



## (12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109715625 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 201780038099.6

(22) 申请日 2017.06.19

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109715625 A

(43) 申请公布日 2019.05.03

(30) 优先权数据  
62/352,220 2016.06.20 US  
62/397,575 2016.09.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.12.19

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/038121 2017.06.19

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/222977 EN 2017.12.28

(73) 专利权人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 S·陈 Z·贾 P·刘 L·乔  
Y·吴 J·周 李群

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 封新琴

(51) Int.Cl.  
C07D 471/02 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2015164480 A1, 2015.10.29  
CN 104136435 A, 2014.11.05  
WO 2015095445 A1, 2015.06.25  
WO 2016077378 A1, 2016.05.19

审查员 申俊杰

权利要求书2页 说明书55页 附图11页

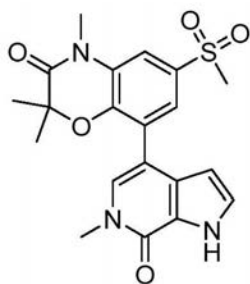
(54) 发明名称

BET抑制剂的结晶固体形式

(57) 摘要

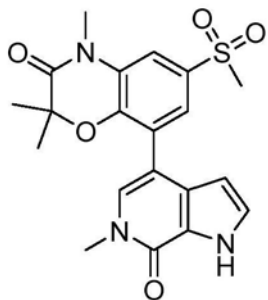
本申请涉及诸如BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t的BET蛋白的抑制剂的结晶固体形式,包括其制备方法及其制备中的中间体,其中所述化合物适用

于治疗诸如癌症的疾病。



化合物 1

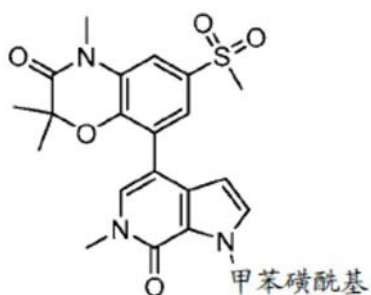
1. 一种制备化合物1的形式I的方法：



化合物 1

所述方法包括：

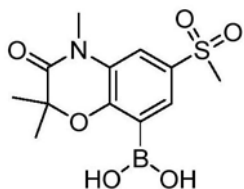
使化合物8：



化合物 8

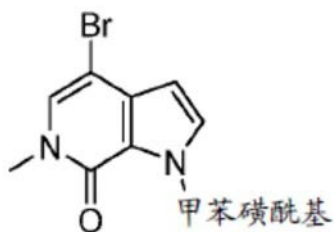
与B1反应,其中B1为碱；

通过以下方法制备化合物8,所述方法包括使化合物7：



化合物 7

与化合物9：



化合物 9

在P2和B2存在下反应,其中P2为过渡金属催化剂且B2为碱；并且

从包含化合物1和溶剂的溶液沉淀形式I,其中所述形式I为结晶,所述形式I具有两个

或更多个特征性XRPD峰,所述峰就 $2\theta$ 而言选自 $8.7\pm 0.2$ 、 $9.8\pm 0.2$ 、 $12.7\pm 0.2$ 、 $21.4\pm 0.2$ 、 $23.3\pm 0.2$ 以及 $27.1\pm 0.2$ 度。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述溶剂包含甲醇、丙酮、正庚烷或其混合物。

3.如权利要求1所述的方法,其中通过(1)降低所述化合物1的溶液的温度、(2)浓缩所述化合物1的溶液、(3)向所述化合物1的溶液中添加反溶剂或(4)其任何组合来进行所述沉淀。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述形式I的制备包括:

(ia) 将所述化合物1的溶液加热至 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度;

(iia) 在 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液;

(iia) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加反溶剂,同时将温度维持在 $55\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $65\pm 3^{\circ}\text{C}$ 以形成化合物1的温热溶液;以及

(iva) 将所述化合物1的温热溶液冷却至 $15\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度以沉淀形式I。

5.如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述形式I的制备包括:

(ib) 将所述化合物1的溶液加热至 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度,其中所述溶液包含甲醇和丙酮作为溶剂;

(iib) 在 $50\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液;

(iib) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加正庚烷,同时将温度维持在 $55\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $65\pm 3^{\circ}\text{C}$ 以形成化合物1的温热溶液;以及

(ivb) 将所述化合物1的温热溶液冷却至 $15\pm 3^{\circ}\text{C}$ 至 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的温度以沉淀形式I。

6.如权利要求1所述的方法,其中B1为碱金属氢氧化物碱。

7.如权利要求1或6所述的方法,其中在第一溶剂中进行化合物8与B1的所述反应。

## BET抑制剂的结晶固体形式

### 技术领域

[0001] 本申请涉及2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的结晶固体形式,其为诸如BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t的BET蛋白的抑制剂,包括其制备方法及其制备中的中间体,其中所述化合物适用于治疗诸如癌症的疾病。

### [0002] 发明背景

[0003] 真核生物的基因组在细胞的细胞核中高度有序。DNA通过在组蛋白的核周围缠绕形成核小体而封装于染色质中。这些核小体通过聚集和折叠进一步压缩而形成高度紧密的染色质结构。可能存在各种不同的紧密状态,并且这种结构的紧密性在细胞周期期间发生变化,在细胞分裂过程期间最紧致。染色质结构在通过调控蛋白接近DNA来调控基因转录方面具有重要作用。染色质结构通过对组蛋白的一系列翻译后修饰来控制,主要在延伸超出核心核小体结构的组蛋白H3和H4的尾部中。这些可逆修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化。这些表观遗传标记由修饰组蛋白尾部中的特异性残基的特异性酶来写入和擦除,由此形成表观遗传密码。其他核蛋白结合至这些标记并且通过调控染色质结构和基因转录来实现由这种信息规定的输出。越来越多的证据将遗传变化与编码表观遗传修饰因子和调控因子的基因联系在一起,在诸如神经退行性病症、代谢性疾病、炎症和癌症的疾病中产生异常组蛋白标记。

[0004] 组蛋白乙酰化通常与基因转录的活化相关,因为修饰使DNA与组蛋白之间的相互作用减弱,从而允许通过转录机制更多地接近DNA。特异性蛋白结合至组蛋白中的乙酰化赖氨酸残基来“读取”表观遗传密码。称为布罗莫结构域(bromodomain)的高度保守的蛋白质模块结合至组蛋白和其他蛋白质上的乙酰化赖氨酸残基。人基因组中存在超过60种含有布罗莫结构域的蛋白质。

[0005] 含有布罗莫结构域的蛋白质的BET(布罗莫结构域和外末端)家族包含4种蛋白质(BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t),所述4种蛋白质共有含有能够结合至组蛋白和其他蛋白质的乙酰化赖氨酸残基的串联N末端布罗莫结构域的保守结构组织。BRD2、BRD3和BRD4普遍表达,而BRDt局限于生殖细胞。BRD蛋白在调控基因转录和控制细胞生长中具有必需、但并非重叠的作用。BET蛋白与包括介体、PAF $\epsilon$ 和超级延伸复合物的大蛋白复合物相关,所述复合物调控基因转录的多个方面。BRD2和BRD4蛋白已显示在有丝分裂期间保留在与染色体的复合物中并且为促进引发细胞周期的重要基因(包括细胞周期蛋白D和c-Myc)的转录所需(Mochizuki J Biol.Chem.2008283:9040-9048)。BRD4为将蛋白质翻译延伸因子B复合物募集至诱导型基因的启动子所必需,从而导致RNA聚合酶II磷酸化并且刺激有效基因转录和延伸(Jang等人.Mol.Cell 2005 19:523-534)。在一些情况下,BRD4的激酶活性可直接磷酸化并活化RNA聚合酶II(Devaiah等人.PNAS 2012 109:6927-6932)。缺乏BRD4的细胞显示细胞周期的进展受损。BRD2和BRD3据报道与沿主动转录基因的组蛋白相关,并且可能涉及促进转录延伸(Leroy等人,Mol.Cell.200830:51-60)。除乙酰化组蛋白以外,已显示BET蛋白选择性地结合至乙酰化转录因子,包括NF- $\kappa$ B和GATA1的RelA亚基,由此直接调控这些蛋白

质的转录活性以控制三与炎症和造血分化的基因的表达 (Huang等人, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168)。

[0006] 在高度恶性形式的上皮赘瘤形成中发现涉及具有BRD3或BRD4的NUT(睾丸中的核蛋白)的用以形成新颖融合致癌基因BRD-NUT的复发性易位 (French等人, Cancer Research 2003 63:304-307; French等人, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139)。选择性地切除这种致癌基因恢复正常的细胞分化并且逆转致瘤表型 (Filippakopoulos等人, Nature 2010 468:1068-1073)。遗传性敲低BRD2、BRD3和BRD4已显示损害多种血液和实体肿瘤细胞的生长和活力 (Zuber等人, Nature 2011 478:524-528; Delmore等人, Cell 2011 146:904-917)。除了在癌症中的作用以外, BET蛋白调控对细菌激发的炎症反应, 并且BRD2亚等位基因小鼠模型显示剧烈降低的炎性细胞因子水平并且防止肥胖诱导的糖尿病 (Wang等人 Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina等人, J. Immunol 2013)。另外, 一些病毒利用这些BET蛋白将其基因组连接至宿主细胞染色质, 作为病毒复制过程的部分或利用BET蛋白来促进病毒基因转录和抑制 (You等人, Cell 2004 117:349-60; Zhu等人, Cell Reports 2012 2:807-816)。

[0007] BET蛋白的抑制剂目前正在研发中。示例性BET蛋白抑制剂例如公开于美国专利申请公布号2014/0275030、2015/0011540、2015/0148375、2015/0148342、2015/0148372、2015/0175604和2016/007572中。特别地, BET-抑制化合物2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮描述于US 2015/0307493中。为研发药物, 通常有利的是采用就其制备、纯化、再生性、稳定性、生物利用度和其他特征而言具有合乎需要的性质的形式的药物。因此, 本文提供的化合物的固体结晶形式有助于满足研发用于治疗疾病的BET抑制剂的持续需要。

## 发明内容

[0008] 本申请尤其提供BET蛋白的抑制剂的结晶固体形式, 其中所述抑制剂为2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

[0009] 本申请还提供药物组合物, 其包含2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的结晶固体形式和至少一种药学上可接受的载体。

[0010] 本申请还提供使用2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的结晶固体形式治疗与BET蛋白的活性相关的疾病和病症的方法。

[0011] 此外, 本申请提供制备2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮和其结晶固体形式的方法。

[0012] 此外, 本申请提供适用于合成2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的中间体化合物和其制备方法。

[0013] 下文描述中阐述一个或多个实施方案的详情。其他特征、目标和优点将由描述和

权利要求书显而易见。

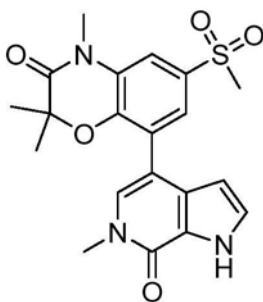
### 附图说明

- [0014] 图1为化合物1的形式I的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案。  
[0015] 图2为化合物1的形式I的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图。  
[0016] 图3为化合物1的形式I的热重分析 (TGA) 热谱图。  
[0017] 图4为化合物1的形式II的XRPD图。  
[0018] 图5为化合物1的形式II的DSC热谱图。  
[0019] 图6为化合物1的形式II的TGA热谱图。  
[0020] 图7为化合物1的形式Ia的XRPD图。  
[0021] 图8为化合物1的形式III的XRPD图。  
[0022] 图9为化合物1的形式IV的XRPD图。  
[0023] 图10为化合物1的形式V的XRPD图。  
[0024] 图11为化合物1的形式Va的XRPD图。  
[0025] 图12为化合物1的形式VI的XRPD图。  
[0026] 图13为化合物1的形式VII的XRPD图。  
[0027] 图14为化合物1的形式VIII的XRPD图。  
[0028] 图15为化合物1的形式IX的XRPD图。  
[0029] 图16为化合物1的形式X的XRPD图。  
[0030] 图17为化合物1的形式XI的XRPD图。  
[0031] 图18为化合物1的形式XII的XRPD图。  
[0032] 图19为化合物1的形式XIII的XRPD图。  
[0033] 图20为化合物1的形式XIV的XRPD图。  
[0034] 图21为化合物1的形式XV的XRPD图。

### 具体实施方式

[0035] 结晶形式和其制备方法

[0036] 本申请尤其提供BET蛋白的抑制剂的结晶固体形式,其中所述抑制剂为2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(参见下文),本文中称为“化合物1”:



[0037]

化合物 1

[0038] 通常,同一物质的不同结晶形式关于例如吸湿性、溶解度、稳定性等具有不同的总体性质。具有高熔点的形式常具有良好的热力学稳定性,其有利于延长含有固体形式的药物制剂的保质期。具有较低熔点的形式常在热力学上较不稳定,但有利之处在于其具有增加的水溶性,转变为增加的药物生物利用度。吸湿性较弱的形式有利于其对热和湿度的稳定性且在长期储存期间抵抗降解。无水形式常为有利的,因为它们可在无需考虑由于溶剂或水含量变化引起的重量或组成变化的情况下持续制备。另一方面,水合或溶剂化形式的有利之处可在于它们较不可能具有吸湿性且在储存条件下对湿度可显示提高的稳定性。

[0039] 本发明的结晶固体形式可包含溶剂,诸如水(例如,水合形式)或基本上不含水和溶剂(例如,形成无水物)。在一些实施方案中,结晶固体形式为无水物。在其他实施方案中,结晶固体形式是水合的。

[0040] 化合物1可呈称为形式I的固体结晶形式获得,其在下文和实施例中进行描述。实验数据表明形式I为无水物。形式I的特征在于其XRPD图和其他固态特征。在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有约12.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.7、约9.8以及约12.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.7、约9.8、约12.7、约21.4以及约23.3度的特征性XRPD峰。

[0041] 在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有两个或更多个选自约8.7、约9.8、约12.7、约21.4以及约23.3度的特征性XRPD峰。

[0042] 在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有两个或更多个选自约8.7、约9.8、约11.6、约12.7、约14.7、约15.7、约20.0、约21.4、约23.3以及约27.1度的特征性XRPD峰。

[0043] 在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有三个或更多个选自约8.7、约9.8、约11.6、约12.7、约14.7、约15.7、约20.0、约21.4、约23.3以及约27.1度的特征性XRPD峰。

[0044] 在一些实施方案中,形式I就 $2\theta$ 而言具有四个或更多个选自约8.7、约9.8、约11.6、约12.7、约14.7、约15.7、约20.0、约21.4、约23.3以及约27.1度的特征性XRPD峰。

[0045] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图1中所示的XRPD图。

[0046] 在一些实施方案中,形式I具有以约266°C温度下的吸热峰为特征的DSC热谱图。在一些实施方案中,形式I具有基本上如图2中所示的DSC热谱图。

[0047] 在一些实施方案中,形式I具有基本上如图3中所示的TGA热谱图。

[0048] 形式I通常可通过从包含化合物1和溶剂的溶液沉淀形式I来制备。在一些实施方案中,溶剂包含甲醇、丙酮、正庚烷或其混合物。例如,形式1可通过从包含化合物I和丙酮的溶液沉淀形式I来制备。形式I的制备可包括添加化合物1至化合物1在丙酮中的饱和溶液中且将所得溶液在约25°C下搅拌约3天。

[0049] 在一些实施方案中,通过(1)降低化合物1的溶液(例如,高温下的化合物1的溶液)的温度、(2)浓缩化合物1的溶液、(3)向化合物1的溶液中添加反溶剂或其任何组合来进行形式I的沉淀。在一些实施方案中,通过向化合物1的溶液中添加反溶剂来进行沉淀,其中所述化合物1的溶液包含质子溶剂和非质子溶剂。在一些实施方案中,质子溶剂为甲醇,非质子溶剂为丙酮,并且反溶剂为正庚烷。在一些实施方案中,通过向化合物1的溶液中添加正庚烷来进行形式I的沉淀,其中所述化合物1的溶液包含甲醇和丙酮。

[0050] 在一些实施方案中,形式I的制备包括:

[0051] (ia) 将化合物1的溶液加热至约50°C至约60°C的温度;

[0052] (iia) 在约50℃至约60℃的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液；

[0053] (iiaa) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加反溶剂，同时将温度维持在约55℃至约65℃以形成化合物1的温热溶液；以及

[0054] (iva) 将所述化合物1的温热溶液冷却至约15℃至约30℃的温度以沉淀形式I。

[0055] 在一些实施方案中，形式I的制备包括：

[0056] (ib) 将化合物1的溶液加热至约50℃至约60℃的温度，其中所述溶液包含甲醇和丙酮作为溶剂；

[0057] (iib) 在约50℃至约60℃的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液；

[0058] (iiib) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加正庚烷，同时将温度维持在约55℃至约65℃以形成化合物1的温热溶液；以及

[0059] (ivb) 将所述化合物1的温热溶液冷却至约15℃至约30℃的温度以沉淀形式I。

[0060] 化合物1还可呈称为形式II的结晶形式获得，其在下文和实施例中进行描述。实验数据表明形式II为无水物。形式II的特征在于其XRPD图和其他固态特征。在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有约17.0度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约17.0和约19.3度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约16.2、约17.0以及约19.3度的特征性XRPD峰。

[0061] 在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有两个或更多个选自约6.7、约9.5、约10.5、约14.8、约16.2、约17.0、约18.8以及约19.3度的特征性XRPD峰。

[0062] 在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有三个或更多个选自约6.7、约9.5、约10.5、约14.8、约16.2、约17.0、约18.8以及约19.3度的特征性XRPD峰。

[0063] 在一些实施方案中，形式II就2 $\theta$ 而言具有四个或更多个选自约6.7、约9.5、约10.5、约14.8、约16.2、约17.0、约18.8以及约19.3度的特征性XRPD峰。

[0064] 在一些实施方案中，形式II具有基本上如图4中所示的XRPD图。

[0065] 在一些实施方案中，形式II具有以约268℃温度下的吸热峰为特征的DSC热谱图。在一些实施方案中，形式II具有基本上如图5中所示的DSC热谱图。

[0066] 在一些实施方案中，形式II具有基本上如图6中所示的TGA热谱图。

[0067] 形式II通常可通过从包含化合物I和溶剂的溶液沉淀形式II来制备。在一些实施方案中，溶剂包含四氢呋喃(THF)、丙酮、正庚烷或其混合物。在一些实施方案中，通过(1)降低化合物1的溶液的温度、(2)浓缩化合物1的溶液、(3)向化合物1的溶液中添加反溶剂或其任何组合来进行形式II的沉淀。在一些实施方案中，通过向化合物1的溶液中添加反溶剂来进行形式II的沉淀，其中所述溶液包含醚溶剂和非质子溶剂。在一些实施方案中，醚溶剂为THF，非质子溶剂为丙酮，并且反溶剂为正庚烷。在一些实施方案中，通过向化合物1的溶液中添加正庚烷来进行形式II的沉淀，其中所述化合物1的溶液包含THF和丙酮。

[0068] 在一些实施方案中，形式II的制备包括：

[0069] (ic) 将化合物1的溶液加热至约50℃至约60℃的温度；

[0070] (iic) 在约50℃至约60℃的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液；



[0071] (iiic) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加反溶剂,同时将温度维持在约55℃至约65℃下以形成化合物1的温热溶液;以及

[0072] (ivc) 将化合物1的温热溶液冷却至约15℃至约30℃的温度以沉淀形式II。

[0073] 在一些实施方案中,形式II的制备包括:

[0074] (id) 将化合物1的溶液加热至约50℃至约60℃的温度,其中所述溶液包含THF和丙酮作为溶剂;

[0075] (iid) 在约50℃至约60℃的温度下减小所述化合物1的溶液的体积以形成体积减小的化合物1的溶液;

[0076] (iiid) 向所述体积减小的化合物1的溶液中添加正庚烷,同时将温度维持在约55℃至约65℃下以形成化合物1的温热溶液;以及

[0077] (ivd) 将所述化合物1的温热溶液冷却至约15℃至约30℃的温度以沉淀形式II。

[0078] 化合物1还可呈称为形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV以及XV的固体结晶形式获得,其在下文和实施例中进行描述。形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV以及XV的特征在于其XRPD图和其他固态特征。

[0079] 在一些实施方案中,形式Ia就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.8、约10.0、约11.7、约12.8以及约13.5度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式Ia就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.8、约10.0、约11.7、约12.8、约13.5、约20.0、约21.5、约22.6以及约23.3度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式Ia具有基本上如图7中所示的XRPD图。

[0080] 在一些实施方案中,形式III就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约7.8、约12.4、约13.1、约15.2以及约15.5度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式III就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约7.8、约12.4、约13.1、约15.2、约15.5、约16.9、约17.5以及约20.3度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式III具有基本上如图8中所示的XRPD图。

[0081] 在一些实施方案中,形式IV就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约11.2、约16.3、约18.7以及约22.1度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式IV具有基本上如图9中所示的XRPD图。

[0082] 在一些实施方案中,形式V就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.2、约8.5、约14.1、约16.3以及约17.1度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式V就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.2、约8.5、约14.1、约16.3、约17.1、约18.9、约19.8、约21.8以及约22.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式V具有基本上如图10中所示的XRPD图。

[0083] 在一些实施方案中,形式Va就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.7、约16.5、约17.3、约19.9以及约21.6度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式Va具有基本上如图11中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式Va具有以约133℃温度下的吸热峰、约267℃温度下的吸热峰或其组合为特征的DSC热谱图。

[0084] 在一些实施方案中,形式VI就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.5、约9.6、约11.4以及约12.1度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VI就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.5、约9.6、约11.4、约12.1、约13.5、约14.5、约15.2、约17.1、约17.7、约18.1、约19.2以及约20.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VI具有基本上如图12中所示的XRPD图。

[0085] 在一些实施方案中,形式VII就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自约9.9、约12.2、约14.8以及约15.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VII就2 $\theta$ 而言具有一个或多个选自

约9.9、约12.2、约14.8、约15.7、约17.0、约17.5以及约18.8度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VII具有基本上如图13中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式VII具有以约126℃温度下的吸热峰、约256℃温度下的吸热峰、约260℃温度下的放热峰、约267℃温度下的吸热峰或其组合为特征的DSC热谱图。

[0086] 在一些实施方案中,形式VIII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.1、约8.5、约16.2以及约17.0度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VIII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.1、约8.5、约16.2、约16.6、约17.0、约17.5、约18.0、约18.9、约19.6以及约20.1度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式VIII具有基本上如图14中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式VIII具有以约145℃温度下的吸热峰、约265℃温度下的吸热峰或其组合为特征的DSC热谱图。

[0087] 在一些实施方案中,形式IX就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.6、约9.1、约11.4、约13.4以及约15.2度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式IX就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.6、约9.1、约11.4、约13.4、约15.2、约18.2、约22.1、约22.8以及约23.9度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式IX具有基本上如图15中所示的XRPD图。

[0088] 在一些实施方案中,形式X就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约14.9、约15.3、约15.8以及约17.0度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式X就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约14.9、约15.3、约15.8、约17.0、约17.7、约18.3以及约19.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式X具有基本上如图16中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式X具有以约121℃温度下的吸热峰、约267℃温度下的吸热峰或其组合为特征的DSC热谱图。

[0089] 在一些实施方案中,形式XI就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约8.9、约12.8、约18.0、约21.5、约22.6以及约23.3度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XI具有基本上如图17中所示的XRPD图。

[0090] 在一些实施方案中,形式XII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约5.6、约11.7、约13.8以及约14.5度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约5.6、约11.7、约13.8、约14.5、约16.9、约17.7以及约18.7度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约5.6、约11.7、约13.8、约14.5、约16.9、约17.7、约18.7、约23.5、约24.6、约34.3、约44.2和44.6度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XII具有基本上如图18中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式XII具有以约264℃温度下的吸热峰为特征的DSC热谱图。

[0091] 在一些实施方案中,形式XIII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约5.7、约8.6、约9.8以及约11.8度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XIII就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约5.7、约8.6、约9.8、约11.8、约12.6、约13.4、约14.1、约14.8、约16.6以及约19.1度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XIII具有基本上如图19中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式XIII具有以267℃温度下的吸热峰为特征的DSC热谱图。

[0092] 在一些实施方案中,形式XIV就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约4.0、约11.2、约11.9、约14.1、约14.8以及约15.9度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XIV具有基本上如图20中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式XIV具有以267℃温度下的吸热峰为特征的DSC热谱图。

[0093] 在一些实施方案中,形式XV就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约7.4、约9.6、约12.4、

约13.4以及约15.5度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XV就 $2\theta$ 而言具有一个或多个选自约7.4、约9.6、约12.4、约13.4、约15.5、约16.9、约17.7、约19.0、约19.5、约20.6以及约22.5度的特征性XRPD峰。在一些实施方案中,形式XV具有基本上如图21中所示的XRPD图。在一些实施方案中,形式XV具有以约85℃温度下的吸热峰、约172℃温度下的吸热峰、约192℃温度下的放热峰、约268℃温度下的吸热峰或其组合为特征的DSC热谱图。

[0094] 如本文所用,短语“固体形式”是指本文提供的非晶形态或结晶状态(“结晶形式”或“结晶固体”或“结晶固体形式”)的化合物,其中本文提供的呈结晶状态的化合物可任选地在晶格内包括溶剂或水,例如用以形成溶剂化或水合结晶形式。如本文所用,术语“水合”意在指晶格中包括水分子的结晶形式。“水合”结晶形式的实例包括半水合物、单水合物、二水合物等。其他水合形式,诸如通道水合物等也包括在所述术语的含义内。

[0095] 本文提供的化合物(例如,化合物1)的不同结晶形式通过X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(TGA)来表征。反射(峰)的X射线粉末衍射(XRPD)图通常被认为是特定结晶形式的指纹。熟知XRPD峰值的相对强度可尤其取决于样品制备技术、晶体尺寸分布、所使用的各种过滤器、样品安装程序以及所采用的特定仪器而广泛变化。在一些情况下,取决于仪器的类型或设置(例如,是否使用Ni过滤器),可观察到新的峰或现有的峰可能消失。如本文所用,术语“峰”或“特征峰”是指具有最大峰高度/强度的至少约3%的相对高度/强度的反射。此外,仪器变化和其他因素可影响 $2\theta$ 值。因此,诸如本文中报道的那些的峰赋值可在 $\pm$ 约0.2°( $2\theta$ )内变化,并且如XRPD的上下文中所用的术语“基本上”或“约”在本文中意在指上文提及的变化。

[0096] 同样地,与DSC、TGA或其他热实验相关的温度读数可取决于仪器、特定设定、样品制备等而在 $\pm$ 3℃内变化。因此,本文中报道的具有“基本上”如任一图中所示的DSC热谱图的结晶形式应理解为适应这种变化。

[0097] 术语“结晶形式”意在指结晶物质的某种晶格构型。同一物质的不同结晶形式通常具有不同晶格(例如,单位晶胞),通常具有归因于其不同晶格的不同物理性质,并且在一些情况下具有不同的水或溶剂含量。不同晶格可通过固态表征方法来鉴别,诸如通过X射线粉末衍射(XRPD)。其他表征方法,诸如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态气相吸附(DVS)等进一步有助于鉴别结晶形式以及有助于确定稳定性和溶剂/水含量。

[0098] 特定物质(诸如化合物1)的不同结晶形式可包括所述物质的无水形式和所述物质的溶剂化/水合形式,其中无水形式和溶剂化/水合形式各自通过不同的XRPD图或其他固态表征方法来彼此区别,由此表示不同晶格。在一些情况下,单个结晶形式(例如,由独特的XRPD图鉴别)可具有可变的水或溶剂含量,其中晶格基本上保持不变(如同XRPD图),尽管关于水和/或溶剂的组成发生变化。

[0099] 在一些实施方案中,本申请的化合物(或其水合物和溶剂化物)分批制备,称为批料、样品或制剂。所述批料、样品或制剂可包括本文提供的呈本文所述的结晶或非结晶形式中的任一种的化合物,包括水合和非水合形式以及其混合物。

[0100] 本文公开的化合物可包括其中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。

[0101] 在一些实施方案中,基本上分离本文提供的化合物(例如,化合物1)或其盐或其结晶形式。术语“基本上分离”是指化合物或盐至少部分地或基本上从发现或检测其的环境中

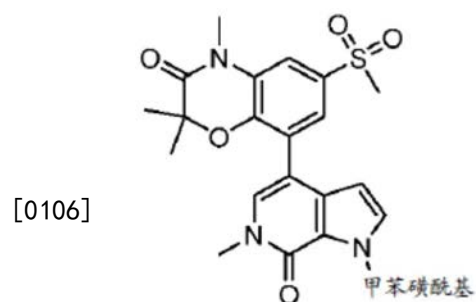
分离。部分分离可包括例如富含本文提供的化合物、盐或结晶形式的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文提供的化合物、盐或结晶形式的组合物。

[0102] 短语“药学上可接受的”在本文中用于是指是在合理医学判断范围内、适用于与人和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0103] 用于制备化合物1的方法

[0104] 本申请进一步提供一种制备化合物1的方法，其中所述方法可适合扩大规模。一种制备化合物1的方法在US 2015/0307493中描述，其全部内容以引用的方式并入本文。与US 2015/0307493中所述的方法相比，本文提供的方法具有某些优点使其适合扩大规模。例如，本文提供的方法使用较少的有害试剂，同时提供高产率和高品质的产物。此外，本文提供的方法可原位产生化合物7(参见下文)而无需分离化合物7，这在大规模下提供更佳的效率。

[0105] 在一些实施方案中，制备化合物1的方法包括使化合物8：

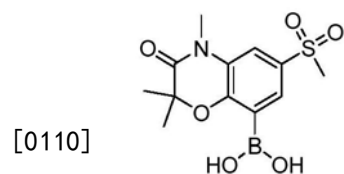


化合物 8,

[0107] 与B1反应，其中B1为碱。

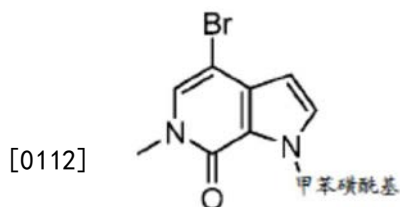
[0108] 在一些实施方案中，B1为碱金属氢氧化物碱，诸如氢氧化钠。化合物8与B1的反应可在溶剂中进行。在一些实施方案中，溶剂包含醚溶剂，诸如1,4-二噁烷。醚溶剂(诸如1,4-二噁烷)可提供高产率和良好品质的化合物1。在一些实施方案中，化合物8与B1的反应在高温下进行，例如在约50℃至约85℃(例如，约60℃至约80℃或约65℃至约75℃)的温度下。在一些实施方案中，温度为约70℃。在一些实施方案中，提供相对于化合物8的量摩尔过量的B1。在一些实施方案中，基于1当量的化合物8，使用约3至约4或约3.5当量的B1。

[0109] 在一些实施方案中，所述方法还包括使化合物7：



化合物 7,

[0111] 与化合物9：

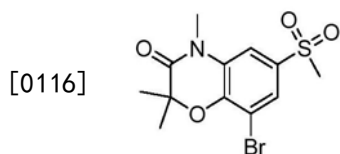


### 化合物 9

[0113] 在P2和B2存在下反应以形成化合物8,其中P2为过渡金属催化剂并且B2为碱。

[0114] 在一些实施方案中,P2为过渡金属催化剂,诸如钯催化剂。钯催化剂的实例包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>,例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯(Pd-132)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和四(三(邻甲苯基)膦)钯(0)。在一些实施方案中,P2为Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>。在一些实施方案中,B2为碱金属碳酸氢盐碱,诸如碳酸氢钠。在一些实施方案中,B2为碱金属碳酸盐碱,诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。化合物7与化合物9的反应可在溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂包含质子溶剂、醚溶剂或其混合物。在一些实施方案中,溶剂包含水、1,4-二噁烷或其混合物。在一些实施方案中,化合物7与化合物9的反应在高温下进行,例如在约80℃至约100℃(例如,约85℃至约95℃)的温度下。在一些实施方案中,温度为约90℃。在一些实施方案中,基于1当量的化合物7或化合物6(其具有下文所示的结构)使用约1当量的化合物9。在一些实施方案中,提供充足催化量的P2。例如,基于1当量的化合物7使用约0.01至约0.05或约0.03当量的P2。在一些实施方案中,提供相对于化合物9的量而言摩尔过量的B2。在一些实施方案中,基于1当量的化合物9使用约2至约3或约2.5当量的B2。

[0115] 在一些实施方案中,所述方法还包括使化合物6:



### 化合物 6

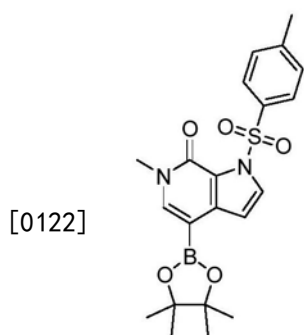
[0118] 与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)在P3和B3存在下反应以形成化合物7,其中P3为过渡金属催化剂并且B3为碱。

[0119] 在一些实施方案中,P3为过渡金属催化剂,诸如钯催化剂。钯催化剂的实例包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>,例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯(Pd-132)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和四(三(邻甲苯基)膦)钯(0)。在一些实施方案中,P3为Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>。在一些实施方案中,B3为碱金属乙酸盐碱,诸如乙酸钾。化合物6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)的反应可在溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂包含醚溶剂,诸如1,4-二噁烷。在一些实施方案中,化合物6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)的反应在高温下进行,例如在约70℃至约90℃(例如,75℃至约85℃)的温度下。在一些实施方案中,温度为约80℃。在一些实施方案中,提供相对于化合物6的量而言摩尔过量的试剂4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)。在一些实施方案中,基

于1当量的化合物6使用约2至约2.5当量的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)。在一些实施方案中,提供相对于化合物6的量而言摩尔过量的B3。在一些实施方案中,基于1当量的化合物6使用约3至约3.5当量的B3。在一些实施方案中,提供充足催化量的P3。在一些实施方案中,基于1当量的化合物6使用约0.01至约0.05或约0.03当量的P3。

[0120] 在一些实施方案中,形成化合物7且随后接着形成化合物8的反应在同一反应容器中进行而无需分离化合物7。当在同一反应容器中进行形成化合物7且随后形成化合物8的反应(无需分离化合物7)时,可在不添加P2的情况下由化合物7和9形成化合物8,例如通过在同一反应容器中使用P3(过渡金属催化剂)来形成化合物7。或者,由化合物6产生化合物8的偶联反应可以两个单独步骤进行,其中分离化合物7并且在反应中采用P2以由化合物7产生化合物8。

[0121] 或者,可通过以下方法来制备化合物8,所述方法包括使化合物6与化合物15:



### 化合物 15

[0123] 在P4和B4存在下反应,其中P4为过渡金属催化剂并且B4为碱。

[0124] 在一些实施方案中,P4为过渡金属催化剂,诸如钯催化剂。钯催化剂的实例包括4-(二叔丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-二氯钯(2:1)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(例如,Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯(Pd-132)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和四(三(邻甲苯基)膦)钯(0)。在一些实施方案中,P4为4-(二叔丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-二氯钯(2:1)。在一些实施方案中,P4为Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(例如,Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。在一些实施方案中,B4为碱,诸如氟化铯。在另一实施方案中,B4为碱金属碳酸盐,诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。化合物6与化合物15的反应可在溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂包含质子溶剂、醚溶剂或其混合物。在一些实施方案中,反应在包含1,4-二噁烷、水或其混合物的溶剂中进行。在一些实施方案中,化合物6与化合物15的反应在高温(例如,高于室温)下进行,诸如在大约回流温度下。在一些实施方案中,基于1当量的化合物6使用约1当量的化合物15。在一些实施方案中,提供相对于化合物6而言摩尔过量的B4。在一些实施方案中,基于1当量的化合物6使用约3至约4或约3.5当量的B4。通常提供充足催化量的P4。在一些实施方案中,基于1当量的化合物6使用约0.01至约0.1或约0.05当量的P4。

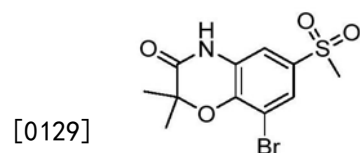
[0125] 在一些实施方案中,化合物15可通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物9与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)在P8和B8存在下反应,其中P8为过渡金属催化剂且B8为碱。

[0126] 在一些实施方案中,P8为过渡金属催化剂,诸如钯催化剂。钯催化剂的实例包括三

(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、4-(二叔丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-二氯钯 (2:1)、Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (例如,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯 (Pd-132)、Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> 和四(三(邻甲苯基)膦)钯 (0)。在一些实施方案中, P8 为三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) (例如, 其中可添加二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基) 膦 (Xphos) 作为配体)。在一些实施方案中, B8 为碱金属乙酸盐碱, 诸如乙酸钾。化合物 9 与 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-双(1, 3, 2-二氧杂硼杂戊烷) 的反应可在溶剂中进行。在一些实施方案中, 溶剂包含醚溶剂, 诸如 1, 4-二噁烷。在一些实施方案中, 化合物 9 与 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-双(1, 3, 2-二氧杂硼杂戊烷) 的反应在约 75°C 至约 95°C 的温度下进行。在一些实施方案中, 温度为约 80°C 至约 90°C 或约 80°C 至约 85°C。在一些实施方案中, 基于 1 当量的化合物 9 使用约 2 当量的 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-双(1, 3, 2-二氧杂硼杂戊烷)。在一些实施方案中, 提供相对于化合物 9 而言摩尔过量的 B8。在一些实施方案中, 基于 1 当量的化合物 9 使用约 2 至约 3 当量的 B8。通常提供充足催化量的 P8。在一些实施方案中, 基于 1 当量的化合物 9 使用约 0.01 至约 0.1 或约 0.025 当量的 P8。

[0127] 在一些实施方案中, 化合物 6 可根据 US2015/0307493 中的程序来制备, 其以引用的方式整体并入本文。

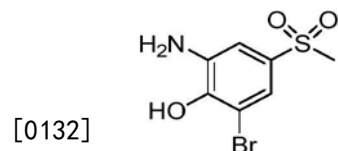
[0128] 在一些实施方案中, 化合物 6 通过以下方法来制备, 所述方法包括使化合物 5:



### 化合物 5

[0130] 与甲基化剂和 B5 (其中 B5 为碱) 反应。在一些实施方案中, 甲基化剂为碘甲烷 (MeI)、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯或氯化四甲铵。在一些实施方案中, 甲基化剂为碘甲烷。在一些实施方案中, B5 为碱金属碳酸盐碱, 诸如碳酸钾 ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )。在一些实施方案中, 化合物 5 与甲基化剂的反应在包含例如非质子溶剂 (诸如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)) 的溶剂中进行。在一些实施方案中, 化合物 5 与甲基化剂的反应在约 10°C 至约 20°C 或约 15°C 至约 20°C 的温度下进行。

[0131] 在一些实施方案中, 化合物 5 通过以下方法来制备, 所述方法包括使化合物 4:

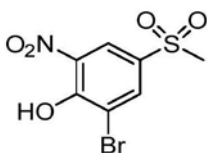


### 化合物 4

[0133] 与 2-溴-2-甲基丙酰溴和 B6 (其中 B6 为碱) 反应。在一些实施方案中, B6 为碱金属碳酸盐, 诸如碳酸钾 ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )。化合物 4 与 2-溴-2-甲基丙酰溴的反应可在溶剂存在下进行。例如, 溶剂包含乙腈、水或其混合物。化合物 4 与 2-溴-2-甲基丙酰溴的反应可在高温下进行, 例如在约 60°C 至约 90°C 的温度下。在一些实施方案中, 温度为约 75°C。

[0134] 在一些实施方案中, 化合物 4 通过以下方法来制备, 所述方法包括使化合物 3:

[0135]

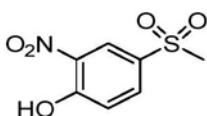


### 化合物 3

[0136] 与还原剂反应。在一些实施方案中,还原剂为连二亚硫酸钠或 $H_2$ /雷尼镍。化合物3与还原剂的反应可在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含质子溶剂(例如,水和甲醇)、醚溶剂(四氢呋喃)或其混合物。在一些实施方案中,化合物3与连二亚硫酸钠的反应在水、四氢呋喃或其混合物中进行。在一些实施方案中,化合物3与 $H_2$ /雷尼镍的反应在甲醇中进行。在一些实施方案中,化合物3与还原剂的反应在室温下进行。在一些实施方案中,连二亚硫酸钠与碳酸氢钠组合使用。化合物3与连二亚硫酸钠和碳酸氢钠的反应在与 $H_2$ /雷尼镍相比的温和加工条件下可产生化合物4, $H_2$ /雷尼镍在大规模时可为有害的。

[0137] 在一些实施方案中,化合物3通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物2:

[0138]

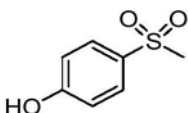


### 化合物 2

[0139] 与N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)反应。使用NBS在大规模下,例如在千克规模下,可提供高产率和良好品质的产物。在一些实施方案中,反应在包含非质子溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))的溶剂中进行。在一些实施方案中,反应在室温下进行。

[0140] 在一些实施方案中,化合物2通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物1a:

[0141]



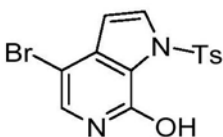
### 化合物 1a

[0142] 与硝酸和乙酸反应。在一些实施方案中,所述反应在约60℃至约90℃或约75℃至约80℃的温度下进行。

[0143] 在一些实施方案中,化合物9可根据US2015/0307493和W02013/097601中的程序来制备,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0144] 在一些实施方案中,化合物9通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物14:

[0145]

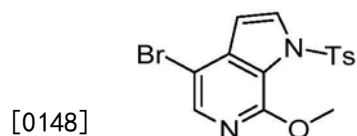


### 化合物 14

[0146] 与碘甲烷和氢化钠反应。在一些实施方案中,反应在包含非质子溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))的溶剂中进行。



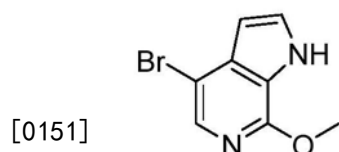
[0147] 在一些实施方案中,化合物14通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物13:



### 化合物 13

[0149] 与酸反应。在一些实施方案中,酸为强酸水溶液,诸如HCl。在一些实施方案中,反应在包含醚溶剂(诸如1,4-二噁烷)的溶剂中进行。

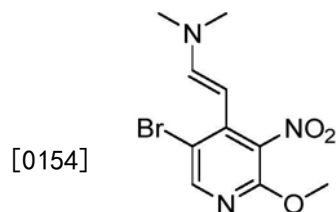
[0150] 在一些实施方案中,化合物13通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物12:



### 化合物 12

[0152] 与对甲苯磺酰氯(p-TsCl)和氢化钠(NaH)反应。在一些实施方案中,反应在包含非质子溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))的溶剂中进行。

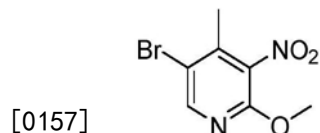
[0153] 在一些实施方案中,化合物12通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物11:



### 化合物 11

[0155] 与铁(Fe)和乙酸(HOAc)反应。在一些实施方案中,所述反应在包含醚溶剂(诸如四氢呋喃(THF))的溶剂中进行。可采用铁与乙酸的组合作为还原剂且可作为诸如H<sub>2</sub>/雷尼镍的还原剂的更安全的替代物,H<sub>2</sub>/雷尼镍在大规模时可有害的。

[0156] 在一些实施方案中,化合物11通过以下方法来制备,所述方法包括使化合物10:



### 化合物 10

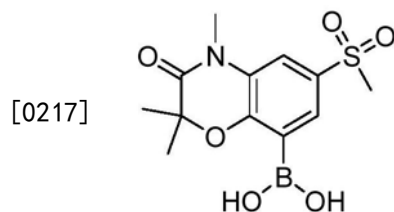
[0158] 与1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺和B7(其中B7为碱)反应。在一些实施方案中,B7为碱金属醇盐,诸如甲醇锂。在一些实施方案中,反应在包含非质子溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))的溶剂中进行。

[0159] 在一些实施方案中,制备化合物6的方法包括:

[0160] (i) 使化合物1a与硝酸和乙酸反应以形成化合物2;

- [0161] (ii) 使化合物2与N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 反应以形成化合物3;
- [0162] (iii) 使化合物3与还原剂反应以形成化合物4;
- [0163] (iv) 使化合物4与2-溴-2-甲基丙酰溴和B6反应以形成化合物5; 以及
- [0164] (v) 使化合物5与甲基化剂和B5反应以形成化合物6。
- [0165] 在一些实施方案中, 制备化合物9的方法包括:
- [0166] (i) 使化合物10与1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺和B7反应以形成化合物11;
- [0167] (ii) 使化合物11与铁 (Fe) 和乙酸 (HOAc) 反应以形成化合物12;
- [0168] (iii) 使化合物12与对甲苯磺酰氯 (p-TsCl) 和氢化钠 (NaH) 反应以形成化合物13;
- [0169] (iv) 使化合物13与酸反应以形成化合物14; 以及
- [0170] (v) 使化合物14与碘甲烷和氢化钠反应以形成化合物9。
- [0171] 在一些实施方案中, 制备化合物1或其盐的方法包括:
- [0172] (i) 使化合物6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷) 在P3和B3存在下反应以形成化合物7;
- [0173] (ii) 使化合物7与化合物9在P2和B2存在下反应以形成化合物8; 以及
- [0174] (iii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1或其盐。
- [0175] 在一些实施方案中, 制备化合物1或其盐的方法包括:
- [0176] (i) 使化合物6与化合物15在P4和B4存在下反应以形成化合物8; 以及
- [0177] (ii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1或其盐。
- [0178] 在一些实施方案中, 制备化合物1或其盐的方法包括:
- [0179] (i) 使化合物9与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷) 在P8和B8存在下反应以形成化合物15;
- [0180] (ii) 使化合物6与化合物15在P4和B4存在下反应以形成化合物8; 以及
- [0181] (iii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1或其盐。
- [0182] 在一些实施方案中, 制备化合物1的方法包括:
- [0183] (i) 使化合物1a与硝酸和乙酸反应以形成化合物2;
- [0184] (ii) 使化合物2与N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 反应以形成化合物3;
- [0185] (iii) 使化合物3与还原剂反应以形成化合物4;
- [0186] (iv) 使化合物4与2-溴-2-甲基丙酰溴和B6反应以形成化合物5;
- [0187] (v) 使化合物5与甲基化剂和B5反应以形成化合物6;
- [0188] (vi) 使化合物6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷) 在P3和B3存在下反应以形成化合物7;
- [0189] (vii) 使化合物7与化合物9在P2和B2存在下反应以形成化合物8; 以及
- [0190] (viii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1。
- [0191] 在一些实施方案中, 制备化合物1的方法包括:
- [0192] (i) 使化合物1a与硝酸和乙酸反应以形成化合物2;
- [0193] (ii) 使化合物2与N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 反应以形成化合物3;
- [0194] (iii) 使化合物3与还原剂反应以形成化合物4;
- [0195] (iv) 使化合物4与2-溴-2-甲基丙酰溴和B6反应以形成化合物5;
- [0196] (v) 使化合物5与甲基化剂和B5反应以形成化合物6;

- [0197] (vi) 使化合物6与化合物15在P4和B4存在下反应以形成化合物8;以及
- [0198] (vii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1。
- [0199] 在一些实施方案中,制备化合物1的方法包括:
- [0200] (i) 使化合物10与1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺和B7反应以形成化合物11;
- [0201] (ii) 使化合物11与铁(Fe)和乙酸(HOAc)反应以形成化合物12;
- [0202] (iii) 使化合物12与对甲苯磺酰氯(p-TsCl)和氢化钠(NaH)反应以形成化合物13;
- [0203] (iv) 使化合物13与酸反应以形成化合物14;
- [0204] (v) 使化合物14与碘甲烷和氢化钠反应以形成化合物9;
- [0205] (vi) 使化合物7与化合物9在P2和B2存在下反应以形成化合物8;以及
- [0206] (vii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1。
- [0207] 在一些实施方案中,制备化合物1的方法包括:
- [0208] (i) 使化合物10与1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺和B7反应以形成化合物11;
- [0209] (ii) 使化合物11与铁(Fe)和乙酸(HOAc)反应以形成化合物12;
- [0210] (iii) 使化合物12与对甲苯磺酰氯(p-TsCl)和氢化钠(NaH)反应以形成化合物13;
- [0211] (iv) 使化合物13与酸反应以形成化合物14;
- [0212] (v) 使化合物14与碘甲烷和氢化钠反应以形成化合物9;
- [0213] (vi) 使化合物9与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)在P8和B8存在下反应以形成化合物15;
- [0214] (vii) 使化合物6与化合物15在P4和B4存在下反应以形成化合物8;以及
- [0215] (viii) 使化合物8与B1反应以形成化合物1。
- [0216] 在一些实施方案中,本文中提供一种化合物,其为



[0218] 化合物 7

[0219] 或其盐。

[0220] 在一些实施方案中,本文中提供一种使化合物6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)在P3和B3存在下反应以形成化合物7的方法。

[0221] 应了解,为清楚起见在单独实施方案上下文中描述的本发明的某些特征还可在单一实施方案中组合提供(尽管所述实施方案意图如同以多种独立形式书写般组合)。相反,为简便起见在单一实施方案上下文中描述的本发明的各种特征还可单独或以任何合适的子组合来提供。

[0222] 在一些实施方案中,如本文中所述在高温下的化合物1的溶液是指在高于室温的温度下的溶液。例如,在高温下的化合物1的溶液将具有高于约室温的温度,例如高于约20℃、高于约30℃、高于约40℃、高于约50℃、高于约60℃、高于约70℃、高于约80℃、高于约90℃或高于约100℃。

[0223] 在一些实施方案中,如本文中所述的浓缩溶液是指通过使溶剂蒸发、通过加热溶

液、通过使溶液经受减压或其任何组合来减小其体积的溶液。

[0224] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的短语“碱金属碳酸氢盐碱”是指具有式  $M(HCO_3)$  的碱,其中M是指碱金属(例如锂、钠或钾)。碱金属碳酸氢盐碱的实例包括但不限于碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

[0225] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的短语“碱金属碳酸盐碱”是指具有式  $M_2CO_3$  的碱,其中M是指碱金属(例如锂、钠或钾)。碱金属碳酸盐碱的实例包括但不限于碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾。

[0226] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的短语“碱金属氢氧化物碱”是指具有式  $MOH$  的碱,其中M是指碱金属(例如锂、钠或钾)。碱金属氢氧化物碱的实例包括但不限于氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。

[0227] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的短语“碱金属乙酸盐碱”是指具有式  $M(OC(O)CH_3)$  的碱,其中M是指碱金属(例如锂、钠或钾)。碱金属乙酸盐碱的实例包括但不限于乙酸锂、乙酸钠和乙酸钾。

[0228] 如本文所用,短语“过渡金属催化剂”是指适合催化碳碳偶联反应的金属催化剂(例如,钯或镍催化剂)。过渡金属催化剂的实例包括但不限于  $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯( $Pd-132$ )、 $NiCl_2(dppf)$  和  $NiCl_2(dppp)$ , 其中(dppf)是指1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁并且(dppp)是指1,3-双(二苯基膦基)丙烷。

[0229] 钯催化剂的实例包括(但不限于)  $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、二氯(双{二叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]-正膦基})钯( $Pd-132$ )、钯碳、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(MeCN)_2$ 、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ( $Pd_2(dba)_3$ )、4-(二叔丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-二氯钯(2:1)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (例如,  $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$ ) 和四(三(邻甲苯基)膦)钯(0)。

[0230] 如本文所用,如本领域中已知使用术语“反应”并且通常是指以某种方式将化学试剂结合在一起使其能够在分子水平上相互作用从而实现化学或物理转化。在一些实施方案中,反应涉及两种试剂,其中相对于第一种试剂而言使用一或更多当量的第二种试剂。本文中所述方法的反应步骤可在适合制备确定产物的条件下进行一段时间。

[0231] 在一些实施方案中,如本文中所述的反溶剂是指化合物1在溶液中相对于另一种溶剂或溶剂混合物而言较不可溶的溶剂。例如,反溶剂可包括但不限于苯、环己烷、戊烷、己烷、庚烷(例如,正庚烷)、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、间、邻或对-二甲苯、辛烷、茚满、壬烷或萘。

[0232] 本文所述方法的反应可在有机合成领域的技术人员可易于选择的合适溶剂中进行。合适溶剂可在进行反应的温度下,例如在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度下基本上与起始材料(反应物)、中间体或产物不反应。给定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,可为特定反应步骤选择合适的溶剂。在一些实施方案中,可在不存在溶剂的情况下进行反应,诸如当试剂中的至少一种为液体或气体时。

[0233] 合适溶剂可包括卤化溶剂,诸如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、氯丁烷、二氯甲烷(dichloromethane/methylene chloride)、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟甲苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、1,2-二氯苯、氯苯、氟苯、其混合

物等。

[0234] 合适的醚溶剂包括：二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、四氢呋喃 (THF)、乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚 (二甘二甲醚)、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚、叔丁基甲醚、其混合物等。

[0235] 例如且不受限制，合适的质子溶剂可包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苄醇、苯酚或甘油。

[0236] 例如且不受限制，合适的非质子溶剂可包括N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮 (DMI)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷酰胺。

[0237] 合适的烃溶剂包括苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、间、邻、或对-二甲苯、辛烷、茚满、壬烷或萘。

[0238] 本文所述方法的反应可在空气中或在惰性气氛下进行。含有实质上与空气反应的试剂或产物的反应通常可使用熟练的技术人员熟知的空气敏感性合成技术来进行。

[0239] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”在本领域中理解且通常是指约为进行反应的室温的温度，例如反应温度，例如约20℃至约30℃的温度。

[0240] 使用方法

[0241] 化合物1或其盐为BET蛋白抑制剂并且因此适用于治疗与BET蛋白活性相关的疾病和病症。对于本文中所述的用途而言，可使用任何形式的化合物1，包括本文所述的任何实施方案。

[0242] 化合物1可抑制BET蛋白BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t中的一种或多种。在一些实施方案中，化合物1选择性地抑制一种或多种BET蛋白超过另一种蛋白质。“选择性”是指化合物与诸如另一种BET蛋白的参考物相比分别以较大的亲和力或效力结合或抑制BET蛋白。例如，化合物对BRD2的选择性可超过BRD3、BRD4和BRD-t，对BRD3的选择性可超过BRD2、BRD4和BRD-t，对BRD4的选择性可超过BRD2、BRD3和BRD-t或对BRD-t的选择性可超过BRD2、BRD3和BRD4。在一些实施方案中，化合物抑制两种或更多种BET蛋白或所有BET蛋白。一般来说，选择性可为至少约5倍、至少约10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约200倍、至少约500倍或至少约1000倍。

[0243] 因此，化合物1适用于治疗BET蛋白介导的病症。术语“BET蛋白介导的病症”或“BET-介导的病症”是指其中一种或多种BET蛋白，诸如BRD2、BRD3、BRD4和/或BRD-t或其突变体起作用或疾病或病状与一种或多种BET蛋白的表达或活性相关的任何病症、疾病或病状。作为BET蛋白抑制剂的化合物1因此可用于治疗或减轻已知BET蛋白，诸如BRD2、BRD3、BRD4和/或BRD-t或其突变体在其中起作用的疾病和病状的严重性。

[0244] 使用化合物1可治疗的疾病和病状包括但不限于癌症和其他增生性病症、自身免疫性疾病、慢性炎症性疾病、急性炎症性疾病、败血症和病毒感染。所述疾病可通过向需要治疗的个体 (例如，患者) 施用治疗有效量或剂量的化合物1或其任何实施方案或其药物组合物

来治疗。本公开还提供一种固体形式的化合物1或其任何实施方案或包含所述固体形式的药物组合物,其用于治疗BET介导的疾病或病症。还提供固体形式的化合物1或其任何实施方案或包含所述固体形式的药物组合物用于制造用以治疗BET介导的疾病或病症的药物的用途。

[0245] 可用化合物1治疗的疾病包括癌症。癌症可包括但不限于肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸粒细胞性白血病、急性红白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、牙源性腺瘤样瘤、腺鳞癌、脂肪组织赘瘤、肾上腺皮质癌、成人T-细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK-细胞白血病、AIDS-相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎横纹肌样瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、布伦纳氏瘤(Brenner tumor)、布朗氏瘤(Brown tumor)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、乳腺癌、脑癌、癌、原位癌、癌性肉瘤、软骨肿瘤、牙骨质瘤、髓样肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、子宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯病(Degos disease)、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺赘瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、寄生胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠性绒毛膜癌、巨细胞纤维母细胞瘤、骨巨细胞肿瘤、神经胶质肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、脑胶质瘤病、胰高血糖素瘤、性腺胚细胞瘤、粒层细胞瘤、两性胚胎细胞瘤(gynandroblastoma)、胆囊癌、胃癌、毛细胞白血病、血管母细胞瘤、头颈癌、血管外皮细胞瘤、血液学恶性肿瘤、肝胚细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、浸润性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌(laryngeal cancer)、恶性雀斑样痣、致命性中线癌、白血病、莱迪希细胞瘤(leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞瘤、乳腺髓样癌、甲状腺髓样癌、神经管胚细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌(merkel cell cancer)、间皮瘤、转移性尿路上皮癌、苗勒管混合瘤(mixed Mullerian tumor)、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织赘瘤、蕈样肉芽肿病、粘液样脂肪肉瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、神经胚细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑色素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸细胞瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤(Pancoast tumor)、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、成松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体肿瘤、浆细胞瘤、多胚胎瘤、前体T-淋巴母细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌(pharyngeal cancer)、腹膜假性粘液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特转化(Richter's transformation)、直肠癌、肉瘤、施旺细胞瘤病(Schwannomatosis)、精原细胞瘤、塞尔托利细胞瘤(Sertoli cell tumor)、性索-

性腺间质肿瘤、印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma)、皮肤癌、小蓝圆细胞肿瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊髓肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里氏病(Sezary's disease)、小肠癌、鳞状细胞癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、卵泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、喉癌(throat cancer)、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、沃辛瘤(Warthin's tumor)以及维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)。在一些实施方案中,癌症可为腺癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、乳腺癌、脑癌、癌、髓样肉瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、食道癌、胃肠癌、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、胆囊癌、胃癌、头颈癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、肠癌、肾癌、喉癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、眼癌、视神经肿瘤、口腔癌、卵巢癌、垂体肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、肾细胞癌、直肠癌、肉瘤、皮肤癌、脊髓肿瘤、小肠癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、甲状腺癌、喉癌、泌尿生殖癌、尿路上皮癌、子宫癌、阴道癌或维尔姆斯瘤。

[0246] 在一些实施方案中,癌症为血液学癌症。

[0247] 在一些实施方案中,癌症为多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0248] 可使用化合物1治疗的疾病还包括MYC依赖性癌症,其中癌症与myc RNA表达或MYC蛋白表达中的至少一者相关。可通过确定癌性组织或细胞中的myc RNA表达或MYC蛋白表达来鉴别用于这种治疗的患者。

[0249] 可用化合物1治疗的疾病还包括非癌性增生性病征。可治疗的增生性病征的实例包括但不限于良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤病、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假性脑瘤、脂溢性角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性瘤、血管瘤、声带小结、息肉和囊肿、卡斯特曼病(Castleman disease)、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿和幼年性息肉综合征。

[0250] 可用化合物1治疗的疾病和病状还包括慢性自身免疫性和炎性病状。可治疗的自身免疫性和炎性病状的实例包括移植器官的急性、超急性或慢性排斥、急性痛风、急性炎症反应(诸如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤)、阿狄森氏病(Addison's disease)、无丙种球蛋白血症、过敏性鼻炎、过敏症、秃头症、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、骨关节炎、青少年关节炎、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、异位性皮炎、自身免疫性秃头症、自身免疫性溶血性和血小板减少性状态、自身免疫性垂体机能减退症、自身免疫性多腺体病、白塞氏病(Behcet's disease)、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病(COPD)、肝硬化、退行性关节病、抑郁症、皮炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾小球性肾炎、巨细胞动脉炎、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、齿龈炎、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、肝炎、垂体炎、炎性肠病(克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎)、炎性盆腔疾病、肠易激综合征、川崎病(Kawasaki disease)、LPS诱导的内毒素休克、脑膜炎、多发性硬化症、心肌炎、重症肌无力、蕈样肉芽肿、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森氏

病 (Parkinson's disease)、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆道硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、视网膜炎、巩膜炎、硬皮病 (scleracierma)、硬皮病 (scleroderma)、窦炎、斯耶格伦氏病 (Sjogren's disease)、败血症、败血性休克、晒伤、全身性红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I型糖尿病、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、包括巨细胞动脉炎的血管炎、伴有器官受累的血管炎 (诸如肾小球性肾炎)、白癜风、华氏巨球蛋白血症 (瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症) 和韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)。

[0251] 可用化合物1治疗的疾病和病状还包括涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素的感染的炎症反应的疾病和病状, 诸如败血症、败血综合征、败血性休克、内毒素血症、全身性炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍综合征、中毒休克综合征、急性肺损伤、ARDS (成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、暴发性肝炎、烧伤、急性胰腺炎、术后综合征、类肉瘤病、赫氏反应 (Herxheimer reaction)、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾、与病毒感染相关的SIRS, 诸如流感、带状疱疹、单纯性疱疹和冠状病毒。

[0252] 可用化合物1治疗的其他疾病包括病毒感染。可治疗的病毒感染的实例包括爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus)、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒、人免疫缺陷病毒、人乳头状瘤病毒、腺病毒、痘病毒和其他基于游离基因的DNA病毒。因此, 化合物1可用于治疗诸如以下的疾病和病状: 单纯性疱疹感染和再生、感冒疮、带状疱疹感染和再生、水痘、带状疱疹、人乳头状瘤病毒、宫颈赘瘤、腺病毒感染 (包括急性呼吸道疾病) 和痘病毒感染 (诸如牛痘和天花) 以及非洲猪瘟病毒。在一些实施方案中, 化合物1可用于治疗皮肤或宫颈上皮的人乳头状瘤病毒感染。

[0253] 可用化合物1治疗的疾病和病状还包括与缺血-再灌注损伤相关的病状。此类病状的实例包括但不限于诸如以下的病状: 心肌梗塞、脑血管缺血 (中风)、急性冠状动脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺旁路程序以及肺、肾、肝、胃肠或外周肢体栓塞。

[0254] 化合物1还适用于经由调控APO-A1治疗脂质代谢病症, 诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化和阿尔茨海默氏病。

[0255] 化合物1还适用于治疗纤维变性病状, 诸如特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病和心肌纤维化。

[0256] 化合物1还可用于治疗眼科适应症, 诸如干眼症。

[0257] 化合物1还可用于治疗心脏病, 诸如心脏衰竭。

[0258] 如本文所用, 术语“接触”是指将体外系统或体内系统中的指定部分放在一起。例如, “使BET蛋白与化合物1 (例如, 固体形式的化合物1, 诸如结晶固体形式) 接触”包括向具有BET蛋白的个体或患者 (诸如人) 施用化合物1以及例如将本文提供的固体形式的化合物引入含有含BET蛋白的细胞或纯化制剂的样品中。

[0259] 如本文所用, 可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物, 包括哺乳动物, 优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物, 并且最优选为人。

[0260] 如本文所用, 短语“治疗有效量”是指引发研究者、兽医、医师或其他临床医生在组织、系统、动物、个体或人中所寻求的生物学或医学反应的活性化合物或药物剂的量。

[0261] 如本文所用, 术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”是指抑制疾病; 例如在



经历或展现疾病、病状或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、病状或病症(即,阻止病理和/或症状进一步发展)或缓解疾病;例如在经历或展现疾病、病状或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、病状或病症(即,使病理和/或症状发生逆转),诸如降低疾病的严重性。

[0262] 如本文所用,术语“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指预防疾病;例如在可能存在疾病、病状或病症倾向但尚未经历或展现疾病的病理或症状的个体中预防疾病、病状或病症。

[0263] 组合疗法

[0264] 化合物1可用于组合治疗中,其中化合物1与诸如施用一种或多种其他治疗剂的其他治疗结合施用。其他治疗剂通常为正常用于治疗待治疗的特定病状的那些治疗剂。其他治疗剂可包括例如用于治疗Bcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK和JAK激酶抑制剂。所述一种或多种其他药物剂可同时或依次施用至患者。

[0265] 在一些实施方案中,化合物1可与靶向表观遗传调控因子的治疗剂组合使用。表观遗传调控因子的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白去甲基酶、组蛋白去乙酰酶、组蛋白乙酰酶和DNA甲基转移酶。组蛋白去乙酰酶抑制剂包括例如伏立诺他(vorinostat)。

[0266] 对于治疗癌症和其他增生性疾病而言,化合物1可与化疗剂或其他抗增生剂组合使用。化合物1还可与医学疗法组合使用,诸如外科手术或放射疗法,例如 $\gamma$ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素。合适化疗剂的实例包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿伦单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶(asparaginase)、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、博了霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、静脉用白消安(busulfan intravenous)、口服用白消安(busulfan oral)、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、达肝素钠、达沙替尼(dasatinib)、道诺霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、柠檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histreltin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib

mesylate)、干扰素 $\alpha$ 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(Procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、链脲佐菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、马来酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替哌(thiotepa)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0267] 对于治疗癌症和其他增生性疾病而言,化合物1可与鲁索替尼组合使用。

[0268] 化合物1可与一种或多种免疫检查点抑制剂组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括针对诸如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K $\delta$ 、PI3K $\gamma$ 、TAM、精氨酸酶、CD137(还称为4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1和PD-L2的免疫检查点分子的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子为选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文提供的化合物可与一种或多种选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR $\beta$ 抑制剂的剂组合使用。

[0269] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为抗-PD1抗体、抗-PD-L1抗体或抗-CTLA-4抗体。

[0270] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-1的抑制剂,例如抗-PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1单克隆抗体为纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(还称为MK-3475)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些实施方案中,抗-PD-1单克隆抗体为纳武单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗-PD1抗体为派姆单抗。

[0271] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为PD-L1的抑制剂,例如抗-PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-L1单克隆抗体为BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(还称为RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗-PD-L1单克隆抗体为MPDL3280A或

MEDI4736。

[0272] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为CTLA-4的抑制剂,例如抗-CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体为伊匹单抗(ipilimumab)。

[0273] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为LAG3的抑制剂,例如抗-LAG3抗体。在一些实施方案中,抗-LAG3抗体为BMS-986016或LAG525。

[0274] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为GITR的抑制剂,例如抗-GITR抗体。在一些实施方案中,抗-GITR抗体为TRX518或MK-4166。

[0275] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂为OX40的抑制剂,例如抗-OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗-OX40抗体为MEDI0562。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白为MEDI6383。

[0276] 化合物1可与一种或多种剂组合用于治疗诸如癌症的疾病。在一些实施方案中,所述剂为烷基化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷基化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫司汀(bendamustine)。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂为卡非佐米(carfilzomib)。在一些实施方案中,皮质类固醇为地塞米松(dexamethasone)(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂为来那度胺(LEN)或泊马度胺(pomalidomide)(POM)。

[0277] 对于治疗自身免疫性或炎性病状而言,化合物1可与皮质类固醇组合施用,诸如曲安奈德(triamcinolone)、地塞米松、氟轻松(flucinolone)、可的松(cortisone)、泼尼松龙(prednisolone)或氟米龙(flumetholone)。

[0278] 对于治疗自身免疫性或炎性病状而言,化合物1可与免疫抑制剂组合施用,诸如醋酸氟轻松(flucinolone acetonide) (**Retisert®**)、利美索龙(rimexolone)(AL-2178、Vexol、Alcon)或环孢菌素(cyclosporine) (**Restasis®**)。

[0279] 对于治疗自身免疫性或炎性病状而言,化合物1可与一种或多种选自以下的其他剂组合施用:Dehydrex™(Holles Labs)、Civamide(Opko)、透明质酸钠(Vismed,Lantibio/TRB Chemedica)、环孢菌素(ST-603,Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(睾酮,Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、依卡倍特钠(ecabet sodium)(Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate)(Santen)、15-(s)-羟基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西维美林(cevilemine)、多西环素(ALT-0501,Alacritty)、米诺环素(minocycline)、iDestrin™(NP50301,Nascent Pharmaceuticals)、环孢素A(Nova22007,Novagali)、氧四环素(oxytetracycline)(耐久霉素,MOLI1901,Lantibio)、CF101(2S,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-[6-[(3-碘苯基)甲基氨基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧杂环戊烷-2-氨甲酰基,Can-FiteBioPharma)、伏环孢素(voclosporin)(LX212或LX214,LuxBiosciences)、ARG103(Argentis)、RX-10045(合成消退素类似物,Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、来格列酮(rivoglitazone)(DE011,Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Opthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutec)、Lacritin(Senju)、瑞巴帕特(rebamipide)(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(University of Pennsylvania and Temple University)、毛果芸香碱(pilocarpine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)(AMS981,Novartis)、依碳氯替泼诺(loteprednol etabonate)、利妥昔单

抗、地夸磷索四钠(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)、阿那白滞素(anakinra)、依法利珠单抗(efalizumab)、霉酚酸钠(mycophenolate sodium)、依那西普(etanercept) (**Embrel®**)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、NGX267 (TorreyPines Therapeutics) 或沙利度胺。

[0280] 在一些实施方案中,化合物1可与一种或多种选自以下的其他药剂组合施用:抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、麻醉剂、消炎剂(包括类固醇和非类固醇消炎剂)和抗过敏剂。合适药物的实例包括氨基糖苷类,诸如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamycin)、妥布霉素(tobramycin)、链霉素(streptomycin)、奈替霉素(netilmycin)和卡那霉素(kanamycin);氟喹诺酮类,诸如环丙沙星(ciprofloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafoxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)和依诺沙星(enoxacin);萘啶;磺酰胺;多粘菌素;氯霉素(chloramphenicol);新霉素(neomycin);巴龙霉素(paramomycin);多粘菌素E甲磺酸盐(colistimethate);杆菌肽(bacitracin);万古霉素(vancomycin);四环素(tetracycline);利福平(rifampin)和其衍生物(“利福平类”);环丝氨酸(cycloserine); $\beta$ -内酰胺;头孢菌素;两性霉素;氟康唑(flucanazole);氟胞嘧啶(flucytosine);纳他霉素(natamycin);咪康唑(miconazole);酮康唑(ketoconazole);皮质类固醇;双氯芬酸(diclofenac);氟比洛芬(flurbiprofen);酮洛酸(ketorolac);舒洛芬(suprofen);色甘酸(cromolyn);洛度沙胺(lodoxamide);左卡巴斯汀(levocabastin);萘甲唑啉(naphazoline);安他唑啉(antazoline);非尼拉敏(pheniramine);或氮杂内酯类抗生素(azalide antibiotic)。

[0281] 所提供的化合物还可与其中一者或多者组合的剂的其他实例包括:用于阿尔茨默氏病的治疗,诸如多奈哌齐(donepezil)和卡巴拉汀(rivastigmine);用于帕金森氏病(Parkinson's Disease)的治疗,诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特( pergolide)、苯海索(trihexyphenidyl)和金刚烷胺(amantadine);用于治疗多发性硬化症(MS)的剂,诸如 $\beta$ 干扰素(例如, **Avonex®**和 **Rebif®**)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)和米托蒽醌;用于治疗哮喘的剂,诸如沙丁胺醇(albuterol)和孟鲁司特(montelukast);用于治疗精神分裂症的药剂,诸如再普乐(zyprexa)、利培酮(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);消炎剂,诸如皮质类固醇,诸如地塞米松或强的松(prednisone)、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺和柳氮磺吡啶(sulfasalazine);免疫调节剂,包括免疫抑制剂,诸如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素( rapamycin)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶;神经营养因子,诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)或抗帕金森氏病剂(anti-Parkinson's agent);用于治疗心血管疾病的剂,诸如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂或抑制素;用于治疗肝病的剂,诸如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的剂,诸如皮质类固醇、抗白血病剂或生长因子;或用于治疗免疫缺乏病症的药剂,诸如 $\gamma$ 球蛋白。

[0282] 在一些实施方案中,化合物1与以下组合施用:JAK激酶抑制剂(例如,鲁索替尼、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、GLPG0634、来他替尼(lestaurtinib)、帕克替尼(pacritinib)、TG101348或JAK1-选择性抑制剂)、Pim激酶抑制剂(包括PIM1、PIM2和PIM3中的一者或多者的抑制剂)、PI3激酶抑制剂(包括PI3K- $\delta$ 选择性和广谱PI3K抑制剂)、MEK抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、b-RAF抑制剂、mTOR抑制剂、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米)、HDAC-抑制剂(例如,帕比司他(panobinostat)、伏立诺他)、DNA甲基转移酶抑制剂、地塞米松、美法仑或免疫调节剂(例如,来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺)。

[0283] 制剂、剂型和施用

[0284] 当用作药物时,化合物1(例如,固体形式的化合物1,诸如结晶固体形式)可作为药物组合物施用。这些组合物可以制药领域中熟知的方式制备,并且可根据是需要局部治疗还是全身性治疗以及待治疗的区域而通过多种途径施用。

[0285] 施用可为局部的(包括经皮、表皮、眼部以及施用至粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、口服或胃肠外施用。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内(例如鞘内或脑室内)施用。胃肠外施用可呈单一团式剂量形式,或可例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药物载体,水性、粉末或油状基质,增稠剂等可为必要或需要的。

[0286] 本申请还包括含有化合物1或其药学上可接受的盐作为活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)组合的药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物适用于局部施用。在制备本文所述的组合物中,通常将活性成分与赋形剂混合、由赋形剂稀释或封闭于例如呈胶囊、药囊、纸或其他容器形式的这种载体中。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,所述组合物可呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、含有例如达10重量%活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌封装粉末的形式。

[0287] 在制备制剂中,化合物1可进行研磨以提供适当粒度,之后与其他成分组合。如果化合物1基本上不可溶,则可将其研磨至小于200目的粒度。如果化合物1基本上具水溶性,则可通过研磨调整粒度以在制剂中提供基本上均匀的分布,例如约40目。

[0288] 化合物1可使用诸如湿式研磨的已知研磨程序来研磨以获得适合片剂形成和其他配制类型的粒度。精细分开(纳米颗粒)的化合物1制剂可通过本领域中已知的方法来制备,例如参见国际申请号W0 2002/000196。

[0289] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂另外可包含:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂和调味剂。本文中提供的组合物可进行配制以在通过采用本领域中已知的程序向患者施用后提供快速、持续或延迟释放活性成分。

[0290] 组合物可被配制为含有所需量活性成分的单位剂型。术语“单位剂型”是指适合作

为用于人受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理离散单元,每一单元含有预定量的经计算产生所需治疗作用的活性材料以及合适的药物赋形剂。

[0291] 活性化合物可在广泛剂量范围内有效且通常以药学有效量施用。然而应了解,实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,包括待治疗的病状、选择的施用途径、实际施用的化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重性等。

[0292] 对于制备诸如片剂的固体组合物而言,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本文所提供化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当提及所述预配制组合物为均质时,活性成分通常均匀分散于组合物中以便组合物可易于再分为同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。这种固体预制剂随后再分为上文所述类型的单位剂型。

[0293] 本文所述的片剂或丸剂可进行包衣或另外混配以提供具有延长作用优势的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分,后者为位于前者上的包膜形式。所述两种组分可由肠衣层分开,所述肠衣层用以对抗在胃中崩解且允许内部组分完整地进入十二指肠中或延迟释放。各种材料可用于所述肠衣层或包衣,此类材料包括多种聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0294] 本文提供的化合物1和组合物可在其中合并以供经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和具有诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的食用油以及酞剂和类似药物媒介物的调味乳液。

[0295] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或鼻呼吸道途径施用以实现局部或全身性作用。组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可直接自雾化装置呼吸或可将雾化装置连接至面罩或间歇性正压呼吸机。可从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用溶液、悬浮液或粉末组合物。

[0296] 局部制剂可含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可含有水和一种或多种例如选自液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等的疏水性载体。乳膏的载体组合物可基于水与甘油和一种或多种其他组分(例如甘油单硬脂酸酯、PEG-甘油单硬脂酸和鲸蜡硬脂醇)的组合。凝胶可使用异丙醇和水适当地与诸如甘油、羟乙基纤维素等的其他组分组合来配制。局部制剂可适当地封装于例如100g的管中,其任选地附有用于治疗选定适应症(例如银屑病或其他皮肤病)的说明书。

[0297] 施用至患者的化合物或组合物的量将取决于施用物、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可向已患病患者施用足以治愈或至少部分阻止疾病症状及其并发症的量的组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病病状以及由临床医师根据诸如疾病严重性、患者年龄、体重和一般状况等的因素来判断。

[0298] 施用至患者的组合物可为上述药物组合物的形式。所述组合物可通过常规杀菌技术来杀菌或可进行无菌过滤。水溶液可进行封装以供原样使用或冻干,所述冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间,更优选为5至9且最优先为7至8。应了解,使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药物盐。

[0299] 化合物1的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和病状以及处方医师的判断而变化。本文所提供化合物在药物组合物中的比例或浓度

可根据多种因素而变化,包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途。剂量可能取决于以下变量,诸如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的制剂及其施用途。有效剂量可由源自体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线来外推。

[0300] 本文提供的组合物还可包括一种或多种其他药物剂,诸如化疗剂、类固醇、消炎化合物或免疫抑制剂,其实例在上文中列举。

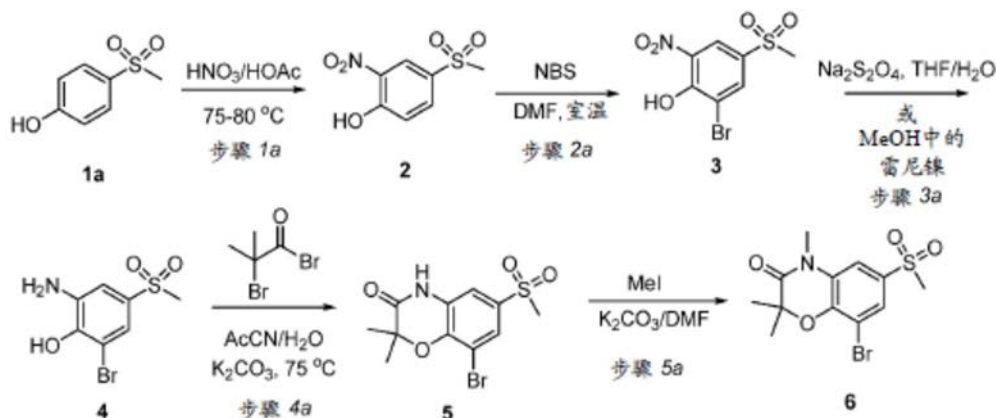
[0301] 将通过具体实施例来更详细地描述本发明。提供以下实施例用于说明性目的,并且不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将易于意识到各种非关键参数,所述参数可变化或修改以产生基本上相同的结果。如下文所述,发现实施例的化合物为一种或多种BET蛋白的抑制剂。

[0302] 实施例

[0303] 实施例1.2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1)的合成

[0304] 根据方案1进行中间体化合物5的合成。

[0305] 方案1



[0307] 步骤1a.4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯酚(化合物2)

[0308] 在室温下经一分钟向4-(甲基磺酰基)-苯酚(化合物1a,10g,58.1mmol)在乙酸(HOAc,91mL)中的搅拌溶液中添加硝酸(69%,4.2mL,70mmol,1.2当量)。将反应加热至70℃,此时观察到放热。将反应混合物在75℃-80℃下搅拌三小时。添加硝酸(69%,0.3mL,5.0mmol,0.086当量)并将混合物再搅拌一小时。将反应混合物冷却至15℃并添加水(230mL)。搅拌30分钟后,通过过滤收集所得固体,用水(2×45mL)冲洗并在真空下在45℃下干燥5小时以产生粗的所需产物,4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯酚(化合物2,11.0g)。随后在55℃下将粗化合物2溶解于四氢呋喃(THF,110mL)中并缓慢添加温水(45℃,275mL)。将溶液逐渐冷却至室温并在室温下搅拌过夜,之后进一步冷却至9℃并在9℃下搅拌一小时。通过过滤收集固体并在真空下在50℃下干燥过夜以产生黄色粉末状的4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯酚(化合物2,10.15g,12.6g理论值,80.6%产率)。化合物2: $C_7H_8NO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>的LCMS计算值:218.0,实测值:218.1;<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.20 (br s,1H),8.34 (d,J=2.4Hz,1H),8.00 (dd,J=8.8Hz,J=2.4Hz,1H),7.30 (d,J=8.8Hz,1H),3.22 (s,3H) ppm。

[0309] 步骤2a.2-溴-4-(甲基磺酰基)-6-硝基苯酚(化合物3)

[0310] 在0℃下向4-(甲基磺酰基)-2-硝基-苯酚(化合物2,825g,3.8摩尔)在DMF(5.9L)



中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(NBS,680g,3.82摩尔,1.0当量)。10分钟后移除冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌两小时。当LCMS指示反应完成时,添加水(5.9L)并将混合物在室温下搅拌一小时。将固体过滤、用水(3×2.5L)洗涤并且在真空下在45℃下干燥过夜以产生黄色粉末状的2-溴-4-(甲基磺酰基)-6-硝基苯酚(化合物3,1085g,1131.1g理论值,95.9%产率),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物3: $C_7H_6BrNO_5S$  (M-H)<sup>-</sup>的LCMS计算值:293.9,实测值:294.0;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.27 (s, 3H) ppm。

[0311] 步骤3a. 2-氨基-6-溴-4-(甲基磺酰基)苯酚(化合物4)

[0312] 经一小时向2-溴-4-(甲基磺酰基)-6-硝基苯酚(化合物3,1037g,3.5摩尔)和连二亚硫酸钠(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>,85%技术等级,3.15kg,15.4摩尔,4.4当量)在四氢呋喃(THF,10L)与水(10L)的1:1混合物中的溶液中逐份添加碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>,2.6kg,30.95摩尔,8.8当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌两小时。当LCMS指示反应完成时,用乙酸乙酯(EtOAc,2×10L)萃取反应混合物。在减压下浓缩合并的有机层。将残余物溶解于乙酸乙酯(EtOAc,13L)中并且通过过滤移除不溶性材料。在减压下蒸发滤液以产生粗的米色粉末状的2-氨基-6-溴-4-(甲基磺酰基)苯酚(化合物4,736.5g,931.4g理论值,79%产率),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物4: $C_7H_8BrNO_3S$  (M+H)<sup>+</sup>的LCMS计算值:265.9,实测值:266.1;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.8 (br s, 2H), 3.4 (br s, 1H), 3.09 (s, 3H) ppm。

[0313] 步骤4a. 8-溴-2,2-二甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物5)

[0314] 在室温下向2-氨基-6-溴-4-(甲基磺酰基)苯酚(化合物4,391g,1.47摩尔)在乙腈(8L)中的溶液中添加碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,842g,6.1摩尔,4.15当量)在水(2.8L)中的溶液。随后在室温下经20分钟向反应混合物中添加2-溴-2-甲基丙酰溴(466mL,864g,3.76摩尔,2.56当量)并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。当LCMS指示已形成相应开环中间体时,将反应混合物加热至75℃持续6小时。在减压下将反应混合物浓缩至一半体积。添加水(4L)和1N盐酸水溶液(HCl,2.24L)并将混合物搅拌15分钟。通过过滤收集固体,用水(1.2L)洗涤并在真空下在50℃下干燥过夜以产生粗的所需产物(化合物5,404g)。随后在室温下将粗产物用庚烷与MTBE的5:1混合物(1.2L)湿磨三小时。通过过滤收集固体,用庚烷(1L)洗涤并在真空下干燥以产生黄色至棕色粉末状的8-溴-2,2-二甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物5,401g,491.3g理论值,81.6%产率,98%纯度)。化合物5: $C_{11}H_{12}BrNO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>的LCMS计算值:334.0,实测值:333.9;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.10 (s, 1H), 7.74 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.46 (s, 6H) ppm。

[0315] 步骤5a. 8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物6)

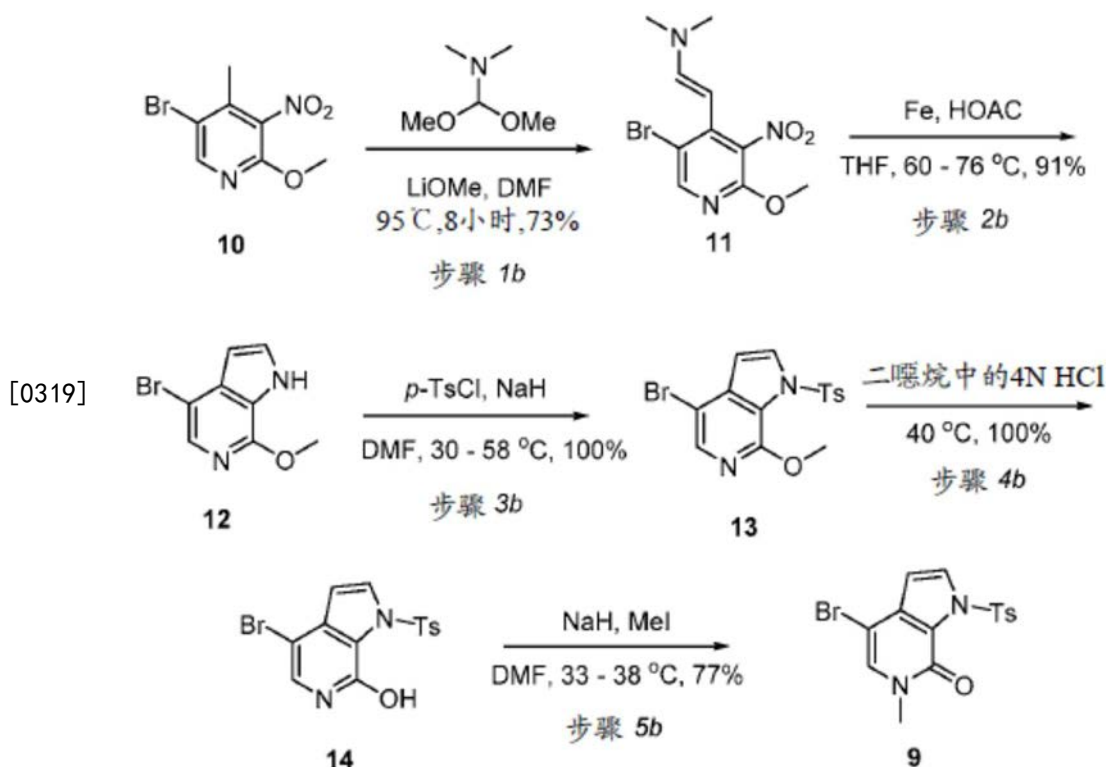
[0316] 200L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并且用氮气净化所述装置。将DMF(30.0L)和8-溴-2,2-二甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物5,3000g,8.98摩尔)装入反应器中并且在环境温度下搅拌混合物直至获得溶液。随后将碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,1371g,9.92摩尔,1.11当量)和碘甲烷(MeI,1536g,0.67L,10.83摩尔,1.21当量)装入反应器中,同时将内部温度维持在约17℃。将所得反应混合物搅



拌约4小时,直至HPLC指示甲基化反应完成。向反应器中装入饮用水(60.0L),同时将内部温度维持在约19℃并将混合物在环境温度下搅拌约2.5小时。通过过滤收集固体并将湿滤饼用饮用水(30.0L)洗涤并风干约15.5小时,随后在真空下在约45℃下干燥以产生粗的灰白色至黄色粉末状的8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物6,2834g,3127g理论值,90.6%产率),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物6:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.59(d,J=1.9Hz,1H),3.37(s,3H),3.31(d,J=3.4Hz,3H),1.49(s,6H)ppm;<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ167.47(s),144.14(s),136.03(s),131.46(s),126.07(s),113.71(s),111.25(s),79.80(s),43.98(s),29.42(s),24.28(s)ppm。

[0317] 根据方案2进行中间体化合物9的合成。

[0318] 方案2



[0320] 步骤1b. (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙胺(化合物11)

[0321] 向5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(化合物10,508g,2.057摩尔)在DMF(5.0L)中的溶液中添加甲醇(300mL)中的甲醇锂(11.5g,0.303摩尔,0.147当量)。将反应混合物加热至90℃且经10分钟添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(2180mL,8.0当量)。将反应混合物在90℃-95℃下搅拌过夜。当LCMS指示反应完成时,将反应混合物冷却至5℃且从加料漏斗添加冰冷水(12.2L)。将混合物在冷却浴中搅拌一小时并通过过滤收集沉淀的固体。将固体用冰冷水(2L)洗涤、历时两小时吸干、随后在真空下在40℃下干燥过夜以产生粗的红色固体状的(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙胺(化合物11,506g,619.2g理论值,81.7%产率),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物11:<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.22(s,1H),7.03(d,J=3.5Hz,1H),4.79(d,J=3.5Hz,1H),3.86(s,3H),2.89(s,6H)ppm。

[0322] 步骤2b.4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物12)

[0323] 向(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙胺(化合物11,587g,1.95摩尔)在四氢呋喃(THF,5.25L)中的溶液中依次添加铁粉(Fe,1085g,19.5摩尔,10当量)和乙酸(HOAc,4380mL,4595g,76.5摩尔,39.3当量)。将反应混合物加热至40℃,导致经一小时缓慢且稳定放热至77℃。在75℃下再搅拌两小时后,LCMS指示反应完成。将反应混合物冷却至50℃,用乙酸乙酯(EtOAc,4L)稀释并在室温下搅拌过夜。通过经硅藻土过滤移除固体,将其用乙酸乙酯(EtOAc,6L)进行冲洗。在减压下浓缩合并的滤液。将残余物溶解于乙酸乙酯(EtOAc,16L)中并用碳酸钠( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,900g)在水(12L)中的溶液和饱和盐水(2L)洗涤溶液。用乙酸乙酯(EtOAc,4L)萃取合并的含水层。在减压下蒸发合并的有机层。添加庚烷(4L)并在减压下移除溶剂以定量地产生粗的深色固体状的4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物12,450g),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物12: $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>的LCMS计算值:227.0,实测值:227.1;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.40 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm。

[0324] 步骤3b.4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物13)

[0325] 经15分钟向粗的4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物12,450g,1.95摩尔)在DMF(4.5L)中的溶液中逐份添加氢化钠在矿物油中的60%分散液(NaH,120g,3摩尔,1.5当量)。反应混合物的温度达到38℃。将反应混合物搅拌10分钟,之后冷却至20℃。全部一次性添加对甲苯磺酰氯(p-TsCl,562g,2.95摩尔,1.5当量)并将混合物在室温下搅拌两小时。当LCMS指示反应完成时,添加水(9L)。通过过滤收集固体、用水(2.5L)冲洗,随后溶解于乙酸乙酯(EtOAc,5L)中。用水(3L)洗涤溶液。用乙酸乙酯(EtOAc,3L)反萃取含水层。将合并的有机层在减压下浓缩以定量地产生粗的深色固体状的4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物13,801g),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物13: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>的LCMS计算值:381.0;实测值:381.0;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 8.15 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm。

[0326] 步骤4b.4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-醇(化合物14)

[0327] 将粗的4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物13,801g,1.95摩尔)溶解于4M HCl在1,4-二噁烷(5.6L,22.4摩尔,11.5当量)中的溶液中并在40℃-45℃下搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物并将残余物悬浮于乙醚( $\text{Et}_2\text{O}$ ,1.5L)中。过滤固体并且依次用乙醚( $\text{Et}_2\text{O}$ ,0.5L)和庚烷(1L)洗涤,之后在真空下在40℃下干燥过夜以产生粗的黄色粉末状的4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-醇(化合物14,648g,716g理论值,90.5%产率,经三个步骤),其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物14: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>的LCMS计算值:367.0,实测值:366.9;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ 11.46 (s, 1H), 8.01 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm。

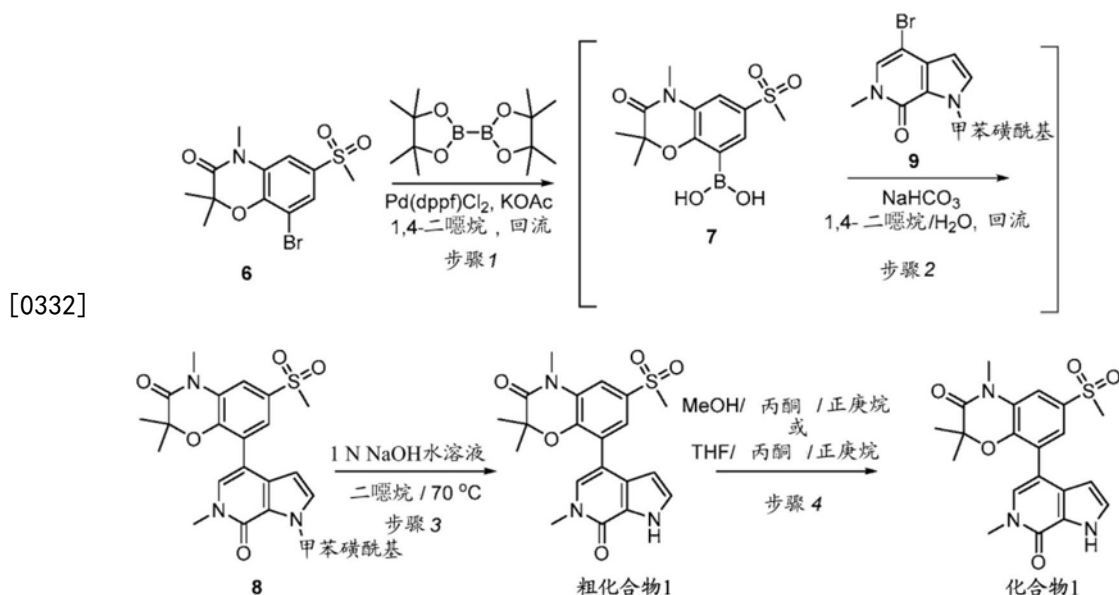
[0328] 步骤5b.4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物9)

[0329] 经15分钟向4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并-[2,3-c]吡啶-7-醇(化合物14,1000g,2.72摩尔)在DMF(5L)中的溶液中逐份添加氢化钠在矿物油中的60%分散液(NaH,132g,3.3摩尔,1.2当量)。反应混合物的温度达到39℃。搅拌30分钟后,将反应混合物冷却

至20℃。添加碘甲烷 (MeI, 205mL, 467g, 3.3摩尔, 1.2当量) 并将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。当LCMS指示反应完成时, 添加水 (13L) 并将反应混合物搅拌30分钟。过滤固体并依次用水 (2.5L) 和庚烷 (4L) 洗涤。随后将固体溶解于二氯甲烷 (DCM, 9L) 中并将溶液转移至分液漏斗中。移除残余水 (约200mL)。将二氯甲烷溶液用硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 200g)、硅胶 ( $\text{SiO}_2$ , 170g) 和活性炭 (20g) 的混合物处理一小时。通过经硅藻土 (750g) 垫过滤移除固体并用二氯甲烷 (DCM, 3L) 洗涤硅藻土垫。向合并的滤液中添加甲苯 (1.2L)。在减压下移除二氯甲烷。通过过滤收集甲苯中的所得固体, 依次用甲苯 (1.2L) 和庚烷 (1.2L) 洗涤并在真空下在40℃下干燥2小时以产生粗的4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物9, 728g, 1036.9g理论值, 70.2%产率, 99.3%纯度), 其不经进一步纯化即用于后续反应中。化合物9:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 的LCMS计算值: 381.0, 实测值: 381.0;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm。

[0330] 根据方案3进行化合物1的合成。

[0331] 方案3



[0333] 步骤1和2.2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8)

[0334] 100L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并且22L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、冷凝器、热电偶、加料漏斗和氮气入口, 并且将每个装置用氮气净化。向100L反应器中装入1,4-二噁烷 (15.8L)、8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物6, 1008g, 2.90摩尔, 1.05当量)、双(频哪醇基)二硼 (1472g, 5.80摩尔, 2.11当量) 和乙酸钾 ( $\text{KOAc}$ , 854g, 8.70摩尔, 3.16当量)。使氮气鼓泡穿过反应混合物持续22分钟并且装入  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60.08g, 0.07摩尔, 0.03当量) 并用1,4-二噁烷 (0.5L) 冲洗至100L反应器中。再次使氮气鼓泡穿过反应混合物持续22分钟。将所得反应混合物加热至轻微回流 (约81℃) 并在回流下搅拌约19小时, 直至HPLC指示第一次偶联反应完成。然后将反应混合物冷却至约28℃。单独地, 通过将碳酸氢钠 ( $\text{NaHCO}_3$ , 578g, 6.89摩尔, 2.50当量) 与饮用水 (8.3L) 充分混合直至获得溶液且然后使氮气鼓泡穿过所述

溶液持续约34分钟来制备脱气的碳酸氢钠水溶液。在环境温度下,将脱气的碳酸氢钠水溶液和4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物9,1050g,2.75摩尔)依次装入100L的反应器中。将100L反应器中的所得反应混合物加热至轻微回流(约89℃)并在回流下搅拌约2.5小时直至HPLC指示第二次偶联反应完成。将反应混合物冷却至约29℃,之后装入饮用水(26.3L)和乙酸乙酯(EtOAc,39.4L)。将混合物在环境温度下搅拌约19分钟,之后通过硅藻土(1050g)床过滤。用乙酸乙酯(EtOAc,4.2L)洗涤滤饼。将滤液和洗涤溶液再装入100L反应器中,分离各相且使有机相保持在反应器中。单独地,通过将亚硫酸氢钠(17,052g)与饮用水(41.0L)充分混合来制备亚硫酸氢钠水溶液。将约三分之一的亚硫酸氢钠水溶液(15.6L)装入100L反应器中的有机溶液中并且将所得混合物加热至约50℃并在约54℃下搅拌约1小时。将混合物冷却至约39℃并且通过如前相同的硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯(4.2L)洗涤滤饼。将合并的滤液和洗涤溶液再装入100L反应器中,分离各相且使有机相保持在反应器中。将约三分之一的亚硫酸氢钠水溶液(15.6L)装入100L反应器中的有机溶液中且将所得混合物加热至约50℃并在约52℃下搅拌约1小时。将反应混合物冷却至约40℃,分离各相且使有机相保持在反应器中。将剩余的亚硫酸氢钠水溶液(15.6L)装入100L反应器中的有机溶液中并将所得混合物加热至约50℃并在约50℃下搅拌约1小时。将混合物冷却至约40℃,分离各相且使有机相保持在反应器中。依次用饮用水(10.5L)和单独由2100g氯化钠和10.5L饮用水制备的氯化钠水溶液洗涤有机相。在减压下在约42℃下将有机相浓缩至剩余11L的目标体积(装入的每千克化合物9为10-12L)。将残余物转移至22L反应器中。将有机相在减压下在约52℃下进一步浓缩至剩余5L的目标体积(装入的每千克化合物9为5-6L)。将残余物冷却至约24℃并在约19℃下搅拌约11.5小时。通过过滤收集固体并将滤饼用正庚烷(4.2L)洗涤并风干约4小时,随后在真空下在约15℃-17℃下进一步干燥以产生粗的黄色至棕色粉末状的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8,1232g,1566.5g理论值,78.6%产率),将其与通过相同程序产生的其他批次粗化合物8组合以如下所述进一步纯化。

[0335] 100L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、冷凝器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并用氮气净化所述装置。向反应器中装入二氯甲烷(34L)和粗的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8,3400g)并将混合物在约17℃下搅拌直至获得溶液。向所得溶液中装入Si-硫醇(850g)并将混合物加热至约31℃并在31℃下搅拌约2.5小时。随后将混合物冷却至约20℃,之后过滤。用二氯甲烷(14L)洗涤滤饼并将合并的滤液和洗涤溶液在真空下在约32℃下浓缩以产生纯化的黄色至棕色粉末状的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8,3728g),其具有一些有机溶剂并且不经进一步干燥即直接用于后续反应中。化合物8:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.99(dd,J=5.9,2.3Hz,3H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.56(s,1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),6.46(d,J=3.5Hz,1H),3.48(s,3H),3.42(s,3H),3.30(s,3H),2.39(s,3H),1.38(s,6H) ppm;<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ167.50(s),152.60(s),145.55(s),144.64(s),136.22(s),135.96(s),134.83(s),131.27(s),130.86(s),130.07(s),128.88(s),125.37(s),124.56(s),121.93

(s), 113.72 (s), 108.32 (s), 106.83 (s), 79.01 (s), 60.21 (s), 44.17 (s), 36.95 (s), 29.46 (s), 24.28 (s), 21.59 (s), 21.22 (s), 14.55 (s) ppm。

[0336] 步骤3.2, 2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1)

[0337] 50L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、蒸馏装置、热电偶、加料漏斗和氮气入口并且用氮气净化所述装置。伴随搅拌将1,4-二噁烷(10.2L)和2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8, 3724g, 来自前一步骤并且具有溶剂, 3400g干基, 5.97摩尔)装入反应器中并将反应混合物加热至约62℃。单独地, 通过充分混合氢氧化钠(NaOH, 860g, 21.49摩尔, 3.60当量)和饮用水(21.5L)来制备氢氧化钠水溶液。经约26分钟将氢氧化钠水溶液装入反应器中, 同时将内部温度维持在低于70℃。将反应混合物加热至约84℃并且在约84℃下搅拌约2.5小时, 直至HPLC指示去保护反应完成。将反应混合物在减压下在约70℃下蒸馏至剩余17L的目标体积(装入的每千克化合物8为5L)。装入饮用水(13.6L)并在减压下在约76℃下继续蒸馏直至再收集7L(装入的每千克化合物8为2L)。将剩余混合物冷却至约25℃并且在约18℃下搅拌约11小时。通过过滤收集固体并且用水(34L)洗涤滤饼并在过滤器上干燥约1小时, 随后风干约5天以产生粗的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1, 1728g, 2480g理论值, 69.7%产率), 将其根据下文所述的程序纯化。

[0338] 50L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、热电偶和氮气入口并且用氮气净化所述装置。伴随搅拌将乙腈(17.2L)和粗的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(粗化合物1, 1726g, 4.25摩尔)装入反应器中。将所得混合物加热至约72℃并且在70℃-75℃下搅拌约1.5小时。随后将混合物冷却至约25℃并在环境温度下搅拌约1小时。通过过滤收集固体并用乙腈(9L)洗涤滤饼, 之后再与乙腈(17L)一起装入反应器中。将混合物加热至约39℃并在约39℃下搅拌约1.5小时。将混合物冷却至约17℃并在17℃下搅拌约15小时。通过过滤收集固体并用二氯甲烷(9L)洗涤滤饼。将产物在过滤器上干燥约2小时, 随后风干约1天以产生纯化的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1, 1458g, 1726g理论值, 84.5%产率), 根据下文所述程序使其再结晶以产生所需的结晶形式。

[0339] 步骤4.2, 2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1)的再结晶

[0340] 100L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并且50L玻璃反应器装配有顶置式搅拌器、冷凝器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并用氮气净化每种装置。伴随搅拌依次向100L反应器中装入甲醇(18.9L)、化合物1(1454g)和丙酮(18.9L)。将所得混合物加热至约57℃并且在约57℃下搅拌约1.25小时直至获得透明溶液。将混合物通过串联过滤器转移至清洁的50L反应器中。将100L反应器和过滤器用穿过过滤器的甲醇(2.9L)冲洗至50L反应器中。将50L反应器中的混合物加热至约52℃并且在约56℃下搅拌约7分钟直至获得透明溶液。随后将反应器中的溶液在减压下在约58℃下浓缩至剩余38L的目标体积。将过滤的正庚烷(37.7L)逐份添加至反应器中, 同时将内部温度维持在低于60℃。

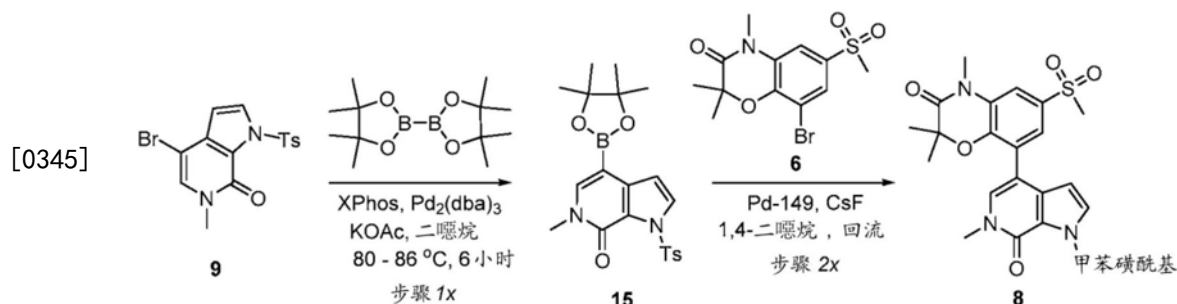
减压下的蒸馏在约59℃下继续至剩余22L的目标体积。将剩余混合物冷却至约24℃并在约17℃下搅拌约6.75小时。通过过滤收集固体并且用过滤的正庚烷(7.3L)洗涤滤饼并在过滤器上干燥约1小时随后在真空下在60℃-65℃下干燥以产生白色至灰白色结晶(形式I)粉末状的2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1,1404g,1454g理论值,96.6%)。化合物1:熔点266.4℃;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.13(s,1H),7.67(d,J=1.9Hz,1H),7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.33(s,2H),6.19(s,1H),3.59(s,3H),3.43(s,3H),3.31(s,3H),1.41(s,6H) ppm;<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ167.66(s),154.57(s),144.55(s),134.74(s),130.96(s),130.33(s),129.68(s),127.40(s),126.96(s),124.39(s),123.53(s),113.15(s),109.35(s),103.07(s),78.80(s),44.22(s),36.15(s),29.46(s),24.26(s) ppm。

[0341] 使用如上文类似的程序在四氢呋喃(THF)、丙酮和正庚烷的混合物中进行再结晶产生形式II的结晶化合物1药物物质。形式I和形式II两者在DSC上均具有极尖锐的熔融吸热峰,并且所述两种形式的熔融峰值温度相差约一度:形式I为266.4℃并且形式II为267.5℃。然而,形式I与形式II具有极为不同的XRD图,但两者在水性悬浮液中均为稳定的。研究表明形式I是在MeOH和丙酮中最稳定的形式,而形式II在IPA中更稳定。在甲醇、丙酮和正庚烷的混合物中,形式I与形式II可取决于诸如溶剂比、温度和时间的条件而彼此互换。形式I和形式II的结晶化合物1在有机溶剂和水中具有类似的溶解性。

[0342] 还可通过添加约30mg化合物1至约2mL的化合物1在丙酮中的饱和或混浊溶液,随后在25℃±1℃下搅拌3天来获得形式I。

[0343] 根据方案4进行化合物8的替代性合成。

[0344] 方案4



[0346] 步骤1x.6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物15)

[0347] 500-mL三颈圆底烧瓶装配有冷凝器和氮气入口,其由连接至矿物油起泡器的T管组件组成。向烧瓶中装入4-溴-6-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物9,10.0g,26.2mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(13g,52mmol,2.0当量)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)膦(Xphos,1.2g,2.6mmol,0.1当量)、乙酸钾(5.66g,57.7mmol,2.2当量)和1,4-二噁烷(110mL)。将混合物用氮气脱气5分钟,之后向混合物中添加三(二亚苺基丙酮)二钯(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>,600mg,0.656mmol,0.025当量)并且继续氮气脱气1-2分钟。随后将反应混合物加热至80℃并在80℃-86℃下搅拌19小时。当HPLC指示反应完成时,将反应混合物冷却至室温。添加2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,50mL)和硅胶(SiO<sub>2</sub>,8g)并将混合物在室温下搅拌30分

钟。将混合物通过硅胶垫过滤并用MTBE洗涤硅胶垫。将合并的滤液在减压下浓缩并且通过快速柱(硅胶,在己烷中0%-80%EtOAc的梯度)纯化残余物以产生棕色至红色油状物的6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物15,9.5g,11.22g理论值,84.7%),将其在真空下在室温下静置而固化。化合物15: $C_{21}H_{25}BN_2O_5S$  (M+H)<sup>+</sup>的LCMS计算值,(2M+Na)<sup>+</sup>:m/z 429.3,879.3;实测值:429.1,879.3。

[0348] 步骤2x.2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8)

[0349] 在环境温度下,用氟化铯(CsF,33.9g,223mmol,3.46当量)和4-(二叔丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺-二氯钨(2:1)(2.0g,2.8mmol,0.043当量)处理8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺酰基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(化合物6,22.4g,64.5mmol)和6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物15,29.0g,67.7mmol,1.05当量)在1,4-二噁烷(350mL)和水(80mL)中的溶液。随后使所得反应混合物脱气三次并且每次均填充稳定的氮气流。随后将反应混合物加热至回流持续2-3小时。一旦HPLC显示偶联反应完成,就将反应混合物逐渐冷却至30℃,之后添加水(300mL)和2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,300mL)。随后将混合物在环境温度下搅拌15分钟,之后分离两层。用甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,100mL)萃取含水层。将合并的萃取物用连二亚硫酸钠(40g)在水(200mL)中的溶液处理并将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。通过过滤收集固体,用水洗涤并且在真空炉中干燥过夜以产生第一批所需产物2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8,20.0g,36.74g理论值,54.4%产率),其呈灰白色至黄色粉末状,不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[0350] 分离两层滤液,并将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥且在减压下浓缩。随后通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,用己烷中40%-100%的EtOAc梯度洗脱)纯化残余物以产生第二批所需化合物2,2,4-三甲基-8-(6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物8,13.8g,36.74g理论值,37.5产率;总计33.8g,91.9产率),其呈粉红色油状,在室温下在真空下固化且不经进一步纯化即直接用于后续反应中。

[0351] 已发现通过这种替代合成方法产生的各批化合物8与通过方案3中所述的初始合成产生的材料相同。随后根据方案3中所述的相同程序将这种材料转化为化合物1。

[0352] 实施例2.对于形式I和形式II的X射线粉末衍射(XRPD)研究

[0353] 通过XRPD来表征化合物1的形式I和形式II。由Bruker D2 PHASER X射线粉末衍射仪器获得XRPD。XRPD的通用实验程序为:(1)通过K<sub>β</sub>滤波器和LYNXEYE™检测器,在1.054056 Å下来自铜的X射线辐射;(2)在30kV,10mA下的X射线粉末;以及(3)将样品粉末分散于零背景样品架上。XRPD的通用测量条件为:起始角度5度;终止角度30度;采样0.015度;并且扫描速度2度/分钟。

[0354] 形式I的XRPD图显示于图1中并且在表1中提供XRPD数据。

[0355] 表1.形式I

[0356]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
7.9	103	0.3
8.7	16238	43.3
9.8	18668	49.8
10.0	367	1.0
10.2	214	0.6
10.5	137	0.4
11.6	9126	24.3
11.9	2024	5.4

[0357]

12.0	1846	4.9
12.7	37515	100
13.6	1284	3.4
14.0	5077	13.5
14.7	7636	20.4
15.7	13471	35.9
17.5	4552	12.1
17.7	2920	7.8
18.1	1194	3.2
18.3	3113	8.3
19.2	1170	3.1
19.4	657	1.8
20.0	8378	22.3
21.4	20976	55.9
21.9	2044	5.4
22.5	6047	16.1
23.3	17466	46.6
23.7	724	1.9
24.2	171	0.5
25.3	394	1.0
25.4	469	1.3
26.2	2777	7.4
26.5	1191	3.2
27.1	8100	21.6
28.2	1893	5.0
28.8	2412	6.4
29.2	460	1.2
29.3	533	1.4
29.5	373	1.0

[0358] 化合物1的形式II的XRPD图显示于图4中并且在表2中提供XRPD数据。

[0359] 表2. 形式II



[0360]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
6.7	6755	9.3
9.4	2759	3.8
9.5	5697	7.9
10.5	3305	4.6
13.3	1509	2.1
14.8	15378	21.3
15.1	1751	2.4
15.3	630	0.9
15.7	1367	1.9
16.2	22052	30.5

[0361]

17.0	72319	100
17.1	46591	64.4
18.2	1945	2.7
18.8	12556	17.4
19.3	36093	49.9
19.7	8478	11.7
20.5	5565	7.7
21.3	2569	3.6
21.4	995	1.4
21.6	740	1.0
22.0	135	0.2
23.1	7421	10.3
23.8	7448	10.3
24.4	3308	4.6
24.7	3946	5.5
25.2	3538	4.9
25.3	4287	5.9
25.7	436	0.6
26.4	3710	5.1
26.8	548	0.8
27.5	9253	12.8
28.3	2614	3.6
28.5	7520	10.4
29.0	2591	3.6
29.8	1322	1.8
30.4	4664	6.4

[0362] 实施例3.对于形式I和形式II的差示扫描量热法(DSC)研究

[0363] 通过DSC表征化合物I的形式I和形式II。由具有自动采样器的TA仪器差示扫描量热法,型号Q2000获得DSC。DSC仪器的条件如下:25℃-300℃,以10℃/分钟;Tzero铝样品盘和盖;并且氮气流速为50mL/分钟。

[0364] 形式I的DSC热谱图显示于图2中。形式I的DSC热谱图表明在264.7℃的起始温度下的主要吸热事件,峰值温度为266.4℃,据信此时化合物熔融/分解。

[0365] 形式II的DSC热谱图显示于图5中。形式II的DSC热谱图表明在266.7℃的起始温度下的主要吸热事件,峰值温度为267.5℃,据信此时化合物熔融/分解。

[0366] 实施例4.对于形式I和II的热重分析(TGA)研究

[0367] 通过TGA表征化合物1的形式I和形式II。由PerkinElmer热重分析仪型号Pyris 1获得TGA。TGA的通用实验条件为:以10℃/分钟自25℃斜升至350℃;氮气净化气体流速为60mL/分钟;陶瓷坩埚样品架。

[0368] 形式I的TGA热谱图显示于图3中。在高达150℃下观察到约0.4%的重量损失,并且据信与水分或残余溶剂的损失相关。在250℃以上观察到显著重量损失且据信与化合物分解相关。

[0369] 形式II的TGA热谱图显示于图6中。在250℃以上观察到显著重量损失且据信与化合物分解相关。

[0370] 实施例5.形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV以及非晶形化合物1的制备

[0371] 根据下文表3中的程序制备形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV以及非晶形的化合物1。由XRPD(参见实施例6)、DSC(参见实施例7)和TGA(参见实施例8)对所述形式进行分析。

[0372] 表3.

干燥前的固态形式	程序
形式 Ia	向 16 mL 庚烷中添加 4 mL 化合物 1 在丙酮中的饱和溶液, 随后搅拌以产生固体。
形式 III	向约 2 mL 化合物 1 在乙腈中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 25℃±1℃下搅拌 3 天。
[0373] 形式 IV	向约 2 mL 化合物 1 在 DCM 中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 25℃±1℃下搅拌 3 天。
形式 V	向约 2 mL 化合物 1 在 1,4-二噁烷中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 25℃±1℃下搅拌 3 天。
形式 Va	向 4.0 mL 化合物 1 在 1,4-二噁烷中的饱和溶液中添加 16 mL 己烷, 随后搅拌以产生固体。
形式 VI	向约 2 mL 化合物 1 在甲醇中的饱和或混浊溶液中添加约 30

[0374]

	mg 化合物 1, 随后在 25°C±1°C 下搅拌 3 天。
形式 VII	向约 2 mL 化合物 1 在 2-甲氧基乙醇中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 25°C±1°C 下搅拌 3 天。
形式 VIII	将约 6 mL 化合物 1 在 THF 中的饱和溶液在 50°C±1°C 下不经搅拌在空气中蒸发。
形式 IX	向约 2 mL 化合物 1 在乙酸乙酯中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 25°C±1°C 下搅拌 3 天。
形式 X	向约 2 mL 化合物 1 在 2-甲氧基乙醇中的饱和或混浊溶液中添加约 30 mg 化合物 1, 随后在 50±1°C 下搅拌 2 天。
形式 XI	将约 3-4 mL 化合物 1 在氯仿中的饱和溶液在 25°C±1°C 下不经搅拌在空气中蒸发。
形式 XII	将约 10 mL 化合物 1 在 1-丙醇中的饱和溶液在 50°C±1°C 下不经搅拌在空气中蒸发。
形式 XIII	向 4 mL 化合物 1 在丙酮中的饱和溶液中添加 16 mL 庚烷, 随后搅拌以产生固体。
形式 XIV	向 4 mL 化合物 1 在丙酮中的饱和溶液中添加 16 mL 己烷, 随后搅拌以产生固体。
形式 XV	将来自形式 III 的样品在真空下在 45°C-50°C 下干燥 28 小时。
非晶形	将约 3.5 mL 化合物 1 在 1,4-二噁烷中的饱和溶液在 25°C±1°C 下不经搅拌在空气中蒸发以产生固体。

[0375] 实施例6. 形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV以及非晶形的XRPD

[0376] 对来自实施例5的各种形式进行XRPD研究。由Rigaku MiniFlex X射线粉末衍射仪(XRPD)获得X射线粉末衍射(XRPD)。XRPD的通用实验程序为: (1) 通过 $K_{\beta}$ 滤波器, 在1.054056 Å下来自铜的X射线辐射; (2) 在30KV, 15mA下的X射线粉末; 以及(3) 将样品粉末分散于零背景样品架上。XRPD的通用测量条件为: 起始角度3度; 终止角度45度; 采样0.02度; 并且扫描速度2度/分钟。

[0377] 图7-21分别为形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV的XRPD图。表4-18分别为形式Ia、III、IV、V、Va、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV和XV的峰列表。使用XRPD分析来自实施例6的非晶形固体并且确定为非晶形。

[0378] 表4. 形式Ia

[0379]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
7.8	55	9.9
8.8	325	58.5
10.0	361	64.9
11.7	140	25.2
12.8	556	100
13.5	513	92.3
14.1	99	17.8
15.8	89	16.0

16.8	65	11.7
17.7	116	20.9
20.0	329	59.2
20.9	98	17.6
21.5	271	48.7
22.3	417	75.0
22.6	556	100
23.3	227	40.8
27.2	187	33.6
28.3	36	6.5
28.9	93	16.7
31.8	52	9.4
35.6	58	10.4

[0380] 表5.形式III

2θ (°)	高度	H%
7.8	201	26.0
12.4	403	52.2
13.1	181	23.4
15.2	297	38.5
15.5	435	56.3
16.9	688	89.1
17.5	772	100
19.1	53	6.9
20.3	551	71.4
21.0	67	8.7
21.9	70	9.1
22.8	170	22.0
23.5	64	8.3
24.1	143	18.5
24.5	218	28.2
25.0	167	21.6
26.9	327	42.4
28.7	74	9.6
29.4	121	15.7
30.5	94	12.2
31.1	53	6.9

[0381]

31.9	45	5.8
32.6	43	5.6
33.4	70	9.1
37.3	77	10.0
42.8	85	11.0
43.2	45	5.8

[0382]

[0383] 表6.形式IV

[0384]

2θ (°)	高度	H%
7.0	80	9.4
9.4	97	11.4
10.0	71	8.4
11.2	167	19.6
16.3	246	28.9
17.5	125	14.7
18.7	196	23.1
20.7	107	12.6
22.1	850	100
23.8	85	10.0
25.6	92	10.8
26.2	133	15.6
26.8	232	27.3
29.0	75	8.8
30.0	78	9.2
35.5	75	8.8
41.9	51	6.0

[0385]

表7.形式V

[0386]

2θ (°)	高度	H%
8.2	452	31.9
8.5	510	36.0
14.1	225	15.9
16.3	764	54.0
17.1	1416	100
17.8	127	9.0
18.9	293	20.7
19.8	895	63.2
21.4	114	8.1
21.8	337	23.8
22.7	218	15.4
23.8	70	4.9
24.6	127	9.0
25.8	369	26.1
27.0	41	2.9
27.6	327	23.1

[0387]

28.5	49	3.5
29.4	131	9.3
29.9	290	20.5
32.6	257	18.1
33.1	71	5.0
33.6	38	2.7
34.6	60	4.2
37.8	35	2.5
38.2	56	4.0
38.6	61	4.3
39.9	57	4.0
40.9	39	2.8
41.7	66	4.7
43.2	78	5.5
43.6	73	5.2
44.2	44	3.1

[0388] 表8.形式Va

[0389]

2θ (°)	高度	H%
8.7	328	38.2
9.8	55	6.4
12.8	63	7.3
14.1	51	5.9
16.5	307	35.7
17.3	859	100
19.1	61	7.1
19.9	222	25.8
20.4	123	14.3
21.6	115	13.4
23.4	48	5.6
24.8	37	4.3
25.9	122	14.2
27.6	93	10.8
29.9	65	7.6
32.7	68	7.9
43.8	38	4.4

[0390] 表9.形式VI

[0391]

2θ (°)	高度	H%
4.0	156	9.3
8.5	828	49.4
9.6	485	29.0
11.4	379	22.6
12.1	1553	92.7
13.5	548	32.7

[0392]

14.5	460	27.5
15.2	696	41.6
17.1	643	38.4
17.7	804	48.0
18.1	242	14.4
19.2	587	35.0
20.7	1675	100
21.8	467	27.9
22.6	1467	87.6
23.2	684	40.8
23.9	178	10.6
25.1	322	19.2
26.1	878	52.4
28.1	163	9.7
29.3	181	10.8
30.7	450	26.9
32.1	79	4.7
33.3	190	11.3
35.7	140	8.4
36.5	81	4.8
38.1	147	8.8
41.4	148	8.8
42.6	122	7.3

[0393] 表10.形式VII

[0394]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
9.9	678	12.5
12.2	1889	34.8
14.8	1009	18.6
15.7	666	12.3
16.6	298	5.5
17.0	2239	41.3
17.5	1807	33.3
17.9	236	4.4
18.2	84	1.5
18.8	5422	100
19.2	538	9.9
19.5	377	7.0
20.2	1103	20.3
20.8	1072	19.8
21.9	1920	35.4
22.5	207	3.8
22.9	752	13.9
23.3	503	9.3
23.7	254	4.7
24.3	131	2.4

[0395]

24.6	1330	24.5
25.6	2990	55.1
26.6	632	11.7
27.9	612	11.3
28.4	491	9.1
28.8	54	1.0
29.3	111	2.0
30.0	342	6.3
30.9	130	2.4
31.5	240	4.4
32.0	385	7.1
32.4	373	6.9
32.9	198	3.7
33.3	222	4.1
33.8	478	8.8
34.5	480	8.9
35.7	236	4.4
37.0	217	4.0
37.7	91	1.7
38.2	287	5.3
39.0	109	2.0
39.6	124	2.3
40.6	333	6.1
42.4	343	6.3
43.0	144	2.7
44.2	544	10.0



[0396] 表11.形式VIII

[0397]	2θ (°)	高度	H%
	4.3	148	16.6
	8.1	892	100
	8.5	686	76.9
	13.9	43	4.8
	16.2	713	79.9
	16.6	143	16.0
	17.0	891	99.9
	17.5	97	10.9
	18.0	158	17.7
	18.9	111	12.4
	19.6	664	74.4
	20.1	226	25.3
	20.5	80	9.0
	21.5	89	10.0
	21.8	249	27.9
	22.8	47	5.3
	23.7	82	9.2

[0398]

24.4	117	13.1
25.6	194	21.7
26.3	41	4.6
27.4	101	11.3
29.3	84	9.4
29.7	92	10.3
30.3	36	4.0
32.4	138	15.5
32.7	71	8.0
33.4	27	3.0
33.8	29	3.3
34.1	37	4.1
36.2	45	5.0
37.5	30	3.4
38.3	33	3.7
40.7	30	3.4
41.0	30	3.4
42.5	31	3.5
43.3	48	5.4

[0399] 表12.形式IX

[0400]

2θ (°)	高度	H%
8.6	182	20.8
9.1	194	22.1
11.4	301	34.4
13.4	192	21.9
15.2	212	24.2
16.1	38	4.3
17.1	74	8.4
18.2	827	94.4
19.1	89	10.2
20.6	57	6.5
22.1	681	77.7
22.8	378	43.2
23.9	876	100
24.3	329	37.6
25.0	89	10.2
26.9	156	17.8
27.3	54	6.2
28.2	43	4.9
28.9	60	6.8
29.5	75	8.6
30.8	117	13.4
31.3	44	5.0
32.0	85	9.7
35.3	114	13.0

[0401]

35.9	31	3.5
36.6	63	7.2
40.0	59	6.7
40.7	44	5.0

[0402] 表13.形式X

[0403]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
4.6	133	0.7
9.8	70	0.4
12.2	144	0.7
12.4	235	1.2
14.9	441	2.2
15.3	611	3.1
15.8	554	2.8
17.0	19729	100
17.7	1273	6.5
18.3	1632	8.3
18.9	299	1.5
19.7	2260	11.5
20.3	488	2.5
20.7	352	1.8
20.9	612	3.1
21.5	104	0.5
22.1	126	0.6
22.5	111	0.6
22.9	270	1.4
23.5	602	3.1
24.6	141	0.7
24.8	412	2.1
25.4	1339	6.8
26.1	198	1.0
26.8	195	1.0
27.5	160	0.8
27.9	210	1.1
29.0	133	0.7
30.0	67	0.3
30.4	217	1.1
30.7	194	1.0
31.0	127	0.6
31.7	83	0.4
32.3	3996	20.3
34.0	4210	21.3
34.8	279	1.4
37.0	1123	5.7
37.5	270	1.4
37.8	76	0.4

[0404]

38.4	336	1.7
39.4	684	3.5
39.8	275	1.4
40.6	279	1.4
40.9	1191	6.0
41.7	2101	10.6
42.5	173	0.9
43.2	71	0.4
43.9	258	1.3
44.3	475	2.4
44.6	134	0.7

[0405] 表14.形式XI

[0406]

2θ (°)	高度	H%
7.7	95	18.0
8.8	193	36.5
9.6	86	16.3
10.8	80	15.1
12.8	265	50.1
14.7	73	13.8
15.8	127	24.0
18.0	376	71.1
20.6	288	54.4
21.5	442	83.6
22.6	268	50.7
23.3	529	100
26.4	181	34.2
27.3	168	31.8
31.6	105	19.8

[0407] 表15.形式XII

[0408]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
3.9	215	11.7
5.6	1112	60.3
8.5	52	2.8
11.2	93	5.0
11.7	448	24.3
12.5	45	2.4
13.8	553	30.0
14.5	591	32.0
16.3	58	3.1
16.9	299	16.2
17.7	304	16.5
18.7	966	52.4
19.9	52	2.8

[0409]

21.4	87	4.7
21.8	99	5.4
23.5	202	10.9
24.6	476	25.8
25.7	79	4.3
27.0	37	2.0
27.7	55	3.0
29.3	70	3.8
30.1	68	3.7
31.6	41	2.2
34.3	294	15.9
39.8	68	3.7
42.9	38	2.1
44.2	1845	100
44.6	1468	79.6

[0410] 表16.形式XIII

[0411]

2 $\theta$ (°)	高度	H%
5.7	87	15.9
8.6	103	18.9
9.8	71	13.0
11.8	359	65.8
12.6	163	29.9
13.4	142	26.0
14.1	506	92.7
14.8	546	100
16.6	182	33.3
17.9	54	9.9
19.1	489	89.6
19.4	169	31.0

19.9	67	12.3
20.9	82	15.0
21.4	147	26.9
22.4	362	66.3
23.2	81	14.8
24.0	128	23.4
24.9	386	70.7
26.3	245	44.9
28.4	44	8.1
28.8	78	14.3
29.8	47	8.6
30.8	216	39.6
33.2	36	6.6
34.9	36	6.6

[0412] 表17.形式XIV

[0413]

2θ (°)	高度	H%
4.0	1030	100
5.7	80	7.8
8.0	76	7.4
8.7	33	3.2
9.8	38	3.7
11.2	932	90.5
11.9	335	32.5
12.7	38	3.7
13.4	37	3.6
14.1	350	34
14.8	277	26.9
15.9	623	60.5
16.6	166	16.1
17.0	107	10.4
17.9	56	5.4
19.1	308	29.9
19.5	147	14.3
19.8	147	14.3
21.0	194	18.8
21.4	70	6.8
21.9	38	3.7
22.4	173	16.8
23.3	61	5.9

24.0	111	10.8
24.4	115	11.2
24.9	349	33.9
26.3	129	12.5
27.2	35	3.4
28.1	109	10.6
28.5	64	6.2
28.9	94	9.1
29.9	65	6.3
30.9	100	9.7
32.1	38	3.7
33.2	59	5.7
35.6	34	3.3
43.5	31	3.0

[0414] 表18.形式XV

[0415]

2θ (°)	高度	H%
7.4	192	6.3
7.9	113	3.7
9.6	203	6.6
12.4	283	9.2
13.4	923	30.2

[0416]

15.5	3060	100
16.9	230	7.5
17.7	1713	56.0
19.0	628	20.5
19.5	881	28.8
20.6	1070	35.0
21.9	554	18.1
22.5	2295	75.0
23.8	401	13.1
24.3	444	14.5
24.7	382	12.5
25.4	707	23.1
26.2	79	2.6
26.8	1049	34.3
28.1	655	21.4
29.0	578	18.9
30.0	144	4.7
30.5	331	10.8
31.1	328	10.7
31.5	483	15.8
32.3	66	2.2
33.8	217	7.1
34.1	159	5.2
35.4	172	5.6
36.0	205	6.7
37.0	66	2.2
38.1	188	6.1
39.8	145	4.7
40.7	143	4.7
42.3	268	8.8
42.7	183	6.0
43.4	81	2.6
43.8	90	2.9

[0417] 实施例7. 多晶型形式的DSC和TGA研究

[0418] 对形式Va、VII、VIII、X、XII、XIII、XIV和XV进行DSC研究。由具有自动采样器的TA仪器差示扫描量热法, 型号Q200获得DSC。DSC仪器的条件如下: 30℃-300℃, 以10℃/分钟; Tzero铝样品盘和盖; 并且氮气流速为50mL/分钟。

[0419] 对形式Va、VII、VIII、X、XIII和XV进行TGA研究。由TA仪器热重分析仪型号Q500获得TGA。TGA的通用实验条件为: 以20℃/分钟自20℃斜升至600℃; 氮气净化气体流速为40mL/分钟; 随后为剩余的净化流; 样品净化流速为60mL/分钟; 铂样品盘。

[0420] 以下表19示出DSC和TGA的结果。

[0421] 表19



[0422]

形式	DSC	TGA
Va	在 130℃起始温度与 133℃峰值温度下的次要吸热事件； 在 266℃起始温度与 267℃峰值温度下的主要吸热事件	高达 100℃时约 0.3%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
VII	在 126℃起始温度与峰值温度下的吸热事件； 在 255℃起始温度与 256℃峰值温度下的吸热事件； 在 260℃峰值温度下的放热事件； 在 266℃起始温度与 267℃峰值温度下的吸热事件	高达 120℃时约 8%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
VIII	在 128℃起始温度与 145℃峰值温度下的次要吸热事件； 在 262℃起始温度与 265℃峰值温度下的主要吸热事件	高达 140℃时约 14%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
X	在 117℃起始温度与 121℃峰值温度下的次要吸热事件； 在 266℃起始温度与 267℃峰值温度下的主要吸热事件	高达 120℃时约 8%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
XII	在 261℃起始温度与 264℃峰值温度下的吸热事件	NA
XIII	在 266℃起始温度与 267℃峰值温度下的吸热事件	高达 140℃时约 2%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
XIV	在 266℃起始温度与 267℃峰值温度下的吸热事件	NA

[0423]

XV	在 57℃起始温度与 85℃峰值温度下的吸热事件； 在 164℃起始温度与 172℃峰值温度下的吸热事件； 在 183℃起始温度与 192℃峰值温度下的放热事件； 在 267℃起始温度与 268℃峰值温度下的主要吸热事件	高达 150℃时约 0.4%的重量损失； 高于 300℃时的显著重量损失
----	---	---

[0424] NA:未得到

[0425] 除本文所述那些以外,本领域技术人员由前述描述将显而易见本发明的各种修改。所述修改也意图在随附权利要求书的范围内。本申请中引用的每一参考文献,包括所有

专利、专利申请和公布,均以引用的方式整体并入本文。

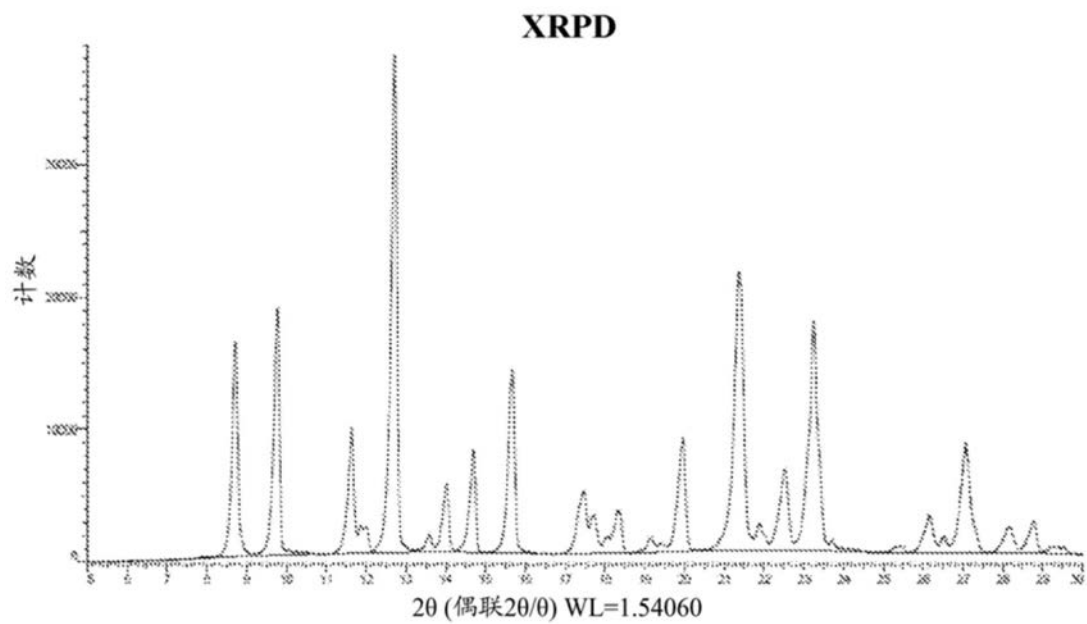


图1

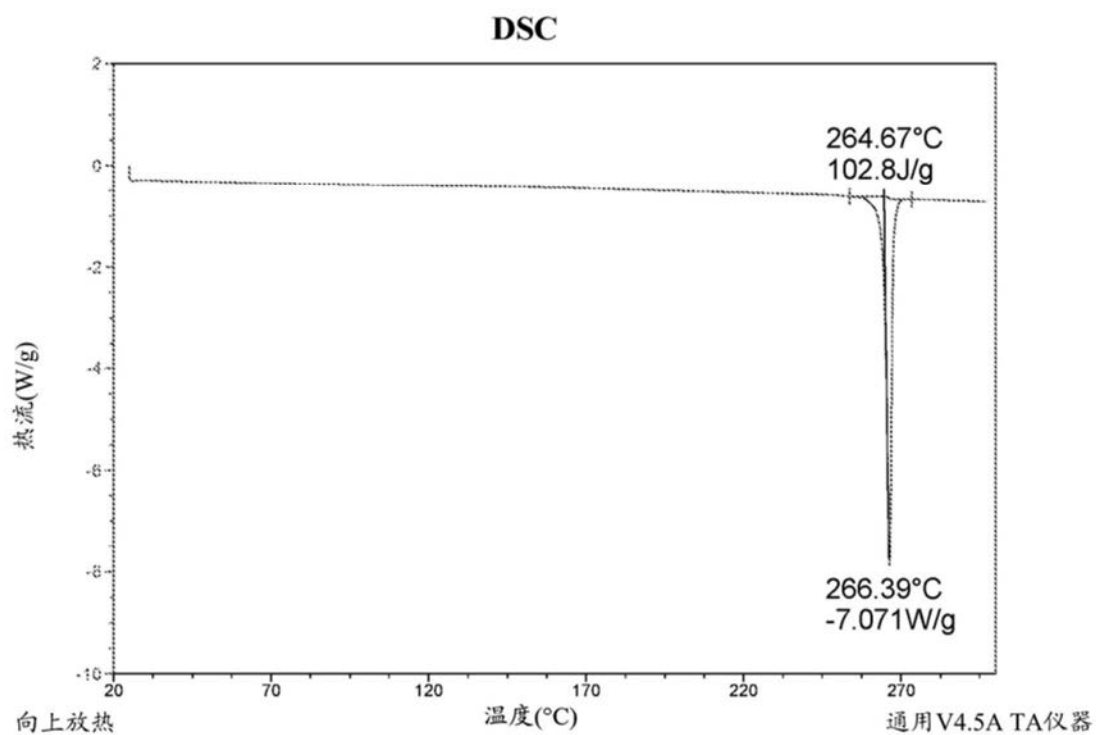


图2

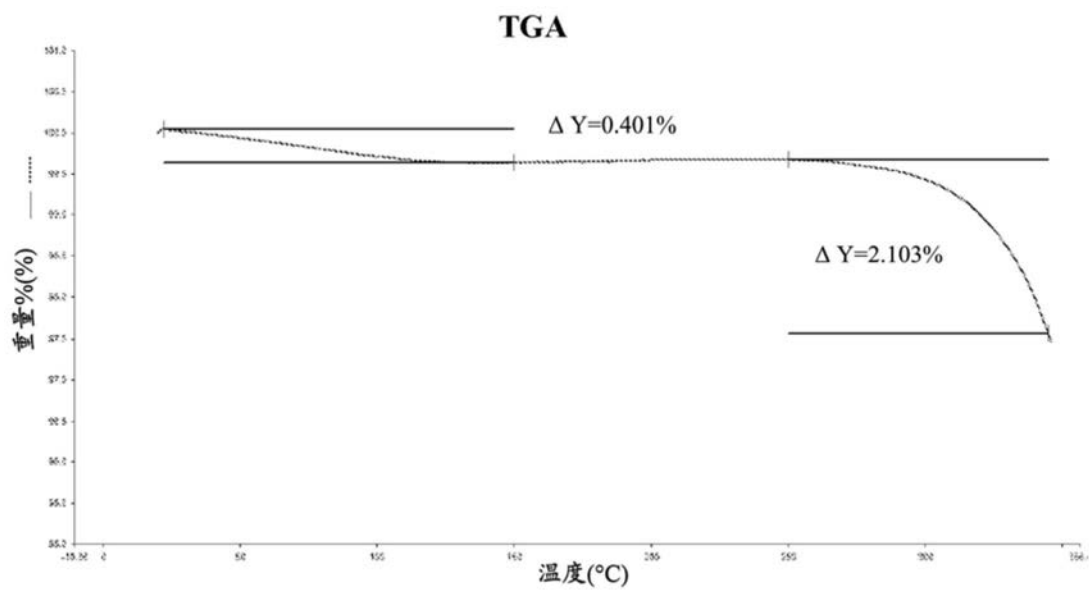


图3

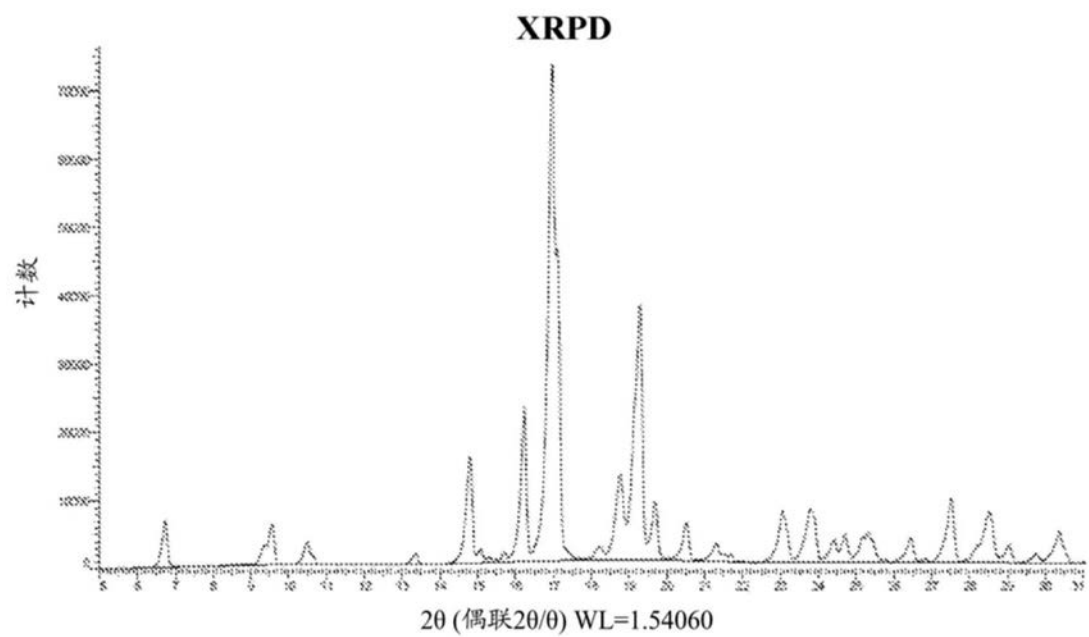


图4

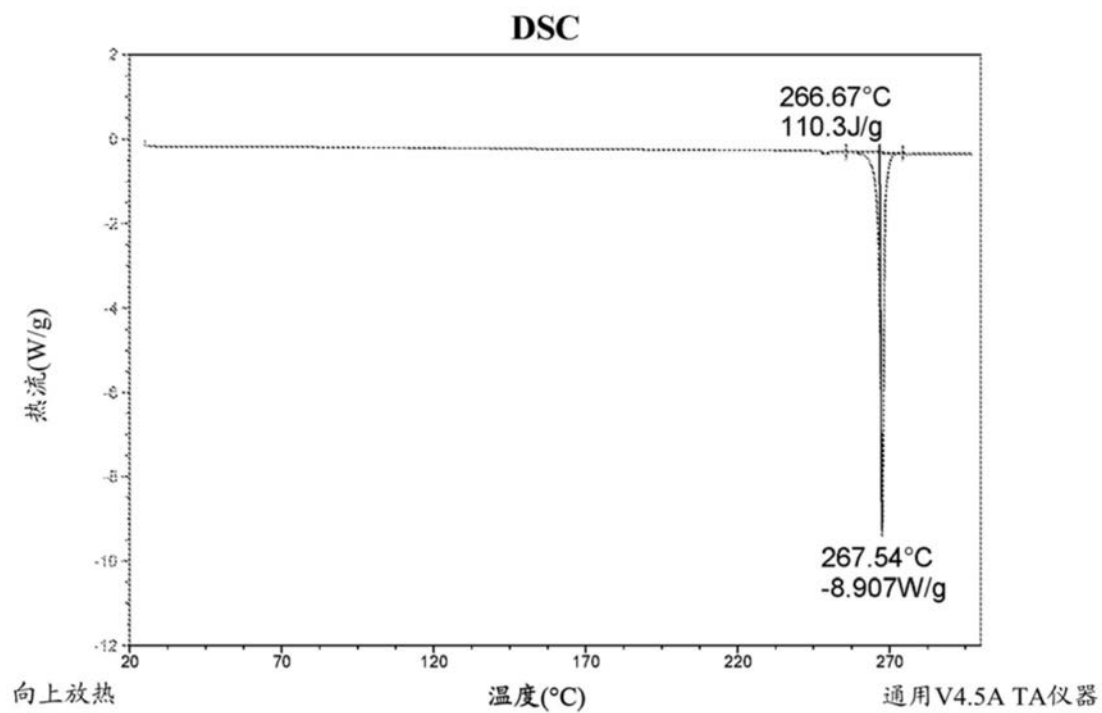


图5

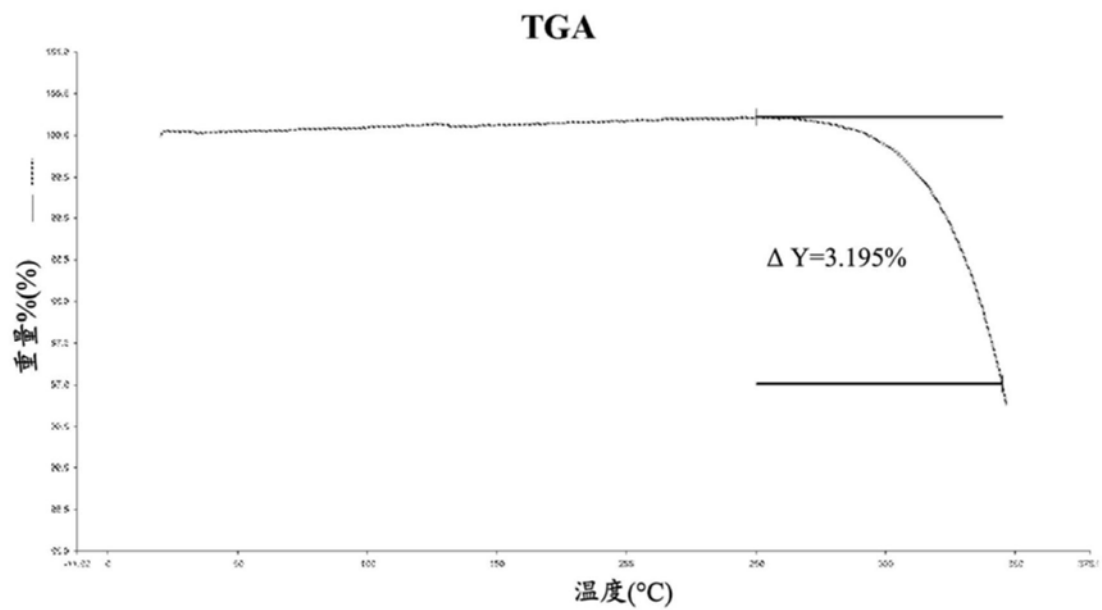


图6

XRPD形式 Ia

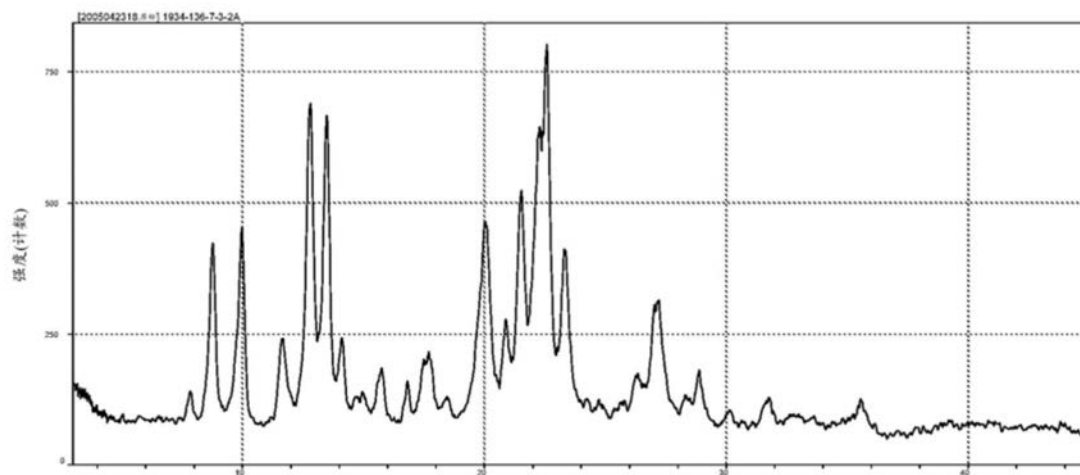


图7

XRPD形式 III

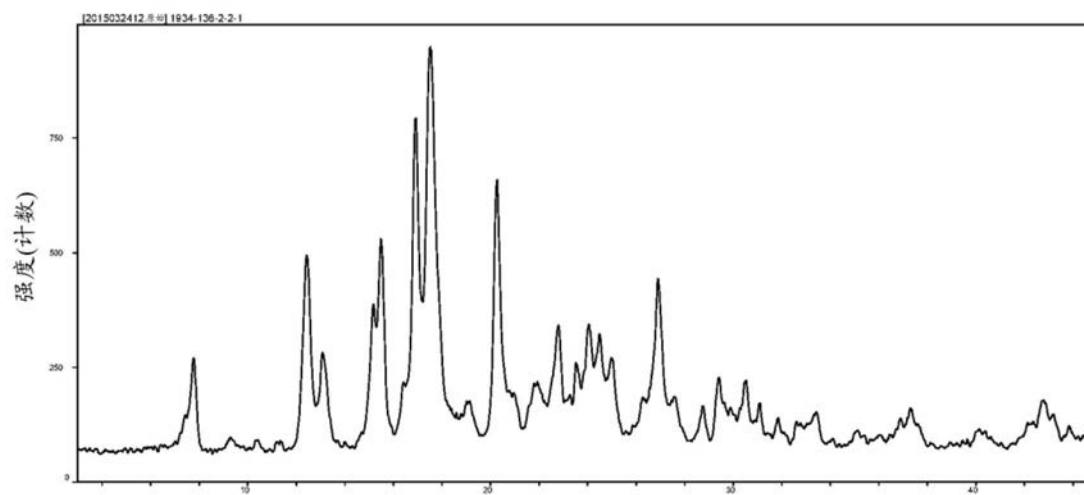


图8

XRPD形式IV

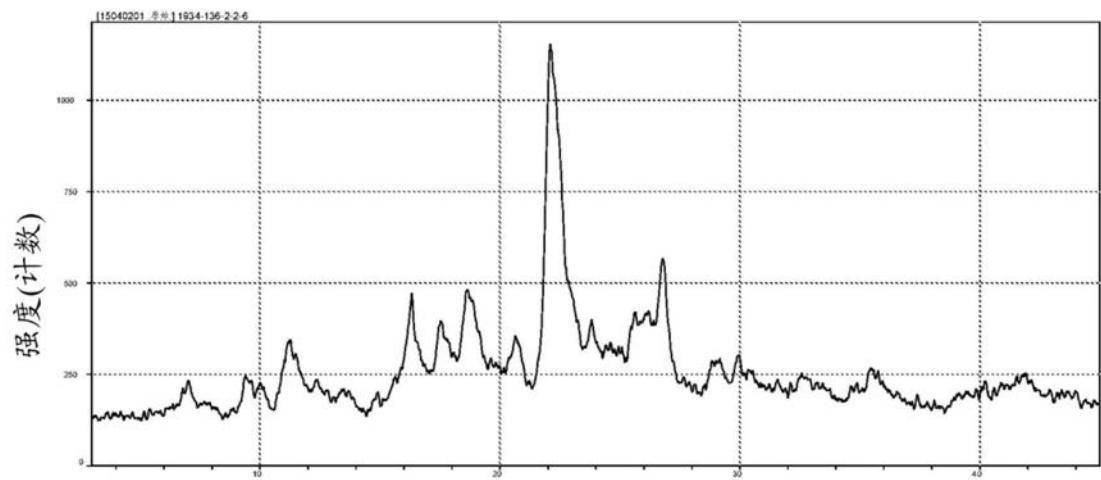


图9

XRPD形式V

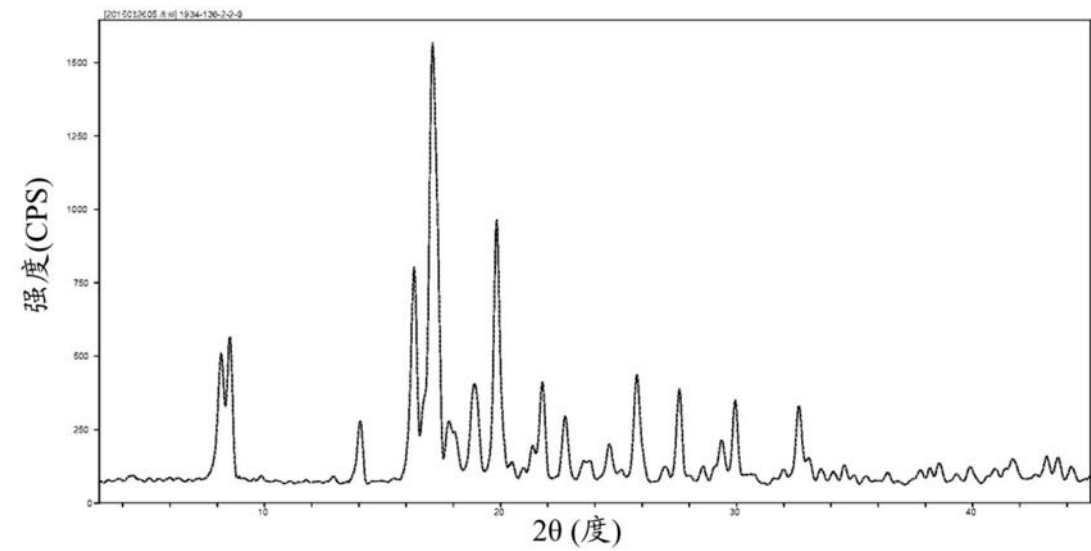


图10

XRPD 形式 Va

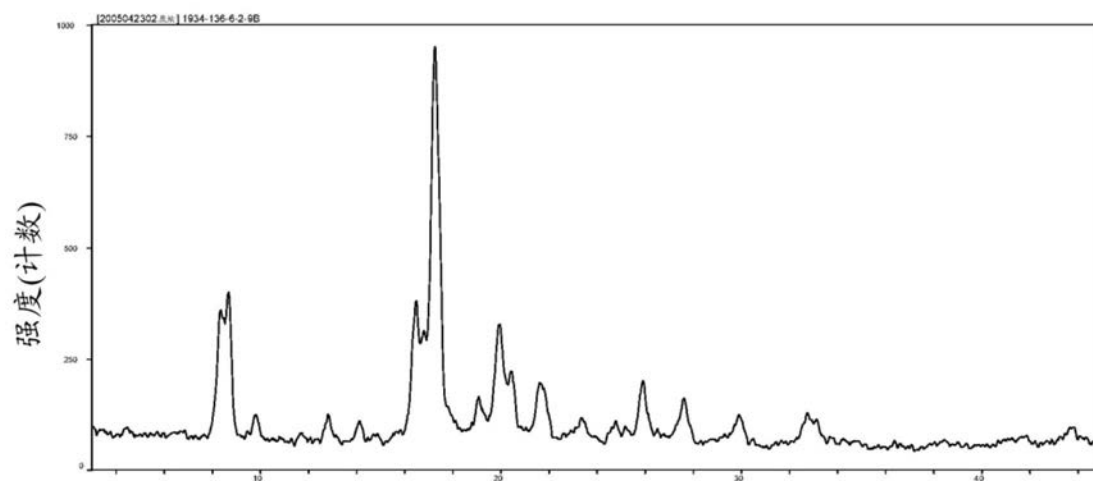


图11

XRPD 形式 VI

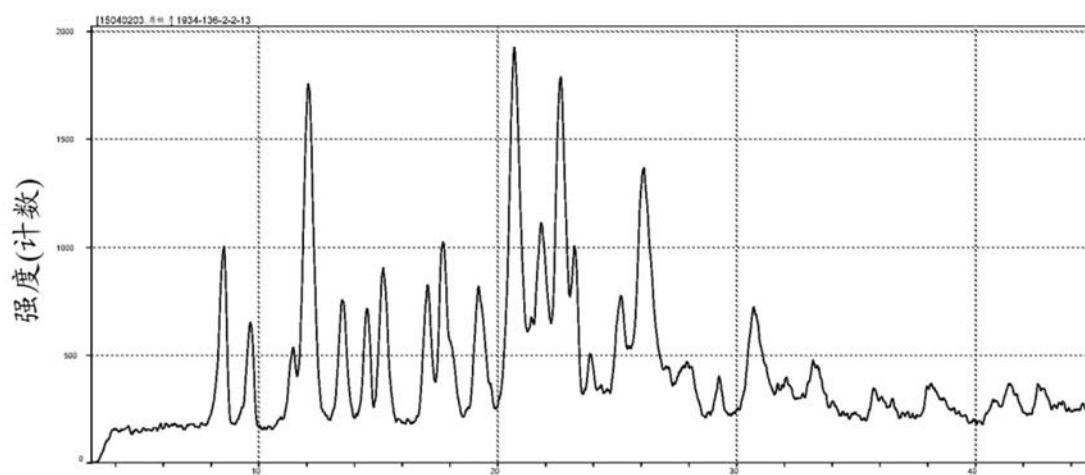


图12



XRPD 形式 VII

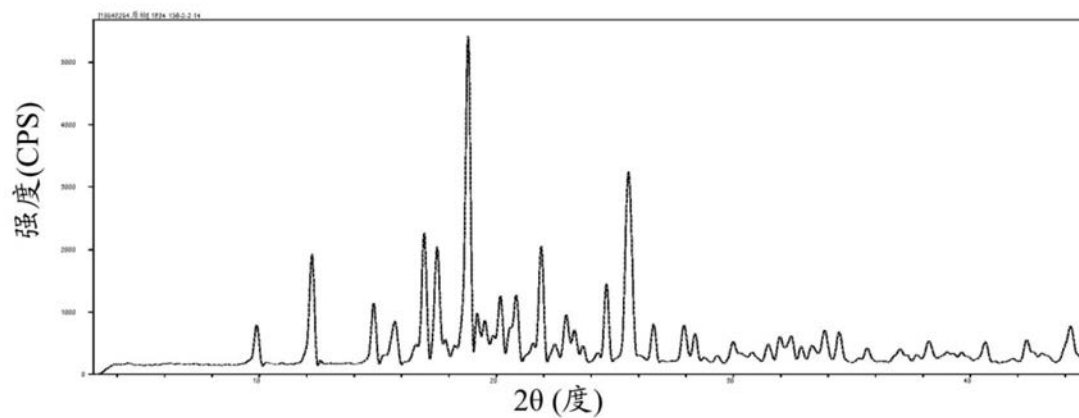


图13

XRPD 形式 VIII

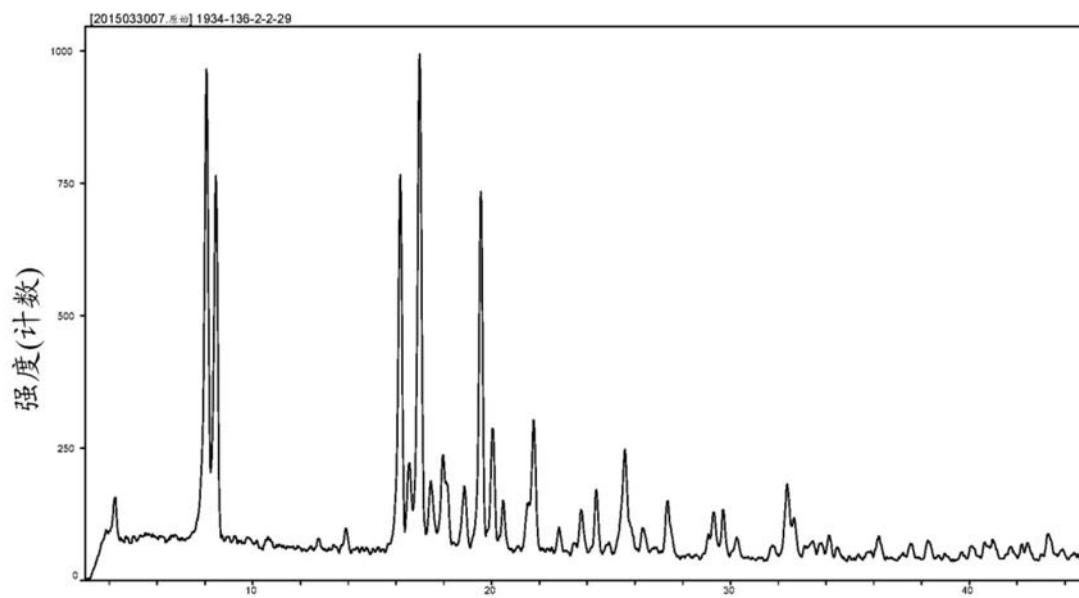


图14

XRPD形式 IX

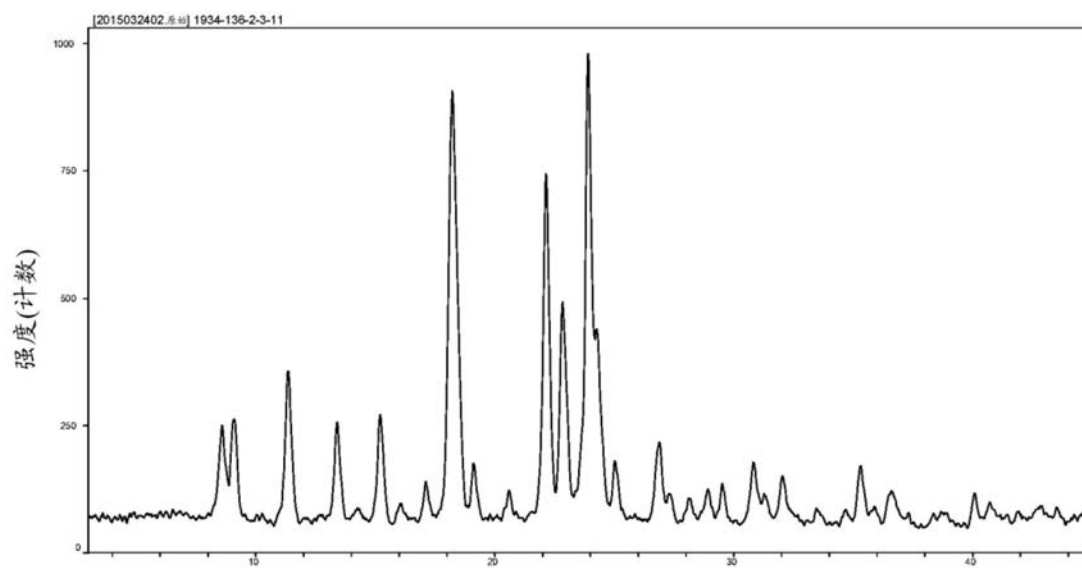


图15

XRPD形式 X

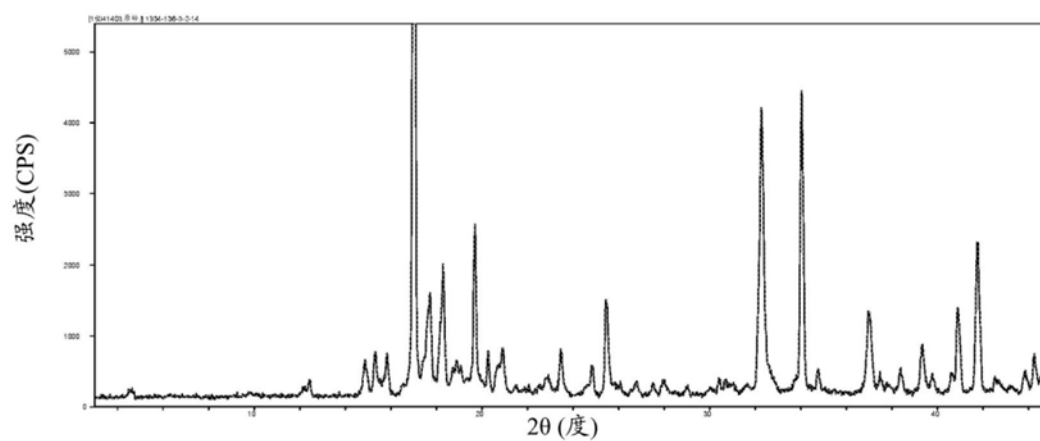


图16

XRPD形式 XI

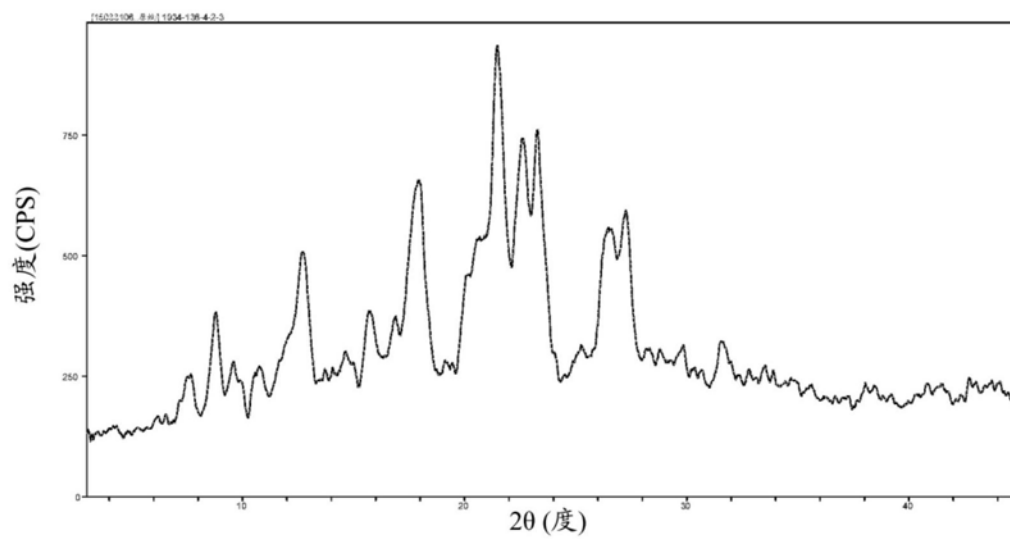


图17

XRPD形式 XII

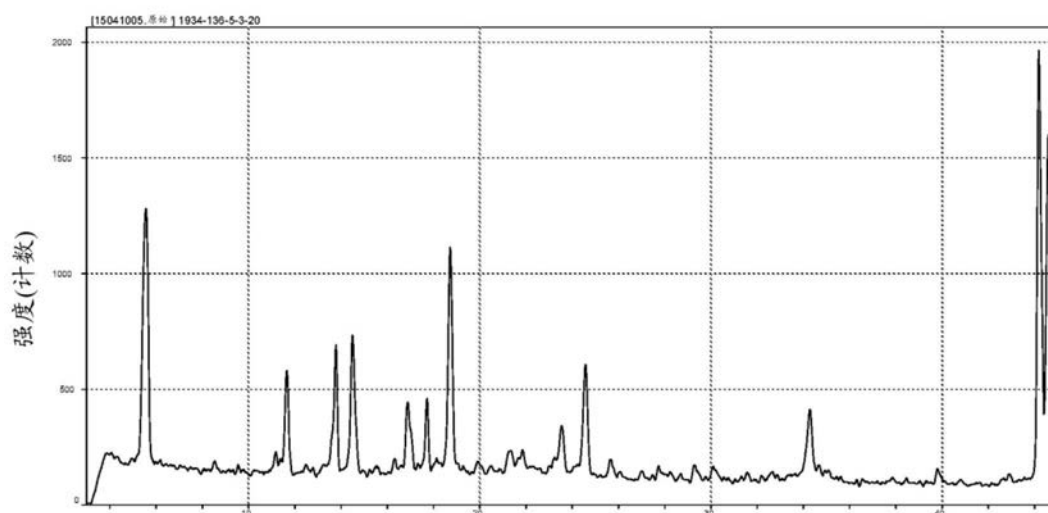


图18

XRPD形式 XIII

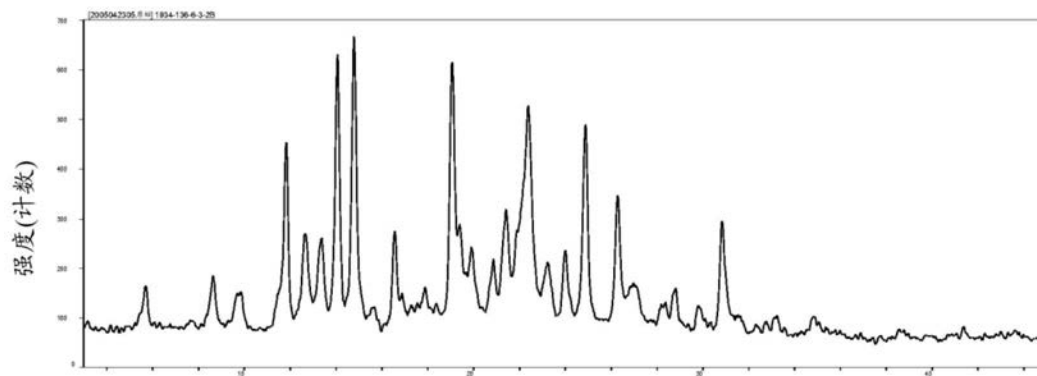


图19

XRPD形式 XIV

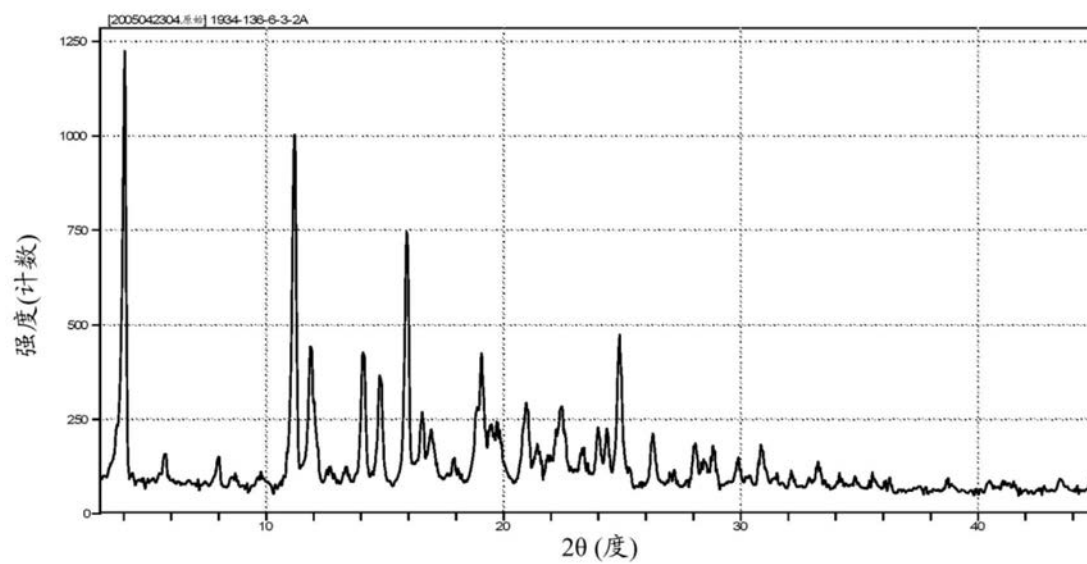


图20

XRPD形式XV

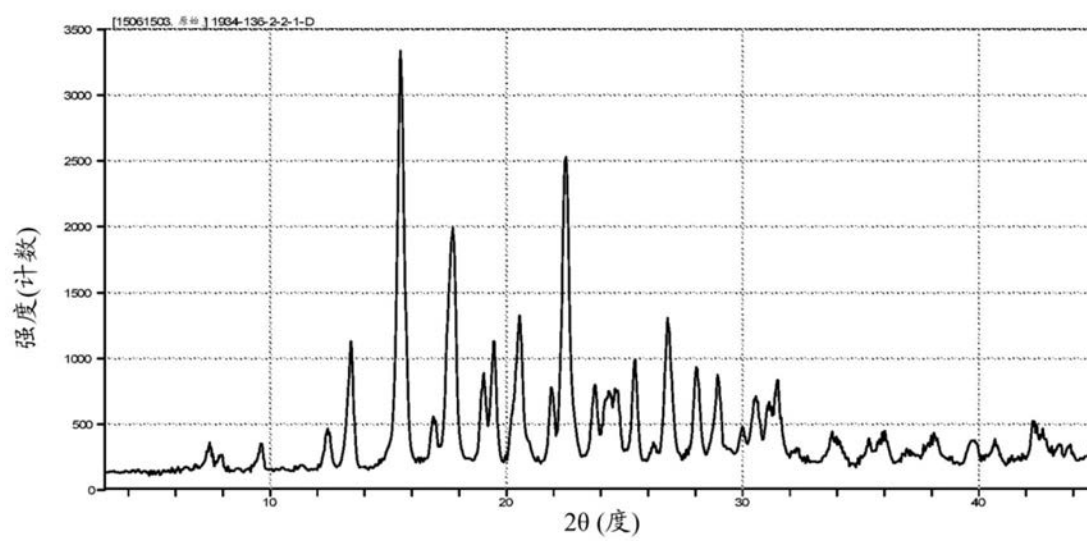


图21