I862525

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I862525 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：108141509 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.： ***C07C69/773 (2006.01)*** ***C07C309/24 (2006.01)***
C07D307/06 (2006.01) ***C07D471/04 (2006.01)***
C07B61/00 (2006.01) ***C07B63/00 (2006.01)***

(30)優先權：2018/11/16 美國 62/768,802

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：帕森斯 安德魯 湯瑪斯 PARSONS, ANDREW THOMAS (US)；可琪瑞 布萊恩 瑪尼爾 COCHRAN, BRIAN MCNEIL (US)；波瓦辛尼 威廉 四世 POWAZINIK, WILLIAM, IV (US)；卡玻里尼 馬克 安東尼 CAPORINI, MARC ANTHONY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201524952A TW 201524959A

審查人員：陳依微

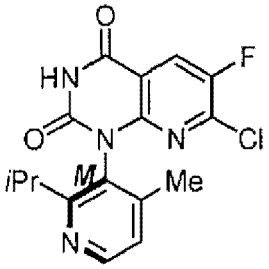
申請專利範圍項數：53 項 圖式數：6 共 199 頁

(54)名稱

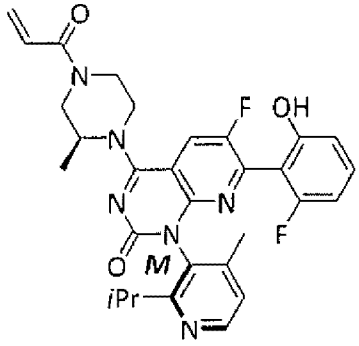
KRAS G12C 抑制劑化合物的關鍵中間體之改善合成

(57)摘要

本發明係關於一種改善的有效且可擴展的方法，以製備具有結構

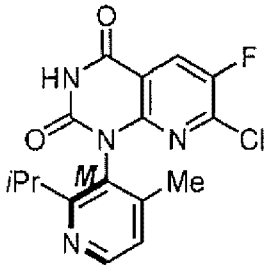


的中間體化合物，例如化合物 5M，其可用於合成靶向 KRAS G12C 突變之化合物，例如

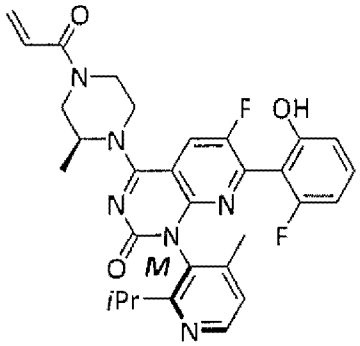


。

The present invention relates to an improved, efficient, scalable process to prepare intermediate compounds, such as compound 5M, having the structure

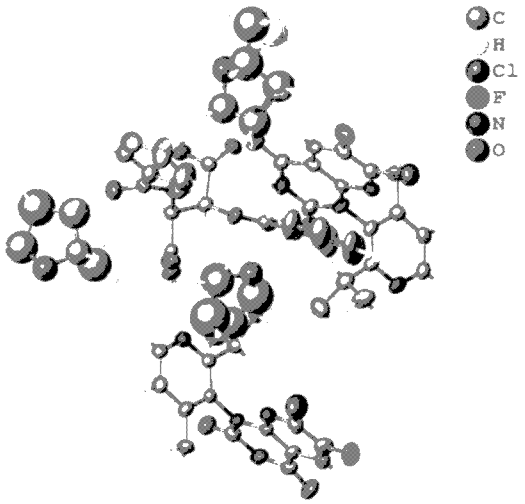


, useful for the synthesis of compounds that target KRAS G12C mutations, such as



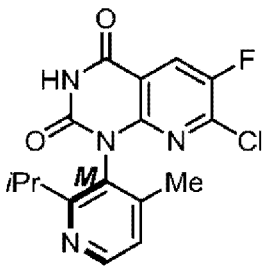
.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



公告本

I862525

【發明摘要】

【中文發明名稱】

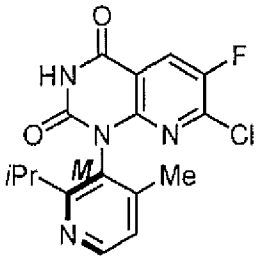
KRAS G12C抑制劑化合物的關鍵中間體之改善合成

【英文發明名稱】

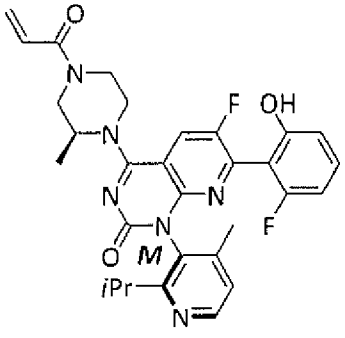
IMPROVED SYNTHESIS OF KEY INTERMEDIATE OF KRAS G12C INHIBITOR COMPOUND

【中文】

本發明係關於一種改善的有效且可擴展的方法，以製備具有結構



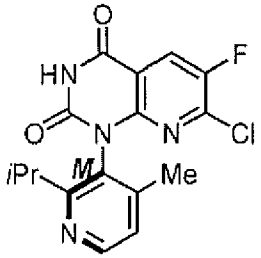
的中間體化合物，例如化合物5M，其可用於合成靶向



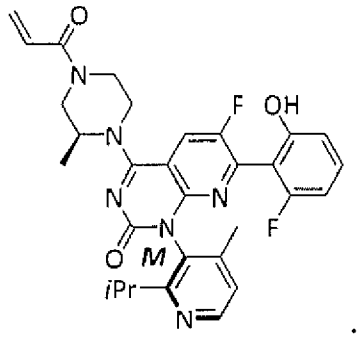
KRAS G12C突變之化合物，例如 。

【英文】

The present invention relates to an improved, efficient, scalable process to prepare intermediate compounds, such as compound 5M,



having the structure , useful for the synthesis of compounds that target KRAS G12C mutations, such as



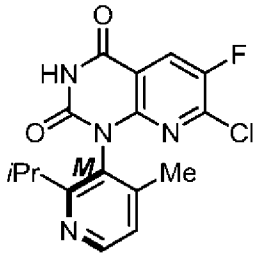
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

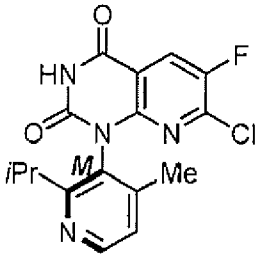
【中文發明名稱】

KRAS G12C抑制劑化合物的關鍵中間體之改善合成

【英文發明名稱】

IMPROVED SYNTHESIS OF KEY INTERMEDIATE OF KRAS G12C INHIBITOR COMPOUND

【技術領域】

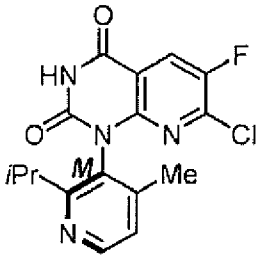
【0001】 本發明關於一種改善的有效且可擴展的方法，以製備具有結構  的中間體化合物，例如化合物5M，其可用於合成抑制KRAS G12C突變的化合物。

【先前技術】

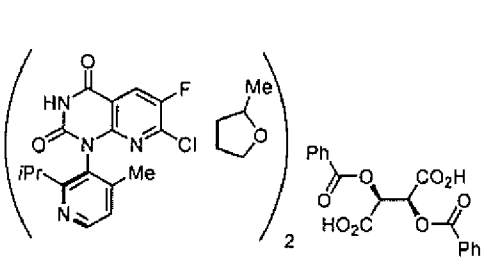
【0002】 KRAS基因突變在胰臟癌、肺腺癌、結直腸癌、膽囊癌、甲狀腺癌及膽管癌中係常見的。在約25%的NSCLC患者中亦觀察到KRAS突變，並且一些研究已指示，KRAS突變在NSCLC患者中係陰性預後因子。最近，已發現V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（KRAS）突變在結直腸癌中賦予對表皮生長因子受體（EGFR）靶向療法的抗性；因此，KRAS的突變狀態可以在開具TKI療法之前提供重要資訊。總體而言，需要針對胰臟癌、肺腺癌或結直腸癌的患者的新的醫學治療，特別是那些已被診斷出患有以KRAS突變表徵的此類癌症的患者並且包括那些化療後進展的患者。

【發明內容】

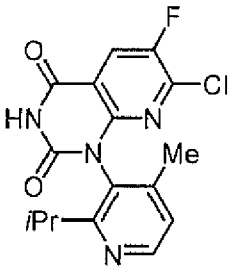
【0003】 本發明係關於具有以下化學結構的化合物的改善製備：



及其關鍵中間體，即包含以下化學結構的組成物及化合物：

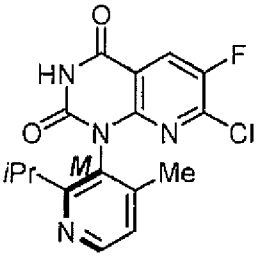


；以及



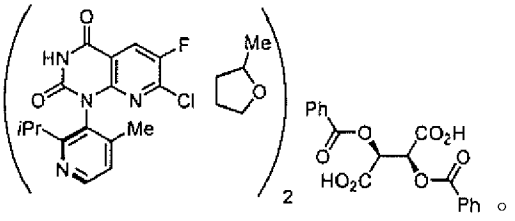
。

【0004】 本發明亦關於製備具有以下化學結構的化合物5M的方法：



。

【0005】 本發明亦關於包含以下結構的組成物：



。

【圖式簡單說明】

【0006】 [圖1]顯示了組成物4a之晶體排列。

【0007】 [圖2-1]顯示了A～E型二酮型外消旋物之XRPD疊加圖。

【0008】 [圖2-2]顯示了(1S)-(-)-樟腦酸共晶體之XRPD疊加圖。

【0009】 [圖2-3]顯示了(+)-2, 3-二苯甲醯基-D-酒石酸共晶體之

XRPD疊加圖。

【0010】 [圖2-4]顯示了D-(+)-蘋果酸共晶體之XRPD疊加圖。

【0011】 [圖2-5]顯示了不同溫度下間二酮共晶體之XRPD疊加圖。

【0012】 [圖2-6]顯示了不同溫度下對二酮共晶體之XRPD疊加圖。

【0013】 [圖2-7]顯示了不同溫度下間二酮共晶體及對二酮共晶體混合物之XRPD疊加圖。

【0014】 [圖2-8]顯示了不同溫度下二酮外消旋物之XRPD疊加圖（I/II）。

【0015】 [圖2-9]顯示了不同溫度下二酮外消旋物之XRPD疊加圖（II/II）。

【0016】 [圖2-10]顯示了間/對-二酮共晶體之三元相圖。

【0017】 [圖2-11]顯示了間/對-二酮之三元相圖。

【0018】 [圖3-1]顯示了A型二酮外消旋物之XRPD。

【0019】 [圖3-2]顯示了A型二酮外消旋物之TGA/DSC疊加圖。

【0020】 [圖3-3]顯示了A型二酮外消旋物之^{1}H NMR譜圖。

【0021】 [圖3-4]顯示了A型二酮外消旋物之PLM圖像。

【0022】 [圖3-5]顯示了B型二酮外消旋物之XRPD。

【0023】 [圖3-6]顯示了B型二酮外消旋物之TGA/DSC疊加圖。

【0024】 [圖3-7]顯示了B型二酮外消旋物之^{1}H NMR譜圖。

【0025】 [圖3-8]顯示了C型二酮外消旋物之XRPD。

【0026】 [圖3-9]顯示了C型二酮外消旋物之TGA/DSC疊加圖。

【0027】 [圖3-10]顯示了C型二酮外消旋物之^{1}H NMR譜圖。

【0028】 [圖3-11]顯示了D型二酮外消旋物之XRPD。

【0029】 [圖3-12]顯示了D型二酮外消旋物之TGA/DSC疊加圖。

【0030】 [圖3-13]顯示了D型二酮外消旋物之^{1}H NMR譜圖。

【0031】 [圖3-14]顯示了E型二酮外消旋物之XRPD。

【0032】 [圖3-15]顯示了E型二酮外消旋物之TGA/DSC疊加圖。

【0033】 [圖3-16]顯示了E型二酮外消旋物之^{1}H NMR譜圖。

【0034】 [圖3-17]顯示了A型間二酮共晶體之XRPD。

【0035】 [圖3-18]顯示了A型間二酮共晶體之TGA/DSC疊加圖。

【0036】 [圖3-19]顯示了A型間二酮共晶體之^{1}H NMR譜圖。

【0037】 [圖3-20]顯示了A型對二酮共晶體之XRPD。

【0038】 [圖3-21]顯示了A型對二酮共晶體之TGA/DSC疊加圖。

【0039】 [圖3-22]顯示了A型對二酮共晶體之^{1}H NMR譜圖。

【0040】 [圖3-23]顯示了二酮外消旋物形式之XRPD疊加圖。

【0041】 [圖3-24]顯示了競爭性漿液樣本之XRPD。

【0042】 [圖3-25]顯示了製備之對二酮共晶體之XRPD疊加圖。

【0043】 [圖3-26]顯示了間/對-二酮共晶體之^{1}H NMR譜圖疊加圖。

【0044】 [圖3-27]顯示了製備之對二酮共晶體之XRPD疊加圖。

【0045】 [圖4-1]顯示了間二酮DBTA共晶體形式之相互轉換圖。

【0046】 [圖5-1]顯示了間二酮DBTA共晶體形式（A～E型）之XRPD疊加圖。

【0047】 [圖5-2]顯示了間二酮DBTA共晶體形式（F～K型）之XRPD疊加圖。

【0048】 [圖5-3]顯示了間二酮DBTA共晶體形式（L～Q型）之XRPD疊加圖。

【0049】 [圖5-4]顯示了A型之XRPD圖。

【0050】 [圖5-5]顯示了A型之TGA/DSC曲線。

【0051】 [圖5-6]顯示了A型之^{1}H NMR。

【0052】 [圖5-7]顯示了B型之XRPD疊加圖。

【0053】 [圖5-8]顯示了B型之TGA/DSC曲線。

【0054】 [圖5-9]顯示了B型之^{1}H NMR。

【0055】 [圖5-10]顯示了C型之XRPD圖。

【0056】 [圖5-11]顯示了C型之TGA/DSC曲線。

【0057】 [圖5-12]顯示了C型之^{1}H NMR。

【0058】 [圖5-13]顯示了D型之XRPD圖。

【0059】 [圖5-14]顯示了D型之TGA/DSC曲線。

【0060】 [圖5-15]顯示了D型之^{1}H NMR。

【0061】 [圖5-16]顯示了E型之XRPD圖。

【0062】 [圖5-17]顯示了E型之TGA/DSC曲線。

【0063】 [圖5-18]顯示了E型之^{1}H NMR。

【0064】 [圖5-19]顯示了F型之XRPD圖。

【0065】 [圖5-20]顯示了F型之TGA/DSC曲線。

【0066】 [圖5-21]顯示了F型之^{1}H NMR。

【0067】 [圖5-22]顯示了G型之XRPD圖。

【0068】 [圖5-23]顯示了G型之TGA/DSC曲線。

【0069】 [圖5-24]顯示了G型之^{1}H NMR。

【0070】 [圖5-25]顯示了H型之XRPD圖。

【0071】 [圖5-26]顯示了H型之TGA/DSC曲線。

【0072】 [圖5-27]顯示了H型之^{1}H NMR。

【0073】 [圖5-28]顯示了I型之XRPD圖。

【0074】 [圖5-29]顯示了I型之TGA/DSC曲線。

【0075】 [圖5-30]顯示了I型之^{1}H NMR。

【0076】 [圖5-31]顯示了J型之XRPD圖。

【0077】 [圖5-32]顯示了J型之TGA/DSC曲線。

【0078】 [圖5-33]顯示了J型之^{1}H NMR。

【0079】 [圖5-34]顯示了K型之XRPD圖。

【0080】 [圖5-35]顯示了K型之TGA/DSC曲線。

【0081】 [圖5-36]顯示了K型之^{1}H NMR。

【0082】 [圖5-37]顯示了L型之XRPD圖。

【0083】 [圖5-38]顯示了L型之TGA/DSC曲線。

【0084】 [圖5-39]顯示了L型之^{1}H NMR。

【0085】 [圖5-40]顯示了M型之XRPD圖。

【0086】 [圖5-41]顯示了M型之TGA/DSC曲線。

【0087】 [圖5-42]顯示了M型之^{1}H NMR。

【0088】 [圖5-43]顯示了N型之XRPD圖。

【0089】 [圖5-44]顯示了N型之TGA/DSC曲線。

【0090】 [圖5-45]顯示了N型之^{1}H NMR。

【0091】 [圖5-46]顯示了O型之XRPD圖。

【0092】 [圖5-47]顯示了O型之TGA/DSC曲線。

【0093】 [圖5-48]顯示了O型之^{1}H NMR。

【0094】 [圖5-49]顯示了P型之XRPD圖。

【0095】 [圖5-50]顯示了P型之TGA/DSC曲線。

【0096】 [圖5-51]顯示了P型之^{1}H NMR。

【0097】 [圖5-52]顯示了Q型之XRPD圖。

【0098】 [圖5-53]顯示了Q型之TGA/DSC曲線。

【0099】 [圖5-54]顯示了Q型之^{1}H NMR。

【0100】 [圖6-1]顯示了用1,3-二苯基-3-側氧基丙磺酸拆分得到的M-5之HPLC。

【0101】 [圖6-2]顯示了用1,3-二苯基-3-側氧基丙磺酸拆分得到的5（對-阻轉異構物過量）之HPLC。

【實施方式】

定義

縮寫：在本文中可以使用以下縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
BOC或Boc	三級丁氧基羰基
BuOH	正丁醇
BuOAc	丁醇乙酸酯
cpme	環戊基甲醚
$CHCl_3$	三氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DABCO	1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷
DCM	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
Dppf、DPPF或dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
eq或eq.或equiv.	當量
ESI或ES	電噴霧電離

Et	乙基
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	公克
h	小時
H_20	水
HPLC	高壓液相層析
iPr	異丙基
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
iPr_2NEt或DIPEA	N-乙基二異丙胺（休尼克氏鹼（Hünig's base））
KHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鉀
KOAc	乙酸鉀
LDA	二異丙基胺基鋰
勞森氏試劑（Lawesson's reagent）	2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷、2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷2,4-二硫化物
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜
LG	脫離基（例如鹵素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯）
LHMDS或LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
m/z	質荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Met	用於交叉偶聯的金屬物質（例如，MgX、ZnX、SnR_3、SiR_3、$B(OR)_2$）
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
mg	毫克
min	分鐘
MIBK	4-甲基-2-戊酮
mL	毫升
MS	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
n-BuLi	正丁基鋰
NaHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鈉
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺

NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
NMR	核磁共振
$Pd_2(dba)_3$	參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	與二氯甲烷錯合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦)鈀(0)
Ph	苯基
PR或PG或Prot.基團	保護基團
rbf	圓底燒瓶
RP-HPLC	反相高壓液相層析
RT或rt	室溫
sat.或satd.	飽和的
SFC	超臨界液相層析
SPhos Pd G3或SPhos G3	甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)
TBAF	四正丁基氟化銨
TBTU	*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)脲鎓四氟硼酸鹽
t-BuOH	三級丁醇
TEA或Et_3N	三甲胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UV	紫外光
XRPD	X射線粉末衍射

【0102】 除非另外指示，否則在描述本發明的上下文中（尤其是在申請專利範圍的上下文中）術語「一個（種）（a或an）」及「該（the）」及類似參考物的使用應解釋為涵蓋單數及複數兩者。除非本文另外指示，否則本文有關值的範圍的陳述僅意欲用作個別地提及在該範圍內的每一獨立值的簡寫方法，且每一獨立值係併入說明書中，就如同在本文個別地陳述該值一般。除非另外要求，否則本文所提供的任何及所有實例，或示例性語言（例如「例如」）的使用旨在更好地說明本發明且並非對本發明範圍的限制。本說明書中的語言均不應解釋為指示任何非要求的要素為實踐本發明必不可少的。

【0103】 如本文所用，術語「烷基」係指直鏈及支鏈C_1-C_8烴基，

包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、二級-丁基、三級-丁基、正-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正-己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及2-乙基丁基。術語C_{m-n}意指具有「m」至「n」個碳原子的烷基。術語「伸烷基」係指具有取代基的烷基。烷基（例如甲基）或伸烷基（例如-CH_2-）基團可以經一個或多個，且通常一個至三個獨立地選自例如以下的基團取代：鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、-NC、胺基、-CO_2H、-CO_2C_1-C_8烷基、-$OCOC_1$-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}雜環烷基、C_5-C_{10}芳基及C_5-C_{10}雜芳基。術語「鹵代烷基」特別地指烷基基團，其中該烷基基團的至少一個（例如，1至6個）或所有氫被鹵基原子取代。

【0104】 術語「烯基」及「炔基」分別指示進一步包括雙鍵或三鍵的烷基。

【0105】 如本文所用，術語「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。術語「烷氧基」定義為-OR，其中R係烷基。

【0106】 如本文所用，術語「胺基」或「胺」可互換地指-NR_2基團，其中每個R係例如H或取代基。在一些實施方式中，胺基進一步被取代以形成銨離子，例如NR_3^+。銨部分特別地包括於「胺基」或「胺」的定義中。取代基可以是例如烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、醯胺或羧酸酯。R基團可以進一步例如經一個或多個（例如一個至四個）選自以下的基團取代：鹵基、氰基、烯基、炔基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、脲、羰基、羧酸酯、胺及醯胺。「醯胺」或「醯胺基」基團

可互換地指與胺或胺基基團類似但另外包括C(O)的基團，例如-$C(O)NR_2$。

【0107】 如本文所用，術語「芳基」係指C_{6-14}單環或多環芳香族基團，較佳的是C_{6-10}單環或二環芳香族基團、或C_{10-14}多環芳香族基團。芳基的實例包括但不限於苯基、萘基、茀基、蒽基、蔥基、菲基、芘基、聯苯基及三聯苯基。芳基亦指C_{10-14}二環及三環碳環，其中一個環係芳香族的並且其他環係飽和的、部分不飽和的或芳香族的，例如二氫萘基、茚基、二氫茚基或四氫萘基（四氫化萘基）。除非另外指示，否則芳基基團可以未經取代或經一個或多個且特別是一個至四個獨立地選自例如以下的基團取代：鹵基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、$-CO_2H$、$-CO_2C_1$-C_8烷基、$-OCOC_1$-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}雜環烷基、C_5-C_{10}芳基及C_5-C_{10}雜芳基。

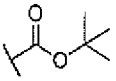
【0108】 如本文所用，術語「環烷基」係指單環或多環非芳香族碳環，其中多環的環可以是稠合的、橋接的或螺環的。碳環可以具有3至10個碳環原子。考慮到的碳環包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基。

【0109】 如本文所用，術語「雜環烷基」意指單環或多環（例如，二環）、飽和的或部分不飽和的環系統，其含有3個或更多個（例如，3至12、4至10、4至8或5至7個）總原子，其中1-5個（例如，1、2、3、4或5個）原子獨立地選自氮、氧及硫。雜環烷基的非限制性實例包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、二氫吡咯基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫吡啶基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、硫雜環庚基及二氮雜環庚基。

【0110】 除非另外指示，否則環烷基或雜環烷基基團可以未經取代或經一個或多個且特別是一個至四個基團取代。一些考慮到的取代基包括鹵基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、$-CO_2H$、$-CO_2C_1-C_8$烷基、$-OCOC_1-C_8$烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}雜環烷基、C_5-C_{10}芳基及C_5-C_{10}雜芳基。

【0111】 如本文所用，術語「雜芳基」係指含有一個至三個芳香族環且在芳香族環中含有一個至四個（例如1、2、3或4個）選自氮、氧及硫的雜原子的單環或多環系統（例如雙環）。在某些實施方式中，雜芳基具有5至20、5至15、5至10個環，或5至7個原子。雜芳基亦指C_{10-14}二環及三環的環，其中一個環係芳香族的並且其他環係飽和的、部分不飽和的或芳香族的。雜芳基的實例包括但不限於，呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、嗒咯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三咯基、三唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并哌喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲□巾基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、□奈啶基、噁唑并吡啶基、酞咯基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。除非另外指示，否則雜芳基基團可以未經取代或經一個或多個且特別是一個至四個或一個或兩個取代基取代。考慮到的取代基包括鹵基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、$-CO_2H$、$-CO_2C_1-C_8$烷基、$-OCOC_1-C_8$烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_3-C_{10}雜環烷

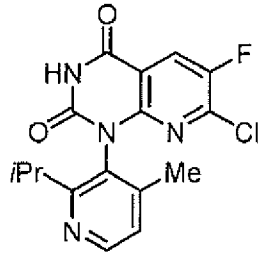
基、C_5-C_{10}芳基及C_5-C_{10}雜芳基。

【0112】 如本文所用，術語Boc係指結構  。

實施方式

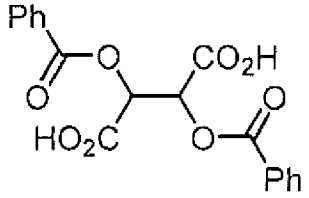
實施方式1

【0113】 在本發明的一個實施方式中，本發明包括一種組成物，該組成物包含具有式4之化合物



4

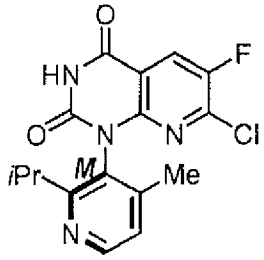
及具有式B之化合物



B。

實施方式2

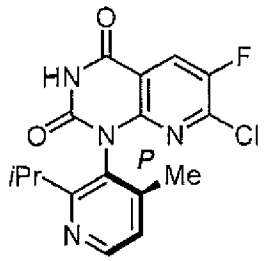
【0114】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1所述之組成物，其中具有式4之化合物為具有式5M之化合物：



5M。

實施方式3

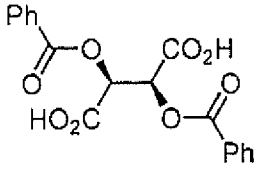
【0115】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1所述之組成物，其中具有式4之化合物為具有式5P之化合物：



5P。

實施方式4

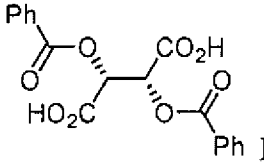
【0116】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-3中任一項所述之組成物，其中具有式B之化合物為具有式B1之化合物



B1。

實施方式5

【0117】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-3中任一項所述之組成物，其中具有式B之化合物為具有式B2之化合物。



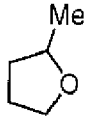
B2。

實施方式6

【0118】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-5中任一項所述之組成物，其中該組成物包含2:1比率的具有式4之化合物與具有式B之化合物。

實施方式7

【0119】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-6中任一項所述之組成物，其中該組成物進一步包含具有下式之2-甲基四氫呋喃



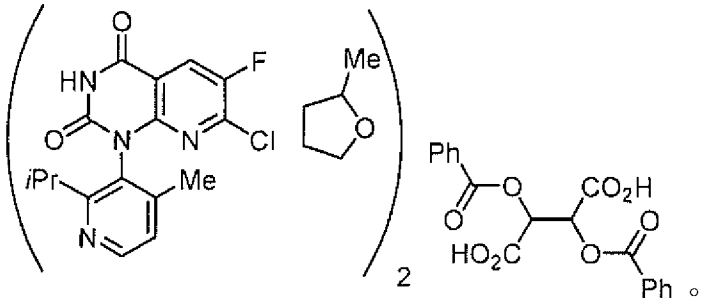
。

實施方式8

【0120】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-7中任一項所述之組成物，其中2-甲基四氫呋喃與具有式B之化合物的比率為2:1。

實施方式9

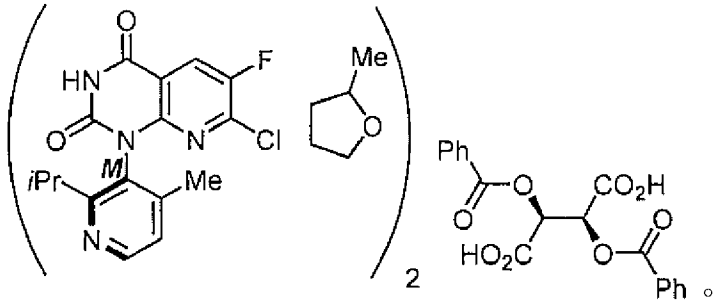
【0121】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1所述之組成物，其中該組成物具有下式



。

實施方式10

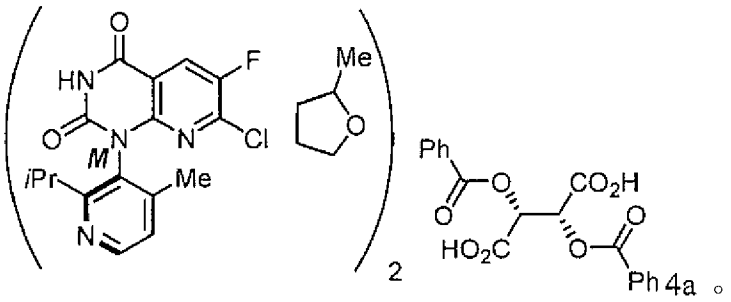
【0122】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式9所述之組成物，其中該組成物具有下式



。

實施方式11

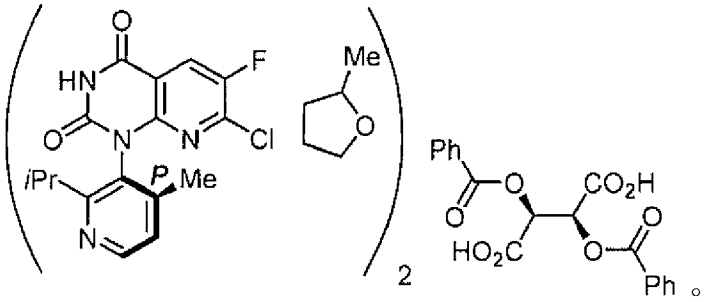
【0123】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式9所述之組成物，其中該組成物具有下式



4a 。

實施方式12

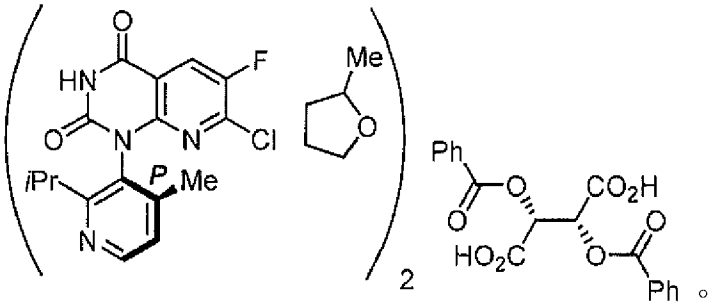
【0124】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式9所述之組成物，其中該組成物具有下式



。

實施方式13

【0125】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式9所述之組成物，其中該組成物具有下式



。

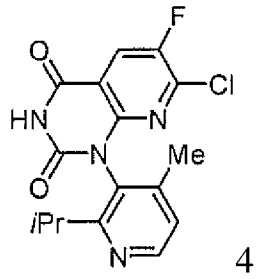
實施方式14

【0126】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式1-13中任一項所述之組成物，其中該組成物處於結晶狀態。

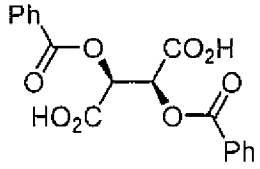
實施方式15

【0127】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括一種製備具有

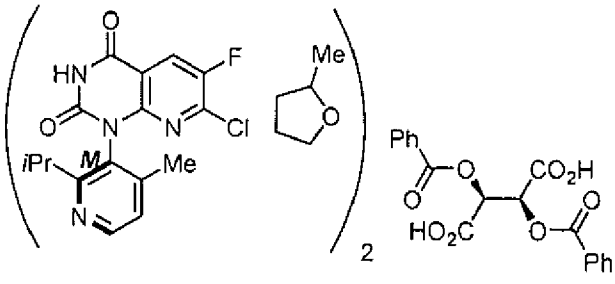
式4a之組成物之方法，該方法包括在2-甲基四氫呋喃存在下，使具有以下化學結構



4的化合物4與具有下式之化合物B1



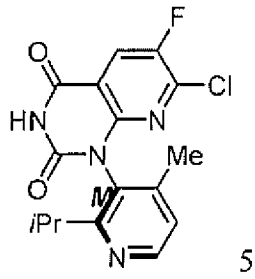
反應以形成具有以下結構的具有式4a之組成物：



4a 4a。

實施方式16

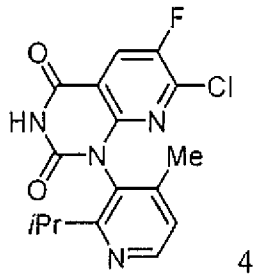
【0128】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括獲得具有以下化學結構的具有式5M之化合物



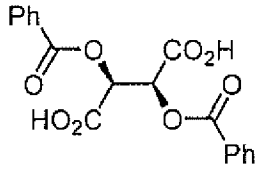
5M的方法，

該方法包括：

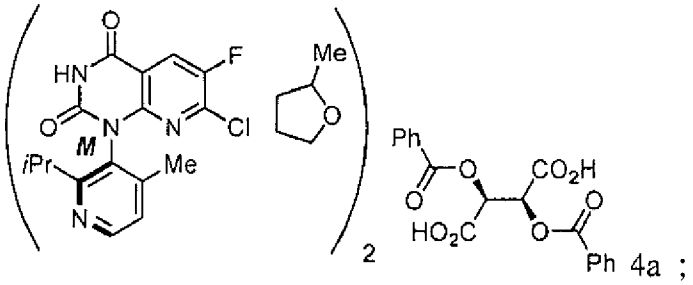
a) 在2-甲基四氫呋喃存在下，使具有以下化學結構



4的化合物4與具有下式之化合物B1



反應以形成晶體形式的具有以下結構的具有式4a之組成物：



4a；

b) 分離組成物4a，

c) 用鹼處理該分離的組成物4a以產生該具有式5M之化合物。

實施方式17

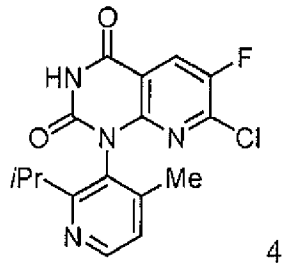
【0129】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式16所述之方法，其中鹼係Na_2HPO_4。

實施方式18

【0130】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式16所述之方法，其中鹼係$NaHCO_3$。

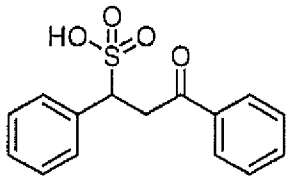
實施方式19

【0131】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括組成物，該組成物包含具有式4之化合物



4

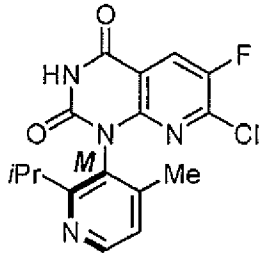
及具有式11之化合物



11。

實施方式20

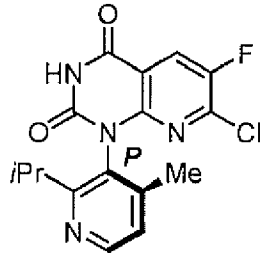
【0132】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中具有式4之化合物為具有式5M之化合物：



5M。

實施方式21

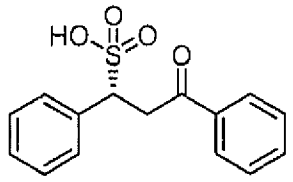
【0133】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中具有式4之化合物為具有式5P之化合物：



5P。

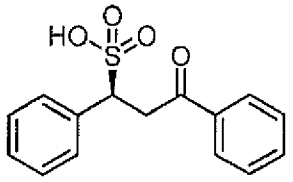
實施方式22

【0134】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19-21中任一項所述之組成物，其中具有式11之化合物為具有式11a之化合物


11a。

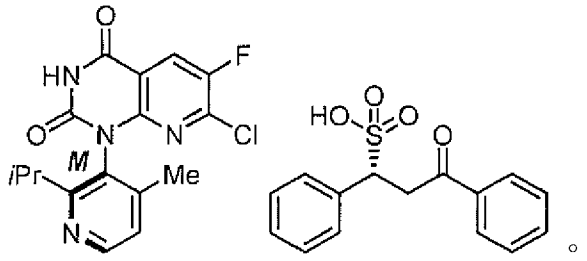
實施方式23

【0135】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19-21中任一項所述之組成物，其中具有式11之化合物為具有式11b之化合物。


11b。

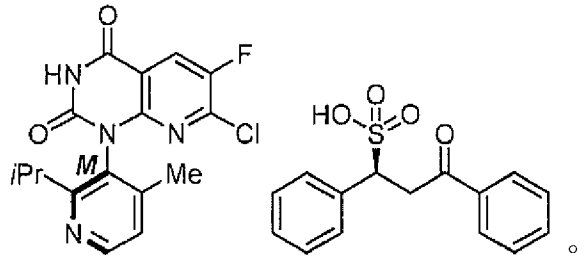
實施方式24

【0136】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中該組成物具有下式：


。

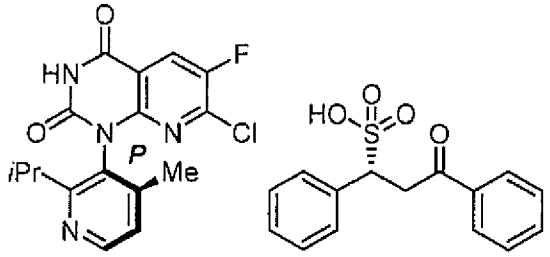
實施方式25

【0137】在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中該組成物具有下式：


。

實施方式26

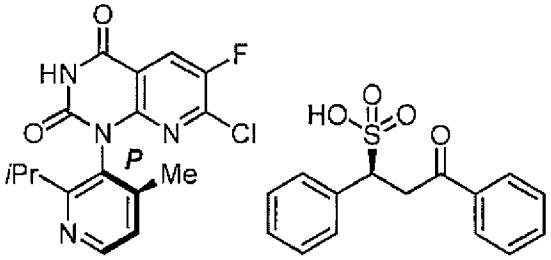
【0138】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中該組成物具有下式：



。

實施方式27

【0139】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19所述之組成物，其中該組成物具有下式：



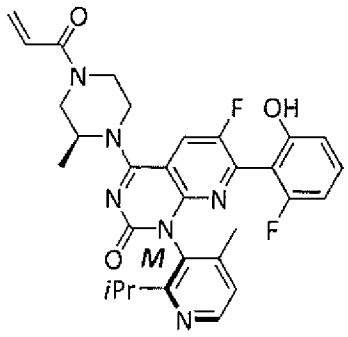
。

實施方式28

【0140】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式19-27中任一項所述之組成物，其中該組成物包含1：1比率的具有式4之化合物與具有式11之化合物。

實施方式29

【0141】 在本發明的另一個實施方式中，本發明包括如實施方式16所述之方法，其中具有式5M之化合物用於產生具有下式之化合物



。

本揭露的化合物

【0142】 本文提供了具有下面更詳細討論的結構的KRAS抑制劑。

【0143】 本文所揭露的化合物包括所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，其中本文所揭露的化合物的一個或多個原子由具有相同原子序數、但原子質量或質量數與通常在自然界中發現的原子質量或質量數不同的原子替代。可以摻入所揭露化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘的同位素，分別是例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。該等放射性標記的化合物可用於説明藉由表徵例如作用位點或方式，或與藥理學上重要的作用位點的結合親和性，來確定或量測化合物的有效性。本揭露的某些同位素標記的化合物（例如，那些摻入放射性同位素的化合物）可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。鑒於易於摻入以及即用的偵測方式，放射性同位素氚（即^{3}H）及碳-14（即^{14}C）尤其可用於這個目的。

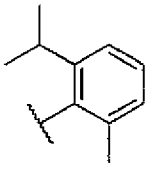
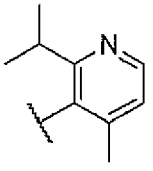
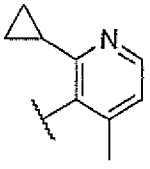
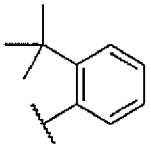
【0144】 用較重同位素（例如氘，即^{2}H）取代可以提供源自較高代謝穩定性的某些治療優勢（例如，延長的體內半衰期或降低的劑量要求），並且因此在一些情況下是較佳的。

【0145】 用正電子發射同位素（例如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N）取代可用於正電子發射斷層掃描（PET）研究，以檢查受質受體佔有率。結構(I) 的同位素標記的化合物通常可以藉由熟習此項技術者已知的習知技

術，或者藉由與如下文所述的製備及實例（Preparations and Examples）中所述的那些類似的方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

【0146】 如本文所揭露的同位素標記的化合物通常可以藉由熟習此項技術者已知的習知技術，或者藉由與所附實例及方案中所述的那些類似的方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

【0147】 如本文所揭露的某些化合物可以作為立體異構物（即，只有原子的空間排布不同的異構物）存在，包括光學異構物及構象異構物（或構象物）。本文所揭露的化合物包括作為純的個別立體異構物製劑及每一種的富集製劑的所有立體異構物、以及此類立體異構物的外消旋混合物以及可以根據熟習此項技術者已知的方法分離的個別非鏡像異構物及鏡像異構物。另外，本文所揭露的化合物包括該等化合物的所有互變異構物形式。

【0148】 某些本文所揭露的化合物可以作為阻轉異構物存在，其為在由於與分子其他部分的空間相互作用，圍繞分子中單鍵的旋轉被阻止或大大減慢時出現的構象立體異構物。本文所揭露的化合物包括作為純的個別阻轉異構物製劑、每一種的富集製劑或者每一種的非特定混合物的所有阻轉異構物。若圍繞單鍵的旋轉勢壘足夠高，並且構象之間的互變足夠緩慢，則可以容許異構物種類的分離及分開。例如，基團例如但不限於以下基團  、  、  及  可能展現受限的旋轉。

【0149】 術語「一水合物」係指具有約一個締合的水分子的化合物

9的鹽。熟習此項技術者將理解，締合的水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力及其他環境影響略有變化。締合的水分子的數目的所有細微變化均預期在本發明的範圍內。

【0150】 術語「二水合物」係指具有約兩個締合的水分子的化合物9的鹽。熟習此項技術者將理解，締合的水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力及其他環境影響略有變化。締合的水分子的數目的所有細微變化均預期在本發明的範圍內。

【0151】 術語「共晶體」係指在環境溫度（20℃至25℃，較佳的是20℃）下包含兩種或更多種化合物的結晶材料，其中至少兩種藉由弱相互作用結合在一起，其中化合物中的至少一種係共晶體形成劑，並且另一種係化合物5。弱相互作用定義為既不是離子鍵亦非共價鍵的相互作用，並且例如包括：氫鍵、凡得瓦力及π-π相互作用。

【0152】 術語「非晶形形式」或「非晶形」係指缺乏長程有序並且因此未顯示出明顯的X射線衍射峰（即布拉格衍射峰）的材料。非晶形材料的XRPD圖的特徵在於一個或多個非晶形暈。

【0153】 術語「非晶形暈」係非晶形物質的X射線粉末圖中的近似鐘形的最大值。

【0154】 術語「基本上純的」係指化合物9的固體形式，其純度大於約95%，具體地大於約99.5%，更具體地大於約99.8%，並且仍更具體地大於約99.9%。

【0155】 術語「患者」係指動物，例如犬、貓、牛、馬、綿羊及人。特定患者係哺乳動物。術語患者包括雄性及雌性。

【0156】 術語「治療（treating、treat或treatment）」及其類似物包

括預防性（preventative）（例如預防性（prophylactic））及緩解性治療。

【0157】 術語「賦形劑」意指除活性藥物成分（API）以外任何藥學上可接受的添加劑、載劑、稀釋劑、佐劑或其他成分，其通常納入用於配製及/或投與患者。

藥物組成物、給藥及投與途徑

【0158】 本文亦提供了藥物組成物，該等藥物組成物包含如本文所揭露的化合物以及藥學上可接受的賦形劑，例如稀釋劑或載劑。適合用於本發明的化合物及藥物組成物包括能以有效量投與化合物以實現其既定目的的那些。化合物的投與更詳細地描述於下文中。

【0159】 適合的藥物配製物可以由技術人員根據投與途徑及所需劑量來決定。*參見例如*，Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 1435-712（第18版，賓夕法尼亞州伊斯頓市馬克出版公司（Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania），1990）。配製物可以影響所投與藥劑的物理狀態、穩定性、體內釋放速率及體內清除速率。取決於投與途徑，可以根據體重、體表面積或器官尺寸來計算適合的劑量。熟習此項技術者在不進行過度實驗的情況下，尤其根據本文所揭露的劑量資訊及測定以及可藉由動物或人類臨床試驗獲得的藥物動力學資料，以習知方式進行決定適當治療劑量所需計算的進一步細化。

【0160】 短語「藥學上可接受的」或「藥理學上可接受的」係指在投與於動物或人類時不產生不良反應、過敏反應或其他不利反應的分子實體及組成物。如本文所用，「藥學上可接受的」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑等。此類賦形劑用於藥學活性物質的使用係本領域所熟知的。除非任何習知介質或藥劑

與治療組成物不相容，否則考慮將其用於治療組成物中。亦可以將補充性活性成分摻入組成物中。在示例性實施方式中，配製物可以包含玉米糖漿固體、高油酸紅花油、椰子油、大豆油、L-白胺酸、磷酸三鈣、L-酪胺酸、L-脯胺酸、乙酸L-離胺酸、DATEM（乳化劑）、L-麩醯胺酸、L-纈胺酸、磷酸氫二鉀、L-異白胺酸、L-精胺酸、L-丙胺酸、甘胺酸、L-天冬醯胺一水合物、L-絲胺酸、檸檬酸鉀、L-蘇胺酸、檸檬酸鈉、氯化鎂、L-組胺酸、L-甲硫胺酸、抗壞血酸、碳酸鈣、L-麩胺酸、L-胱胺酸二鹽酸鹽、L-色胺酸、L-天冬胺酸、氯化膽鹼、牛磺酸、m-肌醇、硫酸亞鐵、抗壞血酸棕櫚酸酯、硫酸鋅、L-肉鹼、α-生育酚乙酸酯、氯化鈉、煙醯胺、混合生育酚、泛酸鈣、硫酸酮、氯化硫胺素鹽酸鹽、維生素A棕櫚酸酯、硫酸錳、核黃素、鹽酸吡哆辛、葉酸、β-胡蘿蔔素、碘化鉀、葉綠醌、生物素、硒酸鈉、氯化鉻、鉬酸鈉、維生素D3及氰鈷胺。

【0161】 化合物可以作為藥學上可接受的鹽存在於藥物組成物中。如本文所用，「藥學上可接受的鹽」包括例如鹼加成鹽及酸加成鹽。

【0162】 藥學上可接受的鹼加成鹽可以用金屬或胺（例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺）來形成。化合物的藥學上可接受的鹽亦可以用藥學上可接受的陽離子來製備。適合的藥學上可接受的陽離子係熟習此項技術者所熟知的並且包括鹼金屬陽離子、鹼土金屬陽離子、銨陽離子及四級銨陽離子。碳酸鹽或碳酸氫鹽亦為可能的。用作陽離子的金屬的實例係鈉、鉀、鎂、銨、鈣或三價鐵等。適合的胺的實例包括異丙胺、三甲胺、組胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺及普魯卡因。

【0163】 藥學上可接受的酸加成鹽包括無機酸鹽或有機酸鹽。適合

的酸鹽的實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽。其他適合的藥學上可接受的鹽係熟習此項技術者所熟知的並且包括例如甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、酒石酸或扁桃酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸或磷酸；與有機羧酸、磺酸、磺酸基酸或磷酸基酸或N-取代的胺基磺酸，例如乙酸、三氟乙酸（TFA）、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、乳酸、草酸、葡糖酸、葡糖二酸、葡糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、撲酸、菸酸或異菸酸的鹽；以及與胺基酸，例如在自然界中參與蛋白質合成的20種α胺基酸，例如麩胺酸或天冬胺酸，以及與苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、乙烷1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、萘2-磺酸、萘1,5-二磺酸、2-磷酸甘油酸或3-磷酸甘油酸、葡萄糖6-磷酸、N-環己基胺基磺酸（用於環己胺磺酸鹽的形成），或與其他酸性有機化合物，例如抗壞血酸的鹽。

【0164】 含有本文所揭露的化合物的藥物組成物能以習知方式來製造，例如藉由習知混合、溶解、造粒、糖衣丸製備、磨細、乳化、囊封、捕集或凍乾方法。適當的配製物取決於所選的投與途徑。

【0165】 對於口服投與，可以藉由將本文所揭露的化合物與本領域熟知的藥學上可接受的賦形劑（例如載劑）組合來容易地配製適合的組成物。此類賦形劑及載劑使得能將本發明化合物配製為片劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等，以供要治療的患者口服攝食。用於口服使用的藥物製劑可以藉由以下方式來獲得：向如本文所揭露的化合物添加固體賦形劑，視需要研磨所得混合物，並且在添加適合的

輔助劑後（若需要）加工顆粒混合物，獲得片劑或糖衣丸核心。適合的賦形劑包括例如填充劑及纖維素製劑。若需要，可以添加崩解劑。用於各種類型的配製物的藥學上可接受的成分係熟知的，並且可以是例如用於各種配製物類型的粘合劑（例如，天然或合成聚合物）、潤滑劑、界面活性劑、甜味及矯味劑、包衣材料、防腐劑、染料、增稠劑、佐劑、抗微生物劑、抗氧化劑及載劑。

【0166】 在口服投與治療有效量的本文所揭露的化合物時，組成物通常呈固體（例如，片劑、膠囊、丸劑、粉末或糖錠）或液體配製物（例如，水性懸浮液、溶液、酏劑或糖漿）的形式。

【0167】 在以片劑形式投與時，組成物可以另外含有功能性固體及/或固體載劑，例如明膠或佐劑。片劑、膠囊及粉末可以含有約1%至約95%化合物，並且較佳的是約15%至約90%化合物。

【0168】 在以液體或懸浮液形式投與時，可以添加功能性液體及/或液體載劑，例如水、石油或動物或植物來源的油。組成物的液體形式可以進一步含有生理鹽水溶液、糖醇溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇。在以液體或懸浮液形式投與時，組成物可以含有以重量計約0.5%至約90%的本文所揭露的化合物，並且較佳的是約1%至約50%的本文所揭露的化合物。在考慮到的一個實施方式中，液體載劑係非水性的或基本上非水性的。對於以液體形式投與，組成物可以作為快速溶解的固體配製物來供應，用於在即將投與前溶解或懸浮。

【0169】 在藉由靜脈內、經皮膚或皮下注射投與治療有效量的本文所揭露的化合物時，組成物呈無熱原、非經腸可接受的水溶液的形式。此類非經腸可接受的溶液的製備應充分考慮pH、等滲性、穩定性等，係在

本領域技術範圍的。除了本文所揭露的化合物以外，用於靜脈內、經皮膚或皮下注射的較佳的組成物通常含有等滲媒劑。此類組成物可以經製備用於作為與界面活性劑（例如羥丙基纖維素）適當混合的游離鹼或藥理學上可接受的鹽於水中的溶液來投與。亦可以在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中以及在油中製備分散液。在普通的儲存及使用條件下，該等製劑可以視需要含有防腐劑以防止微生物生長。

【0170】 可注射組成物可以包括無菌水性溶液、懸浮液或分散液，以及用於臨時製備無菌可注射溶液、懸浮液或分散液的無菌粉末。在所有實施方式中，該形式必須是無菌的，並且流動性必須達到存在易可注射性的程度。其必須在製造及儲存條件下穩定，並且必須藉由視需要包括防腐劑來抵抗微生物（例如細菌及真菌）的污染作用。載劑可以是溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇等）、其適合的混合物以及植物油。在考慮到的一個實施方式中，載劑係非水性的或基本上非水性的。適當流動性可以例如藉由以下方式來保持：藉由使用包衣，例如卵磷脂；在分散液的實施方式中藉由保持化合物的所需粒徑；以及藉由使用界面活性劑。對微生物作用的防止可以藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑來實現，例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。在許多實施方式中，包括等滲劑（例如，糖或氯化鈉）將是較佳的。可注射組成物的延長吸收可以藉由在組成物中使用吸收延遲劑（例如，單硬脂酸鋁及明膠）來實現。

【0171】 無菌可注射溶液藉由以下方式來製備：將活性化合物以所需量摻入視需要含有上文所列舉的各種其他成分的適當溶劑中，隨後過濾滅菌。通常，分散液藉由以下方式來製備：將各種經滅菌活性成分摻入無

菌媒劑中，該媒劑含有基礎分散介質及來自上文所列舉的那些的其他所需成分。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的實施方式中，較佳的製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，其產生活性成分加來自其預先經無菌過濾的溶液的任何所需的其他成分的粉末。

【0172】 亦可以製備緩慢釋放或持續釋放配製物，以實現在胃腸道中與體液接觸的活性化合物的受控釋放，並且在血漿中提供基本上恒定且有效的活性化合物水平。例如，可以藉由溶解、擴散及離子交換中的一種或多種來控制釋放。另外，緩慢釋放方法可以藉由胃腸道內的可飽和或限制通路促進吸收。例如，出於這個目的，可以將化合物包埋於生物可降解聚合物、水溶性聚合物或二者的混合物以及視需要適合的界面活性劑的聚合物基質中。在這種情況下，包埋可以意指在聚合物基質中摻入微粒。亦藉由經由已知的分散液或乳液包衣技術囊封經分散的微粒或經乳化的微滴來獲得受控釋放配製物。

【0173】 對於藉由吸入投與，本發明的化合物便捷地以氣溶膠噴霧劑呈遞的形式從加壓包裝或霧化器使用適合的推進劑來遞送。在加壓氣溶膠的實施方式中，可以藉由提供閥來確定劑量單位，以遞送經計量的量。用於吸入器或吹入器的例如明膠的膠囊及藥筒可以經配製含有化合物與適合的粉末基質（例如乳糖或澱粉）的粉末混合物。

【0174】 本文所揭露的化合物可以經配製用於藉由注射（例如，藉由推注或連續輸注）非經腸投與。注射用配製物能以單位劑型（例如，於安瓿中或於多劑量容器中）呈現，並添加有防腐劑。組成物可以採取例如以下等形式：於油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液，並且可以含有配製劑，例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

【0175】 用於非經腸投與的藥物配製物包括呈水溶性形式的化合物的水溶液。另外，可以將化合物的懸浮液製備為適當的油性注射懸浮液。適合的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射懸浮液可以含有提高懸浮液粘度的物質。視需要，懸浮液亦可以含有適合的穩定劑或提高化合物的溶解度並允許製備高度濃縮的溶液的試劑。可替代地，本發明組成物可以呈粉末形式以供在使用前用適合的媒劑（例如，無菌無熱原水）構造。

【0176】 本文所揭露的化合物亦可以配製於直腸組成物中，例如栓劑或滯留型灌腸劑（例如，含有習知栓劑基質）。除了先前所述的配製物以外，亦可以將化合物配製為長效製劑。此類長效配製物可以藉由植入（例如，皮下或肌內）或藉由肌內注射來投與。因此，例如，化合物可以用適合的聚合或疏水材料（例如，作為可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂，或作為微溶衍生物（例如，作為微溶鹽）來配製。

【0177】 特別地，本文所揭露的化合物能以含有賦形劑（例如澱粉或乳糖）的片劑的形式，或以單獨的或與賦形劑混合的膠囊或珠囊（ovule），或以含有矯味劑或著色劑的酏劑或懸浮液的形式，口服、經頰或舌下投與。此類液體製劑可以用藥學上可接受的添加劑（例如懸浮劑）來製備。亦可以非經腸注射化合物，例如靜脈內、肌內、皮下或冠狀動脈內。對於非經腸投與，化合物最佳地以無菌水溶液的形式來使用，其可以含有其他物質，例如鹽或糖醇（例如甘露醇）或葡萄糖，以使溶液與血液等滲。

【0178】 對於獸用，本文所揭露的化合物根據正規獸醫實踐作為適合地可接受的配製物來投與。獸醫可以容易地確定對於特定動物最適合的

給藥方案及投與途徑。

【0179】 在一些實施方式中，可以將用於使用如本文所揭露的化合物（單獨的或與傳統地用於治療這種疾病的另一種藥劑或干預組合的）治療KRAS相關障礙的所有所需組分包裝至套組（kit）中。具體地，本發明提供了用於疾病的治療干預的套組，該套組包含經包裝的成套藥物，包括本文所揭露的化合物以及用於製備該藥物的可遞送形式的緩衝劑及其他組分；及/或用於遞送此類藥物的裝置；及/或用於與本文所揭露的化合物的組合療法的任何藥劑；及/或與藥物一起包裝的疾病治療說明書。說明書可以固定於任何可觸摸介質中，例如印刷紙張、或電腦可讀取的磁性或光學介質、或參考遠端電腦資料來源的說明，例如可藉由互聯網訪問的萬維網網頁。

【0180】 「治療有效量」意指有效治療或預防所治療受試者的已有症狀的發展或減輕已有症狀的量。尤其根據本文所提供的詳細揭露，有效量的確定完全在熟習此項技術者的能力範圍內。通常，「治療有效劑量」係指導致實現所需效果的化合物的量。例如，在一個較佳的實施方式中，與對照相比，治療有效量的本文所揭露的化合物將KRAS活性降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

【0181】 所投與的化合物的量可以取決於所治療的受試者、受試者的年齡、健康狀況、性別及體重、並行治療（若存在）的種類、病情的嚴重程度、所需效果的性質、治療的方式及頻率以及開處方醫師的判斷。給藥頻率亦可以取決於對動脈氧分壓的藥效學作用。然而，可以根據個別受

試者調整最較佳的劑量，如熟習此項技術者所理解並且不經過度實驗即可確定的。這通常包括調整標準劑量（例如，若患者體重低，則減小劑量）。

【0182】 雖然個體需求不同，但化合物的有效量的最佳範圍的確定係在本領域技術範圍的。對於在本文所鑒別的病症及障礙的治癒性或預防性治療中投與人類，例如，本發明的化合物的典型劑量可以是約0.05 mg/kg/天至約50 mg/kg/天，例如至少0.05 mg/kg、至少0.08 mg/kg、至少0.1 mg/kg、至少0.2 mg/kg、至少0.3 mg/kg、至少0.4 mg/kg或至少0.5 mg/kg，並且較佳的是50 mg/kg或更少、40 mg/kg或更少、30 mg/kg或更少、20 mg/kg或更少或10 mg/kg或更少，例如，其可以是約2.5 mg/天（0.5 mg/kg x 5 kg）至約5000 mg/天（50 mg/kg x 100 kg）。例如，化合物的劑量可以是約0.1 mg/kg/天至約50 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.07 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.09 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約0.1 mg/kg/天、約0.1 mg/kg/天至約1 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約3 mg/天至約500 mg/天、約5 mg/天至約250 mg/天、約10 mg/天至約100 mg/天、約3 mg/天至約10 mg/天或約100 mg/天至約250 mg/天。此類劑量能以單一劑量來投與，或者可以將其分為多個劑量。

使用KRAS G12C抑制劑的方法

【0183】 本揭露提供了抑制RAS介導的細胞信號傳導之方法，該方法包括使細胞與有效量的一種或多種本文所揭露的化合物接觸。對RAS介

導的訊息傳導的抑制可以藉由本領域已知的眾多種方式來評估及證實。非限制性實例包括顯示以下項：(a) RAS的GTP酶活性的降低；(b) GTP結合親和性的降低或GDP結合親和性的增加；(c) GTP的K解離的增加或GDP的K解離的減小；(d) RAS途徑中下游的信號傳導轉導分子水平的降低，例如pMEK、pERK或pAKT水平的降低；及/或 (e) RAS複合物與下游信號傳導分子（包括但不限於Raf）的結合的降低。可以利用套組及市售測定來確定上述項中的一種或多種。

【0184】 本揭露亦提供了使用本揭露的化合物或藥物組成物治療疾病病症的方法，該等疾病病症包括但不限於受累於G12C KRAS、HRAS或NRAS突變的病症（例如，癌症）。

【0185】 在一些實施方式中，提供了治療癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的任一種包含如本文所揭露的化合物的前述藥物組成物。在一些實施方式中，癌症係由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變介導的。在各個實施方式中，癌症係胰臟癌、結直腸癌或肺癌。在一些實施方式中，癌症係膽囊癌、甲狀腺癌及膽管癌。

【0186】 在一些實施方式中，本揭露提供了治療有需要的受試者的障礙的方法，其中該方法包括確定受試者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，以及若確定受試者具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則向受試者投與治療有效劑量的至少一種如本文所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0187】 所揭露化合物抑制非錨定依賴性細胞生長，並且因此具有抑制腫瘤轉移的潛力。因此，本揭露的另一個實施方式提供了抑制腫瘤轉移之方法，該方法包括投與有效量的本文所揭露的化合物。

【0188】 亦已經在血液惡性腫瘤（例如，影響血液、骨髓及/或淋巴結的癌症）中鑒別出KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。因此，某些實施方式關於將所揭露化合物（例如，呈藥物組成物形式）投與需要治療血液惡性腫瘤的患者。此類惡性腫瘤包括但不限於白血病及淋巴瘤。例如，當前所揭露的化合物可以用於治療例如以下等疾病：急性淋巴細胞性白血病（ALL）、急性髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性單核細胞白血病（AMoL）及/或其他白血病。在其他實施方式中，該等化合物可用於治療淋巴瘤，例如所有亞型的何杰金氏淋巴瘤或非何杰金氏淋巴瘤。在各個實施方式中，該等化合物可用於治療漿細胞惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤、外膜細胞淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症。

【0189】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變可以藉由評估編碼KRAS、HRAS或NRAS蛋白的核苷酸序列，藉由評估KRAS、HRAS或NRAS蛋白的胺基酸序列，或藉由評估推定的KRAS、HRAS或NRAS突變體蛋白的特徵來進行。野生型人類KRAS、HRAS或NRAS的序列係本領域已知的（例如，登錄號NP203524）。

【0190】 偵測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突變的方法係熟習此項技術者已知的。該等方法包括但不限於聚合酶鏈式反應-限制性片段長度多態性（PCR-RFLP）測定、聚合酶鏈式反應-單鏈構象多態性（PCR-SSCP）測定、即時PCR測定、PCR測序、突變體等位基因特異性PCR擴增（MASA）測定、直接測序、引物延伸反應、電泳、寡核苷酸連接測定、雜交測定、TaqMan測定、SNP基因分型測定、高解析度熔解測定及微陣列分析。在一些實施方式中，藉由即時PCR針對G12C KRAS、

HRAS或NRAS突變評價樣本。在即時PCR中，使用對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變具特異性的螢光探針。在突變存在時，探針結合並偵測到螢光。在一些實施方式中，使用KRAS、HRAS或NRAS基因中的特定區域（例如，外顯子2及/或外顯子3）的直接測序方法來鑒別KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。這種技術將鑒別所測序區域中所有可能的突變。

【0191】 偵測KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突變的方法係熟習此項技術者已知的。該等方法包括但不限於使用對突變體蛋白具特異性的結合劑（例如，抗體）偵測KRAS、HRAS或NRAS突變體、蛋白質電泳及蛋白質印跡法、以及直接肽測序。

【0192】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變的方法可以使用多種樣本。在一些實施方式中，樣本取自患有腫瘤或癌症的受試者。在一些實施方式中，樣本係新鮮腫瘤/癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係冷凍腫瘤/癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係福馬林固定的石蠟包埋的樣本。在一些實施方式中，樣本係循環腫瘤細胞（CTC）樣本。在一些實施方式中，將樣本加工為細胞裂解物。在一些實施方式中，將樣本加工為DNA或RNA。

【0193】 本揭露亦關於治療哺乳動物的過度增生障礙之方法，該方法包括向所述哺乳動物投與治療有效量的如本文所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，所述方法涉及治療患有癌症的受試者，該癌症係例如急性髓樣白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症（例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤）、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型類畸胎瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹細

胞神經膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、柏基特氏淋巴瘤、類癌瘤、非典型類畸胎瘤、胚胎瘤、胚細胞瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓增生性障礙、結腸癌、結直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌（DCIS）、胚胎瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神經膠質瘤、ewing氏肉瘤、顱外胚細胞瘤、性腺外胚細胞瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸道間質瘤（GIST）、胚細胞瘤、妊娠滋養細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌症、肝癌、何杰金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、嘴唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌（LCIS）、肺癌、淋巴瘤、轉移性伴隱匿性原發性鱗狀頸癌、中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓增生異常綜合症、骨髓化生不良/骨髓增生腫瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌（NSCLC）、口癌、嘴唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、涎腺癌、皮膚癌、胃（stomach/gastric）癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、滋養細胞瘤、兒童罕見癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發的癌症。在一些實施方式中，所述方法涉及治療非癌性

過度增生障礙，例如皮膚的良性增生（例如，銀屑病）、再狹窄或前列腺（例如，良性前列腺肥大（BPH））。

【0194】在一些實施方式中，治療方法涉及治療肺癌，該等方法包括向有需要的受試者投與有效量的任一種上述化合物（或包含該化合物的藥物組成物）。在某些實施方式中，肺癌係非小細胞肺癌（NSCLC），例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在一些實施方式中，肺癌係小細胞肺癌。可用所揭露化合物治療的其他肺癌包括但不限於腺瘤、類癌瘤及未分化癌。

【0195】本揭露進一步提供了調節G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法，其藉由使該蛋白質與有效量的本揭露的化合物接觸來進行。調節可以是抑制或激活蛋白質活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制蛋白質活性的方法，其藉由使G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白與有效量的本揭露的化合物在溶液中接觸來進行。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法，其藉由接觸表現感興趣的蛋白質的細胞、組織或器官來進行。在一些實施方式中，本揭露提供了在包括但不限於齧齒動物及哺乳動物（例如，人類）的受試者中抑制蛋白質活性的方法，其藉由向該受試者投與有效量的本揭露的化合物來進行。在一些實施方式中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施方式中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

【0196】在一些實施方式中，本揭露提供了抑制細胞中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述細胞與一定量的本揭露

的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制組織中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述組織與一定量的本揭露的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述組織中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制生物體中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述生物體與一定量的本揭露的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述生物體中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制動物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述動物與一定量的本揭露的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制哺乳動物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述哺乳動物與一定量的本揭露的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制人類中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使所述人類與一定量的本揭露的化合物接觸來進行，該量足以抑制所述人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。本揭露提供了治療需要這種治療的受試者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介導的疾病的方法。

組合療法

【0197】 本揭露亦提供了用於組合療法之方法，其中將已知可調節其他途徑或相同途徑的其他組分的藥劑，或甚至靶標酶的重疊組與本揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽組合使用。在一方面，這種療法包括但不限於本揭露的一種或多種化合物與化學治療劑、治療性抗體及輻射治療的

組合，以提供協同或累加的治療效果。

【0198】許多化學治療劑目前係本領域已知的，並且可以與本揭露的化合物組合使用。在一些實施方式中，化學治療劑選自由以下組成之群組：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝藥、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應修飾劑、抗激素藥、血管發生抑制劑及抗雄激素。非限制性實例係化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子，例如Gleevec®（甲磺酸伊馬替尼）、Kyprolis®（卡非佐米（carfilzomib））、Velcade®（硼替佐米（bortezomib））、Casodex（比卡魯胺（bicalutamide））、Iressa®（吉非替尼（gefitinib））、Venclexta™（維納妥拉）及Adriamycin™（多柔比星（docorubicin））以及多種化學治療劑。化學治療劑的非限制性實例包括烷基化劑，例如噻替派及環磷醯胺（Cytoxan™）；烷基磺酸酯，例如白消安（busulfan）、英丙舒凡（improsulfan）及哌泊舒凡（piposulfan）；氮丙啶，例如苯佐替哌（benzodopa）、卡波醌（carboquone）、美妥替哌（meturedopa）及烏瑞替哌（uredopa）；乙烯亞胺及甲基蜜胺（methylamelamine），包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺（triethylenethiophosphaoramide）及三羥甲基蜜胺（trimethylolomelamine）；氮芥，例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯環磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸甲氧氮芥（mechlorethamine oxide hydrochloride）、美法侖（melphalan）、新恩比興（novembichin）、苯芥膽甾醇（phenesterine）、潑尼莫司汀（prednimustine）、曲磷胺（trofosfamide）、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀（carmustine）、氯脲黴素（chlorozotocin）、福莫司汀

（fotemustine）、洛莫司汀（lomustine）、尼莫司汀（nimustine）、雷莫司汀（ranimustine）；抗生素，例如阿克拉黴素（aclacinomysin）、放線菌素（actinomycin）、安魨黴素（authramycin）、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素（cactinomycin）、卡奇黴素（calicheamicin）、卡柔比星（carabicin）、洋紅黴素（carminomycin）、嗜癌菌素（carzinophilin）、Casodex™、色黴素（chromomycins）、更生黴素（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、地托比星（detorubicin）、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、依索比星（esorubicin）、伊達比星（idarubicin）、麻西羅黴素（marcellomycin）、絲裂黴素（mitomycins）、黴酚酸（mycophenolic acid）、諾加黴素（nogalamycin）、橄欖黴素（olivomycins）、培洛黴素（peplomycin）、泊非黴素（potfiromycin）、嘌呤黴素（puromycin）、三鐵阿黴素（quelamycin）、羅多比星（rodorubicin）、鏈黑菌素（streptonigrin）、鏈脲黴素（streptozocin）、殺結核菌素（tubercidin）、烏苯美司（ubenimex）、淨司他丁（zinostatin）、佐柔比星（zorubicin）；抗代謝藥，例如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶（5-FU）；葉酸類似物，例如二甲葉酸（denopterin）、胺甲喋呤、蝶羅呤（pteropterin）、三甲曲沙（trimetrexate）；嘌呤類似物，例如氟達拉濱（fludarabine）、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱（azacitidine）、阿紮胞苷（azacitidine）、6-氮雜尿苷、卡莫氟（carmofur）、阿糖胞苷（cytarabine）、二去氧尿苷（dideoxyuridine）、去氧氟尿苷（doxifluridine）、依諾他濱（enocitabine）、氟尿苷（floxuridine），雄激素例如卡普睾酮（calusterone）、屈他雄酮丙酸酯（dromostanolone

propionate）、環硫雄醇（epitiostanol）、美雄烷（mepitiostane）、睾內酯（testolactone）；抗腎上腺藥，例如胺魯米特（aminoglutethimide）、米托坦（mitotane）、曲洛司坦（trilostane）；葉酸補充劑，例如亞葉酸（frolinic acid）；醋葡醛內酯（aceglatone）；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吖啶（amsacrine）；倍曲布西（bestrabucil）；比生群（bisantrene）；依達曲沙（edatraxate）；地磷醯胺（defofamine）；秋水仙胺（demecolcine）；地吖醌（diaziquone）；依氟鳥胺酸（elfomithine）；依利醋銨（elliptinium acetate）；依託格魯（etoglucid）；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖（lentinan）；氯尼達明（lonidamine）；米托胍腙（mitoguazone）；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫哌達醇（mopidamol）；硝胺丙吖啶（nitracrine）；噴司他丁（pentostatin）；蛋胺氮芥（phenamet）；吡柔比星（pirarubicin）；鬼臼酸（podophyllinic acid）；2-乙基醯肼；丙卡巴肼（procarbazine）；PSK；丙亞胺；西佐喃（sizofiran）；鍺螺胺（spirogermanium）；細交鏈孢菌酮酸（tenuazonic acid）；三亞胺醌（triaziquone）；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦（urethan）；長春地辛（vindesine）；達卡巴啡（dacarbazine）；甘露莫司汀（mannomustine）；二溴甘露醇（mitobronitol）；二溴衛矛醇（mitolactol）；哌泊溴烷（pipobroman）；加賽特辛（gacytosine）；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺（cyclophosphamide）；噻替派（thiotepa）；紫杉烷，例如紫杉酚及多西他賽（docetaxel）；視黃酸；埃斯波黴素（esperamicin）；卡培他濱（capecitabine）；以及上述任何一種的藥學上可接受的鹽、酸或衍生物。

【0199】作為適合的化學治療性細胞調理劑亦包括用於調節或抑制

激素對腫瘤的作用的抗激素劑，例如抗雌激素藥，包括例如他莫昔芬（tamoxifen）（Nolvadex™）、雷洛昔芬（raloxifene）、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬（trioxifene）、可莫昔芬（keoxifene）、LY 117018、奧那司酮（onapristone）及托瑞米芬（toremifene）（法樂通（Fareston））；及抗雄激素藥，例如氟他胺（flutamide）、尼魯米特（nilutamide）、比卡魯胺（bicalutamide）、亮丙瑞林（leuprolide）及戈舍瑞林（goserelin）；苯丁酸氮芥；吉西他濱（gemcitabine）；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷（etoposide）（VP-16）；異環磷醯胺（ifosfamide）；絲裂黴素（mitomycin）C；米托蒽醌（mitoxantrone）；長春新鹼（vincristine）；長春瑞濱（vinorelbine）；諾維本（navelbine）；諾安托（novantrone）；替尼泊苷（teniposide）；道諾黴素（daunomycin）；胺基喋呤（aminopterin）；希羅達（xeloda）；伊班膦酸鹽（ibandronate）；喜樹鹼（camptothecin）-11（CPT-11）；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸（DMFO）。

【0200】若需要，本揭露的化合物或藥物組成物可以與通常開具的抗癌藥物組合使用，例如Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、阿維金（AVICINE）、阿巴伏單抗（Abagovomab）、吖啶羧醯胺（Acridine carboxamide）、阿德木單抗（Adecatumumab）、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素、阿法雷丁（Alpharadin）、阿瓦昔地（Alvocidib）、3-胺基吡啶-2-甲醛胺基硫脲、胺萘非特（Amonafide）、蒽二酮（Anthracenedione）、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥、抗腫瘤發生草藥

（Antitumorigenic herbs）、阿帕茲醌（Apaziquone）、阿替莫德（Atiprimod）、硫唑嘌呤（Azathioprine）、貝洛替康（Belotecan）、苯達莫司汀（Bendamustine）、BIBW 2992、比立考達（Biricodar）、伯斯塔利辛（Brostallicin）、苔蘚抑素（Bryostatin）、丁硫胺酸亞碸胺（Buthionine sulfoximine）、CBV（化學療法）、花萼海綿誘癌素（Calyculin）、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、圓皮海綿內酯（Discodermolide）、依沙蘆星（Elsamitrucin）、依諾他濱（Enocitabine）、埃博黴素（Epothilone）、艾日布林（Eribulin）、依維莫司（Everolimus）、依沙替康（Exatecan）、依昔舒林（Exisulind）、鐵銹醇（Ferruginol）、氟羅德辛（Forodesine）、磷雌酚（Fosfestrol）、ICE化學治療方案、IT-101、伊美克（Imexon）、咪喹莫特（Imiquimod）、吲哚并咔唑（Indolocarbazole）、伊羅夫文（Irofulven）、拉尼喹達（Laniquidar）、拉洛他賽（Larotaxel）、來那度胺（Lenalidomide）、硫蒽酮（Lucanthone）、勒托替康（Lurtotecan）、馬磷醯胺（Mafosfamide）、米托唑胺（Mitozolomide）、萘福昔定（Nafoxidine）、奈達鉑（Nedaplatin）、奧拉帕尼（Olaparib）、沃塔紫杉醇（Ortataxel）、PAC-1、木瓜（Pawpaw）、匹杉瓊（Pixantrone）、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素（Rebeccamycin）、瑞喹莫德（Resiquimod）、魯比特康（Rubitecan）、SN-38、鹽孢菌醯胺A（Salinosporamide A）、沙帕他濱（Sapacitabine）、斯坦福V（Stanford V）、苦馬豆素（Swainsonine）、他拉泊芬（Talaporfin）、塔利喹達（Tariquidar）、優福定（Tegafur-uracil）、特莫多（Temodar）、替司他賽（Tesetaxel）、四硝酸三鉑（Triplatin tetranitrate）、三(2-氯乙基)胺、曲沙他濱

（Troxacitabine）、烏拉莫司汀（Uramustine）、瓦帝莫澤（Vadimezan）、長春氟寧（Vinflunine）、ZD6126或唑喹達（Zosuquidar）。

【0201】本揭露進一步關於使用本文所提供的化合物或藥物組成物與放射療法的組合在哺乳動物中抑制異常細胞生長或治療過度增生障礙的方法。施用放射療法的技術係本領域已知的，並且該等技術可以用於本文所述的組合療法中。這種組合療法中本揭露的化合物的投與可以如本文所述來確定。

【0202】放射療法可以藉由若干種方法之一或方法的組合來施用，包括但不限於外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定位性放射外科手術、全身放射療法、放射療法及永久性或臨時性間質近距離放射療法。如本文所用，術語「近距離放射療法」係指藉由空間受限的放射性材料遞送的放射療法，該放射性材料係在腫瘤或其他增生性組織患病位點處或附近插入體內的。該術語意圖不受限制地包括暴露於放射性同位素（例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu的放射性同位素）。用作本揭露的細胞調理劑的適合的放射源包括固體及液體。藉由非限制性實例，放射源可以是放射性核素，例如作為固體來源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192，作為固體來源的I-125，或發射光子、β粒子、γ輻射或其他治療性射線的其他放射性核素。放射性材料亦可以是從一種或多種放射性核素的任何溶液（例如，I-125或I-131的溶液）製備的流體，或者放射性流體可以使用含有固體放射性核素（例如Au-198、Y-90）的小顆粒的適合的流體的漿液產生。此外，可以將一種或多種放射性核素包埋於凝膠或放射性微球中。

【0203】 本揭露的化合物或藥物組成物可以與一定量的一種或多種選自以下的物質組合使用：抗血管發生劑、訊息傳導抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑。

【0204】 抗血管發生劑可以結合本揭露的化合物及本文所述的藥物組成物使用，該等抗血管發生劑係例如MMP-2（基質金屬蛋白酶2）抑制劑、MMP-9（基質金屬蛋白酶9）抑制劑及COX-11（環氧酶11）抑制劑。抗血管發生劑包括例如雷帕黴素、替西羅莫司（temsirolimus，CCI-779）、依維莫司（RAD001）、索拉非尼、舒尼替尼及貝伐單抗。有用COX-II抑制劑的實例包括阿來昔布（alecoxib）、伐地昔布及羅非昔布。有用基質金屬蛋白酶抑制劑的實例描述於以下專利中：WO 96/33172、WO 96/27583、歐洲專利公開案EP0818442、歐洲專利公開案EP1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、歐洲專利公開案606046、歐洲專利公開案931 788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 1999007675、歐洲專利公開案EP1786785、歐洲專利公開案號EP1181017、美國公開案US20090012085、美國公開案US5863 949、美國公開案US5861 510及歐洲專利公開案EP0780386，將所有該等專利藉由引用以其整體併入本文。較佳的MMP-2及MMP-9抑制劑係具有極小或無抑制MMP-1的活性的那些。更較佳的是相對於其他基質金屬蛋白酶（即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13）選擇性抑制MMP-2及/或AMP-9的那些。可用於本揭露中的MMP抑制劑的一些具體實例係AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

【0205】本發明化合物亦可以用於與其他抗瘤劑的共同療法中，該等其他抗瘤劑係例如醋孟南（acemannan）、阿柔比星、阿地介白素、阿侖單抗（alemtuzumab）、阿利維A酸（alitretinoin）、六甲蜜胺、胺磷汀、胺基乙醯丙酸、胺柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭（ancestim）、阿加來必（ARGLABIN）、三氧化二砷、BAM 002（諾夫洛斯公司（Novelos））、貝沙羅汀（bexarotene）、比卡魯胺、溴尿苷、卡培他濱、西莫介白素、西曲瑞克、克拉屈濱、克黴唑、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽（cytarabine ocfosfate）、DA 3030（Dong-A）、達克珠單抗（daclizumab）、地尼介白素（denileukin diftitox）、地洛瑞林（deslorelin）、右雷佐生、地拉卓（dilazep）、多西他賽、二十二醇、度骨化醇（doxercalciferol）、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隱亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯酚酸、干擾素-α、道諾黴素、多柔比星、維甲酸、依地福新、依決洛單抗、依氟鳥胺酸（eflornithine）、乙嘧替氟、表柔比星、紅血球生成素β、磷酸依託泊苷、依西美坦、依昔舒林（exisulind）、法倔唑、非格司亭（filgrastim）、非那雄胺、磷酸氟達拉濱、福美司坦（formestane）、福莫司汀、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星（gemtuzumab zogamicin）、吉美拉西（gimeracil）/奧替拉西（oteracil）/替加氟組合、格萊克濱（glycopine）、戈舍瑞林、庚鉑（heptaplatin）、人絨毛膜促性腺素、人類胎兒甲胎蛋白、伊班膦酸、伊達比星、咪喹莫特、干擾素-α、干擾素-α、天然干擾素-α-2、干擾素-α-2a、干擾素-α-2b、干擾素-α-N1、干擾素-α-$_{n3}$、干擾素alfacon-1、干擾素α、天然干擾素β、干擾素β-1a、干擾素β-1b、干擾素γ、天然干擾素γ-1a、干擾素γ-1b、介白素-1β、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定

（irsogladine）、蘭瑞肽（lanreotide）、LC 9018（養樂多集團（Yakult））、來氟米特、來格司亭（lenograstim）、硫酸香菇多糖、來曲唑、白血球α干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑 + 氟尿嘧啶、利阿唑（liarozole）、洛鉑、氯尼達明、洛伐他汀、馬索羅酚、美拉胂醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、錯配雙鏈RNA、米托胍腙、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭（molgramostim）、那法瑞林、納洛酮 + 噴他佐辛、那托司亭（nartograstim）、奈達鉑、尼魯米特（nilutamide）、那可丁、新穎紅血球生成刺激蛋白、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞介白素（oprelvekin）、奧沙特隆、奧沙利鉑（oxaliplatin）、紫杉酚、帕米膦酸（pamidronic acid）、培門冬酶、聚乙二醇干擾素-α-2b、木聚硫鈉（pentosan polysulfate sodium）、噴司他丁、畢西巴尼（picibanil）、吡柔比星、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素-α-2a、卟吩姆鈉、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯門特（rasburiembodiment）、羥乙膦酸銖（Re 186）、RII維甲醯酚胺（RII retinamide）、利妥昔單抗、羅莫肽、來昔決南釤（153 Sm）（samarium (153 Sm) lexidronam）、沙格司亭（sargramostim）、西佐喃、索布佐生、索納明（sonermin）、氯化鍶-89、蘇拉明、他索那明（tasonermin）、他紮羅汀、替加氟、替莫泊芬（temoporfin）、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯十氧化物、沙利度胺、胸腺法新、促甲狀腺素α、托泊替康（topotecan）、托瑞米芬、托西莫單抗（tositumomab）-碘131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、腫瘤壞死因子α、天然烏苯美司、膀胱癌疫苗、丸山（Maruyama）疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星（valrubicin）、維替泊芬、長春瑞濱、維魯利秦

（VIRULIZIN）、淨司他丁斯酯（zinostatin stimalamer）或唑來膦酸；阿巴瑞克（abarelix）；AE 941（依特納公司（Aeterna））、胺莫司汀（ambamustine）、反義寡核苷酸、bcl-2（珍塔公司（Genta））、APC 8015（丹德里昂公司（Dendreon））、西妥昔單抗、地西他濱（decitabine）、德胺魯米特（dexaminoglutethimide）、地吖醌、EL 532（義隆公司（Elan））、EM 800（英杜裡奇公司（Endorecherche））、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬維A銨（fenretinide）、非格司亭SD01（美商安進公司（Amgen））、氟維司群、加洛他濱、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法（偉科公司（Vical））、粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗、伊洛馬司他、IM 862（興創公司（Cytran））、介白素-2、艾潑昔芬（iproxifene）、LDI 200（米克豪公司（Milkhaus））、來立司亭（leridistim）、林妥珠單抗（lintuzumab）、CA 125 MAb（巴米拉公司（Biomira））、癌症MAb（日本製藥發展公司（Japan Pharmaceutical Development））、HER-2及Fc MAb（梅達拉公司（Medarex））、獨特型105AD7 MAb（CRC技術公司（CRC Technology））、獨特型CEA MAb（特裡萊公司（Trilex））、LYM-1-碘131 MAb（特尼殖株公司（Techniclone））、多態性上皮粘液素-釔90 MAb（安特索瑪公司（Antisoma））、馬立馬司他（marimastat）、美諾立爾、米妥莫單抗（mitumomab）、莫特沙芬釓（motexafin gadolinium）、MX 6（高德美公司（Galderma））、奈拉濱（nelarabine）、諾拉曲塞（nolatrexed）、P 30蛋白、培維索孟（pegvisomant）、培美曲塞、泊非黴素（porfiromycin）、普馬司他（prinomastat）、RL 0903（夏爾公司（Shire））、魯吡替康、沙鉑（satraplatin）、苯乙酸鈉、斯帕磷酸

（sparfosic acid）、SRL 172（SR製藥公司（SR Pharma））、SU 5416（美國蘇根公司（SUGEN），現稱為輝瑞製藥公司（Pfizer, Inc.））、TA 077（田邊公司（Tanabe））、四硫鉬酸鹽、厚果糖松草鹼（thaliblastine）、血小板生成素、本紫紅素乙酯錫（tin ethyl etiopurpurin）、替拉紮明、癌症疫苗（巴米拉公司）、黑色素瘤疫苗（紐約大學（New York University））、黑色素瘤疫苗（斯隆-凱特琳研究所（Sloan Kettering Institute））、黑色素瘤腫瘤裂解物疫苗（紐約醫學院（New York Medical College））、病毒黑色素瘤細胞裂解物疫苗（皇家紐卡斯爾醫院（Royal Newcastle Hospital））或伐司朴達（valspodar）。

【0206】本發明的化合物可以進一步與VEGFR抑制劑一起使用。以下專利及專利申請案中所述的其他化合物可以用於組合療法中：US 6,258,812、US 2003/0105091、WO 01/37820、US 6,235,764、WO 01/32651、US 6,630,500、US 6,515,004、US 6,713,485、US 5,521,184、US 5,770,599、US 5,747,498、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、US 5,990,141、WO 00/12089 及 WO 00/02871。

【0207】在一些實施方式中，該組合包含本發明的組成物與至少一種抗血管發生劑的組合。藥劑包括但不限於在*體外*以合成方式製備的化學組成物、抗體、抗原結合區、放射性核素及其組合及軛合物（conjugate）。藥劑可以是激動劑、拮抗劑、變構調節劑、毒素，或者更通常地，可以用於抑制或刺激其靶標（例如，受體或酶激活或抑制），並

且由此促進細胞死亡或阻止細胞生長。

【0208】示例性抗血管發生劑包括ERBITUX™（IMC-C225）、KDR（激酶結構域受體）抑制劑（例如，特異性結合至激酶結構域受體的抗體及抗原結合區）、抗VEGF劑（例如，特異性結合VEGF的抗體或抗原結合區、或可溶VEGF受體或其配位基結合區）（例如AVASTIN™或VEGF-TRAP™）及抗VEGF受體劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）、EGFR抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）（例如維克替比（Vectibix））帕尼單抗）、IRESSA™（吉非替尼）、TARCEVA™（厄洛替尼）、抗Ang1劑及抗Ang2劑（例如，與其或與其受體（例如Tie2/Tek）特異性結合的抗體或抗原結合區）以及抗Tie2激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。本發明的藥物組成物亦可以包含一種或多種特異性結合生長因子並抑制生長因子的活性的藥劑（例如，抗體、抗原結合區或可溶受體），例如肝細胞生長因子（HGF，亦稱為散射因子）的拮抗劑、以及特異性結合其受體「c-met」的抗體或抗原結合區。

【0209】其他抗血管發生劑包括坎帕斯（Campath）、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑（Ceretti等人, 美國公開案號2003/0162712；美國專利號6,413,932）、抗TWEAK劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區，或可溶TWEAK受體拮抗劑；參見Wiley，美國專利號6,727,225）、用於拮抗整聯蛋白與其配位基的結合的ADAM去整合素結構域（Fanslow等人, 美國公開案號2002/0042368）、特異性結合抗eph受體及/或抗蝶素（ephrin）抗體或抗原結合區（美國專利號5,981,245；5,728,813；5,969,110；6,596,852；6,232,447；6,057,124及其專利族成員）及抗

PDGF-BB拮抗劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區）以及特異性結合PDGF-BB配位基的抗體或抗原結合區及PDGFR激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。

【0210】 其他抗血管發生/抗腫瘤劑包括：SD-7784（美國輝瑞公司（Pfizer））；西侖吉肽（cilengitide）（德國默克集團（Merck KGaA），EPO 770622）；哌加他尼八鈉（pegaptanib octasodium）（美國吉利德科學公司（Gilead Sciences））；阿耳法他汀（Alphastatin）（英國百克塔公司（BioActa））；M-PGA（美國賽爾基因公司（Celgene），US 5712291）；伊洛馬司他（美國愛瑞發公司（Arriva），US 5892112）；艾瑪夏尼（emaxanib）（美國輝瑞公司，US 5792783）；瓦他拉尼（vatalanib）（瑞士諾華製藥公司（Novartis））；2-甲氧基雌二醇（美國安翠梅德公司（EntreMed），現稱為CASI製藥）；TLC ELL-12（愛爾蘭義隆公司）；乙酸阿奈可他（anecortave acetate）（美國愛爾康公司（Alcon））；α-D148 Mab（美商安進公司）；CEP-7055（美國瑟法隆公司（Cephalon））；抗Vn Mab（荷蘭克魯賽爾公司（Crucell））；DAC:抗血管發生劑（加拿大康久化學公司（ConjuChem））；安吉西丁（Angiocidin）（美國英可因製藥公司（InKine Pharmaceutical））；KM-2550（日本協和發酵工業株式會社（Kyowa Hakko））；SU-0879（美國輝瑞公司）；CGP-79787（瑞士諾華製藥公司，EP 970070）；ARGENT技術（美國阿瑞雅德公司（Ariad））；YIGSR-Stealth（美國強生公司（Johnson & Johnson））；纖維蛋白原-E片段（英國百克塔公司）；血管發生抑制劑（英國三傑公司（Trigen））；TBC-1635（美國恩賽斯夫製藥公司（Encysive Pharmaceuticals））；SC-236（美國輝瑞公司）；ABT-567

（美國雅培公司（Abbott））；轉移抑制素（Metastatin）（美國安翠梅德公司）；血管發生抑制劑（瑞典瑞派公司（Tripep））；乳腺絲抑蛋白（maspin）（日本創成公司（Sosei））；2-甲氧基雌二醇（美國腫瘤學公司（Oncology Sciences Corporation））；ER-68203-00（美國愛華克斯公司（IVAX））；氟草胺（美國萊恩實驗室公司（Lane Labs））；Tz-93（日本津村株式會社（Tsumura））；TAN-1120（日本武田株式會社（Takeda））；FR-111142（日本藤澤株式會社（Fujisawa），JP 02233610）；血小板因子4（美國瑞普利金公司（RepliGen），EP 407122）；血管內皮生長因子拮抗劑（丹麥波倫公司（Borean））；貝伐單抗（pINN）（美國基因泰克公司（Genentech））；血管發生抑制劑（美國蘇根公司）；XL 784（美國伊克塞利克斯公司（Exelixis））；XL 647（美國伊克塞利克斯公司）；第二代MAb α5β3整聯蛋白（美國應用分子進化基金會（Applied Molecular Evolution）及美國英商梅迪繆思有限公司（MedImmune））；視網膜病變的基因療法（英國牛津生物醫藥公司（Oxford BioMedica））；鹽酸恩紮妥林（enzastaurin hydrochloride）（USAN）（美國禮來公司（Lilly））；CEP 7055（美國瑟法隆公司及法國賽諾菲聖德拉堡集團（Sanofi-Synthelabo））；BC 1（義大利熱那亞癌症研究所（Genoa Institute of Cancer Research））；血管發生抑制劑（澳大利亞沃奇米亞公司（Alchemia））；VEGF拮抗劑（美國再生元公司（Regeneron））；rBPI 21及BPI衍生的抗血管發生劑（美國逍馬公司（XOMA））；PI 88（澳大利亞普健公司（Progen））；西侖吉肽（pINN）（德國默克集團；德國慕尼克技術大學（Munich Technical University），美國斯克裡普斯診所及研究基金會（Scripps Clinic and

Research Foundation））；西妥昔單抗（INN）（法國安萬特公司（Aventis））；AVE 8062（日本味之素公司（Ajinomoto））；AS 1404（紐西蘭癌症研究實驗室（Cancer Research Laboratory））；SG 292（美國泰利奧斯公司（Telios））；內皮抑素（美國波士頓兒童醫院（Boston Childrens Hospital））；ATN 161（美國阿特紐公司（Attenuon））；血管抑素（美國波士頓兒童醫院）；2-甲氧基雌二醇（美國波士頓兒童醫院）；ZD 6474（英國阿斯利康公司（AstraZeneca））；ZD 6126（英國安吉奧金尼製藥公司（Angiogene Pharmaceuticals））；PPI 2458（美國普雷西斯公司（Praecis））；AZD 9935（英國阿斯利康公司）；AZD 2171（英國阿斯利康公司）；瓦他拉尼（pINN）（瑞士諾華製藥公司及德國先靈公司（Schering AG））；組織因子途徑抑制劑（美國安翠梅德公司）；哌加他尼（Pinn）（美國吉利德科學公司）；束骨薑黃醇（xanthorrhizol）（韓國延世大學（Yonsei University））；基於基因的VEGF-2疫苗（美國斯克裡普斯診所及研究基金會）；SPV5.2（加拿大薩普泰克公司（Supratek））；SDX 103（美國聖地牙哥的加利福尼亞大學（University of California））；PX 478（美國派克斯公司（ProlX））；轉移抑制素（美國安翠梅德公司，現稱為CASI製藥）；肌鈣蛋白I（美國哈佛大學（Harvard University））；SU 6668（美國蘇根公司（SUGEN），現稱為輝瑞製藥公司（Pfizer, Inc.））；OXI 4503（美國奧克斯吉尼公司（OXiGENE））；鄰胍（美國維度製藥公司（Dimensional Pharmaceuticals））；莫托普胺C（motuporamine C）（加拿大不列顛哥倫比亞大學（British Columbia University））；CDP 791（英國細胞科技集團（Celltech Group））；阿替莫德（pINN）（英國葛蘭素史克公司（GlaxoSmithKline））；E 7820（日

本衛材株式會社（Eisai）；CYC 381（美國哈佛大學）；AE 941（加拿大依特納公司）；血管發生疫苗（美國安翠梅德公司，現稱為CASI製藥）；尿激酶纖溶酶原激活劑抑制劑（美國丹德里昂公司）；奧穀法奈（oglufanide）（pINN）（美國麥爾墨特公司（Melmotte））；HIF-1α抑制劑（英國新諾瓦公司（Xenova））；CEP 5214（美國瑟法隆公司）；BAY RES 2622（德國拜耳公司（Bayer））；安吉西丁（美國英可因公司）；A6（美國奧創公司（Angstrom））；KR 31372（韓國的韓國化學技術研究所（Korea Research Institute of Chemical Technology））；GW 2286（英國葛蘭素史克公司）；EHT 0101（法國埃克森海特公司（ExonHit））；CP 868596（美國輝瑞公司）；CP 564959（美國OSI公司）；CP 547632（美國輝瑞公司）；786034（英國葛蘭素史克公司）；KRN 633（日本麒麟啤酒株式會社（Kirin Brewery））；眼內2-甲氧基雌二醇藥物遞送系統（美國安翠梅德公司）；安吉尼克（anginex）（荷蘭馬斯特里赫特大學（Maastricht University）及美國明尼蘇達大學（Minnesota University））；ABT 510（美國雅培公司）；AAL 993（瑞士諾華製藥公司）；VEGI（美國普若技術公司（ProteomTech））；腫瘤壞死因子-α抑制劑（美國國立衰老研究所（National Institute on Aging））；SU 11248（美國輝瑞公司及美國蘇根公司）；ABT 518（美國雅培公司）；YH16（中國煙台榮昌公司（Yantai Rongchang））；S-3APG（美國波士頓兒童醫院及美國安翠梅德公司）；MAb, KDR（美國英殖株系統公司（ImClone Systems））；MAb α5β1（美國蛋白質設計公司（Protein Design））；KDR激酶抑制劑（英國細胞科技集團及美國強生公司）；GFB 116（美國南佛羅里達大學（South Florida University）及美國耶魯大學

（Yale University））；CS 706（日本三協株式會社（Sankyo））；康普瑞汀（combretastatin）A4前驅藥（美國亞利桑那州立大學（Arizona State University））；軟骨素酶AC（chondroitinase AC）（加拿大阿卑斯公司（IBEX））；BAY RES 2690（德國拜耳公司）；AGM 1470（美國哈佛大學、日本武田株式會社及美國TAP公司）；AG 13925（美國阿古倫公司（Agouron））；四硫鉬酸鹽（美國密西根大學（University of Michigan））；GCS 100（美國韋恩州立大學（Wayne State University））；CV 247（英國常春藤醫療公司（Ivy Medical））；CKD 732（韓國鐘根堂公司（Chong Kun Dang））；血管內皮生長因子MAb（英國新諾瓦公司）；伊索拉定（irsogladine）（INN）（日本新藥株式會社（Nippon Shinyaku））；RG 13577（法國安萬特公司）；WX 360（德國威萊克斯公司（Wilex））；角鯊胺（pINN）（美國吉納諾公司（Genaera））；RPI 4610（美國瑟納公司（Sirna））；癌症療法（澳大利亞馬力諾瓦公司（Marinova））；類肝素酶抑制劑（以色列洞見公司（InSight））；KL 3106（韓國科隆公司（Kolon））；及厚樸酚（美國埃默里大學（Emory University））；ZK CDK（德國先靈公司）；ZK Angio（德國先靈公司）；ZK 229561（瑞士諾華製藥公司及德國先靈公司）；XMP 300（美國逍馬公司）；VGA 1102（日本大正株式會社（Taisho））；VEGF受體調節劑（美國藥典公司（Pharmacopeia））；VE-鈣粘蛋白-2拮抗劑（美國英殖株系統公司）；伐索他汀（Vasostatin）（美國國立衛生研究院（National Institutes of Health））；Flk-1疫苗（美國英殖株系統公司）；TZ 93（日本津村株式會社）；腫瘤抑素（美國貝斯以色列醫院（Beth Israel Hospital））；截短型可溶FLT 1（血管內皮生長因子受體1）

（美國默克公司（Merck & Co））；Tie-2配位基（美國再生元公司）；及血小板反應蛋白1抑制劑（美國阿列格尼健康、教育及研究基金會（Allegheny Health, Education and Research Foundation））。

【0211】 自體吞噬抑制劑包括但不限於氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹（Plaquenil™）、巴弗洛黴素A1（bafilomycin A1）、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖核苷（AICAR）、岡田酸、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自體吞噬抑制性海藻毒素、cAMP類似物以及升高cAMP水平的藥物例如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖核苷及長春鹼。另外，亦可以使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，該等蛋白質包括但不限於ATG5（其參與自體吞噬）。

【0212】 可以用於治療癌症並且可以與本發明的一種或多種化合物組合使用的其他藥學活性化合物/藥劑包括：紅血球生成素α；阿法達貝泊汀（darbepoetin alfa）；帕尼單抗（panitumumab）；培非格司亭（pegfilgrastim）；帕利夫明（palifermin）；非格司亭（filgrastim）；地諾單抗（denosumab）；安西司亭（ancestim）；AMG 102；AMG 176；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 745；AMG 951；及AMG 706，或其藥學上可接受的鹽。

【0213】 在某些實施方式中，將本文所提供的組成物與化學治療劑聯合施用。適合的化學治療劑可以包括天然產物，例如長春花生物鹼（例如，長春鹼、長春新鹼及長春瑞濱）、紫杉酚、表鬼臼毒素（epidipodophyllotoxin）（例如，依託泊苷及替尼泊苷）、抗生素（例如，更生黴素（放線菌素D）、道諾黴素、多柔比星及伊達比星）、蒽環類抗生素、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素（光輝黴素）、絲裂黴素、酶

（例如，L-天冬醯胺酶，其系統性地代謝L-天冬醯胺並剝奪不具有合成自身天冬醯胺的能力的細胞）、抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑（例如氮芥，例如，二氯甲基二乙胺、環磷醯胺及類似物、美法侖及苯丁酸氮芥）、乙烯亞胺及甲基蜜胺（例如，六甲基蜜胺（hexaamethylmelaamine）及噻替派）、CDK抑制劑（例如，塞利西利（seliciclib）、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪那西利（dinaciclib）、P27-00、AT-7519、RGB286638及SCH727965）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀（BCNU）及類似物及鏈脲黴素）、三氮烯-達卡巴啡（trazenes-dacarbazinine）（DTIC）、抗增殖/抗有絲分裂抗代謝藥例如葉酸類似物（例如，胺甲喋呤）、嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶、氟尿苷及阿糖胞苷）、嘌呤類似物及相關抑制劑（例如，巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁及2-氯去氧腺苷）、芳香酶抑制劑（例如，阿那曲唑、依西美坦及來曲唑）及鉑配位錯合物（例如，順鉑及卡鉑）、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白脫乙醯酶（HDAC）抑制劑（例如，曲古抑菌素、丁酸鈉、阿匹西坦（apicidan）、辛二醯苯胺異羥肟酸（hydroamic acid）、伏立諾他（vorinostat）、LBH 589、羅米地辛（romidepsin）、ACY-1215及帕比司他（panobinostat））、mTor抑制劑（例如，替西羅莫司、依維莫司、地磷莫司（ridaforolimus）及西羅莫司）、KSP（Eg5）抑制劑（例如，Array 520）、DNA結合劑（例如，紮利普斯（Zalypsis））、PI3Kδ抑制劑（例如，GS-1101及TGR-1202）、PI3Kδ及γ抑制劑（例如，CAL-130）、多激酶抑制劑（例如，TG02及索拉非尼）、激素（例如，雌激素）及激素激動劑例如黃體化激素釋放激素（LHRH）激動劑（例如，戈舍瑞林、亮丙瑞

林及曲普瑞林）、BAFF中和性抗體（例如，LY2127399）、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6（例如，CNTO328）、端粒酶抑制劑（例如，GRN 163L）、極光激酶抑制劑（例如，MLN8237）、細胞表面單株抗體（例如，抗CD38（HUMAX-CD38）、抗CS1（例如，埃羅妥珠單抗（elotuzumab））、HSP90抑制劑（例如，17 AAG及KOS 953）、P13K/Akt抑制劑（例如，哌立福辛（perifosine））、Akt抑制劑（例如，GSK-2141795）、PKC抑制劑（例如，恩紮妥林）、FTI（例如，Zarnestra™）、抗CD138（例如，BT062）、Torc1/2特異性激酶抑制劑（例如，INK128）、激酶抑制劑（例如，GS-1101）、ER/UPR靶向劑（例如，MKC-3946）、cFMS抑制劑（例如，ARRY-382）、JAK1/2抑制劑（例如，CYT387）、PARP抑制劑（例如，奧拉帕尼及維利帕尼（veliparib）（ABT-888））、BCL-2拮抗劑。其他化學治療劑可以包括二氯甲基二乙胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、諾維本、索拉非尼或前述項的任何類似物或衍生物變體。

【0214】本發明的化合物亦可以與放射療法、激素療法、手術及免疫療法組合使用，該等療法係熟習此項技術者所熟知的。

【0215】在某些實施方式中，將本文所提供的藥物組成物與類固醇聯合施用。適合的類固醇可以包括但不限於21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿爾孕酮、安西奈德、倍氯米松（beclomethasone）、倍他米松、布地奈德、氯普賴鬆（chloroprednisone）、氯倍他索（clobetasol）、氯可托龍、氯潑尼醇、皮質酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羥米松、地塞米松、二氟拉松（diflorasone）、二氟可龍（diflucortolone）、二氟孕甾丁酯（difuprednate）、甘草次酸、氟紮可

特、氟氯奈德（flucloronide）、氟米松（flumethasone）、氟尼縮松、氟輕鬆（fluocinolone acetonide）、醋酸氟輕鬆、氟考丁酯（fluocortin butyl）、氟可龍、氟米龍（fluorometholone）、醋酸甲氟龍（fluperolone acetate）、醋酸氟潑尼定（fluprednidene acetate）、氟潑尼龍（fluprednisolone）、氟氫縮松（flurandrenolide）、丙酸氟替卡松、福莫可他（formocortal）、氯氟舒松（halcinonide）、丙酸鹵倍他索（halobetasol propionate）、鹵米松（halometasone）、氫化可的松（hydrocortisone）、依碳酸氯替潑諾（loteprednol etabonate）、馬潑尼酮、甲羥松、甲普賴鬆、甲潑尼龍（methylprednisolone）、糠酸莫米松（mometasone furoate）、帕拉米松、潑尼卡酯、普賴蘇穠（prednisolone）、普賴蘇穠25-二乙胺基乙酸酯、普賴蘇穠磷酸鈉、普賴鬆（prednisone）、普賴蘇穠戊酸酯（prednival）、潑尼立定（prednylidene）、利美索龍、替可的松（tixocortol）、曲安西龍（triamcinolone）、曲安奈德（triamcinolone acetonide）、苯曲安奈德（triamcinolone benetonide）、己曲安奈德（triamcinolone hexacetonide）及其鹽及/或衍生物。在一個特定實施方式中，本發明的化合物亦可以與治療噁心的其他藥學活性藥劑組合使用。可以用於治療噁心的藥劑的實例包括：屈大麻酚（dronabinol）；格拉司瓊（granisetron）；甲氧氯普胺（metoclopramide）；昂丹司瓊（ondansetron）；及丙氯拉哄（prochlorperazine）；或其藥學上可接受的鹽。

【0216】本發明的化合物亦可以與破壞或抑制RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR信號傳導途徑的其他藥學活性化合物組合使用。在其他此類組合中，其他藥學活性化合物係PD-1及PD-L1拮抗劑。本揭露的化合物

或藥物組成物亦可以與一定量的一種或多種選自以下的物質組合使用：EGFR抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑、Mcl-1抑制劑、BCL-2抑制劑、SHP2抑制劑、蛋白酶體抑制劑及免疫療法，包括單株抗體、免疫調節性醯亞胺（IMiD）、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1及抗OX40劑、GITR激動劑、CAR-T細胞及BiTE。

【0217】 EGFR抑制劑包括但不限於小分子拮抗劑、抗體抑制劑或特定反義核苷酸或siRNA。有用的EGFR抗體抑制劑包括西妥昔單抗（cetuximab）（愛必妥（Erbitux））、帕尼單抗（panitumumab）（維克替比（Vectibix））、紮魯木單抗（zalutumumab）、尼妥珠單抗（nimotuzumab）及馬妥珠單抗（matuzumab）。EGFR的小分子拮抗劑包括吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）（特羅凱（Tarceva））及最近的拉帕替尼（lapatinib）（泰克博（TykerB））。參見例如，Yan L等人, *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development* [腫瘤治療抗體研發中的遺傳藥理學及藥物基因組學], BioTechniques [生物技術] 2005; 39(4): 565-8，及Paez J G等人, *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy* [肺癌中的EGFR突變與對吉非替尼療法的臨床反應的關聯], Science [科學] 2004; 304(5676): 1497-500。

【0218】 小分子EGFR抑制劑的非限制性實例包括以下專利公開案中描述的任何EGFR抑制劑、以及所述EGFR抑制劑的所有藥學上可接受的鹽及溶劑化物：歐洲專利申請案EP 520722，1992年12月30日公開；歐洲專利申請案EP 566226，1993年10月20日公開；PCT國際公開案WO 96/33980，1996年10月31日公開；美國專利號5,747,498，1998年5月5日

授權；PCT國際公開案WO 96/30347，1996年10月3日公開；歐洲專利申請案EP 787772，1997年8月6日公開；PCT國際公開案WO 97/30034，1997年8月21日公開；PCT國際公開案WO 97/30044，1997年8月21日公開；PCT國際公開案WO 97/38994，1997年10月23日公開；PCT國際公開案WO 97/49688，1997年12月31日公開；歐洲專利申請案EP 837063，1998年4月22日公開；PCT國際公開案WO 98/02434，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 97/38983，1997年10月23日公開；PCT國際公開案WO 95/19774，1995年7月27日公開；PCT國際公開案WO 95/19970，1995年7月27日公開；PCT國際公開案WO 97/13771，1997年4月17日公開；PCT國際公開案WO 98/02437，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 98/02438，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 97/32881，1997年9月12日公開；德國申請案DE 19629652，1998年1月29日公開；PCT國際公開案WO 98/33798，1998年8月6日公開；PCT國際公開案WO 97/32880，1997年9月12日公開；PCT國際公開案WO 97/32880，1997年9月12日公開；歐洲專利申請案EP 682027，1995年11月15日公開；PCT國際公開案WO 97/02266，197年1月23日公開；PCT國際公開案WO 97/27199，1997年7月31日公開；PCT國際公開案WO 98/07726，1998年2月26日公開；PCT國際公開案WO 97/34895，1997年9月25日公開；PCT國際公開案WO 96/31510’，1996年10月10日公開；PCT國際公開案WO 98/14449，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 98/14450，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 98/14451，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 95/09847，1995年4月13日公開；PCT國際公開案WO 97/19065，1997年5月29日公開；PCT國際公開案WO

98/17662，1998年4月30日公開；美國專利號5,789,427，1998年8月4日授權；美國專利號5,650,415，1997年7月22日授權；美國專利號5,656,643，1997年8月12日授權；PCT國際公開案WO 99/35146，1999年7月15日公開；PCT國際公開案WO 99/35132，1999年7月15日公開；PCT國際公開案WO 99/07701，1999年2月18日公開；及PCT國際公開案WO 92/20642，1992年11月26日公開。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性實例包括描述於Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents [治療術專利專家評述] 8(12):1599-1625中的任何EGFR抑制劑。

【0219】 基於抗體的EGFR抑制劑包括可以部分或完全阻斷EGFR被其天然配位基激活的任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體的EGFR抑制劑的非限制性實例包括以下文獻中描述的那些：Modjtahedi, H.等人, 1993, Br. J. Cancer [英國癌症雜誌] 67:247-253；Teramoto, T.等人, 1996, Cancer [癌症] 77:639-645；Goldstein等人, 1995, Clin. Cancer Res. [臨床癌症研究] 1:1311-1318；Huang, S. M.等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 15:59(8):1935-40；及Yang, X.等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 59:1236-1243。因此，EGFR抑制劑可以是單株抗體Mab E7.6.3（Yang, 1999，同上）、或Mab C225（ATCC登錄號HB-8508）、或具有其結合特異性的抗體或抗體片段。

【0220】 本發明的$KRAS^{G12C}$抑制劑可以與MEK抑制劑組合使用。可以在本發明的組合中使用的特定的MEK抑制劑包括PD-325901、曲美替尼、匹馬塞替尼、MEK162[也稱為比尼替尼]、TAK-733、GDC-0973及AZD8330。可以在本發明的組合中與$KRAS^{G12C}$抑制劑一起使用的特定MEK抑制劑係曲美替尼（商品名：Mekinist®，可購自諾華製藥公司

（Novartis Pharmaceuticals Corp.））。另一種特定的MEK抑制劑係N-(((2R)-2,3-二羥丙基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺，也稱為AMG 1009089、1009089或PD-325901。可用於本發明組合的另一種特定的MEK抑制劑包括考比替尼（cobimetinib）。MEK抑制劑包括但不限於CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886及ARRY-438162。

【0221】 PI3K抑制劑包括但不限於渥曼青黴素、WO 06/044453中描述的17-羥基渥曼青黴素類似物、4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)哌啉-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉（亦稱為GDC 0941，並且描述於PCT公開案號WO 09/036,082及WO 09/055,730中）、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈（亦稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，並且描述於PCT公開案號WO 06/122806中）、(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啉-1-基)-2-羥基丙-1-酮（描述於PCT公開案號WO 2008/070740中）、LY294002（2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮，可從艾克松醫學化學公司（Axon Medchem)獲得）、PI 103鹽酸鹽（3-[4-(4-嗎啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽，可從艾克松醫學化學公司獲得）、PIK 75（N'-[(1E)-(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-N,2-二甲基-5-硝基苯磺醯基-醯肼鹽酸鹽，可從艾克松醫學化學公司獲得）、PIK 90（N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-煙醯胺，可從艾克松醫學化學公司獲得）、GDC-0941二甲磺酸鹽（2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲烷磺醯基-哌啉-1-基甲基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶二甲磺酸鹽，可從艾克松醫學化學公司獲

得）、AS-252424（5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-四氫噻唑-2,4-二酮，可從艾克松醫學化學公司獲得）以及TGX-221（7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮，可從艾克松醫學化學公司獲得）、XL-765及XL-147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素（demethoxyviridin）、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕羅米德529（Palomid 529）、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907及AEZS-136。

【0222】 AKT抑制劑包括但不限於Akt-1-1（抑制Akt1）（Barnett等人（2005） *Biochem. J.* [生物化學雜誌], 385（Pt. 2）, 399-408）；Akt-1-1,2（抑制Ak1及2）（Barnett等人（2005） *Biochem. J.*[生物化學雜誌] 385 (Pt. 2), 399-408）；API-59CJ-Ome（例如，Jin等人（2004） *Br. J. Cancer* [英國癌症雜誌] 91, 1808-12）；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物（例如，WO 05011700）；吲哚-3-甲醇（carbinol）及其衍生物（例如，美國專利號6,656,963；Sarkar及Li (2004) *J Nutr.* [營養學雜誌]134(12增刊), 3493S-3498S）；哌立福辛（例如，干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人 (2004) *Clin. Cancer Res.* [臨床癌症研究] 10(15), 5242-52, 2004）；磷脂醯肌醇醚脂質類似物（例如，Gills及Dennis（2004） *Expert. Opin. Investig. Drugs* [研究藥物專家評論]13, 787-97）；及曲西立濱（TCN或API-2或NCI識別符：NSC 154020；Yang等人 (2004) *Cancer Res.* [癌症研究] 64, 4394-9）。

【0223】 TOR抑制劑包括但不限於，AP-23573、CCI-779、依維莫

司、RAD-001、雷帕黴素、替西羅莫司、ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103、PP242、PP30及托林1（Torin 1）。其他TOR抑制劑包括FKBP12增強劑；雷帕黴素及其衍生物，包括：CCI-779（替西羅莫司）、RAD001（依維莫司；WO 9409010）及AP23573；雷帕黴素類似物（rapalog），例如如WO 98/02441及WO 01/14387中所揭露，例如AP23573、AP23464或AP23841；40-(2-羥乙基)雷帕黴素、40-[3-羥基(羥甲基)甲基丙酸酯]-雷帕黴素（亦稱為CC1779）、40-表-(四唑基)-雷帕黴素（亦稱為ABT578）、32-去氧雷帕黴素、16-戊炔氧基-32(S)-二氫雷帕黴素及WO 05005434中揭露的其他衍生物；以下專利中揭露的衍生物：美國專利號5,258,389、WO 94/090101、WO 92/05179、美國專利號5,118,677、美國專利號5,118,678、美國專利號5,100,883、美國專利號5,151,413、美國專利號5,120,842、WO 93/111130、WO 94/02136、WO 94/02485、WO 95/14023、WO 94/02136、WO 95/16691、WO 96/41807、WO 96/41807及美國專利號5,256,790；含磷雷帕黴素衍生物（例如，WO 05016252）；4H-1-苯并哌喃-4-酮衍生物（例如，美國臨時申請案號60/528,340）。

【0224】MCl-1抑制劑包括但不限於AMG-176、MIK665及S63845。髓樣細胞白血病-1（MCL-1）蛋白係B細胞淋巴瘤2（BCL-2）蛋白家族的關鍵抗凋亡成員之一。MCL-1的過表現與腫瘤進展以及不僅針對傳統化學療法亦針對包括BCL-2抑制劑（例如ABT-263）的靶向療法的抗性密切相關。

【0225】在本發明中，$KRAS^{G12C}$抑制劑也可以與SHP2抑制劑組合使用。可以在本發明組合中使用的SHP2抑制劑包括但不限於SHP099，以

及RMC-4550或RMC-4630（來自加利福尼亞州紅木市（Redwood City, CA）的Revolutions Medicines）。

【0226】 蛋白酶體抑制劑包括但不限於Kyprolis®（卡非佐米）、Velcade®（硼替佐米）及奧普佐米（oprozomib）。

【0227】 免疫療法包括但不限於抗PD-1劑、抗PDL-1劑、抗CTLA-4劑、抗LAG1劑及抗OX40劑。

【0228】 單株抗體包括但不限於Darzalex®（達雷木單抗（daratumumab））、Herceptin®（曲妥珠單抗（trastuzumab））、Avastin®（貝伐珠單抗（bevacizumab））、Rituxan®（利妥昔（rituximab））、Lucentis®（雷珠單抗（ranibizumab））、及Eylea®（阿柏西普（aflibercept））。

【0229】 免疫調節劑（IMiD）係一類含有醯亞胺基團的免疫調節藥物（調節免疫反應的藥物）。IMiD類包括沙利度胺及其類似物（來那度胺、泊馬利度胺及阿米司特）。

【0230】 包括但不限於抗體的抗PD-1抑制劑包括但不限於派姆單抗（Keytruda®）及納武單抗（Opdivo®）。示例性抗PD-1抗體及其使用方法描述於以下文獻中：Goldberg等人, *Blood* [血液] 110(1):186-192（2007）；Thompson等人, *Clin. Cancer Res.* [臨床癌症研究] 13(6):1757-1761 （2007）；及Korman等人, 國際申請案號PCT/JP2006/309606（公開案號WO 2006/121168 A1），將其各自藉由引用明確併入本文。包括：Yervoy™（伊匹單抗（ipilimumab））或曲美目單抗（Tremelimumab）（針對CTLA-4）、加利昔單抗（galiximab）（針對B7.1）、BMS-936558（針對PD-1）、MK-3475（針對PD-1）、AMP224（針對B7DC）、BMS-

936559（針對B7-H1）、MPDL3280A（針對B7-H1）、MEDI-570（針對ICOS）、AMG557（針對B7H2）、MGA271（針對B7H3）、IMP321（針對LAG-3）、BMS-663513（針對CD137）、PF-05082566（針對CD137）、CDX-1127（針對CD27）、抗OX40（普羅維登斯衛生服務（Providence Health Services））、huMAbOX40L（針對OX40L）、阿塞西普（Atacicept）（針對TACI）、CP-870893（針對CD40）、魯卡木單抗（Lucatumumab）（針對CD40）、達西珠單抗（Dacetuzumab）（針對CD40）、莫羅單抗-CD3（Muromonab-CD3）（針對CD3）、伊匹單抗（針對CTLA-4）。免疫療法亦包括遺傳工程化的T細胞（例如，CAR-T細胞）及雙特異性抗體（例如，BiTE）。

【0231】 GITR激動劑包括但不限於GITR融合蛋白及抗GITR抗體（例如二價抗GITR抗體），例如美國專利號6,111,090box.c、歐洲專利號：090505B1、美國專利號8,586,023、PCT公開號：WO 2010/003118及2011/090754中所述的GITR融合蛋白，或例如在以下中描述的抗GITR抗體：美國專利號7,025,962、歐洲專利號：1947183B1、美國專利號7,812,135、美國專利號8,388,967、美國專利號8,591,886、歐洲專利號：EP 1866339、PCT公開號：WO 2011/028683、PCT公開號：WO 2013/039954、PCT公開號：WO 2005/007190、PCT公開號：WO 2007/133822、PCT公開號：WO 2005/055808、PCT公開號：WO 99/40196、PCT公開號：WO 2001/03720、PCT公開號：WO 99/20758、PCT公開號：WO 2006/083289、PCT公開號：WO 2005/115451、美國專利號7,618,632及PCT公開號：WO 2011/051726。

【0232】 本文所述的化合物可以與本文所揭露的藥劑或其他適合的

藥劑組合使用，這取決於所治療的病症。因此，在一些實施方式中，本揭露的一種或多種化合物將與如上所述的其他藥劑共投與。在用於組合療法中時，本文所述的化合物與第二藥劑同時或分開投與。這種組合投與可以包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以單獨劑型同時投與及分開投與。也就是說，本文所述的化合物及上述任何藥劑可以一起配製於相同劑型中並同時投與。可替代地，本揭露的化合物及上述任何藥劑可以同時投與，其中兩種藥劑存在於單獨配製物中。在另一個替代方案中，可以在投與本揭露的化合物後立即投與上述任何藥劑，或反之亦然。在單獨投與方案的一些實施方式中，本揭露的化合物及上述任何藥劑的投與相隔幾分鐘，或相隔幾小時，或相隔幾天。

【0233】 由於本發明的一個方面考慮了用可以分開投與的藥學活性化合物的組合治療疾病/病症，本發明進一步關於以套組形式組合單獨的藥物組成物。該套組包含兩種單獨的藥物組成物：本發明的化合物及第二藥物化合物。該套組包含用於容納單獨組成物的容器，例如分開的瓶子或分開的箔袋。容器的其他實例包括注射器、盒及袋。在一些實施方式中，該套組包含單獨組分的使用說明。在較佳的是以不同劑型（例如，口服及非經腸）投與單獨組分時，以不同劑量間隔投與時，或在開方的醫護專業人員需要組合中個別組分的滴定時，套組形式係特別有利的。

【0234】 本文引用的所有專利及其他公開案均藉由引用併入本文。

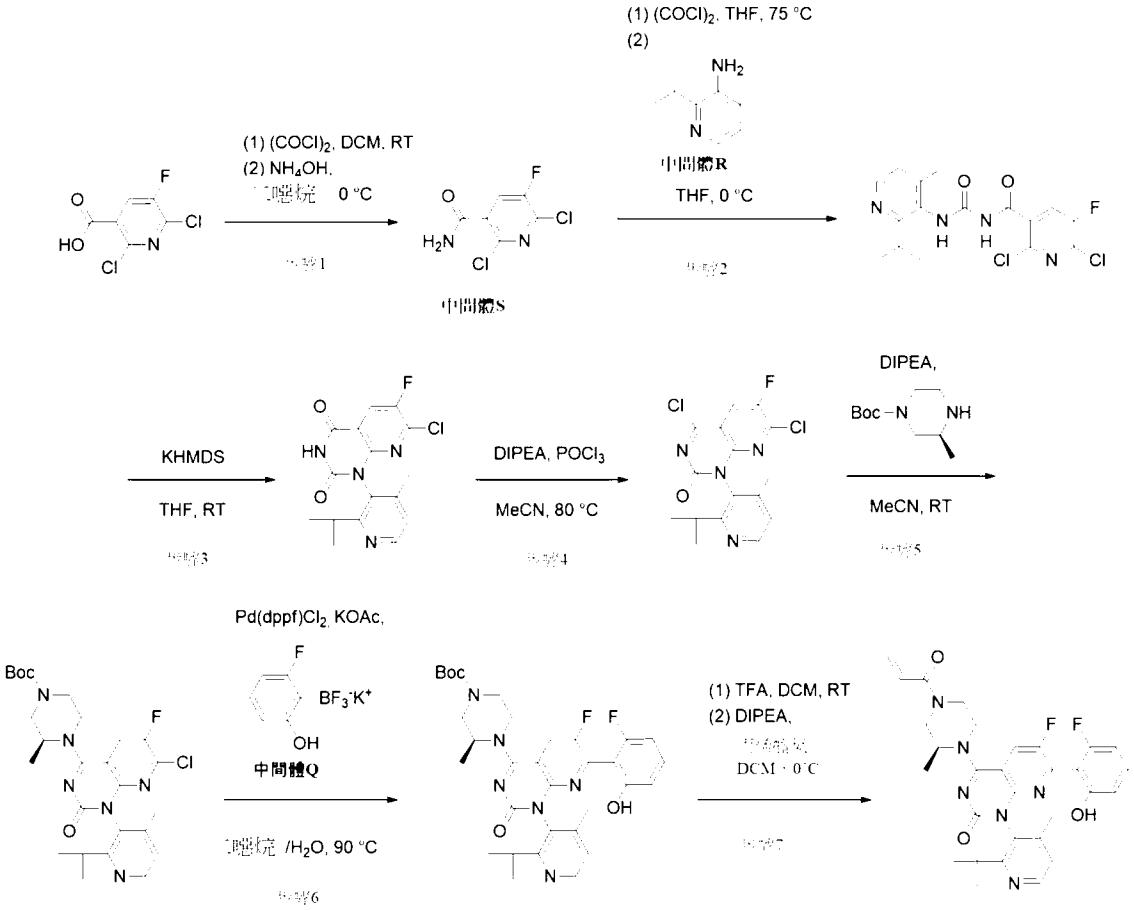
【0235】 下文所呈現的實例說明本發明的具體實施方式。該等實例係代表性的，無意以任何方式限制申請專利範圍的範圍。

本發明的代表性實例

【0236】 以下6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-

吡啶基)-4-((2*S*)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啡基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮的中間體化合物係本發明的代表性實例，並且不應解釋為限制本發明的範圍。

【0237】 2017年5月22日提交的美國臨時專利申請中描述了化合物9及相關中間體的合成。6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2*S*)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啡基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮使用以下方法製備，其中藉由對掌性層析法分離最終產物的異構物。



【0238】 **步驟1：2,6-二氯-5-氟煙醯胺（中間體S）。**向2,6-二氯-5-氟-菸酸（4.0 g，19.1 mmol，愛斯特科技有限公司（AstaTech Inc.），布里斯托爾, 賓夕法尼亞州））在二氯甲烷（48 mL）中的混合物中添加草醯氯（2M DCM溶液，11.9 mL，23.8 mmol），隨後添加催化量的DMF

（0.05 mL）。將反應物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。將殘餘物溶於1,4-二噁烷（48 mL）中，並冷卻至0℃。藉由注射器緩慢添加氫氧化銨溶液（基於NH3 28.0%-30%，3.6 mL，28.6 mmol）。將所得混合物在0℃下攪拌30 min，然後濃縮。用EtOAc/庚烷的1:1混合物稀釋殘餘物，並攪拌5 min，然後過濾。丟棄過濾的固體，且其餘母液部分濃縮至一半體積並過濾。將過濾的固體用庚烷洗滌並在減壓烘箱（45℃）中乾燥過夜，以提供2,6-二氯-5-氟煙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) 8.09 (br s, 1 H) 7.93 (br s, 1 H)。*m/z* (ESI, + ve 離子): 210.9 $(M+H)^+$。

【0239】 **步驟2：2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)煙醯胺。**藉由注射器向冰冷卻的2,6-二氯-5-氟煙醯胺（**中間體S**，5.0 g，23.9 mmol）在THF（20 mL）中的漿液中緩慢添加草醯氯（2M DCM溶液，14.4 mL，28.8 mmol）。將所得混合物在75℃下加熱1h，然後停止加熱，並將反應物濃縮至一半體積。冷卻至0℃後，藉由套管逐滴添加THF（20mL），隨後添加2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺（**中間體R**，3.59 g，23.92 mmoL）的THF（10 mL）溶液。將所得混合物在0℃下攪拌1 h，然後用鹽水及飽和氯化銨水溶液的1:1混合物淬滅。將混合物用EtOAc萃取（3x），將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮，提供2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)煙醯胺。該材料未經進一步純化即用於隨後步驟。*m/z* (ESI, + ve 離子): 385.1$(M+H)^+$。

【0240】 **步驟3：7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。**藉由注射器向冰冷卻的2,6-二氯-5-氟-*N*-

((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)煙醯胺（9.2 g，24.0 mmol）的THF（40 mL）溶液中緩慢添加KHMDS（1M THF溶液，50.2 mL，50.2 mmol）。除去冰浴，並將所得混合物在室溫下攪拌40 min。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，並用EtOAc萃取（3x）。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（溶離液：0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷），提供7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶基[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27 (br s, 1H), 8.48-8.55 (m, 2 H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.87 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.99-2.06 (m, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -126.90 （s, 1 F）。*m/z* (ESI, + ve 離子): 349.1 $(M+H)^+$。

【0241】 **步驟4：4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。**藉由注射器向7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（4.7 g，13.5 mmol）及DIPEA（3.5 mL，20.2 mmol）在乙腈（20 mL）中的溶液中逐滴添加三氯氧化磷（1.63 mL，17.5 mmol）。將所得混合物在80℃下加熱1h，然後冷卻至室溫並濃縮，提供4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。該材料未經進一步純化即用於隨後步驟。*m/z* (ESI, + ve 離子): 367.1 $(M+H)^+$。

【0242】 **步驟5：(*S*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯。**向冰冷卻的4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮（13.5 mmol）在乙腈（20 mL）中的溶液中添加DIPEA

（7.1 mL，40.3 mmol），隨後添加(*S*)-4-*N*-Boc-2-甲基哌啡（3.23 g，16.1 mmol，Combi-Blocks有限公司（Combi-Blocks, Inc.），聖地牙哥市, 加利福尼亞州, 美國）。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌1 h，然後用冷的飽和碳酸氫鈉水溶液（200 mL）及EtOAc（300 mL）稀釋。將混合物再攪拌5 min，分離各層，並將水層用更多的EtOAc萃取（1x）。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（溶離液：0%-50% EtOAc/庚烷），提供(*S*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*基酯。*m/z* (ESI, + ve 離子): 531.2 $(M+H)^+$。

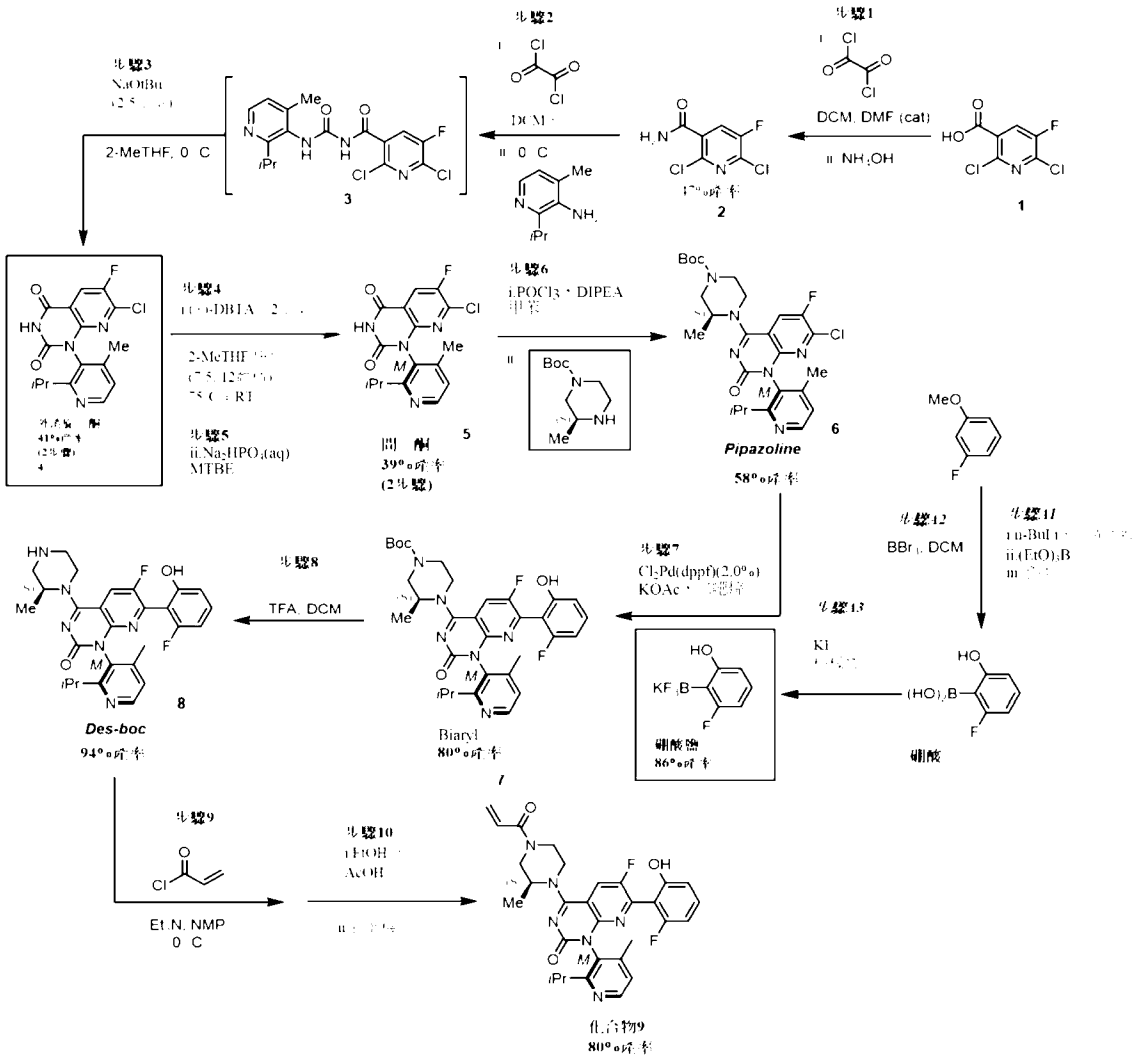
【0243】 **步驟6：(3*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*基酯。**將(*S*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*基酯（4.3 g，8.1 mmol），三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀（**中間體Q**，2.9 g，10.5 mmol），乙酸鉀（3.2 g，32.4 mmol）及與二氯甲烷錯合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)（661 mg，0.81 mmol）在1,4-二噁烷（80 mL）中的混合物用氮氣脫氣1 min。添加去氧水（14 mL），並將所得混合物在90℃加熱1 h。使反應物冷卻至室溫，用半飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，並用EtOAc（2x）及DCM（1x）萃取。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（溶離液：0-60% 3：1 EtOAc-EtOH/庚烷），提供(3*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*基酯。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ ppm 10.19

（br s, 1 H），8.38 （d, *J* = 5.0 Hz, 1 H），8.26 （dd, *J* = 12.5, 9.2 Hz, 1 H），7.23-7.28 （m, 1 H），7.18 （d, *J* = 5.0 Hz, 1 H），6.72 （d, *J* = 8.0 Hz, 1 H），6.68 （t, *J* = 8.9 Hz, 1 H），4.77-4.98 （m, 1 H），4.24 （br t, *J* = 14.2 Hz, 1 H），3.93-4.08 （m, 1 H），3.84 （br d, *J*=12.9 Hz, 1 H），3.52-3.75 （m, 1 H），3.07-3.28 （m, 1 H），2.62-2.74 （m, 1 H），1.86-1.93 （m, 3 H），1.43-1.48 （m, 9 H），1.35 （dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 3 H），1.26-1.32 （m, 1 H），1.07 （dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3 H），0.93 （dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 3 H）。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ: -115.65 (s, 1 F), -128.62 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, + ve 離子): 607.3 $(M+H)^+$。

【0244】 **步驟7：6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2*S*)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啡基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。**將三氟乙酸（25 mL，324 mmol）添加(3*S*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啡-1-甲酸三級丁基酯（6.3 g，10.4 mmol）在DCM（30 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h，然後濃縮。將殘餘物溶於DCM（30 mL）中，冷卻至0℃，並依次用DIPEA（7.3 mL，41.7 mmol）及丙烯醯氯（0.849 mL，10.4 mmol）的DCM（3 mL；藉由注射器逐滴添加）溶液處理。將反應物在0℃下攪拌10 min，然後用半飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，並用DCM萃取（2x）。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析（溶離液：0-100% 3：1 EtOAc-EtOH/庚烷）純化，以提供6-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2*S*)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啡基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δppm 10.20（s,

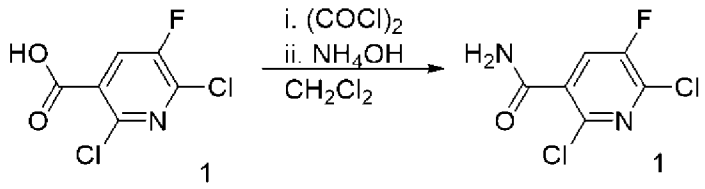
1 H），8.39（d, J = 4.8 Hz, 1 H），8.24-8.34（m, 1 H），7.23-7.32（m, 1 H），7.19（d, J = 5.0 Hz, 1 H），6.87（td, J = 16.3, 11.0 Hz, 1 H），6.74（d, J = 8.6 Hz, 1 H），6.69（t, J = 8.6 Hz, 1 H），6.21（br d, J = 16.2 Hz, 1 H），5.74-5.80（m, 1 H），4.91（br s, 1 H），4.23-4.45（m, 2 H），3.97-4.21（m, 1 H），3.44-3.79 （m, 2 H），3.11-3.31（m, 1 H），2.67-2.77（m, 1 H），1.91（s, 3 H），1.35（d, J = 6.8 Hz, 3 H），1.08（d, J = 6.6 Hz, 3 H），0.94（d, J = 6.8 Hz, 3 H）。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -115.64 (s, 1 F), -128.63 (s, 1 F). m/z (ESI, +ve 離子）：561.2 $(M+H)^+$。

【0245】 本發明包括以下步驟，其中在步驟4及5中拆分外消旋-二酮促進阻轉異構物的成功分離：



方法描述

步驟1



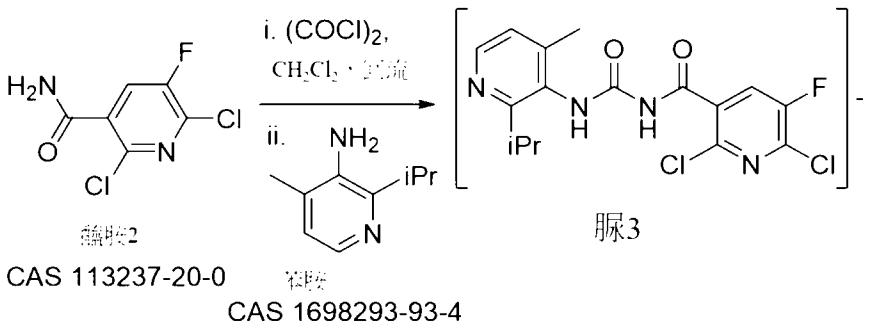
酸
CAS 82671-06-5

醯胺
CAS 113237-20-0

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
2,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸	82671-06-5	209.99	1.0當量	119.1	25 kg
DCM	74-09-2	84.93	16.51當量	2354.9	200 kg
DMF	68-12-2	73.09	0.068當量	8.1	592 g（627 mL）
草醯氯	79-37-8	126.93	1.25當量	148.9	18.9 kg
氫氧化銨	1336-21-6	35.05	5當量	595.5	40.2 L
水	7732-18-5	18.02	N/A	N/A	261 L

【0246】向2,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸（化合物1）（25kg；119.1 mol）在二氯甲烷（167kg）及DMF（592g）中的溶液中添加草醯氯（18.9kg；148.9 mol），同時保持內部溫度在15-20℃之間。添加另外的二氯甲烷（33 kg）作為沖洗液，並將反應混合物攪拌2 h。冷卻反應混合物，然後用氫氧化銨（40.2 L；595.5 mol）淬滅，同時保持內部溫度為0 ± 10℃。將所得漿液攪拌90 min，然後藉由過濾收集產物。將過濾的固體用去離子水（3 × 87L）洗滌，乾燥，以提供2,6-二氯-5-氟煙醯胺（化合物2）。

步驟2

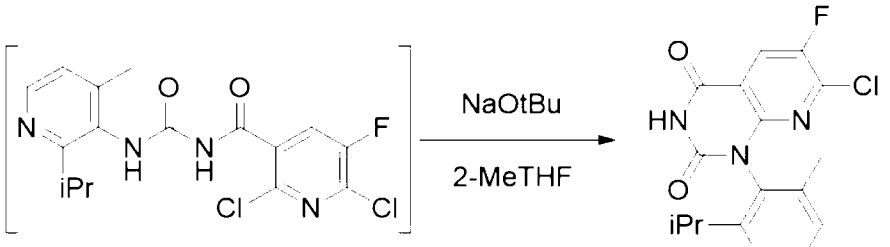


材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
醯胺（2,6-二氯-5-氟煙醯胺）	113237-20-0	209.99	1.0當量	77.8	16.27 kg
草醯氯	79-37-8	126.93	1.2當量	93.8	11.9 kg（7.9 L）
二氯甲烷	75-09-2	84.93	N/A	N/A	730.7 kg（551.5 L）
苯胺DCM溶液 2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺	1698293-93-4	150.22	1.1當量	85.9	12.9 kg（含有苯胺的重量）

【0247】在反應器A中，向2,6-二氯-5-氟煙醯胺（化合物2）（16.27kg；77.8 mol）的二氯甲烷（359.5kg）溶液添加草醯氯（11.9kg；93.8 mol），同時將溫度保持 ≤ 25℃長達75 min。然後將所得

溶液加熱至40℃ ± 3℃並老化3 h。使用真空，蒸餾溶液以除去二氯甲烷，直到溶液在攪拌器以下。然後添加二氯甲烷（300 kg），並將混合物冷卻至0 ± 5℃。向乾淨的乾燥反應器（反應器B）中，添加2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺（苯胺）（12.9 kg；85.9 mol），隨後添加二氯甲烷（102.6 kg）。將苯胺溶液藉由真空蒸餾進行共沸乾燥，同時保持內部溫度在20-25℃之間，用另外的二氯甲烷替代，直至藉由KF分析將該溶液乾燥（極限值 ≤ 0.05%）。用二氯甲烷將溶液體積調節至約23 L體積。然後將乾燥的苯胺溶液添加到反應器A中，同時在整個添加過程中保持內部溫度為0 ± 5℃。然後將混合物加熱至23℃並老化1 h。將該溶液精細過濾至乾淨的反應器中，得到2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)煙醯胺（化合物3）的DCM溶液並直接用於下一步。

步驟3

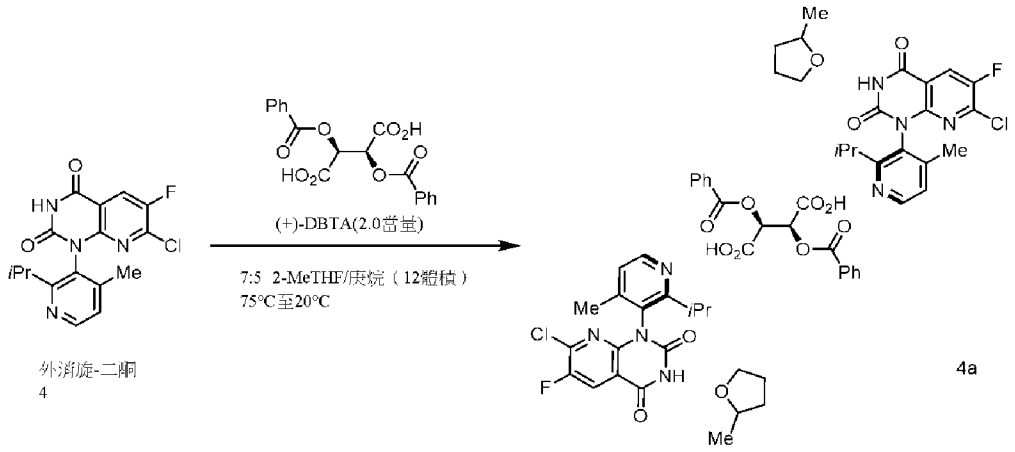


脲3　　外消旋-二氟4

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
脲，DCM溶液 2,6-二氯-5-氟-*N*-{[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基}吡啶-3-甲醯胺	N/A	385.22	1.0當量	38.9	208.3 kg（含15 kg重量）
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	N/A	N/A	308 kg（358 L）
三級丁醇鈉	865-48-5	96.11	2.0當量	97.8	9.4 kg
氯化銨	12125-02-9	53.49	N/A	430	23.0 kg
鹽酸	7467-01-0	36.46	N/A	41	1.6 kg
硫酸鎂	7487-88-9	120.37	N/A	195	23.5 kg
氯化鈉	7647-14-5	58.44	N/A	282	16.5 kg
庚烷	142-82-5	100.21	N/A	N/A	94 L
10%檸檬酸					75 kg

【0248】 使用真空蒸餾將2,6-二氯-5-氟-*N*-{[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基}吡啶-3-甲醯胺（UREA（化合物3））（含有15kg；38.9 mol）的二氯甲烷溶液溶劑更換成2-MeTHF，同時保持內部溫度為20-25℃。將反應器體積調節至40 L，然後充入另外的2-MeTHF（105.4 kg）。添加三級丁醇鈉（9.4 kg；97.8 mol），同時保持5-10℃。將內容物溫熱至23℃並攪拌3 h。然後將內容物冷卻至0-5C，並添加氯化銨（23.0 kg；430 mol）在60 L去離子水中的溶液。將混合物溫熱至20 C，並添加去離子水（15L），並進一步老化30 min。停止攪拌並分離各層。除去水層，並向有機層中添加去離子水（81.7L）。製備濃HCl（1.5kg）及水（9L）的混合物，然後將其緩慢添加至反應器中，直到所測pH值在4-5之間為止。分離各層，並用2-MeTHF（42.2kg）反萃取水層。合併兩個有機層，並用10%檸檬酸溶液（75 kg）洗滌，隨後用水（81.7 L）及飽和NaCl（19.8 kg）的混合物洗滌。然後將有機層用飽和碳酸氫鈉（75kg）洗滌，若必要，重複進行以達到水溶液目標pH≥7.0。再次用鹽水（54.7kg）洗滌有機層，然後用硫酸鎂（5kg）乾燥。過濾混合物以除去硫酸鎂，用2-MeTHF（49.2kg）沖洗濾床。將合併的濾液及洗滌液在真空下蒸餾至40 L體積。將濃縮的溶液加熱至55℃，並緩慢添加庚烷（10-12kg）直至達到濁點。經2h將溶液冷卻至23℃，然後經2 h添加庚烷（27.3kg）。將產物漿液在20-25℃下老化3 h，然後過濾並用2-MeTHF（2.8 kg）及庚烷（9 kg）的混合物洗滌。使用氮氣及真空乾燥產物，得到固體7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（外消旋-二酮（化合物4））。

步驟4

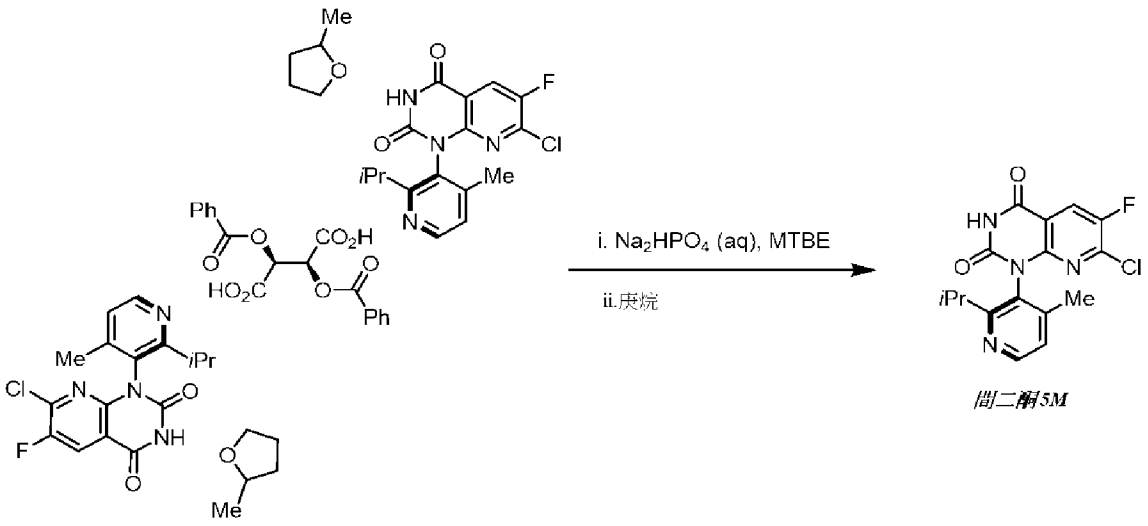


材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
外消旋-二酮	N/A	348.76	1.0		
(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸	17026-42-5	358.30	2.0		
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	7.0		
庚烷	142-82-5	100.21	2.0		
庚烷	142-82-5	100.21	3.0		
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	4.0		
庚烷	142-82-5	100.21	2.0		

【0249】在氮氣氛圍下，向容器中，向化合物4（1.0當量）在2-甲基四氫呋喃（7.0 L/kg）中的攪拌懸浮液添加(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸（2.0當量）。2-MeTHF係對掌性的，但用作外消旋混合物。將2-MeTHF的不同鏡像異構物隨機摻入共晶體中。將所得懸浮液溫熱至75℃並在75℃下老化直至觀察到完全溶解（≤ 30 min）。將所得溶液在75℃下精細過濾至第二容器中。以保持內部溫度高於65℃的速率，向精細過濾的溶液中充入正庚烷（2.0 L/kg）。然後將溶液冷卻至60℃，用晶體（0.01 kg/kg）接種，並老化30分鐘。經4小時將所得懸浮液冷卻至20℃，然後取樣以藉由HPLC進行對掌性純度分析。向該懸浮液中充入正庚烷（3.0 L/kg），然後在氮氣氛圍下在20℃下老化4小時。將懸浮液過濾，並將分

離的固體用（2:1）正庚烷:2-甲基四氫呋喃（3.0 L/kg）洗滌兩次。將該材料用氮氣及真空乾燥，得到間二酮:DBTA:Me-THF複合物（化合物4a）。

步驟5



間二酮5M

間二酮/DBTA/2-MeTHF 共晶體4a

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
間二酮/DBTA/Me-THF共晶體	N/A	1228.08	1.0	74.2	46.9 kg（對於間二酮校正為25.9 kg）
甲基三級丁基醚	1634-04-4	88.15	45.0	17593	2100 L
磷酸氫二鈉	7558-79-4	141.96	2.0	148.4	21.1 kg
USP純淨水					根據需要
硫酸鎂	7487-88-9	120.37	N/A	N/A	25 kg
庚烷	142-82-5	100.20	60.0	19322	2835 L

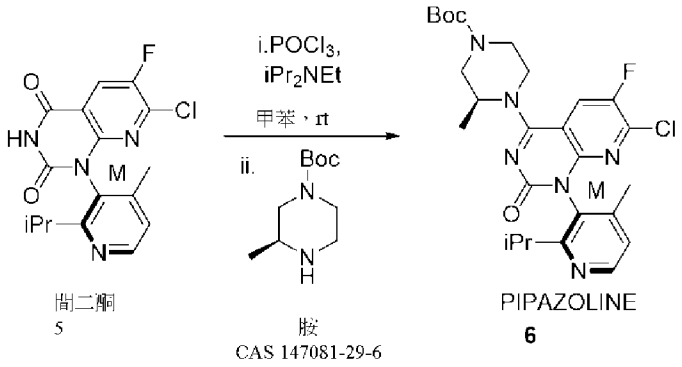
【0250】在容器A中，攪拌磷酸氫二鈉（21.1 kg，2.0當量）在去離子水（296.8 L，6.3 L/kg）中的懸浮液，直到觀察到溶解（≥ 30 min）。在容器B中，將間二酮:DBTA:Me-THF複合物（組成物4a）[46.9 kg（對於間二酮校正為25.9 kg，1.0當量）]在甲基三級丁基醚（517.8 L，11.0 L/kg）中的懸浮液攪拌15至30分鐘。將來自容器A的所得溶液添加至容器

B，然後將混合物攪拌超過3小時。停止攪拌，並將雙相混合物分離超過30分鐘。除去下面的水相，然後用甲基三級丁基醚（77.7 L，1.7 L/kg）反萃取。將有機相在容器B中合併，並用硫酸鎂（24.8 kg，0.529 kg/kg）乾燥。將來自容器B的所得懸浮液攪拌超過三小時，並且然後過濾至容器C中。向容器B中充入甲基三級丁基醚（46.9 L，1.0 L/kg）沖洗液，並且然後過濾至容器C中。將容器C的內容物冷卻至10℃，然後在真空下蒸餾，同時緩慢溫熱至35℃。繼續蒸餾直到收集到320-350 kg（6.8-7.5 kg/kg）甲基三級丁基醚。將容器C的內容物冷卻至20℃後，經1小時充入正庚烷（278.7 L，5.9 L/kg），然後在真空下蒸餾，同時緩慢溫熱至35℃。繼續蒸餾直到收集到190-200 kg（4.1-4.3 kg/kg）的甲基三級丁基醚及正庚烷的混合物。將容器C中的內容物冷卻至20℃後，經1小時第二次充入正庚烷（278.7 L，5.9 L/kg），然後在真空下蒸餾，同時緩慢溫熱至35℃。繼續蒸餾直到收集到190-200 kg（4.1-4.3 kg/kg）的甲基三級丁基醚及正庚烷的混合物。將容器C的內容物冷卻至20℃後，經1小時第三次充入正庚烷（195.9 L，4.2 L/kg），然後採樣以藉由GC分析溶劑組成。繼續攪拌容器C的懸浮液超過一小時。過濾該懸浮液，然後用正庚烷（68.6 L，1.5 L/kg）沖洗液從容器C中洗滌。將分離的固體在50℃下乾燥，並提交樣本便於儲備。得到7-氯-6-氟-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮（間二酮）化合物5M。

【0251】以上突出顯示的第一代方法已成功按比例放大至200+ kg外消旋-二酮起始材料（化合物5）。在此方法中，用熱力學穩定的外消旋-二酮晶體形式（表現出低溶解度）接種會導致批次失敗。基於吾人的後續研究，吾人發現藉由調節庚烷進料時間表來提高DBTA當量並降低種子溫

度，提高了方法的穩健性。改善的方法可抵抗熱力學穩定的外消旋-二酮晶體形式的存在，並促進阻轉異構物的成功分離。隨後的批次將合併改善的方法進行大規模製造。

步驟6

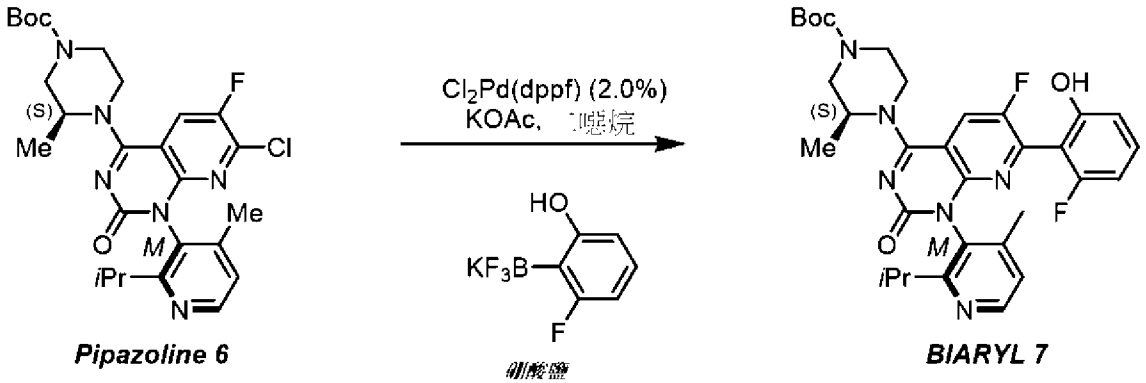


材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
間二酮	N/A	348.76	1當量	9.8	3.7 kg
甲苯	108-88-3	92.14	N/A	375	34.6 kg（40 L）
磷醯氯	10025-87-3	153.33	1.2當量	11.7	1.8 kg （1.1 L）
N,N-二異丙基乙胺	7087-68-5	129.24	3.0當量	29.4	3.8 kg （5.1 L）
(s)-1-Boc-3- 甲基哌啡	147081-29-6	200.28	1.1當量	10.8	2.214 kg
碳酸氫鈉	144-55-8	84.01	N/A	N/A	973 g
二氯甲烷	75-09-2	84.93	N/A	871	74 kg （55.6 L）
氯化鈉	7647-14-5	58.44	N/A	103	6.0 kg
乙酸乙酯	141-78-6	88.11	N/A	288	25.4 kg（28.2 L）

【0252】 將7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮（間二酮）（3.7kg；9.8 mol）與10.5kg甲苯在反應器（A）中合併，蒸餾到只剩油以除去水，同時保持設定點為45℃。將甲苯（21kg）添加到殘餘物中，並將混合物在40-45℃下攪拌30 min。將內容物冷卻至22℃，然後添加磷醯氯（1.8 kg；11.7 mol）。將混合物冷卻至0-5℃，然後添加N,N-二異丙基乙胺（2.5 kg；19.34 mol），同時保持溫度 < 5℃。將該溶液在22℃下老化3 h。在單獨的反應器（B）中，將(s)-1-boc-3-甲基哌啡（2.21kg；10.8 mol）及N,N-二異丙基乙胺

（1.26kg；9.75 mol）合併在甲苯（6 kg）中，然後充入反應器（A）中，同時保持 < 25℃。將反應混合物在22C下老化15 min，然後用碳酸氫鈉（973g）的水（12.9L）溶液淬滅，同時保持溫度 < 25 C。將混合物攪拌30 min，然後添加DCM（36.8kg），同時繼續攪拌1 h。使各層分離，並將下部有機層排至反應器（C）。用DCM（18.4kg）反萃取反應器（A）中的水層，將合併的有機層用鹽水溶液（6.0 kg NaCl；16.5 kg去離子水）洗滌。將有機層在大氣壓下蒸餾，保持內部溫度在45-55C之間。在蒸餾過程中將DCM替代以共沸乾燥溶液。蒸餾後，使用DCM將溶液體積調節至19 L。將該溶液冷卻至30 C，並精細過濾。將濾液與乙酸乙酯（8.5 kg）合併，然後在大氣壓下蒸餾直到在接收器中收集到11-13 kg。將溶液用30g真品接種，然後在25-30℃下老化1 h，然後在45-55 C內部溫度下於大氣壓下進一步蒸餾，直到收集到8.2 kg餾出液為止。將漿液冷卻至22℃並老化過夜，然後進一步冷卻至0-5℃。藉由過濾收集產物，並用乙酸乙酯洗滌兩次（每次4.2 kg）。將濾餅用氮氣及真空乾燥，得到(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯（化合物6，PIPAZOLINE）。

步驟7

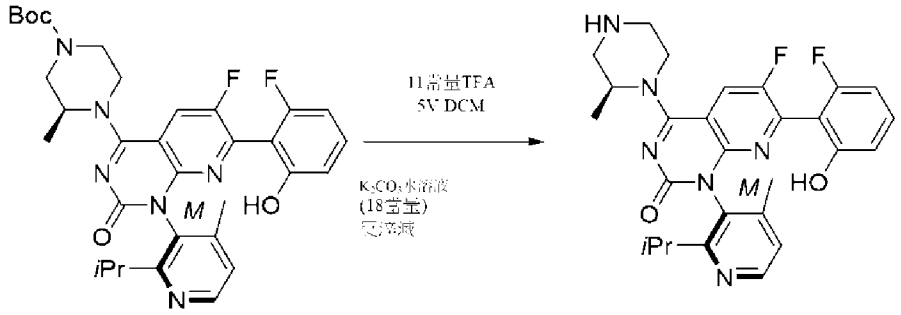


材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	莫耳	理論
[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)	72287-26-4	731.714	0.020	1.01	0.74 kg
二氯甲烷	75-09-2	84.93		N/A	400 kg
1,4-二噁烷	123-91-1	88.1052	5.0	N/A	168 kg
乙二胺四乙酸二鈉二水合物	6381-92-6	336.207	1.0	45.2	15.2 kg
庚烷	142-82-5	100.21			200 kg
氮氣					根據需要
Pipazoline	N/A	531.0	1.0	45.2	24.0 kg
乙酸鉀	127-08-2	98.1417	5.0	225.99	22.2 kg
三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀	N/A	233.03	1.20	54.24	12.6 kg
2-丙醇	67-63-0	66.10		N/A	850 kg
矽硫醇	N/A	N/A		N/A	13.2 kg
氫氧化鈉	1310-73-2	40.00			6.5 kg
USP純淨水					根據需要

【0253】向反應器中添加脫氣的二噁烷（74.2 kg）、(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*酯（化合物6，Pipazoline）（24.0 kg，45.2 mol）、乙酸鉀（22.2 kg，45.2 mol）及(dppf)$PdCl_2$（0.74 kg，1.01 mol）。將反應器用氮氣惰性化。向溶液中鼓泡入氮氣直至氧氣含量 < 500 mg/L。將反應加熱至87.5 ℃。將三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀（12.6 kg，54.3 moL）在脫氣的二噁烷（49.4 kg）及脫氣的水（14.4 kg）中的含氧量 < 500 mg/L的溶液轉移到反應中，保持內部溫度為82.5℃ ± 7.5℃。將反應調節至87.5℃ ± 1.5℃，並攪拌75 min ± 15 min。向反應器中充入1.0 M EDTA溶液（47.3 kg），隨後充入水（40.1 kg），同時保持內部溫度為85℃ ± 5℃。經 > 2 h將反應混合物冷卻至20℃ ± 3℃，然後攪拌 > 16 h。將反應物過濾，並將粗固體用水（3 × 120 kg）沖洗。將固體用庚烷（28.8 kg）及2-丙醇（33.1 kg）的混合物沖

洗，然後在 < 50℃下乾燥 > 10 h。在乾淨的反應器中裝入粗固體及二氯甲烷（240 kg）。將內容物在20℃ ± 5℃下攪拌 > 30 min。向反應器中添加矽硫醇（144 kg）及二氯甲烷（14.9 kg）。將反應物在20℃ ± 5℃下攪拌18 h。將反應物過濾並用二氯甲烷（84 kg）沖洗。蒸餾溶液，並將溶劑交換為2-丙醇。將反應加熱至60℃ ± 3℃，充入庚烷（108 kg），同時保持反應溫度為60℃ ± 3℃。將反應物攪拌45 min，然後冷卻並在20℃ ± 5℃下攪拌2.5 h。將反應物過濾並用50體積%庚烷/2-丙醇（61.9 kg）沖洗。將分離出的固體在 < 50℃下乾燥 > 12 h，得到(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啡-1-甲酸*三級丁*酯（化合物7，BIARYL）。

步驟8



BIARYL 7 ***Des-BOC 8***

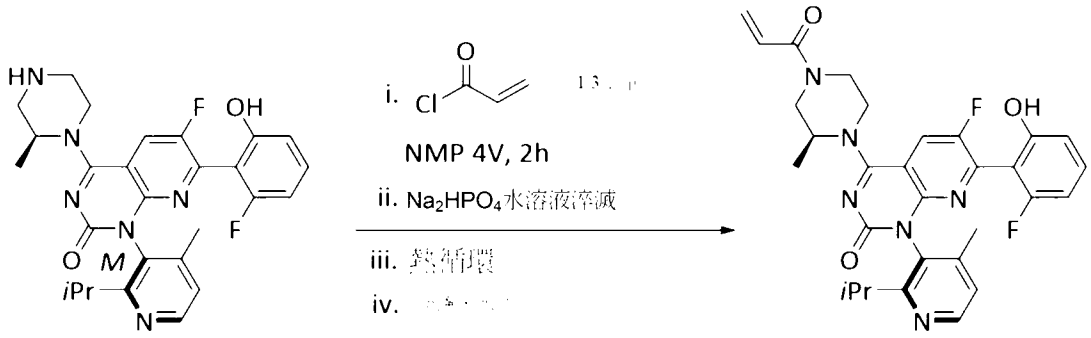
一般注釋：所有當量及體積均參考BIARYL 7報告

材料	**CAS #**	**MW（g/mol）**	**當量/體積**	**莫耳**	**理論**
BIARYL 7	NA	606.67	1.0當量	5.27	2.75 kg
TFA	76-05-1	114.02	11當量	49.7	5.67 kg
DCM	74-09-2	84.93	5體積	NA	13.71 L
甲醇	67-56-1	32.04	5體積	NA	13.71 L
水	7732-18-5	18.02	20體積	NA	54.8 L
碳酸鉀	584-08-7	138.20	18當量	94.91	11.24 kg
DCM	74-09-2	84.93	1體積	NA	2.75 L
水	7732-18-5	18.02	10體積	NA	27.5 L
水	7732-18-5	18.02	10體積	NA	27.5 L

【0254】向反應器中添加(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-

1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯（化合物7，BIARYL）（2.75 kg，5.27 mol）、DCM（13.7 L）及TFA（5.67 kg，49.7 mol）。將反應物在20 ± 5 ℃下攪拌8-16 h。向第二反應器中添加碳酸鉀（11.24 kg）、水（54.8 L）及甲醇（13.7 L）以形成均勻溶液。經2 h將反應混合物添加碳酸鉀溶液中。將混合物在20 ± 5℃下再攪拌12 h。過濾所得漿液，並用水（2 × 27.5 L）沖洗。將濕濾餅乾燥24 h，得到6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（化合物8，DESBOC）。

步驟9



Des-BOC 8　　粗產物9

一般注釋：所有當量及體積均參考Des-BOC報告

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	mmol	質量	體積
Des-BOS	NA	506.56	1.0當量	308.4	156.25 g	
丙烯醯氯[1]	814-68-6	90.51	1.3當量	401.0	36.29 g	-
						-
NMP N-甲基吡咯啶酮[2]	872-50-4	99.13	4體積	NA	-	625 mL
水	7732-18-5	18.02	20體積	NA	3125 g	3125 mL
Na_2HPO4 [3]	7558-79-4	141.96	4當量	1233.6	175.12 g	-
水	7732-18-5	18.02	20體積	NA	3125 g	3,125 mL

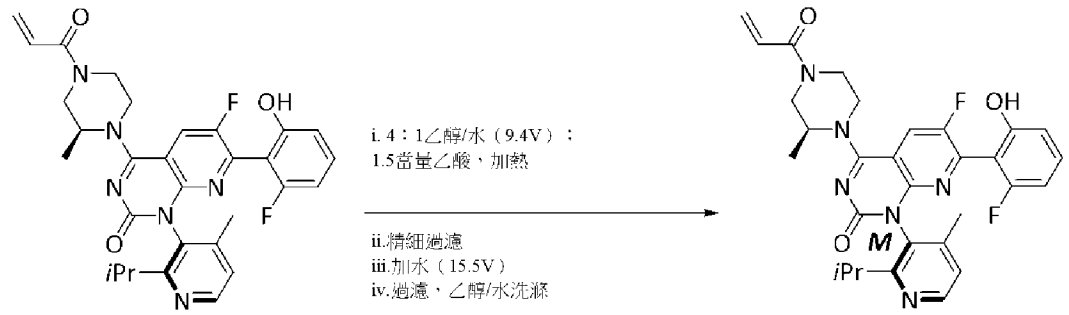
[1] 在此規模上，經 7 min 添加丙烯醯氯。避免過度冷卻反應。當起始材料與產物發生反應時，更冷的反應溫度會導致更慢的反應時間，從而導致更高水平的 m/z 1066 雜質。理想溫度範圍是 22-25 C

[2] 乾濾餅的 NMP 含量通常為 1-2 wt%。

[3] 表中的磷酸二鈉以無水物計。可以使用水合物，相應地調節質量以獲得所需的 mmol。

【0255】將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啡-1-基]-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（化合物8，DESBOC）（156.25 g）與N-甲基吡咯啶酮（625 mL）合併並在環境溫度下攪拌。向所得溶液中添加丙烯醯氯（36.29 g；401.0 mmoL），同時保持 < 30℃內部溫度。在25 C下將內容物攪拌2 h。在單獨的反應器中，製備磷酸二鈉（175.1 g；1234 mmol）在去離子水（3.1 L）中的溶液。然後在25℃下經 > 2 h將粗產物溶液轉移到含有磷酸二鈉溶液的反應器中。在添加到一半時中將漿液加熱至45℃，並且在完全添加之後，在相同溫度下老化2 h。將混合物冷卻至25 C並老化4 h，然後藉由真空過濾收集固體。用水洗滌固體兩次（每次1.5 L），將產物在氮氣及真空下乾燥，得到產物6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯醯基)哌啡-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（粗製化合物9）。[4]

步驟10



粗製化合物9　　*化合物9*

一般注釋：所有當量及體積均參考粗藥物物質報告

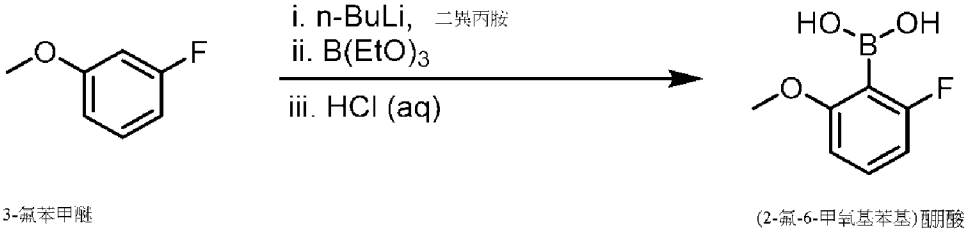
材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	mmol	質量	體積
粗製化合物9	NA	560.60	1.0當量	253.9	142.33 g	-
乙醇（200 proof）	64-17-5	-	7.5 V	-	-	1067 mL

[4] 此前導批次的結果：154.06g 分離質量，93 wt%，82.9%校正後的產率，18,000ppm NMP

USP水	-	18.02	1.9 V	-	-	270 mL
乙酸	64-19-7	60.05	1.5當量	380.8	22.87 g	21.82 mL
WFI水	-	18.02	15.5體積	-	-	2200 mL
乙醇（用於洗滌）	64-17-5	-	2.5 V	-	-	356 mL
WFI水（用於洗滌）	-	-	5.0 V	-	-	712 mL
化合物9種子[5]	-	560.60	0	-	0.3-0.7 g	-

【0256】 將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯醯基)哌啉-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（粗製化合物9）（142.33g；253.9 mmol）與乙醇（996 mL）及水（270 mL）合併。添加乙酸（21.8ml；380.8mmol），並將混合物加熱至75℃以形成溶液，將其精細過濾至乾淨的反應器中。將該溶液冷卻至45℃，然後添加水（1067 mL），同時保持內部溫度 > 40℃。將該溶液用已證實的化合物9接種，將所得混合物老化30 min。然後經2 h添加水（1138 mL）。將混合物冷卻至25℃並老化8 h，然後藉由真空過濾收集固體，並使用乙醇（355.8 mL）及水（711.6 mL）的混合物洗滌。使用真空及氮氣乾燥固體，以獲得6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯醯基)哌啉-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（化合物9）。

步驟A1反應方案及進料表



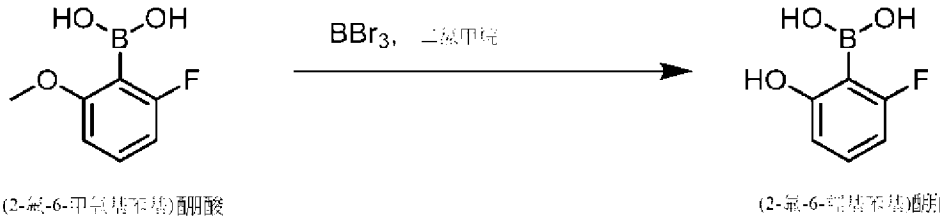
3-氟苯甲醚　　(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸

[5] 藉由研磨工具研磨或如果沒有研磨工具（研缽/研杵），則藉由其他類型的機械碾磨來減小粒度時，種子表現最佳。實際利用的種子將基於種子的可用性。種子目標量是 0.25%-0.5%。

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	mol	質量（g）	體積（L）
3-氟苯甲醚	456-49-5	126.13	1.0	1.19	150	0.136
正丁基鋰（2.5 M 己烷）	109-72-8	64.06	1.5	1.78	N/A	0.712
二異丙胺	108-18-9	101.19	1.4	1.66	168	0.233
硼酸三乙酯	150-46-9	145.99	2.0	2.38	347.5	0.405
四氫呋喃	109-99-9	72.11	12體積	N/A	N/A	1.8
鹽酸（2N）	7647-01-0	36.46	10體積	N/A	N/A	1.5
甲基三級丁基醚	1634-04-4	88.15	12體積	N/A	N/A	1.8
庚烷	142-82-5	100.20	10.5體積	N/A	N/A	1.575

【0257】向反應器A中充入THF（6體積）及二異丙胺（1.4當量）。將所得溶液冷卻至-70℃，並緩慢添加n-BuLi（2.5 M己烷，1.5當量）。加完後，緩慢添加3-氟苯甲醚（1.0當量）在THF（6體積）中的溶液，並在-70℃下保持5 min。緩慢添加$B(EtO)_3$（2.0當量），並在-70℃下保持10 min。將反應混合物用2N HCl淬滅。用MTBE（3 × 4體積）萃取淬滅的反應混合物。將合併的有機相濃縮至1.5～3總體積。逐滴添加庚烷（7-9體積），並將混合物冷卻至0-10℃，攪拌3 h。將混合物過濾並用庚烷（1.5體積）沖洗。將固體在 < 30℃下在氮氣下乾燥，得到(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸。

步驟A2反應方案及進料表



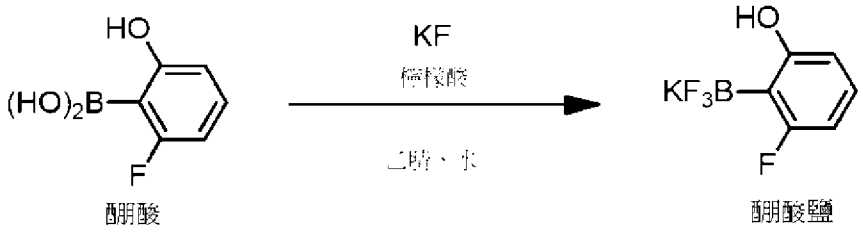
(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸　　(2-氟-6-羥基苯基)硼酸

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	mol	質量（g）	體積（L）
(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸。	78495-63-3	169.95	1.0	0.118	20	N/A
三溴化硼	10294-33-4	250.52	1.5	0.177	44.2	0.017

二氯甲烷	75-09-2	84.93	4體積	N/A	N/A	0.080
水	7732-18-5	18.02	13體積	N/A	N/A	0.26
甲基三級丁基醚	1634-04-4	88.15	13體積	N/A	N/A	0.26
庚烷	142-82-5	100.20	10體積	N/A	N/A	0.20

【0258】 向反應器A中充入二氯甲烷（4體積）及2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基硼酸（1當量）。將反應混合物冷卻至-30℃，並逐滴添加1.5 BBr_3（1.5當量）。加完後，將混合物溫熱至25℃，並攪拌2 h。將反應混合物在冰冷的（0-5℃）水（10體積）中淬滅。添加MTBE（10體積），將混合物溫熱至25℃，並攪拌1-2 h或直至所有固體溶解。分離水相，並用MTBE（3體積）萃取。用水（3體積）洗滌合併的有機萃取物，然後濃縮至1總體積。將庚烷（10體積）添加到混合物中並攪拌2 h。藉由過濾分離所得產物，並在 < 30℃下乾燥，得到(2-氟-6-羥基苯基)硼酸。

步驟A3反應方案及進料表



硼酸　　硼酸鹽

材料	CAS #	MW（g/mol）	當量/體積	mol	質量（kg）	體積（L）
(2-氟-6-羥基苯基)硼酸	1256345-60-4	155.92	1.0	89.79	14.00	N/A
檸檬酸一水合物	5949-29-1	210.14	1.64	147.26	30.94	N/A
乙腈	75-05-8	41.05	21 Vol	N/A	220.1	294
氟化鉀	7789-23-3	58.10	4.00	359.16	20.87	N/A
USP水	7732-18-5	18.02	2.0體積	N/A	28.00	28.00
矽藻土	N/A	N/A	N/A	N/A	7.00	N/A
2-丙醇	67-63-0	60.10	25體積	N/A	275	350

步驟A3

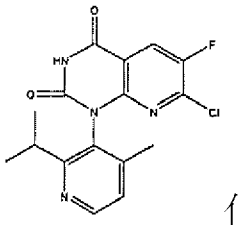
【0259】 在反應器（反應器A）中將氟化鉀（21.0 kg；20.87 mol）

與水（28 L）合併，並將內容物攪拌30 min。在單獨的反應器（反應器B）中，在25 C下充入(2-氟-6-羥基苯基)醋酸（14.00 kg，89.79 mol），隨後充入乙腈（206.1 kg）及檸檬酸（30.94 kg；147.26 mol）。在25C下將反應器A的內容物添加至反應器B中，並在該溫度下攪拌10 h。經矽藻土床（7.0kg）過濾反應混合物，並用乙腈（42 kg）沖洗。將濾液與異丙醇（56 kg）合併，然後在真空下在 < 35℃的溫度下蒸餾，用異丙醇替代反應器的蒸餾體積，並根據需要重複進行以完成從乙腈到異丙醇的溶劑交換。將漿液冷卻至15C並老化1 h，然後過濾並用28kg異丙醇洗滌。使用真空及氮氣乾燥濾餅並包裝，得到化合物A3。

間二酮化合物5的拆分

間二酮中間體的層析拆分

【0260】使用了許多對掌性層析技術及方法以從化合物4中分離間二酮。該技術及固定相在本領域中係熟知的，並列於表1中。



化合物4

[表1]

技術	固定相	流動相	產率^
SFC	Chiralpak® AD	40%甲醇/ 60% CO2 *	約95%
HPLC	Chiralpak® AD	90/10/0.1 乙醇/甲醇/三乙胺	約94%
HPLC	Chiralpak® IG	60/40/0.1 乙醇/甲醇/三乙胺	約92%
模擬移動床（SMB）	Chiralpak® IC	乙腈	約96%

^產率定義為以 > 98%ee的所需純度回收的可用間二酮的%。

*該分離進行了多次。對於每批材料，可能已對流動相進行了稍微修改，以適應批次中的變化。用於純化的其他流動相包括：

1) 25/75 甲醇/CO_2，

2) 30/70 甲醇/CO_2，以及

3) 50/50 甲醇/CO_2。

【0261】 SFC、HPLC及SMB技術係本領域熟知的，並且Chiralpak®固定相可購自商業來源，例如飛世爾科技公司（Fisher Scientific）及大賽璐公司（Daicel Corporation）。

【0262】 然而，期望開發出更有效的方法來分離間二酮（化合物5）。

經典拆分

【0263】 本發明關於用於間/對-二酮外消旋物（化合物4）的可行的經典拆分方法的開發。

【0264】 總共進行了100次共晶體篩選實驗，並鑒定出三種潛在的二酮的共晶。基於殘留固體中，間/對-二酮的最高面積比及上清液中的最低面積比，選擇(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸（DBTA）作為對掌性試劑進行拆分。

【0265】 根據100次共晶體篩選實驗及20次更多的溶劑篩選的結果，發現2-MeTHF/正庚烷比其他溶劑系統提供更好的拆分結果。基於間二酮共晶體及對二酮共晶體在不同比例的2-MeTHF及正庚烷下的溶解度結果，選擇2-MeTHF/正庚烷（1.4：1，v/v）作為最佳溶劑組成物進行拆分。

【0266】 為了找出對掌性拆分結晶過程中轉化為二酮外消旋物或間/對-二酮的任何可能形式，確定間二酮共晶體、對二酮共晶體、間+對-二酮共晶體混合物（1:1，w/w）、二酮外消旋物及DBTA在不同溫度下在2-

MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中的溶解度。在不同溫度下持續7天未觀察到間二酮共晶體及對二酮共晶體的形式變化。但是，在不同溫度下將間+對-二酮共晶體混合物（1:1，w/w）的混合物攪拌7天後，獲得C型二酮外消旋物。在相應溫度下攪拌二酮外消旋物7天後，觀察到D型二酮外消旋物（20及30℃）或C型二酮外消旋物（40、50、60及65℃）。在所有溫度下，觀察到DBTA的溶解度均為約100 mg/mL。

【0267】 為了進一步優化拆分過程，基於平衡溶解度結果繪製了間/對-二酮共晶體之三元相圖，並且未獲得共晶點，這可能是因為當存在間二酮共晶體及對二酮共晶體時，C型外消旋物會結晶出來。基於平衡溶解度結果繪製了間/對-二酮的另一個三元相圖，並且未獲得共晶點，這可能是因為當存在間二酮共晶及對二酮時，C型或D型二酮外消旋物會結晶出來。

【0268】 總之，已鑒定出用於拆分二酮外消旋物的對掌性試劑（DBTA）及溶劑系統（(2-MeTHF/正庚烷（1.4：1，v/v））。使用該拆分試劑及溶劑系統進行小規模結晶過程，對間二酮的產率可達39%，ee純度可達99%。另外，在篩選實驗中觀察及研究了二酮外消旋物的多態性。

2 篩選實驗

2.1 共晶體篩選

【0269】 使用20種酸及5種溶劑系統進行了總共100次共晶體篩選實驗（結果總結在表2-1中）。通常，將莫耳比為1:1的二酮外消旋物及酸混合並在室溫下攪拌3天，然後分離進行XRPD。基於XRPD結果，鑒定了可能形成二酮外消旋物的共晶體的三種潛在酸，包括(1S)-(−)-樟腦酸（圖2-2），(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸（圖2-3）及D-(+)-蘋果酸（圖2-4）。

基於XRPD結果，亦獲得了四種新的游離鹼晶體形式，將其指定為B～E型二酮外消旋物。

【0270】 如表2-2所示，藉由HPLC進一步測試了三種潛在共晶體的上清液及殘餘固體。量測了間二酮/對二酮的比率，並總結在表2-2中。結果，DBTA共晶體顯示在上清液中的間二酮/對二酮的面積比為0.11，並且在殘留固體中為4.4，這表明間二酮及對二酮在用DBTA形成共晶體後顯示出良好的拆分。因此，選擇DBTA作為對掌性試劑用於進一步的拆分優化。

[表2-1]共晶體篩選實驗的總結

溶劑 / 酸	丙酮	H_2O/ACN（1：1，v/v）	EtOAc	2-MeTHF/ 正庚烷（1：1，v/v）	MTBE/ 正庚烷（1：1，v/v）
空白	B^+型	C^+型	C^+型	D^+型	E^+型
L-天冬胺酸	B型	C型	C型+酸	D型	E型
(R)-1,4-苯并二噁烷-2-甲酸	B型	C型	C型	D型	E型+酸
(1S)-(−)-樟腦酸	B型	C型	**A*型共晶體**	**B*型共晶體**	**A*型共晶體**
(−)-樟腦酸	B型	C型+酸	C型+酸	D型	E型+酸
(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸	B型	C型	非晶形	**$A^{\#}$型共晶體**	**$A^{\#}$型共晶體**
D-麩胺酸	B型	C型	C型+酸	D型	E型
D-(+)-蘋果酸	B型	C型	**$A^{\$}$型共晶體**	D型	E型
(R)-(−)-扁桃酸	B型	C型	C型	D型	E型+酸
(−)-薄荷基氧乙酸	B型	C型	C型	D型	E型
(S)-(+)-α-甲氧基苯乙酸	B型	C型	C型	D型	E型
(R)-(+)-α-甲氧基-α-三氟甲基苯乙酸	B型	C型	C型	D型	E型
(R)-(−)-5-側氧基-2-四氫呋喃甲酸	B型	C型	C型	D型	E型
(R)-(+)-N-(1-苯乙基)琥珀酸	B型	C型	C型	D型	E型+酸
(S)-(+)-2-苯丙酸	B型	C型	C型	D型	E型

溶劑 酸	丙酮	H_2O/ACN（1：1，v/v）	EtOAc	2-MeTHF/ 正庚烷（1：1，v/v）	MTBE/ 正庚烷（1：1，v/v）
L-焦麩胺酸	B型	C型	C型	D型	E型+酸
D-(−)-奎寧酸	B 型 + 酸	C型	C型+酸	D型+酸	E型+酸
L-(+)-酒石酸	B型	C型	C型	D型	E型
L-抗壞血酸	B 型 + 酸	C型	C型+酸	D型	E型
N,N- 雙 [(R)-(−)-1-苯乙基]鄰胺甲醯苯甲酸	B型	C型	C型	D型	E型+酸
(S)-苯基琥珀酸	B型	C型	C型+酸	D型	E型+酸

+ 表示游離外消旋-二酮的晶體形式（未形成共晶體），*：(1S)-(−)-樟腦酸共晶體，# ：(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸共晶體，$：D-(+)-蘋果酸共晶體

[表2-2]三種共晶體的HPLC資料總結

峰面積 樣本	上清液			固體		
	對二酮（面積）	間二酮（面積）	M/P	對二酮（面積）	間二酮（面積）	M/P
(1S)-(-)-樟腦酸共晶體A型（810465-06-C3）	9021.4	8274.2	**0.9**	6418.6	6360.4	**1.0**
(1S)-(-)-樟腦酸共晶體B型（810465-06-D3）	4673.2	4303.4	**0.9**	4768.3	4736.9	**1.0**
DBTA共晶體A型（810465-06-D5）	17673.1	1858.6	**0.11**	1180.2	5249.8	**4.4**
D-(+)-蘋果酸共晶體A型（810465-06-C7）	11382.6	10696.5	**0.9**	6443.3	6366.7	**1.0**

2.2 溶劑篩選

【0271】為了選擇適合的溶劑以進一步拆分間二酮及對二酮，收集間/對-二酮在20多種溶劑/溶劑混合物中的HPLC的面積比。如表2-3所列，2-MeTHF顯示出最佳拆分，其中間二酮/對二酮面積比在上清液中為

0.7，並且在殘留固體中為4.1。然而，2-MeTHF/正庚烷（1:1，v/v）在共晶體篩選過程中顯示出更好的拆分結果（表2-2），因此選擇了2-MeTHF/正庚烷進行進一步優化。以不同比率的2-MeTHF/正庚烷用不同的酸/鹼比收集間/對-二酮的HPLC的面積比。表2-4中的結果顯示，在2-MeTHF/正庚烷（8:1或4:1，v/v）中需要更高的酸/FB（2:1或1.5:1）的比率以提高分離固體中的間/對-二酮的比率。

【0272】 間共晶體及對共晶體在不同比率的2-MeTHF/正庚烷中的溶解度亦在5℃及25℃下進行，這總結於表2-5中。客戶提供間共晶體，並藉由反向反溶劑（reverse anti-solvent）及反溶劑製備對共晶體（實驗細節參見第4.3部分）。表2-5中的溶解度結果顯示，2-MeTHF/正庚烷的體積比為1.5:1，可以在室溫下得到最佳拆分。客戶進行了更多的拆分實驗，其中1.4:1的體積比顯示最佳拆分結果。因此，選擇1.4:1的2-MeTHF/正庚烷的體積比作為溶劑系統用於拆分。

[表2-3] 二酮外消旋物DBTA共晶體的溶劑篩選 （間二酮/對二酮面積比）

溶劑	上清液	固體	溶劑	上清液	固體
2-MeTHF	0.7	4.1	DMSO/正庚烷（1：1，v/v）	NA	NA
MTBE	0.04	3.5	DMF/正庚烷（1:1，v/v）	0.9	1.0
MeOH	0.9	1.0	甲苯/正庚烷（1:1，v/v）	0.8	1.0
IPA	1.0	1.0	乙酸	NA	NA
EtOH/正庚烷（1：1，v/v）	0.9	1.0	甲酸	NA	NA
MIBK	0.9	1.0	DCM	NA	NA
MEK	1.0	1.0	異丙苯	0.9	1.0
IPAc	0.9	1.0	1-丁醇	0.9	1.0
THF	NA	NA	正丙醇	0.9	1.0
NMP	NA	NA	1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	0.9	1.0

NA: 獲得澄清溶液，並且沒有分離出固體。

[表2-4] 用二酮外消旋物DBTA共晶體篩選酸/鹼比及2-MeTHF/正庚烷比的結果（間二酮/對二酮面積比）

酸/鹼比 / 2-MeTHF /正庚烷（v/v）	2:1			1.5:1			1:1.5			1:2		
	形式	L	S	形式	L	S	形式	L	S	形式	L	S
8 : 1	CA	0.4	13.4	CA	0.4	8.9	CA	0.5	7.0	CA	0.6	2.6
4 : 1	CA	0.3	8.7	CA	0.3	6.2	CA	0.4	6.2	CA	0.4	5.7
2 : 1	CA	0.2	6.0	CA	0.2	5.6	CA	0.2	4.7	CA	0.2	5.2
1 : 2	CA	0.3	1.2	CA	0.1	1.3	CA	0.1	1.4	CA	0.1	1.7
1 : 4	DA	1.4	1.0	CA	0.4	1.0	CA+ DA	0.1	1.0	CA	0.1	1.0
1 : 8	CA+ DA	0.9	1.0	DA	0.5	1.0	DA	0.3	1.0	DA	0.3	1.0

L: 上清液，S：固體，CA：A型共晶體，DA：A型二酮外消旋物

[表2-5] 間/對-二酮共晶體的2-MeTHF/正庚烷比篩選

溫度（℃）	2-MeTHF/ 正庚烷（v/v）	間二酮共晶體		對二酮共晶體	
		溶解度（mg/mL）	XRPD	溶解度（mg/mL）	XRPD
5	1:1	11.3	A*型	38.5	A#型
	1.5:1	17.3	A*型	60.8	A#型
	2:1	22.2	A*型	66.9	A#型
	3:1	28.6	A*型	86.6	A#型
	4:1	30.8	A*型	82.9	A#型
	6:1	47.1	A*型	92.1	NA
	8:1	55.1	A*型	90.6	NA
25	1:1	13.4	A*型	52.9	A#型
	1.5:1	20.3	A*型	80.8	A#型
	2:1	28.1	A*型	81.7	A#型
	3:1	39.0	A*型	87.0	NA
	4:1	43.0	A*型	86.5	NA
	6:1	53.2	A*型	81.9	NA
	8:1	65.0	A*型	89.2	NA

*：A型間共晶體，#：A型對共晶體

2.3 二酮DBTA共晶體，二酮外消旋物及DBTA的溶解度

【0273】在不同溫度（20℃、30℃、40℃、50℃、60℃、65℃、75℃及80℃）下，在2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中建立間二酮共晶體、對二酮共晶體、間+對二酮共晶體混合物（1:1，w/w）及二酮外消旋物的7天平衡溶解度。5天後在75℃及80℃下觀察到顏色變化，表明降解，因此未收集到溶解度。

【0274】在不同溫度下將間共晶體及對共晶體攪拌7天時，未觀察到形式變化（圖2-5及圖2-6）。在不同溫度下將間二酮共晶體及對二酮共晶體混合物（1:1，w/w）的混合物攪拌7天後，獲得C型二酮外消旋物（圖2-7）。在不同溫度下攪拌二酮外消旋物7天後，觀察到D型二酮外消旋物（20℃及30℃）及C型二酮外消旋物（40℃、50℃、60℃及65℃）（圖2-8及圖2-9）。

【0275】在不同溫度（20℃、30℃、40℃、50℃、60℃及65℃）下在2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中建立DBTA的5天平衡溶解度。在所有溫度下均觀察到約100 mg/mL的溶解度。在不同溫度下均未觀察到顯著差異（表2-7）。

[表2-6] 二酮DBTA共晶體、間/對-二酮共晶體的混合物、二酮外消旋物在2-MeTHF/正庚烷（1.4：1，v/v）中的溶解度

樣本ID	材料	溫度（℃）	溶解度（mg/mL）		晶體形式
			間二酮	對二酮	
1-01-A1	間二酮共晶體	20	13.1	-	A型間共晶體
1-01-A2		30	15.8	-	A型間共晶體
1-01-A3		40	18.4	-	A型間共晶體
1-01-A4		50	17.2	-	A型間共晶體
1-01-A5		60	34.6	-	A型間共晶體
1-01-A6		65	35.4	-	A型間共晶體
1-01-B1	對二酮, 共	20	-	39.4	A型對共晶體

1-01-B2	晶體	30	-	56.5	A型對共晶體
1-01-B3		40	-	55.8	A型對共晶體
1-01-B4		50	-	79.9	A型對共晶體
1-01-B5		60	-	113.9	A型對共晶體
1-01-B6		65	-	110.0	A型對共晶體
1-01-C1	間+對二酮共晶體混合物	20	7.3	10.4	C型二酮外消旋物
1-01-C2		30	9.2	16.0	C型二酮外消旋物
1-01-C3		40	9.8	12.2	C型二酮外消旋物
1-01-C4		50	12.1	21.9	C型二酮外消旋物
1-01-C5		60	18.7	26.7	C型二酮外消旋物
1-01-C6		65	13.4*	18.0*	C型二酮外消旋物
1-01-D1	二酮外消旋物	20	18.0	15.2	D型二酮外消旋物
1-01-D2		30	20.1	17.1	D型二酮外消旋物
1-01-D3		40	11.5	9.9	C型二酮外消旋物
1-01-D4		50	14.2	11.8	C型二酮外消旋物
1-01-D5		60	13.7	11.7	C型二酮外消旋物
1-01-D6		65	15.3	13.1	C型二酮外消旋物

[表2-7] DBTA在2-MeTHF/正庚烷（1.4:1, v/v）中的溶解度

樣本ID	溫度（℃）	溶解度（mg/mL）
1-15-A1	20	99.1
1-15-A2	30	100.3
1-15-A3	40	98.9
1-15-A4	50	88.0
1-15-A5	60	105.0
1-15-A6	65	96.1

2.4 三元相圖

2.4.1 間/對-二酮共晶體

【0276】稱重間二酮共晶體及對二酮共晶體，相應質量列在表2-8中，並在室溫下在2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中攪拌72小時。基於72小時的平衡溶解度資料繪製了間/對-二酮共晶體之三元相圖，並且未獲得共晶點（圖2-10）。

[表2-8] 間/對-二酮共晶體的溶解度資料總結

#	間共晶體的重量（mg）	對共晶體的重量（mg）	de（%）	上清液				固體		
				[間] mg/mL	[對] mg/mL	de（%）	[間]/[對]	間 mg	對 mg	de（%）
1	50.7	0	100.0	22.9	0.0	100.0	NA	27.8	0.0	100.0
2	0	99.7	-100.0	0.0	81.2	-100.0	NA	0.0	18.5	-100.0
3	21.1	83.4	-59.6	5.1	59.4	-84.2	11.680	16.0	24.0	-20.0
4	41	83.5	-34.1	5.9	45.0	-76.9	7.658	35.1	38.5	-4.6
5	84	85	-0.6	11.5	23.7	-34.9	2.070	72.5	61.3	8.4
6	167.7	83.1	33.7	12.2	20.8	-26.2	1.711	155.5	62.3	42.8
7	49.7	50.4	-0.7	17.5	40.8	-40.0	2.331	32.2	9.6	54.1
8	49.7	25	33.1	19.9	21.8	-4.6	1.095	29.8	3.2	80.7
9	49.2	12.2	60.3	21.3	9.6	37.9	0.451	27.9	2.6	82.9

2.4.2 間/對-二酮

【0277】 稱重間二酮及對二酮，相應質量列在表2-9中，並在室溫下在2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中攪拌5天。基於在室溫下在1.0 mL 2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）中的5天平衡溶解度資料繪製三元相圖。在溶解度樣本的殘留固體中觀察到A型間二酮、A型對二酮、C型及D型二酮外消旋物。相圖中未獲得共晶點（圖2-11）。

[表2-9] 間/對-二酮之三元相圖的資料總結

#	間二酮的重量（mg）	對二酮的重量（mg）	de（%）	上清液				固體			XRPD
				[間] mg/mL	[對] mg/mL	de（%）	[間]/[對]	間 mg	對 mg	de（%）	
1	99.3	0	100.0	80.1	0	100.0	NA	19.2	0.0	100.0	A
2	0	100.6	-100.0	0	77.1	-100.0	NA	0.0	23.5	-100.0	A
3	20.2	119.3	-71.0	7.7	50.3	-73.6	0.2	12.5	69.0	-69.2	A+RD
4	89.8	90.3	-0.3	16.2	17.5	-3.9	0.9	73.6	72.8	0.6	RD
5	121.1	40.7	49.7	53.0	1.6	94.2	33.4	68.1	39.1	27.0	A+RC
6	90.2	19.5	64.4	52.6	1.4	94.8	37.6	37.6	18.1	35.0	A+RC
7	41.6	39.9	2.1	9.8	9.0	4.4	1.1	31.8	30.9	1.4	RC
8	39.2	120.3	-50.8	7.6	48.1	-72.8	0.2	31.6	72.2	-39.1	A+RD
9	119.1	20.5	70.6	54.1	1.6	94.4	34.5	65.0	18.9	54.9	A+RC

RC：C型二酮外消旋物；RD：D型二酮外消旋物；A：A型間或對二酮（A型間二酮及A型對二酮的XRPD圖相同且不可區分）。

3 晶體形式的固態表徵

【0278】 總共獲得了五種二酮外消旋物晶體形式及兩種共晶體形式。所有該等形式均藉由XRPD、TGA、DSC、PLM及^{1}H NMR表徵，並且總結在表2-10中。固態表徵資料表明，將A型及D型二酮外消旋物鑒定為2-MeTHF溶劑化物，將B型鑒定為丙酮溶劑化物，將C型鑒定為無水物，並且將E型鑒定為MTBE溶劑化物。

【0279】 發現A型間二酮共晶體及A型對二酮共晶體均為2-MeTHF溶劑化物。所有表徵資料均展示在圖3-1至圖3-22中。

[表2-10]晶體形式的總結

樣本ID	晶體形式	吸熱（峰，℃）	TGA（wt%）	^{1}H NMR（wt%）
5-05-A	A型二酮外消旋物	110.2, 248.6, 213.4*	2.5（150 ℃）	2.4（2-MeTHF）
1-10-A1	B型二酮外消旋物	113.4, 126.0, 250.9	9.8（150 ℃）	6.2（丙酮）
1-01-D5	C型二酮外消旋物	251.9	3.0（150 ℃）	ND&
1-01-D1	D型二酮外消旋物	120.5, 253.3	15.4（150 ℃）	12.0（2-MeTHF）
1-10-A4	E型二酮外消旋物	151.6, 158.6, 248.7	14.7（160 ℃）	7.5（MTBE）
5-17-A	A型間二酮共晶體	109.6, 119.2	6.6（125 ℃）	10.6（2-MeTHF）
5-16-A	A型對二酮共晶體	88.3, 112.3, 132.8	9.2（140 ℃）	10.6（2-MeTHF）

*：放熱峰；&：未偵測到。

3.1.1 二酮外消旋物形式的競爭性漿液

【0280】 在室溫下藉由A型二酮外消旋物在丙酮、H_2O/ACN（1:1，v/v）、2-MeTHF/正庚烷（1.4:1，v/v）及MTBE/正庚烷（1:1，v/v）中的漿液分別成功地再現了B~E型二酮外消旋物。

【0281】 將約5 mg每種二酮外消旋物形式（A～E型）稱重到HPLC

小瓶中，將0.3 mL二酮外消旋物在2-MeHTF/正庚烷（1.4:1，v/v）中的飽和溶液添加到小瓶中，並且然後將混合物在20℃、30℃、40℃、50℃、60℃及65℃下攪拌5天。

【0282】所有游離鹼形式均在目標溫度下藉由在2-MeHTF/正庚烷（1.4:1，v/v）中的競爭性漿液轉化為C型二酮外消旋物，這表明C型二酮外消旋物在2-MeHTF/正庚烷（1.4:1，v/v）中在20℃至65℃下是熱力學最穩定形式。

[表2-11]競爭性漿液結果

起始形式	實驗ID	溶劑	溫度（℃）	固體形式
A～E型二酮外消旋物	1-16-B1	2-MeTHF/正庚烷（1.4:1, v/v）	20	C型二酮外消旋物
	1-16-B2		30	C型二酮外消旋物
	1-16-B3		40	C型二酮外消旋物
	1-16-B4		50	C型二酮外消旋物
	1-16-B5		60	C型二酮外消旋物
	1-16-B6		65	C型二酮外消旋物

3.2 對二酮共晶體的製備

3.2.1 小規模

【0283】在65℃下將2 g對二酮及1 g DBTA溶於18 mL 2-MeTHF中，得到幾乎澄清的溶液。經1 h將18 mL庚烷添加到此溶液中。經4 h將溶液冷卻至20℃，並老化過夜。使用吹氣將溶液在室溫下蒸發約1 h，並且獲得淡黃色油狀糊狀物。將另外54 mL庚烷添加到混合物中，伴隨攪拌2 h。將懸浮液過濾。將固體樣本指定為810465-16-A。

3.2.2 大規模

【0284】在65℃下將10 g對二酮及5 g DBTA溶解在100 mL 2-MeTHF中。用0.45μm PTFE過濾器過濾溶液，並且獲得澄清溶液。將澄清溶液逐滴添加至400 mL庚烷的懸浮液中，該懸浮液含有第一次運行所

產生的約1 g種子（810465-16-A）。將懸浮液在室溫下保持攪拌5 h，然後分離。產生約10 g對二酮共晶體（810465-20-A），產率為約66%。

4 儀器與方法

4.1 XRPD

【0285】對於XRPD分析，在反射模式下使用了PANalytical X射線粉末衍射儀。表4-1中列出了使用的XRPD參數。

[表4-1]XRPD測試的參數

參數	PANalytical	PANalytical	PANalytical
模式	Empyrean	X' Pert^3	X' Pert^3
X射線波長	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1強度比：0.50	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1強度比：0.50	Cu, kα Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1強度比：0.50
X射線管設置	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
發散狹縫	自動	1/8°	固定的1/8°
掃描模式	連續	連續	連續
掃描範圍（°2TH）	3°-40°	3°-40°	3°-40°
掃描步進時間（s）	17.8	46.7	18.9
步長（°2TH）	0.0167	0.0263	0.0131
測試時間	5 min 30 s	5 min 04 s	4 min 15 s

4.2 TGA及DSC

【0286】使用來自TA儀器的TA Discovery 550、Q500及Q5000 TGA收集TGA資料。使用來自TA儀器的Q500、Q5000及Discovery 2500 DSC進行DSC。表4-2中列出了使用的詳細參數。

[表4-2]TGA及DSC測試的參數

參數	TGA	DSC
方法	上升	上升
樣本盤	鋁，開口	鋁，捲曲
溫度	室溫 – 350 ℃	25 ℃ - 300 ℃
加熱速率	10 ℃/min	10 ℃/min
吹掃氣體	N_2	N_2

4.3 HPLC

【0287】利用安捷倫1100/1260 HPLC來測試溶解度，詳細方法列於表4-3中。

[表4-3]用於溶解度測試的HPLC方法

HPLC	配備DAD偵測器的安捷倫1100
柱	CHIRALPAK IC-3, 4.6x100 mm, 3 um
流動相	A：正庚烷
	B：MeOH/EtOH（1 : 1，v/v）
等度溶離	A:B=75:25, 60:40
執行時間	10.0 min
後執行時間	0.0 min
流速	1.0 mL/min
注射體積	5 μL
偵測器波長	UV 215 nm
柱溫	40 ℃
取樣器溫度	室溫
稀釋劑	EtOH

[表4-4] 用於溶解度測試的HPLC方法（DBTA）

HPLC	配備DAD偵測器的安捷倫1260
柱	安捷倫ZORBAX 300SB-C3, 150 × 4.6 mm, 3.5 μm
流動相	A：在H_2O中的0.05% TFA
	B：在ACN中的0.05% TFA
等度溶離	A:B=65:35
執行時間	5.0 min
後執行時間	0.0 min
流速	0.6 mL/min
注射體積	5 μL
偵測器波長	UV 215 nm
柱溫	40 ℃
取樣器溫度	室溫
稀釋劑	EtOH

4.4 ^{1}H NMR

【0288】使用DMSO-d_6作為溶劑，在Bruker 400M NMR光譜儀上

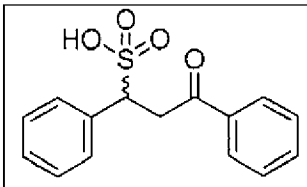
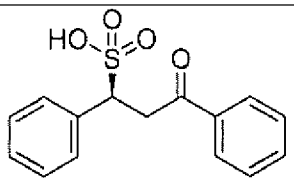
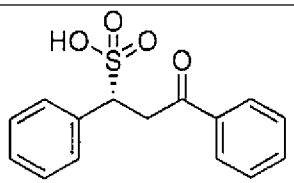
收集^{1}H NMR譜圖。

4.5 PLM

【0289】 在室溫下在Nikon DS-Fi2立式顯微鏡上捕獲偏光顯微鏡圖片。

用1,3-二苯基-3-側氧基丙磺酸11b另外篩選化合物5。

【0290】 由於化合物**5**中吡啶部分的鹼性低，並且使用標準的篩選設置在形成結晶鹽方面有限的『命中』，因此選擇它來在0.06 mmol規模下用1,3-二苯基-3-側氧基丙磺酸11b篩選外消旋化合物4。

 **11-RAC**	 **11a** (+)-鏡像異構物	 **11b** (-)-鏡像異構物

【0291】 外消旋化合物5的克級拆分：在250 mL圓底燒瓶中充入在200 mL EtOH:AcOH（90：10 v：v））中的2.0 g外消旋化合物4（5.7 mmol，1.0當量）。材料已經溶解後，將832 mg磺酸11b（2.9 mmol，0.5當量）添加到溶液中。將該澄清溶液以800 rpm的攪拌速度攪拌15小時。形成白色沈澱，將其從母液中分離出來。將分離出的鹽懸浮在CH_2Cl_2中，使用分液漏斗用濃$NaHCO_3$水溶液對其進行處理。分離有機層，並將鹼性水層用CH_2Cl_2（2x）萃取。合併有機層並經Na_2SO_3乾燥。蒸發溶劑得到415 mg （間）-5（96% ee）（參見圖6-1）。

【0292】 將澄清母液蒸發至乾燥。將黃色油狀材料溶解在CH_2Cl_2中，並使用分液漏斗用濃$NaHCO_3$水溶液進行處理。分離有機層，並將鹼性水層用CH_2Cl_2（2x）萃取。合併有機層並經Na_2SO_3乾燥。蒸發溶劑得到1579 mg 5（在（對）-阻轉異構物中為23% ee；圖6-2）。

間二酮DBTA共晶體的多晶型篩選

5 間二酮DBTA共晶體的晶體形式的表徵

【0293】 使用漿液轉化、緩慢蒸發、緩慢冷卻、添加反溶劑、蒸氣擴散、溫度循環及濕磨的方法在100種條件下建立間二酮的多晶型篩選實驗。從篩選共獲得17種晶體形式（A～Q型）。形式關係如圖4-1所示。表5-1中提供了詳細的表徵資料，並且圖5-1中顯示了XRPD圖的疊加圖。固態表徵結果表明G型係水合物，而其他類型係溶劑化物。

5.1 儀器與方法

5.1.1 XRPD

【0294】 使用Panalytical X'Pert^{3}粉末XRPD在Si零背景支持器上進行XRPD。相對於Panalytical Si參考標準盤校準2θ位置。表5-a中列出了使用的參數。

[表5-a] 用於XRPD測試的參數

參數	反射模式
X射線波長	Cu, kα Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426, Kα2/Kα1強度比：0.50
X射線管設置	45 kV, 40 mA
發散狹縫	固定的1/8°
掃描模式	連續
掃描範圍 （° 2TH）	3-40
掃描步進時間[s]	18.87
步長 （° 2TH）	0.0131
測試時間	4 min 15 s

5.1.2 TGA/DSC

【0295】 使用來自TA儀器的TA Discovery 550 TGA收集TGA資

料。使用來自TA儀器的TA Q2000 DSC進行DSC。DSC用銦參考標準物校準，並且TGA使用鎳參考標準物校準。表5-b中列出了使用的詳細參數。

[表5-b] 用於TGA及DSC測試的參數

參數	TGA	DSC
方法	上升	上升
樣本盤	鉑，開口	鋁，捲曲
溫度	室溫-所需溫度	
加熱速率	10 ℃/min	
吹掃氣體	N_2	

5.2 多晶型篩選

【0296】在室溫下估計A型（3-05-A）的溶解度。將約2 mg固體添加到3 mL玻璃小瓶中。然後將表5-c中的溶劑逐步（50μL/50μL/200μL/700 μL）添加到小瓶中，直到固體溶解或總體積達到2 mL。表5-c中總結的結果用於在多晶型篩選中指導溶劑選擇。

【0297】使用不同的結晶或固體轉變方法進行多晶型篩選實驗。表5-c中總結了所利用的方法及所鑒定的晶型。

[表5-c] 起始材料（6010013-05-A）在室溫下的近似溶解度

溶劑	溶解度（mg/mL）	溶劑	溶解度（mg/mL）
MTBE	S < 3.1	丙酮	S > 52.0
H_2O	2.4 < S < 8.0	DMF	S > 40.0
正庚烷	3.0 < S < 10.0	苯甲醚	S > 40.0
甲苯	2.7 < S < 9.0	乙酸	S > 40.0
己烷	2.9 < S < 9.7	THF	S > 50.0
IPA	26.0 < S < 52.0	ACN	S > 46.0
2-MeTHF	24.0 < S < 48.0	CHCl3	S > 50.0
1,4-二噁烷	25.0 < S < 50.0	EtOAc	S > 72.0
n-BuOH	23.0 < S < 46.0	DMSO	S > 72.0
MIBK	38.0 < S < 76.0	MeOH	S > 78.0
BuOAc	S > 28.0	EtOH	S > 68.0
IPAc	S > 32.0	--	--

[表5-d] 多晶型篩選實驗總結

方法	實驗的編號	晶型
在室溫/5℃下的漿液	37	A ~ G型、J型、N型、N型
緩慢蒸發	16	A型、C型、D型、J型、K型、L型、N型、O型
緩慢冷卻	9	C型、J型、L型、O型
反溶劑添加	9	A型、C型、H型及I型
液體蒸氣擴散	5	L型、M型、Q型
固體蒸氣擴散	6	A型及M型
溫度循環	7	A型、G型、O型
濕磨	10	A型
總計	99	A~Q型

5.2.1 室溫下的漿液

【0298】在室溫下在不同的溶劑系統中進行漿液實驗。將約20 mg A型（3-05-A）懸浮在3-mL玻璃小瓶中的0.2 mL溶劑中。在室溫下將懸浮液磁力攪拌13天後，分離出剩餘的固體用於XRPD分析。表5-e中總結的結果表明獲得了A～D型及J型。

[表**5-e**] **室溫下漿液實驗的總結**

實驗ID	溶劑（v:v）	固體形式
3-07-A1	MTBE	B型
3-07-A2	H_2O	A型
3-07-A3	正庚烷	低結晶度
3-07-A4	甲苯	低結晶度
3-07-A5	己烷	A型
3-07-A6*	IPA	A型
3-07-A7*	2-MeTHF	B型
3-07-A8*	1,4-二噁烷	J型
3-07-A9	n-BuOH	低結晶度
3-07-A10*	MIBK	A型
3-07-A11	BuOAc	C型
3-07-A12	IPAc	D型
3-07-A13*	丙酮	非晶形
3-07-A14*	DMF	P型
3-07-A15	苯甲醚	E型
3-07-A16	THF/正庚烷（1：9）	低結晶度

實驗ID	溶劑（v:v）	固體形式
3-07-A17	2-MeTHF/正庚烷（1：9）	A型
3-07-A18	IPA/H2O（1：9）	A型
3-07-A19	IPAc/H2O（1：9）	F型
3-07-A20	n-BuOH/H2O（1：9）	A型
3-07-A21	n-BuOH/MTBE（1：9）	A型
3-07-A22	CHCl3/MTBE（1：9）	A型
3-07-A23*	MeOH/H2O（937：63, aw=0.2）	非晶形
3-07-A24*	MeOH/H2O（844：156, aw=0.4）	N型
3-07-A25*	MeOH/H2O（693：304, aw=0.6）	G型
3-07-A26	MeOH/H2O（569：431, aw=0.8）	G型

*：室溫下藉由緩慢蒸發獲得的固體

5.2.2 緩慢蒸發

【0299】在16種條件下進行緩慢蒸發實驗。簡而言之，將20 mg A型（3-05-A）溶解在20 mL玻璃小瓶中的0.2～0.8 mL溶劑中。若未實現溶解，則使用PTFE（孔徑為0.2 μm）過濾懸浮液，並將濾液用於以下步驟。目視澄清的溶液被具有5～10個針孔的Parafilm®覆蓋，並在室溫下蒸發。將分離出的固體用於XRPD分析。表5-f中總結的結果表明，獲得了A型、C型、D型、J型、K型、L型、N型、O型。

[表5-f] 緩慢蒸發實驗的總結

實驗ID	溶劑（v:v）	固體形式
3-08-A1	乙酸	非晶形
3-08-A2	THF	J型
3-08-A3	ACN	非晶形
3-08-A4	CHCl3	非晶形
3-08-A5	EtOAc	C型
3-08-A6	DMSO	非晶形
3-08-A7	MeOH	非晶形
3-08-A8	EtOH	N型

3-08-A9	1,4-二噁烷	J型
3-08-A10	n-BuOH	A型
3-08-A11	MIBK	O型
3-08-A12	BuOAc	C型
3-08-A13	IPAc	D型
3-08-A14	丙酮	K型
3-08-A15	DMF	凝膠
3-08-A16	2-MeTHF	L型

5.2.3 緩慢冷卻

【0300】 在9種溶劑系統中進行緩慢冷卻實驗。在室溫下，將約20 mg A型（3-05-A）懸浮在3 mL玻璃小瓶中的1 mL溶劑中。然後將懸浮液加熱至50℃，平衡兩小時，並使用PTFE膜（孔徑為0.20 μm）過濾。將濾液以0.1℃/min的速率緩慢冷卻至5℃。表5-g中總結的結果表明，觀察到C型、G型、J型、L型及O型。

[表5-g] 緩慢冷卻實驗的總結

實驗ID	**溶劑（v:v）**	**固體形式**
3-09-A1*	IPA	O型
3-09-A2	2-MeTHF	L型
3-09-A3*	1,4-二噁烷	J型
3-09-A4*	n-BuOH	L型
3-09-A5*	乙酸	G型 （低結晶度）
3-09-A6	THF	J型
3-09-A7*	ACN	非晶形
3-09-A8	CHCl3	低結晶度
3-09-A9*	EtOAc	C型

*：室溫下從蒸發獲得的固體。

5.2.4 反溶劑添加

【0301】 總共進行了9次反溶劑添加實驗。將約20 mg起始材料（3-05-A）溶解在0.2-1.4 mL溶劑中以獲得澄清溶液。磁力攪拌溶液，隨後逐步添加0.2 mL反溶劑直至出現沈澱或反溶劑的總量達到15.0 mL。分離獲

得的沈澱用於XRPD分析。表5-h中的結果顯示，獲得了A型、C型、H型及I型。

[表5-h] 反溶劑添加實驗的總結

實驗ID	溶劑	反溶劑	固體形式
3-10-A1*	H2O	丙酮	H型
3-10-A2		THF	非晶形
3-10-A3*		DMSO	I型
3-10-A4*	MTBE	EtOH	A型
3-10-A5*		CHCl3	A型
3-10-A6		EtOAc	A型
3-10-A7*	正庚烷	丙酮	C型
3-10-A8*		2-MeTHF	A型
3-10-A9*		IPAc	C型

*：室溫下從蒸發獲得的固體。

5.2.5 液體蒸氣擴散

【0302】 進行了五次液體蒸氣擴散實驗。將約20 mg起始材料（3-05-A）溶解在適當的溶劑中，以在3 mL小瓶中獲得澄清溶液。然後將此溶液放入裝有3 mL揮發性溶劑的20 mL小瓶中。用蓋將20 mL小瓶密封並保持在室溫下，以留出足夠的時間使有機蒸氣與溶液相互作用。分離沈澱用於XRPD分析。表5-i中總結的結果顯示，產生了L型、M型及Q型。

[表5-i] 液體蒸氣擴散實驗的總結

實驗ID	**溶劑**	**反溶劑**	**固體形式**
3-11-A1	MIBK	正庚烷	Q型
3-11-A2	EtOAc	IPA	M型
3-11-A3	THF	MTBE	L型
3-11-A4	2-MeTHF	正庚烷	L型
3-11-A5*	DMF	甲苯	凝膠

*：室溫下藉由蒸發獲得固體。

5.2.6 固體蒸氣擴散

【0303】 使用6種不同的溶劑進行固體蒸氣擴散實驗。稱取約10 mg

起始材料（3-05-A），放入3 mL小瓶中，然後將其放入裝有2 mL揮發性溶劑的20 mL小瓶中。將20 mL小瓶用蓋密封，並保持在室溫下7天，使溶劑蒸氣與樣本相互作用。藉由XRPD測試固體，表5-j中總結的結果顯示，產生了A型及M型。

[表5-j] 固體蒸氣擴散實驗的總結

實驗ID	溶劑	固體形式
3-12-A1	EtOH	M型
3-12-A2	MTBE	A型
3-12-A3	H2O	A型
3-12-A4	丙酮	非晶形
3-12-A5	2-MeTHF	A型
3-12-A6	IPAc	A型

5.2.7 溫度循環

【0304】 在7種溶劑系統中進行溫度循環實驗。在室溫下，將約20 mg起始材料（3-05-A）懸浮在3 mL玻璃小瓶中的1 mL溶劑中。然後將懸浮液加熱至50℃，平衡一小時，並且使用PTFE膜（孔徑為0.20 μm）過濾。將濾液以0.2℃/min的速率緩慢冷卻至5℃，並且然後以1℃/min的速率加熱至50℃。再重複一次該循環，並且然後以0.2℃/min的速率冷卻至5℃。在分離固體並使用XRPD分析該等固體之前，將樣本在5℃下儲存。表5-k中總結的結果表明，觀察到A型、G型及O型。

[表5-k] 溫度循環實驗的總結

實驗ID	溶劑（v:v）	固體形式
3-13-A1*	2-MeTHF	A型
3-13-A2*	MeOH	G型
3-13-A3*	MIBK	A型
3-13-A4*	ACN	非晶形
3-13-A5	CHCl3	低結晶度
3-13-A6*	甲苯	非晶形
3-13-A7*	IPA	O型

*：室溫下從蒸發獲得的固體。

5.2.8 5℃下的漿液

【0305】 在不同的溶劑系統中於5℃下進行了漿液實驗。將約20 mg起始材料（3-05-A）懸浮在3-mL玻璃小瓶中的0.2 mL溶劑中。將懸浮液在5℃下磁力攪拌7天後，將剩餘的固體分離出來，用於XRPD分析。表5-1中總結的結果表明，獲得了A型、C型～E型及J型。

[表5-l] 5℃下的漿液實驗的總結

實驗ID	溶劑（v:v）	固體形式
3-14-A1*	BuOAc	C型
3-14-A2*	IPAc	D型
3-14-A3*	丙酮	低結晶度
3-14-A4*	DMF	凝膠
3-14-A5	苯甲醚	E型
3-14-A6*	2MeTHF	A型
3-14-A7*	ACN	低結晶度
3-14-A8*	CHCl3	低結晶度
3-14-A9*	EtOAc	低結晶度
3-14-A10*	MeOH	C型
3-14-A11*	THF	J型

*：室溫下從蒸發獲得的固體。

5.2.9 濕磨

【0306】 在五種條件下進行濕磨實驗。簡而言之，將10 mg A型（3-05-A）放入研缽中，並在約20 μL溶劑中研磨5 min。將分離出的固體用於XRPD分析。表5-m中總結的結果表明獲得了A型。

[表5-m] 濕磨實驗的總結

實驗ID	溶劑（v：v）	固體形式
3-15-A1	MTBE	非晶形
3-15-A2	H_2O	非晶形
3-15-A3	正庚烷	非晶形
3-15-A4	甲苯	非晶形
3-15-A5	己烷	非晶形
3-15-A6	IPA	非晶形
3-15-A7	2-MeTHF	A型（低結晶度）
3-15-A8	1,4-二噁烷	A型

3-15-A9	n-BuOH	非晶形
3-15-A10	MIBK	非晶形

[表5-1]間二酮DBTA共晶體形式的表徵

晶體形式（批號）	製備條件	TGA中的重量損失（%）	DSC吸熱（峰，℃）	形式ID
A型（3-05-A）	用DBTA（2-MeTHF）的經典拆分	高達125℃時為7.31	109.4 120.0	2-MeTHF溶劑化物
B型（3-07-A1）	室溫下的漿液（MTBE）	高達125℃時為7.21	115.7	MTBE溶劑化物
C型（3-08-A5）	緩慢蒸發（EtOAc）	高達125℃時為7.99	92.7 116.4	EtOAc溶劑化物
D型（3-07-A12）	室溫下的漿液（IPAc）	高達130℃時為7.51。	75.4, 110.5, 148.0, 116.6, 265.9（放熱）。	IPAc溶劑化物
E型（3-07-A15）	室溫下的漿液（苯甲醚）	高達125℃時為8.63	103.8 119.0	苯甲醚溶劑化物
F型（3-07-A19）	室溫下的漿液IPAc/H_2O（v:v 1:9）	高達130℃時為6.2	86.5, 107.9	IPAc溶劑化物
G型（3-07-A26）	室溫下的漿液（MeOH/H_2O aw=0.8）	高達100℃時為6.44	86.0 127.2 133.1	水合物
H型（3-10-A1）	反溶劑（丙酮/H_2O）	高達130℃時為3.58	107.6	丙酮溶劑化物
I型（3-10-A3）	反溶劑（DMSO/H_2O）	高達150℃時為7.26	128.9	DMSO溶劑化物
J型（3-08-A2）	緩慢蒸發（THF）	125℃時為7.27%	115.7	THF溶劑化物
K型（3-08-A14）	緩慢蒸發（丙酮）	高達150℃時為5.71	96.7, 119.8 147.4 157.4℃（放熱）。	丙酮溶劑化物
L型（3-11-A4）	液體蒸氣擴散（2-MeTHF/正庚烷）	高達130℃時為7.94	126.2	2-MeTHF溶劑化物
M型（3-11-A2）	液體蒸氣擴散（EtOAc/IPA）	高達150℃時為3.73	122.6	IPA溶劑化物
N型（3-08-A8）	緩慢蒸發（EtOH）	高達150℃時為4.08	85.4, 126.5 150.9	EtOH溶劑化物
O型（3-08-A11）	緩慢蒸發（MIBK）	高達130℃時為2.03	106.2, 151.2	MIBK溶劑化物
P型（3-07-A14）	緩慢蒸發（DMF）	高達130℃時為8.33	89.9	DMF溶劑化物

Q型（3-11-A1）	液體蒸氣擴散（MIBK/正庚烷）	高達120℃時為6.00	92.9, 148.9, 170.0	MIBK溶劑化物

5.3 A型

【0307】A型（3-05-A）由客戶提供。圖5-4中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-5中的TGA及DSC資料所示，高達125℃時，重量損失了7.3%，在109.4及120.0℃（峰值）下觀察到兩個吸熱峰。如圖5-6所示，在^{1}H NMR譜圖中證實2-MeTHF的存在。基於結果，A型被認為係2-MeTHF溶劑化物。

5.4 B型

【0308】在室溫下藉由A型在MTBE中的漿液獲得B型樣本（3-07-A1）。圖5-7中顯示的XRPD圖表明為結晶。如圖5-10中的TGA及DSC資料所示，高達125℃時，重量損失了7.2%，並且在115.7℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-9所示，在^{1}H NMR譜圖中證實MTBE的存在。基於結果，B型可能是MTBE溶劑化物。

5.5 C型

【0309】藉由在室溫下在EtOAc中緩慢蒸發來獲得C型樣本（3-08-A5）。圖5-10中顯示的XRPD圖表明為結晶。圖5-11中顯示的TGA及DSC資料表明，高達125℃時，重量損失了8.0%，並且在92.7℃及116.4℃（峰值）下有兩個吸熱峰。如圖5-12所示，在^{1}H NMR譜圖中證實EtOAc的存在。基於結果，C型可能是EtOAc溶劑化物。

5.6 D型

【0310】藉由在室溫下A型在IPAc中的漿液獲得D型（3-07-A12）。圖5-13中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-14中的TGA及DSC資料所示，高達130℃時，重量損失了7.5%，並且在75.4℃、110.5℃、148.0℃

及116.6℃（峰值）下有吸熱峰，並且在265.9℃下觀察到放熱峰。如圖5-15所示，在^{1}H NMR譜圖中證實IPAc的存在。基於結果，D型可能是IPAc溶劑化物。

5.7 E型

【0311】藉由在室溫下A型在苯甲醚中的漿液獲得E型（3-07-A15）。圖5-16中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-17中的TGA及DSC資料所示，高達125℃時，重量損失了8.6%，並且在103.8℃及119.0℃（峰值）下觀察到兩個吸熱峰。如圖5-18所示，在^{1}H NMR譜圖中證實IPAc的存在。基於結果，E型可能是苯甲醚溶劑化物。

5.8 F型

【0312】在室溫下藉由A型在IPAc/H_2O（v：v 1:9）中的漿液獲得F型（3-07-A19）。圖5-19中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-20中的TGA及DSC資料所示，高達130℃時，重量損失了6.2%，並且在86.5℃及107.9℃（峰值）下觀察到兩個吸熱峰。如圖5-18所示，在^{1}H NMR譜圖中證實IPAc的存在。基於結果，F型可能是IPAc溶劑化物。

5.9 G型

【0313】在室溫下藉由A型在MeOH/H_2O （aw=0.8）中的漿液獲得G型（3-07-A26）。圖5-22中顯示的XRPD結果表明為結晶狀態。如圖5-23中的TGA及DSC資料所示，高達100℃時，重量損失了6.4%，並且在86.0℃、127.2℃及133.1℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-24所示，在溶液^{1}HNMR譜圖中未觀察到MeOH或MeTHF信號。基於結果，G型可能是水合物。

5.10 H型

【0314】 使用丙酮/H_2O藉由反溶劑添加獲得H型（3-10-A1）。圖5-25中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-26中的TGA及DSC資料所示，高達130℃時，重量損失了3.6%，並且在107.6℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-27所示，在^{1}H NMR譜圖中證實丙酮的存在。基於結果，H型可能是丙酮溶劑化物。

5.11 I型

【0315】 使用DMSO/H_2O藉由反溶劑添加獲得I型（3-10-A3）。圖5-28中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-29中的TGA及DSC資料所示，高達150℃時，重量損失了7.3%，並且在128.9℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-30所示，在^{1}H NMR譜圖中證實DMSO的存在。基於結果，I型可能是DMSO溶劑化物。

5.12 J型

【0316】 藉由在THF中緩慢蒸發獲得J型（3-08-A2）。圖5-31中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-32中的TGA及DSC資料所示，高達125℃時，重量損失了7.3%，並且在115.7℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-33所示，在^{1}H NMR譜圖中證實THF的存在。基於結果，J型可能是THF溶劑化物。

5.13 K型

【0317】 藉由在丙酮中緩慢蒸發獲得K型（3-08-A14）。圖5-34中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-35中的TGA及DSC資料所示，高達150℃時，重量損失了5.7%，並且在96.7℃、119.8℃及147.4℃（峰值）下觀察到吸熱峰，並且在157.4℃（峰值）下觀察到放熱峰。如圖5-36所示，在^{1}H NMR譜圖中證實丙酮的存在。基於結果，K型可能是丙酮溶劑

化物。

5.14 L型

【0318】 藉由在2-MeTHF/正庚烷中的液體蒸氣擴散獲得L型（3-11-A4）。圖5-37中顯示的XRPD結果表明具有較佳的取向的結晶。如圖5-38中的TGA及DSC資料所示，高達130℃時，重量損失了7.9%，並且在126.2℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-39所示，在^{1}H NMR譜圖中證實丙酮的存在，而沒有觀察到正庚烷信號。基於結果，L型可能是2-MeTHF溶劑化物。

5.15 M型

【0319】 從在EtOAc/IPA中的液體蒸氣擴散獲得M型（3-11-A2）。圖5-40中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-41中的TGA及DSC資料所示，高達150℃時，重量損失了3.7%，並且在122.6℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-42所示，在^{1}H NMR中證實IPA的存在，而沒有觀察到EtOAc信號。基於結果，M型可能是IPA溶劑化物。

5.16 N型

【0320】 藉由在EtOH中緩慢蒸發獲得N型（3-08-A8）。圖5-43中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-44中的TGA及DSC資料所示，高達150℃時，重量損失了4.1%，並且在85.4℃、126.5℃及150.9℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-45所示，在^{1}H NMR譜圖中證實EtOH的存在。基於結果，N型可能是EtOH溶劑化物。

5.17 O型

【0321】 藉由在MIBK中的緩慢蒸發獲得O型（3-08-A11）。圖5-46中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-47中的TGA及DSC資料所示，高

達130℃時，重量損失了2.0%，並且在106.2℃及151.2℃（峰值）下觀察到兩個吸熱峰。如圖5-48所示，在^{1}H NMR譜圖中證實MIBK的存在。基於結果，O型可能是MIBK溶劑化物。

5.18 P型

【0322】 藉由在DMF中的緩慢蒸發獲得P型（3-07-A14）。圖5-49中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-50中的TGA及DSC資料所示，高達130℃時，重量損失了8.3%，並且在89.9℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-51所示，在^{1}H NMR譜圖中證實DMF的存在。基於結果，P型可能是DMF溶劑化物。

5.19 Q型

【0323】 藉由在MIBK/正庚烷中的液體蒸氣擴散獲得Q型（3-11-A1）。圖5-52中顯示的XRPD結果表明為結晶。如圖5-53中的TGA及DSC資料所示，高達120℃時，重量損失了6.0%，並且在92.9℃、148.9℃及170.0℃（峰值）下觀察到吸熱峰。如圖5-54所示，在^{1}H NMR譜圖中證實MIBK的存在，並未觀察到正庚烷信號。基於結果，Q型可能是MIBK溶劑化物。

6.組成物4a的晶體資料及實驗

【0324】 **實驗。**按原樣使用（**組成物4a**）的單一無色片狀晶體。選擇適合的晶體（0.28 × 0.18 × 0.09） mm^3，並將其與巴拉東油（paratone oil）一起安裝在Bruker APEX-II CCD衍射儀上的尼龍環上。在資料收集期間，使晶體保持在T = 173(2) K。使用**Olex2**（Dolomanov等人，2009），藉由XT（Sheldrick, 2015）結構求解程式，使用固有相求解方法對結構進行求解。使用最小二乘最小化對模型進行**XL**版本（Sheldrick，

2008）改善。

【0325】 晶體資料。$C_{65}H_{72}Cl_2F_2N_8O_{15}$, M_r = 1314.20, 三斜晶系, $P1$ （No. 1）, a = 11.5683（10） Å, b = 11.6705（10） Å, c = 13.9593（12） Å, α = 68.1780（10）°, β = 69.4150（10）°, γ = 87.7760（10）°, V = 1628.7（2） Å^3, T = 173（2） K, Z = 1, Z' = 1, μ（MoK$_\alpha$） = 0.178, 量測到26758次反射, 11949次唯一反射（R_{int} = 0.0528）用於所有計算。最終的wR_2為0.2465（所有資料），並且R_1為0.0835 （I > 2（I））。p

[表6-2]：組成物4A的分數原子座標（×10^4）及等效各向同性位移參數（Å^2 × 10^3）。U_{eq}定義為正交U_{ij}的跡線的1/3。

原子	x	y	z	U_{eq}
O1C	5607（5）	3451（5）	6493（5）	44.9（14）
O2C	6723（6）	4580（6）	6921（5）	49.9（15）
O3C	3704（5）	3216（6）	5826（5）	45.6（14）
O4C	2800（6）	3841（6）	4560（6）	55.9（16）
O5C	3369（5）	5630（6）	6567（5）	50.2（15）
O6C	3636（5）	3990（6）	7917（5）	50.8（15）
O7C	5703（6）	2984（7）	4257（5）	55.4（16）
O8C	6595（5）	4867（6）	3832（5）	49.1（15）
C1C	5032（7）	4527（8）	6031（7）	41（2）
C2C	4615（7）	4267（8）	5203（7）	39.1（19）
C3C	3928（8）	4667（8）	6968（7）	42（2）
C4C	5705（8）	3954（9）	4361（7）	42（2）
C5C	6393（8）	3601（8）	6961（7）	42（2）
C6C	6820（9）	2403（8）	7493（8）	49（2）
C7C	7721（15）	2378（12）	7941（13）	98（3）
C8C	8179（15）	1311（13）	8410（13）	94（3）
C9C	7697（17）	223（14）	8497（14）	107（5）
C10C	6708（16）	185（12）	8178（13）	98（3）
C11C	6265（15）	1303（12）	7665（13）	94（3）
C12C	2953（8）	3028（9）	5341（7）	44（2）
C13C	2359（9）	1762（9）	5860（8）	54（2）
C14C	1223（9）	1501（10）	5822（8）	56（2）
C15C	671（11）	300（12）	6312（10）	75（3）

原子	x	y	z	U_{eq}
C16C	1261（14）	-658（13）	6805（13）	98（5）
C17C	2446（14）	-407（13）	6720（13）	97（4）
C18C	2954（13）	800（12）	6325（12）	87（4）
Cl1B	6935（2）	1601（2）	11106（2）	66.0（7）
F1B	4643（5）	1859（6）	10647（5）	66.7（16）
O1B	8509（6）	7968（6）	7303（6）	58.0（17）
O2B	4575（6）	6378（7）	8234（6）	66.1（19）
N1B	7896（6）	6005（6）	8607（6）	40.4（16）
N2B	7345（6）	3931（7）	9798（6）	42.2（17）
N3B	6567（7）	7139（7）	7745（6）	49.2（18）
N4B	11242（6）	5811（7）	8040（6）	47.4（18）
C1B	7710（8）	7096（9）	7832（8）	48（2）
C2B	7030（8）	4974（8）	9152（6）	40（2）
C3B	6537（8）	2952（9）	10275（7）	47（2）
C4B	5411（8）	2909（8）	10151（7）	47（2）
C5B	5070（8）	3977（10）	9543（7）	49（2）
C6B	5884（8）	5054（9）	9031（7）	44（2）
C7B	5584（8）	6210（9）	8328（8）	50（2）
C8B	9103（7）	5996（7）	8717（7）	41（2）
C9B	9205（8）	6331（8）	9550（7）	43（2）
C10B	10370（9）	6393（9）	9588（7）	49（2）
C11B	11350（8）	6131（8）	8840（7）	44（2）
C12B	10113（7）	5734（7）	7981（7）	38.9（19）
C13B	8078（9）	6634（9）	10360（8）	55（2）
C14B	10040（9）	5292（9）	7127（8）	54（2）
C15B	10546（10）	4041（10）	7234（10）	65（3）
C16B	10688（11）	6301（12）	5939（9）	73（3）
Cl1A	11316（3）	-588（3）	4003（3）	82.7（9）
F1A	13799（6）	-251（6）	4033（5）	77.9（18）
O1A	12158（6）	6025（6）	1115（6）	57.3（17）
O2A	15430（6）	4363（7）	1981（6）	63.4（18）
N1A	11949（6）	3944（6）	2039（6）	38.9（16）
N2A	11735（7）	1804（7）	3004（6）	48.6（19）
N3A	13776（6）	5170（7）	1580（6）	45.5（18）
N4A	8608（6）	4153（7）	2689（6）	46.4（18）
C1A	12607（8）	5110（9）	1551（7）	47（2）
C2A	12449（7）	2876（8）	2555（7）	40（2）

原子	x	y	z	U_{eq}
C3A	12216（10）	797（10）	3464（8）	56（2）
C4A	13389（10）	813（9）	3546（8）	56（3）
C5A	14083（9）	1886（10）	3114（8）	54（2）
C6A	13638（8）	2995（8）	2564（7）	44（2）
C7A	14365（8）	4199（9）	2043（8）	48（2）
C8A	10709（7）	3834（8）	2039（6）	37.4（19）
C9A	10540（8）	3371（9）	1305（8）	47（2）
C10A	9326（8）	3313（8）	1314（7）	47（2）
C11A	8421（8）	3689（8）	2008（7）	45（2）
C12A	9733（7）	4227（7）	2738（7）	39.4（19）
C13A	11568（8）	2995（10）	522（8）	55（2）
C14A	9890（8）	4703（9）	3549（7）	50（2）
C15A	9619（11）	6056（11）	3255（11）	71（3）
C16A	9045（10）	3875（11）	4734（8）	64（3）
O3S	355（10）	1070（10）	9718（9）	116（3）
C11S	-300（40）	-220（40）	11630（40）	142（14）
C11T	-1050（40）	-700（50）	11410（40）	190（20）
C12S	160（30）	-310（30）	10410（20）	180（9）
C13S	1360（40）	-510（50）	10600（40）	151（11）
C13T	1220（40）	-820（40）	9990（40）	151（11）
C14S	2240（20）	280（20）	9240（20）	155（8）
C15S	1510（20）	1150（20）	8834（18）	139（7）
O2S	6461（8）	-721（8）	5995（7）	83（2）
C6S	5780（20）	-1920（20）	5275（19）	145（7）
C7S	6000（20）	-720（20）	5170（20）	155（8）
C8S	7200（30）	-180（30）	4150（30）	241（15）
C9S	7990（20）	670（20）	4390（20）	153（7）
C10S	7490（30）	340（30）	5490（30）	202（11）
O1S	4966（9）	7468（9）	1097（8）	99（3）
C1S	5930（20）	8160（20）	2110（20）	176（9）
C2S	5018（15）	7306（16）	2147（14）	105（5）
C3S	3770（20）	7280（20）	2920（20）	146（7）
C4S	3200（30）	8270（30）	2170（30）	207（12）
C5S	4180（20）	8430（20）	990（20）	162（8）

[表6-3]：各向異性位移參數（$\times 10^4$）**組成物4A**。各向異性位移因子指數採用以下形式：$-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \ldots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1C	37（3）	57（4）	52（3）	-27（3）	-25（3）	9（3）
O2C	47（4）	54（4）	52（4）	-21（3）	-21（3）	4（3）
O3C	33（3）	63（4）	39（3）	-21（3）	-10（3）	-3（3）
O4C	52（4）	68（4）	53（4）	-20（4）	-26（3）	1（3）
O5C	34（3）	56（4）	53（4）	-19（3）	-11（3）	9（3）
O6C	44（3）	71（4）	35（4）	-21（3）	-11（3）	3（3）
O7C	46（4）	71（5）	56（4）	-34（4）	-15（3）	3（3）
O8C	33（3）	56（4）	55（4）	-22（3）	-11（3）	7（3）
C1C	31（4）	48（5）	47（5）	-20（4）	-14（4）	1（4）
C2C	35（5）	42（5）	41（5）	-16（4）	-14（4）	2（4）
C3C	37（5）	52（5）	39（5）	-21（4）	-14（4）	2（4）
C4C	36（5）	51（5）	45（5）	-17（4）	-22（4）	6（4）
C5C	40（5）	48（5）	35（4）	-16（4）	-11（4）	5（4）
C6C	58（6）	45（5）	51（5）	-22（4）	-26（5）	10（4）
C7C	141（9）	68（6）	117（8）	-37（6）	-85（8）	23（6）
C8C	124（9）	77（6）	120（8）	-41（6）	-86（7）	41（6）
C9C	155（14）	87（10）	133（13）	-53（9）	-107（12）	68（10）
C10C	141（9）	68（6）	117（8）	-37（6）	-85（8）	23（6）
C11C	124（9）	77（6）	120（8）	-41（6）	-86（7）	41（6）
C12C	35（5）	65（6）	38（5）	-26（5）	-15（4）	3（4）
C13C	50（6）	59（6）	56（6）	-23（5）	-23（5）	6（5）
C14C	47（6）	71（7）	58（6）	-31（5）	-22（5）	1（5）
C15C	54（6）	101（10）	73（8）	-34（7）	-22（6）	-21（6）
C16C	96（10）	81（9）	114（11）	-3（8）	-67（9）	-27（8）
C17C	98（10）	73（8）	110（11）	-10（8）	-51（9）	-2（7）
C18C	88（9）	77（8）	102（10）	-20（7）	-56（8）	-9（7）
Cl1B	67.9（16）	57.4（14）	64.2（16）	-10.1（12）	-27.3（13）	-6.4（12）
F1B	67（4）	76（4）	55（3）	-19（3）	-22（3）	-23（3）
O1B	41（4）	55（4）	71（4）	-12（3）	-23（3）	-6（3）
O2B	36（4）	89（5）	78（5）	-31（4）	-28（3）	11（3）
N1B	23（3）	42（4）	51（4）	-12（3）	-13（3）	-6（3）
N2B	33（4）	54（5）	35（4）	-14（3）	-10（3）	-5（3）
N3B	40（4）	58（5）	48（4）	-12（4）	-23（4）	2（4）
N4B	35（4）	47（4）	59（5）	-17（4）	-18（4）	7（3）
C1B	38（5）	55（6）	58（6）	-27（5）	-22（4）	9（5）
C2B	37（5）	53（5）	27（4）	-15（4）	-9（4）	1（4）
C3B	46（5）	55（6）	40（5）	-19（4）	-14（4）	6（4）
C4B	49（5）	54（6）	36（5）	-16（4）	-14（4）	-12（4）
C5B	29（5）	83（7）	35（5）	-25（5）	-9（4）	-6（5）

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C6B	32（5）	64（6）	37（5）	-21（4）	-10（4）	-8（4）
C7B	38（5）	67（6）	50（5）	-23（5）	-19（4）	3（4）
C8B	34（5）	43（5）	48（5）	-15（4）	-19（4）	2（4）
C9B	39（5）	51（5）	42（5）	-22（4）	-12（4）	1（4）
C10B	49（6）	59（6）	42（5）	-20（4）	-20（4）	10（4）
C11B	42（5）	50（5）	46（5）	-17（4）	-23（4）	4（4）
C12B	28（4）	42（5）	47（5）	-17（4）	-14（4）	2（3）
C13B	44（5）	62（6）	52（6）	-25（5）	-8（4）	7（5）
C14B	40（5）	62（6）	61（6）	-26（5）	-18（5）	0（4）
C15B	52（6）	72（7）	89（8）	-52（6）	-22（6）	7（5）
C16B	66（7）	99（9）	50（6）	-23（6）	-21（5）	-10（6）
Cl1A	84（2）	60.8（16）	85（2）	-4.6（15）	-34.1（16）	-3.2（14）
F1A	89（5）	73（4）	76（4）	-21（3）	-45（4）	31（3）
O1A	45（4）	60（4）	64（4）	-17（4）	-23（3）	1（3）
O2A	42（4）	87（5）	76（5）	-38（4）	-33（3）	8（3）
N1A	26（3）	53（4）	37（4）	-16（3）	-12（3）	1（3）
N2A	41（4）	59（5）	37（4）	-13（4）	-9（3）	0（4）
N3A	31（4）	58（4）	51（4）	-27（4）	-12（3）	-4（3）
N4A	36（4）	59（5）	40（4）	-16（4）	-12（3）	1（3）
C1A	44（5）	57（6）	41（5）	-21（4）	-16（4）	2（5）
C2A	30（4）	65（6）	33（4）	-26（4）	-13（4）	12（4）
C3A	61（6）	65（6）	48（6）	-20（5）	-28（5）	6（5）
C4A	57（6）	55（6）	60（6）	-29（5）	-19（5）	18（5）
C5A	54（6）	79（7）	48（5）	-36（5）	-27（5）	18（5）
C6A	34（5）	59（6）	45（5）	-26（4）	-15（4）	13（4）
C7A	35（5）	72（6）	47（5）	-34（5）	-13（4）	5（5）
C8A	32（4）	46（5）	30（4）	-10（4）	-12（4）	6（4）
C9A	33（5）	61（6）	48（5）	-18（4）	-16（4）	5（4）
C10A	38（5）	59（6）	46（5）	-17（4）	-18（4）	-5（4）
C11A	30（5）	59（6）	38（5）	-14（4）	-8（4）	-1（4）
C12A	31（4）	47（5）	34（4）	-9（4）	-10（4）	3（4）
C13A	39（5）	91（7）	41（5）	-34（5）	-10（4）	12（5）
C14A	36（5）	73（6）	46（5）	-31（5）	-12（4）	5（4）
C15A	64（7）	81（8）	78（8）	-44（6）	-22（6）	6（6）
C16A	58（6）	96（8）	39（5）	-21（5）	-25（5）	16（6）
O3S	113（8）	120（8）	98（7）	-25（6）	-37（6）	19（7）

[表6-3]：組成物4A的鍵長（單位為Å）。

原子	原子	長度/Å
O1C	C1C	1.439（10）
O1C	C5C	1.341（10）
O2C	C5C	1.194（10）
O3C	C2C	1.427（10）
O3C	C12C	1.341（10）
O4C	C12C	1.215（11）
O5C	C3C	1.313（10）
O6C	C3C	1.193（10）
O7C	C4C	1.194（10）
O8C	C4C	1.306（10）
C1C	C2C	1.525（11）
C1C	C3C	1.528（12）
C2C	C4C	1.532（12）
C5C	C6C	1.478（13）
C6C	C7C	1.386（16）
C6C	C11C	1.358（16）
C7C	C8C	1.358（17）
C8C	C9C	1.35（2）
C9C	C10C	1.373（19）
C10C	C11C	1.411（17）
C12C	C13C	1.454（14）
C13C	C14C	1.384（13）
C13C	C18C	1.366（16）
C14C	C15C	1.375（15）
C15C	C16C	1.375（18）
C16C	C17C	1.368（19）
C17C	C18C	1.375（18）
Cl1B	C3B	1.732（10）

原子	原子	長度/Å
F1B	C4B	1.339（10）
O1B	C1B	1.212（11）
O2B	C7B	1.221（11）
N1B	C1B	1.398（12）
N1B	C2B	1.381（10）
N1B	C8B	1.458（10）
N2B	C2B	1.344（11）
N2B	C3B	1.305（11）
N3B	C1B	1.367（11）
N3B	C7B	1.385（12）
N4B	C11B	1.346（11）
N4B	C12B	1.346（10）
C2B	C6B	1.391（12）
C3B	C4B	1.378（13）
C4B	C5B	1.357（13）
C5B	C6B	1.389（12）
C6B	C7B	1.456（14）
C8B	C9B	1.400（12）
C8B	C12B	1.369（12）
C9B	C10B	1.372（12）
C9B	C13B	1.526（13）
C10B	C11B	1.359（13）
C12B	C14B	1.492（13）
C14B	C15B	1.526（14）
C14B	C16B	1.562（15）
Cl1A	C3A	1.714（11）
F1A	C4A	1.336（11）
O1A	C1A	1.216（11）

原子	原子	長度/Å
O2A	C7A	1.223（11）
N1A	C1A	1.386（11）
N1A	C2A	1.405（11）
N1A	C8A	1.446（10）
N2A	C2A	1.331（11）
N2A	C3A	1.321（12）
N3A	C1A	1.373（12）
N3A	C7A	1.368（12）
N4A	C11A	1.335（11）
N4A	C12A	1.335（11）
C2A	C6A	1.394（12）
C3A	C4A	1.402（14）
C4A	C5A	1.324（14）
C5A	C6A	1.419（13）
C6A	C7A	1.453（13）
C8A	C9A	1.393（12）
C8A	C12A	1.398（12）
C9A	C10A	1.405（12）
C9A	C13A	1.485（13）
C10A	C11A	1.339（13）
C12A	C14A	1.497（12）
C14A	C15A	1.527（16）
C14A	C16A	1.541（14）
O3S	C12S	1.51（3）
O3S	C15S	1.44（2）
C11S	C12S	1.64（5）
C11T	C12S	1.51（3）
C12S	C13S	1.49（5）
C12S	C13T	1.39（5）
C13S	C14S	1.70（5）

原子	原子	長度/Å
C13T	C14S	1.55（5）
C14S	C15S	1.39（3）
O2S	C7S	1.43（2）
O2S	C10S	1.52（3）
C6S	C7S	1.38（3）
C7S	C8S	1.54（4）
C8S	C9S	1.57（4）
C9S	C10S	1.34（3）
O1S	C2S	1.429（18）
O1S	C5S	1.41（2）
C1S	C2S	1.45（3）
C2S	C3S	1.46（3）
C3S	C4S	1.53（3）
C4S	C5S	1.59（4）

[表6-4]：組成物4A的鍵角。

原子	原子	原子	角度/°
C5C	O1C	C1C	116.5（6）
C12C	O3C	C2C	117.1（7）
O1C	C1C	C2C	105.3（6）
O1C	C1C	C3C	108.6（7）
C3C	C1C	C2C	111.5（7）
O3C	C2C	C1C	106.6（6）
O3C	C2C	C4C	108.9（6）
C1C	C2C	C4C	110.9（7）
O5C	C3C	C1C	109.9（7）
O6C	C3C	O5C	126.1（8）
O6C	C3C	C1C	124.0（8）
O7C	C4C	O8C	127.3（8）
O7C	C4C	C2C	122.3（8）
O8C	C4C	C2C	110.4（7）
O1C	C5C	C6C	110.8（8）
O2C	C5C	O1C	124.1（8）
O2C	C5C	C6C	125.1（8）
C7C	C6C	C5C	119.6（9）
C11C	C6C	C5C	121.9（9）
C11C	C6C	C7C	118.1（10）
C8C	C7C	C6C	122.4（12）
C9C	C8C	C7C	119.1（13）
C10C	C9C	C8C	120.6（12）
C9C	C10C	C11C	119.5（13）
C6C	C11C	C10C	119.7（12）
O3C	C12C	C13C	112.4（8）
O4C	C12C	O3C	122.7（8）
O4C	C12C	C13C	124.9（8）
C14C	C13C	C12C	120.6（9）
C18C	C13C	C12C	120.4（9）
C18C	C13C	C14C	118.8（10）
C15C	C14C	C13C	120.1（10）
C16C	C15C	C14C	120.5（10）
C15C	C16C	C17C	118.7（12）
C16C	C17C	C18C	120.4（14）
C13C	C18C	C17C	120.5（12）

原子	原子	原子	角度/°
C1B	N1B	C8B	115.5（7）
C2B	N1B	C1B	121.7（7）
C2B	N1B	C8B	122.6（7）
C3B	N2B	C2B	116.6（7）
C1B	N3B	C7B	126.9（8）
C12B	N4B	C11B	118.8（8）
O1B	C1B	N1B	121.2（8）
O1B	C1B	N3B	122.4（9）
N3B	C1B	N1B	116.3（8）
N1B	C2B	C6B	119.7（8）
N2B	C2B	N1B	117.3（7）
N2B	C2B	C6B	123.1（8）
N2B	C3B	Cl1B	116.9（7）
N2B	C3B	C4B	125.0（8）
C4B	C3B	Cl1B	118.0（7）
F1B	C4B	C3B	121.5（8）
F1B	C4B	C5B	120.2（8）
C5B	C4B	C3B	118.3（8）
C4B	C5B	C6B	119.2（8）
C2B	C6B	C7B	120.9（8）
C5B	C6B	C2B	117.7（8）
C5B	C6B	C7B	121.2（8）
O2B	C7B	N3B	121.3（9）
O2B	C7B	C6B	124.9（9）
N3B	C7B	C6B	113.8（7）
C9B	C8B	N1B	118.0（7）
C12B	C8B	N1B	120.2（7）
C12B	C8B	C9B	121.7（7）
C8B	C9B	C13B	121.4（8）
C10B	C9B	C8B	116.6（8）
C10B	C9B	C13B	122.0（8）
C11B	C10B	C9B	119.9（8）
N4B	C11B	C10B	123.0（8）
N4B	C12B	C8B	119.9（8）
N4B	C12B	C14B	116.2（7）
C8B	C12B	C14B	123.8（7）
C12B	C14B	C15B	113.0（8）

原子	原子	原子	角度/°
C12B	C14B	C16B	110.5（8）
C15B	C14B	C16B	111.7（9）
C1A	N1A	C2A	121.5（7）
C1A	N1A	C8A	118.9（7）
C2A	N1A	C8A	119.5（7）
C3A	N2A	C2A	116.6（8）
C7A	N3A	C1A	126.9（8）
C12A	N4A	C11A	120.6（7）
O1A	C1A	N1A	120.7（8）
O1A	C1A	N3A	122.4（8）
N3A	C1A	N1A	116.9（8）
N2A	C2A	N1A	116.6（7）
N2A	C2A	C6A	124.3（8）
C6A	C2A	N1A	119.1（8）
N2A	C3A	Cl1A	116.6（7）
N2A	C3A	C4A	123.7（9）
C4A	C3A	Cl1A	119.7（8）
F1A	C4A	C3A	119.7（9）
C5A	C4A	F1A	121.1（9）
C5A	C4A	C3A	119.2（9）
C4A	C5A	C6A	119.7（9）
C2A	C6A	C5A	116.4（9）
C2A	C6A	C7A	121.0（8）
C5A	C6A	C7A	122.6（8）
O2A	C7A	N3A	120.9（9）
O2A	C7A	C6A	124.4（9）
N3A	C7A	C6A	114.7（8）
C9A	C8A	N1A	118.0（7）
C9A	C8A	C12A	122.2（7）
C12A	C8A	N1A	119.7（7）
C8A	C9A	C10A	115.9（8）
C8A	C9A	C13A	123.3（8）
C10A	C9A	C13A	120.7（8）
C11A	C10A	C9A	119.5（8）
C10A	C11A	N4A	123.5（8）
N4A	C12A	C8A	118.2（8）
N4A	C12A	C14A	118.8（7）

原子	原子	原子	角度/°
C8A	C12A	C14A	123.0（7）
C12A	C14A	C15A	110.2（8）
C12A	C14A	C16A	109.8（8）
C15A	C14A	C16A	111.6（9）
C15S	O3S	C12S	101.0（16）
O3S	C12S	C11S	98（2）
C11T	C12S	O3S	114（3）
C13S	C12S	O3S	101（3）
C13S	C12S	C11T	119（4）
C13T	C12S	O3S	108（3）
C13T	C12S	C11S	124（4）
C12S	C13S	C14S	94（3）
C12S	C13T	C14S	106（3）
C15S	C14S	C13S	105（2）
C15S	C14S	C13T	98（2）
C14S	C15S	O3S	109.6（18）
C7S	O2S	C10S	109.8（17）
O2S	C7S	C8S	98（2）
C6S	C7S	O2S	110（2）
C6S	C7S	C8S	105（2）
C7S	C8S	C9S	108（3）
C10S	C9S	C8S	104（3）
C9S	C10S	O2S	110（2）
C5S	O1S	C2S	99.3（14）
O1S	C2S	C1S	115.3（16）
O1S	C2S	C3S	109.3（14）
C1S	C2S	C3S	113.3（18）
C2S	C3S	C4S	102.4（19）
C3S	C4S	C5S	100（2）
O1S	C5S	C4S	110（2）

[**表6-5**]：**組成物4A**的氫分數原子座標（$\times 10^4$）及等效各向同性位移參數（$Å^2 \times 10^3$）。U_{eq}定義為正交U_{ij}的跡線的1/3。

原子	x	y	z	U_{eq}
H5C	2738	5676	7079	75
H8C	7257	4612	3523	74
H1C	5642	5286	5648	49

原子	x	y	z	U_{eq}
H2C	4246	5000	4813	47
H7C	8030	3133	7918	117
H8CA	8829	1329	8674	113
H9C	8046	-520	8781	129
H10C	6325	-589	8302	117
H11C	5582	1286	7440	113
H14C	824	2153	5456	67
H15C	-125	131	6310	90
H16C	854	-1479	7197	118
H17C	2922	-1070	6936	117
H18C	3724	966	6375	104
H3B	6442	7830	7268	59
H5B	4284	3988	9467	59
H10B	10491	6619	10136	58
H11B	12147	6175	8883	53
H13A	7637	7233	9947	82
H13B	8351	6990	10789	82
H13C	7521	5873	10864	82
H14B	9141	5177	7246	64
H15A	11415	4105	7168	98
H15B	10492	3806	6645	98
H15D	10055	3410	7957	98
H16A	10303	7074	5885	109
H16B	10596	6013	5392	109
H16D	11573	6448	5797	109
H3A	14191	5912	1268	55
H5A	14875	1914	3171	65
H10A	9147	3010	831	57
H11A	7601	3622	2016	54
H13D	12178	3715	8	83
H13E	11236	2674	104	83
H13F	11970	2347	938	83
H14A	10773	4660	3501	60
H15E	9817	6386	3737	106
H15F	8738	6107	3360	106
H15G	10127	6543	2480	106
H16E	8174	3966	4816	96

原子	x	y	z	U_{eq}
H16F	9227	4126	5267	96
H16G	9198	3006	4874	96
H11D	403	121	11721	212
H11E	-600	-1054	12212	212
H11F	-968	318	11703	212
H11G	-1060	-259	11882	290
H11H	-1114	-1599	11825	290
H11I	-1750	-509	11154	290
H12S	128	-753	9931	215
H12A	-557	-686	10345	215
H13G	1497	-1393	10872	182
H13H	1451	-115	11089	182
H13I	1087	-1267	9548	182
H13J	1458	-1412	10592	182
H14D	3019	696	9168	186
H14E	2460	-284	8839	186
H14F	2628	537	9673	186
H14G	2896	104	8645	186
H15H	1338	997	8243	167
H15I	1947	1996	8512	167
H6SA	6575	-2283	5108	218
H6SB	5393	-1922	4756	218
H6SC	5233	-2417	6034	218
H7S	5282	-222	5136	186
H8SA	7003	307	3490	290
H8SB	7680	-861	4007	290
H9SA	8880	527	4152	184
H9SB	7923	1561	4003	184
H10D	7155	1055	5667	243
H10E	8144	66	5812	243
H1SA	6626	7716	2249	264
H1SB	5541	8496	2685	264
H1SC	6226	8839	1383	264
H2S	5277	6457	2441	126
H3SA	3789	7506	3528	175
H3SB	3293	6455	3231	175
H4SA	3168	9048	2302	249

原子	x	y	z	U_{eq}
H4SB	2364	7965	2275	249
H5SA	3745	8410	500	195
H5SB	4689	9246	647	195

[表6-4]：**組成物4A**的氫鍵資訊。

D	H	A	d（D-H）/Å	d（H-A）/Å	d（D-A）/Å	D-H-A/度
O5C	H5C	N4B[1]	0.84	1.82	2.656（9）	170.9
O8C	H8C	N4A	0.84	1.79	2.624（9）	171.6
N3B	H3B	O2S[2]	0.88	1.94	2.805（12）	168.1
C14B	H14B	N1B	1.00	2.44	2.937（12）	110.1
N3A	H3A	O1S[3]	0.88	1.95	2.798（12）	160.7

————

[1]-1+x,+y,+z; [2]+x,1+y,+z; [3]1+x,+y,+z

[表6-5]：**組成物4A**中未完全佔有的所有原子的原子佔有率。

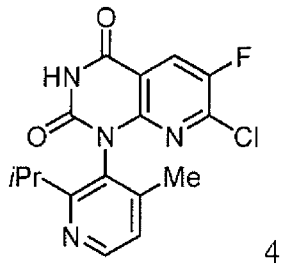
原子	佔有率
C11S	0.5
H11D	0.5
H11E	0.5
H11F	0.5
C11T	0.5
H11G	0.5
H11H	0.5
H11I	0.5
H12S	0.5
H12A	0.5
C13S	0.5
H13G	0.5
H13H	0.5
C13T	0.5
H13I	0.5
H13J	0.5
H14D	0.5
H14E	0.5
H14F	0.5
H14G	0.5

【0326】 前述內容僅是本發明的說明，並不旨在將本發明限制為所揭露的用途。對於熟習此項技術者而言係習知的變化及改變旨在落入由所附申請專利範圍限定的本發明的範圍及性質內。所有提及的參考文獻、專利、申請及出版物均藉由引用全文併入本文，就如同在此書寫一樣。

【發明申請專利範圍】

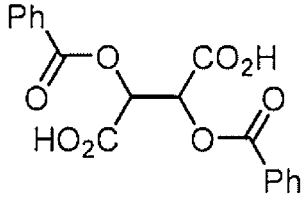
【請求項1】

一種組成物，該組成物包含具有式4之化合物



4

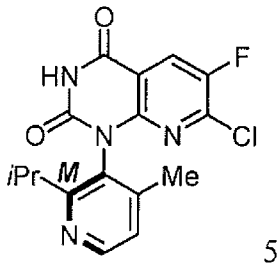
及具有式B之化合物



B。

【請求項2】

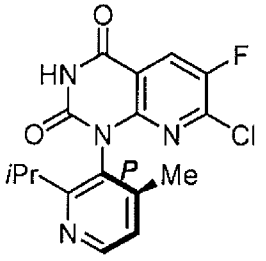
如請求項1之組成物，其中該具有式4之化合物係具有式5M之化合物：



5M。

【請求項3】

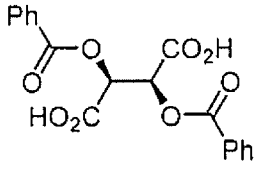
如請求項1之組成物，其中該具有式4之化合物係具有式5P之化合物：



5P。

【請求項4】

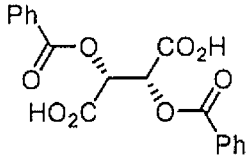
如請求項2之組成物，其中該具有式B之化合物係具有式B1之化合物



B1。

【請求項5】

如請求項2之組成物，其中該具有式B之化合物係具有式B2之化合物



B2。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之組成物，其中該組成物包含2:1比率的該具有式4之化合物比該具有式B之化合物。

【請求項7】

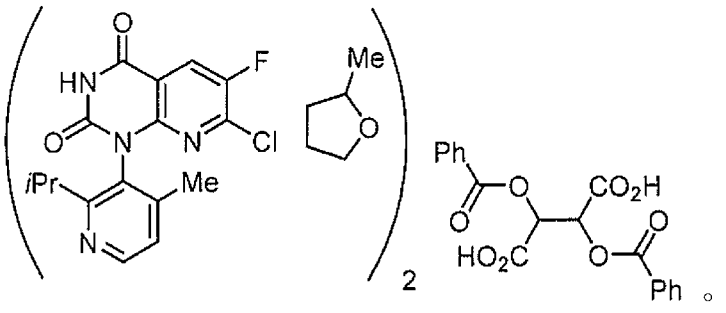
如請求項1至5中任一項之組成物，其中該組成物進一步包含2-甲基四氫呋喃。

【請求項8】

如請求項7之組成物，其中該2-甲基四氫呋喃比該具有式B之化合物的比率為2:1。

【請求項9】

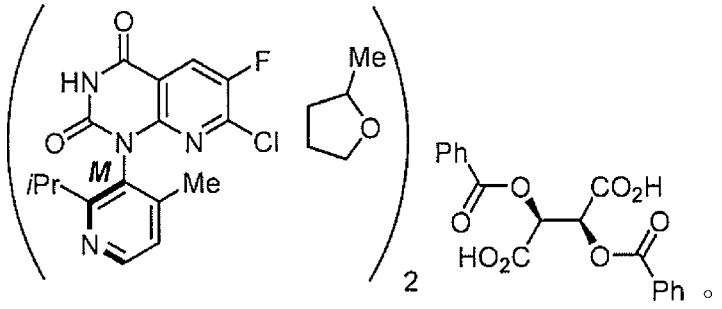
如請求項1之組成物，其中該組成物為



。

【請求項10】

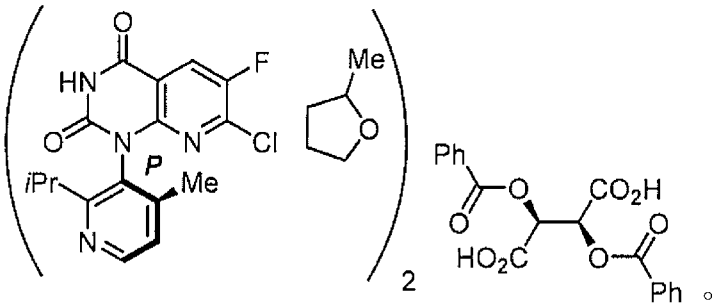
如請求項9之組成物，其中該組成物為



。

【請求項11】

如請求項9之組成物，其中該組成物為



。

【請求項12】

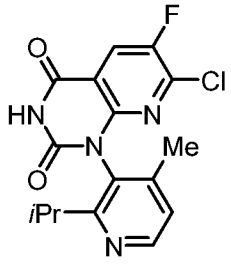
如請求項9至11中任一項之組成物，其中該組成物處於結晶狀態。

【請求項13】

如請求項9至11中任一項之組成物，其中該組成物為共晶體。

【請求項14】

一種製備具有式4之化合物之方法，



(4)，

其包含使2,6-二氯-5-氟-*N*-{[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基}吡啶-3-甲醯胺與三級丁醇鈉混合以形成具有式4之化合物。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中1莫耳當量之該2,6-二氯-5-氟-*N*-{[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基}吡啶-3-甲醯胺係與2莫耳當量之該三級丁醇鈉混合。

【請求項16】

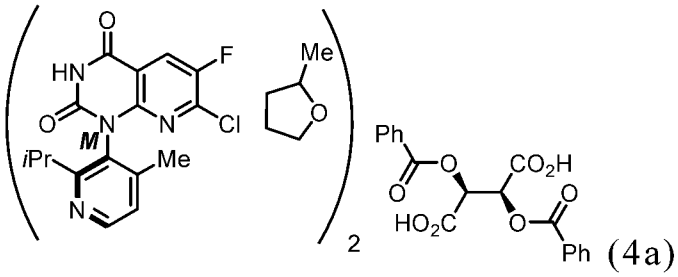
如請求項14或15之方法，其中該2,6-二氯-5-氟-*N*-{[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基}吡啶-3-甲醯胺係與該三級丁醇鈉混合於溶劑中，其中該溶劑包含2-甲基四氫呋喃。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該溶劑之溫度在混合期間係維持在5-10℃且而後溫熱至23℃並攪拌3 h。

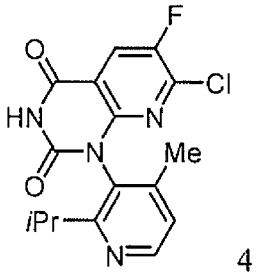
【請求項18】

一種製備具有式4a之組成物之方法，



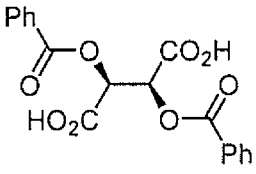
(4a)

該方法包括在2-甲基四氫呋喃存在下，使具有式4的化合物



4

與具有式B1之化合物混合


(B1)

以形成該具有式4a之組成物。

【請求項19】

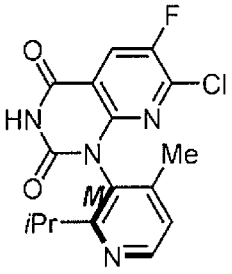
如請求項18之方法，其中1.0莫耳當量之該具有式4的化合物係與2.0莫耳當量之該具有式B1之化合物混合。

【請求項20】

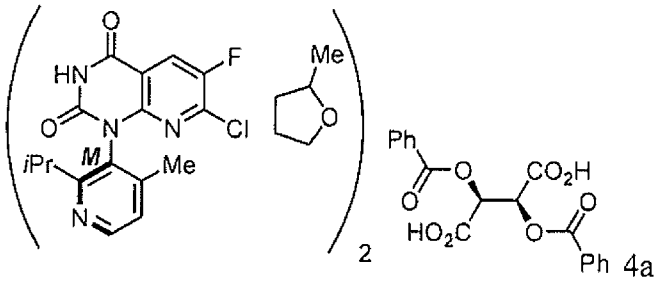
如請求項18或19之方法，其中該具有式4的化合物係與該具有式B1之化合物混合於溶劑中，其中該溶劑包含2-甲基四氫呋喃及庚烷。

【請求項21】

一種製備具有式5M之化合物之方法，


5M，

該方法包括使具有式4a之組成物



與鹼混合以形成該具有式5M之化合物。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該鹼為Na_2HPO_4。

【請求項23】

如請求項21之方法，其中該鹼為$NaHCO_3$。

【請求項24】

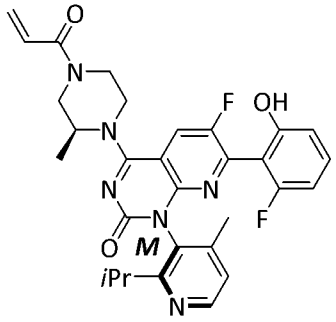
如請求項21之方法，其中1.0莫耳當量之該具有式4a之組成物係與2.0莫耳當量之該鹼混合。

【請求項25】

如請求項21至24中任一項之方法，其中該具有式4a之組成物係與該鹼混合於溶劑中，其中該溶劑包含甲基三級丁基醚及水。

【請求項26】

如請求項14之方法，進一步包括使用具有式4之化合物製備具有式9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(9)，

該方法包括使該具有式4之化合物與$POCl_3$及N,N-二異丙基乙胺混合以形成4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中1莫耳當量之該具有式4之化合物係與1.2莫耳當量之該$POCl_3$混合。

【請求項28】

如請求項26之方法，其中1莫耳當量之該具有式4之化合物係與2.0莫耳當量之該N,N-二異丙基乙胺混合。

【請求項29】

如請求項26至28中任一項之方法，其中該具有式4之化合物、該$POCl_3$及該N,N-二異丙基乙胺係混合於溶劑中，其中該溶劑包含甲苯。

【請求項30】

如請求項26至28中任一項之方法，其中該具有式4之化合物係實質上立體異構物上純7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。

【請求項31】

如請求項26之方法，進一步包括使該4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮與(3*S*)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯及N,N-二異丙基乙胺混合以形成(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中1莫耳當量之該4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮係與1.1莫耳當量之該(3*S*)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯混合。

【請求項33】

如請求項31之方法，其中1莫耳當量之該4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮係與1.0莫耳當量之該N,N-二異丙基乙胺混合。

【請求項34】

如請求項31至33中任一項之方法，其中該4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基

-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮、該(3*S*)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯及該N,N-二異丙基乙胺係混合於溶劑中，其中該溶劑包含甲苯。

【請求項35】

如請求項31至33中任一項之方法，其中該4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮係實質上立體異構物上純4,7-二氯-6-氟-(1*M*)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮。

【請求項36】

如請求項31之方法，進一步包括混合該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級*丁基酯、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)及乙酸鉀以形成(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中1.0莫耳當量之該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級*丁基酯係與1.2莫耳當量之該三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀混合。

【請求項38】

如請求項36之方法，其中1.0莫耳當量之該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-

3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯係與0.01莫耳當量之該[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)混合。

【請求項39】

如請求項36之方法，其中1.0莫耳當量之該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯係與5.0莫耳當量之該乙酸鉀混合。

【請求項40】

如請求項36之方法，其中該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯、該三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀、該[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)及該乙酸鉀係混合於溶劑中，其中該溶劑包含二噁烷。

【請求項41】

如請求項36至40中任一項之方法，其中該(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯係實質上立體異構物上純(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯。

【請求項42】

如請求項36之方法，進一步包括混合該(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯及三氟乙酸以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-

3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯及該三氟乙酸係混合於溶劑中，其中該溶劑包含二氯甲烷。

【請求項44】

如請求項42或43之方法，其中該(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯係實質上立體異構物上純(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯。

【請求項45】

如請求項42之方法，進一步包括使該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮與丙烯醯氯混合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯醯基)哌啉-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中1.0莫耳當量之該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮係與1.3莫耳當量之該丙烯醯氯混合。

【請求項47】

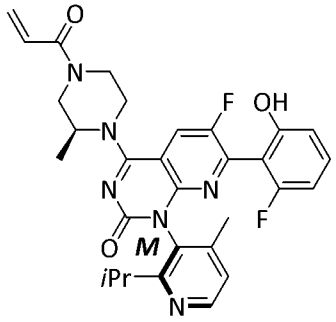
如請求項45之方法，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啡-1-基]-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮及該丙烯醯氯係混合於溶劑中，其中該溶劑包含N-甲基吡咯啶酮。

【請求項48】

如請求項45至47中任一項之方法，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啡-1-基]-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮係實質上立體異構物上純6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啡-1-基]-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮。

【請求項49】

如請求項21之方法，進一步包括使用具有式5M之化合物以製備具有式9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(9)，

該方法包括使7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮與$POCl_3$及N,N-二異丙基乙胺混合以形成4,7-二氯-6-氟-(1*M*)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮。

【請求項50】

如請求項49之方法，進一步包括使4,7-二氯-6-氟-(1*M*)-1-(2-異丙基-

4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(*1H*)-酮與(3*S*)-3-甲基哌啉-1-甲酸三級丁基酯及N,N-二異丙基乙胺混合以形成(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級*丁基酯。

【請求項51】

如請求項50之方法，進一步包括使(3*S*)-4-{7-氯-6-氟-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級*丁基酯、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)及乙酸鉀混合以形成(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯。

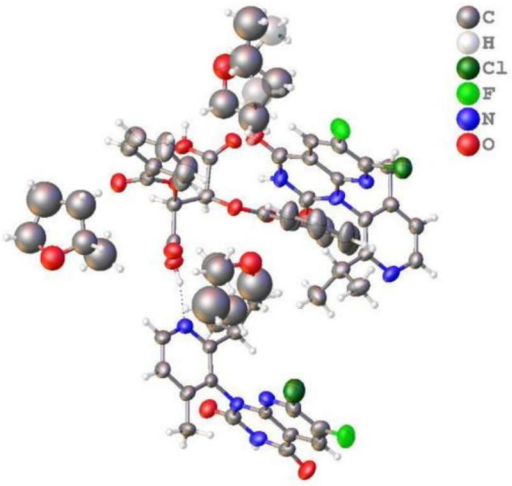
【請求項52】

如請求項51之方法，進一步包括使(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌啉-1-甲酸*三級丁*基酯與三氟乙酸混合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮。

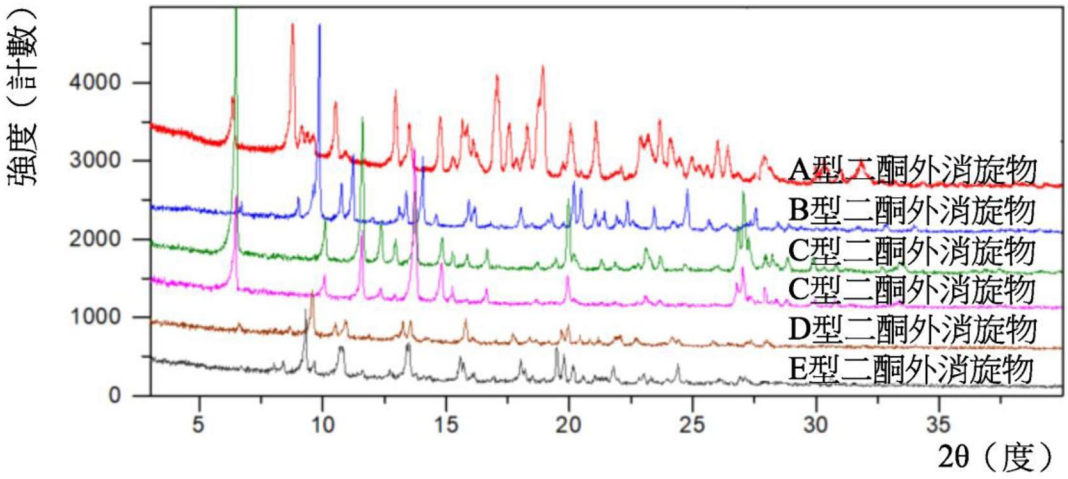
【請求項53】

如請求項52之方法，進一步包括使6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2*S*)-2-甲基哌啉-1-基]-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮與丙烯醯氯混合以形成該具有式9之化合物。

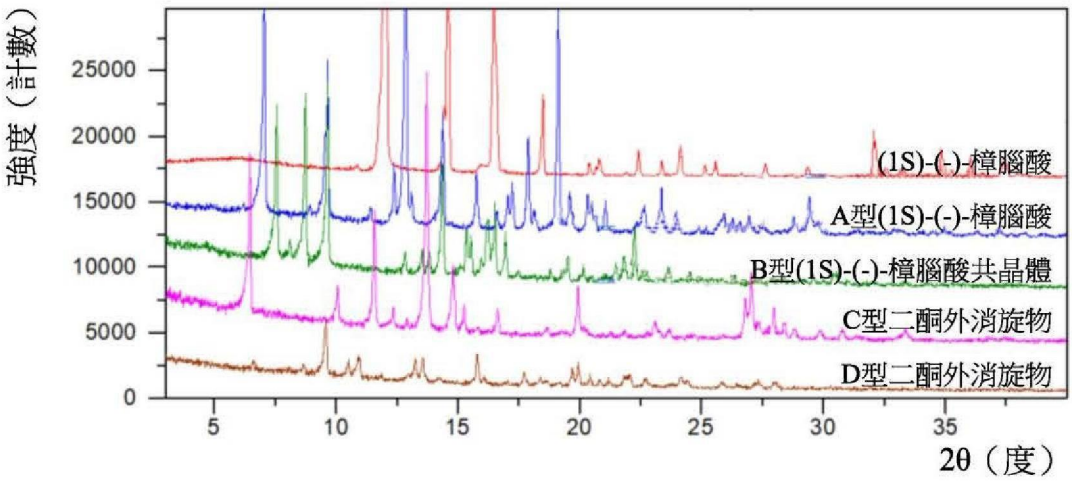
【發明圖式】


C
H
Cl
F
N
O

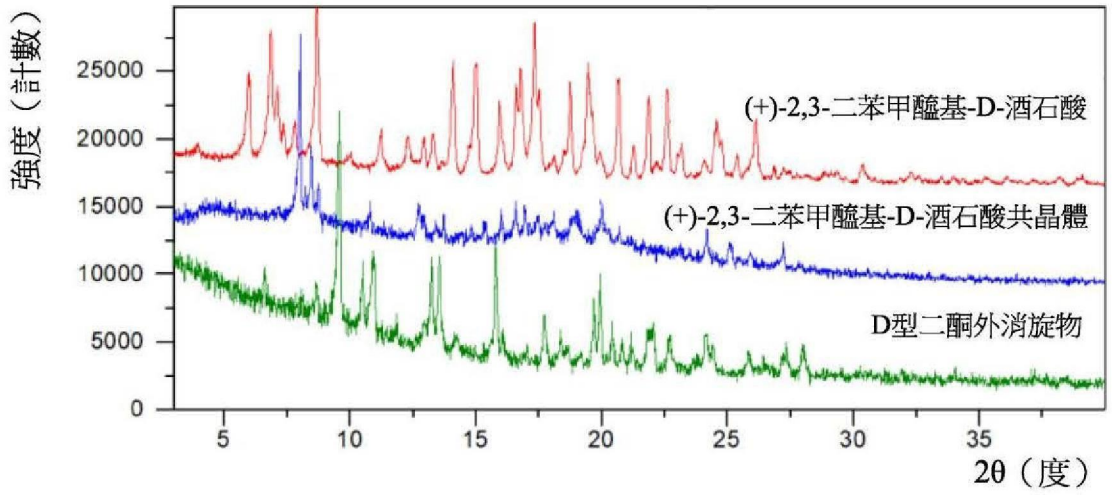
【圖 1】


強度（計數）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型二酮外消旋物
B型二酮外消旋物
C型二酮外消旋物
C型二酮外消旋物
D型二酮外消旋物
E型二酮外消旋物

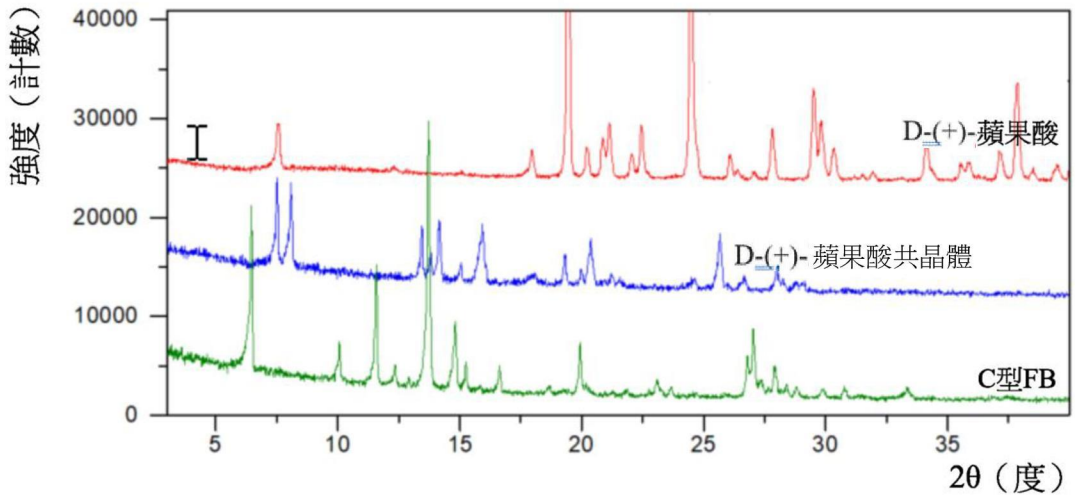
【圖 2-1】


強度（計數）
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
(1S)-(-)-樟腦酸
A型(1S)-(-)-樟腦酸
B型(1S)-(-)-樟腦酸共晶體
C型二酮外消旋物
D型二酮外消旋物

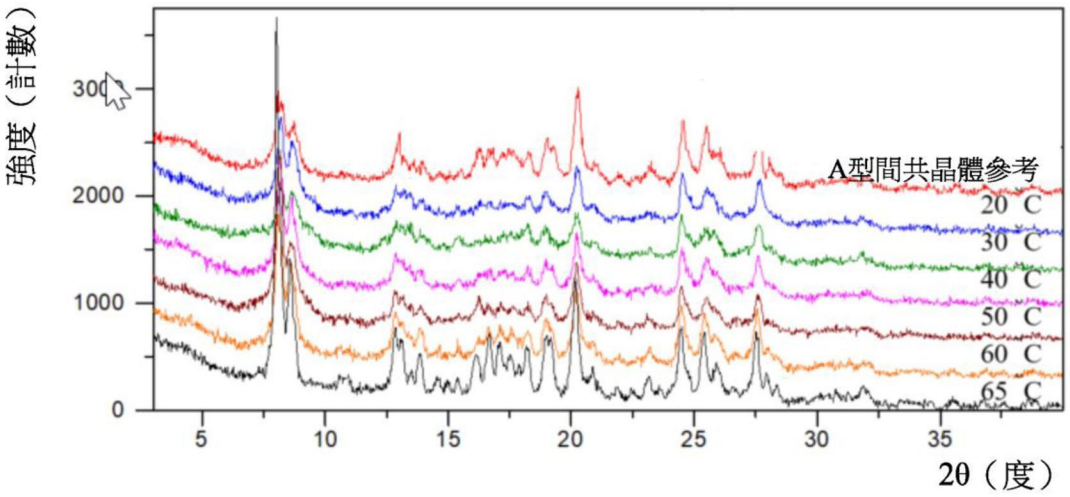
【圖 2-2】


強度（計數）
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸
(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸共晶體
D型二酮外消旋物

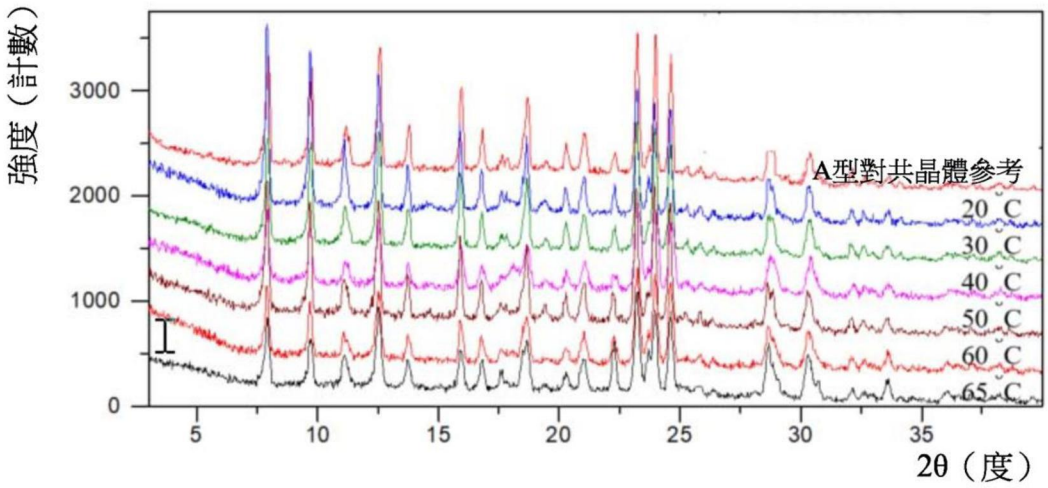
【圖 2-3】


強度（計數）
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
D-(+)-蘋果酸
D-(+)- 蘋果酸共晶體
C型FB

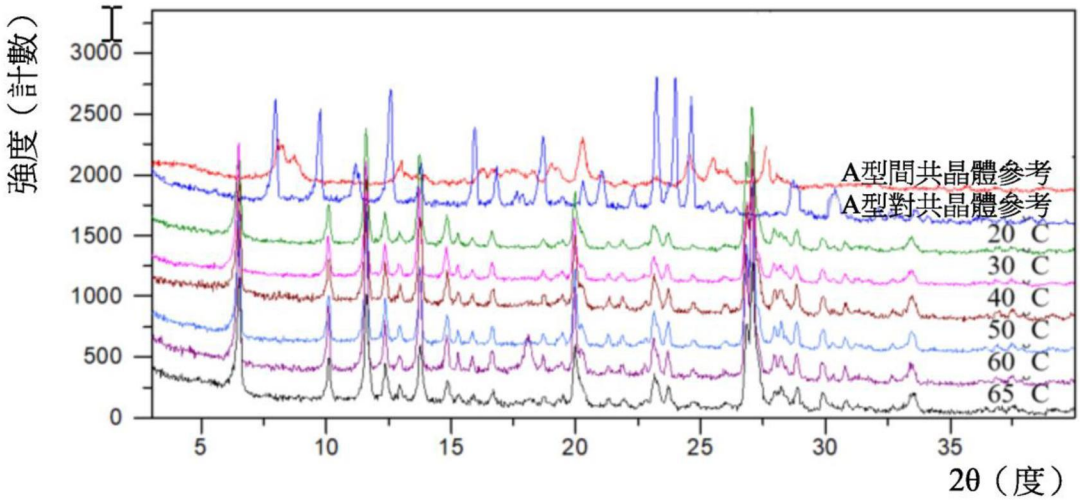
【圖 2-4】


強度（計數）
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型間共晶體參考
20 C
30 C
40 C
50 C
60 C
65 C

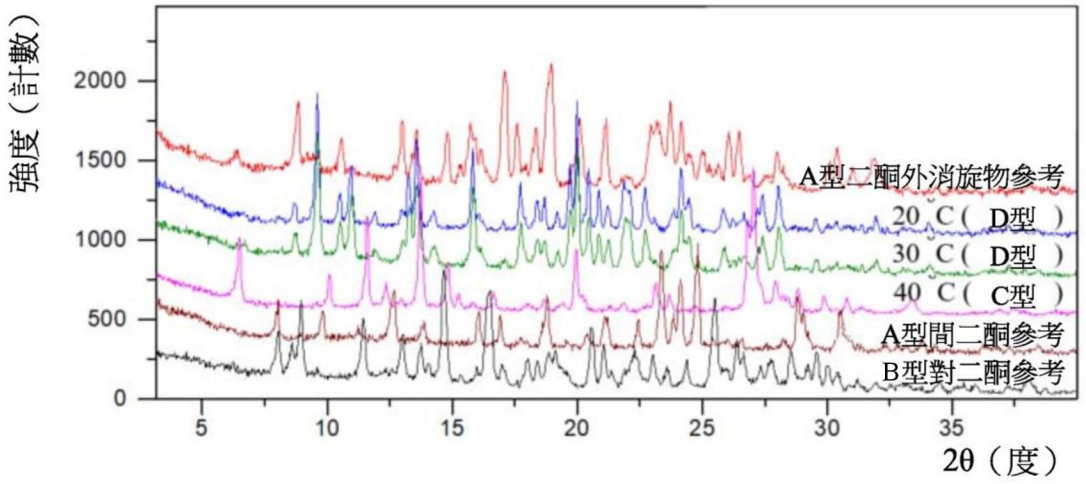
【圖 2-5】


強度（計數）
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型對共晶體參考
20 C
30 C
40 C
50 C
60 C
65 C

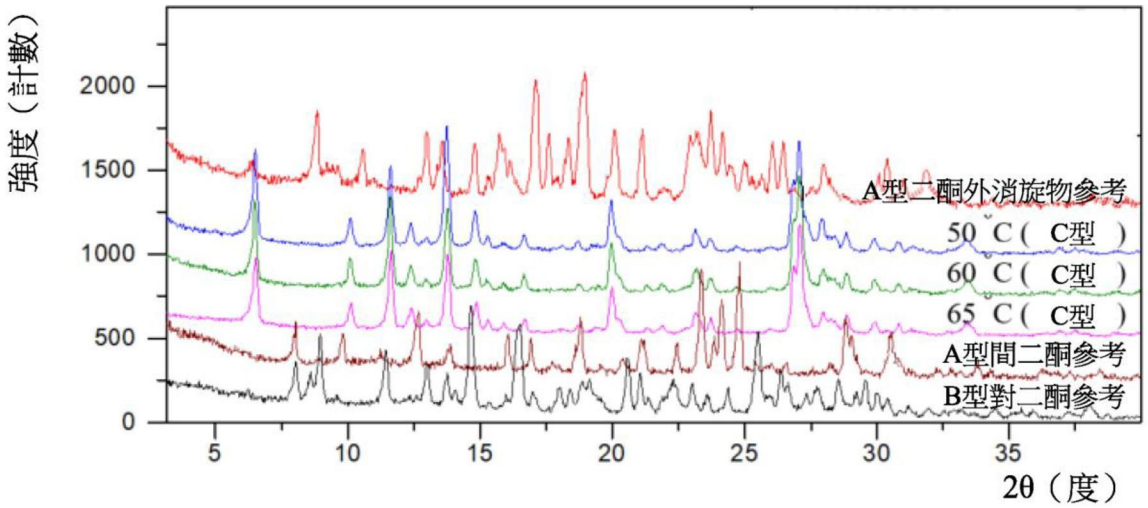
【圖 2-6】


強度（計數）
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型間共晶體參考
A型對共晶體參考
20 C
30 C
40 C
50 C
60 C
65 C

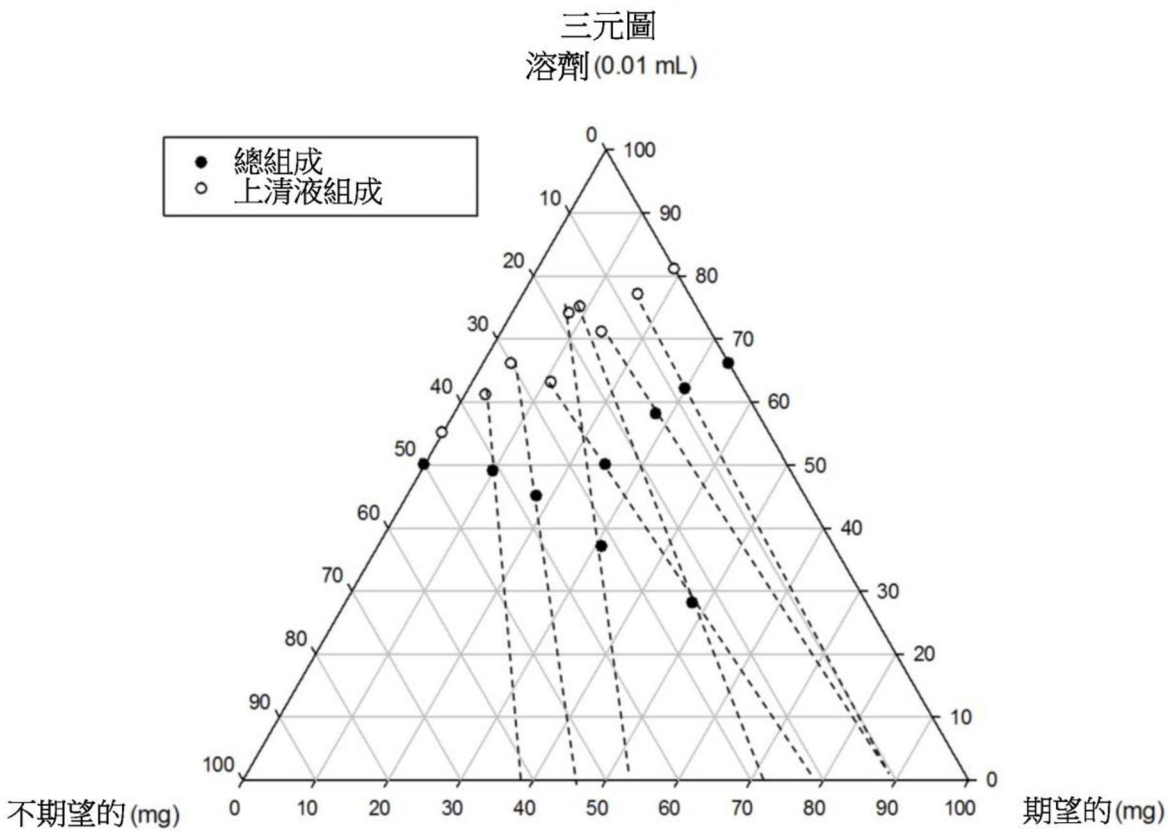
【圖 2-7】


強度（計數）
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型二酮外消旋物參考
20 C (D型)
30 C (D型)
40 C (C型)
A型間二酮參考
B型對二酮參考

【圖 2-8】

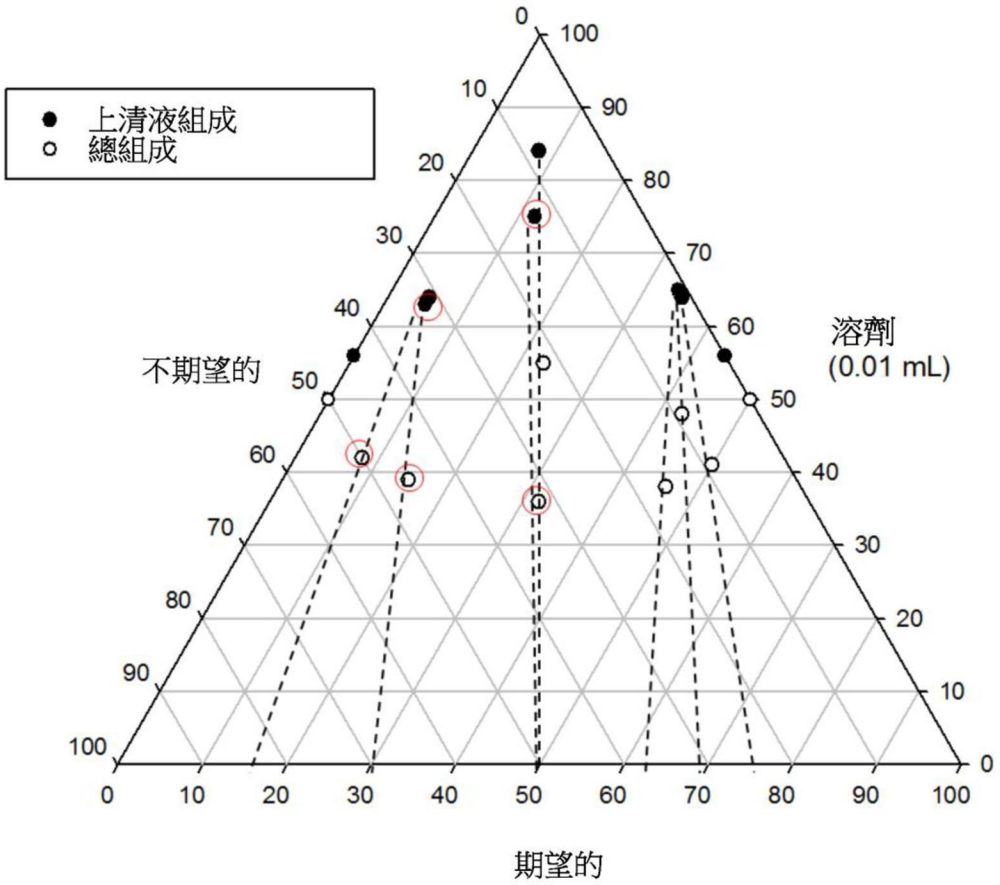

強度（計數）
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型二酮外消旋物參考
50 C (C型)
60 C (C型)
65 C (C型)
A型間二酮參考
B型對二酮參考

【圖 2-9】

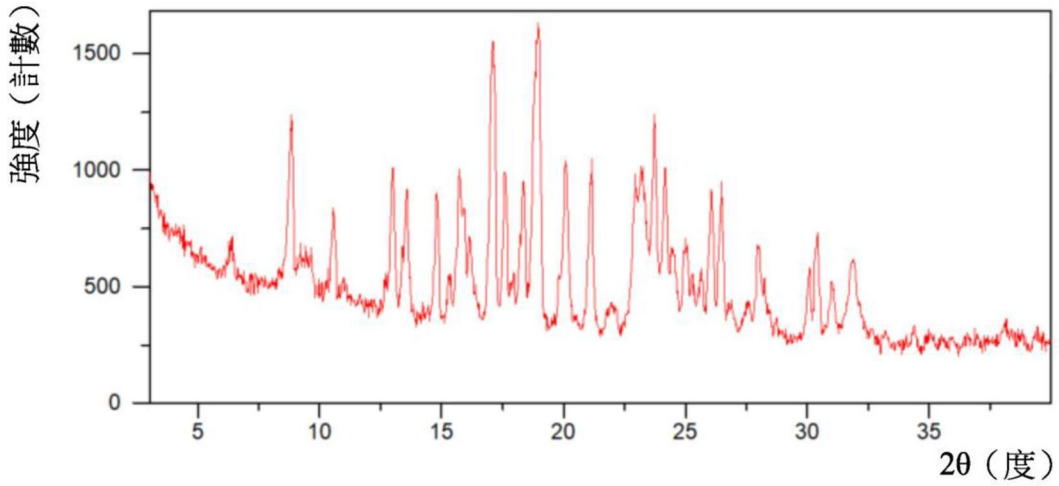

三元圖
溶劑(0.01 mL)
總組成
上清液組成
不期望的(mg)
期望的(mg)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

【圖 2-10】

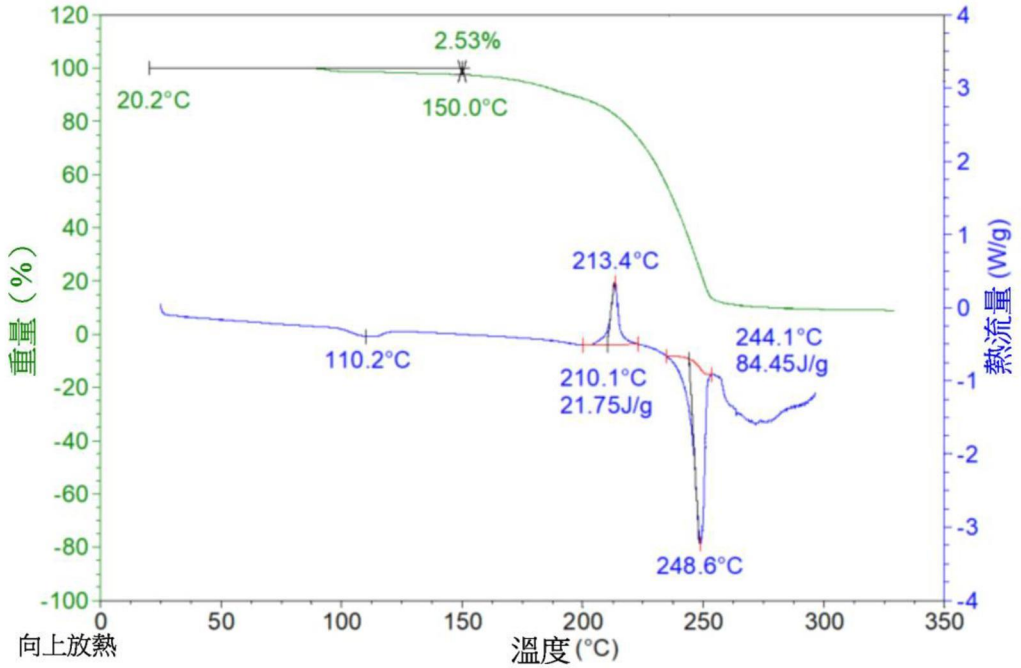
三元圖



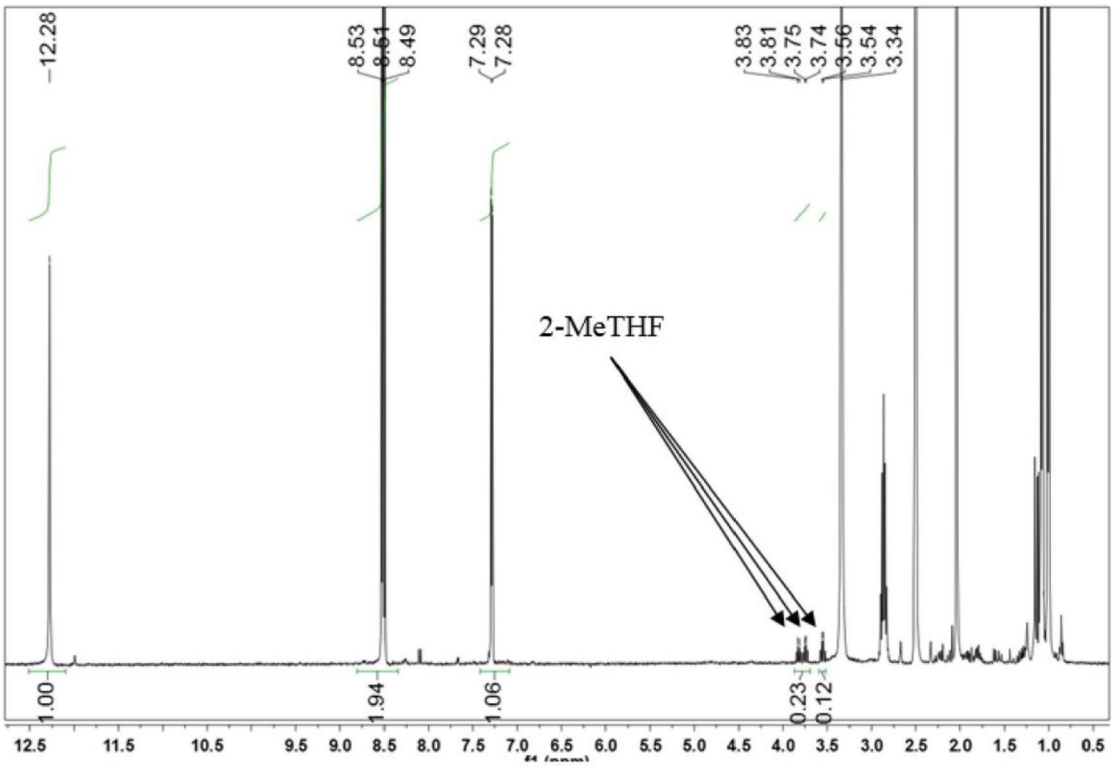
【圖 2-11】


強度（計數）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

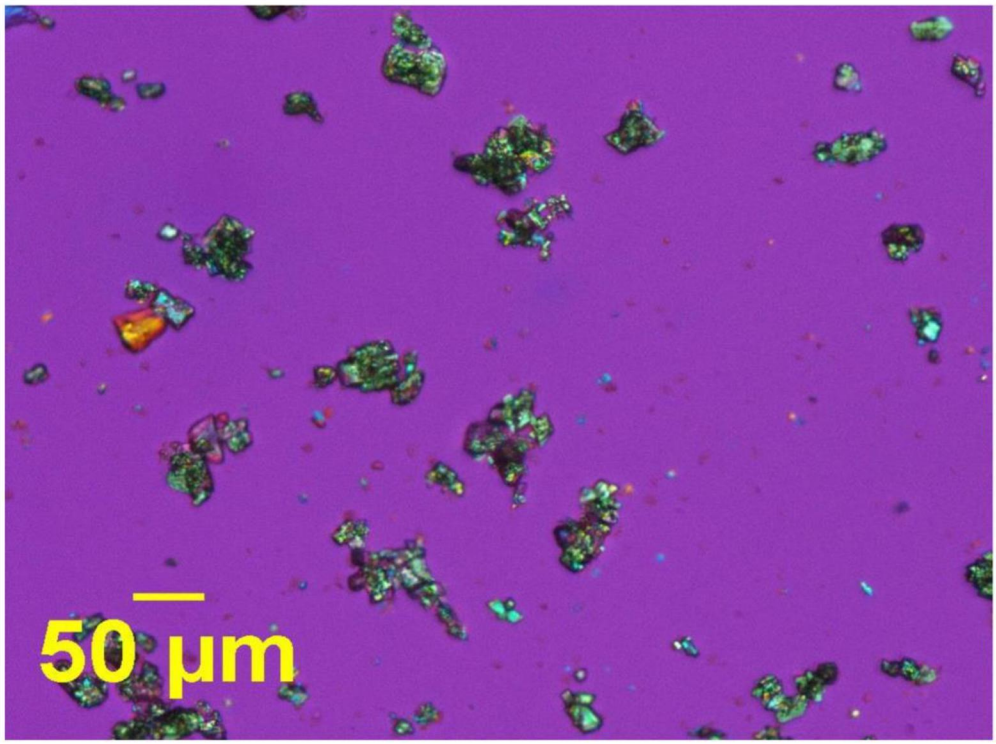
【圖 3-1】


重量（%）
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
2.53%
20.2°C
150.0°C
213.4°C
110.2°C
210.1°C
21.75J/g
244.1°C
84.45J/g
248.6°C
0
50
100
150
200
250
300
350
向上放熱
溫度 (°C)
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
熱流量 (W/g)

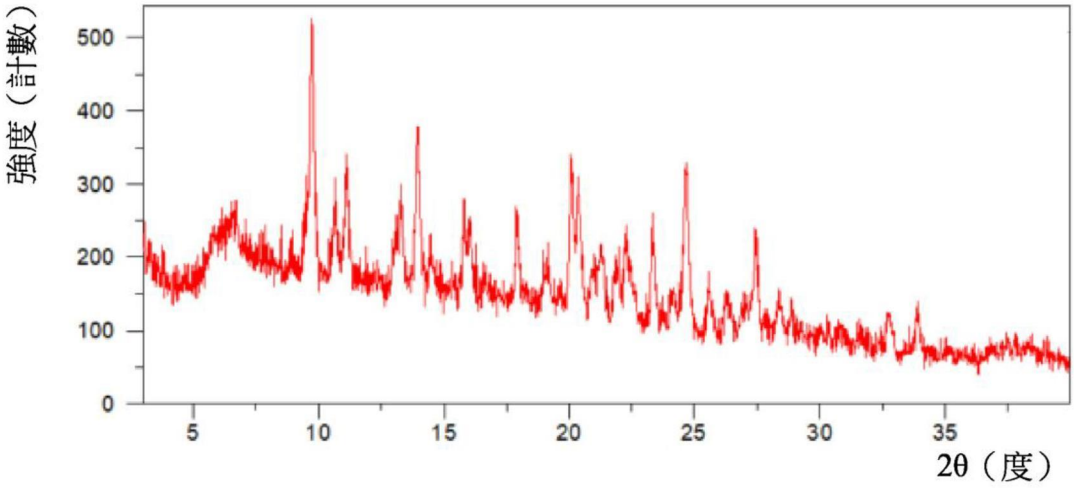
【圖 3-2】


12.28
8.53
8.61
8.49
7.29
7.28
3.83
3.81
3.75
3.74
3.56
3.54
3.34
2-MeTHF
1.00
1.94
1.06
0.23
0.12
12.5
11.5
10.5
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5

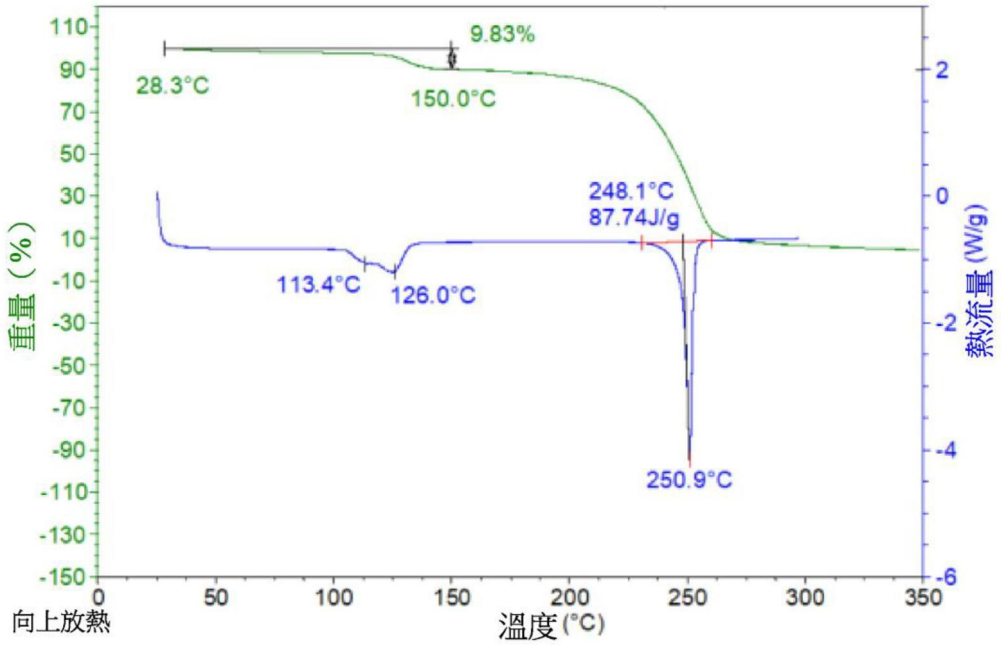
【圖 3-3】



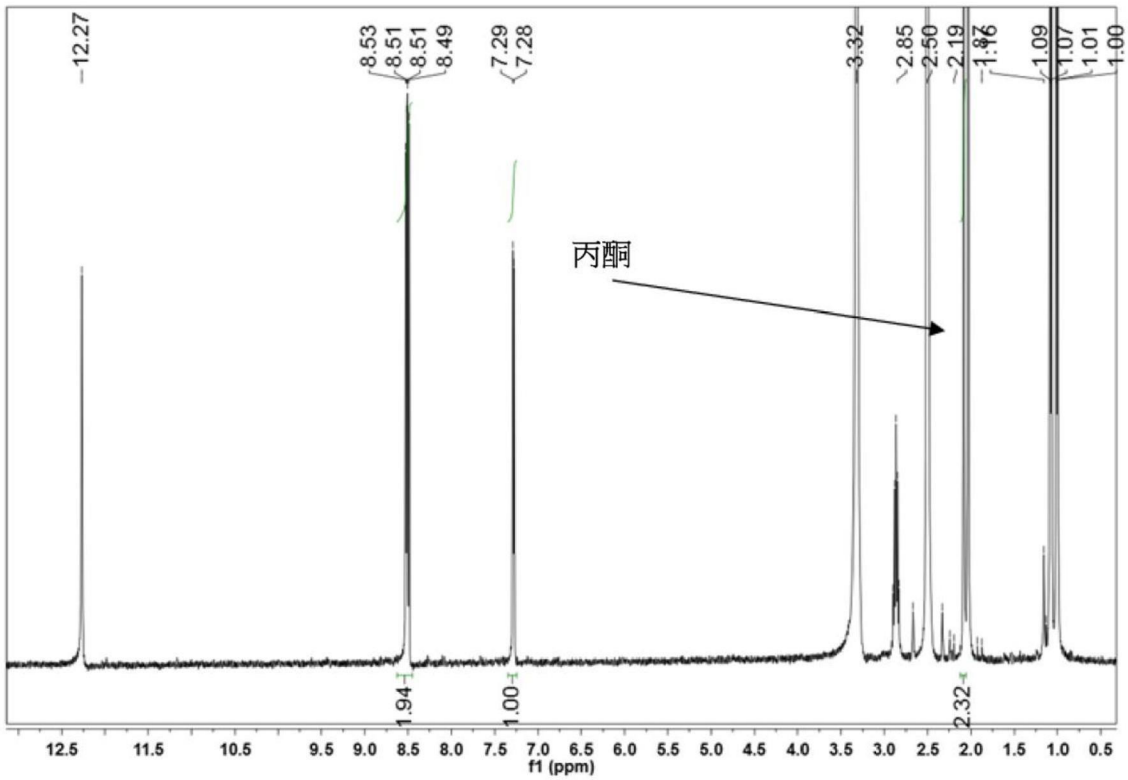
【圖 3-4】


強度（計數）
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

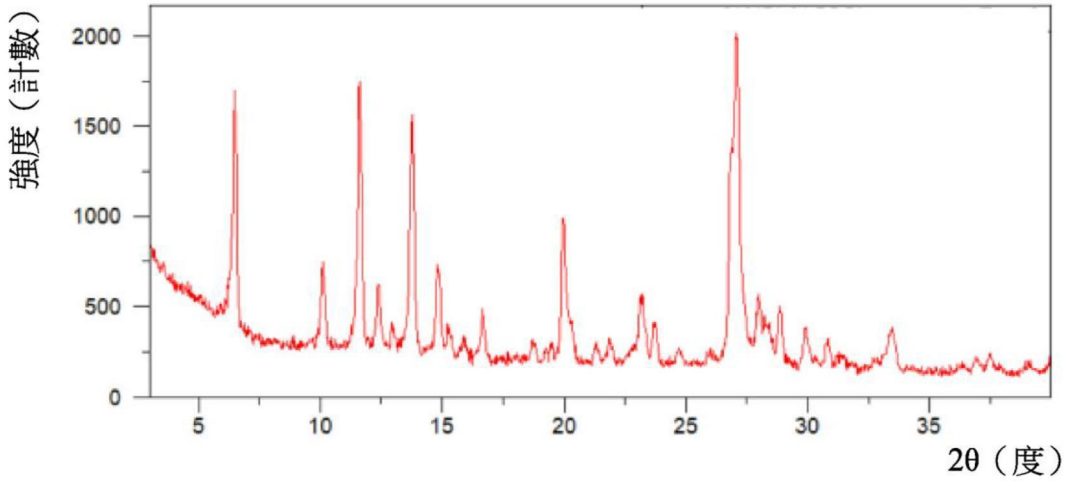
【圖 3-5】


9.83%
28.3°C
150.0°C
248.1°C
87.74J/g
113.4°C
126.0°C
250.9°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

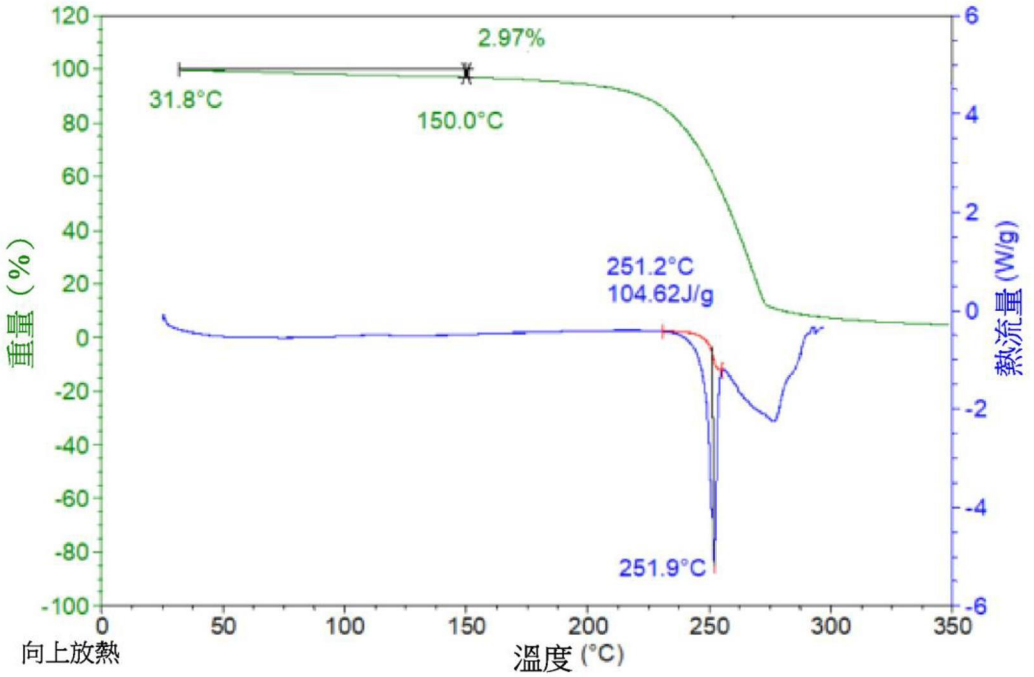
【圖 3-6】


12.27
8.53
8.51
8.51
8.49
7.29
7.28
3.32
2.85
2.50
2.19
1.87
1.86
1.09
1.07
1.01
1.00
丙酮
1.94
1.00
2.32
12.5 11.5 10.5 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
f1 (ppm)

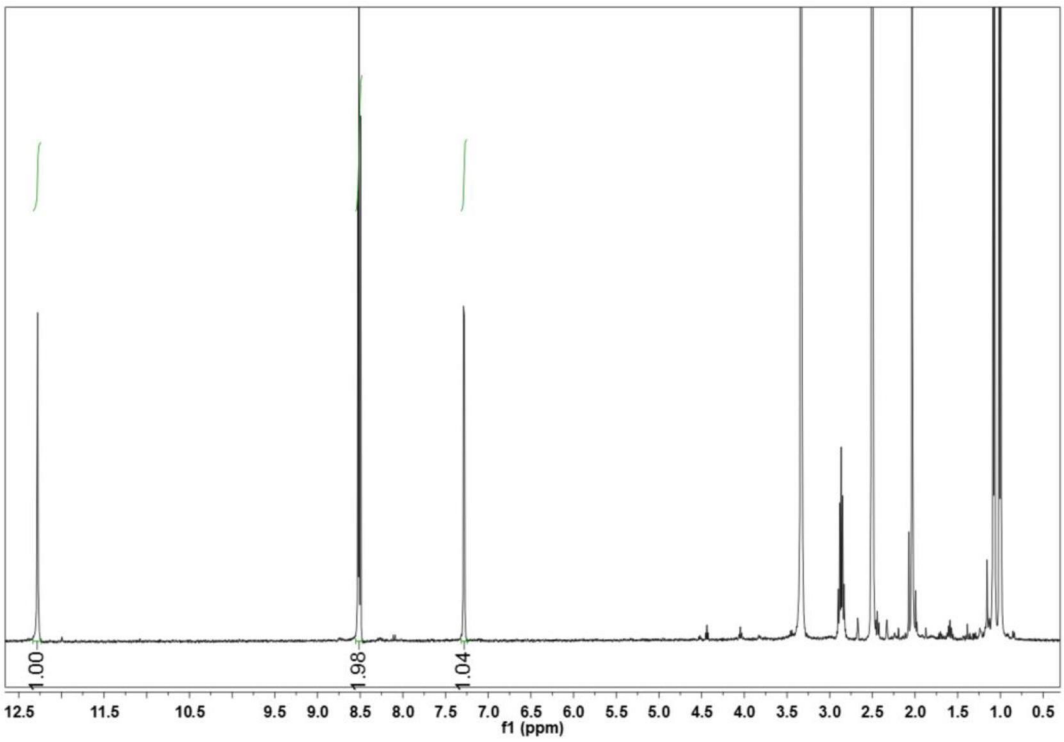
【圖 3-7】


強度（計數）
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

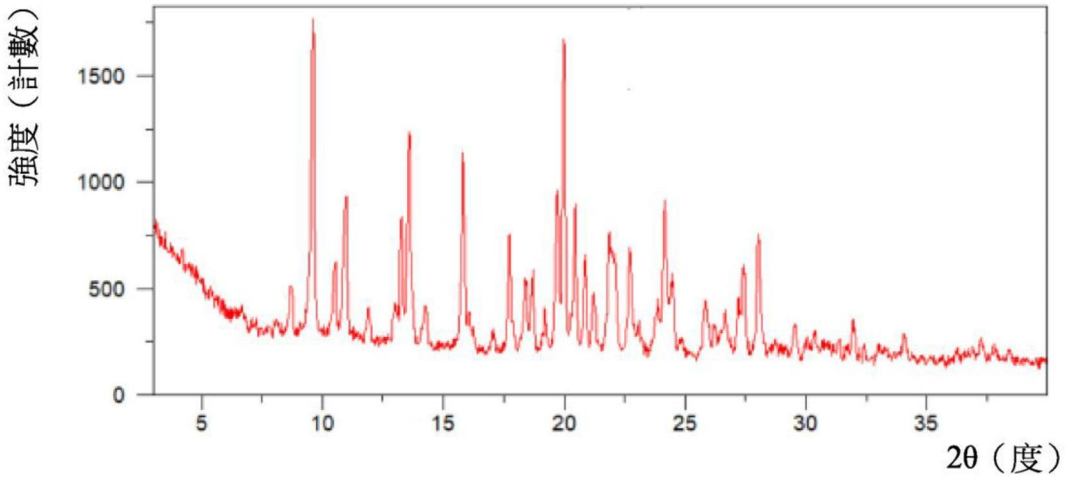
【圖 3-8】


2.97%
31.8°C
150.0°C
251.2°C
104.62J/g
251.9°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

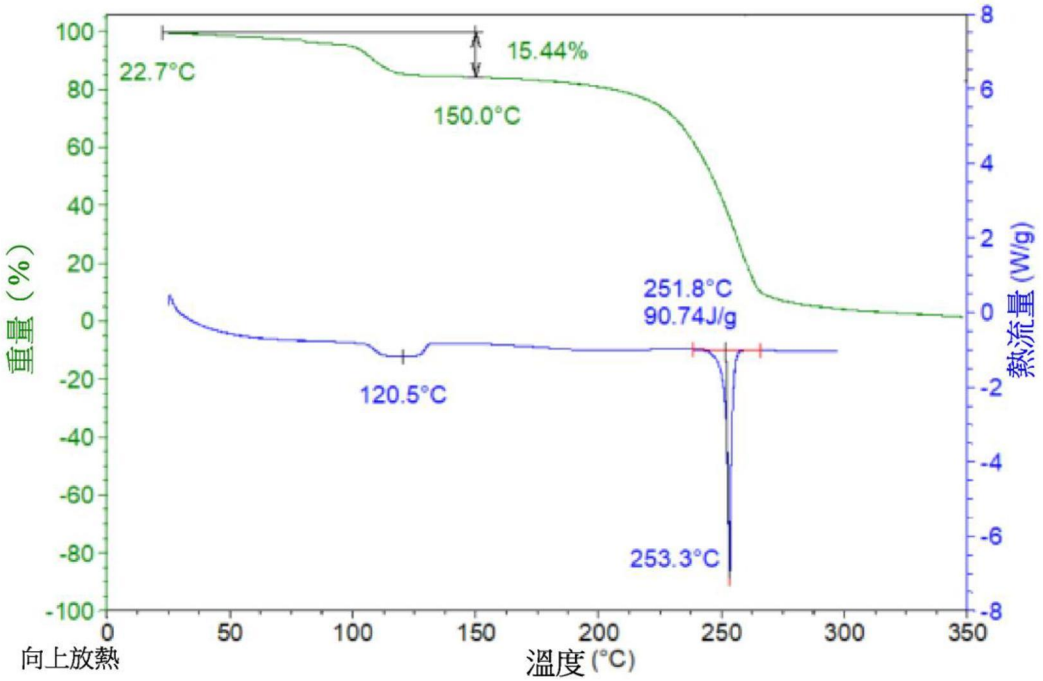
【圖 3-9】


1.00
1.98
1.04
f1 (ppm)

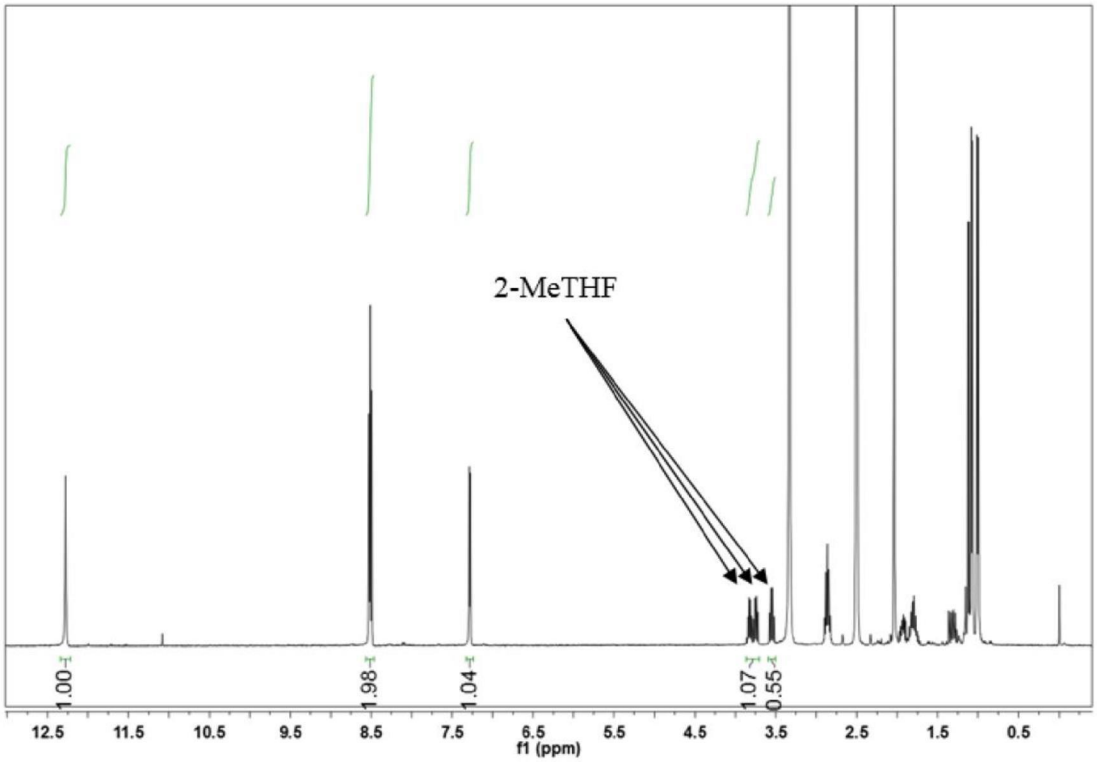
【圖 3-10】


強度（計數）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

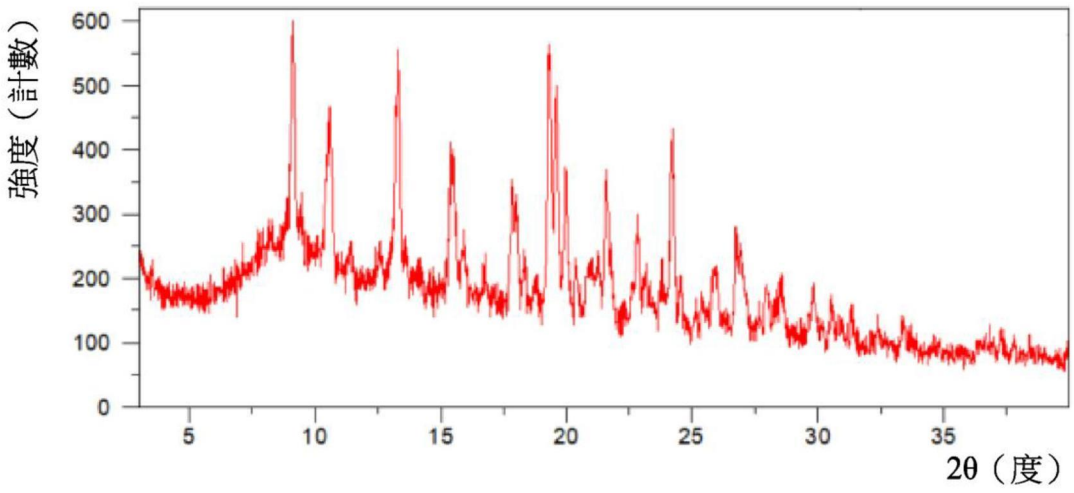
【圖 3-11】


重量（%）
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
22.7°C
15.44%
150.0°C
251.8°C
90.74J/g
120.5°C
253.3°C
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
熱流量 (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度 (°C)
向上放熱

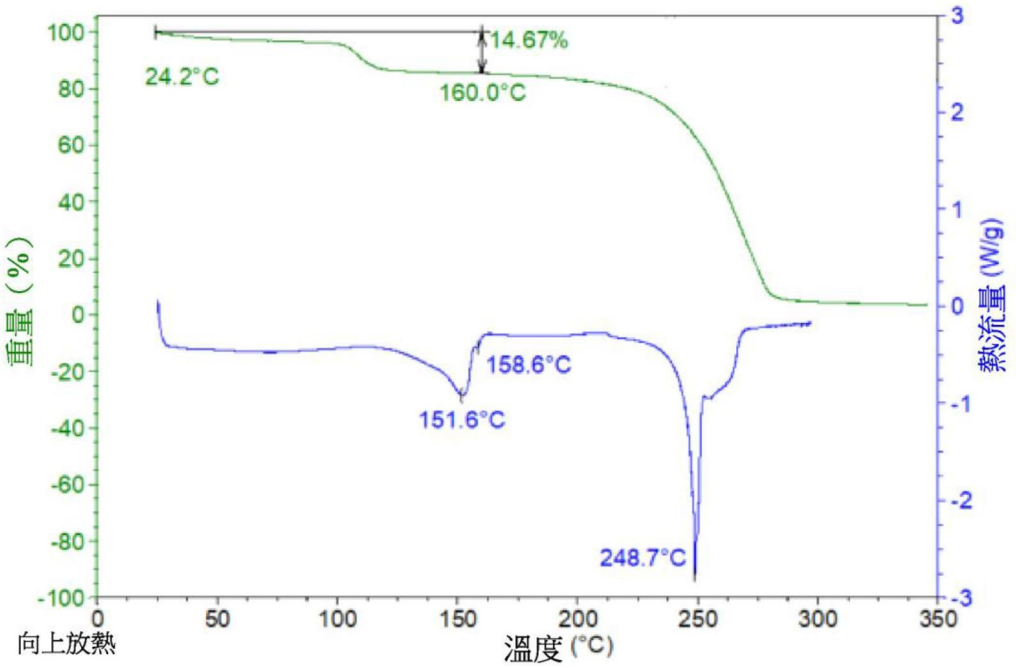
【圖 3-12】


2-MeTHF
1.00
1.98
1.04
1.07
0.55
12.5
11.5
10.5
9.5
8.5
7.5
6.5
5.5
4.5
3.5
2.5
1.5
0.5
f1 (ppm)

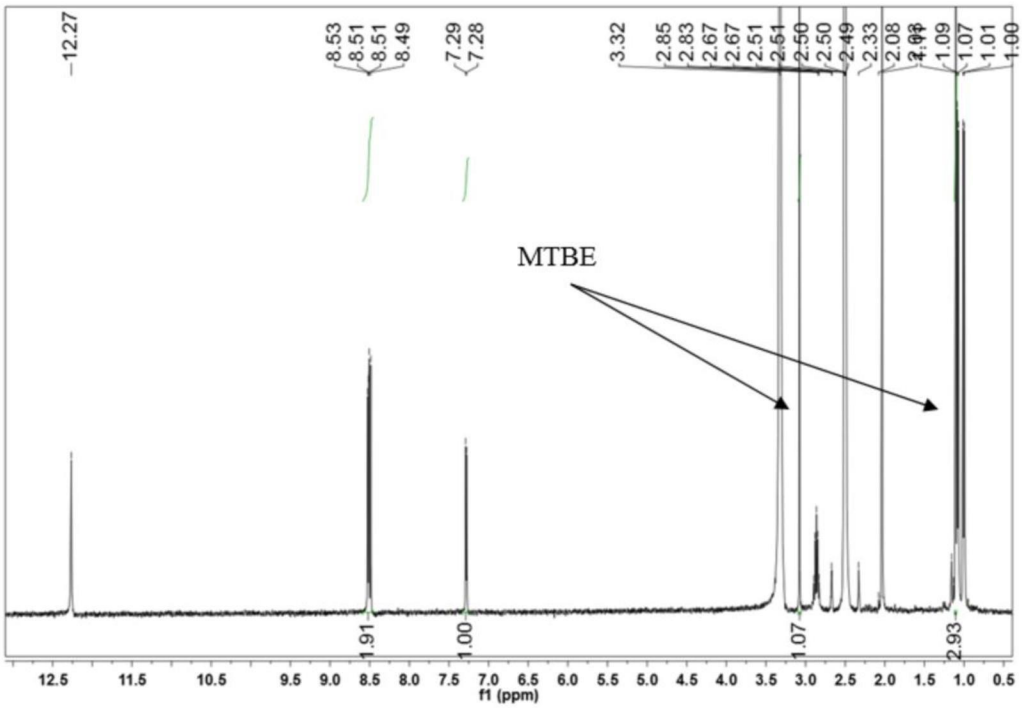
【圖 3-13】


強度（計數）
600
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

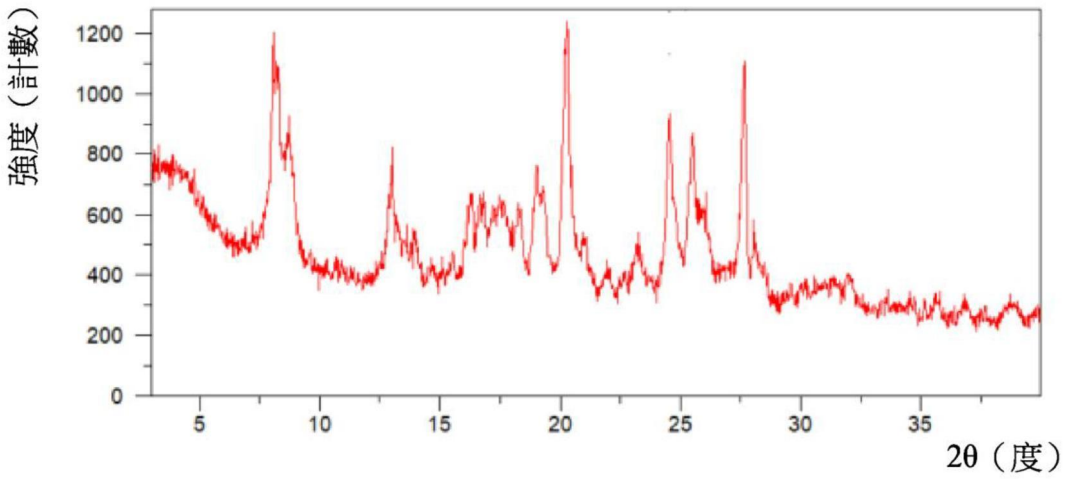
【圖 3-14】


14.67%
24.2°C
160.0°C
158.6°C
151.6°C
248.7°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

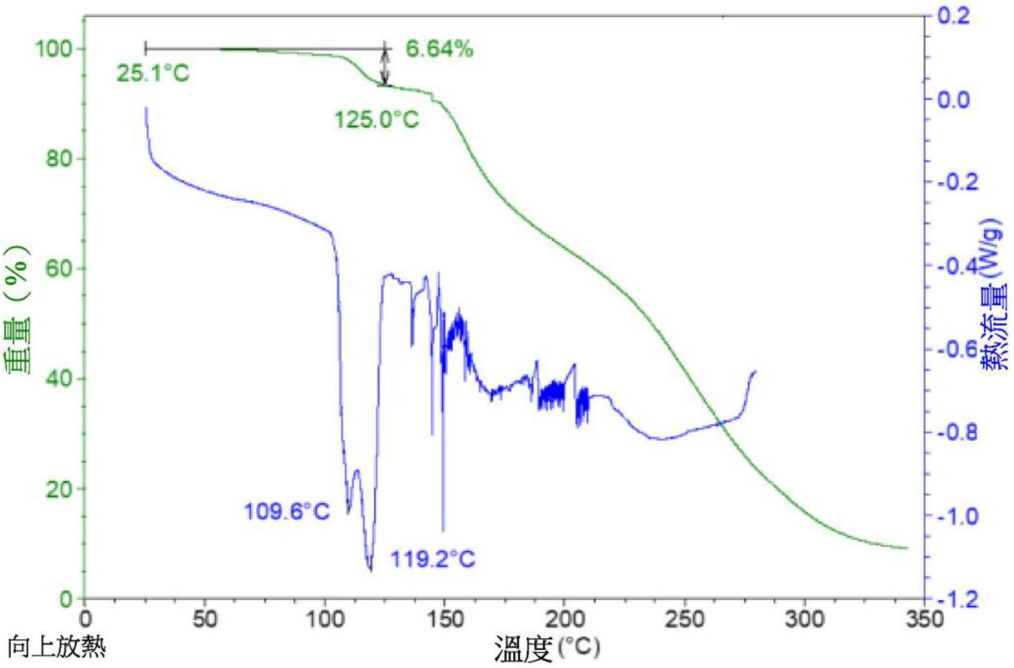
【圖 3-15】


MTBE
f1 (ppm)

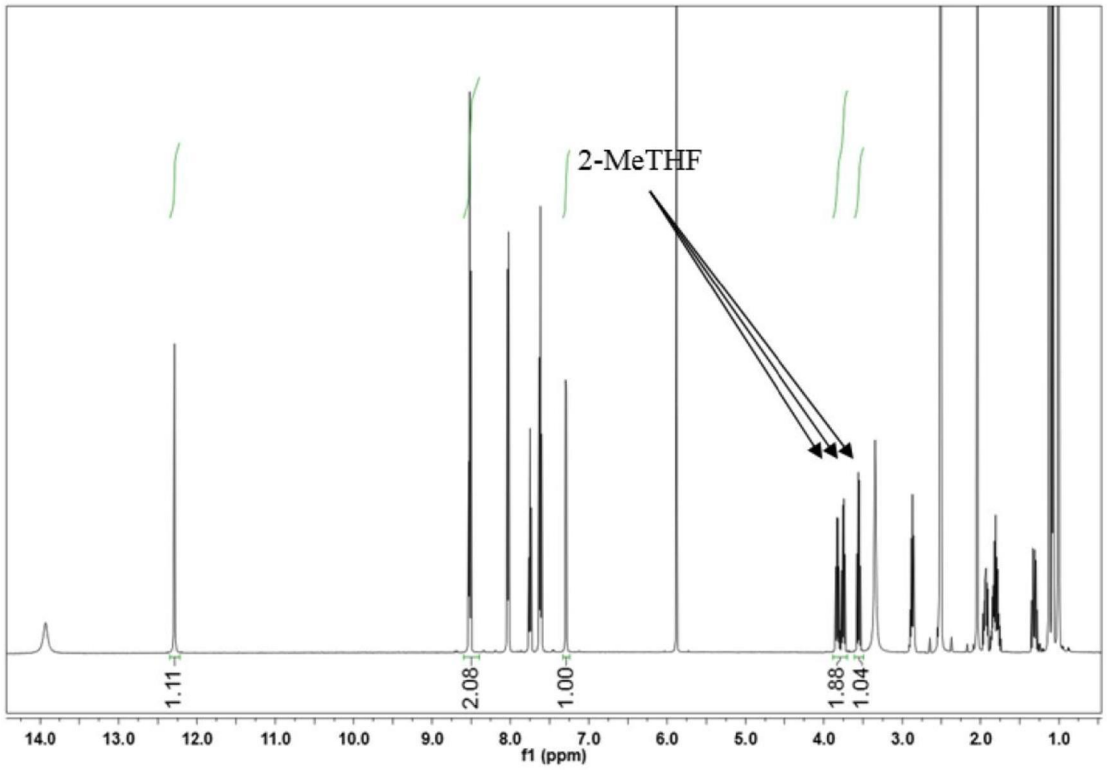
【圖 3-16】


強度（計數）
1200
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

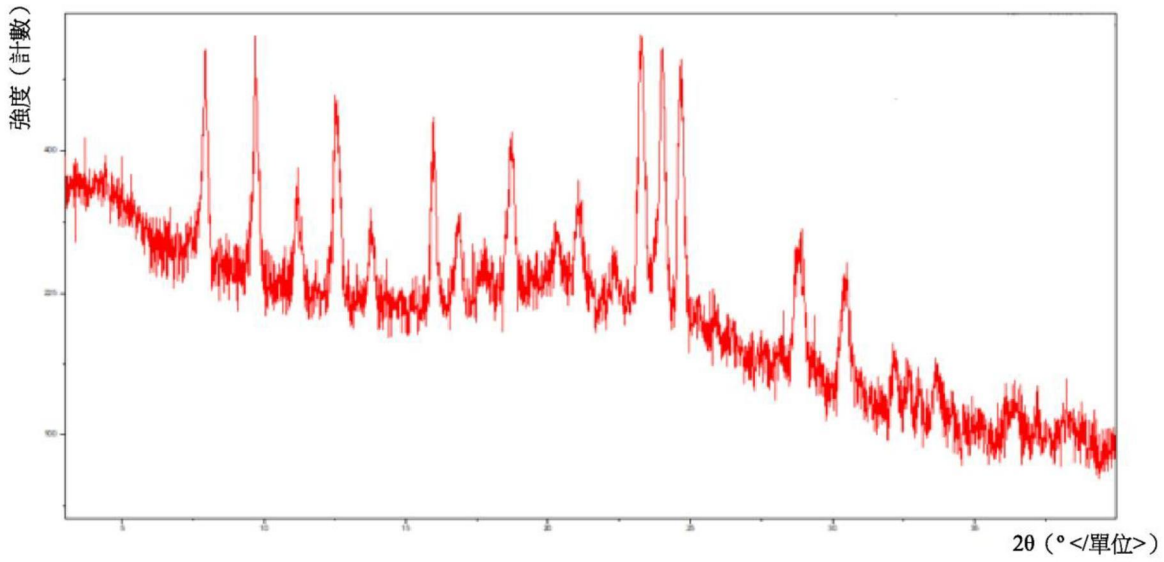
【圖 3-17】


100
80
60
40
20
0
重量（%）
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
熱流量(W/g)
25.1°C
6.64%
125.0°C
109.6°C
119.2°C
0
50
100
150
200
250
300
350
向上放熱
溫度(°C)

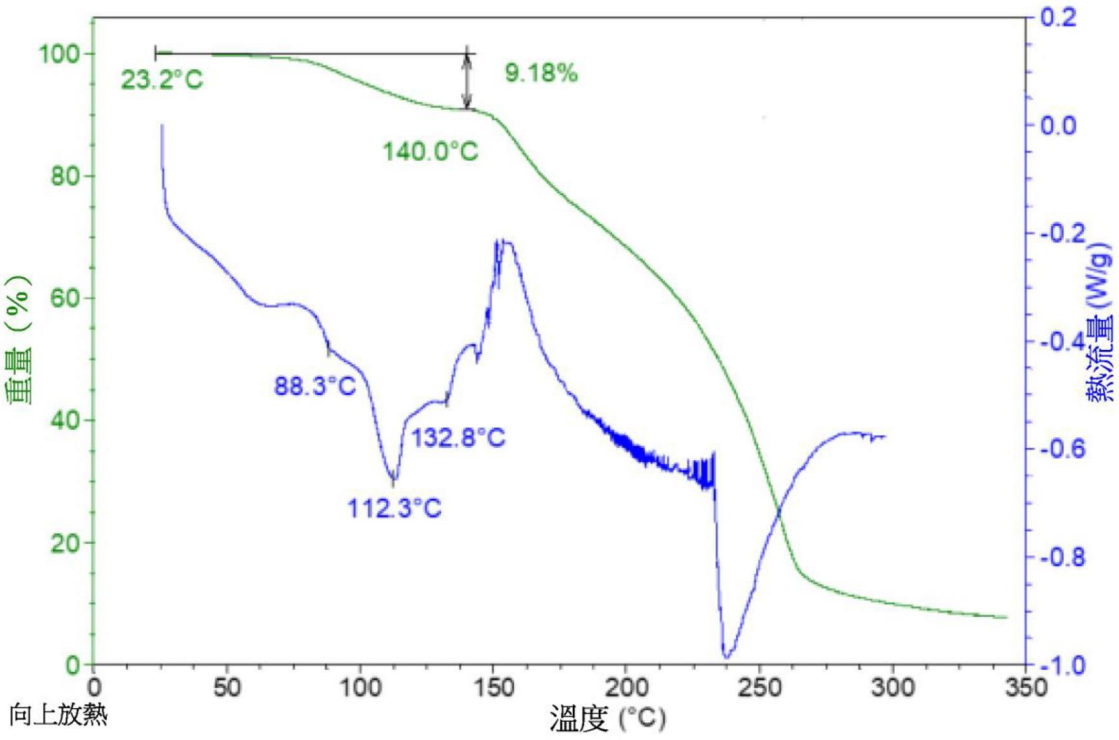
【圖 3-18】


2-MeTHF
1.11
2.08
1.00
1.88
1.04
14.0
13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
f1 (ppm)

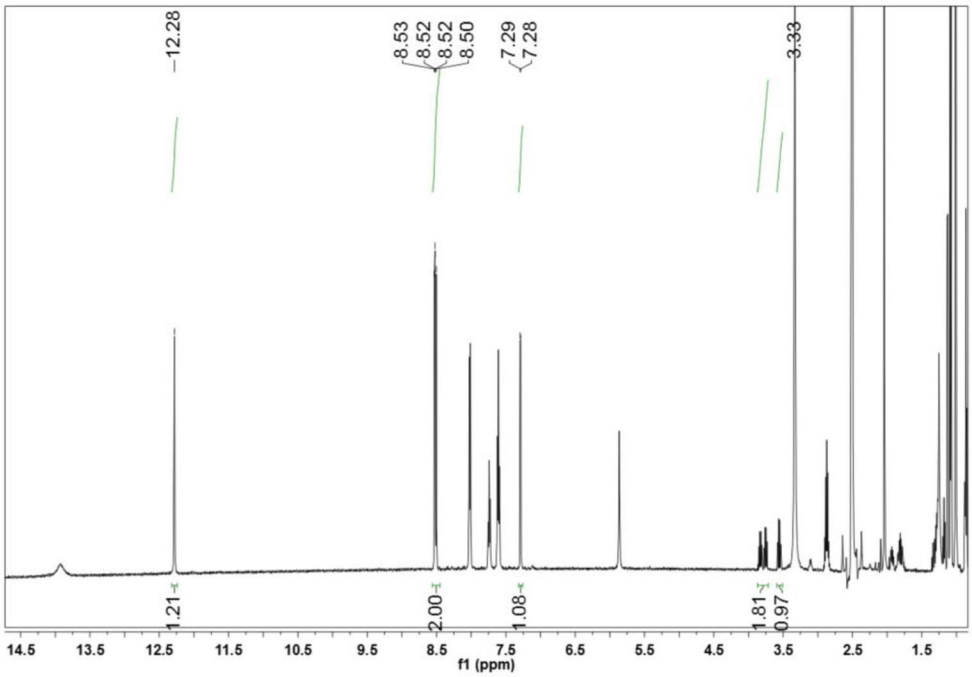
【圖 3-19】


強度（計數）
2θ（°</單位>）

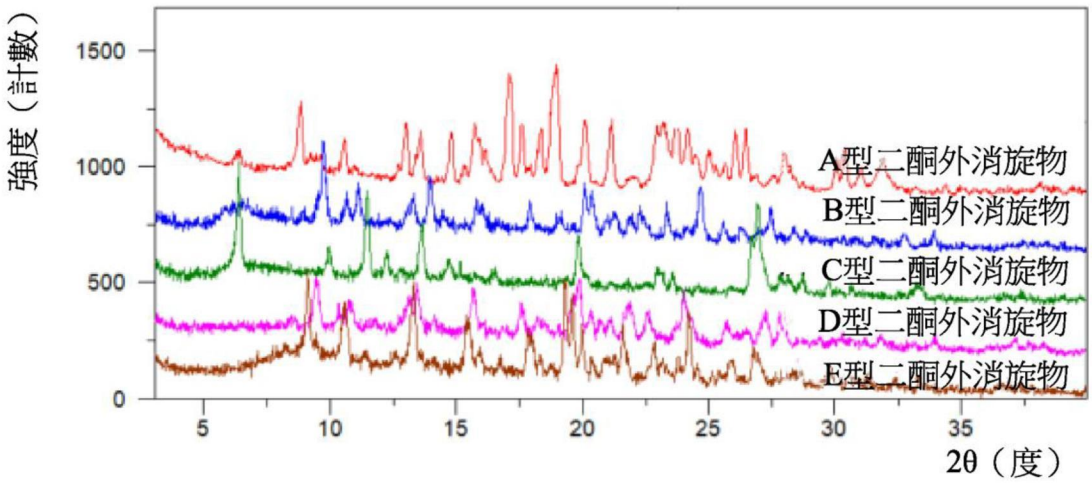
【圖 3-20】


23.2°C
9.18%
140.0°C
88.3°C
132.8°C
112.3°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

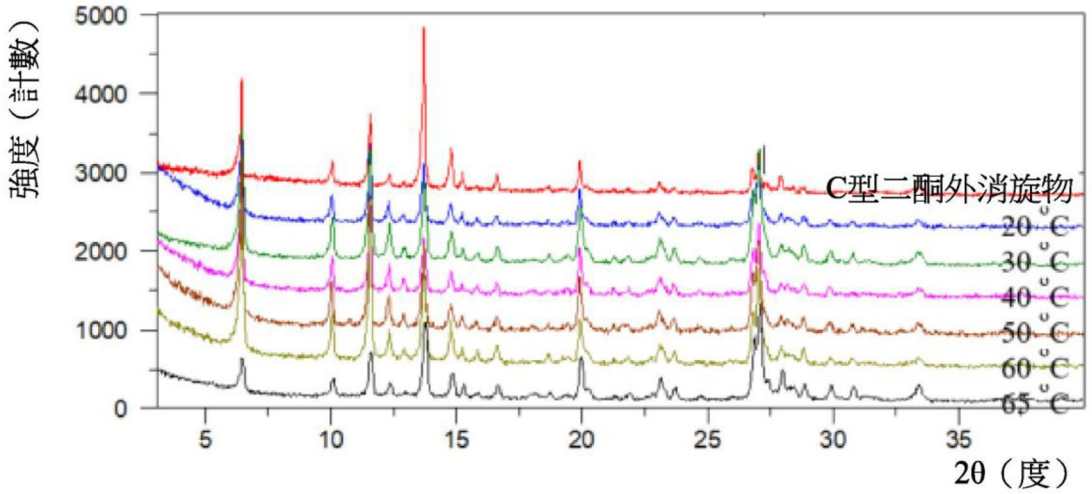
【圖 3-21】


12.28
8.53
8.52
8.52
8.50
7.29
7.28
3.33
1.21
2.00
1.08
1.81
0.97
f1 (ppm)

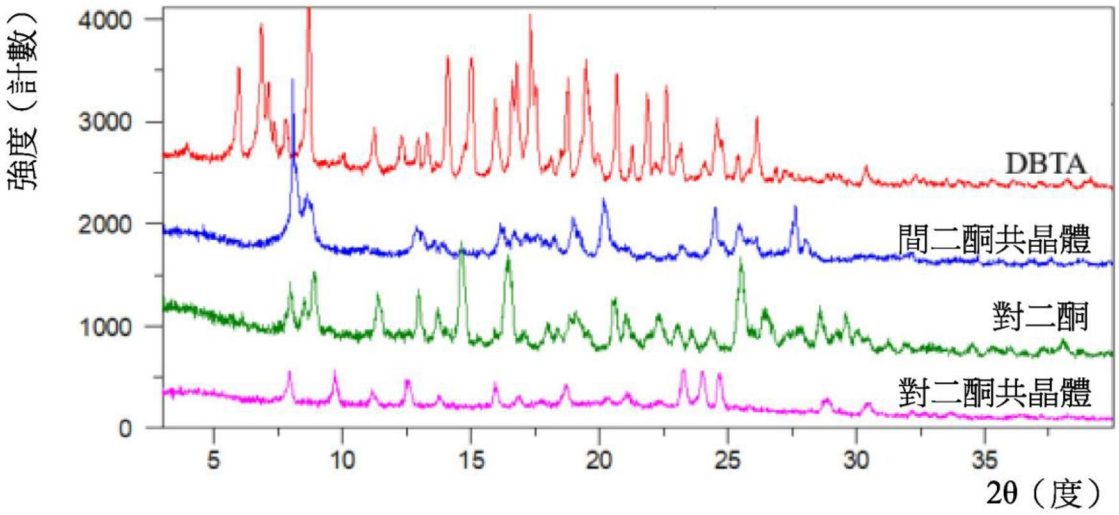
【圖 3-22】


強度（計數）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
A型二酮外消旋物
B型二酮外消旋物
C型二酮外消旋物
D型二酮外消旋物
E型二酮外消旋物

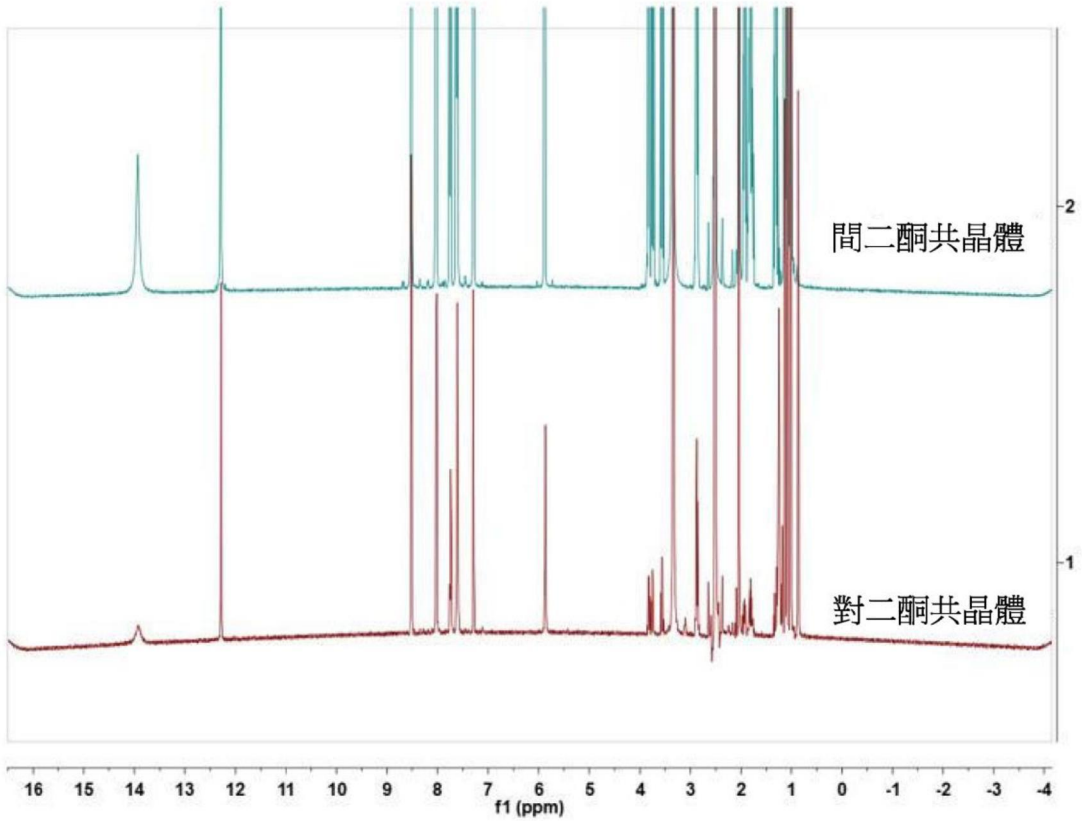
【圖 3-23】


強度（計數）
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
C型二酮外消旋物
20 °C
30 °C
40 °C
50 °C
60 °C
65 °C

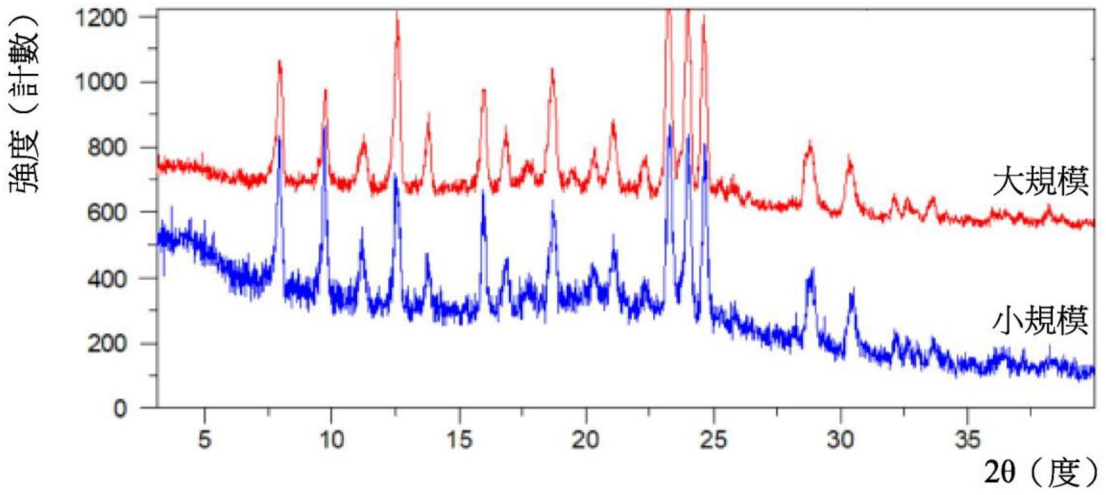
【圖 3-24】


強度（計數）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
DBTA
間二酮共晶體
對二酮
對二酮共晶體

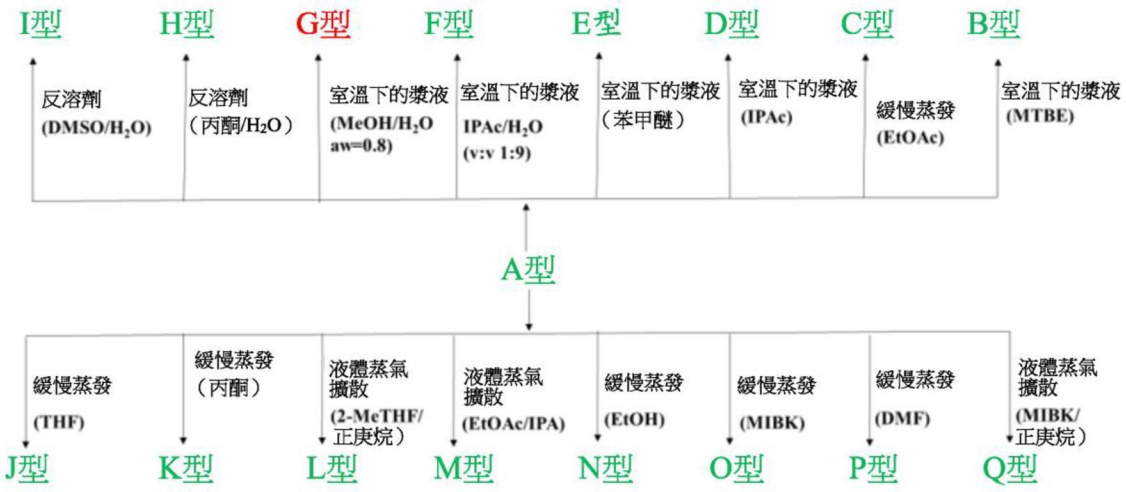
【圖 3-25】


間二酮共晶體
對二酮共晶體
2
1
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
f1 (ppm)

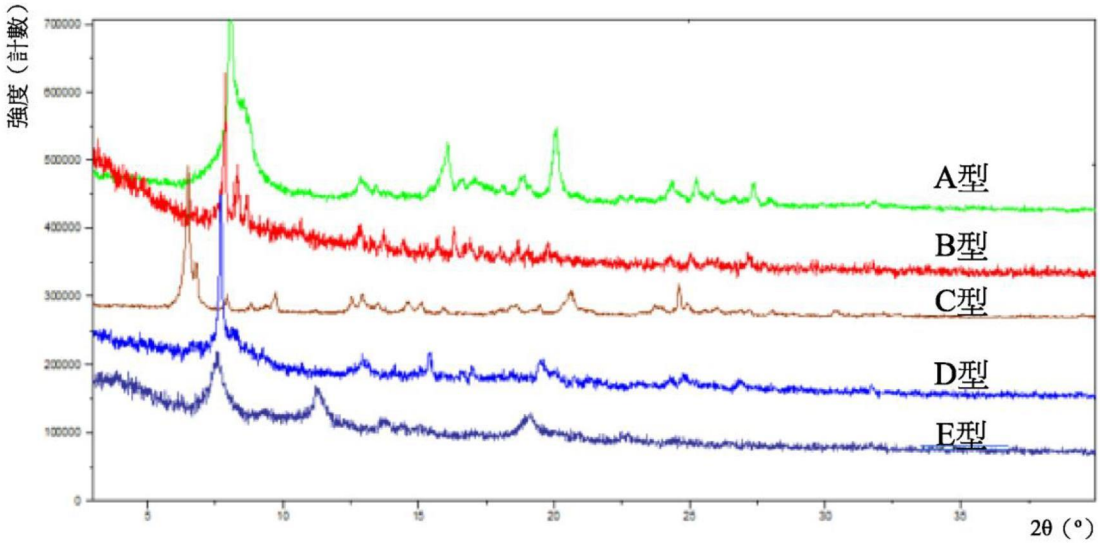
【圖 3-26】


強度（計數）
1200
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）
大規模
小規模

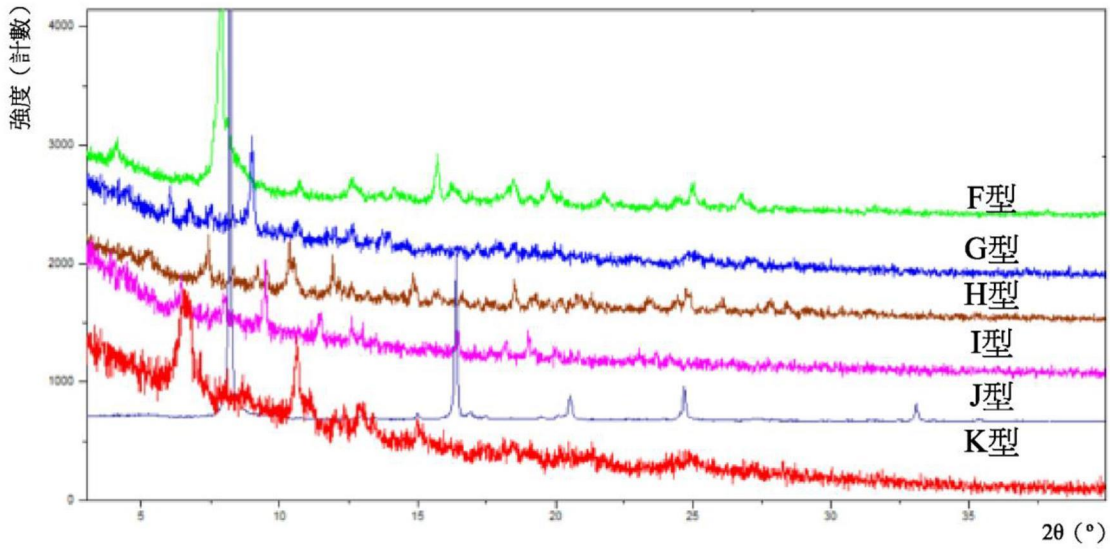
【圖 3-27】


I型
H型
G型
F型
E型
D型
C型
B型
反溶劑 (DMSO/H2O)
反溶劑（丙酮/H2O）
室溫下的漿液 (MeOH/H2O aw=0.8)
室溫下的漿液 IPAc/H2O (v:v 1:9)
室溫下的漿液（苯甲醚）
室溫下的漿液 (IPAc)
緩慢蒸發 (EtOAc)
室溫下的漿液 (MTBE)
A型
緩慢蒸發 (THF)
緩慢蒸發（丙酮）
液體蒸氣擴散 (2-MeTHF/正庚烷）
液體蒸氣擴散 (EtOAc/IPA)
緩慢蒸發 (EtOH)
緩慢蒸發 (MIBK)
緩慢蒸發 (DMF)
液體蒸氣擴散 (MIBK/正庚烷）
J型
K型
L型
M型
N型
O型
P型
Q型

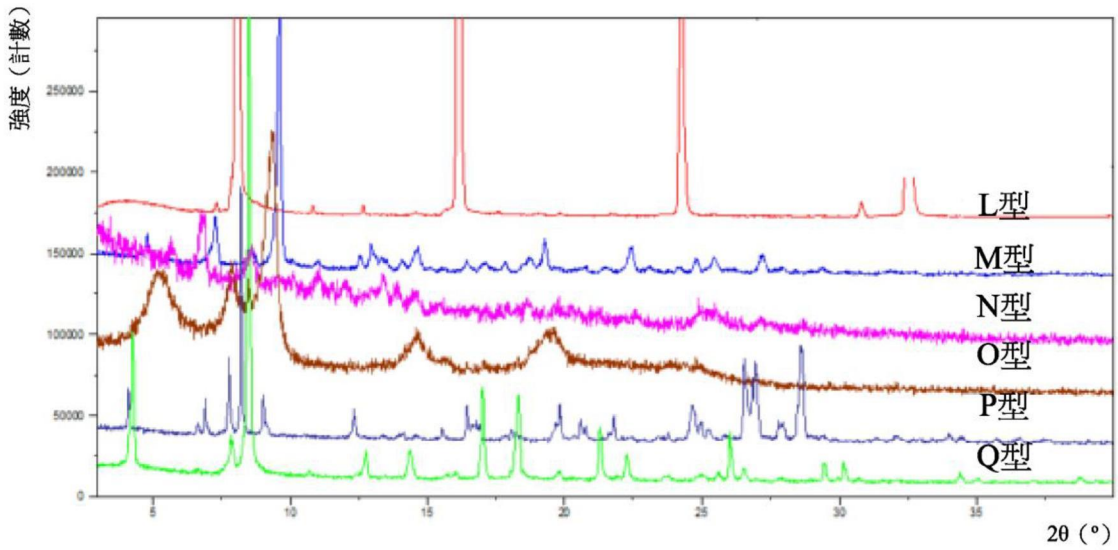
【圖 4-1】


強度（計數）
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）
A型
B型
C型
D型
E型

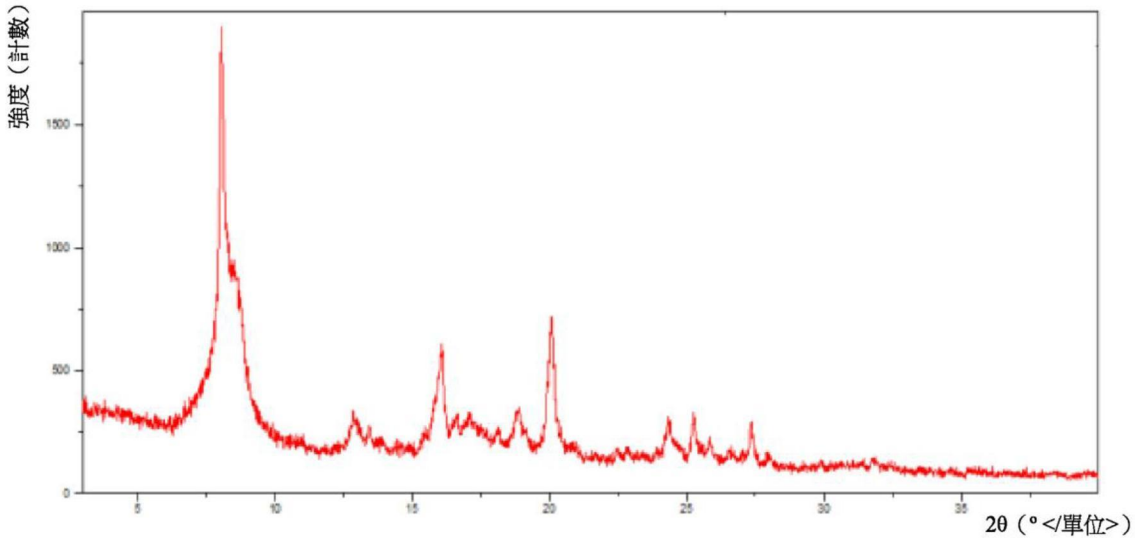
【圖 5-1】


強度（計數）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）
F型
G型
H型
I型
J型
K型

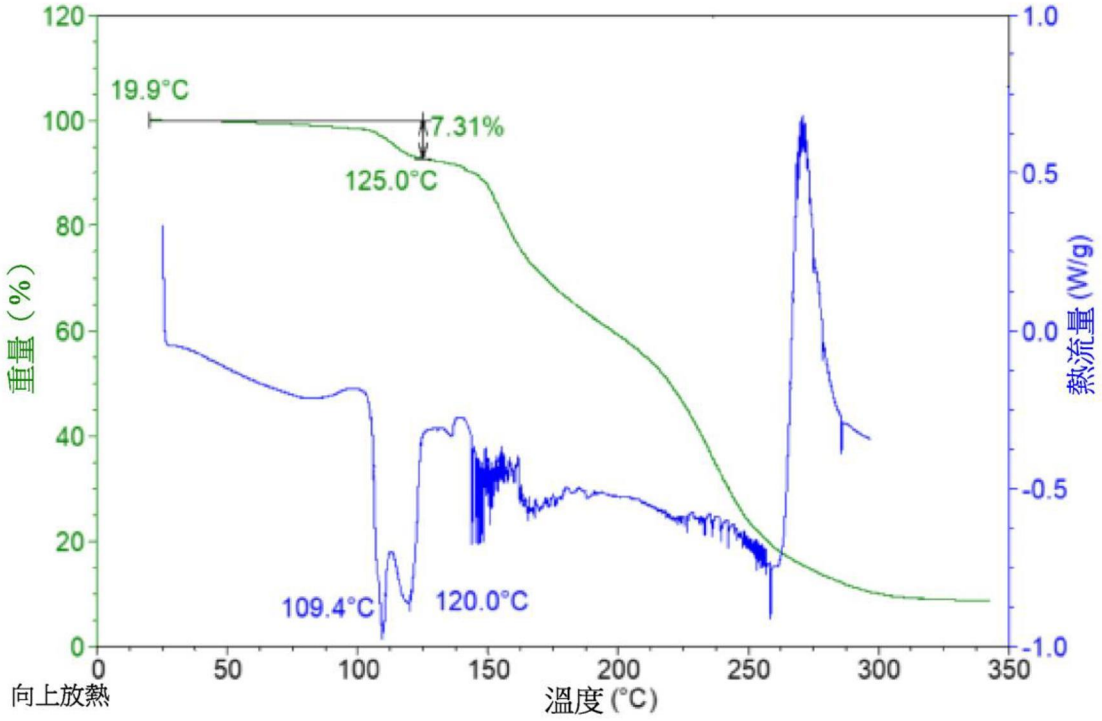
【圖 5-2】


強度（計數）
250000
200000
150000
100000
50000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）
L型
M型
N型
O型
P型
Q型

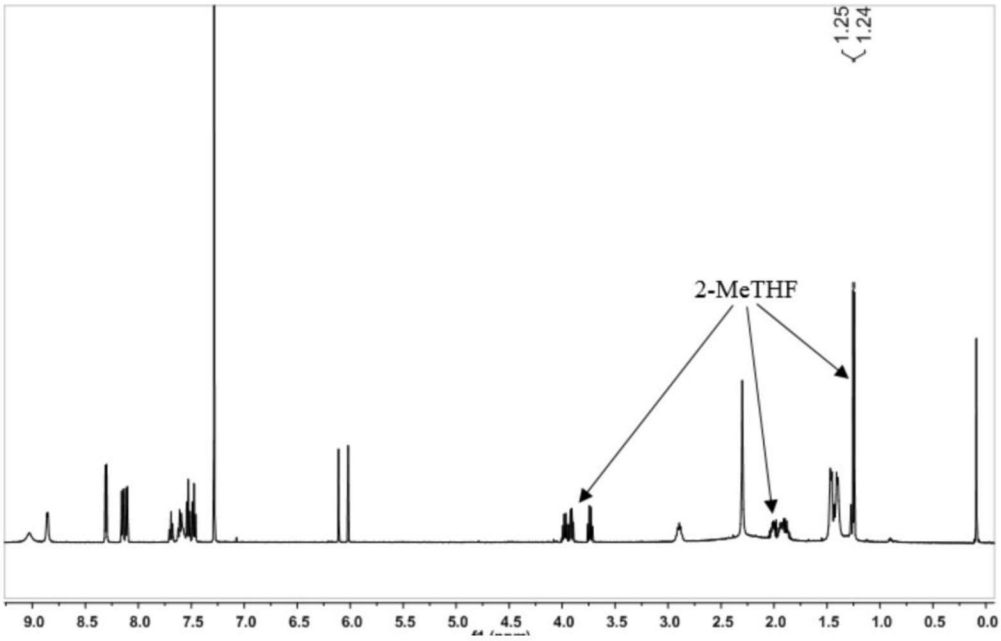
【圖 5-3】


強度（計數）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

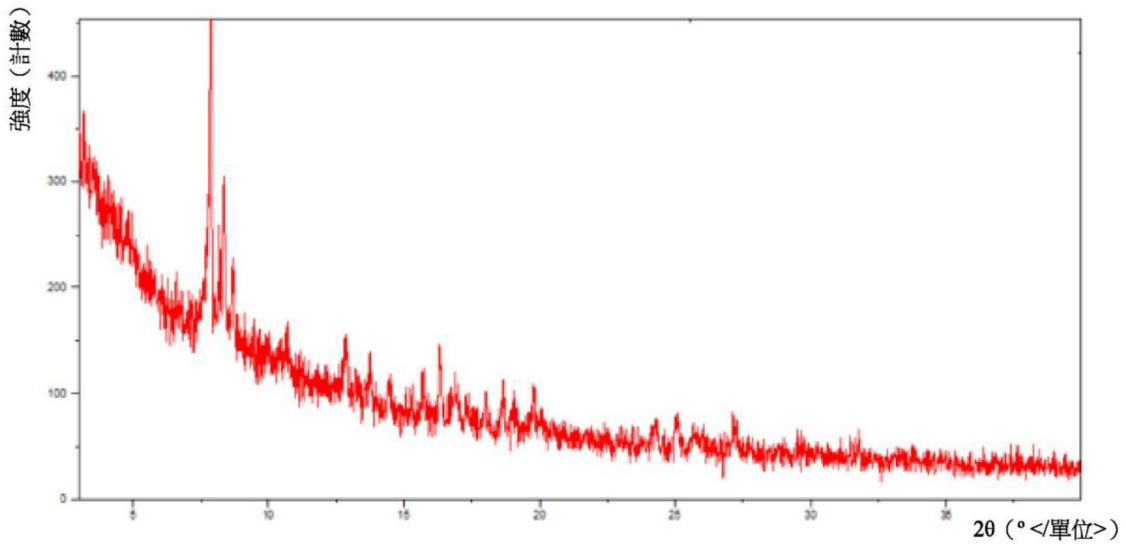
【圖 5-4】



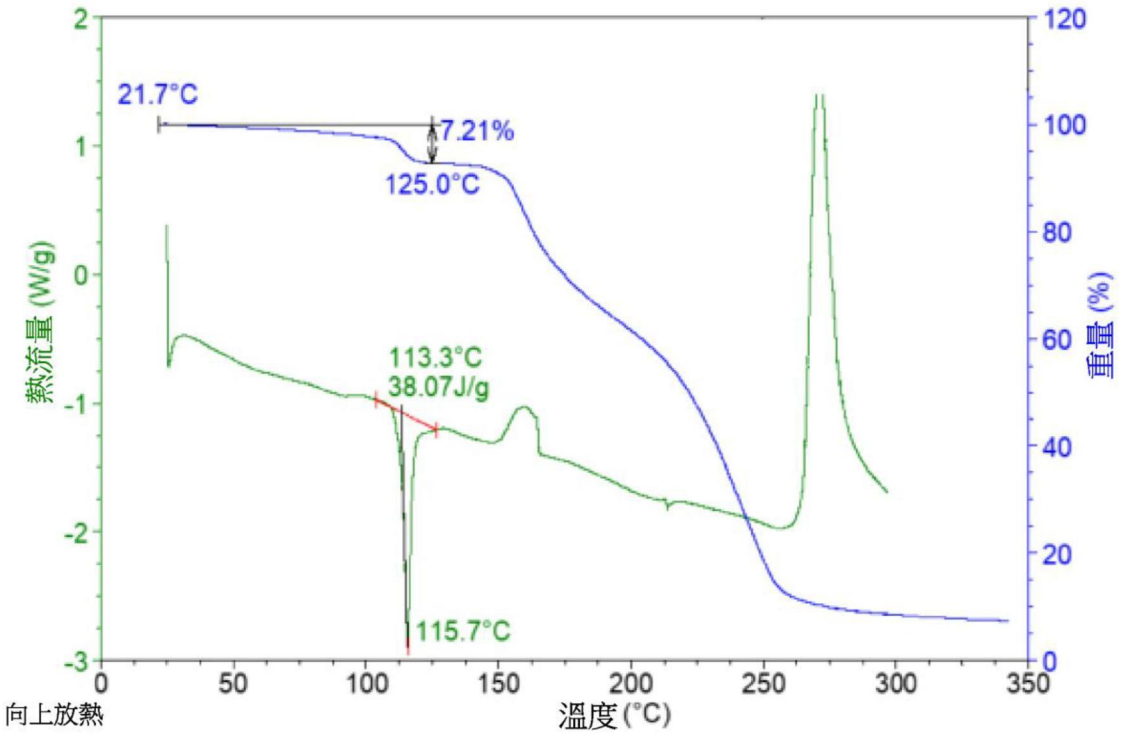
【圖 5-5】



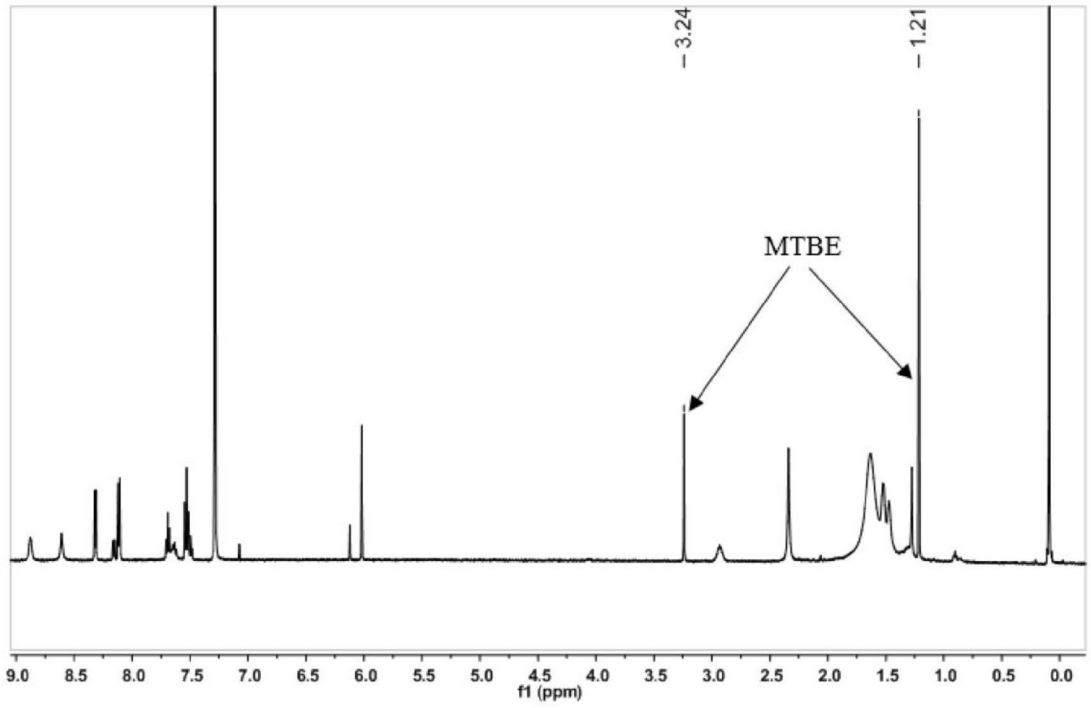
【圖 5-6】


強度（計數）
2θ（°</單位>）

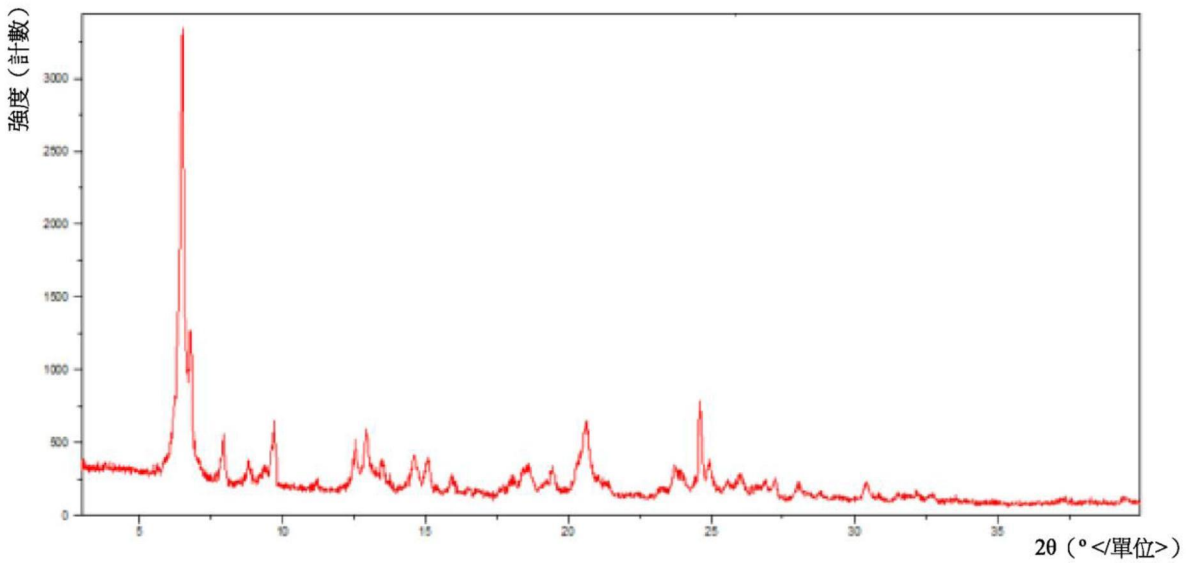
【圖 5-7】


21.7°C
7.21%
125.0°C
113.3°C
38.07J/g
115.7°C
熱流量 (W/g)
重量 (%)
向上放熱
溫度 (°C)

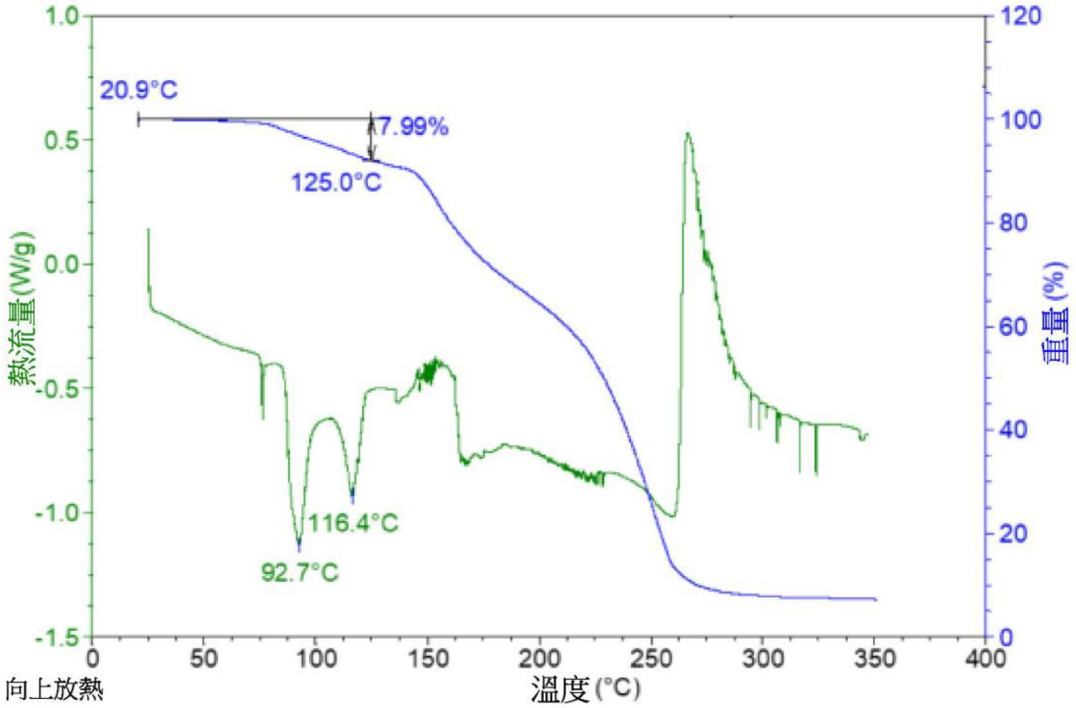
【圖 5-8】


3.24
1.21
MTBE
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

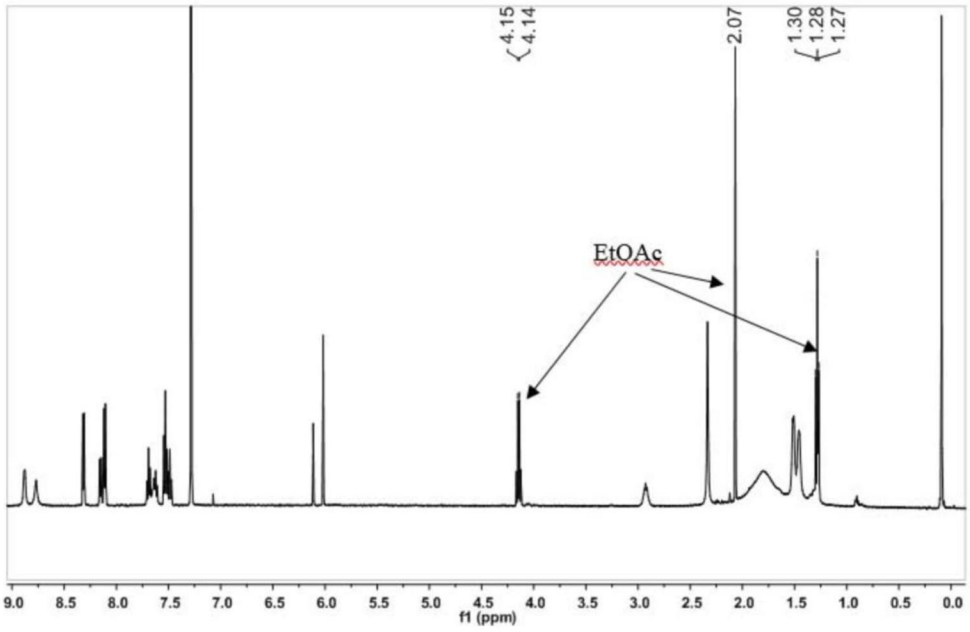
【圖 5-9】


強度（計數）
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5 10 15 20 25 30 35
2θ（°</單位>）

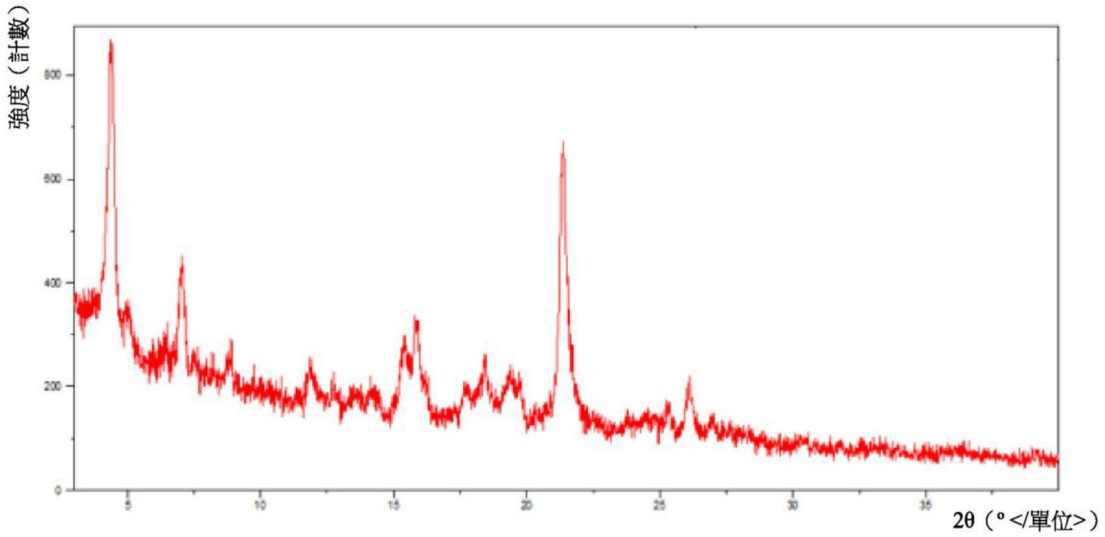
【圖 5-10】


20.9°C
7.99%
125.0°C
116.4°C
92.7°C
熱流量(W/g)
重量(%)
向上放熱
溫度(°C)

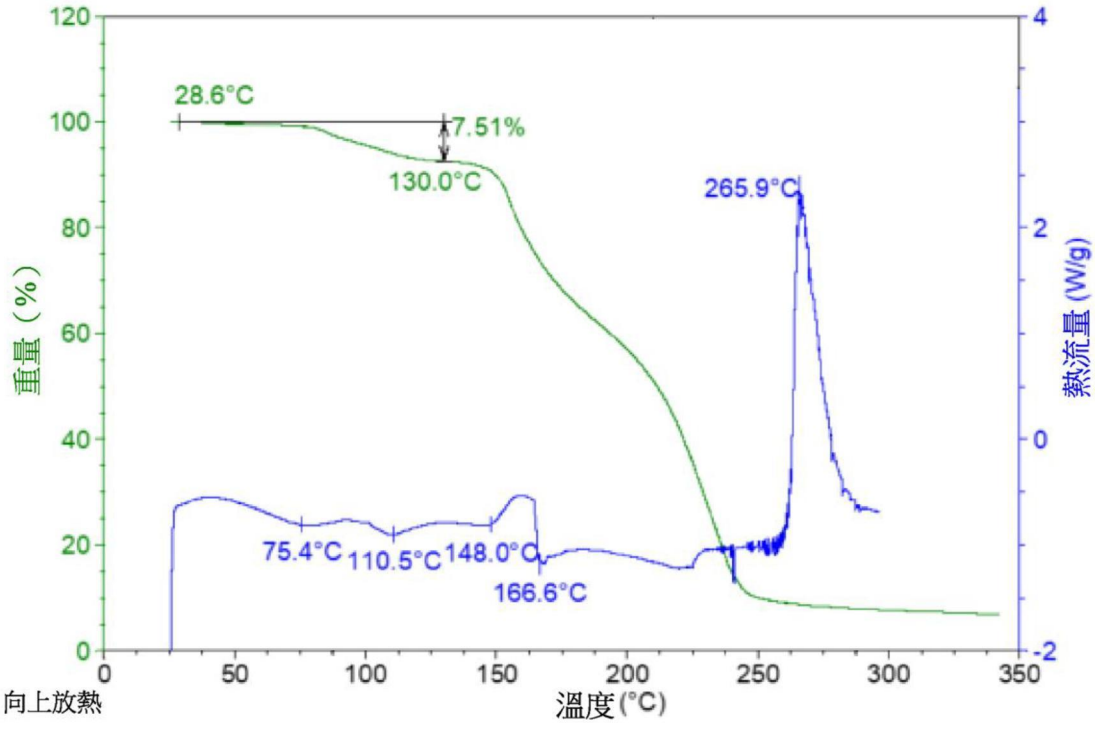
【圖 5-11】


4.15
4.14
2.07
1.30
1.28
1.27
EtOAc
f1 (ppm)

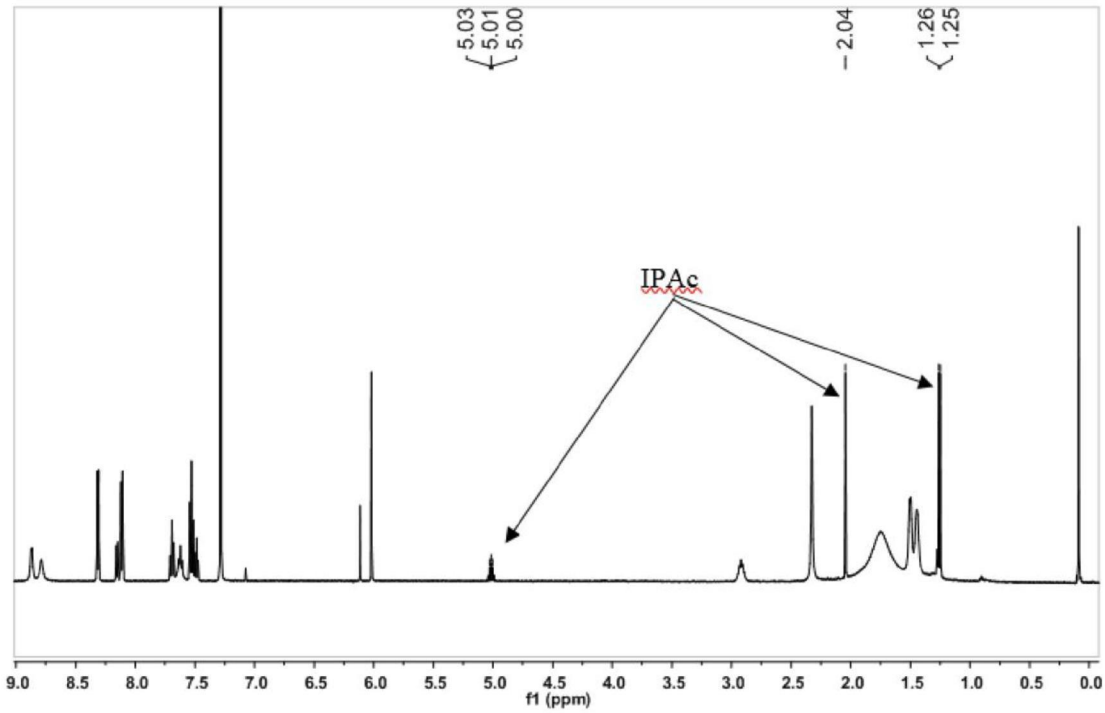
【圖 5-12】


強度（計數）
2θ（°</單位>）

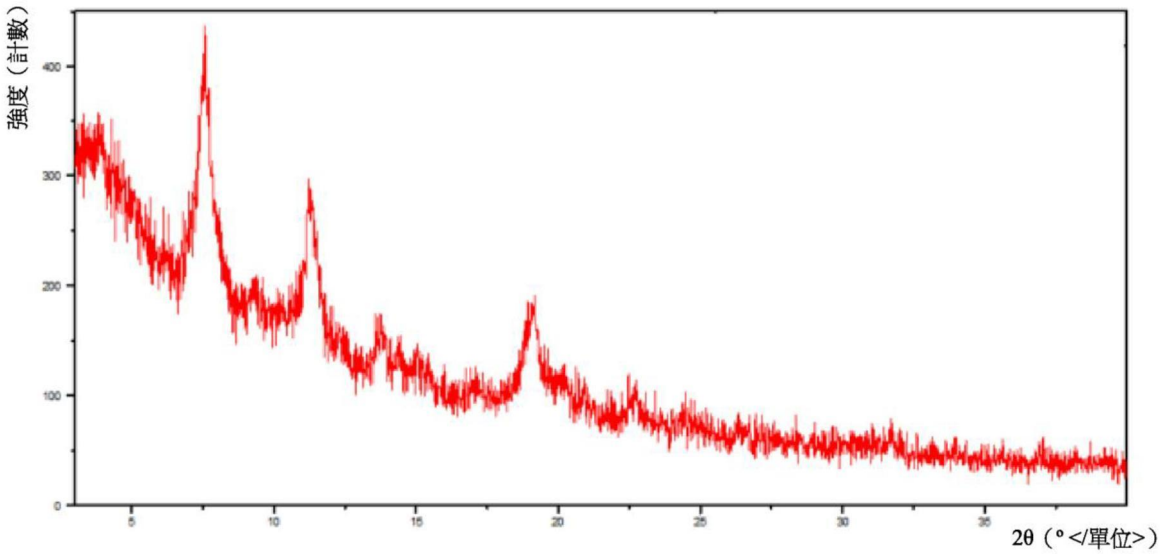
【圖 5-13】


28.6°C
7.51%
130.0°C
265.9°C
75.4°C
110.5°C
148.0°C
166.6°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度(°C)

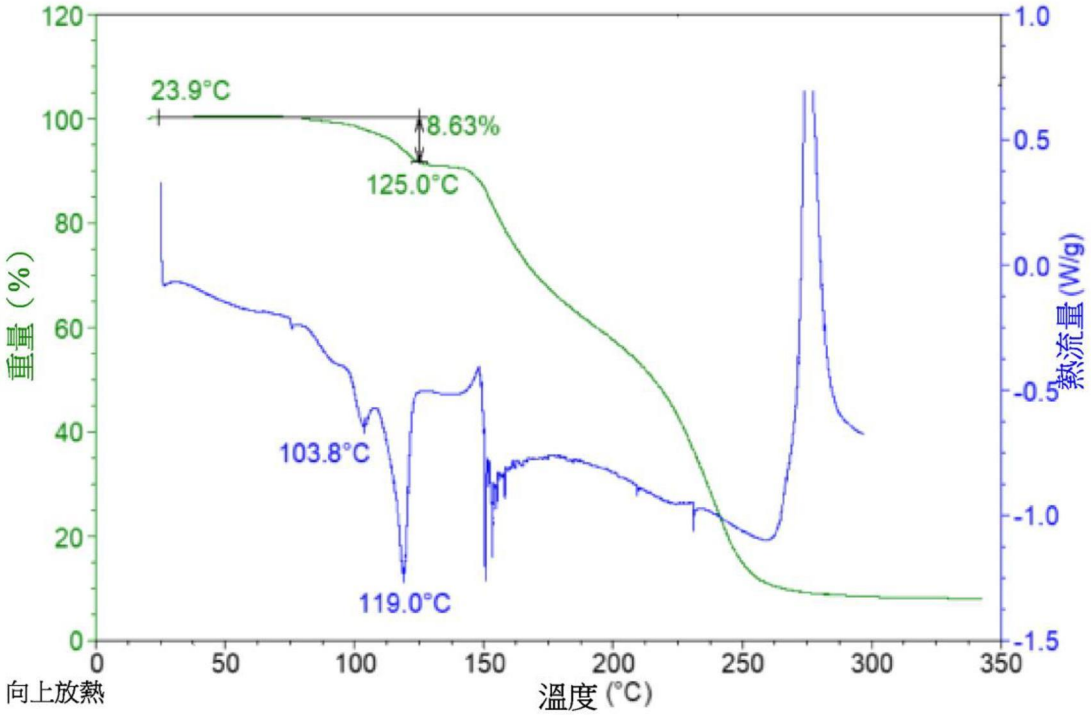
【圖 5-14】


5.03
5.01
5.00
2.04
1.26
1.25
IPAc
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

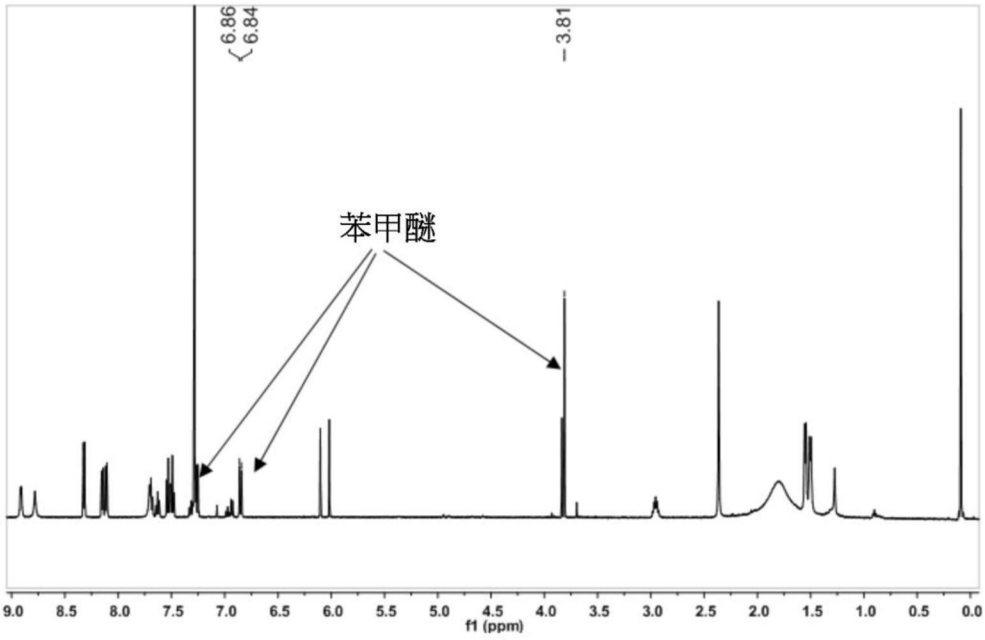
【圖 5-15】


強度（計數）
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

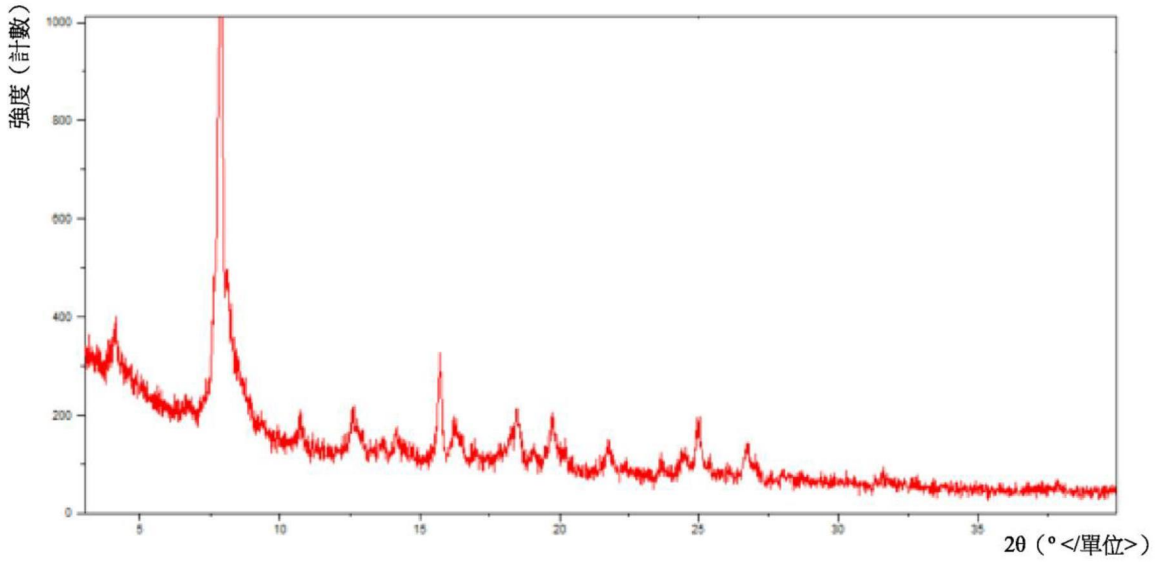
【圖 5-16】


23.9°C
8.63%
125.0°C
103.8°C
119.0°C
重量（%）
熱流量(W/g)
溫度 (°C)
向上放熱

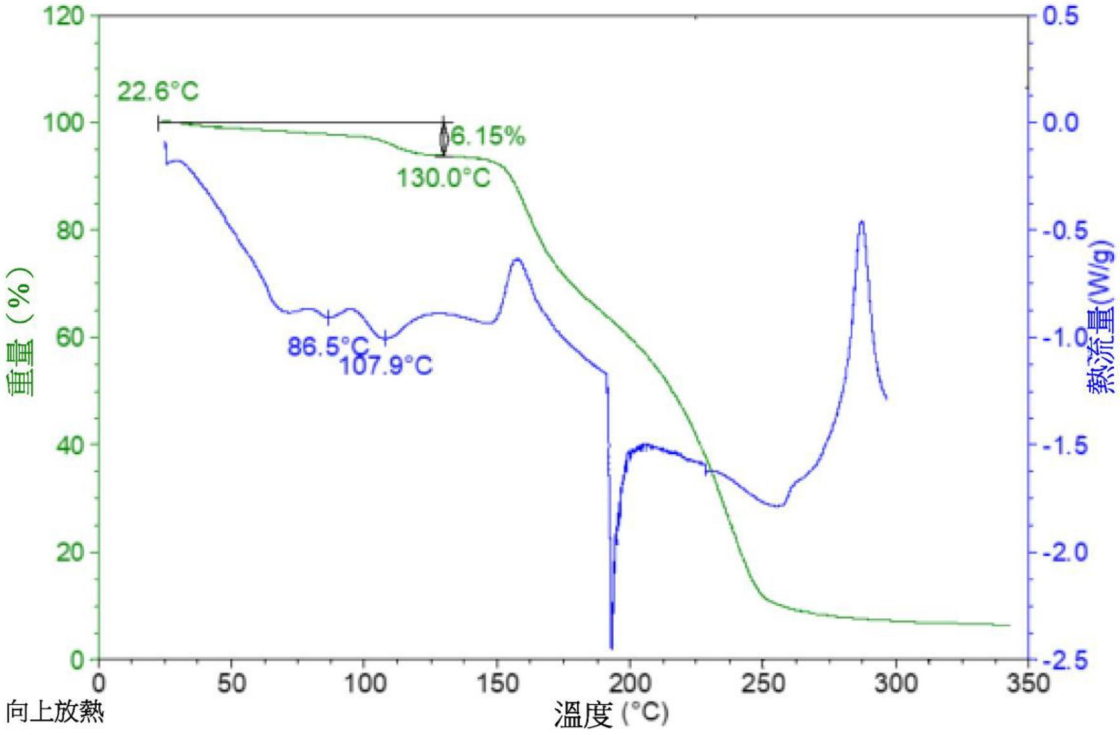
【圖 5-17】


6.86
6.84
3.81
苯甲醚
f1 (ppm)

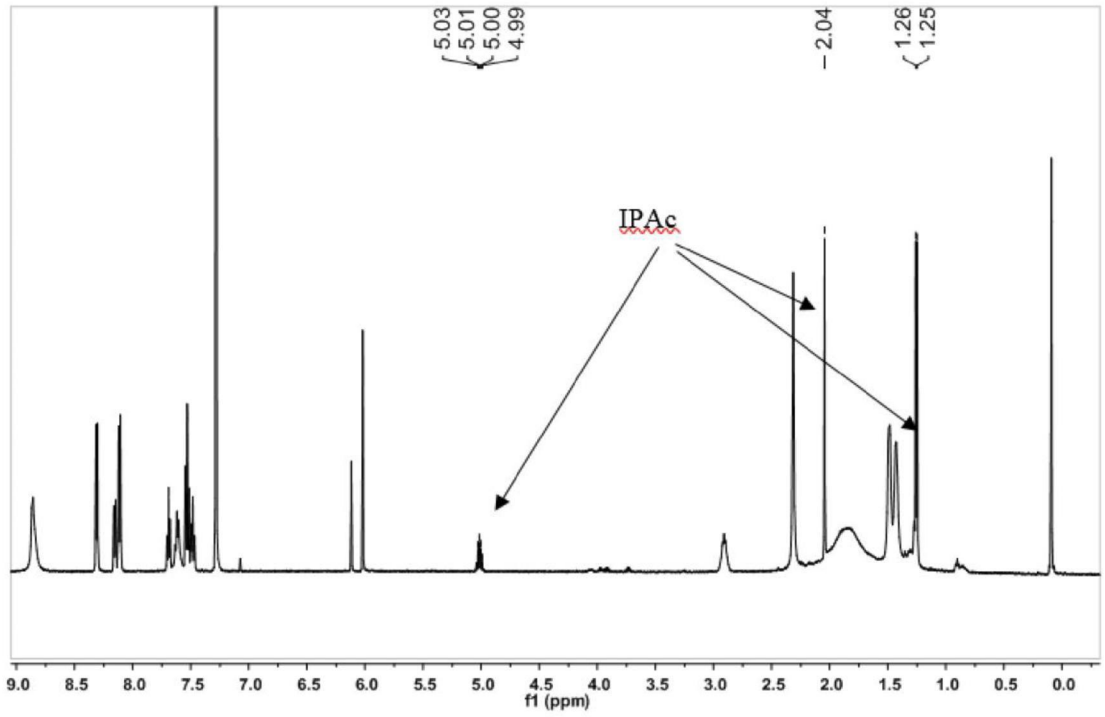
【圖 5-18】


強度（計數）
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

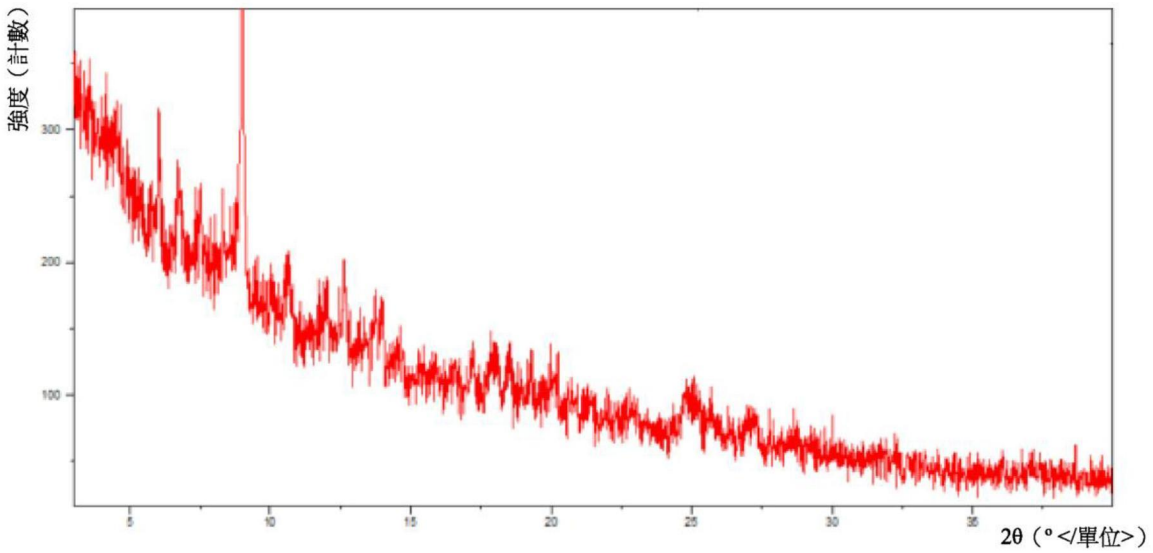
【圖 5-19】


120
100
80
60
40
20
0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
22.6°C
6.15%
130.0°C
86.5°C
107.9°C
重量（%）
熱流量(W/g)
向上放熱
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度 (°C)

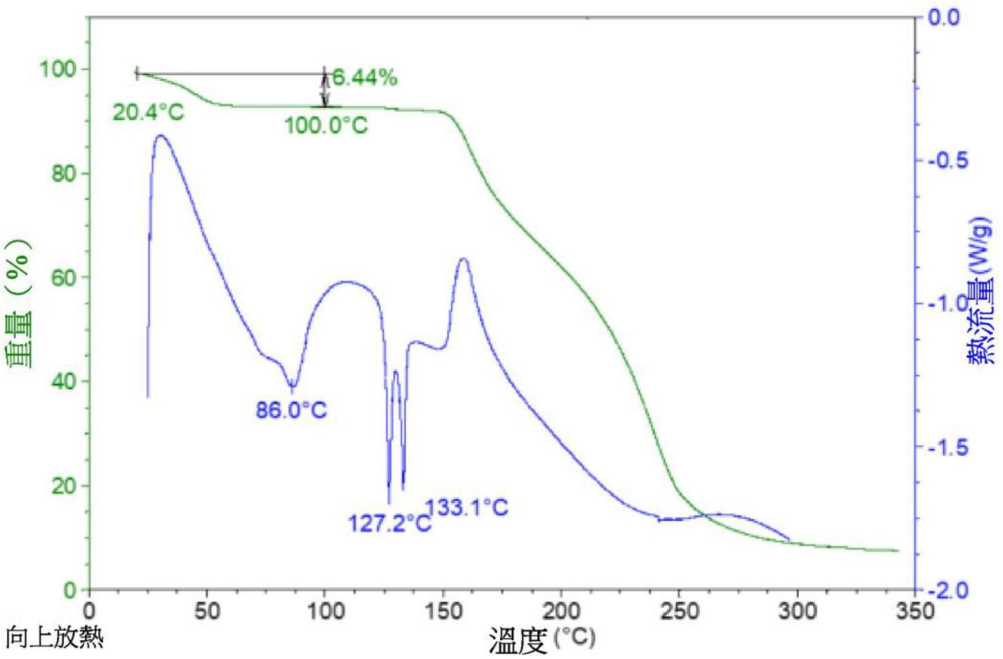
【圖 5-20】


5.03
5.01
5.00
4.99
2.04
1.26
1.25
IPAc
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

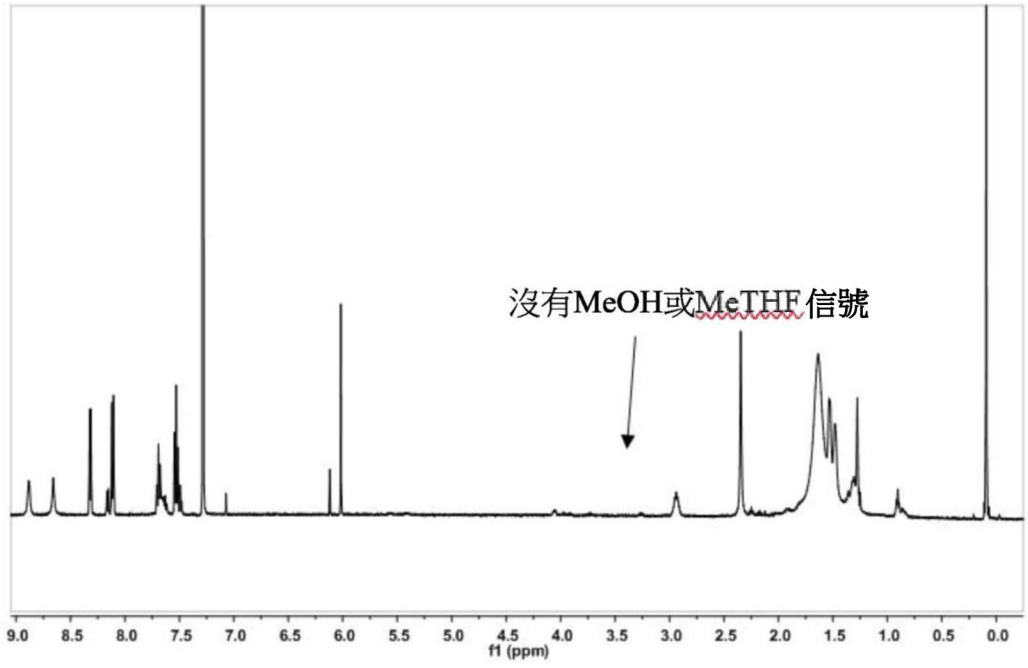
【圖 5-21】


強度（計數）
300
200
100
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

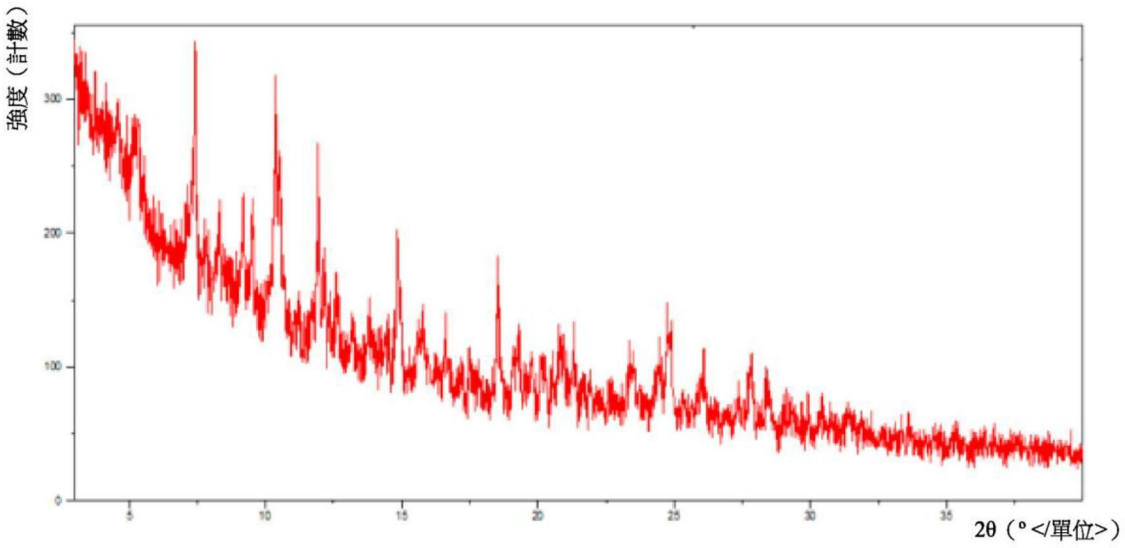
【圖 5-22】


6.44%
20.4°C
100.0°C
86.0°C
127.2°C
133.1°C
重量（%）
熱流量(W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

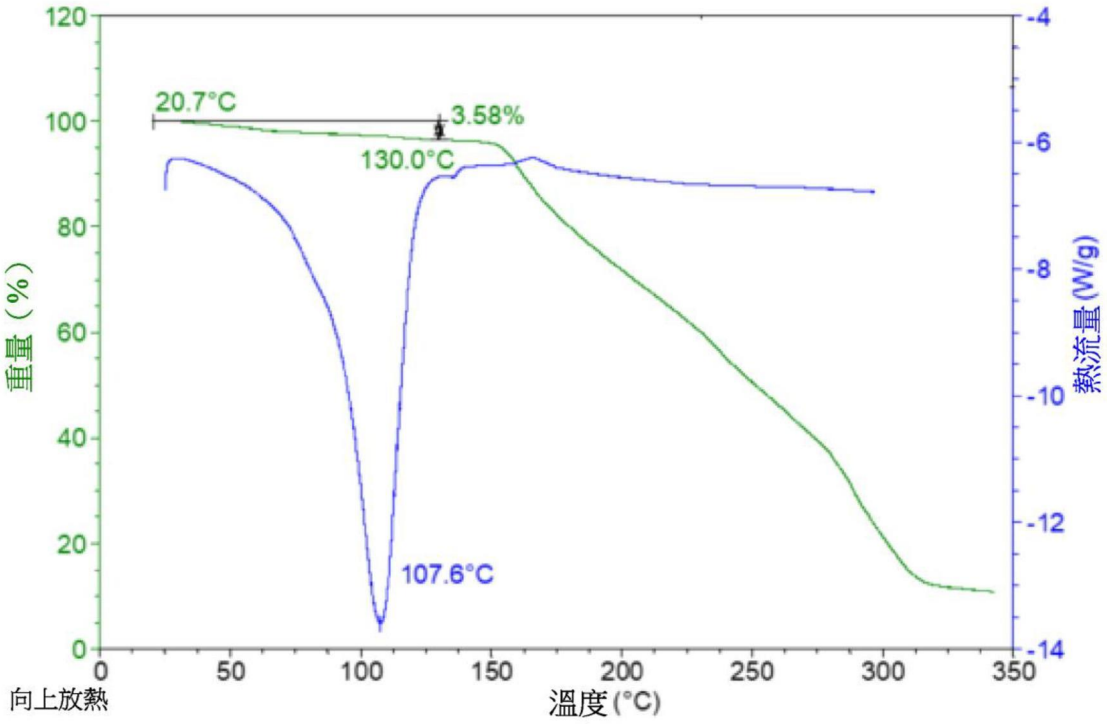
【圖 5-23】


沒有MeOH或MeTHF信號
f1 (ppm)

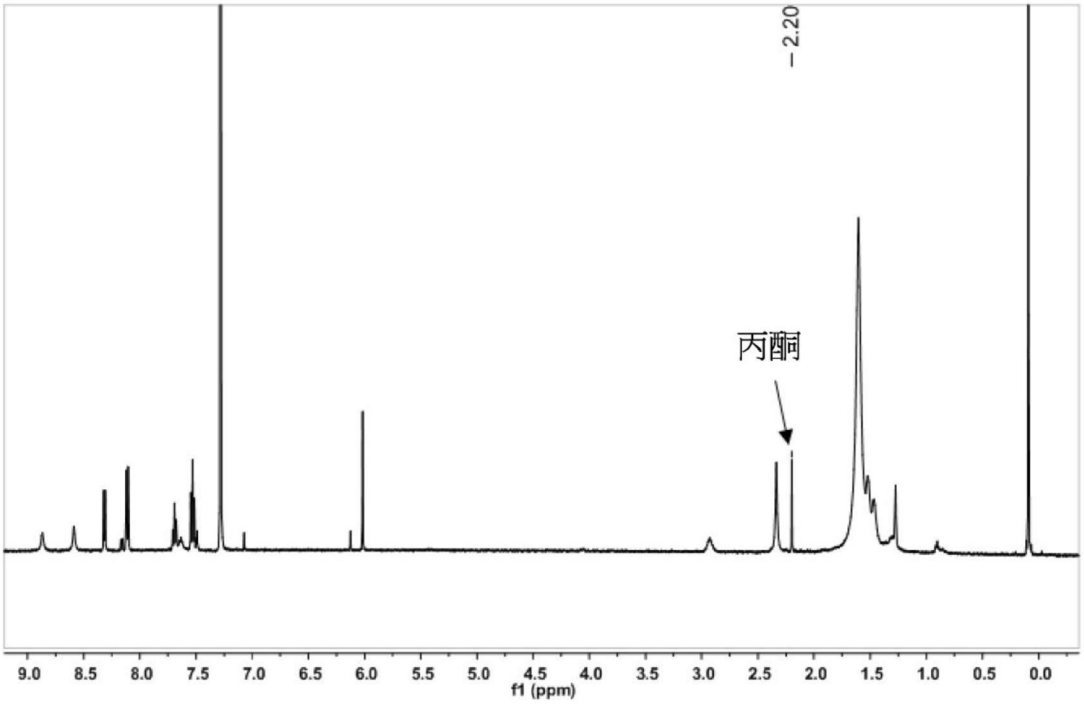
【圖 5-24】



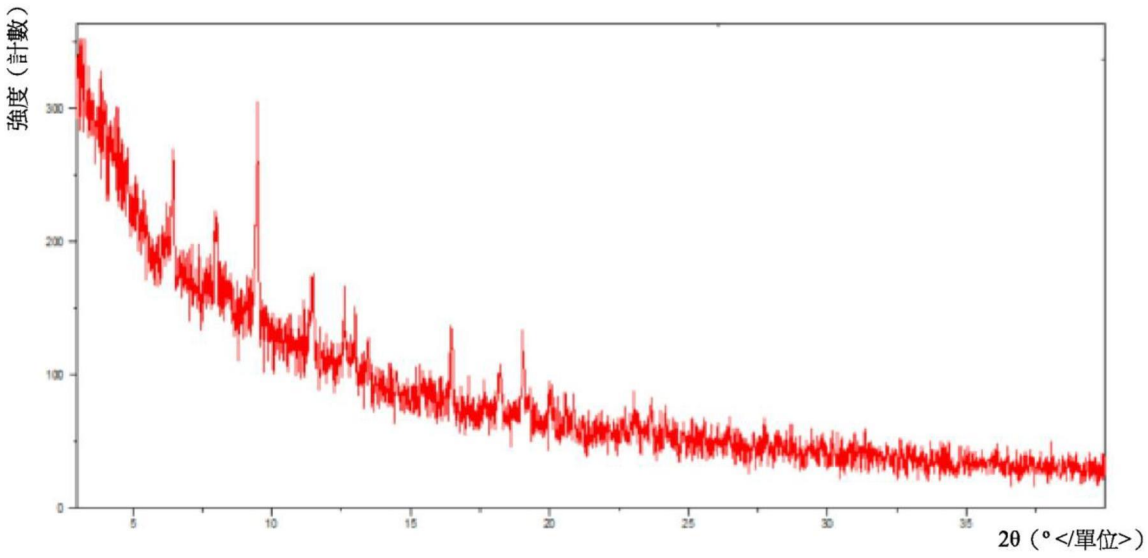
【圖 5-25】



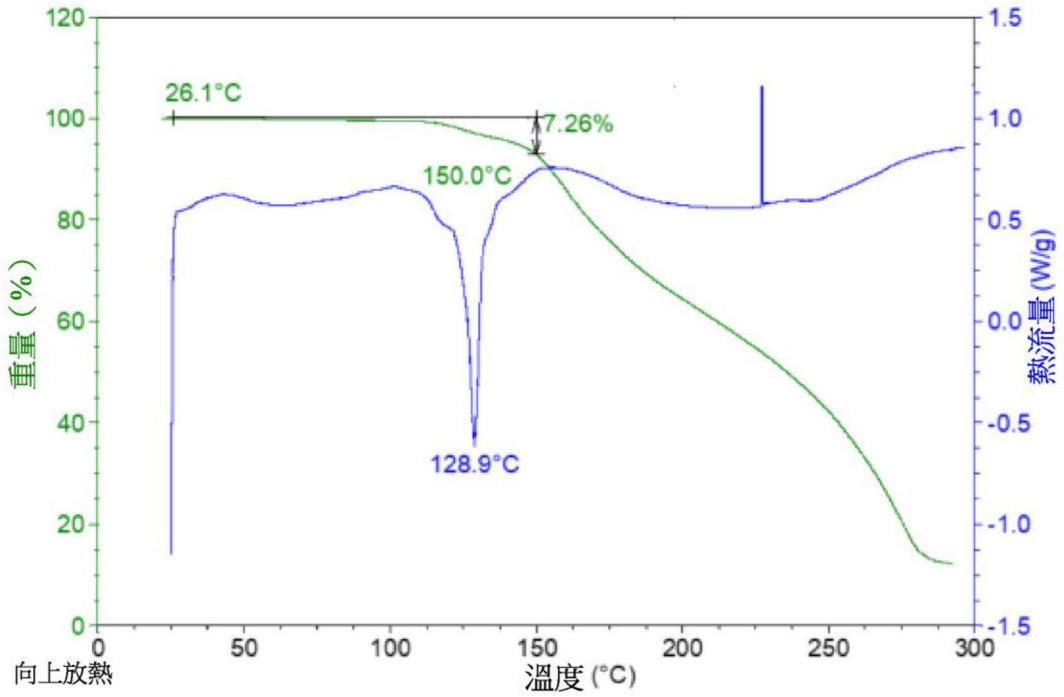
【圖 5-26】


2.20
丙酮
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

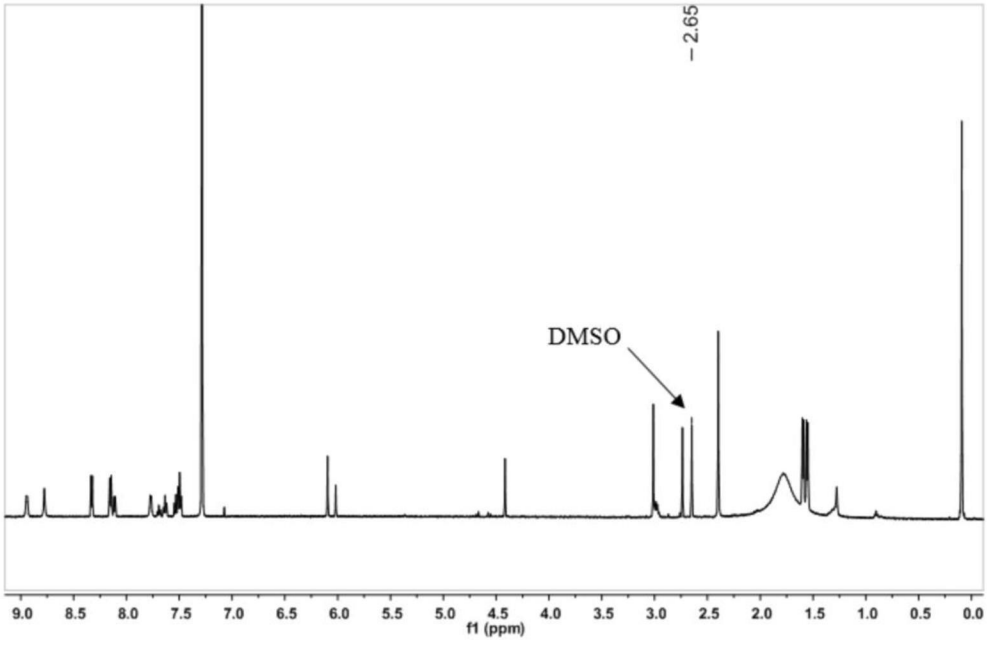
【圖 5-27】


強度（計數）
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

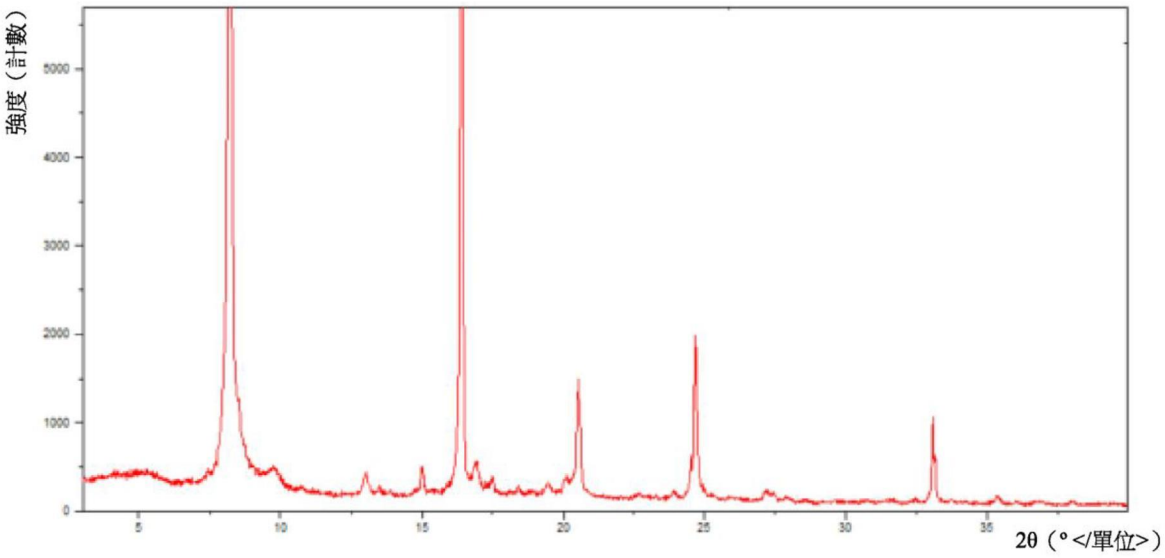
【圖 5-28】



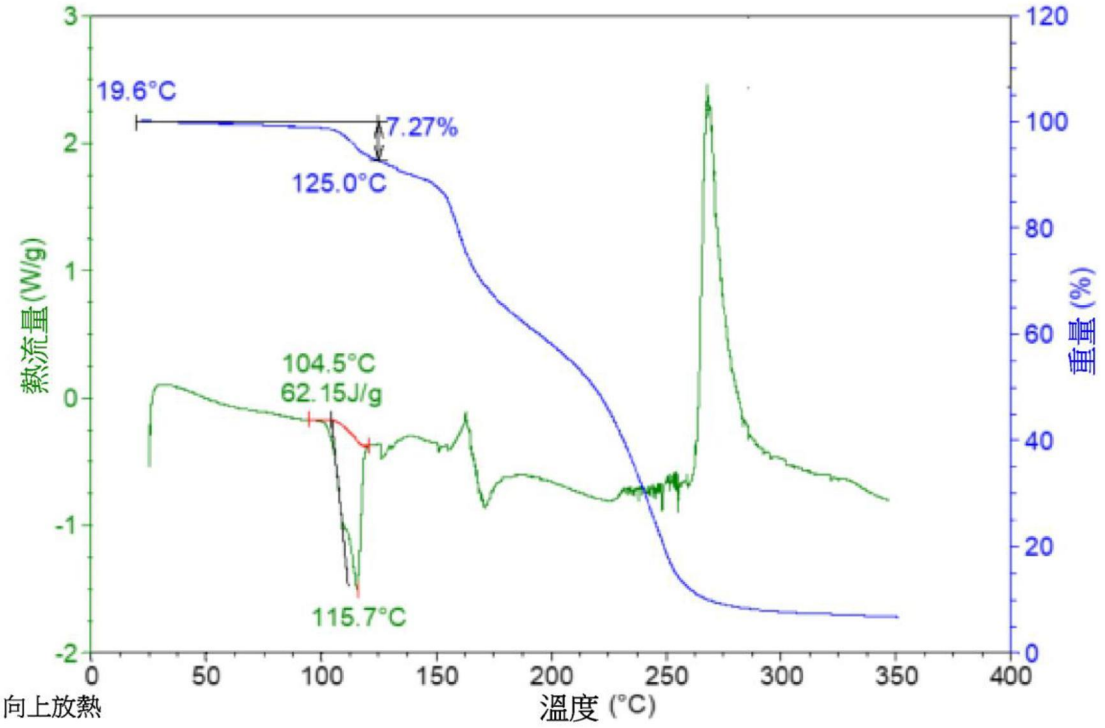
【圖 5-29】



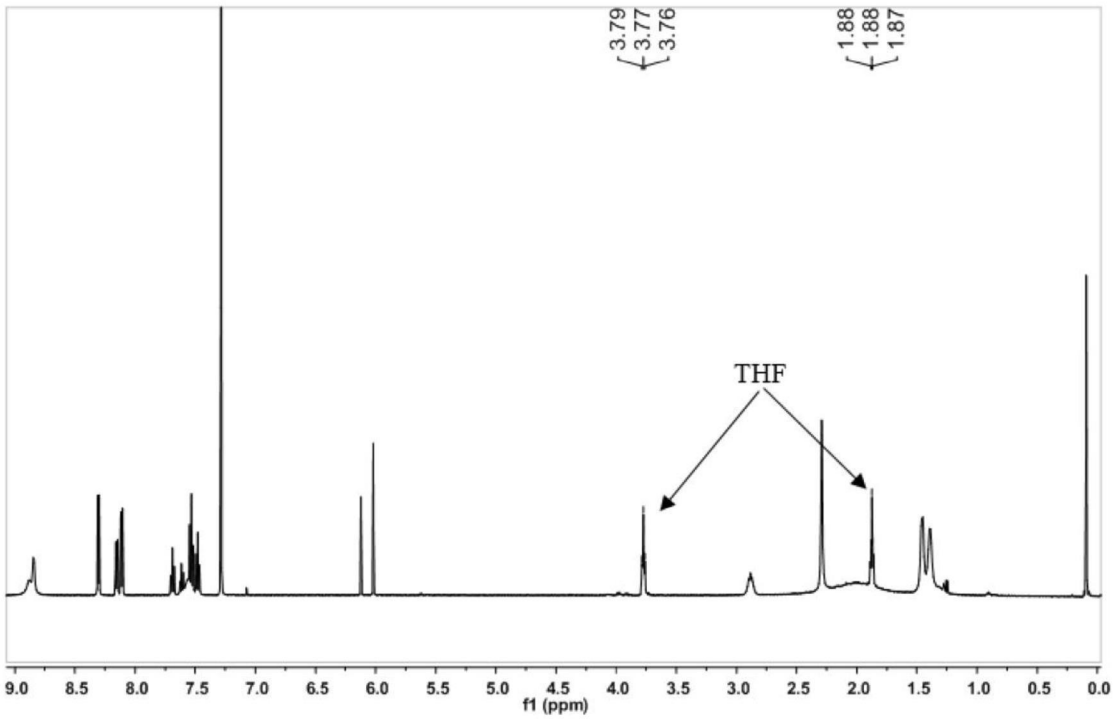
【圖 5-30】


強度（計數）
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

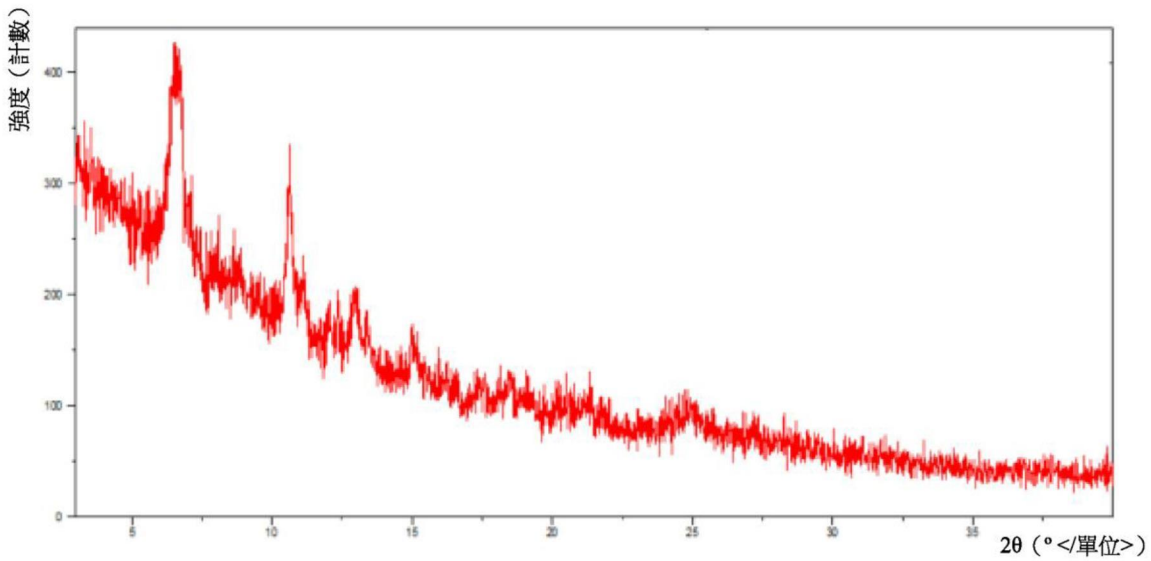
【圖 5-31】


19.6°C
7.27%
125.0°C
104.5°C
62.15J/g
115.7°C
熱流量 (W/g)
重量 (%)
向上放熱
溫度 (°C)
3
2
1
0
-1
-2
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
350
400

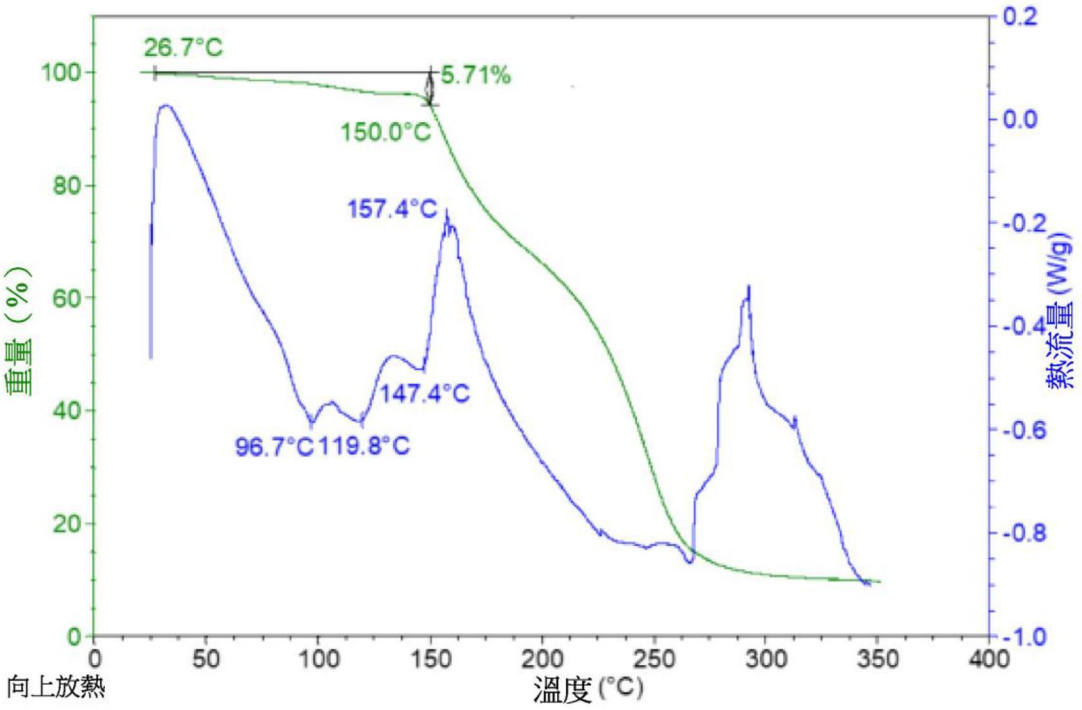
【圖 5-32】


3.79
3.77
3.76
1.88
1.88
1.87
THF
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

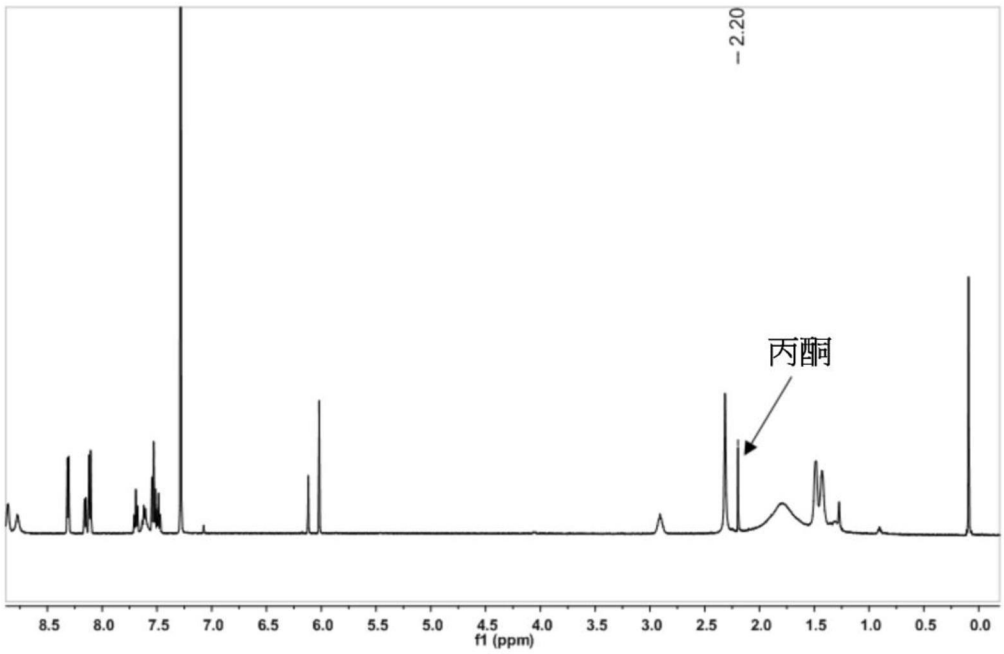
【圖 5-33】


強度（計數）
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

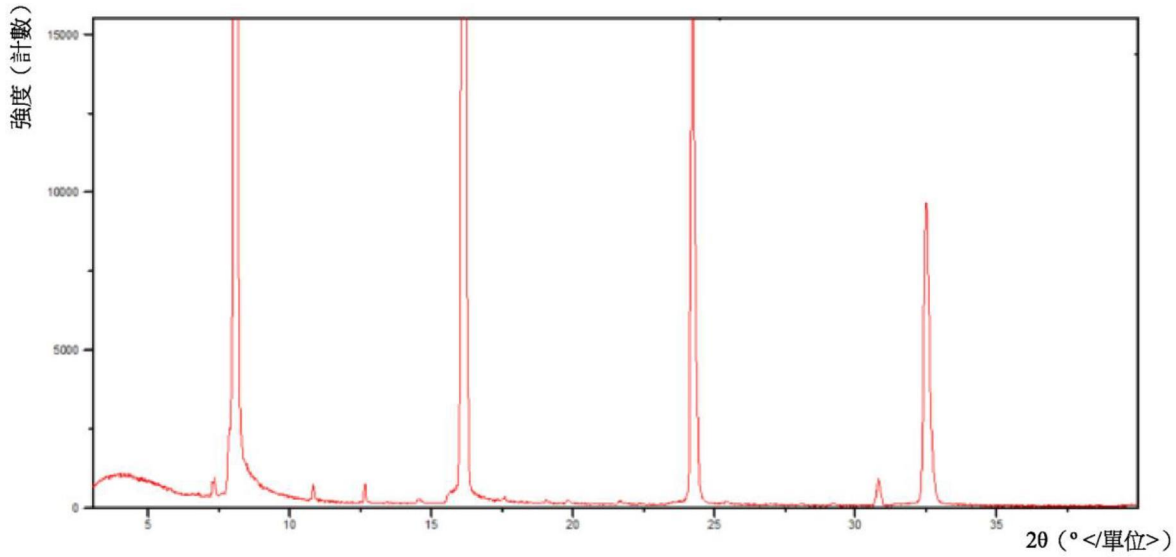
【圖 5-34】


26.7°C
5.71%
150.0°C
157.4°C
147.4°C
96.7°C
119.8°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

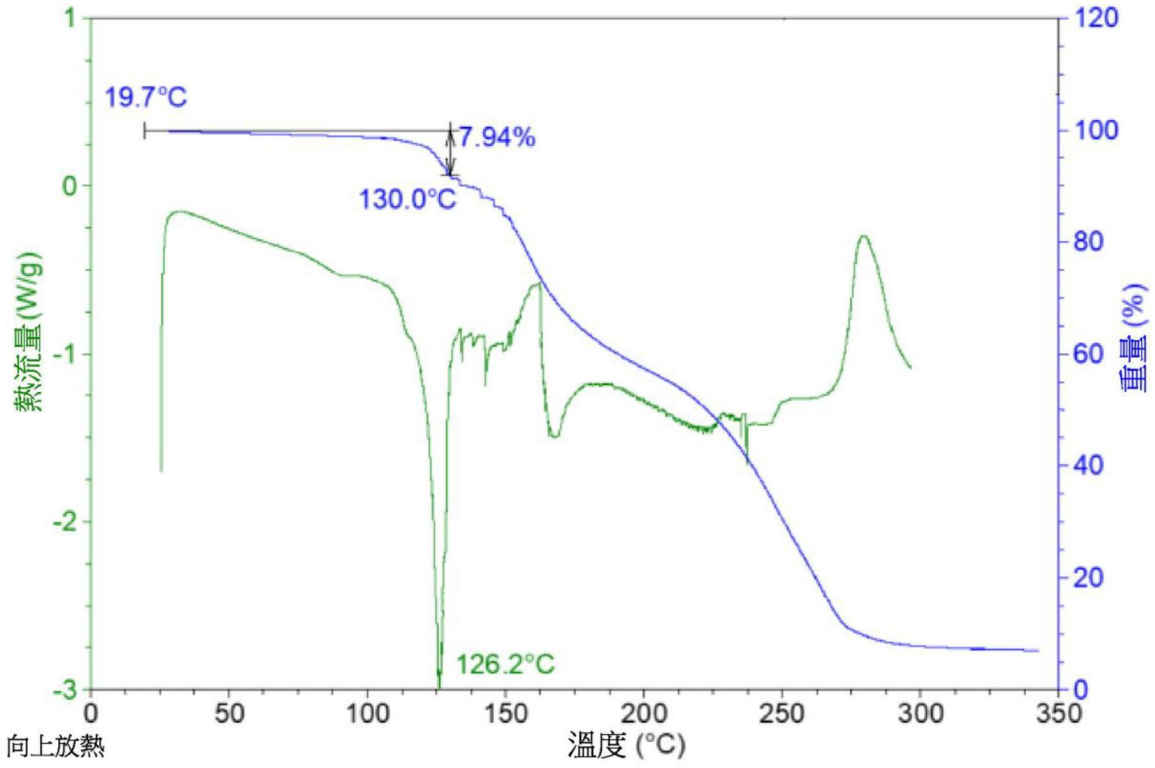
【圖 5-35】


2.20
丙酮
f1 (ppm)

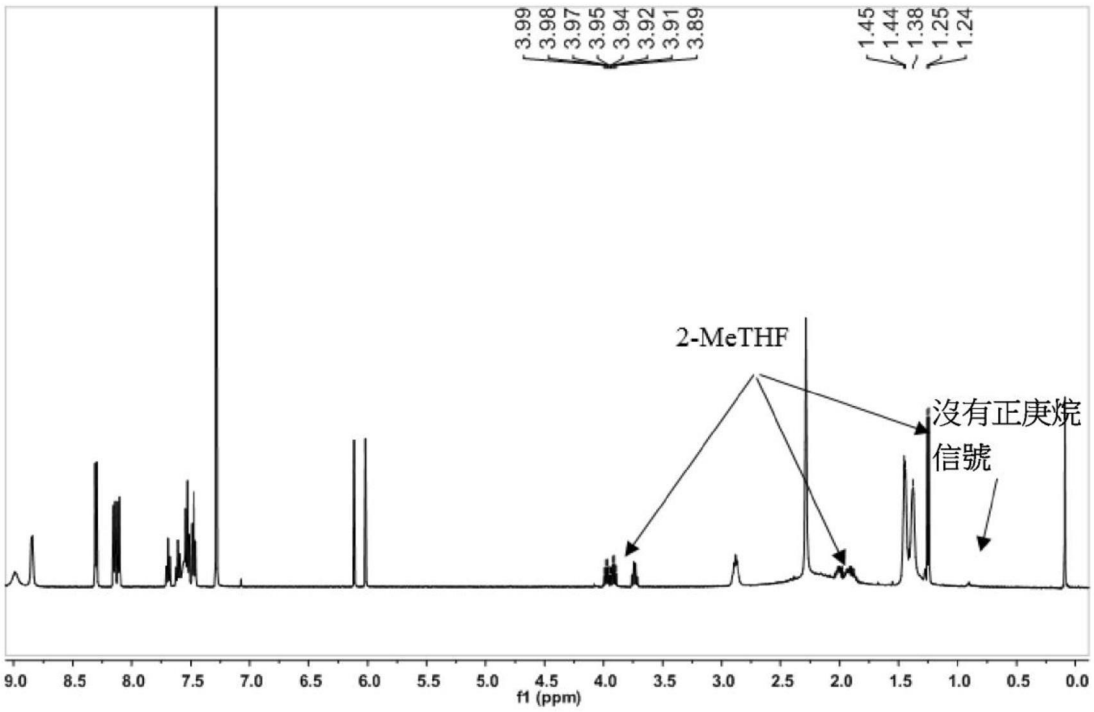
【圖 5-36】


強度（計數）
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

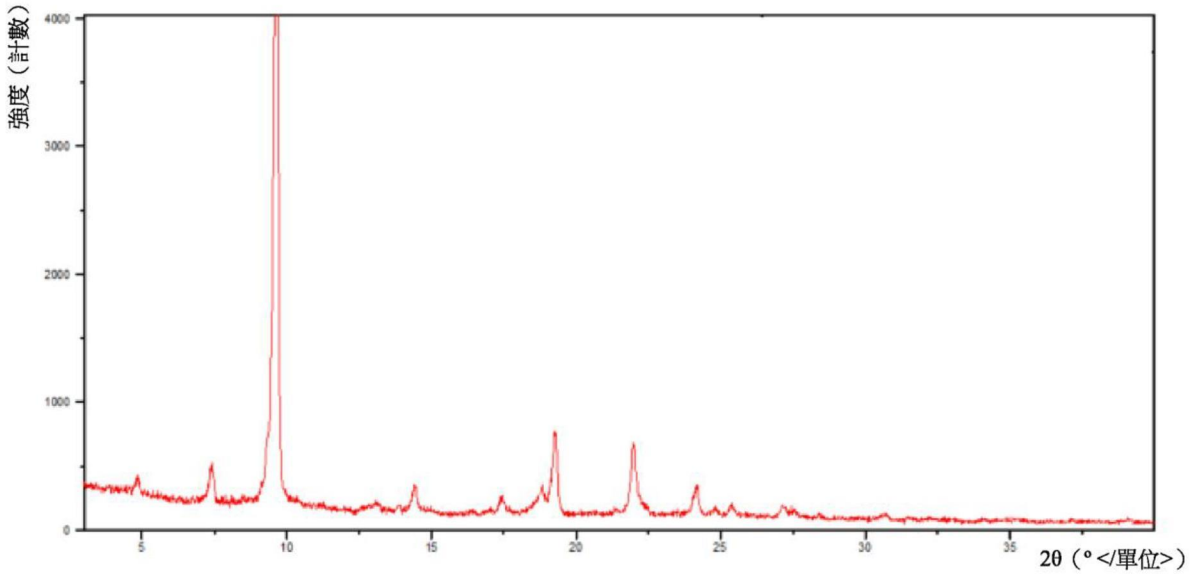
【圖 5-37】


19.7°C
7.94%
130.0°C
126.2°C
熱流量(W/g)
重量(%)
溫度 (°C)
向上放熱
1
0
-1
-2
-3
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
350

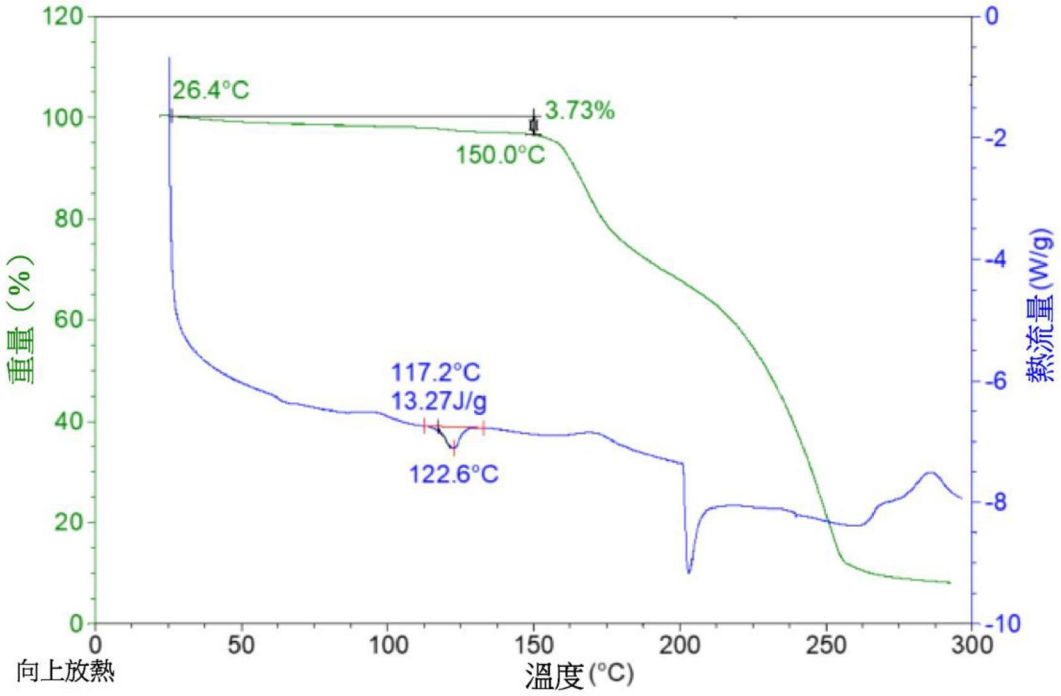
【圖 5-38】


3.99
3.98
3.97
3.95
3.94
3.92
3.91
3.89
1.45
1.44
1.38
1.25
1.24
2-MeTHF
沒有正庚烷
信號
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

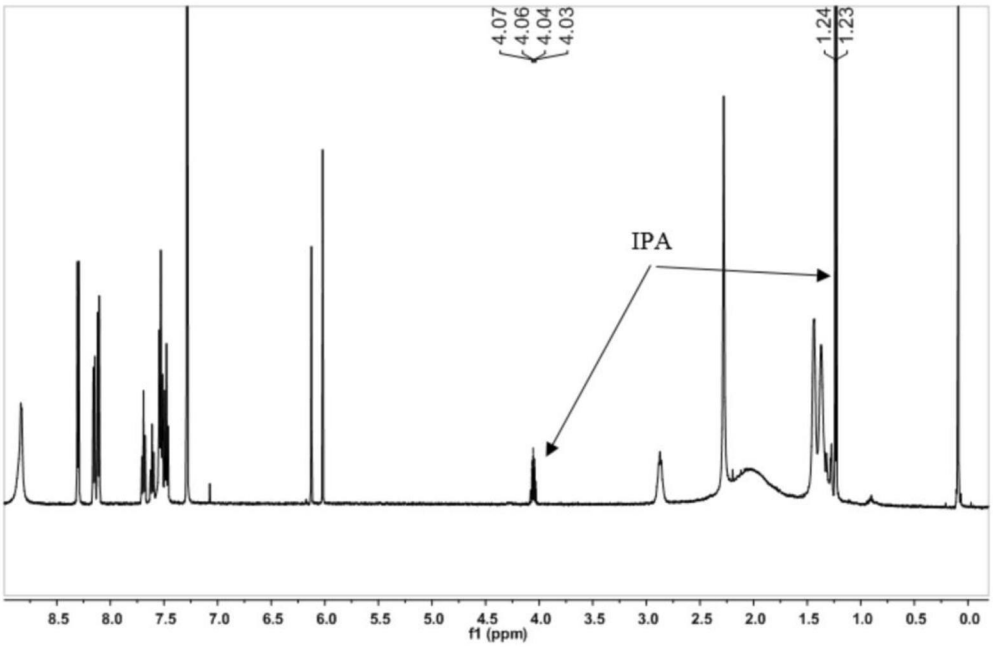
【圖 5-39】


強度（計數）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

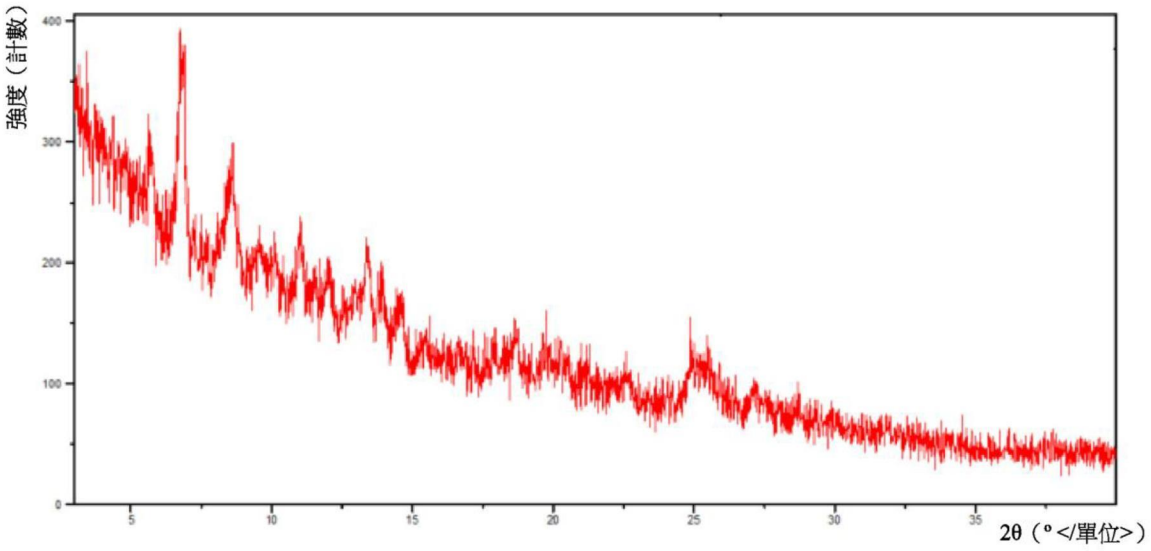
【圖 5-40】


26.4°C
3.73%
150.0°C
117.2°C
13.27J/g
122.6°C
重量（%）
熱流量(W/g)
溫度(°C)
向上放熱

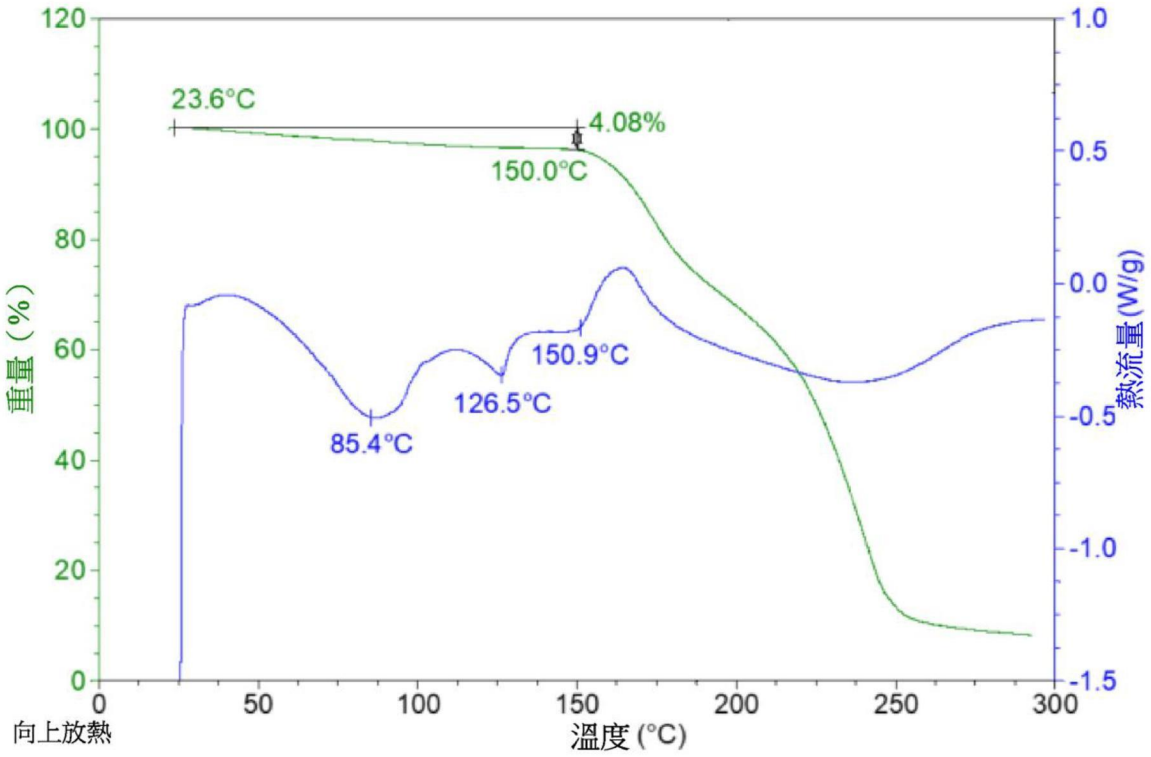
【圖 5-41】


4.07
4.06
4.04
4.03
1.24
1.23
IPA
f1 (ppm)

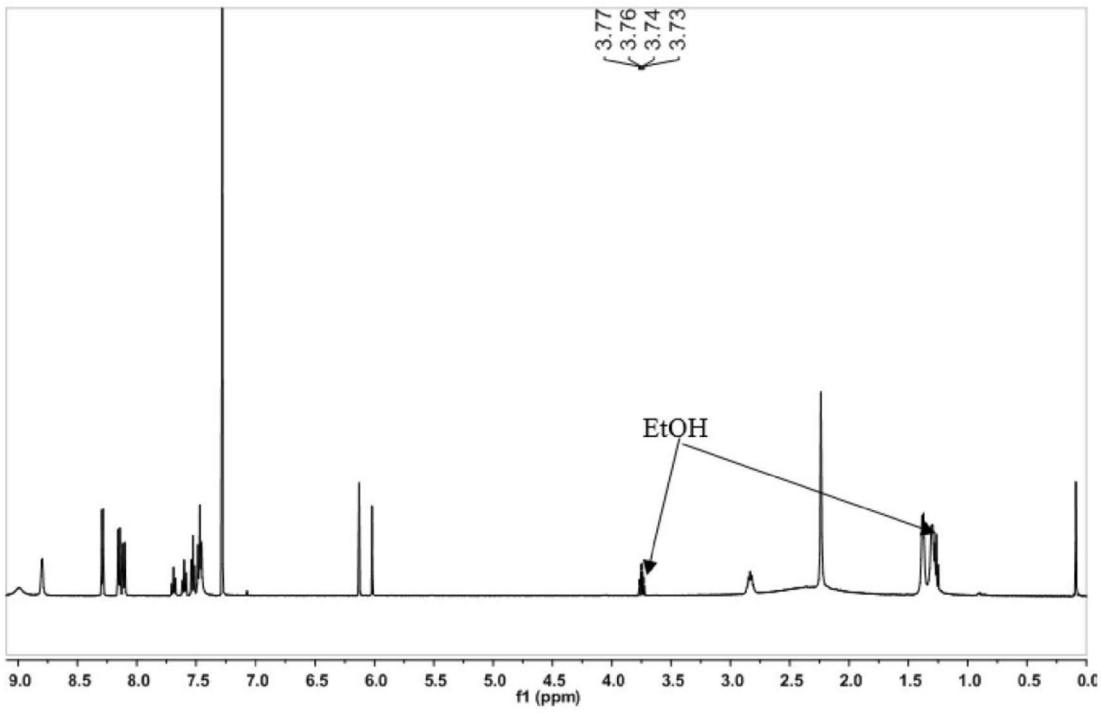
【圖 5-42】



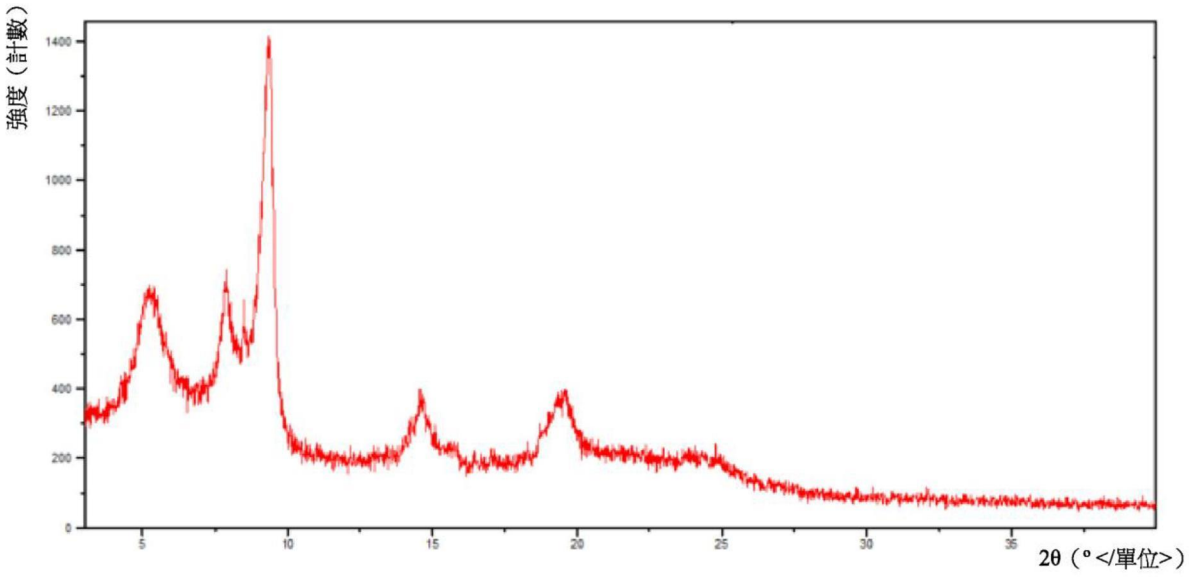
【圖 5-43】



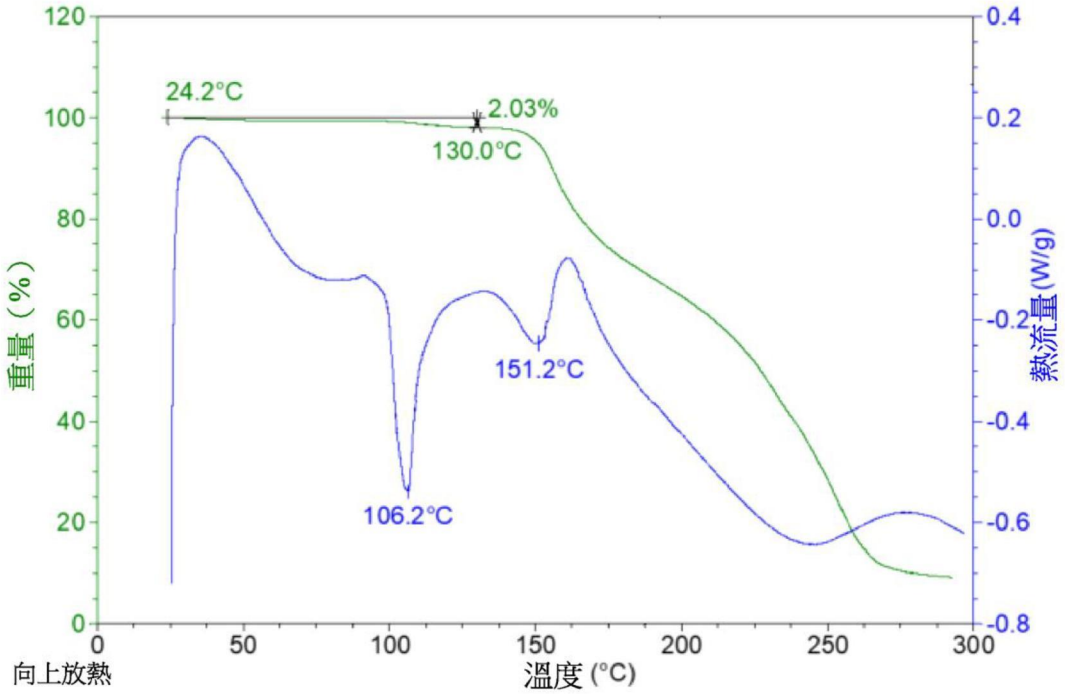
【圖 5-44】


3.77
3.76
3.74
3.73
EtOH
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

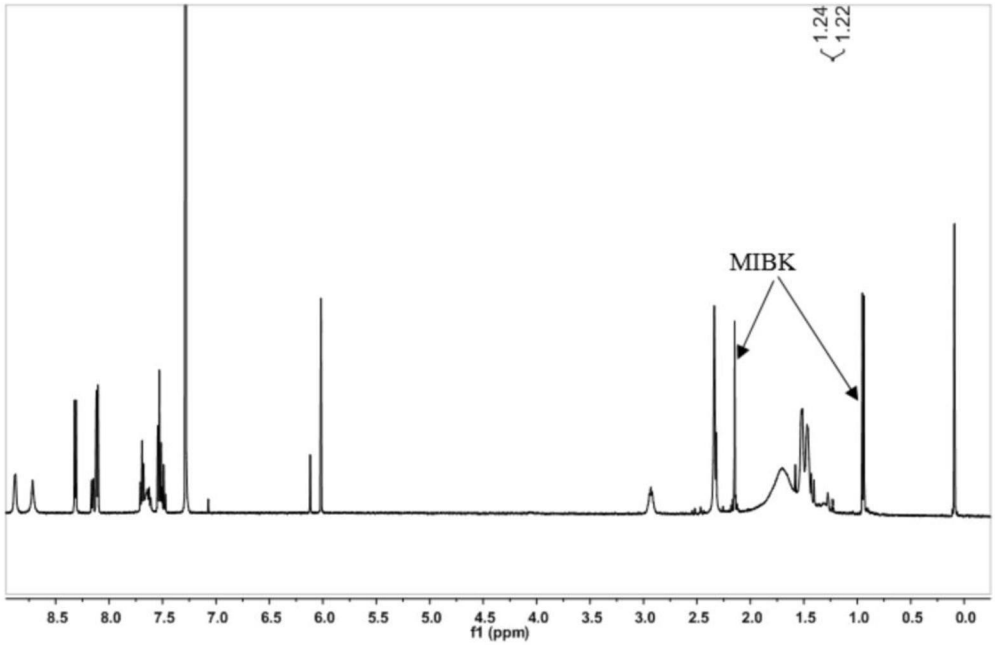
【圖 5-45】


強度（計數）
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
5 10 15 20 25 30 35
2θ（°</單位>）

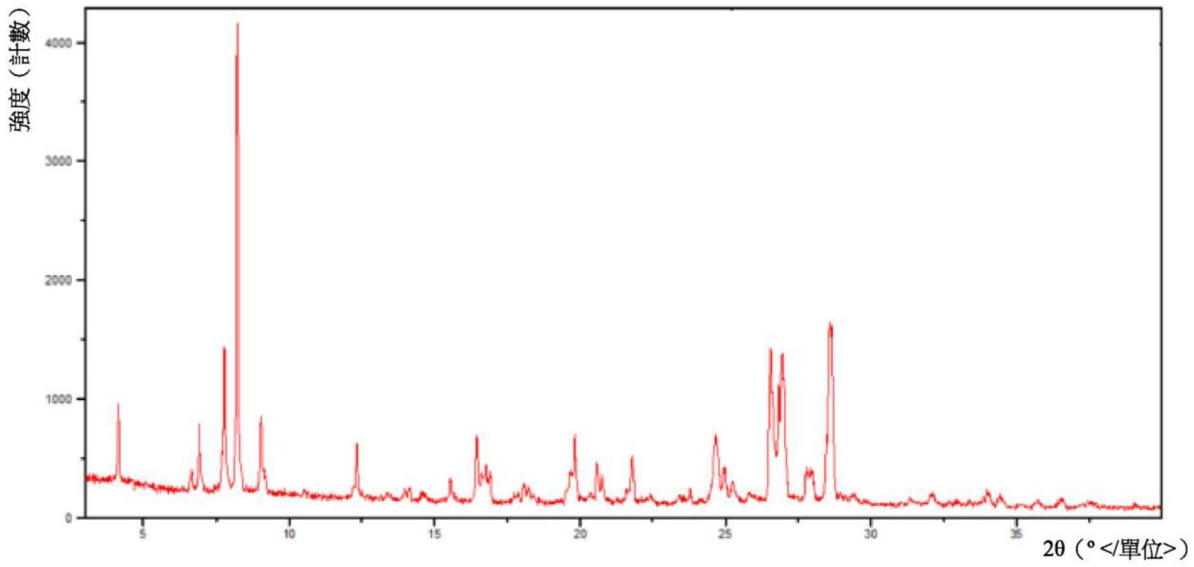
【圖 5-46】


24.2°C
2.03%
130.0°C
151.2°C
106.2°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

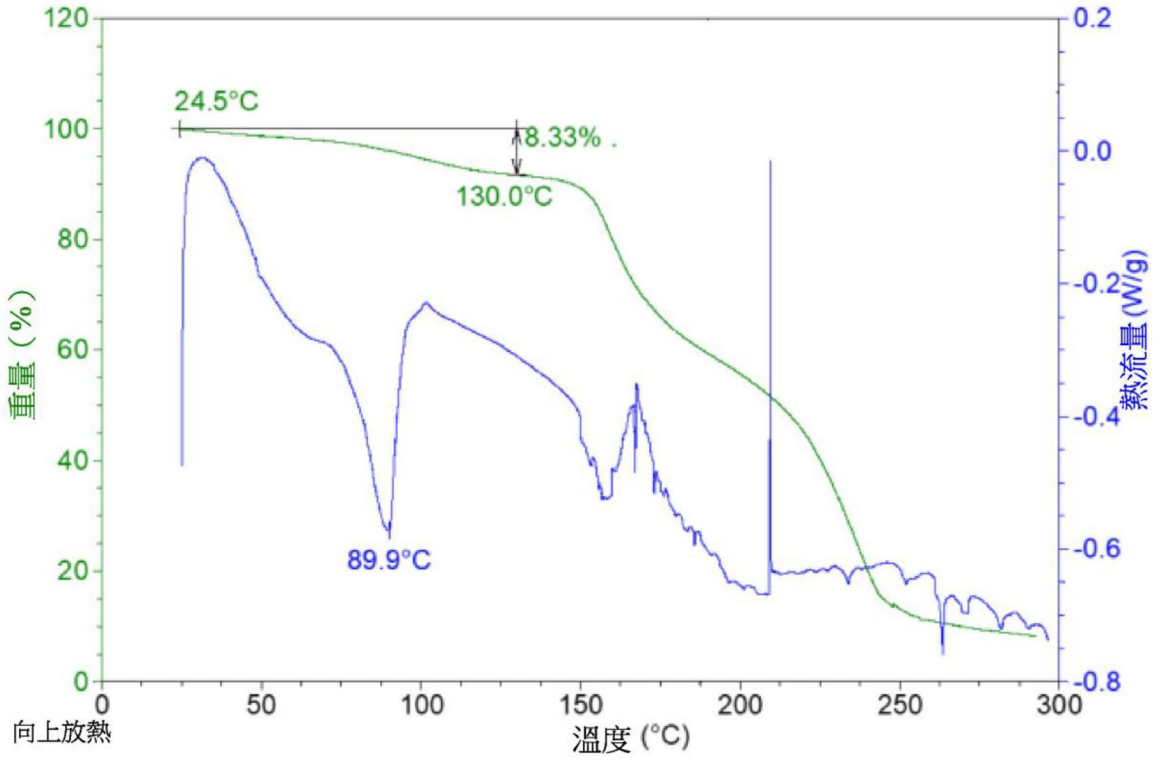
【圖 5-47】


1.24
1.22
MIBK
f1 (ppm)

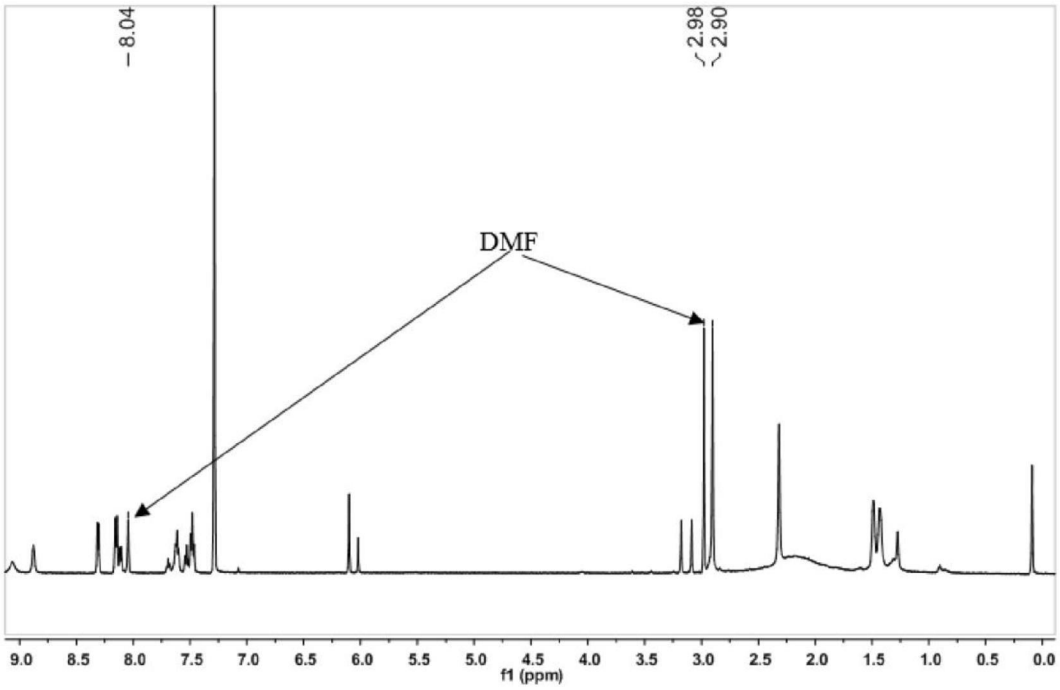
【圖 5-48】


強度（計數）
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

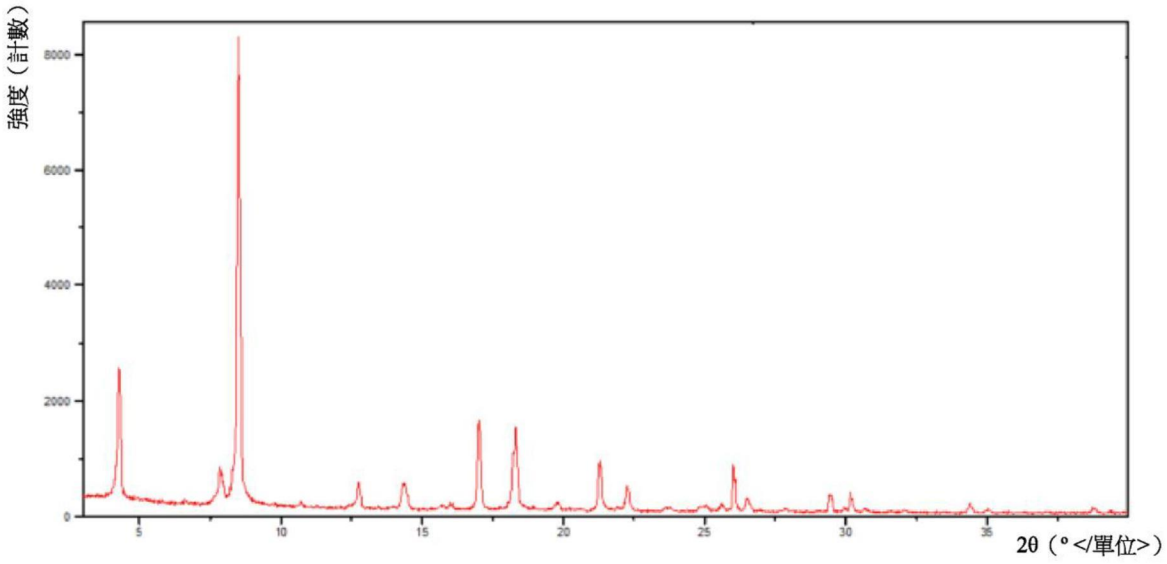
【圖 5-49】


120
100
80
60
40
20
0
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
24.5°C
8.33%
130.0°C
89.9°C
重量（%）
熱流量(W/g)
向上放熱
0
50
100
150
200
250
300
溫度 (°C)

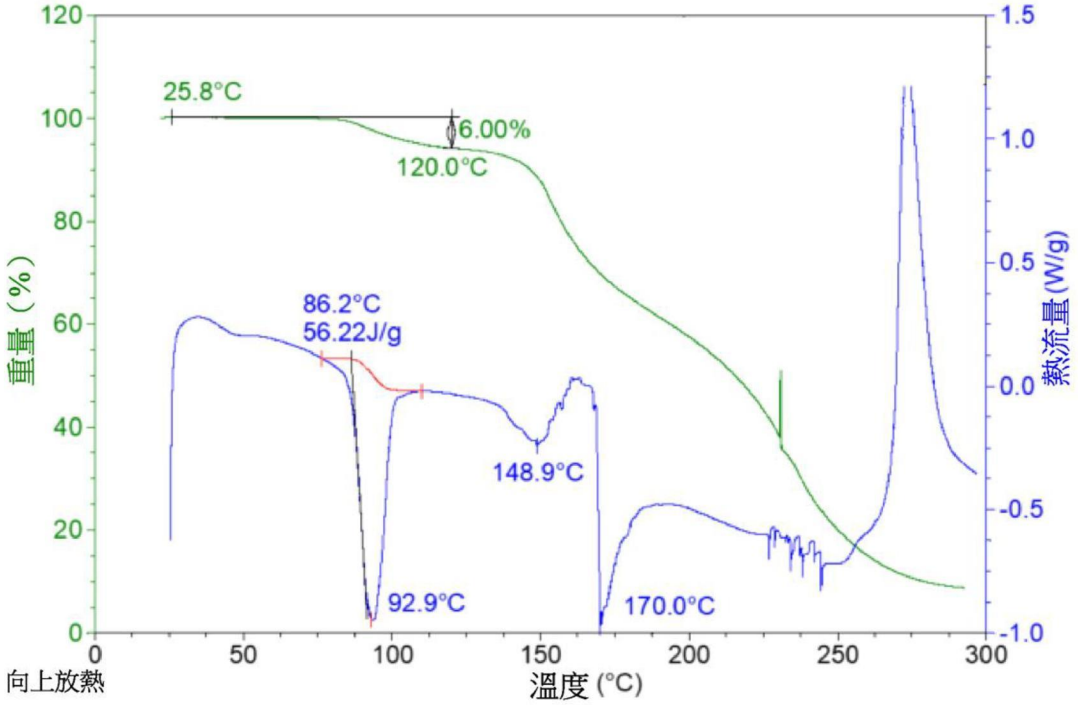
【圖 5-50】


8.04
2.98
2.90
DMF
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

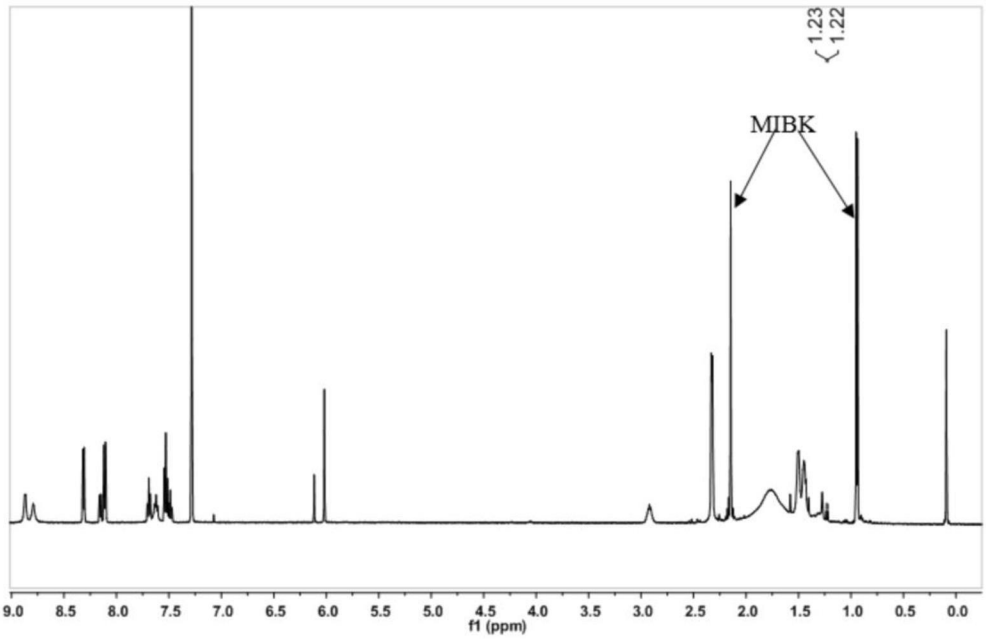
【圖 5-51】


強度（計數）
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°</單位>）

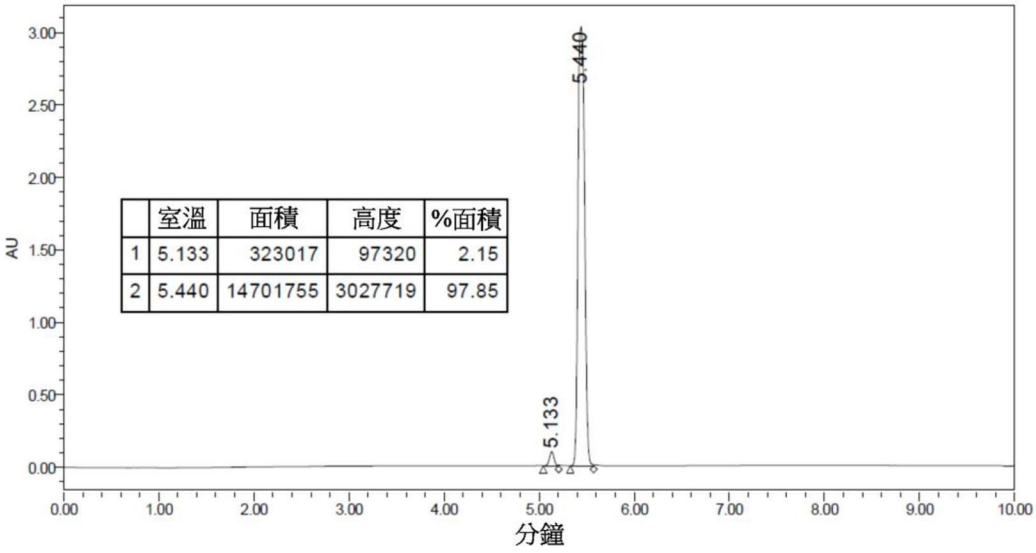
【圖 5-52】


25.8°C
6.00%
120.0°C
86.2°C
56.22J/g
148.9°C
92.9°C
170.0°C
重量（%）
熱流量 (W/g)
向上放熱
溫度 (°C)

【圖 5-53】

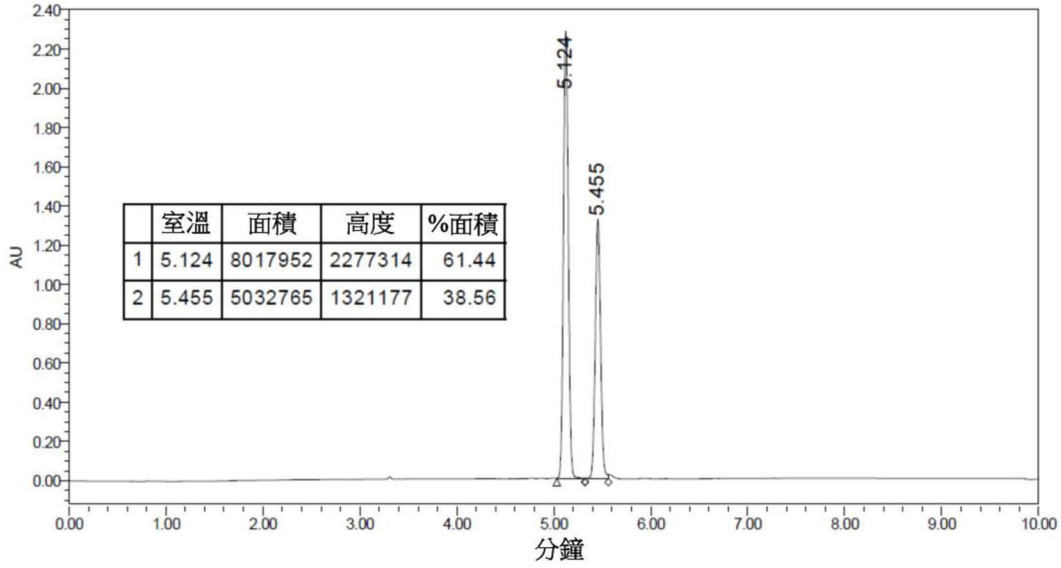

1.23
1.22
MIBK
f1 (ppm)

【圖 5-54】



	室溫	面積	高度	%面積
1	5.133	323017	97320	2.15
2	5.440	14701755	3027719	97.85

【圖 6-1】



	室溫	面積	高度	%面積
1	5.124	8017952	2277314	61.44
2	5.455	5032765	1321177	38.56

【圖 6-2】