抑制类固醇、rhuFab、干扰素-2a、己酮可可碱、初红紫素锡、莫特沙芬、雷珠单抗(lucentis)、镥、9-氟-11,21-二羟基-16,17-1-甲基亚乙基双(氧)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素(参见美国专利号6,225,348)、四环素及其衍生物、利福霉素及其衍生物、大环内酯类、甲硝唑(美

CN 108484571 B

国专利号6,218,369和6,015,803)、染料木碱、染料木昔、6'-O-Mal染料木昔、6'-O-Ac染料木昔、黄豆昔元、大豆昔、6'-O-Mal大豆昔、6'-O-Ac大豆昔、黄豆黄素、黄豆黄昔、6'-O-Mal黄豆黄昔、生原禅宁A、刺芒柄花素(美国专利号6,001,368)、曲安奈德、地塞米松(美国专利号5,770,589)、沙利度胺、谷胱甘肽(美国专利号5,632,984)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子b(TGF-b)、脑源性神经营养因子(BDNF)、2型纤溶酶原活化因子(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant和RETISERT植入的(Bausch&Lomb)。此处引用的所有参考文献通过引用以其整体予以结合。

[0598] 可用于治疗、预防和/或管理皮肤疾病的实例包括但不限于角质软化剂、类视黄醇、 $\alpha$ -羟基酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、类固醇类和免疫调节剂。具体实例包括但不限于5-氟尿嘧啶、马索罗酚、三氯乙酸、水杨酸、乳酸、乳酸铵、脲、维A酸、异维A酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、皮质甾类、全反式维A酸和胶原例如人胎盘胶原、动物胎盘胶原、Dermalogen、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast和Isolagen。

[0599] 可用于治疗、预防和/或管理免疫缺陷病症的第二活性剂的实例包括但不限于：抗生素(治疗性或预防性)，例如但不限于氨苄西林、四环素、青霉素、头孢菌素类、链霉素、卡那霉素和红霉素；抗病毒药，例如但不限于金刚烷胺、金刚烷乙胺、阿昔洛韦和利巴韦林；免疫球蛋白；血浆；免疫增强药，例如但不限于左旋咪唑和异丙肌苷；生物制剂，例如但不限于 $\gamma$ 球蛋白、转移因子、白介素和干扰素；激素例如但不限于胸腺激素和其他免疫活性剂，例如但不限于B细胞刺激物(例如BAFF/BlyS)、细胞因子(例如IL-2、IL-4和IL-5)、生长因子(例如TGF- $\alpha$ )、抗体(例如抗CD40和IgM)、含未甲基化的CpG基序的寡核苷酸及疫苗(例如病毒和肿瘤肽疫苗)。

[0600] 可用于治疗、预防和/或管理睡眠功能障碍和相关综合征的第二活性剂的实例包括但不限于三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、抗癫痫药(加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、奥卡西平、左乙拉西坦(levitiracetam)、托吡酯)、抗心律失常药、钠通道阻滞剂、选择性炎性介质抑制剂、阿片类药物、第二免疫调节化合物、组合药剂和用于睡眠疗法的其他已知药剂或常规药剂。具体实例包括但不限于Neurontin、奥斯康定、吗啡、托吡酯、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、卡马西平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 $\alpha$ -甲基酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、苯扎托品、帕吉林、甲磺酸非诺多泮、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗(ropinorole)、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、Sinemet CR、Symmetrel、异丙烟肼、氯吉兰、苯乙肼、异卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明(neostigmine bromide)、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、依酚氯铵、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲肟、丁酮肟、endrophonium、吡斯的明、癸二胺苯酯、萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、refecoxib、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RHo-D免疫球蛋白、麦考酚酸酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达利珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸(dichlofenac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噻昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替

比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、倍他米松和其它糖皮质激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地(oxypenndyl)、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0601] 可用于治疗、预防和/或管理血红蛋白病和相关病症的第二活性剂的实例包括但不限于：白介素，例如IL-2(包括重组IL-II (“rIL2”) 和canarypox IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18；干扰素，例如干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -n1、干扰素 $\alpha$ -n3、干扰素 $\beta$ -I a和干扰素 $\gamma$ -I b；及G-CSF；羟基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；氧化亚氮；羟基脲；HEMOXIN<sup>TM</sup>(NIPRISAN<sup>TM</sup>；参见美国专利号5,800,819)；Gardos通道拮抗剂，例如克霉唑和三芳基甲烷衍生物；去铁胺；蛋白质C；及输血或输入血液代用品例如Hemospan<sup>TM</sup>或Hemospan<sup>TM</sup> PS(Sangart)。

[0602] 将本文提供的盐或固体形式和第二活性剂给予患者可通过相同或不同的给药途径同时或序贯进行。应用于具体活性剂的具体给药途径的适宜性将取决于活性剂本身(例如是否可以口服给药而在进入血流前不分解)和待治疗的疾病。本文提供的化合物的给药途径之一是口服。第二活性剂或第二成分的给药途径是本领域普通技术人员已知的。参见例如Physicians' Desk Reference (第60版, 2006)。

[0603] 在一个实施方案中，第二活性剂以约1-约1000mg、约5-约500mg、约10-约350mg或约50-约200mg的量静脉内或皮下一日一次或一日两次给予。第二活性剂的具体量将取决于所用的具体活性剂、待治疗或管理的疾病的类型、疾病的严重程度和病期及本文提供的化合物和同时给予患者的任何其它额外的活性剂的量。

[0604] 如本文其它部分中所述，还包括降低、处理和/或防止与常规疗法(包括但不限于手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、生物疗法和免疫疗法)有关的不良作用或非期望的作用的方法。可在与常规疗法有关的不良作用发生之前、发生期间或发生之后，将本文提供的盐和固体形式和其它活性成分给予患者。

#### [0605] 5.7 周期性疗法

[0606] 在某些实施方案中，本文提供的预防剂或治疗剂周期性地给予患者。周期性疗法包括给予活性剂一段时间，接着休息(即停止给药)一段时间，重复这种相继给药。周期性疗法可减少对疗法的一种或多种发生抗性，避免或降低疗法之一的副作用和/或提高治疗功效。

[0607] 因此，在一个实施方案中，在4-6周周期内以单剂量或分剂量每日给予本文提供的盐或固体形式，接着约1周或2周的休息期。周期性疗法还允许增加给药周期的频率、次数和长度。因此，另一个实施方案包括与单独给予时是典型的周期相比，给予本文提供的化合物达更多个周期。在又一个实施方案中，与在尚未给予第二活性成分的患者中通常会引起剂量限制性毒性的周期数相比，给予本文提供的盐或固体形式更多周期数。

[0608] 在一个实施方案中，以约0.1mg-约500mg/天的剂量每日给予本文提供的盐或固体形式持续3或4周，接着休息1或2周。在其它实施方案中，剂量可为约1mg-约300mg、约0.1mg-

约150mg、约1mg-约200mg、约10mg-约100mg、约0.1mg-约50mg、约1mg-约50mg、约10mg-约50mg、约20mg-约30mg或约1mg-约20mg,接着休息。

[0609] 在一个实施方案中,口服给予本文提供的盐或固体形式和第二活性成分,其中本文提供的化合物的给药发生在第二活性成分之前30-60分钟,为期4-6周的周期。在另一个实施方案中,每个周期在约90分钟内通过静脉内输注给予本文提供的化合物与第二活性成分的组合。

[0610] 给予患者联合治疗的周期数通常为约1-约24个周期、约2-约16个周期或约4-约3个周期。

[0611] 5.8药物组合物和剂型

[0612] 药物组合物可用于制备单独的单一单位剂型。本文提供的药物组合物和剂型包含本文提供的盐或固体形式。药物组合物和剂型还可包含一种或多种赋形剂。

[0613] 本文提供的药物组合物和剂型还可包含一种或多种其它的活性成分。上文描述了任选的第二活性成分或其它活性成分的实例。

[0614] 本文提供的单一单位剂型适于口服、粘膜(例如经鼻、舌下、阴道、口腔或直肠)、胃肠外(例如皮下、静脉内、推注、肌内或动脉内)、局部(例如滴眼剂或其它眼用制剂)、透皮或经皮给予患者。剂型的实例包括片剂;囊片剂;胶囊剂,例如软的弹性明胶胶囊剂;扁囊剂;糖锭;锭剂;分散剂;栓剂;散剂;气雾剂(例如鼻喷雾剂或吸入器);凝胶剂;适于口服或粘膜给予患者的液体剂型包括混悬剂(例如水性或非水液体混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液剂和酏剂;适于胃肠外给予患者的液体剂型;滴眼剂或适于局部给药的其它眼用制剂以及可以复溶以提供适于胃肠外给予患者的液体剂型的无菌固体剂(例如结晶或无定型体剂)。

[0615] 剂型的组成、形状和类型通常可随其用途而变化。例如,与用于疾病长期治疗的剂型所包含的量相比,用于相同疾病急救治疗的剂型可含有较大量的一种或多种活性成分。同样地,与治疗相同疾病所用的口服剂型所包含的量相比,胃肠外剂型可含有较少量的一种或多种活性成分。其中使用具体剂型的这些和其它方式对本领域技术人员而言是容易明白的。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Mack Publishing, Easton PA (2000)。

[0616] 在一个实施方案中,药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂为药学领域技术人员所熟知,本文提供合适赋形剂的非限制性实例。特定赋形剂是否适于掺入药物组合物或剂型中取决于本领域众所周知的各种因素,包括但不限于其中可将剂型给予患者的方式。例如,口服剂型(例如片剂)可含有不适用于胃肠外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适宜性还取决于剂型中的具体活性成分。例如,可通过一些赋形剂(例如乳糖)或当暴露于水中时,加快某些活性成分的分解。包含伯胺或仲胺的活性成分对这种加速分解特别敏感。因此,提供含有少量(如有的话)乳糖其它单糖或双糖的药物组合物和剂型。本文所用术语“无乳糖”意指存在的乳糖的量(如有的话)不足以显著提高活性成分的降解速率。

[0617] 无乳糖组合物可包含本领域众所周知的和列于例如U.S.Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) 中的赋形剂。一般而言,无乳糖组合物包含药学上相容的和药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。在一个实施方案中,具体的无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0618] 还提供包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促使一些化合物降解。例如,加入水(例如5%)是药学领域普遍接受的,作为模拟长期保存从而确定例如制剂随时间推移的存放期或稳定性等特征的手段。参见例如Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80页。实际上,水和热加快一些化合物分解。因此,水对制剂的作用可能具有重大意义,因为在制剂的生产、处理、包装、贮存、装运和使用期间通常遇到水分和/或湿气。

[0619] 可采用无水或含有低水分的成分及低水分或低湿度条件,制备无水药物组合物和剂型。如果预期在生产、包装和/或贮存期间与水分和/或湿气实质性接触,则包含乳糖和包含伯胺或肿胺的至少一种活性成分的药物组合物和剂型是无水的。

[0620] 应如此制备和贮存无水药物组合物,使得保持其无水性质。因此,在一个实施方案中,无水组合物使用已知防止暴露于水的材料包装,使得将其装入合适的规定药盒中。合适包装材料的非限制性实例包括密封箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装和小袋包装(strip pack)。

[0621] 还提供包含籍以降低活性成分分解速率的一种或多种化合物的药物组合物和剂型。这类化合物,本文称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂(例如抗坏血酸)、pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0622] 像赋形剂的量和类型一样,剂型中活性成分的量和具体类型可随例如但不限于将其给予患者的途径等因素而不同。在一个实施方案中,剂型包含量为约0.10-约500mg的本文提供的化合物。在其它实施方案中,剂型包含量为约0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450或500mg的本文提供的化合物。

[0623] 在其它实施方案中,剂型包含量为1-约1000mg、约5-约500mg、约10-约350mg或约50-约200mg的第二活性成分。当然,第二活性剂的具体量将取决于所用的活性剂、待治疗或管理的疾病或病症和本文提供的化合物的量以及同时给予患者的所有其它额外的活性剂。

#### [0624] 5.8.1 口服剂型

[0625] 适于口服给药的药物组合物可作为分立剂型提供,例如但不限于片剂(例如咀嚼片剂)、囊片剂、胶囊剂和液体制剂(例如调味糖浆剂)。这类剂型含有预定量的活性成分,并通过本领域技术人员熟知的药剂学方法制备。一般参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Mack Publishing, Easton PA (2000)。

[0626] 本文提供的典型口服剂型按照常规药物调配技术将活性成分与至少一种赋形剂充分混合来制备。赋形剂可呈多种形式,这取决于需要给予的制剂形式。例如,适用于口服液体剂或气雾剂剂型的赋形剂包括但不限于水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如散剂、片剂、胶囊剂和囊片剂)的赋形剂的实例包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0627] 在一个实施方案中,口服剂型为片剂或胶囊剂,在这种情况下,使用固体赋形剂。在另一个实施方案中,片剂可通过标准水法或非水法技术包衣。这类剂型可通过任何制药方法制备。一般而言,通过将活性成分与液体载体、细碎的固体载体或两者充分地均匀混合,然后必要时使产品成为所需外观形状,来制备药物组合物和剂型。

[0628] 例如,可通过压制或模制来制备片剂。可将自由流动形式的活性成分(例如粉末或颗粒),任选与赋形剂混合,在合适的机器中压制来制备压制片。可以将用惰性液体稀释剂

湿润的化合物粉末的混合物在合适的机器中进行模制来制备模制片。

[0629] 可用于本文提供的口服剂型的赋形剂的实例包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成的树胶例如阿拉伯树胶、藻酸钠、藻酸、其它藻酸盐、粉状西黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如No.2208、2906、2910)、微晶纤维素及其混合物。

[0630] 微晶纤维素的合适形式包括但不限于以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(可获自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)销售的原料及其混合物。具体的粘合剂是以AVICEL RC-581销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103<sup>TM</sup>和Starch 1500LM。

[0631] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括但不限于滑石粉、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。在一个实施方案中,药物组合物中的粘合剂或填充剂以占药物组合物或剂型的约50-约99重量%存在。

[0632] 崩解剂可用于组合物中以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。含有太多崩解剂的片剂可能在贮存中崩解,而含有太少崩解剂的片剂可能在所需速率或在所需条件下不崩解。因此,应使用既不太多也不太少而无不利改变活性成分释放的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所用崩解剂的量根据制剂的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员是可容易识别的。在一个实施方案中,药物组合物包含约0.5-约15重量%的崩解剂,优选约1-约5重量%的崩解剂。

[0633] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂的实例包括但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、聚维酮、聚克立林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。

[0634] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。其它润滑剂包括例如syloid硅胶(AEROSIL200,由W.R.Grace Co., Baltimore, MD制造)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(由Degussa Co., Plano, TX销售)、CAB-O-SIL(一种由Cabot Co., Boston, MA销售的生热二氧化硅产品)及其混合物。如果使用的话,则润滑剂以小于其所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%的量使用。

[0635] 在一个实施方案中,本文提供的固体口服剂型包含本文提供的盐或固体形式、无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化大和明胶。

[0636] 5.8.2控释剂型

[0637] 通过本领域普通技术人员已知的控释方法或递送装置给予活性成分例如本文提供的化合物、盐和固体形式。实例包括但不限于以下美国专利号描述的那些:3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123;和4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,

548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358、6,699,500，其全部通过引用结合到本文中。例如可使用不同比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、透性膜、渗透系统、多层包衣材料、微粒、脂质体、微球或其组合以提供所需释放特征，这类剂型可用来提供缓释或控释的一种或多种活性成分。可容易地选择与本文提供的活性成分一起使用的本领域普通技术人员已知的合适控释制剂，包括本文所述控释制剂。因此，所提供之组合物包括适于口服给药且适于控释的单一单位剂型，例如但不限于片剂、胶囊剂、软胶囊剂和囊片剂。

[0638] 相对于通过其不受控制的对应物所达到的目的，所有控释药物产品都具有改进的药物疗法的共同目的。理想的是，在医学治疗中使用最优设计的控释制剂的特征是最少的药物物质被用于在最少量的时间内治愈或控制病况。控释制剂的优势包括药物活性延长、剂量频率降低和患者顺应性提高。另外，控释制剂可用来影响作用开始的时间或其它特性，例如药物的血液水平，因此可影响副(例如不良)作用的发生。

[0639] 大多数控释制剂被设计成最初释放一定量的药物(活性成分)，其立即产生所需治疗作用，并且逐渐和连续地释放其它量的药物以保持随时间延长这种治疗或预防作用的水平。为了保持药物在体内的这种恒定水平，必须以可代替被代谢和从体内排泄的药物的量的速率，从剂型中释放出药物。活性成分的控释可受以下各种条件刺激，包括但不限于pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0640] 在某些实施方案中，可使用静脉内输注、可植入渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其它给药方式给予药物。在一个实施方案中，可以使用泵(参见Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald等, Surgery 88:507 (1980); Saudek等, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。在另一个实施方案中，可使用聚合材料。在又一个实施方案中，可将控释系统置于熟练从业人员确定的受试者的适当部位，即，因此只需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 第2卷, 第115-138页(1984))。其它控释系统论述于Langer的综述(Science 249:1527-1533 (1990))。活性成分可分散于以下固体内部基质中：例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物例如丙烯酸和甲基丙烯酸的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联部分水解的聚乙酸乙烯酯，所述内部基质被以下外部高分子膜包围：例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物，所述外部高分子膜在体液中是不溶解的。活性成分然后以释放速率控制步骤通过外部高分子膜扩散。在这种胃肠外组合物中活性成分的百分比十分依赖于其特殊性质以及受试者的需要。

[0641] 5.8.3 胃肠外剂型

[0642] 可通过各种途径包括但不限于皮下、静脉内(包括推注)、肌内和动脉内，将胃肠外

剂型给予患者。在一些实施方案中，胃肠外剂型的给药绕过患者针对污染物的天然防御，因此在这些实施方案中，胃肠外剂型是无菌的或能够在给予患者之前灭菌。胃肠外剂型的实例包括但不限于现成用于注射的溶液剂、以备溶解或悬浮于药学上可接受的注射用溶媒中的无水制品、现成用于注射的混悬剂和乳剂。

[0643] 可用于提供胃肠外剂型的合适溶媒为本领域技术人员所熟知。实例包括但不限于注射用水USP；水性溶媒，例如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格氏注射液；水混溶性溶媒，例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；及非水性溶媒，例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0644] 提高本文公开的一种或多种活性成分的溶解度的盐和固体形式也可掺入胃肠外剂型中。例如，可以使用环糊精及其衍生物以提高本文提供的化合物的溶解度。参见例如美国专利号5,134,127，其通过引用结合到本文中。

#### [0645] 5.8.4局部和粘膜剂型

[0646] 本文提供的局部和粘膜剂型包括但不限于喷雾剂、气雾剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、滴眼剂或其它眼用制剂或本领域技术人员已知的其它形式。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16、18和20版, Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990和2000)；和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第4版, Lea&Febiger, Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口剂或口用凝胶剂。

[0647] 可用于提供本文包括的局部和粘膜剂型的合适赋形剂(例如载体和稀释剂)和其他材料为制药领域技术人员所熟知，并取决于指定药物组合物或剂型将施用的特定组织。在一个实施方案中，赋形剂的实例包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物以形成溶液剂、乳剂或凝胶剂，其是无毒的和药学上可接受的。还可将增湿剂或湿润剂加入药物组合物和剂型中。其它成分的实例是本领域众所周知的。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16、18和20版, Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990和2000)。

[0648] 还可调节药物组合物或剂型的pH以改进一种或多种活性成分的递送。同样地，可调节溶剂载体的极性、其离子强度或张度以改进递送。还可将化合物(例如硬脂酸酯)加入药物组合物或剂型中以改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性以改进递送。在其它实施方案中，硬脂酸酯可用作制剂的脂质溶媒、作为乳化剂或表面活性剂和作为递送增强剂或渗透增强剂。在其它实施方案中，可以使用活性成分的盐、溶剂合物、前药、包合物或立体异构体以进一步调节所得组合物的性质。

#### [0649] 5.9试剂盒

[0650] 在一个实施方案中，本文提供的活性成分通常不在同一时间或通过相同给药途径给予患者。在另一个实施方案中，提供可以简化适当量的活性成分的给药的试剂盒。

[0651] 在一个实施方案中，试剂盒包含本文提供的化合物的剂型。试剂盒还可包含其它的活性成分例如奥利美生(Genasense<sup>®</sup>)、美法仑、G-CSF、GM-CSF、EPO、托泊替康、达卡巴嗪、伊立替康、泰素帝、IFN、COX-2抑制剂、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、Ara-C、长春瑞滨、异维A酸、13顺式维甲酸或其药理活性突变体或衍生物或其组合。其它活性成分的实例包括但不限于本文公开的活性成分。

[0652] 在其它实施方案中，试剂盒还可包含用来给予活性成分的装置。这类装置的实例包括但不限于注射器、滴液袋、胶布和吸入器。

[0653] 试剂盒还可包含用于移植的细胞或血液可用来给予一种或多种活性成分的药学上可接受的溶媒。例如，如果活性成分以必需复溶以用于胃肠外给药的固体形式提供，则试剂盒可包含合适溶媒的密封容器，可将活性成分溶于所述溶媒中以形成适于胃肠外给予的无粒子无菌溶液。药学上可接受的溶媒的实例包括但不限于：注射用水USP；水性溶媒，例如但不限于氯化钠注射液、林格式注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液及乳酸盐林格式注射液；水混溶性溶媒，例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；及非水性溶媒，例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

## 6. 实施例

[0654] 6.1 化合物(I-S)的盐和溶剂合物

[0655] 6.1.1 化合物(I-S)的合成

[0656] 将化合物(I-S)的苯磺酸盐(75g, 1X)和碳酸氢钠(11.4g, 0.15X)加入3升具有顶置搅拌和氮气层的jacketed bottom drop容器中的乙酸甲酯(1350mL, 18X)和水(300mL, 4X)中。将混合物在15-25°C下搅拌直到固体溶解。使混合物沉淀并分离。将水(75mL, 1X)加入有机相中，在15-25°C下搅拌5分钟，沉淀，并分离。将有机层干燥，得到化合物(I-S)。

[0657] 6.1.2 游离碱无水合物

[0658] 在小瓶中，将约50mg化合物(I-S)和约250μL乙腈加热至约40°C，然后冷却至室温。所得浆液经过滤，得到化合物(I-S)游离碱无水合物固体。

[0659] 6.1.3 游离碱水合物

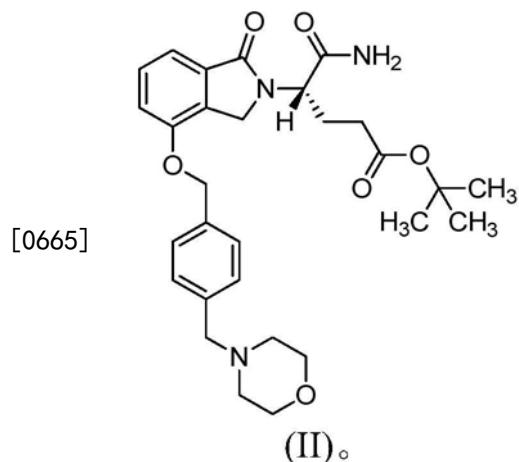
[0660] 在小瓶中，将约150mg化合物(I-S)和约1.5mL水加热至50°C，然后冷却至室温。所得浆液经过滤，得到化合物(I-S)游离碱水合物固体。

[0661] 6.1.4 游离碱THF溶剂合物

[0662] 在小瓶中，将约50mg化合物(I-S)和约250μL THF加热至40°C，然后冷却至室温。所得浆液经过滤，得到化合物(I-S)的THF溶剂合物。

[0663] 6.1.5 苯磺酸盐

[0664] 将化合物(II)(175g, 1X)和苯磺酸(68.7g 0.39X)加入乙腈(1400mL, 8X)中。



[0666] 以1-3X体积的乙腈/小时的速率将混合物在90°C下蒸馏4小时。加入晶种(1.75g,

0.01X, 为17.5mL乙腈中的浆液)。以1-3X体积的乙腈/小时的速率再将混合物继续蒸馏4-5小时(共8-9小时)。使混合物在约1-4小时内冷却至15-25℃, 并在15-25℃下搅拌至少1小时。固体经过滤, 用乙腈(350mL, 2X)洗涤, 并在35-50℃下用氮气流减压干燥, 得到化合物(I-S)的苯磺酸盐。

[0667] 6.1.6 苯磺酸DMSO溶剂合物

[0668] 将5g化合物(I-S)的苯磺酸盐溶于10mL二甲亚砜和10mL乙酸乙酯中。在约5小时内室温下加入50mL乙酸乙酯, 在室温下搅拌混合物15小时。将反应混合物过滤, 得到溶剂合物, 将其用10mL乙酸乙酯洗涤。

[0669] 6.1.7 D-酒石酸盐

[0670] 将250mg化合物(I-S)装入5mL乙腈中。加入83mg(1摩尔当量)D-酒石酸。将反应混合物加热至70℃, 在该温度下保持2小时, 然后在50℃下保持14小时, 然后冷却至20℃。将D-酒石酸盐过滤, 并真空干燥。

[0671] 6.1.8 半D-酒石酸盐

[0672] 将2g化合物(I-S)和0.71g D-酒石酸加入30mL乙腈中。将混合物加热至60℃1小时, 然后至75℃1小时。然后使混合物冷却至20℃, 收集半D-酒石酸盐。

[0673] 6.1.9 L酒石酸盐

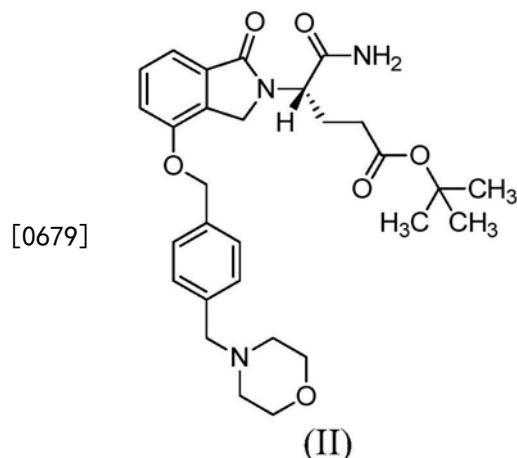
[0674] 向小瓶中加入100mg化合物(I-S)、120mg L-(+)酒石酸溶液(25%w/w, 水中)和2mL2-丙醇。然后将浆料加热至50℃, 之后冷却至室温。浆料随后经过滤并干燥, 得到酒石酸盐。

[0675] 6.1.10 甲苯磺酸盐

[0676] 将250mg化合物(I-S)装入乙腈中。将106mg(1当量)对甲苯磺酸水合物装入混合物中。将混合物在70℃下搅拌1.5小时, 在50℃下5小时, 在20℃下15小时。然后将固体过滤, 得到甲苯磺酸盐。

[0677] 6.1.11 (+) 樟脑磺酸盐

[0678] 将2g化合物(II)(3.82mmol)、1.15g(4.97mmol)(+)樟脑磺酸盐装入20mL乙酸乙酯中。



[0680] 将混合物加热至回流28小时, 通过迪安-斯达克装置除去水。然后使混合物冷却并过滤, 得到(+)樟脑磺酸盐。

[0681] 6.2 化合物(I-S)的HCl盐的多晶型物筛选

[0682] 进行了化合物(I-S)HCl盐(盐酸盐)的多晶型物筛选以研究是否可在不同条件(例

如不同的溶剂、温度和湿度变化)下形成化合物(I-S)HCl盐的不同固体形式。

[0683] 在该多晶现象研究中发现HCl盐的共11种独特晶型。A型是该研究中所发现的唯一的无水合物形式。发现所有其它形式是水合物或溶剂合物。

[0684] 开始多晶型物筛选以期尽可能多地产生固体形式。在筛选期间产生的晶型的表征通过X射线粉末衍射(XRPD)、示差扫描量热法(DSC)、热解重量分析(TGA)、小型扫描电子显微镜(Mini SEM)和动态湿气吸附(DVS)进行。还得到有关水溶液和各种普通有机溶剂中的溶解度的信息。下面描述了在筛选中所用实验程序的描述。

#### [0685] 6.2.1近似溶解度

[0686] 用于多晶型物筛选的溶剂为HPLC级或试剂级,包括丙酮、乙腈(MeCN)、MeCN/水(1:1)、正丁醇(n-BuOH)、纯乙醇(EtOH)、乙醇/水(1:1)、甲醇(MeOH)、2-丙醇(IPA)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM)、甲基乙基酮(MEK)、甲基叔丁基醚(MTBE)、庚烷、甲苯、乙酸甲酯(MeOAc)、四氢呋喃(THF)、THF/水(1:1)和水。称重的化合物(I-S)HCl盐(约100mg)样品用已知体积的试验溶剂处理。在室温下搅拌所得混合物至少24小时。如果通过目测所有固体显得溶解,根据用于得到完全溶液的溶剂的总体积计算溶解度估算值。如果存在固体,将已知体积的滤液蒸发至干,并测量残余物的重量以估算溶解度。

#### [0687] 6.2.2平衡/浆液和蒸发

[0688] 通过加入过量的HCl盐直到2mL试验溶剂,来进行平衡和蒸发实验。分别在室温和50°C下搅拌所得混合物至少24小时。在达到平衡时,除去饱和的上清液溶液,使用0.45μm PTFE滤器过滤,并允许在开放小瓶中在氮气下分别在室温和50°C下蒸发。分离得自平衡的固体,在分析前风干。

#### [0689] 6.2.3重结晶

[0690] 对于使重结晶冷却,所选的溶剂(MeOH)在60°C下用HCl盐饱和。在60°C下搅拌溶液10分钟,使用0.45μm PTFE注射器过滤器过滤,然后以20°C/分钟冷却至室温静置过夜。将溶液置于冰箱中5天。分离得自重结晶的固体,风干后分析。

[0691] 对于反溶剂重结晶,所选溶剂(DMSO和MeOH)在60°C下用HCl盐饱和。一旦固体完全溶解,将一部分溶液过滤至反溶剂(丙酮、MeCN、BuOAc、n-BuOH、MTBE、甲苯或THF)中。在室温下搅拌DMSO/MTBE和DMSO/THF的混合物过夜。将其余的溶液置于冰箱中5天。分离得自重结晶的固体,风干后分析。

#### [0692] 6.2.4表征

##### [0693] (A) X射线粉末衍射(XRPD)

[0694] 通过XRPD分析在多晶型物筛选中得到的所有固体样品。使用1.54 Å下的Cu K $\alpha$ 辐射,在PANalytical Empyrean或Thermo ARL X' TRA X射线粉末衍射仪中进行XRPD分析。

[0695] PANalytical Empyrean仪器配备了细焦点X射线管。X射线发生器的电压和电流强度分别设置为45kV和40mA。发散狭缝设置为1/16°和1/8°,接收狭缝设置为1/16°。使用Pixel 2D检测器测量衍射辐射。 $\theta$ -2 $\theta$ 连续扫描设置为自3°到40°2 $\theta$ 步长为0.013或0.026,其样品自旋速率为4。使用烧结氧化铝标准检查峰位。

[0696] Thermo ARL X' TRA仪器配备了细焦点X射线管。X射线发生器的电压和电流强度分别设置为45kV和40mA。发散狭缝设置为4mm和2mm,测量狭缝设置为0.5mm和0.2mm。使用Peltier-cooled Si(Li)固态检测器测量衍射辐射。使用自1.5°到40°2 $\theta$ 以2.40°/分钟

(0.5sec/0.02°步)的θ-2θ连续扫描。使用烧结氧化铝标准检查峰位。

[0697] (B) 示差扫描量热法 (DSC)

[0698] 在TA仪器Q2000示差扫描热量计中进行DSC分析。铟用作校准用标准。将约2-5mg样品置于DSC锅中。在氮气下以10°C/分钟的速率将样品加热，直到300°C的最终温度。熔点报告为推算的起始温度。

[0699] (C) 热解重量分析 (TGA)

[0700] 在TA仪器Q5000热解重量分析仪上进行了TGA分析。使用草酸钙用于性能检查。将约2-10mg精确称量的样品放入锅中，将加载至TGA炉中。在氮气下以10°C/分钟的速率将样品加热，直到300°C的最终温度。

[0701] (D) 小型扫描电子显微镜 (Mini SEM)

[0702] 在Even Mini SEM中进行了样品的形态学分析。将少量的样品散布在样品夹上，然后以200x和1000x放大倍数观察用金包覆。

[0703] (E) 动态湿气吸附 (DVS)

[0704] 在Surface Measurement Systems DVS中测定吸湿性。通常将5-30mg的样品大小加载到DVS仪器样品锅中，在室温下在DVS自动化吸附分析仪中分析样品。相对湿度以10% RH步进从0%增加到90% RH，然后增加到95% RH。然后以类似方式降低相对湿度以完成整个吸附/解吸循环。对于水化形式，分析始于50% RH，以10% RH步进增加到90% RH。相对湿度然后以类似方式降低至0% RH，接着增加至50% RH。

[0705] (F) 核磁共振 (NMR)

[0706] 在Bruker 300MHz NMR质谱仪中获得<sup>1</sup>H NMR谱。将样品溶于DMSO-d6中，以64-128扫描分析。将C型样品溶于MeOD中。

### 6.2.5结果

[0708] 如所述，估算了HCl盐A型在环境温度下在各种溶剂中的近似溶解度。结果概括于表1中。

[0709] 表1.HCl盐A型在室温下在所选的溶剂中的近似溶解度。

[0710]

溶剂	近似溶解度 (mg/mL)
丙酮	<1
CH <sub>3</sub> CN	<1
n-BuOH	<1
EtOH	约1
MeOH	约10
IPA	约1
EtOAc	<1
MEK	<1
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<1
MTBE	<1
庚烷	<1
甲苯	<1
MeOAc	<1

THF	<1
H <sub>2</sub> O	>50
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (1:1)	>50
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	>50
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	>50
DMSO	>50

[0711] 发现HC1盐最溶于(大于50mg/mL) MeCN/水(1:1)、EtOH/水(1:1)、THF/水(1:1)和水中。HC1盐显示在MeOH中的适度溶解度。HC1盐显示在丙酮、MeCN、n-BuOH、EtOH、IPA、EtOAc、MEK、DCM、MTBE、庚烷、MeOAc、甲苯和THF中低或非常低的溶解度(约1mg/mL或小于1mg/mL)。

[0712] 图94和图35显示用于产生多晶型物筛选的样品的HC1盐药物物质的XRPD图型。结晶图型指定为A型。

[0713] 使用HC1盐A型作为起始材料,在室温下和50℃下进行了平衡实验。结果概括于表2中。

[0714] 表2.A型在室温和50℃下的平衡

[0715]

溶剂	晶型, 通过 XRPD	
	RT	50°C
丙酮	A	A
CH <sub>3</sub> CN	A	A
n-BuOH	A	A
EtOH	A	A
MeOH	A	A
IPA	A	A
EtOAc	A	A
MEK	A	A
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	n/a
MTBE	A	A
庚烷	A	A
甲苯	A	A
MeOAc	A	A
THF	A	A
H <sub>2</sub> O	n/a	n/a
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
丙酮/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
MeCN/H <sub>2</sub> O (95:5)	D	n/a
EtOH/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
IPA/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
MeOAc/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
THF/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a

[0716] n/a: 全部固体进入溶液中或实验未进行。

[0717] 在浆液24小时后从非水性溶剂中分离的所有固体通过XRPD被证实为A型。由于水溶液或水溶液/有机溶剂混合物的50/50混合物中的全部固体进入溶液中,在室温下在含有5%水的有机/水混合物(包括丙酮/水、MeCN/水、EtOH/水、IPA/水、MeOAc/水和THF/水)中,进行了另外的平衡实验。分离的所有固体通过XRPD被证实为A型,来自MeCN/水中的固体除外。从该条件下获得的独特的XRPD图型被指定为D型。

[0718] 在室温和50°C下进行了蒸发实验。结果概括于表3中。

[0719] 表3.A型在室温和50°C下的蒸发

[0720]

溶剂	型, 通过 XRPD	
	RT	50°C
丙酮	-	-
CH <sub>3</sub> CN	-	-
n-BuOH	-	-
EtOH	-	-
MeOH	-	A
IPA	-	-
EtOAc	-	-
MEK	-	-
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-
MTBE	-	-
庚烷	-	-
甲苯	-	-
MeOAc	-	A
THF	-	-
H <sub>2</sub> O	非晶形	非晶形
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	非晶形	非晶形
EtOH/H <sub>2</sub> O	非晶形	非晶形
THF/H <sub>2</sub> O	非晶形	非晶形

[0721] -不可分析的

[0722] 由于HC1盐在大多数有机试验溶剂中的溶解度低,因此从这些溶剂获得的残余固体不足以用于任何分析。自MeOH和MeOAc蒸发得到固体,通过XRPD证实为A型。在室温和50°C下从水或水/有机混合物蒸发中分离固体全部显示非晶形XRPD图型。

[0723] 用反溶剂进行了使一次或多次重结晶冷却。使用MeOH作为单一溶剂用于使冷却重结晶。对于反溶剂重结晶,使用DMSO或MeOH作为主要溶剂,使用丙酮、MeCN、MTBE、BuOAc、n-BuOH、甲苯或THF作为反溶剂。结果概括于表4中。

[0724] 表4. 重结晶实验概要。

[0725]

主要溶剂	反溶剂	溶剂比	B型, 通过 XRPD
MeOH	n/a	n/a	B
MeOH	CH <sub>3</sub> CN	1:3	n/a
MeOH	BuOAc	1:3	n/a
MeOH	MTBE	1:3	G
MeOH	甲苯	1:3	H
MeOH	THF	1:3	n/a
DMSO	CH <sub>3</sub> CN	1:10	I
DMSO	BuOAc	1:10	C+峰*

DMSO	n-BuOH	1:10	C
DMSO	MTBE	1:10	C+峰*
DMSO	丙酮	1:10	I
DMSO	THF	1:10	J

[0726] n/a:无可分析的。

[0727] \*:观察到但未最终可确认的其它衍射峰。

[0728] 来自MeOH的固体显示指定为B型的独特的XRPD图型。来自MeOH//MTBE和MeOH/甲苯的固体的XRPD图型显示类似的衍射峰,但稍后鉴定为不同的固体形式,分别被指定为G型和H型。来自DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE和DMSO/BuOAc的固体显示独特的XRPD图型,被指定为C型。来自DMSO/丙酮或DMSO/MeCN的固体显示独特的XRPD图型,被指定为I型。来自DMSO/THF的固体的图型被指定为J型。

[0729] 进行了其它晶型转化实验以测定固体形式间的互变。在固体形式的进一步表征中观察到晶型转化。结果概括于表5中。

[0730] 表5.HCl盐的稳定性和晶型转变实验

起始晶型	溶剂/条件	在室温下的时间	XRPD 结果
B 型	显露于环境空气中	1 周	A 型

C 型	MeOAc	1 天	A 型
D 型	MeCN/水(95:5)	10 天	D 型
B 型	在 DVS 后	-	A 型
C 型	在 DVS 后	-	A 型
D 型	在 DVS 后	-	F 型
B 型	IPA	24 小时	A 型
C 型	IPA	24 小时	A 型
D 型	IPA	24 小时	A 型
E 型	IPA	24 小时	A 型
F 型	IPA	10 天	A 型
I 型	MeOAc	1 分钟	A 型

[0733] 进行了E型和F型的竞争浆液实验(Competitive slurry experiment)。结果概括于表6中。

[0734] 表6.HCl盐E型和F型转化概要。

起始晶型	溶剂/条件	在室温下的时间	XRPD 结果
E 型	IPA/水(40/60)	任意	F 型
E 型	IPA/水(60/40)	任意	F 型
[0735]	E 型	IPA/水(80/20)	F 型
	E 型	IPA/水(90/10)	F 型
	E 型	IPA/水(95/5)	F 型
	A 型+F	3 天	A 型

A 型+F	IPA/水(65/35)	3 天	A 型
A 型+F	IPA/水(80/20)	6 天	A 型
A 型+F	IPA/水(95/5)	6 天	A 型
A 型+F	水	3 天	A 型
A 型+F	用水饱和的 MeOAc	3 天	A 型

[0737] 6.2.6多晶型形式的表征

[0738] 在该多晶型物筛选研究中发现HCl盐共有11种晶型。这些晶型的XRPD图型的堆叠图见图105,物理特性概括于表7中。

[0739] 表7.HCl盐晶型的物理特征概要。

晶型	描述	代表性条件	DSC 开始或峰(°C)	TGA (wt%)	DVS 或其它备注
[0740]	A	无水合物	在 IPA/水/MeOAc 中盐形成	256(开始)	~0.16 从 0 到 90%RH, 1.8 wt%吸水
	B	水合物/溶剂合物	MeOH 重结晶	~80(宽), 174(吸热), ~250(峰)	7.6 暴露在环境期间转化为 A 型
	C	溶剂合物/水合物	DMSO/(n-BuOH, MTBE 或 BuOAc) 重结晶	~50(宽), 142(吸热), 146(吸热), ~250(开始)	1.6 , 15.1 在高湿下转化为 A 型
	D	水合物	MeCN/水浆液	~60(宽), 169(吸热), ~250(开始)	9.2 在 DVS 实验期间在高湿下转化为 F 型
	E	水合物	MeCN/水中盐形成	111(宽), 185(吸热), ~250(开始)	4.5 在 DVS 实验期间转化为 F 型
[0741]	F	水合物	IPA/水中盐形成	83(宽), 217(吸热), ~250(开始)	5.0 在 10-90%RH 之间 5.3~6.3 wt%水; 从 10 到 0%RH 5.3 wt% 质量变化
	G	溶剂合物/水合物	MeOH/MTBE 重结晶	199(吸热), 248(峰)	1.9 , 12.3 在 DVS 实验期间部分转化为 A 型
	H	溶剂合物/水合物	MeOH/甲苯重结晶	187(吸热), 255(峰)	0.3 , 15.3 n/a
	I	溶剂合物/水合物	DMSO/(MeCN, 丙酮) 重结晶	n/a	n/a 在暴露于环境湿度时转化为 A 型
	J	溶剂合物/水合物	DMSO/THF 重结晶	~70(宽), 106(吸热), 127(吸热), 251(开始)	4.7 , 7.6 , 10.2 n/a
	K	无水合物	从 F 型脱水	n/a	n/a 在暴露于环境湿度时转化为 F 型

[0742] n/a:无法获得。

[0743] (A) A型

[0744] 向小瓶中加入100mg化合物(I-S)HCl盐的水合物和2mL 2-丙醇。将浆液加热至75°C。再加入2mL 2-丙醇以稀释所得浆液。然后使该批反应物冷却至室温，浆液经过滤并干燥，得到A型，一种化合物(I-S)的HCl盐的无水合物。在从该研究中进行的大多数平衡和蒸发实验中也发现了A型。A型具有图36中所示结晶XRPD图型和图37中所示不规则棒状晶癖。A型的DSC和TGA温谱图分别见图38和图39。DSC温谱图只显示起始温度为256°C的一个主要事件，相当于熔融/分解。观察到直到约120°C时0.16%的TGA重量减轻。A型的<sup>1</sup>H-NMR谱与含少量残余溶剂的化合物(I-S)结构一致(图40)。虽不受任何特定理论的限制，但是根据这些数据，A型是无水合物。

[0745] 通过DVS测定A型的水气吸附/解吸行为，结果概括于图41。在0%RH和95%RH之间观察到总质量1.8%的变化，表明了A型是略微吸湿的。在进行吸附/解吸循环后，样品的XRPD衍射图显示无变化(图42)。

[0746] 通过压缩试验和晶型转变实验进一步表征A型的稳定性。在施加2000-psi压力约1分钟时，材料仍为A型(图43)。晶型转变实验的结果(表5和6)显示所有水合物和溶剂合物形式在IPA浆液中都将转化为A型。此外A型也比在所研究的水和水溶液/有机混合物中的水合物形式更稳定。虽然不受任何特定理论的限制，但这些结果表明A型是HCl盐的稳定的无水合物形式。

[0747] (B) B型

[0748] B型获自A型在MeOH中重结晶。B型具有图44中所示结晶XRPD图型和图45中所示不规则棒状晶癖。B型的DSC和TGA温谱图分别见图46和图47。对应于80°C附近的宽DSC宽峰的7.6wt% TGA重量减轻可归因于B型中水/溶剂的丢失。DSC温谱图还显示分别在174和250°C处的吸热峰。获得B型样品的<sup>1</sup>H-NMR谱，未显示显著降解或残余溶剂(图48)。在环境条件下保存时发现B型样品转化成A型(图49)。虽不受任何特定理论的限制，但是根据可获得的特征数据，B型是化合物(I-S)HCl盐的水合物。

[0749] (C) C型

[0750] C型获自DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE或DMSO/BuOAc中的反溶剂重结晶。C型具有图50中所示结晶XRPD图型和图51中所示不规则晶癖。C型的DSC和TGA温谱图分别见图52和图53。1.6和15.1wt%的TGA重量减轻分别对应于约50°C的宽DSC吸热峰和约142-146°C吸热峰，且可归因于C型中溶剂/水的丢失。起始温度为251.8°C的DSC温谱图是因最终的熔融/分解所致。为了进一步证实所观察到的去溶剂化事件，将C型样品加热至165°C并进行XRPD测试。加热样品的XRPD图型与A型一致(图54)。C型的<sup>1</sup>H-NMR谱与含约1摩尔当量(或约13.9wt%)的DMSO溶剂的化合物I结构一致(图55)。虽不受任何特定理论的限制，但是C型是DMSO溶剂合物。

[0751] 发现在暴露于DVS仪器中的高湿度(高于70%RH)时，C型样品转化为A型(图56)。还发现在IPA浆液中C型转化为A型(表5)。

[0752] (D) D型

[0753] D型获自A型在MeCN/水(95:5)中的平衡。D型具有图57中所示结晶XRPD图型和图58中所示不规则晶癖。D型的DSC和TGA温谱图分别见图59和图60。9.2wt%的TGA重量减轻对应

于约60°C的宽DSC吸热峰。DSC温谱图还显示在169和250°C处的吸热峰。D型的<sup>1</sup>H-NMR谱与化合物(I-S)结构一致,没有显著降解或残余溶剂(图61)。虽不受任何特定理论的限制,但是D型是水合物。

[0754] 通过DVS测定D型的水气吸附/解吸行为,结果概括于图62。当相对湿度从50增加至80%RH时,D型显示相对于干质量约11%的质量变化,表明了D型是吸湿材料。在吸附期间在80-90%RH之间观察到约12%的急剧质量变化,很可能是由于固体形式转化所致。在进行吸附/解吸循环后,样品的XRPD衍射图显示材料由最初的D型变为F型(图63)。该结果解释了为什么获自D型的解吸曲线和第二吸附曲线与F型的类似。这些观察结果表明D型水合物比F型不稳定。

[0755] (E) E型

[0756] 向长颈瓶中加入1g化合物(I-S)、19mL乙腈和1mL水并加热至45°C以溶解固体。然后加入约0.4mL的6M HCl,使该批反应物冷却至室温。将该批反应物保持在室温下直到出现沉淀,届时将该批反应物再加热至45°C。然后,使该批反应物冷却至室温,过滤,并干燥,得到E型,一种化合物(I-S)的HCl盐的水合物。E型具有图64中所示结晶XRPD图型和图65中所示不规则晶癖。E型的DSC和TGA温谱图分别见图66和图67。4.5wt%的TGA重量减轻对应于100°C附近的宽DSC吸热峰,还相当于显示4.2wt%水的Karl Fischer结果。虽不受任何特定理论的限制,但是E型是水合物。DSC温谱图显示185°C附近的吸热峰和250°C附近的最终熔融/分解。E型的<sup>1</sup>H-NMR谱与化合物(I-S)结构一致,没有明显降解或残余溶剂(图68)。

[0757] E型的水气吸附/解吸行为通过DVS测定,结果概括于图69。当相对湿度从50增加至80%RH时,E型显示相对于干质量约14%的质量变化,表明了E型是吸湿的。在吸附期间在80-90%RH之间观察到急剧的质量变化,可能是由于固体形式转化所致。在进行吸附/解吸循环后,样品的XRPD衍射图显示材料部分转化为F型(图70)。

[0758] 将E型样品加热至120°C,并进行XRPD分析。所得的XRPD图型与E型一致,表明E型晶格在适度加热时是稳定的。此外,将E型样品加热至190°C,得到非晶形图型,证实了185°C处的吸热事件相当于熔融或E型中晶格坍塌。数据见图71和82。

[0759] 晶型转变实验表明E型在IPA浆液中转化为A型(表5)。还发现在IPA/水混合物中E型转化成F型(表6)。

[0760] (F) F型

[0761] 向长颈瓶中加入2.5g化合物(I-S)、5mL 2-丙醇和7.5mL水。然后加入约0.5mL浓HCl。该批反应物加热至40°C和然后冷却至25°C。滴加约50mL 2-丙醇,引起结晶。浆液经过滤和干燥,得到化合物(I-S)HCl盐的水合物。当将E型在IPA/水溶剂混合物中调成浆时,还自发地形成F型。F型具有图73中所示结晶XRPD图型和图74中所示不规则棒状晶癖。F型的DSC和TGA温谱图分别见图75和图76。5.0wt%的TGA重量减轻对应于83°C附近的宽DSC吸热峰,还相当于显示5.3wt%水的Karl Fischer结果。虽不受任何特定理论的限制,但是F型是水合物。实测含水量与HCl化合物(I-S)盐半水合物的理论含水量一致。DSC温谱图还显示217°C附近的吸热峰和250°C附近的最终分解。F型的<sup>1</sup>H-NMR谱与化合物(I-S)结构一致,没有显著降解或残余溶剂(图77)。

[0762] F型的水气吸附/解吸行为通过DVS测定,结果概括于图78。当相对湿度从0增加至90%RH时,F型显示相对于干质量的6.3%的总质量变化。从10到90%RH,含水量在5.2-

6.3wt%之间保持稳定,相当于约1.5约1.8摩尔当量的水。在解吸期间在10-0%RH之间观察到5.2wt%急剧的质量变化。在进行吸附/解吸循环后,样品的XRPD衍射图显示材料与最初的F型无改变(图79)。

[0763] 晶型转变实验显示当在IPA浆液中时F型转化为A型(表5)。表6所列竞争浆液实验还显示F型不比在各种水溶液/IPA混合物中的A型稳定。为了进一步探测F型的稳定性,将F型样品加热至120°C,并进行XRPD分析。所得XRPD图型与F型一致(图80)。加热样品的TGA图显示4.9wt%重量减轻(图81),与预期的F型中的含水量一致。另外,将F型样品放入装有燥石膏的室中16小时,所得固体提供独特的XRPD图型,被指定为K型。

[0764] (G) G型

[0765] G型获自A型在MeOH/MTBE中重结晶。G型具有图82中所示结晶XRPD图型。该图型显示与B型和H型的有某些相似性,但发现是不同的溶剂合物形式。G型的DSC和TGA温谱图分别见图83和图84。1.9wt%的初始TGA重量减轻对应于60°C附近的宽DSC宽峰,并且可能归因于G型中表面水/溶剂的丢失。12.3wt%的主要TGA重量减轻对应于199°C处的DSC吸热峰。获得G型样品的<sup>1</sup>H-NMR谱,显示约0.5摩尔当量(或约8.3wt%)的MTBE(图85)。虽不受任何特定理论的限制,但是G型是化合物(I-S)HCl盐的MTBE溶剂合物。

[0766] (H) H型

[0767] H型获自A型在MeOH/甲苯中重结晶。H型具有图86中所示结晶XRPD图型。该图型显示与B型有一些相似性,并且几乎与G型相同,但是发现是不同的溶剂合物形式。H型的DSC和TGA温谱图分别见图87和图88。15.3wt%的主要TGA重量减轻对应于187°C处的DSC吸热峰。获得H型样品的<sup>1</sup>H-NMR谱,显示约0.8摩尔当量(或约13.2wt%)的甲苯(图89)。虽不受任何特定理论的限制,但是H型是化合物(I-S)HCl盐的甲苯溶剂合物。

[0768] (I) I型

[0769] I型获自A型在DMSO/MeCN或DMSO/丙酮中的重结晶。I型具有图90中所示结晶XRPD图型。发现I型变为A型。在结晶实验期间,一些I型固体用MeOAc洗涤以期除去残留的DMSO。所得固体的XRPD图型与A型一致(图91)。虽不受任何特定理论的限制,但是I型是化合物(I-S)HCl盐的溶剂合物。

[0770] (J) J型

[0771] J型获自A型在DMSO/THF中的重结晶。J型具有图92中所示结晶XRPD图型。J型的DSC和TGA温谱图分别见图93和94。4.7wt%的初始TGA重量减轻对应于70°C附近的宽DSC宽峰,可能归因于J型中表面水/溶剂的丢失。7.6和10.3wt%的TGA重量减轻分别对应于106和127°C处的DSC吸热峰。虽不受任何特定理论的限制,但是J型HCl盐的溶剂合物。

[0772] (K) K型

[0773] K型获自将F型在接近0%RH条件下干燥。详细地说,将F型样品放入装有燥石膏的室中16小时。所得固体提供独特的XRPD图型,如图95所示。K型无法作为特定晶型获得,观察到在暴露于环境条件后转化为F型(图96)。

[0774] 6.3外消旋化合物(I)的盐和溶剂合物

[0775] 6.3.1游离碱无水合物

[0776] 在小瓶中,将约50mg外消旋化合物(I)和约250uL乙腈加热至40°C,然后冷却至室温。所得浆液经过滤,得到外消旋化合物(I)游离碱无水合物固体。

[0777] 6.3.2游离碱水合物

[0778] 在小瓶中,将约50mg外消旋化合物(I)和约250 $\mu$ L 1/1乙腈/水加热至40℃,然后冷却至室温。所得浆液经过滤,得到外消旋化合物(I)游离碱水合物固体。

[0779] 6.3.3盐酸盐水合物

[0780] 在小瓶中,将约750mg外消旋化合物(I)盐酸盐和约15mL 80/20异丙醇/水加热至50℃,然后冷却至室温。所得浆液经过滤,得到外消旋化合物(I)盐酸盐水合物固体。

[0781] 6.3.4盐酸盐甲醇溶剂合物

[0782] 在小瓶中,加入约70mg外消旋化合物(I)盐酸盐和在3-A分子筛上干燥的1mL甲醇。将悬浮液加热至50℃,然后冷却至室温。所得浆液经过滤,得到外消旋化合物(I)盐酸盐甲醇溶剂合物的湿固体。在暴露于环境湿度时,产物转化为外消旋化合物(I)盐酸盐水合物。

[0783] 6.4测定法

[0784] 6.4.1 hPMBC中的TNF $\alpha$ 抑制测定法

[0785] 通过Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA) 密度离心,获得来自正常供体的人外周血单核细胞(hPBMC)。将细胞在补充10%AB+人血清(Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA)、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素和100 $\mu$ g/ml链霉素(Life Technologies)的RPMI 1640(Life Technologies, Grand Island, NY, USA)中培养。

[0786] 将PBMC(2x 10<sup>5</sup>个细胞)一式三份接种在96孔平底Costar组织培养板(Corning, NY, USA)上。在化合物不存在或存在下,将细胞用最终1ng/ml的LPS(得自Salmonella abortus equi, Sigma目录号L-1887, St. Louis, MO, USA)刺激。将本文提供的化合物溶于DMSO(Sigma)中,临用前在培养基中进行进一步稀释。所有测定中的最终DMSO浓度可为约0.25%。在LPS刺激前1小时,将化合物加入细胞中。然后将细胞在37℃下在5%CO<sub>2</sub>中孵育18-20小时,然后收集上清液,用培养基稀释,通过ELISA(Endogen, Boston, MA, USA)测定TNF $\alpha$ 水平。使用非线性回归/S形剂量反应,将顶部限于100%,底部限于0%,允许可变斜率,来计算IC<sub>50</sub>(GraphPad Prism v3.02)。

[0787] 6.4.2通过T细胞产生IL-2和MIP-3 $\alpha$

[0788] 通过将1x 10<sup>8</sup>个PBMC放入37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中每10cm组织培养皿10ml完全培养基(补充10%热灭活胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素和100 $\mu$ g/ml链霉素的RPMI 1640)中30-60分钟,耗尽PBMC的贴壁单核细胞。培养皿用培养基漂洗以取出所有非贴壁PBMC。对于每1x 10<sup>8</sup>个非贴壁PBMC,使用下列抗体(Pharmingen)和Dynabead(Dynal)混合物通过阴性选择纯化T细胞:0.3ml绵羊抗小鼠IgG珠粒、15 $\mu$ L抗CD16、15 $\mu$ L抗CD33、15 $\mu$ L抗CD56、0.23ml抗CD19珠粒、0.23ml抗HLA II类珠粒和56 $\mu$ L抗CD14珠粒。将细胞和珠粒/抗体混合物在4℃下立式滚动旋转30-60分钟。使用Dynal磁体从珠粒中取出纯化的T细胞。经流式细胞术,通常收率为约50%T细胞,87-95%CD3<sup>+</sup>。

[0789] 组织培养96孔平底板用100 $\mu$ l/孔含5 $\mu$ g/ml抗CD3抗体OKT3的PBS包被,在37℃下孵育3-6小时,然后恰在加入T细胞前,用完全培养基100 $\mu$ l/孔洗涤4次。最后在圆底组织培养96孔板中将化合物稀释20倍。最终浓度为约10 $\mu$ M-约0.00064 $\mu$ M。将10mM本文提供的化合物原液在2%DMSO中1:50稀释为200 $\mu$ M的最初20x稀释,并1:5系列稀释至2%DMSO中。加入10 $\mu$ l/200 $\mu$ L培养物的化合物,得到0.1%的DMSO终浓度。将培养物在37℃、5%CO<sub>2</sub>下孵育2-3天,通过ELISA(R&D Systems)分析上清液的IL-2和MIP-3 $\alpha$ 。将IL-2和MIP-3 $\alpha$ 水平归一化至在一

定量的本文提供的化合物存在下产生的量,应用非线性回归、S形剂量反应,将顶部限于100%,底部限于0%,允许可变斜率,来计算EC<sub>50</sub>(GraphPad Prism v3.02)。

[0790] 6.4.3细胞增殖测定

[0791] 细胞系(例如Namalwa、MUTZ-5、UT-7和各种NHL细胞系)获自Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(Braunschweig,Germany)。细胞系KG-1获自American Type Culture Collection(Manassas,VA,USA)。如下在所有细胞系中测量由<sup>3</sup>H-胸昔掺入所表明的细胞增殖。

[0792] 将细胞以6000个细胞/孔接种在96孔板的培养基中。将细胞用约100、10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001和0μM的化合物在约0.25%DMSO的终浓度中一式三份在37℃、5%CO<sub>2</sub>下的潮湿培养箱中预先处理72小时。然后将1微居里<sup>3</sup>H-胸昔(Amersham)加入各孔中,将细胞再次在37℃、5%CO<sub>2</sub>下的潮湿培养箱中孵育6小时。使用细胞收获器(Tomtec),将细胞收获在UniFilter GF/C滤板(Perkin Elmer)上,使板干燥过夜。加入Microscint 20(Packard)(25μl/孔),在TopCount NXT(Packard)中对板进行分析。对各孔计数1分钟。通过对所有一式三份取平均,并归一化至DMSO对照(0%抑制),来计算细胞增殖的百分比抑制。在3个独立的实验中在各细胞系中测试了各种化合物。应用非线性回归、S形剂量反应,将顶部限于100%,底部限于0%,允许可变斜率,计算最终的IC<sub>50</sub>(GraphPad Prism v3.02)。

[0793] 6.4.4免疫沉淀和免疫印迹

[0794] 细胞(例如各种NHL细胞系)用DMSO或一定量的本文提供的化合物处理1小时,然后用10U/ml Epo(R&D Systems)刺激30分钟。制备细胞裂解物,或用Epo受体Ab免疫沉淀,或通过SDS-PAGE立即分离。免疫印迹用Akt、phospho-Akt(Ser473或Thr308)、phospho-Gab1(Y627)、Gab1、IRS2、肌动蛋白和IRF-1Ab探测,应用ImageQuant软件(Molecular Dynamics),在Storm 860成像仪中分析。

[0795] 6.4.5细胞周期分析

[0796] 细胞用DMSO或一定量的本文提供的化合物处理过夜。按照生产商的方案,使用CycleTEST PLUS(Becton Dickinson),进行针对细胞周期的碘化丙啶染色。在染色后,应用ModFit LT软件(Becton Dickinson),通过FACSCalibur流式细胞仪对细胞进行分析。

[0797] 6.4.6细胞总凋亡分析

[0798] 将细胞在不同时间点用DMSO或一定量的本文提供的化合物处理,然后用膜联蛋白-V洗涤缓冲液(BD Biosciences)洗涤。将细胞与膜联蛋白-V结合蛋白和碘化丙啶(BD Biosciences)一起孵育10分钟。采用流式细胞术分析样品。

[0799] 6.4.7萤光素酶测定法

[0800] 按照生产商的说明书,将Namalwa细胞用4μg AP1-萤光素酶(Stratagene)/1x 10<sup>6</sup>个细胞和3μL Lipofectamine 2000(Invitrogen)试剂转染。转染后6小时,细胞用DMSO或一定量的本文提供的化合物处理。萤光素酶活性使用萤光素酶裂解缓冲液和底物(Promega)测定,并使用发光计(Turner Designs)测量。

[0801] 上述实施方案仅是示例性的,本领域技术人员应认识到,或能够利用不止一种常规实验确定,特定化合物、材料和程序的多种等同物。所有这类等同物被视为在所要求保护的主题的范围内,并且被随附权利要求书所包括。

[0802] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物均以其整体结合到本文中。本申请中任

何参考文献的引用或认同并非承认所述参考文献可作为所要求保护的主题的先有技术获得。参照随附权利要求书，更好地理解本领域的完整范围。

## 化合物(I-S)的无水合物的XRPD图案

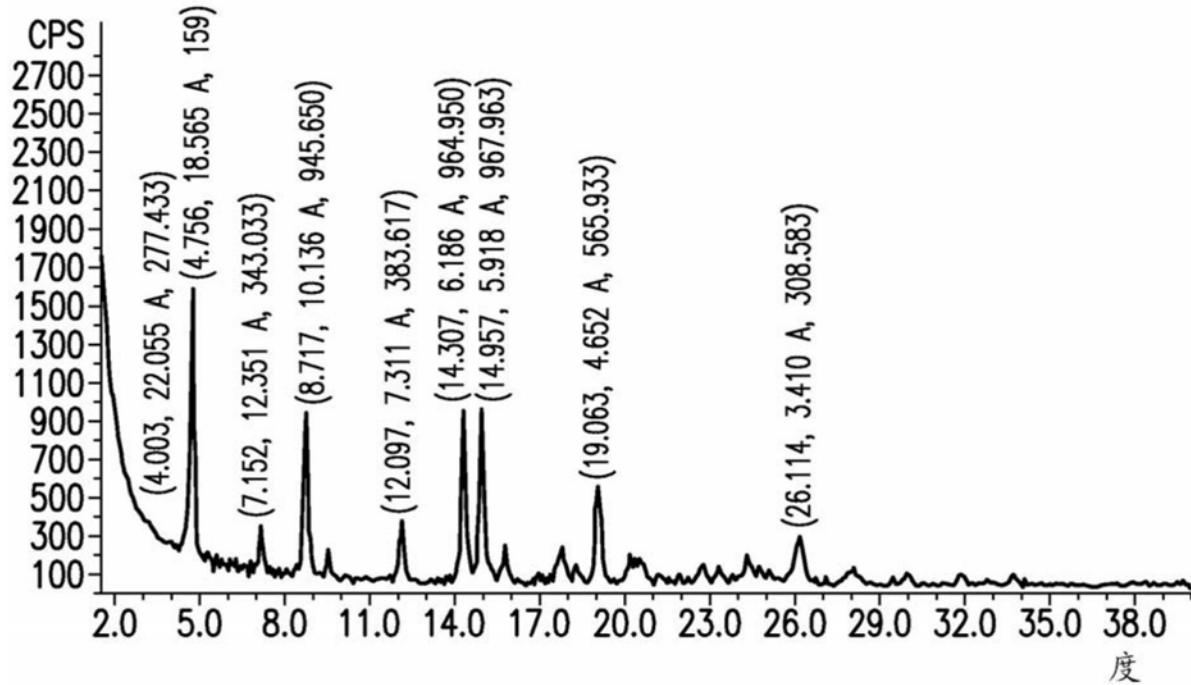


图1

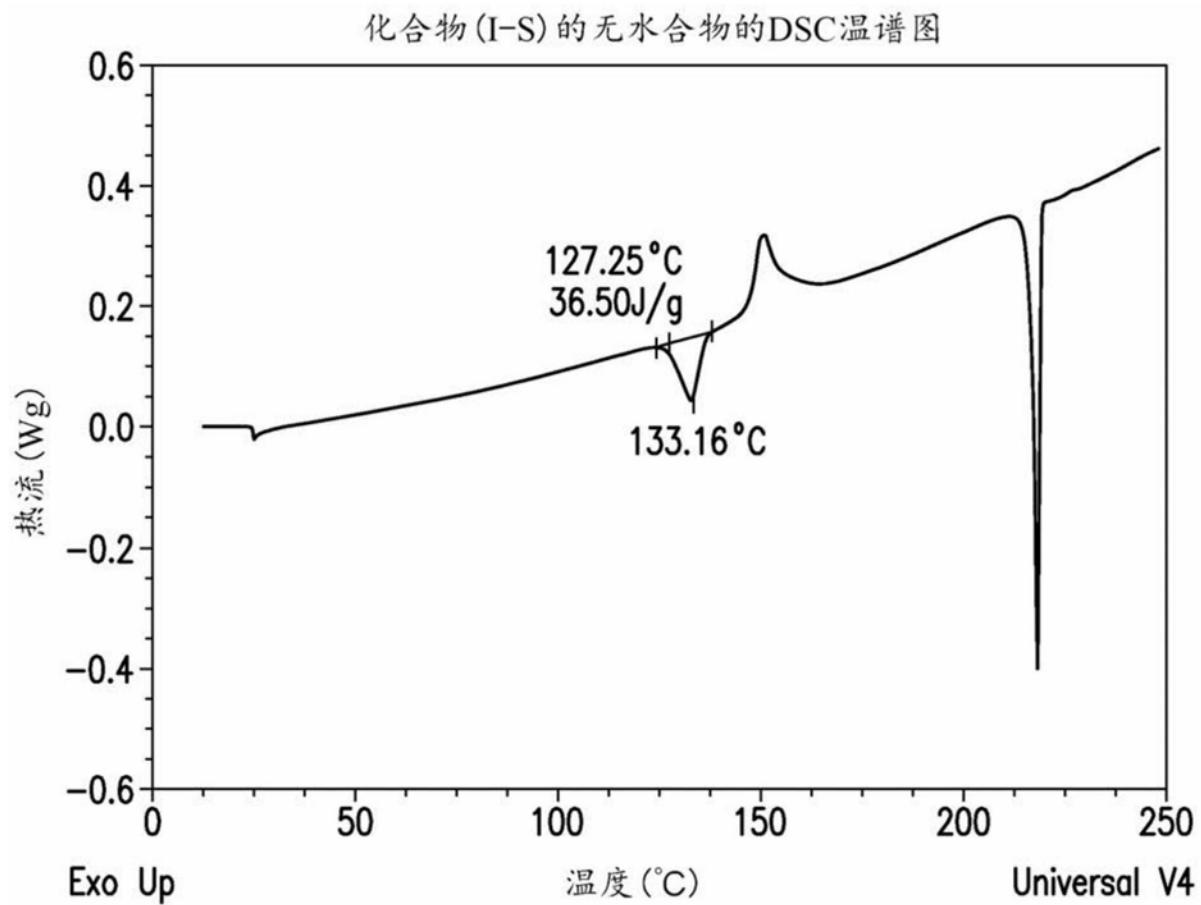


图2

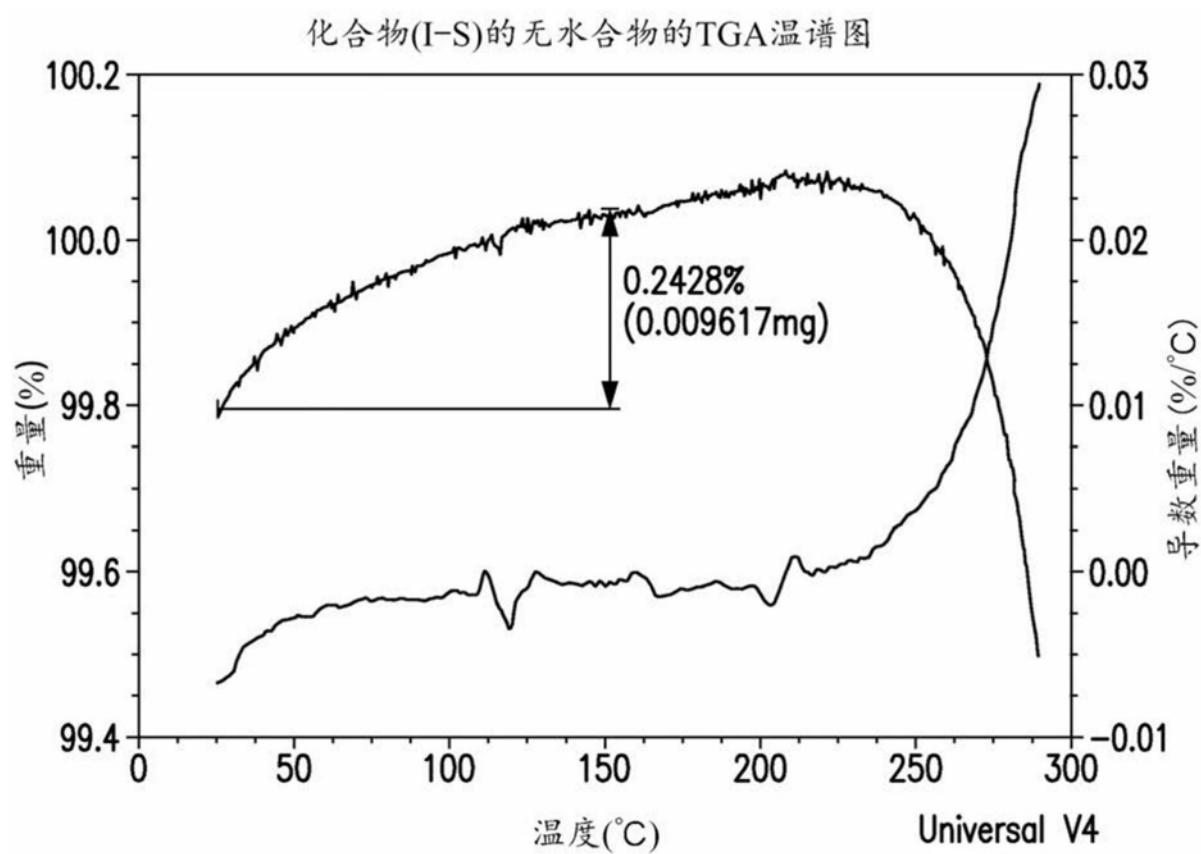


图3

化合物(I-S)的无水合物的DVS曲线

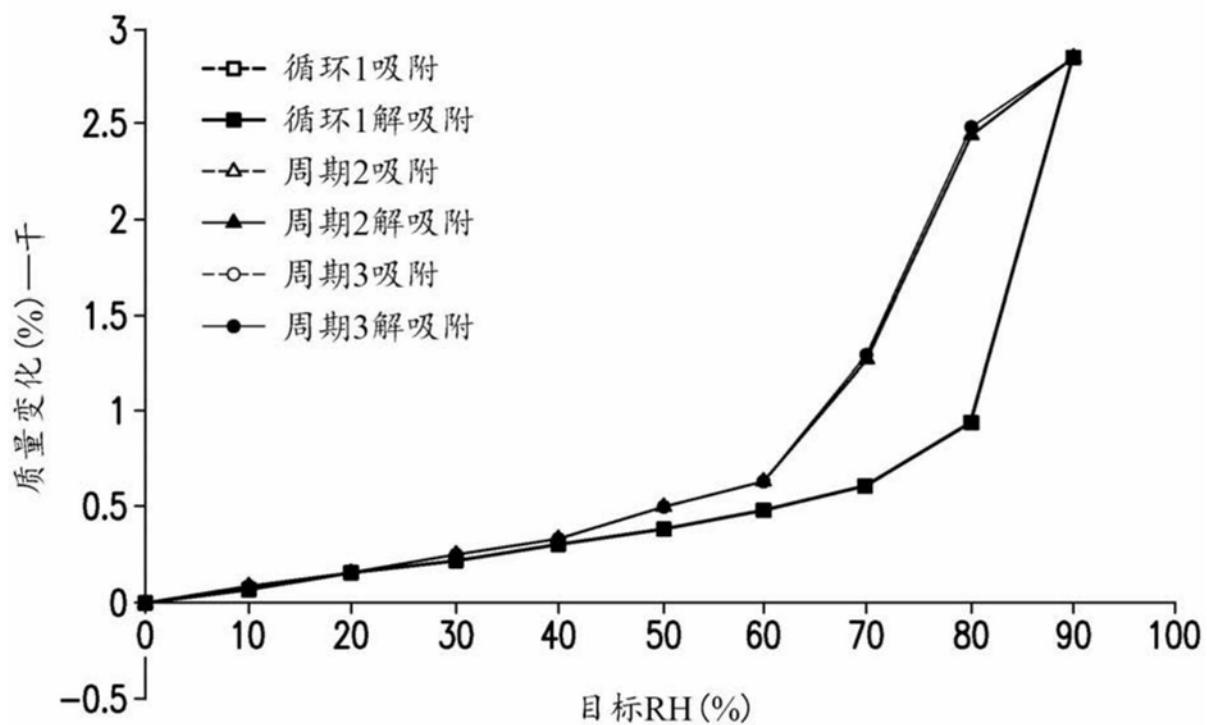


图4

## 化合物(I-S)的水合物的XRPD图案

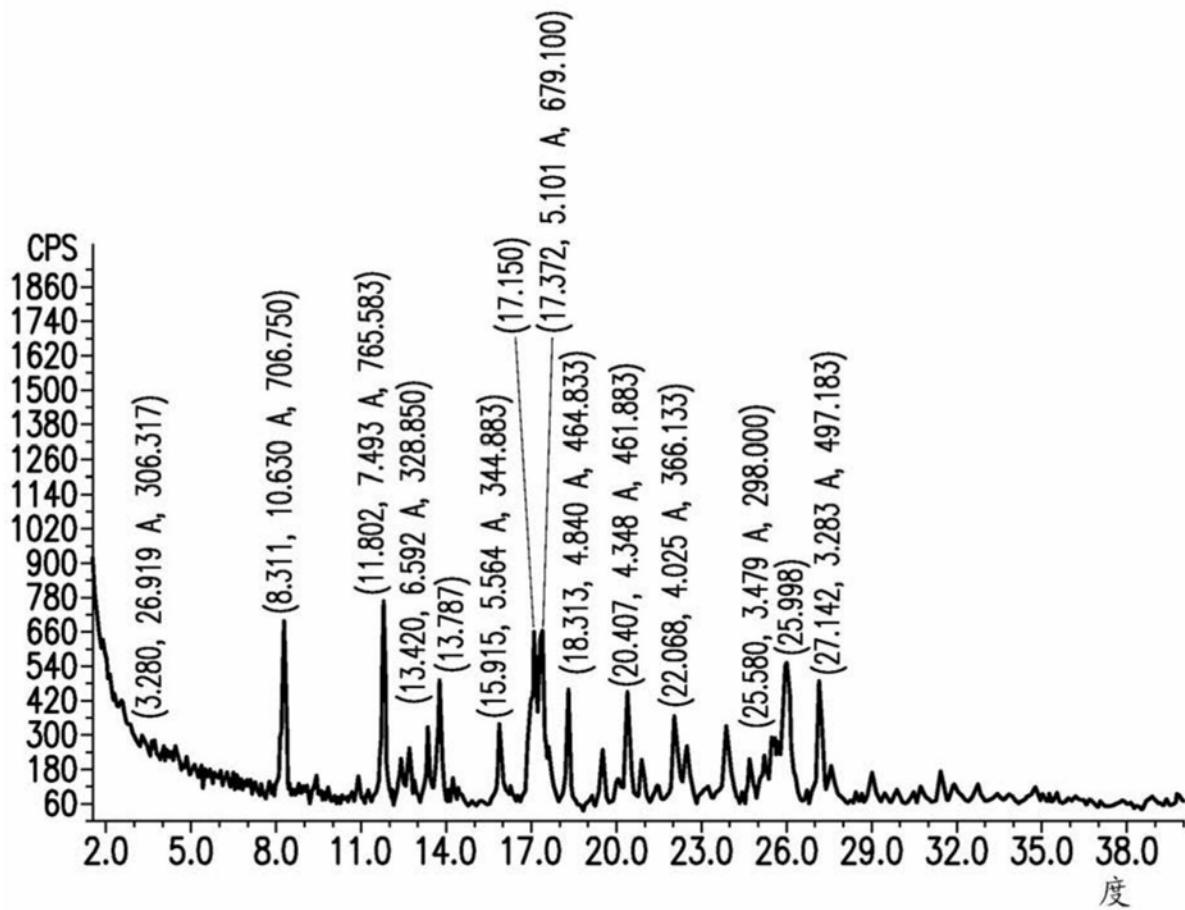


图5

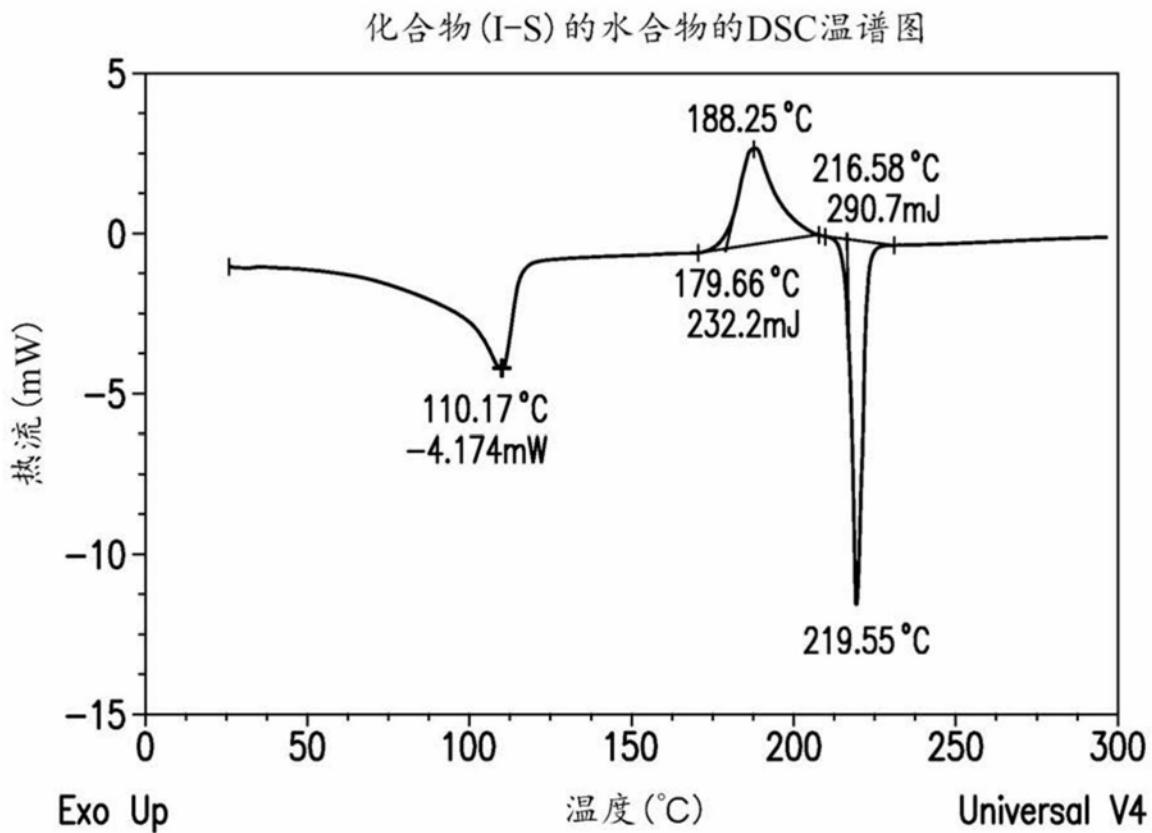


图6

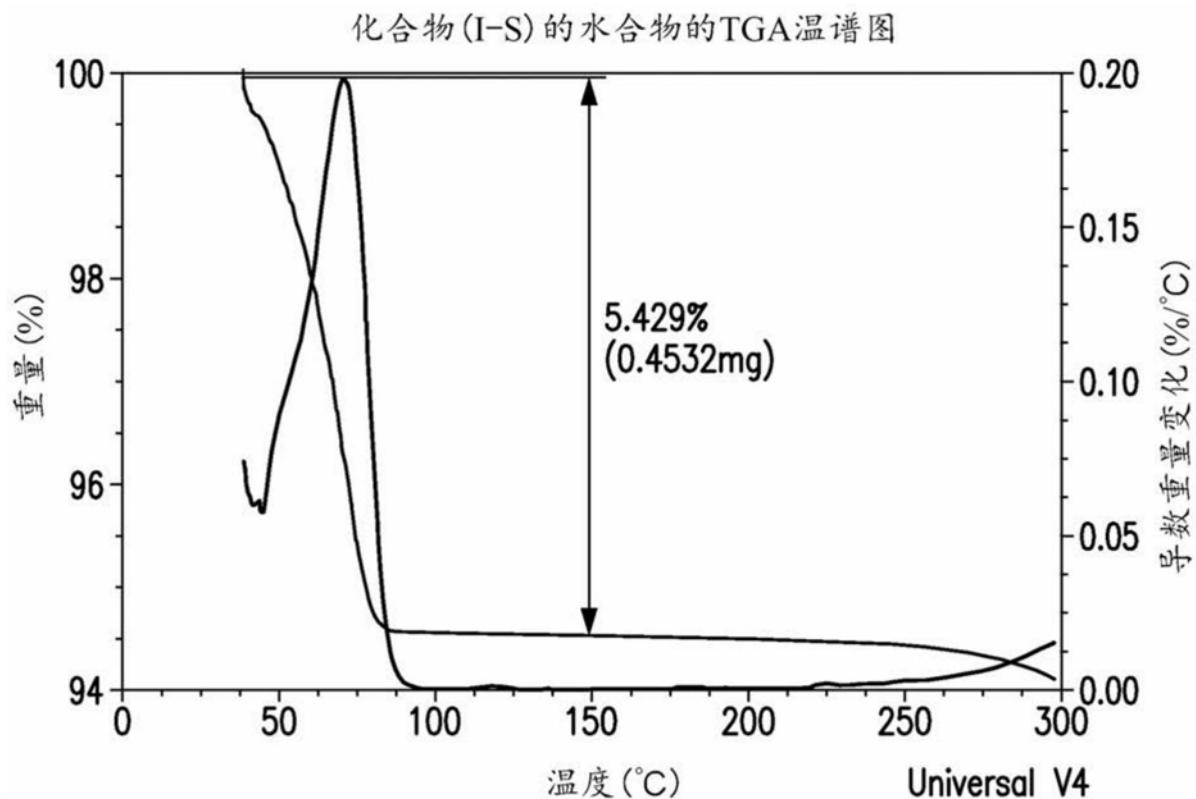


图7

## 化合物(I-S)的THF溶剂合物的XRPD图案

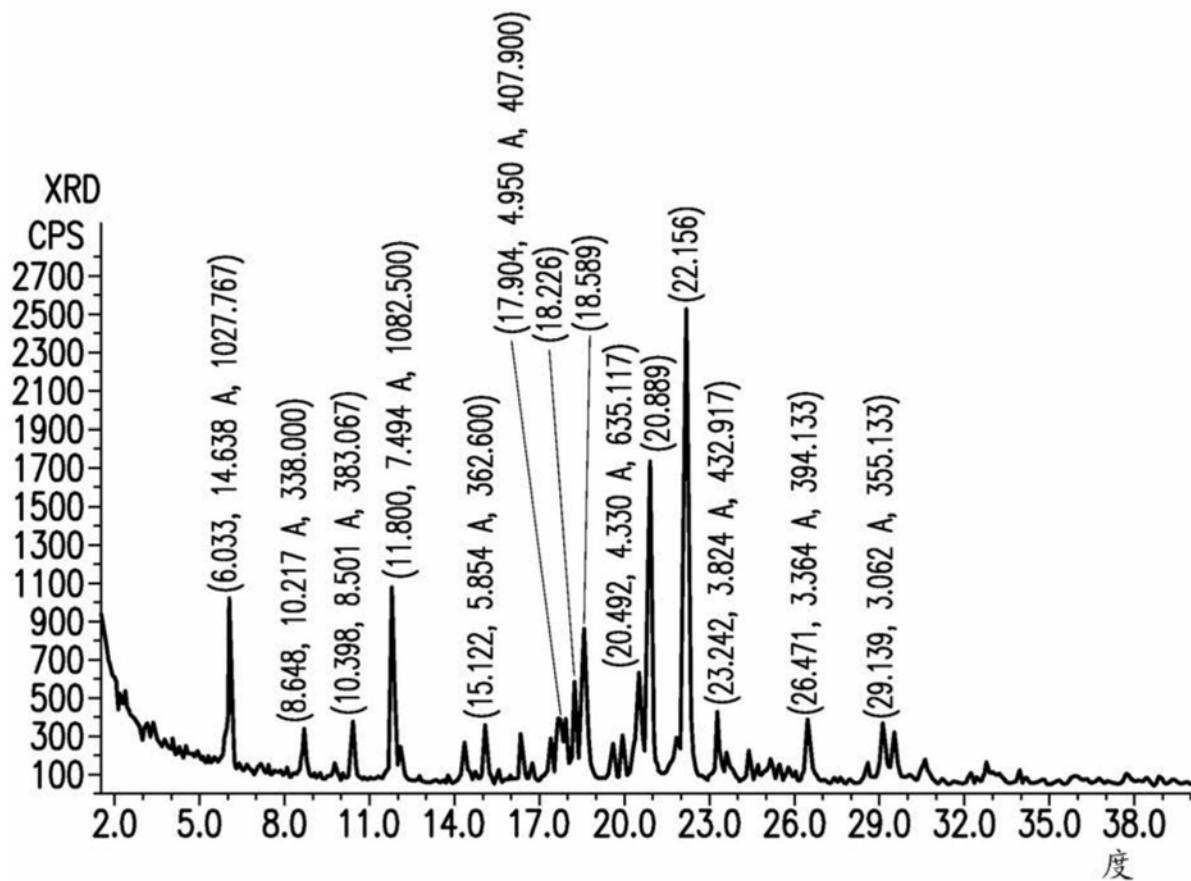


图8

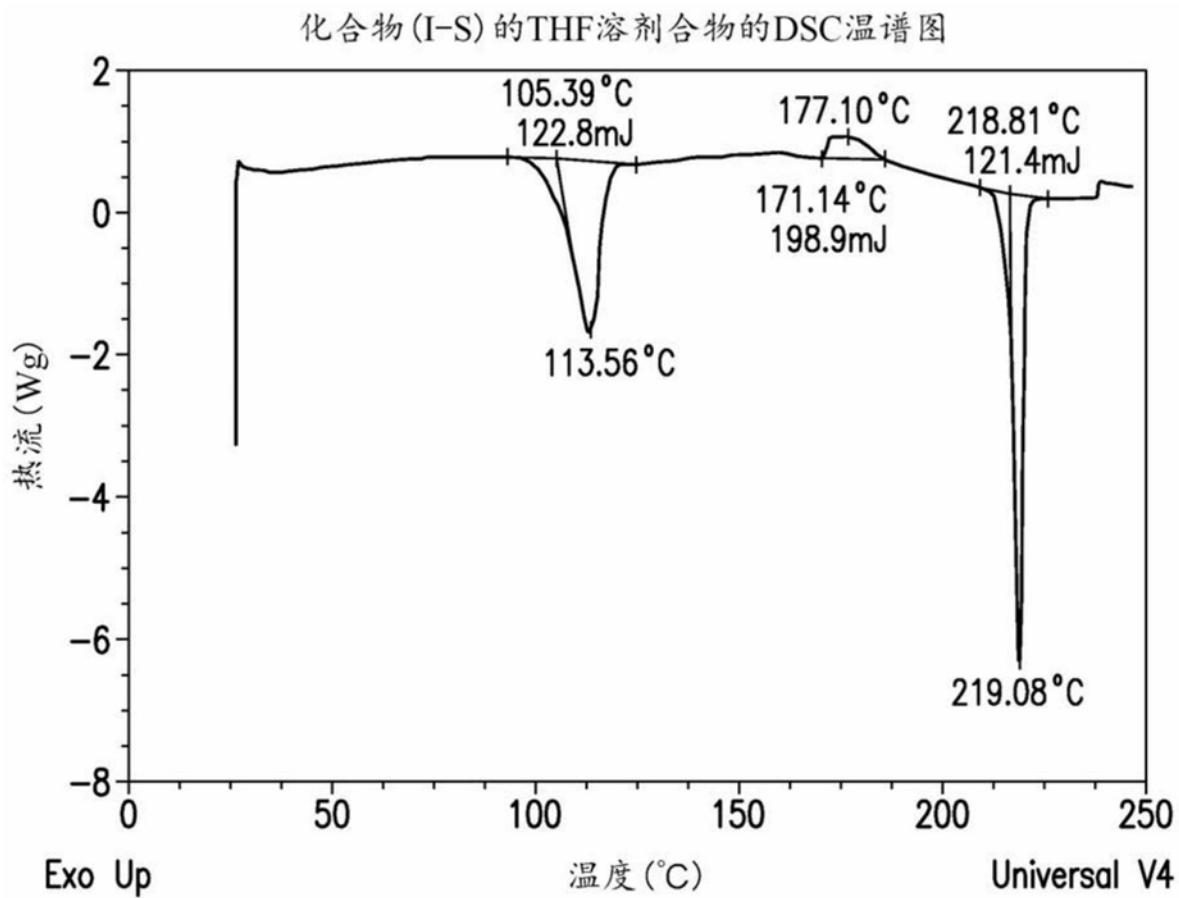


图9

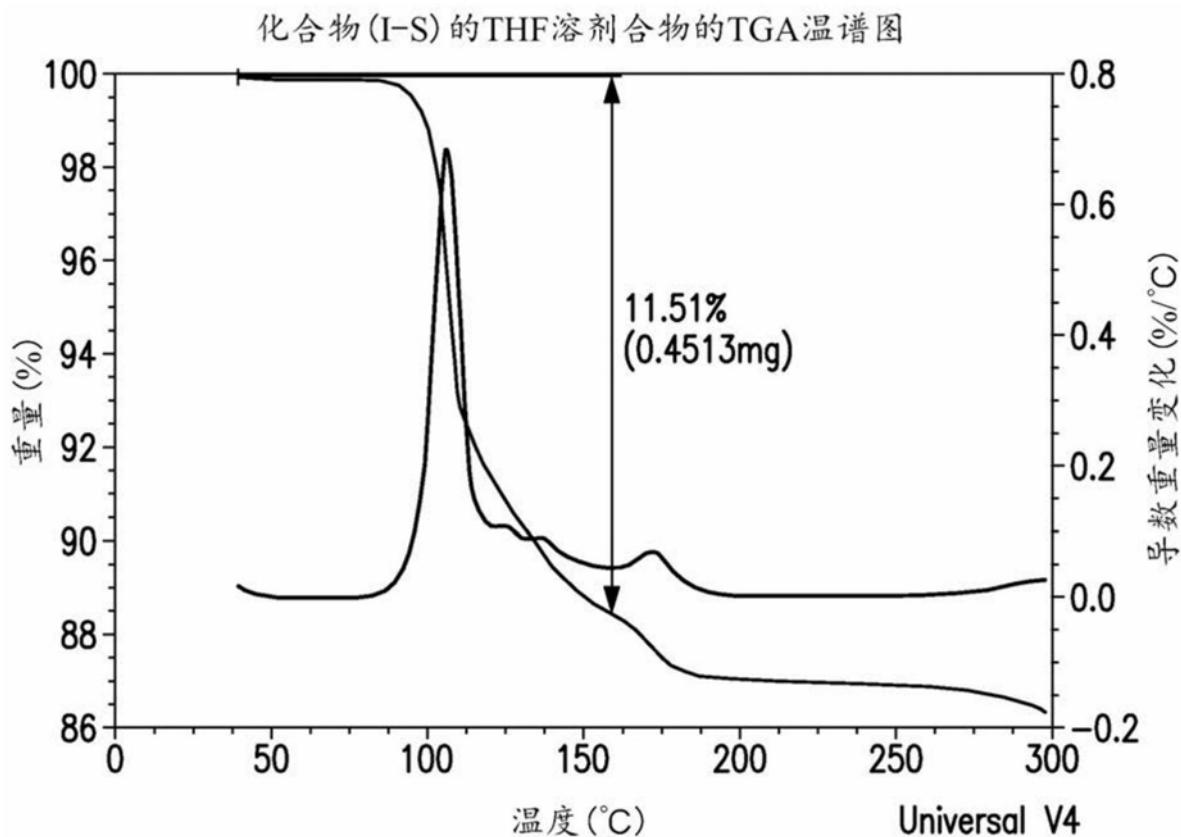


图10

化合物(I-S)的苯磷酸盐的XRPD图案

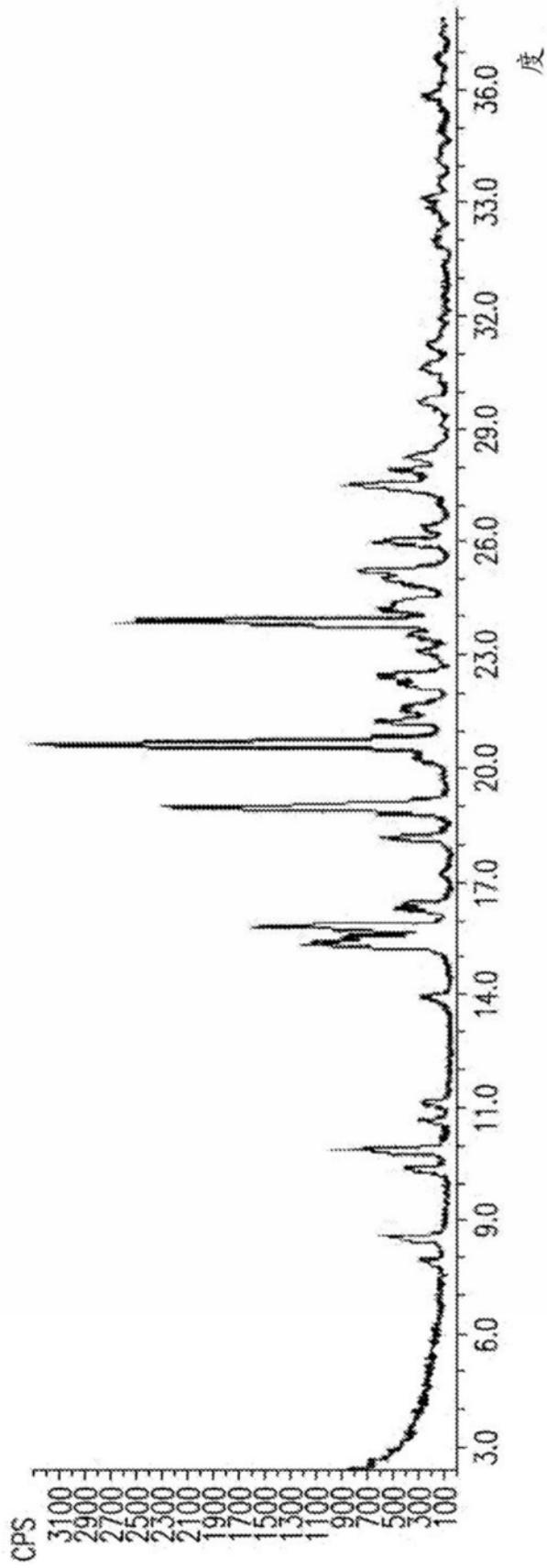


图11

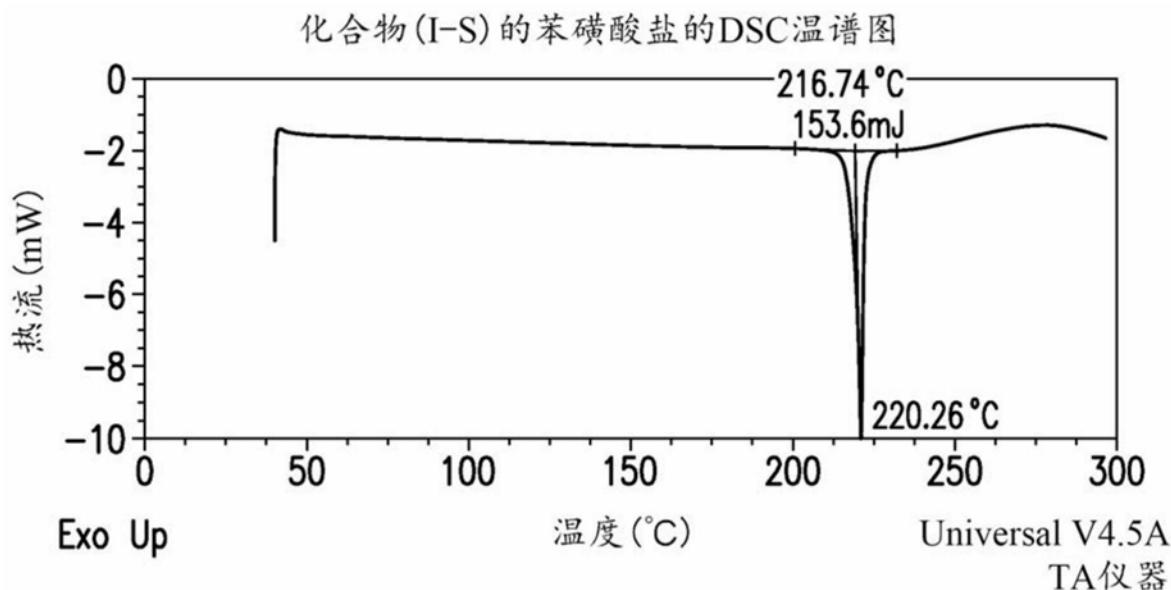


图12

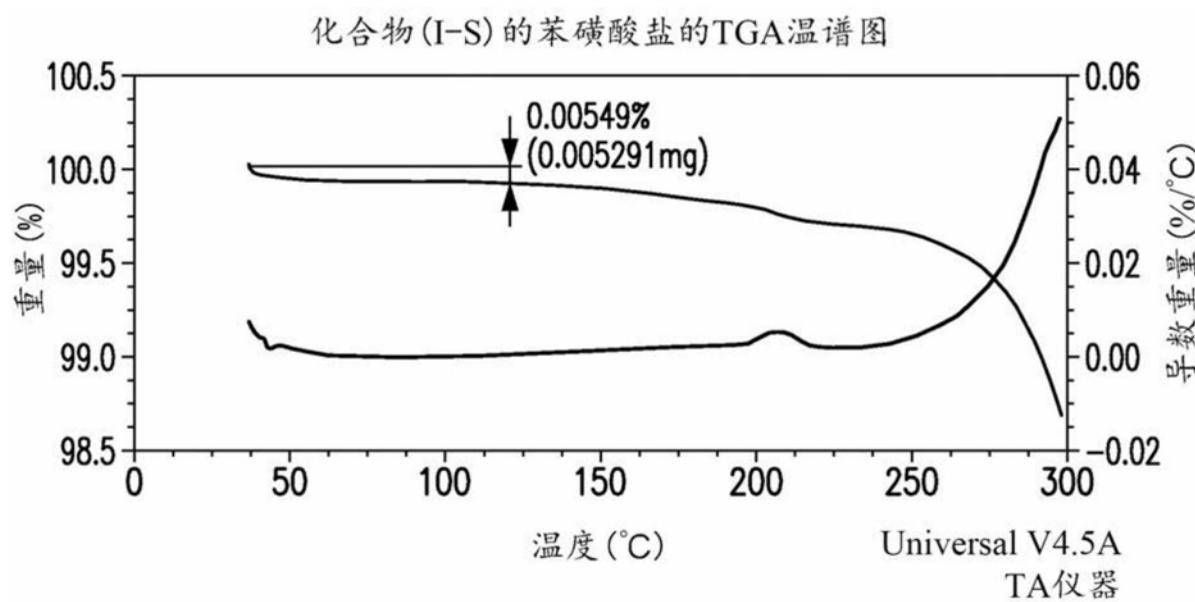


图13

## 化合物(I-S)的无水合物的DVS曲线

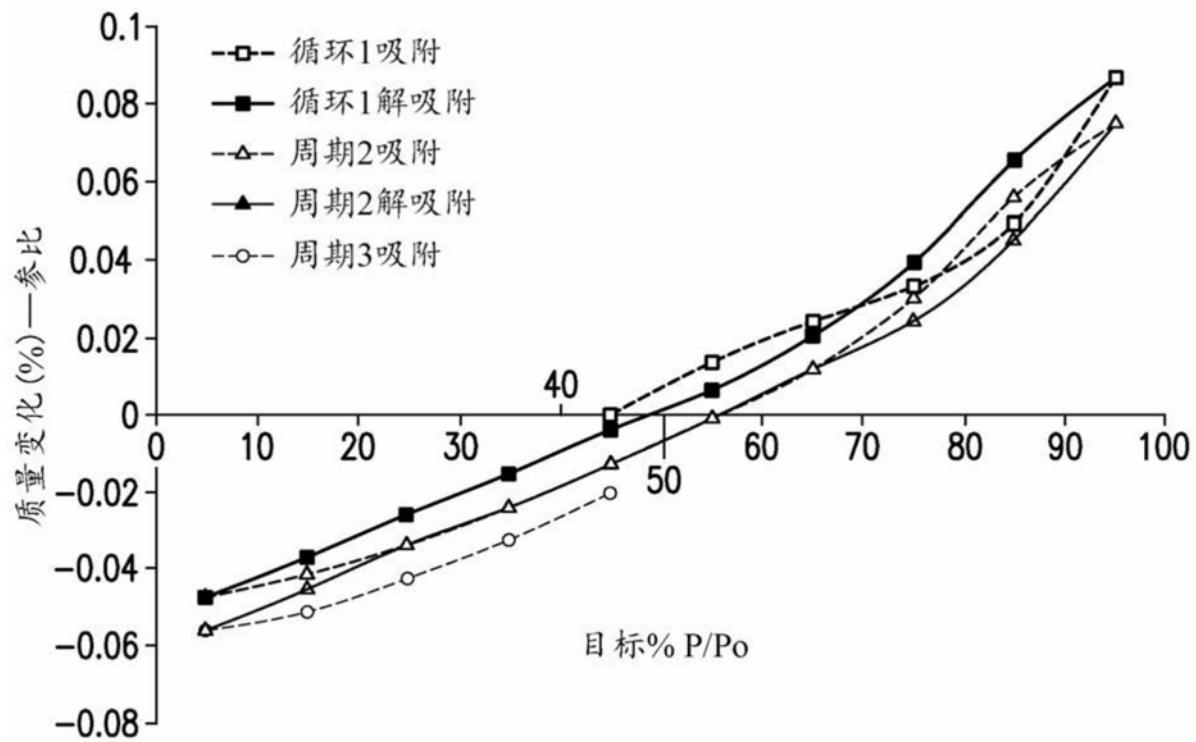


图14

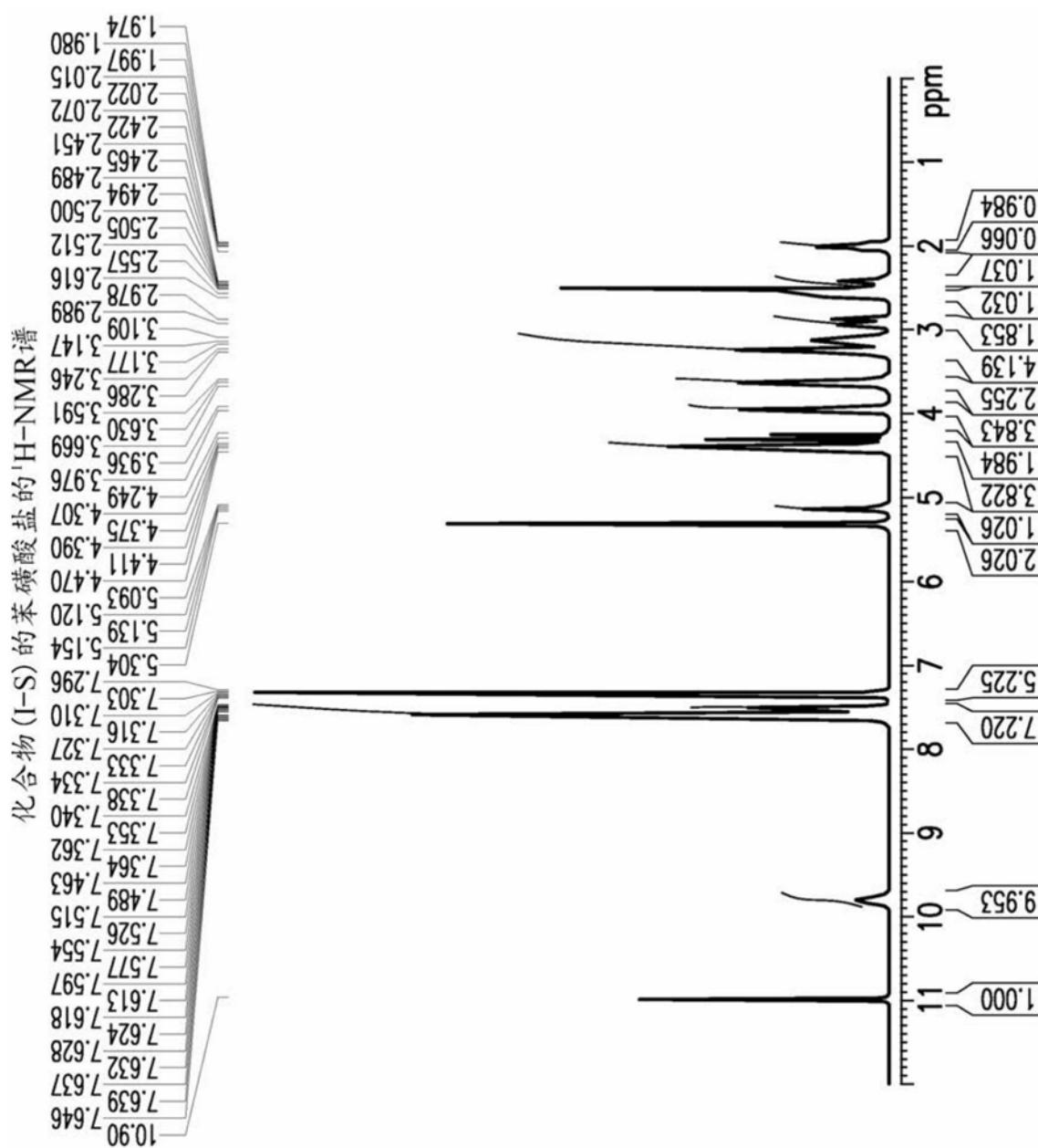


图15

化合物(I-S)苯磷酸盐的DMSO溶剂合物的XRPD图案

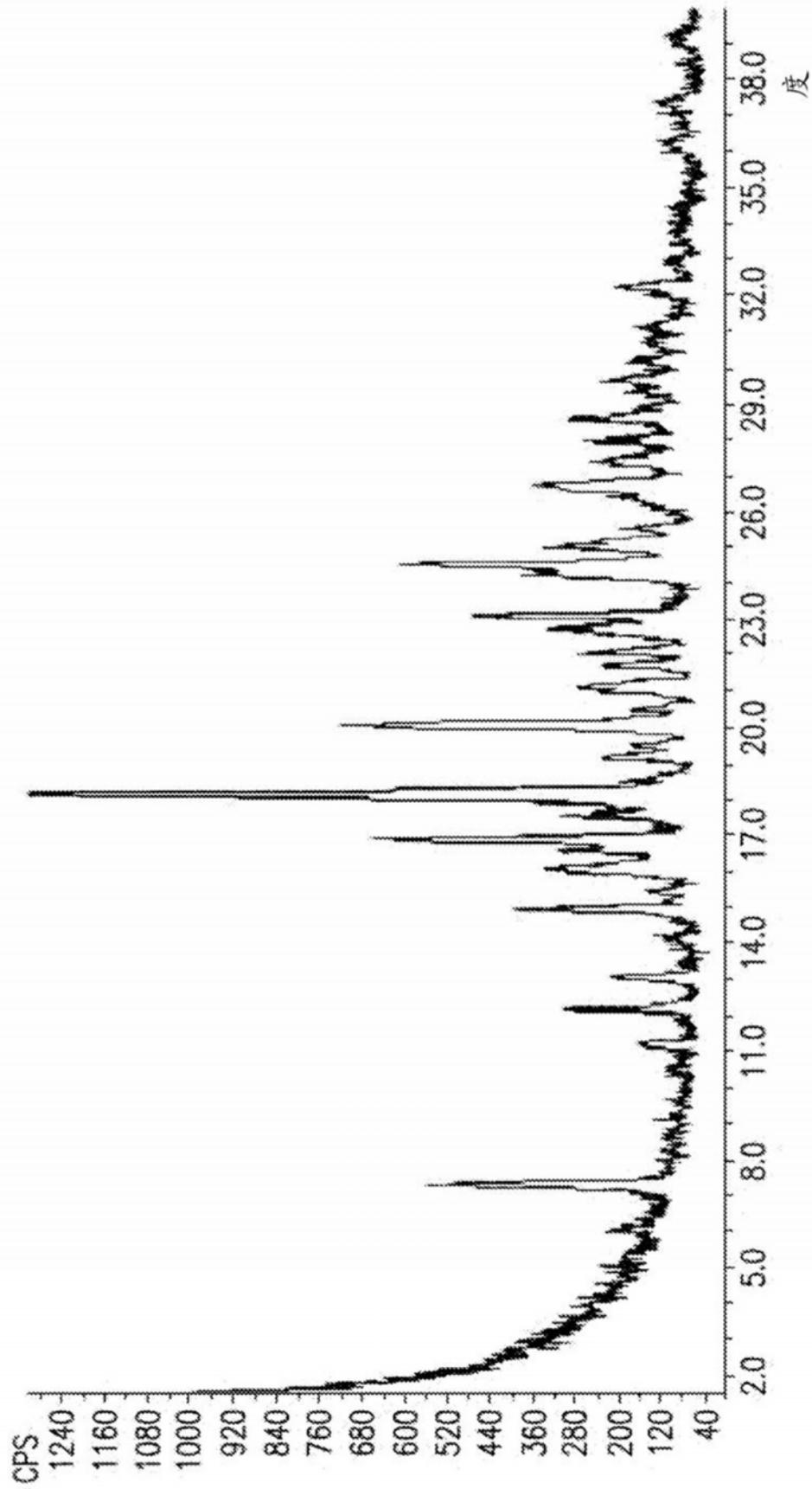


图16

化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO  
溶剂合物的DSC温谱图

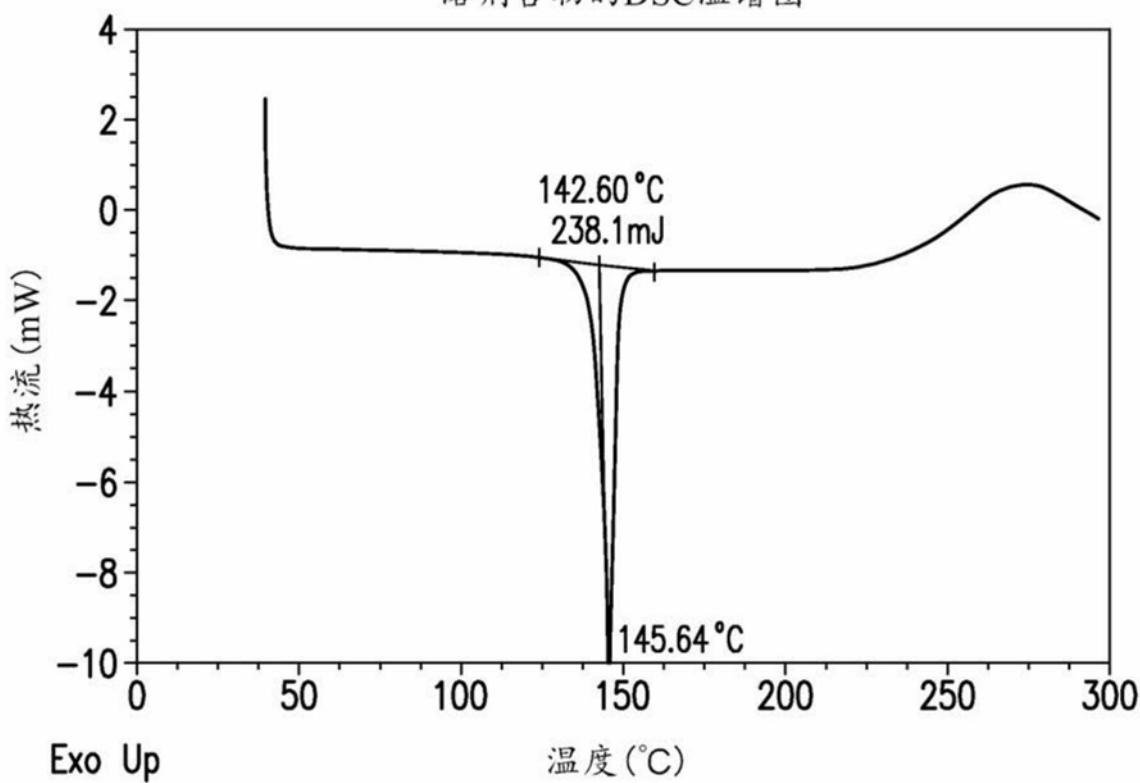


图17

化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO  
溶剂合物的TGA温谱图

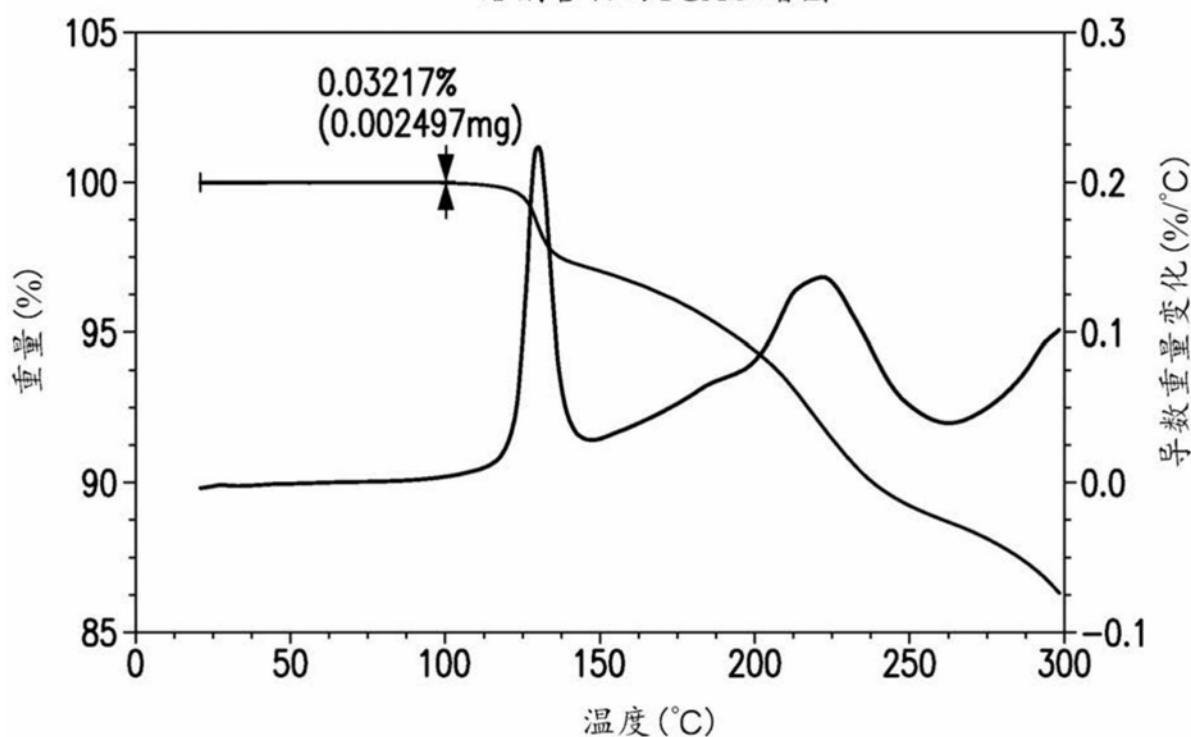


图18

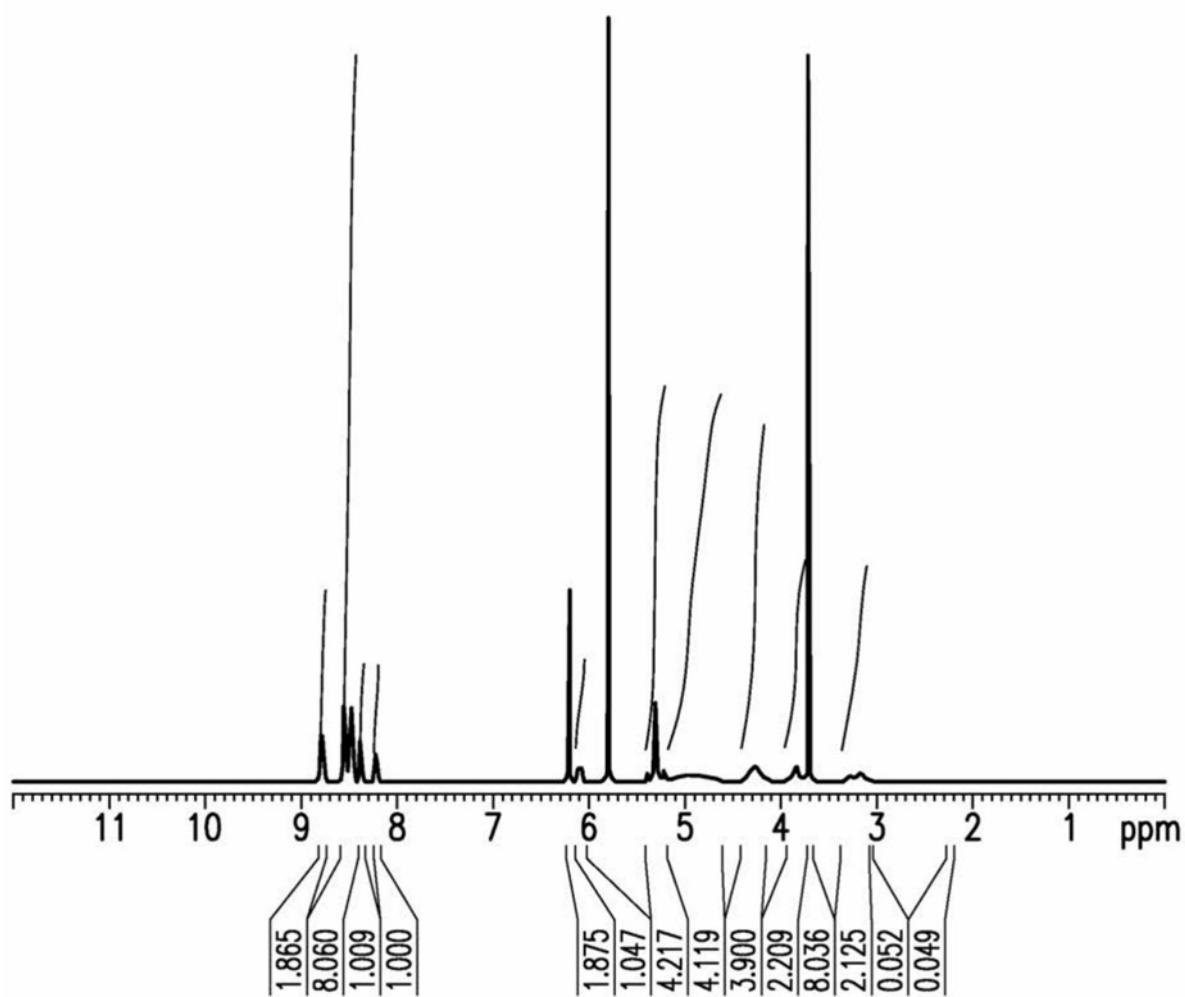
化合物(I-S)苯磺酸盐的DMSO溶剂合物的<sup>1</sup>H-NMR谱

图19

化合物(I-S)的D-酒石酸盐的XRPD图案

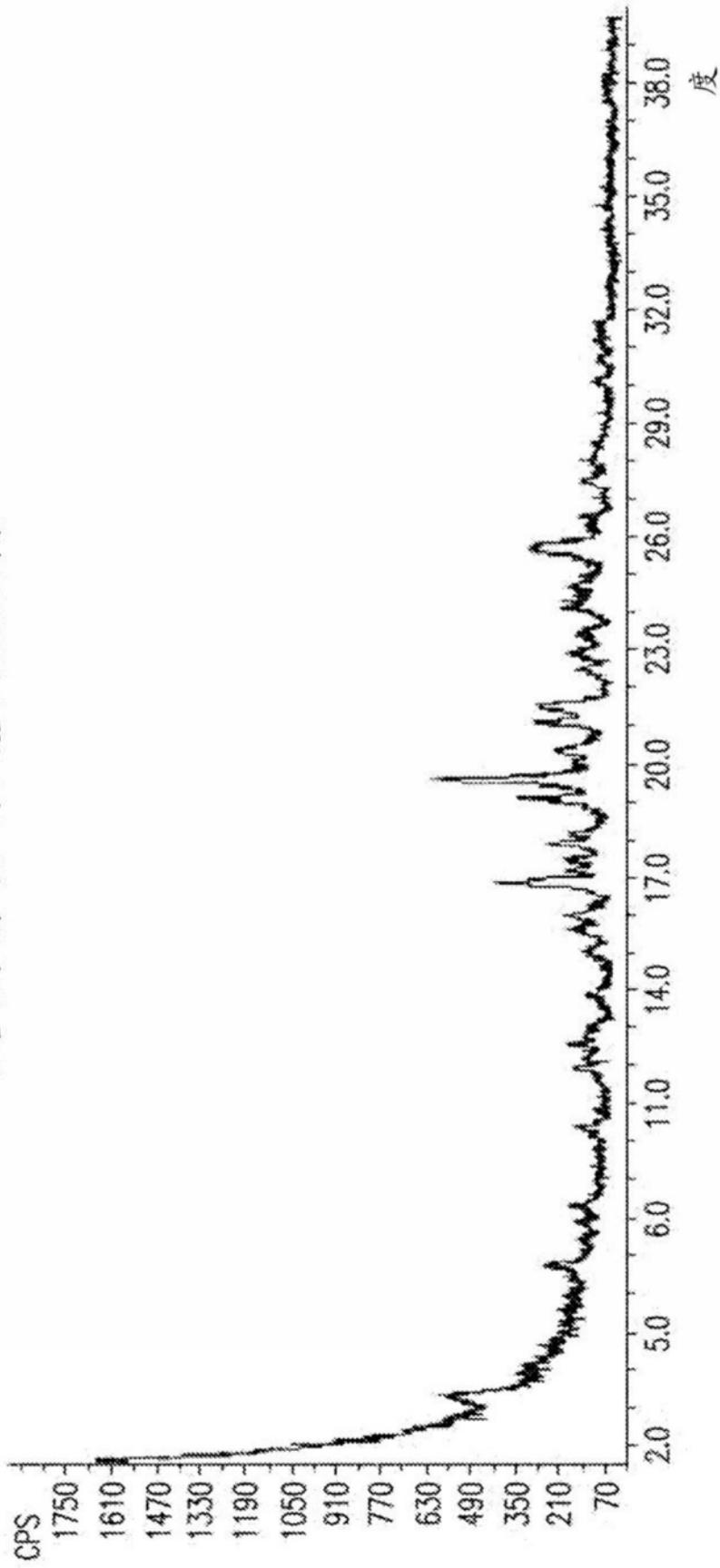


图20

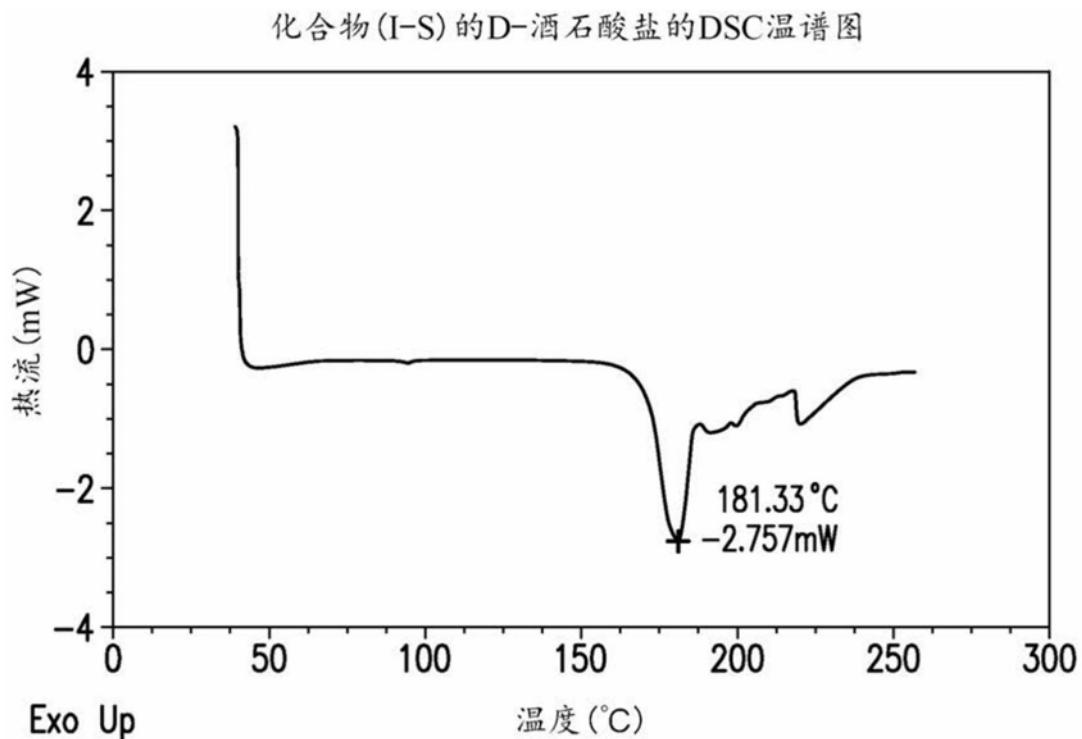


图21A

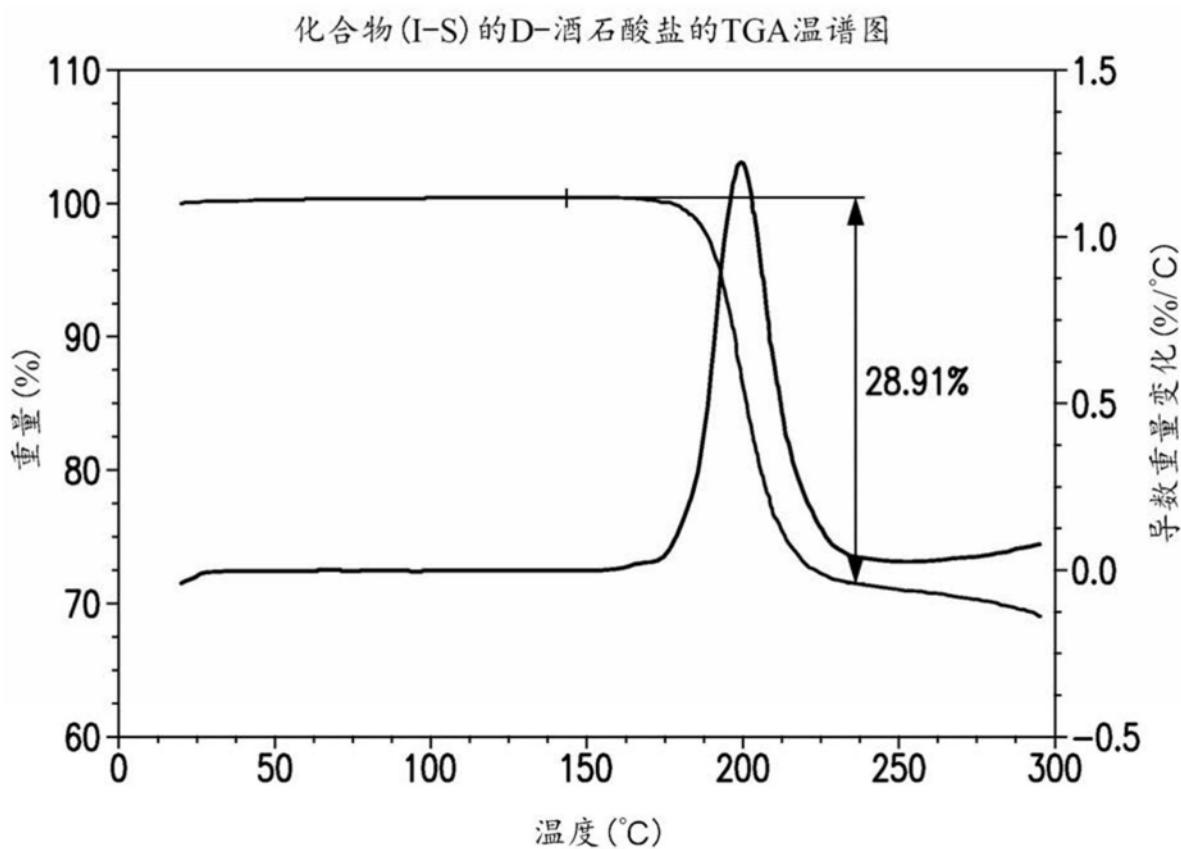


图21B

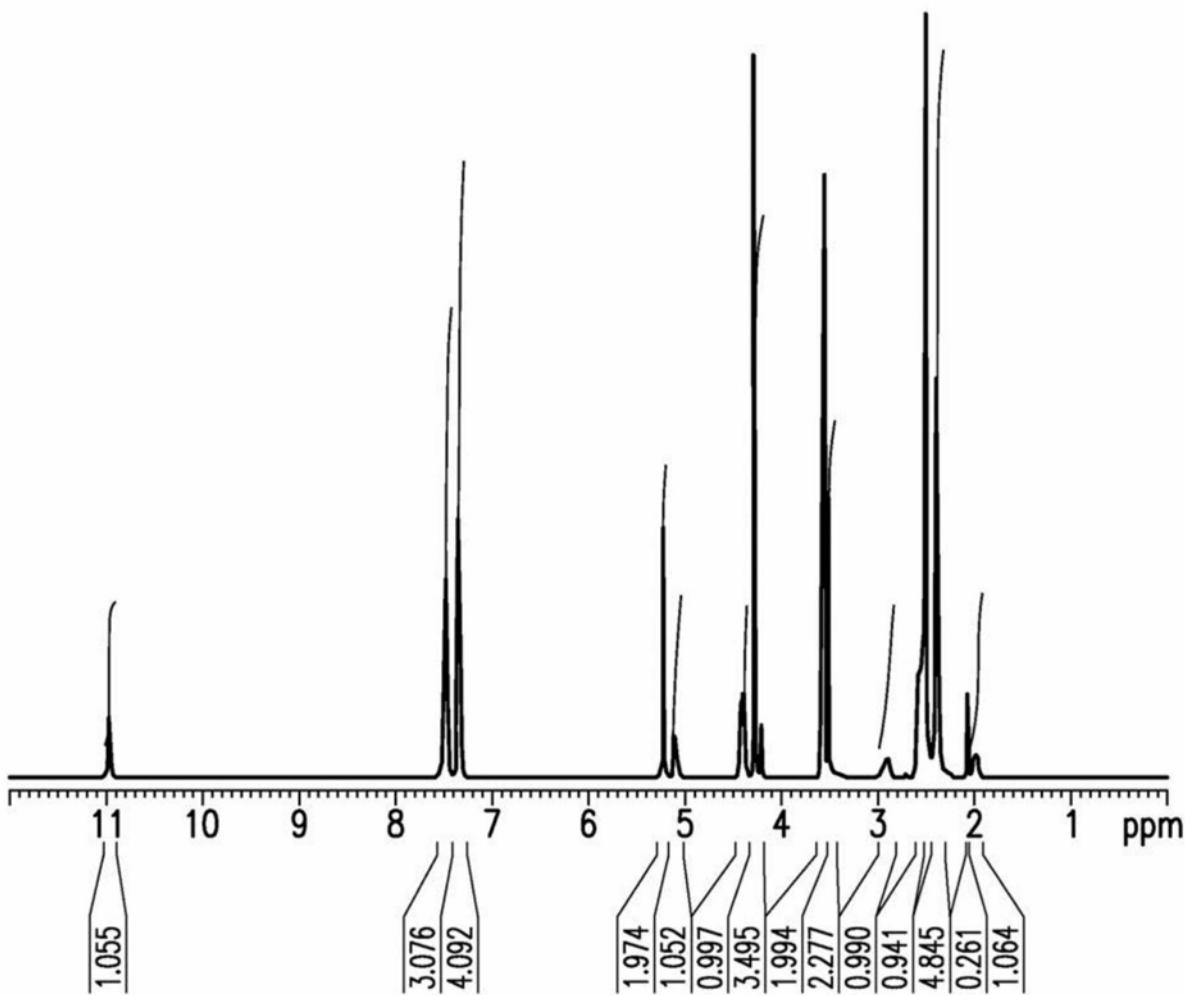
化合物(I-S)的D-酒石酸盐的<sup>1</sup>H-NMR谱

图22

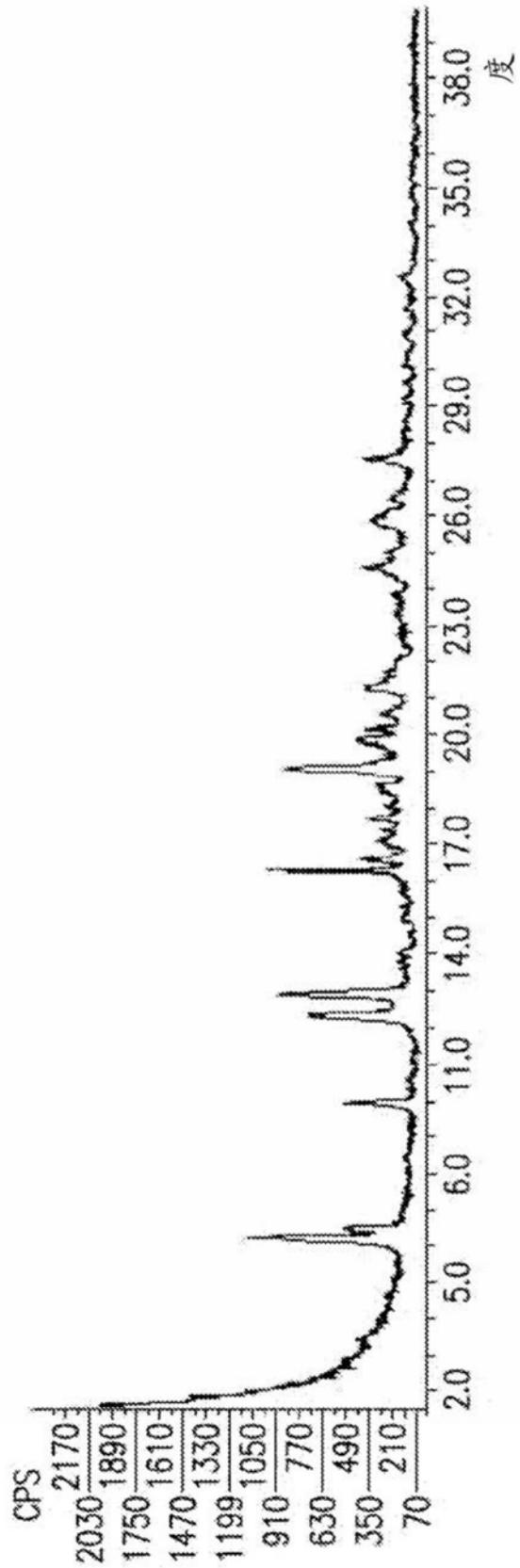
化合物(I-S)的D-酒石酸盐的<sup>1</sup>H-NMR谱

图23

化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的DSC温谱图

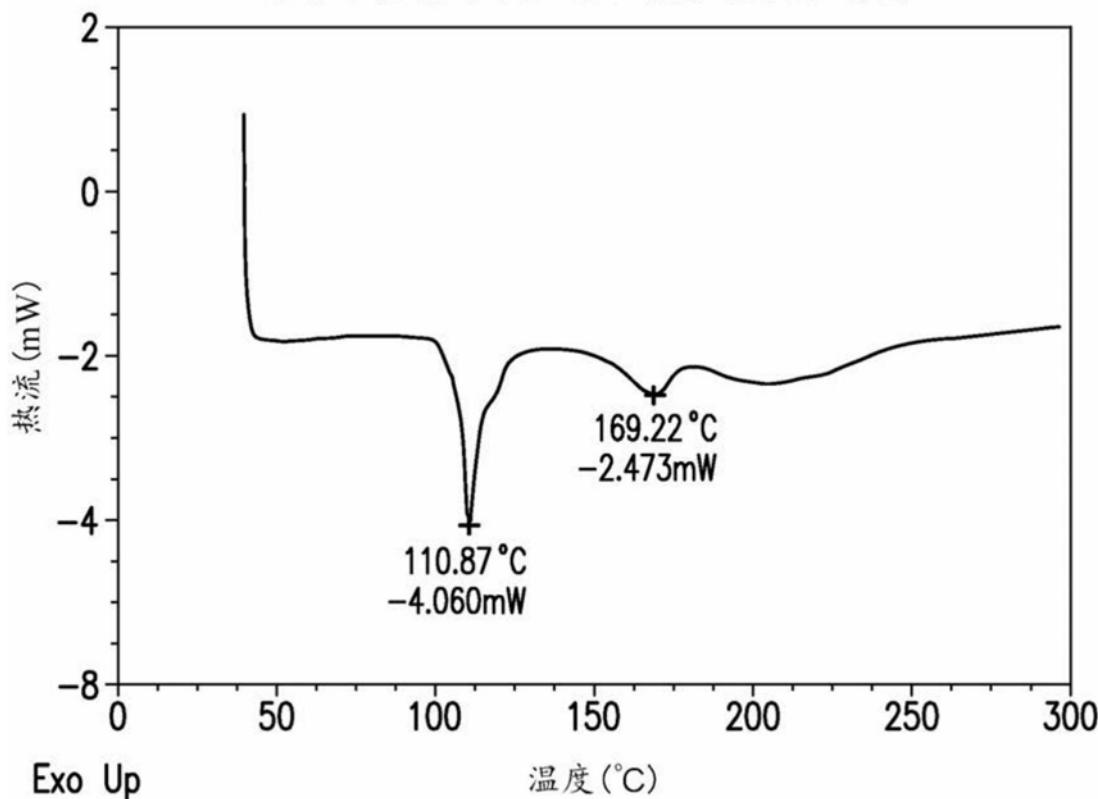


图24A

化合物(I-S)的半D-酒石酸盐的TGA温谱图

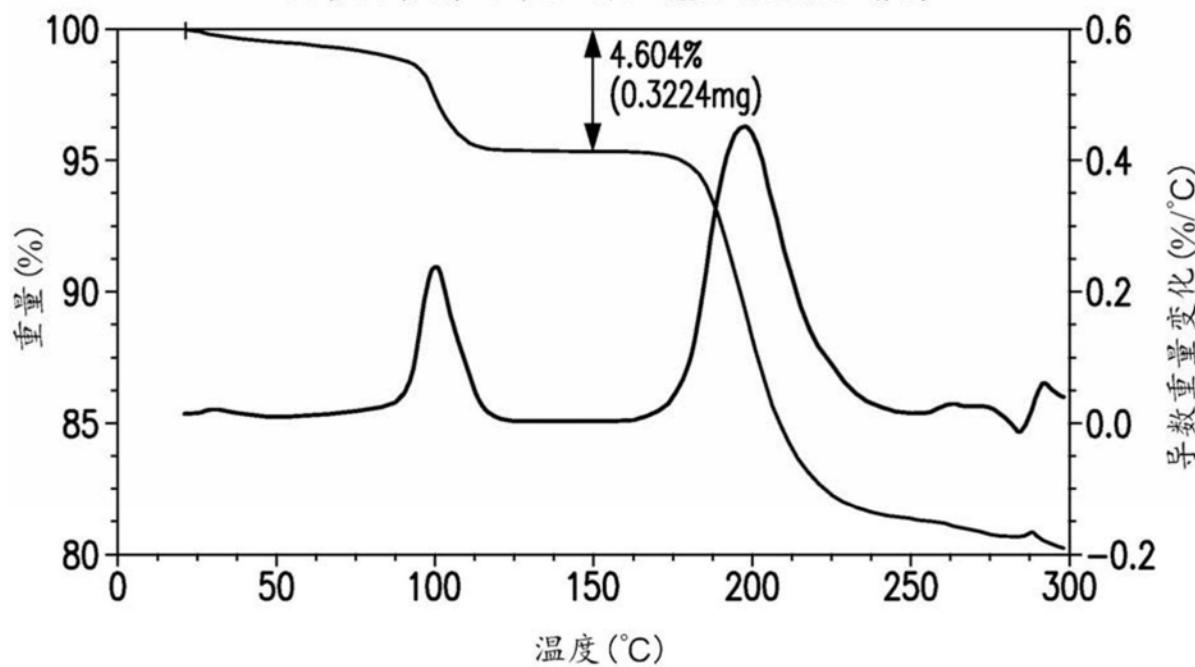


图24B

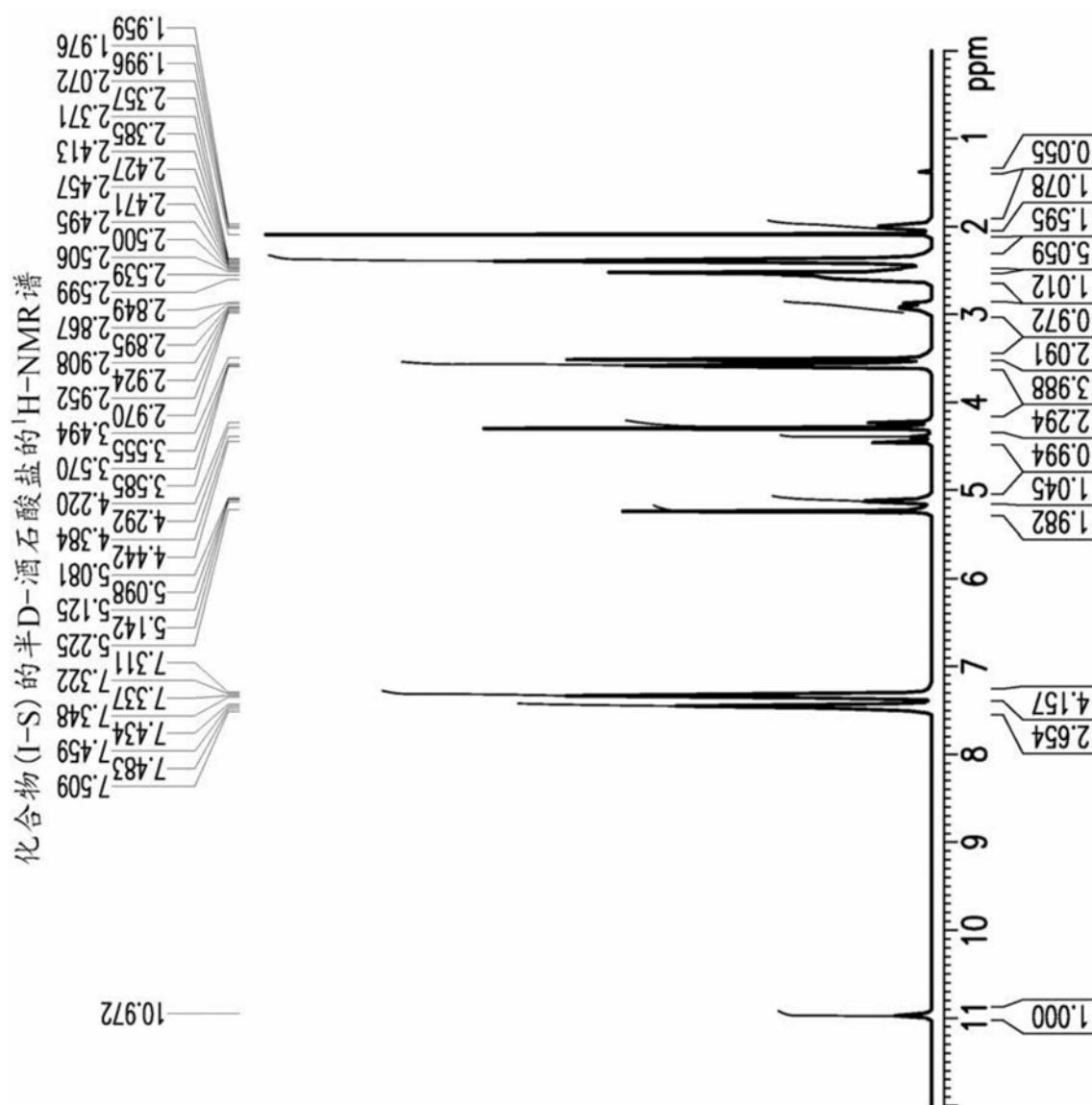


图25

化合物(I-S)的L-酒石酸盐的XRPD图案

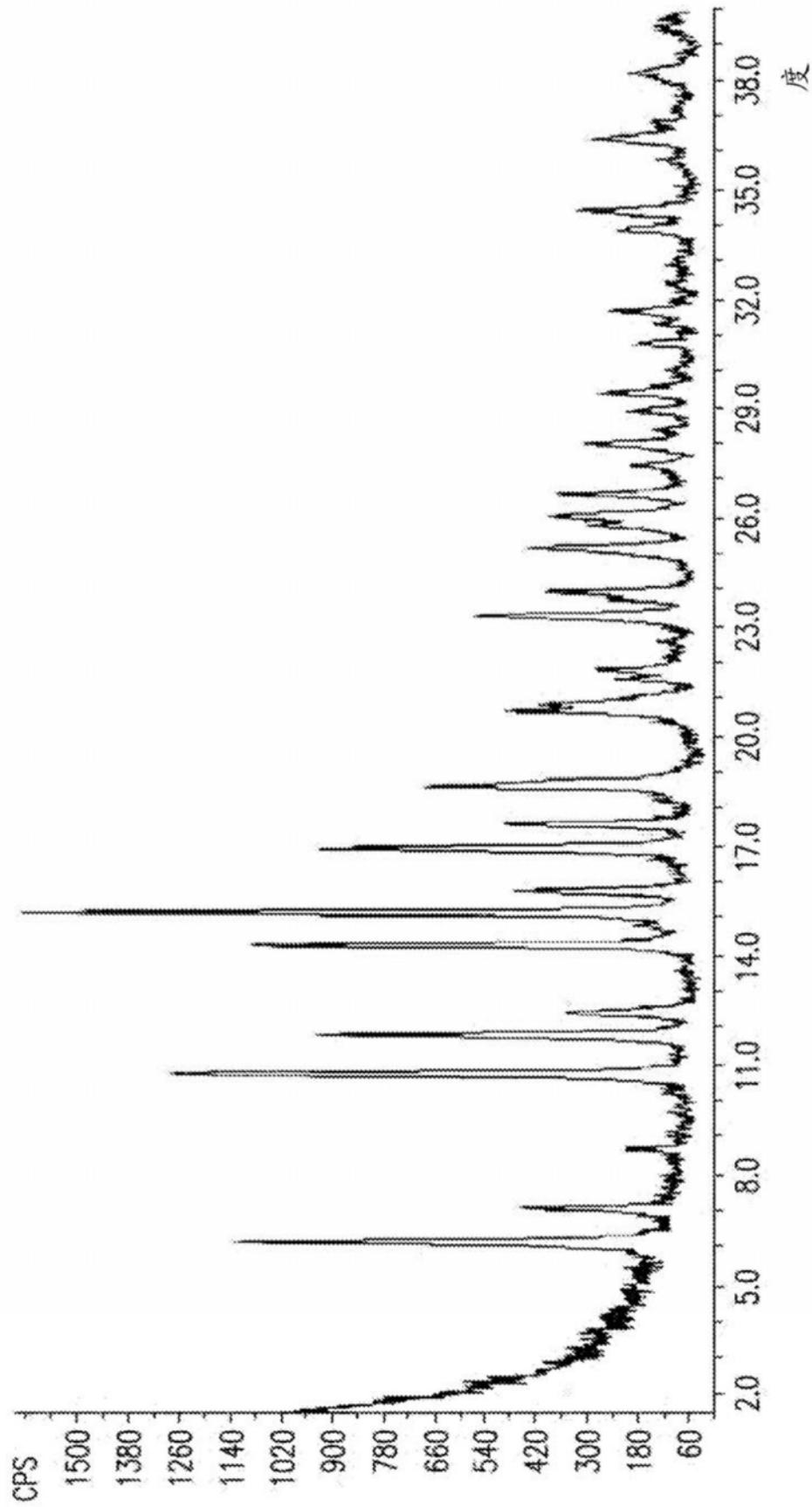


图26

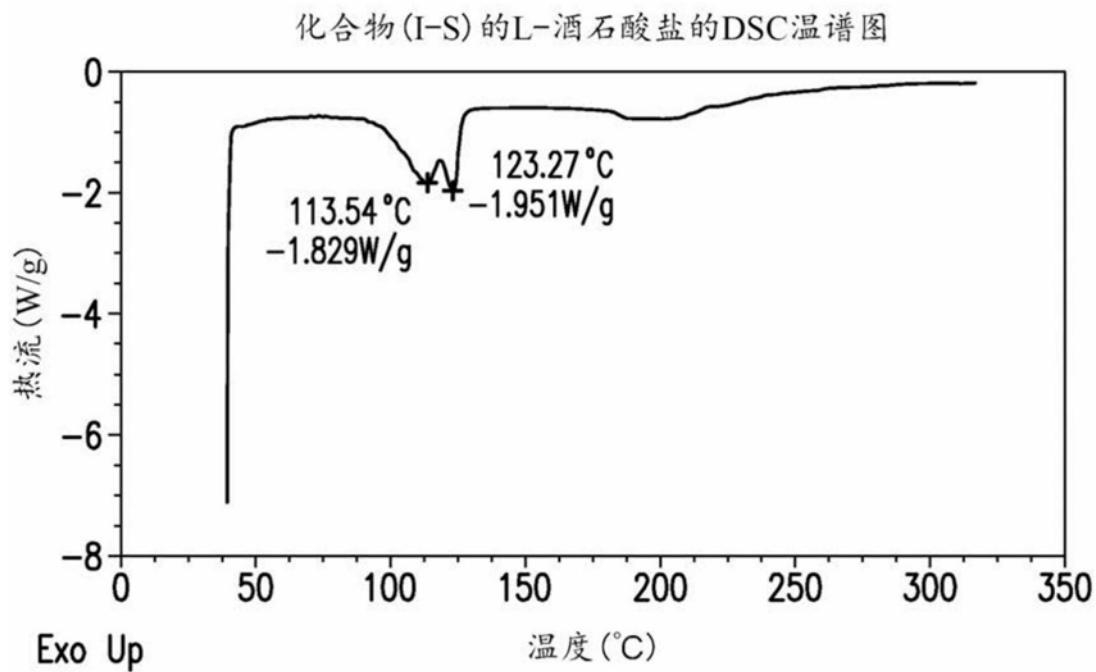


图27A

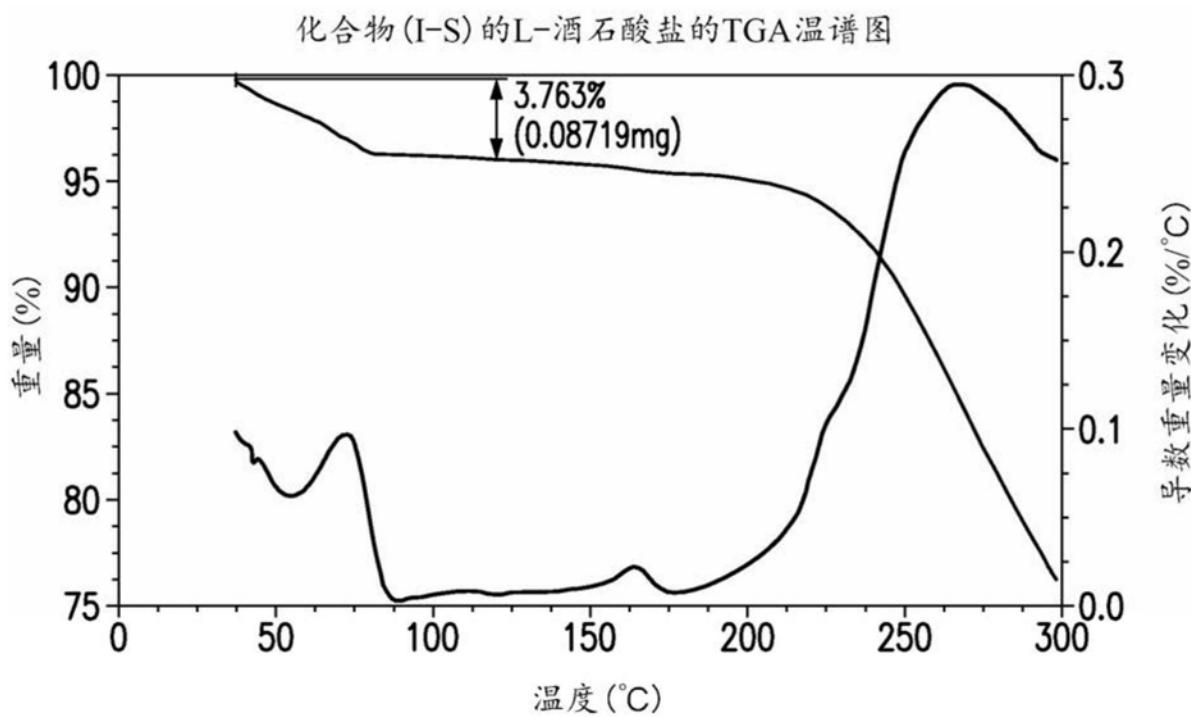


图27B

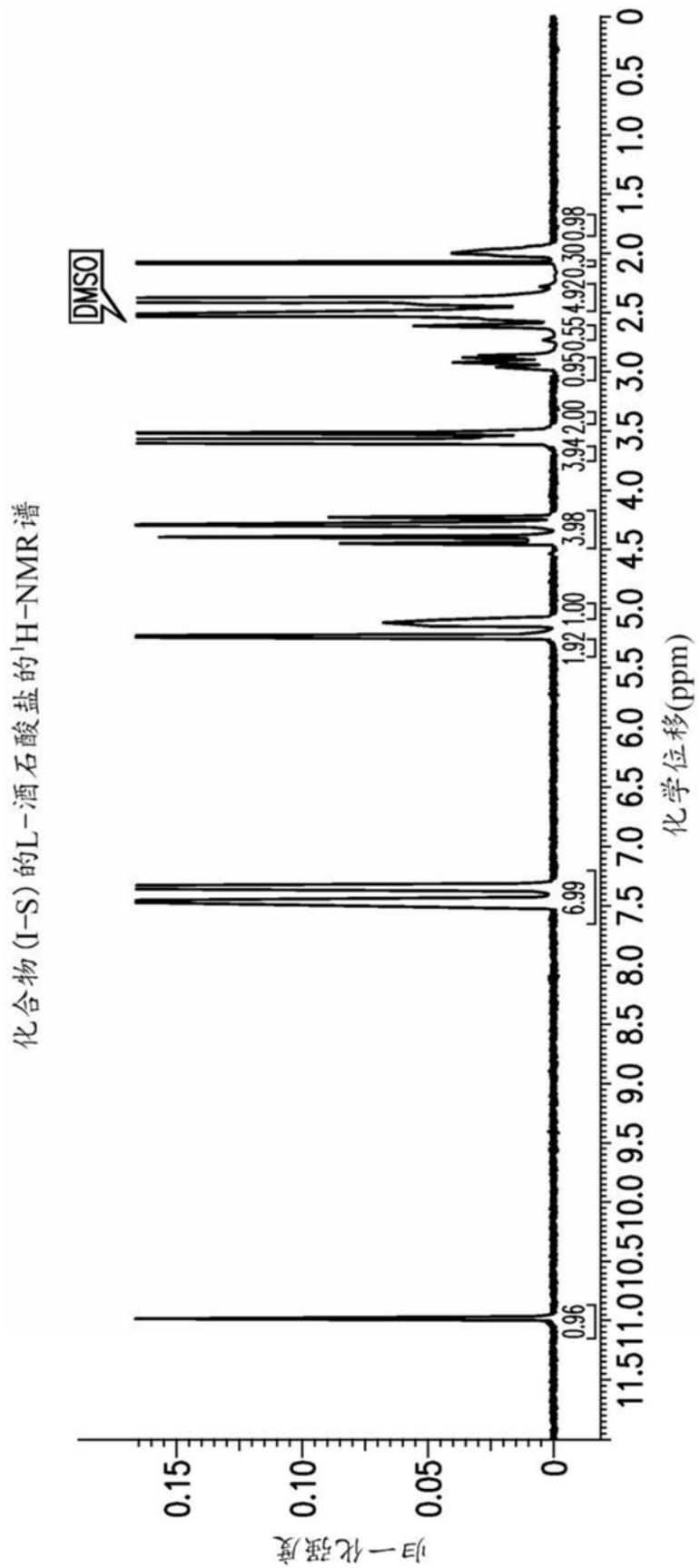


图28

## 化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的XRPD图案

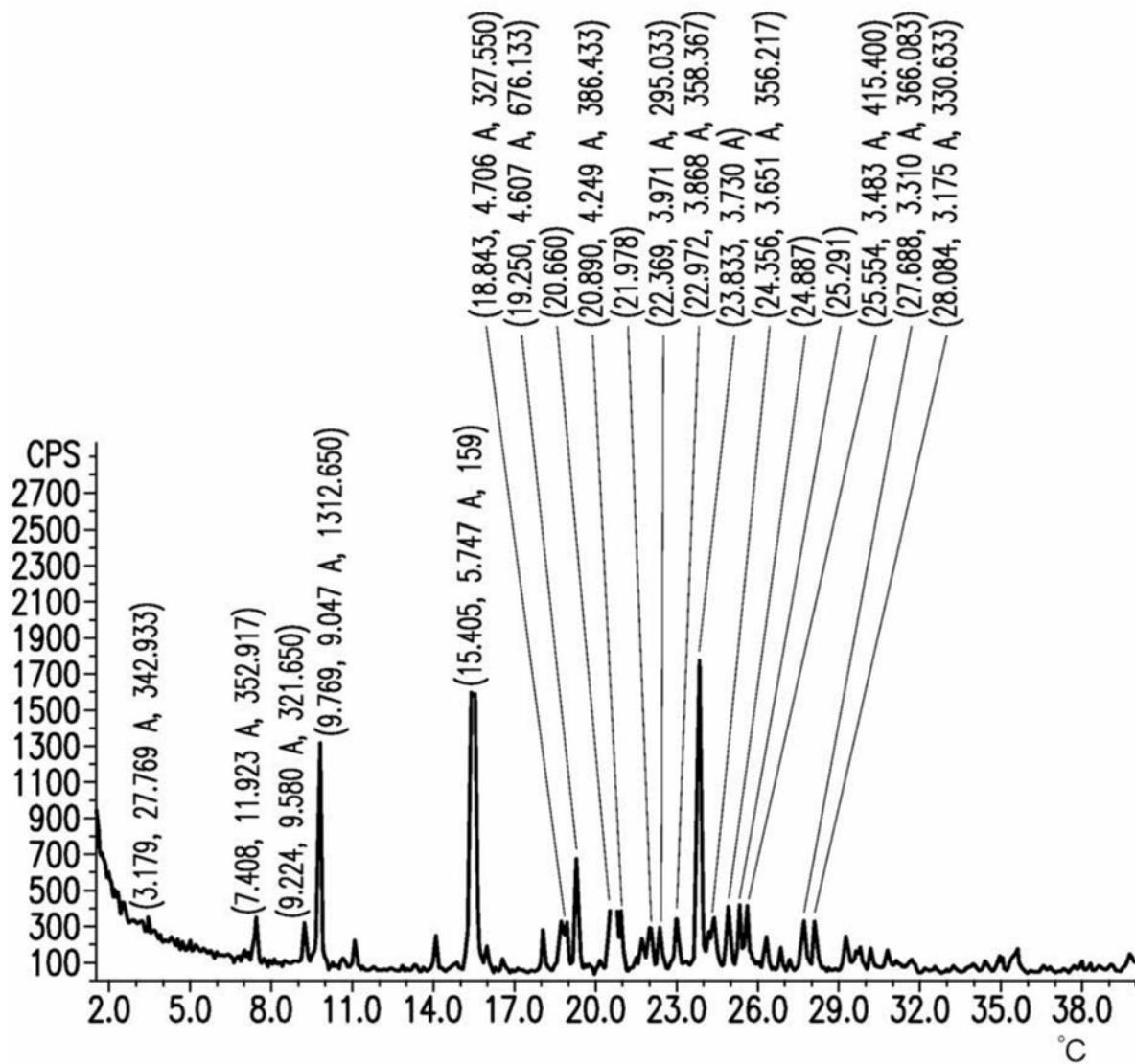


图29

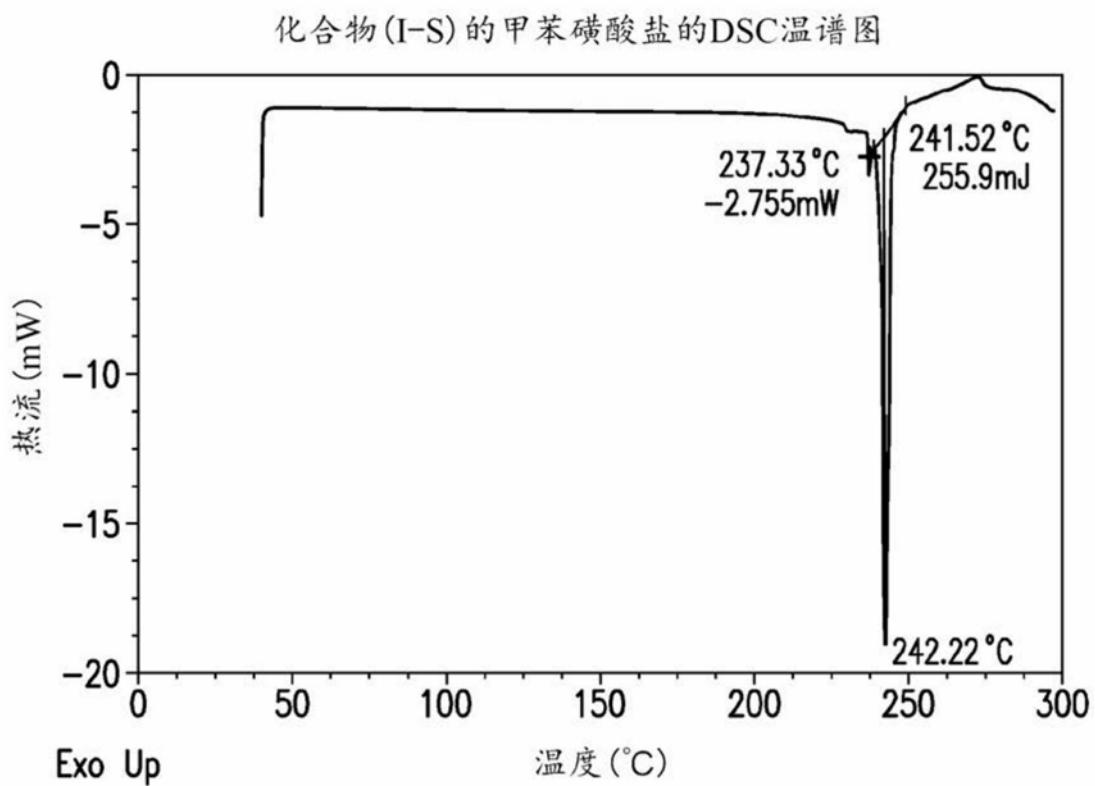


图30A

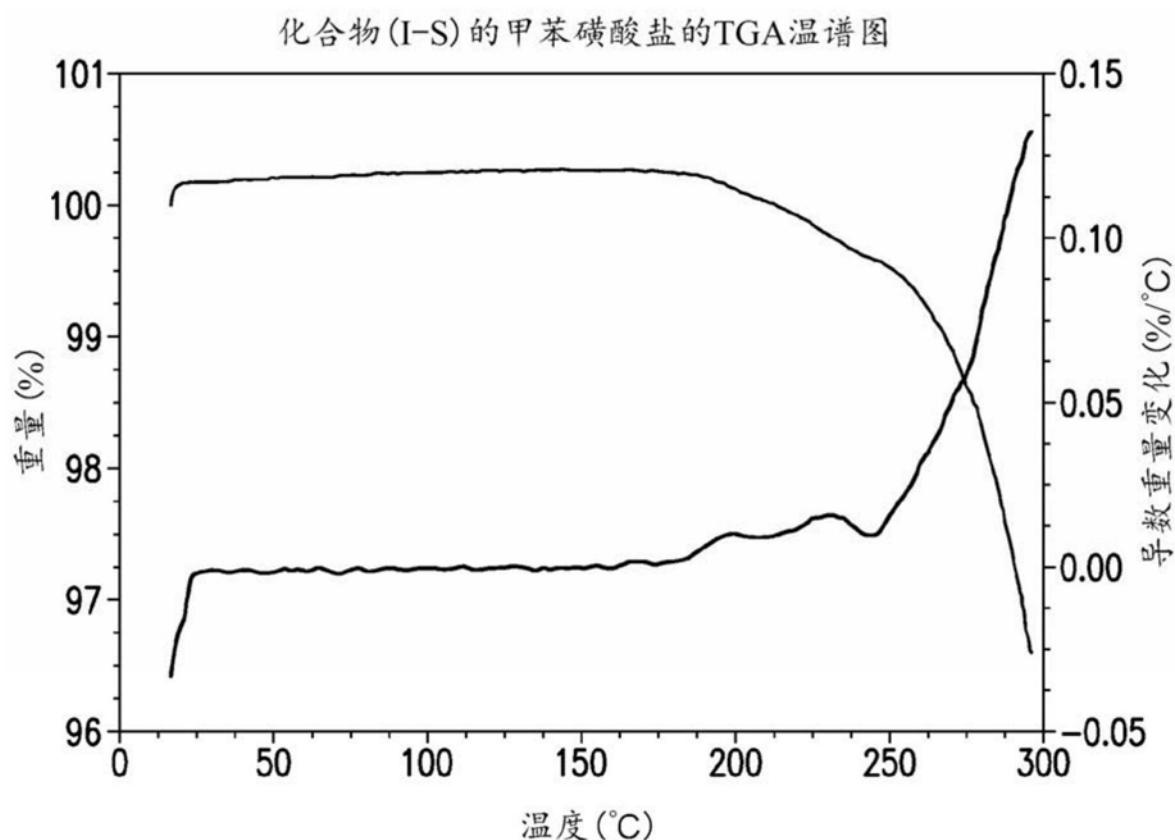


图30B

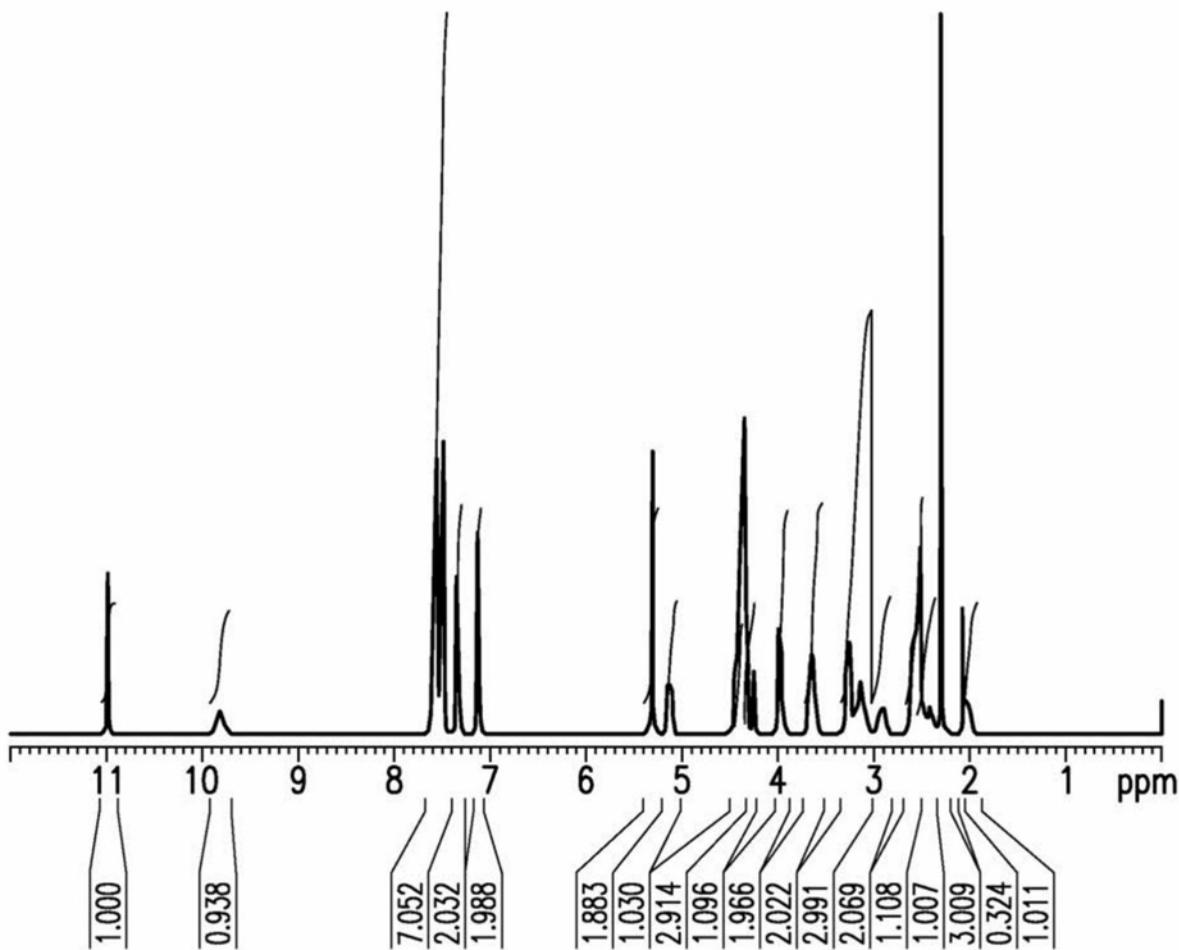
化合物(I-S)的甲苯磺酸盐的<sup>1</sup>H-NMR谱

图31

化合物(I-S)的(+)-樟脑磷酸盐的XRPD图案

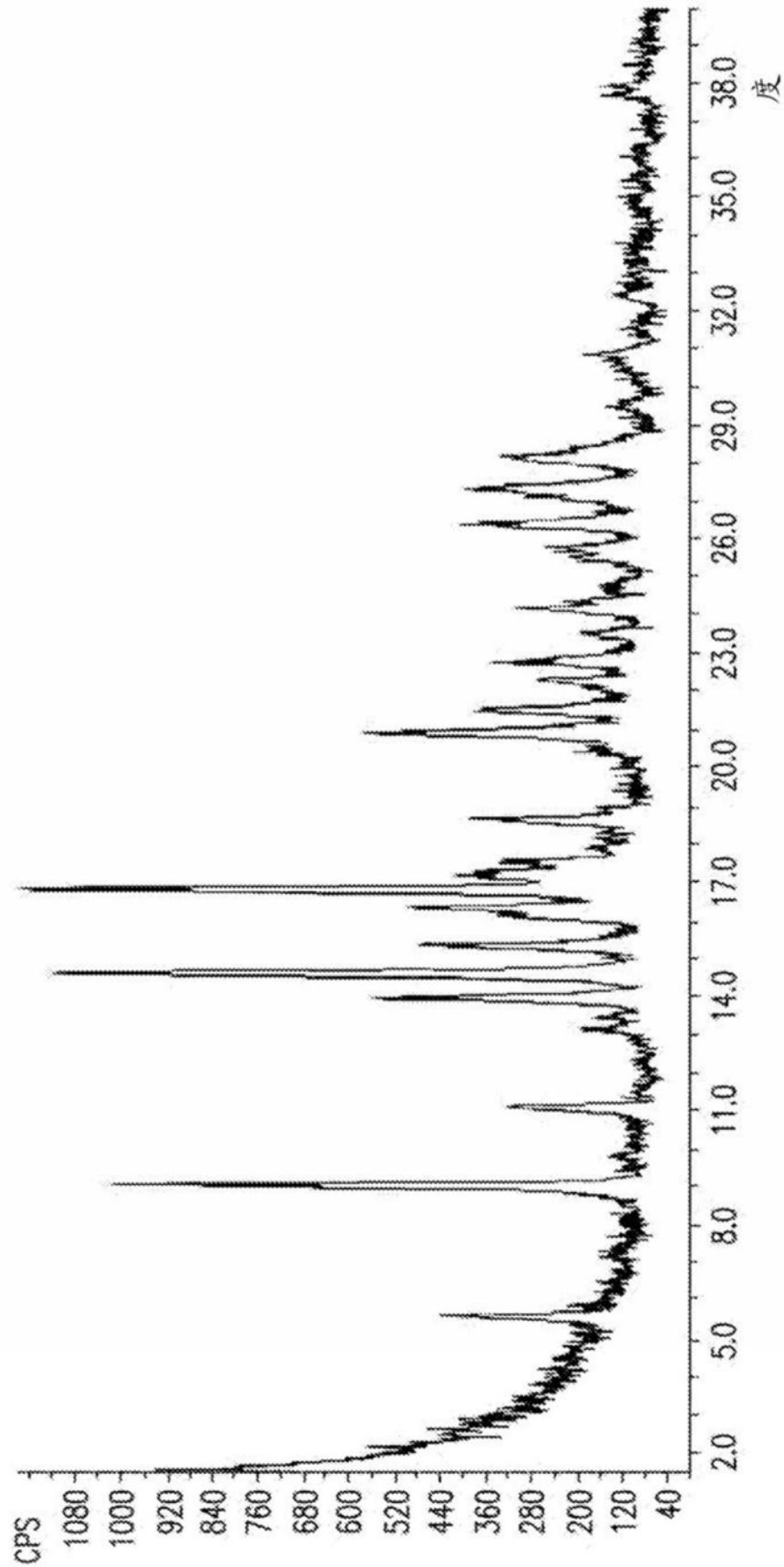


图32

化合物(I-S)的(+)樟脑磺酸盐的DSC温谱图

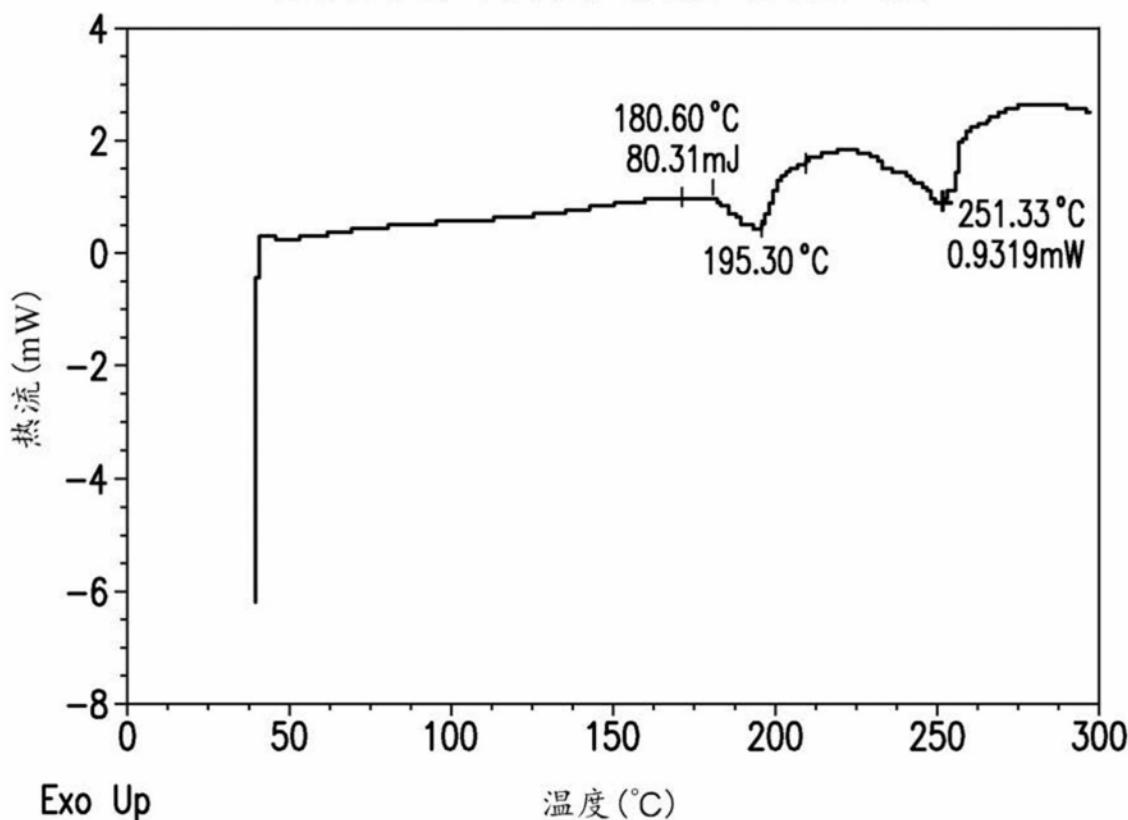


图33

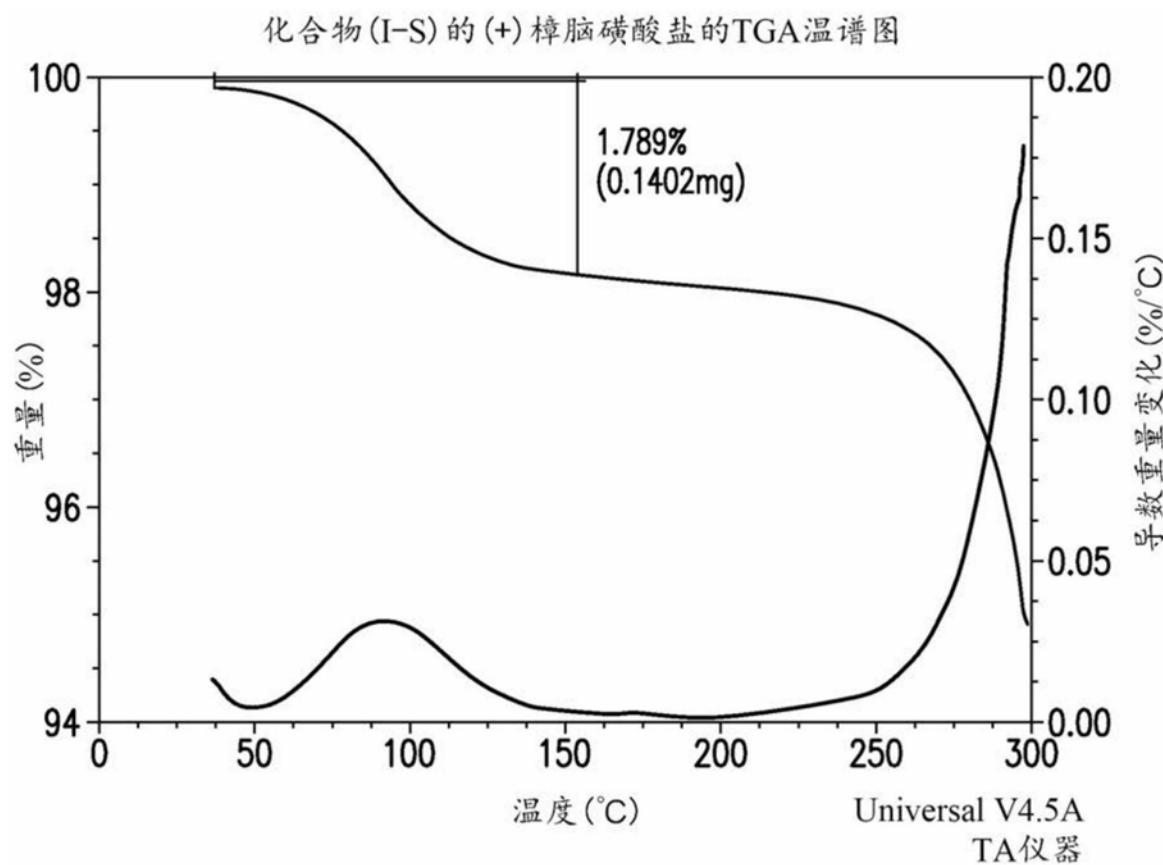


图34

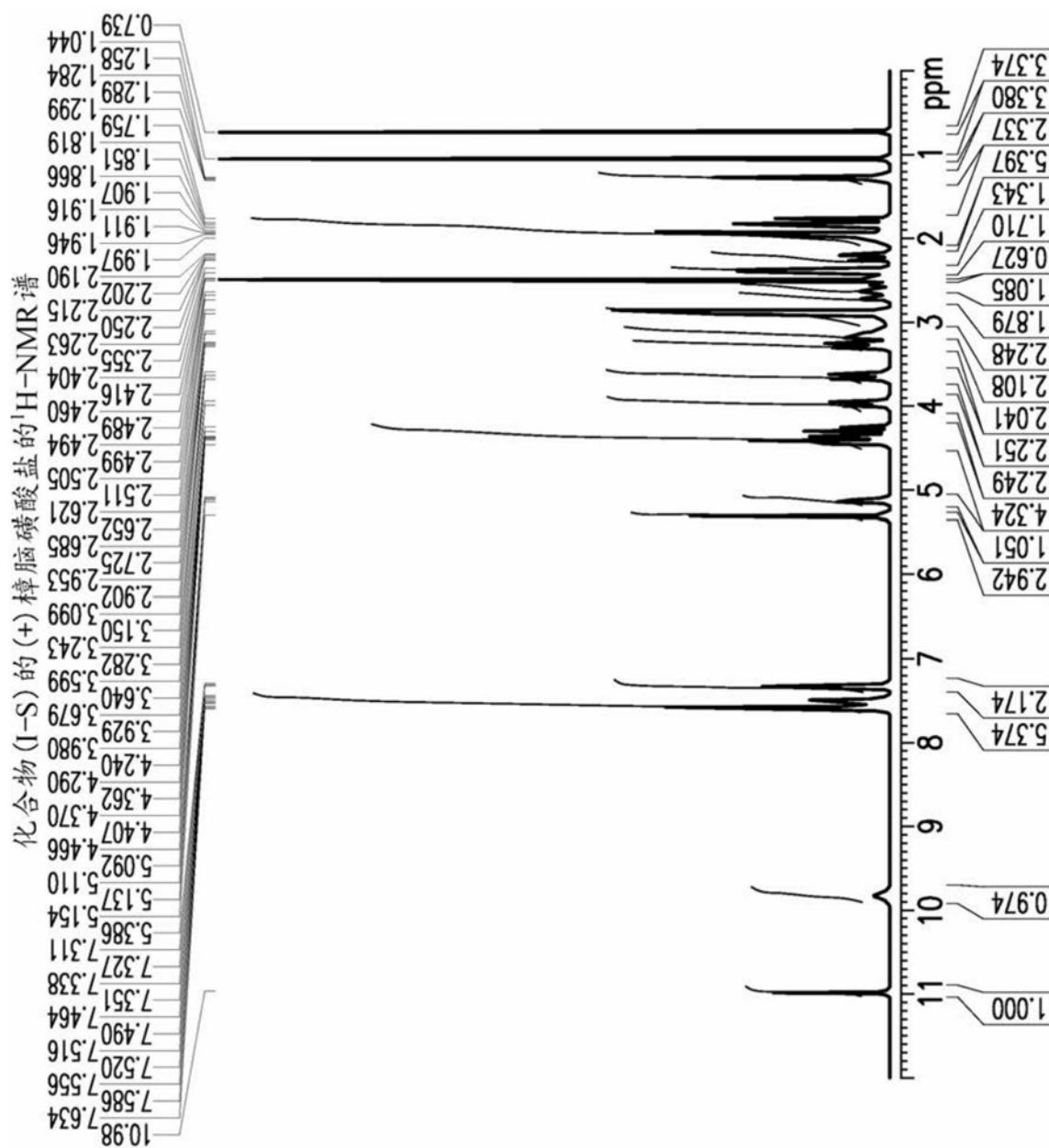


图35

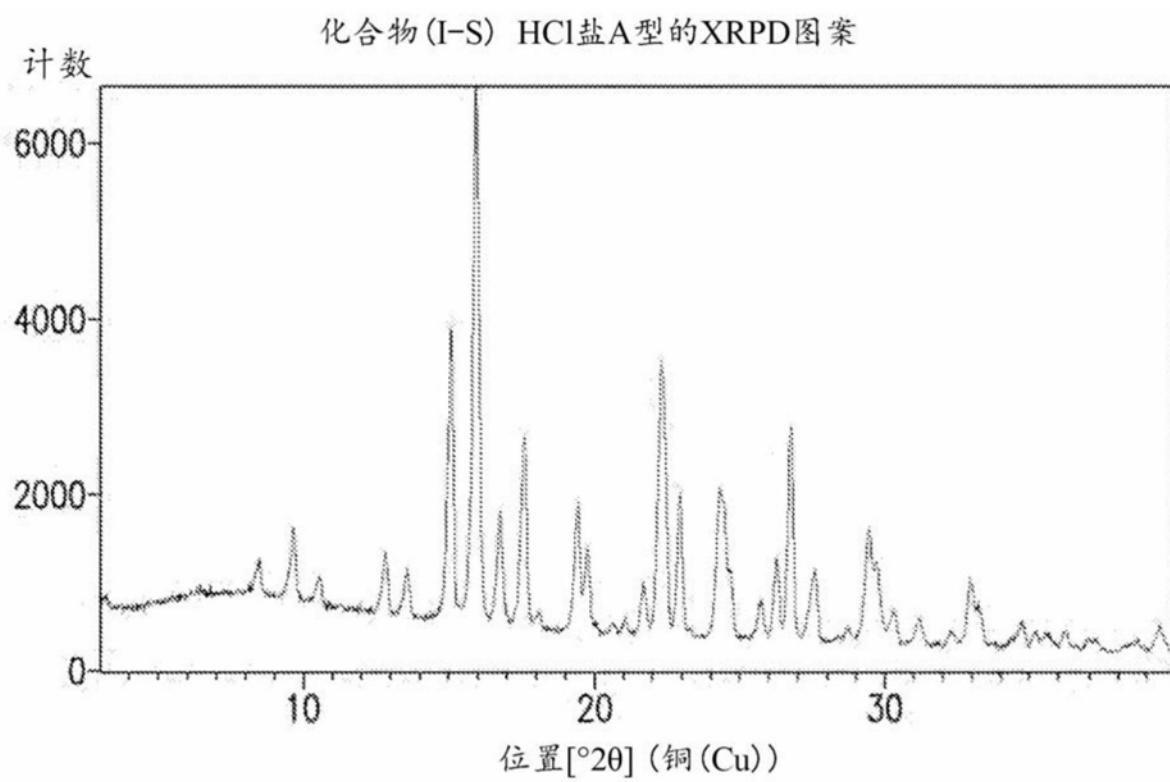


图36

## 化合物(I-S) HCl盐A型的晶癖

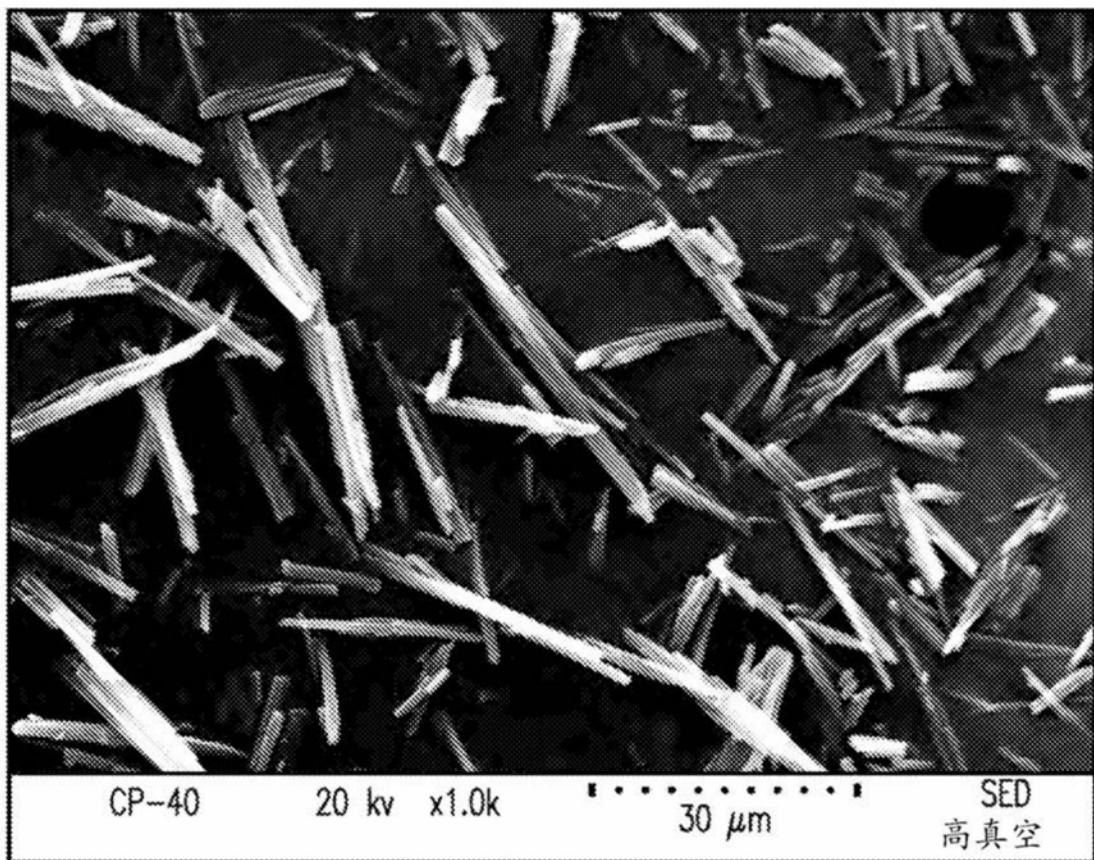


图37

化合物(I-S) HCl盐A型的DSC温谱图

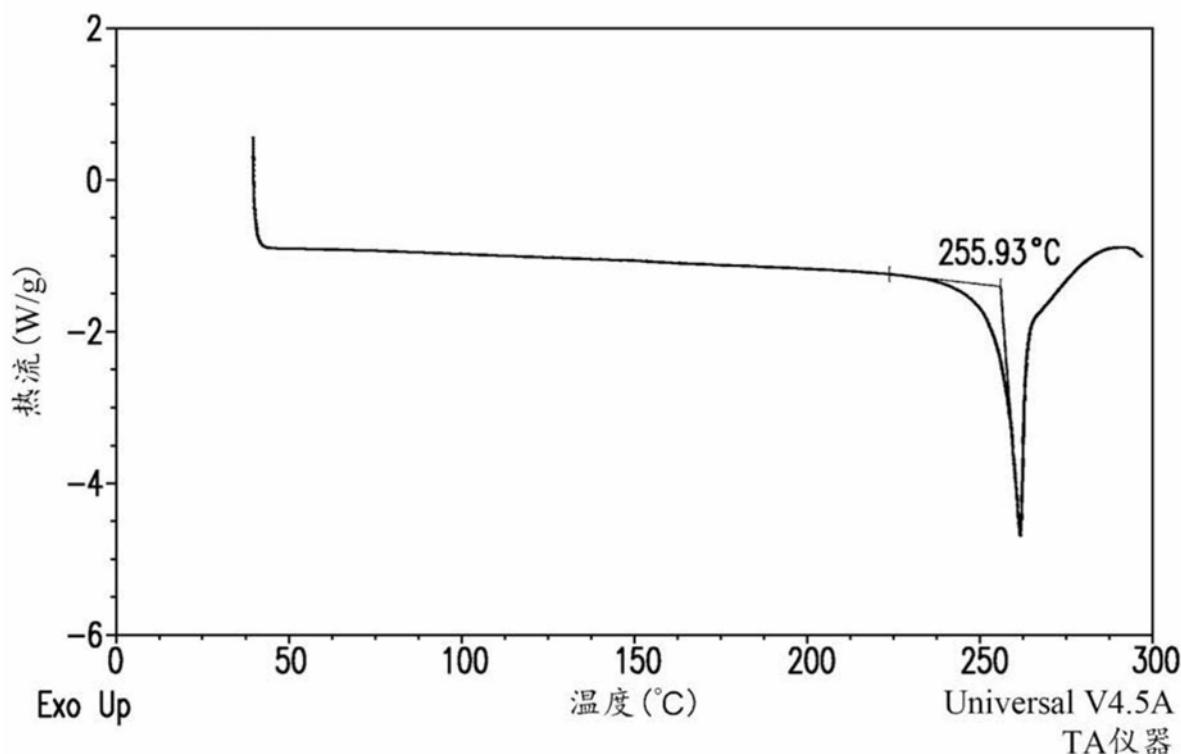


图38

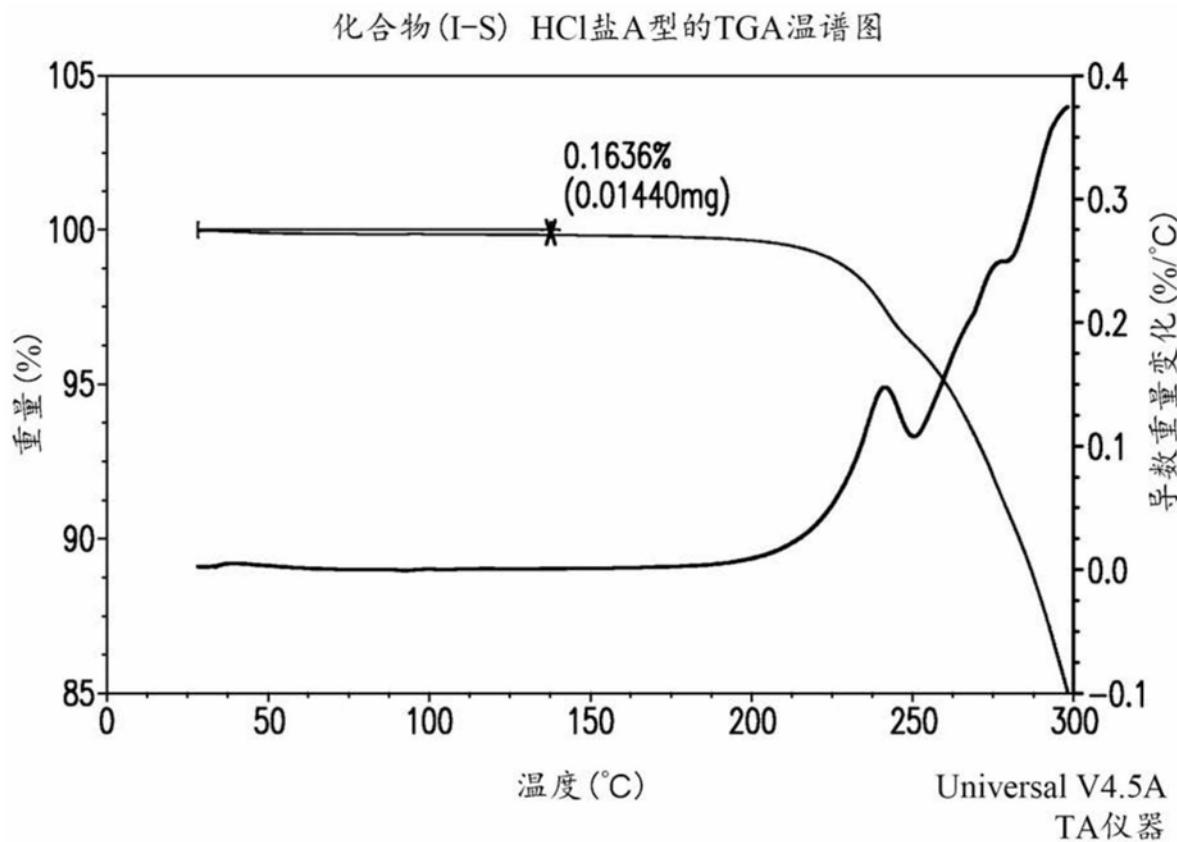


图39

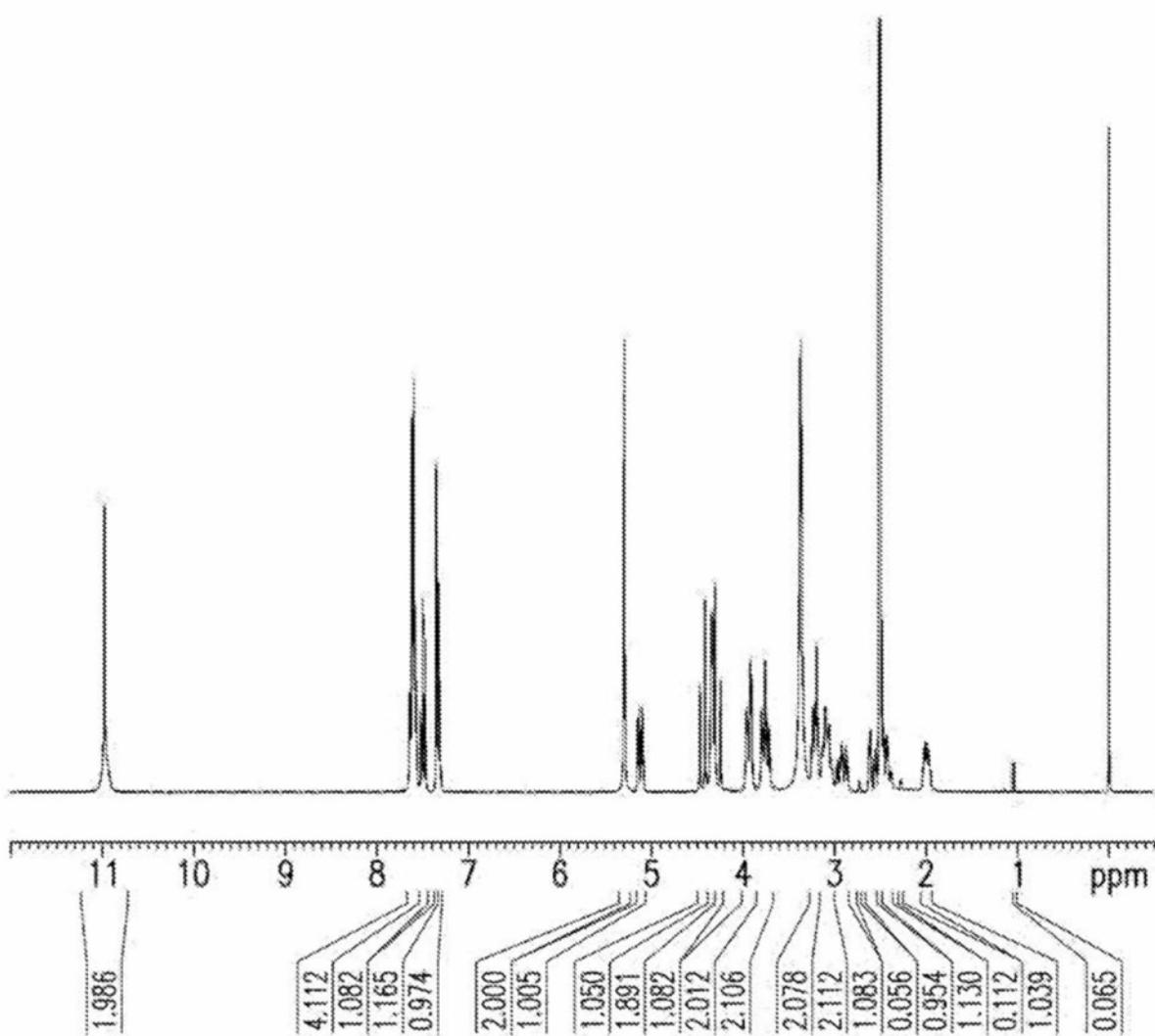
化合物(I-S) HCl盐A型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图40

## 化合物(I-S) HCl盐A型的DVS曲线

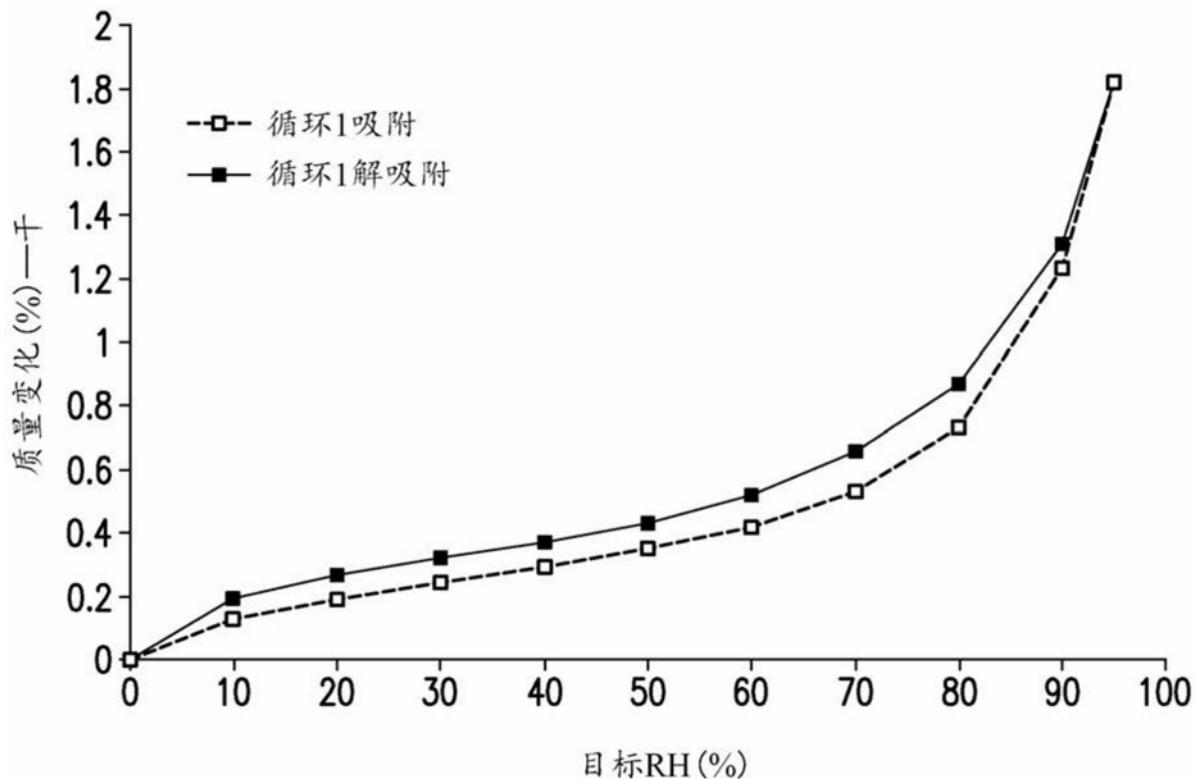


图41

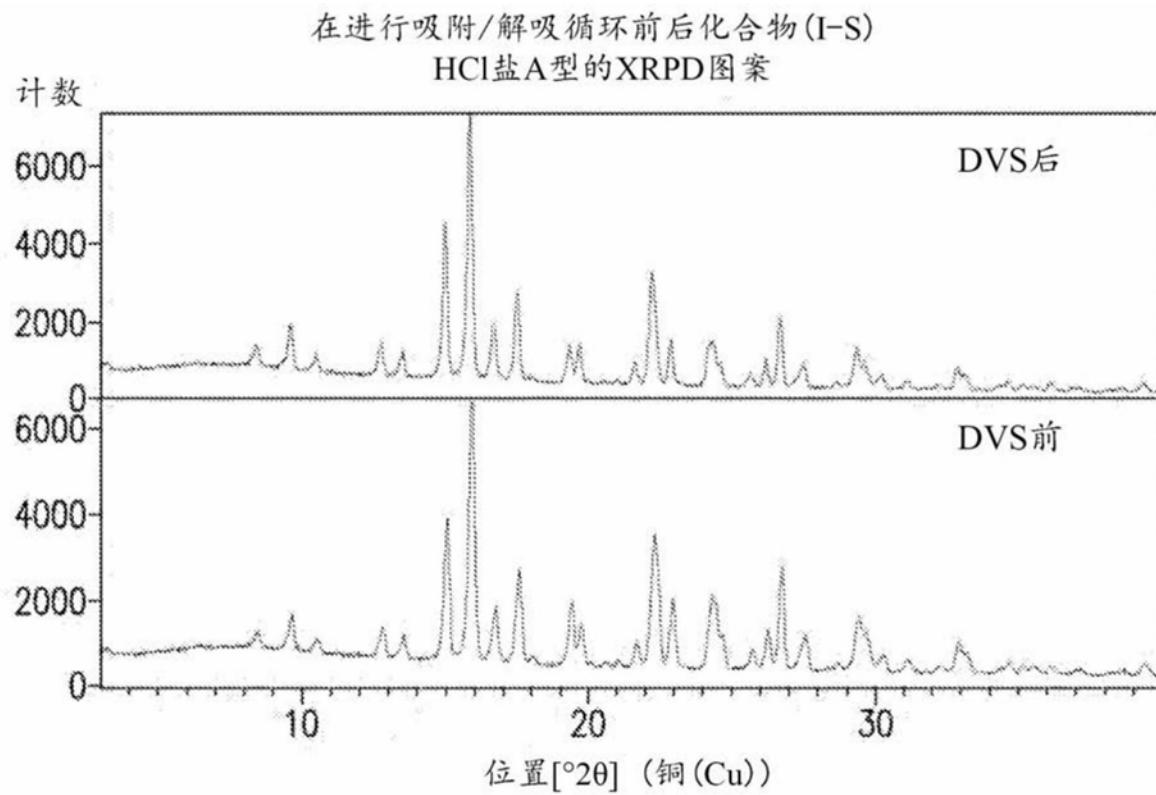


图42

在施加2000-psi约1分钟后化合物(I-S)  
HCl盐A型的XRPD图案

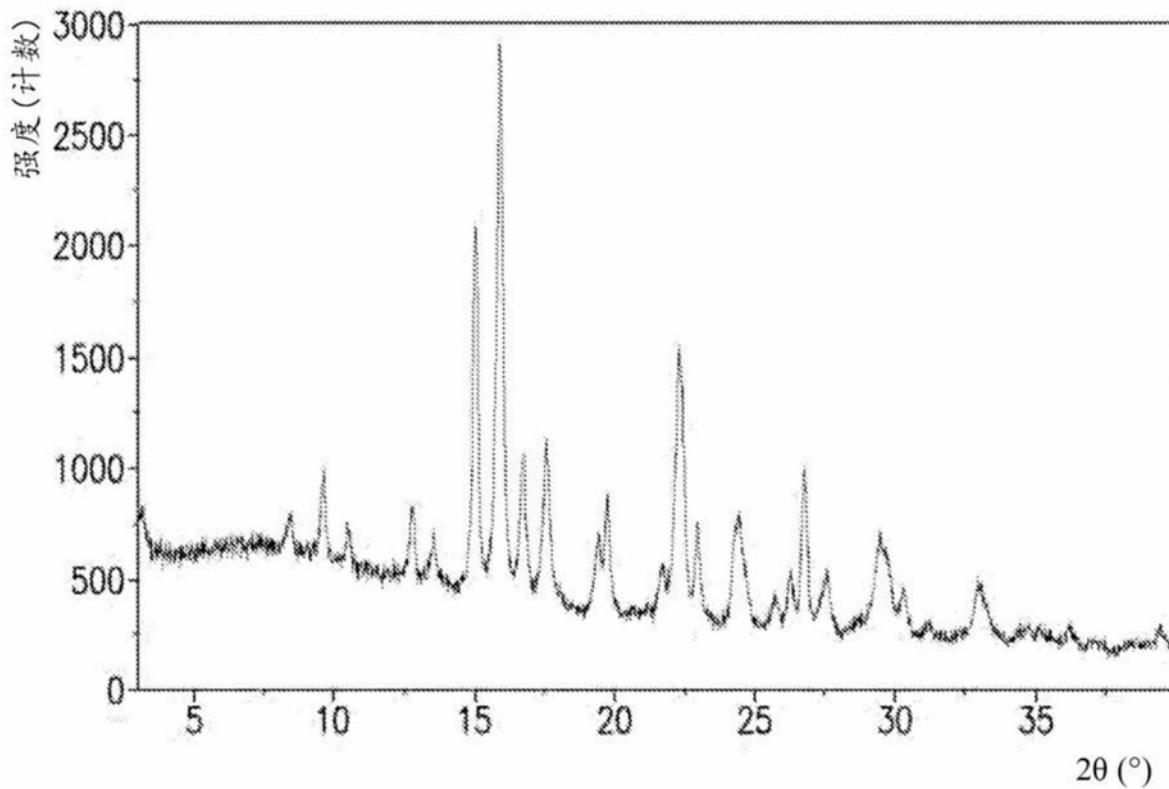


图43

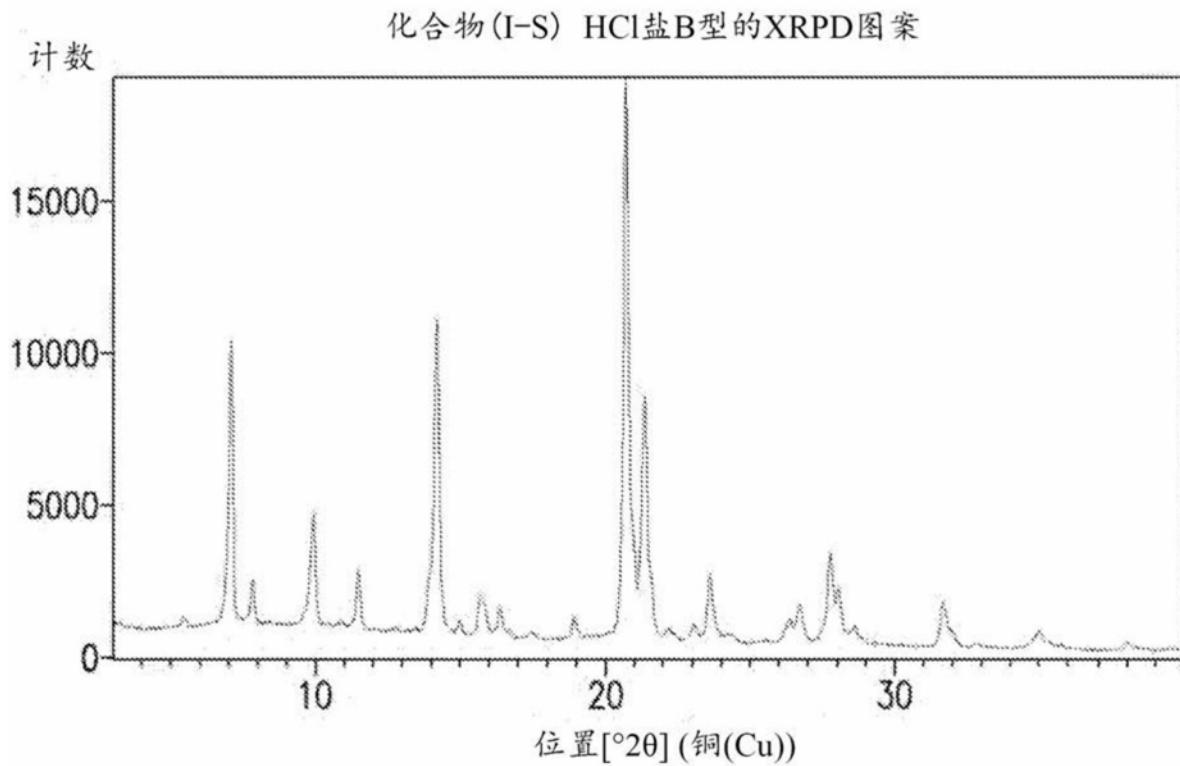


图44

## 化合物(I-S) HCl盐B型的晶癖

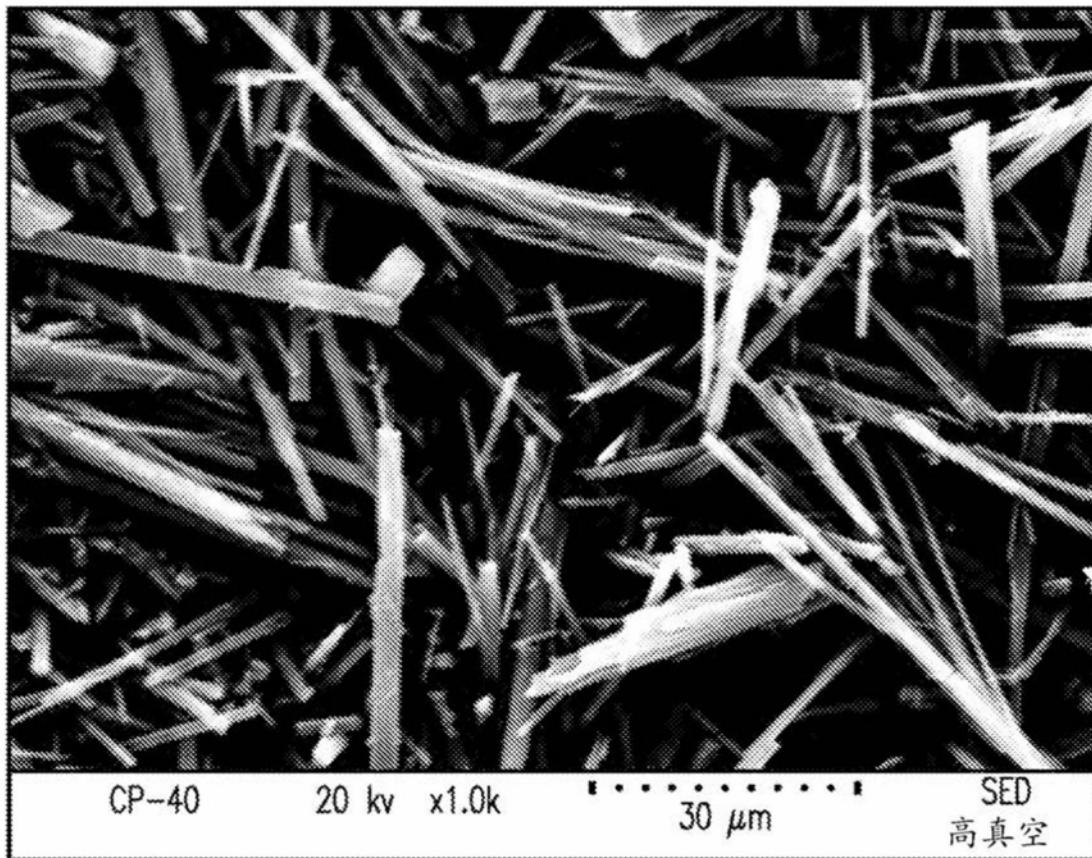


图45

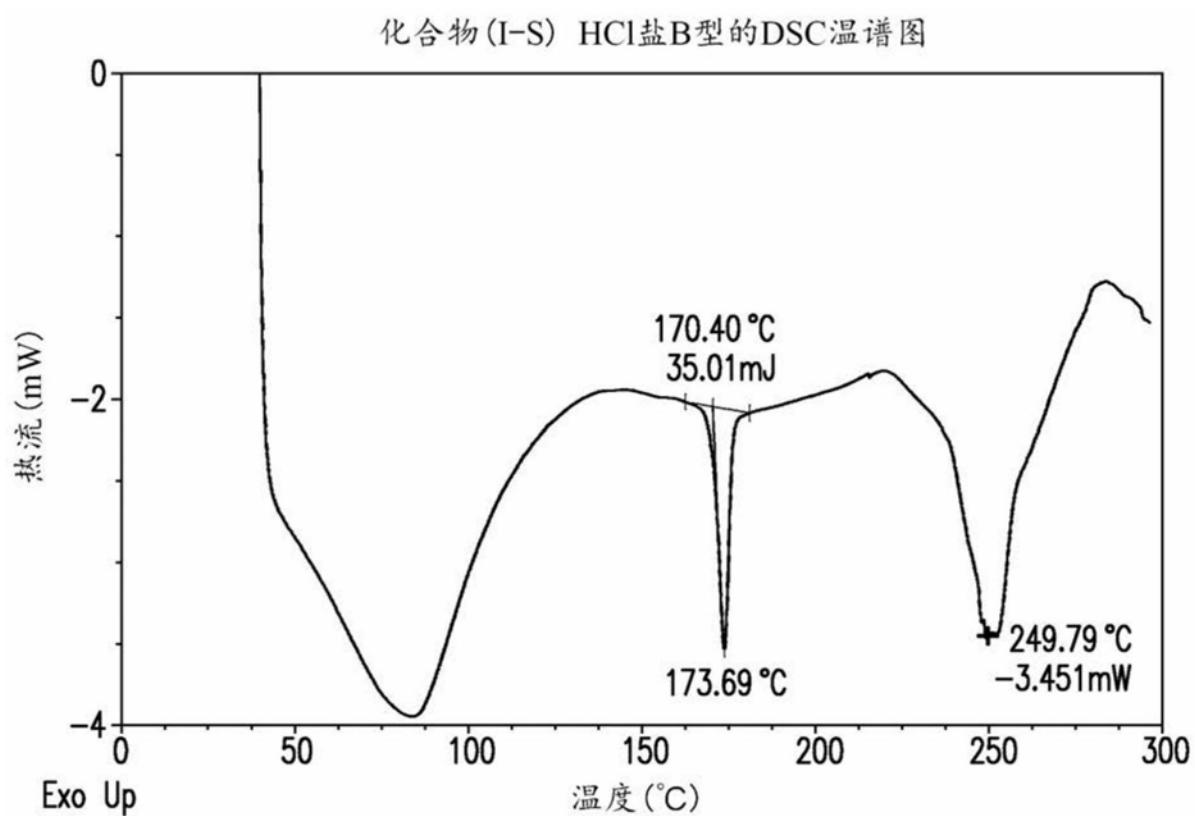


图46

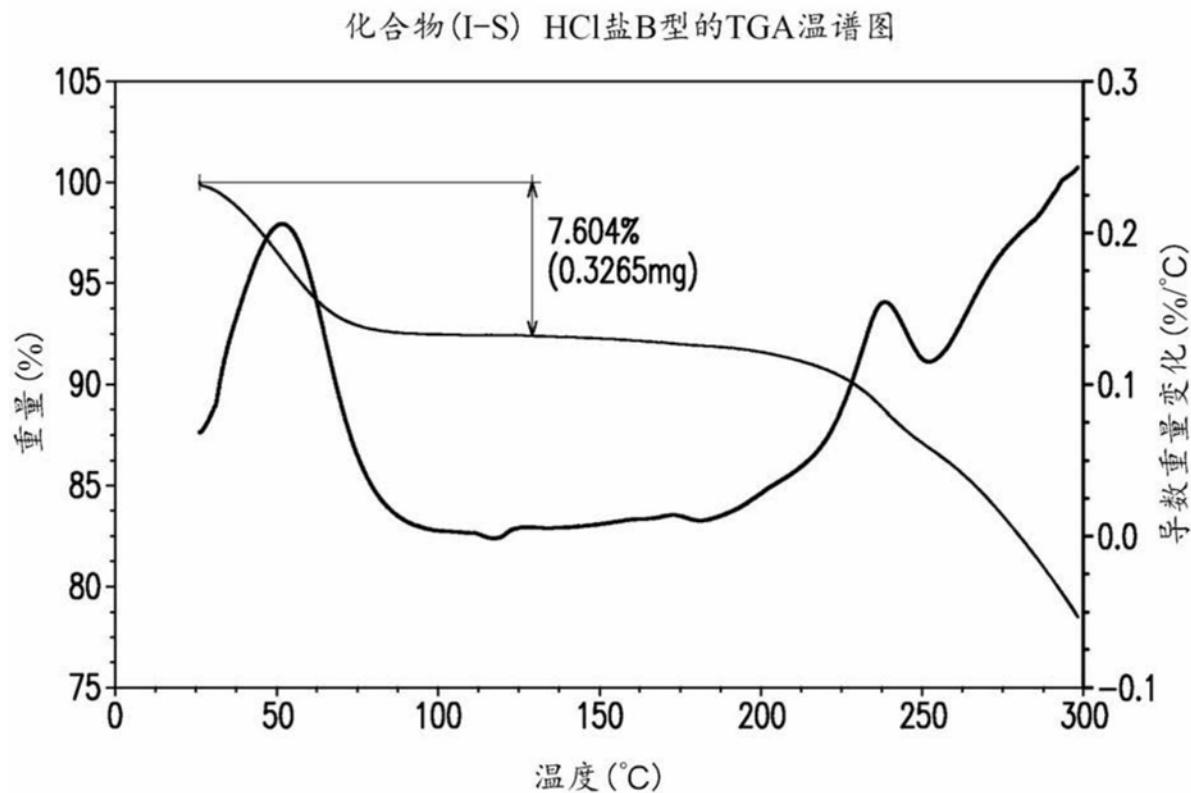


图47

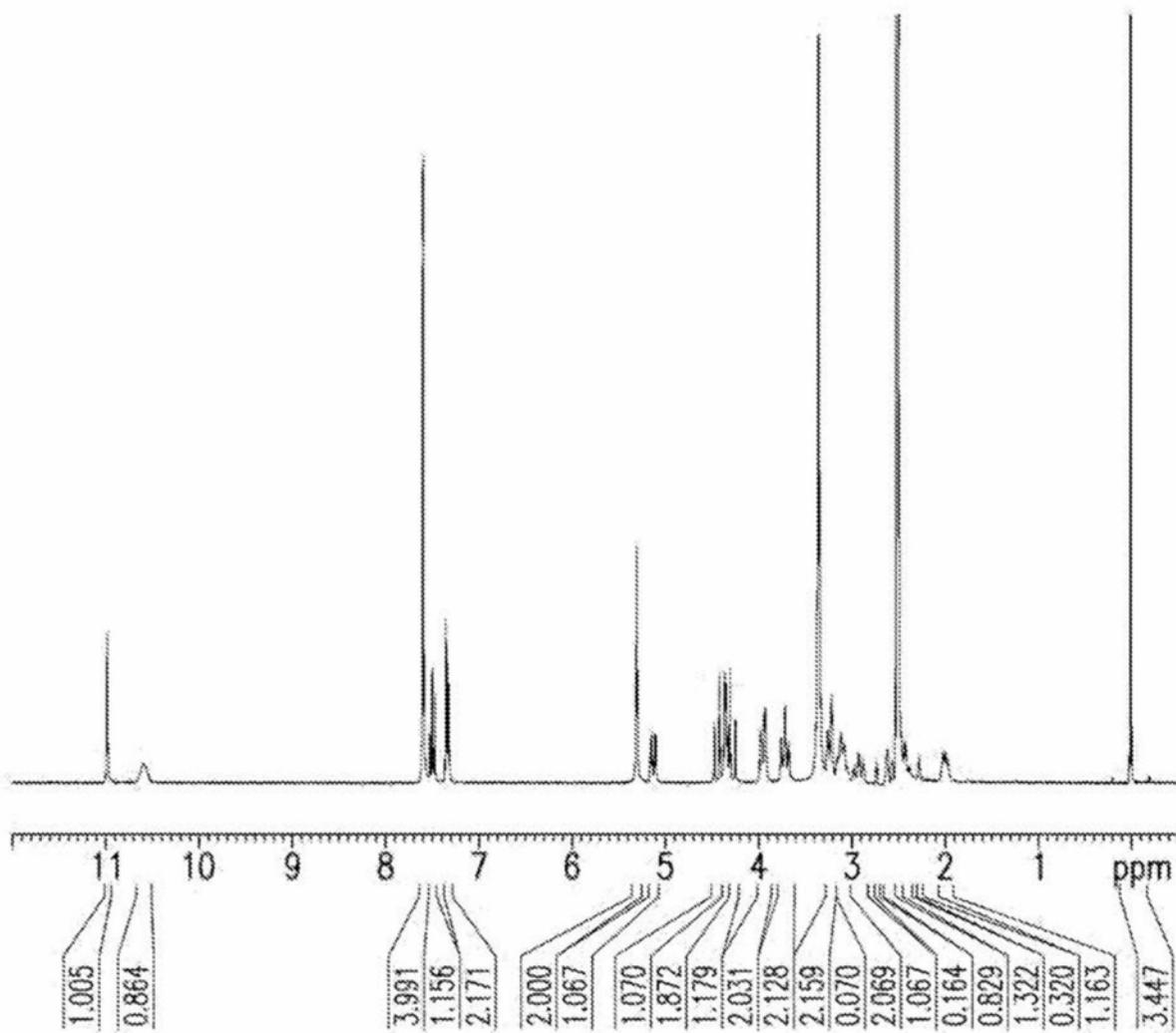
化合物(I-S) HCl盐B型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图48

## 在环境下保存后化合物(I-S) HCl盐B型的XRPD图案

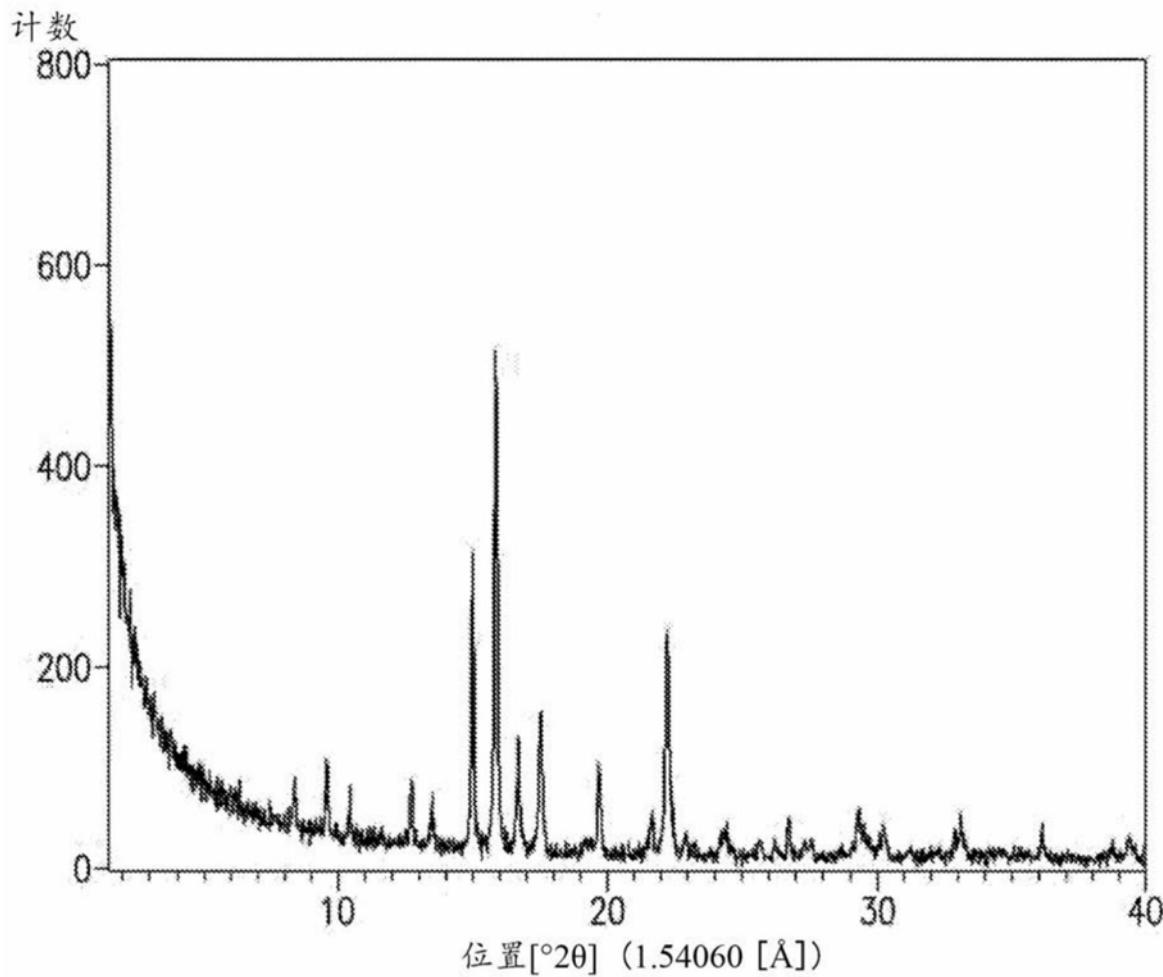


图49

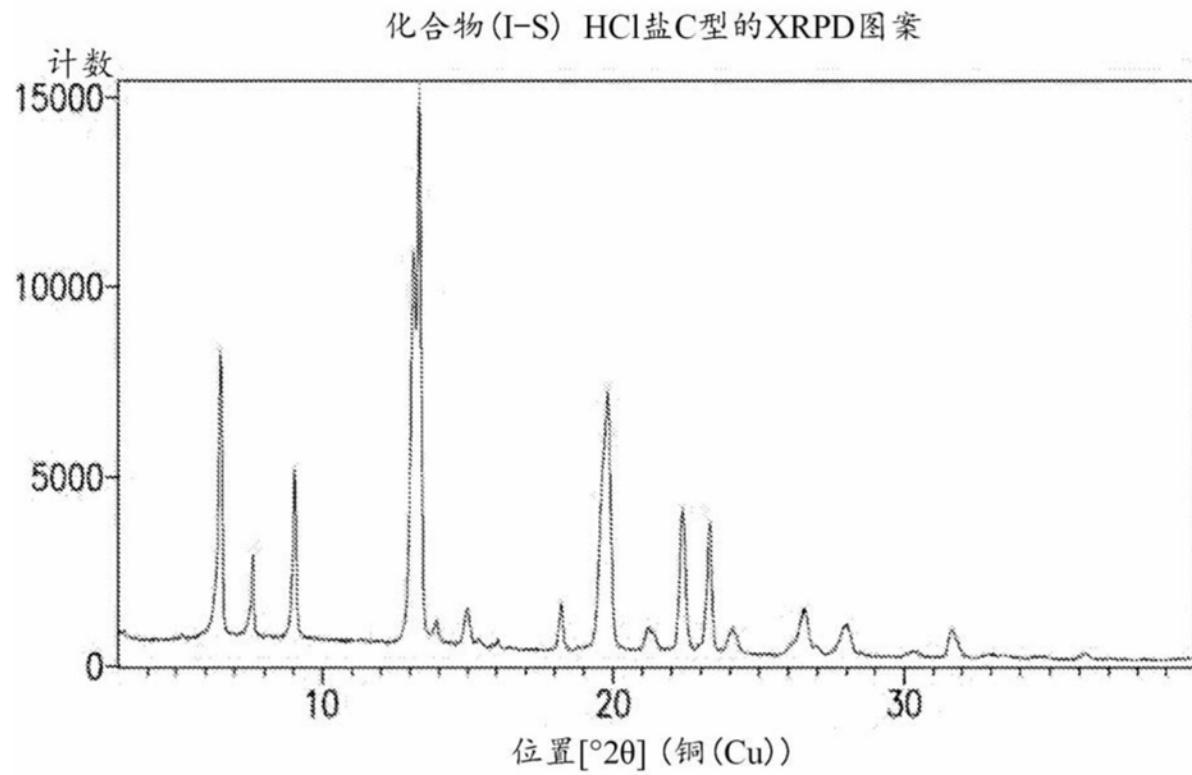


图50

## 化合物(I-S) HCl盐C型的晶癖

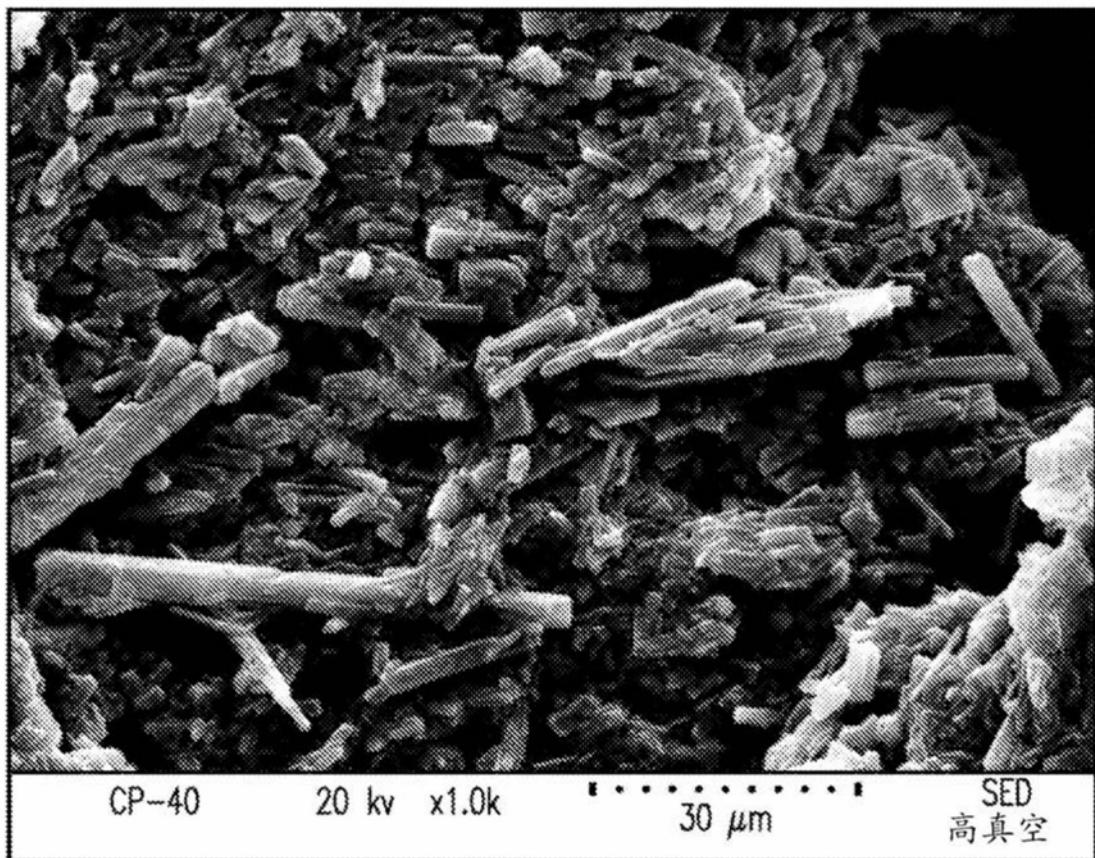


图51

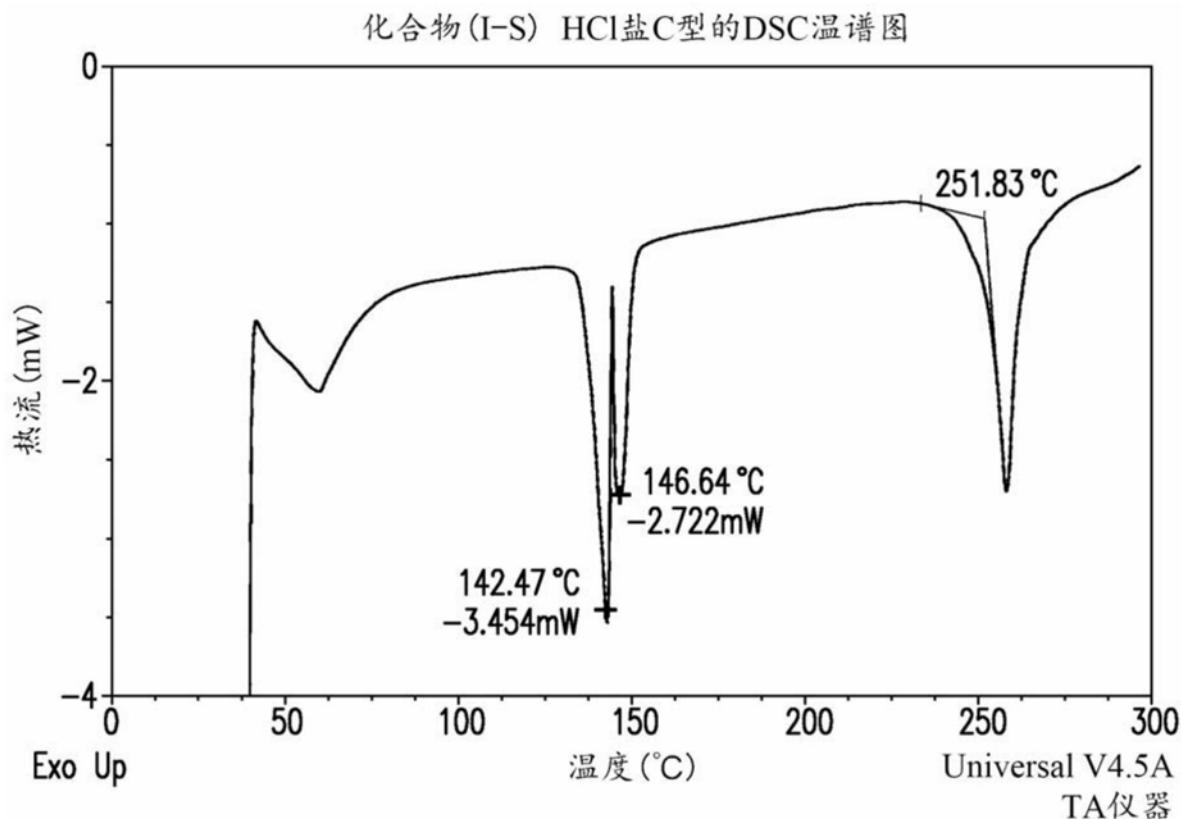


图52

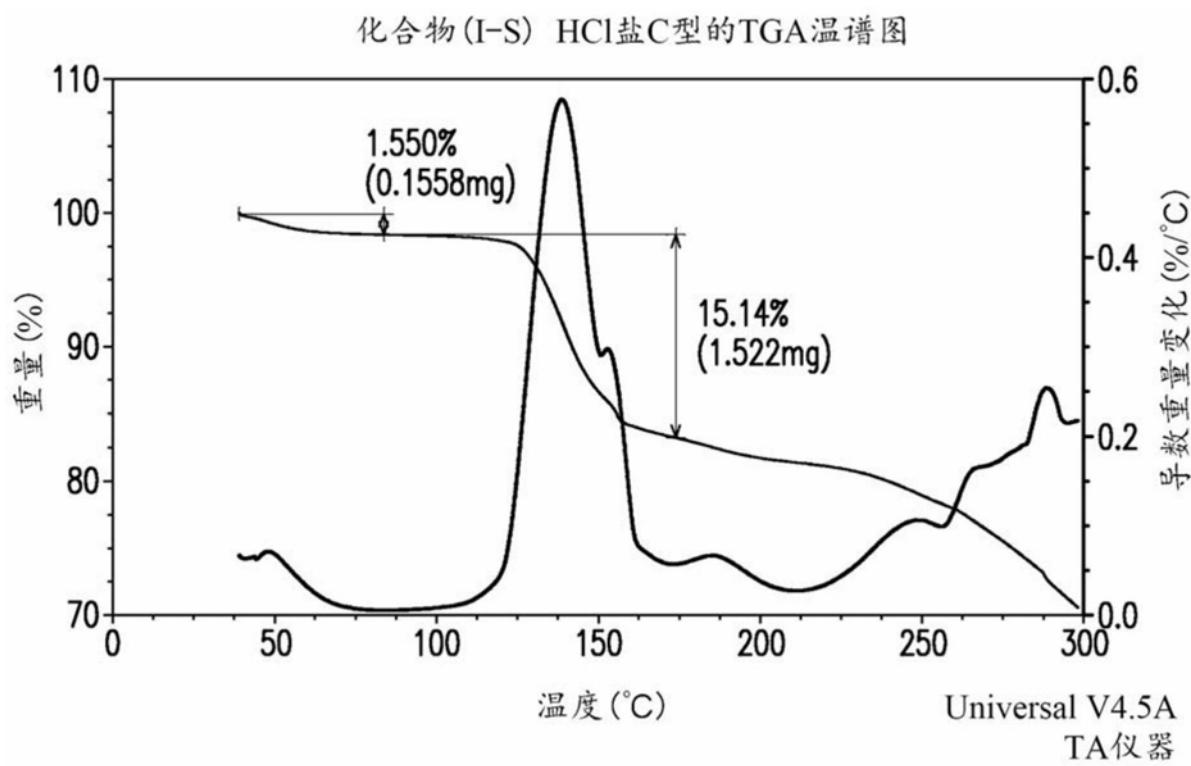


图53

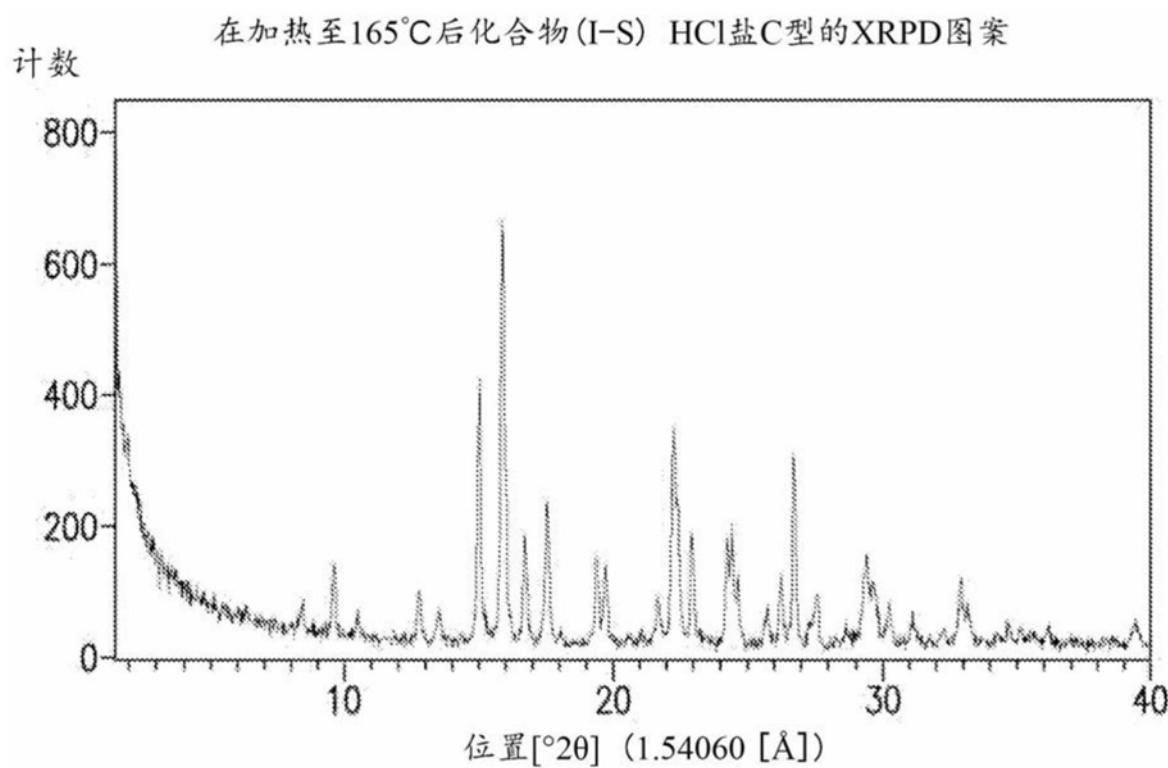


图54

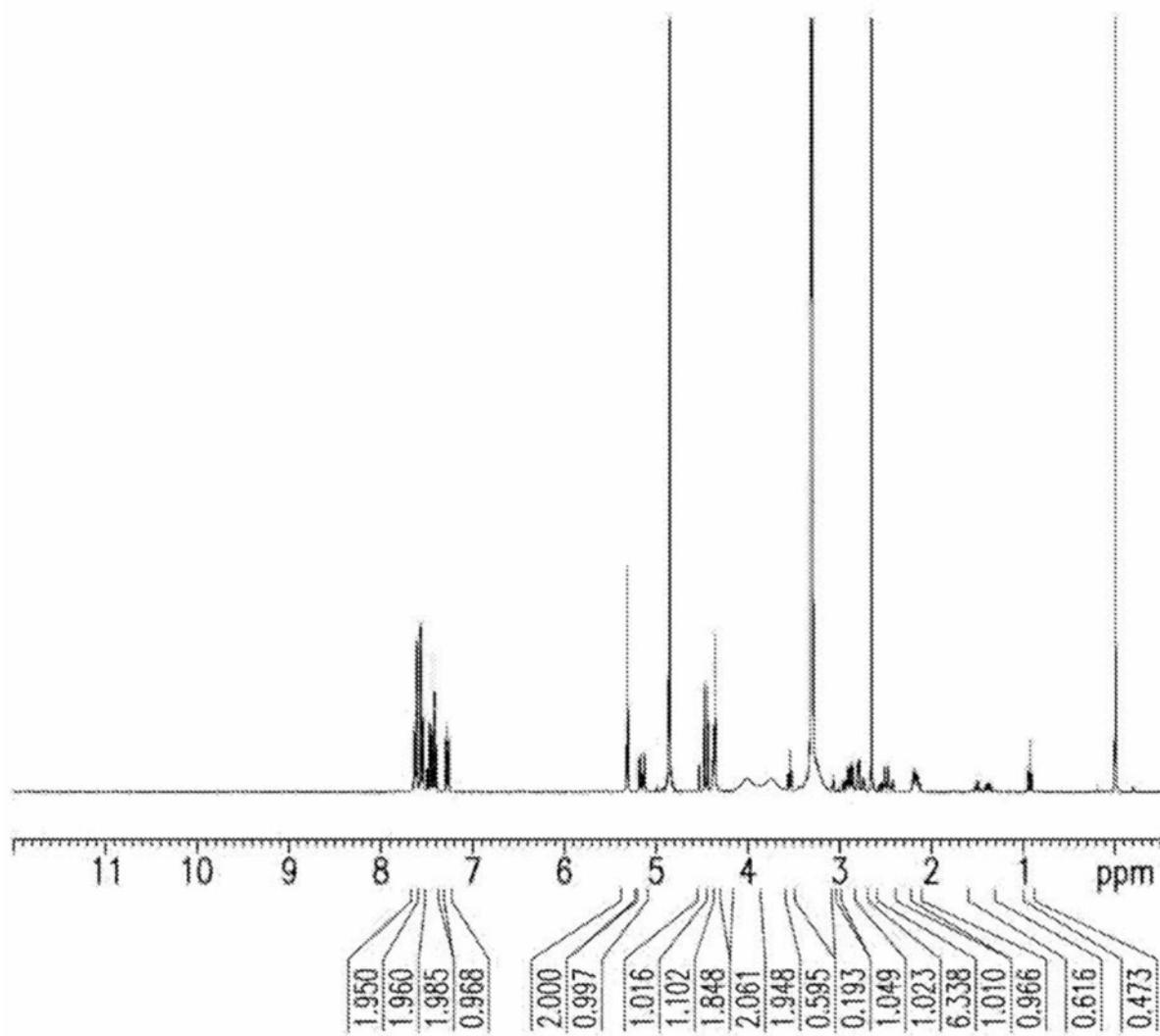
化合物(I-S) HCl盐C型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图55

在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)  
HCl盐C型的XRPD图案

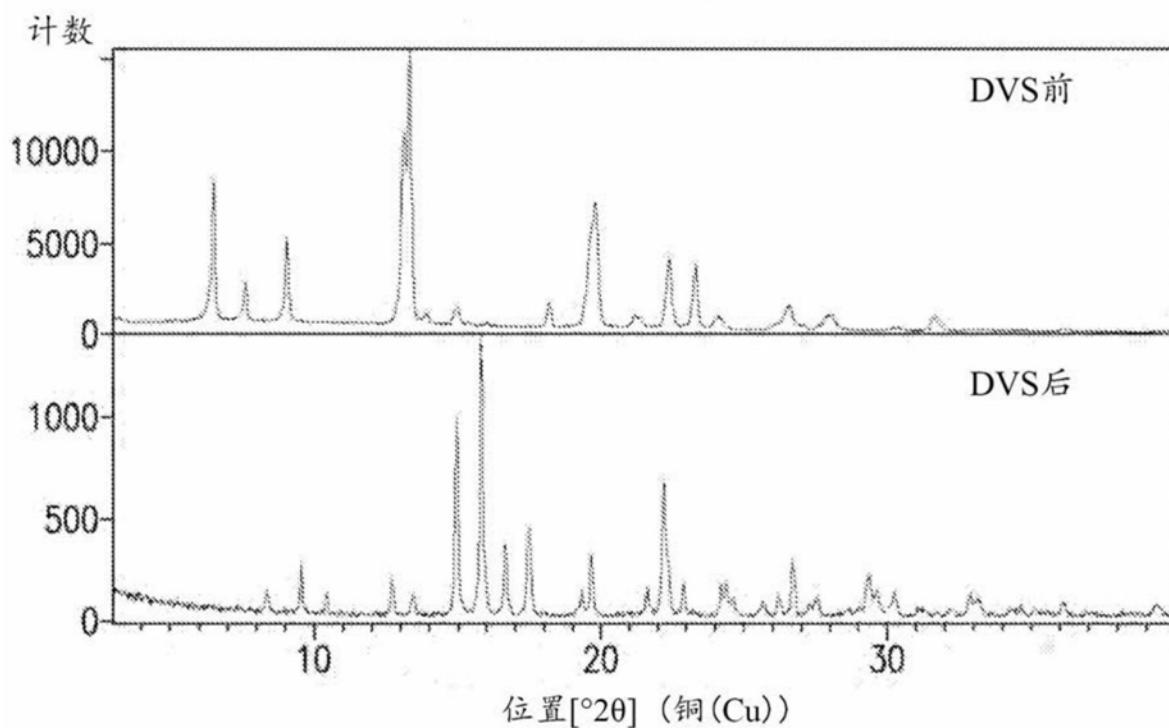


图56

化合物(I-S) HCl盐D型的XRPD图案

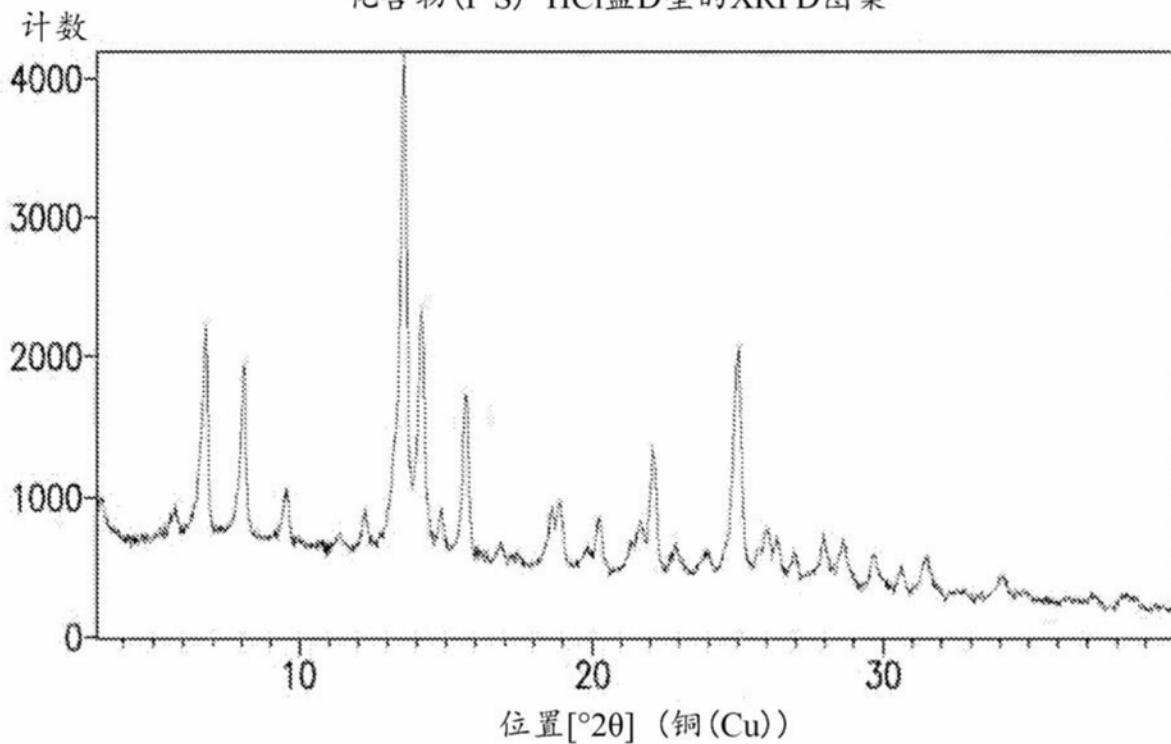


图57

## 化合物(I-S) HCl盐D型的晶癖

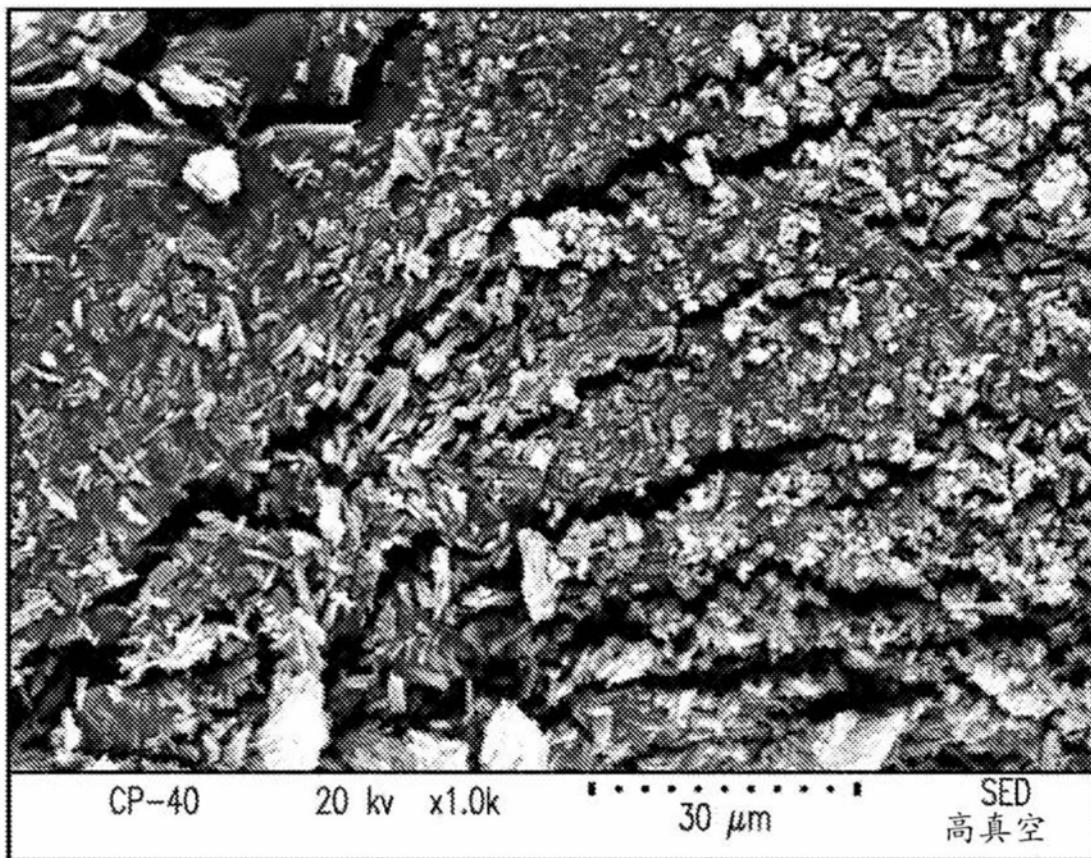


图58

化合物(I-S) HCl盐D型的DSC温谱图

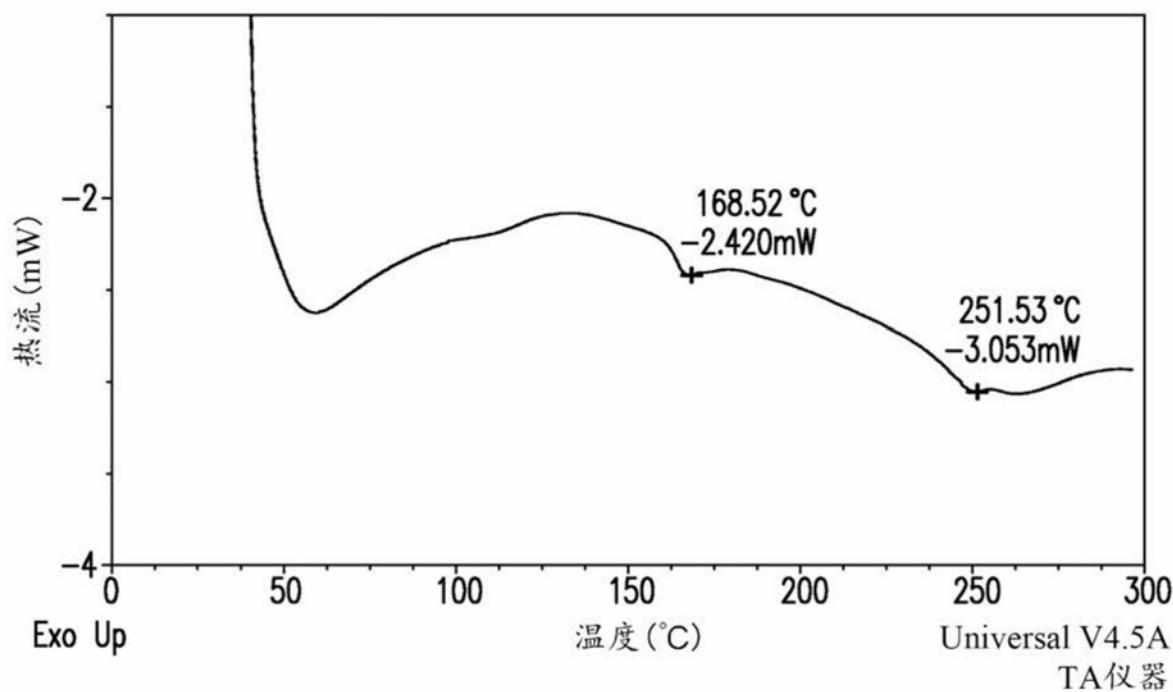


图59

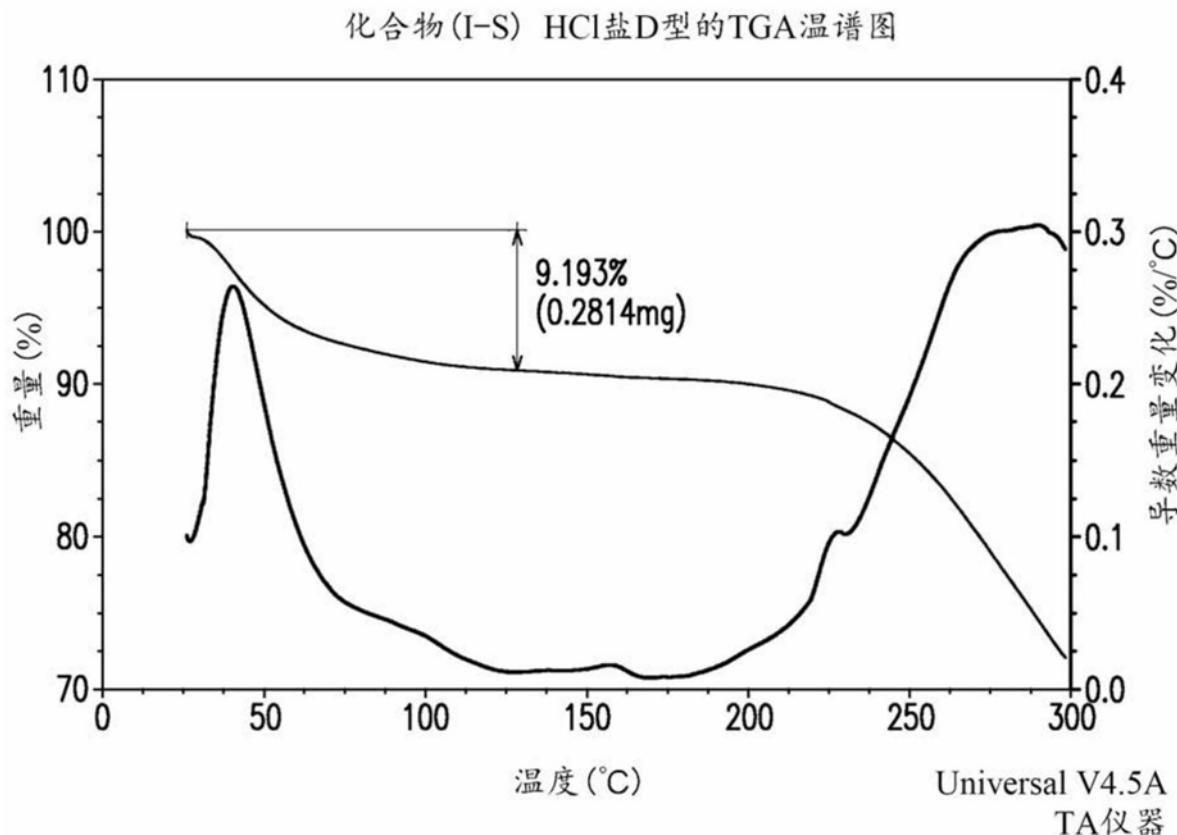


图60

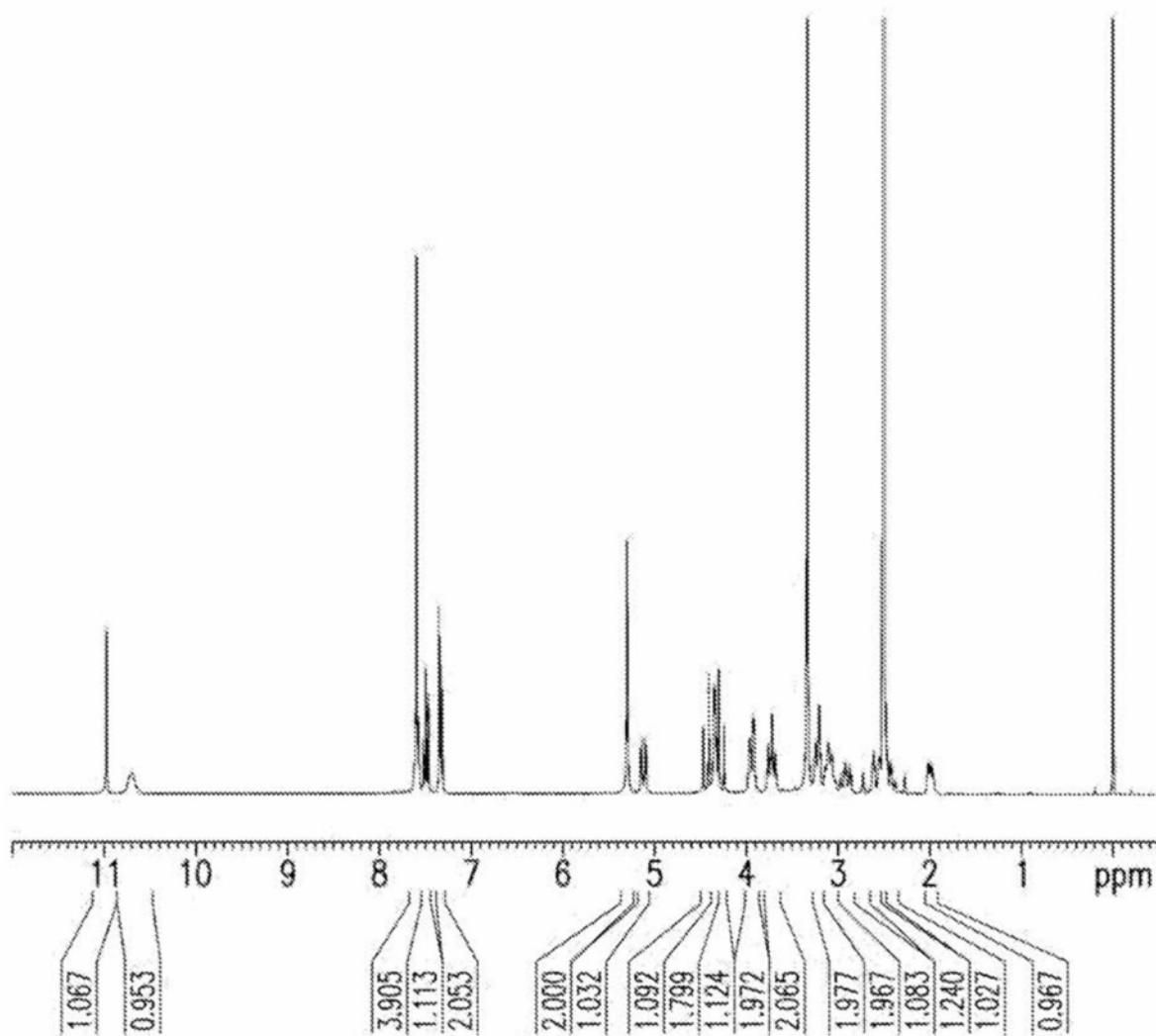
化合物(I-S) HCl盐D型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图61

化合物(I-S) HCl盐D型的DVS曲线

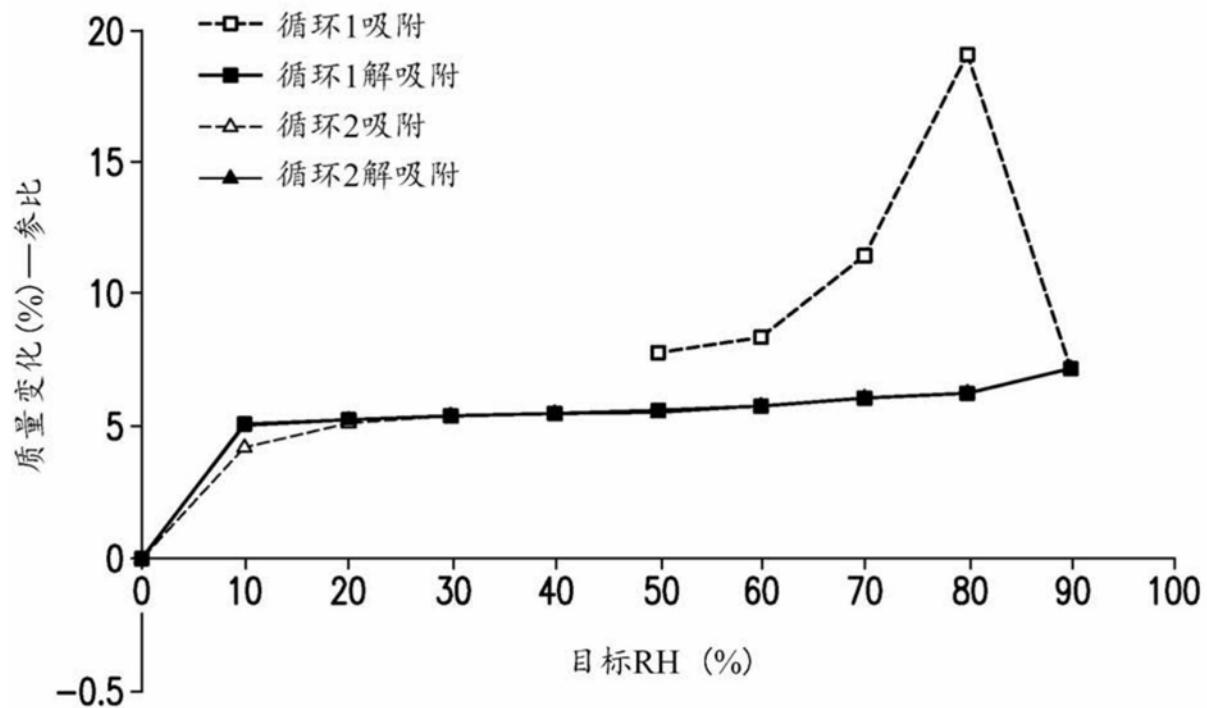


图62

在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)  
HCl盐D型的XRPD图案

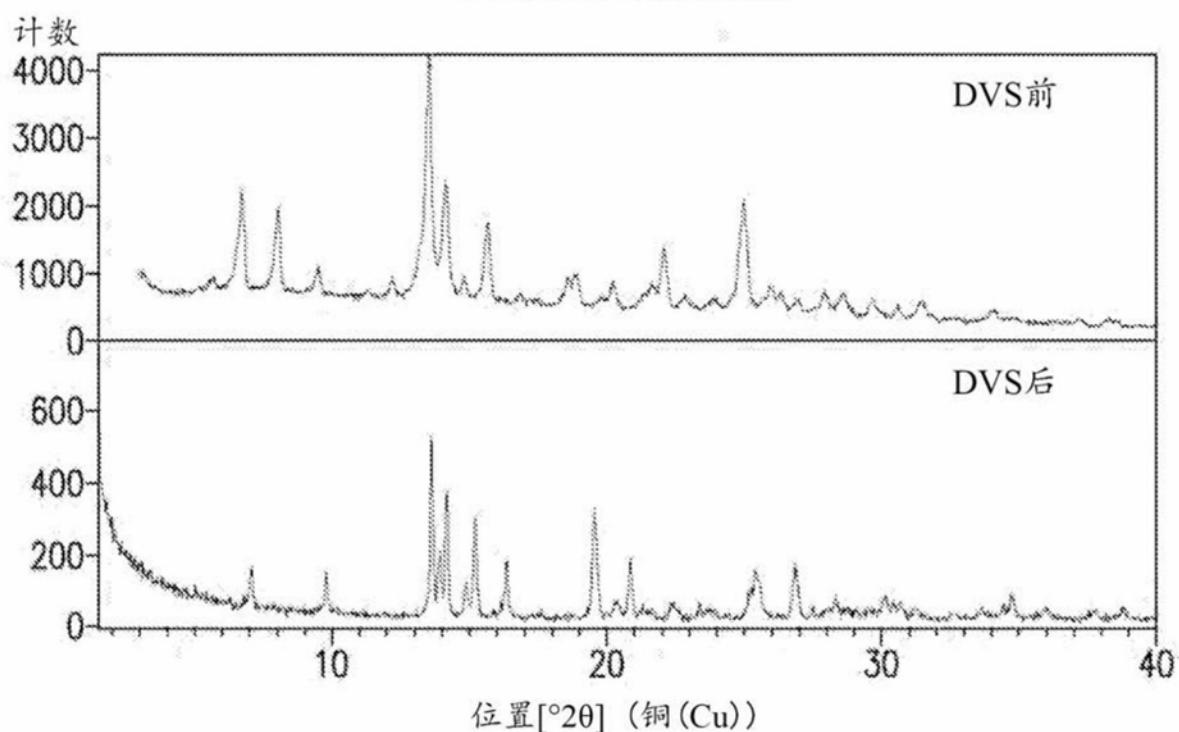


图63

化合物(I-S) HCl盐E型的XRPD图案

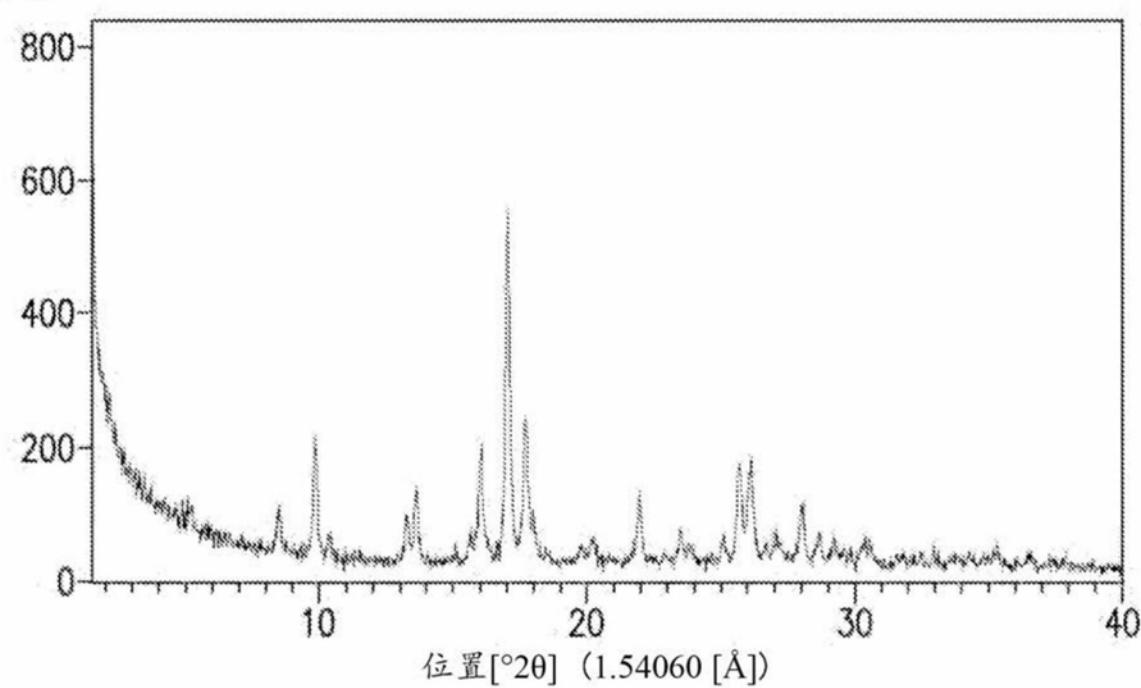


图64

## 化合物(I-S) HCl盐E型的晶癖

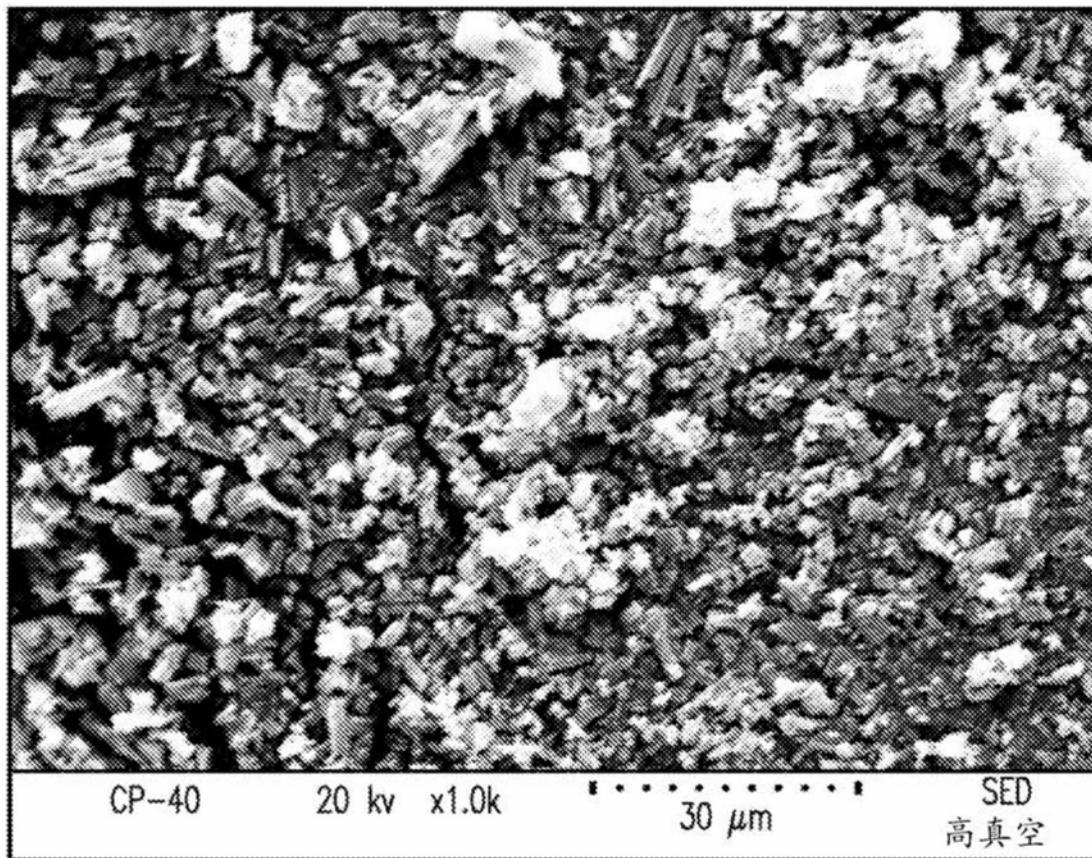


图65

化合物(I-S) HCl盐E型的DSC温谱图

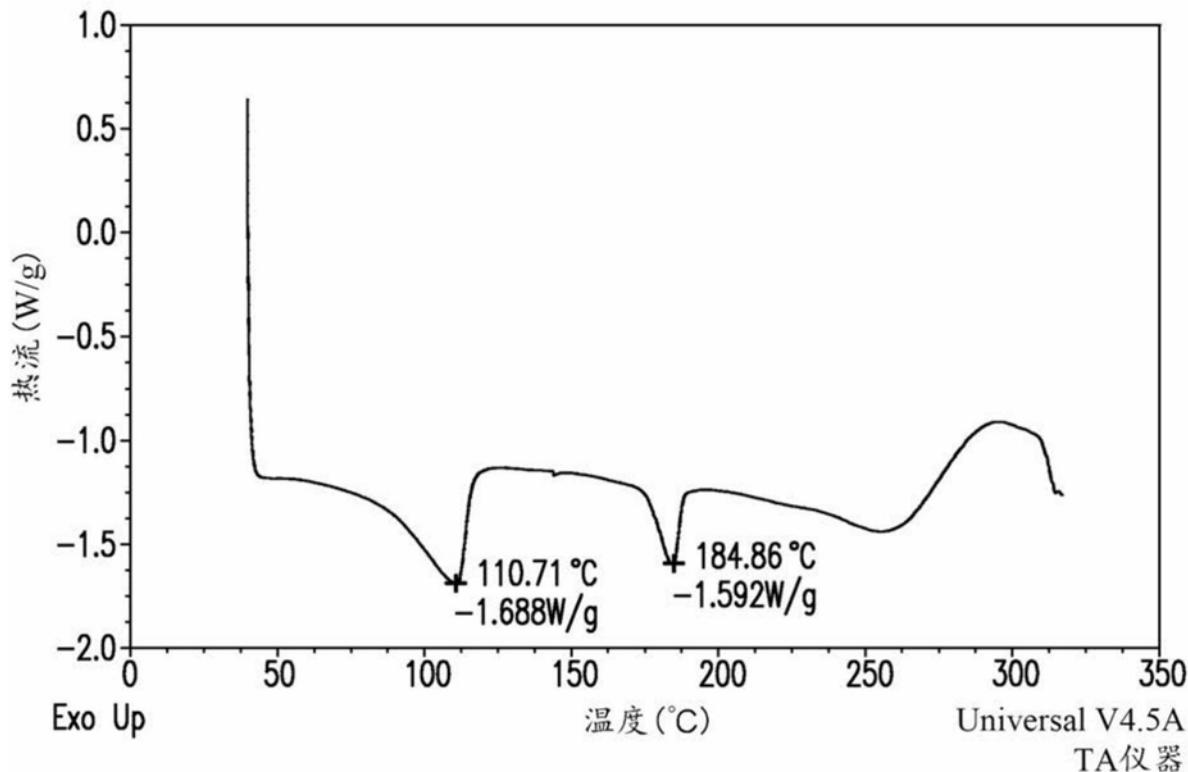


图66

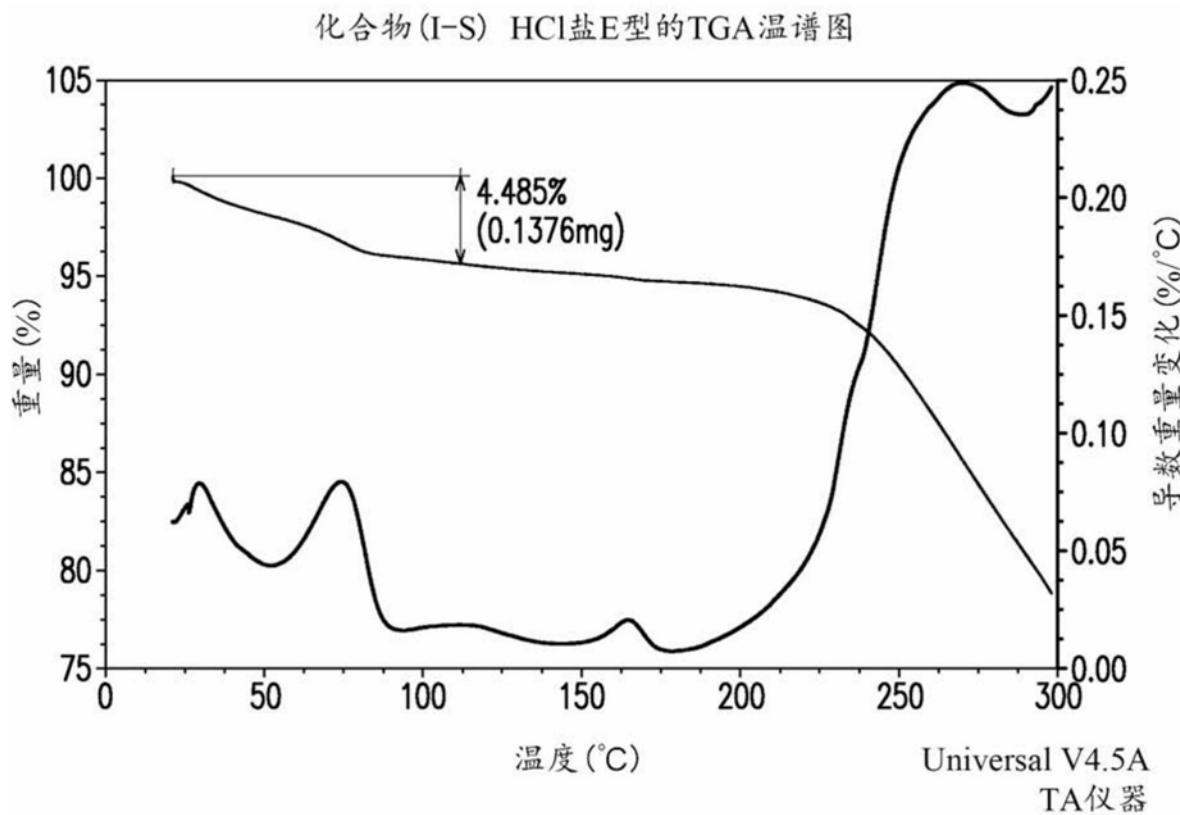


图67

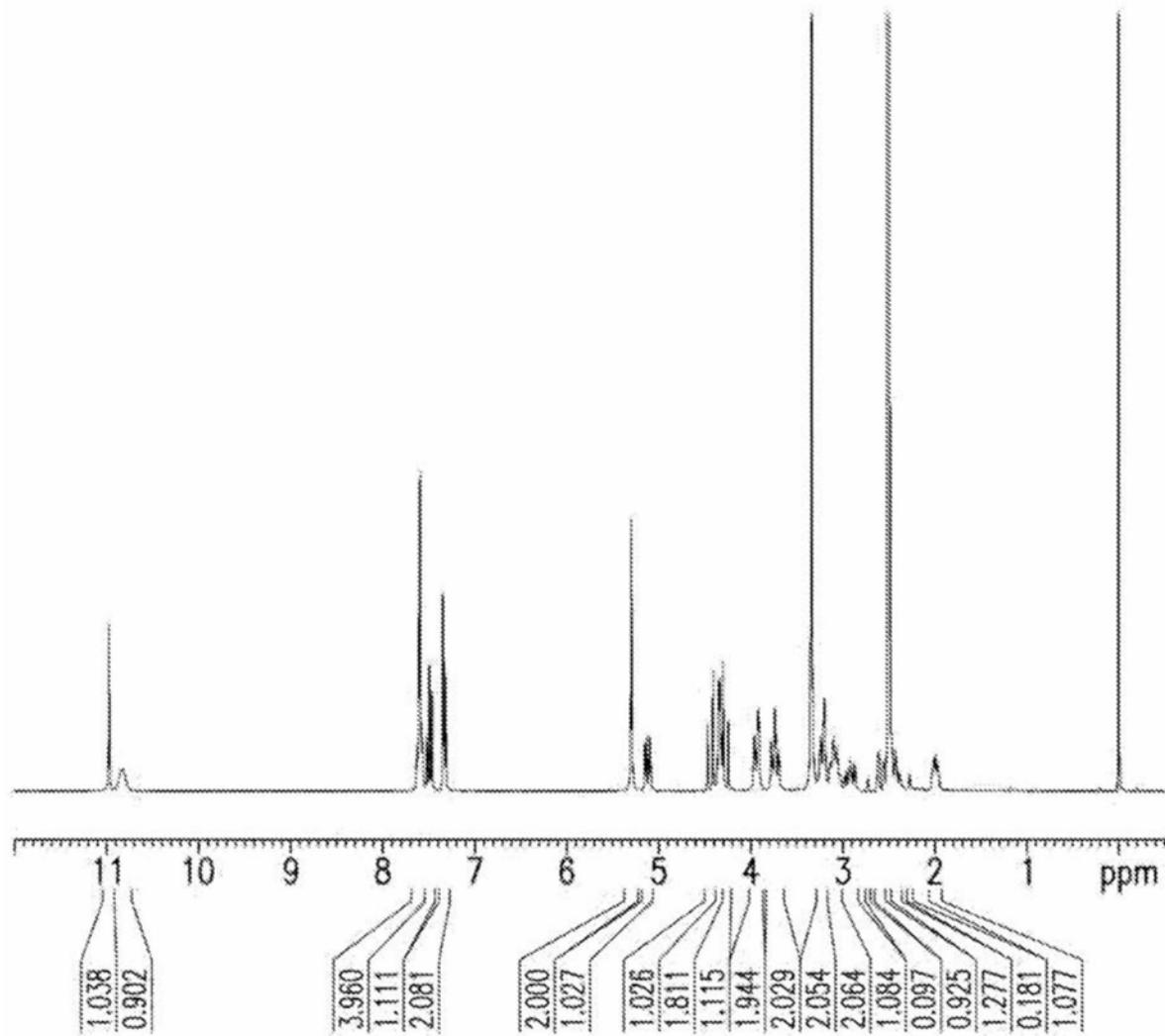
化合物(I-S) HCl盐E型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图68

化合物(I-S) HCl盐E型的DVS曲线

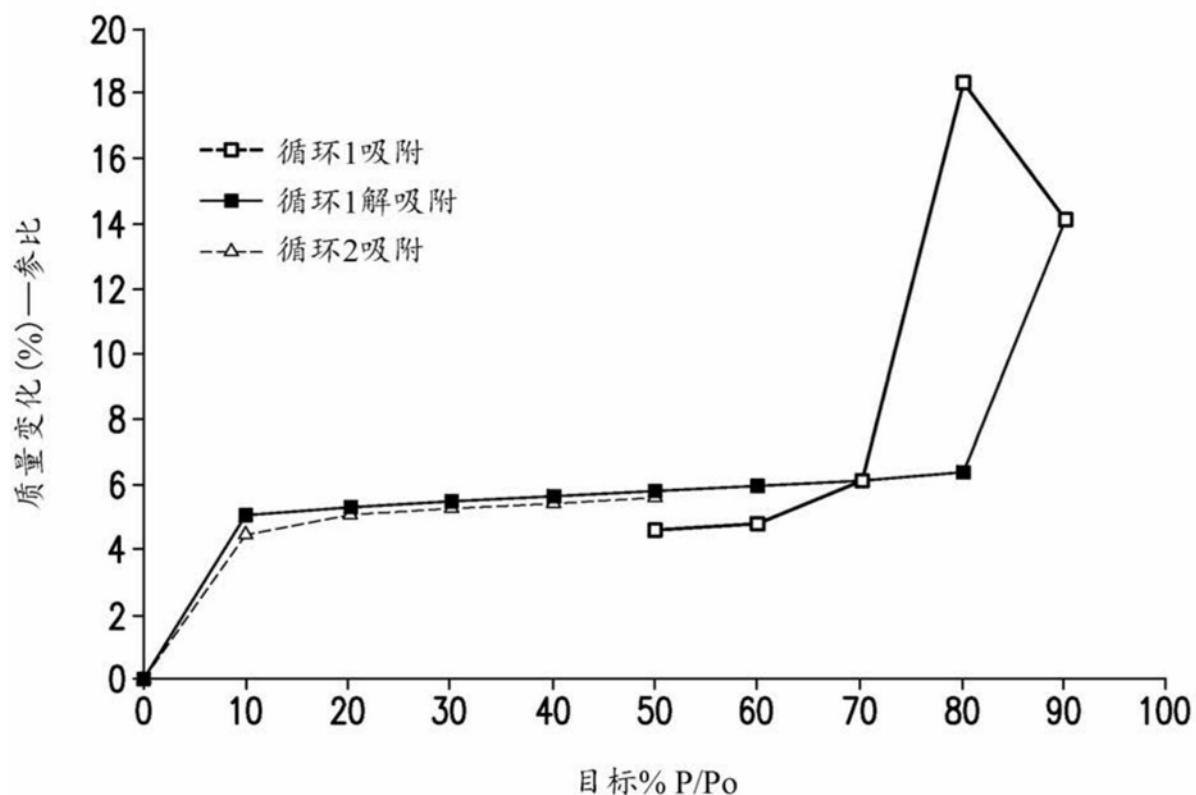


图69

在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S)  
HCl盐E型的XRPD图案

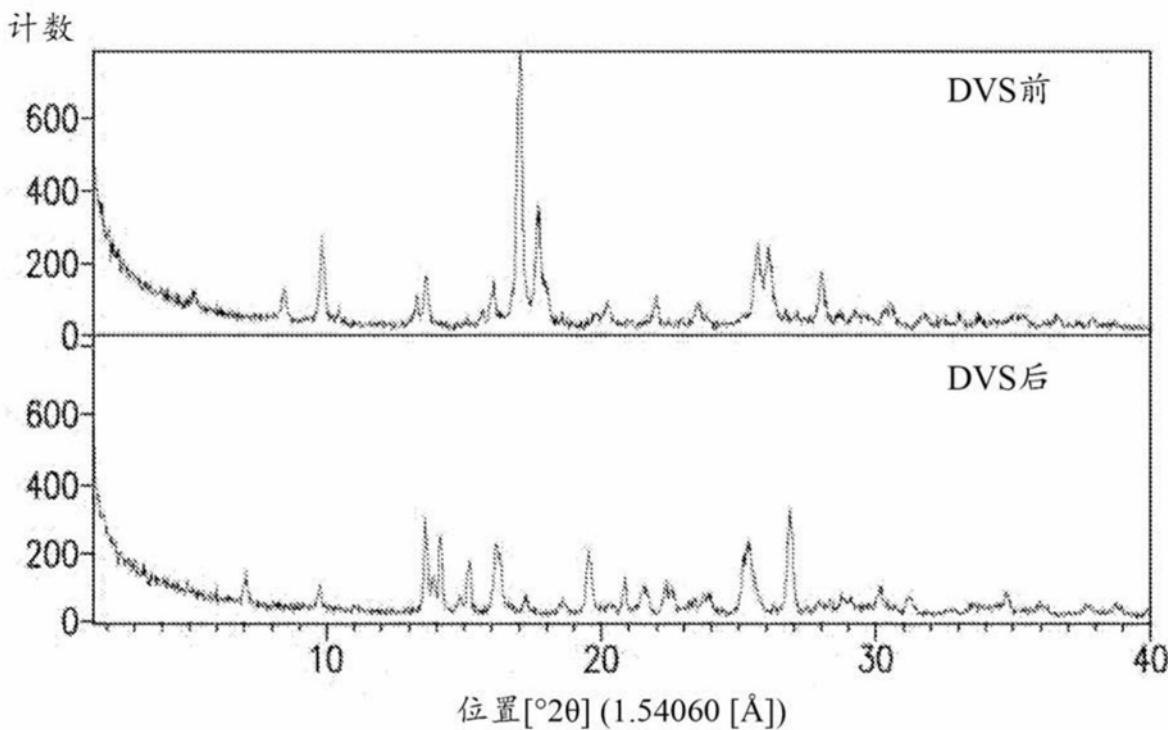


图70

在加热至120°C之后化合物(I-S)  
HCl盐E型的XRPD图案

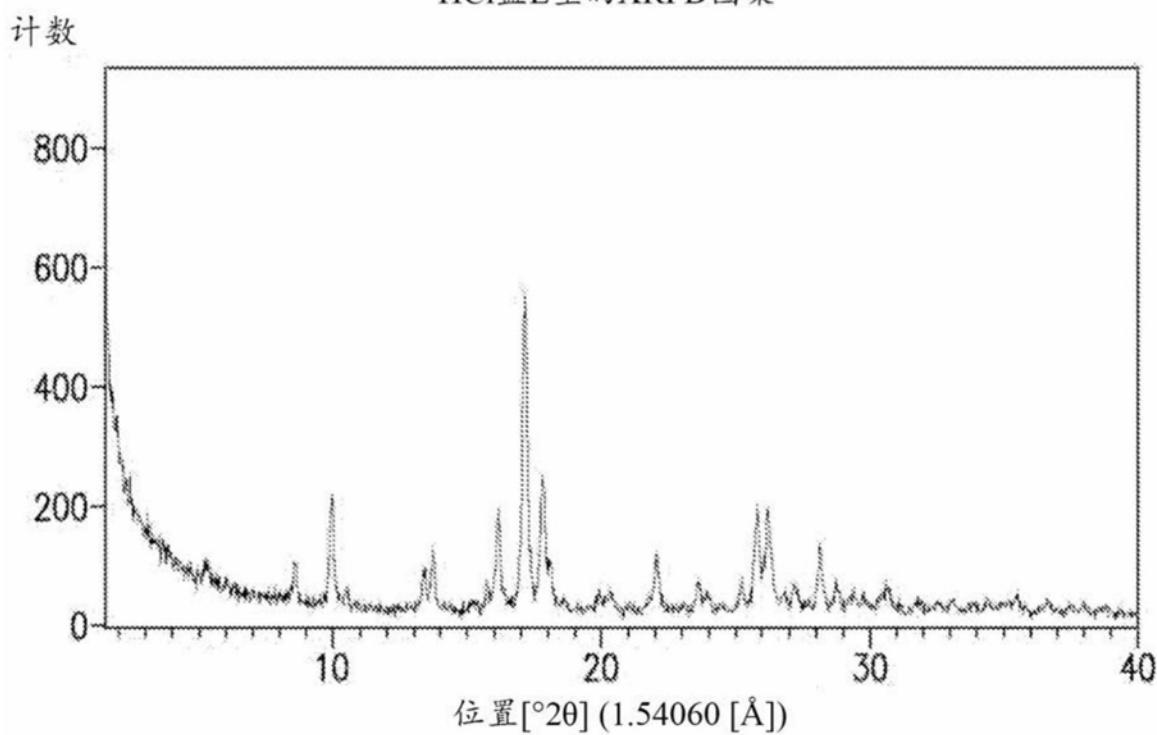


图71

在加热至190°C之后化合物(I-S)  
HCl盐E型的XRPD图案

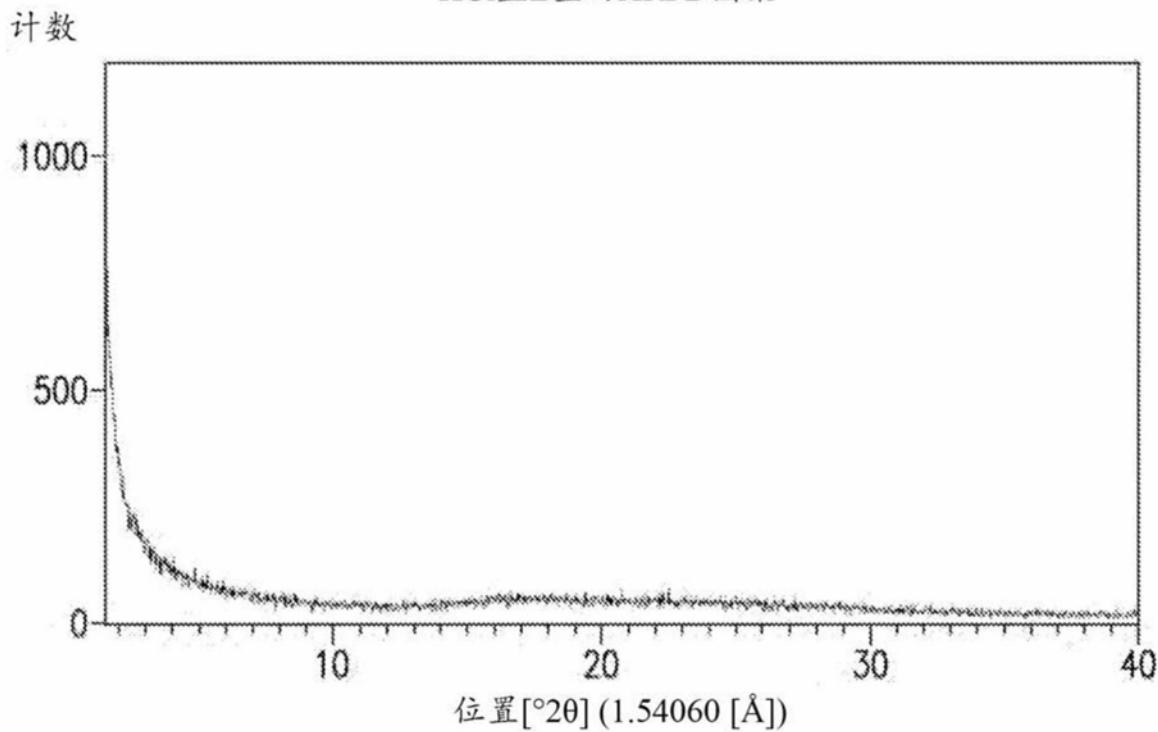


图72

化合物(I-S) HCl盐F型的XRPD图案

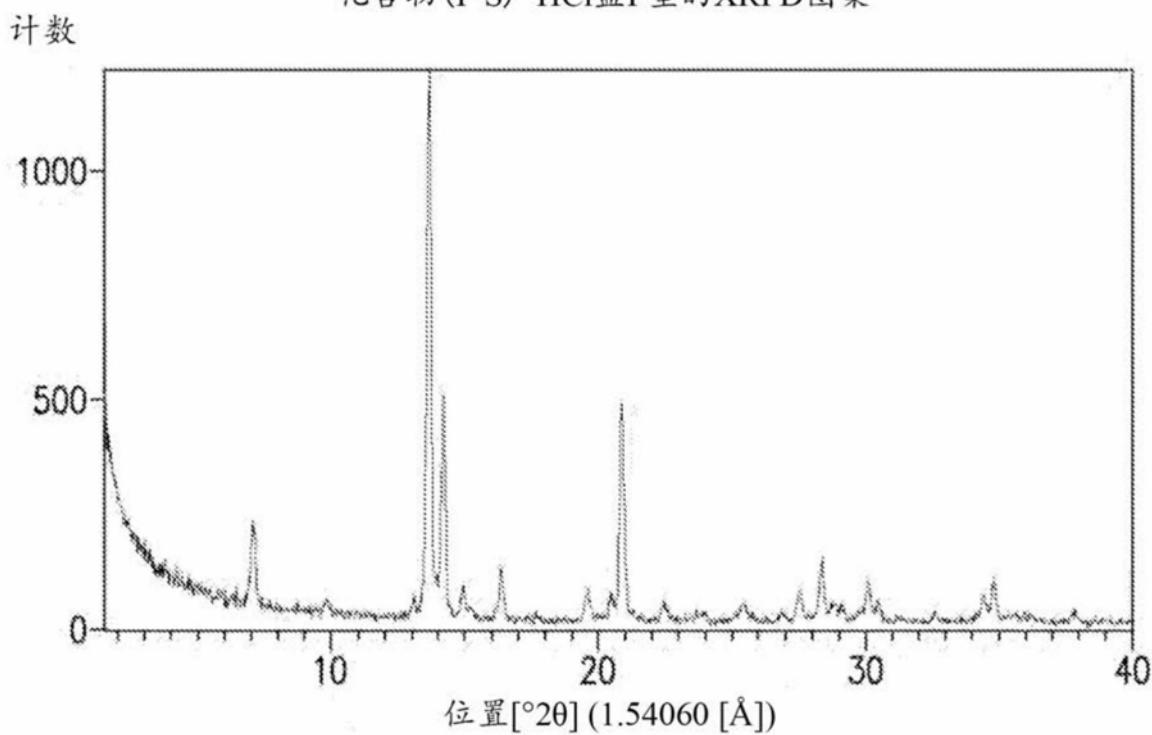


图73

## 化合物(I-S) HCl盐F型的晶癖

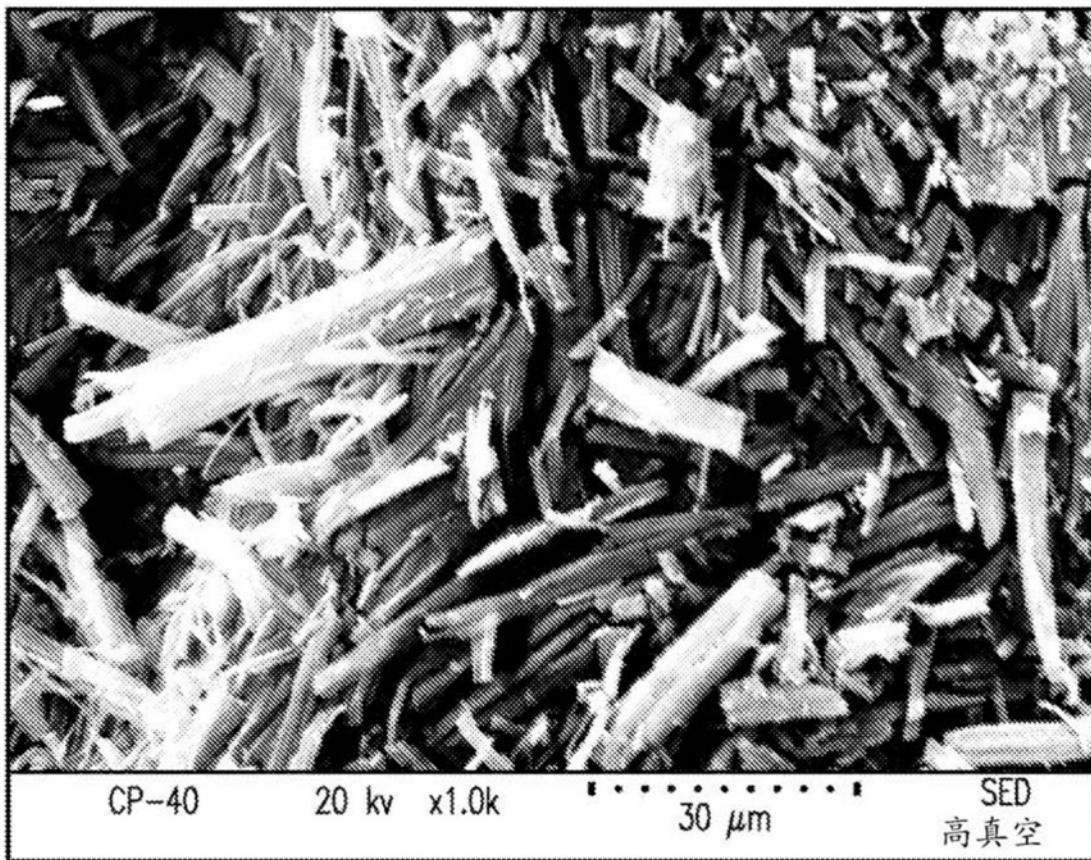


图74

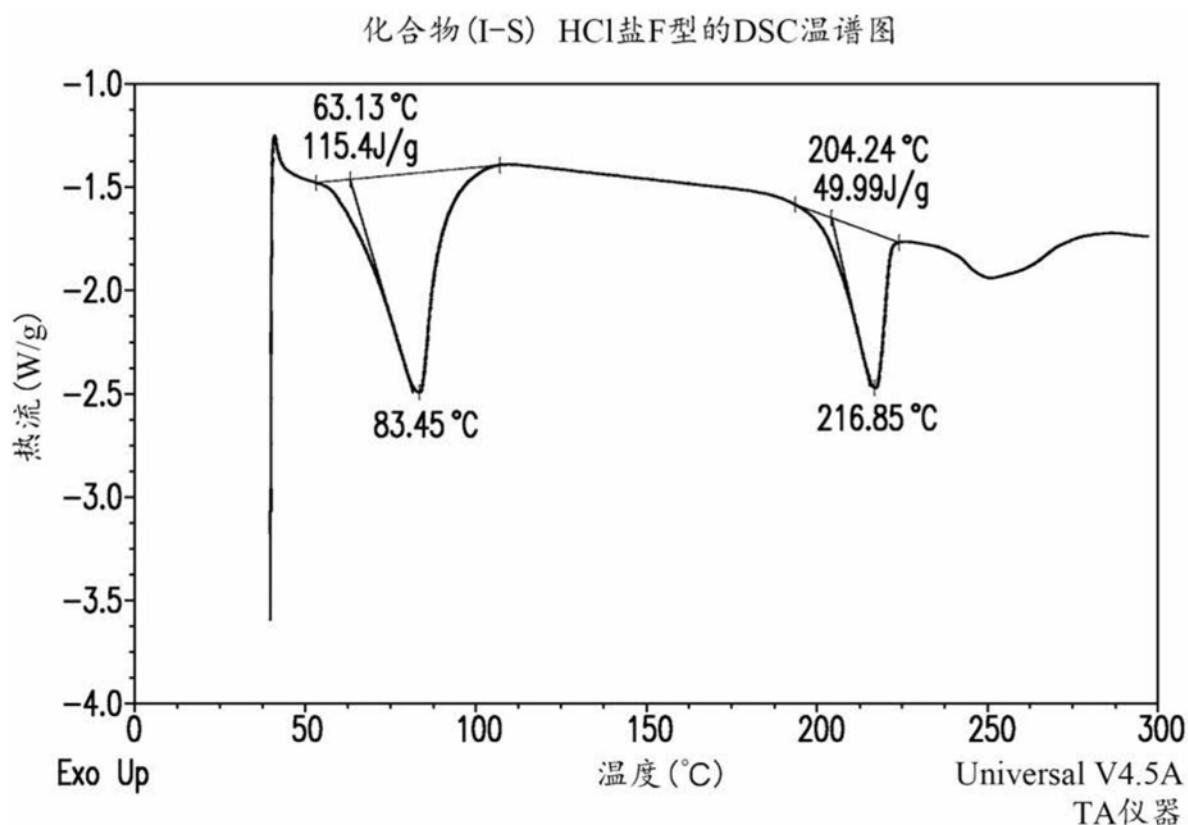


图75

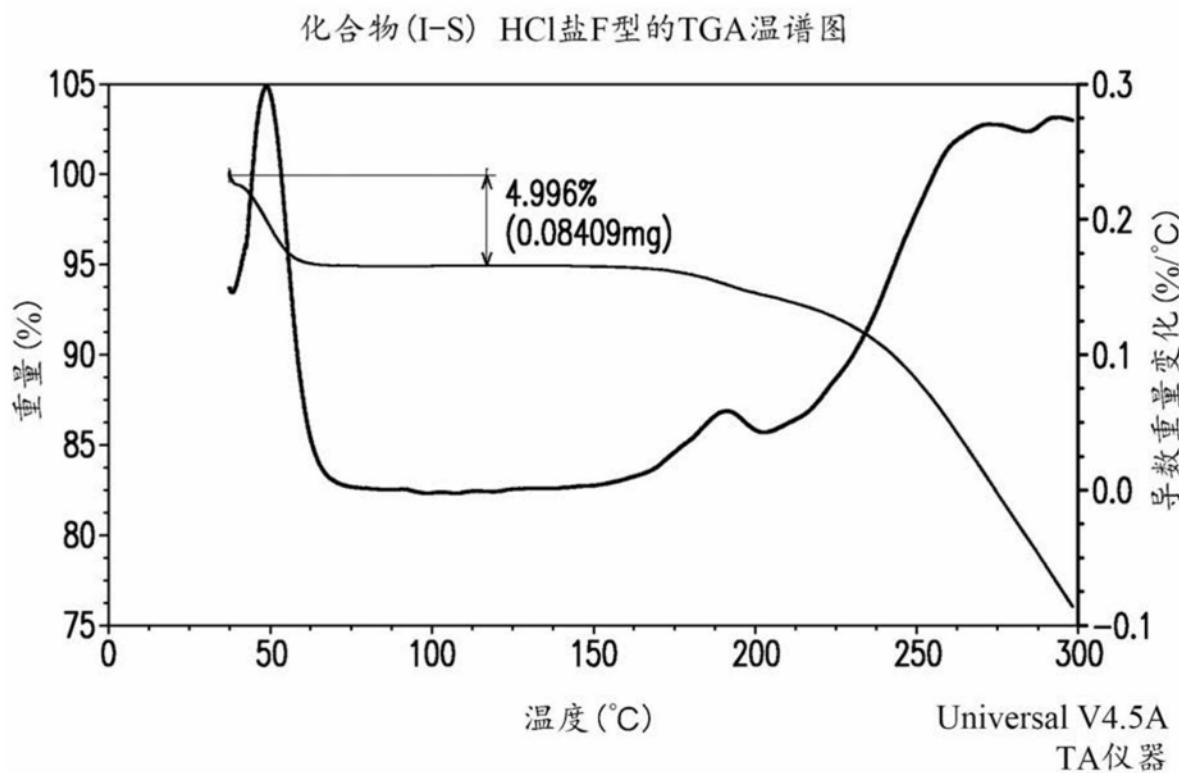


图76

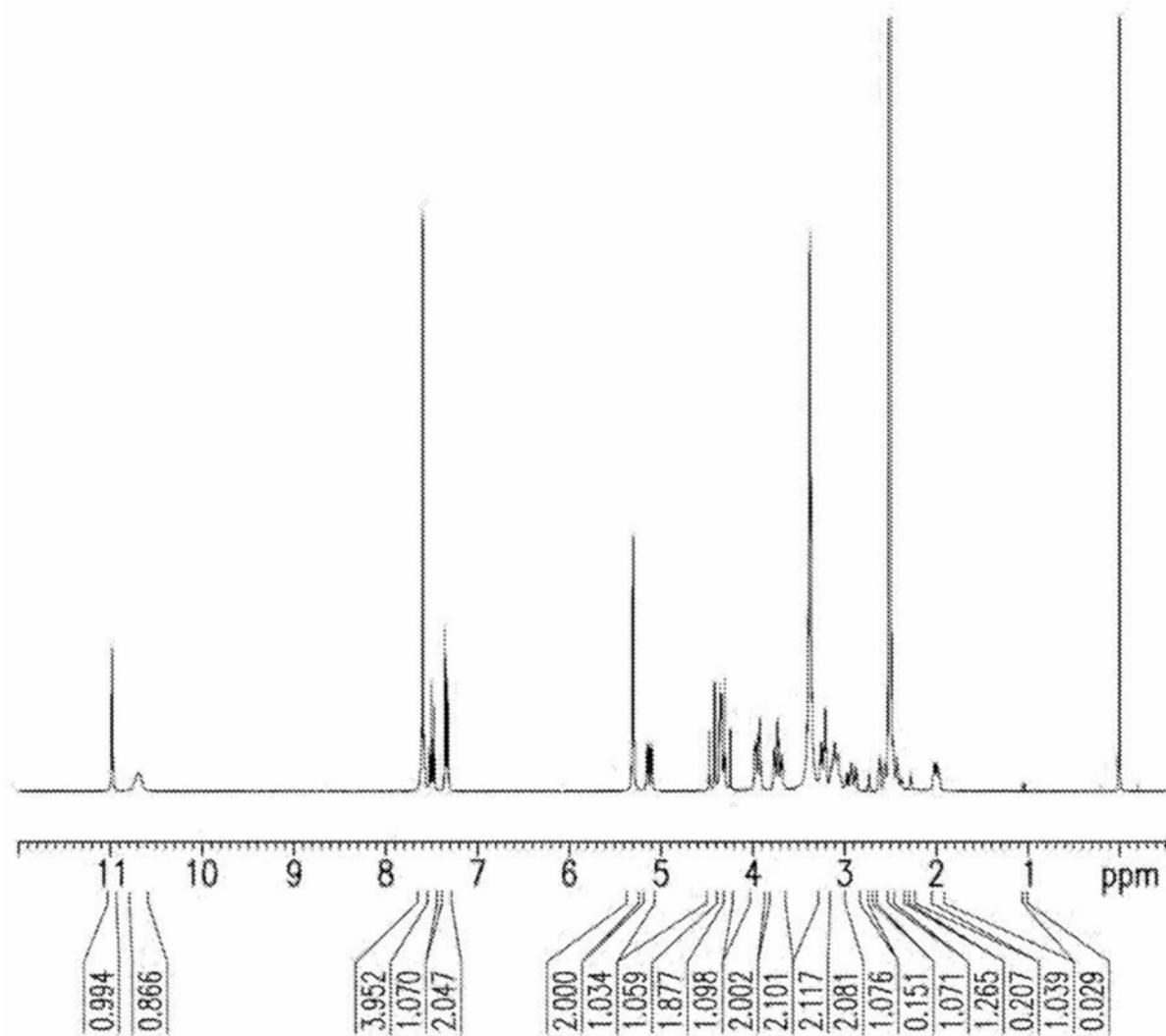
化合物(I-S) HCl盐F型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图77

化合物(I-S) HCl盐F型的DVS曲线

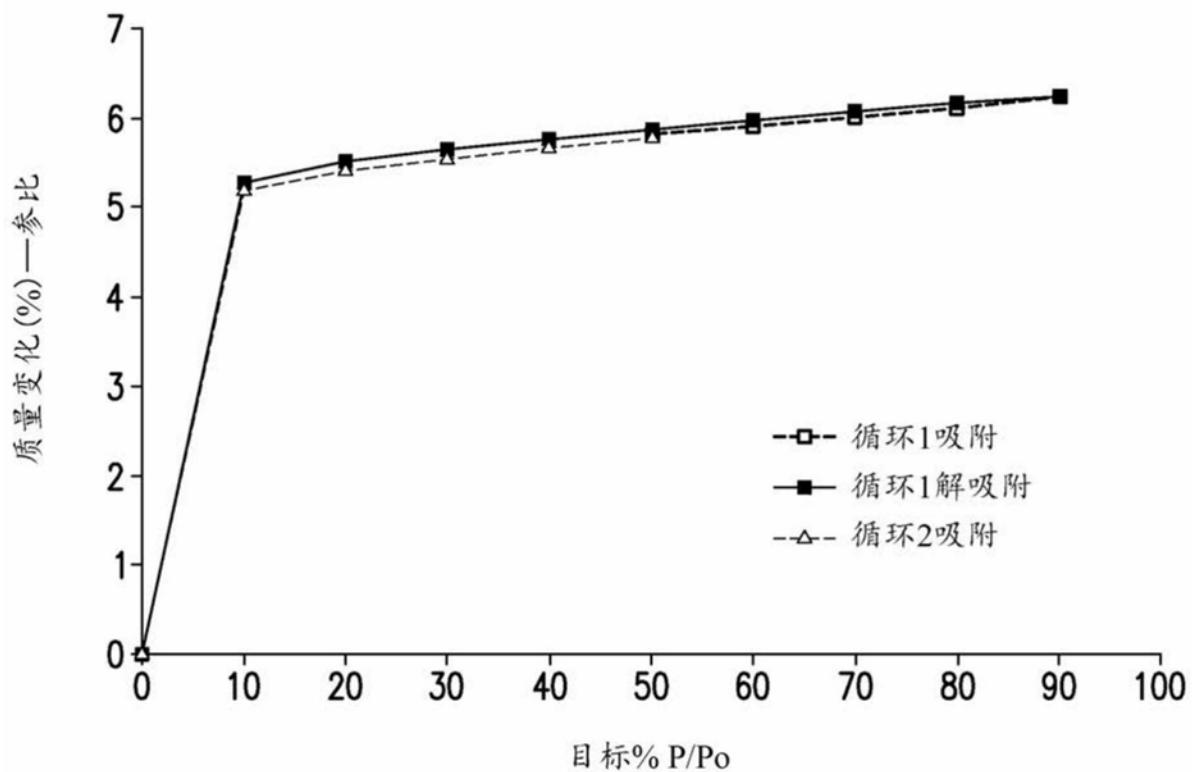


图78

在进行吸附/解吸循环前后化合物(I-S) HCl盐F型的XRPD图案

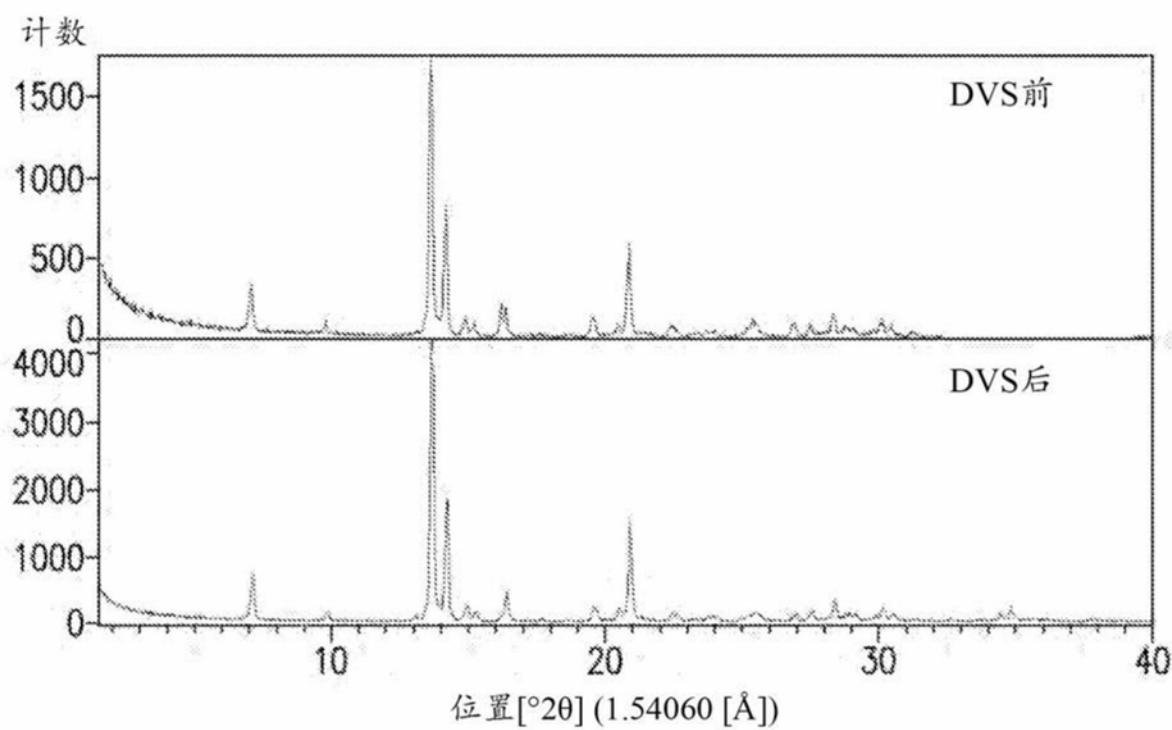


图79

在加热至120°C之后化合物(I-S) HCl盐F型的XRPD图案

计数

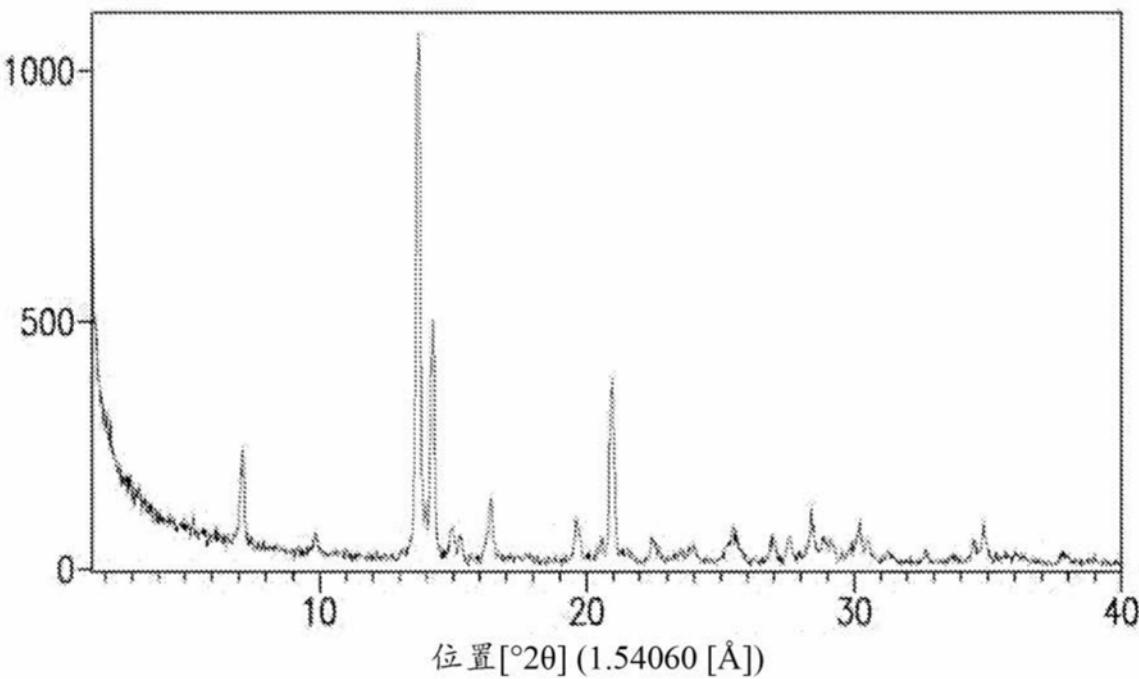


图80

在加热至120°C之后化合物(I-S)  
HCl盐F型的TGA温谱图

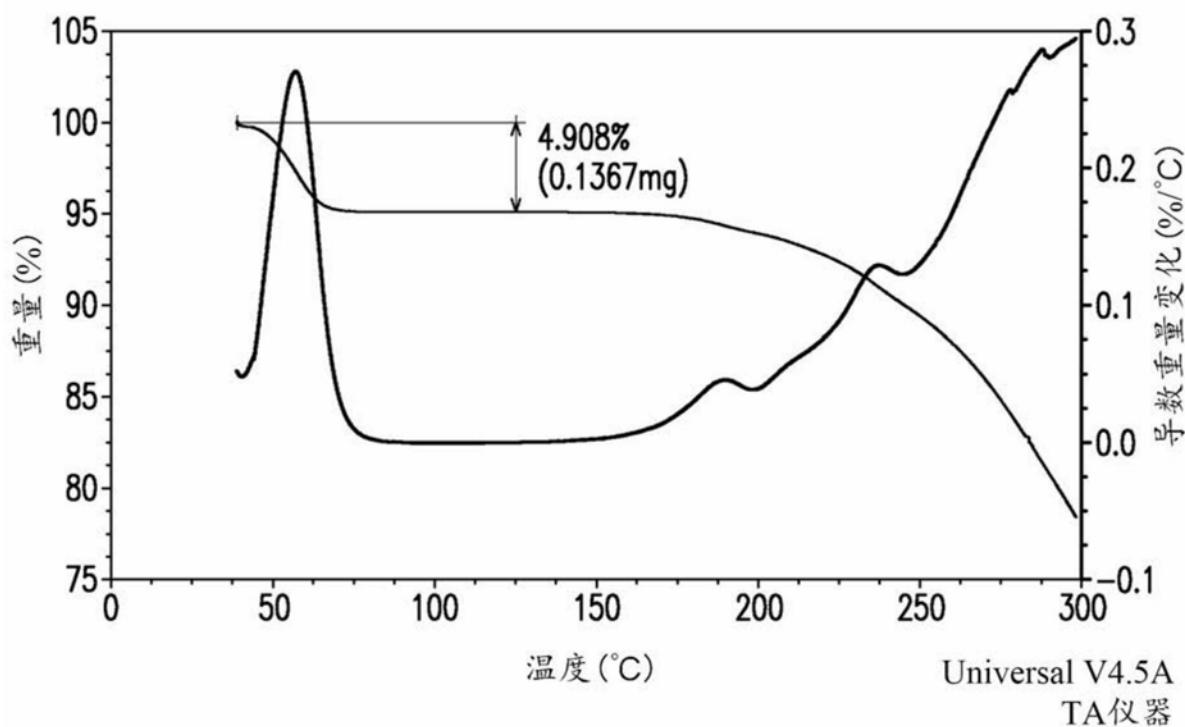


图81

化合物(I-S) HCl盐G型的XRPD图案

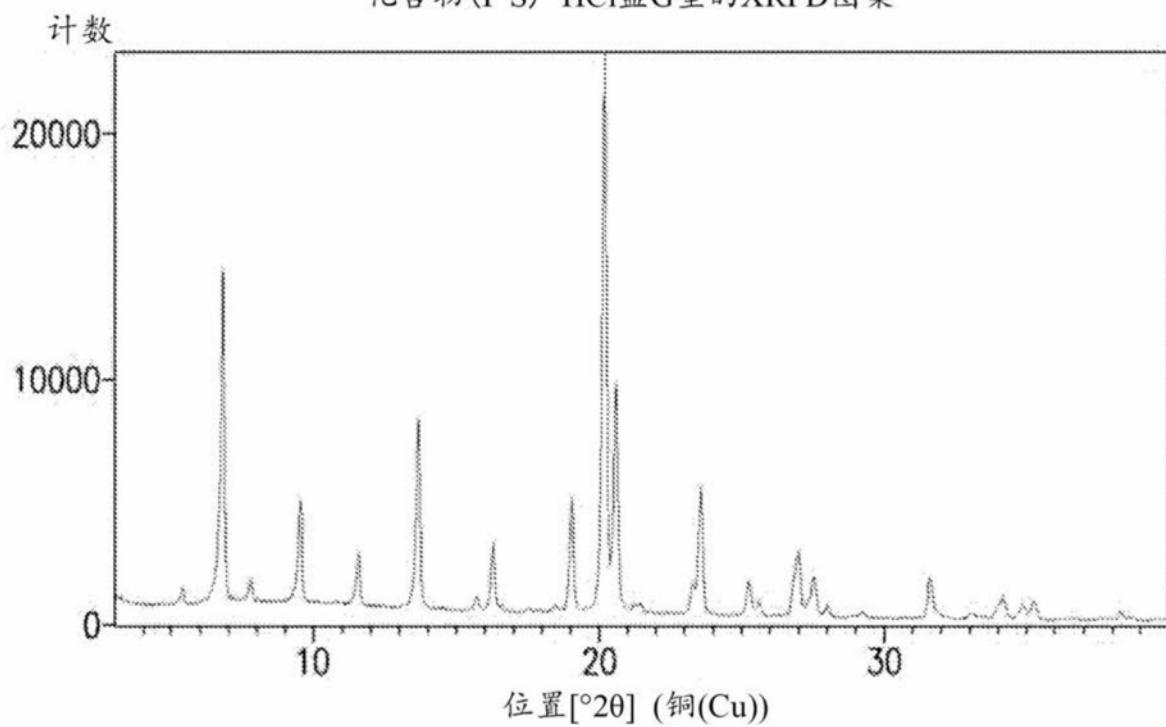


图82

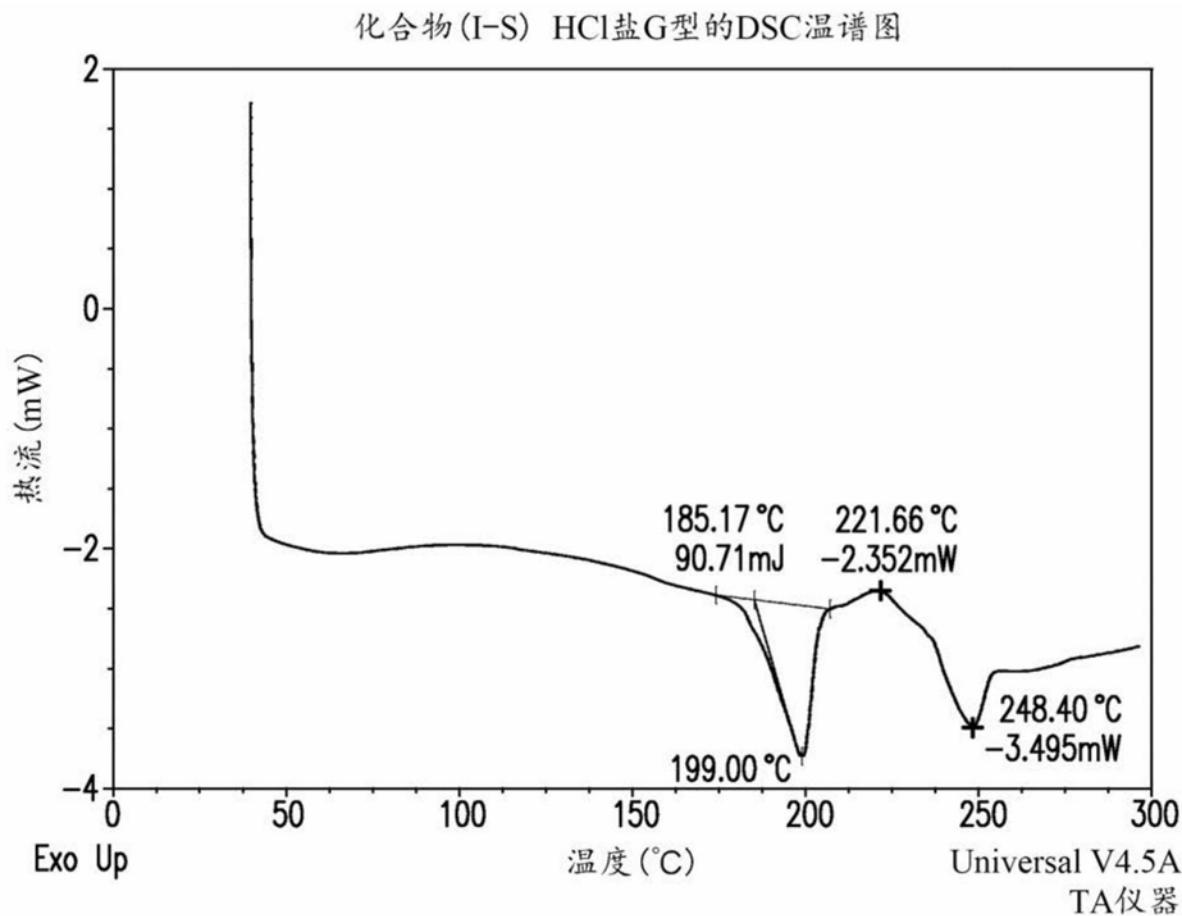


图83

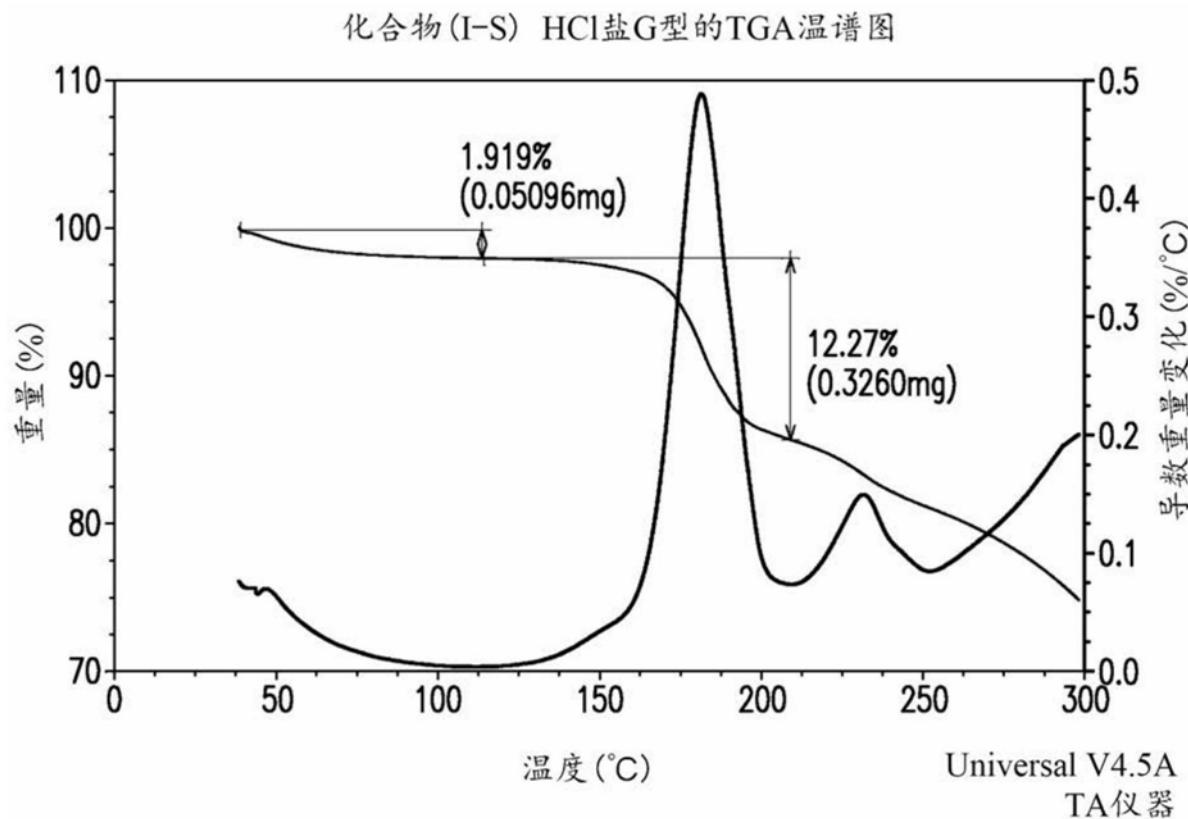


图84

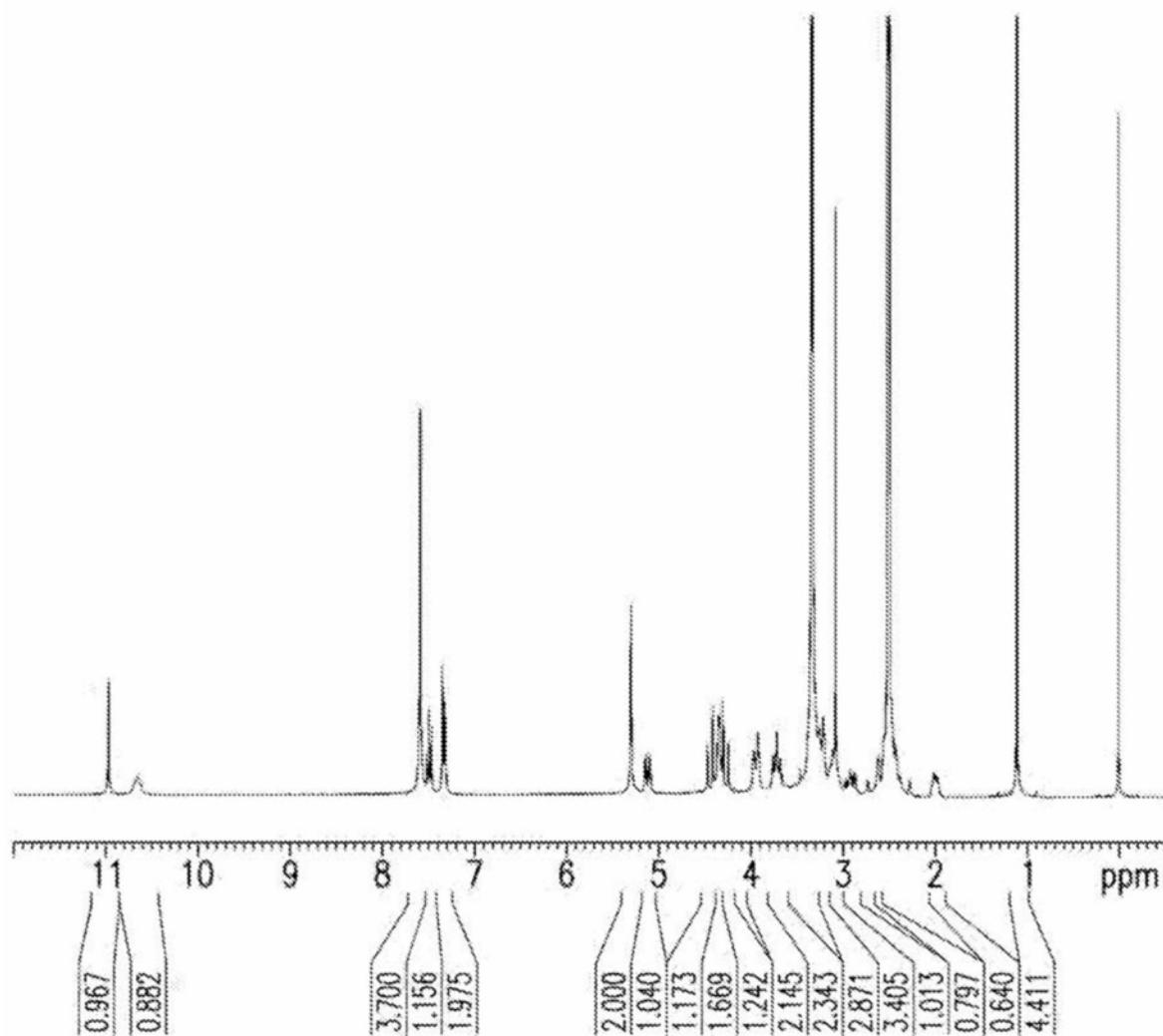
化合物(I-S) HCl盐G型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图85

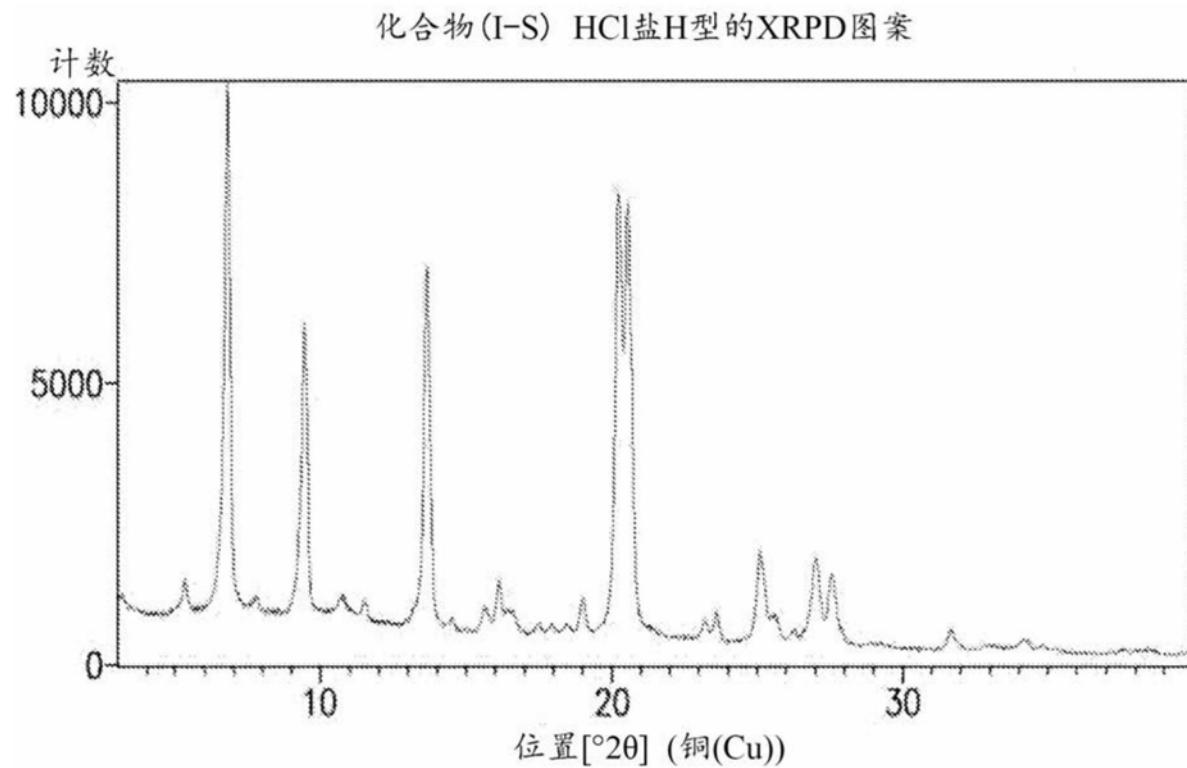


图86

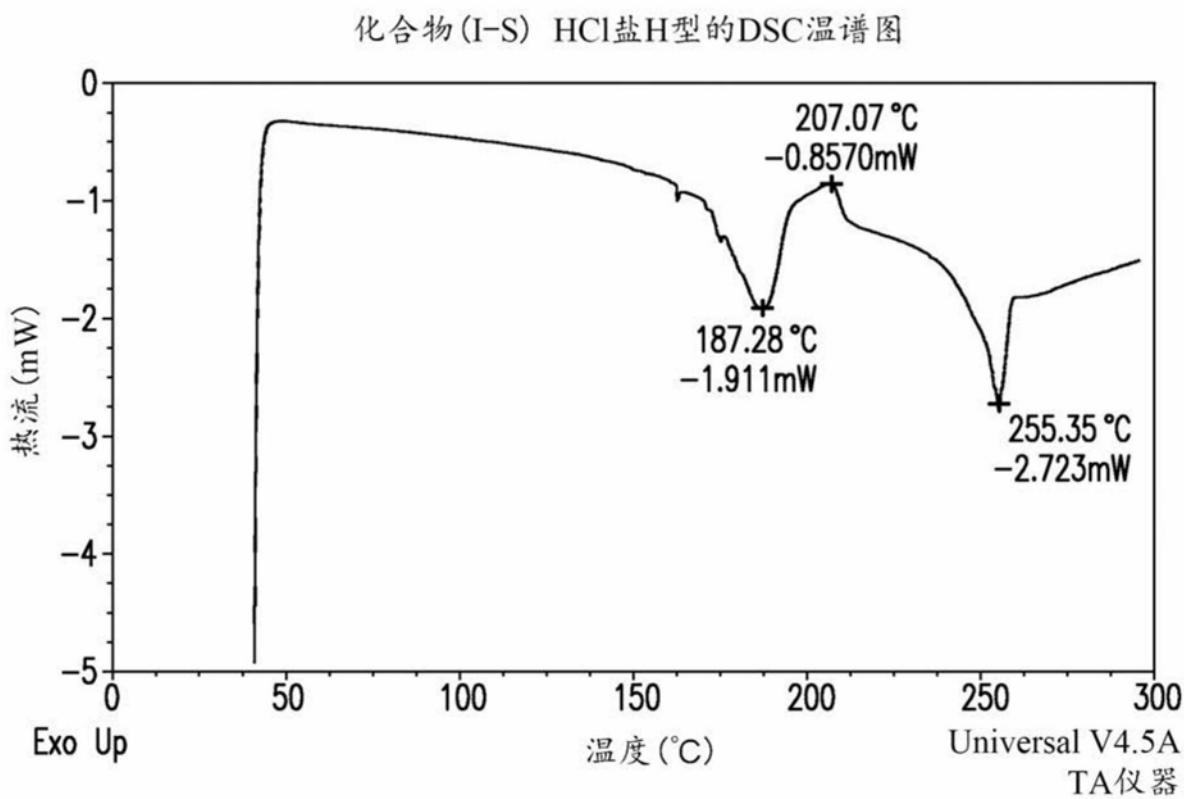


图87

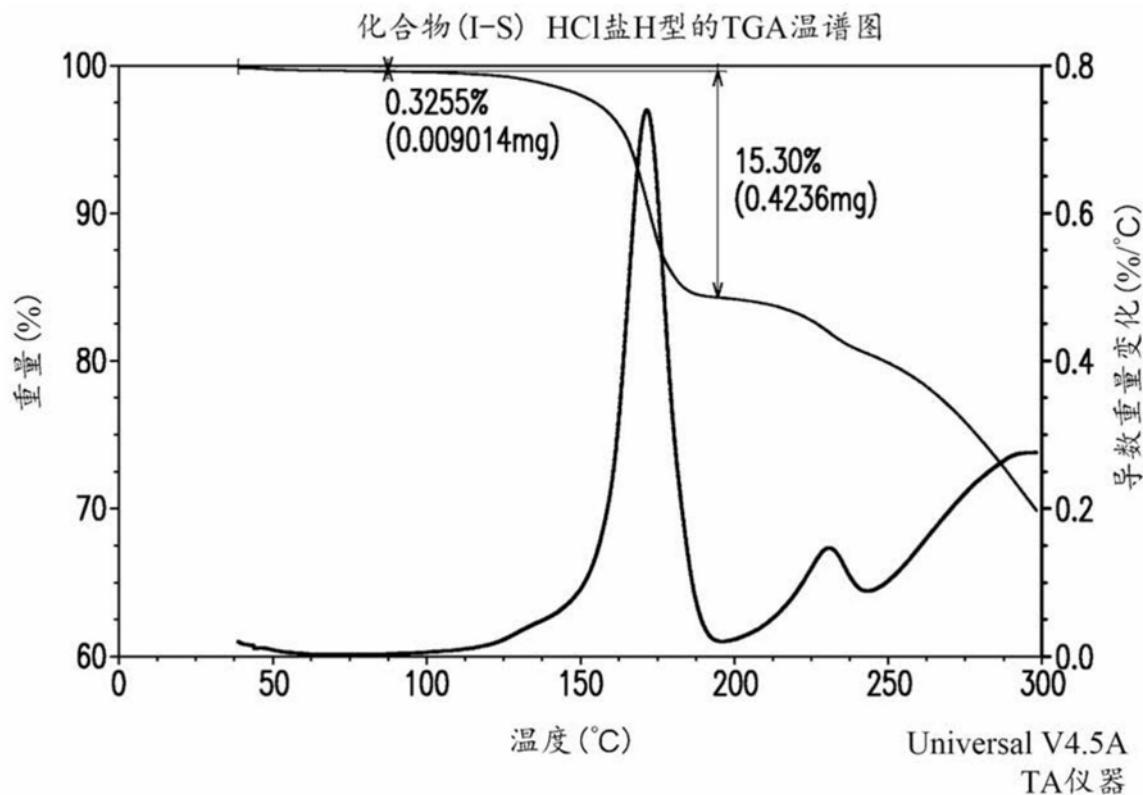


图88

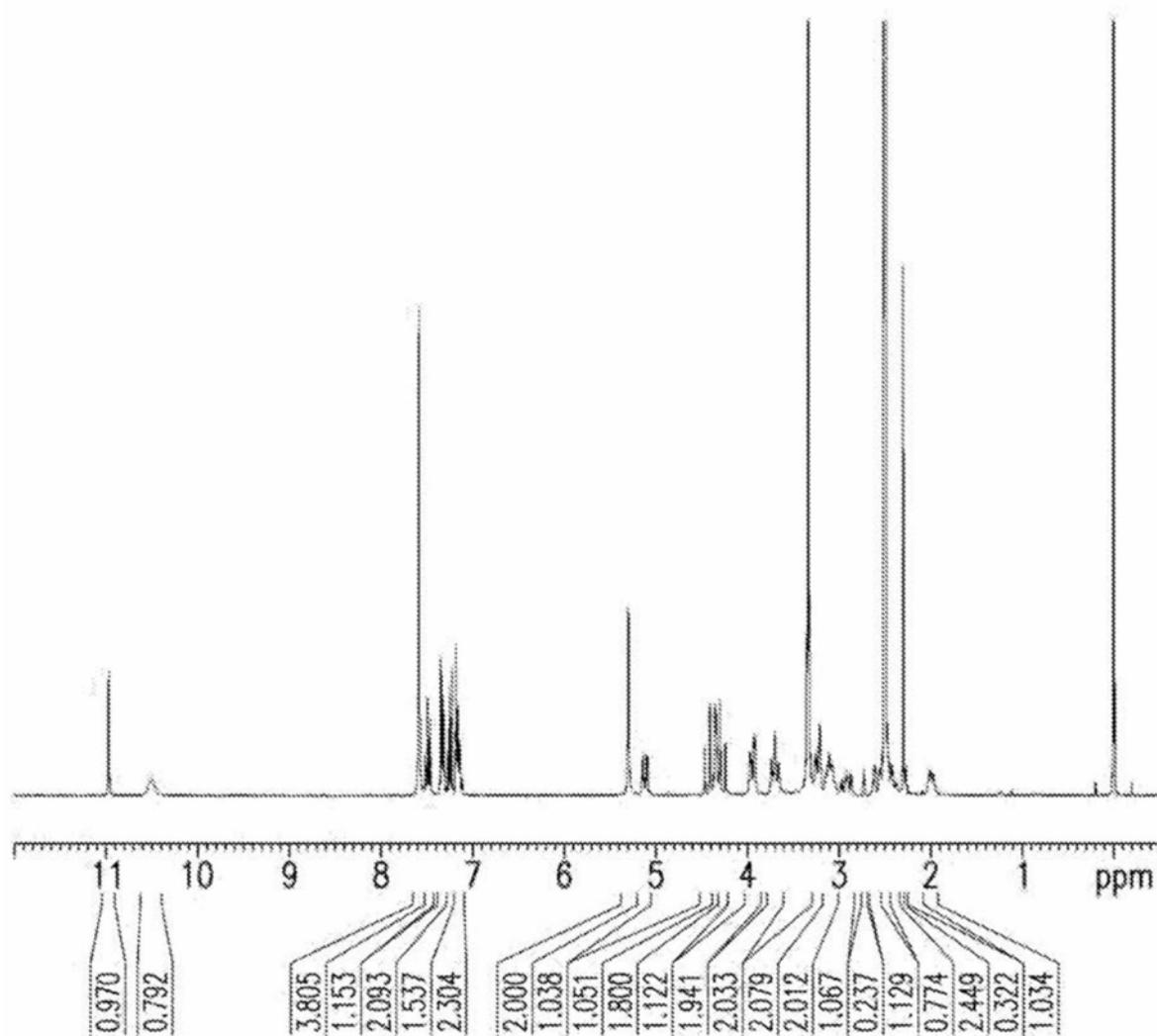
化合物(I-S) HCl盐H型的<sup>1</sup>H-NMR谱

图89

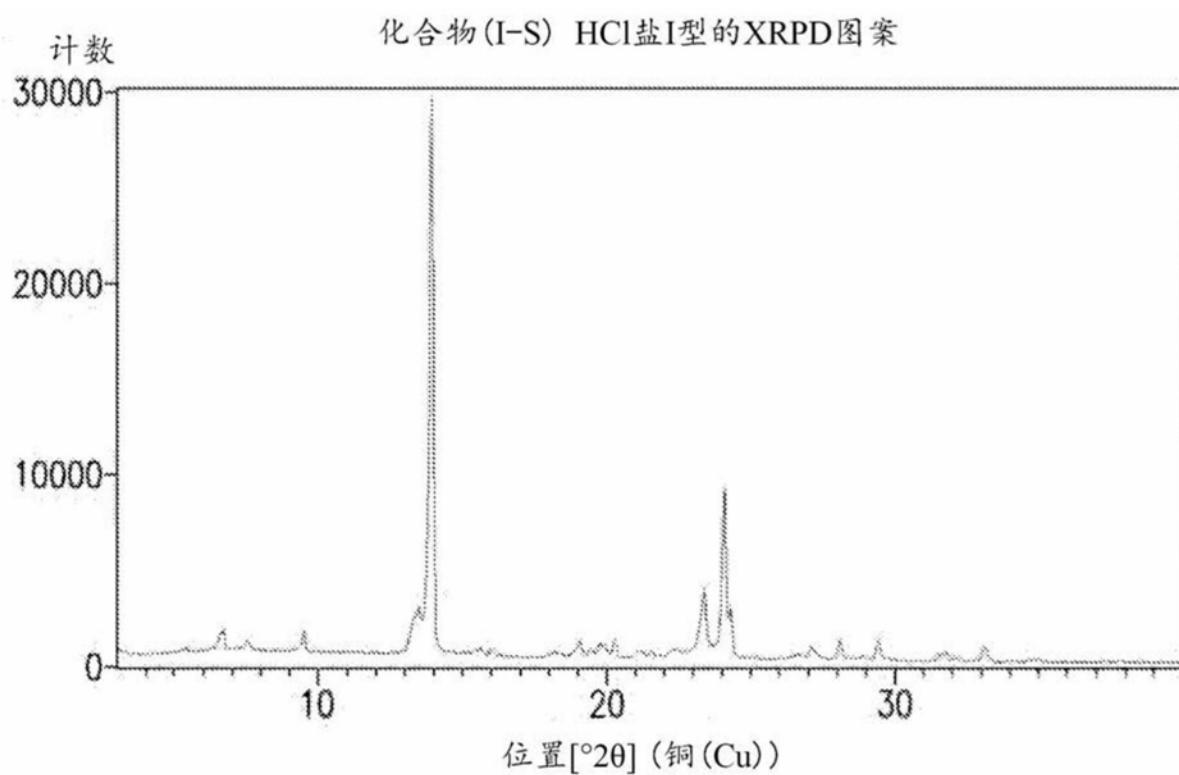


图90

## 在用MeOAc洗涤后化合物(I-S) HCl盐I型的XRPD图案

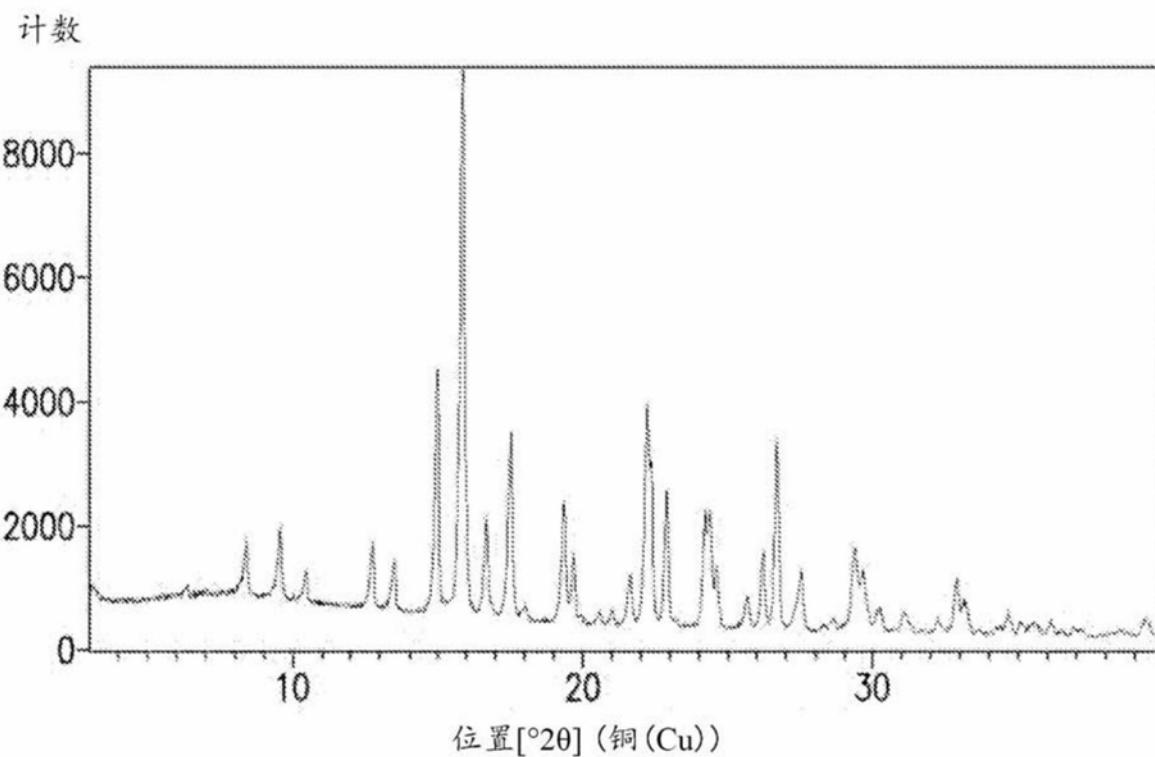


图91

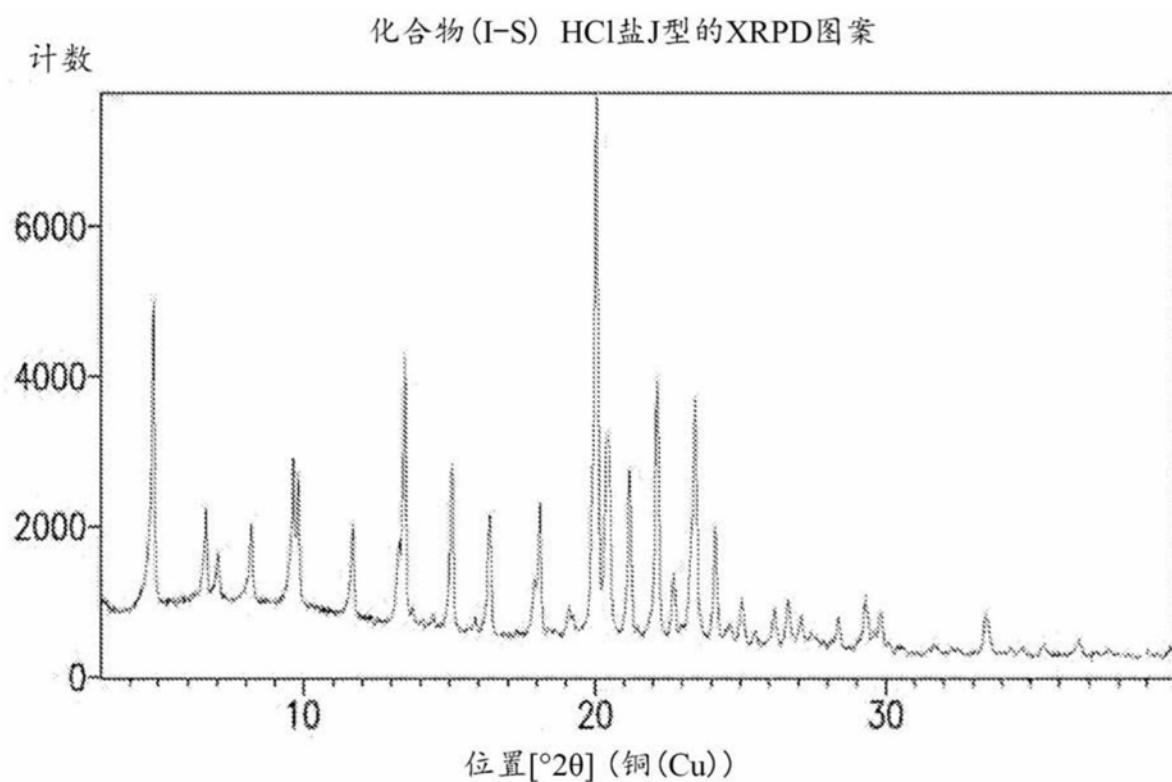


图92

化合物(I-S) HCl盐J型的DSC温谱图

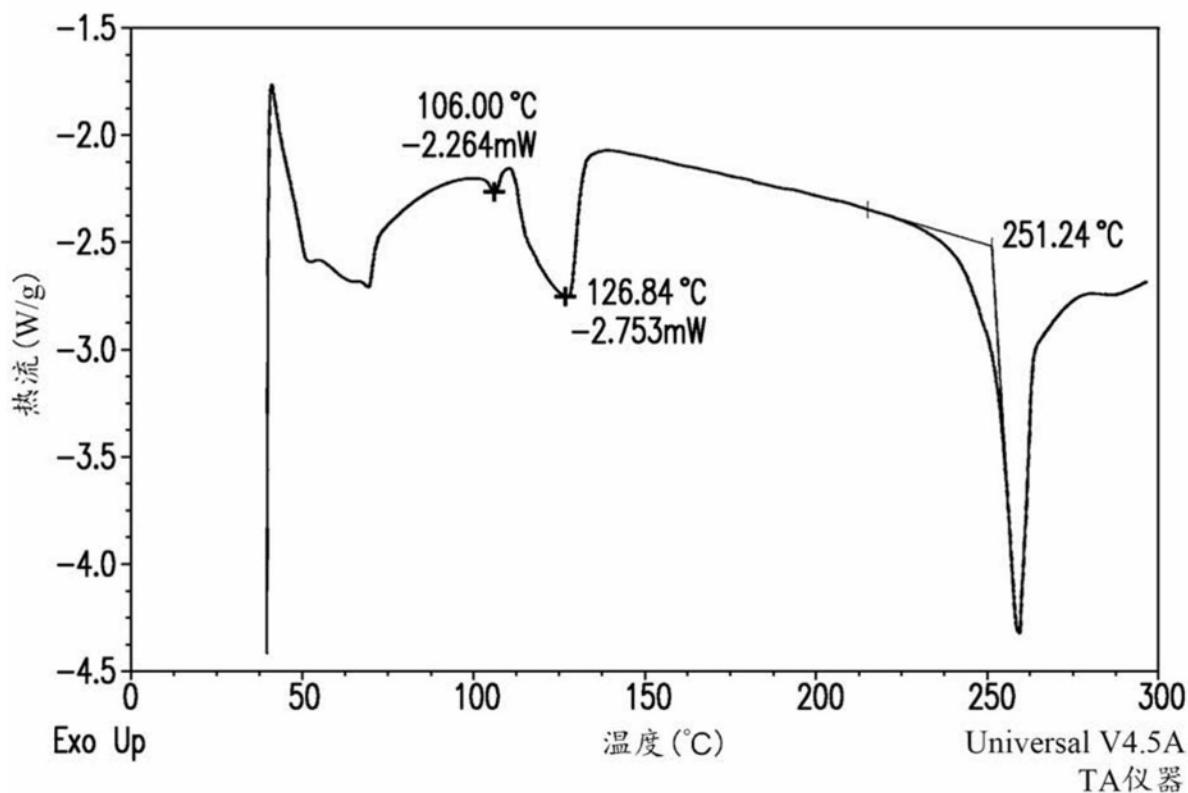


图93

化合物(I-S) HCl盐J型的TGA温谱图

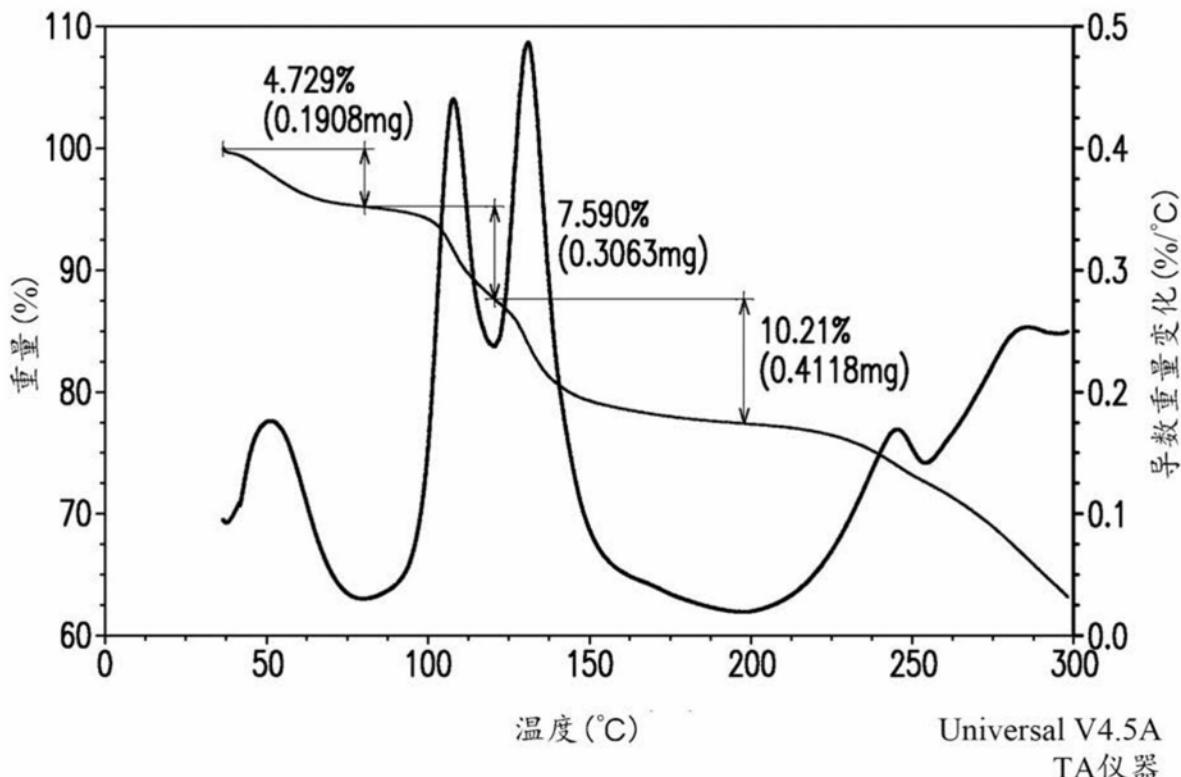


图94

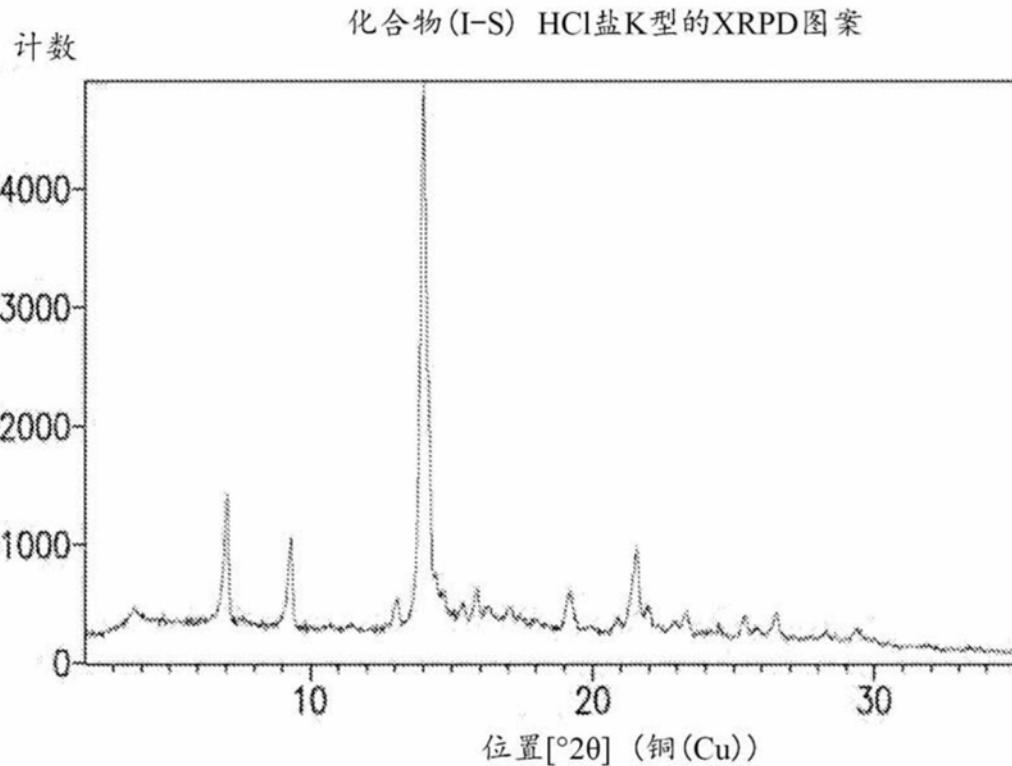


图95

在环境下保存后化合物(I-S) HCl盐K型的XRPD图案

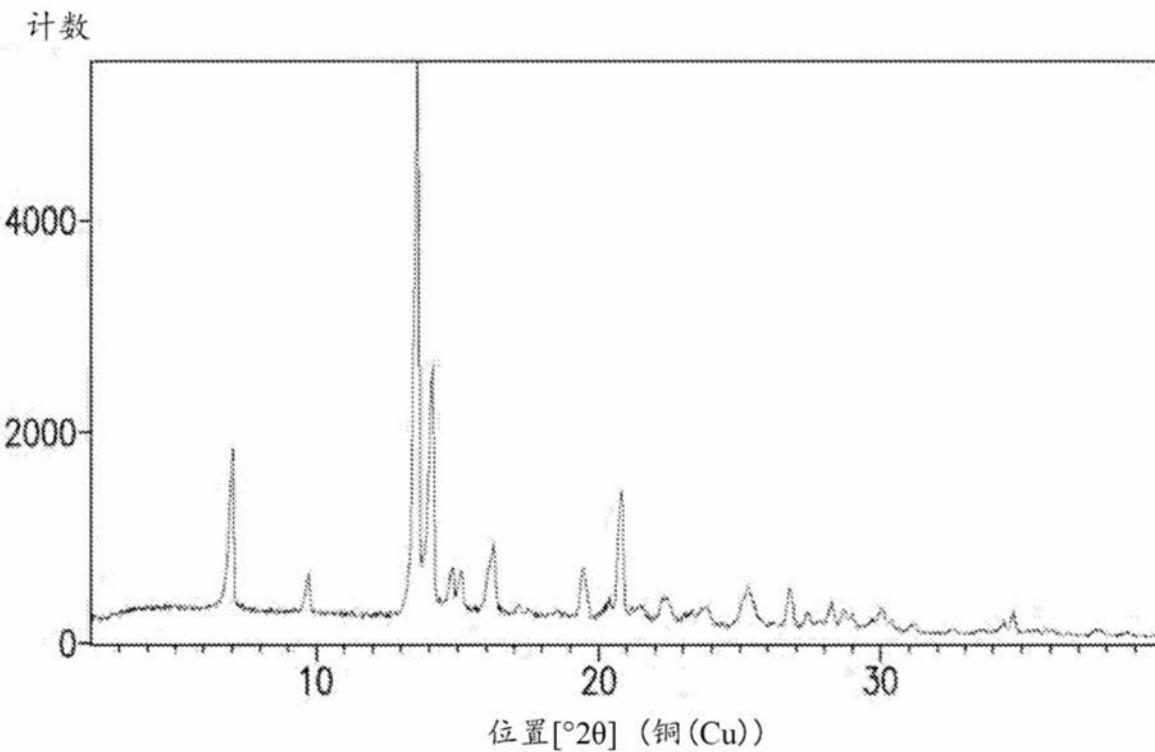


图96

外消旋化合物(I)的无水合物的XRPD图案

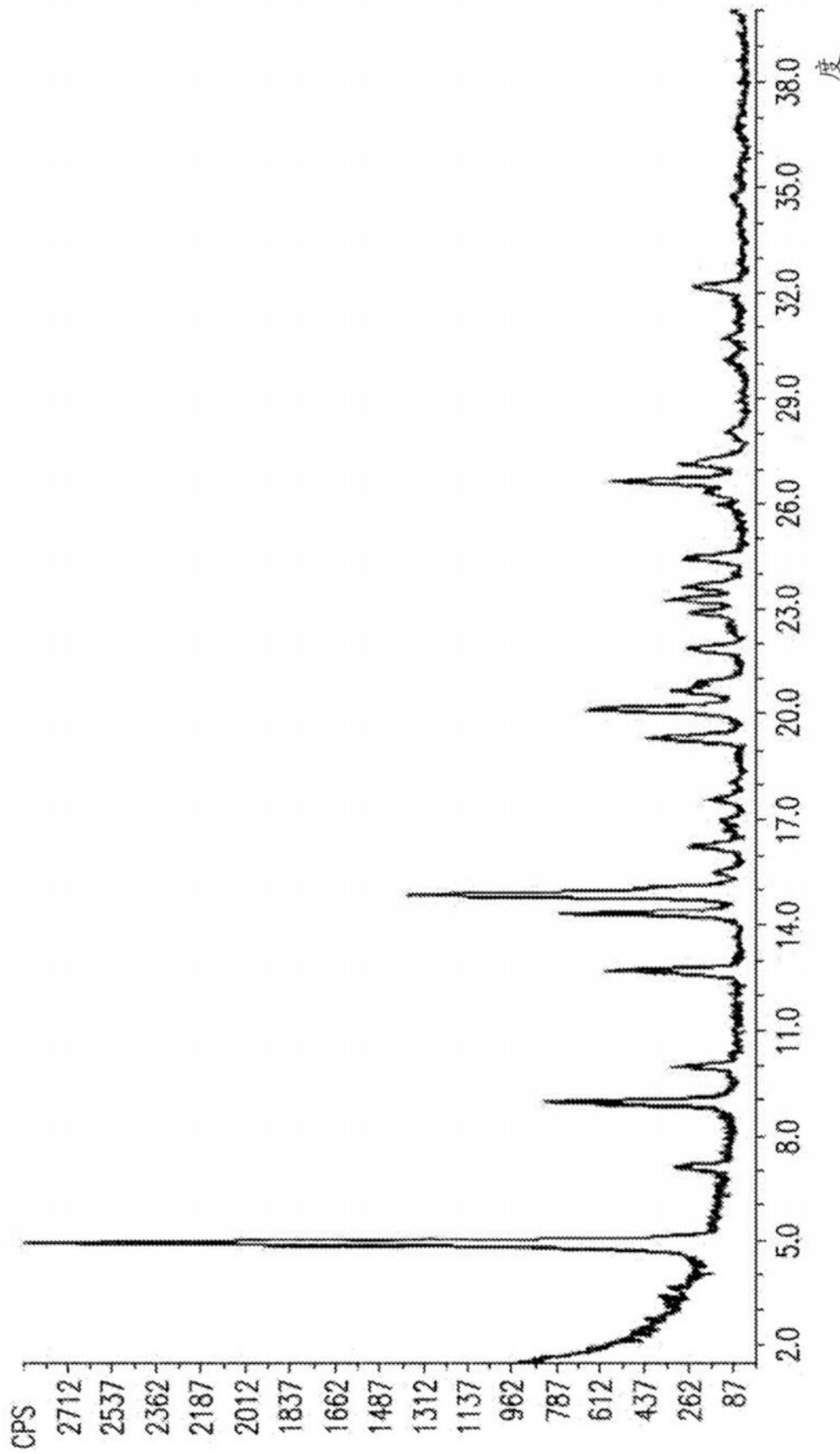


图97

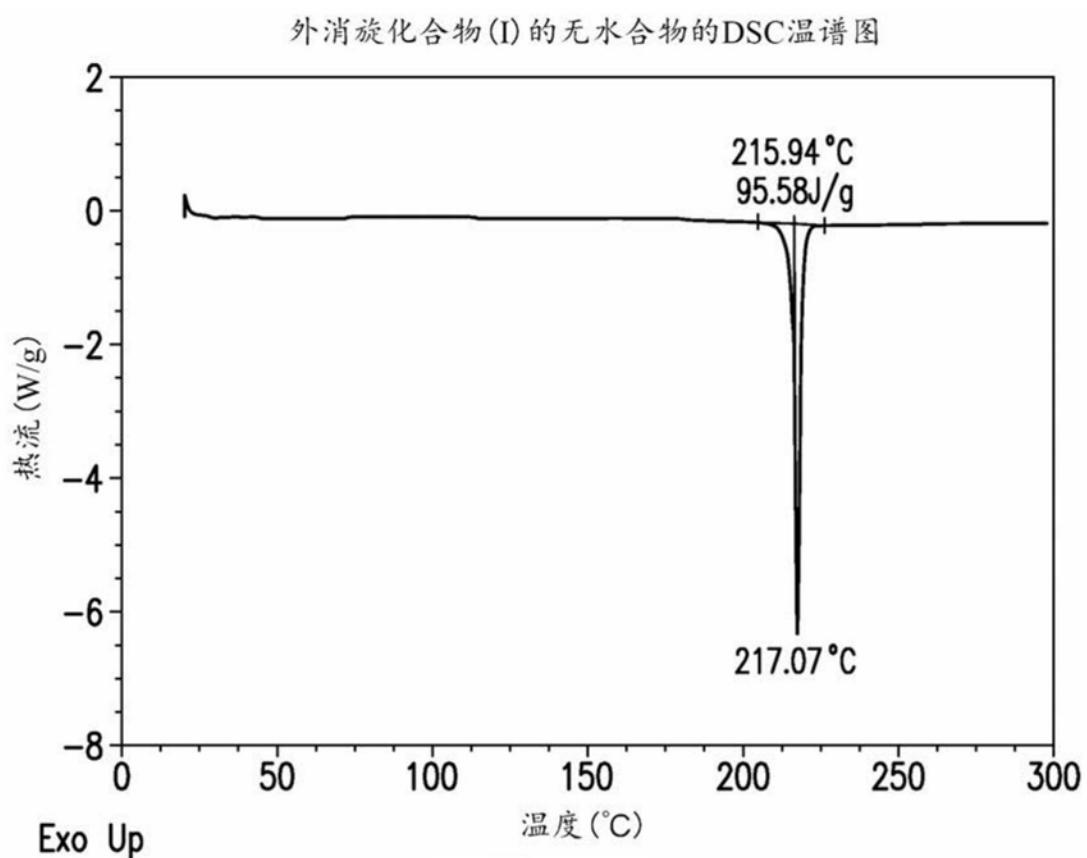


图98A

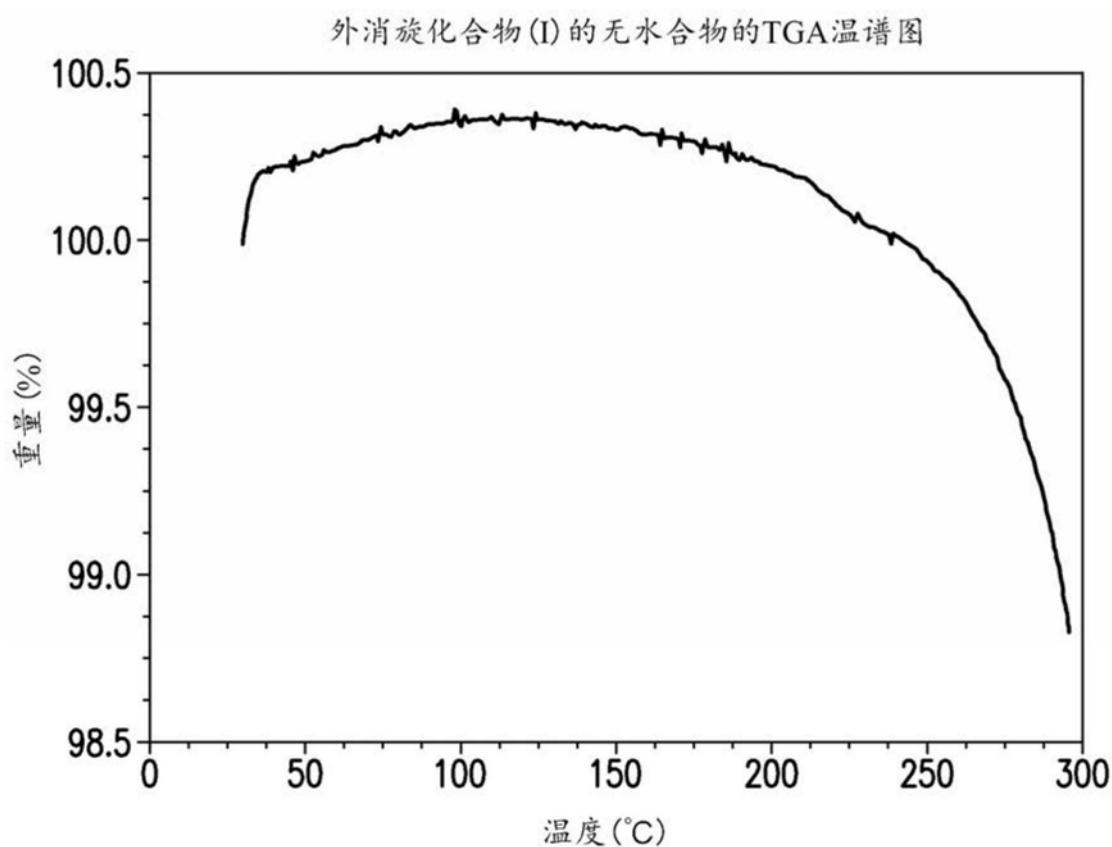


图98B

外消旋化合物(I)的水合物的XRPD图案

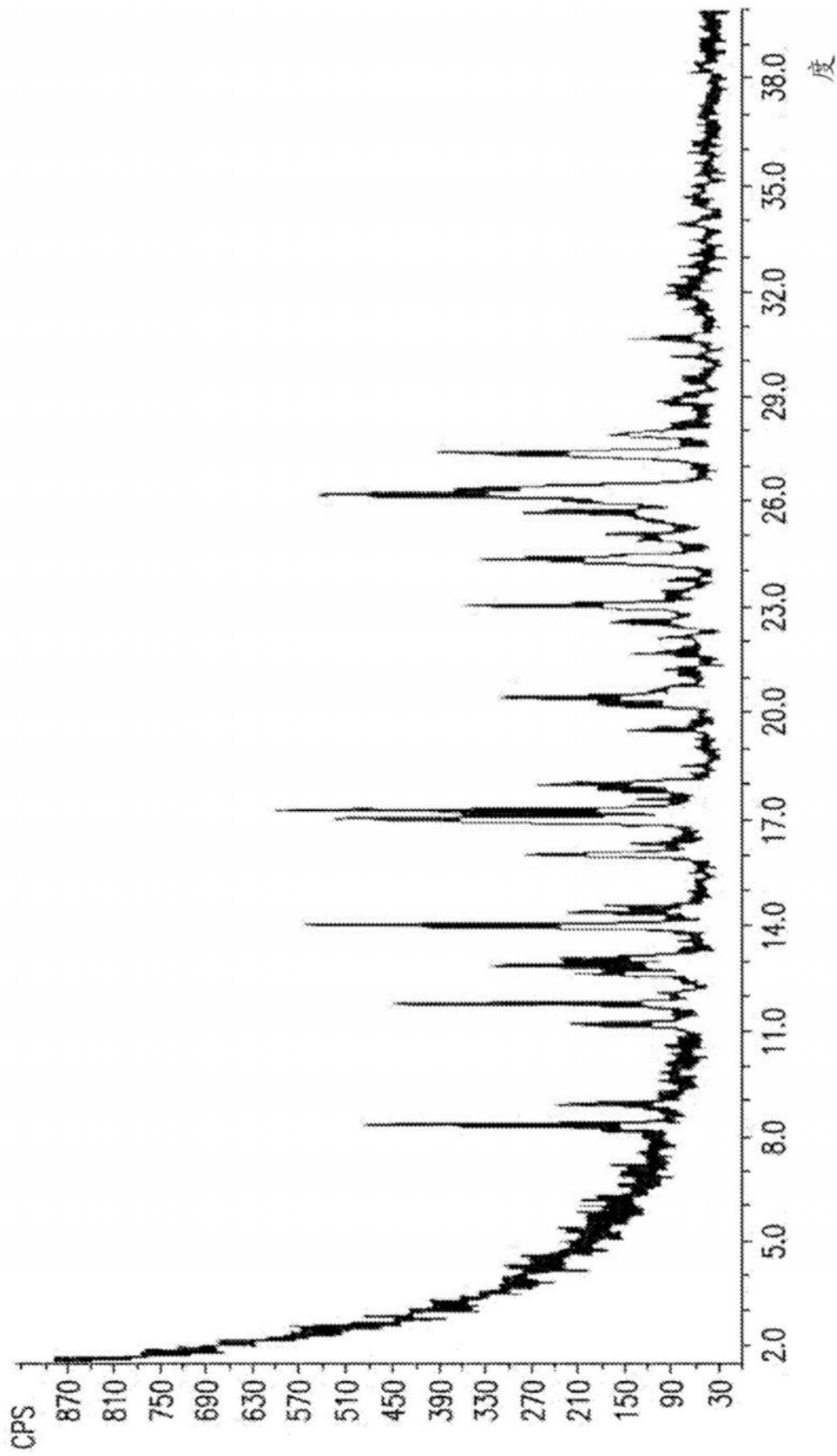


图99

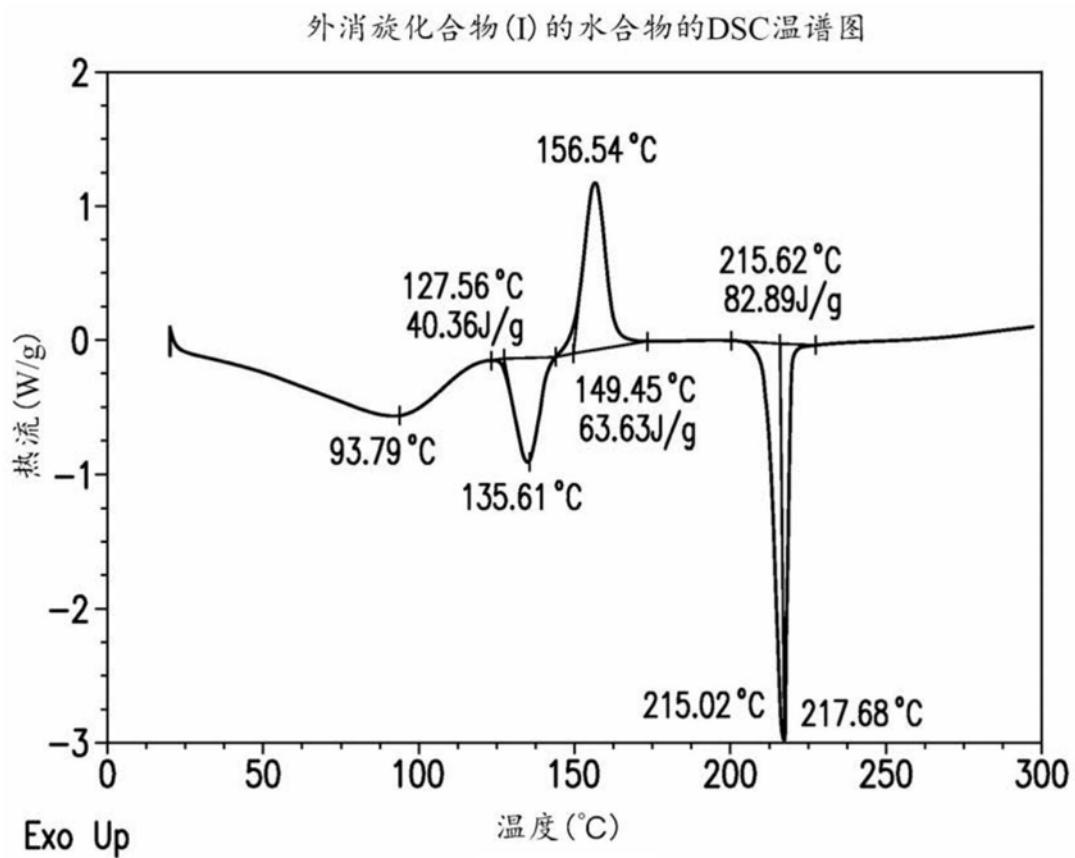


图100A

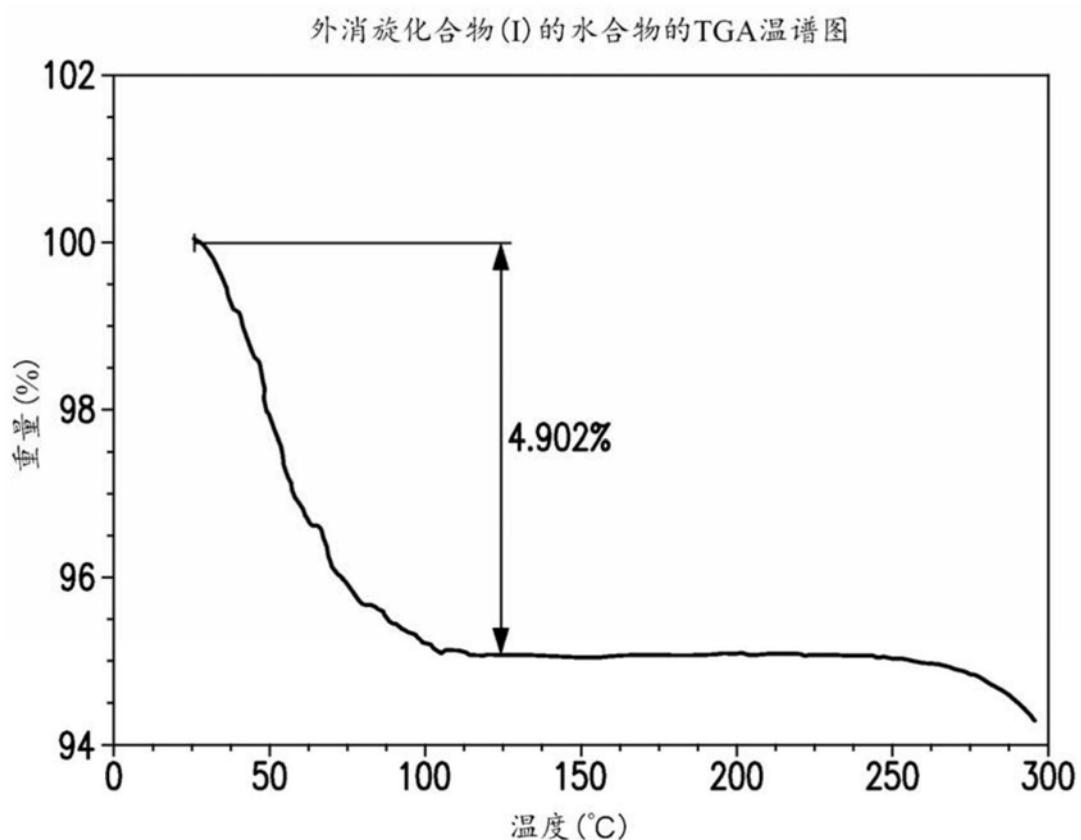


图100B

外消旋化合物(I) HCl盐的水合物的XRPD图案

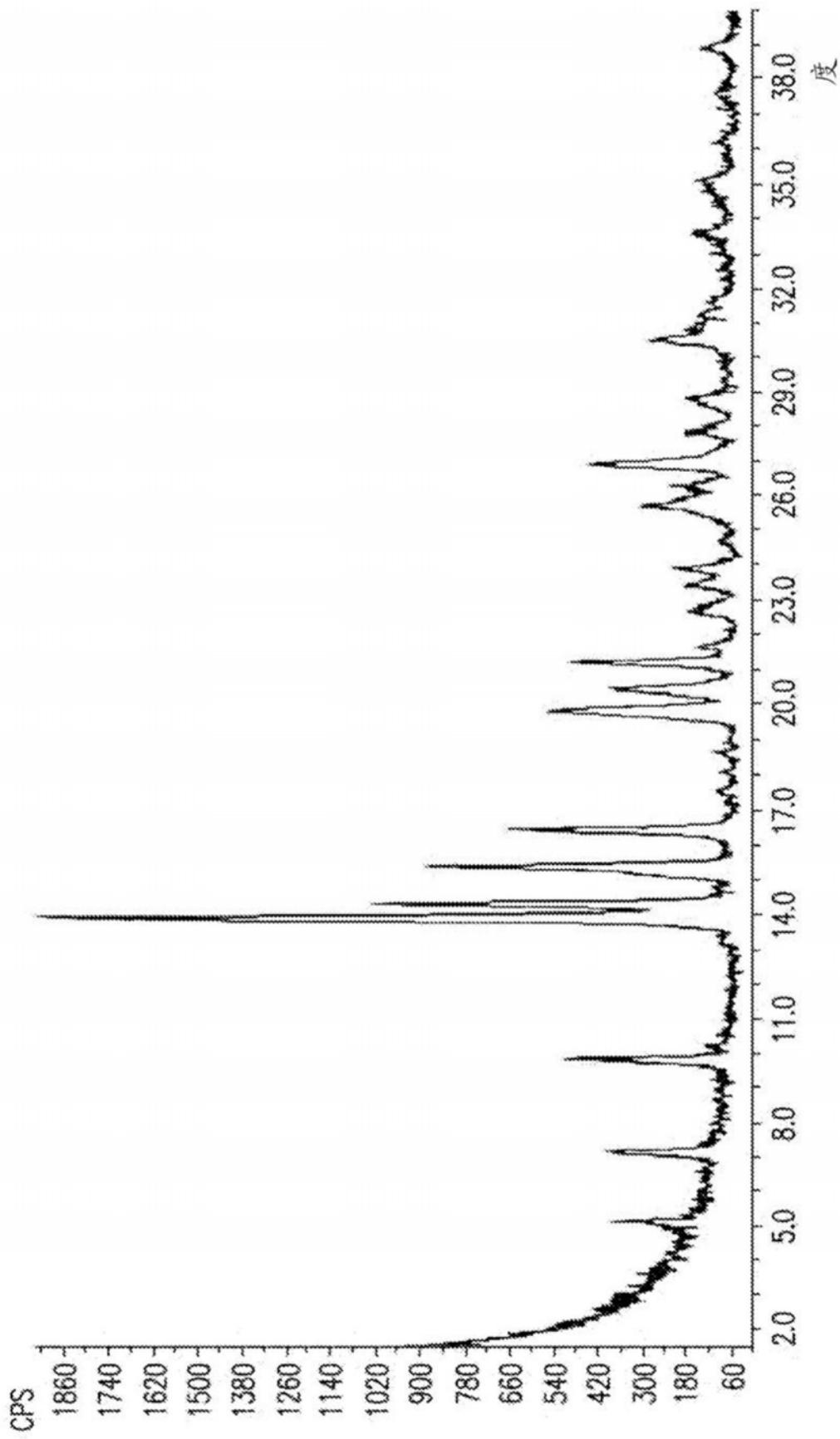


图101

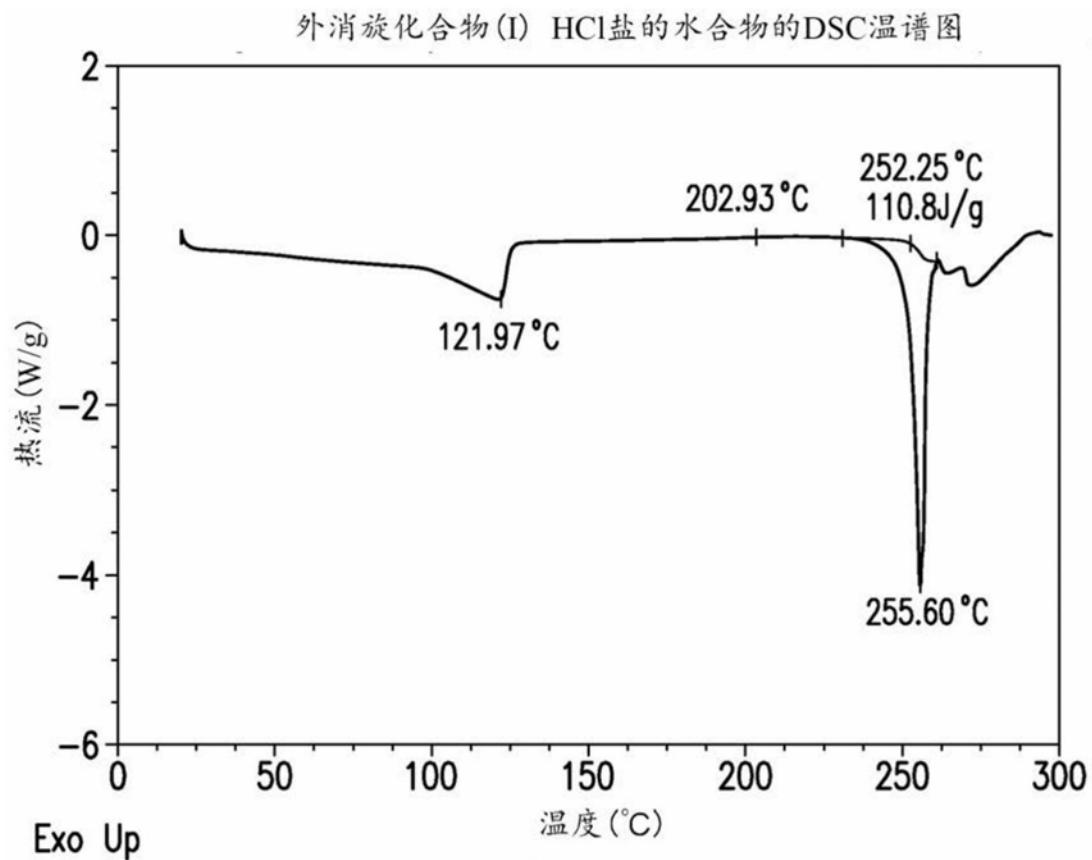


图102A

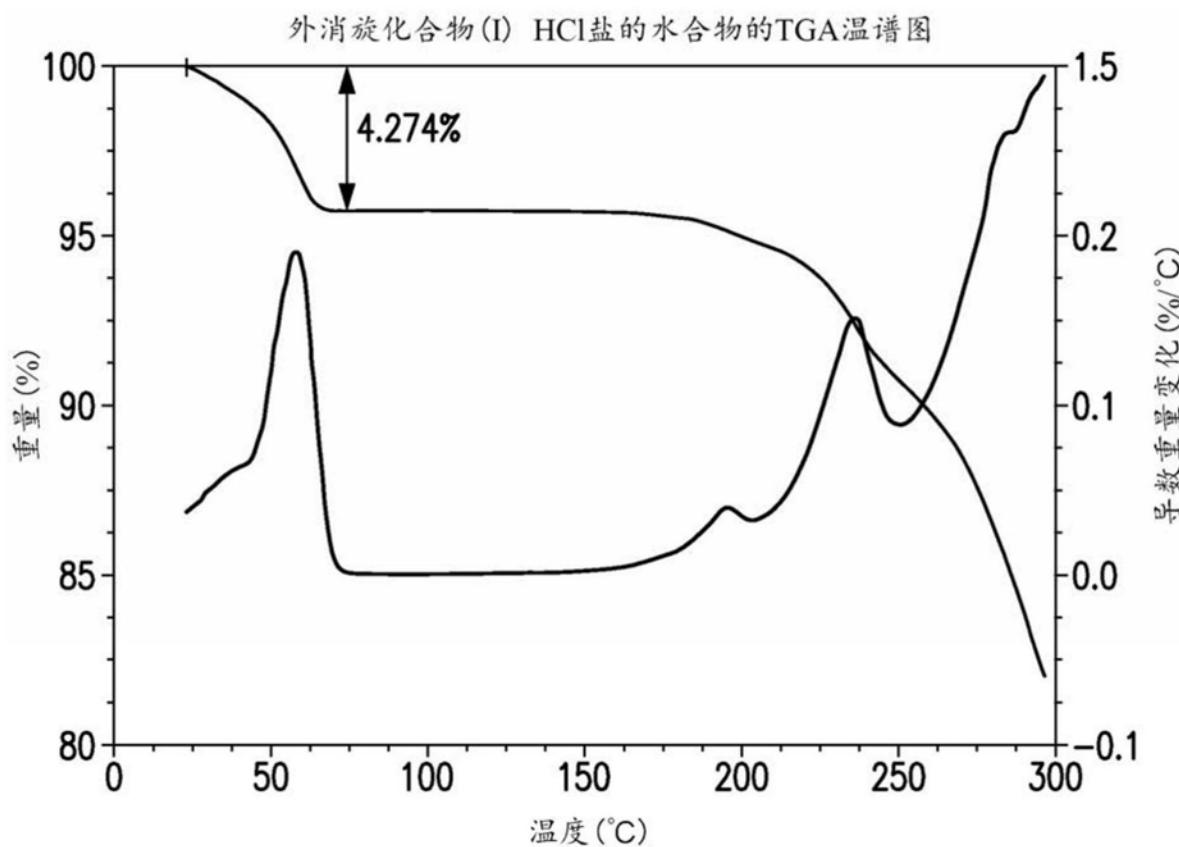


图102B

## 外消旋化合物(I) HCl盐的水合物的DVS曲线

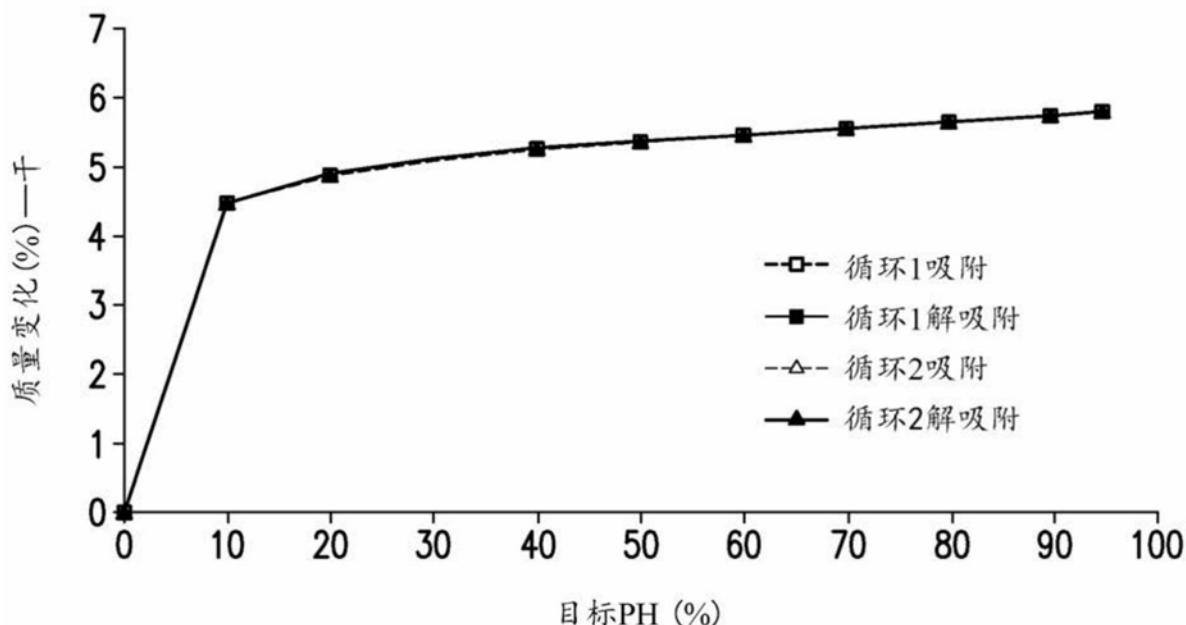


图103

外消旋化合物(1) HCl盐的MeOH溶剂合物的XRPD图案

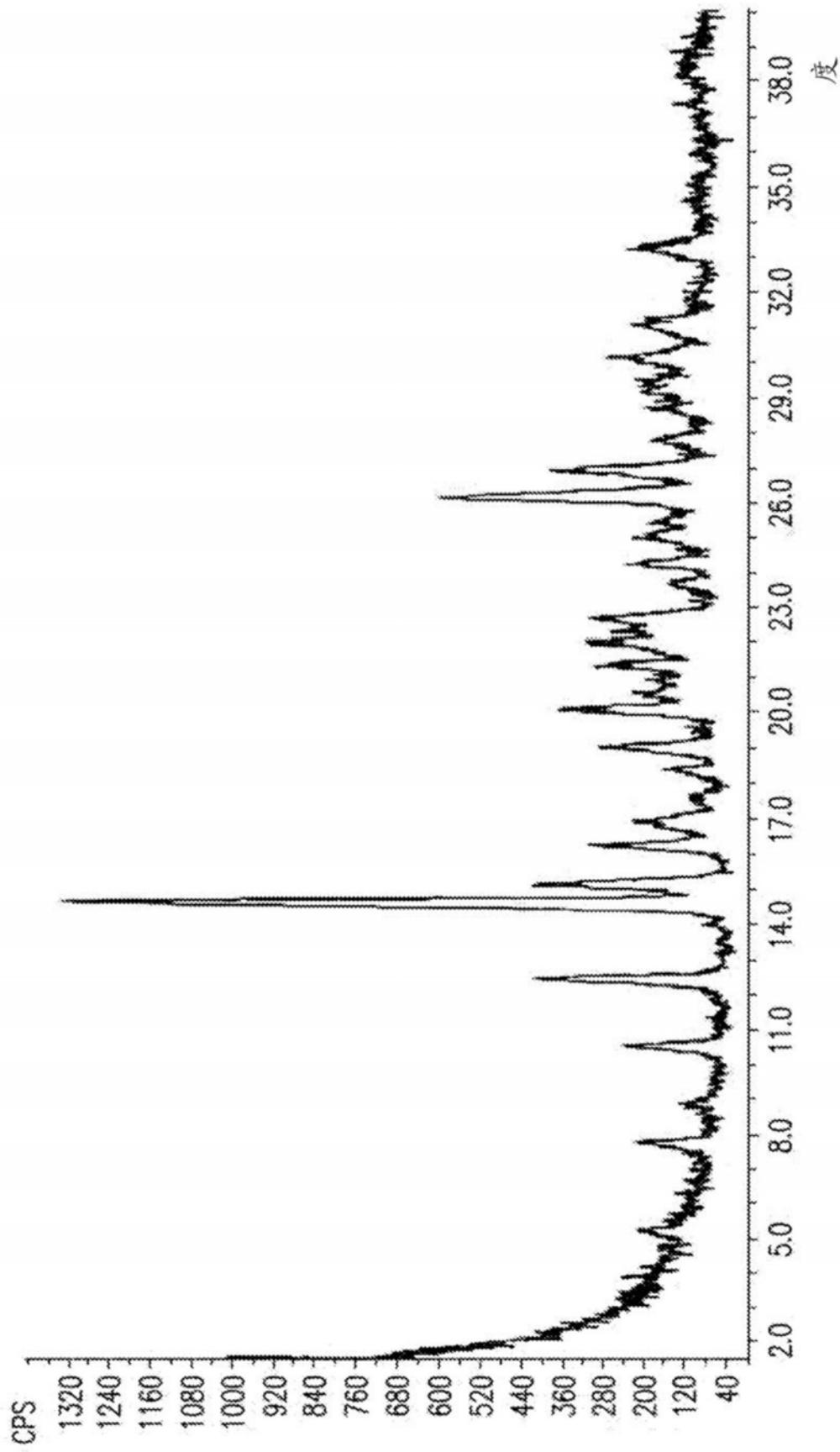


图104

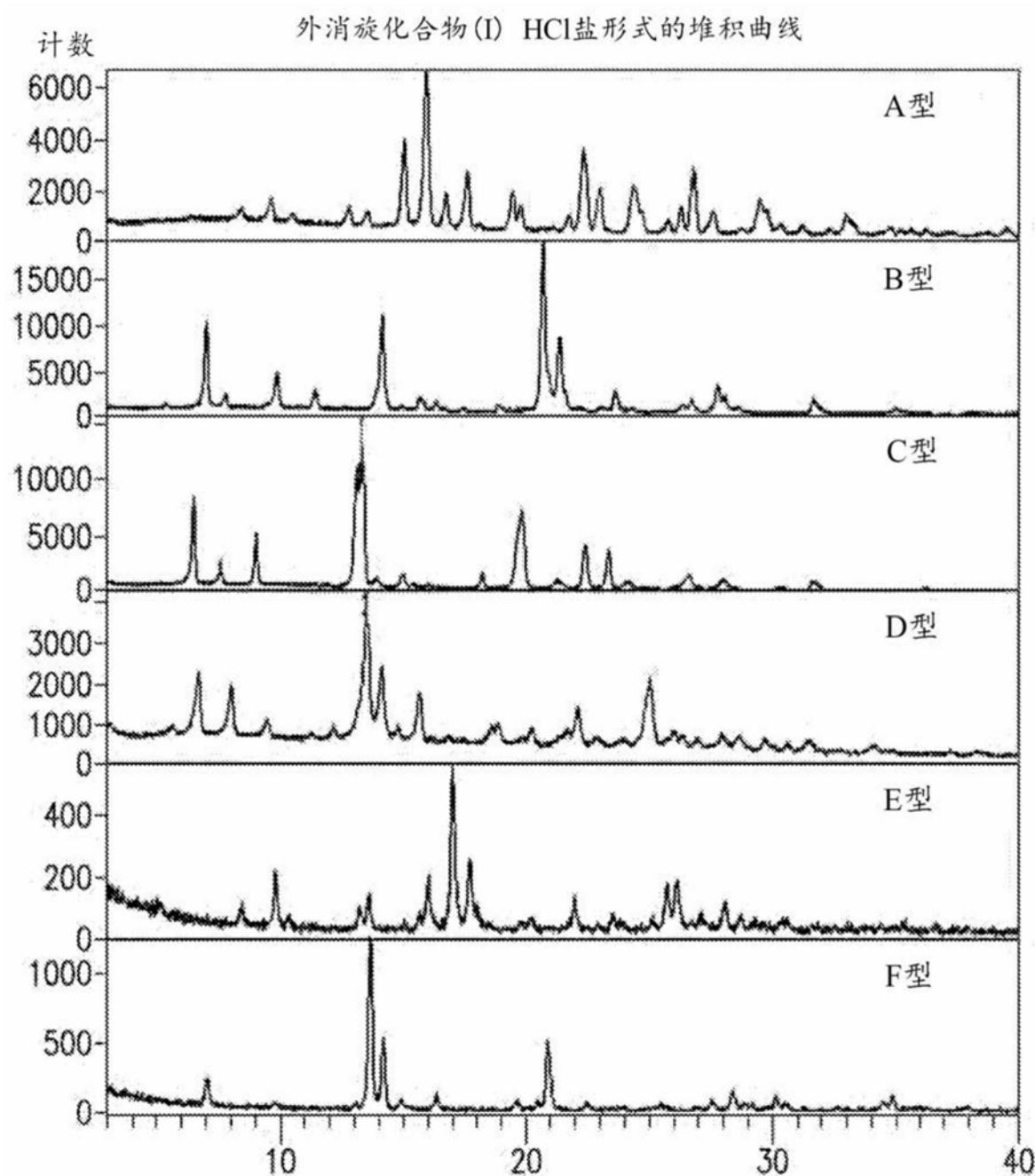


图105

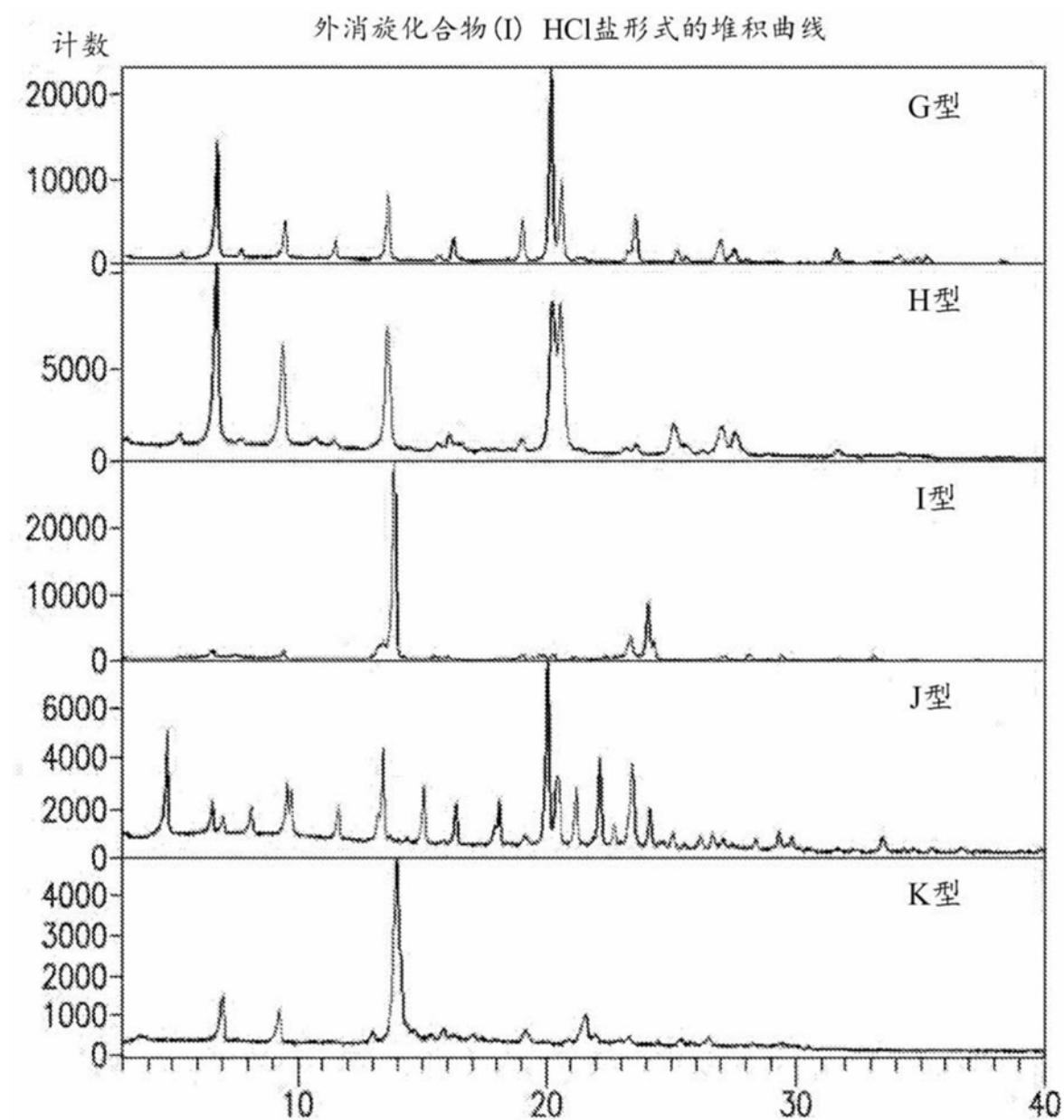


图105续