



(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 202110836 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：109116911

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 21 日

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

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/21 美國

62/851,049

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：派倫 史黛芬 D PARENT, STEPHAN D. (US)；查維茲 瑪莉 CHAVES, MARY (US)；凱利 朗恩 C KELLY, RON C. (US)；阿賈瓦 佩若瑄 AGARWAL, PRASHANT (IN)；里德 戴倫 李奧納多 REID, DARREN LEONARD (CA)；西曼那維棋 羅曼 SHIMANOVICH, ROMAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：193 項 圖式數：28 共 114 頁

(54)名稱

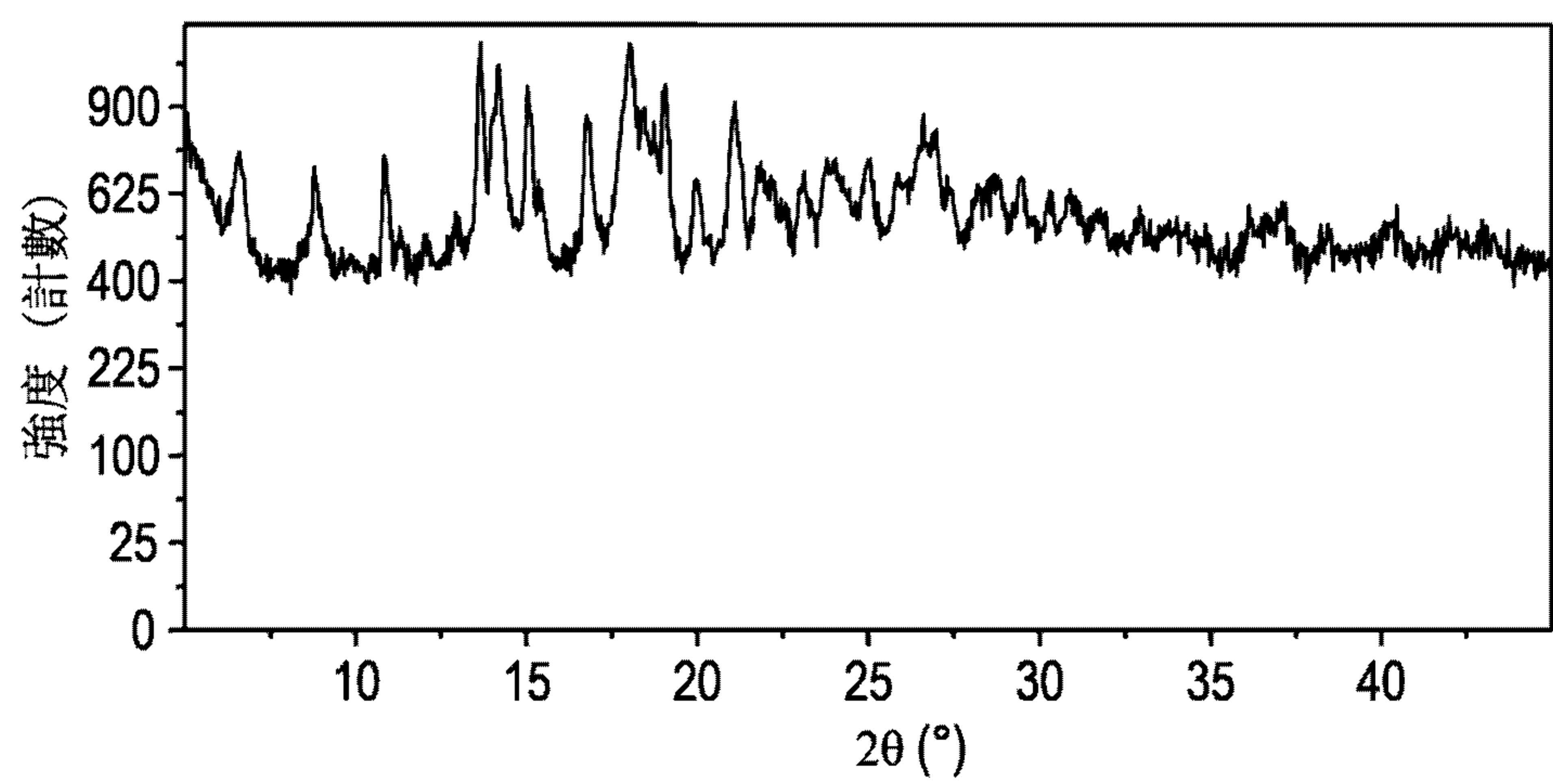
固態形式

(57)摘要

本發明提供了一種 6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式及穩定鹽，包括其若干鹽酸鹽形式、磷酸鹽形式、甲磺酸鹽形式及固態形式，提供了藥物組成物及治療由 KRAS G12C 抑制介導的疾病之方法。

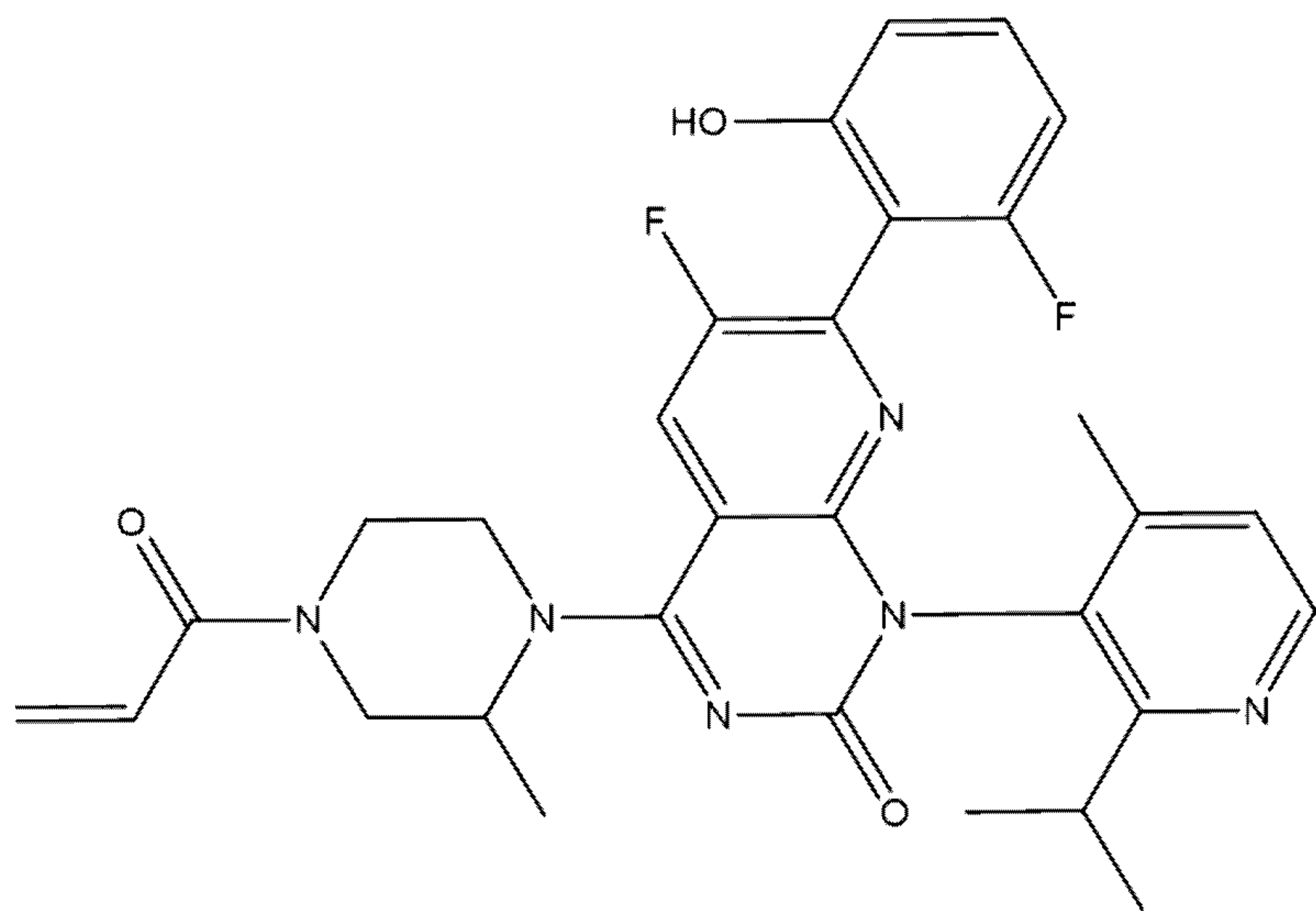
The present invention provides a crystalline form and stable salts of 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-methyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, including several hydrochloride salt forms, phosphate salt form, mesylate salt form, and solid state forms thereof, pharmaceutical compositions, and methods of treating a disease mediated by KRAS G12C inhibition.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



化學式: C₃₀H₃₀F₂N₆O₃
精確質量: 560.23
分子量: 560.61
元素分析: C, 64.28; H, 5.39; F, 6.78; N, 14.99; O, 8.56



202110836

【發明摘要】

【中文發明名稱】

固態形式

【英文發明名稱】

SOLID STATE FORMS

【中文】

本發明提供了一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌嗪基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式及穩定鹽，包括其若干鹽酸鹽形式、磷酸鹽形式、甲磺酸鹽形式及固態形式，提供了藥物組成物及治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法。

【英文】

The present invention provides a crystalline form and stable salts of 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-methyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, including several hydrochloride salt forms, phosphate salt form, mesylate salt form, and solid state forms thereof, pharmaceutical compositions, and methods of treating a disease mediated by KRAS G12C inhibition.

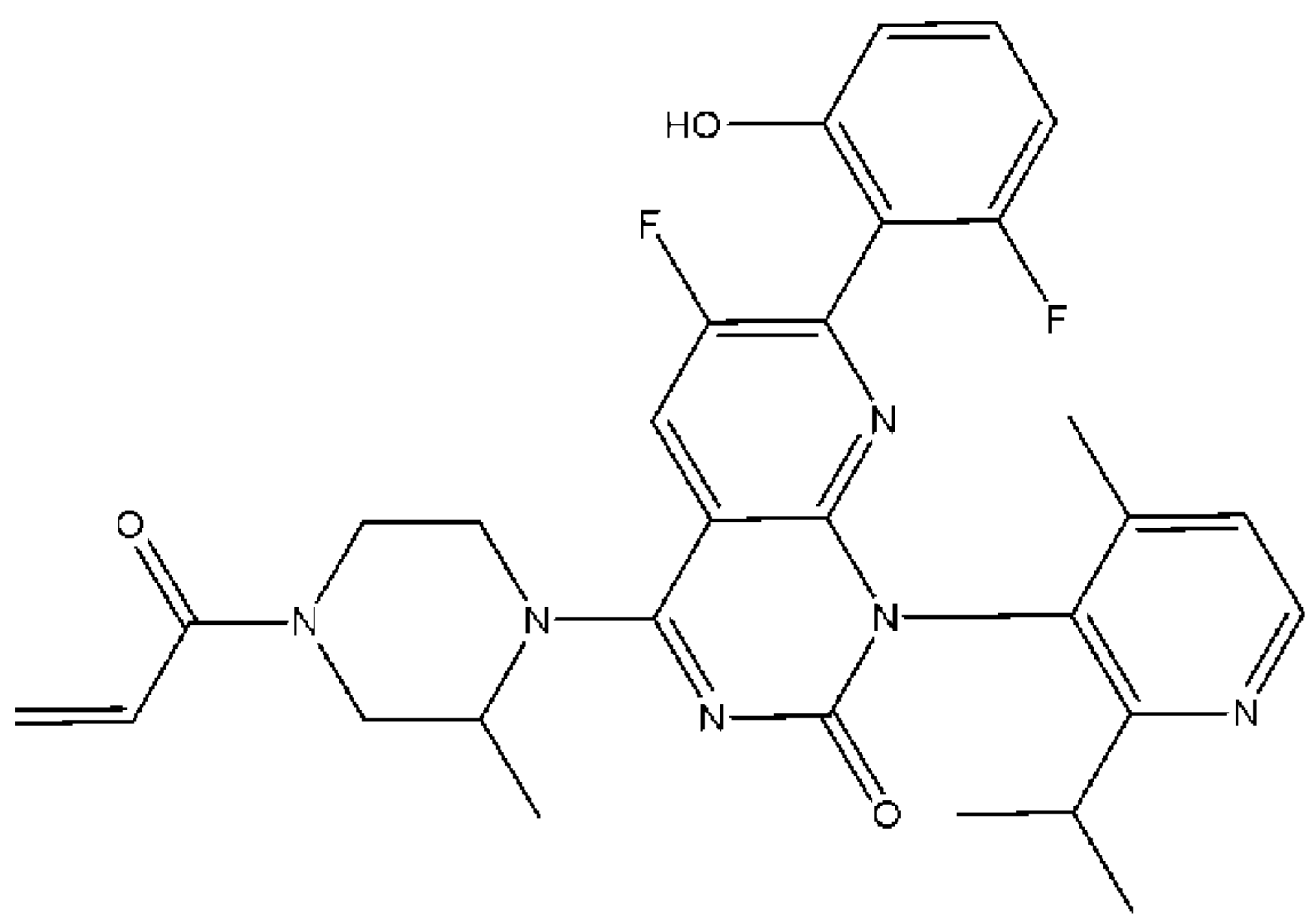
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化學式: C₃₀H₃₀F₂N₆O₃
精確質量: 560.23
分子量: 560.61
元素分析: C, 64.28; H, 5.39; F, 6.78; N, 14.99; O, 8.56

【發明說明書】

【中文發明名稱】

固態形式

【英文發明名稱】

SOLID STATE FORMS

【技術領域】

【0001】 本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(以下稱為「化合物1」)之至少一種結晶鹽形式，包括鹽酸鹽形式、磷酸鹽形式及甲磺酸鹽形式的若干種結晶形式，藥物組成物及治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 化合物(以下稱為「化合物1」)係KRAS G12C的選擇性抑制劑，可用於治療癌症，包括治療肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))、胰臟癌及結腸直腸癌。2018年11月22日公開的美國專利申請公開案號2018/0334454A1揭露了化合物1。化合物1係KRAS G12C的選擇性抑制劑，可用於治療癌症，包括治療肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))、胰臟癌及結腸直腸癌。2018年11月22日公開的美國專利申請公開案號2018/0334454A1揭露了化合物1。

【0003】 許多化合物可以以不同的晶型或多晶型存在，該等不同的晶型或多晶型表現出不同的物理、化學及光譜性質。例如，化合物的某些多晶型可能更容易溶於特定溶劑，可能更容易流動，或可能比其他多晶型更容易壓縮。例如見P. DiMartino等人, *J. Thermal Anal.* [熱分析雜誌],

48:447-458 (1997)。在藥物的情況下，某些固體形式可能比其他固體形式生體可用率更高，而其他固體形式在某些製造、儲存及生物條件下可能更穩定。從監管的角度來看，這一點尤為重要，因為藥品只有在符合嚴格之純度及特徵標準的情況下，才會得到例如美國食品及藥品管理局之機構的批准。實際上，監管批准化合物的一種多晶型(其表現出一定的溶解度及物理化學(包括光譜)特性)，通常並不意味著容易批准該相同化合物的其他多晶型。

【0004】 製藥領域中已知化合物的多晶形式影響例如化合物的溶解度、穩定性、流動性、可粉碎性(fractability)及可壓縮性，以及包含它的藥物產品的安全性及功效。參見例如Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*[現代藥物發現], 2000, 53。因此，發現藥物的新多晶型可以提供多種優點。

【0005】 本發明提供化合物1之新多晶形式(包括若干種結晶鹽形式)、及其物理形式，藥物組成物，及治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法。新多晶形式可以進一步開發用於治療該等慢性疾病的配製物，並可以產生許多配製益處、製造益處及治療益處。

【發明內容】

【0006】 本發明提供化合物1之穩定結晶形式(包括鹽酸鹽形式、磷酸鹽形式及甲磺酸鹽形式的若干種結晶形式)、藥物組成物、及治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法。

【圖式簡單說明】

【0007】 [圖1]顯示了化合物1的鹽酸鹽形式I之XRPD數據。化合物1的鹽酸鹽形式I-VII的粉末X射線繞射圖的特徵在於是在 3° $2-\theta$ 至 40° $2-\theta$

之間具有明顯的繞射峰之結晶材料。

【0008】 [圖2]顯示了化合物1的鹽酸鹽形式I之DSC數據。

【0009】 [圖3]顯示了化合物1的鹽酸鹽形式I之TGA數據。

【0010】 [圖4]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式II之XRPD數據。

【0011】 [圖5]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式II之DSC數據。

【0012】 [圖6]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式II之TGA數據。

【0013】 [圖7]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式III之XRPD數據。

【0014】 [圖8]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式III之DSC數據。

【0015】 [圖9]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式III之TGA數據。

【0016】 [圖10]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV之XRPD數據。

【0017】 [圖11]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV之DSC數據。

【0018】 [圖12]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV之TGA數據。

【0019】 [圖13]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式V之XRPD數據。

【0020】 [圖14]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式V之DSC數據。

【0021】 [圖15]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式V之TGA數據。

【0022】

【0023】 [圖16]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI之XRPD數據。

【0024】 [圖17]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI之DSC數據。

【0025】 [圖18]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI之TGA數據。

【0026】 [圖19]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII之XRPD數據。

【0027】 [圖20]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII之DSC數據。

【0028】 [圖21]顯示了化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII之TGA數據。

【0029】 [圖22]顯示了化合物1的結晶磷酸鹽形式I之XRPD數據。

【0030】 [圖23]顯示了化合物1的結晶磷酸鹽形式I之DSC數據。

【0031】 [圖24]顯示了化合物1的結晶磷酸鹽形式I之TGA數據。

【0032】 [圖25]顯示了化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I之XRPD數據。

【0033】 [圖26]顯示了化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I之DSC數據。

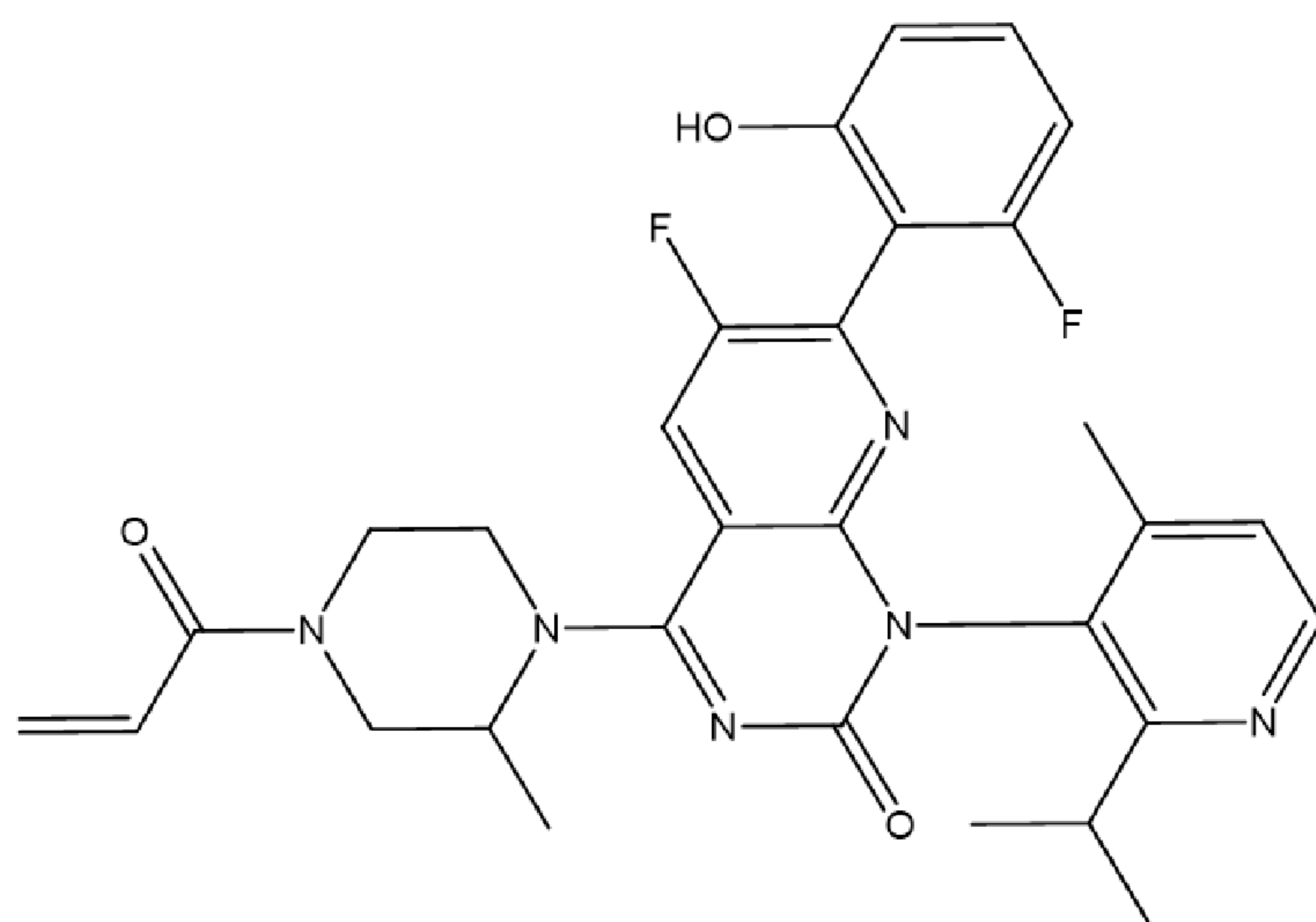
【0034】 [圖27]顯示了化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I之TGA數據。

【0035】 [圖28]顯示了化合物1的HCl鹽之XRPD數據之疊加(形式1-7從上到下)。

【實施方式】

定義

【0036】 術語「化合物1」意指6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。



化學式: $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

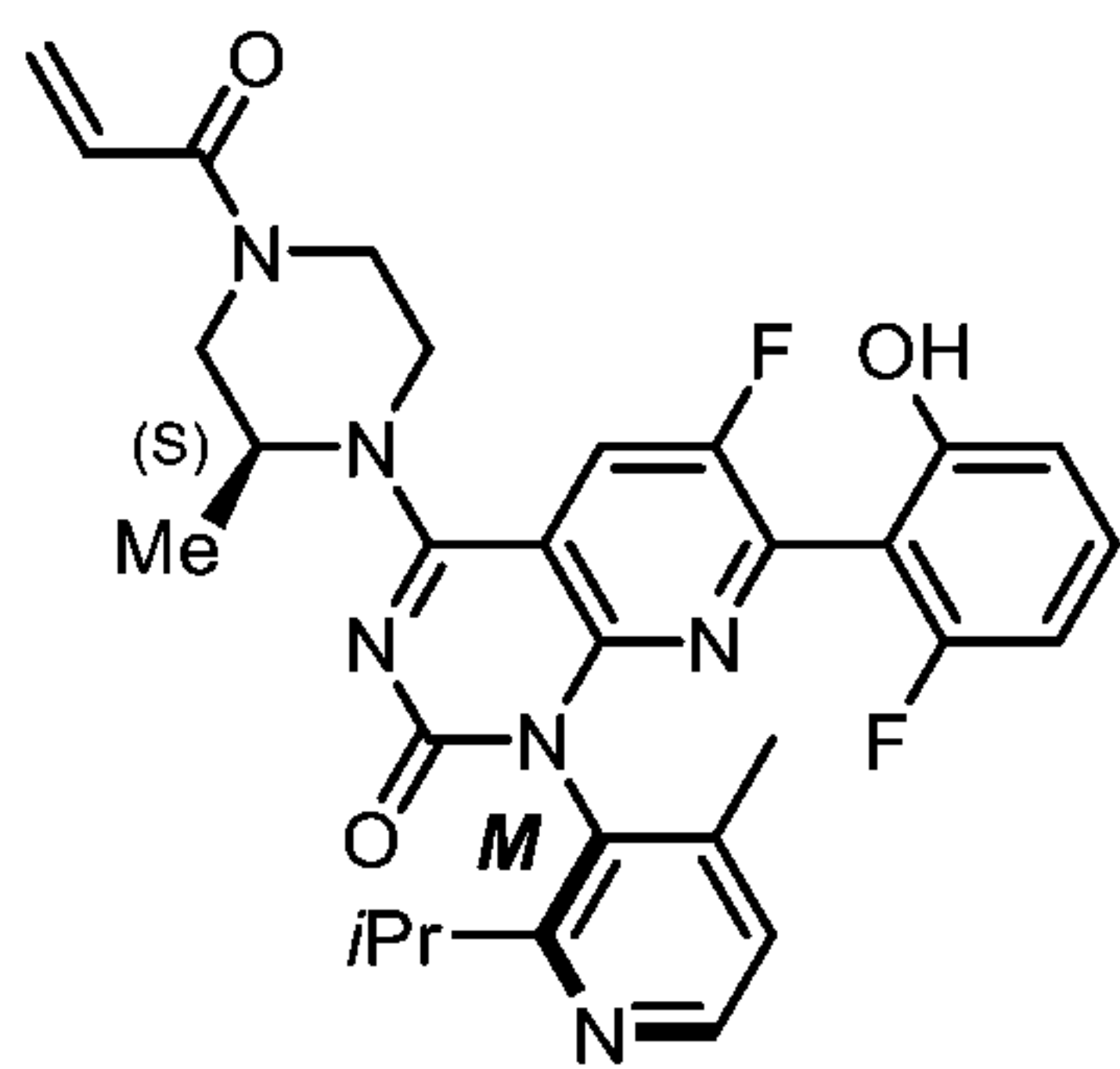
精確質量: 560.23

分子量: 560.61

元素分析: C, 64.28; H, 5.39; F, 6.78; N, 14.99; O, 8.56

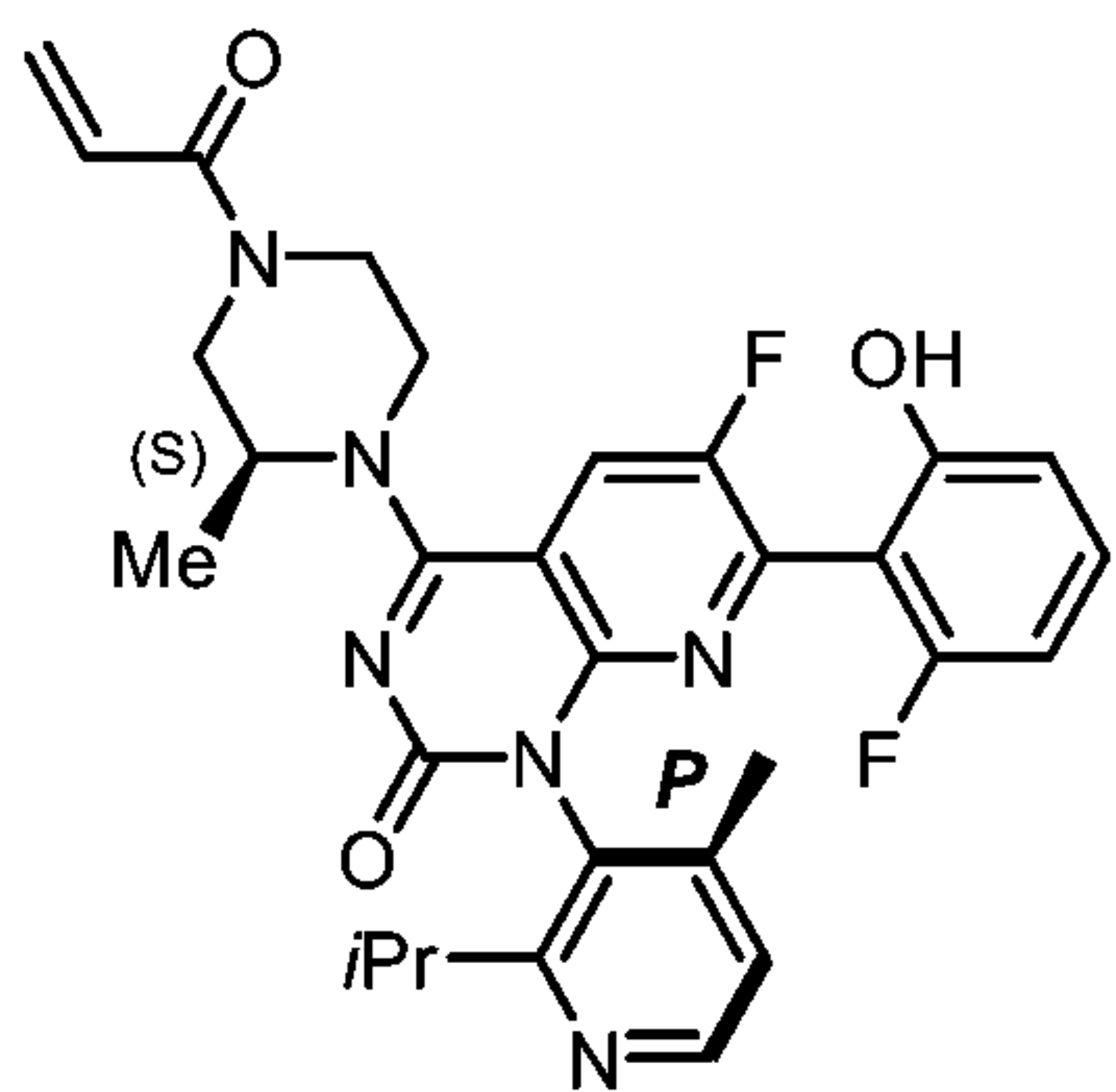
【0037】 某些本文所揭露之化合物可以作為構型異構物

(atropisomer)存在，其為在由於與分子其他部分的空間相互作用，圍繞分子中單鍵的旋轉被阻止或大大減慢時出現的構象立體異構物。本文所揭露之化合物包括作為純的個別構型異構物製劑、每一種的富集製劑或者每一種的非特定混合物的所有構型異構物。若圍繞單鍵的旋轉勢壘足夠高，並且構象之間的互變足夠緩慢，則可以容許異構物種類的分離及分開。例



如，化合物1係構型異構物***M***並且可以表現出受限的旋轉。

【0038】可替代地，化合物1具有以下的構型異構物***P***，並且可以表現出受限的旋轉。



縮寫：本文中可以使用以下縮寫：

AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
eq或eq.或equiv.	當量
ESI或ES	電灑電離

Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	公克
h	小時
HPLC	高壓液相層析
IPA	異丙醇
iPr	異丙基
iPr ₂ NEt或DIPEA	<i>N</i> -乙基二異丙基胺(胡寧鹼(Hünig's base))
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜
LG	脫離基(例如鹵素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯)
<i>m/z</i>	質荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MEK	甲基乙基酮
Met	用於交叉偶合的金屬種類(例如MgX、ZnX、SnR ₃ 、SiR ₃ 、B(OR) ₂)
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜
NaHMDS	六甲基二矽烷胺化鈉
NBS	<i>N</i> -溴代琥珀醯亞胺
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
NCS	<i>N</i> -氯代琥珀醯亞胺
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, Pd(dppf)Cl ₂	與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)

Ph	苯基
ppm	百萬分率
PR或PG或Prot.基團	保護基團
rbf	圓底燒瓶
RP-HPLC	反相高壓液相層析
RT或rt或r.t.	室溫
sat.或satd.	飽和
SFC	超臨界流體層析
SPhos Pd G3或SPhos G3	(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈰(II)
SSNMR	固態核磁共振
TBAF	四正丁基氟化銨
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(苯并三唑-1-基)脲鎗四氟硼酸鹽
<i>t</i> -BuOH	三級丁醇
TEA或Et ₃ N	三甲胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UV	紫外

【0039】 除非另外指示，否則在描述本發明之上下文中(尤其是在申請專利範圍的上下文中)術語「一個(種)」及「該(該等)」及類似參考物的使用應解釋為涵蓋單數及複數兩者。除非本文另外指示，否則本文有關值的範圍的陳述僅意欲用作個別地提及在該範圍內的每一獨立值的簡寫方法，且每一獨立值係併入說明書中，就如同在本文個別地陳述該值一般。除非另外要求，否則本文所提供的任何及所有實例，或示例性語言(例如「例如」)的使用旨在更好地說明本發明且並非對本發明範圍的限制。本說明書中的語言均不應解釋為指示任何非要求的要素為實踐本發明必不可少的。

【0040】 「化合物1」的術語「無水形式」係指化合物1基本上或完

全不含水、特別是不含結晶水的形式。熟習此項技術者將理解，水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力及其他環境影響略有變化。締合的水分子的數量的所有細微變化均預期在本發明之範圍內。

【0041】術語「共晶體」係指在環境溫度(20°C至25°C，較佳的是20°C)下包含兩種或更多種化合物的結晶材料，其中至少兩種藉由弱相互作用結合在一起，其中化合物中的至少一種係共晶體形成劑，並且另一種係化合物1。弱相互作用定義為既不是離子鍵也非共價鍵的相互作用，並且例如包括：氫鍵、凡得瓦力及 π - π 相互作用。術語「共晶體」包括溶劑化物形式。

【0042】術語「無定形形式」或「無定形」係指缺乏長程有序並且因此沒有顯示出明顯的X射線繞射峰(即布拉格繞射峰)的材料。無定形材料的XRPD圖的特徵在於一個或多個無定形暈。

【0043】術語「無定形暈」係無定形物質的X射線粉末圖中的近似鐘形的最大值。

【0044】術語「賦形劑」意指除活性藥物成分(API)以外任何藥學上可接受的添加劑、載劑、稀釋劑、佐劑或其他成分，其通常納入用於配製及/或投與患者。

【0045】術語「由KRAS G12C抑制介導的疾病」係指 (i) 癌症及 (ii) 實體腫瘤。KRAS係人類癌症中最頻繁突變的癌基因，並編碼腫瘤中的關鍵傳訊蛋白。KRAS^{G12C}突變體帶有一個半胱胺酸，其已被用於設計具有有前景的臨床前活性的共價抑制劑。吾人優化了一系列具有新穎結合相互作用與顯著增強的效力及選擇性的抑制劑。該等努力導致了化合物1的發現，化合物1係臨床開發中的首款KRAS^{G12C}抑制劑。臨床前化合物1

治療可使*KRAS p.G12C*腫瘤消退，並且顯著提高化療及靶向藥物的抗腫瘤功效。在免疫活性的小鼠中，化合物1治療產生促炎性腫瘤微環境，並結合免疫檢查點抑制產生持久治癒。治癒的小鼠排斥等基因*KRAS p.G12D*腫瘤的生長，這表明對共有抗原的適應性免疫。化合物1在首次給藥佇列中展示了臨床抗腫瘤活性的初步證據，並且代表了對缺乏有效治療的患者的潛在轉化療法。

【0046】術語「癌症」係指治療哺乳動物中在過度增殖性障礙中鑑定的*KRAS*、*HRAS*或*NRAS G12C*突變，該治療包括給該哺乳動物投與治療有效量的如本文所揭露之化合物1。在一些實施方式中，該方法涉及治療患有癌症的受試者，該癌症係例如急性髓樣白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、*AIDS*相關癌症(例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型類畸胎瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹細胞神經膠質瘤、腦瘤、乳腺癌、支氣管腫瘤、柏基特氏淋巴瘤、類癌瘤、非典型類畸胎瘤、胚胎瘤、胚細胞瘤、原發性淋巴瘤、宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(*CLL*)、慢性髓性白血病(*CML*)、慢性骨髓增生性障礙、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(*DCIS*)、胚胎瘤、*CNS*癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神經膠質瘤、尤文氏肉瘤(*ewing sarcoma*)、顱外胚細胞瘤、性腺外胚細胞瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸道間質瘤(*GIST*)、胚細胞瘤、妊娠滋養細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌症、肝癌、何傑金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、嘴唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(*LCIS*)、肺癌、淋巴瘤、轉移性伴隱匿

性原發性鱗狀頸癌、中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣真菌病、骨髓增生異常綜合症、骨髓化生不良/骨髓增生腫瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何傑金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口癌、嘴唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭瘤病、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、涎腺癌、皮膚癌、胃(stomach/gastric)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、滋養細胞瘤、兒童罕見癌症、臍尿管癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘發的癌症。在一些實施方式中，該方法涉及治療非癌性過度增生障礙，例如皮膚的良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))。

【0047】 術語「患者」係指動物，例如犬、貓、牛、馬、綿羊及人。特定患者係哺乳動物。術語患者包括雄性及雌性。

【0048】 術語「治療有效量」意指改善、減弱或消除特定疾病或病症的一種或多種症狀或預防或延遲特定疾病或病症的一種或多種症狀的發作的化合物的量。

【0049】 術語「有需要的患者」係指具有GlyT1介導的疾病或病症或處於具有GlyT1介導的疾病或病症(例如認知障礙，例如精神分裂症)的風險的患者。

【0050】 術語「藥學上可接受的」意指提及的物質(例如本發明化合

物或含有本發明化合物的配製物，或特定賦形劑)適合投與給患者。

【0051】 如本文所用，除非另有說明，術語「多晶型」及「多晶形式」係指化合物或錯合物的固體結晶形式。同一化合物的不同多晶型可以表現出不同的物理、化學及/或光譜特性。不同的物理特性包括但不限於穩定性(例如對熱或光的穩定性)、可壓縮性及密度(在配製及產品製造中很重要)、以及溶解速率(可影響生體可用率)。穩定性的差異可由化學反應性(例如，差異氧化，使得當由一種多晶型構成時的劑型比由另一種多晶型構成時褪色更快)或機械特徵(例如，當動力學上有利的多晶型轉化為熱力學上更穩定的多晶型時片劑在儲存時破碎)或兩者(例如，一種多晶型的片劑更容易在高濕度下破裂)的變化引起。多晶型的不同物理特性可影響其加工。例如，由於例如一種多晶型顆粒的形狀或尺寸分佈，該一種多晶型可能比另一種多晶型更有可能形成溶劑化物，或者可能比另一種多晶型更難過濾或洗滌而不含雜質。

【0052】 分子的多晶型可以藉由本領域已知的多種方法獲得。這類方法包括但不限於熔融重結晶、熔融冷卻、溶劑重結晶、脫溶、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散及昇華。可以使用公知的技術來偵測、鑑定、分類及表徵多晶型，該技術例如但不限於差示掃描量熱法(DSC)、熱重法(TGA)、X射線粉末繞射法(XRPD)、單晶X射線繞射法，振動光譜法，溶液量熱法，固態核磁共振(NMR)、紅外(IR)光譜法，拉曼光譜法，熱平台光學顯微鏡法，掃描電子顯微鏡(SEM)、電子晶體學及定量分析，粒度分析(PSA)、表面積分析、溶解度及溶解速率。

【0053】 如本文中使用的，提及以圖形形式呈現的光譜或數據(例如，XRPD、IR、Raman及NMR光譜)，並且除非另有指示，術語「峰」指熟

習此項技術者將認識到不能歸因於背景雜訊的峰或其它特殊特徵。術語「顯著峰」係指在光譜或數據中至少係其他峰的中值大小(例如，高度)的峰，或在光譜或數據中至少係其他峰的中值大小的1.5、2或2.5倍的峰。

【0054】如本文所用，除非另有說明，當用於描述化合物的多晶型時，術語「基本上純的」意指包含該多晶型並且基本上不含該化合物的其他多晶型的該化合物的固體形式。代表性的基本上純的多晶型包含大於約80重量%的化合物的一種多晶形式及小於約20重量%的化合物的其他多晶形式，更佳的是大於約90重量%的化合物的一種多晶形式及小於約10重量%的化合物的其他多晶形式，甚至更佳的是大於約95重量%的化合物的一種多晶形式及小於約5重量%的化合物的其他多晶形式，並且最佳的是大於約97重量%的化合物的一種多晶形式及小於約3重量%的化合物的其他多晶形式。

【0055】術語「治療(treating、treat或treatment)」及例如此類包括預防性(preventative)(例如預防性(prophylactic))及姑息性治療。

【0056】術語「可變水合物」意指具有至少約一個、兩個、三個或四個締合的水分子的化合物1的水合物。在一些實施方式中，本發明之水合物包括至少一至十個締合的水分子。熟習此項技術者將理解，締合的水分子的確切數目可以在任何時間隨可變的溫度、壓力及其他環境影響略有變化。締合的水分子的數量的所有細微變化均預期在本發明之範圍內。

【0057】在一些實施方式中，治療方法涉及治療肺癌，該等方法包括向有此需要的受試者投與有效量的任一種上述化合物(或包含該化合物的藥物組成物)。在某些實施方式中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在一些實施方式中，肺癌係小細胞

肺癌。可用所揭露化合物治療的其他肺癌包括但不限於腺瘤、類癌瘤及未分化癌。

【0058】 本發明之化合物以治療有效量投與患者。該等化合物可單獨或作為藥學上可接受的組成物或配製物的一部分投與。另外，該等化合物或組成物可藉由(例如)多次快速濃注(例如藉由一系列片劑)同時投與，或使用(例如)經皮遞送在一定時間內實質上一致地遞送。還應注意，化合物的劑量可隨時間變化。

【0059】 此外，本發明之化合物可單獨投與、與本發明之其他化合物或與其他藥學活性化合物組合投與。其他藥學活性化合物可意欲治療與本發明之化合物相同的疾病或病症或不同的疾病或病症。若患者將接受或正接受多種藥學活性化合物時，則該等化合物可同時或依序投與。例如，在片劑的情況下，活性化合物可以在一個片劑中或在分開的多個片劑中發現，該片劑可以一次性投與或以任何順序依序投與。此外，應該認識到，組成物可以是不同的形式。例如，一種或多種化合物可以藉由片劑遞送，而另一種化合物藉由注射或口服作為糖漿投與。涵蓋所有組合、遞送方法及投與順序。

【0060】 還應注意，本發明之固態形式可以一起投與。例如，化合物1的基本上純的結晶無水形式I可以投與給患者。可替代地，約90重量%的化合物1的結晶無水形式I可以與以其他形式存在的剩餘化合物1(如化合物I的無定形形式)一起投與。在另一個實施方式中，約80重量%的化合物1的結晶無水形式I可以與以其他形式存在的剩餘化合物1(如無定形形式)一起投與。考慮到所有組合。在本發明之一個實施方式中，化合物1以一種基本上純的形式投與給患者。熟習此項技術者將理解可能的變化。

【0061】 本發明之化合物可用於製造藥物，該藥物用於治療由 KRAS G12C抑制介導的疾病，例如癌症，包括但不限於結腸直腸癌、胰臟癌及肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0062】 再一方面，本發明關於化合物1的鹽、結晶形式、無定形式或共晶體用於製備藥物的用途，該藥物用於治療癌症，例如結腸直腸癌、胰臟癌及肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0063】 由於本發明之一個方面考慮了用可以分開投與的藥學活性化合物的組合治療疾病/病症，因此本發明進一步關於以套組(kit)形式組合單獨的藥物組成物。該套組包含兩種單獨的藥物組成物：本發明之化合物及第二藥物化合物。該套組包含用於容納單獨組成物的容器，例如分開的瓶子或分開的箔袋。容器的其他實例包括注射器、盒及袋。通常，該套組包含單獨組分的使用說明。在較佳的是以不同劑型(例如，口服及非經腸)投與單獨組分時，以不同劑量間隔投與時，或在處方醫師或獸醫需要組合中個別組分的滴定時，套組形式係特別有利的。

【0064】 這種套組的實例係所謂的泡罩包裝。泡罩包裝在包裝工業中是熟知的，並且被廣泛用於藥物單位劑型(片劑、膠囊等)之包裝。泡罩包裝通常由相對堅硬的材料之片組成，該材料的片覆蓋有較佳的是透明塑膠材料的箔。在包裝過程中，在塑膠箔中形成了凹槽。凹槽具有待包裝的片劑或膠囊的大小及形狀。然後，將片劑或膠囊放入凹槽中，將相對堅硬的材料之片在箔的與凹槽形成方向相反的面上密封在塑膠箔上。結果，片劑或膠囊被密封在塑膠箔及片之間的凹槽中。較佳的是，片的強度使得可以藉由在凹槽上手動施加壓力而在片中的凹槽處形成開口，從而可從泡罩包裝中取出片劑或膠囊。然後可以藉由該開口取出片劑或膠囊。

【0065】 可能需要在套組上提供記憶輔助，例如以片劑或膠囊旁邊的數字的形式，其中數位對應於應攝入如此指定的片劑或膠囊的方案的天數。這種記憶輔助的另一個實例係印在卡上的日曆，例如，如下所示：「第一週，星期一，星期二，...等等...第二週，星期一，星期二...」等等。記憶輔助的其他變化將是易於瞭解的。「日劑量」可以是在給定的一天服用的單個片劑或膠囊或若干個丸劑或膠囊。而且，本發明之化合物的日劑量可以由一個片劑或膠囊組成，而第二種化合物的日劑量可以由若干個片劑或膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映這一點，並有助於正確地投與活性劑。

【0066】 在本發明之另一特定實施方式中，提供了一種分配器，該分配器被設計成按其預期用途的順序一次分配一次日劑量。較佳的是，分配器配備有記憶輔助，以便進一步促進對方案的依從性。這種記憶輔助的一個實例係機械計數器，該機械計數器指示已分配の日劑量數。這種記憶輔助的另一個實例係電池供電的微晶片記憶體，該微晶片記憶體與液晶讀數或聽覺提醒信號相偶合，例如，該讀數或信號讀出上一次服用日劑量的日期及/或提醒下一次服藥的日期。

【0067】 若需要，可以將本發明之化合物及其他藥物活性化合物口服、直腸、非經腸(例如靜脈內、肌肉內或皮下)腦池內、陰道內、腹膜內、膀胱內、局部(例如粉末、軟膏劑或滴劑)、或以經頰或鼻腔噴霧劑投與給患者。考慮了熟習此項技術者用來投與藥學活性藥劑的所有方法。

【0068】 適用於非經腸注射的組成物可包含生理學上可接受的無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、以及用於重構成無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。適合的水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒

劑的實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其適合的混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射的有機酯(例如油酸乙酯)。可以例如藉由使用例如卵磷脂的包衣，在分散液的情況下，藉由保持所需的粒徑以及藉由使用表面活性劑，來保持適當的流動性。

【0069】 該等組成物還可含有佐劑，例如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。藉由添加各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)可以防止微生物污染。還可能希望包括等滲劑，例如糖、氯化鈉等。可藉由使用延遲吸收的藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來實現可注射藥物組成物的延長吸收。

【0070】 用於口服投與的固體劑型包括膠囊、片劑、粉末及顆粒。在這種固體劑型中，活性化合物可以與以下混合：至少一種惰性常規賦形劑(或載劑)例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或者 (a) 填充劑或增充劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、甘露醇及矽酸；(b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；(c) 保濕劑，例如甘油；(d) 崩散劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、海藻酸、某些複合矽酸鹽及碳酸鈉；(e) 溶液阻滯劑，例如石蠟；(f) 吸收促進劑，例如四級銨化合物；(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇，及單硬脂酸甘油酯；(h) 吸附劑，例如高嶺土及膨潤土；及 (i) 潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，或其混合物。在膠囊及片劑的情況下，劑型還可包含緩衝劑。

【0071】 相似類型的固體組成物也可以在使用例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等賦形劑的硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

【0072】 固體劑型例如片劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒可以用包

衣及外殼，例如腸溶包衣及本領域熟知的其他形式製備。它們還可以含有遮光劑，並且也可以具有這樣的組成物，使得它們以延遲的方式在腸道的某些部分中釋放一種或多種活性化合物。可以使用的包埋組成物之實例係聚合物質及蠟。若適當，活性化合物還可呈具有一種或多種上述賦形劑的微囊封形式。

【0073】 用於口服投與的液體劑型包括藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑，例如在軟填充明膠膠囊中。除活性化合物外，液體劑型還可含有本領域中常用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油，尤其是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻籽油、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇的脂肪酸酯、或該等物質之混合物等。

【0074】 除了這種惰性稀釋劑之外，組成物還可以包含佐劑，例如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及加香劑。除活性化合物外，懸浮液還可以含有懸浮劑，例如乙氧基化的異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及脫水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠、或該等物質的混合物等。

【0075】 用於直腸投與的組成物較佳係栓劑，其可以藉由將本發明之化合物與適合的無刺激性的賦形劑或載劑如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合而製備，它們在普通室溫下為固體，但是在體溫下為液體，並且因此會在直腸或陰道腔中融化並釋放出活性組分。

【0076】 用於本發明之化合物的局部投與之劑型包括軟膏劑、粉末、噴霧劑及吸入劑。將活性化合物或多種適合化合物在無菌條件下與生

理上可接受的載劑以及可能需要的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼科配製物、眼膏、粉末及溶液也被認為在本發明之範圍內。

【0077】 本發明之化合物可以以約0.1至約2000 mg/天、較佳的是從5 mg至1000 mg/天範圍內的劑量水準投與給患者。對於體重約70 kg的正常成年人，在約0.001 mg/公斤體重至約20 mg/公斤體重範圍內的劑量通常即足夠。可以使用的具體劑量及劑量範圍取決於許多因素，包括患者的需求，所治療的病症或疾病的嚴重性以及所投與化合物的藥理活性。特定患者的劑量範圍及最佳劑量的確定在一般技術者的掌握內。

【0078】 除非另有專門說明，否則本發明之化合物可以非溶劑化形式以及具有藥學上可接受的溶劑(例如水(水合物)、乙醇等)的溶劑化形式存在。本發明考慮並涵蓋溶劑化及非溶劑化形式。

【0079】 本發明之化合物還可以不同的互變異構形式存在。涵蓋本發明之化合物的所有互變異構物。例如，化合物的所有酮-烯醇形式都包括在本發明中。

【0080】 熟習此項技術者應認識到，本文所含有的化合物名稱及結構可基於化合物的具體互變異構物。儘管可使用僅用於具體互變異構物的名稱或結構，但除非另有說明，否則本發明意欲涵蓋所有互變異構物。

【0081】 熟習此項技術者將理解，化合物1的無水游離形式、水合物、鹽及共晶體可以以一種或多種電離狀態存在，其通常作為兩性離子存在。儘管可使用僅用於具體電離狀態的名稱或結構，但除非另有說明，否則本發明意欲涵蓋所有電離狀態。

【0082】 本發明還意欲囊括使用實驗室技術(例如合成化學師所熟知的那些技術)在活體外合成的化合物；或使用活體內技術(例如經由代謝、

醱酵、消化及諸如此類)合成的化合物。還預期本發明之化合物可使用活體外及活體內技術的組合來合成。

【0083】 本發明還包括同位素標記的化合物，其與本文所述之那些相同，但是由於以下事實：一個或多個原子被原子質量或質量數與通常在自然界中發現的原子質量或質量數不同的原子替代。可以摻入本發明之化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

【0084】 含有前述同位素及/或其他原子的其他同位素的本發明之化合物在本發明之範圍內。本發明之某些同位素標記的化合物(例如其中摻入有放射性同位素如 ^3H 及 ^{14}C 的那些)可用於藥物及/或底物組織分佈測定。由於易於製備及偵測，因此氚化即 ^3H 及碳-14即 ^{14}C 同位素係特別較佳的。進一步地，用更重同位素(例如氘，即 ^2H)取代可以提供源自較高代謝穩定性的某些治療優勢(例如，延長的體內半衰期或降低的劑量要求)，並且因此在一些情況下是較佳的。通常可以藉由用容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑來製備本發明之同位素標記的化合物。

【0085】 本文引用的所有專利及其他公開案均藉由引用併入本文。

【0086】 下文所呈現的實例說明本發明之具體實施方式。該等實例係代表性的，無意以任何方式限制申請專利範圍之範圍。

實施方式

【0087】 1. 在本發明之一個實施方式中，本發明提供6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式I。

【0088】 2. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之結晶無水形式I，其中該鹽酸鹽形式I係M構型異構物。

【0089】 3. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之結晶鹽酸鹽形式I，其中該鹽酸鹽形式I由基本上如圖1所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0090】 4. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，其中該形式由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.6、8.9、10.9、13.7、14.2、15.1、16.8 18.0、19.0及21.1處的峰。

【0091】 5. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之化合物I的結晶鹽酸鹽形式I，其中該形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約8.9、10.9及14.2處的峰。

【0092】 6. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約192°C起始的吸熱。

【0093】 7. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約30°C加熱至約150°C時約0.2%至約5.3%的重量損失。

【0094】 8. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案1之結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I係基本上純的。

【0095】 9. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成

物，該藥物組成物包含如技術方案1之結晶鹽酸鹽形式I、及藥學上可接受的賦形劑。

【0096】 10. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如技術方案1之鹽酸鹽形式I的組成物。

【0097】 11. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案1、2、3、4、5、6、7、8、9或10中任一項之結晶鹽酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0098】 12. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案11之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0099】 13. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案1之結晶鹽酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、鹽酸及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式I。

【0100】 14. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案12之方法，其中該合適的溶劑係乙酸乙酯。

【0101】 15. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案1之結晶鹽酸鹽

形式I。

【0102】 16. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案15之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0103】 17. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案16之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0104】 18. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案17之方法，其中該癌症係肺癌。

【0105】 19. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案18之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0106】 20. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式II。

【0107】 21. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0108】 22. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案20之結晶鹽酸鹽形式II，其由基本上如圖4中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0109】 23. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，其中該形式II由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖

包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、6.3、8.2、10.6、11.2、12.7、13.6、14.3、16.1、16.5、17.2、21.6及21.4處的峰。

【0110】 24. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案20之化合物I的結晶鹽酸鹽形式II，其中該形式II由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.3、8.2、10.6及16.1處的峰。

【0111】 25. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約114°C起始的吸熱。

【0112】 26. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約20°C加熱至約90°C時約9%的重量損失。

【0113】 27. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案20之結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II係基本上純的。

【0114】 28. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案20之結晶鹽酸鹽形式II、及藥學上可接受的賦形劑。

【0115】 29. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含無定形形式6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮及如技術方案20之鹽酸鹽形式II的組成物。

【0116】 30. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案20、21、22、23、24、25、26、

27、28及29中任一項之結晶鹽酸鹽形式II或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0117】 31. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案30之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0118】 32. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案20之結晶鹽酸鹽形式II之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式II。

【0119】 33. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案32之方法，其中該合適的溶劑係甲醇。

【0120】 34. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案20之結晶鹽酸鹽形式II。

【0121】 35. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案30之藥物組成物。

【0122】 36. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案35之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0123】 37. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術

方案36之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0124】 38. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案37之方法，其中該癌症係肺癌。

【0125】 39. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案38之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0126】 40. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式III。

【0127】 41. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0128】 42. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案40之結晶鹽酸鹽形式III，其由基本上如圖7中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0129】 43. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該形式III的由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角2 θ 度數為約6.4、8.4、11.0、11.2、12.7、13.6、13.9、15.0、15.6、16.6、16.7、16.8及21.2處的峰。

【0130】 44. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該形式III由粉末X射線繞射

圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角2 θ 度數為約6.4、8.4、11.0或15.6處的峰。

【0131】 45. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約129°C起始的吸熱。

【0132】 46. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約20°C加熱至約200°C時約8%的重量損失。

【0133】 47. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III係基本上純的。

【0134】 48. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案40之結晶鹽酸鹽形式III、及藥學上可接受的賦形劑。

【0135】 49. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如技術方案1之結晶鹽酸鹽形式III的組成物。

【0136】 50. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案40、41、42、43、44、45、46、47、48或49中任一項之結晶鹽酸鹽形式III或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0137】 51. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案50之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0138】 52. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案40之結晶鹽酸鹽形式III之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式III。

【0139】 53. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案52之方法，其中該合適的溶劑係二氯甲烷、乙醇、乙醇/水或正丁醇。

【0140】 54. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案53之方法，其中該溶劑係二氯甲烷。

【0141】 55. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案53之方法，其中該溶劑係乙醇。

【0142】 56. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案53之方法，其中該溶劑係乙醇/水。

【0143】 57. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案53之方法，其中該溶劑係正丁醇。

【0144】 58. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案40之結晶鹽酸鹽

形式III。

【0145】 59. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案50之藥物組成物。

【0146】 60. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案58之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0147】 61. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案60之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0148】 62. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案61之方法，其中該癌症係肺癌。

【0149】 63. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案62之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0150】 64. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式IV。

【0151】 65. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0152】 66. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案64之結晶鹽酸鹽形式IV，其由基本上如圖10中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0153】 67. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了以下形式：如技術方案64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，其中該形式IV由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約5.6、6.5、8.5、11.3、12.8、13.6、14.0、14.1、15.0、16.7、17.8及18.4處的峰。

【0154】 68. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案46之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，其中該形式IV由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約5.6、6.5及8.5處的峰。

【0155】 69. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約223°C起始的吸熱。

【0156】 70. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約200°C時約4.4%的重量損失。

【0157】 71. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案64之結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV係基本上純的。

【0158】 72. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案64之結晶鹽酸鹽形式IV、及藥學上可接受的賦形劑。

【0159】 73. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲

基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如技術方案64之結晶鹽酸鹽形式IV的組成物。

【0160】 74. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案64、65、66、67、68、69、70、71、72或73中任一項之結晶鹽酸鹽形式IV或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0161】 75. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案64之結晶鹽酸鹽形式IV之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl、及合適的溶劑組合以形成化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV。

【0162】 76. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案75之方法，其中該合適的溶劑係MeCN或乙醇。

【0163】 77. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案76之方法，其中該溶劑係MeCN。

【0164】 78. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案76之方法，其中該溶劑係乙醇。

【0165】 79. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式IV。

【0166】 80. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由

KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案74之藥物組成物。

【0167】 81. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案80之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0168】 82. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案81之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0169】 83. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案82之方法，其中該癌症係肺癌。

【0170】 84. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案82之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0171】 85. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式V。

【0172】 86. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0173】 87. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案85之結晶鹽酸鹽形式V，其由基本上如圖13中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0174】 88. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該形式V由選自粉末X射線繞

射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.9、9.1、9.9、12.0、12.4、12.7、13.2、13.8、14.7、15.4、15.7及18.9處的峰。

【0175】 89. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該形式V由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.9、9.9、13.8及15.7處的峰。

【0176】 90. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約 266°C 起始的吸熱。

【0177】 91. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約 25°C 加熱至約 200°C 時約1.1%的重量損失。

【0178】 92. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V係基本上純的。

【0179】 93. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案85之結晶鹽酸鹽形式V、及藥學上可接受的賦形劑。

【0180】 94. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含化合物1的無定形形式及如技術方案85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V的組成物。

【0181】 95. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組

成物，該藥物組成物包含如技術方案85、86、87、88、89、90、91、92、93或94中任一項之結晶鹽酸鹽形式V或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0182】 96. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案95之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0183】 97. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案85之結晶鹽酸鹽形式V之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl、及合適的溶劑組合以形成化合物1的結晶鹽酸鹽形式V。

【0184】 98. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案97之方法，其中該合適的溶劑係丙酮、異丙醇(IPA)、乙醇、MeCN、MeOH或Et₂O。

【0185】 99. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係丙酮。

【0186】 100. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係異丙醇。

【0187】 101. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係乙醇。

【0188】 102. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係MeCN。

【0189】 103. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係MeOH。

【0190】 104. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案98之方法，其中該合適的溶劑係Et₂O。

【0191】 105. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案85之結晶鹽酸鹽形式V。

【0192】 106. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案95之藥物組成物。

【0193】 107. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案105之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0194】 108. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案107之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0195】 109. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案107之方法，其中該癌症係肺癌。

【0196】 110. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案107之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0197】 111. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式VI。

【0198】 112. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯

基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0199】 113. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案111之結晶鹽酸鹽形式VI，其由基本上如圖16中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0200】 114. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案111之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該形式VI由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.7、10.0、12.1、12.5、13.7、14.5、15.2、15.9、18.1、19.0及20.9處的峰。

【0201】 115. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該形式VI由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.7、10.0及15.9處的峰。

【0202】 116. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約273°C起始的吸熱。

【0203】 117. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約250°C時約4%的重量損失。

【0204】 118. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI係基本上純的。

【0205】 119. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI、及藥學上可接受的賦形劑。

【0206】 120. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如技術方案111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI的組成物。

【0207】 121. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案111、112、113、114、115、116、117、118、119或120中任一項之結晶鹽酸鹽形式VI或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0208】 122. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案121之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0209】 123. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案111之結晶鹽酸鹽形式VI之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VI。

【0210】 124. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案123之方法，其中該合適的溶劑係對二噁呋。

【0211】 125. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案111之結晶鹽酸鹽形式VI。

【0212】 126. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案121之藥物組成物。

【0213】 127. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案126之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0214】 128. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案127之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0215】 129 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案128之方法，其中該癌症係肺癌。

【0216】 130. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案129之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0217】 131. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式VII。

【0218】 132. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯

基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0219】 133. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案131之結晶鹽酸鹽形式VII，其由基本上如圖19中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0220】 134. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該形式VII由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.8、9.0、9.9、12.0、12.6、13.2、13.8、14.6、15.4、15.8、15.9、18.9、20.1、20.6及20.9處的峰。

【0221】 135. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該形式VII由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.8、9.9、13.2及14.6處的峰。

【0222】 136. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約259°C起始的吸熱。

【0223】 137. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約250°C時幾乎可忽略的重量損失。

【0224】 138. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII係基本上純

的。

【0225】 139. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案131之結晶鹽酸鹽形式VII、及藥學上可接受的賦形劑。

【0226】 140. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如技術方案131之結晶鹽酸鹽形式VII的組成物。

【0227】 141. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案131、132、133、134、135、136、137、138、139或140中任一項之結晶鹽酸鹽形式VII或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0228】 142. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案141之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0229】 143. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案131之結晶鹽酸鹽形式VII之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VII。

【0230】 144. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案143之方法，其中該合適的溶劑係乙醇。

【0231】 145. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案131之結晶鹽酸鹽形式VII。

【0232】 146. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案141之藥物組成物。

【0233】 147. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案145之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0234】 148. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案147之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0235】 149. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案148之方法，其中該癌症係肺癌。

【0236】 150. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案149之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0237】 151. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶磷酸鹽形式I。

【0238】 152. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0239】 153. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案151之結晶磷酸鹽形式I，其由基本上如圖22中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0240】 154. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該磷酸鹽形式由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、8.7、10.9、11.8、13.7、14.5、15.1、17.2、19.1、19.6、21.4、24.0、25.6、26.3、26.7及27.4處的峰。

【0241】 155. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該磷酸鹽形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約8.7、13.7、14.5、17.2及19.1處的峰。

【0242】 156. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約217°C起始的吸熱。

【0243】 157. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約200°C時約2.5%的重量損失。

【0244】 158. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I係基本上純的。

【0245】 159. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案151之結晶磷酸鹽形式I、及藥學上可接

受的賦形劑。

【0246】 160. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含化合物1的無定形形式及如技術方案151之結晶磷酸鹽形式I的組成物。

【0247】 161. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案151、152、153、154、155、156、157、158、159或160中任一項之結晶磷酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0248】 162. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案161之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0249】 163. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案151之結晶磷酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、 H_3PO_4 、及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶磷酸鹽形式I。

【0250】 164. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案163之方法，其中該合適的溶劑係甲基乙基酮(MEK)。

【0251】 165. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案151之結晶磷酸鹽形式I。

【0252】 166. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由

KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案161之藥物組成物。

【0253】 168. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案165之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0254】 169. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案167之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0255】 170. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案168之方法，其中該癌症係肺癌。

【0256】 171. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案169之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0257】 172. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶甲磺酸鹽形式I。

【0258】 173. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【0259】 174. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案171之結晶甲磺酸鹽形式I，其由基本上如圖25中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【0260】 175. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該甲磺酸鹽形式由選自粉

末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.6、8.7、9.8、14.6、15.2、15.8、19.0、19.6、20.5及23.1處的峰。

【0261】 176. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該甲磺酸鹽形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.6、9.8、15.8、19.6及20.5處的峰。

【0262】 177. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約242°C起始的吸熱。

【0263】 178. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約200°C時約0.8%的重量損失。

【0264】 179. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供如技術方案171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I係基本上純的。

【0265】 180. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案171之結晶甲磺酸鹽形式I、及藥學上可接受的賦形劑。

【0266】 181. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了包含化合物1的無定形形式及如技術方案171之結晶甲磺酸鹽形式I的組成物。

【0267】 182. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組

成物，該藥物組成物包含如技術方案171、172、173、174、175、176、177、178、179或180中任一項之結晶甲磺酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【0268】 183. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案181之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【0269】 184. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了製備如技術方案171之結晶甲磺酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、甲磺酸及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶甲磺酸鹽形式I。

【0270】 185. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案183之方法，其中該合適的溶劑係乙酸乙酯。

【0271】 186. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如技術方案171之結晶甲磺酸鹽形式I。

【0272】 187. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如技術方案181之藥物組成物。

【0273】 188. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案185之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【0274】 189. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案187之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【0275】 190. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案188之方法，其中該癌症係肺癌。

【0276】 191. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案189之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【0277】 192. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及至少一種如技術方案1、20、40、64、85、111、131、151或171之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式、及藥學上可接受的賦形劑。

【0278】 193. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了如技術方案191之組成物，該組成物包含大於約50重量%的結晶6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

【0279】 194. 在本發明之另一個實施方式中，本發明提供了藥物組成物，該藥物組成物包含至少一種如技術方案1、20、40、64、85、111、131、151或171之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式、及藥學上可接受的賦形劑。

結晶技術

反溶劑沈澱

【0280】 在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液，並且然後添加反溶劑。對形成的固體進行分離及分析。

【0281】 可替代地，在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液，然後添加反溶劑並使樣本蒸發。對形成的固體進行分離及分析。

【0282】 可替代地，在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液，然後添加反溶劑，並將樣本冷卻至2°C至8°C。對形成的固體進行分離及分析。

超音波處理

【0283】 在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液或懸浮液，並在冰浴中超音波處理90-180分鐘。對固體進行分離及分析。

緩慢冷卻

【0284】 在環境溫度或高溫下在各種溶劑中製備本發明化合物的飽和溶液。在高溫下製備的樣本被允許冷卻至環境溫度或2°C-8°C。對形成的固體進行分離及分析。

蒸發

【0285】 在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液。一旦觀察到完全溶解，在環境溫度或加熱溫度下真空蒸發溶劑。對形成的固體進行分離及分析。

緩慢蒸發

【0286】 在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液。一旦觀察到完全溶解，使溶液在有或無氮氣層的部分覆蓋的小瓶中於環境下蒸發。對形成的固體進行分離及分析。

【0287】 可替代地，製備本發明化合物的溶液，然後超音波處理約

90分鐘。超音波處理後，使樣本蒸發。藉由添加15倍的反溶劑(在50°C下的己烷或在室溫下的水)使材料成漿，對產生玻璃狀物的實驗進行重做。對任何產生的固體進行分離及分析。

壓力實驗

【0288】 在各種溶劑中製備本發明化合物的溶液或懸浮液，然後超音波處理60分鐘。然後將樣本攪拌至30°C保持24-72小時，然後在50°C攪拌24小時。在最後的分離及分析之前，用XRPD在各階段對樣本進行分析。

漿料實驗

【0289】 藉由向給定溶劑中添加足夠的固體以使得存在過量固體來製備本發明化合物的溶液。以下描述的所有形式可從各種溶劑獲得，包括但不限於實例中描述的特定溶劑。然後將混合物在密封的小瓶中在室溫或高溫下攪拌。在給定的時間量之後，藉由真空或離心過濾分離固體並進行分析。

分析技術

X-射線粉末繞射(XRPD)

【0290】 利用配有固定狹縫及即時多條(RTMS)偵測器的Phillips X射線自動粉末繞射儀(X'Pert)獲得了X射線粉末繞射數據。輻射係CuK α (1.54 Å)，並且電壓及電流分別是45 kV及40mA。在室溫從3.0至40.0度2- θ 採集數據；步長係0.0167度；計數時間係15.240秒。平台以1.0秒的旋轉時間旋轉。

【0291】 可替代地，使用配備有索勒狹縫、光束阻擋物、短防散射延伸物、防散射刃狀物及掃描位置敏感偵測器(X'Celerator)的PANalytical

Empyrean自動粉末繞射儀獲得X射線粉末繞射數據。輻射係CuK α (1.54 Å)。將樣本的試樣夾在3um厚的薄膜之間，並進行透射幾何分析。

【0292】可替代地，使用配備有可程式設計發散狹縫及即時多條(RTMS)偵測器的PANalytical X'Pert PRO X射線繞射系統獲得X射線粉末繞射數據。輻射係CuK α (1.54 Å)，並且電壓及電流分別是45 kV及40mA。在室溫從3.0至30.0或從5至45度2- θ 收集數據；步長係0.0334度。平台以2.0秒的旋轉時間旋轉。

【0293】值得注意的是，大約+/-0.2度的峰移可以發生在XRPD圖中，並且可能由諸如樣本製備及儀器對準的因素引起。

熱重分析(TGA)

【0294】在TGA Discovery系列TA儀器上進行熱重分析。樣本在氮氣下以10°C/min的加熱速率經25°C至325°C的溫度範圍進行分析。

差示掃描量熱法(DSC)

【0295】使用標準DSC模式(發現系列(Discovery Series)，TA儀器公司(TA Instruments))收集差示掃描量熱法數據。採用10°C/min的加熱速率經25°C至350°C溫度範圍。在氮氣下進行分析，並將樣本裝載到鋁盤中。用鈦作為校準標準品。

實例

實例1：具商業利益的鹽形式的鑑定

【0296】在藥物研究及開發領域內，研究合適的固態形式代表著關鍵步驟。研究固態形式包括若干個決定，主要是無水形式、鹽形式或共晶體形式的研究及相應的無水形式、鹽形式或共晶體形式的多晶型的研究。在先導優化計畫期間，研究化合物的若干種特性被優化，典型地導致一個

或幾個候選物繼續進入探索性開發計畫。通常，在先導優化期間物理化學參數的評估及優化中，主要關注的是溶解度。在本情況中，化合物1具有良好的溶解度特徵。在研究鹽時，除了溶解度的優化之外，還必須考慮其它物理化學參數，如 (1) 熔點，(2) 熱行為，(3) 吸濕性，(4) 晶體習性，(5) 多晶行為或物理穩定性，(6) 雜質譜及 (7) 無水形式或鹽形式的化學穩定性。藥物(作為游離鹼、酸或鹽形式)的熔點應該高於一定的閾值，以允許進行乾燥或壓片等加工步驟。通常藉由熱重法(TGA)及差示掃描量熱法(DSC)完成的熱行為的評估也包括固-固相變。該等可以是鏡像的或單變的，並且可以與一種多晶型到另一種多晶型的轉換或一種假多晶型到另一種假多晶型-例如低級溶劑化物或水合物-或真多晶型的轉換有關。吸濕性在固態形式的評價中起著關鍵作用，因為這一特性與許多製程步驟(如乾燥、儲存、摻混、造粒(僅舉例一些))高度相關。吸濕性可以藉由動態蒸氣吸附(DVS)來研究。基本上，這種技術產生了關於在一定相對濕度水準下化合物吸收的水分量的資訊。討論熱行為及吸濕性代表了與在無水或鹽研究中必須考慮的另一個參數的聯繫：為了使無水形式或鹽形式在藥物開發中繼續下去，需要可管理的多晶行為。因此，通常在無水或鹽研究程序中至少對多晶型現象進行簡短的評估。從這個意義而言，可管理的多晶行為並不同於只存在一種或兩種多晶形式，而是呈現一種轉換不等價的多晶形式的情況。晶體習性可以影響無水或鹽的研究，並且在許多情況下優化意味著使針狀晶體形式的藥物移向例如顯示出更好流動性的片晶或甚至立方晶體。鹽的研究可以成為改善藥物的雜質譜的一種工具，因為藥物鹽通常表現出與相應的游離鹼或酸的結構大不相同的晶體結構。

多晶型篩選

【0297】 如下所述，對每種形式進行多晶型篩選以生成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的不同固體形式。

【0298】 研究了化合物1的許多鹽酸鹽形式I、II、III、IV、V、VI及VII。研究了對該等結晶形式的進一步的表徵，例如熔點、熱行為、吸濕性、晶體習性、粒度、多晶行為、穩定性及純度，包括XRPD、TGA及DSC分析。相對強度%係基於最大峰的相對強度百分比。

【0299】 圖28顯示了化合物1的鹽酸鹽形式I、II、III、IV、V、VI及VII之XRPD數據的疊加。表A(下)說明了鹽酸鹽形式I-VII的XRPD區分性峰。

[表A]. XRPD區分性峰

HCl鹽形式	每種形式特有的峰(KA1°)			
形式I	8.9	10.9	14.2	
形式II	6.3	8.2	10.6	16.1
形式III	6.4	8.4	11.0	15.6
形式IV	5.6	6.5	8.5	
形式V	7.9	9.9	13.8	15.7
形式VI	7.7	10.0	15.9	
形式VII	7.8	9.9	13.2	14.6

實例1

藉由以下製備化合物1的鹽酸鹽形式I：將化合物1(25mg)與3.71 uL HCl (1 : 1 mol/mol)及1.25 mL EtOAc一起裝入；然後在室溫下漿化24h。

【0300】 XRPD、TGA及DSC的鹽酸鹽形式I的相對峰面積表示在圖

1、2及3中。

DSC起始約192℃，當從約30℃加熱至約150℃時TGA包括約0.2%至約5.3%的重量損失。

NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 - 1.13 (m, 4 H) 1.13 - 1.28 (m, 4 H) 1.35 (d, *J*=6.75 Hz, 3 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.07 (br s, 2 H) 2.82 - 3.03 (m, 1 H) 3.03 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (br d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 3.36 - 3.58 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 1 H) 3.94 - 4.09 (m, 2 H) 4.15 (br d, *J*=12.46 Hz, 2 H) 4.23 - 4.44 (m, 5 H) 4.94 (br s, 2 H) 5.69 - 5.82 (m, 2 H) 6.10 - 6.27 (m, 2 H) 6.64 - 6.79 (m, 3 H) 6.79 - 6.96 (m, 2 H) 7.18 - 7.36 (m, 2 H) 7.62 (br s, 1 H) 8.23 - 8.37 (m, 1 H) 8.58 (br s, 1 H) 9.07 - 9.29 (m, 1 H) 9.37 (br s, 1 H) 10.29 (br s, 1 H)

[表1]：XRPD峰表

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.6	32.1
8.9	37.6
10.9	44.8
13.7	99.0
14.2	89.5
15.1	77.9
16.8	57.5
18.0	100.0
19.0	73.3
20.0	27.3
21.1	62.9
21.83	28.7
23.1	29.1
23.8	31.2
25.0	31.5
26.8	38.0

28.7	18.7
29.5	18.7
37.2	17.5
40.4	9.6

實例2：化合物1的結晶鹽酸鹽形式II的製備

藉由在環境條件下從化合物1及HCl在MeOH中的濃溶液中蒸發來製備結晶鹽酸鹽形式II。其亦藉由將化合物1在20：80 v/v MeOH/H₂O中的濃溶液從60℃緩慢冷卻至5℃來製備。

DSC起始：約114℃及203℃的吸熱。

TGA：包括當從約20℃加熱至約90℃時約9%的重量損失。

藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖4)、DSC(圖5)及TGA(圖6)表徵了上述製備的鹽酸鹽形式II的結晶形式。

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 - 1.11 (m, 2 H) 1.11 - 1.29 (m, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 2.94 (br s, 1 H) 3.03 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (br d, *J*=10.87 Hz, 1 H) 3.52 (br d, *J*=13.00 Hz, 2 H) 3.64 (br d, *J*=11.29 Hz, 3 H) 3.90 - 4.09 (m, 4 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 4.23 - 4.45 (m, 5 H) 4.94 (br s, 2 H) 5.65 - 5.86 (m, 2 H) 6.09 - 6.26 (m, 2 H) 6.65 - 6.92 (m, 2 H) 6.79 - 6.95 (m, 1 H) 7.28 (td, *J*=8.20, 7.03 Hz, 2 H) 7.65 (br s, 2 H) 8.25 - 8.42 (m, 2 H) 8.51 - 8.70 (m, 2 H) 10.31 (br s, 1 H)。

[表2] 化合物1的結晶鹽酸鹽形式II之XRPD數據

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
3.0	4.6
6.0	19.1
6.3	100.0

8.2	26.3
9.0	0.9
10.6	16.2
11.2	19.2
12.0	2.4
12.4	5.4
12.7	18.4
13.0	9.2
13.6	30.9
14.3	27.5
15.4	9.9
16.1	12.8
16.5	12.4
16.7	29.5
17.1	15.4
17.2	20.6
18.1	4.5
18.9	13.9
19.3	5.3
19.6	12.3
20.7	10.4
20.9	11.5
21.4	29.3
21.6	17.1
21.9	12.9
22.3	5.7
22.6	3.4
23.1	10.7
23.3	14.8
24.0	4.2
24.2	7.0
24.8	13.6
25.7	16.1
26.1	10.0
26.8	8.2

27.2	6.2
27.8	6.4
28.3	12.6
28.6	14.9
29.3	4.0
29.6	7.5
30.1	15.0
30.6	6.6
30.9	9.9
31.5	5.1
32.2	1.8
32.6	2.4
33.2	2.2
34.2	4.5
35.1	1.5
36.5	2.6
37.2	1.6
38.0	1.9
38.3	1.8

實例3：化合物1的鹽酸鹽形式III(三水合物)的製備

化合物1的鹽酸鹽形式III藉由在室溫下真空乾燥鹽酸鹽形式I持續2天來製備。化合物1的鹽酸鹽形式III(三水合物)也藉由向化合物1的二氯甲烷濃溶液中添加HCl沈澱出HCl鹽來製備。化合物1的鹽酸鹽形式III(三水合物)也藉由在環境條件下從化合物1及HCl在EtOH(1：2 EtOH/H₂O)中的濃溶液蒸發來製備。此外，化合物1的鹽酸鹽形式III(三水合物)也藉由從化合物1及HCl在1-BuOH中的溶液與反溶劑庚烷的碰撞沈澱來製備。

DSC：吸熱約129℃及213℃；TGA：包括當從約20℃加熱至約200℃時約8%的重量損失。

【0301】 藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖7)、

DSC(圖8)及TGA(圖9)表徵了上述製備的化合物1的鹽酸鹽形式III。

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.11 - 1.28 (m, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.00 - 2.14 (m, 3 H) 2.93 (br s, 2 H) 3.03 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (br d, *J*=10.23 Hz, 1 H) 3.38 - 3.52 (m, 2 H) 3.53 - 3.72 (m, 6 H) 3.90 - 4.09 (m, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 4.23 - 4.39 (m, 3 H) 4.94 (br s, 3 H) 5.65 - 5.87 (m, 2 H) 6.06 - 6.35 (m, 2 H) 6.59 - 6.79 (m, 3 H) 6.86 (dt, *J*=16.30, 10.71 Hz, 1 H) 7.28 (td, *J*=8.31, 7.03 Hz, 2 H) 7.62 (br s, 1 H) 8.23 - 8.42 (m, 2 H) 8.50 - 8.70 (m, 2 H) 10.29 (br s, 1 H)

[表3]：化合物1的結晶鹽酸鹽形式III之XRPD數據

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.4	100.0
8.4	25.3
11.0	16.6
11.2	19.4
11.6	3.8
12.7	49.5
12.9	19.7
13.6	22.1
13.9	25.1
14.7	8.5
15.0	36.2
15.6	13.1
16.6	17.3
16.7	33.1
16.8	35.4
17.0	22.3
17.9	19.1
18.6	8.0
19.0	8.6

19.2	12.1
19.4	10.6
19.9	17.6
21.0	39.5
21.2	51.1
21.9	7.6
22.8	21.6
23.0	21.8
23.5	5.3
24.5	6.7
24.8	7.8
25.0	8.9
25.5	14.1
25.9	9.7
26.1	12.9
26.5	5.8
27.2	3.0
27.5	11.3
28.0	12.9
28.4	25.0
29.0	11.9
29.3	4.9
29.9	6.5
30.1	24.8
30.8	10.2
31.7	4.7
32.0	2.9
32.8	1.6
33.2	2.3
33.5	4.8
34.4	7.2
35.5	0.9
36.2	2.9
36.5	5.2
37.2	0.6

38.1	3.1
38.6	2.7
39.5	1.8

實例4：化合物1的鹽酸鹽形式IV型(倍半水合物)的製備

化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV藉由向化合物1在MeCN中的濃溶液中添加HCl，然後沈澱出HCl鹽來製備。化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV也藉由在環境條件下從化合物1及HCl在EtOH中的濃溶液蒸發來製備。

【0302】藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖10)、DSC(圖11)及TGA(圖12)表徵了上述製備的鹽酸鹽形式IV的結晶形式。

DSC：約223℃的吸熱

TGA：包括當從約25℃加熱至約95℃時約4.4%的重量損失。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 – 1.10 (m, 2 H) 1.19 (br d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.07 (br d, *J*=1.70 Hz, 2 H) 2.81 – 3.03 (m, 1 H) 3.03 – 3.22 (m, 1 H) 3.22 – 3.40 (m, 1 H) 3.40 – 3.58 (m, 1 H) 3.58 – 3.68 (m, 1 H) 3.90 – 4.09 (m, 3 H) 4.15 (br d, *J*=13.64 Hz, 1 H) 4.23 – 4.39 (m, 2 H) 4.94 (br s, 1 H) 5.66 – 5.88 (m, 1 H) 6.07 – 6.34 (m, 2 H) 6.63 – 6.78 (m, 2 H) 6.86 (dt, *J*=16.57, 10.68 Hz, 1 H) 7.28 (td, *J*=8.31, 7.03 Hz, 1 H) 7.62 (br s, 1 H) 8.23 – 8.50 (m, 1 H) 8.59 (br d, *J*=5.11 Hz, 1 H) 10.29 (br s, 1 H)。

[表4]：化合物1的鹽酸鹽形式IV之XRPD數據

位置[°2θ]	相對強度[%]
5.6	9.41
6.5	100.00
8.5	12.35
11.3	13.96
12.8	14.15

13.1	6.74
13.6	58.37
14.0	56.95
14.1	26.37
14.5	18.60
15.0	47.59
16.7	71.58
17.6	17.73
17.8	77.00
18.4	47.19
18.8	13.68
19.7	2.34
20.3	1.82
21.0	51.28
21.8	24.91
22.2	9.56
22.6	3.02
23.1	6.80
23.4	10.22
23.9	21.28
24.2	15.33
24.5	12.56
24.8	15.74
25.2	6.57
25.8	15.38
26.3	11.42
26.5	23.60
26.8	24.31
27.3	13.42
28.0	4.51
28.4	8.18
28.6	11.12
29.2	5.54
29.4	5.89
30.2	5.83

30.7	8.17
30.8	8.95
31.0	8.89
31.8	6.22
32.3	3.08
32.8	5.32
33.2	1.65
33.8	3.60
34.2	3.14
34.7	4.00
36.2	4.95
36.5	5.84
37.1	6.90
38.0	1.09
38.5	2.67
39.4	1.30

實例5：化合物1的鹽酸鹽形式V的製備

鹽酸鹽形式V的結晶形式藉由化合物1及HCl在丙酮或IPA中的漿料來製備。鹽酸鹽形式V的結晶形式也藉由在環境條件下從化合物1及HCl在EtOH中的濃溶液蒸發來製備。鹽酸鹽形式V的結晶形式也藉由從化合物1及HCl在MeCN或MeOH中的溶液與反溶劑Et2O的碰撞沈澱來製備。

DSC：約266℃的吸熱

TGA：包括當從約25℃加熱至約200℃時約1.1%的重量損失。

【0303】藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖13)、DSC(圖14)及TGA(圖15)表徵了上述製備的鹽酸鹽形式V的結晶形式。

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 - 1.13 (m, 2 H) 1.13 - 1.26 (m, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 2.00 - 2.16 (m, 2 H) 2.82 - 3.03 (m, 1 H) 3.03 - 3.22 (m, 1 H) 3.22 - 3.38 (m, 1 H) 3.39 - 3.58 (m, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 4.04 (br d, *J*=13.85 Hz, 3 H) 4.15 (br d, *J*=12.57

Hz, 2 H) 4.23 - 4.39 (m, 3 H) 4.94 (br s, 2 H) 5.66 - 5.88 (m, 2 H) 6.07 - 6.31 (m, 2 H) 6.65 - 6.92 (m, 4 H) 7.27 (td, *J*=8.26, 7.14 Hz, 2 H) 7.64 (br s, 1 H) 8.22 - 8.42 (m, 2 H) 8.48 - 8.71 (m, 2 H) 10.30 (br s, 1 H) 。

[表5]：化合物1的結晶鹽酸鹽形式V之XRPD數據

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.0	38.97
7.9	75.66
9.1	5.22
9.9	32.42
12.0	60.98
12.4	12.14
12.7	30.08
13.2	26.24
13.8	100.00
14.7	23.25
15.4	36.73
15.7	37.68
17.2	15.67
17.3	18.79
18.1	11.02
18.5	9.82
18.9	74.01
19.5	3.98
19.8	9.13
20.1	14.79
20.7	13.31
20.9	19.86
21.8	14.49
22.1	16.54
23.0	5.50
23.5	28.36

23.8	11.81
24.1	14.47
24.4	7.62
25.2	8.25
25.8	7.01
26.3	5.02
27.2	4.66
27.5	7.27
27.8	19.52
28.9	7.66
29.7	5.27
30.1	4.46
31.2	3.44
32.2	2.59
33.4	5.05
34.2	2.34
35.1	2.59
36.3	3.00
37.5	4.47
39.4	1.49

實例6：結晶鹽酸鹽形式VI的製備

結晶鹽酸鹽形式VI藉由在不同溫度下化合物1及HCl在對二噁呔中的漿料來製備。

DSC：約273℃的吸熱；TGA：包括當從約25℃加熱至約250℃時約4%的重量損失。

【0304】藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖16)、DSC(圖17)及TGA(圖18)表徵了上述製備的結晶鹽酸鹽形式VI。

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.15 (m, 3 H) 1.22 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.10 (s, 2 H) 2.83 - 3.04 (m, 1 H) 3.04 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (br d, *J*=11.51 Hz, 1 H) 3.44 -

3.56 (m, 1 H) 3.87 - 4.09 (m, 2 H) 4.15 (br d, J =13.21 Hz, 1 H) 4.22 - 4.47 (m, 3 H) 4.95 (br s, 1 H) 5.64 - 5.87 (m, 1 H) 6.21 (br d, J =16.84 Hz, 1 H) 6.65 - 6.92 (m, 3 H) 7.27 (td, J =8.31, 7.03 Hz, 1 H) 7.69 (br s, 1 H) 8.22 - 8.48 (m, 1 H) 8.49 - 8.67 (m, 1 H) 10.32 (br s, 1 H) 。

[表6]：化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI之XRPD數據

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.0	11.92
7.7	81.53
9.0	3.76
10.0	25.10
12.1	44.38
12.5	14.99
12.9	7.35
13.1	10.36
13.7	93.86
14.5	23.37
15.2	24.88
15.4	11.26
15.9	31.43
16.9	9.76
17.2	17.51
18.1	25.51
18.6	19.94
19.0	100.00
20.1	15.70
20.3	17.56
20.9	29.68
21.5	9.07
22.0	15.04
22.3	11.37
22.9	11.51

23.2	11.30
23.6	36.88
24.3	24.45
24.8	7.40
25.4	3.83
26.7	9.13
27.3	6.92
27.5	16.62
28.1	5.43
28.7	7.61
29.7	8.09
30.0	5.87
30.7	5.33
31.5	5.71
33.2	5.62
34.6	3.10
35.5	1.01
36.1	2.32
36.6	3.04
37.1	3.41
37.7	1.42
38.4	1.58

實例7：化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII(同構EtOH半溶劑化物)的製備

化合物1的結晶鹽酸鹽形式**VII**藉由從化合物1及HCl在EtOH中的溶液與反溶劑庚烷或MTBE碰撞沈澱來製備。

【0305】 DSC吸熱起始為約259℃。TGA：包括當從約25℃加熱至約250℃時幾乎可忽略的重量損失。

【0306】 藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖19)、DSC(圖20)及TGA(圖21)表徵了上述製備的化合物1的結晶鹽酸鹽形式**VII**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 - 1.13 (m, 2 H) 1.21 (br d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 2.09 (br s, 2 H) 2.82 - 3.04 (m, 1 H) 3.04 - 3.22 (m, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 1 H) 3.36 - 3.58 (m, 2 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.90 - 4.09 (m, 2 H) 4.15 (br d, *J*=13.43 Hz, 1 H) 4.22 - 4.47 (m, 2 H) 4.94 (br s, 1 H) 5.68 - 5.81 (m, 1 H) 6.21 (br d, *J*=16.84 Hz, 1 H) 6.65 - 6.92 (m, 3 H) 7.15 - 7.40 (m, 1 H) 7.67 (br s, 1 H) 8.15 - 8.40 (m, 1 H) 8.61 (br d, *J*=5.33 Hz, 1 H) 10.31 (br s, 1 H) 。

[表7]：化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII之XRPD數據

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.01	31.40
7.80	65.84
9.03	4.35
9.93	24.06
12.03	57.65
12.36	12.98
12.60	19.68
13.20	21.06
13.76	100.00
14.64	19.52
15.36	31.52
15.77	24.56
15.91	22.05
17.06	9.79
17.28	16.40
17.66	3.16
18.08	9.15
18.92	68.46
20.13	16.24
20.56	10.22

20.86	25.29
21.67	8.88
21.98	14.73
23.27	12.74
23.50	25.44
23.60	26.55
24.34	15.61
24.89	5.65
25.64	4.86
26.40	3.87
27.30	6.58
27.72	20.42
28.80	9.64
29.75	6.88
30.99	4.45
31.87	2.57
33.32	6.21
34.31	2.28
34.84	2.34
35.67	1.00
36.17	1.85
36.34	1.83
37.35	3.89
38.34	1.06
38.89	1.29

實例8：化合物1的結晶磷酸鹽形式I的製備

結晶磷酸鹽形式I藉由以下來製備：將化合物1及H₃PO₄(0.9：1.0 mol/mol)與4 mL MEK一起裝入，然後在55℃下漿化24h。

DSC 217℃，TGA包括當從約25℃加熱至約200℃時約2.5%的重量損失。

【0307】 藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖22)、

DSC(圖23)及TGA(圖24)表徵了上述製備的磷酸鹽形式I的結晶形式。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 1.07 (d, *J*=6.75 Hz, 2 H) 1.34 (d, *J*=6.75 Hz, 2 H) 1.90 (s, 2 H) 2.67 - 2.76 (m, 1 H) 3.14 (br t, *J*=10.90 Hz, 1 H) 3.36 - 3.59 (m, 1 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 3.94 - 4.08 (m, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 4.22 - 4.36 (m, 2 H) 4.40 (br d, *J*=13.23 Hz, 1 H) 4.90 (br s, 1 H) 5.67 - 5.85 (m, 1 H) 6.20 (br dd, *J*=16.48, 7.14 Hz, 1 H) 6.64 - 6.77 (m, 2 H) 6.78 - 6.93 (m, 1 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.27 (td, *J*=8.30, 7.01 Hz, 1 H) 8.20 - 8.34 (m, 1 H) 8.38 (d, *J*=4.67 Hz, 1 H) 10.17 (br s, 1 H)

[表8]：化合物1的結晶磷酸鹽形式I之XRPD數據

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
6.0	34.28
8.7	43.53
10.9	28.26
11.8	25.60
13.7	57.01
14.5	50.56
15.1	69.14
16.3	32.09
17.2	100.00
18.1	32.49
18.8	32.17
19.1	82.38
19.6	74.01
21.4	91.01
22.3	42.77
23.2	34.79
24.0	44.04

25.6	39.14
26.3	40.81
26.7	46.15
27.4	53.84
28.3	21.35
29.6	34.71
30.4	16.91
31.8	19.24
32.7	21.49
34.0	5.72
35.1	7.22
36.1	4.11
37.2	5.24
38.9	8.58
39.9	7.08
41.0	7.54

實例9：化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I的製備

結晶甲磺酸鹽形式I藉由以下來製備：將100 mg化合物1及1eq甲磺酸一起裝入4 mL EtOAc中，然後在室溫下漿化24小時。

【0308】

【0309】藉由質子NMR、X射線粉末繞射(XRPD)數據(圖25)、DSC(圖26)及TGA(圖27)表徵了上述製備的甲磺酸鹽形式I的結晶形式。

DSC起始約242℃，當從約25℃加熱至約200℃時TGA包括約0.8%的重量損失。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 - 1.10 (m, 4 H) 1.10 - 1.25 (m, 4 H) 1.35 (d, *J*=6.75 Hz, 3 H) 2.07 (br s, 3 H) 2.30 - 2.36 (m, 3 H) 2.93 (br s, 1 H) 3.15 (br t, *J*=11.03 Hz, 1 H) 3.27 (br d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.41 - 3.58 (m, 1 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.73 (br s, 1 H) 3.88 - 4.09 (m, 1 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 4.22 - 4.52 (m, 3 H) 4.70 - 5.39 (m, 2

H) 5.39 - 6.13 (m, 3 H) 6.13 - 6.26 (m, 1 H) 6.65 - 6.77 (m, 3 H) 6.78 - 6.93 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.62 (br s, 1 H) 8.23 - 8.37 (m, 1 H) 8.60 (br s, 1 H) 10.24 (br s, 1 H) 。

[表9]：化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I之XRPD數據：

XRPD峰表：

位置[°2θ]	相對強度[%]
7.6	100.00
8.7	17.19
9.8	70.56
12.7	16.30
14.6	67.03
15.2	66.01
15.8	73.78
17.4	40.66
19.0	72.38
19.6	86.48
20.5	89.77
23.2	38.71
25.0	27.78
28.9	28.20
38.8	10.09

【0310】 雖然已經參照某些特定實施方式描述及說明了本發明，但是熟習此項技術者將理解，在不脫離本發明之精神及範圍之情況下，可以對程序及方案進行各種適應、改變、修改、替換、刪除或添加。因此，旨在本發明由所附申請專利範圍之範圍來定義，並且該等申請專利範圍被合理地廣泛地解釋。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式I。

【請求項2】

如請求項1之結晶無水形式I，其中該鹽酸鹽形式I係M構型異構物。

【請求項3】

如請求項1之結晶鹽酸鹽形式I，其中該鹽酸鹽形式I由基本上如圖1所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項4】

如請求項1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，其中該形式由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.6、8.9、10.9、13.7、14.2、15.1、18.0、19.0及21.1處的峰。

【請求項5】

如請求項1之化合物I的結晶鹽酸鹽形式I，其中該形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約8.9、10.9及14.2處的峰。

【請求項6】

如請求項1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約192°C起始的吸熱。

【請求項7】

如請求項1之化合物1的結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約30°C加熱至約150°C時約0.21%至約5.3%的重量損失。

【請求項8】

如請求項1之結晶鹽酸鹽形式I，該結晶鹽酸鹽形式I係基本上純的。

【請求項9】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1之結晶鹽酸鹽形式I、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項10】

一種組成物，該組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如請求項1之鹽酸鹽形式I。

【請求項11】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9或10中任一項之結晶鹽酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項12】

如請求項11之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項13】

一種製備如請求項1之結晶鹽酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、鹽酸及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶

基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式I。

【請求項14】

如請求項12之方法，其中該合適的溶劑係乙酸乙酯。

【請求項15】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1之結晶鹽酸鹽形式I。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項20】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式II。

【請求項21】

如請求項20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯

基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項22】

如請求項20之結晶鹽酸鹽形式II，其由基本上如圖4中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項23】

如請求項20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，其中該形式II由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、6.3、8.2、10.6、11.2、12.7、13.6、14.3、16.1、16.5、17.2、21.6及21.4處的峰。

【請求項24】

如請求項20之化合物I的結晶鹽酸鹽形式II，其中該形式II由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.3、8.2、10.6及16.1處的峰。

【請求項25】

如請求項20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約114°C起始的吸熱。

【請求項26】

如請求項20之化合物1的結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約20°C加熱至約90°C時約9%的重量損失。

【請求項27】

如請求項20之結晶鹽酸鹽形式II，該結晶鹽酸鹽形式II係基本上純

的。

【請求項28】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項20之結晶鹽酸鹽形式II、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項29】

一種組成物，該組成物包含無定形形式6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮及如請求項20之鹽酸鹽形式II。

【請求項30】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項20、21、22、23、24、25、26、27、28及29中任一項之結晶鹽酸鹽形式II或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項31】

如請求項30之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項32】

一種製備如請求項20之結晶鹽酸鹽形式II之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式II。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該合適的溶劑係甲醇。

【請求項34】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項20之結晶鹽酸鹽形式II。

【請求項35】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項30之藥物組成物。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項40】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式III。

【請求項41】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項42】

如請求項40之結晶鹽酸鹽形式III，其由基本上如圖7中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項43】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該形式III由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.4、8.4、11.0、11.2、12.7、13.6、13.9、15.0、15.6、16.6、16.7、16.8及21.2處的峰。

【請求項44】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，其中該形式III由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.4、8.4、11.0或15.6處的峰。

【請求項45】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約129°C起始的吸熱。

【請求項46】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約20°C加熱至約200°C時約8%的重量損失。

【請求項47】

如請求項40之化合物1的結晶鹽酸鹽形式III，該結晶鹽酸鹽形式III係基本上純的。

【請求項48】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項40之結晶鹽酸鹽形式III、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項49】

一種組成物，該組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如請求項1之結晶鹽酸鹽形式III。

【請求項50】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項40、41、42、43、44、45、46、47、48或49中任一項之結晶鹽酸鹽形式III或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項51】

如請求項50之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項52】

一種製備如請求項40之結晶鹽酸鹽形式III之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式III。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中該合適的溶劑係二氯甲烷、乙醇、乙醇/水或正丁醇。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該溶劑係二氯甲烷。

【請求項55】

如請求項53之方法，其中該溶劑係乙醇。

【請求項56】

如請求項53之方法，其中該溶劑係乙醇/水。

【請求項57】

如請求項53之方法，其中該溶劑係正丁醇。

【請求項58】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項40之結晶鹽酸鹽形式III。

【請求項59】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項50之藥物組成物。

【請求項60】

如請求項58之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項62】

如請求項61之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項64】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式IV。

【請求項65】

如請求項64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項66】

如請求項64之結晶鹽酸鹽形式IV，其由基本上如圖10中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項67】

如請求項64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV的形式，其中該形式IV由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約5.6、6.5、8.5、11.3、12.8、13.6、14.0、14.1、15.0、16.7、17.8及18.4處的峰。

【請求項68】

如請求項46之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，其中該形式IV由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約5.6、6.5及8.5處的峰。

【請求項69】

如請求項64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約223℃起始的吸

熱。

【請求項70】

如請求項64之化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25℃加熱至約200℃時約4.4%的重量損失。

【請求項71】

如請求項64之結晶鹽酸鹽形式IV，該結晶鹽酸鹽形式IV係基本上純的。

【請求項72】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項64之結晶鹽酸鹽形式IV、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項73】

一種組成物，該組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如請求項64之結晶鹽酸鹽形式IV。

【請求項74】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項64、65、66、67、68、69、70、71、72或73中任一項之結晶鹽酸鹽形式IV或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項75】

一種製備如請求項64之結晶鹽酸鹽形式IV之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl、及合

適的溶劑組合以形成化合物1的結晶鹽酸鹽形式IV。

【請求項76】

如請求項75之方法，其中該合適的溶劑係MeCN或乙醇。

【請求項77】

如請求項76之方法，其中該溶劑係MeCN。

【請求項78】

如請求項76之方法，其中該溶劑係乙醇。

【請求項79】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式IV。

【請求項80】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項74之藥物組成物。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項84】

如請求項82之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項85】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式V。

【請求項86】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項87】

如請求項85之結晶鹽酸鹽形式V，其由基本上如圖13中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項88】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該形式V由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.9、9.1、9.9、12.0、12.4、12.7、13.2、13.8、14.7、15.4、15.7及18.9處的峰。

【請求項89】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，其中該形式V由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.9、9.9、13.8及15.7處的峰。

【請求項90】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約266°C起始的吸

熱。

【請求項91】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25℃加熱至約200℃時約1.1%的重量損失。

【請求項92】

如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V，該結晶鹽酸鹽形式V係基本上純的。

【請求項93】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項85之結晶鹽酸鹽形式V、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項94】

一種組成物，該組成物包含化合物1的無定形形式及如請求項85之化合物1的結晶鹽酸鹽形式V。

【請求項95】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項85、86、87、88、89、90、91、92、93或94中任一項之結晶鹽酸鹽形式V或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項96】

如請求項95之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項97】

一種製備如請求項85之結晶鹽酸鹽形式V之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲

基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl、及合適的溶劑組合以形成化合物1的結晶鹽酸鹽形式V。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該合適的溶劑係丙酮、異丙醇(IPA)、乙醇、MeCN、MeOH或Et₂O。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係丙酮。

【請求項100】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係異丙醇。

【請求項101】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係乙醇。

【請求項102】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係MeCN。

【請求項103】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係MeOH。

【請求項104】

如請求項98之方法，其中該合適的溶劑係Et₂O。

【請求項105】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項85之結晶鹽酸鹽形式V。

【請求項106】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需

要的患者投與藥學上有效量的如請求項95之藥物組成物。

【請求項107】

如請求項105之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項109】

如請求項107之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項110】

如請求項107之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項111】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式VI。

【請求項112】

如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項113】

如請求項111之結晶鹽酸鹽形式VI，其由基本上如圖16中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項114】

如請求項111之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-

吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該形式VI由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.7、10.0、12.1、12.5、13.7、14.5、15.2、15.9、18.1、19.0及20.9處的峰。

【請求項115】

如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，其中該形式VI由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.7、10.0及15.9處的峰。

【請求項116】

如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約 273°C 起始的吸熱。

【請求項117】

如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約 25°C 加熱至約 250°C 時約4%的重量損失。

【請求項118】

如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI，該結晶鹽酸鹽形式VI係基本上純的。

【請求項119】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項120】

一種組成物，該組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如請求項111之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VI。

【請求項121】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項111、112、113、114、115、116、117、118、119或120中任一項之結晶鹽酸鹽形式VI或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項122】

如請求項121之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項123】

一種製備如請求項111之結晶鹽酸鹽形式VI之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VI。

【請求項124】

如請求項123之方法，其中該合適的溶劑係對二噁吡。

【請求項125】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項

111之結晶鹽酸鹽形式VI。

【請求項126】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項121之藥物組成物。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項128】

如請求項127之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項129】

如請求項128之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項130】

如請求項129之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項131】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶鹽酸鹽形式VII。

【請求項132】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項133】

如請求項131之結晶鹽酸鹽形式VII，其由基本上如圖19中所示的粉

末X射線繞射圖表徵。

【請求項134】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該形式VII由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、7.8、9.0、9.9、12.0、12.6、13.2、13.8、14.6、15.4、15.8、15.9、18.9、20.1、20.6及20.9處的峰。

【請求項135】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，其中該形式VII由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.8、9.9、13.2及14.6處的峰。

【請求項136】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約259°C起始的吸熱。

【請求項137】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約250°C時幾乎可忽略的重量損失。

【請求項138】

如請求項131之化合物1的結晶鹽酸鹽形式VII，該結晶鹽酸鹽形式VII係基本上純的。

【請求項139】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項131之結晶鹽酸鹽形式VII、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項140】

一種組成物，該組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及如請求項131之結晶鹽酸鹽形式VII。

【請求項141】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項131、132、133、134、135、136、137、138、139或140中任一項之結晶鹽酸鹽形式VII或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項142】

如請求項141之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項143】

一種製備如請求項131之結晶鹽酸鹽形式VII之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、HCl及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶鹽酸鹽形式VII。

【請求項144】

如請求項143之方法，其中該合適的溶劑係乙醇。

【請求項145】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項131之結晶鹽酸鹽形式VII。

【請求項146】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項141之藥物組成物。

【請求項147】

如請求項145之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項148】

如請求項147之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項149】

如請求項148之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項150】

如請求項149之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項151】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶磷酸鹽形式I。

【請求項152】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項153】

如請求項151之結晶磷酸鹽形式I，其由基本上如圖22中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項154】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該磷酸鹽形式由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約6.0、8.7、10.9、11.8、13.7、14.5、15.1、17.2、19.1、19.6、21.4、24.0、25.6、26.3、26.7及27.4處的峰。

【請求項155】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，其中該磷酸鹽形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約8.7、13.7、14.5、17.2及19.1處的峰。

【請求項156】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約217°C起始的吸熱。

【請求項157】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約200°C時約2.5%的重量損失。

【請求項158】

如請求項151之化合物1的結晶磷酸鹽形式I，該結晶磷酸鹽形式I係

基本上純的。

【請求項159】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項151之結晶磷酸鹽形式I、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項160】

一種組成物，該組成物包含化合物1的無定形形式及如請求項151之結晶磷酸鹽形式I。

【請求項161】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項151、152、153、154、155、156、157、158、159或160中任一項之結晶磷酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項162】

如請求項161之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項163】

一種製備如請求項151之結晶磷酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、 H_3PO_4 、及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶磷酸鹽形式I。

【請求項164】

如請求項163之方法，其中該合適的溶劑係甲基乙基酮(MEK)。

【請求項165】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項151之結晶磷酸鹽形式I。

【請求項166】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項161之藥物組成物。

【請求項167】

如請求項165之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項168】

如請求項167之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項169】

如請求項168之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項170】

如請求項169之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項171】

一種6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(化合物1)的結晶甲磺酸鹽形式I。

【請求項172】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮係M構型異構物。

【請求項173】

如請求項171之結晶甲磺酸鹽形式I，其由基本上如圖25中所示的粉末X射線繞射圖表徵。

【請求項174】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該甲磺酸鹽形式由選自粉末X射線繞射圖的至少三個峰、至少五個峰或至少七個峰表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.6、9.8、14.6、15.2、15.8、19.0、19.6、20.5及23.1處的峰。

【請求項175】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，其中該甲磺酸鹽形式由粉末X射線繞射圖表徵，該粉末X射線繞射圖包含在繞射角 2θ 度數為約7.6、8.7、9.8、15.8、19.6及20.5處的峰。

【請求項176】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I具有差示掃描量熱法熱圖，該差示掃描量熱法熱圖包含在約242°C起始的吸熱。

【請求項177】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I具有熱重分析熱圖，該熱重分析熱圖包含當從約25°C加熱至約200°C時約0.8%的重量損失。

【請求項178】

如請求項171之化合物1的結晶甲磺酸鹽形式I，該結晶甲磺酸鹽形式I係基本上純的。

【請求項179】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項171之結晶甲磺酸鹽形式I、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項180】

一種組成物，該組成物包含化合物1的無定形形式及如請求項171之結晶甲磺酸鹽形式I。

【請求項181】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項171、172、173、174、175、176、177、178、179或180中任一項之結晶甲磺酸鹽形式I或其混合物、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項182】

如請求項181之藥物組成物，其中該組成物係單一劑量。

【請求項183】

一種製備如請求項171之結晶甲磺酸鹽形式I之方法，該方法包括：將6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮、甲磺酸及合適的溶劑組合以形成6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶甲磺酸鹽形式I。

【請求項184】

如請求項183之方法，其中該合適的溶劑係乙酸乙酯。

【請求項185】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需

要的患者投與藥學上有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項171之結晶甲磺酸鹽形式I。

【請求項186】

一種治療由KRAS G12C抑制介導的疾病之方法，該方法包括向有需要的患者投與藥學上有效量的如請求項181之藥物組成物。

【請求項187】

如請求項185之方法，其中該由KRAS G12C抑制介導的疾病係癌症。

【請求項188】

如請求項187之方法，其中該癌症係肺癌、胰臟癌或結腸直腸癌。

【請求項189】

如請求項188之方法，其中該癌症係肺癌。

【請求項190】

如請求項189之方法，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項191】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的無定形形式及至少一種如請求項1、20、40、64、85、111、131、151或171之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式、及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項192】

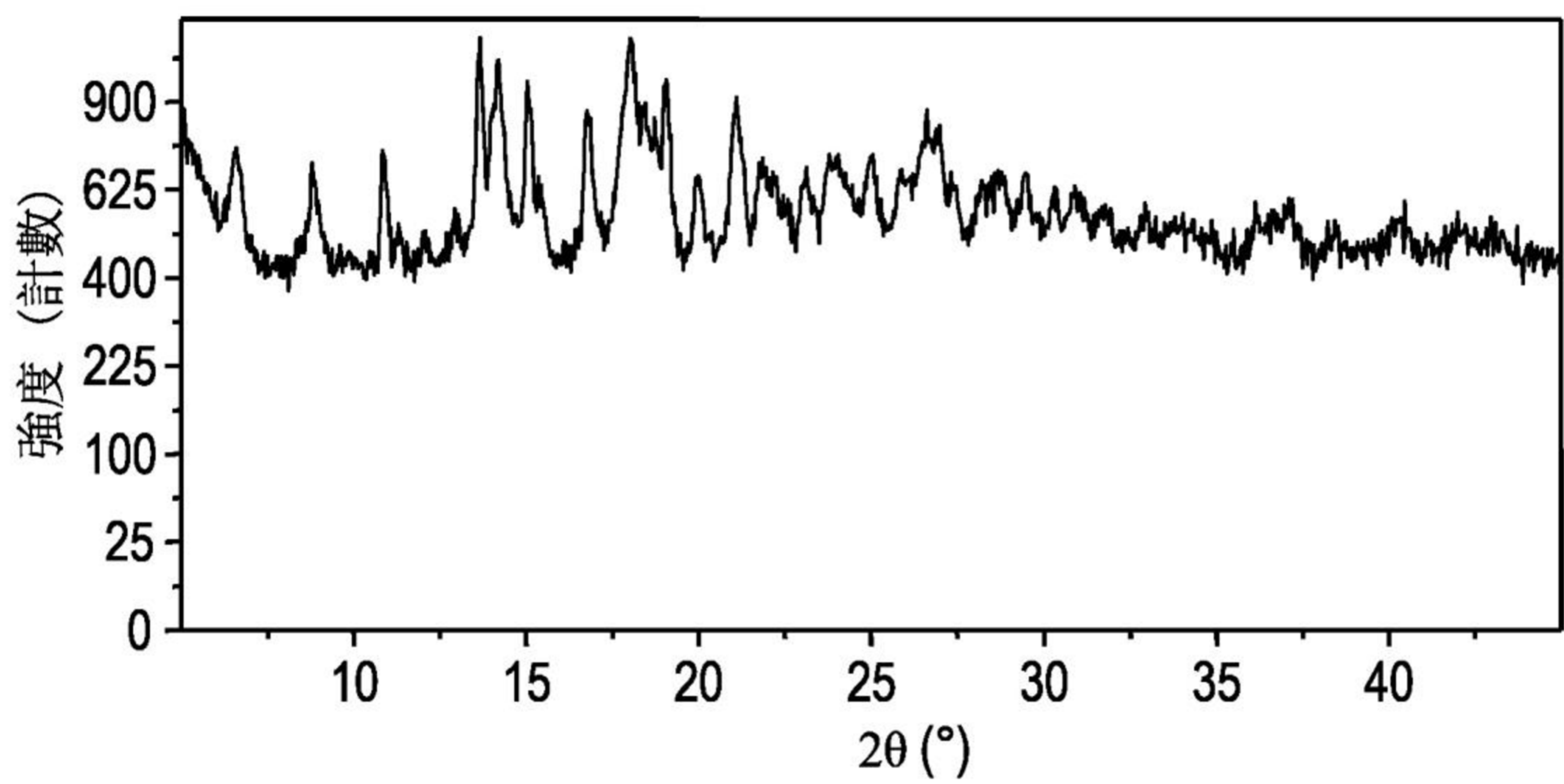
如請求項191之組成物，該組成物包含大於約50重量%的結晶6-氟-7-

(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

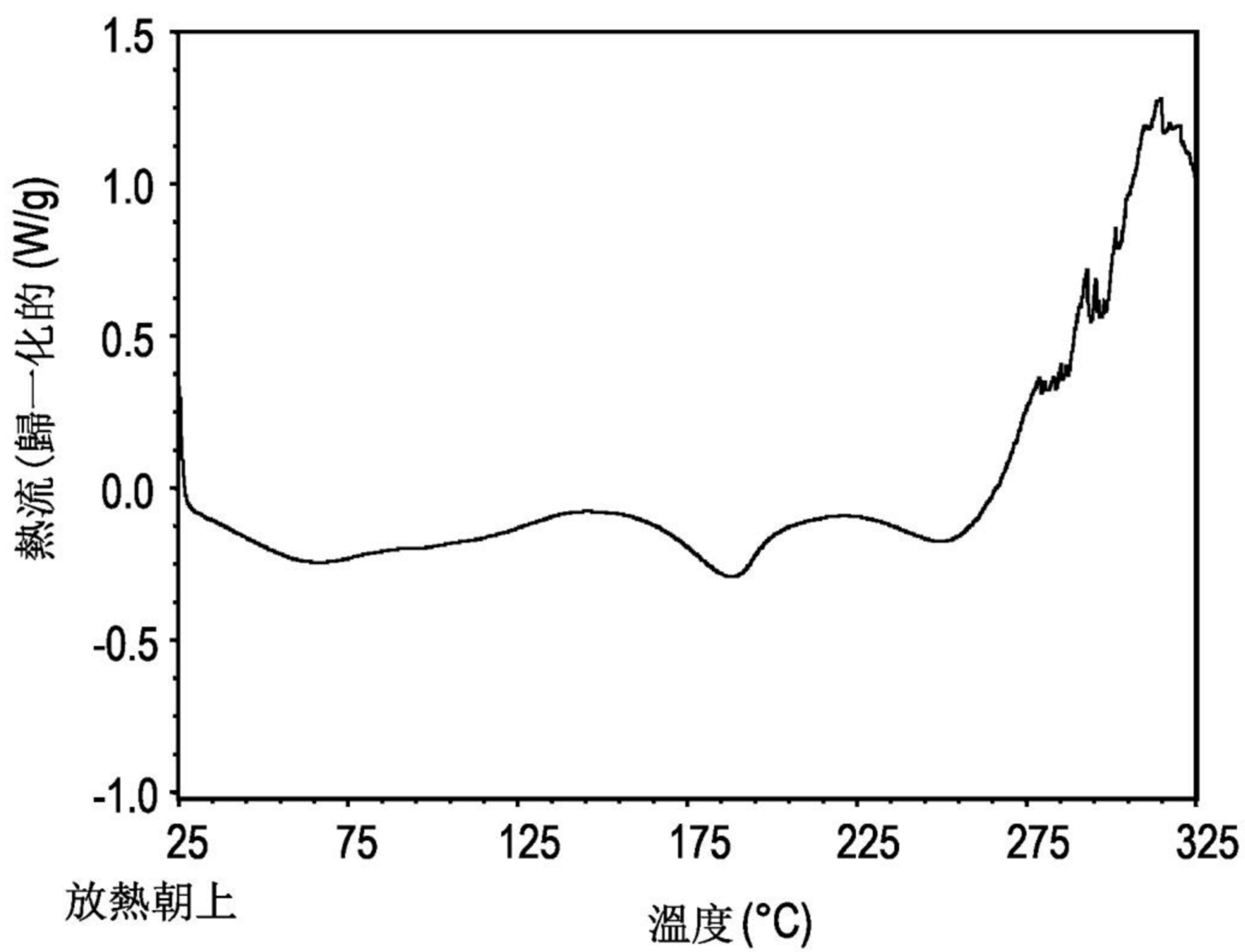
【請求項193】

一種藥物組成物，該藥物組成物包含至少一種如請求項1、20、40、64、85、111、131、151或171之6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(4-甲基-2-(2-丙烷基)-3-吡啶基)-4-((2S)-2-甲基-4-(2-丙烯醯基)-1-哌啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的結晶形式、及藥學上可接受的賦形劑。

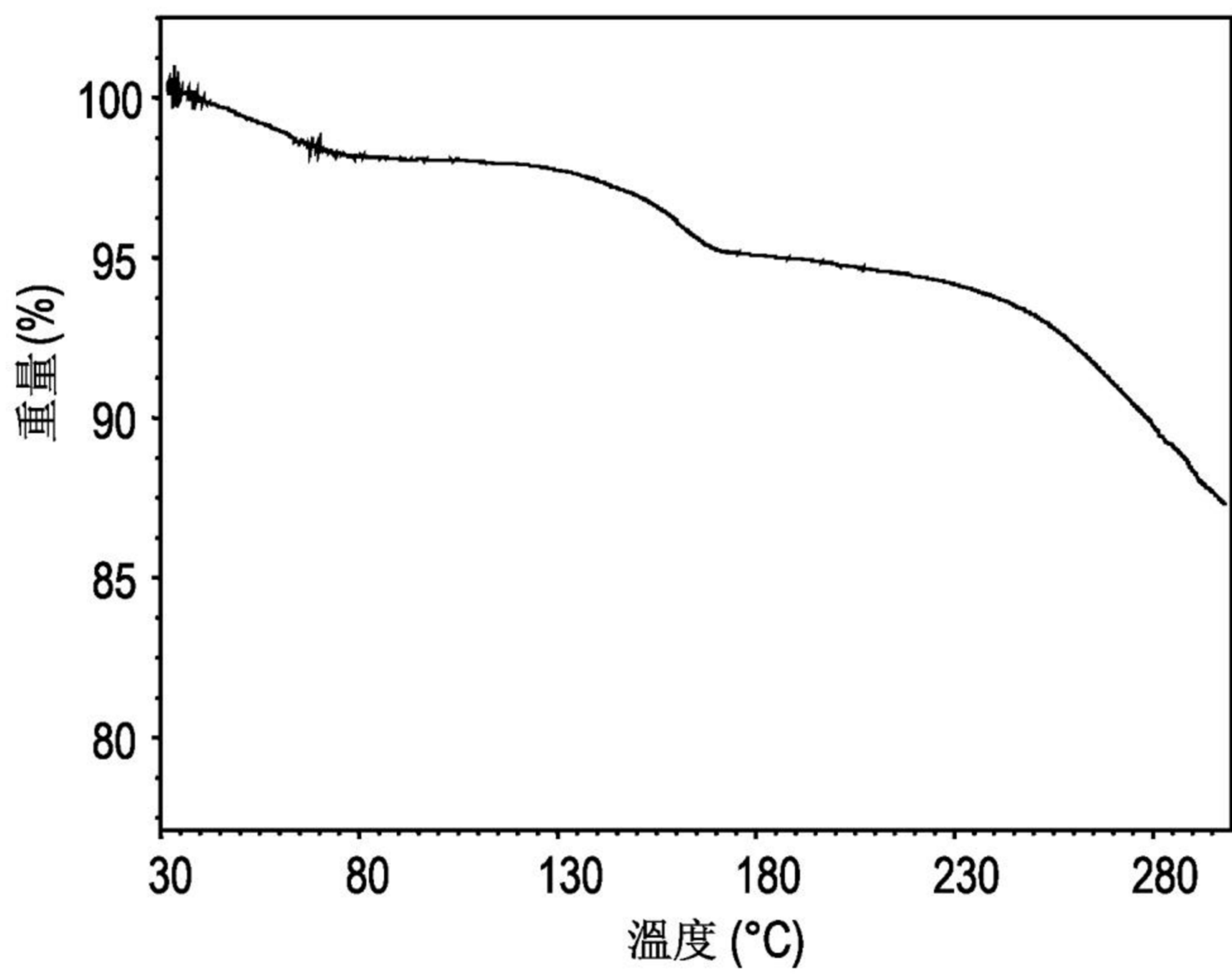
【發明圖式】



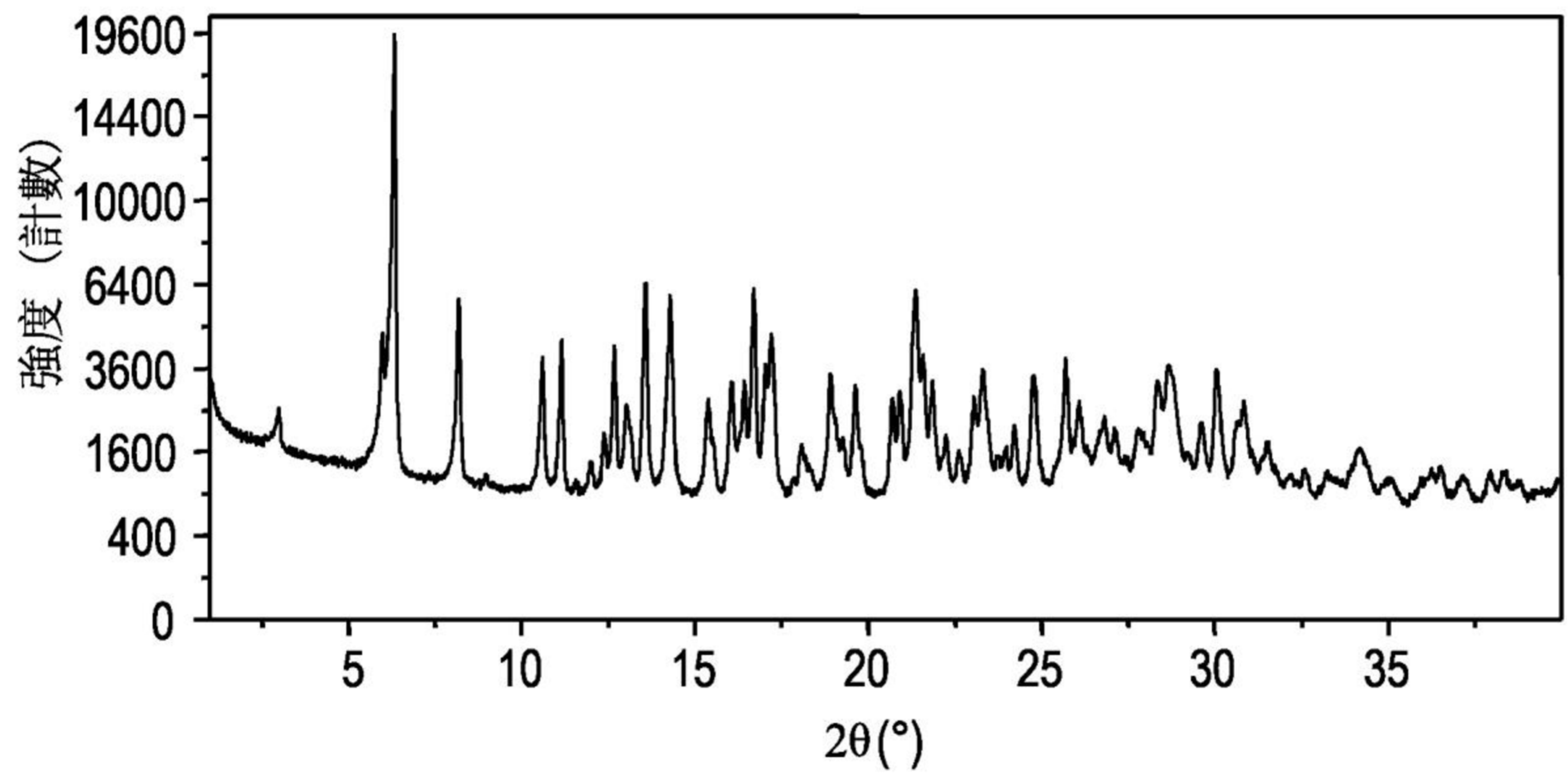
【圖 1】



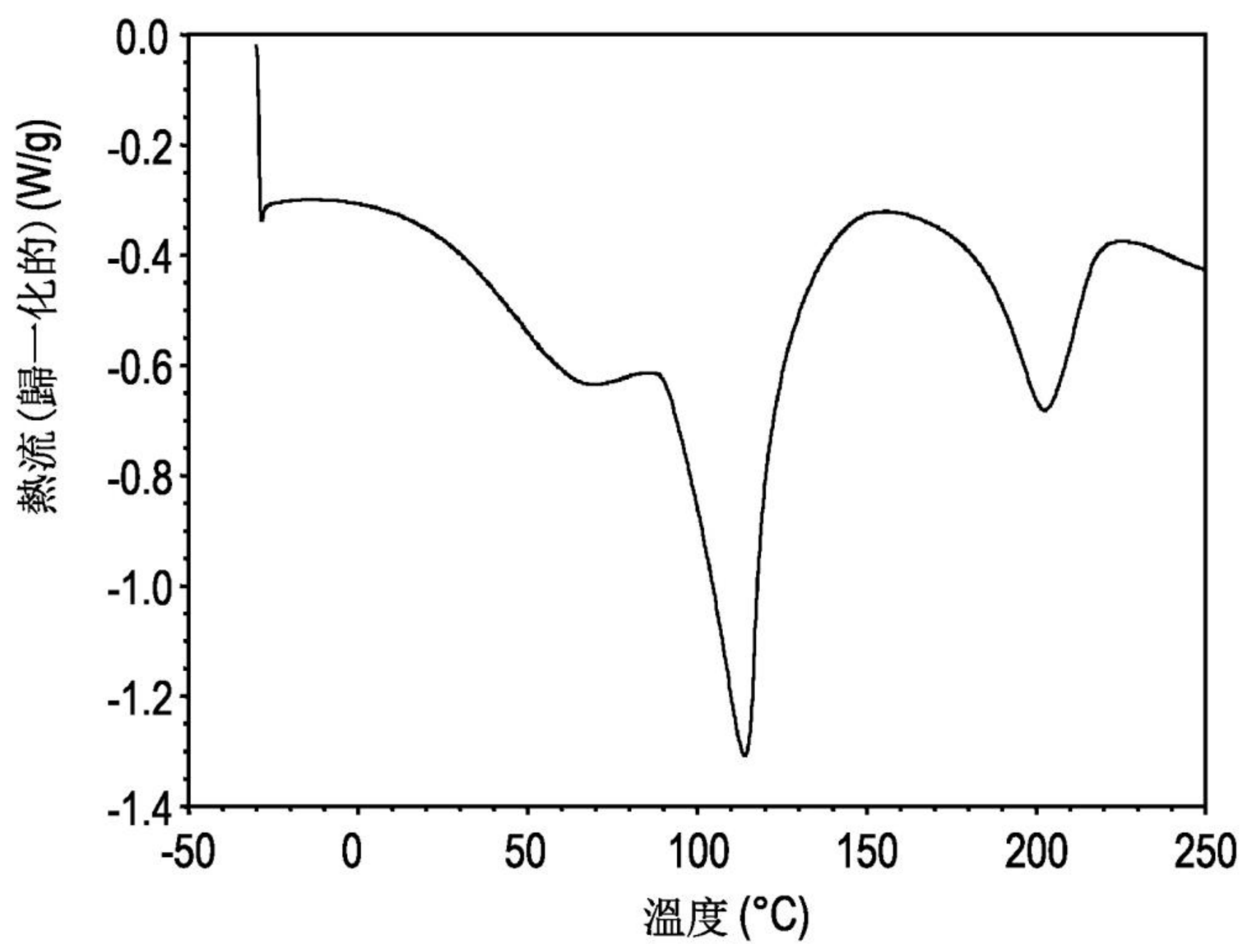
【圖 2】



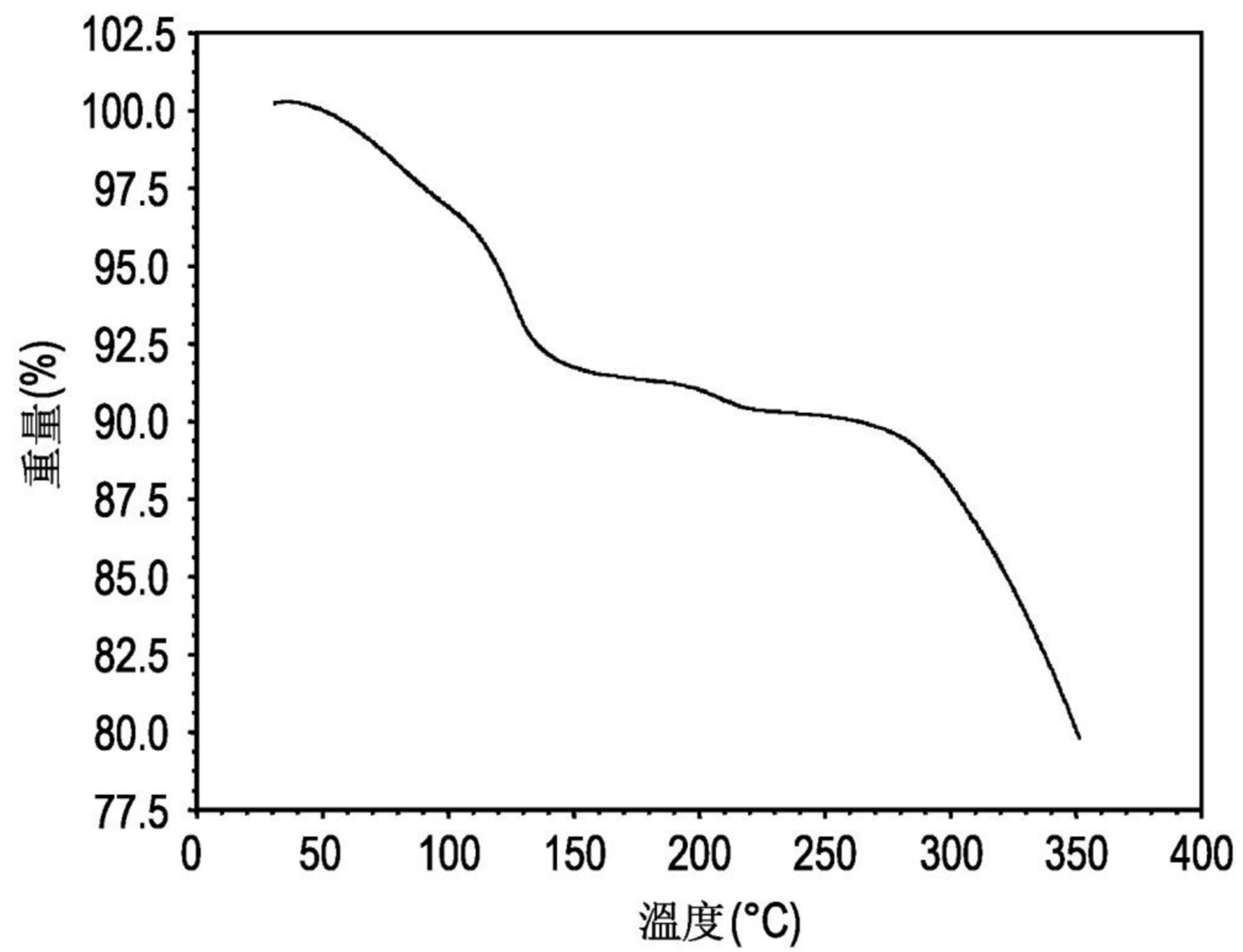
【圖 3】



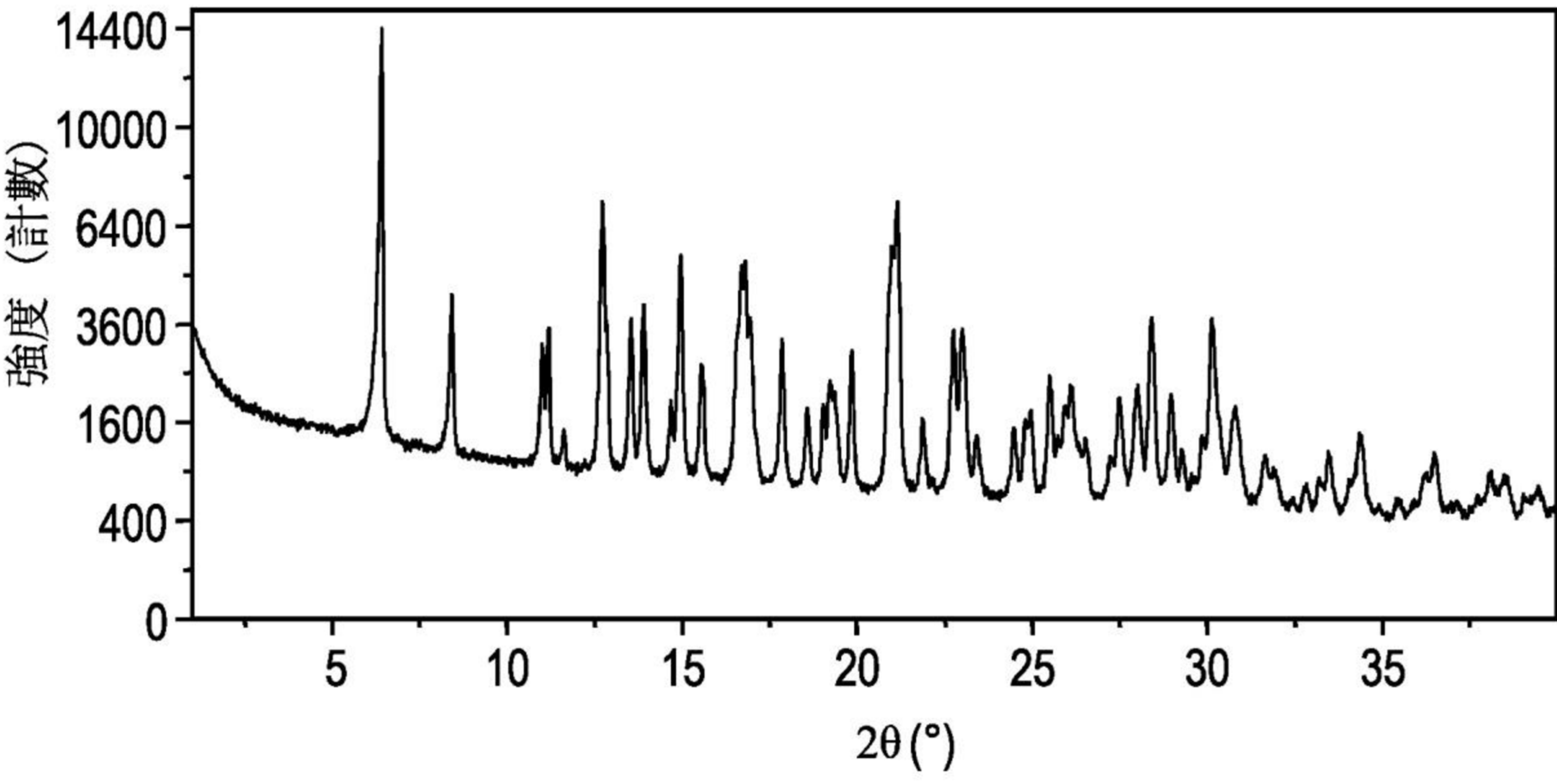
【圖 4】



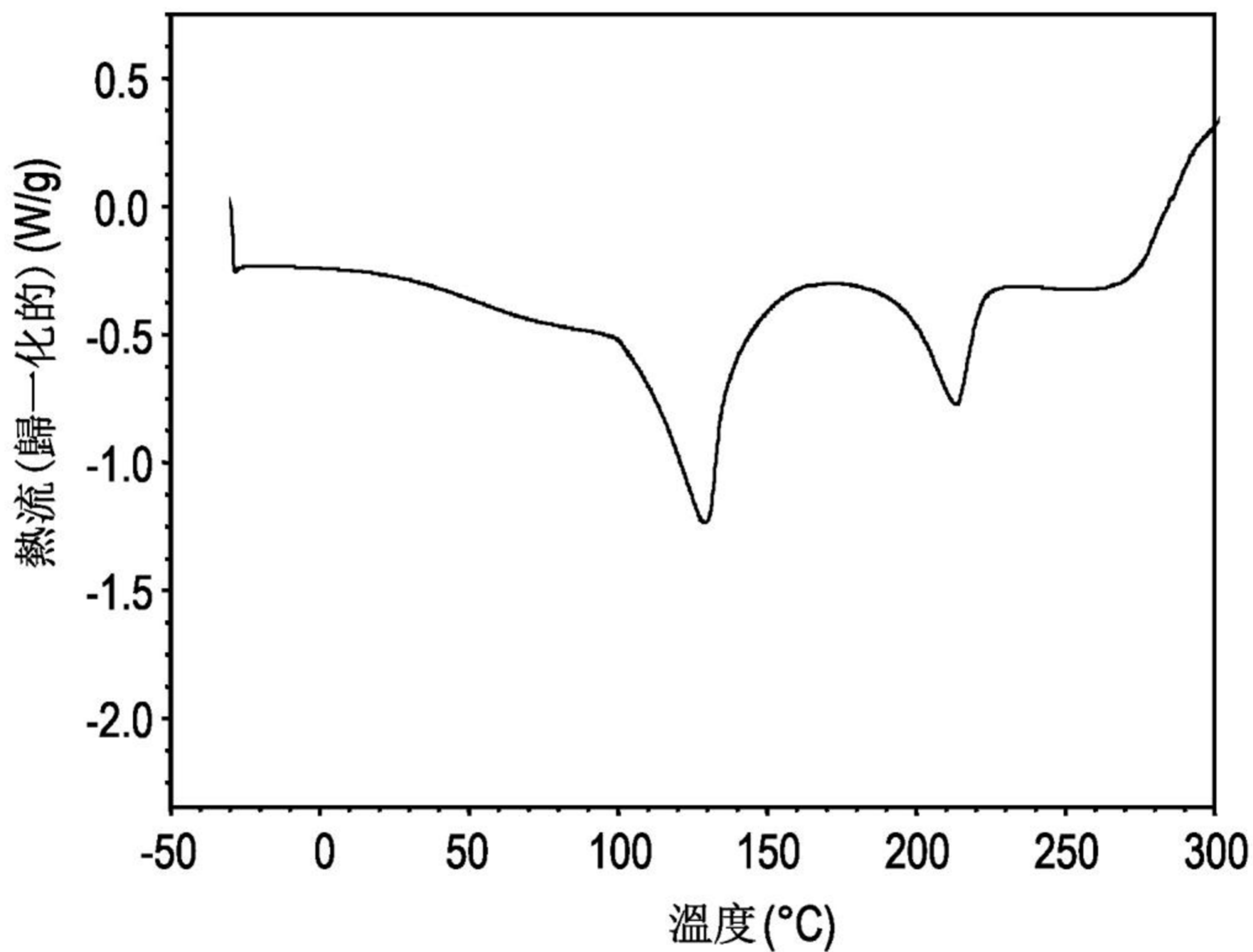
【圖 5】



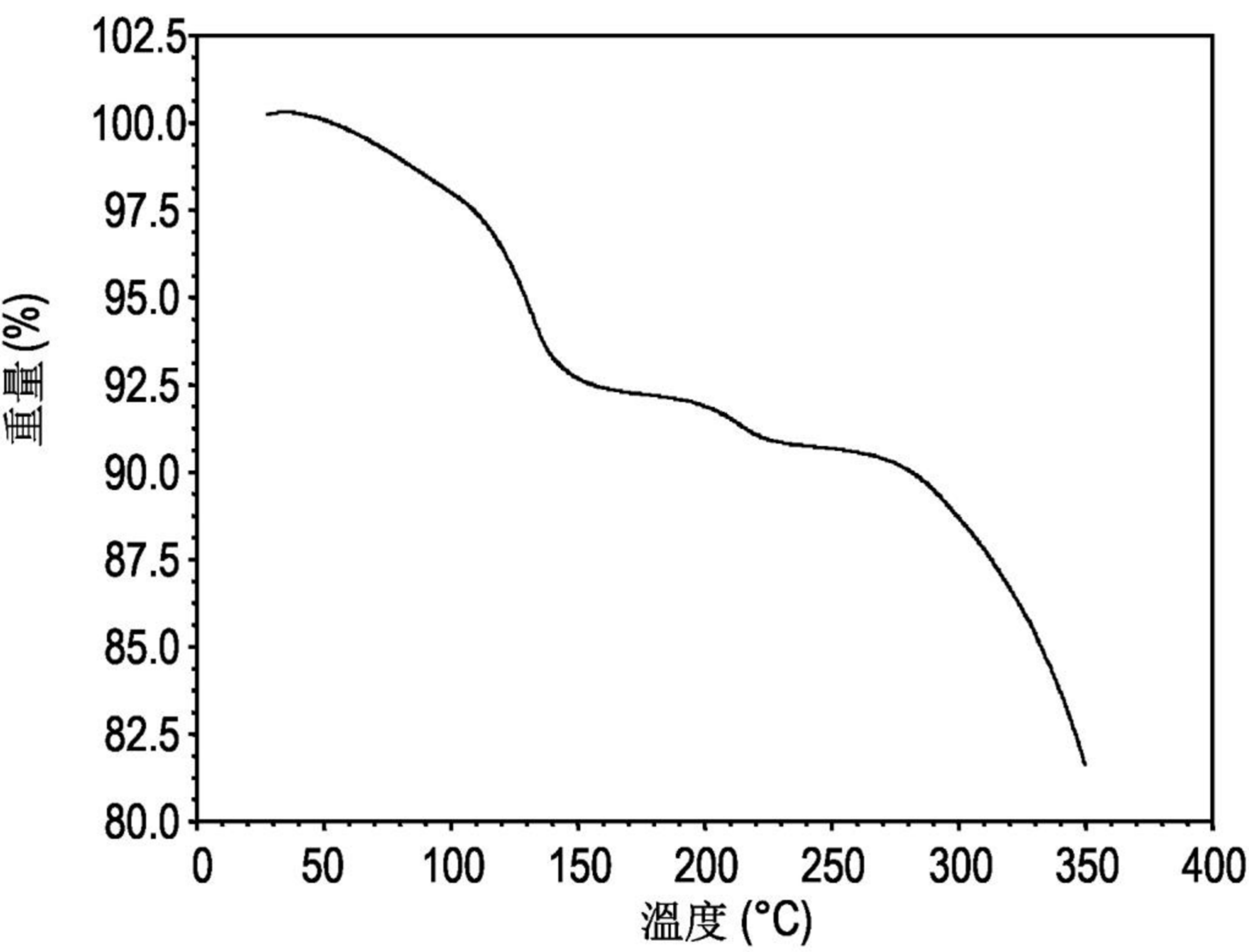
【圖 6】



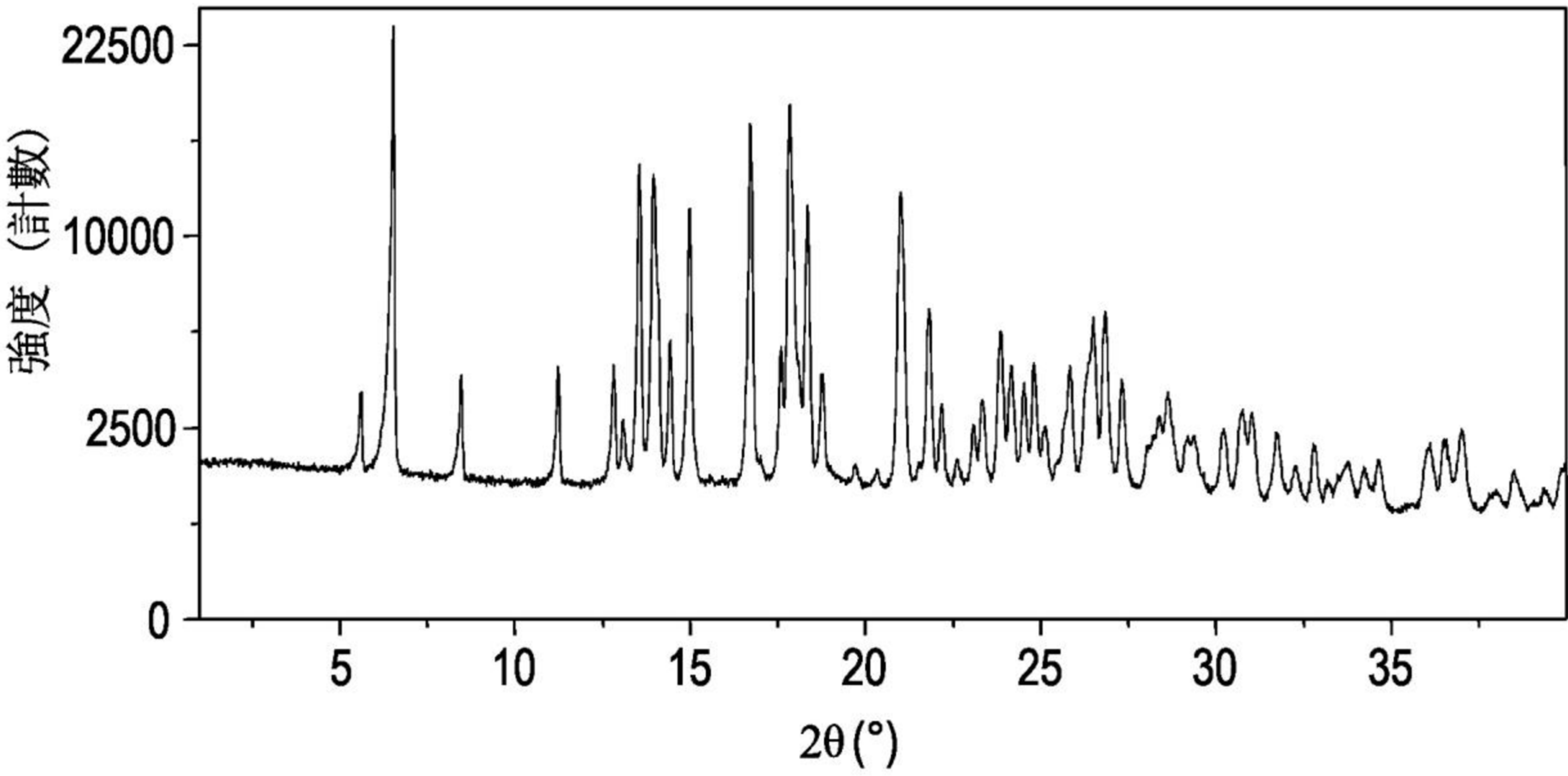
【圖 7】



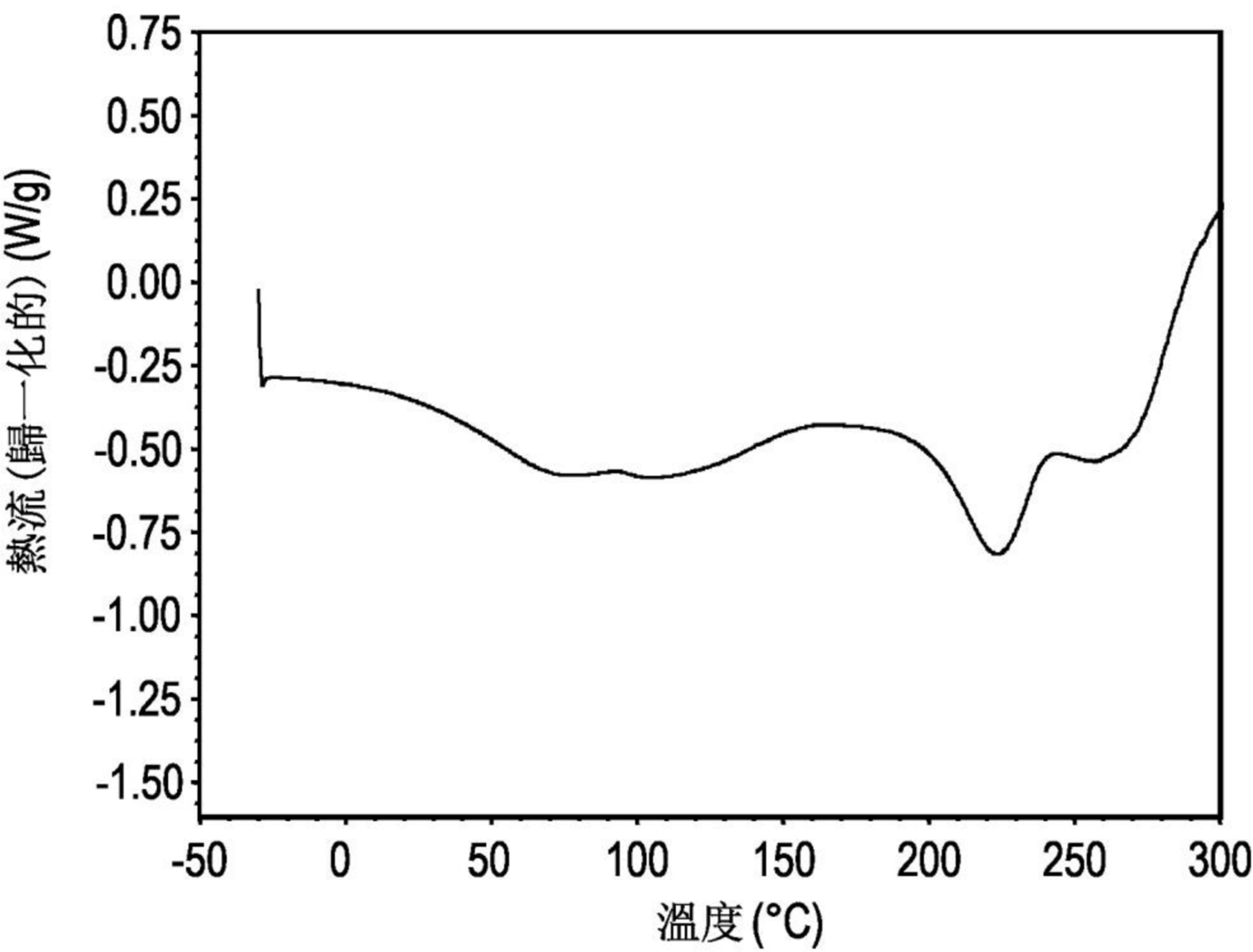
【圖 8】



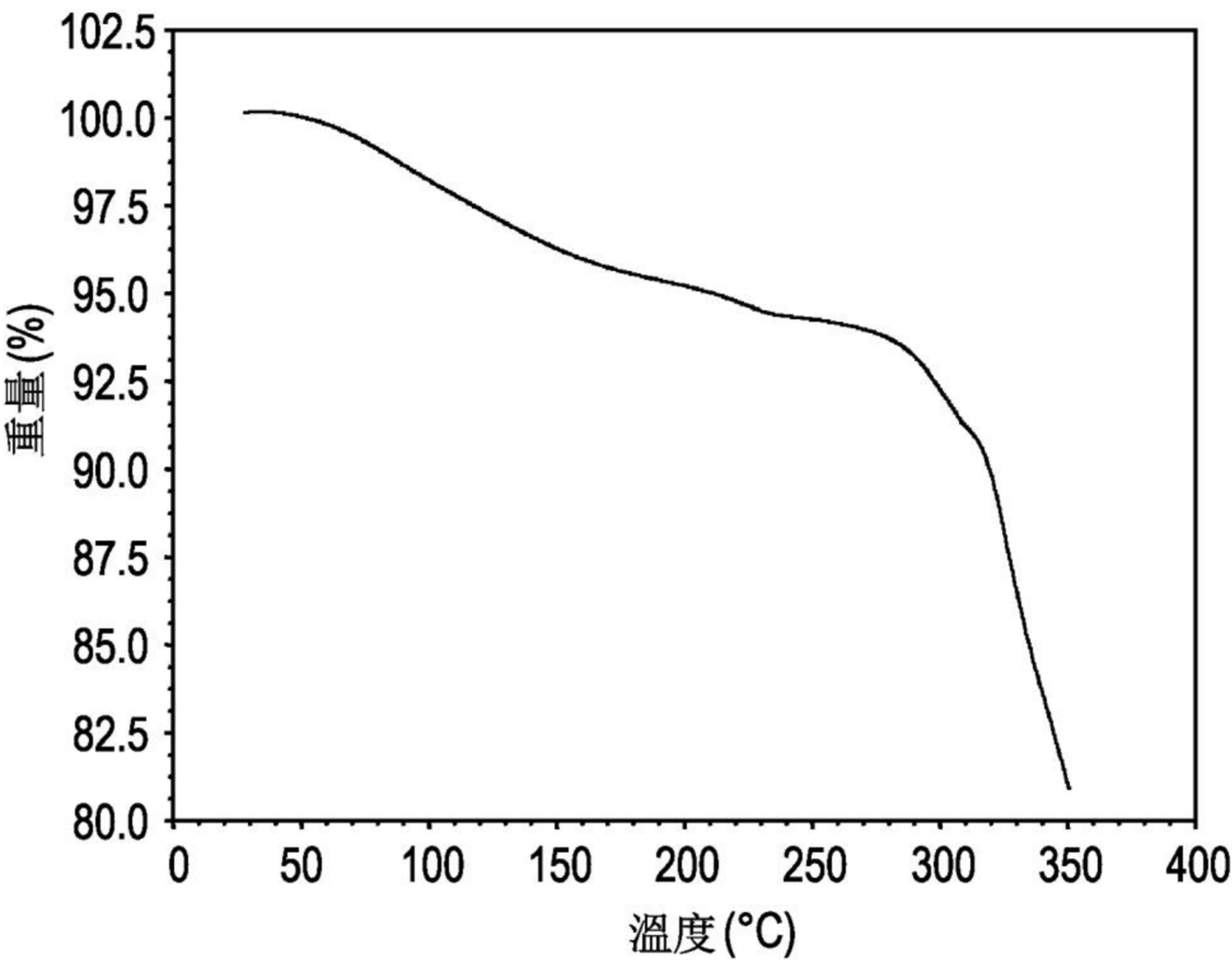
【圖 9】



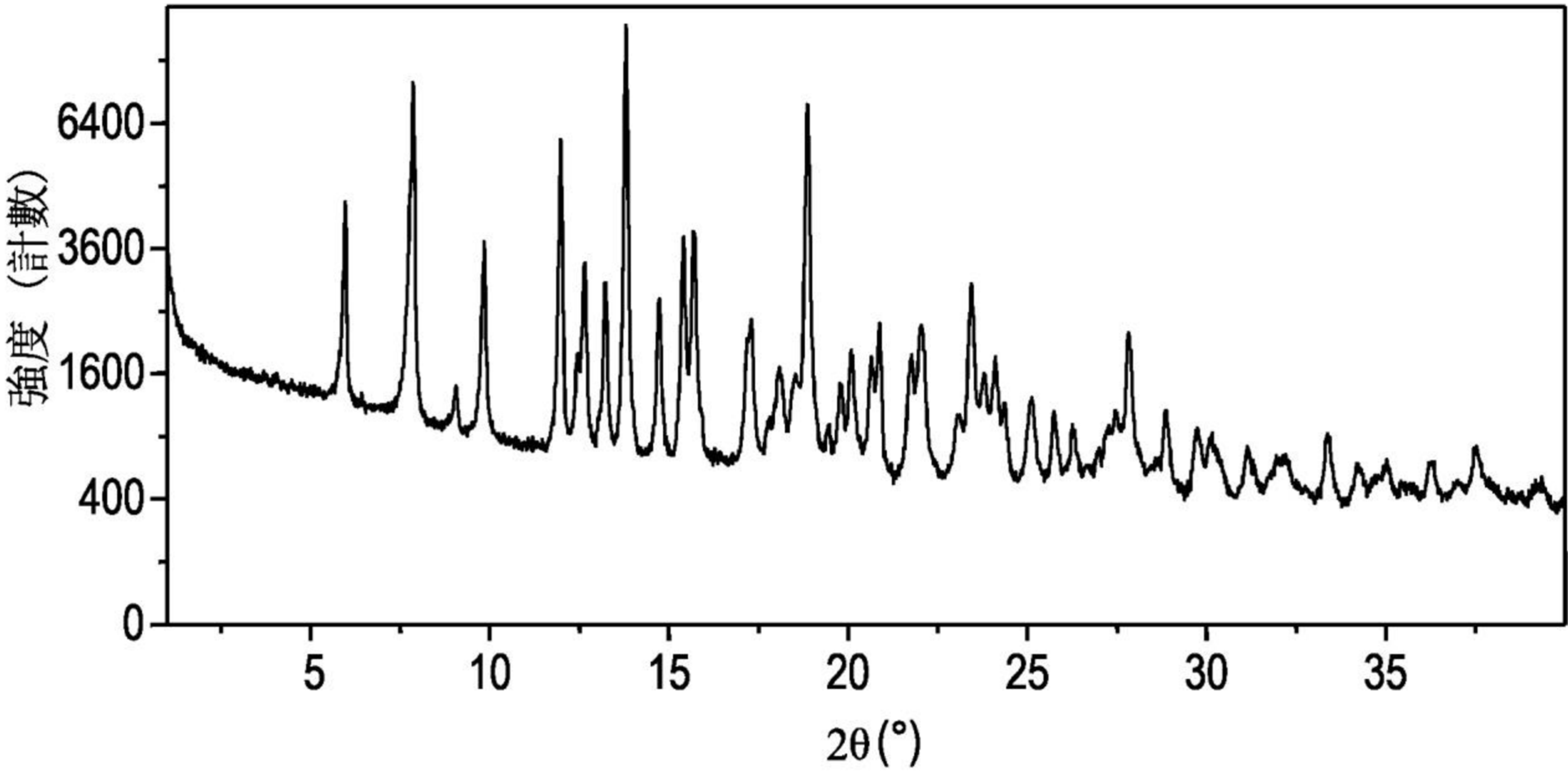
【圖 10】



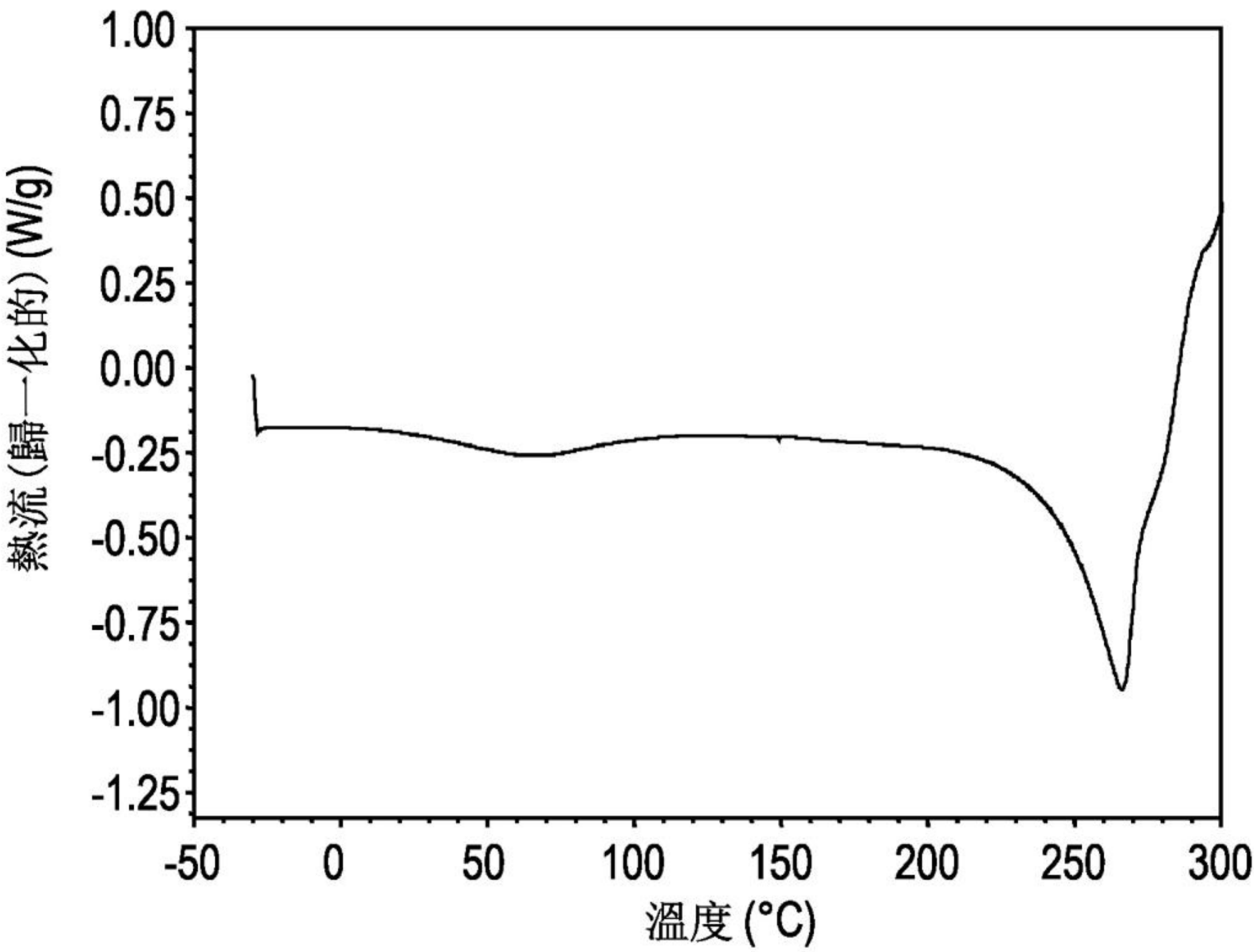
【圖 11】



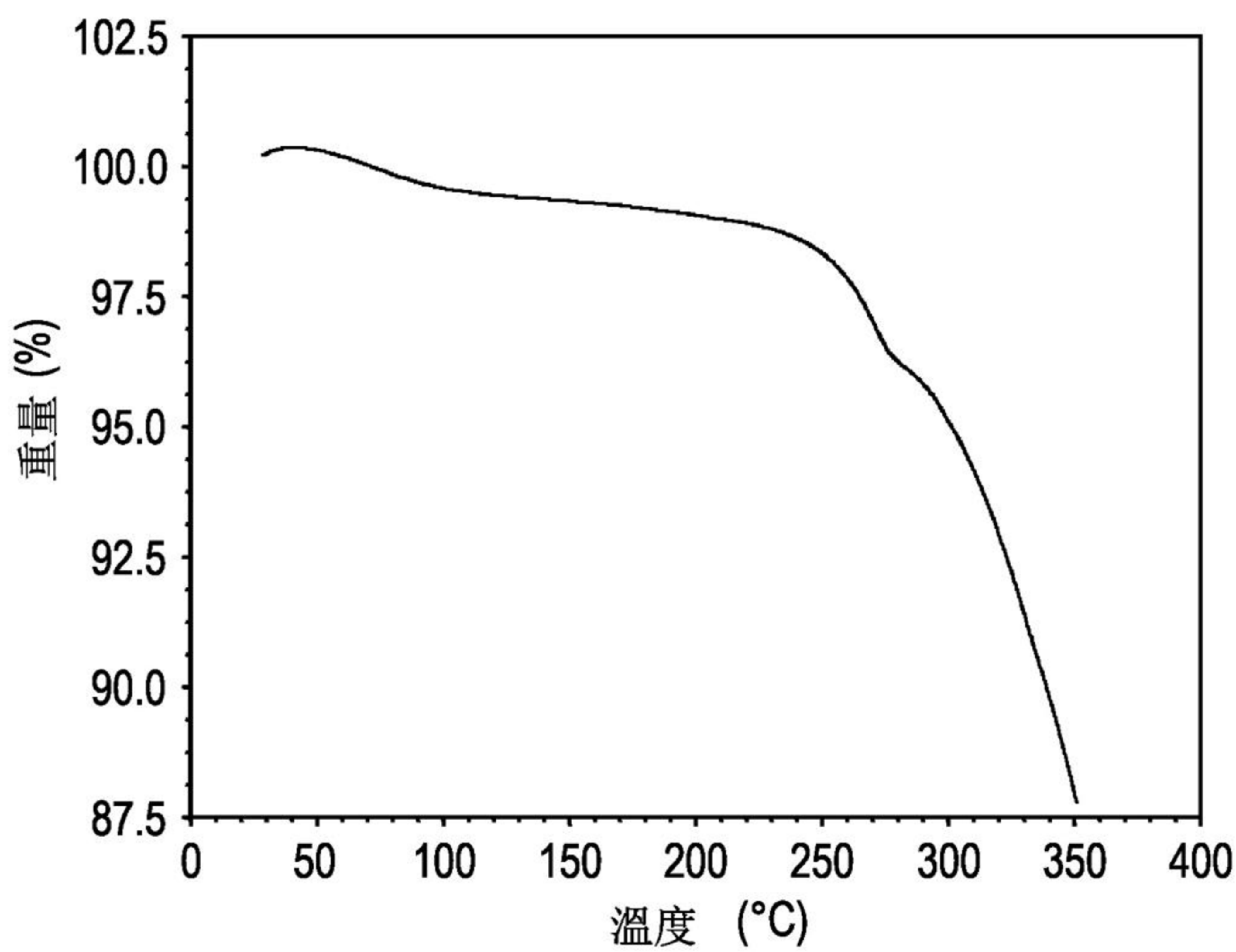
【圖 12】



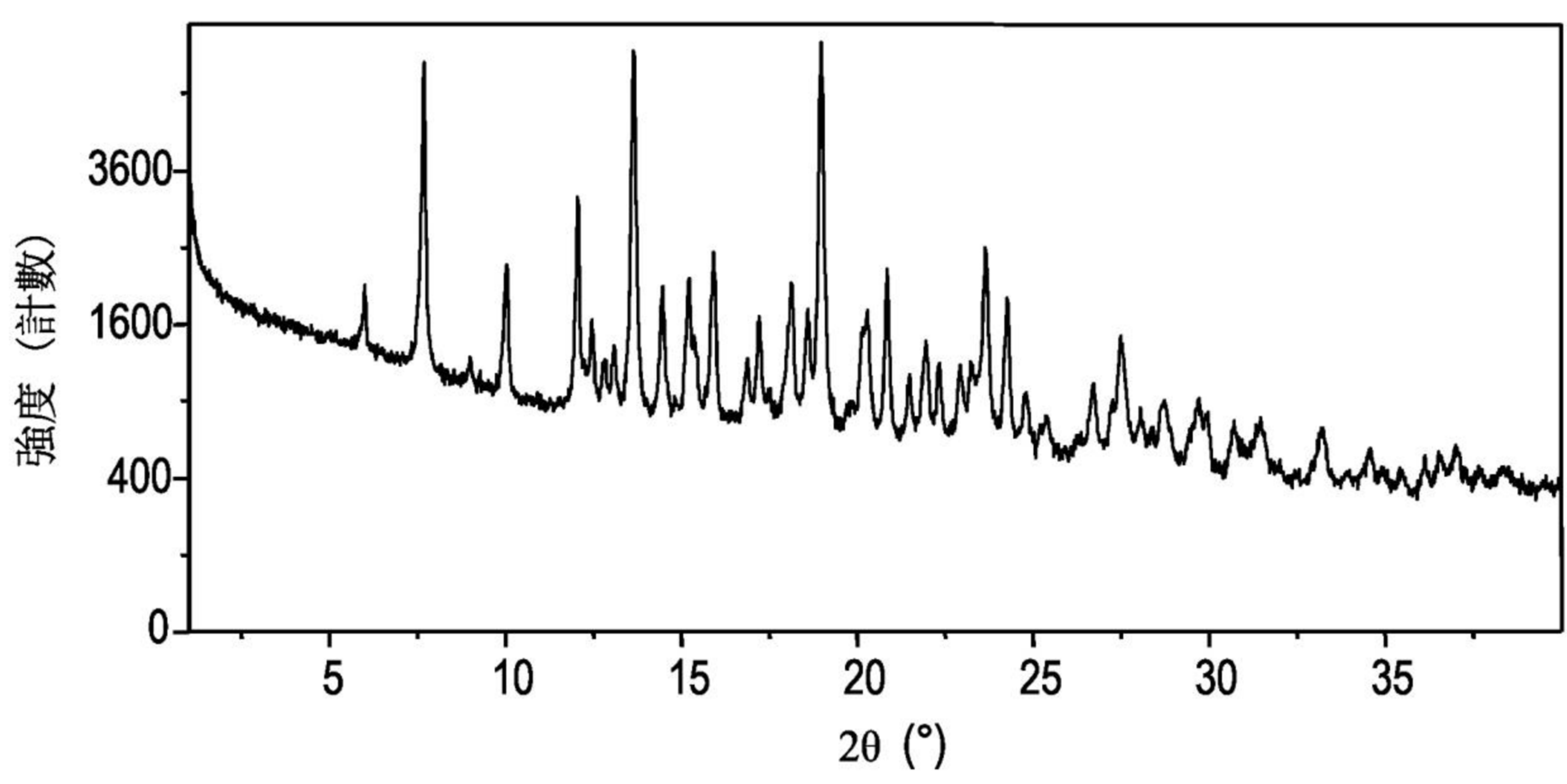
【圖 13】



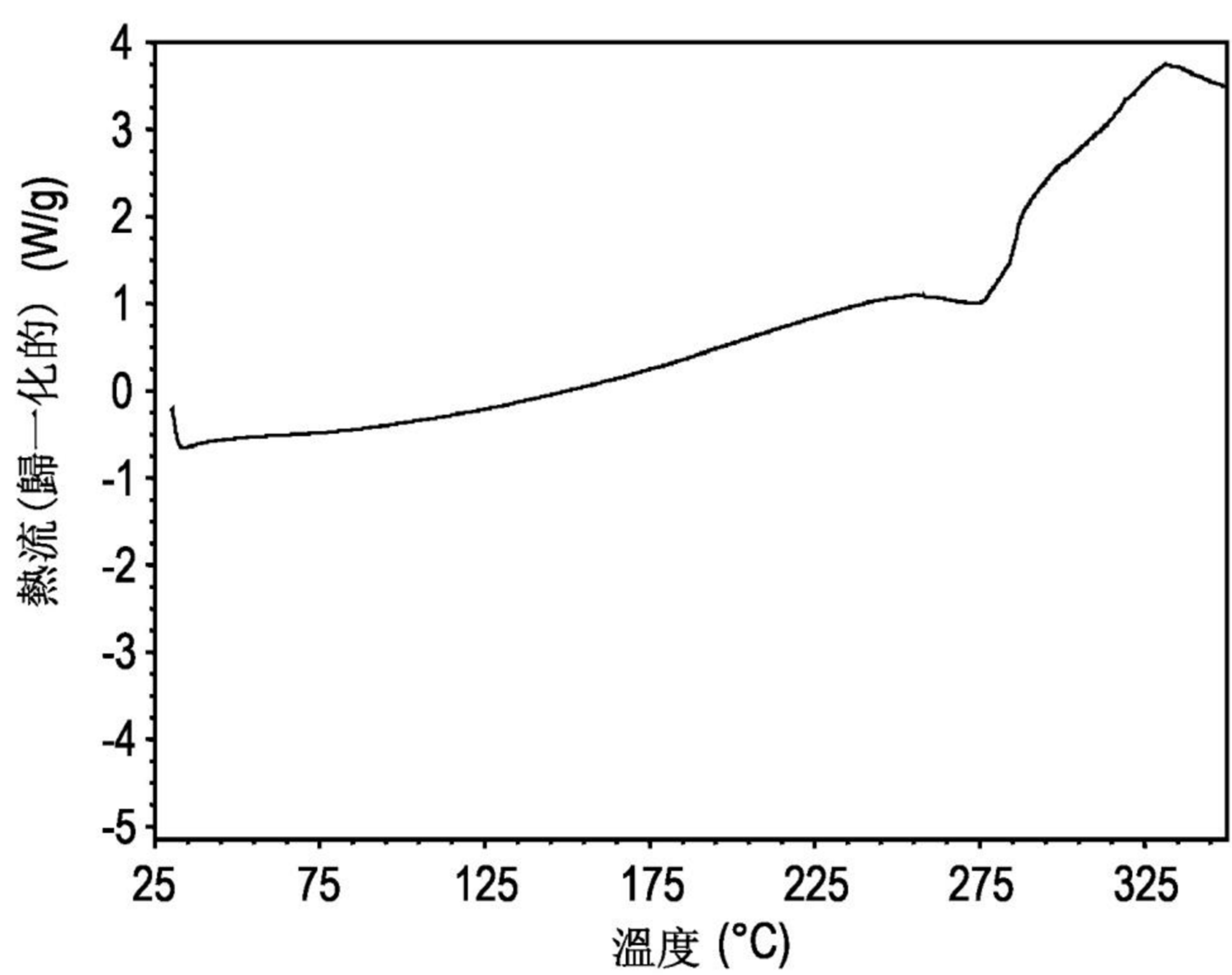
【圖 14】



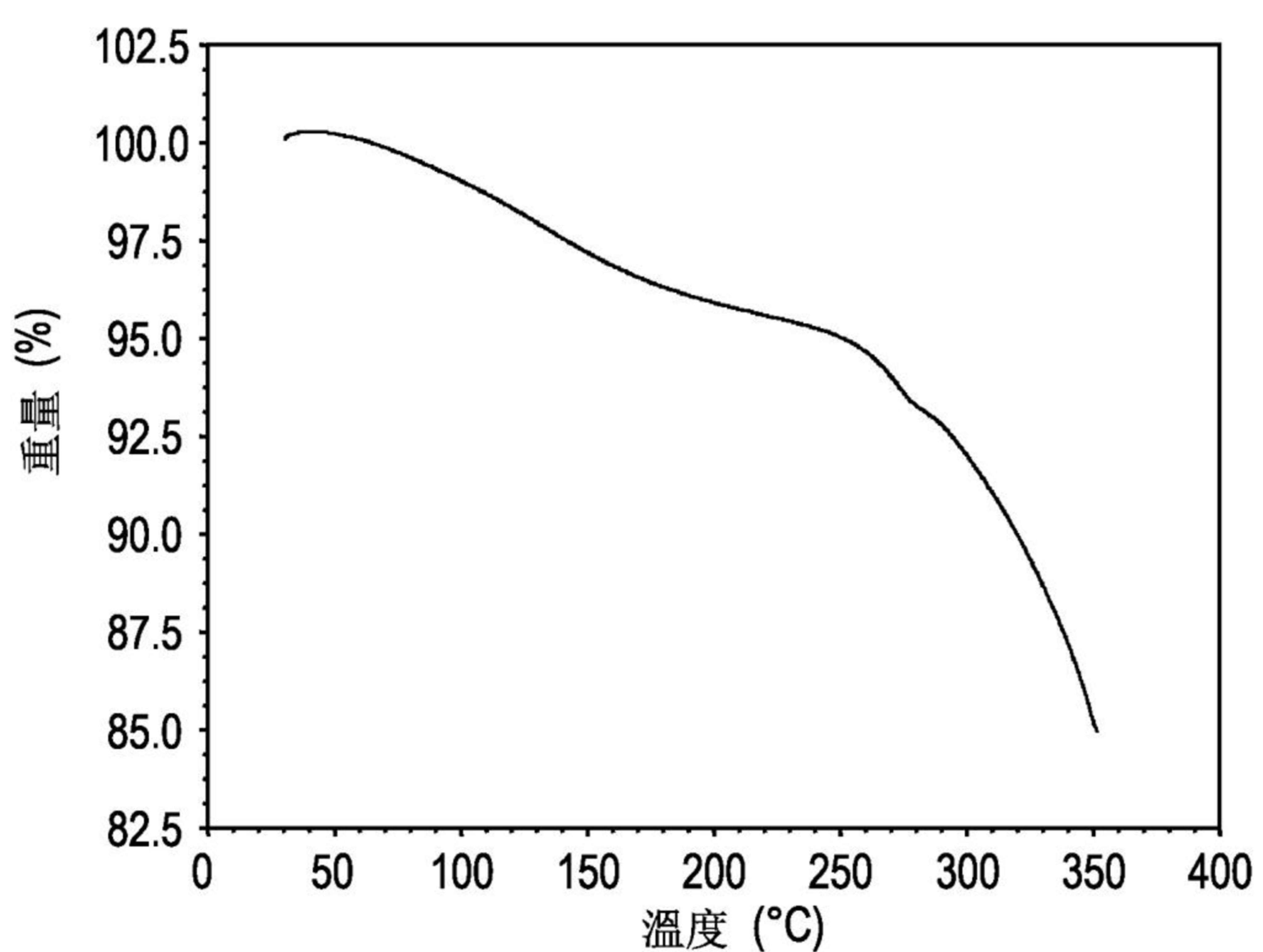
【圖 15】



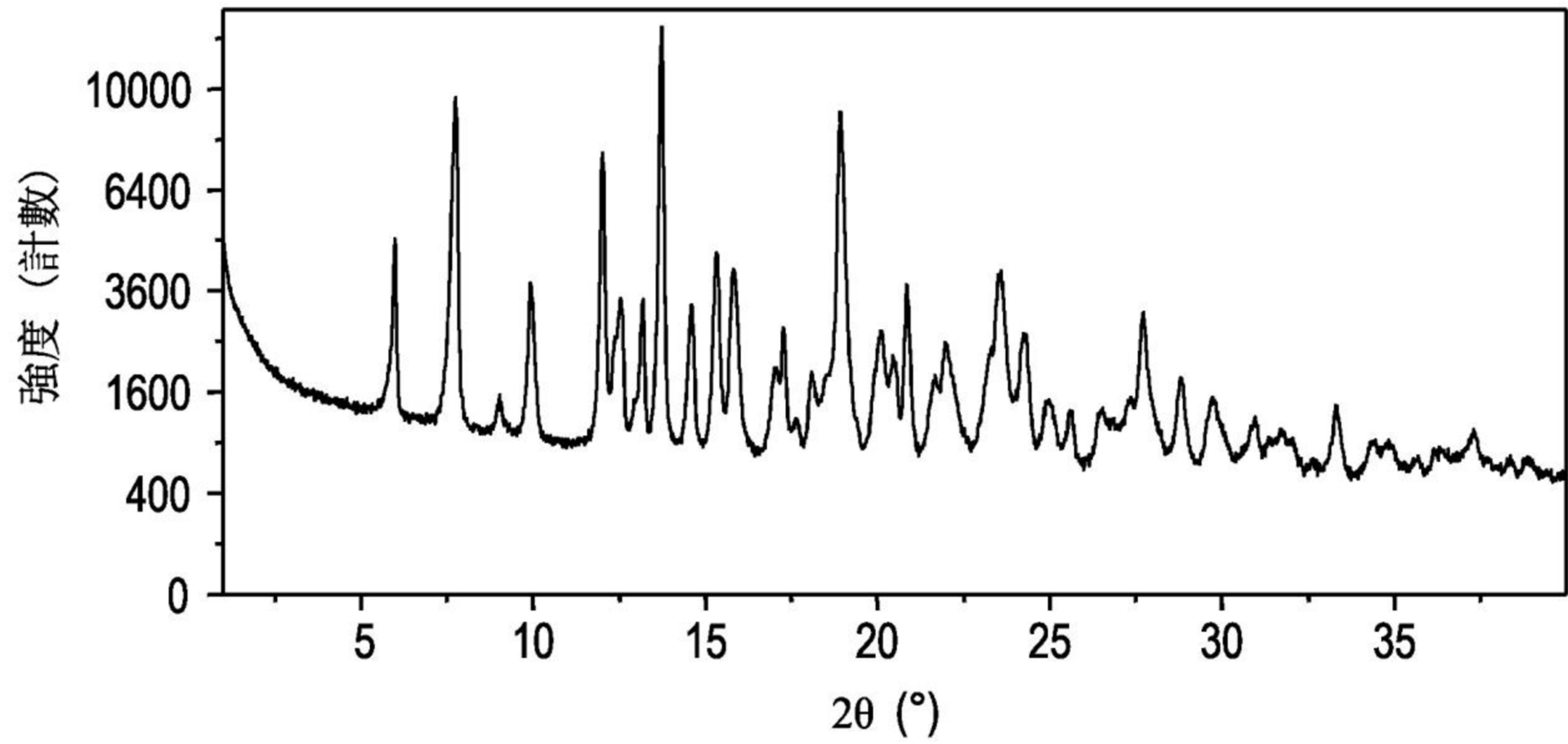
【圖 16】



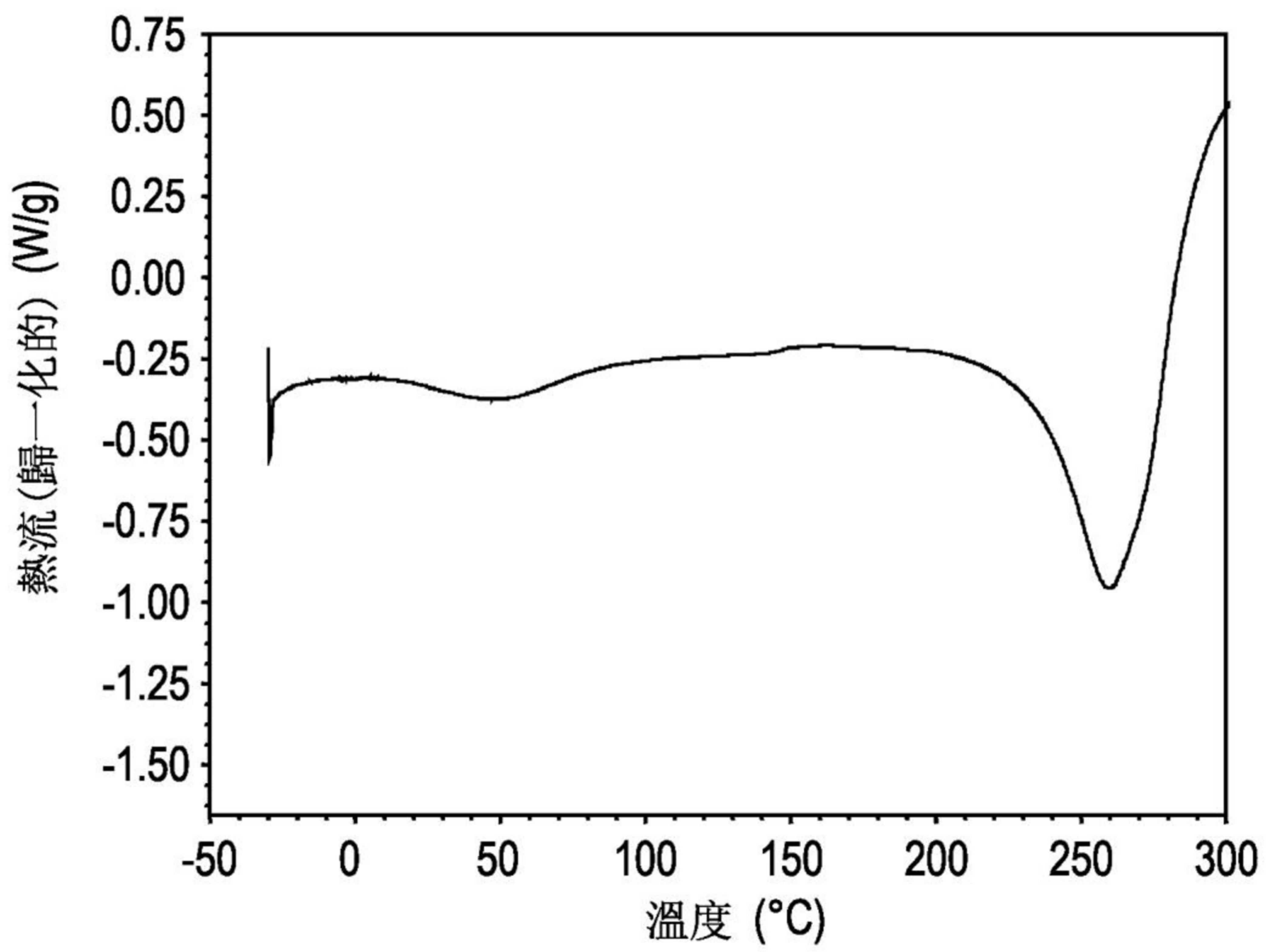
【圖 17】



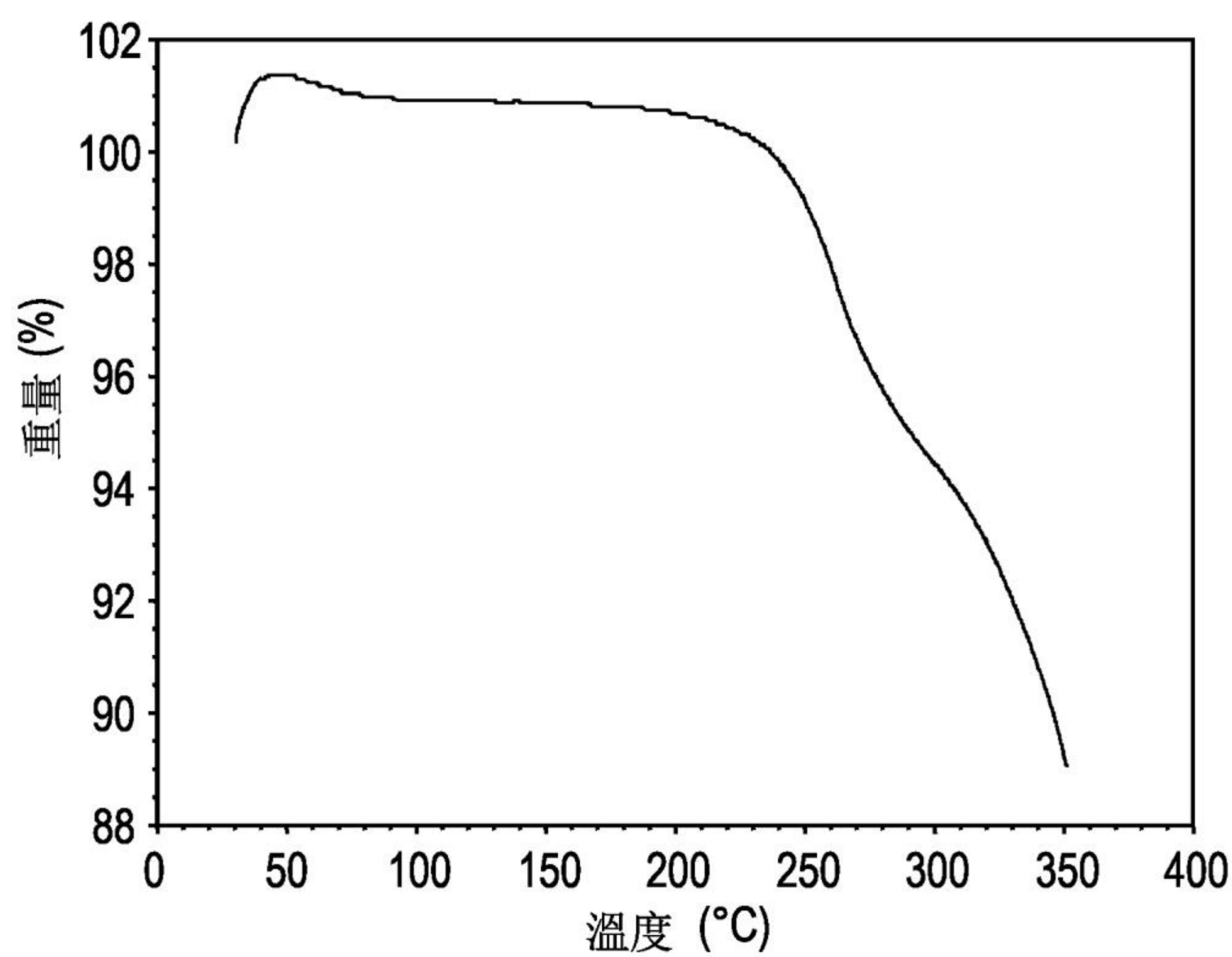
【圖 18】



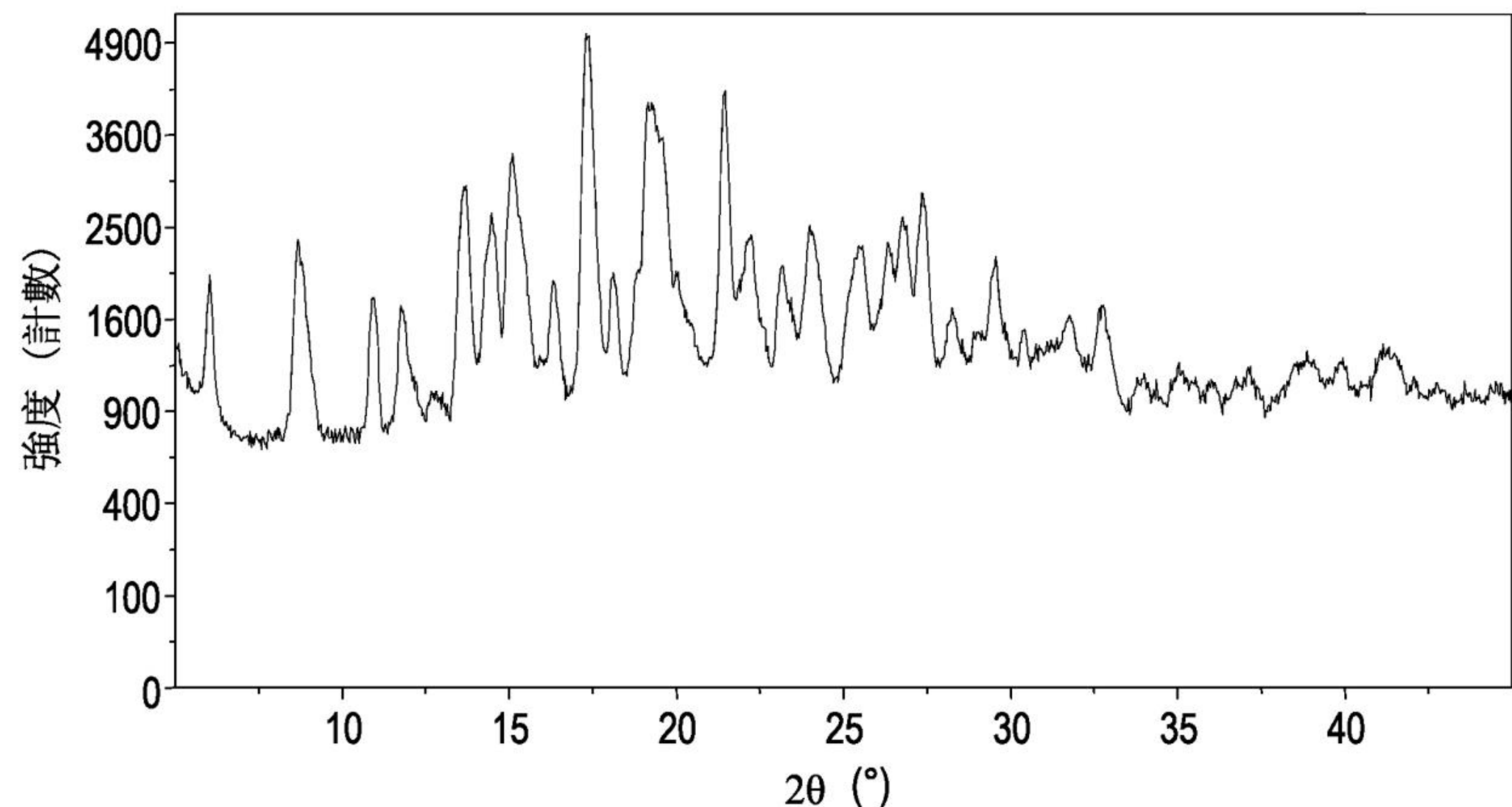
【圖 19】



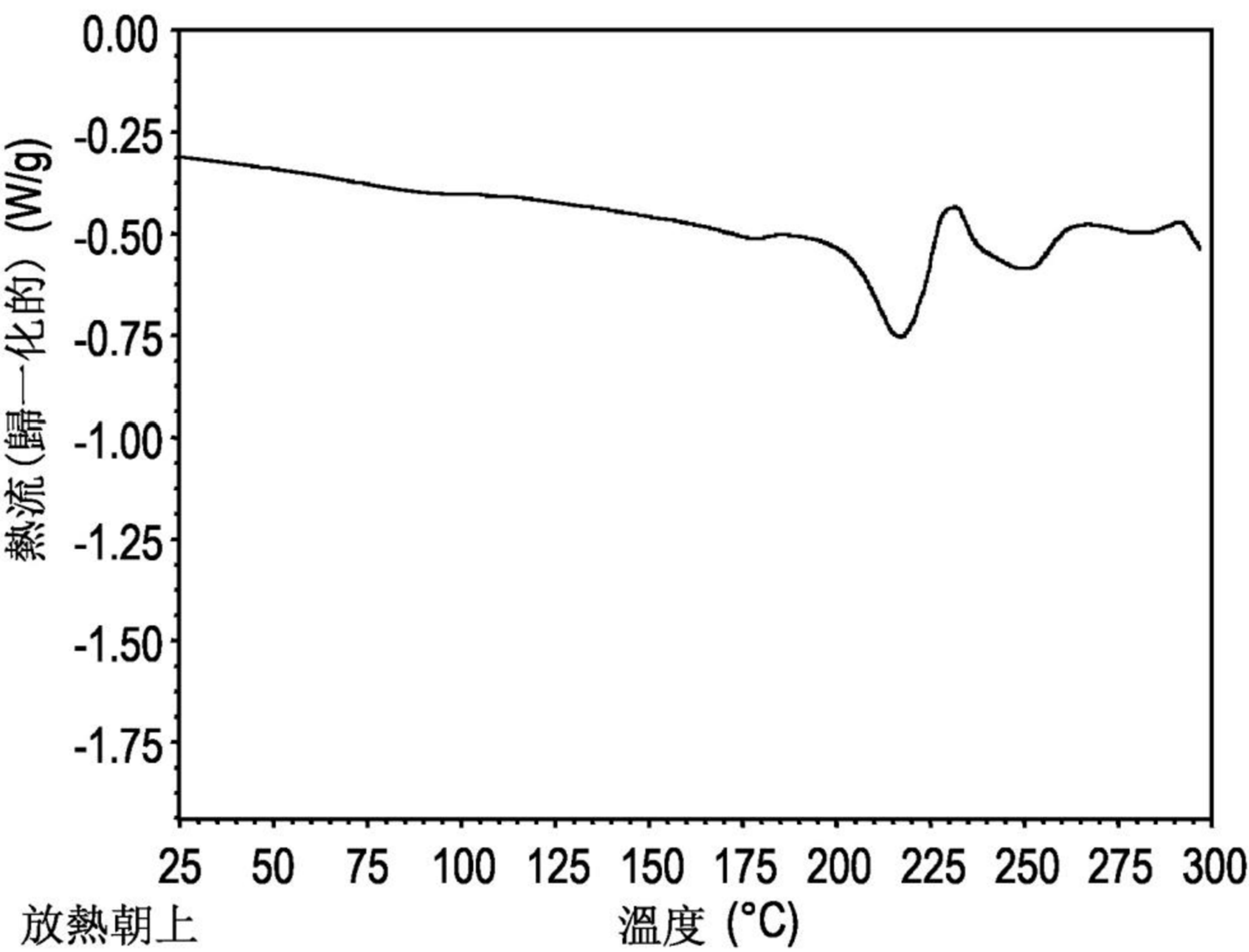
【圖 20】



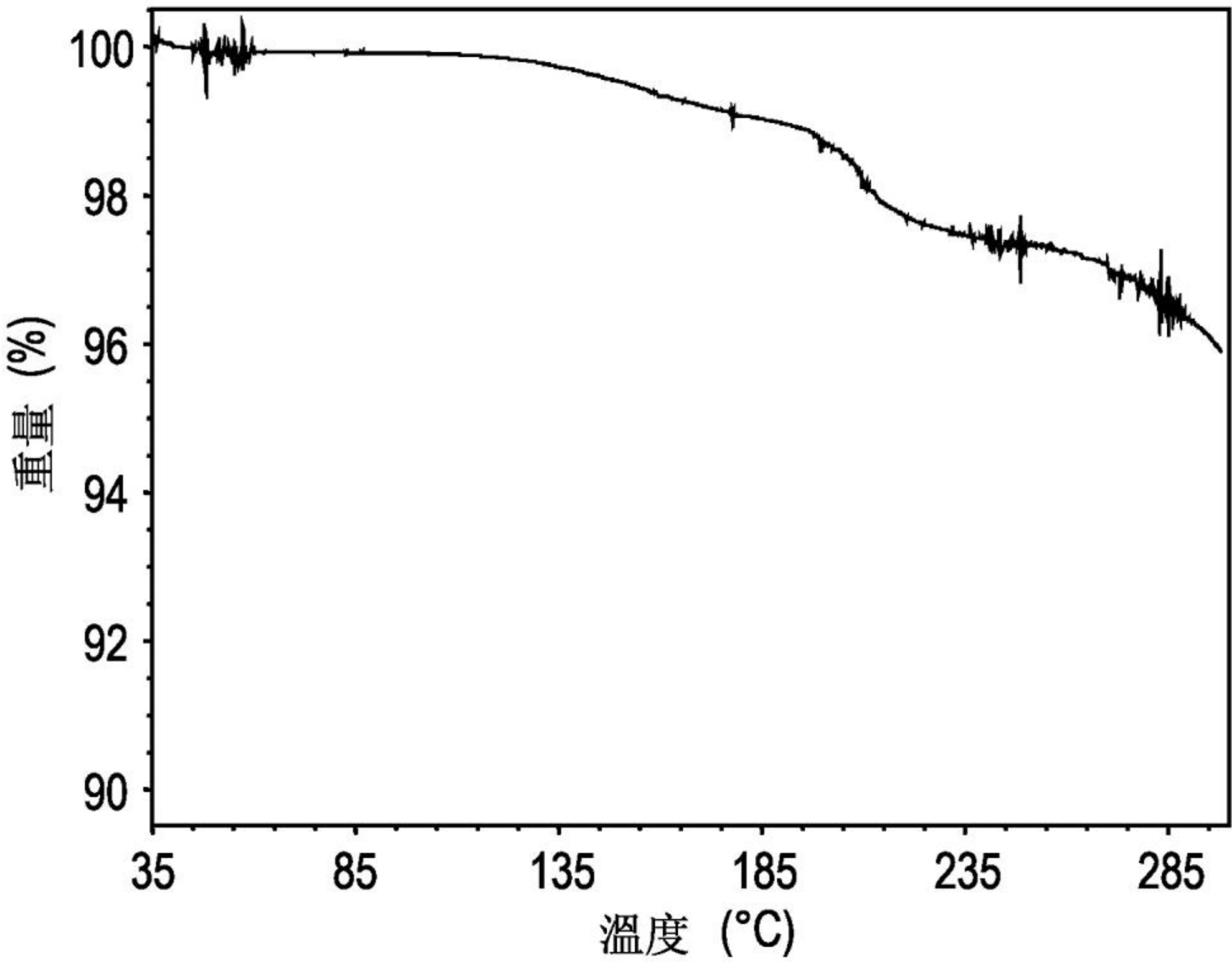
【圖 21】



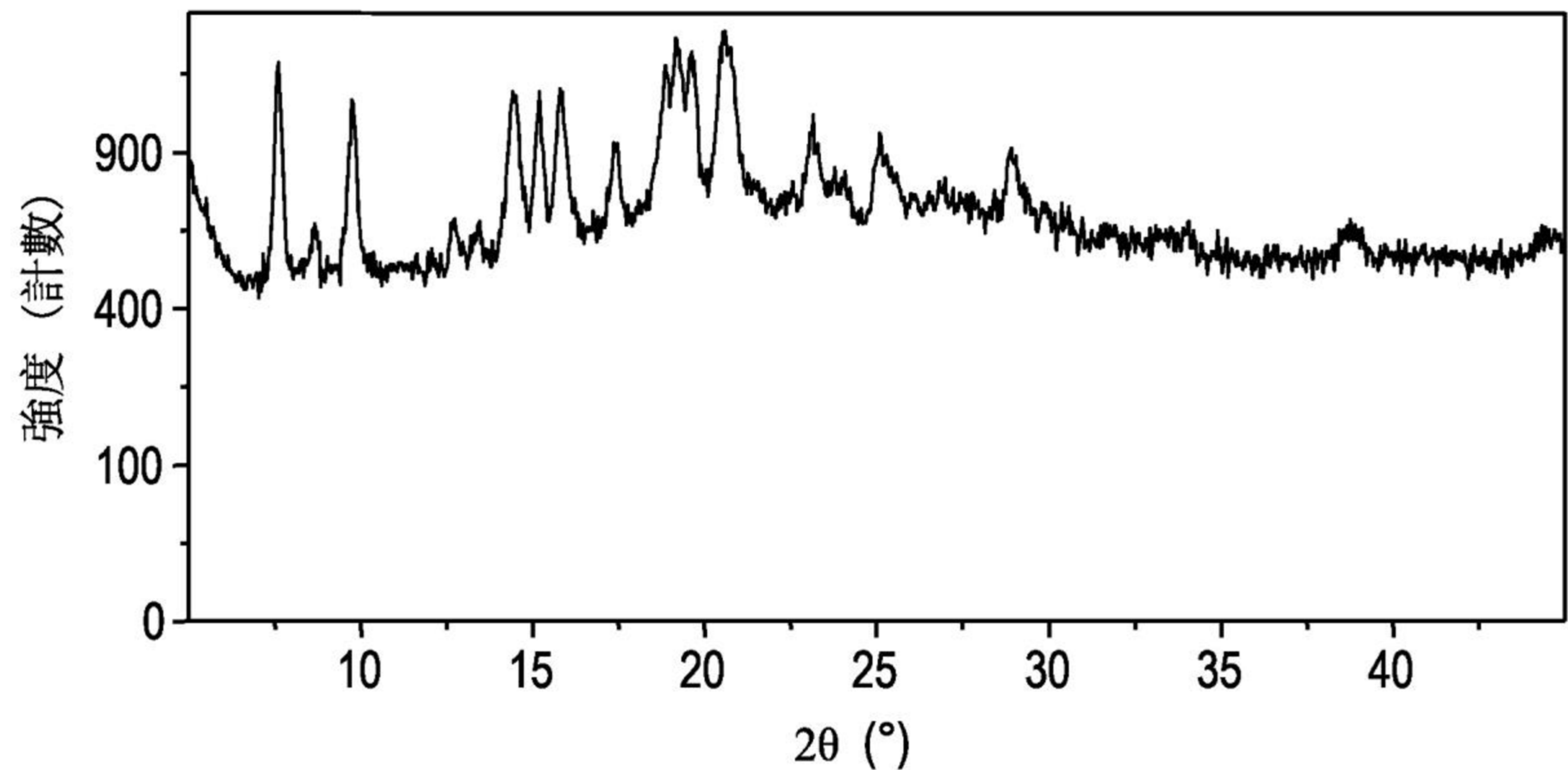
【圖 22】



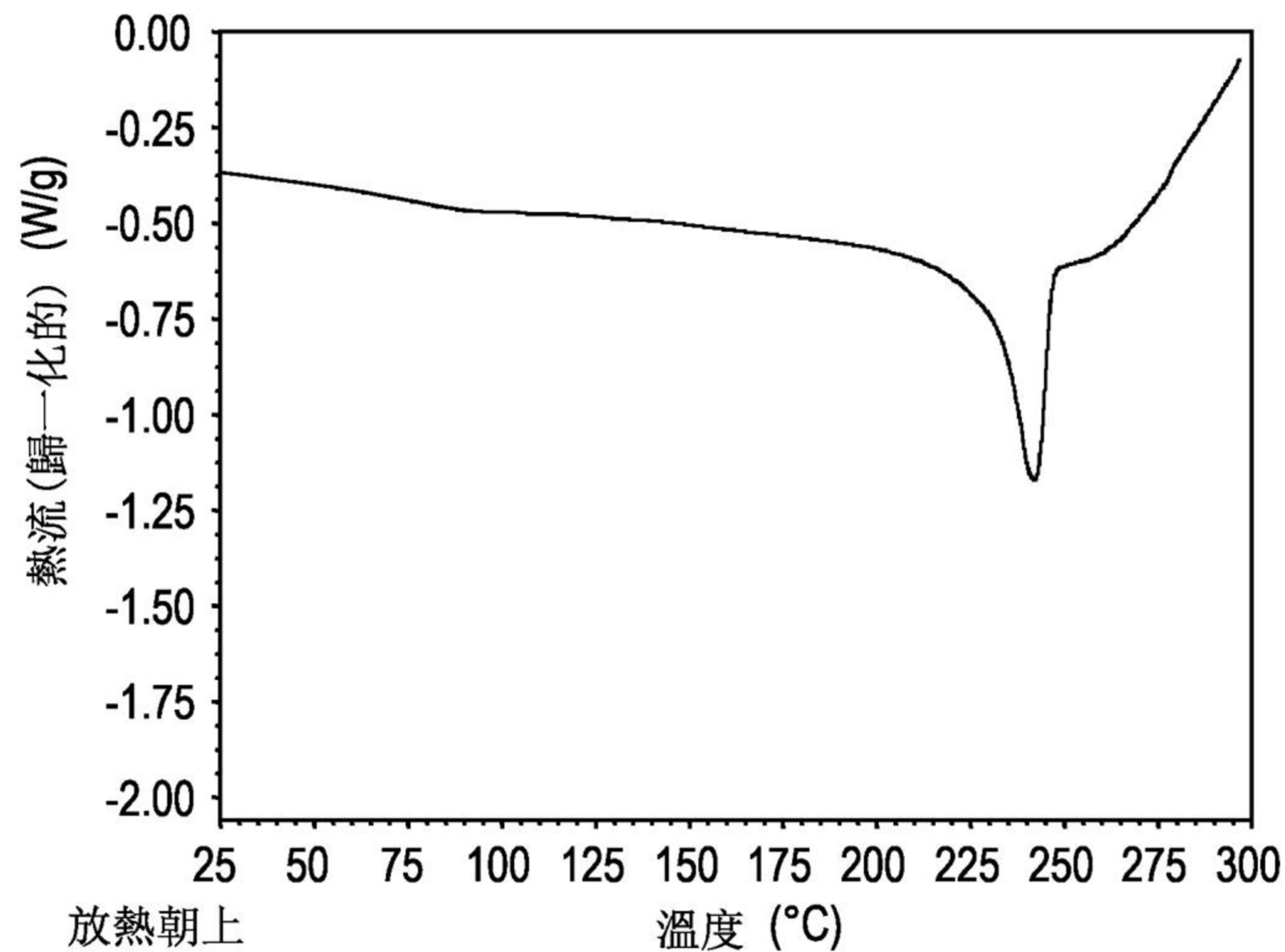
【圖 23】



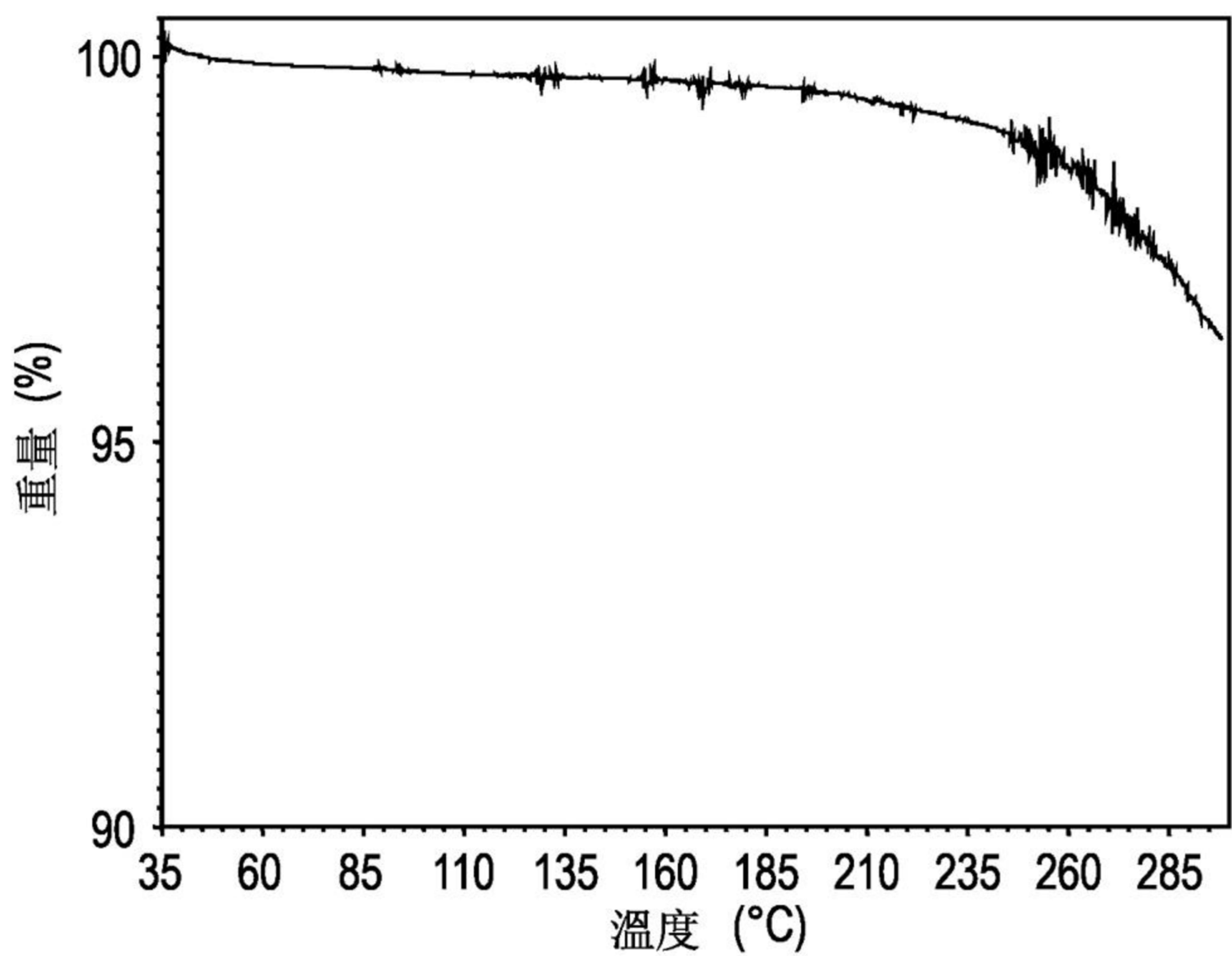
【圖 24】



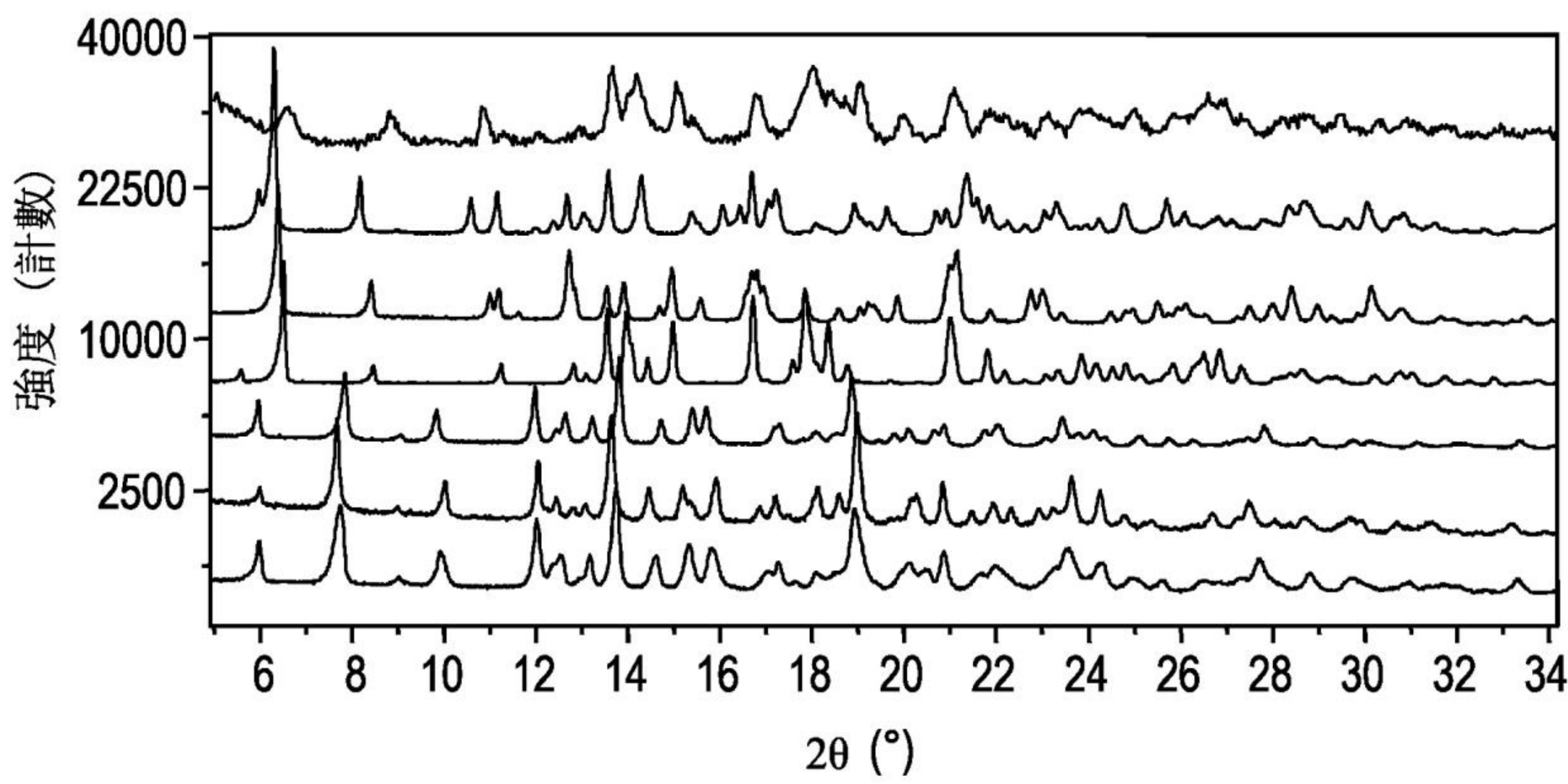
【圖 25】



【圖 26】



【圖 27】



【圖 28】