



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111166751 A

(43)申请公布日 2020.05.19

(21)申请号 202010012793.4

(22)申请日 2014.04.16

(30)优先权数据

61/813,064 2013.04.17 US

61/911,201 2013.12.03 US

(62)分案原申请数据

201480034610.1 2014.04.16

(71)申请人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 阿尼尔·门诺

达尔尚·K·帕瑞克

多拉·维斯基

马修·迈克尔·克雷莱茵

内森·波尔森 托马斯·李 李英

珍·徐 梁晓章

威廉·威-华·莱昂

本杰明·科恩

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书60页 附图39页

(54)发明名称

化合物的药物制剂、程序、固体形式和使用方法

(57)摘要

本文提供与1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮有关的制剂、方法、固体形式和使用方法。

1. 药物组合物,其由以下组成:7.5-12.5%重量的1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和44.51-74.19%重量的甘露糖醇、18.75-31.25%重量的微晶纤维素、2.25-3.75%重量的羟基乙酸淀粉钠、0.75-1.25%重量的二氧化硅、0.375-0.625%重量的硬脂酸、0.375-0.625%重量的乙二胺四乙酸二钠盐和0.488-0.813%%重量的硬脂酸镁,

其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮是固体形式,其具有包含如下位置的峰的X射线粉末衍射图案:

9.8、12.0、15.9、17.9和 $25.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ;

4.9、7.5、8.6、10.4和 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ;

7.4、9.3、11.7、19.9和 $23.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ;

11.0、19.6、20.2、21.9和 $23.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ;或

7.0、9.3、10.5、15.3和 $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

2. 权利要求1的药物组合物,其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的量为10%重量,甘露糖醇的量为59.35%重量,羟基乙酸淀粉钠的量为3%重量和硬脂酸镁的量为0.65%重量。

3. 权利要求1的药物组合物,其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的量为10%重量。

4. 权利要求1的药物组合物,其中微晶纤维素的量为25%重量。

5. 权利要求1的药物组合物,其中羟基乙酸淀粉钠的量为3%重量。

6. 权利要求1的药物组合物,其中乙二胺四乙酸二钠盐的量为0.5%重量。

7. 权利要求1的药物组合物,其中1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的量为10%重量,微晶纤维素的量为25%重量,羟基乙酸淀粉钠的量为3%重量,乙二胺四乙酸二钠盐的量为0.5%重量和硬脂酸镁的量为0.65%重量。

## 化合物的药物制剂、程序、固体形式和使用方法

[0001] 本申请是申请日为2014年04月16日、申请号为201480034610.1、名称为“有关1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的药物制剂、程序、固体形式和使用方法”的发明申请的分案。

[0002] 本申请要求2013年4月17日提交的美国临时申请号61/813,064和2013年12月3日提交的美国临时申请号61/911,201的权益,其完整内容通过引用结合到本文中。

### 1. 发明领域

[0003] 本文提供使用有关1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮的制剂、程序、固体形式和方法。

### 2. 发明背景

[0005] 已知蛋白质磷酸化异常与疾病的原因或结果之间的联系超过20年。因此,蛋白质激酶已成为非常重要的一类药物靶。参见Cohen, Nat. Rev. Drug Discov. 1(4):309-15 (2002)。不同的蛋白质激酶抑制剂已在临床上用于治疗各种疾病,例如癌症和慢性炎症性疾病,包括糖尿病和中风。参见Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001)。

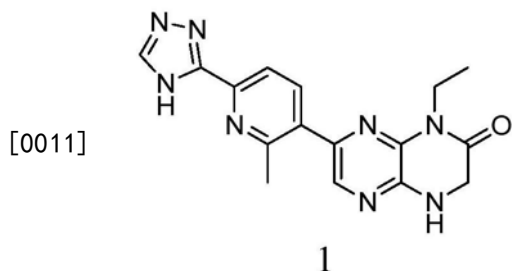
[0006] 蛋白质激酶途径的错综复杂和不同蛋白质激酶与激酶途径之中和之间的关系和相互作用的复杂性的阐述强调开发能够作为对多种激酶或多种激酶途径具有有益活性的蛋白质激酶调节剂、调节剂或抑制剂起作用的药剂的重要性。因此,仍然需要新的激酶调节剂。

[0007] 命名为mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶)的蛋白质,亦称FRAP、RAFTI或RAPT1,是一种2549个氨基酸的Ser/Thr蛋白质激酶,已表明其是调节细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt途径中最关键的蛋白质之一。Georgakis和Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)。mTOR存在于两种复合物mTORC1和mTORC2内。mTORC1对雷帕霉素类似物(例如坦罗莫司或依维莫司)敏感,而mTORC2大多对雷帕霉素不敏感。在针对癌症治疗的临床试验中,已对或正在对若干种mTOR抑制剂进行评价。坦罗莫司于2007年获准用于肾细胞癌,依维莫司于2009年获准用于肾细胞癌患者,其已发展成血管内皮生长因子受体抑制剂。另外,西罗莫司于1999年获准用于预防肾移植排斥。这些mTORC1化合物引人关注但有限的临床成就表明mTOR抑制剂在癌症和移植排斥治疗中的有用性,且具有mTORC1和mTORC2抑制活性两者的化合物的潜力提高。

[0008] 本申请第2部分中的任何参考文献的引用或标识不得解释为承认所述参考文献是本申请的先有技术。

### 3. 发明概述

[0010] 本文提供制备以下化合物1及其药学上可接受的盐、同位素体(isotopologue)、代谢物和立体异构体的方法:



[0012] 所述化合物命名为1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其互变异构体,例如1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0013] 本文还提供化合物1或其药学上可接受的盐的固体形式。

[0014] 本文还提供化合物1及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、代谢物和立体异构体的制剂。

[0015] 在某些实施方案中,化合物1及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、代谢物、固体形式和立体异构体可用于治疗或预防癌症和通过抑制激酶途径(例如mTOR/PI3K/Akt途径)可治疗或可预防的病况。

[0016] 参照旨在说明非限制性实施方案的详细描述和实施例,可更全面的了解本实施方案。

#### [0017] 4.附图简述

[0018] 图1表示化合物1各型的X射线粉末衍射图堆叠图(Stack Plot)。

[0019] 图2表示化合物1的A型的X射线粉末衍射图。

[0020] 图3表示化合物1的A型的热解重量分析温谱图。

[0021] 图4表示化合物1的A型的示差扫描量热温谱图。

[0022] 图5表示化合物1的A型的动态蒸气吸附图(dynamic vapor sorption plot)。

[0023] 图6表示在2000psi下压缩1分钟后化合物1的A型的X射线粉末衍射图。

[0024] 图7表示化合物1的B型的X射线粉末衍射图。

[0025] 图8表示化合物1的B型的热解重量分析温谱图。

[0026] 图9表示化合物1的B型的示差扫描量热温谱图。

[0027] 图10表示化合物1的B型的<sup>1</sup>H NMR波谱。

[0028] 图11表示化合物1的B型的动态蒸气吸附图。

[0029] 图12表示化合物1的C型的X射线粉末衍射图。

[0030] 图13表示化合物1的C型的热解重量分析温谱图。

[0031] 图14表示化合物1的C型的示差扫描量热温谱图。

[0032] 图15表示化合物1的C型<sup>1</sup>H NMR波谱。

[0033] 图16表示化合物1的C型的动态蒸气吸附图。

[0034] 图17表示化合物1的D型的X射线粉末衍射图。

[0035] 图18表示化合物1的D型的热解重量分析温谱图。

[0036] 图19表示化合物1的D型的示差扫描量热温谱图。

[0037] 图20表示化合物1的D型的<sup>1</sup>H NMR波谱。

- [0038] 图21表示化合物1的E型的X射线粉末衍射图。
- [0039] 图22表示化合物1的E型的热解重量分析温谱图。
- [0040] 图23表示化合物1的E型的示差扫描量热温谱图。
- [0041] 图24表示化合物1的E型的<sup>1</sup>H NMR波谱。
- [0042] 图25表示化合物1的E型的动态蒸气吸附图。
- [0043] 图26表示化合物1的互变异构体。
- [0044] 图27表示化合物1主要互变异构体的<sup>1</sup>H NMR波谱。
- [0045] 图28表示化合物1次要互变异构体的<sup>1</sup>H NMR波谱。
- [0046] 图29表示化合物1主要互变异构体的<sup>13</sup>C NMR波谱。
- [0047] 图30表示化合物1次要互变异构体的<sup>13</sup>C NMR波谱。
- [0048] 图31表示低强度制剂的溶出平均值。
- [0049] 图32表示高强度制剂的溶出平均值。
- [0050] 图33表示总体生物利用度研究设计。★交叉治疗顺序在4名受试者方块中是随机的。各受试者接受所有3种治疗。

[0051] 5.发明详述

[0052] 5.1定义

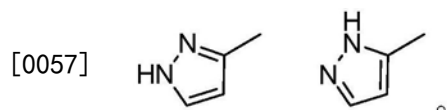
[0053] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和无机碱和有机酸和有机碱)制备的盐。合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸例如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。具体的盐的实例因此包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它是本领域众所周知的,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0054] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“立体异构体”或“立体异构纯的”意指化合物的一种立体异构体,其基本上不含该化合物的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯的化合物可能基本不含化合物的相对的对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物基本不含化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约80%重量的化合物的一种立体异构体和小于约20%重量的化合物的另一种立体异构体、大于约90%重量的化合物的一种立体异构体和小于约10%重量的化合物的另一种立体异构体、大于约95%重量的化合物的一种立体异构体和小于约5%重量的化合物的另一种立体异构体或大于约97%重量的化合物的一种立体异构体和小于约3%重量的化合物的另一种立体异构体。化合物可具有手性中心,并且可作为外消旋体、各个对映异构体或非对映异构体及其混合物出现。所有这类异构体都包括在本文公开的实施方案内,包括其混合物。所述化合物的立体异构纯的形式的用途以及这些形式的混合物的用途都包括在本文

公开的实施方案内。例如,包含等量或不等量的具体化合物的对映异构体的混合物可用于本文公开的方法和组合物。可采用标准技术例如手性柱或手性拆分剂,对这些异构体进行不对称地合成或拆分。参见例如Jacques,J.等,Enantiomers,Racemates and Resolutions (对映异构体、外消旋体和拆分) (Wiley-Interscience,New York,1981);Wilens,S.H.等,Tetrahedron 33:2725 (1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds (碳化合物的立体化学) (McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions (拆分剂和旋光拆分表),第268页(E.L.Eliel编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0055] 还应注意到,化合物可包括E和Z异构体或其混合物及其顺式和反式异构体或混合物。在某些实施方案中,将化合物作为顺式或反式异构体分离。在其它实施方案中,将化合物是顺式和反式异构体的混合物。

[0056] “互变异构体”是指彼此处于平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的浓度将取决于化合物存在的环境,并且可根据例如化合物是固体还是在有机溶液或水性溶液中而不同。例如,在水性溶液中,吡唑可显示下列异构体形式,其称为彼此的互变异构体:



[0058] 如本领域技术人员所容易了解的,各种官能团和其它结构可显示互变异构现象,并且化合物1的所有互变异构体均属于本发明的范围。

[0059] 还应注意到,化合物1可在一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物1可用例如氚( $^3\text{H}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ )等放射性同位素标记,或者可同位素富集例如氘( $^2\text{H}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )或氮-15( $^{15}\text{N}$ )。本文所用的“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”也可以是指含有在至少一个原子上具有该原子的天然同位素组成以外的同位素组成的化合物。术语“同位素组成”是指对于指定原子各个同位素存在的量。放射性标记的和同位素富集的化合物可用作治疗剂,例如癌症和炎症治疗剂、研究试剂,例如结合测定试剂和诊断剂,例如体内成像剂。化合物1的所有同位素变化,不论有无放射性,均欲包括在本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供化合物1的同位素体,例如同位素体为富含氘、碳-13或氮-15的化合物1。

[0060] 术语“固体形式”是指主要不呈液态或气态的实物形式。如本文所用且除非另有说明,否则术语“固体形式”当在本文使用提及化合物1时,是指包含主要不呈液态或气态的化合物1的实物形式。固体形式可以是晶型、非晶形或其混合物。在某些实施方案中,固体形式可以是液晶。在某些实施方案中,术语“包含化合物1的固体形式”包括包含化合物1的晶型、包含化合物1的非晶形及其混合物。在某些实施方案中,化合物1的固体形式是A型、B型、C型、D型或E型。

[0061] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“晶体”当用于描述化合物、物质、变体、材料、组分或制品时,除非另有说明否则意指化合物、物质、变体、材料、组分或制品基本上是晶体,通过X射线衍射测定。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams and Wilkins,Baltimore,MD (2005);The United

States Pharmacopeia,第23版,1843-1844(1995)。

[0062] 术语“晶型”或“晶体形式”是指作为晶体的固体形式。在某些实施方案中,晶型包括盐。在某些实施方案中,物质的晶型可基本上不含非晶形和/或其它晶型。在某些实施方案中,物质的晶型可含有小于约1%、小于约2%、小于约3%、小于约4%、小于约5%、小于约6%、小于约7%、小于约8%、小于约9%、小于约10%、小于约15%、小于约20%、小于约25%、小于约30%、小于约35%、小于约40%、小于约45%或小于约50%重量的一种或多种非晶形和/或其它晶型。在某些实施方案中,物质的晶型可以是物理纯的和/或化学纯的。在某些实施方案中,物质的晶型可为约99%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%或约90%物理纯的和/或化学纯的。

[0063] 术语“非晶形”或“非晶形式”意指所述物质、组分或制品基本上不是晶体,通过X射线衍射测定。具体地说,术语“非晶形式”描述无序的固体形式,即固体形式缺乏长程晶序。在某些实施方案中,物质的非晶形可基本上不含其它非晶形和/或晶型。在某些实施方案中,物质的非晶形可含有以重量计小于约1%、小于约2%、小于约3%、小于约4%、小于约5%、小于约10%、小于约15%、小于约20%、小于约25%、小于约30%、小于约35%、小于约40%、小于约45%或小于约50%重量的一种或多种其它的非晶形和/或晶型。在某些实施方案中,物质的非晶形可以是物理纯的和/或化学纯的。在某些实施方案中,物质的非晶形可为约99%、约98%、约97%、约96%、约95%、约94%、约93%、约92%、约91%或约90%物理纯的和/或化学纯的。

[0064] 本文所用“治疗”意指完全或部分减轻疾病或病症或与疾病或病症有关的症状,或减慢或终止疾病或病症或与疾病或病症有关的症状的进一步发展或恶化。

[0065] 本文所用“预防”意指在有发生疾病或病症风险的患者中防止疾病或病症或与疾病或病症有关的症状的发生、复发或扩散。

[0066] 在一个实施方案中,与化合物1有关的术语“有效量”意指能够完全或部分减轻与病症或疾病有关的症状,或减慢或终止所述症状的进一步发展或恶化的量,或者,在另一个实施方案中,意指能够在有本文公开的疾病或病症(例如癌症)风险的受试者中预防疾病或病症或提供疾病或病症的预防治疗的量。在一个实施方案中,化合物1的有效量是例如在体外或体内抑制细胞中的激酶的量。在一个实施方案中,激酶是mTOR、DNA-PK、PI3K或其组合。在一些实施方案中,与未处理细胞的激酶活性相比,化合物1的有效量抑制细胞中的激酶达10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。例如药物组合物中的化合物1的有效量,可以处于可发挥所需作用的水平;例如,单位剂量为约0.005mg/kg受试者体重-约100mg/kg患者体重用于口服和胃肠外给药两者。正如对本领域技术人员将是显而易见的是,预期本文公开的化合物1的有效量将根据待治疗的适应症而变化,例如,相对于用于治疗患有不同病症(例如癌症或代谢紊乱)或有不同病症风险的患者的化合物1的有效量,用于治疗患有炎性病况或有炎性病况风险的患者的化合物1的有效量可能不同。

[0067] 本文所用术语“患者”和“受试者”包括动物,包括但不限于例如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠等动物,在一个实施方案中为哺乳动物,在另一个实施方案中为人。

[0068] 术语“癌症”是指其特征在于可侵入周围组织并转移到新的身体部位的细胞增殖的各种恶性肿瘤的任一种。良性肿瘤和恶性肿瘤两者按照它们存在于其中的组织类型分

类。例如,纤维瘤是纤维结缔组织的肿瘤,黑素瘤是色素(黑色素)细胞生长异常。起源于例如皮肤、支气管和胃中的上皮组织的恶性肿瘤称为癌。例如存在于乳腺、前列腺和结肠中的上皮腺组织恶性肿瘤称为腺癌。结缔组织(例如肌肉、软骨、淋巴组织和骨)的恶性生长称为肉瘤。淋巴瘤和白血病是产生于白血细胞的恶性肿瘤。在转移过程中,肿瘤细胞迁移到身体的其它部位在远离最初出现的部位产生瘤。骨组织是恶性肿瘤转移的最有利的部位之一,以大约全部癌症病例的30%发生。在恶性肿瘤中,尤其已知肺、乳腺、前列腺等中的癌可能转移到骨中。

[0069] 在瘤、癌症、肿瘤生长或肿瘤细胞生长的情况下,尤其可通过原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减慢、原发性或继发性肿瘤的发生减少、疾病次生效应的严重性减缓或降低、肿瘤生长停滞和肿瘤消退,来评价抑制。在极端情况下,完全抑制在本文称为预防或化学预防。在这种情况下,术语“预防”包括完全防止临床上明显的瘤形成的开始或防止有风险的个体的临床前明显的瘤形成阶段的开始。该定义同样欲包括转化成为恶性细胞的预防或恶变前细胞向恶性细胞发展的停滞或逆转。这包括有发生瘤形成的风险的个体的预防性治疗。

[0070] 在某些实施方案中,可采用下文所述应答和终点定义,通过非霍奇金淋巴瘤(NHL)国际研讨会标准(International Workshop Criteria,IWC)评价淋巴瘤的治疗(参见Cheson BD,Pfistner B,Juweid,ME等,Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007:(25) 579-586):



[0071]

应答	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
CR	所有疾病证据消失	(a) 在 治 疗 前 FDG-avid 或 PET 阳性 ; 如果 PET 阴性, 则 允许任何大小的肿块 (b) 可变的 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上 消退至正常大小	触摸不到 , 结节消 失	重复活检样品 中浸润清除; 如 果通过形态不 确定, 则免疫组 织化学应为阴 性
PR	可检测疾病的 消退和无 新的部位	多达 6 个最大主要肿 块的 SPD 降低 $\geq 50\%$ ; 其它结节的大小无增 加 (a) 在 治 疗 前 FDG-avid 或 PET 阳性 ; 之前受累部位处一 个或多个 PET 阳性 (b) 可变的 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上 消退	结节(对于 最大横径 的单个结 节)的 SPD 降 低 $\geq 50\%$ ; 肝 或脾部位 无增加	如果治疗前阳 性则无关; 应指 定细胞类型
SD	无法实现 CR/PR 或 PD	(a) 在 治 疗 前 FDG-avid 或 PET 阳性 ; 疾病既往部位处 PET 阳性且 CT 或 PET 处无新的部位 (b) 可变的 FDG-avid 或 PET 阴性; CT 上 之前的病灶大小无改 变		

[0072]

应答	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
PD 或疾病复发	任何新的病灶或之前的受累部位从最低点增加 $\geq 50\%$	在任何轴 $\geq 1.5$ cm 的新病灶的出现, 超过一个结节的 SPD 增加 $\geq 50\%$ , 或如果在治疗前 FDG-avid 淋巴瘤或 PET 阳性则病灶 PET 阳性, 则在短轴上 $\geq 1$ cm 的之前已鉴定结节的最长直径增加 $\geq 50\%$	在任何之前病灶的 SPD 中从最低点增加 $\geq 50\%$	新的或复发的受累情况

[0073] 缩略语: CR, 完全缓解; FDG, [ $^{18}\text{F}$ ] 氟脱氧葡萄糖; PET, 正电子发射断层摄影术; CT, 计算机断层摄影术; PR, 部分缓解; SPD, 直径乘积之和; SD, 病情稳定; PD, 病情发展。

[0074]

终点	患者	定义	测量自
<b>原发性</b>			
总体生存	所有	因任何原因所致死亡	进入研究
无进展生存	所有	疾病进展或因任何原因所致死亡	进入研究
<b>继发性</b>			
无事件生存	所有	治疗失败或因任何原因所致死亡	进入研究
疾病进展时间	所有	疾病进展时间或因淋巴瘤死亡	进入研究
无病生存	CR 中	疾病复发时间或因淋巴瘤或治疗的急性毒性死亡	应答记录
应答持续时间	CR 或 PR 中	疾病复发或进展时间	应答记录
淋巴瘤特异性生存	所有	至因淋巴瘤死亡的时间	进入研究
下次治疗时间	所有	至新的治疗的时间	初级治疗终止

[0075] 缩略语: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解。

[0076] 在一个实施方案中, 淋巴瘤的终点是临床益处的证据。临床益处可反映生命质量的改善, 或患者症状、输注需要、频繁感染或其它参数的减轻/减少。至淋巴瘤相关症状重现或进展的时间也可用于该终点。

[0077] 在某些实施方案中, 可使用本文所示, 具体为以下应答和终点定义, 通过 CLL 国际

研讨会指南(International Workshop Guidelines for CLL),对CLL的治疗进行评价(参见Hallek M,Cheson BD,Catovsky D等,Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines(慢性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南:来自慢性淋巴细胞白血病国际研讨会最新国家癌症研究所-工作组1996指南的报告).Blood,2008;(111)12:5446-5456):

参数	CR	PR	PD
<b>A 组</b>			
淋巴结病 <sup>†</sup>	无一>1.5 cm	降低≥50%	增加≥50%
肝肿大	无	降低≥50%	增加≥50%
脾大	无	降低≥50%	增加≥50%
血液淋巴细胞	<4000/μL	从基线降低≥50%	超过基线增加≥50%
骨髓 <sup>‡</sup>	正常细胞,<30%淋巴细胞,无B-淋巴样结节。细胞减少性骨髓界定CRi(5.1.6)。	骨髓浸润物50%降低或B-淋巴样结节	
<b>B 组</b>			
血小板计数	>100 000/μL	>100 000/μL 或超过基线增加≥50%	继 CLL 之后自基线降低≥50%
血红蛋白	>11.0 g/dL	>11 g/dL 或超过基线增加≥50%	继 CLL 之后自基线降低>2 g/dL
嗜中性粒细胞 <sup>‡</sup>	>1500/μL	>1500/μL 或超过基线>50%改善	

[0079] A组标准界定肿瘤负担;B组标准界定造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解):必需满足所有标准,且患者必须无疾病相关的全身症状;PR(部分缓解):必需满足A组的至少两个标准加B组的一个标准;SD是没有病情发展(PD),且无法实现至少PR;PD:必需满足A组或B组的上述标准的至少一个。多个淋巴结乘积之和(在临床试验中通过CT扫描,或在全科医疗中通过身体检查来评价)。对于某些应答类别,这些参数不相关。

[0080] 在某些实施方案中,可使用下文所示应答和终点定义,通过多发性骨髓瘤国际统一应答标准(International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma,IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS等,International uniform response criteria for multiple myeloma(多发性骨髓瘤国际统一应答标准).Leukemia,2006;

(10) 10:1-7), 对多发性骨髓瘤的治疗进行评价:

[0081]	应答亚类	应答标准 <sup>a</sup>
	sCR	CR 如下定义加上 正常 FLC 比率和 通过免疫组织化学或免疫荧光 <sup>c</sup> 在骨髓 <sup>b</sup> 中没有 克隆细胞
	CR	血清和尿液中的阴性免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤消失和 骨髓 <sup>b</sup> 中<5%浆细胞
	VGPR	通过免疫固定但不在电泳上可检出的血清和尿 液 M 蛋白或血清 M 蛋白减少 90%或更高加上尿 液 M 蛋白水平<100mg/24 小时
[0082]	PR	血清 M 蛋白减少≥50%且 24 小时尿液 M 蛋白减 少达≥90%或至<200mg/24 小时 如果测不出血清和尿液 M 蛋白, <sup>d</sup> 则需要受累 和未受累 FLC 水平之间的差异降低≥50%以替 代 M 蛋白标准 如果测不出血清和尿液 M 蛋白, 且也测不出 含血清游离轻链测定(light assay), 则需要浆细 胞减少≥50%以替代 M 蛋白, 条件是基线骨髓浆 细胞百分比≥30% 除了上文列出的标准以外, 如果存在于基线, 则需要软组织浆细胞瘤大小减小≥50%
	SD (不推荐用作应答的 指标; 通过提供疾病进 展时间估值, 病情稳定 性得到最佳描述)	不满足 CR、VGPR、PR 或病情发展的标准

[0083] 缩略语: CR, 完全应答; FLC, 游离轻链; PR, 部分应答; SD, 病情稳定; sCR, 严格的完全应答; VGPR, 极好部分应答; <sup>a</sup>所有应答类别需要在建立任何新的治疗之前的任何时间内进行两次连续评价; 如果进行放射照相研究, 则所有类别还需要无已知进展或新的骨病变的证据。不需要放射照相研究来满足这些应答需要; <sup>b</sup>不需要用重复骨髓活检证实; <sup>c</sup>克隆细胞的存在/不存在基于κ/λ比率。通过免疫组织化学和/或免疫荧光的κ/λ比率异常需要最少 100 个浆细胞用于分析。反映异常克隆存在的异常比率为κ/λ>4:1或<1:2。<sup>d</sup>由下列测量的至少一个界定的可检测疾病: 骨髓浆细胞≥30%; 血清 M 蛋白≥1g/dl (≥10gm/l) [10g/l]; 尿液 M 蛋白≥200mg/24 小时; 血清 FLC 测定法: 受影响的 FLC 水平≥10mg/dl (≥100mg/l); 条件

是血清FLC比率异常。

[0084] 在某些实施方案中,可通过实体瘤应答评价标准(RECIST 1.1),对癌症的治疗进行评价(参见Thereasse P.等,New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors(评价对实体瘤治疗的应答的新指南).J.of the National Cancer Institute;2000;(92) 205-216和Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.等,New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(新实体瘤应答评价标准:RECIST准则修订)(1.1版).European J.Cancer;2009;(45) 228-247)。在有或没有新病灶出现时靶和非靶病灶中肿瘤应答的所有可能组合的总体应答如下:

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总体应答
CR	CR	否	CR
CR	不完全应答/SD	否	PR
PR	无PD	否	PR
SD	无PD	否	SD
PD	任何	是或否	PD
任何	PD	是或否	PD
任何	任何	是	PD

[0086] CR=完全应答;PR=部分应答;SD=病情稳定;和PD=病情发展。

[0087] 就靶病灶评价而言,完全应答(CR)是所有靶病灶消失,部分应答(PR)是靶病灶最长直径之和减少至少30%,以基线最长直径总和为参比,病情发展(PD)是靶病灶最长直径之和减少至少20%,以所记录的最小的最长直径总和为参比,因为治疗开始或一个或多个新病灶的出现和病情稳定(SD)即不充分皱缩以符合部分应答,也不充分增加以符合病情发展,以自治疗开始以来的最小的最长直径总和为参比。

[0088] 就非靶病灶的评价而言,完全应答(CR)是所有非靶病灶消失且肿瘤标志物水平正常化;不完全应答/病情稳定(SD)是一个或多个非靶病灶持续和/或高于正常限度的肿瘤标志物水平维持;病情发展(PD)是一个或多个新病灶出现和/或现有非靶病灶明确发展。

[0089] 下文所述程序、惯例和定义提供用于执行有关高级别神经胶质瘤的应答标准的来自神经肿瘤应答评价(RANO)工作组(Response Assessment for Neuro-Oncology(RANO) Working Group)的推荐的指引(Wen P.,Macdonald,DR.,Reardon,DA.等,Updated response assessment criteria for highgrade gliomas:Response assessment in neuro-oncology working group(高级别神经胶质瘤的最新应答评价标准:神经肿瘤学工作组的应答评价).J Clin Oncol 2010;28:1963-1972)。针对时间点应答(Time Point Responses,TPR)标准对RANO标准的最初修订可包括加入用于限定糖皮质激素剂量变化的操作惯例和去除受试者的临床衰退组分以集中于客观应用辐射学评价。基线MRI扫描定义为在术后休息期结束时,在重新开始化合物治疗之前进行的评价。基线MRI用作评价完全应答(CR)和部分应答(PR)的参比。而在基线或在随后评价时获得的最小SPD(垂直直径乘积之和)将指定为最低点评价,并用作测定进展的参比。对于任何方案限定的MRI扫描前5天,受试者不接受糖皮质激素,或继续稳定剂量的糖皮质激素。稳定剂量定义为在MRI扫描前连续5天相同的日剂量。如果处方糖皮质激素剂量在基线扫描前5天改变,则需要其糖皮质激素

使用满足上述标准的新的基线扫描。可使用下列定义。

[0090] 可测量病灶:可测量病灶是可二维测量的对比增强的病灶。对最大加长肿瘤直径(亦称为最长直径,LD)进行测量。最大垂直直径在同一图像中测量。二维测量的交叉瞄准线应交叉,并可计算这些直径的积。

[0091] 最小直径:T1加权图像,其中截面为具有1mm跳行的5mm。可测量病灶的最小LD设置为5mm X 5mm。可能需要纳入和/或指定较大直径作为靶病灶。在基线后,对于低于5mm的各直径,将以5mm的默认值记录变得小于最低测量要求或变得不再适于二维测量的靶病灶。消失的病灶将记录为0mm X 0mm。

[0092] 多中心病灶:被视为多中心(相对于连续)病灶是其中在两个(或多个)病灶之间有正常的间插脑组织的病灶。对于是增大的分立病灶的多中心病灶,所述方法是分别测量满足纳入标准的各个增大的病灶。如果在两个(或多个)病灶之间没有正常的脑组织,它们将被视为同一病灶。

[0093] 非可测量病灶:不满足上文定义的可检测疾病的标准的所有病灶以及所有未增大和其它确实非可测量病灶都被视为非可测量病灶。非可测量病灶包括小于规定的最小直径(即小于5mm X 5mm)的增强病灶、非增强病灶(例如T1加权对比后(T1-weighted post-contrast)、T2加权或液体衰减反转恢复(FLAIR)成像中所见)、出血或主要的囊性或坏死性病灶和柔脑膜肿瘤。出血病灶常常具有可能误解为增大肿瘤的内在T1加权高强度,出于这个原因,可检查对比前T1加权图像以排除基线或间期亚急性出血。

[0094] 在基线上,病灶可如下分类:靶病灶:可选择多达5个可测量病灶作为靶病灶,其每一个测量至少10mm X 5mm,代表了受试者的疾病;非靶病灶:所有其它病灶,包括所有非可测量病灶(包括质量效应和T2/FLAIR研究结果)和未选为靶病灶的任何可测量病灶。在基线上,按照可测量病灶定义中所述测量靶病灶,并求出所有靶病灶的SPD。记录所有其它病灶的存在情况。在所有治疗后评价时,可保持作为靶病灶和非靶病灶的病灶基线分类,并可以随时间推移始终一致的方法记录和描述病灶(例如以相同顺序记录在源文件和eCRF中)。必须采用与在基线相同的技术(例如,应在相同的MRI扫描仪上或至少用相同的磁极强度对受试者进行成像),评价所有可测量和非可测量病灶持续研究的持续时间,以降低解释变化的难度。在每次评价时,可测量靶病灶,并计算SPD。可对非靶病灶进行定性评价,新病灶(如有的话)应分别记录。在每次评价时,可针对靶病灶、非靶病灶和新病灶确定时间点应答。即使仅评价病灶的亚类,也可确立肿瘤进展。然而,除非观察到进展,否则当评价所有病灶时,可只确定客观状态(病情稳定、PR或CR)。

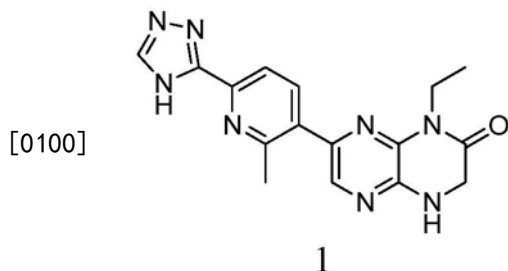
[0095] 在下一预定评价时,应进行CR和PR的总体时间点应答的证实评价,但是如果扫描的间隔<28天,则可能得不到证实。最佳应答,加上证实需要,可从时间点系列中推导。

[0096] 在某些实施方案中,可在用TOR激酶抑制剂治疗之前、之时和/或之后,通过抑制循环血液和/或肿瘤细胞和/或皮肤活检样品或肿瘤活检样品/抽吸物中S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化,来评价癌症的治疗。例如,评价B细胞、T细胞和/或单核细胞中S6RP、4E-BP1、AKT和/或DNA-PK的磷酸化的抑制。在其它实施方案中,可通过皮肤样品和/或肿瘤活检样品/抽吸物中DNA依赖性蛋白质激酶(DNA-PK)活性的抑制,例如通过评价在TOR激酶抑制剂治疗之前、之时和/或之后作为DNA损伤途径生物标志物的pDNA-PK S2056的量,对癌症的治疗进行评价。在一个实施方案中,用紫外光照射皮肤样品。

[0097] 在极端情况下,完全抑制在本文被称为预防或化学预防。在这种情况下,术语“预防”包括完全防止临床上明显的癌症的开始或防止癌症的临床前明显阶段的开始。该定义还欲包括防止转化成恶性细胞或制止或逆转恶变前细胞向恶性细胞进展。这包括有发生癌症风险的个体的预防性治疗。

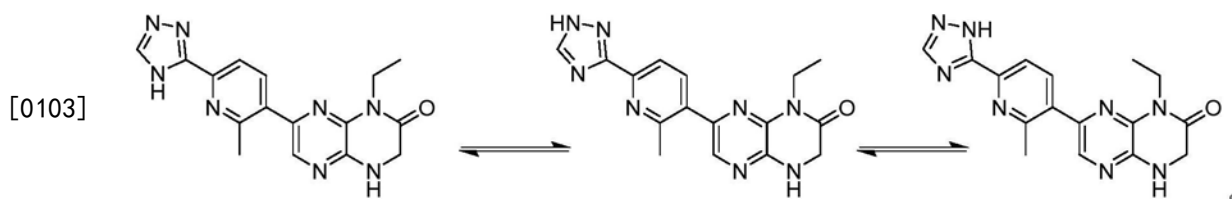
[0098] 5.2化合物1

[0099] 本文提供有关化合物1及其药学上可接受的盐、同位素体、代谢物和立体异构体的工艺方法、制剂、固体形式和使用方法:



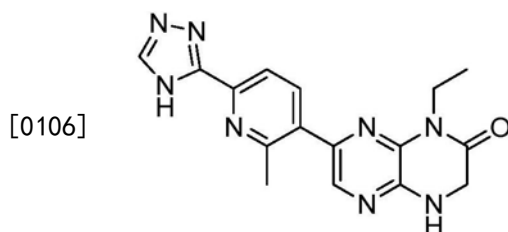
[0101] 其具有名称1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或其互变异构体,例如1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0102] 化合物1的互变异构体包括:



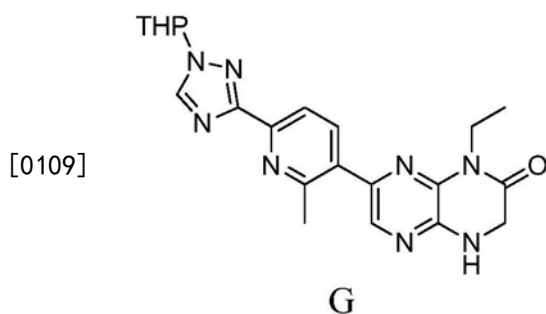
[0104] 5.3用于制备化合物1的方法

[0105] 本文提供制备化合物1的方法



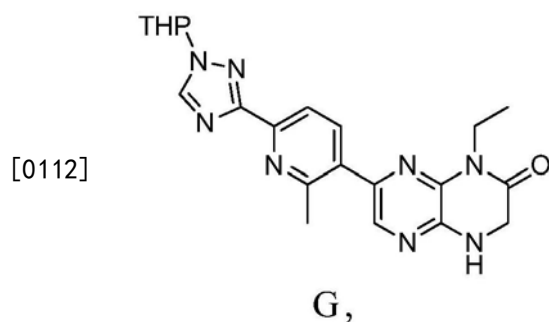
[0107] 化合物 1,

[0108] 所述方法包括使式G化合物

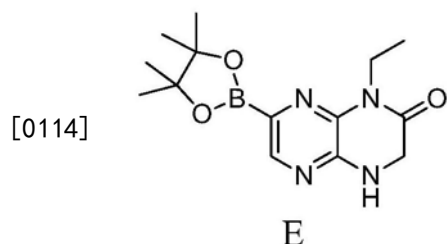


[0110] 任选在溶剂中与酸反应,接着用碱中和。在某些实施方案中,溶剂包括1-丙醇、甲醇、乙醇或异丙醇的一种或多种。在一个具体的实施方案中,酸为含水HCl、乙酸或三氟乙酸。在某些实施方案中,碱为含水KHC0<sub>3</sub>或含水NH<sub>4</sub>OH。在一个实施方案中,溶剂还包括丁基化羟基甲苯。在某些实施方案中,所述方法包括:(a)将受保护的化合物G溶于乙醇、水和HCl的混合物中;(b)用NH<sub>4</sub>OH中和;(c)将混合物过滤;(d)收集固体;(e)将脱保护的化合物溶于乙醇、水和HCl的混合物中;(f)将溶液用活性碳处理;(g)经过滤除去活性碳;(h)用NH<sub>4</sub>OH中和;和(i)将混合物过滤。

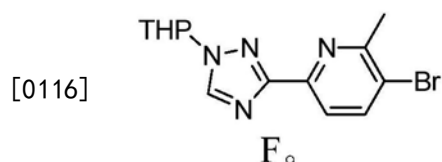
[0111] 在某些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式G化合物



[0113] 所述方法包括在钯催化剂、溶剂和碱存在下,使式E化合物

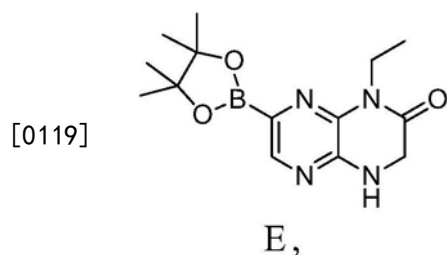


[0115] 与式F化合物接触,



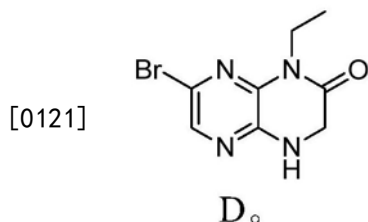
[0117] 在某些实施方案中,钯催化剂是PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在某些实施方案中,溶剂是四氢呋喃和水的混合物。在某些实施方案中,碱是K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或KHC0<sub>3</sub>。在某些实施方案中,所述方法另外包括使用活性碳除去杂质。在某些实施方案中,所述方法包括:(a)在四氢呋喃和水中使KHC0<sub>3</sub>、PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和化合物E和F接触;(b)将溶液用活性碳处理;(c)经过滤除去活性碳;(d)浓缩滤液至起始体积的约70%;(e)使滤液冷却;(f)使滤液与水接触;(g)加入晶体G晶种;和(h)将混合物过滤。

[0118] 在某些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式E化合物





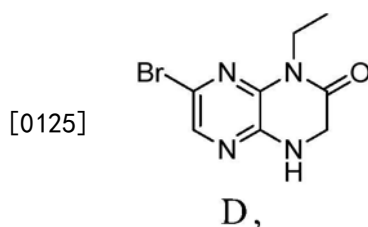
[0120] 所述方法包括在碱存在下在溶剂中,使式D化合物与硼源和钯催化剂接触



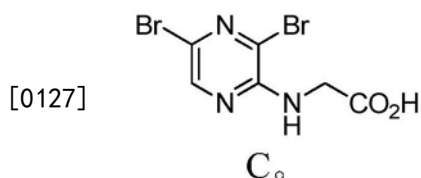
[0122] 在一个实施方案中,硼源是二硼酸二频哪醇酯。在一个实施方案中,钯催化剂是PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在一个实施方案中,碱是KOAc。在一个实施方案中,溶剂是四氢呋喃。在某些实施方案中,所述方法另外包括使用活性炭除去杂质。在某些实施方案中,所述方法包括:  
(a) 在四氢呋喃中使化合物D与二硼酸二频哪醇酯、PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和乙酸钾接触;(b) 将混合物过滤;(c) 将温热的化合物E的四氢呋喃溶液用活性炭处理;(d) 经过滤除去活性炭;(e) 浓缩滤液至起始体积的约20%;(f) 使滤液冷却;(g) 将滤液与庚烷接触;和

[0123] (h) 将混合物过滤。

[0124] 在某些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式D化合物

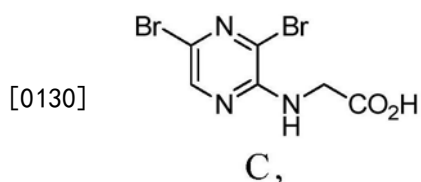


[0126] 所述方法包括任选在碱存在下任选在溶剂中,使式C化合物与EtNH<sub>2</sub>接触,接着酸化

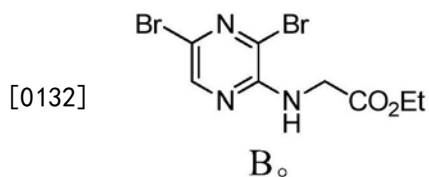


[0128] 在某些实施方案中,碱是EtNH<sub>2</sub>或Hunig碱。在某些实施方案中,溶剂是水。在某些实施方案中,酸化通过加入含水H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>进行。在某些实施方案中,所述方法包括:(a) 在水中使化合物C与过量的乙胺接触;(b) 将溶液用磷酸处理;和(c) 将混合物过滤。

[0129] 在某些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式C化合物



[0131] 所述方法包括任选在溶剂中使式B化合物与碱接触,接着用酸中和



[0133] 在某些实施方案中,碱是NaOH。在某些实施方案中,溶剂是四氢呋喃。在某些实施

方案中,中和通过加入含水 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 进行。在某些实施方案中,所述方法包括:(a)在四氢呋喃和水中使化合物B与 $\text{NaOH}$ 接触;(b)将溶液用磷酸和庚烷处理;(c)将有机层浓缩;(d)加入庚烷蒸馏;(e)将晶体化合物C晶种加入溶液中;(f)加入庚烷蒸馏;(g)使浆液冷却;和(h)将混合物过滤。

[0134] 在一个实施方案中,本文提供使化合物1重结晶的方法,所述方法包括以下步骤:

[0135] (a)在升高的温度(例如约 $45^\circ\text{C}$ )下将化合物1溶于乙醇、水和 $\text{HCl}$ 的混合物中;

[0136] (b)在升高的温度(例如约 $45^\circ\text{C}$ )下,将混合物用 $\text{NH}_4\text{OH}$ 中和;和

[0137] (c)将混合物在例如室温下过滤。

[0138] 在一些实施方案中,所述方法另外包括在升高的温度(例如约 $45^\circ\text{C}$ )下将化合物1溶液用活性炭处理,在中和之前除去活性炭。在一些实施方案中,所述方法另外包括在升高的温度(例如 $60^\circ\text{C}$ )下将化合物1溶液用金属清除剂处理,除去金属清除剂后,用活性炭处理。

[0139] 在一个实施方案中,本文提供使化合物1重结晶的方法,所述方法包括以下步骤:

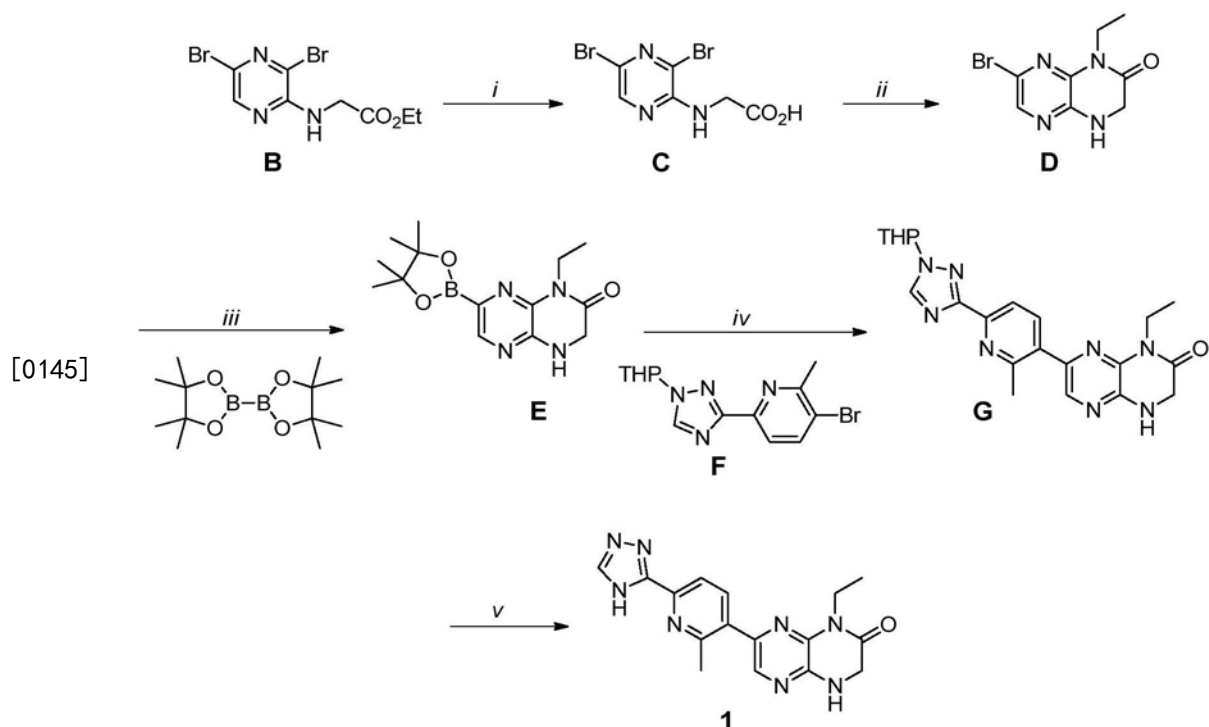
[0140] (a)将化合物1溶于1-丙醇、水和 $\text{HCl}$ 的混合物中;

[0141] (b)在升高的温度(例如约 $45^\circ\text{C}$ -约 $60^\circ\text{C}$ )下,将混合物用含水碱(例如 $\text{NH}_4\text{OH}$ 或 $\text{KHCO}_3$ )中和;和

[0142] (c)将混合物在例如室温下过滤。

[0143] 在一些实施方案中,所述方法另外包括将化合物1溶液在升高的温度(例如约 $45^\circ\text{C}$ )下,用活性炭处理,在中和之前除去活性炭。在一些实施方案中,所述方法另外包括在升高的温度(例如 $60^\circ\text{C}$ )下将化合物1溶液用金属清除剂处理,除去金属清除剂后,用活性炭处理。

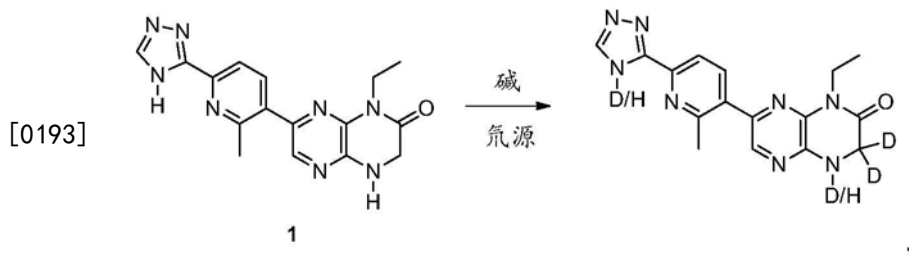
[0144] 在某些实施方案中,本文提供可用于制备化合物1的合成步骤i-v,包括其组合,:



[0146] 其中步骤i)包括:

- [0147] (a) 在四氢呋喃中使化合物B与含水NaOH接触;
- [0148] (b) 将溶液用磷酸和庚烷处理;
- [0149] (c) 将有机层浓缩;
- [0150] (d) 加入庚烷蒸馏;
- [0151] (e) 将晶体化合物C晶种加入溶液中;
- [0152] (f) 加入庚烷蒸馏;
- [0153] (g) 使浆液冷却;和
- [0154] (h) 将混合物过滤;
- [0155] 步骤ii) 包括:
- [0156] (a) 在水中使化合物C与过量的乙胺接触;
- [0157] (b) 将溶液用磷酸处理;和
- [0158] (c) 将混合物过滤;
- [0159] 步骤iii) 包括:
- [0160] (a) 在四氢呋喃中使化合物D与二硼酸二频哪醇酯、PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和乙酸钾接触;
- [0161] (b) 将混合物过滤;
- [0162] (c) 将温热的化合物E的四氢呋喃溶液用活性碳处理;
- [0163] (d) 经过滤除去活性碳;
- [0164] (e) 将滤液浓缩;
- [0165] (f) 使滤液冷却;
- [0166] (g) 将晶体化合物E晶种加入溶液中;
- [0167] (h) 使滤液与庚烷接触;和
- [0168] (i) 将混合物过滤;
- [0169] 步骤iv) 包括:
- [0170] (a) 在四氢呋喃和水中,使KHCO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>、PdAmphos<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和化合物E和F接触;
- [0171] (b) 将溶液用活性碳处理;
- [0172] (c) 经过滤除去活性碳;
- [0173] (d) 将滤液浓缩;
- [0174] (e) 使滤液冷却;
- [0175] (f) 使滤液与水接触;
- [0176] (g) 将晶体化合物G晶种加入滤液中;和
- [0177] (h) 将混合物过滤;
- [0178] 步骤v) 包括:
- [0179] (a) 在升高的温度(例如约45℃)下,将受保护的化合物G溶于乙醇、水和HCl的混合物中;
- [0180] (b) 用NH<sub>4</sub>OH中和;
- [0181] (c) 将混合物过滤;
- [0182] (d) 收集固体;
- [0183] (e) 在升高的温度(例如约45℃)下,将脱保护的化合物溶于乙醇、水和HCl的混合物中;

- [0184] (f) 将溶液用活性炭处理；  
 [0185] (g) 经过滤除去活性炭；  
 [0186] (h) 在升高的温度(例如约45℃)下用NH<sub>4</sub>OH中和；  
 [0187] (g) 将晶体化合物1晶种加入溶液中；  
 [0188] (h) 用NH<sub>4</sub>OH中和；  
 [0189] (i) 使滤液冷却，和  
 [0190] (i) 将混合物过滤。  
 [0191] 可通过本文提供的工作实施例进行说明用于制备化合物1的方法。  
 [0192] 在一个实施方案中，如下制备化合物1的某些同位素体：



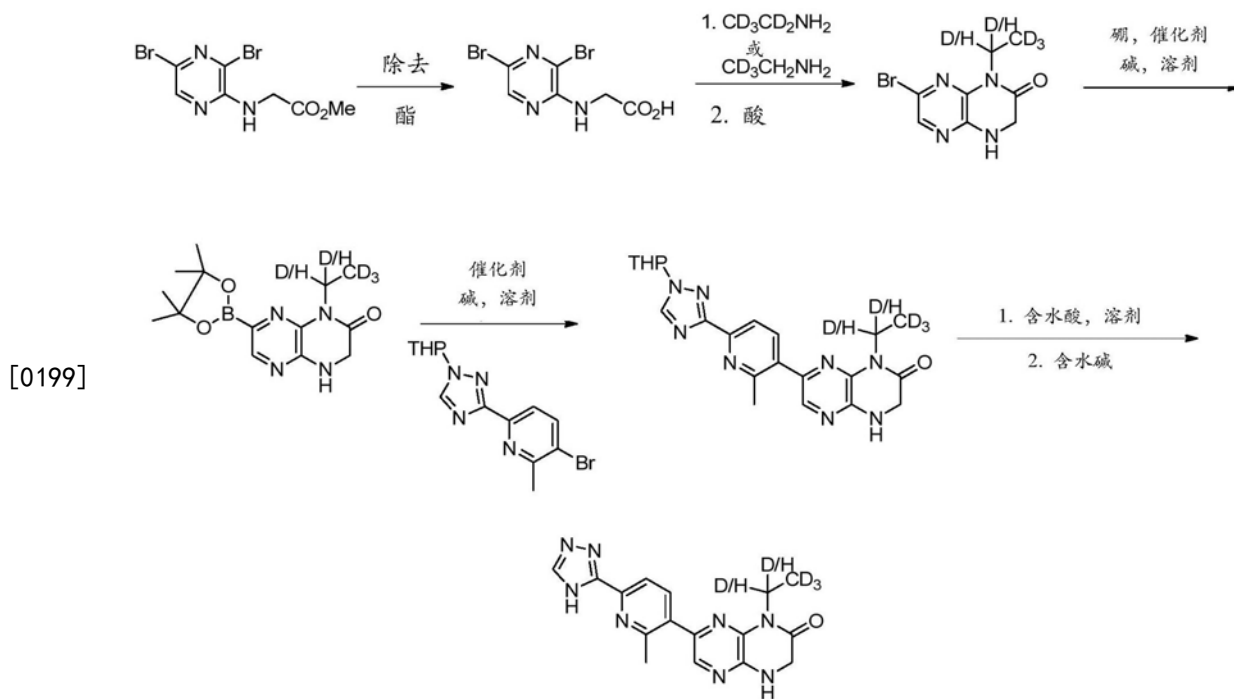
[0194] 其中“D/H”表示胺或三唑氮各自可独立地被氘交换，且其中按照本领域技术人员所知，选择碱和氘源进行同位素富集。

[0195] 在某些实施方案中，促进化合物1向同位素体转化(即使化合物1与碱和可交换氘源接触)所用的碱为C<sub>1-14</sub>醇钠、C<sub>1-14</sub>醇钾、氢化钠、氢化钾、氢化钙、碳酸铯、六甲基二甲硅烷基氨基锂(LiHMDS)、二异丙基氨基锂(LDA)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基-胍(Barton碱)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂双环(2.2.2)辛烷(DABCO)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA或Hünig碱)、吡啶、2,6-二叔丁基-吡啶、2,6-卢剔啶、四甲基哌啶锂(LiTMP或harpoon碱)、7-甲基-1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1,2,2,6,6-五甲基哌啶(PMP)、2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)、三丁胺、2,4,6-三叔丁基吡啶、三(三甲基甲硅烷基)胺、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、叔丁醇钠、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)正膦或2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂膦(diazaphosphorine)。在一些实施方案中，碱是叔丁醇钾。

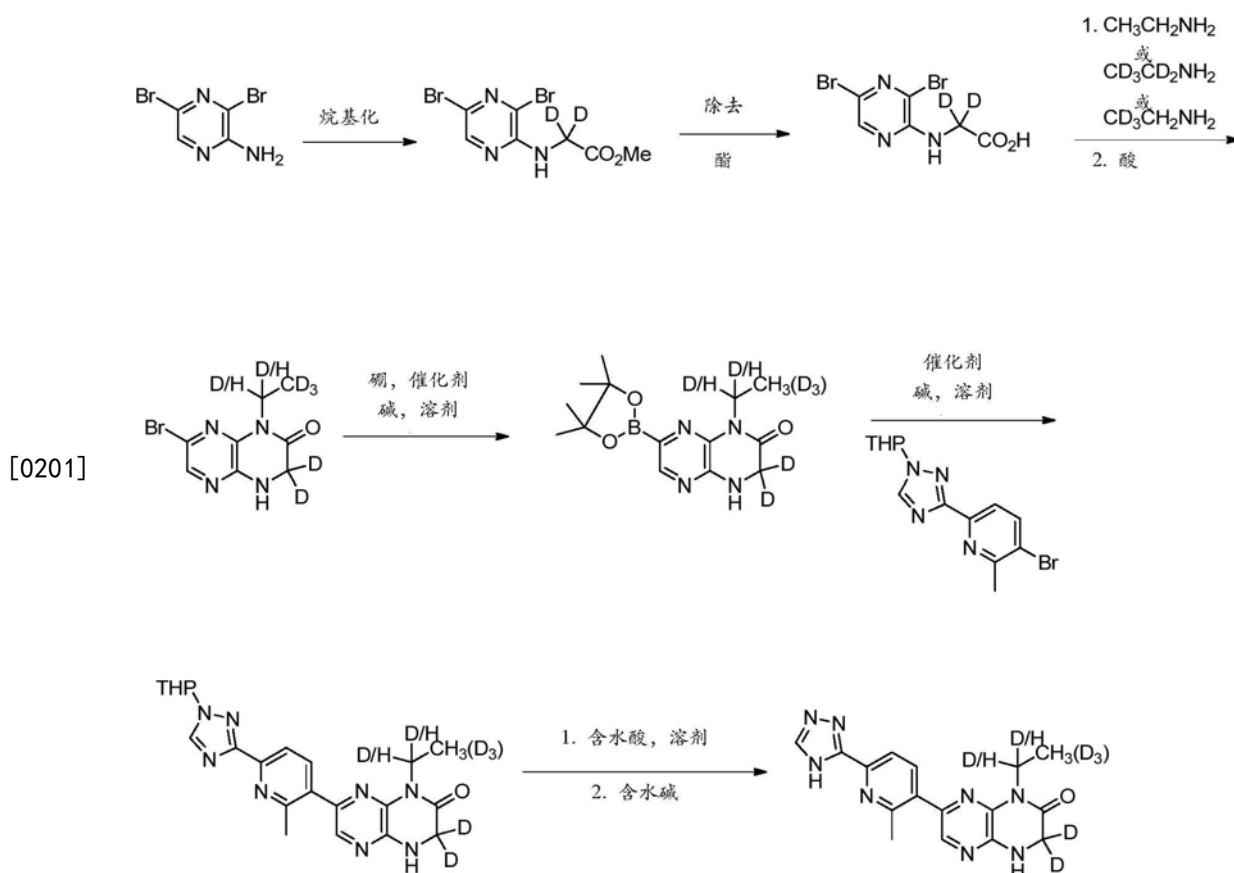
[0196] 在某些实施方案中，促进从化合物1向同位素体转化所用的氘源(即使化合物1与碱和可交换氘源接触)选自D<sub>2</sub>O、C<sub>1-14</sub>烷基-OD、C<sub>1-14</sub>烷基-COOD、芳基-OD、杂芳基-OD、芳基-SO<sub>3</sub>D、氯化氘、溴化氘、碘化氘、硫酸-D<sub>2</sub>和硝酸-D<sub>1</sub>。在一些实施方案中，氘源是一氘化叔丁醇(t-BuOD)。

[0197] 在一些实施方案中，促进从化合物1向同位素体转化所用的碱是叔丁醇钾，氘源是一氘化叔丁醇(t-BuOD)。

[0198] 在一个实施方案中，采用有关制备化合物1中所阐述的条件，按照下列合成途径，制备化合物1的某些同位素体：



[0200] 在一个实施方案中,按照下列合成途径,采用有关制备化合物1中所阐述的条件,制备化合物1的某些同位素体:



[0202] 5.4化合物1的固体形式

[0203] 在某些实施方案中,本文提供化合物1的固体形式或其药学上可接受的盐。在某些

实施方案中,固体形式是晶体。在某些实施方案中,固体形式是单一组分固体形式。在某些实施方案中,固体形式是无水的。

[0204] 虽然不期望受任何特殊理论的束缚,但是某些固体形式的特征在于适于药物和治疗剂型的物理性质,例如稳定性、溶解度和溶出率。而且,虽然不希望受任何特殊理论的束缚,但是某些固体形式的特征在于影响特殊过程(例如收率、过滤、洗涤、干燥、研磨、混合、压片、流动性、溶解、制剂和冻干)同时使某些固体形式适于制备固体剂型的物理性质(例如密度、压缩性、硬度、形态、裂解、粘性、溶解度、吸水、电性质、热性能、固态反应性、物理稳定性和化学稳定性)。可采用本文所述和本领域已知的特殊分析化学技术,包括固态分析技术(例如X射线衍射、显微术、光谱术和热分析),来测定这类性质。

[0205] 可采用本领域技术人员已知的多种方法,包括但不限于单晶X射线衍射、X射线粉末衍射(XRPD)、显微术(例如扫描电子显微术(SEM))、热分析(例如示差扫描量热法(DSC)、热解重量分析(TGA)和高温载台显微术)和光谱法(例如红外线、拉曼和固态核磁共振),来表征本文提供的固体形式(例如化合物1的A型、B型、C型、D型和E型)。可通过常规方法,例如激光散射技术,测定本文提供的固体形式的粒径和粒径分布。

[0206] 可通过标准分析方法,例如薄层分析法(TLC)、凝胶电泳、气相色谱法、高效液相色谱法(HPLC)和质谱法(MS),测定本文提供的固体形式的纯度。

[0207] 应了解,X射线粉末衍射图案的峰的数值从一个机器与另一个之间或从一个样品到另一个样品可略微不同,因此所引用的值不得解释是绝对的,但有容许偏差,例如 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (参见美国药典,第2228页(2003))。不同的化合物1的固体形式的X射线粉末衍射图案堆叠图见图1。

[0208] 在一个实施方案中,本文提供化合物1的A型。在一个实施方案中,化合物1的A型是无水的。在另一个实施方案中,化合物1的A型是不吸湿的。在另一个实施方案中,化合物1的A型是晶体。在一个实施方案中,化合物1的A型具有基本上如图2所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物1的A型在以下 $2\theta$ 角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰:约8.0、9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、18.3、19.5、21.6、21.9、22.3、24.0、25.2、26.4、26.5、27.1、28.0、29.4、30.1、31.3、32.1、36.4、38.6或39.4度。在一个具体的实施方案中,化合物1的A型在以下 $2\theta$ 角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰:约9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、21.9、25.2或27.1度。在另一个实施方案中,化合物1的A型在以下 $2\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰:约9.8、12.0、17.9或25.2度。在另一个实施方案中,化合物1的A型具有表2给出的1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰。

[0209] 在另一个实施方案中,化合物1的A型具有基本上如图3所示的热解重量分析温谱图。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的A型显示在约25°C与约100°C之间小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%、小于约0.2%、小于约0.1%、小于约0.05%或小于约0.01%,例如约0.009%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的A型显示在约25°C与约100°C之间小于约0.1%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的A型显示在约25°C与约100°C之间约0.01%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的A型显示在约260°C下无重量损失直到降解。在某些实施方案中,化合物1的A型是无水的。在某些实施方案中,化合物1的A型是非溶剂化的。

[0210] 在又一个实施方案中,化合物1的A型具有基本上如图4所示的示差扫描量热法(DSC)温谱图。在某些实施方案中,化合物1的A型在DSC温谱图中具有约270℃的峰值温度的吸热。在某些实施方案中,化合物1的A型在DSC温谱图中具有约268℃的起始温度的吸热。在某些实施方案中,化合物1的A型在DSC温谱图中具有约270℃的峰值温度和约268℃的起始温度的吸热。在一个实施方案中,化合物1的A型具有约268-270℃的熔解温度。在某些实施方案中,化合物1的A型具有约270℃的熔解温度。

[0211] 在又一个实施方案中,化合物1的A型具有基本上如图5所示的动态蒸气吸附(DVS)图。在又一个实施方案中,化合物1的A型是不吸湿的,例如,显示当经历从约0%到约80%相对湿度(RH)的湿度增加时小于约0.35%w/w的质量增加。在另一个实施方案中,化合物的A型显示当经历从约80%到约90%相对湿度的湿度增加时约0.08%w/w的质量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约95%相对湿度的湿度增加时,化合物1的A型显示不大于约2%w/w、不大于约1%w/w、不大于约0.6%w/w、不大于约0.5%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约95%相对湿度的湿度增加时,化合物1的A型显示约0.5%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约50%相对湿度的湿度增加时,化合物1的A型显示不大于约2%w/w、不大于约1%w/w、不大于约0.6%w/w、不大于约0.4%w/w、不大于约0.2%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约50%相对湿度的湿度增加时,化合物1的A型显示约0.2%w/w重量增加。

[0212] 在一个实施方案中,化合物1的A型对高压稳定。在一个实施方案中,化合物1的A型,在施加2000-psi压力约1分钟时,具有基本上如图6所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物1的A型在施加2000-psi压力约1分钟时在以下2 $\theta$ 角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰:约8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、18.3、19.5、21.8、25.2或27.1度。在一个具体的实施方案中,化合物1的A型在施加2000-psi压力约1分钟时在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰:约8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、21.8或25.2度。在另一个实施方案中,化合物1的A型在施加2000-psi压力约1分钟时在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰:约9.9、12.1、18.1或25.2度。在一个具体的实施方案中,化合物1的A型在施加2000-psi压力约1分钟时在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰:约8.0、10.0、12.0、16.0、17.5、18.0、22.0或25.0度。在另一个实施方案中,化合物1的A型在施加2000-psi压力约1分钟时在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰:约10.0、12.0、18.0或25.0度。

[0213] 在又一个实施方案中,化合物1的A型为基本纯的。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的A型基本上不含其它固体形式,例如非晶形式。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的A型的纯度不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约98.5%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0214] 在一个实施方案中,本文提供化合物1的B型。在一个实施方案中,化合物1的B型是水合物。在另一个实施方案中,化合物1的B型是晶体。在一个实施方案中,化合物1的B型具有基本上如图7所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物1的B型在以下2 $\theta$ 角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰:约4.9、7.5、8.6、10.4、10.9、11.7、12.1、12.7、14.4、15.0、16.2、17.5、17.9、18.5、19.9、20.4、21.9、22.4、23.6、24.5、25.5、26.4、27.3、29.0、29.8或30.5度。在一个具体的实施方案中,化合物1的B型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3、4、

5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰：约4.9、7.5、8.6、10.4、11.7、12.7、17.9或25.5度。在另一个实施方案中，化合物1的B型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰：约7.5、8.6、10.4或11.7度。在另一个实施方案中，化合物1的B型具有表3中给出的1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰。

[0215] 在另一个实施方案中，化合物1的B型具有基本上如图8所示的热解重量分析温谱图。在某些实施方案中，在热解重量分析温谱图中，化合物1的B型显示在约25℃与约100℃之间小于约20%、小于约15%、小于约10%例如约9.5%重量损失。在某些实施方案中，在热解重量分析温谱图中，化合物1的B型显示在约25℃与约100℃之间小于约10%重量损失。在某些实施方案中，化合物1的B型是水合物。在某些实施方案中，化合物1的B型是非溶剂化的。

[0216] 在又一个实施方案中，化合物1的B型具有基本上如图9所示的示差扫描量热法(DSC)温谱图。在某些实施方案中，在DSC温谱图中，化合物1的B型具有约268℃的峰值温度的吸热。在某些实施方案中，在DSC温谱图中，化合物1的B型具有约265℃的起始温度的吸热。在某些实施方案中，在DSC温谱图中，化合物1的B型具有约268℃的峰值温度和约265℃的起始温度的吸热。在一个实施方案中，化合物1的B型具有约265–268℃的熔解温度。在某些实施方案中，化合物1的B型具有约268℃的熔解温度。

[0217] 在另一个实施方案中，化合物1的B型具有基本上如图10所示的<sup>1</sup>H NMR波谱。

[0218] 在又一个实施方案中，化合物1的B型具有基本上如图11所示的动态蒸气吸附(DVS)图。

[0219] 在又一个实施方案中，化合物1的B型为基本纯的。在某些实施方案中，基本纯的化合物1的B型基本上不含其它固体形式，例如非晶形式。在某些实施方案中，基本纯的化合物1的B型的纯度不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约98.5%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0220] 在一个实施方案中，本文提供化合物1的C型。在一个实施方案中，化合物1的C型是水合物。在另一个实施方案中，化合物1的C型是晶体。在一个实施方案中，化合物1的C型具有基本上如图12所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中，化合物1的C型在以下2 $\theta$ 角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰：约5.9、6.1、7.4、9.3、11.7、12.2、12.3、14.4、14.7、17.3、17.9、18.3、18.7、19.9、23.7、24.0、24.3、25.0、25.7、26.2、26.5、27.1、28.3、28.4、28.9、29.6、29.9、30.3、31.1、31.6、34.8或35.1度。在一个具体的实施方案中，化合物1的C型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰：约5.9、7.4、9.3、11.7、12.2、17.3、19.9或23.7度。在另一个实施方案中，化合物1的C型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰：约7.4、9.3、11.7或19.9度。在另一个实施方案中，化合物1的C型具有表4中给出的1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰。

[0221] 在另一个实施方案中，化合物1的C型具有基本上如图13所示的热解重量分析温谱图。在某些实施方案中，在热解重量分析温谱图中，化合物1的C型显示在约25℃与约100℃之间小于约20%、小于约15%、小于约10%例如约9.8%重量损失。在某些实施方案中，在热解重量分析温谱图中，化合物1的C型显示在约25℃与约100℃之间小于约10%重量损失。在某些实施方案中，化合物1的C型是二水合物。在某些实施方案中，化合物1的C型是非溶剂化的。



[0222] 在又一个实施方案中,化合物1的C型具有基本上如图14所示的示差扫描量热法(DSC)温谱图。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的C型具有约268℃的峰值温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的C型具有约265℃的起始温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的C型具有约268℃的峰值温度和约265℃的起始温度的吸热。在一个实施方案中,化合物1的C型具有约265-268℃的熔解温度。在某些实施方案中,化合物1的C型具有约268℃的熔解温度。

[0223] 在另一个实施方案中,化合物1的C型具有基本上如图15所示的<sup>1</sup>HNMR波谱。

[0224] 在又一个实施方案中,化合物1的C型具有基本上如图16所示的动态蒸气吸附(DVS)图。

[0225] 在又一个实施方案中,化合物1的C型为基本纯的。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的C型基本上不含其它固体形式,例如非晶形式。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的C型的纯度不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约98.5%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0226] 在一个实施方案中,本文提供化合物1的D型。在一个实施方案中,化合物1的D型是DMSO溶剂合物。在另一个实施方案中,化合物1的D型是晶体。在一个实施方案中,化合物1的D型具有基本上如图17所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物1的D型在以下2θ角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰:约6.1、6.5、8.3、10.2、10.7、11.0、13.0、14.0、14.1、16.6、17.1、18.2、19.2、19.6、20.2、20.7、21.9、22.7、23.4、23.8、24.3、24.8、24.9、25.4、26.1、26.3、26.9、27.2、27.9、28.6、29.4、29.7、30.5、31.3、31.7、32.4、32.8、33.4、33.8、34.2、35.0、35.7、36.4、37.3或39.0度。在一个具体的实施方案中,化合物1的D型在以下2θ角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰:约6.5、11.0、14.0、18.2、19.6、20.2、21.9或23.4度。在另一个实施方案中,化合物1的D型在以下2θ角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰:约11.0、20.2、21.9或23.4度。在另一个实施方案中,化合物1的C型具有表5中给出的1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰。

[0227] 在另一个实施方案中,化合物1的D型具有基本上如图18所示的热解重量分析温谱图。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的D型显示在约25℃与约150℃之间小于约30%、小于约25%、小于约20%例如约19%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的D型显示在约25℃与约150℃之间小于约20%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的D型显示在约120℃下无重量损失直到降解。在某些实施方案中,化合物1的D型是溶剂合物。

[0228] 在又一个实施方案中,化合物1的D型具有基本上如图19所示的示差扫描量热法(DSC)温谱图。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的D型具有约269℃的峰值温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的D型具有约268℃的起始温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的D型具有约269℃的峰值温度和约268℃的起始温度的吸热。在一个实施方案中,化合物1的D型具有约268-269℃的熔解温度。在某些实施方案中,化合物1的D型具有约269℃的熔解温度。

[0229] 在另一个实施方案中,化合物1的D型具有基本上如图20所示的<sup>1</sup>HNMR波谱。

[0230] 在又一个实施方案中,化合物1的D型为基本纯的。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的D型基本上不含其它固体形式,例如非晶形式。在某些实施方案中,基本纯的化合物

1的D型的纯度不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约98.5%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0231] 在一个实施方案中,本文提供化合物1的E型。在一个实施方案中,化合物1的E型是水合物。在另一个实施方案中,化合物1的E型是晶体。在一个实施方案中,化合物1的E型具有基本上所图21所示的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物1的E型在以下2 $\theta$ 角处具有一个或多个特征性X射线粉末衍射峰:约3.5、7.0、9.3、10.5、12.1、12.7、15.3、16.1、18.6、19.6、21.5、22.1、23.2、24.7、25.5、26.5或28.1度。在一个具体的实施方案中,化合物1的E型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰:约7.0、9.3、10.5、12.7、15.3、18.6、21.5或23.2度。在另一个实施方案中,化合物1的E型在以下2 $\theta$ 角处具有1、2、3或4个特征性X射线粉末衍射峰:约9.3、10.5、15.3或18.6度。在另一个实施方案中,化合物1的E型具有表6中给出的1、2、3、4、5、6、7或8个特征性X射线粉末衍射峰。

[0232] 在另一个实施方案中,化合物1的E型具有基本上如图22所示的热解重量分析温谱图。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的E型显示在约25℃与约100℃之间小于约10%、小于约5%、小于约4%例如约3.1%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的E型显示在约25℃与约100℃之间小于约3.2%重量损失。在某些实施方案中,在热解重量分析温谱图中,化合物1的E型显示在约25℃与约100℃之间约3.1%重量损失。在某些实施方案中,化合物1的E型是水合物。在某些实施方案中,化合物1的E型是非溶剂化的。

[0233] 在又一个实施方案中,化合物1的E型具有基本上如图23所示的示差扫描量热法(DSC)温谱图。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的E型具有约270℃的峰值温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的E型具有约268℃的起始温度的吸热。在某些实施方案中,在DSC温谱图中,化合物1的E型具有约270℃的峰值温度和约268℃的起始温度的吸热。在一个实施方案中,化合物1的E型具有约268-270℃的熔解温度。在某些实施方案中,化合物1的E型具有约270℃的熔解温度。

[0234] 在另一个实施方案中,化合物1的E型具有基本上如图24所示的<sup>1</sup>H NMR波谱。

[0235] 在又一个实施方案中,化合物1的E型具有基本上如图25所示的动态蒸气吸附(DVS)图。在又一个实施方案中,化合物1的E型是不吸湿的,例如,当经历从约0%到约80%相对湿度(RH)的湿度增加时,显示小于约4%w/w的质量增加。在另一个实施方案中,当经历从约80%到约90%相对湿度的湿度增加时,化合物的E型显示约1.1%w/w的质量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约95%相对湿度的湿度增加时,化合物1的E型显示不大于约10%w/w、不大于约7%w/w、不大于约6%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约95%相对湿度的湿度增加时,化合物1的E型显示约5.8%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约50%相对湿度的湿度增加时,化合物1的E型显示不大于约10%w/w、不大于约5%w/w、不大于约46%w/w、不大于约3%w/w重量增加。在某些实施方案中,在约25℃下在响应从约0%到约50%相对湿度的湿度增加时,化合物1的E型显示约2.3%w/w重量增加。

[0236] 在又一个实施方案中,化合物1的E型为基本纯的。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的E型基本上不含其它固体形式,例如非晶形式。在某些实施方案中,基本纯的化合物1的E型的纯度不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约

98.5%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0237] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的A型的方法,所述方法包括将化合物1溶于DMF中,加热,然后冷却至室温,经过滤收集固体,洗涤并干燥。本文提供的实施例给出用于制备A型的其它方法。

[0238] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的B型的方法,所述方法包括将化合物1溶于MeOH中,加热,然后冷却至室温,经过滤收集固体,洗涤并干燥。在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的B型的方法,所述方法包括将化合物1溶于约50℃-70℃的MeOH中,使溶液快速冷却(例如通过置于冰箱中),在约24小时后经过滤收集固体,并风干。

[0239] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的C型的方法,所述方法包括将化合物1溶于MeOH和H<sub>2</sub>O (1:1)的混合物中,加热,然后冷却至室温,经过滤收集固体,洗涤并干燥。在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的C型的方法,所述方法包括将化合物1溶于的约50℃-70℃的MeOH和H<sub>2</sub>O (1:1)混合物中,使溶液快速冷却(例如通过置于冰箱中),在约24小时后经过滤收集固体,并风干。

[0240] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的C型的方法,所述方法包括将化合物1溶于的EtOH和H<sub>2</sub>O (1:1)混合物中,加热,然后冷却至室温,经过滤收集固体,洗涤并干燥。在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的C型的方法,所述方法包括将化合物1溶于约50℃-70℃的EtOH和H<sub>2</sub>O (1:1)的混合物中,使溶液快速冷却(例如通过置于冰箱中),在约24小时后经过滤收集固体,并风干。

[0241] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的D型的方法,所述方法包括将化合物1溶于DMSO中,加入MTBE,搅拌浆液,经过滤收集固体,洗涤并干燥。在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的D型的方法,所述方法包括将化合物1溶于室温下的DMSO中,在搅拌的同时将MTBE加入混合物中过夜,经过滤收集固体,并风干。

[0242] 在某些实施方案中,本文提供用于制备化合物1的E型的方法,所述方法包括获得化合物1在MeOH和DCM的1:1混合物中的浆液,搅拌浆液,经过滤(例如离心机过滤)收集,任选洗涤并干燥。

[0243] 杂芳基化合物的药学上可接受的盐可通过常规和已知技术形成,例如通过使杂芳基化合物与上文公开的合适的酸反应。所述盐通常在中等温度下以高收率形成,并且常常只是通过将化合物在合成的最后步骤从合适的酸性洗涤物中分离来制备。可将形成盐的酸溶于合适的有机溶剂或含水有机溶剂(例如烷醇、酮或酯)中。另一方面,如果需要游离碱形式的杂芳基化合物,则可按照已知技术,从最终的碱性洗涤步骤中分离。例如,用于制备盐酸盐的典型技术是将游离碱溶于合适的溶剂中,在用氯化氢气体通过其鼓泡之前,将溶液彻底干燥,如在分子筛上。

[0244] 5.5使用方法

[0245] 本文提供用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予患有癌症的患者。

[0246] 在一些实施方案中,癌症是晚期不可切除的实体瘤或血液系统恶性肿瘤。例如,血液系统恶性肿瘤是CLL、NHL或MM。在某些这样的实施方案中,癌症已进行过标准抗癌疗法,或患者不能够耐受标准抗癌疗法。在另外其它实施方案中,癌症是不存在已批准的疗法的癌症。在一些实施方案中,癌症对标准疗法不耐受。在其它实施方案中,患者在标准疗法后

复发。在一个实施方案中,癌症是瘤转移。

[0247] 在某些实施方案中,癌症是血源性肿瘤。

[0248] 在某些实施方案中,癌症是淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。

[0249] 在某些实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,非霍奇金淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、急性髓细胞白血病 (AML)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 或ALK<sup>+</sup>间变性大细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,非霍奇金淋巴瘤是晚期实体非霍奇金淋巴瘤。在一个实施方案中,非霍奇金淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

[0250] 在某些实施方案中,癌症是B细胞淋巴瘤。

[0251] 在某些实施方案中,B细胞淋巴瘤是选自以下的B细胞非霍奇金淋巴瘤:弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(包括结外边缘区B细胞淋巴瘤和结节边缘区B细胞淋巴瘤)、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。在一些实施方案中,B细胞淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)。在一个实施方案中,B细胞淋巴瘤是瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0252] 在一个实施方案中,癌症是T细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL)。

[0253] 在一个实施方案中,B细胞非霍奇金淋巴瘤是难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤。在一个实施方案中,B细胞非霍奇金淋巴瘤是复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0254] 在某些实施方案中,癌症是T细胞淋巴瘤。

[0255] B细胞病症慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 代表了在血液/骨髓受累 (CLL) 相对于淋巴结节受累 (SLL) 的程度上不同的相同疾病过程范围的两端。

[0256] 在另一个实施方案中,癌症是其特征在于染色体11q22缺失、ATM表达丧失、IgVH突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突变或p53功能障碍的CLL。

[0257] 在另一个实施方案中,癌症是其特征在于染色体11q22缺失、ATM表达丧失、IgVH突变、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突变或p53功能障碍的T-PLL。

[0258] 在其它实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。

[0259] 在某些实施方案中,癌症是头、颈、眼、口腔、咽喉、食管、支气管、喉、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或其它生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结节、肾、肝、胰腺和脑或中枢神经系统的癌症。

[0260] 在其它实施方案中,癌症是实体瘤。在某些实施方案中,实体瘤是复发性或难治性实体瘤。

[0261] 在一个实施方案中,实体瘤是神经内分泌肿瘤。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是肠源的神经内分泌肿瘤。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是非胰腺源的。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是肠源非胰腺源的。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是不明原发起源的。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是症状性产内分泌物的肿瘤或非功能性肿瘤。在某些实施方案中,神经内分泌肿瘤是局部不可切除的、中等转移的、高度分化的、低级的(1级)或中级的(2级)。

[0262] 在一个实施方案中,实体瘤是非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0263] 在另一个实施方案中,实体瘤是多形性成胶质细胞瘤 (GBM)。

[0264] 在另一个实施方案中,实体瘤是肝细胞癌 (HCC)。

[0265] 在另一个实施方案中,实体瘤是乳腺癌。在一个实施方案中,乳腺癌是激素受体阳性。在一个实施方案中,乳腺癌是雌激素受体阳性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)。在一个实施方案中,乳腺癌是雌激素受体阴性(ER-/Her2+)。在一个实施方案中,乳腺癌是三阴性(TN)(不表达对应于雌激素受体(ER)、黄体酮受体(PR)的基因和/或蛋白质且不过量表达Her2/neu蛋白的乳腺癌)。

[0266] 在一个实施方案中,实体瘤是晚期实体瘤。

[0267] 在另一个实施方案中,癌症是头颈鳞状细胞癌。

[0268] 在另一个实施方案中,癌症是过量表达E-twenty six (ETS) 的去势抵抗性前列腺癌。

[0269] 在另一个实施方案中,癌症是过量表达E-twenty six (ETS) 的尤因肉瘤。

[0270] 在另一个实施方案中,癌症是特征在于染色体11q22缺失或共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)表达丧失的头颈鳞状细胞癌(HNSCC)。

[0271] 在另一个实施方案中,癌症是多形性成胶质细胞瘤(GBM),其特征位于06-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)甲基化。

[0272] 在其它实施方案中,癌症是与包括mTOR、PI3K或Akt激酶及其突变体或同工型的途径有关的癌症。本文提供的方法的范围内的其它癌症包括与下列激酶途径有关的癌症:PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$ 、KDR、GSK3 $\alpha$ 、GSK3 $\beta$ 、ATM、ATX、ATR、cFMS和/或DNA-PK激酶及其突变体或同工型。在一些实施方案中,与mTOR/PI3K/Akt途径有关的癌症包括实体瘤和血源性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、急性髓细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病;和实体瘤,例如乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌和前列腺癌;成胶质细胞瘤;肾癌;肝细胞癌;结肠癌;神经内分泌肿瘤;头颈肿瘤;和肉瘤,例如尤因肉瘤。

[0273] 在某些实施方案中,本文提供在患有实体瘤的患者中实现完全应答、部分应答或病情稳定的实体瘤应答评价标准(例如RECIST 1.1)的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。在某些实施方案中,本文提供在患有白血病的患者中实现完全应答、部分应答或病情稳定的国家癌症研究所慢性淋巴细胞白血病工作组(National Cancer Institute-Sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia,NCI-WG CLL)标准的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。在某些实施方案中,本文提供在患有前列腺癌的患者实现完全应答、部分应答或病情稳定的前列腺癌工作组2(PCWG2)标准的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。在某些实施方案中,本文提供在患有非霍奇金淋巴瘤的患者中实现完全应答、部分应答或病情稳定的非霍奇金淋巴瘤国际研讨会标准(IWC)的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。在某些实施方案中,本文提供在患有多发性骨髓瘤的患者中实现完全应答、部分应答或病情稳定的多发性骨髓瘤国际统一应答标准(IURC)的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。在某些实施方案中,本文提供在患有多形性成胶质细胞瘤的患者中实现完全应答、部分应答或病情稳定的多形性成胶质细胞瘤神经肿瘤学(RANO)工作组的应答评价的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。

[0274] 在某些实施方案中,本文提供延长患有癌症的患者的无疾病进展生存的方法,所

述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予所述患者。

[0275] 在某些实施方案中,本文提供治疗癌症的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予患有癌症的患者,其中治疗导致临床进展(例如癌症相关恶病质或疼痛增加)的防止或延缓。

[0276] 在一些实施方案中,本文提供治疗癌症的方法,所述方法包括将本文提供的化合物1的制剂给予患有癌症的患者,其中治疗尤其导致抑制疾病进展、延长疾病进展时间(TTP)、延长无进展生存(PFS)和/或提高总体生存(OS)的一种或多种。

[0277] 5.6药物组合物

[0278] 通过本文提供的方法制备的化合物1可用于制备包含有效量的化合物1和药学上可接受的载体或溶媒的药物组合物。在一些实施方案中,本文所述药物组合物适于口服、胃肠外、粘膜、透皮或局部给药。

[0279] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的A型和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的B型和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的C型和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的D型和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的E型和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0280] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、代谢物和立体异构体和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0281] 在一个实施方案中,药学上可接受的赋形剂和载体选自粘合剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。在另一个实施方案中,药学上可接受的赋形剂和载体还包括一种或多种抗氧化剂(例如EDTA或BHT)。

[0282] 在某些实施方案中,粘合剂包括但不限于纤维素(例如微晶纤维素,例如 **AVICEL®PH 101**和 **AVICEL®PH 102**)和淀粉(例如预胶化淀粉(**STARCH1500®**))。在一个实施方案中,粘合剂是纤维素。在另一个实施方案中,粘合剂是微晶纤维素。在又一个实施方案中,粘合剂是 **AVICEL®PH 101**。在又一个实施方案中,粘合剂是 **AVICEL®PH 102**。在又一个实施方案中,粘合剂是淀粉。在又一个实施方案中,粘合剂是预胶化淀粉。在又一个实施方案中,粘合剂是 **STARCH1500®**。

[0283] 在某些实施方案中,稀释剂包括但不限于乳糖(例如乳糖一水合物(**FAST FLO® 316**)和无水乳糖)、纤维素(例如微晶纤维素,例如 **AVICEL®PH 101**和 **AVICEL®PH 102**)。在一个实施方案中,稀释剂是乳糖。在另一个实施方案中,稀释剂是乳糖一水合物。在又一个实施方案中,稀释剂是 **FAST FLO® 316**。在又一个实施方案中,稀释剂是无水乳糖。在又一个实施方案中,稀释剂是纤维素。在又一个实施方案中,稀释剂是微晶纤维素。在又一个实施方案中,稀释剂是 **AVICEL®PH 101**。在又一个实施方案中,稀释剂是 **AVICEL®PH 102**)。

[0284] 在某些实施方案中,崩解剂包括但不限于淀粉(例如玉米淀粉)和羧甲基纤维素

(例如交联羧甲基纤维素钠,例如AC-DI-SOL®)。在一个实施方案中,崩解剂是淀粉。在另一个实施方案中,崩解剂是玉米淀粉。在又一个实施方案中,崩解剂是羧甲基纤维素。在又一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在又一个实施方案中,崩解剂是AC-DI-SOL®。

[0285] 在某些实施方案中,润滑剂包括但不限于淀粉(例如玉米淀粉)、硬脂酸镁和硬脂酸。在一个实施方案中,润滑剂是淀粉。在另一个实施方案中,润滑剂是玉米淀粉。在又一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在又一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸。

[0286] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自羧甲基纤维素、纤维素、乳糖、硬脂酸镁、淀粉、硬脂酸、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、乙二胺四乙酸二钠、丁羟甲苯(BHT)和二氧化硅。

[0287] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素、玉米淀粉(例如预胶化玉米淀粉)、交联聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素、乳糖一水合物、交联聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素、玉米淀粉(例如预胶化玉米淀粉)、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁。

[0288] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH112)、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH112)、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH112)、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自乳糖、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。

[0289] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH112)、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酸、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。

[0290] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH 112)、羟基乙酸淀粉钠、二氧化硅、硬脂酸和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化

合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH 112)、羟基乙酸淀粉钠、二氧化硅、硬脂酸、丁羟甲苯和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH 112)、羟基乙酸淀粉钠、二氧化硅、硬脂酸、乙二胺四乙酸二钠和硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自甘露糖醇、微晶纤维素(例如PH 112)、羟基乙酸淀粉钠、二氧化硅、硬脂酸、乙二胺四乙酸二钠、丁羟甲苯和硬脂酸镁。

[0291] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、甘露糖醇、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0292] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、预胶化淀粉、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0293] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、乳糖一水合物、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0294] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、甘露糖醇、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0295] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、预胶化淀粉、羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁。

[0296] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其各自独立选自微晶纤维素(例如PH 102)、乳糖一水合物、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0297] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约10-20%重量的化合物1、约70-90%重量的稀释剂/粘合剂、约1-5%重量的崩解剂和约0.1-2%重量的润滑剂。

[0298] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约63.75%重量的微晶纤维素、约30%重量的乳糖一水合物、约4%重量的交联羧甲基纤维素钠、约1%重量的二氧化硅和约0.75%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约83.75%重量的微晶纤维素、约10%重量的玉米淀粉(例如预胶化玉米淀粉)、约4%重量的交联聚维酮、约1%重量的二氧化硅和约0.75%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约5%重量的化合物1和约59.25%重量的微晶纤维素、约30%重量的乳糖一水合物、约4%重量的交联聚维酮、约1%重量的二氧化硅和约0.75%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约5%重量的化合物1和约79.25%重量的微晶纤维素、约10%重量的玉米淀粉(例如预胶化玉米淀粉)、约4%重量的交联羧甲基纤维素钠、约1%重量的二氧化硅和约0.75%重量的硬脂酸镁。

[0299] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约



84%重量的甘露糖醇、约10%重量的微晶纤维素(例如PH112)、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.5%重量的乙二胺四乙酸二钠和约1%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约94.1%重量的甘露糖醇、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯和约1%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约94.1%重量的微晶纤维素(例如PH112)、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯和约1%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约93.6%重量的甘露糖醇、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯、约0.5%重量的乙二胺四乙酸二钠和约1%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约83.6%重量的甘露糖醇、约10%重量的微晶纤维素(例如PH112)、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯、约0.5%重量的乙二胺四乙酸二钠和约1%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约93.6%重量的乳糖、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯、约0.5%重量的乙二胺四乙酸二钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0300] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.5%重量的化合物1和约83.6%重量的甘露糖醇、约10%重量的微晶纤维素(例如PH112)、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的硬脂酸、约0.4%重量的丁羟甲苯、约0.5%重量的乙二胺四乙酸二钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0301] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约10%重量的化合物1的A型、约59.85%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸和约0.65%重量的硬脂酸镁。

[0302] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约10%重量的化合物1的A型、约59.45%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸、约0.4%BHT和约0.65%重量的硬脂酸镁。

[0303] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约10%重量的化合物1的A型、约59.35%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸、约0.5%乙二胺四乙酸二钠和约0.65%重量的硬脂酸镁。

[0304] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约10%重量的化合物1的A型、约58.95%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸、约0.5%乙二胺四乙酸二钠、约0.4%BHT和约0.65%重量的硬脂酸镁。

[0305] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约5%重量的化合物1的A型、约64.85%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸和约0.65%重量的硬脂酸镁。在某些实施方案中,药物组合物用欧巴代黄(Opadry Yellow)包衣。在某些实施方案中,药物组合物用欧巴代粉包衣。

[0306] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约5%重量的化合物1的A型、约64.35%重量的甘露糖醇、约25%重量的微晶纤维素、约3%重量的羟基乙酸淀粉钠、约1%重量的二氧化硅、约0.5%重量的硬脂酸、约0.5%乙二胺四乙酸二钠和约0.65%重量的硬脂酸镁。

[0307] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.7%重量的化合物1和约38.1%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约57.2%重量的甘露糖醇、约3%重量的羧甲基纤维素钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0308] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.7%重量的化合物1和约75.3%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约20%重量的预胶化淀粉、约3%重量的羧甲基纤维素钠、约1%重量的和硬脂酸镁。

[0309] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约0.7%重量的化合物1和约38.1%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约57.2%重量的乳糖一水合物、约3%重量的羧甲基纤维素钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0310] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约25%重量的化合物1和约28.4%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约42.6%重量的甘露糖醇、约3%重量的羧甲基纤维素钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0311] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约25%重量的化合物1和约51%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约20%重量的预胶化淀粉、约3%重量的羧甲基纤维素钠、约1%重量的硬脂酸镁。

[0312] 在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含约25%重量的化合物1和约28.4%重量的微晶纤维素(例如PH 102)、约42.6%重量的乳糖一水合物、约3%重量的羧甲基纤维素钠和约1%重量的硬脂酸镁。

[0313] 在某些实施方案中,本文提供药物组合物包含不透明的包衣材料。虽不受理论的限制,但是发现较不透明的包衣材料保护药物产品免于降解。在一些实施方案中,将药物组合物作为片剂配制。在某些这样的实施方案中,片剂是薄膜包衣的。在一些实施方案中,将片剂薄膜包衣至1-8%的重量增加。在其它实施方案中,薄膜包衣是片剂的约4%重量。

[0314] 在某些实施方案中,本文提供药物组合物,其中所述组分的量可独立地变化达1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或25%。

[0315] 本文提供的药物制剂可以单位剂型或多剂型提供。本文所用单位剂型是指本领域已知的适于给予人和动物受试者且独立包装的物理独立单位。每个单位剂量含有与所需药用载体或赋形剂组合的预定量的足以产生所需治疗作用的一种或多种活性成分。单位剂型的实例包括各个包装的片剂或胶囊剂。单位剂型可按分数或其多分给予。多剂型是包装在单个容器中待以单独的单位剂型给予的多个相同的单位剂型。

[0316] 在另一个实施方案中,本文提供包含介于约0.1mg和约2000mg、约1mg和200mg、约35mg和约1400mg、约125mg和约1000mg、约250mg和约1000mg或约500mg和约1000mg之间的化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式的单位剂量制剂。

[0317] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含约0.1mg、约0.25mg、约0.5mg、约1mg、约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约8mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约75mg、约100mg、约125mg、约140mg、约150mg、约175mg、约

200mg、约250mg、约280mg、约300mg、约350mg、约400mg、约500mg、约560mg、约600mg、约700mg、约750mg、约800mg、约1000mg或约1400mg的DHPP的单位剂量制剂。在一个具体的实施方案中,本文提供包含约2.5mg、约5mg、约7.5mg、约8mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg或约100mg的化合物1或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体的单位剂量制剂。在一个具体的实施方案中,本文提供包含约5mg、约7.5mg、约8mg和约10mg的单位剂量制剂。

[0318] 在一些实施方案中,包含化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式的单位剂型可一天1次(QD)、一天2次(BID)、一天3次、一天4次或更多次给予。

[0319] 在某些实施方案中,本文提供制备本文提供的组合物的方法,所述方法包括:(i)称取所需量的化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式(例如A型、B型、C型、D型或E型)和所需量的赋形剂(例如乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和/或微晶纤维素);(ii)将化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式和赋形剂混合或共混;(iii)使化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式和赋形剂的混合物过筛(例如25目筛);(iv)在过筛后,将化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式和赋形剂混合或共混;(v)称取所需量的润滑剂(例如硬脂酸和硬脂酸镁);(vi)使润滑剂过筛(例如35目筛);(vii)将化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式、赋形剂和润滑剂混合或共混;(viii)将化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物压制(例如成为片剂形式);和任选(ix)将压制的化合物1或其药学上可接受的盐、同位素体或固体形式、赋形剂和润滑剂的混合物用包衣材料(例如欧巴代粉色、黄色或米色)包衣。在某些实施方案中,制备本文提供的组合物的方法在黄色光下或在没有紫外光时进行。

[0320] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物A的A型,包括基本纯的A型。

## 6. 实施例

[0321] 以说明而非限制的方式,提供下列实施例。在说明书和实施例中使用下列缩略语:

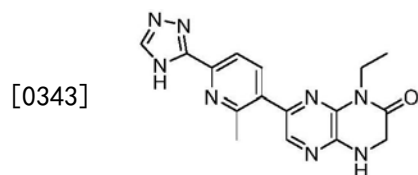
[0322]	AmPhos:	对二甲基氨基苯基二丁基膦
[0323]	Boc:	叔丁氧基羰基
[0324]	dba:	二亚苄基丙酮
[0325]	DIPEA:	N,N-二异丙基乙胺
[0326]	DMSO:	二甲亚砜
[0327]	EDTA:	乙二胺四乙酸盐或乙二胺四乙酸
[0328]	ESI:	电喷雾电离
[0329]	HPLC:	高效液相色谱法
[0330]	mp:	熔点
[0331]	MS:	质谱法
[0332]	Ms:	甲磺酸酯基或甲磺酰基
[0333]	NBS:	N-溴代琥珀酰亚胺
[0334]	NMR:	核磁共振

- [0335] NMP: N-甲基吡咯烷酮  
[0336] Tf: 三氟甲磺酸基或三氟甲磺酰基  
[0337] TFA: 三氟乙酸  
[0338] TLC: 薄层色谱法  
[0339] MTBE: 甲基叔丁基醚

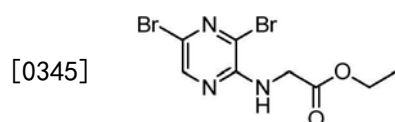
[0340] 6.1合成实施例

[0341] 下列非限制性合成实施例显示用于制备本文提供的化合物的方法。应用Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) 或ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) 以产生化学结构的命名。

[0342] 实施例1:1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

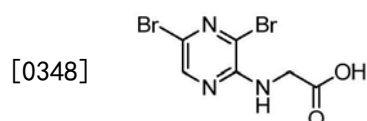


[0344] A. 2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。



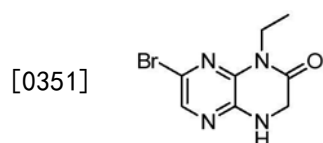
[0346] 使氨基-3,5-二溴吡嗪(1当量)的二甲基甲酰胺溶液冷却至0℃,并用碳酸铯(1.3当量)和氯乙酸乙酯(1.2当量)处理。使溶液升温至25℃,并进一步加热至65℃。使反应混合物冷却至25℃,过滤,将固体用二甲基甲酰胺洗涤。将滤液加入冰水中,并搅拌浆液。所得固体经分离,用水洗涤,并干燥。加热的同时将粗产物溶于甲基叔丁基醚中,冷却至室温,并浓缩至干。将固体溶于乙基乙酸酯中,浓缩成稠的浆液。产物用2%乙酸乙酯的庚烷溶液研磨,过滤,用庚烷洗涤并干燥,得到标题化合物,为固体。MS (ESI) m/z 337.8[M-1]<sup>+</sup>, 339.8[M+1]<sup>+</sup>, 341.8[M+3]<sup>+</sup>。

[0347] B. 2-((3,5-二溴吡嗪-2-基)氨基)乙酸和乙胺



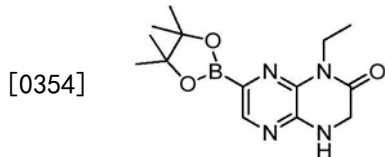
[0349] 将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)、四氢呋喃和氢氧化钠在水(1.1当量)中混合,并在室温下搅拌过夜。反应混合物用稀磷酸(1.9当量)和庚烷处理。使有机层浓缩至其起始体积的约75%,加入庚烷进一步蒸馏,直到反应混合物为80℃。溶液用晶种处理,继续加入庚烷的蒸馏直到达到85℃。浆液经冷却并过滤,固体用庚烷洗涤并干燥,得到2-((3,5-二溴吡嗪-2-基)氨基)乙酸为固体。MS (ESI) m/z 309.9[M+1]。

[0350] C. 7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。



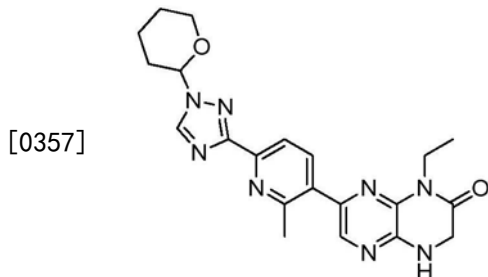
[0352] 将2-((3,5-二溴吡嗪-2-基)氨基)乙酸和乙胺(4当量,70wt%溶液)在水中混合,将混合物在90℃下搅拌。使反应混合物冷却至80℃,并用磷酸(4当量)处理,使混合物冷却至室温,固体经过滤收集。将产物干燥,得到7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为固体。MS (ESI)  $m/z$  256.9。

[0353] D. 1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。



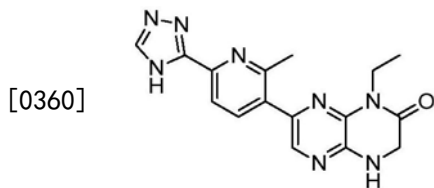
[0355] 将7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、二硼酸二频哪醇酯(1.5当量)和乙酸钾(3.0当量)的混合物在四氢呋喃中混合。将反应物加热至回流,冷却,用PdCl<sub>2</sub>Amphos<sub>2</sub>(0.001当量)处理,并加热回流。使反应混合物冷却至室温,过滤,收集的固体用四氢呋喃洗涤。在50℃下将滤液用活性碳处理,过滤,在50℃下用活性碳处理第二次,过滤。将滤液浓缩至起始体积的20%,冷却,并用庚烷处理。所得固体经过滤收集,洗涤,并干燥,得到1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为白色固体。

[0356] E. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。



[0358] 将一部分1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.95当量)、碳酸氢钾(2.3当量)和PdCl<sub>2</sub>Amphos<sub>2</sub>(0.001当量)用四氢呋喃和水的混合物处理,将反应混合物加热至55℃。反应混合物经冷却,将有机层在环境温度下用活性碳处理,过滤。将滤液蒸馏至其起始体积的70%,冷却,用水处理,加入晶种,并再用水处理。固体经过滤,用四氢呋喃/水洗涤并干燥,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为固体。

[0359] F. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。



[0361] 将一部分1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、丁羟甲苯(0.002当量)、试剂醇(90%乙醇、5%甲醇、5%异丙醇)和稀的盐酸水溶液(1当量)混合,并加热至60℃。使反应混合物冷却至45℃,用稀的氢氧化铵水溶液中和,过滤。收集的固体用试剂醇/水混合物洗涤,并干燥,得到粗制的1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为固体。将粗制的1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、丁羟甲苯(0.002当量)、试剂醇(90%乙醇、5%甲醇、5%异丙醇)和水(4:1)和稀盐酸水溶液(2当量)混合,并加热至45℃,用金属清除剂(**SiliaBond**<sup>®</sup> Thiol)(10wt%)处理,加热至60℃,冷却至45℃并过滤。滤液用活性碳(10wt%)处理,加热至45℃,过滤。将滤液加热至45℃,用稀的氢氧化铵水溶液处理,加入晶体A型晶种,再用稀的氢氧化铵水溶液处理,冷却,过滤。收集的固体用试剂醇/水混合物洗涤并干燥,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为A型。

[0362] G.1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(替代方法)。将粗制的1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)和丁羟甲苯(0.002当量)在1-丙醇和水(1:1)中的混合物用稀的盐酸水溶液(2.5当量)处理,用金属清除剂(**SiliaBond**<sup>®</sup> Thiol)(10wt%)处理并过滤。滤液用活性碳(10wt%)处理并过滤。在60℃下将溶液加入稀的氢氧化铵水溶液中,使反应混合物冷却,过滤,并用1-丙醇/水洗涤,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为A型。

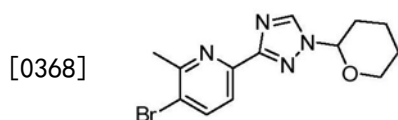
[0363] H.1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(替代方法)。将粗制的1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)和丁羟甲苯(0.002当量)在1-丙醇和水(1:1)中的混合物用稀盐酸水溶液(2当量)处理。溶液用金属清除剂(**SiliaBond**<sup>®</sup> Thiol)(10wt%)处理并过滤。滤液用活性碳(10wt%)处理并过滤。在45℃下将滤液用稀的氢氧化铵水溶液溶液处理,加入晶种,再用稀的NH<sub>4</sub>OH水溶液处理,冷却,过滤,并用1-丙醇/水洗涤,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,为A型。

[0364] MS (ESI) m/z 337.6 [M+1]<sup>+</sup><sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=164.1, 160.9, 155.8, 155.4, 153.4, 152.0, 144.3, 142.9, 137.6, 137.1, 136.5, 135.2, 134.7, 133.2, 132.0, 119.1, 118.8, 45.7, 34.4, 23.9, 12. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=14.62 (br. s., 4H), 14.26 (br. s., 2H), 8.68 (br. s., 2H), 8.09 (br. s., 4H), 8.04-7.82 (m, 18H), 7.72 (br. s., 6H), 4.28-4.17 (m, 12H), 4.05 (d, J=7.2Hz, 9H), 4.13-3.93 (m, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 2.73 (br. s., 18H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 19H), 1.06 (s, 1H)。

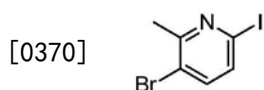
[0365] 实施例2:结构单元合成

[0366] 制备下列结构单元,并用于本文所述制备物或本领域其已知的变化形式。

[0367] 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

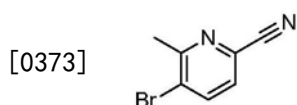


[0369] A. 3-溴-6-碘-2-甲基吡啶。



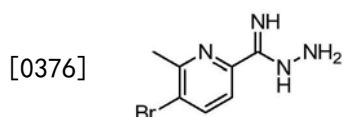
[0371] 将碘化钠 (2当量) 和3,6-二溴-2-甲基吡啶 (1当量) 在丙腈中混合,边在氮气下搅拌24小时,边将所得浆液用碘三甲基硅烷 (0.2当量) 处理,并加热至95℃。使浆液冷却至室温,用乙酸乙酯和水的1:1混合物稀释,分离水相和有机相。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠 (5%水溶液) 和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相经干燥,过滤,并减压浓缩,得到所需产物,为油状物,使其结晶成固体。MS (ESI)  $m/z$  297.8[M]<sup>+</sup>, 299.8[M+2]<sup>+</sup>。

[0372] B. 5-溴-6-甲基吡啶腈 (picolinonitrile)。



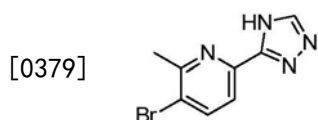
[0374] 将3-溴-6-碘-2-甲基吡啶 (1当量) 和乙腈混合,加入氰化铜 (0.5当量)、氰化钠 (0.8当量)。将反应浆液加热至80℃24小时。使反应溶液冷却至室温,用氢氧化铵 (0.5M水溶液) 稀释。搅拌混合物15-30分钟,经硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液和洗涤物混合,用乙酸乙酯稀释。分离水相和有机相,有机层用氢氧化铵 (0.5M水溶液) 和饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥,过滤,并减压浓缩,得到5-溴-6-甲基吡啶腈。MS (ESI)  $m/z$  196.9[M]<sup>+</sup>, 198.9[M+2]<sup>+</sup>。

[0375] C. 5-溴-6-甲基吡啶亚氨酰肼。



[0377] 将一水合肼 (2当量) 加入5-溴-6-甲基吡啶腈 (1当量) 在乙醇中的搅拌的1.2M悬浮液中。将反应混合物加热至50℃24小时。使反应物冷却至室温并过滤。收集的固体用乙醇和叔丁基甲基醚洗涤。固体经减压干燥,得到标题化合物,为固体。MS (ESI)  $m/z$  228.9[M]<sup>+</sup>, 230.9[M+2]<sup>+</sup>。

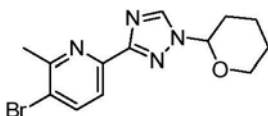
[0378] D. 3-溴-2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。



[0380] 将5-溴-6-甲基吡啶亚氨酰肼 (1当量) 和甲酸 (15当量) 混合,并加热至100℃6小时。使反应物冷却至室温,用甲醇稀释。将所得浆液减压部分浓缩,所得混合物用甲醇稀释,减压部分浓缩。所得固体经过滤收集,用水洗涤并干燥,得到所需产物,为固体。MS (ESI)  $m/z$  238.9[M]<sup>+</sup>, 240.9[M+2]<sup>+</sup>。

[0381] E. 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。

[0382]



[0383] 将3-溴-2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1当量)、3,4-二氢-2H-吡喃(2当量)和甲磺酸(0.1当量)在四氢呋喃中混合。将反应物加热至68℃3.5小时,冷却至室温,并用三乙胺(0.4当量)处理。反应混合物经减压浓缩,用乙腈处理,并在35℃下减压浓缩。将残余物溶于乙腈(1体积)和水(2.25体积)中,固体经过滤收集,用20%乙腈的水溶液洗涤,并干燥。粗产物用己烷研磨,过滤,用己烷洗涤并干燥,得到所需产物,为固体。MS (ESI)  $m/z$  324.9  $[M+2]^+$ 。

[0384] 6.2固体形式

[0385] 6.2.1多晶型物筛选

[0386] 进行化合物1的多晶型物筛选以研究不同的固体形式是否可在不同条件(例如不同的溶剂、温度和湿度变化)下产生。发现共有5种晶型。发现A型是稳定的无水和不可吸湿晶型,在约270℃下融化。发现B型、C型和E型为水合物。发现D型为DMSO溶剂合物。

[0387] 表1. 化合物1的固体形式的物理特性

[0388]

型	代表性结晶溶剂	XRPD/形态	DSC 峰(°C)	TGA 丢失 (wt%)	通过KF的水 (% w/w)	水分吸附 (90%RH 下的 wt%)	备注
A	起始原料, 不同条件	不规则结晶	269.6	0.01	n/a	0.4	水合物
B	甲醇	针形结晶	98.4, 133.8, 143.5 <sup>^</sup> , 158.8 <sup>^</sup> , 267.8	9.48	11.2	20.7	水合物
C	MeOH/水 EtOH/水	针形结晶	95.6, 122.7, 135.9 <sup>^</sup> , 270.3	9.82	12.8	12.2	二水合物
D	DMSO/MTBE DMSO/EtOAc	片状结晶	141.4, 269.0	18.6	n/a	n/a	溶剂合物
E	MeOH/DCM 浆液	结晶	65.4, 180.4 <sup>^</sup> , 268.0	3.14, 2.07	4.8	5.9	水合物

[0389] <sup>^</sup>DSC迹线中的放热峰;n/a:未分析。

[0390] A型

[0391] 化合物1的A型的XRPD图案、晶癖(crystal habit)、TGA和DSC温谱图如图2-4所示。发现A型在100℃以上的TGA分析期间失去至多0.01%挥发性成分,并显示269.6℃处的单一熔融峰。A型的水分吸附/解吸性能通过DVS测定,结果概括于图5中。当相对湿度从0增加到95%时,A型显示相对于干质量的0.46%质量变化。这表明了该材料不是吸湿性的。在进行完整的吸附/解吸循环后,样品的XRPD衍射图显示该材料与起始A型比未改变。根据这些特性研究和下述研究,发现A型是稳定的无水和不可吸湿的晶体材料。



[0392] 表2. 化合物1的A型的X射线衍射峰

2 $\theta$ 角(°) (括号内的数字未舍入)	<i>d</i> 空间(Å)	相对强度(%)
8.0 (7.96)	11.1039	7.4
9.8 (9.81)	9.0136	100.0
12.0 (11.99)	7.3830	33.8
15.9 (15.93)	5.5636	15.4
17.4 (17.37)	5.1060	8.7
17.9 (17.95)	4.9415	27.7
18.3 (18.35)	4.8356	3.8
19.5 (19.51)	4.5506	3.9
21.6 (21.61)	4.1131	3.9
21.9 (21.91)	4.0565	8.3
22.3 (22.29)	3.9877	6.0
24.0 (23.97)	3.7132	1.5
25.2 (25.19)	3.5357	21.4
26.4 (26.39)	3.3748	4.5
26.5 (26.48)	3.3657	5.6
27.1 (27.08)	3.2932	11.5
28.0 (27.96)	3.1917	5.0
29.4 (29.45)	3.0335	2.9
30.1 (30.09)	2.9701	2.7
31.3 (31.29)	2.8583	1.5
32.1 (32.14)	2.7852	1.6
36.4 (36.44)	2.4657	3.7
38.6 (38.65)	2.3297	2.0
39.4 (39.38)	2.2881	1.5

[0394] B型

[0395] B型具有图7中所示的晶体XRPD图案。B型的TGA和DSC温谱图分别见图8和9。发现B型在150℃以上的TGA分析期间失去至多9.48%挥发性成分,并显示在267.8℃下的最终熔融之前的多个吸热和放热事件,表明为溶剂合物或水合物。B型样品的<sup>1</sup>H NMR波谱不显示有机溶剂的信号,这就表明B型非常可能是水合物(图10)。通过KF对B型样品作进一步分析,显示11.2wt%的水,证实为水合物。

[0396] 表3. 化合物1的B型的X射线衍射峰

[0397]

2 $\theta$ 角(°) (括号内的数字未舍入)	<i>d</i> 空间(Å)	相对强度(%)
4.9 (4.92)	17.9597	36.3
7.5 (7.52)	11.7609	80.1
8.6 (8.57)	10.3161	39.4
10.4 (10.42)	8.4877	100.0
10.9 (10.92)	8.0986	17.0
11.7 (11.71)	7.5559	64.5
12.1 (12.11)	7.3062	23.1
12.7 (12.74)	6.9469	27.4
14.4 (14.43)	6.1398	9.1
15.0 (15.02)	5.8970	6.6
16.2 (16.25)	5.4557	13.2
17.5 (17.55)	5.0541	9.7
17.9 (17.94)	4.9456	33.5
18.5 (18.54)	4.7852	8.0
19.9 (19.92)	4.4563	6.1
20.4 (20.39)	4.3547	6.8
21.9 (21.93)	4.0527	12.0
22.4 (22.42)	3.9653	15.0
23.6 (23.59)	3.7709	12.4
24.5 (24.53)	3.6291	18.6
25.5 (25.53)	3.4898	24.5
26.4 (26.41)	3.3752	9.9
27.3 (27.28)	3.2694	16.0
29.0 (29.03)	3.0762	5.1
29.8 (29.79)	2.9994	6.8
30.5 (30.47)	2.9337	6.3

[0398] C型

[0399] 从在MeOH/水或EtOH/水中重结晶获得C型。C型具有图12中所示的晶体XRPD图案。C型的TGA和DSC温谱图分别见图13和14。发现C型在150℃以上的TGA分析期间失去至多9.82%挥发性成分,并显示在约270.3℃融熔之前多个吸热和放热事件,表明为溶剂合物或水合物。从EtOH/水中结晶的C型样品的<sup>1</sup>H NMR波谱不显示有机溶剂的信号,这就表明C型很可能是水合物。参见图15。

[0400] 表4. 化合物1的C型的X射线衍射峰

[0401]

2 $\theta$ 角(°) (括号内的数字未舍入)	<i>d</i> 空间(Å)	相对强度(%)
5.9 (5.86)	15.0746	5.2
6.1 (6.07)	14.5697	3.9

[0402]

2 $\theta$ 角(°) (括号内的数字未舍入)	<i>d</i> 空间(Å)	相对强度(%)
7.4 (7.42)	11.9142	8.8
9.3 (9.35)	9.4565	56.0
11.7 (11.75)	7.5317	100.0
12.2 (12.16)	7.2798	5.6
12.3 (12.30)	7.1935	3.6
14.4 (14.39)	6.1570	3.1
14.7 (14.67)	6.0405	1.7
17.3 (17.34)	5.1129	6.0
17.9 (17.92)	4.9504	3.2
18.3 (18.27)	4.8550	1.0
18.7 (18.75)	4.7329	2.4
19.9 (19.94)	4.4535	10.4
23.7 (23.67)	3.7597	8.5
24.0 (24.00)	3.7080	5.5
24.3 (24.35)	3.6552	1.9
25.0 (25.03)	3.5576	1.7
25.7 (25.73)	3.4627	1.4
26.2 (26.22)	3.3986	3.1
26.5 (26.52)	3.3611	2.5
27.1 (27.15)	3.2851	1.0
28.3 (28.28)	3.1537	4.3
28.4 (28.36)	3.1518	3.5
28.9 (28.87)	3.0905	2.6
29.6 (29.64)	3.0111	1.4
29.9 (29.95)	2.9814	2.6
30.3 (30.34)	2.9436	1.6
31.1 (31.15)	2.8691	2.3
31.6 (31.56)	2.8322	2.0
34.8 (34.85)	2.5723	3.6
35.1 (35.08)	2.5560	3.3

[0403] D型

[0404] 从DMSO/MTBE或DMSO/EtOAc的溶剂/抗溶剂结晶中获得D型。D型具有图17中所示的晶体XRPD图案。D型的TGA和DSC温谱图分别见图18和19。发现D型在150℃以上的TGA分析期间失去至多18.6%挥发性成分,并显示在约140℃下的去溶剂化过程,表明为溶剂合物或水合物。D型样品的<sup>1</sup>H NMR波谱显示约1摩尔当量(即18.9wt%)的DMSO(图20),与所观察到的TGA重量损失一致。这些结果表明D型是DMSO溶剂合物。

[0405] 表5. 化合物1的D型的X射线衍射峰

[0406]

2 $\theta$ 角(°) (括号内的数字未舍入)	$d$ 空间(Å)	相对强度(%)
6.1 (6.07)	14.5687	7.6
6.5 (6.55)	13.5026	37.3
8.3 (8.29)	10.6607	22.3
10.2 (10.21)	8.6616	19.9
10.7 (10.72)	8.2534	31.7
11.0 (11.04)	8.0126	78.9
13.0 (13.05)	6.7853	25.0
14.0 (14.02)	6.3152	37.3
14.1 (14.14)	6.2654	35.7
16.6 (16.57)	5.3500	28.7
17.1 (17.10)	5.1855	10.2
18.2 (18.18)	4.8794	41.1
19.2 (19.24)	4.6121	7.1
19.6 (19.58)	4.5347	43.3
20.2 (20.24)	4.3881	100.0
20.7 (20.71)	4.2894	25.8
21.9 (21.94)	4.0513	78.1
22.7 (22.66)	3.9243	31.7
23.4 (23.44)	3.7948	45.8
23.8 (23.81)	3.7369	25.6
24.3 (24.34)	3.6570	30.9
24.8 (24.85)	3.5796	22.8
24.9 (24.91)	3.5742	22.9
25.4 (25.44)	3.5007	27.6
26.1 (26.09)	3.4159	30.1
26.3 (26.30)	3.3885	22.5
26.9 (26.91)	3.3133	18.5
27.2 (27.22)	3.2764	11.1
27.9 (27.94)	3.1934	4.0
28.6 (28.65)	3.1161	9.6
29.4 (29.39)	3.0386	3.7
29.7 (29.69)	3.0090	3.0
30.5 (30.48)	2.9331	13.5
31.3 (31.31)	2.8567	8.8
31.7 (31.66)	2.8258	5.9
32.4 (32.43)	2.7612	3.3
32.8 (32.84)	2.7271	10.2
33.4 (33.40)	2.6826	31.0
33.8 (33.85)	2.6483	2.5
34.2 (34.19)	2.6227	2.1
35.0 (34.98)	2.5653	9.3
35.7 (35.66)	2.5181	3.5
36.4 (36.43)	2.4666	8.6
37.3 (37.31)	2.4104	3.6
39.0 (39.03)	2.3080	7.6

[0407] E型

[0408] 从A型在MeOH/DCM(1:1)的浆液中获得E型。E型具有图21中所示的晶体XRPD图案。D

型的TGA和DSC温谱图分别见图22和23。通过TGA, E型显示两步骤重量损失: 介于30和90℃之间的3.14wt%和介于90和210℃之间的2.10wt%。第一次重量损失相当于在约60℃下的宽大DSC吸热。第二次重量损失似乎与约180℃的DSC放热曲线相符。E型的<sup>1</sup>H NMR波谱与化合物1结构一致, 不显示大量的有机溶剂。E型样品的KF分析显示4.8wt%的水。这些结果表明E型很可能是水合物, 不是溶剂合物。含水量和总的TGA重量损失与理论含水量为5.1wt%的化合物1的一水合物一致。

[0409] 表6. 化合物1的E型的X射线衍射峰

[0410]	2θ 角(°) (括号内的数字未舍入)	d 空间(Å)	相对强度(%)
	3.5 (3.46)	25.5444	7.1
	7.0 (7.01)	12.6185	17.7
	9.3 (9.28)	9.5264	100.0
	10.5 (10.53)	8.3986	20.0
	12.1 (12.15)	7.2824	6.6
	12.7 (12.66)	6.9922	11.1
	15.3 (15.34)	5.7775	23.8
	16.1 (16.14)	5.4911	5.0
	18.6 (18.65)	4.7582	29.5
	19.6 (19.63)	4.5229	7.7
	21.5 (21.47)	4.1383	11.0
	22.1 (22.06)	4.0301	6.0
	23.2 (23.16)	3.8403	13.1
	24.7 (24.74)	3.5991	2.8
	25.5 (25.49)	3.4941	3.4
	26.5 (26.46)	3.3683	1.6
	28.1 (28.15)	3.1703	3.8

[0411] 用于多晶型物筛选的溶剂为HPLC级或试剂级, 包括丙酮、乙腈 (ACN)、正丁醇 (n-BuOH)、无水乙醇 (EtOH)、乙醇/水 (1:1)、甲醇 (MeOH)、2-丙醇 (IPA)、乙酸乙酯 (EtOAc)、二氯甲烷 (DCM)、甲基乙基酮 (MEK)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、庚烷、甲苯、四氢呋喃 (THF)、二甲亚砜 (DMSO)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 和水。

[0412] 多晶型物筛选中产生的所有固体样品通过XRPD分析。使用1.54 Å处的Cu Kα放射, 在Thermo ARL X' TRA X射线粉末衍射仪上进行XRPD分析。该仪器配备了小焦点X射线管。X射线发生器的电压和电流分别设置为45kV和40mA。发散狭缝设置为4mm和2mm, 测量狭缝设置为0.5mm和0.2mm。使用珀尔贴致冷的Si (Li) 固态检测器测量衍射的辐射。使用以2.40°/分钟 (0.5sec/0.02°步进) 从1.5°到40°2θ的θ-2θ连续扫描。采用烧结氧化铝标准检查峰位置。

[0413] DSC分析在TA仪器Q2000示差扫描热量计中进行。铟用作校准标准。将约2-5mg的样品置于DSC锅中。将样品在氮气氛下以10℃/分钟的速率加热, 直到300℃的最终温度。熔点作为推算的起始温度报告。

[0414] TGA分析在TA仪器Q5000热重量分析仪中进行。对于性能检查使用草酸钙。将约5-20mg精确称量的样品置于锅中, 加载至TGA熔炉中。将样品在氮气氛下以10℃/分钟的速率加热, 直到300℃的最终温度。

[0415] 样品的形态分析在Olympus显微镜下进行。将少量的样品散布在带盖玻片的载玻片上的矿物油中,以20x或50x放大倍数观察。

[0416] 在Surface Measurement Systems DVS上测定吸湿性。通常将2-10mg的样品大小加载到DVS仪样品锅中,在室温下在DVS自动吸附分析仪中分析样品。以10%RH步进使相对湿度从0%增加到90%RH,然后增加到95%RH。以类似方式使相对湿度降低,以完成整个吸附/解吸循环。对于所选择的水合形式,分析从50%RH开始并以10%RH步进增加至90%RH。然后以类似方式使相对湿度降低到0%RH,接着增加到50%RH。

[0417] 在Bruker 300MHz NMR光谱仪中获得<sup>1</sup>H NMR波谱。将B型、C型和E型样品溶于DMSO-d<sub>6</sub>中。将D型样品溶于DMF-d<sub>6</sub>中。

[0418] 6.2.2溶解度和稳定性实验

[0419] 在室温下,通过半固体与溶剂混合,在所选的含水溶剂和有机溶剂中测定A型的溶解度。在搅拌24小时后将可溶性样品过滤,并通过HPLC方法量化,除DMSO以外,根据在加入溶剂时目视观察的完全溶解来估计溶解性。通过相同的HPLC方法,测定B型和C型在水中的溶解度。结果见表7。

[0420] 表7. 选定溶剂中化合物1A型的溶解度

[0421]

溶剂	溶解度(mg/mL) (室温)
水	0.08
0.9% NaCl	0.03
0.1N HCl	7.10
乙酸盐缓冲液 pH 4.0	0.06
磷酸盐缓冲液 pH 6.8	0.05

[0422]

乙腈	0.14
丙酮	0.46
甲醇	1.13
乙醇	0.50
异丙醇	0.28
乙酸乙酯	0.32
四氢呋喃	5.50
庚烷	< 0.005
二甲亚砜	> 50
参照号: NB# 5536-29	

[0423] 为了评价A型的热力学稳定性,在不同的溶剂(包括ACN、MeOH、MTBE、水和EtOH/水(1:1))中在室温下进行A型的浆液实验2周。参见表8和表9。通过将过量的A型加入2mL试验溶剂中,进行实验。分别在室温和50℃下搅拌所得混合物至少24小时。在达到平衡时,除去饱和的上清液溶液,并允许分别在室温和50℃下在打开的小瓶中慢慢蒸发。将产生于平衡中的固体过滤,风干后进行分析。

[0424] 表8.室温下A型的平衡实验

[0425]

溶剂	XRPD 结果 24 小时
丙酮	A 型
乙腈	A 型
正丁醇	A 型
乙醇	A 型
乙酸乙酯	A 型
庚烷	A 型
甲醇	A 型
二氯甲烷	A 型
甲基乙基酮	A 型
甲基叔丁基醚	A 型

[0426]

2-丙醇	A 型
甲苯	A 型
四氢呋喃	A 型
水	A 型
乙醇/水(1:1)	A 型

[0427] 表9. 50℃下A型的浆液实验

[0428]

溶剂	XRPD 结果 24 小时
丙酮	A 型
乙腈	A 型
正丁醇	A 型
乙醇	A 型
乙酸乙酯	A 型
庚烷	A 型
甲醇	A 型
甲基乙基酮	A 型
2-丙醇	A 型
甲苯	A 型
四氢呋喃	A 型
水	A 型
乙醇/水(1:1)	A 型

[0429] 通过将过量的化合物1加入2mL试验溶剂中,来进行蒸发实验。分别在室温和50℃下搅拌所得混合物至少24小时。在达到平衡时,除去饱和的上清液溶液,并允许分别在室温和50℃下在打开的小瓶中慢慢蒸发。将产生于平衡中的固体过滤,风干后进行分析。结果概括于表10中。

[0430] 表10. 50℃下A型的蒸发实验



[0431]	溶剂	XRPD 结果
	甲醇	A 型+ B (半结晶)
	四氢呋喃	非晶形, 降解

[0432] 获自MeOH的固体提供具有A型峰和稍后发现归因于B型的额外的独特峰的半结晶XRPD图案。获自THF的非晶形固体的颜色变成茶褐色, 且LC-MS结果显示在蒸发实验期间发生氧化。

[0433] 按照以下程序使用单一溶剂或混合溶剂, 进行快速冷却重结晶实验。在约50-70℃下用化合物1使所选择的溶剂 (MeOH、MeOH/H<sub>2</sub>O、EtOH/H<sub>2</sub>O、THF/H<sub>2</sub>O和DMF) 饱和。一旦固体完全溶解, 则通过置于冰箱中使溶液快速冷却。在24小时后分离固体。

[0434] 结果概括于表11中表11。在这些实验中发现3种固体形式。A型获自DMF; B型获自MeOH; 命名为C型的独特形式获自MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) 和EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1)。

[0435] 表11. 快速冷却重结晶

[0436]	溶剂	方法	XRPD 结果
	MeOH	在回流下溶解 冷却至 4℃	B 型
	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	在回流下溶解 冷却至 4℃	C 型
	乙醇/ H <sub>2</sub> O (1:1)	在约 50℃下溶解 冷却至 4℃	C 型
	THF/ H <sub>2</sub> O (1:1)	在 50℃下溶解 冷却至 4℃	A 型+C
	DMF	在约 50℃下溶解 冷却至 4℃	A 型

[0437] 如下所述, 使用DMSO或DMF作为主要溶剂, 使用MTBE、水或EtOAc作为抗溶剂, 进行抗溶剂重结晶实验。在室温下用化合物1使所选择的溶剂 (DMSO和NMP) 饱和。一旦固体完全溶解, 将抗溶剂 (乙酸乙酯、MTBE或水) 加入溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。如果不出沉淀, 则通过置于冰箱中, 使小瓶进一步冷却。将产生自重结晶的固体过滤风干后进行分析。

[0438] 结果概括于表12中。从使用DMSO/MTBE或DMSO/EtOAc的结晶中产生命名为D型的独特形式。溶剂的其它组合各自产生A型。

[0439] 表12. 用抗溶剂的重结晶

[0440]	溶剂	抗溶剂	比率 (溶剂/抗溶剂)	XRPD结果
	DMSO	MTBE	1:15	D型
	DMSO	水	1:7.5	A型

DMSO	乙酸乙酯	1:15	D型
NMP	MTBE	1:15	A型
NMP	水	1:7.5	A型
NMP	乙酸乙酯	1:15	A型

[0441] 通过将样品暴露于40℃/75%RH环境1个月,来证实A型的稳定性。与最初未暴露的样品相比,暴露的材料的固体形式没有变化。参见表13。还发现A型在施加2000-psi压力约1分钟时是稳定的(图6),非晶形含量略有增加。

[0442] 表13.A型的稳定性

	起始形式	试验条件	XRPD 结果
[0443]	A 型	40℃/75% RH, 4 周, 开放小瓶	A 型
	A 型	40℃/75% RH, 4 周, 封闭小瓶	A 型

[0444] 还在MeOH和EtOH/水(1:1)中进行了A型和B型或A型和C型之间竞争性浆液(Competitive slurry)。自这些浆液分离的固体全部与A型一致。参见表14。这些结果表明A型是最稳定的形式。

[0445] 表14.型转移实验

	起始形式	溶剂	晶种形式	时间	XRPD 结果
	A 型	H <sub>2</sub> O	无	2 周	A 型
	A 型	MeOH	无	2 周	A 型
[0446]	A 型	MTBE	无	2 周	A 型
	A 型	乙醇/水(1:1)	无	2 周	A 型
	A 型	乙腈	无	2 周	A 型

	起始形式	溶剂	晶种形式	时间	XRPD 结果
[0447]	B 型	乙腈	无	3 天	A 型
	C 型	乙腈	无	3 天	A 型
	C 型	MeOH/水(1:1)	无	1 周	C 型
	C 型	H <sub>2</sub> O	无	1 周	C 型
	E 型	乙腈	无	1 周	A 型
	E 型	MeOH/水(1:1)	无	1 周	C 型
	A 型	MeOH	B 型	1 周	A 型
	A 型	MeOH	C 型	1 周	A 型
	A 型	EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	B 型	1 周	A 型
	A 型	EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	C 型	1 周	A 型
	A 型	H <sub>2</sub> O	B 型	1 周	A 型
	A 型	H <sub>2</sub> O	C 型	7 周	A 型+C

## [0448] 6.3生物实施例

## [0449] 6.3.1生物化学测定法

[0450] TOR HTR-FRET测定法。下面是可用于测定化合物1的TOR激酶抑制活性的测定法的实例。将化合物1溶于DMSO中,制备成10mM原液,适当稀释用于实验。如下制备试剂:

[0451] “简单TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR部分):10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1%Tween-20、1mM DTT。将Invitrogen重组TOR酶(目录号PV4753)稀释于该缓冲液至0.200μg/mL的测定浓度。

[0452] ATP/底物溶液:0.075mM ATP、12.5mM MnCl<sub>2</sub>、50mM Hepes、pH 7.4、50mMβ-GOP、250nM微囊藻毒素LR、0.25mM EDTA、5mM DTT和3.5μg/mL GST-p70S6。

[0453] 检测试剂溶液:50mM HEPES (pH 7.4)、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1mM EDTA、12.7μg/mL Cy5-αGST Amersham(目录号PA92002V)、9ng/mLα-phospho p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal#9206L)、627ng/mLα-小鼠Lance Eu (Perkin Elmer目录号AD0077)。

[0454] 向20μL的简单TOR缓冲液中加入0.5μL试验化合物的DMSO溶液。为了引发反应,将5μL ATP/底物溶液加入20μL简单TOR缓冲液溶液(对照)中,并加入上文制备的化合物溶液中。在60分钟后,通过加入5μL 60mM EDTA溶液终止测定;然后加入10μL检测试剂溶液,允许混合物静置至少2小时后,在设置检测LANCE Eu TR-FRET(在320nm下激发,在495/520nm下发射)的Perkin-Elmer Envision Microplate Reader中读数。

[0455] DNA-PK测定法。采用Promega DNA-PK测定试剂盒(目录号V7870)中提供的程序,进行DNA-PK测定法。DNA-PK酶可购自Promega(Promega目录号V5811)。

[0456] 6.4制剂实施例

[0457] 制备包含化合物1的某些制剂,并针对多个物理和化学性质进行测试。然后进行改动,同样对随后的制剂进行测试,直到发现制剂具有所需要的物理和化学性质。下列实施例描述了这些制剂及其测试。

[0458] 研究1:设计了 $2^{3-1}$ 研究以评价稀释剂、崩解剂和药物加载对片剂物理性质和化学稳定性的作用。制剂组合物见表15。在正常室内紫外光下进行最初的片剂开发。杂质概况见表16。

[0459] 表15:不同片剂制剂的制剂组成

[0460]	包衣片剂批号	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
	未包衣片剂批号	PD01-001	PD01-002	PD01-003	PD01-004
	化合物 1 (mg)	0.5	0.5	5	5
	微晶纤维素 (mg)	63.75	83.75	59.25	79.25
	部分预胶化玉米淀粉(mg)		10		10
	乳糖一水合物, 喷雾干燥(mg)	30		30	
	交联聚维酮 (mg)		4	4	
	交联羧甲基纤维素钠(mg)	4			4
	二氧化硅(mg)	1	1	1	1
	硬脂酸镁(mg)	0.75	0.75	0.75	0.75
	总的未包衣片剂(mg)	100	100	100	100
	欧巴代 II 包衣材料(mg)	4	4	4	4
[0461]	总的包衣片剂 (mg)	104	104	104	104
	颜色	粉红色	粉红色	黄色	黄色

[0462] 表16:杂质概况

[0463]	零时的有关杂质	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
	RRT 0.87(氧化1)	0.27	0.31	0.26	0.24
	RRT 0.94(氧化2)	0.32	0.33	0.22	0.25
	RRT 0.96(氧化3)	0.56	0.56	0.47	0.48
	t <sub>0</sub> 下的总氧化杂质	1.15	1.2	0.95	0.97

[0464] 结论:化合物1易于氧化,尤其在光存在下,形成了对化学稳定性的挑战。

[0465] 研究2:进行一项研究以评价抗氧化剂(例如丁羟甲苯BHT)和螯合剂(例如依地酸二钠 $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ )对制剂产品中的化合物1的稳定性的作用。还评价了剂型(片剂与胶囊剂)对化合物1的稳定性的影响。

[0466] 制剂组合物见表17,同时稳定性数据见表18。所有过程在暗中进行。

[0467] 表17:制剂组成

成分	% w/w					
	122711-1	122711-2	122711-3	122711-4	122711-5	122711-6
	胶囊剂	胶囊剂	胶囊剂	胶囊剂	片剂	胶囊剂
化合物 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
甘露糖醇 (Mannogem EZ)	84	94.1		93.6	83.6	
MCC PH112	10		94.1		10	
乳糖						93.6
羟基乙酸淀粉钠	3	3	3	3	3	3
硬脂酸	1	1	1	1	1	1
丁羟甲苯		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
$\text{Na}_2\text{-EDTA}$	0.5			0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁	1	1	1	1	1	1
合计	100	100	100	100	100	100

[0469] 表18:稳定性数据

批号	122711-1		122711-2		122711-3	
剂型	胶囊剂		胶囊剂		胶囊剂	
时间	$T_0$	4 周	$T_0$	4 周	$T_0$	4 周
RRT 0.87	0.11	0.14	0.11	0.13	0.11	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.09	0.11	0.08	0.11

批号	122711-1		122711-2		122711-3	
RRT 0.96	0.15	0.15	0.16	0.18	0.16	0.19
所有氧化杂质合计	0.34	0.39	0.36	0.42	0.35	0.44
批号	122711-4		122711-5		122711-6	
剂型	胶囊剂		片剂		胶囊剂	
时间	$T_0$	4 周	$T_0$	4 周	$T_0$	4 周
RRT 0.87	0.12	0.13	0.11	0.13	0.12	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.08	0.10	0.08	0.10
RRT 0.96	0.14	0.16	0.14	0.16	0.15	0.17
所有氧化杂质合计	0.34	0.39	0.33	0.39	0.35	0.41

[0472] 结论:加入BHT和 $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ 以及避免室内灯似乎改进制剂产品中化合物1的稳定性概况。在片剂和胶囊剂剂型的稳定性概况之间未观察到差异。

[0473] 研究3:进行了进一步研究,以研究包衣材料和干燥剂对化合物1片剂的稳定性的影响。所有过程在黄色光下进行以防止化合物1制剂处于任何紫外光暴露中。

[0474] 表19提供制剂组成,稳定性数据见表20。

[0475] 表19:片剂的制剂组成

成分	% w/w
化合物 1	0.5
甘露糖醇 (Mannogem EZ)	83.6
MCC PH112	10
羟基乙酸淀粉钠	3
硬脂酸	1
丁羟甲苯	0.4
Na <sub>2</sub> -EDTA	0.5
硬脂酸镁	1
合计	100

[0477] 表20:稳定性数据

	合计 40/75					RRT0.87 40/75				
时间, 周	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
未包衣	0.84	1.04	0.95	1.83	2.12	0.18	0.31	0.31	0.60	0.76
包衣	0.62	0.67	0.60	0.96	1.10	0.14	0.17	0.19	0.25	0.30
包衣/干燥剂	0.60	0.60	0.54	0.79	0.90	0.13	0.15	0.16	0.21	0.26
	RRT0.94 40/75					RRT0.96 40/75				
时间, 周	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
未包衣	0.16	0.23	0.23	0.45	0.50	0.29	0.37	0.34	0.64	0.67

	合计 40/75					RRT0.87 40/75				
包衣	0.10	0.13	0.14	0.20	0.25	0.18	0.23	0.23	0.34	0.36
包衣/干燥剂	0.09	0.09	0.10	0.13	0.16	0.18	0.20	0.21	0.27	0.30

[0480] 结论:与未包衣片剂相比,包衣片剂显示较低量的氧化杂质。干燥剂的存在显示稳定性略有改进。

[0481] 研究4:评价了片剂制剂中BHT和EDTA对化合物1的稳定性的作用。所有过程在黄色光下进行以防止化合物1制剂暴露于任何紫外光中。

[0482] 制剂组成见表21,稳定性数据qs=适量或足量(足以达到100%)。

[0483] 表22.采用共混/筛选/共混流程接着压制和包衣,来制备薄膜包衣片剂。整个过程在黄色光下进行以使氧化降到最低。发现丁羟甲苯(BHT)和乙二胺四乙酸二钠改进制剂的活性成分的化学稳定性。

[0484] 表21:示例性的片剂制剂

批号	% w/w (mg)						
	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)	5 (PD01-074)	6 (PD01-075)	7
成分							
化合物 1 (活性成分)	10	10	10	10	5	5	5
甘露糖醇 (Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs	64.85	64.85	64.35
微晶纤维素 (PH 112)	25	25	25	25	25	25	25
羟基乙酸淀粉钠	3	3	3	3	3	3	3
二氧化硅	1	1	1	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
乙二胺四乙酸二钠			0.5	0.5			0.5
BHT		0.4		0.4			
硬脂酸镁	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
合计	100	100	100	100	100	100	100
颜色	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	粉红色	

[0486] qs=适量或足量(足以达到100%)。

[0487] 表22:稳定性数据

批号	40°C/75% RH 下的总杂质			
	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)
时间 0	0.77	0.66	0.58	0.62
1 个月	0.69	0.6	0.62	0.65
2 个月	0.79	0.69	0.72	0.75
3 个月	1.07	0.91	0.87	0.85

[0490] 结论:与不含EDTA和BHT的制剂相比,含EDTA和/或BHT两者的制剂显示较低的氧化杂质。

[0491] 共混相容性实验。根据二元赋形剂相容性结果,完成共混相容性以确定哪种赋形剂组合与化合物1相容。在40°C/75%RH下经应激4周后,用所有赋形剂组合,化合物都是稳定的。在共混相容性之后,使用3种制剂以两种规格低(1mg)和高(25mg)压制片剂,以研究制剂的极端情况(下表23-28)。由于API和赋形剂间的最大相互作用所致,产生低强度片剂以确定片剂中活性成分的化学稳定性。产生高强度片剂以确定API如何表明片剂的机械性质,并判断任何潜在的制剂屏障。

[0492] 片剂的制备:如下制备表23和表28共混物。称取微晶纤维素,加入琥珀色直边玻璃罐中。盖上盖子,摇动罐子,以将该罐包覆。然后加入活性成分(化合物1),使用Turbula混合器以46rpm共混10分钟。使共混物通过25目筛,使用Turbula混合器以46rpm共混10分钟。使所得共混物通过35目筛。然后加入剩余的赋形剂,润滑剂(硬脂酸镁)除外。使用Turbula混

合器以46rpm将所得混合物共混10分钟。将6克所得混合物加入琥珀色玻璃罐中,加入润滑剂,使用Turbula混合器以46rpm共混1分钟和35秒。对于低强度片剂制剂,使用7.14mm冲和冲模制备140mg片剂。对于高强度片剂制剂,使用10.3mm冲和冲模制备400mg片剂。

[0493] 表22:低强度片剂制剂#1

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	38.1
Pearlitol 160C	甘露糖醇	Roquette	57.2
Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0

[0495] 表23:低强度片剂制剂#2

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	75.3
STARCH 1500	预胶化淀粉	Colorcon	20.0

Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0

[0498] 表24:低强度片剂制剂#3

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	38.1
Tablettose 80	乳糖一水合物	Meggle Pharma	57.2
Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0

[0500] 表25:高强度片剂制剂#1



[0501]

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	28.4
Pearlitol 160C	甘露糖醇	Roquette	42.6
Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0

[0502] 表26:高强度片剂制剂#2

[0503]

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	51.0
STARCH 1500	预胶化淀粉	Colorcon	20.0
Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0

[0504] 表27:高强度片剂制剂#3

[0505]

商标	成分	来源	量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纤维素	FMC Biopolymer	28.4
Tablettose 80	乳糖一水合物	Meggle Pharma	42.6
Ac-di-Sol	羧甲基纤维素钠	FMC Biopolymer	3.0

[0506]

Tablube	硬脂酸镁	Nitika Chemicals	1.0
---------	------	---------------------	-----

[0507] 上述制剂经过6周稳定性研究。

[0508] 使用Kinetex C18, 4.6x100mm, 2.6 $\mu$ m柱, 进行HPLC分析。使用下列梯度的流动相A: 20mM乙酸铵:乙腈 (95:5v/v); 流动相B: 20mM乙酸铵:乙腈 (10:90v/v):

[0509]

时间(分钟)	A%	B%	曲线
0	100	0	线性
1	100	0	线性
10	0	100	线性
10.1	100	0	线性
16	100	0	线性

[0510] 流速: 1mL/分钟; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; UV检测250nm; 注入体积: 12 $\mu$ L; 运行时间: 16分钟。[0511] 在50 $^{\circ}$ C/80%RH下, 对低强度片剂进行应激6周; 其中测试了含量测定和溶出度。在

50℃/80%RH下6周后,低强度片剂(1mg)的测定与稳定性测试中3种制剂的起始时间点的相当。低强度片剂的起始和6周溶出度对于制剂1相差在+/-5%内,对于制剂5和9相差在+/-10%内。

	周	含量测定	纯度
[0512]		制 剂 1	
	0	96.0%	98.2%
	6	98.6%	98.6%
		制 剂 5	
	0	96.1%	98.3%
	6	94.1%	98.6%
		制 剂 9	
	06	105.7%	98.4%
	106.2%	98.7%	

[0513] 在40℃/75%RH下对高强度片剂进行应激4周。最初,制剂含有25%药物加载。然而,化合物的物理-机械性质不允许产生具有可接受的物理-机械性质的片剂。因此,将药物加载降至10%。在较低的药物加载下,对于在高速压机上的压片,制剂具有更多的可接受的性质。在40℃/75%RH下4周后,对于3种制剂,在高强度(25mg)片剂的溶出度中未观察到显著变化。

[0514] 根据实验结果,当药物加载高于10%时,难以配制片剂。在较高的药物加载下,由API而非赋形剂规定制剂的物理-机械性质。在高药物加载下,不佳的API的物理性质导致粘结性和差的流动性。流动差的制剂可能使之难以在高速压片机中可再现地制造片剂。对于低和高强度片剂两者,在放稳定后,制剂1得到变化性最小的溶出度概况。

[0515] 6.5化合物1的互变异构现象

[0516] 进行了NMR研究,以分析化合物1的互变异构体。通过NMR以70/30的相对丰度观察两种互变异构体。参见图26。与主要互变异构体5位的约150ppm化学位移相比,在次要互变异构体5位上观察到约161ppm的判断性<sup>13</sup>C化学位移。<sup>1</sup>H和3C/5C之间的HMBC相关性证实了该结果。NMR数据见图27-30和下表29和表30。使用卖方提供的脉冲序列,在Varian Inova 500NMR光谱仪中,在25℃下的DMSO-d<sub>6</sub>中用Varian pentaprobe收集所有数据。在Cr(III)乙酰基-丙酮化合物存在下以10秒弛豫延迟获取定量<sup>1</sup>H和<sup>13</sup>C数据。

[0517] 表28:化合物1的互变异构体的<sup>1</sup>H和<sup>13</sup>C NMR信号

[0518]

位置	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
3	152.0	8.07
4	NA	14.60
5	153.4	NA
6	144.3	NA
7	118.8	7.97
9	137.7	8.01
10	133.2	NA
11	155.8	NA
12	136.4	NA
13	135.2	7.92
15	134.7	NA
17	142.9	NA
18	NA	7.70
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.72

[0519] 表29:化合物1的互变异构体的<sup>1</sup>H和<sup>13</sup>C NMR信号

[0520]

位置	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	NA	14.24
3	144.5	8.67
5	160.9	NA
6	148.1	NA
7	119.1	7.97
9	137.1	7.92
10	132.0	NA
11	155.4	NA
12	137.0	NA
13	135.0	7.92
15	134.7	NA
17	142.8	NA
18	NA	7.64
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.66

[0521] 6.6生物利用度/食物作用研究

[0522] 已开发出化合物1的片剂制剂作为活性药物成分 (API) 包入胶囊 (AIC) 的备选物用于未来临床研究,条件是两种制剂的药代动力学 (PK) 性质相当。已在给予化合物1AIC的不同剂量和剂量方案的受试者中充分表征了化合物1的PK。设计这种生物利用度/食物作用细分研究以提供现有AIC和新配制片剂的受试者内PK比较,并评价食物对化合物1生物利用度的作用以确定是否可取消给予化合物1前后的禁食限制。生物利用度研究可包括多达12名可评价的患有任何实体瘤的成人受试者。

[0523] 在之前的临床研究中,认为化合物1在所评价剂量范围内是相当耐受的,并且显示与对于靶向mTOR和相关细胞途径的其它药物的已公布的研究结果一致的安全性质。按照所述方案,25mg QD和10mg BID两者被鉴定为最大耐受剂量 (MTD) 方案,后者被选用于进一步

的评价。

[0524] 根据化合物1的良好耐受性,在该细分研究中降低例行监测程序的强度,以限制对受试者的研究负荷而又不损害安全性。

[0525] 限于患有任何晚期实体瘤的18岁以上成人的该细分研究的主要目的是:(1)表征和评价作为单次口服剂量的片剂和API包入胶囊制剂给予的化合物1的药代动力学性质,和(2)表征食物对作为单次口服剂量的化合物1随高脂肪膳食给予的化合物1的药代动力学的作用。

[0526] 在给予化合物1AIC和片剂后在禁食条件下和在给予配制的片剂后在进食和禁食条件下,主要终点将表征同一受试者的化合物1血浆和尿液PK的以下变量: $C_{max}$ 、 $AUC_{0-inf}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $CL/F$ 和 $V_z/F$ 。采用非区室分析,估算PK参数。

[0527] 该研究具有开放标记随机单剂量3种治疗3期和3种顺序设计用于12名受试者。受试者将在约10-9天的时间内完成该项PK细分研究后,开始研究的主要阶段(图33)。在至少6小时的隔夜禁食后,如下在3个独立时间将3次治疗给予相同的受试者:

[0528] 治疗1:在禁食条件下给予一次10mg参比化合物1AIC。

[0529] 治疗2:在禁食条件下给予的一次10mg试验化合物1片剂。

[0530] 治疗3:在进食条件下给予的一次10mg试验化合物1片剂。

[0531] 第1期的第1天,受试者将随机分配到以下3个治疗顺序之一:

[0532] 顺序1 ( $n=4$ ):治疗1→治疗2→治疗3。

[0533] 顺序2 ( $n=4$ ):治疗2→治疗3→治疗1。

[0534] 顺序3 ( $n=4$ ):治疗3→治疗1→治疗2。

[0535] 在治疗1和2的第1天,可分别用约240mL未充碳酸气的室温水给予受试者单剂量的化合物1AIC或片剂。PK血液抽样可为给药前和给药后0.5小时±5分钟、1小时±5分钟、1.5小时±10分钟、3小时±10分钟、5小时±15分钟、8小时±15分钟、24小时±30分钟和48小时±60分钟。

[0536] 在治疗3的第1天,在监督进食标准早餐后30分钟±5分钟,将给予受试者单剂量的化合物1片剂。PK血液抽样的时间点可为给药前和给药后0.5小时±5分钟、1小时±5分钟、1.5小时±10分钟、3小时±10分钟、5小时±15分钟、8小时±15分钟、24小时±30分钟和48小时±60分钟。

[0537] 如果来自最初受试者的结果显示不必要,则可取消48小时抽血。

[0538] 在研究地点提供的标准高脂肪膳食应在治疗3之前约30分钟吃完。可记录进餐的开始和停止时间和吃进食物的大致百分比。该膳食包含高脂肪(约食物总含热量的50%)、高卡路里(约800-1000卡)营养,其中约150、250和500-600卡分别来自蛋白质、碳水化合物和脂肪。典型的高脂肪膳食包括2个奶油煎蛋、2条培根、2块奶油烤面包、4盎司马铃薯饼和8盎司全脂奶。也可制作代餐,只要膳食提供来自蛋白质、碳水化合物和脂肪的同等量的热量,并具有相当的膳食体积和粘度。

[0539] 片剂可用约240mL未充碳酸气的室温水给予。给药后,受试者将继续禁食直到给药后至少3小时。

[0540] 第1期第1天和第2期第1天之间和第2期第1天和第3期第1天之间的剂量间冲洗期间的范围可介于48和168小时(2-7天)之间,这取决于受试者需要/方案。

[0541] 可评价的受试者是完成了至少治疗1和治疗2或治疗2和治疗3的受试者;除发起人批准的特别情况以外,每个受试者应完成所有3次治疗评价。将根据发起人的意见替换不可评价的受试者。

[0542] 在第3期第3天收集最终的PK样品后,受试者开始化合物1AIC胶囊剂的28天周期每天连续给药而无需重新筛选的治疗和评价研究阶段。

[0543] 纳入标准为:(1) 在进行任何研究相关评价/程序之前,了解并自愿签署知情同意文件;(2) 18岁或以上患有组织学或细胞学上证实的晚期不可切除实体瘤、CLL、NHL或MM的男性和女性,包括已进行(或不能够耐受)标准抗癌疗法或对其不存在其它常规疗法的人;患有尤因肉瘤的受试者可为12岁或以上,(3) 同意筛选性肿瘤活检;(4) ECOG PS为0或1;(5) 下列实验室值:(i) 绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ; (ii) 血红蛋白(Hgb)  $\geq 9g/dl$ ; (iii) 血小板(plt)  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; (iv) 钾在正常范围内,或用补充剂可纠正;(v) 如果存在肝肿瘤,则AST/SGOT和ALT/SGPT  $\leq 2.5 \times$  正常上限(ULN) 或  $\leq 5.0 \times$  ULN; (vi) 如果存在肝肿瘤,则血清总胆红素  $\leq 1.5 \times$  ULN 或  $\leq 2 \times$  ULN; (vii) 血清肌酸酐  $\leq 1.5 \times$  ULN 或24小时清除率  $\geq 50mL/分钟$ ; 和(viii) 适孕妇女中开始研究治疗前72小时阴性血清或尿孕试验;和(6) 能够坚持研究回访方案和其它方案要求。

[0544] 排除标准为:(1) 有症状的中枢神经系统转移;(2) 已知的急性或慢性胰腺炎;(3) 任何外周神经病  $\geq$  NCI CTCAE 2级;(4) 尽管医学管理但持续腹泻或吸收障碍  $\geq$  NCI CTCAE 2级,吞咽能力受损;(5) 心脏功能受损或临床上明显的心脏疾病,包括以下任一种:(i) LVEF  $< 45\%$ ,通过MUGA扫描或ECHO测定;(ii) 完全左束支或双束阻滞;(iii) 先天性长QT综合征;(iv) 有临床意义的室性心律失常或心房颤动的持续或病史;(v) 筛选ECG时QTcF  $> 460msec$  (一式三份记录的均值); (vi) 在开始化合物1之前  $\leq 3$  个月的不稳定型心绞痛或心肌梗死;(vii) 需要治疗的其它临床上明显的心脏病例如充血性心力衰竭或不受控制的高血压(血压  $\geq 160/95mmHg$ ); (6) 积极治疗中的糖尿病,或具有以下受试者:(i) 空腹血糖(FBG)  $\geq 126mg/dL$  ( $7.0mmol/L$ ), 或(ii) HbA1c  $\geq 6.5\%$ ; (7) 可能引起不可接受的安全风险或损害顺从方案的其它同时发生的严重和/或不受控制的伴发性医学病况(例如主动感染或不受控制的感染); (8) 在开始研究药物前既往全身性针对癌症的治疗或研究方式  $\leq 5$  半寿期或4周(更短的一种)或还未从所述疗法的副作用中恢复的人;(9) 在开始研究药物前大手术  $\leq 2$  周或还未从所述疗法的副作用中恢复的人。受试者必须已从可能混淆研究药物的安全评价的最近的放射疗法的任何作用中恢复。在开始研究药物之前自体干细胞移植  $\leq 3$  月;(10) 妊娠或哺乳;(11) 未采取两种节育形式的有生殖能力的成人:(i) 适孕女性必须同意从提供知情同意书时直到最后一剂化合物1后28天同时采用两种适当形式的避孕方法(一种必须是非激素的)。适孕女性,定义为未进行过子宫切除术或双侧卵巢切除术的性成熟女性,或不是自然绝经后(即根本不行经的女性)  $>$  连续24个月,和(ii) 有作为适孕女性的配偶的男性必须同意从知情同意书时起在整个研究中当进行性生活时,他们和/或他们的配偶将采用至少两种有效的避孕方法(包括一种屏障方法),并且在最后一剂化合物1后28天应避免怀孕;(12) 已知的人免疫缺陷病毒(HIV) 感染;(13) 已知的慢性乙型肝炎或丙型肝炎病毒(HBV/HCV) 感染,除非这是患有HCC的受试者的并发症;(14) 任何重大医学病况、实验室值异常或将防止受试者参加研究的精神病,包括在胃/空肠饲管不存在时无力吞咽胶囊剂;(15) 如果受试者参与研究,则会使他们处于不可接受的风险下的任何情况,包括存在实验室异常情

况；(16)混淆解释研究数据的能力的任何情况；和(17)对于正接受治疗的受试者同时存在的活动性第二恶性肿瘤，不包括非黑素瘤皮肤癌或宫颈原位癌。

[0545] 当任何受试者不满18岁时，患有血液系统恶性肿瘤或GBM的受试者特别不得参与。

[0546] 可在最后一剂化合物1后 $28 \pm 2$ 天，通过电话或在门诊部，对受试者进行评价以确定任何未解决的AE的状况以及是否发生任何新的事件。

[0547] 采用描述统计学，概述在给予第1、2和3次治疗后化合物1的血浆浓度和PK参数。可采用非区室方法和实际采血时间，计算血浆PK参数。适当时，将提供描述性PK总结统计（例如N、平均数、SD、CV%、几何平均数、几何CV%、中位数、最小和最大值）。将产生相对时间的各浓度和平均浓度分布图。可对化合物1的自然对数转化的 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ 进行方差分析（ANOVA）。ANOVA模型可包括治疗（1、2或3）、顺序和期作为固定效应，而嵌套在顺序内的受试者作为随机效应。可提供几何平均数比率（第2/1和3/2治疗）及其90%置信区间。对于 $T_{max}$ ，将采用非参数分析以产生中位数差异。

[0548] 本文公开的实施方案不限于实施例公开的实施方案的范围，所述实施例旨在说明所公开的实施方案的几个方面，且本公开内容包括在功能上等同的任何实施方案。实际上，除本文所显示和描述的以外，本文公开的实施方案的各种修改对本领域技术人员而言将是显而易见的，欲落入随附权利要求书的范围内。

[0549] 引用了多个参考文件，其公开内容通过引用以其整体结合到本文中。

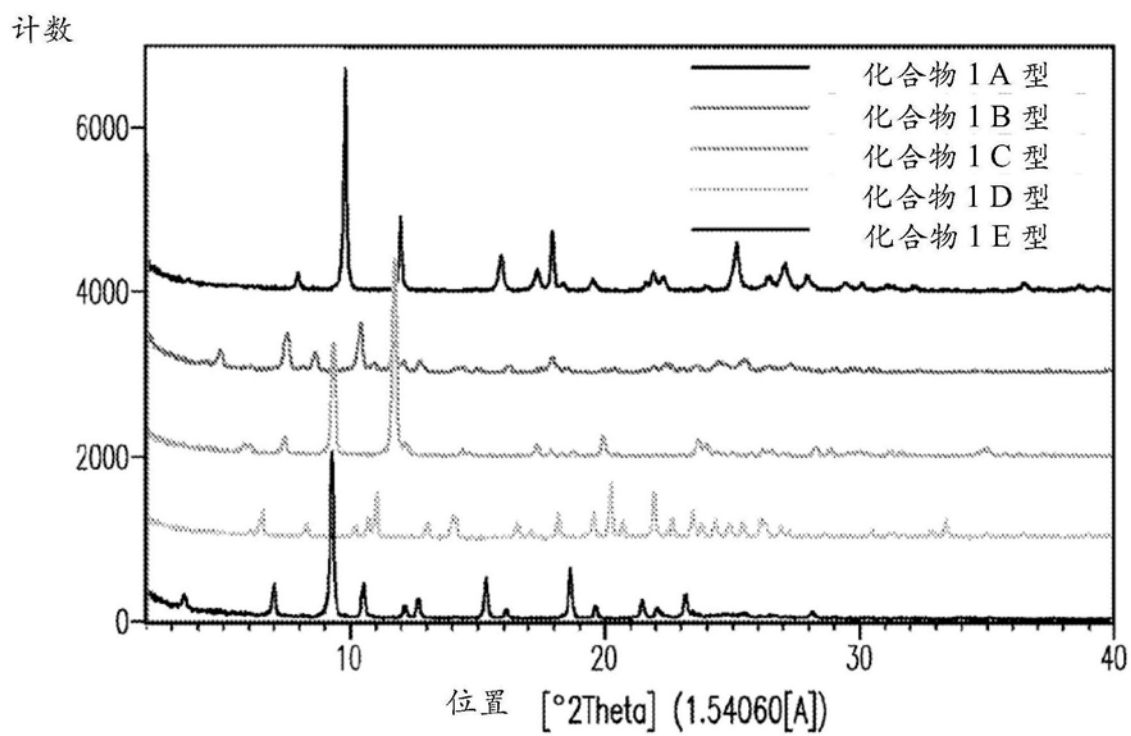


图1

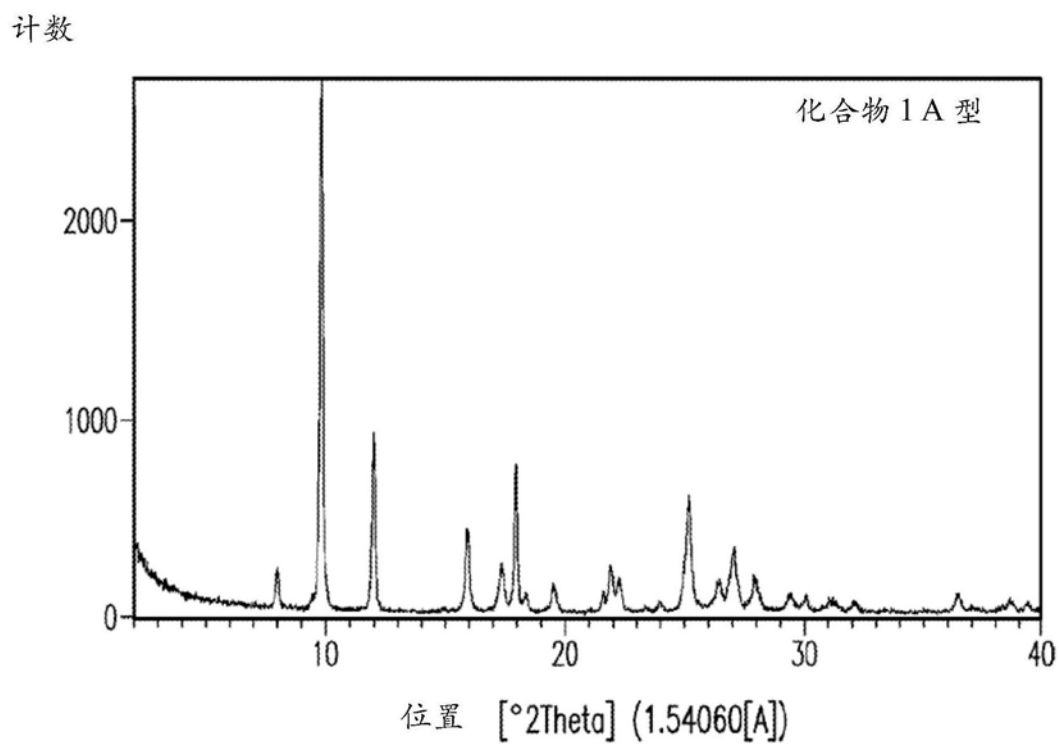


图2

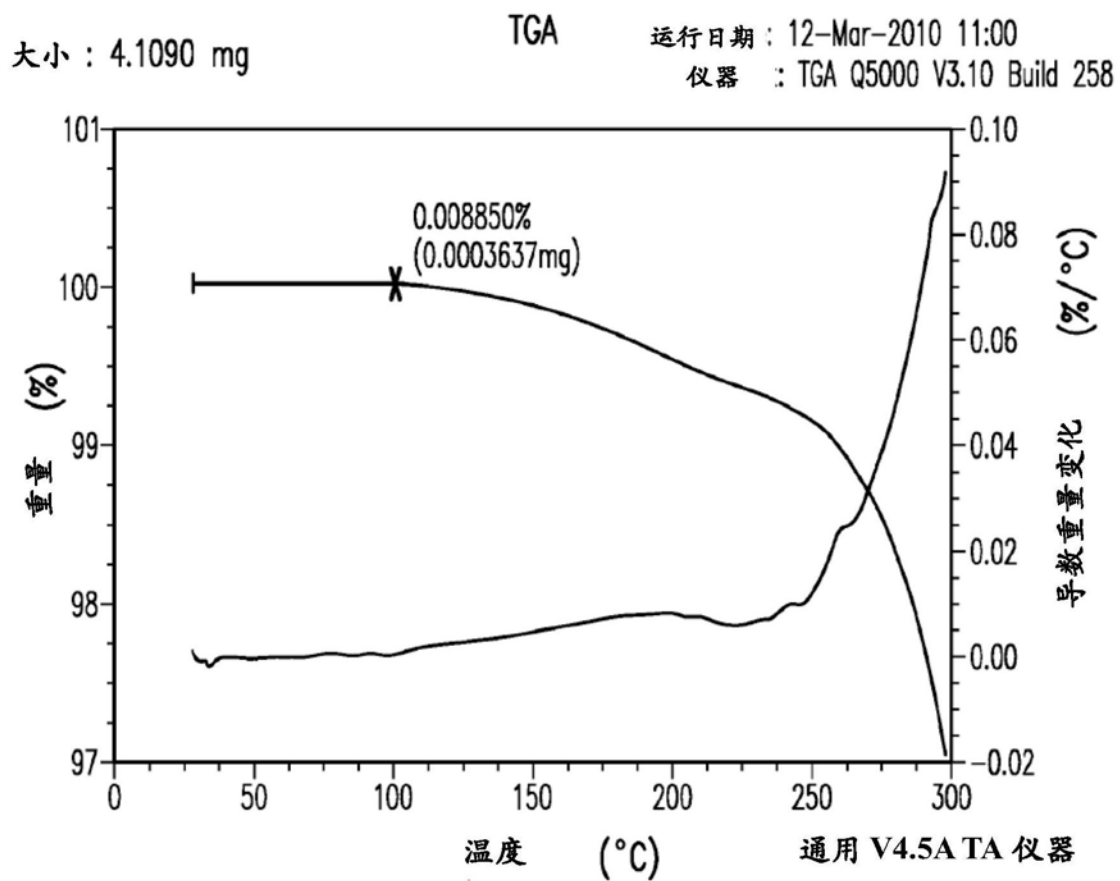


图3



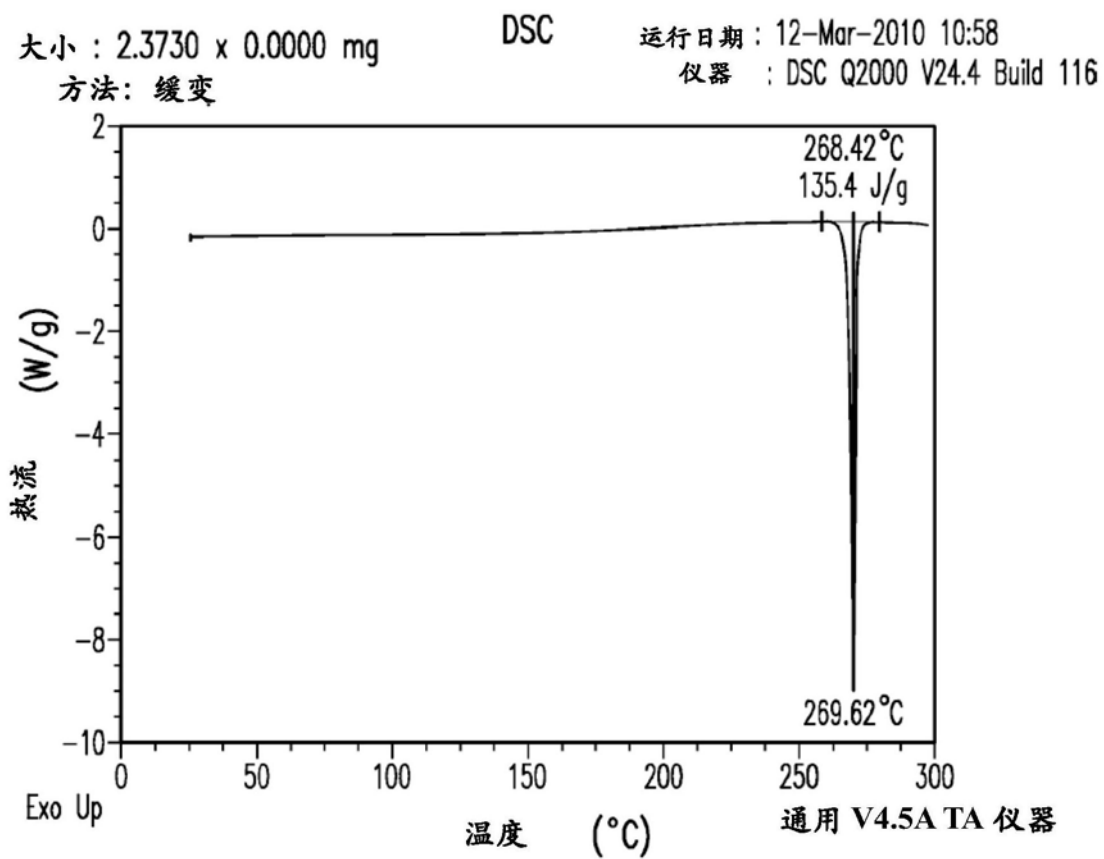


图4

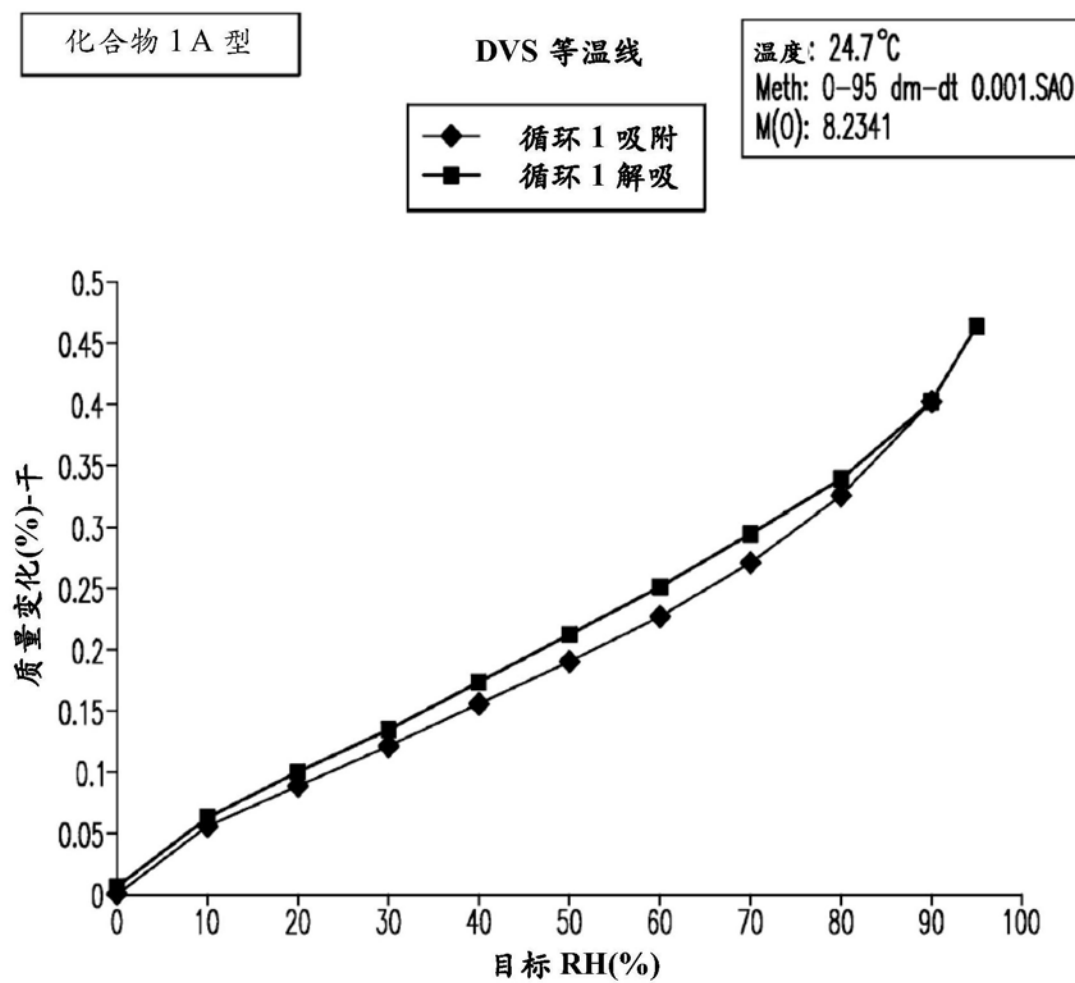


图5

计数

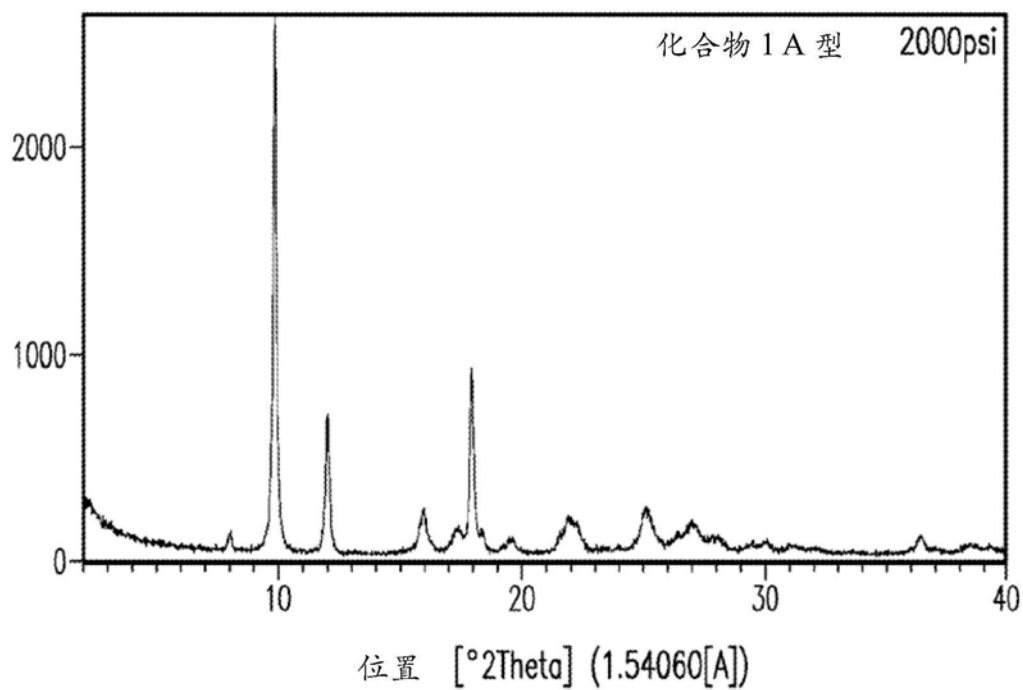


图6

计数

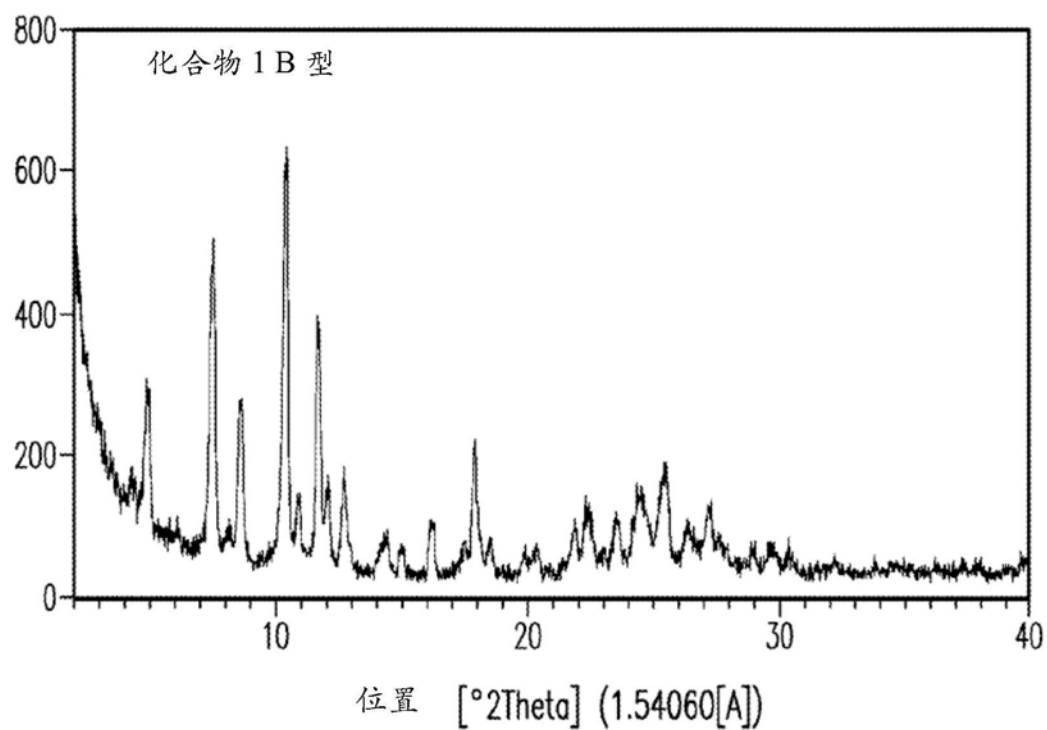


图7

大小：6.1060 mg

TGA

运行日期：29-Mar-2010 10:26

注释：批号 #7541-096-G

仪器：TGA Q5000 v3.10 Build 258

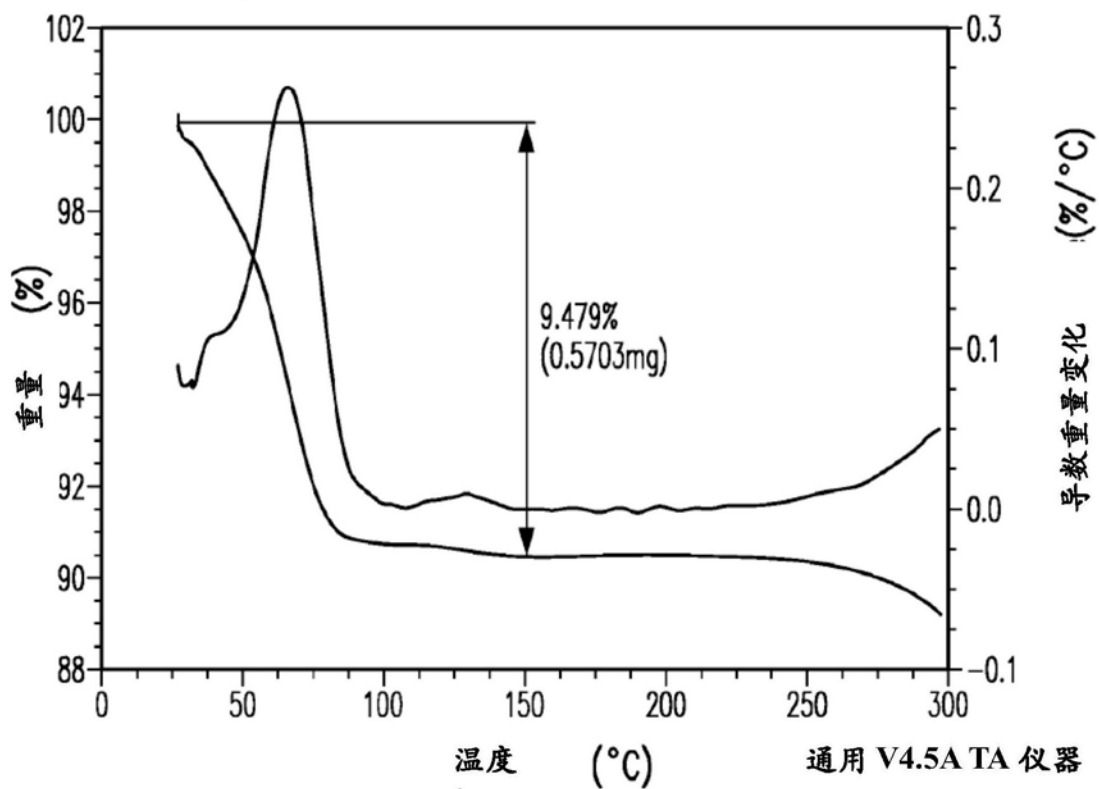


图8

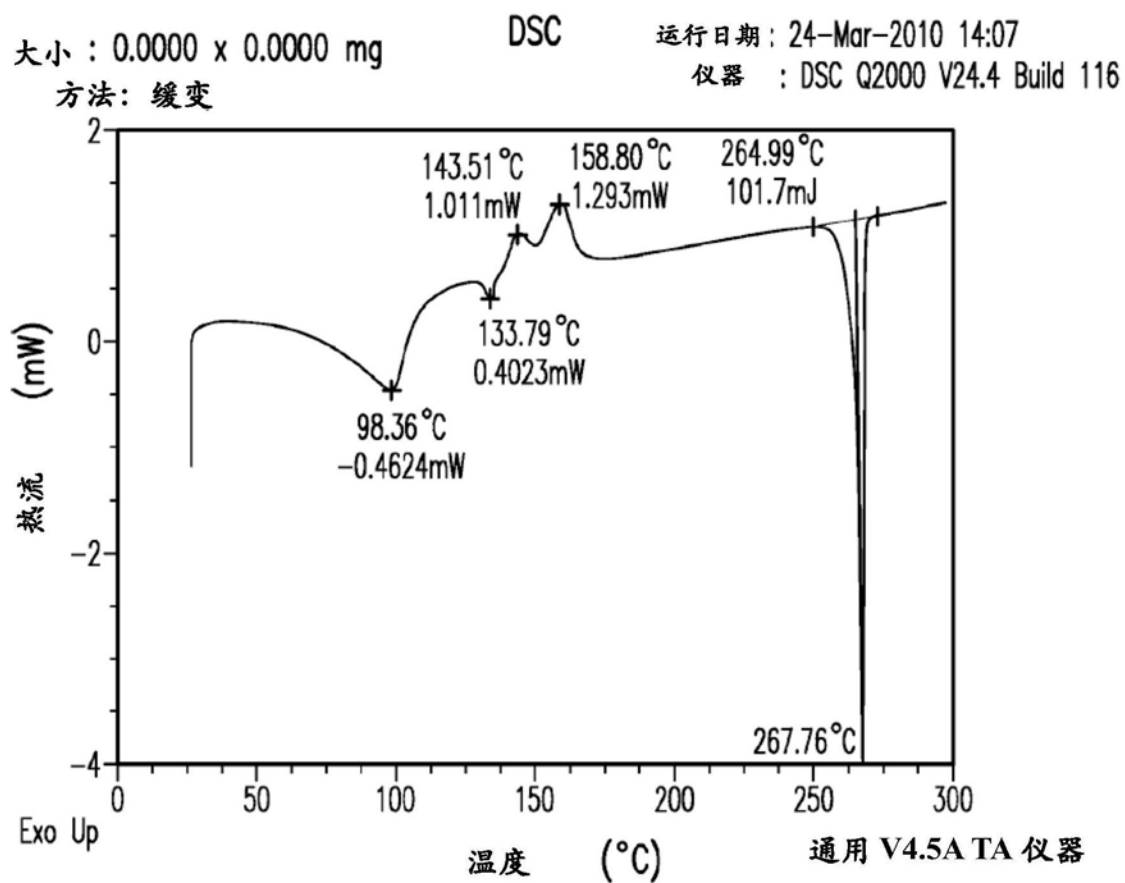


图9

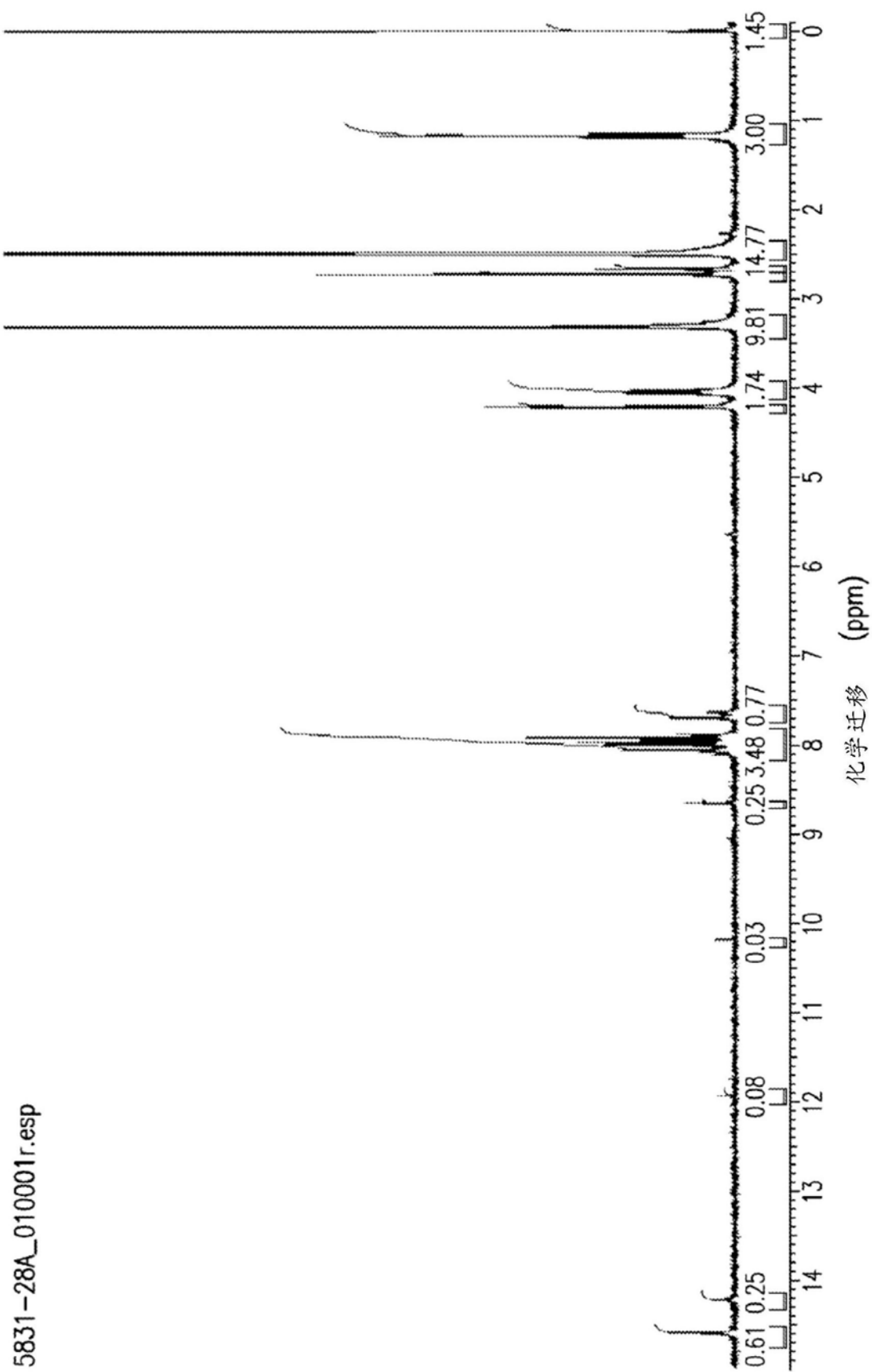


图10

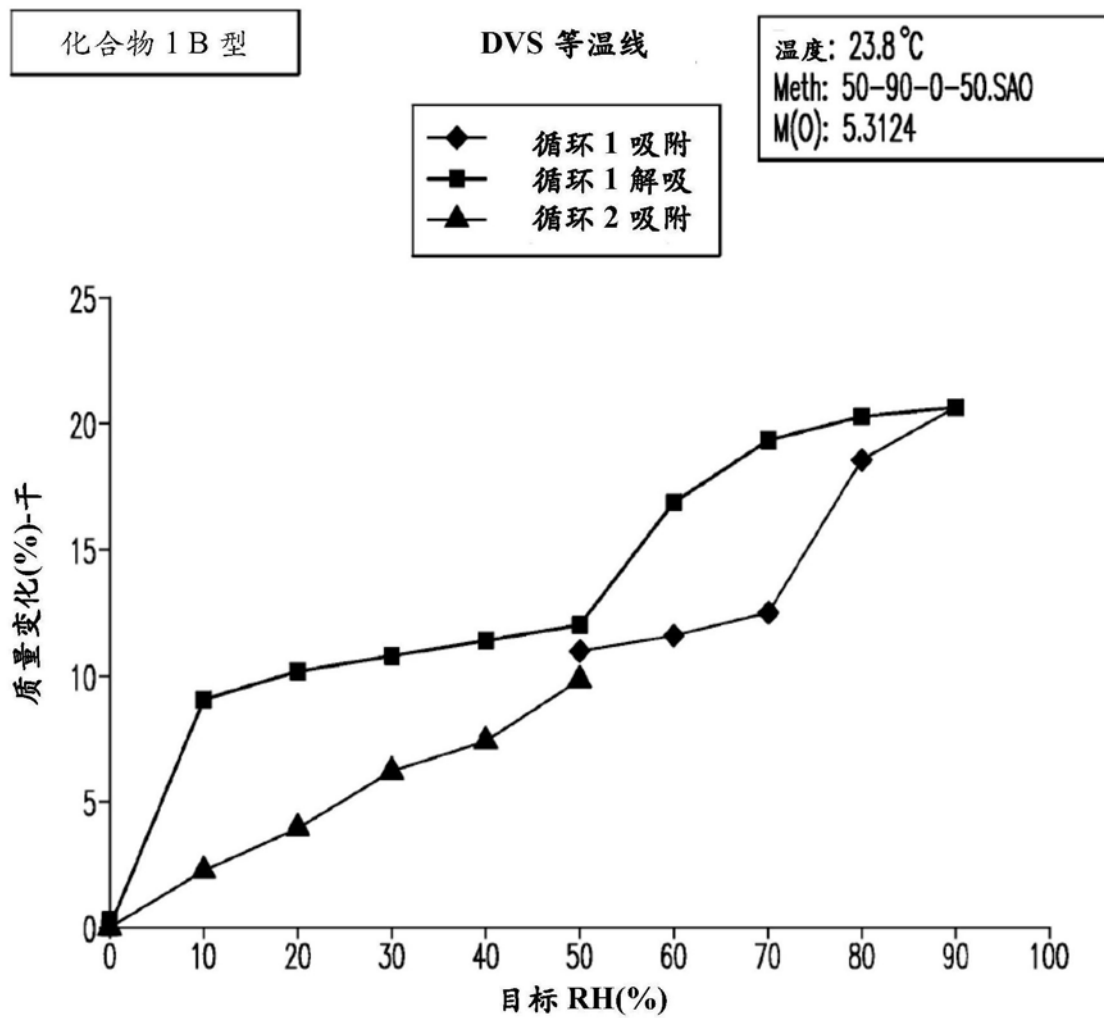


图11

计数

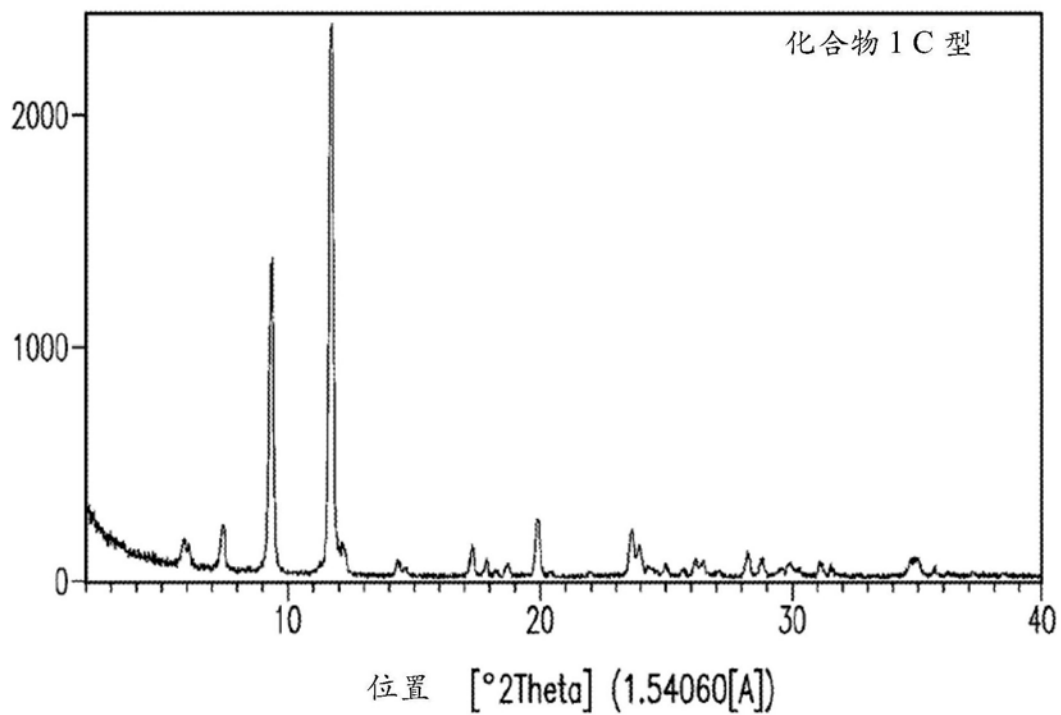


图12



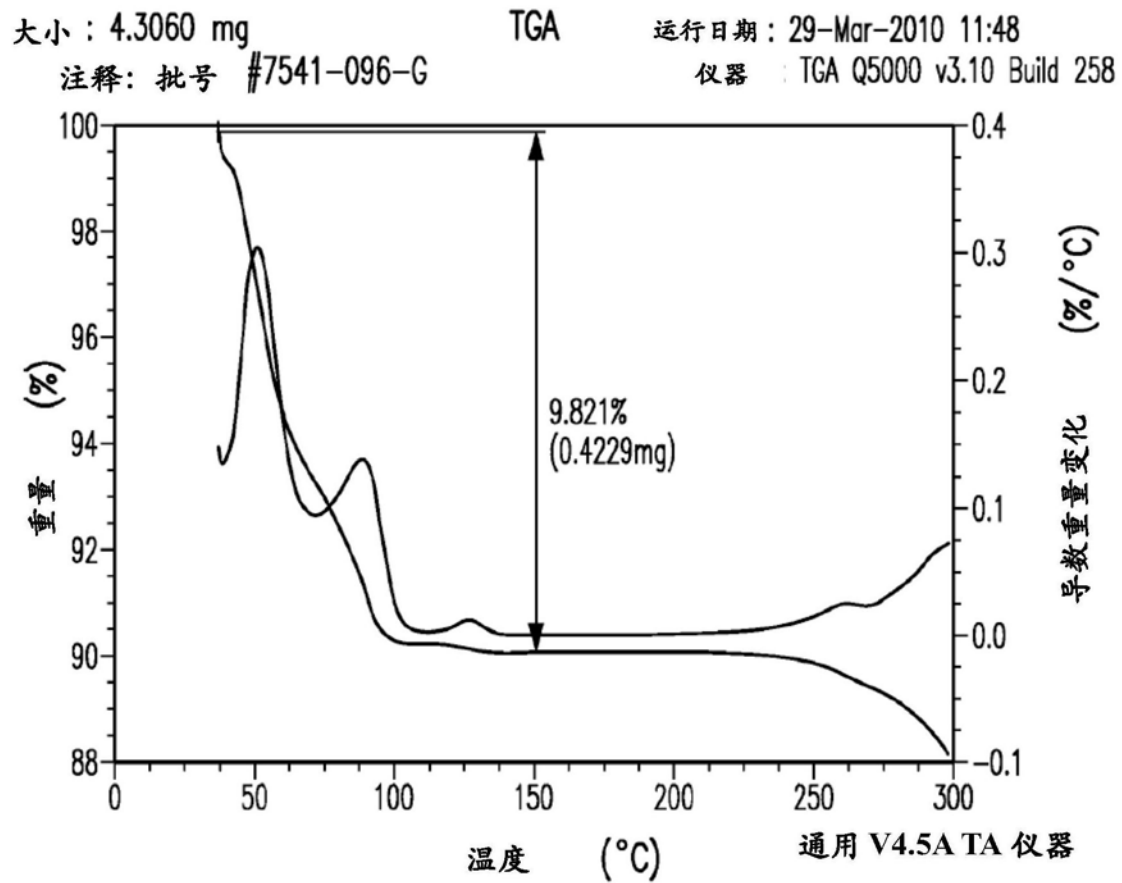


图13

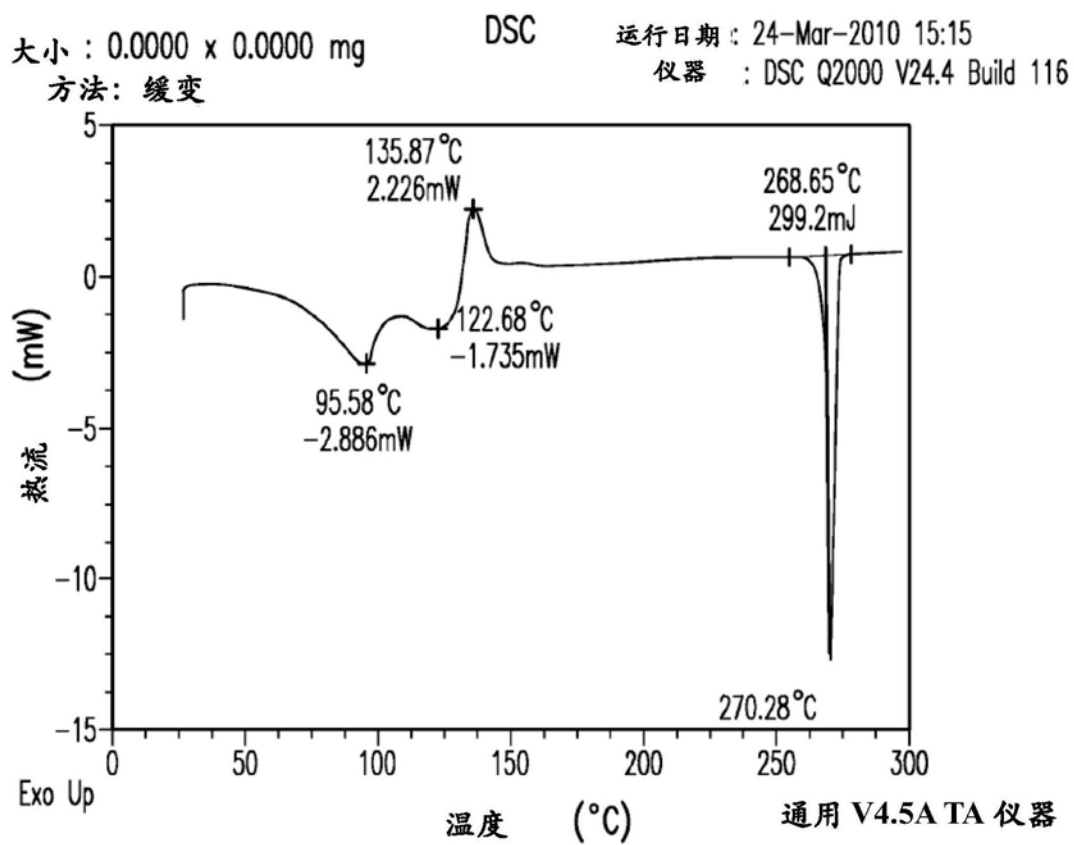


图14

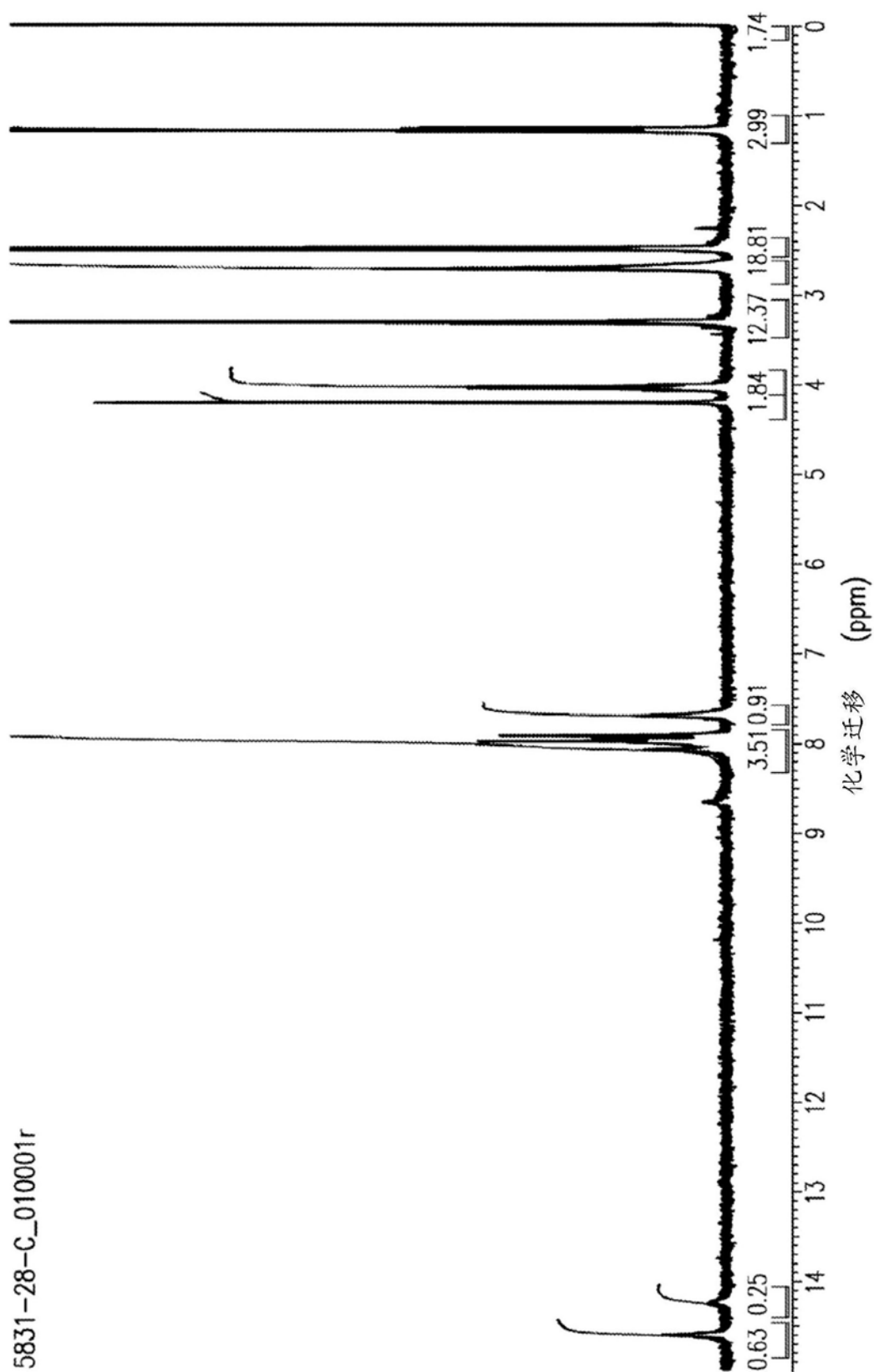


图15

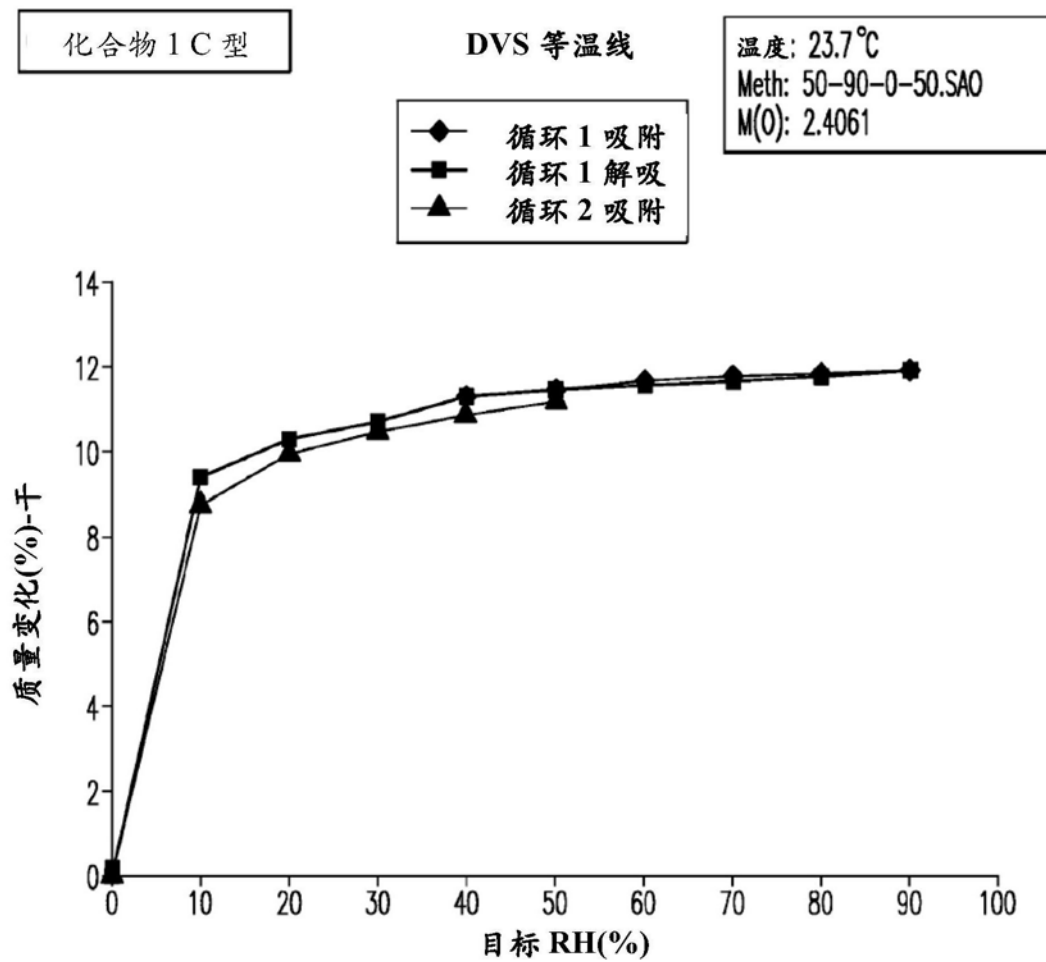


图16

计数

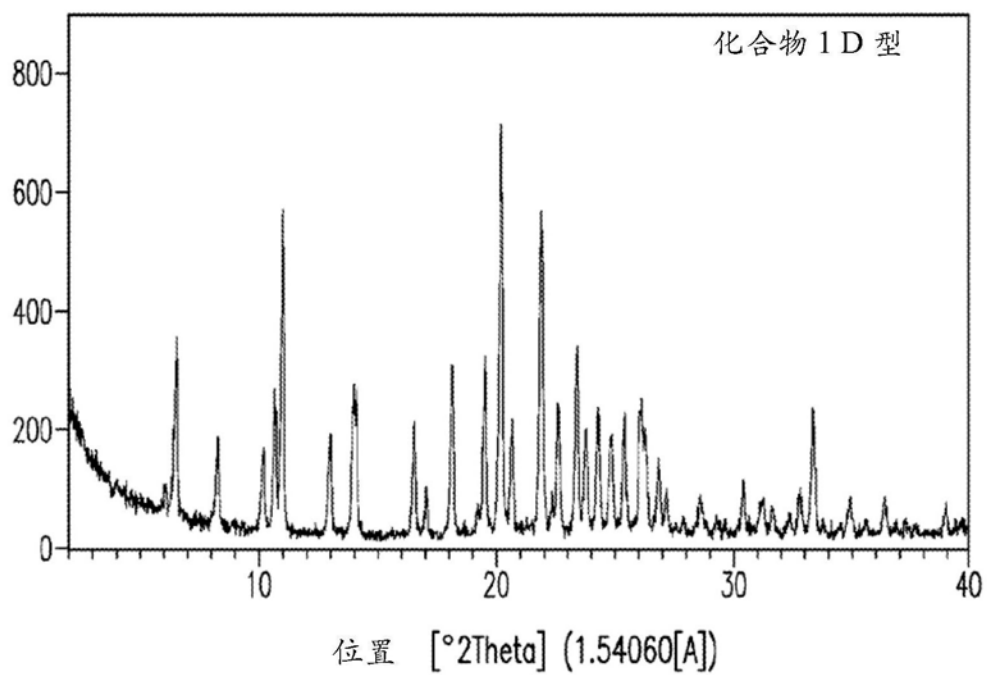


图17

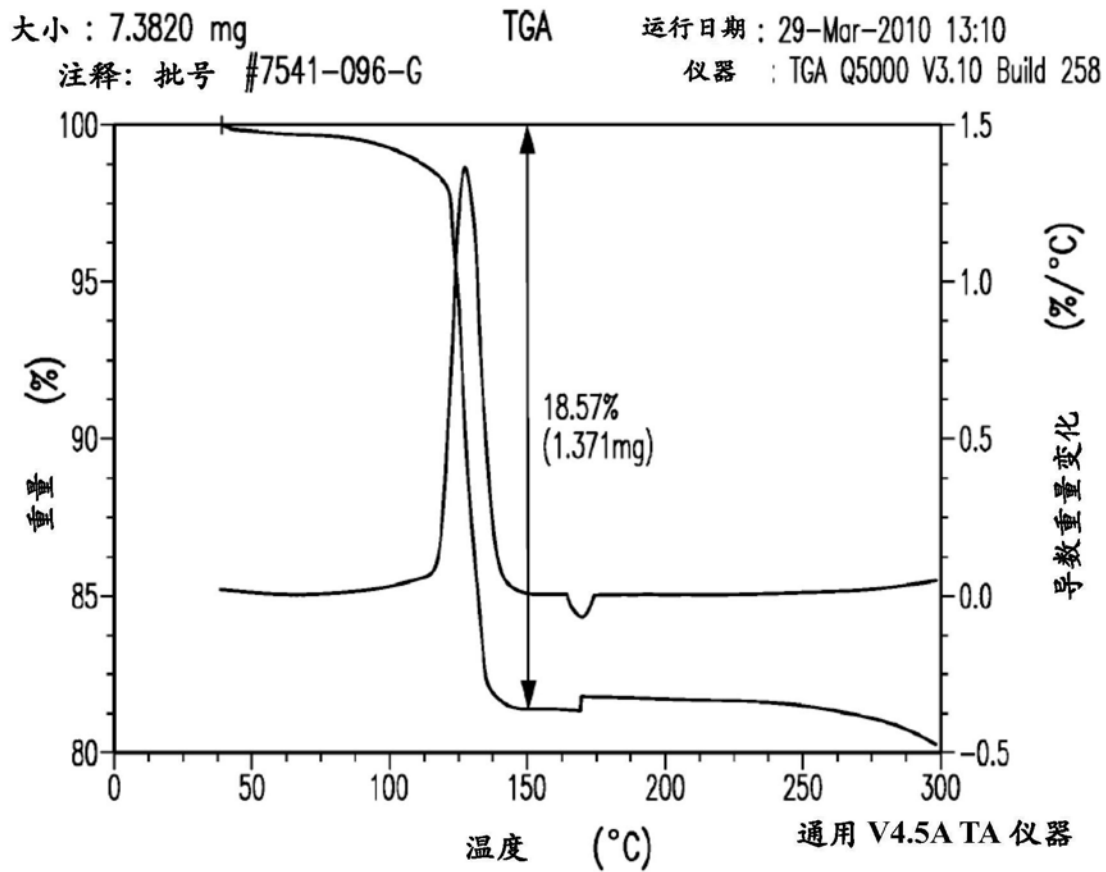


图18

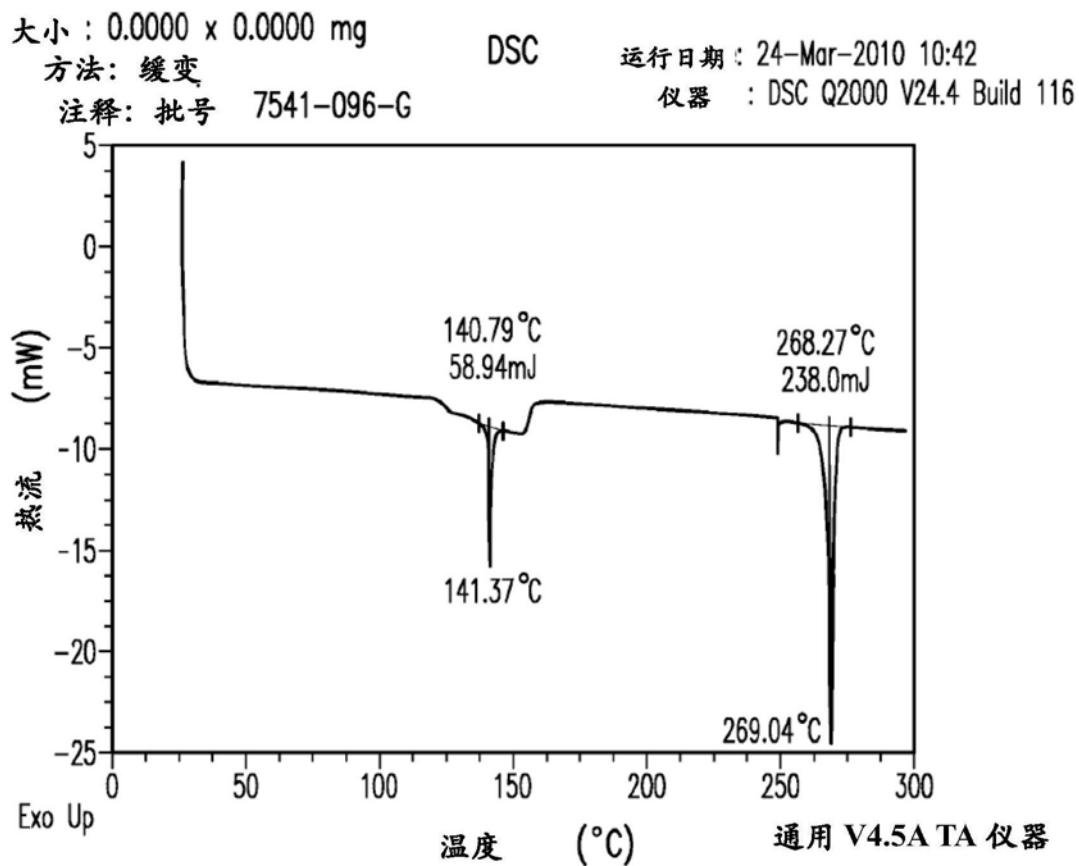


图19

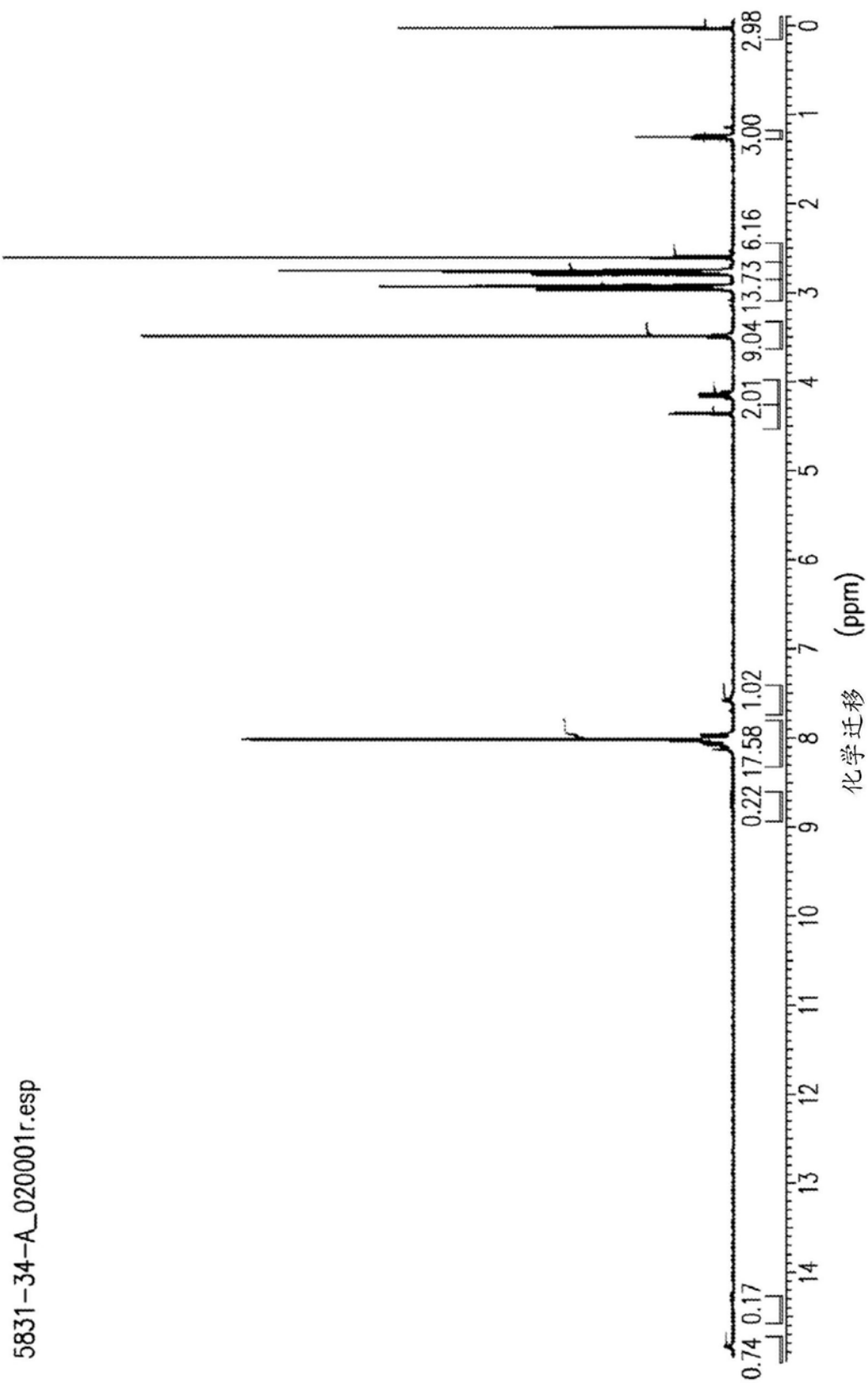


图20



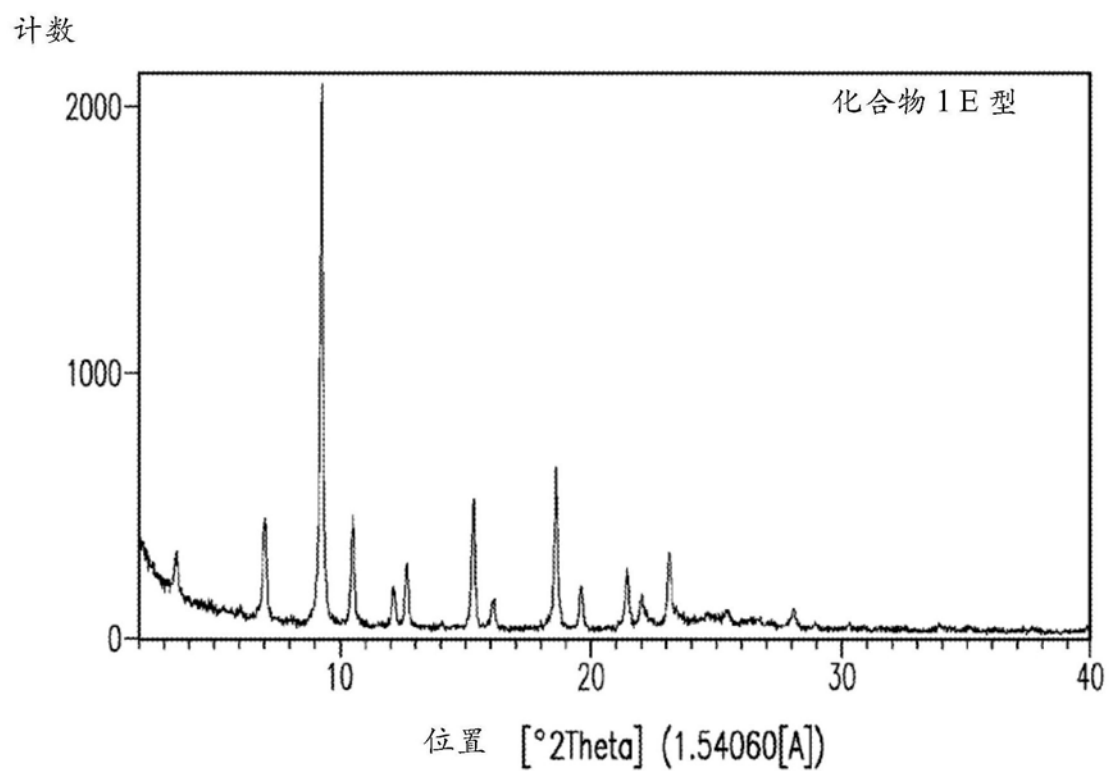


图21

大小：3.0990 mg

TGA

运行日期：21-Jul-2010 15:03

仪器：TGA Q5000 V3.10 Build 258

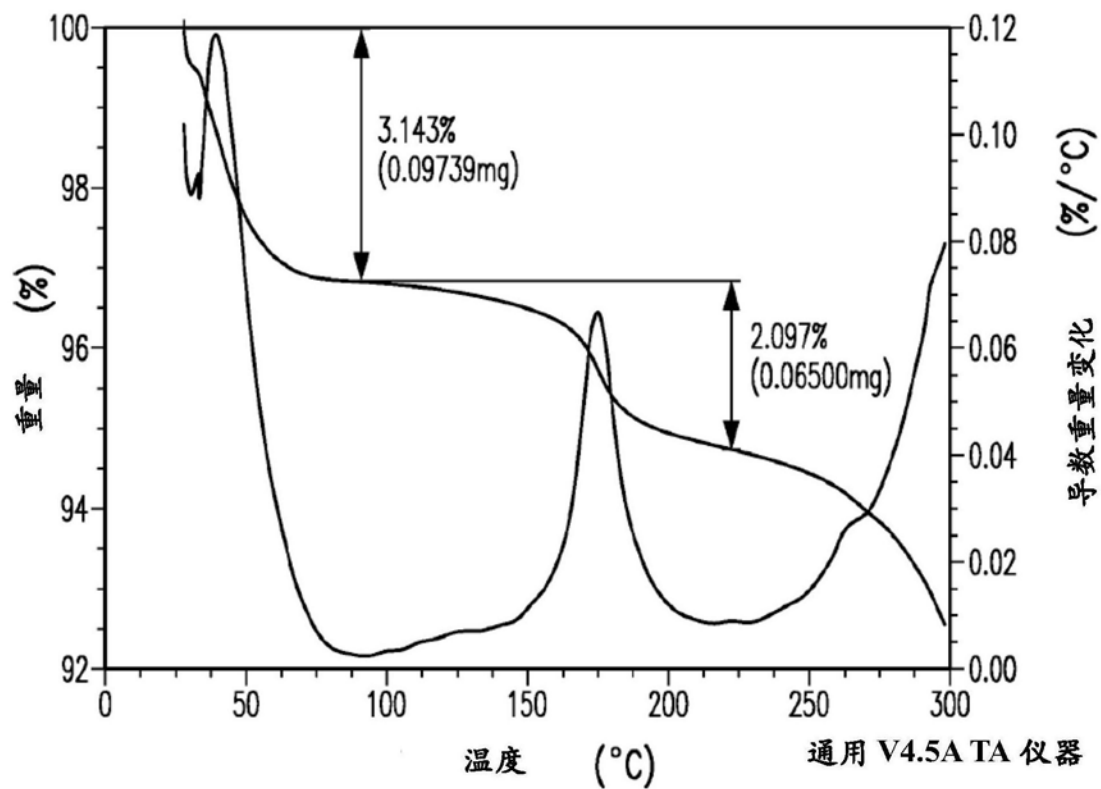


图22

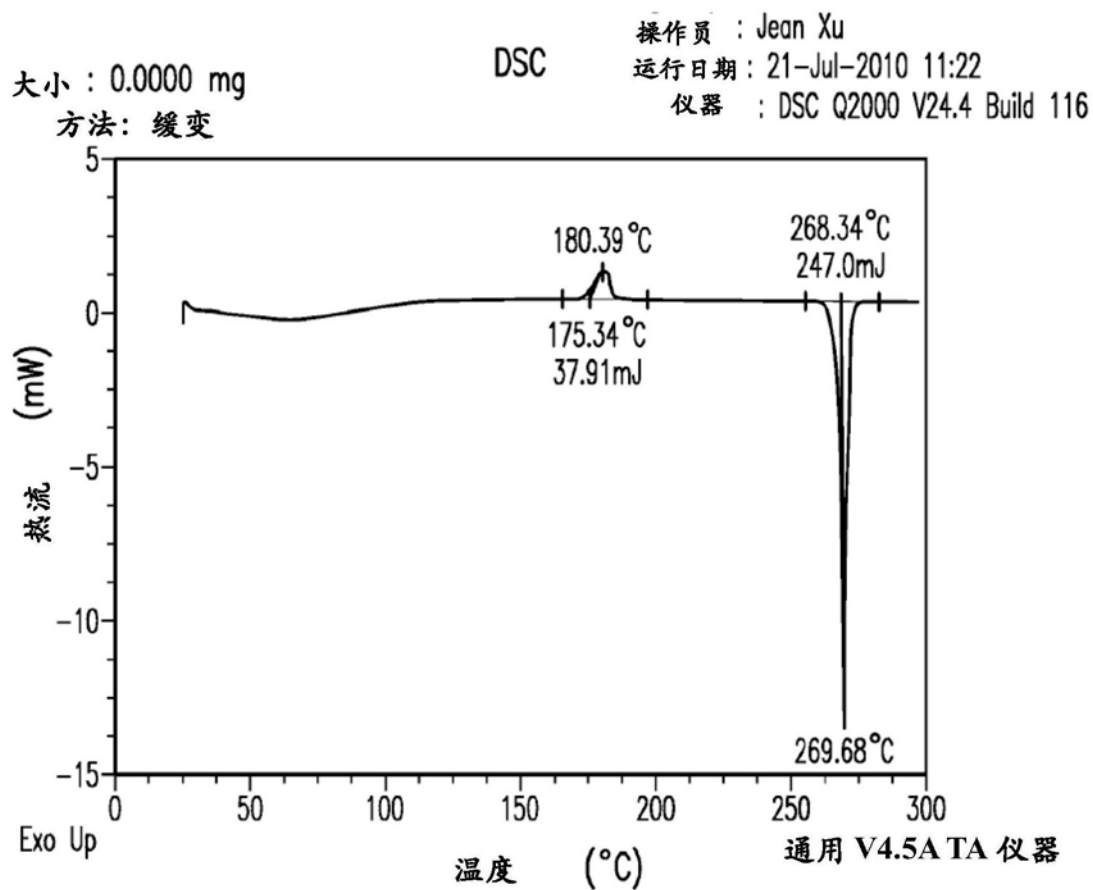


图23

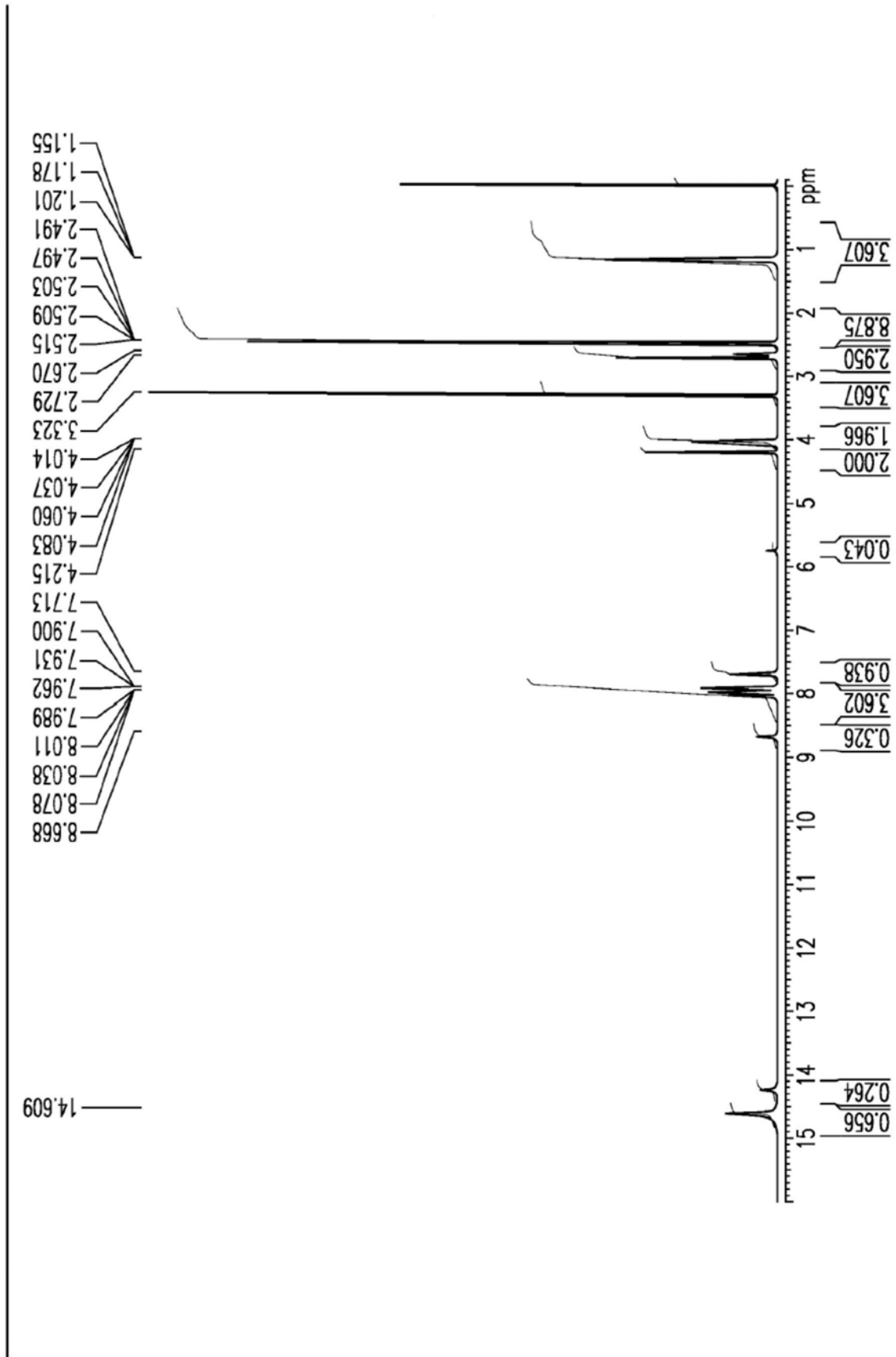


图24

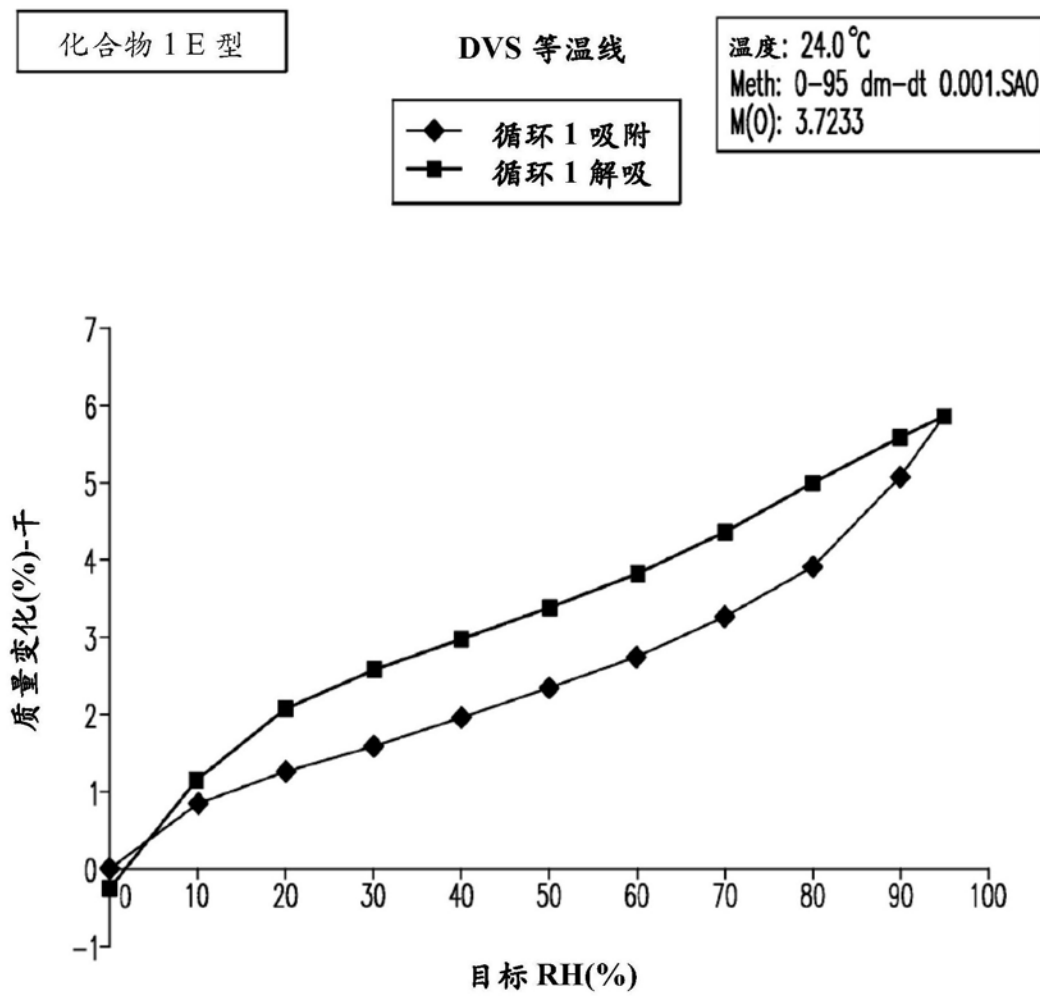
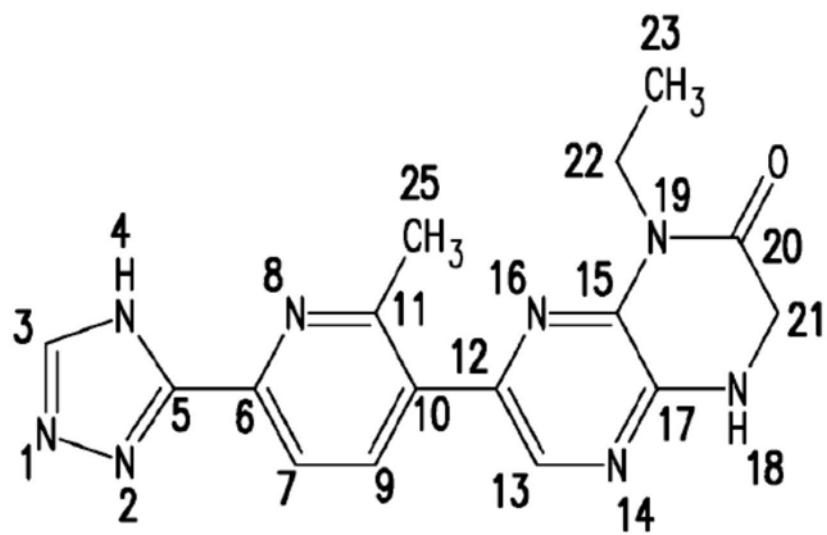
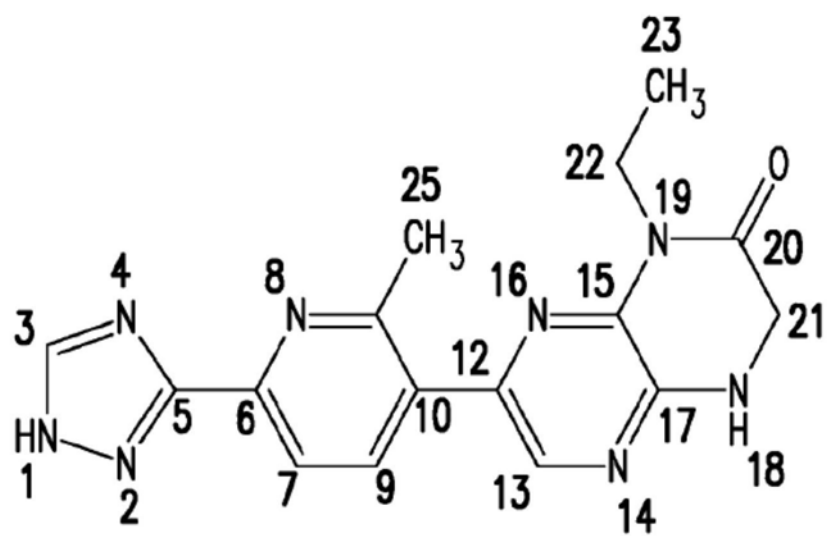


图25



(70%主要互变异构体)



(30%次要互变异构体)

图26

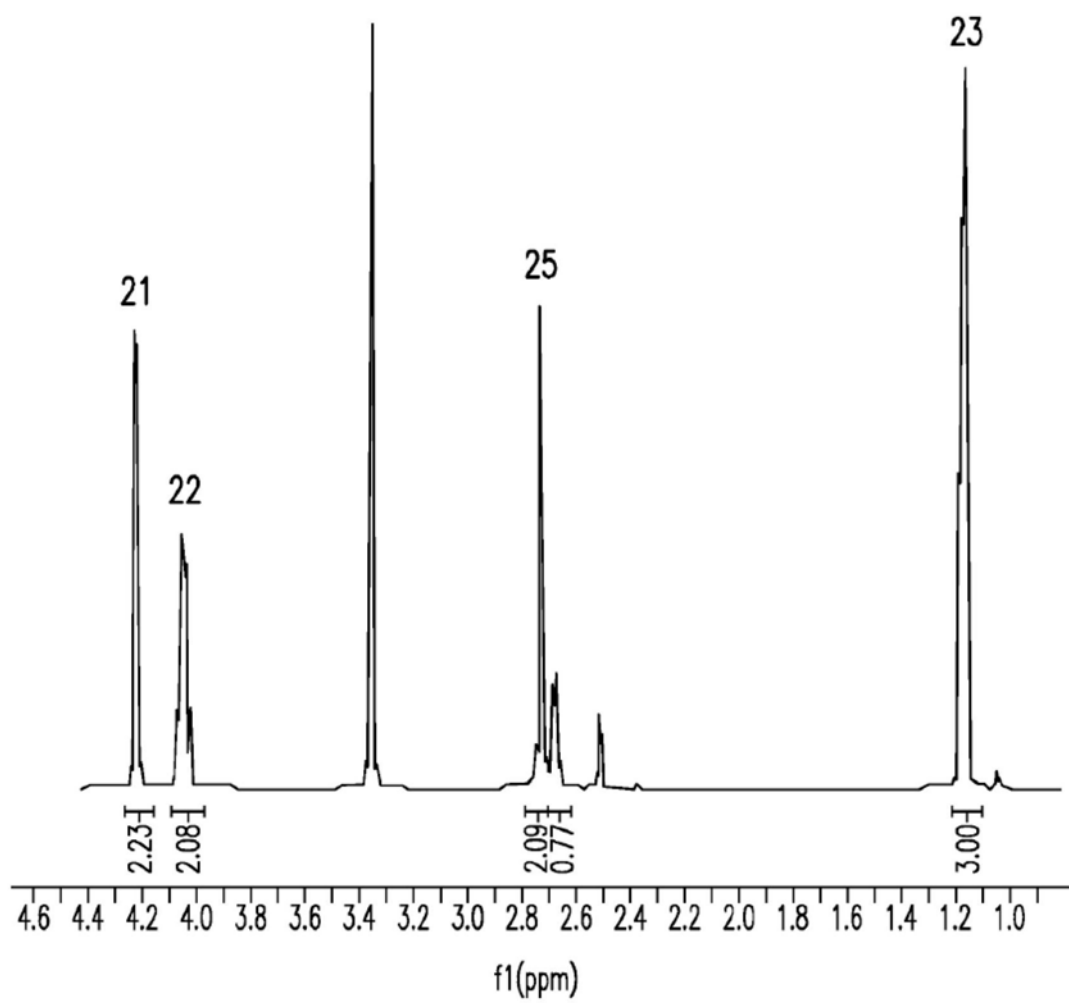


图27

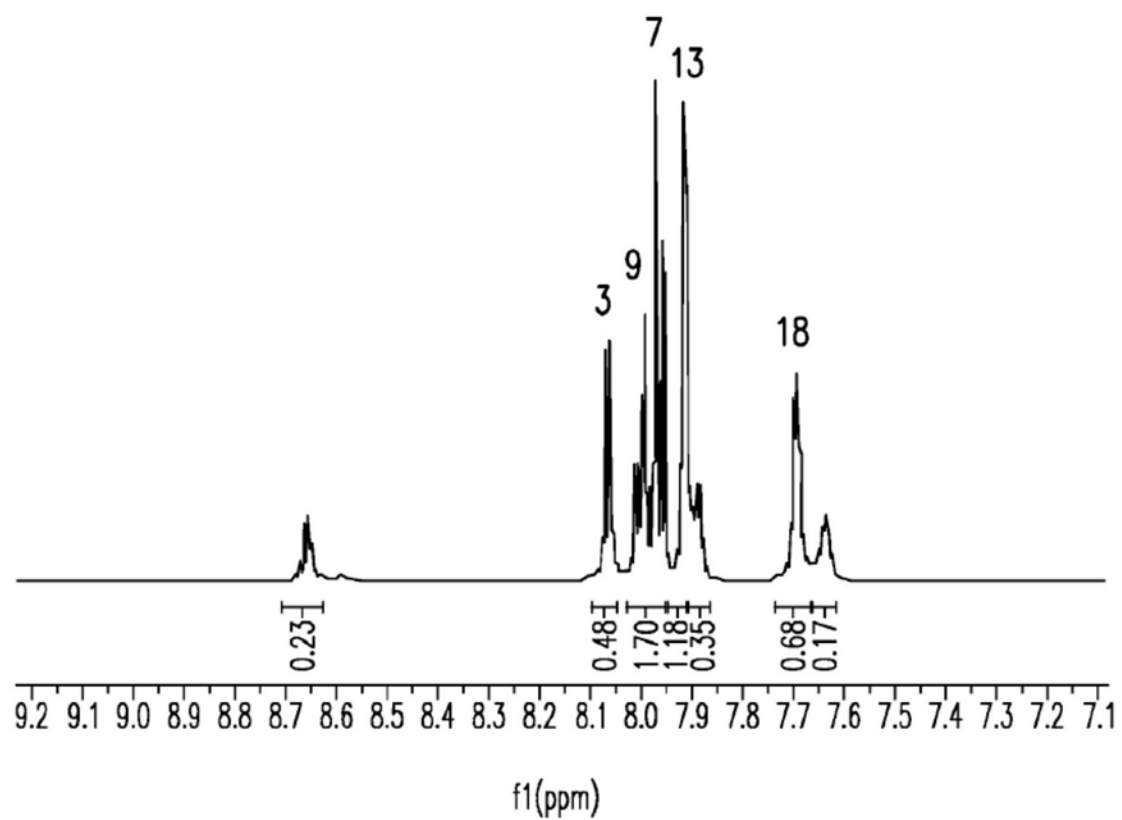


图27 (续)



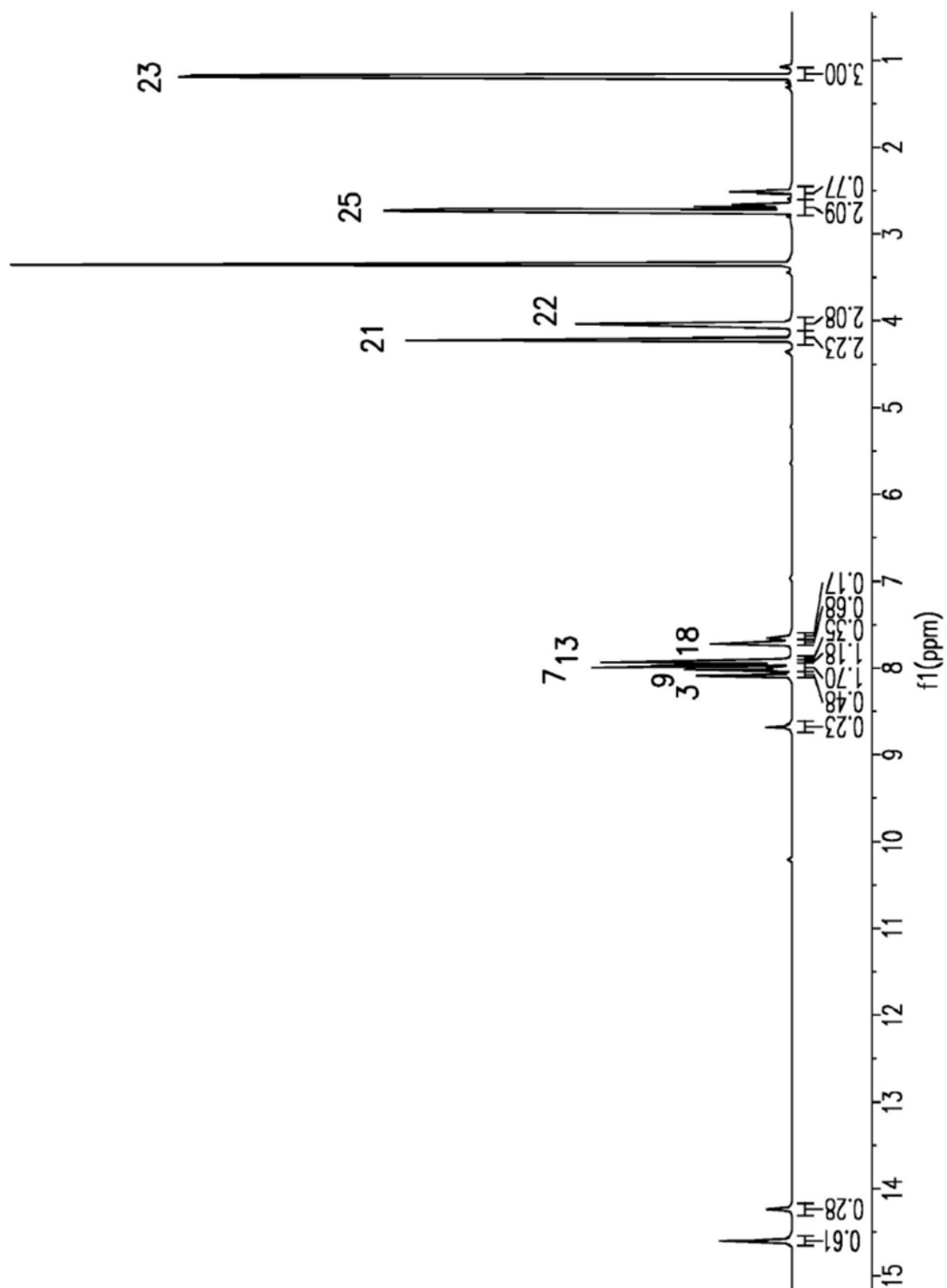


图27(续)

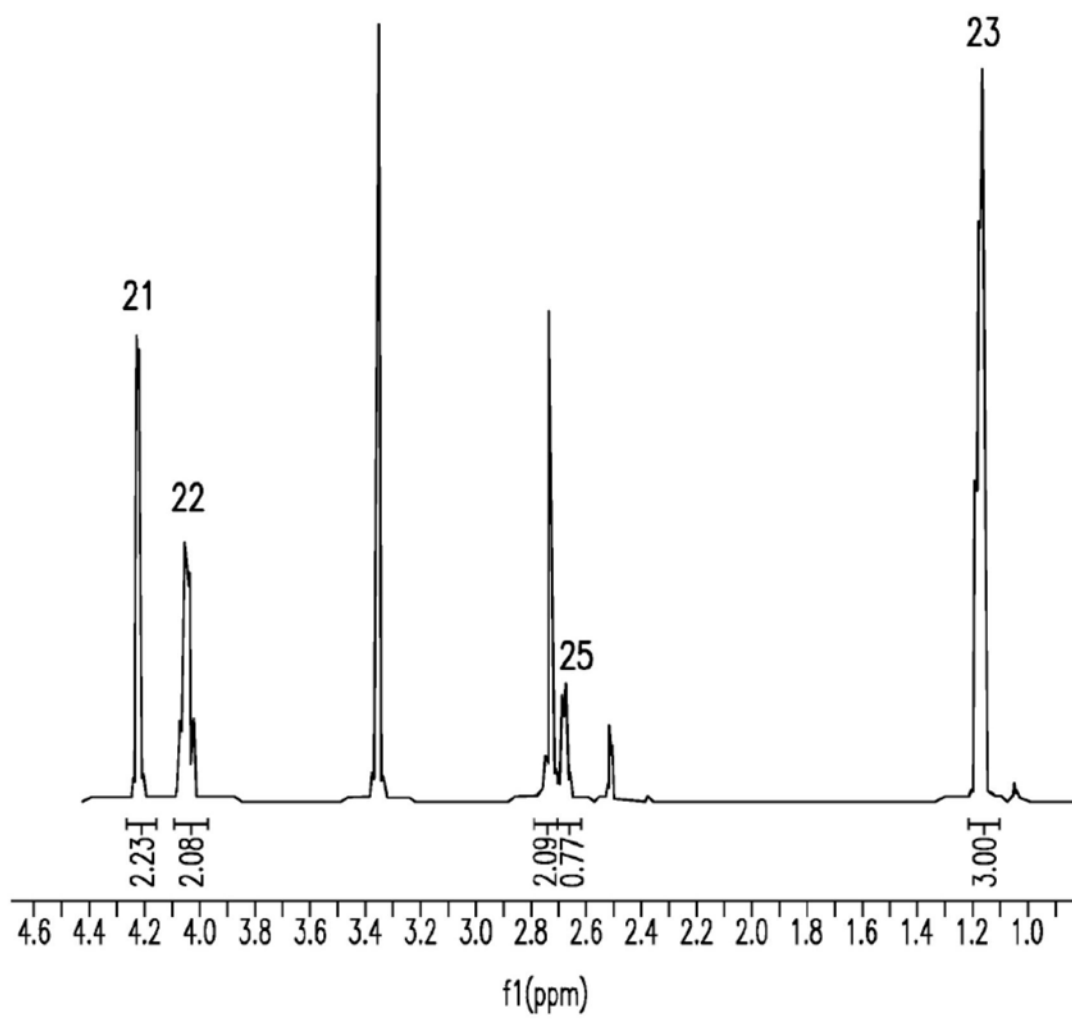


图28

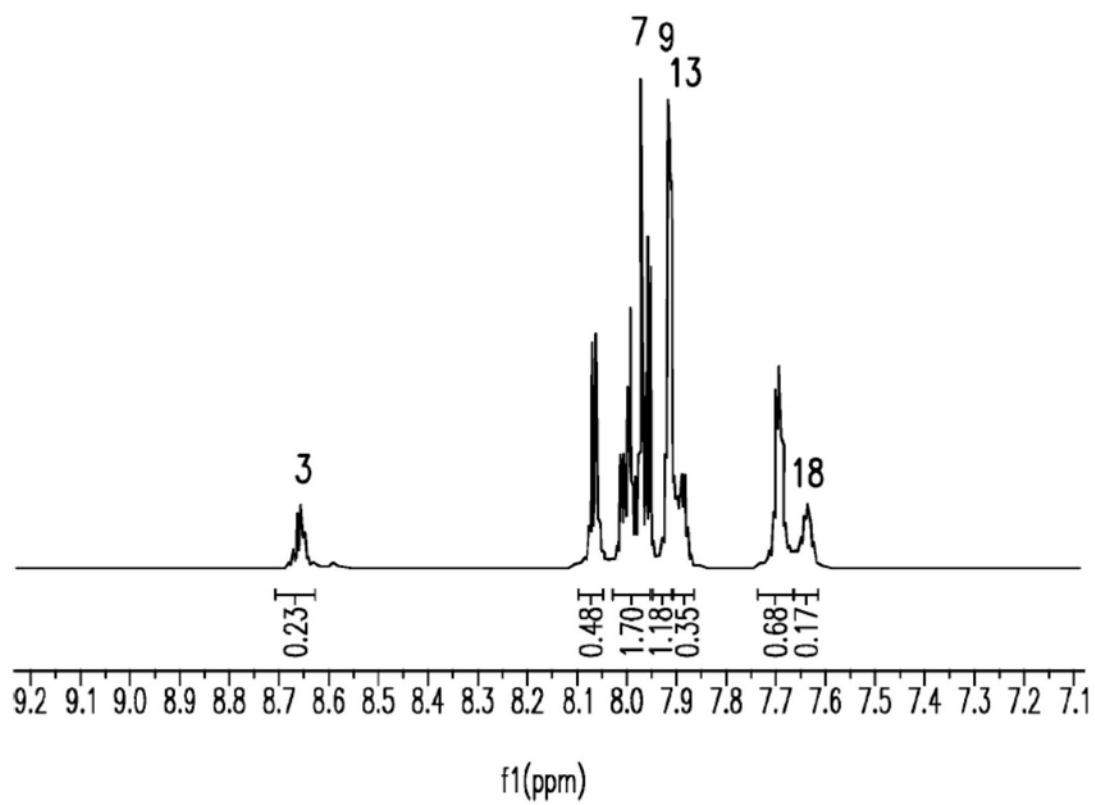


图28 (续)

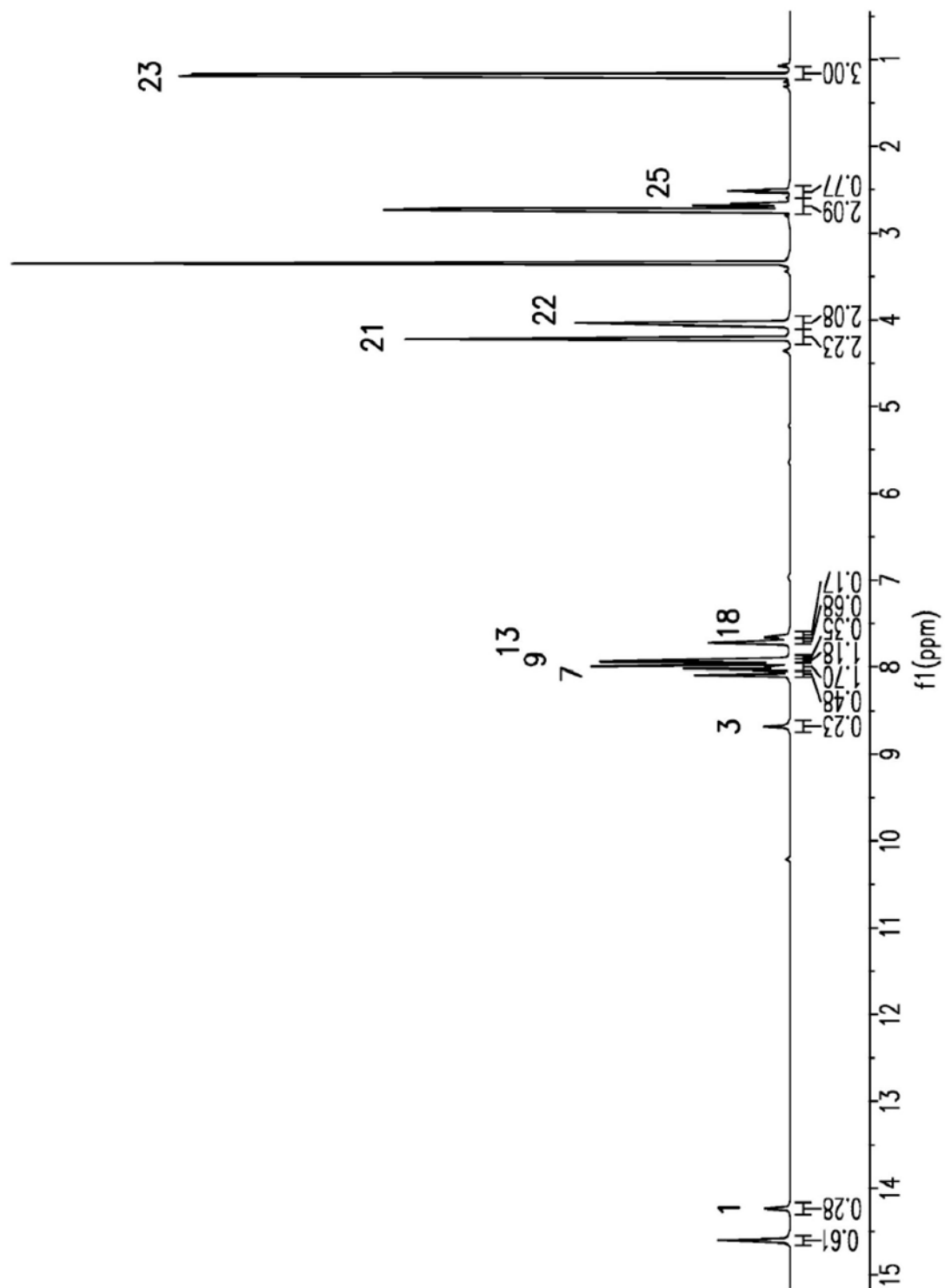


图28 (续)

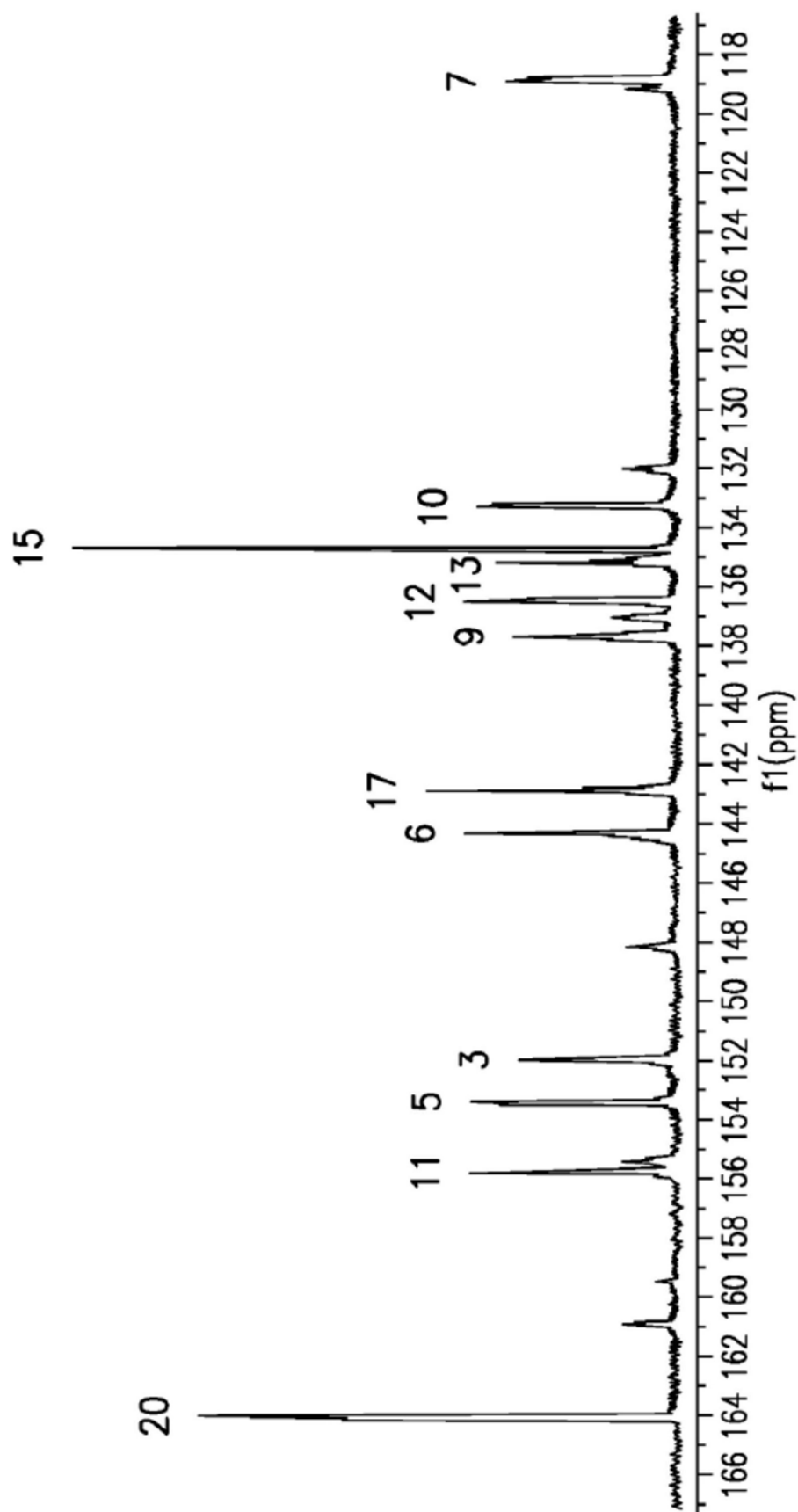


图29

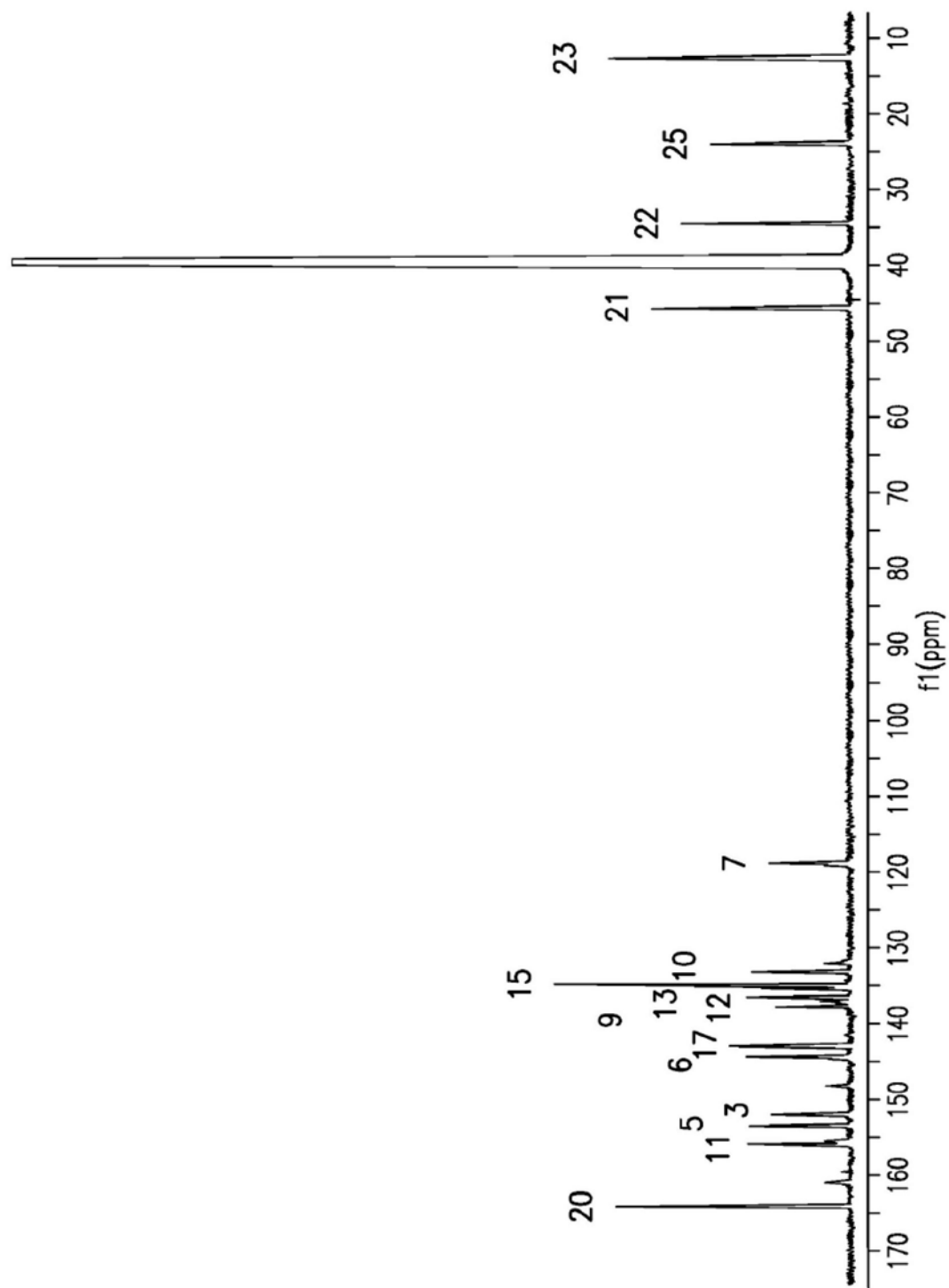


图29 (续)

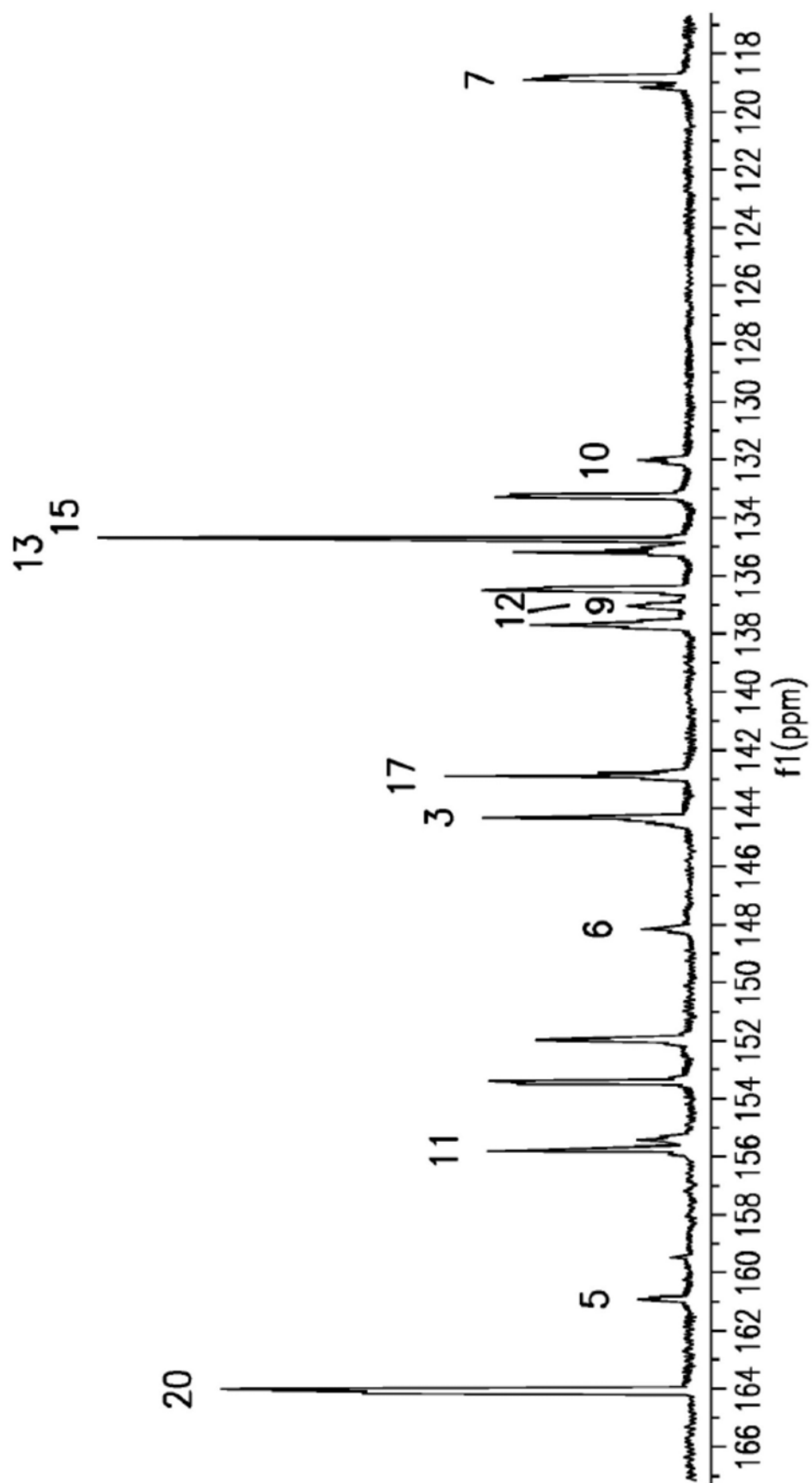


图30

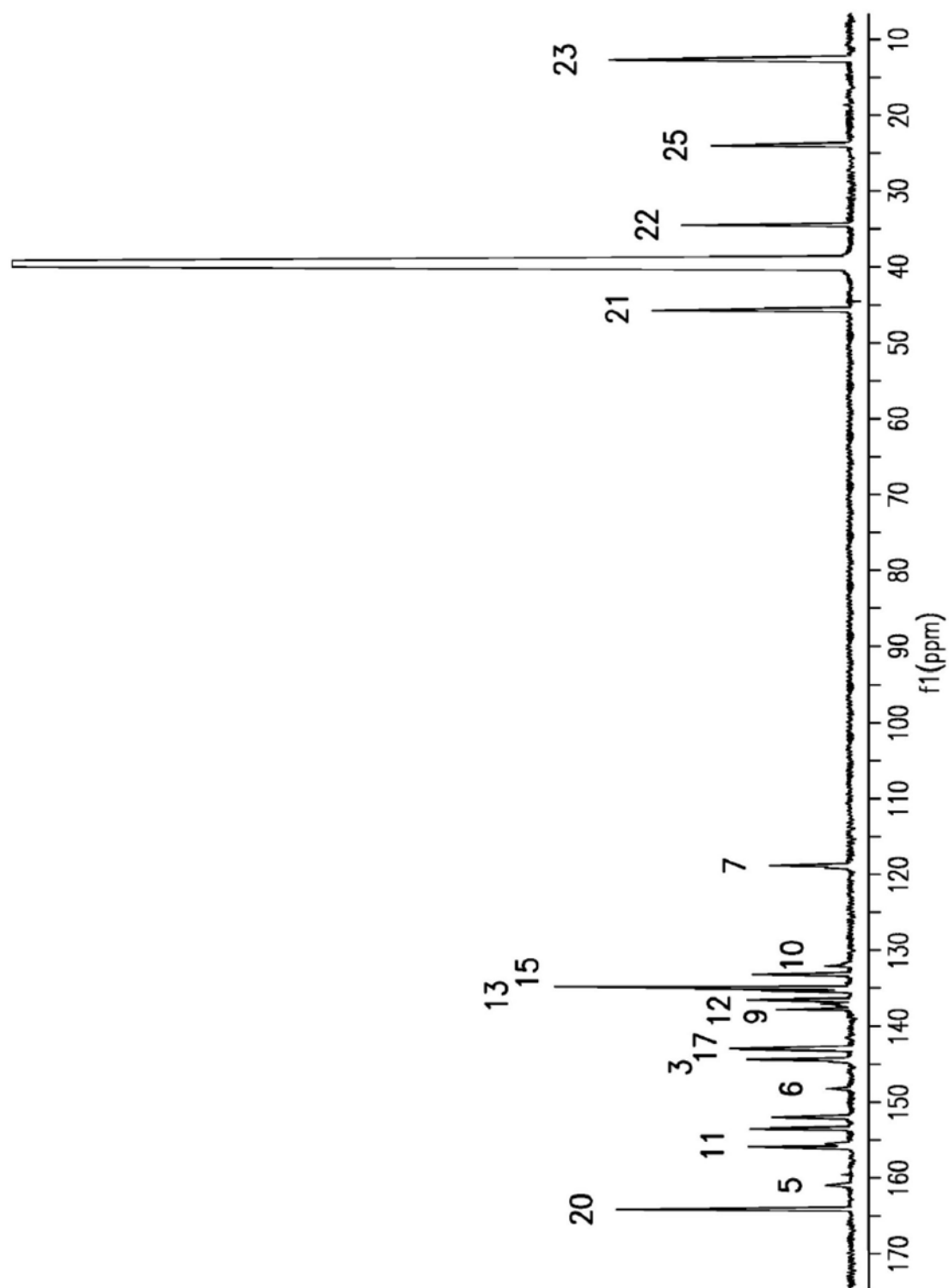


图30 (续)



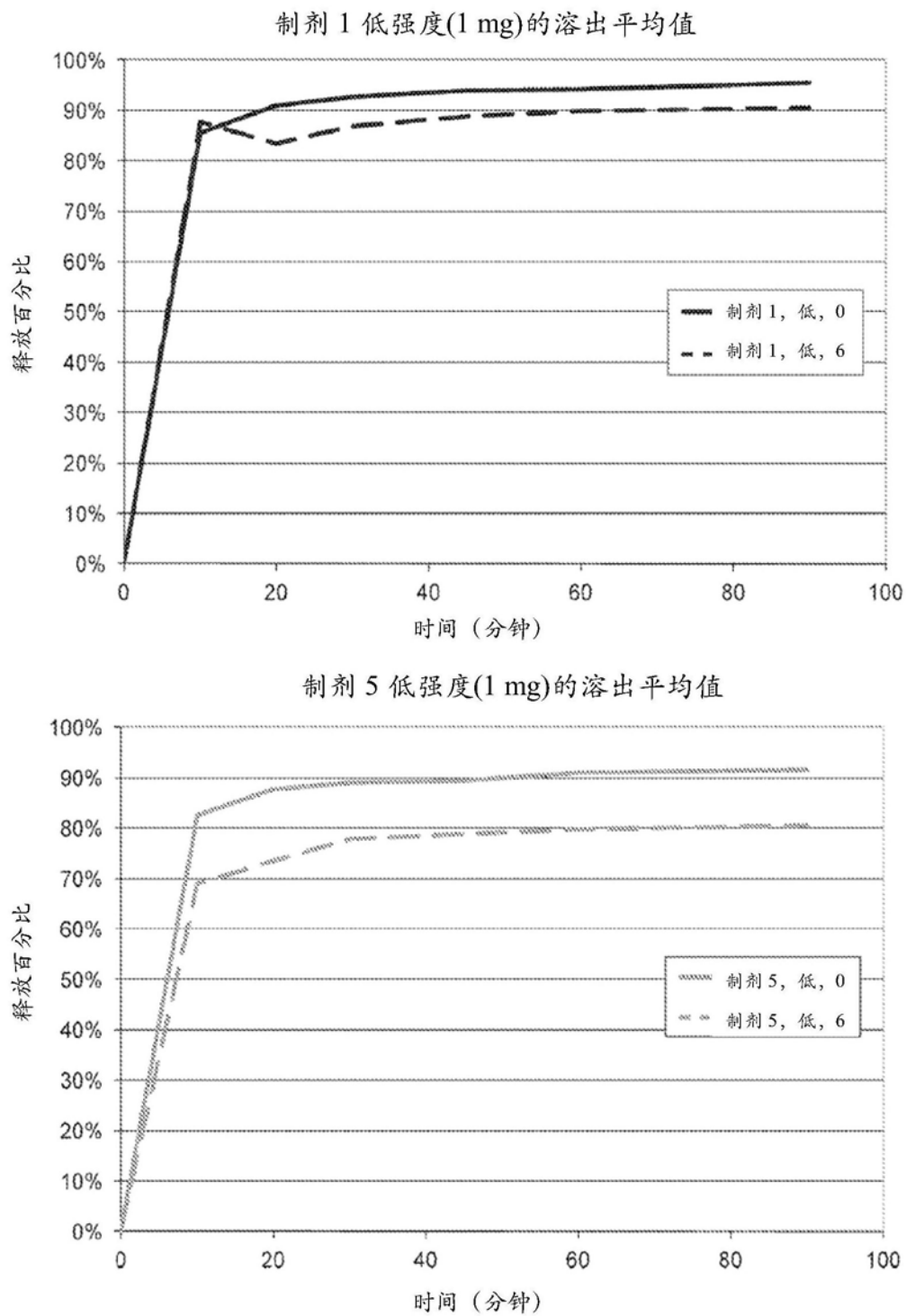


图31

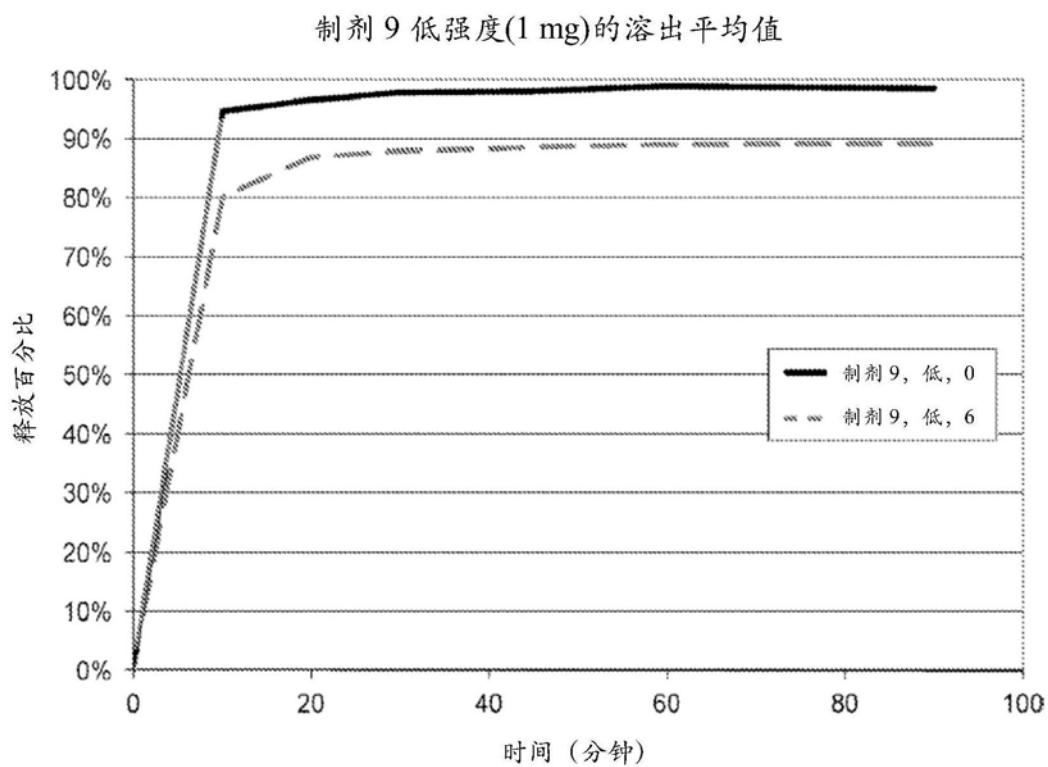


图31(续)

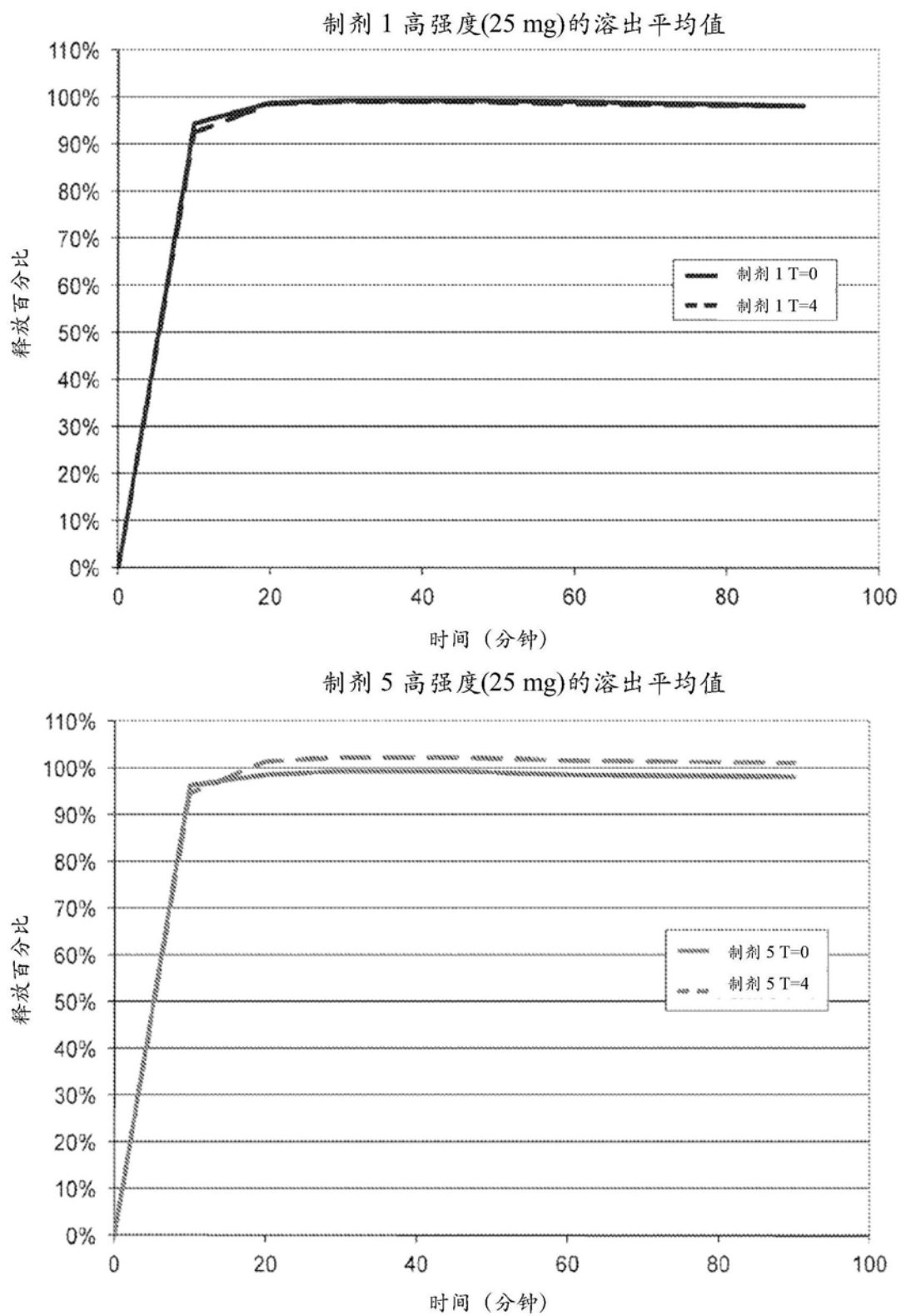


图32

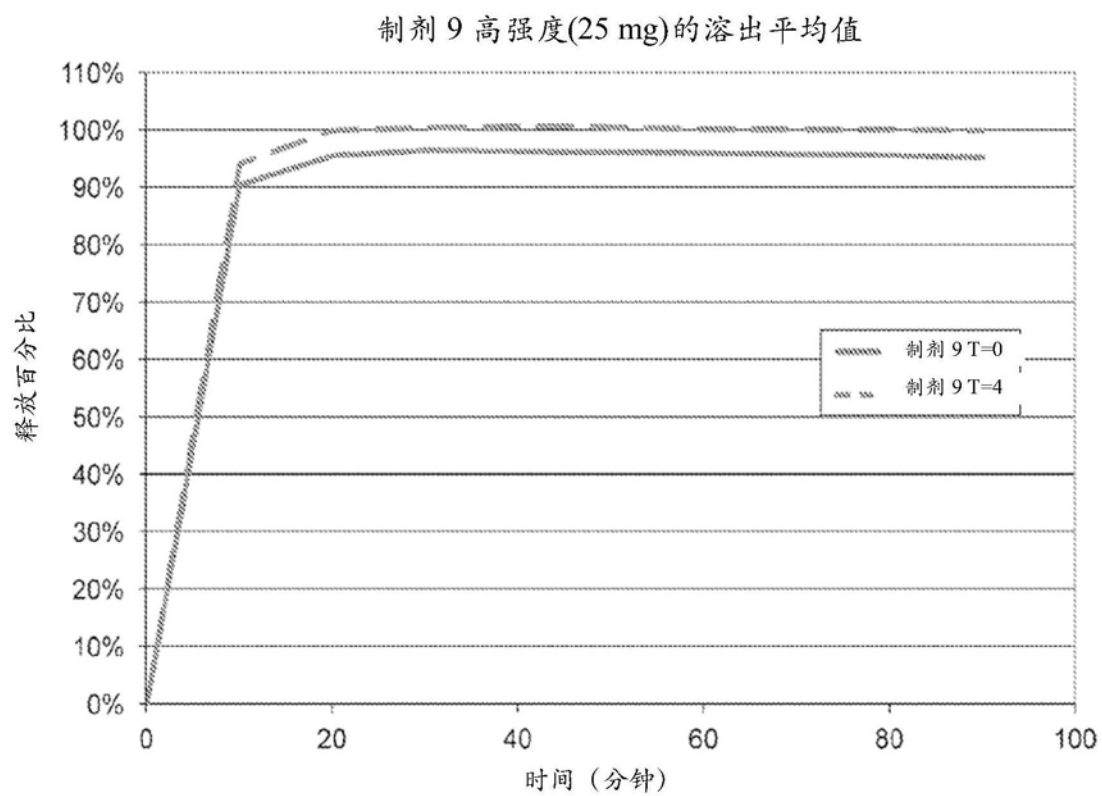


图32(续)

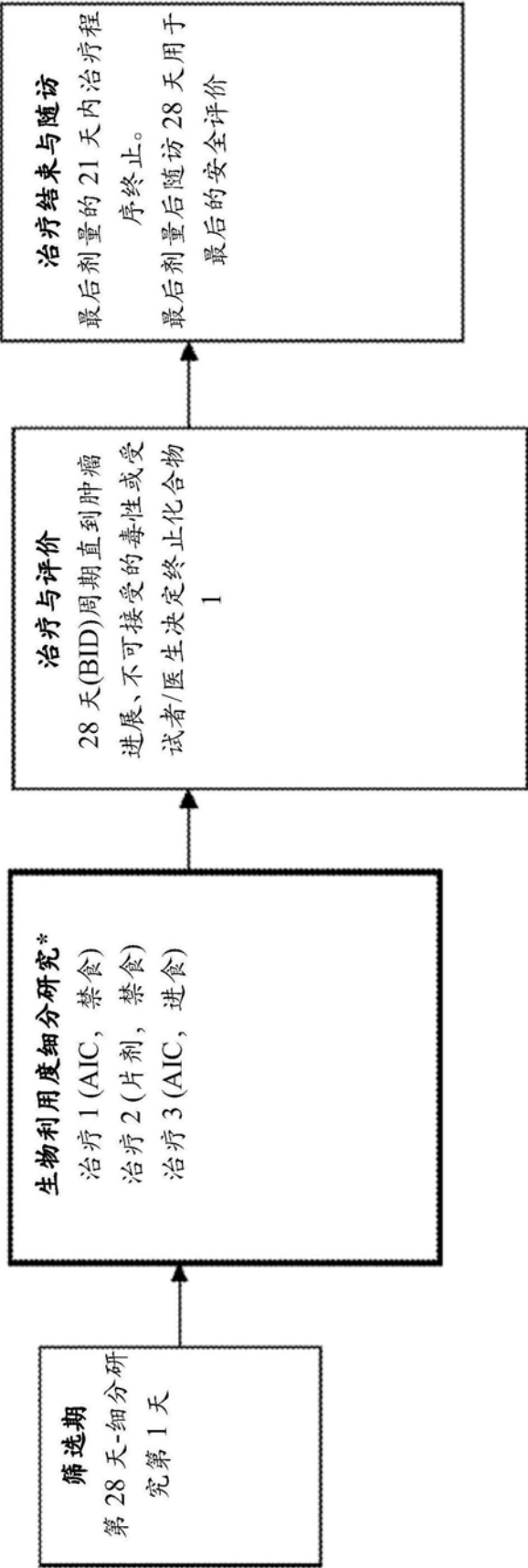


图33