



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115141205 A

(43) 申请公布日 2022.10.04

(21) 申请号 202210564150.X

A61P 35/02 (2006.01)

(22) 申请日 2020.06.04

(30) 优先权数据

62/858,837 2019.06.07 US

(62) 分案原申请数据

202080054905.0 2020.06.04

(71) 申请人 锐新医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 李少玲 S·G·鲍尔默

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书33页 附图14页

(54) 发明名称

SHP2抑制剂的固体形式

(57) 摘要

本公开文本涉及{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的结晶固体形式或其药学上可接受的盐、制备所述形式的过程及其药物组合物和使用方法。

1. 一种 {6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐, 表征为化合物1形式D。

2. 根据权利要求1所述的结晶形式, 其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值: 约18.48和约16.77。

3. 根据权利要求2所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值: 10.73、11.03、11.15、12.58、19.17、19.54、20.88、22.47和25.59。

4. 根据权利要求1所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图10A中所示的一致。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式, 其中差示扫描量热法 (DSC) 曲线包含在约51°C、约90°C或约211°C下的吸热。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的结晶形式, 其中所述DSC曲线基本上如图13中所示。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的结晶形式, 所述结晶形式具有如下晶胞大小:  $a = 14.0679(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.0057(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.1837(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $4319.5(2) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积 (V); 和 $P2_12_12$ 空间群的空间群。

8. 一种 {6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐, 表征为化合物1形式B。

9. 根据权利要求8所述的结晶形式, 其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值: 约20.0和约17.9。

10. 根据权利要求9所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值: 7.8、9.1、9.4、11.4、12.8、13.4、15.7、18.9、20.9、23.1和25.0。

## SHP2抑制剂的固体形式

本申请是申请号为2020800549050(申请日:2020年6月4日,发明名称:SHP2抑制剂{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的固体形式)的中国专利申请的分案申请。

### 相关申请的交叉引用

本申请要求2019年6月7日提交的美国临时申请号62/858,837的权益,将其内容通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

本公开文本涉及{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇(也称为6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇)的结晶固体形式或其药学上可接受的盐、制备所述形式的过程及其药物组合物和使用方法。

### 背景技术

含Src同源区2的蛋白质酪氨酸磷酸酶(SHP2)是由PTPN11基因编码的非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶,其促成多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2参与通过Ras-丝裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT途径进行的信号传导。

SHP2具有两个N末端Src同源性2结构域(N-SH2和C-SH2)、催化结构域(PTP)和C末端尾部。所述两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。所述蛋白质以无活性自身抑制构象存在,所述构象是通过包含来自N-SH2和PTP结构域二者的残基的结合网络来稳定的。由例如细胞因子或生长因子刺激导致催化位点的暴露,从而导致SHP2的酶促活化。

已经在若干种人类疾病中鉴定了PTPN11基因中的和随后在SHP2中的突变,所述人类疾病是例如努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。因此,SHP2代表了开发治疗各种疾病的新疗法的一种极具吸引力的靶标。本公开文本的化合物满足了抑制SHP2活性的小分子的需要。

### 发明内容

本公开文本涉及{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的结晶固体形式或其药学上可接受的盐、制备所述形式的过程及其药物组合物和使用方法。

本公开文本提供了{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式D。

本公开文本提供了{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-

3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式B。

本公开文本提供了{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式C。

本公开文本提供了{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式A。

本公开文本的另一个方面涉及包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。药物组合物可以有效治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病。

本公开文本的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)。

本公开文本的另一个方面涉及抑制SHP2的方法。所述方法包括向有需要的患者给予有效量的一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)。

本公开文本的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)的药物组合物。

本公开文本的另一个方面涉及抑制SHP2的方法,所述方法包括向有需要的患者给予有效量的包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)的药物组合物。

本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐),所述一种或多种本文所公开的化合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。本公开文本的一个方面涉及包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)和药学上可接受的载体的药物组合物,所述药物组合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。本公开文本的另一个方面涉及包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)和药学上可接受的载体的药物组合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐),所述一种或多

种本文所公开的化合物用作药剂。本公开文本的另一个方面涉及包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)的药物组合物,所述药物组合物用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

本公开文本还提供了可用于抑制SHP2的化合物和药物组合物。

### 附图说明

图1A是化合物1形式A的X射线衍射图。图1B是化合物1形式A的具有观察到的峰的X射线衍射图。

图2是来自单晶结构的化合物1形式B的原子椭球图。

图3A是化合物1形式B的具有高达约25000计数的强度的X射线衍射图。图3B是化合物1形式B的具有高达约30000计数的强度的X射线衍射图。图3C是化合物1形式B的具有高达约26000计数的强度、具有观察到的峰的X射线衍射图。图3D是化合物1形式B的具有高达约35000计数的强度、具有观察到的峰的X射线衍射图。

图4是化合物1形式B的红外光谱。

图5A是化合物1形式B的具有约3600至2500 $\text{cm}^{-1}$ 的光谱区的红外光谱。图5B是化合物1形式B的具有约1800至675 $\text{cm}^{-1}$ 的光谱区的红外光谱。

图6是化合物1形式B的差示扫描量热法热图。

图7是来自单晶结构的化合物1形式C的原子椭球图。

图8A是化合物1形式C的X射线衍射图。图8B是化合物1形式C的具有观察到的峰的X射线衍射图。

图9是来自单晶结构的化合物1形式D的原子椭球图。

图10A是化合物1形式D的X射线衍射图。图10B是化合物1形式D的具有观察到的峰的X射线衍射图。

图11是化合物1形式D的红外光谱。

图12A是化合物1形式D的具有约3600至2500 $\text{cm}^{-1}$ 的光谱区的红外光谱。图12B是化合物1形式D的具有约1800至675 $\text{cm}^{-1}$ 的光谱区的红外光谱。

图13是化合物1形式D的差示扫描量热法热图。

### 具体实施方式

本公开文本提供了{6-[(2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇,也称为6-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇(化合物1)的结晶固体形式。本公开文本还提供了包含化合物1的结晶固体形式的药物组合物。本公开文本提供了用于制备所述结晶固体形式的过程及其使用方法。

在下面的所附说明书中阐述了本公开文本的细节。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开文本的实践或测试,但现在描述说明性方法和材料。从说明书和权利要求书中,本公开文本的其他特征、目标和优点将清楚。在说明书和所附权利

要求中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式还包括复数。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用以其整体并入本文。

本文所述的每个实施方案可以单独进行或与任何一个或多个其他实施方案组合进行。

#### 术语

冠词“一个/一种(a)”和“一个/一种(an)”在本公开文本中用于指一个/一种或多于一个/一种(即,至少一个/一种)所述冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

除非另有说明,否则术语“和/或”在本公开文本中用于意指“和”或“或”。

当与化合物联合使用时,“有效量”是治疗或预防如本文所述的受试者的疾病的有效量。

如本公开文本中所用,术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂,并且意指材料、混合物或媒介物(如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料),其参与将药剂从受试者身体的一个器官或部分携带或输送至身体的另一个器官或部分。

关于受试者,术语“治疗”是指改善受试者的障碍的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分地减轻障碍。

关于受试者的术语“预防”(“prevent”或“preventing”)是指使疾病或障碍不折磨受试者。预防包括预防性治疗。例如,预防可以包括在受试者患病之前向受试者给予一种或多种本文所公开的化合物,并且所述给予将使受试者免于患病。

除非另有说明,否则术语“障碍”在本公开文本中用于意指术语疾病、病症或病患,并且可与这些术语互换使用。

如本公开文本中所用的术语“给予(administer、administering或administration)”是指向受试者直接给予一种或多种所公开的化合物或一种或多种所公开的化合物的药学上可接受的盐或者包含一种或多种所公开的化合物的组合物,或者向所述受试者给予所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物,其可以在受试者体内形成等效量的活性化合物。

“患者”或“受试者”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物(如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴)。

“XRPD图”是x-y图,其中衍射角(即, $^{\circ}2\theta$ )在x轴上并且强度在y轴上。此图内的峰可以用于表征结晶固体形式。关于任何数据测量值,XRPD数据存在可变性。所述数据常常仅由峰的衍射角表示而不包括峰的强度,因为峰强度可能对于样品制备是特别敏感的(例如,粒径、水分含量、溶剂含量和优选的取向效应影响敏感性),所以在不同条件下制备的相同材料的样品可能产生稍微不同的图案;该可变性通常大于衍射角的可变性。衍射角可变性也可能对于样品制备是敏感的。可变性的其他来源来自仪器参数和对原始X射线数据的处理:不同的X射线仪器使用不同的参数进行操作,并且这些可能导致来自相同固体形式的XRPD图案稍微不同,以及类似地,不同的软件包处理X射线数据的方式不同并且这也导致可变性。这些和其他的可变性来源是制药学领域的普通技术人员已知的。由于此类可变性来源,因此通常为XRPD图案中的衍射角分配约 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的可变性。

### 固体形式

形式A、B、C和D是化合物1的无水多晶型。热技术提供所述形式的相对稳定性随温度变化的数据。形式A和C两者彼此之间且与形式D互变性地相关；形式A在高于大约80°C时是热力学稳定的，形式C在大约80°C与43°C之间是稳定形式，并且形式D在低于大约43°C时是物理稳定的。在达到对应的相关温度时形式A、C和D之间立即转化（且可逆）。形式B显现出与形式A单变性地相关。因此，由于形式A相对于形式C和D（互变性）和形式B（单变性）的关系，形式B在所有温度下被限制为亚稳形式。表1和表2示出了形式与温度之间的关系。

表1. 互变性多晶型之间的估计的转变点温度

	形式D	形式C	形式B
形式A与	约65°C	约80°C	单变性
形式B与	未确定	未确定	
形式C与	约43°C		

表2. 每个估计的转变之间多晶型的相对热力学稳定性

温度范围	相对稳定性
低于环境温度至约43°C	D > C > A > B
在约43°C与约65°C之间	C > D > A > B
在约65°C与约80°C之间	C > A > (D和B)
高于约80°C	A > (C和D和B)

### 形式A

本公开文本提供了{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐，表征为化合物1形式A。

化合物1形式A是高温无水形式，其在高于大约80°C时是热力学稳定的并且展现出接近213°C的熔点（通过差示扫描量热法测量的起始温度）。在环境温度下通过指数化推导的形式A的暂定晶胞参数和计算体积为： $a = 14.310 \text{ \AA}$ ,  $b = 15.892 \text{ \AA}$ ,  $c = 9.586 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2180.0 \text{ \AA}^3$ 。确定空间群为P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2。

通常，化合物1形式A是通过在暴露于高于80°C的温度时来自形式C或D（或其混合物）的自发多晶型转化而生成的。化合物1形式A是在暴露于高于形式B的熔点（约188°C）但低于形式A的熔点（约213°C）且允许自发结晶的温度时由形式B（或形式B与形式C和/或D的混合物）生成的。在某些实施方案中，化合物1形式A具有约213°C的起始熔融温度。

在某些实施方案中，化合物1形式A展现出包含以下表3中示出的峰的XRPD图案。表4示出了对于化合物1形式A的XRPD图案的代表性峰。

表3. 对于化合物1形式A的XRPD图案所观察到的峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
9.21 ± 0.20	9.590 ± 0.208	8
10.76 ± 0.20	8.213 ± 0.152	56
11.11 ± 0.20	7.960 ± 0.143	18
12.35 ± 0.20	7.160 ± 0.115	33
14.47 ± 0.20	6.117 ± 0.084	4
15.43 ± 0.20	5.738 ± 0.074	8
15.76 ± 0.20	5.620 ± 0.071	4
16.43 ± 0.20	5.391 ± 0.065	9
16.66 ± 0.20	5.317 ± 0.063	100
17.85 ± 0.20	4.966 ± 0.055	5
18.50 ± 0.20	4.792 ± 0.051	79
19.08 ± 0.20	4.648 ± 0.048	39
19.52 ± 0.20	4.545 ± 0.046	42
20.12 ± 0.20	4.410 ± 0.043	5
20.85 ± 0.20	4.257 ± 0.040	58
21.64 ± 0.20	4.104 ± 0.037	13
22.30 ± 0.20	3.983 ± 0.035	16
22.52 ± 0.20	3.945 ± 0.035	17
22.84 ± 0.20	3.890 ± 0.034	9
23.02 ± 0.20	3.860 ± 0.033	7
23.22 ± 0.20	3.828 ± 0.033	17
23.64 ± 0.20	3.760 ± 0.031	6
24.24 ± 0.20	3.669 ± 0.030	3
25.06 ± 0.20	3.550 ± 0.028	5
25.63 ± 0.20	3.472 ± 0.027	27
25.81 ± 0.20	3.449 ± 0.026	9
26.57 ± 0.20	3.352 ± 0.025	4
26.94 ± 0.20	3.307 ± 0.024	5
27.30 ± 0.20	3.264 ± 0.023	18
27.93 ± 0.20	3.192 ± 0.022	6
28.62 ± 0.20	3.117 ± 0.021	5
29.16 ± 0.20	3.060 ± 0.021	5

表4. 对于化合物1形式A的XRPD图案的代表性峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
10.76 ± 0.20	8.213 ± 0.152	56
11.11 ± 0.20	7.960 ± 0.143	18
12.35 ± 0.20	7.160 ± 0.115	33
16.66 ± 0.20	5.317 ± 0.063	100
18.50 ± 0.20	4.792 ± 0.051	79
19.08 ± 0.20	4.648 ± 0.048	39
19.52 ± 0.20	4.545 ± 0.046	42
20.85 ± 0.20	4.257 ± 0.040	58
25.63 ± 0.20	3.472 ± 0.027	27

在某些实施方案中,化合物1形式A的特征在于X射线粉末衍射中在约16.50至约

16.90度和约18.30至约18.70度处的一个或多个峰。在某些实施方案中,化合物1形式A的特征在于X射线粉末衍射中在约10.50至约10.90度、约10.90至约11.30度、约12.10至约12.50度、约16.50至约16.90度、约18.30至约18.70度、约18.80至约19.20度、约19.30至约19.70度、约20.60至约21.00度和约25.40至约25.80度处的一个或多个峰。

在某些实施方案中,化合物1形式A的特征在于其包含在约16.66和约18.50°2 $\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图。在某些实施方案中,衍射图进一步包含一个或多个另外的峰,其选自以下在约10.76、约11.11、约12.35、约19.08、约19.52、约20.85和约25.63°2 $\theta$ 处的峰。化合物1形式A的特征还在于其基本上如图1A或图1B中所示的X射线粉末衍射图。

#### 形式B

本公开文本提供了{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式B。

形式B是无水亚稳形式,具有接近188°C的可能熔点(通过差示扫描量热法测量的起始温度)。通过单晶结构推导的形式B的晶胞参数和计算体积为:

$a = 9.65334(16) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.28825(18) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.62614(19) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 76.0621(15)^\circ$ ,  $\beta = 89.6714(13)^\circ$ ,  $\gamma = 76.4043(15)^\circ$ ,  $V = 1087.68(3) \text{ \AA}^3$ 。确定空间群为P1。不对称单元含有两个化合物1分子。最终确定了绝对构型,并且发现化合物1在S和S构型中分别在C120(C220)和C118(C218)处键合。图2示出了来自单晶结构的化合物1形式B的原子位移椭球图。

化合物1形式B的差示扫描量热法热图展现出在接近188°C和211°C时开始的两处吸热。接近188°C时的吸热可能是形式B的熔点,紧接其后的是重结晶为化合物1形式A和化合物1形式A的熔融。

化合物1形式B的红外光谱分别在图4、图5A和图5B中示出。在某些实施方案中,化合物1形式B展现出包含以下表5中示出的峰的红外光谱。

表5. 来自化合物1形式B的红外光谱的所观察到的峰

位置 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (log (1/R))
684	0.0265
751.7	0.0394
766.7	0.0221
795.8	0.0186
818.3	0.0234
857	0.0142
926.4	0.0211
957	0.0212
973.1	0.0205
1023.5	0.0764
1046.9	0.0212
1076.8	0.0152
1136.1	0.0265
1260.9	0.0456

1311.3	0.0215
1381.5	0.0257
1406.1	0.0408
1434.9	0.0429
1465.7	0.0461
1525.1	0.0297
1573.1	0.0404
1612.2	0.0311
2838	0.0057
2862.1	0.0069
2918.9	0.0074
2969.8	0.0045
3148.7	0.0071
3295.9	0.0093
3471.4	0.0046

在某些实施方案中,化合物1形式B展现出包含以下表6中示出的峰的XRPD图案。表7示出了对于化合物1形式B的XRPD的代表性峰。

表6. 对于化合物1形式B的XRPD图案所观察到的峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
$(7.81-7.82) \pm 0.20$	$(11.298 \pm 0.289-11.306 \pm 0.289)$	19-22
$(9.09-9.10) \pm 0.20$	$(9.712 \pm 0.213-9.723 \pm 0.214)$	34-40
$(9.42-9.43) \pm 0.20$	$(9.372 \pm 0.198-9.384 \pm 0.199)$	33-37
$(11.34-11.42) \pm 0.20$	$(7.744 \pm 0.135-7.797 \pm 0.137)$	48-49
$(11.93-11.94) \pm 0.20$	$(7.404 \pm 0.124-7.411 \pm 0.124)$	6-8
$12.59 \pm 0.20$	$7.027 \pm 0.111$	6-16
$(12.73-12.84) \pm 0.20$	$(6.891 \pm 0.107-6.951 \pm 0.109)$	19-22
$13.41 \pm 0.20$	$6.598 \pm 0.098$	19-32
$14.66 \pm 0.20$	$6.039 \pm 0.082$	6
$(14.77-14.82) \pm 0.20$	$(5.971 \pm 0.080-5.994 \pm 0.081)$	12-19
$15.25 \pm 0.20$	$5.806 \pm 0.076$	3
$(15.67-15.71) \pm 0.20$	$(5.638 \pm 0.071-5.650 \pm 0.072)$	41-54
$(16.04-16.10) \pm 0.20$	$(5.499 \pm 0.068-5.520 \pm 0.068)$	16-22

(17.91-17.92) ± 0.20	(4.947 ± 0.055-4.950 ± 0.055)	48-63
(18.27-18.43) ± 0.20	(4.811 ± 0.052-4.851 ± 0.053)	8-10
18.79 ± 0.20	4.719 ± 0.050	16
(18.93-18.95) ± 0.20	(4.680 ± 0.049-4.685 ± 0.049)	24-25
(19.38-19.39) ± 0.20	(4.573 ± 0.047-4.576 ± 0.047)	5-7
(19.93-20.04) ± 0.20	(4.427 ± 0.044-4.451 ± 0.044)	100
(20.92-20.95) ± 0.20	(4.237 ± 0.040-4.243 ± 0.040)	24-36
(21.63-21.65) ± 0.20	(4.102 ± 0.037-4.105 ± 0.037)	6-8
22.60 ± 0.20	3.932 ± 0.034	4
(23.08-23.16) ± 0.20	(3.837 ± 0.033-3.851 ± 0.033)	37-38
(23.62-23.66) ± 0.20	(3.757 ± 0.031-3.764 ± 0.031)	12-16
(24.57-24.70) ± 0.20	(3.601 ± 0.029-3.620 ± 0.029)	6-10
(25.02-25.04) ± 0.20	(3.553 ± 0.028-3.557 ± 0.028)	37-45
(25.39-25.42) ± 0.20	(3.501 ± 0.027-3.504 ± 0.027)	7-9
(26.05-26.17) ± 0.20	(3.402 ± 0.026-3.418 ± 0.026)	9-11
(26.69-26.74) ± 0.20	(3.338 ± 0.025-3.331 ± 0.024)	10-11
27.61 ± 0.20	3.228 ± 0.023	5
(27.74-27.84) ± 0.20	(3.203 ± 0.023-3.213 ± 0.023)	7-10
(28.64-28.66) ± 0.20	(3.112 ± 0.021-3.115 ± 0.021)	6-11
29.04 ± 0.20	3.072 ± 0.021	8

表7. 对于化合物1形式B的XRPD图案的代表性峰

2θ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
(7.81-7.82) ± 0.20	(11.298 ± 0.289-11.306 ± 0.289)	19-22
(9.09-9.10) ± 0.20	(9.712 ± 0.213-9.723 ± 0.214)	34-40
(9.42-9.43) ± 0.20	(9.372 ± 0.198-9.384 ± 0.199)	33-37
(11.34-11.42) ± 0.20	(7.744 ± 0.135-7.797 ± 0.137)	48-49
(12.73-12.84) ± 0.20	(6.891 ± 0.107-6.951 ± 0.109)	19-22
13.41 ± 0.20	6.598 ± 0.098	19-32
(15.67-15.71) ± 0.20	(5.638 ± 0.071-5.650 ± 0.072)	41-54
(17.91-17.92) ± 0.20	(4.947 ± 0.055-4.950 ± 0.055)	48-63
(18.93-18.95) ± 0.20	(4.680 ± 0.049-4.685 ± 0.049)	24-25
(19.93-20.04) ± 0.20	(4.427 ± 0.044-4.451 ± 0.044)	100
(20.92-20.95) ± 0.20	(4.237 ± 0.040-4.243 ± 0.040)	24-36
(23.08-23.16) ± 0.20	(3.837 ± 0.033-3.851 ± 0.033)	37-38
(25.02-25.04) ± 0.20	(3.553 ± 0.028-3.557 ± 0.028)	37-45

在某些实施方案中,化合物1形式B的特征在于X射线粉末衍射中在约19.80至约20.20度和约17.70至约18.10度处的一个或多个峰。在某些实施方案中,化合物1形式B的特征在于X射线粉末衍射中在约7.6至约8.0度、约8.9至约9.3度、约9.2至约9.6度、约11.2至约11.6度、约12.6至约13.0度、约13.2至约13.6度、约15.5至约15.9度、约17.7至约18.1度、约18.7至约19.1度、约19.8至约20.2度、约20.7至约21.1度、约22.9至约23.3度和约24.8至约25.2度处的一个或多个峰。

在某些实施方案中,化合物1形式B的特征在于其包含在约20.0和约17.9° 2θ处的峰的X射线粉末衍射图。在某些实施方案中,衍射图进一步包含一个或多个另外的峰,其选自以下在约7.8、约9.1、约9.4、约11.4、约12.8、约13.4、约15.7、约18.9、约20.9、约23.1和

约 $25.0^{\circ}2\theta$ 处的峰。化合物1形式B的特征还在于其基本上如图3A、图3B、图3C或图3D中所示的X射线粉末衍射图。

在某些实施方案中,化合物1形式B的特征在于其包含在约 $188^{\circ}\text{C}$ 或约 $211^{\circ}\text{C}$ 下的吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。在某些实施方案中,化合物1形式B的差示扫描量热法(DSC)曲线包含在约 $188^{\circ}\text{C}$ 和/或约 $211^{\circ}\text{C}$ 下的吸热。化合物1形式B的特征还在于其基本上如图6中所示的完整DSC曲线。

#### 形式C

本公开文本提供了{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基}甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式C。

形式C是无水形式,其在大约 $43^{\circ}\text{C}$ 与 $80^{\circ}\text{C}$ 之间是热力学稳定的。通过单晶结构推导的形式C的晶胞参数和计算体积为: $a = 47.6458(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.4005(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.5460(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^{\circ}$ ,  $\beta = 90^{\circ}$ ,  $\gamma = 90^{\circ}$ ,  $V = 6549.8(2) \text{ \AA}^3$ 。确定空间群为 $P2_12_12$ 。所示的不对称单元含有三个化合物1分子。从所述结构最终确定了绝对构型,并且发现化合物1在S和S构型中分别在C120 (C220, C320) 和C118 (C218, C318) 处键合。图7示出了来自单晶结构的化合物1形式C的原子位移椭球图。

通常,化合物1形式C是通过在暴露于大约 $43^{\circ}\text{C}$ 与 $80^{\circ}\text{C}$ 之间的温度时来自化合物1形式D或A(或其混合物)的自发多晶型转化而生成的。

在某些实施方案中,化合物1形式C展现出包含以下表8中示出的峰的XRPD图案。表9示出了对于化合物1形式C的XRPD图案的代表性峰。

表8. 对于化合物1形式C的XRPD图案所观察到的峰

$2\theta (^{\circ})$	晶面间距 ( $\text{\AA}$ )	强度 (%)
$3.69 \pm 0.20$	$23.920 \pm 1.296$	6
$7.12 \pm 0.20$	$12.408 \pm 0.348$	4
$9.23 \pm 0.20$	$9.571 \pm 0.207$	8
$9.97 \pm 0.20$	$8.866 \pm 0.177$	5
$10.78 \pm 0.20$	$8.198 \pm 0.152$	65
$11.11 \pm 0.20$	$7.957 \pm 0.143$	19
$12.29 \pm 0.20$	$7.199 \pm 0.117$	24

14.47 ± 0.20	6.115 ± 0.084	5
15.39 ± 0.20	5.752 ± 0.074	8
15.78 ± 0.20	5.611 ± 0.071	5
16.62 ± 0.20	5.331 ± 0.064	91
17.89 ± 0.20	4.955 ± 0.055	6
18.56 ± 0.20	4.778 ± 0.051	100
19.06 ± 0.20	4.654 ± 0.048	35
19.57 ± 0.20	4.532 ± 0.046	51
20.83 ± 0.20	4.262 ± 0.040	60
21.46 ± 0.20	4.138 ± 0.038	10
21.69 ± 0.20	4.095 ± 0.037	16
22.37 ± 0.20	3.972 ± 0.035	21
22.56 ± 0.20	3.939 ± 0.034	22
23.22 ± 0.20	3.828 ± 0.033	20
23.55 ± 0.20	3.774 ± 0.032	10
24.69 ± 0.20	3.603 ± 0.029	6
25.04 ± 0.20	3.554 ± 0.028	8
25.61 ± 0.20	3.475 ± 0.027	33
25.84 ± 0.20	3.446 ± 0.026	12
26.44 ± 0.20	3.369 ± 0.025	6
27.26 ± 0.20	3.268 ± 0.024	18
28.04 ± 0.20	3.180 ± 0.022	11

表9. 对于化合物1形式C的XRPD图案的代表性峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
10.78 ± 0.20	8.198 ± 0.152	65
11.11 ± 0.20	7.957 ± 0.143	19
12.29 ± 0.20	7.199 ± 0.117	24
16.62 ± 0.20	5.331 ± 0.064	91
18.56 ± 0.20	4.778 ± 0.051	100
19.06 ± 0.20	4.654 ± 0.048	35
19.57 ± 0.20	4.532 ± 0.046	51
20.83 ± 0.20	4.262 ± 0.040	60
25.61 ± 0.20	3.475 ± 0.027	33

在某些实施方案中,化合物1形式C的特征在于X射线粉末衍射中在约18.30至约18.70度和约16.40至约16.80度处的一个或多个峰。在某些实施方案中,化合物1形式C的特征在于X射线粉末衍射中在约10.60至约11.00度、约10.90至约11.30度、约12.10至约12.50度、约16.40至约16.80度、约18.30至约18.70度、约18.80至约19.20度、约19.40至约19.80度、约20.60至约21.00度和约25.40至约25.70度处的一个或多个峰。

在某些实施方案中,化合物1形式C的特征在于其包含在约18.56和约16.62° $2\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图。在某些实施方案中,衍射图进一步包含一个或多个另外的峰,其选自以下在约10.78、约11.11、约12.29、约19.06、约19.57、约20.83和约25.61° $2\theta$ 处的峰。化合物1形式C的特征还在于其基本上如图8A或图8B中所示的X射线粉末衍射图。

#### 形式D

本公开文本提供了{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-

3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药理学上可接受的盐, 表征为化合物1形式D。

化合物1形式D是无水形式, 其在低于大约43°C时是热力学稳定的。通过单晶结构推导的化合物形式D的晶胞参数和计算体积为:  $a = 14.0679(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.0057(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.1837(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 4319.5(2) \text{ \AA}^3$ 。确定空间群为 $P2_12_12_1$ 。所示的不对称单元含有三个化合物1分子。从所述结构最终确定了绝对构型, 并且发现化合物1在S和S构型中分别在C120 (C220, C320) 和C118 (C218, C318) 处键合。图9示出了来自单晶结构的化合物1形式D的原子位移椭球图。

化合物1形式D的差示扫描量热法热图展现出在大约51°C、90°C和213°C (起始温度) 下的多处吸热。这些事件分别与向化合物1形式C的相转变、向化合物1形式A的另一个相转变和化合物1形式A的熔融相关。

化合物1形式D的红外光谱分别在图11、图12A和图12B中示出。在某些实施方案中, 化合物1形式D展现出包含以下表10中示出的峰的红外光谱。

表10. 来自化合物1形式D的红外光谱的所观察到的峰

位置 ( $\text{cm}^{-1}$ )	强度 ( $\log(1/R)$ )
701.5	0.0201
753.4	0.0344
797.6	0.027
860.5	0.0235
929.4	0.0348
969.9	0.0333
1020.3	0.0405
1052.3	0.051
1099.9	0.0156
1129.1	0.0211
1147.4	0.0252
1183	0.0261
1262.7	0.0538
1289.6	0.0242
1376	0.0473
1415.2	0.066
1442.9	0.0521
1463.9	0.0482
1530.8	0.0476
1572.3	0.052
1642.4	0.0336
2844.9	0.0112
2921.4	0.0107
2981.8	0.0083
3165.5	0.0139
3308.1	0.0112
3379.4	0.0081

在某些实施方案中, 化合物1形式D展现出包含以下表11中示出的峰的XRPD图案。

表12示出了对于化合物1形式D的XRPD图案的代表性峰。

表11. 对于化合物1形式D的XRPD图案所观察到的峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
$7.16 \pm 0.20$	$12.337 \pm 0.344$	6
$9.20 \pm 0.20$	$9.602 \pm 0.208$	8
$10.73 \pm 0.20$	$8.239 \pm 0.153$	62
$11.03 \pm 0.20$	$8.012 \pm 0.145$	15
$11.15 \pm 0.20$	$7.930 \pm 0.142$	14
$12.58 \pm 0.20$	$7.030 \pm 0.111$	17
$13.50 \pm 0.20$	$6.551 \pm 0.097$	4
$14.51 \pm 0.20$	$6.101 \pm 0.084$	6
$14.90 \pm 0.20$	$5.941 \pm 0.079$	5
$15.20 \pm 0.20$	$5.824 \pm 0.076$	3
$15.62 \pm 0.20$	$5.667 \pm 0.072$	8
$16.18 \pm 0.20$	$5.472 \pm 0.067$	4
$16.77 \pm 0.20$	$5.282 \pm 0.063$	71
$17.22 \pm 0.20$	$5.145 \pm 0.059$	4
$17.41 \pm 0.20$	$5.091 \pm 0.058$	4
$17.75 \pm 0.20$	$4.992 \pm 0.056$	4
$18.48 \pm 0.20$	$4.797 \pm 0.051$	100
$19.01 \pm 0.20$	$4.664 \pm 0.049$	14
$19.17 \pm 0.20$	$4.626 \pm 0.048$	41
$19.54 \pm 0.20$	$4.539 \pm 0.046$	69
$20.04 \pm 0.20$	$4.427 \pm 0.044$	4
$20.31 \pm 0.20$	$4.370 \pm 0.043$	3
$20.88 \pm 0.20$	$4.251 \pm 0.040$	50
$21.40 \pm 0.20$	$4.150 \pm 0.038$	11
$21.58 \pm 0.20$	$4.114 \pm 0.038$	12
$21.82 \pm 0.20$	$4.069 \pm 0.037$	8
$22.47 \pm 0.20$	$3.953 \pm 0.035$	37
$22.87 \pm 0.20$	$3.886 \pm 0.034$	9
$23.09 \pm 0.20$	$3.849 \pm 0.033$	18
$23.54 \pm 0.20$	$3.776 \pm 0.032$	3
$23.85 \pm 0.20$	$3.728 \pm 0.031$	6
$24.67 \pm 0.20$	$3.606 \pm 0.029$	3

24.94 ± 0.20	3.568 ± 0.028	5
25.59 ± 0.20	3.478 ± 0.027	25
25.73 ± 0.20	3.460 ± 0.026	15
26.00 ± 0.20	3.424 ± 0.026	5
26.45 ± 0.20	3.367 ± 0.025	4
27.02 ± 0.20	3.298 ± 0.024	6
27.24 ± 0.20	3.271 ± 0.024	14
27.71 ± 0.20	3.216 ± 0.023	5
27.88 ± 0.20	3.197 ± 0.022	8
28.45 ± 0.20	3.134 ± 0.022	5
28.60 ± 0.20	3.119 ± 0.021	4
28.93 ± 0.20	3.084 ± 0.021	6
29.17 ± 0.20	3.059 ± 0.021	9

表12. 对于化合物1形式D的XRPD图案的代表性峰

$2\theta$ (°)	晶面间距 (Å)	强度 (%)
10.73 ± 0.20	8.239 ± 0.153	62
11.03 ± 0.20	8.012 ± 0.145	15
11.15 ± 0.20	7.930 ± 0.142	14
12.58 ± 0.20	7.030 ± 0.111	17
16.77 ± 0.20	5.282 ± 0.063	71
18.48 ± 0.20	4.797 ± 0.051	100
19.17 ± 0.20	4.626 ± 0.048	41
19.54 ± 0.20	4.539 ± 0.046	69
20.88 ± 0.20	4.251 ± 0.040	50
22.47 ± 0.20	3.953 ± 0.035	37
25.59 ± 0.20	3.478 ± 0.027	25

在某些实施方案中,化合物1形式D的特征在于X射线粉末衍射中在约18.30至约18.70度和约16.50至约16.80度处的一个或多个峰。在某些实施方案中,化合物1形式D的特征在于X射线粉末衍射中在约10.50至约10.90度、约10.80至约11.20度、约10.90至约11.30度、约12.40至约12.80度、约16.50至约16.80度、约18.30至约18.70度、约19.00至约19.40度、约19.30至约19.70度、约20.70至约21.10度、约22.30至约22.70度和约25.40至约25.80度处的一个或多个峰。

在某些实施方案中,化合物1形式D的特征在于其包含在约18.48和约16.77° $2\theta$ 处的峰的X射线粉末衍射图。在某些实施方案中,衍射图进一步包含一个或多个另外的峰,其选自以下在约10.73、约11.03、约11.15、约12.58、约19.17、约19.54、约20.88、约22.47和约25.59° $2\theta$ 处的峰。化合物1形式D的特征还在于其基本上如图10A或图10B中所示的X射线粉末衍射图。

在某些实施方案中,化合物1形式D的特征在于其包含在约51°C、90°C或约211°C下的吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。化合物1形式D的特征还在于其基本上如图13中所示的完整DSC曲线。

#### 制备化合物和组合物的方法

本公开文本的化合物可以通过多种方法(包括标准化学)制得。在下面给出的方案中描绘了合适的合成路线。

本文所述的式的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备,部分通过以下合成方案和实施例阐述。在下面描述的方案中,很容易理解,根据一般原理或化学在必要时使用敏感性或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法操作保护基团(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis,"第三版,Wiley,纽约1999)。使用对本领域技术人员而言显而易见的方法,在化合物合成的便利阶段除去这些基团。选择过程以及反应条件和它们执行的顺序应与本公开文本的化合物的制备一致。

#### 化合物的制备

本文所述的化合物可以由可商购的起始材料制得或使用已知的有机、无机和/或酶促过程合成。

本公开文本的化合物可以通过有机合成领域的技术人员熟知的各种方式制备。举例来说,本公开文本的化合物可以使用下面所述的方法、以及合成有机化学领域中已知的合成方法、或本领域技术人员所理解的其变化来合成。这些方法包括但不限于下面所述的那些方法。

用于在结晶之前制备化合物1的方法描述在W0 2018/013597中,将其全部内容通过引用以其整体并入本文。

在某些实施方案中,将化合物1在甲醇中的浆料在约58°C下搅拌约9天。通过吸水器真空过滤从浆料回收化合物1形式A。

在某些实施方案中,在环境温度下生成化合物1在二氯甲烷或甲醇中的溶液并将其用0.2- $\mu\text{m}$ 尼龙过滤器过滤。将滤液在环境条件下蒸发以提供化合物1形式B。

在某些实施方案中,在大约50°C下生成化合物1在甲醇中的溶液,将其用活性炭处理并过滤。将滤液缓慢冷却至环境温度以提供化合物1形式B的晶体。

在某些实施方案中,将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液返回煮沸,用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。将滤液旋转蒸发至干燥,在乙醚中短暂研磨,通过吸水器真空过滤进行过滤并在氮气下干燥。所述固体用于生成在甲醇中的浆料并在约58°C下搅拌约6天,以提供化合物1形式C的晶体。

在某些实施方案中,将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。用过滤进行的活性炭处理重复三次。在氮气吹扫下将滤液的体积降低至小于原始体积的四分之一,从而提供固体。通过吸水器真空过滤收获固体并将其用甲醇洗涤。在环境温度下将固体在甲醇中的浆料搅拌约14天。通过吸水器真空过滤从浆料回收化合物1形式D。

在某些实施方案中,将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液返回煮沸,用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。将滤液旋转蒸发至干燥,在乙醚中短暂研磨,通过吸水器真空过滤进行过滤并在氮气下干燥。在矿物油中加热来自所得固体的颗粒,直至形成几何板形状的晶体。在环境温度下将晶体置于矿物油中约1个月,并且使其在分离之前转化为化合物1形式D。

使用所公开的化合物和组合物的方法

#### 本公开文本的方法和使用

本公开文本的另一个方面涉及一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾

病的方法。所述方法包括向需要治疗与SHP2调节相关的疾病或障碍的患者给予有效量的一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐),或一种或多种本公开文本的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病可以是但不限于努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。SHP2是多种受体酪氨酸激酶的重要下游信号传导分子,所述受体酪氨酸激酶包括血小板源生长因子受体(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子受体(FGF-R)和表皮生长因子受体(EGF-R)。SHP2也是激活丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径的重要下游信号传导分子,所述途径可以导致细胞转化,这是癌症发展的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增的乳腺癌和食道癌的细胞生长。SHP2也在胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中的癌基因下游被激活。

另外,SHP2在转导源自免疫检查点分子的信号中起作用,所述免疫检查点分子包括但不限于程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)。在这种背景下,SHP2功能的调节可以导致免疫激活,特别是抗癌免疫应答。

本公开文本的另一个方面涉及一种抑制SHP2的方法。所述方法包括向有需要的患者给予有效量的一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式c或化合物1形式D及其药学上可接受的盐),或一种或多种本公开文本的药物组合物。

本公开文本涉及能够调节(例如,抑制)SHP2活性的本文所公开的化合物或组合物。本公开文本还涉及此类化合物和组合物的治疗用途。

一种或多种所公开的化合物或组合物可以按有效量给予以治疗或预防障碍和/或阻止其在受试者中的发展。在一些实施方案中,在用小于1000nM的本公开文本的化合物治疗后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用约10nM至约100nM的本公开文本的化合物治疗后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用约10nM至约100nM的本公开文本的化合物治疗后,SHP2受到抑制。在一些实施方案中,在用小于10nM的本公开文本的化合物治疗后,SHP2受到抑制。

本公开文本的另一个方面涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)或一种或多种本公开文本的组合物,所述一种或多种本公开文本的化合物或一种或多种本公开文本的组合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。SHP2是多种受体酪氨酸激酶的重要下游信号传导分子,所述受体酪氨酸激酶包括血小板源生长因子受体(PDGF-R)、成纤维细胞生长因子受体(FGF-R)和表皮生长因子受体(EGF-R)。SHP2也是激活丝裂原活化蛋白(MAP)激酶途径的重要下游信号传导分子,所述途径可以导致细胞转化,这是癌症发展的先决条件。敲低SHP2显著抑制具有SHP2突变或EML4/ALK易位的肺癌细胞系以及EGFR扩增的乳腺癌和食道癌的细胞生长。SHP2也在胃癌、间变性大细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中的癌基因下游被激活。

在另一个方面,本公开文本涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)在制造用于

治疗或预防疾病的药剂中的用途。在一些实施方案中,所述疾病与SHP2调节相关。

在另一个方面,本公开文本涉及一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐),所述一种或多种本公开文本的化合物用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

在一个方面,本公开文本涉及包含一种或多种本公开文本的化合物(例如,化合物1形式A、化合物1形式B、化合物1形式C或化合物1形式D及其药学上可接受的盐)的一种或多种组合物,所述一种或多种组合物用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

#### 本公开文本的药物组合物和给予模式

本公开文本的另一个方面涉及药物组合物,其包含一种或多种本公开文本的结晶形式和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

在某些实施方案中,本公开文本提供了药物组合物,其包含:至少两种结晶形式,所述至少两种结晶形式选自化合物1形式A或其药学上可接受的盐、化合物1形式B或其药学上可接受的盐、化合物1形式C或其药学上可接受的盐、和化合物1形式D或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载体。

在某些实施方案中,本公开文本提供了药物组合物,其包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式A或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了药物组合物,其包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式B或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了药物组合物,其包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式C或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式C或其药学上可接受的盐和化合物1形式A或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式C或其药学上可接受的盐和化合物1形式B或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式C或其药学上可接受的盐和化合物1形式D或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式B或其药学上可接受的盐和化合物1形式A或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式B或其药学上可接受的盐和化合物1形式C或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式B或其药学上可接受的盐和化合物1形式D或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式A或其药学上可接受的盐和化合物1形式B或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式A或其药学上可接受的盐和化合物1形式C或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。在某些实施方

案中,本公开文本提供了一种药物组合物,其包含化合物1形式A或其药学上可接受的盐和化合物1形式D或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

组合物可以分别根据常规的混合、制粒、填充、囊封、压缩、溶剂浇铸或包衣方法来制备,并且本发明的药物组合物可以含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的所公开的化合物。

所公开的化合物和药物组合物的给予可以经由用于治疗剂的任何给予模式完成。这些模式可以包括全身或局部给予,如口服、鼻、肠胃外、静脉内、经皮、皮下、阴道、经颊、直肠或局部给予模式。

取决于预期的给予模式,所公开的化合物或药物组合物可以呈固体、半固体或液体剂型,呈即时释放或调节释放形式,例如像注射剂、片剂、栓剂、丸剂、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆剂、粉末、液体、悬浮液等,有时呈单位剂量并与常规制药学实践一致。同样,还可以将它们以静脉内(推注和输注二者)、腹膜内、皮下或肌肉内形式给予,并且全部使用制药学领域技术人员熟知的形式。

说明性药物组合物是片剂,其包含一种或多种本公开文本的化合物和药学上可接受的载体,如但不限于a) 稀释剂,例如纯化水、甘油三酯油(如氢化或部分氢化植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(如EPA或DHA)或其酯或甘油三酯或其混合物、 $\omega$ -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;也用于片剂;c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖类(如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成胶(如阿拉伯胶、黄耆胶或海藻酸钠)、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮(如果需要);d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾剂混合物;e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂;和/或g) 促进化合物吸收的试剂,如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

液体(特别是可注射)组合物可以例如通过溶解、分散等来制备。例如,将一种或多种所公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂(例如像水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等)中或与所述溶剂混合,以由此形成可注射等渗溶液或悬浮液。蛋白质(如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白)可以用于溶解所公开的化合物。

一种或多种所公开的化合物或组合物也可以配制成栓剂,所述栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备;使用聚亚烷基二醇(如丙二醇)作为载体。

一种或多种所公开的化合物或组合物还可以按脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式给予。脂质体可以由多种磷脂形成,含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,脂质组分的膜用药物在水性溶液水合,以形成囊封药物的脂质层,如例如在美国专利号5,262,564中所述,将其内容通过引用特此并入。

还可以通过使用单克隆抗体作为与所公开的化合物偶联的单独载体来递送一种或多种所公开的化合物或组合物。所公开的化合物还可以与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-

苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外,所述一种或多种所公开的化合物可以与一类可用于实现药物的控制释放的可生物降解的聚合物偶联,所述聚合物例如是聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两亲性水凝胶嵌段共聚物。在一些实施方案中,一种或多种所公开的化合物不与聚合物(例如,聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共价结合。

可以通过肠胃外给予来递送一种或多种所公开的化合物或组合物。肠胃外注射给予通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。注射剂可以按常规形式制备,作为液体溶液或悬浮液或适合于在注射前溶解在液体中的固体形式。

#### 本公开文本的剂量方案

利用所公开化合物的剂量方案是根据多种因素来选择的,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状况;要治疗的病症的严重程度;给予途径;患者的肾功能或肝功能;以及所采用的特定的所公开化合物。本领域普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出预防、抵抗病症或阻止病症进展所需的药物的有效量。

当用于所示效果时,所公开的化合物的有效剂量量的范围为治疗病症所需的从约0.5mg至约5000mg所公开的化合物。用于体内或体外用途的组合物可以含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000mg所公开化合物,或在所述剂量列表中的从一个量至另一个量的范围内。在一些实施方案中,所述组合物呈可以刻痕的片剂的形式。

如果需要,本公开文本的一种或多种化合物或组合物的有效每日剂量可以任选地以单位剂型作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多的亚剂量在全天以适当间隔分开给予。在本公开文本的一些实施方案中,本公开文本的所述一种或多种化合物或组合物可以每天给予两次或三次。在一些实施方案中,本公开文本的所述一种或多种化合物或组合物将每天给予一次。

在一些实施方案中,本文所述的一种或多种化合物或组合物可以单独使用或者与另一种类型的治疗剂一起或共同给予,或者与其组合使用。联合给予或组合使用是指两种或更多种不同治疗化合物或组合物的任何给予形式,使得在先前给予的治疗化合物或组合物在体内仍然有效时给予第二种化合物或组合物。例如,不同的治疗化合物或组合物可以在相同的制剂中或在不同的制剂中同时、相继或通过分开给药治疗的单独组分来给予。在一些实施方案中,不同的治疗化合物或组合物可以在彼此的一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内给予。因此,接受这种治疗的个体可以受益于不同的治疗化合物或组合物的组合效果。

#### 试剂盒

在一些实施方案中,本公开文本还提供了包含填充了至少一种本公开文本的化合物或组合物的一个或多个容器的药物包或试剂盒。任选地与这样一个或多个容器相关的可以是呈由管理药品或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,所述公告反映了(a)所述机构批准制造、使用或销售用于给予人类,(b)使用说明,或二者。在一些实施方案中,所述试剂盒包含至少两个容器,其中至少一个容器含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述试剂盒含有至少两个容器,并且所述至少两个容器中的每一个含有至少一种本公开文本的化合物或组合物。

在一些实施方案中,所述试剂盒包含另外的材料,以促进主题化合物或组合物的递送。例如,所述试剂盒可以包含导管、管道、输液袋、注射器等中的一种或多种。在一些实施方案中,所述化合物和组合物以冻干形式进行包装,并且所述试剂盒包含至少两个容器:一个容器包含冻干化合物或组合物,并且一个容器包含适量的水、缓冲液或适合重构冻干材料的其他液体。

上述内容适用于本文所述的任何化合物、组合物、方法和用途。本公开文本具体考虑了此类化合物、组合物、方法和用途(单独的或组合的)的特征与针对本部分所述的各种试剂盒描述的特征的任何组合。

#### 示例性实施方案

本公开文本的一些实施方案是实施方案I,如下:

实施方案I-1.一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式D。

实施方案I-2.根据实施方案I-1所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值:约18.48和约16.77。

实施方案I-3.根据实施方案I-2所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值:10.73、11.03、11.15、12.58、19.17、19.54、20.88、22.47和25.59。

实施方案I-4.根据实施方案I-1所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图10A中所示的一致。

实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述的结晶形式,其中差示扫描量热法(DSC)曲线包含在约51°C、约90°C或约211°C下的吸热。

实施方案I-6.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述的结晶形式,其中所述DSC曲线基本上如图13中所示。

实施方案I-7.根据实施方案I-1至I-6中任一项所述的结晶形式,其具有如下晶胞大小: $a = 14.0679(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.0057(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.1837(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $4319.5(2) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V);和 $P2_12_12$ 空间群的空间群。

实施方案I-8.一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式B。

实施方案I-9.根据实施方案I-8所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值:约20.0和约17.9。

实施方案I-10.根据实施方案I-9所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值:7.8、9.1、9.4、11.4、12.8、13.4、15.7、18.9、20.9、23.1和25.0。

实施方案I-11.根据实施方案I-8所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图3A中所示的一致。

实施方案I-12.根据实施方案I-8至I-11中任一项所述的结晶形式,其中差示扫描量热法(DSC)曲线包含在约188°C和/或约211°C下的吸热。

实施方案I-13. 根据实施方案I-8至I-11中任一项所述的结晶形式, 其中所述DSC曲线基本上如图6中所示。

实施方案I-14. 根据实施方案I-8至I-11中任一项所述的结晶形式, 所述结晶形式具有如下晶胞大小:  $a = 9.65334(16) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.28825(18) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.62614(19) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 76.0621(15)^\circ$ ,  $\beta = 89.6714(13)^\circ$ ,  $\gamma = 76.4043(15)^\circ$ ;  $1087.68(3) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V); 和P1空间群的空间群。

实施方案I-15. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐, 表征为化合物1形式C。

实施方案I-16. 根据实施方案I-15所述的结晶形式, 其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值: 约18.56和约16.62。

实施方案I-17. 根据实施方案I-16所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值: 10.78、11.11、12.29、19.06、19.57、20.83和25.61。

实施方案I-18. 根据实施方案I-15所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图8A中所示的一致。

实施方案I-19. 根据实施方案I-15至I-18中任一项所述的结晶形式, 所述结晶形式具有如下晶胞大小:  $a = 47.6458(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.4005(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.5460(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $6549.8(2) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V); 和 $P2_12_12$ 的空间群。

实施方案I-20. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐, 表征为化合物1形式A。

实施方案I-21. 根据实施方案I-20所述的结晶形式, 其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值: 约16.66和约18.50。

实施方案I-22. 根据实施方案I-21所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值: 10.76、11.11、12.35、19.08、19.52、20.85和25.63。

实施方案I-23. 根据实施方案I-20所述的结晶形式, 其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图1A中所示的一致。

实施方案I-24. 根据实施方案I-20所述的结晶形式, 所述结晶形式具有约213°C的起始熔融温度。

实施方案I-25. 一种药物组合物, 其包含根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

实施方案I-26. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

实施方案I-27. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式C或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

实施方案I-28. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含

化合物1形式B或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

实施方案I-29. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式A或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

实施方案I-30. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含: 至少两种结晶形式, 所述至少两种结晶形式选自  
化合物1形式A或其药学上可接受的盐、  
化合物1形式B或其药学上可接受的盐、  
化合物1形式C或其药学上可接受的盐、和  
化合物1形式D或其药学上可接受的盐;  
及药学上可接受的载体。

实施方案I-31. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式A或其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的载体。

实施方案I-32. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式B或其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的载体。

实施方案I-33. 根据实施方案I-25所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式C或其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的载体。

实施方案I-34. 一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给予有效量的根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐。

实施方案I-35. 根据实施方案I-34所述的方法, 其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

实施方案I-36. 根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐, 所述结晶形式或其药学上可接受的盐用作药剂。

实施方案I-37. 根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐, 所述结晶形式或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

实施方案I-38. 根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

实施方案I-39. 一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给予有效量的根据实施方案I-25至I-33中任一项所述的药物组合物。

实施方案I-40. 根据实施方案I-39所述的方法, 其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

实施方案I-41. 根据实施方案I-25至I-33中任一项所述的药物组合物, 所述药物组合物用作药剂。

实施方案I-42. 根据实施方案I-25至I-33中任一项所述的药物组合物, 所述药物组合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

实施方案I-43. 根据实施方案I-25至I-33中任一项所述的药物组合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

### 实施例

本公开文本通过以下实施例和合成实施例进一步说明, 所述实施例和合成实施例不应解释为将本公开文本限制在本文所述的具体程序的范围或精神内。应理解, 提供所述实施例是为了说明某些实施方案, 并且因此不旨在限制本公开文本的范围。应进一步理解, 在不背离本公开文本的精神和/或所附权利要求的范围的情况下, 可能不得不诉诸本领域技术人员可能提出的各种其他实施方案、修改及其等同物。

### 差示扫描量热法

使用TA仪器Q2000进行差示扫描量热法: 使用NIST可追踪铟金属进行温度校准。将样品置于铝Tzero卷边盘中, 并且准确地记录重量。将被配置为样品盘的称重铝盘置于池的参考侧。以10°C/min的斜率从-30°C至250°C分析样品。

使用Mettler-Toledo DSC3+进行差示扫描量热法: 使用金刚烷、水杨酸苯酯、铟、锡和锌进行温度校准。将样品置于气密的或开口的铝DSC盘中, 并且准确地记录重量。将被配置为样品盘的称重铝盘置于池的参考侧。以10°C/min的斜率从-30°C至250°C分析样品。虽然通过参考温度(x轴) 绘制热图, 但是根据样品温度报告结果。

### 红外光谱法

在配备有Ever-Glo中/远IR源、溴化钾(KBr)分束器和氘化硫酸三甘氨酸(DTGS)检测器的Nexus670<sup>®</sup>傅里叶变换红外(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)上获取红外光谱。使用NIST SRM 1921b(聚苯乙烯)进行波长验证。使用采用锗(Ge)晶体的衰减全反射(ATR)附件(Thunderdome<sup>™</sup>, Thermo Spectra-Tech)进行数据获取。每个光谱代表在4cm<sup>-1</sup>的光谱分辨率下采集的256个合加扫描。用干净Ge晶体获取背景数据集。通过取这两个数据集彼此之间的比率来获得Log 1/R(R=反射率)光谱。

基于对所挑选的峰所观察到的陡峭度和使用2cm<sup>-1</sup>数据点间距进行的数据获取(4cm<sup>-1</sup>分辨率), IR峰位置可变性被给定在±4cm<sup>-1</sup>内。使用Thermo Electron Corporation的OMNIC软件7.2版进行峰挑选。所观察到的峰包括给定形式的所有IR峰, 排除非常弱强度的峰和最大值限定不清的宽峰。

### 单晶数据采集

标准不确定度写在结晶括号符号中, 例如0.123(4)等于0.123±0.004。使用汞和来自单晶结构的原子坐标、空间群和晶胞参数生成Cu辐射的计算的XRPD图案。使用汞制备原子位移椭球图。原子由50%概率各向异性热椭球表示。

### X射线粉末衍射

使用利用Optix长细聚焦源产生的Cu辐射的入射光束, 用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪采集XRPD图案。使用椭圆分级多层镜来将Cu K $\alpha$ X射线通过样本并聚焦到检测器上。在分析之前, 分析硅样本(NIST SRM 640e)以验证所观察到的Si 111峰的位置与NIST证实的位置一致。将样品的样本夹在3- $\mu$ m厚的薄膜之间并在透射几何学中分析。使用束挡止器、短防散射延伸、防散射刀口将通过空气产生的背景最小化。使用入射和衍射光束

的索勒狭缝(Soller slit)将来自轴向发散的展宽(broadening)最小化。使用定位在距离样本240mm处的扫描位置敏感传感器(X'Ceerator)和数据采集器软件v.2.2b来采集衍射图案。每个图案的数据获取参数(包括镜前的发散狭缝(DS))展示在此报告的数据段中的图像上方。

本文呈现的数据含有X射线衍射图案和具有峰列表的表。准确的峰位置列在表中。在大部分情况下,选择在至多约 $30^\circ$  ( $2\theta$ )范围内的峰。使用舍入算法将每个峰四舍五入至最近的 $0.01^\circ$  ( $2\theta$ )。在图和表中峰沿横轴的定位 $^\circ$  ( $2\theta$ )使用适当软件自动确定,并且四舍五入至小数点后两位有效数字。基于X射线粉末衍射的可变性的USP讨论中列出的建议,取峰位置可变性为 $\pm 0.2^\circ$  ( $2\theta$ )。尚未确定与本文报告的任何具体测量值相关的准确度和精确度。此外,不同仪器上独立制备的样品的第三方测量值可能导致大于 $\pm 0.2^\circ$  ( $2\theta$ )的可变性。为了计算晶面间距,所使用的波长为 $1.541874 \text{ \AA}$ ,即Cu  $K\alpha_1$ 和Cu  $K\alpha_2$ 波长的加权平均值。在每个晶面间距下根据USP建议计算与晶面间距估计值相关的可变性,并且提供在相应的数据表中。

根据USP指南,可变的水合物和溶剂化物可能展示大于 $0.2^\circ$  ( $2\theta$ )的峰差异,并且因此 $0.2^\circ$  ( $2\theta$ )的峰差异不适用于这些材料。

对于仅具有一个XRPD图案的样品且没有其他手段来评价所述样品是否提供粉末平均值的良好近似值,峰表含有仅鉴定为“突出峰”的数据。这些峰是整个所观察到的峰列表的子集。通过鉴定优选非重叠的低角度且具有高强度的峰从所观察到的峰选择突出峰。

如果可获得多个衍射图案,则可以评估粒子统计(PS)和/或优选取向(PO)。在单个衍射仪上分析的来自多个样品的XRPD图案之间的重现性指示粒子统计是充分的。来自不同衍射仪几何学(即,反射相对于透射)的XRPD图案之间相对强度的一致性指示良好的取向统计。可替代地,可以将所观察到的XRPD图案与基于单晶结构计算的XRPD图案(如果存在的话)进行比较。使用面积检测器的二维散射图案也可以用于评价PS/PO。如果确定PS和PO两者的影响可忽略不计,则XRPD图案代表样品的粉末平均强度,并且突出峰可以被鉴定为“代表性峰”。通常,为确定代表性峰而采集的数据越多,就可以越有信心对那些峰进行分类。

“特征峰”(如果其存在的话)是代表性峰的子集并且用于将一种结晶多晶型与另一种结晶多晶型区分开(多晶型是具有相同化学组成的结晶形式)。特征峰是通过如下方法来确定的:评价与化合物的所有其他已知的结晶多晶型相比哪些代表性峰(如果有的话)存在于该化合物的一种结晶多晶型中(在 $\pm 0.2^\circ$  ( $2\theta$ )内)。并不是化合物的所有结晶多晶型一定具有至少一个特征峰。

#### 实施例1-形式A

化合物1形式A是通过在暴露于高于 $80^\circ\text{C}$ 的温度时由形式C或D(或其混合物)进行的自发多晶型转化生成的。化合物1形式A是在暴露于高于形式B的熔点(约 $188^\circ\text{C}$ )但低于形式A的熔点(约 $213^\circ\text{C}$ )且允许自发结晶的温度时由形式B(或形式B与形式C和/或D的混合物)生成的。

将化合物1在甲醇中的浆料在约 $58^\circ\text{C}$ 下搅拌约9天。通过吸水器真空过滤从浆料回收化合物1形式A。

通过X射线粉末衍射(XRPD)表征化合物1形式A,如本文所述。化合物1形式A的X射线粉末衍射在图1A和图1B中示出,并且XRPD图案中的峰及其相对强度在表3中示出。

### 实施例2-形式B

**制备A:**在环境温度下生成化合物1在二氯甲烷或甲醇中的溶液并用0.2- $\mu\text{m}$ 尼龙过滤器过滤。将滤液在环境条件下蒸发以提供化合物1形式B。

**制备B:**在大约50 $^{\circ}\text{C}$ 下生成化合物1在甲醇中的溶液,将其用活性炭处理并过滤。将滤液缓慢冷却至环境温度以提供化合物1形式B的晶体。

所获得的结构质量高,如由0.0437 (4.37%)的拟合残差R所指示。在2%-6%范围内的R因子被认为是最可靠确定的结构。

#### 数据采集

将具有 $0.13 \times 0.08 \times 0.03 \text{mm}^3$ 的近似尺寸的无色板以随机取向安装在聚合物环上。在配备有铜阳极微聚焦密封X射线管 ( $\text{Cu } K\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) 和Dectris Pilatus3 R 200K混合像素阵列检测器的Rigaku SuperNova衍射仪上进行初步检查和数据采集。

使用在 $3.9000^{\circ} < \theta < 75.6370^{\circ}$ 范围内的8262个反射的设定角度,由最小二乘法精修获得数据采集的晶胞常数和取向矩阵。通过程序CrysAlisPro确定空间群为P1 (国际表编号1)。

在室温下采集到155.036 $^{\circ}$ 最大衍射角 ( $2\theta$ ) 的数据。

以下表13示出了化合物1形式B的晶体数据和数据采集参数。

表13

经验式	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
式量 ( $\text{g mol}^{-1}$ )	450.98
温度 (K)	293(2)
波长 ( $\text{\AA}$ )	1.54184
晶系	三斜晶系
空间群	P1
晶胞参数	
$a = 9.65334(16) \text{ \AA}$	$\alpha = 76.0621(15)^{\circ}$
$b = 10.28825(18) \text{ \AA}$	$\beta = 89.6714(13)^{\circ}$
$c = 11.62614(19) \text{ \AA}$	$\gamma = 76.4043(15)^{\circ}$
晶胞体积 ( $\text{\AA}^3$ )	1087.68(3)

晶胞式单元, $Z$	2
计算的密度 ( $\text{g cm}^{-3}$ )	1.377
吸收系数 ( $\text{mm}^{-1}$ )	2.698
F(000)	476
晶体大小 ( $\text{mm}^3$ )	$0.13 \times 0.08 \times 0.03$
用于晶胞测量的反射	8262
晶胞测量的 $\theta$ 范围	$3.9000^\circ\text{--}75.6370^\circ$
所采集的总反射	19826
指数范围	$-12 \leq h \leq 12; -12 \leq k \leq 12; -14 \leq l \leq 14$
数据采集的 $\theta$ 范围	$\theta_{\min} = 3.923^\circ, \theta_{\max} = 77.518^\circ$
$\theta_{\max}$ 的完整度	98.1%
$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 的完整度	99.8%
吸收校正	多重扫描
透射系数范围	0.906–1.000
精修方法	基于 $F^2$ 的全矩阵最小二乘法
独立反射	7360 [ $R_{\text{int}} = 0.0355, R_{\sigma} = 0.0400$ ]
反射[ $I > 2\sigma(I)$ ]	6171
反射/限制/参数	7360 / 3 / 569
基于 $F^2$ 的拟合优度	$S = 1.07$
最终残差[ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R = 0.0437, R_w = 0.1215$
最终残差[所有反射]	$R = 0.0529, R_w = 0.1279$
差值傅里叶中的最大峰顶和峰谷 ( $\text{e \AA}^{-3}$ )	0.433, -0.255
最大值/均值偏移/标准不确定度	0.000 / 0.000
绝对结构确定	Flack参数: 0.011(14)

#### 数据归约

将框架与CrysAlisPro整合。采集总计19826个反射，其中7360个是独特的。对数据应用洛仑兹和偏振校正 (Lorentz and polarization correction)。Cu K $\alpha$ 辐射的线性吸收系数是 $2.698\text{mm}^{-1}$ 。应用使用CrysAlisPro进行的经验吸收校正。透射系数范围是从0.906至1.000。对等效反射的强度取平均值。基于强度，对于所述取平均的偏离因子 (agreement factor) 为3.55%。

#### 结构解析和精修

[0183] 使用Olex2通过电荷翻转对结构进行解析。将剩余的原子定位在随后的差值傅里叶合成中。使用Shelxl-2014对结构进行精修。独立地对羟基和氨基吡啶氢原子进行精修。所有的其他氢原子被包括在精修中，但是被限制停留在它们所键合的原子上。通过使如下函数最小化在全矩阵最小二乘法中对结构进行精修：

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

其中重量 $w$ 被定义为 $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0659P)^2 + (0.2167P)]$ ,其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

从“国际晶体学表(International Tables for Crystallography)”中取散射因子。在用于精修的7360个反射中,仅将强度大于其不确定度 $[I > 2\sigma(I)]$ 两倍的反射(6171个)用于计算拟合残差 $R$ 。最后一轮精修包括569个可变参数,3个限制,并且用如下的相应未加权和加权的偏离因子收敛:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0437$$

$$R_w = \sqrt{\left( \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right)} = 0.1215$$

单位权的观察结果的标准偏差(拟合优度)为1.07。最终差值傅里叶中的最高峰具有**0.433 e/Å<sup>3</sup>**的电子密度。最小负峰具有**-0.255 e/Å<sup>3</sup>**的值。

通过X射线粉末衍射(XRPD)表征化合物1形式B,如本文所述。化合物1形式B的X射线粉末衍射图在图3A、图3B、图3C和图3D中示出,并且XRPD图案中的峰及其相对强度在表6中示出。

#### 实施例3-形式C

通常,化合物1形式C是通过在暴露于大约43°C与80°C之间的温度时来自化合物1形式D或A(或其混合物)的自发多晶型转化而生成的。

将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液返回煮沸,用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。将滤液旋转蒸发至干燥,在乙醚中短暂研磨,通过吸水器真空过滤进行过滤并在氮气下干燥。将所述固体用于生成在甲醇中的浆料并在约58°C下搅拌约6天,以提供化合物1形式C的晶体。

所获得的结构质量高,如由0.0523(5.23%)的拟合残差 $R$ 所指示。在2%-6%范围内的 $R$ 因子被认为是最可靠确定的结构。

#### 数据采集

将具有 $0.11 \times 0.08 \times 0.02 \text{mm}^3$ 的近似尺寸的无色板以随机取向安装在聚合物环上。在配备有铜阳极微聚焦密封X射线管(**Cu K $\alpha$   $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$** )和Dectris Pilatus3 R 200K混合像素阵列检测器的Rigaku SuperNova衍射仪上进行初步检查和数据采集。

使用在 $3.6150^\circ < \theta < 76.7550^\circ$ 范围内的9466个反射的设定角度,由最小二乘法精修获得数据采集的晶胞常数和取向矩阵。通过CrysAlisPro程序确定空间群为 $P2_12_12$ (国际表编号18)。

在室温下采集到155.666°最大衍射角( $2\theta$ )的数据。

以下表14示出了化合物1形式C的晶体数据和数据采集参数。

表14

经验式	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S
式量 (g mol <sup>-1</sup> )	450.98
温度 (K)	300.7(5)
波长 (Å)	1.54184
晶系	正交晶系
空间群	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
晶胞参数	
<i>a</i> = 47.6458(8) Å	$\alpha = 90^\circ$
<i>b</i> = 14.4005(2) Å	$\beta = 90^\circ$
<i>c</i> = 9.5460(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
晶胞体积 (Å <sup>3</sup> )	6549.8(2)
晶胞式单元, <i>Z</i>	12
计算的密度 (g cm <sup>-3</sup> )	1.372
吸收系数 (mm <sup>-1</sup> )	2.688
F(000)	2856
晶体大小 (mm <sup>3</sup> )	0.11 × 0.08 × 0.02
用于晶胞测量的反射	9466
晶胞测量的 $\theta$ 范围	3.6150°–76.7550°
所采集的总反射	35304
指数范围	-47 ≤ <i>h</i> ≤ 59; -18 ≤ <i>k</i> ≤ 17; -11 ≤ <i>l</i> ≤ 12
数据采集的 $\theta$ 范围	$\theta_{\min} = 3.206^\circ$ , $\theta_{\max} = 77.833^\circ$
$\theta_{\max}$ 的完整度	98%

$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 的完整度	99.9%
吸收校正	多重扫描
透射系数范围	0.848–1.000
精修方法	基于 $F^2$ 的全矩阵最小二乘法
独立反射	13544 [ $R_{\text{int}} = 0.0425$ , $R_\sigma = 0.0534$ ]
反射[ $I > 2\sigma(I)$ ]	9187
反射/限制/参数	13544 / 0 / 860
基于 $F^2$ 的拟合优度	$S = 1.01$
最终残差[ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R = 0.0523$ , $R_w = 0.1232$
最终残差[所有反射]	$R = 0.0854$ , $R_w = 0.1425$
差值傅里叶中的最大峰顶和峰谷 (e $\text{\AA}^{-3}$ )	0.364, -0.207
最大值/均值偏移/标准不确定度	0.001 / 0.000
绝对结构确定	Flack参数: -0.005(9)

#### 数据归约

将框架与CrysAlisPro整合。采集总计35304个反射，其中13544个是独特的。对数据应用洛仑兹和偏振校正 (Lorentz and polarization correction)。Cu K $\alpha$ 辐射的线性吸收系数是 $2.688\text{mm}^{-1}$ 。应用使用CrysAlisPro进行的经验吸收校正。透射系数范围是从0.848至1.000。对等效反射的强度取平均值。基于强度，对于所述取平均的偏离因子 (agreement factor) 为4.25%。

#### 结构解析和精修

使用Shelxt通过直接方法对结构进行解析。将剩余的原子定位在随后的差值傅里叶合成中。使用Shelxl-2014对结构进行精修。独立地对驻留在氨基吡啶-NH<sub>2</sub>部分上的氢原子进行精修。所有的其他氢原子被包括在精修中，但是被限制停留在它们所键合的原子上。通过使如下函数最小化在全矩阵最小二乘法中对结构进行精修：

$$\sum w (|F_o|^2 |F_c|^2)^2$$

其中重量 $w$ 被定义为 $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0681P)^2 + (0.8040P)]$ ，其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

从“国际晶体学表”中取散射因子。在用于精修的13544个反射中，仅强度大于其不确定度 $[I > 2\sigma(I)]$ 两倍的反射 (9187个) 用于计算拟合残差 $R$ 。最后一轮精修包括860个可变参数，0个限制，并且用如下的相应未加权和加权的偏离因子收敛：

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0523$$

$$R_w = \sqrt{\frac{\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w (F_o^2)^2}} = 0.1232$$

单位权的观察结果的标准偏差 (拟合优度) 为1.01。最终差值傅里叶中的最高峰具有 $0.364 \text{ e/\AA}^3$ 的电子密度。最小负峰具有 $-0.207 \text{ e/\AA}^3$ 的值。

通过X射线粉末衍射 (XRPD) 表征化合物1形式C，如本文所述。化合物1形式C的X射

线粉末衍射图在图8A和图8B中示出,并且XRPD图案中的峰及其相对强度在表8中示出。

#### 实施例4-形式D

**制备A:**将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。用过滤进行的活性炭处理重复三次。在氮气吹扫下将滤液的体积降低至小于原始体积的四分之一,从而提供固体。通过吸水器真空过滤收获固体并将其用甲醇洗涤。在环境温度下将固体在甲醇中的浆料搅拌约14天。通过吸水器真空过滤从浆料回收化合物1形式D。

**制备B:**将化合物1在甲醇中的浆料加热至回流并通过吸水器真空过滤进行过滤。将滤液返回煮沸,用活性炭处理并通过吸水器真空过滤再次进行过滤。将滤液旋转蒸发至干燥,在乙醚中短暂研磨,通过吸水器真空过滤进行过滤并在氮气下干燥。在矿物油中加热来自所得固体的颗粒,直至形成几何板形状的晶体。在环境温度下将晶体置于矿物油中约1月,并且使其在分离之前转化为化合物1形式D。

所获得的结构质量高,如由0.0411 (4.11%)的拟合残差R所指示。在2%-6%范围内的R因子被认为是最可靠确定的结构。

#### 数据采集

将具有 $0.19 \times 0.08 \times 0.02 \text{mm}^3$ 的近似尺寸的无色板以随机取向安装在聚合物环上。在配备有铜阳极微聚焦密封X射线管( $\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ )和Dectris Pilatus3 R 200K混合像素阵列检测器的Rigaku SuperNova衍射仪上进行初步检查和数据采集。

使用在 $3.6090^\circ < \theta < 75.8260^\circ$ 范围内的7387个反射的设定角度,由最小二乘法精修获得数据采集的晶胞常数和取向矩阵。通过程序CrysAlisPro确定空间群为 $P2_12_12_1$  (国际表编号19)。

在室温下采集到 $155.176^\circ$ 最大衍射角( $2\theta$ )的数据。

#### 数据归约

将框架与CrysAlisPro整合。采集总计22901个反射,其中8903个是独特的。对数据应用洛仑兹和偏振校正(Lorentz and polarization correction)。Cu K $\alpha$ 辐射的线性吸收系数是 $2.717 \text{mm}^{-1}$ 。应用使用CrysAlisPro进行的经验吸收校正。透射系数范围是从0.888至1.000。对等效反射的强度取平均值。基于强度,对于所述取平均的偏离因子(agreement factor)为3.54%。

#### 结构解析和精修

使用Shelxt通过直接方法对结构进行解析。将剩余的原子定位在随后的差值傅里叶合成中。使用Shelxl-2014对结构进行精修。驻留在碳上和一个羟基的氢原子被包括在精修中,但是被限制停留在它们所键合的原子上。独立地对所有其他非碳氢原子进行精修。通过使如下函数最小化在全矩阵最小二乘法中对结构进行精修:

$$\sum w (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

其中重量w被定义为 $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0510P)^2 + (0.2939P)]$ ,其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

从“国际晶体学表”中取散射因子。在用于精修的8903个反射中,仅强度大于其不确定度 $[I > 2\sigma(I)]$ 两倍的反射(6898个)用于计算拟合残差R。最后一轮精修包括582个可变参数,0个限制,并且用如下的相应未加权和加权的偏离因子收敛:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0411$$

$$R_w = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2}} = 0.0970$$

单位权的观察结果的标准偏差(拟合优度)为1.02。最终差值傅里叶中的最高峰具有0.224 e/Å<sup>3</sup>的电子密度。最小负峰具有-0.207 e/Å<sup>3</sup>的值。

通过X射线粉末衍射(XRPD)表征化合物1形式D,如本文所述。化合物1形式D的X射线粉末衍射图在图10A和图10B中示出,并且XRPD图案中的峰及其相对强度在表11中示出。

综上所述,本申请包括但不限于以下各项

1. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式D。

2. 根据项1所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含2θ值:约18.48和约16.77。

3. 根据项2所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的2θ值:10.73、11.03、11.15、12.58、19.17、19.54、20.88、22.47和25.59。

4. 根据项1所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图10A中所示的一致。

5. 根据项1-4中任一项所述的结晶形式,其中差示扫描量热法(DSC)曲线包含在约51°C、约90°C或约211°C下的吸热。

6. 根据项1-4中任一项所述的结晶形式,其中所述DSC曲线基本上如图13中所示。

7. 根据项1-6中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式具有如下晶胞大小: $a = 14.0679(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.0057(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.1837(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $4319.5(2) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V);和P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2空间群的空间群。

8. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式B。

9. 根据项8所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含2θ值:约20.0和约17.9。

10. 根据项9所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的2θ值:7.8、9.1、9.4、11.4、12.8、13.4、15.7、18.9、20.9、23.1和25.0。

11. 根据项8所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图3A中所示的一致。

12. 根据项8-11中任一项所述的结晶形式,其中差示扫描量热法(DSC)曲线包含在约188°C和/或约211°C下的吸热。

13. 根据项8-11中任一项所述的结晶形式,其中所述DSC曲线基本上如图6中所示。

14. 根据项8-11中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式具有如下晶胞大小: $a = 9.65334(16) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.28825(18) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.62614(19) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 76.0621(15)^\circ$ ,  $\beta = 89.6714(13)^\circ$ ,  $\gamma = 76.4043(15)^\circ$ ;  $1087.68(3) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V);和P1空间群的空间群。

15. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-

氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式C。

16. 根据项15所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值:约18.56和约16.62。

17. 根据项16所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值:10.78、11.11、12.29、19.06、19.57、20.83和25.61。

18. 根据项15所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图8A中所示的一致。

19. 根据项15-18中任一项所述的结晶形式,所述结晶形式具有如下晶胞大小: $a = 47.6458(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.4005(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.5460(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $6549.8(2) \text{ \AA}^3$ 的晶胞体积(V);和 $P2_12_12_1$ 的空间群。

20. 一种{6-[ (2-氨基-3-氯吡啶-4-基) 硫烷基]-3-[(3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]-5-甲基吡嗪-2-基} 甲醇的结晶形式或其药学上可接受的盐,表征为化合物1形式A。

21. 根据项20所述的结晶形式,其中X射线粉末衍射图案包含 $2\theta$ 值:约16.66和约18.50。

22. 根据项21所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案进一步包含一个或多个为约如下值的 $2\theta$ 值:10.76、11.11、12.35、19.08、19.52、20.85和25.63。

23. 根据项20所述的结晶形式,其中所述X射线粉末衍射图案基本上与图1A中所示的一致。

24. 根据项20所述的结晶形式,所述结晶形式具有约213°C的起始熔融温度。

25. 一种药物组合物,其包含根据项1-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

26. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

27. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式C或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

28. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式B或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

29. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式A或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

30. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:至少两种结晶形式,所述至少两种结晶形式选自

化合物1形式A或其药学上可接受的盐、  
化合物1形式B或其药学上可接受的盐、  
化合物1形式C或其药学上可接受的盐、和  
化合物1形式D或其药学上可接受的盐;  
及药学上可接受的载体。

31. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药

学上可接受的盐和化合物1形式A或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

32. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式B或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

33. 根据项25所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含化合物1形式D或其药学上可接受的盐和化合物1形式C或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。

34. 一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的根据项1-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐。

35. 根据项34所述的方法,其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

36. 根据项1-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐,所述结晶形式或其药学上可接受的盐用作药剂。

37. 根据项1-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐,所述结晶形式或其药学上可接受的盐用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

38. 根据项1-24中任一项所述的结晶形式或其药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

39. 一种治疗有需要的受试者的与SHP2调节相关的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的根据项25-33中任一项所述的药物组合物。

40. 根据项39所述的方法,其中所述疾病选自努南综合征、豹皮综合征、幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。

41. 根据项25-33中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物用作药剂。

42. 根据项25-33中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病。

43. 根据项25-33中任一项所述的药物组合物在制造用于治疗或预防与SHP2调节相关的疾病的药剂中的用途。

等同物

虽然已经结合上述具体实施方案描述了本公开文本,但是其许多替换、修改和其他变型对本领域普通技术人员将是清楚的。所有此类替换、修改和变型旨在落在本公开文本的精神和范围内。

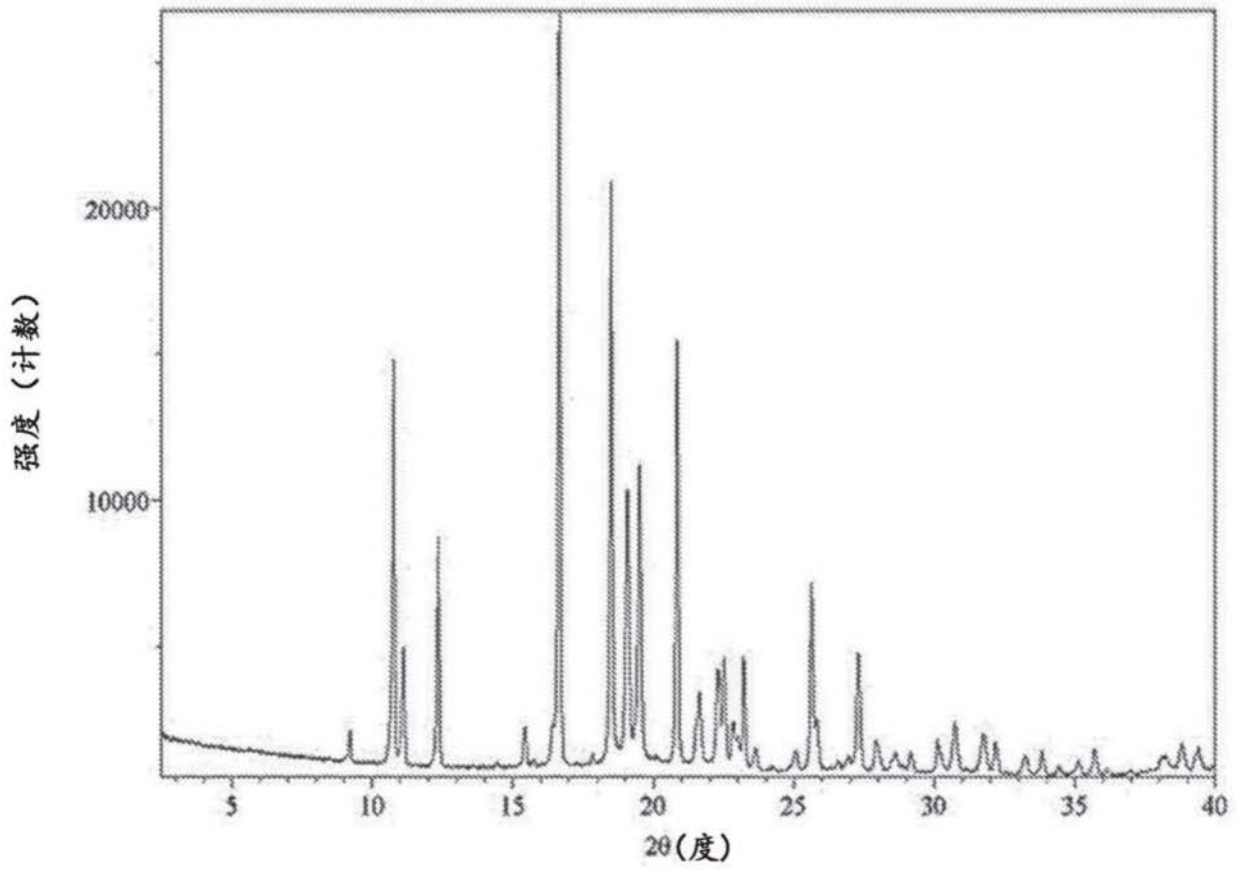


图1A

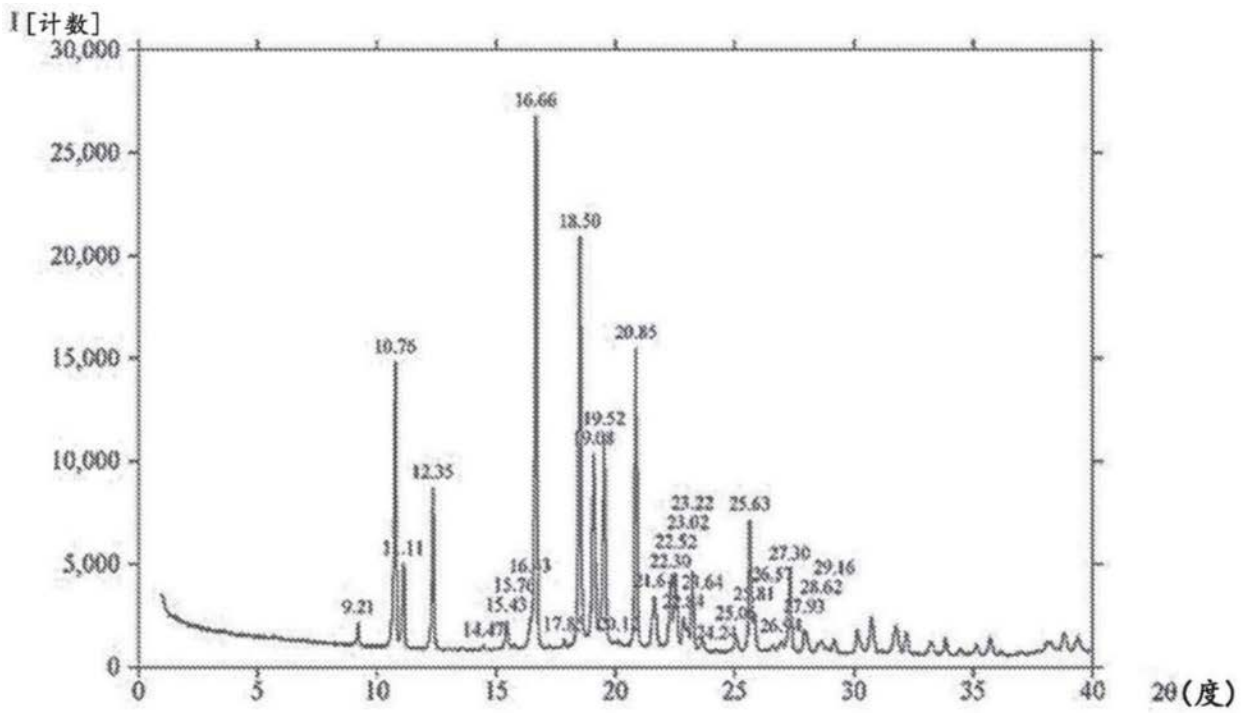


图1B

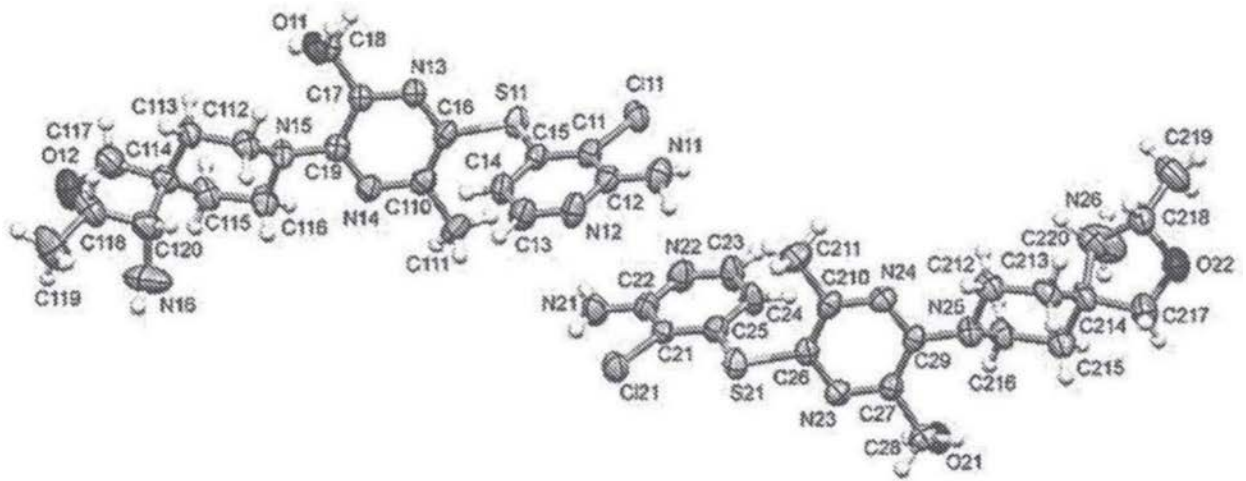


图2

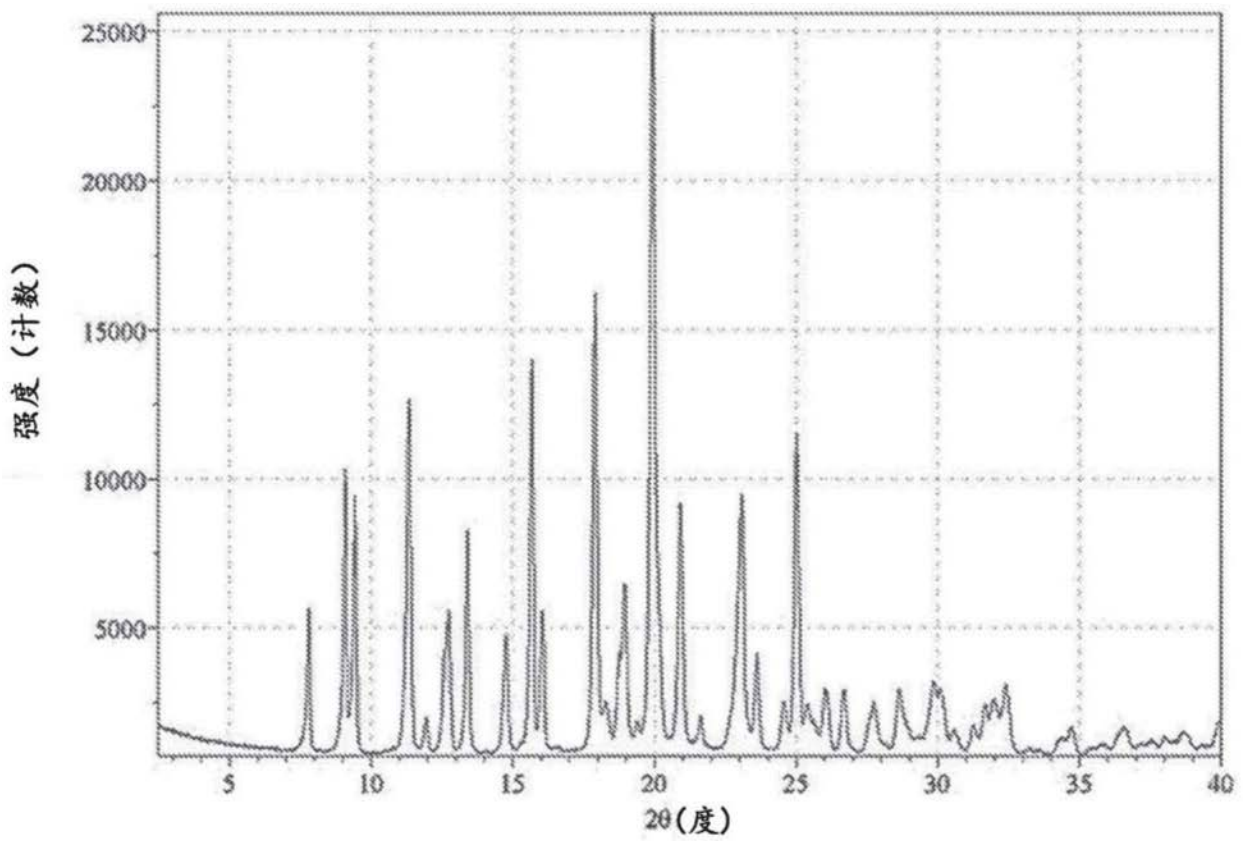


图3A

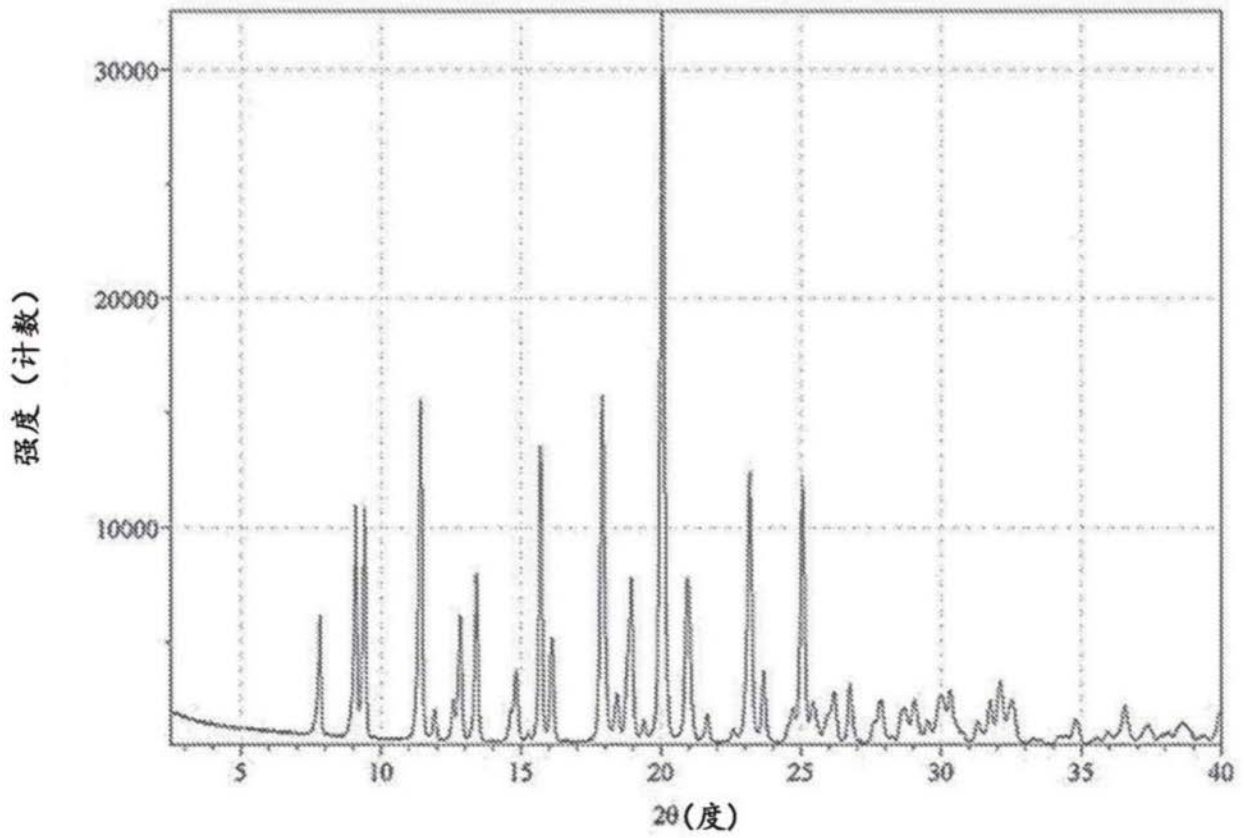


图3B

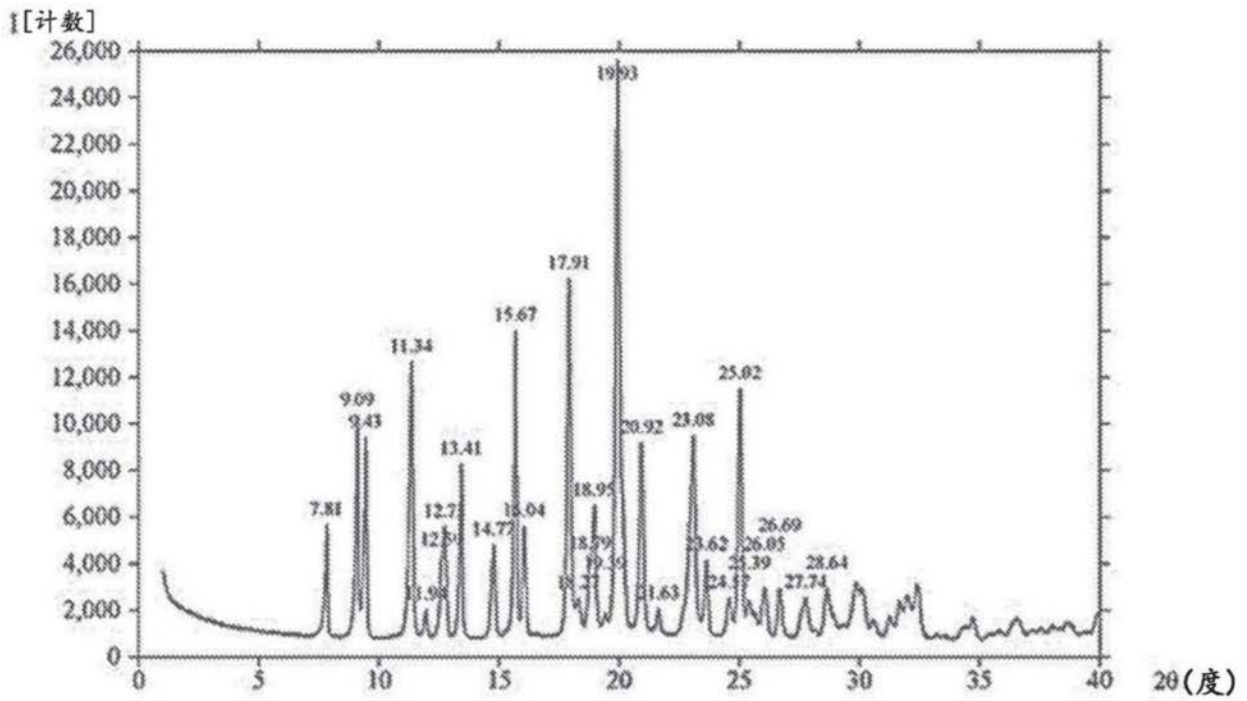


图3C

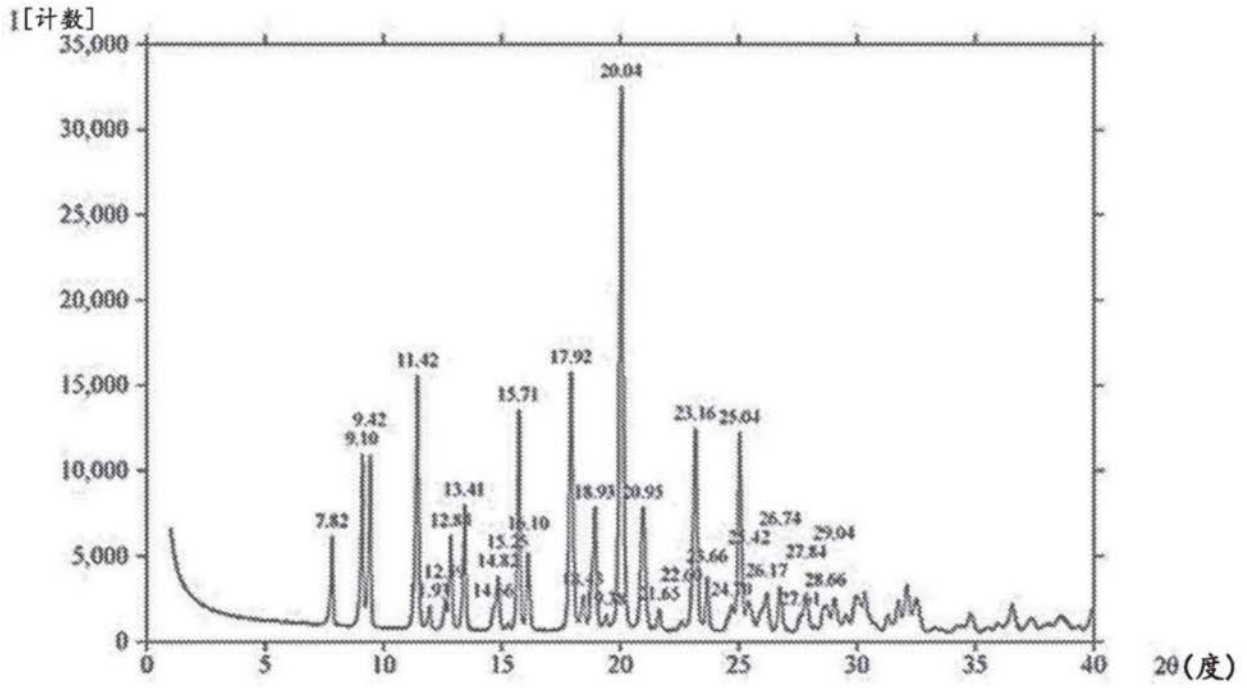


图3D

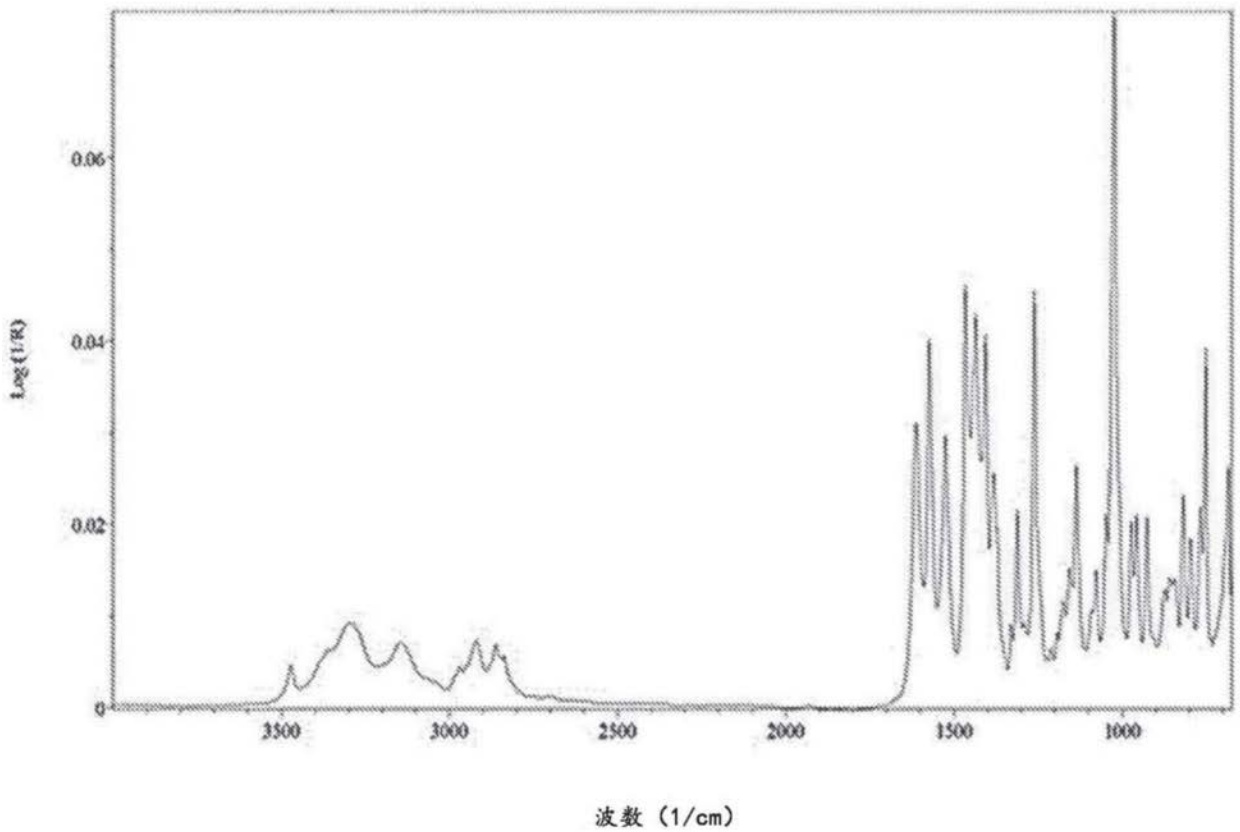


图4

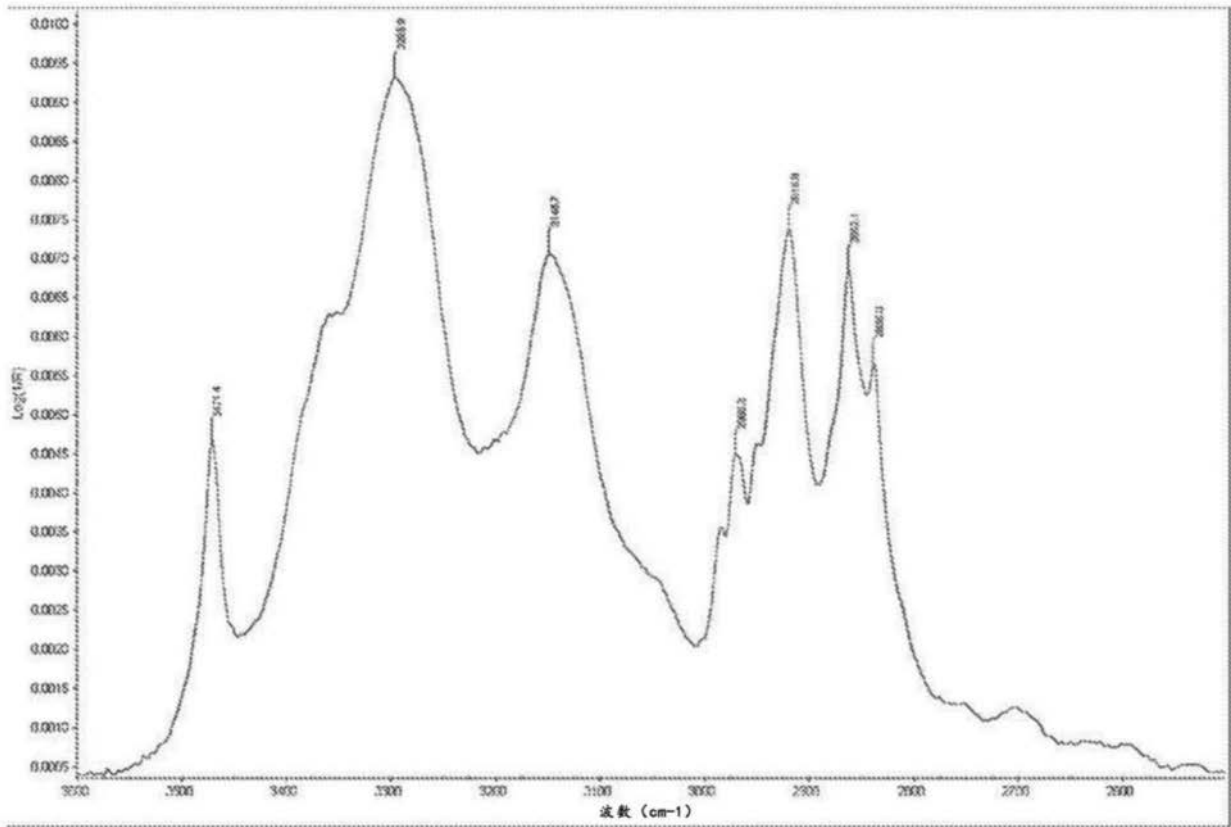


图5A

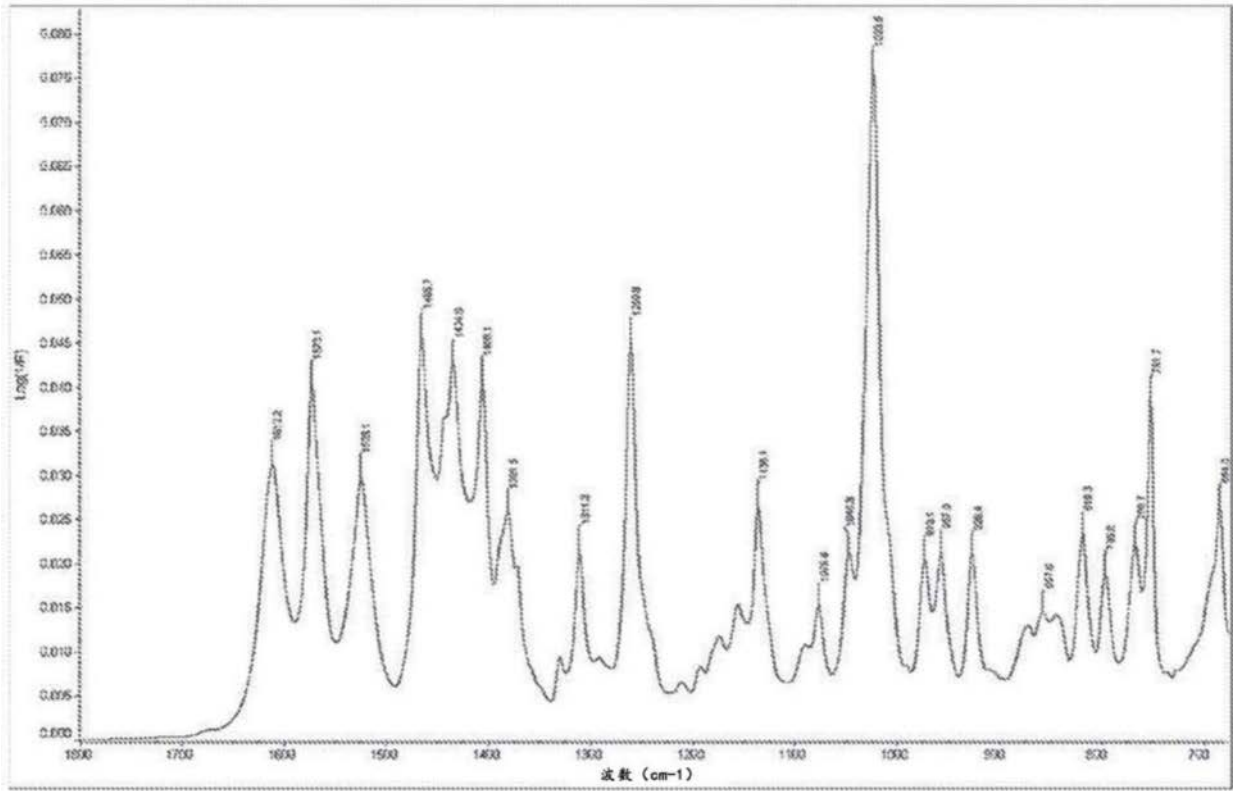


图5B

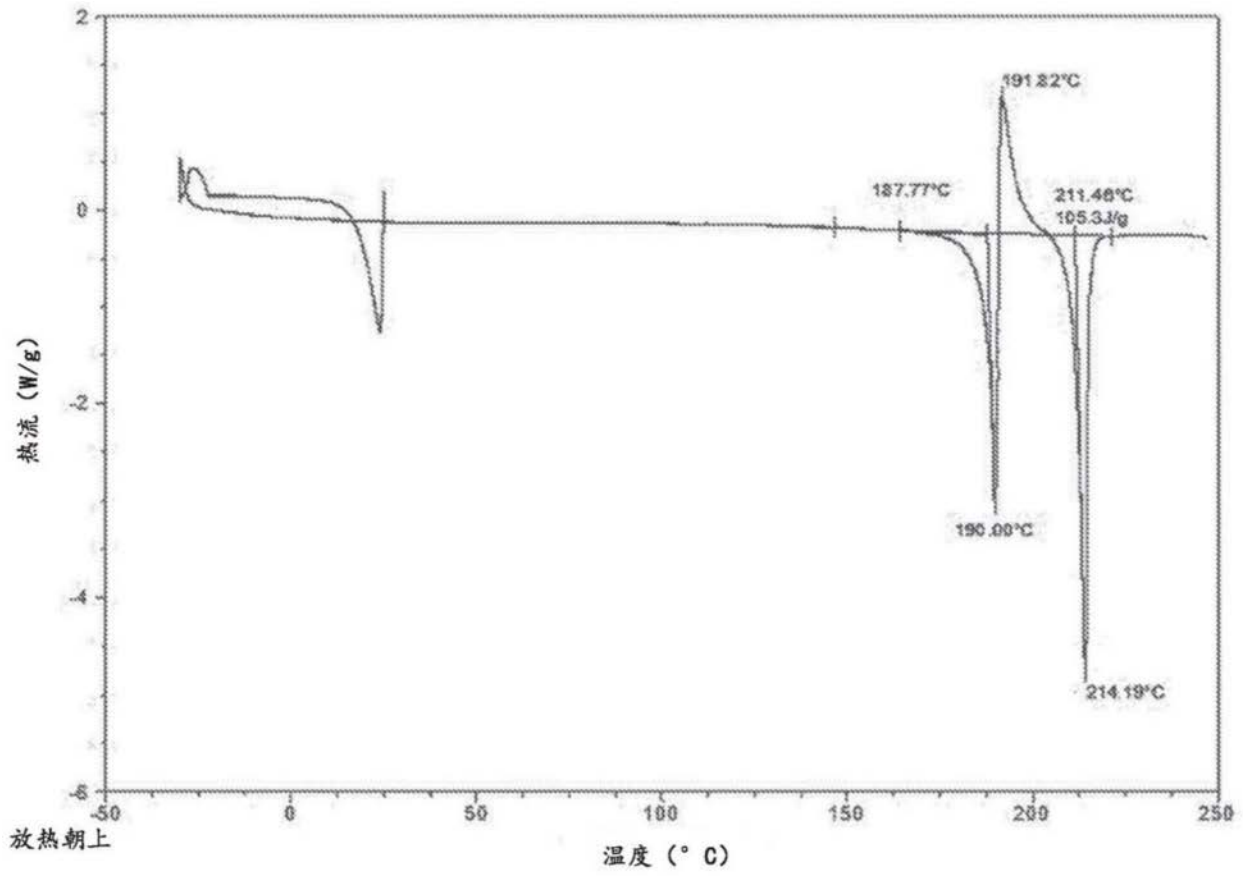


图6

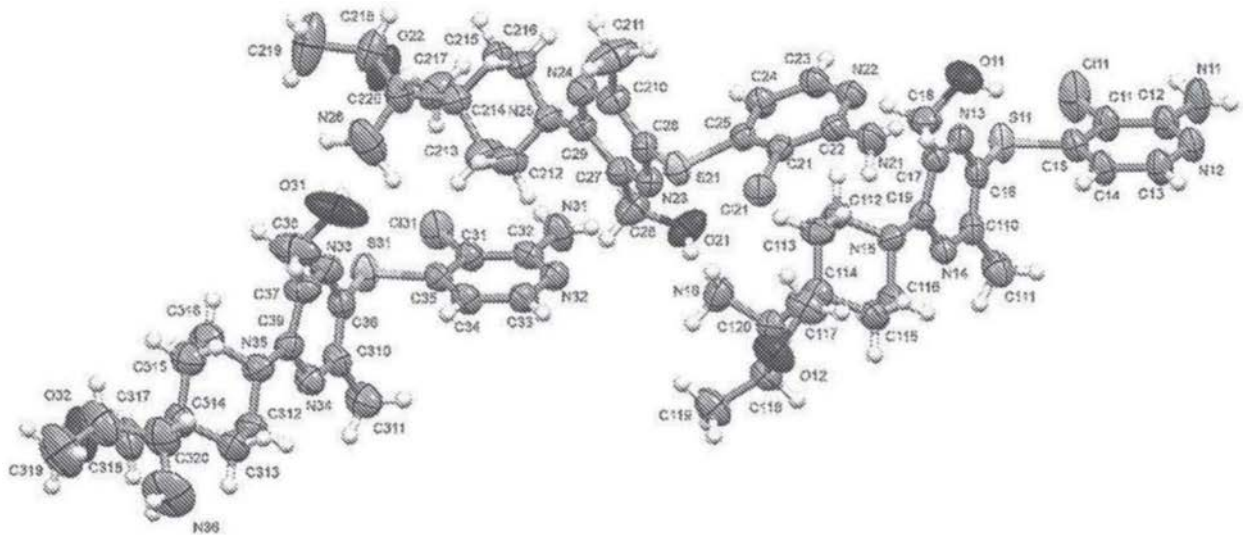


图7

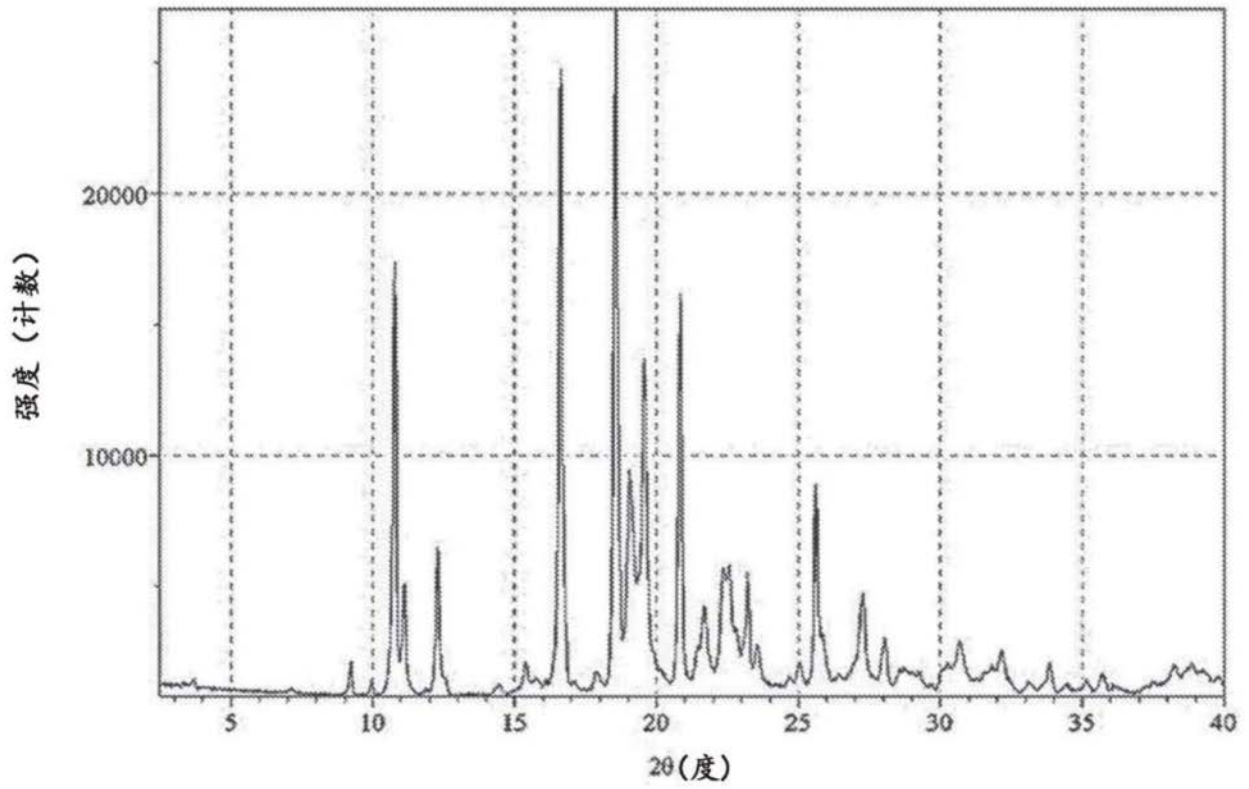


图8A

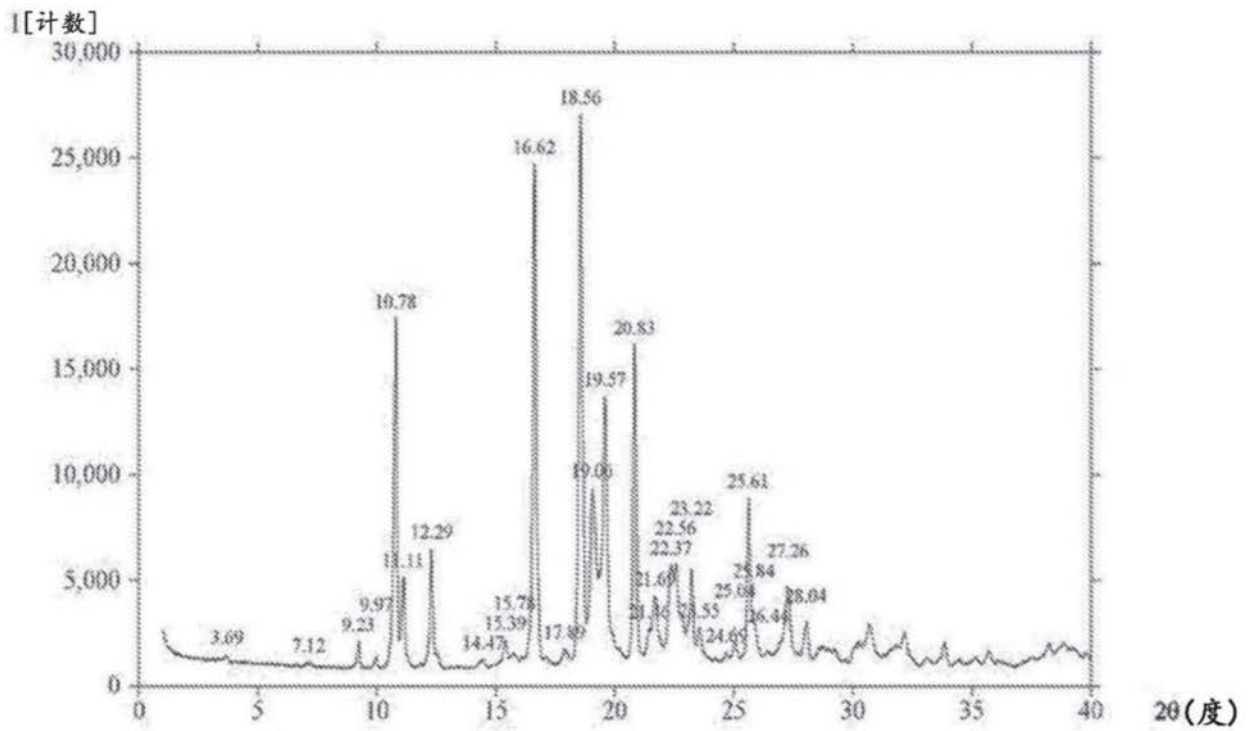


图8B

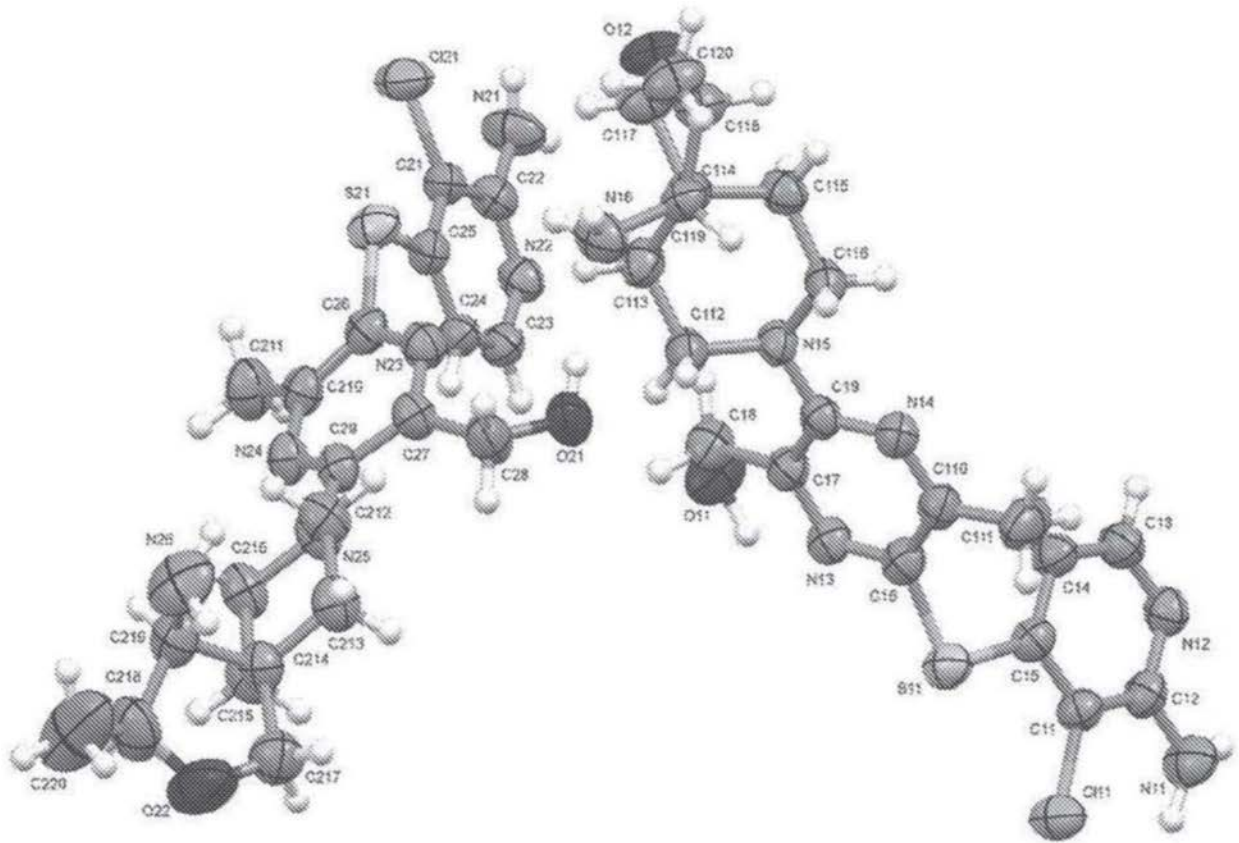


图9

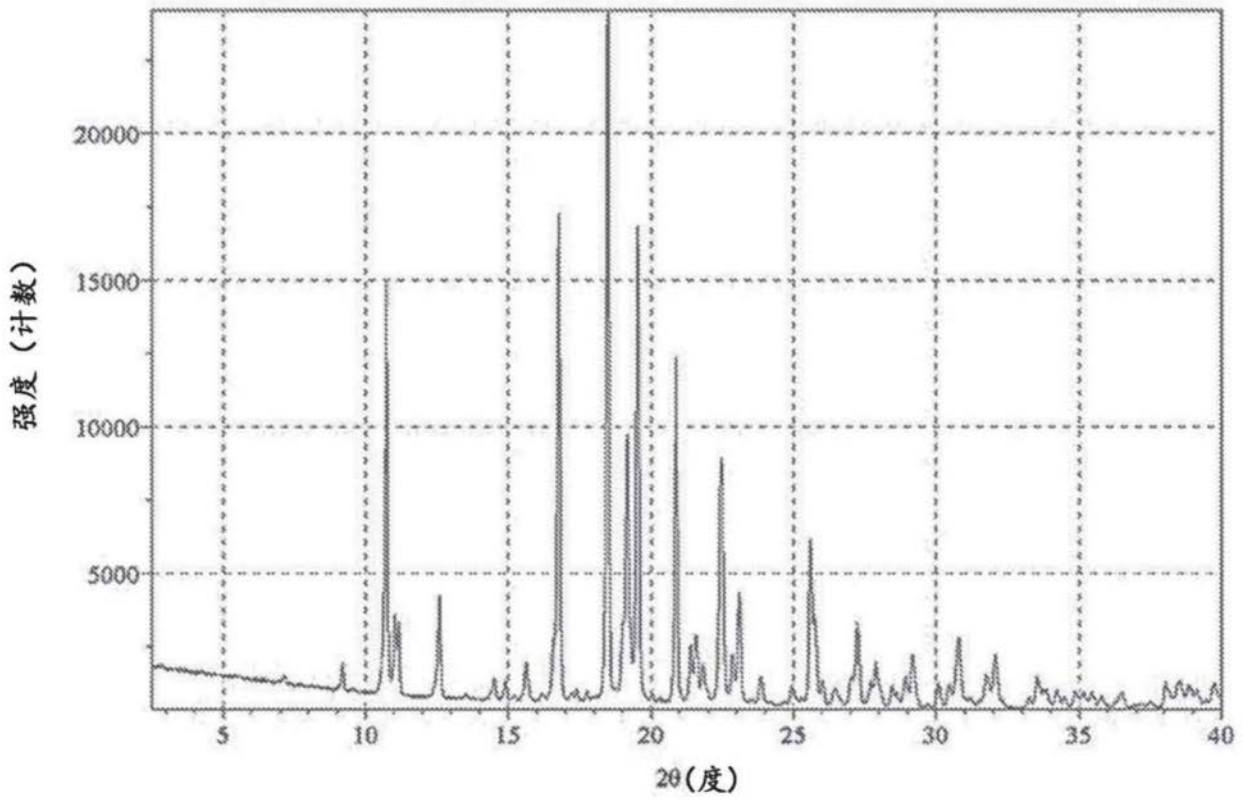


图10A

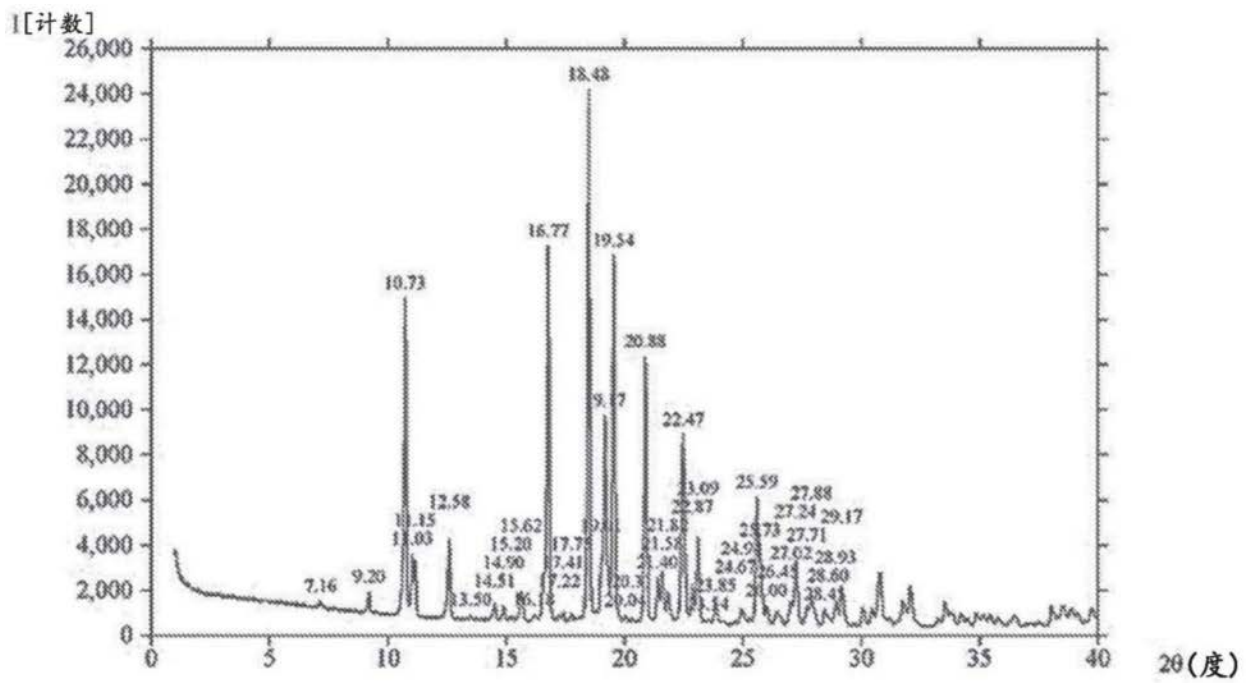


图10B

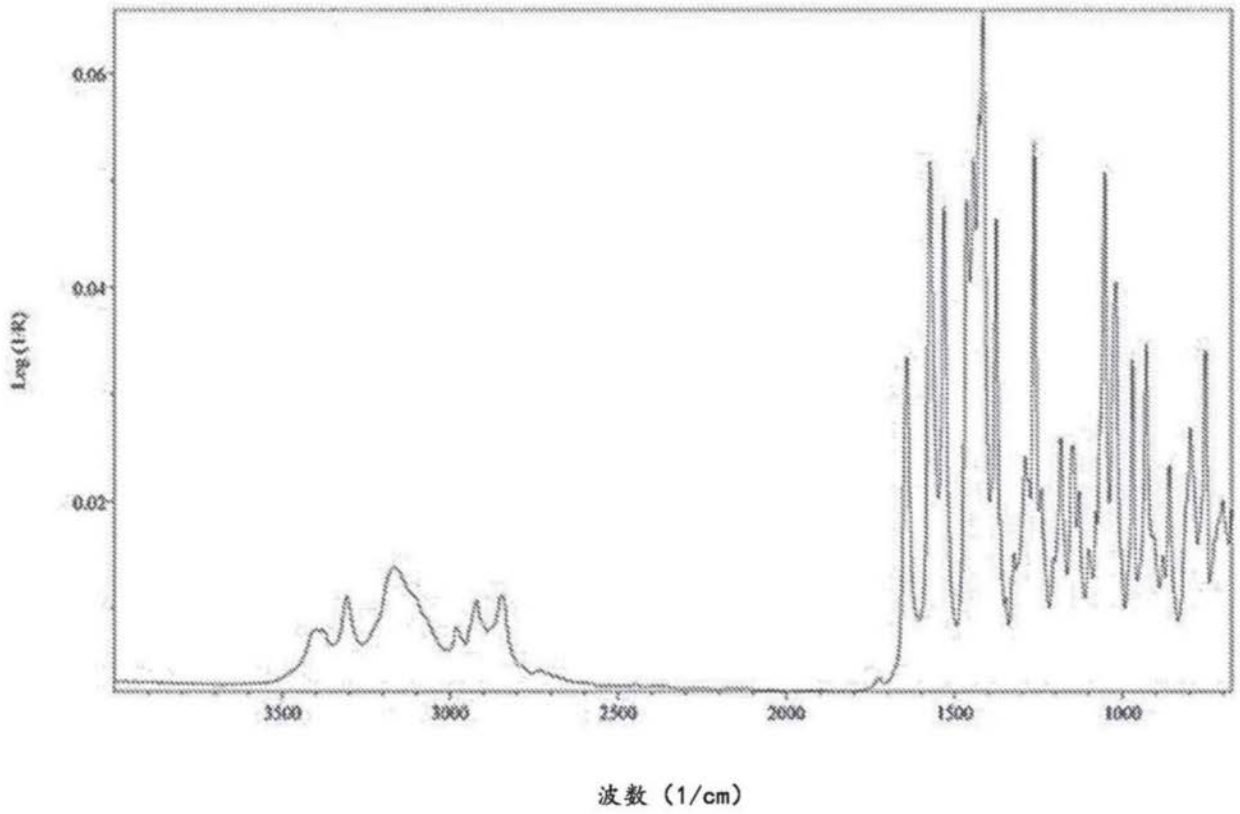


图11



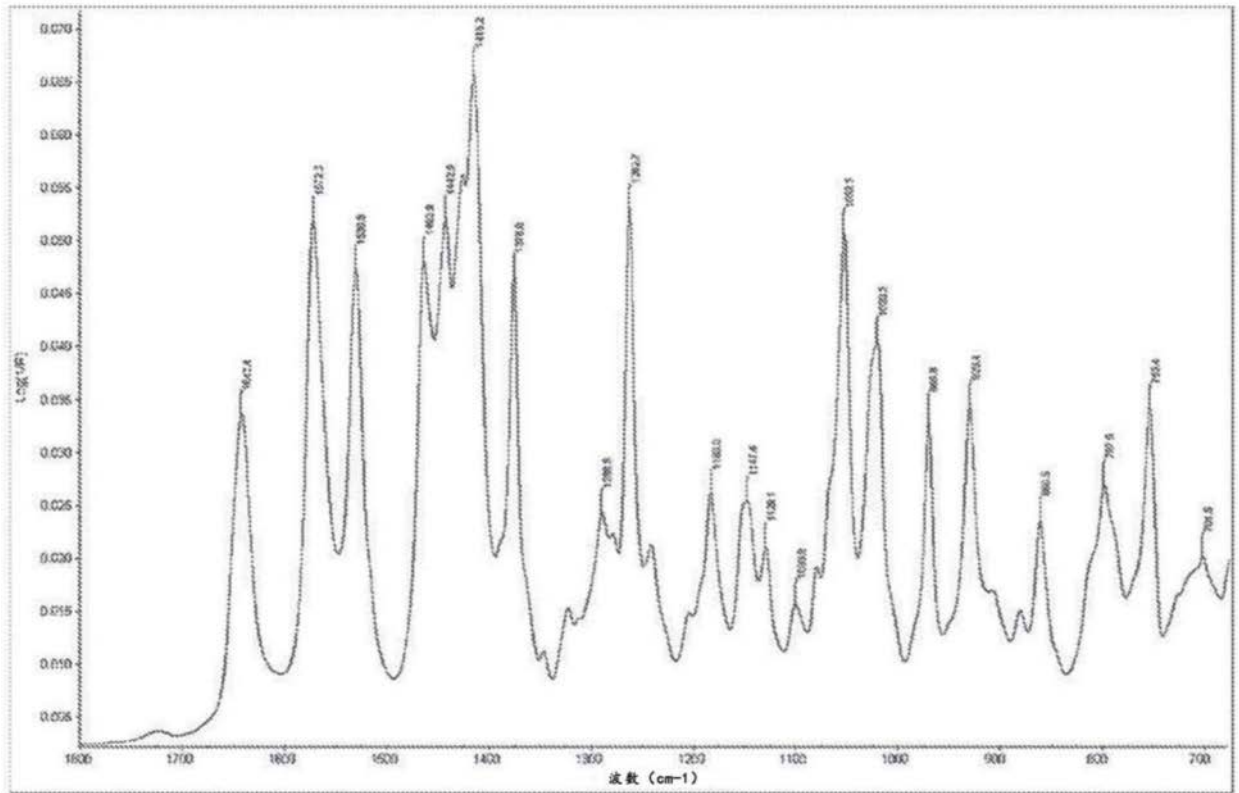


图12B

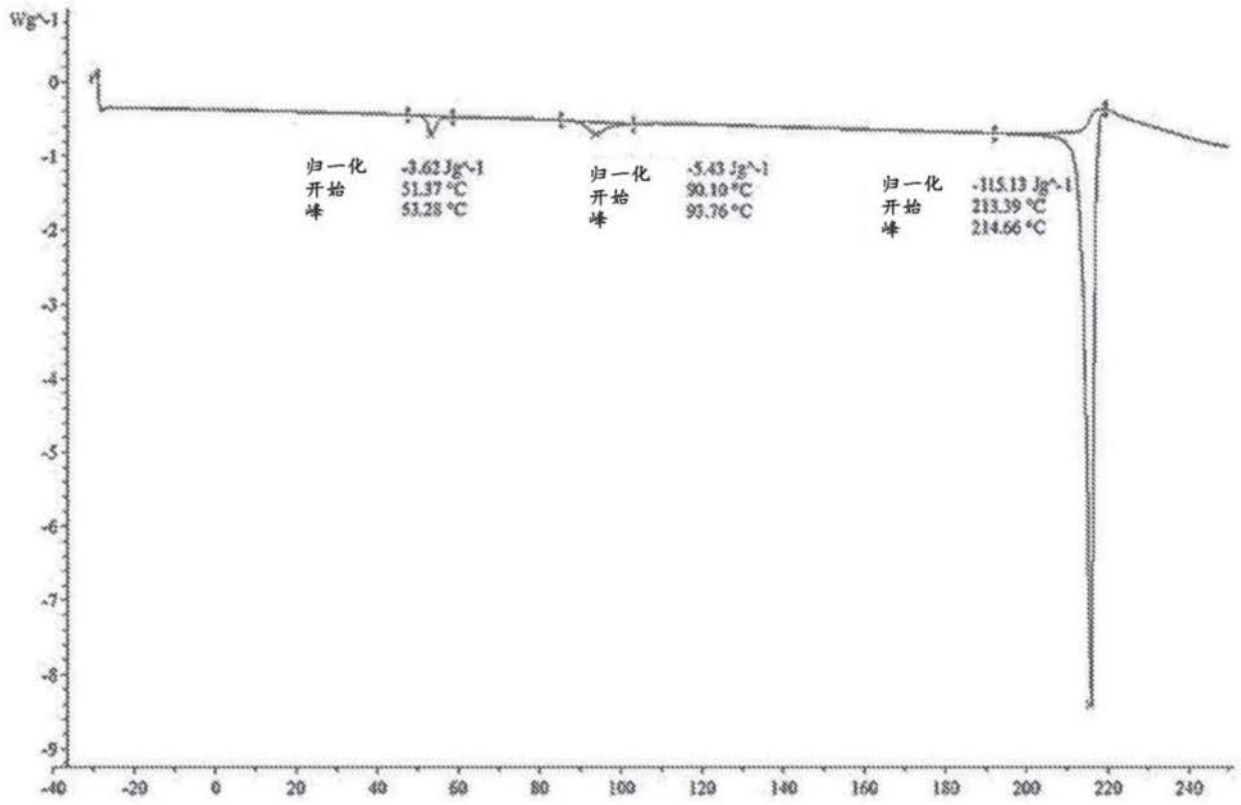


图13