



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I882037 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109139727

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07F5/02 (2006.01)

C07F5/05 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/14 美國

62/935,502

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：帕森斯 安德魯 T PARSONS, ANDREW T. (US)；畢爾 馬修 G BEAVER, MATTHEW G. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2018/0334454A1

審查人員：唐韶璞

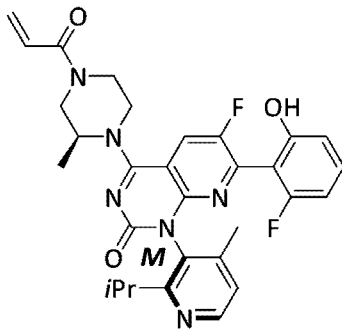
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 87 頁

(54)名稱

KRAS G12C 抑制劑化合物之改善的合成

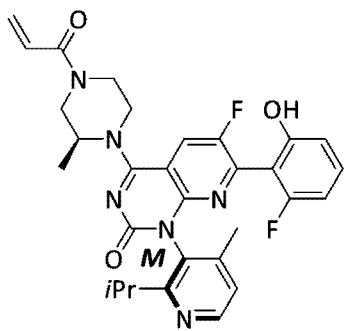
(57)摘要

本揭露關於一種改善的、有效的、可擴展之方法，以製備中間體化合物，例如 2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷-2,4,6-三基)三(3-氟苯酚)，該中間體化合物可用於合成用於治療 KRAS G12C 突變的癌症的化合物，例如化合物 9。



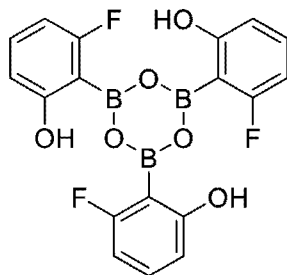
化合物9

The present disclosure relates to an improved, efficient, scalable process to prepare intermediate compounds, such as 2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane-2,4,6-triyl)tris(3-fluorophenol), useful for the synthesis of compounds, such as Compound 9, for the treatment of KRAS G12C mutated cancers.



Compound 9

特徵化學式：





I882037

【發明摘要】

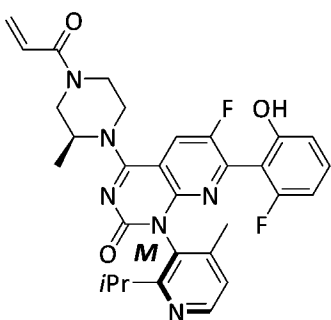
【中文發明名稱】 KRAS G12C抑制劑化合物之改善的合成

【英文發明名稱】 IMPROVED SYNTHESIS OF KRAS G12C INHIBITOR

COMPOUND

【中文】

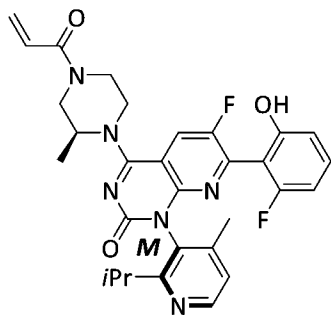
本揭露關於一種改善的、有效的、可擴展之方法，以製備中間體化合物，例如 2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷-2,4,6-三基)三(3-氟苯酚)，該中間體化合物可用於合成用於治療KRAS G12C突變的癌症的化合物，例如化合物9。



化合物9

【英文】

The present disclosure relates to an improved, efficient, scalable process to prepare intermediate compounds, such as 2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane-2,4,6-triyl)tris(3-fluorophenol), useful for the synthesis of compounds, such as Compound 9, for the treatment of KRAS G12C mutated cancers.

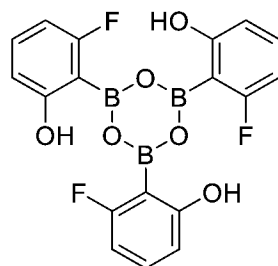


Compound 9

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

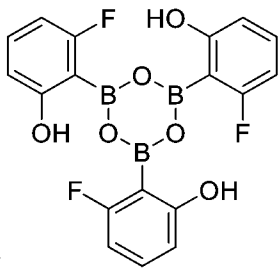
【中文發明名稱】 KRAS G12C抑制劑化合物之改善的合成

【英文發明名稱】 IMPROVED SYNTHESIS OF KRAS G12C INHIBITOR

COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本揭露關於一種改善的、有效的、可擴展之方法，以製備具有結



構

的中間體化合物，例如具有式6A的化合物，該中間體化合物

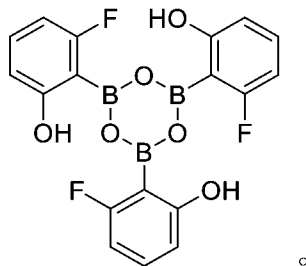
可用於合成用於治療KRAS G12C突變的癌症之化合物。

【先前技術】

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

【發明內容】

【0003】 本揭露關於具有以下化學結構的化合物之改善的製備：



【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

相關申請之交叉引用

【0004】 本申請要求2019年11月14日提交的美國臨時申請案號62/935,502之權益，將其藉由引用以其整體併入本文。

定義

縮寫：在本文中可以使用以下縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
BOC或Boc	三級丁氧基羰基
BuOH	正丁醇
BuOAc	乙酸丁醇
cpme	環戊基甲醚
CHCl ₃	三氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DABCO	1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷

DCM	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
Dppf、DPPF或dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
eq或eq.或equiv.	當量
ESI或ES	電灑電離
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小時
H ₂ O	水
HPLC	高壓液相層析
iPr	異丙基
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
iPr ₂ NEt或DIPEA	N-乙基二異丙胺（休尼克氏鹼（Hünig's base））
KHMDS	六甲基二矽基疊氮化鉀
KOAc	乙酸鉀
LDA	二異丙基胺基鋰
勞森氏試劑 (Lawesson's reagent)	2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷、2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷2,4-二硫化物
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜
LG	脫離基（例如鹵素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯）
LHMDS或LiHMDS	六甲基二矽基疊氮化鋰
m/z	質荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Met	用於交叉偶合的金屬物質（例如，MgX、ZnX、SnR ₃ 、SiR ₃ 、B(OR) ₂ ）
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃

mg	毫克
min	分鐘
MIBK	4-甲基-2-戊酮
mL	毫升
MS	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
n-BuLi	正丁基鋰
NaHMDS	六甲基二矽基疊氮化鈉
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀(0)
Ph	苯基
PR或PG或Prot.基團	保護基團
rbf	圓底燒瓶
RP-HPLC	反相高壓液相層析
RT或rt	室溫
sat.或satd.	飽和的
SFC	超臨界液相層析
SPhos Pd G3或SPhos G3	(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈀(II)
TBAF	四正丁基氟化銨
TBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)脲鎘四氟硼酸鹽
<i>t</i> -BuOH	三級丁醇
TEA或Et ₃ N	三甲胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UV	紫外光
XRPD	X射線粉末衍射

【0005】 除非另外指示，否則在描述本發明之上下文中（尤其是在申請專利範圍的上下文中）術語「一個（種）（a或an）」及「該（the）」及類似參考物的使用應解釋為涵蓋單數及複數兩者。除非本文另外指示，否則本文有關值的範圍的陳述僅意欲用作個別地提及在該範圍內的每一獨立值的簡寫方法，且每

一獨立值係併入說明書中，就如同在本文個別地陳述該值一般。除非另外要求，否則本文所提供的任何及所有實例，或示例性語言（例如「例如」）的使用旨在更好地說明本發明且並非對本發明範圍之限制。本說明書中的語言均不應解釋為指示任何非要求的要素為實踐本發明必不可少的。

【0006】 如本文所用，術語「烷基」係指直鏈和支鏈C₁-C₈烴基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、和2-乙基丁基。術語C_{m-n}意指具有「m」至「n」個碳原子的烷基。術語「伸烷基」係指具有取代基的烷基。烷基（例如甲基）或伸烷基（例如-CH₂-）基團可以經一個或多個，且通常一個至三個獨立地選自例如以下的基團取代：鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-NC、胺基、-CO₂H、-CO₂C₁-C₈烷基、-OCOC₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基、C₃-C₁₀雜環烷基、C₅-C₁₀芳基及C₅-C₁₀雜芳基。術語「鹵代烷基」特別地指烷基基團，其中該烷基基團的至少一個（例如，1至6個）或所有氫被鹵基原子取代。

【0007】 術語「烯基」和「炔基」分別指示進一步包括雙鍵或三鍵的烷基。

【0008】 如本文所用，術語「鹵基」係指氟、氯、溴和碘。術語「烷氧基」定義為-OR，其中R係烷基。

【0009】 如本文所用，術語「胺基」或「胺」可互換地指-NR₂基團，其中每個R係例如H或取代基。在一些實施方式中，胺基進一步被取代以形成銨離子，例如NR₃⁺。銨部分特別地包括於「胺基」或「胺」的定義中。取代基可以是例如烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、醯胺或甲酸酯。R基團可以進一步例如經一個或多個（例如一個至四個）選自以下的基團取代：鹵基、氰基、烯基、炔基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、脲、羰基、甲酸酯、胺及醯胺。「醯

胺」或「醯胺基」基團可互換地指與胺或胺基基團類似但另外包括C(O)的基團，例如-C(O)NR₂。

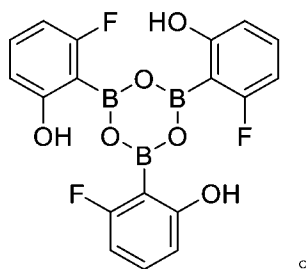
【0010】 如本文所用，術語「芳基」係指C₆₋₁₄單環或多環芳香族基團，較佳的是C₆₋₁₀單環或二環芳香族基團、或C₁₀₋₁₄多環芳香族基團。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、蒽基、萘基、蔥基、菲基、芘基、聯苯基和三聯苯基。芳基還指C₁₀₋₁₄二環和三環碳環，其中一個環係芳香族的並且其他環係飽和的、部分不飽和的或芳香族的，例如二氫萘基、茛基、二氫茛基或四氫萘基（四氫化萘基）。除非另外指示，否則芳基基團可以未經取代或經一個或多個且特別是一個至四個獨立地選自例如以下的基團取代：鹵基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₈烷基、-OCOC₁₋₈烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、C₅₋₁₀芳基及C₅₋₁₀雜芳基。

【0011】 如本文所用，術語「環烷基」係指單環或多環非芳香族碳環，其中多環的環可以是稠合的、橋接的或螺環的。碳環可以具有3至10個碳環原子。考慮到的碳環包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基和環壬基。

【0012】 如本文所用，術語「雜環烷基」意指單環或多環（例如，二環）、飽和的或部分不飽和的環系統，其含有3個或更多個（例如，3至12、4至10、4至8或5至7個）總原子，其中1-5個（例如，1、2、3、4或5個）原子獨立地選自氮、氧和硫。雜環烷基的非限制性實例包括氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、二氫吡咯基、咪啉基、硫咪啉基、二氫吡啶基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、硫雜環庚基和二氮雜環庚基。

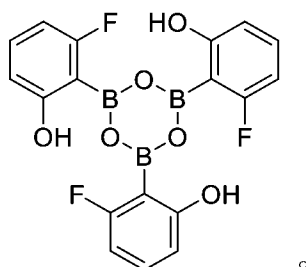
【0013】 除非另外指示，否則環烷基或雜環烷基基團可以未經取代或經一個或多個且特別是一個至四個基團取代。一些考慮到的取代基包括鹵基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、-CO₂H、

【0016】 在本揭露之一個實施方式中，本揭露包含具有式6A的化合物：



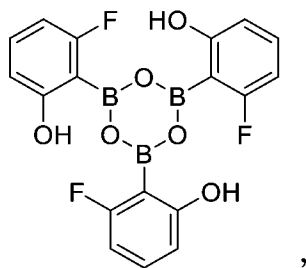
實施方式2

【0017】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包含組成物，該組成物包含具有式6A的化合物：

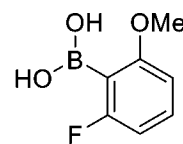


實施方式3

【0018】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括製備具有式6A的化合物之方法：



該方法包括使包含具有以下結構的化合物：



的混合物與酸

及至少一種溶劑反應。

實施方式4

【0019】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中該酸係 BBr_3 。

實施方式5

【0020】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中該至少一種溶劑係二氯甲烷。

實施方式6

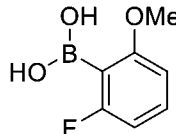
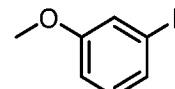
【0021】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中該至少一種溶劑係庚烷。

實施方式7

【0022】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中將該混合物冷卻至大約 -20°C 。

實施方式8

【0023】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之

方法，其中製備具有以下結構的化合物之方法：，包括將具有以下結構的化合物：與試劑、第一鹼、二級胺鹼、催化劑、和酸混合。

實施方式9

【0024】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式8所述之方法，其中該第一鹼係正丁基鋰。

實施方式10

【0025】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式8所述之方法，其中該二級胺鹼係二異丙胺。

實施方式11

【0026】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式8所述之方法，其中該催化劑係三乙胺鹽酸鹽。

實施方式12

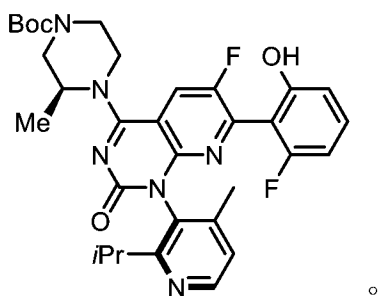
【0027】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式8所述之方法，其中該試劑係硼酸三乙酯。

實施方式13

【0028】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式8所述之方法，其中該酸係HCl。

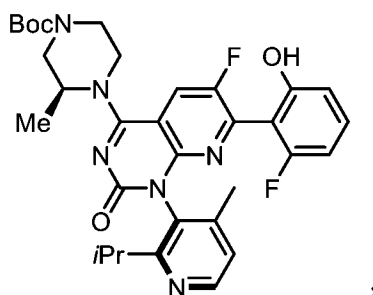
實施方式14

【0029】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中將該具有式6A的化合物用於產生具有式7的化合物：

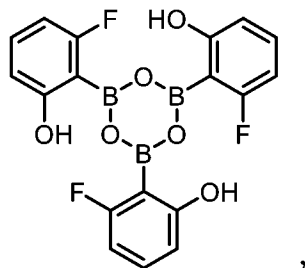


實施方式15

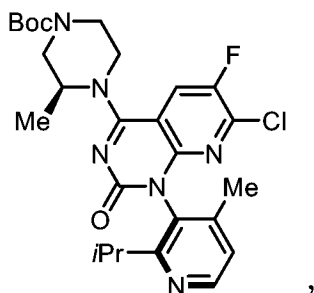
【0030】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括製備具有式7的化合物之方法：



包括使具有式6A的化合物：



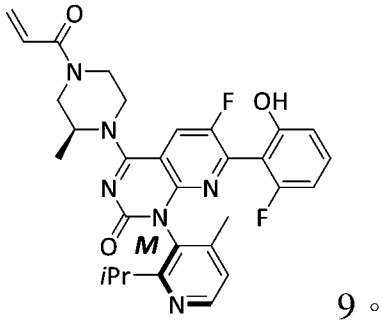
與具有式6的化合物：



在Pd(dpePhos)Cl₂和KOAc的存在下反應的步驟。

實施方式16

【0031】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式3所述之方法，其中將該具有式6A的化合物用於產生具有式9的化合物：



實施方式17

【0032】 在本揭露之另一個實施方式中，本揭露包括如實施方式16所述之方法，其中該方法進一步包括將具有式9的化合物與至少一種藥學上可接受的賦形劑混合以形成藥物組成物。

本揭露之化合物

【0033】 本文提供了具有下面更詳細討論的結構的KRAS抑制劑。

【0034】 本文所揭露之化合物包括所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，其中本文所揭露之化合物的一個或多個原子由具有相同原子序數、但原子質量或質量數與通常在自然界中發現的原子質量或質量數不同的原子替代。可以摻入所揭露化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，分別是例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。該等放射性標記的化合物可用於說明藉由表徵例如作

用位點或方式，或與藥理學上重要的作用位點的結合親和性，來確定或測量化合物的有效性。本揭露之某些同位素標記的化合物（例如，那些摻入放射性同位素的化合物）可用於藥物和/或底物組織分佈研究中。鑒於易於摻入以及即用的檢測方式，放射性同位素氘（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）尤其可用於這個目的。

【0035】 用較重同位素（例如氘，即 ^2H ）取代可以提供源自較高代謝穩定性的某些治療優勢（例如，延長的體內半衰期或降低的劑量要求），並且因此在一些情況下是較佳的。

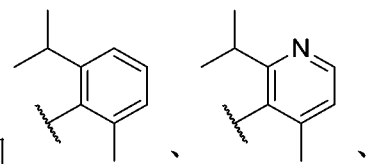
【0036】 用正電子發射同位素（例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ）取代可用於正電子發射斷層掃描（PET）研究，以檢查底物受體佔有率。結構 (I) 的同位素標記的化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術，或者藉由與如下文所述之製備和實例（Preparations and Examples）中所述之那些類似之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

【0037】 如本文所揭露之同位素標記的化合物通常可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術，或者藉由與所附實例和方案中所述之那些類似之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

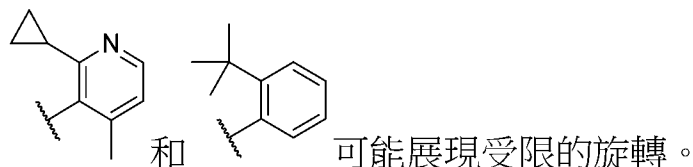
【0038】 如本文所揭露之某些化合物可以作為立體異構物（即，只有原子的空間排布不同的異構物）存在，包括光學異構物和構象異構物（或構象體）。本文所揭露之化合物包括作為純的個別立體異構物製劑和每一種的富集製劑的所有立體異構物、以及此類立體異構物的外消旋混合物以及可以根據熟悉該項技術者已知之方法分離的個別非鏡像異構物和鏡像異構物。另外，本文所揭露之化合物包括該等化合物的所有互變異構物形式。

【0039】 某些本文所揭露之化合物可以作為阻轉異構物存在，其為在由於與分子其他部分的空間相互作用，圍繞分子中單鍵的旋轉被阻止或大大減慢時出現的構象立體異構物。本文所揭露之化合物包括作為純的個別阻轉異構物製

劑、每一種的富集製劑或者每一種的非特定混合物的所有阻轉異構物。如果圍繞單鍵的旋轉勢壘足夠高，並且構象之間的互變足夠緩慢，那麼可以容許異構物種



類的分離和分開。例如，基團例如但不限於以下基團



【0040】 術語「一水合物」係指具有約一個締合的水分子的化合物9的鹽。熟悉該項技術者將理解，締合的水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力和其他環境影響略有變化。締合的水分子的數量的所有細微變化均預期在本揭露之範圍內。

【0041】 術語「二水合物」係指具有約兩個締合的水分子的化合物9的鹽。熟悉該項技術者將理解，締合的水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力和其他環境影響略有變化。締合的水分子的數量的所有細微變化均預期在本發明之範圍內。

【0042】 術語「共晶體」係指在環境溫度（20°C至25°C，較佳的是20°C）下包含兩種或更多種化合物的結晶材料，其中至少兩種藉由弱相互作用結合在一起，其中化合物中的至少一種係共晶體形成劑，並且另一種係化合物5。弱相互作用定義為既不是離子鍵也非共價鍵的相互作用，並且例如包括：氫鍵、凡得瓦力和 π - π 相互作用。

【0043】 術語「無定形形式」或「無定形」係指缺乏長程有序並且因此沒有顯示出明顯的X射線衍射峰（即布拉格衍射峰）的材料。無定形材料的XRPD圖的特徵在於一個或多個無定形量。

【0044】術語「無定形量」係無定形物質的X射線粉末圖中的近似鐘形的最大值。

【0045】術語「基本上純的」係指化合物9的固體形式，其純度大於約95%，具體地大於約99.5%，更具體地大於約99.8%，並且仍更具體地大於約99.9%。

【0046】術語「患者」係指動物，例如狗、貓、牛、馬、綿羊和人。特定患者係哺乳動物。術語患者包括雄性及雌性。

【0047】術語「治療 (treating、treat或treatment)」及例如此類包括預防性 (preventative) (例如預防性 (prophylactic)) 及姑息性治療。

【0048】術語「賦形劑」意指除活性藥物成分 (API) 以外任何藥學上可接受的添加劑、載體、稀釋劑、佐劑或其他成分，其通常納入用於配製和/或投與患者。

藥物組成物、給藥及投與途徑

【0049】本文還提供了藥物組成物，該等藥物組成物包含如本文所揭露之化合物以及藥學上可接受的賦形劑，例如稀釋劑或載體。適合用於本發明之化合物和藥物組成物包括能以有效量投與化合物以實現其既定目的的那些。化合物的投與更詳細地描述於下文中。

【0050】適合的藥物配製物可以由技術人員根據投與途徑和所需劑量來決定。參見例如，Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 1435-712 (第18版，賓夕法尼亞州伊斯頓市馬克出版公司 (Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania)，1990)。配製物可以影響所投與藥劑的物理狀態、穩定性、體內釋放速率和體內清除速率。取決於投與途徑，可以根據體重、體表面積或器官尺寸來計算適合的劑量。熟悉該項技術者在不進行過度實驗的情況下，尤其根據

本文所揭露之劑量資訊和測定以及可藉由動物或人類臨床試驗獲得的藥物動力學數據，以常規方式進行決定適當治療劑量所需計算的進一步細化。

【0051】 短語「藥學上可接受的」或「藥理學上可接受的」係指在投與於動物或人類時不產生不良反應、過敏反應或其他不利反應的分子實體和組成物。如本文所用，「藥學上可接受的」包括任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑等。此類賦形劑用於藥學活性物質的使用係本領域所熟知的。除非任何常規介質或藥劑與治療組成物不相容，否則考慮將其用於治療組成物中。還可以將補充性活性成分摻入組成物中。在示例性實施方式中，配製物可以包含玉米糖漿固體、高油酸紅花油、椰子油、大豆油、L-白胺酸、磷酸三鈣、L-酪胺酸、L-脯胺酸、乙酸L-離胺酸、DATEM（乳化劑）、L-麩醯胺酸、L-纈胺酸、磷酸氫二鉀、L-異白胺酸、L-精胺酸、L-丙胺酸、甘胺酸、L-天冬醯胺一水合物、L-絲胺酸、檸檬酸鉀、L-蘇胺酸、檸檬酸鈉、氯化鎂、L-組胺酸、L-甲硫胺酸、抗壞血酸、碳酸鈣、L-麩胺酸、L-胱胺酸二鹽酸鹽、L-色胺酸、L-天冬胺酸、氯化膽鹼、牛磺酸、m-肌醇、硫酸亞鐵、抗壞血酸棕櫚酸酯、硫酸鋅、L-肉鹼、 α -生育酚乙酸酯、氯化鈉、菸醯胺、混合生育酚、泛酸鈣、硫酸酮、氯化硫胺素鹽酸鹽、維生素A棕櫚酸酯、硫酸錳、核黃素、鹽酸吡哆辛、葉酸、 β -胡蘿蔔素、碘化鉀、葉綠醌、生物素、硒酸鈉、氯化鉻、鉬酸鈉、維生素D3和氰鈷胺。

【0052】 化合物可以作為藥學上可接受的鹽存在於藥物組成物中。如本文所用，「藥學上可接受的鹽」包括例如鹼加成鹽和酸加成鹽。

【0053】 藥學上可接受的鹼加成鹽可以用金屬或胺（例如鹼金屬和鹼土金屬或有機胺）來形成。化合物的藥學上可接受的鹽也可以用藥學上可接受的陽離子來製備。適合的藥學上可接受的陽離子係熟悉該項技術者所熟知的並且包括鹼金屬陽離子、鹼土金屬陽離子、銨陽離子和季銨陽離子。碳酸鹽或碳酸氫鹽也

是可能的。用作陽離子的金屬的實例係鈉、鉀、鎂、鋁、鈣或三價鐵等。適合的胺之實例包括異丙胺、三甲胺、組胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、二環己胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普魯卡因。

【0054】 藥學上可接受的酸加成鹽包括無機酸鹽或有機酸鹽。適合的酸鹽之實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽。其他適合的藥學上可接受的鹽係熟悉該項技術者所熟知的並且包括例如甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、酒石酸或扁桃酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸或磷酸；與有機甲酸、磺酸、磺酸基酸或磷酸基酸或N-取代的胺基磺酸，例如乙酸、三氟乙酸（TFA）、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、乳酸、草酸、葡糖酸、葡糖二酸、葡糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、撲酸、菸酸或異菸酸的鹽；以及與胺基酸，例如在自然界中參與蛋白質合成的20種 α 胺基酸，例如麩胺酸或天冬胺酸，以及與苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、乙烷1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、萘2-磺酸、萘1,5-二磺酸、2-磷酸甘油酸或3-磷酸甘油酸、葡萄糖6-磷酸、N-環己基胺基磺酸（用於環己胺磺酸鹽的形成），或與其他酸性有機化合物，例如抗壞血酸的鹽。

【0055】 含有本文所揭露之化合物的藥物組成物能以常規方式來製造，例如藉由常規混合、溶解、造粒、糖衣丸製備、磨細、乳化、囊封、捕集或凍乾方法。適當的配製物取決於所選的投與途徑。

【0056】 對於口服投與，可以藉由將本文所揭露之化合物與本領域熟知的藥學上可接受的賦形劑（例如載體）組合來容易地配製適合的組成物。此類賦形劑和載體使得能將本發明化合物配製為片劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等，以供要治療的患者口服攝食。用於口服使用的藥物製劑可以藉由以下方式來獲得：向如本文所揭露之化合物添加固體賦形劑，視需要研

磨所得混合物，並且在添加適合的輔助劑後（如果需要）加工顆粒混合物，獲得片劑或糖衣丸核心。適合的賦形劑包括例如填充劑和纖維素製劑。如果需要，可以添加崩解劑。用於各種類型的配製物的藥學上可接受的成分係熟知的，並且可以是例如用於各種配製物類型的黏合劑（例如，天然或合成聚合物）、潤滑劑、表面活性劑、甜味和矯味劑、包衣材料、防腐劑、染料、增稠劑、佐劑、抗微生物劑、抗氧化劑和載體。

【0057】 在口服投與治療有效量的本文所揭露之化合物時，組成物通常呈固體（例如，片劑、膠囊、丸劑、粉末或糖錠）或液體配製物（例如，水性懸浮液、溶液、酏劑或糖漿）的形式。

【0058】 在以片劑形式投與時，組成物可以另外含有功能性固體和/或固體載體，例如明膠或佐劑。片劑、膠囊和粉末可以含有約1%至約95%化合物，並且較佳的是約15%至約90%化合物。

【0059】 在以液體或懸浮液形式投與時，可以添加功能性液體和/或液體載體，例如水、石油或動物或植物來源的油。組成物的液體形式可以進一步含有生理鹽水溶液、糖醇溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇。在以液體或懸浮液形式投與時，組成物可以含有以重量計約0.5%至約90%的本文所揭露之化合物，並且較佳的是約1%至約50%的本文所揭露之化合物。在考慮到的一個實施方式中，液體載體係非水性的或基本上非水性的。對於以液體形式投與，組成物可以作為快速溶解的固體配製物來供應，用於在即將投與前溶解或懸浮。

【0060】 在藉由靜脈內、經皮膚或皮下注射投與治療有效量的本文所揭露之化合物時，組成物呈無熱原、腸胃外可接受的水溶液的形式。此類腸胃外可接受的溶液的製備應充分考慮pH、等滲性、穩定性等，係在本領域技術範圍的。除了本文所揭露之化合物以外，用於靜脈內、經皮膚或皮下注射的較佳的組成物通常含有等滲媒劑。此類組成物可以經製備用於作為與表面活性劑（例如經丙基

纖維素)適當混合的游離鹼或藥理學上可接受的鹽於水中的溶液來投與。還可以在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中以及在油中製備分散液。在普通的儲存和使用條件下，該等製劑可以視需要含有防腐劑以防止微生物生長。

【0061】 可注射組成物可以包括無菌水性溶液、懸浮液或分散液，以及用於臨時製備無菌可注射溶液、懸浮液或分散液的無菌粉末。在所有實施方式中，該形式必須是無菌的，並且流動性必須達到存在易可注射性的程度。其必須在製造和儲存條件下穩定，並且必須藉由視需要包括防腐劑來抵抗微生物(例如細菌和真菌)的污染作用。載體可以是溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液體聚乙二醇等)、其適合的混合物以及植物油。在考慮到的一個實施方式中，載體係非水性的或基本上非水性的。適當流動性可以例如藉由以下方式來保持：藉由使用包衣，例如卵磷脂；在分散液的實施方式中藉由保持化合物的所需粒徑；以及藉由使用表面活性劑。對微生物作用的防止可以藉由各種抗細菌劑和抗真菌劑來實現，例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。在許多實施方式中，包括等滲劑(例如，糖或氯化鈉)將是較佳的。可注射組成物的延長吸收可以藉由在組成物中使用吸收延遲劑(例如，單硬脂酸鋁和明膠)來實現。

【0062】 無菌可注射溶液藉由以下方式來製備：將活性化合物以所需量摻入視需要含有上文所列舉的各種其他成分的適當溶劑中，隨後過濾滅菌。通常，分散液藉由以下方式來製備：將各種經滅菌活性成分摻入無菌媒劑中，該媒劑含有基礎分散介質和來自上文所列舉的那些的其他所需成分。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的實施方式中，較佳的製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥技術，其產生活性成分加來自其預先經無菌過濾的溶液的任何所需的其他成分的粉末。

【0063】 還可以製備緩慢釋放或持續釋放配製物，以實現在胃腸道中與體液接觸的活性化合物的受控釋放，並且在血漿中提供基本上恒定且有效的活性化合物水平。例如，可以藉由溶解、擴散和離子交換中的一種或多種來控制釋放。另外，緩慢釋放方法可以藉由胃腸道內的可飽和或限制途徑促進吸收。例如，出於這個目的，可以將化合物包埋於生物可降解聚合物、水溶性聚合物或二者的混合物以及視需要適合的表面活性劑的聚合物基質中。在這種情況下，包埋可以意指在聚合物基質中摻入微粒。還藉由經由已知的分散液或乳液包衣技術囊封經分散的微粒或經乳化的微滴來獲得受控釋放配製物。

【0064】 對於藉由吸入投與，本揭露之化合物便捷地以氣溶膠噴霧呈遞的形式從加壓包裝或霧化器使用適合的推進劑來遞送。在加壓氣溶膠的實施方式中，可以藉由提供閥來確定劑量單位，以遞送經計量之量。用於吸入器或吹入器的例如明膠的膠囊和藥筒可以經配製含有化合物與適合的粉末基質（例如乳糖或澱粉）的粉末混合物。

【0065】 本文所揭露之化合物可以經配製用於藉由注射（例如，藉由推注或連續輸注）腸胃外投與。注射用配製物能以單位劑型（例如，於安瓿中或於多劑量容器中）呈現，並添加有防腐劑。組成物可以採取例如以下等形式：於油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液，並且可以含有配製劑，例如懸浮劑、穩定劑和/或分散劑。

【0066】 用於腸胃外投與的藥物配製物包括呈水溶性形式的化合物的水溶液。另外，可以將化合物的懸浮液製備為適當的油性注射懸浮液。適合的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射懸浮液可以含有提高懸浮液黏度的物質。視需要，懸浮液還可以含有適合的穩定劑或提高化合物的溶解度並允許製備高度濃縮的溶液的試劑。可替代地，本發明組成物可以呈粉末形式以供在使用前用適合的媒劑（例如，無菌無熱原水）構造。

【0067】 本文所揭露之化合物還可以配製於直腸組成物中，例如栓劑或滯留型灌腸劑（例如，含有常規栓劑基質）。除了先前所述之配製物以外，還可以將化合物配製為長效製劑。此類長效配製物可以藉由植入（例如，皮下或肌內）或藉由肌內注射來投與。因此，例如，化合物可以用適合的聚合或疏水材料（例如，作為可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂，或作為微溶衍生物（例如，作為微溶鹽）來配製。

【0068】 特別地，本文所揭露之化合物能以含有賦形劑（例如澱粉或乳糖）的片劑的形式，或以單獨的或與賦形劑混合的膠囊或珠囊（ovule），或以含有矯味劑或著色劑的酏劑或懸浮液的形式，口服、經頰或舌下投與。此類液體製劑可以用藥學上可接受的添加劑（例如懸浮劑）來製備。還可以腸胃外注射化合物，例如靜脈內、肌內、皮下或冠狀動脈內。對於腸胃外投與，化合物最佳地以無菌水溶液的形式來使用，其可以含有其他物質，例如鹽或糖醇（例如甘露醇）或葡萄糖，以使溶液與血液等滲。

【0069】 對於獸用，本文所揭露之化合物根據正規獸醫實踐作為適合地可接受的配製物來投與。獸醫可以容易地確定對於特定動物最適合的給藥方案和投與途徑。

【0070】 在一些實施方式中，可以將用於使用如本文所揭露之化合物（單獨的或與傳統地用於治療這種疾病的另一種藥劑或干預組合的）治療KRAS相關障礙的所有所需組分包裝至套組（kit）中。具體地，本揭露提供了用於疾病的治療干預的套組，該套組包含經包裝的成套藥物，包括本文所揭露之化合物以及用於製備所述藥物的可遞送形式的緩衝液和其他組分；和/或用於遞送此類藥物的裝置；和/或用於與本文所揭露之化合物的組合療法的任何藥劑；和/或與藥物一起包裝的疾病治療說明書。說明書可以固定於任何可觸摸介質中，例如印刷紙

張、或電腦可讀取的磁性或光學介質、或參考遠端電腦數據來源的說明，例如可藉由互聯網存取的萬維網網頁。

【0071】 「治療有效量」意指有效治療或預防所治療受試者的已有症狀的發展或減輕已有症狀之量。尤其根據本文所提供的詳細揭露，有效量的確定完全在熟悉該項技術者的能力範圍內。通常，「治療有效劑量」係指導致實現所需效果的化合物之量。例如，在一個較佳的實施方式中，與對照相比，治療有效量的本文所揭露之化合物將KRAS活性降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

【0072】 所投與的化合物的量可以取決於所治療的受試者、受試者的年齡、健康狀況、性別和體重、並行治療（如果有）的種類、病情的嚴重程度、所需效果的性質、治療的方式和頻率以及開處方醫師的判斷。給藥頻率還可以取決於對動脈氧分壓的藥效學作用。然而，可以根據個別受試者調整最較佳的劑量，如熟悉該項技術者所理解並且不經過度實驗即可確定的。這通常包括調整標準劑量（例如，如果患者體重低，那麼減小劑量）。

【0073】 雖然個體需求不同，但化合物的有效量的最佳範圍的確定係在本領域技術範圍的。對於在本文所鑒別的病症和障礙的治癒性或預防性治療中投與至人類，例如，本揭露之化合物的典型劑量可以是約0.05 mg/kg/天至約50 mg/kg/天，例如至少0.05 mg/kg、至少0.08 mg/kg、至少0.1 mg/kg、至少0.2 mg/kg、至少0.3 mg/kg、至少0.4 mg/kg或至少0.5 mg/kg，並且較佳的是50 mg/kg或更少、40 mg/kg或更少、30 mg/kg或更少、20 mg/kg或更少或10 mg/kg或更少，例如，其可以是約2.5 mg/天（0.5 mg/kg x 5 kg）至約5000 mg/天（50 mg/kg x 100 kg）。例如，化合物的劑量可以是約0.1 mg/kg/天至約50 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約3 mg/kg/

天、約0.07 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.09 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約0.1 mg/kg/天、約0.1 mg/kg/天至約1 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約3 mg/天至約500 mg/天、約5 mg/天至約250 mg/天、約10 mg/天至約100 mg/天、約3 mg/天至約10 mg/天或約100 mg/天至約250 mg/天。此類劑量能以單一劑量來投與，或者可以將其分為多個劑量。

使用KRAS G12C抑制劑之方法

【0074】 本揭露提供了抑制RAS介導的細胞傳訊之方法，該方法包括使細胞與有效量的一種或多種本文所揭露之化合物接觸。對RAS介導的訊息傳遞的抑制可以藉由本領域已知的眾多種方式來評估和證實。非限制性實例包括顯示以下項：(a) RAS的GTP酶活性的降低；(b) GTP結合親和性的降低或GDP結合親和性的增加；(c) GTP的K解離的增加或GDP的K解離的減小；(d) RAS途徑中下游的傳訊轉導分子水平的降低，例如pMEK、pERK或pAKT水平的降低；和/或(e) RAS複合物與下游傳訊分子（包括但不限於Raf）的結合的降低。可以利用套組和可商購的測定來確定上述項中的一種或多種。

【0075】 本揭露還提供了使用本揭露之化合物或藥物組成物治療疾病病症之方法，該等疾病病症包括但不限於受累於G12C KRAS、HRAS或NRAS突變的病症（例如，癌症）。

【0076】 在一些實施方式中，提供了治療癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的任一種包含如本文所揭露之化合物的前述藥物組成物。在一些實施方式中，癌症係由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變介導的。在各個實施方式中，癌症係胰臟癌、大腸直腸癌或肺癌。在一些實施方式中，癌症係膽囊癌、甲狀腺癌和膽管癌。

【0077】 在一些實施方式中，本揭露提供了治療有需要的受試者的障礙之方法，其中該方法包括確定受試者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，以及如果確定受試者具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，那麼向受試者投與治療有效劑量的至少一種如本文所揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0078】 所揭露化合物抑制非錨定依賴性細胞生長，並且因此具有抑制腫瘤轉移的潛力。因此，本揭露之另一個實施方式提供了抑制腫瘤轉移之方法，該方法包括投與有效量的本文所揭露之化合物。

【0079】 還已經在血液惡性腫瘤（例如，影響血液、骨髓和/或淋巴結的癌症）中鑒別出KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。因此，某些實施方式關於將所揭露化合物（例如，呈藥物組成物形式）投與需要治療血液惡性腫瘤的患者。此類惡性腫瘤包括但不限於白血病和淋巴瘤。例如，當前所揭露的化合物可以用於治療例如以下等疾病：急性淋巴細胞性白血病（ALL）、急性髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、慢性髓性白血病（CML）、急性單核細胞白血病（AMoL）和/或其他白血病。在其他實施方式中，該等化合物可用於治療淋巴瘤，例如所有亞型的何杰金氏淋巴瘤或非何杰金氏淋巴瘤。在各個實施方式中，該等化合物可用於治療漿細胞惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤、外膜細胞淋巴瘤和華氏巨球蛋白血症。

【0080】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變可以藉由評估編碼KRAS、HRAS或NRAS蛋白的核苷酸序列，藉由評估KRAS、HRAS或NRAS蛋白的胺基酸序列，或藉由評估推定的KRAS、HRAS或NRAS突變體蛋白的特徵來進行。野生型人類KRAS、HRAS或NRAS的序列係本領域已知的（例如，登錄號NP203524）。

【0081】 檢測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突變之方法係熟悉該項技術者已知的。該等方法包括但不限於聚合酶鏈式反應-限制性片段長度多態

性 (PCR-RFLP) 測定、聚合酶鏈式反應-單股構象多態性 (PCR-SSCP) 測定、即時PCR測定、PCR定序、突變體等位基因特異性PCR擴增 (MASA) 測定、直接定序、引物延伸反應、電泳、寡核苷酸連接測定、雜交測定、TaqMan測定、SNP基因分型測定、高解析度熔解測定和微陣列分析。在一些實施方式中，藉由即時PCR針對G12C KRAS、HRAS或NRAS突變評價樣本。在即時PCR中，使用對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變具特異性的螢光探針。在突變存在時，探針結合並檢測到螢光。在一些實施方式中，使用KRAS、HRAS或NRAS基因中的特定區域 (例如，外顯子2和/或外顯子3) 的直接定序方法來鑒別KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。這種技術將鑒別所定序區域中所有可能的突變。

【0082】 檢測KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突變之方法係熟悉該項技術者已知的。該等方法包括但不限於使用對突變體蛋白具特異性的結合劑 (例如，抗體) 檢測KRAS、HRAS或NRAS突變體、蛋白質電泳和西方印漬術、以及直接肽定序。

【0083】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變之方法可以使用多種樣本。在一些實施方式中，樣本取自患有腫瘤或癌症的受試者。在一些實施方式中，樣本係新鮮腫瘤/癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係冷凍腫瘤/癌症樣本。在一些實施方式中，樣本係福馬林固定的石蠟包埋的樣本。在一些實施方式中，樣本係循環腫瘤細胞 (CTC) 樣本。在一些實施方式中，將樣本加工為細胞裂解物。在一些實施方式中，將樣本加工為DNA或RNA。

【0084】 本揭露還關於治療哺乳動物的過度增生障礙之方法，該方法包括向所述哺乳動物投與治療有效量的如本文所揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，所述方法關於治療患有癌症的受試者，該癌症係例如急性髓樣白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症 (例如，淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型類畸胎瘤、基底細

胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹細胞神經膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、柏基特氏淋巴瘤、類癌瘤、非典型類畸胎瘤、胚胎瘤、胚細胞瘤、原發性淋巴瘤、宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病（CLL）、慢性髓性白血病（CML）、慢性骨髓增生性障礙、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌（DCIS）、胚胎瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神經膠質瘤、尤文肉瘤、顱外胚細胞瘤、性腺外胚細胞瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸道間質瘤（GIST）、胚細胞瘤、妊娠滋養細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌症、肝癌、何杰金氏淋巴瘤、下嚥癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、嘴唇和口腔癌、肝癌、小葉原位癌（LCIS）、肺癌、淋巴瘤、轉移性伴隱匿性原發性鱗狀頸癌、中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓化生不良/骨髓增生腫瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌（NSCLC）、口癌、嘴唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副鼻竇和鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、涎腺癌、皮膚癌、胃（stomach/gastric）癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂和輸尿管移行細胞癌、滋養細胞瘤、兒童罕見癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發的癌症。在一些實施方式中，所述方法關於治療非癌性過度增生障礙，例如皮膚的良性增生（例如，牛皮癬）、再狹窄或前列腺（例如，良性前列腺肥大（BPH））。

【0085】 在一些實施方式中，治療方法關於治療肺癌，該等方法包括向有需要的受試者投與有效量的任一種上述化合物（或包含該化合物的藥物組成物）。在某些實施方式中，肺癌係非小細胞肺癌（NSCLC），例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在一些實施方式中，肺癌係小細胞肺癌。可用所揭露化合物治療的其他肺癌包括但不限於腺瘤、類癌瘤和未分化癌。

【0086】 本揭露進一步提供了調節G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性之方法，其藉由使該蛋白質與有效量的本揭露之化合物接觸來進行。調節可以是抑制或激活蛋白質活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制蛋白質活性之方法，其藉由使G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白與有效量的本揭露之化合物在溶液中接觸來進行。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制G12C突變體KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性之方法，其藉由接觸表現感興趣的蛋白質的細胞、組織或器官來進行。在一些實施方式中，本揭露提供了在包括但不限於齧齒動物和哺乳動物（例如，人類）的受試者中抑制蛋白質活性之方法，其藉由向該受試者投與有效量的本揭露之化合物來進行。在一些實施方式中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施方式中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

【0087】 在一些實施方式中，本揭露提供了抑制細胞中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述細胞與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制組織中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述組織與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述組織中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制生物體中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述生物體與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述生物體中KRAS、

HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制動物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述動物與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制哺乳動物中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述哺乳動物與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。在一些實施方式中，本揭露提供了抑制人類中的KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之方法，其藉由使所述人類與一定量的本揭露之化合物接觸來進行，該量足以抑制所述人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C的活性。本揭露提供了治療需要這種治療的受試者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介導的疾病之方法。

組合療法

【0088】 本揭露還提供了用於組合療法之方法，其中將已知可調節其他途徑或相同途徑的其他組分的藥劑，或甚至靶標酶的重疊組與本揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽組合使用。在一方面，這種療法包括但不限於本揭露之一種或多種化合物與化學治療劑、治療性抗體和輻射治療的組合，以提供協同或累加的治療效果。

【0089】 許多化學治療劑目前係本領域已知的，並且可以與本揭露之化合物組合使用。在一些實施方式中，化學治療劑選自由以下組成之群組：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝藥、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應修飾劑、抗激素藥、血管發生抑制劑和抗雄激素。非限制性實例係化學治療劑、細胞毒性劑和非肽小分子，例如Gleevec®（甲磺酸伊馬替尼）、Kyprolis®（卡非佐米（carfilzomib））、Velcade®（硼替佐米）、Casodex（比卡魯胺）、Iressa®（吉非替尼）、Venclexta™（維納妥拉）和Adriamycin™

(多柔比星) 以及多種化學治療劑。化學治療劑的非限制性實例包括烷基化劑，例如噻替派和環磷醯胺 (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)、卡波醯、美妥替哌 (meturedopa) 和烏瑞替哌 (uredopa)；乙烯亞胺和甲基蜜胺 (methylamelamine)，包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三羥甲基蜜胺 (trimethylolomelamine)；氮芥，例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯環磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸甲氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖、新恩比興 (novembichin)、苯芥膽甾醇 (phenesterine)、潑尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素，例如阿克拉黴素 (aclacinomycin)、放線菌素 (actinomycin)、安麴黴素 (authramycin)、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素 (cactinomycin)、卡奇黴素 (calicheamicin)、卡柔比星 (carabycin)、洋紅黴素、嗜癌菌素 (carzinophilin)、Casodex™、色黴素、更生黴素、道諾黴素、地托比星、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊達比星、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素 (potfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星、鏈黑菌素、鏈脲黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝藥，例如胺甲喋呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸 (denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，例如氟達拉濱、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫烏嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱 (azacitidine)、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷，雄激素例如卡普羥酮、屈他雄酮丙酸酯 (dromostanolone propionate)、環硫雄醇、美雄烷、羥內酯；抗腎上腺藥，例

如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，例如亞葉酸（frolinic acid）；醋
 葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；安吡啶；倍曲布西（bestrabucil）；
 比生群；依達曲沙（edatraxate）；地磷醯胺（defofamine）；秋水仙胺；地吡醯
 （diaziquone）；依氟烏胺酸（elfomithine）；依利醋鉍；依託格魯；硝酸鎂；羥
 基脲；香菇多糖；氯尼達明；米托胍脲（mitoguazone）；米托蒽醯；莫哌達醇；
 硝胺丙吡啶（nitracrine）；噴司他丁；蛋胺氮芥（phenamet）；吡柔比星；鬼白
 酸（podophyllinic acid）；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK；丙亞胺；西佐喃；鍺螺
 胺；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醯；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦（urethan）；長春
 地辛；達卡巴吡；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加賽特辛
 （gacytosine）；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷，例如
 紫杉酚和多西他賽；視黃酸；埃斯波黴素（esperamicin）；卡培他濱；以及上述
 任何一種的藥學上可接受的鹽、酸或衍生物。

【0090】 作為適合的化學治療性細胞調理劑還包括用於調節或抑制激素
 對腫瘤的作用的抗激素劑，例如抗雌激素藥，包括例如他莫昔芬（Nolvadex™）、
 雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬
 （keoxifene）、LY 117018、奧那司酮和托瑞米芬（法樂通）；和抗雄激素藥，
 例如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；苯丁酸氮芥；吉西他
 濱；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑和卡鉑；長春鹼；鉑；
 依託泊苷（VP-16）；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醯；長春新鹼；長春瑞
 濱；諾維本；諾安托（novantrone）；替尼泊苷；道諾黴素；胺基蝶呤；希羅達
 （xeloda）；伊班膦酸鹽；喜樹鹼-11（CPT-11）；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；
 二氟甲基烏胺酸（DMFO）。

【0091】 如果需要，本揭露之化合物或藥物組成物可以與通常開具的抗癌
 藥物組合使用，例如Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、

Arimidex®、Taxotere®、ABVD、阿維金(AVICINE)、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶羧醯胺(Acridine carboxamide)、阿德木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素、阿法雷丁(Alpharadin)、阿瓦昔地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛胺基硫脲、胺萘非特(Amonafide)、蔥二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥、抗腫瘤發生草藥(Antitumorigenic herbs)、阿帕茲醯(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、伯斯塔利辛(Brostallicin)、苔蘚抑素(Bryostatin)、丁硫胺酸亞磺胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、圓皮海綿內酯(Discodermolide)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃博黴素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、鐵銹醇(Ferruginol)、氟羅德辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學治療方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚并咪唑(Indolocarbazole)、伊羅夫文(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、硫蔥酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitazolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、沃塔紫杉醇(Ortaxel)、PAC-1、木瓜(Pawpaw)、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、魯比特康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A(Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利喹達(Tariquidar)、優福定(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)、

三(2-氯乙基)胺、曲沙他濱 (Troxacitabine)、烏拉莫司汀 (Uramustine)、瓦帝莫澤 (Vadimezan)、長春氟寧 (Vinflunine)、ZD6126或唑喹達 (Zosuquidar)。

【0092】 本揭露進一步關於使用本文所提供的化合物或藥物組成物與放射療法的組合在哺乳動物中抑制異常細胞生長或治療過度增生障礙之方法。投與放射療法的技術係本領域已知的，並且該等技術可以用於本文所述之組合療法中。這種組合療法中本揭露之化合物的投與可以如本文所述來確定。

【0093】 放射療法可以藉由若干種方法之一或方法的組合來投與，包括但不限於外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定位性放射外科手術、全身放射療法、放射療法和永久性或臨時性間質近距離放射療法。如本文所用，術語「近距離放射療法」係指藉由空間受限的放射性材料遞送的放射療法，該放射性材料係在腫瘤或其他增生性組織患病位點處或附近插入體內的。該術語意圖不受限制地包括暴露於放射性同位素（例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素）。用作本揭露之細胞調理劑的適合的放射源包括固體和液體。藉由非限制性實例，放射源可以是放射性核素，例如作為固體來源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192，作為固體來源的I-125，或發射光子、β粒子、γ輻射或其他治療性射線的其他放射性核素。放射性材料還可以是從一種或多種放射性核素的任何溶液（例如，I-125或I-131的溶液）製備的流體，或者放射性流體可以使用含有固體放射性核素（例如Au-198、Y-90）的小顆粒的適合的流體的漿液產生。此外，可以將一種或多種放射性核素包埋於凝膠或放射性微球中。

【0094】 本揭露之化合物或藥物組成物可以與一定量的一種或多種選自以下的物質組合使用：抗血管發生劑、訊息傳遞抑制劑、抗增殖劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑。

【0095】 抗血管發生劑可以結合本揭露之化合物和本文所述之藥物組成物使用，該等抗血管發生劑係例如MMP-2（基質金屬蛋白酶2）抑制劑、MMP-9（基質金屬蛋白酶9）抑制劑和COX-11（環氧酶11）抑制劑。抗血管發生劑包括例如雷帕黴素、替西羅莫司（temsirolimus，CCI-779）、依維莫司（RAD001）、索拉非尼、舒尼替尼和貝伐單抗。有用COX-II抑制劑之實例包括阿來昔布（alecoxib）、伐地昔布和羅非昔布。有用基質金屬蛋白酶抑制劑的實例描述於以下專利中：WO 96/33172、WO 96/27583、歐洲專利公開案EP 0818442、歐洲專利公開案EP 1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、歐洲專利公開案606046、歐洲專利公開案931 788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 1999007675、歐洲專利公開案EP 1786785、歐洲專利公開案號EP 1181017、美國公開案US 20090012085、美國公開案US 5863 949、美國公開案US 5861 510和歐洲專利公開案EP 0780386，將所有該等專利藉由引用以其整體併入本文。較佳的MMP-2和MMP-9抑制劑係具有極小或無抑制MMP-1的活性的那些。更較佳的是相對於其他基質金屬蛋白酶（即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13）選擇性抑制MMP-2和/或AMP-9的那些。可用於本揭露中的MMP抑制劑的一些具體實例係AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

【0096】 本發明化合物還可以用於與其他抗瘤劑的共同療法中，該等其他抗瘤劑係例如醋孟南（acemannan）、阿柔比星、阿地介白素、阿侖單抗（alemtuzumab）、阿利維A酸（alitretinoin）、六甲蜜胺、胺磷汀、胺基乙醯丙酸、胺柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭（ancestim）、阿加來必（ARGLABIN）、三氧化二砷、BAM 002（諾夫洛斯公司（Novelos））、貝沙羅汀（bexarotene）、比卡魯胺、溴尿苷、卡培他濱、西莫介白素、西曲瑞

克、克拉屈濱、克黴唑、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽 (cytarabine ocfosfate)、DA 3030 (Dong-A)、達克珠單抗 (daclizumab)、地尼介白素 (denileukin diftitox)、地洛瑞林 (deslorelin)、右雷佐生、地拉卓 (dilazep)、多西他賽、二十二醇、度骨化醇 (doxercalciferol)、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隱亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯酚酸、干擾素- α 、道諾黴素、多柔比星、維甲酸、依地福新、依決洛單抗、依氟鳥胺酸 (eflornithine)、乙嘧替氟、表柔比星、紅血球生成素 β 、磷酸依託泊苷、依西美坦、依昔舒林 (exisulind)、法屈唑、非格司亭 (filgrastim)、非那雄胺、磷酸氟達拉濱、福美司坦 (formestane)、福莫司汀、硝酸鎂、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星 (gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西 (gimeracil)/奧替拉西 (oteracil)/替加氟組合、格萊克濱 (glycopine)、戈舍瑞林、庚鉑 (heptaplatin)、人絨毛膜促性腺素、人類胎兒甲胎蛋白、伊班膦酸、伊達比星、咪喹莫特、干擾素- α 、干擾素- α 、天然干擾素- α -2、干擾素- α -2a、干擾素- α -2b、干擾素- α -N1、干擾素- α -n3、干擾素 alfacon-1、干擾素 α 、天然干擾素 β 、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、天然干擾素 γ -1a、干擾素 γ -1b、介白素-1 β 、碘苜蓿、伊立替康、伊索拉定 (irsogladine)、蘭瑞肽 (lanreotide)、LC 9018 (養樂多集團 (Yakult))、來氟米特、來格司亭 (lenograstim)、硫酸香菇多糖、來曲唑、白血球 α 干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑 + 氟尿嘧啶、利阿唑 (liarozole)、洛鉑、氯尼達明、洛伐他汀、馬索羅酚、美拉腫醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、錯配雙股RNA、米托胍脞、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭 (molgramostim)、那法瑞林、納洛酮 + 噴他佐辛、那托司亭 (nartograstim)、奈達鉑、尼魯米特 (nilutamide)、那可丁、新穎紅血球生成刺激蛋白、NSC 631570 奧曲肽、奧普瑞介白素 (oprelvekin)、奧沙特隆、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、紫杉酚、帕米膦酸 (pamidronic acid)、培門冬酶、聚乙二醇干擾素- α -2b、木聚硫鈉 (pentosan polysulfate sodium)、噴司他丁、畢西巴尼 (picibanil)、吡柔比星、

兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素- α -2a、吡吩姆鈉、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯伯門特 (rasburiembodiment)、羥乙膦酸銻 (Re 186)、R11維甲醯酰胺 (R11 retinamide)、利妥昔單抗、羅莫肽、來昔決南鈿 (153 Sm) (samarium (153 Sm) lexidronam)、沙格司亭 (sargramostim)、西佐喃、索布佐生、索納明 (sonermin)、氯化鋁-89、蘇拉明、他索那明 (tasonermin)、他紮羅汀、替加氟、替莫泊芬 (temoporfin)、替莫唑胺、替尼泊昔、四氯十氧化物、沙利度胺、胸腺法新、促甲狀腺素 α 、托泊替康 (topotecan)、托瑞米芬、托西莫單抗 (tositumomab)-碘131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、腫瘤壞死因子 α 、天然烏苯美司、膀胱癌疫苗、丸山 (Maruyama) 疫苗、黑色素瘤裂解物疫苗、戊柔比星 (valrubicin)、維替泊芬、長春瑞濱、維魯利秦 (VIRULIZIN)、淨司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer) 或唑來膦酸；阿巴瑞克 (abarelix)；AE 941 (依特納公司 (Aeterna))、胺莫司汀 (ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2 (珍塔公司 (Genta))、APC 8015 (丹德里昂公司 (Dendreon))、西妥昔單抗、地西他濱 (decitabine)、德胺魯米特 (dexaminoglutethimide)、地吡醌、EL 532 (義隆公司 (Elan))、EM 800 (英杜裡奇公司 (Endorecherche))、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬維A錠 (fenretinide)、非格司亭SD01 (美商安進公司 (Amgen))、氟維司群、加洛他濱、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法 (偉科公司 (Vical))、粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗、伊洛馬司他、IM 862 (興創公司 (Cytran))、介白素-2、艾潑昔芬 (iproxifene)、LDI 200 (米克豪公司 (Milkhaus))、來立司亭 (leridistim)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、CA 125 MAb (巴米拉公司 (Biomira))、癌症MAb (日本製藥發展公司 (Japan Pharmaceutical Development))、HER-2和Fc MAb (梅達拉公司 (Medarex))、獨特型105AD7 MAb (CRC技術公司 (CRC Technology))、獨特型CEA MAb (特裡萊公司 (Trilex))、LYM-1-碘131 MAb (特尼殖株公司

(Techniclone))、多態性上皮黏液素-鈹90 MAb(安特索瑪公司(Antisoma))、馬立馬司他(marimastat)、美諾立爾、米妥莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬鈹(motexafin gadolinium)、MX 6(高德美公司(Galderma))、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞、泊非黴素(portfiromycin)、普馬司他(prinomastat)、RL 0903(夏爾公司(Shire))、魯吡替康、沙鉑(satraplatin)、苯乙酸鈉、斯帕磷酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR製藥公司(SR Pharma))、SU 5416(美國蘇根公司(SUGEN))、現稱為輝瑞製藥公司(Pfizer, Inc.))、TA 077(田邊公司(Tanabe))、四硫鉬酸鹽、厚果糖松草鹼(thaliblastine)、血小板生成素、本紫紅素乙酯錫(tin ethyl etiopurpurin)、替拉紫明、癌症疫苗(巴米拉公司)、黑色素瘤疫苗(紐約大學(New York University))、黑色素瘤疫苗(斯隆-凱特琳研究所(Sloan Kettering Institute))、黑色素瘤腫瘤裂解物疫苗(紐約醫學院(New York Medical College))、病毒黑色素瘤細胞裂解物疫苗(皇家紐卡斯爾醫院(Royal Newcastle Hospital))或伐司朴達(alspodar)。

【0097】 本揭露之化合物可以進一步與VEGFR抑制劑一起使用。以下專利和專利申請案中所述之其他化合物可以用於組合療法中：US 6,258,812、US 2003/0105091、WO 01/37820、US 6,235,764、WO 01/32651、US 6,630,500、US 6,515,004、US 6,713,485、US 5,521,184、US 5,770,599、US 5,747,498、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、US 5,990,141、WO 00/12089和WO 00/02871。

【0098】 在一些實施方式中，該組合包含本揭露之組成物與至少一種抗血管發生劑的組合。藥劑包括但不限於在體外以合成方式製備的化學組成物、抗體、抗原結合區、放射性核素及其組合和軛合物。藥劑可以是促效劑、拮抗劑、

變構調節劑、毒素，或者更通常地，可以用於抑制或刺激其靶標（例如，受體或酶激活或抑制），並且由此促進細胞死亡或阻止細胞生長。

【0099】 示例性抗血管發生劑包括ERBITUX™（IMC-C225）、KDR（激酶結構域受體）抑制劑（例如，特異性結合至激酶結構域受體的抗體和抗原結合區）、抗VEGF劑（例如，特異性結合VEGF的抗體或抗原結合區、或可溶VEGF受體或其配位基結合區）（例如AVASTIN™或VEGF-TRAP™）和抗VEGF受體劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）、EGFR抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）（例如維克替比（Vectibix））帕尼單抗）、IRESSA™（吉非替尼）、TARCEVA™（厄洛替尼）、抗Ang1劑和抗Ang2劑（例如，與其或與其受體（例如Tie2/Tek）特異性結合的抗體或抗原結合區）以及抗Tie2激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。本揭露之藥物組成物還可以包含一種或多種特異性結合生長因子並抑制生長因子的活性的藥劑（例如，抗體、抗原結合區或可溶受體），例如肝細胞生長因子（HGF，也稱為散射因子）的拮抗劑、以及特異性結合其受體「c-met」的抗體或抗原結合區。

【0100】 其他抗血管發生劑包括坎帕斯（Campath）、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑（Ceretti等人，美國公開案號2003/0162712；美國專利案號6,413,932）、抗TWEAK劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區，或可溶TWEAK受體拮抗劑；參見Wiley，美國專利案號6,727,225）、用於拮抗整聯蛋白與其配位基的結合的ADAM去整合素結構域（Fanslow等人，美國公開案號2002/0042368）、特異性結合抗eph受體和/或抗蝶素（ephrin）抗體或抗原結合區（美國專利案號5,981,245；5,728,813；5,969,110；6,596,852；6,232,447；6,057,124和其專利族成員）和抗PDGF-BB拮抗劑（例如，特異性結合抗體或抗原結合區）以及特異性結合PDGF-BB配位基的抗體或抗原結合區和PDGFR激酶抑制劑（例如，與其特異性結合的抗體或抗原結合區）。

【0101】 其他抗血管發生/抗腫瘤劑包括：SD-7784（美國輝瑞公司（Pfizer, USA））；西侖吉肽（cilengitide）（德國默克集團（Merck KGaA, Germany），EPO 770622）；哌加他尼八鈉（pegaptanib octasodium）（美國吉利德科學公司（Gilead Sciences, USA））；阿爾法他汀（Alphastatin）（英國BioActa公司（BioActa, UK））；M-PGA（美國新基公司（Celgene, USA），US 5712291）；伊洛馬司他（美國愛瑞發公司（Arriva, USA），US 5892112）；依馬西尼（emaxanib）（美國輝瑞公司，US 5792783）；瓦他拉尼（vatalanib）（瑞士諾華公司（Novartis, Switzerland））；2-甲氧基雌二醇（美國恩特爾公司（EntreMed, USA），現稱為CASI製藥公司（CASI Pharmaceutical））；TLC ELL-12（愛爾蘭義隆公司（Elan, Ireland））；阿奈可他乙酸酯（anecortave acetate）（美國愛爾康公司（Alcon, USA））； α -D148 Mab（美國美商安進公司（Amgen, USA））；CEP-7055（美國塞法隆公司（Cephalon, USA））；抗-Vn Mab（荷蘭克魯賽爾公司（Crucell, Netherlands））；DAC: 抗血管發生劑（加拿大康古公司（ConjuChem, Canada））；安吉西丁（Angiocidin）（美國英肯製藥公司（InKine Pharmaceutical, USA））；KM-2550（日本協和發酵工業株式會社（Kyowa Hakko, Japan））；SU-0879（美國輝瑞公司）；CGP-79787（瑞士諾華公司，EP 970070）；ARGENT技術（美國阿瑞雅德公司（Ariad, USA））；YIGSR-Stealth（美國強生公司（Johnson & Johnson, USA））；纖維蛋白原E片段（英國BioActa公司）；血管發生抑制劑（英國特雷根公司（Trigen, UK））；TBC-1635（美國恩賽斯夫製藥公司（Encysive Pharmaceuticals, USA））；SC-236（美國輝瑞公司）；ABT-567（美國雅培公司（Abbott, USA））；轉移抑素（美國恩特爾公司）；血管發生抑制劑（瑞典特裡普公司（Tripep, Sweden））；乳腺絲胺酸蛋白酶抑制劑（maspin）（日本創生公司（Sosei, Japan））；2-甲氧基雌二醇（美國腫瘤科學公司（Oncology Sciences Corporation, USA））；ER-68203-00（美國安維世公司（IVAX, USA））；氟草胺（美國萊恩實驗室（Lane

Labs, USA)) ; Tz-93 (日本津村公司 (Tsumura, Japan)) ; TAN-1120 (日本武田株式會社 (Takeda, Japan)) ; FR-111142 (日本藤澤公司 (Fujisawa, Japan) , JP 02233610) ; 血小板因子4 (美國瑞普利金公司 (RepliGen, USA) , EP 407122) ; 血管內皮生長因子拮抗劑 (丹麥波登公司 (Borean, Denmark)) ; 貝伐單抗 (pINN) (美國基因泰克公司 (Genentech, USA)) ; 血管發生抑制劑 (美國蘇根公司 (SUGEN, USA)) ; XL 784 (美國伊克力西斯公司 (Exelixis, USA)) ; XL 647 (美國伊克力西斯公司) ; MAb, $\alpha 5\beta 3$ 整合素, 第二代 (美國應用分子進化公司 (Applied Molecular Evolution, USA)) 和美國英商梅迪繆思有限公司 (MedImmune, USA)) ; 基因療法, 視網膜病 (英國牛津生物技術公司 (Oxford BioMedica, UK)) ; 鹽酸恩紮妥林 (USAN) (美國禮來公司 (Lilly, USA)) ; CEP 7055 (美國塞法隆公司和法國賽諾菲聖德拉堡 (Sanofi-Synthelabo, France)) ; BC 1 (義大利熱那亞癌症研究院 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy)) ; 血管發生抑制劑 (澳大利亞Alchemia公司 (Alchemia, Australia)) ; VEGF拮抗劑 (美國再生元製藥公司 (Regeneron, USA)) ; rBPI 21和BPI-衍生的抗血管生成劑 (美國逍馬公司 (XOMA, USA)) ; PI 88 (澳大利亞培羅成公司 (Progen, Australia)) ; 西侖吉肽 (pINN) (德國默克集團; 德國慕尼黑工業大學 (Munich Technical University, Germany)) ; 美國斯克裡普斯診所和研究基金會 (Scripps Clinic and Research Foundation, USA)) ; 西妥昔單抗 (INN) (法國安萬特公司 (Aventis, France)) ; AVE 8062 (日本味之素公司 (Ajinomoto, Japan)) ; AS 1404 (紐西蘭癌症研究實驗室 (Cancer Research Laboratory, New Zealand)) ; SG 292 (美國特留斯公司 (Telios, USA)) ; 內皮抑素 (Endostatin) (美國波士頓兒童醫院 (Boston Childrens Hospital, USA)) ; ATN 161 (美國艾登公司 (Attenuon, USA)) ; 血管抑素 (美國波士頓兒童醫院) ; 2-甲氧基雌二醇 (美國波士頓兒童醫院) ; ZD 6474 (英國阿斯利康公司 (AstraZeneca, UK)) ; ZD

6126 (英國Angiogene製藥公司 (Angiogene Pharmaceuticals, UK)) ; PPI 2458 (美國普雷西斯公司 (Praecis, USA)) ; AZD 9935 (英國阿斯利康公司) ; AZD 2171 (英國阿斯利康公司) ; 瓦他拉尼 (pINN) (瑞士諾華公司和德國先靈公司 (Schering AG, Germany)) ; 組織因子途徑抑制劑 (美國恩特爾公司) ; 哌加他尼 (pegaptanib) (pINN) (美國吉利德科學公司) ; 束骨薑黃醇 (韓國延世大學 (Yonsei University, South Korea)) ; 基於基因的VEGF-2疫苗 (美國斯克裡普斯診所和研究基金會) ; SPV5.2 (加拿大蘇拉特公司 (Supratek, Canada)) ; SDX 103 (美國加州大學聖地牙哥分校 (University of California at San Diego, USA)) ; PX 478 (美國派克斯公司 (ProlX, USA)) ; 轉移抑素 (美國恩特爾公司, 現稱為CASI製藥公司) ; 肌鈣蛋白I (美國哈佛大學 (Harvard University, USA)) ; SU 6668 (美國蘇根公司, 現稱為輝瑞製藥公司) ; OXI 4503 (美國奧克斯吉尼公司 (OXiGENE, USA)) ; 鄰胍 (美國三維製藥公司 (Dimensional Pharmaceuticals, USA)) ; 莫麴黴胺C (motuporamine C) (加拿大不列顛哥倫比亞大學 (British Columbia University, Canada)) ; CDP 791 (英國希爾泰克公司 (Celltech Group, UK)) ; 阿替莫德 (pINN) (英國葛蘭素史克公司 (GlaxoSmithKline, UK)) ; E 7820 (日本衛材公司 (Eisai, Japan)) ; CYC 381 (美國哈佛大學) ; AE 941 (加拿大依特納公司 (Aeterna, Canada)) ; 血管發生疫苗 (美國恩特爾公司, 現稱為CASI製藥公司) ; 尿激酶纖溶酶原活化劑抑制劑 (美國丹德里昂公司 (Dendreon, USA)) ; 奧穀法奈 (oglufanide) (pINN) (美國麥爾墨特公司 (Melmotte, USA)) ; HIF-1 α 抑制劑 (英國諾瓦公司 (Xenova, UK)) ; CEP 5214 (美國塞法隆公司) ; BAY RES 2622 (德國拜耳公司 (Bayer, Germany)) ; 安吉西丁 (美國英肯公司 (InKine, USA)) ; A6 (美國奧創公司 (Angstrom, USA)) ; KR 31372 (韓國化學技術研究所 (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea)) ; GW 2286 (英國葛蘭素史克公司) ;

EHT 0101 (法國埃克森希特公司 (ExonHit, France)) ; CP 868596 (美國輝瑞公司) ; CP 564959 (美國OSI公司 (OSI, USA)) ; CP 547632 (美國輝瑞公司) ; 786034(英國葛蘭素史克公司);KRN 633(日本麒麟麥酒株式會社(Kirin Brewery, Japan));眼內2-甲氧基雌二醇藥物遞送系統(美國恩特爾公司);吡卡酯(anginex) (荷蘭馬斯特里赫特大學 (Maastricht University, Netherlands) 和美國明尼蘇達大學 (Minnesota University, USA)) ; ABT 510 (美國雅培公司) ; AAL 993 (瑞士諾華公司) ; VEGI (美國ProteomTech公司 (ProteomTech, USA)) ; 腫瘤壞死因子- α 抑制劑 (美國國家老齡研究所 (National Institute on Aging, USA)) ; SU 11248 (美國輝瑞公司和美國蘇根公司) ; ABT 518 (美國雅培公司) ; YH16 (中國煙臺榮昌公司 (Yantai Rongchang, China)) ; S-3APG (美國波士頓兒童醫院和美國恩特爾公司) ; MAb, KDR (美國英殖株系統公司 (ImClone Systems, USA)) ; MAb, $\alpha 5\beta 1$ (美國蛋白質設計公司 (Protein Design, USA)) ; KDR 激酶抑制劑 (英國希爾泰克公司和美國強生公司) ; GFB 116 (美國南佛羅里達大學 (South Florida University, USA) 和美國耶魯大學 (Yale University, USA)) ; CS 706 (日本三共株式會社 (Sankyo, Japan)) ; 康普瑞汀A4前驅藥 (美國亞利桑那州立大學 (Arizona State University, USA)) ; 軟骨素酶AC (加拿大阿卑斯公司 (IBEX, Canada)) ; BAY RES 2690 (德國拜耳公司) ; AGM 1470 (美國哈佛大學、日本武田株式會社和美國TAP公司 (TAP, USA)) ; AG 13925 (美國阿古倫公司 (Agouron, USA)) ; 四硫鉬酸鹽 (美國密西根大學 (University of Michigan, USA)) ; GCS 100 (美國韋恩州立大學 (Wayne State University, USA)) CV 247 (英國常青藤醫療公司 (Ivy Medical, UK)) ; CKD 732 (韓國鐘根堂公司 (Chong Kun Dang, South Korea)) ; MAb, 血管內皮生長因子 (英國諾瓦公司) ; 伊索拉定 (INN) (日本新藥株式會社 (Nippon Shinyaku, Japan)) ; RG 13577 (法國安萬特公司) ; WX 360 (德國威爾克斯公司 (Willex, Germany)) ;

角鯊胺 (squalamine) (pINN) (美國金納萊公司 (Genaera, USA)) ; RPI 4610 (美國錫爾納公司 (Sirna, USA)) ; 癌症療法 (澳大利亞馬里諾瓦公司 (Marinova, Australia)) ; 類肝素酶抑制劑 (以色列InSight公司 (InSight, Israel)) ; KL 3106 (韓國科隆公司 (Kolon, South Korea)) ; 和厚樸酚 (Honokiol) (美國埃默里大學 (Emory University, USA)) ; ZK CDK (德國先靈公司) ; ZK Angio (德國先靈公司) ; ZK 229561 (瑞士諾華公司和德國先靈公司) ; XMP 300 (美國邁馬公司) ; VEGF受體調節劑 (美國藥典公司 (Pharmacopeia, USA)) ; VE-鈣黏蛋白-2拮抗劑 (美國英殖株系統公司) ; 血管形成抑制素 (美國國立衛生研究院 (National Institutes of Health, USA)) ; Flk-1疫苗 (美國英殖株系統公司) ; TZ 93 (日本津村公司) ; 腫瘤抑素 (TumStatin) (美國貝斯以色列醫院 (Beth Israel Hospital, USA)) ; 截短型可溶FLT 1 (血管內皮生長因子受體1) (美國默克公司 (Merck & Co, USA)) ; Tie-2配位基 (美國再生元製藥公司) ; 和血小板反應蛋白1抑制劑 (美國阿勒格尼健康、教育和研究基金會 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)) 。

【0102】 自體吞噬抑制劑包括但不限於氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹 (Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖核苷 (AICAR)、岡田酸、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自體吞噬抑制性海藻毒素、cAMP類似物以及升高cAMP水平的藥物例如腺苷、LY204002、N6-巰嘌呤核糖核苷和長春鹼。另外，還可以使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，該等蛋白質包括但不限於ATG5 (其參與自體吞噬) 。

【0103】 可以用於治療癌症並且可以與本揭露之一種或多種化合物組合使用的其他藥學活性化合物/藥劑包括：紅血球生成素 α ；阿法達貝泊汀 (darbepoetin alfa)；帕尼單抗；培非格司亭 (pegfilgrastim)；帕利夫明 (palifermin)；

非格司亭；地諾單抗 (denosumab)；安西司亭；AMG 102；AMG 176；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 745；AMG 951；和AMG 706，或其藥學上可接受的鹽。

【0104】 在某些實施方式中，將本文所提供的組成物與化學治療劑聯合投與。適合的化學治療劑可以包括天然產物，例如長春花生物鹼（例如，長春鹼、長春新鹼和長春瑞濱）、紫杉酚、表鬼臼毒素 (Epidipodophyllotoxin)（例如，依託泊昔和替尼泊昔）、抗生素（例如，更生黴素（放線菌素D）、道諾黴素、多柔比星和伊達比星）、蔥環類抗生素、米托蔥醌、博來黴素、普卡黴素（光輝黴素）、絲裂黴素、酶（例如，L-天冬醯胺酶，其系統性地代謝L-天冬醯胺並剝奪不具有合成自身天冬醯胺的能力的細胞）、抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑（例如氮芥，例如，二氯甲基二乙胺、環磷醯胺和類似物、美法侖和苯丁酸氮芥）、乙烯亞胺和甲基蜜胺（例如，六甲基蜜胺 (hexamethylmelamine) 和噻替派）、CDK抑制劑（例如，塞利西利 (seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪那西利 (dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638 和 SCH727965）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀 (BCNU) 和類似物和鏈脲黴素）、三氮烯-達卡巴吡 (Trazenes-dacarbazine) (DTIC)、抗增殖/抗有絲分裂抗代謝藥例如葉酸類似物（例如，胺甲喋呤）、嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶、氟尿昔和阿糖胞苷）、嘌呤類似物和相關抑制劑（例如，巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁和2-氯去氧腺苷）、芳香酶抑制劑（例如，阿那曲唑、依西美坦和來曲唑）和鉑配位複合物（例如，順鉑和卡鉑）、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白脫乙酰酶 (HDAC) 抑制劑（例如，曲古抑菌素、丁酸鈉、阿匹西坦 (apicidan)、辛二醯苯胺異羥肟酸 (hydroamic acid)、伏立諾他 (vorinostat)、LBH 589、羅米地辛 (romidepsin)、ACY-1215和帕比司他 (panobinostat)）、mTor抑制劑（例如，替西羅莫司、依維莫司、地磷莫司

(ridaforolimus) 和西羅莫司)、KSP (Eg5) 抑制劑 (例如, Array 520)、DNA 結合劑 (例如, 紮利普斯 (Zalypsis))、PI3K δ 抑制劑 (例如, GS-1101和TGR-1202)、PI3K δ 和 γ 抑制劑 (例如, CAL-130)、多激酶抑制劑 (例如, TG02和索拉非尼)、激素 (例如, 雌激素) 和激素促效劑例如黃體化激素釋放激素 (LHRH) 促效劑 (例如, 戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林)、BAFF中和性抗體 (例如, LY2127399)、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6 (例如, CNTO328)、端粒酶抑制劑 (例如, GRN 163L)、極光激酶抑制劑 (例如, MLN8237)、細胞表面單株抗體 (例如, 抗CD38 (HUMAX-CD38)、抗CS1 (例如, 埃羅妥珠單抗 (elotuzumab))、HSP90抑制劑 (例如, 17 AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制劑 (例如, 哌立福辛 (perifosine))、Akt抑制劑 (例如, GSK-2141795)、PKC抑制劑 (例如, 恩紮妥林)、FTI (例如, Zarnestra™)、抗CD138 (例如, BT062)、Torc1/2特異性激酶抑制劑 (例如, INK128)、激酶抑制劑 (例如, GS-1101)、ER/UPR靶向劑 (例如, MKC-3946)、cFMS抑制劑 (例如, ARRY-382)、JAK1/2抑制劑 (例如, CYT387)、PARP抑制劑 (例如, 奧拉帕尼和維利帕尼 (veliparib) (ABT-888))、BCL-2拮抗劑。其他化學治療劑可以包括二氯甲基二乙胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、諾維本、索拉非尼或前述項的任何類似物或衍生物變體。

【0105】 本揭露之化合物還可以與放射療法、激素療法、手術和免疫療法組合使用, 該等療法係熟悉該項技術者所熟知的。

【0106】 在某些實施方式中, 將本文所提供的藥物組成物與類固醇聯合投與。適合的類固醇可以包括但不限於21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿爾孕酮、安西奈德、倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松、布地奈德、氯普賴鬆 (chloroprednisone)、氯倍他索 (clobetasol)、氯可托龍、氯潑尼醇、皮質酮、可的松、可的伐啞、地夫可特、地奈德、去羥米松、地塞米松、二氟拉松

(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸、氟紮可特、氟氯奈德(flucoronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松、氟輕鬆(flucinolone acetonide)、醋酸氟輕鬆、氟考丁酯(flucortin butyl)、氟可龍、氟米龍(fluorometholone)、醋酸甲氟龍(fluperolone acetate)、醋酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松、福莫可他(formocortal)、氯氟舒松(halcinonide)、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮、甲羥松、甲普賴鬆、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松、潑尼卡酯、普賴蘇稜(prednisolone)、普賴蘇稜25-二乙胺基乙酸酯、普賴蘇稜磷酸鈉、普賴鬆(prednisone)、普賴蘇稜戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其鹽和/或衍生物。在一個特定的實施方式中，本揭露之化合物還可以與治療噁心的其他藥學活性藥劑組合使用。可以用於治療噁心的藥劑之實例包括：屈大麻酚；格拉司瓊；甲氧氯普胺；昂丹司瓊；和丙氯拉吡；或其藥學上可接受的鹽。

【0107】 本揭露之化合物還可以與破壞或抑制RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR傳訊途徑的其他藥學活性化合物組合使用。在其他此類組合中，其他藥學活性化合物係PD-1和PD-L1拮抗劑。本揭露之化合物或藥物組成物還可以與一定量的一種或多種選自以下的物質組合使用：EGFR抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑、Mcl-1抑制劑、BCL-2抑制劑、SHP2抑制劑、蛋白酶體抑制劑和免疫療法，包括單株抗體、免疫調節性醯亞胺(IMiD)、抗

PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40劑、GITR促效劑、CAR-T細胞和BiTE。

【0108】EGFR抑制劑包括但不限於小分子拮抗劑、抗體抑制劑或特定反義核苷酸或siRNA。有用的EGFR抗體抑制劑包括西妥昔單抗（愛必妥）、帕尼單抗（維克替比）、紮魯木單抗（zalutumumab）、尼妥珠單抗（nimotuzumab）和馬妥珠單抗（matuzumab）。EGFR的小分子拮抗劑包括吉非替尼、厄洛替尼（特羅凱（Tarceva））和最近的拉帕替尼（lapatinib）（泰克博（TykerB））。參見例如Yan L等人, *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development* [腫瘤治療抗體開發中的藥物遺傳學和藥物基因組學], *BioTechniques* [生物技術] 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突變與對吉非替尼療法的臨床反應的相關性], *Science* [科學] 2004; 304 (5676): 1497-500。

【0109】小分子EGFR抑制劑的非限制性實例包括以下專利公開案中描述的任何EGFR抑制劑、以及所述EGFR抑制劑的所有藥學上可接受的鹽和溶劑化物：歐洲專利申請案EP 520722，1992年12月30日公開；歐洲專利申請案EP 566226，1993年10月20日公開；PCT國際公開案WO 96/33980，1996年10月31日公開；美國專利案號5,747,498，1998年5月5日授權；PCT國際公開案WO 96/30347，1996年10月3日公開；歐洲專利申請案EP 787772，1997年8月6日公開；PCT國際公開案WO 97/30034，1997年8月21日公開；PCT國際公開案WO 97/30044，1997年8月21日公開；PCT國際公開案WO 97/38994，1997年10月23日公開；PCT國際公開案WO 97/49688，1997年12月31日公開；歐洲專利申請案EP 837063，1998年4月22日公開；PCT國際公開案WO 98/02434，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 97/38983，1997年10月23日公開；PCT國際公開案WO

95/19774，1995年7月27日公開；PCT國際公開案WO 95/19970，1995年7月27日公開；PCT國際公開案WO 97/13771，1997年4月17日公開；PCT國際公開案WO 98/02437，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 98/02438，1998年1月22日公開；PCT國際公開案WO 97/32881，1997年9月12日公開；德國申請案DE 19629652，1998年1月29日公開；PCT國際公開案WO 98/33798，1998年8月6日公開；PCT國際公開案WO 97/32880，1997年9月12日公開；PCT國際公開案WO 97/32880，1997年9月12日公開；歐洲專利申請案EP 682027，1995年11月15日公開；PCT國際公開案WO 97/02266，197年1月23日公開；PCT國際公開案WO 97/27199，1997年7月31日公開；PCT國際公開案WO 98/07726，1998年2月26日公開；PCT國際公開案WO 97/34895，1997年9月25日公開；PCT國際公開案WO 96/31510'，1996年10月10日公開；PCT國際公開案WO 98/14449，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 98/14450，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 98/14451，1998年4月9日公開；PCT國際公開案WO 95/09847，1995年4月13日公開；PCT國際公開案WO 97/19065，1997年5月29日公開；PCT國際公開案WO 98/17662，1998年4月30日公開；美國專利案號5,789,427，1998年8月4日授權；美國專利案號5,650,415，1997年7月22日授權；美國專利案號5,656,643，1997年8月12日授權；PCT國際公開案WO 99/35146，1999年7月15日公開；PCT國際公開案WO 99/35132，1999年7月15日公開；PCT國際公開案WO 99/07701，1999年2月18日公開；和PCT國際公開案WO 92/20642，1992年11月26日公開。小分子EGFR抑制劑的其他非限制性實例包括描述於Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents [治療術專利專家評述] 8 (12): 1599-1625中的任何EGFR抑制劑。

【0110】 基於抗體的EGFR抑制劑包括可以部分或完全阻斷EGFR被其天然配位基激活的任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體的EGFR抑制劑的非限制性實例包括以下文獻中描述的那些：Modjtahedi, H. 等人, 1993, Br. J. Cancer [英

國癌症雜誌] 67: 247-253 ; Teramoto, T. 等人, 1996, Cancer [癌症] 77: 639-645 ; Goldstein等人, 1995, Clin. Cancer Res. [臨床癌症研究] 1: 1311-1318 ; Huang, S. M. 等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 15: 59 (8): 1935-40 ; 和Yang, X. 等人, 1999, Cancer Res. [癌症研究] 59: 1236-1243 。因此，EGFR抑制劑可以是單株抗體Mab E7.6.3 (Yang, 1999, 同上)、或Mab C225 (ATCC登錄號HB-8508)、或具有其結合特異性的抗體或抗體片段。

【0111】 本揭露之KRAS^{G12C}抑制劑可以與MEK抑制劑組合使用。可以在本揭露之組合中使用的特定的MEK抑制劑包括PD-325901、曲美替尼、匹馬塞替尼、MEK162[也稱為比尼替尼]、TAK-733、GDC-0973和AZD8330。可以在本揭露之組合中與KRAS^{G12C}抑制劑一起使用的特定的MEK抑制劑係曲美替尼（商品名：Mekinist[®]，可商購自諾華製藥公司（Novartis Pharmaceuticals Corp.））。另一種特定的MEK抑制劑係N-(((2R)-2,3-二羥丙基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺，也稱為AMG 1009089、1009089或PD-325901。可以在本揭露之組合中使用的另一種特定的MEK抑制劑包括考比替尼（cobimetinib）。MEK抑制劑包括但不限於CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886和ARRY-438162。

【0112】 PI3K抑制劑包括但不限於渥曼青黴素、WO 06/044453中描述的17-羥基渥曼青黴素類似物、4-[2-(1H-吡啶-4-基)-6-[[4-(甲磺醯基)哌啶-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]咪啉（也稱為GDC 0941，並且描述於PCT公開案號WO 09/036,082和WO 09/055,730中）、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈（也稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，並且描述於PCT公開案號WO 06/122806中）、(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-咪啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮（描述於PCT公開案號WO 2008/070740中）、LY 294002（2-(4-咪啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-

4-酮，可從艾克松醫學化學公司（Axon Medchem）獲得）、PI 103鹽酸鹽（3-[4-(4-咪啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽，可從艾克松醫學化學公司獲得）、PIK 75（N'-[(1E)-(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-N,2-二甲基-5-硝基苯磺醯基-醯肼鹽酸鹽，可從艾克松醫學化學公司獲得）、PIK 90（N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)-菸醯胺，可從艾克松醫學化學公司獲得）、GDC-0941二甲磺酸鹽（2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺醯基-哌啶-1-基甲基)-4-咪啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶，可從艾克松醫學化學公司獲得）、AS-252424（5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-四氫噻唑-2,4-二酮，可從艾克松醫學化學公司獲得）以及TGX-221（7-甲基-2-(4-咪啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮，可從艾克松醫學化學公司獲得）、XL-765和XL-147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素（demethoxyviridin）、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、帕羅米德529(Palomid 529)、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

【0113】 AKT抑制劑包括但不限於Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人(2005) *Biochem. J.* [生物化學雜誌], 385 (Pt. 2), 399-408)；Akt-1-1,2(抑制Akt1和2)(Barnett等人(2005) *Biochem. J.* [生物化學雜誌] 385 (Pt. 2), 399-408)；API-59CJ-Ome(例如，Jin等人(2004) *Br. J. Cancer* [英國癌症雜誌] 91, 1808-12)；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如，WO 05011700)；吡啶-3-甲醇(carbinol)及其衍生物(例如，美國專利案號6,656,963；Sarkar和Li(2004) *J Nutr.* [營養學雜誌] 134 (12增刊), 3493S-3498S)；哌立福辛(例如，干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人(2004) *Clin. Cancer Res.* [臨床癌症研究] 10 (15), 5242-52, 2004)；磷脂醯肌醇醯脂質類似物(例如Gills和Dennis(2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* [研究藥

物專家評論] 13, 787-97)；和曲西立濱(TCN或API-2或NCI識別符：NSC 154020；Yang等人(2004) *Cancer Res.* [癌症研究] 64, 4394-9)。

【0114】 TOR抑制劑包括但不限於，AP-23573、CCI-779、依維莫司、RAD-001、雷帕黴素、替西羅莫司、ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103、PP242、PP30和托林1 (Torin 1)。其他TOR抑制劑包括FKBP12增強劑；雷帕黴素及其衍生物，包括：CCI-779(替西羅莫司)、RAD001(依維莫司；WO 9409010)和AP23573；雷帕黴素類似物(rapalog)，例如如WO 98/02441和WO 01/14387中所揭露，例如AP23573、AP23464或AP23841；40-(2-羥乙基)雷帕黴素、40-[3-羥基(羥甲基)甲基丙酸酯]-雷帕黴素(還稱為CC1779)、40-表-(四唑基)-雷帕黴素(還稱為ABT578)、32-去氧雷帕黴素、16-戊炔氧基-32(S)-二氫雷帕黴素和WO 05005434中揭露的其他衍生物；以下專利中揭露的衍生物：美國專利案號5,258,389、WO 94/090101、WO 92/05179、美國專利案號5,118,677、美國專利案號5,118,678、美國專利案號5,100,883、美國專利案號5,151,413、美國專利案號5,120,842、WO 93/111130、WO 94/02136、WO 94/02485、WO 95/14023、WO 94/02136、WO 95/16691、WO 96/41807、WO 96/41807和美國專利案號5,256,790；含磷雷帕黴素衍生物(例如，WO 05016252)；4H-1-苯并哌喃-4-酮衍生物(例如，美國臨時申請案號60/528,340)。

【0115】 MCL-1抑制劑包括但不限於AMG-176、MIK665和S63845。髓樣細胞白血病-1 (MCL-1) 蛋白係B細胞淋巴瘤2 (BCL-2) 蛋白家族的關鍵抗凋亡成員之一。MCL-1的過表現與腫瘤進展以及不僅針對傳統化學療法還針對包括BCL-2抑制劑(例如ABT-263)的靶向療法的抗性密切相關。

【0116】 在本揭露中，KRAS^{G12C}抑制劑也可以與SHP2抑制劑組合使用。可以在本發明組合中使用的SHP2抑制劑包括但不限於SHP099，以及RMC-4550或

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

【0117】蛋白酶體抑制劑包括但不限於Kyprolis[®]（卡非佐米）、Velcade[®]（硼替佐米）和奧普佐米（oprozomib）。

【0118】免疫療法包括但不限於抗PD-1劑、抗PDL-1劑、抗CTLA-4劑、抗LAG1劑和抗OX40劑。

【0119】單株抗體包括但不限於Darzalex[®]（達雷木單抗（daratumumab））、Herceptin[®]（曲妥珠單抗（trastuzumab））、Avastin[®]（貝伐單抗）、Rituxan[®]（利妥昔（rituximab））、Lucentis[®]（雷珠單抗（ranibizumab））、和Eylea[®]（阿柏西普（aflibercept））。

【0120】免疫調節劑（IMiD）係一類含有醯亞胺基團的免疫調節藥物（調節免疫反應的藥物）。IMiD類包括沙利度胺及其類似物（來那度胺、泊馬利度胺和阿米司特）。

【0121】包括但不限於抗體的抗PD-1抑制劑包括但不限於派姆單抗（Keytruda[®]）、AMG 404和納武單抗（Opdivo[®]）。示例性抗PD-1抗體及其使用方法描述於以下文獻中：Goldberg等人, *Blood* [血液] 110 (1): 186-192（2007）；Thompson等人, *Clin. Cancer Res.* [臨床癌症研究] 13 (6): 1757-1761（2007）；和Korman等人, 國際申請案號PCT/JP 2006/309606（公開案號WO 2006/121168 A1），將其各自藉由引用明確併入本文。包括：Yervoy[™]（伊匹單抗（ipilimumab））或曲美目單抗（Tremelimumab）（針對CTLA-4）、加利昔單抗（galiximab）（針對B7.1）、BMS-936558（針對PD-1）、MK-3475（針對PD-1）、AMP224（針對B7DC）、BMS-936559（針對B7-H1）、MPDL3280A（針對B7-H1）、MEDI-570（針對ICOS）、AMG557（針對B7H2）、MGA271（針對B7H3）、IMP321（針對LAG-3）、BMS-663513（針對CD137）、PF-05082566（針對CD137）、CDX-

1127(針對CD27)、抗OX40(普羅維登斯衛生服務(Providence Health Services))、huMAbOX40L(針對OX40L)、阿塞西普(Atacicept)(針對TACI)、CP-870893(針對CD40)、魯卡木單抗(Lucatumumab)(針對CD40)、達西珠單抗(Dacetuzumab)(針對CD40)、莫羅單抗-CD3(Muromonab-CD3)(針對CD3)、伊匹單抗(針對CTLA-4)。免疫療法還包括遺傳工程化的T細胞(例如, CAR-T細胞)和雙特異性抗體(例如, BiTE)。

【0122】GITR促效劑包括但不限於GITR融合蛋白和抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體),例如美國專利案號6,111,090box.c、歐洲專利案號:090505B1、美國專利案號8,586,023、PCT公開案號:WO 2010/003118和2011/090754中所述之GITR融合蛋白,或例如在以下中描述的抗GITR抗體:美國專利案號7,025,962、歐洲專利案號:1947183B1、美國專利案號7,812,135、美國專利案號8,388,967、美國專利案號8,591,886、歐洲專利案號:EP 1866339、PCT公開案號:WO 2011/028683、PCT公開案號:WO 2013/039954、PCT公開案號:WO 2005/007190、PCT公開案號:WO 2007/133822、PCT公開案號:WO 2005/055808、PCT公開案號:WO 99/40196、PCT公開案號:WO 2001/03720、PCT公開案號:WO 99/20758、PCT公開案號:WO 2006/083289、PCT公開案號:WO 2005/115451、美國專利案號7,618,632和PCT公開案號:WO 2011/051726。

【0123】本文所述之化合物可以與本文所揭露之藥劑或其他適合的藥劑組合使用,這取決於所治療的病症。因此,在一些實施方式中,本揭露之一種或多種化合物將與如上所述之其他藥劑共投與。在用於組合療法中時,本文所述之化合物與第二藥劑同時或分開投與。這種組合投與可以包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以單獨劑型同時投與和分開投與。也就是說,本文所述之化合物和上述任何藥劑可以一起配製於相同劑型中並同時投與。可替代地,本揭露之化合物和上述任何藥劑可以同時投與,其中兩種藥劑存在於單獨配製物中。在另一個

替代方案中，可以在投與本揭露之化合物後立即投與上述任何藥劑，或反之亦然。在單獨投與方案的一些實施方式中，本揭露之化合物和上述任何藥劑的投與相隔幾分鐘，或相隔幾小時，或相隔幾天。

【0124】 由於本揭露之一個方面考慮了用可以分開投與的藥學活性化合物的組合治療疾病/病症，本揭露進一步關於以套組形式組合單獨的藥物組成物。該套組包含兩種單獨的藥物組成物：本揭露之化合物和第二藥物化合物。該套組包含用於容納單獨組成物的容器，例如分開的瓶子或分開的箔袋。容器的其他實例包括注射器、盒和袋。在一些實施方式中，該套組包含單獨組分的使用說明。在較佳的是以不同劑型（例如，口服和腸胃外）投與單獨組分時，以不同劑量間隔投與時，或在開方的醫護專業人員需要組合中個別組分的滴定時，套組形式係特別有利的。

【0125】 本文引用的所有專利和其他公開案均藉由引用併入本文。

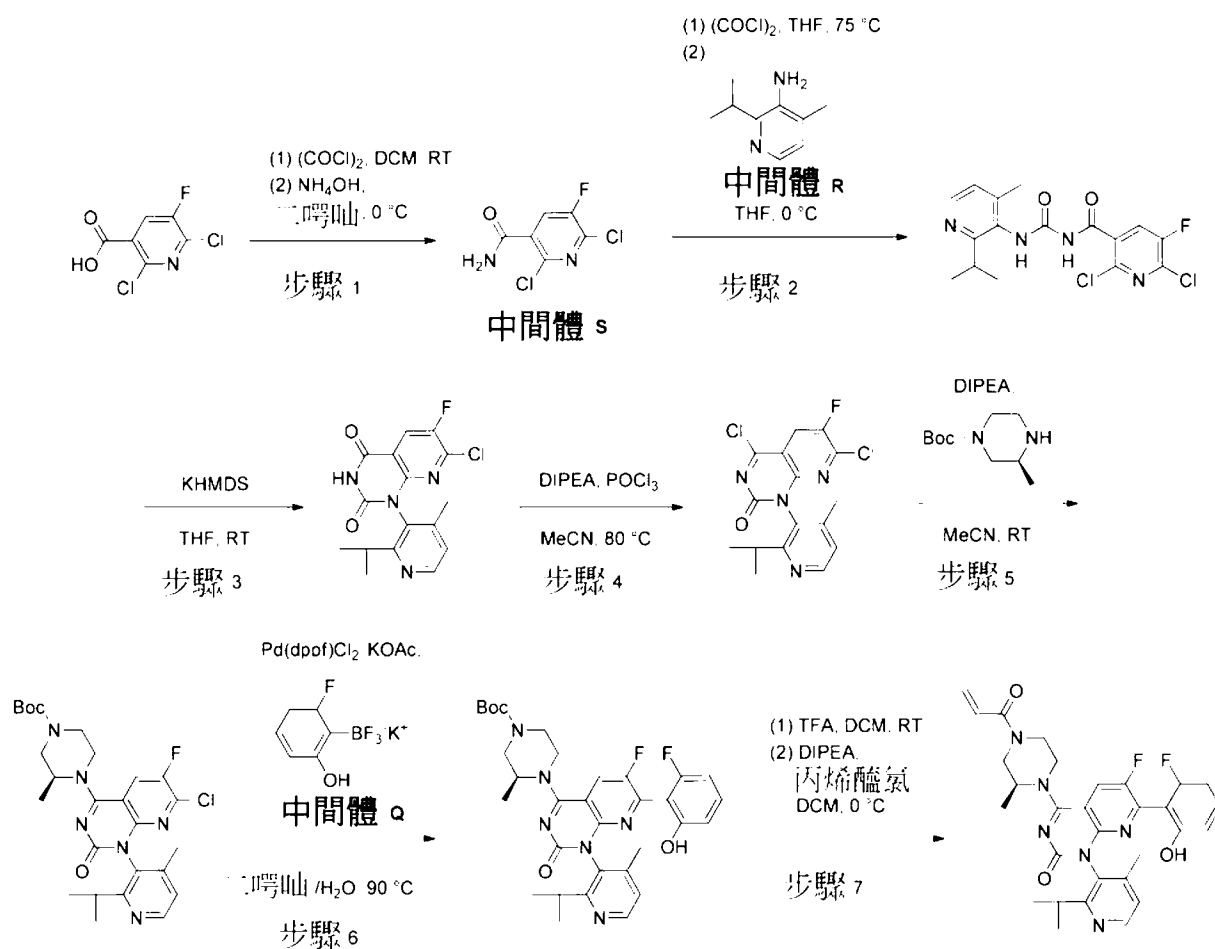
【0126】 下文所呈現之方法說明本揭露之具體實施方式。該等方法係代表性的，無意以任何方式限制申請專利範圍的範圍。

相關合成方法

【0127】 以下6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮的中間體化合物係本揭露之代表性實例，並且不應解釋為限制本發明之範圍。

【0128】 2018年5月21日提交的美國序號15/984,855中描述了化合物9和相關中間體的合成（美國公開案號2018/0334454，2018年11月22日），其要求2017年5月22日提交的美國臨時申請案號62/509,629的優先權，並且權益要求該臨時申請案號的權益，這兩篇文獻出於所有目的藉由引用以其整體併入本文。6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯

醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮使用以下方法製備，其中藉由手性層析法分離最終產物的異構物。



【0129】 步驟1：2,6-二氯-5-氟菸醯胺（中間體S）。

向2,6-二氯-5-氟-菸酸（4.0 g，19.1 mmol，愛斯特科技有限公司（AstaTech Inc.），布里斯托爾，賓夕法尼亞州）在二氯甲烷（48 mL）中的混合物中添加草醯氯（2M DCM溶液，11.9 mL，23.8 mmol），隨後添加催化量的DMF（0.05 mL）。將反應在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。將殘餘物溶於1,4-二噁啉（48 mL）中，並冷卻至0°C。藉由注射器緩慢添加氫氧化銨溶液（基於NH₃ 28.0%-30%，3.6 mL，28.6 mmol）。將所得混合物在0°C下攪拌30 min，然後濃縮。用EtOAc/庚烷的1：1混合物稀釋殘餘物，並攪拌5 min，然後過濾。丟棄過濾的固體，且其餘母液部分濃縮至一半體積並過濾。將過濾的固體用庚烷洗滌，並在減壓烘箱（45°C）中乾燥過夜，以提

供2,6-二氯-5-氟菸醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H) 8.09 (br s, 1 H) 7.93 (br s, 1 H)。 *m/z* (ESI, + ve離子): 210.9 (M+H)⁺。

【0130】 步驟2：2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)菸醯胺。藉由注射器向冰冷卻的2,6-二氯-5-氟菸醯胺(中間體S, 5.0 g, 23.9 mmol)在THF(20 mL)中的漿液中緩慢添加草醯氯(2M DCM溶液, 14.4 mL, 28.8 mmol)。將所得混合物在75°C下加熱1 h, 然後停止加熱, 並將反應濃縮至一半體積。冷卻至0°C後, 藉由套管逐滴添加THF(20 mL), 隨後添加2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺(中間體R, 3.59 g, 23.92 mmol)的THF(10 mL)溶液。將所得混合物在0°C下攪拌1 h, 然後用鹽水和飽和氯化銨水溶液的1:1混合物淬滅。將混合物用EtOAc萃取(3x), 將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮, 提供2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)菸醯胺。該材料無需進一步純化即可用於以下步驟。*m/z* (ESI, + ve離子): 385.1(M+H)⁺。

【0131】 步驟3：7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。藉由注射器向冰冷卻的2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)菸醯胺(9.2 g, 24.0 mmol)的THF(40 mL)溶液中緩慢添加KHMDS(1M THF溶液, 50.2 mL, 50.2 mmol)。除去冰浴, 並將所得混合物在室溫下攪拌40 min。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應, 並用EtOAc萃取(3x)。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化(洗脫液: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷), 提供7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.27 (br s, 1H), 8.48-8.55 (m, 2 H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.87 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.99-2.06 (m, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -126.90 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, + ve離子): 349.1 (M+H)⁺。

【0132】 步驟4：4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。藉由注射器向7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.7 g, 13.5 mmol) 和DIPEA (3.5 mL, 20.2 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的溶液中逐滴添加三氯氧化磷 (1.63 mL, 17.5 mmol)。將所得混合物在80°C下加熱1 h, 然後冷卻至室溫並濃縮, 提供4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。該材料無需進一步純化即可用於以下步驟。*m/z* (ESI, + ve離子): 367.1 (M+H)⁺。

【0133】 步驟5：4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸 (S)-三級丁基酯。向冰冷卻的4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮 (13.5 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的溶液中添加DIPEA (7.1 mL, 40.3 mmol), 隨後添加(S)-4-*N*-Boc-2-甲基哌啶 (3.23 g, 16.1 mmol, Combi-Blocks有限公司 (Combi-Blocks, Inc.), 聖地牙哥市, 加利福尼亞州, 美國)。將所得混合物溫熱至室溫並攪拌1 h, 然後用冷的飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 mL) 和EtOAc (300 mL) 稀釋。將混合物再攪拌5 min, 分離各層, 並將水層用更多的EtOAc萃取 (1x)。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化 (洗脫液: 0%-50% EtOAc/庚烷), 提供4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸 (S)-三級丁基酯。*m/z* (ESI, + ve離子): 531.2 (M+H)⁺。

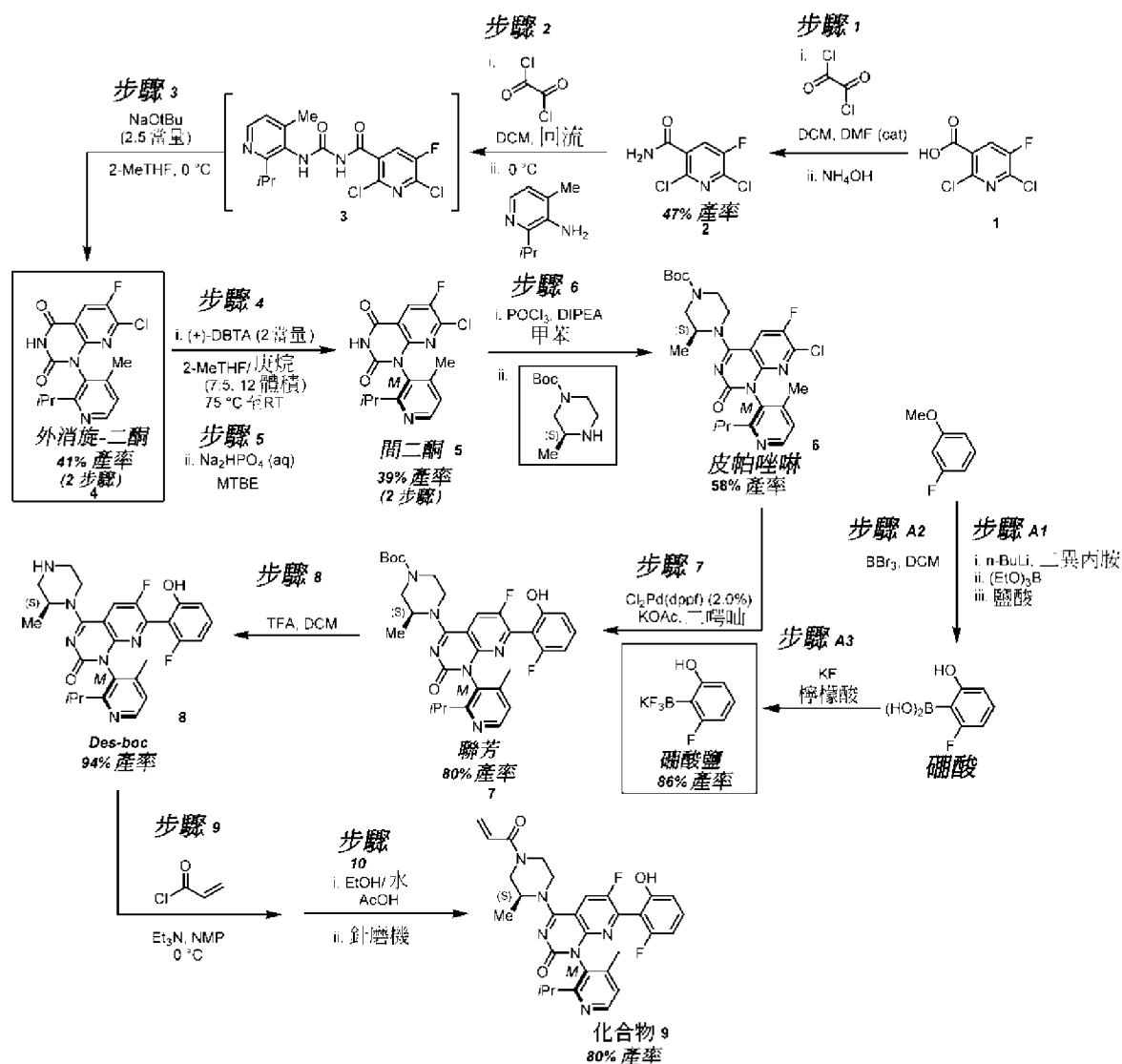
【0134】 步驟6：4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸 (3S)-三級丁基酯。將4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸 (S)-三級丁基酯 (4.3 g, 8.1 mmol), 三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀 (中間體Q, 2.9 g, 10.5 mmol), 乙酸鉀 (3.2 g, 32.4

mmol)和與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(661 mg, 0.81 mmol)在1,4-二噁啉(80 mL)中的混合物用氮氣脫氣1 min。添加去氧水(14 mL),並將所得混合物在90°C加熱1 h。使反應冷卻至室溫,用半飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅,並用EtOAc(2x)和DCM(1x)萃取。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化(洗脫液:0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/庚烷),提供4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸(3*S*)-三級丁基酯。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19(br s, 1 H), 8.38(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.26(dd, *J* = 12.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.23-7.28(m, 1 H), 7.18(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 6.72(d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.68(t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 4.77-4.98(m, 1 H), 4.24(br t, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 3.93-4.08(m, 1 H), 3.84(br d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 3.52-3.75(m, 1 H), 3.07-3.28(m, 1 H), 2.62-2.74(m, 1 H), 1.86-1.93(m, 3 H), 1.43-1.48(m, 9 H), 1.35(dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 3 H), 1.26-1.32(m, 1 H), 1.07(dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3 H), 0.93(dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 3 H)。¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -115.65(s, 1 F), -128.62(s, 1 F)。*m/z*(ESI, +ve離子): 607.3(M+H)⁺。

【0135】步驟7: 6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2*S*)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮。將三氟乙酸(25 mL, 324 mmol)添加4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸(3*S*)-三級丁基酯(6.3 g, 10.4 mmol)在DCM(30 mL)中的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h,然後濃縮。將殘餘物溶於DCM(30 mL)中,冷卻至0°C,並依次用DIPEA(7.3 mL, 41.7 mmol)和丙烯醯氯(0.849 mL, 10.4 mmol)的DCM(3 mL;藉由注射器逐滴添加)溶液處理。將反應在0°C下攪拌10 min,然後用半飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅,並用DCM萃取(2x)。將合併的有機層經無水硫酸鈉

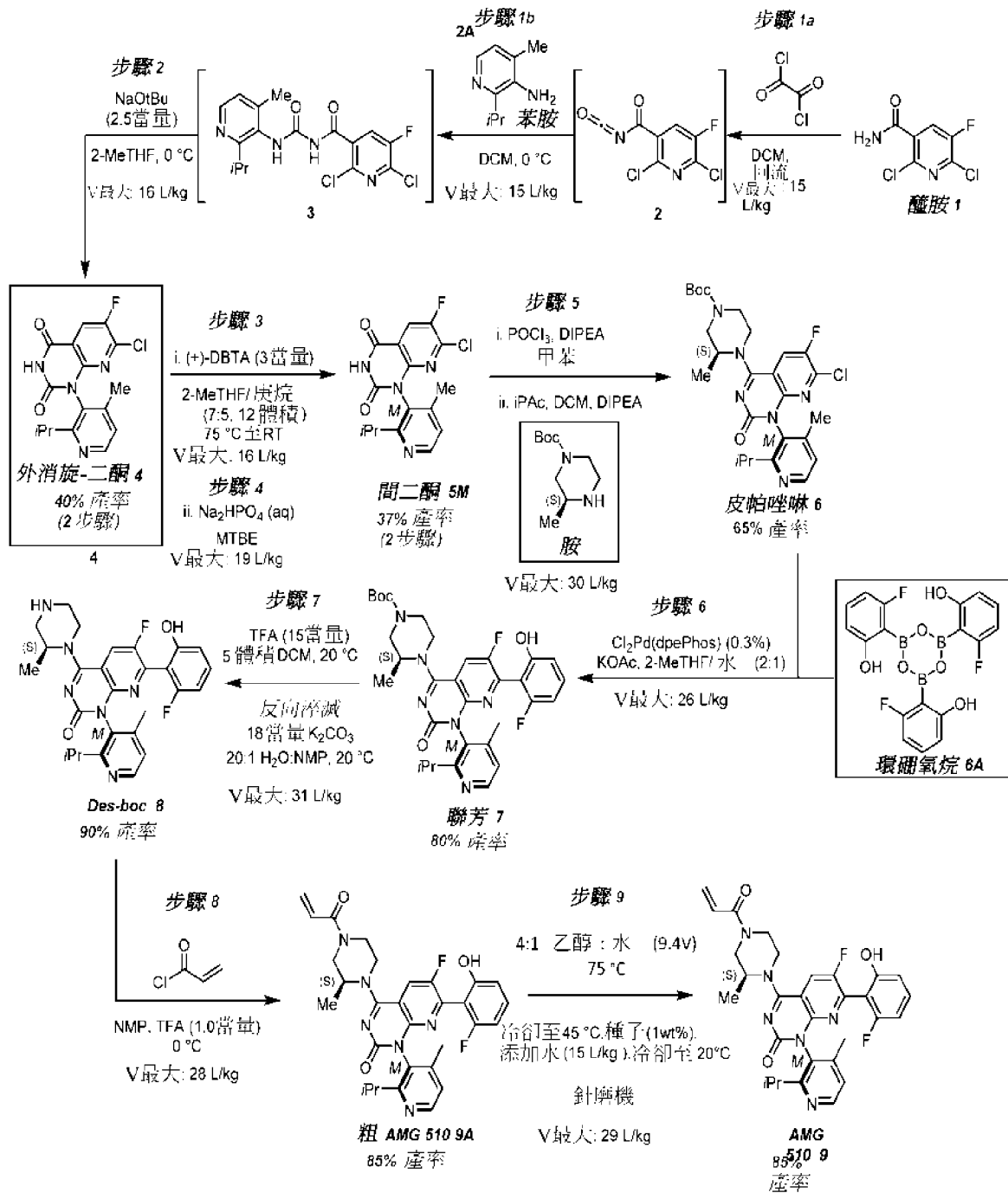
乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析（洗脫液：0-100% 3 : 1 EtOAc-EtOH/庚烷）純化，以提供6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 6.87 (td, *J* = 16.3, 11.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.69 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.21 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 5.74-5.80 (m, 1 H), 4.91 (br s, 1 H), 4.23-4.45 (m, 2 H), 3.97-4.21 (m, 1 H), 3.44-3.79 (m, 2 H), 3.11-3.31 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115.64 (s, 1 F), -128.63 (s, 1 F). *m/z* (ESI, +ve離子): 561.2 (M+H)⁺。

【0136】 2018年11月16日提交的美國臨時專利申請中描述了化合物9和相關中間體的另一種合成，將其出於所有目的藉由引用以其整體併入本文。



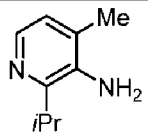
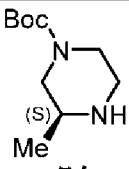
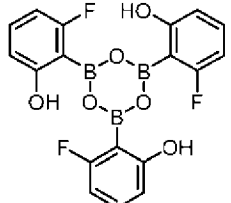
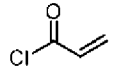
代表性合成方法

【0137】 本揭露包括以下步驟，其中在製造AMG 510（化合物9）中，環硼氧烷中間體的合成和利用係具有新穎性和創造性的步驟。

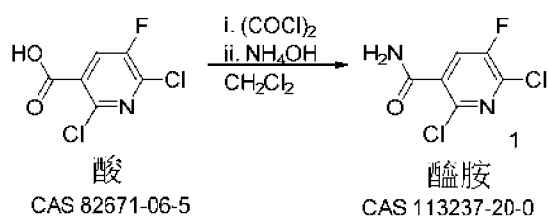


原材料

材料	結構	CAS #	MW (g/mol)
(2,6-二氯-5-氟菸醯胺) 化合物1		113237-20-0	209.99

2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺 化合物2A	 苯胺	1698293-93-4	150.22
(s)-1-Boc-3-甲基哌啶	 胺	147081-29-6	200.28
2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷-2,4,6-三基)三(3-氟苯酚) 化合物6A	 環硼氧烷	N/A	413.71
丙烯醯氯	 氯化物	814-68-6	90.51
注釋：在該等進入的起始材料中，需要控制胺中的Des-boc含量和丙烯醯氯中的3-氯丙醯氯含量，以確保足夠的最終藥物物質的品質。			

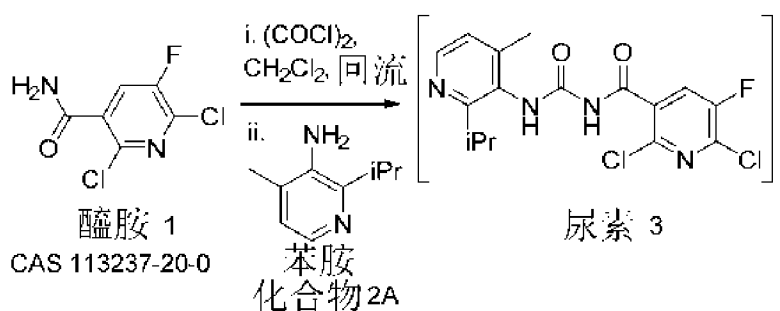
步驟1a



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

【0138】向2,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸 (25 kg; 119.1 mol) 在二氯甲烷 (167 kg) 和DMF (592 g) 中的溶液中添加草醯氯 (18.9 kg; 148.9 mol)，同時保持內部溫度在15°C-20°C之間。添加另外的二氯甲烷 (33 kg) 作為沖洗液，並將反應混合物攪拌2 h。冷卻反應混合物，然後用氫氧化銨 (40.2 L; 595.5 mol) 淬滅，同時保持內部溫度為0 ± 10°C。將所得漿液攪拌90 min，然後藉由過濾收集產物。將過濾的固體用去離子水 (3X 87 L) 洗滌並乾燥，以提供2,6-二氯-5-氟菸醯胺 (化合物1)。

步驟1b

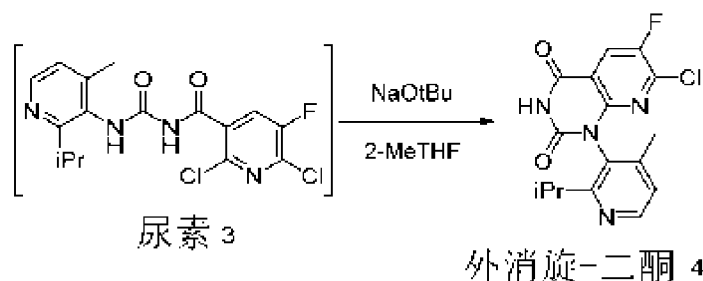


材料	CAS #	MW (g/mol)	當量/體積	莫耳	理論
醯胺 (2,6-二氯-5- 氟菸醯胺)	113237-20-0	209.99	1.0當量	77.8	16.27 kg
草醯氯	79-37-8	126.93	1.2當量	93.8	11.9 kg (7.9 L)
二氯甲烷	75-09-2	84.93	N/A	N/A	730.7 kg (551.5 L)
苯胺DCM溶液 2-異丙基-4-甲 基吡啶-3-胺	1698293-93-4	150.22	1.1當量	85.9	12.9 kg (含有苯胺 的重量)

【0139】在反應器A中，2,6-二氯-5-氟菸醯胺 (化合物1) (16.27 kg; 77.8 mol) 在二氯甲烷 (359.5 kg) 中的溶液添加草醯氯 (11.9 kg; 93.8 mol)，同時

保持溫度為 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 持續75 min。然後將所得溶液加熱至 $40^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 並老化3 h。使用真空，蒸餾溶液以除去二氯甲烷，直到溶液在攪拌器以下。然後添加二氯甲烷（300 kg），並將混合物冷卻至 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。向乾淨的乾燥反應器（反應器B）中添加2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺（苯胺化合物2A）（12.9 kg；85.9 mol），隨後添加二氯甲烷（102.6 kg）。將苯胺溶液藉由真空蒸餾進行共沸乾燥，同時保持內部溫度在 20°C - 25°C 之間，用另外的二氯甲烷替代，直至藉由KF分析將該溶液乾燥（極限值 $\leq 0.05\%$ ）。用二氯甲烷將溶液體積調節至約23 L體積。然後將乾燥的苯胺溶液添加到反應器A中，同時在整個添加過程中保持內部溫度為 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。然後將混合物加熱至 23°C 並老化1 h。將該溶液精細過濾至乾淨的反應器中，得到2,6-二氯-5-氟-N-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲醯基)菸醯胺（化合物3）的DCM溶液並直接用於下一步。

步驟2

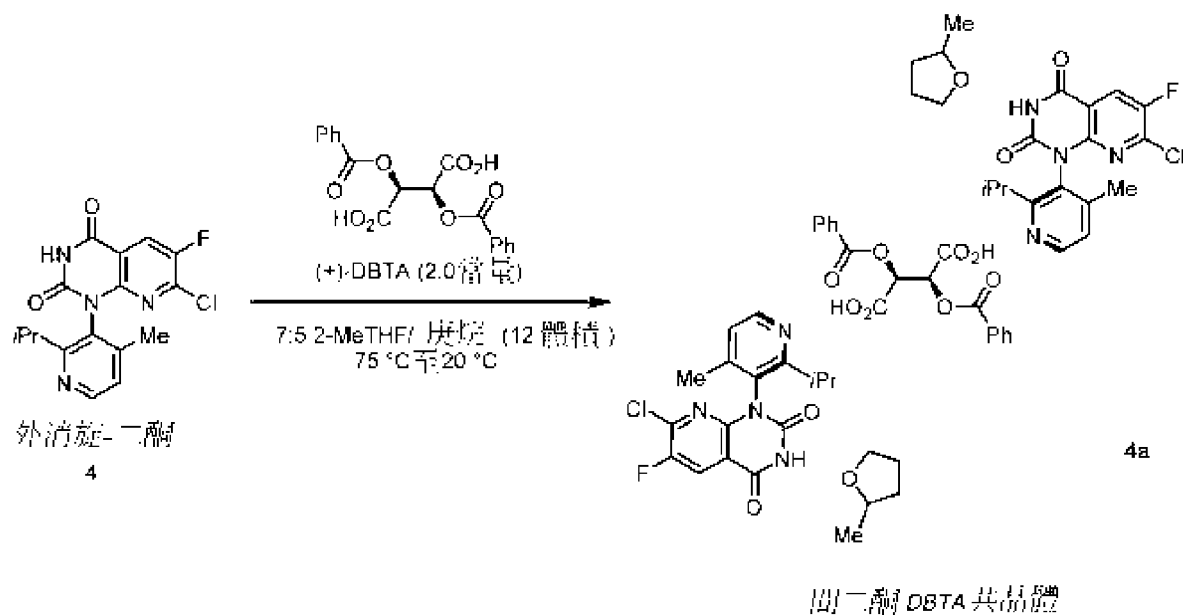


材料	CAS #	MW (g/mol)	當量/體積	莫耳	理論
尿素，DCM溶液 2,6-二氯-5-氟-N- {[4-甲基-2-(丙烷 -2-基)吡啶-3-基] 胺基甲醯基}吡 啶-3-甲醯胺	N/A	385.22	1.0當量	38.9	208.3 kg (含15 kg重量)
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	N/A	N/A	308 kg (358 L)
三級丁醇鈉	865-48-5	96.11	2.0當量	97.8	9.4 kg
氯化銨	12125-02-9	53.49	N/A	430	23.0 kg

鹽酸	7467-01-0	36.46	N/A	41	1.6 kg
硫酸鎂	7487-88-9	120.37	N/A	195	23.5 kg
氯化鈉	7647-14-5	58.44	N/A	282	16.5 kg
庚烷	142-82-5	100.21	N/A	N/A	94 L
10%檸檬酸					75 kg

【0140】 使用真空蒸餾將2,6-二氯-5-氟-N-[[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]胺基甲醯基]吡啶-3-甲醯胺 (UREA (化合物3)) (含有15 kg; 38.9 mol) 的二氯甲烷溶液溶劑更換成2-MeTHF, 同時保持內部溫度為20°C-25°C。將反應器體積調節至40 L, 然後充入另外的2-MeTHF (105.4 kg)。添加三級丁醇鈉 (9.4 kg; 97.8 mol), 同時保持5°C-10°C。將內容物溫熱至23°C並攪拌3 h。然後將內容物冷卻至0-5°C, 並添加氯化銨 (23.0 kg; 430 mol) 在60 L去離子水中的溶液。將混合物溫熱至20°C, 並添加去離子水 (15 L), 並進一步老化30 min。停止攪拌並分離各層。除去水層, 並向有機層中添加去離子水 (81.7 L)。製備濃HCl (1.5 kg) 和水 (9 L) 的混合物, 然後將其緩慢添加至反應器中, 直到所測pH值在4-5之間為止。分離各層, 並用2-MeTHF (42.2 kg) 反萃取水層。合併兩個有機層, 並用10%檸檬酸溶液 (75 kg) 洗滌, 隨後用水 (81.7 L) 和飽和NaCl (19.8 kg) 的混合物洗滌。然後將有機層用飽和碳酸氫鈉 (75 kg) 洗滌, 如果必要的话, 重複進行以達到水溶液目標pH ≥ 7.0。再次用鹽水 (54.7 kg) 洗滌有機層, 然後用硫酸鎂 (5 kg) 乾燥。過濾混合物以除去硫酸鎂, 用2-MeTHF (49.2 kg) 沖洗濾床。將合併的濾液和洗滌液在真空下蒸餾至40 L體積。將濃縮的溶液加熱至55°C, 並緩慢添加庚烷 (10-12 kg) 直至達到濁點。經2 h將溶液冷卻至23°C, 然後經2 h添加庚烷 (27.3 kg)。將產物漿液在20°C-25°C下老化3 h, 然後過濾並用2-MeTHF (2.8 kg) 和庚烷 (9 kg) 的混合物洗滌。使用氮氣和真空乾燥產物, 得到固體7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (外消旋-二酮 (化合物4))。

步驟3

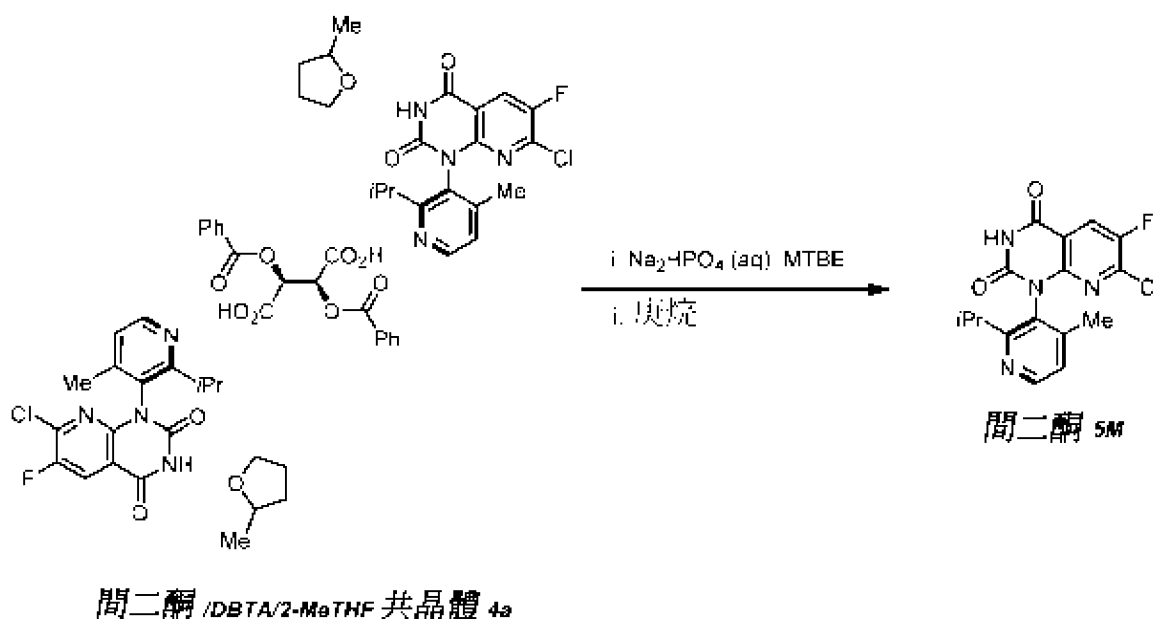


材料	CAS #	MW (g/mol)	當量/體積	莫耳	理論
外消旋-二酮 (化合物4)	N/A	348.76	1.0		
(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸	17026-42-5	358.30	2.0		
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	7.0		
庚烷	142-82-5	100.21	2.0		
庚烷	142-82-5	100.21	3.0		
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	4.0		
庚烷	142-82-5	100.21	2.0		

【0141】 在氮氣氣氛下，向容器中，向化合物4 (1.0當量) 在2-甲基四氫呋喃 (7.0 L/kg) 中的攪拌懸浮液添加(+)-2,3-二苯甲醯基-D-酒石酸 (2.0當量)。2-MeTHF係手性的，但用作外消旋混合物。將2-MeTHF的不同鏡像異構物隨機摻入共晶體中。將所得懸浮液溫熱至75°C並在75°C下老化直至觀察到完全溶解 (≤ 30 min)。將所得溶液在75°C下精細過濾至第二容器中。以保持內部溫度高於65°C的速率，向精細過濾的溶液中充入正庚烷 (2.0 L/kg)。然後將溶液冷卻至60°C，用晶體 (0.01 kg/kg) 接種，並老化30分鐘。經4小時將所得懸浮液冷卻至

20°C，然後取樣以藉由HPLC進行手性純度分析。向該懸浮液中充入正庚烷（3.0 L/kg），然後在氮氣氣氛下在20°C下老化4小時。將懸浮液過濾，並將分離的固體用（2:1）正庚烷:2-甲基四氫呋喃（3.0 L/kg）洗滌兩次。將材料用氮氣和真空乾燥，得到間二酮:DBTA:Me-THF複合物（化合物4a）。

步驟4



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

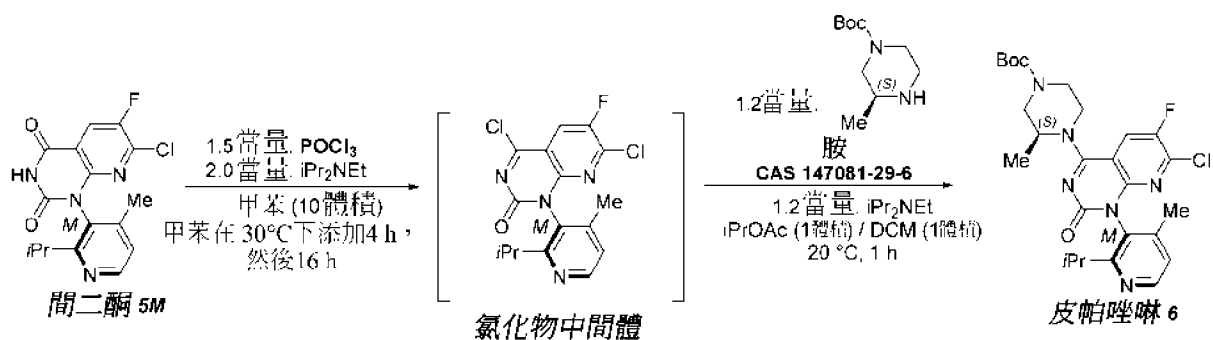
【0142】 在容器A中，攪拌磷酸氫二鈉（21.1 kg，2.0當量）在去離子水（296.8 L，6.3 L/kg）中的懸浮液，直到觀察到溶解（≥ 30 min）。在容器B中，將間二酮:DBTA:Me-THF複合物（組成物4a）[46.9 kg（對於間二酮校正為25.9 kg），

1.0當量)]在甲基三級丁基醚 (517.8 L, 11.0 L/kg) 中的懸浮液攪拌15至30分鐘。將來自容器A的所得溶液添加至容器B, 然後將混合物攪拌超過3小時。停止攪拌, 並將雙相混合物分離超過30分鐘。除去下面的水相, 然後用甲基三級丁基醚(77.7 L, 1.7 L/kg) 反萃取。將有機相在容器B中合併, 並用硫酸鎂 (24.8 kg, 0.529 kg/kg) 乾燥。將來自容器B的所得懸浮液攪拌超過三小時, 並且然後過濾至容器C中。向容器B中充入甲基三級丁基醚 (46.9 L, 1.0 L/kg) 沖洗液, 並且然後過濾至容器C中。將容器C的內容物冷卻至10°C, 然後在真空下蒸餾, 同時緩慢溫熱至35°C。繼續蒸餾直到收集到320-350 kg (6.8-7.5 kg/kg) 甲基三級丁基醚。將容器C的內容物冷卻至20°C後, 經1小時充入正庚烷 (278.7 L, 5.9 L/kg), 然後在真空下蒸餾, 同時緩慢溫熱至35°C。繼續蒸餾直到收集到190-200 kg (4.1-4.3 kg/kg) 的甲基三級丁基醚和正庚烷的混合物。將容器C中的內容物冷卻至20°C後, 經1小時第二次充入正庚烷 (278.7 L, 5.9 L/kg), 然後在真空下蒸餾, 同時緩慢溫熱至35°C。繼續蒸餾直到收集到190-200 kg (4.1-4.3 kg/kg) 的甲基三級丁基醚和正庚烷的混合物。將容器C的內容物冷卻至20°C後, 經1小時第三次充入正庚烷 (195.9 L, 4.2 L/kg), 然後採樣以藉由GC分析溶劑組成。繼續攪拌容器C的懸浮液超過一小時。過濾該懸浮液, 然後用正庚烷 (68.6 L, 1.5 L/kg) 沖洗液從容器C中洗滌。將分離的固體在50°C下乾燥, 並提交樣本便於儲備。得到7-氯-6-氟-(1M)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (間二酮) 化合物5M。

【0143】 以上突出顯示的第一代方法已成功按比例放大至200+ kg外消旋-二酮起始材料 (化合物4)。在此方法中, 用熱力學穩定的外消旋-二酮晶體形式 (表現出低溶解度) 接種會導致批次失敗。基於我們的後續研究, 我們發現藉由調節庚烷進料時間表來提高DBTA當量並降低種子溫度, 提高了方法的穩健性。

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

步驟5



材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg輸入
間二酮5M	N/A	348.76	1當量	1當量
甲苯-1	108-88-3	92.14		10.0 L/kg
甲苯-2	108-88-3	92.14		0.5 L/kg
甲苯-3	108-88-3	92.14		4.5 L/kg
磷酰氯	10025-87-3	153.33	1.5當量	
N,N-二異丙基乙胺-1	7087-68-5	129.24	2.0當量	
N,N-二異丙基乙胺-2	7087-68-5	129.24	1.2當量	
(s)-1-Boc-3-甲基哌啶	147081-29-6	200.28	1.2當量	
碳酸氫鈉	144-55-8	84.01	4.5當量	
水-1		18.01		15.0 L/kg
二氯甲烷	75-09-2	84.93		1.0 L/kg
乙酸異丙酯-1	108-21-4	102.132		1.0 L/kg
水-2		18.01		5.0 L/kg
水-3		18.01		5.0 L/kg
乙酸異丙酯-2	108-21-4	102.132		5.0 L/kg
乙酸異丙酯-3	108-21-4	102.132		5.0 L/kg
丙酮	67-64-1	58.08		10.0 L/kg
水-4		18.01		10.0 L/kg
1 : 1丙酮/水	N/A	N/A		5.0 L/kg

注釋：所有L/kg量係相對於間二酮輸入；所有當量係相對於藉由效力調節後的間二酮輸入。

【0144】 將間二酮（化合物5M，1.0當量）和甲苯-1（10.0 L/kg）充入容器A中。將所得溶液在45°C下在真空下藉由共沸蒸餾乾燥，直至已經除去了5.0 L/kg的溶劑。然後將容器A的內容物冷卻至20°C。

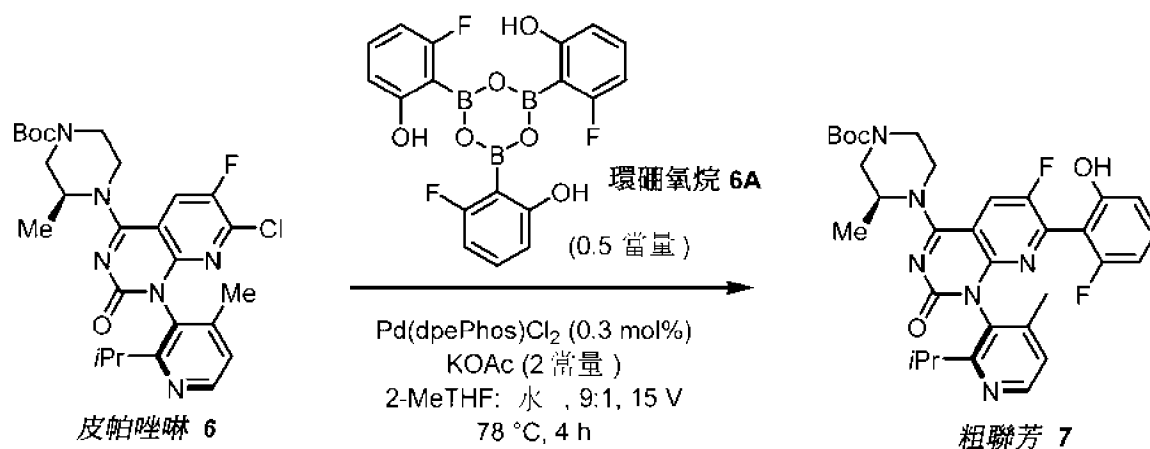
【0145】 容器C填充有甲苯-3（4.5 L/kg）、磷醯氯（1.5當量）和*N,N*-二異丙基乙胺-1（2.0當量），同時保持內部溫度低於20°C ± 5°C。

完成填充後，將容器C溫熱至30°C ± 5°C。然後經4小時將容器A的內容物轉移至容器C，同時保持內部溫度在30°C ± 5°C。將容器A用甲苯-2（0.5 L/kg）沖洗並轉移至容器C。將容器C的內容物在30°C下再攪拌3小時。將容器C的內容物冷卻至20°C ± 5°C。在容器D中製備(*s*)-1-boc-3-甲基哌啶（1.2當量）、*N,N*-二異丙基乙胺-2（1.2當量）在乙酸異丙酯-1（1.0 L/kg）中的溶液。將容器D的溶液充入容器C中，同時保持批料溫度為20°C ± 5°C（注釋：觀察到放熱）。轉移結束後，將容器D用另外的二氯甲烷（1.0 L/kg）沖洗並轉移至容器C。將容器C的內容物在20°C下再攪拌60分鐘。然後經一小時將碳酸氫鈉的溶液[水-1（15.0 L/kg + 碳酸氫鈉（4.5當量）]充入容器C中，同時在整個添加過程中保持內部溫度為20°C ± 5°C。將容器C的內容物攪拌至少12小時，此時在攪拌過濾乾燥器中藉由過濾分離皮帕唑啉（Pipazoline）（化合物6）產物。用水-2和-3（5.0 L/kg x 2次，每次洗滌攪拌15分鐘）以及乙酸異丙酯-2和3（5.0 L/kg x 2次，每次洗滌攪拌15 min）洗滌濾餅。將濾餅在氮氣下乾燥12小時。

丙酮重漿化（視需要的）：

【0146】 將皮帕唑啉（化合物6）和丙酮（10.0 L/kg）充入容器E中。將懸浮液加熱至50°C持續2小時。經1小時將水-4（10.0 L/kg）充入容器E中。完成水添加後，經1小時將混合物冷卻至20°C。過濾容器E的內容物以分離產物，用1:1丙酮/水混合物（5.0 L/kg）洗滌濾餅。將濾餅在氮氣下乾燥12小時。

步驟6



一般注釋：所有當量和體積均參考皮帕唑啉輸入報告

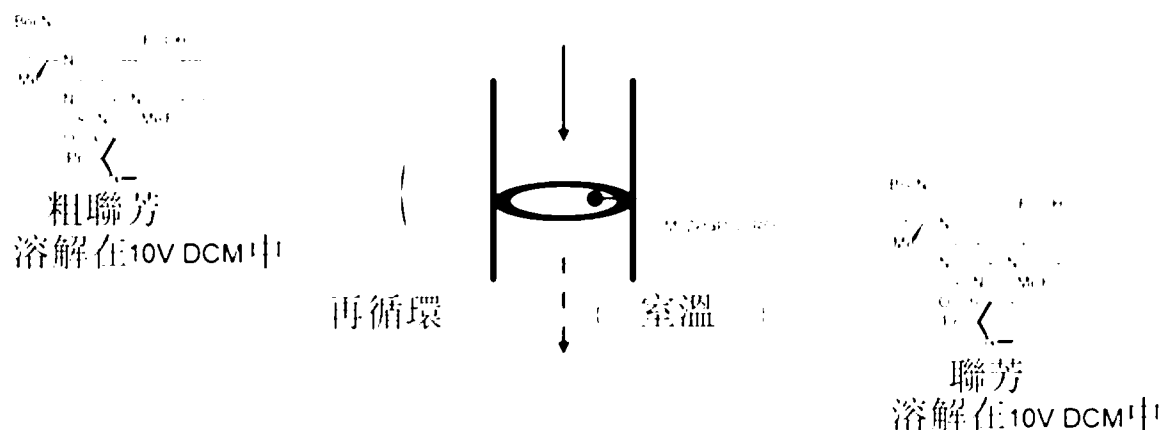
材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或kg/kg輸入
皮帕唑啉 (化合物6)		531	1.0當量	-
環硼氧烷 (化合物6 A)	N/A	413.71	0.5當量	-
環硼氧烷 (化合物6A)	N/A	413.71	0.1當量	-
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	-	9.0 L/kg
2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	-	0.5 L/kg
Pd(dpePhos)Cl ₂	205319-06-8	715.9	0.003當量	-
Pd(dpePhos)Cl ₂	205319-06-8	715.9	0.001當量	-
濕2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	-	4.5 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	6.5 L/kg
乙酸鉀	127-08-2	98.14	2.0當量	-
聯芳種子 (Biaryl Seed)		606.7	-	0.002 kg/kg
濕2-甲基四氫呋喃	96-47-9	86.13	-	0.02 L/kg
庚烷	142-82-5	100.20	-	5.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	5.0 L/kg
異丙醇	67-63-0	66.10	-	2.5 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	2.5 L/kg
異丙醇	67-63-0	66.10	-	2.5 L/kg
異丙醇	67-63-0	66.10	-	2.5 L/kg
庚烷	142-82-5	100.20	-	2.5 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於皮帕唑啉輸入

【0147】反應器A填充有皮帕啞啉(化合物6, 1.0當量)、脫氣2-MeTHF(9.0 L/kg)和乙酸鉀(2.0當量)在脫氣水(6.5 L/kg)中的溶液。將所得混合物溫熱至 $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 然後填充Pd(dpePhos)Cl₂(0.003當量)在2-MeTHF(0.5 L/kg)中的漿液。在催化劑填充的2 h內, 經 > 1小時但 < 2小時的過程, 充入新鮮製備的環硼氧烷(化合物6A, 0.5當量)在濕脫氣2-MeTHF(4.0 L/kg, KF > 4.0%)中的溶液, 在添加完成後, 用另外部分的濕2-MeTHF(0.5 L/kg)沖洗。在反應完成(< 0.15面積% 皮帕啞啉剩餘, 典型地在環硼氧烷添加完成後 < 1 h)後, 添加0.2 wt%(0.002 kg/kg) 聯芳種子作為在0.02 L/kg濕2-MeTHF中的漿液, 並且使所得種子床老化 > 60 min。在 $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下, 經2小時, 添加庚烷(5.0 L/kg)。然後經2 h使批料冷卻至 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 並且再老化2 h。然後過濾漿液, 並且用1 x 5.0 L/kg水、1 x 5.0 L/kg 1 : 1 iPrOH : 水, 隨後是1 x 5.0 L/kg 1 : 1 iPrOH : 庚烷洗滌濾餅(重懸浮洗滌: 用攪拌器重懸浮濾餅, 並且允許靜置, 然後過濾)。然後在真空下用氮氣吹掃乾燥濾餅(聯芳, 化合物7)。

注釋: 如果反應停止, 則需要再充入催化劑和環硼氧烷。

步驟7, 用於Pd除去的木炭過濾



一般注釋: 所有當量和體積均參考粗聯芳輸入報告

	材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或kg/kg 輸入
初始	粗聯芳	N/A	606.67	1.0	-
溶解	二氯甲烷	75-09-2	84.93	-	10 L/kg
	3M「Zeta Plus R55SP」 碳盤				
沖洗	二氯甲烷	75-09-2	84.93	-	1.0 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於粗聯芳輸入

【0148】 在乾淨的容器A中，充入粗聯芳（1當量），並且充入DCM（10 L/kg）。在 $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌內容物持續 > 60分鐘，觀察到溶解。使來自容器A的粗聯芳以 $\leq 3 \text{ L}^2/\text{min}/\text{m}$ 的通量通過袋濾器和碳濾器，並且在乾淨的容器B中收集濾液。將DCM沖洗液（1 L/kg）充入容器A中，並且通過碳濾器收集在容器B中。

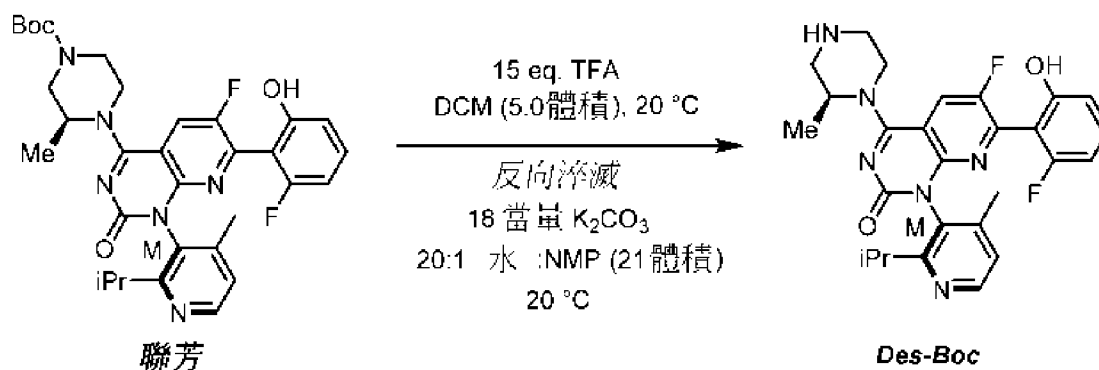
【0149】 從容器B中的濾液中抽取溶液樣本用於IPC Pd含量。將樣本濃縮成固體並藉由ICP-MS進行分析。IPC: Pd $\leq 25 \text{ ppm}$ ，相對於聯芳。

a. 如果在第一或第二IPC樣本上，相對於聯芳，Pd含量大於25 ppm，則使溶液以 $\leq 3 \text{ L}^2/\text{min}/\text{m}^2$ 第二次通過碳濾器，用1 L/kg DCM進行沖洗；樣本濾液用於IPC。

b. 如果在第三次IPC後，Pd含量仍大於25 ppm，則安裝並調節新鮮碳盤。使聯芳濾液通過更新的碳濾器，用1 L/kg DCM洗滌。樣本用於IPC。

【0150】 蒸餾並且重新填充至適當的濃度。藉由濃縮至 $\leq 4 \text{ L/kg DCM}$ ，準備用於回收的濾液的蒸餾，並且重新充入至達到 $5.25 \pm 0.25 \text{ L/kg DCM}$ ，之後移動到步驟7 Boc-去保護反應。

步驟7



一般注釋：所有當量和體積均參考粗聯芳輸入報告

材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或kg/kg輸入
聯芳化合物8	NA	606.67	1.0	-
二氯甲烷	74-09-2	84.93	-	5.0 L/kg
TFA	76-05-1	114.02	15.0	1.9 L/kg
碳酸鉀	584-08-7	138.2	18.0	4.1 kg/kg
水	7732-18-5	18.02	-	20.0 L/kg
1-甲基-2-吡咯啉酮	872-50-4	99.13	-	1.0 L/kg
二氯甲烷	74-09-2	84.93	-	1.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	10.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	10.0 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於聯芳輸入

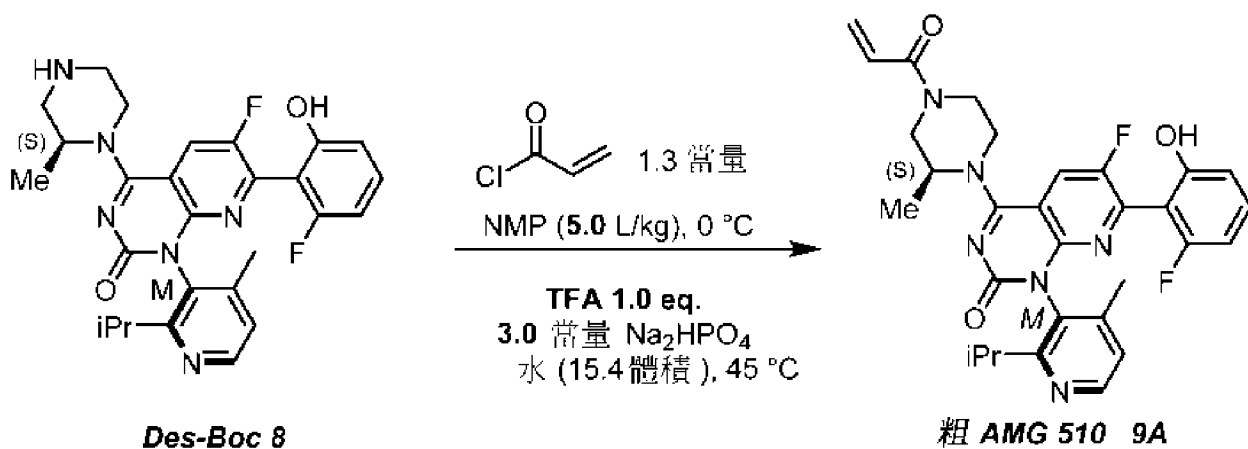
【0151】 向反應器A中添加：三級丁基(3*S*)-4-{6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘓啶-4-基}-3-甲基哌啶-1-甲酸酯 (聯芳) (1.0當量)、二氯甲烷 (5.0 L/kg)，並且將TFA (15.0當量, 1.9 L/kg) 緩慢充入以保持內部溫度在20°C ± 5°C。將反應在20°C ± 5°C下攪拌4 h。

【0152】 向反應器B中添加：碳酸鉀 (18.0當量)、水 (20.0 L/kg) 和NMP (1.0) 以形成均勻溶液。在以設備的最大可接受速率攪拌的同時，將A中的反應

混合物經30分鐘（約0.24 L/kg/min速率）轉移到B中的碳酸鉀溶液中。將混合物在20°C ± 5°C下再攪拌12 h。

【0153】 將所得漿液過濾並用水（2 x 10 L/kg）沖洗。將濕濾餅乾燥24 h，得到6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-4-[(2S)-2-甲基哌啶-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（*Des-Boc*，化合物8）。

步驟8



一般注釋：所有當量和體積均參考Des-Boc輸入報告

	材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或kg/kg輸入
反應	Des-Boc化合物8	N/A	506.6	1.0	-
	TFA	76-05-1	114.02	1.0	-
	1-甲基-2-吡咯啶酮	872-50-4	99.1	-	4.2
	1-甲基-2-吡咯啶酮	872-50-4	99.1	-	0.8
	丙烯醯氯	814-68-6	90.5	1.3	-
淬滅溶液	磷酸氫二鈉	7558-79-4	142.0	3.0 eq	-
	水	7732-18-5	18.0	-	15.0 L/kg
	AMG 510種子	N/A	560.6	0.005	0.005 kg/kg
	水	7732-18-5	18.0	-	0.4 L/kg
沖洗	1-甲基-2-吡咯啶酮	872-50-4	99.1	-	0.5 L/kg
洗滌	水	7732-18-5	18.02	-	10.0 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於Des-Boc輸入

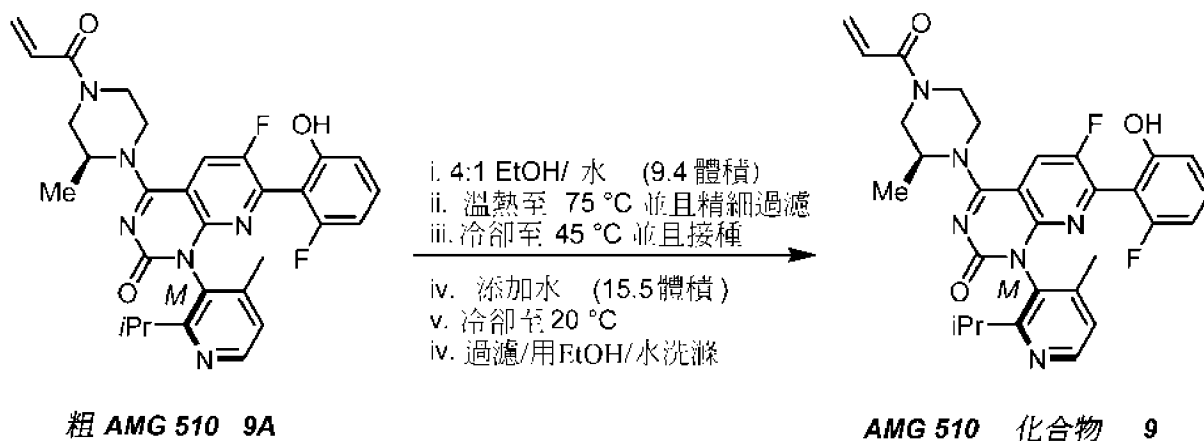
【0154】 在氮氣下，將*Des-Boc*（化合物8，1.0當量）和NMP（4.2 L/kg）充入容器A中，緩慢充入TFA（1.0當量）以保持 $T_r < 25^{\circ}\text{C}$ 。將混合物在 25°C 下老化直至觀察到完全溶解（約0.5小時）。然後將溶液通過0.45微米濾器精細過濾至容器B中，用NMP（0.8 L/kg）洗滌。將濾液和洗滌液合併，然後冷卻至 0°C 。向所得溶液中添加丙烯醯氯（1.3當量），同時保持溫度 $< 10^{\circ}\text{C}$ 。然後將反應混合物在 $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下老化直至藉由IPC完成（約1.5小時）。

磷酸二鈉水淬滅液的製備：

【0155】 將磷酸二鈉（3.0當量）和水（15.0 L/kg）充入容器C中。將混合物在 25°C 下老化直至觀察到完全溶解。將溶液溫熱至 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。製備AMG 510（0.005當量）在水（0.4 L/kg）中的種子漿液，並且將其添加至容器C中，同時保持溫度為 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0156】 將容器B中的反應混合物轉移至容器C（淬滅溶液）中，同時保持溫度為 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ （約1小時）。用一部分NMP（0.5 L/kg）洗滌容器B。將產物漿液在 $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下老化2小時，經3小時冷卻至 20°C ，在 20°C 下老化最少12小時，過濾並且用水（ $2 \times 10.0 \text{ L/kg}$ ）洗滌。使用氮氣和真空乾燥產物，得到粗AMG 510（化合物9A）。

步驟9



一般注釋：所有當量和體積均參考粗AMG 510輸入報告

材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或kg/kg輸入
粗AMG 510 化合物9A	NA	560.60	1.0	-
乙醇	64-17-5		-	7.5 L/kg
水	-	18.02	-	1.9 L/kg
AMG 510種子 ¹	-	560.60	0.015	0.015 kg/kg
水	--	18.02	-	15.0 L/kg
乙醇（用於洗滌）	64-17-5	-	2.5 V	2.5 L/kg
水（用於洗滌）	-	-	5.0 V	5.0 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於粗AMG 510輸入

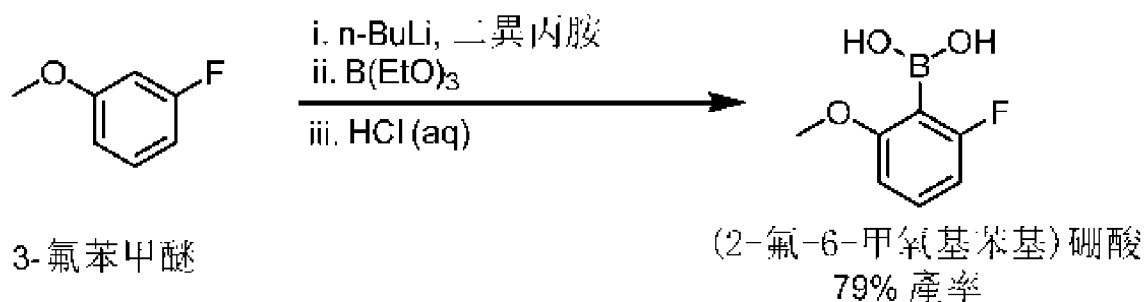
【0157】反應器A填充有6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯基)哌啶-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（粗AMG 510）（1.0當量）、乙醇（7.5 L/kg）、和水（1.9 L/kg）。將混合物加熱至75°C，並且精細過濾至乾淨的反應器B中。將溶液冷卻至45°C，並且用真品研磨的AMG 510種子（0.015 ± 0.005 kg/kg）接種；將所得漿液老化30 min。經5 h添加水（15.0 L/kg），同時保持內部溫度 > 40°C；將混合物再老化2 h。

¹藉由研磨工具研磨或如果沒有研磨工具（研鉢/研杵），則藉由其他類型的機械碾磨來減小粒度時，種子表現最佳。實際利用的種子將基於種子的可用性。種子目標量係 1.0%-2.0%。

【0158】將混合物經3小時冷卻至20°C並老化8 h，之後藉由過濾收集固體，並使用乙醇（2.5 L/kg）和水（5.0 L/kg）的混合物洗滌。使用真空和氮氣乾燥固體，以獲得6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-(1*M*)-1-[4-甲基-2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2*S*)-2-甲基-4-(丙-2-烯醯基)哌啶-1-基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮（*AMG 510*，*化合物9*）。

化合物6A環硼氧烷合成：

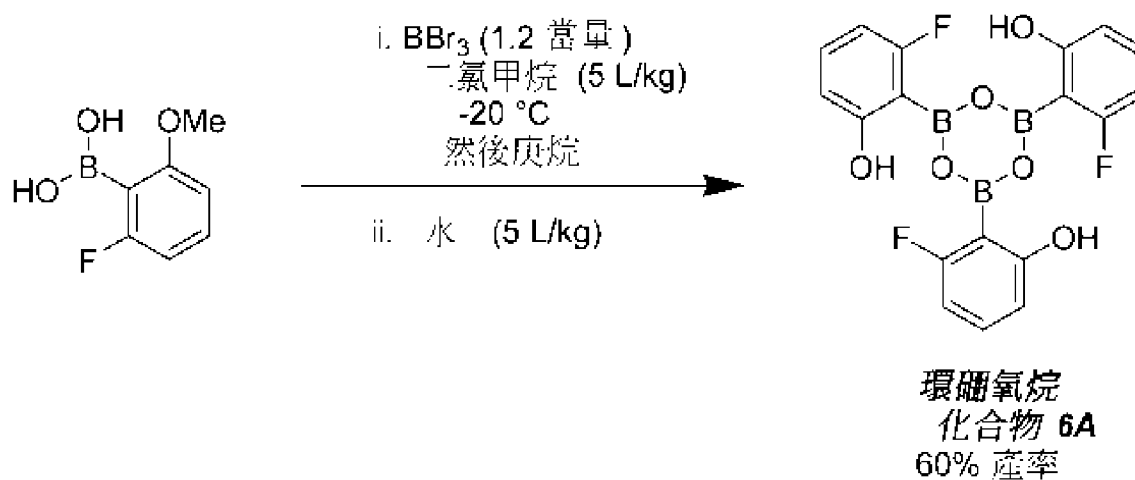
鋰化/硼化



材料	CAS #	MW (g/mol)	當量/體積	mol	質量 (g)	體積 (L)
3-氟苯甲醚	456-49-5	126.13	1.0	1.19	150	0.136
正丁基鋰（2.5 M 在己烷中）（第一鹼）	109-72-8	64.06	1.5	1.78	N/A	0.712
二異丙胺（二級胺鹼）	108-18-9	101.19	1.4	1.66	168	0.233
三乙胺鹽酸鹽（催化劑）	554-68-7	137.65	0.01	0.012	1.65	N/A
硼酸三乙酯（試劑）	150-46-9	145.99	2.0	2.38	347.5	0.405
四氫呋喃	109-99-9	72.11	12體積	N/A	N/A	1.8
鹽酸（2N）（酸）	7647-01-0	36.46	10體積	N/A	N/A	1.5
甲基三級丁基醚	1634-04-4	88.15	12體積	N/A	N/A	1.8
庚烷	142-82-5	100.20	10.5體積	N/A	N/A	1.575

【0159】反應器A填充有THF（6體積）、二級胺鹼、二異丙胺（1.4當量）、和催化劑，例如三乙胺鹽酸鹽（0.01當量）。將所得溶液冷卻至 -70°C ，並且緩慢添加第一鹼 $n\text{-BuLi}$ （2.5 M在己烷中，1.5當量）。添加完成後，緩慢添加3-氟苯甲醚（1.0當量）在THF（6體積）中的溶液，並在 -70°C 下保持5 min。同時地或順序地緩慢添加試劑B $(\text{EtO})_3$ （2.0當量），並在 -70°C 下保持10 min。將反應混合物用酸，2N HCl淬滅。用MTBE（3×4體積）萃取淬滅的反應混合物。將合併的有機相濃縮至1.5-3總體積。逐滴添加庚烷（7-9體積），並且將混合物冷卻至 0°C - 10°C 並攪拌3 h。將混合物過濾並用庚烷（1.5體積）沖洗。將固體在 $< 30^{\circ}\text{C}$ 下在氮氣下乾燥，得到(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸。

脫甲基化：



材料	CAS #	MW (g/mol)	當量	L/kg或 kg/kg輸入
(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸	78495-63-3	169.95	1.0	-
三溴化硼	10294-33-4	250.52	1.2	1.8 kg/kg
二氯甲烷	74-09-2	84.93	-	4.0 L/kg
二氯甲烷	74-09-2	84.93	-	4.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg

飽和碳酸氫鈉溶液			根據需要	
二氯甲烷	74-09-2	84.93	-	5.0 L/kg
濃鹽酸			根據需要	
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg
乙醇				
水				
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg
水	7732-18-5	18.02	-	3.0 L/kg

注釋：所有L/kg和kg/kg量係相對於(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸輸入

【0160】 向反應器中充入二氯甲烷（溶劑，4.0 L/kg）和酸， BBr_3 （1.2當量），並且冷卻至 -20°C 。向該溶液中，將(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸（1.0當量）在二氯甲烷（4.0 L/kg）中的懸浮液添加至 BBr_3/DCM 混合物中，同時保持溫度為 -15°C 至 -25°C 。允許反應進行大約2小時，同時藉由HPLC進行監測[$\leq 1\%$ (2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸]，之後反向淬滅至水（3.0 L/kg）中。然後將沈澱的固體藉由過濾分離，並且用水（3.0 L/kg）在濾器上漿化，之後脫液。藉由添加碳酸氫鈉將濾液調節至pH 4-6。分離底部有機相，並且將所得水層用二氯甲烷（溶劑，5.0體積）洗滌並藉由添加濃鹽酸調節至pH = 1。藉由過濾分離所得固體，用水（2 x 5.0 L/kg）洗滌濾餅。

藉由重漿化進行純化（需要的）

【0161】 將合併的粗固體充入反應器中，並且在 20°C 下用5% EtOH/水（5.0 L/kg）漿化 > 1 h。然後將純化的產物藉由過濾分離，並且用水（2 x 3 L/kg）沖洗，之後在濾器上在 < 30°C 下用氮氣/真空乾燥，得到2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷-2,4,6-三基)三(3-氟苯酚)（環硼氧烷，化合物6A）。

【0162】 前述內容僅是本發明之說明，並不旨在將本發明限制為所揭露的用途。對於熟悉該項技術者來說係常規的變化和改變旨在落入由所附請求項限

定的本發明之範圍和性質內。所有提及的參考文獻、專利、申請和出版物均藉由引用以其整體併入本文，就如同在此書寫一樣。

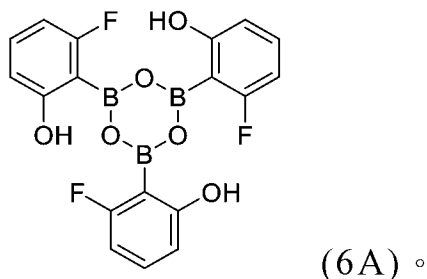
【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【發明申請專利範圍】

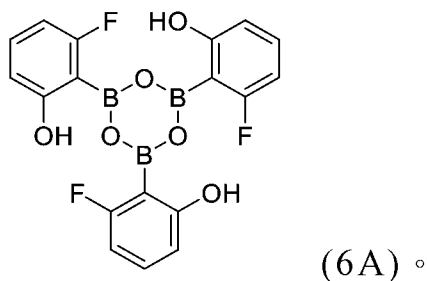
【請求項1】

一種具有式6A的化合物



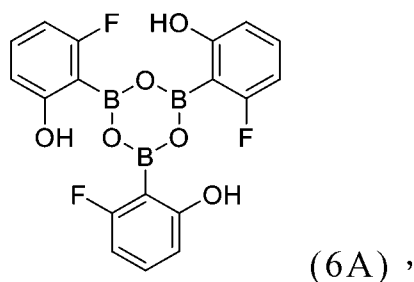
【請求項2】

一種組成物，該組成物包含具有式6A的化合物



【請求項3】

一種製備具有式6A的化合物之方法



包括於溶劑中混合(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸與酸以形成式具有6A的化合物。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中1.0莫耳當量之(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸與1.2莫耳當量之酸混合。

【請求項5】

如請求項3或4之方法，包括於混合(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸與酸之前於溶劑中製備該酸之第一混合物。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該第一混合物冷卻至-20°C。

【請求項7】

如請求項3或4之方法，包括於混合(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸與酸之前於溶劑中製備(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸之第二混合物。

【請求項8】

如請求項7之方法，包括將第二混合物添加至第一混合物，同時保持溶劑溫度為-15°C與-25°C之間。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸與酸保持於合併的第一及第二混合物約2小時。

【請求項10】

如請求項3或4之方法，其中該酸係三溴化硼。

【請求項11】

如請求項3或4之方法，其中該溶劑包括二氯甲烷。

【請求項12】

如請求項3或4之方法，其中該方法進一步包含製備(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸之方法，包括

- (a) 於溶劑中混合第一鹼、二級胺鹼及催化劑以製備第一混合物之第一步驟；
- (b) 將3-氟苯甲醚混合至第一混合物以製備第二混合物之第二步驟；及
- (c) 將試劑混合至第二混合物以製備(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸之第三步

驟。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該第一鹼係正丁基鋰。

【請求項14】

如請求項12之方法，其中混合1.5莫耳當量之該第一鹼。

【請求項15】

如請求項12之方法，其中該二級胺鹼係二異丙胺。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中混合1.4莫耳當量之二級胺鹼。

【請求項17】

如請求項12之方法，其中該催化劑係三乙胺鹽酸鹽。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中混合0.01莫耳當量之該催化劑。

【請求項19】

如請求項12之方法，其中該試劑係硼酸三乙酯。

【請求項20】

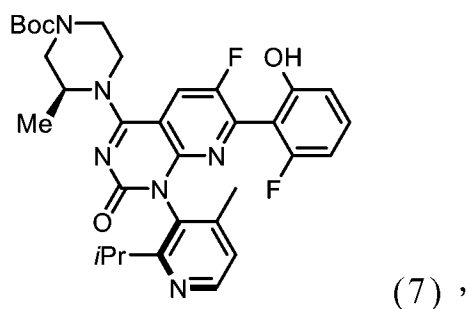
如請求項19之方法，其中混合2.0莫耳當量之該試劑。

【請求項21】

如請求項12之方法，其中該第一、第二及第三步驟於-70°C下執行。

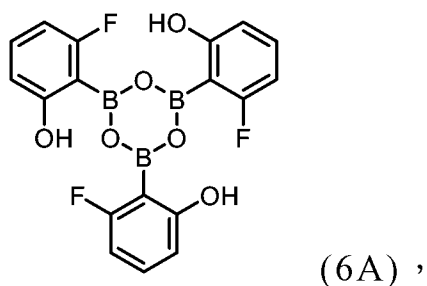
【請求項22】

一種製備具有式7的化合物之方法，

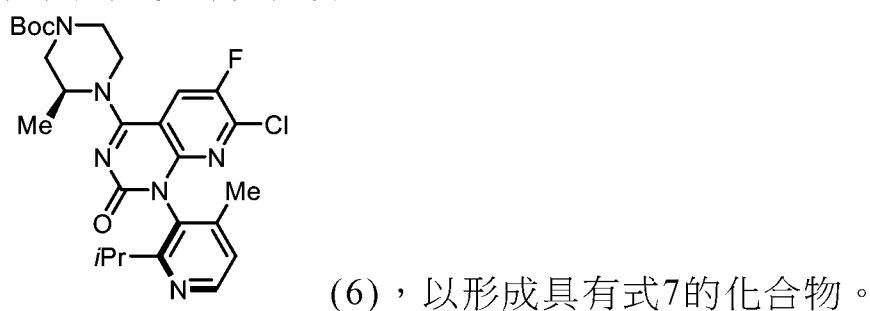


包括在雙三苯基磷二氯化鈦($\text{Pd}(\text{dpePhos})\text{Cl}_2$)及乙酸鉀的存在下，

混合具有式6A的化合物



與具有式6的化合物



【請求項23】

如請求項22之方法，其中1.0莫耳當量之具有式6的化合物與0.5莫耳當量之具有式6A的化合物混合。

【請求項24】

如請求項22或23之方法，其中1.0莫耳當量之具有式7的化合物與0.003莫耳當量之 $\text{Pd}(\text{dpePhos})\text{Cl}_2$ 混合。

【請求項25】

如請求項22或23之方法，其中1.0莫耳當量之具有式7的化合物與2.0莫耳當量之乙酸鉀混合。

