



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I745400 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：106123975

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/18 美國

62/363,424

(71)申請人：加拿大健康網路大學 (加拿大) UNIVERSITY HEALTH NETWORK (CA)
加拿大(72)發明人：李 詩韻 LI, SZE-WAN (CA)；波思 漢茲 W PAULS, HEINZ W. (CA)；山普森
彼得 布蘭特 SAMPSON, PETER BRENT (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/075168A1

WO 2015/070349A1

Yong Liu, et al." Discovery of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine TTK
Inhibitors: CFI-402257 is a Potent, Selective, Bioavailable
Anticancer Agent." ACS Med Chem Lett. 2016 May 6;7(7):671-675.

審查人員：唐韶璞

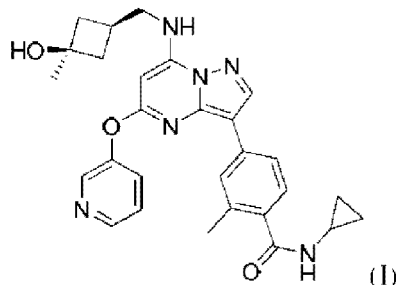
申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 38 頁

(54)名稱

TTK 抑制劑之固體形式

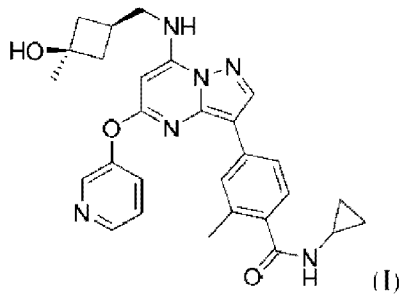
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物之新穎共晶體，



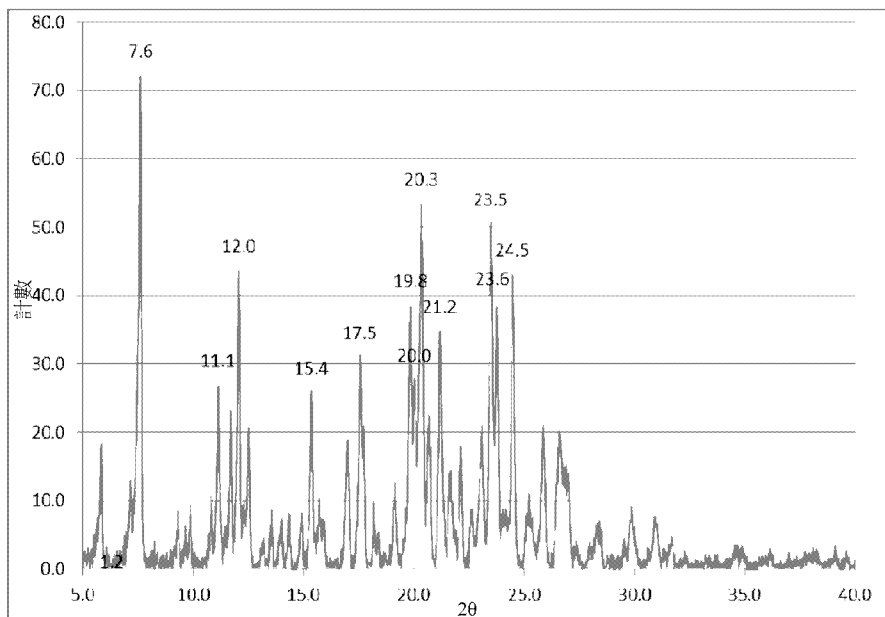
其中共形成物分子係二磷酸半水合物；係關於製備該共晶體之方法、含有該共晶體之醫藥組合物、此一共晶體在製造用於治療癌症之藥劑中之用途及藉由投與治療有效量之此一共晶體來治療人類或動物體內該等疾病之方法。

The present invention relates to a novel co-crystal of the compound of formula (I):



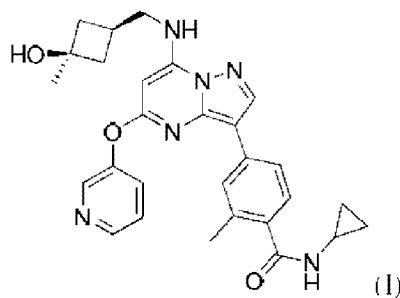
wherein the co-former molecule is bisphosphate hemihydrate, to processes for the preparation of the co-crystal, to pharmaceutical compositions containing the co-crystal, to the use of such a co-crystal in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer and to methods of treating such diseases in the human or animal body by administering a therapeutically effective amount of such a co-crystal.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：





I745400

【發明摘要】

IPC分類：C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

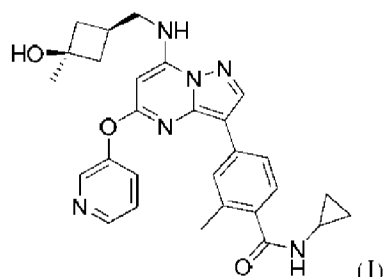
TTK抑制劑之固體形式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF TTK INHIBITOR

【中文】

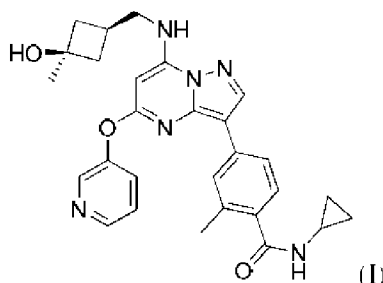
本發明係關於式(I)化合物之新穎共晶體，



其中共形成物分子係二磷酸半水合物；係關於製備該共晶體之方法、含有該共晶體之醫藥組合物、此一共晶體在製造用於治療癌症之藥劑中之用途及藉由投與治療有效量之此一共晶體來治療人類或動物體內該等疾病之方法。

【英文】

The present invention relates to a novel co-crystal of the compound of formula (I):



wherein the co-former molecule is bisphosphate hemihydrate, to processes for the preparation of the co-crystal, to pharmaceutical

compositions containing the co-crystal, to the use of such a co-crystal in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer and to methods of treating such diseases in the human or animal body by administering a therapeutically effective amount of such a co-crystal.

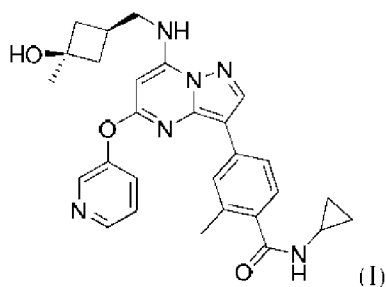
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

TTK抑制劑之固體形式

【英文發明名稱】

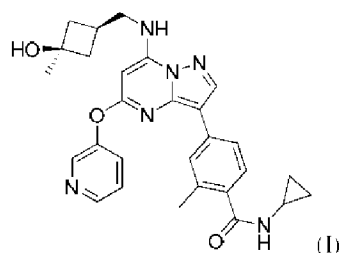
SOLID FORMS OF TTK INHIBITOR

【技術領域】

【先前技術】

人類TTK蛋白激酶(TTK)(亦稱為酪胺酸蘇胺酸激酶、雙特異性蛋白激酶TTK、單極紡錘體1 (Mps1)及磷酸酪胺酸挑選之蘇胺酸激酶(PYT))係保守多特異性激酶，其於大腸桿菌(*E. coli*)中表現時能夠磷酸化絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸殘基(Mills等人，*J. Biol. Chem.* 22(5): 16000-16006 (1992))。TTK mRNA在人類中並不表現於大多數生理上正常之組織中(同上)。TTK mRNA表現於一些快速增值之組織中(例如睪丸及胸腺)以及一些腫瘤中(例如，TTK mRNA不表現於腎細胞癌中，表現於50%乳癌試樣中，表現於睪丸腫瘤及卵巢癌試樣中)(同上)。TTK相對於正常對應體表現於一些癌細胞系及腫瘤(同上；亦參見WO 02/068444 A1)。

抑制TTK之試劑具有治療癌症之潛力。許多強效TTK抑制劑揭示於國際專利申請公開案第WO 2014/075168號及第WO 2015/070349號(其整體教示以引用的方式併入本文中)。一種代表性TTK抑制劑係N-環丙基-4-(7-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-3-甲基環丁基)甲基)胺基)-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺，其結構於下文重現為化合物(I)：



業內需要此化合物之鹽形式，其係結晶或另外具有能夠大規模製造之物理性質。業內亦需要醫藥調配物，其中此藥物候選者穩定且有效地遞送給患者。

【發明內容】

本發明係關於化合物(I)與共形成物分子之新穎共晶體，其中共形成物分子係磷酸。本發明亦係關於化合物(I)之氫溴酸鹽，其中化合物(I)與氫溴酸之間之莫耳比係1:1。與化合物(I)之游離鹼及其他鹽形式相比，新固體形式展現顯著改良之性質，包括增加之水溶解性、熔點及藥物動力學暴露。特定而言，如下文實例5所示，在經口投與之後在大鼠及狗中，化合物(I)與磷酸之共晶體及呈結晶型之化合物(I)之氫溴酸鹽相對於游離鹼化合物(I)獲得顯著增加之血漿濃度。此係主要優點，此乃因新固體形式可經口投與以獲得藥物之有效血漿含量。

在第一實施例中，本發明係關於化合物(I)與共形成物分子之共晶體或共晶體之溶劑合物，其中共形成物分子係磷酸。

在第二實施例中，本發明提供根據第一實施例之共晶體，其中共晶體中化合物(I)：磷酸之莫耳比係1:2。

在第三實施例中，本發明提供根據第一或第二實施例之共晶體，其中該共晶體係水合物。

在第四實施例中，本發明提供根據第一、第二或第三實施例之共晶體，其中共晶體中化合物(I)：磷酸：H₂O之莫耳比係1:2:1/2。

在第五實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三或第四實施例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於在 7.6° 、 12.0° 、 20.3° 、 23.5° 及 $24.5^\circ \pm 0.2$ (以 2θ 表示)處之任3個、4個或5個X射線粉末繞射圖案峰。

在第六實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三或第四實施例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於在 7.6° 、 11.1° 、 12.0° 、 15.4° 、 17.5° 、 19.8° 、 20.0° 、 20.3° 、 21.2° 、 23.5° 、 23.6° 及 $24.5^\circ \pm 0.2$ (以 2θ 表示)處之任3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個或11個X射線粉末繞射圖案峰。

在第七實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三或第四實施例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於在 7.6° 、 11.1° 、 12.0° 、 15.4° 、 17.5° 、 19.8° 、 20.0° 、 20.3° 、 21.2° 、 23.5° 、 23.6° 及 $24.5^\circ \pm 0.2$ (以 2θ 表示)處之X射線粉末繞射圖案峰。

在第八實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三或第四實施例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於圖1中所示之X射線粉末繞射圖案。

在第九實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八實施例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於差式掃描量熱計(DSC)峰相變溫度為 $160 \pm 4^\circ\text{C}$ 。

在第十實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例之共晶體，其中在磷酸之氫與化合物(I)之吡啶環之氮原子之間形成氫鍵結且該氫鍵結具有介於 $2.5\text{-}2.9 \text{ \AA}$ 之間之距離。

在第十一實施例中，本發明提供根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十實施例之共晶體，其中該共晶體之特

徵在於 ^{15}N -固態核磁共振光譜(^{15}N -ssNMR)峰在 -122.5 ± 2 ppm處，且 -122.5 ppm處峰之強度較 -302 ppm處之峰低至少40-70%。在一個實施例中， -122.5 ppm處峰之強度較 -302 ppm處之峰低至少40%、50%、60%或70%。在另一實施例中，共晶體之特徵在於圖3B中所示之 ^{15}N -固態核磁共振光譜(^{15}N -ssNMR)峰。

在第十二實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一實施例之共晶體及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

在第十三實施例中，本發明提供化合物(I)之氫溴酸鹽或其溶劑合物，其中化合物(I)與氫溴酸之間之莫耳比係1:1。

在第十四實施例中，本發明提供根據第十三實施例之氫溴酸鹽，其中該鹽係呈非溶劑化形式。

在第十五實施例中，本發明提供根據第十三或第十四實施例之氫溴酸鹽，其中本發明之氫溴酸鹽係結晶。

在第十六實施例中，本發明提供根據第十五實施例之氫溴酸鹽，其中該結晶氫溴酸鹽之特徵在於在 5.9° 、 11.9° 、 21.6° 及 $22.0^\circ \pm 0.2$ (以 2θ 表示)處之3個或4個X射線粉末繞射圖案峰。

在第十七實施例中，本發明提供根據第十五實施例之氫溴酸鹽，其中該結晶氫溴酸鹽之特徵在於在 5.9° 、 10.0° 、 11.9° 、 13.8° 、 17.3° 、 19.4° 、 21.3° 、 21.6° 及 $22.0^\circ \pm 0.2$ (以 2θ 表示)處之任3個、4個、5個、6個、7個或8個X射線粉末繞射圖案峰。

在第十八實施例中，本發明提供根據第十五實施例之氫溴酸鹽，其中該結晶氫溴酸鹽之特徵在於在 5.9° 、 10.0° 、 11.9° 、 13.8° 、 17.3° 、

19.4°、21.3°、21.6°及22.0° ± 0.2 (以2θ表示)處之X射線粉末繞射圖案峰。

在第十九實施例中，本發明提供根據第十五、第十六、第十七或第十八實施例之氫溴酸鹽，其中該氫溴酸鹽之特徵在於圖7中所示之X射線粉末繞射圖案峰。

在第二十實施例中，本發明提供根據第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八或第十九實施例之氫溴酸鹽，其中該氫溴酸鹽之特徵在於差式掃描量熱計(DSC)峰相變溫度為221 ± 2°C。

在第二十一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含根據第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九或第二十實施例之氫溴酸鹽及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

在一態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一實施例之共晶體。

在另一態樣中，本發明提供治療患有癌症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之根據第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九或第二十實施例之氫溴酸鹽。

本發明之另一態樣係根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一實施例之共晶體的用途，其用於製造用於治療患癌症之個體的藥劑。

本發明之另一態樣係根據第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九或第二十實施例之氫溴酸鹽的用途，其用於製造用於治療患癌症之個體的藥劑。

本發明之另一態樣係根據第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一實施例之共晶體，其用於治療癌症。

本發明之另一態樣係根據第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九或第二十實施例之氫溴酸鹽，其用於治療癌症。

【圖式簡單說明】

圖1顯示化合物(I)二磷酸鹽半水合物共晶體之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖2顯示化合物(I)二磷酸鹽半水合物共晶體之差示掃描量熱分析(DSC)溫度記錄圖。

圖3A及3B分別顯示化合物(I)及化合物(I)二磷酸鹽半水合物共晶體之固態¹⁵N-NMR光譜。

圖4顯示化合物(I)二磷酸鹽半水合物共晶體之ORTEP結構。

圖5顯示非晶形1:2化合物(I)/磷酸之XRPD圖案。

圖6顯示1:1化合物(I)氫溴酸鹽之DSC溫度記錄圖。

圖7顯示1:1化合物(I)氫溴酸鹽之XRPD圖案。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張2016年7月18日提出申請之美國臨時申請案第62/363,424號之權益。上文所提及申請案之整體教示以引用的方式併入本文中。

本發明提供化合物(I)(其係*N*-環丙基-4-(7-(((1*s*,3*s*)-3-羥基-3-甲基環丁基)甲基)胺基)-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺)之新固體形式。具體而言，已發現，化合物(I)與磷酸可在充分定義

之條件下形成共晶體以提供非吸濕性結晶型。亦發現，化合物(I)之1:1氫溴酸鹽可在充分定義之條件下結晶以提供非吸濕性結晶型。兩種固體形式經口投與時均提供高生物利用度。

術語「共晶體」(「co-crystal或cocrystal」)係指多組分系統，其中存在一或多種主體活性醫藥成分分子(API，例如化合物(I))及一或多種客體或共形成物分子(例如，磷酸)。API與共形成物分子藉由氫鍵結及可能其他非共價相互作用來相互作用，而無離子相互作用且在API分子與客體分子之間無顯著或完全質子交換。本發明亦包括所揭示共晶體之溶劑合物(包括水合物)。在共晶體中，API分子與客體(或共形成物)分子二者當單獨處於其純淨形式時在室溫下作為固體存在。

「溶劑合物形式」係指呈游離鹼或鹽之化合物(I)的固體或結晶型，其中溶劑分子與游離鹼化合物(I)或相應鹽以確定比率(例如，化合物(I):溶劑1:1或1:2之莫耳比)組合成固體或晶體之整體部分。「非溶劑化形式」係指非溶劑化之形式，即，溶劑分子與化合物(I)之游離鹼或化合物(I)之相應鹽之間無確定比率，且固體形式中實質上不存在溶劑分子(例如，小於10重量%)。熟知之溶劑分子包括水、甲醇、乙醇、正丙醇及異丙醇。本發明中所揭示之新固體形式包括溶劑化形式或非溶劑化形式。

如本文所用之「結晶」係指具有晶體結構之固體，其中個別分子具有高度均質規則鎖定化學構形。化合物(I)與磷酸之共晶體可係1:2化合物(I):磷酸之單一結晶型之晶體或不同單一結晶型之晶體混合物。單一結晶型意味著1:2化合物(I) 磷酸作為單晶或其中每一晶體具有相同晶體形式之複數個晶體。

化合物(I)與磷酸之共晶體

在本發明之一個實施例中，提供莫耳比為大約1:2之化合物(I)：磷酸共晶體(參見本文實例)。本發明亦涵蓋化合物(I):磷酸之其他莫耳比之共晶體。

在另一實施例中，本發明之共晶體係呈溶劑合物形式(例如，水)。在一個特定實施例中，共晶體之莫耳比係如下：化合物(I) x 2磷酸 x 1/2 H₂O。

在另一實施例中，至少特定重量%之化合物(I)與磷酸之共晶體係單一結晶型。特定重量%包括70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、或70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100%、70-80%、80-90%、90-100%之重量%。舉例而言，在特定實施例中，至少80重量% (例如，至少90重量%或99重量%)之化合物(I)與磷酸之共晶體係單一結晶型。應理解，所有值及該等值之間之範圍及範圍均意欲由本發明涵蓋。

當特定重量%之1:2化合物(I)及磷酸之共晶體係單一結晶型時，則共晶體之其餘部分係非晶形化合物(I)/磷酸、及/或化合物(I)/磷酸除該單一結晶型以外之一或多種其他結晶型之某種組合。

在1:2化合物(I)與磷酸共晶體中，化合物(I)相對於其他立體異構物以重量計係至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%純，即，該立體異構物之重量與所有立體異構物之重量之比率。

1:1 化合物(I)氫溴酸鹽之結晶型

在本發明之一個實施例中，提供莫耳比為大約1:1之化合物(I)：氫溴酸(參見本文實例)。在一個實施例中，至少特定重量%之1:1化合物(I)氫溴

酸鹽係結晶。

在另一特定實施例中，至少特定重量%之1:1化合物(I)氫溴酸鹽係單一結晶型。特定重量%包括70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、或70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100%、70-80%、80-90%、90-100%之重量%。舉例而言，在一個實施例中，至少80重量% (例如，至少90重量%或99重量%)之該1:1化合物(I)氫溴酸鹽係單一結晶型。應理解，所有值及該等值之間之範圍及範圍均意欲由本發明涵蓋。

結晶1:1化合物(I)氫溴酸鹽可為1:1化合物(I)氫溴酸鹽之單一結晶型之晶體或不同單一結晶型之結晶混合物。單一結晶型意味著1:1化合物(I)氫溴酸鹽作為單晶或其中每一晶體具有相同晶體形式之複數個晶體。

當特定重量%之1:1化合物(I)氫溴酸鹽係單一結晶型時，則1:1化合物(I)氫溴酸鹽之其餘部分係非晶形1:1化合物(I)氫溴酸鹽、及/或1:1化合物(I)氫溴酸鹽除該單一結晶型以外之一或多種其他結晶型之某種組合。

在1:1化合物(I)氫溴酸鹽中，化合物(I)相對於其他立體異構物以重量計係至少60%，70%，80%，90%，99%或99.9%純，即，該立體異構物之重量與所有立體異構物之重量之比率。

1:1 化合物(I) 氫溴酸鹽之結晶型及化合物(I)與磷酸之共晶體之製備

1:1化合物(I)氫溴酸鹽之特定固體形式及化合物(I)與磷酸之共晶體可藉由(例如)緩慢蒸發、緩慢冷卻及反溶劑沈澱製備。

如本文所用之「反溶劑」係指溶劑，在其中1:1化合物(I)氫溴酸鹽或化合物(I)與磷酸之共晶體具有低溶解度且使得溴化物鹽或共晶體以粉末

或晶體形式沈澱出溶液。

或者，1:1化合物(I)氫溴酸鹽(或化合物(I)與磷酸共晶體)可在添加或不添加種晶之情況下自適宜溶劑重結晶。

在一個實施例中，本發明提供製備化合物(I)與磷酸之共晶體之方法，該方法包含：

混合化合物(I)與磷酸於適宜溶劑中之懸浮液；並去除溶劑。適宜溶劑包括(但不限於)丙酮、二乙醚、MeOH/THF、乙酸及1,4-二噁烷。當MeOH/THF用於製備方法中時，兩種溶劑間之比率係3:2至2:3 (V:V)。

在一個實施例中，製備中所用之化合物(I)與磷酸間之莫耳比係1:2至1:8。

在一個實施例中，本發明提供製備1:1化合物(I)氫溴酸鹽之方法。具體而言，向化合物(I)於適宜溶劑(例如，丁醇及/或MEK)中之懸浮液中添加HBr之溶液(例如，於丁醇及/或MEK中之溶液)；將混合物於60°C加熱2小時且然後於5°C過夜。然後藉由過濾移除固體。適宜溶劑包括(但不限於)丁醇及/或MEK、及/或水。

每一具體固體形式之製備闡述於下文實驗部分中。

治療方法

本發明教示之另一態樣係關於治療患有癌症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之本文所述之化合物(I)與磷酸之共晶體(或化合物(I)之氫溴酸鹽)。在一個實施例中，本文所述之共晶體(或化合物(I)之氫溴酸鹽)抑制腫瘤生長。舉例而言，本文所述之共晶體(或化合物(I)之氫溴酸鹽)抑制過表現TTK之腫瘤的生長。

可藉由本發明教示之方法治療(包括降低復發之可能性)之癌症包括肺

癌、乳癌、結腸癌、腦癌、神經胚細胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、肉瘤、伴腫瘤、骨肉瘤、胚細胞瘤、神經膠質瘤及間皮瘤。在一個實施例中，癌症選自白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、乳癌、腦癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭頸癌、肝細胞癌、肺腺癌、轉移黑色素瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌及腎癌。在一個實施例中，癌症係肺癌、結腸癌、腦癌、神經胚細胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性神經膠質母細胞瘤或卵巢癌。在另一實施例中，癌症係胰臟癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、結腸癌或卵巢癌。在另一實施例中，癌症係乳癌、結腸癌及卵巢癌。在另一實施例中，癌症係乳癌。在另一實施例中，癌症係基底亞型乳癌或管腔B亞型乳癌。在另一實施例中，癌症係過表現TTK之基底亞型乳癌。在另一實施例中，基底亞型乳癌係ER (雌激素受體)、HER2及PR (助孕酮受體)陰性乳癌。在另一實施例中，癌症係軟組織癌症。「軟組織癌症」係涵蓋源自身體之任何軟組織之腫瘤的業內公認術語。此軟組織連接、支援或圍繞身體之各種結構及氣管，包括(但不限於)平滑肌、骨骼肌、肌腱、纖維組織、脂肪組織、血管及淋巴管、血管周圍組織、神經、間葉細胞及滑膜組織。因此，軟組織癌症可為脂肪組織、肌肉組織、神經組織、關節組織、血管、淋巴管及纖維組織。軟組織癌症可為良性或惡性。通常，惡性軟組織癌症稱為肉瘤或軟組織肉瘤。存在許多類型之軟組織腫瘤，包括脂瘤、脂胚細胞瘤、蟄伏脂瘤、脂肪肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、神經纖維瘤、許旺細胞瘤(schwannoma)(神經鞘瘤)、神經瘤、惡性許旺細胞瘤、神經纖維肉瘤、神經性肉瘤、結節性腱鞘炎、滑膜肉瘤、血管瘤、血管球腫瘤、血管外皮細胞瘤、血管內皮

瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、淋巴管瘤、纖維瘤、彈力纖維瘤、表淺性纖維瘤病、纖維性組織細胞瘤、纖維肉瘤、纖維瘤病、隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)、惡性纖維性組織細胞瘤(MFH)、黏液瘤、顆粒細胞瘤、惡性間葉瘤、肺泡樣軟組織瘤、上皮樣肉瘤、明亮細胞肉瘤及促結締組織增生性小細胞腫瘤。在特定實施例中，軟組織癌症係選自由以下組成之群之肉瘤：纖維肉瘤、胃腸肉瘤、平滑肌肉瘤、去分化脂肪肉瘤、多型性脂肪肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、圓細胞肉瘤及滑膜肉瘤。

如本文所用，「治療患有癌症之個體」包括部分或實質上達成以下各項中之一或多者：停止生長、減小癌症之程度(例如，減小腫瘤之大小)、抑制癌症之生長速率、改善或改良與癌症相關聯之臨床症狀或指標(例如組織或血清組分)或增加個體之壽命；及減小癌症復發之可能性。

如本文所用，術語「減小癌症復發之可能性」意指在一段時期之緩解之後部分或完全抑制、延遲在或靠近原發位點及/或在繼發位點處癌症之再現。其亦意味著癌症在利用本文所述之治療時比不存在治療時更不可能再現。

如本文所用，術語「緩解」係指癌症之狀態，其中與癌症相關聯之臨床症狀或指標通常在個體已成功利用抗癌療法治療後消失或不能檢測到。

通常，本文所教示化合物之有效量端視各種因素而變，例如既定藥物或化合物、醫藥調配物、投與途徑、疾病或病症之類型、所治療個體或主體之身份及諸如此類，但仍然可以由熟習此項技術者按慣例確定。本發明教示之化合物之有效量可由熟習此項技術者藉由此項技術中已知之常規方法容易地確定。

術語「有效量」意指當投與個體時引起有益或期望結果(包括臨床結果)之量，例如與對照相比，抑制、阻抑或降低個體中之癌症(例如，如由臨床症狀或癌細胞之量所測定)。

在實施例中，1:1化合物(I)氫溴酸鹽(或化合物(I)與磷酸共晶體)之有效量在約0.01至約1000 mg/kg體重之範圍內。熟習此項技術者將明瞭某些因素可影響有效治療患有癌症之個體所需之劑量且該等因素包括(但不限於)疾病或病症之嚴重性、先前治療、個體之一般健康狀況及/或年齡及存在之其他疾病。

此外，個體利用有效量之本發明化合物之「治療」方案可由單一投與組合，或者包含一系列施加。舉例而言，1:1化合物(I)氫溴酸鹽(或化合物(I)與磷酸共晶體)可每週投與至少一次。然而，在另一實施例中，化合物對於既定治療可以約每週一次至每天一次投與個體。治療時期之長度取決於各種因素，例如疾病之嚴重性、患者之年齡、本發明化合物之濃度及活性或其組合。亦應瞭解，用於治療或預防之化合物的有效劑量在特定治療或預防方案之過程中可增加或減少。劑量改變可藉由此項技術中已知之標準診斷分析導致並變得明顯。在一些情形中，可需要長期投與。

「個體」係哺乳動物、較佳人類，但亦可係需要獸醫治療之動物，例如伴侶動物(例如，狗、貓及諸如此類)、農場動物(例如，牛、綿羊、豬、馬及諸如此類)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及諸如此類)。

本發明之化合物可端視所選投與途徑以各種形式投與給患者，如熟習此項技術者應瞭解。本發明之化合物可(例如)經口、非經腸、經頰、舌下、經鼻、直腸、貼片、幫浦或經皮投與來投與，並相應地調配醫藥組合

物。非經腸投與包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌內、經上皮、經鼻、肺內、鞘內、直腸及局部投與模式。非經腸投與可經所選時期連續輸注。

醫藥組合物

本文所揭示之1:1化合物(I)氫溴酸鹽(或化合物(I)與磷酸共晶體)可適宜地調配成醫藥組合物用於投與給個體。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含如上所述之1:1化合物(I)氫溴酸鹽(或化合物(I)與磷酸共晶體)及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明教示之醫藥組合物視情況包括一或多種醫藥上可接受之載劑及/或因此稀釋劑，例如乳糖、澱粉、纖維素及右旋糖。亦可包括其他賦形劑，例如矯味劑；甜味劑；及防腐劑、例如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯及對羥苯甲酸丁酯。適宜賦形劑之更完整列表可見於Handbook of Pharmaceutical Excipients (第5版，Pharmaceutical Press (2005))。熟習此項技術者將知道如何製備適於各種類型投與途徑之調配物。用於選擇及製備適宜調配物之習用程序及成分闡述於(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 – 第20版)及1999頒佈之The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)。載劑、稀釋劑及/或賦形劑在與醫藥組合物之其他成分相容且對其接受者無害之意義上係「可接受的」。

通常，對於經口治療投與而言，本發明教示之化合物可與賦形劑一起納入並以可吸收錠劑、口含錠、喉錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及諸如此類等形式使用。

通常對於非經腸投與，一般而言可在適當與表面活性劑(例如羥丙基

纖維素)混合之水中製備本發明教示之化合物之溶液。亦可在甘油、液體聚乙二醇、DMSO及其在有或沒有醇情形下之混合物中及在油中製備分散液。在普通儲存及使用條件下，該等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

通常，對於注射使用，本文所述化合物之無菌水溶液或分散液及本文所述化合物之用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末係適當的。

藉由以下實例說明本發明，該等實例並不意欲以任何方式限制本發明。

試驗

縮寫：

| | |
|-------|-------------|
| BSA | 苯磺酸 |
| DSC | 差示掃描量熱法 |
| Equiv | 當量 |
| NA | 不適用 |
| NMP | N-甲基-2-吡咯啉酮 |
| pTSA | 對-甲苯磺酸 |
| RH | 相對濕度 |
| rt | 室溫 |
| temp | 溫度 |
| TGA | 熱重分析 |
| THF | 四氫呋喃 |
| wt% | 重量% |
| XRPD | X射線粉末繞射 |

分析條件

X射線粉末繞射(XRPD)

XRPD分析係使用具有DAVINCI構形之Bruker D8 Discover繞射儀在 1.5° 與 45° 2θ 角度之間掃描試樣來實施。使用大約1-2 mg每一掃描試樣。

單晶X射線繞射(SC-XRD)

SC-XRD分析係在293 K下在來自Oxford Diffractions且具有Mo $K\alpha$ 源及石墨單色器之X-Calibur繞射儀上執行。結構解析及精修分別使用SHELXS-97及SHELXL-97執行。

熱重/差示掃描量熱分析(TGA/DSC)

將3-10 mg材料稱量於開口鋁盤中並利用機器人加載於同步Setaram LABSYS EVO熱重/差式掃描量熱計(TGA-DTA/DSC)中，並於室溫下保持。然後將試樣以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之速率自 30°C 加熱至 350°C ，在此期間記錄試樣重量之變化以及任何差熱事件。使用氮作為吹掃氣體，且流動速率為 $100\text{ cm}^3/\text{min}$ 。在分析之前，分別使用100 mg參考重量及鋼參考標準對儀器進行稱重及溫度校準。試樣分析係在CALISTO軟體之幫助下實施，其中引用相應質量損失及熱事件之溫度作為根據製造商規格量測之起始溫度。所有分析均係利用 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率實施且扣除背景。

差示掃描量熱(DSC)

將1-4 mg材料稱量於鋁DSC盤中並利用鋁蓋非封閉地密封。然後將試樣盤加載於TA Instruments Q2000 (配備有冷卻器)中。一旦在 35°C 下獲得穩定的熱流反應，即將試樣及參考物以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之速率加熱至 300°C 並監測所產生之熱流反應。在分析之前，使用鋼參考標準對儀器進行溫度及

熱流校準。試樣分析係在TA Universal Analysis 2000軟體之幫助下實施，其中引用熱事件之溫度作為根據製造商規格量測之起始及峰溫度。

¹H-核磁共振光譜(¹H-NMR)

核磁共振量測係在Bruker Avance DRX 400儀器上在400 MHz及室溫下使用DMSO-d₆或CD₃OD作為溶劑在無內標準品之情形下記錄。

¹⁵N-固態核磁共振光譜(¹⁵N-ssNMR)

¹⁵N固態核磁共振分析係在500 MHz Bruker Avance III固態光譜儀上執行。¹⁵N光譜係藉助CP-MAS (魔角旋轉下之交叉極化)在Bruker 4 mm探頭、兩個RF通道上獲取，且試樣旋轉頻率為7 kHz。

實例1：組合鹽篩選

鹽篩選係使用六種溶劑(H₂O、DMSO、1,4-二噁烷、乙酸、MeOH/THF (1:1)、1-BuOH/MEK 1:1及NMP)及十二種醫藥上可接受之酸(HCl、HBr、H₃PO₄、H₂SO₄、pTSA、BSA、萘磺酸、乙烷磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、L-馬來酸及2-胺基磺酸)來實施。

將酸作為固體或於適當溶劑中之10%溶液加載至化合物(I) (15 mg，於既定溶劑中之溶液或漿液)。對於除NMP外之所有溶劑，採用1.05:1及2.2:1之酸-鹼比率。對於利用NMP之試驗，僅使用2.2:1莫耳比。使所得溶液在室溫下老化過夜。收穫固體並分析。將剩餘溶液冷卻或用反溶劑處理。若在冷卻/反溶劑處理後未發生沈澱，則將溶液真空乾燥。最後，將所有收集之固體置於氣候箱中於40°C及75% RH下達5天並分析。然後評估適宜溶劑及相對離子組合以增加之規模用於化合物(I)之鹽形成。

利用12種所檢查相對離子中之11種離子獲得結晶材料。利用2-胺基磺酸之試驗僅回收游離鹼材料。自HCl、甲磺酸、乙烷二磺酸及p-TSA試

驗獲得多種結晶型。應力測試導致轉化為其他結晶型，此指示多型性之傾向。自馬來酸試驗獲得之鹽係溶劑合物、具有低結晶性且在DSC分析期間分解。自萘磺酸、苯磺酸及硫酸獲得之鹽具有高吸濕性。

自利用氫溴酸及磷酸之試驗獲得之結晶材料顯示相對於游離鹼具有增加之溶解性、低吸濕性，且在受應力條件(40°C /75%、RH、80°C、環境光達7天)下穩定。兩種固體形式在氧化應力(3% H₂O₂水溶液)下降解。每一經分離結晶型之性質列示於表1中。

表1. 化合物(I)結晶型之性質

| 固體形式 | 性質 | | | |
|-----------|-------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|
| | pH _{max} | 溶解度 _{max} (mg/mL) | 熔融範圍 (DSC) | 吸濕性(在90% RH下之水吸附) |
| 化合物I | NA | <0.001 | 206-210°C | 0.8% |
| 化合物I-一水合物 | NA | <0.001 | 185-190°C | NA |
| 氫溴酸鹽 | 0.79 | 0.63 | 218-221°C | 2.3% |
| 二磷酸鹽半水合物 | <1.14 | 0.10 | 156-163°C | 3.9% |

實例2：1:2化合物(I)/磷酸之共晶體的製備

方法A：將化合物(I) (605.5 mg, 1當量)於丙酮(14 mL)中製成漿液。將漿液於室溫下攪拌5 min以均質化。然後，迅速添加H₃PO₄ (459.46 mg, 4當量)於丙酮(6 mL)中之溶液。獲得黃色凝膠，並將混合物於室溫下在攪拌下保持2天。然後過濾沈澱物，用丙酮(20 mL)洗滌並以4°C /10毫巴(mbar)乾燥。所獲得固體進一步藉由TGA、XRPD、DSC、¹H NMR、固態¹⁵N NMR、IR、拉曼(Raman)及單晶X射線結晶學表徵為二磷酸鹽半水合物。

方法B：將 H_3PO_4 (494.7 g, 4當量)於MeOH/THF (10.5 ml, 1:1 v/v)中之溶液添加至含有化合物(I) (506.88 mg, 1當量)之小瓶中。將所得混合物在室溫下攪拌直至獲得黃色溶液為止。將溶液在 $50^\circ C$ 及大氣壓下在攪拌下借助渦旋蒸發。獲得黃色凝膠且然後添加丙酮(15 mL)並使其在室溫下渦旋1天。將漿液再攪拌3天。然後過濾結晶固體且進一步表徵為呈與方法A中所獲材料一致之晶體形式。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53-8.58 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.52 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.75-0.84 (m, 2H), 0.54-0.64 (m, 2H)。

表2. 化合物(I)二磷酸半水合物之XRPD

| 2 θ 角度 | 相對強度(%) |
|---------------|---------|
| 7.6 | 100 |
| 11.1 | 38 |
| 12.0 | 57 |
| 15.4 | 36 |
| 17.5 | 43 |
| 19.8 | 53 |
| 20.0 | 36 |
| 20.3 | 74 |
| 21.2 | 49 |
| 23.5 | 71 |
| 23.6 | 54 |
| 24.5 | 60 |

化合物(I)之磷酸鹽複合物之單晶X射線結晶學數據指示每一單位晶

胞含有2個化合物(I)分子、4個磷酸分子及1個水分子。複合物內之氫鍵所有聚量測介於2.5-2.9 Å之間，此指示磷酸質子與吡啶環之鹼性氮之間未觀察到離子特徵。此結果與來自固態¹⁵N-NMR之觀察結果一致。綜上所述，該等結果證實化合物(I)二磷酸鹽半水合物之形式為共晶體複合物。化合物(I)二磷酸鹽半水合物之結晶學數據呈現於表3中。ORTEP表示法呈現於圖4中。

表3. 化合物I二磷酸半水合物之結晶學數據

| | |
|---------------------|---|
| 化學式 | (C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃)-2(H ₃ PO ₄)-0.5H ₂ O |
| 晶系 | 三斜晶系 |
| 空間群 | P-1 |
| a (Å) | 9.2631(4) |
| b (Å) | 15.1919(6) |
| c (Å) | 23.4073(10) |
| α (°) | 86.408(3) |
| β (°) | 82.589(3) |
| γ (°) | 87.818(3) |
| V (Å ³) | 3258.54 |
| Z | 2 |
| R因子(%) | 5.51 |

對化合物(I)游離鹼及化合物(I)二磷酸半水合物執行固態¹⁵N-NMR分析。疊加光譜呈現於圖3中。相對於游離鹼，磷酸鹽化合物中吡啶氮峰之位移及相對強度指示原子間之相互作用的性質係氫鍵結且不具有離子特徵。未識別出質子轉移至吡啶基氮，由此證實磷酸鹽係共晶體。

化合物(I)二磷酸鹽半水合物亦可藉由使用表4中所示之條件使化合物(I)與H₃PO₄之非晶形或半結晶共晶體結晶來生成。或者，可誘使黏性凝膠結晶以藉由將凝膠連同少量固體一起沈積於較大的玻璃表面上並用刮勺將

其刮下以獲得化合物(I)二磷酸鹽半水合物。而且，凝膠可藉由超音波處理結晶。

表4. 化合物(I)二磷酸半水合物之結晶

| 溶劑系統 | 溫度(°C) | RH (%) |
|--------------------|--------|--------|
| MeOH/THF (1:1 V/V) | 40 | 75 |
| 丙酮 | rt | - |
| 二乙醚 | 30 | - |

實例3：非晶形1:2化合物(I)/磷酸之製備

在室溫下於玻璃小瓶中向MeOH/THF之混合物(9.7 mL, 1:1 V/V)中添加化合物(I) (500 mg, 1當量)。然後添加H₃PO₄ (238 mg, 2當量)並將所得混合物於室溫下攪拌2 h。溶液發生變色，但未出現沈澱。然後使澄清溶液於5°C下靜置1天且然後於-20°C下靜置1天。未獲得固體。然後在30°C/10毫巴去除溶劑，且所得固體藉由XRPD分析且顯示為非晶形固體。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53-8.58 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.52 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.75-0.84 (m, 2H), 0.54-0.64 (m, 2H)。

非晶形材料亦可藉由以下獲得：將化合物(I)溶於1,4-二噁烷中並添加乙酸乙酯或丙酮作為反溶劑或將化合物(I)溶於1-乙氧基乙醇中並添加乙酸乙酯作為反溶劑。

實例4：1:1化合物(I)/HBr結晶鹽之製備

向1-丁醇與MEK之混合物(60 mL, 1:1 V/V)中添加化合物(I) (502 mg, 1當量)。將漿液於60°C下加熱並添加HBr (4.8%於1-丁醇及MEK中之

溶液，2.5 mL, 2當量)。將混合物於60°C下攪拌2 h且然後於5°C過夜。然後藉由過濾收集固體，用二乙醚洗滌並藉由XRPD、TGA、IR、拉曼及DSC表徵為氫溴酸鹽。

表5. 化合物(I)氫溴酸鹽之XRPD

| 2θ角度 | 相對強度(%) |
|------|---------|
| 5.9 | 100 |
| 10.0 | 27 |
| 11.9 | 41 |
| 13.8 | 30 |
| 17.3 | 29 |
| 19.4 | 25 |
| 21.3 | 29 |
| 21.6 | 56 |
| 22.0 | 41 |

實例5：藥物動力學分析

方法：

將單一經口、粉末裝膠囊(powder-in-capsule)劑量之每一形式以5 mg 活性醫藥成分/kg 體重投與三隻(n=3)雌性史-道二氏大鼠(Sprague-Dawley rat)及三隻雄性小獵犬(beagle dog)(n=3)。然後藉由LC/MS分析血漿之化合物血漿含量。

製備用於在大鼠及犬中膠囊投藥之測試物品：

使用研鉢及研杵將化合物磨碎並仔細分配於明膠膠囊中，在分析天平上稱重。繼續裝載直至達成期望化合物質量為止。9號膠囊用於大鼠投藥且3號膠囊用於犬。注意：化合物負載針對每一形式之生物等效性比進行校正。

經口投藥後，在指定時間點將血液自側隱靜脈抽取至鋰肝素塗覆之

試管(大鼠)或K₂EDTA塗覆之試管(犬)中。收集血漿並於-80°C 冷凍儲存直至分析為止。

大鼠血漿分析：

將血漿試樣(20 µL)及經摻加血漿標準試樣用含有100 ng/mL維拉帕米(verapamil)作為內標準品之冰冷乙腈稀釋5倍。將試樣及標準品藉助0.22 µm膜在96-孔格式中過濾。濾液然後用水稀釋至30%乙腈。

將10 µL每一試樣及標準品以0.6 mL/min藉由Acquity UPLC注射於Waters Acquity CSH 1.7 µm 2.1×100 mm管柱上。C18管柱已於5%於水中之乙腈下平衡。化合物利用至99%乙腈之梯度溶析。所有移動相均含有0.1% (v/v)甲酸。

HPLC溶析梯度：

| 時間(min) | % (v/v)移動相B |
|---------|-------------|
| 0 | 5 |
| 0.75 | 5 |
| 1 | 20 |
| 4.5 | 99.9 |
| 5 | 99.9 |
| 5.4 | 5 |
| 6 | 5 |

藉由電噴霧離子化串聯四極質譜系統(ESI-MS/MS, Waters Xevo TQ)分析管柱溶析液。針對特定針對內標準品之三個離子對及特定針對分析物之三個離子對來分析溶析液組成。將實驗試樣與標準曲線試樣相比較以確定化合物濃度。使用Excel插件「PKfit」測定藥物動力學參數。

犬血漿分析：

將血漿試樣(20 µL)及經摻加血漿標準試樣用含有40 ng/mL雙氯芬酸

(Diclofenac)作為內標準品之冰冷乙腈稀釋11倍。將混合物渦旋2 min並離心。將0.5 μ L上清液以0.6 mL/min藉由Acquity UPLC注射於Waters Acquity BEH 1.7 μ m 2.1 \times 50 mm管柱上。管柱已利用10%於水中之甲醇平衡。化合物利用至95%甲醇之梯度溶析。移動相含有0.025% (v/v)甲酸及1 mM NH₄OAc。

HPLC溶析梯度：

| 時間(min) | % (v/v)移動相B |
|---------|-------------|
| 0 | 10 |
| 0.4 | 10 |
| 0.5 | 75 |
| 0.8 | 90 |
| 1.3 | 95 |
| 1.31 | 10 |
| 1.8 | 10 |

藉由電噴霧離子化串聯四極質譜系統(ESI-MS/MS, API-6500)分析管柱溶析液。針對特定針對內標準品之一個離子對及特定針對分析物之一個離子對來分析溶析液組成。將實驗試樣與標準曲線試樣相比較以確定化合物濃度。使用WinNonlin Professional 6.2測定藥物動力學參數。

化合物(I)之共晶體二磷酸鹽半水合物及氫溴酸鹽相對於游離鹼展現優良藥物動力學。化合物係作為粉末裝膠囊經口投藥給史-道二氏大鼠及小獵犬。如表6中所示，化合物(I)之二磷酸鹽半水合物共晶體及結晶氫溴酸鹽相對於游離鹼化合物(I)展現增加之血漿濃度。

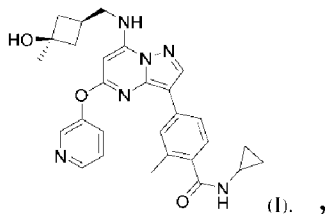
表6. PO投與粉末裝膠囊給史-道二氏大鼠及小獵犬後二磷酸鹽半水合物共晶體、氫溴酸鹽及游離鹼化合物(I)之藥物動力學參數

| | C _{max} (ng/mL) | | AUC _{0-last} (ng.h/mL) | |
|-------------------------|--------------------------|-----|---------------------------------|------|
| | 大鼠 | 犬 | 大鼠 | 犬 |
| 化合物(I) (5 mg/kg) | 11 | 8 | 140 | 40 |
| 化合物(I)二磷酸鹽半水合物(5 mg/kg) | 1120 | 830 | 2100 | 4000 |
| 化合物(I)氫溴酸鹽(5 mg/kg) | 260 | 570 | 1640 | 2760 |

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物(I)與共形成物分子之共晶體或該共晶體之水合物，其中該化合物(I)具下列結構：



且該共形成物分子係磷酸。

【第2項】

如請求項1之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體中化合物(I)：磷酸之莫耳比係1:2。

【第3項】

如請求項1之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體係水合物。

【第4項】

如請求項3之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體中化合物(I)：磷酸：H₂O之莫耳比係1:2:1/2。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於在以 2θ 表示之 7.6° 、 12.0° 、 20.3° 、 23.5° 及 $24.5^\circ \pm 0.2$ 處之任3個、4個或5個X射線粉末繞射圖案峰。

【第6項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於在以 2θ 表示之 7.6° 、 11.1° 、 12.0° 、 15.4° 、 17.5° 、 19.8° 、

20.0°、20.3°、21.2°、23.5°、23.6°及24.5° ± 0.2處之任3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個或11個X射線粉末繞射圖案峰。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於在以 2θ 表示之7.6°、11.1°、12.0°、15.4°、17.5°、19.8°、20.0°、20.3°、21.2°、23.5°、23.6°及24.5° ± 0.2處之X射線粉末繞射圖案峰。

【第8項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案。

【第9項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於差式掃描量熱計(DSC)峰相變溫度為 $160 \pm 4^\circ\text{C}$ 。

【第10項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中在該磷酸之氫與化合物(I)之吡啶環之氮原子之間形成氫鍵結且該氫鍵結具有介於2.5-2.9 Å之間之距離。

【第11項】

如請求項1至4中任一項之共晶體或該共晶體之水合物，其中該共晶體之特徵在於 ^{15}N -固態核磁共振光譜(^{15}N -ssNMR)峰在 -122.5 ± 2 ppm處，且-122.5 ppm處峰之強度較-302 ppm處之峰低至少40-70%。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之共晶體或該共晶

體之水合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【第13項】

一種製備如請求項1之化合物(I)與磷酸之共晶體之方法，該方法包含：

混合磷酸與化合物(I)於適宜溶劑中之懸浮液；及
去除該溶劑。

【第14項】

如請求項13之方法，其中化合物(I)與磷酸之間之莫耳比係1:2至1:8。

【第15項】

如請求項13或14之方法，其中該溶劑係丙酮、二乙醚、MeOH/THF、乙酸或1,4-二噁烷。

【第16項】

如請求項13之方法，其中該溶劑係THF/MeOH；且該兩種溶劑間之比率係3:2至2:3 (V:V)。

【第17項】

一種如請求項1至11中任一項之共晶體或該共晶體之水合物之用途，其係用於製備用於治療患有癌症之個體的藥劑。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該癌症係胰臟癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、結腸癌或卵巢癌。

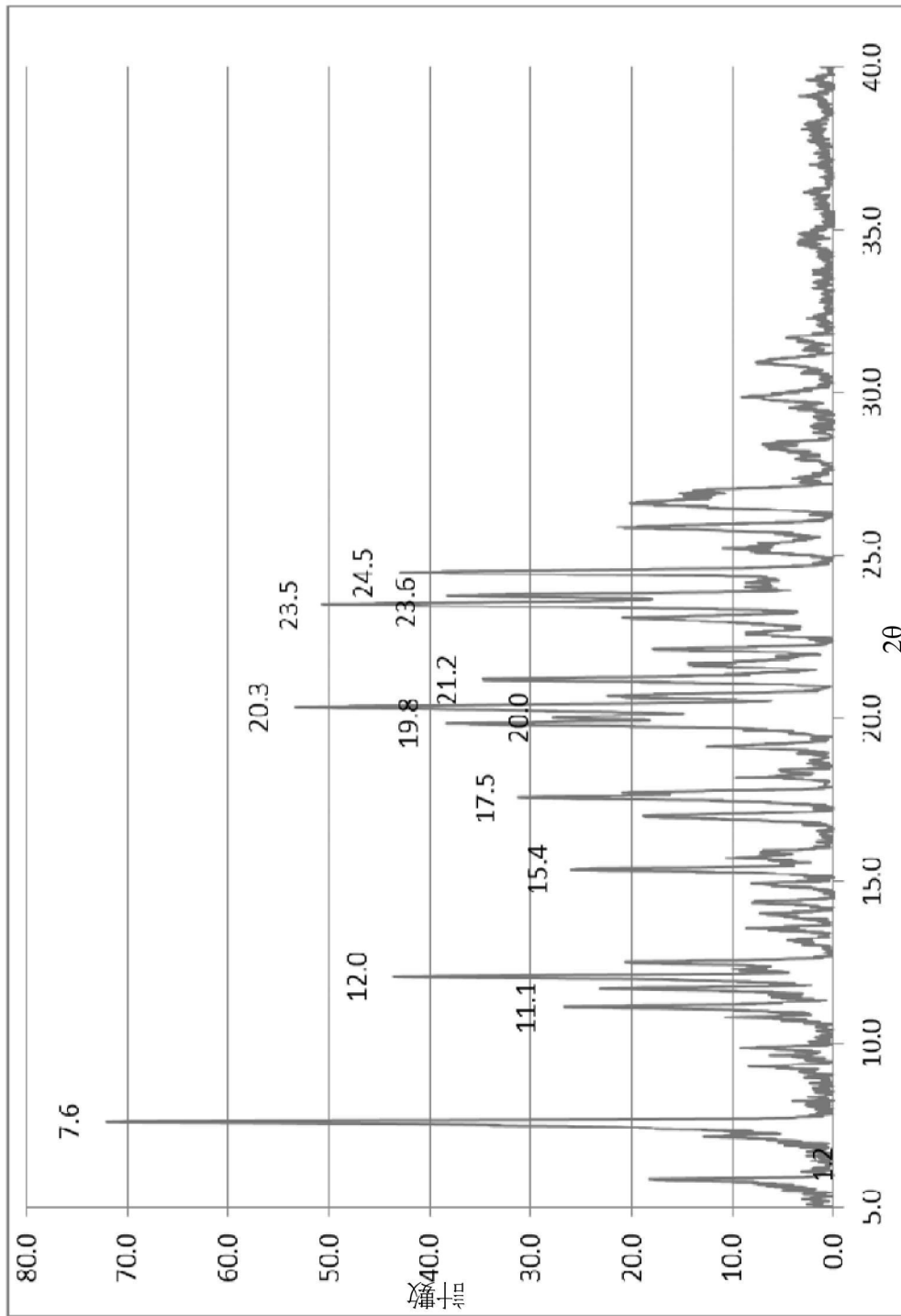
【第19項】

如請求項18之用途，其中該癌症係肺癌、乳癌或結腸癌。

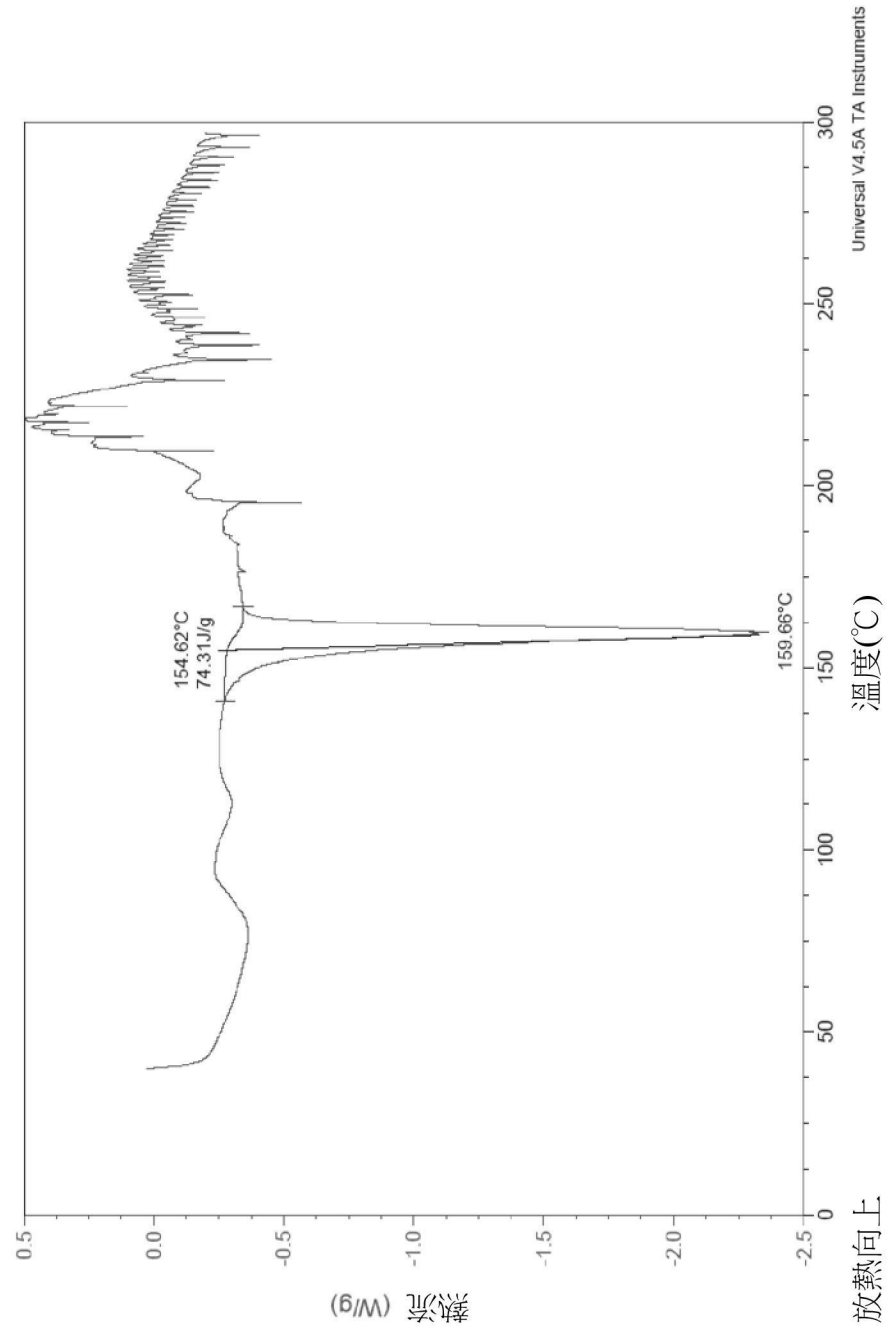
【第20項】

如請求項19之用途，其中該癌症係乳癌。

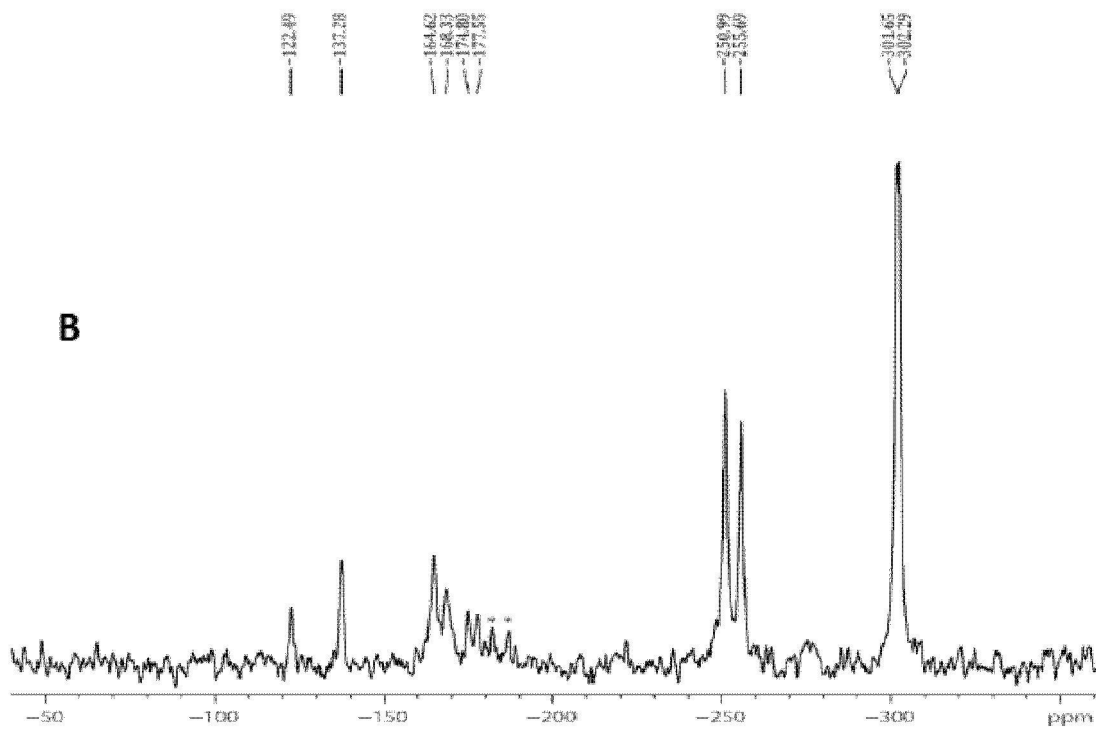
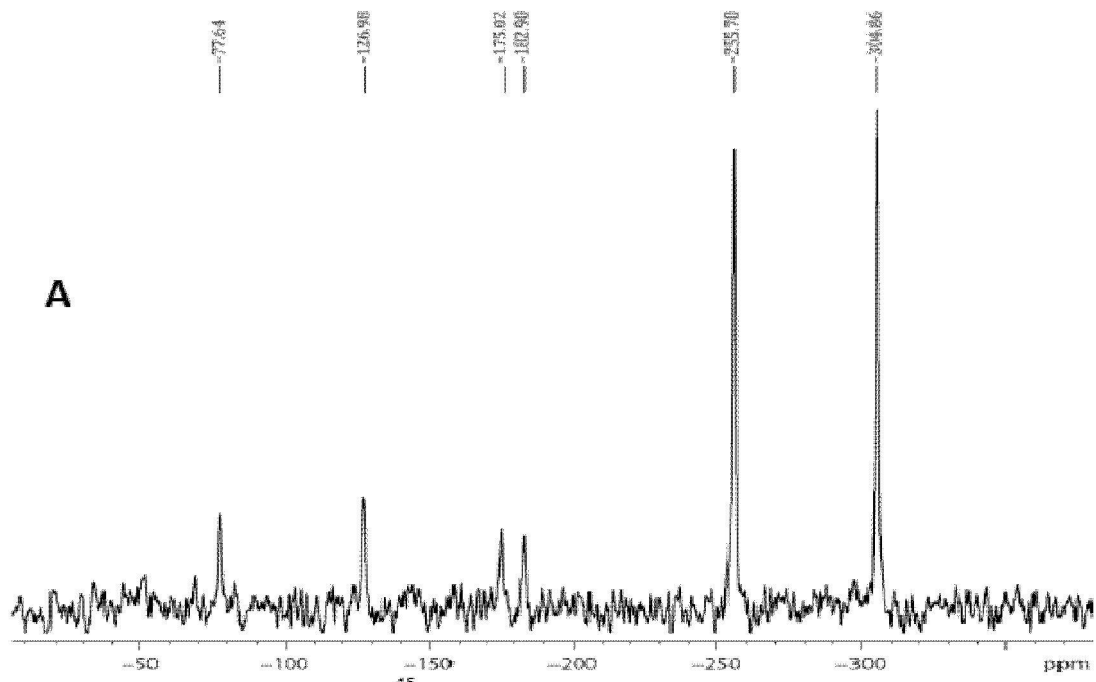
【發明圖式】



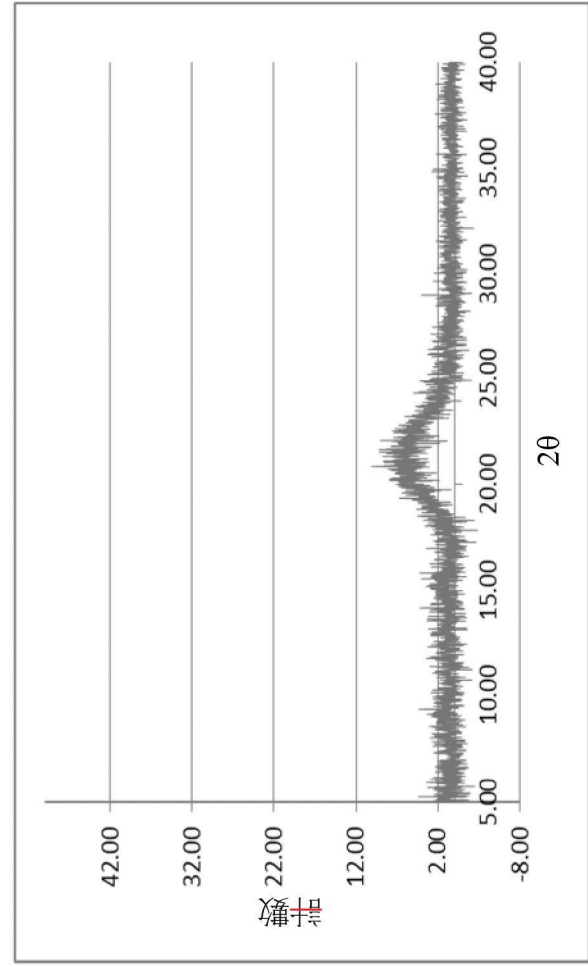
【圖 1】



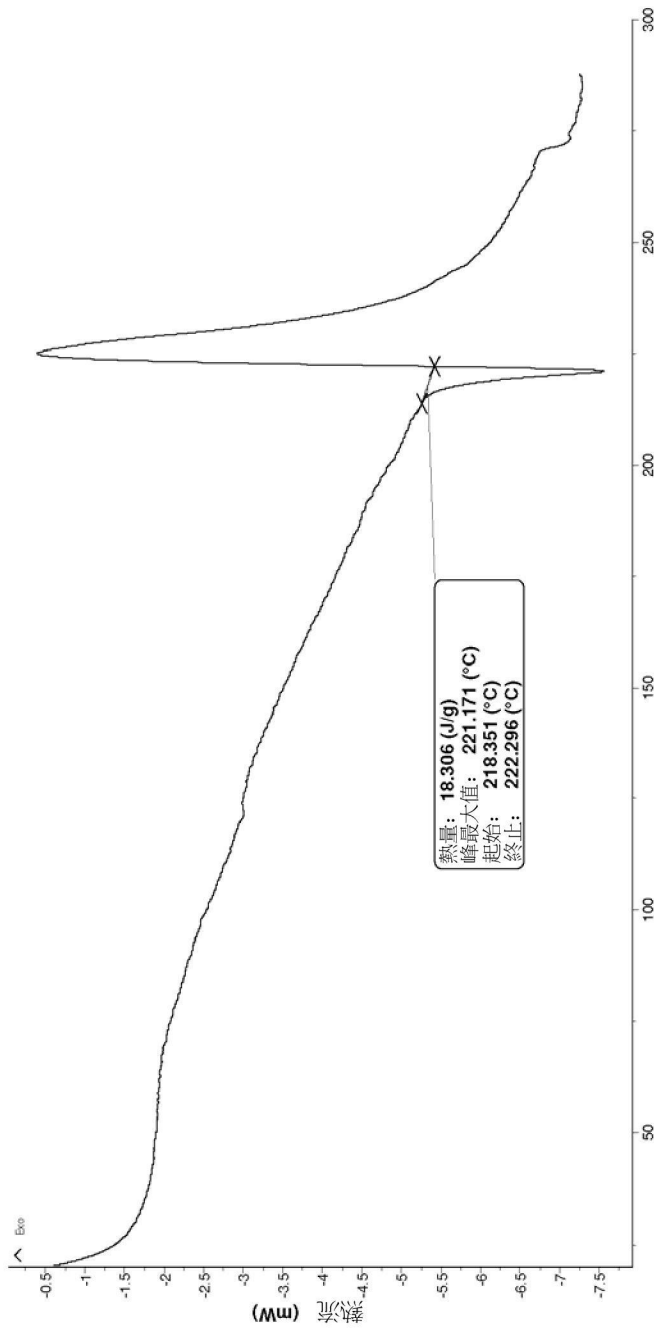
【圖 2】



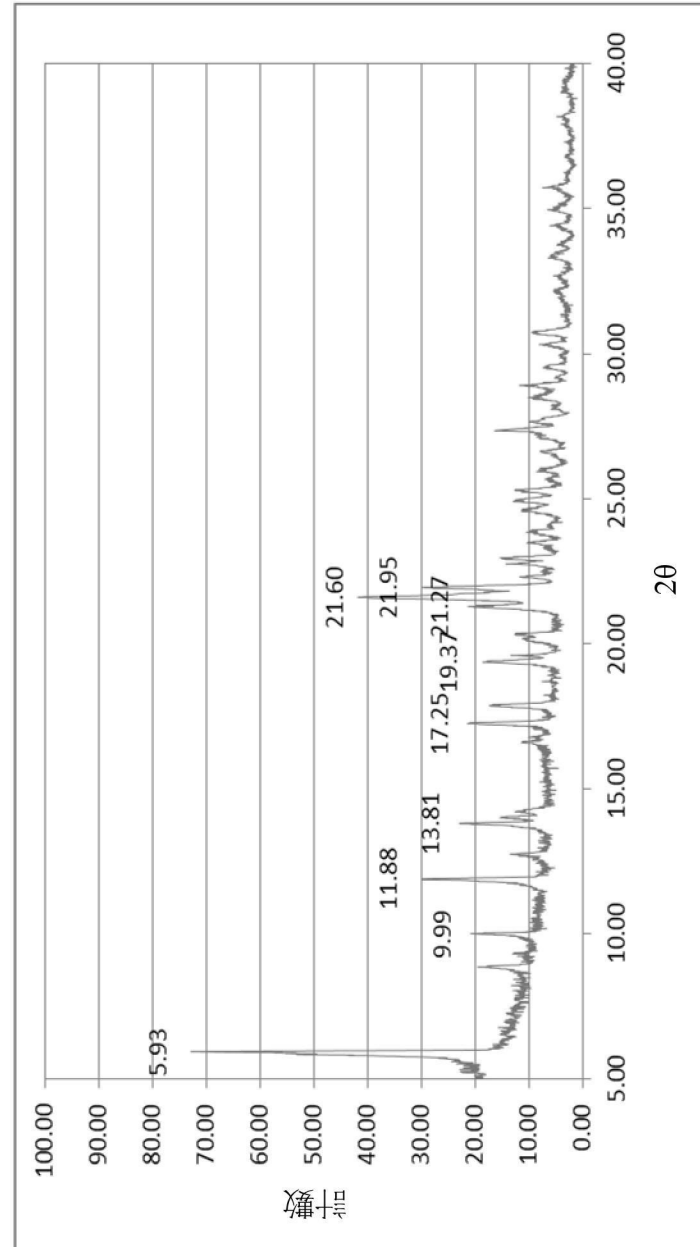
【圖 3】



【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】