



(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 201722431 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：105132675

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30)優先權：2015/10/09

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/091536

2016/06/30

世界智慧財產權組織

PCT/CN2016/087857

(71)申請人：艾森生物科學公司 (美國) ACEA BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

艾森生物 (杭州) 有限公司 (中國大陸) ACEA BIO (HANGZHOU) CO., LTD. (CN)

中國大陸

杭州艾森醫藥研究有限公司 (中國大陸) ACEA PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：毛 龍 MAO, LONG (US)；劉 佳 LIU, JIA (US)；陳以樂 CHEN, YILE (CN)；華宇寧 HUA, YUNING (CN)；代孔恩 DAI, KONGEN (CN)；包益梅 BAO, YIMEI (CN)；翁波杰 WENG, BOJIE (CN)；莫小鵬 MO, XIAOPENG (CN)；吳健 WU, JIAN (CN)；徐曉 XU, XIAO (CN)；徐萬紅 XU, WANHONG (CN)；王 小波 WANG, XIAOBO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：54 共 161 頁

(54)名稱

吡咯并嘧啶激酶抑制劑之醫藥鹽、物理型式及組合物及彼等之製法

PHARMACEUTICAL SALTS, PHYSICAL FORMS, AND COMPOSITIONS OF

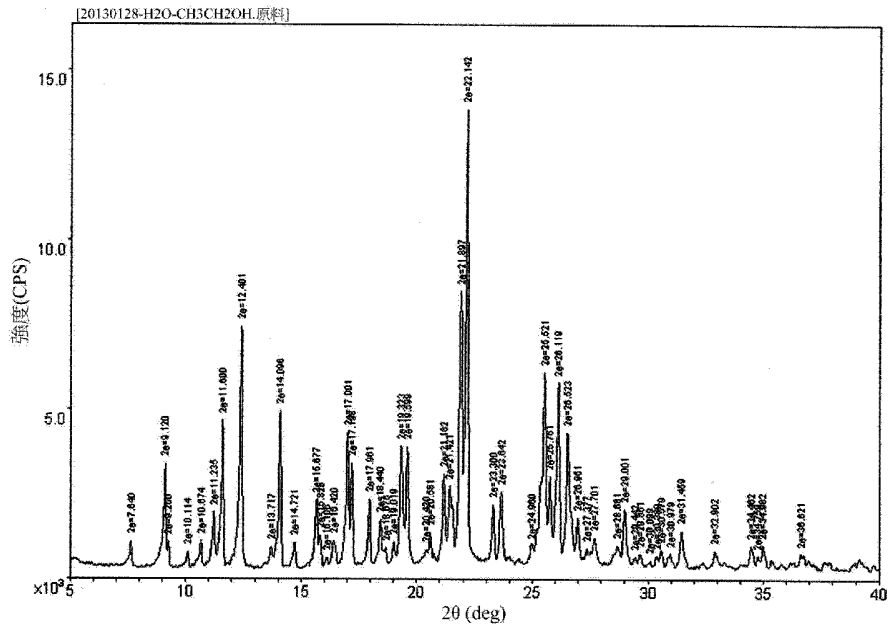
PYRROLOPYRIMIDINE KINASE INHIBITORS, AND METHODS OF MAKING SAME

(57)摘要

本發明係關於製造某些吡咯并嘧啶衍生物之方法，該等衍生物適用於治療增殖病症及與激酶(諸如(但不限於) EGFR (包括 HER)、Alk、PDGFR、BLK、BMX/ETK、BTK、FLT3(D835Y)、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、TEC 及 TXK)及/或對應路徑之調節異常相關之其他疾病；係關於該等化合物之鹽、多晶型物及非晶型式，用於製備該等化合物之合成中間物，及包含該等化合物之醫藥組合物以及製造此類組合物的方法。

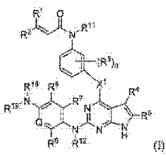
The present invention relates to methods of making certain pyrrolopyrimidine derivatives, which are useful in the treatment of proliferation disorders and other diseases related to the dysregulation of kinase (such as, but not limited to, EGFR (including HER), Alk, PDGFR, BLK, BMX/ETK, BTK, FLT3(D835Y), ITK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC and TXK) and/or the respective pathways, salts, polymorphs, and amorphous forms of said compounds, synthetic intermediates for preparing said compounds, and pharmaceutical compositions comprising said compounds and methods for making such compositions.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡咯并嘧啶激酶抑制劑之醫藥鹽、物理型式及組合物及彼等之製法

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL SALTS, PHYSICAL FORMS, AND
COMPOSITIONS OF PYRROLOPYRIMIDINE KINASE INHIBITORS,
AND METHODS OF MAKING SAME

【技術領域】

本文描述用於製備某些吡咯并嘧啶化合物之方法，該等化合物適用於治療增殖病症及與激酶(諸如(但不限於) EGFR (包括HER)、Alk、PDGFR、BLK、BMX/ETK、BTK、FLT3(D835Y)、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、TEC及TXK)及/或對應路徑之調節異常相關之其他疾病。本文亦描述該等吡咯并嘧啶化合物之某些鹽型式及物理型式、包含該等吡咯并嘧啶化合物之穩定醫藥組合物及用於製備此等組合物之方法，以及適用於製備該等吡咯并嘧啶化合物之中間物。

【先前技術】

某些吡咯并嘧啶化合物為蛋白激酶之調節劑，且因此適用於蛋白激酶介導之疾病(包括癌症及慢性炎症)。所關注之特定激酶為表皮成長因子受體(人體內之EGFR、ErbB-1、HER1)。此激酶為受體之ErbB家族的一員，四種密切相關之受體酪胺酸激酶中之子族：EGFR (ErbB-1)、HER2/c-neu (ErbB-2)、Her 3 (ErbB-3)及Her 4 (ErbB-4)。據報導，EGFR在大多數實體腫瘤類型(諸如肺癌、乳癌及腦瘤)中失調。由於作為EGFR之維護者的T790M出現突變，對已知療法產生抗性。某些吡咯并嘧

啖化合物展示關於野生型EGFR之T790M突變之EGFR抑制劑之選擇性抑制。期望研發將實質上靶向突變之EGFR而非野生型蛋白之更高效的EGFR抑制劑。作為小分子藥劑之有用靶標的其他蛋白激酶包括：B淋巴酪胺酸激酶(BLK)、兩面激酶1 (JAK1)、X染色體(BMX/ETK)上的骨髓激酶、布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)、兩面激酶2 (JAK2)、兩面激酶3 (JAK3)、在肝細胞癌中表現之酪胺酸激酶(TEC)、靜息淋巴細胞激酶(TXK, 亦稱為RLK)、FMS樣酪胺酸激酶3 (FLT3)及FLT3 (D835Y)。此等化合物描述於PCT Publ.第WO2014/025486號中。

考慮到臨床測試及商業用途，需要一種製造此類吡咯并嘧啶激酶抑制劑之高效方法。本文描述適用於製備此等化合物之此等方法及中間物。亦描述該等化合物之某些鹽型式及多晶型物型式。

包括*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺的某些吡咯并嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於治療腫瘤及與諸如本文中所描述之彼等激酶(包括(但不限於) EGFR (包括HER)、Alk及PDGFR路徑)之調節異常相關的相關疾病。參見，(例如) U.S. 8,685,998 B2。

一般而言，藥物穩定性在醫藥組合物之設計、製造及儲存中為至關重要的考慮因素。缺乏穩定性之藥品可形成可導致非所要副作用或在某些情況下可導致藥物本身之功效及生物可用性降低之降解產物，使得醫師難以開出一致及有效之劑量的處方。因此，需要具有快速釋放特徵、極佳穩定性、廣泛適應性及藥用重要性的含有諸如本文中所描述之彼等的活性治療劑的醫藥組合物(包括*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺)及其醫藥學上可接受之

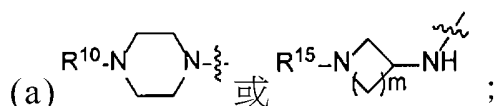
經基、氰基或硝基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

Q為 CR^9 或N；

其中， R^9 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、經基、氰基或硝基；

$-NR^{18}R^{19}$ 為：



其中， R^{10} 係選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 為未經取代之甲基，或為未經取代或經經基、甲氧基或鹵基取代之 C_{2-4} 烷基；以及

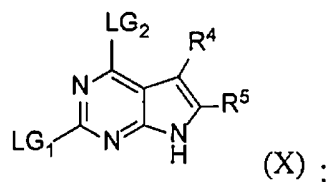
m為1或2；或

(b) R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員或6員雜芳基環，其中烷基未經取代或經胺基、經基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價；

或其醫藥學上可接受之鹽。

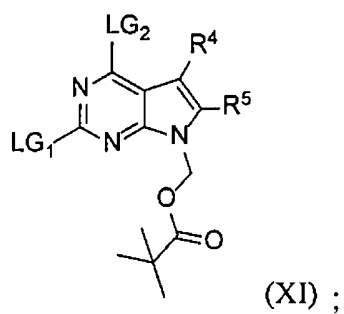
本發明係關於一種製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含以下步驟中之一或多者：

(a)使式(X)化合物：

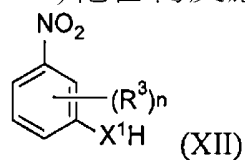


其中， LG_1 及 LG_2 分別為脫離基；且 R^4 及 R^5 分別如對於式(I)所定義；

與特戊酸氯甲酯反應以形成式(XI)化合物；

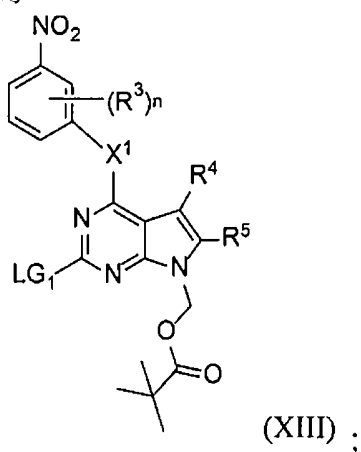


(b)使式(XI)化合物與式(XII)化合物反應：

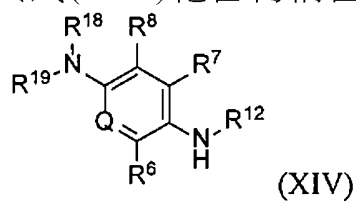


其中X¹、n及R³分別如對於式(I)所定義；

以形成式(XIII)化合物：

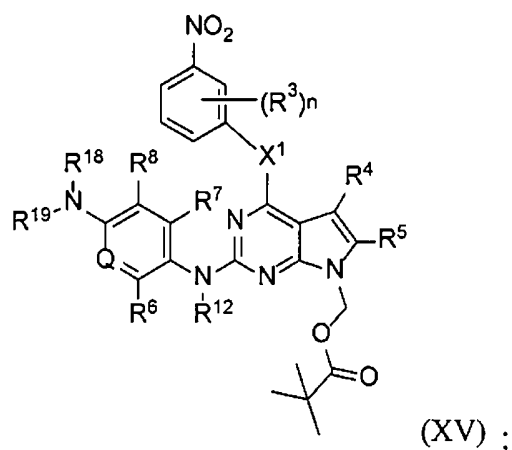


(c)使式(XIII)化合物與式(XIV)化合物耦合：

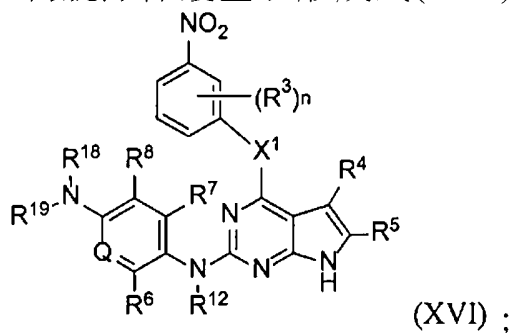


其中，R⁶、R⁷、R⁸、R¹²、R¹⁸、R¹⁹及Q分別如對於式(I)所定義；

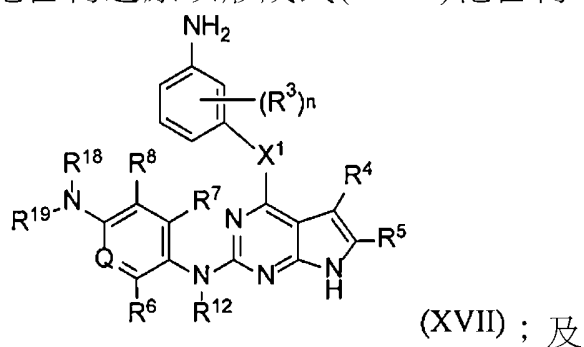
以形成式(XV)化合物：



(d)使式(XV)化合物脫除保護基以形成式(XVI)化合物：



(e)使式(XVI)化合物還原以形成式(XVII)化合物：



(f)使式(XVII)化合物與丙烯醯氯反應以形成式(I)化合物。

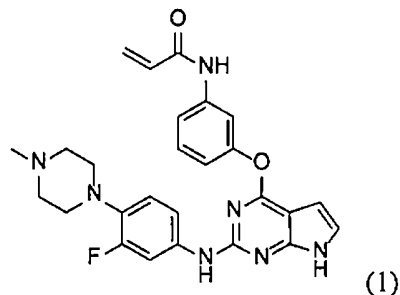
本文所描述之方法可進一步包含使式(I)化合物與醫藥學上可接受之酸反應以形成式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽的步驟。

本文亦涵蓋式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物或其鹽，其可用作所描述方法中之合成中間物。

亦涵蓋本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽型式，諸如式

(I)化合物及此等鹽之多晶或非晶型式。

亦涵蓋包含化合物1之醫藥組合物：



(化學名稱：*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺)或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，描述製造方法及將此等醫藥組合物製成劑型(例如，固體口服調配物)之方法。

本發明之額外實施例、特徵及優勢將自以下實施方式及經由本發明之實踐而顯而易見。

出於簡潔起見，本說明書中所引用之公開案之揭示內容(包括專利)茲以引用的方式併入。

【圖式簡單說明】

圖1為自1:1乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖2為自1:1乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖3展示自1:1乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖4為自3:7乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖5為自1:19乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之X射線粉

末繞射圖。

圖6為自1:19乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖7展示自1:19乙醇/H₂O獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖8為自乙醇獲得的多晶型物型式II順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖9為自甲醇獲得的多晶型物型式II順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖10為自甲醇獲得的多晶型物型式II順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖11展示自甲醇獲得的多晶型物型式II順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖12為自四氫呋喃獲得的多晶型物型式III順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖13為自四氫呋喃獲得的多晶型物型式III順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖14展示自四氫呋喃獲得的多晶型物型式III順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖15為自丙酮獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖16為自丙酮獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖17展示自丙酮獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖18為自乙腈獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖19為自乙腈獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖20展示自乙腈獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖21為自乙酸乙酯獲得的多晶型物型式I順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖22為自水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖23為自水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖24展示自水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖25為自3:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖26為自3:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖27展示自3:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖28為自1:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖29為自1:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖30展示自1:1乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖31為自5:7乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞

射圖。

圖32為自5:7乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖33展示自5:7乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖34為自3:2乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖35為自3:2乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖36展示自3:2乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖37為自7:3乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖38為自7:3乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖39展示自7:3乙醇/水獲得的多晶型物型式IV氫氯酸鹽之熱解重量分析。

圖40為自1:19乙醇/水獲得的多晶型物型式V反丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖41為自1:19乙醇/水獲得的多晶型物型式V反丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖42展示自1:19乙醇/水獲得的多晶型物型式V反丁烯二酸鹽之熱解重量分析。

圖43為自1:9乙醇/水獲得的多晶型物型式VI蘋果酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖44為自1:9乙醇/水獲得的多晶型物型式VI蘋果酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖45展示自1:9乙醇/水獲得的多晶型物型式VI蘋果酸鹽之熱解重量分析。

圖46為自丙酮獲得的非晶型式之順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖47為自水獲得的非晶型式之硫酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖48展示自水獲得的非晶型式之硫酸鹽之熱解重量分析。

圖49為自乙醇/乙酸乙酯/水獲得的非晶型式之甲磺酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖50為自水/乙酸乙酯獲得的非晶型式之甲苯磺酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖51為自水獲得的非晶型式之氫溴酸鹽之X射線粉末繞射圖。

圖52為自水獲得的非晶型式之氫溴酸鹽之差示掃描熱量測定曲線。

圖53展示自水獲得的非晶型式之氫溴酸鹽之熱解重量分析。

圖54為自1:3乙醇/水獲得的多晶型物型式VII氫溴酸鹽之X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

本發明係關於製造某些吡咯并嘧啶衍生物之方法，此等衍生物用於醫藥組合物及治療增殖病症之方法中。如本文中所描述之化合物呈現抗腫瘤、抗癌、抗炎症、抗感染及抗增殖活性。此等化合物之生物活性描述於(例如) PCT Publ.第WO2014/025486號中。

在進一步描述本發明前，應瞭解，本發明並不限於所描述之特定實施例，因此當然可變化。亦應理解，本文中所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲限制本發明之範疇，因為本發明之範疇將僅由所附申請專利範圍限制。

必須注意，除非上下文另有明確規定，否則如在本文中及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。應進一步注意，申請專利範圍可經起草以排除任何視情況選用之元件。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述結合充當使用如「僅僅(solely)」、「僅(only)」及其類似術語之排斥性術語或使用「負性」限制之前提基礎。

如本文所用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放、非限制性意義使用。

為提供更簡潔之描述，本文給出之一些定量表述不用術語「約」限定。應瞭解，不論是否明確使用術語「約」，本文給出之每個量意欲指實際給出值，且其亦意欲指該給出值之將基於一般熟習此項技術者合理推斷之近似值，包括關於該給出值之歸因於實驗及/或量測條件的等效值及近似值。每當產率以百分比形式給出，該產率係指相對於可在特定化學計量條件下獲得之實體之最大量的同一實體之質量，其中針對該實體給出產率。除非不同地指示，否則以百分比形式給出之濃度係指質量比率。

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。儘管在本發明之操作或測試中亦可使用與本文中所描述之方法及材料類似或等效之任何方法及材料，然而現在描述較佳方法及材料。本文中所提及的全部公開案

均以引用的方式併入本文中以揭示並描述與所引用之公開案相關的方法及/或材料。

除非另外指明，否則本發明實施例之方法及技術一般根據此項技術中熟知且如本說明書通篇所引用及論述之各種一般及更特定參考文獻中所描述的習知方法來執行。參見，(例如) Loudon, *Organic Chemistry*，第四版，New York: Oxford University Press，2002；Smith及March，*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*，第五版，Wiley-Interscience，2001。

本文中用於命名本發明化合物的術語在本文實例中進行說明。通常使用商業可得之AutoNom軟體(MDL，San Leandro，Calif.)衍生此命名。

應瞭解，本發明出於清楚目的而在分開實施例的情形中描述的某些特徵還可以組合形式提供於單個實施例中。反之，為簡潔起見而在單個實例之上下文中所描述的本發明之各種特徵亦可獨立地或以任何適合子組合提供。關於由變數表示之化學基團之實施例的所有組合在此類組合包涵為穩定化合物的化合物(亦即可分離、表徵且測試生物活性之化合物)的程度尤其由本發明包涵且揭示於本文中，就如同各組合及每一組合個別且明確地揭示一般。另外，描述此類變數之實施例中所列之化學基團的所有子組合亦尤其由本申請案包涵且揭示於本文中，就如同化學基團之各此類子組合及每一此類子組合個別且明確地揭示於本文中一般。

化學術語

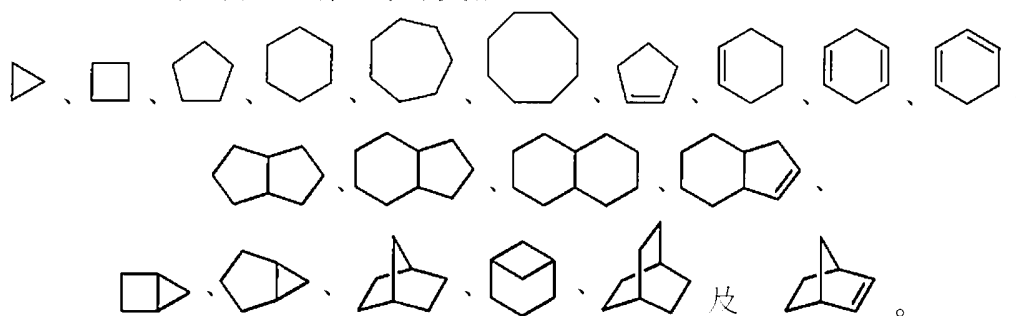
術語「烷基」係指在鏈中具有1至12個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。烷基之實例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、

第二丁基、第三丁基(tBu)、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基，及鑒於一般熟習此項技術者及本文中所提供之教示將認為等效於前述實例中之任一者的基團。

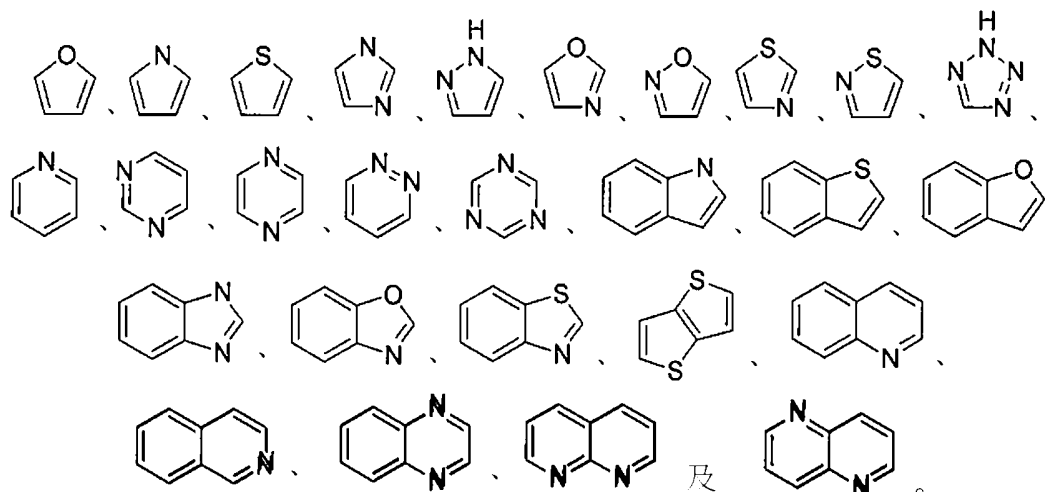
術語「烷氧基」係指如上所定義之鍵結至氧原子之烷基。烷氧基經由氧原子連接至親本結構。

術語「胺基」係指-NH₂基團，或單烷胺基或二烷胺基。

術語「環烷基」係指每個碳環具有3至12個環原子之飽和或部分飽和、單環、稠合多環、橋接多環或螺接多環碳環。環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分之形式的實體：



術語「雜芳基」係指每個雜環具有3至12個環原子之單環、稠合雙環或稠合多環芳族雜環(具有選自碳原子之環原子及至多四個選自氮、氧及硫之雜原子的環結構)。雜芳基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



術語「鹵素」表示氯、氟、溴或碘。術語「鹵基」表示氯、氟、溴或碘。術語「鹵烷基」意謂如上所定義之經一或多個鹵素原子取代之烷基。術語「鹵烷氧基」意謂如上所定義之經一或多個鹵素原子取代之烷氧基。

術語「鹽基」係指基團 $R-C(O)-$ ，其中R為經由羰基官能基連接至親本結構之直鏈、分支鏈或環狀組態或其組合之1至10個碳原子(C_{1-10})。此R基團可為飽和的或不飽和的，且可為脂族或芳族。

術語「氰基」係指基團-CN。

術語「硝基」係指基團- NO_2 。

術語「羥基」係指基團-OH。

熟習此項技術者應認識到以上經列出或經說明之物質並非詳盡的且亦可選擇此等所定義術語之範疇內的其他物質。

術語「經取代」意謂指定基團或部分攜有一或多個取代基。術語「未經取代」意謂指定基團不具有取代基。術語「視情況經取代」意謂指定基團未經取代或經一或多個取代基取代。當術語「經取代」用於描述結構系統時，取代意謂出現在系統上之任何價數允許的位置。

本文中所描繪之任何式意欲代表該結構式之化合物以及某些變化或形式。舉例而言，本文中給定之式意欲包括外消旋形式或一或多種對映異構、非對映異構或幾何異構體或其混合物。另外，本文中給定之任何式意欲亦指此化合物之水合物、溶劑合物或多晶型物或其混合物。

本文中給定之任何式亦意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給定之式所描繪之結構，不同之處在於一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置

換。可併入至實施例之化合物中的同位素之實例分別包括：氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。此類經同位素標記之化合物適用於代謝研究(較佳使用 ^{14}C)；反應動力學研究(使用(例如) ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術[諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)]，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。特定言之，經 ^{18}F 或 ^{11}C 標記之化合物對於PET或SPECT研究而言可為尤佳的。此外，由諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少。實施例之經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由進行下文所描述之流程中或實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

$j > i$ 之術語「 C_{i-j} 」當在本文應用於一類取代基時，意欲指以下本發明實施例：獨立地實現 i 至 j (包括 i 及 j)之碳成員數目中之每一者。作為實例，術語 C_{1-3} 獨立地指具有一個碳成員之實施例(C_1)、具有兩個碳成員之實施例(C_2)及具有三個碳成員之實施例(C_3)。

在允許超過一種連接可能性時，本文所提及之任何二取代基意欲包涵各種此類可能性。舉例而言，提及二取代基-A-B-，其中 $\text{A} \neq \text{B}$ ，在本文係指此類二取代基具有A連接於第一經取代成員及B連接於第二經取代成員，且其亦指此類二取代基具有A連接於第二經取代成員及B連接於第一經取代成員。

「醫藥學上可接受之鹽」欲意謂本文所表示化合物之游離酸或鹼之無毒、生物可耐受或以其他方式生物學適用於向個體投與的鹽。大體而

言，參見S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」 J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。較佳醫藥學上可接受之鹽為藥理學上有效且適用於與個體之組織接觸而無異常毒性、刺激或過敏性反應的鹽。本文所述之化合物可具有足夠酸性之基團、足夠鹼性之基團、兩種類型之官能基或各類型中超過一種，因此與多種無機或有機鹼及無機及有機酸反應形成醫藥學上可接受之鹽。

醫藥學上可接受之鹽之實例包括：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽及扁桃酸鹽。

對於含有鹼性氮之本文所述之化合物，醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可用之任何適合方法製備，例如用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其類似酸；或有機酸，諸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、羥乙基磺酸、丁二酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、哌喃糖酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如杏仁酸、檸檬酸或酒石

酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸)；酸之任何相容混合物，諸如在本文作為實例給出之彼等酸；及根據此技術中之一般技能水準視為等效物或可接受替代物之任何其他酸及其混合物。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為HCl鹽、順丁烯二酸鹽、HBr鹽、羥基丁二酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽或甲烷磺酸鹽。

代表性實施例

式(I)

在式(I)之一些實施例中， X^1 為O、NH或S。在其他實施例中， X^1 為O。在其他實施例中， X^1 為NH。在其他實施例中， X^1 為S。

在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^1 為氫。在某些情況下， R^1 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^1 為甲基或乙基。在某些情況下， R^2 為氫。在某些情況下， R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^2 為甲基或乙基。在某些情況下， R^1 及 R^2 分別為氫。

在式(I)中， n 為0、1、2、3或4。在某些情況下， n 為零。在某些情況下， n 為1。在某些情況下， n 為2。在某些情況下， n 為3。在某些情況下， n 為4。

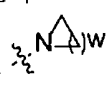
在式(I)中， R^3 為鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或硝基。在某些情況下， R^3 為鹵基。在某些情況下， R^3 為羥基。在某些情況下， R^3 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^3 為 C_{1-6} 烷氧基。在某些情況下， R^3 為氰基。在某些情況下， R^3 為硝基。

在式(I)中， R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 $-NR^{22}R^{23}$ ；其中，烷基及環烷基未經取代或經羥基或胺基取代；且其中， R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環。在某些情況下， R^4 為氫。在某些情況下， R^4 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為 C_{3-7} 環烷基。在某些情況下， R^4 為 $-NR^{22}R^{23}$ 。

在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經羥基取代之 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^4 為經胺基取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-NH_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-NH_2$ 取代之 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-3} 烷基。

在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{3-7} 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_3 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_4 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{5-6} 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_7 環烷基。

在某些情況下， R^4 為 $-NR^{22}R^{23}$ ，其中 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為氫。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為甲基。

在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環，使得 R^4 為 ，其中w為1至8之數字。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員、4員、5員或6員環。

在式(I)中， R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^5 為氫。在某些情況下， R^5 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^5 為甲基。在某些情況下， R^5 為乙基。在某些情況下， R^5 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^5 為 C_{4-6} 烷基。

在式(I)中， R^6 及 R^7 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下， R^6 為氫。在某些情況下， R^6 為鹵基。在某些情況下， R^6 為氟。在某些情況下， R^6 為氯。在某些情況下， R^6 為溴。在某些情況下， R^6 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^6 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^6 為 C_{2-6} 烷氧基。在某些情況下， R^6 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^6 為羥基。在某些情況下， R^6 為氰基。在某些情況下， R^6 為硝基。在某些情況下， R^7 為氫。在某些情況下， R^7 為鹵基。在某些情況下， R^7 為氟。在某些情況下， R^7 為氯。在某些情況下， R^7 為溴。在某些情況下， R^7 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^7 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^7 為 C_{2-6} 烷氧基。在某些情況下， R^7 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^7 為羥基。在某些情況下， R^7 為氰基。在某些情況下， R^7 為硝基。

在式(I)中， R^8 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下， R^8 為氫。在某些情況下， R^8 為鹵基。在某些情況下， R^8 為氟。在某些情況下， R^8 為氯。在某些情況下， R^8 為溴。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 烷氧基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^8 為羥基。在某些情況下， R^8 為氰基。在某些情況下， R^8 為硝基。

在式(I)中， R^{11} 選自氫及 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{11} 為氫。在某些

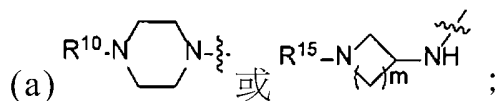
情況下， R^{11} 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{11} 為甲基。在某些情況下， R^{11} 為乙基。在某些情況下， R^{11} 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{11} 為 C_{4-6} 烷基。

在式(I)中， R^{12} 選自氫及 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為氫。在某些情況下， R^{12} 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為甲基。在某些情況下， R^{12} 為乙基。在某些情況下， R^{12} 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為 C_{4-6} 烷基。

在式(I)中，Q為 CR^9 或N。在某些情況下，Q為 CR^9 。在某些情況下，Q為N。

在式(I)中， R^9 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下， R^9 為氫。在某些情況下， R^9 為鹵基。在某些情況下， R^9 為氟。在某些情況下， R^9 為氯。在某些情況下， R^9 為溴。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 烷氧基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^9 為羥基。在某些情況下， R^9 為氰基。在某些情況下， R^9 為硝基。在某些情況下， R^9 為氫或氟。

在式(I)中， $-NR^{18}R^{19}$ 為：



其中 R^{10} 選自氫及 C_{1-6} 烷基；

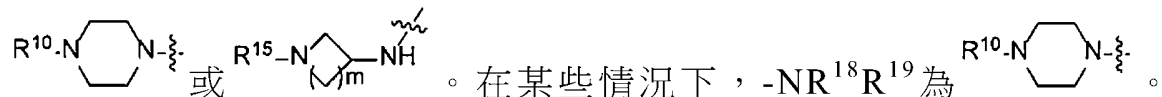
R^{15} 為未經取代之甲基，或為未經取代或經羥基、甲氧基或鹵基取代之 C_{2-4} 烷基；以及

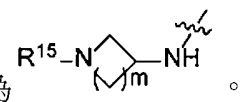
m為1或2；或

(b) R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員

或6員雜芳基環，其中烷基未經取代或經胺基、羥基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價。

在某些情況下， $-NR^{18}R^{19}$ 為：



在某些情況下， $-NR^{18}R^{19}$ 為
 
 。

在式(I)中， R^{10} 為氫或 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為氫。在某些情況下， R^{10} 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^{10} 為乙基。在某些情況下， R^{10} 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為 C_{4-6} 烷基。

在某些情況下， R^{15} 為甲基、羥基乙基、甲氧基乙基或氟乙基。在其他實施例中， R^{15} 為氟乙基。在一些實施例中， m 為1。在其他實施例中， m 為2。

在式(I)中， $-NR^{18}R^{19}$ 係如下定義： R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員或6員雜芳基環，其中烷基未經取代或經胺基、羥基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代，或烷基經胺基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價。在一些實施例中，雜芳基環經二甲胺基甲基或哌啶基甲基取代。在其他實施例中， R^9 及 R^{19} 一起形成視情況取代之吡咯或吡啶。在一些情況下， R^{18} 為二甲胺基乙基。

在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫且 R^9 為鹵基。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫且 R^9 為氟。

在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8

為氫； R^9 為氟；且 R^{10} 為甲基。

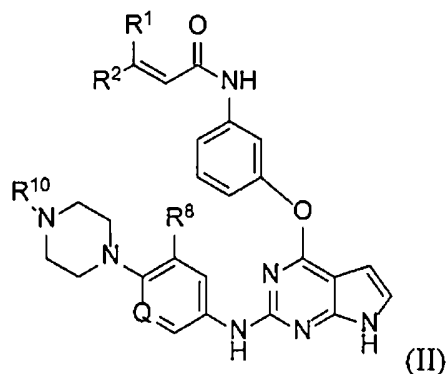
在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{13} 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為氫。

在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{13} 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{13} 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ，其中 m 為1至3之數字。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ，其中 m 為1至3之數字。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ，其中 m 為1至3之數字。

式(II)

本發明係關於製造式(II)化合物之方法：



其中

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^8 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、
 羥基、氰基或硝基；

Q 為 CR^9 或 N ；

其中， R^9 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；以及

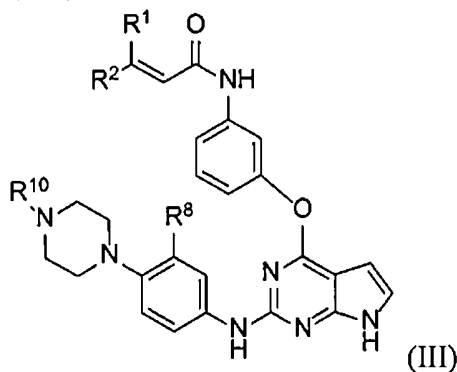
R^{10} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在式(II)之一些實施例中， R^1 及 R^2 分別為氫。在其他實施例中， R^8 為鹵基、甲基、甲氧基或氰基。在另其他實施例中， R^8 為鹵基。在另其他實施例中， R^8 為氟。在一些實施例中， R^{10} 為甲基、乙基或異丙基。在其他實施例中， R^{10} 為甲基。

式(III)

本發明提供製造式(III)化合物之方法：



其中

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

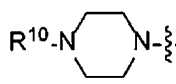
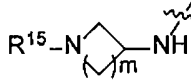
R^8 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；以及

R^{10} 為 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

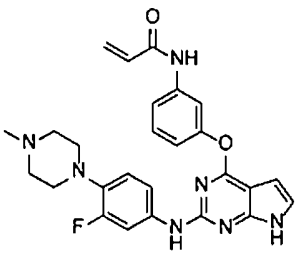
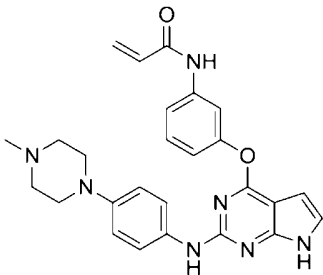
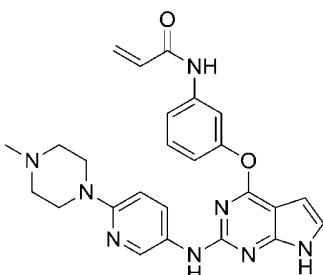
在式(III)之一些實施例中， R^1 及 R^2 分別為氫。在其他實施例中， R^8 為鹵基、甲基、甲氧基或氰基。在另其他實施例中， R^8 為鹵基。在另其他實施例中， R^8 為氟。在一些實施例中， R^{10} 為甲基、乙基或異丙基。在其他實施例中， R^{10} 為甲基。

在式(I)化合物之一些實施例中， R^6 及 R^7 亦可為甲氧基。在其他實施例中， R^6 及 R^7 亦可為甲氧基，其限制條件為當 R^{10} 為甲基時， R^6 或 R^7 均不為甲氧基。在一些實施例中， R^6 為甲氧基。在其他實施例中， R^7 為甲氧基。在某些情況下， R^7 為氫或甲氧基。

在式(II)或式(III)之其他實施例中，基團經置換，其中m及 R^{15} 如本文中所定義。

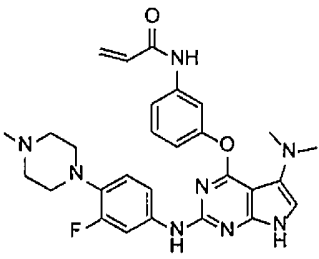
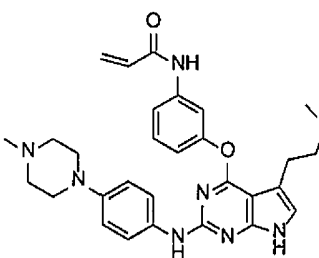
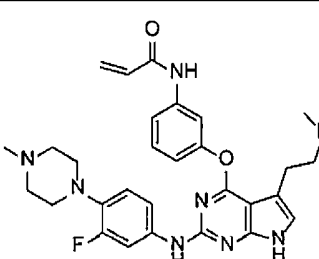
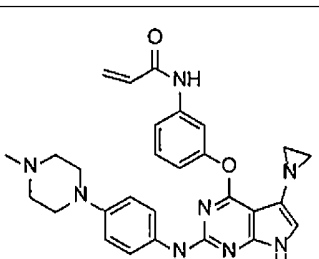
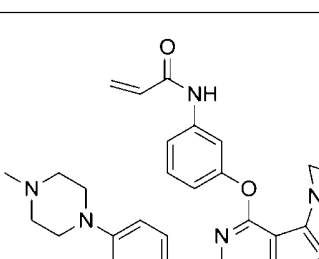
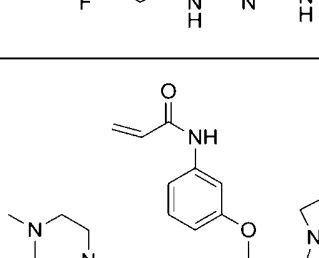
在某些實施例中，本發明係關於製造選自表1中之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的方法。

表1。

化合物	結構	化學名稱
1		<i>N</i> -(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
2		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
3		<i>N</i> -(3-((2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

4		<i>N</i> -(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡咯-5-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
5		<i>N</i> -(3-((2-((2-((二甲氨基)甲基)喹啉-6-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
6		<i>N</i> -(3-((5-環丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
7		<i>N</i> -(3-((5-環丙基-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
8		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(吡咯啉-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

9		<i>N</i> -(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(吡咯啉-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
10		<i>N</i> -(3-((5-(2-羟基乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
11		<i>N</i> -(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(2-羟基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
12		<i>N</i> -(3-((5-((二甲胺基)甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
13		<i>N</i> -(3-((5-((二甲胺基)甲基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
14		<i>N</i> -(3-((5-(二甲胺基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

15		<i>N</i> -(3-((5-(二甲胺基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
16		<i>N</i> -(3-((5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
17		<i>N</i> -(3-((5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
18		<i>N</i> -(3-((5-(氮丙啶-1-基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
19		<i>N</i> -(3-((5-(氮丙啶-1-基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
20		<i>N</i> -(3-((5-(氮雜環丁烷-1-基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

21		<i>N</i> -(3-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
22		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
23		<i>N</i> -(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
24		<i>N</i> -(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)-2-甲氧基苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺
25		<i>N</i> -(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)胺基)-2-甲氧基苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺，及
26		<i>N</i> -(3-((2-((2-(哌啶-1-基甲基)喹啉-6-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

及其醫藥學上可接受之鹽。

化學實施例

在步驟(a)之一些實施例中， LG_1 及 LG_2 分別為脫離基。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 各自獨立地為鹵基或三氟甲磺酸鹽(三氟甲磺酸鹽(triflate))。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 為相同脫離基；在其他實施例中，其為不同脫離基。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 分別為鹵基，或分別為Cl、Br或I，或分別為Cl。

在一些實施例中， R^4 及 R^5 分別如本文中所描述之各種排列中之任一者所定義。

在步驟(a)之一些實施例中，在存在特戊酸氯甲酯及離子鹼(諸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaOH或KOH)或胺鹼(諸如三烷基胺，例如 Et_3N 或 iPr_2NEt)的情況下進行反應。在一些實施例中，在存在離子鹼的情況下進行反應。在一些實施例中，離子鹼為 K_2CO_3 。在一些實施例中，用於步驟(a)之溶劑為極性溶劑，諸如THF、DMF或水或其混合物。在一些實施例中，溶劑為THF與水之混合物。

在步驟(b)之一些實施例中， X^1 、 n 及 R^3 分別如本文中所描述之各種排列中之任一者所定義。在步驟(b)之一些實施例中，在存在離子鹼(諸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaOH或KOH)或胺鹼(諸如三烷基胺，例如 Et_3N 或 iPr_2NEt)的情況下進行反應。在一些實施例中，在存在離子鹼的情況下進行反應。在一些實施例中，離子鹼為 K_2CO_3 。在一些實施例中，用於步驟(b)之溶劑為極性溶劑，諸如THF、DMF或水或其混合物。在一些實施例中，溶劑為DMF。

在步驟(c)之一些實施例中， R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{18} 、 R^{19} 及Q分別如

本文中所描述之各種排列中之任一者所定義。在一些實施例中，耦合法為Buchwald-Hartwig交叉耦合反應或親核芳族取代法。在其他實施例中，在存在鈀催化劑及視情況存在單獨膦配體試劑的情況下進行耦合。在一些實施例中，鈀催化劑為鈀(0)催化劑。在其他實施例中，鈀催化劑為鈀(II)催化劑。在其他實施例中，鈀催化劑為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{對}(\text{鄰甲苯基})_3)_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 。在一些實施例中，膦配體為 PPh_3 、三烷基膦、dppf、對(鄰甲苯基)₃、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、BINAP、二烷基聯芳基膦、XPhos、XantPhos或SpanPhos或類似者。在一些實施例中，鈀催化劑為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。在一些實施例中，在存在鹼(諸如氫氧化物、碳酸鹽、醇鹽、矽烷基胺化物或磷酸鹽鹼)的情況下進行耦合。在一些實施例中，鹼為 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaOtBu 或 KOH 。在其他實施例中，鹼為 K_2CO_3 。在步驟(c)之一些實施例中，在極性溶劑(諸如 t-BuOH 、THF、DMF或水或其混合物)中完成耦合。在其他實施例中，溶劑為 t-BuOH 。

在步驟(d)之一些實施例中，在醇溶劑中，在存在氫氧化物鹼水溶液之情況下脫除保護基。在一些實施例中，氫氧化物鹼為 NaOH 水溶液或 KOH 水溶液。在一些實施例中，鹼為 NaOH 水溶液且溶劑為甲醇。

在步驟(e)之一些實施例中，還原步驟為藉由氫氣(在常壓下或在高於常壓下)及鈀催化劑、鉑催化劑、鐵催化劑或鎳催化劑之催化氫化法。在一些實施例中，金屬催化劑為 Pd/C 。在一些實施例中，氫氣壓力為約1 MPa。

在一些實施例中，將步驟(d)及步驟(e)組合成單個步驟(d/e)，由此使式(XV)化合物在同一個步驟中脫除保護基並還原，以形成式(XVII)化合物。在此情況下，在存在水合肼及甲醇的情況下進行反應。

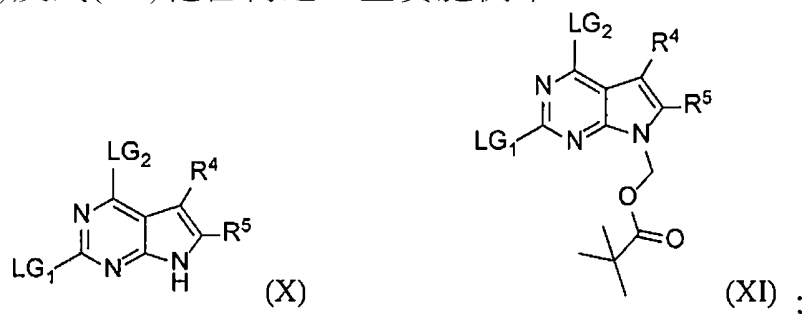
在步驟(f)之一些實施例中，在存在胺或離子鹼的情況下進行反應。在一些實施例中，鹼為胺鹼。在其他實施例中，鹼為 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 。

在一些實施例中，藉由與醫藥學上可接受之酸進行反應來將式(I)化合物轉化為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)化合物經順丁烯二酸處理。在其他實施例中，酸為順丁烯二酸、HCl或HBr。

在一些實施例中，本文中所描述之方法用於製造式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或用於製造式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，製造方法包含步驟(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(e)及(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(d)、(e)及(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(c)、(d)、(e)及(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(b)、(c)、(d)、(e)及(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(a)至(f)。在其他實施例中，該方法包含步驟(d/e)而非步驟(d)及(e)。

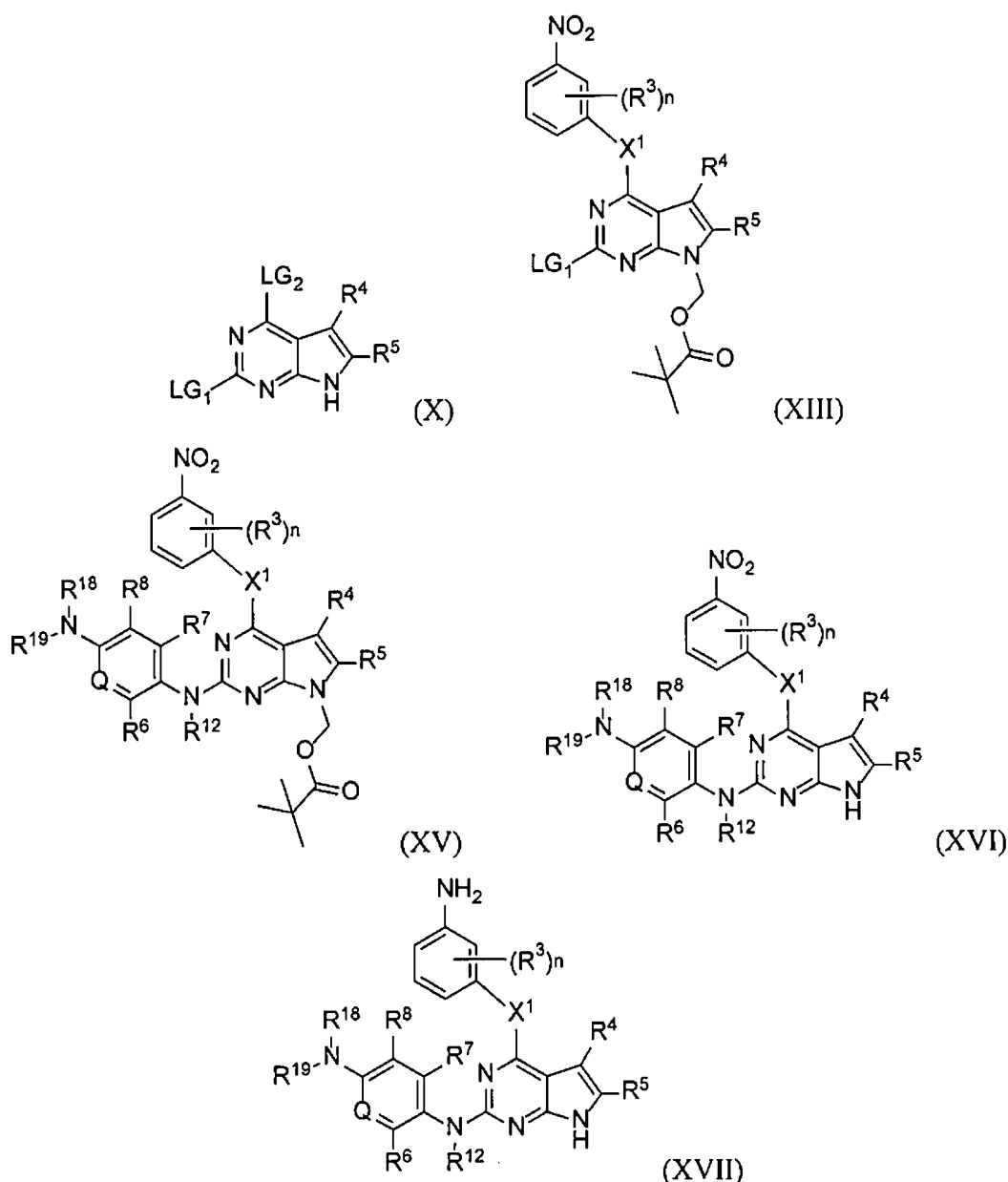
在式(X)及式(XI)化合物之一些實施例中：



LG_1 及 LG_2 分別為脫離基；且 R^4 及 R^5 分別如對於式(I)所定義。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 各自獨立地為鹵基或三氟甲磺酸鹽(三氟甲磺酸鹽(triflate))。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 為相同脫離基；在其他實施例中，其為不同脫離基。在一些實施例中， LG_1 及 LG_2 分別為鹵基，或分別為Cl、Br或I，或分別為Cl。

在式(X)、式(XIII)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)之一些實施例

中：



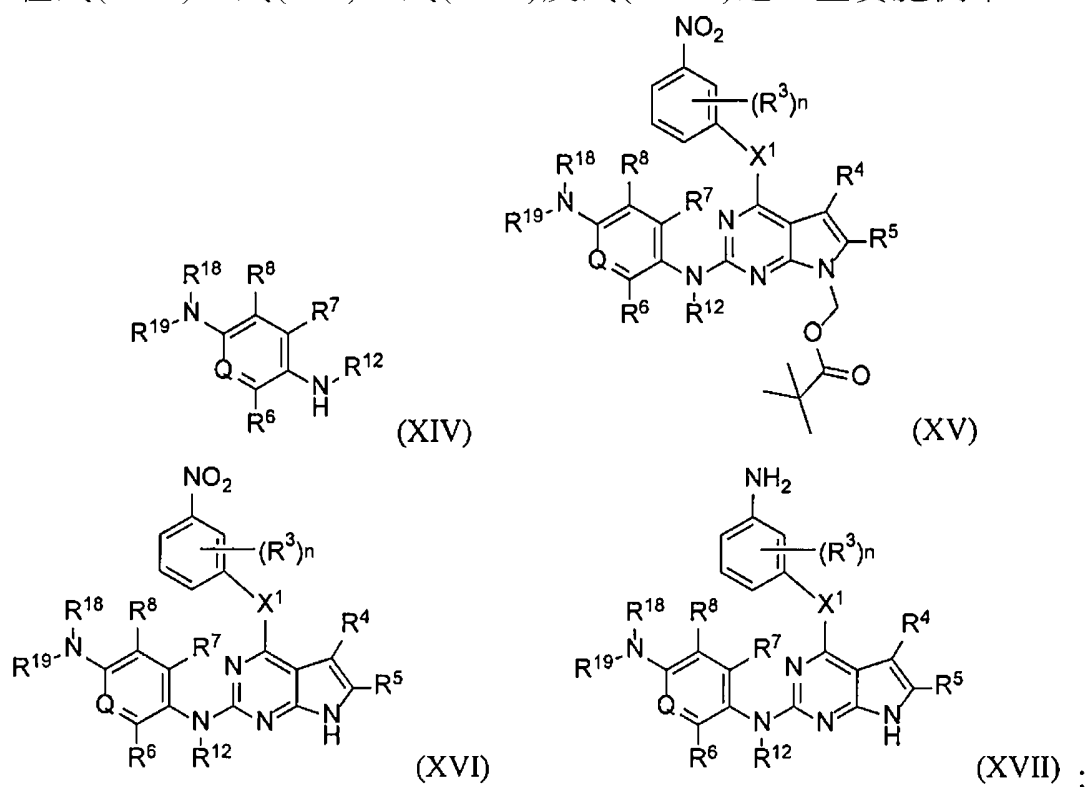
R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ；其中烷基及環烷基未經取代或經經基或胺基取代；且其中 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成 3 員至 10 員雜環烷基環。在某些情況下， R^4 為氫。在某些情況下， R^4 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為 C_{3-7} 環烷基。在某些情況下， R^4 為 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經經基取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經經基取代之 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^4 為經胺基取代之 C_{1-6} 烷

基。在某些情況下， R^4 為經 $-NH_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-NH_2$ 取代之 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^4 為經 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{3-7} 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_3 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_4 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_{5-6} 環烷基。在某些情況下， R^4 為未經取代之 C_7 環烷基。在某些情況下， R^4 為 $-NR^{22}R^{23}$ ，其中 R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為氫。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 分別為甲基。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環，使得 R^4 為 $\text{N} \begin{array}{c} \triangle \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---}_w$ ，其中 w 為1至8之數字。在某些情況下， R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員、4員、5員或6員環。

在式(X)、式(XIII)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)之一些實施例中， R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^5 為氫。在某些情況下， R^5 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^5 為甲基。在某些情況下， R^5 為乙基。在某些情況下， R^5 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^5 為 C_{4-6} 烷基。

在式(XII)、式(XIII)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)之一些實施例中：

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)之一些實施例中：



R⁶、R⁷、R⁸、R¹²、R¹⁸、R¹⁹及Q分別如對於式(I)所定義；

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下，R⁶及R⁷各自獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下，R⁶為氫。在某些情況下，R⁶為鹵基。在某些情況下，R⁶為氟。在某些情況下，R⁶為氯。在某些情況下，R⁶為溴。在某些情況下，R⁶為C₁₋₆烷基。在某些情況下，R⁶為C₁₋₆鹵烷基。在某些情況下，R⁶為C₂₋₆烷氧基。在某些情況下，R⁶為C₁₋₆鹵烷氧基。在某些情況下，R⁶為羥基。在某些情況下，R⁶為氰基。在某些情況下，R⁶為硝基。在某些情況下，R⁷為氫。在某些情況下，R⁷為鹵基。在某些情況下，R⁷為氟。在某些情況下，R⁷為氯。在某些情況下，R⁷為溴。在某些情況下，R⁷為C₁₋₆烷基。在某些情況下，R⁷為C₁₋₆鹵烷基。在某些情況下，R⁷為C₂₋₆烷氧基。在某些情況下，R⁷為C₁₋₆鹵烷氧基。在某

些情況下， R^7 為羥基。在某些情況下， R^7 為氰基。在某些情況下， R^7 為硝基。

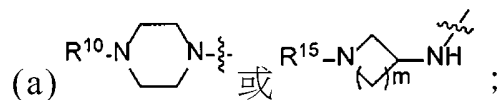
在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， R^8 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下， R^8 為氫。在某些情況下， R^8 為鹵基。在某些情況下， R^8 為氟。在某些情況下， R^8 為氯。在某些情況下， R^8 為溴。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 烷氧基。在某些情況下， R^8 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^8 為羥基。在某些情況下， R^8 為氰基。在某些情況下， R^8 為硝基。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， R^{12} 為氫或 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為氫。在某些情況下， R^{12} 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為甲基。在某些情況下， R^{12} 為乙基。在某些情況下， R^{12} 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{12} 為 C_{4-6} 烷基。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， Q 為 CR^9 或 N 。在某些情況下， Q 為 CR^9 。在某些情況下， Q 為 N 。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， R^9 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基。在某些情況下， R^9 為氫。在某些情況下， R^9 為鹵基。在某些情況下， R^9 為氟。在某些情況下， R^9 為氯。在某些情況下， R^9 為溴。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 鹵烷基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 烷氧基。在某些情況下， R^9 為 C_{1-6} 鹵烷氧基。在某些情況下， R^9 為羥基。在某些情況下， R^9 為氰基。在某些情況下， R^9 為硝基。在某些情況下， R^9 為氫或氟。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， $-NR^{18}R^{19}$ 為：



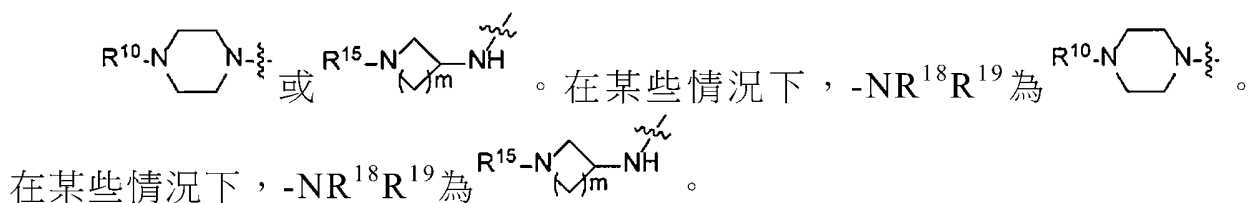
其中 R^{10} 選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 為未經取代之甲基，或為未經取代或經羥基、甲氧基或鹵基取代之 C_{2-4} 烷基；以及

m 為1或2；或

(b) R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員或6員雜芳基環，其中烷基未經取代或經胺基、羥基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， $-NR^{18}R^{19}$ 為：



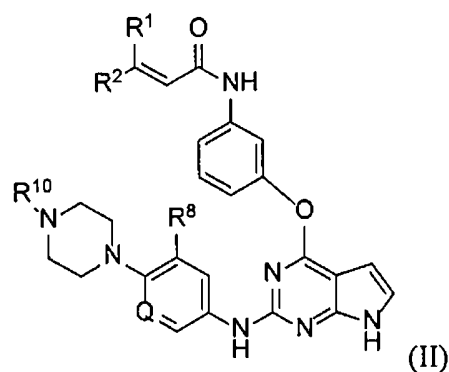
在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， R^{10} 為氫或 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為氫。在某些情況下， R^{10} 為 C_{1-6} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^{10} 為乙基。在某些情況下， R^{10} 為 C_{1-3} 烷基。在某些情況下， R^{10} 為 C_{4-6} 烷基。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， R^{15} 為甲基、羥基乙基、甲氧基乙基或氟乙基。在其他實施例中， R^{15} 為氟乙基。在一些實施例中， m 為1。在其他實施例中， m 為2。

在式(XIV)、式(XV)、式(XVI)及式(XVII)化合物之某些情況下， $-NR^{18}R^{19}$ 係如下定義： R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員或6員雜芳基環，其中烷基未經取代或經胺基、羥基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代，或烷基經胺基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價。在一些實施例中，雜芳基環經二甲胺基甲基或哌啶基甲基取代。在其他實施例中， R^9 及 R^{19} 一起形成視情況取代之吡咯或吡啶。在一些情況下， R^{18} 為二甲胺基乙基。

在本文中所描述之中間物之某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫且 R^9 為鹵基。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫且 R^9 為氟。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{10} 為甲基。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為氫。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為 $-CH_2OH$ 。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為 $-CH_2OH$ 。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為 $-CH_2OH$ 。在某些情況下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫且 R^{13} 為 $-(CH_2)_mF$ ；其中 m 為1至3之數字。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為鹵基；且 R^{13} 為 $-(CH_2)_mF$ ，其中 m 為1至3之數字。在某些情況下， R^6 、 R^7 及 R^8 為氫； R^9 為氟；且 R^{13} 為 $-(CH_2)_mF$ ，其中 m 為1至3之數字。

本發明係關於製造式(II)化合物之方法：



其中

R¹及R²各自獨立地為氫、鹵基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆鹵烷基；

R⁸為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、
經基、氰基或硝基；

Q為CR⁹或N；

其中，R⁹為氫、鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆
鹵烷氧基、經基、氰基或硝基；以及

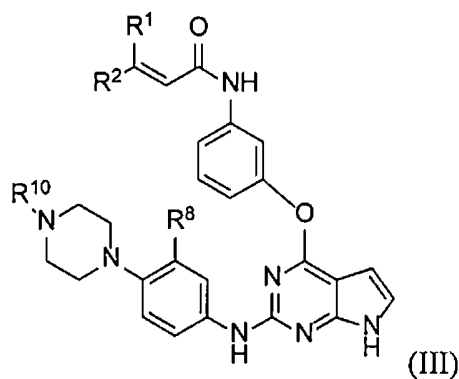
R¹⁰為氫或C₁₋₆烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

製造式(II)化合物之方法包含步驟(a)至(f)中之一或多者，其中R¹、
R²、R⁸、Q及R¹⁰經分別定義與本文所描述之式(II)或式(II)之實施例一
致。該等方法視情況可進一步包含將式(II)化合物轉化為如本文中所描述
之其醫藥學上可接受之鹽。

式(III)

本發明提供製造式(III)化合物之方法：



其中

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^8 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；以及

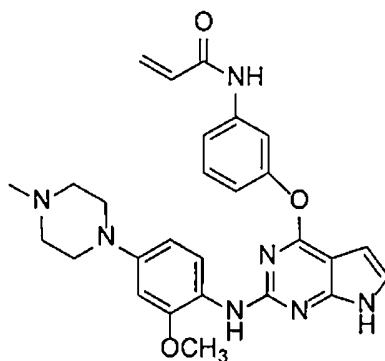
R^{10} 為 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

製造式(III)化合物之方法包含步驟(a)至(f)中之一或多者，其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 Q 及 R^{10} 經分別定義與本文所描述之式(III)或式(III)之實施例一致。該等方法視情況可進一步包含將式(III)化合物轉化為如本文中所描述之其醫藥學上可接受之鹽。

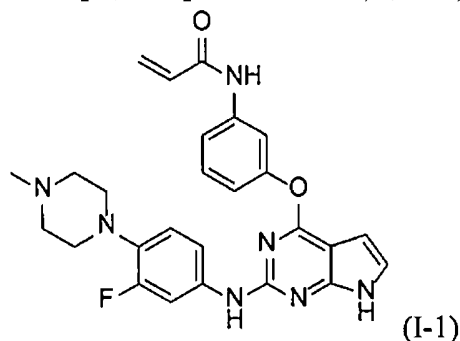
在一些實施例中，為製造表1所展示之化合物或或其醫藥學上可接受之鹽的方法。

在一些實施例中，為使用如本文中所描述之步驟(a)至(f)中之一或多者來製造以下結構之化合物：



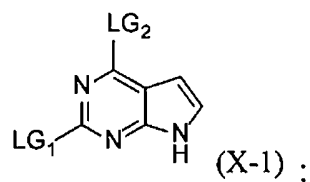
或其醫藥學上可接受之鹽的方法。

在某些實施例中，本發明係關於製造*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺：



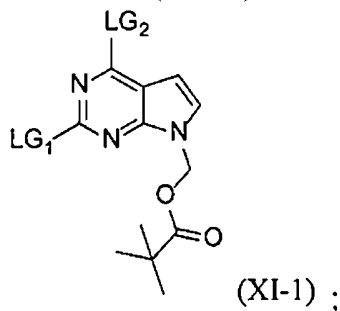
或其醫藥學上可接受之鹽的方法。在某些實施例中，為製造*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺之順丁烯二酸鹽的方法。在某些實施例中，為製造*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺之氫氯酸鹽的方法。該等方法包含以下步驟中之一或多者：

(a)使式(X-1)化合物：

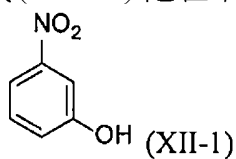


其中，LG₁及LG₂分別為如本文中所定義之脫離基；或LG₁及LG₂分別為氯；

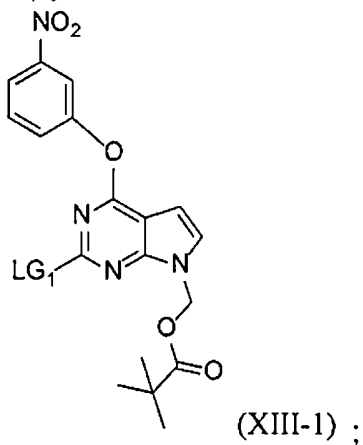
與特戊酸氯甲酯反應以形成式(XI-1)化合物；



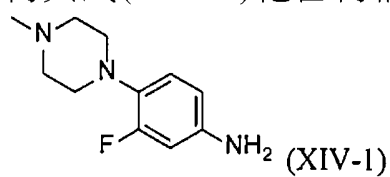
(b)使式(XI-1)化合物與式(XII-1)化合物反應：



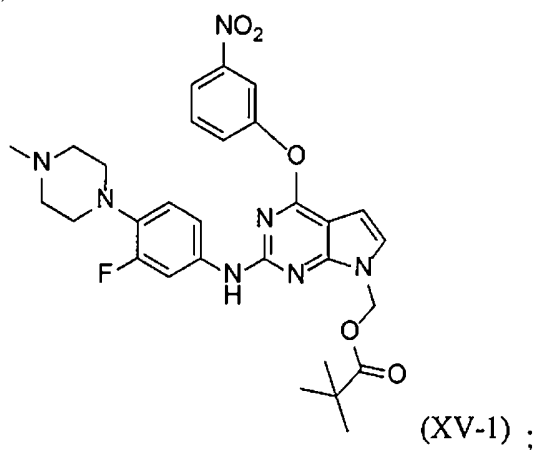
以形成式(XIII-1)化合物：



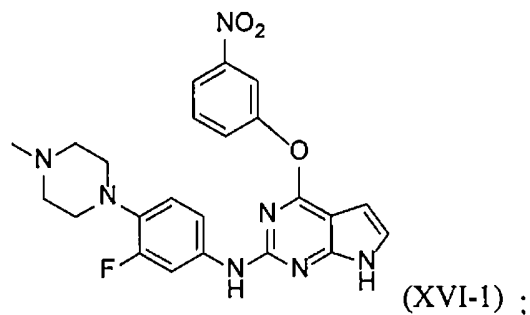
(c)使式(XIII-1)化合物與式(XIV-1)化合物耦合：



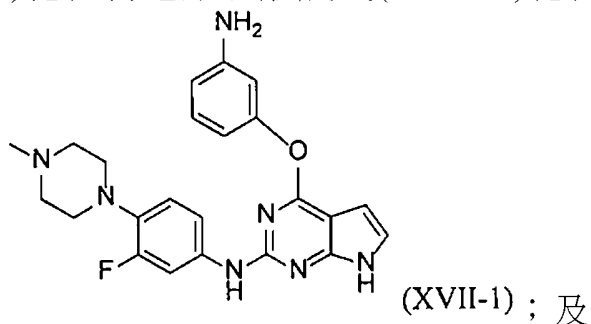
以形成式(XV-1)化合物：



(d)使式(XV-1)化合物脫除保護基以形成式(XVI-1)化合物：



(e)使式(XVI-1)化合物還原以形成式(XVII-1)化合物：



(f)使式(XVII-1)化合物與丙烯醯氯反應以形成*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺。在一些實施例中，在約-10℃至約100℃之溫度下進行反應。

在其他實施例中，製造方法包含用醫藥學上可接受之酸處理*N*-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺以形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，酸為順丁烯二酸、HCl或HBr。在其他實施例中，酸為順丁烯二酸。在其他實施例中，酸為HCl。在一些實施例中，其鹽為順丁烯二酸鹽、HCl鹽或HBr鹽。在其他實施例中，其鹽為甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、反丁烯二酸鹽或蘋果酸鹽。

本發明亦涵蓋式(I)、式(II)或式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的某些多晶型物或非晶型式。在一些實施例中，為化合物1之醫藥學上可接受之鹽的多晶型物或非晶型式。在一些實施例中，鹽為順丁烯二酸鹽、HCl鹽、HBr鹽、硫酸鹽、蘋

果酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽視情況可為溶劑合物。在一些實施例中，為化合物1之醫藥學上可接受之鹽的結晶多晶型物。在一些實施例中，多晶型物為各自具有本文中所論述之特徵的型式I (順丁烯二酸鹽)，或型式II (順丁烯二酸鹽)，或型式III (順丁烯二酸鹽)，或型式IV (HCl鹽)，或型式V (反丁烯二酸鹽)，或型式VI (蘋果酸鹽)，或型式VII (HBr鹽)。在一些實施例中，化合物呈非晶型式。在一些實施例中，非晶型式為化合物1之順丁烯二酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或HBr鹽。

在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽為型式I。在一些實施例中，型式I表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之一或多個波峰之XRPD光譜，該 2Θ 值係選自由以下各者組成之群：22.14、21.90、12.40、25.52、26.12、14.10、11.60、26.52及17.00。在一些實施例中，型式I表徵為圖1，或圖4，或圖5，或圖21中之XRPD光譜中所展示之彼等誤差範圍內的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或10個或更多個波峰。誤差範圍可為 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一適合範圍。在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽之型式I自乙酸乙酯或自乙醇/水混合物結晶。在一些實施例中，型式I自乙醇/水結晶。在一些實施例中，型式I以1:1至1:19 (v/v)之比率自乙醇/水結晶。在一些實施例中，乙醇/水之比率為1:1，或為3:7，或為1:19。

在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽呈結晶型多晶型物型式II。在一些實施例中，型式II表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖8或圖9中之XRPD光譜中所展示之位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一適合範圍。在一

些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽之型式II自甲醇或乙醇結晶。

在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽呈結晶型多晶型物型式III。在一些實施例中，型式III表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖12中之XRPD光譜中所展示之位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一適合範圍。在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽之型式III自四氫呋喃結晶。

在一些實施例中，化合物1之順丁烯二酸鹽呈非晶型式。在一些實施例中，藉由自丙酮或乙腈結晶來製備非晶型式。

在一些實施例中，化合物1之氫氯酸鹽為結晶型式IV。在一些實施例中，型式IV表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖22中，或圖25中，或圖28中，或圖31中，或圖34中，或圖37中之XRPD光譜中所展示之位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一適合範圍。在一些實施例中，化合物1之氫氯酸鹽之型式IV自水或自乙醇/水混合物結晶。在一些實施例中，型式IV以3:1至5:7 (v/v)之比率自乙醇/水混合物結晶。在其他實施例中，乙醇/水之比率為3:1、1:1、5:7、3:2或7:3。

在一些實施例中，化合物1之反丁烯二酸鹽為結晶型式V。在一些實施例中，型式V表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖40中XRPD光譜中所展示位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一適合範圍。在一些實施例中，型式V自乙醇/水混合物(視情況5%之乙醇水溶液)結晶。

在一些實施例中，化合物1之蘋果酸鹽為結晶型式VI。在一些實施例中，型式VI表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖43中之XRPD光

譜中所展示之位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 ± 0.2 2Θ 、 ± 0.1 2Θ 、 ± 0.05 2Θ 或另一適合範圍。在一些實施例中，型式VI自乙醇/水混合物(視情況10%之乙醇水溶液)結晶。

在一些實施例中，化合物1之氫溴酸鹽為結晶型式VII。在一些實施例中，型式VII表徵為包含在 2Θ 值(在實驗誤差範圍內)下之圖54中之XRPD光譜中所展示之位置處的一或多個波峰之XRPD光譜。誤差範圍可為 ± 0.2 2Θ 、 ± 0.1 2Θ 、 ± 0.05 2Θ 或另一適合範圍。在一些實施例中，型式VII自乙醇/水混合物結晶。

在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為非晶型式。在一些實施例中，非晶型式為視情況藉由自水結晶來製備之硫酸鹽，視情況藉由自乙醇結晶來製備之甲磺酸鹽，視情況藉由自乙醇/水混合物結晶來製備之甲苯磺酸鹽，或視情況藉由自水結晶來製備之氫溴酸鹽。

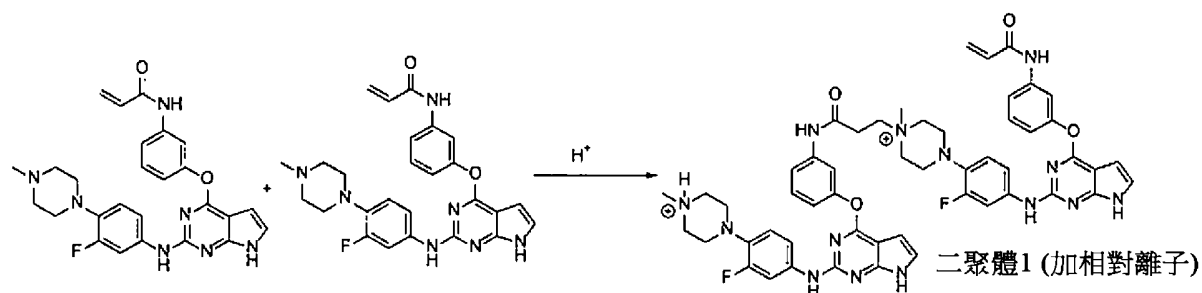
醫藥組合物

除有效醫藥成份(API)之藥理學活性以外，存在與固體口服劑型(包括口服粉劑、顆粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、咀嚼錠、可分散錠劑、糖錠或口含錠)之製備相關的活性物質之各種物理或物理化學特徵。為達成諸如藥品之正確分析、含量及質量均一性、化學及物理穩定性及恰當溶解速率之充足調配物特徵，藥品中間物之特徵亦必須支持穩固的製造製程。

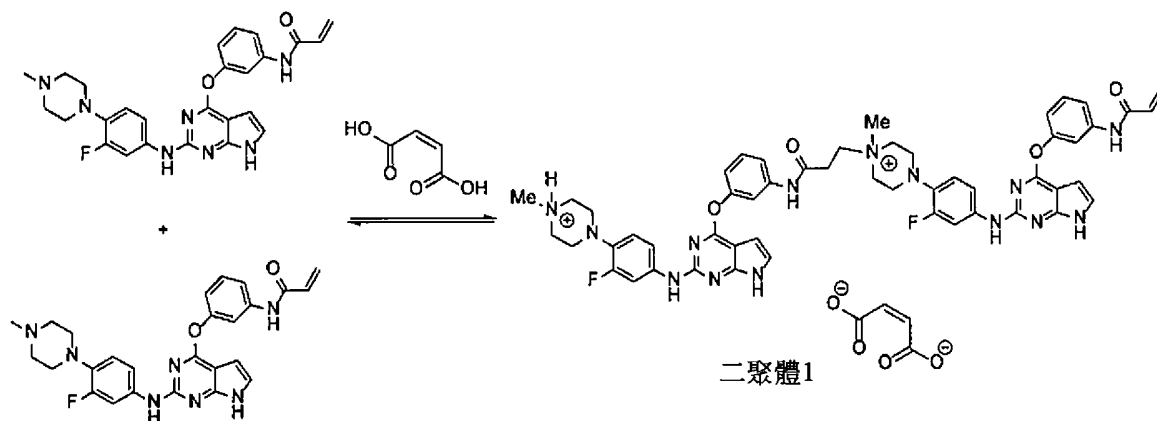
因此，在一些態樣中，如何達成適合的充足調配物特徵取決於用於含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的穩定醫藥組合物的製造及製造製程。

儘管並不希望受束縛於任何特定理論，但在一些情況下，認為式(I)化合物或化合物1之降解經由涉及化合物之二聚化之路徑出現。舉例而

言，式I化合物之兩個分子可在酸性條件下(例如，在與酸形成鹽的期間或之後)濃縮以形成二聚體。在一些實施例中，一個分子上之胺基與第二分子之丙烯醯胺基反應。在一些實施例中，一個分子之-NR¹⁰或N-R¹⁵胺基與第二分子中之丙烯醯胺基團反應以形成經β-胺基取代之醯胺基。在一些實施例中，二聚化化合物1。在一些實施例中，化合物1之二聚體可具有以下所展示之二聚體1結構：



在調配製程期間二聚化化合物或其鹽之情形中，二聚體可具有適於酸使用之一或多個酸相對離子，例如順丁烯二酸根(一個分子，作為二羧酸鹽)、兩個溴離子相對離子、兩個甲磺酸鹽相對離子及其類似者。在一些實施例中，可如以下所展示形成二聚體：



可藉由在製造製程期間將原料藥曝露於熱量、空氣、濕氣、應力、壓緊或其他相互作用或事件下來促進非所要之二聚化。此二聚化可影響原料藥之粒度，且因此影響所得藥品之溶解度、穩定性及生物可用性。

對減少活性醫藥成份(API)中之基於二聚體之降解的嘗試已報告於

WO2004/045624 A1 (PCT/JP2003/014504) 及 中 國 Pat. Publ. No. CN104306348 A (Appln. No. CN20141514067)中。WO 2004/045624 A1 描述藉由使用增加製造製程之成本及複雜度之塗佈方法來控制針對API的二聚體形成的物理方法。CN104306348 A描述經由添加多種化學添加劑(丁基化羥基大茴香醚，BHA)來還原二聚體形成。然而，由於與藥品之其他組分的非所要相互作用或管制性審批考量，使用此等化學物質可為受限制的。

因此，需要穩定醫藥組合物及不要求添加限制性化學物質或賦形劑之其製造製程。亦需要不憑藉更加複雜之製造製程來將穩定醫藥組合物製成適合的醫藥劑型(例如，固體口服調配物)之製造製程。

在一些實施例中為製造包含式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的穩定醫藥組合物，包含預摻合具有治療劑之適合吸附劑並接著在固體口服調配物(例如，膠囊或錠劑)之製造期間再摻和製造賦形劑的方法。在一些實施例中，醫藥組合物包含有效量之式(I)化合物或化合物1，或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，出人意料地發現，在調配物成為劑型之前組合式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與適合吸附劑將降低化合物之二聚化速率。儘管並不希望受任何特定理論束縛，但認為一或多種吸附劑能夠保護式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽免遭物理及環境應力的影響，該應力在無保護的條件下導致形成諸如二聚體(例如，具有二聚體1之結構的二聚體)之降解產物。

在一些實施例中，表明藉由利用一或多種適合吸附劑作為摻合試劑顯著地減少降解產物之形成，該等降解產物諸如式I化合物或化合物1或其

醫藥學上可接受之鹽之二聚體，例如具有二聚體1之結構的二聚體。實際上，表明在完成調配後或在距醫藥組合物經初次調配日儲存至少3個月，或至少6個月，或至少12個月，或至少18個月，或至少24個月，或至少36個月之時間點後，式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的二聚體(例如，具有二聚體1之結構的二聚體)可減少至或保持在小於式I化合物或化合物1之總重量的2.0%，或小於1.0%，或小於0.75%，或小於0.5%或小於0.25%中之任一者之水準。在一些實施例中，藉由熟習此項技術者所熟知之HPLC方法來檢測二聚體或其他雜質。

在一些實施例中，在穩定性測試約10天，或約1個月，或約2個月，或約3個月，或約6個月，或約12個月，或約18個月，或約24個月之後，醫藥組合物含有約0.001% (w/w)至約1% (w/w)之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的二聚體。在一些實施例中，在環境溫度下，或在大於或等於約25°C之溫度下，或在約25°C，或約50°C，或約60°C或約50°C與約70°C之間的溫度下，及/或在約50%，或約60%，或約70%，或大於約70%之相對濕度條件下，及/或在曝露於光(例如，可見光)下執行穩定性測試。

在一些實施例中，(活性劑)在儲存或在與不具有吸附劑的大體上相同的調配物相關之穩定性測試條件下時，本文中所描述之醫藥組合物展現式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之經改良穩定性。在一些實施例中，儲存時間及穩定性測試條件為本文中所描述之彼等。

在一些實施例中，本發明亦關於製造醫藥組合物之方法。此等方法可包含用適合吸附劑首先預摻合或再摻合式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。本方法亦可包含在調配物成為劑型之前用適合吸附劑首先預摻合式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。

「吸附劑」為進行一般吸附功能及另外充當黏合劑或填充劑之惰性醫藥成份。

可使用任何一或多種吸附劑。在特定實施例中，吸附劑為多孔固體粉末。在一些實施例中，活性成份可吸附至吸附劑之微孔中。例示性吸附劑包括(但不限於)：阿拉伯膠、膨潤土、褐藻酸、纖維素衍生物、交聯羧甲纖維素、明膠、明膠水解物、甘露醇、麥芽糖、果糖、共聚維酮(Plasdone)、聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、蔗糖、乳糖、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、磷酸二鈣、羧基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙二醇(尤其於噴霧乾燥調配物中)。在某些實施例中，一或多種吸附劑為噴霧乾燥製程中待使用之適合的賦形劑。在某些實施例中，一或多種吸附劑為矽化微晶纖維素。在一些實施例中，矽化微晶纖維素(SMCC)為Prosolv® SMCC 50、Prosolv® SMCC 50 LD、Prosolv® SMCC 90、Prosolv® SMCC HD 90或Prosolv® SMCC 90 LM。在其他實施例中，矽化微晶纖維素為Prosolv® SMCC 50或Prosolv® SMCC 90。在一些實施例中，SMCC為微晶纖維素及膠態二氧化矽之共混物。在一些實施例中，SMCC具有約10 μm 至100 μm ，或約30 μm 至90 μm ，或約45 μm 至80 μm 之粒徑範圍。在一些實施例中，SMCC具有藉由鐳射繞射之約50 μm ，或約60 μm ，或約65 μm ，或約70 μm 之平均粒徑。在一些實施例中，SMCC具有藉由鐳射繞射之125 μm ，或具有約70 μm 至約200 μm ，或約80 μm 至約180 μm ，或約90 μm 至160 μm 範圍之平均粒徑。在一些實施例中，SMCC具有在約0.20 g/mL與約0.50 g/mL之間，或在約0.20 g/mL與0.30 g/mL之間，或在約0.25 g/mL與約0.37 g/mL之間，或在約0.38 g/mL與約0.50 g/mL之間，或在約0.27 g/mL

與約0.39 g/mL之間的容積密度。

在一些實施例中，醫藥組合物包含約1% (w/w)至約90% (w/w)，或約15% (w/w)至約85% (w/w)，或約35% (w/w)至約75% (w/w)之吸附劑。在其他實施例中，醫藥組合物包含至少兩種不同種類之吸附劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素。在一些實施例中，醫藥組合物包含約1% (w/w)至約30% (w/w)之Prosolv® SMCC 50，及約30% (w/w)至約70% (w/w)之Prosolv® SMCC 90。

在一些實施例中，本醫藥組合物亦可包括製成任何適合類型之單位劑型的一或多種醫藥學上可接受之添加劑。由此，在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含至少一種醫藥學上可接受之添加劑。適合的添加劑包括(但不限於)：稀釋劑、黏合劑、媒劑、載劑、賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、膨脹劑、增溶劑、芯吸劑、冷卻劑、防腐劑、穩定劑、甜味劑、調味劑及聚合物。儘管本發明涵蓋任何醫藥學上可接受之添加劑，但應理解，經選擇用於與式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的經塗佈之粒子混配的添加劑不應消除本發明之穩定性目標。即使一些醫藥學上可接受之添加劑可致使式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的降解，但只要此等添加劑並不提高二聚體形成(相對於不具有其他添加劑之調配物)，則此等添加劑可適用於本文中所描述之醫藥組合物，此係因為添加劑在儲存時或在活體內與摻合劑組合。

崩解劑之實例包括(但不限於)經交聯之羧基甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉(例如，VIVASOL®)、交聯聚維酮及其混合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.1% (w/w)至約10% (w/w)或約5% (w/w)之交聯羧甲基纖維素鈉(例如，VIVASOL®)。

潤滑劑之實例包括(但不限於)：硬脂酸鎂、硬脂酸或其醫藥學上可接受之鹼金屬鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、聚乙二醇(諸如Macrogol 6000) (尤其呈顆粒或薄片調配之形式以減小與模具的摩擦力)、二十二烷酸甘油酯、滑石、膠狀或煙霧狀二氧化矽及矽石衍生物(諸如Cab-O-Sil，Syloid®產品及類似者)、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、月桂基硫酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鎂、滑石及其混合物。可將潤滑劑之一部分用作與顆粒之其他組分摻合且顆粒化之內部固體潤滑劑。可僅在壓縮或囊封(塗佈最終調配物中之顆粒的外部)之前將潤滑劑之另一部分添加至最終摻合材料中。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含崩解劑及潤滑劑。在一些實施例中，潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05% (w/w)至約5% (w/w)之硬脂基反丁烯二酸鈉。

如本文中所描述之口服醫藥組合物可通常分別呈個體化或多單位劑量之形式，諸如錠劑、囊劑、粉劑、懸浮錠劑、咀嚼錠劑、速溶錠劑、膠囊(例如單殼層或雙殼層明膠膠囊)、錠劑填充膠囊、發泡粉劑、發泡錠劑、丸劑、顆粒劑、液體、溶液或懸浮液。在一些實施例中，醫藥組合物經調配為口服劑型或呈固體口服劑型。在一些實施例中，口服劑型為口服粉劑、粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、糖錠或口含錠。在一些實施例中，錠劑為咀嚼錠劑、可分散錠劑或糖錠。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以含有單次劑量或多次劑量。在一些實施例中，每一醫藥組合物劑型(例如，每一錠劑或膠囊)包含25 mg，或50 mg，或100 mg，或150 mg，或200 mg之式I化合物或化合物1之游離鹼當量。在一些實施例中，活性成份(例如，式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽)以約15%至約40% (w/w)，或約25%至約35% (w/w)，或約25% (w/w)，或約30%

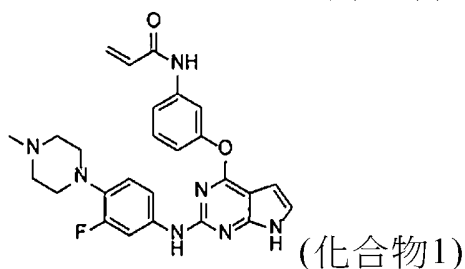
(w/w)，或約35% (w/w)之濃度存在於醫藥組合物中。對於鹽型式，濃度經陳述為鹽型式之游離鹼當量。

亦涵蓋製造具有經改良穩定性、生物可用性及貯藏期限之醫藥組合物的方法。根據當前所描述之製程製造醫藥組合物之以下例示性方法可與任何適合的藥物一起使用。具體而言，本文中所描述之方法係關於製造包含在製造製程期間在曝露於環境或曝露於物理應力下時易於降解之任何適合藥物的醫藥組合物。

可藉由在加工成膠囊或錠劑之前首先將原料藥與適合的吸附劑組合來製得本文中所描述之醫藥組合物。可藉由任何適合的方法實現原料藥與吸附劑之組合，例如將藥物與吸附劑摻合、混合、研磨或共研磨、壓縮、粒化、溶解或沈澱在一起。

在一些實施例中，藉由包括(但不限於)乾式摻合、直接壓縮調配物及輥壓調配物之製程，使經合併之藥物及吸附劑適用於製備劑型。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)式(I)化合物或化合物1：



或其醫藥學上可接受之鹽；及(b)減少或消除化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體形成的吸附劑。在一些實施例中，在儲存或穩定性測試時減少或消除二聚體形成，且在其他實施例中，(例如)在投與醫藥組合物之後，減少或消除為活體內的。在一些實施例中，在相同條件下，減少或消除在無吸附劑之情況下與大體上相同的調配物相關。

在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物1。在其他實施例中，醫藥

組合物包含化合物1之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽選自由以下各者組成之群：順丁烯二酸鹽、氫氯酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及氫溴酸鹽。

在一些實施例中，順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式I。在一些實施例中，藉由自包含約1% (v/v)至約90% (v/v)之乙醇，或約100% (v/v)之乙酸乙酯的水溶液結晶來形成順丁烯二酸鹽多晶型物型式I。在一些實施例中，藉由自包含約50% (v/v)之乙醇的水溶液結晶來形成順丁烯二酸鹽多晶型物型式I。在一些實施例中，順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式II。在一些實施例中，藉由自約100% (v/v)之甲醇或乙醇結晶來形成順丁烯二酸鹽多晶型物型式II。在一些實施例中，順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式III。在一些實施例中，藉由自約100% (v/v)之四氫呋喃結晶來形成順丁烯二酸鹽多晶型物型式III。在一些實施例中，順丁烯二酸鹽具有非晶型式。在一些實施例中，藉由自約100% (v/v)之丙酮或乙腈乾燥或結晶來製備順丁烯二酸鹽非晶型式。

在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽。在一些實施例中，氫氯酸鹽具有多晶型物型式IV。在一些實施例中，藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液結晶來形成氫氯酸鹽多晶型物型式IV。

在一些實施例中，化合物I之醫藥學上可接受之鹽為反丁烯二酸鹽。在一些實施例中，反丁烯二酸鹽具有多晶型物型式V。在一些實施例中，藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液結晶來形成反丁烯二酸鹽多晶型物型式V。

在一些實施例中，化合物I之醫藥學上可接受之鹽為蘋果酸鹽。在一

些實施例中，蘋果酸鹽具有多晶型物型式VI。在一些實施例中，藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液結晶來形成蘋果酸鹽多晶型物型式VI。

在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或氫溴酸鹽。在一些實施例中，硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或氫溴酸鹽呈非晶型式。

在一些實施例中，吸附劑減少化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體的形成。在一些實施例中，醫藥組合物中之二聚體含量低於檢測方法之定量的限值。在其他實施例中，未在醫藥組合物中檢測到二聚體形成。

本文中亦描述用於製備如本文中所論述之醫藥組合物的方法，其中該方法包含：1)將式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與吸附劑組合以形成第一混合物；及2)將第一混合物調配成劑型。在一些實施例中，在單個步驟中將化合物或其醫藥學上可接受之鹽與吸附劑組合以形成第一混合物。在一些實施例中，在多個步驟中將化合物或鹽與吸附劑組合以形成第一混合物。在一些實施例中，吸附劑為單一吸附劑。在一些實施例中，吸附劑為多種吸附劑。在一些實施例中，多種吸附劑包含至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素。在一些實施例中，至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素包含Prosolv® SMCC 50及Prosolv® SMCC 90。在一些實施例中，在某些情況下在一或多個摻合步驟中依序將化合物或其醫藥學上可接受之鹽與多種不同吸附劑組合。在一些實施例中，在第一步驟中將化合物或其醫藥學上可接受之鹽與Prosolv® SMCC 50組合，並接著在第二步驟中與Prosolv® SMCC 90組合。

在一些實施例中，該方法進一步包含在醫藥學上可接受之添加劑存

在之情況下將第一混合物調配成劑型。在一些實施例中，添加劑包含崩解劑及/或潤滑劑。在一些實施例中，添加劑包含崩解劑及潤滑劑。在一些實施例中，崩解劑為經交聯之羧基甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉(例如，VIVASOL[®])，且潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。

在一些實施例中，將第一混合物調配成口服劑型，例如固體口服劑型。在一些實施例中，調配步驟包含乾式摻合法、輥壓法或直接壓縮法。在一些實施例中，乾式摻合法包含：將式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合步驟；及將預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 90)組合以形成第一混合物的再摻合步驟，及用崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉(VIVASOL[®]))及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)將第一混合物填充至膠囊中。

在一些實施例中，輥壓法包含：將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合輥壓步驟；及將預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 90)組合以形成第一混合物的再摻合步驟，及用崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉(VIVASOL[®]))及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)將第一混合物填充至膠囊中。在一些實施例中，輥壓法包含：將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合輥壓步驟；及將預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv[®] SMCC 90)組合以形成第一混合物的再摻合步驟，及將第一混合物與崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉(VIVASOL[®]))及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)混合以形成錠劑。

在一些實施例中，直接壓縮法包含：將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合步驟，及將預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 90)組合以形成第一混合物的再摻合步驟，及將第一混合物與崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉(VIVASOL®))及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)混合以形成錠劑。

在某些情況下，用於製備醫藥組合物之方法進一步包含如本文中所描述之用於製備式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的一或多個步驟。實施例係關於本文所描述之其他方法；及藉由本文所描述之任何方法製備的產物。

實例

現將參照以下特定實例描述例示性化學實體、醫藥組合物及製造此等化合物及組合物之方法。業內人士將認識到，對於化學合成，起始物質可經適當選擇以使得最終所要取代基在適當時將經由受保護或不受保護的反應流程攜帶以得到所要產物。或者，可能有必要或需要在最終所要取代基之位置利用可經由反應流程攜帶且適當時經所要取代基置換之適合基團。此外，熟習此項技術者將認識到，以下實例中所展示之轉化可以與特定側基之官能性相容之任何順序執行。一般流程中所描繪之各反應較佳在約0℃至所用有機溶劑之回流溫度的溫度下運行。下文提供實例中所描述之一些反應在約-10℃至約100℃之溫度下運行。就醫藥組合物實例而言，一般熟習此項技術者將認識到以下實例之變體可為合適的。

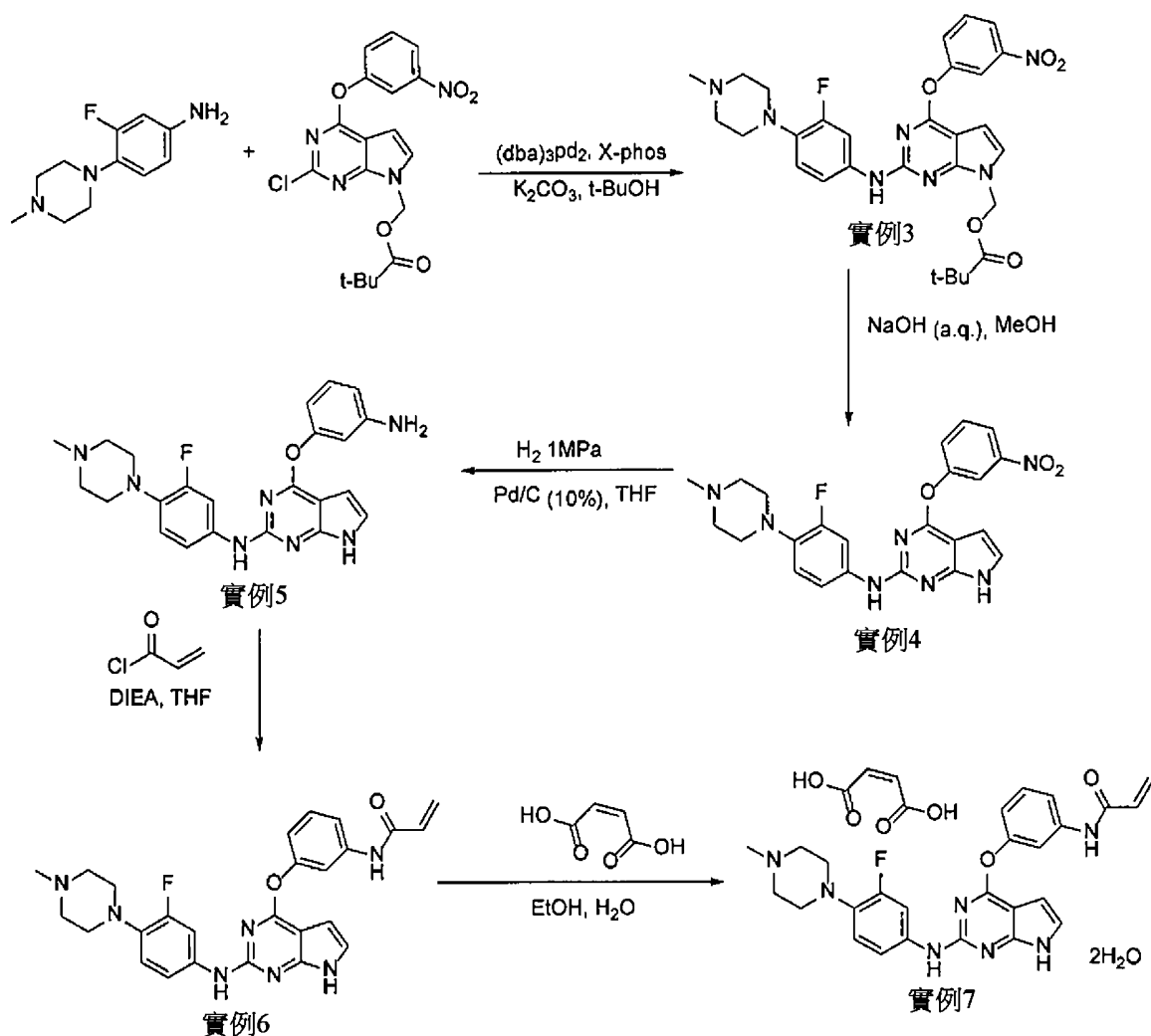
提供本文中所描述之實例僅用以說明本發明之代表性實施例。因此，應理解，本發明並不限於本文中所論述之此等或任何其他實例中所

描述之特定條件或細節，且不可以任何方式將此類實例理解為限制本發明之範疇。貫穿本說明書，任何及所有文獻特定地以全文引用之方式併入本文中。

已在說明書及實例中使用以下縮寫：DCM = 二氯甲烷；DIEA = DIPEA = N,N-二異丙基乙胺；DMF = N,N-二甲基甲醯胺；EtOH = 乙醇；EtOAc = 乙酸乙酯；MeOH = 甲醇；t-BuOH = 第三丁醇；及THF = 四氫呋喃。

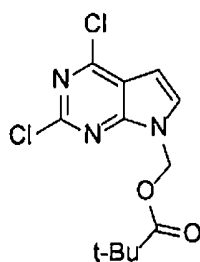
自商業來源獲得之所有溶劑及試劑不經進一步純化即使用。在Bruker Avance III 500 MHz光譜儀上進行¹H NMR及¹³C光譜兩者。使用0.05%之HCOOH (水溶液)/乙腈作為移動相，在LC-MS PE SCIEX API 150EX上獲得質譜(MS)。

實例3至實例7之化合物亦以如下所展示流程合成：



以下實例經提供以用以說明但不限制本發明。

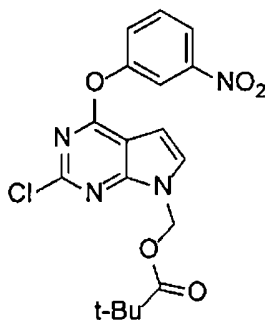
實例1. 特戊酸(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯之合成。



向500 L反應器依序添加2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(31.5 kg)、四氫呋喃(THF；280 kg)、特戊酸氯甲酯(POMCl；27.5 kg)、 K_2CO_3 (70 kg)及水(30 kg)。將混合物攪拌12 h，同時使反應溫度保持在 $35 \pm 5^\circ C$ 之間。過濾反應混合物，並用THF洗滌殘餘物直至未在濾液中檢測到化合物2b (藉由薄層層析法(TLC))。合併濾液並在減壓下濃縮。接著將殘餘物再

溶解於乙酸乙酯(300 kg)中，並用水洗滌直至達到中性pH。將有機層分離、經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到標題化合物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：m/z 302.1 [M+H]⁺。

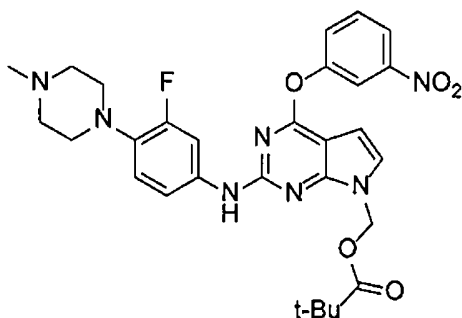
實例2. 特戊酸(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯之合成。



將實例1之產物與DMF (300 kg)、3-硝基苯酚(24 kg)及K₂CO₃ (70 kg)組合。將混合物攪拌48 h，同時使溫度保持在35±5°C之間。過濾反應混合物，並用乙酸乙酯洗滌所採集之固體直至未在溶離濾液中檢測到產物(藉由TLC)。將大約三分之一之濾液用乙酸乙酯(180 kg)及水(300 kg)稀釋。將混合物攪拌2 h，並分離水層。用水(3 × 300 kg)洗滌上層，得到pH中性溶液。將水層合併，並用乙酸乙酯萃取直至未在水層中檢測到產物(藉由TLC)。將所有有機層合併、經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下將濾液濃縮至約400 L之體積，用活性碳使其褪色並接著過濾。在減壓下濃縮濾過物。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(25 kg)及石油醚(150 kg)中，並在回流溫度下攪拌。使所得澄清溶液冷卻至室溫。採集沈澱物並經乾燥以得到標題化合物。對濾液之兩個剩餘部分進行相同程序。將產物之三個部分合併並懸浮於石油醚(300 kg)中。在回流下劇烈攪拌懸浮液3 h，並接著使其冷卻至室溫。採集所得固體並經乾燥以得到呈白色固體狀之標題化合物(42.5 kg，63%，經由兩個步驟)。LC-MS：m/z 405.2 [M+H]⁺。¹H NMR

(500 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.14 (m, 1H)、8.14-8.13 (m, 1H)、7.63-7.62 (m, 2H)、7.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、6.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、6.18 (s, 2H)、1.17 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.4、161.6、154.6、152.7、152.5、149.1、130.3、128.6、128.2、120.8、117.4、104.8、100.3、65.9、39.0、27.0 (*3)。

實例3. 特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯之合成。



將500-L玻璃內襯反應器安放在具有氮氣之惰性氛圍下，接著在真空下用第三丁醇(147 kg)填充。開始攪動，並使反應器加熱至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 並再次引入氮氣。向反應器添加特戊酸(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(19.10 kg)、無水 K_2CO_3 (32.02 kg)、參(二亞苯基丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 0.88 kg)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(XPhos; 0.90 kg)及3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(9.70 kg)。將所得混合物在 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ 下加熱6 h。將混合物冷卻至 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ 並接著在 50°C 下經由矽藻土襯墊(4.9 kg)過濾。用乙酸乙酯(36 kg)洗滌反應器。在 50°C 下用乙酸乙酯漿化矽藻土襯墊30 min (兩次)並接著過濾。

重複以上程序並合併所有濾液以得到351 kg乙酸乙酯溶液(標題化合物之分析量50.36 kg)。將乙酸乙酯溶液濃縮至乾燥。添加乙酸乙酯(281 kg)並將混合物攪拌30 min以溶解殘餘物。隨後添加矽膠(37 kg)並將所得

混合物攪拌1 h。過濾混合物並將所得濾液填充至1000-L玻璃內襯反應器中。用純化水(125 kg ×2)洗滌溶液並接著用鹽水(125 kg)洗滌溶液。在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，在低於約0.02 MPa之真空壓力下將有機層濃縮至乾燥。向殘餘物添加乙醇(124 kg)並在 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ 下將所得混合物加熱1 h。添加庚烷(70 kg)並將所得混合物在 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ 下加熱並攪拌1 h。將混合物以 20°C/h 之速率冷卻至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 並接著攪拌5 h。將所得沈澱物離心。用庚烷(20 kg)洗滌固體並在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下、低於約0.02 MPa之壓力下乾燥16 h以得到呈橙色固體狀之標題化合物(46.46 kg, 86.4%, 99.21% HPLC 純度)。LC-MS: m/z 578.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.14 (m, 2H)、7.69-7.64 (m, 2H)、7.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H)、7.13 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)、7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、6.77 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H)、6.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)、6.10 (s, 2H)、2.97 (s, 4H)、2.59 (s, 4H)、2.32 (s, 3H)、1.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 179.32、163.26、157.81、156.67、155.88、154.79、150.34、138.03 (d, $J = 10$ Hz)、134.50 (d, $J = 10$ Hz)、131.60、129.92、126.31、121.34、120.12 (d, $J = 3.75$ Hz)、119.02、115.29、107.96 (d, $J = 26.25$ Hz)、100.72、100.39、67.88、56.05 (*2)、51.69 (d, $J = 2.5$ Hz, *2)、46.12、39.84、27.32 (*3)。

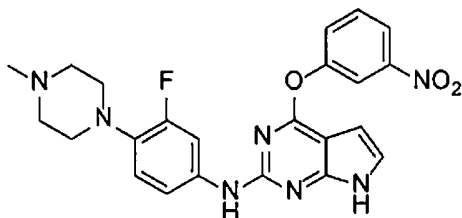
實例3A. 特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯之替代合成。

向5 L圓底燒瓶添加*t*-BuOH (2.5 L)、特戊酸(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(300 g, 0.74 mol)及3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(154g, 0.74 mol)。在360 rpm之速度下將反應混合物攪拌5 min

至10 min。接著添加碳酸鉀(220g, 1.59 mol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鉀(14 g, 0.0153 mol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(14 g, 0.0294 mol)及再一份t-BuOH(0.5 L)。將燒瓶放入油浴中(110℃至120℃)，並使反應混合物在N₂下及320 rpm速度下回流攪拌。攪拌3 h至3.5 h之後，使混合物冷卻至40℃至50℃，經由矽藻土過濾並用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。在減壓下濃縮經合併之濾液以得到粗產物。

將粗物質再溶解於乙酸乙酯(2.5 L)中，並添加矽膠(300 g) (用於褪色)。在將混合物攪拌15 min至30 min之後，過濾混合物並用乙酸乙酯(2 L)洗滌。用水(1 L ×2)及鹽水(1 L)洗滌經合併之濾液並在減壓下濃縮以得到第二粗產物，接著在攪拌下將其再溶解於熱EtOH (1 L, 約75℃)中。使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並用正己烷(200 mL)洗滌且在45℃下乾燥4 h以得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(280 g, 藉由HPLC之96.26%純度, 65%產率)。mp: 99.5℃至101.5℃; [M+H]⁺: m/z 578.5; 用於特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯之¹H NMR及¹³C NMR頻譜資料與實例3中所報告之彼等一致。

實例4. N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺之合成。



在真空下向2000-L玻璃內襯反應器添加甲醇(734 kg)。開始攪動，並用特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(46.46 kg)填充反應器。使反應混合物冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪動1 h。將NaOH水溶液(2.5 M, 66.4 kg (溶解於60 kg純化水中之6.40 kg NaOH))經75 min逐滴添加至反應器。使所得混合物升溫至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌3 h。將反應混合物冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 並經60 min添加純化水(372 kg)。在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌所得混合物3 h。離心所得沈澱物並用純化水(48 kg)洗滌濾餅。將濕濾餅(88.30 kg)及純化水(372 kg)攪拌3 h並接著藉由壓濾將其過濾，用純化水(47 kg)洗滌。合併濕濾餅(100.80 kg)及乙酸乙酯(250 kg)，加熱至 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌1 h。使所得混合物靜置30 min。當頂部有機層以 20°C/h 之速率冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 時分離水層，並將其攪拌10 h。離心所得沈澱物以得到28.6 kg之第一濕濾餅(藉由HPLC之98.7%純度(1.1%之起始物質))。在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 下、低於0.02 MPa之真空壓力下將母液濃縮至約55 L至90 L，加熱至 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌1 h。將溶液以 20°C/h 之速率冷卻至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ ，並攪拌5 h。藉由離心採集所得固體以得到第二濕濾餅(4.94 kg (藉由HPLC之95.7%純度(2.9%之起始物質)))。將產物之兩個濕濾餅部分合併並在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下、低於0.02 MPa之真空下乾燥16 h以得到呈黃色固體狀之標題化合物(28.38 kg, 76.1%)。LC-MS: m/z 464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H)、8.22-8.10 (m, 2H)、7.66-7.55 (m, 2H)、7.41 (dd, $J = 14.8, 2.4$ Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.88-6.82 (m, 2H)、6.77 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H)、6.46 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H)、3.05 (s, 4H)、2.63 (s, 4H)、2.37 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.93 (s)、156.52 (s)、155.41 (s)、154.92 (s)、154.57 (s)、153.28 (s)、148.87 (s)、135.13 (d, $J = 11.0$ Hz)、134.56 (d, $J = 9.7$ Hz)、130.04 (s)、128.60 (s)、121.10 (s)、120.29

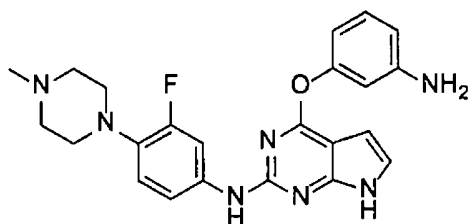
(s)、119.01 (d, $J = 4.1$ Hz)、117.84 (s)、114.57 (s)、107.77 (d, $J = 25.9$ Hz)、99.38 (d, $J = 4.4$ Hz)、55.13 (s, *2)、50.74 (s, *2)、46.05 (s)。

實例4A. *N*-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺之替代合成。

向使用熱水(75°C)加熱之50-L夾套反應器填充特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(1.5 kg, 2.6 mol)及MeOH (30 L)。在回流下加熱混合物直至特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯完全溶解，並接著在約65°C下再攪拌30 min。此時，自夾套移除熱水，並用冰冷醇(-10°C至約15°C)取代以冷卻反應器。當反應器內部溫度達到10°C至18°C時，經約1 h時間段將NaOH溶液(2.5 M, 2.1 L)逐滴添加至反應。在添加期間使溫度保持在20°C以下。添加完成後，在15°C至20°C之間下將反應混合物再攪拌約5 h。此時，製程內HPLC分析表明特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯完全耗盡且在反應混合物中存在部分去保護之中間物(MW=463.5+30) (少於10%)。將反應混合物冷卻至0°C至5°C，並經60 min向反應器逐滴添加水(12 L)。在添加水期間使溫度保持在20°C下。在添加水之後，再攪拌反應混合物15 min。採集所得沈澱物(粗產物)，用水(2 L)洗滌並在真空下乾燥。將粗物質再溶解於乙酸乙酯(30 L)中。用水(10 L ×3)及鹽水(10 L×1)洗滌所得溶液。使有機層穿過矽藻土襯墊以移除剩餘不溶物質。在38°C至42°C下於在減壓下濃縮濾液直至剩餘溶液之體積約為5 L。使剩餘溶液冷卻至0°C至5°C並攪拌整夜。採集沈澱物並在真

空下乾燥以得到呈淡黃色粉末狀之標題化合物(968 g，藉由HPLC之89.98%純度，80%產率)。mp：132.5-134.5℃；[M+H]⁺：m/z 464.1；用於*N*-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺之¹H NMR及¹³C NMR光譜資料與實例4中所報告之彼等一致。

實例5. 4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺之合成。



用N₂將500-L壓力反應器加壓至0.9 MPa達30 min。用0.2 MPa之N₂置換反應器內之氛圍(5×)。向反應器依序填充THF (204 kg)、*N*-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺(28.38 kg)及Pd/C (1.42 kg)。用0.2 MPa之N₂置換反應器氛圍(5×)，並接著用N₂加壓至0.9 MPa達30 min。將反應器安放在0.2 MPa H₂氛圍(5×)下，並接著用H₂加壓至約0.8 MPa至1.0 MPa。將反應混合物加熱至約90℃至100℃並接著在約0.8 MPa至1.0 MPa之壓力下攪拌6 h。使反應混合物經由矽藻土襯墊(6.0 kg)過濾。用乙酸乙酯(14 kg + 56 kg)洗滌反應器及濾餅。合併濾液並在約40℃至50℃下於真空(0.02 MPa)下將其濃縮至約30 L至50 L之殘餘體積。用乙酸乙酯(226 kg)稀釋溶液並攪拌30 min。用約20%NaCl水溶液(141 kg×2)洗滌溶液。採集有機相並經由矽藻土襯墊(6.0 kg)過濾，用乙酸乙酯(14 kg + 56 kg)洗滌。合併濾液並在約40℃至50℃下於真空(0.02 MPa)下將其濃縮至約30 L至50 L之體積。接著使用THF (70 kg ×2)進行蒸餾及置換操作以達成藉由KF分析(< 2000 ppm)之800 ppm

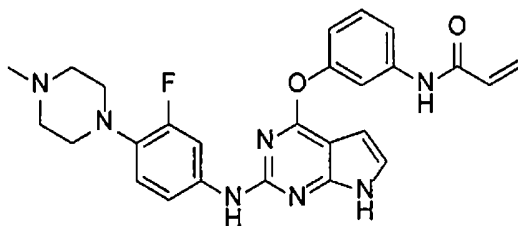
H₂O，及體積約為約30 L至50 L之殘餘THF溶液中之4.5%乙酸乙酯(<10.0%)的殘餘溶劑(ROS)。用THF (112 kg)稀釋溶液且所得溶液(167 kg，98.3%純度，藉由外部標準分析之標題化合物12.9%濃度，81.13%分析產量，約21.54 kg之標題化合物)直接用於下一步驟。LC-MS：m/z 434.4 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz，CD₃OD) δ 7.66 (d，*J* = 15.3 Hz，1H)、7.14 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)、7.09 (dd，*J* = 9 Hz，1.5 Hz，1H)、6.92 (d，*J* = 3.5 Hz，1H)、6.83 (t，*J* = 9.2 Hz，1H)、6.63 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)、6.57 (s，1H)、6.51 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)、6.20 (d，*J* = 3.5 Hz，1H)、2.99 (s，4H)、2.58 (s，4H)、2.31 (s，3H)。¹³C NMR (125 MHz，CD₃OD) δ 164.18，158.03，156.53 (d，*J* = 18 Hz)、156.10、155.69、150.64、138.59 (d，*J* = 11.1 Hz)、134.17 (d，*J* = 9.6 Hz)、130.94、122.03、120.31(d，*J* = 4.1 Hz)、115.12 (d，*J* = 2.8 Hz)、113.42、112.12、109.82、107.831 (d，*J* = 26.3 Hz)、100.32，100.00，56.031(*2)、51.61(d，*J* = 2.6 Hz，*2)、46.10。

實例5A. 4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺之替代合成。

將Pd/C (活性碳上之10%，22.58 g，0.021 mol)、THF (1.8 L)及*N*-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺(447.77 g，0.97 mol)充入高壓加氫反應器中。藉由氮氣流移除反應器中之空氣。接著將氫氣充入反應器中以置換氮氣(重複4次)。在1 MPa下施加氫氣壓力，並將溫度設為90℃至100℃。攪拌反應物大約5 h直至不再消耗氫氣。將反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土襯墊過濾以移除催化劑，並用乙酸乙酯(0.2 L ×3)洗滌。在低於38℃之溫度下於減壓下濃縮經

合併之有機層以得到粗產物。將粗產物再溶解於乙酸乙酯(5 L)中並用水(2 L × 2)洗滌。使有機層穿過矽藻土襯墊以移除不溶物並用乙酸乙酯(0.5 L × 2)洗滌。(在低於38°C之溫度下)在減壓下濃縮有機溶劑直至剩餘溶液為約1.5 L。使剩餘溶液冷卻至室溫。採集所得沈澱物並在真空下乾燥以得到呈灰白色粉末狀之標題化合物(360 g, 藉由HPLC至97.9%純度, 86%產率)。mp: 213.5-215.5°C; $[M+H]^+$: m/z 434.4; 4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺之¹H NMR及¹³C NMR光譜資料與實例5中所報告之彼等一致。

實例6. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之合成。



在真空下攪動4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺於來自實例5 (166 kg (21.4 kg之起始物質))之THF中之溶液, 並接著用THF (72 kg)及DIEA (10.8 kg)處理。使反應混合物冷卻至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 。用THF (18 kg)稀釋丙烯醯氯(6.70 kg)且在 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 下經1.5 h逐滴添加至混合物。3 h後, 使反應混合物升溫至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$, 並在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下經2 h添加1 N NaOH (150 kg)。隨後使所得混合物升溫至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌另外3 h。分離上部THF層, 並在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於真空下濃縮至約40 L至60 L。隨後使用乙酸乙酯(55 kg)進行蒸餾及置換操作以獲得殘餘乙酸乙酯溶液(約40 L至60 L)。用乙酸乙酯(100 kg)萃取水層。將乙酸乙酯層與殘餘乙酸乙酯溶液合併, 用乙酸乙酯(210 kg)進一步稀釋並攪

拌0.5 h。用20%鹽水(110 kg ×3)洗滌溶液並在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於真空下濃縮至約40 L至60 L之體積。接著使用EtOH (44 kg ×2)進行兩次蒸餾及置換操作以獲得殘餘EtOH溶液(約40 L至60 L)。在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下將所得溶液用EtOH (88 kg)稀釋，在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下用純化水(154 kg)經2 h緩慢處理並接著攪拌2 h。使混合物冷卻至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 並再攪拌5 h。離心所得沈澱物，並用1:1 EtOH/H₂O (22 kg)洗滌濕濾餅，並接著再次離心以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(22.4 kg)。

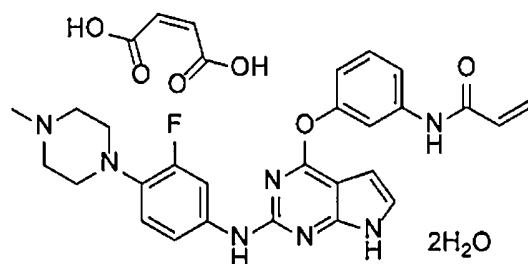
將粗物質溶解於乙酸乙酯(75 kg)及EtOH (22 kg)中，並將所得溶液添加至矽膠管柱(88 kg，200網格至300網格)。用4:1乙酸乙酯/EtOH (396 kg/88 kg)溶離標題化合物。採集溶離份並在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於真空下濃縮至約40 L至50 L。接著使用EtOH (44 kg)進行蒸餾及置換操作以獲得約40 L至60 L之殘餘乙醇溶液。用EtOH (107 kg)稀釋溶液並加熱至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 。經1 h添加純化水(39.6 kg)，並攪拌所得混合物2 h。白色固體開始沈澱並將懸浮液冷卻至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌5 h。離心混合物並用H₂O:EtOH (8.8 kg:13.2 kg)洗滌濕濾餅。在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於真空下乾燥濕濾餅16 h以得到呈白色固體狀之標題化合物(12.24 kg，99.39%純度，50.8%分析產率)。LC-MS： m/z 488.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ¹H NMR (500 MHz，CD₃OD) δ 7.69 (t， J = 2.0 Hz，1H)、7.62-7.55 (m，2H)、7.41 (t， J = 8.1 Hz，1H)、7.06 (d， J = 8.7 Hz，1H)、7.01-6.99 (m，2H)、6.80 (t， J = 9.2 Hz，1H)、6.44 (dd， J = 17.0，9.9 Hz，1H)、6.39-6.32 (m，2H)、5.77 (dd， J = 9.9，1.9 Hz，1H)、2.99 (s，4H)、2.59 (s，4H)、2.32 (s，3H)。 ¹³C NMR (125 MHz，CD₃OD) δ 164.74、162.50、156.58、155.17 (d， J = 3.9 Hz)、154.7、153.6、139.7、137.15 (d， J = 11.1 Hz)、132.79 (d， J =

9.8 Hz)、131.00、129.41、126.71、120.97、118.79 (d, $J = 3.9$ Hz)、117.52、116.51、113.77 (t, $J = 2.8$ Hz)、106.65、106.44、98.97、98.34、54.64 (*2)、50.36 (d, $J = 2.5$ Hz, *2)、44.72。

實例6A. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之替代合成。

用4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1199 g, 2.77 mol)、DIEA (685 g, 5.30 mol)及THF (13 L)填充反應器(30 L)。當反應器內部溫度達到約-3°C時，經1 h之時間段將丙烯醯氯(466.5 g, 5.15 mol)於THF (1 L)中之溶液逐滴添加至反應器中。在添加期間使溫度保持在-5°C至0°C之間。再攪拌30 min之後，緩慢添加NaOH溶液(1 M, 7.5 L)以驟冷反應(溫度保持在-5°C至0°C之間)。溶液之最終pH值為約9至10。再攪拌所得混合物3 h至4 h。分離上部THF層並在<40°C下在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(15 L)中。用乙酸乙酯(5 L)萃取下部水層。將殘餘物/乙酸乙酯溶液與乙酸乙酯層合併，且全部用水(5 L × 3)洗滌並在減壓下濃縮以得到粗產物(約1680 g)。在35°C至40°C下將粗物質再溶解於EtOH (18 L)中並在攪拌下添加水(12 L)。使所得溶液冷卻至室溫並攪拌整夜(16 h)。採集所得沈澱物並在真空下乾燥以得到第二粗產物(1010 g)。為進一步純化此粗產物(1010 g)，進行矽膠層析(4:1 乙酸乙酯/EtOH作為移動相)並自EtOH/水(4:1)兩次再結晶以得到呈灰白色粉末狀之標題化合物(727 g，藉由HPLC之99.2%，54%產率)。mp: 122.0-123.5°C; $[M+H]^+$: m/z 488.6; *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之¹H NMR及¹³C NMR光譜資料與實例6中所報告之彼等一致。

實例7. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺順丁烯二酸鹽二水合物之合成。



向含有純化水(180 kg)及乙醇(7.54 kg)之反應器添加*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(12.20 kg)。將混合物加熱至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 。將順丁烯二酸(3.14 kg)於純 H_2O (53.1 kg)及EtOH (2.26 kg)中之溶液添加至反應器。在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌所得混合物1 h，並接著以 $20^\circ\text{C}/\text{h}$ 之速率冷卻至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 並再攪拌5 h。離心所得沈澱物並用 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 溶液之剩餘部分洗滌濾餅。在 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於真空下乾燥濕濾餅(16.92 kg)持續48 h以得到標題化合物(14.30 kg，89.3%)。LC-MS： m/z 488.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz， $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (s，1H)、10.44 (s，1H)、9.02 (s，1H)、7.62 (s，1H)、7.53 (d， $J = 8.3$ Hz，1H)、7.50 (d， $J = 15.4$ Hz，1H)、7.42 (t， $J = 8.2$ Hz，1H)、7.11-7.05 (m，2H)、6.97 (ddd， $J = 8.1$ ，2.3，0.7 Hz，1H)、6.82 (t， $J = 9.4$ Hz，1H)、6.38 (dd， $J = 16.9$ ，10.2 Hz，1H)、6.26 (ddd， $J = 18.5$ ，10.2，1.7 Hz，2H)、6.14 (s，2H)、5.76 (dd， $J = 10.2$ ，1.5 Hz，1H)、3.30 (br，4H)、3.11 (br，4H)、2.80 (s，3H)。 ^{13}C NMR (125 MHz， $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.68 (*2)、164.50、162.36、156.18、155.36、154.97、154.25、153.34、140.30、137.90 (d， $J = 11.1$ Hz)、136.25 (*2)、131.50、131.42 (d， $J = 9.8$ Hz)、130.53、128.52、122.80、120.03、117.70、116.92、114.43、113.47、106.65 (d， $J =$

26.5 Hz)、98.93 (d, $J = 23.6$ Hz)、53.38 (*2)、48.15 (*2)、42.88。

實例7A. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺順丁烯二酸鹽二水合物之替代合成。

在30-L反應器中，在36°C下將*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1481 g，約99.2%之HPLC純度)之若干批料之組合溶解於EtOH (15 L)中。在此溫度下逐滴添加水(2 L)。使混合物冷卻至室溫並攪拌整夜。採集所得晶體，用少量EtOH洗滌並在25°C下於真空下乾燥整夜以得到成鹽步驟中所使用之呈灰白色粉末狀之*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1255 g，99.61%之HPLC純度)的游離鹼。

在40°C下用5% EtOH (20 L)充入反應器(50 L)。在攪拌下添加*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1255 g，2.57 mol，99.61%之HPLC純度)之游離鹼。在40°C下用力攪拌所得懸浮液直至形成漿液。經15 min逐滴添加順丁烯二酸(325 g，2.8 mol)於5% EtOH (2 L)中之溶液。一旦完成添加，即獲得澄清均質溶液。使溶液冷卻至室溫並攪拌整夜。採集所得結晶，用5% EtOH (0.5 L ×3)洗滌並在25°C下於真空下乾燥48 h以得到呈淺黃色粉末狀之標題化合物(1420 g，99.67%之HPLC純度，86.4%產率)。mp：171.1-173.2°C；[M+H]⁺：m/z 488.6；*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺順丁烯二酸鹽二水合物之¹H NMR及¹³C NMR光譜資料與實例7中所報告之彼等一致。

使用類似於前述流程及實例中所描述之彼等的方法由合適起始物質

來製備此等合成實例中未展示之其他例示性化合物。

實例8. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺順丁烯二酸鹽之合成。

實例8-1 (乙醇/水(1:1))。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg, 2.26 mmol)於水(5 mL)中之溶液處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g, 2.05 mmol)於乙醇(5 mL)中之經攪拌懸浮液。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到定義為多晶型物型式I之標題化合物(1 g, 76.3%產率)。元素分析：N：14.90%；C：56.54%；H：5.34%。此材料之XRPD、DSC及TGA跡線分別展示於圖1、圖2及圖3中。

實例8-2 (乙醇/水(3:7))。在40℃下用1 M順丁烯二酸水溶液(2 mL)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g, 2.05 mmol)於乙醇(4.5 mL)及水(8.5 mL)中之經攪拌懸浮液。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到定義為多晶型物型式I之標題化合物(0.9 g, 68.7%產率)。圖4中展示此材料之XRPD跡線。

實例8-3 (乙醇/水(1:19))。在40℃下用順丁烯二酸(325 g, 2.8 mol)於5%乙醇(2 L)中之溶液經15 min緩慢處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1255 g, 2.57 mol)於5%乙醇(20 L)中之經攪拌懸浮液。將溶液冷卻至室溫並攪拌整夜。採集所得晶體，用5%乙醇(0.5 L×3)洗滌，並在25℃下在真空下乾燥48 h以得到定義為多晶型物型式I之標題化合物(1420 g, 86.4%產率)。元素分析：N：14.90%；C：56.54%；H：5.34%。圖5、圖6及圖7中分別

展示型式I之XRPD、DSC及TGA跡線。元素分析：N：14.95%；C：56.54%；H：5.40%。圖5、圖6及圖7中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例8-4 (乙醇)。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg，2.26 mmol)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g，2.05 mmol)於乙醇(9 mL)中之經攪拌懸浮液。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到定義為多晶型物型式II (可能為乙醇溶劑合物)之標題化合物(0.8 g，61.0%產率)。元素分析：15.09%；C：59.08%；H：5.48%。圖8中展示此材料之XRPD跡線。

實例8-5 (甲醇)。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg，2.26 mmol)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g，2.05 mmol)於甲醇(9 mL)中之經攪拌懸浮液。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到定義為多晶型物型式II (可能為甲醇溶合物)之標題化合物(0.8 g，61.0%產率)。元素分析：N：14.90%；C：57.76%；H：5.37%。圖9、圖10及圖11中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例8-6 (四氫呋喃)。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg，2.26 mmol)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g，2.05 mmol)於THF (8 mL)中之經攪拌懸浮液。將溶液冷卻至室溫並攪拌整夜。採集所得晶體並乾燥以得到定義為多晶型物型式III之標題化合物(0.7 g，53.4%產率)。元素分析：N：14.64%；C：59.02%；H：5.29%。圖12、圖13及圖14中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例8-7 (丙酮)。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg, 2.26 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g, 2.05 mmol)於丙酮(25 mL)中之經攪拌懸浮液。將溶液冷卻至室溫並攪拌整夜。接著將混合物曝露於空氣，伴以攪拌6 h。採集所得晶體並乾燥以得到定義為非晶型式之標題化合物(0.7 g, 53.4%產率)。元素分析：N：14.97%；C：58.37%；H：5.09%。圖15、圖16及圖17中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例8-8 (乙腈)。在40℃下用順丁烯二酸(262 mg, 2.26 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1 g, 2.05 mmol)於乙腈(25 mL)中之經攪拌懸浮液。將溶液冷卻至室溫並攪拌整夜。採集所得晶體並乾燥以得到定義為非晶型式之標題化合物(1 g, 76.3%產率)。元素分析：N：15.71%；C：59.03%；H：5.06%。圖18、圖19及圖20中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例8-9 (乙酸乙酯)。在40℃下隨著攪拌將*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺順丁烯二酸鹽(0.5 g)之樣品溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。將溶液冷卻至室溫並靜置整夜而不攪拌。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式I之標題化合物(約50 mg, 10%產率)。圖21中展示此材料之XRPD跡線。

實例9. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺氫氯酸鹽之合成。

實例9-1 (水)。向*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(5 g, 10.3 mmol)於水(25 mL)中之懸浮液中添加HCl水溶液(1 M, 25 mL, 25 mmol)。在約40°C至50°C下攪拌混合物直至其起始物質溶解。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式IV之標題化合物(6 g, 95.2%產率)。元素分析：N：17.49%；C：57.51%；H：5.32%。圖22、圖23及圖24中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例9-2 (乙醇/水(3:1))。向實例9-1中所獲得之鹽(1.0 g)添加乙醇(15 mL)及水(5 mL)。在回流溫度下攪拌所得懸浮液直至其變得澄清且均質。接著使溶液在攪拌下冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式IV之呈固體形式之標題化合物(1 g, 100%產率)。元素分析：N：17.76%；C：57.75%；H：5.37%。圖25、圖26及圖27中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例9-3 (乙醇/水(1:1))。向如多晶型物型式IV之上述HCl鹽(1.0 g)添加50%乙醇水溶液(10 mL)。在回流溫度下攪拌所得懸浮液直至其變得澄清且均質。接著在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式IV之呈固體形式之標題化合物(0.61 g, 61%產率)。元素分析：N：17.69%；C：57.87%；H：5.40%。圖28、圖29及圖30中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例9-4 (乙醇/水(5:7))。向HCl鹽(1.0 g)添加乙醇(7.5 mL)及水(10.5 mL)。在回流溫度下攪拌所得懸浮液直至其變得澄清且均質。接著在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式IV之呈固體形式之標題化合物(0.6 g, 60%產率)。元素分析：N：17.79%；C：57.92%；H：5.40%。圖31、圖32及圖33中分別展示此材料

之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例9-5 (乙醇/水(3:2))。向HCl鹽(1.0 g)添加乙醇(6 mL)及水(4 mL)。在回流溫度下攪拌所得懸浮液直至其變得澄清且均質。接著在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式**IV**之呈固體形式之標題化合物(0.64 g, 64%產率)。元素分析：N：17.66%；C：57.77%；H：5.42%。圖34、圖35及圖36中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例9-6 (乙醇/水(7:3))。向HCl鹽(1.0 g)添加70%乙醇水溶液(20 mL)。在回流溫度下攪拌所得懸浮液直至其變得澄清且均質。接著在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式**IV**之呈固體形式之標題化合物(0.7 g, 70%產率)。元素分析：N：17.78%；C：57.76%；H：5.40%。圖37、圖38及圖39中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例10. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺反丁烯二酸鹽之合成。

在40℃下用反丁烯二酸(1.5 g, 12.9 mmol)於5%乙醇水溶液(15 mL)中之溶液處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(5 g, 10.3 mmol)於5%乙醇水溶液(60 mL)中之經攪拌懸浮液。採集所形成結晶並乾燥以得到經定義為多晶型物型式**V**之標題化合物(5.4 g, 87.2%產率)。元素分析：N：15.31%；C：57.59%；H：5.38%。圖40、圖41及圖42中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例11. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧

啖-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺蘋果酸鹽之合成。

在40℃下用DL蘋果酸(660 mg, 4.93 mmol)於10%乙醇水溶液(5 mL)中之溶液處理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(2 g, 4.1 mmol)於10%乙醇水溶液(20 mL)中之經攪拌懸浮液。在攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所形成結晶並乾燥以得到經定義為多晶型物型式VI之標題化合物(1.4 g, 55%產率)。元素分析：N：15.17%；C：57.28%；H：5.09%。圖43、圖44及圖45中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例12. N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺硫酸鹽之合成。

在室溫下用1 M H₂SO₄ (5 mL)處理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(2 g, 4.1 mmol)於水(10 mL)中之經攪拌懸浮液。採集所形成結晶並乾燥以得到經定義為非晶型式之標題化合物(1.7 g, 70.8%產率)。元素分析：N：15.76%；C：51.15%；H：5.41%。圖46、圖47及圖48中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例13. N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺甲磺酸鹽之合成。

在50℃下用甲磺酸(563 mg, 5.86 mmol)處理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(1.3 g, 2.67 mmol)於乙醇(10 mL)中之經攪拌懸浮液。將溶液冷卻至-10℃，而無晶體形成。濃縮混合物，並將殘餘物溶解於乙醇(5 mL)、乙酸乙酯(10 mL)及水(0.5 mL)之混合物中，並在回流溫度下攪拌。將溶液冷卻至

35°C 且出現晶體。採集所得結晶並乾燥以得到經定義為非晶型式之呈固體形式之標題化合物(1.2 g, 66.3%產率)。圖49中展示此材料之XRPD跡線。

實例14. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺甲苯磺酸鹽之合成。

在60°C 下用對甲苯磺酸(1.7 g, 9.88 mmol)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(2.0 g, 4.10 mmol)於乙醇(4 mL)及水(1 mL)中之經攪拌懸浮液。接著添加乙酸乙酯(20 mL)，並在回流溫度下攪拌所得溶液。將溶液冷卻至0°C 且出現晶體。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為非晶型式之呈固體形式之標題化合物(2.2 g, 81.5%產率)。圖50中展示此材料之XRPD跡線。

實例15. *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺氫溴酸鹽之合成。

實例15-1 (水)。在室溫下用1 M HBr (10 mL)處理*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺(2.0 g, 4.10 mmol)於水(10 mL)中之經攪拌懸浮液。採集所得結晶並乾燥以得到經定義為非晶型式之呈固體形式之標題化合物(1.8 g, 67.7%產率)。元素分析：N：14.92%；C：48.26%；H：5.02%。圖51、圖52及圖53中分別展示此材料之XRPD、DSC及TGA跡線。

實例15-2 (乙醇/水(1:3))。在50°C 下隨著攪拌將上述非晶型HBr鹽型式(1 g, 2.05 mmol)溶解於乙醇(2 mL)中。接著添加水(6 mL)。在整夜攪拌下使溶液冷卻至室溫。採集所得晶體並乾燥以得到經定義為多晶型物型式VII之呈固體形式之標題化合物(0.7 g, 70%產率)。圖54中展示此材料

之XRPD跡線。

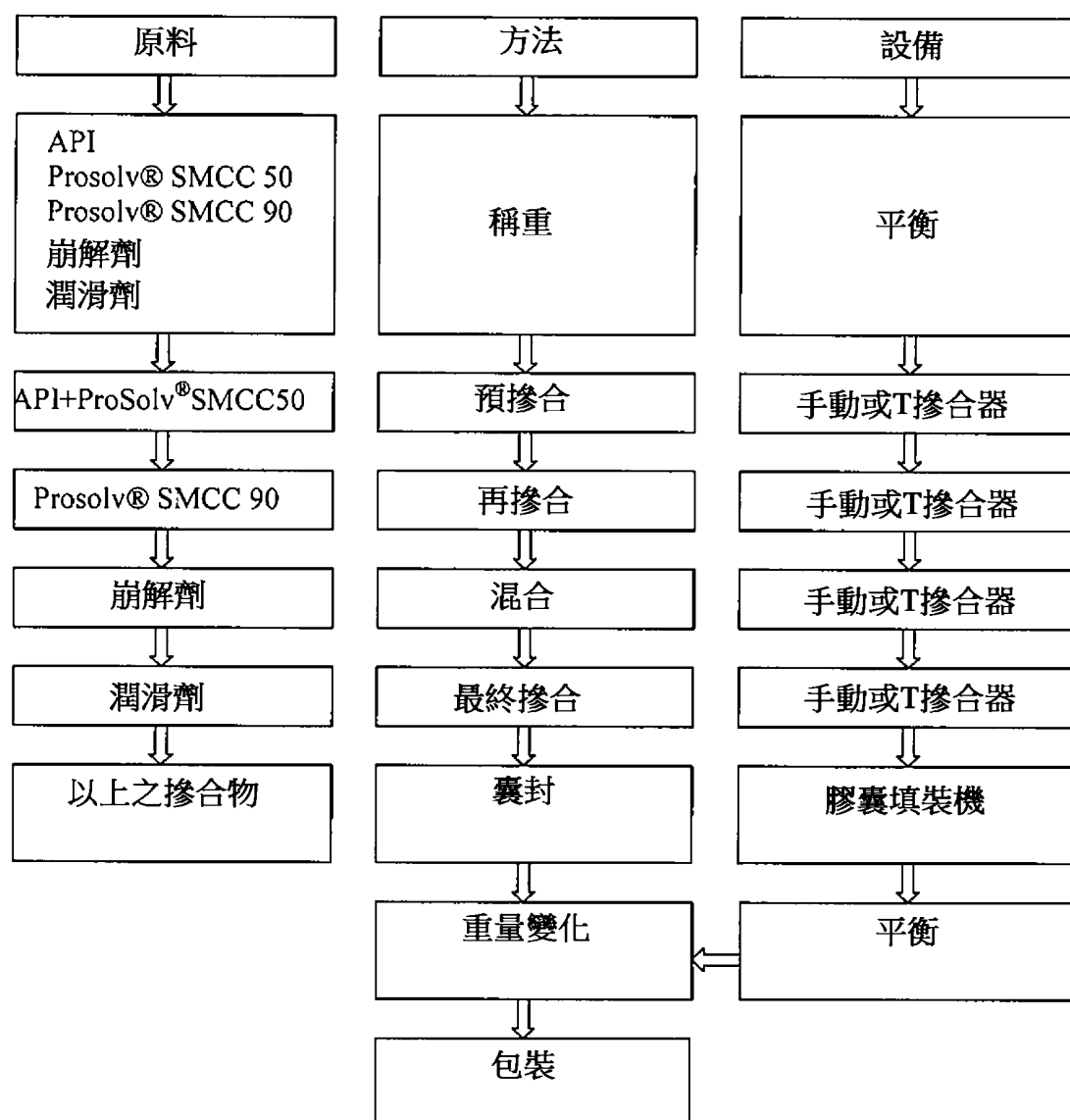
調配物實例A：藉由乾式摻合法製造膠囊(Rx1)

藉由如下所描述之乾式摻合法來製備含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之膠囊。膠囊之最終組合物展示於表A1中。該方法之流程圖展示於圖表A中，且下文對該方法進行詳細地描述。

表A1：乾式摻合膠囊之組合物(Rx1)

成份	Rx1	
	量 (每粒膠囊)	量 (400粒膠囊)
預摻合(乾式摻合)		
API/API順丁烯二酸鹽	25.00 mg/32.80 mg	13.12 g
Prosolv [®] SMCC 50	22.10 mg	8.84 g
再摻合		
Prosolv [®] SMCC 90	71.85 mg	28.74 g
膠囊製備		
Vivasol [®] 交聯羧甲纖維素 鈉	2.60 mg	1.04 g
硬脂基反丁烯二酸鈉	0.65 mg	0.26 g
膠囊重量	130 mg	——
批料重量	——	52.0 g

圖表A：藉由乾式摻合處理來製造含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之膠囊的流程圖。



組合物 **Rx1** 之製備。將 N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之結晶型式 I、順丁烯二酸鹽 (13.12 g ; $D(v, 0.9) \leq 19 \mu m$) 及吸附劑 ProSolv® SMCC 50 (8.84 g) 在預摻合法中混合，並藉由再摻合法將所得混合物與 ProSolv® SMCC 90 (28.74 g) 混合以得到組合物 A1。將組合物 A1、Vivasol® 交聯羧甲纖維素鈉 (1.04 g) 及硬脂基反丁烯二酸鈉 (0.26 g) 混合並對其進行最終摻合以形成最終粉末，接著將最終粉末填充至空明膠膠囊中以製備組合物 **Rx1**。最終粉末之特徵資料展示於表 A2 中，且針對組合物 **Rx1** 之溶解度及穩定性研究的結果報告於表 A3 中。

表A2。

最終粉末	特徵
容積密度	0.30 g/mL
拍實密度	0.50 g/mL
卡爾指數	34
靜止角度	34.6°

表A3。

Rx1	特徵
溶解度(介質；方法)	99% (介質，0.1 N HCl；籃法，100 rpm)
熱度(60°C -10天)	二聚體形成0.01%
濕度(75% RH-10天)	二聚體形成0.01%
光照(4500 λ ± 500 λ-10天)	二聚體形成0.01%

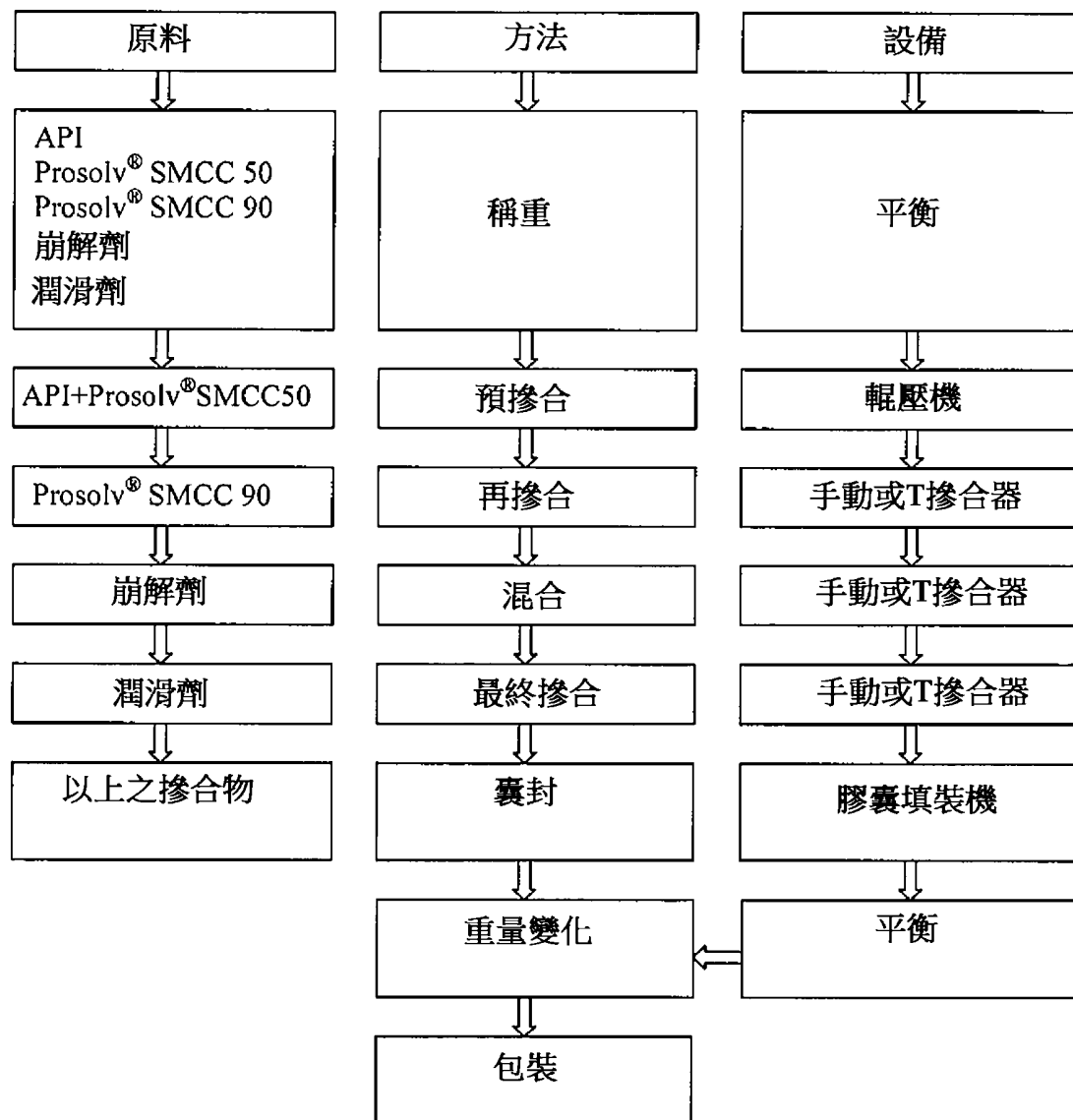
調配物實例B. 藉由輥壓法製造膠囊(Rx2)

藉由輥壓法來製備含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之膠囊。膠囊之最終組合物展示於表B1中。該方法之流程圖展示於圖表B中，且下文對該方法予以詳細地描述。

表B1：輥壓膠囊之組合物(Rx2)

成份	Rx2	
	量 (每粒膠囊)	量 (1000粒膠囊)
預摻合(輥壓)		
API/API順丁烯二酸鹽	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
再摻合		
Prosolv [®] SMCC90	89.30 mg	89.30 g
膠囊製備		
Vivasol [®] 交聯羧甲纖維素鈉	3.00 mg	3.00 g
硬脂基反丁烯二酸鈉	3.00 mg	3.00 g
膠囊重量	150 mg	——
批料重量	——	150.00 g

圖表B：藉由輥壓法來製造含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之膠囊的流程圖。



組合物 **Rx2** 之製備。將 *N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之結晶型式I、順丁烯二酸鹽(32.80 g ; $D(v, 0.9) \leq 37 \mu m$)及吸附劑Prosol[®] SMCC 50 (21.90 g)在預摻合/輥壓法中混合，並藉由再摻合法將所得混合物與Prosol[®] SMCC 90 (89.30 g)混合以得到組合物B1。將組合物B1、Vivasol[®]交聯羧甲纖維素鈉(3.00 g)及硬脂基反丁烯二酸鈉(3.00 g)混合並對其進行最終摻合以形成最終粉末，接著將最終粉末填充至空明膠膠囊中以製備組合物 **Rx2**。最終粉末之特徵展示於表B2中，且針對組合物 **Rx2** 之溶解度及穩定性研究的結果報告於表B3中。

表B2。

最終粉末	特徵
容積密度	0.41 g/mL
拍實密度	0.58 g/mL
卡爾指數	29.3
靜止角度	43.6°

表B3。

Rx2	特徵
溶解度(介質；方法)	96% (介質，0.1 N HCl；籃法，100 rpm)
熱度(60°C-10天)	二聚體形成0.21%
濕度(75% RH-10天)	二聚體形成0.05%
光照(4500 λ ± 500 λ-10天)	二聚體形成0.06%

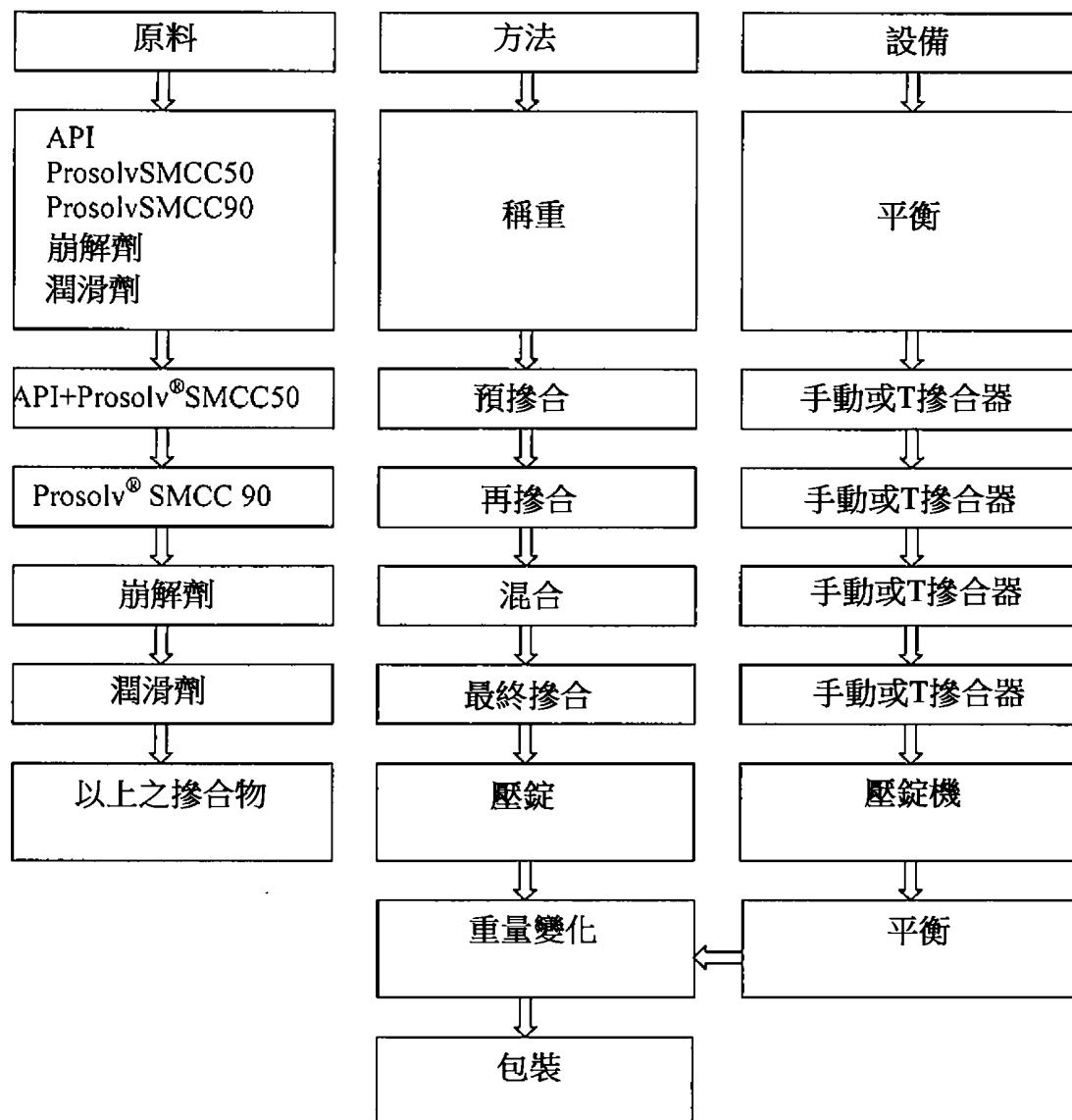
調配物實例C. 藉由直接壓縮製造錠劑(Rx3)

藉由直接壓縮來製備含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之錠劑。錠劑之最終組合物展示於表C1中。該方法之流程圖展示於圖表C中，且下文對該方法予以詳細地描述。

表C1：直接壓縮錠劑之組合物(Rx3)

成份	Rx3	
	量 (每粒錠劑)	量 (1000粒錠劑)
預摻合		
API/API順丁烯二酸鹽	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
再摻合		
Prosolv [®] SMCC 90	89.30 mg	89.30 g
錠劑形成		
Vivasol [®] 交聯羧甲纖維素鈉	3.00 mg	3.00 g
硬脂基反丁烯二酸鈉	3.00 mg	3.00 g
膠囊重量	150 mg	——
批料重量	——	150 g

圖表C：藉由直接壓縮法來製造含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之流程圖。



組合物**Rx3**之製備。將*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之結晶型式I、順丁烯二酸鹽(21.90 g； $D(v,0.9) \leq 150 \mu m$)及吸附劑Prosolv^{SMCC 50} (21.90 g)在預摻合法中混合，並藉由再摻合法將所得混合物與Prosolv^{SMCC 90} (89.30 g)混合以獲得組合物C1。將組合物C1、Vivasol^{交聯羧甲纖維素鈉}(3.00 g)及硬脂基反丁烯二酸鈉(3.00 g)混合並對其進行最終摻合以形成最終粉末，接著將最終粉末直接壓製成組合物**Rx3**之錠劑。最終粉末之特徵展示於表C2中，且針對組合物**Rx3**之溶解度及穩定性研究的結果報告於表C3中。

表C2。

最終粉末	特徵
容積密度	0.30 g/mL
拍實密度	0.50 g/mL
卡爾指數	34
靜止角度	35.6°

表C3。

組合物Rx3	特徵
溶解度(介質；方法)	100% (介質，0.1 N HCl；籃法，100 rpm)
熱度(60°C -10天)	二聚體形成0.10%
濕度(75% RH-10天)	二聚體形成0.01%
光照(4500 λ ± 500 λ-10天)	二聚體形成0.01%

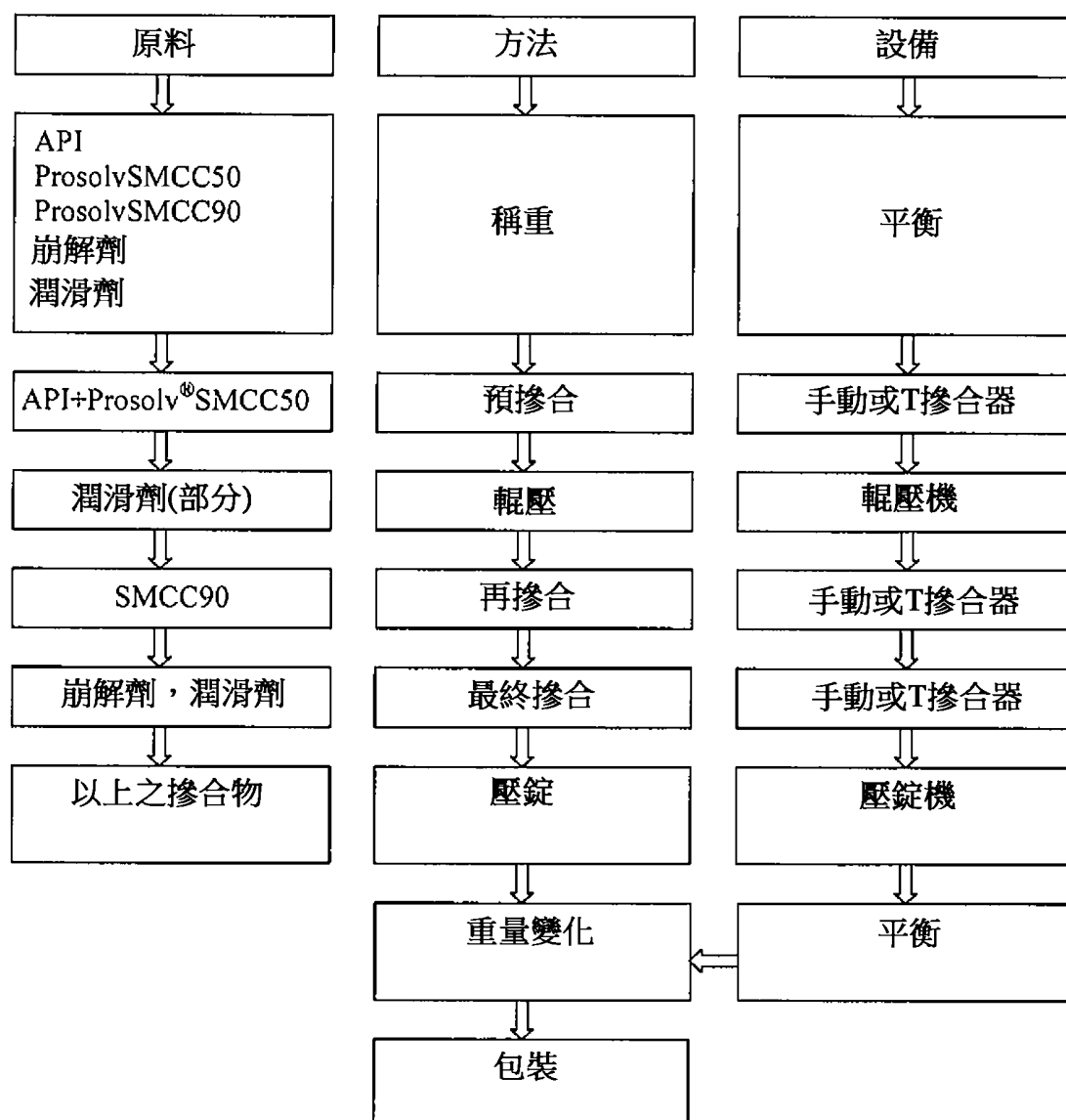
調配物實例D. 藉由輥壓法製造錠劑(Rx4)

藉由輥壓法來製備含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之錠劑。錠劑之最終組合物展示於表D1中。該方法之流程圖展示於圖表D中，且下文對該方法予以詳細地描述。

表D1：輥壓錠劑之組合物(Rx4)

成份	Rx4	
	量 (每粒錠劑)	量 (444粒錠劑)
預摻合(輥壓)		
API/API順丁烯二酸鹽	25.00 mg/32.80 mg	14.58 g
Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg	9.74 g
硬脂基反丁烯二酸鈉	1.50 mg	0.67g
再摻合		
Prosolv [®] SMCC 90	89.30 mg	40.2 g
錠劑製備		
Vivasol [®] 交聯羧甲纖維素鈉	3.00 mg	1.4 g
硬脂基反丁烯二酸鈉	1.50 mg	0.7 g
膠囊重量	150 mg	——
批料重量	——	66.70 g

圖表D：藉由輥壓法來製造含有化合物1 (順丁烯二酸鹽)之錠劑的流程圖。



組合物**Rx4**之製備。將*N*-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯醯胺之結晶型式I、順丁烯二酸鹽(14.58 g ; D (v,0.9) ≤ 85μm)及吸附劑Prosolv[®] SMCC 50 (9.74 g)在預摻合/輥壓法中混合，並藉由再摻合法將所得混合物與Prosolv[®] SMCC 90 (40.2 g)混合以獲得組合物D1。將組合物D1、Vivasol[®]交聯羧甲纖維素鈉(1.4 g)及硬脂基反丁烯二酸鈉(0.7 g)混合並對其進行最終摻合處理以形成用於製造錠劑(組合物**Rx4**)之最終粉末。最終粉末之特徵展示於表D2中，且針對組合物**Rx4**之溶解度及穩定性研究的結果報告於表D3中。

表D2。

最終粉末	特徵
容積密度	0.38 g/mL
拍實密度	0.56 g/mL
卡爾指數	32.1
靜止角度	42.2°

表D3。

Rx4	特徵
溶解度(介質；方法)	97% (介質，0.1 N HCl；籃法，100 rpm)
熱度(60°C -10天)	二聚體形成0.20%
濕度(75% RH-10天)	二聚體形成0.05%
光照(4500 λ ± 500 λ-10天)	二聚體形成0.06%

可使用25 mg、50 mg、100 mg、150 mg或200 mg之式I化合物或化合物1之游離鹼當量來製備醫藥組合物Rx1至Rx4，並相應地調節剩餘成份之量以使其與Rx1至Rx4中之比率相同。在其他實施例中，成份為相同的但視需要調節比率以維持低二聚體形成。

調配物實例E：穩定性測試

在60% (± 5%)相對濕度下，在25 ± 2°C下，在18個月的長期穩定性測試中研究組合物Rx1至組合物Rx4。穩定性測試展示使用本文所描述之方法製造之固體口服調配物呈現有限的二聚體形成(表E)。

表E。

組合物	18個月後檢測到的二聚體
Rx1	0.02%
Rx2	0.25%
Rx3	0.09%
Rx4	0.24%



201722431

201722431

申請日: 105/10/07

IPC分類: **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

吡咯并嘧啶激酶抑制劑之醫藥鹽、物理型式及組合物及彼等之製法

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL SALTS, PHYSICAL FORMS, AND
COMPOSITIONS OF PYRROLOPYRIMIDINE KINASE INHIBITORS,
AND METHODS OF MAKING SAME

【中文】

本發明係關於製造某些吡咯并嘧啶衍生物之方法，該等衍生物適用於治療增殖病症及與激酶(諸如(但不限於) EGFR (包括HER)、Alk、PDGFR、BLK、BMX/ETK、BTK、FLT3(D835Y)、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、TEC及TXK)及/或對應路徑之調節異常相關之其他疾病；係關於該等化合物之鹽、多晶型物及非晶型式，用於製備該等化合物之合成中間物，及包含該等化合物之醫藥組合物以及製造此類組合物的方法。

【英文】

The present invention relates to methods of making certain pyrrolopyrimidine derivatives, which are useful in the treatment of proliferation disorders and other diseases related to the dysregulation of kinase (such as, but not limited to, EGFR (including HER), Alk, PDGFR, BLK, BMX/ETK, BTK, FLT3(D835Y), ITK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC and TXK) and/or the respective pathways, salts, polymorphs, and amorphous forms of said compounds, synthetic intermediates for preparing said compounds, and pharmaceutical compositions comprising

said compounds and methods for making such compositions.

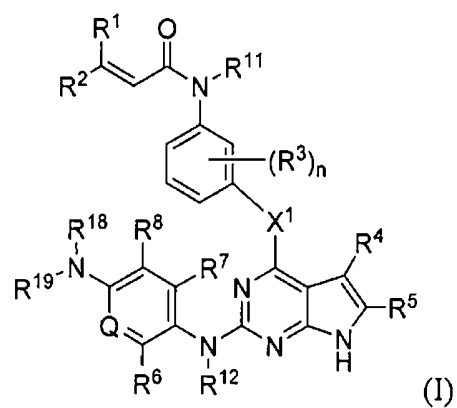
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

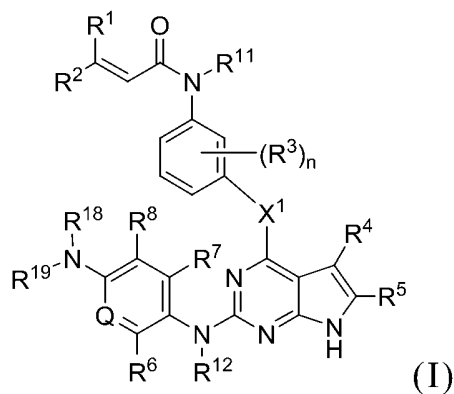


【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a)式(I)化合物：



其中

X^1 為O、NH或S；

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^3 為鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或硝基；

n 為0、1、2、3或4；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 $-NR^{22}R^{23}$ ；

其中，該烷基及環烷基未經取代或經羥基或胺基取代；以及

R^{22} 及 R^{23} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 與其所連接之氮一起形成3員至10員雜環烷基環；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 及 R^7 各自獨立地為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；

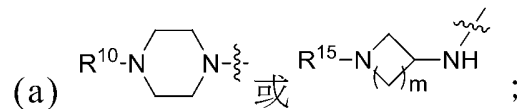
R^8 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

Q為 CR^9 或N；

其中， R^9 為氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、羥基、氰基或硝基；

$-NR^{18}R^{19}$ 為：



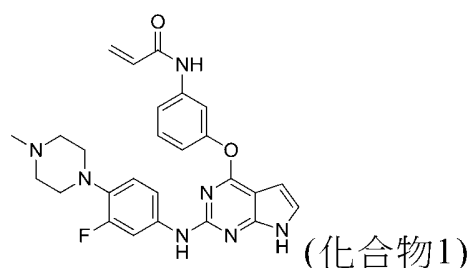
其中， R^{10} 係選自氫及 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 為未經取代之甲基，或為未經取代或經羥基、甲氧基或鹵基取代之 C_{2-4} 烷基；以及

m為1或2；或

(b) R^{19} 及 R^9 與其所連接之原子一起形成視情況經 C_{1-6} 烷基取代之5員或6員雜芳基環，其中該烷基未經取代或經胺基、羥基、鹵基或N鍵結雜環烷基取代；且 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基未經取代或經胺基取代，或不存在 R^{18} 以滿足雜芳基環之化合價；

或化合物1：



或該式(I)化合物或化合物1之醫藥學上可接受之鹽；及

(b)吸附劑，其減少或消除該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體的形成。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含化合物1。

【第3項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含化合物1之醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項3之醫藥組合物，其中化合物1之該醫藥學上可接受之鹽係選自由以下各者組成之群：順丁烯二酸鹽、氫氯酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及氫溴酸鹽。

【第5項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式I。

【第6項】

如請求項5之醫藥組合物，其中藉由自包含約1% (v/v)至約90% (v/v)之乙醇或約100% (v/v)之乙酸乙酯的水溶液中結晶而形成該順丁烯二酸鹽多晶型物型式I。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其中藉由自包含約50% (v/v)之乙醇的水溶液中結晶而形成該順丁烯二酸鹽多晶型物型式I。

【第8項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式II。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其中藉由自約100% (v/v)之甲醇或乙醇中結晶而形成該順丁烯二酸鹽多晶型物型式II。

【第10項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該順丁烯二酸鹽具有多晶型物型式III。

【第11項】

如請求項10之醫藥組合物，其中藉由自約100% (v/v)之四氫呋喃中結晶而形成該順丁烯二酸鹽多晶型物型式III。

【第12項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該順丁烯二酸鹽具有非晶型式。

【第13項】

如請求項12之醫藥組合物，其中藉由乾燥或自約100% (v/v)之丙酮或乙腈中結晶而形成該順丁烯二酸鹽非晶型式。

【第14項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該氫氯酸鹽具有多晶型物型式IV。

【第15項】

如請求項14之醫藥組合物，其中藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液中結晶而形成該氫氯酸鹽多晶型物型式IV。

【第16項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該反丁烯二酸鹽具有多晶型物型式V。

【第17項】

如請求項16之醫藥組合物，其中藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液中結晶而形成該反丁烯二酸鹽多晶型物型式V。

【第18項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該蘋果酸鹽具有多晶型物型式VI。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其中藉由自包含約0% (v/v)至約60% (v/v)之乙醇的水溶液中結晶而形成該蘋果酸鹽多晶型物型式VI。

【第20項】

如請求項4之醫藥組合物，其中該硫酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或氫溴酸鹽具有非晶型式。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該吸附劑減少化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體的形成。

【第22項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該吸附劑消除化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體的形成。

【第23項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其中該吸附劑係選自由以下各者組成之群：阿拉伯膠、褐藻酸、交聯羧甲纖維素、明膠、明膠水解物、甘露醇、麥芽糖、果糖、共聚維酮(Plasdone)、聚維酮(povidone)、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、蔗糖、乳糖、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、磷酸二鈣、羧基甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙二醇。

【第24項】

如請求項23之醫藥組合物，其中該矽化微晶纖維素為Prosolv® SMCC 50、Prosolv® SMCC 50 LD、Prosolv® SMCC 90、Prosolv® SMCC HD 90或Prosolv® SMCC 90 LM。

【第25項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其包含約1% (w/w)至約90% (w/w)，或約15% (w/w)至約85% (w/w)，或約35% (w/w)至約75% (w/w)之該吸附劑。

【第26項】

如請求項23之醫藥組合物，其包含約1% (w/w)至約90% (w/w)，或約15% (w/w)至約85% (w/w)，或約35% (w/w)至約75% (w/w)之該吸附劑。

【第27項】

如請求項24之醫藥組合物，其包含約1% (w/w)至約90% (w/w)，或約15% (w/w)至約85% (w/w)，或約35% (w/w)至約75% (w/w)之該吸附劑。

【第28項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其包含至少兩種不同種類之吸附劑。

【第29項】

如請求項23之醫藥組合物，其包含至少兩種不同種類之吸附劑。

【第30項】

如請求項24之醫藥組合物，其包含至少兩種不同種類之吸附劑。

【第31項】

如請求項25之醫藥組合物，其包含至少兩種不同種類之吸附劑。

【第32項】

如請求項28之醫藥組合物，其包含至少兩種不同種類之矽化微晶纖

維素。

【第33項】

如請求項32之醫藥組合物，其包含Prosolv® SMCC 50及Prosolv® SMCC 90。

【第34項】

如請求項33之醫藥組合物，其包含約1% (w/w)至約30% (w/w)之Prosolv® SMCC 50，及約30% (w/w)至約70% (w/w)之Prosolv® SMCC 90。

【第35項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之添加劑。

【第36項】

如請求項28之醫藥組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之添加劑。

【第37項】

如請求項32之醫藥組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之添加劑。

【第38項】

如請求項35之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之添加劑不會促進式I化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之二聚體的形成。

【第39項】

如請求項35之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之添加劑係選自由以下各者組成之群：稀釋劑、黏合劑、媒劑、載劑、賦形劑、崩解劑、

潤滑劑、膨脹劑、增溶劑、芯吸劑、冷卻劑、防腐劑、穩定劑、甜味劑、調味劑及聚合物。

【第40項】

如請求項38之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之添加劑係選自由以下各者組成之群：稀釋劑、黏合劑、媒劑、載劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、膨脹劑、增溶劑、芯吸劑、冷卻劑、防腐劑、穩定劑、甜味劑、調味劑及聚合物。

【第41項】

如請求項39之醫藥組合物，其中該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉(cross-linked sodium carboxymethylcellulose)、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯聚維酮(crospovidone)或其混合物。

【第42項】

如請求項39之醫藥組合物，其中該潤滑劑為：硬脂酸鎂、硬脂酸及其醫藥學上可接受之鹼金屬鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、Macrogol 6000、二十二烷酸甘油酯、膠狀二氧化矽、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、Cab-O-Sil、Syloid、月桂基硫酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鎂、滑石或其混合物。

【第43項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該潤滑劑為：硬脂酸鎂、硬脂酸及其醫藥學上可接受之鹼金屬鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、Macrogol 6000、二十二烷酸甘油酯、膠狀二氧化矽、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、Cab-O-Sil、Syloid、月桂基硫酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鎂、滑石或其混合物。

【第44項】

如請求項28之醫藥組合物，其進一步包含崩解劑及潤滑劑。

【第45項】

如請求項44之醫藥組合物，其中該等吸附劑為Prosolv® SMCC 50及Prosolv® SMCC 90。

【第46項】

如請求項45之醫藥組合物，其包含約1% (w/w)至約30% (w/w)之Prosolv® SMCC 50，及約30% (w/w)至約70% (w/w)之Prosolv® SMCC 90。

【第47項】

如請求項44之醫藥組合物，其中該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉。

【第48項】

如請求項45之醫藥組合物，其中該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉。

【第49項】

如請求項46之醫藥組合物，其中該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉。

【第50項】

如請求項47之醫藥組合物，其包含約0.1% (w/w)至約10% (w/w)，或約5% (w/w)之交聯羧甲纖維素鈉。

【第51項】

如請求項44之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。

【第52項】

如請求項45之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。

【第53項】

如請求項47之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。

【第54項】

如請求項51之醫藥組合物，其包含約0.05% (w/w)至約5% (w/w)之硬脂基反丁烯二酸鈉。

【第55項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其經調配為口服劑型，例如固體口服劑型。

【第56項】

如請求項55之醫藥組合物，其中該口服劑型為口服粉劑、粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、糖錠或口含錠。

【第57項】

如請求項56之醫藥組合物，其中該錠劑為咀嚼錠劑、可分散錠劑或糖錠。

【第58項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，其經調配成含有單次劑量或多次劑量。

【第59項】

如請求項1至20中任一項之醫藥組合物，在穩定性測試約10天，或約1個月，或約2個月，或約3個月，或約6個月，或約12個月，或約18個月，或約24個月之後，其含有約0.001% (w/w)至約1% (w/w)之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的二聚體。

【第60項】

如請求項59之醫藥組合物，其中在環境溫度下，或在約25℃之溫度下，或在大於約25℃之溫度下，或在約50℃，或約60℃或約50℃至約70℃之間的溫度下，及/或在約50%，或約60%，或約70%，或大於約70%之相對濕度條件下，及/或在曝露於光(例如可見光)下執行穩定性測試。

【第61項】

一種用於製備如請求項1至20中任一項之醫藥組合物的方法，其包含：

- 1)將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與該吸附劑組合以形成第一混合物；及
- 2)將該第一混合物調配成劑型。

【第62項】

如請求項61之方法，其中在單個步驟中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與該吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第63項】

如請求項61之方法，其中在多個步驟中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與該吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第64項】

如請求項61之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與單一吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第65項】

如請求項62之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與單一吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第66項】

如請求項63之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與單一吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第67項】

如請求項61之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與多種吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第68項】

如請求項62之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與多種吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第69項】

如請求項63之方法，其中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與多種吸附劑組合以形成該第一混合物。

【第70項】

如請求項67之方法，其中該多種吸附劑包含至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素。

【第71項】

如請求項70之方法，其中該至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素包含Prosolv® SMCC 50及Prosolv® SMCC 90。

【第72項】

如請求項63之方法，其中依序將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與多種不同吸附劑組合。

【第73項】

如請求項72之方法，其中該多種不同吸附劑包含至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素。

【第74項】

如請求項73之方法，其中該至少兩種不同種類之矽化微晶纖維素包含Prosolv® SMCC 50及Prosolv® SMCC 90。

【第75項】

如請求項74之方法，其中在第一步驟中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與Prosolv® SMCC 50組合，並接著在第二步驟中使其與Prosolv® SMCC 90組合。

【第76項】

如請求項61之方法，其中在一或多個摻合步驟中將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與該(等)吸附劑組合以形成第一混合物。

【第77項】

如請求項61之方法，其中在醫藥學上可接受之添加劑存在的情況下將該第一混合物調配成劑型。

【第78項】

如請求項77之方法，其中該醫藥學上可接受之添加劑包含崩解劑及/或潤滑劑。

【第79項】

如請求項77之方法，其中該醫藥學上可接受之添加劑包含崩解劑及潤滑劑。

【第80項】

如請求項78之方法，其中該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉，且該潤滑劑為硬脂基反丁烯二酸鈉。

【第81項】

如請求項61之方法，其中將該第一混合物調配成口服劑型，例如固體口服劑型。

【第82項】

如請求項61之方法，其包含乾式摻合法、輥壓法或直接壓縮法。

【第83項】

如請求項82之方法，其中該乾式摻合法包含將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合步驟，及將該預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 90)組合以形成該第一混合物的再摻合步驟，及將該第一混合物與崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉)及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)填充至膠囊中。

【第84項】

如請求項82之方法，其中該輥壓法包含將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合輥壓步驟，及將該預混合物與第二微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 90)組合以形成該第一混合物的再摻合步驟，及將該第一混合物與崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉)及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)填充至膠囊中。

【第85項】

如請求項82之方法，其中該輥壓法包含將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合輥壓步驟，及將該預混合物與第二微晶纖維素(例如Prosolv® SMCC 90)組合以形成該第一混合物的再摻合步驟，及將該第一混合物與

崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉)及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)混合以形成錠劑。

【第86項】

如請求項82之方法，其中該直接壓縮法包含將化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與第一微晶纖維素(例如，Prosolv® SMCC 50)組合以形成預混合物之預摻合步驟，及將該預混合物與第二微晶纖維素(例如Prosolv® SMCC 90)組合以形成該第一混合物的再摻合步驟，及將該第一混合物與崩解劑(例如，交聯羧甲纖維素鈉)及潤滑劑(例如，硬脂基反丁烯二酸鈉)混合以形成錠劑。

【第87項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項61之方法製備。

【第88項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項70之方法製備。

【第89項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項71之方法製備。

【第90項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項77之方法製備。

【第91項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項78之方法製備。

【第92項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項80之方法製備。

【第93項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項81之方法製備。

【第94項】

一種醫藥組合物，其藉由如請求項82之方法製備。

【第95項】

一種製備如請求項1所定義之式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的方法。

【第96項】

一種如請求項1所定義之式(I)化合物或化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。

【第97項】

一種如請求項1所定義之化合物1之醫藥學上可接受之鹽的多晶型物或非晶型式。

