



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111635406 A

(43)申请公布日 2020.09.08

(21)申请号 202010471226.5	A61P 37/06(2006.01)
(22)申请日 2015.05.26	A61P 37/02(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 11/00(2006.01)
2596/CHE/2014 2014.05.27 IN	A61P 21/04(2006.01)
2597/CHE/2014 2014.05.27 IN	A61P 11/06(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 9/10(2006.01)
201580034288.7 2015.05.26	A61P 7/06(2006.01)
(71)申请人 理森制药股份公司	A61P 7/00(2006.01)
地址 瑞士拉绍德封	A61P 17/06(2006.01)
(72)发明人 斯瓦鲁普·库马尔·文卡塔·萨蒂	A61P 31/04(2006.01)
亚·瓦卡拉恩卡	A61P 3/10(2006.01)
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限	A61P 19/00(2006.01)
公司 11227	A61P 27/02(2006.01)
代理人 郑斌 彭鲲鹏	A61P 33/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 31/06(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)	A61P 31/08(2006.01)
C07C 309/30(2006.01)	A61P 13/12(2006.01)
C07C 303/32(2006.01)	A61P 25/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)	A61P 25/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)	A61P 25/16(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)	A61P 25/14(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)	A61P 3/06(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)	A61P 25/08(2006.01)
	A61P 43/00(2006.01)

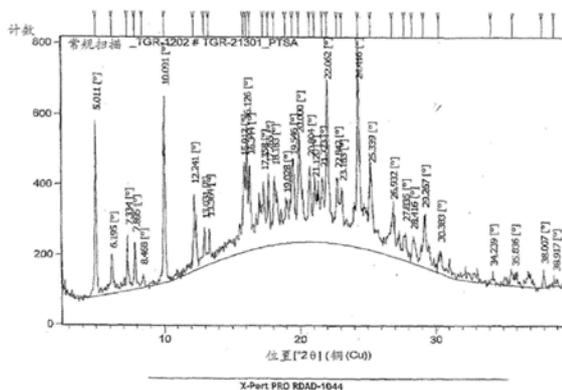
权利要求书4页 说明书24页 附图4页

(54)发明名称

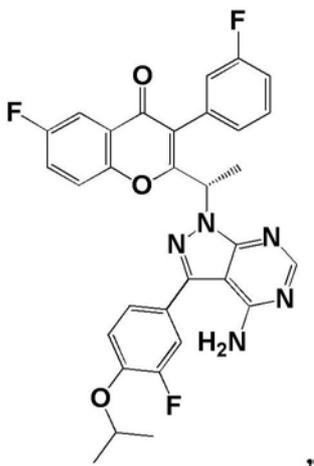
用于药物制剂中的PI3K δ 选择性抑制剂的改良形式

(57)摘要

本发明涉及选择性PI3K δ 抑制剂(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(TGR-1202)的对甲苯磺酸盐(PTSA)的固态形式。本发明还涉及制备所述盐的方法,含有所述盐的药物组合物,及通过施用所述盐治疗PI3K激酶介导的疾病或病症,如癌症的方法。



1. 以下化合物的对甲苯磺酸盐，

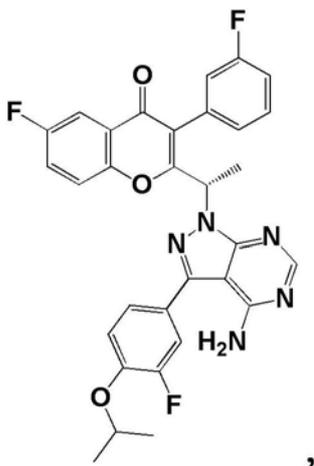


其中

所述盐具有约5至约50 μm 的d(0.9)；并且

所述盐展示出包含5.0368、10.1351、16.1429、22.1114和 $24.4503 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD图谱。

2. 以下化合物的对甲苯磺酸盐，

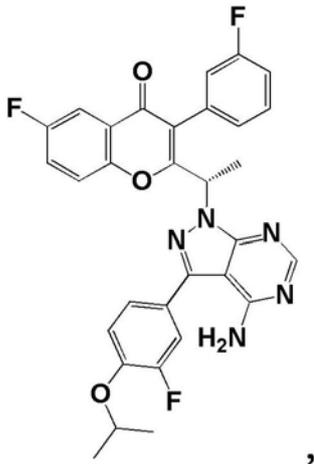


其中

所述盐具有约5至约50 μm 的d(0.9)；并且

所述盐展示出在约146 $^\circ\text{C}$ 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱。

3. 以下化合物的对甲苯磺酸盐，



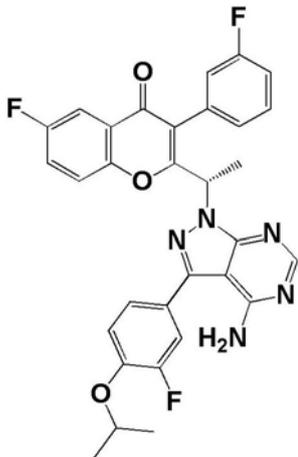
其中

所述盐展示包含 5.0368 、 10.1351 、 16.1429 、 22.1114 和 $24.4503 \pm 0.2^\circ 2^\ominus$ 的峰的XRPD图谱；并且

所述盐展示在约 146°C 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的盐，其中对甲苯磺酸与所述化合物的比率为约1:1。

5. (S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐，



其中所述结晶盐展示出具有选自 5.0368 、 10.1351 、 16.1429 、 22.1114 和 $24.4503 \pm 0.2^\circ 2^\ominus$ 的一个或多个峰的XRPD图谱。

6. 根据权利要求5所述的盐，其中所述盐展示基本上如图2所示的XRPD图谱。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的盐，所述盐具有约 1 至约 $10\mu\text{m}$ 或者约 2 至约 $5\mu\text{m}$ 的 $d(0.5)$ 。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的盐，所述盐具有约 5 至约 $50\mu\text{m}$ 或者约 5 至约 $25\mu\text{m}$ 或者约 5 至约 $15\mu\text{m}$ 的 $d(0.9)$ 。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的盐，所述盐具有约 0.5 至约 $1.5\mu\text{m}$ 或者约 0.5 至约 $1.0\mu\text{m}$ 的 $d(0.1)$ 。

10. (S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐，其中所述结晶盐展示出具有选自

5.01、10.09、15.91、16.13、16.34、20.00、22.06和 $24.42 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的一个或更多个峰的XRPD图谱。

11. 根据权利要求10所述的盐,其中所述盐展示出基本上如图1所示的XRPD图谱。

12. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的盐和药学上可接受的赋形剂。

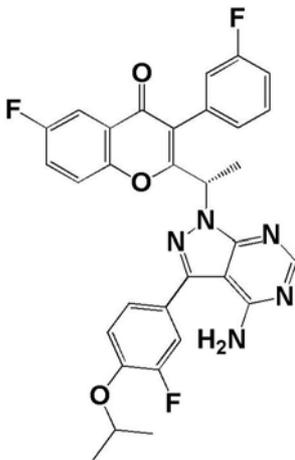
13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其还包含选自抗癌剂、抗炎剂、免疫抑制剂、类固醇、抗组胺剂、止痛剂及其混合物的一种或更多种另外的治疗剂。

14. 根据权利要求1-11中任一项所述的盐或者根据权利要求12或13所述的组合物在制备用于治疗PI3K相关疾病或病症的药物中的用途。

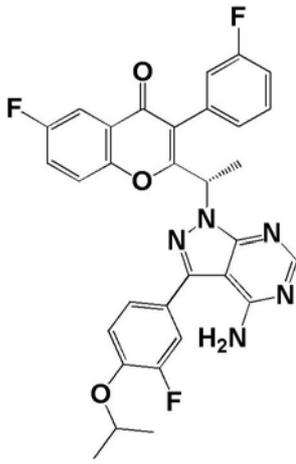
15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患是癌症。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自淋巴系造血系统肿瘤、白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤;髓系造血系统肿瘤、骨髓发育异常综合征、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种或异种移植、移植物抗宿主病、红斑狼疮、肺纤维化、重症肌无力、囊肿性纤维化、哮喘、舍格伦综合症、多发性硬化、格林-巴利综合征、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、自身免疫性血小板减少症、抗磷脂综合征、白塞氏病、银屑病、寻常型天疱疮、白癜风、克罗恩氏病、1型或免疫介导的糖尿病、格雷夫斯病;移植排斥、骨吸收增加相关的骨病、巴瑞特综合征、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性气道疾病、角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、结核、麻风、尿毒症并发症、神经系统的慢性脱髓鞘疾病、AIDS相关的神经退化、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化、病毒自身免疫性病症、全身性红斑狼疮(SLE)、心肌病、缺血性心脏病、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、先兆子痫、以及脑部和脊髓损伤。

17. 一种制备以下化合物的结晶对甲苯磺酸盐的方法,



所述方法包括从以下化合物的对甲苯磺酸盐和醚类溶剂的混合物中去除溶剂的步骤



18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述方法包括在去除所述溶剂之前搅拌所述混合物至少3小时。

19. 根据权利要求17或18中任一项所述的方法,其中所述溶剂通过干燥去除。

用于药物制剂中的PI3K δ 选择性抑制剂的改良形式

[0001] 本申请是中国专利申请CN201580034288.7的分案申请,原申请是国际申请号PCT/IB2015/053940于2016年12月23日进入中国国家阶段的申请。

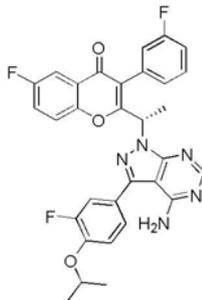
[0002] 本申请要求保护2014年5月27日提交的印度申请第2596/CHE/2014号和2014年5月27日提交的印度申请第2597/CHE/2014号的权益,每个印度申请均据此通过引用整体并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及选择性PI3K δ 抑制剂(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(TGR-1202)的对甲苯磺酸盐(PTSA)的固态形式。本发明还涉及制备所述盐的方法,含有所述盐的药物组合物,及通过施用所述盐治疗PI3K激酶介导的疾病或病症,如癌症的方法。

背景技术

[0004] TGR-1202,化学上称为(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮,具有以下化学结构:



[0005]

[0006] TGR-1202及其盐的制备在各自通过引用整体并入本文用于所有目的的国际公布第WO 2014/006572号和美国专利公布第2014/0011819号中有描述。TGR-1202是血液学恶性肿瘤领域中目前正在多种临床试验的研究药物。

[0007] WO 2014/006572和US 2014/0011819描述了TGR-1202的合成(实施例B1)并且还描述了这种分子抑制、调控和/或调节PI3K的信号转导的治疗活性。

发明内容

[0008] 本发明涉及选择性PI3K δ 抑制剂(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(TGR-1202)(例如,(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(TGR-1202)的对甲苯磺酸盐(PTSA)(例如,(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮4-甲苯磺酸盐)的新固态形式。

[0009] 本发明人已经发现,具有某些粒度的TGR-1202的PTSA盐颗粒在口服施用后展示出增强的溶解度和药代动力学性质。

[0010] 在一个实施方案中,PTSA盐具有约5至约50 μm ,如约5至约25 μm 或约5至约15 μm 的d

(0.9)。PTSA盐也可具有约1至约10 μm , 如约2.0至约10 μm , 约1至约5 μm , 或约2.0至约5 μm 的d(0.5)。PTSA盐可具有约0.5至约1.5 μm , 如约0.5至约1.0 μm 的d(0.1)。

[0011] 在另一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有约1至约10 μm , 如约2.0至约10 μm , 约1至约5 μm , 或约2.0至约5 μm 的d(0.5)。PTSA盐也可具有约0.5至约1.5 μm , 如约0.5至约1.0 μm 的d(0.1)。PTSA盐可具有约5至约50 μm , 如约5至约25 μm 或约5至约15 μm 的d(0.9)。

[0012] 再一个实施方案中, PTSA盐具有约0.5至约1.5 μm , 如约0.5至约1.0 μm 的d(0.1)。PTSA盐也可具有约5至约50 μm , 如约5至约25 μm 或约5至约15 μm 的d(0.9)。PTSA盐可具有约5至约50 μm , 如约5至约25 μm 或约5至约15 μm 的d(0.9)。

[0013] 在另一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有一定粒度分布(PSD), 其中

[0014] (i) d(0.1)为约0.5至约1.5 μm , d(0.5)为约2.0至约10 μm 并且d(0.9)为约5.0至约50 μm ;

[0015] (ii) d(0.1)为约0.5至约1.5 μm , d(0.5)为约2.0至约5.0 μm 并且d(0.9)为约5.0至约50 μm ;

[0016] (iii) d(0.1)为约0.5至约1.5 μm , d(0.5)为约2.0至约10 μm 并且d(0.9)为约5.0至约25 μm ;或

[0017] (iv) d(0.1)为约0.5至约1.0 μm , d(0.5)为约2.0至约5 μm 并且d(0.9)为约5.0至约15 μm 。

[0018] 再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有一定粒度分布(PSD), 其中d(0.1)为约0.5至约1.5 μm , d(0.5)为约2.0至约10 μm 并且d(0.9)为约5.0至约50 μm 。

[0019] 再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有一定粒度分布(PSD), 其中d(0.1)为约0.5至约1.5 μm , d(0.5)为约2.0至约5.0 μm 并且d(0.9)为约5.0至约50 μm 。

[0020] 再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有一定粒度分布(PSD), 其中d(0.1)为约0.5至约1.0 μm , d(0.5)为约2.0至约10.0 μm 并且d(0.9)为约5.0至约15 μm 。

[0021] 再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有一定粒度分布(PSD), 其中d(0.1)为约0.5至约1.0 μm , d(0.5)为约2.0至约5.0 μm 并且d(0.9)为约5.0至约15 μm 。

[0022] 再一个实施方案中, 至多5%、至多3%、至多2%或至多1%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于1.0微米的粒度。同时, 至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于100微米的粒度。在一个特定实施方案中, TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1), 约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约50 μm 的d(0.9)。在另一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1), 约2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约50 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1), 约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约25 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐具有约0.5至约1.0 μm 的d(0.1), 约2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约15 μm 的d(0.9)。

[0023] 再一个实施方案中, 至多5%、至多3%、至多2%或至多1%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于1.0微米的粒度。同时, 至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于50微米的粒度。在一个特定实施方案中, TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1), 约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约50 μm 的d(0.9)。在另一个实施方案中, TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1), 约

2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约50 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1),约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约25 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐具有约0.5至约1.0 μm 的d(0.1),约2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约15 μm 的d(0.9)。

[0024] 再一个实施方案中,至多5%、至多3%、至多2%或至多1%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于1.0微米的粒度。同时,至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于25微米的粒度。在一个特定实施方案中,TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1),约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约25 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐具有约0.5至约1.0 μm 的d(0.1),约2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约15 μm 的d(0.9)。

[0025] 再一个实施方案中,至多5%、至多3%、至多2%或至多1%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于1.0微米的粒度。同时,至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%的TGR-1202的PTSA盐颗粒具有小于15微米的粒度。在一个特定实施方案中,TGR-1202的PTSA盐还具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1),约2.0至约10 μm 的d(0.5)和约5.0至约25 μm 的d(0.9)。再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐具有约0.5至约1.01 μm 的d(0.1),约2.0至约5.0 μm 的d(0.5)和约5.0至约15 μm 的d(0.9)。

[0026] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出基本上如图1所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱(下文称为形式A)。

[0027] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出在约154 $^{\circ}\text{C}$ 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱(形式A)。

[0028] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出的XRPD图谱展示出一个或多个选自5.0、10.1、15.9、16.1、16.3、20.0、22.1和 24.4 ± 0.05 、0.1或 $0.2^{\circ}2\theta$ 的峰。例如,所述盐可展示出具有选自5.01、10.09、15.91、16.13、16.34、20.00、22.06和 24.42 ± 0.05 、0.1或 $0.2^{\circ}2\theta$ 的一个或多个峰如2、3、4、5、6、7或8个峰的XRPD图谱。

[0029] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出基本上如图2所示的XRPD图谱(下文称为形式B)。

[0030] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出在约146 $^{\circ}\text{C}$ 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱(形式B)。

[0031] 再一个实施方案中,TGR-1202的PTSA盐展示出具有选自5.0、10.1、22.1和 24.5 ± 0.05 、0.1或 $0.2^{\circ}2\theta$ 的一个或多个峰的XRPD图谱。例如,所述盐可展示出具有选自5.04、10.13、22.11和 24.45 ± 0.05 、0.1或 $0.2^{\circ}2\theta$ 的一个或多个峰的XRPD图谱。

[0032] 再一个实施方案是TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B,其具有由约0.5至约1.5 μm 的d(0.1),约2.0至10 μm 的d(0.5)和约5至约50 μm 的d(0.9)定义的粒度分布(PSD)。

[0033] 再一个实施方案是TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B,其具有由约0.5至约1.5 μm 的d(0.1),约2.0至约5 μm 的d(0.5)和约5至约25 μm 的d(0.9)定义的粒度分布(PSD)。

[0034] 再一个实施方案是TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B,其具有由约0.5至约1.0 μm 的d(0.1),约2.0至约5 μm 的d(0.5)和约5至约15 μm 的d(0.9)定义的粒度分布(PSD)。

[0035] 本发明还提供了包含根据本文描述的任一实施方案(例如,具有正如本文任一实施方案所定义的粒度分布)的TGR-1202的PTSA盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0036] 本发明还提供了包含如本文任一实施方案中所描述的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0037] 本发明还提供了包含具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0038] 另一个实施方案是具有基本上如图2所示的XRPD图谱的TGR-1202的PTSA盐,其适合用于药物组合物中用于治疗PI3K相关疾病、病症或疾患,例如增生性疾病如癌症。

[0039] 另一个实施方案是具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐,其适合用于药物组合物中用于治疗PI3K相关疾病、病症或疾患,例如增生性疾病如癌症。

[0040] 本发明还提供了包含具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。该药物组合物还可包含一种或多种另外的活性成分,如其它活性剂(如抗癌剂和下面讨论的活性剂)。

[0041] 本发明还提供了包含具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。该药物组合物还可包含一种或多种另外的活性成分,如其它活性剂(如抗癌剂和下面讨论的活性剂)。

[0042] 一个实施方案是包含如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐和一种或多种增溶剂(如羟丙基- β -环糊精(hydroxypropyl betadex))的固体口服药物组合物(如片剂)。PTSA盐与增溶剂(如羟丙基- β -环糊精)的重量比范围可为约1.5:1至约1:1.5。该组合物还可包括一种或多种选自以下的赋形剂:助悬剂(如羟丙基纤维素)、分散剂(如微晶纤维素)、崩解剂(如交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂(如硬脂酸镁)和前述任何赋形剂的任何组合。

[0043] 在另外的实施方案中,如本文任一实施方案中所定义的PTSA盐具有至少约60%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%、至少约99.5%或至少约99.9%的对映体过量(e.e.)。

[0044] 再一个实施方案是TGR-1202的结晶PTSA盐,其中(i)结晶盐展示出具有选自5.0、10.1、22.1和 $24.5 \pm 0.2^\circ 2$ 的一个或多个峰(如2、3或4个峰)的XRPD图谱并且(ii)结晶盐基本上不含PTSA盐的其它固态形式。

[0045] 再一个实施方案是TGR-1202的结晶PTSA盐,其中(i)结晶盐展示出具有选自5.0、10.1、22.1和 $24.5 \pm 0.2^\circ 2$ 的一个或多个峰(如2、3或4个峰)的XRPD图谱并且(ii)结晶盐含有少于5%(如少于4%、少于3%、少于2%或少于1%)的PTSA盐的其它固态形式。

[0046] 另一方面,本发明涉及一种制备TGR-1202的结晶PTSA盐(即,(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的对甲苯磺酸盐)的方法。在一个实施方案中,所述方法包括从TGR-1202的PTSA盐和醚类溶剂的混合物中去除溶剂,所述醚类溶剂例如叔丁醚、乙醚、二乙二醇二乙醚、异丙醚、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷、乙基叔丁醚、甲氧基乙烷、2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇、甲基叔丁醚、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃和四氢吡喃。优选在去除溶剂之前搅拌混合物(例如,3、6、12小时或更多时间)。溶剂可通过干燥去除。在一个优选实施方案中,所述方法包括搅拌、过滤和干燥TGR-1202的PTSA盐和醚类溶剂的混合物。该混合物优选为悬浮液,例如可通过使TGR-1202的PTSA盐悬浮在醚类溶剂中而形成。

[0047] 另一方面,本发明涉及在有需要的患者中通过向该患者施用有效量的如本文所描

述(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)并且具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布)的TGR-1202的PTSA盐抑制PI3K δ 的方法。

[0048] 再一个实施方案是在患者中通过向该患者施用有效量的如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)治疗、预防和/或抑制PI3K蛋白激酶介导的疾病、病症或疾患(如癌症或其它增生性疾病或病症)的方法。

[0049] 再一个实施方案是在患者中通过向该患者施用有效量的如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)治疗PI3K相关疾病、病症或疾患的方法。在一个实施方案中,施用的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B的量足以通过抑制PI3K δ 治疗PI3K相关疾病、病症或疾患。

[0050] 本发明的再一个实施方案是通过向需要此类治疗的患者施用有效量的如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)治疗增生性疾病的方法。在一个实施方案中,施用的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B的量足以通过抑制PI3K δ 治疗增生性疾病。

[0051] 本发明的再一个实施方案是通过与至少一种其它抗癌剂组合(同时或依次),向需要此类治疗的患者施用有效量的如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)治疗增生性疾病的方法。在一个实施方案中,施用的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)的量足以通过抑制PI3K δ 治疗(或利于治疗)增生性疾病。

[0052] 再一个实施方案是在患者中治疗PI3K相关疾病、病症或疾患的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用有效量的如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B),其任选地与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。在特定实施方案中,该组合物包含治疗有效量的根据本文任一实施方案的用于治疗PI3K相关疾病、病症或疾患的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B(例如,具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)。

[0053] 具体实施方案提供了在患者中治疗癌症的方法,其包括向患者施用包含任选与至少一种药学上可接受的赋形剂混合的,如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐(例如,TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)的药物组合物。在特定实施方案中,该组合物由治疗有效量的根据本文任一实施方案的用于患者中治疗癌症的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B(例如,具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)组成。

[0054] 根据本文任一实施方案的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B(例如,具有如本文任一实施方案中所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)在各种癌症的治疗中有效,所述癌症包括但不限于以下:

[0055] • 癌,包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、喉癌、口腔癌、胃肠道癌(食道癌、胃癌、胰腺癌)、脑癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、血癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);

[0056] • 淋巴系造血系统肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤(Burkett's lymphoma);

[0057] • 髓系造血系统肿瘤,包括急性和慢性髓性白血病、骨髓发育异常综合征和前髓

细胞性白血病；

[0058] • 间叶细胞来源的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0059] • 中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；

[0060] • 其它肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌和卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)。

[0061] 本文描述为凋亡调节剂的TGR-1202的PTSA盐(包括结晶形式B)在癌症(包括但不限于本文提到的那些类型)的治疗、预防和抑制中 useful。

[0062] 本文描述的TGR-1202的PTSA盐(包括结晶形式B)在癌症的化学预防中 useful。化学预防涉及通过阻断始发突变事件，阻断已经遭受损伤的恶性肿瘤细胞的进展，或抑制肿瘤复发来抑制侵袭性癌的发展。PTSA盐，包括其形式B，在抑制肿瘤血管生成和转移中也有用。本发明的一个实施方案是在患者中通过施用有效量的TGR-1202的PTSA盐(如TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)抑制肿瘤血管生成或转移的方法。

[0063] 本发明的另一个实施方案是治疗免疫系统相关的疾病(例如，自身免疫性疾病)、涉及炎症的疾病或病症(例如，哮喘、慢性阻塞性肺疾病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、肾小球性肾炎、神经炎症性疾病、多发性硬化、葡萄膜炎和免疫系统疾病)、癌症或其它增生性疾病、肝脏疾病或病症或肾脏疾病或病症的方法。所述方法包括施用有效量的本发明的一种或多种化合物。

[0064] 可用本发明的化合物治疗的免疫性病症的实例包括但不限于银屑病、类风湿性关节炎、脉管炎、炎症性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎症性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种或异种移植(器官、骨髓、干细胞及其它细胞和组织)移植排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、炎症性疾病、I型糖尿病、特发性肺纤维化(IPF)(或隐源性纤维化肺泡炎(CFA)或特发性纤维化间质性肺炎)、肺纤维化、皮炎、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、甲状腺炎(例如，桥本氏(Hashimoto's)和自身免疫性甲状腺炎)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、过敏性结膜炎和特应性皮炎。

[0065] 本发明的再一个实施方案是在患者中通过施用治疗有效量的本发明的化合物治疗白血病的方法。例如，本发明的化合物对治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性髓性白血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)和惰性非霍奇金淋巴瘤(I-NHL)有效。

[0066] 在前述治疗方法中，一种或多种另外的活性剂可与TGR-1202的PTSA盐，如本文任一实施方案中所描述的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B一起施用。例如，如本文任一实施方案中所描述的TGR-1202的PTSA盐与已知的抗癌治疗如化学疗法、放射疗法、生物疗法、骨髓移植、干细胞移植或任何其它抗癌疗法或与单独或组合的一种或多种细胞抑制剂、细胞毒性剂或抗癌剂或靶向疗法组合有用，所述试剂例如但不限于，例如DNA相互作用剂，如氟达拉滨(fludarabine)、顺铂(cisplatin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、苯达莫司汀(bendamustine)或多柔比星(doxorubicin)；烷化剂，如环磷酰胺(cyclophosphamide)；拓扑异构酶II抑制剂，如依托泊苷(etoposide)；拓扑异构酶I抑制剂，如CPT-11或拓扑替康(topotecan)；自然存在或合成的微管蛋白相互作用剂，如紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛

(docetaxel)或埃博霉素(epothilone)(例如伊沙匹隆(ixabepilone));激素剂,如他莫昔芬(tamoxifen);胸苷酸合成酶抑制剂,如5-氟尿嘧啶;抗代谢物,如甲氨蝶呤(methotrexate);其它酪氨酸激酶抑制剂如易瑞沙(Iressa)和OSI-774;血管生成抑制剂;EGF抑制剂;VEGF抑制剂;CDK抑制剂;SRC抑制剂;c-Kit抑制剂;Her1/2抑制剂和针对生长因子受体的单克隆抗体如爱必妥(erbitux)(EGF)和赫赛汀(herceptin)(Her2);CD20单克隆抗体如利妥昔单抗(rituximab)、ublitumab(TGR-1101)、奥法木单抗(ofatumumab)(HuMax;Intracel)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、GA101(奥比妥珠单抗(obinutuzumab))、AME-133v(LY2469298,应用分子进化基金会(Applied Molecular Evolution))、ocaratumumab(Mentrik Biotech)、PR0131921、托西莫单抗(tositumomab)、hA20(Immunomedics, Inc.)、替伊莫单抗(ibritumomab-tiuxetan)、BLX-301(Biolex Therapeutics)、美罗华(Reditux)(Dr.Reddy's Laboratories)和PR070769(W02004/056312中有描述);其它B细胞靶向单克隆抗体如贝利木单抗(belimumab)、阿塞西普(atacept)或融合蛋白如blisibimod和BR3-Fc;其它单克隆抗体如阿仑珠单抗(alemtuzumab);CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱(vincristine)、泼尼松(prednisone));R-CHOP(利妥昔单抗-CHOP);hyperCV AD(超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松(dexamethasone)、甲氨蝶呤、阿糖胞苷);R-hyperCV AD(利妥昔单抗-hyperCV AD);FCM(氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌(mitoxantrone));R-FCM(利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌);硼替佐米(bortezomib)和利妥昔单抗;替西罗莫司(temsirolimus)和利妥昔单抗;替西罗莫司和**Velcade[®]**;碘-131托西莫单抗(tositumomab)(**Bexxar[®]**)和CHOP-CVP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松);R-CVP(利妥昔单抗-CVP);ICE(异环磷酰胺(iphosphamide)、卡铂(carboplatin)、依托泊苷);R-ICE(利妥昔单抗-ICE);FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗);FR(氟达拉滨、利妥昔单抗);和D.T.PACE(地塞米松、沙利度胺(thalidomide)、顺铂、阿霉素(adriamycin)、环磷酰胺、依托泊苷);及其它蛋白激酶调节剂。

[0067] 如本文任一实施方案中描述的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B与一种或多种类固醇抗炎药物、非甾体抗炎药物(NSAID)或免疫选择性抗炎衍生物(ImSAID)组合有用。

附图说明

[0068] 图1是通过实施例1描述的方法制备的TGR-1202的PTSA盐(形式A)的XRPD谱。

[0069] 图2是通过实施例2描述的方法制备的TGR-1202的PTSA盐(形式B)的XRPD谱。

[0070] 图3是通过实施例1描述的方法制备的TGR-1202的PTSA盐(形式A)的DSC轨迹。

[0071] 图4是通过实施例2描述的方法制备的TGR-1202的PTSA盐(形式B)的DSC轨迹。

具体实施方式

[0072] 如本文中所用,除非另有说明,否则以下定义应适用。

[0073] 当本文将范围用于物理性质如分子量或化学性质如化学式时,旨在包括范围的所有组合和子组合及其中的具体实施方案。术语“约”在指数值或数值范围时,意指所指的数值或数值范围是在实验可变性(或在统计实验误差)范围内的近似值,因此该数值或数值范

围例如可在规定数值或数值范围的1%和15%之间变化。术语“包含”(和有关术语如“包含”或“具有”或“包括”)包括那些实施方案,例如“由”或“基本上由”所述特征“组成”的任何物质组成、组合物、方法或工艺等的实施方案。

[0074] 以下缩写和术语在全篇中具有指定含义:PI3-K=磷脂酰肌醇3-激酶;和AIDS=获得性免疫缺陷综合征。

[0075] 除非另有说明,否则本文使用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0076] 术语“细胞增殖”是指细胞数量由于分裂而变化的现象。该术语还涵盖细胞形态与增殖信号一致变化(例如,尺寸增大)的细胞生长。

[0077] 术语“联合施用”、“与……组合施用”及其语法同等成分,如本文中所示,涵盖向动物施用两种或更多种试剂,使得在动物中同时存在两种试剂和/或其代谢物。联合施用包括在单独的组合物中同时施用,在单独的组合物中在不同时间施用,或在存在两种试剂的一种组合物中施用。

[0078] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文描述的化合物足以实现预期用途,包括但不限于疾病治疗的那个量。治疗有效量可根据预期用途(体外或体内)或治疗的受试者和疾病状态,例如受试者的重量和年龄、疾病状态的严重程度、施用方式等改变,这可由本领域的普通技术人员容易地测定。该术语还适用于会在靶细胞中诱导特定反应,例如血小板粘附和/或细胞迁移减少的剂量。具体剂量将根据所选特定化合物、要遵照的给药方案、是否与其它化合物组合施用、施用时间、施用的组织及携带其的物理递送系统改变。

[0079] 如本文中所示,术语“治疗”是指获得有益或所需结果,包括但不限于治疗益处和/或预防益处的方法。治疗益处意指治疗的潜在病症的根除或改善。同样,随着与潜在病症相关的一种或多种生理症状的根除或改善而实现治疗益处,以致尽管患者可能仍受到潜在病症折磨,但是在患者中观察到好转。对于预防益处而言,可向处于发展特定疾病风险的患者,或向报告疾病的一种或多种生理症状的患者施用所述组合物,即使可能尚未做这种疾病的诊断。

[0080] “治疗益处”,如同本文使用该术语那样,涵盖如以上所讨论的治疗益处和/或预防益处。预防益处包括延迟或消除疾病或疾患的出现,延迟或消除疾病或疾患症状的发作,减缓、中止或逆转疾病或疾患的进展,或其任何组合。

[0081] 术语“受试者”或“患者”是指动物,如哺乳动物,例如人。本文描述的方法可以在人类治疗和兽医应用两种中都有用。在一些实施方案中,患者为哺乳动物,并且在一些实施方案中,患者为人。对于兽用而言,术语“受试者”和“患者”包括但不限于家畜,包括牛、绵羊、猪、马和山羊;宠物如狗和猫;奇异和/或动物园动物;实验室动物,包括小鼠、大鼠、兔、豚鼠和仓鼠;和家禽如鸡、火鸡、鸭和鹅。

[0082] “放射疗法”是指使用从业者已知的方法和组合物使患者暴露于辐射发射体如发射 α 粒子的放射性核素(例如,镭和钷放射性核素)、低线性能量转移(LET)辐射发射体(即, β -发射体)、转换电子发射体(例如,铯-89和钷-153-EDTMP)或高能辐射,包括但不限于x-射线、 γ 射线和中子。

[0083] “信号转导”是期间将刺激或抑制信号传输到并进入细胞内以引起胞内反应的过程。信号转导途径的调节剂是指调节映射到相同特定信号转导途径的一种或多种细胞蛋白的活性的化合物。调节剂可增加(激动剂)或阻遏(拮抗剂)信号分子的活性。

[0084] 术语“选择性抑制”应用于生物活性剂时是指试剂通过与靶标的直接或间接相互作用,与非靶标信号活性相比,选择性降低靶标信号活性的能力。

[0085] 如本文中所示,术语“PI3-激酶 δ 选择性抑制剂”通常是指比PI3K家族的其它同功酶(α 、 β 和 γ)更有效地抑制PI3-激酶 δ 同功酶的活性的化合物。例如,PI3-激酶 δ 选择性抑制剂可指对于 δ I型PI3-激酶展示出的50%抑制浓度(IC50)比该抑制剂对其它I型PI3-激酶(即, α 、 β 和 γ)的IC50低至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍或更低的化合物。

[0086] PI3-激酶 δ 的抑制在各种疾患的治疗中可具有治疗益处,例如特征在于炎症反应的疾患,包括但不限于自身免疫性疾病、过敏性疾病和关节炎疾病。重要的是,PI3-激酶 δ 功能的抑制似乎并不影响生物功能如活力和繁殖力。

[0087] “炎症反应”如本文中所示,特征在于发红、发热、肿胀和疼痛(即,炎症)并且通常涉及组织损伤或破坏。炎症反应通常是由组织损伤或破坏引起的局部化、保护性反应,其起到破坏、稀释或隔开(隔绝)有害剂和损伤组织的作用。炎症反应与白细胞和/或白细胞(例如,嗜中性粒细胞)趋化性显著相关。炎症反应可由病原生物和病毒、非传染性方式如创伤或心肌梗塞或中风后的再灌注、对外源抗原的免疫应答及自身免疫性疾病引起。适于用根据本发明的方法和化合物治疗的炎症反应涵盖与特异性防御系统的反应相关的疾患以及与非特异性防御系统的反应相关的疾患。

[0088] 本发明的治疗方法包括治疗与炎症细胞活化相关的疾患的方法。“炎症细胞活化”是指在炎症细胞(包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、粒细胞(多形核白细胞,包括嗜中性粒细胞、嗜碱细胞和嗜曙红细胞)、肥大细胞、树突细胞朗格汉斯细胞(Langerhans cell)和内皮细胞)中,通过刺激物(包括但不限于细胞因子、抗原或自身抗体)诱导增殖细胞反应,生成可溶性介质(包括但不限于细胞因子、氧自由基、酶、前列腺素或血管活性胺),或细胞表面表达新的或更多量的介质(包括但不限于主要组织相容性抗原或细胞粘附分子)。本领域的技术人员将认识到,这些细胞中的这些表型之一或组合的活化可促成炎症疾患的引发、永存化或恶化。

[0089] “自身免疫疾病”如本文中所示是指其中组织损伤与体液或细胞介导的对身体自身的组成部分的应答相关的任一类病症。

[0090] “移植排斥”如本文中所示是指针对移植组织(包括器官或细胞(例如,骨髓),其特征在在于移植的和周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少)的免疫应答。

[0091] “过敏性疾病”如本文中所示是指由变态反应引起的任何症状、组织损伤或组织功能丧失。

[0092] “关节炎疾病”如本文中所示是指特征在于可归因于多种病因的关节炎性病变的任何疾病。

[0093] “皮炎”如本文中所示是指特征在于可归因于多种病因的皮肤炎症的一大类皮肤疾病中的任一种。

[0094] 如本文中所示,术语分散于液体中的粉末或粒状材料或颗粒的“粒度分布”,是定义根据尺寸分选的存在颗粒的相对量的值列表或数学函数。 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 值表明10%、50%和90%的测量颗粒小于或等于规定尺寸。例如,值 $d(0.1) = 3$ 、 $d(0.5) = 10$ 和 $d(0.9) = 100$ 意指10%的颗粒小于或等于 $3\mu\text{m}$,50%的颗粒小于或等于 $10\mu\text{m}$ 并且90%的颗粒小于或等于 $100\mu\text{m}$ 。

[0095] 术语d(0.1)、d(0.5)和d(0.9)是指允许样品总共所有颗粒的10%、50%和90%通过的单个概念筛的筛孔尺寸。因此d(0.1)=2-100 μm 表明定义样品中10%最小颗粒的粒度范围的上限介于2 μm 至100 μm 之间。因此总颗粒的10%具有不超过d(0.1)的粒度,在这种情况下意味着它们具有2 μm 至100 μm 的最大尺寸。

[0096] 药物组合物

[0097] 本发明提供了包含如本文所描述的TGR-1202的PTSA盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。例如,TGR-1202的PTSA盐可具有本文描述的粒度分布和/或本文描述的结晶特性。

[0098] 一方面,本发明提供了包含根据本文任一实施方案的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B(例如,具有如本文任一实施方案所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物包括治疗有效量的根据本文任一实施方案的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B(例如,具有如本文任一实施方案所定义的粒度分布的TGR-1202的PTSA盐的结晶形式B)。该药物组合物可包括如本文所描述的一种或多种另外的活性成分。

[0099] 赋形剂可选自稀释剂、填充剂、盐、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、分散剂、助悬剂、润湿剂、控释基质、着色剂、调味剂、缓冲剂、稳定剂、增溶剂及其组合。

[0100] 本发明的药物组合物可单独地或与一种或多种其它活性剂组合施用。需要时,可将主题化合物和其它试剂混合成制剂或可将两种组分配制成单独的制剂以单独地或同时呈组合使用。

[0101] 本文描述的TGR-1202的PTSA盐和药物组合物可以通过使得能够将TGR-1202递送到作用部位的任何途径施用,如口服、含服、鼻内、局部(例如,经皮)、十二指肠内、肠胃外(包括静脉内、动脉内、肌肉内、血管内、腹腔内或通过注射或灌注)、皮内、通过乳房内、鞘内、眼内、眼球后、肺内(例如雾化药物)或皮下(包括贮库施用以便长期释放,例如嵌入脾包膜下、脑部或角膜内)、舌下、肛门、直肠、阴道或通过手术植入(例如,嵌入脾包膜下、脑部或角膜内)

[0102] 所述组合物可呈固体、半固体、液体或气体形式施用,或可呈干粉,如冻干形式。药物组合物可包装成便于递送的形式,包括例如固体剂型如胶囊、小袋、扁囊剂、明胶、纸袋、片剂、栓剂、粒剂、丸剂、锭剂或糖锭。包装类型通常将取决于所需施途径。正如经皮制剂一样,还考虑到了可植入持续释放制剂。

[0103] 要施用的TGR-1202的PTSA盐的量取决于治疗的哺乳动物、病症或疾患的严重程度、施用速率、化合物的配置和处方医师的判断。然而,按单剂量或分剂量,有效剂量在约0.001至约100mg/kg体重/天,优选约1至约35mg/kg/天的范围内。对于70kg的人而言,这将总计约0.05至7g/天,优选约0.05至约2.5g/天。本文描述的TGR-1202的PTSA盐的有效量可呈单个剂量或多个剂量施用(例如,每天两次或三次)。

[0104] 本文描述的TGR-1202的PTSA盐可与抗癌剂(例如,化疗剂)、治疗性抗体和放射治疗中的一种或多种组合使用。

[0105] 本文描述的TGR-1202的PTSA盐可连同起到减轻炎症疾患(如脑脊髓炎)、哮喘和本文描述的其它疾病的症状的作用的其它试剂一起配制或施用。这些试剂包括非甾体抗炎物(NSAID)。

[0106] 各种药物组合物的制备在本领域中已知。参见,例如,Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G.编,Handbook of Clinical Drug Data,第10版,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编,Principles of Drug Action,第3版,Churchill Livingstone,New York,1990;Katzung 编,Basic and Clinical Pharmacology,第9版,McGraw Hill,2003;Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第10版,McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第32版(The Pharmaceutical Press,London,1999),其全部通过引用整体并入本文。

[0107] 在一个实施方案中,本文描述的TGR-1202的PTSA盐按选择以在血液中产生介于约20至5,000ng/mL之间的化合物浓度,并且在施用后约6至24小时期间保持此浓度的剂量施用。在另一个特定实施方案中,选择剂量大小和频率以在血液中达到介于约50至2,500ng/mL之间的化合物浓度并且从施用时开始约6至24小时期间保持该浓度。在一些实施方案中,选择剂量大小和频率以在施用之后在血液中达到介于约100至1,500ng/mL之间的TGR-1202浓度。在一些实施方案中,选择剂量大小和频率以从施用时开始约6至24小时期间在血液中达到介于约100至750ng/mL之间的TGR-1202浓度。在其它实施方案中,选择剂量大小和频率以达到为至少约300ng/mL而不超过约10,000ng/mL的TGR-1202的PTSA盐的 C_{max} 血浆水平。

[0108] 治疗方法

[0109] 本发明还提供了使用本发明的化合物和药物组合物治疗病状的方法,病状包括但不限于与一种或多种类型的PI3激酶功能障碍相关的疾病。

[0110] 例如,国际公布第WO 2001/81346、WO 2010/123931、WO 2010/0111432和WO 2010/057048号和美国公布第US 2005/043239号中描述了由PI3 δ 激酶活性介导的疾患和病症的详细描述,每个公布通过引用整体并入本文用于所有目的。

[0111] 本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。在一个实施方案中,本发明提供了在哺乳动物中治疗炎症性病症,包括自身免疫性疾病的方法。该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0112] 将认识到本发明的治疗方法在人类医学和兽医学领域有用。因此,待治疗的个体可以是哺乳动物,优选为人,或其它动物。对于兽用而言,个体包括但不限于家畜,包括牛、绵羊、猪、马和山羊;宠物如狗和猫;奇异和/或动物园动物;实验室动物,包括小鼠、大鼠、兔、豚鼠和仓鼠;和家禽如鸡、火鸡、鸭和鹅。

[0113] 本发明还涉及在受试者中治疗过度增生性病症的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗癌症如急性髓性白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、成视网膜细胞瘤、眼内黑素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃部癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、肾癌、肾脏癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌、甲状腺癌、CNS、PNS、AIDS相关(例如,淋巴瘤和卡波西肉瘤)或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌性过度增生性病症如皮肤的良性增生(例如,银屑病)、再狭窄或前列腺增生(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0114] 实施例

[0115] 下面提供的实施例和制剂进一步说明和例证制备本发明的化合物和组合物的方

法。应理解本发明的范围不以任何方式受以下实施例和制剂范围的限制。

[0116] XPRD图谱是在装备有Cu LFF X射线管(45kV,40mA)的X'PertPRO MPD衍射计上使用以下测量参数获得的:

[0117] 扫描模式:连续

[0118] PSD模式:扫描

[0119] PSD长度:2.12o2 θ

[0120] 扫描范围:2.5至40o2 θ

[0121] 步长:0.017/步

[0122] 扫描步进时间:12.065秒

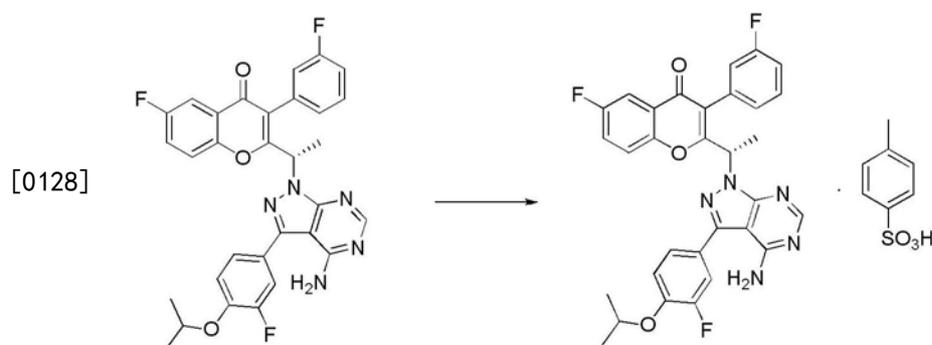
[0123] 发散狭缝类型:自动

[0124] 入射光束单色:否

[0125] 旋转:是

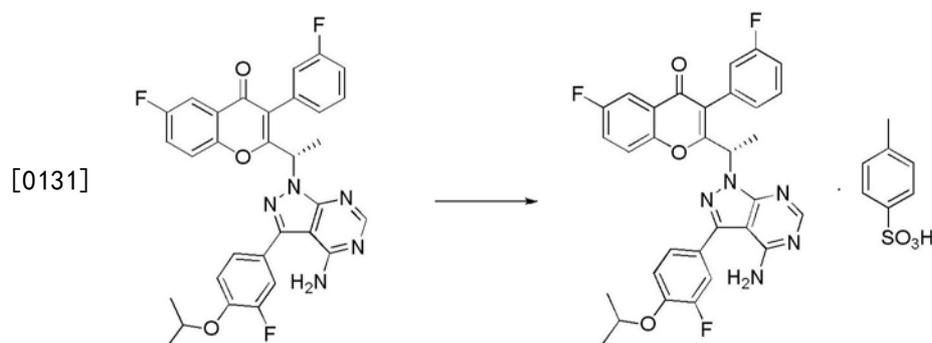
[0126] DSC谱是在DSCQ2000 V24.11Build 124上获得的。

[0127] 实施例1:TGR-1202的PTSA盐(形式A)的制备



[0129] 在装有56.8升丙酮的反应器内装入7100g的TGR-1202并在环境温度下搅拌。添加4680g对甲苯磺酸并且在60-65°C的温度下加热反应混合物约6小时。通过减压蒸馏去除溶剂获得湿残余物。为湿残余物脱气并使其冷却到<20°C。然后添加大约142升乙醚并且搅拌所得混合物过夜,然后过滤以获得固体物质,用乙醚洗涤固体物质并且在真空中干燥以得到固体物质。使固体物质重新悬浮在乙醚中,搅拌6小时,然后过滤以得到固体物质,随后使固体物质溶于56.8升丙酮中,通过HiFlow床过滤,并且减压浓缩。将所得残留物质与水搅拌过夜,然后过滤并真空干燥以得到6600g TGR-1202的PTSA盐。HPLC:99.21%且手性纯度为99.64:0.36(S:R)。

[0130] 实施例2:TGR-1202的PTSA盐(形式B)的制备



[0132] 在装有8升丙酮的反应器内装入1000g的TGR-1202并在环境温度下搅拌。然后添加

666g对甲苯磺酸并且在60–65℃的温度下加热反应混合物约6小时。通过减压蒸馏去除溶剂获得湿残余物。为湿残余物脱气并使其冷却到<20℃。然后添加大约20升乙醚并且搅拌所得混合物过夜,然后过滤以获得固体物质,用乙醚洗涤固体物质并且在真空中干燥以得到固体物质,然后真空干燥固体物质以得到1150g TGR-1202的PTSA盐。HPLC:99.33%且手性纯度为99.61:0.39(S:R)。

[0133] 表1列出了实施例1和2的产物的XRPD图谱峰和相对峰强度。

[0134] 表1

[0135]

实施例 1		实施例 2	
2θ	相对强度 (%)	2θ	相对强度 (%)
5.0111	90.45	5.0368	99.91
6.1947	17.54	6.2245	23.13

[0136]

实施例 1		实施例 2	
20	相对强度 (%)	20	相对强度 (%)
7.3344	28.14	7.3722	27.98
7.8955	23.93	7.9120	15.31
8.4677	5.77	8.4862	3.10
10.0914	95.66	10.1351	100.00
12.2407	38.58	12.2720	25.41
13.0311	18.40	12.4494	28.74
13.3639	18.53	13.0607	18.06
15.9118	43.52	13.3947	6.18
16.1260	62.05	15.9313	18.53
16.3442	43.31	16.1429	30.80
17.3580	33.21	16.3476	17.15
17.7652	36.83	16.7829	3.73
18.1828	34.80	17.0690	9.84
19.0276	20.04	17.3057	9.38
19.5461	38.96	17.4929	9.78
20.0004	50.44	17.7730	16.33
20.8037	38.08	18.2136	15.19
21.1204	27.38	18.4160	12.24
21.7227	32.60	18.7137	6.65
22.0621	78.29	19.1252	12.24
22.8416	33.03	19.6214	21.10
23.1627	26.64	20.0040	25.77
24.4157	100.00	20.8028	15.49
25.3391	39.04	21.1629	11.75
26.9321	23.79	21.4304	8.00
27.8349	14.56	21.7505	13.89

实施例 1		实施例 2	
20	相对强度 (%)	20	相对强度 (%)
28.4163	12.04	22.1114	47.85
29.2666	25.40	22.8531	9.68
30.3829	10.40	23.1912	10.23
34.2390	3.40	24.4503	62.76
35.8360	4.32	25.0031	15.78
38.0065	6.35	25.4128	18.58
38.9170	1.78	26.6621	4.52
		26.9692	14.35
		27.4037	4.15
		27.8432	9.39
		28.5253	6.78
		29.3252	17.35
		29.6443	6.08
		30.4781	5.95
		31.1600	1.72
		32.5213	2.02
		32.9371	2.57
		34.1290	1.91
		35.6680	3.36
		36.0502	2.33
		36.7594	2.46
		37.1729	1.34
(也参见图 1)		(也参见图 2)	

[0137]

[0138] 表1A列出了实施例1和2中制备的PTSA盐的DSC吸热。

[0139] 表1A

[0140]

实施例1	实施例2
°C	°C

153.66	145.66
--------	--------

[0141] 实施例3:粒度分析

[0142] 如下所述使用带有Scirocco 2000干粉系统的Malvern Master Sizer 2000进行实施例1和2中制备的TGR-1202的PTSA盐的粒度(PSD)分析。

[0143] 仪器参数为:

[0144] • 颗粒RI:1.50

[0145] • 吸收指数::0.1

[0146] • 遮蔽范围::1-5%

[0147] • 分析模型:通用型

[0148] • 灵敏度:正常

[0149] • 气压:2.0巴

[0150] • 进料速率:30%

[0151] • 样品测量时间:6秒

[0152] • 背景测量时间:6秒

[0153] • 测量循环数:1

[0154] 程序:将5g的TGR-1202转移到样品测量室(即,Scirocco 2000)内并启动气流。激光强度保持在70%以上。开始测量并且增加振动进料速率以便达到限度内的遮蔽。一旦遮蔽达到限度范围内,就记录测量。一式三份进行分析,并且提供的结果是三次实验的平均值。

[0155] 表2中示出了实施例1和2的产物的粒度分布(PSD)。

[0156] 表2

TGR-1202 的 PTSA 盐			
实施例	d(0.1) µm	d(0.5) µm	d(0.9) µm
实施例 1	8.01	147.41	510.73
实施例 2	1.07	3.98	12.18

[0158] 实施例4:TGR-1202的PTSA盐的压片

[0159] 制备含有200mg(按游离碱形式计算)实施例1和2的TGR-1202的PTSA盐的片芯以便研究其溶解特性。这些配方分别称为实施例4a和4b。实施例3中提供了实施例1和2中制备的TGR-1202的PTSA盐的粒度分布。

[0160] 实施例4a:制备6种含有实施例1中制备的TGR-1202的PTSA盐的不同片剂(T1、T2、T3、T4、T5和T6)。

[0161] 实施例4b:制备6种含有实施例2中制备的TGR-1202的PTSA盐的不同片剂(T1、T2、T3、T4、T5和T6)。

[0162] 使用的设备:表3中示出了使用的压片设备。

[0163] 表3

阶段	设备名称	
[0164] 生产	20 或 24#筛、40#和 60#筛	
	快速混合制粒机(RMG)	
	搅拌器	
	SS 容器	
	FBD	
	带有 1.0mm SS 滤网的多磨机	
	Conta 掺和器	
[0165] 压缩	压缩机 Cadpress	
	17.8x8.8mm, 椭圆形 D-工具	
	片剂除尘器	
	金属探测器(任选)	
	包衣	包衣机
		搅拌器
		SS 容器
包装	热感应密封机	

[0166] 片剂的制备:表4中示出了片剂的配方。

[0167] 表4

配方 200mg 剂量规格(按游离碱形式计算)			
序号	成分	实施例 4a	实施例 4b
1	TGR-1202 的 PTSA 盐	260.20(盐)	260.20(盐)
2	羟丙基-β-环糊精	270.00	270.00
3	微晶纤维素 (Avicel PH101)	41.80	41.80
4	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	20.00	20.00
5	羟丙基纤维素 (Klucel LF)	6.00	6.00
6	纯化水	适量	适量
7	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	70.00	70.00
8	硬脂酸镁	2.00	2.00
	片芯重量	670.00	670.00
包衣			
9	欧巴代 II 棕(Opadry II Brown) 40L565004	--	20.10
10	纯化水	--	适量
	包衣片剂重量	--	690.10

[0169] 生产过程:片剂制备如下:

[0170] 1. 根据公式要求,分散原料量。

[0171] 2. 使API与羟丙基-β-环糊精、交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素通过#40网孔共同筛分并且收集在加工过程中的散装容器或双层聚乙烯袋中。

[0172] 3. 在搅拌下使称取量的羟丙基纤维素 (Klucel LF) 溶于不锈钢容器内的纯化水中以得到澄清溶液(粘合剂溶液)。

[0173] 4. 将步骤2的掺和物装到快速混合制粒机 (RMG) 并用切碎机在缓慢的叶轮速度下混合8分钟。

[0174] 5. 用来自步骤3的粘合剂溶液将步骤4的掺和物制粒。若需要,则再加水以获得合适稠度的颗粒。若需要,则再进行揉捏。制粒期间在需要时,进行间歇性刮除。

[0175] 6. 在流化床干燥器 (FBD) 中在不超过65°C的入口温度下干燥湿润物质,直至干燥失重 (LOD) 低于3.0%w/w。在需要时,进行间歇性刮除。

[0176] 7. 使步骤6的干燥颗粒通过24#筛并单独收集过筛颗粒。通过装备有1.0mm不锈钢滤网的多磨机使刀朝前快速碾磨24#保留的颗粒。收集碾磨的颗粒并且通过振动筛上装备的24#筛筛分。将通过24#的颗粒收集在单独的胶袋中。

[0177] 8. 若需要,则对24#保留的颗粒再重复步骤7一次。收集在加工过程中的散装容器

或双层聚乙烯袋中。

[0178] 9. 通过#40筛分交联羧甲基纤维素钠并且在Conta掺和器中在12rpm下与步骤的颗粒混合8分钟。

[0179] 10. 通过#60网孔筛分硬脂酸镁并且在Conta掺和器中在12rpm下与步骤9的掺和物混合3分钟。

[0180] 11. 将润滑颗粒卸入双层聚乙烯袋中。称取并记录润滑颗粒的重量。

[0181] 12. 用17.8x8.8mm椭圆形冲压机压缩润滑掺和物,平均重量为670.00mg/片。

[0182] 仅对实施例4b的片剂进行下面描述的包衣程序。

[0183] 13. 包衣溶液制备:将称取量的纯化水转移到装备有机械搅拌器的容器中。连续搅拌使欧巴代II棕40L565004分散在纯化水中并混合45分钟。通过100#筛或尼龙布 (nylon cloth) 过滤所得悬浮液。

[0184] 14. 将压缩片剂装到包衣锅内并继续包衣直至达到所需增重(2.5-3.5%)。

[0185] 表5和6中分别示出了实施例4a和4b的片剂加工过程中的检查(IPC)数据。

[0186] 表5

实施例 4a: IPC 数据 200mg 规格			
参数	标称值	平均值	范围
重量[mg]	670.00±5%	669.70	664.8-678.6
厚度[mm]	-	5.31	5.27-5.35
硬度[Kp]	12.0±4.0	12.2	11.2-13.1
崩解[min]	仅供记录	14-15 分钟	
易碎性	不超过 1%	0.018%	

[0188] 表6

实施例 4b: IPC 数据 200mg 规格			
参数	标称值	平均值	范围
重量[mg]	670.00±5%	671.10	650 - 683
厚度[mm]	-	--	5.33 - 5.42
硬度[Kp]	12.0±4.0	--	12.53 - 14.83
崩解[min]	仅供记录	16-17 分钟	
易碎性	不超过 1%	0.04%	

[0190] 口服片剂仍然是最有效的可用治疗方式之一。此类剂型的有效性依赖于药物在吸收进入体循环之前在胃肠道液体中的溶解。因此片剂的溶解速率与其性能有关。

[0191] 来自于实施例4a和4b的核芯的溶解使用以下参数进行:900ml含1%十二烷基硫酸钠(SLS)的0.1N HCl水溶液,桨叶装置根据USP装置1,桨叶速度为100转/分钟,并且运行次数为6(n=6)。在pH为1的介质中的溶解标准是在120分钟内不小于75%(Q=75)。下面表7中示出了溶解结果。

[0192] 表7

时间(分钟)	实施例 4a		实施例 4b	
	药物释放%	RSD	药物释放%	RSD
10	24	10.1	7	11.7
15	39	8.3	15	12.4
30	70	10.3	44	8.9
45	78	12.3	72	5.6
60	79	13.3	91	2.3
90	81	12.8	98	2.4
120	82	12.1	100	2.6

[0194] 实施例5

[0195] 药代动力学

[0196] 在人类健康志愿者中评价了片剂(实施例4a和4b)的口服生物利用度。下面提供了药代动力学研究的方案。

[0197] 所有健康受试者在给药之前禁食过夜(12小时)并且在施用试验制剂之后继续禁食至4.0小时。如实施例4a和4b所提供的,制备试验制剂(片剂)。采集血样并且置于装有抗凝血剂的微量离心管中。立即离心血样并且在-80℃以下冷冻分离的血浆样品并储存直至分析。通过LC-MS/MS分析所有样品中试验物的血浆浓度。估算药代动力学参数(即, C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 T_{max} 和 $t_{1/2}$)。

[0198] 包含根据实施例2制备的TGR-1202的PTSA盐的片剂组合物展示出比包含根据实施例1制备的TGR-1202的PTSA盐的片剂组合物高约2.5倍的 C_{max} 和大约1.9倍的曲线下面积(AUC)。下面表8中提供了结果。

[0199] 表8

人药代动力学		
参数	实施例 4a 的片剂	实施例 4b 的片剂
#健康志愿者	12	12
剂量(mg)	200	200
中位 T_{max} (小时)	2	3
C_{max} (ng/mL)	155.97	395.49
* $T_{1/2}$ (小时)	74.92	73.59
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \times \text{小时/mL}$)	5.06	9.43
AUC_{0-inf} ($\mu\text{g} \times \text{小时/mL}$)	7.28	13.92

[0201] 虽然已经参考特定实施方案描述了本发明,但是应理解这些实施方案仅仅是为了

说明本发明的原理和应用。因此应理解,在不背离如上所述本发明的精神和范围的前提下,可对说明性实施方案进行许多修改并且可以设计其它排列。意图是所附权利要求限定本发明的范围并且因此包括在这些权利要求极其等效条款范围内的方法和结构。

[0202] 本申请中引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出将每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用并入本文一样。

[0203] 本申请母案的原始权利要求作为本说明书的一部分并入本文:

[0204] 1. 一种(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的对甲苯磺酸盐,其中所述盐具有约5至约50 μm 的d(0.9)。

[0205] 2. 根据权利要求1所述的盐,其中所述盐具有约5至约25 μm 的d(0.9)。

[0206] 3. 根据权利要求1或2所述的盐,其中所述盐具有约5至约15 μm 的d(0.9)。

[0207] 4. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐具有约1至约10 μm 的d(0.5)。

[0208] 5. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐具有约2至约5 μm 的d(0.5)。

[0209] 6. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1)。

[0210] 7. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐具有约0.5至约1.0 μm 的d(0.1)。

[0211] 8. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐展示出具有选自5.0、10.1、22.1和 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 的一个或多个峰的XRPD图谱。

[0212] 9. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中所述盐展示出在约146 $^\circ\text{C}$ 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱。

[0213] 10. 根据前述权利要求中任一项所述的盐,其中对甲苯磺酸与(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的比率为约1:1。

[0214] 11. 一种(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐,其中所述结晶盐展示出具有选自5.0、10.1、22.1和 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 的一个或多个峰的XRPD图谱。

[0215] 12. 根据权利要求11所述的盐,其中所述盐展示出基本上如图2所示的XRPD图谱。

[0216] 13. 根据权利要求11或12所述的盐,其中所述盐具有约1至约10 μm 的d(0.5)。

[0217] 14. 根据权利要求11-13中任一项所述的盐,其中所述盐具有约2至约5 μm 的d(0.5)。

[0218] 15. 根据权利要求11-14中任一项所述的盐,其中所述盐具有约5至约50 μm 的d(0.9)。

[0219] 16. 根据权利要求11-15中任一项所述的盐,其中所述盐具有约5至约25 μm 的d(0.9)。

[0220] 17. 根据权利要求11-16中任一项所述的盐,其中所述盐具有约5至约15 μm 的d(0.9)。

[0221] 18. 根据权利要求11-17中任一项所述的盐,其中所述盐具有约0.5至约1.5 μm 的d(0.1)。

- [0222] 19. 根据权利要求11-18中任一项所述的盐,其中所述盐具有约0.5至约1.0 μm 的d(0.1)。
- [0223] 20. 一种(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐,其中所述结晶盐展示出具有选自5.01、10.09、15.91、16.13、16.34、20.00、22.06和24.42 \pm 0.2 $^{\circ}$ 2的一个或多个峰的XRPD图谱。
- [0224] 21. 根据权利要求20所述的盐,其中所述盐展示出基本上如图1所示的XRPD图谱。
- [0225] 22. 根据权利要求20或21所述的盐,其中所述盐展示出在约146 $^{\circ}\text{C}$ 下具有特征吸热峰的差示扫描量热(DSC)图谱。
- [0226] 23. 根据权利要求20-22中任一项所述的盐,其中所述盐基本上不含所述对甲苯磺酸盐的其它固态形式。
- [0227] 24. 根据权利要求20-23中任一项所述的盐,其中所述盐含有少于5%的所述对甲苯磺酸盐的其它固态形式。
- [0228] 25. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的盐和药学上可接受的赋形剂。
- [0229] 26. 一种抑制细胞中存在的PI3 δ 激酶的催化活性的方法,其包括使所述细胞与有效量的权利要求1-24中任一项的盐接触。
- [0230] 27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述抑制发生在患有疾病或病症的受试者中,所述疾病或病症为癌症、骨病、炎症性疾病、免疫性疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸疾病、血栓形成或心脏病。
- [0231] 28. 一种治疗PI3K相关疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-24中任一项的盐的步骤。
- [0232] 29. 根据权利要求28所述的方法,其还包括同时或依次向有需要的受试者施用至少一种其它抗癌剂、抗炎剂、免疫抑制剂、类固醇、非甾体抗炎剂、抗组胺剂、止痛剂或其混合物的步骤。
- [0233] 30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患是免疫系统相关的疾病、涉及炎症的疾病或病症、癌症或其它增生性疾病、肝脏疾病或病症或肾脏疾病或病症。
- [0234] 31. 根据权利要求28-30中任一项所述的方法,其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自炎症、肾小球性肾炎、葡萄膜炎、肝脏疾病或病症、肾脏疾病或病症、慢性阻塞性肺疾病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、脉管炎、皮炎、骨关节炎、炎症性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种或异种移植、移植排斥、移植抗宿主病、红斑狼疮、肺纤维化、皮炎、甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、过敏性结膜炎、肝炎、特应性皮炎、哮喘、舍格伦综合症、器官移植排斥、多发性硬化、格林-巴利综合征、自身免疫性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、自身免疫性血小板减少症、颞动脉炎、抗磷脂综合征、血管炎如韦格纳氏肉芽肿、白塞氏病、银屑病、疱疹样皮炎、寻常型天疱疮、白癜风、克罗恩氏病、结肠炎、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、1型或免疫介导的糖尿病、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、自身免疫性卵巢炎和睾丸炎、肾上腺的自身免疫性病症、全身性

红斑狼疮、多肌炎、皮炎、强直性脊柱炎、移植排斥、皮肤移植排斥、关节炎、骨吸收增加相关的骨病；回肠炎、巴瑞特综合征、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性气道疾病；角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、交感性眼炎、眼内炎；齿龈炎、牙周炎；结核；麻风；尿毒症并发症、肾变病；硬化性皮炎、银屑病、神经系统的慢性脱髓鞘疾病、AIDS相关的神经退化、阿尔茨海默病、感染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化病毒或自身免疫性脑炎；自身免疫性疾病、免疫复合性脉管炎、全身性狼疮和红斑；全身性红斑狼疮 (SLE)；心肌病、缺血性心脏病高胆固醇血症、动脉粥样硬化、先兆子痫；慢性肝衰竭、脑部和脊髓损伤及癌症。

[0235] 32. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自淋巴系造血系统肿瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；髓系造血系统肿瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨髓发育异常综合征、前髓细胞性白血病；膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌；间叶细胞来源的肿瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤；中枢和周围神经系统的肿瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤；黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌和卡波西肉瘤。

[0236] 33. 根据权利要求28-32中任一项所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自慢性阻塞性肺疾病、哮喘、类风湿性关节炎、慢性支气管炎、特应性皮炎、多发性硬化、炎症性肠病、过敏性鼻炎、红斑狼疮和溃疡性结肠炎。

[0237] 34. 根据权利要求28-33中任一项所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自淋巴系造血系统肿瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；髓系造血系统肿瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨髓发育异常综合征、前髓细胞性白血病或多发性骨髓瘤（包括冒烟型多发性骨髓瘤）、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤。

[0238] 35. 根据权利要求28-34中任一项所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或疾患选自慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性髓性白血病 (AML)、多发性骨髓瘤 (MM)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)、惰性非霍奇金淋巴瘤 (I-NHL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症 (WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

[0239] 36. 一种治疗复发或难治性血液恶性肿瘤的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-24中任一项的盐的步骤。

[0240] 37. 根据权利要求36所述的方法，其中所述恶性肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、外周T细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。

[0241] 38. 一种治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、外周T细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-24中任一项的盐的步骤。

[0242] 39. 一种制备 (S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]

嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐的方法,其包括从(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的对甲苯磺酸盐和醚类溶剂的混合物中去除所述溶剂的步骤。

[0243] 40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述混合物是(S)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮的结晶对甲苯磺酸盐于醚类溶剂中的悬浮液。

[0244] 41. 根据权利要求39或40所述的方法,其中所述方法包括在去除所述溶剂之前搅拌所述混合物。

[0245] 42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述搅拌进行至少3小时。

[0246] 43. 根据权利要求39-42中任一项所述的方法,其中所述溶剂通过干燥去除。

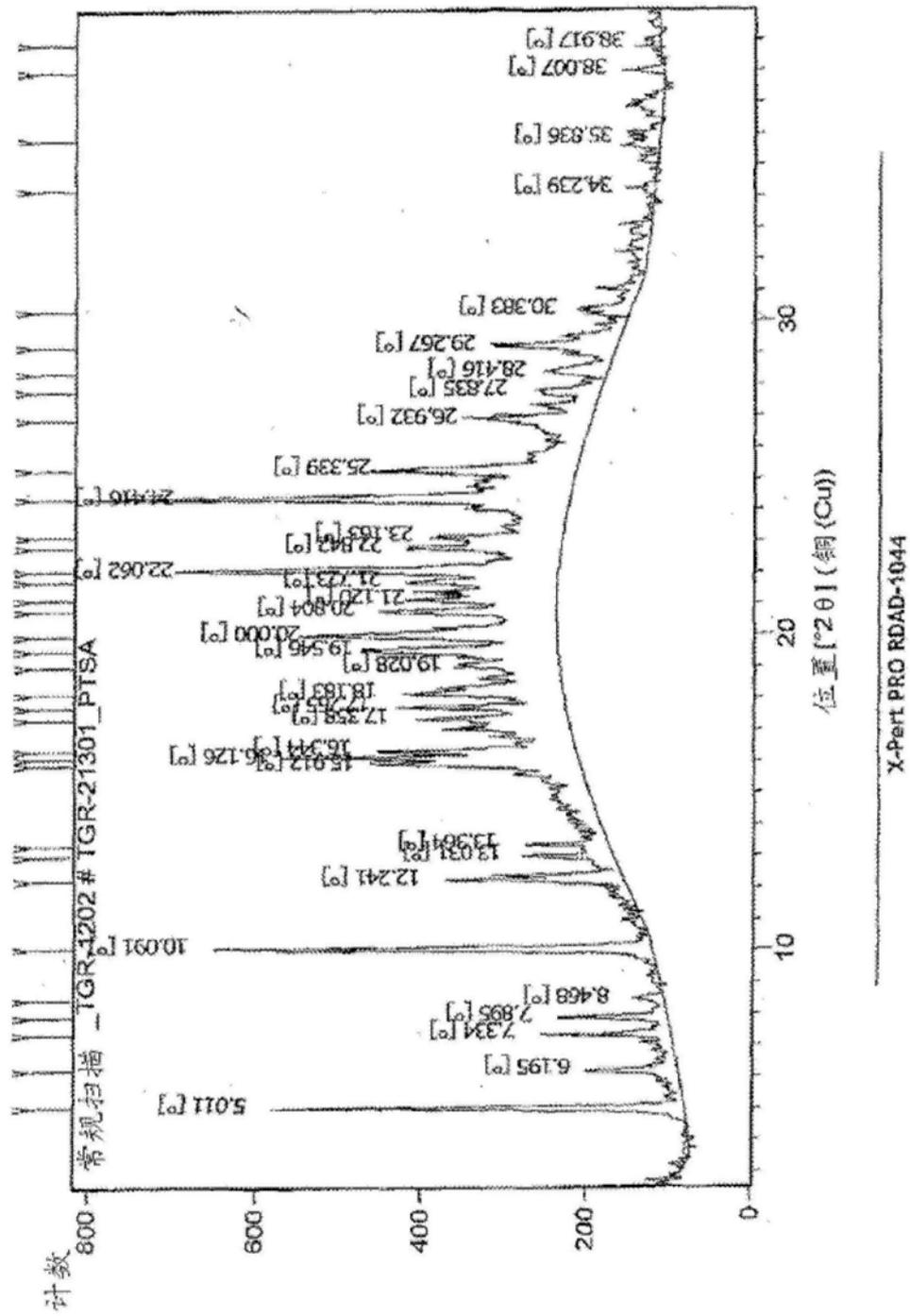


图1

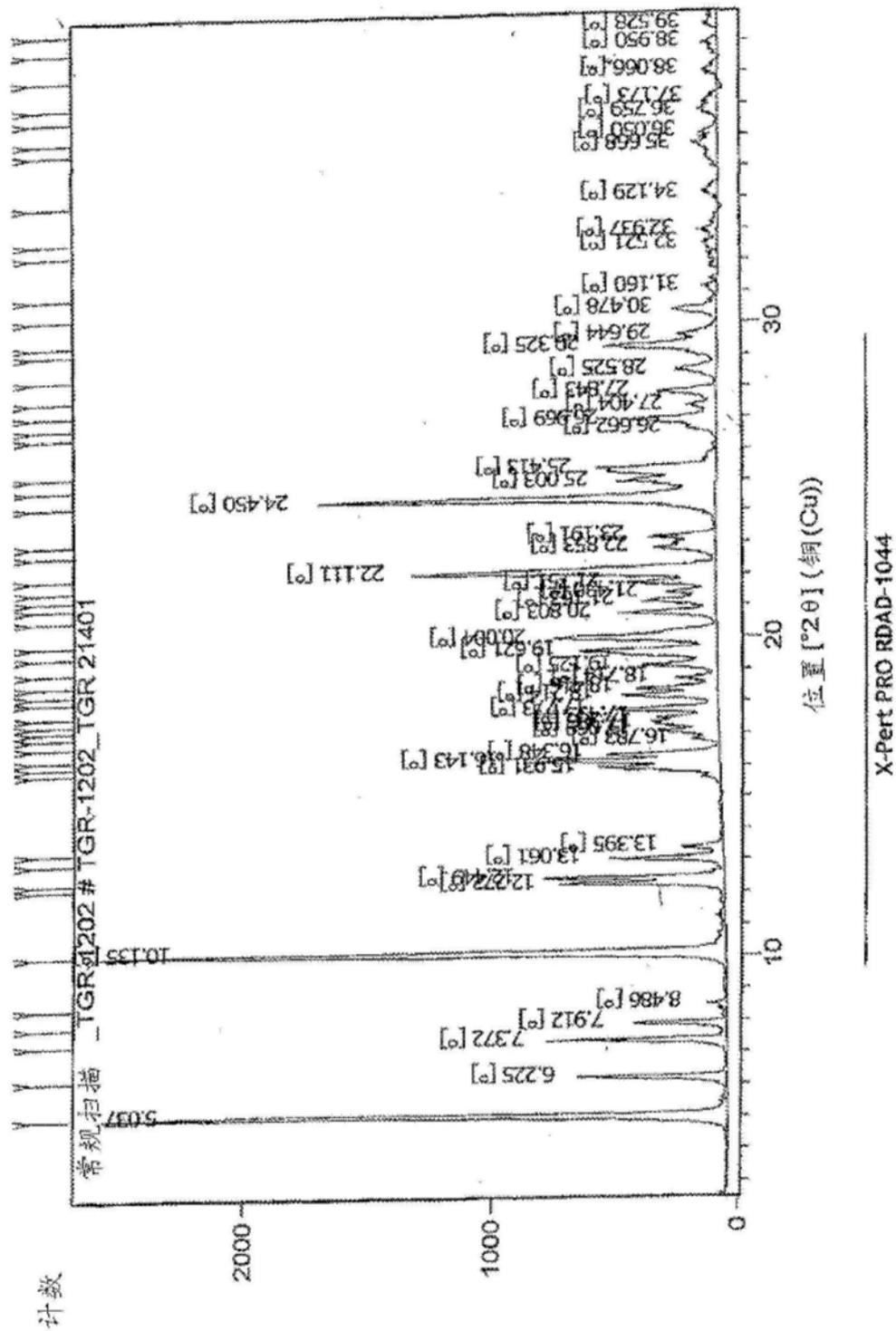


图2

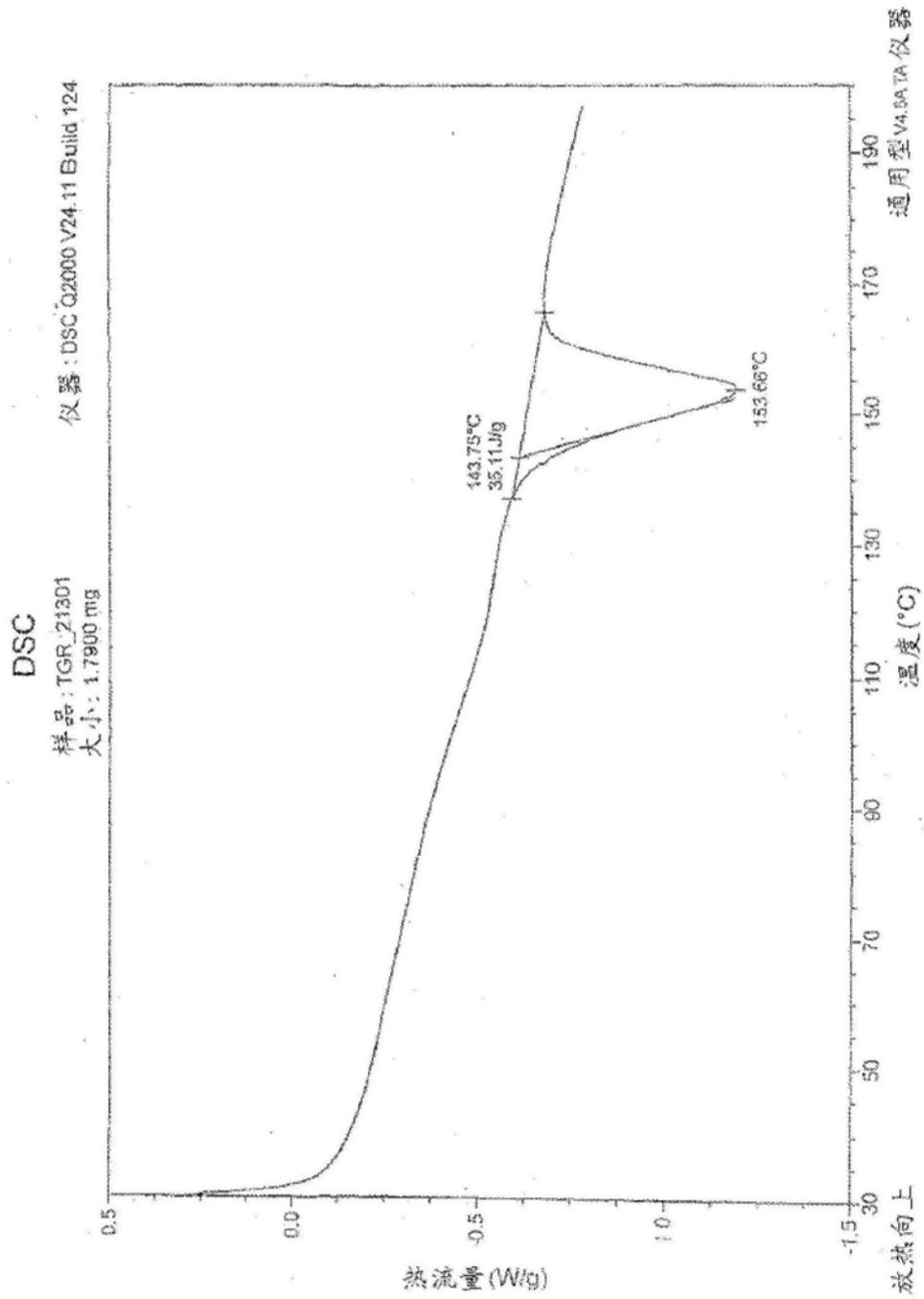


图3

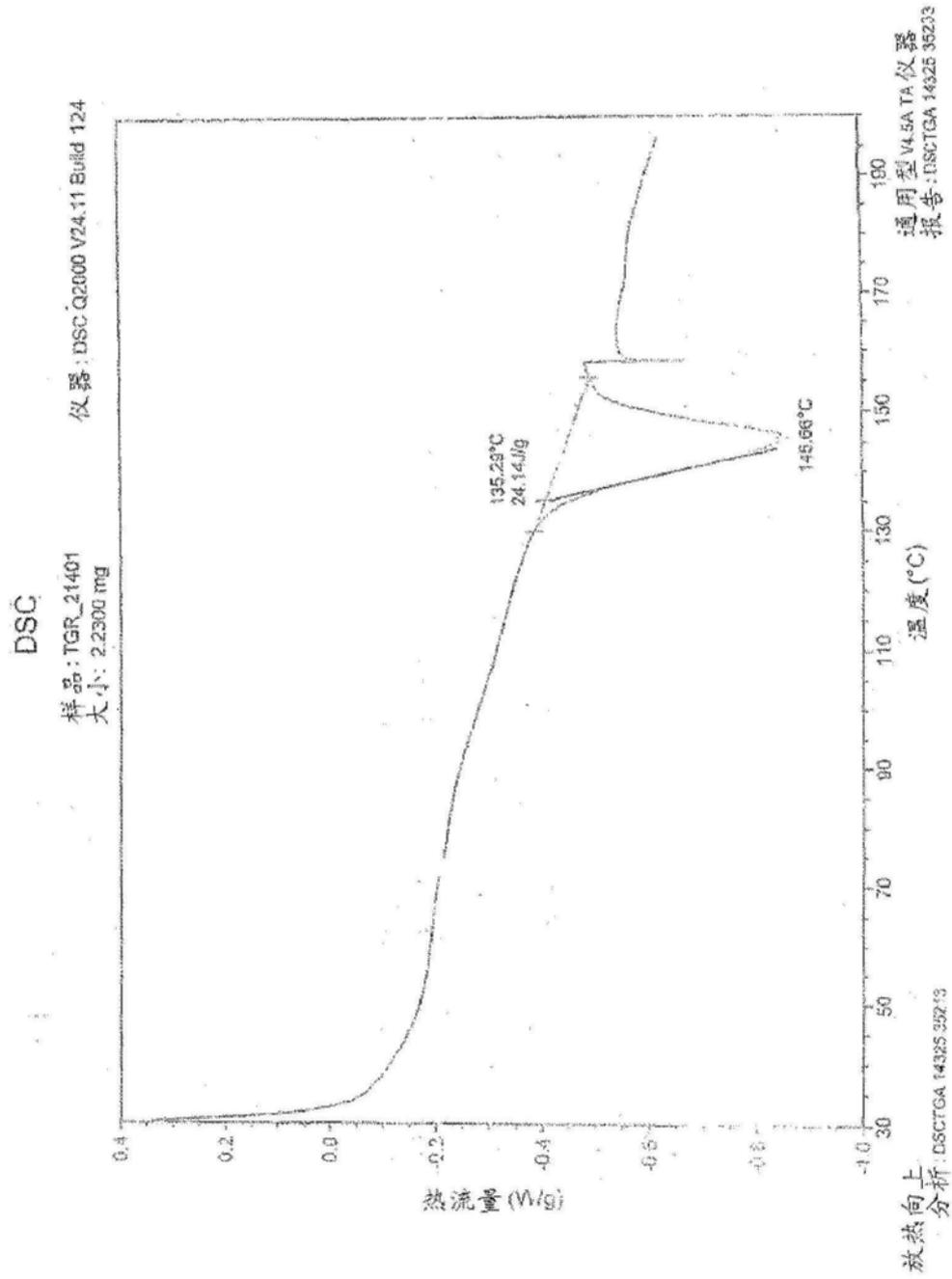


图4