



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201722966 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：105135165

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 28 日

(51) Int. Cl. : C07D498/06 (2006.01)

A61K31/5383 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2015/10/29 美國

62/248,040

(71) 申請人：英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：陳世黎 CHEN, SHILI (US)；弗列茲 威廉 FRIETZE, WILLIAM (US)；賈 忠將  
JIA, ZHONGJIANG (US)；劉 平里 LIU, PINGLI (US)；周 家謙 ZHOU,  
JIACHENG (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：3 共 67 頁

(54) 名稱

BET 蛋白質抑制劑之非晶固體形式

AMORPHOUS SOLID FORM OF A BET PROTEIN INHIBITOR

(57) 摘要

本發明係關於(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡啶-2(1H)-酮之非晶固體形式及其製備程序，其係諸如 BRD2、BRD3、BRD4、及 BRD-t 之 BET 蛋白質之抑制劑，並且適用於治療各種疾病諸如癌症。

The present invention relates to an amorphous solid form of (4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-one, and processes for its preparation, which is an inhibitor of BET proteins such as BRD2, BRD3, BRD4, and BRD-t and is useful in the treatment of various diseases such as cancer.

指定代表圖：

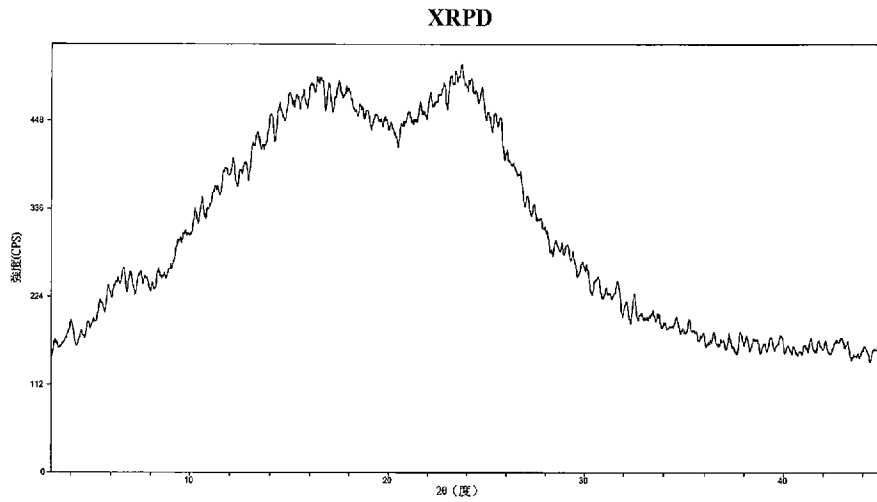
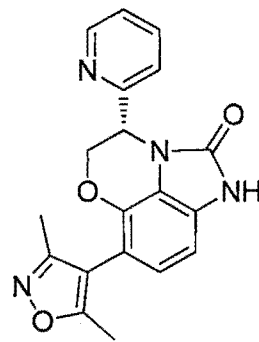


圖1

特徵化學式：



化合物 1-(S)

## 發明摘要

※ 申請案號：105135165

※ 申請日：105/10/28

※IPC分類：  
C07D 498/06 (2006.01)  
A61K 31/5383 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】 BET蛋白質抑制劑之非晶固體形式

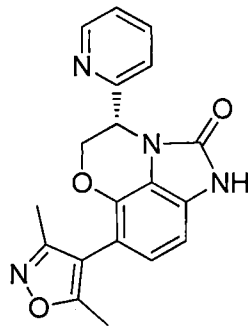
AMORPHOUS SOLID FORM OF A BET PROTEIN  
INHIBITOR

## 【中文】

本發明係關於(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡啶-2(1*H*)-酮之非晶固體形式及其製備程序，其係諸如 BRD2、BRD3、BRD4、及 BRD-t 之 BET 蛋白質之抑制劑，並且適用於治療各種疾病諸如癌症。

## 【英文】

The present invention relates to an amorphous solid form of (4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazin-2(1*H*)-one, and processes for its preparation, which is an inhibitor of BET proteins such as BRD2, BRD3, BRD4, and BRD-t and is useful in the treatment of various diseases such as cancer.

**【代表圖】****【本案指定代表圖】**：圖 1**【本代表圖之符號簡單說明】**：無**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

化合物 1-(S)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

**【發明名稱】** BET蛋白質抑制劑之非晶固體形式

AMORPHOUS SOLID FORM OF A BET PROTEIN  
INHIBITOR

**【技術領域】**

**【0001】** 本發明係關於 (4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮之非晶固體形式及其製備程序，其係諸如 BRD2、BRD3、BRD4、及 BRD-t 之 BET 蛋白質之抑制劑，並且適用於治療各種疾病諸如癌症。

**【先前技術】**

**【0002】** 含溴域蛋白質之 BET (溴域及額外末端) 家族包括 4 種蛋白質 (BRD2、BRD3、BRD4、及 BRD-t)，其等共有含有能够結合組蛋白及其他蛋白質之乙酰化離胺酸殘基的串聯 N 末端溴域的保存結構組織。BRD2、BRD3、及 BRD4 係普遍表現的，而 BRD-t 則限於胚細胞中。BRD 蛋白質在調節基因轉錄及控制細胞生長中發揮必需但是不重疊之作用。BET 蛋白與調節基因轉錄之許多態樣的大蛋白質複合物相關聯，該等複合物包括介體、PAF<sub>c</sub>、及超級延伸複合物。BRD2 及 BRD4 蛋白質已被證明在有絲分裂期間保持與染色體複合，且係促進關鍵基因轉錄所必須，該等關鍵基因包括起始細胞週期之週期蛋白 D 及 c-Myc。Mochizuki 等人 *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 9040-9048。BRD4 對於將蛋白質轉譯延伸因子 B 複合物募集至可誘導基因

之啟動子，從而導致 RNA 聚合酶 II 之磷酸化且刺激高效基因轉錄及延伸係必不可少的。Jang 等人 *Mol. Cell*, **2005**, *19*, 523-534。在一些情況下，BRD4 之激酶活性可直接磷酸化並活化 RNA 聚合酶 II。Devaiah 等人 *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*. **2012**, *109*, 6927-6932。缺乏 BRD4 之細胞顯示細胞週期中之進展受損。據報導 BRD2 及 BRD3 與沿著活躍轉錄基因中之組蛋白相關聯，並且可能涉及促進轉錄延伸。Leroy 等人 *Mol. Cell*, **2008**, *30*, 51-60。除了乙醯化組蛋白以外，BET 蛋白質已被證明選擇性地結合至乙醯化轉錄因子包括 NF- $\kappa$ B 及 GATA1 之 RelA 亞單元，從而直接調節此等蛋白質之轉錄活性，以便控制涉及發炎及造血分化之基因之表現。Huang 等人 *Mol. Cell Biol.*, **2009**, *29*, 1375-1387；Lamonica 等人 *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, **2011**, *108*, E159-168。

【0003】 在上皮瘤形成之高度惡性形式中發現涉及 NUT(睪丸中之核蛋白)與 BRD3 或 BRD4 形成新穎融合致癌基因 BRD-NUT 之重現性易位。French 等人 *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 304-307; French et al., *J. Clin. Oncol.*, **2004**, *22*, 4135-4139。選擇性切除此致癌基因會恢復正常細胞分化並且逆轉致瘤性表型。Filippakopoulos 等人 *Nature*, **2010**, *468*, 1068-1073。BRD2、BRD3、及 BRD4 之基因減量已顯示削弱各種不同血液學及實質腫瘤細胞之生長及生存力。Zuber 等人 *Nature*, **2011**, *478*, 524-528；Delmore 等人 *Cell*, **2011**, *146*, 904-917。除了在癌症中之作用以外，BET 蛋白質亦調節對於細菌激發之炎性反應，並且 BRD2 亞等位基因小鼠模型顯示顯著較低水準之炎性細胞因子及防

止肥胖誘導糖尿病。Wang 等人 *Biochem. J.*, **2009**, *425*, 71-83 ; Belkina 等人 *J. Immunol.* 102838, 印刷前之線上發表, 2013 年 2 月 18 日。另外, 一些病毒利用此等 BET 蛋白質來將其基因組拴繫至宿主細胞染色質, 作為病毒複製過程之一部分; 或使用 BET 蛋白質來促進病毒基因轉錄及抑制。You 等人 *Cell*, **2004**, *117*, 349-60 ; Zhu 等人 *Cell Reports*, **2012**, *2*, 807-816。

**【0004】** BET 蛋白質之抑制劑當前正在研發。例示性 BET 蛋白質抑制劑揭示於例如美國專利申請公開案第 2014/0275030 號、第 2015/0011540 號、第 2015/0148375 號、第 2015/0148342 號、第 2015/0148372 號、及第 2015/0175604 號中。BET 蛋白質抑制劑之實例係(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡啶-2(1H)-酮, 其描述於美國專利申請公開案第 2014/0275030 號中。雖然文獻中描述了 BET 蛋白質之某些抑制劑, 但是仍然需要具有適用於製造安全、有效、高品質藥物產品之合適性質的此等抑制劑之新固體形式。本文所述之本發明係關於此。

### **【發明內容】**

**【0005】** 本發明尤其提供為非晶粉末之 BET 蛋白質抑制化合物(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡啶-2(1H)-酮之固體形式、其組成物、使用方法、及製備方法。

【0006】 本發明亦提供在製備(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡-2(1H)-酮期間所產生的中間化合物及製備此等中間化合物之方法。

【0007】 一或多個實施例之細節在以下說明中提出。其他特徵、目標、以及優點於說明以及申請專利範圍中將顯而易見。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0008】

圖 1 示出化合物 1-(S)非晶粉末之 XRPD 圖案。

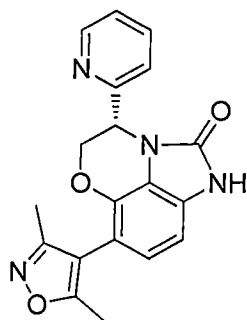
圖 2 示出化合物 1-(S)非晶粉末之 DSC 溫度記錄圖。

圖 3 示出化合物 1-(S)非晶粉末之 MDSC 溫度記錄圖。

### 【實施方式】

#### 固體形式

【0009】 本發明尤其提供為非晶固體的 BET 蛋白質抑制化合物 (4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡-2(1H)-酮之固體形式 (參見下文)，該化合物在本文中稱為「化合物 1-(S)」。在一個實施例中，固體係非晶粉末。該化合物之替代名稱係(3S)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜茈-2(1H)-酮。



化合物 1-(S)

【0010】 本發明之非晶固體形式具有使得其尤其適合於按規模放大及調配的多種性質。舉例而言，本發明之固體形式具有相對於分解及非所要地轉化成結晶形式而言良好之穩定性，如藉由穩定性研究（參見實例 5）及相對較高玻璃轉化溫度（參見實例 4）所證明。另外，非晶固體形式可以可靠地以高純度來製備，具有極少到沒有非所要之殘留有機溶劑。殘留有機溶劑可包括在合成固體形式期間所使用之任何溶劑，或存在於起始材料及試劑中之殘餘物或雜質。

【0011】 在一些實施例中，本發明之固體形式藉由實質上如圖 1 中示出之 XRPD（X 射線粉末繞射）圖案來表徵。如可在 XRPD 圖案中發現，未觀察到反射，其指示均質的非晶固體形式。XRPD 係從粉末繞射儀獲得，該繞射儀具有來自銅之 1.054056 Å 及  $K_{\beta}$  濾波器之 X 射線輻射，且以 30 KV，15 mA 操作之 X 射線功率，並且樣本粉末在零背景樣本夾上分散（參見實例 2）。

【0012】 在一些實施例中，本發明之固體形式藉由實質上如圖 2 示出之 DSC（微差掃描熱量法）溫度記錄圖來表徵。如可在圖 2 中發現，DSC 藉由約 213°C 下之放熱峰來表徵，咸信該放熱峰係對應於分

解事件。在一些實施例中，DSC 藉由在約 182°C 下開始之放熱峰來表徵。DSC 係自具有自動取樣器之 TA 儀器微差掃描熱量計(TA Instruments Differential Scanning Calorimetry)，型號 Q200 獲得（參見實例 3）。

【0013】 在一些實施例中，本發明之固體形式具有約 106°C 之玻璃轉化溫度(Tg)。玻璃轉化溫度藉由使用具有自動取樣器之 TA 儀器微差掃描熱量計(TA Instruments Differential Scanning Calorimetry)，型號 Q2000 的調變 DSC (MDSC)而判定。

【0014】 本發明之固體形式可以高純度來製備。本文提供之純度值指示例如化合物 1-(S)（包括其立體異構體）之樣本之量之百分比。純度值可例如藉由 HPLC/UV 方法來判定。在一些實施例中，本發明之非晶形式具有大於約 90%、大於約 95%、大於約 97%、大於約 98%、大於約 98.5%、或大於約 99%之純度。在一些實施例中，本發明之非晶形式實質上不含雜質，諸如分解產物及/或殘留有機溶劑。在一些實施例中，本發明之非晶形式中之主要雜質係水，其可例如以小於約 5%、小於約 3%、小於約 2%、小於約 1.5%、小於約 1%、或小於約 0.5%之量存在。

【0015】 本發明之固體形式可藉由最初藉助於鹼（例如，強鹼）將化合物 1-(S)溶解於水中來製成。雖然不希望受理論束縛，弱鹼（例如，強鹼）藉由使弱酸性環狀脲基團去質子化而幫助溶解化合物 1-(S)。以此方式，可將足夠量之化合物 1-(S)溶解於水溶液中以便純化。如本文使用，用語「水溶液(aqueous solution)」係指主要包含水

之溶劑系統。在一些實施例中，除了化合物 1-(S)以外，水溶液不含有機物質，諸如有機溶劑。在一些實施例中，水溶液可含有酸及/或鹼，諸如無機酸及/或鹼。另外，水溶液可含有一或多種鹽或離子，諸如無機鹽或離子。

【0016】 在化合物 1-(S)溶解之後，將高度鹼性溶液酸化，以便減少化合物 1-(S)之溶解度，並且導致其從水溶液中沉澱析出成適合用於藥物產品配方之非晶均質粉末。此程序不需要使用任何有機溶劑，其相對於按規模放大及環境問題係有利的，並且導致藥物產品實質上不含潛在有害之有機殘留物。

【0017】 在一些實施例中，本發明提供製備呈非晶粉末形式之(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（化合物 1-(S)）之方法，其包含從包含化合物 1-(S)之水溶液中將化合物 1-(S)沉澱。

【0018】 水溶液最初係鹼性的，具有大於 7，諸如約 10 至 14、約 11 至 13、或約 12 至 13 之 pH。水溶液可藉由添加鹼，諸如強鹼而呈鹼性。鹼之實例包括 NaOH、KOH、LiOH、及 CsOH。在一些實施例中，鹼係 NaOH。化合物 1-(S)之沉澱藉由將化合物 1-(S)溶解於其中之鹼性水溶液酸化來執行。酸化可藉由添加酸，諸如強酸來執行。酸之實例包括 HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、甲磺酸(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H)、及甲苯磺酸(pTsOH)。在一些實施例中，酸係 HCl。酸化可導致水溶液具有低於 7 之最終 pH，諸如約 1 至 5、約 1 至 4、或約 2 至 4 之 pH。

【0019】 在一些實施例中，本發明提供製備呈非晶粉末形式之(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（化合物 1-(S)）之方法，其包含：

- a) 將化合物 1-(S)溶解於包含水及鹼（例如，強鹼）之溶劑系統中以形成鹼性水溶液；
- b) 將酸（例如，強酸）添加至鹼性水溶液（例如，以有效降低 pH 至低於約 7 的量）以使化合物 1-(S)以非晶粉末形式沉澱。

【0020】 在一實施例中，添加步驟將鹼性溶液轉化成具有低於約 7 之 pH 之酸性溶液。

【0021】 在一些實施例中，鹼包含 NaOH。

【0022】 在一些實施例中，包含水及鹼（例如，強鹼）之溶劑系統實質上不含有機溶劑。

【0023】 在一些實施例中，包含水及鹼（例如，強鹼）之溶劑系統，除了化合物 1-(S)及其立體異構體以外，實質上不含任何有機分子。

【0024】 在一些實施例中，鹼性水溶液具有約 10 至 14 之 pH。

【0025】 在一些實施例中，鹼性水溶液具有約 12 至 13 之 pH。

【0026】 在一些實施例中，在添加酸（例如，強酸）之前，先將鹼性水溶液過濾。

【0027】 在一些實施例中，酸包含 HCl。

【0028】 在一些實施例中，添加酸使水溶液之 pH 降低至約 1 至 5 之 pH。

【0029】 在一些實施例中，添加酸使水溶液之 pH 降低至約 2 至 4 之 pH。

【0030】 在一些實施例中，本發明提供藉由本文描述之任何方法來製備的化合物 1-(S)之固體形式。

【0031】 本發明亦提供化合物，其中該化合物係 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啡-3-醇（化合物 1x）或其鹽（例如，其醫藥上可接受之鹽）。化合物 1x 或其鹽可以高純度來製備。純度值可例如藉由 HPLC/UV 方法來判定。在一些實施例中，化合物 1x 或其鹽具有大於約 90%、大於約 95%、大於約 97%、大於約 98%、或大於約 99%之純度。

【0032】 本發明亦提供化合物，其中該化合物係 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啡-2(1*H*)-酮（化合物 4x）或其鹽（例如，其醫藥上可接受之鹽）。化合物 4x 或其鹽可以高純度來製備。純度值可例如藉由 HPLC/UV 方法來判定。在一些實施例中，化合物 4x 或其鹽具有大於約 90%、大於約 95%、大於約 97%、大於約 98%、或大於約 99%之純度。

【0033】 在一些實施方案中，本發明亦提供製備化合物 1-(S)之方法，其包含：

在鈮錯合物存在下，使 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啡-2(1*H*)-酮（化合物 4x）與(3,5-二甲基異嘔唑-4-基)硼酸反應以提供 7-(3,5-二甲基異嘔唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啡-2(1*H*)-酮（化合物 1）；及

使用掌性管柱層析來分離化合物 1 之 S 鏡像異構物以提供化合物 1-(S)。

**【0034】** 本發明亦提供製備化合物 1-(S)之方法，其包含以下步驟：

- 1) 在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-氨基-硝基苯酚反應以提供 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-醇（化合物 1x）；
- 2) 在鈀碳(palladium on carbon)及有機溶劑存在下，使化合物 1x 與氫反應以提供 3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-5-胺（化合物 2x）；
- 3) 在有機溶劑存在下，使化合物 2x 與 N,N-羰基二咪唑反應以提供 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 3x）；
- 4) 使化合物 3x 與 N-碘代琥珀醯亞胺反應以提供 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 4x）；
- 5) 在鈀錯合物存在下，使化合物 4x 與(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)硼酸反應以提供 7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 1）；及
- 6) 經由掌性管柱層析來分離化合物 1 之 S 鏡像異構物以提供化合物 1-(S)。

**【0035】** 在步驟 1 中，在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-氨基-硝基苯酚反應以提供 5-硝基-3-(吡啶-2-

基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啉-3-醇 (化合物 1x)。在一些實施例中，本發明亦提供製備 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啉-3-醇 (化合物 1x) 之方法，其包含在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-胺基-硝基苯酚反應。在一些實施例中，鹼係  $K_2CO_3$ 。在一些實施例中，有機溶劑係乙腈。

【0036】 在步驟 2 中，在鈀碳及有機溶劑存在下，使化合物 1x 與氫反應以提供化合物 2x。在一些實施例中，溶劑係甲醇。

【0037】 在步驟 3 中，在有機溶劑存在下，使化合物 2x 與 *N,N*-羰基二咪唑反應以提供化合物 3x。在一些實施例中，有機溶劑係乙酸乙酯。

【0038】 在步驟 4 中，化合物 3x 與 *N*-碘代琥珀醯亞胺(NIS)反應以提供化合物 4x。在一些實施例中，本發明提供製備 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 4x) 之方法，其包含使 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 3x) 與 *N*-碘代琥珀醯亞胺(NIS)反應。在一些實施例中，反應在有機溶劑及酸存在下執行。在一些實施例中，有機溶劑係 *N,N*-二甲基-乙醯胺。在一些實施例中，酸係硫酸。在一些實施例中，硫酸之量係化合物 3x 之約 0.1 至 0.5 莫耳當量。在一些實施例中，硫酸之量係化合物 3x 之約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、或約 0.5 莫耳當量。在一些實施例中，硫酸之量係化合物 3x 之約 0.3 莫耳當量。

**【0039】** 在步驟 4 中使用 NIS 的作法提供優於其他鹵化試劑，例如，N-溴代琥珀醯亞胺(NBS)之某些優點。雖然不希望受理論束縛，咸信 NIS 改良所得產物之位置選擇性。舉例而言，若 NBS 用於此親電溴化反應中，所欲（對位）位置異構體與非所欲（鄰位）位置異構體之比率係約 5 比 1。比較而言，在步驟 4 中使用 NIS 具有約 10 比 1 之改良比率。咸信因為 NBS 比 NIS 更具有反應性，所以對於活化芳族受質之親電鹵化反應而言，NBS 通常提供較低的位置選擇性。使用 NIS 之另一個優點係與例如對應芳基溴化合物相比，所得芳基碘化物化合物在隨後步驟中提供更快速且純淨的 Suzuki 偶合反應。

**【0040】** 在步驟 5 中，在鈹錯合物存在下，使化合物 4x 與(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸反應以提供化合物 1。在一些實施例中，本發明提供製備 7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡啶-2(1H)-酮（化合物 1）之方法，其包含在鈹錯合物存在下，使 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡啶-2(1H)-酮（化合物 4x）與(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸反應。在一些實施例中，反應在 CsF 水溶液及有機溶劑存在下執行。在一些實施例中，鈹錯合物之量係化合物 4x 之約 0.001 至 0.010 莫耳當量。在一些實施例中，鈹錯合物之量係化合物 4x 之約 0.001、約 0.002、約 0.003、約 0.004、約 0.005、約 0.006、約 0.007、約 0.008、約 0.009、或約 0.010 莫耳當量。在一些實施例中，鈹錯合物係二氯雙(p-二甲基胺基苯基二丁基膦)鈹(II)。在一些實施例中，有機溶劑係正丁醇。

【0041】 使用(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸代替對應頻哪醇酯的作法具有某些優點，尤其對於大規模程序而言。舉例而言，硼酸通常比其頻哪醇酯更具有反應性，因此意味著更短之反應時間；(3,5-二甲基異噁唑)硼酸係可購得且經濟上較不昂貴的；硼酸係更容易處理（例如，運輸及裝料等）之白色固體。

【0042】 在步驟 6 中，化合物 1 經由掌性管柱層析來純化以提供化合物 1-(S)。將乙腈中之化合物 1 裝載至管柱上，該管柱係用乙腈洗提。含有化合物 1-(S)之流份之掌性純度藉由掌性 HPLC 來判定。在從含有化合物 1-(S)之流份移除乙腈以提供粗化合物 1-(S)之後，樣本藉由溶解於甲醇中並且裝載至用甲醇洗提之相同掌性管柱上而進一步純化。收集含有化合物 1-(S)的所欲流份，並且在減壓下移除溶劑以提供化合物 1-(S)。

【0043】 如本文使用，用語「有機溶劑(organic solvent)」係指用於溶解或分散本文描述之一或多種化合物的基於碳的溶劑（即，其在其結構中含有碳）。有機溶劑之實例包括但是不限於丙酮、乙酸、乙腈、苯、四氯化碳、氯仿、二甲亞砷、甲醇、甲基三級丁基醚、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、戊烷、乙醇、乙酸乙酯、己烷、異丙醇、四氫呋喃、及甲苯。

【0044】 如本文使用，用語「溶劑系統(solvent system)」係指包含一或多種溶劑之系統。該系統亦可含有用於製備特定化合物之一或多種試劑或起始材料。在一些實施例中，該系統可主要含有水或有機溶劑。該系統亦可含有酸及/或鹼，諸如無機酸及/或鹼。

**【0045】** 本文描述之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由於單鍵與相鄰雙鍵交換、同時發生質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，其為具有相同實驗式及總電荷之異構質子化狀態。示例性質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對、及其中質子可佔據雜環系統之二或更多個位置的環狀形式，舉例而言，1H-及3H-咪唑；1H-、2H-及4H-1,2,4-三唑；1H-及2H-異吡啶；以及1H-及2H-吡啶。互變異構形式可係處於平衡中或藉由合適取代而在空間上鎖定於一種形式中。

**【0046】** 本文描述之化合物亦可包括在中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序但是不同質量數之該等原子。本發明之化合物亦可包括在中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序但是不同質量數之該等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。本發明之化合物之一或多個成分原子可用天然存或非天然存之原子之同位素來置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本揭露之化合物中之一或多個氫原子可藉由氕來置換或取代。在一些實施例中，化合物包括二或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括1、2、3、4、5、6、7、或8個氕原子。將同位素包括在有機化合物中之合成方法在所屬技術領域中為已知的。

**【0047】** 用更重同位素諸如氕來取代可提供由更大代謝穩定性產生之某些治療優點，舉例而言，增加之體內半衰期或降低之劑量需

求，因此在一些情況下可為較佳的。(A. Kerekes 等人 *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu 等人 *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312)。

**【0048】** 如本文使用之用語「化合物(compound)」意欲包括所有所描繪結構之立體異構體、幾何異構體、互變異構體、及同位素。除非另有指定，否則在本文中按名稱或結構來識別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式（例如，在嘌呤環的情況下，除非另有指示，否則在化合物名稱或結構具有 9H 互變異構體時，應瞭解亦涵蓋 7H 互變異構體）。

**【0049】** 如本文使用之表述「環境溫度(ambient temperature)」及「室溫(room temperature)」在所屬技術領域中理解，並且通常係指大約為執行反應之房室之溫度的溫度，例如，反應溫度，舉例而言，約 20°C 至約 30°C 之溫度。

**【0050】** 關於 DSC、TGA、或其他熱實驗之溫度值，取決於儀器、特定設定、樣本製備等可變化約 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。因此，在本文中報導具有「實質上」如附圖中之任一者示出之 DSC 溫度記錄圖的固體形式應理解為顧及此類變化。另外，針對關於溫度記錄圖之峰或其他事件，與用語「約(about)」一起敘述溫度值亦顧及此類變化。

**【0051】** 用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」在本文中係指試劑、細胞、化合物、材料、組成物、及/或劑型，其在合理的醫學判斷之範疇內，適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度

毒性、刺激、過敏反應、或符合合理的利益/風險比的其他問題或併發症。

**【0052】** 本發明亦包括本文描述之化合物之鹽（例如，醫藥上可接受之鹽）。如本文使用，「鹽(salts)」係指所揭示的化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而修飾。鹽之實例包括但不限於鹼性殘基諸如胺之無機或有機酸鹽、酸性殘基諸如羧酸之鹼金屬或有機鹽、及類似者。本發明之鹽包括例如從非毒性無機或有機酸形成之母體化合物之習知非毒性鹽。本發明之鹽可藉由習知化學方法從含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，此等鹽可藉由在水中、或在有機溶劑中，或在兩者之混合物中，使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之合適鹼或酸反應來製備；通常，非水媒介物如醚、乙酸乙酯、醇（例如，甲醇、乙醇、異丙醇、或丁醇）或乙腈(MeCN)係較佳的。合適鹽之清單參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，(Mack Publishing Company, Easton, 1985)，第 1418 頁，Berge 等人 *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19，及 Stahl 等人 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。在一些實施例中，本文描述之化合物包括 N-氧化物形式。

**【0053】** 以下縮寫可在本文中使用：AcOH（乙酸）；Ac<sub>2</sub>O（乙酸酐）；aq.（水溶液）；atm.（大氣壓）；Boc（*t*-丁氧羰基）；br（寬）；Cbz（羧苄基）；calc.（計算）；d（雙重峰）；dd（雙重峰之雙重峰）；DCM（二氯甲烷）；DEAD（偶氮二羧酸二乙酯）；DIAD

(*N,N'*-二異丙基疊氨基二羧酸酯); DIPEA (*N,N*-二異丙基乙基胺); DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺); Et (乙基); EtOAc (乙酸乙酯); g (克); h (小時); HATU (*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲); HCl (鹽酸); HPLC (高效液相層析); Hz (赫茲); J (耦合常數); LCMS (液相層析-質譜法); m (多重峰); M (莫耳); *m*CPBA (3-氯過氧苯甲酸); MgSO<sub>4</sub> (硫酸鎂); MS (質譜法); Me (甲基); MeCN (乙腈); MeOH (甲醇); mg (毫克); min. (分鐘); mL (毫升); mmol (毫莫耳); N (正); NaHCO<sub>3</sub> (碳酸氫鈉); NaOH (氫氧化鈉); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (硫酸鈉); NH<sub>4</sub>Cl (氯化銨); NH<sub>4</sub>OH (氫氧化銨); nM (奈莫耳濃度); NMR (核磁共振光譜學); OTf (三氟甲磺酸酯(trifluoromethanesulfonate)); Pd (鈹); Ph (苯基); pM (皮莫耳濃度); POCl<sub>3</sub> (磷醯氯); RP-HPLC (逆相高效液相層析); s (單峰); t (三重峰或三級); TBS (三級丁基二甲基矽基); tert (三級); tt (三重峰之三重峰); *t*-Bu (三級丁基); TFA (三氟乙酸); THF (四氫呋喃); μg (微克); μL (微升); μM (微莫耳濃度); wt% (重量百分比)。

## 使用方法

**【0054】** 化合物 1-(S)係 BET 蛋白質抑制劑，因此適用於治療及/或預防與 BET 蛋白質之活性相關聯之疾病及病症。舉例而言，化合物 1-(S)可抑制 BET 蛋白質 BRD2、BRD3、BRD4、及 BRD-t 中之一或多者。在一些實施例中，化合物 1-(S)選擇性地抑制一或多種 BET

蛋白質優於另外的 BET 蛋白質。「選擇性(selective)」意謂與參考物，諸如另外的 BET 蛋白質相比，化合物分別以更大親和力或效力來結合至一種 BET 蛋白質或抑制一種 BET 蛋白質。

**【0055】** 因此，本文所述之化合物 1-(S)之固體形式適用於治療及/或預防 BET 介導之病症。用語「BET 介導之病症(BET-mediated disorder)」係指其中 BET 蛋白質中之一或多者發揮作用、或其中疾病或病狀與 BET 蛋白質中之一或多者之表現或活性相關聯的任何疾病或病狀，BET 蛋白質係諸如 BRD2、BRD3、BRD4 及/或 BRD-t、或其突變體。本文所述之化合物 1-(S)之固體形式可用於治療其中已知 BET 蛋白質，諸如 BRD2、BRD3、BRD4、及/或 BRD-t、或其突變體，發揮作用之疾病及病狀或減輕該等疾病及病狀之嚴重性。

**【0056】** 使用本文提供之固體形式可治療及/或可預防之疾病及病狀包括癌症及其他增生病症、自體免疫疾病、慢性發炎性疾病、急性發炎性疾病、敗血症、及病毒感染。疾病可藉由向需要治療之個體（例如，患者）投予治療有效量或劑量之本文所述之化合物 1-(S)之固體形式、或其實施例中之任一者、或其醫藥組成物來治療。

**【0057】** 在一些實施例中，本發明提供抑制 BET 蛋白質之方法，其包含使 BET 蛋白質與本文提供之固體形式接觸。

**【0058】** 在一些實施例中，本發明提供治療患者之癌症之方法，其包含投予患者治療有效量之本文提供之固體形式。癌症可包括腎上腺癌、腺泡細胞癌、聽神經瘤、肢端雀斑性黑色素瘤(acral lentiginous melanoma)、汗腺頂端汗腺瘤、急性嗜酸性粒細胞白血病、急性紅血

球性白血病(acute erythroid leukemia)、急性淋巴細胞白血病、急性巨核細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性早幼粒細胞白血病、腺癌、腺樣囊性癌(adenoid cystic carcinoma)、腺瘤、腺瘤樣齒源性瘤(adenomatoid odontogenic tumor)、腺鱗癌、脂肪組織腫瘤(adipose tissue neoplasm)、腎上腺皮質癌、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤、侵襲性 NK 細胞白血病、AIDS 相關淋巴瘤、肺泡橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞纖維瘤(ameloblastic fibroma)、間變性大細胞淋巴瘤、未分化甲狀腺癌、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤、血管肌脂瘤(angiomyolipoma)、血管肉瘤、星形細胞瘤、非典型畸胎樣橫紋肌樣腫瘤(atypical teratoid rhabdoid tumor)、B 細胞慢性淋巴細胞性白血病、B 細胞前淋巴細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、基底細胞癌、膽管癌(biliary tract cancer)、膀胱癌、胚細胞瘤(blastoma)、骨癌、布倫納瘤(Brenner tumor)、布朗瘤(Brown tumor)、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、乳癌、腦癌、癌、原位癌、癌肉瘤、軟骨瘤、牙骨質瘤(cementoma)、髓樣肉瘤、軟骨瘤(chondroma)、脊索瘤、絨毛膜癌、脈絡叢乳頭狀瘤、腎透明細胞肉瘤、顱咽管瘤(craniopharyngioma)、皮膚 T 細胞淋巴瘤、子宮頸癌、大腸直腸癌、德戈斯病(Degos disease)、促纖維化小圓細胞腫瘤(desmoplastic small round cell tumor)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、胚胎發育不良性神經上皮瘤、無性細胞瘤、胚胎性癌、內分泌腺體腫瘤(endocrine gland neoplasm)、內胚竇瘤、腸病相關 T 細胞淋巴瘤、食道癌、胎中胎、纖維瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性甲狀腺

癌、神經節細胞瘤、胃腸道腫瘤、生殖細胞瘤、妊娠性絨毛膜癌、巨細胞纖維母細胞瘤、骨骼巨細胞瘤、神經膠質瘤(glial tumor)、多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、大腦膠質瘤病(gliomatosis cerebri)、胰高血糖素瘤(glucagonoma)、性腺胚瘤、顆粒細胞瘤、半陰陽胚細胞瘤(gynandroblastoma)、膽囊癌、胃癌、毛細胞白血病、血管母細胞瘤、頭及頸癌、血管外皮細胞瘤、血液惡性腫瘤(hematological malignancy)、肝母細胞瘤、肝脾 T 細胞淋巴瘤、霍奇金型淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金型淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、浸潤性小葉癌、腸癌、腎癌、喉癌、惡性雀斑樣痣、致死性中線癌、白血病、雷氏細胞腫瘤(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、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALT 淋巴瘤、惡性纖維組織細胞瘤、惡性周邊神經鞘瘤、惡性蠓蠟瘤(malignant triton tumor)、套細胞淋巴瘤、邊緣區 B 細胞淋巴瘤、肥大細胞白血病、縱隔生殖細胞瘤、乳腺髓樣癌、甲狀腺髓樣癌、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、黑素瘤、腦膜瘤、默克爾細胞癌(merkel cell cancer)、間皮瘤、轉移性尿路上皮癌、苗勒管混合瘤(mixed Mullerian tumor)、黏液性腫瘤、多發性骨髓瘤、肌肉組織性腫瘤(muscle tissue neoplasm)、蕈樣肉芽腫(mycosis fungoides)、黏液樣脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神經鞘瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、神經瘤、結節性黑色素瘤、眼癌、少突星形細胞瘤、少突神經膠質瘤、嗜酸細胞瘤、視神經鞘腦膜瘤、

視神經瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特氏瘤(Pancoast tumor)、乳頭狀甲狀腺癌、副神經節瘤、松果體母細胞瘤、松果體細胞瘤、垂體細胞瘤、垂體腺瘤、垂體瘤、漿細胞瘤、多胚瘤、前體 T 淋巴細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、胰臟癌、咽癌、腹膜假性黏液瘤、腎細胞癌、腎髓樣癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌瘤(rhabdomyoma)、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、芮氏轉變(Richter's transformation)、直腸癌、肉瘤、神經膜瘤(Schwannomatosis)、精原細胞瘤、塞特利氏細胞瘤(Sertoli cell tumor)、性索-性腺間質瘤(sex cord-gonadal stromal tumor)、印戒細胞癌、皮膚癌、小藍圓細胞瘤(small blue round cell tumor)、小細胞癌、軟組織肉瘤、生長抑素瘤、煤煙疣(soot wart)、脊柱腫瘤(spinal tumor)、脾邊緣區淋巴瘤、鱗狀細胞癌、滑膜肉瘤、塞紮裡氏症(Sezary's disease)、小腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌、T 細胞淋巴瘤、睪丸癌、卵泡膜細胞瘤、甲狀腺癌、移行細胞癌、喉癌、臍尿管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑素瘤(uveal melanoma)、子宮癌、疣狀癌(verrucous carcinoma)、視覺通路神經膠質瘤(visual pathway glioma)、外陰癌、陰道癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、沃辛瘤(Warthin's tumor)、及威爾姆斯腫瘤(Wilms' tumor)。在一些實施例中，癌症可為腺癌、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、母細胞瘤、骨癌、乳癌、腦癌、癌、骨髓樣肉瘤(myeloid sarcoma)、子宮頸癌、大腸直腸癌、食道癌、胃腸癌、多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠質

瘤、膽囊癌、胃癌、頭及頸癌、霍奇金型淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金型淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、腸癌、腎癌、喉癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、間皮瘤、多發性骨髓瘤、眼癌、視神經瘤、口腔癌、卵巢癌、垂體瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、胰臟癌、咽癌、腎細胞癌、直腸癌、肉瘤、皮膚癌、脊柱腫瘤、小腸癌、胃癌、T 細胞淋巴瘤、睪丸癌、甲狀腺癌、喉癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、陰道癌、或威爾姆斯腫瘤(Wilms' tumor)。

**【0059】** 在一些實施例中，本發明提供治療患者之實質腫瘤之方法，其包含投予患者治療有效量之本文提供之固體形式。

**【0060】** 在一些實施例中，本發明提供治療患者之大腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、或乳癌之方法，其包含投予患者治療有效量之本文提供之固體形式。

**【0061】** 在一些實施例中，本發明提供治療患者之淋巴瘤之方法，其包含投予患者治療有效量之本文提供之固體形式。在一些實施例中，淋巴瘤係彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

**【0062】** 在一些實施例中，本發明提供治療患者之白血病之方法，其包含投予患者治療有效量之本文提供之固體形式。在一些實施例中，白血病係急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、或慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。

【0063】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤(MDS/MPN)、骨髓纖維化(MF)、多發性骨髓瘤(MM)、或與明顯血小板增多症相關聯之伴有環狀含鐵胚血球之難治性貧血(RARS-T)之方法，其包含投予該患者治療有效量之本文提供之固體形式。

【0064】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患者之 NUT 中線癌之方法，其包含投予該患者治療有效量之本文提供之固體形式。

【0065】 使用本文提供之固體形式可治療之疾病亦包括 MYC 依賴性癌症，其中該癌症與 myc RNA 表現或 MYC 蛋白質表現中之至少一者相關聯。可藉由判定癌性組織或細胞中之 myc RNA 表現或 MYC 蛋白質表現來識別患者是否適用此類治療。

【0066】 可用本文提供之固體形式來治療之疾病亦包括非癌性增生病症。可治療之增生病症之實例包括但不限於良性軟組織腫瘤、骨腫瘤、腦及脊柱腫瘤、眼瞼及眼眶腫瘤、肉芽腫(granuloma)、脂肪瘤、腦膜瘤、多發性內分泌腫瘤、鼻息肉、垂體瘤、泌乳素瘤(prolactinoma)、腦假瘤(pseudotumor cerebri)、脂溢性角化症(seborrheic keratose)、胃息肉、甲狀腺結節、胰臟之囊性腫瘤、血管瘤(hemangiomas)、聲帶結節、息肉及囊腫、卡式病(Castleman disease)、潛毛症(chronic pilonidal disease)、皮膚纖維瘤(dermatofibroma)、毛髮囊腫(pilar cyst)、化膿性肉芽腫、及少年性息肉症候群。

【0067】 可用本文提供之固體形式來治療之疾病及病狀亦包括慢性自身免疫及發炎性病狀。可治療之自身免疫及發炎性病狀之實例包括急性、超急性或慢性移植器官排斥、急性痛風、急性發炎性反應（如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷）、阿狄森氏病、無  $\gamma$  球蛋白血症、過敏性鼻炎、過敏、脫髮、阿茲海默病、闌尾炎、動脈粥樣硬化、哮喘、骨關節炎、少年關節炎、牛皮癬性關節炎、類風濕關節炎、異位性皮炎、自身免疫性脫髮、自身免疫性溶血性及血小板減少狀態、自身免疫性垂體功能減退、自身免疫性多腺體疾病、白塞氏病、大疱性皮膚病、膽囊炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肝硬化、退行性關節病、抑鬱症、皮炎、皮肌炎、濕疹、腸炎、腦炎、胃炎腎小球性腎炎、巨細胞動脈炎、Goodpasture 氏症候群、格巴二氏症候群、牙齦炎、格雷夫斯疾病、橋本氏甲狀腺炎、肝炎、垂體炎、炎性腸病(克羅恩病及潰瘍性結腸炎)、炎性骨盆疾病、腸易激症候群、川崎病、LPS 誘導之內毒素休克、腦膜炎、多發性硬化、心肌炎、重症肌無力、蕈樣肉芽腫(mycosis fungoides)、肌炎、腎炎、骨髓炎、胰臟炎、帕金森氏病、心包炎、惡性貧血、肺炎、原發性膽汁性硬化性膽管炎、結節性多動脈炎、牛皮癬、視網膜炎、鞏膜炎、硬皮病(scleroderma)、硬皮病、鼻竇炎、斯耶格倫氏病、敗血症、敗血性休克、曬傷、全身性紅斑狼瘡、組織移植物排斥、甲狀腺炎、第 I 型糖尿病、Takayasu 氏動脈炎、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、血管炎包括巨細胞動脈炎、牽涉到器官之血管炎，如腎小球腎炎、白癜風、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血

症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、及華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)。

**【0068】** 可用本文提供之固體形式來治療之疾病及病狀亦包括涉及對應於細菌、病毒、真菌、寄生蟲、或其毒素之感染之發炎性反應的疾病及病狀，諸如敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身發炎性反應症候群(SIRS)、多器官功能異常症候群、毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS (成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、猛爆性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病(sarcoidosis)、赫氏反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾、與病毒感染有關之 SIRS，如流感、帶狀皰疹、單純皰疹、及冠狀病毒。

**【0069】** 經指示出本文提供之固體形式適用之疾病亦包括與全身發炎性反應症候群相關聯之疾病，諸如敗血症、燒傷、胰臟炎、嚴重創傷、出血及局部缺血。可投予本文提供之固體形式以減少以下情況之發生：SIRS；休克發作；多器官功能異常症候群，包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟、及胃腸道損傷之發作；及死亡。舉例而言，可在與敗血症、出血、廣泛組織損傷、SIRS、或 MODS 之高風險相關聯之手術或其他程序之前投予本發明之化合物。

**【0070】** 可用本文提供之固體形式來治療之其他疾病，包括病毒感染。可治療之病毒感染之實例包括艾司坦-巴爾病毒、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒、皰疹病毒、人類免疫不全病毒、人類乳頭瘤病毒、腺病毒、痘病毒、及其他基於游離基因體之 DNA 病毒。因此，

化合物可用於治療疾病及病狀諸如單純疱疹感染及復發；唇疱疹；帶狀疱疹感染及復發；水痘；帶狀疱疹；人類乳頭瘤病毒；子宮頸瘤；腺病毒 infection，包括急性呼吸系統疾病；及痘病毒感染如牛痘、及天花、及非洲豬瘟病毒。在一特定實施例中，本文提供之固體形式係經指示用於皮膚之人類乳頭瘤病毒感染或子宮頸上皮細胞之治療。

**【0071】** 可用本文提供之固體形式來治療之疾病及病狀亦包括與局部缺血-再灌注損傷相關聯之病狀。此等病狀之實例包括但不限於諸如以下之病狀：心肌梗塞、腦血管局部缺血（中風）、急性冠狀症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈分流移植、心肺分流程序及肺、腎、肝、胃腸道或末梢肢體栓塞。

**【0072】** 本文提供之固體形式亦適用於經由調節 APO-A1 來治療脂類代謝病症諸如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、及阿茲海默氏症。

**【0073】** 本文提供之固體形式亦可用於治療纖維變性病狀諸如特發性肺纖維化、腎纖維化、術後狹窄、癥瘕形成、硬皮症、及心肌纖維化。

**【0074】** 本文提供之固體形式亦可用於治療眼科適應症諸如乾眼症。

**【0075】** 如本文使用，用語「接觸(contacting)」係指使所指示之部分在體外系統中或在體內系統中聚在一起。舉例而言，使 BET 蛋白質與本文所述化合物（例如，本文提供之固體形式）「接觸」包括將化合物投予具有 BET 蛋白質之個體或患者，諸如人，以及例如將本發

明之化合物引入含有包含 BET 蛋白質之細胞製劑或純化製劑之樣本中。

【0076】 如本文使用，可互換使用之用語「個體(individual)」或「患者(patient)」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳係指小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、或靈長類，且最佳係指人。

【0077】 如本文使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指能在組織系統、動物、個體、或人類中引發研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求的生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量。

【0078】 如本文使用，用語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指以下中之一或多者：(1)抑制疾病；例如，在經歷或顯示疾病、病狀、或病症之病狀或症狀之個體中抑制疾病、病狀、或病症（即，阻止病狀及/或症狀之進一步發展）；及(2)改善疾病，例如，在經歷或顯示疾病、病狀、或病症之病狀或症狀之個體中改善疾病、病狀、或病症（即，逆轉病狀及/或症狀）諸如降低疾病之嚴重性。

【0079】 如本文使用，用語「預防(preventing)」或「預防(prevention)」係指預防可能易患疾病、病況、或病症但尚未經歷或顯示該疾病的病理變化或症狀之個體的疾病、病況、或病症。

組合療法

【0080】 本文提供之固體形式可用於組合療法中，其中本文所述之化合物 1-(S)之固體形式結合其他療法劑諸如投予一或多種額外療法劑來投予。額外治療劑一般而言通常係用於治療將要治療之特定病狀之該等治療劑。額外治療劑可包括例如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑、以及用於療法 BET 蛋白質相關疾病、病症、或病狀的 Bcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK、及 JAK 激酶抑制劑。可同時或依序向患者投予一或多種額外藥劑。

【0081】 在一些實施例中，本文提供之固體形式可與靶向表觀遺傳調控因子之治療劑組合使用。表觀遺傳調控因子之實例包括組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙酰酶、組蛋白乙酰基酶、及 DNA 甲基轉移酶。組蛋白去乙酰酶抑制劑包括例如伏立諾他(vornostat)。

【0082】 對於治療癌症及其他增生疾病，本發明之化合物可與化學治療劑，或其他抗增生劑組合使用。本發明之化合物亦可與醫學療法諸如手術或放射療法，例如， $\gamma$ -輻射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近接治療、及全身放射性同位素組合使用。合適化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維 A 酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、門冬醯胺酶(asparaginase)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、

硼替佐米(bortezomib)、靜脈劑型白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfan oral)、卡普舉酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、柔紅黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素連接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)、艾庫組單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷(phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 $\alpha$  2a(interferon alfa 2a)、伊立替康(irinotecan)、二對甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、

來曲唑(letrozole)、亞葉酸鈣(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorothamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、若莫單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、甲基苄肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、魯索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼馬來酸(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊昔(teniposide)、睾內酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)、及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0083】 對於治療自身免疫或發炎性病狀，本文提供之固體形式可與皮質類固醇(corticosteroid)諸如曲安西龍(triamcinolone)、德沙美松(dexamethasone)、氟輕鬆(flucinolone)、可的松(cortisone)、強的松龍(prednisolone)、或氟甲松龍(flumetholone)組合投予。

【0084】 對於治療自身免疫或發炎性病狀，本文提供之固體形式可與免疫抑制劑諸如氟輕鬆(flucinolone) (Retisert®)、利美索龍(AL-2178, Vexol, Alcon)、或環孢靈素(Restasis®)組合投予。

【0085】 對於治療自身免疫或發炎性病狀，本文提供之固體形式可與一或多種選自以下之額外藥劑組合投予：Dehydrex™ (Holles Labs)、Civamide (Opko)、透明質酸鈉 (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、環孢靈素(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101(T) (鞣酮、Argentis)、AGR1012(P) (Argentis)、依卡倍特鈉(ecabet sodium) (Senju-Ista)、吉法酯(Santen)、15-(s)-羥基二十烷四烯酸(15(S)-HETE)、西維胺(cevilemine)、去氧土黴素(ALT-0501, Alacrity)、米諾環素、iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、環孢靈素 A (Nova22007, Novagali)、氧四環素 (Duramycin, MOLI1901, Lantibio)、CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥-5-[6-[(3-碘苯基)甲基胺基]噁啉-9-基]-N-甲基-噁啉-2-胺甲醯基、Can-Fite Biopharma)、渦環孢素 (voclosporin) ( LX212 或 LX214 , Lux Biosciences )、ARG103 (Agentis)、RX-10045(合成緩解素(resolvin)類似物、Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(DE011, Daiichi Sanko)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Opthalmis Monaco)、PCS101 (Pericor

Science)、REV1-31 (Evolutec)、催淚蛋白(Lacritin) (Senju)、瑞巴派特 (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University)、毛果芸香鹼(pilocarpine)、他羅利姆(tacrolimus)、吡美莫司(AMS981, Novartis)、氯替潑諾碳酸乙酯(loteprednol etabonate)、利妥昔單抗(rituximab)、地誇磷索四鈉(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、脫氫表雄酮(dehydroepiandrosterone)、阿那白滯素(anakinra)、伊法珠單抗(efalizumab)、黴酚酸鈉(mycophenolate sodium)、依那西普(etanercept) (Embrel®)、羥氯奎寧(hydroxychloroquine)、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、或沙利度胺(thalidomide)。

**【0086】** 在一些實施例中，本文提供之固體形式可與一或多種選自以下之藥劑組合投予：抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、消炎劑包括類固醇及非類固醇消炎劑、及抗過敏劑。合適藥劑之實例包括胺基糖苷例如丁胺卡那黴素(amikacin)、建它黴素(gentamycin)、托普黴素(tobramycin)、鏈黴素、奈替米星(netilmycin)、及康黴素(kanamycin)；氟喹諾酮(fluoroquinolone)如環丙沙星(ciprofloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、及依諾沙星(enoxacin)；萘啶；磺醯胺；多黏菌素(polymyxin)；氯黴素；新黴素；巴龍黴素(paramomycin)；可利提美特(colistimethate)；桿菌肽(bacitracin)；萬古黴素(vancomycin)；四

環素 (tetracycline)；利福平 (rifampin) 及其衍生物 (「利福平 (rifampin)」)；環絲胺酸 (cycloserine)； $\beta$ -內醯胺；頭孢菌素 (cephalosporin)；兩性黴素 (amphotericin)；氟康唑 (fluconazole)；氟胞嘧啶 (flucytosine)；納他黴素 (natamycin)；咪康唑 (miconazole)；酮康唑 (ketoconazole)；皮質類固醇 (corticosteroid)；雙氯芬酸 (diclofenac)；氟比洛芬 (flurbiprofen)；酮咯酸 (ketorolac)；舒絡芬 (suprofen)；色甘酸鈉 (cromolyn)；洛度沙胺 (lodoxamide)；左卡巴斯汀 (levocabastin)；萘甲唑啉 (naphazoline)；安他唑啉 (antazoline)；苯吡丙胺 (pheniramine)；或氮雜內酯抗生素 (azalide antibiotic)。

【0087】 本文提供之固體形式亦可與其中之一或多者組合的藥劑之其他實例包括：阿茲海默病之治療劑諸如多奈哌齊 (donepezil) 及利斯的明 (rivastigmine)；帕金森氏病之治療劑諸如 L-DOPA/卡比多巴 (carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、羅匹尼羅 (ropinirole)、普拉克索 (pramipexole)、溴隱亭 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、苯海索 (trihexyphenidyl)、及金剛烷胺 (amantadine)；治療多發性硬化 (MS) 之藥劑諸如  $\beta$  干擾素 (例如 Avonex® 及 Rebif®)、乙酸格拉替雷 (glatiramer acetate)、及米托蒽醌 (mitoxantrone)；哮喘之治療劑諸如沙丁胺醇 (albuterol) 及孟魯司特 (montelukast)；治療精神分裂症之藥劑諸如再普樂 (zyprexa)、維思通 (risperdal)、思瑞康 (seroquel)、及氟哌啶醇 (haloperidol)；消炎劑諸如皮質類固醇 (corticosteroid)，諸如德沙美松 (dexamethasone) 或潑尼松 (prednisone)、TNF 阻斷劑、IL-1RA、硫唑嘌呤 (azathioprine)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、及柳氮磺胺

吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑，包括免疫抑制劑，如環孢素(cyclosporin)、他羅利姆(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇(corticosteroid)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、及柳氮磺吡啶(sulfasalazine)；神經營養因子，例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO 抑制劑、干擾素、抗痙攣劑(anti-convulsant)、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)、或抗帕金森氏劑；用於治療心血管疾病之藥劑，如  $\beta$ -阻斷劑、ACE 抑制劑、利尿藥、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑、或司他丁(statin)；用於治療肝病之藥劑，例如皮質類固醇(corticosteroid)、考來烯胺(cholestyramine)、干擾素、及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑如皮質類固醇(corticosteroid)、抗白血病劑、或生長因子；或用於治療免疫不全病症之藥劑如  $\gamma$  球蛋白。

**【0088】** 在一些實施例中，本文提供之固體形式可與一或多種選自以下之治療劑組合使用：Janus 激酶抑制劑（例如，魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、CYT387、GLPG0634、來他替尼(lestaurtinib)、帕利替尼(pacritinib)、TG101348)、Pim 激酶抑制劑、PI3 激酶抑制劑（包括 PI3K- $\delta$  選擇性及廣譜 PI3K 抑制劑）、MEK 抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、b-RAF 抑制劑、mTOR 抑制劑、蛋白酶體抑制劑（例如硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))、HDAC 抑制劑（例如帕比司他(panobinostat)、伏立諾他(vorinostat))、DNA 甲基轉移酶抑制劑、德沙美松(dexamethasone)、美法侖(melphalan)、及免疫調節

劑諸如來那度胺(lenolidomide)及泊馬度胺(pomalidomide)。在一些實施例中，Janus 激酶抑制劑對於 JAK1 具有選擇性。在一些實施例中，Janus 激酶抑制劑對於 JAK1 及 JAK2 具有選擇性。

**【0089】** 在一些實施例中，本文提供之固體形式可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對免疫檢查點分子之抑制劑，諸如 CD27、CD28、CD40、CD122、OX40、GITR、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、吡啶胺 2,3-二氧合酶(IDO)、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1、及 PD-L2。在一些實施例中，本文提供之固體形式可與一或多種選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑、及 TGFR  $\beta$  抑制劑之藥劑組合使用。

**【0090】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-1 之抑制劑，例如，抗-PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗-PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、皮地珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、或 AMP-224。在一些實施例中，抗-PD-1 單株抗體係尼沃魯單抗(nivolumab)或派立珠單抗(pembrolizumab)。

**【0091】** 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 PD-L1 之抑制劑，例如，抗-PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體係 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)，或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體係 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0092】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 CTLA-4 之抑制劑，例如，抗-CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗-CTLA-4 抗體係伊匹單抗(ipilimumab)。

【0093】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係 LAG3 之抑制劑，例如，抗-LAG3 抗體。在一些實施例中，抗-LAG3 抗體係 BMS-986016。

#### 配方、劑型、及投予

【0094】 當用作藥品時，本文提供之固體形式可以醫藥組成物形式投予。在一些實施例中，本發明提供包含本文提供之固體形式及至少一種醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。此等組成物可以醫藥技術領域中熟知之方式來製備，並且可藉由各種途徑來投予，取決於局部或全身治療是否係為所欲及將要治療之區域而定。投予可為局部（包括經皮、表皮、眼膜、及黏膜包括鼻內、陰道、及直腸遞送）、肺部（例如，藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣管內或鼻內）、口服、或腸胃外。腸胃外投予包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內肌肉內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投予。腸胃外投予可呈單一推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。用於局部投予之醫藥組成物及配方可包括經皮貼片劑、軟膏、乳液、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體、及粉末。習知醫藥載體、水性、粉末或油性基劑、增稠劑、及類似者可為必要或所欲的。

【0095】 本發明亦包括含有作為活性成分之本文提供之固體形式以及一或多種醫藥上可接受之載體（賦形劑）的醫藥組成物。在一些實施例中，本發明提供包含本文提供之固體形式的固體口服劑型。在一些實施例中，劑型呈丸劑、錠劑、或膠囊形式。在一些實施例中，組成物適合於局部投予。在製造本發明之組成物的過程中，活性成分通常與賦形劑混合，藉由賦形劑來稀釋或封閉於呈例如膠囊、囊劑 (sachet)、紙容器、或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體、或液體材料，該稀釋劑作為活性成分之媒劑、載體、或媒介物。因此，組成物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、口含錠(lozenge)、囊劑(sachet)、扁囊劑(cachet)、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠（呈固體形式或在液體媒介物中）、含有例如多達 10 重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液、及無菌封裝粉末。

【0096】 組成物可調配為溶液或懸浮液。合適賦形劑包括甲基纖維素(MC)、檸檬酸鹽、及 D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯或維生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。在一些實施例中，化合物 1-(S)之濃度係約 0.1 至 5.0 mg/mL、約 0.5 至 3.0 mg/mL、或約 0.5 至 2.5 mg/mL。化合物 1-(S)之濃度係約 0.5 mg/mL 或約 2.5 mg/mL。

【0097】 在一些實施例中，組成物係溶液，其包含在水中之約 0.5 mg/mL 之化合物 1-(S)與約 0.5% MC。在一些實施例中，組成物係懸浮液，其包含在水中之約 2.5 mg/mL 之化合物 1-(S)與約 0.5% MC。在一些實施例中，組成物係溶液，其包含在約 50 mM 檸檬酸鹽

中之約 0.5 mg/mL 之化合物 1-(S)與約 0.5% MC。在一些實施例中，組成物係懸浮液，其包含在約 50 mM 檸檬酸鹽中之約 2.5 mg/mL 之化合物 1-(S)與約 0.5% MC。在一些實施例中，組成物係溶液，其包含在約 50 mM 檸檬酸鹽中之約 2.5 mg/mL 之化合物 1-(S)與約 0% TPGS。

**【0098】** 在製備配方的過程中，在與其他成分組合之前，可研磨化合物 1-(S)以提供合適粒徑。化合物 1-(S)可使用已知研磨程序諸如濕磨來研磨以獲得適合於形成錠劑及其他配方類型之粒徑。化合物 1-(S)之細碎（奈米粒子）製劑可藉由在所屬技術領域中已知之程序來製備，例如，參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

**【0099】** 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿、及甲基纖維素。配方可另外包括：潤滑劑諸如滑石、硬脂酸鎂、及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑諸如甲基苯甲酸酯及丙基羥基苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑。可調配本發明之組成物以在使用所屬技術領域中已知之程序投予患者後，提供活性成分之快速、持續、或延遲釋放。

**【0100】** 組成物可以單位劑型來調配，每個劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 mg 至約 500 mg 的本文提供之固體形式。用語「單位劑型(unit dosage forms)」係指適合作為用於人類受試

者及其他哺乳動物之單一劑量的實體離散單位，每個單位含有計算產生所欲治療效果之預定數量之活性材料與合適的醫藥賦形劑。

**【0101】** 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 5 mg 至約 50 mg 的本文提供之固體形式。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此體現化合物 1-(S)及其組成物，該組成物含有約 5 mg 至約 10 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 15 mg 至約 20 mg、約 20 mg 至約 25 mg、約 25 mg 至約 30 mg、約 30 mg 至約 35 mg、約 35 mg 至約 40 mg、約 40 mg 至約 45 mg、或約 45 mg 至約 50 mg 之化合物 1-(S)。

**【0102】** 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 50 mg 至約 500 mg 的本文提供之固體形式。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此體現化合物 1-(S)及其組成物，該組成物含有約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 150 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 300 mg、約 350 mg 至約 400 mg、或約 450 mg 至約 500 mg 之化合物 1-(S)。

**【0103】** 在一些實施例中，本發明之組成物含有約 500 mg 至約 1,000 mg 的本文提供之固體形式。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到此體現化合物 1-(S)及其組成物，該組成物含有約 500 mg 至約 550 mg、約 550 mg 至約 600 mg、約 600 mg 至約 650 mg、約 650 mg 至約 700 mg、約 700 mg 至約 750 mg、約 750 mg 至約 800 mg、約 800 mg 至約 850 mg、約 850 mg 至約 900 mg、約 900 mg 至約 950 mg、或約 950 mg 至約 1,000 mg 之化合物 1-(S)。

【0104】 活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效並且通常係以醫藥學有效量來投予。然而，應瞭解實際投予化合物之量通常根據相關情況，包括將要治療之病狀；選定投予途徑；投予之實際化合物；個別患者之年齡、體重、及反應；患者症狀之嚴重程度；及類似者由醫師判定。

【0105】 為了製備固體組成物諸如錠劑，將化合物 1-(S)與醫藥賦形劑混合以形成含有化合物 1-(S)之均質混合物之固體預製劑組成物。當將此等預製劑組成物稱為均質時，化合物 1-(S)通常均勻地分散於整個組成物中，以使得組成物可容易細分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑、及膠囊。然後，將此固體預製劑細分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 之化合物 1-(S)的如上所述類型之單位劑型。

【0106】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式配混，以提供具有延長作用之優點的劑量型式。例如，錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分，後者為包覆前者之套膜(envelope)形式。這二種組分可由腸溶層(enteric layer)分隔，腸溶層在胃中之作用為抗崩解，並允許內組分完整地通過至十二指腸或延遲釋放。各種材料可用於此等腸溶層或溶衣，此等材料包括一些聚合酸以及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇、及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0107】 可併入化合物 1-(S)及其組成物以用於經口投予或藉由注射投予的液體形式包括水溶液；經適當調味的糖漿；水性或油性懸浮液；以及經調味且帶有諸如棉籽油、芝麻油、椰子油、或花生油的食用油之乳劑；以及酞劑；與類似的醫藥媒劑。

**【0108】** 用於吸入或吹入之組成物包括：醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液、及懸浮液；及散劑。液體或固體組成物可含有如以上描述之合適的醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組成物藉由口服或鼻腔呼吸途徑來投予以獲得局部或全身療效。組成物可藉由使用惰性氣體而霧化。霧化溶液可以直接從霧化裝置吸入或霧化裝置可以連接到面罩支架或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液、或粉末組成物可從以適當方式遞送配方之裝置而口服或經鼻投予。

**【0109】** 局部配方可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烷基醚、丙二醇、白色凡士林、及類似者之疏水性載體。乳膏之載體組成物可係基於水；甘油；及一或多種其他組分，例如，單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯、及鯨蠟基硬脂基醇。凝膠可使用異丙醇及水，適當地結合其他組分例如像甘油、羥乙基纖維素、及類似者來調配。在一些實施例中，局部配方含有至少約 0.1、至少約 0.25、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2、或至少約 5 wt%之化合物 1-(S)。局部配方可適當地封裝於管（例如 100 g）中，該等管可選地附有用於治療選定適應症例如牛皮癬或其他皮膚病狀的說明書。

**【0110】** 投予患者之化合物 1-(S)及其組成物之量取決於所投予之藥物、投予用途諸如預防或療法、患者之狀態、投予方式、及類似者而變化。在治療應用中，組成物可以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀之量投予已經患有該疾病之患者。有效劑量取決

於所治療之疾病病狀以及主治臨床醫師之判斷，取決於以下因素：諸如疾病之嚴重程度；患者之年齡、體重、及一般狀況；及類似者。

**【0111】** 投予患者之組成物可呈如上所述之醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可無菌過濾。水溶液可加以封裝以便按原樣來使用，或加以凍乾，該凍乾製劑在投予之前與無菌水性載體組合。應瞭解使用某些前述賦形劑、載體、或穩定劑導致形成醫藥鹽。

**【0112】** 化合物 1-(S)之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、投予化合物之方式、患者之健康狀況及狀態、及處方醫師之判斷來變化。醫藥組成物中之化合物 1-(S)之比例或濃度可取決於一些因素包括劑量、化學特性（例如，疏水性）、及投予途徑來變化。舉例而言，化合物 1-(S)可在用於腸胃外投予之含有約 0.1 至約 10% w/v 之該化合物之水性生理緩衝溶液中提供。一些典型劑量範圍係約 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  至約 1 g/kg 體重天。在一些實施例中，劑量範圍係約 0.01 mg/kg 體重/天至約 100 mg/kg 體重/天。劑量可能取決於諸如以下之變數：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、選定化合物之相對生物功效、賦形劑之調配、及其投予途徑。有效劑量可從體外或動物模型試驗系統得到之劑量反應曲線外推而得。

**【0113】** 本發明之組成物可進一步包括一或多種額外藥劑諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物、或免疫抑制劑，其等之實例在上文中列出。

## 套組

**【0114】** 本發明亦包括適用於例如治療或預防 BET 蛋白質相關疾病或病症諸如癌症之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之本文提供之固體形式或其實施例中之任一者之醫藥組成物的容器。若為所欲，此類套組可進一步包括各種習知醫藥套組部件中之一或多者，諸如例如，具有一或多個醫藥上可接受之載體之容器、額外容器等，如所屬技術領域中具有通常知識者所將顯而易知者。亦可於套組中包括指示出將要投予之組分之數量、投予準則、及/或混合組分準則的呈插頁或標籤形式之說明書。

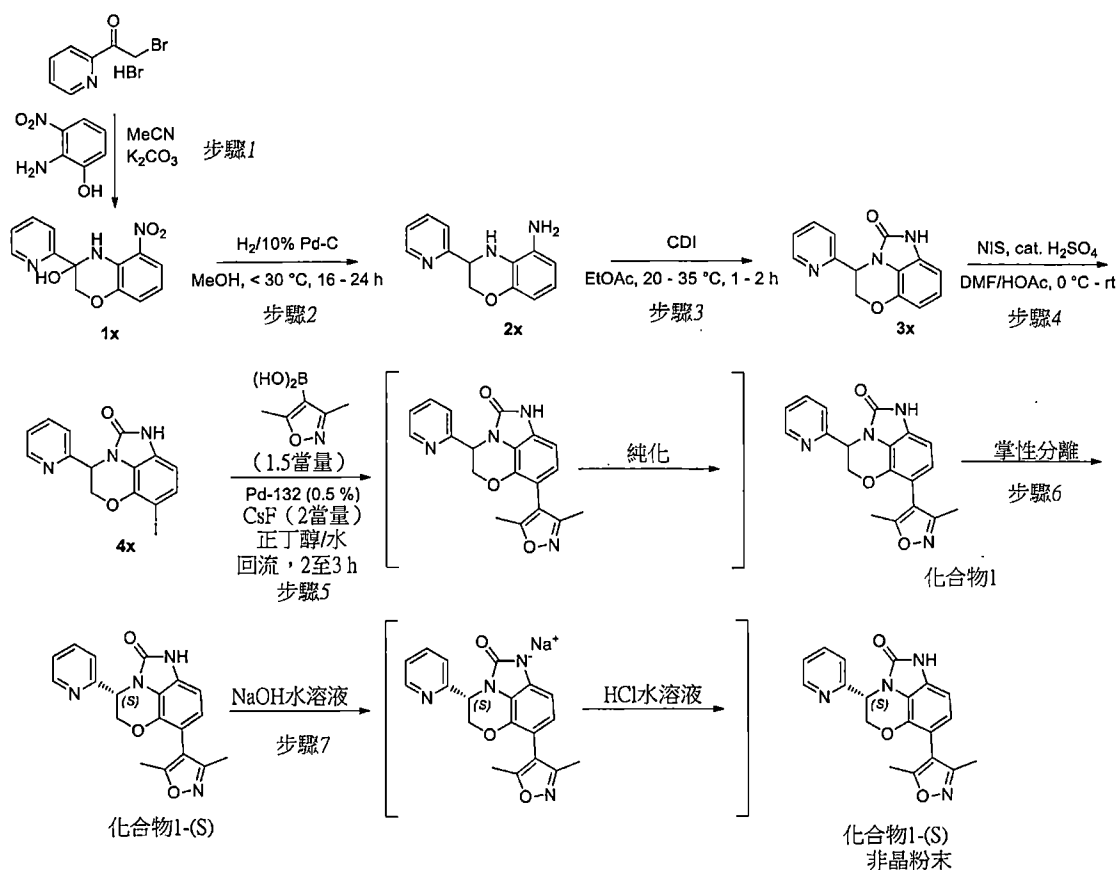
**【0115】** 本發明將由特定實例來更詳細地描述。以下實例係出於示例性目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。所屬技術領域中具有通常知識者容易辨識出可改變或修飾以產生基本上相同結果之各種非關鍵參數。

## 實例

### 實例 1

#### 製備化合物 1-(S)之非晶固體形式

#### 方案 1



### 製備起始材料 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽

**【0116】** 在  $rt$  下，將溶解於乙酸(100 mL)中之溴( $Br_2$ , 198 g, 1240 mmol)緩慢地添加至 1-(吡啶-2-基)乙酮(150 g, 1238 mmol)於乙酸(1500 mL)中之混合物。將紅色反應溶液加熱至  $105\text{ }^\circ C$  歷時 1 小時以給出灰白色漿液。混合物在  $rt$  下攪拌 1 小時，在水浴中冷卻（當心乙酸凍結），過濾，然後將固體用乙酸(150 mL)及乙酸乙酯(250 mL)洗滌。將固體懸浮於乙酸(1500 mL)中，並且加熱至  $105\text{ }^\circ C$  歷時 1 h（注意：材料非完全溶解）。使反應在水浴中冷卻至  $rt$ 。將沉澱物過濾、用 100 mL 乙酸及 300 mL 乙酸乙酯洗滌、並且在低真空下在  $rt$  下乾燥以給出呈灰白色粉末之粗 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽(305 g, 87%)，其在沒有進一步純化的情況下用於隨後步驟中。

## 步驟 1.5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-醇(1x)

【0117】 在 rt 下，將 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽(135 g, 480 mmol)懸浮於乙腈(1700 mL)中，並且添加碳酸鉀(135 g, 977 mmol)。將反應攪拌 1 h，然後加熱至 60°C，並且在 30 分鐘期間，分批緩慢添加呈固體之 2-胺基-3-硝基苯酚(67.5 g, 438 mmol)。反應變為暗紅色漿液狀態。此混合物在 60°C 下額外攪拌 1 h。將反應用水(6500 mL)稀釋，並且劇烈地攪拌 1 h 以給出沉澱物。將固體收集並且用水洗滌並且乾燥，以給出 134 g 呈暗棕色固體之產物。將固體懸浮於乙酸乙酯(2500 mL)中並且在油浴中加熱至 75 °C 以溶解產物。對反應混合物添加活性炭(40 g)。將混合物攪拌 30 分鐘，並且經由矽藻土進行熱過濾以給出黃紅色溶液。將溶液在真空中濃縮以給出結晶殘餘物。將此與乙基醚一起碾磨，過濾，並用乙基醚洗滌固體以給出呈黃橙色晶體之粗所欲產物，5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-醇(1x, 100 g, 83%)。將母液濃縮以給出額外 10.0 g 呈黃橙色固體之粗所欲產物。將粗所欲產物直接用於隨後反應中而不進一步純化。

## 步驟 2.3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-5-胺(2x)

【0118】 在環境溫度下，向 Parr 反應器(18 L)充填 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-醇(1x, 1000 g, 3.918 mol)、甲醇(7 L)、及 10%鈀碳 (97 g, 50%濕潤)。在標準氮氣吹掃之後，以氫氣(65 psi)充填容器並且攪拌 16 小時，保持內部溫度在 20 至 25 °C

之間。以氫氣充填容器 8 次。一旦反應完成，再次用氫氣吹掃容器，且經由矽藻土墊(300 g)過濾所得暗色溶液。將矽藻土濾餅用甲醇(6 L)洗滌，並且將合併之濾液在減壓下濃縮。添加甲苯(8L)並且在減壓下蒸發以移除水。殘餘物經由矽膠( $\text{SiO}_2$ , 2 Kg)純化，用正庚烷中之 50 至 100%乙酸乙酯之梯度洗提。將固體與甲基三級丁基醚(MTBE, 1 L)一起碾磨並且過濾，以給出呈灰白色至黃色固體之第一批所欲產物(2x, 447 g)。將濾液重新層析並且與 MTBE 一起碾磨，以給出呈灰白色至黃色固體之第二批所欲產物(2x, 145 g)。所分離之所欲產物(2x)之總量係 592 g (66.5%產率，99%純度)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.60 - 8.56 (m, 1 H), 7.83 - 7.76 (m, 1 H), 7.5 - 7.47 (m, 1 H), 7.34 - 7.29 (m, 1 H), 6.42 - 6.36 (m, 1 H), 6.28 - 6.24 (m, 1 H), 6.10 - 6.06 (m, 1 H), 5.15 - 5.13 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H), 4.58 - 4.54 (m, 1 H), 4.29 - 4.24 (m, 1 H), 4.14 - 4.08 (m, 1 H);  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  (MW: 227.26), LCMS (EI)  $m/e$  228 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )。

步驟 3.4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1, 5, 4-*de*][1, 4]苯并嘔咩-2(1*H*)-  
酮(3x)

【0119】 將 3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔咩-5-胺 (2x, 10 g, 0.044 莫耳, 1.0 當量) 於乙酸乙酯(120 mL)中之懸浮液加熱至 40 至 50  $^{\circ}\text{C}$  並且在 40 至 50  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌直到獲得溶液為止。將所得溶液逐漸地冷卻至 15 至 30  $^{\circ}\text{C}$ ，然後添加 *N,N*-羰基二咪唑 (CDI, 8.55 g, 0.0528 莫耳, 1.2 當量)。在 15 至 40  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌所得反應混合

物至少 30 分鐘，使所欲產物(3x)在反應期間沉澱析出。當 HPLC 顯示反應完成((2x) < 0.5%)時，藉由過濾來收集固體，並且依序用 MTBE(20 mL)、水(2 × 25 mL)、及 MTBE(20 mL)來洗滌固體。濕潤濾餅在過濾器上乾燥至少 3 小時，然後在 20 至 60 °C 下在真空下乾燥以提供呈灰白色固體之 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1, 5, 4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (3x, 9.92 g, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1H) ppm;<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 157.24, 153.53, 150.04, 141.07, 137.90, 128.65, 123.64, 121.75, 121.41, 118.18, 107.10, 103.33, 70.89, 54.55 ppm; C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MW: 253.26), LCMS (EI) *m/e* 254 (M<sup>+</sup> + H)。

步驟 4.7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮(4x)

【0120】 將 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1, 5, 4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (3x, 25 g, 0.0987 莫耳) 於 *N,N*-二甲基-乙醯胺(DMF, 300 ml)中之溶液在 15 至 30 °C 下攪拌 15 分鐘。將 *N*-碘代琥珀醯亞胺 (NIS, 24.43 g, 0.1086 莫耳, 1.10 當量) 充填入反應混合物，且將所得反應混合物在 15 至 30 °C 下攪拌 12 至 60 小時，直到藉由 HPLC

判定起始材料 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮(3x)小於 10%為止。然後添加硫酸 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1.58 mL, 0.003 莫耳, 0.30 當量), 同時將批料保持在 15 至 30 °C 下。在 15 至 30 °C 下攪拌反應混合物, 直到起始材料(3x)小於 2%為止。然後, 將反應混合物冷卻至 5 至 15 °C, 然後添加 1 N 氫氧化鈉 (55.3 ml, 0.0553 莫耳, 0.56 當量) 水溶液, 以將反應混合物之 pH 調整至 4 至 7, 同時保持反應溫度低於 35 °C。所得混合物繼續在 15 至 35 °C 下攪拌至少 30 分鐘, 並且在 15 至 35 °C 下添加水(50 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物直到觀察到沉澱物為止。將額外水量(250 mL)添加至混合物, 且將所得懸浮液在環境溫度下攪拌至少 1 小時, 然後過濾固體。將濾餅依序用水(300 mL)及 MTBE (175 mL)洗滌。濕潤濾餅在過濾器上乾燥以提供呈黃色至棕色固體之 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (4x, 31.4 g, 84%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.03 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.76 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 6.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.86 (dd,  $J = 11.5, 1.8$  Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J = 11.5, 3.1$  Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  156.85, 153.09, 150.04, 140.99, 138.00, 129.81, 128.78, 123.77, 121.59, 118.69, 105.93, 71.85, 70.86, 54.37 ppm; $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_2$  (MW: 379.15), LCMS (EI)  $m/e$  380 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )。

步驟 5.7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-

*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 1)

【0121】 藉由氮氣鼓泡 5 分鐘使 1-丁醇(93.5 mL)脫氣，然後在氮氣鼓泡下，以 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮(4x, 9.74 g, 0.026 mol)、(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)硼酸 (4.71 g, 0.033 莫耳, 1.3 當量)、CsF 水溶液 (16.6 mL H<sub>2</sub>O 中 10.54 g, 0.069 莫耳, 2.7 當量)、及二氯雙(p-二甲基胺基苯基二丁基膦)鈀(II) (Pd-132) (0.091 g, 0.00013 莫耳, 0.005 當量) 充填反應器。藉由氮氣鼓泡 15 分鐘對所得反應混合物進一步脫氣，然後將其加熱至 85 至 95 °C，並且在 85 至 95 °C 下攪拌 1 至 2 小時。當 HPLC 指示反應結束時，將反應混合物冷卻至 15 至 30 °C。然後添加 EtOAc (50 mL)及水(35 mL)，並且在環境溫度下攪拌所得混合物 30 分鐘。分離各相，並且將有機相在真空下濃縮。將殘餘物與 EtOAc 一起轉移至反應器，並且用 L-半胱胺酸之水溶液處理。所得混合物加熱至 60 至 70 °C 歷時 1 小時，然後逐漸地冷卻至 15 至 30 °C。將兩個相分離，並且將有機相經由矽藻土過濾。濾餅用 EtOAc 洗滌。將有機相與額外量之 L-半胱胺酸水溶液一起轉移至反應混合物，並且將所得混合物加熱到 60 至 70 °C 歷時 1 小時，然後冷卻至 15 至 30 °C。將兩個相分離；有機相經由矽藻土過濾並且濾餅用 EtOAc 洗滌。然後，用水洗滌有機相，並且濃縮有機相以提供呈黃色至棕色固體之 7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 1, 8.95 g, 98.8%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd,

$J = 7.5, 4.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.52 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 11.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 11.4, 3.1$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.13, 159.55, 157.12, 153.56, 149.97, 138.81, 137.90, 128.45, 123.70, 123.31, 121.56, 118.66, 112.14, 108.91, 103.56, 71.07, 54.37, 11.98, 10.90 ppm;  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  (MW: 348.36), LCMS (EI)  $m/e$  349 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

步驟 6. (4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮 (化合物 1-(*S*))

**【0122】** 在  $8 \times 50$  mm 模擬移動床(SMB)分離單元中，安裝裝填有 20 微米 Chiralpak AS 掌性固定相(CSP)之管柱。然後，管柱及 SMB 系統用乙腈沖洗。然後，將 7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮 (化合物 1, 5500 g) 於乙腈中之溶液裝載至安裝於 SMB 單元中之掌性管柱中。然後，用乙腈洗提掌性管柱。將含有所欲化合物 1-(*S*)並且藉由掌性 HPLC 判定滿足掌性純度標準的流份收集且合併以在減壓下濃縮。在移除乙腈之後，獲得粗所欲產物，(4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮 (化合物 1-(*S*), 2500 g, 45.5%) 以供進一步純化。將藉由掌性 HPLC 判定之含有非所欲(*R*)-鏡像異構物之流份收集且合併，以在減壓下濃縮以提供粗非所欲產物而用於其他用途。然後，將從掌性分離獲得之粗化合物 1-(*S*)

溶解於甲醇中，並且將所得甲醇溶液裝載至安裝於相同 SMB 單元中之相同掌性管柱中。用甲醇洗提掌性管柱。將含有所欲產物並且藉由 HPLC 及掌性 HPLC 判定滿足化學純度標準之流份收集、合併以在減壓下濃縮。在移除甲醇之後，獲得呈淡黃色油之純所欲產物，(4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（化合物 1-(*S*)，2300 g，兩次分離係 41.8%），其在環境溫度下在真空中固化。將此材料用於直接於隨後處理步驟中以製造非晶化合物 1-(*S*)游離鹼藥物物質。

步驟 7. (4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（非晶化合物 1-(*S*)）

**【0123】** 將(4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（化合物 1-(*S*)，42.86 g，0.123 莫耳）於水(429 mL)中之懸浮液冷卻至 0 至 5 °C。然後將 1 M NaOH 水溶液（123 mL，0.123 莫耳，1.0 當量）添加至懸浮液，同時將內部溫度保持於 0 至 5 °C。然後，將反應混合物（在 pH 12 至 13 下）逐漸地加溫至 10 至 25 °C，並且在 10 至 25 °C 下攪拌該反應混合物直到獲得清透溶液為止。將溶液精密過濾(polish filtered)，並且用 0.25 M NaOH 水溶液（20 mL，0.005 莫耳，0.04 當量）潤洗通過過濾器。然後，將過濾的溶液冷卻至 0 至 5 °C，然後用 1 M HCl 水溶液（128 mL，0.128 莫耳，1.04 當量）在 0 至 5 °C 下處理。反應混合物之最終 pH 係 2 至 4。固體產物在酸化期間逐漸地沉澱析出，並且將

所得懸浮液逐漸地加溫至環境溫度，並且在環境溫度下攪拌 1 至 2 小時。固體係藉由過濾收集，並且依序用淨化水及正庚烷洗滌。使濕潤濾餅藉由在過濾器上抽真空 3 至 10 小時而乾燥，並且在真空下在 30 至 40°C 下進一步乾燥以提供呈白色至灰白色非晶粉末之(4*S*)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁并-2(1*H*)-酮（非晶化合物 1-(*S*），38.8 g，90.6%產率）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.52 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.13 , 159.55 , 157.12 , 153.56 , 149.97 , 138.81, 137.90 , 128.45, 123.70 , 123.31, 121.56 , 118.66 , 112.14 , 108.91, 103.56, 71.07, 54.37, 11.98 , 10.90 ppm; C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MW: 348.36), LCMS (EI) *m/e* 349 (M<sup>+</sup> + H)。

## 實例 2

### 非晶化合物 1-(*S*)-之 X 射線粉末繞射(XRPD)

【0124】 非晶化合物 1-(*S*)係藉由 XRPD 表徵。X 射線粉末繞射 (XRPD)從 Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)獲得。XRPD 之一般實驗程序係：(1)來自銅之 1.054056 Å 及 K<sub>β</sub> 濾波器之 X 射線輻射；(2)以 30 KV，15 mA 操作之 X 射線功率；及(3)將試樣粉末分散在零背景試樣夾。XRPD 之一般量測條件係：開始角度 3 度；截止角

度 45 度；採樣 0.02 度；及掃描速度 2 度/min。XRPD 圖案顯示如圖 1 示出之非晶繞射量。

### 實例 3

#### 非晶化合物 1-(S)之微差掃描熱量法(DSC)

【0125】 非晶化合物 1-(S)藉由 DSC 表徵。DSC 係自具有自動取樣器之 TA 儀器微差掃描熱量計(TA Instruments Differential Scanning Calorimetry)，型號 Q200 獲得。DSC 儀器條件如下：30 至 350°C，10°C/min；Tzero 鋁試樣盤及蓋子；及 50 mL/min 之氮氣流量。DSC 溫度記錄圖在圖 2 中示出。DSC 溫度記錄圖顯示 181.7°C 之開始溫度下的一個放熱事件，其具有對應於化合物之分解的 213.4°C 之峰值溫度。低於 100°C 之吸熱事件咸信歸因於脫水。由於化合物之非晶性質，所以未觀察到熔點。

### 實例 4

#### 判定非晶化合物 1-(S)之玻璃轉化溫度

【0126】 玻璃轉化溫度(T<sub>g</sub>)係藉由使用具有自動取樣器之 TA 儀器微差掃描熱量計 (TA Instruments Differential Scanning Calorimetry)，型號 Q2000 的調變 DSC (MDSC)而判定為 105.8°C。MDSC 儀器條件如下：調變溫度幅度：±1°C；調變：60 秒；升溫速率：2°C/min；溫度範圍：10 至 150°C；Tzero 鋁試樣盤及蓋子；及 50 mL/min 之氮氣流量。MDSC 溫度記錄圖在圖 3 中示出。

## 實例 5

## 非晶化合物 1-(S)之穩定性

【0127】 已發現到非晶化合物 1-(S)在較高溫度及濕度下係物理上穩定的。表 1 指示非晶形式經受之條件/時間並且提供所測得之水含量 (Karl-Fischer 分析) 及純度(HPLC/UV)。HPLC/UV 儀器係 Agilent HPLC 1100，其具有 Agilent Zorbax SB-C18，3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6 $\times$ 150 mm 管柱。HPLC 條件如下：管柱溫度：40 $^{\circ}\text{C}$ ；移動相 A (MPA)：水中之 0.05% (v/v)三氟乙酸(TFA)；移動相 B (MPB)：乙腈中之 0.05% (v/v) TFA；及流動速率：1 mL/min。

梯度條件如下：

時間 (分鐘)	%MPA	%MPB
0	67	23
20	67	23
25	20	80
25.1	67	23
30	67	23

注射量：5  $\mu\text{L}$

偵測條件：UV 220 nm, 254 nm

表 1

條件	時間 (週)	水含量 (%)	純度 220 nm (%)	純度 254 nm (%)	固體形式 (XRPD)
50 $^{\circ}\text{C}$ 開放小瓶	0	1.67	98.22	97.10	非晶
	1	0.69	98.12	97.11	未量測
	2	0.43	98.23	97.11	非晶
40 $^{\circ}\text{C}$ / 75% RH 開放小瓶	0	1.67	98.22	97.10	非晶
	1	3.39	98.22	97.10	未量測
	2	2.64	98.18	97.10	非晶

## 實例 6

## 非晶化合物 1-(S)之配方

【0128】 非晶化合物 1-(S)如下表所描述來調配。表 2 指示所得配方之目標濃度、最終 pH、溶解度、及一些觀察結果。

表 2

媒劑	目標濃度 (mg/mL)	最終 pH	溶解度 (mg/mL)	觀察結果
水中之 0.5% MC	0.5	6.76	>0.5	溶液
	2.5	7.87	0.842	懸浮液
50 mM 檸檬酸酯中之 0.5% MC，pH 3.0	0.5	3.00	>0.5	溶液
	2.5	3.03	1.15	懸浮液
50 mM 檸檬酸酯中之 10% TPGS，pH 3.0	2.5	3.07	>2.5	溶液

MC = 甲基纖維素；TPGS = D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯或維生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯。

【0129】 除了本文描述之該等修改以外，本發明之各種修改對於所屬技術領域中具有通常知識者係顯而易見的。此等修改亦意欲落在隨附之申請專利範圍之範圍內。本揭露中引用之每個參考，包括所有專利、專利申請案、及公開案，全部內容以引用方式併入本文。

## 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種化合物(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮之固體形式，其係非晶固體。
2. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體係非晶粉末。
3. 如請求項 1 之固體形式，其具有實質上如圖 1 中示出之 XRPD 圖案。
4. 如請求項 1 之固體形式，其具有藉由在約 213°C 之放熱峰來表徵之 DSC 溫度記錄圖。
5. 如請求項 1 之固體形式，其具有實質上如圖 2 中示出之 DSC 溫度記錄圖。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體形式，其具有大於約 98% 之純度。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體形式，其具有大於約 99% 之純度。
8. 一種用於製備呈非晶粉末形式之(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1*H*)-酮（化合物 1-(S)）之方法，其包含從包含化合物 1-(S)之水溶液中將化合物 1-(S)沉澱。
9. 如請求項 8 之方法，其中該沉澱包含使該水溶液酸化。
10. 如請求項 9 之方法，其中該水溶液具有約 10 至 14 之 pH。
11. 如請求項 9 之方法，其中該水溶液具有約 12 至 13 之 pH。
12. 如請求項 9 之方法，其中該酸化包含將酸添加至該水溶液。
13. 如請求項 12 之方法，其中該酸包含 HCl。

14. 如請求項 9 至 13 中任一項之方法，其中該酸化產生約 1 至 5 之最終水溶液 pH。
15. 如請求項 9 至 13 中任一項之方法，其中該酸化產生約 2 至 4 之最終水溶液 pH。
16. 一種用於製備呈非晶粉末形式之(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并噁吡-2(1H)-酮（化合物 1-(S)）之方法，其包含：
  - a) 將化合物 1-(S)溶解於包含水及鹼之溶劑系統中以形成鹼性水溶液；及
  - b) 將酸添加至該鹼性水溶液以使該化合物 1-(S)以非晶粉末形式沉澱。
17. 如請求項 16 之方法，其中該添加步驟將該鹼性溶液轉化成具有低於約 7 之 pH 之酸性溶液。
18. 如請求項 16 之方法，其中該鹼包含 NaOH。
19. 如請求項 16 之方法，其中該包含水及鹼之溶劑系統實質上不含有機溶劑。
20. 如請求項 16 至 19 中任一項之方法，其中該鹼性水溶液具有約 12 至 13 之 pH。
21. 如請求項 16 至 19 中任一項之方法，其中該酸包含 HCl。
22. 如請求項 16 至 19 中任一項之方法，其中添加該酸使該水溶液之該 pH 降低至約 2 至 4。

23. 一種藉由如請求項 8 至 22 中任一項之方法來製備之(4S)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁吡-2(1H)-酮之固體形式。
24. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式及至少一種醫藥上可接受之載體。
25. 一種固體口服劑型，其包含如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
26. 如請求項 25 之劑型，其呈丸劑、錠劑、或膠囊形式。
27. 一種抑制 BET 蛋白質之方法，其包含使該 BET 蛋白質與如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式接觸。
28. 一種治療患者之癌症之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
29. 一種治療患者之實質腫瘤之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
30. 一種治療患者之大腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、或乳癌之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
31. 一種治療患者之淋巴瘤之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
32. 如請求項 31 之方法，其中該淋巴瘤係瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。

33. 一種治療患者之白血病之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
34. 如請求項 33 之方法，其中該白血病係急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、非典型慢性骨髓性白血病(aCML)、或慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。
35. 一種治療患者之骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤(MDS/MPN)、骨髓纖維化(MF)、多發性骨髓瘤(MM)、或與明顯血小板增多症相關聯之伴有環狀含鐵胚血球之難治性貧血(RARS-T)之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
36. 一種治療患者之 NUT 中線癌之方法，其包含投予該患者治療有效量之如請求項 1 至 7 及 23 中任一項之固體形式。
37. 如請求項 27 至 36 中任一項之方法，其進一步包含投予該患者一或多種額外治療劑。
38. 一種化合物，其中該化合物係 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3-醇（化合物 1x）或其鹽。
39. 一種化合物，其中該化合物係 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 4x）或其鹽。
40. 一種用於製備(4S)-7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 1-(S)）之方法，其包含：

在鈹錯合物存在下，使 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 4x）與(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)硼酸反應，以提供 7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 1）；  
及

使用掌性管柱層析來分離化合物 1 之 S 鏡像異構物以提供化合物 1-(S)。

41. 一種用於製備 7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 1）之方法，其包含在鈹錯合物存在下，使 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 4x）與(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)硼酸反應。
42. 如請求項 40 或 41 之方法，其中該反應在 CsF 水溶液及有機溶劑存在下執行。
43. 如請求項 40 至 42 中任一項之方法，其中該鈹錯合物係二氯雙(p-二甲基胺基苯基二丁基膦)鈹(II)。
44. 如請求項 43 之方法，其中該有機溶劑係正丁醇。
45. 如請求項 40 至 44 中任一項之方法，其中化合物 4x 係藉由使 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 3x）與 N-碘代琥珀醯亞胺反應來製備。
46. 一種用於製備 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并嘔啉-2(1H)-酮（化合物 4x）之方法，其包含使 4-吡啶-2-基-4,5-二

氫咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并喹啉-2(1H)-酮 (化合物 3x) 與 N-碘代琥珀醯亞胺反應。

47. 如請求項 45 或 46 之方法，其中該反應在有機溶劑及酸存在下執行。
48. 如請求項 47 之方法，其中該有機溶劑係 N,N-二甲基-乙醯胺。
49. 如請求項 47 之方法，其中該酸係硫酸。
50. 如請求項 49 之方法，其中該硫酸之量係化合物 3x 之約 0.1 至 0.5 莫耳當量。
51. 如請求項 50 之方法，其中該硫酸之量係化合物 3x 之約 0.3 莫耳當量。
52. 如請求項 45 至 51 中任一項之方法，其中化合物 3x 係藉由在有機溶劑存在下，使 3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-5-胺 (化合物 2x) 與 N,N-羰基二咪唑反應來製備。
53. 如請求項 52 之方法，其中該有機溶劑係乙酸乙酯。
54. 如請求項 52 或 53 之方法，其中化合物 2x 係藉由在鈀碳 (palladium on carbon) 及有機溶劑存在下，使 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-3-醇 (化合物 1x) 與氫反應來製備。
55. 如請求項 54 之方法，其中該有機溶劑係甲醇。
56. 如請求項 54 或 55 之方法，其中化合物 1x 係藉由在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-胺基-硝基苯酚反應來製備。

57. 一種用於製備 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啉-3-醇 (化合物 1x) 之方法，其包含在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-胺基-硝基苯酚反應。
58. 如請求項 56 或 57 之方法，其中該鹼係  $K_2CO_3$ 。
59. 如請求項 56 或 57 之方法，其中該有機溶劑係乙腈。
60. 一種用於製備化合物 1-(S)之方法，其包含
- 1) 在鹼及有機溶劑存在下，使 2-溴-1-吡啶-2-基乙酮氫溴酸鹽與 2-胺基-硝基苯酚反應以提供 5-硝基-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啉-3-醇 (化合物 1x)；
  - 2) 在鈹碳及有機溶劑存在下，使化合物 1x 與氫反應以提供 3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]嘔啉-5-胺 (化合物 2x)；
  - 3) 在有機溶劑存在下，使化合物 2x 與 *N,N*-羰基二咪唑反應以提供 4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 3x)；
  - 4) 使化合物 3x 與 *N*-碘代琥珀醯亞胺反應以提供 7-碘-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 4x)；
  - 5) 在鈹錯合物存在下，使化合物 4x 與(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)硼酸反應以提供 7-(3,5-二甲基異嘔啉-4-基)-4-吡啶-2-基-4,5-二氫咪唑并[1,5,4-*de*][1,4]苯并嘔啉-2(1*H*)-酮 (化合物 1)；及
  - 6) 使用掌性管柱層析來分離化合物 1 之 *S* 鏡像異構物以提供化合物 1-(*S*)。

# 圖式

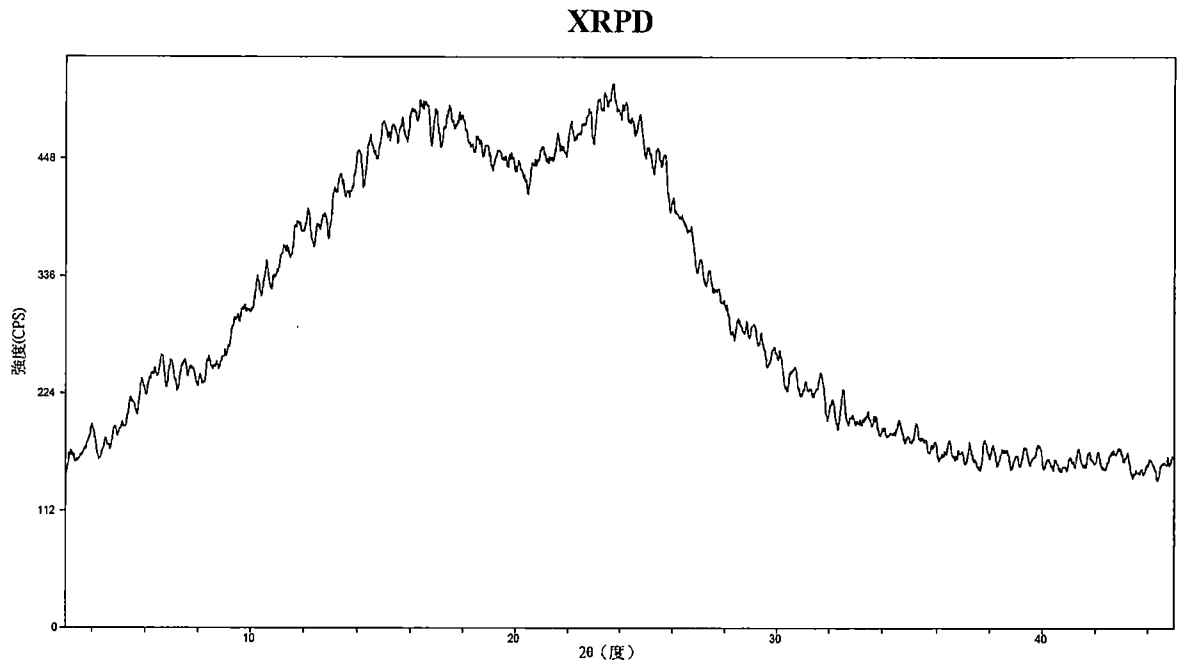


圖1

DSC

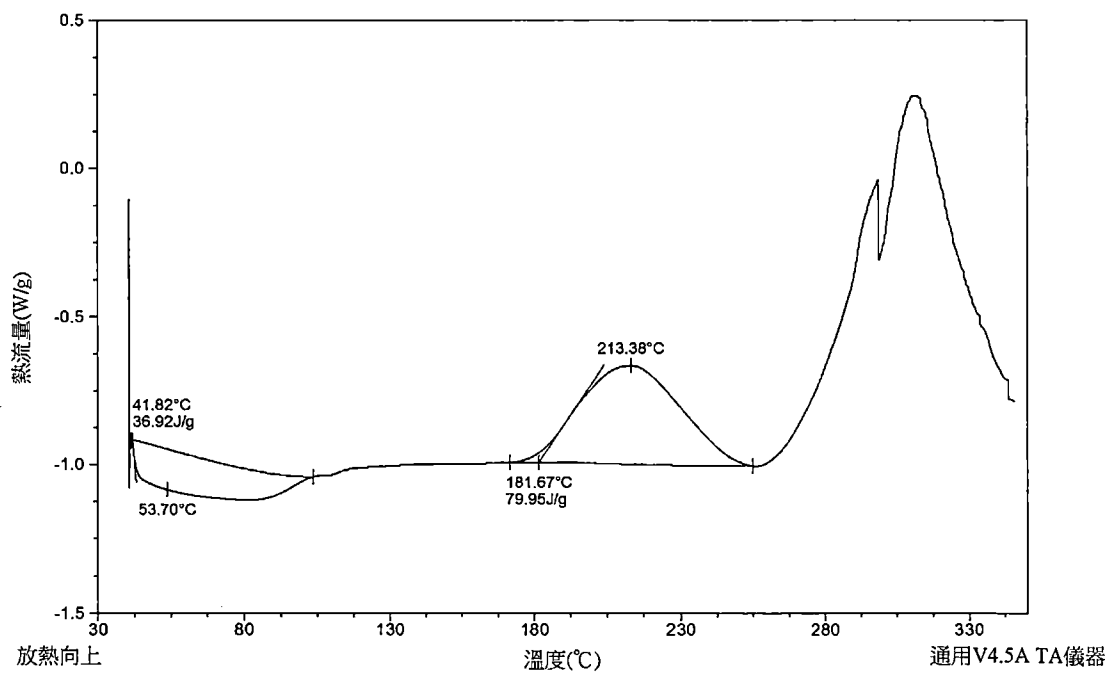


圖2

### MDSC

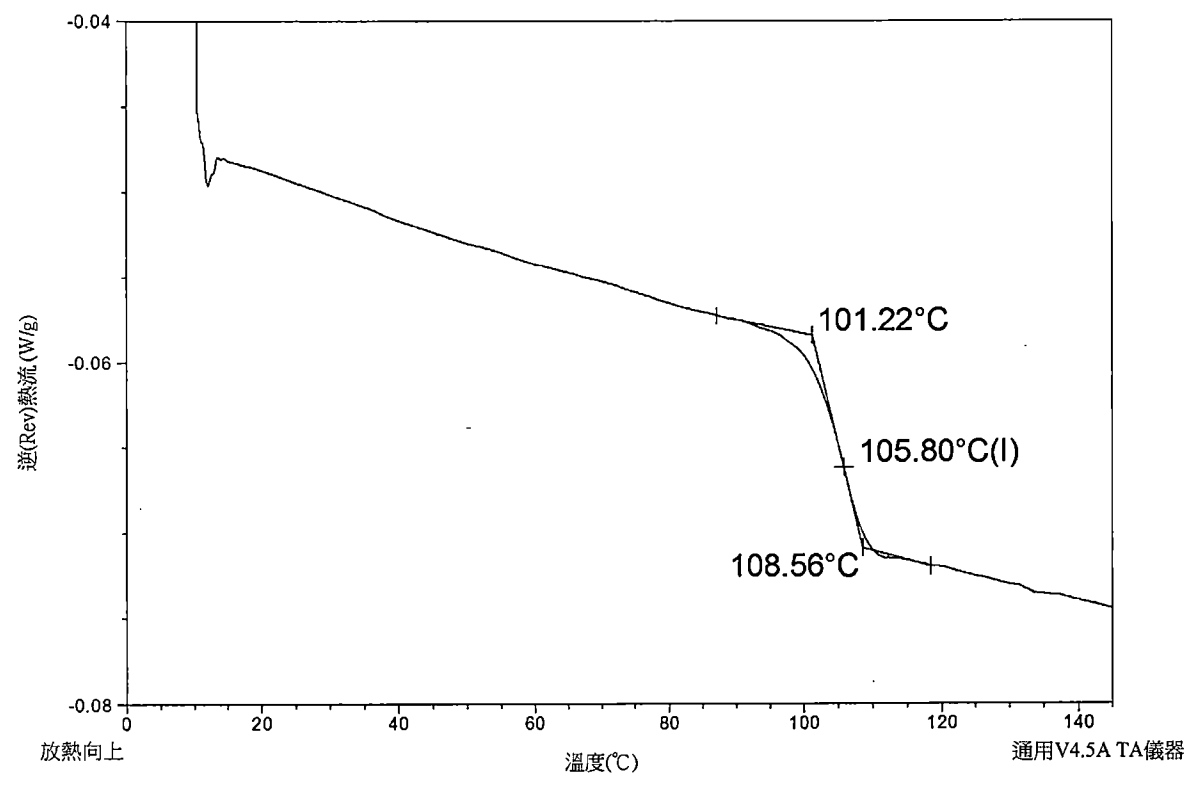


圖3