(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116761633 A
(43)申请公布日 2023.09.15

(21)申请号 202180049885.2
(22)申请日 2021.06.03
(30)优先权数据
63/034,088 2020.06.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/035747 2021.06.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/247899 EN 2021.12.09
(71)申请人 凯麦拉医疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 X·郑 D·科森
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 张世俊
(51)Int.Cl.
A61K 47/64(2006.01)

权利要求书6页 说明书78页 附图15页

(54)发明名称

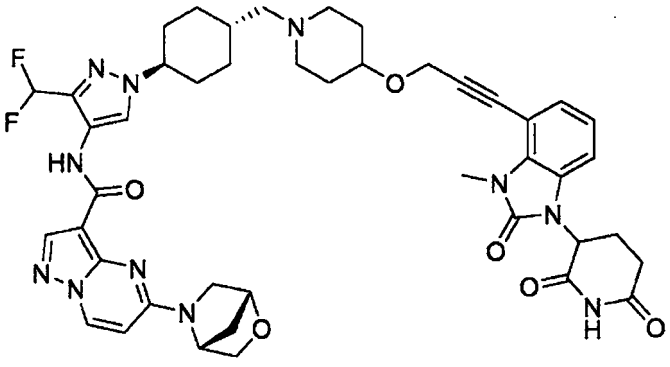
IRAK降解剂的结晶型

(57)摘要

本发明大体上涉及适用于通过泛素化和/或降解调节一或多种介白素-1受体相关激酶(“IRAK”)的化合物的各种形式、盐和组合物以及其于不同疾病治疗中的用途。

CN 116761633 A

1.一种化合物1的结晶固体形式，



1

其选自形式A和形式B。

2.根据权利要求1所述的结晶固体形式，其中所述化合物为大体上不含非晶形化合物1的结晶固体。

3.根据权利要求1所述的结晶固体形式，其中所述化合物大体上不含杂质。

4.根据权利要求1至3中任一权利要求所述的结晶固体形式，其中所述结晶固体形式为化合物1的形式A。

5.根据权利要求4所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的一或多个峰。

6.根据权利要求4所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的两个或更多个峰。

7.根据权利要求4所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的三个或更多个峰。

8.根据权利要求4所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的四个或更多个峰。

9.根据权利要求4所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的五个峰。

10.根据权利要求4所述的结晶固体形式，其具有大体上如图1A中所示的X射线粉末衍射图案。

11.根据权利要求1至3中任一权利要求所述的结晶固体形式，其中所述结晶固体形式为形式B。

12.根据权利要求11所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的一或多个峰。

13.根据权利要求11所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的两个或更多个峰。

14.根据权利要求11所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的三个或更多个峰。

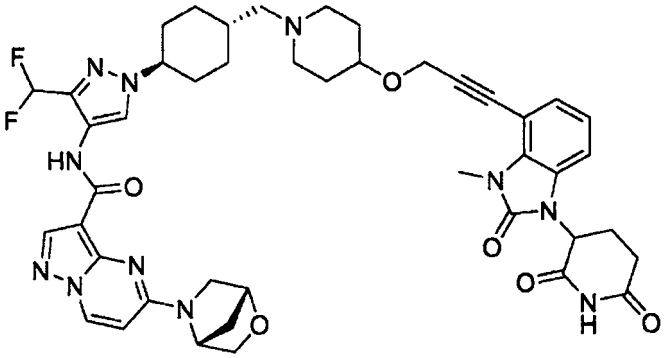
15.根据权利要求11所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的四个或更多个峰。

16.根据权利要求11所述的结晶固体形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.2、

约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的五个峰。

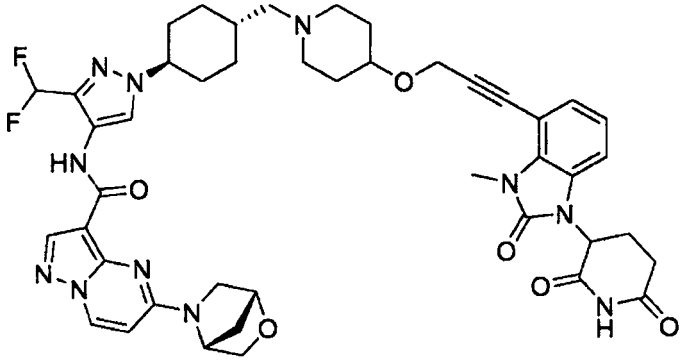
17.根据权利要求11所述的结晶固体形式，其具有大体上如图2A中所示的X射线粉末衍射图案。

18.一种化合物1的盐形式，

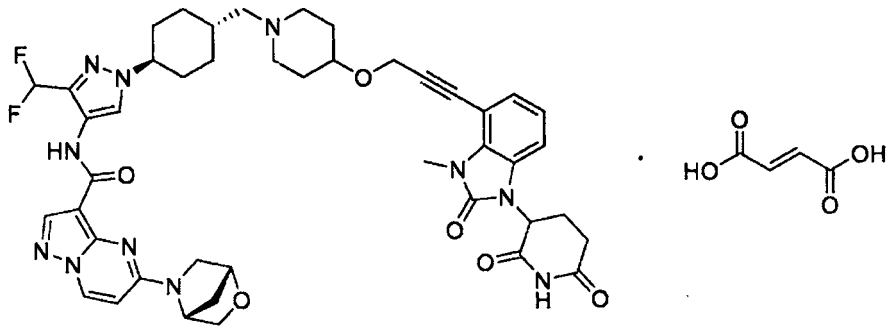


1

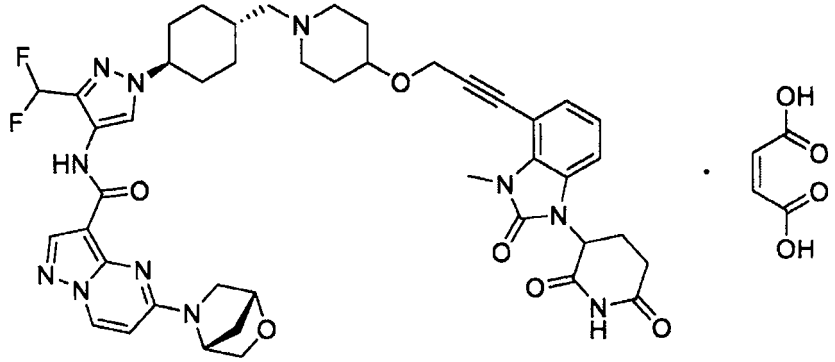
其选自：



化合物 **2**：　　；

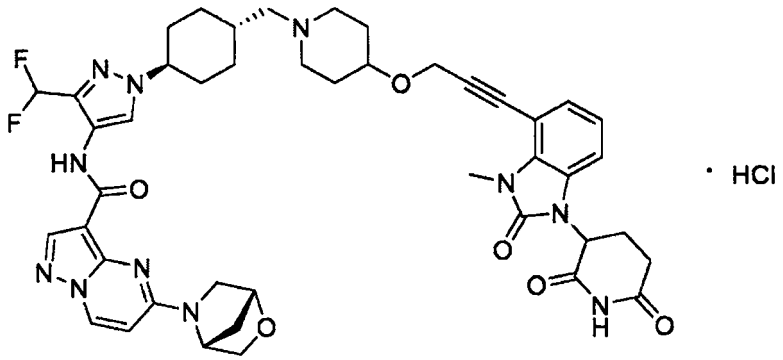


化合物 **3**：　　；和



化合物 **4**：　　。

19.根据权利要求18所述的盐形式，其中所述化合物1的盐形式为化合物2：



2 。

20.根据权利要求19所述的盐形式，其中所述盐形式为结晶的。

21.根据权利要求19所述的盐形式，其中所述盐形式为大体上不含非晶形化合物2的结晶固体。

22.根据权利要求19至21中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式大体上不含杂质。

23.根据权利要求19至22中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式为化合物2的形式A。

24.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的一或多个峰。

25.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的两个或更多个峰。

26.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的三个或更多个峰。

27.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的四个或更多个峰。

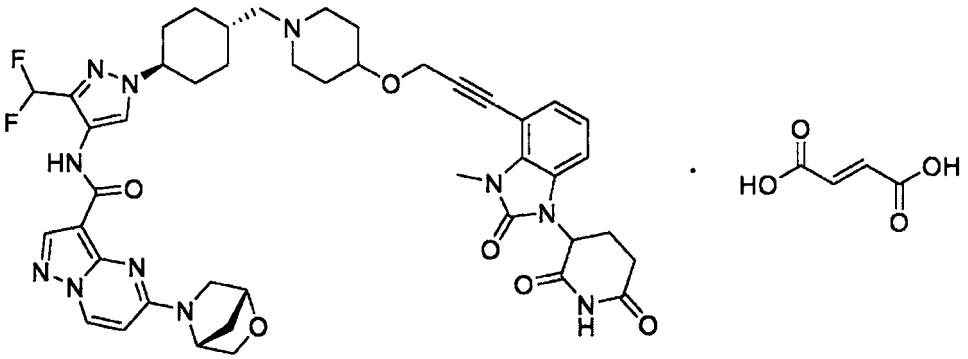
28.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的五个或更多个峰。

29.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有位于约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的六个或更多个峰。

30.根据权利要求23所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有位于约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的七个峰。

31.根据权利要求23所述的盐形式，其具有大体上如图3A中所示的XRPD。

32.根据权利要求18所述的盐形式，其中所述化合物1的盐形式为化合物3：



3

33.根据权利要求32所述的盐形式，其中所述盐形式为结晶的。

34.根据权利要求32所述的盐形式，其中所述盐形式为大体上不含非晶形化合物3的结晶固体。

35.根据权利要求32至34中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式大体上不含杂质。

36.根据权利要求32至35中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式为化合物3的形式A。

37.根据权利要求36所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的一或多个峰。

38.根据权利要求36所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的两个或更多个峰。

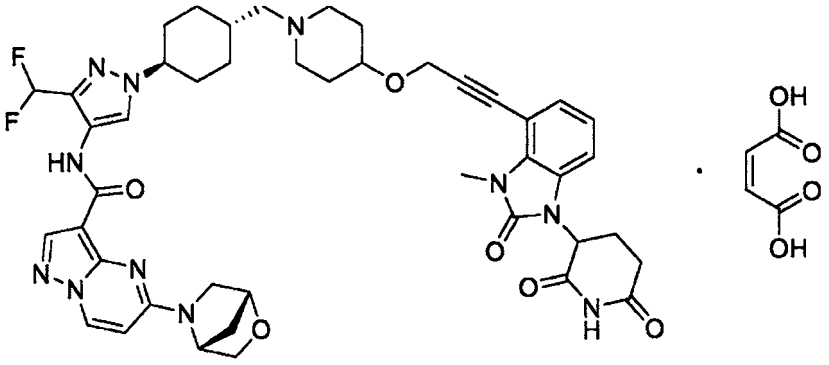
39.根据权利要求36所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的三个或更多个峰。

40.根据权利要求36所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的四个或更多个峰。

41.根据权利要求36所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的五个峰。

42.根据权利要求36所述的盐形式，其具有大体上如图4A中所示的XRPD。

43.根据权利要求18所述的盐形式，其中所述化合物1的盐形式为化合物4：



4

44.根据权利要求43所述的盐形式，其中所述盐形式为结晶的。

45.根据权利要求43所述的盐形式，其中所述盐形式为大体上不含非晶形化合物4的结

晶固体。

46.根据权利要求43至45中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式大体上不含杂质。

47.根据权利要求43至46中任一权利要求所述的盐形式，其中所述盐形式为化合物4的形式A。

48.根据权利要求47所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的一或多个峰。

49.根据权利要求47所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的两个或更多个峰。

50.根据权利要求47所述的盐形式，在其X射线粉末衍射图案中具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的三个峰。

51.根据权利要求47所述的盐形式，其具有大体上如图5A中所示的XRPD。

52.一种组合物，其包含根据权利要求1至51中任一权利要求所述的结晶固体形式或盐形式和药学上可接受的载剂或赋形剂。

53.根据权利要求52所述的药物组合物，其进一步包含额外治疗剂。

54.一种降解患者或生物样品中的IRAK1、IRAK2和/或IRAK4蛋白激酶的方法，其包含向所述患者施用根据权利要求1至51中任一权利要求所述的结晶固体形式或盐形式或其药物组合物，或使所述生物样品与根据权利要求1至51中任一权利要求所述的结晶固体形式或盐形式或其药物组合物接触。

55.一种治疗患者的IRAK1介导、IRAK2介导和/或IRAK4介导的病症、疾病或病况的方法，其包含向所述患者施用根据权利要求1至51中任一权利要求所述的结晶固体形式或盐形式或其药物组合物。

56.根据权利要求55所述的方法，其进一步包含施用额外治疗剂。

57.根据权利要求55所述的方法，其中所述IRAK1介导、IRAK2介导和/或IRAK4介导的病症、疾病或病况为发炎性病症。

58.根据权利要求57所述的方法，其中所述发炎性病症选自由以下组成的群组:眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、春季结膜炎、过敏性鼻炎、溶血性贫血、再生不全性贫血、纯红血球贫血、特发性血小板减少症或涉及自体免疫反应或具有自体免疫成分或病源学的其它发炎性疾病、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬-约翰逊综合征、特发性口炎性腹泻、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或其它自体免疫发炎性肠病、肠易激综合征、乳糜泻、牙周炎、玻璃膜病、肾病、肾丝球疾病、酒精性肝病、内分泌眼病变、格雷氏病、类肉瘤病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化症、葡萄膜炎(前部和后部)、休格连氏综合征、春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、牛皮癣性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、肾炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾丝球肾炎(具有或不具有肾病综合征，任选地包括特发性肾病综合征或微小变化肾病变)、慢性肉芽肿病、子宫内膜异位、钩端螺旋体病肾病、青光眼、视网膜疾病、衰老、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心肥大、肌肉萎缩、分解代谢病症、肥胖、胎儿生长迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心衰竭、间皮瘤、无汗性外胚层发育不良、白塞氏病、色素失禁症、佩吉特氏病、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、气喘(过敏性和非过敏性、轻度、

中度、重度、支气管和运动诱发)、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、过敏反应、全身性过敏反应、鼻窦炎、二氧化硅诱发的疾病、COPD(减轻损伤、气管发炎、支气管高反应性、重塑或疾病进展)、肺病、囊肿纤维化、酸诱发性肺损伤、肺性高血压、多发性神经病变、白内障、与全身性硬化症结合的肌肉发炎、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、阿狄森氏病、扁平苔癣、1型糖尿病、2型糖尿病、阑尾炎、异位性皮肤炎、过敏、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、荷-索二氏紫癜病、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮肤炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、类肿瘤天疱疮、后天大疱性表皮松懈、急性和慢性痛风、慢性痛风性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)和骨关节炎。

IRAK降解剂的结晶型

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案要求保护2020年6月3日申请的美国临时申请案第63/034,088号的权益，所述文献的内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及适用于通过泛素化和/或降解调节一或多种介白素-1受体相关激酶(“IRAK”)的化合物的各种形式、盐和组合物，和其于不同疾病治疗中的用途。

背景技术

[0004] 泛素-蛋白酶体路径(UPP)为调节关键调节蛋白和降解错误折叠或异常蛋白的重要路径。UPP为多个细胞过程的中心，且如果缺乏或不平衡，那么其引起多种疾病的发病机制。将泛素共价连接至特定蛋白受质是通过E3泛素连接酶的作用达成。

[0005] 存在超过600种促进不同蛋白质的体内泛素化的E3泛素连接酶，其可分成四个家族:HECT域E3、U-box E3、单体RING E3和多亚单元E3。一般参见李(Li)等人(《美国科学公共图书馆(PLOS One)》,2008,3,1487)，标题“《人类E3泛素连接酶的全基因组和功能注释识别MULAN调节，这是调节细胞器的动力学和信号传导的线粒体E3(Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN,a mitochondrial E3 that regulates the organelle’s dynamics and signaling.)》”;伯恩森(Berndsen)等人(《自然-结构与分子生物学(Nat.Struct.Mol.Biol.)》,2014,21,301-307)，标题“《泛素E3连接酶机制的新认识(New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism)》”;1812 397731-010US(170174)的26169771.3.BUSINESS2;德赛(Deshaies)等人(《生物化学年鉴(Ann.Rev.Biochem.)》,2009,78,399-434)，标题“《环域E3泛素连接酶(RING domain E3 ubiquitin ligases.)》”;斯普拉特(Spratt)等人(《生物化学(Biochem.)》2014,458,421-437)，标题“《RBR E3泛素连接酶:新结构、新认识、新问题(RBR E3 ubiquitin ligases:new structures,new insights,new questions)”;和王(Wang)等人(《自然癌症综述(Nat.Rev.Cancer.)》,2014,14,233-347)，标题“《F-box蛋白在癌症中的作用(Roles of F-box proteins in cancer)》”。

[0006] UPP在多种基础细胞过程，包括细胞周期调节、细胞表面受体和离子通道的调节和抗原呈递中至关重要的短寿命调控蛋白的降解中起关键作用。所述路径已涉及到若干形式的恶性病、若干遗传病(包括囊性纤维化、安裘曼氏综合征(Angelman’s syndrome)和利德尔综合征(Liddle syndrome))的发病机制、免疫监视/病毒发病机制和肌肉萎缩的病理学。许多疾病与异常UPP相关且不利地影响细胞周期和分裂、细胞对应激和细胞外调节剂的反应、神经元网络的形态发生、细胞表面受体的调节、离子通道、分泌路径、DNA修复和细胞器的生物发生。

[0007] 所述过程的偏差最近已涉及到若干疾病(遗传性和获得性)的发病机制。这些疾病主要属于两组:(a)由功能丧失与某些蛋白的所得稳定化产生的疾病，和(b)由功能获得，即

蛋白目标的异常或加速降解产生的疾病。

[0008] UPP用于诱导选择性蛋白降解,包括使用融合蛋白对目标蛋白和合成小分子探针进行人工泛素化,以诱导蛋白酶体依赖性降解。由结合目标蛋白的配体和E3泛素连接酶配体构成的双官能化合物通过将所选蛋白募集至E3泛素连接酶和后续泛素化而诱导所选蛋白的蛋白酶体介导的降解。这些类药物分子使得有可能暂时控制蛋白表达。这类化合物能够在添加至细胞或向动物或人类施用时诱导所关注蛋白的不活化,且可适用作生物化学试剂且产生通过去除致病或致癌蛋白而治疗疾病的新范例(克鲁斯C(Crews C),《化学和生物(Chemistry&Biology)》,2010,17(6):551-555;施内克洛斯JS Jr.(SchnneklothJS Jr.),《生物化学(Chembiochem)》,2005,6(1):40-46)。

[0009] 所属领域中持续需要用于疾病,尤其具有较高未满足的医疗需求的自体发炎和自体免疫疾病的有效治疗。然而,非特异性作用和不能一起靶向和调节某些类别的蛋白质(例如转录因子)任然是开发有效抗癌剂的障碍。因此,利用E3连接酶介导的蛋白质降解至标靶癌症相关的蛋白质(例如介白素-1受体相关的激酶(“IRAK”)的小分子治疗剂拥有作为治疗剂的前景。因此,仍需要寻找为适用作治疗剂的IRAK降解剂的化合物。

发明内容

[0010] 现已发现,如本发明中所描述的5-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)环己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的新颖形式和其组合物为IRAK激酶的靶向泛素化的适用的调节剂且展现其所需特征。一般来说,这种盐形式或游离碱形式和其药学上可接受的组合物适用于治疗或减轻如本文中详细描述的多种疾病或病症的严重强度。

附图说明

[0011] 图1A描绘化合物1的形式A的XRPD图。

[0012] 图1B描绘化合物1的形式A的FT-IR光谱。

[0013] 图1C描绘化合物1的形式A的^{1}H-NMR光谱。

[0014] 图2A描绘化合物1的形式B的XRPD图。

[0015] 图2B描绘化合物1的形式B的FT-IR。

[0016] 图2C描绘化合物1的形式B的^{1}H-NMR光谱。

[0017] 图3A描绘化合物2的形式A的XRPD图。

[0018] 图3B描绘化合物2的形式A的FT-IR光谱。

[0019] 图3C描绘化合物2的形式A的^{1}H-NMR光谱。

[0020] 图4A描绘化合物3的形式A的XRPD图。

[0021] 图4B描绘化合物3的形式A的FT-IR光谱。

[0022] 图4C描绘化合物3的形式A的^{1}H-NMR光谱。

[0023] 图5A描绘化合物4的形式A的XRPD图。

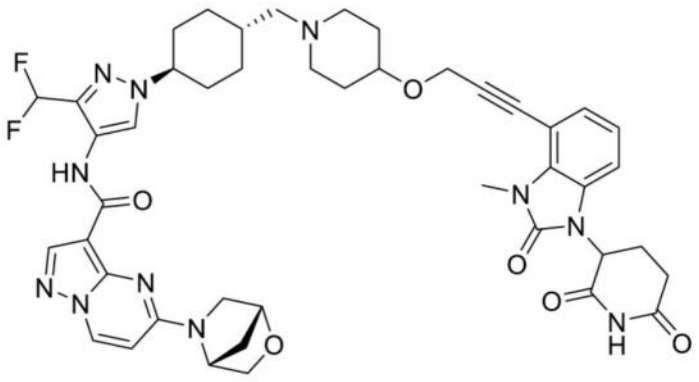
[0024] 图5B描绘化合物4的形式A的FT-IR光谱。

[0025] 图5C描绘化合物4的形式A的^{1}H-NMR光谱。

具体实施方式

[0026] 本发明的某些方面的一般描述：

[0027] 本发明至少部分是基于鉴别调节IRAK激酶的靶向泛素化的化合物和使用所述化合物治疗有需要的患者的IRAK介导的疾病、病症或病况的方法。本文公开化合物1和其盐和固体形式：

[0028] 

1

[0029] 化合物1(5-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)环己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺)作为IRAK靶向泛素化的调节剂是有效的。

[0030] 提供赋予例如改进的水溶解度、稳定性和调配便利性的特征的化合物1的固体形式(例如呈其游离碱或其盐形式)将为合乎需要的。因此，本发明提供化合物1的游离碱形式和盐形式两者。

[0031] 化合物1的游离碱形式

[0032] 预期化合物1可以多种物理形式存在。举例来说，化合物1可呈溶液、悬浮液形式或呈固体形式。在某些实施例中，化合物1呈固体形式。当化合物1呈固体形式时，所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。示范性固体形式更详细地描述于下文中。

[0033] 在一些实施例中，本发明提供大体上不含杂质的一种形式的化合物1。如本文所使用，术语“大体上不含杂质”意味着化合物不含有大量异物。这类异物可包括化合物1的不同形式、残余溶剂或可能由化合物1的制备和/或分离产生的任何其它杂质。在某些实施例中，存在至少约95重量％一种形式的化合物1。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％一种形式的化合物1。

[0034] 根据一个实施例，一种形式的化合物1以至少约97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比的量存在，其中百分比是以组合物的总重量计。根据另一实施例，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物1含有不大于约3.0面积百分比HPLC的总有机杂质，且在某些实施例中，不大于约1.5面积百分比HPLC的总有机杂质。在其它实施例中，相对于HPLC色谱图总面积，一种形式的化合物1含有不大于约1.0％面积百分比HPLC的任何单一杂质；不大于约0.6面积百分比HPLC的任何单一杂质，且在某些实施例中，不大于约0.5面积百分比HPLC的任何单一杂质。

[0035] 关于一种形式的化合物1所描绘的结构还打算包括化合物1的所有互变异构形式。另外，本文所描绘的结构还打算包括仅在存在一或多个经同位素增浓原子方面不同的化合

物。举例来说，除了氢经氘或氚置换或碳经^{13}C或^{14}C增浓碳置换之外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0036] 已发现，化合物1可以多种固体形式存在。示范性这类形式包括多晶型，例如本文所描述的那些。

[0037] 如本文所使用，术语“多晶型”是指化合物或其盐或溶剂合物可结晶形成的不同晶体结构。

[0038] 在某些实施例中，化合物1为结晶固体。在其它实施例中，化合物1为大体上不含非晶形化合物1的结晶固体。如本文所使用，术语“大体上不含非晶形化合物1”意味着化合物不含有大量非晶形化合物1。在某些实施例中，存在至少约95重量％结晶化合物1。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％结晶化合物1。

[0039] 已发现，游离碱化合物1可以至少两种不同多晶形式存在。在某些实施例中，本发明提供在本文中称为形式A的化合物1的多晶形式。在某些实施例中，本发明提供在本文中称为形式B的化合物1的多晶形式。

[0040] 在一些实施例中，化合物1为非晶形的。在一些实施例中，化合物1为非晶形的，且大体上不含结晶化合物1。

[0041] 化合物1的形式A

[0042] 在一些实施例中，化合物1的形式A为具有至少1、2、3、4或5个选自以下表1中所列出的峰的光谱峰的形式。

[0043] 表1-化合物1的形式A的XRPD峰位置

[0044]

位置(°2θ)	强度％	位置(°2θ)	强度％
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

[0045] 在这一个和所有后续表中，位置(°2θ)在±0.2内。

[0046] 在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的一或多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的两个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的三个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的四个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的五个峰。如本文所使用，术语“约”在关于°2θ值使用时是指所陈述的值±0.2°2θ。

[0047] 在一些实施例中，化合物1的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有相对强度大于10％、20％、30％或40％的表1中所列出的光谱峰中的每一者。在某些实施例中，X射线粉末衍射图案与图1A中所提供的XRPD大体上类似。

[0048] 用于制备化合物1的形式A的方法描述于下文中。

[0049] 化合物1的形式B

[0050] 在一些实施例中，化合物1的形式B为具有至少1、2、3、4或5个选自以下表2中所列出的峰的光谱峰的形式。

[0051] 表2-用于化合物1的形式B的XRPD峰位置

[0052]

位置(°2θ)	强度％	位置(°2θ)	强度％
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

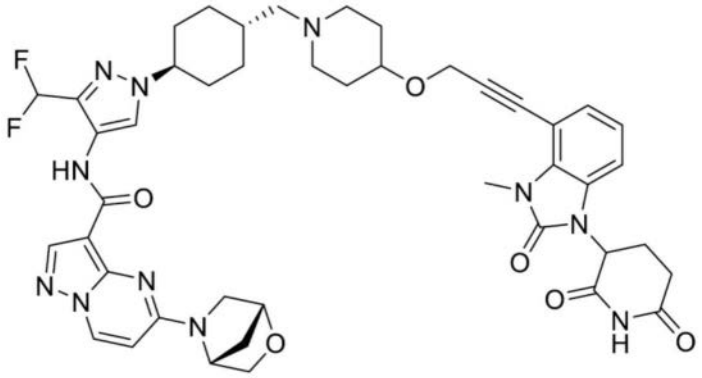
[0053] 在这一个和所有后续表中，位置(°2θ)在±0.2内。

[0054] 在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的一或多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的两个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的三个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的四个或更多个峰。在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的五个峰。在一些实施例中，化合物1的形式B的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有相对强度大于10％、20％、30％或40％的表2中所列出的光谱峰中的每一者。

[0055] 在某些实施例中，X射线粉末衍射图案与图2A中所提供的XRPD大体上类似。

[0056] 用于制备化合物1的形式B的方法描述于下文中。

[0057] 在一些实施例中，本发明提供化合物1：

[0058] 

1

[0059] 其中所述化合物为结晶。在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物大体上不含非晶形化合物1。

[0060] 在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物大体上不含杂质。

[0061] 在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的一或多个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约6.0、约16.5、约17.2、约23.0和约23.9°2θ处的那些的至少两个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物具有形式A。在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物具有与图1A中所描绘大体上类似的XRPD。

[0062] 在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的一或多个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约3.2、约16.2、约16.5、约17.1和约18.2°2θ处的那些的至少两个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物具有形式B。在一些实施例中，本发明提供化合物1，其中所述化合物具有与图2A中所描绘大体上类似的XRPD。

[0063] 在一些实施例中，本发明提供一种包含化合物1和药学上可接受的载剂或赋形剂的组合物。

[0064] 在一些实施例中，本发明提供一种调节患者中一或多种IRAK激酶的方法，其包含向所述患者施用化合物1或其组合物。在一些实施例中，所述方法使一或多种IRAK激酶泛素化和/或降解，借此治疗与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况。

[0065] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物1或其组合物。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物1或其组合物，其中所述疾病、病症或病况是通过IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK4介导。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的癌症的方法，其包含向所述患者施用化合物1或其组合物。

[0066] 在上述方法的一些实施例中，化合物1呈形式A或形式B。在一些实施例中，化合物1呈形式A。在一些实施例中，化合物1呈形式B。

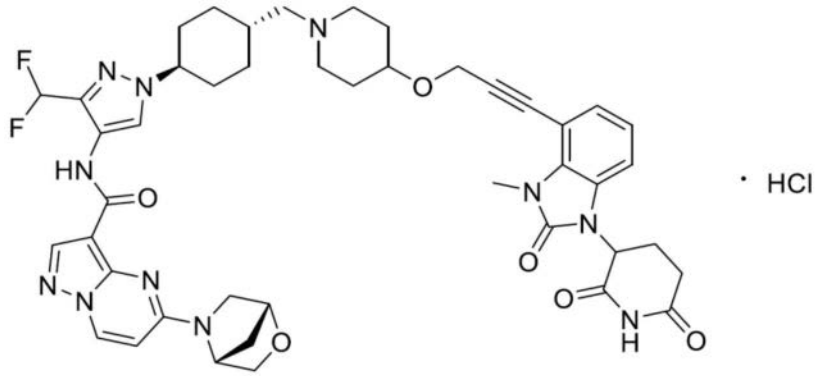
[0067] 化合物1的盐形式

[0068] 在一些实施例中，酸和化合物1以离子方式键结以形成下文所描述的化合物2至4

中的一者。预期化合物2至4可以多种物理形式存在。举例来说，化合物2至4可呈溶液、悬浮液形式或呈固体形式。在某些实施例中，化合物2至4呈固体形式。当化合物2至4呈固体形式时，所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。化合物2至4的示范性这类固体形式更详细地描述于下文中。

[0069] 化合物2(化合物1的盐酸盐)

[0070] 根据一个实施例，本发明提供由化合物2表示的化合物1的盐酸盐：

[0071] 

2

[0072] 所属领域的一般技术人员应了解，盐酸和化合物1以离子方式键结以形成化合物2。预期化合物2可以多种物理形式存在。举例来说，化合物2可呈溶液、悬浮液形式或呈固体形式。在某些实施例中，化合物2呈固体形式。当化合物2呈固体形式时，所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。示范性固体形式更详细地描述于下文中。

[0073] 在一些实施例中，本发明提供一种大体上不含杂质的一种形式的化合物2。这类杂质或异物可包括化合物2的不同形式、残余溶剂或可能由化合物2的制备和/或分离产生的任何其它杂质。在某些实施例中，存在至少约95重量％一种形式的化合物2。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％一种形式的化合物2。

[0074] 根据一个实施例，一种形式的化合物2以至少约97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比的量存在，其中百分比是以组合物的总重量计。根据另一实施例，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物2含有不大于约3.0面积百分比HPLC的总有机杂质，且在某些实施例中，不大于约1.5面积百分比HPLC的总有机杂质。在其它实施例中，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物2含有不大于约1.0％面积百分比HPLC的任何单一杂质；不大于约0.6面积百分比HPLC的任何单一杂质，且在某些实施例中，不大于约0.5面积百分比HPLC的任何单一杂质。

[0075] 关于一种形式的化合物2所描绘的结构还打算包括化合物2的所有互变异构形式。另外，本文所描绘的结构还打算包括仅在存在一或多个经同位素增浓原子方面不同的化合物。举例来说，除了氢经氘或氚置换或碳经^{13}C或^{14}C增浓碳置换之外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0076] 已发现，化合物2可以多种固体形式存在。示范性这类形式包括多晶型，例如本文所描述的那些。

[0077] 在某些实施例中，化合物2为结晶固体。在其它实施例中，化合物2为大体上不含非晶形化合物2的结晶固体。如本文所使用，术语“大体上不含非晶形化合物2”意味着化合物不含有大量非晶形化合物2。在某些实施例中，存在至少约95重量％结晶化合物2。在本发明

的另外其它实施例中，存在至少约99重量％结晶化合物2。

[0078] 已发现，化合物2可以至少一种不同多晶形式存在。在某些实施例中，本发明提供在本文中称为形式A的化合物2的多晶形式。

[0079] 在一些实施例中，化合物2为非晶形的。在一些实施例中，化合物2为非晶形的，且大体上不含结晶化合物2。

[0080] 化合物2的形式A

[0081] 在一些实施例中，化合物2的形式A具有至少1、2、3、4或5个选自以下表3中所列出的峰的光谱峰。

[0082] 表3-化合物2的形式A的XRPD峰位置

[0083]

位置(°2θ)	强度％	位置(°2θ)	强度％
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9
11.4	20.7	23.3	42.2
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

[0084] 在这一个和所有后续表中，位置(°2θ)在±0.2内。

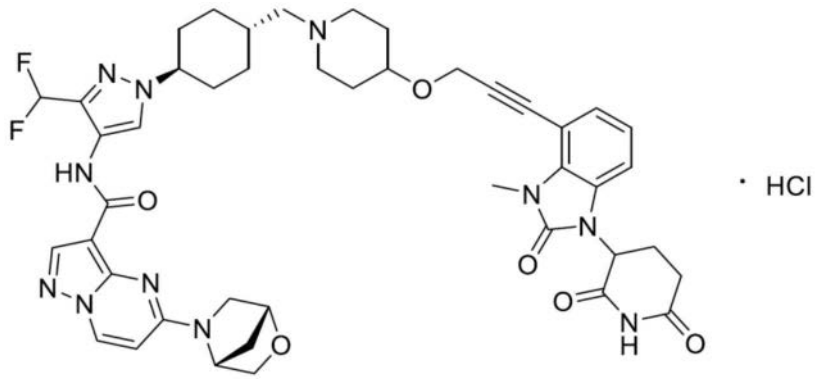
[0085] 在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的一或多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的两个或更多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的三个或更多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的四个或更多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的五个或更多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的六个或更多个峰。在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的七个峰。

[0086] 在一些实施例中，化合物2的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有相对强度大于10％、20％、30％或40％的表3中所列出的光谱峰中的每一者。在某些实施例

中,X射线粉末衍射图案与图3A中所提供的XRPD大体上类似。

[0087] 用于制备化合物2的形式A的方法描述于下文中。

[0088] 在一些实施例中,本发明提供化合物2:

[0089] 

2

[0090] 其中所述化合物为结晶。在一些实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物大体上不含非晶形化合物2。

[0091] 在一些实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物大体上不含杂质。

[0092] 在一些实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物在其XRPD中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的一或多个峰。在一些这类实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物在其XRPD中具有选自约14.1、约17.0、约17.3、约19.0、约21.0、约21.2和约23.3°2θ处的那些的至少两个峰。在一些这类实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物具有形式A。

[0093] 在一些实施例中,本发明提供化合物2,其中所述化合物具有与图3A中所描绘大体上类似的XRPD。

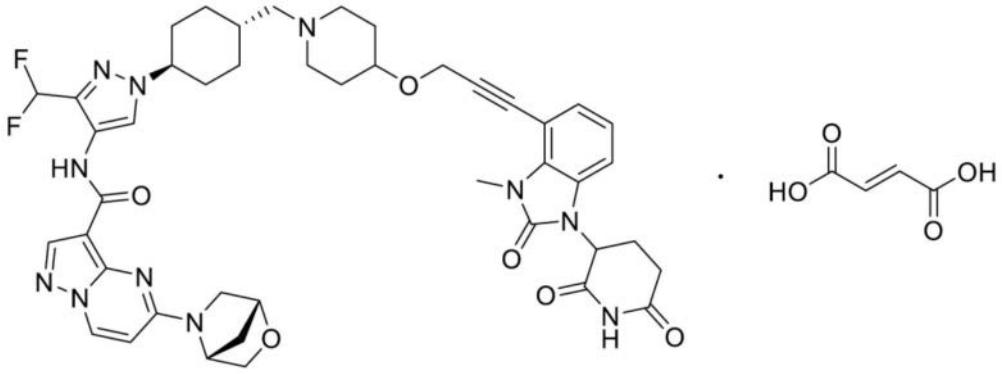
[0094] 在一些实施例中,本发明提供一种包含化合物2和药学上可接受的载剂或赋形剂的组合物。

[0095] 在一些实施例中,本发明提供一种调节患者中一或多种IRAK激酶的方法,其包含向所述患者施用化合物2或其组合物。在一些实施例中,所述方法使一或多种IRAK激酶泛素化和/或降解,借此治疗与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况。

[0096] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗患者与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况的方法,其包含向所述患者施用化合物2或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种治疗患者的疾病、病症或病况的方法,其包含向所述患者施用化合物2或其组合物,其中所述疾病、病症或病况是通过IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK4介导。在一些实施例中,本发明提供一种治疗患者的癌症的方法,其包含向所述患者施用化合物2或其组合物。

[0097] 化合物3(化合物1的反丁烯二酸盐)

[0098] 根据一个实施例,本发明提供由化合物3表示的化合物1的反丁烯二酸盐:

[0099] 

3

[0100] 所属领域的一般技术人员应了解，反丁烯二酸和化合物1以离子方式键结以形成化合物3。预期化合物3可以多种物理形式存在。举例来说，化合物3可呈溶液、悬浮液形式或呈固体形式。在某些实施例中，化合物3呈固体形式。当化合物3呈固体形式时，所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。示范性固体形式更详细地描述于下文中。

[0101] 在一些实施例中，本发明提供大体上不含杂质的一种形式的化合物3。这类杂质或异物可包括化合物3的不同形式、残余溶剂或可能由化合物3的制备和/或分离产生的任何其它杂质。在某些实施例中，存在至少约95重量％一种形式的化合物3。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％一种形式的化合物3。

[0102] 根据一个实施例，一种形式的化合物3以至少约97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比的量存在，其中百分比是以组合物的总重量计。根据另一实施例，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物3含有不大于约3.0面积百分比HPLC的总有机杂质，且在某些实施例中，不大于约1.5面积百分比HPLC的总有机杂质。在其它实施例中，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物3含有不大于约1.0％面积百分比HPLC的任何单一杂质；不大于约0.6面积百分比HPLC的任何单一杂质，且在某些实施例中，不大于约0.5面积百分比HPLC的任何单一杂质。

[0103] 关于一种形式的化合物3所描绘的结构还打算包括化合物3的所有互变异构形式。另外，本文所描绘的结构还打算包括仅在存在一或多个经同位素增浓原子方面不同的化合物。举例来说，除了氢经氘或氚置换或碳经^{13}C或^{14}C增浓碳置换之外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0104] 已发现，化合物3可以多种固体形式存在。示范性这类形式包括多晶型，例如本文所描述的那些。

[0105] 在某些实施例中，化合物3为结晶固体。在其它实施例中，化合物3为大体上不含非晶形化合物3的结晶固体。如本文所使用，术语“大体上不含非晶形化合物3”意味着化合物不含有大量非晶形化合物3。在某些实施例中，存在至少约95重量％结晶化合物3。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％结晶化合物3。

[0106] 已发现，化合物3可以至少一种不同多晶形式存在。在某些实施例中，本发明提供在本文中称为形式A的化合物3的多晶形式。

[0107] 在一些实施例中，化合物3为非晶形的。在一些实施例中，化合物3为非晶形的，且大体上不含结晶化合物3。

[0108] 化合物3的形式A

[0109] 在一些实施例中，化合物3的形式A具有至少1、2、3、4或5个选自以下表4中所列出的峰的光谱峰。

[0110] 表4-化合物3的形式A的XRPD峰位置

[0111]

位置(°2θ)	强度%	位置(°2θ)	强度%
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

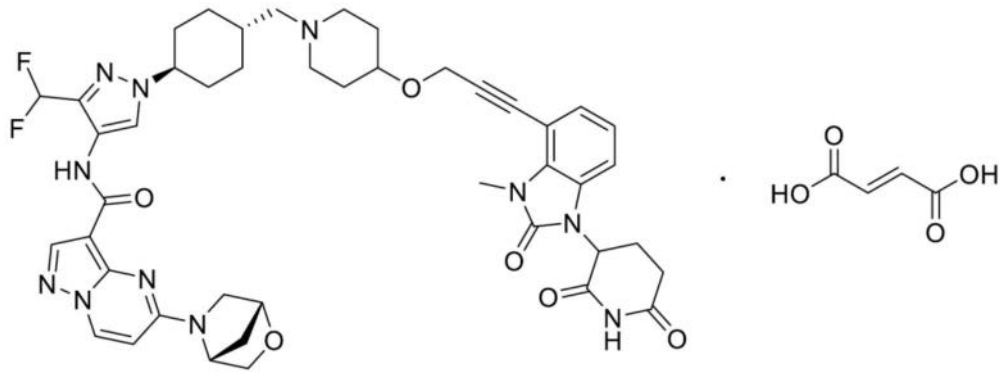
[0112] 在这一个和所有后续表中，位置(°2θ)在±0.2内。

[0113] 在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的一或多个峰。在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的两个或更多个峰。在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的三个或更多个峰。在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的四个或更多个峰。在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的五个峰。

[0114] 在一些实施例中，化合物3的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有相对强度大于10%、20%、30%或40%的表4中所列出的光谱峰中的每一者。在某些实施例中，X射线粉末衍射图案与图4A中所提供的XRPD大体上类似。

[0115] 用于制备化合物3的形式A的方法描述于下文中。

[0116] 在一些实施例中，本发明提供化合物3：

[0117] 

3

[0118] 其中所述化合物为结晶。在一些实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物大体上不含非晶形化合物3。

[0119] 在一些实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物大体上不含杂质。

[0120] 在一些实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的一或多个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约6.4、约11.9、约16.2、约17.2和约20.9°2θ处的那些的至少两个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物具有形式A。

[0121] 在一些实施例中，本发明提供化合物3，其中所述化合物具有与图4A中所描绘大体上类似的XRPD。

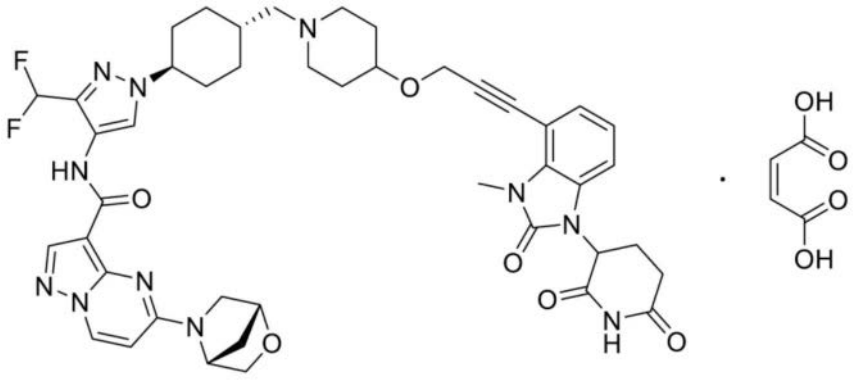
[0122] 在一些实施例中，本发明提供一种包含化合物3和药学上可接受的载剂或赋形剂的组合物。

[0123] 在一些实施例中，本发明提供一种调节患者中一或多种IRAK激酶的方法，其包含向所述患者施用化合物3或其组合物。在一些实施例中，所述方法使一或多种IRAK激酶泛素化和/或降解，借此治疗与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况。

[0124] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物3或其组合物。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物3或其组合物，其中所述疾病、病症或病况是通过IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK4介导。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的癌症的方法，其包含向所述患者施用化合物3或其组合物。

[0125] 化合物4(化合物1的顺丁烯二酸盐)

[0126] 根据一个实施例，本发明提供由化合物4表示的化合物1的顺丁烯二酸盐：

[0127] 

4

[0128] 所属领域的一般技术人员应了解，顺丁烯二酸和化合物1以离子方式键结以形成化合物4。预期化合物4可以多种物理形式存在。举例来说，化合物4可呈溶液、悬浮液形式或呈固体形式。在某些实施例中，化合物4呈固体形式。当化合物4呈固体形式时，所述化合物可以是非晶形、结晶或其混合物。示范性固体形式更详细地描述于下文中。

[0129] 在一些实施例中，本发明提供大体上不含杂质的一种形式的化合物4。这类杂质或异物可包括化合物4的不同形式、残余溶剂或可能由化合物4的制备和/或分离产生的任何其它杂质。在某些实施例中，存在至少约95重量％一种形式的化合物4。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％一种形式的化合物4。

[0130] 根据一个实施例，一种形式的化合物4以至少约97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量百分比的量存在，其中百分比是以组合物的总重量计。根据另一实施例，相对于

HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物4含有不大于约3.0面积百分比HPLC的总有机杂质，且在某些实施例中，不大于约1.5面积百分比HPLC的总有机杂质。在其它实施例中，相对于HPLC色谱图的总面积，一种形式的化合物4含有不大于约1.0％面积百分比HPLC的任何单一杂质；不大于约0.6面积百分比HPLC的任何单一杂质，且在某些实施例中，不大于约0.5面积百分比HPLC的任何单一杂质。

[0131] 关于一种形式的化合物4所描绘的结构还打算包括化合物4的所有互变异构形式。另外，本文所描绘的结构还打算包括仅在存在一或多个经同位素增浓原子方面不同的化合物。举例来说，除了氢经氘或氚置换或碳经^{13}C或^{14}C增浓碳置换之外具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0132] 已发现，化合物4可以多种固体形式存在。示范性这类形式包括多晶型，例如本文所描述的那些。

[0133] 在某些实施例中，化合物4为结晶固体。在其它实施例中，化合物4为大体上不含非晶形化合物4的结晶固体。如本文所使用，术语“大体上不含非晶形化合物4”意味着化合物不含有大量非晶形化合物4。在某些实施例中，存在至少约95重量％结晶化合物4。在本发明的另外其它实施例中，存在至少约99重量％结晶化合物4。

[0134] 已发现，化合物4可以至少一种不同多晶形式存在。在某些实施例中，本发明提供在本文中称为形式A的化合物4的多晶形式。

[0135] 在一些实施例中，化合物4为非晶形的。在一些实施例中，化合物4为非晶形的，且大体上不含结晶化合物4。

[0136] 化合物4的形式A

[0137] 在一些实施例中，化合物4的形式A具有至少1、2、3、4或5个选自以下表5中所列出的峰的光谱峰。

[0138] 表5-化合物4的形式A的XRPD峰位置

[0139]

位置(°2θ)	强度％
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8
16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9
25.4	27.3
26.8	16.4

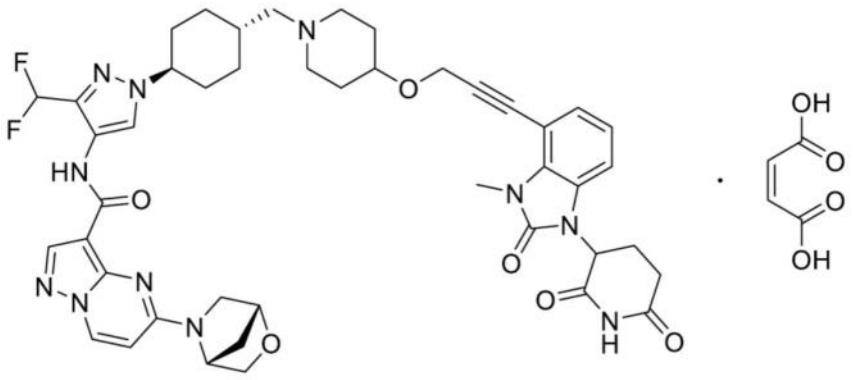
[0140] 在这一个和所有后续表中，位置(°2θ)在±0.2内。

[0141] 在一些实施例中，化合物4的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的一或多个峰。在一些实施例中，化合物4的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的两个或更多个峰。在一些实施例中，化合物4的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的三个峰。

[0142] 在一些实施例中，化合物4的形式A的特征在于在其X射线粉末衍射图案中其具有相对强度大于10％、20％、30％或40％的表5中所列出的光谱峰中的每一者。在某些实施例中，X射线粉末衍射图案与图4A中所提供的XRPD大体上类似。

[0143] 用于制备化合物4的形式A的方法描述于下文中。

[0144] 在一些实施例中，本发明提供化合物4：

[0145] 

4

[0146] 其中所述化合物为结晶。在一些实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物大体上不含非晶形化合物4。

[0147] 在一些实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物大体上不含杂质。

[0148] 在一些实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的一或多个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物在其XRPD中具有选自约3.3、约6.4和约16.7°2θ处的那些的至少两个峰。在一些这类实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物具有形式A。

[0149] 在一些实施例中，本发明提供化合物4，其中所述化合物具有与图5A中所描绘大体上类似的XRPD。

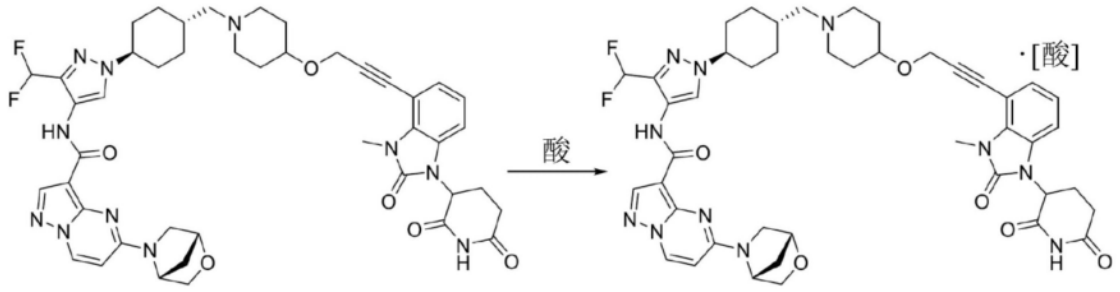
[0150] 在一些实施例中，本发明提供一种包含化合物4和药学上可接受的载剂或赋形剂的组合物。

[0151] 在一些实施例中，本发明提供一种调节患者中一或多种IRAK激酶的方法，其包含向所述患者施用化合物4或其组合物。在一些实施例中，所述方法使一或多种IRAK激酶泛素化和/或降解，借此治疗与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况。

[0152] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者与涉及IRAK激酶的信号传导路径的调节相关的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物4或其组合物。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的疾病、病症或病况的方法，其包含向所述患者施用化合物4或其组合物，其中所述疾病、病症或病况是通过IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK4介导。在一些实施例中，本发明提供一种治疗患者的癌症的方法，其包含向所述患者施用化合物4或其组合物。

[0153] 提供盐化合物的通用方法

[0154] 根据以下通用流程，由化合物1制备通式A的盐化合物，所述式尤其涵盖盐化合物2至4和/或其特定形式。

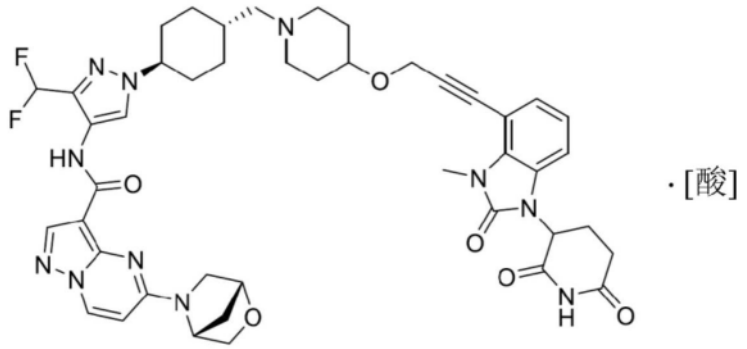
[0155] 

化合物1 式A

[0156] 流程2.制备式A的盐

[0157] 举例来说,化合物2至4中的每一者和其形式是由化合物1通过将化合物1与适当的酸组合以形成所述酸的盐来制备。因此,本发明的另一方面提供一种用于制备化合物2至4和其形式的方法。

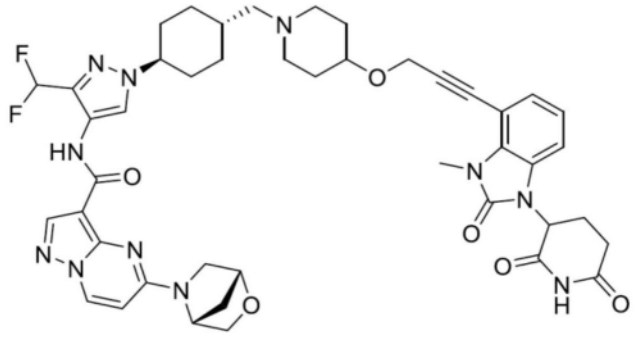
[0158] 如上文一般所描述,在一些实施例中,本发明提供一种用于制备通式A的盐化合物的方法:

[0159] 

式A

[0160] 包含以下步骤:

[0161] 将化合物1:

[0162] 

化合物1

[0163] 与适合的酸和任选地适合的溶剂在适用于形成式A的盐的条件下组合。

[0164] 在一些实施例中,适合的酸为盐酸。在一些实施例中,本发明提供一种制造化合物1的盐酸盐的方法。在某些实施例中,化合物1的盐酸盐为化合物2。在某些实施例中,化合物1的盐酸盐为化合物2的形式A。

[0165] 在一些实施例中,适合的酸为反丁烯二酸。在一些实施例中,本发明提供一种制造化合物1的反丁烯二酸盐的方法。在某些实施例中,化合物1的反丁烯二酸盐为化合物3。在

某些实施例中，化合物1的反丁烯二酸盐为化合物3的形式A。

[0166] 在一些实施例中，适合的酸为顺丁烯二酸。在一些实施例中，本发明提供一种制造化合物1的顺丁烯二酸盐的方法。在某些实施例中，化合物1的顺丁烯二酸盐为化合物4。在某些实施例中，化合物1的顺丁烯二酸盐为化合物4的形式A。

[0167] 适合的溶剂可以是任何溶剂系统(例如一种溶剂或溶剂的混合物)，其中化合物1和/或酸为可溶的，或为至少部分可溶的。

[0168] 适用于本发明所公开的方法中的适合的溶剂的实例包括(但不限于)质子性溶剂、非质子性溶剂、极性非质子性溶剂或其混合物。在某些实施例中，适合的溶剂包括醚、酯、醇、酮或其混合物。在一些实施例中，溶剂为一或多种有机醇。在一些实施例中，溶剂经氯化。在一些实施例中，溶剂为芳香族溶剂。

[0169] 在某些实施例中，适合的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮，其中所述溶剂为无水的或与水或庚烷组合。在一些实施例中，适合的溶剂包括四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、叔丁醇、正丁醇和乙腈。在一些实施例中，适合的溶剂为乙醇。在一些实施例中，适合的溶剂为无水乙醇。在一些实施例中，适合的溶剂为MTBE。

[0170] 在一些实施例中，适合的溶剂为乙酸乙酯。在一些实施例中，适合的溶剂为甲醇。在一些实施例中，适合的溶剂为二氯甲烷。在一些实施例中，适合的溶剂为乙腈。在一些实施例中，适合的溶剂为异丙醇。在某些实施例中，适合的溶剂为乙酸甲酯、乙酸异丙酯、丙酮或四氢呋喃。在某些实施例中，适合的溶剂为二乙醚。在某些实施例中，适合的溶剂为水。在某些实施例中，适合的溶剂为甲基乙基酮。在某些实施例中，适合的溶剂为甲苯。

[0171] 在一些实施例中，本发明提供一种用于制备通式A的盐化合物的方法，其包含去除溶剂和添加溶剂的一或多个步骤。在一些实施例中，添加溶剂与去除溶剂相同。在一些实施例中，添加溶剂与去除溶剂不同。去除溶剂的手段为合成和化学领域已知的，且包括(但不限于)本文和实例中所描述的那些中的任一者。

[0172] 在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含加热或冷却制剂的一或多个步骤。

[0173] 在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含搅动或搅拌制剂的一或多个步骤。

[0174] 在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含缓慢蒸发溶剂。在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含通过在室温下暴露于环境空气来缓慢蒸发溶剂。在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含在惰性气流，例如氮气下蒸发溶剂。

[0175] 在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含将适合的酸添加至化合物1的溶液或浆液中的步骤。

[0176] 在一些实施例中，一种用于制备通式A的盐化合物的方法包含加热步骤。

[0177] 在某些实施例中，式A的盐化合物自混合物沉淀出。在另一实施例中，式A的盐化合物自混合物结晶。在其它实施例中，式A的盐化合物在溶液播晶种(即，将式A的盐化合物的晶体添加至溶液中)之后自溶液结晶。

[0178] 式A的盐化合物可通过例如蒸发、蒸馏、过滤(例如纳米过滤、超过滤)、逆渗透、吸

收和反应的方法，通过添加例如庚烷的反溶剂，通过冷却或通过这些方法的不同组合，自反应混合物沉淀出来或通过去除部分或所有溶剂而产生。

[0179] 如上文一般所描述，式A的盐化合物任选地经分离。将了解，式A的盐化合物可通过所属领域的一般技术人员已知的任何适合物理手段分离。在某些实施例中，式A的沉淀固体盐化合物通过过滤与上清液分离。在其它实施例中，式A的沉淀固体盐化合物通过倾析上清液与上清液分离。

[0180] 在某些实施例中，式A的盐化合物通过过滤与上清液分离。

[0181] 在某些实施例中，经分离的式A的盐化合物在空气中干燥。在其它实施例中，经分离的式A的盐化合物在减压下，任选地在高温下干燥。

[0182] 使用、调配和施用

[0183] 药学上可接受的组合物

[0184] 根据另一实施例，本发明提供一种组合物，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明组合物中的化合物的量为使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地降解和/或抑制IRAK蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中，本发明组合物中的化合物的量为使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地降解和/或抑制IRAK蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中，调配本发明组合物以用于向需要这类组合物的患者施用。在一些实施例中，调配本发明组合物以用于向患者经口施用。

[0185] 如本文所使用，术语“患者”意味着动物，优选为哺乳动物且最优选为人类。

[0186] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0187] “药学上可接受的衍生物”意味着本发明的化合物的任何无毒盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在施用至接受者后即刻能够直接或间接提供本发明的化合物或其抑制或降解活性代谢物或残余物。

[0188] 如本文所使用，术语“其抑制活性代谢物或残余物”意味着其代谢物或残余物也是IRAK蛋白激酶或其突变体的抑制剂。

[0189] 如本文所使用，术语“其降解活性代谢物或残余物”意味着其代谢物或残余物也是IRAK蛋白激酶或其突变体的降解剂。

[0190] 本发明组合物可经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或借助于植入式贮器施用。如本文所使用，术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物经口、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据所属领域中已知的技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如呈于1,3-

丁二醇中的溶液形式。在可采用的可接受媒剂和溶剂中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。

[0191] 出于此目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸和其甘油酯衍生物适用于制备可注射剂,例如橄榄油或蓖麻油的天然药学上可接受的油(尤其呈其聚氧乙基化形式)也是这样。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或常用于调配药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似分散剂。其它常用表面活性剂(例如Tween、Span和其它乳化剂)或常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的生物可用性增进剂也可以用于调配的目的。

[0192] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何经口可接受的剂型经口施用,包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。就胶囊形式的经口施用来说,适用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时,使活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0193] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些栓剂可以通过将药剂与适合的非刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体且因此将在直肠中熔融以释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0194] 本发明的药学上可接受的组合物还可以局部施用,尤其当治疗目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或低位肠道的疾病)时。容易制备适合的局部调配物用于这些区域或器官中的每一者。

[0195] 用于低位肠道的局部施用可以直肠栓剂调配物(参见上文)形式或以适合的灌肠调配物形式实现。还可以使用局部经皮贴片。

[0196] 对于局部施用来说,所提供的药学上可接受的组合物可调配为含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的适合的软膏形式。用于本发明的化合物的局部施用的载剂包括(但不限于)矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的药学上可接受的组合物可以含有悬浮或溶解于一或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的适合的洗剂或乳膏形式调配。适合的载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六酯蜡、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0197] 对于眼科使用来说,所提供的药学上可接受的组合物可调配为具有或不具有防腐剂(例如氯苄烷铵)、于等张pH值经调整的无菌生理食盐水中的微米尺寸化悬浮液,或优选为于等张pH值经调整的无菌生理食盐水中的溶液。或者,对于眼科使用来说,药学上可接受的组合物可以软膏(例如石蜡脂)形式调配。

[0198] 本发明的药学上可接受的组合物还可以通过经鼻气雾剂或吸入剂来施用。这类组合物是根据药物调配技术中众所周知的技术制备,且可采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规溶解剂或分散剂制备为于生理食盐水中的溶液。

[0199] 最优选地,调配本发明的药学上可接受的组合物以用于经口施用。这类调配物可在存在或不存在食品的情况下施用。在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物在

不存在食品的情况下施用。在其它实施例中，本发明的药学上可接受的组合物在存在食品的情况下施用。

[0200] 可与载剂材料组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明的化合物的量将视所治疗的宿主和特定施用模式而变化。优选地，所提供的组合物应调配成使得可向接受这些组合物的患者施用0.01至100毫克/千克体重/天之间的剂量的化合物。

[0201] 还应理解，任何特定患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定，所述因素包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、膳食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重强度。组合物中的本发明的化合物的量还视组合物中的特定化合物而定。

[0202] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0203] 本文所描述的化合物和组合物一般适用于降解和/或抑制一或多种酶的激酶活性。

[0204] 通过本文所描述的化合物和组合物降解和/或抑制且本文所描述的方法适用的激酶的实例包括介白素-1受体相关激酶(IRAK)家族的那些激酶，其成员包括IRAK-1、IRAK-2和IRAK-4，或其突变体。李(Li)等人，“《IRAK-4:IRAK家族具有IRAK激酶特性的新成员(IRAK-4:A novel member of the IRAK family with the properties of anIRAK-kinase)》”，《美国科学院院报(PNAS)》2002,99(8),5567-5572，弗兰纳里(Flannery)等人，“《介白素-1受体相关的激酶:先天免疫信号传导的关键调节因子(The interleukin-1receptor-associated kinases:Critical regulators of innate immune signaling)》”《生化药物(Biochem Pharm)》2010,80(12),1981-1991，以全文引用的方式并入本文中。

[0205] 可体外、体内或于细胞系中分析在本发明中用作IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的降解剂和/或抑制剂的化合物的活性。体外分析包括测定活化IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的磷酸化活性和/或后续功能结果或ATP酶活性的抑制的分析。替代体外分析对抑制剂结合至IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4的能力进行定量。可通过在结合、分离抑制剂/IRAK-1、抑制剂/IRAK-2或抑制剂/IRAK-4复合物和测定放射性标记结合量之前放射性标记抑制剂来测量抑制剂结合。或者，抑制剂结合可通过执行竞争实验来测定，其中将新颖抑制剂与结合至已知放射性配体的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4一起培育。适用于分析IRAK-4抑制剂的代表性体外和体内分析包括描述和公开于例如金姆(Kim)等人，“《IRAK4激酶活性在Toll样受体介导的先天免疫中的关键作用(A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innateimmunity)》”，《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》2007 204(5),1025-1036;勒贝肯(Lebakken)等人，“《表征激酶抑制剂的基于荧光寿命的结合分析(A Fluorescence Lifetime BasedBinding Assay to Characterize Kinase Inhibitors)》”，《生物分子筛选杂志(J.Biomol.Screen.)》2007,12(6),828-841;玛斯格拉(Maschera)等人，“《酶促不活化介白素-1受体相关激酶的过度表达激活核因子-κB(Overexpression of an enzymatically inactiveinterleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB)》”，《生物化学杂志(Biochem.J.)》1999,339,227-231;宋(Song)等人，“《介白素-e受体相关激酶(IRAK)-1和4的激酶活性在控制人类细胞中发炎细胞因子表达控制中冗余(The kinase activities

ofinterleukin-e receptor associated kinase(IRAK)-1 and 4 are redundant in the control ofinflammatory cytokine expression in human cells)》",《分子免疫(Mol.Immunol.)》2009,46,1458-1466中的那些分析,所述文献中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。用于分析在本发明中用作IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的降解剂和/或抑制剂的化合物的详细条件阐述于下文实例中。

[0206] IRAK家族的最优选特性化成员为丝氨酸/苏氨酸激酶IRAK-4。IRAK-4涉及来自铎样受体(TLR)和铎/IL-1受体(TLR)的信号传导先天性免疫反应。

[0207] 先天免疫性通过识别TLR的病原体相关分子模式检测病原体,随后与适应性免疫反应连接。TLR识别微生物和内源性分子二者的保守结构。识别细菌和真菌组分的TLR位于细胞表面上,而识别病毒或微生物核酸的TLR定位于细胞内膜,例如内体和吞噬体。细胞表面TLR可通过小分子和抗体靶向,而细胞内TLR需要通过寡核苷酸靶向。

[0208] TLR通过上调多个靶细胞中的炎性基因的表达介导先天免疫反应。参见例如森(Sen)等人,"《双股RNA的转录信号传导:TLR3的作用(Transcriptional signaling bydouble-stranded RNA:role of TLR3)》",《细胞因子和生长因子研究(Cytokine& GrowthFactor Rev.)》2005,16,1-14,其以全文引用的方式并入本文中。尽管TLR介导的炎性反应对于针对感染的先天免疫性和宿主防御至关重要,但不受控炎症对宿主有害,导致败血症和慢性发炎性疾病,例如慢性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化症、癌症、自体免疫病症(例如类风湿性关节炎)、狼疮、气喘、牛皮癣和发炎性肠病。

[0209] 在结合配体后,大部分TLR通过TIR域补充接附子分子MyD88,从而调节MyD88依赖路径。MyD88随后补充与核因子-κB(NF-κB)、有丝分裂原活化蛋白(MAP)激酶和干扰素调节因子级联接合且导致诱导促炎性细胞介素的IRAK-4。NF-κB的活化引起炎性细胞介素和趋化因子,例如TNF-α、IL-1α、IL-6和IL-8的诱导。IRAK-4的激酶活性已展示在TLR介导的免疫和炎性反应中起关键作用。IRAK4为由介白素-1受体(IL-1R)、介白素-18受体(IL-18R)、IL-33受体(IL-33R)和铎样受体(TLR)安排的先天免疫反应的关键介体。已显示IRAK-1和/或IRAK-4活性的不活化导致响应于IL-1和TLR配体的刺激的细胞激素和趋化因子的产生减少。参见例如皮卡德(Picard)等人,"《具有IRAK-4和MyD88缺陷的患者的临床特征和结果(Clinical features and outcome of patients withIRAK-4and MyD88 deficiency)》",《医学(巴尔的摩)(Medicine(Baltimore))》,2010,89(6),043-25;李(Li),"《TLR/IL-1R信号传导中的IRAK4:可能的临床应用(IRAK4 in TLR/IL-1Rsignaling:Possible clinical applications)》",《欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immunology)》2008,38:614-618;柯亨(Cohen)等人,"《用于开发消炎药物的靶向蛋白激酶(Targeting proteinkinases for the development of anti-inflammatory drugs)》",《当代细胞生物学观点(Curr.Opin.Cell Bio.)》2009,21:317-324;弗兰纳里(Flannery)等人,"《介白素-1受体相关激酶:先天免疫信号传导的关键调节因子(The interleukin-1receptor-associated kinases: Criticalregulators of innate immune signaling)》",《生物化学医药(Biochem.Pharm.)》2010,80(12),1981-1991;哥特帕蒂(Gottipati)等人,"《IRAK1:先天免疫的关键信号传导调节因子(IRAK1:A critical signaling mediator of innate immunity)》",《细胞信号传导(CellularSignaling)》2008,20,269-276)》;金姆(Kim)等人,"《IRAK4激酶活性在Toll样受体介导的先天免疫中的关键作用(A critical role for

IRAK4 kinase activity in Toll-likereceptor-mediated innate immunity)》",《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》2007 204(5),1025-1036;库茨扎克-霍伯(Koziczak-Holbro)等人,"《IRAK-4激酶活性为介白素-1(IL-1)受体-和Toll-样受体7-介导的信号传导和基因表达所需(IRAK-4Kinase Activity IsRequired for Interleukin-1(IL-1)Receptor-and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling andGene Expression)》",《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》2007,282(18),13552-13560;库伯-姆瑞(Kubo-Murai)等人,"《IRAK-1的IRAK-4依赖性降解是TLR介导的NF-kB活化的阴性反馈信号(IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1is a Negative Feedback Signalfor TLR-mediated NF-kB Activation)》",《生物化学杂志(J.Biochem.)》2008,143,295-302;玛斯格拉(Maschera)等人,"《酶促不活化介白素-1受体相关激酶的过度表达激活核因子-κB(Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associatedkinase activates nuclear factor-kB)》",《生物化学杂志(Biochem.J.)》1999,339,227-231;林(Lin)等人,"《TLR/IL-1R信号传导中MyD88-IRAK4-IRAK2络合物中的螺旋组件(Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling)》",《自然(Nature)》2010,465(17),885-891;铃木(Suzuki)等人,"《IRAK-4作为先天免疫中的中枢TIR信号传导调节因子(IRAK-4as the central TIR signaling mediator in innateimmunity)》",《免疫学趋势(TRENDS in Immunol.)》2002,23(10),503-506;铃木(Suzuki),"《缺乏IRAK-4的小鼠中介白素-1和Toll样受体信号传导的严重损害(Severe impairmentof interleukin-1and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4)》",《自然(Nature)》2002,416,750-754;斯旺泰克(Swantek)等人,"《IL-1受体相关激酶调节宿主对内毒素的响应性(IL-1Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness toEndotoxin)》",《免疫学杂志(J.Immunol.)》2000,164,4301-4306;轩尼诗E(Hennessy,E.),等人,"《靶向Toll样受体:新兴疗法?(Targeting Toll-like receptors:emergingtherapeutics?)》"《自然综述(Nature Reviews)》,第9卷,第293页至第307页(2010);迪纳雷罗C(Dinarello,C.)"《介白素-18和发炎疾病的发病机制(Interleukin-18and thePathogenesis of Inflammatory Diseases)》",《肾脏病讨论(Seminars in Nephrology)》,第27卷,第1期,第98页至第114页(2007),其中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。实际上,表达催化非活性突变体IRAK-4蛋白的阻断基因表达小鼠完全对败血性休克具抗性且显示经削弱的IL-1活性。此外,这些小鼠在关节炎模型中对关节炎和骨炎/破坏具抗性,表明IRAK-4可靶向治疗慢性炎症。另外,尽管IRAK-4似乎对于儿童针对一些化脓性细菌的免疫性至关重要,但如通过缺乏IRAK-4活性的大于14岁的患者不展现侵袭性感染的一个研究所展示,已显示其在成人对大部分感染的保护性免疫中起多余作用。柯亨(Cohen)等人,"《用于开发消炎药物的靶向蛋白激酶(Targeting proteinkinases for the development of anti-inflammatory drugs)》",《当代细胞生物学观点(Curr.Opin.Cell Bio.)》2009,21:317-324;库(Ku)等人,"《IRAK-4缺乏儿童中细菌感染的选择性诱因:IRAK-4依赖性TLR在保护性免疫中冗余(Selective predisposition to bacterialinfections in IRAK-4-deficient children:IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant inprotective immunity)》",实验医学杂志(J.Exp.Med.)》2007,204(10),2407-2422;皮卡德(Picard)等人,"《人类遗传IRAK-4缺陷:更新(Inherited human IRAK-4deficiency:anupdate)》",《免

疫学研究(Immunol.Res.)》2007,38,347-352;宋(Song)等人,“《介白素e受体相关激酶(IRAK)-1和4的激酶活性在控制人类细胞中的发炎细胞因子表达中是冗余的(The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase(IRAK)-1and 4areredundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells)》”,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》2009,46,1458-1466;罗科斯兹L(Rokosz,L.)等人,“《用作慢性发炎和免疫疾病的药物的激酶抑制剂:进展和挑战(Kinase inhibitors as drugs for chronicinflammatory and immunological diseases:progress and challenges)》”,《治目标的专业观点(Expert Opinions on Therapeutic Targets)》,12(7),第883页至第903页(2008);吉尔林A(Gearing,A.)“《用于药物开发的靶向toll样受体:商业方法概述(Targeting toll-likereceptors for drug development:a summary of commercial approaches)》”,《免疫学和细胞生物学(Immunology and Cell Biology)》,85,第490页至第494页(2007);迪纳雷罗C(Dinarello,C.)“《IL-1:发现、争议和未来方向(IL-1:Discoveries,controversies and futuredirections)》”,《欧洲免疫学杂志(European Journal of Immunology)》,40,第595页至第653页(2010),其中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。因为TLR活化触发IRAK-4激酶活性,所以IRAK-4抑制提供用于治疗无数疾病的发炎的潜在病因的有吸引力的标靶。

[0210] 代表性IRAK-4抑制剂包括描述和公开于例如巴克利(Buckley)等人,《生物有机与药物化学字母(Bioorg.Med.Chem.Lett.)》2008,18,3211-3214;巴克利(Buckley)等人,《生物有机与药物化学字母(Bioorg.Med.Chem.Lett.)》2008,18,3291-3295;巴克利(Buckley)等人,《生物有机与药物化学字母(Bioorg.Med.Chem.Lett.)》2008,18,3656-3660;鲍尔斯(Powers)等人,“《介白素-1受体相关激酶4的抑制剂的发现和初始SAR(Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1receptor-associatedkinase-4)》”,生物有机与药物化学字母(Bioorg.Med.Chem.Lett.)》2006,16,2842-2845;翁(Wng)等人,“《发炎的IRAK-4抑制剂(IRAK-4Inhibitors for Inflammation)》”,《药物化学当前主题(Curr.Topics in Med.Chem.)》2009,9,724-737中的那些抑制剂,其中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0211] 如本文所使用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指逆转、减轻如本文所描述的疾病或病症或其一或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施例中,可在已出现一或多种症状之后施用治疗。在其它实施例中,治疗可在症状不存在时施用。举例来说,治疗可在症状发作之前向易感个体施用(例如根据症状病史和/或根据遗传性或其它易感性因素)。还可以在症状已消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0212] 所提供的化合物为IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4中的一或多者的降解剂和/或抑制剂,且因此可用于治疗与IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4中的一或多者的活性相关的一或多种病症。因此,在某些实施例中,本发明提供一种用于治疗IRAK-1介导、IRAK-2介导和/或IRAK-4介导的病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0213] 如本文所使用,术语“IRAK-1介导的”、“IRAK-2介导的”和/或“IRAK-4介导的”病症、疾病和/或病况意味着已知IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者在其

中起作用的任何疾病或其它有害病况。因此，本发明的另一实施例涉及治疗已知IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者在其中起作用的一或多种疾病或减轻其严重程度。

[0214] 在一些实施例中，本发明提供一种用于治疗一或多种病症、疾病和/或病况的方法，其中所述病症、疾病或病况为癌症、神经退化性病症、病毒性疾病、自体免疫疾病、发炎性病症、遗传性病症、激素相关疾病、代谢病症、与器官移植相关的病况、免疫缺陷病症、破坏性骨病、增生性病症、感染性疾病、与细胞死亡相关的病况、凝血酶诱发的血小板凝集、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病况、心血管病症或CNS病症。

[0215] 根据本发明的方法可治疗的疾病和病况包括(但不限于)患者的癌症(参见例如那勾,V(Ngo,V.)等人,“《人类淋巴瘤中致瘤性活化MYD88突变(Oncogenically activeMYD88 mutations in human lymphoma)》”,《自然(Nature)》,第000卷,第1页至第7页(2010);鲁斯特,J(Lust,J.)等人,“《通过靶向介白素1β诱发的介白素6产生和骨髓瘤增殖成分在患有冒烟型多发性骨髓瘤的患者中诱发慢性疾病状态(Induction of a ChronicDisease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by TargetingInterleukin 1β-Induced Interleukin 6Production and the Myeloma ProliferativeComponent)》”,《梅奥临床学报(Mayo Clinic Proceedings)》,84(2),第114页至第122页(2009))、糖尿病、心血管疾病、病毒性疾病、自体免疫疾病(例如狼疮)(参见例如迪纳雷罗C(Dinarello,C.)“《介白素-18和发炎疾病的发病机制(Interleukin-18and thePathogenesis of Inflammatory Diseases)》”,《肾脏病讨论(Seminars in Nephrology)》,第27卷,第1期,第98页至第114页(2007);柯亨(Cohen)等人,“《用于开发消炎药物的靶向蛋白激酶(Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs)》”,《当代细胞生物学观点(Curr.Opin.Cell Bio.)》2009,21:317-324)和类风湿性关节炎(参见例如耶尔,M(Geyer,M.)等人,“《抗介白素-1疗法在风湿疾病中的实际状态(Actual statusof antiinterleukin-1therapies in rheumatic diseases)》”,《当代风湿病学观点(CurrentOpinion in Rheumatology)》,22,第246页至第251页(2010))、自体发炎性综合征(参见例如霍夫曼,H(Hoffman,H.)等人,“《冷炎素相关周期热综合征患者中利纳西普(介白素-1阱)的功效和安全性(Efficacy and Safety of Rilonacept(Interleukin-1Trap)in Patients withCryopyrin-Associated Periodic Syndromes)》”,《关节炎和风湿病(Arthritis&Rheumatism)》,第58卷,第8期,第2443页至第2452页(2008))、动脉粥样硬化、牛皮癣、过敏性病症、发炎性肠病(参见例如开罗,E(Cario,E.)“《Toll样受体对发炎性肠病的治疗影响:多刃剑(Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory BowelDiseases:A Multiple-edged Sword)》”,《发炎性肠病(Inflamm.Bowel Dis.)》,14,第411页至第421页(2008))、发炎(参见例如迪纳雷罗C(Dinarello,C.)“《介白素1和介白素18作为发炎和老化过程的调节因子(Interleukin 1and interleukin 18as mediators ofinflammation and the aging process)》,”《美国临床营养学杂志(The American Journal ofClinical Nutrition)》,83,第447S页至第455S(2006))、急性和慢性痛风和痛风性关节炎(参见例如特克托布,R(Terkeltaub,R.)“《痛风更新:新治疗策略和观点(Update on gout:newtherapeutic strategies and options)》”,《自然(Nature)》,第6卷,第30页至第38页(2010);威沃,A(Weaver,A).“痛风流

行病学(Epidemiology of gout)》",《克利夫兰临床医学杂志(Cleveland Clinic Journal of Medicine)》,第75卷,增刊5,第S9页至第S12页(2008);达尔贝斯,N(Dalbeth,N.)等人,"《高尿酸血症与痛风:现状与未来展望(Hyperuricaemiaand gout:state of the art and future perspectives)》",《风湿病顶刊(Annals of RheumaticDiseases)》,69,第1738页至第1743页(2010);马蒂农,F(Martinon,F.)等人,"《痛风相关尿酸结晶激活NALP3发炎(Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3inflammasome)》",《自然(Nature)》,第440卷,第237页至第241页(2006);So,A.等人,"《急性痛风中阿那白滞素的IL-1抑制的试点研究(A pilot study of IL-1inhibition byanakinra in acute gout)》",《关节炎研究和疗法(Arthritis Research&Therapy)》,第9卷,第2期,第1页至第6页(2007);特克托布,R(Terkeltaub,R.)等人,"《介白素1抑制剂利纳西普治疗慢性痛风性关节炎:安慰剂对照单序列交叉非随机单盲试点研究的结果(Theinterleukin 1inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis:results of aplacebo-controlled,monosequence crossover,non-randomised,single-blind pilot study)》",《风湿病顶刊(Annals of Rheumatic Diseases)》,68,第1613页至第1617页(2009);托雷斯,R(Torres,R.)等人,"《新痛风性关节炎动物模型中通过介白素1抑制来抑制痛觉过敏、滑膜炎和多种发炎生物标记(Hyperalgesia,synovitis and multiple biomarkers ofinflammation are suppressed by interleukin 1inhibition in a novel animal model of goutyarthritis)》",《风湿病顶刊(Annals of Rheumatic Diseases)》s,68,第1602页至第1608页(2009))、神经病症、代谢综合征(参见例如曲塞德,M(Troseid,M.)"《介白素-18在代谢综合征中的作用(The role of interleukin-18in the metabolic syndrome)》",《心血管糖尿病学(Cardiovascular Diabetology)》,9:11,第1页至第8页(2010))、免疫缺陷病症(例如AIDS和HIV)(参见例如扬内洛,A(Iannello,A.)等人,"《介白素-18在AIDS的发展和发病机制中的作用(Role of Interleukin-18in the Development and Pathogenesis of AIDS)》",《AIDS综述(AIDS Reviews)》,11,第115页至第125页(2009))、破坏性骨病(参见例如轩尼诗E(Hennessy,E.),等人,"《靶向Toll样受体:新兴疗法?(Targeting Toll-like receptors:emerging therapeutics?)》"《自然综述(Nature Reviews)》,第9卷,第293页至第307页(2010))、骨关节炎、增生性病症、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)(参见例如曲昂(Treon),等人,"《全基因组测序揭露广泛表达的突变(MYD88 L265P)在瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症中具有致瘤活性(Whole genomesequencing reveals a widely expressed mutation(MYD88 L265P) with oncogenic activity inWaldenström's Macroglobulinemia)》"第53届ASH年会(ASH Annual Meeting);徐(Xu),等人,"《通过全基因组测序从边缘区淋巴瘤分化淋巴浆细胞性淋巴瘤揭示MYD88(L256P)中的体细胞变异(A somatic variant in MYD88(L256P) revealed by whole genomesequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas)》"第53届ASH年会;杨(Yang)等人,"《中断MYD88路径信号传导导致组成性IRAK1、NK-kB和JAK/STAT信号传导损失并且诱发瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症中表达MYD88 L265P突变的细胞凋亡(Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss ofconstitutive IRAK1,NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cellsexpressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's

Macroglobulinemia)》”第53届ASH年会;英美入山(Iriyama)等人,“《CD79B、CARD11、MYD88和EZH2基因的基因突变在弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中的临床重要性(Clinical significance of geneticmutations of CD79B,CARD11,MYD88,and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphomapatients)》”第53届ASH年会;传染性疾病、与细胞死亡相关的病况、涉及T细胞活化的病理性免疫病况和CNS病症。在一个实施例中,用本发明的化合物和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂治疗人类患者,其中所述化合物以可测量地降解和/或抑制仅IRAK-1、仅IRAK-2、仅IRAK-4和/或IRAK1和IRAK4激酶活性的量存在。

[0216] 本发明的化合物适用于治疗选自以下的增生性疾病:良性或恶性肿瘤、物理肿瘤、液体肿瘤、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌(尤其结肠癌或结直肠腺瘤)、颈部和头部的肿瘤、表皮过度增生、牛皮癣、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)和非霍奇金氏)、乳腺癌、滤泡癌、未分化性瘤、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、IL-1驱动病症、MyD88驱动病症、惰性多发性骨髓瘤的潜伏或血液科恶性病(包括白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴球性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)/白血病、急性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma)、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、AML、MDS)。

[0217] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的增生性疾病为MyD88驱动病症。在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的MyD88驱动病症选自ABC DLBCL、原发性CNS淋巴瘤、原发性结外淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原发性皮肤T细胞淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病。

[0218] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的增生性疾病为IL-1驱动病症。在一些实施例中,IL-1驱动病症为郁积型多发性骨髓瘤。

[0219] 根据本发明的化合物适用于治疗发炎性或阻塞性气管疾病,使得例如组织损伤、气管发炎、支气管高反应性、重塑或疾病进展减少。本发明适用的发炎性或阻塞性气管疾病包括任何类型或成因的气喘,包括内源性(非过敏性)气喘和外源性(过敏性)气喘、轻度气喘、中度气喘、重度气喘、支气管气喘、运动诱发的气喘、职业性气喘和细菌感染后诱发的气喘。气喘的治疗还应理解为涵盖治疗例如小于4岁或5岁的展现喘鸣症状且经诊断或可诊断为“喘鸣婴儿”的个体,此为主要医疗问题的确定患者类别且现常鉴别为初期或早期气喘患者。

[0220] 根据本发明的化合物适用于治疗异种免疫疾病。这类异种免疫疾病的实例包括(但不限于)移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、乳胶、药物、食品、虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂萼过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮肤炎。

[0221] 气喘治疗的预防功效将由症状发作、例如急性气喘或支气管收缩发作的频率或严重程度下降、肺功能改善或气管高反应性改善证明。其可进一步通过对于其它症状疗法,例

如用于或打算在症状发作时限制或中止所述症状发作的疗法，例如消炎剂或支气管扩张剂的需求减少来证明。对气喘的预防益处可能尤其在易于“早间发作”的个体中明显。“早间发作”是众所周知的气喘综合征，是相当大百分比的气喘患者中常见的，且特征在于例如在上午约4点至6点之间气喘发作，即气喘在通常离任何预先施用的对症气喘疗法相当远的时间点发作。

[0222] 本发明的化合物可用于本发明适用的其它发炎性或阻塞性气管疾病和病况，且所述疾病和病况包括急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺、气管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支气管炎或与此相关的呼吸困难、肺气肿以及由其它药物治疗、尤其其它吸入药物治疗所致的气管高反应性的恶化。本发明还适用于治疗任何类型或成因的支气管炎，包括(但不限于)急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格鲁布性(croupus)、慢性或结核性支气管炎。本发明适用的其它发炎性或阻塞性气管疾病包括任何类型或成因的尘肺症(一种发炎性、通常职业性肺部疾病，经常伴有气管阻塞，无论慢性抑或急性，且由重复吸入灰尘引起)，包括例如铝质沉着病、炭末沉着病、石棉沉着病、石末沉着病、睫毛脱落、铁末沉着病、硅肺病、烟草中毒和棉屑沉着病。

[0223] 关于其消炎活性、尤其关于对嗜酸性粒细胞活化的抑制，本发明的化合物还适用于治疗嗜酸性粒细胞相关病症，例如嗜酸性粒细胞增多症，尤其气管的嗜酸性粒细胞相关病症(例如涉及肺部组织的病理性嗜酸性粒细胞渗入)，包括嗜酸性粒细胞过多，因为其影响气管和/或肺；以及例如伴随或随吕氏综合征(Loffler’s syndrome)发生的气管的嗜酸性粒细胞相关病症、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(尤其后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性粒细胞性肉芽肿和由药物反应引起的影响气管的嗜酸性粒细胞相关病症。

[0224] 本发明的化合物还适用于治疗皮肤的发炎性或过敏性病况，例如牛皮癣、全身性脓疱型牛皮癣(GPP)、寻常型牛皮癣、接触性皮肤炎、异位性皮肤炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮肤炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、全身性红斑狼疮、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、类肿瘤天疱疮、后天大疱性表皮松懈、寻常痤疮、化脓性汗腺炎、斯威特综合征(Sweet Syndrome)、坏疽性脓皮病和皮肤的其它发炎性或过敏性病况。

[0225] 本发明的化合物还可以用于治疗其它疾病或病况，例如具有发炎成分的疾病或病况，例如治疗眼部疾病和病况，例如眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎；影响鼻部的疾病，包括过敏性鼻炎；和涉及自体免疫反应或具有自体免疫成分或病源学的发炎性疾病，包括自体免疫血液病症(例如溶血性贫血、再生不全性贫血、纯红血球贫血和特发性血小板减少症)；全身性红斑狼疮；类风湿性关节炎；多发性软骨炎；硬皮病；韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)；皮肌炎；慢性活动性肝炎；重症肌无力；史蒂芬-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)；特发性口炎性腹泻；自体免疫发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn’s disease))；肠易激综合征；乳糜泻；牙周炎；玻璃膜病；肾病；肾丝球疾病；酒精性肝病；多发性硬化症；内分泌眼病变；格雷氏病(Grave’s disease)；类肉瘤病；肺泡炎；慢性过敏性肺炎；多发性硬化症；原发性胆汁性肝硬化症；葡萄膜炎(前部和后部)；休格连氏综合征(Sjogren’s syndrome)；干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜

炎;间质性肺纤维化;牛皮癣性关节炎;全身型幼年特发性关节炎;隐热蛋白相关周期性综合征;肾炎;血管炎;憩室炎;间质性膀胱炎;肾丝球肾炎(具有或不具有肾病综合征,例如包括特发性肾病综合征或微小变化肾病变);慢性肉芽肿病;子宫内膜异位;钩端螺旋体病肾病;青光眼;视网膜疾病;衰老;头痛;疼痛;复杂区域疼痛综合征;心肥大;肌肉萎缩;分解代谢病症;肥胖;胎儿生长迟缓;高胆固醇血症;心脏病;慢性心衰竭;间皮瘤;无汗性外胚层发育不良;白塞氏病(Behcet'sdisease);色素失禁症;佩吉特氏病(Paget's disease);胰腺炎;遗传性周期性发热综合征;气喘(过敏性和非过敏性、轻度、中度、重度、支气管和运动诱发);急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;嗜酸性粒细胞增多症;过敏反应;全身性过敏反应;鼻窦炎;眼部过敏;二氧化硅诱发的疾病;COPD(减轻损伤、气管发炎、支气管高反应性、重塑或疾病进展);肺病;囊肿纤维化;酸诱发性肺损伤;肺性高血压;多发性神经病变;白内障;与全身性硬化症结合的肌肉发炎;包涵体肌炎;重症肌无力;甲状腺炎;阿狄森氏病(Addison's disease);扁平苔癣;1型糖尿病或2型糖尿病;阑尾炎;异位性皮肤炎;气喘;过敏;睑炎;细支气管炎;支气管炎;滑囊炎;子宫颈炎;胆管炎;胆囊炎;慢性移植排斥反应;结肠炎;结膜炎;克罗恩氏病;膀胱炎;泪腺炎;皮肤炎;皮肌炎;脑炎;心内膜炎;子宫内膜炎;肠炎;小肠结肠炎;上髁炎;附睾炎;筋膜炎;纤维组织炎;胃炎;肠胃炎;荷-索二氏紫癜病(Henoch-Schonlein purpura);肝炎;化脓性汗腺炎;免疫球蛋白A肾病;间质性肺病;喉炎;乳腺炎;脑膜炎;脊髓炎、心肌炎;肌炎;肾炎;卵巢炎;睾丸炎;骨炎;耳炎;胰腺炎;腮腺炎;心包炎;腹膜炎;咽炎;胸膜炎;静脉炎;局部肺炎;肺炎;多发性肌炎;直肠炎;前列腺炎;肾盂肾炎;鼻炎;输卵管炎;鼻窦炎;口腔炎;滑膜炎;肌腱炎;扁桃腺炎;溃疡性结肠炎;葡萄膜炎;阴道炎;血管炎;或外阴炎。

[0226] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的发炎性疾病为皮肤疾病。在一些实施例中,皮肤发炎性疾病选自接触性皮肤炎、异位性皮肤炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮肤炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、类肿瘤天疱疮、后天大疱性表皮松懈、化脓性汗腺炎和皮肤的其它发炎性或过敏性病况。

[0227] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的发炎性疾病选自急性和慢性痛风、慢性痛风性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎(SJIA)、隐热蛋白相关周期性综合征(CAPS)、成年发作斯蒂尔氏病(Adult Onset Still's disease)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、原发性和继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、家族性地中海热、NLRP12自体发炎性综合征和骨关节炎。

[0228] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的发炎性疾病为TH17介导的疾病。在一些实施例中,TH17介导的疾病选自全身性红斑性狼疮症、多发性硬化症、寻常型牛皮癣、化脓性汗腺炎和发炎性肠病(包括克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)。

[0229] 在一些实施例中,可根据本发明的方法治疗的发炎性疾病选自休格连氏综合征;过敏性病症;骨关节炎;眼部病况,例如眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎;和影响鼻部的疾病,例如过敏性鼻炎或慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)。

[0230] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗具有较高未满足的医疗需求的TLR/IL-1R驱动自体发炎和自体免疫疾病的方法,所述疾病例如化脓性汗腺炎、异位性皮肤炎和类风湿性关节炎。因而,在一些实施例中,本发明提供一种治疗有需要的患者的化脓性汗腺炎的方法,其包含施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本发明提供一

种治疗有需要的患者的异位性皮肤炎的方法，其包含施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中，本发明提供一种治疗有需要的患者的类风湿性关节炎的方法，其包含施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0231] 可根据本发明的方法治疗的心血管病包括(但不限于)再狭窄、心肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、充血性心脏衰竭、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路后再狭窄、中风、暂时性局部缺血、周边动脉闭塞症、肺栓塞和深度静脉血塞。

[0232] 在一些实施例中，可根据本发明的方法治疗的神经退化性疾病包括(但不限于)阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、大脑缺血和由创伤性损伤、谷氨酸神经毒性、低氧症、癫痫症、糖尿病治疗、代谢综合征、肥胖、器官移植和移植物抗宿主疾病造成的神经退化性疾病。

[0233] IRAK4功能的缺失导致阿尔茨海默氏病的体内鼠模型中的Aβ含量减小且与老化小鼠中减少的小胶质细胞增生和胶质化相关。自成年小鼠脑部分离的微神经胶质细胞的分析显示与微神经胶质细胞表型的变化相关的基因表达的改变模式，微神经胶质细胞表型的变化与控管微神经胶质细胞表型的IRF转录因子的表达相关。另外，IRAK4功能的缺失还促进淀粉状蛋白清除机制，包括胰岛素降解酶的较高表达。最后，阻断IRAK功能使嗅觉特性恢复(卡梅龙(Cameron)等人“《介白素受体相关激酶4信号传导的损失抑制淀粉样蛋白病变并且改变阿尔茨海默氏病小鼠模型中的小神经胶质表现型(Loss ofInterleukin Receptor-Associated Kinase 4Signaling Suppresses Amyloid Pathology andAlters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease)》”《神经科学杂志(Journal of Neuroscience)》(2012)32(43),15112-15123)。

[0234] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗、预防阿尔茨海默氏病或减轻其严重程度的方法，其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐或组合物。

[0235] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗发生通常与移植有关的疾病病况的方法。在一些实施例中，发生通常与移植有关的疾病或病况选自器官移植、器官移植排斥反应和移植物抗宿主疾病。

[0236] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗代谢疾病的方法。在一些实施例中，代谢疾病选自1型糖尿病、2型糖尿病、代谢综合征和肥胖症。

[0237] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗病毒性疾病的方法。在一些实施例中，病毒感染为HIV感染。

[0238] 此外，本发明提供根据本文的定义的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物的用途，其用于制备治疗增生性疾病、发炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代谢疾病、神经疾病、神经退化性疾病、病毒性疾病或发生通常与移植有关的病症的药物。

[0239] 组合疗法

[0240] 视打算治疗的特定病况或疾病而定，通常施用以治疗所述病况的额外治疗剂可与本发明的化合物和组合物组合施用。如本文所使用，通常施用以治疗特定疾病或病况的额外治疗剂称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0241] 在某些实施例中，与另一治疗剂组合施用所提供的组合或其组合物。

[0242] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗所公开的疾病或病况的方法，其包含向有

需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐和同时或依序共同施用有效量的一或多种额外治疗剂，例如本文所描述的那些治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共同施用一种额外治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共同施用两种额外治疗剂。在一些实施例中，所公开的化合物与额外治疗剂或试剂的组合协同作用。

[0243] 还可以与本发明的组合组合的药剂的实例包括(但不限于)：用于阿尔茨海默氏病的治疗，例如Aricept®和Excelon®；用于HIV的治疗，例如利托那韦(ritonavir)；用于帕金森氏病(Parkinson's Disease)的治疗，例如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)和金刚胺；用于治疗多发性硬化症(MS)的药剂，例如β干扰素(例如Avonex®和Rebif®)、Copaxone®和米托蒽醌(mitoxantrone)；用于气喘的治疗，例如沙丁胺醇和Singulair®；用于治疗精神分裂症的药剂，例如金普萨(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思乐康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol)；消炎剂，例如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调节和免疫抑制剂，例如环孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸吗啉乙酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森氏病剂；用于治疗心血管疾病的药剂，例如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂和士他汀(statins)；用于治疗肝病的药剂，例如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液病症的药剂，例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；延长或改善药物动力学的药剂，例如细胞色素P450抑制剂(即代谢分解的抑制剂)和CYP3A4抑制剂(例如酮康唑(ketokenozole)和利托那韦)，和用于治疗免疫缺陷病症的药剂，例如γ球蛋白。

[0244] 在某些实施例中，与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合施用本发明的组合疗法或其药学上可接受的组合物。

[0245] 那些额外药剂可与所提供的组合疗法分开施用，作为多次给药方案的一部分。或者，那些药剂可以是单一剂型的一部分，与本发明的化合物一起混合成单一组合物。如果作为多次给药方案的一部分施用，那么两种活性剂可同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在5小时以内)提供。

[0246] 如本文所使用，术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依次施用根据本发明的治疗剂。举例来说，本发明的组合可与另一治疗剂以单独的单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次施用。

[0247] 存在于本发明组合物中的额外治疗剂的量将不超过通常将以包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物形式施用的量。目前所公开的组合物中额外治疗剂的量优选将在占通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量约50％至100％的范围内。

[0248] 一或多种额外治疗剂可与本发明的化合物或组合物分开施用，作为多次给药方案的一部分。或者，一或多种其它治疗剂可以是单一剂型的一部分，与本发明的化合物一起在单一组合物中混合。如果作为多次给药方案施用，那么一或多种其它治疗剂和本发明的化合物或组合物可同时、依次或彼此间隔一定时间段(例如彼此间隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小时内)施用。在一些实施例中,一或多种其它治疗剂和本发明的化合物或组合物是间隔超过24小时内以多次给药方案施用。

[0249] 在一个实施例中,本发明提供一种组合物,其包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐和一或多种额外治疗剂。治疗剂可与所提供的化合物或其药学上可接受的盐一起施用,或可在所提供的化合物或其药学上可接受的盐施用之前或之后施用。适合的治疗剂更详细地描述于下文中。在某些实施例中,所提供的化合物或其药学上可接受的盐可在治疗剂之前至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用。在其它实施例中,所提供的化合物或其药学上可接受的盐可在治疗剂之后至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用。

[0250] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗发炎性疾病、病症或病况的方法,其是通过向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和一或多种额外治疗剂。这类额外治疗剂可以是小分子或重组生物药剂,且包括例如乙酰胺苯酚;非类固醇消炎药(NSAIDS),例如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac)(Lodine®)和塞内昔布(celecoxib)、秋水仙碱(colchicine)(Colcrys®);皮质类固醇,例如普赖松(prednisone)、普赖苏秾(prednisolone)、甲基普赖苏秾(methylprednisolone)、氢皮质酮(hydrocortisone)等、丙磺舒(probenecid)、安乐普利诺(allopurinol)、非布司他(febuxostat)(Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)(Azulfidine®);抗疟疾药,例如羟氯喹(hydroxychloroquine)(Plaquenil®)和氯喹(chloroquine)(Aralen®)、甲氨喋呤(methotrexate)(Rheumatrex®);金盐,例如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(auranofin)(Ridaura®)、D-青霉胺(D-penicillamine)(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(azathioprine)(Imuran®)、环磷酰胺(cyclophosphamide)(Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)(Leukeran®)、环孢灵(cyclosporine)(Sandimmune®)、来氟米特(leflunomide)(Arava®)和“抗TNF”药剂,例如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔单抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)和阿达木单抗(adalimumab)(Humira®);“抗IL-1”药剂,例如阿那白滞素(anakinra)(Kineret®)和利纳西普(rilonacept)(Arcalyst®)、卡那吉努单抗(canakinumab)(Ilaris®)、抗Jak抑制剂,例如托法替尼(tofacitinib);抗体,例如利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®);“抗T细胞”药剂,例如阿巴西普(abatacept)(Orencia®);“抗IL-6”药剂,例如托西利单抗(tocilizumab)(Actemra®)、双氯芬酸(diclofenac)、皮质酮(cortisone)、玻尿酸(hyaluronic acid)(Synvisc®或Hyalgan®);单克隆抗体,例如他尼珠单抗(tanezumab);抗凝血剂,例如肝素(heparin)(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(warfarin)(Coumadin®);止泻药,例如苯乙哌啶(diphenoxylate)(Lomotil®)和洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®);胆酸结合剂,例如消胆胺(cholestyramine)、阿洛司琼

(alosetron)(Lotronex®)、鲁比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®);轻泻剂,例如镁乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和 Senokot®;抗胆碱激导性剂或镇痉剂,例如双环维林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®、β-2促效剂,例如沙丁胺醇(albuterol)(Ventolin®HFA、Proventil®HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)(Alupent®)、乙酸吡布特罗(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutalinesulfate)(Brethaire®)、羟萘甲酸沙美特罗(salmeterol xinafoate)(Serevent®)和福莫特罗(formoterol)(Foradil®);抗胆碱激导性剂,例如异丙托溴铵(ipratropium bromide)(Atrovent®)和噻托铵(tiotropium)(Spiriva®);吸入皮质类固醇,例如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®和 Vanceril®)、曲安奈德(triamcinoloneacetonide)(Azmacort®)、莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)和氟尼缩松(flunisolide)(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠(cromolyn sodium)(Intal®);甲基黄嘌呤,例如茶碱(theophylline)(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱(aminophylline);IgE抗体,例如奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);核苷逆转录酶抑制剂,例如齐多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韦(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(didanosine)(Videx®)、安卓西他宾(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)和扎西他滨(zalcitabine)(Hivid®);非核苷逆转录酶抑制剂,例如迪拉韦啶(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韦仑(efavirenz)(Sustiva®)、奈韦拉平(nevairapine)(Viramune®)和依曲韦林(etravirine)(Intelence®);核苷酸逆转录酶抑制剂,例如替诺福韦(tenofovir)(Viread®);蛋白酶抑制剂,例如安普那韦(amprenavir)(Agenerase®)、阿扎那韦(atazanavir)(Reyataz®)、达卢那韦(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韦(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韦(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韦(lopinavir)和利托那韦(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韦(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韦(ritonavir)(Norvir®)、沙奎那韦(saquinavir)(Fortovase®或 Invirase®)和替拉那韦(tipranavir)(Aptivus®);进入抑制剂,例如恩夫韦地(enfuvirtide)(Fuzeon®)和马拉维若(maraviroc)(Selzentry®);整合酶抑制剂,例如劳特雷韦(raltegravir)(Isentress®)、小红莓(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(vincristine)(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)和地塞米松(dexamethasone)(Decadron ®)与来那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)的组合或其任何组合。

[0251] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗痛风的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:非类固醇消炎药(NSAIDS),例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布、秋水仙碱

(Colcrys®)、皮质类固醇(例如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、氢皮质酮等)、丙磺舒、安乐普利诺和非布司他(Uloric®)。

[0252] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:非类固醇消炎药(NSAIDS)(例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布)、皮质类固醇(例如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、氢皮质酮等)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、抗疟疾药(例如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨喋呤(Rheumatrex®)、金盐(例如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®))、D-青霉胺(Depen®或 Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(Leukeran®)、环孢灵(Sandimmune®)、来氟米特(Arava®)和"抗TNF"药剂(例如依那西普(Enbrel®)、英利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®))、"抗IL-1"药剂(例如阿那白滞素(Kineret®)和利纳西普(Arcalyst®))、抗体(例如利妥昔单抗(Rituxan®))、"抗T细胞"药剂(例如阿巴西普(Orencia®))和"抗IL-6"药剂(例如托西利单抗(Actemra®))。

[0253] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗骨关节炎的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:乙酰胺苯酚;非类固醇消炎药(NSAIDS),例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布;双氯芬酸;皮质酮;玻尿酸(Synvisc®或 Hyalgan®)和单克隆抗体,例如他尼珠单抗。

[0254] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗狼疮的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:乙酰胺苯酚、非类固醇消炎药(NSAIDS)(例如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布)、皮质类固醇(例如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、氢皮质酮等)、抗疟疾药(例如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、甲氨喋呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)和抗凝血剂(例如肝素(Calcinparine®或 Liquaemin®)和华法林(warfarin)(Coumadin®))。

[0255] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗发炎性肠病的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:美塞拉明(mesalamine)(Asacol®)柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、止泻药(例如苯乙哌啶(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®))、胆酸结合剂(例如消胆胺、阿洛司琼(Lotronex®)、鲁比前列酮(Amitiza®))、轻泻剂(例如镁乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和 Senokot®和抗胆碱激导性剂或镇痉剂(例如双环维林(Bentyl®))、抗TNF疗法、类固醇和抗生素(例如甲硝哒唑(Flagyl)或环丙沙星(ciprofloxacin))。

[0256] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗气喘的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体

(例如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160、Singulair®、β-2促效剂(例如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羟萘甲酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®))、抗胆碱激导性剂(例如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托铵(Spiriva®)、吸入皮质类固醇(例如普赖松、普赖苏秾、倍氯米松二丙酸盐(Beclovent®、Qvar®和 Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)和氟尼缩松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®和 Dulera®、色甘酸钠(Intal®))、甲基黄嘌呤(例如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱),和IgE抗体(例如奥马珠单抗(Xolair®))。

[0257] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗COPD的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:β-2促效剂(例如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羟萘甲酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®))、抗胆碱激导性剂(例如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托铵(Spiriva®)、甲基黄嘌呤(例如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱)、吸入皮质类固醇(例如普赖松、普赖苏秾、倍氯米松二丙酸盐(Beclovent®、Qvar®和 Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼缩松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®和 Dulera®)。在一些实施例中,本发明提供一种治疗嗜酸性粒细胞性COPD的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体(例如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。在一些实施例中,本发明提供一种治疗嗜酸性粒细胞性气喘的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体(例如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。

[0258] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗HIV的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:核苷逆转录酶抑制剂(例如齐多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韦(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(Videx®)、安卓西他宾(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)和扎西他滨(Hivid®))、非核苷逆转录酶抑制剂(例如迪拉韦啶(Rescriptor®)、依法韦仑(Sustiva®)、奈韦拉平(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®))、核苷酸逆转录酶抑制剂(例如替诺福韦(Viread®))、蛋白酶抑制剂(例如安普那韦(Agenerase®)、阿扎那韦(Reyataz®)、达卢那韦(Prezista®)、夫沙那韦(Lexiva®)、茚地那韦(Crixivan®)、咯匹那韦和利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙喹那韦(Fortovase®或 Invirase®)和替拉那韦

(Aptivus®))、进入抑制剂(例如恩夫韦地(Fuzeon®)和马拉维若(Selzentry®))、整合酶抑制剂(例如劳特雷韦(Isentress®))和其组合。

[0259] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗血液科恶性病的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、普赖松、刺猬(hedgehog)信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0260] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗物理肿瘤的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、普赖松、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0261] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗血液科恶性病的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和刺猬(Hh)信号传导路径抑制剂。在一些实施例中,血液科恶性病为DLBCL(拉米雷斯(Ramirez)等人"《定义造成弥漫性大B细胞淋巴瘤中刺猬信号传导活化的病因因素(Defining causative factors contributing in theactivation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma)》"《白血病研究(Leuk.Res.)》(2012),7月17日在线公开,且以全文引用的方式并入本文中)。

[0262] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、普赖松、刺猬信号传导抑制剂和其组合。

[0263] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和CHOP(环磷酰胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®和普赖松或普赖苏秾)或R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®和普赖松或普赖苏秾)化学疗法方案。

[0264] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和利妥昔单抗/苯达莫司汀化学疗法方案。

[0265] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和BTK抑制剂(例如依鲁替尼(ibrutinib))。

[0266] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。

[0267] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和抗CD79B ADC(例如保纳珠单抗)。

[0268] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和BCL2抑制剂(例如维奈托克(venetoclax))。

[0269] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用

所提供的化合物或其药学上可接受的盐和来那度胺(lenalidomide)或泊利度胺(pomalidomide)。

[0270] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和PI3K抑制剂(例如厄布利塞(umbralisib))。

[0271] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗本文所描述的T细胞疾病或不足的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和PI3K抑制剂(例如厄布利塞)。

[0272] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗DLBCL的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)。

[0273] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗本文所描述的T细胞疾病或不足的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)。

[0274] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗多发性骨髓瘤的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:硼替佐米(Velcade®)和地塞米松(Decadron®)、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂与来那度胺(Revlimid®)的组合。

[0275] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:氯芥苯丁酸(Leukeran®)、环磷酰胺(Cytoxan®、 Neosar®)、氟达拉滨(Fludara®)、克拉屈滨(Leustatin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0276] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是刺猬路径的拮抗剂。可用于本发明中的经批准刺猬路径抑制剂包括索尼得吉(sonidegib)(Odomzo®,Sun Pharmaceuticals);和维莫德吉(vismodegib)(Erivedge®,Genentech),两者都用于治疗基底细胞癌。

[0277] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施例中,PARP抑制剂选自奥拉帕尼(olaparib)(Lynparza®,AstraZeneca);卢卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®,Clovis Oncology);尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®,Tesaro);拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673,Medivation/Pfizer/Biomarin);维利帕尼(veliparib)(ABT-888,AbbVie);和BGB-290(BeiGene,Inc.)。

[0278] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂。在一些实施例中,HDAC抑制剂选自伏立诺他(vorinostat)(Zolinza®,Merck);罗米地辛(romidepsin)(Istodax®,Celgene);帕比司他(panobinostat)(Farydak®,Novartis);贝林司他(belinostat)(Beleodaq®,Spectrum Pharmaceuticals);恩替司他(entinostat)(SNDX-275,Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333);和西达本胺(chidamide)(Epidaza®,HBI-8000,Chipscreen Biosciences,China)。

[0279] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为CDK抑制剂,例如CDK4/CDK6抑制剂。在一些实施例中,CDK 4/6抑制剂选自帕柏西利(palbociclib)(Ibrance®,Pfizer);利波西利

(ribociclib)(Kisqali®,Novartis);阿贝西利(abemaciclib)(Ly2835219,Eli Lilly);和曲拉西利(trilaciclib)(G1T28,G1 Therapeutics)。

[0280] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为叶酸抑制剂。适用于本发明的经批准叶酸抑制剂包括培美曲塞(pemetrexed)(Alimta®,Eli Lilly)。

[0281] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为CC趋化因子受体4(CCR4)抑制剂。可用于本发明中的正在研究的CCR4抑制剂包括莫格利珠单抗(mogamulizumab)(Poteligeo®,Kyowa Hakko Kirin,Japan)。

[0282] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为异柠檬酸去氢酶(IDH)抑制剂。可用于本发明中的正在研究的IDH抑制剂包括AG120(Celgene;NCT02677922);AG221(Celgene,NCT02677922;NCT02577406);BAY1436032(Bayer,NCT02746081);IDH305(Novartis,NCT02987010)。

[0283] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为精氨酸酶抑制剂。可用于本发明中的正在研究的精氨酸酶抑制剂包括AEB1102(聚乙二醇化重组精氨酸酶,AegleaBiotherapeutics),其正在针对急性骨髓白血病和骨髓发育不良综合征(NCT02732184)和物理肿瘤(NCT02561234)的1期临床试验中进行研究;和CB-1158(Calithera Biosciences)。

[0284] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为谷酰氨酸酶抑制剂。可用于本发明中的正在研究的谷酰氨酸酶抑制剂包括CB-839(Calithera Biosciences)。

[0285] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为结合至肿瘤抗原,即,在肿瘤细胞的细胞表面上表达的蛋白质的抗体。可用于本发明中的结合至肿瘤抗原的经批准抗体包括利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®,Genentech/BiogenIdec);奥伐木单抗(ofatumumab)(抗CD20,Arzerra®,GlaxoSmithKline);奥比珠单抗(obinutuzumab)(抗CD20,Gazyva®,Genentech);替伊莫单抗(ibritumomab)(抗CD20和钇-90,Zevalin®,SpectrumPharmaceuticals);达雷木单抗(daratumumab)(抗CD38,Darzalex®,Janssen Biotech);迪奴图单抗(dinutuximab)(抗糖脂GD2,Unituxin®,United Therapeutics);曲妥珠单抗(trastuzumab)(抗HER2,Herceptin®,Genentech);曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)(抗HER2,与美坦新融合,Kadcyla®,Genentech);和帕妥珠单抗(pertuzumab)(抗HER2,Perjeta®,Genentech);和本妥昔单抗维多汀(brentuximabvedotin)(抗CD30药物共轭物,Adcetris®,Seattle Genetics)。

[0286] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为拓朴异构酶抑制剂。适用于本发明中的经批准拓朴异构酶抑制剂包括伊立替康(irinotecan)(Onivyde®,MerrimackPharmaceuticals);拓朴替康(topotecan)(Hycamtin®,GlaxoSmithKline)。可用于本发明中的正在研究的拓朴异构酶抑制剂包括匹蒽醌(pixantrone)(Pixuvri®,CTI Biopharma)。

[0287] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为抗凋亡蛋白,例如BCL-2的抑制剂。可用于本发明中的经批准抗细胞凋亡剂包括维奈托克(venetoclax)(Venclexta®,AbbVie/Genentech)和布林莫单抗(blinatumomab)(Blincyto®,Amgen)。已经受临床测试且可用于

本发明中的靶向凋亡蛋白的其它治疗剂包括纳维托克(navitoclax)(ABT-263,Abbott),一种BCL-2抑制剂(NCT02079740)。

[0288] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为雄激素受体抑制剂。适用于本发明中的经批准雄激素受体抑制剂包括恩杂鲁胺(enzalutamide)(Xtandi®,Astellas/Medivation);经批准的雄激素合成抑制剂包括阿比特龙(abiraterone)(Zytiga®,Centocor/Ortho);经批准的促性腺激素释放激素(GnRH)受体的拮抗剂(degaralix,Firmagon®,FerringPharmaceuticals)。

[0289] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为选择性雌激素受体调节剂(SERM),其干扰雌激素的合成或活性。可用于本发明中的经批准SERM包括雷诺昔芬(raloxifene)(EVISTA®,Eli Lilly)。

[0290] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为骨骼再吸收抑制剂。抑制骨骼再吸收的经批准治疗剂为德诺单抗(Denosumab)(Xgeva®,Amgen),一种结合至RANKL、防止与其受体RANK的结合、发现于蚀骨细胞、其前体和蚀骨细胞样巨细胞的表面上的抗体,其调节有骨性转移的物理肿瘤中的骨骼病理学。抑制骨骼再吸收的其它经批准治疗剂包括双膦酸盐,例如唑来膦酸(Zometa®,Novartis)。

[0291] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为两种原代p53抑制蛋白MDMX和MDM2之间的相互作用的抑制剂。可用于本发明中的正在研究的p53抑制蛋白的抑制剂包括ALRN-6924(Aileron),一种等位地结合至MDMX和MDM2且破坏MDMX和MDM2与p53的相互作用的切段肽。ALRN-6924当前正在针对AML、晚期骨髓发育不良综合征(MDS)和周边T细胞淋巴瘤(PTCL)(NCT02909972;NCT02264613)的治疗的临床试验中进行评估。

[0292] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为转化生长因子β(TGF-β或TGFβ)的抑制剂。可用于本发明中的正在研究的TGF-β蛋白抑制剂包括NIS793(Novartis),一种在临床中针对包括乳腺癌、肺癌、肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和肾癌的各种癌症(NCT02947165)的治疗进行测试的抗TGF-β抗体。在一些实施例中,TGF-β蛋白抑制剂为福莱索单抗(fresolimumab)(GC1008;Sanofi-Genzyme),其正针对黑色素瘤(NCT00923169)、肾细胞癌(NCT00356460)和非小细胞肺癌(NCT02581787)进行研究。另外,在一些实施例中,额外治疗剂为例如描述于Connolly等人(2012)Int'l J.Biological Sciences 8:964-978中的TGF-β捕获剂。目前针对物理肿瘤的治疗进行的临床试验中的一种治疗性化合物为M7824(Merck KgaA-先前称为MSB0011459X),其为一种双特异性抗PD-L1/TGFβ捕获化合物(NCT02699515);和(NCT02517398)。M7824包含针对与人类TGF-β受体II细胞外域融合的PD-L1的完全人类IgG1抗体,其用作TGFβ"捕集剂"。

[0293] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂选自格雷巴单抗维多汀结合物-单甲基奥瑞他汀E(glembatumumab vedotin-monomethyl auristatin E,MMAE)(Celldex),一种连接至细胞毒性MMAE的抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗体(CR011)。gpNMB为由多个肿瘤类型过度表达的与癌症细胞的转移能力相关的蛋白质。

[0294] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为抗增生化合物。这类抗增生化合物包括(但不限于)芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓朴异构酶I抑制剂;拓朴异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷化化合物;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;诱发细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑

制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗赘生性抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶的活性的化合物;高那瑞林性腺释素促效剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增生抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌同功异型物的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性病的化合物;靶向、降低或抑制Flt-3的活性的化合物;Hsp90抑制剂,例如来自Conforma Therapeutics的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素(allylaminogeldanamycin),NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(Temodal®);驱动类纺锤体蛋白抑制剂,例如来自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪;MEK抑制剂,例如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自AstraZeneca的AZd$_6$244、来自Pfizer的PD181461和甲酰四氢叶酸。

[0295] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物和选自以下的一或多种额外治疗剂:多奈哌齐(donepezil)(Aricept®)、雷斯替明(rivastigmine)(Excelon®)、加兰他敏(galantamine)(Razadyne®)、他可林(tacrine)(Cognex®)和美金刚(memantine)(Namenda®)。

[0296] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为紫杉烷(taxane)化合物,其引起微管的破坏,这是细胞分裂所必需的。在一些实施例中,紫杉烷化合物选自太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®,Bristol-Myers Squibb)、多西他赛(docetaxel)(Taxotere®,Sanofi-Aventis;Docefrez®,Sun Pharmaceutical)、白蛋白结合的太平洋紫杉醇(Abraxane®;Abraxis/Celgene)、卡巴他赛(cabazitaxel)(Jevtana®,Sanofi-Aventis)和SID530(SKChemicals,Co.)(NCT00931008)。

[0297] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为核苷抑制剂,或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或以其它方式抑制快速增殖的细胞的治疗剂。

[0298] 在一些实施例中,核苷抑制剂选自曲贝替定(trabectedin)(胍烷基化剂,Yondelis®,Janssen Oncology)、二氯甲基二乙胺(烷基化剂,Valchlor®,Aktelion Pharmaceuticals);长春新碱(vincristine)(Oncovin®,Eli Lilly;Vincasar®,Teva Pharmaceuticals;Marqibo®,Talon Therapeutics);替莫唑胺(temozolomide)(烷基化剂前药5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲酰胺(MTIC)Temodar®,Merck);阿糖胞苷注射液(ara-C,抗代谢胞苷类似物,Pfizer);洛莫司汀(lomustine)(烷基化剂,CeeNU®,Bristol-Myers Squibb;Gleostine®,NextSourceBiotechnology);氮胞苷(胞苷的嘧啶核苷类似物,Vidaza®,Celgene);高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉碱酯(cephalotaxine ester))(蛋白质合成抑制剂,Synribo®;Teva Pharmaceuticals);天冬酰胺酶菊欧文菌(Erwinia chrysanthemi)(天冬酰胺消耗酶,Elspar®,Lundbeck;Erwinaze®,EUSA Pharma);甲磺酸艾日布林(eribulinmesylate)(微管抑制剂、基于微管蛋白的抗有丝分裂剂,Halaven®,Eisai);卡巴他赛(cabazitaxel)(微管抑制剂、基于微管蛋白的抗有丝分裂剂,Jevtana®,Sanofi-Aventis);卡培曲林(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制剂,

Xeloda®,Genentech)；苯达莫司汀(双功能二氯甲基二乙胺衍生物，认为形成股间DNA交联，Treanda®,Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone)(埃坡霉素B的半合成类似物，微管抑制剂、基于微管蛋白的抗有丝分裂剂，Ixempra®,Bristol-Myers Squibb)；奈拉滨(nelarabine)(去氧鸟苷类似物的前药、核苷代谢抑制剂，Arranon®,Novartis)；氯拉滨(clorafabine)(核糖核苷酸还原酶抑制剂的前药、去氧胞苷的竞争性抑制剂，Clolar®,Sanofi-Aventis)；和曲氟尿苷(trifluridine)和替吡嘧啶(tipiracil)(基于胸苷的核苷类似物和胸苷磷酸化酶抑制剂，Lonsurf®,Taiho Oncology)。

[0299] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂为激酶抑制剂或VEGF-R拮抗剂。适用于本发明中的经批准VEGF抑制剂和激酶抑制剂包括：贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin®,Genentech/Roche)，一种抗VEGF单克隆抗体；雷莫芦单抗(ramucirumab)(Cyramza®,EliLilly)，一种抗VEGFR-2抗体；和阿柏西普(ziv-aflibercept)，还称为VEGF捕获剂(Zaltrap®;Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制剂，例如瑞戈非尼(regorafenib)(Stivarga®,Bayer)；凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa®,AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib)(Inlyta®,Pfizer)；和乐伐替尼(lenvatinib)(Lenvima®,Eisai)；Raf抑制剂，例如索拉非尼(sorafenib)(Nexavar®,Bayer AG and Onyx)；达拉菲尼(dabrafenib)(Tafinlar®,Novartis)；和维罗非尼(vemurafenib)(Zelboraf®,Genentech/Roche)；MEK抑制剂，例如卡比替尼(cobimetanib)(Cotellic®,Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib)(Mekinist®,Novartis)；Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂，例如伊马替尼(imatinib)(Gleevec®,Novartis)；尼罗替尼(nilotinib)(Tasigna®,Novartis)；达沙替尼(dasatinib)(Sprycel®,BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib)(Bosulif®,Pfizer)；和普纳替尼(ponatinib)(Inclusig®,AriadPharmaceuticals)；Her2和EGFR抑制剂，例如吉非替尼(gefitinib)(Iressa®,AstraZeneca)；埃罗替尼(erlotinib)(Tarceeva®,Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb®,Novartis)；阿法替尼(afatinib)(Gilotrif®,Boehringer Ingelheim)；奥希替尼(osimertinib)(靶向活化EGFR，Tagrisso®,AstraZeneca)；和布加替尼(brigatinib)(Alunbrig®,AriadPharmaceuticals)；c-Met和VEGFR2抑制剂，例如卡博替尼(cabozanitib)(Cometriq®,Exelexis)；和多重激酶抑制剂，例如舒尼替尼(sunitinib)(Sutent®,Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib)(Votrient®,Novartis)；ALK抑制剂，例如克唑替尼(crizotinib)(Xalkori®,Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib)(Zykadia®,Novartis)；和阿来替尼(alectinib)(Alecenza®,Genentech/Roche)；布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)抑制剂，例如依鲁替尼(ibrutinib)(Imbruvica®,Pharmacyclics/Janssen)；和Flt3受体抑制剂，例如米哚妥林(midostaurin)(Rydapt®,Novartis)。

[0300] 处于研发中且可用于本发明中的其它激酶抑制剂和VEGF-R拮抗剂包括替沃扎尼(tivozanib)(Aveo Pharmaecuticals)；凡塔蓝尼(vatalanib)(Bayer/Novartis)；鲁西坦布(lucitanib)(Clovis Oncology)；多韦替尼(dovitinib)(TKI258,Novartis)；西奥罗尼

(Chiauanib)(Chipscreen Biosciences);CEP-11981(Cephalon);立尼法尼(linifanib)(AbbottLaboratories);来那替尼(neratinib)(HKI-272,Puma Biotechnology);拉多替尼(radotinib)(Supect®,IY5511,Il-Yang Pharmaceuticals,S.Korea);卢佐替尼(ruxolitinib)(Jakafi®,Incyte公司);PTC299(PTC Therapeutics);CP-547,632(Pfizer);弗雷替尼(foretinib)(Exelexis,GlaxoSmithKline);喹杂替尼(quizartinib)(Daiichi Sankyo)和莫替沙尼(motesanib)(Amgen/Takeda)。

[0301] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗器官移植排斥反应或移植物抗宿主疾病的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:类固醇、环孢素、FK506、雷帕霉素、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0302] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗疾病或减轻疾病严重程度的方法,其包含向需要其的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和BTK抑制剂,其中所述疾病选自发炎性肠病、关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔氏病、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord'sthyroiditis)、葛瑞夫兹氏病(Graves'disease)、自体免疫甲状腺炎、休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、多发性硬化症、全身性硬化症、莱姆神经螺旋体病(Lymeneuroborreliosis)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、眼阵挛综合征、僵直性脊椎病、抗磷脂抗体综合征、再生不全性贫血、自体免疫肝炎、自体免疫胃炎、恶性贫血、乳糜泻、古巴士德氏综合征(Goodpasture'ssyndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化症、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温热性自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癣、普秃、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲劳、自主神经失调、膜性肾丝球肾病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、寻常天疱疮、大疱性类天疱疮、神经肌强直、硬皮病、外阴疼痛、过度增生性疾病、移植器官或组织排斥反应、后天免疫缺乏综合征(AIDS,亦已知为HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、乳胶、药物、食品、虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂萼过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮肤炎、气喘、阑尾炎、异位性皮肤炎、气喘、过敏、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥、结肠炎、结膜炎、克罗恩氏病、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、荷-索二氏紫癜病、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、关节膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎;B细胞增殖性病症,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤(亦已知为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、浆细胞

瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或类淋巴瘤肉芽肿病、乳腺癌、前列腺癌或肥大细胞癌症(例如肥胖细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、全身性肥大细胞增多症)、骨癌、结肠直肠癌、胰腺癌;骨骼和关节疾病,包括(但不限于)类风湿性关节炎、血清反应阴性的脊椎关节病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和莱特尔氏病(Reiter'sdisease))、白塞氏病、休格连氏综合征、全身性硬化症、骨质疏松、骨癌、骨骼癌转移、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路后再狭窄、中风、暂时性局部缺血、周边动脉闭塞症、肺栓塞和深度静脉血塞);发炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮肤炎、齿龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无γ球蛋白血症、牛皮癣、过敏、克罗恩氏病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、休格连氏病、组织移植排斥、移植器官超急性排斥反应、气喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自体免疫多腺疾病(亦已知为自体免疫多腺综合征)、自体免疫斑秃、恶性贫血、肾丝球肾炎、皮肌炎、多发性硬化症、硬皮病、血管炎、自身免疫溶血性和血小板减少性病状、古巴士德氏综合征、动脉粥样硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、糖尿病、败血性休克、全身性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、异位性皮肤炎、退化性关节疾病、白斑病、自体免疫垂体机能减退、格-巴二氏综合征、白塞氏病、硬皮病、蕈样霉菌病、急性发炎反应(例如急性呼吸窘迫综合征和局部缺血/再灌注损伤)和葛瑞夫兹氏病。

[0303] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗疾病或减轻疾病严重程度的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自癌症、神经退化性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自体免疫疾病、发炎性病症、激素相关疾病、与器官移植相关的病况、免疫缺陷病症、破坏性骨病、增生性病症、传染病、与细胞死亡相关的病况、凝血酶诱发的血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T细胞活化的病理免疫病况、心血管病症和CNS病症。

[0304] 在另一实施例中,本发明提供一种治疗疾病或减轻疾病严重程度的方法,其包含向需要其的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自良性或恶性肿瘤、大脑的癌瘤或物理肿瘤、肾癌(例如肾细胞癌(RCC))、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、子宫内膜癌、宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌(尤其结肠癌或结直肠腺瘤)或颈部和头部的肿瘤、表皮过度增生、牛皮癣、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)和霍奇金氏淋巴瘤(还称为霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳腺癌、滤泡癌、未分化性瘤、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤或白血病;包括考登综合征(Cowden syndrome)的疾病、莱尔米特-杜多疾病(Lhermitte-Dudos disease)和巴纳亚-佐那那综合征(Bannayan-Zonana syndrome)或其中PI3K/PKB路径异常活化的疾病;任何类型或成因的气喘(包括内源性(非过敏性)和外源性(过敏性)气喘、轻度气喘、中度气喘、重度气喘、支气管气喘和运

动诱发性气喘)、职业性气喘和细菌感染后诱导的气喘、急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺部、气管或肺脏疾病(COPD、COAD或COLD)(包括慢性支气管炎或与此相关的呼吸困难)、气肿以及由其它药物疗法(尤其其它吸入药物疗法)所致的气管过度反应恶化;任何类型或成因的支气管炎,包括(但不限于)急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎;任何类型或成因的尘肺症(一种发炎性、通常职业性肺部疾病,经常伴有气管阻塞,无论慢性抑或急性,且由重复吸入灰尘引起),包括例如铝质沉着病、炭末沉着病、石棉沉着病、石末沉着病、睫毛脱落、铁末沉着病、硅肺病、烟草中毒和棉屑沉着病;吕氏综合征、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(尤其后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括查格-施特劳斯综合征)、嗜酸性粒细胞性肉芽肿和由药物反应引起的影响气管的嗜酸性粒细胞相关病症;牛皮癣、接触性皮肤炎、异位性皮肤炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮肤炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天大疱性表皮松懈;结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎;影响鼻部的疾病,包括过敏性鼻炎;和涉及自体免疫反应或具有自体免疫成分或病源学的发炎性疾病,包括自体免疫血液病症(例如溶血性贫血、再生不全性贫血、纯红血球贫血和特发性血小板减少症);全身性红斑狼疮;类风湿性关节炎;多发性软骨炎;硬皮病;韦格纳肉芽肿病;皮肌炎;慢性活动性肝炎;重症肌无力;史蒂芬-约翰逊综合征;特发性口炎性腹泻;自体免疫发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病);格雷氏病;类肉瘤病;肺泡炎;慢性过敏性肺炎;多发性硬化症;原发性胆汁性肝硬化症;葡萄膜炎(前部和后部);干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎;间质性肺纤维化;牛皮癣性关节炎和肾丝球肾炎(具有或不具有肾病综合征,例如包括特发性肾病综合征或微小变化肾病变);再狭窄、心肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风和充血性心脏衰竭、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病和由创伤性损伤、谷氨酸神经毒性和低氧症造成的神经退化性疾病。

[0305] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。在一些实施例中,PI3K抑制剂选自艾代拉里斯(idelalisib)(Zydelig®,Gilead)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719,Novartis)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032,Genentech/Roche)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941,Genentech/Roche)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946,Bayer)、杜维昔布(duvelisib)(先前称为IPI-145,Infinity Pharmaceuticals)、PQR309(PiqurTherapeutics,Switzerland)和TGR1202(先前称为RP5230,TG Therapeutics)。

[0306] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗AML的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:FLT3抑制剂;靶向剂,例如IDH抑制剂、抗CD33 ADC(例如Mylotarg)、BCL2抑制剂和刺猬抑制剂;和化学疗法,例如AraC、柔红霉素(daunarubicin)、依托泊苷(etoposide)、甲氨喋呤、氟达拉宾、米托蒽醌(mitozantrone)、氮胞苷和皮质类固醇。

[0307] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗MDS的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:氮胞苷、地西他滨(decitabine)和雷利米得(revlimid)。

[0308] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗发炎性皮肤病况(例如化脓性汗腺炎)的方法,其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自抗TNF药物

的一或多种额外治疗剂。

[0309] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗发炎性皮肤病况(例如异位性皮肤炎)的方法，其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自靶向IL-4/IL-13的药剂的一或多种额外治疗剂，例如度匹鲁单抗。

[0310] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗发炎性皮肤病况(例如牛皮癣)的方法，其包含向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐和选自抗IL-17和抗IL-23抗体的一或多种额外治疗剂。

[0311] 根据本发明的方法的化合物和组合物可使用对于治疗癌症、自体免疫性病症、增生性病症、发炎性病症、神经退化性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心脏病症或减轻其严重程度有效的任何量和任何施用途径来施用。所需精确量将随各个体而变化，视个体的物种、年龄和一般状况、感染的严重度、特定药剂、其施用模式和其类似因素而定。优选以单位剂型形式调配本发明的化合物以实现施用便利性和剂量一致性。如本文所使用，表述“单位剂型”是指适于打算治疗的患者的药剂的物理离散单位。然而，应理解，本发明的化合物和组合物的每天总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定患者或有机体的特定有效剂量水平将视多种因素而定，所述因素包括打算治疗的病症和病症严重程度；所采用的特定化合物的活性；所采用的特定组合物；患者的年龄、体重、一般健康、性别和膳食；施用时间、施用途径和所采用的特定化合物的排泄率；治疗持续时间；与所采用的特定化合物组合或同时使用的药物；和如医学技术中众所周知的因素。

[0312] 本发明的药学上可接受的组合物可视所治疗的感染的严重程度而经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏或滴剂)、经颊，作为经口或经鼻喷雾或其类似方式向人类和其它动物施用。在某些实施例中，本发明的化合物可以每天个体体重约0.01mg/kg至约50mg/kg和优选约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水平经口或肠胃外一日施用一或多次以获得所需治疗效果。

[0313] 用于经口施用的液体剂型包括(但不限于)药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物之外，液体剂型可含有所属领域中常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂；增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯；和其混合物。除惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括佐剂，例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0314] 可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是于无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。在可接受的媒剂和溶剂中，可采用的有水、林格氏溶液、U.S.P.和等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和的不挥发性油。另外，例如油酸的脂肪酸用于制备可注射剂。

[0315] 可例如通过经细菌持留过滤器过滤或通过并入在使用之前可溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来将可注射调配物灭菌。

[0316] 为延长本发明的化合物的效果，通常需要减缓来自皮下或肌肉内注射的化合物的

吸收。这可以通过使用具有不良水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收率则视其溶解率而定，溶解率又可能视晶体大小和结晶形式而定。或者，通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来实现肠胃外施用的化合物的延迟吸收。通过在例如聚丙交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中形成化合物的微胶囊基质来制造可注射积存形式。视化合物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质而定，可控制化合物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射积存调配物还可以通过将化合物包覆于与身体组织相容的脂质粒或微乳液中来制备。

[0317] 用于经直肠或经阴道施用的组合物优选为可以通过将本发明的化合物与适合的非刺激赋形剂或载剂(例如可可脂、聚乙二醇)混合而制备的栓剂;或在环境温度下为固体但在体温下为液体且因此在直肠或阴道腔中熔融且释放活性化合物的栓剂蜡。

[0318] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这类固体剂型中，将活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载剂(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下混合：(a)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；(b)粘合剂，例如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如甘油；(d)崩解剂，例如琼脂--琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(e)阻溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如季铵化合物；(g)湿润剂，例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；(h)吸收剂，例如高岭土和膨润土；和(i)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。

[0319] 类似类型的固体组合物还可以用作使用例如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和壳层，例如肠溶包衣和药物调配技术中众所周知的其它包衣。其可任选地含有乳浊剂，且还可以具有仅在或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。类似类型的固体组合物还可以用作使用例如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0320] 活性化合物还可以与一或多种如上文所指出的赋形剂一起以微囊封形式存在。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可制备有包衣和壳层，例如肠溶衣、释放控制包衣和药物调配技术中众所周知的其它包衣。在这类固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混杂。如通常实践，这类剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的额外物质，例如制锭润滑剂和其它制锭助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。其可任选地含有乳浊剂，且还可以具有仅在或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0321] 用于局部或经皮施用本发明的化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。活性组分是在无菌条件下与药学上可接受的载剂和如可以是所需的任何所需防腐剂或缓冲剂掺合。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂还涵盖于本发明的范围内。另外，本发明预期使用经皮贴片，其具有向身体提供可控制递送化合物的附加优势。这类剂型可以通过在适当介质中溶解或分配化合物来制备。还可以使用吸收增强剂来

增加化合物通过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0322] 根据一个实施例，本发明涉及一种抑制蛋白激酶活性或降解生物样品中的蛋白激酶的方法，其包含使所述生物样品与本发明的化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0323] 根据另一实施例，本发明涉及一种抑制或降解生物样品中的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体活性的方法，其包含使所述生物样品与本发明的化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0324] 如本文所使用，术语“生物样品”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物；获自哺乳动物的活组织检查材料或其提取物；和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0325] 在生物样品中抑制和/或降解蛋白激酶或选自IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的蛋白激酶活性适用于所属领域的技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括(但不限于)输血、器官移植、生物样本存储和生物分析。

[0326] 本发明的另一实施例涉及一种降解患者的蛋白激酶和/或抑制蛋白激酶活性的方法，其包含向所述患者施用本发明的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0327] 根据另一实施例，本发明涉及一种降解和/或抑制患者中的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者活性的方法，其包含向所述患者施用本发明的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施例中，本发明提供一种治疗有需要的患者中由IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者介导的病症的方法，其包含向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。这类病症详细描述于本文中。

[0328] 视打算治疗的特定病况或疾病而定，通常施用以治疗所述病况的额外治疗剂还可以存在于本发明组合物中。如本文所使用，通常施用以治疗特定疾病或病况的额外治疗剂称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0329] 本发明的化合物还可以有利地与其它抗增生化合物组合使用。这类抗增生化合物包括(但不限于)芳香酶抑制剂；抗雌激素；拓朴异构酶I抑制剂；拓朴异构酶II抑制剂；微管活性化合物；烷化化合物；组蛋白脱乙酰基酶抑制剂；诱发细胞分化过程的化合物；环加氧酶抑制剂；MMP抑制剂；mTOR抑制剂；抗赘生性抗代谢物；铂化合物；靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶的活性的化合物；高那瑞林性腺释素促效剂；抗雄激素；甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂；基质金属蛋白酶抑制剂；双膦酸盐；生物反应调节剂；抗增生抗体；肝素酶抑制剂；Ras致癌同功异型物的抑制剂；端粒酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；用于治疗血液科恶性病的化合物；靶向、降低或抑制Flt-3的活性的化合物；Hsp90抑制剂，例如来自Conforma Therapeutics的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驱动类纺锤体蛋白抑制剂，例如来自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921，或来自CombinatoRx的潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制剂，例如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自AstraZeneca的AZD6244、来自Pfizer的PD181461和甲

酰四氢叶酸。

[0330] 如本文所使用,术语“芳香酶抑制剂”是指一种抑制雌激素产生,例如基质雄烯二酮和睾固酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包括(但不限于)类固醇,尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane);和尤其非类固醇,尤其胺鲁米特(aminoglutethimide)、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏罗唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商标名Aromasin™销售。福美司坦以商标名Lentaron™销售。法屈唑以商标名Afema™销售。阿那曲唑以商标名Arimidex™销售。来曲唑以商标名Femara™或Femar™销售。胺鲁米特以商标名Orimeten™销售。包含作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗激素受体阳性肿瘤,例如乳房肿瘤。

[0331] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为mTOR抑制剂,其抑制细胞增殖、血管生成和葡萄糖吸收。在一些实施例中,mTOR抑制剂为依维莫司(everolimus)(Afinitor®,Novartis)、坦罗莫司(temsirolimus)(Torisel®,Pfizer);和西罗莫司(sirolimus)(Rapamune®,Pfizer)。

[0332] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂为芳香酶抑制剂。在一些实施例中,芳香酶抑制剂选自依西美坦(Aromasin®,Pfizer);阿那曲唑(Arimidex®,AstraZeneca)和来曲唑(Femara®,Novartis)。

[0333] 如本文所使用,术语“抗雌激素”是指在雌激素受体水平上拮抗雌激素效应的化合物。所述术语包括(但不限于)他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬以商标名Nolvadex™销售。盐酸雷洛昔芬以商标名Evista™销售。氟维司群可以商标名Faslodex™施用。包含作为抗雌激素的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,例如乳房肿瘤。

[0334] 如本文所使用,术语“抗雄激素”是指任何能够抑制雄激素的生物效应的物质且包括(但不限于)比卡鲁胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所使用,术语“性腺释素促效剂”包括(但不限于)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商标名Zoladex™施用。

[0335] 如本文所使用,术语“拓朴异构酶I抑制剂”包括(但不限于)拓朴替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecian)等、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物PNU-166148。伊立替康可例如以其销售形式,例如以商标Camptosar™施用。拓朴替康以商标名Hycamptin™销售。

[0336] 如本文所使用,术语“拓朴异构酶II抑制剂”包括(但不限于)蒽环霉素,例如小红莓(包括脂质调配物,例如Caelyx™)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin),蒽醌米托蒽醌(anthraquinones mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone)和鬼臼毒素依托泊苷(etoposide)和替尼泊甙(teniposide)。依托泊苷以商标名Etopophos™销售。替尼泊苷以商标名VM 26-Bristol销售,小红莓以商标名Acriblastin™或Adriamycin™销售。表柔比星以商标名Farmorubicin™销售。伊达比星以商标名Zavedos™销售。米托蒽醌以商标名Novantron销售。

[0337] 术语“微管活性剂”是指微管稳定化、微管去稳定化化合物和微管聚合抑制剂,包

括(但不限于)紫杉烷,例如太平洋紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,例如长春碱或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱和长春瑞宾(vinorelbine);迪斯德莫来(discodermolide);秋水仙碱(cochicine)和埃博霉素(epothilone)和其衍生物。太平洋紫杉醇以商标名Taxol™销售。多烯紫杉醇以商标名Taxotere™销售。硫酸长春碱以商标名Vinblastin R.P™销售。硫酸长春新碱以商标名Farmistin™销售。

[0338] 如本文所使用,术语“烷化剂”包括(但不限于)环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺以商标名Cyclostin™销售。异环磷酰胺以商标名Holoxan™销售。

[0339] 术语“组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”是指抑制组蛋白脱乙酰基酶且具有抗增生活性的化合物。此包括(但不限于)辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA)。

[0340] 术语“抗赘生性抗代谢物”包括(但不限于)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(例如5-氮杂胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(decitabine))、甲氨喋呤(methotrexate)和依达曲沙(edatrexate)和叶酸拮抗剂(例如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他滨以商标名Xeloda™销售。吉西他滨以商标名Gemzar™销售。

[0341] 如本文所使用,术语“铂化合物”包括(但不限于)卡铂(carboplatin)、顺铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥赛力铂(oxaliplatin)。卡铂可例如以其销售形式,例如以商标Carboplat™施用。奥赛力铂可例如以其销售形式,例如以商标Eloxatin™施用。

[0342] 如本文所使用,术语“Bcl-2抑制剂”包括(但不限于)对B细胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的pan-Bcl-2抑制剂、姜黄素(curcumin)(等)、双Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根纳三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(等;参见WO 2008/118802,US 2010/0197686)、纳维克拉(navitoclax)(等,参见US 7,390,799号)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、奥巴克拉(obatoclax)(等,参见WO2004/106328,US 2005/0014802)、S-001(Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)和维奈托克(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为肽模拟物。

[0343] 如本文所使用,术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物;或蛋白质或脂质磷酸酶活性;或其它抗血管生成化合物”包括(但不限于)蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,例如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制PDGFR的活性的化合物,尤其抑制PDGF受体的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b)靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的活性的化合物;c)靶向、降低或抑制似胰岛素生长因子受体I(IGF-IR)的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR的活性的化合物,尤其抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物或靶向IGF-I受体或其生长因子的细胞外域的抗体;d)靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物或肝配蛋白B4抑制剂;e)靶向、降低或抑制AxI受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物;f)靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶的活性的化合物;g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶的活性的化合物,例如伊马替尼;h)靶向、降低或抑制C-kit受体酪氨酸激酶(其为PDGFR家族的部分)

的活性的化合物，例如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物，尤其抑制c-Kit受体的化合物，例如伊马替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如BCR-Abl激酶)和突变体的活性的化合物，例如靶向、降低或抑制c-Abl家庭成员和其基因融合产物的活性的化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊马替尼或尼罗替尼(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；来自ParkeDavis的PD173955；或达沙替尼(BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制蛋白激酶C(PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶Raf家族成员、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族成员和/或周期素依赖性激酶家族(CDK)成员的活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，例如米哚妥林；其它化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓虫素(Bryostatin)1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220和RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；异喹啉化合物；FTI；PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂)；k)靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物，例如靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物包括甲磺酸伊马替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)，例如泰福斯汀A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀AG 213；泰福斯汀AG 1748；泰福斯汀AG 490；泰福斯汀B44；泰福斯汀B44(+)对映异构体；泰福斯汀AG 555；AG 494；泰福斯汀AG 556、AG957；和阿达斯汀(adaphostin)(4-{[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯；NSC 680410，阿达斯汀)；l)靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶(呈均二聚体或杂二聚体形式的$EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4)表皮生长因子家族和其突变体的活性的化合物，例如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族的活性的化合物尤其为抑制EGF受体酪氨酸激酶家族(例如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4)成员或结合至EGF或EGF相关配体、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180的化合物、蛋白质或抗体；曲妥珠单抗(Herceptin™)、西妥昔单抗(Erbitux™)、Iressa、Tarceva、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受体的活性的化合物，例如靶向、降低或抑制c-Met的活性的化合物，尤其抑制c-Met受体的激酶活性的化合物，或靶向c-Met的细胞外域或结合至HGF的抗体，n)靶向、降低或抑制一或多个JAK家庭成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或pan-JAK)的激酶活性的化合物，包括(但不限于)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫罗替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼和卢佐替尼；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)的激酶活性的化合物，包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾德昔布(idelalisib)；和；和q)靶向、降低或抑制刺猬蛋白(Hh)或斯莫森德(smoothened)受体(SMO)路径的信号传导作用的化合物，包括(但不限于)环巴胺、维莫德吉、伊曲康唑、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0344] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物为例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂，例如冈田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0345] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂为生长因子拮抗剂，例如血小板衍生生长因子(PDGF)或表皮生长因子(EGF)或其受体(EGFR)的拮抗剂。可用于本发明中的经批准PDGF拮抗剂包括奥拉单抗(olaratumab)(Lartruvo®；Eli Lilly)。可用于本发明中的经批

准EGFR拮抗剂包括西妥昔单抗(Erbitux®,Eli Lilly);莱西单抗(necitumumab)(Portrazza®,Eli Lilly);帕尼单抗(panitumumab)(Vectibix®,Amgen);和奥希替尼(靶向活化EGFR,Tagrisso®,AstraZeneca)。

[0346] 如本文所使用,术语"PI3K抑制剂"包括(但不限于)对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一或多种酶具有抑制活性的化合物,所述酶包括(但不限于)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101和p87。适用于本发明中的PI3K抑制剂的实例包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布、XL-147、XL-765和艾德昔布。

[0347] 如本文所使用,术语"BTK抑制剂"包括(但不限于)对布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)AVL-292和依鲁替尼。

[0348] 如本文所使用,术语"SYK抑制剂"包括(但不限于)对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)PRT-062070、R-343、R-333、艾塞莱尔(Excellair)、PRT-062607和福他替尼(fostamatinib)。

[0349] BTK抑制化合物和可通过这类化合物与本发明的化合物组合治疗的病况的其它实例可以见于WO 2008/039218、US 2008/0108636和WO 2011/090760、US 2010/0249092中,所述文献中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0350] SYK抑制化合物和可通过这类化合物与本发明的化合物组合治疗的病况的其它实例可见于WO 2003/063794、US 2004/0029902、WO 2005/007623、US 2005/0075306和WO 2006/078846、US 2006/0211657中,所述文献中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0351] PI3K抑制化合物和可通过这类化合物与本发明的化合物组合治疗的病状的其它实例可见于WO 2004/019973、US 2004/0106569、WO 2004/089925、US 2004/0242631、US 8,138,347、WO 2002/088112、US 2004/0116421、WO 2007/084786、US 2010/0249126、WO 2007/129161、US 2008/0076768、WO 2006/122806、US 2008/0194579、WO 2005/113554、US 2008/0275067和WO 2007/044729、US 2010/0087440,所述文献中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0352] JAK抑制化合物和可通过这类化合物与本发明的化合物组合治疗的病况的其它实例可见于WO 2009/114512、US 2009/0233903、WO 2008/109943、US 2010/0197671、WO 2007/053452、US 2007/0191405、WO 2001/0142246、US 2001/0053782和WO 2007/070514、US 2007/0135461,所述文献中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0353] 其它抗血管生成化合物包括具有另一活性机制(例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关)的化合物,例如沙立度胺(Thalomid™)和TNP-470。

[0354] 适用于与本发明的化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括(但不限于)硼替佐米、二硫龙(disulfiram)、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、盐孢菌素A、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0355] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物为例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂,例如冈田井酸或其衍生物。

[0356] 诱发细胞分化过程的化合物包括(但不限于)视黄酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚或

α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

[0357] 如本文所使用,术语环加氧酶抑制剂包括(但不限于)Cox-2抑制剂、经5-烷基取代的2-芳氨基苯乙酸和衍生物,例如塞内昔布(Celebrex™)、罗非昔布(rofecoxib)(Vioxx™)、依托昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳氨基苯乙酸,例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯氨基)苯基乙酸、鲁米昔布(lumiracoxib)。

[0358] 如本文所使用,术语"双膦酸盐"包括(但不限于)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商标名Didronel™销售。氯膦酸以商品名Bonefos™销售。替鲁膦酸以商标名Skelid™销售。帕米膦酸以商品名Aredia™销售。阿仑膦酸以商标名Fosamax™销售。伊班膦酸以商标名Bondranat™销售。利塞膦酸以商标名Actonel™销售。唑来膦酸以商标名Zometa™销售。术语"mTOR抑制剂"是指抑制哺乳动物雷帕霉素标靶(mTOR)且具有抗增生活性的化合物,例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779和ABT578。

[0359] 如本文所使用,术语"肝素酶抑制剂"是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。所述术语包括(但不限于)PI-88。如本文所使用,术语"生物反应调节剂"是指淋巴介质或干扰素。

[0360] 如本文所使用,术语"Ras致癌同功异型物(例如H-Ras、K-Ras或N-Ras)的抑制剂"是指靶向、降低或抑制Ras的致癌活性的化合物;例如"法呢基转移酶抑制剂(farnesyltransferase inhibitor)",例如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra™)。如本文所使用,术语"端粒酶抑制剂"是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其为抑制端粒酶受体的化合物,例如特罗他汀(telomestatin)。

[0361] 如本文所使用,术语"甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂"是指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物包括(但不限于)苯胍麦(bengamide)或其衍生物。

[0362] 如本文所使用,术语"蛋白酶体抑制剂"是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物包括(但不限于)硼替佐米(Velcade™)、卡非唑米(Kyprolis®,Amgen)和依萨佐米(ixazomib)(Ninlaro®,Takeda),和MLN 341。

[0363] 如本文所使用,术语"基质金属蛋白酶抑制剂"或("MMP"抑制剂)包括(但不限于)胶原蛋白肽模拟和非肽模拟抑制剂、四环素衍生物,例如氢草酰氨酸酯肽模拟抑制剂巴马司他(batimastat)和其经口生物可用类似物马立马司他(marimastat)(BB-2516)、普啉司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0364] 如本文所使用,术语"用于治疗血液科恶性病的化合物"包括(但不限于)FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其为靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)的活性的化合物;干扰素,1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和白消安;和ALK抑制剂,其为靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶的化合物。

[0365] 靶向FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)、降低或抑制其活性的化合物尤其为抑制

Flt-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体，例如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0366] 如本文所使用，术语“HSP90抑制剂”包括(但不限于)靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶(ATPase)活性的化合物；借助于泛素蛋白酶体路径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物尤其为抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体，例如17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)(一种格尔德霉素衍生物)；其它格尔德霉素相关化合物；根赤壳菌素(radicicol)；和HDAC抑制剂。

[0367] 如本文所使用，术语“抗增生性抗体”包括(但不限于)曲妥珠单抗(Herceptin™)、曲妥珠单抗-DM1、艾必妥(erbitux)、贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)和2C4抗体。抗体意味着完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体以及只要展现所需生物活性的抗体片段。

[0368] 为治疗急性骨髓白血病(AML)，本发明的化合物可与标准白血病疗法组合，尤其与用于治疗AML的疗法组合使用。特定来说，本发明的化合物可与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其它适用于治疗AML的药物，例如道诺霉素、阿德力霉素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、艾达霉素(Idarubicin)、卡铂(Carboplatinum)和PKC412组合施用。

[0369] 其它抗白血病化合物包括例如Ara-C，嘧啶类似物，其为脱氧胞苷的2'-α-羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(例如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA))活性的化合物抑制称为组蛋白脱乙酰基酶的酶的活性。特定的HDAC抑制剂包括MS275、SAHA、FK228(先前称为FR901228)、曲古霉素A(Trichostatin A)和US6,552,065中公开的化合物，包括(但不限于)N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐，和N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐，尤其乳酸盐。如本文所使用的生长抑素(somatostatin)受体拮抗剂是指靶向、处理或抑制生长抑素受体的化合物，例如奥曲肽(octreotide)和SOM230。肿瘤细胞损伤途径是指例如电离辐射的途径。上文和下文中所提及的术语“电离辐射”意味着以电磁射线(例如X射线和γ射线)或粒子(例如α粒子和β粒子)形式发生的电离辐射。电离辐射提供于(但不限于)辐射疗法中且在所属领域中已知。参见赫尔曼(Hellman)，《肿瘤学原理和实践中的放射治疗原理、癌症(Principles of Radiation Therapy,Cancer,in Principles and Practice ofOncology)》，德维塔(Devita)等人编，第4版，第1卷，第248页至第275页(1993)。

[0370] 还包括EDG粘合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。如本文所使用，术语“EDG粘合剂”是指调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂，例如FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物，包括(但不限于)氟达拉宾和/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨(cladribine)、6-巯基嘌呤(尤其与ara-C组合抵抗ALL)和/或喷司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其为羟基脲或2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0371] 还尤其包括VEGF的那些化合物、蛋白或单克隆抗体，例如1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪或其药学上可接受的盐；1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪丁二酸

盐;Angiostatin™;Endostatin™;邻氨基苯甲酸酰胺;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;贝伐单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体,例如rhuMAb和RHUFab;VEGF适体,例如Macugon;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgGI抗体、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)和贝伐单抗(Avastin™)。

[0372] 如本文所使用,光动力疗法是指使用某些被称为光敏化合物的化学制品治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包括使用例如Visudyne™和卟吩姆钠(porfimer sodium)的化合物的治疗。

[0373] 如本文所使用的血管生成抑制性类固醇(angiostatic steroid)是指阻断或抑制血管生成的化合物,例如阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢皮质酮(hydrocortisone)、11-α-表氢化皮质醇(11-α-epihydrocotisol)、脱氧皮醇(cortexolone)、17α-羟基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮质酮(corticosterone)、脱氧皮质酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮和地塞米松。

[0374] 含有皮质类固醇的植入物是指例如氟洛皮质醇(fluocinolone)和地塞米松的化合物。

[0375] 其它化学治疗化合物包括(但不限于)植物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选为淋巴介质或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或混杂化合物或具有其它或未知作用机制的化合物。

[0376] 本发明的化合物还适于用作辅助治疗化合物用于与例如消炎药物、支气管扩张药物或抗组胺药物物质的其它药物组合,尤其用于治疗例如上文所提及的那些阻塞性或发炎性气管疾病,例如作为这类药物的治疗活性增效剂或作为减少这类药物的所需剂量或潜在副作用的方法。本发明的化合物可与其它药物物质以固定药物组合物形式混合或其可单独在其它药物物质之前、同时或之后施用。因此,本发明包括如上文描述的本发明的化合物与消炎药物、支气管扩张药物、抗组胺药物或止咳药物物质的组合,本发明的所述化合物和所述药物物质的医药组成相同或不同。

[0377] 适合的消炎药包括类固醇,尤其糖皮质类固醇,例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、环索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate);非类固醇糖皮质激素受体促效剂;LTB4拮抗剂,例如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247;LTD4拮抗剂,例如孟鲁司特(montelukast)和扎鲁司特(zafirlukast);PDE4抑制剂,例如西洛司特(cilomilast)(Ariflo®GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo);A2a促效剂;A2b拮抗剂;和β-2肾上腺素受体促效剂,例如沙丁胺醇(albuterol/salbutamol)、间羟异丙肾上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特罗(salmeterol)、非诺特罗(fenoterol)、丙卡特罗(procaterol)和尤其福莫特罗(formoterol)和其药学上可接受的盐。适合的支气管扩张药物包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物,尤其异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和CHF 4226(Chiesi)和格隆溴铵(glycopyrrolate)。

[0378] 适合的抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪(cetirizine)、乙酰胺苯酚、反丁烯二酸氯马斯汀(clemastine)、普鲁米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)和盐酸非索非那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)和特非拉丁(tefenadine)。

[0379] 本发明的化合物与消炎药物的其它适用组合为与趋化因子受体的拮抗剂,例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5,尤其CCR-5拮抗剂,例如先灵葆雅拮抗剂(Schering-Plough antagonist)SC-351125、SCH-55700和SCH-D,和武田拮抗剂(Takedaantagonist),例如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)的那些组合。

[0380] 以编码序号、类属或商标名识别的活性化合物的结构可自正版标准概要“摩克索引(The Merck Index)”或自数据库,例如专利国际组织(Patents International)(例如IMS世界公开案(IMS World Publications))获得。

[0381] 本发明的化合物还可以与已知治疗方法(例如施用激素或辐射)组合使用。在某些实施例中,所提供的化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对于放射线疗法敏感性不佳的肿瘤。

[0382] 本发明的化合物可单独或与一或多种其它治疗化合物组合施用,可能的组合疗法采用的形式为本发明的化合物和一或多种其它治疗化合物的固定组合或交错或彼此独立的施用,或固定组合与一或多种其它治疗化合物的组合施用。可此外或另外施用本发明的化合物,尤其与化学疗法、放射线疗法、免疫疗法、光电疗法、手术干预或这些的组合进行组合以用于肿瘤治疗。如上文所描述,与其它治疗策略的情形下的辅助疗法相同,长期疗法也是可能的。其它可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状况的疗法或甚至化学预防疗法(例如对处于风险中的患者)。

[0383] 那些额外药剂可与含本发明的化合物的组合物分开施用,作为多次给药方案的一部分。或者,那些药剂可以是单一剂型的一部分,与本发明的化合物一起混合成单一组合物。如果作为多次给药方案的一部分施用,那么两种活性剂可同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在5小时以内)提供。

[0384] 如本文所使用,术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依次施用根据本发明的治疗剂。举例来说,本发明的化合物可与另一治疗剂以个别单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次施用。因此,本发明提供一种包含本发明的化合物、其它治疗剂和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[0385] 可与载剂物质组合产生单一剂型的本发明的化合物和额外治疗剂(在包含如上文所描述的额外治疗剂的那些组合物中)的量将视所治疗的宿主和特定施用模式而变化。优选地,应调配本发明组合物以使得可施用0.01毫克/千克体重/天至100毫克/千克体重/天之间的剂量的本发明的化合物。

[0386] 在包含额外治疗剂的那些组合物中,额外治疗剂和本发明的化合物可协同作用。因此,这类组合物中额外治疗剂的量将小于仅利用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在这类组合物中,可施用0.01微克/千克体重/天至1,000微克/千克体重/天之间的剂量的额

外治疗剂。

[0387] 本发明的组合物中存在的一或多种其它治疗剂的量可不超过包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常将施用的量。优选地，本发明所公开的组合物中一或多种其它治疗剂的量将在包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50％至100％范围内。在一些实施例中，一或多种其它治疗剂的施用剂量为通常施用所述药剂的量的约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约95％。如本文所使用，短语“正常施用”意味着根据FDA标签插页给药的FDA批准的治疗剂的批准量。

[0388] 本发明的化合物或其药物组合物还可以并入用于包覆可植入医疗装置的组合物中，所述可植入医疗装置例如假肢、人工瓣膜、人工血管、支架和插管。血管支架例如已用于克服再狭窄(损伤后血管壁再变窄)。然而，使用血管支架或其它可植入装置的患者具有凝块形成或血小板活化的风险。可通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预包覆所述装置来预防或减轻这些不想要的作用。用本发明的化合物包覆的可植入装置为本发明的另一实施例。

[0389] 示范性肿瘤免疫治疗剂

[0390] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂为免疫肿瘤学药剂。如本文所使用，术语“免疫肿瘤学药剂”是指有效增强、刺激和/或上调个体的免疫反应的药剂。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂与本发明的化合物一起施用在治疗癌症方面具有协同作用。

[0391] 免疫肿瘤学药剂可以是例如小分子药物、抗体或生物分子或小分子。生物免疫肿瘤学药剂的实例包括(但不限于)癌症疫苗、抗体和细胞介素。在一些实施例中，抗体为单克隆抗体。在一些实施例中，单克隆抗体为人类化或人类抗体。

[0392] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为(i)刺激(包括共刺激)受体的促效剂或(ii)T细胞上抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂，两者都引起扩大抗原特异性T细胞反应。

[0393] 某些刺激和抑制分子为免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配体的一个重要家族为B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合至共刺激或共抑制受体的另一膜结合配体家族为结合至同源TNF受体家族成员的分子的TNF家族，其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0394] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为抑制T细胞活化的细胞介素(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF和其它免疫抑制细胞介素)或刺激T细胞活化以便刺激免疫反应的细胞介素。

[0395] 在一些实施例中，本发明的化合物与免疫肿瘤学药剂的组合可刺激T细胞反应。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为：(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂)，例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4；或(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的促效剂，例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-

1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0396] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为NK细胞上的抑制受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的促效剂。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为KIR的拮抗剂，例如利瑞路单抗(lirilumab)。

[0397] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为抑制或耗尽巨噬细胞或单核细胞的药剂，其包括(但不限于)CSF-1R拮抗剂，例如CSF-1R拮抗剂抗体，包括RG7155(WO 2011/070024、US 2011/0165156、WO 2011/0107553、US 2012/0329997、WO 2011/131407、US 2013/0005949、WO 2013/087699、US 2014/0336363、WO 2013/119716、WO 2013/132044、US 2014/0079706)或FPA-008(WO 2011/140249、US 2011/0274683;WO 2013/169264;WO 2014/036357、US 2014/0079699)。

[0398] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂选自:连接阳性共刺激受体的促效剂;减弱通过抑制受体、拮抗剂和系统地提高抗肿瘤T细胞频率的一或多种药剂进行信号传导的阻断剂;克服肿瘤微环境内的独特免疫抑制路径(例如阻断抑制受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗竭或抑制Treg(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗)或通过离体抗CD25珠粒耗竭)、抑制例如IDO的代谢酶或逆转/预防T细胞能量或耗竭)的药剂;和触发先天免疫活化和/或肿瘤部位处的发炎的药剂。

[0399] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中，CTLA-4拮抗剂为拮抗性CTLA-4抗体。在一些实施例中，拮抗CTLA-4抗体为YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美木单抗(tremelimumab)。

[0400] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为PD-1拮抗剂。在一些实施例中，PD-1拮抗剂是通过输注施用。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为特异性结合至计划性死亡-1(PD-1)受体且抑制PD-1活性的抗体或其抗原结合部分。在一些实施例中，PD-1拮抗剂为拮抗PD-1抗体。在一些实施例中，拮抗PD-1抗体为OPDIVO(纳武单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派立珠单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂可以是皮立珠单抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为由PD-L2的细胞外域(B7-DC)与IgG1的Fc部分融合构成的重组蛋白，称为AMP-224。

[0401] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为PD-L1拮抗剂。在一些实施例中，PD-L1拮抗剂为拮抗性PD-L1抗体。在一些实施例中，PD-L1抗体为MPDL3280A(RG7446;WO 2010/077634、US 2010/0203056)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO 2007/005874、US 2009/0055944)和MSB0010718C(WO 2013/079174、US 2014/0341917)。

[0402] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为LAG-3拮抗剂。在一些实施例中，LAG-3拮抗剂为拮抗性LAG-3抗体。在一些实施例中，LAG3抗体为BMS-986016(WO 2010/019570、US 2010/0150892、WO 2014/008218、US 2014/0093511)或IMP-731或IMP-321(WO 2008/132601、US 2010/0233183、WO 2009/044273、US 2011/0008331)。

[0403] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为CD137(4-1BB)促效剂。在一些实施例中，CD137(4-1BB)促效剂为促效CD137抗体。在一些实施例中，CD137抗体为乌瑞鲁单抗(urelumab)或PF-05082566(WO12/32433)。

[0404] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂为GITR促效剂。在一些实施例中，GITR促效剂为促效GITR抗体。在一些实施例中，GITR抗体为BMS-986153、BMS-986156、TRX518(WO 2006/

105021、US 2007/0098719,WO 2009/009116、US 2009/0136494)或MK-4166(WO 2011/028683、US 2012/0189639)。

[0405] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为吲哚胺(2,3)-双加氧酶(IDO)拮抗剂。在一些实施例中,IDO拮抗剂选自艾卡哚司他(epacadostat)(INCB024360,Incyte);因多莫得(indoximod)(NLG-8189,NewLink Genetics Corporation);卡博替尼(capmanitib)(INC280,Novartis);GDC-0919(Genentech/Roche);PF-06840003(Pfizer);BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb);Phy906/KD108(Phytoceutica);分解犬尿氨酸的酶(Kynase,KynTherapeutics);和NLG-919(WO 2009/073620、US 2011/0053941、WO 2009/132238、US 2011/0136796、WO 2011/056652、US 2012/0277217、WO 2012/142237、US 2014/0066625)。

[0406] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为OX40促效剂。在一些实施例中,OX40促效剂为促效OX40抗体。在一些实施例中,OX40抗体为MEDI-6383或MEDI-6469。

[0407] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为OX40L拮抗剂。在一些实施例中,OX40L拮抗剂为拮抗OX40抗体。在一些实施例中,OX40L拮抗剂为RG-7888(WO 2006/029879、US 7,501,496)。

[0408] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为CD40促效剂。在一些实施例中,CD40促效剂为促效CD40抗体。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为CD40拮抗剂。在一些实施例中,CD40拮抗剂为拮抗CD40抗体。在一些实施例中,CD40抗体为鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0409] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为CD27促效剂。在一些实施例中,CD27促效剂为促效CD27抗体。在一些实施例中,CD27抗体为瓦里木单抗(varlilumab)。

[0410] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为MGA271(至B7H3)(WO 2011/109400、US 2013/0149236)。

[0411] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adecatumumab)、阿夫妥珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿特珠单抗(atezolimab)、阿维鲁单抗(avelumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西单抗(catumaxomab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠单抗(epratuzumab)、因多莫得、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特鲁单抗(intelumumab)、伊匹单抗、伊萨土西单抗(isatuximab)、拉立珠单抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗、奥拉他单抗(olatatumab)、派立珠单抗、皮立珠单抗、利妥昔单抗、替西单抗(ticilimumab)、萨马里珠单抗(samalizumab)或曲美木单抗。

[0412] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为免疫刺激剂。举例来说,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体可释放活化的肿瘤反应性T细胞且已在临床试验中显示诱导耐久的抗肿瘤反应,增加肿瘤组织结构的数目,包括常规尚未认为对免疫疗法敏感的一些肿瘤类型。参见例如冈崎T(Okazaki,T.)等人(2013)《自然免疫学(Nat.Immunol.)》14,1212-1218;邹(Zou)等人(2016)《科学·转化医学(Sci.Transl.Med.)》8。抗PD-1抗体纳武单抗(Opdivo®,Bristol-Myers Squibb,还称为ONO-4538、MDX1106和BMS-936558)已显示提高在抗血管生成疗法期间或之后经历疾病进展的RCC患者中的总存活率的潜能。

[0413] 在一些实施例中,免疫调节治疗剂特异性地诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。可用于本发明中的经批准免疫调节治疗剂包括泊利度胺(Pomalyst®,Celgene);来那度胺(Revlimid®,Celgene);巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)(Picato®,LEO Pharma)。

[0414] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂为癌症疫苗。在一些实施例中,癌症疫苗选自西普鲁塞-T(sipuleucel-T)(Provenge®,Dendreon/Valeant Pharmaceuticals),已批准其用于治疗无症状或极少症状的转移性耐去势(激素难治性)前列腺癌;以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec)(Imlygic®,BioVex/Amgen,先前称为T-VEC),一种批准用于治疗黑色素瘤中不可切除的皮肤、皮下和结节病变的经基因修饰的溶瘤病毒疗法。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自溶瘤病毒疗法,例如派替莫金德瓦维克(pexastimogene devacirepvec)(PexaVec/JX-594,SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics),一种经工程改造以表达GM-CSF的胸苷激酶-(TK-)缺乏牛痘病毒,用于肝细胞癌(NCT02562755)和黑色素瘤(NCT00429312);派拉瑞普(pelareorep)(Reolysin®,Oncolytics Biotech),一种非RAS活化的细胞中不可复制的呼吸道肠溶性孤儿病毒变体(里奥病毒(reovirus)),用于诸多癌症,包括结肠直肠癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、头颈部鳞状细胞癌(NCT01166542)、胰腺腺癌(NCT00998322)和非小细胞肺癌(NSCLC)(NCT 00861627);恩那希瑞(enadenotucirev)(NG-348,PsiOxus,先前称为ColoAd1),一种经工程改造以表达对T细胞受体CD3蛋白具有特异性的全长CD80和抗体片段的腺病毒,用于卵巢癌(NCT02028117)、转移性或晚期上皮肿瘤(例如结肠直肠癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和唾液腺癌(NCT02636036));ONCOS-102(Targovax/先前称为Oncos),一种经工程改造以表达GM-CSF的腺病毒,用于黑色素瘤(NCT03003676)和腹膜疾病、结肠直肠癌或卵巢癌(NCT02963831);GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153,Genelux GmbH),一种经工程改造以分别表达β-半乳糖苷酶(β-gal)/β-葡萄糖醛酸酶或β-gal/人类碘化钠同向运输蛋白(hNIS)的牛痘病毒(hNIS),其正研究用于腹膜癌病(NCT01443260)、输卵管癌症、卵巢癌(NCT 02759588);或CG0070(Cold Genesys),一种经工程改造以表达GM-CSF的腺病毒,用于膀胱癌(NCT02365818)。

[0415] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自JX-929(SillaJen/先前称为JennerexBiotherapeutics),一种经工程改造以表达胞嘧啶脱胺酶的缺乏TK和牛痘生长因子的牛痘病毒,其能够将前药5-氟胞嘧啶转化成细胞毒性药物5-氟尿嘧啶;TG01和TG02(Targovax/先前称为Oncos),靶向难以治疗的RAS突变的基于肽的免疫治疗剂;和TILT-123(TILT Biotherapeutics),一种经工程改造的腺病毒,其称为:Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20;和VSV-GP(ViraTherapeutics),一种经工程改造以表达淋巴球性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV),其可进一步经工程改造以表达经设计以产生抗原特异性$CD8^+$T细胞反应的抗原。

[0416] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为经工程改造以表达嵌合抗原受体或CAR的T细胞。经工程改造以表达这类嵌合抗原受体的T细胞称为CAR-T细胞。

[0417] 已构建如下CAR,其由可来源于天然配体的结合域、来源于对细胞表面抗原具有特异性的单克隆抗体的单链可变片段(scFv),与作为T细胞受体(TCR)的功能末端的胞内域,例如能够在T淋巴球中产生活化信号的来自TCR的CD3-ζ信号传导域融合组成。在抗原结合

时,这类CAR连接至效应细胞中的内源性信号传导路径且产生类似于由TCR复合物引发的活化信号的活化信号。

[0418] 举例来说,在一些实施例中,CAR-T细胞为美国专利8,906,682中所描述的那些细胞中的一者,其中的每一者的全部内容以引用的方式并入本文中,其公开经工程改造以包含细胞外域的CAR-T细胞,所述细胞外域具有融合至T细胞抗原受体复合物ζ链(例如CD3ζ)的胞内传讯域的抗原结合域(例如结合至CD19的域)。当在T细胞中表达时,CAR能够基于抗原结合特异性重新引导抗原识别。在CD19的情况下,抗原在恶性B细胞上表达。当前超过200个在各种适应症中采用CAR-T的临床试验正在进展中。

[0419] 在一些实施例中,免疫刺激剂为视黄酸受体相关孤儿受体γ(RORγt)的活化剂。RORγt为一种在CD4+(Th17)和CD8+(Tc17)T细胞的类型17效应亚群的分化和维持以及表达IL-17的先天性免疫细胞亚群(例如NK细胞)的分化中起关键作用的转录因子。在一些实施例中,RORγt的活化剂为LYC-55716(Lycera),当前其正在用于治疗物理肿瘤(NCT02929862)的临床试验中进行评估。

[0420] 在一些实施例中,免疫刺激剂为铎样受体(TLR)的促效剂或活化剂。适合的TLR活化因子包括TLR9的促效剂或活化因子,例如SD-101(Dynavax)。SD-101为一种免疫刺激CpG,正对其进行研究以供用于B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和其它淋巴瘤(NCT02254772)。可用于本发明中的TLR8的促效剂或活化剂包括莫托莫特(motolimod)(VTX-2337,VentiRx Pharmaceuticals),正针对头颈部鳞状细胞癌(NCT02124850)和卵巢癌(NCT02431559)对其进行研究。

[0421] 可用于本发明中的其它免疫肿瘤学药剂包括乌瑞鲁单抗(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种抗CD137单克隆抗体;瓦里木单抗(CDX-1127,CelldexTherapeutics),一种抗CD27单克隆抗体;BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种抗OX40单克隆抗体;利瑞路单抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma,Bristol-Myers Squibb),一种抗KIR单克隆抗体;莫纳珠单抗(monalizumab)(IPH2201,Innate Pharma,AstraZeneca),一种抗NKG2A单克隆抗体;安利西单抗(andecaliximab)(GS-5745,Gilead Sciences),一种抗MMP9抗体;MK-4166(Merck&Co.),一种抗GITR单克隆抗体。

[0422] 在一些实施例中,免疫刺激剂选自埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、铎样受体的促效剂或活化剂和RORγt的活化剂。

[0423] 在一些实施例中,免疫刺激治疗剂为重组人类介白素15(rhIL-15)。rhIL-15已在临床中作为黑色素瘤和肾细胞癌(NCT01021059和NCT01369888)和白血病(NCT02689453)的疗法进行测试。在一些实施例中,免疫刺激剂为重组人类介白素12(rhIL-12)。在一些实施例中,基于IL-15的免疫治疗剂为杂二聚体IL-15(hetIL-15,Novartis/Admune),一种由内源性IL-15的合成形式与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体α链复合构成的融合复合物(IL15:sIL-15RA),已在1期临床试验中针对黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌(NCT02452268)进行测试。在一些实施例中,重组人类介白素12(rhIL-12)为NM-IL-12(Neumedicines,Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

[0424] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自杰瑞L.阿达姆(Jerry L.Adams)等人,“《免疫肿瘤学中小分子的大机会(Big opportunities for small moleculesin immuno-oncology)》”,《癌症疗法(Cancer Therapy)》2015,第14卷,第603页至第622页中所描述的

那些,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自Jerry L.Adams等人的表1中所描述的实例。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为选自杰瑞L.阿达姆(Jerry L.Adams)等人的表2中列出的那些的靶向免疫肿瘤学标靶的小分子。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为选自杰瑞L.阿达姆(Jerry L.Adams)等人的表2中列出的那些的小分子药剂。

[0425] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂选自皮特L.涂固德(Peter L.Toogood),“《小分子免疫肿瘤学治疗剂(Small molecule immuno-oncology therapeutic agents)》”,《生物有机与药物化学字母(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)》2018,第28卷,第319页至第329页中所描述的小分子肿瘤免疫治疗剂,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为靶向如皮特L.涂固德(Peter L.Toogood)中所描述的路径的药剂。

[0426] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自桑色拉L.罗斯(Sandra L.Ross)等人,“双特异性T细胞接合(BiTE®)抗体构造体可以调节旁观者肿瘤细胞杀伤(Bispecific T cellengager(BiTE®)antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing)》”,美国科学公共图书馆12(8):e0183390中所描述的那些,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体构建体为CD19/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体构建体为EGFR/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体构建体活化T细胞,释放诱导旁邻细胞上细胞间黏附分子1(ICAM-1)和FAS的上调的细胞介素。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞,诱导旁邻细胞溶解。在一些实施例中,旁邻细胞在物理肿瘤中。在一些实施例中,溶解的旁邻细胞接近BiTE®活化的T细胞。在一些实施例中,旁邻细胞包含肿瘤相关抗原(TAA)阴性癌细胞。在一些实施例中,旁邻细胞包含EGFR阴性癌细胞。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为阻断PD-L1/PD1轴和/或CTLA4的抗体。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为离体扩增的肿瘤浸润T细胞。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为将T细胞与肿瘤相关的表面抗原(TAA)直接连接的双特异性抗体构建体或嵌合抗原受体(CAR)。

[0427] 示范性免疫检查点抑制剂

[0428] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂为如本文所描述的免疫检查点抑制剂。

[0429] 如本文所使用,术语“检查点抑制剂”是指适用于预防癌细胞避开患者的免疫系统的药剂。抗肿瘤免疫破坏的主要机制之一称为“T细胞耗竭”,其由长期暴露于引起抑制受体的上调的抗原引起。这些抑制受体用作免疫检查点以便防止不受控制的免疫反应。

[0430] PD-1和例如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA;CD272)、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白域-3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3(Lag-3;CD223)和其它受体的共抑制受体常常称为检查点调节因子。其充当允许细胞外信息指示细胞周期进程和其它细胞内信号传导过程是否将继续的分子“守门因子(gatekeeper)”。

[0431] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂为抗PD-1的抗体。PD-1结合至计划性细胞死

亡1受体(PD-1)以防止受体结合至抑制性配体PDL-1,由此压制肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫反应的能力。

[0432] 在一个方面中,检查点抑制剂为生物治疗剂或小分子。在另一方面中,检查点抑制剂为单克隆抗体、人类化抗体、完全人类抗体、融合蛋白或其组合。在另一方面中,检查点抑制剂抑制选自以下的检查点蛋白质:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一额外方面中,检查点抑制剂与选自以下的检查点蛋白的配体相互作用:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一方面中,检查点抑制剂为免疫刺激剂、T细胞生长因子、介白素、抗体、疫苗或其组合。在另一方面中,介白素为IL-7或IL-15。在一特定方面中,介白素为糖基化IL-7。在一额外方面中,疫苗为树突状细胞(DC)疫苗。

[0433] 检查点抑制剂包括以统计学上显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制路径的任何药剂。这类抑制剂可包括小分子抑制剂或可包括结合至且阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段或结合至且阻断或抑制免疫检查点受体配体的抗体。可靶向以进行阻断或抑制的说明性检查点分子包括(但不限于)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(属于分子的CD2家族且表达于所有NK、γδ和记忆$CD8^+$(αβ)T细胞上)、CD160(也被称作BY55)、CGEN-15049、CHK 1和CHK2激酶、A2aR和各种B-7家族配体。B7家族配体包括(但不限于)B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括抗体或其抗原结合片段、其它结合蛋白、生物治疗剂或小分子,其结合至且阻断或抑制以下中的一或多者的活性:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160和CGEN-15049。说明性免疫检查点抑制剂包括曲美木单抗(CTLA-4阻断抗体)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1;MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)和伊匹单抗(抗CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白配体包括(但不限于)PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86和TIM-3。

[0434] 在某些实施例中,免疫检查点抑制剂选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,检查点抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗(Opdivo®)、伊匹单抗(Yervoy®)和派立珠单抗(Keytruda®)。在一些实施例中,检查点抑制剂选自纳武单抗(抗PD-1抗体,Opdivo®,Bristol-Myers Squibb);派立珠单抗(抗PD-1抗体,Keytruda®,Merck);伊匹单抗(抗CTLA-4抗体,Yervoy®,Bristol-Myers Squibb);德瓦鲁单抗(抗PD-L1抗体,Imfinzi®,AstraZeneca);和阿特珠单抗(抗PD-L1抗体,Tecentriq®,Genentech)。

[0435] 在一些实施例中,检查点抑制剂选自由以下组成的群组:拉立珠单抗(lambrolizumab)(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、皮立珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹单抗、利瑞路单抗(lirlumab)、IPH2101、派立珠单抗(Keytruda®)和曲美木单抗。

[0436] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂为REGN2810(Regeneron),一种在患有基底细胞癌(NCT03132636)、NSCLC(NCT03088540)、皮肤鳞状细胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤

(NCT02651662)和黑色素瘤(NCT03002376)的患者中测试的抗PD-1抗体;皮立珠单抗(CureTech),还称为CT-011,一种在临床试验中用于弥漫性大型B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的结合至PD-1的抗体;阿维鲁单抗(Bavencio®,Pfizer/Merck KGaA),还称为MSB0010718C),一种临床试验中用于非小细胞肺癌、梅克尔细胞癌、间皮瘤、物理肿瘤、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌和胃癌的完全人类IgG1抗PD-L1抗体;或PDR001(Novartis),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、三阴性乳腺癌和晚期或转移性物理肿瘤的结合至PD-1的抑制性抗体。曲美木单抗(CP-675,206;阿斯利康(Astrazeneca))系已在针对多种适应症的临床试验中进行研究的针对CTLA-4的完全人类单克隆抗体,所述适应症包括:间皮瘤、结直肠癌、肾癌、乳腺癌、肺癌和非小细胞肺癌、胰管腺癌、胰腺癌、生殖细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝脏中的转移癌、肝癌、大B细胞淋巴瘤、卵巢癌、子宫颈癌、转移性未分化甲状腺癌、尿道上皮癌、输卵管癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、软组织肉瘤和黑色素瘤。AGEN-1884(Agenus)为在针对晚期物理肿瘤(NCT02694822)的1期临床试验中研究的抗CTLA4抗体。

[0437] 在一些实施例中,检查点抑制剂为含有蛋白质-3的T细胞免疫球蛋白黏蛋白的抑制剂(TIM-3)。可用于本发明中的TIM-3抑制剂包括TSR-022、LY3321367和MBG453。TSR-022(Tesaro)为在物理肿瘤(NCT02817633)中进行研究的抗TIM-3抗体。LY3321367(Eli Lilly)为在物理肿瘤(NCT03099109)中进行研究的抗TIM-3抗体。MBG453(Novartis)为在晚期恶性病(NCT02608268)中进行研究的抗TIM-3抗体。

[0438] 在一些实施例中,检查点抑制剂为具有Ig和ITIM域的T细胞免疫受体的抑制剂,或TIGIT,一种在某些T细胞和NK细胞上的免疫受体。可用于本发明中的TIGIT抑制剂包括BMS-986207(Bristol-Myers Squibb),一种抗TIGIT单克隆抗体(NCT02913313);OMP-313M32(Oncomed);和抗TIGIT单克隆抗体(NCT03119428)。

[0439] 在一些实施例中,检查点抑制剂为淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抑制剂。可用于本发明中的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767和IMP321。BMS-986016(Bristol-Myers Squibb),一种抗LAG-3抗体在神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中进行研究。REGN3767(Regeneron)也是抗LAG-3抗体且在恶性病(NCT03005782)中进行研究。IMP321(Immutep S.A.)为LAG-3-Ig融合蛋白,在黑色素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)和转移性乳腺癌(NCT00349934)中进行研究。

[0440] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括OX40促效剂。临床试验中进行研究的OX40促效剂包括:PF-04518600/PF-8600(Pfizer),一种转移性肾癌(NCT03092856)和晚期癌症和肿瘤(NCT02554812;NCT05082566)中的促效性抗OX40抗体;GSK3174998(Merck),一种1期癌症试验(NCT02528357)中的促效性抗OX40抗体;MEDI0562(Medimmune/AstraZeneca),晚期物理肿瘤(NCT02318394和NCT02705482)中的抗OX40抗体;MEDI6469,一种患有结肠直肠癌(NCT02559024)、乳腺癌(NCT01862900)、头颈癌(NCT02274155)和转移性前列腺癌(NCT01303705)的患者中的促效性抗OX40抗体(Medimmune/AstraZeneca);和BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种晚期癌症(NCT02737475)中的促效性抗OX40抗体。

[0441] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括CD137(还称为4-1BB)促效剂。临床试验中进行研究的CD137促效剂包括:乌图木单抗(utomilumab)(PF-05082566,Pfizer),一种弥漫性大B细胞淋巴瘤(NCT02951156)中和晚期癌症和肿瘤(NCT02554812和NCT05082566)中的促

效性抗CD137抗体;乌瑞鲁单抗(urelumab)(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种黑色素瘤和皮肤癌(NCT02652455)和神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中的促效性抗CD137抗体。

[0442] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括CD27促效剂。临床试验中进行研究的CD27促效剂包括:瓦里木单抗(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、结肠直肠癌、肾细胞癌和神经胶母细胞瘤(NCT02335918);淋巴瘤(NCT01460134);和神经胶质瘤和星形细胞瘤(NCT02924038)中的促效性抗CD27抗体。

[0443] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)促效剂。临床试验中进行研究的GITR促效剂包括:TRX518(Leap Therapeutics),恶性黑色素瘤和其它恶性物理肿瘤(NCT01239134和NCT02628574)中的促效抗GITR抗体;GWN323(Novartis),物理肿瘤和淋巴瘤(NCT 02740270)中的促效抗GITR抗体;INCAGN01876(Incyte/Agenus),晚期癌症(NCT02697591和NCT03126110)中的促效抗GITR抗体;MK-4166(Merck),物理肿瘤(NCT02132754)中的促效抗GITR抗体;和MEDI1873(Medimmune/AstraZeneca),晚期物理肿瘤(NCT02583165)中的具有人类IgG1Fc域的促效六聚GITR配体分子。

[0444] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括诱导性T细胞共刺激剂(ICOS,还称为CD278)促效剂。临床试验中进行研究的ICOS促效剂包括:MEDI-570(Medimmune),一种淋巴瘤(NCT02520791)中的促效性抗ICOS抗体;GSK3359609(Merck),一种1期(NCT02723955)中的促效性抗ICOS抗体;JTX-2011(Jounce Therapeutics),一种1期(NCT02904226)中的促效性抗ICOS抗体。

[0445] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括杀手IgG样受体(KIR)抑制剂。临床试验中进行研究的KIR抑制剂包括:利瑞路单抗(IPH2102/BMS-986015,InnatePharma/Bristol-Myers Squibb),一种白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多发性骨髓瘤(NCT02252263)和淋巴瘤(NCT01592370)中的抗KIR抗体;骨髓瘤(NCT01222286和NCT01217203)中的IPH2101(1-7F9,Innate Pharma);以及IPH4102(Innate Pharma),一种淋巴瘤(NCT02593045)中的结合至长细胞质尾区的三个域的抗KIR抗体(KIR3DL2)。

[0446] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括CD47与信号调节蛋白α(SIRPa)之间的相互作用的CD47抑制剂。临床试验中进行研究的CD47/SIRPa抑制剂包括:ALX-148(AlexoTherapeutics),1期(NCT03013218)中与CD47结合且防止CD47/SIRPa介导的信号传导的(SIRPa)的拮抗性变体;TTI-621(SIRPa-Fc,Trillium Therapeutics),1期临床试验(NCT02890368和NCT02663518)中的通过连接SIRPa的CD47结合域的N端与人类IgG1的Fc域而产生、通过结合人类CD47而起作用且预防其递送其“不许吞噬(do not eat)”信号至巨噬细胞的可溶性重组融合蛋白;CC-90002(Celgene),白血病(NCT02641002)中的抗CD47抗体;以及结肠直肠赘瘤和物理肿瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)以及淋巴瘤(NCT02953509)中的Hu5F9-G4(Forty Seven,Inc.)。

[0447] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括CD73抑制剂。临床试验中进行研究的CD73抑制剂包括MEDI9447(Medimmune),一种物理肿瘤(NCT02503774)中的抗CD73抗体;和BMS-986179(Bristol-Myers Squibb),一种物理肿瘤(NCT02754141)中的抗CD73抗体。

[0448] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括干扰素基因蛋白刺激剂(STING,还称为跨膜

蛋白173或TMEM173)的促效剂。临床试验中进行研究的STING的促效剂包括:MK-1454(默克),一种淋巴瘤(NCT03010176)中的促效性合成环状二核苷酸;和ADU-S100(MIW815,Aduro Biotech/诺华),一种1期(NCT02675439和NCT03172936)中的促效性合成环状二核苷酸。

[0449] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。临床试验中进行研究的CSF1R抑制剂包括:吡昔替尼(pexidartinib)(PLX3397,Plexxikon),一种结肠直肠癌、胰腺癌、转移性和晚期癌症(NCT02777710)以及黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃肠基质瘤(GIST)和卵巢癌(NCT02452424)中的CSF1R小分子抑制剂;和IMC-CS4(LY3022855,Lilly),一种胰腺癌(NCT03153410)、黑色素瘤(NCT03101254)和物理肿瘤(NCT02718911)中的抗CSF-1R抗体;和BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺,Novartis),一种晚期物理肿瘤(NCT02829723)中的CSF1R的经口有效抑制剂。

[0450] 可用于本发明中的检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。临床试验中进行研究的NKG2A受体抑制剂包括莫纳珠单抗(IPH2201,Innate Pharma),一种头颈赘瘤(NCT02643550)和慢性淋巴球性白血病(NCT02557516)中的抗NKG2A抗体。

[0451] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派立珠单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗或皮立珠单抗。

[0452] 实例

[0453] 如以下实例中所描绘,在某些示范性实施例中,根据以下通用程序来制备化合物。应了解,虽然一般方法描绘本发明的某些化合物的合成,但以下一般方法和所属领域的一般技术人员已知的其它方法可应用于如本文所描述的所有化合物和这些化合物中的每一者的子类和种类。

[0454] 通用程序

[0455] 分析方法

[0456] X射线粉末衍射(XRPD)

[0457] 在具有PIXcel检测器(128个通道)的PANalytical X'pert pro上进行XRPD分析,扫描3与35°2θ之间的样品。温和研磨物质以释放任何聚结物且装载于以Kapton或Mylar聚合物薄膜支撑样品的多孔盘上。随后将多孔盘放置于衍射仪中且使用在透射模式(步骤大小0.0130°2θ,步骤时间18.87s)下运作的Cu K辐射(α_1 λ=1.54060 Å; α_2 = 1.54443 Å; β=1.39225 Å;α_1:α_2比率=0.5)使用40kV/40 mA发电机设置来分析。观测数据且使用HighScore Plus 4.7台式应用(PANalytical,2017)产生图像。

[0458] 偏光显微术(PLM)

[0459] 使用配备有交叉偏光透镜和Motic相机的Olympus BX50显微镜确定结晶度(双折射)现状。使用Motic Images Plus 3.0获得图像。除非另外陈述,否则使用20×物镜记录所有图像。

[0460] 热解重量分析/差示扫描热量测定(TGA/DSC)

[0461] 大致地,将5-10mg材料添加至预先去皮重的敞口铝盘中且装载至TA Instruments Discovery SDT 650 Auto-Simultaneous DSC中且保持在室温下。随后以10℃/分钟的速率将样品自30℃加热至400℃,在此期间记录样品重量变化以及热流反应(DSC)。使用流动速率为200cm^3/min的氮气作为样品净化气体。

[0462] 红外线光谱分析(IR)

[0463] 在Bruker ALPHA P光谱仪上进行红外线光谱分析。将足量物质放置于光谱仪的盘中心上且使用以下参数获得光谱：

[0464]

分辨率	4cm^{-1}
背景扫描时间	16次扫描
样品扫描时间	16次扫描
数据收集	4000至400cm^{-1}
结果光谱	透射率
软件	OPUS第6版

[0465] 核磁共振(NMR)

[0466] 在Bruker AVIIIHD光谱仪上进行NMR实验,所述光谱仪装备有在500.12MHz下操作的DCH低温探针。在氘化二甲亚砜中进行实验且各样品制备呈约10mM浓度。

[0467] 高效液相色谱-紫外线检测(HPLC-UV)方法

[0468]

仪器	Dionex Ultimate 3000	
柱	Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 159=0 mm × 3 mm， 3.5 μm	
柱温	35℃	
自动采样器温度	环境	
UV 波长	227 nm	
注射体积	1 μL	
流动速率	1 mL/min	
移动相 A	0.04% TFA/H_2O	
移动相 B	0.02% TFA/乙腈	
稀释剂	二甲亚砜	
梯度方案	**时间(分钟)**	**溶剂 B [%]**
	0	10
	10	80
	15	80
	15.1	10
	21	10

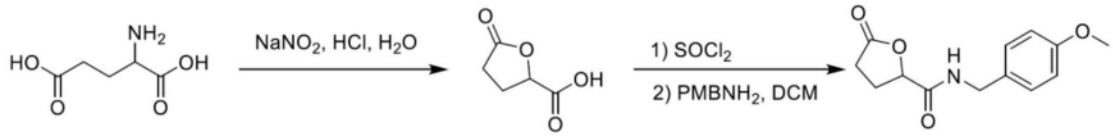
[0469] 对掌性分析

[0470]

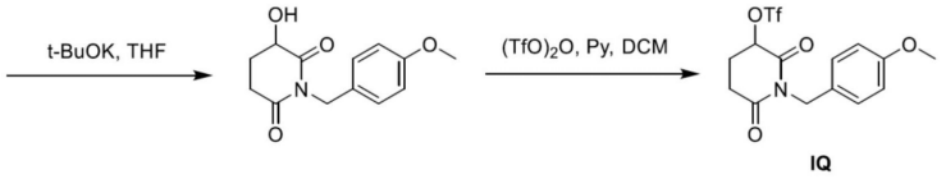
柱	Lux C4 (4.6 mm × 150 mm， 5μm)	
柱温	环境	
检测器波长	227 nm	
注射体积	1.0 μL	
流动速率	1 mL/min	
移动相 A	水(0.1% v/v TFA)	
移动相 B	乙腈	
稀释剂	**时间(分钟)**	**溶剂 B [%]**
	0	40
	1	40
	24	70

[0471] 实例A1:制备化合物1

[0472] [1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(中间物IQ)



[0473]



IQ

[0474] 步骤1-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸

[0475] 在-5℃下向2-氨基戊二酸(210g,1.43mol,CAS编号617-65-2)于H_2O(800mL)和HCl(12M,210mL)中的溶液中添加$NaNO_2$(147g,2.13mol)于H_2O(400mL)中的溶液。在15℃下搅拌混合物12小时。完成后,将混合物浓缩且随后溶解于EA(500mL)中,且过滤并用EA(3×100mL)洗涤。滤液和经洗涤溶液经Na_2SO_4干燥、过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(200g,粗物质)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.43(s,1H),5.02-4.95(m,1H),2.67-2.38(m,4H)

[0476] 步骤2-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-四氢呋喃-2-甲酰胺

[0477] 在0℃下向5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(120g,922mmol)中缓慢添加$SOCl_2$(246g,2.07mol)。在85℃下搅拌混合物3小时,且随后在15℃下搅拌混合物6小时。在真空中浓缩混合物。在0℃下于N_2下将残余物溶解于无水DCM(1L)中。此后,添加Et_3N(187g,1.84mol)和4-甲氧基苯甲基胺(101g,738mmol)于DCM(400mL)中的溶液,随后在15℃下搅拌混合物3小时。完成后,添加水(600mL)且用DCM(3×300mL)萃取混合物。经合并的有机相用0.5M HCl(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且过滤。在真空中浓缩滤液且通过急骤硅胶色谱(PE:EA=1:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(138g,产率60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.20(d,J=8.0,1H),6.89-6.87(d,J=8.0,1H),4.90-4.86(m,1H),4.47-4.4.36(m,2H)3.81(s,3H),2.67-2.64(m,1H),2.59-2.54(m,2H),2.40-2.38(m,1H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 272.0(M+Na)$^+$。

[0478] 步骤3-3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮

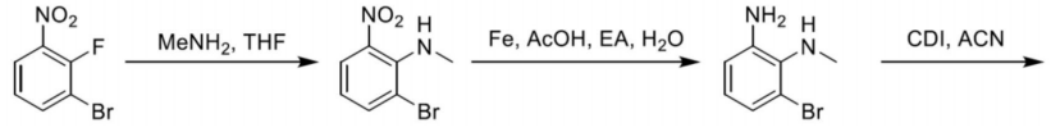
[0479] 使N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-四氢呋喃-2-甲酰胺(138g,553mmol)于无水THF(1500mL)中的溶液冷却至-78℃。随后,在-78℃下在氮气气氛下缓慢地逐滴添加含t-BuOK(62.7g,559mmol)的无水THF溶液(1000mL)。在-40℃下搅拌所得反应混合物1小时。完成后,用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(3×1500mL)萃取混合物。经合并的有机层用盐水(300mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤,且在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱(PE:EA=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(128g,产率92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.32(m,2H),6.89-6.81(m,2H),4.91(s,2H),4.17-4.11(m,1H),3.80(s,3H),3.54(s,1H),2.98-2.87(m,1H),2.73-2.60(m,1H),2.26-2.20(m,1H),1.80(dq,J=4.8,13.1Hz,1H)。

[0480] 步骤4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯

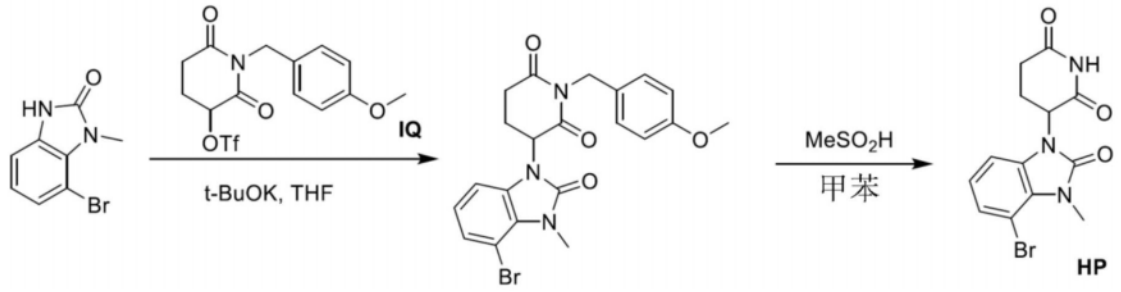
[0481] 在0℃下向3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(43.0g,173mmol)和吡啶(27.3g,345mmol)于DCM(500mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲磺酰酯

(73.0g,258mmol)。在-10℃下于N_2下搅拌混合物1.5小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1/8:1)纯化残余物,得到呈淡黄色胶状的标题化合物(45.0g,产率68%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,J=8.4Hz,2H),6.85-6.82(m,2H),5.32-5.28(m,1H),4.91(s,2H),3.79(s,3H),3.02-2.97(m,1H),2.79-2.74(m,1H),2.41-2.35(m,2H)。

[0482] 3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(中间物HP)



[0483]



[0484] 步骤1-2-溴-N-甲基-6-硝基-苯胺

[0485] 向1-溴-2-氟-3-硝基-苯(40.0g,181mmol,CAS编号58534-94-4)于THF(40mL)中的溶液中添加$MeNH_2$(2M,400mL)。在60℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$(30mL)中且用EA(3×200mL)萃取。经合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈红色油状的标题化合物(40.0g,产率95%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 230.9$(M+H)^+$。

[0486] 步骤2-3-溴-N2-甲基-苯-1,2-二胺

[0487] 向2-溴-N-甲基-6-硝基-苯胺(23.0g,99.5mmol)于EA(300mL)和H_2O(10mL)中的混合物中添加AcOH(100mL)。使混合物升温至50℃。随后将Fe(22.2g,398mmol)添加至反应混合物中且将混合物加热至80℃,保持约4小时。完成后,将反应混合物过滤且在真空中浓缩。残余物用水(100mL)稀释且用EA(3×200mL)萃取。经合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且在真空中浓缩,得到呈红色油状的标题化合物(20.0g,产率99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.73-6.70(m,1H),6.68-6.60(m,2H),5.02(s,2H),3.67(s,1H),2.58(s,3H)。

[0488] 步骤3-4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮

[0489] 向3-溴-N2-甲基-苯-1,2-二胺(20.0g,99.4mmol)于ACN(300mL)中的混合物中添加CDI(32.2g,198mmol)。在N_2气氛下于85℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用水(200mL)稀释反应混合物,其中形成固体沉淀物,滤出沉淀物。固体用水(1L)洗涤且在真空中干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(20.0g,产率88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(s,1H),7.14(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.00-6.95(m,1H),6.93-6.87(m,1H),3.55(s,3H)。

[0490] 步骤4-3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮

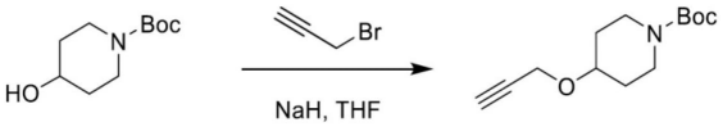
[0491] 向4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(12.0g,52.8mmol)于THF(300mL)中的溶液中

添加t-BuOK(7.12g,63.4mmol)。在0℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后,逐滴添加含[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(20.1g,52.8mmol,中间物IQ)的THF溶液(100mL)。于N_2下在20℃下搅拌所得反应混合物0.5小时。完成后,用饱和NH_4Cl(100mL)将反应混合物淬灭且用乙酸乙酯(200mL)萃取。经合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤,在真空中浓缩滤液。通过逆相HPLC(0.1%FA条件)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(13.3g,产率55%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,J=8.8Hz,2H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),6.84(d,J=8.8Hz,2H),6.80(t,J=8.0Hz,1H),6.48-6.40(d,J=8.0Hz,1H),5.22(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),5.04-4.93(m,2H),3.81(s,3H),3.80(s,3H),3.12-2.98(m,1H),2.93-2.77(m,1H),2.62(dq,J=4.4,13.2Hz,1H),2.20-2.17(m,1H)。

[0492] 步骤5-3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮

[0493] 使3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(13.3g,29.0mmol)于Tol.(80mL)和甲磺酸(40mL)的混合溶剂中的混合物脱气且用N_2净化3次,且随后在N_2气氛下在120℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物以去除甲苯。向残余物中添加200mL冰水,且随后形成白色固体沉淀物。过滤混合物且收集滤饼,且在真空中干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(7.30g,产率74%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.13(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.05-6.93(m,1H),5.41(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.64(s,3H),2.96-2.83(m,1H),2.78-2.59(m,2H),2.08-2.00(m,1H)。

[0494] 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间物TM)

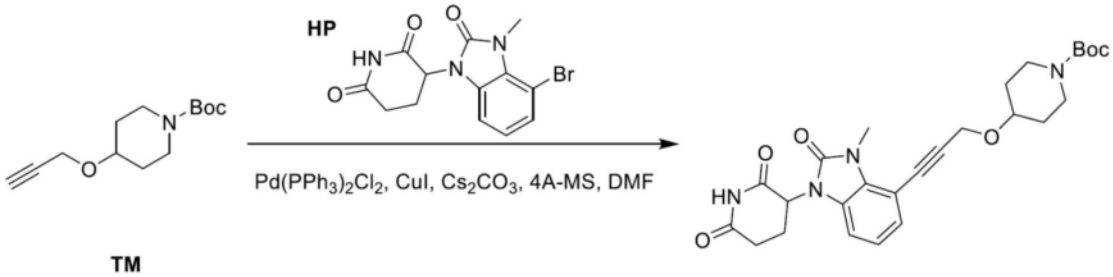
[0495] 

TM

[0496] 将4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.00g,9.94mmol,CAS编号109384-19-2)于无水THF(10mL)中的溶液冷却至0℃,且随后添加NaH(477mg,11.9mmol,60%油状分散液)。在0℃下搅拌反应混合物0.5小时。随后,添加3-溴丙-1-炔(1.18g,9.94mmol,856μL)。在25℃下搅拌所得反应混合物12小时。完成后,用水(1mL)将反应混合物淬灭,随后用乙酸乙酯(100mL)稀释。有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤,且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(2.38g,产率100%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.22(d,J=2.4Hz,2H),3.84-3.75(m,2H),3.73-3.70(m,1H),3.15-3.09(m,2H),2.43(t,J=2.4Hz,1H),1.93-1.82(m,2H),1.61-1.50(m,2H),1.47(s,9H)。

[0497] 3-[3-甲基-2-氧代-4-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(中间物APT)

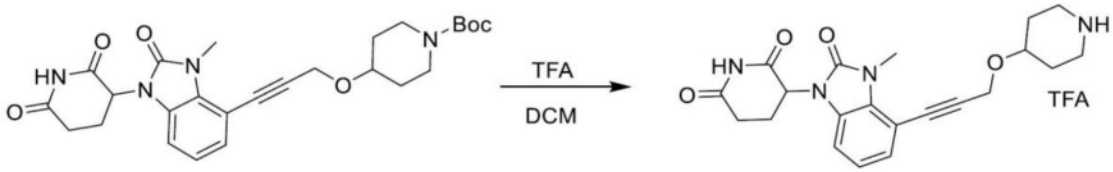
[0498] 步骤1-4-[3-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑--4-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0499] 

TM

[0500] 在真空下使3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,887μmol,中间物HP)、4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(318mg,1.33mmol,中间物TM)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(124mg,177μmol)、CuI(33.8mg,177μmol)、4Å 分子筛(400mg)和Cs_2CO_3(1.16g,3.55mmol)于DMF(5mL)中的悬浮液脱气,且用N_2净化若干次,且随后在N_2下加热至80℃持续2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物以去除DMF。用EA(50mL)和水(20mL)稀释残余物。之后,将有机层分离且用盐水(5mL×2)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥、过滤,且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过逆相纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(222mg,产率48%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(s,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),6.69(d,J=8.0Hz,1H),5.13(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),4.39(s,2H),3.76-3.66(m,6H),3.09-3.03(m,2H),2.94-2.84(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.22-2.11(m,1H),1.83-1.78(m,2H),1.57-1.49(m,2H),1.39(s,9H),LC-MS(ESI+)m/z 441.2$(M+H-56)^+$。

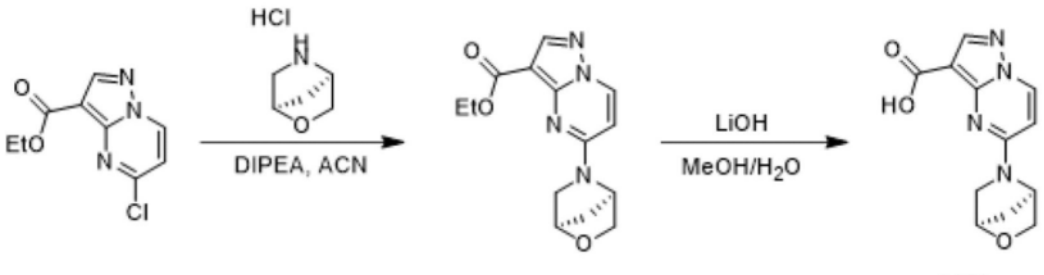
[0501] 步骤2-3-[3-甲基-2-氧代-4-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮

[0502] 

APT

[0503] 向4-[3-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-4-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.50g,3.02mmol)于DCM(30mL)中的混合物中添加TFA(23.1g,202mmol,15mL)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(1.50g,产率97%,TFA盐)。LC-MS(ESI+)m/z 397.2$(M+H)^+$。

[0504] 5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(中间物AEH)

[0505] 

AEH

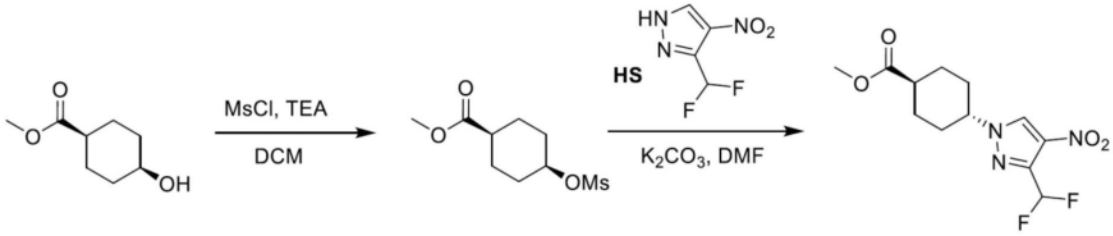
[0506] 步骤1-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0507] 向5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200mg,886μmol,CAS编号1224944-77-7)和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(144mg,1.06mmol,HCl盐,CAS编号661470-56-0)于ACN(5.00mL)中的溶液中添加DIPEA(343mg,2.66mmol)。在60℃下搅拌混合物3小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,随后用水(5mL)稀释且用EA(2×10mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(180mg,产率70%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38-8.18(m,2H),6.12(s,1H),5.46(s,1H),4.77(s,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),4.06-3.87(m,2H),3.75-3.38(m,2H),2.09-1.90(m,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

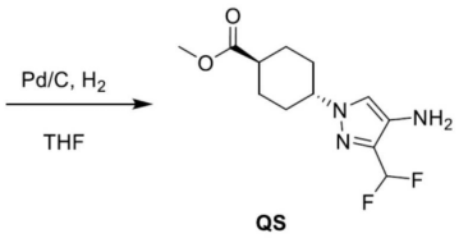
[0508] 步骤2-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

[0509] 向5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(150mg,520μmol)于MeOH(10.0mL)和H_2O(2.00mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(43.6mg,1.04mmol)。在60℃下搅拌混合物16小时。完成后,用水(1mL)淬灭反应混合物,且在真空中浓缩以去除MeOH。随后用HCl(1N)酸化混合物直至pH=5为止。用EA(3×5mL)萃取水相。用盐水(2×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(135mg,产率99%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.31-9.30(m,1H),8.32(d,J=7.6Hz,1H),8.28(s,1H),6.44-6.12(m,1H),5.29-4.58(m,2H),4.00-3.85(m,2H),3.77-3.49(m,2H),2.20-1.97(m,2H)。

[0510] 4-[4-氨基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]环己烷甲酸甲酯(中间物QS)



[0511]



QS

[0512] 步骤1-4-甲基磺酰基氧基环己烷甲酸甲酯

[0513] 在0℃下向4-羟基环己烷甲酸甲酯(1.00g,6.32mmol,CAS编号3618-03-9)于DCM(10mL)中的混合物中添加TEA(831mg,8.22mmol)和MsCl(1.09g,9.48mmol),在0℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,将混合物倒入冰水(50mL)中且用DCM(2×30mL)萃取。经合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(1.20g,产率80%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.91(t,J=2.8,5.2Hz,1H),3.69(s,3H),3.02(s,3H),2.41-2.39(m,1H),2.09-1.99(m,2H),1.97-1.86(m,2H),1.80(t,J=4.4,9.2Hz,2H),1.75-1.66(m,2H)。

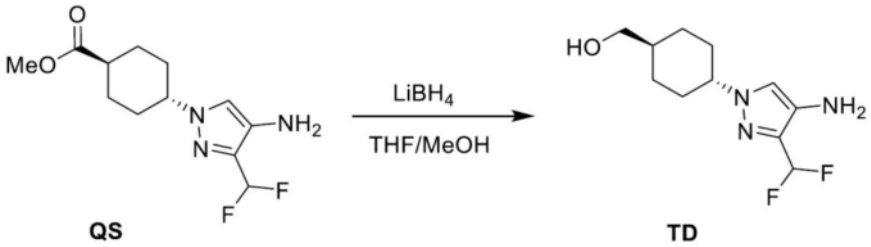
[0514] 步骤2-4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]环己烷甲酸甲酯

[0515] 向3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(555mg,3.40mmol,中间物HS)和4-甲基磺酰基氧基环己烷甲酸甲酯(1.20g,5.08mmol)于DMF(30mL)中的混合物中添加K_2CO_3(2.11g,15.2mmol)。在80℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,将混合物倒入水(50mL)中。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。经合并的有机相用盐水(2×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物,得到呈棕色油状的标题化合物(480mg,产率25%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),7.25-6.96(m,1H),4.26-4.14(m,1H),3.76-3.65(m,3H),2.40(t,J=3.6,12.4Hz,1H),2.36-2.17(m,4H),1.83(d,J=3.6,12.8Hz,2H),1.69-1.59(m,2H)。

[0516] 步骤3-4-[4-氨基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]环己烷甲酸甲酯

[0517] 在N_2下向4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]环己烷甲酸甲酯(430mg,1.42mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg,10wt%)。将悬浮液在真空下脱气且用H_2气净化三次。在H_2(15psi)下在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到棕色固体标题化合物(350mg,产率90%)。LC-MS(ESI$^+$)m/z274.1(M+H)$^+$。

[0518] [4-[4-氨基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]环己基]甲醇(中间物TD)

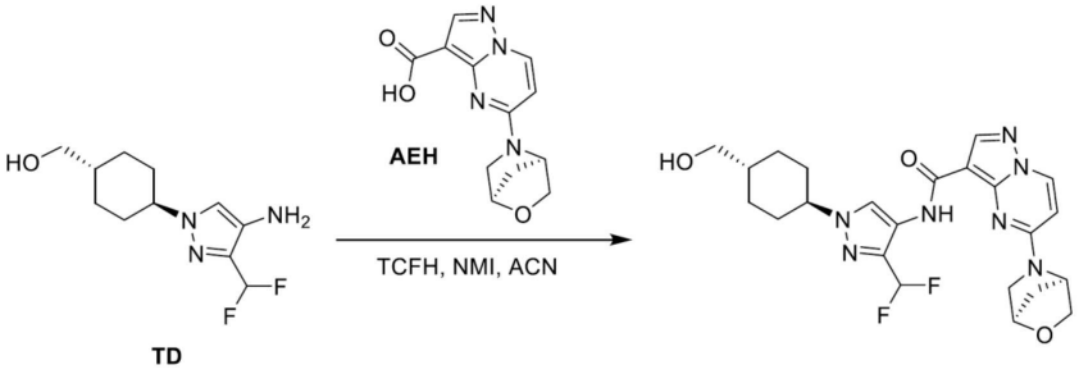
[0519] 

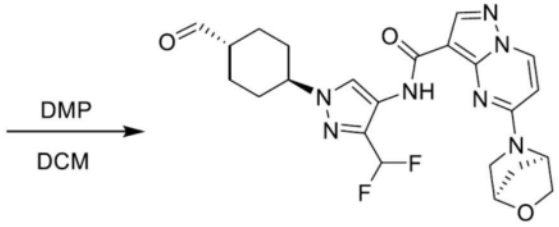
QS TD

[0520] 在0℃下向4-[4-氨基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]环己烷甲酸甲酯(1.20g,4.39mmol,中间物QS)于THF(80mL)和MeOH(10mL)中的混合物中添加$LiBH_4$(191mg,8.78mmol),随后在60℃下搅拌混合物1小时。完成后,将反应混合物倒入水(120mL)中,且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水相。经合并的有机相用盐水(2×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(860mg,产率79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ7.02(s,1H),6.82-6.53(m,1H),3.94(tt,J=4.0,12.0Hz,1H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),2.21-2.12(m,3H),2.01-1.92(m,3H),1.69(d,J=3.6,12.4Hz,2H),1.56(tt,J=3.0,6.4,12.0Hz,2H),1.20-1.08(m,2H)。随机指定绝对立体化学,化合物为反式异构体。

[0521] N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲酰基环己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(中间物AJB)

[0522]





AJB

[0523] 步骤1-N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羟甲基)环己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

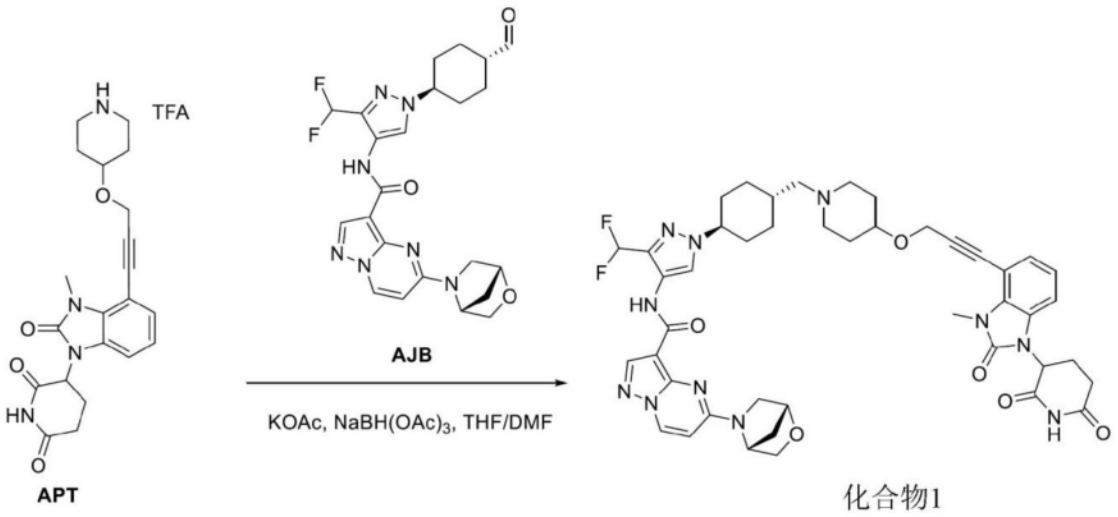
[0524] 向5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3.71g,14.2mmol,中间物AEH)于MeCN(75mL)中的溶液中添加1-甲基咪唑(4.10g,49.9mmol,3.98mL)、[氯(二甲氨基)亚甲基]-二甲基-铵;六氟磷酸盐(4.80g,17.1mmol)。在20℃下搅拌混合物30分钟。随后将[4-[4-氨基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]环己基]甲醇(3.5g,14.2mmol,中间物TD)添加至混合物中,在20℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤饼,得到呈白色固体状的标题化合物(3.80g,产率55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.49(d,J=5.2Hz,1H),8.77(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),8.39(d,J=4.0Hz,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),7.27-6.95(m,1H),6.88-6.40(m,1H),5.32-5.01(m,1H),4.76(d,J=14.8Hz,1H),4.47(t,J=5.2Hz,1H),4.23-4.10(m,1H),3.84-3.72(m,2H),3.65-3.42(m,2H),3.25(t,J=5.6Hz,2H),2.07-1.90(m,4H),1.89-1.81(m,2H),1.78-1.66(m,2H),1.50-1.36(m,1H),1.17-1.00(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 488.3(M+H)$^+$。

[0525] 步骤2-N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲酰基环己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0526] 向N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羟甲基)环己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(3.80g,7.79mmol)于DCM(78mL)中的溶液中添加DMP(3.64g,8.57mmol),在20℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$(50mL)淬灭反应混合物且用DCM(2×60mL)萃取。经合并的有机相用$NaHCO_3$和盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.30g,产率87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),9.49(d,J=5.2Hz,1H),8.76(dd,J=4.0,8.0Hz,1H),8.40(d,J=4.0Hz,1H),8.25(d,J=4.8Hz,1H),7.27-6.94(m,1H),6.88-6.40(m,1H),5.30-5.02(m,1H),4.76(d,J=14.0Hz,1H),4.29-4.14(m,1H),3.85-3.72(m,2H),3.64-3.41(m,2H),2.43-2.31(m,1H),2.14-1.90(m,6H),1.88-1.73(m,2H),

1.48-1.24(m,2H)。

[0527] 5-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-((1r,4R)-4-((4-((3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)环己基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物1)

[0528] 

[0529] 向3-[3-甲基-2-氧代-4-3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮TFA(52.3mg,106μmol,中间物APT)和N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲酰基环己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(51.4mg,106μmol,中间物AJB)于DMF(2mL)与THF(10mL)的混合溶剂中的溶液中添加KOAc(20.8mg,212μmol)。三十分钟后,将$NaBH(OAc)_3$(44.9mg,212μmol)添加至上述混合物中且在25℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过逆相(0.1%FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),9.50(d,J=6.4Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=4.4Hz,1H),8.25(d,J=5.6Hz,1H),7.26-6.96(m,4H),6.88-6.43(m,1H),5.40(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),5.31-5.04(m,1H),4.79-4.77(m,1H),4.52(s,2H),4.27-4.14(m,1H),3.84-3.71(m,3H),3.65(s,3H),3.62-3.58(m,1H),3.46-3.43(m,1H),3.13-2.97(m,2H),2.97-2.79(m,2H),2.78-2.68(m,2H),2.68-2.53(m,3H),2.09-1.86(m,9H),1.84-1.60(m,5H),1.16-1.10(m,2H);LC-MS(ESI^+)m/z 866.5$(M+H)^+$。

[0530] 实例A2.针对化合物1的OCI-LY10(MSD)和hPBMC(流动分析)中的IRAK4降解OCI-LY10分析中的IRAK4降解

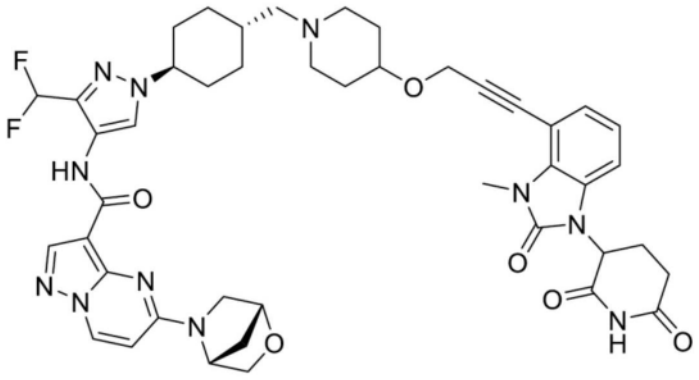
[0531] 使用Meso Scale Discovery(MSD)技术定量测量OCI-LY10中IRAK4的降解。在96孔培养盘(Corning 3799)中以100μL新鲜培养基中300,000个细胞/孔的密度接种OCI-LY10细胞。随后将测试化合物以1至10μM的最终最高浓度在1:3稀释数列(总共8个剂量)中添加至分析培养盘中。随后将分析培养盘在5%CO_2下在37℃下培育4至24小时。随后将分析培养盘离心5分钟且用100μL/孔RIPA溶解缓冲液(Boston BioProductsBP-115D)与蛋白酶抑制剂处理细胞集结粒。为制备MSD分析培养盘(Meso ScaleDiscovery目录号L15XA-3),培养盘在PBS中以40μL/孔涂布有2μg/mL捕捉抗体(小鼠抗IRAK4抗体[2H9],ab119942)。随后在4℃下培育培养盘过夜,用150μL/孔TBST缓冲液(Cell Signaling Technology,目录号9997S)洗

涤3次,且用150μL/孔阻断缓冲液(MesoScale Discovery目录号R93BA-4)阻断。随后将细胞溶解物添加至MSD分析培养盘中,且在室温下培育培养盘1小时。随后用150μL/孔TBST缓冲液和25μL/孔初级检测抗体(来自Abcam.目录号ab32511的家兔抗IRAK4抗体[Y279],1μg/mL)洗涤培养盘3次。分析培养盘随后在室温下培育1小时,用150μL/孔TBST缓冲液和25μL/孔二级检测抗体洗涤3次,添加SULFO-TAG抗家兔抗体(来自Meso Scale Discovery、目录号R32AB-1的抗家兔抗体,1μg/mL)。分析培养盘随后在室温下培育1小时,用150μL/孔TBST缓冲液洗涤3次,且添加150μL/孔MSD读取缓冲液(Meso Scale Discovery目录号R92TC-2)。随后通过MSD读取器(Meso Scale Discovery,Model Quick Plex SQ 120)分析培养盘。随后通过来自GraphPad的软件Prism 7.0分析数据,且使用三参数逻辑方程式拟合剂量依赖性IRAK4降解以计算DC_{50}。在4小时之后,化合物1在Meso ScaleDiscovery分析中展现<0.01μM的DC_{50}。

[0532] hPBMC降解流动分析

[0533] 将冷冻周边血液单核细胞(PBMC)解冻至具有10%FBS的RPMI中且使其复原。与解冻同一天,将PBMC接种于96孔培养盘中,每孔90μL。制备化合物培养盘且用0.1%的最终DMSO浓度进行10.5倍稀释。添加测试化合物(每孔10μL),密封且在37℃,5%CO_2下培育20小时(对于4小时处理,制备化合物且第二天添加)。在处理培育期(第1天)之后,将1.6%PFA添加至PBMC培养盘中且放置于培养盘震荡器上持续30秒且在室温下培育10分钟。快速离心细胞且用PBS/0.5%BSA洗涤两次,抽吸成集结粒且放置于-80℃冷冻器中直至针对流动进一步处理。在流动运行当天,使PBMC培养盘解冻且将样品转移至PCR培养盘。将预渗透染色混合液(CD3 Ax488/CD8 BUV805/CD14BUV395/CD16/56BV711/CD19 BV785)添加至样品中且在室温下培育30分钟。样品洗涤两次且在4℃下用甲醇渗透10分钟。样品洗涤两次且添加后渗透染色混合液(CD4PE/IRAK4 Ax647 BD#560315),且在室温下培育30分钟。样品用PBS/BSA洗涤两次且在BD LSRFortessa上运行。通过SSCH/FSCH和单细胞闸控单核细胞。随后通过CD14正栅极闸控单核细胞且通过CD14负栅极闸控淋巴细胞。为了测定绝对值DC50和最大降解值,使MFI值标准化至DMSO最大值和20小时10μM最小对照值。使用4参数逻辑回归曲线拟合计算二十小时剂量曲线,无约束条件(如果观测到勾状效应,那么去除顶部剂量且底部限定为0)。在20小时之后,化合物1在流动分析中展现<0.01μM的DC_{50}。

[0534] 实例1:制备化合物1的游离碱形式A和B

[0535] 

化合物 **1**

[0536] 如本文中其它地方所描述制备化合物1。

[0537] 化合物1的形式A

[0538] 化合物1的形式A制备如下：

[0539] 将约1g化合物1称取至20mL小瓶中且转移至100mL Duran烧瓶，继而40mL乙醇:水(80:20)以形成浆液。小瓶随后封盖，用封口膜密封且温度以4小时循环在环境温度(大致22℃)与40℃之间循环72小时。随后在真空下使用具有70.0 mm ⌀滤纸的布赫纳漏斗(Buchner funnel)过滤材料。将固体转移至预称重结晶盘，且随后在真空下在40℃下干燥约12小时。在干净小瓶中保留大致20mL母液。

[0540] 所得材料的特征化展现化合物1游离碱的结晶型A。如通过HPLC所测定，所得材料具有94.2%的纯度。

[0541] 上述表1于下文中再现且阐述针对化合物1的形式A所观测到的X射线衍射峰。

[0542] 表1-化合物1的形式A的XRPD峰位置

[0543]

位置(°2θ)	强度%	位置(°2θ)	强度%
6.0	38.7	19.0	19.9
7.6	19.2	19.7	32.5
9.0	9.8	21.1	20.3
12.2	10.8	22.3	18.7
15.2	22.0	23.0	37.9
16.5	100.0	23.9	36.8
17.2	43.3	25.1	11.3
18.4	32.9	26.7	10.1

[0544] 图1A描绘化合物1的形式A的XRPD图。

[0545] 图1B描绘化合物1的形式A的FT-IR光谱。

[0546] 图1C描绘化合物1的形式A的^{1}H-NMR光谱。

[0547] 化合物1的形式B

[0548] 化合物1的形式B制备如下：

[0549] 将大致500mg接收到的化合物1称取至20mL小瓶中且添加20mL乙醇:水(93:7)，继而4滴二氯甲烷，借此形成浆液。小瓶随后封盖，用封口膜密封且温度以4小时循环在环境温度(大致22℃)与40℃之间循环72小时。随后在真空下使用具有42.5 mm ⌀滤纸的布赫纳漏斗过滤材料。将固体转移至预称重小瓶，且随后在真空下在40℃下干燥大致12小时。在干净小瓶中保留大致15mL母液。

[0550] 所得材料的特征化展现化合物1游离碱的结晶型B。如通过HPLC所测定，所得材料具有94.8%的纯度。

[0551] 上述表2于下文中再现且阐述针对化合物1的形式B所观测到的X射线衍射峰。

[0552] 表2-用于化合物1的形式B的XRPD峰位置

[0553]

位置(°2θ)	强度%	位置(°2θ)	强度%
3.2	100.0	18.2	51.0
6.4	19.4	18.8	24.3
8.0	5.5	19.3	16.1
9.1	11.9	19.7	23.0

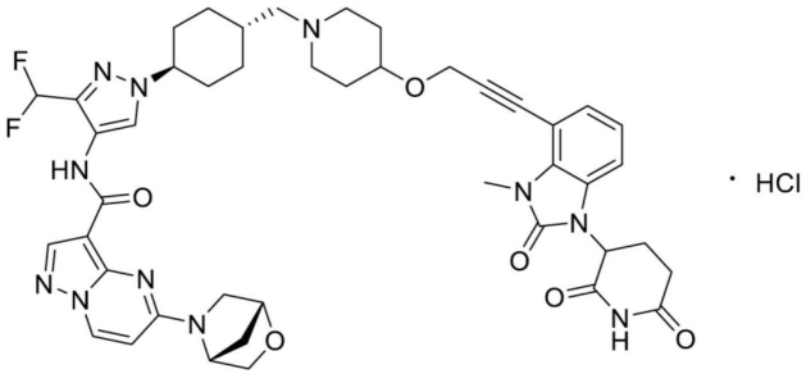
11.6	23.8	20.9	27.8
12.9	14.7	21.7	7.4
15.2	15.0	22.8	30.1
15.8	21.6	23.1	31.7
16.2	36.0	24.3	19.8
16.5	36.1	25.3	22.6
17.1	36.7	26.0	8.1

[0554] 图2A描绘化合物1的形式B的XRPD图。

[0555] 图2B描绘化合物1的形式B的FT-IR。

[0556] 图2C描绘化合物1的形式B的^{1}H-NMR光谱。

[0557] 实例2:制备化合物2的形式A

[0558] 

化合物 **2**

[0559] 化合物2的形式A

[0560] 化合物2的形式A制备如下:

[0561] 将大致1g化合物1称取至20mL小瓶中且转移至100mL Duran烧瓶,继而30mL乙腈以形成浆液。将1.05当量HCl(呈HCl于THF中的1M储备溶液形式)添加至浆液中。在添加酸后,样品仍为浆液。烧瓶随后封盖,用封口膜密封且温度以4小时循环在环境温度(大致22℃)与40℃之间循环72小时。随后在真空下使用具有70.0 mm ⌀滤纸的布赫纳漏斗过滤材料。将固体转移至预称重结晶盘,且随后在真空下在40℃下干燥大致12小时。在干净小瓶中保留大致20mL母液。

[0562] 所得材料的特征化展现化合物2的无水结晶型A。如通过HPLC所测定,所得材料具有92.2%的纯度。

[0563] 上述表3于下文再现且阐述针对化合物2的形式A所观测到的X射线衍射峰。

[0564] 表3-化合物2的形式A的XRPD峰位置

[0565]

位置(°2θ)	强度%	位置(°2θ)	强度%
3.1	11.2	19.0	41.8
8.5	18.0	19.7	17.4
9.5	19.2	21.0	58.9
10.8	24.4	21.2	56.9
11.4	20.7	23.3	42.2

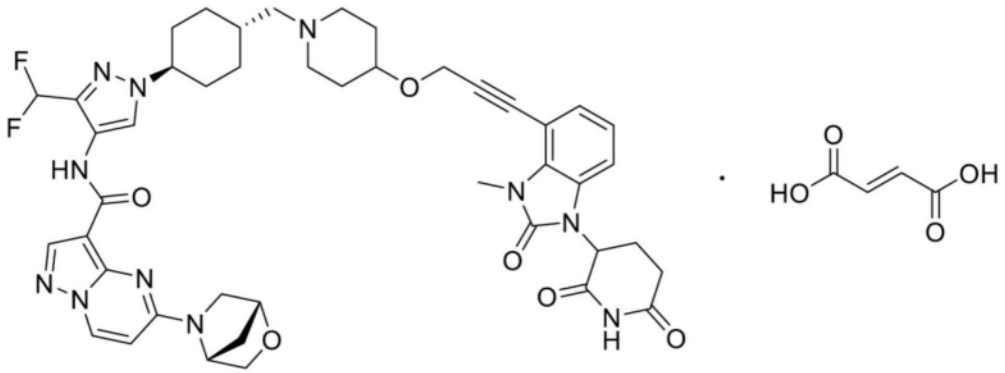
11.8	28.6	25.7	16.9
12.3	19.0	26.6	6.0
14.1	39.4	28.1	20.0
15.3	18.9	29.5	32.7
17.0	55.1	30.7	2.9
17.3	100.0	32.0	3.2
18.2	24.7	33.7	3.2

[0566] 图3A描绘化合物2的形式A的XRPD图。

[0567] 图3B描绘化合物2的形式A的FT-IR光谱。

[0568] 图3C描绘化合物2的形式A的^{1}H-NMR光谱。

[0569] 实例3:制备化合物3的形式A

[0570] 

化合物 **3**

[0571] 化合物3的形式A

[0572] 化合物3的形式A制备如下:

[0573] 将大致1g化合物1称取至20mL小瓶中且转移至100mL Duran烧瓶,继而30mL丙酮以形成浆液。将1.05当量反丁烯二酸(呈反丁烯二酸于THF中的1M储备溶液形式)添加至浆液中。在添加酸后,样品仍为浆液。小瓶随后封盖,用封口膜密封且温度以4小时循环在环境温度(大致22℃)与40℃之间循环72小时。随后在真空下使用具有70.0mm ⌀滤纸的布赫纳漏斗过滤材料。将固体转移至预称重结晶盘,且随后在真空下在40℃下干燥大致12小时。在干净小瓶中保留大致20mL母液。

[0574] 所得材料的特征化展现化合物3的无水结晶型A。如通过HPLC所测定,所得材料具有92.4%的纯度。

[0575] 上述表4于下文再现且阐述针对化合物3的形式A所观测到的X射线衍射峰。

[0576] 表4-化合物3的形式A的XRPD峰位置

[0577]

位置(°2θ)	强度%	位置(°2θ)	强度%
3.1	55.3	16.2	100.0
5.9	52.5	17.2	73.6
6.4	68.1	18.6	51.3
8.2	11.9	20.9	67.7
10.5	40.4	22.0	44.5

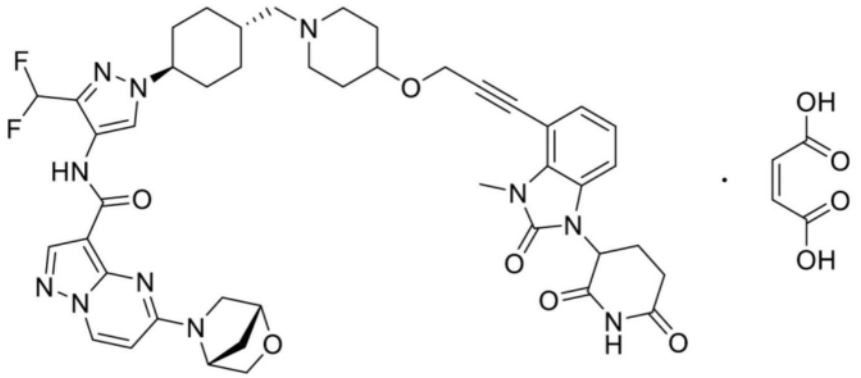
11.9	71.8	23.4	60.4
13.2	38.9	25.0	34.7
14.9	40.2	26.8	40.8

[0578] 图4A描绘化合物3的形式A的XRPD图。

[0579] 图4B描绘化合物3的形式A的FT-IR光谱。

[0580] 图4C描绘化合物3的形式A的^{1}H-NMR光谱。不打算限于任何特定理论，反丁烯二酸盐-CH＝峰的整合建议化合物3的形式A中反丁烯二酸盐与化合物1游离碱的1:1比率。

[0581] 实例4:制备化合物4的形式A

[0582] 

化合物 **4**

[0583] 化合物4的形式A

[0584] 化合物4的形式A制备如下：

[0585] 将大致1g化合物1称取至20mL小瓶中且转移至100mL Duran烧瓶，继而30mL丙酮以形成浆液。将1.05当量顺丁烯二酸(呈顺丁烯二酸于THF中的1M储备溶液形式)添加至浆液中。在添加酸后，样品仍为浆液。烧瓶随后封盖，用封口膜密封且温度以4小时循环在环境温度(大致22℃)与40℃之间循环72小时。随后在真空下使用具有70.0 mm ⌀滤纸的布赫纳漏斗过滤材料。将固体转移至预称重结晶盘，且随后在真空下在40℃下干燥大致12小时。在干净小瓶中保留大致20mL母液。所得材料的特征化展现化合物4的无水结晶型A。

[0586] 上述表5于下文再现且阐述针对化合物4的形式A所观测到的X射线衍射峰。如通过HPLC所测定，所得材料具有92.2%的纯度。

[0587] 表5-化合物4的形式A的XRPD峰位置

[0588]

位置(°2θ)	强度%
3.3	56.2
6.4	100.0
8.0	33.7
12.7	36.8
16.7	73.4
18.5	38.3
20.4	23.9

[0589]

25.4	27.3
26.8	16.4

[0590] 图5A描绘化合物4的形式A的XRPD图。

[0591] 图5B描绘化合物4的形式A的FT-IR光谱。

[0592] 图5C描绘化合物4的形式A的^{1}H-NMR光谱。不打算限于任何特定理论，顺丁烯二酸盐-CH＝峰的整合建议化合物4的形式A中顺丁烯二酸盐与化合物1游离碱的1:1比率。

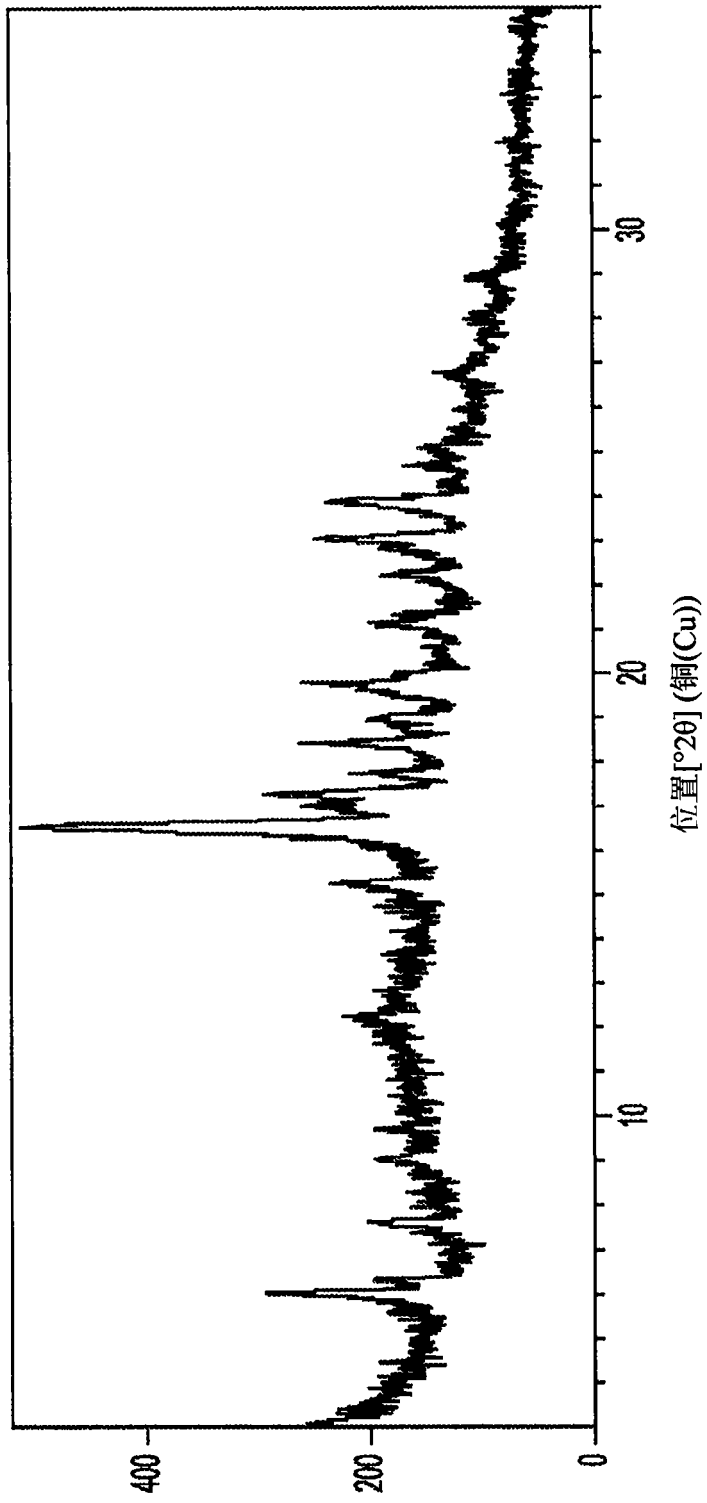


图1A

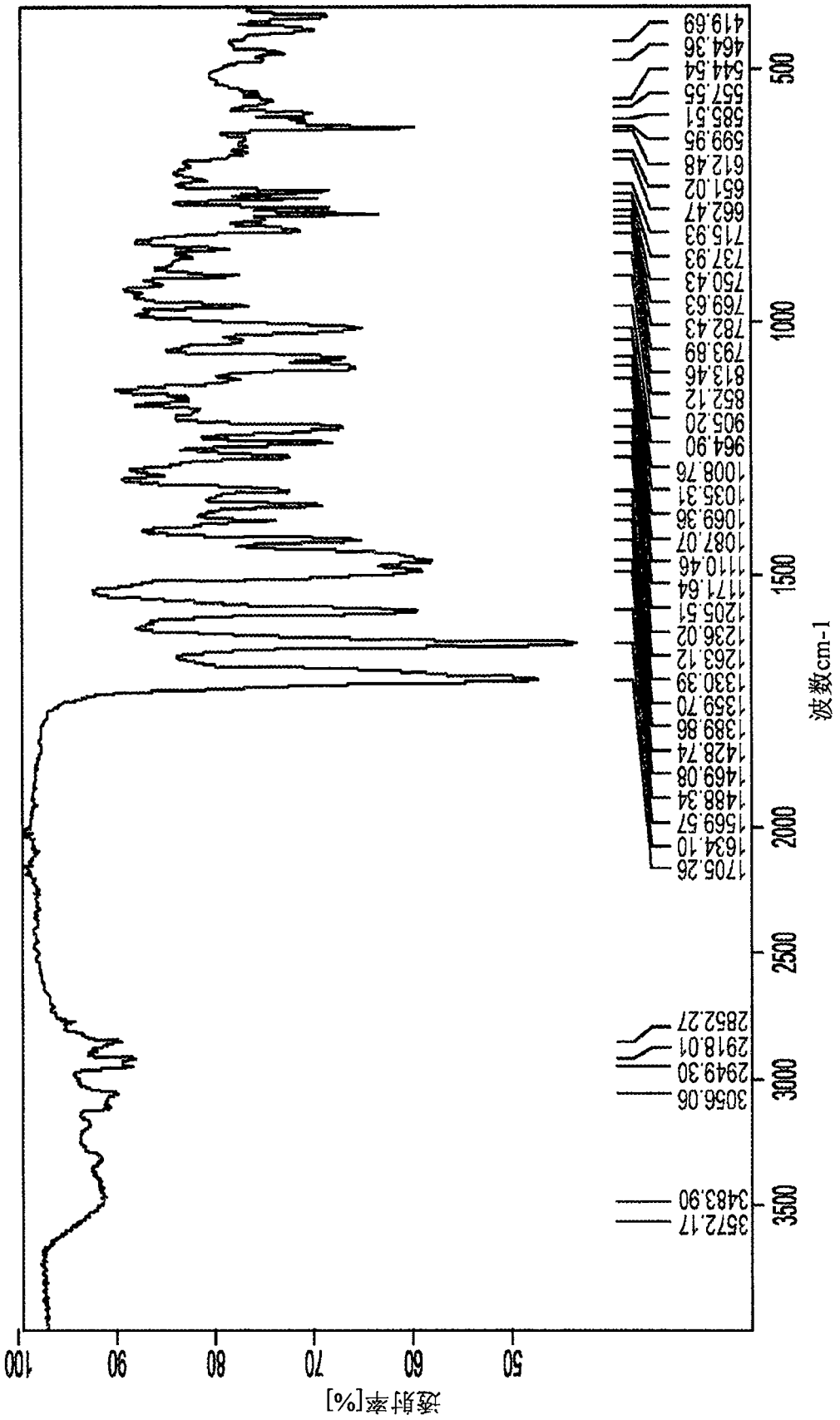

透射率[%]
100
90
80
70
60
50
波数cm-1
3572.17
3483.90
3056.06
2949.30
2918.01
2852.27
1705.26
1634.10
1569.57
1488.34
1469.08
1428.74
1389.86
1359.70
1330.39
1263.12
1236.02
1205.51
1171.64
1110.46
1087.07
1069.36
1035.31
1008.76
964.90
905.20
852.12
813.46
793.89
782.43
769.63
750.43
737.93
715.93
662.47
651.02
612.48
599.95
585.51
557.55
544.54
464.36
419.69
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

图1B

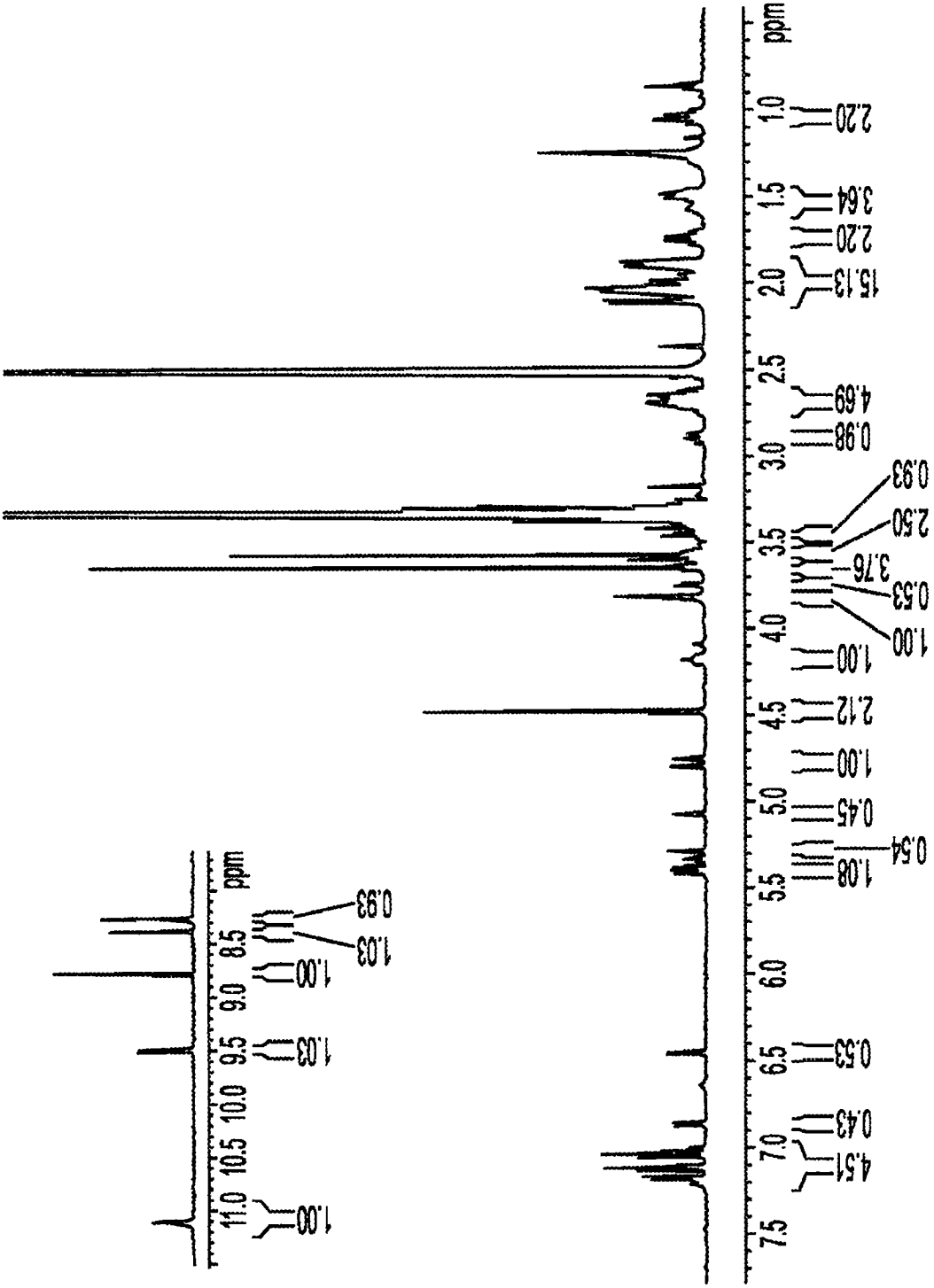

ppm
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
1.00
1.03
1.03
0.93
ppm
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
4.51
0.43
0.53
1.08
0.54
0.45
1.00
2.12
1.00
1.00
0.53
3.76
2.50
0.93
0.98
4.69
15.13
2.20
3.64
2.20

图1C

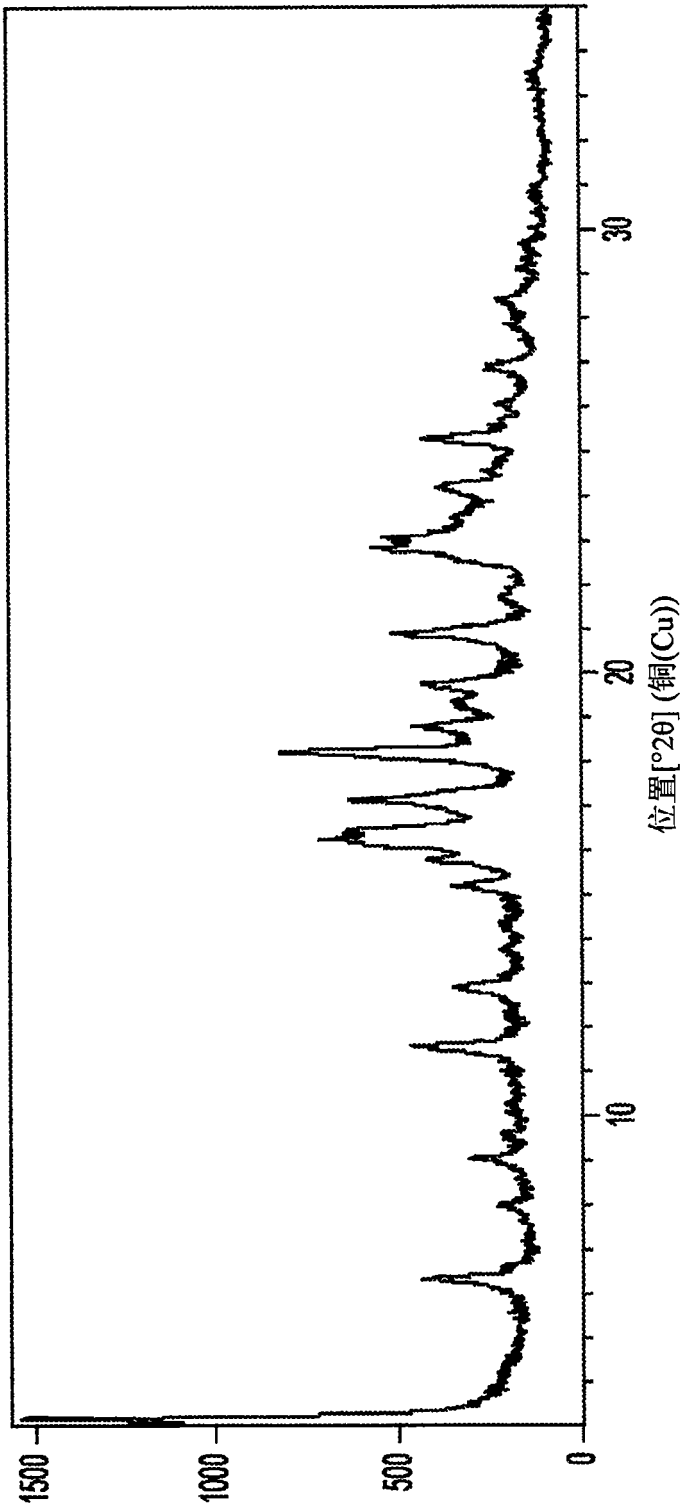


图2A

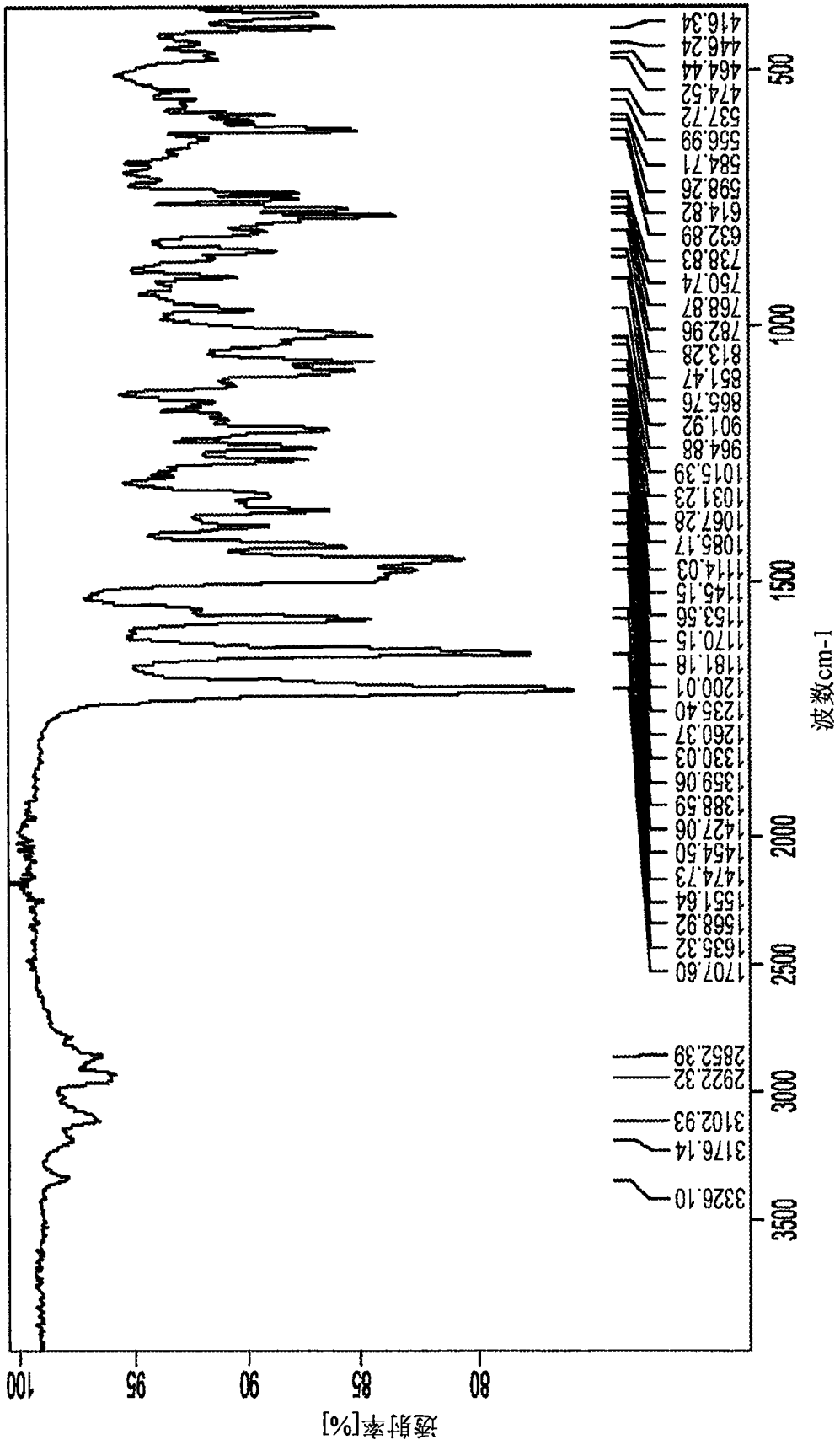

透射率[%]
100
95
90
85
80
波数cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
3326.10
3176.14
3102.93
2922.32
2852.39
1707.60
1635.32
1568.92
1551.64
1474.73
1454.50
1427.06
1388.59
1359.06
1330.03
1260.37
1235.40
1200.01
1181.18
1170.15
1153.56
1145.15
1114.03
1085.17
1067.28
1031.23
1015.39
964.88
901.92
865.76
851.47
813.28
782.96
768.87
750.74
738.83
632.89
614.82
598.26
584.71
556.99
537.72
474.52
464.44
446.24
416.34

图2B

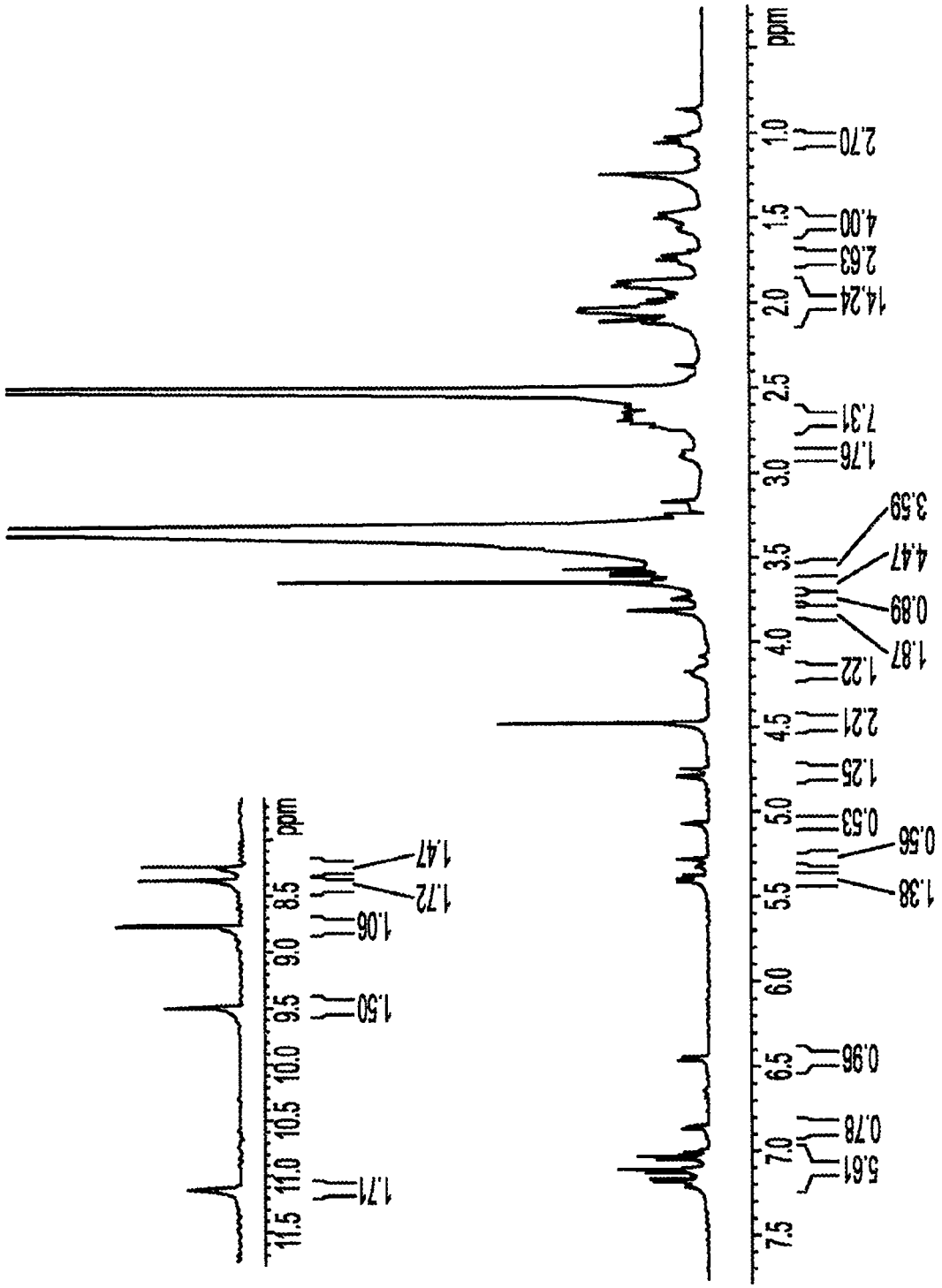

ppm
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
2.70
4.00
2.63
14.24
7.31
1.76
3.59
4.47
0.89
1.87
1.22
2.21
1.25
0.53
0.56
1.38
0.96
0.78
5.61
ppm
8.5
9.0
9.5
10.0
10.5
11.0
11.5
1.47
1.72
1.06
1.50
1.71

图2C

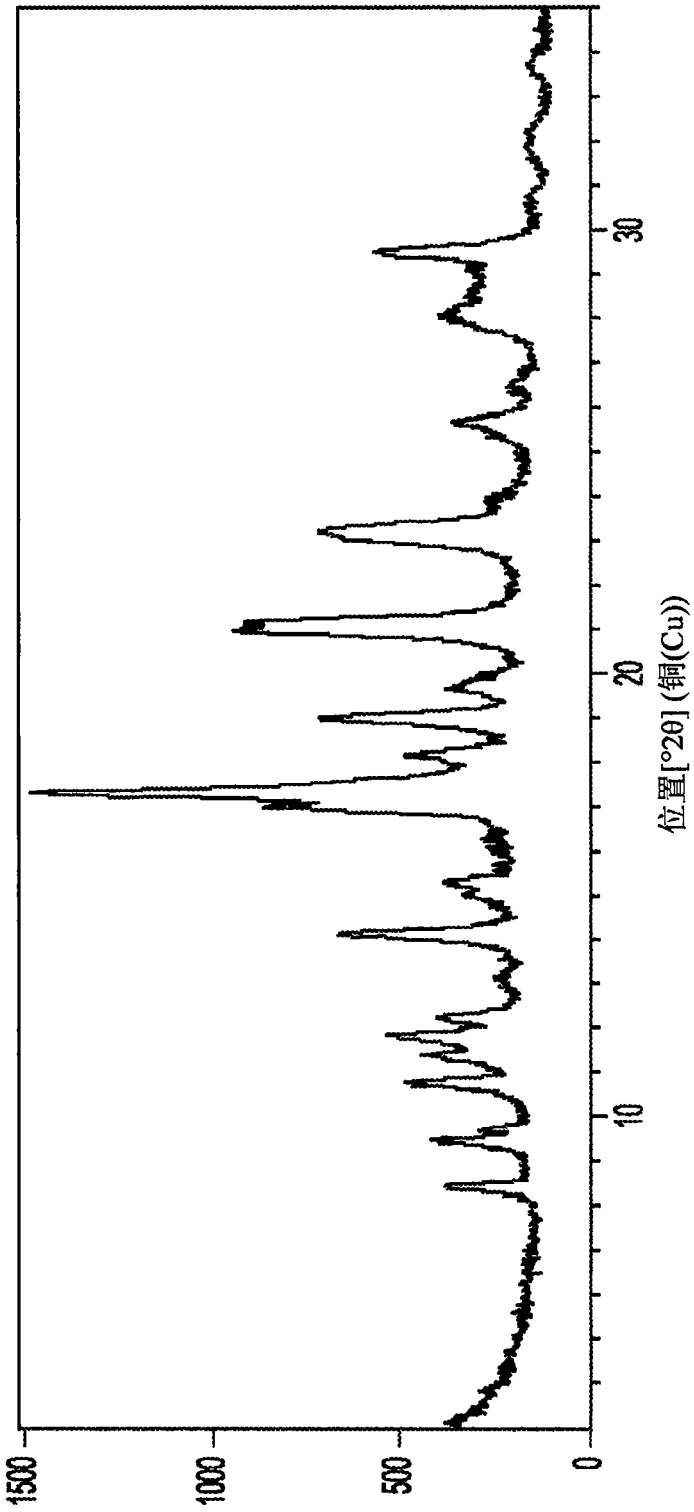


图3A

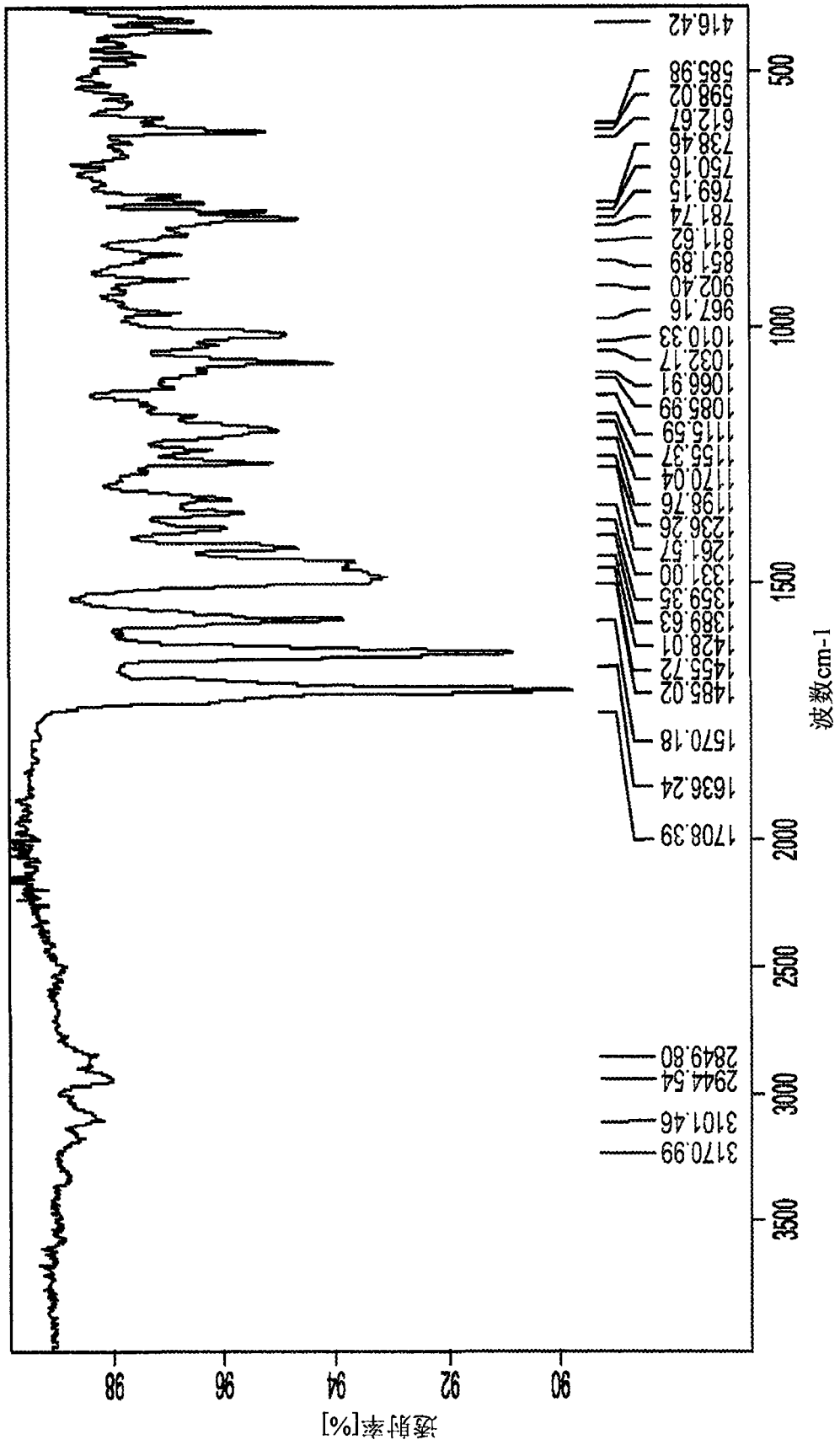

416.42
585.98
598.02
612.67
738.46
750.16
769.15
781.74
811.62
851.89
902.40
967.16
1010.33
1032.17
1066.91
1085.99
1115.59
1155.37
1170.04
1198.76
1236.26
1261.57
1331.00
1359.35
1389.63
1428.01
1455.72
1485.02
1570.18
1636.24
1708.39
2849.80
2944.54
3101.46
3170.99
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波数cm-1
90
92
94
96
98
透射率[%]

图3B

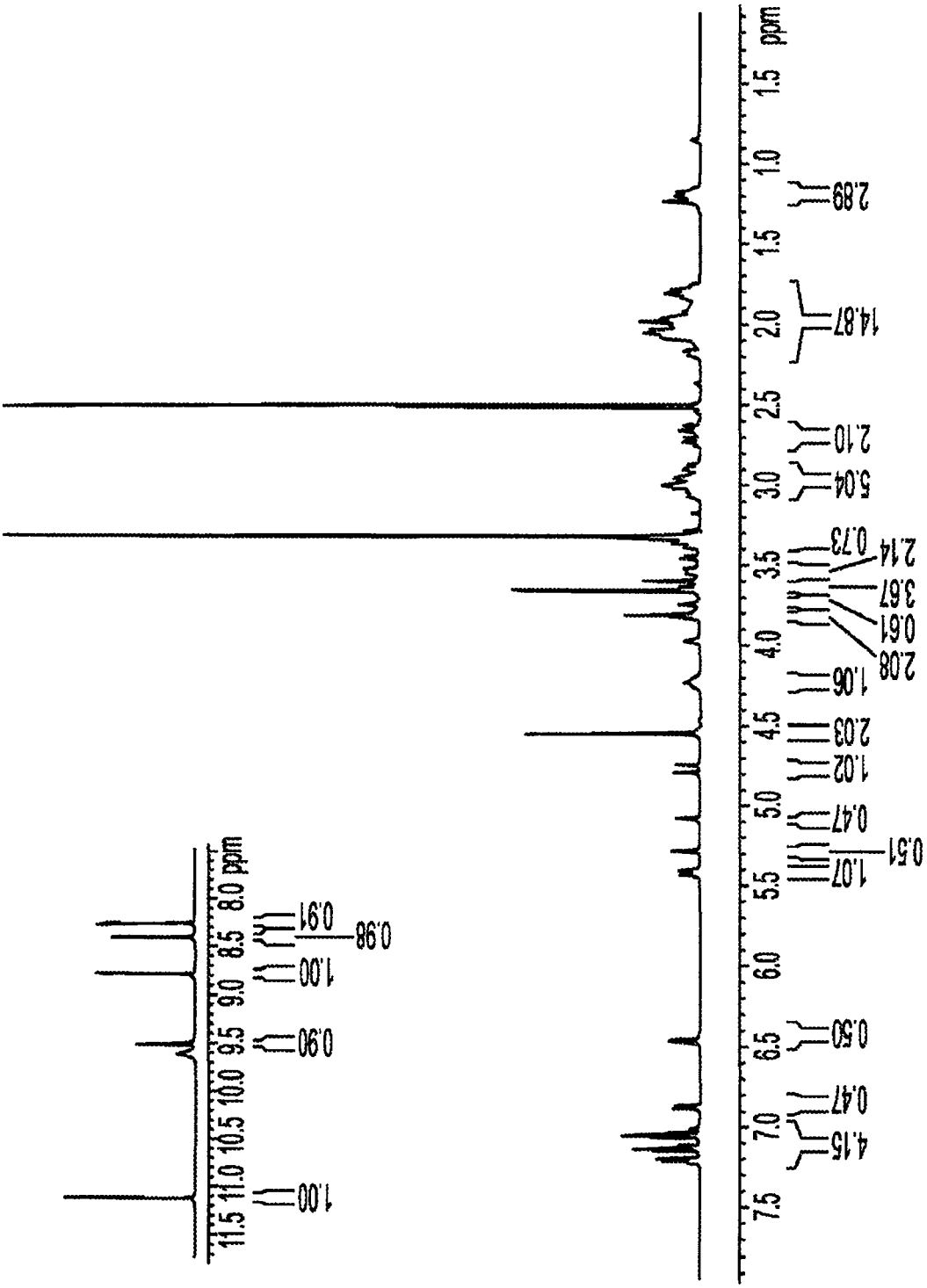

ppm
2.89
14.87
2.10
5.04
0.73
2.14
3.67
0.61
2.08
1.06
2.03
1.02
0.47
1.07
0.51
0.50
0.47
4.15
0.98
0.91
1.00
0.90
1.00

图3C

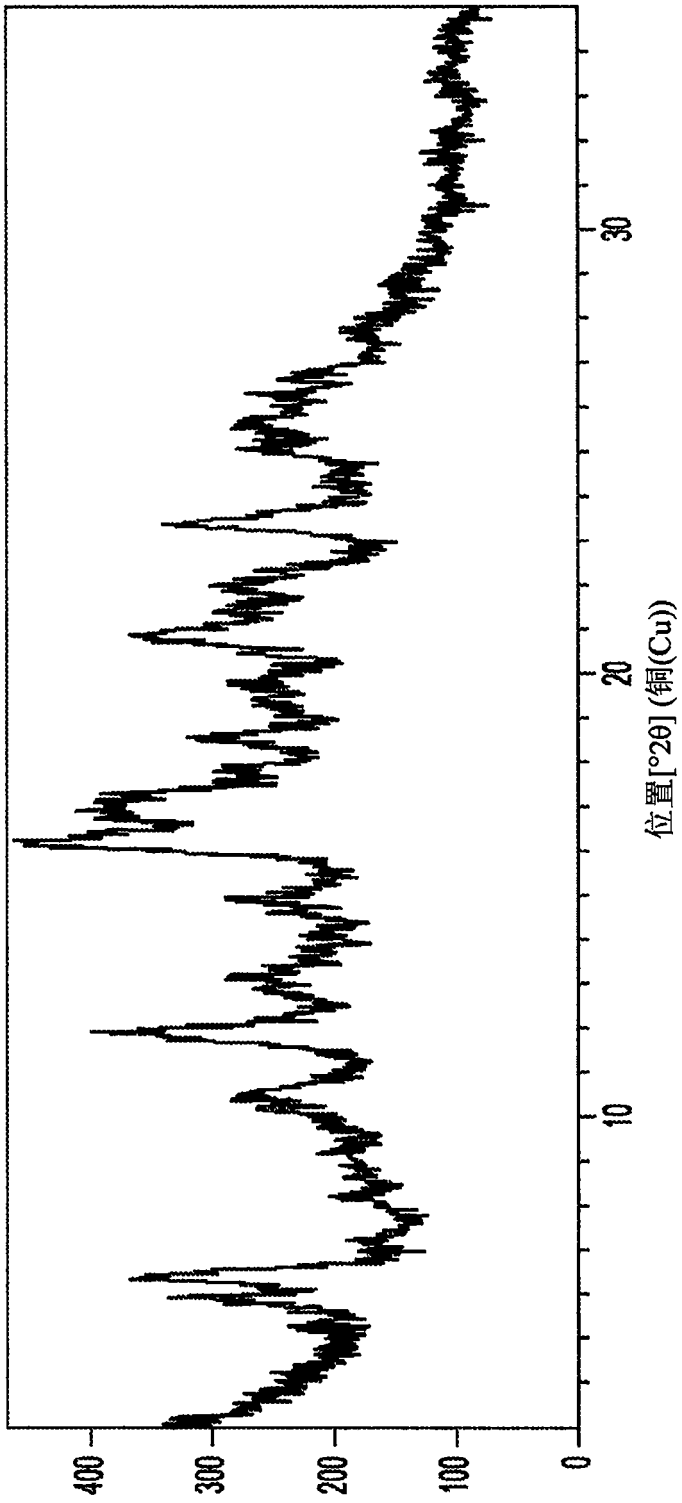


图4A

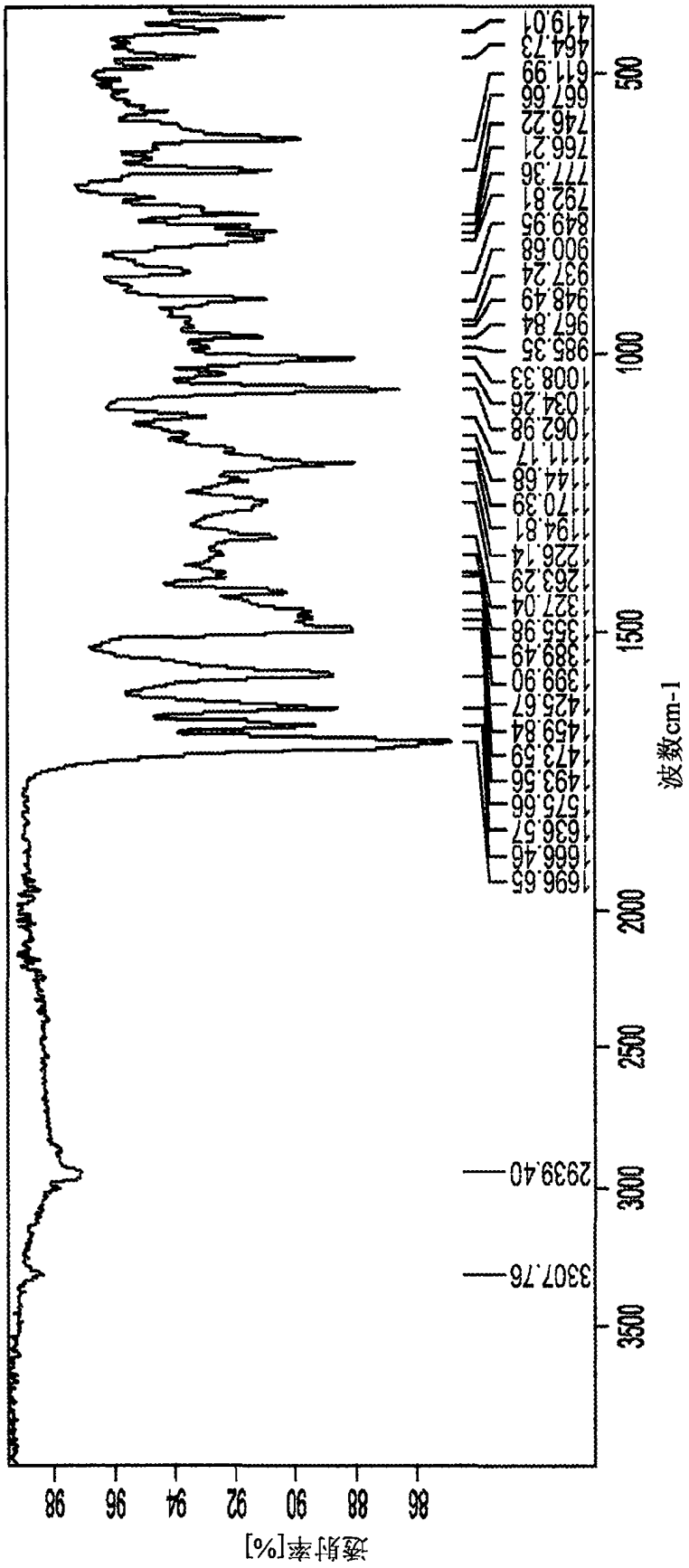

419.01
464.73
611.99
667.66
746.22
766.21
777.36
792.81
849.95
900.68
937.24
948.49
967.84
985.35
1008.33
1034.26
1062.98
1111.17
1144.68
1170.39
1194.81
1226.14
1263.29
1327.04
1355.98
1389.49
1399.90
1425.67
1459.84
1473.59
1493.56
1575.66
1636.57
1666.46
1696.65
2939.40
3307.76
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
波数cm-1
86
88
90
92
94
96
98
透射率[%]

图4B

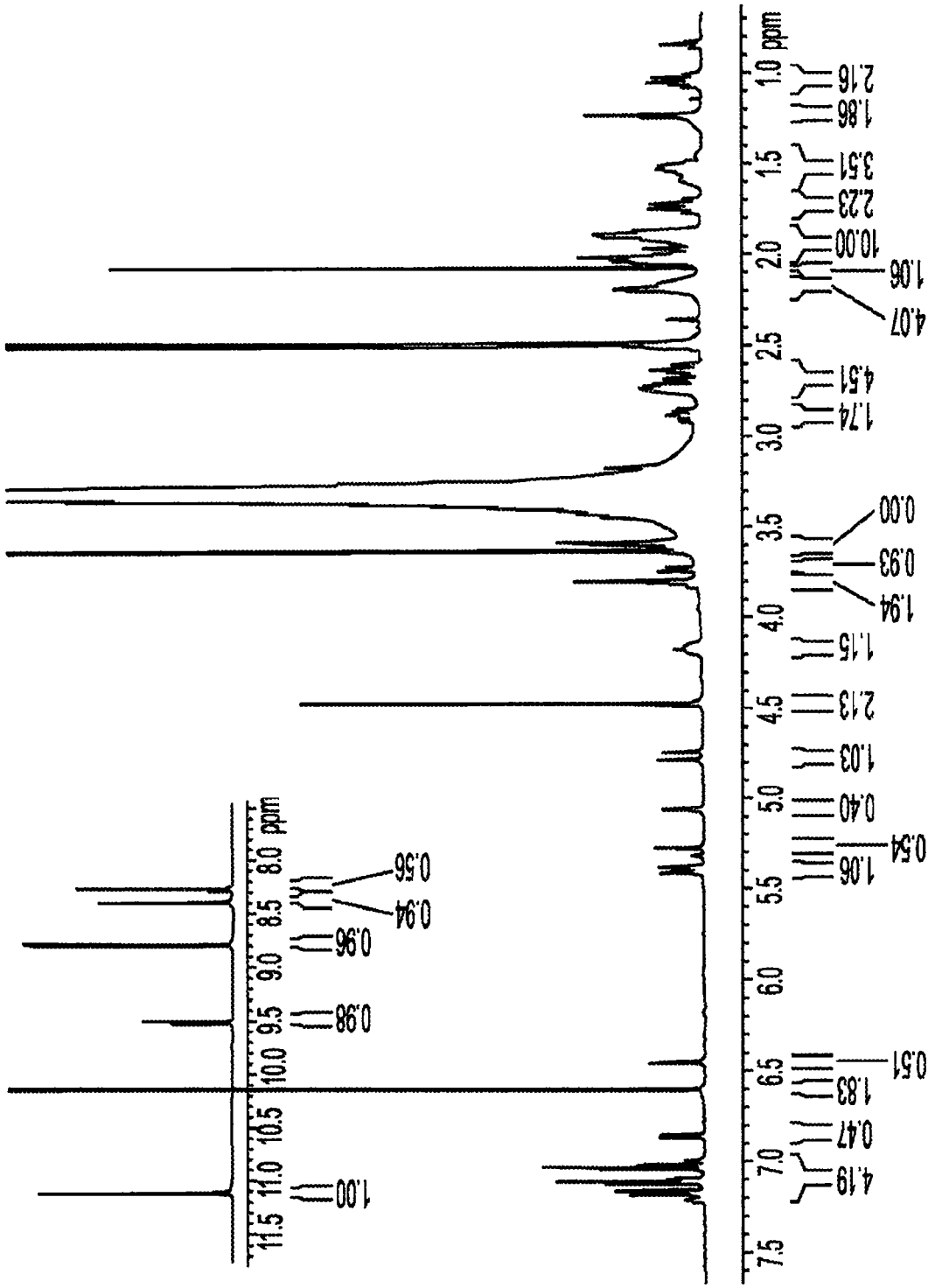

ppm
11.5
11.0
10.5
10.0
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
1.00
0.98
0.96
0.94
0.56
4.19
0.47
1.83
0.51
1.06
0.54
0.40
1.03
2.13
1.15
1.94
0.93
0.00
1.74
4.51
4.07
1.06
10.00
2.23
3.51
1.86
2.16

图4C

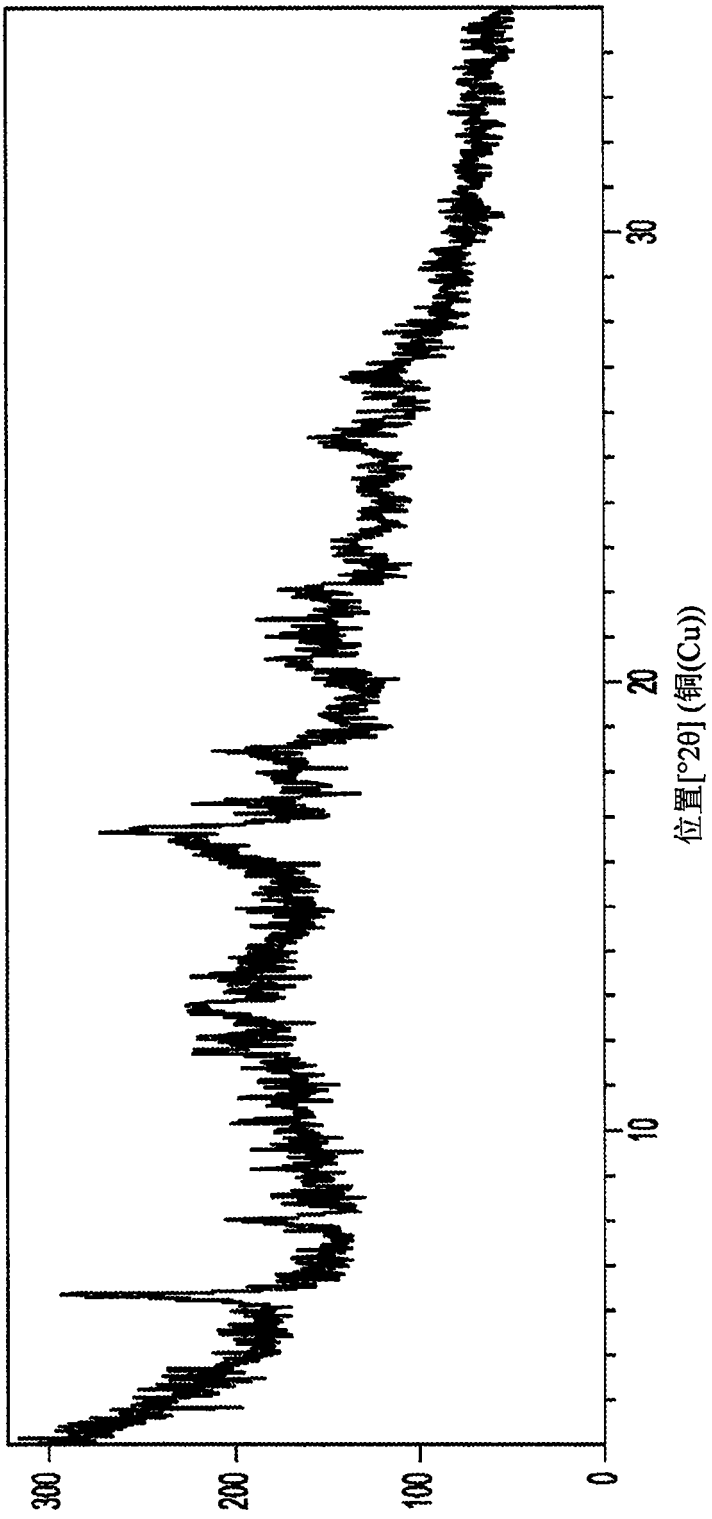


图5A

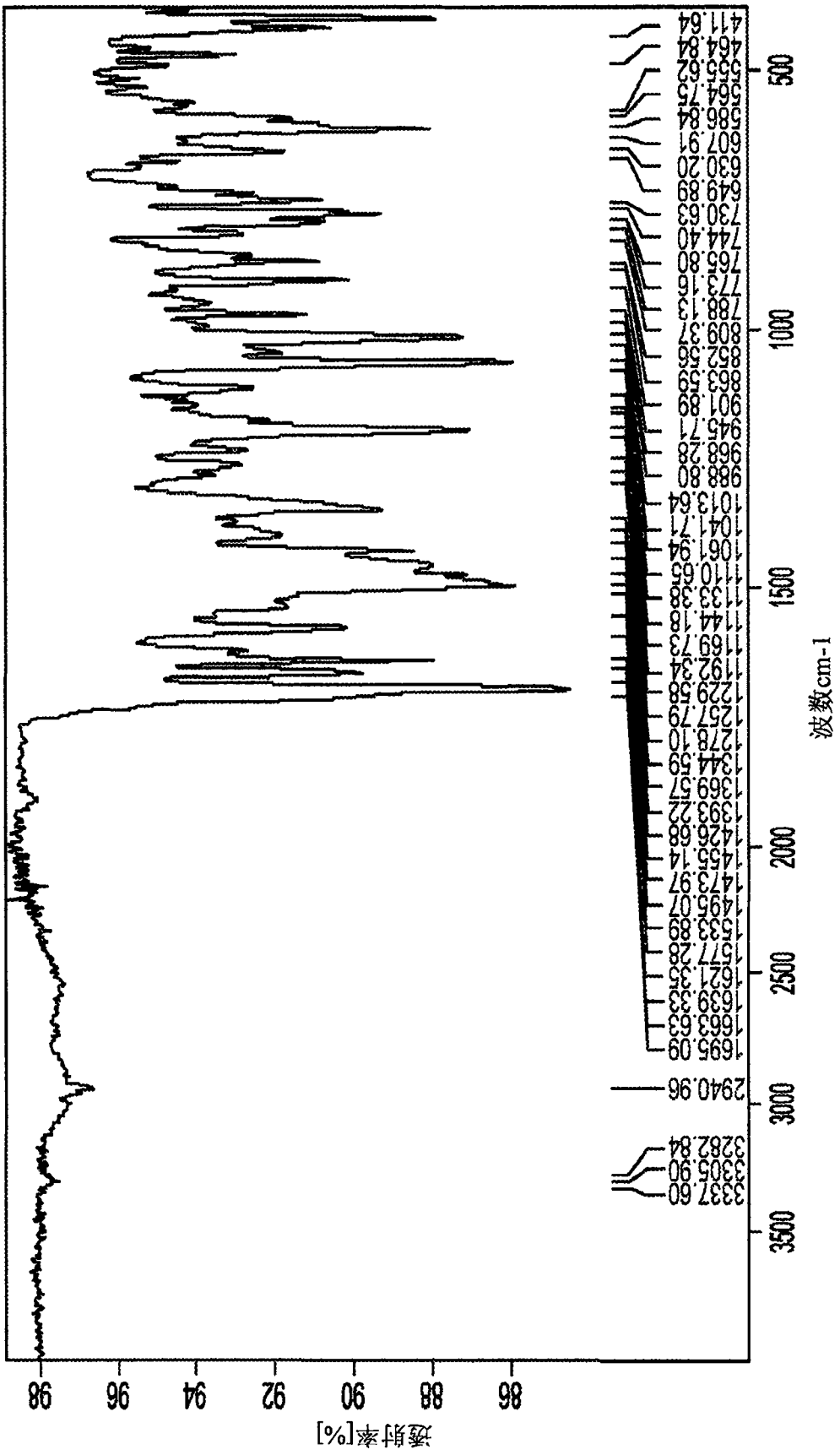

411.64
464.84
555.62
564.75
586.84
607.91
630.20
649.89
730.63
744.40
765.80
773.16
788.13
809.37
852.56
863.59
901.89
945.71
968.28
988.80
1013.64
1041.71
1061.94
1110.65
1133.38
1144.18
1169.73
1192.34
1229.58
1257.79
1278.10
1344.59
1369.57
1393.22
1426.68
1455.14
1473.97
1495.07
1533.89
1577.28
1621.35
1639.33
1663.63
1695.09
2940.96
3262.84
3305.90
3337.60
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波数cm-1
86
88
90
92
94
96
98
透射率[%]

图5B

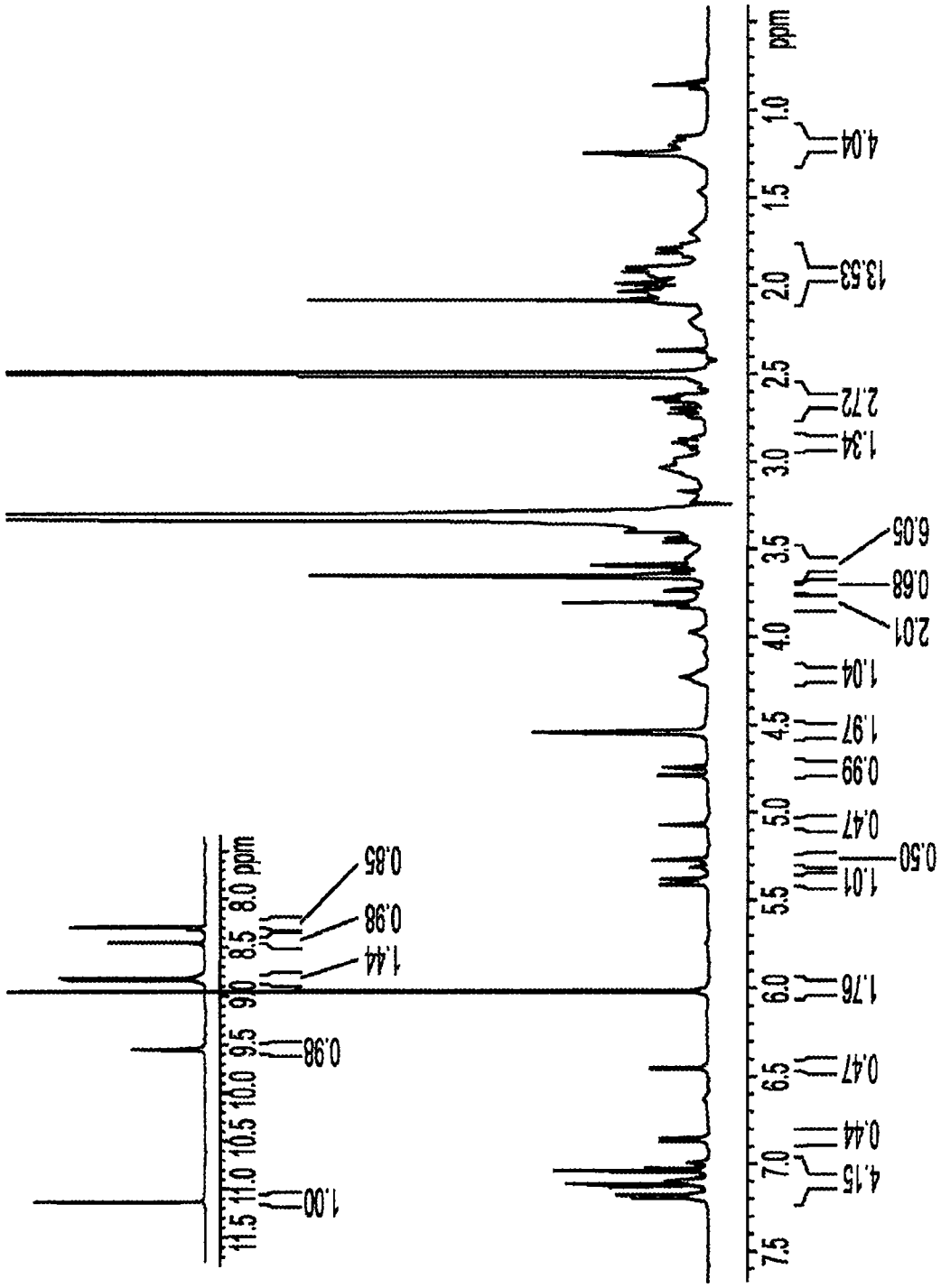

ppm
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
9.0
9.5
10.0
10.5
11.0
11.5
4.04
13.53
2.72
1.34
6.05
0.68
2.01
1.04
1.97
0.99
0.47
0.50
1.01
1.76
0.47
0.44
4.15
0.85
0.98
1.44
0.98
1.00

图5C