



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113015724 B

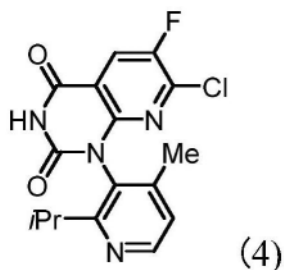
(45) 授权公告日 2025. 02. 18

(21) 申请号 201980075080.8	(72) 发明人 A·T·帕森斯 B·M·科奇兰 W·波瓦兹尼克四世 M·A·卡波里尼
(22) 申请日 2019.11.15	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 113015724 A	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001 专利代理师 黄登高 黄希贵
(43) 申请公布日 2021.06.22	
(30) 优先权数据 62/768802 2018.11.16 US	(51) Int.Cl. C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.05.12	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/061815 2019.11.15	(56) 对比文件 CN 105189456 A, 2015.12.23 CN 106488910 A, 2017.03.08
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/102730 EN 2020.05.22	审查员 刘宁宁
(73) 专利权人 美国安进公司 地址 美国加利福尼亚州	权利要求书2页 说明书94页 附图59页

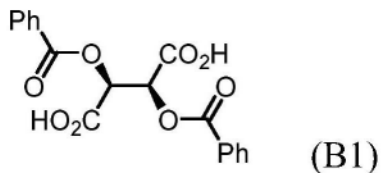
(54) 发明名称
KRAS G12C抑制剂化合物的关键中间体的改善合成

(57) 摘要
本发明涉及一种改善的、有效的、可扩展的方法,以制备具有结构(I)的中间体化合物,例如化合物5M,其可用于合成靶向KRAS G12C突变的化合物,例如(II)。

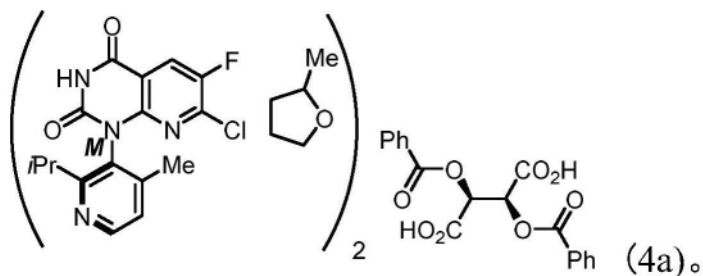
1. 一种制备式4a的化合物的方法,所述方法包括在2-甲基四氢呋喃存在下,使式4的化合物:



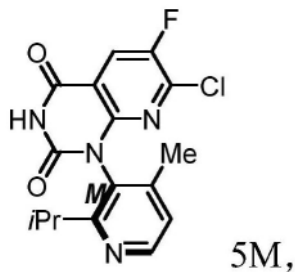
与式B1的化合物反应:



以形成式4a的化合物:

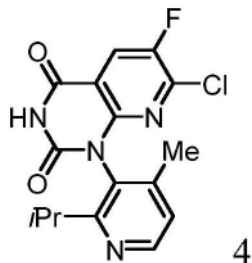


2. 一种获得具有以下化学结构的具有式5M的化合物的方法:

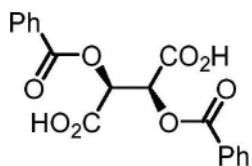


所述方法包括:

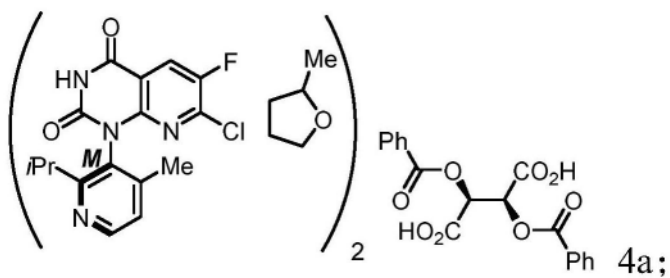
a) 在2-甲基四氢呋喃存在下,使具有以下化学结构的化合物4:



与具有下式的化合物B1反应



以形成晶体形式的具有以下结构的具有式4a的组合物:



b) 分离组合物4a, 以及

c) 用碱处理所述分离的组合物4a以产生所述具有式5M的化合物。

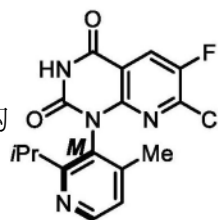
3. 如权利要求2所述的方法, 其中所述碱为 Na_2HPO_4 。

4. 如权利要求2所述的方法, 其中所述碱为 NaHCO_3 。

KRAS G12C抑制剂化合物的关键中间体的改善合成

技术领域

[0001] 本发明涉及一种改善的、有效的、可扩展的方法,以制备具有结构



的中间体化合物,例如化合物5M,其可用于合成抑制KRAS G12C突变的化合物。

背景技术

[0002] KRAS基因突变在胰腺癌、肺腺癌、结直肠癌、胆囊癌、甲状腺癌和胆管癌中是常见的。在约25%的NSCLC患者中也观察到KRAS突变,并且一些研究已指示,KRAS突变在NSCLC患者中是阴性预后因子。最近,已发现V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变在结直肠癌中赋予对表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法的抗性;因此,KRAS的突变状态可以在开具TKI疗法之前提供重要信息。总体而言,需要针对胰腺癌、肺腺癌或结直肠癌的患者的新的医学治疗,特别是那些已被诊断出患有以KRAS突变表征的此类癌症的患者并且包括那些化疗后进展的患者。

附图说明

- [0003] 图1显示了组合物4a的晶体排列。
- [0004] 图2-1显示了A~E型二酮型外消旋体的XRPD叠加图。
- [0005] 图2-2显示了(1S)-(-)-樟脑酸共晶体的XRPD叠加图。
- [0006] 图2-3显示了(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸共晶体的XRPD叠加图。
- [0007] 图2-4显示了D-(+)-苹果酸共晶体的XRPD叠加图。
- [0008] 图2-5显示了不同温度下间二酮共晶体的XRPD叠加图。
- [0009] 图2-6显示了不同温度下对二酮共晶体的XRPD叠加图。
- [0010] 图2-7显示了不同温度下间二酮共晶体和对二酮共晶体混合物的XRPD叠加图。
- [0011] 图2-8显示了不同温度下二酮外消旋体的XRPD叠加图(I/II)。
- [0012] 图2-9显示了不同温度下二酮外消旋体的XRPD叠加图(II/II)。
- [0013] 图2-10显示了间/对-二酮共晶体的三元相图。
- [0014] 图2-11显示了间/对-二酮的三元相图。
- [0015] 图3-1显示了A型二酮外消旋体的XRPD。
- [0016] 图3-2显示了A型二酮外消旋体的TGA/DSC叠加图。
- [0017] 图3-3显示了A型二酮外消旋体的¹H NMR谱图。
- [0018] 图3-4显示了A型二酮外消旋体的PLM图像。
- [0019] 图3-5显示了B型二酮外消旋体的XRPD。
- [0020] 图3-6显示了B型二酮外消旋体的TGA/DSC叠加图。

- [0021] 图3-7显示了B型二酮外消旋体的¹H NMR谱图。
- [0022] 图3-8显示了C型二酮外消旋体的XRPD。
- [0023] 图3-9显示了C型二酮外消旋体的TGA/DSC叠加图。
- [0024] 图3-10显示了C型二酮外消旋体的¹H NMR谱图。
- [0025] 图3-11显示了D型二酮外消旋体的XRPD。
- [0026] 图3-12显示了D型二酮外消旋体的TGA/DSC叠加图。
- [0027] 图3-13显示了D型二酮外消旋体的¹H NMR谱图。
- [0028] 图3-14显示了E型二酮外消旋体的XRPD。
- [0029] 图3-15显示了E型二酮外消旋体的TGA/DSC叠加图。
- [0030] 图3-16显示了E型二酮外消旋体的¹H NMR谱图。
- [0031] 图3-17显示了A型间二酮共晶体的XRPD。
- [0032] 图3-18显示了A型间二酮共晶体的TGA/DSC叠加图。
- [0033] 图3-19显示了A型间二酮共晶体的¹H NMR谱图。
- [0034] 图3-20显示了A型对二酮共晶体的XRPD。
- [0035] 图3-21显示了A型对二酮共晶体的TGA/DSC叠加图。
- [0036] 图3-22显示了A型对二酮共晶体的¹H NMR谱图。
- [0037] 图3-23显示了二酮外消旋体形式的XRPD叠加图。
- [0038] 图3-24显示了竞争性浆液样品的XRPD。
- [0039] 图3-25显示了制备的对二酮共晶体的XRPD叠加图。
- [0040] 图3-26显示了间/对-二酮共晶体的¹H NMR谱图叠加图。
- [0041] 图3-27显示了制备的对二酮共晶体的XRPD叠加图。
- [0042] 图4-1显示了间二酮DBTA共晶体形式的相互转换图。
- [0043] 图5-1显示了间二酮DBTA共晶体形式(A~E型)的XRPD叠加图。
- [0044] 图5-2显示了间二酮DBTA共晶体形式(F~K型)的XRPD叠加图。
- [0045] 图5-3显示了间二酮DBTA共晶体形式(L~Q型)的XRPD叠加图。
- [0046] 图5-4显示了A型的XRPD图。
- [0047] 图5-5显示了A型的TGA/DSC曲线。
- [0048] 图5-6显示了A型的¹H NMR。
- [0049] 图5-7显示了B型的XRPD叠加图。
- [0050] 图5-8显示了B型的TGA/DSC曲线。
- [0051] 图5-9显示了B型的¹H NMR。
- [0052] 图5-10显示了C型的XRPD图。
- [0053] 图5-11显示了C型的TGA/DSC曲线。
- [0054] 图5-12显示了C型的¹H NMR。
- [0055] 图5-13显示了D型的XRPD图。
- [0056] 图5-14显示了D型的TGA/DSC曲线。
- [0057] 图5-15显示了D型的¹H NMR。
- [0058] 图5-16显示了E型的XRPD图。
- [0059] 图5-17显示了E型的TGA/DSC曲线。

- [0060] 图5-18显示了E型的¹H NMR。
- [0061] 图5-19显示了F型的XRPD图。
- [0062] 图5-20显示了F型的TGA/DSC曲线。
- [0063] 图5-21显示了F型的¹H NMR。
- [0064] 图5-22显示了G型的XRPD图。
- [0065] 图5-23显示了G型的TGA/DSC曲线。
- [0066] 图5-24显示了G型的¹H NMR。
- [0067] 图5-25显示了H型的XRPD图。
- [0068] 图5-26显示了H型的TGA/DSC曲线。
- [0069] 图5-27显示了H型的¹H NMR。
- [0070] 图5-28显示了I型的XRPD图。
- [0071] 图5-29显示了I型的TGA/DSC曲线。
- [0072] 图5-30显示了I型的¹H NMR。
- [0073] 图5-31显示了J型的XRPD图。
- [0074] 图5-32显示了J型的TGA/DSC曲线。
- [0075] 图5-33显示了J型的¹H NMR。
- [0076] 图5-34显示了K型的XRPD图。
- [0077] 图5-35显示了K型的TGA/DSC曲线。
- [0078] 图5-36显示了K型的¹H NMR。
- [0079] 图5-37显示了L型的XRPD图。
- [0080] 图5-38显示了L型的TGA/DSC曲线。
- [0081] 图5-39显示了L型的¹H NMR。
- [0082] 图5-40显示了M型的XRPD图。
- [0083] 图5-41显示了M型的TGA/DSC曲线。
- [0084] 图5-42显示了M型的¹H NMR。
- [0085] 图5-43显示了N型的XRPD图。
- [0086] 图5-44显示了N型的TGA/DSC曲线。
- [0087] 图5-45显示了N型的¹H NMR。
- [0088] 图5-46显示了O型的XRPD图。
- [0089] 图5-47显示了O型的TGA/DSC曲线。
- [0090] 图5-48显示了O型的¹H NMR。
- [0091] 图5-49显示了P型的XRPD图。
- [0092] 图5-50显示了P型的TGA/DSC曲线。
- [0093] 图5-51显示了P型的¹H NMR。
- [0094] 图5-52显示了Q型的XRPD图。
- [0095] 图5-53显示了Q型的TGA/DSC曲线。
- [0096] 图5-54显示了Q型的¹H NMR。
- [0097] 图6-1显示了用1,3-二苯基-3-氧代丙磺酸拆分得到的M-5的HPLC。
- [0098] 图6-2显示了用1,3-二苯基-3-氧代丙磺酸拆分得到的5(对-阻转异构体过量)的

[0109]

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
aq 或 aq.	水性
BOC 或 Boc	叔丁氧基羰基
BuOH	正丁醇
BuOAc	乙酸丁醇
cpme	环戊基甲醚
CHCl ₃	三氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DABCO	1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷
DCM	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Dppf、DPPF 或 dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0110]

eq或eq.或equiv.	当量
ESI或ES	电喷雾电离
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小时
H ₂ O	水
HPLC	高压液相色谱
iPr	异丙基
IPA	异丙醇
IPAc	乙酸异丙酯
iPr ₂ NEt或DIPEA	N-乙基二异丙胺（休尼克氏碱（Hünig's base））
KHMDS	六甲基二硅基叠氮化钾
KOAc	乙酸钾
LDA	二异丙基氨基锂
劳森氏试剂（Lawesson's reagent）	2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷、2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷2,4-二硫化物
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相色谱质谱
LG	离去基团（例如卤素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯）
LHMDS或LiHMDS	六甲基二硅烷基叠氮化锂
m/z	质荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Met	用于交叉偶联的金属物质（例如，MgX、ZnX、SnR ₃ 、SiR ₃ 、B(OR) ₂ ）
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
mg	毫克

[0111]

min	分钟
MIBK	4-甲基-2-戊酮
mL	毫升
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
n-BuLi	正丁基锂
NaHMDS	六甲基二硅烷基叠氮化钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苺基膺基)二茂铁]二氯钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苺基膺)钯(0)
Ph	苺基
PR或PG或Prot.基团	保护基团
rbf	圆底烧瓶
RP-HPLC	反相高压液相色谱
RT或rt	室温
sat.或satd.	饱和的
SFC	超临界液相色谱
SPhos Pd G3或SPhos G3	甲磺酸(2-二环己基膺基-2',6'-二甲氧基联苺基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苺基)]钯(II)
TBAF	四正丁基氟化铵
TBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(苺并三唑-1-基)脲鎓四氟硼酸盐
<i>t</i> -BuOH	叔丁醇
TEA或Et ₃ N	三甲胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
UV	紫外光
XRPD	X射线粉末衍射

[0112] 除非另外指示,否则在描述本发明的上下文中(尤其是在申请专利范围的上下文中)术语“一个(种)(a或an)”及“所述(the)”及类似参考物的使用应解释为涵盖单数及复数两者。除非本文另外指示,否则本文有关值的范围的陈述仅意欲用作个别地提及在该范围

内的每一独立值的简写方法,且每一独立值是并入说明书中,就如同在本文个别地陈述该值一般。除非另外要求,否则本文所提供的任何及所有实例,或示例性语言(例如“例如”)的使用旨在更好地说明本发明且并非对本发明范围的限制。本说明书中的语言均不应解释为指示任何非要求的要素为实践本发明必不可少的。

[0113] 如本文所用,术语“烷基”是指直链或支链C₁-C₈烃基,包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-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、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。术语C_{m-n}意指具有“m”至“n”个碳原子的烷基。术语“亚烷基”是指具有取代基的烷基。烷基(例如甲基)或亚烷基(例如-CH₂-)基团可以经一个或多个,且通常一个至三个独立地选自例如以下的基团取代:卤基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷基氨基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-NC、氨基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₈烷基、-OCOC₁₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀杂环烷基、C₅₋₁₀芳基及C₅₋₁₀杂芳基。术语“卤代烷基”特别地指烷基基团,其中该烷基基团的至少一个(例如,1至6个)或所有氢被卤基原子取代。

[0114] 术语“烯基”和“炔基”分别指示进一步包括双键或三键的烷基。

[0115] 如本文所用,术语“卤基”是指氟、氯、溴和碘。术语“烷氧基”定义为-OR,其中R是烷基。

[0116] 如本文所用,术语“氨基”或“胺”可互换地指-NR₂基团,其中每个R是例如H或取代基。在一些实施例中,氨基进一步被取代以形成铵离子,例如NR₃⁺。铵部分特别地包括于“氨基”或“胺”的定义中。取代基可以是例如烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、酰胺或甲酸酯。R基团可以进一步例如经一个或多个(例如一个至四个)选自以下的基团取代:卤基、氰基、烯基、炔基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、脲、羰基、甲酸酯、胺及酰胺。“酰胺”或“酰氨基”基团可互换地指与胺或氨基基团类似但另外包括C(O)的基团,例如-C(O)NR₂。

[0117] 如本文所用,术语“芳基”是指C₆₋₁₄单环或多环芳香族基团,优选地C₆₋₁₀单环或二环芳香族基团、或C₁₀₋₁₄多环芳香族基团。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基还指C₁₀₋₁₄二环和三环碳环,其中一个环是芳香族的并且其他环是饱和的、部分不饱和的或芳香族的,例如二氢萘基、茚基、茚满基或四氢萘基(四氢化萘基)。除非另外指示,否则芳基基团可以未经取代或经一个或多个且特别是一个至四个独立地选自例如以下的基团取代:卤基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₈烷基、-OCOC₁₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀杂环烷基、C₅₋₁₀芳基及C₅₋₁₀杂芳基。

[0118] 如本文所用,术语“环烷基”是指单环或多环非芳香族碳环,其中多环的环可以是稠合的、桥接的或螺环的。碳环可以具有3至10个碳环原子。考虑到的碳环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环壬基。

[0119] 如本文所用,术语“杂环烷基”意指单环或多环(例如,二环)、饱和的或部分不饱和的环系统,其含有3个或更多个(例如,3至12、4至10、4至8或5至7个)总原子,其中1-5个(例如,1、2、3、4或5个)原子独立地选自氮、氧和硫。杂环烷基的非限制性实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、二氢吡啶基、氧杂环庚基、二氧杂环庚基、硫杂环庚基和二氮杂环庚基。

[1020] 除非另外指示,否则环烷基或杂环烷基基团可以未经取代或经一个或多个且特别是一个至四个基团取代。一些考虑到的取代基包括卤基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₈烷基、-OCOC₁₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀杂环烷基、C₅₋₁₀芳基及C₅₋₁₀杂芳基。

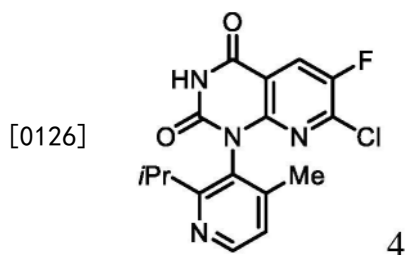
[0121] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有一个至三个芳香族环且在芳香族环中含有一个至四个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧及硫的杂原子的单环或多环系统(例如双环)。在某些实施例中,杂芳基具有5至20、5至15、5至10个环,或5至7个原子。杂芳基还指C₁₀₋₁₄二环和三环的环,其中一个环是芳香族的并且其他环是饱和的、部分不饱和的或芳香族的。杂芳基的实例包括但不限于,呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噤二唑基、噤唑基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基、三唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并三唑基、苯并噤唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚基、喹啉基、吡啶并噻吩基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘基、噤唑并吡啶基、酞嗪基、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、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。除非另外指示,否则杂芳基基团可以未经取代或经一个或多个且特别是一个至四个或一个或两个取代基取代。考虑到的取代基包括卤基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₈烷基、-OCOC₁₋₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀杂环烷基、C₅-C₁₀芳基和C₅-C₁₀杂芳基。

[0122] 如本文所用,术语Boc是指结构

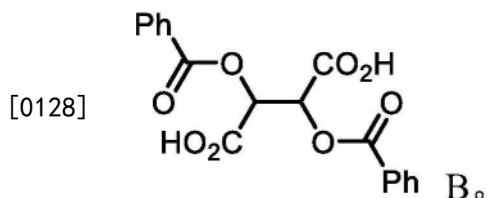
[0123] 实施例

[0124] 实施例1

[0125] 在本发明的一个实施例中,本发明包括一种组合物,所述组合物包含具有式4的化合物:



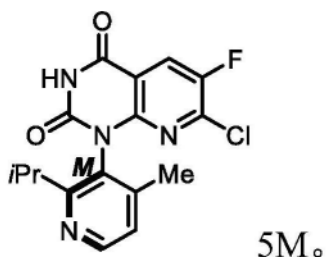
[0127] 和具有式B的化合物:



[0129] 实施例2

[0130] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1所述的组合物,其中具有式4的化合物为具有式5M的化合物:

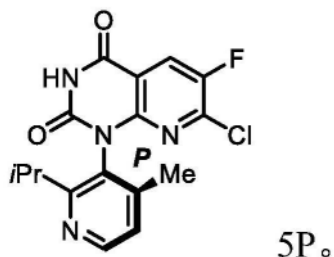
[0131]



[0132] 实施例3

[0133] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1所述的组合物,其中具有式4的化合物为具有式5P的化合物:

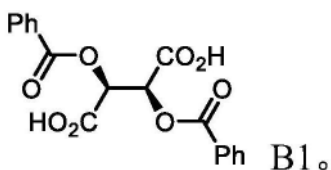
[0134]



[0135] 实施例4

[0136] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-3中任一项所述的组合物,其中具有式B的化合物为具有式B1的化合物:

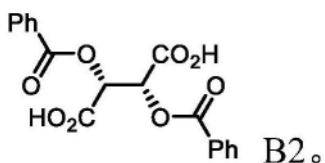
[0137]



[0138] 实施例5

[0139] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-3中任一项所述的组合物,其中具有式B的化合物为具有式B2的化合物:

[0140]



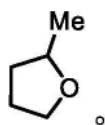
[0141] 实施例6

[0142] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-5中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含2:1比率的具有式4的化合物与具有式B的化合物。

[0143] 实施例7

[0144] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-6中任一项所述的组合物,其中所述组合物进一步包含具有下式的2-甲基四氢呋喃:

[0145]



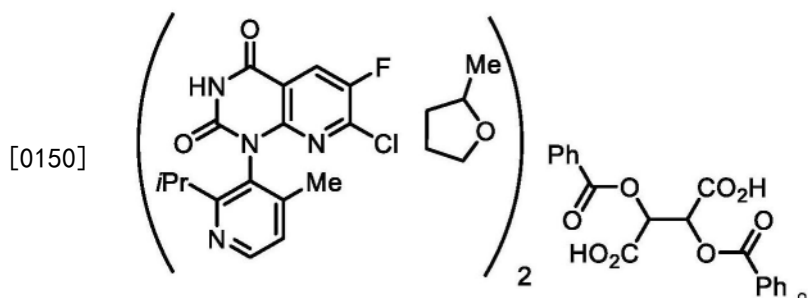
[0146] 实施例8

[0147] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-7中任一项所述的组合物,其

中2-甲基四氢呋喃与具有式B的化合物的比率为2:1。

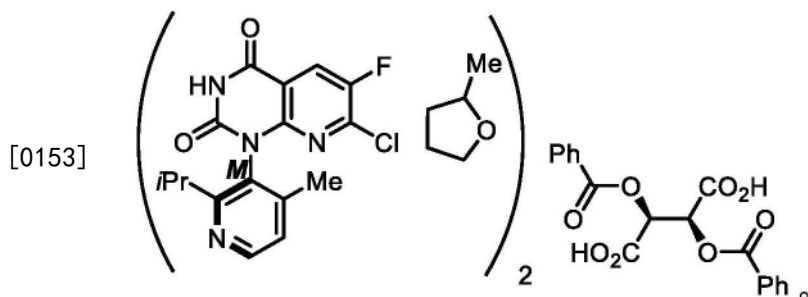
[0148] 实施例9

[0149] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1所述的组合物,其中所述组合物具有下式:



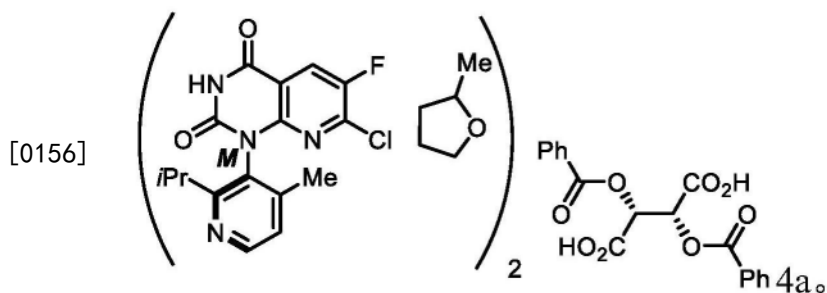
[0151] 实施例10

[0152] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例9所述的组合物,其中所述组合物具有下式:



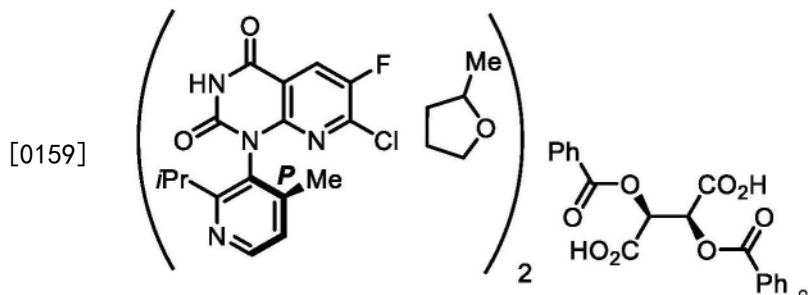
[0154] 实施例11

[0155] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例9所述的组合物,其中所述组合物具有下式:



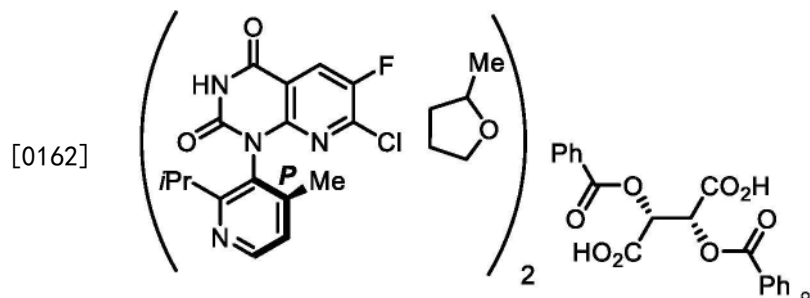
[0157] 实施例12

[0158] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例9所述的组合物,其中所述组合物具有下式:



[0160] 实施例13

[0161] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例9所述的组合物,其中所述组合物具有下式:

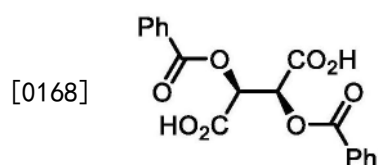
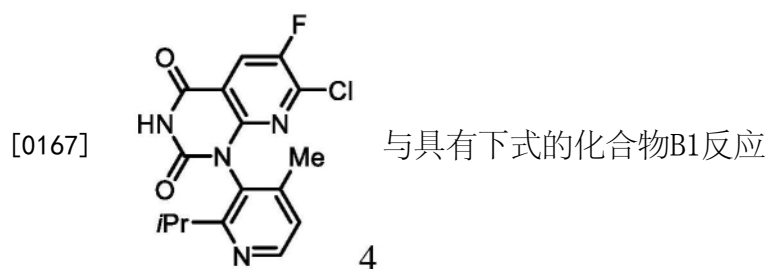


[0163] 实施例14

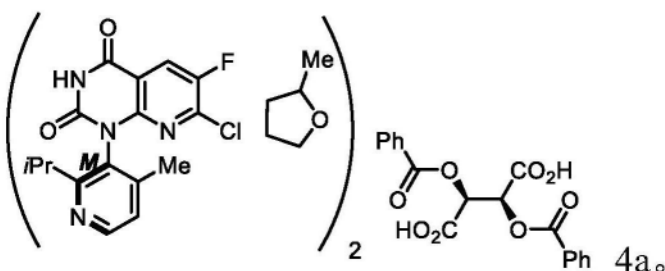
[0164] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例1-13中任一项所述的组合物,其中所述组合物处于结晶状态。

[0165] 实施例15

[0166] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括一种制备具有式4a的组合物的方法,该方法包括在2-甲基四氢呋喃存在下,使具有以下化学结构的化合物4:



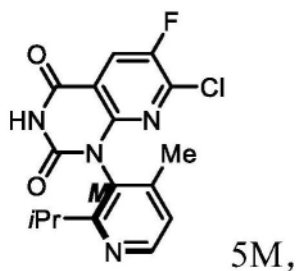
[0169] 以形成具有以下结构的具有式4a的组合物:



[0170] 实施例16

[0171] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括获得具有以下化学结构的具有式5M的化合物的方法:

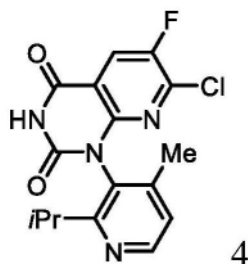
[0172]



[0173] 所述方法包括:

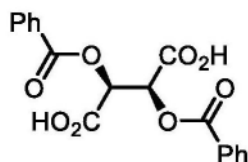
[0174] a) 在2-甲基四氢呋喃存在下,使具有以下化学结构的化合物4:

[0175]

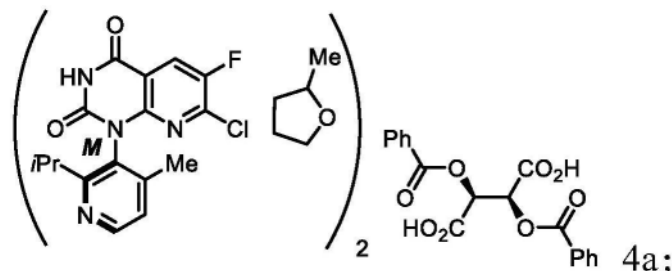


与具有下式的化合物B1反应

[0176]



[0177] 以形成晶体形式的具有以下结构的具有式4a的组合物:



[0178] b) 分离组合物4a,以及

[0179] c) 用碱处理所述分离的组合物4a以产生所述具有式5M的化合物。

[0180] 实施例17

[0181] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例16所述的方法,其中碱是 Na_2HPO_4 。

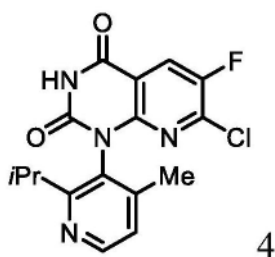
[0182] 实施例18

[0183] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例16所述的方法,其中碱是 NaHCO_3 。

[0184] 实施例19

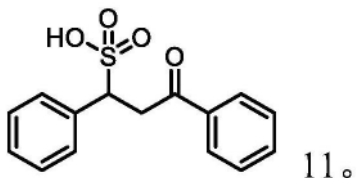
[0185] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括组合物,所述组合物包含具有式4的化合物:

[0186]



[0187] 和具有式11的化合物:

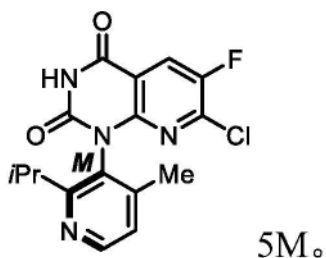
[0188]



[0189] 实施例20

[0190] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中具有式4的化合物为具有式5M的化合物:

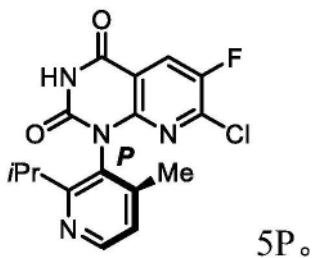
[0191]



[0192] 实施例21

[0193] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中具有式4的化合物为具有式5P的化合物:

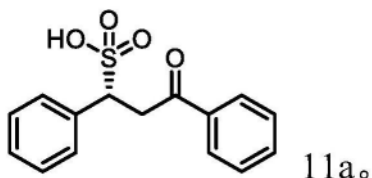
[0194]



[0195] 实施例22

[0196] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19-21中任一项所述的组合物,其中具有式11的化合物为具有式11a的化合物:

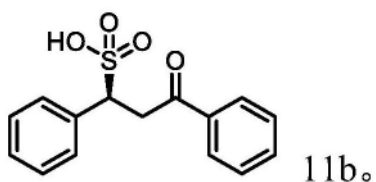
[0197]



[0198] 实施例23

[0199] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19-21中任一项所述的组合物,其中具有式11的化合物为具有式11b的化合物

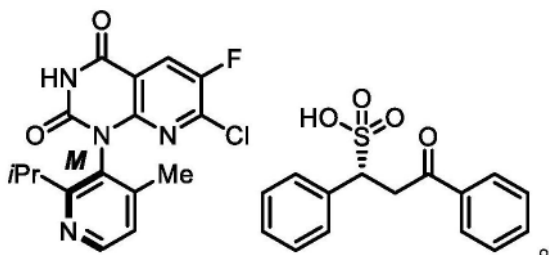
[0200]



[0201] 实施例24

[0202] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中所述组合物具有下式:

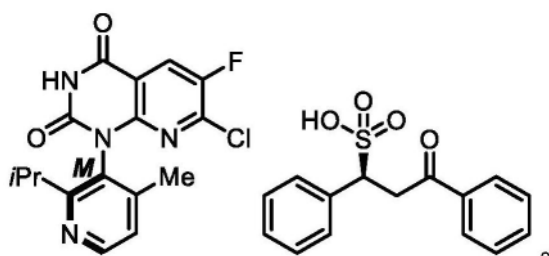
[0203]



[0204] 实施例25

[0205] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中所述组合物具有下式:

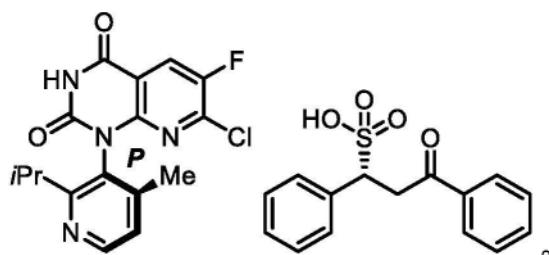
[0206]



[0207] 实施例26

[0208] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中所述组合物具有下式:

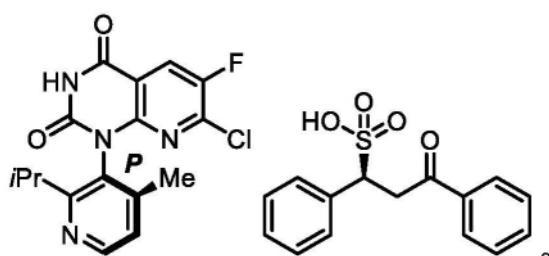
[0209]



[0210] 实施例27

[0211] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19所述的组合物,其中所述组合物具有下式:

[0212]



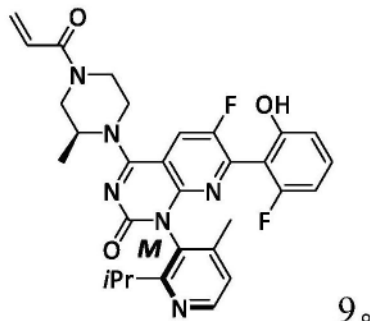
[0213] 实施例28

[0214] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例19-27中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含1:1比率的具有式4的化合物与具有式11的化合物。

[0215] 实施例29

[0216] 在本发明的另一个实施例中,本发明包括如实施例16所述的方法,其中具有式5M

的化合物用于产生具有下式9的化合物:



[0217] 实施例30

[0218] 如实施例29所述的方法,其中该方法进一步包括将具有式9的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合来形成药物组合物。

[0219] 本披露的化合物

[0220] 本文提供了具有下面更详细讨论的结构的KRAS抑制剂。

[0221] 本文所披露的化合物包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物,其中本文所披露的化合物的一个或多个原子由具有相同原子序数、但原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替代。可以掺入所披露化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别是例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。这些放射性标记的化合物可用于帮助通过表征例如作用位点或方式,或与药理学上重要的作用位点的结合亲和性,来确定或测量化合物的有效性。本披露的某些同位素标记的化合物(例如,那些掺入放射性同位素的化合物)可用于药物和/或底物组织分布研究中。鉴于易于掺入以及即用的检测方式,放射性同位素氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)尤其可用于这个目的。

[0222] 用较重同位素 (例如氘, 即²H) 取代可以提供源自较高代谢稳定性的某些治疗优势 (例如, 延长的体内半衰期或降低的剂量要求), 并且因此在一些情况下是优选的。

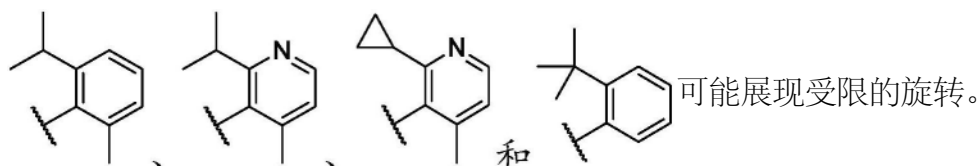
[0223] 用正电子发射同位素 (例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N) 取代可用于正电子发射断层扫描 (PET) 研究,以检查底物受体占有率。结构 (I) 的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,或者通过与如下文所述的制备和实例 (Preparations and Examples) 中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的未经标记的试剂来制备。

[0224] 如本文所披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,或者通过与所附实例和方案中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的未经标记的试剂来制备。

[0225] 如本文所披露的某些化合物可以作为立体异构体(即,只有原子的空间排布不同的异构体)存在,包括光学异构体和构象异构体(或构象体)。本文所披露的化合物包括作为纯的个别立体异构体制剂和每一种的富集制剂的所有立体异构体、以及此类立体异构体的

外消旋混合物以及可以根据本领域技术人员已知的方法分离的个别非对映异构体和对映异构体。另外,本文所披露的化合物包括这些化合物的所有互变异构体形式。

[0226] 某些本文所披露的化合物可以作为阻转异构体存在,其为在由于与分子其他部分的空间相互作用,围绕分子中单键的旋转被阻止或大大减慢时出现的构象立体异构体。本文所披露的化合物包括作为纯的个别阻转异构体制剂、每一种的富集制剂或者每一种的非特定混合物的所有阻转异构体。如果围绕单键的旋转势垒足够高,并且构象之间的互变足够缓慢,那么可以容许异构体种类的分离和分开。例如,基团例如但不限于以下基团



可能展现受限的旋转。

[0227] 术语“一水合物”是指具有约一个缔合的水分子的化合物9的盐。本领域技术人员将理解,缔合的水分子的确切数目可以在任何时间随可变的温度、压力和其他环境影响略有变化。缔合的水分子的数量所有细微变化均预期在本发明的范围内。

[0228] 术语“二水合物”是指具有约两个缔合的水分子的化合物9的盐。本领域技术人员将理解,缔合的水分子的确切数目可以在任何时间随可变的温度、压力和其他环境影响略有变化。缔合的水分子的数量所有细微变化均预期在本发明的范围内。

[0229] 术语“共晶体”是指在环境温度(20℃至25℃,优选20℃)下包含两种或更多种化合物的结晶材料,其中至少两种通过弱相互作用结合在一起,其中化合物中的至少一种是共晶体形成剂,并且另一种是化合物5。弱相互作用定义为既不是离子键也非共价键的相互作用,并且例如包括:氢键、范德华力和 π - π 相互作用。

[0230] 术语“无定形形式”或“无定形”是指缺乏长程有序并且因此没有显示出明显的X射线衍射峰(即布拉格衍射峰)的材料。无定形材料的XRPD图的特征在于一个或多个无定形晕。

[0231] 术语“无定形晕”是无定形物质的X射线粉末图中的近似钟形的最大值。

[0232] 术语“基本上纯的”是指化合物9的固体形式,其纯度大于约95%,具体地大于约99.5%,更具体地大于约99.8%,并且仍更具体地大于约99.9%。

[0233] 术语“患者”是指动物,例如狗、猫、牛、马、绵羊和人。特定患者是哺乳动物。术语患者包括雄性及雌性。

[0234] 术语“治疗(treating、treat或treatment)”及例如此类包括预防性(preventative)(例如预防性(prophylactic))及姑息性治疗。

[0235] 术语“赋形剂”意指除活性药物成分(API)以外任何药学上可接受的添加剂、载体、稀释剂、佐剂或其他成分,其通常纳入用于配制和/或施用患者。

[0236] 药物组合物、给药及施用途径

[0237] 本文还提供了药物组合物,这些药物组合物包含如本文所披露的化合物以及药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂或载体。适合用于本发明的化合物和药物组合物包括能以有效量施用化合物以实现其既定目的的那些。化合物的施用更详细地描述于下文中。

[0238] 适合的药物配制品可以由技术人员根据施用途径和所需剂量来决定。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],1435-712(第18版,宾夕法尼

亚州伊斯顿市马克出版公司(Mack Publishing Co,Easton,Pennsylvania),1990)。配制品可以影响所施用药剂的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。取决于施用途径,可以根据体重、体表面积或器官尺寸来计算适合的剂量。本领域普通技术人员在不进行过度实验的情况下,尤其根据本文所披露的剂量信息和测定以及可通过动物或人类临床试验获得的药物代谢动力学数据,以常规方式进行决定适当治疗剂量所需计算的进一步细化。

[0239] 短语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指在施用于动物或人类时不产生不良反应、过敏反应或其他不利反应的分子实体和组合物。如本文所用,“药学上可接受的”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类赋形剂用于药学活性物质的使用是本领域所熟知的。除非任何常规介质或药剂与治疗组合物不相容,否则考虑将其用于治疗组合物中。还可以将补充性活性成分掺入组合物中。在示例性实施例中,配制品可以包含玉米糖浆固体、高油酸红花油、椰子油、大豆油、L-亮氨酸、磷酸三钙、L-酪氨酸、L-脯氨酸、乙酸L-赖氨酸、DATEM(乳化剂)、L-谷氨酰胺、L-缬氨酸、磷酸氢二钾、L-异亮氨酸、L-精氨酸、L-丙氨酸、甘氨酸、L-天冬酰胺一水合物、L-丝氨酸、柠檬酸钾、L-苏氨酸、柠檬酸钠、氯化镁、L-组氨酸、L-甲硫氨酸、抗坏血酸、碳酸钙、L-谷氨酸、L-胱氨酸二盐酸盐、L-色氨酸、L-天冬氨酸、氯化胆碱、牛磺酸、m-肌醇、硫酸亚铁、抗坏血酸棕榈酸酯、硫酸锌、L-肉碱、 α -生育酚乙酸酯、氯化钠、烟酰胺、混合生育酚、泛酸钙、硫酸酮、氯化硫胺素盐酸盐、维生素A棕榈酸酯、硫酸锰、核黄素、盐酸吡哆辛、叶酸、 β -胡萝卜素、碘化钾、叶绿醌、生物素、硒酸钠、氯化铬、钼酸钠、维生素D3和氰钴胺。

[0240] 化合物可以作为药学上可接受的盐存在于药物组合物中。如本文所用,“药学上可接受的盐”包括例如碱加成盐和酸加成盐。

[0241] 药学上可接受的碱加成盐可以用金属或胺(例如碱金属和碱土金属或有机胺)来形成。化合物的药学上可接受的盐也可以用药学上可接受的阳离子来制备。适合的药学上可接受的阳离子是本领域技术人员所熟知的并且包括碱金属阳离子、碱土金属阳离子、铵阳离子和季铵阳离子。碳酸盐或碳酸氢盐也是可能的。用作阳离子的金属的实例是钠、钾、镁、铵、钙或三价铁等。适合的胺的实例包括异丙胺、三甲胺、组氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0242] 药学上可接受的酸加成盐包括无机酸盐或有机酸盐。适合的酸盐的实例包括盐酸盐、甲酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、硝酸盐、磷酸盐。其他适合的药学上可接受的盐是本领域技术人员所熟知的并且包括例如甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸或扁桃酸、盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸;与有机甲酸、磺酸、磺酸基酸或磷酸基酸或N-取代的氨基磺酸,例如乙酸、三氟乙酸(TFA)、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、乳酸、草酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、扑酸、烟酸或异烟酸的盐;以及与氨基酸,例如在自然界中参与蛋白质合成的20种 α 氨基酸,例如谷氨酸或天冬氨酸,以及与苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、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-环己基氨基磺酸(用于环己氨基磺酸盐的形成),或与其他酸性有机化合物,例如抗坏血酸的盐。

[0243] 含有本文所披露的化合物的药物组合物能以常规方式来制造,例如通过常规混

合、溶解、造粒、糖衣丸制备、磨细、乳化、囊封、捕集或冻干方法。适当的配制品取决于所选的施用途径。

[0244] 对于口服施用,可以通过将本文所披露的化合物与本领域熟知的药学上可接受的赋形剂(例如载体)组合来容易地配制适合的组合物。此类赋形剂和载体使得能将本发明化合物配制为片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,以供要治疗的患者口服摄食。用于口服使用的药物制剂可以通过以下方式来获得:向如本文所披露的化合物添加固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,并且在添加适合的辅助剂后(如果需要)加工颗粒混合物,获得片剂或糖衣丸核心。适合的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制剂。如果需要,可以添加崩解剂。用于各种类型的配制品的药学上可接受的成分是熟知的,并且可以是例如用于各种配制品类型的粘合剂(例如,天然或合成聚合物)、润滑剂、表面活性剂、甜味和矫味剂、包衣材料、防腐剂、染料、增稠剂、佐剂、抗微生物剂、抗氧化剂和载体。

[0245] 在口服施用治疗有效量的本文所披露的化合物时,组合物通常呈固体(例如,片剂、胶囊、丸剂、粉末或糖锭)或液体配制品(例如,水性悬浮液、溶液、酏剂或糖浆)的形式。

[0246] 在以片剂形式施用时,组合物可以另外含有功能性固体和/或固体载体,例如明胶或佐剂。片剂、胶囊和粉末可以含有约1%至约95%化合物,并且优选地约15%至约90%化合物。

[0247] 在以液体或悬浮液形式施用时,可以添加功能性液体和/或液体载体,例如水、石油或动物或植物来源的油。组合物的液体形式可以进一步含有生理盐水溶液、糖醇溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇。在以液体或悬浮液形式施用时,组合物可以含有以重量计约0.5%至约90%的本文所披露的化合物,并且优选地约1%至约50%的本文所披露的化合物。在考虑到的一个实施例中,液体载体是非水性的或基本上非水性的。对于以液体形式施用,组合物可以作为快速溶解的固体配制品来供应,用于在即将施用前溶解或悬浮。

[0248] 在通过静脉内、经皮肤或皮下注射施用治疗有效量的本文所披露的化合物时,组合物呈无热原、肠胃外可接受的水溶液的形式。此类肠胃外可接受的溶液的制备应充分考虑pH、等渗性、稳定性等,是在本领域技术范围的。除了本文所披露的化合物以外,用于静脉内、经皮肤或皮下注射的优选组合物通常含有等渗媒剂。此类组合物可以经制备用于作为与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)适当混合的游离碱或药理学上可接受的盐于水中的溶液来施用。还可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中以及在油中制备分散液。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可以任选地含有防腐剂以防止微生物生长。

[0249] 可注射组合物可以包括无菌水性溶液、悬浮液或分散液,以及用于临时制备无菌可注射溶液、悬浮液或分散液的无菌粉末。在所有实施例中,该形式必须是无菌的,并且流动性必须达到存在易可注射性的程度。其必须在制造和储存条件下稳定,并且必须通过任选地包括防腐剂来抵抗微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适合的混合物以及植物油。在考虑到的一个实施例中,载体是非水性的或基本上非水性的。适当流动性可以例如通过以下方式来保持:通过使用包衣,例如卵磷脂;在分散液的实施例中通过保持化合物的所需粒径;以及通过使用表面活性剂。对微生物作用的防止可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂来实现,例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。在许多实施例中,包括等渗剂(例如,糖或氯化钠)将是优选的。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中

使用吸收延迟剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0250] 无菌可注射溶液通过以下方式来制备:将活性化合物以所需量掺入视需要含有上文所列举的各种其他成分的适当溶剂中,随后过滤灭菌。通常,分散液通过以下方式来制备:将各种经灭菌活性成分掺入无菌媒剂中,该媒剂含有基础分散介质和来自上文所列举的那些的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的实施例,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分加来自其预先经无菌过滤的溶液的任何所需的成分的其他成分的粉末。

[0251] 还可以制备缓慢释放或持续释放配制品,以实现在胃肠道中与体液接触的活性化合物的受控释放,并且在血浆中提供基本上恒定且有效的活性化合物水平。例如,可以通过溶解、扩散和离子交换中的一种或多种来控制释放。另外,缓慢释放方法可以通过胃肠道内的可饱和或限制通路促进吸收。例如,出于这个目的,可以将化合物包埋于生物可降解聚合物、水溶性聚合物或二者的混合物以及任选地适合的表面活性剂的聚合物基质中。在这种情况下,包埋可以意指在聚合物基质中掺入微粒。还通过经由已知的分散液或乳液包衣技术囊封经分散的微粒或经乳化的微滴来获得受控释放配制品。

[0252] 对于通过吸入施用,本发明的化合物便捷地以气溶胶喷雾剂呈递的形式从加压包装或雾化器使用适合的推进剂来递送。在加压气溶胶的实施例中,可以通过提供阀来确定剂量单位,以递送经计量的量。用于吸入器或吹入器的例如明胶的胶囊和药筒可以经配制含有化合物与适合的粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0253] 本文所披露的化合物可以经配制用于通过注射(例如,通过推注或连续输注)肠胃外施用。注射用配制品能以单位剂型(例如,于安瓿中或于多剂量容器中)呈现,并添加有防腐剂。组合物可以采取例如以下等形式:于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液,并且可以含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0254] 用于肠胃外施用的药物配制品包括呈水溶性形式的化合物的水溶液。另外,可以将化合物的悬浮液制备为适当的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射悬浮液可以含有提高悬浮液粘度的物质。任选地,悬浮液还可以含有适合的稳定剂或提高化合物的溶解度并允许制备高度浓缩的溶液的试剂。可替代地,本发明组合物可以呈粉末形式以供在使用前用适合的媒剂(例如,无菌无热原水)构造。

[0255] 本文所披露的化合物还可以配制于直肠组合物中,例如栓剂或滞留型灌肠剂(例如,含有常规栓剂基质)。除了先前所述的配制品以外,还可以将化合物配制为长效制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,化合物可以用适合的聚合或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂,或作为微溶衍生物(例如,作为微溶盐)来配制。

[0256] 特别地,本文所披露的化合物能以含有赋形剂(例如淀粉或乳糖)的片剂的形式,或以单独的或与赋形剂混合的胶囊或珠囊(ovule),或以含有矫味剂或着色剂的酏剂或悬浮液的形式,口服、经颊或舌下施用。此类液体制剂可以用药学上可接受的添加剂(例如悬浮剂)来制备。还可以肠胃外注射化合物,例如静脉内、肌内、皮下或冠状动脉内。对于肠胃外施用,化合物最佳地以无菌水溶液的形式来使用,其可以含有其他物质,例如盐或糖醇(例如甘露醇)或葡萄糖,以使溶液与血液等渗。

[0257] 对于兽用,本文所披露的化合物根据正规兽医实践作为适合地可接受的配制品来

施用。兽医可以容易地确定对于特定动物最适合的给药方案和施用途径。

[0258] 在一些实施例中,可以将用于使用如本文所披露的化合物(单独的或与传统地用于治疗这种疾病的另一种药剂或干预组合的)治疗KRAS相关障碍的所有所需组分包装至试剂盒中。具体地,本发明提供了用于疾病的治疗干预的试剂盒,该试剂盒包含经包装的成套药物,包括本文所披露的化合物以及用于制备所述药物的可递送形式的缓冲剂和其他组分;和/或用于递送此类药物的装置;和/或用于与本文所披露的化合物的组合疗法的任何药剂;和/或与药物一起包装的疾病治疗说明书。说明书可以固定于任何可触摸介质中,例如印刷纸张、或计算机可读取的磁性或光学介质、或参考远程计算机数据源的说明,例如可通过互联网访问的万维网网页。

[0259] “治疗有效量”意指有效治疗或预防所治疗受试者的已有症状的发展或减轻已有症状的量。尤其根据本文所提供的详细披露,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。通常,“治疗有效剂量”是指导致实现所需效果的化合物的量。例如,在一个优选实施例中,与对照相比,治疗有效量的本文所披露的化合物将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%。

[0260] 所施用的化合物的量可以取决于所治疗的受试者、受试者的年龄、健康状况、性别和体重、并行治疗(如果有)的种类、病情的严重程度、所需效果的性质、治疗的方式和频率以及开处方医师的判断。给药频率还可以取决于对动脉氧分压的药效学作用。然而,可以根据个别受试者调整最优的剂量,如本领域技术人员所理解并且不经过度实验即可确定的。这通常包括调整标准剂量(例如,如果患者体重低,那么减小剂量)。

[0261] 虽然个体需求不同,但化合物的有效量的最佳范围的确定是在本领域技术范围的。对于在本文所鉴别的病症和障碍的治愈性或预防性治疗中施用人类,例如,本发明的化合物的典型剂量可以是约0.05mg/kg/天至约50mg/kg/天,例如至少0.05mg/kg、至少0.08mg/kg、至少0.1mg/kg、至少0.2mg/kg、至少0.3mg/kg、至少0.4mg/kg或至少0.5mg/kg,并且优选地50mg/kg或更少、40mg/kg或更少、30mg/kg或更少、20mg/kg或更少或10mg/kg或更少,例如,其可以是约2.5mg/天(0.5mg/kg x 5kg)至约5000mg/天(50mg/kg x 100kg)。例如,化合物的剂量可以是约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.07mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.09mg/kg/天至约3mg/kg/天、约0.05mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约1mg/kg/天至约10mg/kg/天、约1mg/kg/天至约5mg/kg/天、约1mg/kg/天至约3mg/kg/天、约3mg/天至约500mg/天、约5mg/天至约250mg/天、约10mg/天至约100mg/天、约3mg/天至约10mg/天或约100mg/天至约250mg/天。此类剂量能以单一剂量来施用,或者可以将其分为多个剂量。

[0262] 使用KRAS G12C抑制剂的方法

[0263] 本披露提供了抑制RAS介导的细胞信号传导的方法,所述方法包括使细胞与有效量的一种或多种本文所披露的化合物接触。对RAS介导的信号转导的抑制可以通过本领域已知的众多种方式来评估和证实。非限制性实例包括显示以下项:(a)RAS的GTP酶活性的降低;(b)GTP结合亲和性的降低或GDP结合亲和性的增加;(c)GTP的K解离的增加或GDP的K解离的减小;(d)RAS途径中下游的信号传导转导分子水平的降低,例如pMEK、pERK或pAKT水平

的降低;和/或(e)RAS复合物与下游信号传导分子(包括但不限于Raf)的结合的降低。可以利用试剂盒和市售测定来确定上述项中的一种或多种。

[0264] 本披露还提供了使用本披露的化合物或药物组合物治疗疾病病症的方法,这些疾病病症包括但不限于受累于G12C KRAS、HRAS或NRAS突变的病症(例如,癌症)。

[0265] 在一些实施例中,提供了治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的任一种包含如本文所披露的化合物的前述药物组合物。在一些实施例中,癌症是由KRAS、HRAS或NRAS G12C突变介导的。在各个实施例中,癌症是胰腺癌、结直肠癌或肺癌。在一些实施例中,癌症是胆囊癌、甲状腺癌和胆管癌。

[0266] 在一些实施例中,本披露提供了治疗有需要的受试者的障碍的方法,其中所述方法包括确定受试者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变,以及如果确定受试者具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变,那么向受试者施用治疗有效剂量的至少一种如本文所披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0267] 所披露化合物抑制非锚定依赖性细胞生长,并且因此具有抑制肿瘤转移的潜力。因此,本披露的另一个实施例提供了抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括施用有效量的本文所披露的化合物。

[0268] 还已经在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中鉴别出KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。因此,某些实施例涉及将所披露化合物(例如,呈药物组合物形式)施用需要治疗血液恶性肿瘤的患者。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。例如,当前所披露的化合物可以用于治疗例如以下等疾病:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他实施例中,这些化合物可用于治疗淋巴瘤,例如所有亚型的霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。在各个实施例中,这些化合物可用于治疗浆细胞恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症。

[0269] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变可以通过评估编码KRAS、HRAS或NRAS蛋白的核苷酸序列,通过评估KRAS、HRAS或NRAS蛋白的氨基酸序列,或通过评估推定的KRAS、HRAS或NRAS突变体蛋白的特征来进行。野生型人类KRAS、HRAS或NRAS的序列是本领域已知的(例如,登录号NP203524)。

[0270] 检测KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链式反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变体等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率熔解测定和微阵列分析。在一些实施例中,通过实时PCR针对G12C KRAS、HRAS或NRAS突变评价样品。在实时PCR中,使用对KRAS、HRAS或NRAS G12C突变具特异性的荧光探针。在突变存在时,探针结合并检测到荧光。在一些实施例中,使用KRAS、HRAS或NRAS基因中的特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来鉴别KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。这种技术将鉴别所测序区域中所有可能的突变。

[0271] 检测KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变体蛋白具特异性的结合剂(例如,抗体)检测KRAS、HRAS或NRAS突变体、蛋白质电泳和蛋白质印迹法、以及直接肽测序。

[0272] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变的方法可以使用多种样品。在一些实施例中,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施例中,样品是新鲜肿瘤/癌症样品。在一些实施例中,样品是冷冻肿瘤/癌症样品。在一些实施例中,样品是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些实施例中,样品是循环肿瘤细胞(CTC)样品。在一些实施例中,将样品加工为细胞裂解物。在一些实施例中,将样品加工为DNA或RNA。

[0273] 本披露还涉及治疗哺乳动物的过度增生障碍的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的如本文所披露的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述方法涉及治疗患有癌症的受试者,该癌症是例如急性髓样白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干细胞神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎瘤、胚细胞瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、颅外胚细胞瘤、性腺外胚细胞瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胚细胞瘤、妊娠滋养细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、嘴唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、转移性伴隐匿性原发性鳞状颈癌、中线癌、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、脊髓发育不良/骨髓增生肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口癌、嘴唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、涎腺癌、皮肤癌、胃(stomach/gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养细胞瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱发的癌症。在一些实施例中,所述方法涉及治疗非癌性过度增生障碍,例如皮肤的良性增生(例如,银屑病)、再狭窄或前列腺(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0274] 在一些实施例中,治疗方法涉及治疗肺癌,这些方法包括向有需要的受试者施用有效量的任一种上述化合物(或包含该化合物的药物组合物)。在某些实施例中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在一些实施例中,肺癌是小细胞肺癌。可用所披露化合物治疗的其他肺癌包括但不限于腺瘤、类癌瘤和未分化癌。

[0275] 本披露进一步提供了调节G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法,其通过使该蛋白质与有效量的本披露的化合物接触来进行。调节可以是抑制或激活蛋白质活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制蛋白质活性的方法,其通过使G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白与有效量的本披露的化合物在溶液中接触来进行。在一些实施例中,本披露提供了抑制G12C突变体KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法,其通过接触表达感兴趣的蛋白质的细胞、组织或器官来进行。在一些实施例中,本披露提供了在包括但不限于啮齿动物和哺乳动物(例如,人类)的受试者中抑制蛋白质活性的方法,其通过向该受试者施用有效量的本

披露的化合物来进行。在一些实施例中,调节百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施例中,抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0276] 在一些实施例中,本披露提供了抑制细胞中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述细胞与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述细胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制组织中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述组织与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述组织中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制生物体中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述生物体与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述生物体中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制动物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述动物与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制哺乳动物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述哺乳动物与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述哺乳动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些实施例中,本披露提供了抑制人类中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使所述人类与一定量的本披露的化合物接触来进行,该量足以抑制所述人类中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。本披露提供了治疗需要这种治疗的受试者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介导的疾病的方法。

[0277] 组合疗法

[0278] 本披露还提供了用于组合疗法的方法,其中将已知可调节其他途径或相同途径的其他组分的药剂,或甚至靶标酶的重叠组与本披露的化合物或其药学上可接受的盐组合使用。在一方面,这种疗法包括但不限于本披露的一种或多种化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和辐射治疗的组合,以提供协同或累加的治疗效果。

[0279] 许多化学治疗剂目前是本领域已知的,并且可以与本披露的化合物组合使用。在一些实施例中,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应修饰剂、抗激素药、血管发生抑制剂和抗雄激素。非限制性实例是化学治疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子,例如 **Gleevec®** (甲磺酸伊马替尼)、**Kyprolis®** (卡非佐米(carfilzomib))、**Velcade®** (硼替佐米)、Casodex (比卡鲁胺)、**Iressa®** (吉非替尼)、Venclexta™ (维纳妥拉) 和 Adriamycin™ (多柔比星) 以及多种化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂,例如噻替派和环磷酰胺 (Cytosan™); 烷基磺酸酯,例如白消安、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶,例如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙烯亚胺和甲基蜜胺 (methylamelamine), 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三羟甲基蜜胺 (trimethylolomelamine); 氮芥,例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯环磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲,例如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀; 抗生素,例如阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、重氮

丝氨酸、博来霉素、放线菌素 (cactinomycin)、卡奇霉素 (calicheamicin)、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素、嗜癌菌素 (carzinophilin)、CasodexTM、色霉素、更生霉素、道诺霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星、链黑菌素、链脲霉素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星; 抗代谢药, 例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 例如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物, 例如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 例如安西他滨 (azacitidine)、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、雄激素例如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺药, 例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充剂, 例如亚叶酸 (frolinic acid); 醋葡萄糖内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 安吡啶; 倍曲布西 (bestrabucil); 比生群; 依达曲沙 (edatraxate); 地磷酰胺 (defofamine); 秋水仙胺; 地吡醌 (diaziquone); 依氟鸟氨酸 (elfomithine); 依利醋铵; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明; 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌; 莫哌达醇; 硝基丙吡啶 (nitracrine); 喷司他丁; 蛋胺氮芥 (phenamet); 吡柔比星; 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼; PSK; 丙亚胺; 西佐喃; 锗螺胺; 细交链孢菌酮酸; 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙胺; 乌拉坦 (urethan); 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; 加赛特辛 (gacytosine); 阿拉伯糖苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷, 例如紫杉酚和多西他赛; 视黄酸; 埃斯波霉素 (esperamicin); 卡培他滨; 以及上述任何一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0280] 作为适合的化学治疗性细胞调理剂还包括用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 例如抗雌激素药, 包括例如他莫昔芬 (NolvadexTM)、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬 (keoxifene)、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬 (法乐通); 和抗雄激素药, 例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 苯丁酸氮芥; 吉西他滨; 6-硫鸟嘌呤; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 例如顺铂和卡铂; 长春碱; 铂; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 丝裂霉素C; 米托蒽醌; 长春新碱; 长春瑞滨; 诺维本; 诺安托 (novantrone); 替尼泊苷; 道诺霉素; 氨基蝶呤; 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐; 喜树碱-11 (CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)。

[0281] 如果需要, 本披露的化合物或药物组合物可以与通常开具的抗癌药物组合使用, 例如 Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、阿维金 (AVICINE)、阿巴伏单抗 (Abagovomab)、吡啶羧酰胺 (Acridine carboxamide)、阿德木单抗 (Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、阿法雷丁 (Alpharadin)、阿瓦昔地 (Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛氨基硫脲、氨茶非特 (Amonafide)、蒽二酮 (Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药、抗肿瘤发生草药 (Antitumorigenic herbs)、阿帕兹醌 (Apaziquone)、阿替莫德 (Atiprimod)、硫唑嘌呤 (Azathioprine)、贝洛替康 (Belotecan)、苯达莫司汀 (Bendamustine)、BIBW 2992、比立考达 (Biricodar)、伯斯塔利辛 (Brostallicin)、苔藓抑素 (Bryostatin)、丁硫氨酸亚砷胺 (Buthionine sulfoximine)、CBV (化学疗法)、花萼海绵诱癌素 (Calyculin)、细胞周期非特

异性抗肿瘤剂、二氯乙酸、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、铁锈醇(Ferruginol)、氟罗德辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化学治疗方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡啶并吡唑(Indolocarbazole)、伊罗夫文(Irofulven)、拉尼喹达(Laniquidar)、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、沃塔紫杉醇(Ortataxel)、PAC-1、木瓜(Pawpaw)、匹杉琼(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、鲁比特康(Rubitecan)、SN-38、盐孢菌酰胺A(Salinosporamide A)、沙帕他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利喹达(Tariquidar)、优福定(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、乌拉莫司汀(Uramustine)、瓦帝莫泽(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或唑喹达(Zosuquidar)。

[0282] 本披露进一步涉及使用本文所提供的化合物或药物组合物与放射疗法的组合在哺乳动物中抑制异常细胞生长或治疗过度增生障碍的方法。施用放射疗法的技术是本领域已知的,并且这些技术可以用于本文所述的组合疗法中。这种组合疗法中本披露的化合物的施用可以如本文所述来确定。

[0283] 放射疗法可以通过若干种方法之一或方法的组合来施用,包括但不限于外射束疗法、内放射疗法、植入物放射、立体定位性放射外科手术、全身放射疗法、放射疗法和永久性或临时性间质近距离放射疗法。如本文所用,术语“近距离放射疗法”是指通过空间受限的放射性材料递送的放射疗法,该放射性材料是在肿瘤或其他增生性组织患病位点处或附近插入体内的。该术语意图不受限制地包括暴露于放射性同位素(例如,At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本披露的细胞调理剂的适合的放射源包括固体和液体。通过非限制性实例,放射源可以是放射性核素,例如作为固体来源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192,作为固体来源的I-125,或发射光子、 β 粒子、 γ 辐射或其他治疗性射线的其他放射性核素。放射性材料还可以是从一种或多种放射性核素的任何溶液(例如,I-125或I-131的溶液)制备的流体,或者放射性流体可以使用含有固体放射性核素(例如Au-198、Y-90)的小颗粒的适合的流体的浆液产生。此外,可以将一种或多种放射性核素包埋于凝胶或放射性微球中。

[0284] 本披露的化合物或药物组合物可以与一定量的一种或多种选自以下的物质组合使用:抗血管发生剂、信号转导抑制剂、抗增殖剂、糖酵解抑制剂或自体吞噬抑制剂。

[0285] 抗血管发生剂可以结合本披露的化合物和本文所述的药物组合物使用,这些抗血管发生剂是例如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-11(环氧酶11)抑制剂。抗血管发生剂包括例如雷帕霉素、替西罗莫司(temsirolimus,CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐单抗。有用COX-II抑制剂的实例包括阿来昔布(alecoxib)、伐地昔布和罗非昔布。有用基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于以下专利中:WO 96/33172、WO 96/27583、欧洲专利公开案EP 0818442、欧洲专利公开案EP

1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、欧洲专利公开案606046、欧洲专利公开案931 788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 1999007675、欧洲专利公开案EP 1786785、欧洲专利公开案号EP 1181017、美国公开案US 20090012085、美国公开案US 5863 949、美国公开案US 5861 510和欧洲专利公开案EP 0780386,将所有这些专利通过引用以其整体并入本文。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有极小或无抑制MMP-1的活性的那些。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性抑制MMP-2和/或AMP-9的那些。可用于本披露中的MMP抑制剂的一些具体实例是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[0286] 本发明化合物还可以用于与其他抗癌剂的共同疗法中,这些其他抗癌剂是例如醋孟南(acemannan)、阿柔比星、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭(ancestim)、阿加来必(ARGLABIN)、三氧化二砷、BAM 002(诺夫洛斯公司(Novelos))、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate)、DA 3030(Dong-A)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生、地拉卓(dilazep)、多西他赛、二十二醇、度骨化醇(doxercalciferol)、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯酚酸、干扰素- α 、道诺霉素、多柔比星、维甲酸、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟、表柔比星、红细胞生成素 β 、磷酸依托泊苷、依西美坦、依昔舒林(exisulind)、法倔唑、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美司坦(formestane)、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥替拉西(oteracil)/替加氟组合、格莱克滨(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人类胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸、伊达比星、咪喹莫特、干扰素- α 、干扰素- α 、天然干扰素- α -2、干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -N1、干扰素- α - n_3 、干扰素alfacon-1、干扰素 α 、天然干扰素 β 、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ 、天然干扰素 γ -1a、干扰素 γ -1b、白介素-1 β 、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(养乐多集团(Yakult))、来氟米特、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖、来曲唑、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂、氯尼达明、洛伐他汀、马索罗酚、美拉肿醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、错配双链RNA、米托胍脲、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林、纳洛酮+喷他佐辛、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁米特(nilutamide)、那可丁、新颖红细胞生成刺激蛋白、NSC 631570奥曲肽、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉酚、帕米膦酸(pamidronic acid)、培门冬酶、聚乙二醇干扰素- α -2b、木聚硫钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁、毕西巴尼(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素- α -2a、吡吩姆钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯门特(rasburiembodiment)、羟乙膦酸铈(Re 186)、RII维甲酸酚胺(RII retinamide)、利妥昔单抗、罗莫肽、来昔决南钐(^{153}Sm) (samarium(^{153}Sm) lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃、索布佐生、索纳明(sonermin)、氯化锶-

89、苏拉明、他索那明(tasonermin)、他扎罗汀、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、促甲状腺素 α 、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)-碘131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、肿瘤坏死因子 α 、天然乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山(Maruyama)疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬、长春瑞滨、维鲁利秦(VIRULIZIN)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸;阿巴瑞克(abarelix);AE 941(依特纳公司(Aeterna))、氨莫司汀(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(珍塔公司(Genta))、APC 8015(丹德里昂公司(Dendreon))、西妥昔单抗、地西他滨(decitabine)、德氨鲁米特(dexaminogluthethimide)、地吡酮、EL 532(义隆公司(Elan))、EM 800(英杜里奇公司(Endorecherche))、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬维A铵(fenretinide)、非格司亭SD01(美商安进公司(Amgen))、氟维司群、加洛他滨、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(伟科公司(Vical))、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、组胺二盐酸盐、替伊莫单抗、伊洛马司他、IM 862(兴创公司(Cytran))、白介素-2、艾泼昔芬(iproxifene)、LDI 200(米克豪公司(Milkhaus))、来立司亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125MAb(巴米拉公司(Biomira))、癌症MAb(日本制药发展公司(Japan Pharmaceutical Development))、HER-2和Fc MAb(梅达拉公司(Medarex))、独特型105AD7 MAb(CRC技术公司(CRC Technology))、独特型CEA MAb(特里莱公司(Trilex))、LYM-1-碘131MAb(特尼克隆公司(Techniclone))、多态性上皮粘液素-钇90MAb(安特索玛公司(Antisoma))、马立马司他(marimastat)、美诺立尔、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(高德美公司(Galderma))、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞、泊非霉素(porfiromycin)、普马司他(prinomastat)、RL 0903(夏尔公司(Shire))、鲁吡替康、沙铂(satraplatin)、苯乙酸钠、斯帕磷酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR制药公司(SR Pharma))、SU 5416(美国苏根公司(SUGEN),现称为辉瑞制药公司(Pfizer, Inc.))、TA 077(田边公司(Tanabe))、四硫钼酸盐、厚果糖松草碱(thaliblastine)、血小板生成素、本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、癌症疫苗(巴米拉公司)、黑色素瘤疫苗(纽约大学(New York University))、黑色素瘤疫苗(斯隆-凯特琳研究所(Sloan Kettering Institute))、黑色素瘤肿瘤裂解物疫苗(纽约医学院(New York Medical College))、病毒黑色素瘤细胞裂解物疫苗(皇家纽卡斯尔医院(Royal Newcastle Hospital))或伐司朴达(valsopodar)。

[0287] 本发明的化合物可以进一步与VEGFR抑制剂一起使用。以下专利和专利申请案中所述的其他化合物可以用于组合疗法中: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和WO 00/02871。

[0288] 在一些实施例中,该组合包含本发明的组合物与至少一种抗血管发生剂的组合。药剂包括但不限于在体外以合成方式制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性核素及其组合和缀合物。药剂可以是激动剂、拮抗剂、变构调节剂、毒素,或者更通常地,可以用于抑制或刺激其靶标(例如,受体或酶激活或抑制),并且由此促进细胞死亡或阻止细胞生长。

[0289] 示例性抗血管发生剂包括ERBITUX™ (IMC-C225)、KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如,特异性结合至激酶结构域受体的抗体和抗原结合区)、抗VEGF剂(例如,特异性结合VEGF的抗体或抗原结合区、或可溶VEGF受体或其配体结合区)(例如AVASTIN™或VEGF-TRAP™)和抗VEGF受体剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)、EGFR抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)(例如维克替比(Vectibix))帕尼单抗)、IRESSA™(吉非替尼)、TARCEVA™(厄洛替尼)、抗Ang1剂和抗Ang2剂(例如,与其或与其受体(例如Tie2/Tek)特异性结合的抗体或抗原结合区)以及抗Tie2激酶抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。本发明的药物组合物还可以包含一种或多种特异性结合生长因子并抑制生长因子的活性的药剂(例如,抗体、抗原结合区或可溶受体),例如肝细胞生长因子(HGF,还称为散射因子)的拮抗剂、以及特异性结合其受体“c-met”的抗体或抗原结合区。

[0290] 其他抗血管发生剂包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(Ceretti等人,美国公开案号2003/0162712;美国专利号6,413,932)、抗TWEAK剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区、或可溶TWEAK受体拮抗剂;参见Wiley,美国专利号6,727,225)、用于拮抗整合蛋白与其配体的结合的ADAM去整合素结构域(Fanslow等人,美国公开案号2002/0042368)、特异性结合抗ephr受体和/或抗蝶素(ephrin)抗体或抗原结合区(美国专利号5,981,245;5,728,813;5,969,110;6,596,852;6,232,447;6,057,124和其专利族成员)和抗PDGF-BB拮抗剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区)以及特异性结合PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区和PDGFR激酶抑制剂(例如,与其特异性结合的抗体或抗原结合区)。

[0291] 其他抗血管发生/抗肿瘤剂包括:SD-7784(美国辉瑞公司(Pfizer));西仑吉肽(cilengitide)(德国默克集团(Merck KGaA),EP0 770622);哌加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(美国吉利德科学公司(Gilead Sciences));阿耳法他汀(Alphastatin)(英国百克塔公司(BioActa));M-PGA(美国赛尔基因公司(Celgene),US 5712291);伊洛马司他(美国爱瑞发公司(Arriva),US 5892112);艾玛夏尼(emaxanib)(美国辉瑞公司,US 5792783);瓦他拉尼(vatalanib)(瑞士诺华制药公司(Novartis));2-甲氧基雌二醇(美国安翠梅德公司(EntreMed),现称为CASI制药);TLC ELL-12(爱尔兰义隆公司);乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(美国爱尔康公司(Alcon)); α -D148 Mab(美商安进公司);CEP-7055(美国瑟法隆公司(Cephalon));抗Vn Mab(荷兰克鲁赛尔公司(Crucell));DAC:抗血管发生剂(加拿大康久化学公司(ConjuChem));安吉西丁(Angiocidin)(美国英可因制药公司(InKine Pharmaceutical));KM-2550(日本协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko));SU-0879(美国辉瑞公司);CGP-79787(瑞士诺华制药公司,EP 970070);ARGENT技术(美国阿瑞雅德公司(Ariad));YIGSR-Stealth(美国强生公司(Johnson&Johnson));纤维蛋白原-E片段(英国百克塔公司);血管发生抑制剂(英国三杰公司(Trigen));TBC-1635(美国恩赛斯夫制药公司(Encysive Pharmaceuticals));SC-236(美国辉瑞公司);ABT-567(美国雅培公司(Abbott));转移抑制素(Metastatin)(美国安翠梅德公司,现称为CASI制药);血管发生抑制剂(瑞典瑞派公司(Tripep));乳腺丝抑蛋白(maspin)(日本创成公司(Sosei));2-甲氧基雌二醇(美国肿瘤学公司(Oncology Sciences Corporation));ER-68203-00(美国爱华克斯公司(IVAX));氟草胺(美国莱恩实验室公司(Lane Labs));Tz-93(日本津村株式会社(Tsumura));TAN-1120(日本武田株式会社(Takeda));FR-111142(日本藤泽株式会社(Fujisawa),JP 02233610);血小板因子4(美国瑞普利金公司(RepliGen),EP 407122);血

管内皮生长因子拮抗剂(丹麦波伦公司(Borean));贝伐单抗(pINN)(美国基因泰克公司(Genentech));血管发生抑制剂(美国苏根公司);XL 784(美国伊克塞利克斯公司(Exelixis));XL 647(美国伊克塞利克斯公司);第二代MAB α 5 β 3整联蛋白(美国应用分子进化基金会(Applied Molecular Evolution)和美国英商梅迪缪思有限公司(MedImmune));视网膜病变的基因疗法(英国牛津生物医药公司(Oxford BioMedica));盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)(USAN)(美国礼来公司(Lilly));CEP 7055(美国瑟法隆公司和法国赛诺菲圣德拉堡集团(Sanofi-Synthelabo));BC 1(意大利热那亚癌症研究所(Genoa Institute of Cancer Research));血管发生抑制剂(澳大利亚沃奇米亚公司(Alchemia));VEGF拮抗剂(美国再生元公司(Regeneron));rBPI 21和BPI衍生的抗血管发生剂(美国逍马公司(XOMA));PI 88(澳大利亚普健公司(Progen));西仑吉肽(pINN)(德国默克集团;德国慕尼黑技术大学(Munich Technical University),美国斯克里普斯诊所和研究基金会(Scripps Clinic and Research Foundation));西妥昔单抗(INN)(法国安万特公司(Aventis));AVE 8062(日本味之素公司(Ajinomoto));AS 1404(新西兰癌症研究实验室(Cancer Research Laboratory));SG 292(美国泰利奥斯公司(Telios));内皮抑素(美国波士顿儿童医院(Boston Childrens Hospital));ATN 161(美国阿特纽公司(Attenuon));血管抑素(美国波士顿儿童医院);2-甲氧基雌二醇(美国波士顿儿童医院);ZD 6474(英国阿斯利康公司(AstraZeneca));ZD 6126(英国安吉奥金尼制药公司(Angiogene Pharmaceuticals));PPI 2458(美国普雷西斯公司(Praecis));AZD 9935(英国阿斯利康公司);AZD 2171(英国阿斯利康公司);瓦他拉尼(pINN)(瑞士诺华制药公司和德国先灵公司(Schering AG));组织因子途径抑制剂(美国安翠梅德公司);哌加他尼(Pinn)(美国吉利德科学公司);束骨姜黄醇(xanthorrhizol)(韩国延世大学(Yonsei University));基于基因的VEGF-2疫苗(美国斯克里普斯诊所和研究基金会);SPV5.2(加拿大萨普泰克公司(Supratek));SDX 103(美国圣地亚哥的加利福尼亚大学(University of California));PX 478(美国派克斯公司(ProlX));转移抑制素(美国安翠梅德公司);肌钙蛋白I(美国哈佛大学(Harvard University));SU 6668(美国苏根公司(SUGEN),现称为辉瑞制药公司(Pfizer, Inc.));OXI 4503(美国奥克斯吉尼公司(OXiGENE));邻胍(美国维度制药公司(Dimensional Pharmaceuticals));莫托普胺C(motuporamine C)(加拿大不列颠哥伦比亚大学(British Columbia University));CDP 791(英国细胞科技集团(Celltech Group));阿替莫德(pINN)(英国葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline));E 7820(日本卫材株式会社(Eisai));CYC 381(美国哈佛大学);AE 941(加拿大依特纳公司);血管发生疫苗(美国安翠梅德公司,现称为CASI制药);尿激酶纤溶酶原激活剂抑制剂(美国丹德里昂公司);奥谷法奈(ogluganide)(pINN)(美国麦尔墨特公司(Melmotte));HIF-1 α 抑制剂(英国新诺瓦公司(Xenova));CEP 5214(美国瑟法隆公司);BAY RES 2622(德国拜耳公司(Bayer));安吉西丁(美国英可因公司);A6(美国奥创公司(Angstrom));KR 31372(韩国的韩国化学技术研究所(Korea Research Institute of Chemical Technology));GW 2286(英国葛兰素史克公司);EHT 0101(法国埃克森海特公司(ExonHit));CP 868596(美国辉瑞公司);CP 564959(美国OSI公司);CP 547632(美国辉瑞公司);786034(英国葛兰素史克公司);KRN 633(日本麒麟啤酒株式会社(Kirin Brewery));眼内2-甲氧基雌二醇药物递送系统(美国安翠梅德公司);安吉尼克(anginex)(荷兰马斯特里赫特大学(Maastricht University)和

美国明尼苏达大学 (Minnesota University)); ABT 510 (美国雅培公司); AAL 993 (瑞士诺华制药公司); VEGI (美国普若技术公司 (ProteomTech)); 肿瘤坏死因子- α 抑制剂 (美国国立衰老研究所 (National Institute on Aging)); SU 11248 (美国辉瑞公司和美国苏根公司); ABT 518 (美国雅培公司); YH16 (中国烟台荣昌公司 (Yantai Rongchang)); S-3APG (美国波士顿儿童医院和美国安翠梅德公司); MAb, KDR (美国英克隆系统公司 (ImClone Systems)); MAb α 5 β 1 (美国蛋白质设计公司 (Protein Design)); KDR激酶抑制剂 (英国细胞科技集团和美国强生公司); GFB 116 (美国南佛罗里达大学 (South Florida University) 和美国耶鲁大学 (Yale University)); CS 706 (日本三协株式会社 (Sankyo)); 康普瑞汀 (combretastatin) A4前药 (美国亚利桑那州立大学 (Arizona State University)); 软骨素酶AC (chondroitinase AC) (加拿大阿卑斯公司 (IBEX)); BAY RES 2690 (德国拜耳公司); AGM 1470 (美国哈佛大学、日本武田株式会社和美国TAP公司); AG 13925 (美国阿古伦公司 (Agouron)); 四硫钼酸盐 (美国密歇根大学 (University of Michigan)); GCS 100 (美国韦恩州立大学 (Wayne State University)); CV 247 (英国常春藤医疗公司 (Ivy Medical)); CKD 732 (韩国钟根堂公司 (Chong Kun Dang)); 血管内皮生长因子MAb (英国新诺瓦公司); 伊索拉定 (irsogladine) (INN) (日本新药株式会社 (Nippon Shinyaku)); RG 13577 (法国安万特公司); WX 360 (德国威莱克斯公司 (Wilex)); 角鲨胺 (pINN) (美国吉纳诺公司 (Genaera)); RPI 4610 (美国瑟纳公司 (Sirna)); 癌症疗法 (澳大利亚马力诺瓦公司 (Marinova)); 类肝素酶抑制剂 (以色列洞见公司 (InSight)); KL 3106 (韩国科隆公司 (Kolon)); 和厚朴酚 (美国埃默里大学 (Emory University)); ZK CDK (德国先灵公司); ZK Angio (德国先灵公司); ZK 229561 (瑞士诺华制药公司和德国先灵公司); XMP 300 (美国道马公司); VGA 1102 (日本大正株式会社 (Taisho)); VEGF受体调节剂 (美国药典公司 (Pharmacopeia)); VE-钙粘蛋白-2拮抗剂 (美国英克隆系统公司); 伐索他汀 (Vasostatin) (美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health)); Flk-1疫苗 (美国英克隆系统公司); TZ 93 (日本津村株式会社); 肿瘤抑素 (美国贝斯以色列医院 (Beth Israel Hospital)); 截短型可溶FLT 1 (血管内皮生长因子受体1) (美国默克公司 (Merck&Co)); Tie-2配体 (美国再生元公司); 和血小板反应蛋白1抑制剂 (美国阿列格尼健康、教育和研究基金会 (Allegheny Health, Education and Research Foundation))。

[0292] 自体吞噬抑制剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹 (PlaquenilTM)、巴弗洛霉素A1 (bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷 (AICAR)、冈田酸、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自体吞噬抑制性海藻毒素、cAMP类似物以及升高cAMP水平的药物例如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖核苷和长春碱。另外, 还可以使用抑制蛋白质表达的反义或 siRNA, 这些蛋白质包括但不限于ATG5 (其参与自体吞噬)。

[0293] 可以用于治疗癌症并且可以与本发明的一种或多种化合物组合使用的其他药理学活性化合物/药剂包括: 红细胞生成素 α ; 阿法达贝泊汀 (darbepoetin alfa); 帕尼单抗; 培非格司亭 (pegfilgrastim); 帕利夫明 (palifermin); 非格司亭; 地诺单抗 (denosumab); 安西司亭; AMG 102; AMG 176; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; 和AMG 706, 或其药学上可接受的盐。

[0294] 在某些实施例中, 将本文所提供的组合物与化学治疗剂联合施用。适合的化学治疗剂可以包括天然产物, 例如长春花生物碱 (例如, 长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、紫杉酚、

表鬼臼毒素 (Epidipodophyllotoxin) (例如, 依托泊苷和替尼泊苷)、抗生素 (例如, 更生霉素 (放线菌素D)、道诺霉素、多柔比星和伊达比星)、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素 (光辉霉素)、丝裂霉素、酶 (例如, L-天冬酰胺酶, 其系统性地代谢L-天冬酰胺并剥夺不具有合成自身天冬酰胺的能力的细胞)、抗血小板剂、抗增殖/抗有丝分裂烷基化剂 (例如氮芥, 例如, 二氯甲基二乙胺、环磷酰胺和类似物、美法仑和苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基蜜胺 (例如, 六甲基蜜胺 (hexaamethylmelamine) 和噻替派)、CDK抑制剂 (例如, 塞利西利 (seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪那西利 (dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965)、烷基磺酸酯 (例如, 白消安)、亚硝基脲 (例如, 卡莫司汀 (BCNU) 和类似物和链脲霉素)、三氮烯-达卡巴嗪 (Trazenes-dacarbazine) (DTIC)、抗增殖/抗有丝分裂抗代谢药例如叶酸类似物 (例如, 甲氨蝶呤)、嘧啶类似物 (例如, 氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂 (例如, 巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷)、芳香酶抑制剂 (例如, 阿那曲唑、依西美坦和来曲唑) 和铂配位复合物 (例如, 顺铂和卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特、组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂 (例如, 曲古抑菌素、丁酸钠、阿匹西坦 (apicidan)、辛二酰苯胺异羟肟酸 (hydroamic acid)、伏立诺他 (vorinostat)、LBH 589、罗米地辛 (romidepsin)、ACY-1215和帕比司他 (panobinostat))、mTor抑制剂 (例如, 替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司 (ridaforolimus) 和西罗莫司)、KSP (Eg5) 抑制剂 (例如, Array 520)、DNA结合剂 (例如, 扎利普斯 (Zalypsis))、PI3K δ 抑制剂 (例如, GS-1101和TGR-1202)、PI3K δ 和 γ 抑制剂 (例如, CAL-130)、多激酶抑制剂 (例如, TG02和索拉非尼)、激素 (例如, 雌激素) 和激素激动剂例如黄体化激素释放激素 (LHRH) 激动剂 (例如, 戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林)、BAFF中和性抗体 (例如, LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6 (例如, CNT0328)、端粒酶抑制剂 (例如, GRN 163L)、极光激酶抑制剂 (例如, MLN8237)、细胞表面单克隆抗体 (例如, 抗CD38 (HUMAX-CD38)、抗CS1 (例如, 埃罗妥珠单抗 (elotuzumab))、HSP90抑制剂 (例如, 17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂 (例如, 哌立福辛 (perifosine))、Akt抑制剂 (例如, GSK-2141795)、PKC抑制剂 (例如, 恩扎妥林)、FTI (例如, ZarnestraTM)、抗CD138 (例如, BT062)、Torc1/2特异性激酶抑制剂 (例如, INK128)、激酶抑制剂 (例如, GS-1101)、ER/UPR靶向剂 (例如, MKC-3946)、cFMS抑制剂 (例如, ARRY-382)、JAK1/2抑制剂 (例如, CYT387)、PARP抑制剂 (例如, 奥拉帕尼和维利帕尼 (veliparib) (ABT-888))、BCL-2拮抗剂。其他化学治疗剂可以包括二氯甲基二乙胺、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他滨、诺维本、索拉非尼或前述项的任何类似物或衍生物变体。

[0295] 本发明的化合物还可以与放射疗法、激素疗法、手术和免疫疗法组合使用, 这些疗法是本领域技术人员所熟知的。

[0296] 在某些实施例中, 将本文所提供的药物组合物与类固醇联合施用。适合的类固醇可以包括但不限于21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松 (chloroprednisone)、氯倍他索 (clobetasol)、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟拉松 (diflorasone)、二氟可龙 (diflucortolone)、二氟孕甾丁酯 (difuprednate)、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德 (flucoronide)、氟米松 (flumethasone)、氟尼缩松、氟轻松 (fluocinolone acetonide)、醋酸氟轻松、氟考丁酯 (fluocortin butyl)、氟可龙、氟米龙 (fluorometholone)、醋酸甲氟龙 (fluperolone acetate)、醋酸氟

泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松、福莫可他(formocortol)、氯氟舒松(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙(methylprednisolone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松龙25-二乙氨基乙酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙、替可的松(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其盐和/或衍生物。在一个特定实施例中,本发明的化合物还可以与治疗恶心的其他药理学活性药剂组合使用。可以用于治疗恶心的药剂的实例包括:屈大麻酚;格拉司琼;甲氧氯普胺;昂丹司琼;和丙氯拉嗪;或其药学上可接受的盐。

[0297] 本发明的化合物还可以与破坏或抑制RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR信号传导途径的其他药理学活性化合物组合使用。在其他此类组合中,其他药理学活性化合物是PD-1和PD-L1拮抗剂。本披露的化合物或药物组合物还可以与一定量的一种或多种选自以下的物质组合使用:EGFR抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、Mcl-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法,包括单克隆抗体、免疫调节性酰亚胺(IMiD)、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40剂、GITR激动剂、CAR-T细胞和BiTE。

[0298] EGFR抑制剂包括但不限于小分子拮抗剂、抗体抑制剂或特定反义核苷酸或siRNA。有用的EGFR抗体抑制剂包括西妥昔单抗(爱必妥)、帕尼单抗(维克替比)、扎鲁木单抗(zalutumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和马妥珠单抗(matuzumab)。EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼、厄洛替尼(特罗凯(Tarceva))和最近的拉帕替尼(lapatinib)(泰克博(TykerB))。参见例如,Yan L等人,Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development[肿瘤治疗抗体研发中的遗传药理学和药物基因组学],BioTechniques[生物技术]2005;39(4):565-8,和Paez J G等人,EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy[肺癌中的EGFR突变与对吉非替尼疗法的临床反应的关联],Science[科学]2004;304(5676):1497-500。

[0299] 小分子EGFR抑制剂的非限制性实例包括以下专利公开案中描述的任何EGFR抑制剂、以及所述EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐和溶剂化物:欧洲专利申请案EP 520722,1992年12月30日公开;欧洲专利申请案EP 566226,1993年10月20日公开;PCT国际公开案W0 96/33980,1996年10月31日公开;美国专利号5,747,498,1998年5月5日授权;PCT国际公开案W0 96/30347,1996年10月3日公开;欧洲专利申请案EP 787772,1997年8月6日公开;PCT国际公开案W0 97/30034,1997年8月21日公开;PCT国际公开案W0 97/30044,1997年8月21日公开;PCT国际公开案W0 97/38994,1997年10月23日公开;PCT国际公开案W0 97/49688,1997年12月31日公开;欧洲专利申请案EP 837063,1998年4月22日公开;PCT国际公开案W0 98/02434,1998年1月22日公开;PCT国际公开案W0 97/38983,1997年10月23日公开;PCT国际公开案W0 95/19774,1995年7月27日公开;PCT国际公开案W0 95/19970,1995年7月27日公开;PCT国际公开案W0 97/13771,1997年4月17日公开;PCT国际公开案W0 98/

02437, 1998年1月22日公开; PCT国际公开案W0 98/02438, 1998年1月22日公开; PCT国际公开案W0 97/32881, 1997年9月12日公开; 德国申请案DE 19629652, 1998年1月29日公开; PCT国际公开案W0 98/33798, 1998年8月6日公开; PCT国际公开案W0 97/32880, 1997年9月12日公开; PCT国际公开案W0 97/32880, 1997年9月12日公开; 欧洲专利申请案EP 682027, 1995年11月15日公开; PCT国际公开案W0 97/02266, 197年1月23日公开; PCT国际公开案W0 97/27199, 1997年7月31日公开; PCT国际公开案W0 98/07726, 1998年2月26日公开; PCT国际公开案W0 97/34895, 1997年9月25日公开; PCT国际公开案W0 96/31510', 1996年10月10日公开; PCT国际公开案W0 98/14449, 1998年4月9日公开; PCT国际公开案W0 98/14450, 1998年4月9日公开; PCT国际公开案W0 98/14451, 1998年4月9日公开; PCT国际公开案W0 95/09847, 1995年4月13日公开; PCT国际公开案W0 97/19065, 1997年5月29日公开; PCT国际公开案W0 98/17662, 1998年4月30日公开; 美国专利号5,789,427, 1998年8月4日授权; 美国专利号5,650,415, 1997年7月22日授权; 美国专利号5,656,643, 1997年8月12日授权; PCT国际公开案W0 99/35146, 1999年7月15日公开; PCT国际公开案W0 99/35132, 1999年7月15日公开; PCT国际公开案W0 99/07701, 1999年2月18日公开; 和PCT国际公开案W0 92/20642, 1992年11月26日公开。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括描述于Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents [治疗术专利专家评述] 8(12): 1599-1625中的任何EGFR抑制剂。

[0300] 基于抗体的EGFR抑制剂包括可以部分或完全阻断EGFR被其天然配体激活的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包括以下文献中描述的那些: Modjtahedi, H. 等人, 1993, Br. J. Cancer [英国癌症杂志] 67: 247-253; Teramoto, T. 等人, 1996, Cancer [癌症] 77: 639-645; Goldstein等人, 1995, Clin. Cancer Res. [临床癌症研究] 1: 1311-1318; Huang, S.M. 等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 15: 59 (8): 1935-40; 和 Yang, X. 等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 59: 1236-1243。因此, EGFR抑制剂可以是单克隆抗体 Mab E7.6.3 (Yang, 1999, 同上)、或 Mab C225 (ATCC登录号HB-8508)、或具有其结合特异性的抗体或抗体片段。

[0301] 本发明的KRAS^{G12C}抑制剂可以与MEK抑制剂组合使用。可以在本发明的组合中使用的特定的MEK抑制剂包括PD-325901、曲美替尼、匹马塞替尼、MEK162 [也称为比尼替尼]、TAK-733、GDC-0973和AZD8330。可以在本发明的组合中与KRAS^{G12C}抑制剂一起使用的特定MEK抑制剂是曲美替尼 (商品名: **Mekinist**[®], 可购自诺华制药公司 (Novartis Pharmaceuticals Corp.))。另一种特定的MEK抑制剂是N-(((2R)-2,3-二羟丙基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺, 也称为AMG 1009089、1009089或PD-325901。可用于本发明组合的另一种特定的MEK抑制剂包括考比替尼 (cobimetinib)。MEK抑制剂包括但不限于CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886和ARRY-438162。

[0302] PI3K抑制剂包括但不限于渥曼青霉素、W0 06/044453中描述的17-羟基渥曼青霉素类似物、4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉 (还称为GDC 0941, 并且描述于PCT公开案号W0 09/036,082和W0 09/055,730中)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈 (还称为BEZ 235或NVP-BEZ 235, 并且描述于PCT公开案号W0 06/122806中)、(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌

嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于PCT公开案号WO 2008/070740中)、LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮,可从艾克松医学化学公司(Axon Medchem)获得)、PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、PIK 75(N'-[(1E)-(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-N,2-二甲基-5-硝基苯磺酰基-酰肼盐酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟酰胺,可从艾克松医学化学公司获得)、GDC-0941二甲磺酸盐(2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶二甲磺酸盐,可从艾克松医学化学公司获得)、AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮,可从艾克松医学化学公司获得)以及TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮,可从艾克松医学化学公司获得)、XL-765和XL-147。其他PI3K抑制剂包括去甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕罗米德529(Palomid 529)、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0303] AKT抑制剂包括但不限于Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人(2005)Biochem.J.[生物化学杂志],385(Pt.2),399-408);Akt-1-1,2(抑制Akt1和2)(Barnett等人(2005)Biochem.J.[生物化学杂志]385(Pt.2),399-408);API-59CJ-Ome(例如,Jin等人(2004)Br.J.Cancer[英国癌症杂志]91,1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如,WO 05011700);吡啶-3-甲醇(carbinol)及其衍生物(例如,美国专利号6,656,963;Sarkar和Li(2004)J Nutr.[营养学杂志]134(12增刊),3493S-3498S);哌立福辛(例如,干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等人(2004)Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]10(15),5242-52,2004);磷脂酰肌醇醚脂类似物(例如,Gills和Dennis(2004)Expert.Opin.Investig.Drugs[研究药物专家评论]13,787-97);和曲西立滨(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等人(2004)Cancer Res.[癌症研究]64,4394-9)。

[0304] TOR抑制剂包括但不限于,AP-23573、CCI-779、依维莫司、RAD-001、雷帕霉素、替西罗莫司、ATP竞争性TORC1/TORC2抑制剂,包括PI-103、PP242、PP30和托林1(Torin 1)。其他TOR抑制剂包括FKBP12增强剂;雷帕霉素及其衍生物,包括:CCI-779(替西罗莫司)、RAD001(依维莫司;WO 9409010)和AP23573;雷帕霉素类似物(rapalog),例如如WO 98/02441和WO 01/14387中所披露,例如AP23573、AP23464或AP23841;40-(2-羟乙基)雷帕霉素、40-[3-羟基(羟甲基)甲基丙酸酯]-雷帕霉素(还称为CC1779)、40-表-(四唑基)-雷帕霉素(还称为ABT578)、32-脱氧雷帕霉素、16-戊炔氧基-32(S)-二氢雷帕霉素和WO 05005434中披露的其他衍生物;以下专利中披露的衍生物:美国专利号5,258,389、WO 94/090101、WO 92/05179、美国专利号5,118,677、美国专利号5,118,678、美国专利号5,100,883、美国专利号5,151,413、美国专利号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和美国专利号5,256,790;含磷雷帕霉素衍生物(例如,WO 05016252);4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物(例如,美国临时申请案号60/528,340)。

[0305] MC1-1抑制剂包括但不限于AMG-176、MIK665和S63845。髓样细胞白血病-1(MCL-1)

蛋白是B细胞淋巴瘤2 (BCL-2) 蛋白家族的关键抗凋亡成员之一。MCL-1的过表达与肿瘤进展以及不仅针对传统化学疗法还针对包括BCL-2抑制剂(例如ABT-263)的靶向疗法的抗性密切相关。

[0306] 在本发明中, KRAS^{G12C}抑制剂也可以与SHP2抑制剂组合使用。可以在本发明组合中使用的SHP2抑制剂包括但不限于SHP099, 以及RMC-4550或RMC-4630(来自加利福尼亚州红木市(Redwood City, CA)的Revolutions Medicines)。

[0307] 蛋白酶体抑制剂包括但不限于**Kyprolis®**(卡非佐米)、**Velcade®**(硼替佐米)和奥普佐米(oprozomib)。

[0308] 免疫疗法包括但不限于抗PD-1剂、抗PDL-1剂、抗CTLA-4剂、抗LAG1剂和抗OX40剂。

[0309] 单克隆抗体包括但不限于**Darzalex®**(达雷木单抗(daratumumab))、**Herceptin®**(曲妥珠单抗(trastuzumab))、**Avastin®**(贝伐珠单抗(bevacizumab))、**Rituxan®**(利妥昔(rituximab))、**Lucentis®**(雷珠单抗(ranibizumab))、和**Eylea®**(阿柏西普(aflibercept))。

[0310] 免疫调节剂(IMiD)是一类含有酰亚胺基团的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类包括沙利度胺及其类似物(来那度胺、泊马利度胺和阿米司特)。

[0311] 包括但不限于抗体的抗PD-1抑制剂包括但不限于派姆单抗(**Keytruda®**)和纳武单抗(**Opdivo®**)。示例性抗PD-1抗体及其使用方法描述于以下文献中:Goldberg等人, Blood[血液]110(1):186-192(2007);Thompson等人, Clin.Cancer Res.[临床癌症研究]13(6):1757-1761(2007);和Korman等人, 国际申请案号PCT/JP2006/309606(公开案号W0 2006/121168 A1), 将其各自通过引用明确并入本文。包括:YervoyTM(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美目单抗(Tremelimumab)(针对CTLA-4)、加利昔单抗(galiximab)(针对B7.1)、BMS-936558(针对PD-1)、MK-3475(针对PD-1)、AMP224(针对B7DC)、BMS-936559(针对B7-H1)、MPDL3280A(针对B7-H1)、MEDI-570(针对ICOS)、AMG557(针对B7H2)、MGA271(针对B7H3)、IMP321(针对LAG-3)、BMS-663513(针对CD137)、PF-05082566(针对CD137)、CDX-1127(针对CD27)、抗OX40(普罗维登斯卫生服务(Providence Health Services))、huMAbOX40L(针对OX40L)、阿塞西普(Atacicept)(针对TACI)、CP-870893(针对CD40)、鲁卡木单抗(Lucatumumab)(针对CD40)、达西珠单抗(Dacetuzumab)(针对CD40)、莫罗单抗-CD3(Muromonab-CD3)(针对CD3)、伊匹单抗(针对CTLA-4)。免疫疗法还包括遗传工程化的T细胞(例如, CAR-T细胞)和双特异性抗体(例如, BiTE)。

[0312] GITR激动剂包括但不限于GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体), 例如美国专利号6,111,090box.c、欧洲专利号:090505B1、美国专利号8,586,023、PCT公开号:W0 2010/003118和2011/090754中所述的GITR融合蛋白, 或例如在以下中描述的抗GITR抗体:美国专利号7,025,962、欧洲专利号:1947183B1、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、欧洲专利号:EP 1866339、PCT公开号:W0 2011/028683、PCT公开号:W0 2013/039954、PCT公开号:W0 2005/007190、PCT公开号:W0 2007/133822、PCT公开号:W0 2005/055808、PCT公开号:W0 99/40196、PCT公开号:W0 2001/03720、PCT公开号:W0 99/20758、PCT公开号:W0 2006/083289、PCT公开号:W0 2005/115451、美国专利号

7,618,632和PCT公开号:WO 2011/051726。

[0313] 本文所述的化合物可以与本文所披露的药剂或其他适合的药剂组合使用,这取决于所治疗的病症。因此,在一些实施例中,本披露的一种或多种化合物将与如上所述的其他药剂共施用。在用于组合疗法中时,本文所述的化合物与第二药剂同时或分开施用。这种组合施用可以包括以相同剂型同时施用两种药剂、以单独剂型同时施用和分开施用。也就是说,本文所述的化合物和上述任何药剂可以一起配制于相同剂型中并同时施用。可替代地,本披露的化合物和上述任何药剂可以同时施用,其中两种药剂存在于单独配制品中。在另一个替代方案中,可以在施用本披露的化合物后立即施用上述任何药剂,或反之亦然。在单独施用方案的一些实施例中,本披露的化合物和上述任何药剂的施用相隔几分钟,或相隔几小时,或相隔几天。

[0314] 由于本发明的一个方面考虑了用可以分开施用的药理学活性化合物的组合治疗疾病/病症,本发明进一步涉及以试剂盒形式组合单独的药物组合物。该试剂盒包含两种单独的药物组合物:本发明的化合物和第二药物化合物。该试剂盒包含用于容纳单独组合物的容器,例如分开的瓶子或分开的箔袋。容器的其他实例包括注射器、盒和袋。在一些实施例中,该试剂盒包含单独组分的使用说明。在优选地以不同剂型(例如,口服和肠胃外)施用单独组分时,以不同剂量间隔施用,或在开方的医护人员需要组合中个别组分的滴定时,试剂盒形式是特别有利的。

[0315] 本文引用的所有专利和其他公开案均通过引用并入本文。

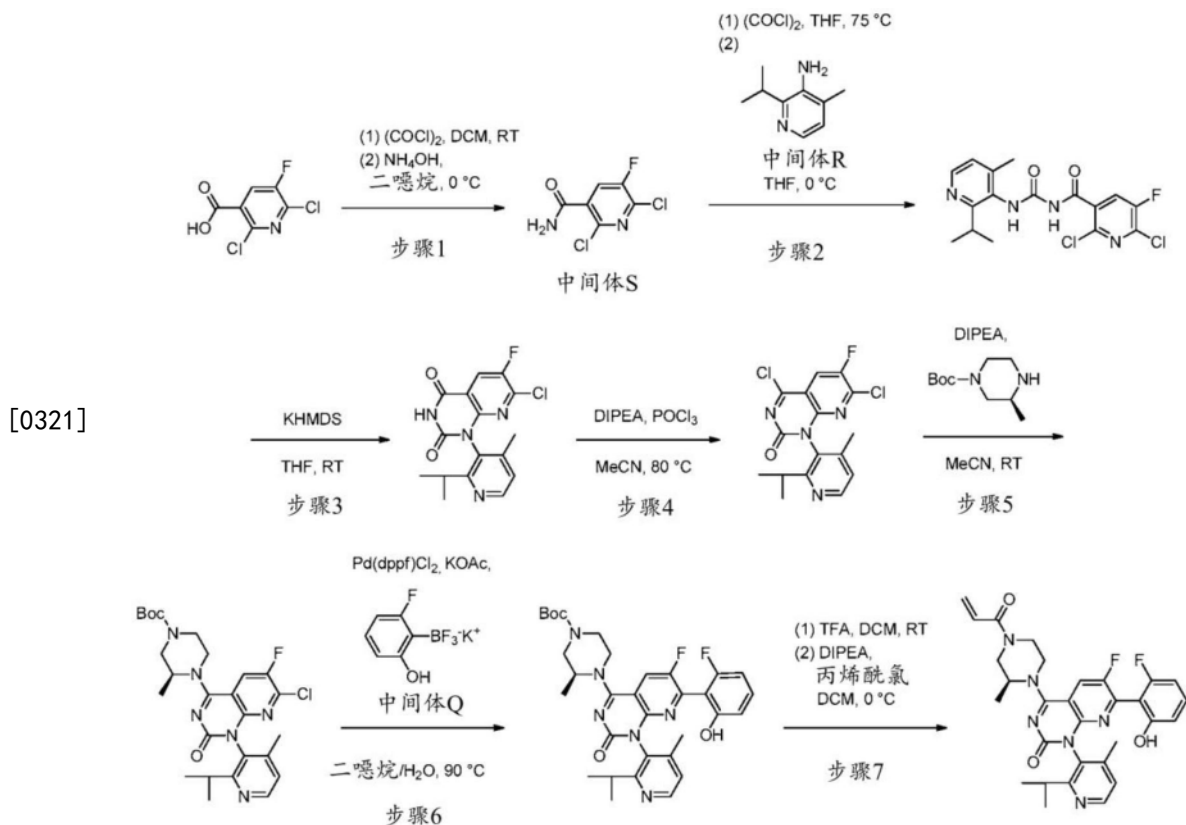
[0316] 下文所呈现的工艺说明本发明的具体实施例。这些工艺是代表性的,无意以任何方式限制权利要求书的范围。

[0317] 本发明相关工艺

[0318] 以下6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯酰基)-1-哌嗪基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的中间体化合物是本发明的代表性实例,并且不应解释为限制本发明的范围。

[0319] 2018年5月21日提交的美国序列号15/984,855中描述了化合物9和相关中间体的合成,其要求2017年5月22日提交的美国临时申请号62/509,629的优先权,并且权益要求该临时申请号的权益,这些文献出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

[0320] 6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯酰基)-1-哌嗪基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用以下方法制备,其中通过手性色谱法分离最终产物的异构体。



[0322] 步骤1: 2,6-二氯-5-氟烟酰胺 (中间体S)。向2,6-二氯-5-氟-烟酸 (4.0g, 19.1mmol, 爱斯特科技有限公司 (AstaTech Inc.), 布里斯托尔, 宾夕法尼亚州)) 在二氯甲烷 (48mL) 中的混合物中添加草酰氯 (2M DCM溶液, 11.9mL, 23.8mmol), 随后添加催化量的DMF (0.05mL)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物溶于1,4-二噁烷 (48mL) 中, 并冷却至0°C。通过注射器缓慢添加氢氧化铵溶液 (基于NH₃ 28.0%-30%, 3.6mL, 28.6mmol)。将所得混合物在0°C下搅拌30min, 然后浓缩。用EtOAc/庚烷的1:1混合物稀释残余物, 并搅拌5min, 然后过滤。丢弃过滤的固体, 且其余母液部分浓缩至一半体积并过滤。将过滤的固体用庚烷洗涤并在减压烘箱 (45°C) 中干燥过夜, 以提供2,6-二氯-5-氟烟酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.09 (br s, 1H) 7.93 (br s, 1H)。m/z (ESI, +ve离子): 210.9 (M+H)⁺。

[0323] 步骤2: 2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺。通过注射器向冰冷冷却的2,6-二氯-5-氟烟酰胺 (中间体S, 5.0g, 23.9mmol) 在THF (20mL) 中的浆液中缓慢添加草酰氯 (2M DCM溶液, 14.4mL, 28.8mmol)。将所得混合物在75°C下加热1h, 然后停止加热, 并将反应浓缩至一半体积。冷却至0°C后, 通过套管逐滴添加THF (20mL), 随后添加2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺 (中间体R, 3.59g, 23.92mmol) 的THF (10mL) 溶液。将所得混合物在0°C下搅拌1h, 然后用盐水和饱和氯化铵水溶液的1:1混合物淬灭。将混合物用EtOAc萃取 (3x), 将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 提供2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺。该材料无需进一步纯化即可用于以下步骤。m/z (ESI, +ve离子): 385.1 (M+H)⁺。

[0324] 步骤3: 7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。通过注射器向冰冷冷却的2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基

甲酰基)烟酰胺(9.2g,24.0mmol)的THF(40mL)溶液中缓慢添加KHMDs(1M THF溶液,50.2mL,50.2mmol)。除去冰浴,并将所得混合物在室温下搅拌40min。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应,并用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:0-50%3:1EtOAc-EtOH/庚烷),提供7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 12.27(br s,1H),8.48-8.55(m,2H),7.29(d,J=4.8Hz,1H),2.87(quin,J=6.6Hz,1H),1.99-2.06(m,3H),1.09(d,J=6.6Hz,3H),1.01(d,J=6.6Hz,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ:-126.90(s,1F)。m/z(ESI,+ve离子):349.1(M+H)⁺。

[0325] 步骤4:4,7-二氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。通过注射器向7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.7g,13.5mmol)和DIPEA(3.5mL,20.2mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中逐滴添加三氯化磷(1.63mL,17.5mmol)。将所得混合物在80℃下加热1h,然后冷却至室温并浓缩,提供4,7-二氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。该材料无需进一步纯化即可用于以下步骤。m/z(ESI,+ve离子):367.1(M+H)⁺。

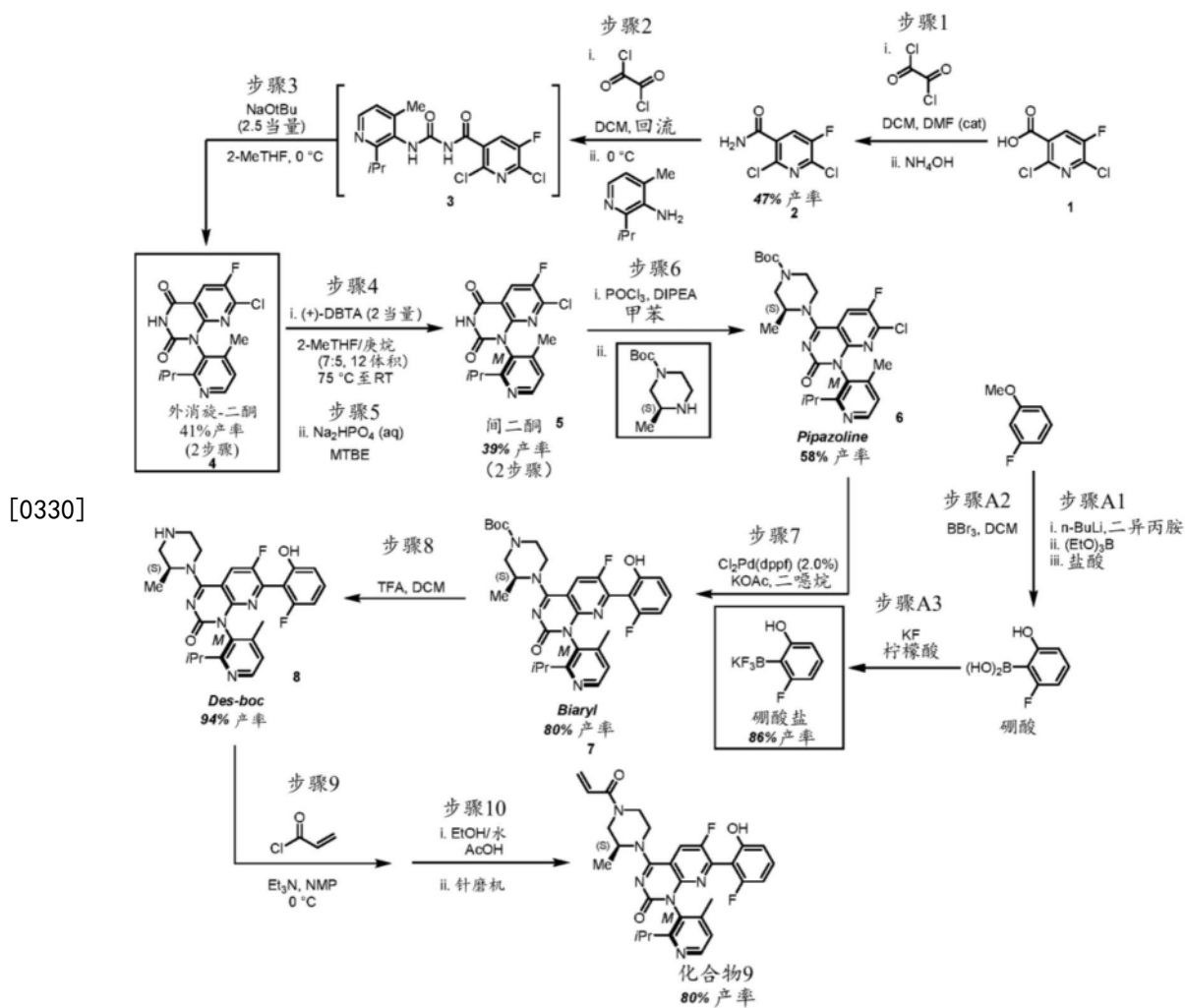
[0326] 步骤5:4-(7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯。向冰冷冷却的4,7-二氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(13.5mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中添加DIPEA(7.1mL,40.3mmol),随后添加(S)-4-N-Boc-2-甲基哌嗪(3.23g,16.1mmol,Combi-Blocks有限公司(Combi-Blocks,Inc.),圣地亚哥市,加利福尼亚州,美国)。将所得混合物温热至室温并搅拌1h,然后用冷的饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)和EtOAc(300mL)稀释。将混合物再搅拌5min,分离各层,并将水层用更多的EtOAc萃取(1x)。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:0%-50%EtOAc/庚烷),提供4-(7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯。m/z(ESI,+ve离子):531.2(M+H)⁺。

[0327] 步骤6:4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(3S)-叔丁基酯。将4-(7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯(4.3g,8.1mmol),三氟(2-氟-6-羟基苯基)硼酸钾(中间体Q,2.9g,10.5mmol),乙酸钾(3.2g,32.4mmol)和与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(661mg,0.81mmol)在1,4-二噁烷(80mL)中的混合物用氮气脱气1min。添加脱氧水(14mL),并将所得混合物在90℃加热1h。使反应冷却至室温,用半饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并用EtOAc(2x)和DCM(1x)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:0-60%3:1EtOAc-EtOH/庚烷),提供4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(3S)-叔丁基酯。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 10.19(br s,1H),8.38(d,J=5.0Hz,1H),8.26(dd,J=12.5,9.2Hz,1H),7.23-7.28(m,1H),7.18(d,J=5.0Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),6.68(t,J=8.9Hz,1H),4.77-4.98(m,1H),4.24(br t,J=14.2Hz,1H),3.93-4.08(m,1H),3.84(br d,J=12.9Hz,1H),3.52-3.75(m,1H),3.07-3.28(m,1H),2.62-2.74(m,1H),1.86-1.93(m,3H),1.43-1.48(m,9H),1.35(dd,J=10.8,6.8Hz,3H),

1.26-1.32 (m, 1H), 1.07 (dd, $J=6.6, 1.7\text{Hz}$, 3H), 0.93 (dd, $J=6.6, 2.1\text{Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ : -115.65 (s, 1F), -128.62 (s, 1F)。m/z (ESI, +ve离子): 607.3 (M+H) $^+$ 。

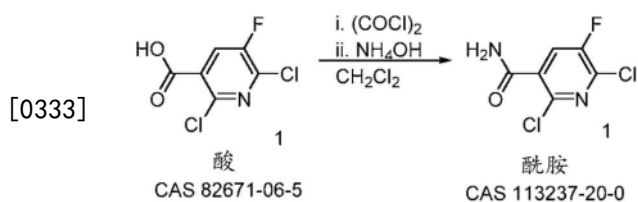
[0328] 步骤7: 6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯酰基)-1-哌嗪基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。将三氟乙酸(25mL, 324mmol)添加4-(6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸(3S)-叔丁基酯(6.3g, 10.4mmol)在DCM(30mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后浓缩。将残余物溶于DCM(30mL)中, 冷却至0℃, 并依次用DIPEA(7.3mL, 41.7mmol)和丙烯酰氯(0.849mL, 10.4mmol)的DCM(3mL; 通过注射器逐滴添加)溶液处理。将反应在0℃下搅拌10min, 然后用半饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并用DCM萃取(2x)。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(洗脱液: 0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷)纯化, 以提供6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯酰基)-1-哌嗪基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.24-8.34 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.19 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (td, $J=16.3, 11.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.69 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.21 (br d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.74-5.80 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.23-4.45 (m, 2H), 3.97-4.21 (m, 1H), 3.44-3.79 (m, 2H), 3.11-3.31 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} -115.64 (s, 1F), -128.63 (s, 1F)。m/z (ESI, +ve离子): 561.2 (M+H) $^+$ 。

[0329] 本发明包括以下步骤, 其中在步骤4和5中拆分外消旋-二酮促进阻转异构体的成功分离:



[0331] 本发明代表性工艺描述

[0332] 步骤1



[0334]

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

[0335] 向2,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸(化合物1)(25kg;119.1mol)在二氯甲烷(167kg)和DMF(592g)中的溶液中添加草酰氯(18.9kg;148.9mol),同时保持内部温度在15-20℃之间。添加另外的二氯甲烷(33kg)作为冲洗液,并将反应混合物搅拌2h。冷却反应混合物,然后用氢氧化铵(40.2L;595.5mol)淬灭,同时保持内部温度为 $0 \pm 10^\circ\text{C}$ 。将所得浆液搅拌90min,然后通过过滤收集产物。将过滤的固体用去离子水(3X 87L)洗涤,干燥,以提供2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物2)。

[0336] 步骤2

[0337]



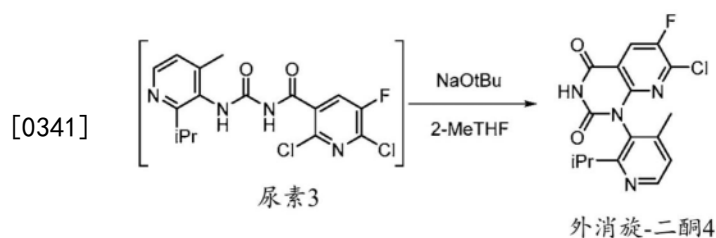
[0338]

材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	摩尔	理论
酰胺 (2,6-二氯-5-氟烟酰胺)	113237-20-0	209.99	1.0 当量	77.8	16.27 kg
草酰氯	79-37-8	126.93	1.2 当量	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-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺	1698293-93-4	150.22	1.1 当量	85.9	12.9 kg (含有苯胺的重量)

[0339] 在反应器A中,向2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物2)(16.27kg;77.8mol)的二氯甲烷

(359.5kg) 溶液添加草酰氯 (11.9kg; 93.8mol), 同时将温度保持 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 长达 75min。然后将所得溶液加热至 $40^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 并老化 3h。使用真空, 蒸馏溶液以除去二氯甲烷, 直到溶液在搅拌器以下。然后添加二氯甲烷 (300kg), 并将混合物冷却至 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。向干净的干燥反应器 (反应器B) 中, 添加 2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺 (苯胺) (12.9kg; 85.9mol), 随后添加二氯甲烷 (102.6kg)。将苯胺溶液通过真空蒸馏进行共沸干燥, 同时保持内部温度在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 之间, 用另外的二氯甲烷替代, 直至通过 KF 分析将该溶液干燥 (极限值 $\leq 0.05\%$)。用二氯甲烷将溶液体积调节至约 23L 体积。然后将干燥的苯胺溶液添加到反应器A中, 同时在整个添加过程中保持内部温度为 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。然后将混合物加热至 23°C 并老化 1h。将该溶液精细过滤至干净的反应器中, 得到 2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺 (化合物3) 的 DCM 溶液并直接用于下一步。

[0340] 步骤3



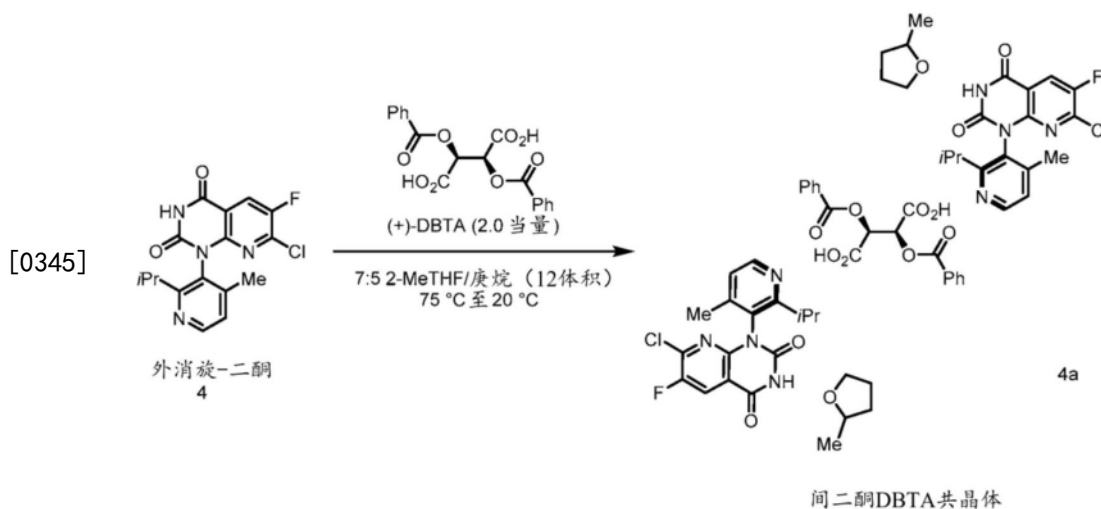
[0342]

材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	摩尔	理论
尿素, DCM 溶液 2,6-二氯-5-氟-N-[[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酰基]吡啶-3-甲酰胺	N/A	385.22	1.0 当量	38.9	208.3 kg (含 15 kg 重量)
2-甲基四氢呋喃	96-47-9	86.13	N/A	N/A	308 kg (358 L)
叔丁醇钠	865-48-5	96.11	2.0 当量	97.8	9.4 kg
氯化铵	12125-02-9	53.49	N/A	430	23.0 kg
盐酸	7467-01-0	36.46	N/A	41	1.6 kg
硫酸镁	7487-88-9	120.37	N/A	195	23.5 kg
氯化钠	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%柠檬酸					75 kg

[0343] 使用真空蒸馏将 2,6-二氯-5-氟-N-[[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酰基]吡啶-3-甲酰胺 (UREA (化合物3)) (含有 15kg; 38.9mol) 的二氯甲烷溶液溶剂更换成 2-MeTHF, 同时保持内部温度为 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。将反应器体积调节至 40L, 然后充入另外的 2-MeTHF (105.4kg)。添加叔丁醇钠 (9.4kg; 97.8mol), 同时保持 $5-10^{\circ}\text{C}$ 。将内容物温热至 23°C 并搅拌 3h。然后将内容物冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$, 并添加氯化铵 (23.0kg; 430mol) 在 60L 去离子水中的溶液。将混合物温热至 20°C , 并添加去离子水 (15L), 并进一步老化 30min。停止搅拌并分离各层。除去

水层,并向有机层中添加去离子水(81.7L)。制备浓HCl(1.5kg)和水(9L)的混合物,然后将其缓慢添加至反应器中,直到所测pH值在4-5之间为止。分离各层,并用2-MeTHF(42.2kg)反萃取水层。合并两个有机层,并用10%柠檬酸溶液(75kg)洗涤,随后用水(81.7L)和饱和NaCl(19.8kg)的混合物洗涤。然后将有机层用饱和碳酸氢钠(75kg)洗涤,如果必要的话,重复进行以达到水溶液目标 $\text{pH} \geq 7.0$ 。再次用盐水(54.7kg)洗涤有机层,然后用硫酸镁(5kg)干燥。过滤混合物以除去硫酸镁,用2-MeTHF(49.2kg)冲洗滤床。将合并的滤液和洗涤液在真空下蒸馏至40L体积。将浓缩的溶液加热至 55°C ,并缓慢添加庚烷(10-12kg)直至达到浊点。经2h将溶液冷却至 23°C ,然后经2h添加庚烷(27.3kg)。将产物浆液在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下老化3h,然后过滤并用2-MeTHF(2.8kg)和庚烷(9kg)的混合物洗涤。使用氮气和真空干燥产物,得到固体7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-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))。

[0344] 步骤4

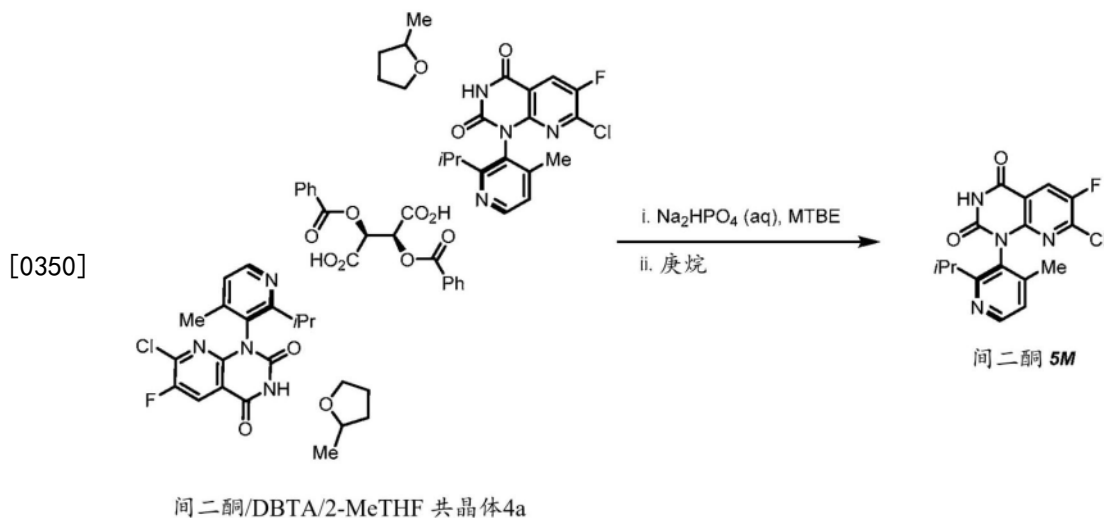


材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/ 体积	摩尔	理论
[0346] 外消旋-二酮	N/A	348.76	1.0		
(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸	17026-42-5	358.30	2.0		
[0347]	2-甲基四氢呋喃	96-47-9	86.13	7.0	
	庚烷	142-82-5	100.21	2.0	
	庚烷	142-82-5	100.21	3.0	
	2-甲基四氢呋喃	96-47-9	86.13	4.0	
	庚烷	142-82-5	100.21	2.0	

[0348] 在氮气气氛下,向容器中,向化合物4(1.0当量)在2-甲基四氢呋喃(7.0L/kg)中的搅拌悬浮液添加(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸(2.0当量)。2-MeTHF是手性的,但用作外消旋混合物。将2-MeTHF的不同对映异构体随机掺入共晶体中。将所得悬浮液温热至 75°C 并在 75°C 下老化直至观察到完全溶解($\leq 30\text{min}$)。将所得溶液在 75°C 下精细过滤至第二容器中。

以保持内部温度高于65℃的速率,向精细过滤的溶液中充入正庚烷(2.0L/kg)。然后将溶液冷却至60℃,用晶体(0.01kg/kg)接种,并老化30分钟。经4小时将所得悬浮液冷却至20℃,然后取样以通过HPLC进行手性纯度分析。向该悬浮液中充入正庚烷(3.0L/kg),然后在氮气气氛下在20℃下老化4小时。将悬浮液过滤,并将分离的固体用(2:1)正庚烷:2-甲基四氢呋喃(3.0L/kg)洗涤两次。将该材料用氮气和真空干燥,得到间二酮:DBTA:Me-THF复合物(化合物4a)。

[0349] 步骤5



[0351]

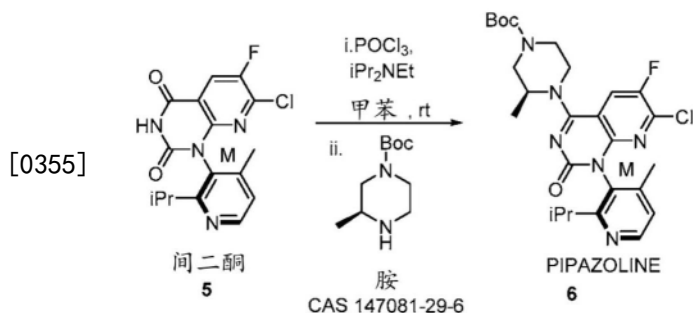
材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	摩尔	理论
间二酮 /DBTA/Me-THF 共晶体	N/A	1228.08	1.0	74.2	46.9 kg (对于间二 酮校正为 25.9 kg)
甲基叔丁基醚	1634-04-4	88.15	45.0	17593	2100 L
磷酸氢二钠	7558-79-4	141.96	2.0	148.4	21.1 kg
USP 纯净水					根据需要
硫酸镁	7487-88-9	120.37	N/A	N/A	25 kg
庚烷	142-82-5	100.20	60.0	19322	2835 L

[0352] 在容器A中,搅拌磷酸氢二钠(21.1kg,2.0当量)在去离子水(296.8L,6.3L/kg)中的悬浮液,直到观察到溶解(≥ 30 min)。在容器B中,将间二酮:DBTA:Me-THF复合物(组合物4a)[46.9kg(对于间二酮校正为25.9kg,1.0当量)]在甲基叔丁基醚(517.8L,11.0L/kg)中的悬浮液搅拌15至30分钟。将来自容器A的所得溶液添加至容器B,然后将混合物搅拌超过3小时。停止搅拌,并将双相混合物分离超过30分钟。除去下面的水相,然后用甲基叔丁基醚(77.7L,1.7L/kg)反萃取。将有机相在容器B中合并,并用硫酸镁(24.8kg,0.529kg/kg)干燥。将来自容器B的所得悬浮液搅拌超过三小时,并且然后过滤至容器C中。向容器B中充入甲基叔丁基醚(46.9L,1.0L/kg)冲洗液,并且然后过滤至容器C中。将容器C的内容物冷却至

10℃,然后在真空下蒸馏,同时缓慢温热至35℃。继续蒸馏直到收集到320-350kg (6.8-7.5kg/kg) 甲基叔丁基醚。将容器C的内容物冷却至20℃后,经1小时充入正庚烷 (278.7L, 5.9L/kg),然后在真空下蒸馏,同时缓慢温热至35℃。继续蒸馏直到收集到190-200kg (4.1-4.3kg/kg) 的甲基叔丁基醚和正庚烷的混合物。将容器C中的内容物冷却至20℃后,经1小时第二次充入正庚烷 (278.7L, 5.9L/kg),然后在真空下蒸馏,同时缓慢温热至35℃。继续蒸馏直到收集到190-200kg (4.1-4.3kg/kg) 的甲基叔丁基醚和正庚烷的混合物。将容器C的内容物冷却至20℃后,经1小时第三次充入正庚烷 (195.9L, 4.2L/kg),然后采样以通过GC分析溶剂组成。继续搅拌容器C的悬浮液超过一小时。过滤该悬浮液,然后用正庚烷 (68.6L, 1.5L/kg) 冲洗液从容器C中洗涤。将分离的固体在50℃下干燥,并提交样品便于储备。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(1H,3H)-二酮(间二酮)化合物5M。

[0353] 以上突出显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,用热力学稳定的外消旋-二酮晶体形式(表现出低溶解度)接种会导致批次失败。基于我们的后续研究,我们发现通过调节庚烷进料时间表来提高DBTA当量并降低种子温度,提高了方法的稳健性。改善的方法可抵抗热力学稳定的外消旋-二酮晶体形式的存在,并促进阻转异构体的成功分离。随后的批次将合并改善的方法进行大规模制造。

[0354] 步骤6

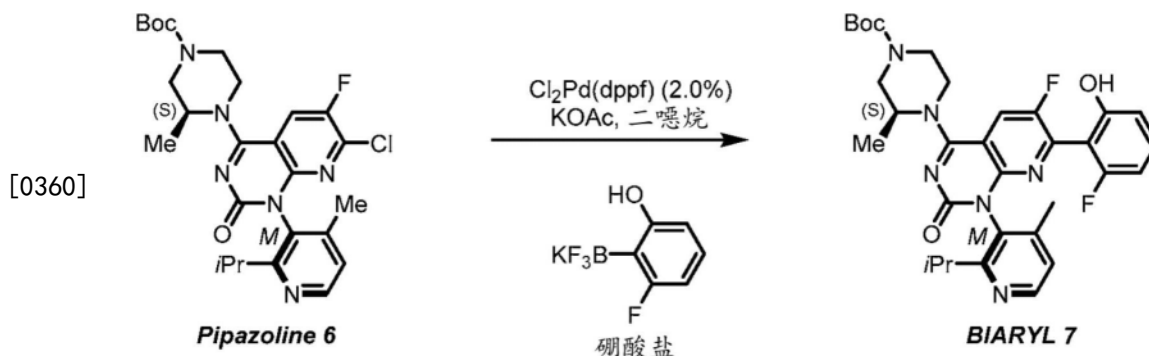


材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	摩尔	理论
间二酮	N/A	348.76	1 当量	9.8	3.7 kg
甲苯	108-88-3	92.14	N/A	375	34.6 kg (40 L)
磷酸氯	10025-87-3	153.33	1.2 当量	11.7	1.8 kg (1.1 L)
N,N-二异丙基乙胺	7087-68-5	129.24	3.0 当量	29.4	3.8 kg (5.1 L)
(s)-1-Boc-3-甲基哌嗪	147081-29-6	200.28	1.1 当量	10.8	2.214 kg
碳酸氢钠	144-55-8	84.01	N/A	N/A	973 g
二氯甲烷	75-09-2	84.93	N/A	871	74 kg (55.6 L)
氯化钠	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)

[0358] 将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(1H,3H)-二酮(间二酮)(3.7kg;9.8mol)与10.5kg甲苯在反应器(A)中合并,蒸馏到只剩油以除去水,同时保持设定温度为45℃。将甲苯(21kg)添加到残余物中,并将混合物在40-45℃下搅拌30min。将内容物冷却至22℃,然后添加磷酰氯(1.8kg;11.7mol)。将混合物冷却至0-5℃,然后添加N,N-二异丙基乙胺(2.5kg;19.34mol),同时保持温度<5℃。将该溶液在22℃下老化3h。在单独的反应器(B)中,将(s)-1-boc-3-甲基哌嗪(2.21kg;10.8mol)和N,N-二异丙基乙胺(1.26kg;9.75mol)合并并在甲苯(6kg)中,然后充入反应器(A)中,同时保持<25℃。将反应混合物在22℃下老化15min,然后用碳酸氢钠(973g)的水(12.9L)溶液淬灭,同时保持温度<25℃。将混合物搅拌30min,然后添加DCM(36.8kg),同时继续搅拌1h。使各层分离,并将下部有机层排至反应器(C)。用DCM(18.4kg)反萃取反应器(A)中的水层,将合并的有机层用盐水溶液(6.0kg NaCl;16.5kg去离子水)洗涤。将有机层在大气压下蒸馏,保持内部温度在45-55℃之间。在蒸馏过程中将DCM替代以共沸干燥溶液。蒸馏后,使用DCM将溶液体积调节至19L。将该溶液冷却至30℃,并精细过滤。将滤液与乙酸乙酯(8.5kg)合并,然后在大气压下蒸馏直到在接收器中收集到11-13kg。将溶液用30g真品接种,然后在25-30℃下老化1h,然后在45-55℃内部温度下于大气压下进一步蒸馏,直到收集到8.2kg馏出液为止。将浆液冷却至22℃并老化过夜,然后进一步冷却至0-5℃。通过过滤收集产物,并用乙酸乙酯洗涤两次(每次4.2kg)。将滤饼用氮气和真空干燥,得到(3S)-4-{7-氯-6-氟-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物6,PIPAZOLINE)。

[0359] 步骤7

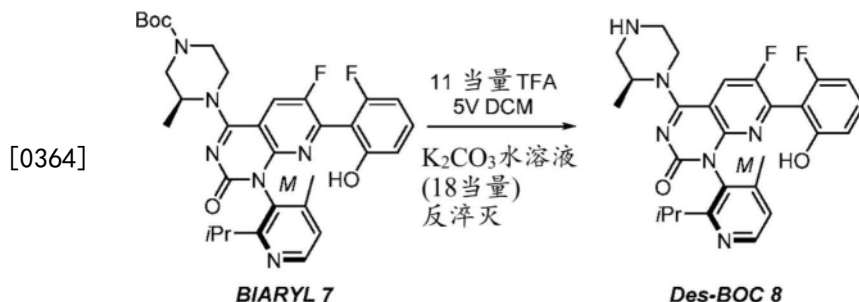


[0361]

材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	摩尔	理论
[1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁]二氯化钨(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
乙二胺四乙酸二钠二 水合物	6381-92-6	336.207	1.0	45.2	15.2 kg
庚烷	142-82-5	100.21			200 kg
氮气					根据需要
Pipazoline	N/A	531.0	1.0	45.2	24.0 kg
乙酸钾	127-08-2	98.1417	5.0	225.99	22.2 kg
三氟(2-氟-6-羟基苯 基)硼酸钾	N/A	233.03	1.20	54.24	12.6 kg
2-丙醇	67-63-0	66.10		N/A	850 kg
硅硫醇	N/A	N/A		N/A	13.2 kg
氢氧化钠	1310-73-2	40.00			6.5 kg
USP 纯净水					根据需要

[0362] 向反应器中添加脱气的二噁烷(74.2kg)、(3S)-4-{7-氯-6-氟-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物6,Pipazoline)(24.0kg,45.2mol)、乙酸钾(22.2kg,45.2mol)和(dppf)PdCl₂(0.74kg,1.01mol)。将反应器用氮气惰化。向溶液中鼓泡入氮气直至氧气含量<500mg/L。将反应加热至87.5℃。将三氟(2-氟-6-羟基苯基)硼酸钾(12.6kg,54.3mol)在脱气的二噁烷(49.4kg)和脱气的水(14.4kg)中的含氧量<500mg/L的溶液转移到反应中,保持内部温度为82.5℃±7.5℃。将反应调节至87.5℃±1.5℃,并搅拌75min±15min。向反应器中充入1.0M EDTA溶液(47.3kg),随后充入水(40.1kg),同时保持内部温度为85℃±5℃。经>2h将反应混合物冷却至20℃±3℃,然后搅拌>16h。将反应过滤,并将粗固体用水(3×120kg)冲洗。将固体用庚烷(28.8kg)和2-丙醇(33.1kg)的混合物冲洗,然后在<50℃下干燥>10h。在干净的反应器中装入粗固体和二氯甲烷(240kg)。将内容物在20℃±5℃下搅拌>30min。向反应器中添加硅硫醇(144kg)和二氯甲烷(14.9kg)。将反应在20℃±5℃下搅拌18h。将反应过滤并用二氯甲烷(84kg)冲洗。蒸馏溶液,并将溶剂交换为2-丙醇。将反应加热至60℃±3℃,充入庚烷(108kg),同时保持反应温度为60℃±3℃。将反应搅拌45min,然后冷却并在20℃±5℃下搅拌2.5h。将反应过滤并用50体积%庚烷/2-丙醇(61.9kg)冲洗。将分离出的固体在<50℃下干燥>12h,得到(3S)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物7,BIARYL)。

[0363] 步骤8

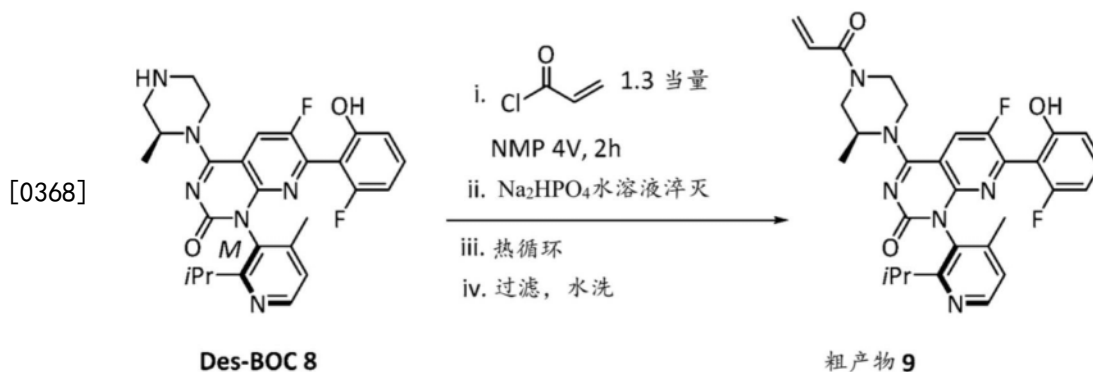


[0365] 一般注释:所有当量和体积均参考BIARYL 7报告

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

[0366] 向反应器中添加(3S)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-氧-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物7,BIARYL)(2.75kg,5.27mol)、DCM(13.7L)和TFA(5.67kg,49.7mol)。将反应在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌8-16h。向第二反应器中添加碳酸钾(11.24kg)、水(54.8L)和甲醇(13.7L)以形成均匀溶液。经2h将反应混合物添加碳酸钾溶液中。将混合物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下再搅拌12h。过滤所得浆液,并用水($2 \times 27.5\text{L}$)冲洗。将湿滤饼干燥24h,得到6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物8,DESB0C)。

[0367] 步骤9



[0369] 一般注释:所有当量和体积均参考Des-BOC报告

[0370]

材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	mmol	质量	体积
Des-BOS	NA	506.56	1.0 当量	308.4	156.25 g	
丙烯酰氯 ¹	814-68-6	90.51	1.3 当量	401.0	36.29 g	-
NMP	872-50-4	99.13	4 体积	NA	-	625 mL
N-甲基吡咯烷酮 ²						
水	7732-18-5	18.02	20 体积	NA	3125 g	3125 mL
Na ₂ HPO ₄ ³	7558-79-4	141.96	4 当量	1233.6	175.12 g	-
水	7732-18-5	18.02	20 体积	NA	3125 g	3,125 mL

¹ 在此规模上, 经 7 min 添加丙烯酰氯。避免过度冷却反应。当起始材料与产物发生反应时, 更冷的反应温度会导致更慢的反应时间, 从而导致更高水平的 m/z 1066 杂质。理想温度范围是 22-25 C

² 干滤饼的 NMP 含量通常为 1-2 wt%。

³ 表中的磷酸二钠以无水物计。可以使用水合物, 相应地调节质量以获得所需的 mmol。

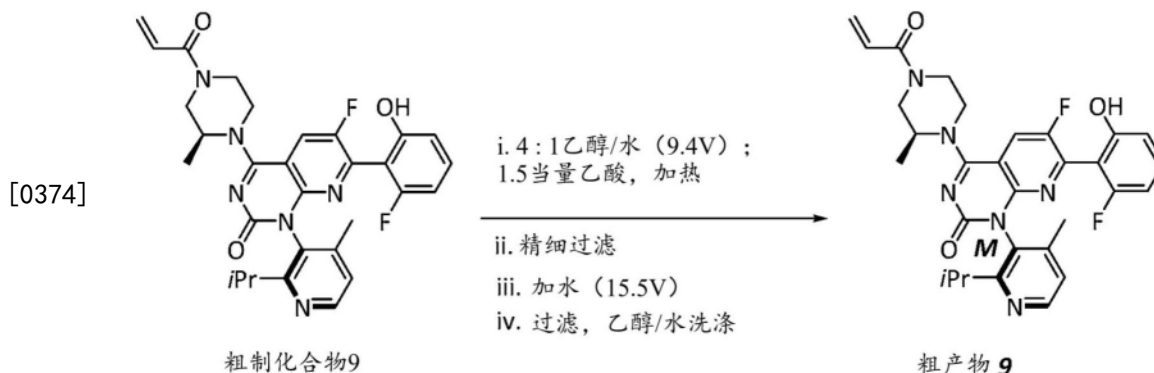
[0371] 将6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物8, DESBOC) (156.25g) 与N-甲基吡咯烷酮(625mL) 合并并在环境温度下搅拌。向所得溶液中添加丙烯酰氯(36.29g; 401.0mmol),

[0372] 同时保持<30℃内部温度。在25℃下将内容物搅拌2h。在单独的反应器中, 制备磷酸二钠(175.1g; 1234mmol) 在去离子水(3.1L) 中的溶液。然后在25℃下经>2h将粗产物溶液转移到含有磷酸二钠溶液的反应器中。在添加到一半时中将浆液加热至45℃, 并且在完全添加之后, 在相同温度下老化2h。将混合物冷却至25℃并老化4h, 然后通过真空过滤收集固体。用水洗涤固体两次(每次1.5L), 将产物在氮气和真空下干燥, 得到产物6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2S)-2-甲基-4-(丙-2-烯酰基)

哌嗪-1-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(粗制化合物9)。⁴

⁴ 此前导批次的结果: 154.06 g 分离质量, 93 wt%, 82.9%校正后的产率, 18,000ppm NMP

[0373] 步骤10



[0375] 一般注释:所有当量和体积均参考粗药物物质报告

材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	mmol	质量	体积
粗制化合物9	NA	560.60	1.0 当量	253.9	142.33 g	-
乙醇 (200 proof)	64-17-5	-	7.5 V	-	-	1067 mL
USP 水	-	18.02	1.9 V	-	-	270 mL
乙酸	64-19-7	60.05	1.5 当量	380.8	22.87 g	21.82 mL
WFI 水	-	18.02	15.5 体积	-	-	2200 mL

[0376]

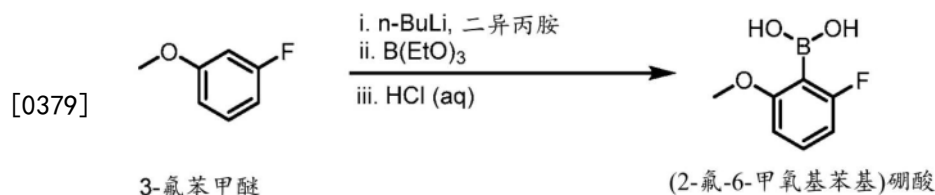
乙醇 (用于洗涤)	64-17-5	-	2.5 V	-	-	356 mL
WFI 水 (用于洗涤)	-	-	5.0 V	-	-	712 mL
化合物9 种子 ⁵	-	560.60	0	-	0.3-0.7 g	-

⁵ 通过研磨工具研磨或如果没有研磨工具 (研钵/研杵), 则通过其他类型的机械碾磨来减小粒度时, 种子表现最佳。实际利用的种子将基于种子的可用性。种子目标量是 0.25%-0.5%。

[0377] 将6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2S)-2-甲基-4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(粗制化合物9) (142.33g; 253.9mmol) 与乙醇 (996mL) 和水 (270mL) 合并。添加乙酸 (21.8mL; 380.8mmol), 并将混合物加热至75℃以形成溶液, 将其精细过滤至干净的反应器中。将该溶液冷却至45℃, 然后添加水 (1067mL), 同时保持内部温度>40℃。将该溶液用真品化合物9接种, 将所得混合物老化30min。然后经2h添加水 (1138mL)。将混合物冷却至25℃并老化8h, 然后通过真空过滤收集固体, 并使用乙醇 (355.8mL) 和水 (711.6mL) 的混合物洗涤。使用真空和氮气干燥固

体,以获得6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2S)-2-甲基-4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物9)。

[0378] 步骤A1反应方案和进料表



[0380]

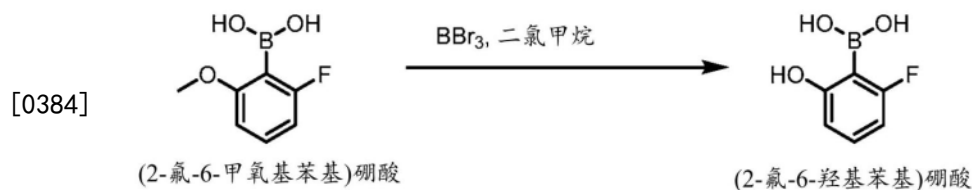
材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	mol	质量 (g)	体积 (L)
3-氟苯甲醚	456-49-5	126.13	1.0	1.19	150	0.136
正丁基锂 (2.5 M 己烷)	109-72-8	64.06	1.5	1.78	N/A	0.712

[0381]

二异丙胺	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
四氢呋喃	109-99-9	72.11	12 体积	N/A	N/A	1.8
盐酸 (2N)	7647-01-0	36.46	10 体积	N/A	N/A	1.5
甲基叔丁基醚	1634-04-4	88.15	12 体积	N/A	N/A	1.8
庚烷	142-82-5	100.20	10.5 体积	N/A	N/A	1.575

[0382] 向反应器A中充入THF (6体积) 和二异丙胺 (1.4当量)。将所得溶液冷却至-70℃,并缓慢添加n-BuLi (2.5M己烷,1.5当量)。加完后,缓慢添加3-氟苯甲醚 (1.0当量) 在THF (6体积) 中的溶液,并在-70℃下保持5min。缓慢添加B(EtO)₃ (2.0当量),并在-70℃下保持10min。将反应混合物用2N HCl淬灭。用MTBE (3×4体积) 萃取淬灭的反应混合物。将合并的有机相浓缩至1.5~3总体积。逐滴添加庚烷 (7-9体积),并将混合物冷却至0-10℃,搅拌3h。将混合物过滤并用庚烷 (1.5体积) 冲洗。将固体在<30℃下在氮气下干燥,得到(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸。

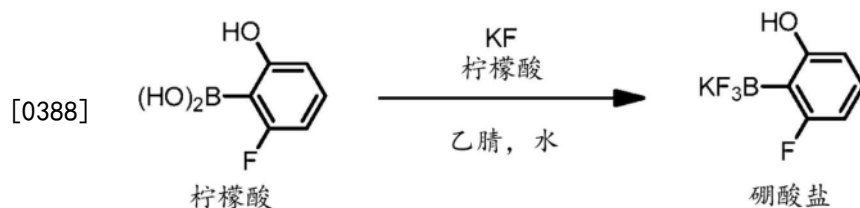
[0383] 步骤A2反应方案和进料表



材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体积	mol	质量 (g)	体积 (L)
(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸。	78495-63-3	169.95	1.0	0.118	20	N/A
[0385] 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 体积	N/A	N/A	0.080
水	7732-18-5	18.02	13 体积	N/A	N/A	0.26
甲基叔丁基醚	1634-04-4	88.15	13 体积	N/A	N/A	0.26
庚烷	142-82-5	100.20	10 体积	N/A	N/A	0.20

[0386] 向反应器A中充入二氯甲烷(4体积)和2-氟-6-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(1当量)。将反应混合物冷却至-30℃,并逐滴添加1.5BBr₃(1.5当量)。加完后,将混合物温热至25℃,并搅拌2h。将反应混合物在冰冷的(0-5℃)水(10体积)中淬灭。添加MTBE(10体积),将混合物温热至25℃,并搅拌1-2h或直至所有固体溶解。分离水相,并用MTBE(3体积)萃取。用水(3体积)洗涤合并的有机萃取物,然后浓缩至1总体积。将庚烷(10体积)添加到混合物中并搅拌2h。通过过滤分离所得产物,并在<30℃下干燥,得到(2-氟-6-羟基苯基)硼酸。

[0387] 步骤A3反应方案和进料表



材料	CAS #	MW (g/mol)	当量/体 积	mol	质量 (kg)	体积 (L)
(2-氟-6-羟基苯基)硼酸	1256345-60-4	155.92	1.0	89.79	14.00	N/A
[0389] 柠檬酸一水合物	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
氟化钾	7789-23-3	58.10	4.00	359.16	20.87	N/A
USP 水	7732-18-5	18.02	2.0 体积	N/A	28.00	28.00
硅藻土	N/A	N/A	N/A	N/A	7.00	N/A
2-丙醇	67-63-0	60.10	25 体积	N/A	275	350

[0390] 步骤A3

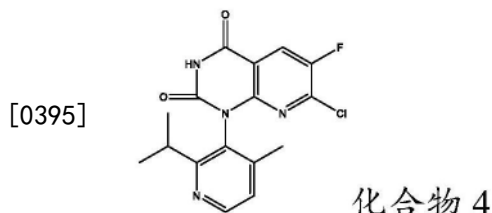
[0391] 在反应器(反应器A)中将氟化钾(21.0kg;20.87mol)与水(28L)合并,并将内容物搅拌30min。在单独的反应器(反应器B)中,在25℃下充入(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(14.00kg,89.79mol),随后充入乙腈(206.1kg)和柠檬酸(30.94kg;147.26mol)。在25℃下将反应器A的内容物添加反应器B中,并在该温度下搅拌10h。通过硅藻土床(7.0kg)过滤反应混合物,并用乙腈(42kg)冲洗。将滤液与异丙醇(56kg)合并,然后在真空下在<35℃的温度下蒸馏,用

异丙醇替代反应器的蒸馏体积,并根据需要重复进行以完成从乙腈到异丙醇的溶剂交换。将浆液冷却至15°C并老化1h,然后过滤并用28kg异丙醇洗涤。使用真空和氮气干燥滤饼并包装,得到化合物A3。

[0392] 间二酮化合物5的拆分

[0393] 间二酮中间体的色谱拆分

[0394] 使用了许多手性色谱技术和方法以从化合物4中分离间二酮。该技术和固定相在本领域中是熟知的,并列于表1中。



[0396] 表1

[0397]

技术	固定相	流动相	产率 [^]
SFC	Chiralpak® AD	40% 甲醇/ 60% CO ₂ *	约95%
HPLC	Chiralpak® AD	90/10/0.1 乙醇/甲醇/ 三乙胺	约94%
HPLC	Chiralpak® IG	60/40/0.1 乙醇/甲醇/ 三乙胺	约92%
模拟移动床(SMB)	Chiralpak® IC	乙腈	约96%

[0398] [^]产率定义为以>98% ee的所需纯度回收的可用间二酮的%。

[0399] *该分离进行了多次。对于每批材料,可能已对流动相进行了稍微修改,以适应批次中的变化。用于纯化的其他流动相包括:

[0400] 1) 25/75 甲醇/CO₂,

[0401] 2) 30/70 甲醇/CO₂, 以及

[0402] 3) 50/50 甲醇/CO₂。

[0403] SFC、HPLC和SMB技术是本领域熟知的,并且Chiralpak®固定相可购自商业来源,例如飞世尔科技公司(Fisher Scientific)和大赛璐公司(Daicel Corporation)。

[0404] 然而,期望开发出更有效的方法来分离间二酮(化合物5)。

[0405] 经典拆分

[0406] 本发明涉及用于间/对-二酮外消旋体(化合物4)的可行的经典拆分方法的开发。

[0407] 总共进行了100次共晶体筛选实验,并鉴定出三种潜在的二酮的共晶。基于残留固体中,间/对-二酮的最高面积比和上清液中的最低面积比,选择(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸(DBTA)作为手性试剂进行拆分。

[0408] 根据100次共晶体筛选实验和20次更多的溶剂筛选的结果,发现2-MeTHF/正庚烷比其他溶剂系统提供更好的拆分结果。基于间二酮共晶体和对二酮共晶体在不同比例的2-MeTHF和正庚烷下的溶解度结果,选择2-MeTHF/正庚烷(1.4:1, v/v)作为最佳溶剂组合物进

行拆分。

[0409] 为了找出手性拆分结晶过程中转化为二酮外消旋体或间/对-二酮的任何可能形式,确定间二酮共晶体、对二酮共晶体、间+对-二酮共晶体混合物(1:1,w/w)、二酮外消旋体和DBTA在不同温度下在2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中的溶解度。在不同温度下持续7天未观察到间二酮共晶体和对二酮共晶体的形式变化。但是,在不同温度下将间+对-二酮共晶体混合物(1:1,w/w)的混合物搅拌7天后,获得C型二酮外消旋体。在相应温度下搅拌二酮外消旋体7天后,观察到D型二酮外消旋体(20和30℃)或C型二酮外消旋体(40、50、60和65℃)。在所有温度下,观察到DBTA的溶解度均为约100mg/mL。

[0410] 为了进一步优化拆分过程,基于平衡溶解度结果绘制了间/对-二酮共晶体的三元相图,并且未获得共晶点,这可能是因为当存在间二酮共晶体和对二酮共晶体时,C型外消旋体会结晶出来。基于平衡溶解度结果绘制了间/对-二酮的另一个三元相图,并且未获得共晶点,这可能是因为当存在间二酮共晶和对二酮时,C型或D型二酮外消旋体会结晶出来。

[0411] 总之,已鉴定出用于拆分二酮外消旋体的手性试剂(DBTA)和溶剂系统((2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v))。使用该拆分试剂和溶剂系统进行小规模结晶过程,对间二酮的产率可达39%,ee纯度可达99%。另外,在筛选实验中观察和研究了二酮外消旋体的多态性。

[0412] 2 筛选实验

[0413] 2.1 共晶体筛选

[0414] 使用20种酸和5种溶剂系统进行了总共100次共晶体筛选实验(结果总结在表2-1中)。通常,将摩尔比为1:1的二酮外消旋体和酸混合并在室温下搅拌3天,然后分离进行XRPD。基于XRPD结果,鉴定了可能形成二酮外消旋体的共晶体的三种潜在酸,包括(1S)-(-)-樟脑酸(图2-2),(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸(图2-3)和D-(+)-苹果酸(图2-4)。基于XRPD结果,还获得了四种新的游离碱晶体形式,将其指定为B~E型二酮外消旋体。

[0415] 如表2-2所示,通过HPLC进一步测试了三种潜在共晶体的上清液和残余固体。测量了间二酮/对二酮的比率,并总结在表2-2中。结果,DBTA共晶体显示在上清液中的间二酮/对二酮的面积比为0.11,并且在残留固体中为4.4,这表明间二酮和对二酮在用DBTA形成共晶体后显示出良好的拆分。因此,选择DBTA作为手性试剂用于进一步的拆分优化。

[0416] 表2-1共晶体筛选实验的总结

[0417]

酸 \ 溶剂	丙酮	H ₂ O/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-天冬氨酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型

[0418]

溶剂 酸	丙酮	H ₂ O/ACN (1 : 1, v/v)	EtOAc	2-MeTHF/ 正庚烷 (1 : 1, v/v)	MTBE/正 庚烷 (1 : 1, v/v)
(R)-1,4-苯并二噁烷-2-甲酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
(1S)-(-)-樟脑酸	B 型	C 型	A 型共晶体*	B*型共晶体	A 型共晶体*
(-)-樟脑酸	B 型	C 型+酸	C 型+酸	D 型	E 型+酸
(+)-2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸	B 型	C 型	无定形	A 型共晶体#	A 型共晶体#
D-谷氨酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型
D-(+)-苹果酸	B 型	C 型	A 型共晶体 ^s	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-氧-2-四氢呋喃甲酸	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
L-焦谷氨酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
D-(-)-奎宁酸	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-抗坏血酸	B 型+酸	C 型	C 型+酸	D 型	E 型
N,N-双[(R)-(-)-1-苯乙基]邻氨基苯甲酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸

[0419]

溶剂 酸	丙酮	H ₂ O/ACN (1 : 1, v/v)	EtOAc	2-MeTHF/ 正庚烷 (1 : 1, v/v)	MTBE/正 庚烷 (1 : 1, v/v)
(S)-苯基琥珀酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型+酸

[0420] ⁺表示游离外消旋-二酮的晶体形式(未形成共晶体),*: (1S) - (-) - 樟脑酸共晶体,[#]: (+) - 2,3-二苯甲酰基-D-酒石酸共晶体,^{\$}: D- (+) - 苹果酸共晶体

[0421] 表2-2三种共晶体的HPLC数据总结

样品	峰面积	上清液			固体		
		对二酮 (面积)	间二酮 (面积)	M/P	对二酮(面积)	间二酮 (面积)	M/P
[0422]	(1S)-(-)-樟脑酸共晶体 A 型 (810465-06-C3)	9021.4	8274.2	0.9	6418.6	6360.4	1.0
	(1S)-(-)-樟脑酸共晶体 B 型 (810465-06-D3)	4673.2	4303.4	0.9	4768.3	4736.9	1.0
	DBTA 共晶体 A 型 (810465-06-D5)	17673.1	1858.6	0.11	1180.2	5249.8	4.4
	D-(+)-苹果酸共晶体 A 型 (810465-06-C7)	11382.6	10696.5	0.9	6443.3	6366.7	1.0

[0423] 2.2溶剂筛选

[0424] 为了选择适合的溶剂以进一步拆分间二酮和对二酮,收集间/对-二酮在20多种溶剂/溶剂混合物中的HPLC的面积比。如表2-3所列,2-MeTHF显示出最佳拆分,其中间二酮/对二酮面积比在上清液中为0.7,并且在残留固体中为4.1。然而,2-MeTHF/正庚烷(1:1,v/v)在共晶体筛选过程中显示出更好的拆分结果(表2-2),因此选择了2-MeTHF/正庚烷进行进一步优化。以不同比率的2-MeTHF/正庚烷用不同的酸/碱比收集间/对-二酮的HPLC的面积比。表2-4中的结果显示,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)的比率以提高分离固体中的间/对-二酮的比率。

[0425] 间共晶体和对共晶体在不同比率的2-MeTHF/正庚烷中的溶解度也在5℃和25℃下进行,这总结于表2-5中。客户提供间共晶体,并通过反向反溶剂(reverse anti-solvent)和反溶剂制备对共晶体(实验细节参见第4.3部分)。表2-5中的溶解度结果显示,2-MeTHF/正庚烷的体积比为1.5:1,可以在室温下得到最佳拆分。客户进行了更多的拆分实验,其中1.4:1的体积比显示最佳拆分结果。因此,选择1.4:1的2-MeTHF/正庚烷的体积比作为溶剂系统用于拆分。

[0426] 表2-3二酮外消旋体DBTA共晶体的溶剂筛选(间二酮/对二酮面积比)

[0427]

溶剂	上清液	固体	溶剂	上清液	固体
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	异丙苯	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

[0428] NA: 获得澄清溶液, 并且没有分离出固体。

[0429] 表2-4用二酮外消旋体DBTA共晶体筛选酸/碱比和2-MeTHF/正庚烷比的结果(间二酮/对二酮面积比)

[0430]

酸/碱比 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

[0431]

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

[0432] L: 上清液, S: 固体, CA: A型共晶体, DA: A型二酮外消旋体

[0433] 表2-5间/对-二酮共晶体的2-MeTHF/正庚烷比筛选

[0434]

温度 (°C)	2-MeTHF/ 正庚烷 (v/v)	间二酮共晶体		对二酮共晶体	
		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

[0435] *:A型间共晶体,[#]:A型对共晶体

[0436] 2.3二酮DBTA共晶体,二酮外消旋体和DBTA的溶解度

[0437] 在不同温度(20℃、30℃、40℃、50℃、60℃、65℃、75℃和80℃)下,在2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中建立间二酮共晶体、对二酮共晶体、间+对二酮共晶体混合物(1:1,w/w)和二酮外消旋体的7天平衡溶解度。5天后在75℃和80℃下观察到颜色变化,表明降解,因此未收集到溶解度。

[0438] 在不同温度下将间共晶体和对共晶体搅拌7天时,未观察到形式变化(图2-5和图2-6)。在不同温度下将间二酮共晶体和对二酮共晶体混合物(1:1,w/w)的混合物搅拌7天后,获得C型二酮外消旋体(图2-7)。在不同温度下搅拌二酮外消旋体7天后,观察到D型二酮外消旋体(20℃和30℃)和C型二酮外消旋体(40℃、50℃、60℃和65℃)(图2-8和图2-9)。

[0439] 在不同温度(20℃、30℃、40℃、50℃、60℃和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。在所有温度下均观察到约100mg/mL的溶解度。在不同温度下均未观察到显著差异(表2-7)。

[0440] 表2-6二酮DBTA共晶体、间/对-二酮共晶体的混合物、二酮外消旋体在2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中的溶解度

样品 ID	材料	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)		晶体形式
			间二酮	对二酮	
1-01-A1	间二酮共 晶体	20	13.1	-	A 型间共晶体
1-01-A2		30	15.8	-	A 型间共晶体
1-01-A3		40	18.4	-	A 型间共晶体
1-01-A4		50	17.2	-	A 型间共晶体
1-01-A5		60	34.6	-	A 型间共晶体
1-01-A6		65	35.4	-	A 型间共晶体
1-01-B1	对二酮, 共晶体	20	-	39.4	A 型对共晶体
1-01-B2		30	-	56.5	A 型对共晶体
1-01-B3		40	-	55.8	A 型对共晶体
1-01-B4		50	-	79.9	A 型对共晶体
1-01-B5		60	-	113.9	A 型对共晶体
1-01-B6		65	-	110.0	A 型对共晶体

[0441]

1-01-C1	间+对二 酮共晶体 混合物	20	7.3	10.4	C 型二酮外消旋 体
1-01-C2		30	9.2	16.0	C 型二酮外消旋 体
1-01-C3		40	9.8	12.2	C 型二酮外消旋 体
1-01-C4		50	12.1	21.9	C 型二酮外消旋 体
1-01-C5		60	18.7	26.7	C 型二酮外消旋 体
1-01-C6		65	13.4*	18.0*	C 型二酮外消旋 体
1-01-D1	二酮外消 旋体	20	18.0	15.2	D 型二酮外消旋 体
1-01-D2		30	20.1	17.1	D 型二酮外消旋 体
1-01-D3		40	11.5	9.9	C 型二酮外消旋 体
1-01-D4		50	14.2	11.8	C 型二酮外消旋 体
1-01-D5		60	13.7	11.7	C 型二酮外消旋 体
1-01-D6		65	15.3	13.1	C 型二酮外消旋 体

[0442]

表2-7 DBTA在2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中的溶解度

[0443]

样品ID	温度(°C)	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

[0444]

2.4三元相图

[0445]

2.4.1间/对-二酮共晶体

[0446]

称重间二酮共晶体和对二酮共晶体,相应质量列在表2-8中,并在室温下在2-

MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中搅拌72小时。基于72小时的平衡溶解度数据绘制了间/对-二酮共晶体的三元相图,并且未获得共晶点(图2-10)。

[0447] 表2-8间/对-二酮共晶体的溶解度数据总结

#	间共晶体的重量(mg)	对共晶体的重量(mg)	de (%)	上清液				固体		
				[间] mg/mL	[对] mg/mL	de (%)	[间]/[对]	间 mg	对 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

[0449] 2.4.2间/对-二酮

[0450] 称重间二酮和对二酮,相应质量列在表2-9中,并在室温下在2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中搅拌5天。基于在室温下在1.0mL 2-MeTHF/正庚烷(1.4:1,v/v)中的5天平衡溶解度数据绘制三元相图。在溶解度样品的残留固体中观察到A型间二酮、A型对二酮、C型和D型二酮外消旋体。相图中未获得共晶点(图2-11)。

[0451] 表2-9间/对-二酮的三元相图的数据总结

#	间二酮的重量(mg)	对二酮的重量(mg)	de (%)	上清液				固体			XRPD
				[间] mg/mL	[对] mg/mL	de (%)	[间]/[对]	间 mg	对 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

[0454] RC:C型二酮外消旋体;RD:D型二酮外消旋体;A:A型间或对二酮(A型间二酮和A型对二酮的XRPD图相同且不可区分)。

[0455] 3晶体形式的固态表征

[0456] 总共获得了五种二酮外消旋体晶体形式和两种共晶体形式。所有这些形式均通过XRPD、TGA、DSC、PLM和¹H NMR表征,并且总结在表2-10中。固态表征数据表明,将A型和D型二酮外消旋体鉴定为2-MeTHF溶剂化物,将B型鉴定为丙酮溶剂化物,将C型鉴定为无水物,并且将E型鉴定为MTBE溶剂化物。

[0457] 发现A型间二酮共晶体和A型对二酮共晶体均为2-MeTHF溶剂化物。所有表征数据均展示在图3-1至图3-22中。

[0458] 表2-10晶体形式的总结

[0459]

样品 ID	晶体形式	吸热 (峰, °C)	TGA (wt%)	¹ H NMR (wt%)
5-05-A	A 型二酮外消旋体	110.2, 248.6, 213.4*	2.5 (150 °C)	2.4 (2-MeTHF)
1-10-A1	B 型二酮外消旋体	113.4, 126.0, 250.9	9.8 (150 °C)	6.2 (丙酮)
1-01-D5	C 型二酮外消旋体	251.9	3.0 (150 °C)	ND ^{&}
1-01-D1	D 型二酮外消旋体	120.5, 253.3	15.4 (150 °C)	12.0 (2-MeTHF)
1-10-A4	E 型二酮外消旋体	151.6, 158.6, 248.7	14.7 (160 °C)	7.5 (MTBE)
5-17-A	A 型间二酮共晶体	109.6, 119.2	6.6 (125	10.6

[0460]

			°C)	(2-MeTHF)
5-16-A	A 型对二酮共晶体	88.3, 112.3, 132.8	9.2 (140 °C)	10.6 (2-MeTHF)

[0461] *:放热峰;&:未检测到。

[0462] 3.1.1二酮外消旋体形式的竞争性浆液

[0463] 在室温下通过A型二酮外消旋体在丙酮、H₂O/ACN (1:1, v/v)、2-MeTHF/正庚烷 (1.4:1, v/v) 和MTBE/正庚烷 (1:1, v/v) 中的浆液分别成功地再现了B~E型二酮外消旋体。

[0464] 将约5mg每种二酮外消旋体形式 (A~E型) 称重到HPLC小瓶中,将0.3mL二酮外消旋体在2-MeHTF/正庚烷 (1.4:1, v/v) 中的饱和溶液添加到小瓶中,并且然后将混合物在20°C、30°C、40°C、50°C、60°C和65°C下搅拌5天。

[0465] 所有游离碱形式均在目标温度下通过在2-MeHTF/正庚烷 (1.4:1, v/v) 中的竞争性浆液转化为C型二酮外消旋体,这表明C型二酮外消旋体在2-MeHTF/正庚烷 (1.4:1, v/v) 中在20°C至65°C下是热力学最稳定形式。

[0466] 表2-11竞争性浆液结果

	起始形式	实验 ID	溶剂	温度 (°C)	固体形式
[0467]	A~E 型二酮 外消旋体	1-16-B1	2-MeTHF/正庚 烷 (1.4 : 1, v/v)	20	C 型二酮外 消旋体
		1-16-B2		30	C 型二酮外 消旋体
		1-16-B3		40	C 型二酮外 消旋体
		1-16-B4		50	C 型二酮外 消旋体
		1-16-B5		60	C 型二酮外 消旋体
		1-16-B6		65	C 型二酮外 消旋体

[0468] 3.2对二酮共晶体的制备

[0469] 3.2.1小规模

[0470] 在65℃下将2g对二酮和1g DBTA溶于18mL 2-MeTHF中,得到几乎澄清的溶液。经1h将18mL庚烷添加到此溶液中。经4h将溶液冷却至20℃,并老化过夜。使用吹气将溶液在室温下蒸发约1h,并且获得淡黄色油状糊状物。将另外54mL庚烷添加到混合物中,伴随搅拌2h。将悬浮液过滤。将固体样品指定为810465-16-A。

[0471] 3.2.2大规模

[0472] 在65℃下将10g对二酮和5g DBTA溶解在100mL 2-MeTHF中。用0.45μm PTFE过滤器过滤溶液,并且获得澄清溶液。将澄清溶液逐滴添加至400mL庚烷的悬浮液中,该悬浮液含有第一次运行所产生的约1g种子(810465-16-A)。将悬浮液在室温下保持搅拌5h,然后分离。产生约10g对二酮共晶体(810465-20-A),产率为约66%。

[0473] 4仪器与方法

[0474] 4.1XRPD

[0475] 对于XRPD分析,在反射模式下使用了PANalytical X射线粉末衍射仪。表4-1中列出了使用的XRPD参数。

[0476] 表4-1XRPD测试的参数

[0477]

参数	PANalytical	PANalytical	PANalytical
模式	Empyrean	X' Pert ³	X' Pert ³
X 射线波长	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强度比: 0.50	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强度比: 0.50	Cu, $k\alpha$, K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强度比: 0.50
X 射线管设置	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
发散狭缝	自动	1/8°	固定的 1/8°
扫描模式	连续	连续	连续
扫描范围	3°-40°	3°-40°	3°-40°

[0478]

参数	PANalytical	PANalytical	PANalytical
(°2TH)			
扫描步进时间 (s)	17.8	46.7	18.9
步长 (°2TH)	0.0167	0.0263	0.0131
测试时间	5 min 30 s	5 min 04 s	4 min 15 s

[0479] 4.2TGA和DSC

[0480] 使用来自TA仪器的TA Discovery 550、Q500和Q5000 TGA收集TGA数据。使用来自TA仪器的Q500、Q5000和Discovery 2500DSC进行DSC。表4-2 4-2中列出了使用的详细参数。

[0481] 表4-2TGA和DSC测试的参数

[0482]

参数	TGA	DSC
方法	上升	上升
样品盘	铝, 开口	铝, 卷曲
温度	RT-350°C	25°C-300°C
加热速率	10°C/min	10°C/min
吹扫气体	N ₂	N ₂

[0483] 4.3HPLC

[0484] 利用安捷伦1100/1260HPLC来测试溶解度, 详细方法列于表4-3中。

[0485] 表4-3用于溶解度测试的HPLC方法

[0486]

HPLC	配备 DAD 检测器的安捷伦 1100
柱	CHIRALPAK IC-3, 4.6 x 100 mm, 3 μ m
流动相	A: 正庚烷
	B: MeOH/EtOH (1 : 1, v/v)
等度洗脱	A : B = 75 : 25, 60 : 40
运行时间	10.0 min
后运行时间	0.0 min
流速	1.0 mL/min

[0487]

注射体积	5 μ L
检测器波长	UV 215 nm
柱温	40°C
取样器温度	RT
稀释剂	EtOH

[0488] 表4-4用于溶解度测试的HPLC方法 (DBTA)

[0489]

HPLC	配备 DAD 检测器的安捷伦 1260
柱	安捷伦 ZORBAX 300SB-C3, 150 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μ m
流动相	A: 在 H ₂ O 中的 0.05% TFA
	B: 在 ACN 中的 0.05% TFA
等度洗脱	A : B = 65 : 35
运行时间	5.0 min
后运行时间	0.0 min
流速	0.6 mL/min
注射体积	5 μ L
检测器波长	UV 215 nm
柱温	40°C
取样器温度	RT
稀释剂	EtOH

[0490] 4.4 ¹H NMR[0491] 使用DMSO-d₆作为溶剂,在Bruker 400M NMR光谱仪上收集¹H NMR谱图。

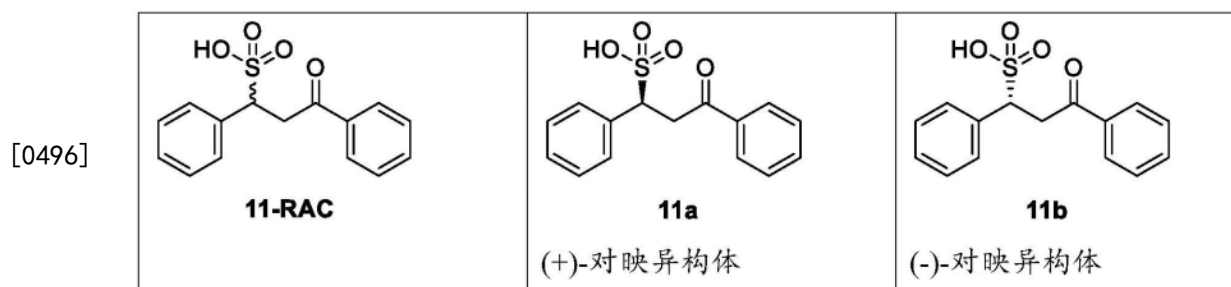
[0492] 4.5PLM

[0493] 在室温下在Nikon DS-Fi2立式显微镜上捕获偏光显微镜图片。

[0494] 用1,3-二苯基-3-氧代丙磺酸11b另外筛选化合物5。

[0495] 由于化合物5中吡啶部分的碱性低,并且使用标准的筛选设置在形成结晶盐方面

有限的‘命中’，因此选择它来在0.06mmol规模下用1,3-二苯基-3-氧代丙磺酸11b筛选外消旋化合物4。



[0497] 外消旋化合物5的克级拆分：在250mL圆底烧瓶中充入在200mL EtOH:AcOH (90:10v:v) 中的2.0g外消旋化合物4 (5.7mmol, 1.0当量)。材料已经溶解后，将832mg磺酸11b (2.9mmol, 0.5当量) 添加到溶液中。将该澄清溶液以800rpm的搅拌速度搅拌15小时。形成白色沉淀，将其从母液中分离出来。将分离出的盐悬浮在CH₂Cl₂中，使用分液漏斗用浓NaHCO₃水溶液对其进行处理。分离有机层，并将碱性水层用CH₂Cl₂ (2x) 萃取。合并有机层并经Na₂SO₃干燥。蒸发溶剂得到415mg (间) -5 (96% ee) (参见图6-1)。

[0498] 将澄清母液蒸发至干燥。将黄色油状材料溶解在CH₂Cl₂中，并使用分液漏斗用浓NaHCO₃水溶液进行处理。分离有机层，并将碱性水层用CH₂Cl₂ (2x) 萃取。合并有机层并经Na₂SO₃干燥。蒸发溶剂得到1579mg 5 (在(对) -阻转异构体中为23% ee; 图6-2)。

[0499] 间二酮DBTA共晶体的多晶型筛选

[0500] 5间二酮DBTA共晶体的晶体形式的表征

[0501] 使用浆液转化、缓慢蒸发、缓慢冷却、添加反溶剂、蒸气扩散、温度循环和湿磨的方法在100种条件下建立间二酮的多晶型筛选实验。从筛选共获得17种晶体形式(A~Q型)。形式关系如图4-1所示。表5-1中提供了详细的表征数据，并且图5-1中显示了XRPD图的叠加图。固态表征结果表明G型是水合物，而其他类型是溶剂化物。

[0502] 5.1仪器与方法

[0503] 5.1.1XRPD

[0504] 使用Panalytical X'Pert³粉末XRPD在Si零背景支持器上进行XRPD。相对于Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。表5-a中列出了使用的参数。

[0505] 表5-a用于XRPD测试的参数

[0506]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu, $k\alpha$ $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426, $K\alpha 2/K\alpha 1$ 强度比: 0.50
X 射线管设置	45 kV, 40 mA
发散狭缝	固定的 $1/8^\circ$
扫描模式	连续
扫描范围 ($^\circ 2\theta$)	3-40
扫描步进时间[s]	18.87
步长 ($^\circ 2\theta$)	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[0507] 5.1.2TGA/DSC

[0508] 使用来自TA仪器的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用来自TA仪器的TA Q2000 DSC进行DSC。DSC用铟参考标准物校准,并且TGA使用镍参考标准物校准。表5-b中列出了使用的详细参数。

[0509] 表5-b用于TGA和DSC测试的参数

[0510]

参数	TGA	DSC
方法	上升	上升
样品盘	铂, 开口	铝, 卷曲
温度	RT - 所需温度	
加热速率	10°C/min	
吹扫气体	N ₂	

[0511] 5.2多晶型筛选

[0512] 在室温下估计A型(3-05-A)的溶解度。将约2mg固体添加到3mL玻璃小瓶中。然后将表5-c中的溶剂逐步(50 μ L/50 μ L/200 μ L/700 μ L)添加到小瓶中,直到固体溶解或总体积达到2mL。表5-c中总结的结果用于在多晶型筛选中指导溶剂选择。

[0513] 使用不同的结晶或固体转变方法进行多晶型筛选实验。表5-c中总结了所利用的方法和所鉴定的晶型。

[0514] 表5-c起始材料(6010013-05-A)在室温下的近似溶解度

[0515]	溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
	MTBE	S<3.1	丙酮	S>52.0
	H ₂ O	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	CHCl ₃	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	-	-

[0516] 表5-d多晶型筛选实验总结

[0517]	方法	实验的编号	晶型
	在室温/5°C 下的浆液	37	A~G 型、J 型、N 型、N 型
	缓慢蒸发	16	A 型、C 型、D 型、J 型、K 型、L 型、N 型、O 型
	缓慢冷却	9	C 型、J 型、L 型、O 型
	反溶剂添加	9	A 型、C 型、H 型和 I 型
	液体蒸气扩散	5	L 型、M 型、Q 型
	固体蒸气扩散	6	A 型和 M 型
	温度循环	7	A 型、G 型、O 型
[0518]	湿磨	10	A 型
	总计	99	A~Q 型

[0519] 5.2.1 室温下的浆液

[0520] 在室温下在不同的溶剂系统中进行浆液实验。将约20mg A型(3-05-A)悬浮在3-mL玻璃小瓶中的0.2mL溶剂中。在室温下将悬浮液磁力搅拌13天后,分离出剩余的固体用于XRPD分析。表5-e中总结的结果表明获得了A~D型和J型。

[0521] 表5-e室温下浆液实验的总结

[0522]

实验 ID	溶剂 (v : v)	固体形式
3-07-A1	MTBE	B 型
3-07-A2	H ₂ O	A 型
3-07-A3	正庚烷	低结晶度
3-07-A4	甲苯	低结晶度
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	低结晶度
3-07-A10*	MIBK	A 型
3-07-A11	BuOAc	C 型
3-07-A12	IPAc	D 型
3-07-A13*	丙酮	无定形
3-07-A14*	DMF	P 型
3-07-A15	苯甲醚	E 型
3-07-A16	THF/正庚烷 (1 : 9)	低结晶度
3-07-A17	2-MeTHF/正庚烷 (1 : 9)	A 型
3-07-A18	IPA/H ₂ O (1 : 9)	A 型
3-07-A19	IPAc/H ₂ O (1 : 9)	F 型
3-07-A20	n-BuOH/H ₂ O (1 : 9)	A 型
3-07-A21	n-BuOH/MTBE (1 : 9)	A 型

[0523]

实验 ID	溶剂 (v : v)	固体形式
3-07-A22	CHCl ₃ /MTBE (1 : 9)	A 型
3-07-A23*	MeOH/H ₂ O (937 : 63, aw = 0.2)	无定形
3-07-A24*	MeOH/H ₂ O (844 : 156, aw = 0.4)	N 型
3-07-A25*	MeOH/H ₂ O (693 : 304, aw = 0.6)	G 型
3-07-A26	MeOH/H ₂ O (569 : 431, aw = 0.8)	G 型

[0524] *: 室温下通过缓慢蒸发获得的固体

[0525] 5.2.2缓慢蒸发

[0526] 在16种条件下进行缓慢蒸发实验。简而言之,将20mg A型(3-05-A)溶解在20mL玻璃小瓶中的0.2~0.8mL溶剂中。如果未实现溶解,则使用PTFE(孔径为0.2 μ m)过滤悬浮液,并将滤液用于以下步骤。目视澄清的溶液被具有5~10个针孔的Parafilm®覆盖,并在室温下蒸发。将分离出的固体用于XRPD分析。表5-f中总结的结果表明,获得了A型、C型、D型、J型、K型、L型、N型、O型。

[0527] 表5-f缓慢蒸发实验的总结

实验ID	溶剂 (v : v)	固体形式
3-08-A1	乙酸	无定形
3-08-A2	THF	J型
3-08-A3	ACN	无定形
3-08-A4	CHCl ₃	无定形
3-08-A5	EtOAc	C型
3-08-A6	DMSO	无定形
3-08-A7	MeOH	无定形
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	凝胶
3-08-A16	2-MeTHF	L型

[0530] 5.2.3缓慢冷却

[0531] 在9种溶剂系统中进行缓慢冷却实验。在室温下,将约20mg A型(3-05-A)悬浮在3mL玻璃小瓶中的1mL溶剂中。然后将悬浮液加热至50℃,平衡两小时,并使用PTFE膜(孔径为0.20 μ m)过滤。将滤液以0.1℃/min的速率缓慢冷却至5℃。表5-g中总结的结果表明,观察到C型、G型、J型、L型和O型。

[0532] 表5-g缓慢冷却实验的总结

[0533]

实验 ID	溶剂 (v : v)	固体形式
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 (低结晶度)
3-09-A6	THF	J 型
3-09-A7*	ACN	无定形
3-09-A8	CHCl ₃	低结晶度
3-09-A9*	EtOAc	C 型

[0534] *: 室温下从蒸发获得的固体。

[0535] 5.2.4反溶剂添加

[0536] 总共进行了9次反溶剂添加实验。将约20mg起始材料 (3-05-A) 溶解在0.2-1.4mL溶剂中以获得澄清溶液。磁力搅拌溶液,随后逐步添加0.2mL反溶剂直至出现沉淀或反溶剂的总量达到15.0mL。分离获得的沉淀用于XRPD分析。表5-h中的结果显示,获得了A型、C型、H型和I型。

[0537] 表5-h反溶剂添加实验的总结

[0538]

实验 ID	溶剂	反溶剂	固体形式
3-10-A1*	H ₂ O	丙酮	H 型
3-10-A2		THF	无定形
3-10-A3*		DMSO	I 型
3-10-A4*	MTBE	EtOH	A 型
3-10-A5*		CHCl ₃	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

[0539] *: 室温下从蒸发获得的固体。

[0540] 5.2.5液体蒸气扩散

[0541] 进行了五次液体蒸气扩散实验。将约20mg起始材料 (3-05-A) 溶解在适当的溶剂中,以在3mL小瓶中获得澄清溶液。然后将此溶液放入装有3mL挥发性溶剂的20mL小瓶中。用盖将20mL小瓶密封并保持在室温下,以留出足够的时间使有机蒸气与溶液相互作用。分离沉淀用于XRPD分析。表5-i中总结的结果显示,产生了L型、M型和Q型。

[0542] 表5-i液体蒸气扩散实验的总结

[0543]	实验ID	溶剂	反溶剂	固体形式
	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	凝胶

[0544] *: 室温下通过蒸发获得固体。

[0545] 5.2.6 固体蒸气扩散

[0546] 使用6种不同的溶剂进行固体蒸气扩散实验。称取约10mg起始材料(3-05-A),放入3mL小瓶中,然后将其放入装有2mL挥发性溶剂的20mL小瓶中。将20mL小瓶用盖密封,并保持在室温下7天,使溶剂蒸气与样品相互作用。通过XRPD测试固体,表5-j中总结的结果显示,产生了A型和M型。

[0547] 表5-j 固体蒸气扩散实验的总结

[0548]	实验ID	溶剂	固体形式
	3-12-A1	EtOH	M型
	3-12-A2	MTBE	A型
	3-12-A3	H ₂ O	A型
	3-12-A4	丙酮	无定形
	3-12-A5	2-MeTHF	A型
	3-12-A6	IPAc	A型

[0549] 5.2.7 温度循环

[0550] 在7种溶剂系统中进行温度循环实验。在室温下,将约20mg起始材料(3-05-A)悬浮在3mL玻璃小瓶中的1mL溶剂中。然后将悬浮液加热至50℃,平衡一小时,并且使用PTFE膜(孔径为0.20μm)过滤。将滤液以0.2℃/min的速率缓慢冷却至5℃,并且然后以1℃/min的速率加热至50℃。再重复一次该循环,并且然后以0.2℃/min的速率冷却至5℃。在分离固体并使用XRPD分析这些固体之前,将样品在5℃下储存。表5-k中总结的结果表明,观察到A型、G型和O型。

[0551] 表5-k 温度循环实验的总结

[0552]	实验ID	溶剂(v:v)	固体形式
	3-13-A1*	2-MeTHF	A型
	3-13-A2*	MeOH	G型
	3-13-A3*	MIBK	A型
	3-13-A4*	ACN	无定形
	3-13-A5	CHCl ₃	低结晶度
	3-13-A6*	甲苯	无定形
	3-13-A7*	IPA	O型

[0553] *: 室温下从蒸发获得的固体。

[0554] 5.2.8 5℃下的浆液

[0555] 在不同的溶剂系统中于5℃下进行了浆液实验。将约20mg起始材料(3-05-A)悬浮在3-mL玻璃小瓶中的0.2mL溶剂中。将悬浮液在5℃下磁力搅拌7天后,将剩余的固体分离出来,用于XRPD分析。表5-1中总结的结果表明,获得了A型、C型~E型和J型。

[0556] 表5-1 5℃下的浆液实验的总结

[0557]	实验ID	溶剂(v:v)	固体形式
	3-14-A1*	BuOAc	C型
	3-14-A2*	IPAc	D型
	3-14-A3*	丙酮	低结晶度
	3-14-A4*	DMF	凝胶
	3-14-A5	苯甲醚	E型
	3-14-A6*	2MeTHF	A型
	3-14-A7*	ACN	低结晶度
	3-14-A8*	CHCl ₃	低结晶度
	3-14-A9*	EtOAc	低结晶度
	3-14-A10*	MeOH	C型
	3-14-A11*	THF	J型

[0558] *:室温下从蒸发获得的固体。

[0559] 5.2.9湿磨

[0560] 在五种条件下进行湿磨实验。简而言之,将10mg A型(3-05-A)放入研钵中,并在约20μL溶剂中研磨5min。将分离出的固体用于XRPD分析。表5-m中总结的结果表明获得了A型。

[0561] 表5-m湿磨实验的总结

	实验ID	溶剂(v:v)	固体形式
	3-15-A1	MTBE	无定形
[0562]	3-15-A2	H ₂ O	无定形
	3-15-A3	正庚烷	无定形
	3-15-A4	甲苯	无定形
	3-15-A5	己烷	无定形
	3-15-A6	IPA	无定形
[0563]	3-15-A7	2-MeTHF	A型(低结晶度)
	3-15-A8	1,4-二噁烷	A型
	3-15-A9	n-BuOH	无定形
	3-15-A10	MIBK	无定形

[0564] 表5-1间二酮DBTA共晶体形式的表征

[0565]

晶体形式 (批号)	制备条件	TGA 中的 重量损失 (%)	DSC 吸热 (峰, °C)	形式 ID
A 型 (3-05-A)	用 DBTA (2-MeTHF) 的 经典拆分	高达 125°C 时为 7.31	109.4 120.0	2-MeTHF 溶 剂化物
B 型 (3-07-A1)	室温下的浆液 (MTBE)	高达 125°C 时为 7.21	115.7	MTBE 溶剂化 物
C 型 (3-08-A5)	缓慢蒸发 (EtOAc)	高达 125°C 时为 7.99	92.7 116.4	EtOAc 溶剂化 物
D 型 (3-07-A12)	室温下的浆液 (IPAc)	高达 130°C 时为 7.51。	75.4, 110.5, 148.0, 116.6 , 265.9(放热)。	IPAc 溶剂化 物
E 型 (3-07-A15)	室温下的浆液 (苯甲醚)	高达 125°C 时为 8.63	103.8 119.0	苯甲醚溶剂化 物
F 型 (3-07-A19)	室温下的浆液 IPAc/H ₂ O (v : v 1 : 9)	高达 130°C 时为 6.2	86.5, 107.9	IPAc 溶剂化 物
G 型 (3-07-A26)	室温下的浆液 (MeOH/H ₂ O aw = 0.8)	高达 100°C 时为 6.44	86.0 127.2 133.1	水合物
H 型 (3-10-A1)	反溶剂 (丙酮/H ₂ O)	高达 130°C 时为 3.58	107.6	丙酮溶剂化物
I 型	反溶剂	高达 150°C	128.9	DMSO 溶剂化

[0566]	(3-10-A3)	(DMSO/H ₂ O)	时为 7.26		物
	J 型 (3-08-A2)	缓慢蒸发 (THF)	125°C 时为 7.27%	115.7	THF 溶剂化物
	K 型 (3-08-A14)	缓慢蒸发 (丙酮)	高达 150°C 时为 5.71	96.7, 119.8 147.4 157.4°C (放热)。	丙酮溶剂化物
	L 型 (3-11-A4)	液体蒸气扩散 (2-MeTHF/正 庚烷)	高达 130°C 时为 7.94	126.2	2-MeTHF 溶 剂化物
	M 型 (3-11-A2)	液体蒸气扩散 (EtOAc/IPA)	高达 150°C 时为 3.73	122.6	IPA 溶剂化物
	N 型 (3-08-A8)	缓慢蒸发 (EtOH)	高达 150°C 时为 4.08	85.4, 126.5 150.9	EtOH 溶剂化 物
	O 型 (3-08-A11)	缓慢蒸发 (MIBK)	高达 130°C 时为 2.03	106.2, 151.2	MIBK 溶剂化 物
	P 型 (3-07-A14)	缓慢蒸发 (DMF)	高达 130°C 时为 8.33	89.9	DMF 溶剂化 物
	Q 型 (3-11-A1)	液体蒸气扩散 (MIBK/正庚 烷)	高达 120°C 时为 6.00	92.9, 148.9 170.0	MIBK 溶剂化 物

[0567] 5.3A型

[0568] A型(3-05-A)由客户提供。图5-4中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-5中的TGA和DSC数据所示,高达125°C时,重量损失了7.3%,在109.4和120.0°C(峰值)下观察到两个吸热峰。如图5-6所示,在¹H NMR谱图中证实2-MeTHF的存在。基于结果,A型被认为是2-MeTHF溶剂化物。

[0569] 5.4B型

[0570] 在室温下通过A型在MTBE中的浆液获得B型样品(3-07-A1)。图5-7中显示的XRPD图表明为结晶。如图5-10中的TGA和DSC数据所示,高达125°C时,重量损失了7.2%,并且在115.7°C(峰值)下观察到吸热峰。如图5-9所示,在¹H NMR谱图中证实MTBE的存在。基于结果,B型可能是MTBE溶剂化物。

[0571] 5.5C型

[0572] 通过在室温下在EtOAc中缓慢蒸发来获得C型样品(3-08-A5)。图5-10中显示的XRPD图表明为结晶。图5-11中显示的TGA和DSC数据表明,高达125°C时,重量损失了8.0%,并且在92.7°C和116.4°C(峰值)下有两个吸热峰。如图5-12所示,在¹H NMR谱图中证实EtOAc的存在。基于结果,C型可能是EtOAc溶剂化物。

[0573] 5.6D型

[0574] 通过在室温下A型在IPAc中的浆液获得D型(3-07-A12)。图5-13中显示的XRPD结果

表明为结晶。如图5-14中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了7.5%,并且在75.4℃、110.5℃、148.0℃和116.6℃(峰值)下有吸热峰,并且在265.9℃下观察到放热峰。如图5-15所示,在¹H NMR谱图中证实IPAc的存在。基于结果,D型可能是IPAc溶剂化物。

[0575] 5.7E型

[0576] 通过在室温下A型在苯甲醚中的浆液获得E型(3-07-A15)。图5-16中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-17中的TGA和DSC数据所示,高达125℃时,重量损失了8.6%,并且在103.8℃和119.0℃(峰值)下观察到两个吸热峰。如图5-18所示,在¹H NMR谱图中证实IPAc的存在。基于结果,E型可能是苯甲醚溶剂化物。

[0577] 5.8F型

[0578] 在室温下通过A型在IPAc/H₂O(v:v 1:9)中的浆液获得F型(3-07-A19)。图5-19中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-20中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了6.2%,并且在86.5℃和107.9℃(峰值)下观察到两个吸热峰。如图5-18所示,在¹H NMR谱图中证实IPAc的存在。基于结果,F型可能是IPAc溶剂化物。

[0579] 5.9G型

[0580] 在室温下通过A型在MeOH/H₂O(*a_w*=0.8)中的浆液获得G型(3-07-A26)。图5-22中显示的XRPD结果表明为结晶状态。如图5-23中的TGA和DSC数据所示,高达100℃时,重量损失了6.4%,并且在86.0℃、127.2℃和133.1℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-24所示,在溶液¹H NMR谱图中未观察到MeOH或MeTHF信号。基于结果,G型可能是水合物。

[0581] 5.10H型

[0582] 使用丙酮/H₂O通过反溶剂添加获得H型(3-10-A1)。图5-25中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-26中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了3.6%,并且在107.6℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-27所示,在¹H NMR谱图中证实丙酮的存在。基于结果,H型可能是丙酮溶剂化物。

[0583] 5.11I型

[0584] 使用DMSO/H₂O通过反溶剂添加获得I型(3-10-A3)。图5-28中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-29中的TGA和DSC数据所示,高达150℃时,重量损失了7.3%,并且在128.9℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-30所示,在¹H NMR谱图中证实DMSO的存在。基于结果,I型可能是DMSO溶剂化物。

[0585] 5.12J型

[0586] 通过在THF中缓慢蒸发获得J型(3-08-A2)。图5-31中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-32中的TGA和DSC数据所示,高达125℃时,重量损失了7.3%,并且在115.7℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-33所示,在¹H NMR谱图中证实THF的存在。基于结果,J型可能是THF溶剂化物。

[0587] 5.13K型

[0588] 通过在丙酮中缓慢蒸发获得K型(3-08-A14)。图5-34中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-35中的TGA和DSC数据所示,高达150℃时,重量损失了5.7%,并且在96.7℃、119.8℃和147.4℃(峰值)下观察到吸热峰,并且在157.4℃(峰值)下观察到放热峰。如图5-36所示,在¹H NMR谱图中证实丙酮的存在。基于结果,K型可能是丙酮溶剂化物。

[0589] 5.14L型

[0590] 通过在2-MeTHF/正庚烷中的液体蒸气扩散获得L型(3-11-A4)。图5-37中显示的XRPD结果表明具有优选取向的结晶。如图5-38中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了7.9%,并且在126.2℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-39所示,在¹H NMR谱图中证实丙酮的存在,而没有观察到正庚烷信号。基于结果,L型可能是2-MeTHF溶剂化物。

[0591] 5.15M型

[0592] 从在EtOAc/IPA中的液体蒸气扩散获得M型(3-11-A2)。图5-40中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-41中的TGA和DSC数据所示,高达150℃时,重量损失了3.7%,并且在122.6℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-42所示,在¹H NMR中证实IPA的存在,而没有观察到EtOAc信号。基于结果,M型可能是IPA溶剂化物。

[0593] 5.16N型

[0594] 通过在EtOH中缓慢蒸发获得N型(3-08-A8)。图5-43中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-44中的TGA和DSC数据所示,高达150℃时,重量损失了4.1%,并且在85.4℃、126.5℃和150.9℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-45所示,在¹H NMR谱图中证实EtOH的存在。基于结果,N型可能是EtOH溶剂化物。

[0595] 5.17O型

[0596] 通过在MIBK中的缓慢蒸发获得O型(3-08-A11)。图5-46中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-47中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了2.0%,并且在106.2℃和151.2℃(峰值)下观察到两个吸热峰。如图5-48所示,在¹H NMR谱图中证实MIBK的存在。基于结果,O型可能是MIBK溶剂化物。

[0597] 5.18P型

[0598] 通过在DMF中的缓慢蒸发获得P型(3-07-A14)。图5-49中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-50中的TGA和DSC数据所示,高达130℃时,重量损失了8.3%,并且在89.9℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-51所示,在¹H NMR谱图中证实DMF的存在。基于结果,P型可能是DMF溶剂化物。

[0599] 5.19Q型

[0600] 通过在MIBK/正庚烷中的液体蒸气扩散获得Q型(3-11-A1)。图5-52中显示的XRPD结果表明为结晶。如图5-53中的TGA和DSC数据所示,高达120℃时,重量损失了6.0%,并且在92.9℃、148.9℃和170.0℃(峰值)下观察到吸热峰。如图5-54所示,在¹H NMR谱图中证实MIBK的存在,并未观察到正庚烷信号。基于结果,Q型可能是MIBK溶剂化物。

[0601] 6. 组合物4a的晶体数据和实验

[0602] 实验。按原样使用(组合物4a)的单一无色片状晶体。选择适合的晶体(0.28×0.18×0.09)mm³,并将其与巴拉东油(paratone oil)一起安装在Bruker APEX-II CCD衍射仪上的尼龙环上。在数据收集期间,使晶体保持在T=173(2)K。使用Olex2(Dolomanov等人,2009),通过XT(Sheldrick,2015)结构求解程序,使用本征相求解方法对结构进行求解。使用最小二乘最小化对模型进行XL版本(Sheldrick,2008)改善。

[0603] 晶体数据。 $C_{65}H_{72}Cl_2F_2N_8O_{15}$, $M_r = 1314.20$, 三斜晶系, $P1(No.1)$, $a = 11.5683(10) \text{ \AA}$, $b = 11.6705(10) \text{ \AA}$, $c = 13.9593(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 68.1780(10)^\circ$, $\beta = 69.4150(10)^\circ$, $\gamma = 87.7760(10)^\circ$, $V = 1628.7(2) \text{ \AA}^3$, $T = 173(2) \text{ K}$, $Z = 1$, $Z' = 1$, μ

(MoK_α) = 0.178, 测量到26758次反射, 11949次唯一反射 ($R_{\text{int}} = 0.0528$) 用于所有计算。最终的 wR_2 为 0.2465 (所有数据), 并且 R_1 为 0.0835 ($I > 2(I)$)。p

[0604] 表6-2: 组合物4A的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

U_{eq} 定义为正交 U_{ij} 的迹线的 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)
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)

[0605]

[0606]

原子	x	y	z	U_{eq}
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)
C3A	12216 (10)	797 (10)	3464 (8)	56 (2)

[0607]

原子	x	y	z	U_{eq}
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)

[0608]	原子	x	y	z	U_{eq}
	C4S	3200 (30)	8270 (30)	2170 (30)	207 (12)
	C5S	4180 (20)	8430 (20)	990 (20)	162 (8)

[0609] 表6-3:各向异性位移参数($\times 10^4$)组合物4A。各向异性位移因子指数采用以下形式: $-2\pi^2[h^2a^{*2}\times U_{11}+\dots+2hka^*\times b^*\times U_{12}]$ \$

[0610]	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)

[0611]

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
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)
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)

[0612]

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
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)

[0613] 表6-3:组合物4A的键长(单位为Å)。

[0614]

原子	原子	长度/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)

原子	原子	长度/Å
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)

[0615]

原子	原子	长度/Å
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)
C11B	C3B	1.732 (10)
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)

原子	原子	长度/Å
C11A	C3A	1.714 (11)
F1A	C4A	1.336 (11)
O1A	C1A	1.216 (11)
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)

[0616]

原子	原子	长度/Å
C12S	C13T	1.39 (5)
C13S	C14S	1.70 (5)
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)

原子	原子	长度/Å
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)

[0617] 表6-4: 组合物4A的键角。

[0618]

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)

[0619]

原子	原子	原子	角度/°
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)
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	C11B	116.9 (7)
N2B	C3B	C4B	125.0 (8)
C4B	C3B	C11B	118.0 (7)

[0620]

原子	原子	原子	角度/°
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)
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)

[0621]

原子	原子	原子	角度/°
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	C11A	116.6 (7)
N2A	C3A	C4A	123.7 (9)
C4A	C3A	C11A	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)
C8A	C12A	C14A	123.0 (7)
C12A	C14A	C15A	110.2 (8)
C12A	C14A	C16A	109.8 (8)

[0622]

原子	原子	原子	角度/°
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)

[0623] 表6-5:组合物4A的氢分数原子坐标($\times 10^4$)和等效各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。
 U_{eq} 定义为正交 U_{ij} 的迹线的1/3。

[0624]

原子	x	y	z	U_{eq}
H5C	2738	5676	7079	75

[0625]

原子	x	y	z	U_{eq}
H8C	7257	4612	3523	74
H1C	5642	5286	5648	49
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

[0626]

原子	x	y	z	U_{eq}
H15E	9817	6386	3737	106
H15F	8738	6107	3360	106
H15G	10127	6543	2480	106
H16E	8174	3966	4816	96
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

[0627]

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

[0628] 表6-4:组合物4A的氢键信息。

[0629]

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

[0630] —

[0631] ¹-1+x,+y,+z;²+x,1+y,+z;³1+x,+y,+z

[0632] 表6-5:组合物4A中未完全占有的所有原子的原子占有率。

[0633]

原子	占有率
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

[0634]

原子	占有率
C13T	0.5
H13I	0.5
H13J	0.5
H14D	0.5
H14E	0.5
H14F	0.5
H14G	0.5

[0635] 前述内容仅是本发明的说明,并不旨在将本发明限制为所披露的用途。对于本领域技术人员来说是常规的变化和改变旨在落入由所附权利要求限定的本发明的范围和性质内。所有提及的参考文献、专利、申请和出版物均通过引用全文并入本文,就如同在此书写一样。

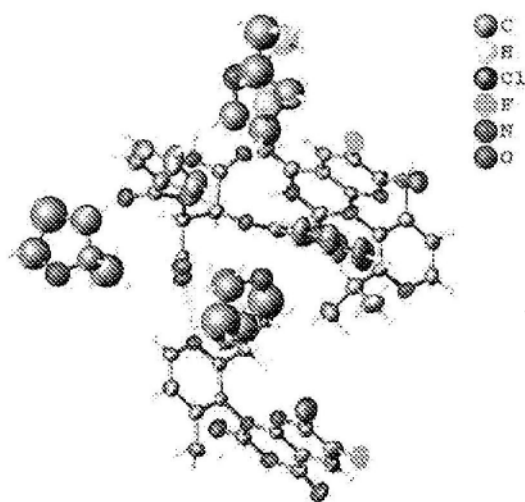


图1

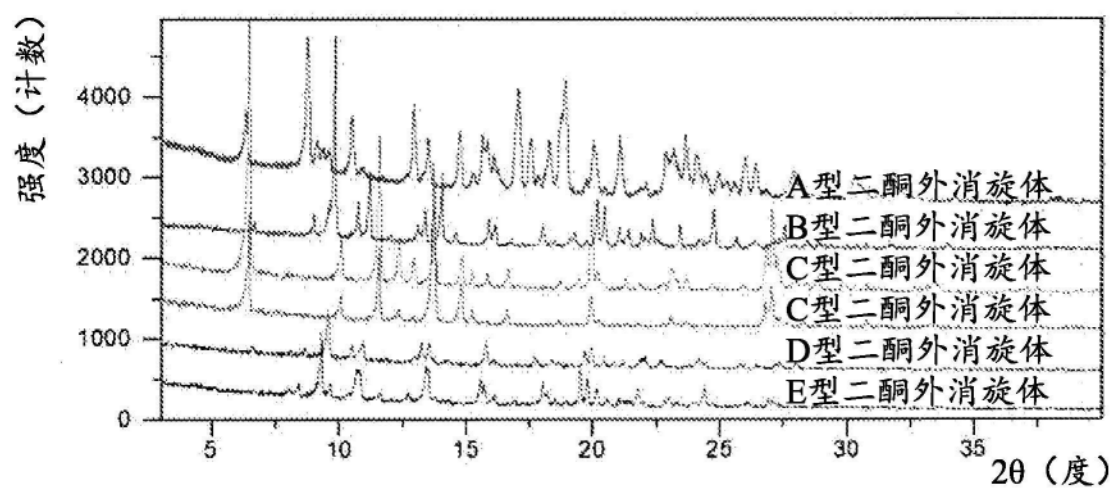
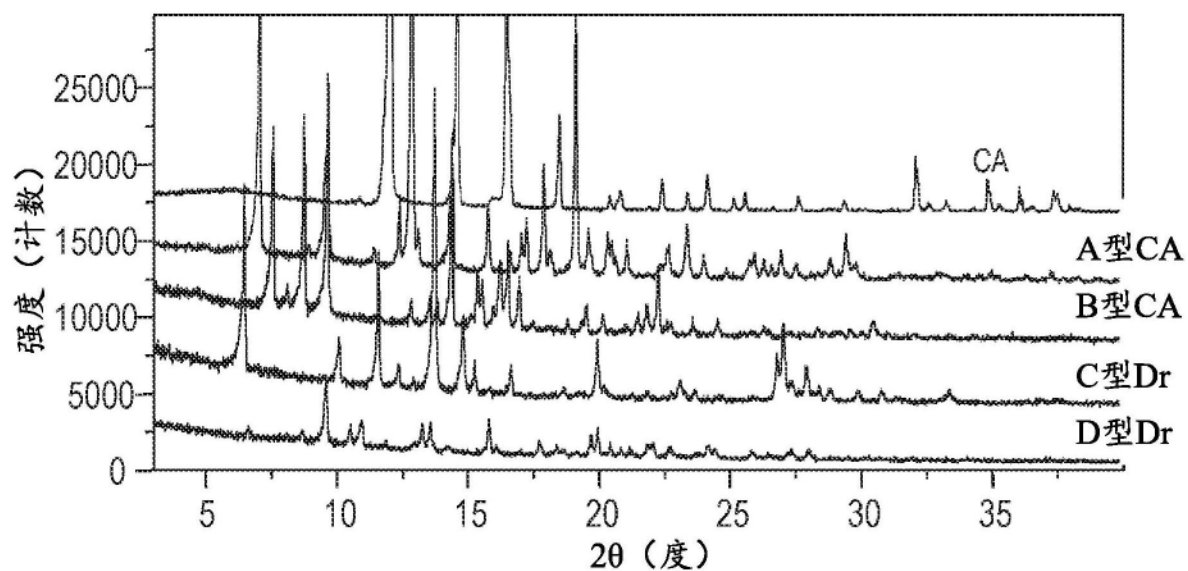


图2-1



CA = (1S)-(-)-樟脑酸

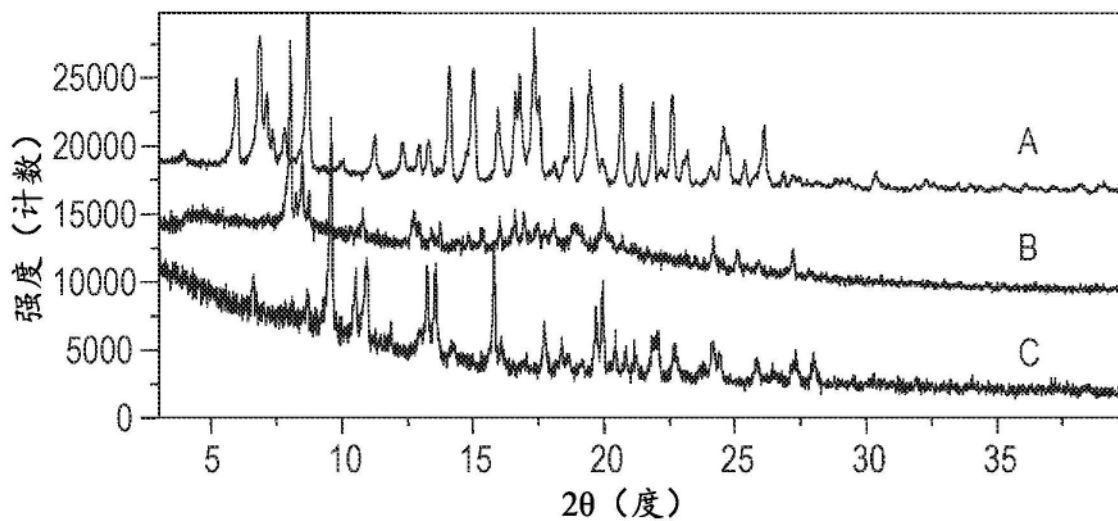
A型CA = A型(1S)-(-)-樟脑酸

B型CA = B型(1S)-(-)-樟脑酸共晶体

C型Dr = C型二酮外消旋体

D型Dr = D型二酮外消旋体

图2-2



A = (+)-2, 3-二苯甲酰基-D-酒石酸

B = (+)-2, 3-二苯甲酰基-D-酒石酸共晶体

C = D型二酮外消旋体

图2-3

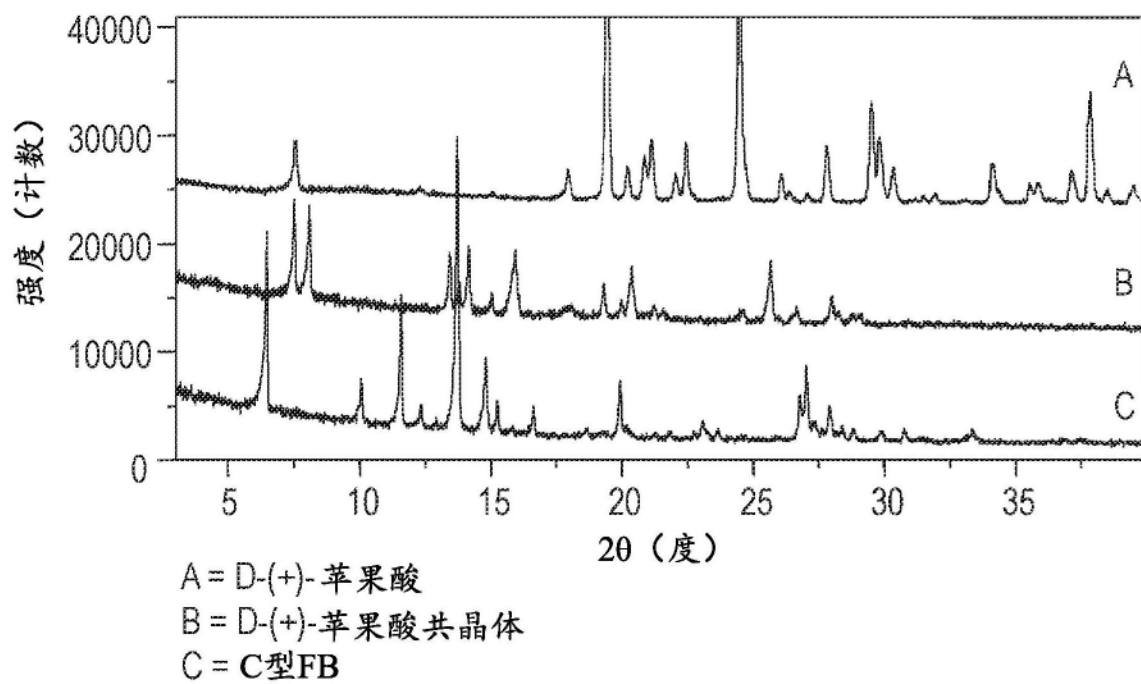


图2-4

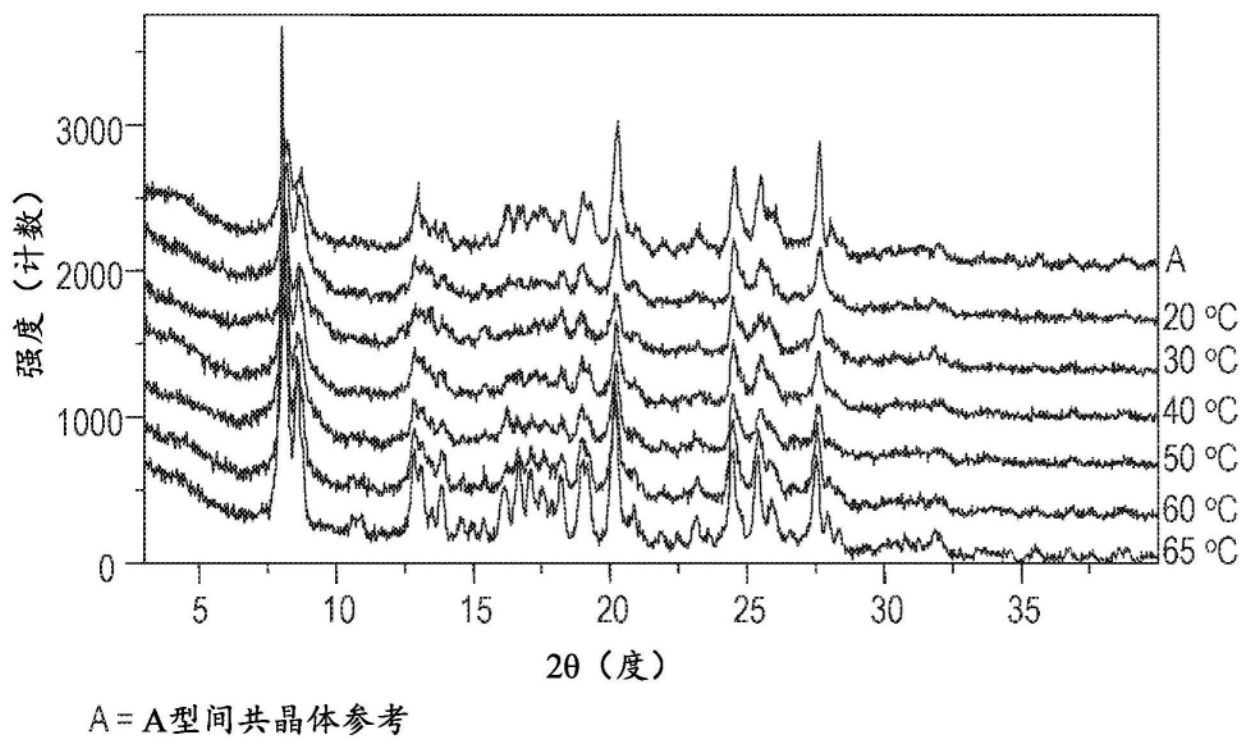


图2-5

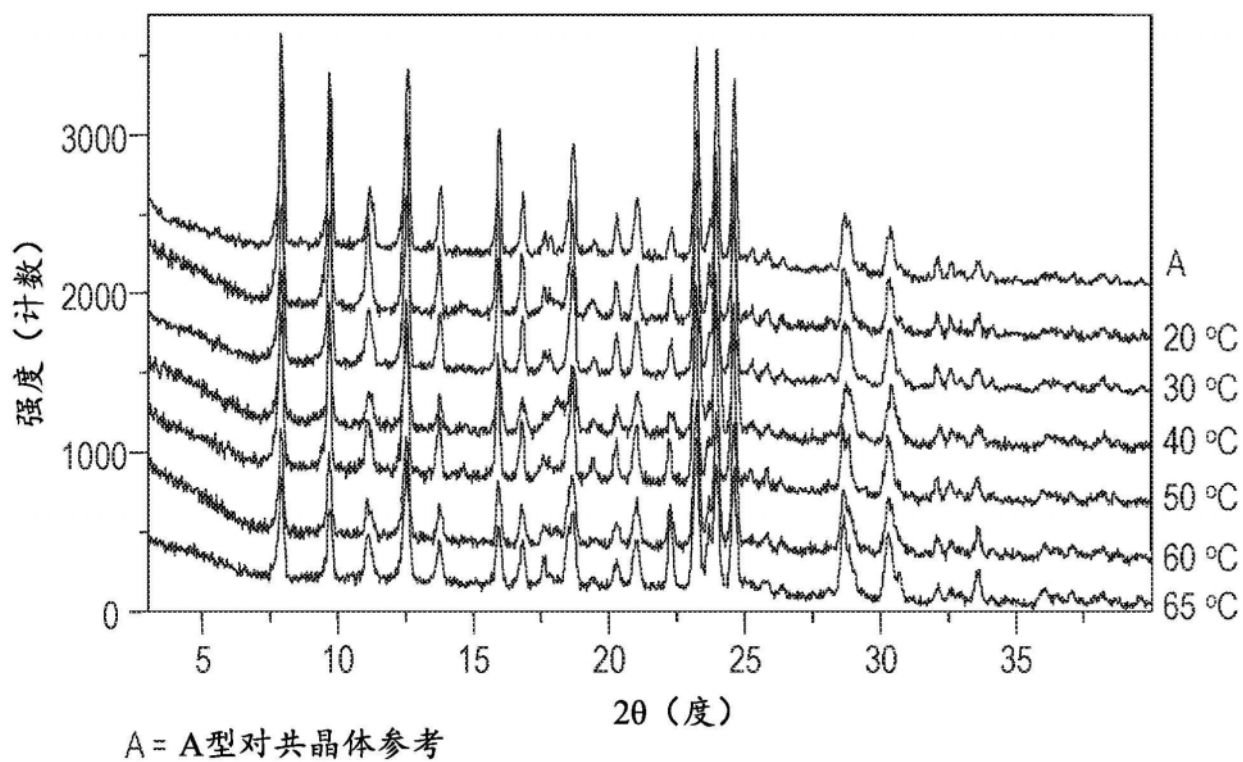


图2-6

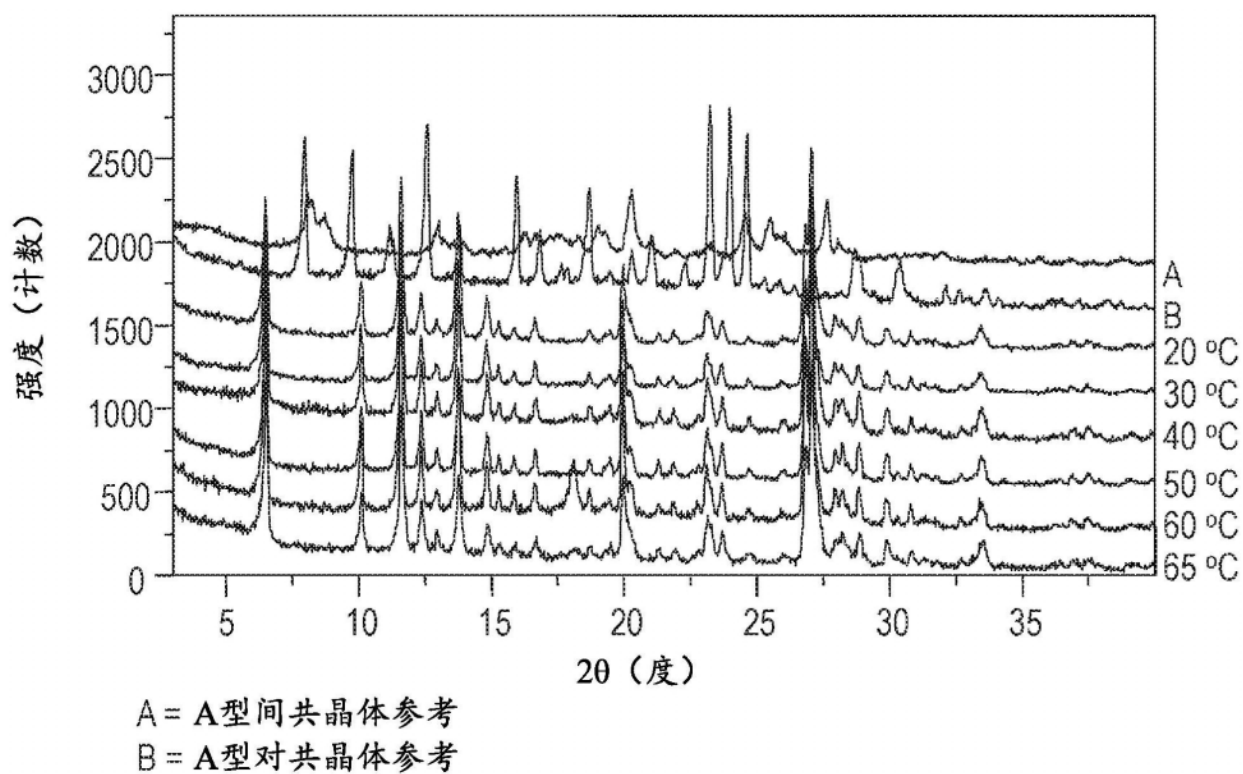


图2-7

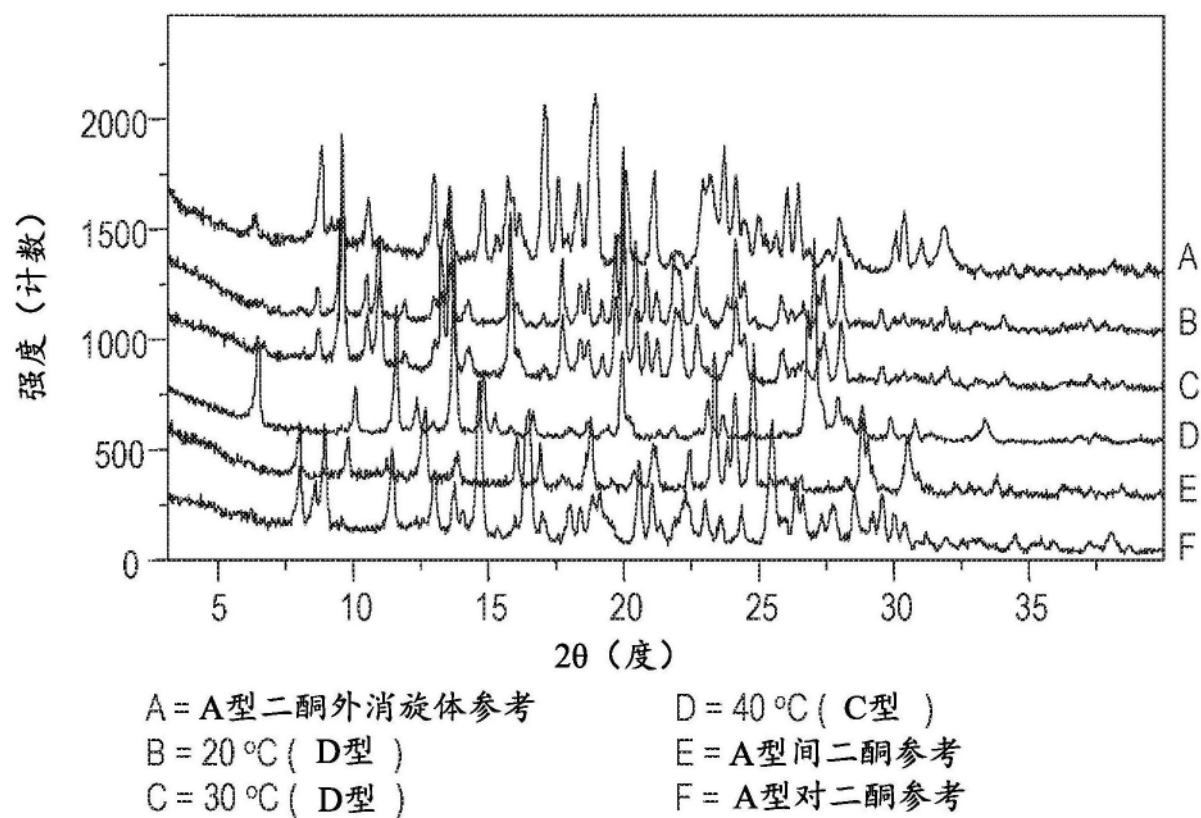


图2-8

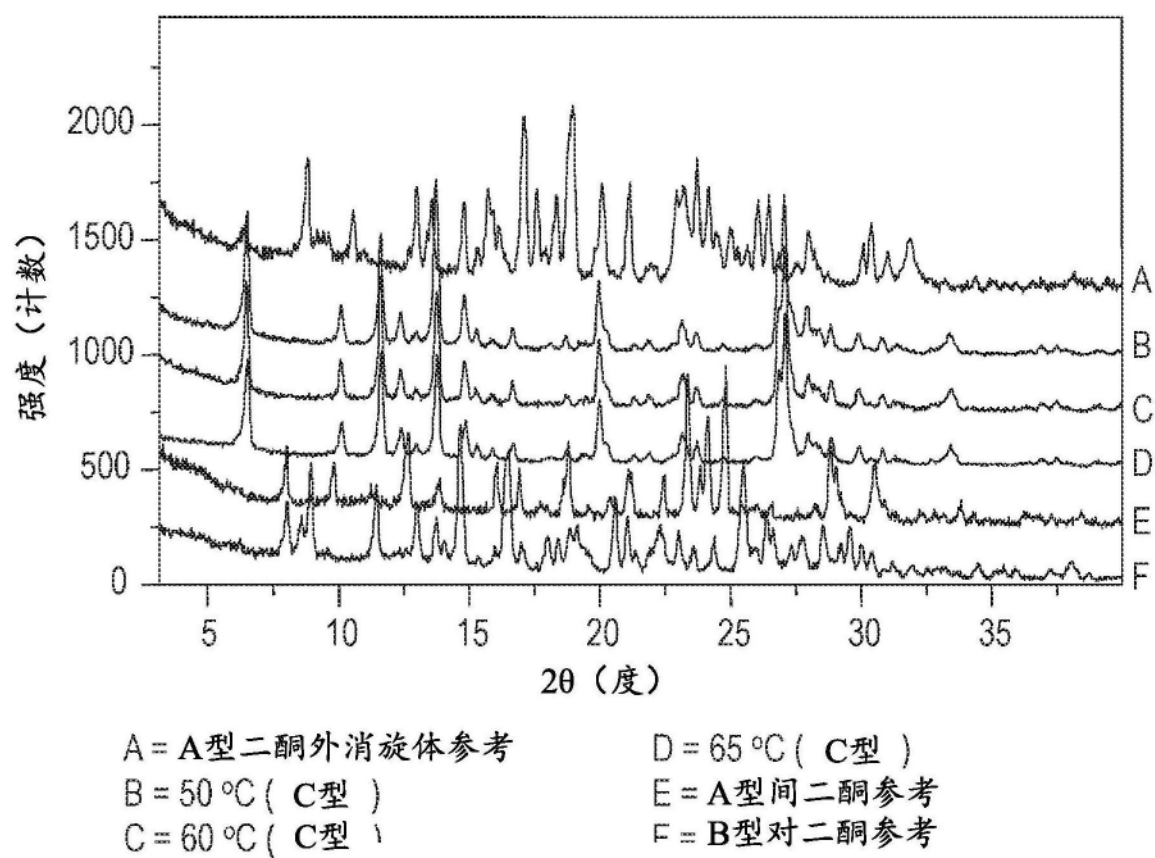


图2-9

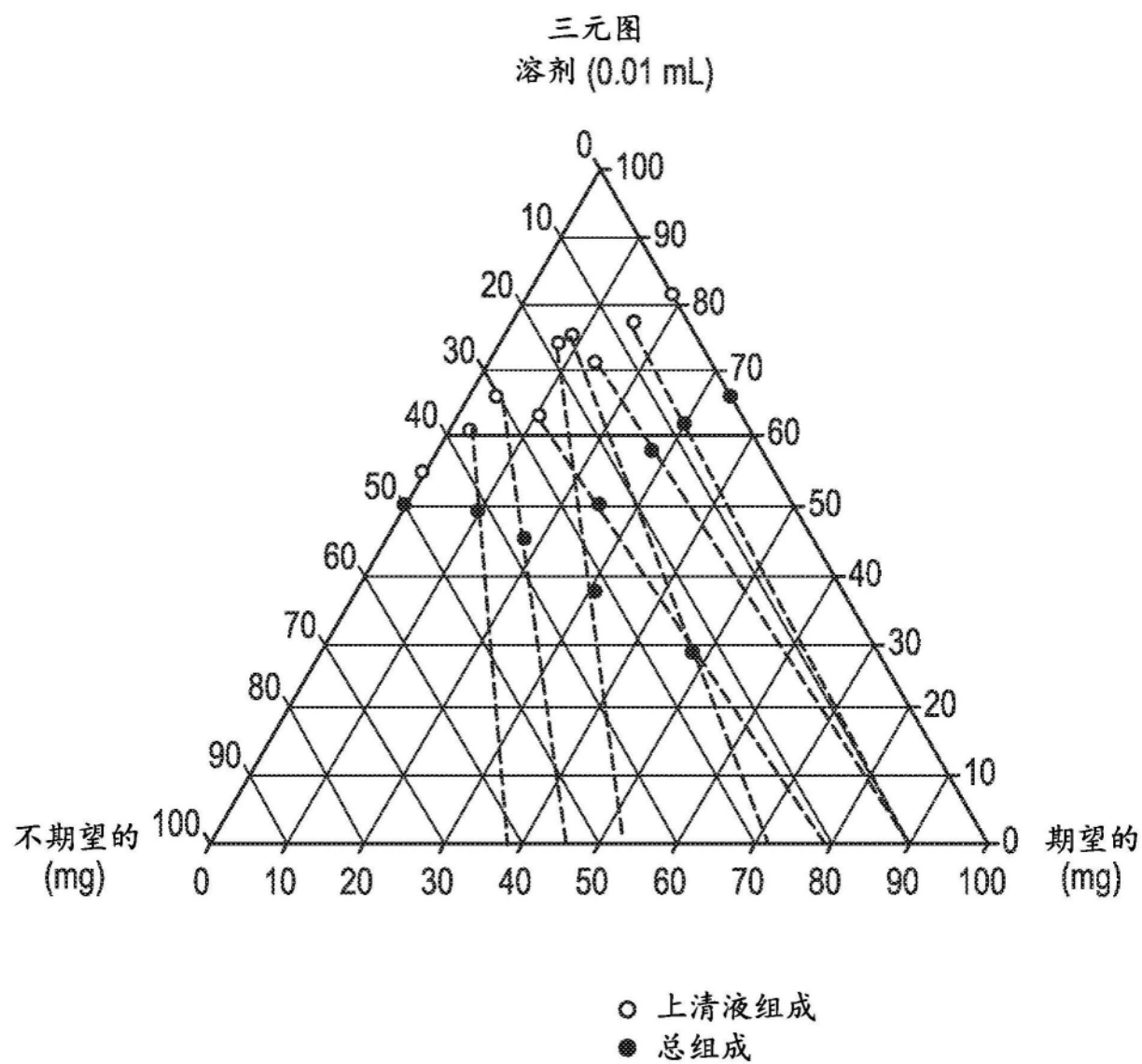


图2-10

三元图

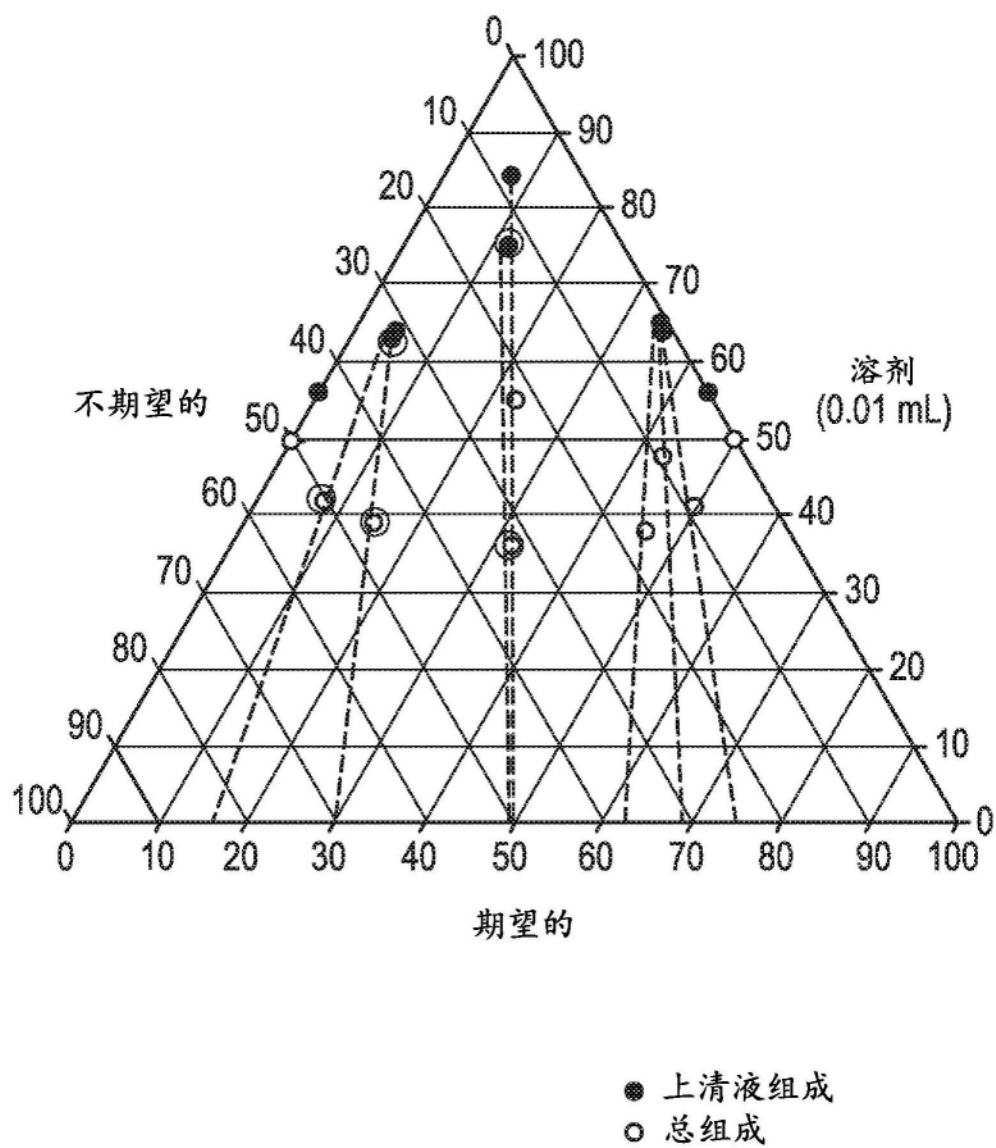


图2-11

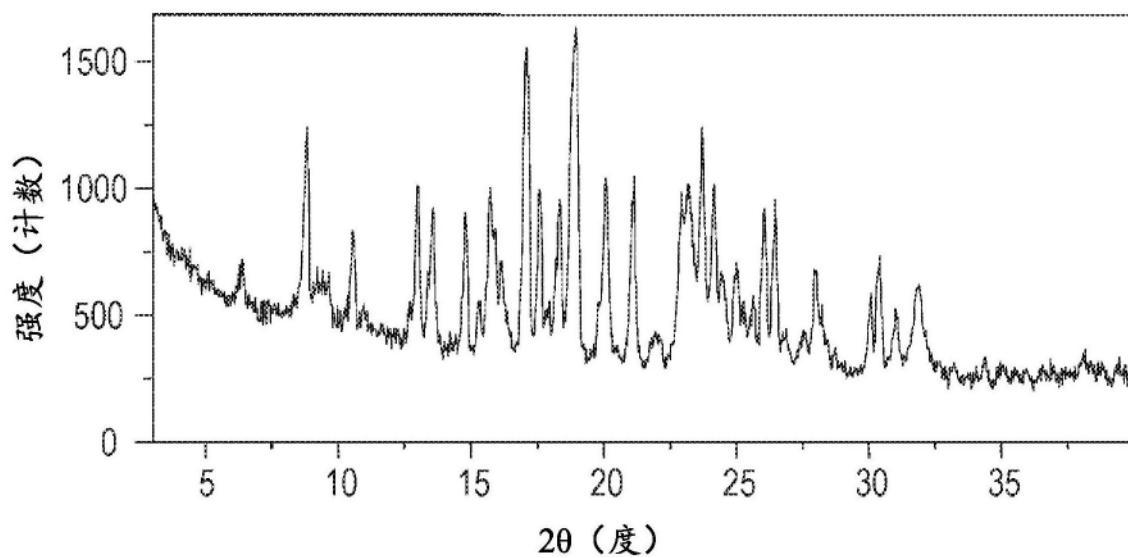


图3-1

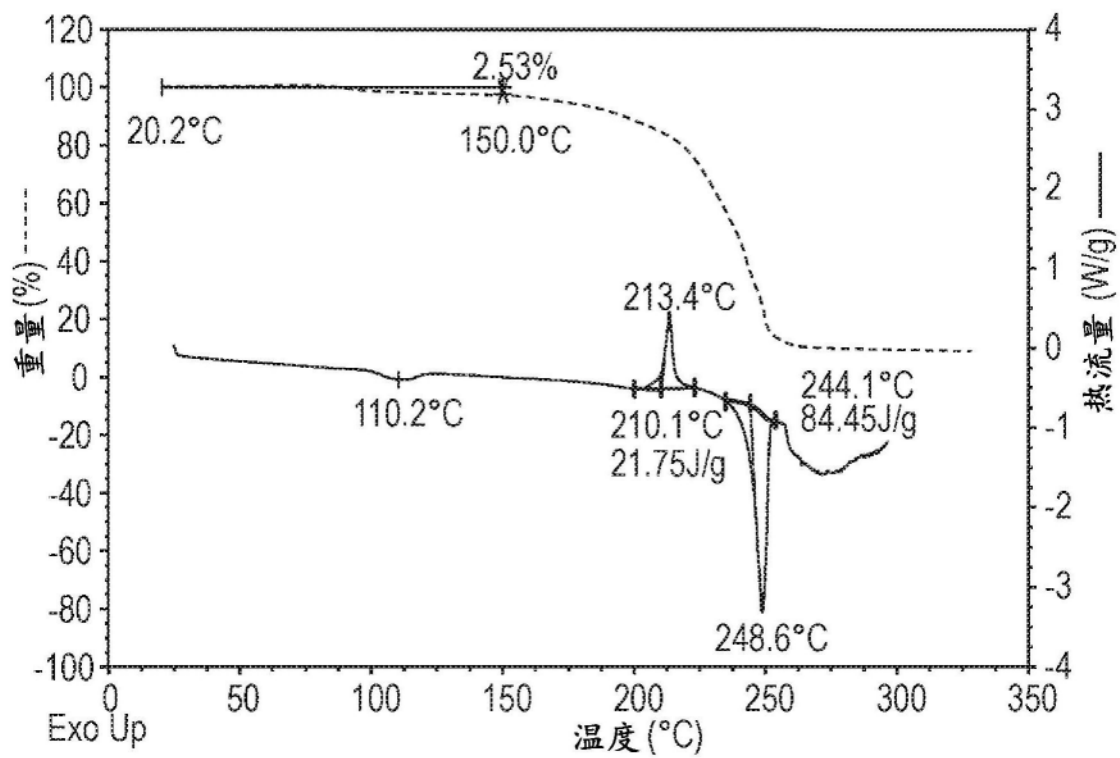


图3-2

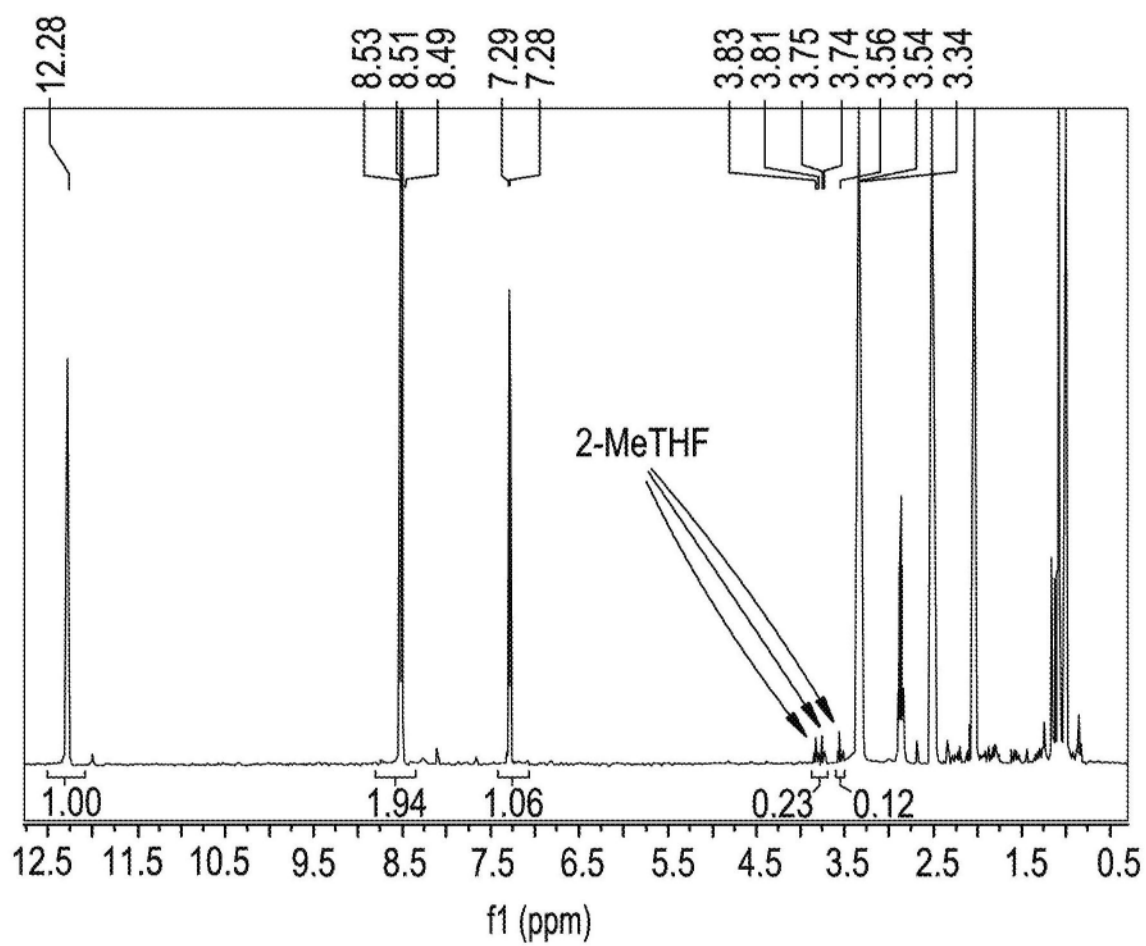


图3-3

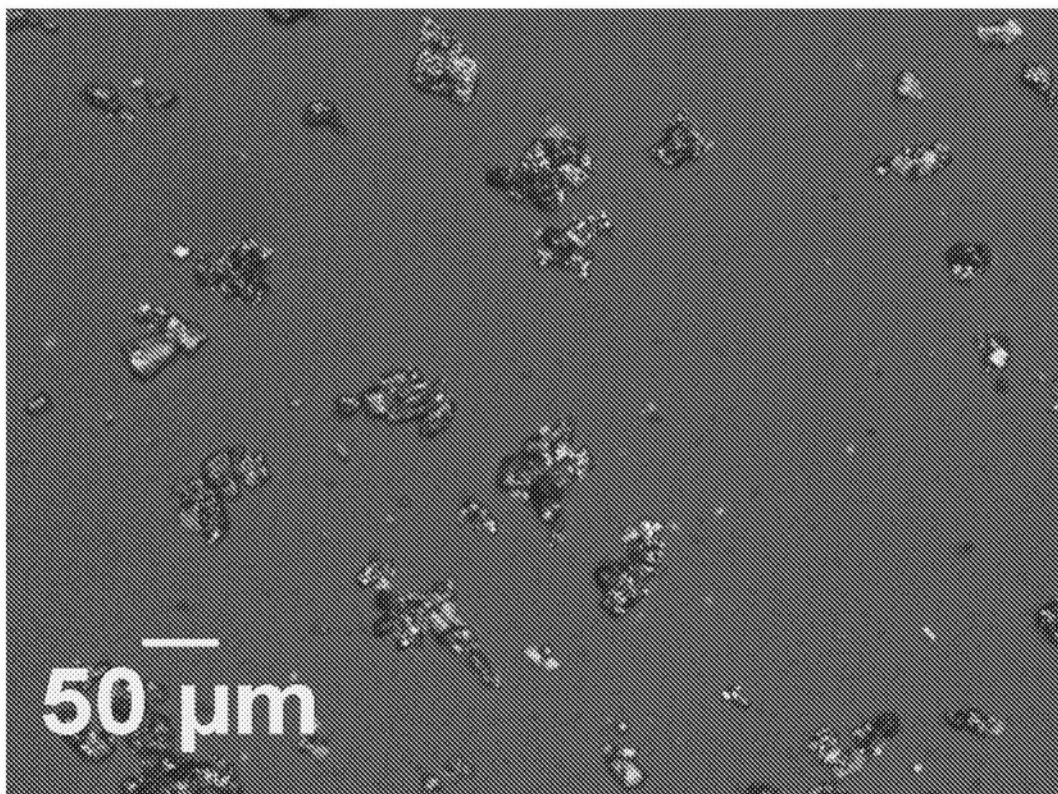


图3-4

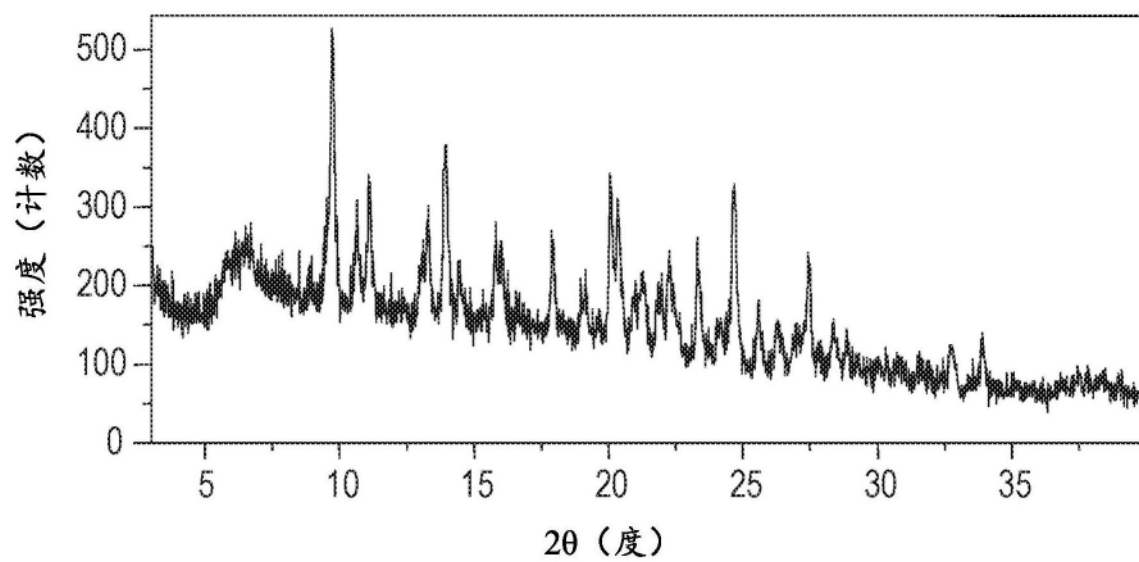


图3-5

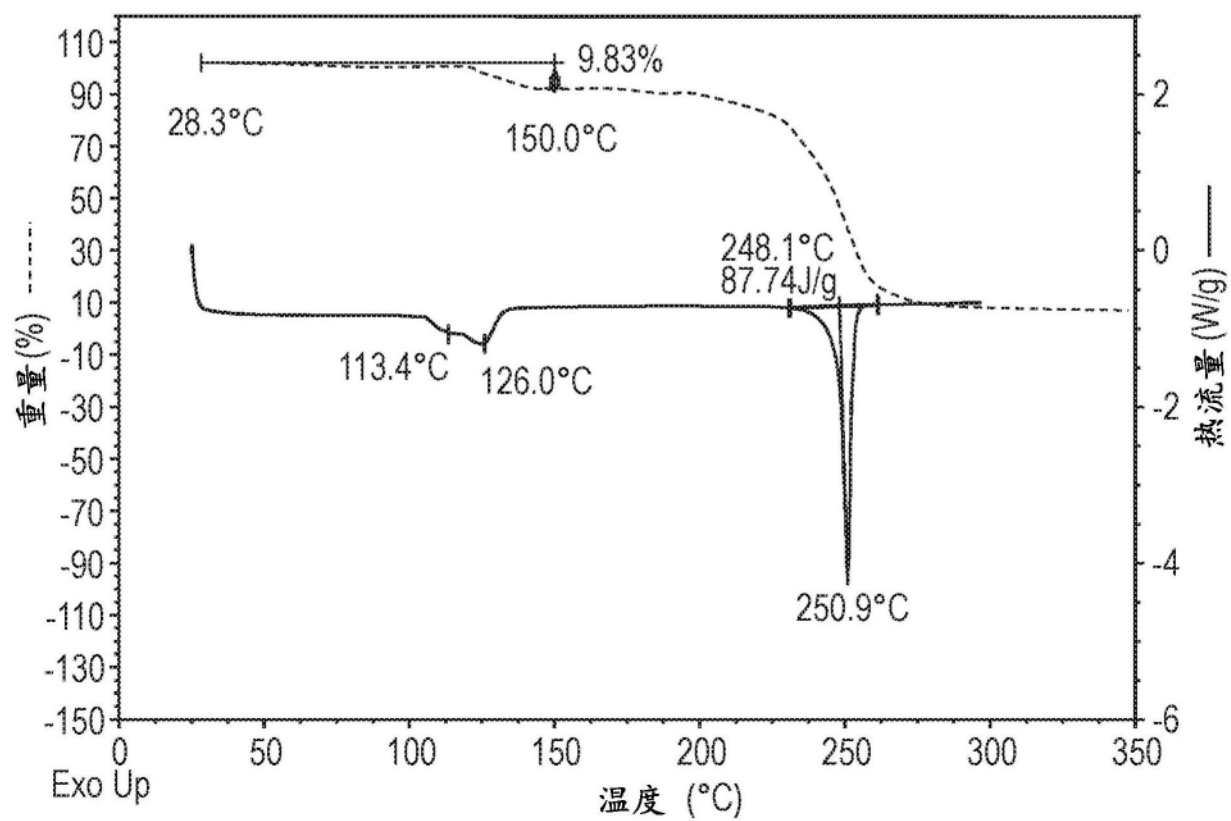


图3-6

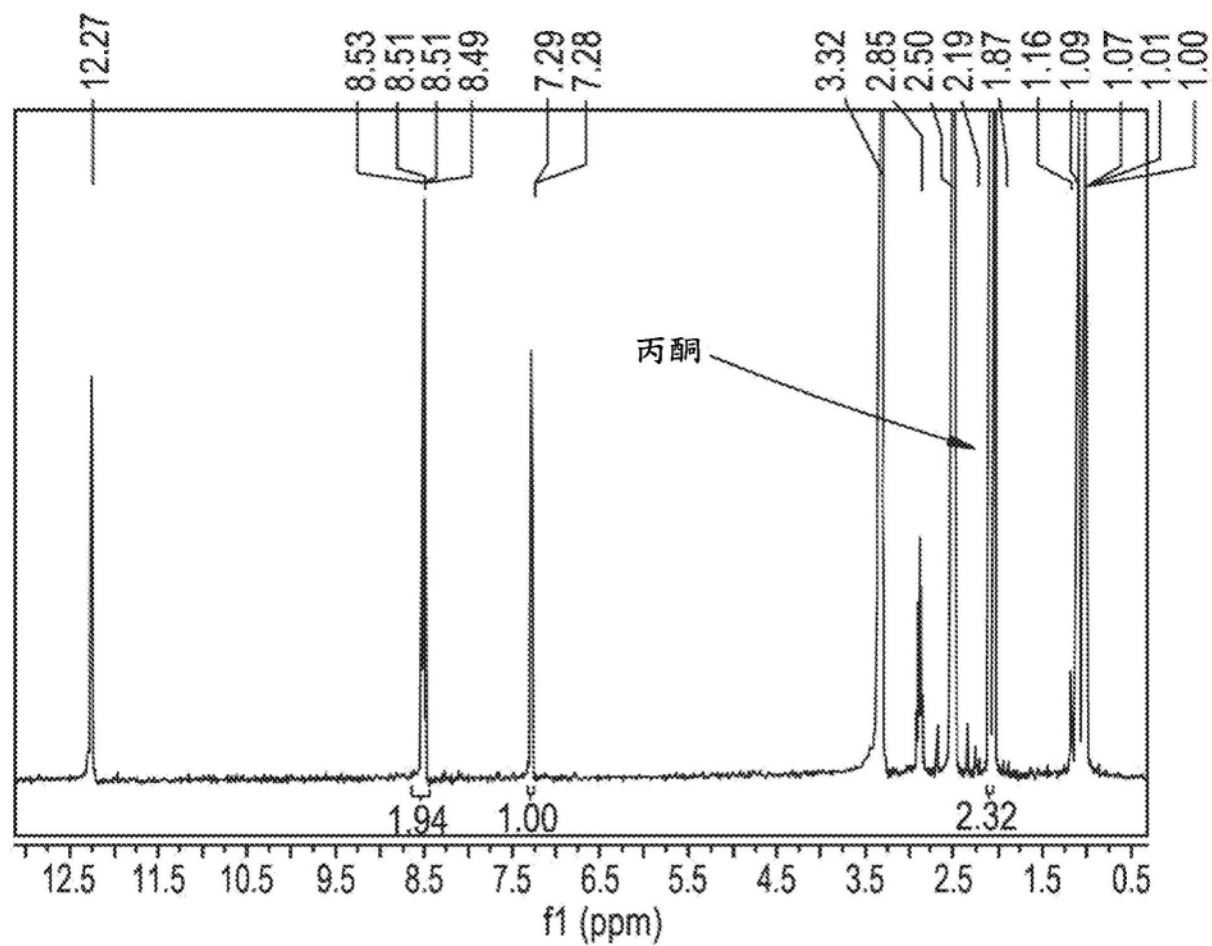


图3-7

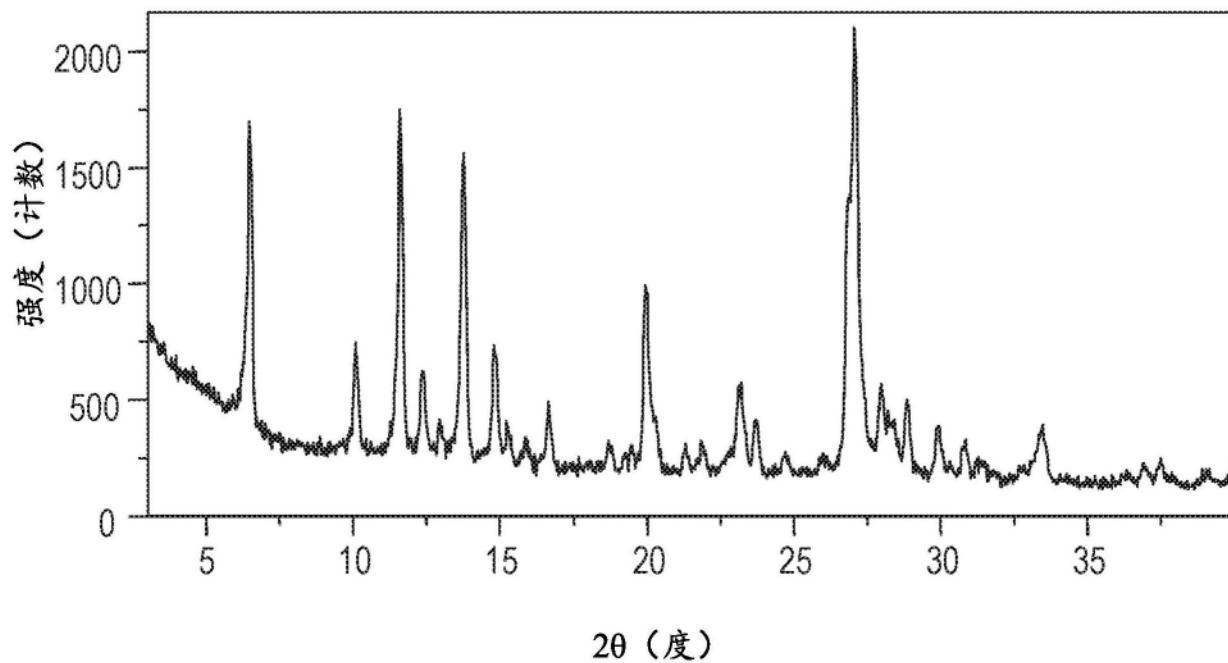


图3-8

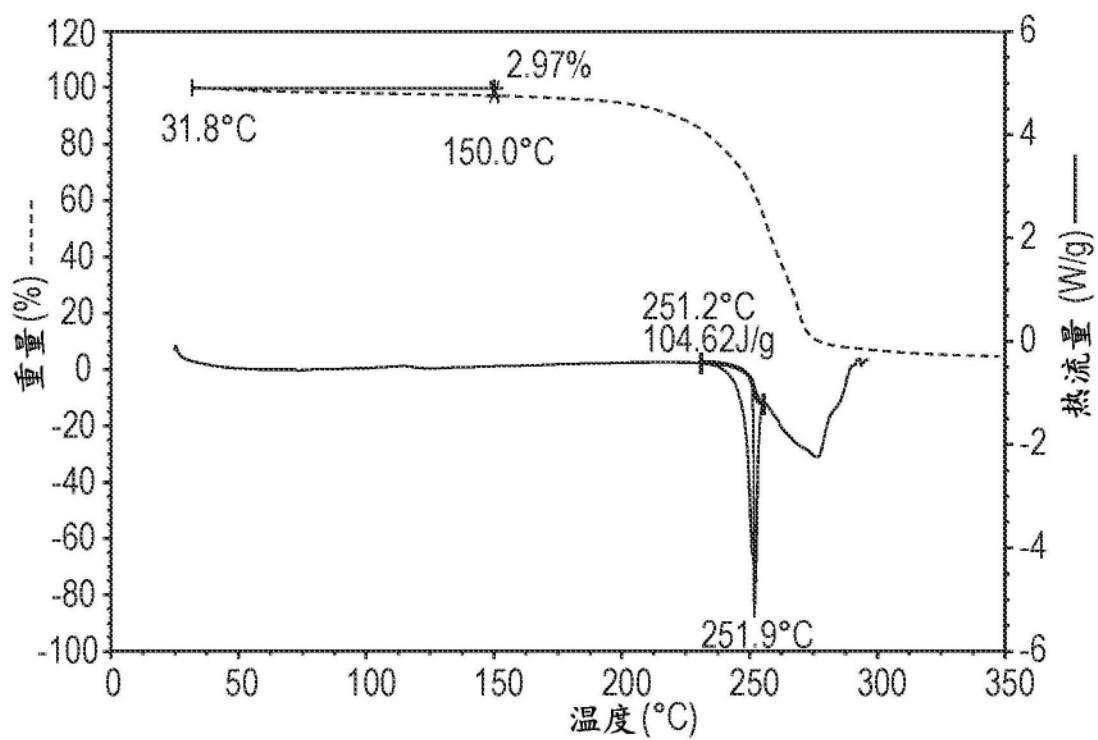


图3-9

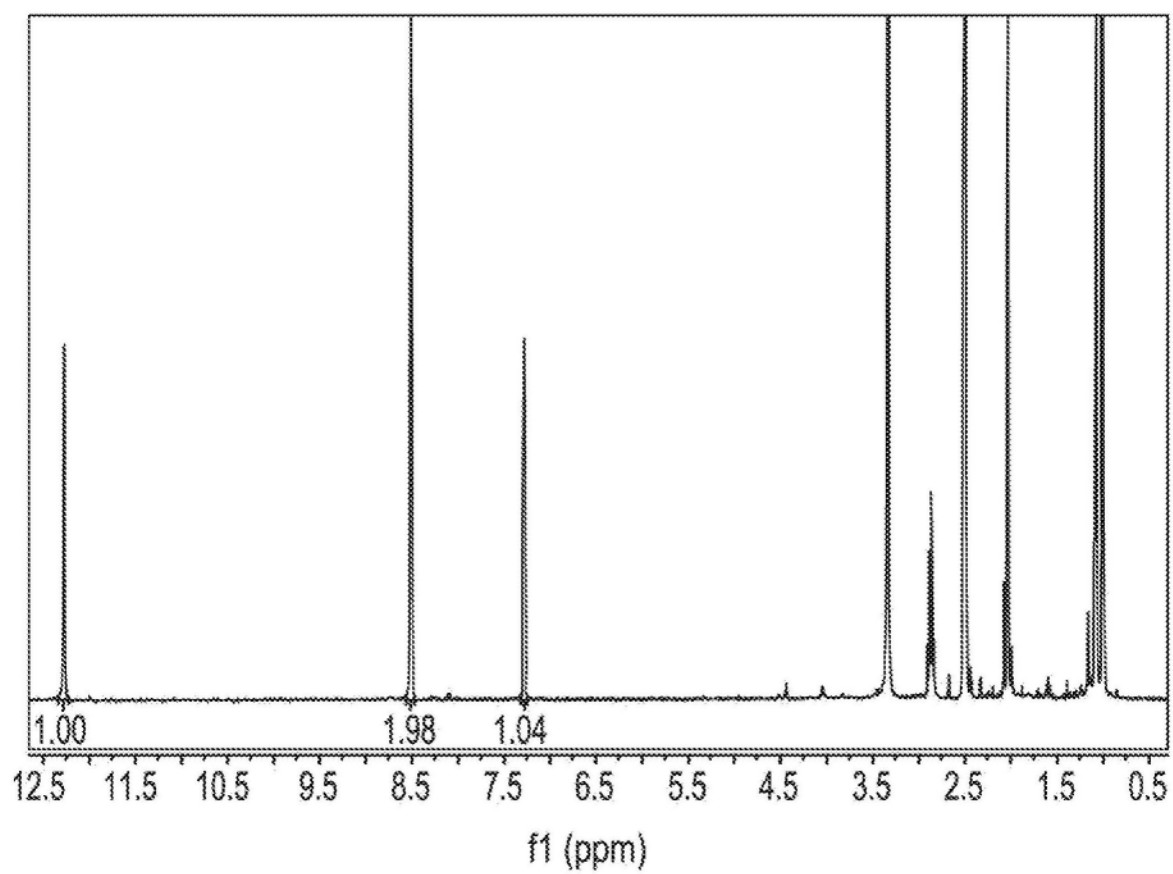


图3-10

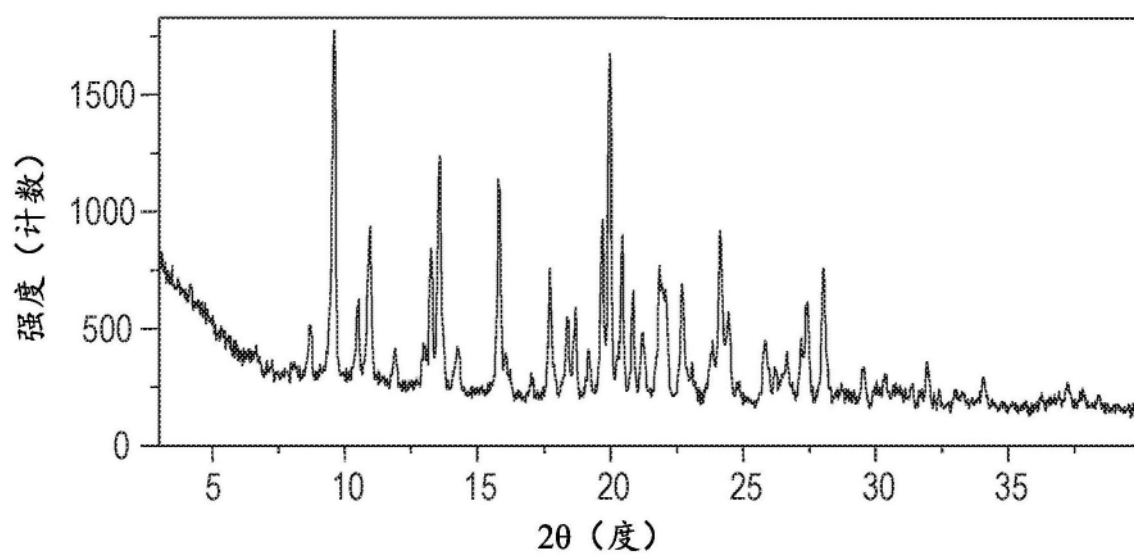


图3-11

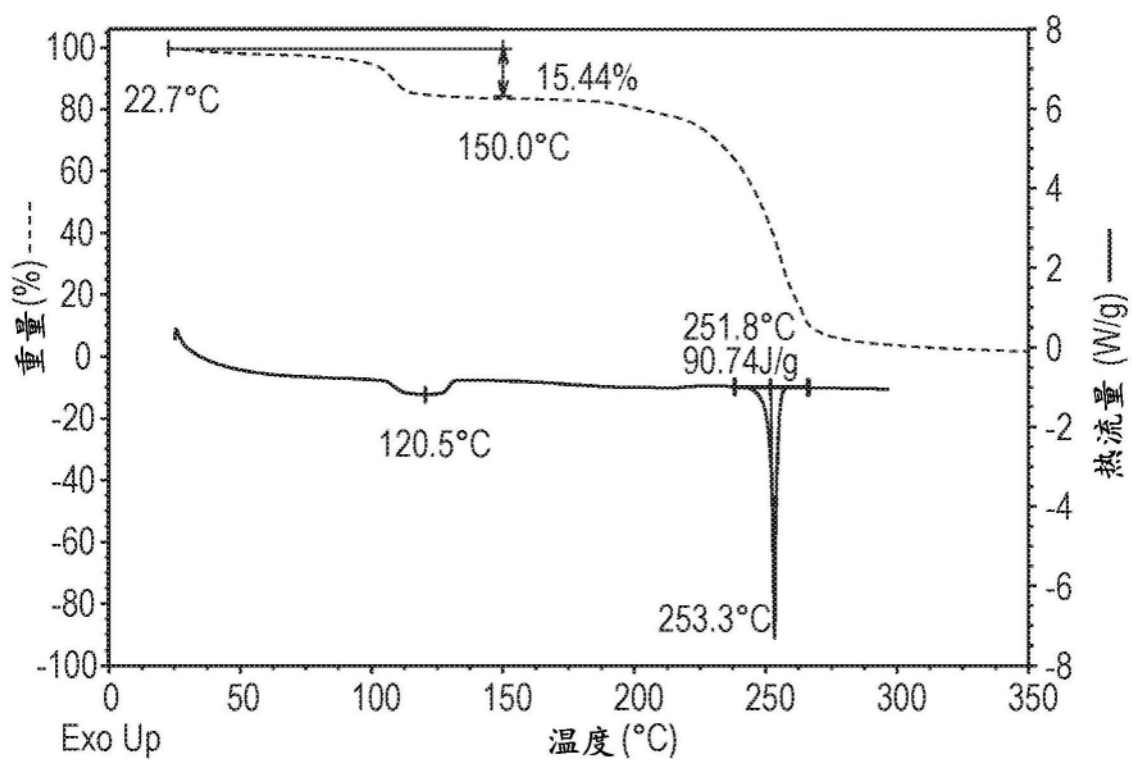


图3-12

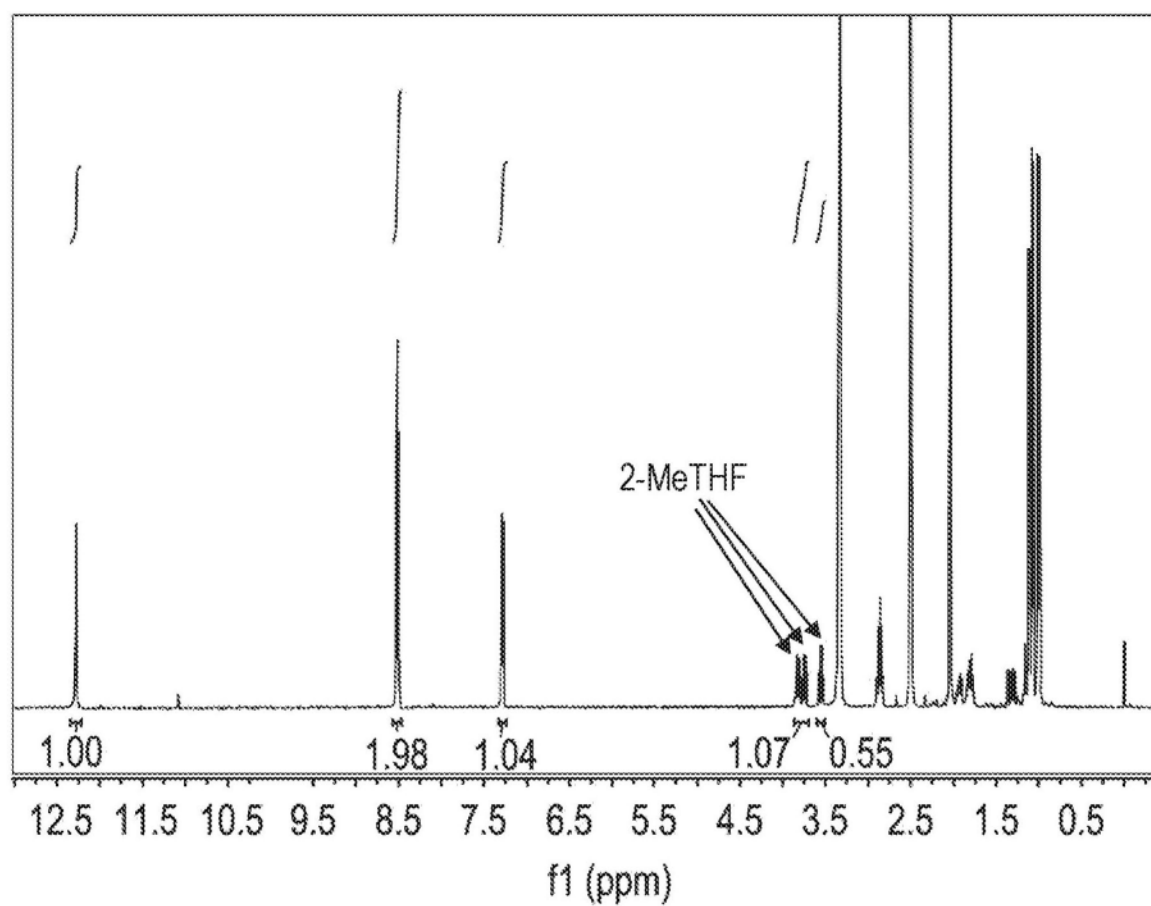


图3-13

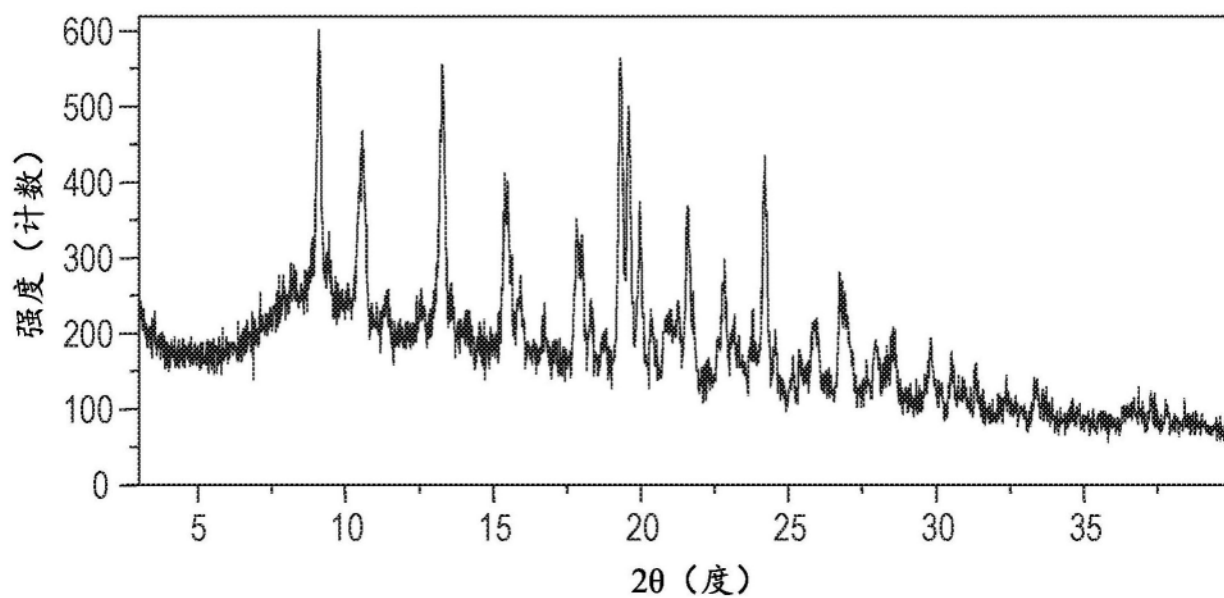


图3-14

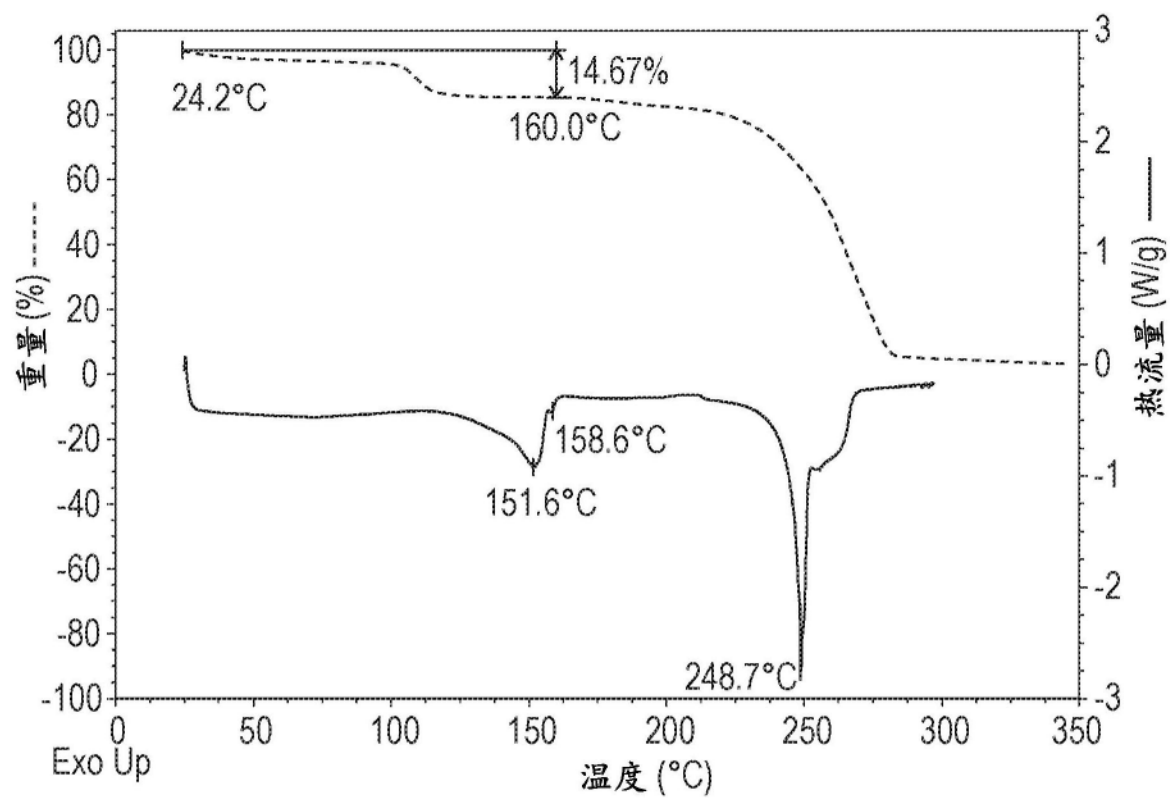


图3-15

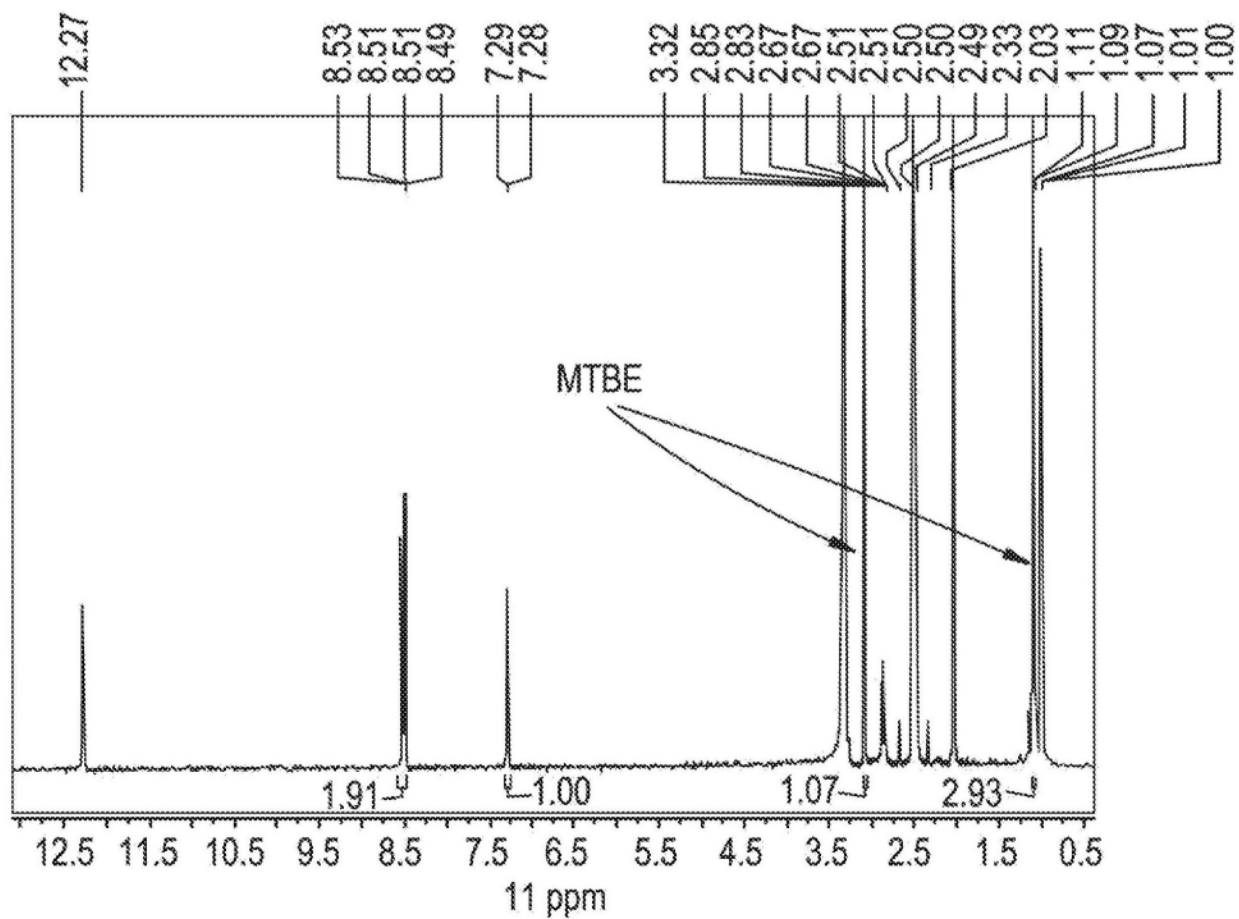


图3-16

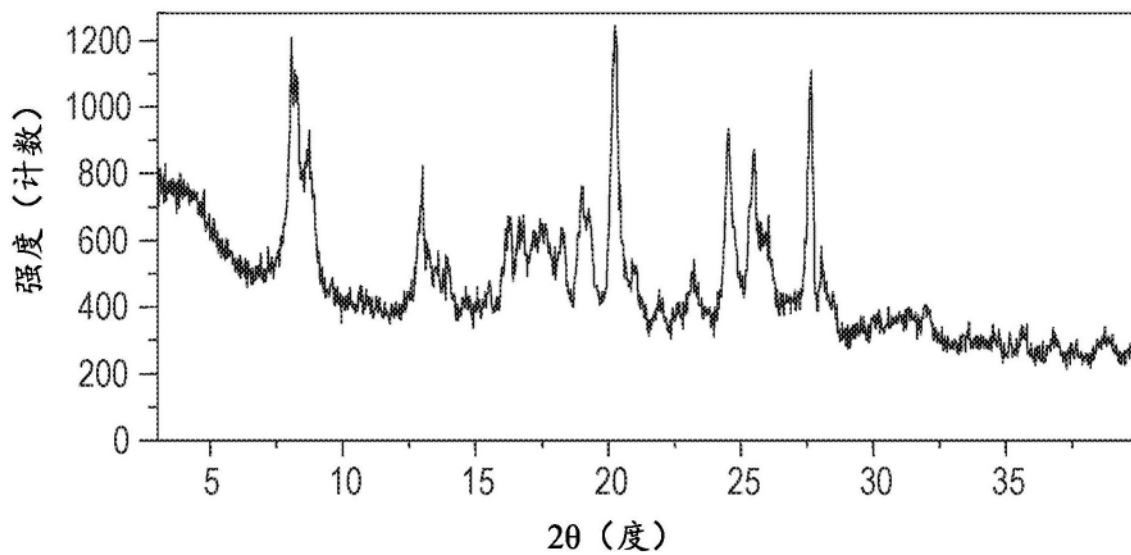


图3-17

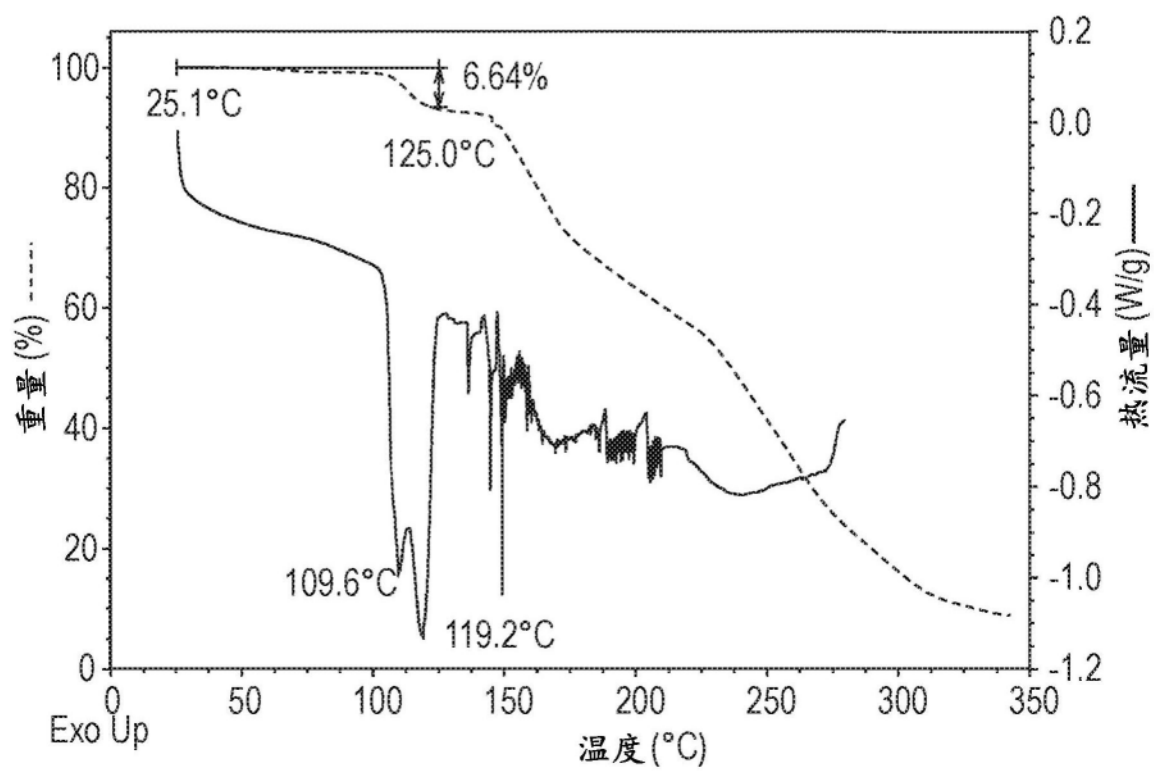


图3-18

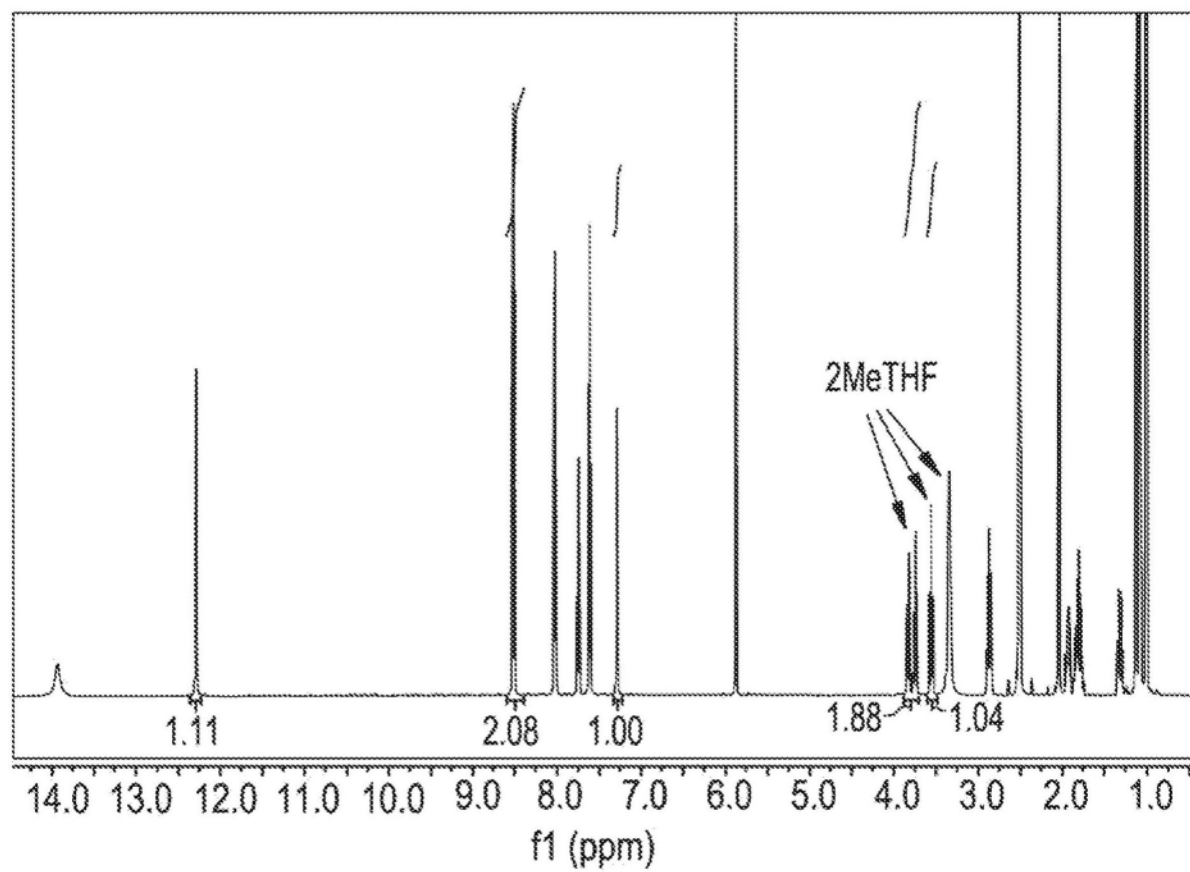


图3-19

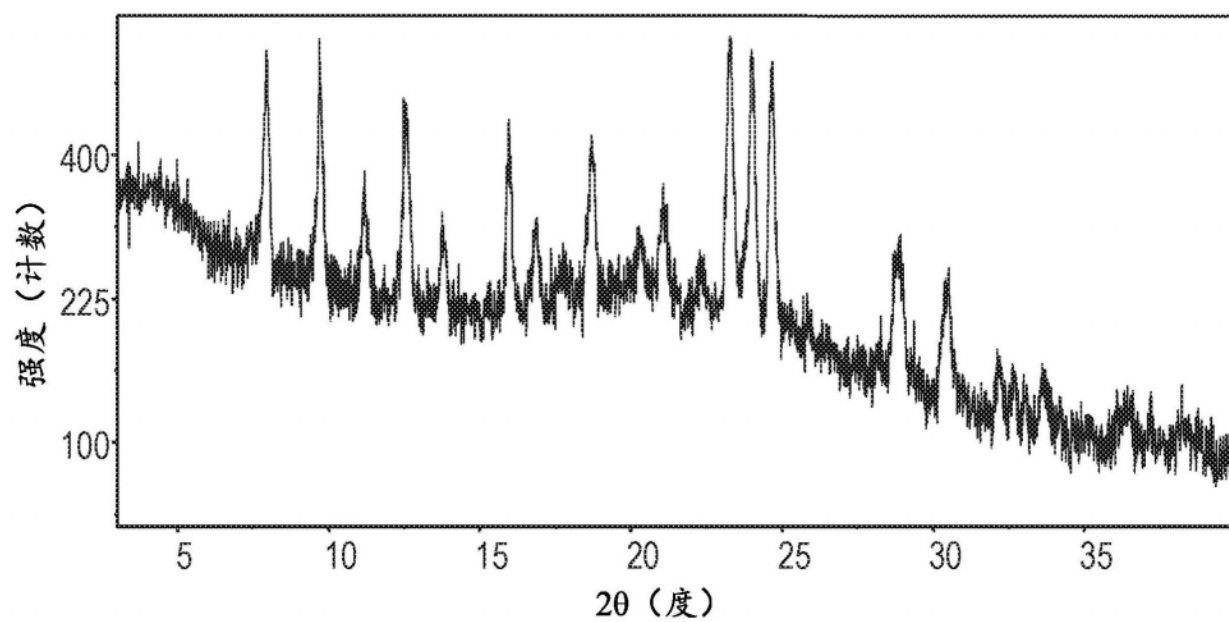


图3-20

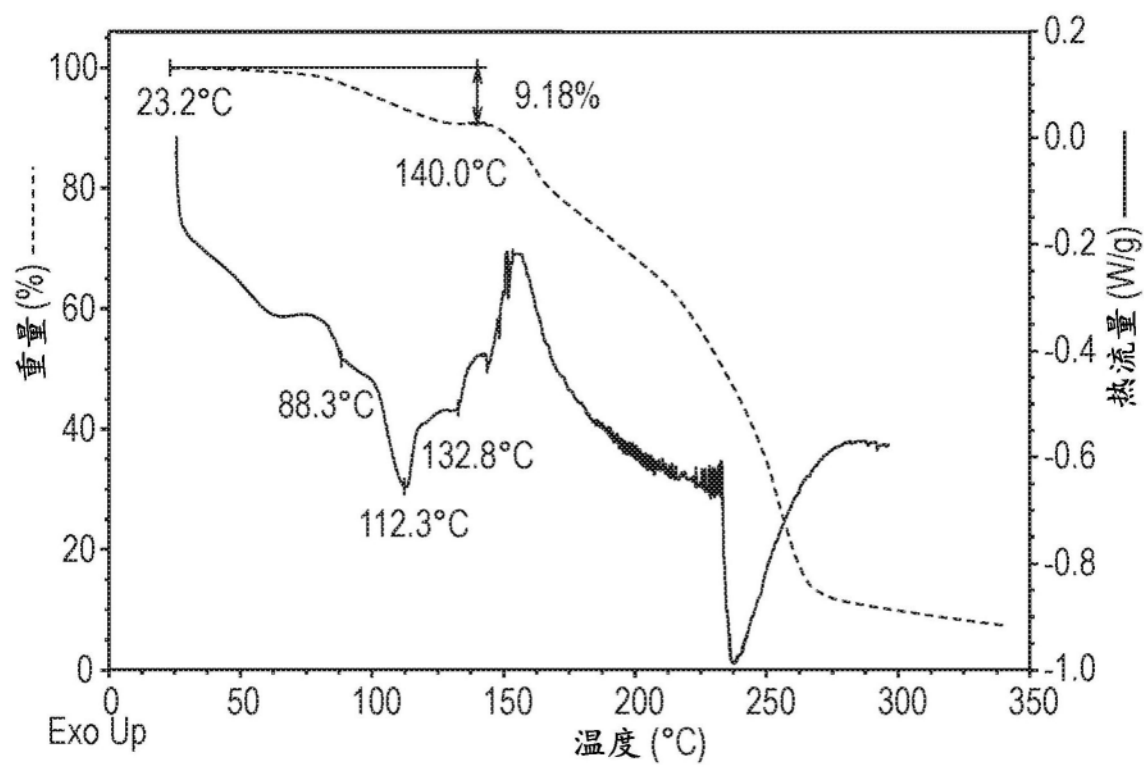


图3-21

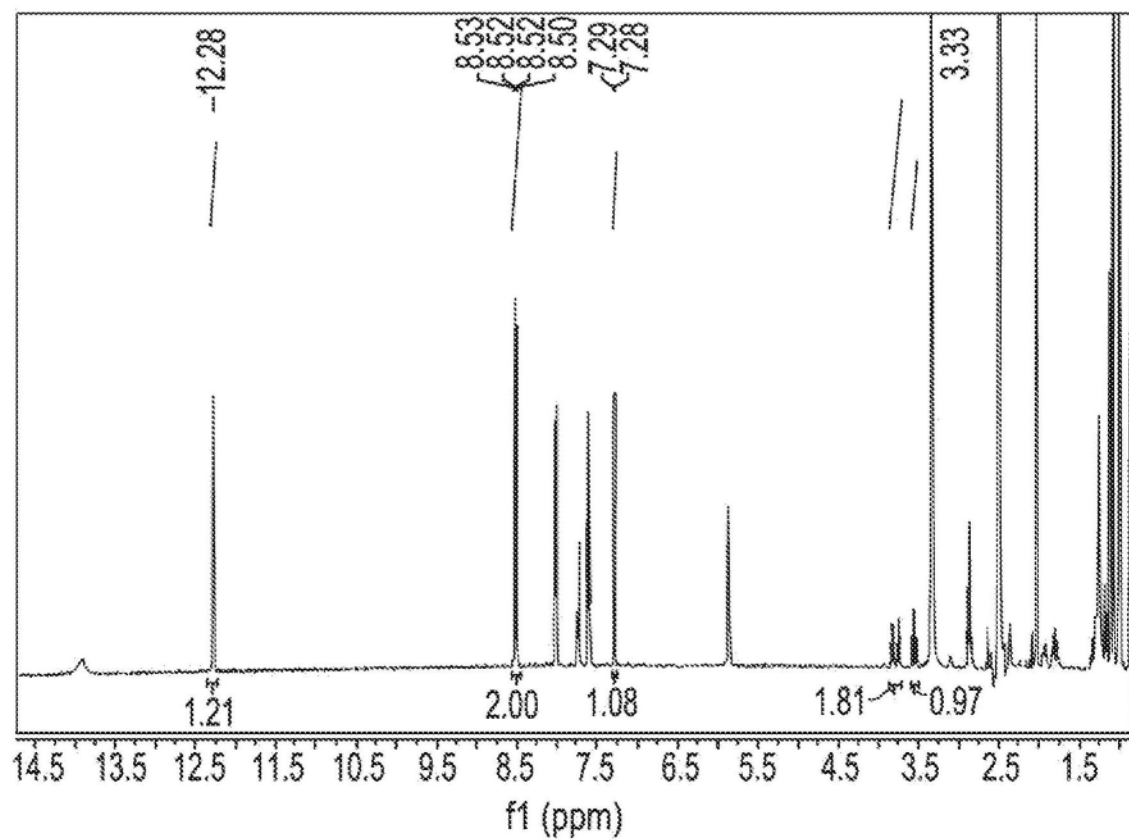


图3-22

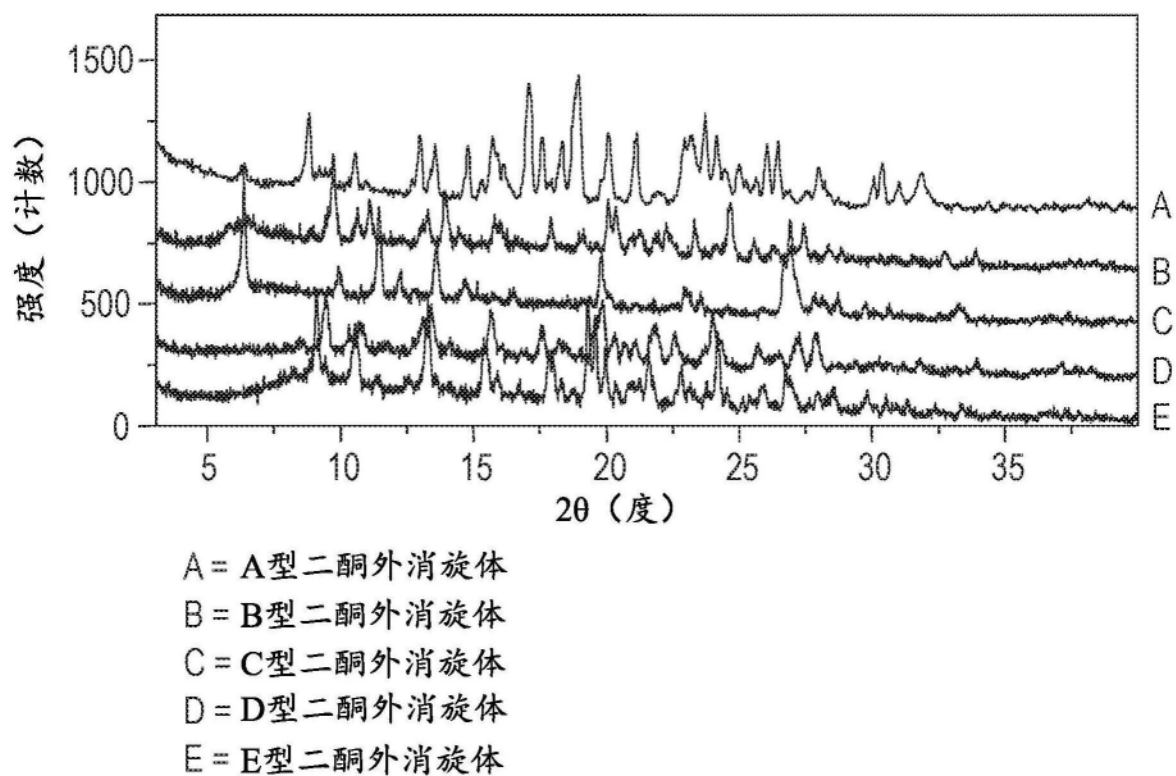


图3-23

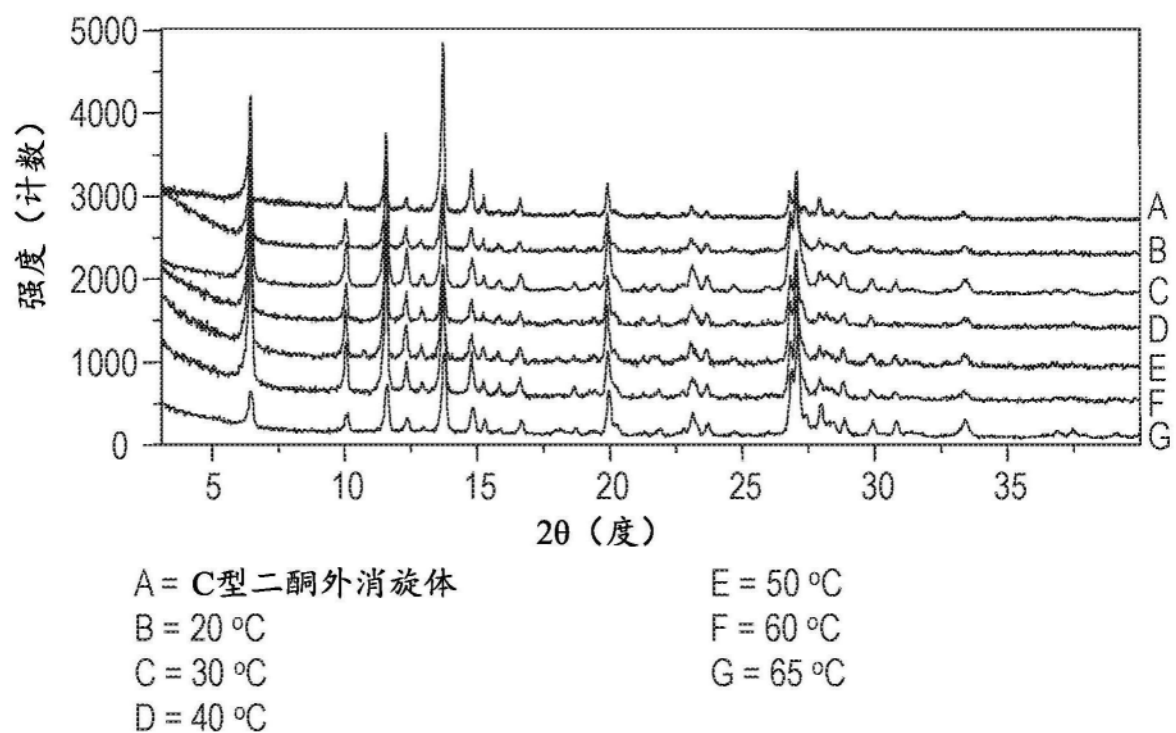


图3-24

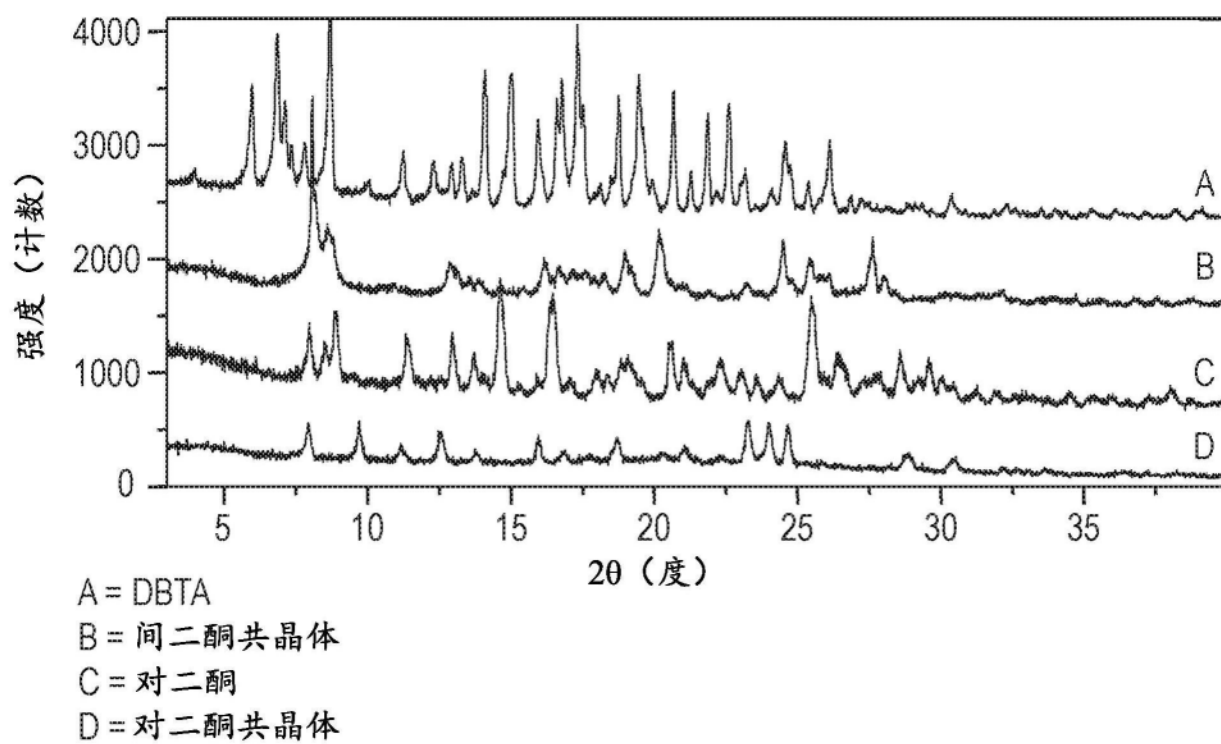


图3-25

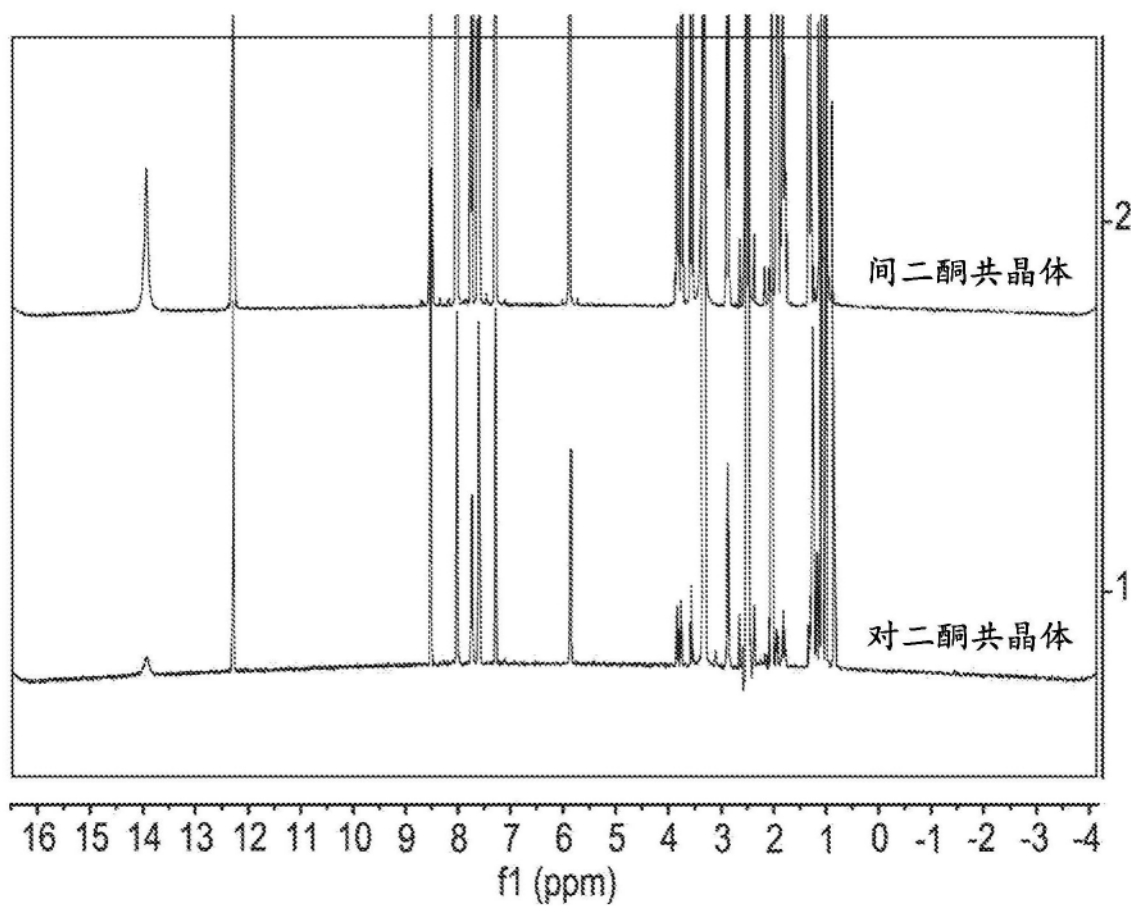


图3-26

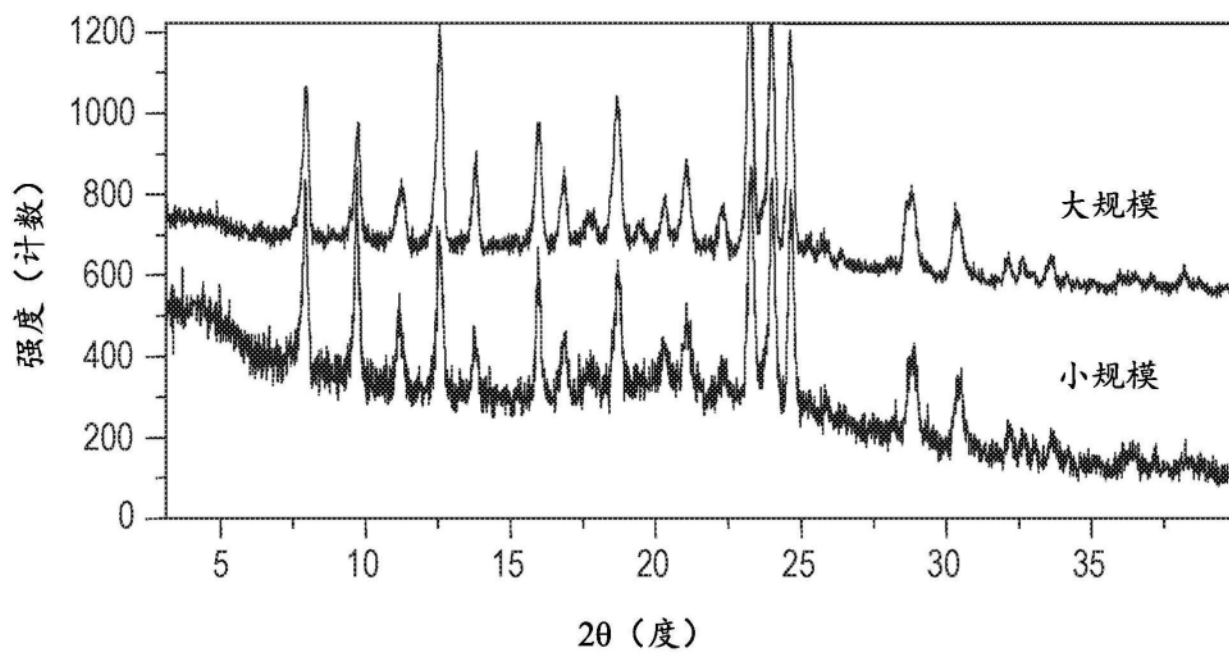


图3-27

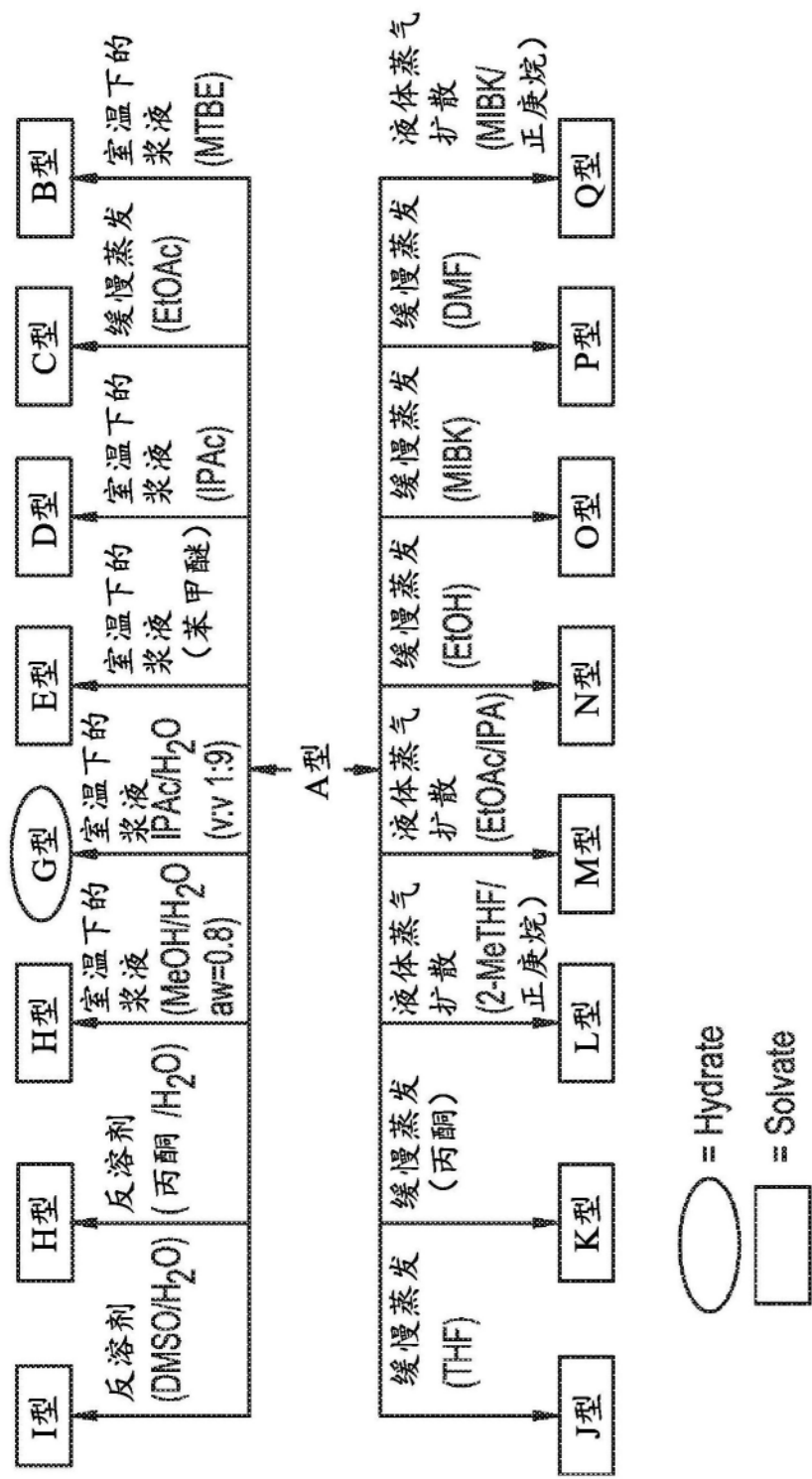


图4-1

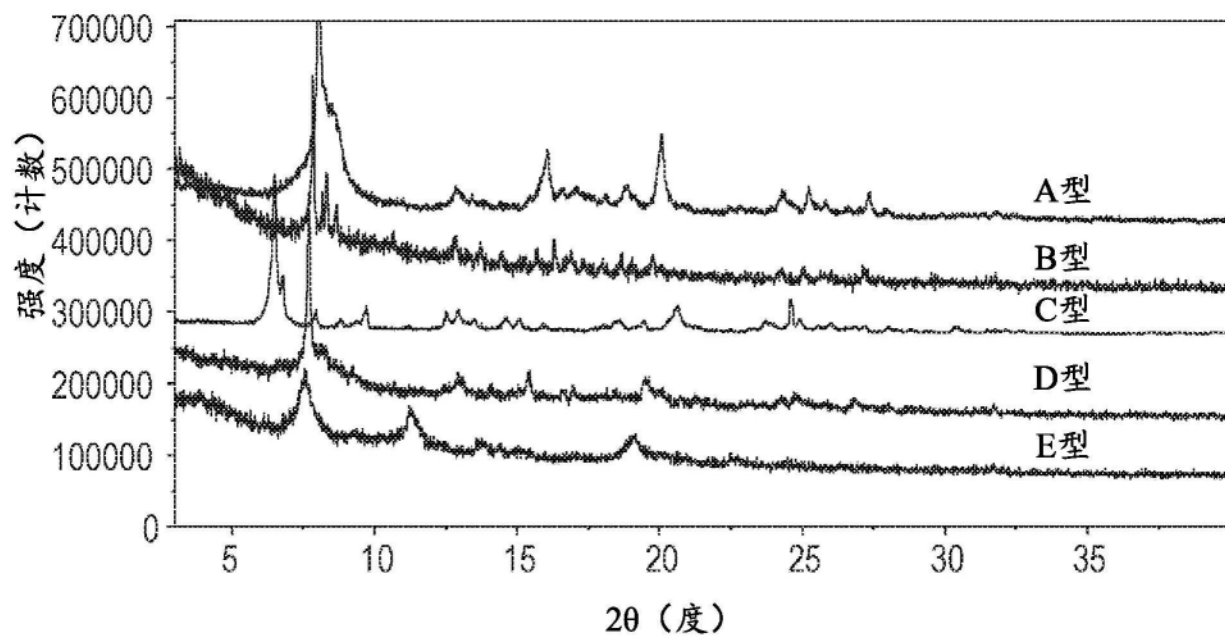


图5-1

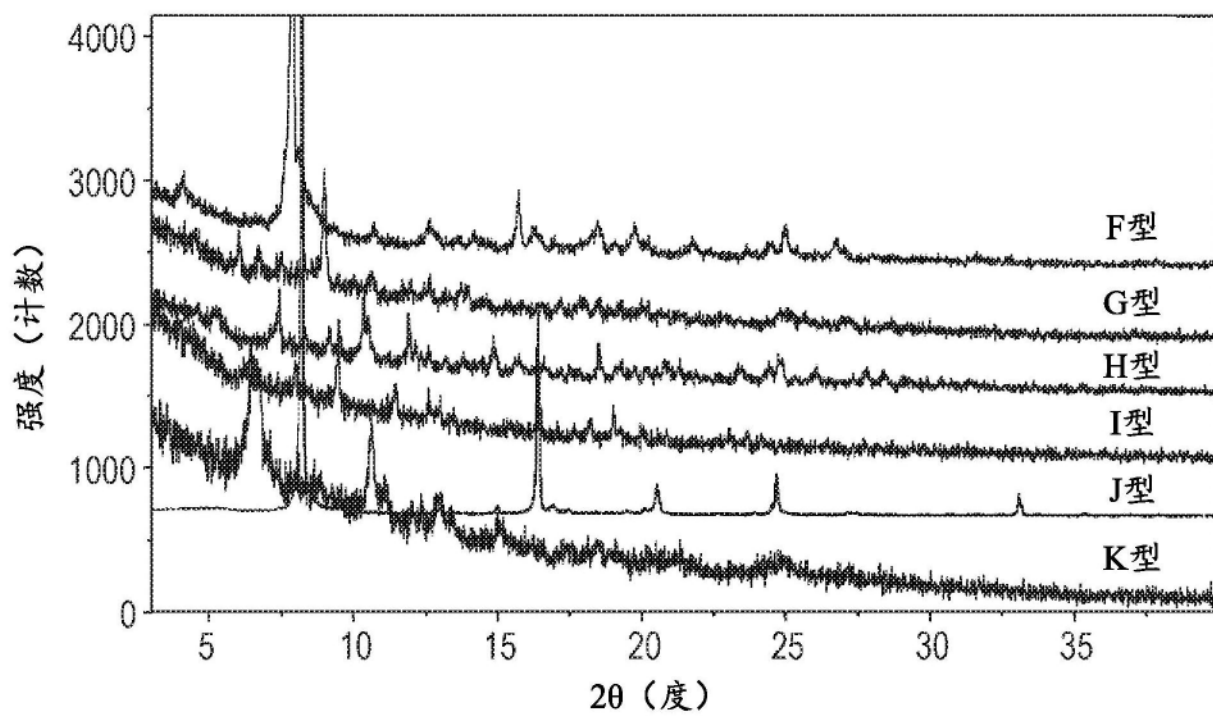


图5-2

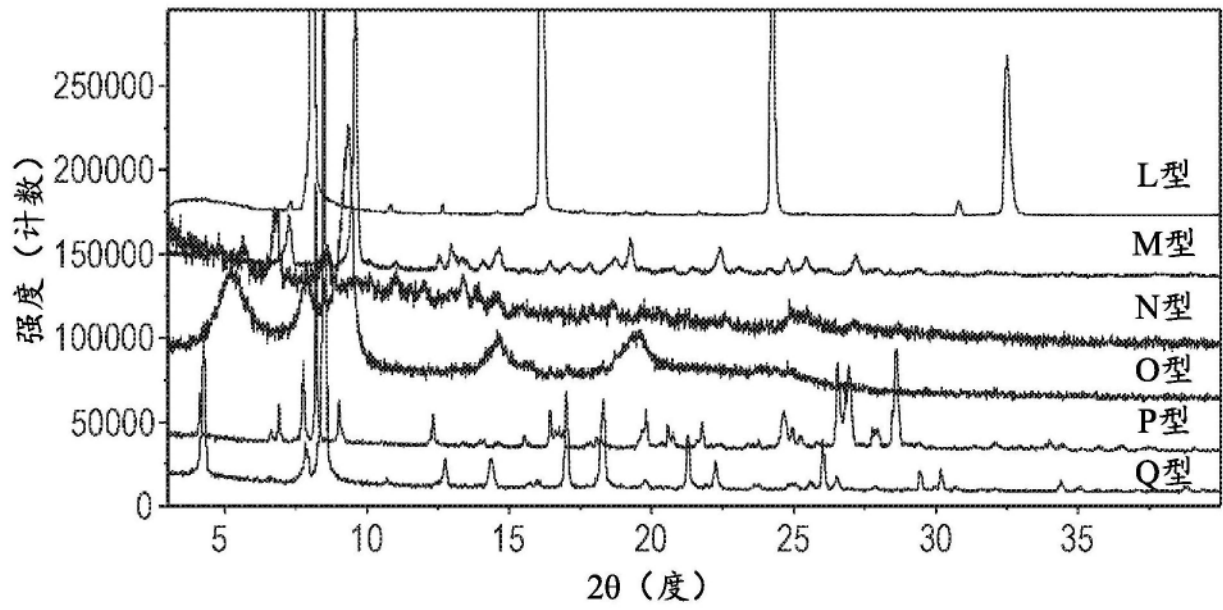


图5-3

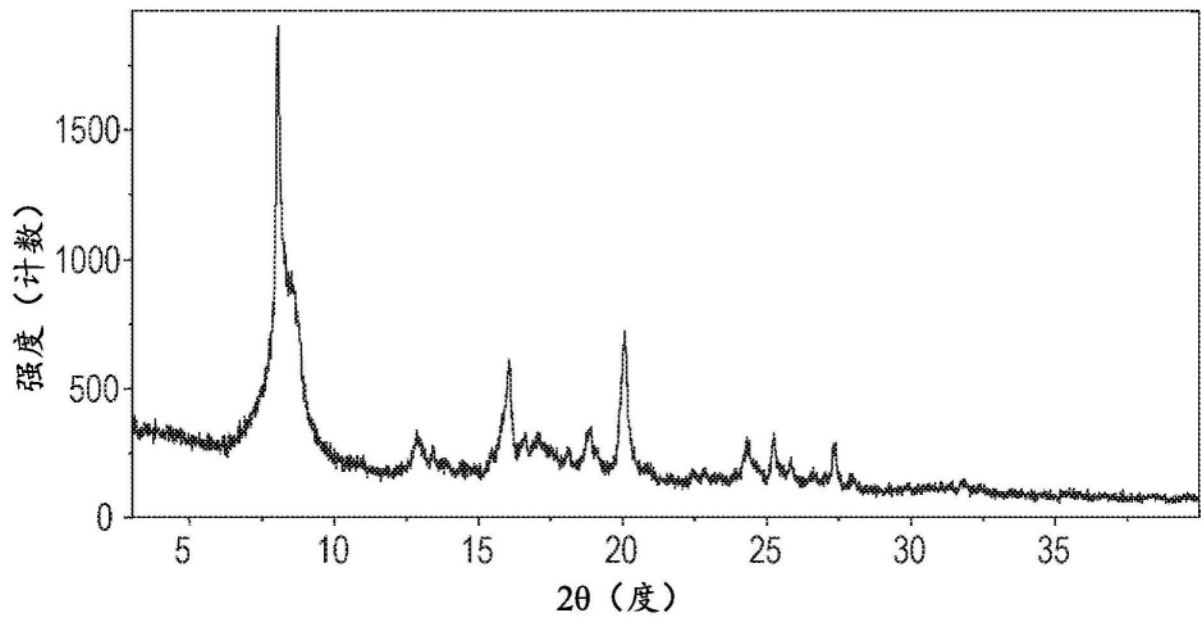


图5-4

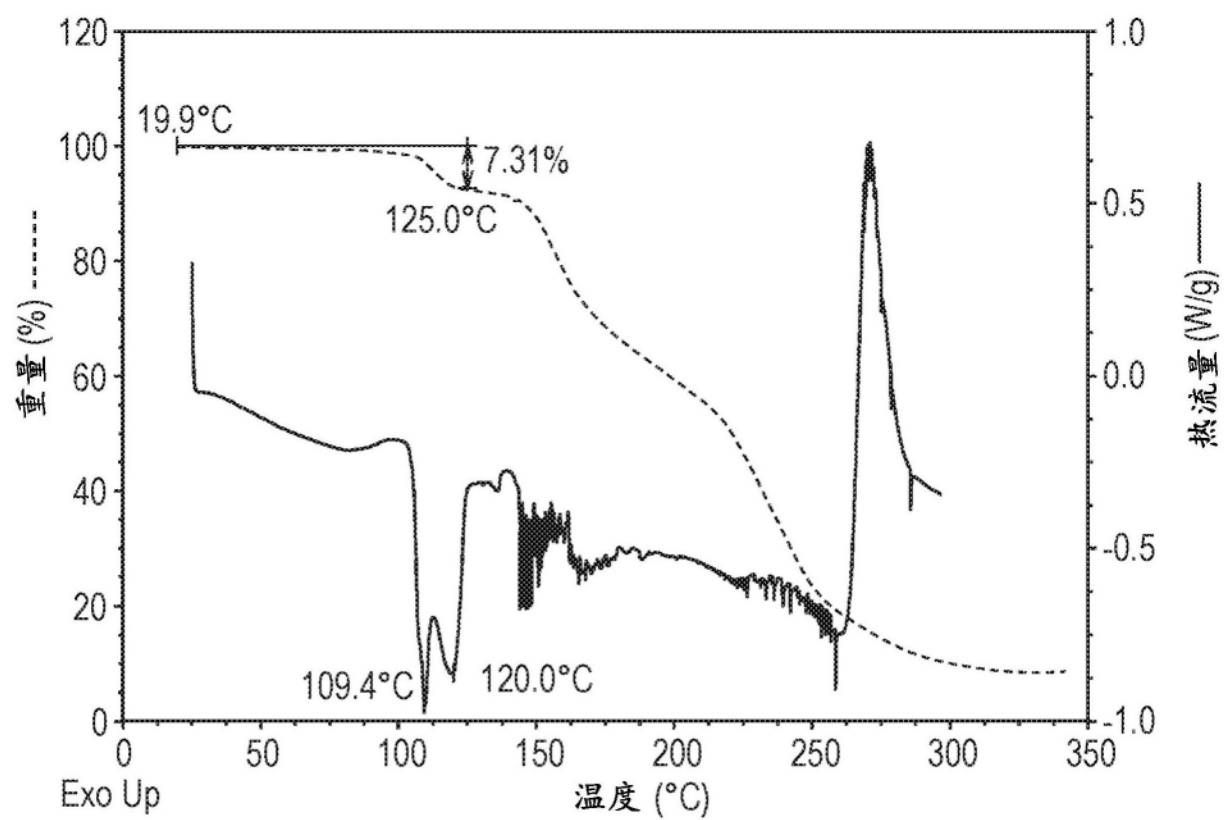


图5-5

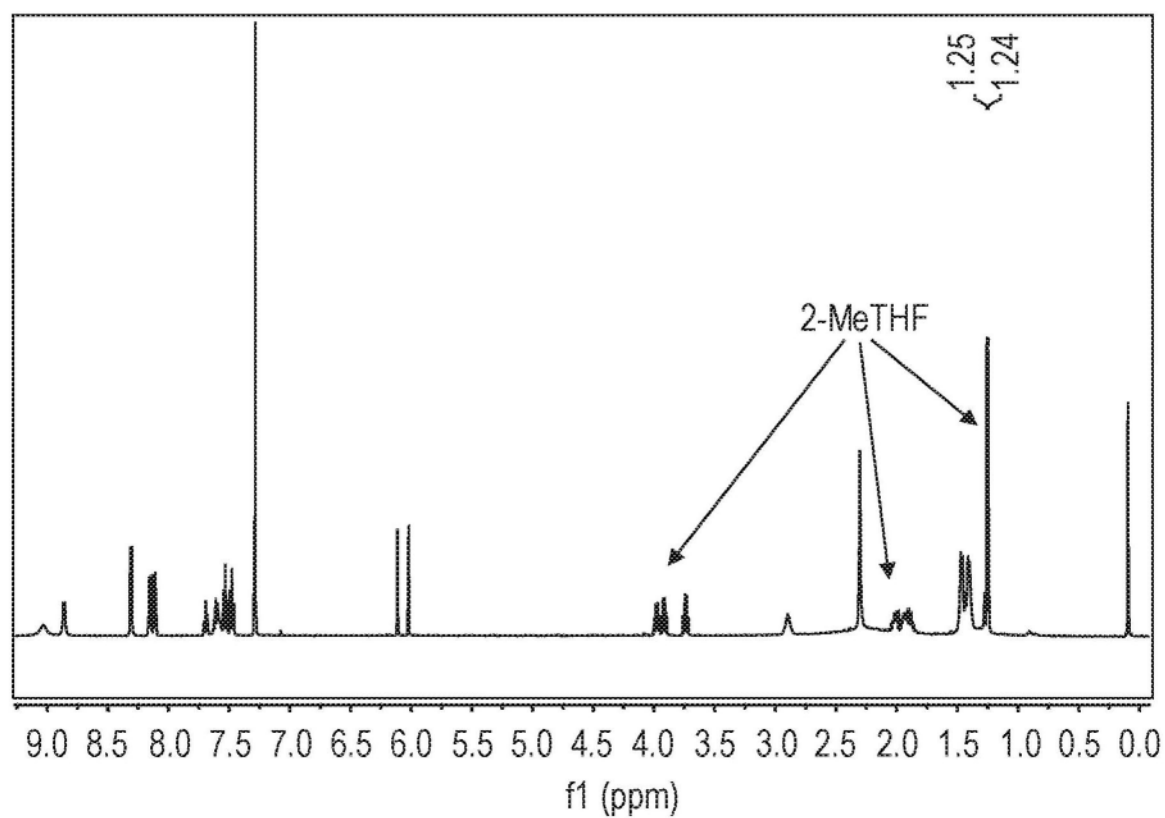


图5-6

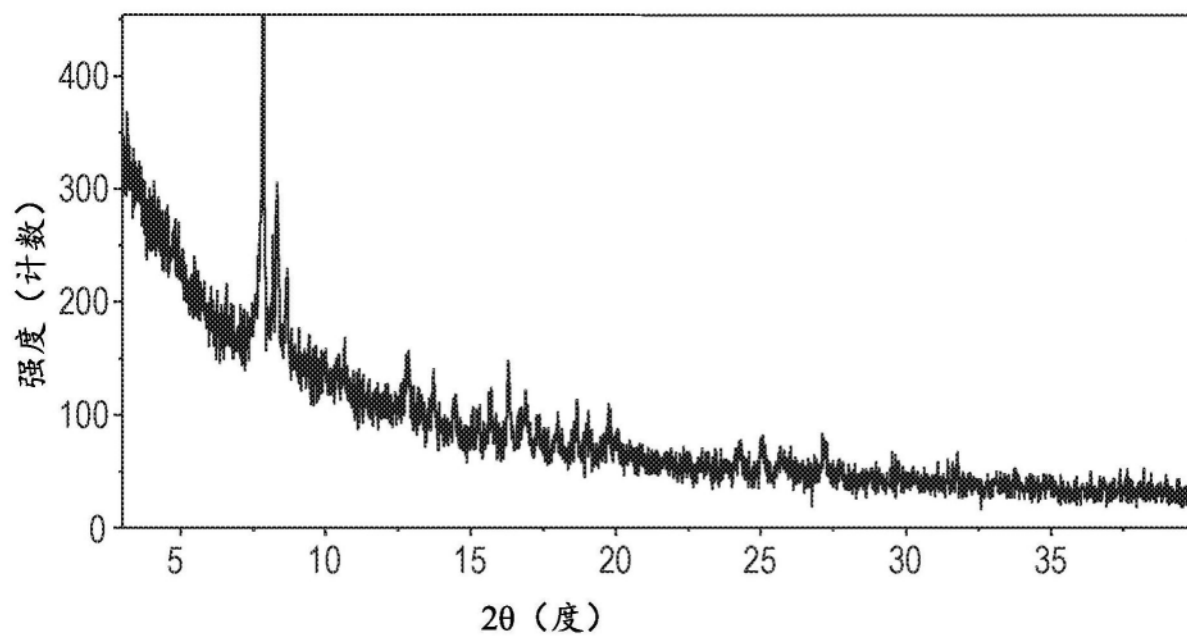


图5-7

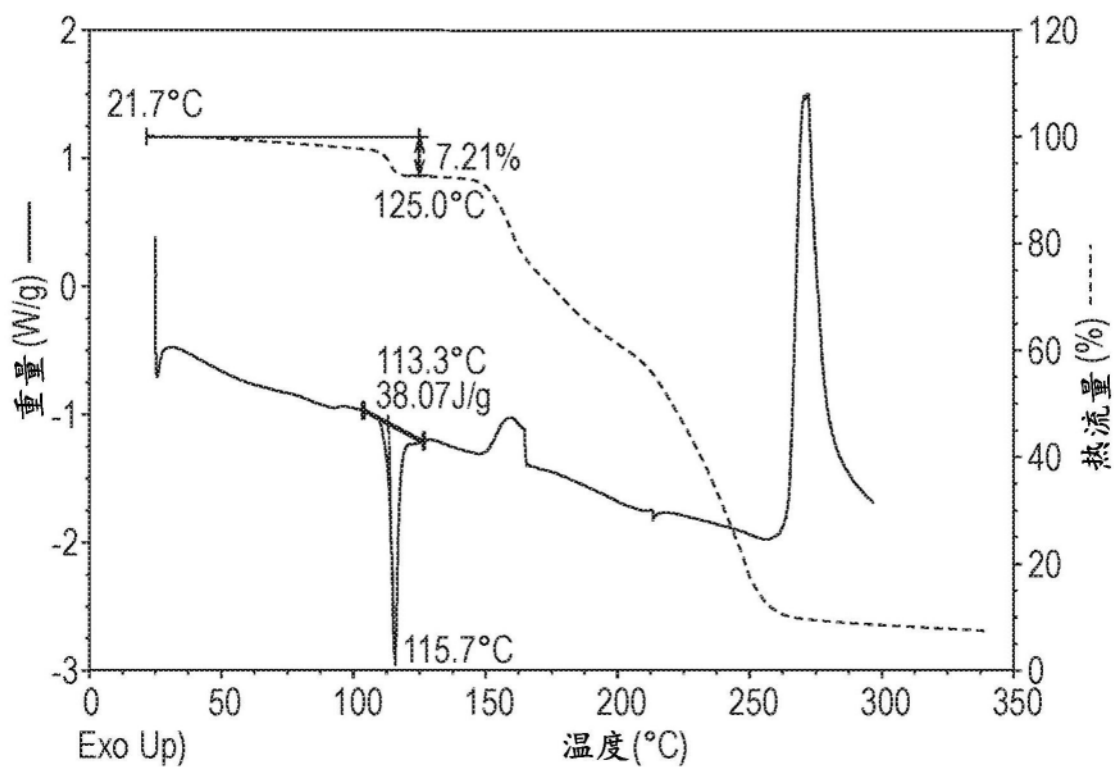


图5-8

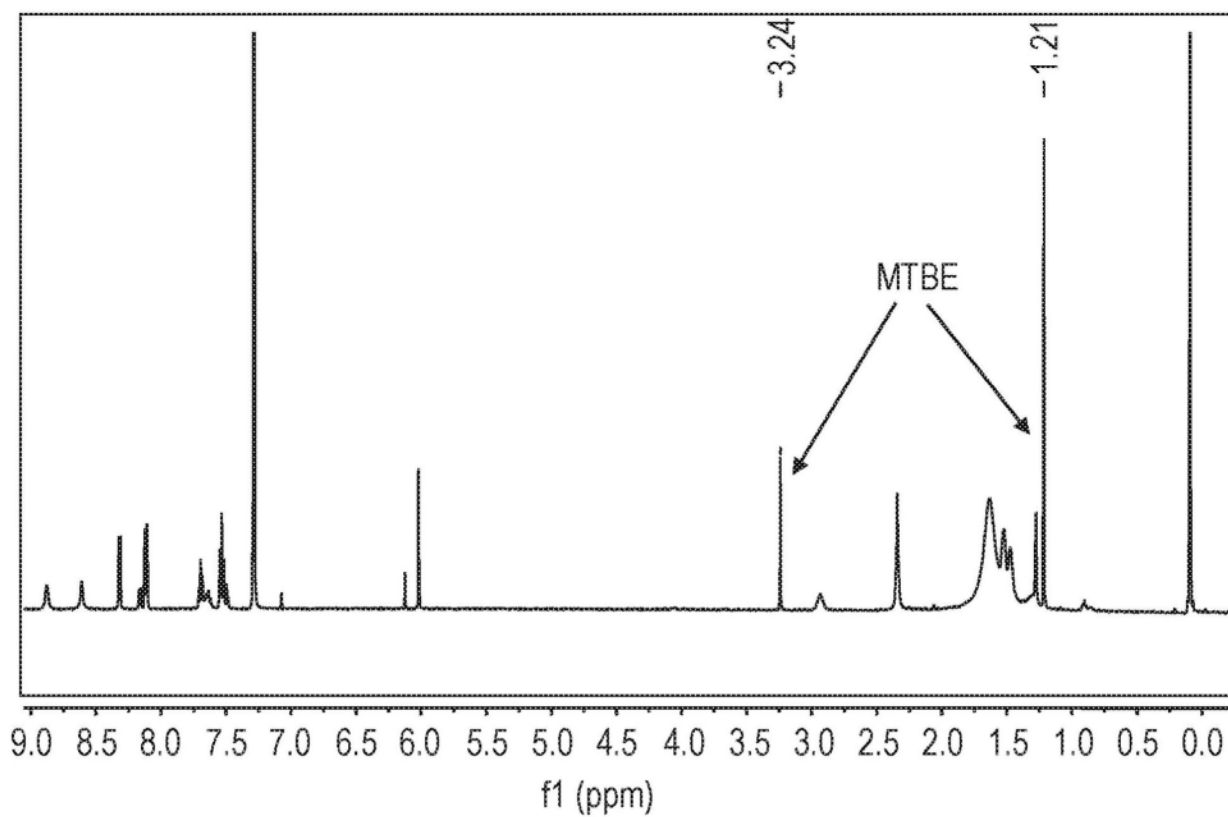


图5-9

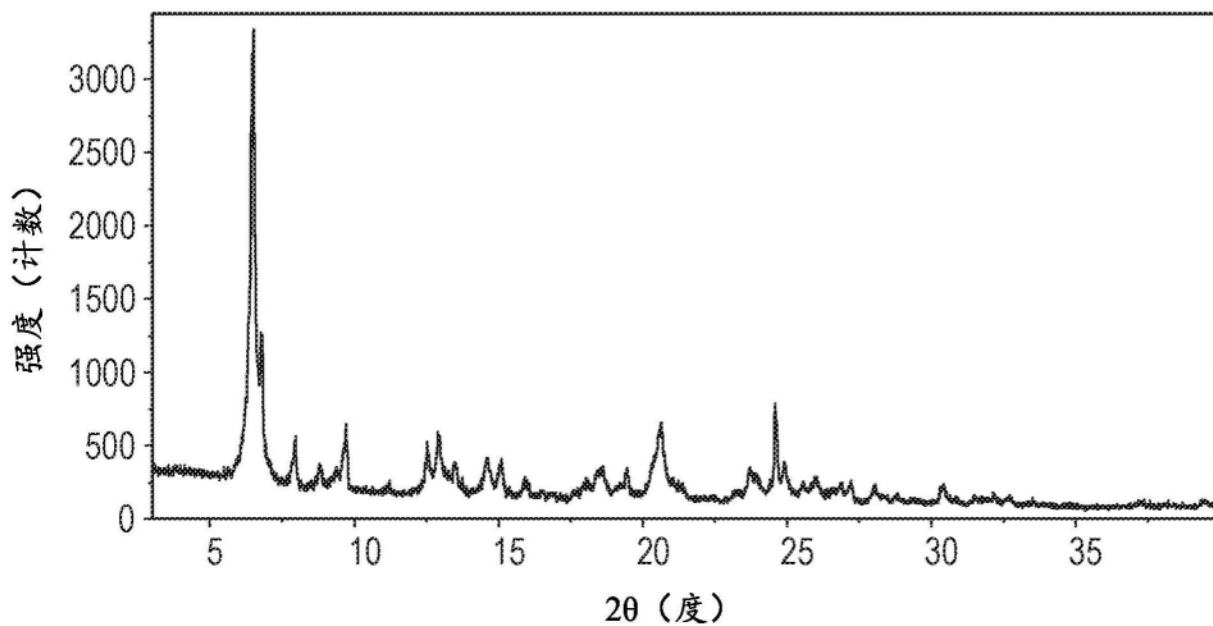


图5-10

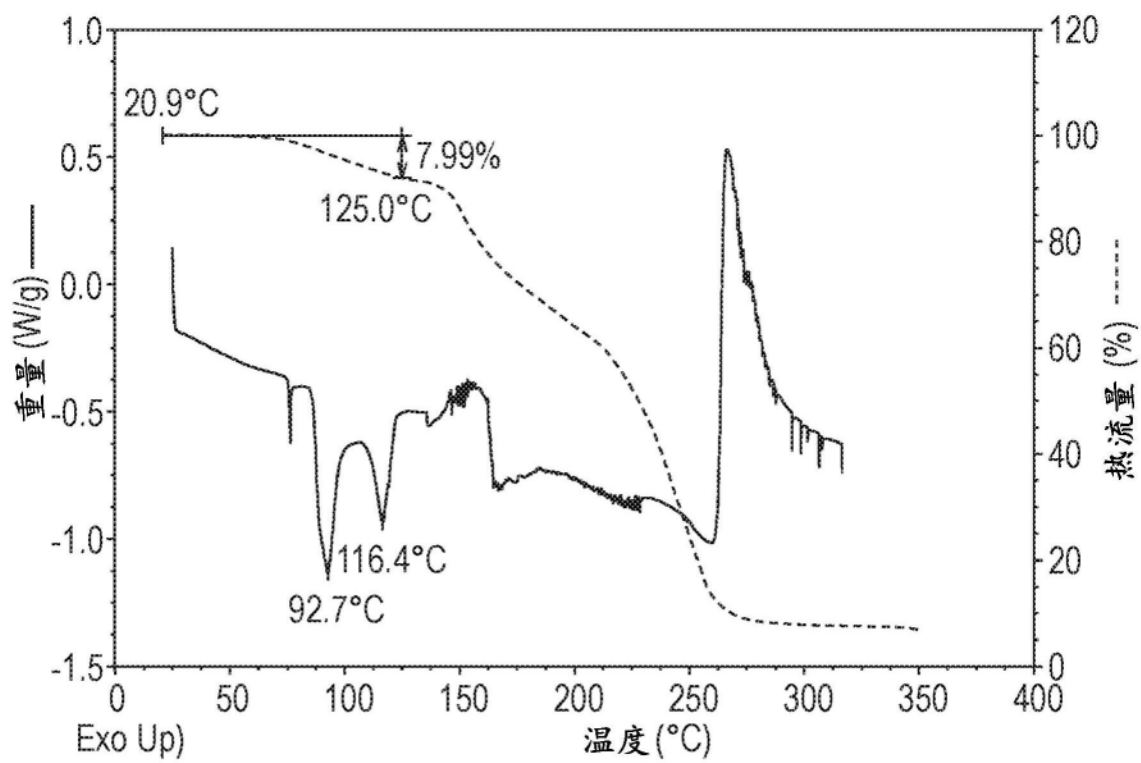


图5-11

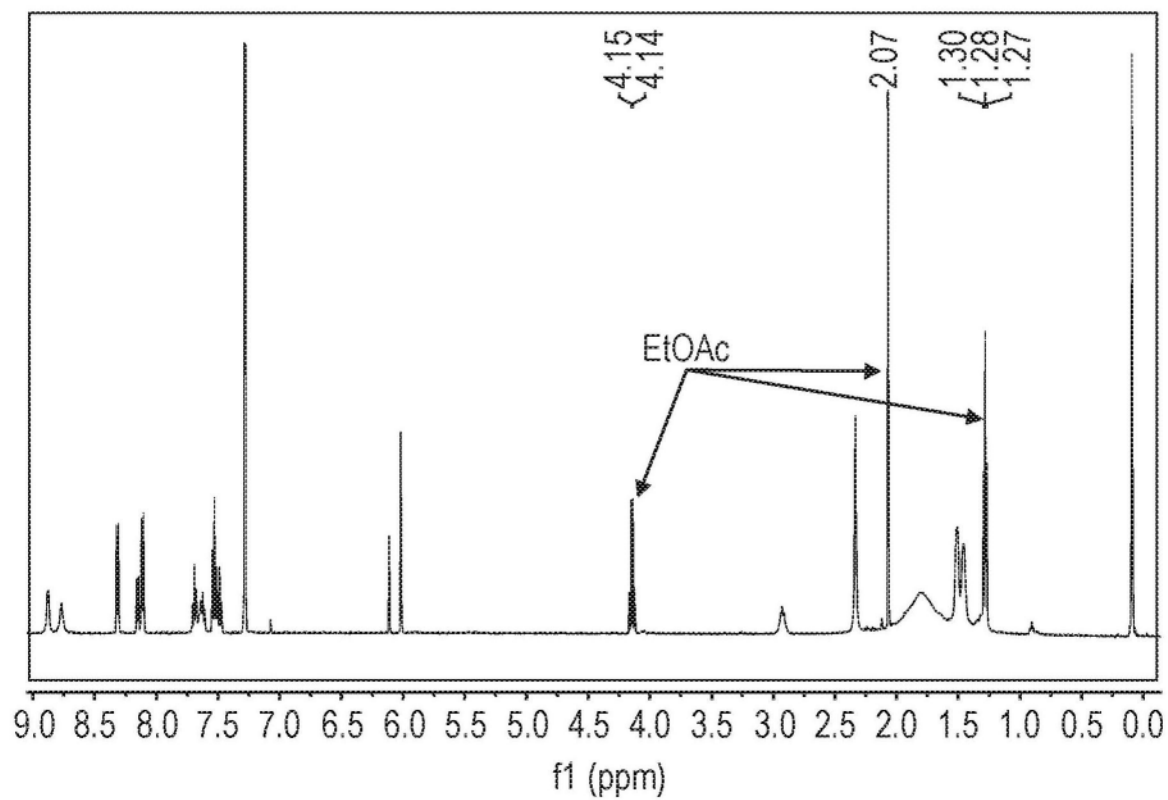


图5-12

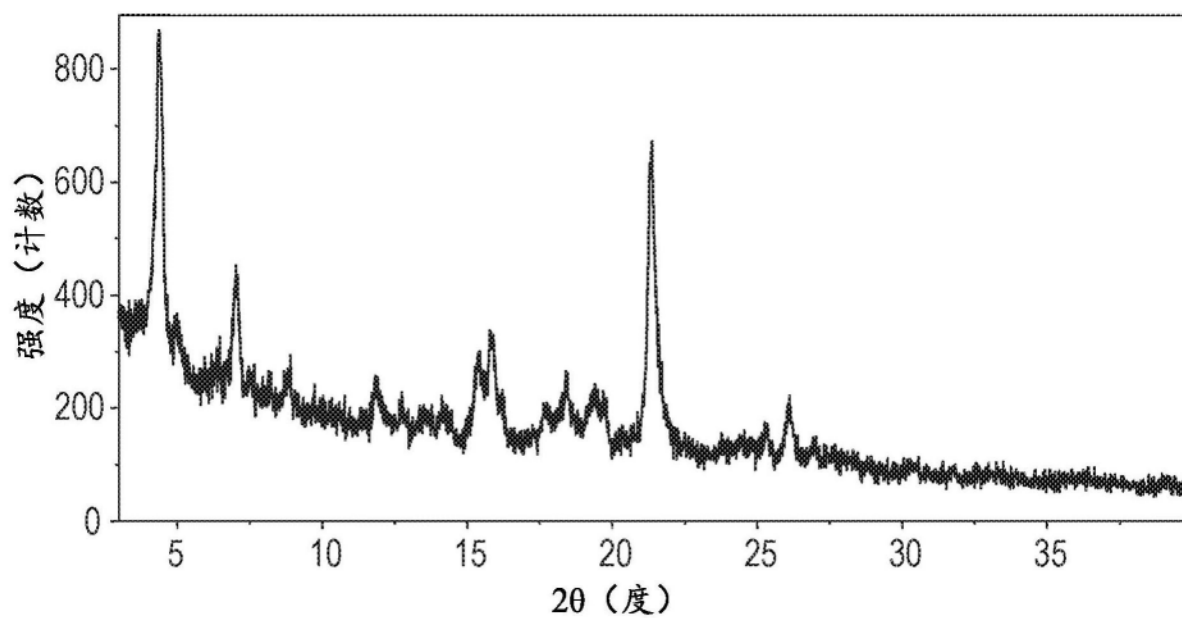


图5-13

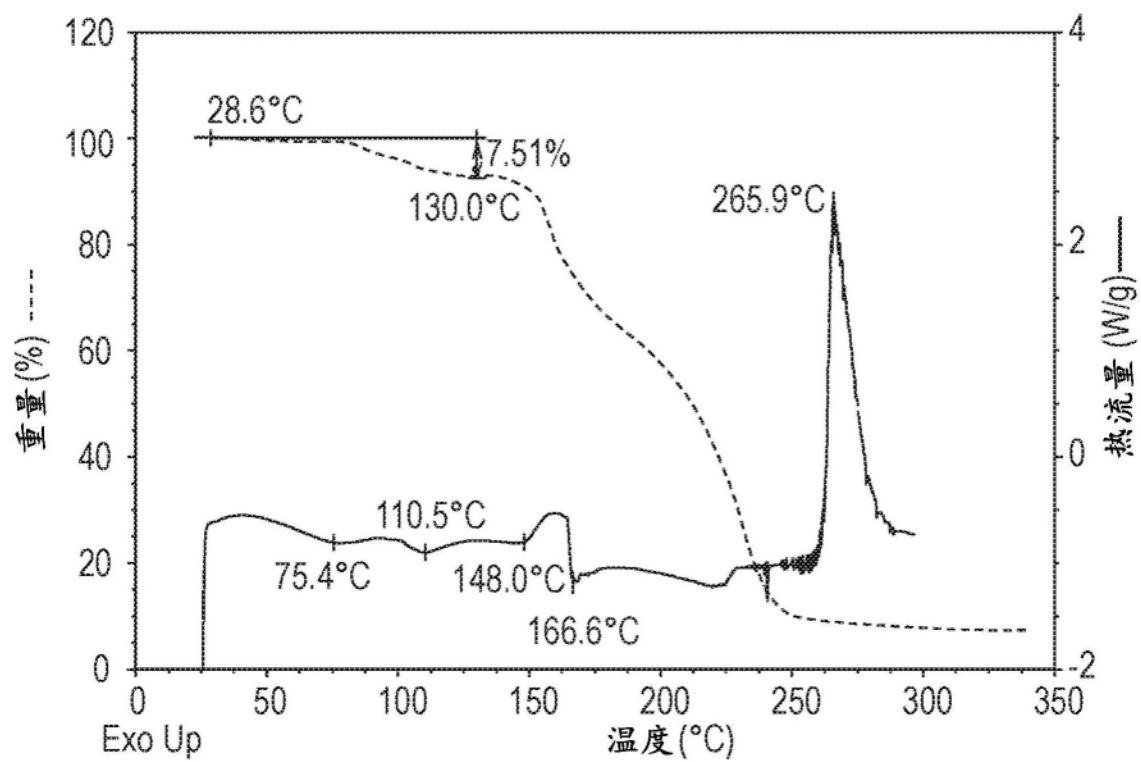


图5-14

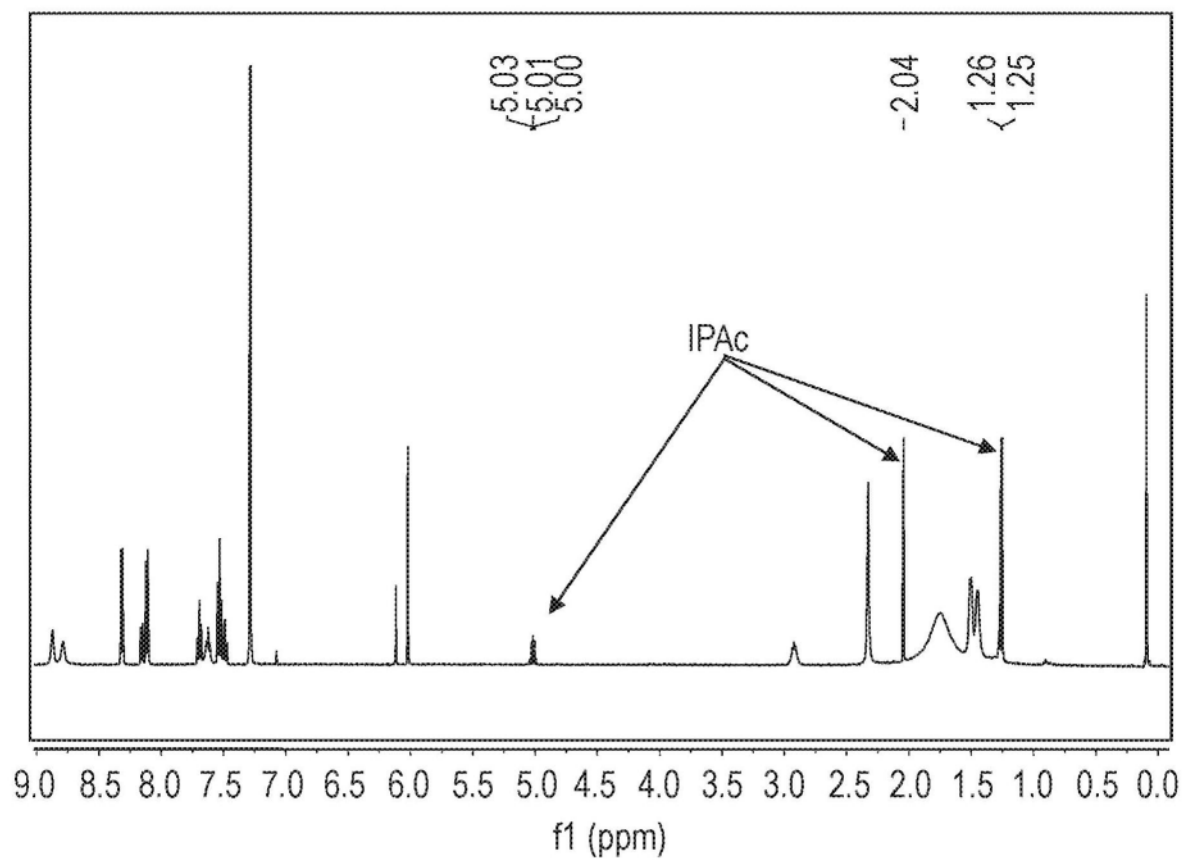


图5-15

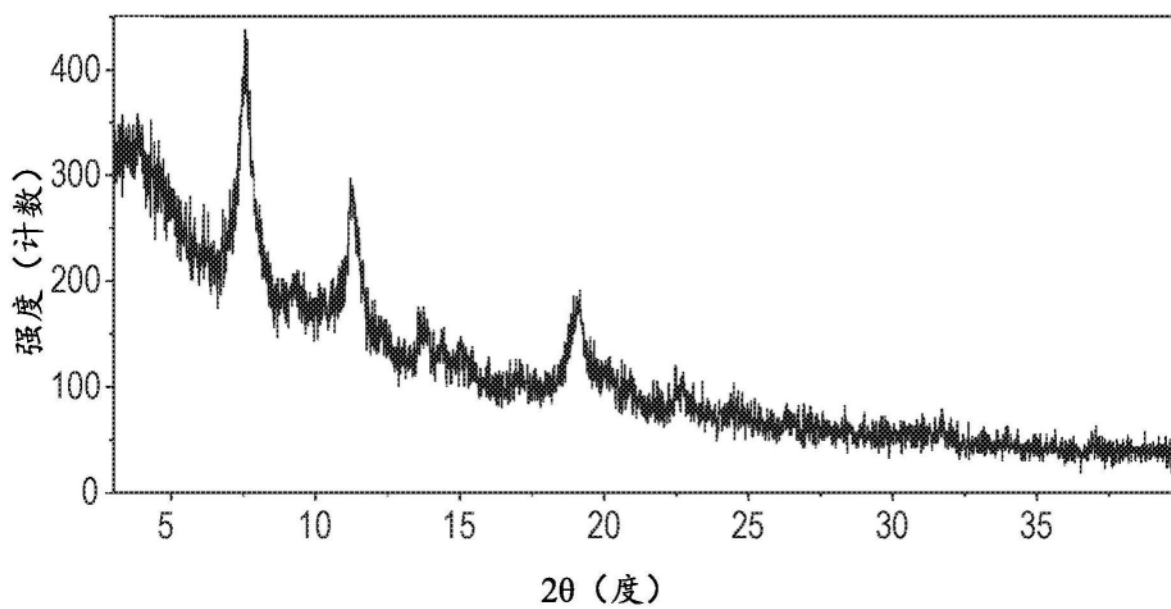


图5-16

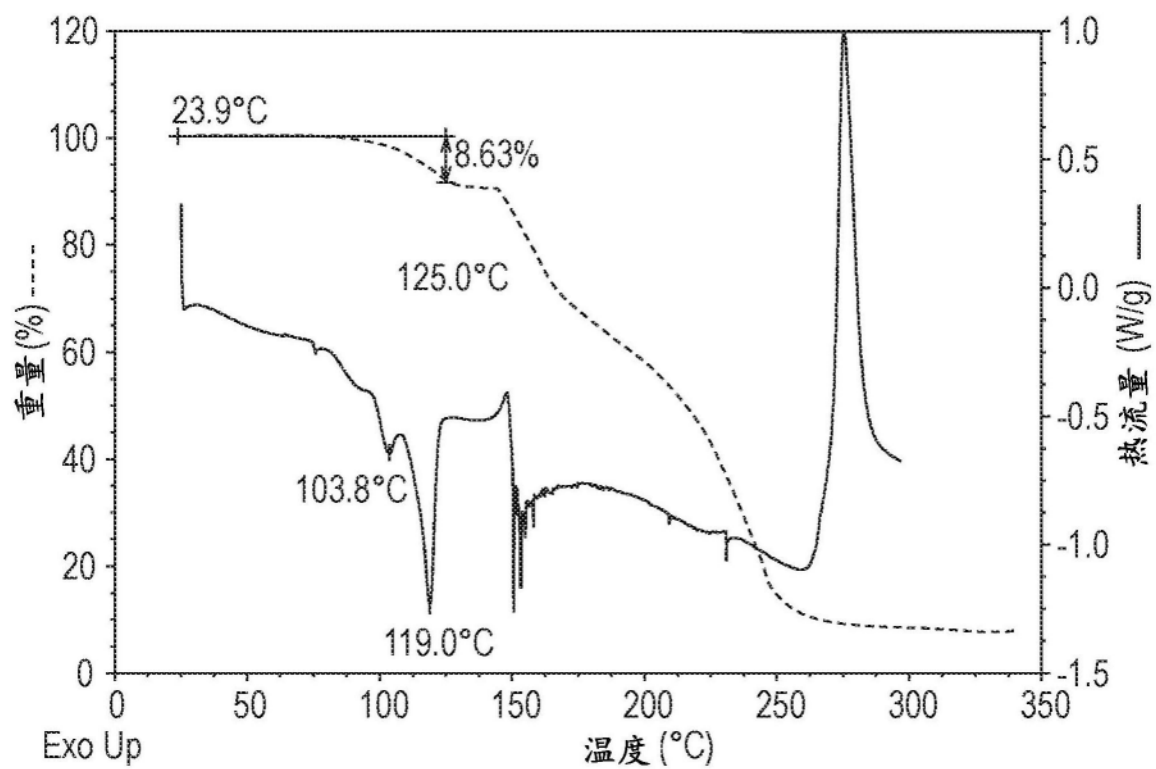


图5-17

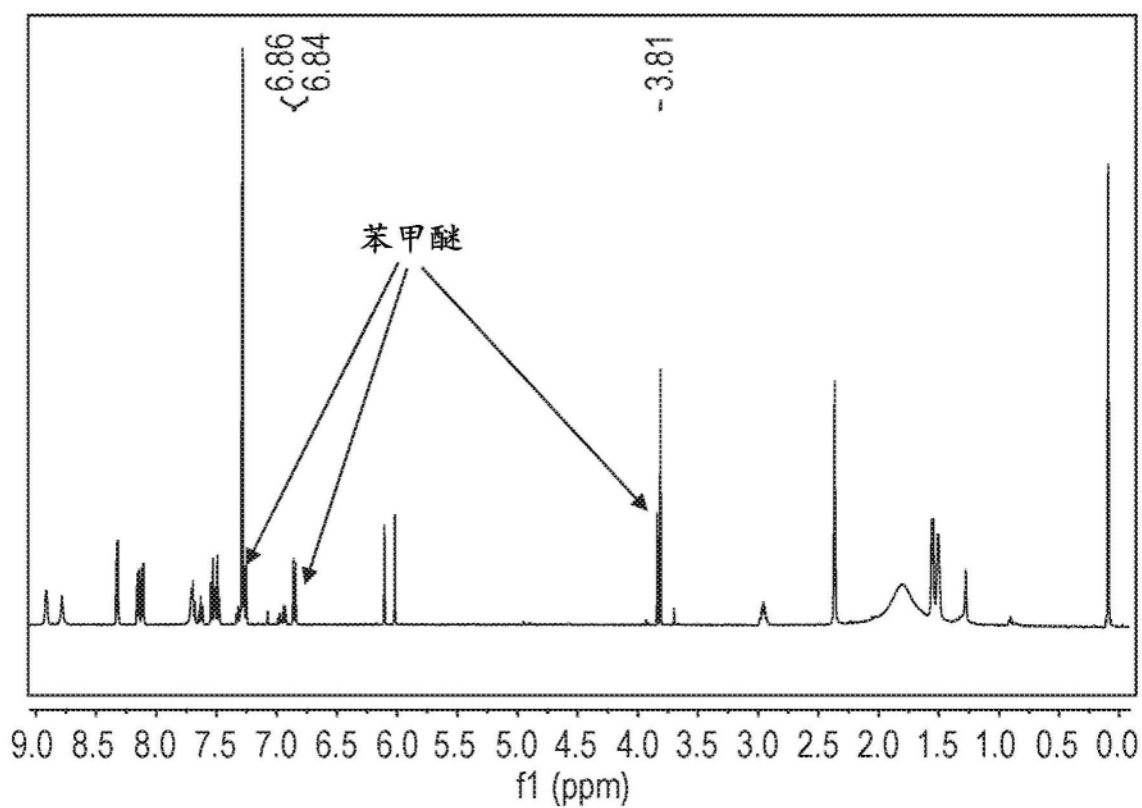


图5-18

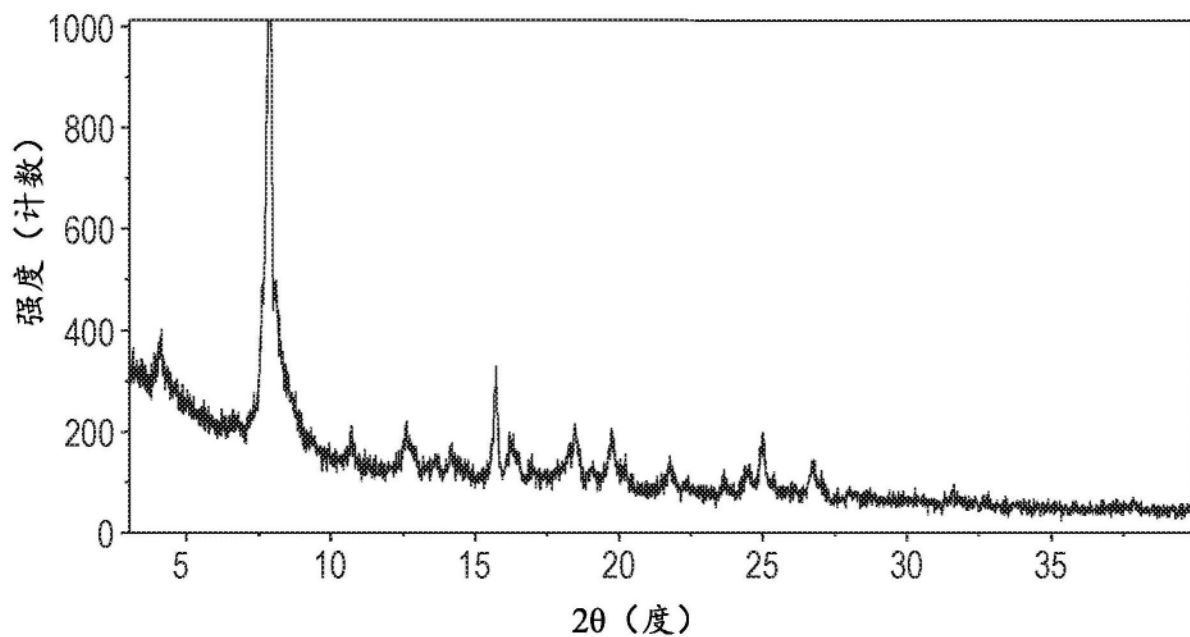


图5-19

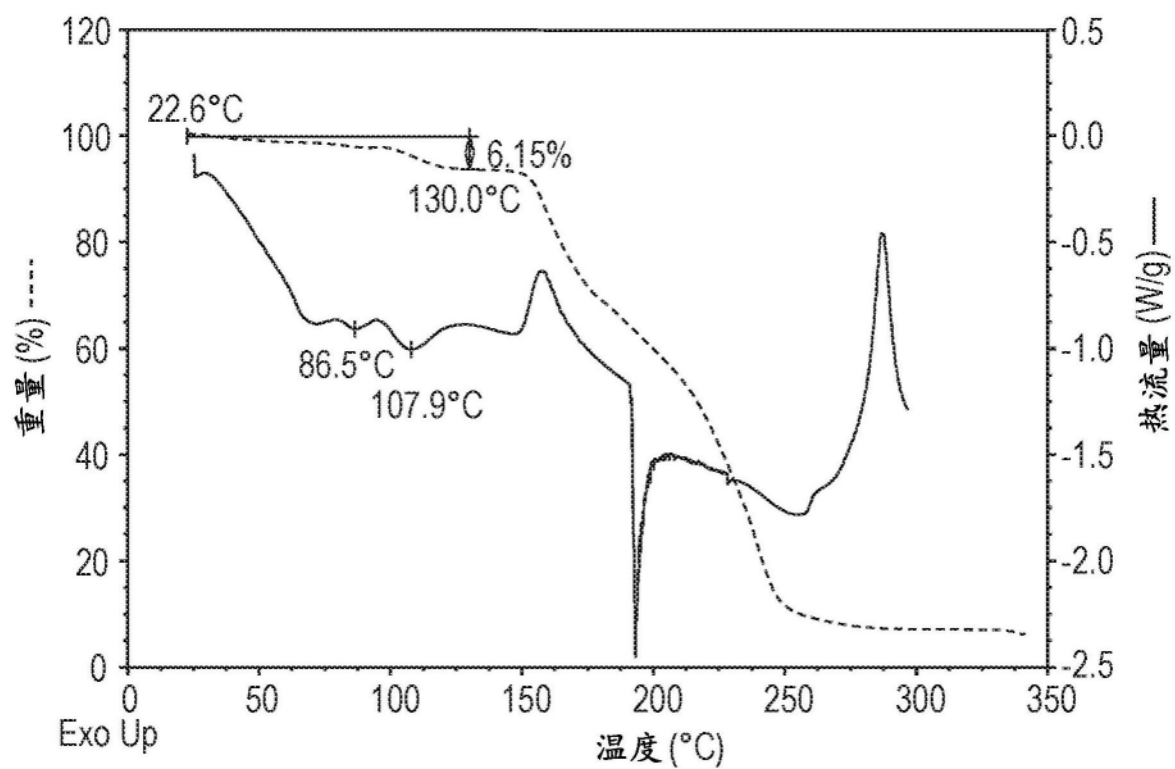


图5-20

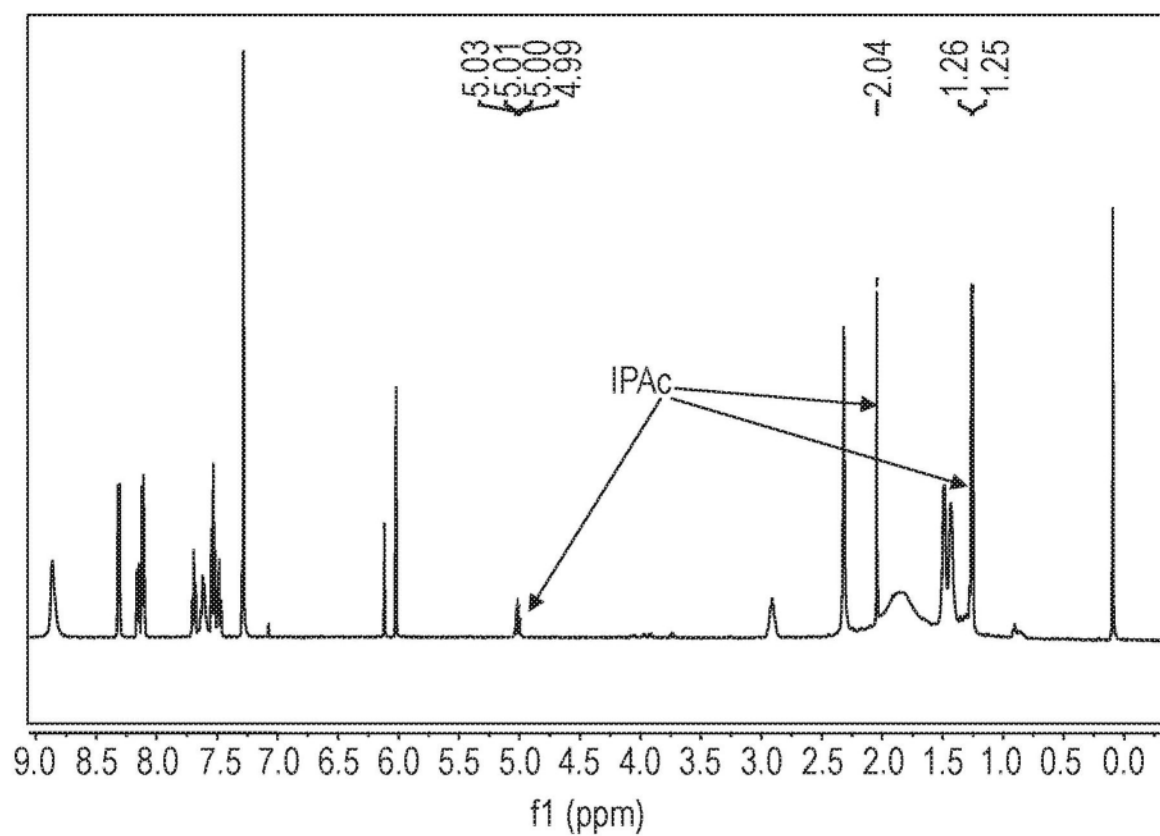


图5-21

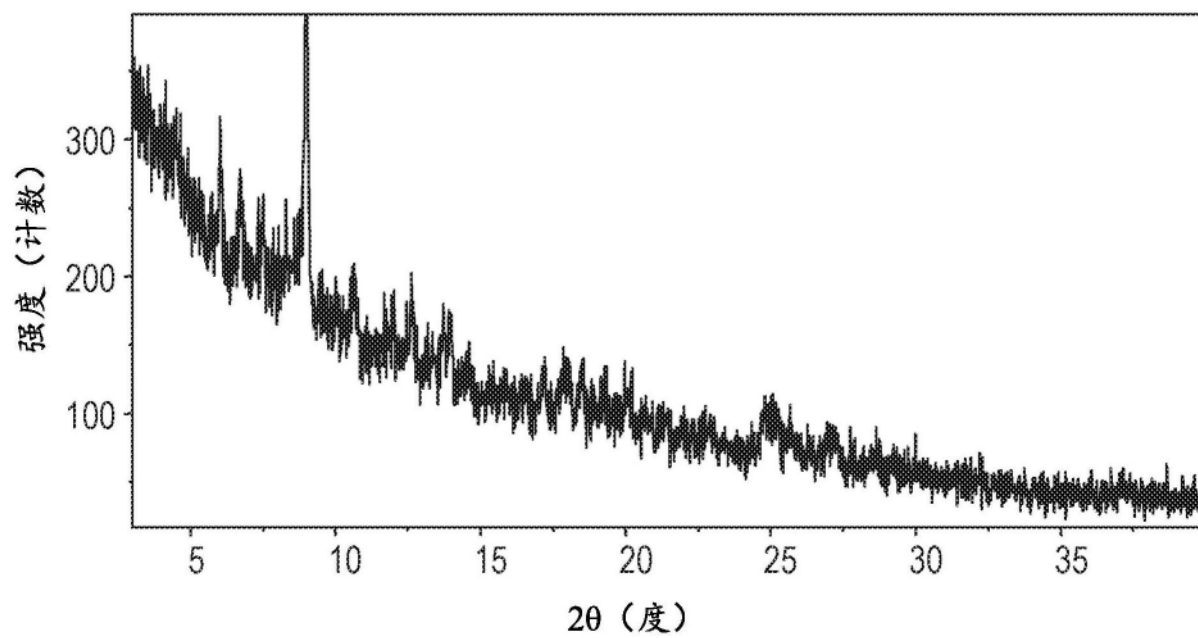


图5-22

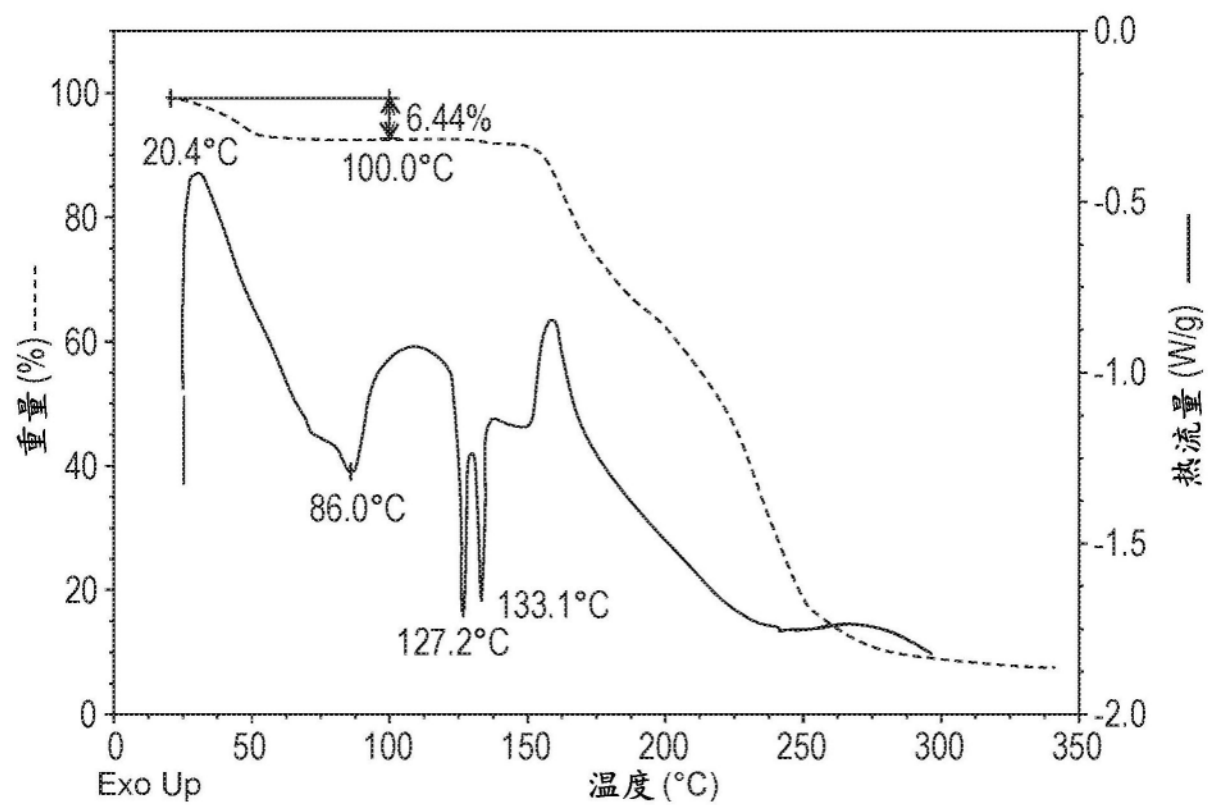


图5-23

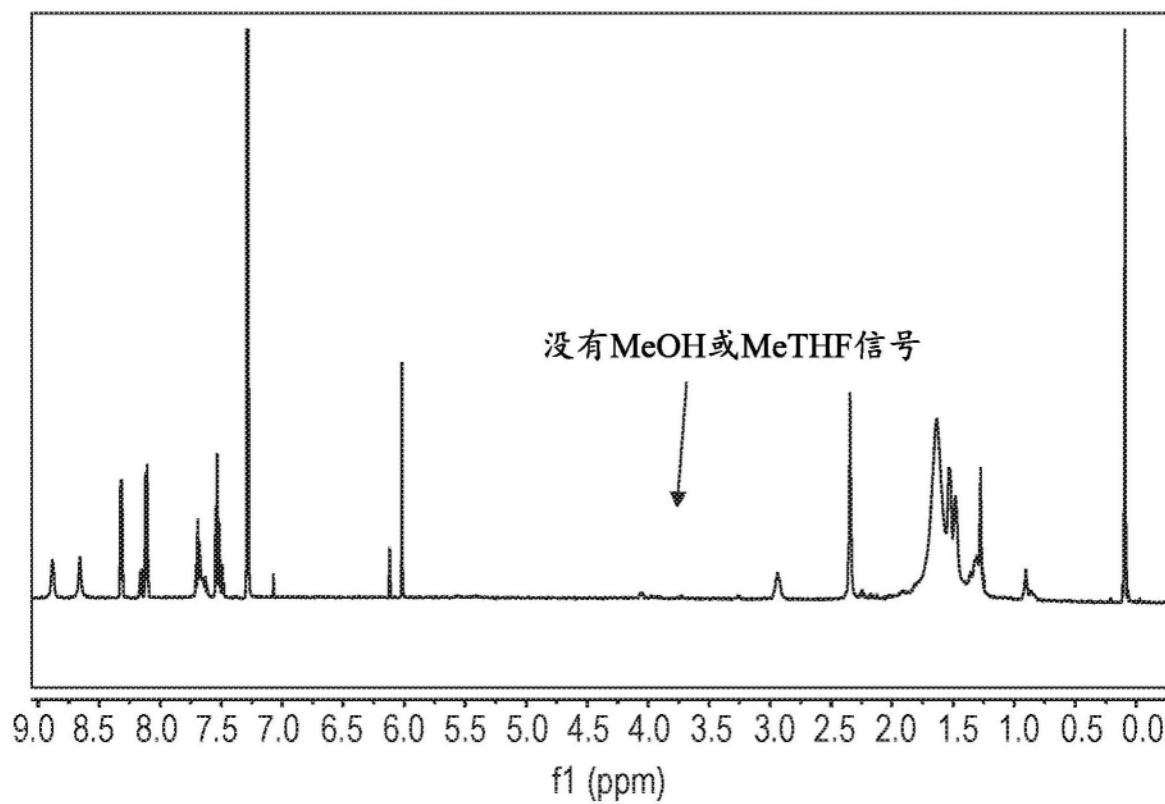


图5-24

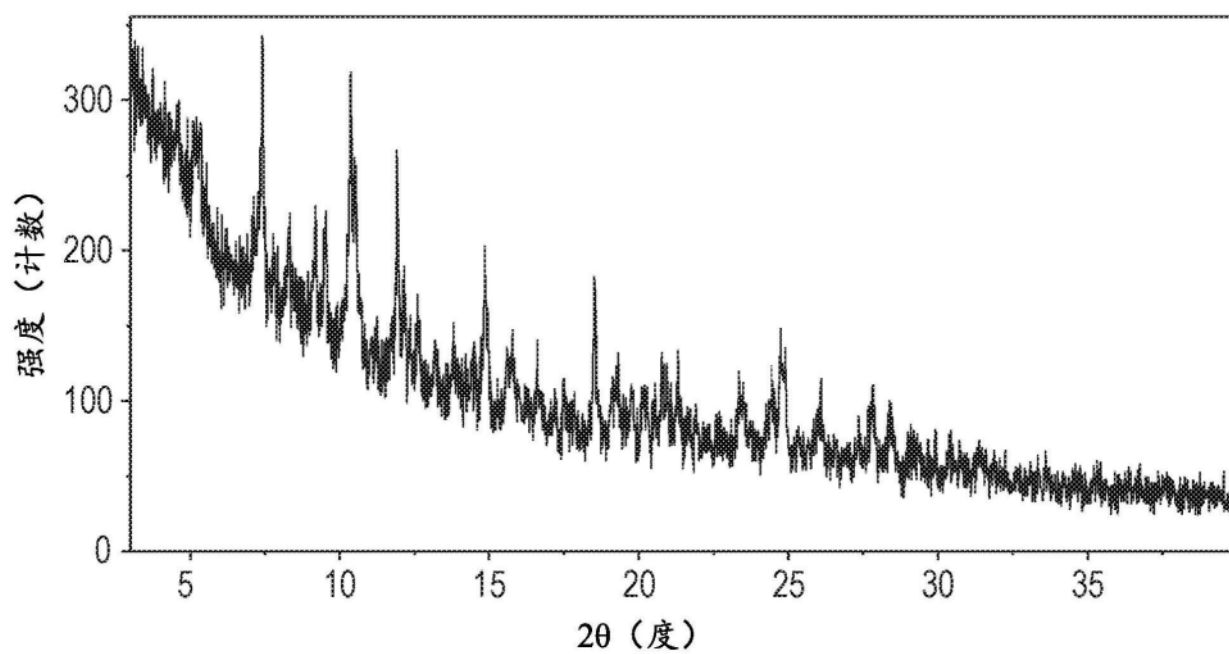


图5-25

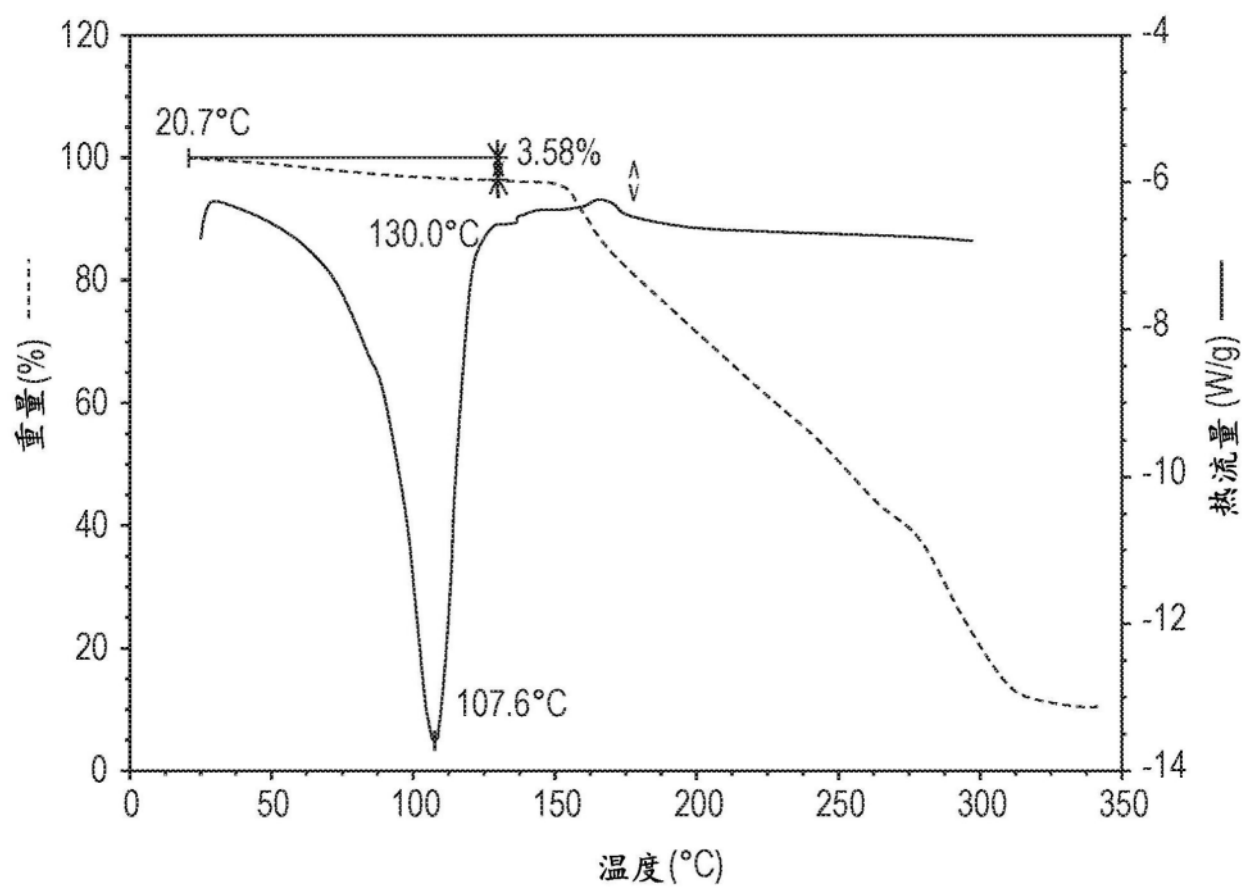


图5-26

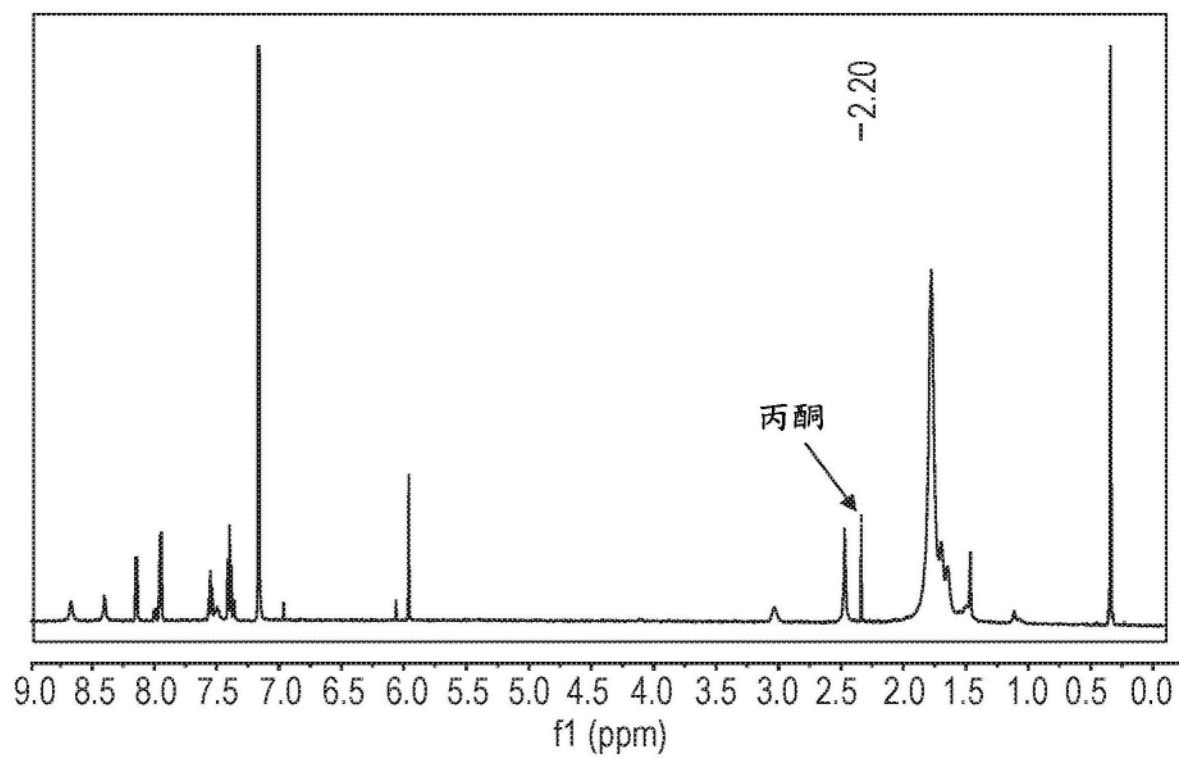


图5-27

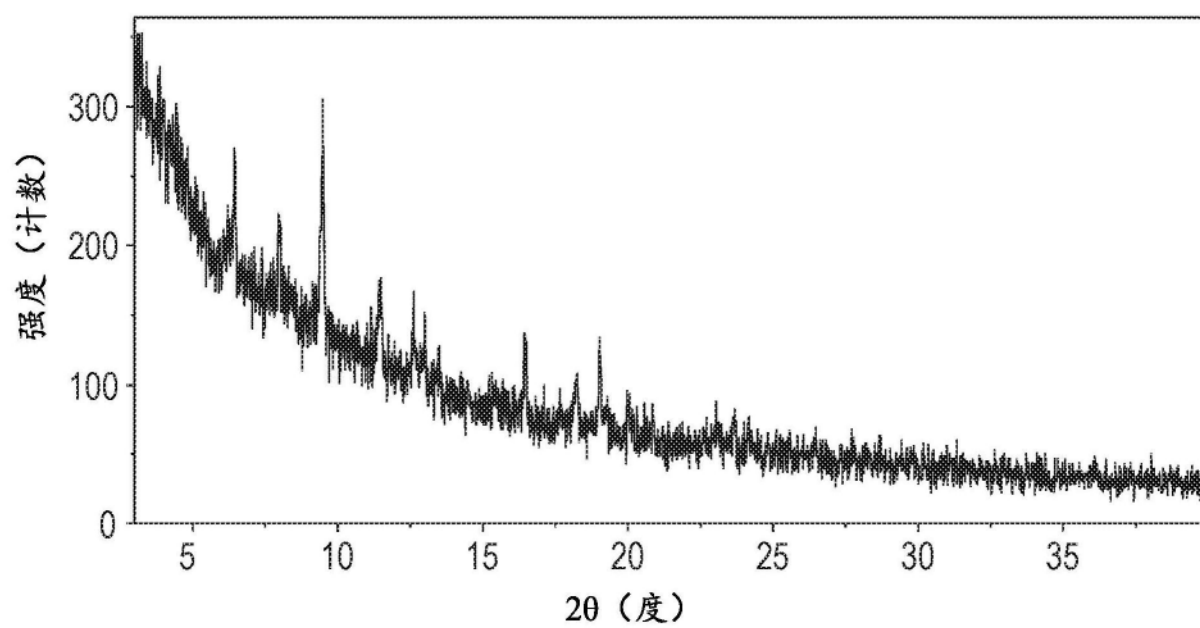


图5-28

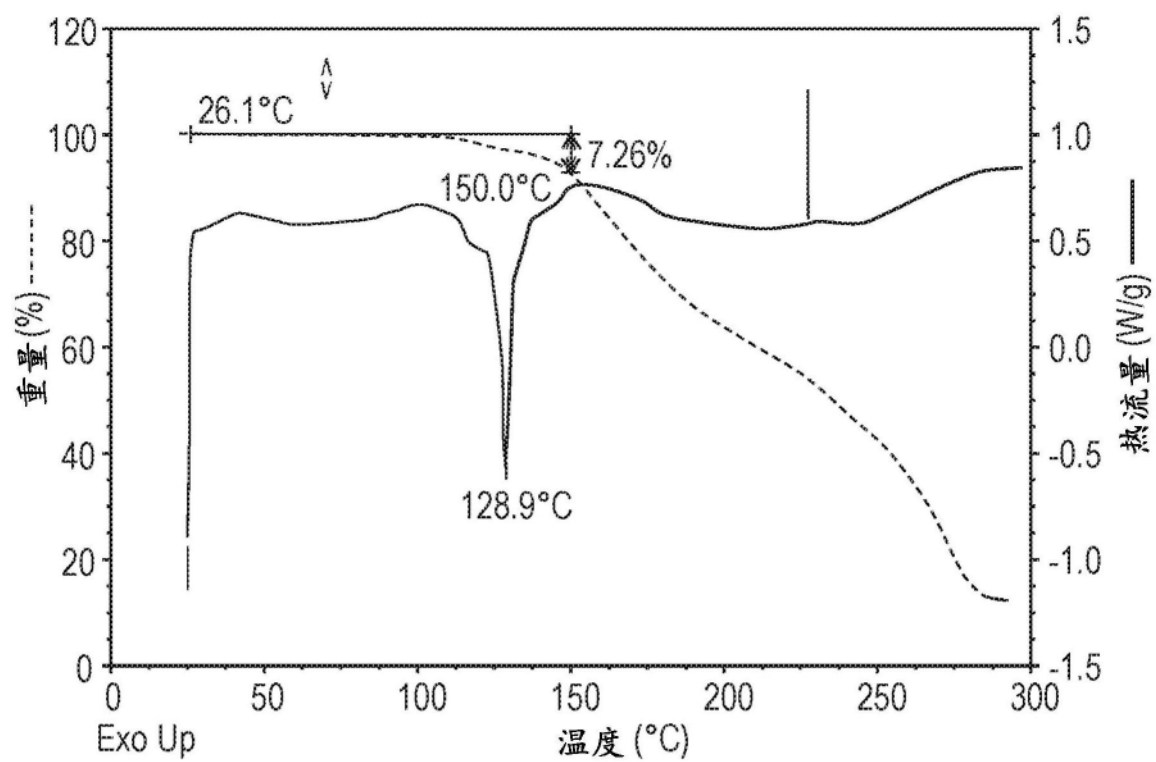


图5-29

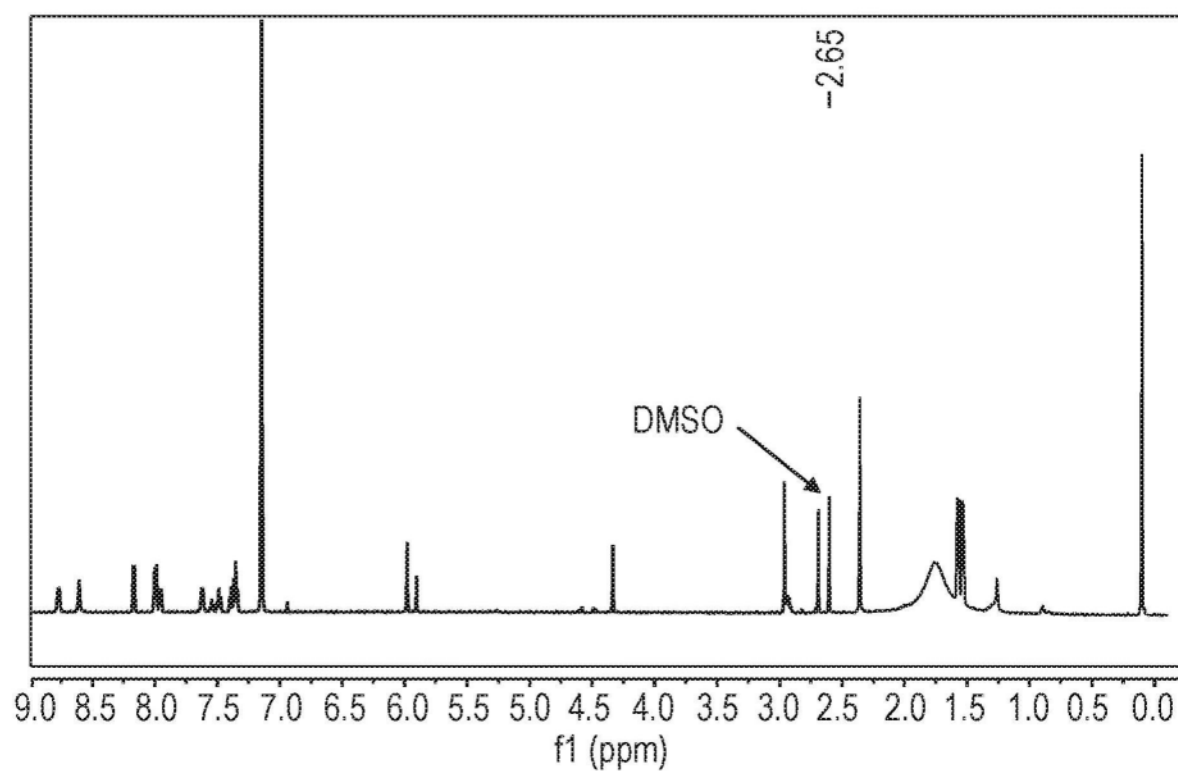


图5-30

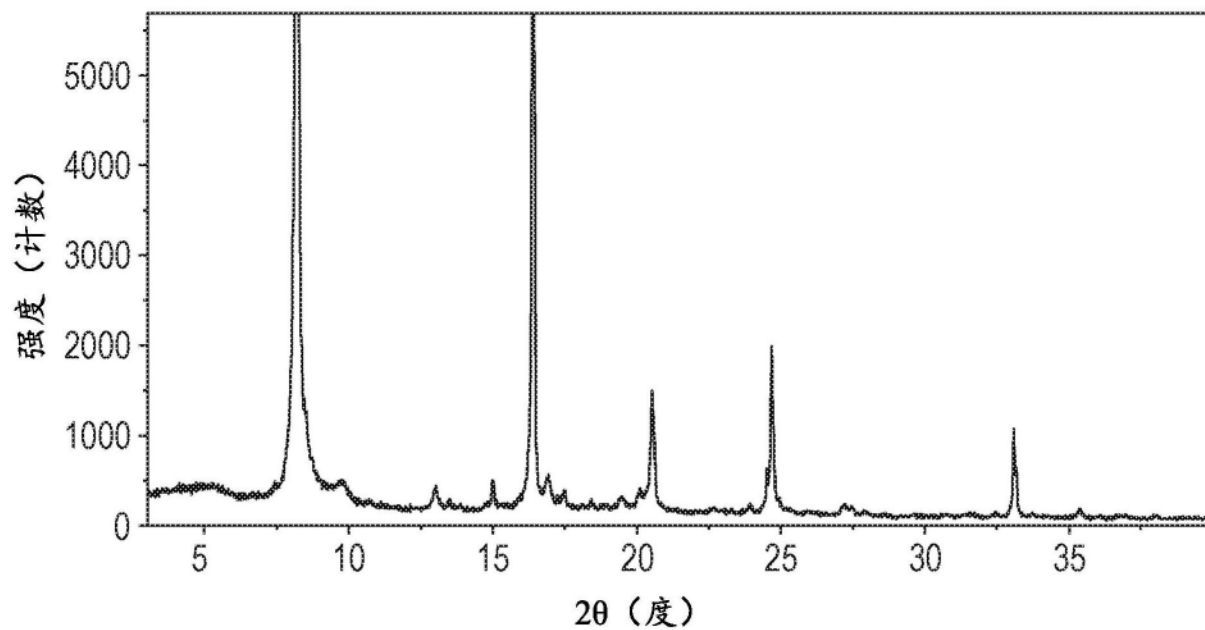


图5-31

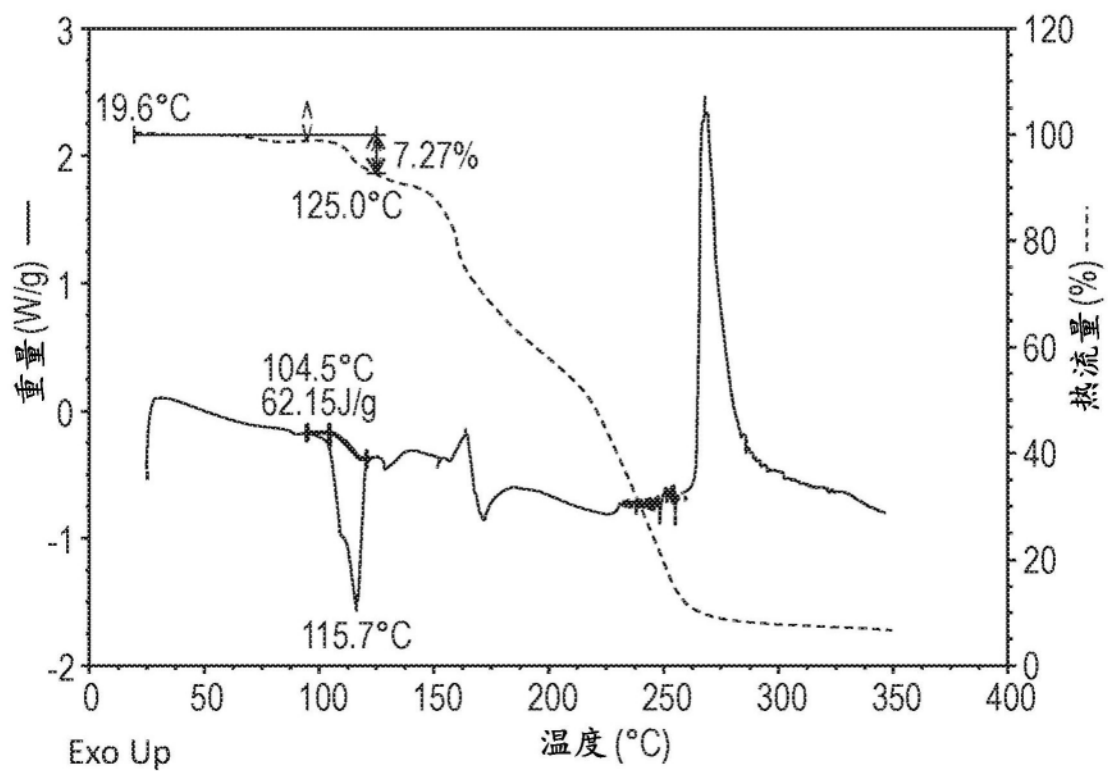


图5-32

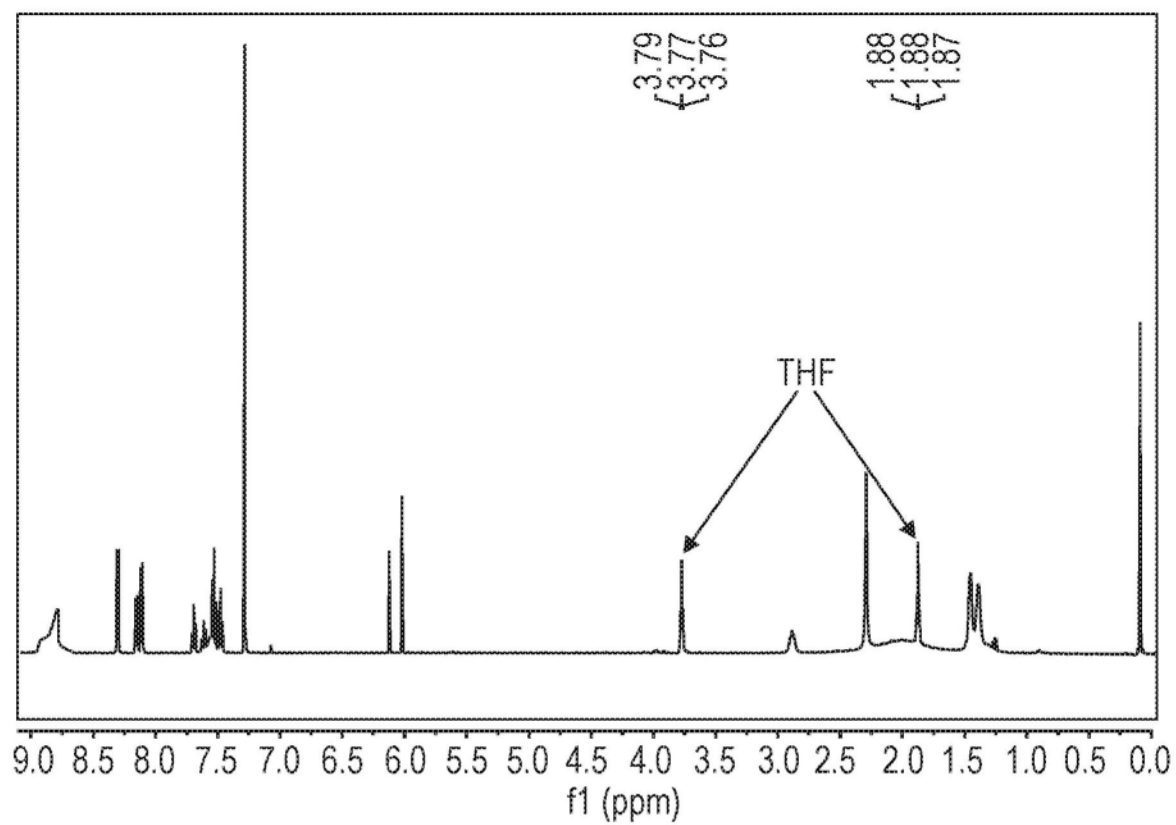


图5-33

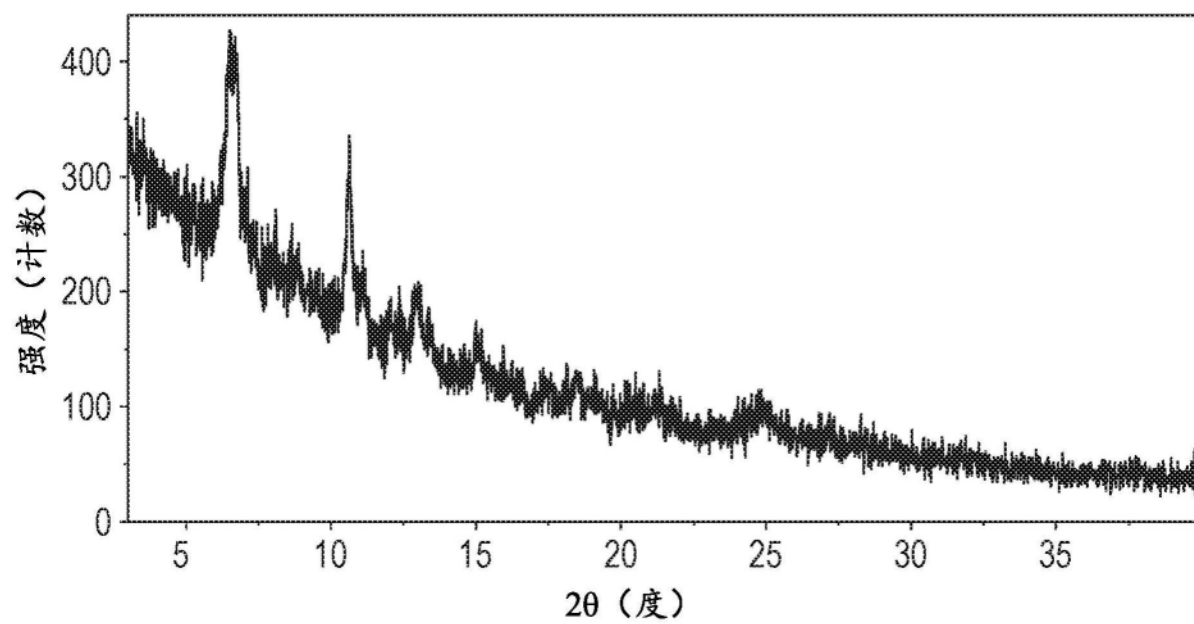


图5-34

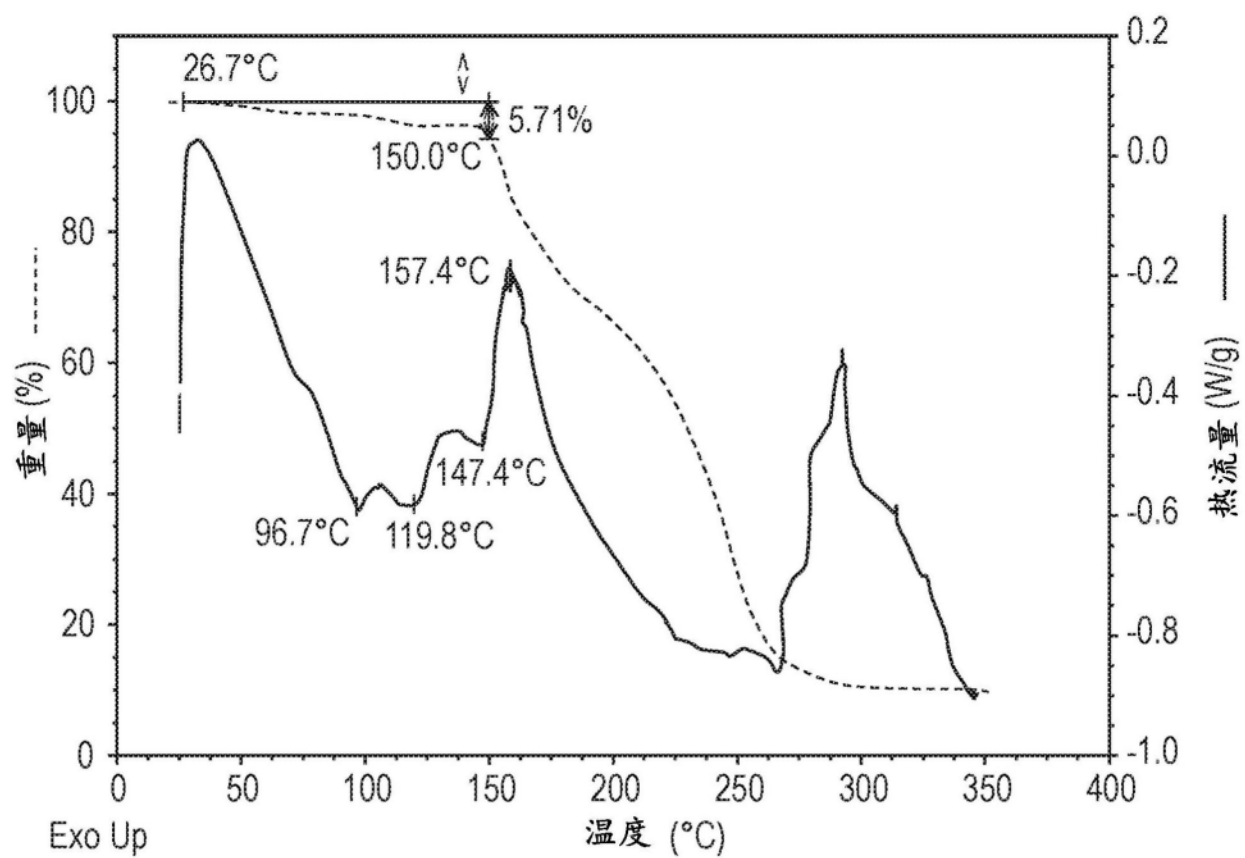


图5-35

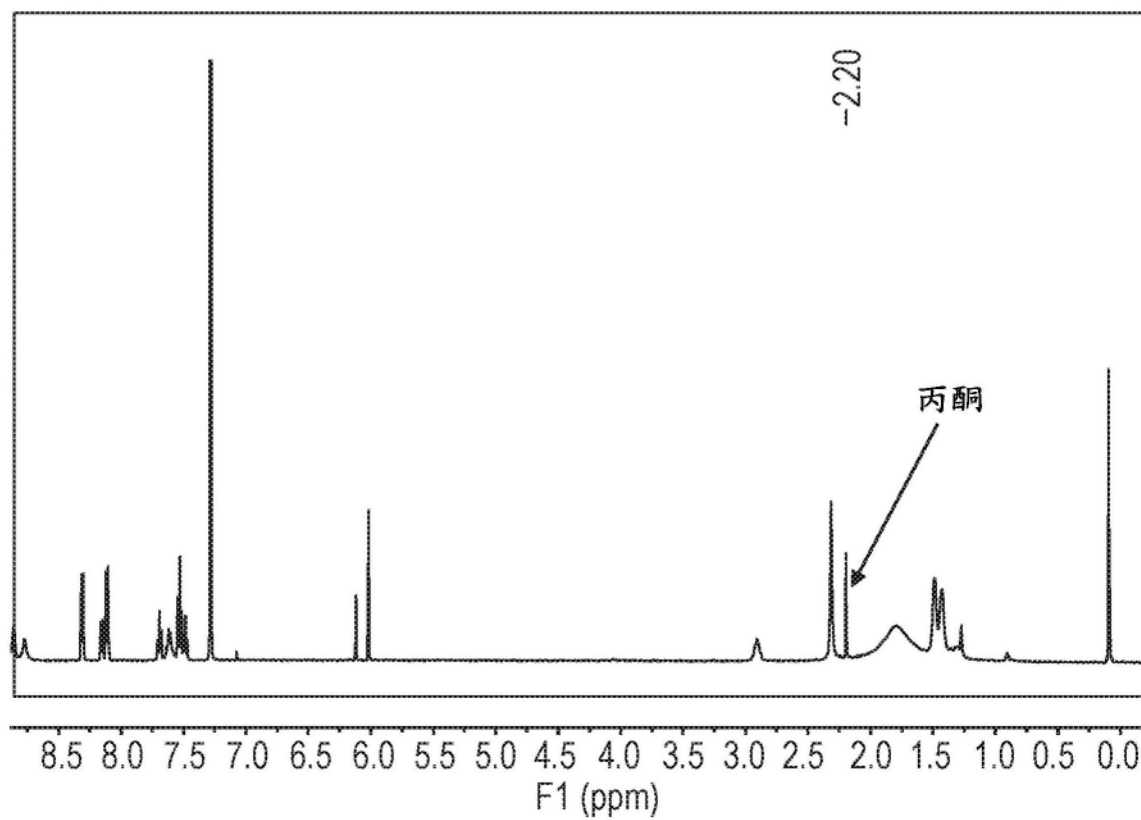


图5-36

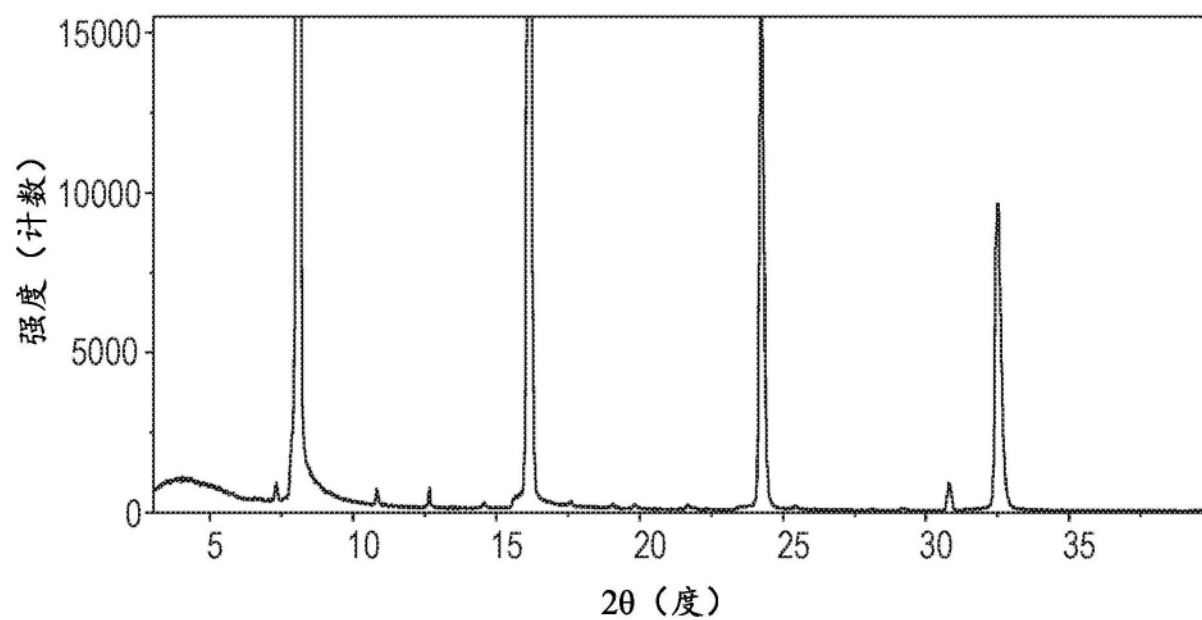


图5-37

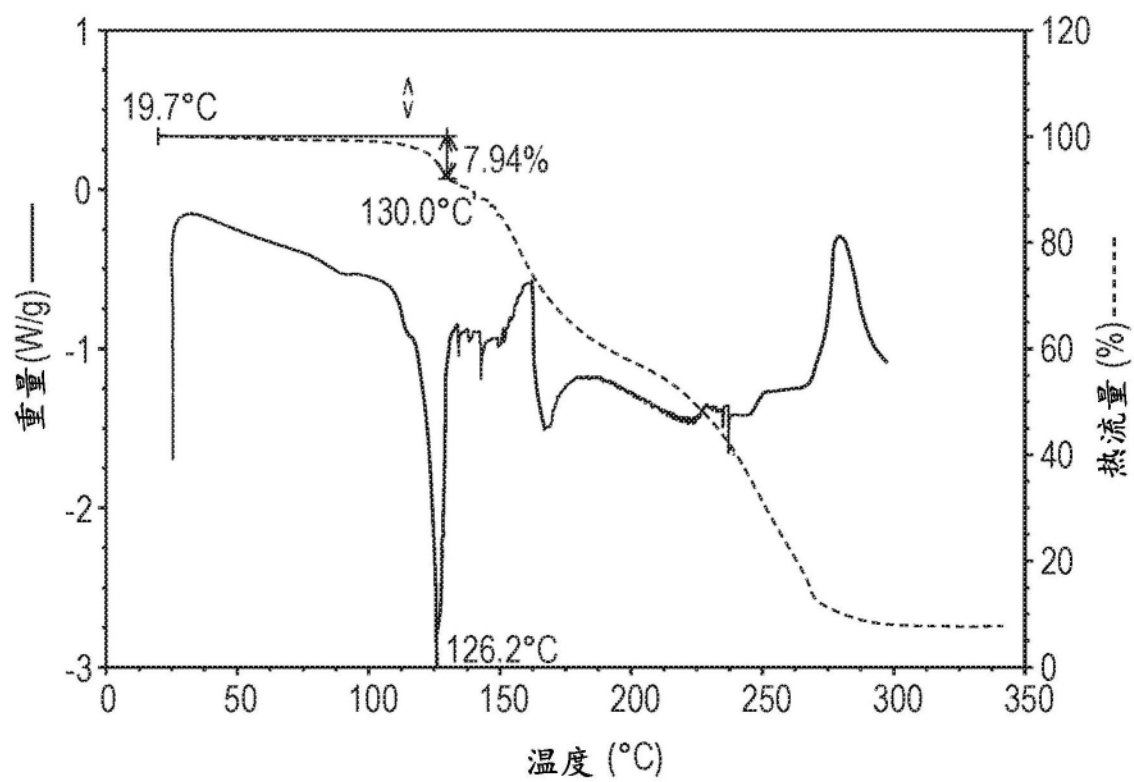


图5-38

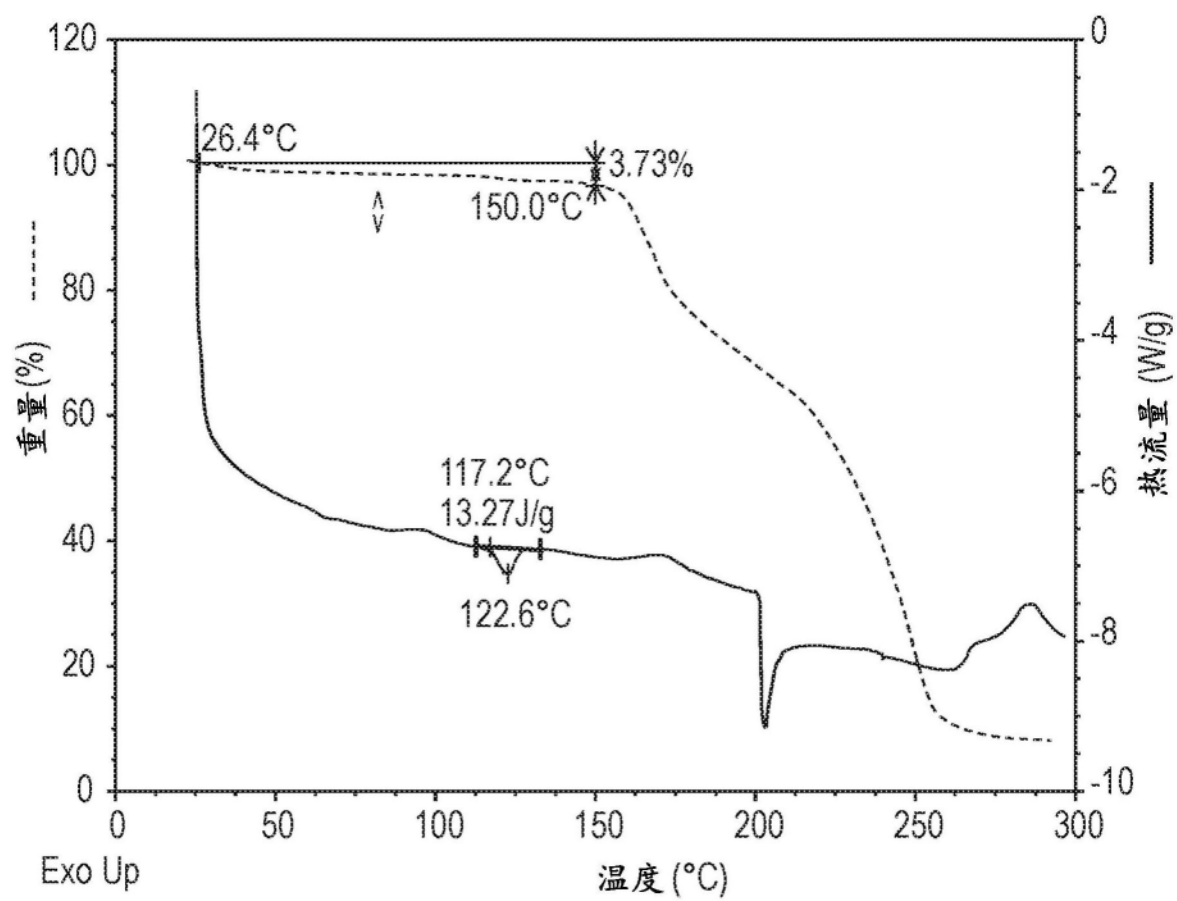


图5-41

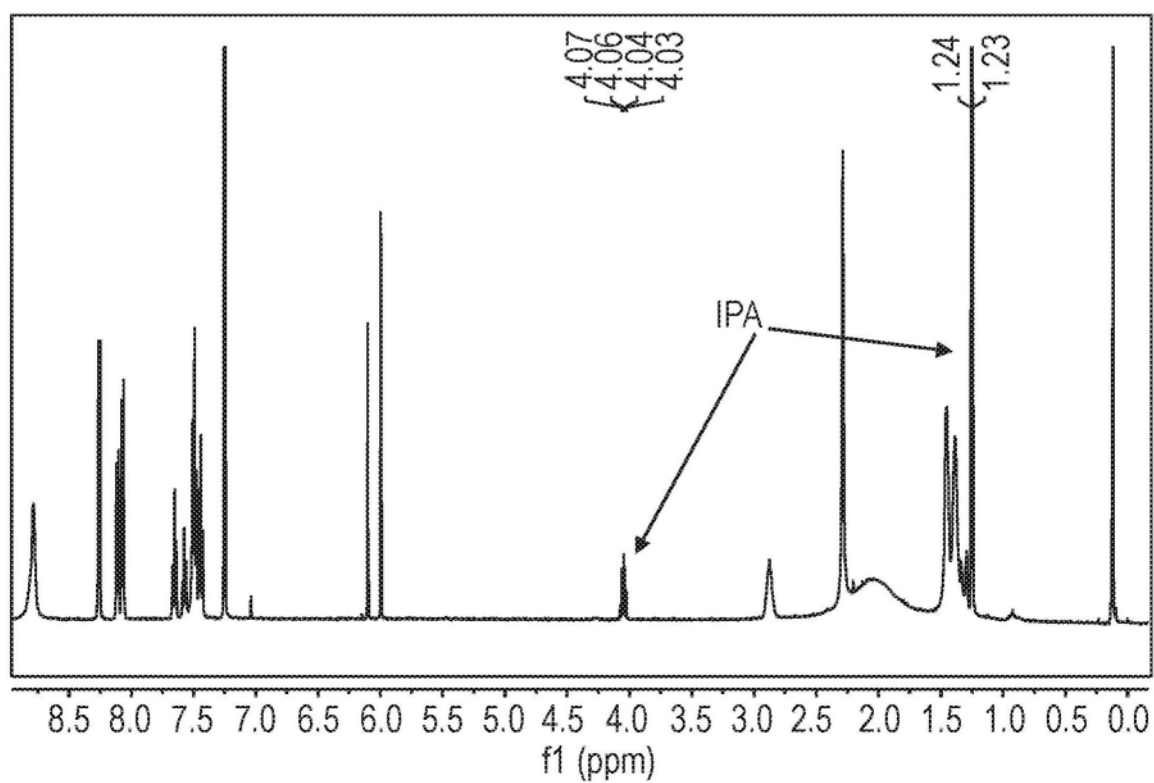


图5-42

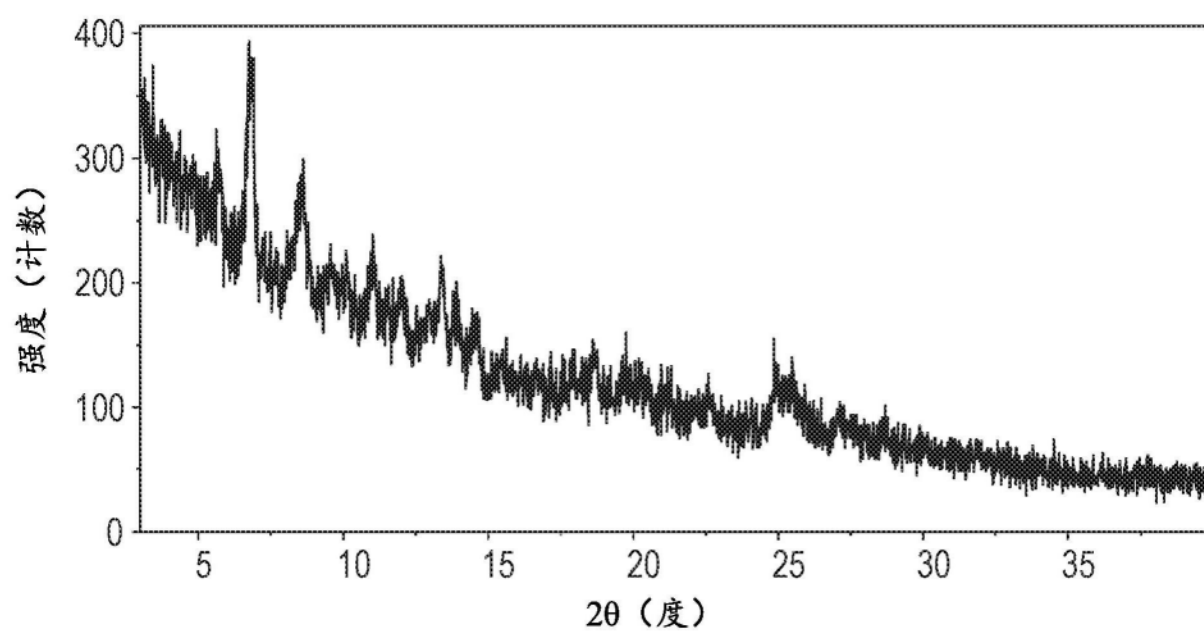


图5-43

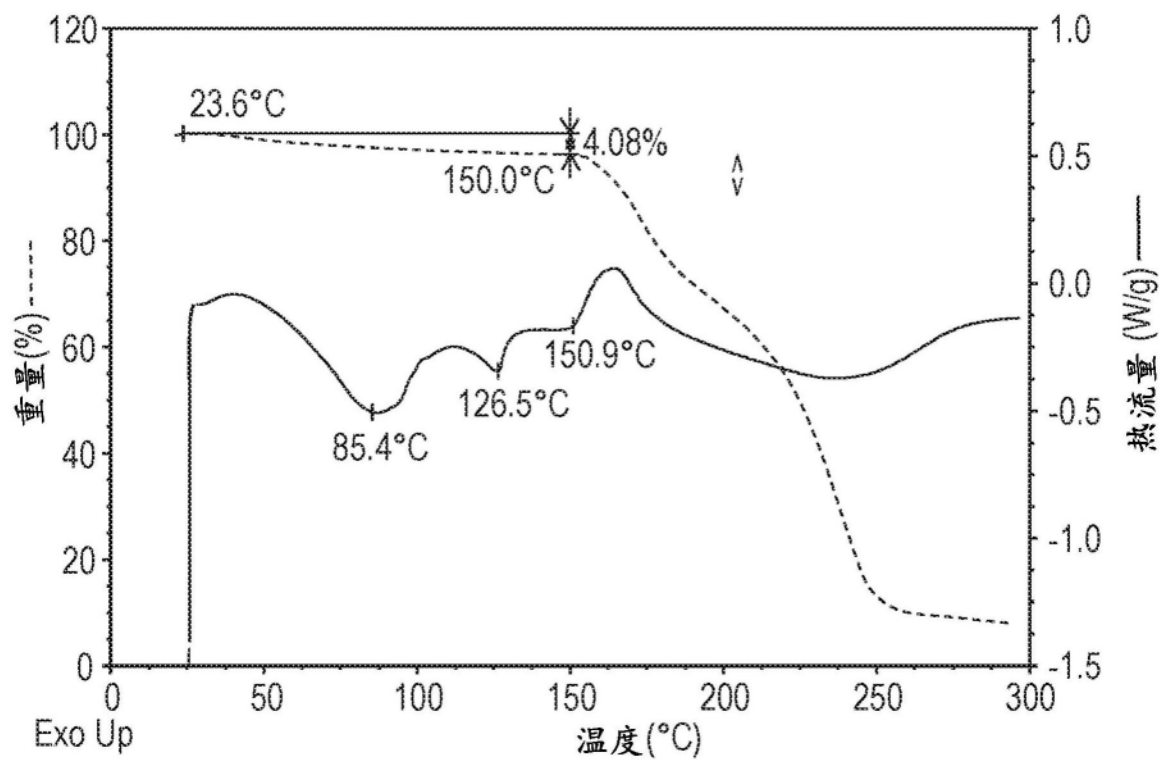


图5-44

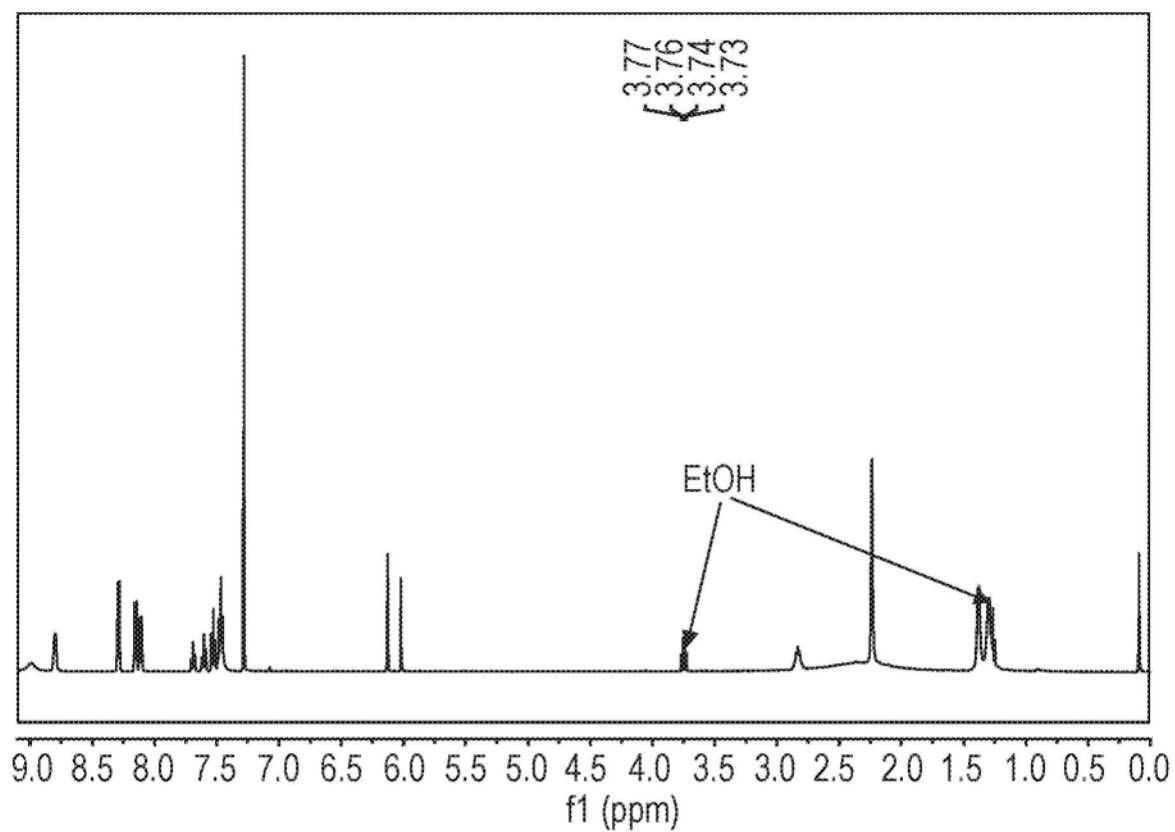


图5-45

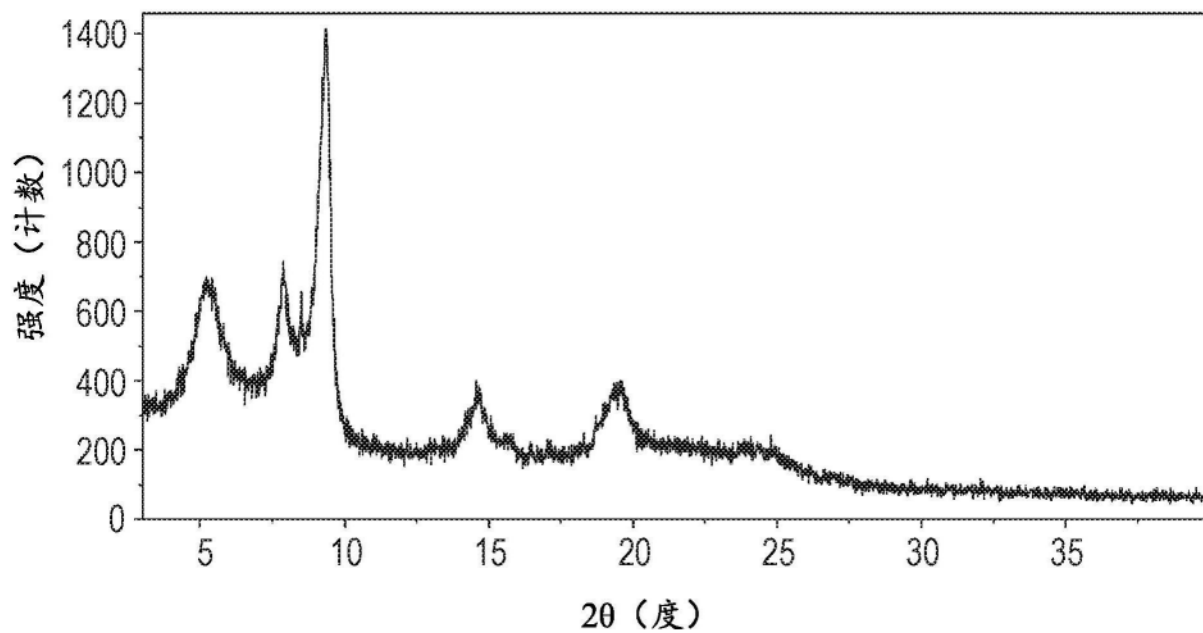


图5-46

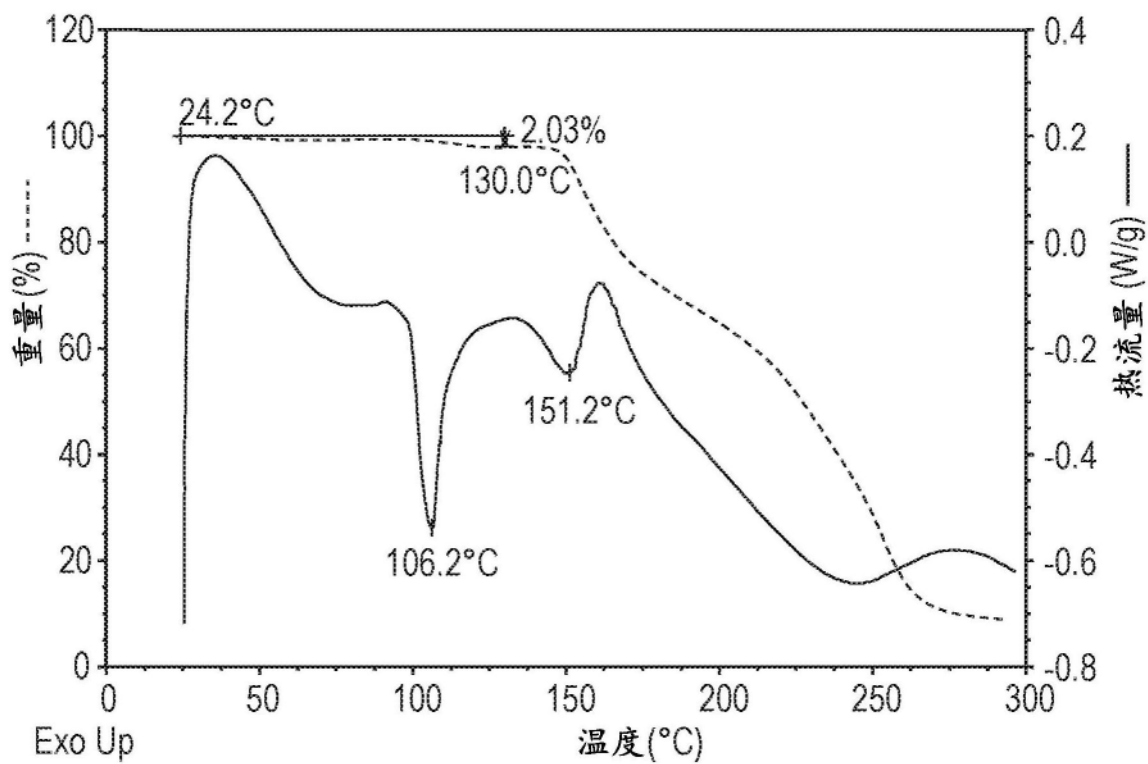


图5-47

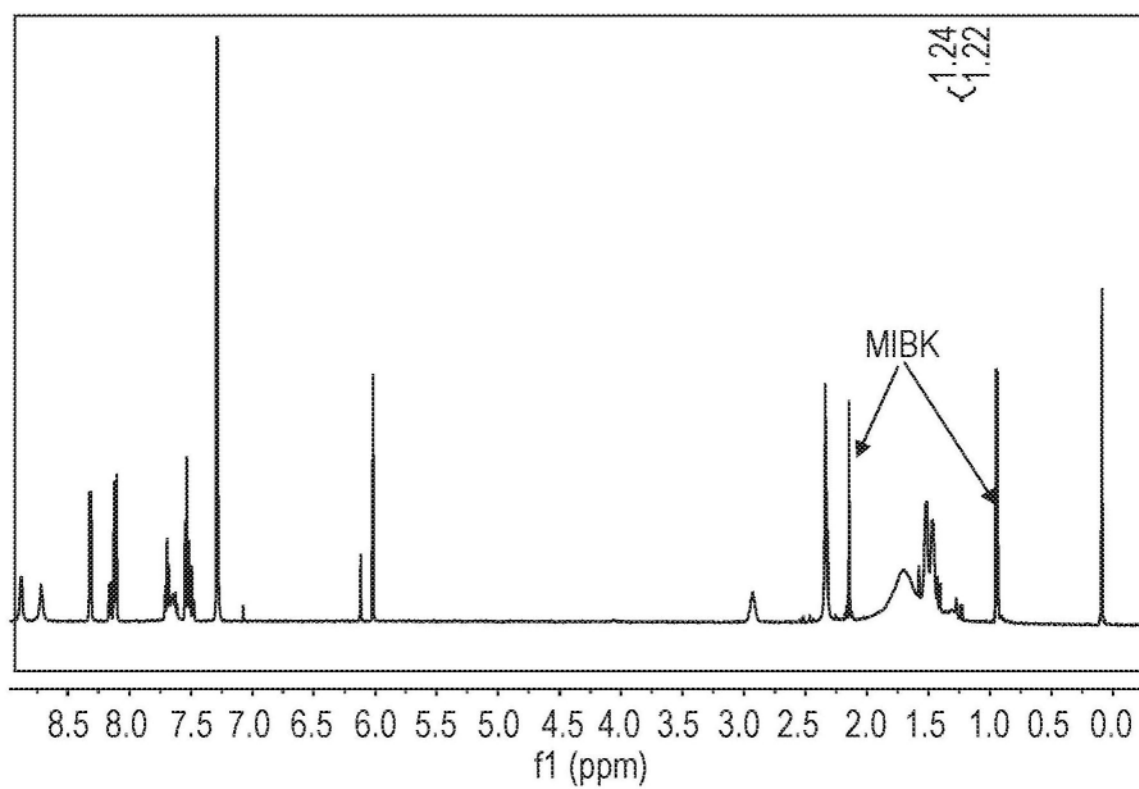


图5-48

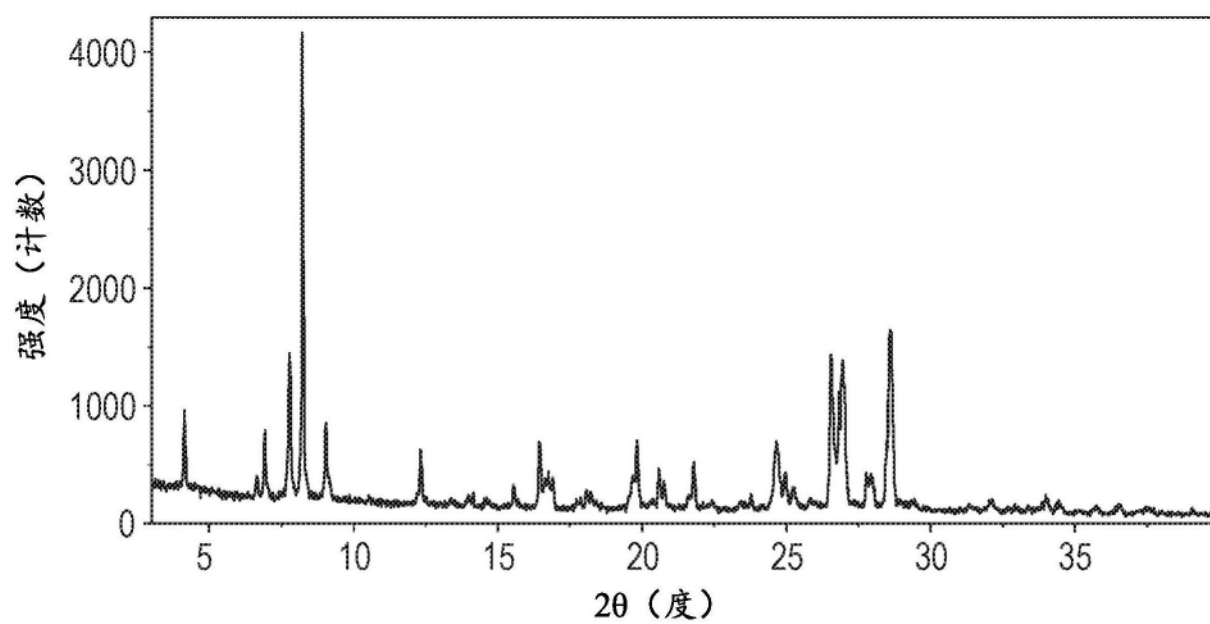


图5-49

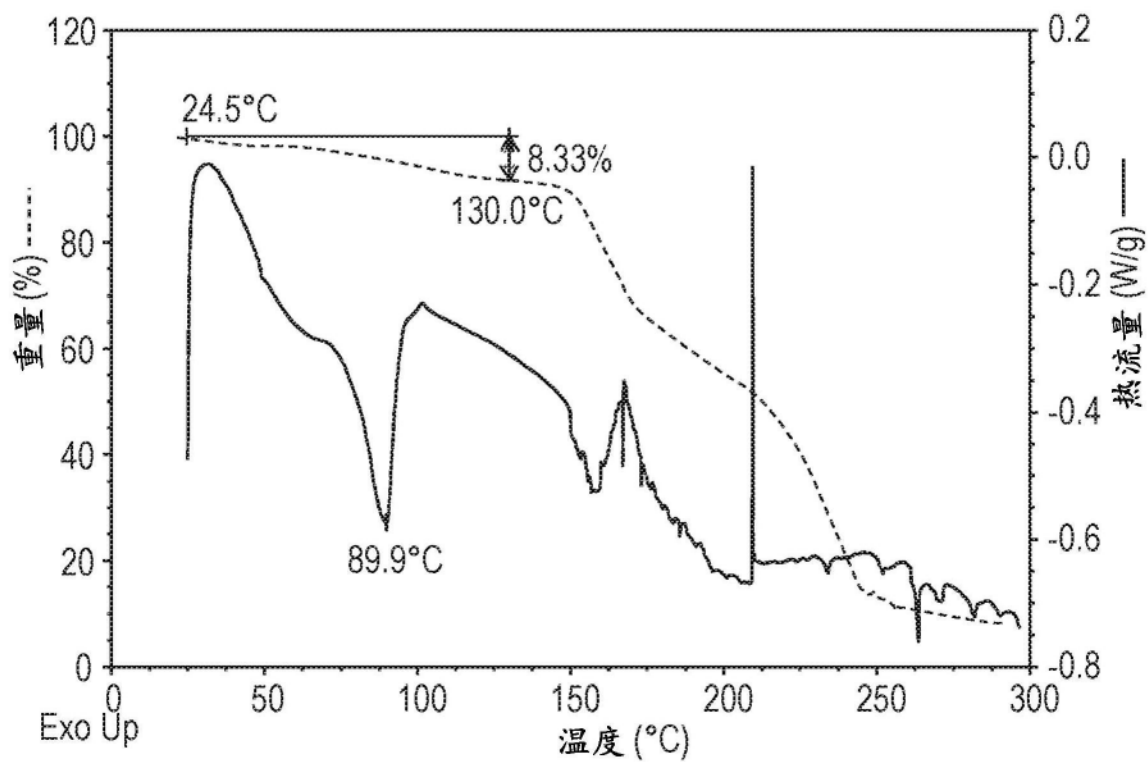


图5-50

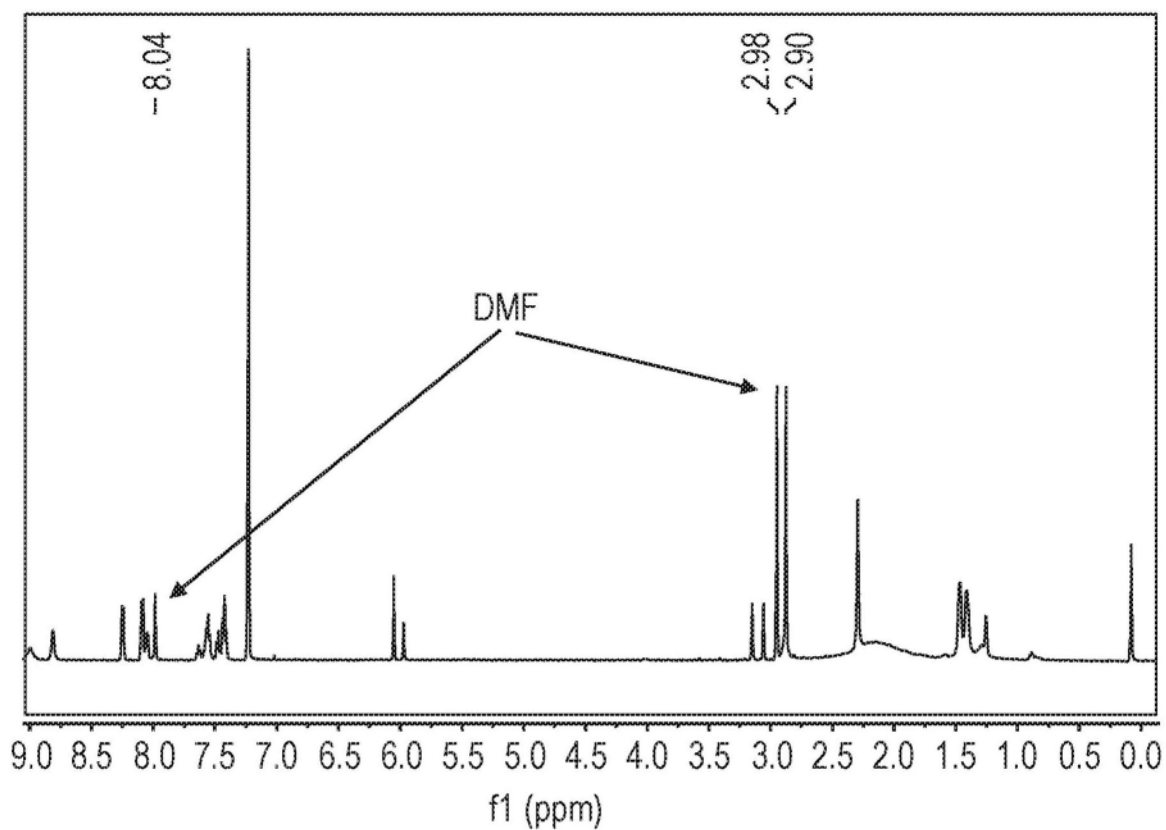


图5-51

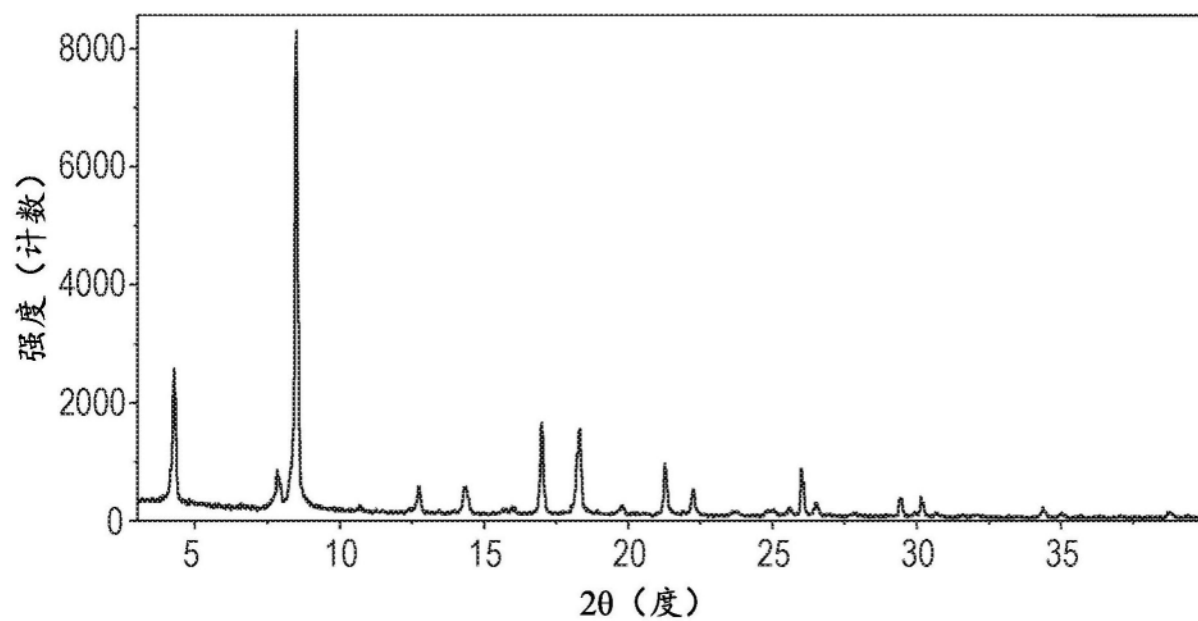


图5-52

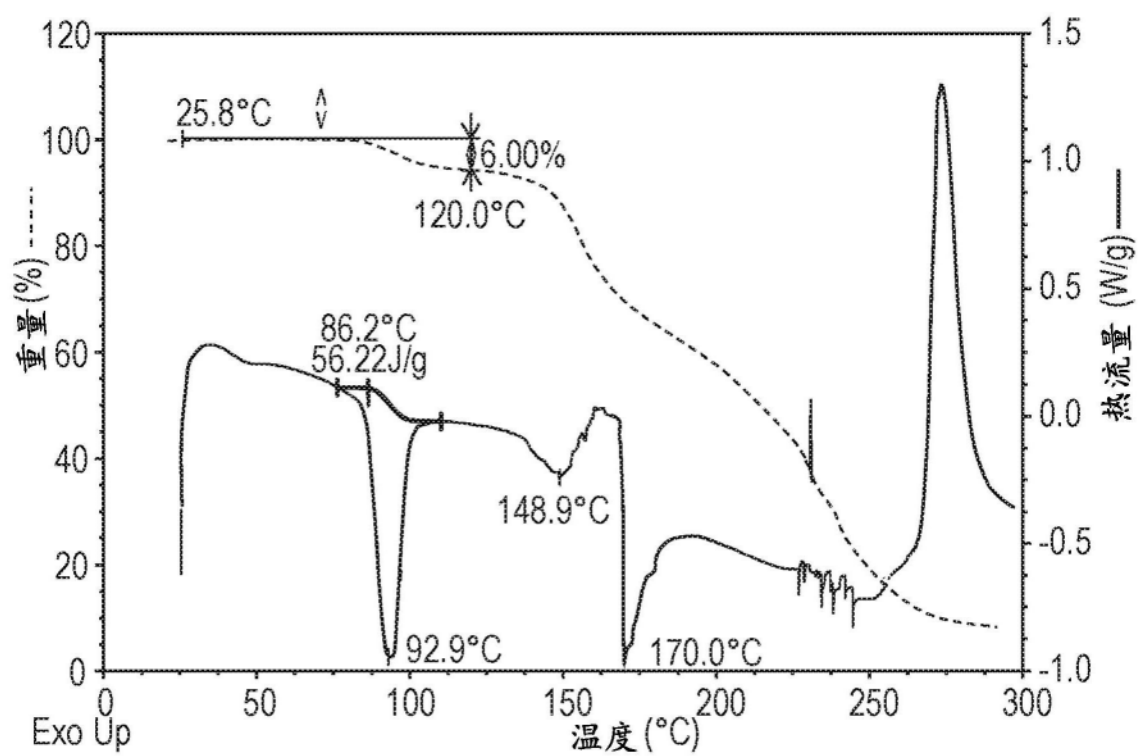


图5-53

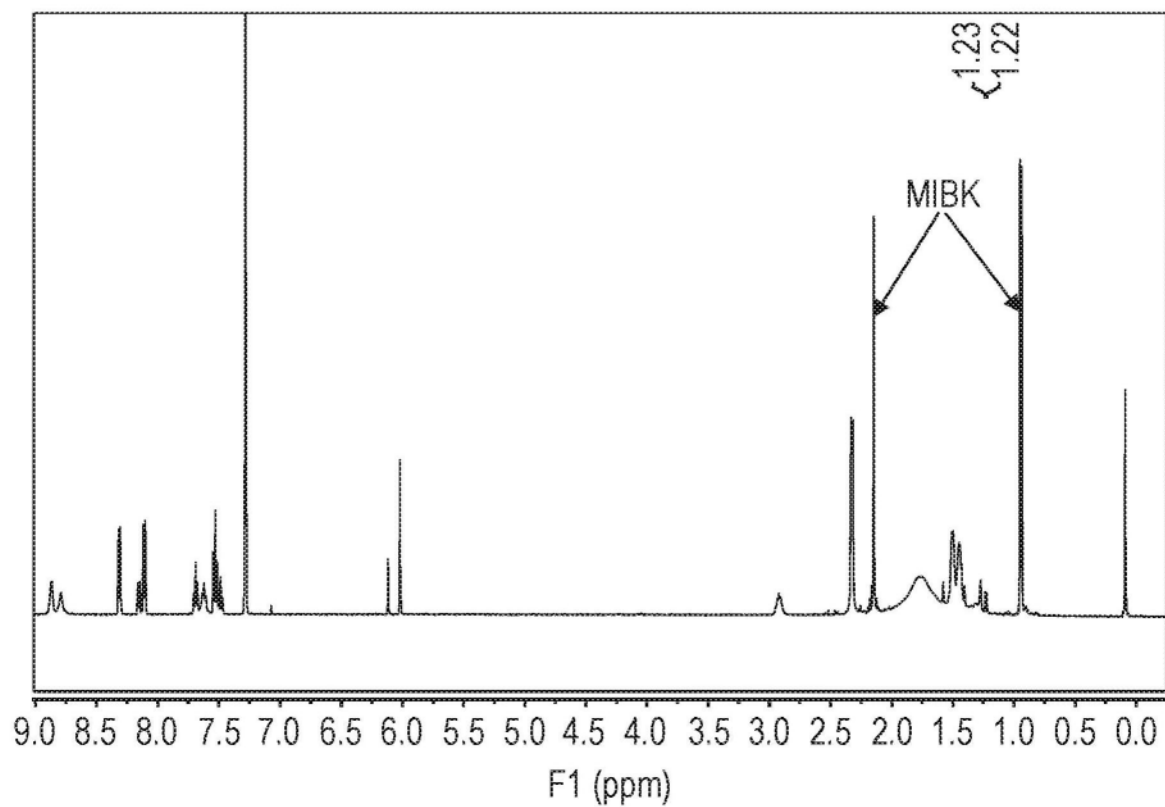


图5-54

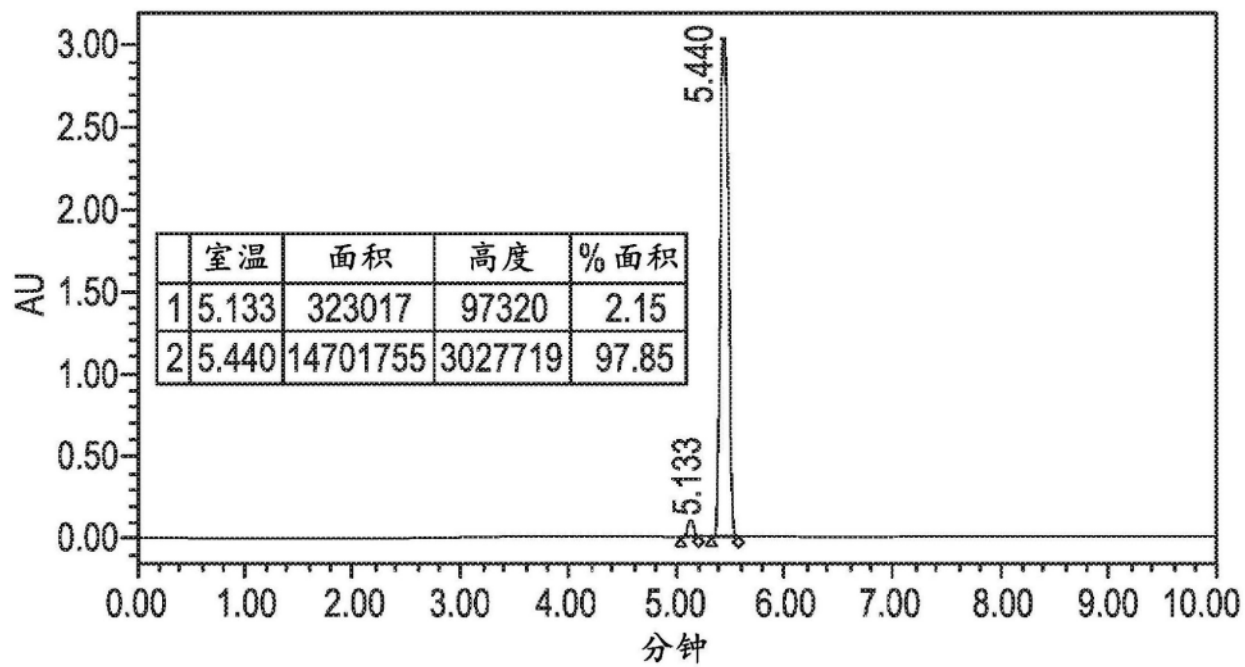


图6-1

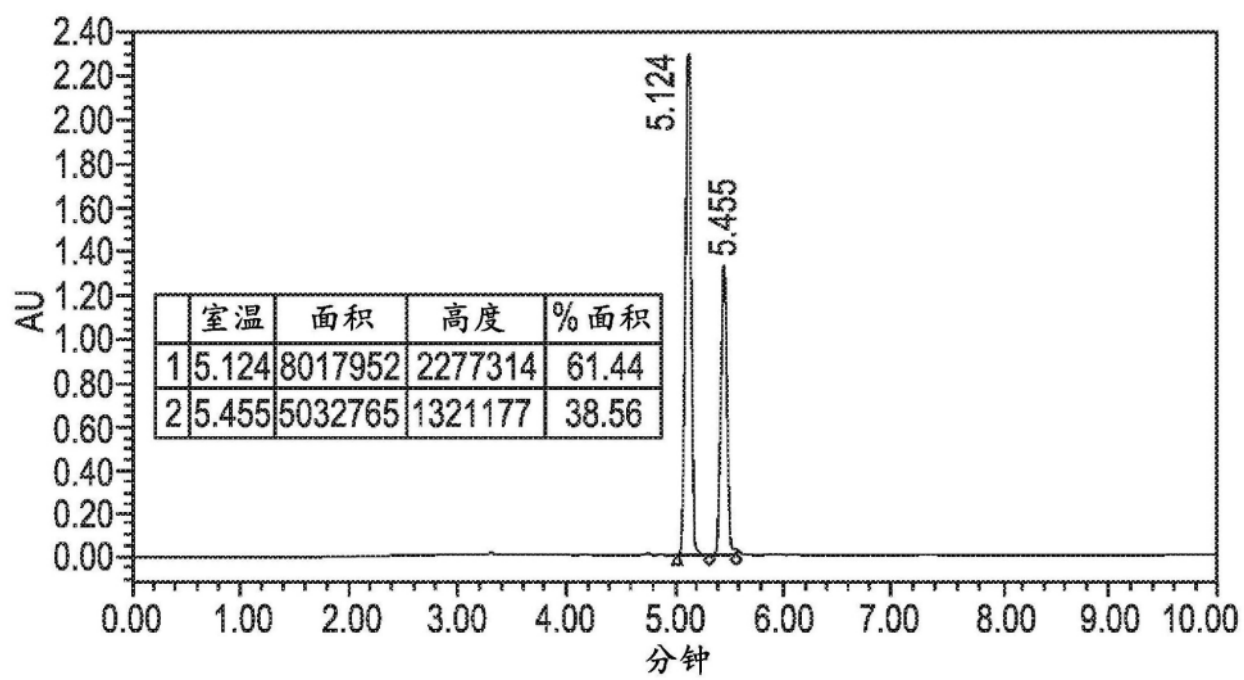


图6-2