



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106456652 B

(45)授权公告日 2020.09.11

(21)申请号 201580009600.7

(22)申请日 2015.02.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456652 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据
61/943,262 2014.02.21 US
61/946,480 2014.02.28 US
62/096,468 2014.12.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/016963 2015.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/127310 EN 2015.08.27

(73)专利权人 普林斯匹亚生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·R·玛斯杰蒂扎德 S·古尔利

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.
A61K 31/5395(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 103534258 A,2014.01.22
CN 103096716 A,2013.05.08

审查员 魏永燕

权利要求书3页 说明书35页 附图10页

(54)发明名称

BTK抑制剂的盐和固体形式

(57)摘要

本文公开的是用于制备2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈游离碱(化合物(I))、化合物(I)的盐和所述盐的固态形式的过程。本文还公开的是包含此类盐及其固态形式的药物组合物,以及使用化合物(I)或其药学可接受的盐治疗癌症、自身免疫疾病和炎性疾病的方法。

1. 化合物用于制备治疗哺乳动物中的寻常型天疱疮或落叶型天疱疮的药物的用途,其中所述化合物选自2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体以及(E)和(Z)异构体的混合物;或

前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

2. 化合物用于制备治疗有此需要的哺乳动物中的寻常型天疱疮或落叶型天疱疮的急性发作的药物的用途,在所述哺乳动物中皮质类固醇疗法用作第一线或第二线疗法,其中所述药物代替所述皮质类固醇疗法或与所述皮质类固醇疗法组合,其中所述化合物选自2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体以及(E)和(Z)异构体的混合物;或

前述化合物中任一种的药学可接受的盐;和

任选地,所述药物与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合,其中所述化合物选自所述2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

3. 化合物用于制备治疗有此需要的哺乳动物中的寻常型天疱疮或落叶型天疱疮的药物的用途,在所述哺乳动物中皮质类固醇疗法用作第一线或第二线维持疗法,其中所述药物代替所述皮质类固醇疗法或与所述皮质类固醇疗法组合,其中所述化合物选自2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体以及(E)和(Z)异构体的混合物;或

前述化合物中任一种的药学可接受的盐;和

任选地,所述药物与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合,其中所述化合物选自所述2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物为2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的基本上纯的(E)或(Z)异构体,或

所述化合物的药学可接受的盐,

并且其中所述哺乳动物是人。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中至少85%w/w的2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈或至少约85%w/w的2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的药学可接受的盐是(E)异构体。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中至少90%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈或至少约90%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的药学可接受的盐是(E)异构体。

7. 根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物或其药学可接受的盐与选自下述的免疫抑制剂组合施用:干扰素 α 、干扰素 γ 、环磷酰胺、他克莫司、霉酚酸酯、氨甲喋呤、氨苯砞、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20试剂、抗TNF α 试剂、针对配体或其受体的抗IL6试剂、针对配体或其受体的抗IL17试剂、针对配体或其受体的抗IL1试剂、针对配体或其受体的抗IL2试剂、抗CD2试剂、抗CD3试剂、抗CD80/86试剂、抗鞘氨醇-1-磷酸受体试剂、抗C5试剂、抗mTOR试剂、抗钙调磷酸酶试剂、抗BAFF/B1yS试剂、来氟米特和特立氟胺;或者

其中所述化合物或其药学可接受的盐与利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗、或维妥珠单抗或前述中任一种的生物仿制药形式组合施用。

8. 一种选自2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体以及(E)和(Z)异构体的混合物的化合物的磺酸盐或羧酸盐。

9. 根据权利要求8所述的化合物的磺酸盐或羧酸盐,其中所述磺酸盐或盐酸盐是单或二甲烷磺酸盐。

10. 一种选自2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体以及(E)和(Z)异构体的混合物的化合物的药学可接受的盐的无定形形式。

11. 根据权利要求10所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述药学可接受的盐是磺酸盐或羧酸盐。

12. 根据权利要求11所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述药学可接受的盐是单或二甲烷磺酸盐

13. 根据权利要求10-12中任一项所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述无定形形式基本上不含所述化合物的药学可接受的盐的任何结晶形式。

14. 根据权利要求10-12中任一项所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约90%w/w的所述化合物的药学可接受的盐采取无定形形式。

15. 根据权利要求8或9所述的化合物的磺酸盐或羧酸盐,其中所述化合物的磺酸盐或羧酸盐是基本上纯的(E)或(Z)异构体。

16. 根据权利要求10-12中任一项所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述化合物的药学可接受的盐是基本上纯的(E)或(Z)异构体。

17. 根据权利要求15所述的化合物的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约80%w/w的所述化合物的药学可接受的盐是(E)异构体。

18. 根据权利要求17所述的化合物的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约90%w/w的所述化合物的药学可接受的盐是(E)异构体。

19. 根据权利要求16所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约80%w/w的所述化合物的药学可接受的盐是(E)异构体。

20. 根据权利要求19所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约90% w/w的所述化合物的药学可接受的盐是(E)异构体。

21. 一种药物组合物,其包含根据权利要求8或9、15和17或18中任一项所述的化合物的磺酸盐或羧酸盐,或者根据权利要求10-14、16和19或20中任一项所述的化合物的药学可接受的盐的无定形形式。

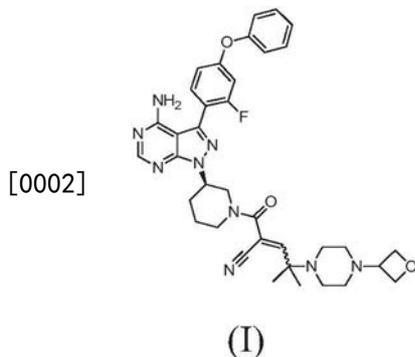
22. 权利要求21的药物组合物在制备用于治疗需要此类治疗的哺乳动物中的寻常型天疱疮或落叶型天疱疮的药物的用途,所述治疗包括给所述哺乳动物施用所述药物组合物。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述哺乳动物是人。

BTK抑制剂的盐和固体形式

技术领域

[0001] 本文公开的是用于制备具有下述结构的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈游离碱(本文还称为化合物(I)):



[0003] 化合物(I)的某些盐和所述盐的固态形式的过程。在化合物(I)中的烯烃碳处的 \sim 线指示化合物(I)或其药学可接受的盐可为E异构体、Z异构体或(E)异构体和(Z)异构体的混合物。本文还公开的是包含化合物(I)或其药学可接受的盐的此类盐和固态形式的药物组合物。化合物(I)及其药学可接受的盐是有力的Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,并且因此可用于治疗疾病例如癌症、自身免疫疾病和炎性疾病。

背景技术

[0004] 化合物(I)在于2013年9月6日提交的PCT申请号PCT/US2013058614的实例31中公开。所公开的合成提供了需要通过柱层析纯化且在溶剂去除后提供泡沫的化合物(I),所述泡沫可被压碎以获得粉末。

[0005] 对于适合用作治疗试剂的化合物,化合物合成必须顺应大规模制造和分离,并且化合物的物理性质应是这样的,使得它们不会负面影响配制的活性成分的有效性和成本。

发明内容

[0006] 如PCT申请号PCT/US2013058614中所述的化合物(I)的分离对于大规模合成和分离较不理想,并且因此所得到的化合物的处理和配制可提出挑战。另外,当如PCT申请号PCT/US2013058614中所述分离时,在真空下在环境温度下干燥后,所分离的化合物(I)保留比根据人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ("ICH") 指南允许的那种更高百分比的残留溶剂(例如关于2类溶剂的-ICH限度范围为50-3880ppm,并且对于3类溶剂为<5000ppm)。由于化合物(I)的热不稳定性,在高温下的进一步干燥无法不含化合物(I)相关杂质的生成而完成。

[0007] 另外,在通过申请人进行的近期临床前研究中,惊讶地发现BTK的抑制对于PF治疗是有效和安全的,在所述临床前研究中患有落叶型天疱疮(PF)的犬施用作为单一试剂的

(R,E)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈,一种BTK抑制剂。

[0008] 还惊讶地发现对于(R,E)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的临床前应答的体现是快速的且与用全身性皮质类固醇疗法观察到的那种可比较的,并且未观察到在犬中众所周知的皮质类固醇样不良反应,例如多尿、多饮、多食或体重增加。

[0009] 相应地,在本公开内容的各个方面可注意到用于作为自由流动、可加工固体的化合物(I)配制过程的提供,使得它顺应化合物(I)的大规模制造和分离。本发明还提供的是化合物(I)的某些药学可接受的盐和化合物(I)的药学可接受的盐的固态形式。本公开内容还提供了在哺乳动物中用化合物(I)或其药学可接受的盐治疗水泡性疾病例如寻常型天疱疮(PV)或落叶型天疱疮(PF)的方法,化合物(I)或其药学可接受的盐作为可用皮质类固醇治疗的疾病(例如自身免疫疾病或炎性疾病且特别是其中皮质类固醇用作第一线或第二线疗法的疾病)的皮质类固醇疗法的替代疗法的用途,其中期望快速临床应答。另外,本发明公开的是在疾病过程的特定时期(例如急性期和/或急性发作的开始和持续期间)和有效时间量,用化合物(I)或其药学可接受的盐治疗自身免疫疾病和/或炎性疾病的方法,以便使短期缓解达到最大,使疾病的长期进展降到最低,并且使长期毒理学及其他不良反应降到最低。

[0010] 相应地,在本文公开的第一个方面是化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐。

[0011] 实施例(1a)

[0012] 在第一个方面的一个实施例(实施例(1a))中,盐是化合物(I)的磺酸盐。

[0013] 在实施例(1a)内,在一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐。在实施例(1a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐。在实施例(1a)内,在另外一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的二甲烷磺酸盐。在实施例(1a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单甲烷磺酸盐。

[0014] 实施例(1b)

[0015] 在第一个方面的另一个实施例(实施例(1b))中,盐是化合物(I)的羧酸盐。

[0016] 在实施例(1b)内,在一个实施例中,化合物(I)的羧酸盐是化合物(I)的富马酸盐、草酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或丙二酸盐。

[0017] 在第二个方面,本文公开的是化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式。

[0018] 实施例(2a)

[0019] 在第二个方面的一个实施例(实施例(2a))中,无定形形式是化合物(I)的磺酸盐的。

[0020] 在实施例(2a)内,在一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐的。在实施例(2a)内,在另一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐的。在实施例(2a)内,在另一个实施例中,磺酸盐是化合物(I)的二甲烷磺酸盐。在实施例(2a)内,在另一个实施例中,磺酸盐是化合物(I)的单甲烷磺酸盐。

[0021] 实施例(2b)

[0022] 在第二个方面的另一个实施例(实施例(2b))中,无定形形式是化合物(I)的羧酸盐的。

[0023] 在实施例(2b)内,在一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的富马酸盐、草酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或丙二酸盐的。

[0024] 实施例(2c)

[0025] 在第二个方面、实施例(2a)和(2b)以及其中含有的实施例的另外一个实施例(实施例(2c))中,化合物(I)的上述盐中任一种的无定形形式基本上不含其任何结晶形式。

[0026] 在实施例(2c)内,在一个实施例中,至少约80%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(2c)内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(2c)内,在另外一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(2c)内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(2c)内,在另外一个实施例中,至少约98%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(2c)内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。

[0027] 实施例(3)

[0028] 在第一个方面、第二个方面以及其中含有的实施例(即(1a)、(1b)、(2a)、(2b)和(2c)以及其中含有的实施例)的另外一个实施例(实施例(3))中,化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的基本上纯的(E)异构体或基本上纯的(Z)异构体。

[0029] 在实施例(3)内,在一个实施例中,至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另外一个实施例中,至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另外一个实施例中,至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(3)内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。E异构体与Z异构体的比率可通过本领域众所周知的方法进行计算。一种此类方法是HPLC总面积标准化方法。

[0030] 在第三个方面,本文公开的是药物组合物,其包含治疗有效量的第一个方面、第二个方面、第一个或第二个方面中含有的实施例(即(1a)、(1b)、(2a)、(2b)、(2c),包括其中公

开的任何实施例)或实施例(3)(包括其中公开的任何实施例)中公开的化合物(I)的盐中的任一种或化合物(I)的盐中的任一种的无定形形式、以及药学可接受的赋形剂。

[0031] 实施例(4a)

[0032] 在第三个方面的一个实施例(实施例(4a))中,药物组合物是固体。在该实施例内,在一个实施例中,固体制剂是片剂、胶囊或适合于经口施用于哺乳动物的另一种单位剂型。

[0033] 实施例(4b)

[0034] 在第三个方面的另一个实施例(实施例(4b))中,药物组合物是乳状液。

[0035] 实施例(4c)

[0036] 在第三个方面的另外一个实施例(实施例(4c))中,药物组合物是溶液。

[0037] 在第四个方面,本发明提供的是用于制备化合物(I)的无定形形式的过程,其包括:

[0038] (i) 将化合物(I)的乙酸异丙酯溶液加入抗溶剂中;

[0039] (ii) 去除溶剂。

[0040] 在第四个方面的一个实施例中,抗溶剂是非极性烃溶剂。在第四个方面的另一个实施例中,抗溶剂是庚烷。

[0041] 在第五个方面,本发明提供的是用于制备化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式的过程,其包括:

[0042] (i) 将化合物(I)的药学可接受的盐溶液加入抗溶剂中;和

[0043] (ii) 去除溶剂。

[0044] 实施例(5a)

[0045] 在第五个方面的一个实施例(实施例(5a))中,无定形形式是化合物(I)的磺酸盐的。

[0046] 在实施例(5a)内,在一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐。在实施例(5a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐。在实施例(5a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的二甲烷磺酸盐。在实施例(5a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单甲烷磺酸盐。

[0047] 实施例(5b)

[0048] 在第五个方面的另一个实施例(实施例(5b))中,无定形形式是化合物(I)的羧酸的。

[0049] 在实施例(5b)内,在一个实施例中,化合物(I)的羧酸盐是化合物(I)的富马酸盐、草酸盐、酒石酸盐、马来酸盐或丙二酸盐。

[0050] 实施例(5c)

[0051] 在第五个方面、实施例(5a)和(5b)以及其中含有的实施例的另外一个实施例(实施例(5c))中,化合物(I)的上述盐中任一种的无定形形式基本上不含其任何结晶形式。

[0052] 在(5c)内,至少约80%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(5c)内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(5c)内,在另外一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(5c)内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的上述盐中的

任一种采取无定形形式。在(5c)内,在另外一个实施例中,至少约98%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(5c)内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。

[0053] 实施例6

[0054] 在第五个方面以及其中含有的实施例(即(5a)、(5b)、(5c)以及其中含有的实施例)的另外一个实施例中,化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的基本上纯的(E)异构体或基本上纯的(Z)异构体。

[0055] 在实施例6内,在一个实施例中,至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另外一个实施例中,至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另外一个实施例中,至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例6内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。E异构体与Z异构体的比率可通过本领域众所周知的方法进行计算。一种此类方法是HPLC总面积标准化方法。

[0056] 在第六个方面,本发明提供的是治疗需要此类治疗的哺乳动物(例如人)中的自身免疫疾病、炎性疾病或癌症的方法,所述方法包括给哺乳动物施用包含化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐的药物组合物。

[0057] 实施例(7a)

[0058] 在第六方面的一个实施例(实施例(7a))中,药物组合物包含化合物(I)的磺酸盐。

[0059] 在实施例(7a)内,在一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐。在实施例(7a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐。在实施例(7a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的二甲烷磺酸盐。在实施例(7a)内,在另一个实施例中,化合物(I)的磺酸盐是化合物(I)的单甲磺酸盐。

[0060] 实施例(7b)

[0061] 在第六方面的另一个实施例(实施例(7b))中,药物组合物包含化合物(I)的羧

酸盐。

[0062] 在实施例(7b)内,在一个实施例中,羧酸盐是化合物(I)的富马酸盐、草酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或丙二酸盐。

[0063] 在第七个方面,本发明提供的是治疗需要此类治疗的哺乳动物(例如人)中的自身免疫疾病、炎性疾病或癌症的方法,所述方法包括给哺乳动物施用包含化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式的药物组合物。

[0064] 实施例(8a)

[0065] 在第七个方面的一个实施例(实施例(8a))中,无定形形式是化合物(I)的磺酸盐的。

[0066] 在实施例(8a)内,在一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐的。在实施例(8a)内,在另一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的单或二甲烷磺酸盐的。

[0067] 实施例(8b)

[0068] 在第七个方面的另一个实施例(实施例(8b))中,无定形形式是化合物(I)的羧酸盐的。在实施例(8b)内,在一个实施例中,无定形形式是化合物(I)的富马酸盐、草酸盐、酒石酸盐、马来酸盐或丙二酸盐的。

[0069] 实施例(8c)

[0070] 在第七个方面、实施例(8a)和(8b)以及其中含有的实施例的另外一个实施例(实施例(8c))中,化合物(I)的上述盐中任一种的无定形形式基本上不含其任何结晶形式。

[0071] 在(8c)内,在一个实施例中,至少约80%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(8c)内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(8c)内,在另外一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(8c)内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(8c)内,在另外一个实施例中,至少约98%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。在(8c)内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的上述盐中的任一种采取无定形形式。

[0072] 实施例8d

[0073] 在第六个方面、第七个方面以及其中含有的实施例(即(7a)、(7b)、(8a)、(8b)、(8c)以及其中含有的实施例)的另一个实施例(实施例(8d))中,化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的基本上纯的(E)异构体或基本上纯的(Z)异构体。

[0074] 在实施例(8d)内,在一个实施例中,至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约80%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另一个实施例中,至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约85%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另一个实施例中,至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约90%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另外一个实施例中,至少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至

少约95%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另外一个实施例中,至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约96%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另外一个实施例中,至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约97%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。在实施例(8d)内,在另外一个实施例中,至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的E异构体,或者至少约99%w/w的化合物(I)的盐或化合物(I)的盐的无定形形式是化合物(I)的Z异构体。E异构体与Z异构体的比率可通过本领域众所周知的方法进行计算。一种此类方法是HPLC总面积标准化方法。

[0075] 在第六个方面和第七个方面以及其中含有的实施例(即7a、7b、8a、8b、8c和8d以及其中含有的实施例)的一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有自身免疫疾病,例如血栓性血小板减少性紫癜、结节性多动脉炎、皮肤狼疮、全身性硬化的皮肤形式(CREST)、全身性硬化、混合性结缔组织病、冷球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、AI荨麻疹、IgA肾病、炎性肠病例如溃疡性结肠炎、关节炎、狼疮包括狼疮性肾炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力、肉芽肿性多血管炎、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯病、干燥综合征、斯耶格伦氏干眼、非斯耶格伦氏干眼症、多发性硬化、格巴二氏综合症、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、自身免疫性溶血性贫血、银屑病、普秃、白塞氏病、慢性疲劳、自主神经功能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、寻常型天疱疮和外阴痛。在一个实施例中,疾病是类风湿性关节炎或银屑病关节炎。在另一个实施例中,自身免疫疾病是狼疮、寻常型天疱疮、肉芽肿性多血管炎或类风湿性关节炎。

[0076] 在第六个方面和第七个方面以及其中含有的实施例的另一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有异种免疫状况或疾病,例如移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、过敏、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和特应性皮炎。

[0077] 在第六个方面和第七个方面以及其中含有的实施例(即7a、7b、8a、8b、8c和8d以及其中含有的实施例)的另外一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有炎症性疾病,例如哮喘、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、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、腱炎、扁挑体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎,优选哮喘或葡萄膜炎。

[0078] 在本文公开的另外一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有炎症性皮肤病,例如皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、以及在皮肤、关节或者其他组织或器官

中的瘢痕形成性银屑病皮损。

[0079] 在第六个方面和第七个方面以及其中含有的实施例(即7a、7b、8a、8b、8c和8d以及其中含有的实施例)的另外一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有癌症。在一个实施例中,癌症是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、慢性淋巴细胞性淋巴瘤(CLL)、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、B-ALL、费城染色体阳性的B-ALL、B细胞幼淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、多发性骨髓瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区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/白血病和淋巴瘤样肉芽肿。

[0080] 在第六个方面和第七个方面以及其中含有的实施例(即7a、7b、8a、8b、8c和8d以及其中含有的实施例)的另外一个实施例中,需要或公认需要的哺乳动物患有血栓栓塞性病症,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、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、短暂性局部缺血、外周动脉闭塞症、肺栓塞和深静脉血栓形成。

[0081] 本公开内容还涉及用作药剂的第一个方面中公开的化合物(I)的磺酸盐和羧酸盐、第二个方面以及上文公开的其实例中任一个中公开的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式。在一个实施例中,用途是用于治疗上文公开的疾病。

[0082] 本公开内容还涉及第一个方面中公开的化合物(I)的磺酸盐和羧酸盐、或第二个方面或上文公开的其实例中任一个中公开的化合物(I)的药学可接受的盐(包括化合物(I)的磺酸盐和羧酸盐)的无定形形式在用于治疗上文公开的疾病的药剂制造中的用途。

[0083] 在本文涉及癌症治疗公开的前述实施例的任一个中,可使用组合疗法,即化合物(I)的磺酸盐和羧酸盐或化合物(I)的盐的无定形形式或本文公开的其实例中的任一个可与至少一种另外的抗增殖剂和/或抗癌剂组合施用。在一个实施例中,至少一种另外的试剂选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化的)、贝伐单抗、西妥昔单抗、铂基化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥单抗、氨甲蝶呤、紫杉醇、Taxol™、多西他赛、替莫唑胺、硫鸟嘌呤、和药物类别包括激素(抗雌激素、抗雄激素、或促性腺激素释放激素类似物、干扰素例如 α 干扰素、氮芥例如白消安或美法仑或双氯乙基甲胺、类视黄醇例如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂例如伊立替康或托泊替康、酪氨酸激酶抑制剂例如吉非替尼或伊马替尼、奥法木单抗、苯达莫司汀、利妥昔单抗、奥比妥珠单抗、IPI-145、GS-1101、BKM-120、GDC-0941、DGDC-0980、GS-9820、CAL-263、Revlimid®、thalidomide®、 pomalidomide®、 Velcade®、 Kyprolis®、 delanzomib、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、Nexavar®、 Tarceva®、 Sutent®、Tykerb®、 Sprycel®、 Crizotinib、Xalkori®或LY294002、或治疗通过此类疗法诱导的体征或症状的试剂,所述疗法包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕诺斯琼、屈大麻酚。当使用组合疗法时,试剂可同时或序贯施用。

[0084] 在第八个方面,本发明提供的是化合物(I)的(E)异构体的约9:1混合物的单甲烷磺酸盐或二甲烷磺酸盐的无定形形式,其分别基本上根据图4A和4通过XRPD(X射线粉末衍

射) 曲线图进行表征。

[0085] 在第九个方面, 本发明提供的是治疗哺乳动物中的血栓性血小板减少性紫癜、结节性多动脉炎、皮肤狼疮、全身性硬化的皮肤形式 (CREST)、全身性硬化、混合性结缔组织病、冷球蛋白血症、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、AI 荨麻疹、IgA 肾病、狼疮性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、肉芽肿性多血管炎或寻常型天疱疮的方法, 其包括给所述哺乳动物施用包含下述的药物组合物: 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈的 (E) 异构体、(Z) 异构体或 (E) 和 (Z) 异构体的混合物; 或

[0086] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

[0087] 在一个实施例中, 疾病是狼疮性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、肉芽肿性多血管炎或寻常型天疱疮。

[0088] 实施例9

[0089] 在第九个方面和其中包含的实施例的方法的第一个实施例 (实施例9) 中, 药物组合物包含 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈的基本上纯的 (E) 或 (Z) 异构体或其药学可接受的盐, 并且哺乳动物是人。

[0090] 在第九个方面的实施例 (9) 内, 在第一个实施例中, 至少约 85% w/w 的 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈; 或至少约 85% w/w 的其药学可接受的盐是 (E) 异构体。

[0091] 在实施例 (9) 内, 在第二个实施例中, 至少约 90% w/w 的 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈; 或至少约 90% w/w 的其药学可接受的盐是 (E) 异构体。

[0092] 在实施例 (9) 内, 在第三个实施例中, 至少约 95% w/w 的 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈; 或至少约 95% w/w 的其药学可接受的盐是 (E) 异构体。

[0093] 在实施例 (9) 和其中包含的实施例内, 在一个实施例中, 疾病是寻常型天疱疮, 并且包含 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基] 哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基] 戊-2-烯腈或其药学可接受的盐的 (E) 异构体, (Z) 异构体, (E) 和 (Z) 异构体的混合物, 基本上纯的 (E) 或 (Z) 异构体, 或含有 85%、或 90%、或 95% w/w 的 E 异构体的 (E) 和 (Z) 异构体的混合物, 或含有 85%、或 90%、或 95% w/w 的 Z 异构体的 (E) 和 (Z) 异构体的混合物的药物组合物任选与免疫抑制剂组合施用, 所述免疫抑制剂选自干扰素 α 、干扰素 γ 、环磷酰胺、他克莫司、霉酚酸酯、氨甲喋呤、氨苯砞、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、抗 CD20 试剂 (例如利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式)、抗 TNF α 试剂 (例如依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗或赛妥珠单抗 pegol、或其生物仿制药版本)、针对配体或其受体的抗 IL6 试剂 (例如托珠单抗、沙鲁单抗、奥洛珠单抗、艾西莫单抗或司妥昔单抗)、针对配体或其受体的抗 IL17 试剂 (例如苏金单抗、乌司奴单抗、巴罗达鲁单抗或伊克斯奇珠单抗)、针对配体或其受体的抗 IL1 试剂 (例如利纳西普、卡那单抗或阿那白滞素)、针对配体或其受体的抗 IL2 试剂 (例如巴

利昔单抗或达克珠单抗)、抗CD2试剂例如阿法赛特、抗CD3试剂例如莫罗单抗-cd3、抗CD80/86试剂例如阿贝西普或贝拉西普、抗鞘氨醇-1-磷酸受体试剂例如芬戈莫德、抗C5试剂例如依库珠单抗、抗整合蛋白 $\alpha 4$ 试剂例如那他珠单抗、抗 $\alpha 4\beta 7$ 试剂例如维多珠单抗、抗mTOR试剂例如西罗莫司或依维莫司、抗钙调磷酸酶试剂例如他克莫司、或抗BAFF/B1yS试剂(例如贝利木单抗、VAY736或blisibimod)、来氟米特和特立氟胺。优选地,包含2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈或其药学可接受的盐的(E)异构体,(Z)异构体,或(E)和(Z)异构体的混合物,基本上纯的(E)或(Z)异构体,或含有85%、或90%、或95%w/w的E异构体的(E)和(Z)异构体的混合物,或含有85%、或90%、或95%w/w的Z异构体的(E)和(Z)异构体的混合物的药物组合物任选与利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式一起施用。

[0094] 在第十个方面,本发明提供的是治疗有此需要的哺乳动物中的急性炎性疾病和/或自身免疫疾病的方法,在所述哺乳动物中皮质类固醇疗法用作第一线或第二线疗法,所述方法包括给需要所述治疗的所述哺乳动物施用代替所述皮质类固醇疗法或与所述皮质类固醇疗法组合的治疗有效量的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐;和

[0095] 任选施用与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合的所述2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

[0096] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

[0097] 在第十一个方面,本发明提供的是治疗有此需要的哺乳动物中的炎性疾病和/或自身免疫疾病的方法,在所述哺乳动物中皮质类固醇疗法用作第一线或第二线维持疗法,所述方法包括给需要所述治疗的所述哺乳动物施用代替所述皮质类固醇疗法或与所述皮质类固醇疗法组合的治疗有效量的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐;和

[0098] 任选施用与非皮质类固醇免疫抑制剂和/或抗炎剂组合的所述2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

[0099] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

[0100] 在第十二个方面,本发明提供的是消除或减少有此需要的哺乳动物中的炎性疾病和/或自身免疫疾病的长期维持疗法中使用的皮质类固醇的治疗剂量的方法,在所述哺乳动物中皮质类固醇疗法用作第一线或第二线,所述方法包括给需要所述治疗的所述哺乳动物施用代替所述皮质类固醇长期维持疗法或与所述皮质类固醇长期维持疗法组合的治疗

有效量的2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

[0101] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐;和

[0102] 任选施用与非皮质类固醇、免疫抑制剂和/或抗炎剂组合的所述2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

[0103] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

[0104] 在第十三个方面,本发明提供的是治疗有此需要的哺乳动物中的自身免疫疾病和/或炎性疾病的急性发作的方法,所述方法包括给需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐,共足以治疗自身免疫疾病的急性发作的治疗期。在第十三个方面的一个实施例中,使用所述2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐代替皮质类固醇疗法,其中皮质类固醇疗法通常用作治疗发作的第一线或第二线。

[0105] 实施例(10)

[0106] 在第十个和第十三个方面的第一个实施例(实施例10)中,可通过包含2-[(3R) -3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基) 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基) 哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐的药物组合物治疗的自身免疫疾病和/或炎性疾病或者自身免疫疾病和/或炎性疾病的急性发作选自表(I):

[0107] 表(I)

[0108]

皮质类固醇疗法的急性适应症	已知的 B 细胞疗法的效应
风湿性病症如牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、滑囊炎、腱鞘炎、痛风、骨关节炎的滑膜炎、上髌炎的初始表现或发作	利妥昔单抗服用 4-12 周以在类风湿性关节炎中生效（参见 Rituxan US 片剂）
胶原疾病如系统性红斑狼疮(SLE)、 皮炎/多肌炎、风湿性心脏炎、脉管炎的初始表现或发作	利妥昔单抗在 ANCA 相关脉管炎中具有延迟效应且在仅 64%的病例中实现缓解，尽管皮质类固醇伴随使用 5 个月（Stone 等人 2010）。 贝利木单抗，一种抗 Blys 抗体，对慢性 SLE 的改善具有适度和延迟的效应，包括在第 40-52 周时在不超过 21%的患者中使皮质类固醇使用减少至 <7.5mg 泼尼松的能力（Benlysta US Product Information）。
皮肤病如天疱疮、史蒂芬强生综合征、剥脱性皮炎、蕁样肉芽肿、严重牛皮癣、严重脂溢性皮炎的初始表现或发作	利妥昔单抗在寻常型天疱疮中具有延迟效应，在 8-12 周时具有最大效应(Lundardon & Payne 2012)
失能过敏反应包括哮喘、接触性皮炎或特应性皮炎、血清病、药物超敏反应的控制	
眼科疾病包括过敏性角膜溃疡、眼	

	带状疱疹、前或后炎症/葡萄膜炎或脉络膜炎、交感性眼炎、过敏性结膜炎、角膜炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎的初始表现或发作	
[0109]	呼吸系统疾病包括症状性肉瘤样病、吕弗勒氏综合征 (Loeffler's syndrome)、铍中毒、暴发性或播散型结核、吸入性肺炎的初始表现或发作	
	血液学病症包括特发性血小板减少性紫癜、继发性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、幼红细胞减少症、先天性再生不良性贫血的初始表现或发作	
	SLE 的急性肾病综合征	
	胃肠道疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩氏病的初始表现或发作	
	减轻肿胀的急性神经创伤	

[0110] 实施例(11)

[0111] 在第十个、第十一个、第十二个和第十三个方面中的一个实施例(实施例11)中,自身免疫疾病和/或炎症性疾病选自其中泼尼松用作治疗试剂的适应症(参见产品标签)。

[0112] 泼尼松片剂和溶液在下述状况中得到指示:

[0113] 内分泌病症:原发性或继发性肾上腺皮质功能不全(氢化可的松或可的松是第一选择:适用时,合成类似物可与盐皮质激素一起使用;在婴儿中,盐皮质激素补充是特别重要的);先天性肾上腺皮质增生症;非化脓性甲状腺炎;与癌症相关的高钙血症。

[0114] 风湿性病症:在下述病症中作为短期施用的辅助疗法(使患者度过急性发作或恶化):银屑病关节炎、类风湿关节炎包括青少年类风湿性关节炎(选择的病例可能需要低剂量维持治疗)、强直性脊柱炎、急性和亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎的滑膜炎、上髌炎。

[0115] 胶原疾病:在下述的选择病例中的恶化期间或作为维持疗法:系统性红斑狼疮、全身性皮肌炎(多肌炎)、急性风湿性心脏炎。

[0116] 皮肤病:天疱疮;大疱疱疹性皮炎;重症多形红斑(史蒂芬强生综合征);剥脱性皮炎;蕈样肉芽肿;严重牛皮癣;严重脂溢性皮炎。

[0117] 过敏状态:对常规治疗的足够试验棘手的严重或失能过敏病症的控制:季节性或常年性过敏性鼻炎;支气管哮喘;接触性皮炎;特应性皮炎;血清病;药物超敏反应。

[0118] 眼科疾病:涉及眼及其附件的严重急性和慢性过敏性和炎症过程,例如:过敏性角

膜边缘性溃疡、眼部带状疱疹、前段炎症、弥漫性后葡萄膜炎及脉络膜炎、交感性眼炎、过敏性结膜炎、角膜炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、虹膜炎和虹膜睫状体炎。

[0119] 呼吸道疾病: 症状性肉瘤样病; 通过其他方式无法管理的吕弗勒综合征; 铍中毒; 当与适当的抗结核化学疗法同时使用时的吸入性肺炎、暴发性或播散性肺结核。

[0120] 血液学病症: 成人中的特发性血小板减少性紫癜; 成人中的继发性血小板减少症; 获得性(自身免疫性)溶血性贫血; 幼红细胞减少症(RBC贫血); 先天性(红细胞系)再生不良性贫血。

[0121] 瘤形成疾病: 用于下述的姑息管理: 在成人中的白血病和淋巴瘤、儿童期急性白血病。

[0122] 水肿状态: 为了在特发型肾病综合征或由于红斑狼疮的肾病综合征(不含尿毒症)中诱导多尿或蛋白尿的缓解。

[0123] 胃肠道疾病: 在下述疾病中使患者度过关键期: 溃疡性结肠炎、局限性肠炎。

[0124] 混杂: 当与适当的抗结核化学疗法同时使用时的伴随蛛网膜下腔阻滞或即将发生的阻滞的结核性脑膜炎; 伴随神经或心肌受累的旋毛虫病。

[0125] 实施例(12)

[0126] 在第十个、第十一个、第十二个和第十三个方面的第二个实施例(实施例12)中, 疾病是寻常型天疱疮(PV)或落叶型天疱疮(PF)。

[0127] 实施例(13)

[0128] 在第十个、第十一个、第十二个和第十三个方面以及其中包含的实施例(10)、(11)和(12)的第三个实施例(实施例13)中, 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物; 或前述化合物中任一种的药学可接受的盐作为单一疗法施用。

[0129] 实施例(14)

[0130] 在第十个、第十一个、第十二个和第十三个方面以及其中包含的实施例(10)、(11)和(12)的第四个实施例(实施例14)中, 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物; 或前述化合物中任一种的药学可接受的盐在急性PV或急性PF中代替皮质类固醇或与皮质类固醇组合且任选与选自下述的免疫抑制剂组合施用: 干扰素 α 、干扰素 γ 、环磷酰胺、他克莫司、霉酚酸酯、氨甲喋呤、氨苯砜、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20试剂(例如利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式)、抗TNF α 试剂(例如依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗或赛妥珠单抗pego1、或其生物仿制药版本)、针对配体或其受体的抗IL6试剂(例如托珠单抗、沙鲁单抗、奥洛珠单抗、艾西莫单抗或司妥昔单抗)、针对配体或其受体的抗IL17试剂(例如苏金单抗、乌司奴单抗、巴罗达鲁单抗或伊克斯奇珠单抗)、针对配体或其受体的抗IL1试剂(例如利纳西普、卡那单抗或阿那白滞素)、针对配体或其受体的抗IL2试剂(例如巴利昔单抗或达克珠单抗)、抗CD2试剂例如阿法赛特、抗CD3试剂例如莫罗单抗-CD3、抗CD80/86试剂例如阿贝西普或贝拉西普、抗鞘氨醇-1-磷酸受体试剂例如芬戈莫德、抗C5试剂例如依库珠单抗、抗整联蛋白 $\alpha 4$ 试剂例如那他珠单抗、抗 $\alpha 4\beta 7$ 试剂例如维多珠单

抗、抗mTOR试剂例如西罗莫司或依维莫司、抗钙调磷酸酶试剂例如他克莫司、或抗BAFF/BlyS试剂(例如贝利木单抗、VAY736或blisibimod)、来氟米特和特立氟胺。优选地,免疫抑制剂是利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式。

[0131] 实施例(15)

[0132] 在第十个、第十一个、第十二个和第十三个方面以及其中包含的实施例(10)、(11)和(12)的第五个实施例(实施例15)中,2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或前述化合物中任一种的药学可接受的盐在急性寻常型天疱疮或急性落叶型天疱疮中代替皮质类固醇施用,且任选与选自下述的免疫抑制剂组合施用:干扰素 α 、干扰素 γ 、环磷酰胺、他克莫司、霉酚酸酯、氨甲喋呤、氨苯砜、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20试剂(例如利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式)、抗TNF α 试剂(例如依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗或赛妥珠单抗pegol、或其生物仿制药版本)、针对配体或其受体的抗IL6试剂(例如托珠单抗、沙鲁单抗、奥洛珠单抗、艾西莫单抗或司妥昔单抗)、针对配体或其受体的抗IL17试剂(例如苏金单抗、乌司奴单抗、巴罗达鲁单抗或伊克斯奇珠单抗)、针对配体或其受体的抗IL1试剂(例如利纳西普、卡那单抗或阿那白滞素)、针对配体或其受体的抗IL2试剂(例如巴利昔单抗或达克珠单抗)、抗CD2试剂例如阿法赛特、抗CD3试剂例如莫罗单抗-cd3、抗CD80/86试剂例如阿贝西普或贝拉西普、抗鞘氨醇-1-磷酸受体试剂例如芬戈莫德、抗C5试剂例如依库珠单抗、抗整合蛋白 $\alpha 4$ 试剂例如那他珠单抗、抗 $\alpha 4\beta 7$ 试剂例如维多珠单抗、抗mTOR试剂例如西罗莫司或依维莫司、抗钙调磷酸酶试剂例如他克莫司、或抗BAFF/BlyS试剂(例如贝利木单抗、VAY736或blisibimod)、来氟米特和特立氟胺。优选地,免疫抑制剂是利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式。

[0133] 在上述方面中任一个的另外一个实施例中,将本文公开的化合物局部注射到患者内,以治疗身体小区域的状况。局部注射可对于其使用的状况的例子包括囊(髌、膝、肘或肩滑囊炎)、腱(肌腱炎如网球肘)、和关节(关节炎)的炎症。膝骨关节炎、髌关节滑囊炎、疼痛性足状况例如足底筋膜炎和肩袖肌腱炎可通过本公开内容的化合物的局部注射进行治疗。在第十四个方面,本发明提供的是治疗哺乳动物中的自身免疫疾病和/或炎性疾病的方法,所述方法包括给有此需要的哺乳动物施用与免疫抑制剂组合的治疗有效量的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或其药学可接受的盐,所述免疫抑制剂具有临床效应的缓慢表现。

[0134] 在第十四个方面的一个实施例中,免疫抑制剂是选自下述的生物制品:干扰素 α 、干扰素 γ 、抗CD20试剂(例如利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗、维妥珠单抗、或其生物仿制药形式)、抗TNF α 试剂(例如依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗pegol、或其生物仿制药版本)、针对配体或其受体的抗IL6试剂(例如托珠单抗、沙鲁单抗、奥洛珠单抗、艾西莫单抗或司妥昔单抗)、针对配体或其受体的抗IL17试剂(例如苏金单抗、乌司奴单抗、巴罗达鲁单抗或伊克斯奇珠单抗)、针对配体或其受体的抗IL1试剂(例如利纳西普、卡那单抗或阿那白滞素)、针对配体或其受体的抗IL2试剂例如巴利昔单抗或达克珠单抗、抗CD2试剂例如阿法赛特、抗CD3试剂例如莫罗单抗-cd3、抗CD80/86试剂例如

阿贝西普或贝拉西普、抗C5试剂例如依库珠单抗、抗整合蛋白 $\alpha 4$ 试剂例如那他珠单抗、抗 $\alpha 4 \beta 7$ 试剂例如维多珠单抗、和抗BAFF/BlyS试剂(例如贝利木单抗、VAY736或blisibimod)。优选地,免疫抑制剂是利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗或维妥珠单抗、或其生物仿制药形式。

[0135] 上述方法的代表性优点包括不放过具有疾病活动的患者,而无可导致严重副作用的延长时期的免疫抑制。另外,急性发作和急性期持续越长,疾病过程越可能进展且引起严重并发症。因此,急性期和急性发作的迅速缓解对疾病过程具有有益作用,即使没有活性剂的继续施用或维持。

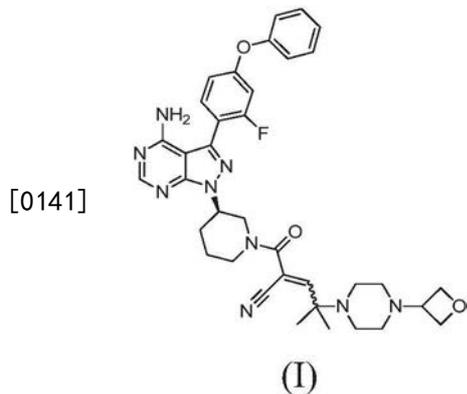
[0136] 实施例(16)

[0137] 在第十个、第十一个、第十二个、第十三个和第十四个方面,实施例(10)、(11)、(12)、(13)、(14)和(15)以及其中包含的实施例的任一个中,给哺乳动物施用治疗有效量的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的基本上纯的(E)或(Z)异构体;或其药学可接受的盐。在实施例(16)内,在第一个实施例中,至少约85%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约85%w/w的其药学可接受的盐是(E)异构体。在实施例(16)内,在第二个实施例中,至少约90%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约90%w/w的其药学可接受的盐是(E)异构体。在实施例(16)内,在第三个实施例中,至少约95%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约95%w/w的其药学可接受的盐是(E)异构体。在实施例(16)内,在第四个实施例中,至少约85%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约85%w/w的其药学可接受的盐是(Z)异构体。在实施例(16)内,在第五个实施例中,至少约90%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约90%w/w的其药学可接受的盐是(Z)异构体。在实施例(16)内,在第六个实施例中,至少约95%w/w的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈;或至少约95%w/w的其药学可接受的盐是(Z)异构体。

[0138] 在实施例(16)以及其中含有的实施例一至六内,在一个实施例中,2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈作为游离碱或作为磺酸盐(例如甲磺酸盐)或羧酸盐存在。在实施例(16)以及其中含有的实施例一至六内,在另一个实施例中,2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈或其磺酸盐(例如甲磺酸盐)或羧酸盐采取无定形形式。

[0139] 本公开内容还包括下文的实施例20-55:

[0140] 20. 化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐:



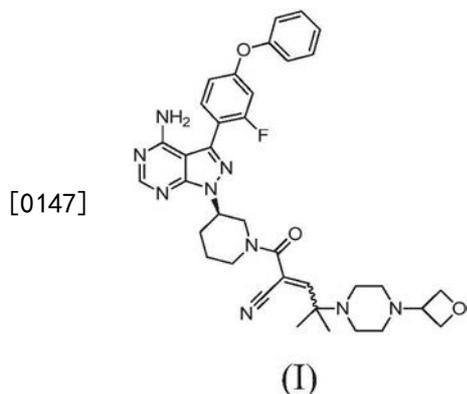
[0142] 21. 实施例20的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中所述盐是磺酸盐。

[0143] 22. 实施例21的化合物(I)的磺酸盐,其中所述磺酸盐是单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐。

[0144] 23. 实施例22的化合物(I)的磺酸盐,其中所述磺酸盐是单或二甲烷磺酸盐。

[0145] 24. 实施例20的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中所述盐是羧酸盐。

[0146] 25. 化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式



[0148] 26. 实施例25的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述药学可接受的盐是磺酸盐或羧酸盐。

[0149] 27. 实施例26的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述药学可接受的盐是磺酸盐。

[0150] 28. 实施例27的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述磺酸盐是单或二甲烷磺酸盐、单或二苯磺酸盐、单或二甲苯磺酸盐、或乙烷-1,2-二磺酸盐。

[0151] 29. 实施例27的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述磺酸盐是单或二甲烷磺酸盐。

[0152] 30. 实施例26的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述药学可接受的盐是羧酸盐。

[0153] 31. 实施例25-30中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述无定形形式基本上不含化合物(I)的药学可接受的盐的任何结晶形式。

[0154] 32. 实施例25-30中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约80%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐采取无定形形式。

[0155] 33. 实施例25-30中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至

少约90%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐采取无定形形式。

[0156] 34. 实施例25-30中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约99%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐采取无定形形式。

[0157] 35. 实施例20-24中任一项的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中所述化合物(I)的盐是基本上纯的E或Z异构体。

[0158] 36. 实施例25-34中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中所述化合物(I)的盐是基本上纯的E或Z异构体。

[0159] 37. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约80%w/w的化合物(I)的盐是E异构体。

[0160] 38. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约90%w/w的化合物(I)的盐是E异构体。

[0161] 39. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约95%w/w的化合物(I)的盐是E异构体。

[0162] 40. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约80%w/w的化合物(I)的盐是Z异构体。

[0163] 41. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约90%w/w的化合物(I)的盐是Z异构体。

[0164] 42. 实施例35的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,其中至少约95%w/w的化合物(I)的盐是Z异构体。

[0165] 43. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约80%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是E异构体。

[0166] 44. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约90%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是E异构体。

[0167] 45. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约95%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是E异构体。

[0168] 46. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约80%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是Z异构体。

[0169] 47. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约90%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是Z异构体。

[0170] 48. 实施例36的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式,其中至少约95%w/w的化合物(I)的药学可接受的盐是Z异构体。

[0171] 49. 一种化合物(I)的单或二甲磺酸盐或者其基本上纯的(E)或(Z)异构体的无定形形式,其分别具有基本上如图4A和4中的XRPD。

[0172] 50. 一种药物组合物,其包含实施例20-24、35和37-42中任一项的化合物(I)的磺酸盐或羧酸盐,或者实施例25-34、36和43-48中任一项的化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式。

[0173] 51. 一种治疗需要此类治疗的哺乳动物中的自身免疫疾病、炎性疾病或癌症的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用实施例50的药物组合物。

[0174] 52. 实施例51的方法,其中所述哺乳动物是需要此类治疗的人。

[0175] 53. 实施例51或52的方法,其中所述自身免疫疾病是狼疮、寻常型天疱疮、肉芽肿性多血管炎或类风湿性关节炎。

[0176] 54. 一种治疗哺乳动物中的狼疮性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、肉芽肿性多血管炎或寻常型天疱疮的方法,其包括给所述哺乳动物施用包含下述的药物组合物:

[0177] 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的(E)异构体、(Z)异构体或(E)和(Z)异构体的混合物;或

[0178] 前述化合物中任一种的药学可接受的盐。

[0179] 55. 实施例54的方法,其中所述药物组合物包含

[0180] 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的基本上纯的(E)或(Z)异构体,或

[0181] 其药学可接受的盐,并且所述哺乳动物是人。

附图说明

[0182] 根据实例1制备的化合物(I)的代表性HPLC痕迹显示于下图1A中,所述代表性HPLC痕迹代表根据实例1制备的化合物(I)的E和Z异构体的分开。

[0183] 根据实例1制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的无定形形式的代表性XRPD衍射图显示于下图1B中。

[0184] 根据实例2制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的半H₂SO₄盐的代表性XRPD衍射图显示于下图2A中。

[0185] 来自根据实例2制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的乙酸乙酯的H₂SO₄盐的代表性XRPD衍射图显示于下图2B中。

[0186] 根据实例3制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的单HCl盐的无定形形式的代表性XRPD衍射图显示于下图3中。

[0187] 根据实例3在DMSO-d₆中制备、具有约9/1的E/Z比的单HCl盐的代表性¹HNMR谱显示于图3A中。

[0188] 根据实例4在MTBE中制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的单甲烷磺酸盐的代表性XRPD衍射图显示于图4A中。

[0189] 根据实例4在MTBE中制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的二甲烷磺酸盐的代表性XRPD衍射图显示于图4中。

[0190] 根据实例4在环己烷的CDCl₃溶液中制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的二甲烷磺酸盐的代表性¹HNMR谱显示于图4B中。

[0191] 根据实例4制备、在环己烷的CDCl₃溶液中、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的单甲烷磺酸盐的代表性¹HNMR谱显示于图4C中。

[0192] 根据实例5在乙酸异丙酯中制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的草酸盐的代表性XRPD衍射图显示于图5中。

[0193] 根据实例5制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的潜在(1:1)草酸盐的代表性¹H-NMR谱显示于下图5A中。

[0194] 根据实例6制备、具有约9/1的E/Z比的化合物(I)的柠檬酸盐的代表性XRPD衍射图显示于图6中。

[0195] 来自如实例7中所述进行的犬落叶型天疱疮研究的结果显示于下图7和8中。

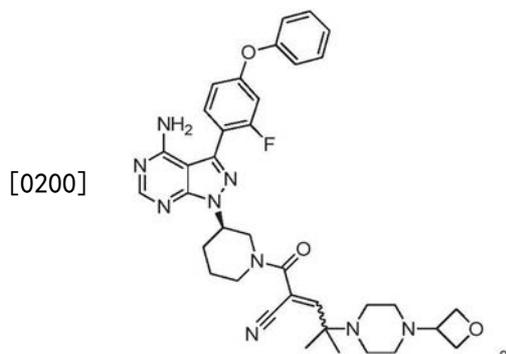
具体实施方式

[0196] 定义:

[0197] 除非另有说明,否则说明书和权利要求中使用的下述术语为了本专利申请的目的进行定义,并且具有下述含义。在本专利申请中使用的所有未定义的技术和科学术语具有如本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。

[0198] “无定形形式”指示不具有可区分晶格并且分子的分子排列缺乏晶体的长程有序特征的固体。特别地,无定形指示不显示尖锐的布拉格衍射峰的材料。

[0199] 除非另有说明,否则如本文使用的,“化合物(I)”意指具有下述结构的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的E异构体、Z异构体或(E)和(Z)异构体的混合物:



[0201] 如本文使用的,“哺乳动物”意指驯养动物(例如犬、猫和马)和人。在一个实施例中,哺乳动物是人。

[0202] 如本文使用的,“药学可接受的盐”意指酸加成盐,其为药学可接受的,并且具有盐由其制备的化合物(下文有时被称为“母体化合物”)的所需药理学活性。此类盐包括由无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等等形成的盐;或者由有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸等等形成的盐。

[0203] “药学可接受的载体或赋形剂”意指可用于制备药物组合物的载体或赋形剂,所述载体或赋形剂一般是安全的,并且既不是生物学不期望的也不是在其他方面不期望的,并且包括对于哺乳动物药用可接受的载体或赋形剂。

[0204] 疾病的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括:

[0205] (1) 预防疾病,即促使疾病的临床症状在哺乳动物中不发展,所述哺乳动物可暴露于疾病或倾向于疾病,但仍未经历或展示疾病的症状;(2) 抑制疾病,即停滞或减少疾病或其临床症状的发展;或(3) 缓解疾病,即促使疾病或其临床症状的消退。

[0206] “治疗有效量”意指本公开内容的化合物的量,当施用于需要用于治疗疾病的治疗或公认需要用于治疗疾病的治疗的哺乳动物时,所述量足以实现用于疾病的此类治疗。“治

疗有效量”将取决于化合物,疾病及其严重性,以及待治疗的哺乳动物的年龄、重量等而改变。

[0207] “抗溶剂”是本公开内容的化合物在其中较不可溶的溶剂。

[0208] 对于本专利申请中讨论的所有分析数据,应注意到具体值取决于许多因素,例如具体仪器、样品制备和各个操作者。当使用相同分析技术(但可在不同条件下或使用不同仪器获得)获得的特征数据在 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 内改变时,通过特定分析技术用不同实验获得的数据是“基本上相同的”。当呈现通过分析获得的数据时,本领域普通技术人员将知道关于每种特定分析技术的特征数据。例如,XRPD的数据的特征对于结晶固体是尖锐峰,而对于无定形固体是无定形晕。

[0209] 如本文使用的,“基本上不含”指这样的化合物(或其盐)例如化合物(I),其中至少约70重量%的化合物(或其盐)作为给定固态形式存在。例如,短语“基本上不含其任何结晶形式的化合物(I)的盐的无定形形式”指化合物(I)的盐的固态形式,其中超过约70重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式,而剩余部分以结晶形式存在。在一个实施例中,此类组合物含有采取无定形形式的至少约80重量%的化合物(I)的盐。在另一个实施例中,至少约85重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式。在另外一个实施例中,至少约90重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式。在另外一个实施例中,至少约95重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式。在另外一个实施例中,至少约97重量%或约98重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式。在另外一个实施例中,至少约99重量%的化合物(I)的盐采取无定形形式。如本文使用的,“约”意指与所列出值的+或-5%偏差。例如,含有约70重量%的组分的组合物可含有66.5重量%至73.5重量%的组分。

[0210] 固体混合物中的结晶形式和/或无定形形式的相对量可通过本领域众所周知的方法进行测定。例如,X射线衍射提供了用于定量测定固体混合物中的结晶形式和/或无定形形式的相对量的方便和实用的手段。X射线衍射适应于定量应用,因为混合物中的给定化合物的衍射峰强度与混合物中的相应粉末的部分成比例。尽管化合物(I)的所有盐均为无定形的,但如果化合物(I)(或其盐)的任何结晶形式存在于混合物中,则可测定未知组合物中的结晶化合物(I)(或其盐)的组成百分比。优选地,测量对化合物(I)(或其盐)的固体粉末进行。未知组合物的X射线粉末衍射图样可与含有化合物(I)(或其盐)的纯结晶形式(如果存在的话)的已知定量标准相比较,以鉴定特定结晶形式的比率百分比。如果无定形形式是组合物的主要部分,则量还可与待分析的固体对象的总重量相比较。这通过比较来自未知固体粉末组合物的衍射图样的峰的相对强度与来源于纯已知样品的X射线衍射图样的校准曲线来完成。曲线可基于来自化合物(I)(或其盐)的结晶形式的纯样品的最强峰的X射线粉末衍射图样进行校准。校准曲线可以本领域技术人员已知的方式进行制备。例如,可制备以不同量的化合物(I)(或其盐)的结晶形式的五种或更多种人工混合物。在一个非限制性例子中,此类混合物可含有对于每种结晶形式的2%、5%、7%、8%和10%的化合物(I)(或其盐)。随后,使用标准X射线衍射技术,对于每种人工混合物获得X射线衍射图样。峰位置中的轻微变动(如果存在的话)可通过调整待测量的峰位置得到解释。对于人工混合物各自所选择的特征峰的强度随后针对结晶形式的已知重量百分比进行标绘。所得到的曲线是允许测定未知样品中的化合物(I)(或其盐)的结晶形式的量的校准曲线。对于化合物(I)(或其盐)的结晶形式和无定形形式的未知混合物,混合物中所选择的特征峰的强度相对于校准混合

物中的该峰的强度可用于测定组合物中的给定结晶形式的百分比,而剩余部分测定为无定形材料。总体结晶度可如下进行测定: $\% \text{结晶度} = (C/A+C-B) \times 100$,

[0211] 其中C是结晶峰下面积,A是无定形晕下面积,并且B是由于空气散射、荧光等的背景噪声。

[0212] 如本文与几何异构形式或多态异构形式结合使用的,“基本上纯的”指这样的化合物(或其盐或其盐的无定形形式)例如化合物(I),其中超过70重量%的化合物(或其盐或其盐的无定形形式)作为给定异构形式存在。例如,短语“化合物(I)的盐或盐的无定形形式是化合物(I)的基本上纯的(E)异构体”指化合物(I)的盐或盐的无定形形式具有采取(E)异构形式的至少约70重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式,并且短语“化合物(I)的盐或盐的无定形形式是化合物(I)的基本上纯的(Z)异构体”指化合物(I)的盐或盐的无定形形式具有采取(Z)异构形式的至少约70重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式。在一个实施例中,至少约80重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式是(E)形式,或者至少约80重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式是(Z)形式。在另一个实施例中,至少约85重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(E)形式,或者至少约85重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(Z)形式。在另外一个实施例中,至少约90重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(E)形式,或者至少约90重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(Z)形式。在另外一个实施例中,至少约95重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(E)形式,或者至少约95重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(Z)形式。在另外一个实施例中,至少约97重量%或约98重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(E)形式,或者至少约97重量%或约98重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(Z)形式。在另外一个实施例中,至少约99重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(E)形式,或者至少约99重量%的化合物(I)的盐或盐的无定形形式采取(Z)形式。当化合物(I)作为基本上纯的E或Z异构体存在时,应用类似分析。如本文使用的,“约”意指与所列出值的+或-5%偏差。例如,含有约70重量%的组分的组合物可含有66.5重量%至73.5重量%的组分。固体混合物中的(E)和(Z)异构体的相对量可通过本领域众所周知的方法进行测定。一种此类方法在本文下文公开。

[0213] 如本文使用的,“急性”意指具有快速开始和/或短过程的疾病。

[0214] 治疗决策通常遵循正规或非正规算法指导。治疗选项通常可排序或区分优先次序成疗法线:第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法等等。第一线疗法是将尝试的第一疗法。它超过其他选项的优先权通常是(1)因其最佳可获得的功效、安全和/或耐受性组合,在临床试验证据的基础上正式推荐,或(2)基于医生的临床经验选择。如果第一线疗法未能解决问题或产生无法耐受的副作用,则另外的(第二线)疗法可取代或加入治疗方案,随后为第三线疗法等等。相应地,如本文使用的,“第一线”疗法意指当某人诊断有特定疾病或状况并且可分类为标准护理时通常给予的疗法。

[0215] 如本文使用的,“维持疗法”意指在施用于患有疾病的患者的初始疗程后施用的疗法、治疗方案或疗程。维持疗法可用于暂停、减慢或甚至逆转疾病的进展,以维持通过初始治疗达到的健康改善和/或增强通过初始疗法达到的益处。

[0216] 如本文使用的,“发作”意指慢性疾病的恶化。有时被称为突发,当已存在一段时间的疾病症状突然恶化时,发作出现。例如,在许多关节炎状况中,关节可发作,伴随僵硬、疼

痛和肿胀的恶化。

[0217] 本领域普通技术人员应理解当化合物指示为(R)立体异构体(例如化合物(I))时,它可含有作为杂质的相应的(S)立体异构体,即(S)立体异构体可以小于约5重量%、优选小于2重量%存在。

[0218] 施用和药物组合物

[0219] 一般而言,本公开内容的化合物将通过对于发挥相似效用的试剂接受的施用模式中的任一种以治疗有效量施用。本文公开的化合物的治疗有效量范围可为约0.01至约500mg/kg哺乳动物体重/天,其可以单一剂量或多重剂量施用。合适的剂量水平可为约0.01至约250mg/kg/天、约0.05至约100mg/kg/天、或约0.1至约50mg/kg/天。在该范围内,剂量可为约0.05至约0.5、约0.5至约5或约5至约50mg/kg/天。在该范围内,剂量可为约200mg至约350mg/bid或500mg至650mg qd。对于经口施用,组合物可以片剂的形式提供,所述片剂含有约1.0至约1000毫克活性成分,特别是约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克活性成分。本公开内容的化合物,即化合物(I)、化合物(I)的磺酸盐、化合物(I)的羧酸盐或化合物(I)的药学可接受的盐的无定形形式和上文公开的其任何实施例所施用的实际量,取决于众多因素例如待治疗的疾病的严重性、哺乳动物的年龄和相对健康、被利用的化合物和/或其药学可接受的盐的效力、施用途径和形式、以及其他因素。

[0220] 一般而言,本公开内容的化合物通过下述途径中的任何一种作为药物组合物施用:经口、全身(例如透皮、鼻内或通过栓剂)、局部或肠胃外(例如肌内、静脉内或皮下)施用。优选施用方式是使用方便的每日剂量方案经口,所述每日剂量方案可根据受累程度加以调整。组合物可采取片剂、胶囊、半固体、粉末、缓释制剂、肠溶包衣或延迟释放制剂、溶液、悬浮液、酞剂、气溶胶或任何其他适当组合物的形式。

[0221] 制剂的选择取决于各种因素,例如药物施用模式(例如对于经口施用,以片剂、丸剂或胶囊形式的制剂是优选的)和药物物质的生物利用度。近来,基于生物利用度可通过增加表面积即降低粒度而增加的原理,已开发了尤其是关于显示弱生物利用度的药物制剂。例如,美国专利号4,107,288描述了具有在10至1,000nm的大小范围内的颗粒的药物制剂,其中活性材料在大分子的交联基质上得到支撑。美国专利号5,145,684描述了药物制剂的产生,其中药物物质在表面改性剂的存在下粉碎成纳米颗粒(400nm的平均粒度),并且随后分散在液体介质中,以获得显示出相当高的生物利用度的药物制剂。

[0222] 组合物一般而言包含与至少一种药学可接受的赋形剂组合的本文公开的化合物,所述药学可接受的赋形剂例如粘合剂、表面活性剂、稀释剂、缓冲剂、抗粘着剂、助流剂、亲水性或疏水性聚合物、阻滞剂、稳定试剂或稳定剂、崩解剂或超级崩解剂、抗氧化剂、消泡剂、填料、香料、色素、润滑剂、吸附剂、防腐剂、增塑剂和增甜剂。可接受的赋形剂是无毒的、帮助施用,并且不会不利地影响本文公开的化合物的治疗益处。此类赋形剂可为任何固体、液体、半固体或在气溶胶组合物的情况下的气态赋形剂,所述赋形剂是本领域技术人员一般可获得的。

[0223] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉等等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例

如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。特别是用于可注射溶液的液体载体包括水、盐水、水性右旋糖和二醇。

[0224] 本公开内容的化合物还可鼻内施用。鼻内制剂是本领域已知的,例如参见美国专利号4,476,116、5,116,817和6,391,452,所述专利各自以引用的方式并入本文。赋形剂的选择取决于鼻剂型例如溶液、悬浮液或粉末的性质。对于通过吸入的施用,本公开内容的化合物可采取溶液、悬浮液和粉末的形式。这些制剂作为气溶胶、雾或粉末施用,并且可由增压包或具有合适推进剂的喷雾器递送,所述推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、氮、二氧化碳等。在增压气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供递送计量量的阀进行确定。用于吸入器中的胶囊和药液筒可配制为含有本文公开的化合物和合适的粉基例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0225] 局部制剂可为液体、悬浮液、乳状液等等,并且可通过本领域众所周知的方法进行制备。在重量百分比(重量%)基础上,制剂含有基于总制剂的约0.01-99.99重量%的本文公开的化合物和/或药学可接受的盐,其中余量是一种或多种合适的药物赋形剂,并且可在单一剂量或多重剂量中施用。合适的赋形剂包括聚合物、表面活性剂、缓冲剂或pH调节剂、张力剂和渗透调节剂、防腐剂和分散剂。

[0226] 其他合适的药物赋形剂及其配制在由E.W.Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company,第20版,2000)中描述。

[0227] 制剂中的化合物水平可在由本领域技术人员采用的全范围内改变。通常,在重量百分比(重量%)基础上,制剂含有基于总制剂的约0.01-99.99重量%的本文公开的化合物,其中余量是一种或多种合适的药物赋形剂。

[0228] 在本公开内容的化合物或其他药物对于其可具有效用的疾病或状况治疗中,本公开内容的化合物可与一种或多种其他药物组合使用,其中药物组合一起比单独的任一药物更安全或更有效。此类其他药物可通过因此常用的途径和量,与本公开内容的化合物同时或序贯施用。当本公开内容的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,含有此类其他药物和本公开内容的化合物的以单位剂型的药物组合物是优选的。然而,组合疗法还可包括其中本公开内容的化合物和一种或多种其他药物在不同重叠时间表上施用的疗法。还考虑当与一种或多种其他活性组分组合使用时,本公开内容的化合物和其他活性成分可以比各自单独施用更低的剂量使用。

[0229] 相应地,本公开内容的药物组合物还包括这样的药物组合物,除本公开内容的化合物之外,所述药物组合物还含有一种或多种其他活性成分。

[0230] 上述组合包括本公开内容的化合物不仅与一种其他活性化合物,而且与两种或更多种其他活性化合物的组合。同样地,本公开内容的化合物可与其他药物组合施用,所述其他药物用于预防、治疗、控制、改善或减少本公开内容的化合物对于其有用的疾病或状况的危险。此类其他药物可通过由本领域技术人员因此常用的途径和量,与本公开内容的化合物同时或序贯施用。当本公开内容的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,除本公开内容的化合物之外还含有此类其他药物的药物组合物是优选的。相应地,本公开内容的药物组合物还包括这样的药物组合物,除本公开内容的化合物之外,所述药物组合物还含有一种或多种其他活性成分。本公开内容的化合物与第二活性成分的重量比可改变,并且取决于每种成分的有效剂量。一般地,将使用各自的有效剂量。

[0231] 当哺乳动物患有自身免疫疾病、炎性疾病或过敏疾病,或者处于患有自身免疫疾病、炎性疾病或过敏疾病的危险中时,本公开内容的化合物可以任何组合与下述治疗试剂中的一种或多种一起使用:免疫抑制剂(例如他克莫司、iethylstilb、雷帕霉素、氨甲喋呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、霉酚酸酯或FTY720)、糖皮质激素(例如泼尼松、乙酸可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、乙酸氟氢可的松、乙酸脱氧皮质酮、醛固酮)、非甾体抗炎药(例如水杨酸盐、芳基链烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康、昔布或磺酰苯胺)、Cox-2特异性抑制剂(例如伐地考昔、塞来昔布或罗非昔布)、来氟米特、硫代葡萄糖金、硫代苹果酸金、金诺芬、柳氮磺胺吡啶、羟氯喹、米诺环素、TNF α 结合蛋白(例如英夫利昔单抗、依那西普或阿达木单抗)、阿巴西普、阿那白滞素、干扰素 β 、干扰素 γ 、白介素-2、过敏疫苗、抗组胺剂、抗白三烯素、 β -激动剂、茶碱和抗胆碱能药。

[0232] 当哺乳动物患有B细胞增殖性病症(例如浆细胞骨髓瘤),或处于患有B细胞增殖性病症(例如浆细胞骨髓瘤)的危险中时,哺乳动物可用与一种或多种其他抗癌剂的任何组合的本文公开的化合物进行治疗。在一些实施例中,抗癌剂中的一种或多种是促凋亡试剂。抗癌剂的例子包括但不限于下述中的任一种:棉子酚、根纳三思(genasense)、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(GleevecTM)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、黄酮吡醇、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412、或PD184352、TaxolTM也称为“紫杉醇”(其为通过增强且稳定微管形成起作用的众所周知的抗癌药物)、和多西他赛例如TaxotereTM。具有基础紫杉烷骨架作为常见结构特征的化合物也已显示由于稳定化的微管,具有使细胞停滞在G2-M期的能力,并且可与本文描述的化合物组合用于治疗癌症。

[0233] 用于与本文公开的化合物组合使用的抗癌剂的更多例子包括丝裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;和抗体(例如利妥昔单抗)。

[0234] 可与本文公开的化合物组合采用的其他抗癌剂包括阿霉素、更生霉素、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;乙酸阿美蒽醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;氨茴霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;卡芦萜酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎瓜宁;甲磺酸地扎瓜宁;地吡醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II、或rIL2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替

康;乙酸兰瑞肽;来曲唑;乙酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萘醌;马索罗酚;美登素;盐酸双氯乙基甲胺;乙酸甲地孕酮;乙酸美伦孕酮;美法仑;美诺立尔;疏嘌呤;氨甲蝶呤;氨甲蝶呤钠;氯苯氨啉;美妥替哌;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托萘醌;霉酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗萘醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼氮芥;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑霉素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛萘醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;乙酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸环氧长春碱;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0235] 可与本文公开的化合物和/或药学可接受的盐组合采用的其他抗癌剂包括:20-epi-1,25二羟维生素D₃;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;二氯苯氧乙酸(amidox);氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素、前列腺癌;抗雌激素;抗癌酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氢酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;海洋环肽(axinastatin)1;海洋环肽2;海洋环肽3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢吡吩(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine; β 克拉霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;二氮丙啶基精胺;双奈法德;比司垂汀(bistratene)A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸亚砷亚胺;卡泊三醇;钙感光蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);粟精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;二氢吡吩;氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺吡啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;科里霉素(collismycin)A;科里霉素B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻素8;念珠藻素A衍生物;湾果素(curacin)A;环戊萘醌;环铂;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐;溶细胞因子;胱抑素;达昔单抗;地西他滨;去氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右旋异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素B;双脱氧;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二噁霉素(dioxamycin);二苯基螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米星SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;黄酮吡醇;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;特沙弗林钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制

剂;亥舒凡(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯苦醇,4-;伊罗普拉;依索拉定;异苯胍唑;异高软海绵素(isohomohalicondrin)B;伊他司琼;jasplakinolide;环缩肽(kahalalide)F;片螺素-N三乙酸酯;兰瑞肽;雷纳霉素;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌孕激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷酯;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;特沙弗林锗;利索茶碱;裂解肽;美坦辛;制甘糖酶素A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物;基质溶素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙(merbarone);美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;霉菌毒素成纤维细胞生长因子-皂素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A⁺-39-iethylstilbe细胞壁sk;莫哌达醇;多药抗性基因抑制剂;基于多瘤抑制基因1的疗法;芥末抗癌剂;印度洋海绵(mycaperoxide)B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-acetyldinaline;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;那瑞替喷(nagrestip);纳洛酮+喷他佐辛;纳帕因(napavin);萘萘二醇;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;纳他霉素;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克斯霉素;帕劳胺;棕榈酰根霉素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;副细菌素;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他丁;泛特唑(pentozole);全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏子醇;苯那菌素(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌制剂;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素;吡唑并吡啶;吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;R₁₁视黄酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;卢比格酮(rubiginone)B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肉芝软珊瑚醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;脾脏五肽;海绵抑制素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶解酶抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明;苦马豆素;合成葡糖氨基聚糖;他莫司汀;甲碘化他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊昔;十氧化四氯;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基本紫红素锡;替拉扎明;二氯二茂钛;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制

剂; 维甲酸; 三乙酰尿苷; 曲西立滨; 三甲曲沙; 曲普瑞林; 托烷司琼; 妥罗雄脲; 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸磷酸化抑制剂; UBC抑制剂; 乌苯美司; 泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; variolin B; 载体系统, 红细胞基因疗法; 维拉雷琐; 藜芦胺; verdins; 维替泊芬; 长春瑞滨; 长春磷汀; vitaxin; 伏氯唑; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苄维; 和净司他丁斯酯。

[0236] 可与本文公开的化合物组合采用的另外其他抗癌剂包括烷基化剂、抗代谢物、天然产物或激素, 例如氮芥 (例如双氯乙基甲胺 (mechloretamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐 (例如白消安)、亚硝基脲 (例如卡莫司汀、洛莫司汀等)、或三氮烯 (达卡巴嗪等)。抗代谢物的例子包括但不限于叶酸类似物 (例如氨甲蝶呤)、或嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0237] 与本文公开的化合物组合有用的天然产物的例子包括但不限于长春花生物碱 (例如-41-iethylstil、长春新碱)、表鬼臼毒素 (例如依托泊苷)、抗生素 (例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶 (例如L-天门冬酰胺酶)、或生物反应调节剂 (例如干扰素 α)。

[0238] 可与本文公开的化合物组合采用的烷基化剂的例子包括但不限于氮芥 (例如双氯乙基甲胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、氮丙啶和甲基三聚氰胺 (例如六甲蜜胺、噻替派)、烷基磺酸盐 (例如白消安)、亚硝基脲 (例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等)、或三氮烯 (达卡巴嗪等)。抗代谢物的例子包括但不限于叶酸类似物 (例如氨甲蝶呤)、或嘧啶类似物 (例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0239] 与本文公开的化合物组合有用的激素和拮抗剂的例子包括但不限于肾上腺皮质类固醇 (例如泼尼松)、孕激素 (例如己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素 (例如-41-iethylstilbestrol、炔雌醇)、抗雌激素 (例如他莫昔芬)、雄激素 (例如丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素 (例如氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物 (例如亮丙瑞林)。可在本文描述的方法和组合中用于治疗或预防癌症的其他试剂包括铂配位络合物 (例如顺铂、卡铂)、蒽二酮 (例如米托蒽醌)、取代的脲 (例如羟基脲)、甲基胍衍生物 (例如丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂 (例如米托坦、氨鲁米特)。

[0240] 通过由于稳定化的微管使细胞停滞在G2-M期起作用且可与本公开内容的化合物组合使用的抗癌剂的例子包括但不限于下述上市药物和开发中的药物: 厄布洛唑 (也称为R-55104)、多拉司他汀10 (也称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布林 (也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、Discodermolide (也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 也称为E-7010)、Altorhyrtins (例如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵抑制素 (Spongistatin) (例如海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8和海绵抑制素9)、盐酸西马多丁 (也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素 (例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C (也称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D (也称为KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N氧化物、埃博霉素A N氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B (也称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D (也称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、奥瑞斯他丁PE (也称为NSC-654663)、索利多丁 (也称为TZZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 也称为LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 也称为LS-477-P)、LS-4477

(Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 也称为WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (也称为LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐福酰胺、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素 (也称为NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 也称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 也称为DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、Oncocidin A1 (也称为BTO-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 也称为SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 也称为MF-569)、诺斯卡品 (也称为NSC-5366)、那可丁、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 也称为MF-191)、TMPN (Arizona State University)、二茂钒乙酰丙酮、T-138026 (Tularik)、孟沙醇 (Monsatrol)、引纳诺新 (Inanocine) (也称为NSC-698666)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 也称为T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、伊斯罗宾 (Eleutherobin) (例如脱甲基伊斯罗宾、脱乙酰基伊斯罗宾、异伊斯罗宾A和Z-伊斯罗宾)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、软海绵素B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、Diazonamide A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、Taccalonolide A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、戴佐斯他汀 (Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁 (也称为NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、Myoseverin B、D-43411 (Zentaris, 也称为D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (也称为SPA-110, 三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞舒伐他汀磷酸钠、BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) 和SSR-250411 (Sanofi)。

[0241] 当哺乳动物患有血栓栓塞性病症 (例如中风), 或处于患有血栓栓塞性病症 (例如中风) 的危险中时, 哺乳动物可用与一种或多种其他抗血栓栓塞剂的任何组合的本文公开的化合物进行治疗。抗血栓栓塞剂的例子包括但不限于下述中的任一种: 血栓溶解剂 (例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶或组织型纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群 (例如达比加群酯)、Xa因子抑制剂 (例如磺达肝素、艾卓肝素 (draparinux)、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747 (普拉格雷、LY640315)、希美加群或BIBR 1048。

[0242] 实验

[0243] 分析方法

[0244] $^1\text{H-NMR}$ 实验在Bruker AV400 (^1H 频率: 400MHz) 上执行。每种样品的 $^1\text{H-NMR}$ 实验在DMSO- d_6 或 CDCl_3 中执行, 并且每种样品制备为约5mg/mL浓度。

[0245] 离子层析法在30°C下以1.5ml/分钟在Dioned ICS-3000离子层析仪上进行, 所述

离子层析仪配备Dionex Ionpac AS11-HC, 4x 250mm柱与AG11-HC保护柱。洗脱剂为5mM NaOH。离子使用电导率检测器进行检测。

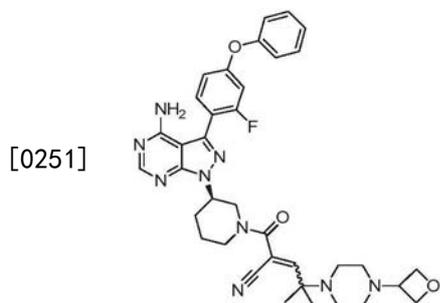
[0246] XRPD分析在Siemens D5000衍射仪上进行,用Cu K- α 辐射源在3和30°2- θ 之间(当分析输入材料时,在3和50°2- θ 之间)扫描样品。将材料轻轻按压到插入XRPD样品支架内的玻璃盘上。样品随后装载到以反射模式运行的衍射仪内且进行分析。

[0247] 高效液相层析(HPLC)在Agilent 1100上进行,所述Agilent 1100配备柱加热器、梯度洗脱能力、自动取样器和UV检测器。柱为在40°C下的Zorbax SB-Phenyl,并且洗脱剂是水/甲醇梯度,伴随0.1%甲烷磺酸和在225nm处的UV检测。总运行时间为8分钟。使用下述梯度(A是水,并且B是甲醇):

	分钟	%A	%B
	0.0	40	60
[0248]	5.0	20	80
	7.0	20	80
	7.25	40	60
	8.0	40	60

[0249] 实例1

[0250] 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的合成



[0252] 步骤1

[0253] 在0-5°C下,向3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-3-氧代-丙腈(15g, 3.12mmol)、2-甲基-2-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]丙醛(794.25mg, 3.74mmol)的DCM(40mL)溶液中,加入吡咯烷(1.54mL, 18.71mmol),随后为TMS-Cl(1.58mL, 12.47mmol)。反应混合物在0-5°C下搅拌3小时,并且用1M磷酸钾缓冲液(pH 3)猝灭。将层分开且将有机层用1M磷酸钾缓冲液(pH 3)再洗涤一次。有机层用以pH 1.5的1M磷酸钾缓冲液提取。将层分开。水相含有所需产物,而杂质停留在有机相。水相用1M磷酸钾(pH 7)中和,且用乙酸异丙酯(10体积)提取。在浓缩后,获得作为具有>99% HPLC纯度的泡沫的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈。MS(阳离子)m/z: 666(M+1)。

[0254] 将含有高水平的残留溶剂的泡沫溶解于2M HCl中,并且将所得到的溶液置于真空下,以去除残留有机溶剂。溶液的pH随后调整至~7,并且将所得到的糊剂过滤且无需加热

在真空中干燥。这导致含有最高达10%的残留水的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的分离。无需加热在真空下的干燥减少水份,但导致杂质生成。

[0255] 步骤1A

[0256] 可替代地,2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈的乙酸异丙酯溶液可浓缩至4体积,且在0°C下加入庚烷(20体积)中。所得到的悬浮液在0°C下搅拌过夜,并且将产物过滤、用庚烷洗涤两次且在真空下在45°C下干燥2天,以获得作为自由流动的固体以85-90%得率的2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈。然而,通过这种方法获得的固体含有高残留溶剂(3.9重量%乙酸异丙酯和1.7重量%庚烷)。另外,游离碱形式不是非常稳定的,因为在小于45°C下的干燥过程期间观察到降解产物。

[0257] 盐形成

[0258] 实例2

[0259] 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈半硫酸盐和硫酸盐的制备

[0260] 半硫酸盐:

[0261] 在环境温度下,向2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(4.2g)的EtOAc(60mL,15体积)溶液中,加入硫酸(0.31g,0.17mL,0.5当量)的EtOAc(20mL,5体积)溶液。悬浮液在环境温度下搅拌~2小时,并且随后在40°C下搅拌4小时,并且随后在环境温度下搅拌至少1小时。在环境温度下在真空下过滤和干燥后,获得1.5g白色粉末。在环境温度下半硫酸盐的溶解度为在水中>100mg/mL。

[0262] 硫酸盐

[0263] 在环境温度下,向2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(810mg)的EtOAc(8mL,10体积)溶液中,加入硫酸(0.06mL,1.0当量)的EtOAc(2.5mL,5体积)溶液。所得到的悬浮液在40°C下搅拌2小时,并且随后冷却至环境温度至少1小时。在过滤后,固体通过在氩下抽吸干燥1小时,以获得以69%得率的白色粉末(0.68g)。

[0264]

盐形式	溶剂	XRD	¹ H NMR
H ₂ SO ₄	EtOAc	无定形	与结构一致
0.5H ₂ SO ₄	EtOAc	无定形	与结构一致

[0265] 实例3

[0266] 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈盐酸盐的制备

[0267] 在环境温度下,向2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(100mg,0.15mmol)的CH₂Cl₂(1ml)溶液中,加入2当量HCl(在1:1二噁烷:CH₂Cl₂中的

0.3mmol, 0.15ml 2M HCl)。所得到的均相溶液在环境温度下搅拌1小时, 并且逐滴加入15体积的乙酸乙酯(与CH₂Cl₂相比较)中, 导致白色固体形成。混合物在环境温度下老化1小时, 并且置于2-8℃下19小时。在过滤且用乙酸乙酯洗涤滤饼和干燥后, 获得白色固体。通过XRPD的分析指示无定形固体的形成。¹H-NMR和IC分析两者均指示盐的形成。IC指示形成单HCl盐。

	盐形式	溶剂	抗溶剂	XRPD	¹ H NMR
[0268]	HCl	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	无定形	与结构一致

[0269] 实例4

[0270] 用于制备2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈单和二甲磺酸盐的一般程序

[0271] 在环境温度下, 向2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(100mg, 0.15mmol)的CH₂Cl₂(1ml)溶液中, 加入1当量甲烷磺酸(在CH₂Cl₂中的0.15mmol, 0.2ml 74mg/ml溶液)或2当量甲烷磺酸(在CH₂Cl₂中的0.3mmol, 0.4ml 74mg/ml溶液)。所得到的均相溶液在环境温度下搅拌1小时, 并且逐滴加入10体积的抗溶剂(乙酸乙酯、甲基叔丁基醚(MTBE)或环己烷)(与CH₂Cl₂相比较10ml)中, 导致白色固体形成。混合物在环境温度下老化1小时, 并且置于2-8℃下19小时。在过滤且用抗溶剂洗涤滤饼和干燥后, 获得白色固体。通过XRPD的分析指示无定形固体的形成。¹H-NMR和IC分析两者均指示盐的形成以及抗衡离子比率。

[0272] 可替代地, 2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈可溶解于4体积乙酸异丙酯中, 且在0℃下加入在6体积乙酸异丙酯中的2当量甲烷磺酸中, 以生成二甲磺酸盐。

	盐形式	溶剂	抗溶剂	XRPD	IC- 甲磺酸盐含量 ¹	¹ H-NMR
[0273]	2MSA	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	无定形	ND	与 2:1 盐一致
	MSA	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	无定形	12.5%	与 1:1 盐一致
	2MSA	CH ₂ Cl ₂	MTBE	无定形	22.8%	与 2:1 盐一致
	MSA	CH ₂ Cl ₂	MTBE	无定形	14.8%	与 1:1 盐一致
	2MSA	CH ₂ Cl ₂	环己烷	无定形	21.8%	与 2:1 盐一致
	MSA	CH ₂ Cl ₂	环己烷	无定形	13.9%	与 1:1 盐一致
	2MSA	IPAC			ND	与 2:1 盐一致

[0274] 1. 理论甲磺酸盐含量, 单甲磺酸盐=12.6%, 并且二甲磺酸盐=22.4%, ND=未测

定

[0275] 实例5

[0276] 用于制备羧酸盐的一般程序

[0277] 将大约20mg化合物(I)溶解于最小量的分配溶剂系统中。这些随后与适当当量数目的在分配溶剂中溶解或浆化的抗衡离子混合。

[0278] 如果化合物(I)在所选择的溶剂中不可溶,则样品浆料在加入300 μ L后使用。

[0279] 如果酸在所选择的溶剂中不可溶,则酸浆料在加入300 μ L后使用。

[0280] 如果酸是液体,则酸加入来自分配溶剂中的母液的溶解/浆化化合物(I)中。

[0281] 由化合物(I)的混合物产生的悬浮液/沉淀物在4小时循环中在环境(约22 $^{\circ}$ C)和40 $^{\circ}$ C之间进行温度循环,共约48小时(在每个4小时时期后的冷却/加热速率为约1 $^{\circ}$ C/分钟)。混合物进行目视检查,并且将存在的任何固体分离且允许在分析前在环境条件下干燥。当不存在固体时,允许样品在环境温度下蒸发。在上文概述的处理后,产生无定形材料的样品再溶解且沉淀,其中在环境条件(约22 $^{\circ}$ C)下使用抗溶剂(叔丁基甲基醚)添加方法,即所选择的抗溶剂加入每种溶液中,直至无法目视观察到进一步沉淀或直至无法加入更多的抗溶剂。在这种制备中使用的溶剂是乙腈、丙酮、乙酸异丙酯、THF和MTBE。使用的酸是草酸、L-天冬氨酸、马来酸、丙二酸、L-酒石酸和富马酸。

[0282] 实例6

[0283] 用于制备2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)-哌嗪-1-基]戊-2-烯腈半柠檬酸盐的一般程序

[0284] 向2-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基]哌啶-1-羰基]-4-甲基-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]戊-2-烯腈(5g,7.5mmol)的乙醇(50ml)溶液中,加入溶解于2ml水中的柠檬酸(720.5mg,3.76mmol)。将混合物在环境温度下搅拌15分钟,加入另外0.5ml水,并且将混合物搅拌1小时,在真空中浓缩至胶质。加入乙醇并且使混合物浓缩。将该过程再重复两次,并且随后将CH₂Cl₂加入混合物中。在浓缩后,获得白色固体,其在减压下在40 $^{\circ}$ C下翻滚干燥4小时,随后在真空烘箱中干燥19小时,以获得5.4g固体。通过XRD分析指示无定形固体的形成。

[0285] 实例7

[0286] 犬落叶型天疱疮研究

[0287] 具有在鼻和爪上的落叶型天疱疮的特征性第一表现的30kg杜宾犬每天施用500mg经口剂量的BTK抑制剂(R,E)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈,代替高剂量皮质类固醇(通常为1-2mg/kg)的用于天疱疮的通常治疗。该剂量导致在每个剂量后24小时大约70%的BTK占据水平,如通过在第一剂量后24小时获取的血液证实的。

[0288] 犬在三天内临床响应作为单一疗法的药物,具有由饲主注意到的改善的进食和步行。在一周随访就诊时,饲主和观察兽医两者均报告改善的一般健康和天疱疮病损愈合的开始。观察兽医注释改善“就像皮质类固醇一样”,并且建议不需要开始皮质类固醇疗法。未注意到在犬中众所周知的皮质类固醇样不良反应,例如多尿、多饮、多食或体重增加。

[0289] 在治疗两周后,犬的一般健康极佳,并且皮肤病损继续改善。到四周时,皮肤病损

已完全愈合(参见图1和2)。

[0290] 该实验的令人惊讶的结论是足够剂量的BTK抑制剂作为犬中的落叶型天疱疮的急性治疗是有效且安全的,从而替换皮质类固醇疗法的需要。

[0291] 如表3中所示,犬PF和人PV共享许多相似的特征,其使得来自犬疾病的观察泛化用于人疾病的治疗效应可信。

[0292] 表3

[0293] 犬落叶型天疱疮(PF)和人寻常型天疱疮(PV)的比较

	天然存在的自身免疫性水泡性疾病	犬 PF	人 PV
	针对表皮蛋白质的自身抗原	√	√
	从未自行消退	√	√
	治疗主要依赖高剂量皮质类固醇	√	√
[0294]	1-2周对皮质类固醇的早期疾病应答	√	√
	伴随皮质类固醇服用 4-12 周, 疾病的完全控制	√	√
	没有维持治疗则复发	√	√
	第一年中的高死亡率, 推测部分是由于高剂量的皮质类固醇	√	√

[0295] 另外, (R,E)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈快速控制犬PF的能力提示足够剂量的BTK抑制剂不仅在人PV中,还在其中急性需要皮质类固醇的其他疾病中可替换皮质类固醇。

[0296] 配制实例

[0297] 下文是含有本文公开的化合物的代表性药物制剂。

[0298] 肠胃外组合物

[0299] 为了制备适合于通过注射施用的肠胃外药物组合物,将100mg本文公开的化合物溶解于具有MSA的DI水,pH 2.2中的2%HPMC、1%Tween 80中,足量至至少20mg/mL。将混合物掺入适合于通过注射施用的剂量单位形式内。

[0300] 经口组合物

[0301] 为了制备用于经口递送的药物组合物,将400mg本文公开的化合物和下述成分紧密混合且压缩成单刻痕片。

[0302] 片剂制剂

[0303] 将下述成分紧密混合且压缩成单刻痕片。

	成分	数量/片
		mg
[0304]	本公开内容的化合物	400
	玉米淀粉	50
	交联羧甲纤维素钠	25
	乳糖	120
	硬脂酸镁	5

胶囊制剂

[0305] 将下述成分紧密混合且装载到硬壳明胶胶囊内。

	成分	数量/胶囊
		mg
[0306]	本公开内容的化合物	200
	喷雾干燥的乳糖	148
	硬脂酸镁	2

吸入组合物

[0307] 为了制备用于吸入递送的药物组合物,将20mg本文公开的化合物与50mg无水柠檬酸和100mL 0.9%氯化钠溶液混合。将混合物掺入吸入递送单元例如喷雾器内,所述吸入递送单元适合于吸入施用。

[0308] 局部凝胶组合物

[0309] 为了制备药物局部凝胶组合物,将100mg本文公开的化合物的盐与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化醇USP混合。所得到的凝胶混合物随后掺入容器例如管内,所述容器适合于局部施用。

[0310] 眼用溶液组合物

[0311] 为了制备药物眼用溶液组合物,将100mg本文公开的化合物与0.9g NaCl在100mL纯净水中混合,并且使用0.2微米滤器过滤。所得到的等渗溶液随后掺入眼递送单元例如滴眼容器内,所述眼递送单元适合于眼施用。

[0312] 鼻喷雾溶液

[0313] 为制备药物鼻喷雾溶液,将10g本文公开的化合物与30mL 0.05M磷酸盐缓冲溶液(pH 4.4)混合。将溶液置于设计为每次施加递送100 μ l喷雾的鼻给药器中。

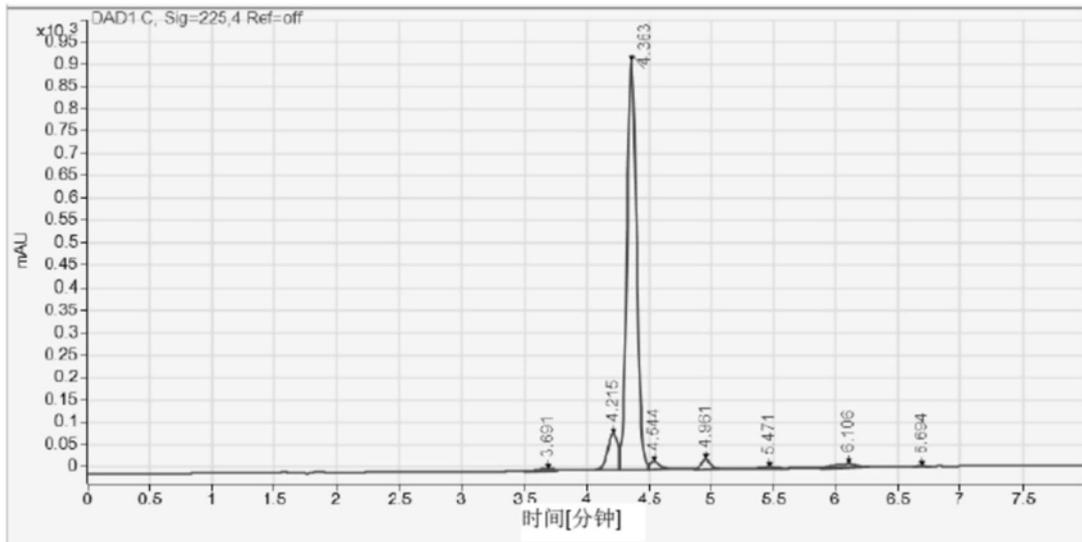


图1A

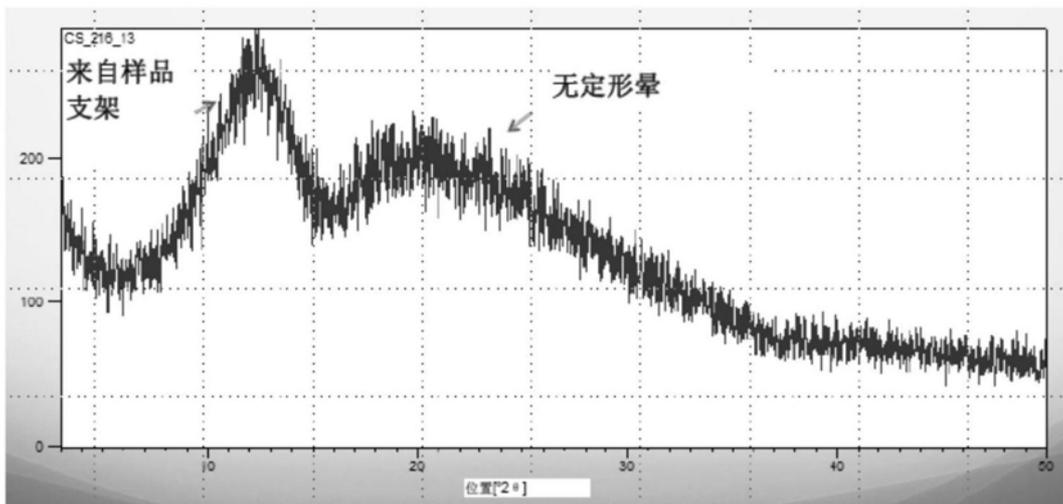


图1B

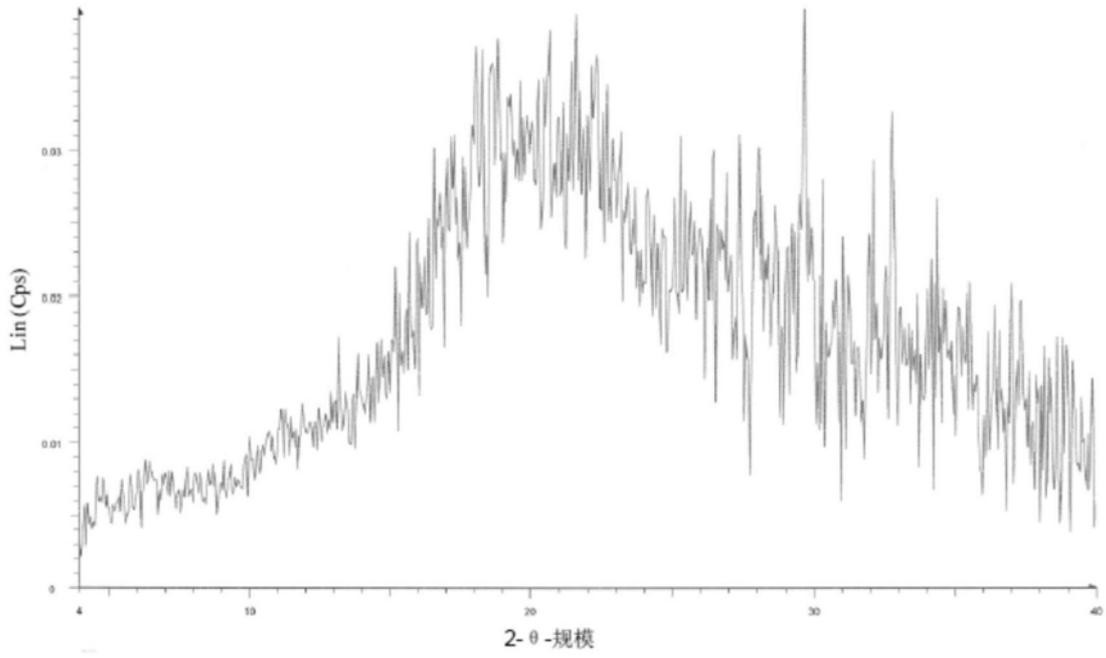


图2A

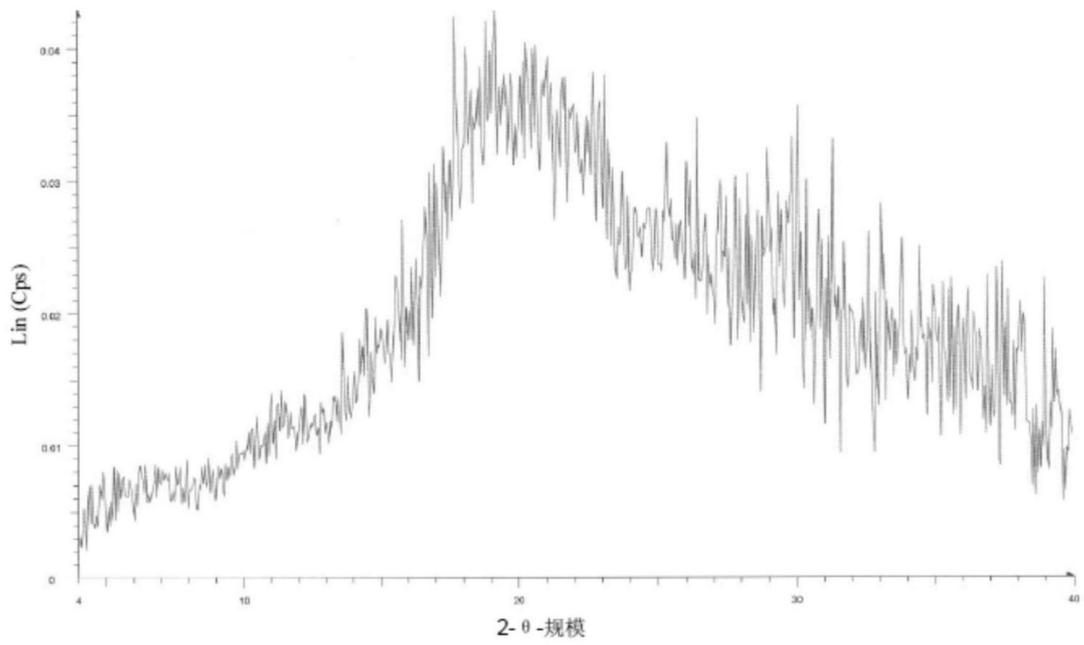


图2B

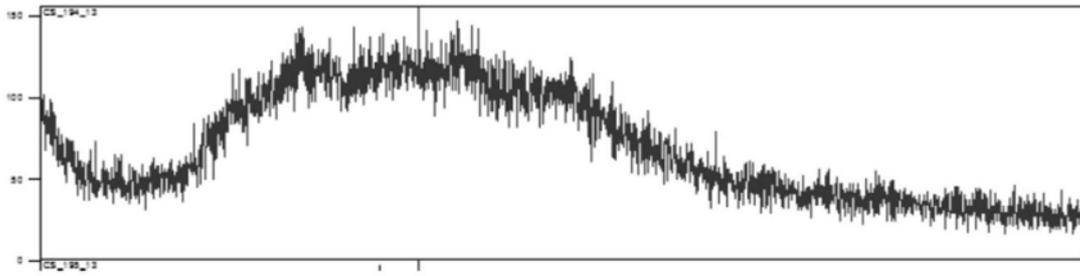


图3

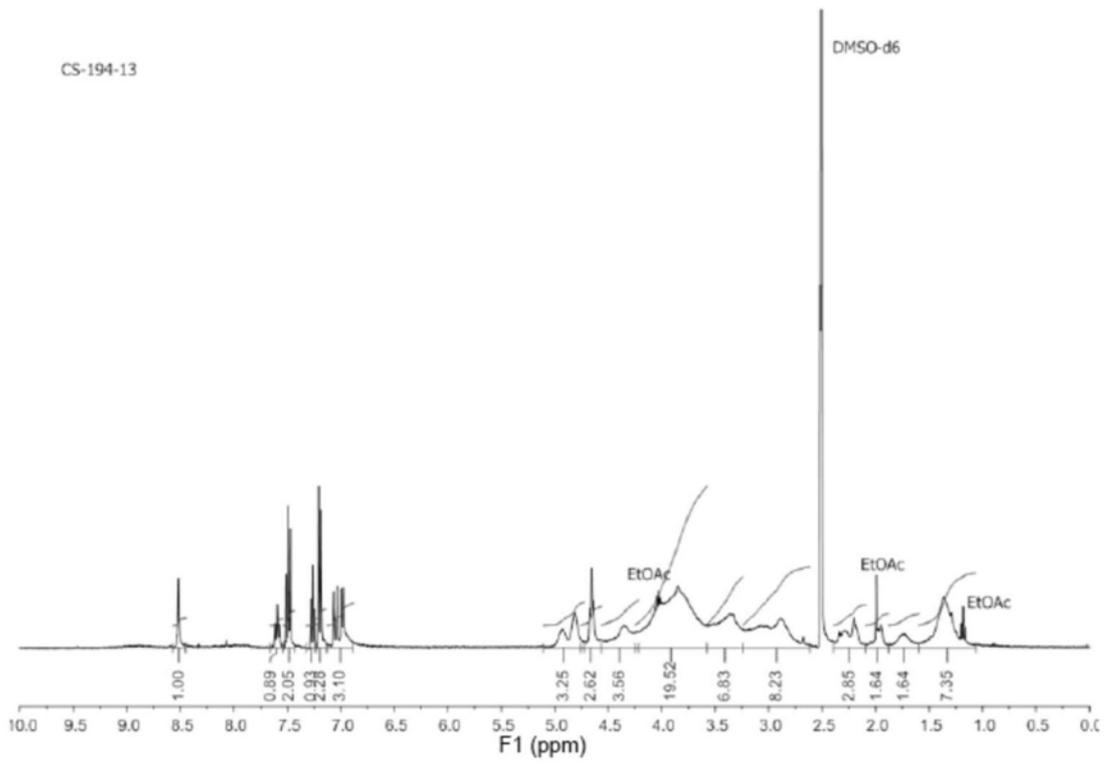


图3A

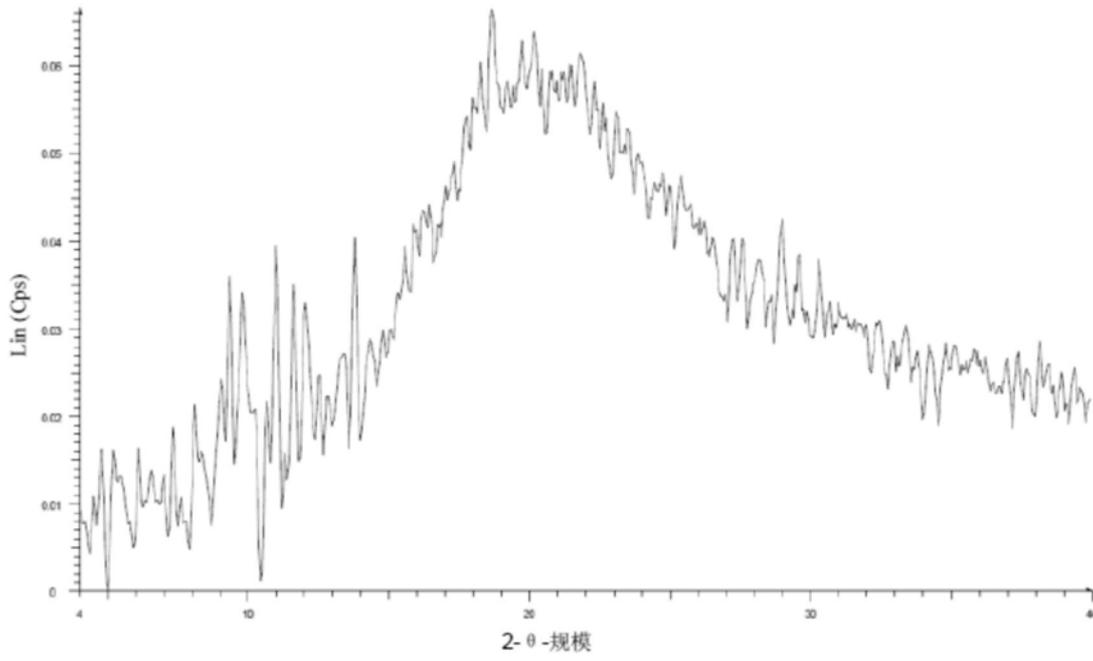


图4

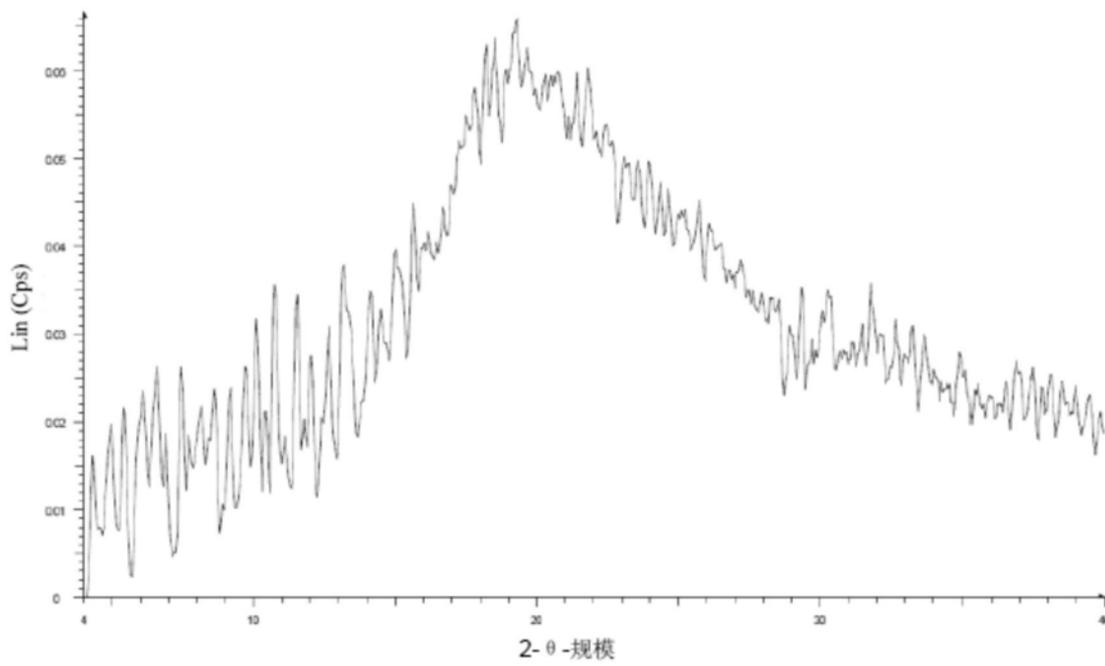


图4A

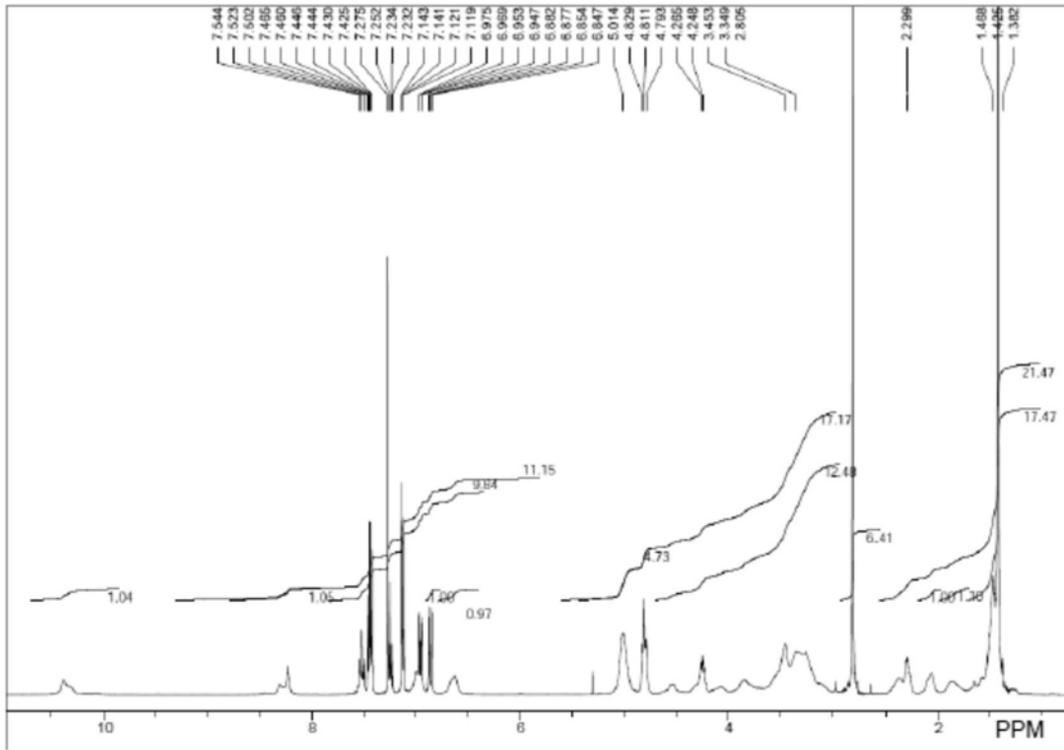


图4B

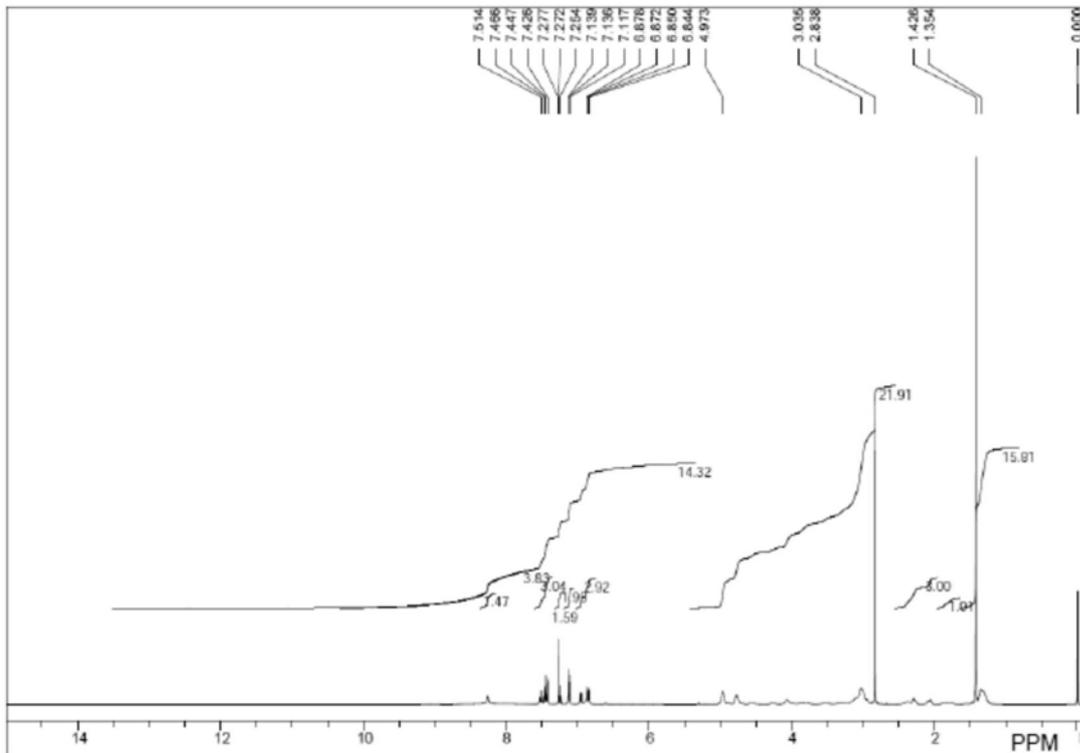


图4C

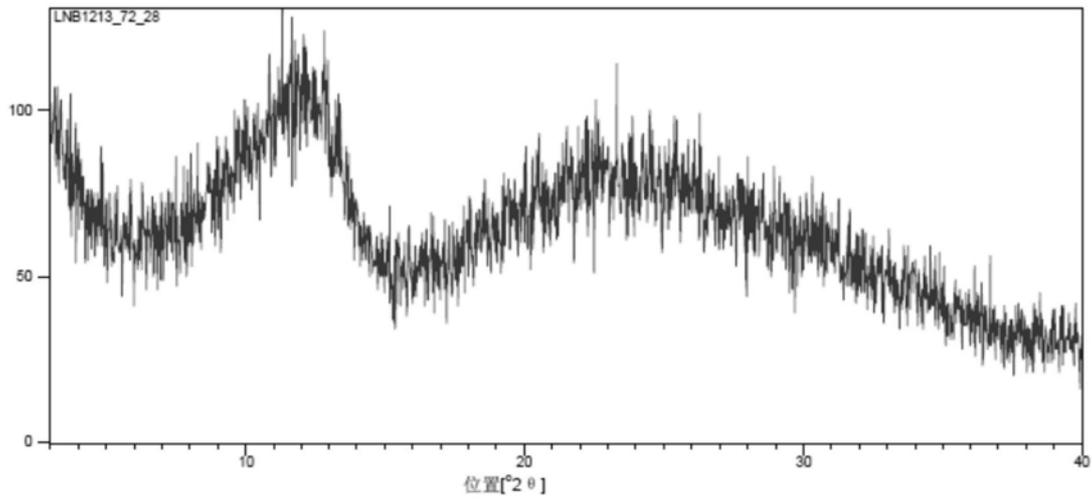


图5

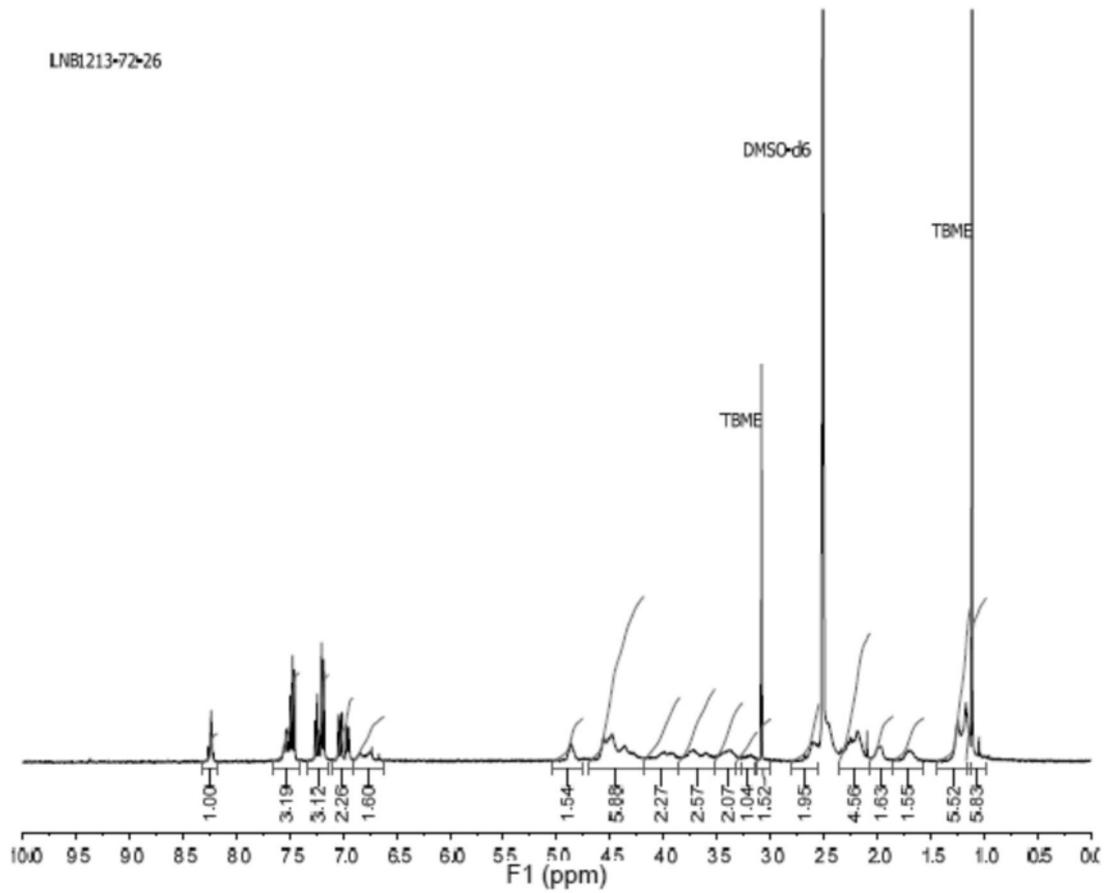


图5A

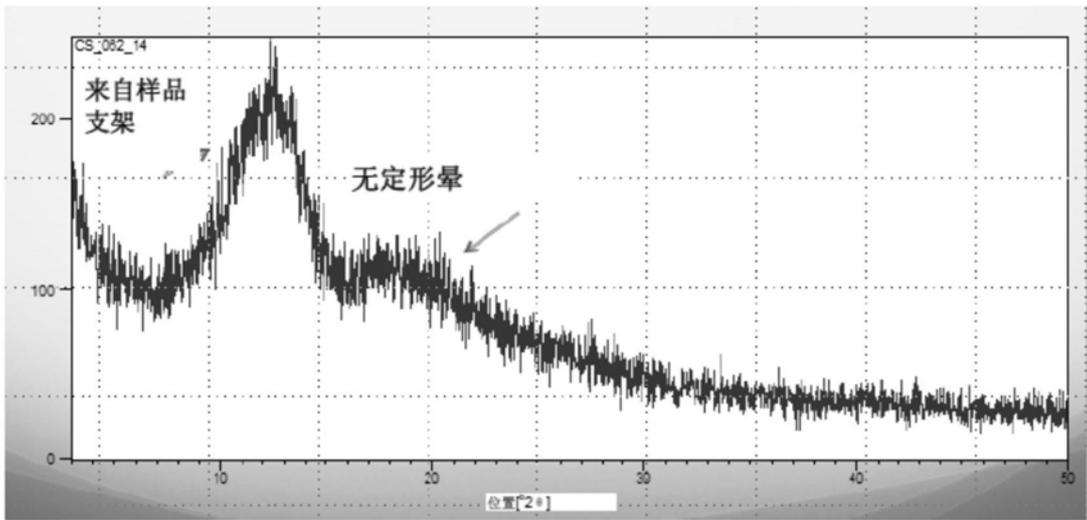
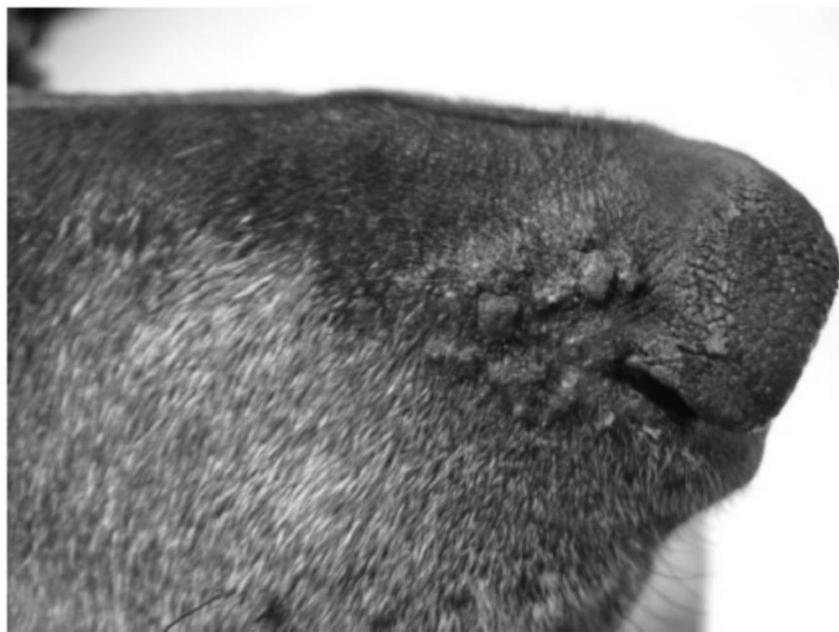


图6

鼻在治疗 28 天后完全清除



治疗前

图7



治疗后 28 天

图7A

在 28 天治疗后完全愈合：足垫正常（正常步态在几天内重新开始）



治疗前

图8



治疗后 28 天

图8A