



(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 I831780 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：108116512

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/506 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/05/14 美國

62/671,166

2018/05/14 美國

62/671,182

(71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：杜拉 蘭登 J DURAK, LANDON J (US)；蘭斯登 瑪莉恩 LANGSTON, MARIANNE (US)；雪爾瑪 普來迪 庫瑪 SHARMA, PRADEEP KUMAR (US)；阮 太義 NGUYEN, THAI HIEP (US)；李 雙蓮 LI, SHUANGLIAN (US)；張 曉功 ZHANG, XIAO GUANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015195228A1

審查人員：藍昇軒

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：34 共 133 頁

(54)名稱

嘧啶衍生物之醫藥鹽及治療病症之方法

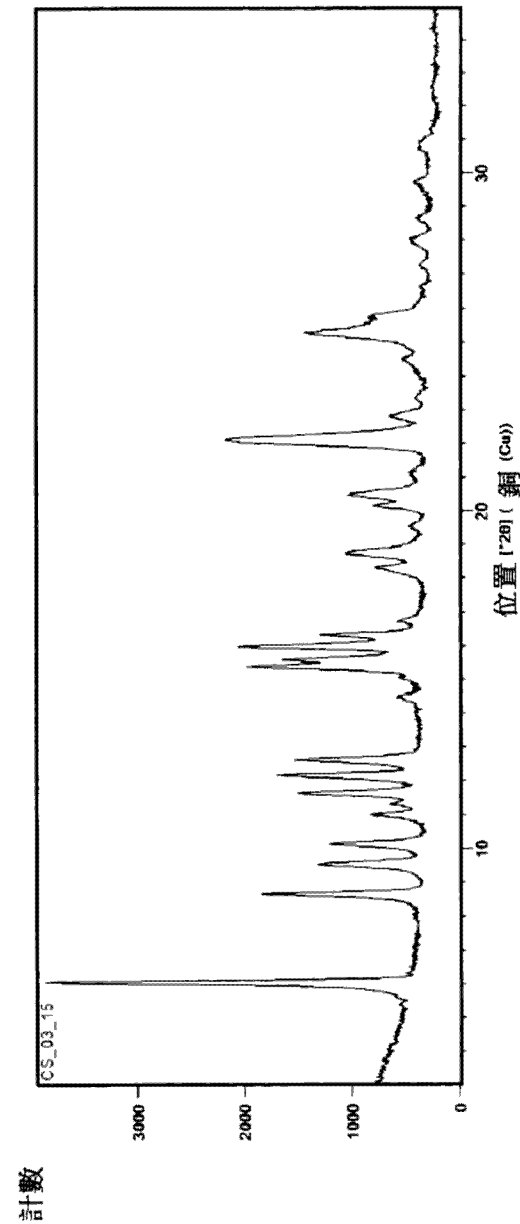
(57)摘要

本揭示案係關於對突變體表皮生長因子受體(EGFR)具有抑制活性之嘧啶衍生物之醫藥鹽及多晶型。本揭示案另外係關於用於製備該等嘧啶衍生物之方法以及該等嘧啶衍生物之該等醫藥鹽及該等多晶型。

The present disclosure relates to pharmaceutical salts and polymorphic forms of pyrimidine derivatives that have inhibitory activities against mutant epidermal growth factor receptor (EGFR). The present disclosure further relates to the processes for the preparation of the pyrimidine derivatives and to the pharmaceutical salts and the polymorphic forms of the pyrimidine derivatives.

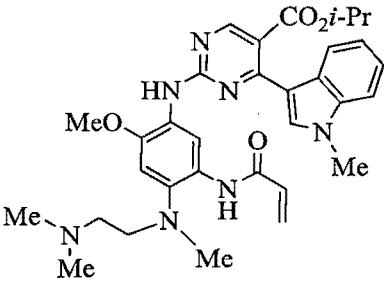
指定代表圖：

無水化合物(A)之游離鹼之多晶型I之XRPD數據



【圖 1】

特徵化學式：



化合物(A)

I831780

【發明摘要】

【中文發明名稱】嘧啶衍生物之醫藥鹽及治療病症之方法

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL SALTS OF PYRIMIDINE DERIVATIVES
AND METHOD OF TREATING DISORDERS

【中文】

本揭示案係關於對突變體表皮生長因子受體(EGFR)具有抑制活性之嘧啶衍生物之醫藥鹽及多晶型。本揭示案另外係關於用於製備該等嘧啶衍生物之方法以及該等嘧啶衍生物之該等醫藥鹽及該等多晶型。

【英文】

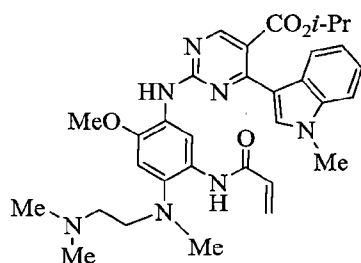
The present disclosure relates to pharmaceutical salts and polymorphic forms of pyrimidine derivatives that have inhibitory activities against mutant epidermal growth factor receptor (EGFR). The present disclosure further relates to the processes for the preparation of the pyrimidine derivatives and to the pharmaceutical salts and the polymorphic forms of the pyrimidine derivatives.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物(A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】嘧啶衍生物之醫藥鹽及治療病症之方法

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL SALTS OF PYRIMIDINE DERIVATIVES
AND METHOD OF TREATING DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於嘧啶衍生物之醫藥鹽及多晶型，該等嘧啶衍生物對突變體表皮生長因子受體(EGFR)具有抑制活性。本揭示案另外係關於用於製備嘧啶衍生物之製程以及嘧啶衍生物之醫藥鹽及多晶型。

【0002】 本揭示案另外係關於包含嘧啶衍生物或其醫藥學上可接受之形式之組合物及包括投與嘧啶衍生物或其醫藥學上可接受之鹽之方法或投藥方案。

【先前技術】

【0003】 肺癌係由非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)及神經內分泌腫瘤構成。據報導，美國約 10%之 NSCLC 患者(10,000 例/年)及東亞約 35%之 NSCLC 患者具有腫瘤相關之表皮生長因子受體(EGFR)突變。New England J. Med. 2004; 350(21):2129-39。

【0004】 EGFR (或者命名為 ErbB1 或 HER1)係 ErbB 跨膜受體酪胺酸激酶家族之一部分，參與調節增殖及凋亡之信號轉導路徑。EGFR 抑制劑已成為一些患者之有效療法，並代表了腫瘤治療干預之重要靶標。靶向 EGFR 之抑制劑之開發及臨床應用為新的肺癌治療以及更廣泛之靶向癌症治療領域提供了重要見解。Nature Review Cancer 2007; 7, 169-181 (2007 年 3 月)。

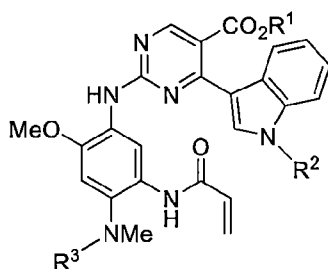
【0005】 製造藥物化合物之主要考慮因素係活性物質之穩定性。活性物質理想地具有穩定的結晶形態，以確保一致的處理參數及醫藥品質。不穩定的活性物質可能影響製造過程之再現性，從而導致最終製劑不符合對醫藥組合物製劑之高品質及嚴格要求。

【0006】 因此，仍需要新的 EGFR 抑制劑、額外穩定形式之 EGFR 抑制劑以及用於製備 EGFR 抑制劑之改進的製造製程。

【0007】 此外，需要進一步開發醫藥組合物及治療方法，包括開發劑量及投藥方案。

【發明內容】

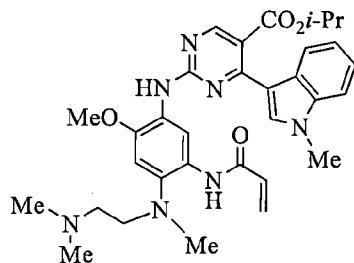
【0008】 在一個實施例中，本揭示案提供用於製備式(I)之 EGFR 抑制劑



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽之改進的製程，其中 R^1 係烷基； R^2 係 H 或烷基；且 R^3 係經胺基或雜環烷基取代之烷基。

【0009】 在另一實施例中，本揭示案提供用於製備化合物(A)之 EGFR 抑制劑



化合物(A)

或其醫藥學上可接受之鹽之製程。

【0010】 在一些實施例中，本揭示案提供化合物(A)之新穎多晶型及其製備製程。

【0011】 在一些實施例中，本揭示案提供化合物(A)之各種醫藥學上可接受之鹽之新穎多晶型及其製備製程。

【0012】 在一些實施例中，本揭示案提供化合物(A)之琥珀酸鹽、其新穎多晶

型及其製備製程。

【0013】 在一些實施例中，本揭示案提供醫藥組合物，其包含本文所述之 EGFR 抑制劑、其醫藥學上可接受之鹽或其多晶型及醫藥學上可接受之載劑。

【0014】 在一些實施例中，本揭示案提供向有需要之個體投與治療有效量之本文所述之 EGFR 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或其多晶型，用於治療與突變體 EGFR 相關之癌症。

【0015】 在一些實施例中，本揭示案提供向患有癌症之個體投與治療有效量之本文所述之 EGFR 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或其多晶型，該癌症包括(但不限於)肺癌(包括非小細胞肺癌(NSCLC)及小細胞肺癌(SCLC))、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌、胃癌(gastric cancer)、膀胱癌、神經膠質瘤或胃癌(stomach cancer)。

【0016】 在一些實施例中，本揭示案提供使用本文所述之 EGFR 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽或其多晶型來製備用於治療癌症之藥劑，該癌症係例如(但不限於)肺癌(包括 NSCLC 及 SCLC)、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌、胃癌、膀胱癌、神經膠質瘤或胃癌。

【0017】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係化合物(A)之多晶型 I。

【0019】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係化合物(A)或化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0020】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係呈實質上結晶形式之化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0021】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑係化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I。

【0022】 在一些實施例中，本揭示案係關於治療與突變體 EGFR 或突變體

HER2 相關之病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與劑量為約 80 mg 至約 200 mg/天之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 40 mg 至約 100 mg 每天兩次或約 80 mg 至約 200 mg 每天一次之劑量投與。

【0024】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 60 mg 至約 80 mg 每天兩次或約 120 mg 至約 160 mg 每天一次之劑量投與。

【0025】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 120 mg/天或約 160 mg/天之劑量投與。

【0026】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 60 mg 或約 80 mg 每天兩次之劑量投與。

【0027】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 60 mg 每天兩次之劑量投與。

【0028】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 80 mg 每天兩次之劑量投與。

【0029】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 120 mg 每天一次之劑量投與。

【0030】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以約 160 mg 每天一次之劑量投與。

【0031】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與。

【0032】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽呈固體劑型。

【0033】 在一些實施例中，固體劑型係膠囊或錠劑。

【0034】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以 28 天週期投與。

【0035】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽係以 21 天週

期投與。

【0036】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽每天投與一或多次(例如每天一次或每天兩次)，至少連續 7 天。

【0037】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽每天投與一或多次(例如每天一次或每天兩次)，至少連續 21 或 28 天。

【0038】 在一些實施例中，病症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入突變之突變體 EGFR 相關。

【0039】 在一些實施例中，病症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個缺失突變之突變體 EGFR 相關。

【0040】 在一些實施例中，病症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入突變之突變體 HER2 相關。

【0041】 在一些實施例中，病症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個缺失突變之突變體 HER2 相關。

【0042】 在一些實施例中，病症係與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之癌症。

【0043】 在一些實施例中，癌症係肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌或胃癌。

【0044】 在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌。

【0045】 在一些實施例中，癌症係乳癌。

【0046】 在一些實施例中，化合物(A)提供為琥珀酸鹽用於治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症。

【0047】 在一些實施例中，化合物(A)提供為琥珀酸鹽之多晶型 I 用於治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症。

【0048】 在一些實施例中，與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症之治

療進一步包括在治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症期間在患者中達成等於或大於約 40 ng/mL 之化合物(A)之血漿濃度 C_1 。

【0049】 在一些實施例中，在治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症期間，血漿濃度 C_1 等於或大於約 50 ng/mL。

【0050】 在一些實施例中，在治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症期間，使血漿濃度 C_1 維持至少約 4 小時。

【0051】 在一些實施例中，本揭示案係關於醫藥組合物，其包含約 40 mg 至約 200 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約 20 mg 至約 160 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約 20 mg、約 40 mg、約 60 mg、約 80 mg、約 120 mg 或約 160 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0054】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約 40 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0055】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種膠囊或錠劑。

【0056】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種膠囊，其中一或多種膠囊含有化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽且無任何賦形劑。

【0057】 在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0058】 在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I。

【圖式簡單說明】

【0059】 圖 1 係化合物(A)之無水游離鹼之多晶型 I 之 XRPD 數據。

【0060】 圖 2 係化合物(A)之無水游離鹼之多晶型 I 之 DSC 曲線。

【0061】 圖 3 係化合物(A)之無水游離鹼之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。

【0062】 圖 4 係化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。

- 【0063】 圖 5 係化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線。
- 【0064】 圖 6 係化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0065】 圖 7 係化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據。
- 【0066】 圖 8 係化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0067】 圖 9 係化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線。
- 【0068】 圖 10 係化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0069】 圖 11 係化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0070】 圖 12 係化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線。
- 【0071】 圖 13 係化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0072】 圖 14 係化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0073】 圖 15A 係化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 在第 1 個加熱週期期間之 DSC 曲線。
- 【0074】 圖 15B 係化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 在第 2 個加熱週期期間之 DSC 曲線。
- 【0075】 圖 16 係化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0076】 圖 17 係化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0077】 圖 18 係化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線。
- 【0078】 圖 19 係化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0079】 圖 20 係化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據。
- 【0080】 圖 21 係化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 DSC 曲線。
- 【0081】 圖 22 係化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 TG/DTA 曲線。
- 【0082】 圖 23 係化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據。
- 【0083】 圖 24 係化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 DSC 曲線。
- 【0084】 圖 25 係化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 TG/DTA 曲線。

- 【0085】 圖 26 係化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 XRPD 數據。
- 【0086】 圖 27 係化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 DSC 曲線。
- 【0087】 圖 28 係化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 TG/DTA 曲線。
- 【0088】 圖 29 係化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0089】 圖 30 係化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據。
- 【0090】 圖 31 係化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線。
- 【0091】 圖 32 係化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 TG/DTA 曲線。
- 【0092】 圖 33 係在 NSCLC 患者中每天一次口服投與化合物(A)後化合物(A)之平均血漿濃度-時間曲線。
- 【0093】 圖 34 係在 NSCLC 患者中每天一次口服投與化合物(A)後化合物(A)之平均血漿濃度-時間曲線。

【實施方式】

定義

【0094】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之普通技術人員通常理解之含義相同之含義。因此，以下術語意欲具有以下含義：

除非上下文另有明確指示，否則如本說明書及申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。

【0095】 如本文所用，「QD」係指每天一次且「BID」係指每天兩次。

【0096】 如本文所用，「劑」或「生物活性劑」或「第二活性劑」係指生物、醫藥或化學化合物或其他部分。非限制性實例包括簡單或複雜的有機或無機分子、肽、蛋白質、寡核苷酸、抗體、抗體衍生物、抗體片段、維生素、維生素衍生物、碳水化合物、毒素或化療化合物及其代謝物。可以合成各種化合物，例如小分子及寡聚物(例如寡肽及寡核苷酸)，以及基於各種核心結構之合成有機

化合物。此外，各種天然來源可以提供活性化合物，例如植物或動物提取物及諸如此類。熟習此項技術者可以容易地認識到，對於本揭示案之劑之結構性質沒有限制。

【0097】 如本文所用，「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用，且其係指具有抑制靶蛋白或多肽之生物功能(例如藉由抑制靶蛋白或多肽之活性或表現)之能力之化合物或劑。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」係在靶蛋白或多肽之生物學作用之背景下定義。雖然本文中之一些拮抗劑特異性地與靶相互作用(例如結合)，但藉由與靶蛋白或多肽之信號轉導路徑之其他成員相互作用來抑制該靶蛋白或多肽之生物活性之化合物亦明確包括在此定義中。由拮抗劑抑制之生物活性之非限制性實例包括與腫瘤之發展、生長或擴散相關之生物活性，或表現為自體免疫疾病之不期望免疫反應。

【0098】 如本文所用，「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化療劑」係指可用於治療腫瘤病況之任何劑。一類抗癌劑包括化療劑。「化療」意指藉由各種方法(包括靜脈內、口服、肌內、腹膜內、膀胱內、皮下、穿皮、頰側或吸入或栓劑形式)向癌症患者投與一或多種化療藥物及/或其他劑。

【0099】 如本文所用，「細胞增殖」係指細胞分裂導致細胞數量改變之現象。此術語亦涵蓋細胞生長，藉由該細胞生長，細胞形態已經隨著增殖信號而改變(例如，大小增加)。

【0100】 如本文所用，「投與」所揭示化合物涵蓋使用任一適宜製劑或投與途徑向個體遞送如本文所述之化合物或其前藥或其他醫藥學上可接受之衍生物，如本文所論述。

【0101】 如本文所用，「共投與」、「與.....組合投與」及其語法等效形式，如本文所用，涵蓋向個體投與兩種或更多種劑，使得劑及/或其代謝物同時存在於個體中。共投與包括以單獨組合物同時投與、以單獨組合物在不同時間投與

或以其中兩種劑皆存在之單一固定劑量組合物投與。

【0102】 如本文所用，如應用於生物活性劑之「選擇性抑制(selective inhibition 或 selectively inhibit)」係指與脫靶信號傳導活性相比該劑經由與靶之直接或間接相互作用選擇性降低靶信號傳導活性之能力。例如，與野生型 EGFR 相比選擇性抑制外顯子 20 突變體 EGFR 之化合物對突變 EGFR 之活性係該化合物對野生型 EGFR 同功型之活性的至少約 2× (例如，至少約 3×、約 5×、約 10×、約 20×、約 50×或約 100×)。

【0103】 如本文所用，「活體內」係指在個體體內發生之事件。活體內亦包括在嚙齒類動物(例如大鼠、小鼠、豚鼠及諸如此類)中發生之事件。

【0104】 如本文所用，「活體外」係指發生在個體體外之事件。例如，活體外分析涵蓋在個體體外進行之任何分析。活體外分析涵蓋其中使用活細胞或死細胞之基於細胞之分析。活體外分析亦包括其中不使用完整細胞之無細胞分析。

【0105】 如本文所用，「突變體 EGFR 介導之病症」係指涉及與 EGFR 相關之異常 EGFR 介導之信號傳導路徑之疾病或病況，該 EGFR 在其任一外顯子中具有一或多個突變，且包括在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變。在一個實施例中，突變體 EGFR 在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變。在一些實施例中，突變體 EGFR 介導之病症可與在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之 EGFR 相關。

【0106】 如本文所用，「突變體 HER2 介導之病症」係指涉及與 HER2 相關之異常 HER2 介導之信號傳導路徑之疾病或病況，該 HER2 在其任一外顯子中具有一或多個突變，且包括在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變。在一個實施例中，突變體 HER2 在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變。在一些實施例中，突變體 HER2 介導之病症可與在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之 HER2 相關。

【0107】 如本文所用，「治療效應」涵蓋如上所述之治療益處。「預防效應」包括延遲或消除疾病或病況之出現，延遲或消除疾病或病況症狀之發作，減緩、停止或逆轉疾病或病況之進展，或其任一組合。

【0108】 如本文所用，「有效量」或「治療有效量」係指本文所述化合物或醫藥組合物足以實現預期應用之量，包括(但不限於)疾病治療，如下所示。在一些實施例中，有效檢測殺死或抑制癌細胞生長或擴散之量；腫瘤之大小或數量；或癌症之程度、階段、進展或嚴重程度之其他量度。治療有效量可以端視預期應用(活體外或活體內)或正在治療之個體及疾病狀況(例如個體之體重及年齡、疾病狀況之嚴重程度、投與方式及諸如此類)而變化，此可以由熟習此項技術者容易地確定。該術語亦適用於將在靶細胞中誘導特定反應(例如減少細胞遷移)之劑量。具體劑量將端視例如所選特定化合物、個體之物種及其年齡/現有健康狀況或健康狀況之風險、欲遵循之投藥方案、疾病之嚴重程度、是否與其他劑組合投與、投與時間、欲投與之組織以及攜帶之物理遞送系統而變化。

【0109】 術語「治療(treatment、treating)」、「減輕」、「管控」及「改善」在本文中可互換使用。該等術語係指獲得有益或期望結果(包括但不限於治療益處)之方法。術語「治療益處」係指根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而在患者中觀察到改進，儘管患者仍可能患有潛在病症。對於「預防益處」，可以將醫藥化合物及/或組合物投與具有罹患特定疾病風險之患者，或報告疾病之一或多種生理症狀之患者，即使可能尚未診斷出此疾病。

【0110】 術語預期投與之「個體」包括(但不限於)人類(即任何年齡組之男性或女性，例如兒科個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如年輕人、中年人或老年人))及/或其他靈長類動物(例如食蟹猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業上相關之哺乳動物，例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥類，

包括商業上相關之鳥類，例如雞、鴨、鵝、鸕鶿及/或火雞。

【0111】 術語「醫藥學上可接受之形式」包括(但不限於)醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥、立體異構物及多晶型。

【0112】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式係醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理之醫學判斷範圍內，適用於與個體之組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類，並且與合理之益處/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為業內所熟知。例如，Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19 中詳細闡述醫藥學上可接受之鹽。本文所提供化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例係由無機酸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸或有機酸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸或藉由使用本領域中所用之其他方法如離子交換形成之胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯磺酸鹽(besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。在一些實施例中，可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺

酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類。

【0113】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽係琥珀酸鹽、富馬酸鹽、馬尿酸鹽、草酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、硫酸鹽、鹽酸鹽或氫溴酸鹽。

【0114】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式係「溶劑合物」(例如水合物)。如本文所用，術語「溶劑合物」係指進一步包括化學計量或非化學計量量之由非共價分子間力結合之溶劑之化合物。溶劑合物可為所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽。當溶劑係水時，溶劑合物係「水合物」。醫藥學上可接受之溶劑合物及水合物係例如可以包括 1 至約 100、或 1 至約 10、或 1 至約 2、約 3 或約 4 個溶劑或水分子之複合物。應當理解，如本文所用之術語「化合物」涵蓋化合物及化合物之溶劑合物以及其混合物。

【0115】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之形式係前藥。如本文所用，術語「前藥」係指在活體內轉化產生所揭示化合物或該化合物之醫藥學上可接受之形式之化合物。前藥在投與個體時可以係無活性的，但在活體內例如藉由水解(例如血液中之水解)轉化為活性化合物。在某些情況下，前藥比母體化合物具有改進之物理及/或遞送性質。前藥可增加化合物投與個體時之生物利用度(例如，藉由允許口服投與後增強吸收至血液中)，或相對於母體化合物增強遞送至感興趣之生物隔室(例如腦或淋巴系統)。示例性前藥包括相對於母體化合物具有增強之水溶性或活性轉運通過腸膜之所揭示化合物之衍生物。

【0116】 術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑不會破壞所揭示化合物之藥理學活性，並且當以足以遞送治療量之化合物之劑量投與時係無毒的。該等介質及劑於醫藥學活性物質之用途為業內所熟知。除了任何習用介質或劑與活性成分不相容之範圍外，涵蓋其在如本文所揭示之治療組合物中之用途。醫藥學上

可接受之載劑及賦形劑之非限制性實例包括糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；可可脂及栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，例如聚乙二醇及丙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；無毒相容性潤滑劑，例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；著色劑；離型劑；包衣劑；甜味劑、矯味劑及芳香劑；防腐劑；抗氧化劑；離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SED DS)，例如 d-阿托考酚(atocopherol)聚乙二醇 1000 琥珀酸酯；用於醫藥劑型之表面活性劑，例如 Tween 或其他類似之聚合物遞送基質；血清蛋白，例如人血清白蛋白；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽；膠體二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；基於纖維素之物質；聚丙烯酸酯；蠟；及聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物。環糊精如 α -、 β -及 γ -環糊精或化學改質衍生物如羥烷基環糊精(包括 2-及 3-羥丙基-環糊精)或其他增溶衍生物亦可用於增強本文所述化合物之遞送。

【0117】 術語「多晶型」或「結晶」係指固體，其中組成原子、分子或離子以規則有序、重複之三維圖案填充，具有高度規則之化學結構。特別地，結晶化合物或鹽可以一或多種結晶形式產生。出於本申請之目的，術語「多晶型」、「多形體」或「結晶形式」係同義的。

【0118】 術語「溶液」係指含有至少部分溶解之物質之溶劑；並且可能含有不溶解之物質。

【0119】 術語「XRPD」係指 X 射線粉末繞射圖案。XRPD 之理論之論述可參

見 Stout 及 Jensen, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, MacMillan Co., New York, N.Y. (1968)。

【0120】術語「室溫」及「環境溫度」在本文可以互換使用。該等術語係指周圍環境之溫度。

【0121】術語「水合物」係指溶劑合物，其中溶劑分子係以所定義化學計量量存在之 H_2O ，並且包括例如半水合物、一水合物、二水合物及三水合物。

【0122】術語「接種」或「接種材料」係指向溶液或混合物中添加少量結晶材料以起始結晶。

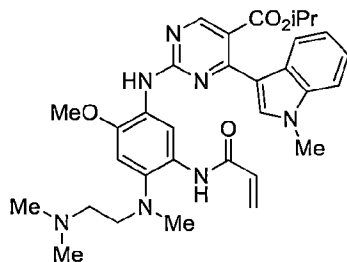
【0123】「烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或具支鏈飽和烴鏈基團。實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基、異丙基)、丁基(正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基)等。烷基通常含有 1-10 個碳原子，例如 1-6 個碳原子，較佳 1-3 或 1-4 個碳原子，且可經取代或不經取代。適宜取代基包括(但不限於)、胺基、雜環烷基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、 NO_2 、 CN 、側氧基、鹼基、 F 、 Cl 、 Br 等。

【0124】「胺基」係指-NRR 基團，其中每一 R 獨立地選自氫及烷基。

【0125】「雜環烷基」係指任何 5 至 6 員非芳香族環，其可為飽和或不飽和，可經取代或不經取代，且除碳原子外含有至少一個雜原子，例如氮、氧、磷或硫。實例包括(但不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、吡咯啉基、1-甲基吡咯啉基、四氫硫苯基、二氫硫苯基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮、吡啶基、六氫吡啶基或六氫吡嗪基。在一些實施例中，雜環烷基除碳原子外含有至少一個氮。含氮雜環烷基可視情況地經氧化或四級銨化。適宜取代基包括(但不限於)胺基、烷基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、 NO_2 、 CN 、側氧基、鹼基、 F 、 Cl 、 Br 等。

化合物(A)

化合物(A)具有以下結構：



化合物(A)。

【0126】 化合物(A)之化學名稱係 2-[5-(丙烯醯基胺基)-4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基}-2-甲氧基苯胺基]-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-5-甲酸丙-2-基酯。

【0127】 在一些實施例中，化合物(A)提供為游離鹼。

【0128】 在一些實施例中，化合物(A)提供為游離鹼之多晶型 I。

【0129】 在一些實施例中，化合物(A)提供為化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0130】 在一些實施例中，化合物(A)提供為化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型。

【0131】 在一些實施例中，化合物(A)提供為化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I。

【0132】 在一些實施例中，化合物(A)提供為醫藥學上可接受之形式，例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物或前藥。

【0133】 化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物或前藥可根據 WO 2015/195228 中所述之方法產生，該文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

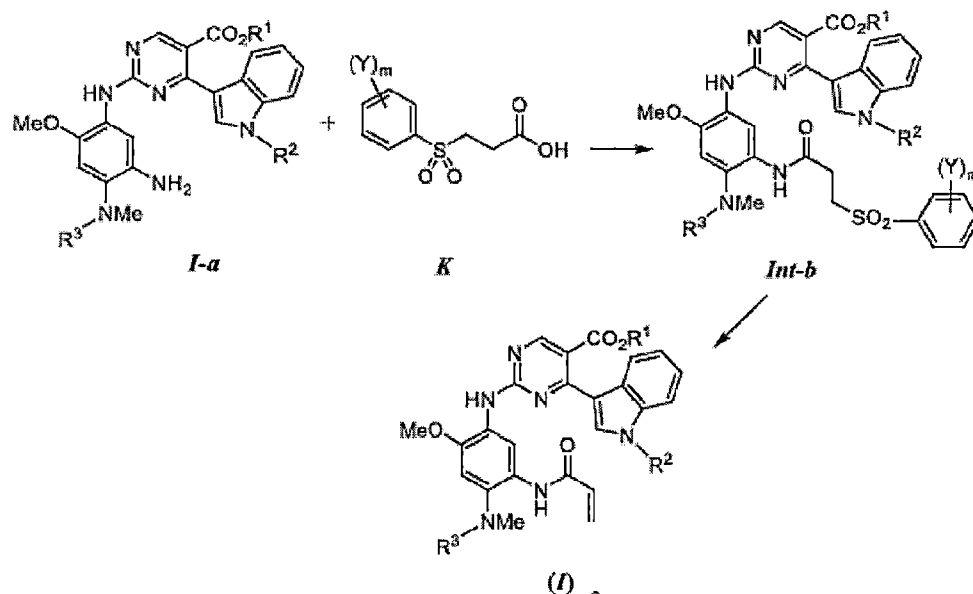
【0134】 呈游離鹼、琥珀酸鹽或(游離鹼或琥珀酸鹽之)多晶型 I 之化合物(A)可根據實例 1 及 2 製備。

用於製備 EGFR 抑制劑之製程

【0135】 在某些實施例中，本揭示案提供用於製備式(I)嘧啶衍生物之製程，

如方案 I 中所概述。

方案 I



【0136】 方案 I 顯示用於製備式(I)化合物之一般途徑。該方法包括：

- 在約-10℃至約 10℃之溫度下在溶劑存在下製備式(I-a)化合物及式(K)苯基磺醯基丙酸之混合物；
- 將偶合試劑添加至步驟(i)之反應混合物以形成式 *Int-b* 化合物；
- 視情況地用適宜溶劑(例如乙醇)洗滌步驟(ii)之產物並藉由過濾分離；及
- 用鹼處理步驟(ii)之產物或(iii)以生成式(I)化合物。

【0137】 在某些實施例中，可根據以下方法純化式(I)化合物，該方法包括：

- 將式(I)化合物溶解或懸浮於溶劑中；
- 視情況地過濾步驟(a)之溶液；
- 在約 50℃至 80℃之間之溫度下加熱步驟(a)或(b)之溶液；
- 視情況地過濾步驟(c)之溶液；
- 冷卻步驟(d)之產物；及
- 分離步驟(e)之固體。

【0138】 在某些實施例中，步驟 a)中之溶劑包含乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四

氫呋喃、甲基四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷或乙腈。

【0139】 在方案 I 之某些實施例中， R^1 係烷基； R^2 係 H 或烷基； R^3 係經胺基或雜環烷基取代之烷基；Y 係 CH_3 、Cl、Br、F 或 OCH_3 ；且 m 係 0、1、2、3、4 或 5。

【0140】 在方案 I 之某些實施例中， R^1 係甲基、乙基、丙基或丁基； R^2 係 H、甲基、乙基、丙基或丁基；且 R^3 係甲基、乙基、丙基或丁基，其各自經胺基或雜環烷基取代；胺基係 NR^4R^5 ； R^4 及 R^5 獨立地係 H 或烷基；雜環烷基係吡咯啉-2-基或 1-甲基吡咯啉-2-基；Y 係 CH_3 、Cl、Br、F 或 OCH_3 ；且 m 係 0、1、2、3、4 或 5。

【0141】 在方案 I 之某些實施例中， R^1 係異丙基； R^2 係 H 或甲基； R^3 係經 NR^4R^5 取代之乙基； R^4 及 R^5 獨立地係 H 或甲基；或 R^3 係經吡咯啉-2-基或 1-甲基吡咯啉-2-基取代之甲基；且 m 係 0。

【0142】 在方案 I 中之式(I)之某些實施例中， R^1 係異丙基； R^2 係甲基； R^3 係經 NR^4R^5 取代之乙基；且 R^4 及 R^5 係甲基。

【0143】 在方案 I 中之式(I)之某些實施例中， R^1 係異丙基； R^2 係 H； R^3 係經 NR^4R^5 取代之乙基；且 R^4 及 R^5 係甲基。

【0144】 在方案 I 中之式(I)之某些實施例中， R^1 係異丙基； R^2 係甲基； R^3 係經 NR^4R^5 取代之乙基； R^4 係 H；且 R^5 係甲基。

【0145】 如方案 I 中所顯示，將式(I-a)化合物與式(K)之苯基磺醯基丙酸混合。式(K)化合物可自市售來源獲得或根據熟習此項技術者已知之方法製備。步驟(i)中之適宜溶劑可為二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸異丙酯(IPAc)、環戊基甲基醚(CPME)及二噁烷。在一個實施例中，適宜溶劑係無水二氯甲烷。將步驟(i)之混合物冷卻至低於約 $10^\circ C$ 之溫度，例如約 $8^\circ C$ 、約 $5^\circ C$ 、約 $2^\circ C$ 、約 $0^\circ C$ 、約 $-5^\circ C$ 或約 $-10^\circ C$ 。

【0146】 在步驟(ii)中，在維持內部溫度低於約 10°C的同時，用鹼(例如胺)處理混合物且然後將偶合試劑添加至混合物以形成式 *Int-b* 化合物。步驟(ii)中之鹼包含 *N,N*-二異丙基乙胺(DIEA)、三乙胺(TEA)、1,8-二氮雜二環(5.4.0)十一-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜二環(4.3.0)壬-5-烯(DBN)及 *N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。

【0147】 適宜偶合試劑可為丙基膦酸酐(T3P)、亞硫醯氯(SOCl₂)、*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(DIC)、羰基二咪唑(CDI)、光氣(COCl₂)或 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)。

【0148】 在某些實施例中，偶合試劑係丙基膦酸酐。

【0149】 在一個實施例中，偶合試劑係包含 50% w/w 丙基膦酸酐及溶劑之溶液，該溶劑係例如 THF、2-MeTHF、IPAc、CPME 或二噁烷。

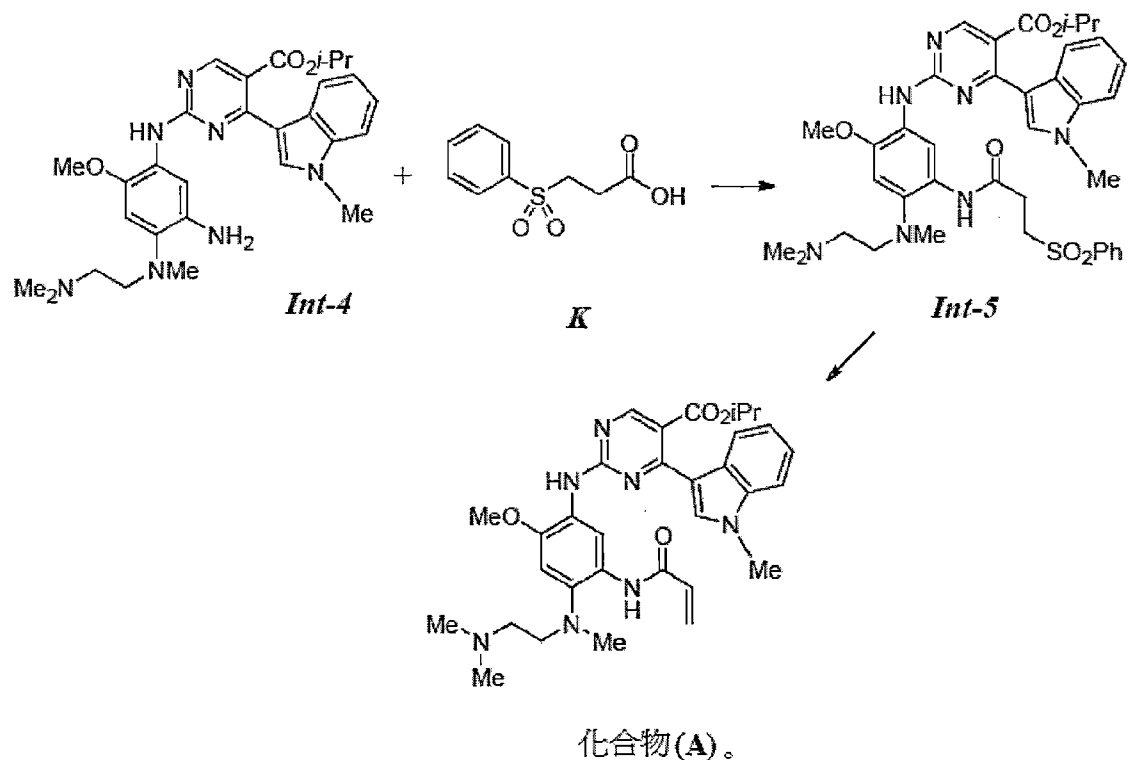
【0150】 在步驟(iii)中，用鹼處理式 *Int-b* 化合物。端視所用之鹼，步驟(iii)之溫度可自約-10°C至約 90°C變化。

【0151】 在某些實施例中，步驟(iii)中之鹼係三甲基矽醇鉀(KOSi(CH₃)₃)以提供式(I)化合物。反應可在約-5°C至約 5°C之溫度下(例如約-5°C至約 0°C、約 0°C至約 2°C或約 2°C至約 5°C)在溶劑(例如四氫呋喃、乙腈(MeCN)、丙酮、2-MeTHF、二甲基亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)或二甲基乙醯胺(DMAc))存在下進行。

【0152】 在某些實施例中，在約 40°C至約 90°C之溫度下(例如約 50°C至約 60°C、約 60°C至約 70°C、約 70°C至約 80°C或約 80°C至約 90°C)在溶劑(例如四氫呋喃、MeCN、丙酮、2-MeTHF、DMSO、DMF、DMAc)存在下，步驟(iii)中之鹼係選自 NaOH、DBU、KOt-Bu、NaOt-Bu、LiOt-Bu、DBN、KOH 及 LiOH。

【0153】 在一個實施例中，本揭示案提供用於製備化合物(A)之嘧啶衍生物之製程，如方案 II 中所述。

方案 II



【0154】 在方案 II 中，將化合物(*Int-4*)與式(*K*)之苯基磺醯基丙酸合併。該混合物係在溶劑存在下在約-10℃至約 50℃之溫度下(例如約-10℃至約-5℃、約-5℃至約 0℃、約 0℃至約 5℃、約 5℃至約 10℃、約 10℃至約 20℃、約 20℃至約 30℃、約 30℃至約 40℃或約 40℃至約 50℃)製備。

【0155】 在維持溫度低於約 10℃的同時，將鹼(例如胺，包括但不限於 *N,N*-二異丙基乙胺、TEA、DBU、DBN 或 NMP)添加至混合物，然後添加偶合試劑(例如丙基膦酸酐(T3P)、SOCl₂、DIC、CDI、COCl₂或 EDC)以形成化合物(*Int-5*)。用鹼(例如 KOSi(CH₃)₃)處理化合物(*Int-5*)以提供化合物(A)。反應可在約-5℃至約 5℃之溫度下(例如約-5℃至約 0℃、約 0℃至約 2℃或約 2℃至約 5℃)在溶劑(例如四氫呋喃、MeCN、丙酮、2-MeTHF、DMSO、DMF、DMAc)存在下進行。

【0156】 在某些實施例中，藉由在約 40℃至約 90℃之溫度下(例如約 50℃至約 60℃、約 60℃至約 70℃、約 70℃至約 80℃或約 80℃至約 90℃)在適宜溶劑(例如四氫呋喃、MeCN、丙酮、2-MeTHF、DMSO、DMF、DMAc)存在下用選自 NaOH、DBU、KOt-Bu、NaOt-Bu、LiOt-Bu、DBN、KOH 及/或 LiOH 之鹼處理

(Int-5)來製備化合物(A)。

【0157】 在某些實施例中，化合物(A)可根據以下方法來純化，該方法包括：

- (a) 將式(I)化合物溶解或懸浮於溶劑中；
- (b) 視情況地過濾步驟(a)之溶液；
- (c) 在約 50°C 至 80°C 之間之溫度下加熱步驟(a)或(b)之溶液；
- (d) 視情況地過濾步驟(c)之溶液；
- (e) 冷卻步驟(d)之產物；及
- (f) 分離步驟(e)之固體。

【0158】 在某些實施例中，經純化化合物(A)呈實質上結晶形式。

【0159】 在某些實施例中，經純化化合物(A)係結晶多晶型 I。

【0160】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係乙酸乙酯。

【0161】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係乙酸異丙酯。

【0162】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係四氫呋喃或甲基四氫呋喃。

【0163】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係二噁烷。

【0164】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係二氯甲烷。

【0165】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係乙腈。

【0166】 在某些實施例中，將步驟(a)或(b)之混合物溶液加熱至約 60°C 至 75°C 之間之溫度。

【0167】 在某些實施例中，步驟(d)之過濾係在在約 50°C 至 80°C 之間之溫度下進行。

【0168】 在某些實施例中，步驟(d)之過濾係在約 60°C 至 75°C 之間之溫度下進行。

【0169】 在某些實施例中，將步驟(e)之產物冷卻至約 10°C 至 0°C 之間之溫度。

【0170】 在某些實施例中，藉由過濾分離步驟(f)中之固體，視情況地用適宜

溶劑(例如 EtOH)洗滌並在真空下乾燥以提供經純化之化合物(A)。

【0171】 式(I)化合物及化合物(A)能夠抑制突變體 EGFR 蛋白。其可根據 WO 2015/195228 中所述之方法製備，該文獻之全文皆以引用方式併入本文中。在 WO 2015/195228 中，式(I)嘧啶衍生物之製備使用丙烯酸。丙烯酸具有式 $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$ 。丙烯酸在儲存時容易聚合。因此，此方法在使用前需要分餾。此外，產物需要經由層析純化。因此，此純化過程限制了大規模生產。

【0172】 醫藥組合物之製造給化學家及化學工程師帶來了許多挑戰。該等挑戰之一係關於大量試劑之處置及大規模反應之控制，最終產品之處置提出了與最終活性產品本身之性質相關之特殊挑戰。理想之製程係產品能夠以高產率製備並且能夠容易分離。

【0173】 本揭示案提供了兩步製程，即使用市售磺醯基丙酸形成及消除醯胺。每一步提供固體化合物，分離產率>90%。該製程消除了層析純化。所得產物能夠容易地自結晶中分離，以提供穩定之結晶形式，從而確保一致之處理參數及醫藥品質。

醫藥鹽及製劑

【0174】 儘管式(I)化合物或化合物(A)之游離鹼在抑制突變體 EGFR 蛋白方面係有效的，但其可以醫藥鹽之形式投與。合適之鹽提供良好之溶解性、良好之穩定性及非吸濕性，其皆係藥物製劑必須考慮之性質。活性成分之穩定性在製造製程之每個步驟中皆至關重要，包括散裝儲存、投與設計配方、長期儲存等。該等步驟中之每一步皆可能受到各種溫度及濕度環境條件之影響。

【0175】 在某些實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或化合物(A)之醫藥鹽。該等鹽之非限制性實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬尿酸鹽、琥珀酸鹽、苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、戊二酸鹽、酮戊二酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、苯甲酸鹽、己二酸鹽、

丙酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳酸鹽及丙二酸鹽。

【0176】 在某些實施例中，該等鹽之非限制性實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬尿酸鹽及琥珀酸鹽。

【0177】 在某些實施例中，非限制性實例係琥珀酸鹽。

【0178】 在某些實施例中，非限制性實例係富馬酸鹽。

【0179】 式(I)化合物之醫藥鹽可根據熟習此項技術者已知之程序製備。或者，可首先將式(I)化合物與酸在溶劑存在下合併。可將混合物加熱至約 30°C 至約 100°C 之溫度，例如約 25°C 至約 50°C、約 35°C 至約 55°C、約 45°C 至約 55°C、約 50°C 至約 75°C、約 50°C 至約 100°C 及約 60°C 至約 85°C。將混合物攪拌足夠時間(例如約 1 小時至約 5 小時)後，然後將其冷卻至周圍環境之溫度或低於 10°C 之溫度，例如約 0°C 至約室溫、約 0°C 至約 10°C 及約 15°C 至約室溫。

【0180】 在某些實施例中，溶劑可為醇，例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇。在其他實施例中，溶劑可為非醇溶劑，包括(但不限於)DCM、EtOAc、THF、二乙醚、丙酮、庚烷或乙腈。在另一實施例中，溶劑可為前述溶劑中任兩者或更多者之混合物。

【0181】 在某些實施例中，化合物(A)可與鹽酸、氫溴酸、硫酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、富馬酸、馬尿酸或琥珀酸組合以形成相應鹽。

【0182】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之鹽酸鹽。

【0183】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之氫溴酸鹽。

【0184】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之硫酸鹽。

【0185】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之甲苯磺酸鹽。

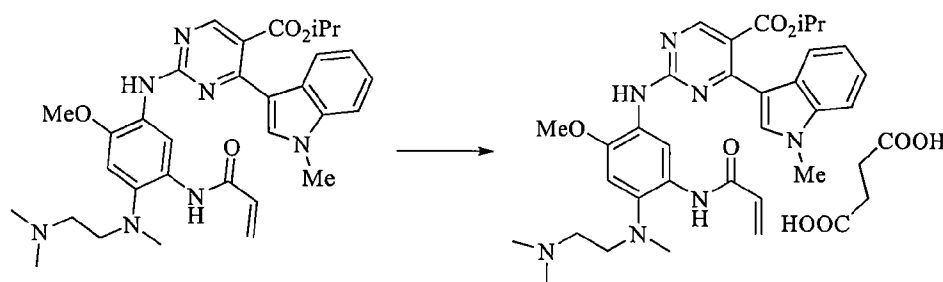
【0186】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之甲磺酸鹽。

【0187】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之草酸鹽。

【0188】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之富馬酸鹽。

- 【0189】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之馬尿酸鹽。
- 【0190】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之琥珀酸鹽。
- 【0191】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之單琥珀酸鹽。
- 【0192】 在某些實施例中，本文闡述化合物(A)之無水單琥珀酸鹽。
- 【0193】 方案 III 概述用於製備化合物(A)之單琥珀酸鹽之方法。

方案 III



【0194】 方案 III 包括以下步驟：

- 在溶劑存在下混合化合物(A)與琥珀酸，
- 加熱步驟(a)之混合物，
- 視情況地，拋光過濾步驟(b)之混合物，
- 視情況地，將接種材料添加至步驟(b)或(c)之混合物，
- 視情況地使混合物熱循環，
- 冷卻混合物，
- 收集固體，及
- 乾燥固體。

【0195】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係丙酮、丙酮/水(3:1)、乙腈、茴香醚、甲醇、乙醇、丙醇、1-丁醇、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、甲醇及水(3:1)之混合物、2-甲氧基乙醇、甲基四氫呋喃、四氫呋喃、四氫呋喃及水(3:1)之混合物、甲基四氫呋喃及水(96:4)之混合物、乙酸甲酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、N-甲基-2-吡咯啉酮或其混合物。

- 【0196】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係醇，例如甲醇、乙醇、丙醇或1-丁醇。
- 【0197】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係乙醇。
- 【0198】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係茴香醚。
- 【0199】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係甲基乙基酮。
- 【0200】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係乙酸乙酯。
- 【0201】 在某些實施例中，步驟(a)中之溶劑係四氫呋喃或甲基四氫呋喃。
- 【0202】 在步驟(b)中，將步驟(a)之混合物加熱至約 30°C 至約 100°C 之溫度。
- 【0203】 在某些實施例中，將步驟(a)之混合物加熱至約 35°C 至約 55°C 之溫度。
- 【0204】 在某些實施例中，將步驟(a)之混合物加熱至約 45°C 至約 55°C 之溫度。
- 【0205】 在某些實施例中，將步驟(a)之混合物加熱至約 50°C 至約 75°C 之溫度。
- 【0206】 在某些實施例中，將步驟(b)之混合物視情況地拋光過濾以自本體溶液去除不期望顆粒。
- 【0207】 在某些實施例中，將少量接種材料添加至步驟(b)之混合物或步驟(c)之混合物(當使用步驟(c)時)。
- 【0208】 然後將所得混合物視情況地置於「熱循環」條件下持續一段時間。
- 【0209】 術語「熱循環」係指以預定速率交替加熱及冷卻混合物，例如 1°C/分鐘、2°C/分鐘、3°C/分鐘、5°C/分鐘、10°C/分鐘等。
- 【0210】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.1 至約 0.5°C/分鐘。
- 【0211】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.1 至約 0.3°C/分鐘。
- 【0212】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.2 至約 0.3°C/分鐘。

【0213】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.2 至約 0.4°C/分鐘。

【0214】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.3 至約 0.5°C/分鐘。

【0215】 在使混合物熱循環一段時間(例如約 1 小時至約 5 小時)後，將混合物冷卻至周圍環境之溫度或低於 10°C 之溫度且藉由過濾收集固體琥珀酸鹽。

【0216】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽可根據以下方法製備，該方法包括：

(i) 在溶劑存在下混合化合物(A)與琥珀酸；

(ii) 在環境溫度至約 80°C 或約 70°C 或至約 40°C 之溫度下加熱步驟(i)之混合物，

(iii) 視情況地，拋光過濾步驟之混合物，

(iv) 視情況地，將少量結晶琥珀酸鹽作為接種材料添加至混合物，

(v) 視情況地使混合物在 40°C-80°C 之間、或 40°C-80°C 之間、或環境及 40°C 之間之溫度下熱循環，

(vi) 將步驟(v)之反應混合物冷卻至環境溫度或環境溫度以下；及

(vii) 收集固體以提供化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0217】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽係根據方案 III 製備，呈實質上結晶形式，表徵為多晶型 I。

【0218】 在某些實施例中，步驟(i)之溶劑係丙酮、丙酮/水(3:1)、乙腈、茴香醚、甲醇、乙醇、丙醇、1-丁醇、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、甲醇及水(3:1)、2-甲氧基乙醇、四氫呋喃、四氫呋喃及水(3:1)、甲基四氫呋喃、甲基四氫呋喃及水(96:4)、乙酸甲酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、N-甲基-2-吡咯啉酮或其混合物。

【0219】 在某些實施例中，溶劑係乙醇。

【0220】 在某些實施例中，溶劑係甲基四氫呋喃。

【0221】 在某些實施例中，溶劑係茴香醚。

【0222】 在某些實施例中，溶劑係甲基乙基酮。

多晶型及製劑

【0223】 在某些實施例中，本揭示案提供呈實質上結晶形式之游離鹼化合物(A)。

【0224】 在某些實施例中，本揭示案提供呈實質上結晶形式之化合物(A)之鹽
酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬尿酸鹽及琥珀酸鹽。

【0225】 在某些實施例中，本揭示案提供呈實質上結晶形式之化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0226】 在某些實施例中，本揭示案提供呈實質上結晶形式之化合物(A)之富馬酸鹽。

【0227】 術語「實質上結晶形式」係指至少特定重量百分比之化合物(A)或其鹽係結晶。特定重量百分比包括至少約 50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%及 99.9%。

【0228】 當使用一或多個以角度 2θ 給出之 XRPD 峰來鑑定化合物之結晶形式時， 2θ 值中之每一者應理解為意指給定值 $\pm 0.2^\circ$ ，除非另外表示為例如給定值 ± 0.3 。

【0229】 除非另外表示，否則當使用一或多個溫度自 DSC 曲線(例如，吸熱轉變之開始、熔融等)來鑑定化合物之結晶形式時，每個溫度值應理解為意指給定值 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

【0230】 在某些實施例中，本揭示案提供游離鹼化合物(A)之多晶型 I。

【0231】 在一些實施例中，游離鹼化合物(A)之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有以約 $6.1 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $16.0 \pm 0.20^\circ$ 及 $22.1 \pm 0.20^\circ$ 處之

$^{\circ}2\text{-}\theta$ 表示之特徵峰。

【0232】 在一些實施例中，游離鹼化合物(A)之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有以約 $6.1 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $8.7 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.2 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $15.4 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $15.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $16.0 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $22.1 \pm 0.20^{\circ}$ 及 $25.3 \pm 0.20^{\circ}$ 處之 $^{\circ}2\text{-}\theta$ 表示之特徵峰。

【0233】 在一些實施例中，游離鹼化合物(A)之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有以約 $6.1 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $8.7 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $9.5 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $10.1 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $11.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.2 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $15.4 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $15.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $16.0 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $16.3 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $18.7 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $20.5 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $22.1 \pm 0.20^{\circ}$ 及 $25.3 \pm 0.20^{\circ}$ 處之 $^{\circ}2\text{-}\theta$ 表示之特徵峰。

【0234】 在某些實施例中，本揭示案提供具有 XRPD 之游離鹼化合物(A)之多晶型 I，如圖 1 中所顯示。

【0235】 在一些實施例中，游離鹼化合物(A)之多晶型 I 可藉由以下方式製備：使游離鹼溶解於適宜溶劑(包括但不限於二氯甲烷)中。然後將所得溶液過濾並蒸發至乾燥以獲得游離鹼化合物(A)之多晶型 I。

【0236】 在某些實施例中，本揭示案提供化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I。

【0237】 在一些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有以約 $8.3 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $9.9 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $11.7 \pm 0.20^{\circ}$ 及 $22.5 \pm 0.20^{\circ}$ 處之 $^{\circ}2\text{-}\theta$ 表示之特徵峰。

【0238】 在一些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有以約 $8.3 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $9.9 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $11.7 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $14.3 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $15.3 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $18.6 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $19.4 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $21.9 \pm 0.20^{\circ}$ 、 $22.5 \pm 0.20^{\circ}$ 及 $25.2 \pm 0.20^{\circ}$ 處之 $^{\circ}2\text{-}\theta$ 表示之特徵峰。

【0239】 在一些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 具有 X 射線粉末

繞射圖案，該圖案具有以約 $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 及 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 處之 2θ 表示之特徵峰。

【0240】 在一些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 具有 X 射線粉末繞射圖案，該圖案具有如圖 4 中所顯示以 2θ 表示之特徵峰。

【0241】 在一些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可根據以下方法製備：

- 1) 混合化合物(A)之琥珀酸鹽與溶劑或溶劑混合物，
- 2) 加熱混合物或使混合物熱循環，
- 3) 視情況地，添加少量化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 作為接種材料，
- 4) 攪拌混合物溶液，
- 5) 冷卻混合物，及
- 6) 收集結晶。

【0242】 在某些實施例中，步驟(1)中之溶劑係丙酮、丙酮/水(3:1)、乙腈、茴香醚、甲醇、乙醇、丙醇、1-丁醇、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、甲醇及水(3:1)、2-甲氧基乙醇、四氫呋喃、四氫呋喃及水(3:1)、甲基四氫呋喃、甲基四氫呋喃及水(96:4)、乙酸甲酯、甲基乙基酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、N-甲基-2-吡咯啉酮或其混合物。

【0243】 在某些實施例中，溶劑係乙醇。

【0244】 在某些實施例中，溶劑係乙酸乙酯。

【0245】 在某些實施例中，溶劑係丙酮。

【0246】 在某些實施例中，溶劑係乙腈。

【0247】 在某些實施例中，溶劑係四氫呋喃或甲基四氫呋喃。

【0248】 在某些實施例中，將混合物加熱至約 30°C 至約 100°C 之溫度，例如約 35°C 至約 55°C、約 45°C 至約 55°C 或約 50°C 至約 75°C。

【0249】 或者，將混合物以約 1°C/分鐘或 2°C/分鐘或 3°C/分鐘之速率置於約 30°C 至約 100°C 之間之溫度(例如約 50°C 至約 75°C)之熱循環條件下。在足夠長之時間(例如約 1 小時至約 5 小時)後，將反應混合物冷卻至周圍環境之溫度或低於 10°C 之溫度且藉由過濾收集結晶琥珀酸鹽。

【0250】 在某些實施例中，熱循環之速率為約 0.1 至約 0.5°C/分鐘、約 0.1 至約 0.3°C/分鐘、約 0.2 至約 0.3°C/分鐘、約 0.2 至約 0.4°C/分鐘、或約 0.3 至約 0.5°C/分鐘。

【0251】 在一些實施例中，作為該製程中之接種材料之化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 的量為非結晶固體之約 0.1 重量%至約 5 重量%。在一些實施例中，作為接種材料之多晶型 I 之量為非結晶固體之約 0.5%至約 1 重量%。在一些實施例中，作為接種材料之多晶型 I 之量為非結晶固體之約 1%至約 3 重量%。在一些實施例中，作為接種材料之結晶圖案 B 之量為非結晶固體之約 0.1 重量%、0.5 重量%、1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.5 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.5 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.5 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%或 20 重量%。

【0252】 在一些實施例中，用於收集結晶之步驟(6)可藉由過濾、視情況地然後在減壓下乾燥來達成。

【0253】 在一些實施例中，該製程之足夠時間量為 1 小時至 24 小時。在其他實施例中，足夠時間量為約 4、6、8、10、12、14 或 16 小時。

醫藥組合物

【0254】 在某些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)或多晶型可配製為以固體或液體形式投與之醫藥組合物，包括適於以下之彼等形式：口服投與，例如錠劑、膠囊、濃注、粉劑、顆粒劑或糊劑；非經腸投與，包括靜脈內、動脈內、皮下、肌內、血管內、腹膜內或輸注，例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放製劑；局部應用，例如施加至皮膚上之乳膏、軟膏或控制釋放貼劑或噴霧劑；陰道內或直腸內，例如陰道環、乳膏、支架或泡沫；舌下；經眼；肺部；藉由導管或支架進行局部遞送；鞘內或經鼻。

【0255】 在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)或多晶型及視情況地一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑(包括惰性固體稀釋劑及填充劑)、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包括第二活性劑，例如另一治療劑(例如化療劑)。

【0256】 在一些實施例中，組合物包含化合物(A)及醫藥學上可接受之載劑，如本文所用，該載劑包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及諸如此類，適合於期望之特定劑型。

【0257】 在一些實施例中，組合物包含填充在膠囊中之化合物(A)，不含任何賦形劑。例如，化合物(A)或化合物(A)之琥珀酸鹽或化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可以直接填充至硬明膠膠囊中，不含賦形劑。

【0258】 在一些實施例中，組合物可配製為不含賦形劑之膠囊內藥物。

【0259】 在某些實施例中，膠囊內藥物組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽，其等效於 20 mg 之化合物(A)之游離鹼。

【0260】 在某些實施例中，膠囊內藥物組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽之多

晶型 I，其等效於 20 mg 之化合物(A)之游離鹼。

【0261】 在某些實施例中，膠囊內藥物組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽，其等效於 40 mg 之化合物(A)之游離鹼。

【0262】 在某些實施例中，膠囊內藥物組合物包含化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I，其等效於 40 mg 之化合物(A)之游離鹼。

【0263】 可用於醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(如橄欖油)及可注射之有機酯(如油酸乙酯)。可以藉由例如使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散體之情況下藉由維持所需之粒度以及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

【0264】 該等組合物亦可以含有佐劑，如防腐劑、潤濕劑、乳化劑、分散劑、潤滑劑及/或抗氧化劑。藉由納入各種抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及諸如此類)，可以確保防止微生物對化合物(A)之作用。亦期望在組合物中納入等滲劑，例如糖、氯化鈉及諸如此類。此外，可注射醫藥形式之延長吸收可以藉由納入延遲吸收之劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0265】 製備該等製劑或組合物之方法包括將化合物(A)及/或化療劑與載劑及視情況地一或多種輔助成分結合之步驟。通常，製劑係藉由將化合物(A)與液體載劑或細碎之固體載劑或兩者均勻緊密地結合、然後(若需要)使產物成型來製備。

【0266】 該等醫藥組合物之製備為業內所熟知。參見例如 Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G 編輯，Handbook of Clinical Drug Data，第 10 版，McGraw-Hill, 2002；Pratt 及 Taylor 編輯，Principles of Drug Action，第 3 版，Churchill Livingstone, New York, 1990；Katzung 編輯，Basic and Clinical Pharmacology，第 9 版，McGraw Hill, 2003；Goodman 及 Gilman 編輯，The

Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版, McGraw Hill, 2001 ; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000 ; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 32 版(The Pharmaceutical Press, London, 1999) ; 該等文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

劑型

【0267】 化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)或多晶型可以醫藥學上可接受之組合物之形式遞送, 該組合物包含治療有效量之化合物(A)及視情況地一或多種其他治療劑(例如化療劑), 視情況地與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑配製在一起。在一些實施例中, 劑型中可以僅包含不含另一治療劑之化合物(A)。在一些情況下, 化合物(A)及另一治療劑係以單獨醫藥組合物投與, 並且可以(例如, 由於不同之物理及/或化學特徵)藉由不同之途徑投與(例如, 一種治療劑可以口服投與, 而另一種可以靜脈內投與)。在其他情況下, 化合物(A)及另一治療劑可以分開投與, 但藉由相同之途徑(例如, 皆口服或皆靜脈內)。在其他情況下, 化合物(A)及另一治療劑可以相同之醫藥組合物(例如, 固定劑量組合)投與。

【0268】 所選劑量值將取決於多種因素, 包括例如病況之嚴重程度、投與途徑、投與時間、治療持續時間、與化合物(A)組合使用之其他藥物、化合物及/或材料之投與、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及既往病史以及醫學領域中眾所周知之類似因素。

【0269】 化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)之劑量遞增研究闡述於以下實施例中。該等研究用於確定化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)之合適劑量。如下所述, 在 40 mg (游離鹼) QD 隊列中, 報導了用琥珀酸鹽形式之化合物(A)治療之個體之疾病穩定。在一些實施例中, 化合物(A)之琥珀酸鹽之劑量等效於約 40 mg、80 mg、120 mg 或 160 mg/天之化合物(A)之

游離鹼。亦給予患者高達 180 mg/天且在此劑量下達成反應。因此，在某些實施例中，以化合物(A)之琥珀酸鹽形式投與之化合物(A)之劑量小於約 200 mg/天。在一個實施例中，劑量範圍為約 40 mg 至約 200 mg/天之化合物(A)。在一些實施例中，劑量範圍為約 80 mg 至約 160 mg/天之化合物(A)。在一些實施例中，劑量範圍為約 120 mg 至約 160 mg/天之化合物(A)。該等範圍內之具體劑量包括每天 40 mg、60 mg、80 mg、100 mg、120 mg、140 mg、160 mg、180 mg 及 200 mg 之化合物(A)。在一些實施例中，本文所用之劑量係以化合物(A)之琥珀酸鹽形式或以化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 形式投與。

【0270】 如本文所用，在投藥方案中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式之劑量(例如毫克(mg))係指呈游離鹼形式之化合物(A)之重量。類似地，本文所述醫藥組合物中化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式之重量係指呈游離鹼形式之化合物(A)之重量。可以相應地計算投藥方案或醫藥組合物中化合物(A)之醫藥學上可接受之形式(例如鹽、水合物等)之相應重量。

【0271】 本文所述醫藥組合物中活性成分之實際劑量值可以發生變化，以便獲得有效達成特定患者、組合物及投與方式之期望治療反應之活性成分之量，而對患者沒有毒性。在一些情況下，低於上述範圍下限之劑量值可能係足夠的，而在其他情況下，可以使用更大之劑量而不會引起任何有害之副作用，例如藉由將該等更大劑量分成幾個小劑量以便全天投與。

【0272】 在一些實施例中，化合物(A)可以每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、兩週一次或另一間歇時間表投與。投與時間表可以包括「藥物假期」，即藥物可以投與兩週、停藥一週，或投與三週、投與一週或投與四週、停藥一週等，或連續，沒有藥物假期。在一些實施例中，化合物(A)係以 28 天週期每天投與。在其他實施例中，化合物(A)係以 21 天週期每天投與。在一些實施例中，每天投與(例如，每天一次或每天兩次)化合物(A)，至少連續三天(例

如，至少連續 5 天、至少連續 7 天、至少連續 14 天、至少連續 21 天或至少連續 28 天)。化合物(A)可以口服、直腸、非經腸、靜脈內、腹膜內、局部、穿皮、肌內、皮下、池內、陰道內、鼻內、舌下、頰側或任何其他途徑投與。

【0273】 在一些實施例中，化合物(A)可以多個劑量投與。投藥可為每天一次、兩次、三次、四次、五次、六次或六次以上。在一個較佳實施例中，投藥係每天一次或每天兩次。例如，化合物(A)之劑量可為 60 mg 每天兩次、80 mg 每天兩次、120 mg 每天一次或 160 mg 每天一次。投藥可為約每月一次、約每兩週一次、約每週一次或約每隔一天一次。在一些實施例中，化合物(A)及另一劑一起投與約每天一次至約每天 6 次。例如，化合物(A)可以無限期地每週(例如每週一)或連續數週(例如 4-10 週)每天投與一或多次。或者，可以每天投與一段時間(例如，2-10 天)，然後一段時間(例如，1-30 天)，不投與化合物，該週期無限期重複或重複給定次數，例如 4-10 個週期。作為實例，化合物(A)可以每天投與達 5 天，然後停藥 9 天，然後每天再投與 5 天，然後停藥 9 天，以此類推，無限期重複該週期，或總共投與 4-10 次。在一些實施例中，化合物(A)及劑之投與持續少於約 7 天。在又一些實施例中，投與持續超過約 6 天、約 10 天、約 14 天、約 28 天、約 2 個月、約 6 個月或約 1 年。在一些情況下，只要有必要，即可以達成並維持連續投藥。

【0274】 只要有必要，即可持續投與如本文揭示之醫藥組合物。在一些實施例中，化合物(A)可以投與超過約 1 天、約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 14 天、約 21 天或約 28 天。在一些實施例中，如本文揭示之劑可以投與少於約 28 天、約 21 天、約 14 天、約 7 天、約 6 天、約 5 天、約 4 天、約 3 天、約 2 天或約 1 天。在一些實施例中，化合物(A)可以持續長期投與，例如用於治療慢性效應。

【0275】 在一些實施例中，該方法進一步包括在患者中達成化合物(A)之血漿

濃度 C_1 。在一些實施例中， C_1 等於或大於約 20 ng/mL，例如等於或大於 30 ng/mL、等於或大於約 40 ng/mL 或等於或大於約 50 ng/mL。在一些實施例中，維持血漿濃度等於或大於濃度 C_1 持續至少約 4 小時、例如至少約 6 小時、至少約 8 小時、至少約 12 小時、至少約 18 小時或至少約 24 小時。在一些實施例中，在患者中血漿濃度不會上升至化合物(A)之血漿濃度 C_2 以上。在一些實施例中， C_2 等於或小於約 100 ng/mL，例如等於或小於約 80 ng/mL 或等於或小於約 60 ng/mL。在一些實施例中，化合物(A)之血漿濃度可介於約 20-100 ng/mL、約 20-80 ng/mL、約 20-60 ng/mL、約 40-100 ng/mL、約 40-80 ng/mL、約 40-60 ng/mL、約 50-100 ng/mL、約 50-80 ng/mL 或約 50-60 ng/mL 之間且可維持在一定範圍內達至少約 4 小時、至少約 6 小時、至少約 8 小時、至少約 12 小時、至少約 18 小時或至少約 24 小時。實例 4 及圖 2A 及圖 2B 圖解說明提供為化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之化合物(A)之藥物代謝動力學研究。

【0276】 由於化合物(A)可以與其他治療(例如其他化療劑、輻射或手術)組合投與，因此每種劑或療法之劑量可以低於單劑療法之相應劑量。

【0277】 當化合物(A)以包含一或多種劑之醫藥組合物投與，並且一或多種劑之半衰期短於化合物(A)時，可以相應地調整劑及化合物(A)之單位劑型。

【0278】 化合物(A)可以一或多種單位劑量，例如以膠囊或錠劑投與，以達成期望劑量。例如，化合物(A)之單位劑量可為 5 mg、20 mg 或 40 mg。作為實例，對於 160 mg 日劑量，可向患者投與 8 個 20 mg 膠囊或 4 個 40 mg 膠囊。包含化合物(A)之醫藥組合物可為單個單位劑量或多個單位劑量。例如，包含 160 mg 化合物(A)之醫藥組合物可為包含 160 mg 化合物(A)之單個單位劑量(例如一個膠囊)或可為包含 160 mg 化合物(A)之聚集體(例如 4 個 40 mg 膠囊)之多個單位劑量(例如多個膠囊)。

【0279】 在某些實施例中，化合物(A)、其鹽(包括琥珀酸鹽)及其多晶型可以

下列方式投與：口服、非經腸、藉由吸入噴霧劑、局部、直腸、鼻、頰側、陰道或藉由植入之貯器。如本文所用術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在某些實施例中，組合物係口服投與。在某些實施例中，組合物係以靜脈內或皮下投與。

治療方法

【0280】 化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽(包括琥珀酸鹽)或多晶型能夠抑制突變體 EGFR 及/或 HER2 蛋白。例如，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽可抑制突變體 EGFR 蛋白，例如在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之 EGFR。在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽選擇性抑制突變體 EGFR，例如相對於野生型 EGFR 具有一或多個外顯子 20 突變之 EGFR。

【0281】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽選擇性抑制突變體 EGFR，例如具有外顯子 20 點突變以及外顯子 19 或外顯子 21 突變之 EGFR。因此，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽可有效地改善與突變體 EGFR 活性相關之疾病及病症。在另一實例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽可抑制突變體 HER2 蛋白，例如在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之 HER2。

【0282】 在一些實施例中，其他 EGFR 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可選擇性抑制突變體 EGFR，例如具有外顯子 20 點突變以及外顯子 19 或外顯子 21 突變之 EGFR。

【0283】 在一些實施例中，EGFR 抑制劑可選自 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(化合物 B)及 2-((5-丙烯醯胺基-2-甲氧基-4-(甲基(2-(甲基胺基)乙基)-胺基)苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(化合物 C)或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之疾病及病症。化合

物(B)及(C)或其醫藥學上可接受之鹽可根據 WO 2015/195228 中所述之方法產生，該文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

【0284】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽選擇性抑制突變體 HER2，例如相對於野生型 EGFR 具有一或多個外顯子 20 突變之 HER2。因此，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽可有效地改善與突變體 HER2 活性相關之疾病及病症。

【0285】 本文闡述組合物，其包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0286】 在一些實施例中，組合物包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽，填充於不含賦形劑之膠囊中。

【0287】 一些實施例提供用於治療本文所述疾病或病症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0288】 一些實施例提供用於治療個體之外顯子 20 突變體 EGFR 介導之病症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0289】 一些實施例提供用於治療個體之外顯子 20 突變體 HER2 介導之病症之方法，該方法包括向個體投與治療有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0290】 一些實施例提供化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之用途，其用於治療個體之本文所述之疾病或病症。

【0291】 在一些實施例中，疾病或病症與外顯子 20 突變體 EGFR 相關。

【0292】 在一些實施例中，疾病或病症與個體之外顯子 20 突變體 HER2 病症

相關。

【0293】 一些實施例提供化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽或包含化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療個體之本文所述之疾病或病症之藥劑。

【0294】 在一些實施例中，疾病或病症係癌症，即癌症與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關。在一些實施例中，癌症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之突變體 EGFR 相關。例如，癌症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入突變之突變體 EGFR 相關；或癌症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個缺失突變之突變體 EGFR 相關；或癌症與具有一或多個點突變之突變體 EGFR 相關。在一些實施例中，癌症與突變體 HER2 相關。在一些實施例中，癌症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之突變體 HER2 相關。例如，癌症與在外顯子 20 結構域中具有一或多個缺失突變之突變體 HER2 相關；或癌症與具有一或多個點突變之突變體 HER2 相關。

【0295】 在一些實施例中，癌症係選自非小細胞肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌及胃癌。例如，癌症係非小細胞肺癌；或癌症係乳癌。在某些實施例中，癌症係非小細胞肺癌。

【0296】 在一些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含約 20 mg 至約 200 mg (例如約 20、40、60、80、120、160 或 180 mg)之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，醫藥組合物係約 40 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0297】 在一些實施例中，醫藥劑量係以一或多種膠囊或錠劑投與。

【0298】 特定實施例係包含 60 mg、80 mg、120 mg 或 160 mg 之化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥劑量方案。在一些實施例中，劑量為約 120 mg。在一些實施例中，劑量為約 160 mg。

【0299】 在一些實施例中，醫藥劑量方案係用於口服投與之固體劑型，例如膠囊或錠劑(包括一或多種膠囊或錠劑)。在一些實施例中，醫藥劑量係以每天一次投與；或者，醫藥劑量可以每天兩次投與。

【0300】 在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽呈液體劑型。

【0301】 一個特定實施例係治療與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入之突變體 EGFR 相關之非小細胞肺癌之方法，該方法包括以 60 mg 每天兩次之劑量向有需要之患者投與化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0302】 另一特定實施例係治療與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入之突變體 EGFR 相關之非小細胞肺癌之方法，該方法包括以 80 mg 每天兩次之劑量向有需要之患者投與化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0303】 另一特定實施例係治療與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入之突變體 EGFR 相關之非小細胞肺癌之方法，該方法包括以 120 mg 每天一次之劑量向有需要之患者投與化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0304】 另一特定實施例係治療與在外顯子 20 結構域中具有一或多個插入之突變體 EGFR 相關之非小細胞肺癌之方法，該方法包括以 160 mg 每天一次之劑量向有需要之患者投與化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0305】 在某些實施例中，化合物(A)、其鹽(包括琥珀酸鹽)及其多晶型可用於治療與突變體 EGFR 相關之疾病。

【0306】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽或化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可用於治療與突變體 EGFR 相關之疾病。

【0307】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽或化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可口服投與。

【0308】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽或化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可配製為不含賦形劑之膠囊內藥物且口服投與。

【0309】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽可藉由以等效於 160 mg 游離鹼每天一次之劑量或以等效於 80 mg 游離鹼每天兩次之劑量口服投與，其中膠囊內藥物包含 40 mg 之化合物(A)之琥珀酸鹽。

【0310】 在某些實施例中，化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 可藉由以等效於 160 mg 游離鹼每天一次之劑量或以等效於 80 mg 游離鹼每天兩次之劑量口服投與。

【0311】 在某些實施例中，與突變體 EGFR 相關之疾病係癌症，包括(但不限於)肺癌(包括 NSCLC 及 SCLC)、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌、胃癌、膀胱癌、神經膠質瘤或胃癌。在某些實施例中，突變體 EGFR 癌症係非小細胞肺癌。

【0312】 在一些實施例中，提供藉由使表現突變體 EGFR 之細胞、組織或器官與化合物(A)接觸來抑制突變體 EGFR 活性之方法。在一些實施例中，提供抑制個體(包括哺乳動物，例如人類)之突變體 EGFR 活性之方法，藉由向個體中投與有效量之化合物(A)來抑制或降低個體中突變體 EGFR 之活性。在一些實施例中，在與化合物(A)接觸時與不具該接觸之激酶活性相比，激酶活性可受抑制(例如降低)約 25%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90% 以上。在一些實施例中，激酶可為外顯子 20 突變體 EGFR。例如，突變體 EGFR 可為外顯子 20 突變體 EGFR。

【0313】 在另一實施例中，化合物(A)對外顯子 20 突變體 EGFR Val769_Asp770insAlaSerVal 及/或 Asp770_Asn771insAsnProGly 插入突變顯示抑制活性。在一些實施例中，化合物(A)對外顯子 20 突變體 EGFR Asp770_Asn771insSVD、His773_Val774insNPH 及 Ala763_Tyr764insFQEA 插入突變中之一或多者顯示抑制活性。本文提供之治療突變體 EGFR 介導之病症之方法包括具有如表 1 中所列示之外顯子 20 插入突變之個體。

表 1

EGFR 胺基酸	插入突變
767	Ala767_Ser768insThrLeuAla
768	Ser768_Val769insValAlaSer; Ser768_Val769insAlaTrpThr
769	Val769_Asp770insAlaSerVal; Val769_Asp770insGlyVal; Val769_Asp770insCysVal; Val769_Asp770insAspAsnVal; Val769_Asp770insGlySerVal; Val769_Asp770insGlyValVal; Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp
770	Asp770_Asn771insSerValAsp; Asp770_Asn771insAsnProGly; Asp770_Asn771insAlaProTrp; Asp770_Asn771insAsp; Asp770_Asn771insAspGly; Asp770_Asn771insGly; Asp770_Asn771insGlyLeu; Asp770_Asn771insAsn; Asp770_Asn771insAsnProHis; Asp770_Asn771insSerValPro; Asp770_Asn771insSerValGln; Asp770_Asn771insMetAlaThrPro; delAsp770insGlyTyr;
771	Asn771_Pro772insHis; Asn771_Pro772insAsn; delAsn771insGlyTyr; delAsn771insGlyPhe
772	Pro772_His773insProArg; Pro772_His773insTyrAsnPro; Pro772_His773insX; Pro772_His773insAspProHis; Pro772_His773insAspAsnPro; Pro772_His773insGlnVal; Pro772_His773insThrProHis; Pro772_His773insAsn; Pro772_His773insVal
773	His773_Val774insAsnProHis; His773_Val774insHis; His773_Val774insProHis; His773_Val774insGlyAsnProHis; His773_Val774insGly; His773_Val774insGlyHis
774	Val774_Cys775insHisVal

【0314】 在其他實施例中，外顯子 20 插入突變可選自 Val769_Asp770insAlaSerVal 及/或 Asp770_Asn771 insAsnProGly。在其他實施例中，外顯子 20 插入突變可選自 Asp770_Asn771insSVD、His773_Val774insNPH 及 Ala763_Tyr764insFQEA。

【0315】 在一些實施例中，揭示用於抑制突變體 HER2 活性(例如選擇性調節)之方法，該方法藉由使 HER2 與有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物接觸來抑制 HER2 活性。在一些實施例中，突變體 HER2 具有一或多個外顯子 20 突變。在一些實施例中，提供用於抑制激酶活性之方法，該方法藉由使激酶與含有有效量之化合物之溶液接觸來

抑制 HER2。在一些實施例中，提供藉由使表現激酶之細胞、組織或器官與化合物(A)接觸來抑制 HER2 激酶活性之方法。在一些實施例中，提供藉由向個體中投與有效量之化合物(A)抑制個體之激酶活性之方法。在一些實施例中，在與化合物(A)接觸時與不具該接觸之激酶活性相比，激酶活性可受抑制(例如降低)約 25%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90%以上。在一些實施例中，激酶可為外顯子 20 突變體 HER2。在一些實施例中，提供抑制個體(包括哺乳動物，例如人類)之突變體 HER2 活性之方法，該方法藉由使該個體與足以抑制或降低個體中突變體 HER2 之活性之量之化合物(A)接觸。例如，突變體 HER2 可為外顯子 20 突變體 HER2。

【0316】 在一些實施例中，外顯子 20 突變體 HER2 在其外顯子 20 結構域中具有插入突變，該等突變已記載為 HER2 之至少殘基 770-831 (Arcila 等人，Clin Cancer Res 2012;18:4910-4918；Shigematsu 等人，Cancer Res 2005;65:1642-46)。在一個實施例中，化合物(A)對表 2 中所顯示之 HER2 外顯子 20 插入突變體中之一或者多者顯示抑制活性。

表 2

HER2 胺基酸	點及插入突變
775	Ala775_Gly776insTyrValMetAla
776	Gly776>ValCys
780	Pro780_Tyr781insGlySerPro
776 及 777	Gly776Cys 及 Val777_Gly778insCysGly

【0317】 在另一實施例中，化合物(A)對 Ala775_Gly776insTyrValMetAla 外顯子 20 突變體 HER2 插入突變顯示抑制活性。所揭示治療突變體 HER2 介導之病症之方法尤其適用於具有外顯子 20 插入突變 Ala775_Gly776insTyrValMetAla 或表 2 中所列示之另一外顯子 20 插入突變之彼等個體。

【0318】 在一些實施例中，化合物 (A) 對包括 EGFR/ERBB1、

HER2/ERBB2/NEU、HER3/ERBB3 及 HER4/ERBB4 在內之野生型受體酪胺酸激酶顯示抑制活性。

【0319】 在一個實施例中，本文提供治療個體之突變體 EGFR 介導之病症之方法，該方法包括投與治療有效量之化合物(A)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供改善個體之突變體 EGFR 介導之病症之方法，該方法包括投與治療有效量之化合物(A)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供抑制突變體 EGFR 之方法，該方法包括使在活體外或活體內表現突變體 EGFR 之細胞與有效量之化合物(A)或本文所提供之組合物接觸。在所有該等實施例中，突變體可為例如外顯子 20 插入突變體。在一些實施例中，突變體可為外顯子 20 點突變，視情況地伴隨有另一突變，例如外顯子 19 D 及/或外顯子 21 L。

【0320】 在一些實施例中，提供治療抵抗另一抗癌劑(例如厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、達克替尼(dacomitinib))之突變體 EGFR 介導之病症(例如其中突變係外顯子 20 插入)之方法，該方法涉及向有需要之個體投與治療有效量之化合物(A)。

【0321】 不受特定理論之限制，具有一或多個外顯子 20 插入突變之 EGFR 與肺癌(例如，非小細胞肺癌 NSCLC、SCLC、肺腺癌)、結腸直腸癌、胰腺癌及頭頸癌相關。外顯子 20 插入突變在 NSCLC 中最為普遍：15%之西歐人、30%之東亞人及 50%之不吸菸者。(Yasuda 2012)。在頭頸癌中，目前靶向突變體 EGFR 之療法包括西妥昔單抗(cetuximab)，其係一種嵌合小鼠-人類 IgG1 抗體。(Chong 等人，Nature Med. 2013;19(11):1389-1400)。外顯子 20 突變體 EGFR 結腸直腸癌已使用西妥昔單抗及帕尼單抗(一種全人類化 IgG2 抗體)進行治療。參見上文。外顯子 20 突變體 EGFR 胰臟癌已使用厄洛替尼進行治療。參見上文。具有 T790M 點突變、視情況地伴隨有外顯子 19 D 及/或外顯子 21 L 突變之 EGFR 與 NSCLC

相關，其中該癌症對一或多種其他 TKI 如厄洛替尼及吉非替尼產生了抗性。

【0322】 不受特定理論之限制，具有一或多個外顯子 20 插入突變之 HER2 與肺癌(例如 NSCLC)、乳癌、卵巢癌、子宮癌及胃癌相關。(Santin 等人, Int J Gynaecol Obstet 2008;102:128-31)。目前療法包括賀癌平 (Herceptin) 及帕妥珠單抗 (pertuzamab)。HER2 突變存在於約 2-4% 之 NSCLC 中：80-84% 之彼等患者具有 YVMA 外顯子 20 插入突變。(Arcila 2012)。

【0323】 在一些實施例中，提供使用化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物來治療疾病病況之方法，該等疾病病況包括(但不限於)與一或多種類型之突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之疾病。在一些實施例中，本揭示案係關於治療個體之過度增生性病況之方法，其包括向該個體投與治療有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，本揭示案係關於治療個體癌症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物。

【0324】 本文揭示化合物(A)及醫藥組合物用於製造用來治療有需要之個體之突變體 EGFR 或突變體 HER2 病症之藥劑。亦提供化合物(A)及醫藥組合物用於治療有需要之個體之突變體 EGFR 介導之病症或突變體 HER2 介導之病症。在一些實施例中，突變體可為外顯子 20 插入突變。在一些實施例中，突變體可為外顯子 20 點突變，視情況地伴隨有另一突變，例如外顯子 19 D 及/或外顯子 21 L。

【0325】 可根據如本文所提供之方法用化合物(A)或其醫藥學上可接受之形

式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物治療之患者包括(但不限於)已經診斷患有肺癌(NSCLC 及 SCLC)、結腸直腸癌、胰臟癌及頭頸癌之患者。在其他實施例中，患者可經診斷患有肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌及胃癌。在其他實施例中，患者可經診斷患有胃癌(gastric cancer)、膀胱癌、神經膠質瘤及胃癌(stomach cancer)。

【0326】 在一些實施例中，用化合物(A)治療之患者係(1) NSCLC 患者，其具有 EGFR 外顯子 20 活化插入及無活性、可量測之 CNS 轉移，不包括先前對 EGFR TKI 有反應之患者；(2) NSCLC 患者，其具有 HER2 外顯子 20 活化插入或點突變及無活性、可量測之 CNS 轉移；(3) NSCLC 患者，其具有 EGFR 外顯子 20 活化插入或 HER2 外顯子 20 活化插入或點突變及活性可量測之 CNS 轉移；(4) NSCLC 患者，其具有使化合物(A)有活性之其他靶(實例包括 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 取代[有或沒有 T790M 突變]及其他不常見 EGFR 活化突變)，有或沒有活性可量測之 CNS 轉移；(5)患者，其患有除 NSCLC 外之實體腫瘤，具有使化合物(A)有活性之靶(實例包括 EGFR/HER2 活化突變)，有或沒有活性可量測之 CNS 轉移；及/或(6) NSCLC 患者，其具有 EGFR 外顯子 20 活化插入，有或沒有活性可量測之 CNS 轉移，包括先前對 EGFR TKI 有反應之患者。在一些實施例中，用化合物(A)治療之患者係具有 EGFR 外顯子 20 活化插入之 NSCLC 患者。

【0327】 在一些實施例中，與本文所提供之疾病或病症相關之症狀可相對於對照程度減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或至少約 95%。對照程度包括本領域已知之任何合適之對照。例如，對照程度可為所治療之樣品或個體中之預治療程度，或者其可為對照群體中之程度(例如，沒有疾病或病症之個體

中之程度或者衍生自沒有疾病或病症之個體之樣品中之程度)。在一些實施例中，該減少可為統計顯著的，例如如使用適當之參數或非參數統計比較所評價。

【0328】 在一些實施例中，突變體 EGFR 介導之病症或突變體 HER2 介導之病症之治療涉及向有需要之人類或動物投與治療有效量之化合物(A) (作為單一療法或與一或多種其他抗癌劑、一或多種用於改善副作用之劑、輻射等組合)，以抑制、減緩或逆轉個體之癌症(包括實體腫瘤或其他形式之癌症，例如白血病)之生長、發展或擴散。該投與構成治療或預防由化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式抑制之一或多種激酶介導之疾病之方法。在一個實施例中，突變體可為外顯子 20 插入突變。

組合治療

【0329】 在一些實施例中，提供用於組合療法之方法，其中將已知調節其他路徑或同一路徑之其他組分或甚至重疊之靶酶組之劑與化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)組合使用。在一個實施例中，該療法包括(但不限於)化合物(A)與化療劑、治療抗體及輻射治療之組合，以提供協同或附加之治療效應。

【0330】 當作為組合投與時，治療劑可以配製為同時投與或在不同時間依序投與之單獨組合物，或者治療劑可以作為單一組合物給予。片語「組合療法」在提及化合物(A)與另一醫藥劑之使用時意指以實質上同時之方式共投與每種劑，以及以依序之方式投與每種劑，在任一情況下，以將提供藥物組合之有益效應之方案投與。共投與尤其包括同時遞送，例如以單一錠劑、膠囊、注射劑或具有固定比率之該等活性劑之其他劑型遞送，以及分別以每種劑之多種單獨劑型同時遞送。因此，化合物(A)之投與可以與癌症預防或治療領域之技術人員已知之其他療法結合，例如輻射療法或細胞抑制劑、細胞毒性劑、其他抗癌劑

及其他藥物，以改善癌症之症狀或任一藥物之副作用。

【0331】 若配製為固定劑量，則該等組合產品在合適之劑量範圍內使用化合物(A)。當組合製劑不合適時，化合物(A)亦可與其他抗癌劑或細胞毒性劑依序投與。如本文所定義，組合療法並不限制投與順序；化合物(A)可以在投與另一抗癌劑或細胞毒性劑之前、同時或之後投與。

【0332】 在一些實施例中，本文揭示之醫藥組合物可包括化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽；選自以下之另一劑：激酶抑制劑(小分子、多肽、抗體等)、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、抗發炎劑、抗真菌劑、抗生素或抗血管過度增生化合物；及任何醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0333】 本文揭示之替代醫藥組合物包括化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。該等組合物可以視情況地包含一或多種其他治療劑，包括例如激酶抑制劑(小分子、多肽、抗體等)、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、抗發炎劑、抗真菌劑、抗生素或抗血管過度增生化合物。

【0334】 在一個實施例中，化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物在與抑制其他激酶產生或活性之劑組合投與時，可呈現協同或附加功效。若出現該效應，則該組合可以減少本文所述化合物及組合物之不期望副作用。

【0335】 在一些實施例中，治療可與一或多種其他癌症療法組合提供，包括手術、放射療法(例如， γ 輻射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子治療、近距離放射療法及全身放射性同位素等)、內分泌療法、生物反應改質劑(例如干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF))、熱療、冷凍療法、減輕任何不利效應之劑(例如止吐藥)及其他癌症化療藥物。其他劑可以使用與化合物(A)所用相同或不同之製劑、投與途徑及投藥時間表來投與。

【0336】 為治療突變體 EGFR 介導之疾病及突變體 HER2 介導之疾病，化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與通常開具處方之藥物組合使用，包括(但不限於)抗癌藥物(例如抗增生劑、抗血管生成劑及其他化療劑)。

【0337】 化合物(A)或其醫藥學上可接受之形式(例如醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、同分異構物、前藥及同位素標記之衍生物)或如本文所提供之醫藥組合物可與一定量之一或多種選自以下之物質組合使用：抗血管生成劑、信號轉導抑制劑及抗增生劑、糖分解抑制劑或自噬抑制劑。

【0338】 化合物(A)可以與本文提供之劑或其他合適之劑組合使用，此端視所治療之病況而定。因此，在一些實施例中，化合物(A)將與如上文所述之其他劑共投與。當用於組合療法時，化合物(A)可以與第二劑同時或分開投與。此組合投與可以包括以相同劑型同時投與兩種劑，以單獨劑型同時投與，以及單獨投與。亦即，化合物(A)及上述任一劑可以相同之劑型一起配製並同時投與。或者，化合物(A)及上述任一劑可以同時投與，其中兩種劑係以單獨製劑存在。在另一個替代方案中，化合物(A)可以緊接著上述任一劑投與，或反之亦然。在單獨投與方案中，化合物(A)及上述任一劑可以間隔幾分鐘或間隔幾小時或間隔幾天投與。

【0339】 化合物(A)之投與可以藉由能夠將化合物(A)遞送至作用位點之任何方法來實現。有效量之化合物(A)可以藉由任一可接受之具有相似效用之劑投與模式，包括直腸、頰側、鼻內及穿皮途徑，藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、口服、局部投與，作為吸入劑，或經由浸漬或包衣裝置，例如支架，或動脈插入之圓柱形聚合物，以單劑量或多劑量投與。

【0340】 當化合物(A)以包含一或多種劑之醫藥組合物投與，並且該劑之半衰

期短於化合物(A)時，可以相應地調整該劑及化合物(A)之單位劑型。

實例

【0341】 以下縮寫之定義如下：

AlCl ₃ :	氯化鋁	KOTMS:	三甲基矽醇鉀
2-BuOH:	2-丁醇(第二丁基醇)	MeCN:	乙腈
DCE:	1,2-二氯乙烷	MeOH:	甲醇
DCM:	二氯甲烷	MeTHF:	甲基四氫呋喃
DIEA:	二異丙基乙胺	2-MeTHF:	2-甲基四氫呋喃
DMF:	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺	NMR:	核磁共振
DMSO:	二甲基亞砷		
EtOAc:	乙酸乙酯	PTSA:	對甲苯磺酸單水合物
EtOH:	乙醇		
h:	小時	RT:	室溫
IPA:	異丙醇	THF:	四氫呋喃
i-Pr 或 iPr:	異丙基	T3P:	丙基膦酸酐
IPOAc:	乙酸異丙酯		
IT:	內部溫度		

¹H 核磁共振光譜術(¹H NMR)

【0342】 在 Bruker AVA500 或 PRO500 光譜儀(¹H 頻率：500 MHz)上實施 ¹H NMR 實驗。在玻璃安瓿之 CDCl₃ 或 d₆-DMSO 中製備樣品。將每一樣品製備為約 10 mM 濃度。

X 射線粉末繞射(XRPD)

【0343】 在 3 及 35 °2θ 之間掃描樣品。將材料輕輕壓入安裝在卡普頓膜(Kapton film)上之孔中。然後將樣品裝載至以透射模式運行之 PANalytical X'Pert

Pro 繞射儀中，並使用以下實驗條件進行分析：

原始數據來源	XRD 量測值
起始位置[°2 θ]	3.0066
終止位置[°2 θ]	34.9866
步長[°2 θ]	0.0130
掃描步進時間[s]	67.9377
掃描類型	連續
PSD 模式	掃描
PSD 長度[°2 θ]	3.35
補償[°2 θ]	0.0000
發散狹縫型	固定
發散狹縫大小[°]	1.0000
樣本長度[mm]	10.00
量測溫度[°C]	25.00
陽極材料	Cu
K- α 1 [Å]	1.54060
K- α 2 [Å]	1.54443
K-A2 / K-A1 比率	0.50000
發電機設置	40 mA，40 kV
測角器半徑[mm]：	240.00
聚焦距離-發散狹縫[mm]	91.00
入射光束單色器	無
旋轉	無

熱重/差示熱分析(TG/DTA)

【0344】 將約 5 mg 材料稱重至敞開之鋁盤中並裝載至同步熱重/差示熱分析儀(TG/DTA)中且在室溫下平衡。然後將樣品以 10°C/min 之速率自 25°C 加熱至 300°C，在此期間記錄樣品重量之變化以及任何差示熱事件(DTA)。使用流速為 300 cm³/min 之氮作為吹掃氣體。

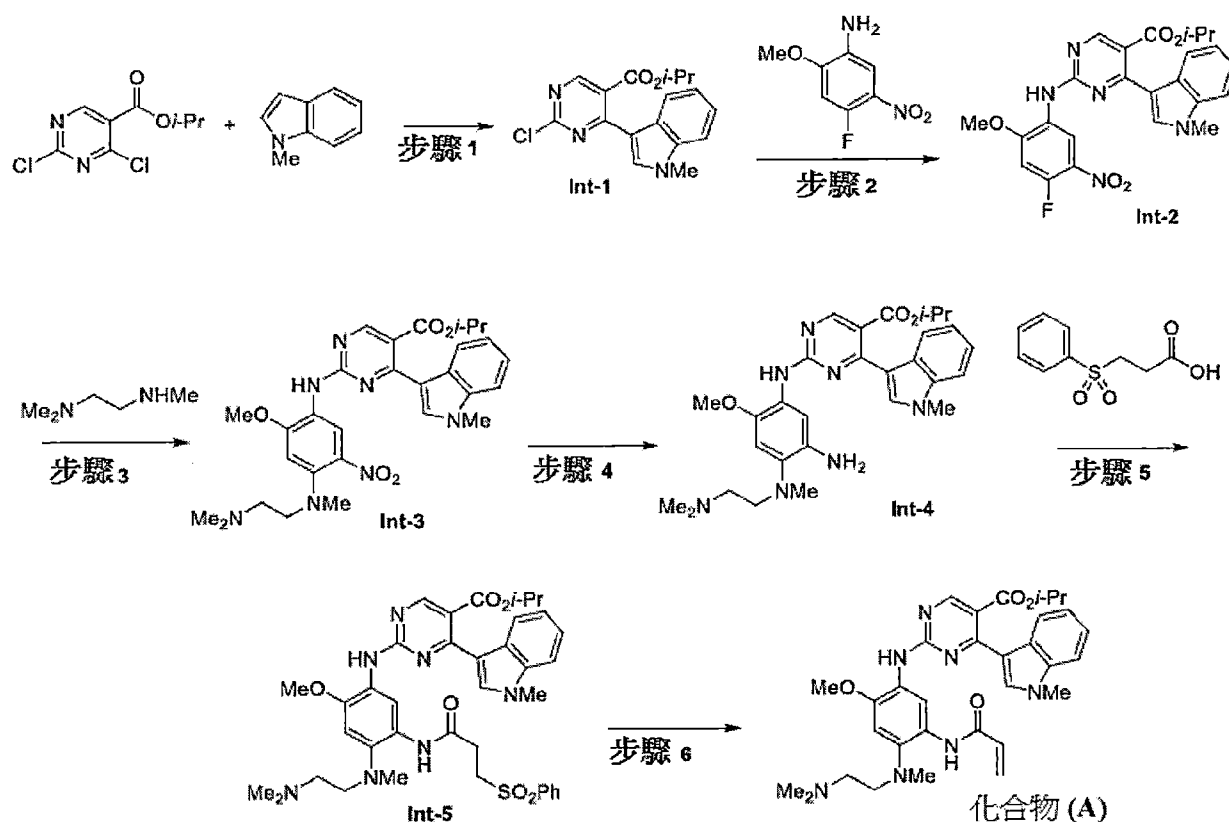
【0345】 在溶劑合物不穩定之情況下，將濕材料添加至鋁盤，且以 300 cm³/min 在氮流下乾燥直至觀察到恆定重量。

差示掃描量熱法(DSC)

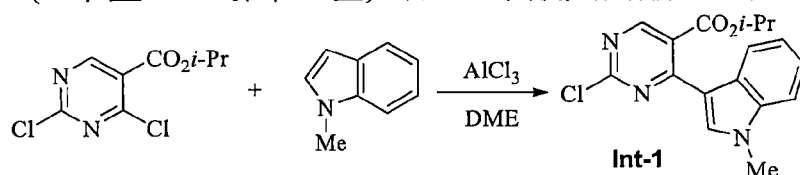
【0346】 將約 5 mg 材料稱重至鋁 DSC 盤中並用穿孔之鋁蓋非氣密地密封。然後將樣品盤裝載至 Seiko DSC6200 (配備有冷卻器)中。以 10°C/min 之加熱速率將樣品及參照物加熱至 220°C (除非另有規定)，並監測所得熱流反應。隨後以 10°C/min 之冷卻速率將樣品冷卻至 20°C 並記錄任何熱事件。然後使用與第一次加熱運行相同之參數進行第二次加熱運行。

【0347】 在溶劑合物不穩定之情況下，將濕材料添加至鋁 DSC 盤並在氮流下乾燥，直至材料看起來明顯乾燥。

實例 1 用於製備 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(化合物(A))之程序。



步驟 1：2-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之製備。



【0348】 在室溫下，向配備有機械攪拌器、溫度計及回流冷凝器之 2 L Radley 反應器裝填 2,4-二氯嘧啶-5-甲酸異丙酯(100 g, 42.5 mmol, 1.00 當量)及 1,2-二甲氧基乙烷(DME, 1.2 L, 12 vol)。將混合物冷卻至 3°C，且分 2 份添加顆粒狀 AlCl_3 (65.5 g, 49.1 mmol, 1.15 當量) (IT 3-12°C，夾套設定為 0°C)。在 15-25°C 將白色漿液攪拌 60 分鐘。一次性添加 1-甲基吡啶(59 g, 44.9 mmol, 1.06 當量) (IT 20-21°C)。使用 DME (100 mL)幫助 1-甲基吡啶轉移。使反應混合物在 35°C 下老化 24 h。在 5 h 及 24 h 去除樣品(1 mL)用於 HPLC 分析(TM1195)。

【0349】 在 5 h，反應具有 70%轉化率，而在 24 h 後，獲得期望轉化率($\leq 98\%$)。

【0350】 將反應混合物冷卻至 0°C 至 5°C 並攪拌 1 h。經由過濾收集固體且用 DME (100 mL)洗滌。將固體(AlCl_3 錯合物)裝填回至反應器，然後裝填 2-MeTHF

(1 L, 10 vol)及水(400 mL, 4 vol)。將混合物攪拌 10 分鐘。停止攪拌以允許各層分離。用水(200 mL, 2 vol)洗滌有機相。用 2-MeTHF (100 mL, 1 vol)再萃取合併之水相。

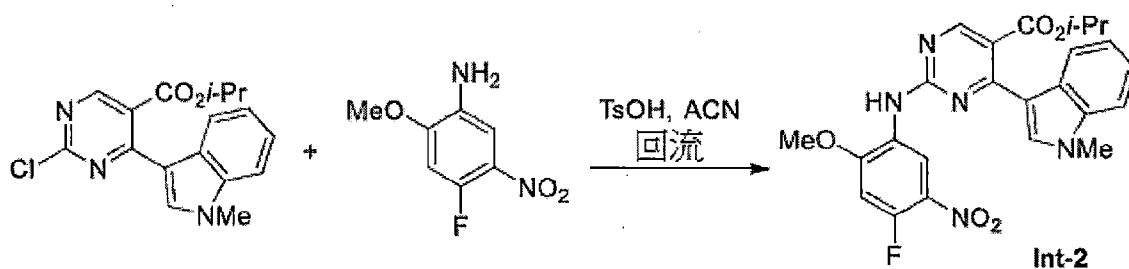
【0351】 在處理期間，少量產物標題化合物開始結晶。處理期間之溫度應為約 25-40°C。

【0352】 在溫和真空下將合併之有機相濃縮至 300-350 mL (IT 40-61°C)。裝填庚烷(550 mL)，同時將內部溫度維持在 50°C 與 60°C 之間。將所得漿液在 25°C 下冷卻 15 分鐘以上，老化 1 h (19-25°C)且藉由過濾分離所得固體。

【0353】 將產物在 50°C 下在真空下乾燥 3 天以產生 108.1 g (77%產率)黃色固體狀標題化合物，100%純度(AUC)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 5.19 (七重峰, $J=6.27$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H)。

步驟 2：2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之製備。



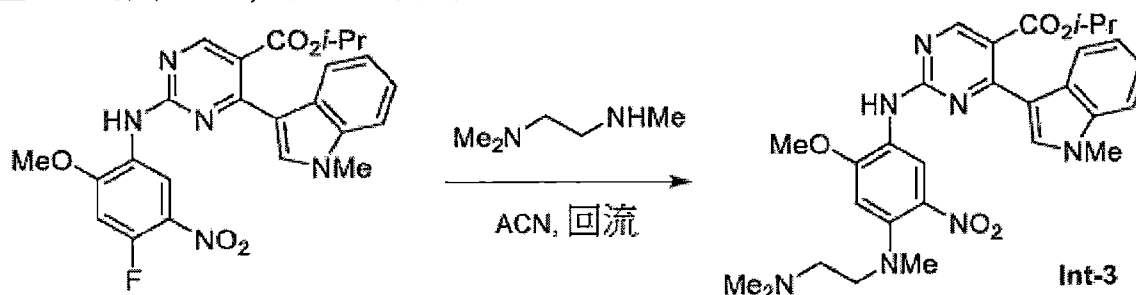
【0354】 在氮下在 2 L Radley 反應器中，將步驟 1 產物(85.0 g, 258 mmol, 1.0 當量)、4-氟-2-甲氧基-5 硝基苯胺(57.0 g, 306 mmol, 1.2 當量)及 PTSA 單水合物(13.3 g, 70.0 mmol, 0.27 當量)於乙腈(1.4 L, 16.5 v)中之混合物加熱至 76-81°C。19 h 之 IPC 指示反應完成。

【0355】 將反應混合物冷卻至 25°C 且一次性裝填水(80 mL) (IT 在裝填期間自

25°C下降至 19°C)。使反應混合物在 21°C下老化 1 h 且然後藉由過濾分離所得固體。用 EtOAc (2 × 150 mL)洗滌產物且在高真空中在 50°C至 60°C下乾燥 44 h 以獲得 121.5 g 標題化合物(98%產率)，HPLC 純度 100% a/a；NMR 指示 PTSA 被清除。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 5.09 (七重峰, *J*=6.27 Hz, 1 H) 7.10 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.90 (寬雙重峰, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.88 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H)。

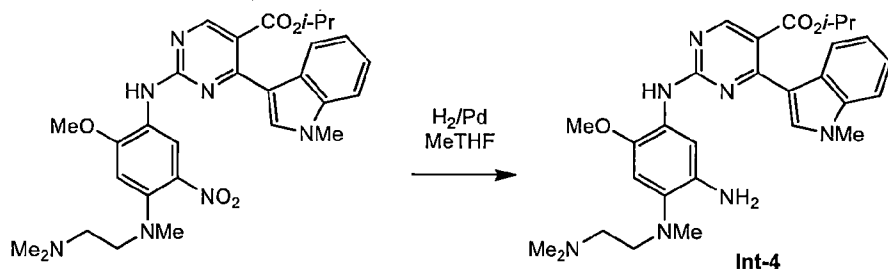
步驟 3：2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基(甲基)胺基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之製備。



【0356】 向 50 L 燒瓶裝填 1.500 kg 步驟 2 產物(3.1 莫耳, 1.0 當量)、639.0 g *N,N,N*-三甲基乙二胺(6.3 mol, 2 當量)及 21 L MeCN。將所得漿液在回流下混合 7 小時。使反應物冷卻過夜。添加水(16.5 L)，然後分離固體。分離固體後，用 2.25 L 水洗滌 2.25 L MeCN 以提供標題化合物。在 75°C下在真空下乾燥固體。乾燥固體之 HPLC 純度 a/a%為 99.3%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 2.09 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 (s, 6 H) 2.49 - 2.52 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.29 - 3.35 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.10 (七重峰, *J*=6.19 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.07 (寬峰, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H)。

步驟 4：2-((5-胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)-胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之製備。

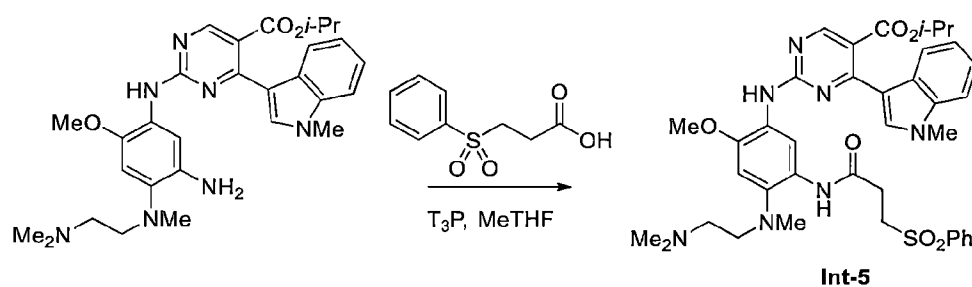


【0357】 在 20 L 壓力反應器中，向步驟 3 產物(1.501 kg, 2.67 mol, 1.00 當量)及 10% Pd/C (64%潤濕，125.0 g, 0.011 當量)之混合物添加 2-MeTHF (17.7 L)。在 6-10 psi H₂ 及 40°C 下氫化混合物直至 IPC 指示完全轉化(11 h，反應產物 99.0%)。過濾(矽藻土)反應混合物且用 MeTHF (總共 2.5 L)沖洗墊。將濾液儲存在 N₂ 下冰箱中直至結晶。

【0358】 在減壓下蒸發約 74%之 2-MeTHF，同時維持 IT 23-34°C (反應器之殘餘體積為約 4.8 L)。經由分液漏斗經 15 min 向混合物添加正庚烷(6 L)。使所得漿液在室溫下老化過夜。第二天，刮去壁上之固體，將其納入漿液中，藉由過濾分離固體。用含有 5% MeTHF 之正庚烷(2 × 750 mL)洗滌經分離固體且乾燥(75°C, 30 英吋 Hg)以產生 1287 g (91%產率)黃色固體狀標題化合物。HPLC 純度：99.7%純。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 2.21 (s, 6 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.93 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 5.08 (七重峰，*J*=6.19 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)。

步驟 5：2-((4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-5-(3-(苯基磺醯基)丙醯胺基)苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之製備。



【0359】 將步驟 4 產物(1.284 kg, 2.415 mol, 1.0 當量)及 3-(苯基磺基)丙酸(0.5528 kg, 2.580 mol, 1.07 當量)於無水 DCM (8.5 L)中之混合物冷卻至 2°C，且用 DIEA (0.310 kg, 2.399 mol, 1.0 當量)處理。經 40 min 向反應混合物裝填 MeTHF 中之 50% w/w T₃P (1.756 kg, 2.759 mol, 1.14 當量)，同時將內部溫度維持在 0°C 與 8°C 之間。將混合物在 0°C 至 5°C 下攪拌 15 分鐘且然後經 30 min 升溫至 15°C，然後在 15°C 至 30°C 下保持 60 min。

【0360】 用水(179 mL)淬滅反應。將反應混合物在環境溫度下攪拌 30 min，然後一次性裝填 DIEA (439 g)。在 22-25°C 下使所得混合物老化 15 min，且然後用 5% K₂CO₃ 水溶液(7.3 L)處理。分離有機層並用 DCM (6.142 L)反萃取水層。用鹽水(2 × 5.5 L)洗滌合併之有機萃取物。

【0361】 將有機萃取物濃縮至 6.5 L，用 200 標準酒精度 EtOH (14.3 kg)稀釋，並將混合物在真空(23-25 英吋 Hg/40-60°C)下濃縮至 12.8 L 之殘餘體積。

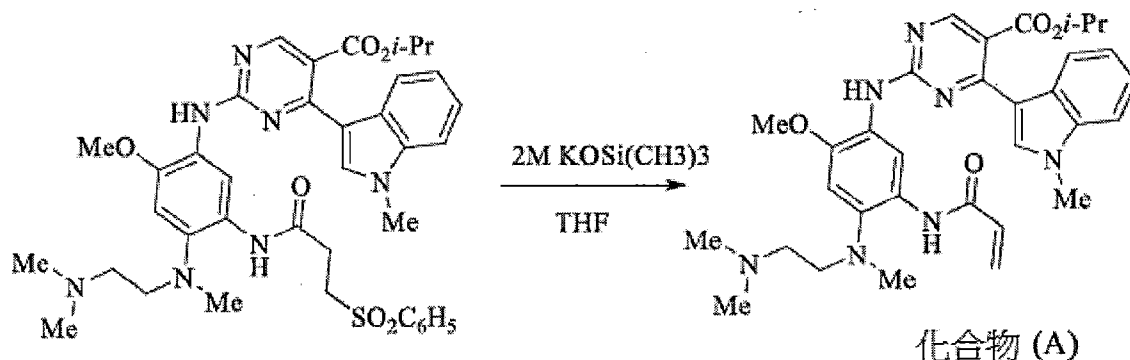
【0362】 用 200 標準酒精度 EtOH (28.8 Kg)處理殘餘漿液並加熱至 69°C 以獲得稀漿液。將反應混合物經 2 h 冷卻至 15°C，且在 15°C 下在氮下儲存過夜。

【0363】 第二天，將混合物冷卻至 5°C，並老化 30 分鐘。藉由過濾分離所得固體，用 EtOH (2 × 2.16 kg)洗滌且乾燥以獲得 1.769 kg (100%產率)標題化合物。HPLC 純度 99.85%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.19 (m, 8 H) 2.15 (s, 6 H) 2.32 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 5 H) 2.88 (寬峰, *J*=5.52 Hz, 2 H) 3.48 (qd, *J*=7.03, 5.02 Hz, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=5.02 Hz, 1 H) 5.04 (四

重峰, $J=6.27$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 7.22 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.82 (m, 4 H) 7.97 (s, 1 H) 7.98 - 8.00 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 3 H) 10.09 (s, 1 H)。

步驟 6：2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙基酯(化合物(A))之製備。



【0364】 使步驟 5 產物(1.600 kg, 2.198 mol, 1.0 當量)溶解於無水 THF (19.5 kg) 中且在 -1°C 至 1°C 下用 THF (2.72 L, 5.44 mol, 2.47 當量)中之 2M $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$ 處理。經 5 分鐘添加 $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$ ，將反應器夾套設定為 -5°C 至 10°C 。藉由使 871 g 技術級(90%) $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$ 溶解於 3.056 L 無水 THF 中來製備 2 M $\text{KOSi}(\text{CH}_3)_3$ 溶液。

【0365】 使反應混合物老化 60 分鐘。經 110 分鐘將飲用水(22 L)裝填至反應混合物，同時將溫度維持在 $2-7^{\circ}\text{C}$ 。使所得懸浮液在 $3-7^{\circ}\text{C}$ 下老化 60 分鐘；藉由過濾分離產物(粗產物分離期間之過濾速率為 1.25 L/min)，用飲用水(2×1.6 L)洗滌並風乾過夜且然後在 45°C 下在高真空中保持 12 h 以獲得 1.186 kg 粗標題化合物(92%產率)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.05 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 1.11 (d, $J=6.36$ Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 2.28 (寬峰, $J=5.38$ Hz, 3 H) 2.55 - 2.67 (m, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.83 (寬峰, $J=5.38$ Hz, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.54 - 3.70 (m, 3 H) 3.75 - 3.82 (m, 3 H) 4.33 (t, $J=5.14$ Hz, 1 H) 4.99 (雙重三峰, $J=12.35, 6.30$ Hz, 2 H) 5.75 (s, 1 H)

6.95 - 7.07 (m, 2 H) 7.17 (寬峰, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.62 - 7.71 (m, 3 H) 7.71 - 7.83 (m, 2 H) 7.93 (d, $J=7.83$ Hz, 3 H) 8.09 (s, 2 H) 8.53 - 8.67 (m, 3 H) 10.03 (s, 2 H)。

步驟 7：2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯之多晶型 I(游離鹼化合物(A))之製備。

【0366】 方法 1：藉由在 75°C 下將步驟 6 粗產物(1.130 kg)溶解於 EtOAc (30.1 kg)中、拋光過濾(1.2 μ m 連線過濾器)、然後將濾液濃縮至 14 L 殘餘物(濃縮期間之 IT 為 58-70°C)使其重結晶。將殘餘漿液經 70 分鐘冷卻至 0°C 且然後在 0-2°C 下老化 30 分鐘。分離後，將產物乾燥至恆定重量以獲得 1.007 kg (89%回收率)呈多晶型 I 形式之標題化合物。純度(HPLC, a/a%, 99.80%)。

【0367】 或者，使用以下步驟製備或純化游離鹼化合物(A)之多晶型 I。

【0368】 將游離鹼化合物(A)於 DCM 中製成漿液。過濾懸浮液且分離 32g 固體游離鹼。濃縮母液以獲得懸浮液，將其過濾以獲得第二批游離鹼化合物(A) (25 g)。然後藉由管柱層析使用 DCM 中之 5%甲醇純化母液。合併游離鹼化合物(A)之純管柱部分並濃縮以獲得第三批游離鹼化合物(A) (28 g)。

【0369】 將三批游離鹼化合物(A)合併並溶解於 DCM 中。將混合物過濾並蒸發至乾燥以獲得淺黃色固體狀游離鹼化合物(A)之多晶型 I (82 g)。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.05 (寬雙重峰, $J=5.75$ Hz, 6 H) 1.28 (s, 1 H) 2.20 (s, 1 H) 2.28 (s, 8 H) 2.73 (s, 3 H) 2.90 (寬單峰, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.02 (雙重三峰, $J=12.45, 6.23$ Hz, 1 H) 5.71 - 5.76 (m, 1 H) 6.36 (寬雙重雙峰, $J=16.63, 10.09$ Hz, 1 H) 6.50 (dd, $J=16.95, 1.81$ Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.35 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.59 (寬單峰, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.81 (s, 1 H) 10.17 (寬單峰, 1 H)

【0370】 游離鹼化合物(A)之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 1 及下表 3 中。

表 3

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	6.1	14.6	100.0
2	8.7	10.2	43.2
3	9.5	9.3	28.5
4	10.1	8.7	25.8
5	11.0	8.0	14.0
6	11.3	7.8	9.2
7	11.6	7.6	34.2
8	12.2	7.3	40.0
9	12.6	7.0	34.7
10	14.5	6.1	6.5
11	15.0	5.9	6.4
12	15.4	5.8	47.1
13	15.6	5.7	38.4
14	16.0	5.5	50.0
15	16.3	5.4	28.2
16	16.7	5.3	6.3
17	18.3	4.8	12.6
18	18.7	4.7	21.2
19	20.1	4.4	13.4
20	20.5	4.3	20.2
21	22.1	4.0	54.1
22	22.8	3.9	9.5
23	24.5	3.6	6.4
24	25.3	3.5	32.6
25	25.7	3.5	15.5
26	28.0	3.2	5.2
27	29.7	3.0	5.1

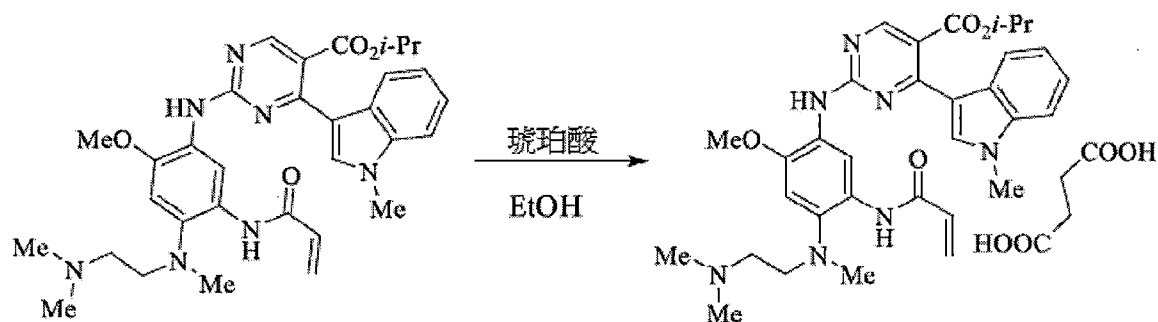
【0371】 游離鹼化合物(A)之多晶型 I 之 DSC 數據顯示於圖 2 中。該曲線顯示吸熱轉變，起始溫度為約 182.5℃，熔融溫度為 185.8℃，相關焓為 95.5 mJ/mg。DSC 實驗係在高達 240℃下進行。

【0372】 游離鹼化合物(A)之多晶型 I 之 TG/DAT 數據顯示於圖 3 中。該曲線顯示吸熱轉變，起始溫度為約 181.9℃，其伴隨有 0.6%之質量損失直至在約 250℃以上發生顯著降解。銳吸熱之焓量測為 75.8 mJ/mg。

【0373】 方法 2：將化合物(A)游離鹼溶解在溶劑中，直至溶液飽和。溶劑可為丙酮、乙腈、氯仿、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙酸乙酯、乙酸異丁酯、甲醇、2-甲氧基乙醇、2-MeTHF 或甲基異丁基酮。使溶液在室溫下靜置且使溶劑緩慢蒸發。發生結晶後，分離出固體且 XRPD 顯示其為化合物(A)游離鹼之多晶型 I。

【0374】 方法 3：向約 200 mg 化合物(A)游離鹼之二噁烷溶劑合物中添加水(6 mL)。將混合物在室溫下製漿 1 週。藉由過濾收集白色懸浮液並乾燥。XRPD 顯示其為化合物(A)之游離鹼之多晶型 I。

實例 2 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯琥珀酸鹽(化合物(A)之琥珀酸鹽)之製備。



【0375】 方法 1：將 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(95 g, 162 mmol, 1.00 當量)裝填至 2 L 玻璃反應器且用琥珀酸於乙醇中之溶液(19.5 g, 165 mmol, 1.02 當量)在 37°C 下溶解於 EtOH 中，200 標準酒精度，980 mL)處理。用額外 EtOH 沖洗燒瓶及過濾器(285 mL)且將沖洗液添加至反應混合物。將反應混合物加熱至 75°C，老化 1 h，且然後經 5 h 冷卻至 10°C。藉由過濾分離產物，用 EtOH (2 × 90 mL)洗滌，在 40°C 下乾燥 15 h 以獲得 109 g 標題化合物(96%產率)。純度(HPLC, a/a%, 99.64%)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.11 (d, $J=6.36$ Hz, 6 H) 2.20 (s, 6 H) 2.30 (寬峰, $J=5.62$ Hz, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.88 (寬峰, $J=5.62$ Hz, 2 H) 3.31 (s, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 3 H) 4.99 (雙重三峰, $J=12.59, 6.17$ Hz, 1 H) 5.77 (寬雙重峰, $J=10.76$ Hz, 1 H) 6.27 (寬雙重峰, $J=16.63$ Hz, 2 H) 6.42 (dd, $J=16.87, 10.03$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.10 (m, 2 H) 7.18 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.61 - 7.83 (m, 2 H) 8.17 (寬單峰, 1 H) 8.57 - 8.71 (m, 2 H) 8.84 (s, 1 H) 10.14 (s, 1 H)。

【0376】 方法 2：使 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(10.1 g, 17.2 mmol) 及琥珀酸(2.17 g, 18.4 mmol, 1.07 當量)於 2-甲基 THF (200 mL)中之混合物以 $0.1^\circ\text{C}/\text{min}$ 之速率在環境與 40°C 之間溫度循環 72 h。使用磁力攪拌棒攪拌漿液。72 h 後，將漿液冷卻至環境且藉由真空過濾經由燒結漏斗分離。過濾持續約 2 分鐘且用 2-甲基 THF (200 mL)洗滌所得固體。將固體在真空烘箱中在 40°C 下乾燥 6 h，以提供灰白色固體狀 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯琥珀酸鹽多晶型 I (11.2 g, 15.9 mmol, 92%產率)。純度：99.8%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (d, $J=6.23$ Hz, 6 H) 2.30 (s, 6 H) 2.41 (s, 4 H) 2.46 (寬峰, $J=5.67$ Hz, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.96 (t, $J=5.79$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 5.01 (四重峰, $J=6.27$ Hz, 1 H) 5.76 - 5.81 (m, 1 H) 6.29 (dd, $J=16.95, 1.89$ Hz, 1 H) 6.48 (dd, $J=16.91, 10.13$ Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.10$ Hz, 2 H) 7.20 (t, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.75 (寬單峰, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H)。

【0377】 方法 3：將 2-甲基 THF (3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(202.8 mg)以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，將琥珀酸(40.8 mg, 1.0 當量)

添加至 2-甲基 THF (1.0 mL)。經 5 分鐘將漿液添加至琥珀酸溶液且使所得混合物以 4 h 週期經 48 h 在環境(約 22℃)與 40℃之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料，用 2-甲基 THF (3 mL)洗滌並在約 22℃下在真空下乾燥 72 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯琥珀酸鹽多晶型 I (177 mg, 73% 產率)。

【0378】 化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 4 及下表 4 中。

表 4

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	8.3	10.6	89.8
2	9.9	9.0	100.0
3	10.5	8.4	6.9
4	10.8	8.2	7.2
5	11.4	7.7	20.6
6	11.7	7.5	64.8
7	12.4	7.2	5.7
8	14.3	6.2	42.2
9	14.7	6.0	5.2
10	15.3	5.8	47.3
11	15.5	5.7	14.0
12	17.0	5.2	9.4
13	17.1	5.2	7.3
14	17.6	5.0	5.6
15	18.1	4.9	13.9
16	18.6	4.8	45.9
17	19.4	4.6	37.6
18	19.9	4.4	23.3
19	21.9	4.1	34.4
20	22.0	4.0	17.1
21	22.5	4.0	82.7
22	22.8	3.9	26.9
23	23.0	3.9	13.2
24	23.4	3.8	10.3
25	23.7	3.8	10.4
26	23.8	3.7	21.8

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
27	24.2	3.7	11.9
28	24.4	3.6	9.2
29	25.0	3.6	10.7
30	25.2	3.5	31.7
31	25.6	3.5	26.5
32	27.1	3.3	6.0
33	27.4	3.2	10.3
34	29.1	3.1	6.3
35	29.9	3.0	11.3
36	30.5	2.9	7.4
37	31.5	2.8	13.2
38	31.9	2.8	10.3
39	33.0	2.7	6.3
40	37.3	2.4	6.0

【0379】 表 5 顯示化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之單位晶胞尺寸。

表 5

a/Å	8.9138(4)
b/Å	12.4546(5)
c/Å	17.9647(5)
α/°	79.441(3)
β/°	88.061(3)
γ/°	71.127(4)
體積/Å ³	1854.52(13)

【0380】 化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 5 中。該曲線顯示吸熱轉變，起始溫度為約 176.1℃，熔融溫度為 178.5℃，且相關焓為 99.5 mJ/mg。

【0381】 化合物(A)琥珀酸鹽之琥珀酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 6 中。該曲線顯示吸熱轉變，起始溫度為約 176.4℃，其伴隨有高達 150 ± 2℃ 為 0.1%之質量損失，其次高達 175℃ 為 1.2%之質量損失，25℃ 至 300℃ 之溫度變化速率為 10℃/分鐘，且在約 176.4℃ 至約 178.5℃ 下分解。

【0382】 方法 4：向 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(400 mg)添加水飽

和乙酸乙酯(6 mL)溶液。向所得懸浮液添加琥珀酸(89 mg)於甲醇(1 mL)中之溶液。將混合物升溫至 40℃；觀察到稠懸浮液。添加水(1 mL)，使固體溶解。將溶液冷卻至室溫且鬆開瓶蓋，使溶劑緩慢蒸發。18 小時後，獲得懸浮液，過濾且然後在真空下乾燥以獲得 400 mg 固體，其鑑定為化合物(A)之琥珀酸鹽多晶型 III。

【0383】 方法 5：在環境溫度下將 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(約 200 mg)於水飽和 EtOAc (3 mL)中製成漿液。向漿液添加琥珀酸溶液(41 mg 於 500 μ L MeOH 中，1.0 當量)，使其溶解。添加水(50 μ L)以增加水含量。使用 0.45 μ m PTFE 針筒過濾器過濾所得溶液且用少量預製備之 III 型材料接種澄清溶液並在約 2℃下儲存 72 h。藉由 XRPD 分析所得固體以顯示為琥珀酸鹽多晶型 III。將材料儲存在約 2℃下且僅在適當時分離。

【0384】 化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據顯示於圖 7 及下表 6 中。

表 6

峰編號	位置[°2 θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.1	17.3	10.2
2	8.0	11.0	56.1
3	10.2	8.6	49.0
4	11.1	8.0	11.4
5	12.0	7.4	5.3
6	12.5	7.1	43.0
7	13.8	6.4	17.8
8	14.8	6.0	9.3
9	15.3	5.8	40.8
10	18.2	4.9	7.1
11	19.1	4.6	37.3
12	19.6	4.5	9.6
13	20.0	4.4	32.1
14	20.5	4.3	6.3
15	21.2	4.2	5.9

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
16	21.9	4.1	100.0
17	22.1	4.0	15.8
18	22.7	3.9	28.4
19	23.6	3.8	35.0
20	24.7	3.6	13.9
21	24.9	3.6	23.2
22	25.2	3.5	5.4
23	25.7	3.5	21.3
24	26.4	3.4	6.8
25	27.3	3.3	7.8
26	27.5	3.2	7.1
27	28.1	3.2	8.2
28	29.9	3.0	8.1
29	30.9	2.9	12.3
30	31.5	2.8	13.3
31	36.5	2.5	5.8
32	37.2	2.4	5.4
33	39.9	2.3	5.3

【0385】 表 7 顯示化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 III 之單位晶胞尺寸。

表 7

a/Å	8.8701(6)
b/Å	12.6948(9)
c/Å	17.9192(13)
α/°	75.120(6)
β/°	87.650(6)
γ/°	70.439(6)
體積/Å ³	1835.3(2)

實例 3 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯氫溴酸鹽(化合物(A)之氫溴酸鹽)之製備。

【0386】 將 2-甲基 THF (3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯以獲得流動的漿液。邊攪動邊將 HBr 水溶液(200 μL, 1.66 M, 1.0 當量)逐滴添加至 2-甲基 THF 漿液以獲得紅色油狀物，然後溶解成淡黃色溶液。使溶液以 4 h

週期經 24 h 在環境(約 22℃)與 40℃之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料，用 2-甲基 THF (3 mL)洗滌並在約 22℃下在真空下乾燥 6 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯氫溴酸鹽型 I (209 mg, 89%產率)。

【0387】 化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 8 及下表 8 中。

表 8

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.5	16.0	100.0
2	8.9	10.0	11.5
3	11.6	7.6	10.0
4	12.4	7.2	19.4
5	13.0	6.8	10.2
6	13.5	6.5	45.1
7	14.1	6.3	39.4
8	15.2	5.8	14.8
9	15.5	5.7	13.8
10	15.6	5.7	11.1
11	17.4	5.1	5.2
12	17.8	5.0	9.7
13	18.4	4.8	6.2
14	19.8	4.5	31.4
15	20.4	4.4	28.3
16	20.7	4.3	23.2
17	20.9	4.3	16.0
18	21.9	4.1	8.6
19	22.2	4.0	7.1
20	22.4	4.0	11.2
21	22.7	3.9	7.5
22	23.3	3.8	7.2
23	23.8	3.7	8.4
24	25.1	3.5	34.4
25	25.4	3.5	8.7
26	26.1	3.4	15.1
27	26.3	3.4	39.8
28	26.7	3.3	10.0
29	27.2	3.3	7.1
30	28.2	3.2	5.6

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
31	29.5	3.0	5.2
32	31.6	2.8	5.9
33	33.1	2.7	5.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.23 Hz, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 3.26 - 3.37 (m, 5 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.02 (四重峰, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.77 - 5.84 (m, 1 H) 6.33 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=16.91, 10.21 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.56 (寬單峰, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.37 (寬單峰, 1 H) 9.51 (s, 1 H)。

【0388】 化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 9 中。該曲線顯示在起始 236.5℃下發生之單一銳吸熱。DSC 分析在 260℃以上進行以避免樣品過度降解。

【0389】 化合物(A)琥珀酸鹽之氫溴酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 10 中。該曲線顯示在起始 236.0℃下觀察到之單一銳吸熱，且相關焓為 99.6 mJ/mg。

實例 4 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯鹽酸鹽(化合物(A)之鹽酸鹽)之製備。

【0390】 將 2-甲基 THF (3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯 (202.6 mg)以獲得流動的漿液。邊攪動邊將 HCl 水溶液(200 μ L, 1.66 M, 1.0 當量)逐滴添加至 2-甲基 THF 漿液以獲得淡黃色溶液。使用 PTFE 針筒過濾器過濾所得溶液並在環境條件(約 22℃)下蒸發 72 h，然後真空乾燥 24 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-

呋[噪-3-基]嘧啶-5-甲酸異丙酯鹽酸鹽型 I。因樣品完全蒸發，假設回收率為 100%。

【0391】 化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 11 及下表 9 中。

表 9

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	7.1	12.5	42.4
2	7.4	12.0	93.4
3	9.5	9.3	34.7
4	10.8	8.2	29.4
5	13.9	6.4	28.1
6	14.2	6.2	25.6
7	14.9	6.0	16.9
8	15.2	5.8	7.2
9	15.7	5.7	7.5
10	17.9	4.9	10.4
11	18.5	4.8	11.5
12	18.9	4.7	15.4
13	19.2	4.6	25.2
14	20.2	4.4	100.0
15	20.5	4.3	17.8
16	21.0	4.2	16.1
17	21.4	4.1	20.7
18	21.7	4.1	30.6
19	22.2	4.0	25.3
20	23.5	3.8	14.9
21	24.0	3.7	15.0
22	24.8	3.6	6.1
23	25.7	3.5	10.0
24	26.1	3.4	15.8
25	26.4	3.4	15.4
26	27.5	3.2	11.4
27	28.4	3.1	17.2

¹H NMR : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.23 Hz, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 3.26 - 3.37 (m, 5 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.02 (四重峰，*J*=6.27 Hz, 1 H) 5.77 - 5.84 (m, 1 H) 6.33 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=16.91, 10.21 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.20 Hz, 1

H) 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.56 (寬單峰, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.37 (寬單峰, 1 H) 9.51 (s, 1 H)。

【0392】 化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 12 中。該曲線顯示自開始加熱觀察到之大範圍吸熱(夾帶溶劑損失)，緊接其後為在約 186°C 起始時銳吸熱。

【0393】 化合物(A)琥珀酸鹽之鹽酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 13 中。該曲線顯示自起始加熱可能因夾帶溶劑引起之約 1.6% 質量之逐步損失。在 100-150°C 之間之 TGA 軌跡中注意到具有銳增/銳減之異常反應，該反應存在於重複運行中。儘管該圖案之確切原因尚不清楚，但可能係由於材料中溶劑之快速損失(起泡)。在約 210°C 下開始分解之前，觀察到最終小吸熱，在 199.5°C 時最低。

實例 5 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯硫酸鹽(化合物(A)之硫酸鹽)之製備。

【0394】 將 2-甲基 THF (3 mL) 添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯 (199.2 mg) 以獲得流動的漿液。邊攪動邊將 H₂SO₄ 水溶液 (200 μL, 1.77 M, 1.0 當量) 逐滴添加至 2-甲基 THF 漿液以獲得具有淡黃色/混濁上相及深紅色油狀下相之兩相溶液。用少量硫酸鹽型 I (約 1% w/w) 接種兩相溶液，並使其在環境溫度(約 22°C) 下靜置 1 h。1 h 後，種子材料已使紅色油/樹膠結晶，以獲得淡黃色固體。使所得固體在水性 2-甲基 THF 介質中以 4 h 週期在環境溫度與 40°C 之間溫度循環 24 h。溫度循環後，藉由真空過濾分離材料並用庚烷 (2 mL) 洗滌。隨後在真空下在約 22°C 下在 MgSO₄ 存在下將材料乾燥 72 h，以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-

基)嘧啶-5-甲酸異丙酯硫酸鹽型 I (157 mg, 68%產率)。

【0395】 化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 14 及下表 10 中。

表 10

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	8.7	10.1	8.3
2	9.1	9.8	32.3
3	9.4	9.4	20.9
4	9.8	9.0	12.0
5	13.1	6.8	7.4
6	14.2	6.3	67.2
7	14.9	5.9	36.5
8	15.3	5.8	33.9
9	16.2	5.5	40.1
10	16.7	5.3	25.7
11	17.5	5.1	89.0
12	18.0	4.9	14.6
13	18.5	4.8	75.2
14	18.9	4.7	100.0
15	19.6	4.5	15.0
16	21.3	4.2	18.9
17	21.8	4.1	10.8
18	22.1	4.0	16.3
19	22.7	3.9	39.9
20	23.0	3.9	20.9
21	23.7	3.8	14.4
22	24.2	3.7	9.2
23	24.7	3.6	41.9
24	25.2	3.5	50.1
25	25.5	3.5	9.9
26	26.4	3.4	6.5
27	32.7	2.7	9.3
28	33.1	2.7	11.6

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 - 1.16 (m, 7 H) 1.32 (dd, *J*=11.90, 8.99 Hz, 1 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.91 - 1.97 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.83 (d, *J*=3.78 Hz, 6 H) 3.25 - 3.36 (m, 4 H) 3.56 (td, *J*=7.98, 6.42 Hz, 1 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.03 (四重峰, *J*=6.25 Hz, 1 H) 5.78 - 5.85 (m, 1 H) 6.34 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.69 (dd,

$J=16.91, 10.21$ Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.08 (t, $J=7.56$ Hz, 1 H) 7.21 (t, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.55 (寬單峰, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.21 (寬單峰, 1 H) 9.47 (s, 1 H)。

【0396】 化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 15A 及 15B 中。對 DSC 法進行了修改，以檢查 100°C 左右急劇質量損失之性質。採用之 DSC 法涉及以下溫度曲線： 20°C - 180°C (第一個加熱週期)； 180°C - 20°C (第一個冷卻週期)； 20°C - 240°C (第二個加熱週期)； 240°C - 20°C (第二個冷卻週期)， 20°C - 240°C (第三個加熱週期)。

【0397】 在第一個 DSC 加熱週期中，觀察到單一寬吸熱，在 88.2°C 時最低，此可能係由於夾帶/結合溶劑之損失。第二個加熱週期強調了在 121.9°C 時之潛在玻璃轉變，隨後在起始 197.6°C 時之大吸熱，相關焓為 36.5 mJ/mg。

【0398】 化合物(A)之硫酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 16 中。該曲線顯示自起始加熱可能因夾帶溶劑引起之約 1.0% 質量之逐步損失。在起始約 100°C 時注意到約 5.0% 質量之後續急劇損失及兩個相關寬吸熱(在 118.0°C 及 145.6°C 時最低)。在起始 192.4°C 發生最終大吸熱，可能係熔融，相關焓為 40.4 mJ/mg。

實例 6 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯甲苯磺酸鹽(化合物(A)之甲苯磺酸鹽)之製備。

【0399】 將 2-甲基 THF (3 mL) 添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯 (198.8 mg) 以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，使 $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (67.4 mg, 1.0 當量) 溶解於 2-甲基 THF (1 mL) 中並經 5 分鐘將所得溶液逐滴添加至 API 漿液。觀察到紅色膠狀固體立即沈澱，藉由在環境(約 22°C)下搖動使其緩慢再溶解。使溶液

以 4 h 週期經 24 h 在環境與 40℃之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體且用庚烷(2 mL)洗滌。隨後在約 22℃下在真空下在 MgSO₄存在下將材料乾燥 72 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯甲苯磺酸鹽型 I (129 mg, 50%產率)。

【0400】 化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型I之 XRPD 數據顯示於圖 17 及下表 11 中。

表 11

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.7	15.5	83.5
2	6.8	13.0	29.0
3	9.9	9.0	43.2
4	10.4	8.5	100.0
5	11.1	8.0	69.6
6	13.2	6.7	43.5
7	13.7	6.5	30.6
8	14.5	6.1	28.3
9	15.0	5.9	76.4
10	16.1	5.5	45.7
11	18.0	4.9	77.8
12	19.0	4.7	27.1
13	19.3	4.6	32.6
14	19.4	4.6	30.9
15	19.8	4.5	39.1
16	20.6	4.3	44.7
17	20.8	4.3	47.0
18	21.2	4.2	55.9
19	21.6	4.1	23.4
20	21.8	4.1	14.0
21	22.3	4.0	22.2
22	22.3	4.0	22.6
23	22.7	3.9	18.0
24	23.0	3.9	13.4
25	23.2	3.8	18.4
26	23.7	3.8	59.3
27	24.0	3.7	29.1
28	25.0	3.6	24.0

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
29	26.3	3.4	8.9
30	26.5	3.4	8.8
31	27.0	3.3	6.5
32	27.5	3.2	13.7
33	28.0	3.2	27.4
34	28.4	3.1	5.5
35	29.1	3.1	5.1
36	29.9	3.0	5.1
37	30.3	3.0	16.2
38	31.1	2.9	6.7
39	33.0	2.7	9.4

¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.06 (寬雙重峰, *J*=6.15 Hz, 6 H) 1.25 (d, *J*=6.15 Hz, 1 H) 1.64 - 1.95 (m, 1 H) 2.00 (寬雙重雙峰, *J*=11.63, 6.27 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.79 (s, 6 H) 3.07 (寬峰, *J*=5.40 Hz, 2 H) 3.20 (t, *J*=5.60 Hz, 2 H) 3.86 - 3.98 (m, 6 H) 5.02 (雙重三峰, *J*=12.45, 6.23 Hz, 1 H) 5.59 - 5.64 (m, 1 H) 6.41 (dd, *J*=16.79, 1.97 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.86 (dd, *J*=16.75, 10.21 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H) 7.34 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.49 - 7.67 (m, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 7.91 (寬單峰, 1 H) 8.42 - 8.64 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.58 - 10.80 (m, 1 H)。

【0401】 化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 18 中。曲線顯示在起始 166.8°C 時單一銳吸熱，相關焓為 63.1 mJ/mg。

【0402】 化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 19 中。該曲線顯示自約 100°C 與極淺吸熱相關之約 0.4% 質量之逐步損失，在 126.4°C 時最低。觀察到約 0.4% 質量之後續更急劇損失，在起始 165.5°C 時具有相關寬吸熱(熔融)且相關焓為 54.8 mJ/mg。

實例 7 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯甲磺酸鹽(化合物(A)之甲磺酸鹽)之製備。

【0403】 將茴香醚(3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(200.4 mg)以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，製備 MsOH 之儲備溶液(1.71 M 於茴香醚中)，其中經 5 分鐘將 200 μ L (1.0 當量)添加至 API 漿液。觀察到紅色膠狀固體立即沈澱，藉由在環境(約 22℃)下搖動使其緩慢再溶解。使溶液以 4 h 週期經 96 h 在環境與 40℃ 之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體並在約 22℃ 下在真空下在 MgSO₄ 存在下乾燥 24 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯甲磺酸鹽型 III (176 mg, 75%產率)。

【0404】 化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據顯示於圖 20 及下表 12 中。

表 12

峰編號	位置[°2 θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.2	16.9	74.2
2	5.9	14.9	7.4
3	8.3	10.6	31.0
4	8.7	10.2	10.2
5	9.1	9.8	42.9
6	9.4	9.4	27.5
7	10.2	8.7	7.9
8	10.5	8.4	15.5
9	12.7	7.0	58.6
10	13.7	6.4	13.7
11	14.1	6.3	12.2
12	14.5	6.1	68.6
13	14.9	6.0	18.8
14	15.7	5.6	16.7
15	16.8	5.3	97.0
16	17.0	5.2	40.5
17	17.7	5.0	54.6
18	18.1	4.9	37.6
19	18.8	4.7	61.8
20	19.1	4.7	62.3
21	19.4	4.6	100.0

峰編號	位置[°2 θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
22	20.8	4.3	41.6
23	21.0	4.2	34.5
24	21.8	4.1	43.4
25	22.0	4.0	27.6
26	22.9	3.9	15.0
27	23.5	3.8	10.9
28	24.3	3.7	41.2
29	24.6	3.6	53.1
30	24.9	3.6	43.5
31	25.2	3.5	18.5
32	25.5	3.5	21.4
33	26.0	3.4	13.2
34	26.3	3.4	55.9
35	27.6	3.2	9.1
36	28.4	3.1	10.1
37	31.5	2.8	8.4
38	31.9	2.8	6.9
39	33.6	2.7	8.3

¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.06 (寬雙重峰, $J=6.07$ Hz, 6 H) 2.77 (s, 3 H) 2.85 - 2.89 (m, 9 H) 3.13 (寬單峰, 2 H) 3.31 (寬峰, $J=5.56$ Hz, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.89 - 3.95 (m, 6 H) 5.03 (雙重三峰, $J=12.45, 6.15$ Hz, 1 H) 5.78 - 5.83 (m, 1 H) 6.53 (dd, $J=16.79, 1.89$ Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.16 (t, $J=7.56$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 4 H) 7.60 (寬單峰, 1 H) 8.49 - 8.70 (m, 1 H) 8.88 (寬單峰, 1 H) 9.08 (寬單峰, 1 H) 9.73 (寬單峰, 1 H) 11.09 - 11.27 (m, 1 H)。

【0405】 化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 DSC 曲線顯示於圖 21 中。該曲線顯示在起始 95.4°C 時之初始寬吸熱，然後在起始 165.0°C 較大吸熱。

【0406】 化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型 III 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 22 中。該曲線顯示可能因夾帶溶劑引起之自開始加熱約 1.4% 質量之逐步損失。觀察到約 8.5% 質量之後續較急劇損失，且在起始 92.4°C 時相關寬吸熱。應注意，0.5 當量之茴香醚相當於 7.4% 之質量損失。隨後為小吸熱(起始 165.4°C)，然後較急劇吸熱(在 184.8°C 時最低)，且相關質量損失為約 1.65%。

實例 8 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯草酸鹽(化合物(A)之草酸鹽)之製備。

【0407】 將 2-甲基 THF (2.4 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(160.9 mg)以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，使草酸(25.2 mg, 1.0 當量)溶解於 2-甲基 THF (0.8 mL)中並經 5 分鐘將所得溶液逐滴添加至 API 漿液。觀察到黃色膠狀固體立即沈澱。使混合物以 4 h 週期經 24 h 在環境(約 22°C)與 40°C 之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料且用庚烷(2 mL)洗滌。隨後將材料在約 22°C 下在真空下在 MgSO₄ 存在下乾燥 72 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯草酸鹽型 III (146 mg, 79%產率)。

【0408】 化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 XRPD 數據顯示於圖 23 及下表 13 中。

表 13

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.3	16.6	100.0
2	8.2	10.8	9.7
3	8.3	10.6	11.5
4	8.6	10.3	22.4
5	8.7	10.1	26.8
6	9.2	9.6	34.5
7	9.5	9.3	22.0
8	9.7	9.1	27.5
9	10.1	8.8	11.2
10	10.4	8.5	9.1
11	10.7	8.3	14.5
12	12.8	6.9	28.5
13	13.4	6.6	14.1
14	14.1	6.3	13.9
15	14.6	6.1	21.8

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
16	14.8	6.0	27.7
17	15.7	5.6	12.1
18	16.4	5.4	96.5
19	16.7	5.3	44.8
20	17.3	5.1	41.5
21	18.2	4.9	46.8
22	18.6	4.8	69.0
23	19.1	4.6	48.7
24	19.5	4.5	41.4
25	21.4	4.2	36.4
26	22.0	4.0	32.5
27	22.6	3.9	16.7
28	23.1	3.9	21.5
29	23.3	3.8	22.8
30	23.9	3.7	41.9
31	24.4	3.6	30.4
32	26.4	3.4	12.5
33	30.1	3.0	5.0

¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.86 - 0.96 (m, 4 H) 1.05 (寬雙重峰, *J*=5.91 Hz, 6 H) 1.23 - 1.36 (m, 7 H) 2.25 - 2.49 (m, 4 H) 2.65 (s, 4 H) 2.82 (s, 6 H) 3.16 (寬峰, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.31 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.98 - 5.06 (m, 1 H) 5.83 (寬雙重峰, *J*=11.03 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=16.75, 1.62 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.98 - 7.09 (m, 1 H) 7.16 (t, *J*=7.52 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.99 (寬單峰, 1 H) 9.83 (s, 1 H)。

【0409】 化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 DSC 曲線顯示於圖 24 中。該曲線顯示自起始加熱之初始寬吸熱，在 80.6℃時最低。在起始 146.9℃時發生後續大吸熱，相關焓為 74.7 mJ/mg。DSC 分析在高達 180℃進行以避免樣品過度降解。

【0410】 化合物(A)之草酸鹽之多晶型 III 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 25 中。該曲線顯示在起始 144.8℃發生相關大吸熱時觀察到 3.8%之急劇質量損失，相關焓為 73.5 mJ/mg。

實例 9 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)

胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯富馬酸鹽(化合物(A)之富馬酸鹽)之製備。

【0411】 方法 1：將 2-甲基 THF (3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯(208.0 mg)以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，將富馬酸(40.0 mg, 1.0 當量)添加至 2-甲基 THF (1.0 mL)。經 5 分鐘將 API 漿液添加至富馬酸漿液且使所得混合物以 4 h 週期經 24 h 在環境(約 22°C)與 40°C 之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料，用 2-甲基 THF (3 mL)洗滌並在約 22°C 下在真空下乾燥 24 h 以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯富馬酸鹽型 II (233 mg, 94%產率)。

【0412】 化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 XRPD 數據顯示於圖 26 及下表 14 中。在某些實施例中，化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 具有約 $8.1 \pm 0.20^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.20^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.20^\circ$ 及 $21.6 \pm 0.20^\circ$ 處之 X 射線粉末繞射圖案，以 2- θ 表示。

【0413】 在另一實施例中，化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 具有約 $8.1 \pm 0.20^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.20^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.6 \pm 0.20^\circ$ 及 $15.5 \pm 0.20^\circ$ 處之 X 射線粉末繞射圖案，以 2- θ 表示。

【0414】 在另一實施例中，化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 具有約 $8.1 \pm 0.20^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.20^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.1 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.20^\circ$ 及 $24.7 \pm 0.20^\circ$ 處之 X 射線粉末繞射圖案，以 2- θ 表示。

表 14

峰編號	位置[2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.0	17.8	8.2

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
2	8.1	10.9	72.9
3	10.2	8.7	100.0
4	10.9	8.1	21.9
5	11.0	8.0	8.4
6	11.4	7.8	8.3
7	12.0	7.4	6.0
8	12.5	7.1	66.6
9	13.8	6.4	18.1
10	15.1	5.9	17.8
11	15.5	5.7	83.5
12	17.4	5.1	9.2
13	18.9	4.7	32.4
14	19.2	4.6	5.3
15	19.7	4.5	37.4
16	20.2	4.4	8.6
17	21.6	4.1	59.4
18	22.2	4.0	28.7
19	22.7	3.9	6.4
20	23.2	3.8	33.0
21	23.9	3.7	11.1
22	24.7	3.6	12.5
23	25.1	3.5	17.2
24	25.7	3.5	5.1
25	27.1	3.3	6.1
26	27.5	3.2	6.8
27	30.5	2.9	7.3
28	31.7	2.8	9.4
29	33.0	2.7	5.9

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 2.44 (s, 6 H) 2.65 - 2.73 (m, 5 H) 3.06 (寬峰，*J*=5.79 Hz, 2 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 5.01 (四重峰，*J*=6.25 Hz, 1 H) 5.74 - 5.79 (m, 1 H) 6.29 (dd, *J*=16.95, 1.89 Hz, 1 H) 6.58 - 6.67 (m, 3 H) 7.02 - 7.07 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=7.64 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.76 (寬單峰，1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H)。

【0415】 化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 DSC 曲線顯示於圖 27 中。該曲線顯示在起始 210.8℃之單一大吸熱，相關焓為 96.6 mJ/mg。DSC 分析在高達 250℃進行以避免樣品過度降解。

【0416】 化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 28 中。該曲線顯示未注意到質量損失跡象直至在 200℃以上開始降解。在起始 211.3℃發生單一銳吸熱，相關焓為 91.1 mJ/mg。

【0417】 方法 2：將茴香醚添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，將富馬酸添加至茴香醚。經 5 分鐘將 API 漿液添加至富馬酸溶液且使所得混合物以 4 h 週期經 24 h 在環境(約 22℃)與 40℃之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料，用茴香醚洗滌並在真空下乾燥以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯富馬酸鹽型 I (233 mg, 94%產率)。

【0418】 化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型 II 之 XRPD 數據顯示於圖 29 及下表 15 中。

表 15

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	8.2	10.8	39.6
2	10.2	8.7	7.4
3	11.6	7.6	54.2
4	11.9	7.4	9.5
5	12.4	7.1	5.2
6	13.4	6.6	10.6
7	14.0	6.3	7.8
8	14.2	6.3	6.0
9	14.4	6.1	6.8
10	15.5	5.7	22.9
11	16.4	5.4	19.2
12	16.5	5.4	28.6
13	18.2	4.9	12.2
14	18.8	4.7	28.5
15	19.0	4.7	17.0
16	19.2	4.6	18.4
17	20.1	4.4	7.5
18	20.5	4.3	100.0
19	20.9	4.3	17.4

20	21.0	4.2	15.6
21	21.1	4.2	8.2
22	21.5	4.1	15.0
23	21.9	4.1	12.3
24	22.0	4.0	10.1
25	22.2	4.0	15.3
26	22.3	4.0	9.6
27	22.9	3.9	16.3
28	23.3	3.8	5.0
29	24.9	3.6	29.2
30	25.0	3.6	30.76
31	25.2	3.5	12.79
32	25.6	3.5	9.41
33	26.2	3.4	9.16
34	27.0	3.3	6.75
35	28.8	3.1	14.18
36	28.9	3.1	20.4
37	30.4	2.9	5.28
38	32.3	2.8	6.76

實例 10 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯馬尿酸鹽(化合物(A)之馬尿酸鹽)之製備。

【0419】 將 2-甲基 THF (3 mL)添加至 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯 (210.4 mg)以獲得流動的漿液。在單獨瓶中，將馬尿酸(66.6 mg, 1.07 當量)添加至 2-甲基 THF (1.0 mL)。經 5 分鐘將 API 漿液添加至馬尿酸漿液且使所得混合物以 4 h 週期經 24 h 在環境(約 22°C)與 40°C 之間溫度循環。藉由真空過濾分離所得固體材料，用 2-甲基 THF (3 mL)洗滌並在約 22°C 下在真空下乾燥 4 天以獲得 2-((5-丙烯醯胺基-4-((2-(二甲基胺基)乙基) (甲基)胺基)-2-甲氧基苯基)胺基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲酸異丙酯馬尿酸鹽型 I (196 mg, 71%產率)。

【0420】 化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 XRPD 數據顯示於圖 30 及下表 16 中。

表 16

峰編號	位置[°2 θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
1	5.4	16.3	66.0
2	8.3	10.7	13.4
3	8.6	10.3	22.4
4	9.3	9.6	100.0
5	9.4	9.4	23.1
6	11.0	8.0	73.5
7	12.2	7.2	7.2
8	12.7	7.0	54.3
9	14.9	6.0	79.5
10	15.1	5.9	18.0
11	15.5	5.7	31.2
12	16.1	5.5	24.4
13	16.6	5.4	96.1
14	16.7	5.3	64.0
15	17.5	5.1	23.0
16	17.7	5.0	59.9
17	18.1	4.9	25.9
18	18.5	4.8	89.5
19	18.9	4.7	47.7
20	19.5	4.5	12.0
21	19.9	4.5	25.2
22	21.1	4.2	49.6
23	21.4	4.1	18.8
24	21.9	4.1	13.7
25	22.2	4.0	43.1
26	23.0	3.9	14.0
27	23.5	3.8	27.8
28	23.9	3.7	16.1
29	24.5	3.6	56.5
30	24.9	3.6	16.5
31	25.2	3.5	30.9
32	25.5	3.5	81.5
33	26.0	3.4	7.7
34	26.6	3.4	44.2
35	27.7	3.2	6.4
36	28.2	3.2	12.4
37	30.2	3.0	6.3
38	31.3	2.9	13.3
39	32.5	2.8	7.3
40	32.8	2.7	5.2

峰編號	位置[°2θ]	d 間距[Å]	相對強度[%]
41	34.4	2.6	5.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.31 Hz, 6 H) 2.30 (s, 6 H) 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 2.69 - 2.73 (m, 3 H) 2.96 (t, *J*=5.75 Hz, 2 H) 3.73 (s, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 5 H) 5.01 (四重峰, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.75 - 5.80 (m, 1 H) 6.29 (dd, *J*=16.98, 1.93 Hz, 1 H) 6.50 (dd, *J*=16.91, 10.13 Hz, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 4 H) 7.75 (寬單峰, 1 H) 7.88 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.76 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H)。

【0421】 化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 DSC 曲線顯示於圖 31 中。該曲線顯示在起始 201.2°C 之單一大吸熱，相關焓為 111 mJ/mg。DSC 分析在高達 240°C 進行以避免樣品過度降解。

【0422】 化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型 I 之 TG/DAT 曲線顯示於圖 32 中。該曲線顯示未注意到質量損失跡象直至在約 200°C 開始降解。在起始 201.7°C 發生單一銳吸熱，相關焓為 88.6 mJ/mg。

實例 11 樣品之性質分析

1. 蒸汽吸附分析(GVS，吸濕性)

【0423】 將約 10 mg 樣品置於網篩蒸汽吸附平衡盤中，並藉由 Hiden Analytical 將其裝載至 IGASorp 水分吸附分析儀天平中。使樣品以 10% 之增量自 40% 斜升至 90% 相對濕度(RH)，在每個步驟中維持樣品直至達成穩定重量(98% 步驟完成)。完成吸附週期後，使用相同之程序乾燥樣品(最初自 90% RH 至 0% RH，最後回到 40% RH 之起始點)。然後重複吸附/解吸曲線，以獲得雙週期圖。繪製吸附/解吸週期期間之重量變化，從而可以確定樣品之吸濕性。表 17 顯示化合物(A)之幾種鹽及化合物(A)之游離鹼之某些性質。

表 17

鹽	XRPD形式	DSC (熔融)	GVS* (吸濕性)	化學穩定性
硫酸鹽	I	197.6°C	11%	降解
甲磺酸鹽	III	165.0°C	乾燥 形式轉化率	穩定
草酸鹽	III	146.9°C	2.0%	穩定
HCl	I	185.9°C	10.0%	降解
琥珀酸鹽	I	177.5°C	1.3%	穩定
甲 苯 磺 酸 鹽	I	166.8°C	1.4%	穩定
馬尿酸鹽	I	201.7°C	0.2%	穩定
HBr	I	236.0°C	0.6%	穩定
富馬酸鹽	II	210.8°C	2.0%	穩定
游離鹼	I	182.5°C	0.3%	穩定

*GVS 百分比係指在 90% RH 時之吸收%。

2. 穩定性應力測試

【0424】 將約 5 mg 合適之樣品置於 2 mL 透明玻璃瓶中，並將瓶分別在環境光、40°C/75% RH 及 80°C 條件下敞開儲存 7 天。使環境光樣品在室溫下在工作台上保持開口。將 80°C 樣品打開置於 80°C 烘箱中。如表 18 所示，藉由 XRPD 及 HPLC 分析樣品在各種應力條件下之純度。

表 18

鹽	XRPD 形式	輸入 純度	環境 光	40°C/ 75%RH	80°C	XRPD
硫酸鹽	I	98.3	98.6	96.2	94.9	在環境光下無變化；在其他 2 種條件下觀察到小變化
甲 磺 酸 鹽	III	99.7	99.6	99.6	99.6	在環境光下無變化；在 40°C/75%RH 及 80°C 下轉化成形式 IV
草酸鹽	III	99.7	99.6	99.6	99.6	在環境光下無變化；在其他 2 種條件下觀察到最小變化

鹽	XRP D形 式	輸入 純度	環境 光	40℃/ 75%RH	80℃	XRPD
HCl	I	99.0	95.1	74.5	91.3	在環境光下無變化；在其他2種條件下觀察到變化
琥珀酸鹽	I	99.7	99.6	99.6	99.6	在所有儲存條件下無變化
甲苯磺酸鹽	I	99.7	99.5	99.4	99.4	在所有儲存條件下無變化
馬尿酸鹽	I	99.7	99.6	99.6	99.6	在所有儲存條件下無變化
HBr	I	99.7	99.6	99.6	99.5	在所有儲存條件下無變化
富馬酸鹽	II	99.7	99.5	99.5	99.5	在所有儲存條件下無變化
游離鹼	I	99.7	99.5	99.5	99.5	在所有儲存條件下無變化

3. 熱力學水溶性研究

【0425】 將去離子水(500 μL, pH 6.97)添加至約 30 mg 合適之樣品且將漿液在環境溫度下振盪 24 h。藉由離心分離所得固體材料且藉由 XRPD 分析，同時藉由 HPLC 分析濾液用於濃度測定。亦測定所得濾液之 pH。

【0426】 表 19 提供分別呈鹽及游離鹼形式之化合物(A)之溶解度。

表 19

鹽	水中之溶解度 (mg/ml)	飽和 pH
硫酸鹽	>240	2.19
甲磺酸鹽	>70	2.90
草酸鹽	6.8	3.00
HCl	5.8	6.47
琥珀酸鹽	1.9	5.00
甲苯磺酸鹽	0.4	6.38
馬尿酸鹽	0.1	5.61
HBr	0.1	6.30
富馬酸鹽	0.1	3.98
游離鹼	<<10μg/mL	7.81

實例 12 1/2 期初步結果

【0427】 化合物(A)係一種研究用酪胺酸激酶抑制劑，對活化 EGFR 及 HER2 突變(包括外顯子 20 插入)具有強效選擇性臨床前活性。進行了化合物(A)之 1/2 期首次人類開放標籤多中心研究，並獲得了初步結果。使標準療法難治性晚期 NSCLC 患者在劑量遞增期接受每日口服劑量(5-120 mg)之化合物(A)。化合物(A)以化合物(A)琥珀酸鹽之多晶型 I 提供。化合物(A)配製為不含賦形劑之膠囊內藥物並口服投與。報告接受至少一個劑量之患者之初步抗腫瘤活性(藉由 RECIST v1.1)、安全性及藥物代謝動力學。

【0428】 結果：在初始階段，治療 34 名患者(中位年齡 60 歲；女性，65%；≥2 次既往抗癌療法，88%；見表 20)，且在數據截止時有 10 名仍在服用化合物(A)。AUC_{0-24,ss} 在劑量範圍內以劑量比例方式增加，有效 t_{1/2} 為約 16 (範圍為 6-26) h。最常見之治療緊急不良事件(TEAE；≥20%之患者)為腹瀉(47%)、噁心(26%)及疲勞(21%)。≥2 名患者中≥3 級 TEAE (不包括疾病進展)：呼吸困難性肺炎(各自 n=2，6%)。報告了兩種劑量限制性毒性，皆為肺炎(80 mg，3 級；120 mg，5 級)。在 14 名可評估之患者中，3 名有部分反應(80 mg，n=2，均已證實；120 mg 單次 PR 等待確認)，6 名具有穩定疾病(SD) (40 mg, n=3；80 mg, n=2；120 mg, n=1)，且 5 名具有進行性疾病(PD)作為最佳反應(40 mg, n=3；80 mg, n=1；120 mg, n=1)。所有 PR 或 SD 患者皆有 EGFR 外顯子 20 插入。

表 20：基線特徵

	5 mg (n=4)	10 mg (n=5)	20 mg (n=5)	40 mg (n=6)	80 mg (n=7)	120 mg (n=7)	總計 (n=34)
突變類型， a%							
常見 EGFR 突變(外 顯子 19 缺失 / L8585R)	25	20	0	0	0	0	6
EGFR-T790M+	0	0	0	0	14	0	3
EGFR 外顯子 20 插	50	40	60	83	71	57	62

入							
HER2	0	20	40	17	14	29	21

^a一個患者(20 mg)同時具有 EGFR 及 HER2 突變；1 個患者(80 mg)具有 EGFR 外顯子 20 插入 + T790M。

實例 13：1/2 期研究/劑量遞增研究

【0429】 作為實施例 12 中所述之相同 1/2 期研究之一部分，進行了劑量遞增研究。截至 2018 年 1 月 30 日，共有 52 名患者登記。以在劑量遞增過程中評估之 7 個劑量值中之每一者治療下列數量之患者：5 mg QD (n=4)、10 mg QD (n=5)、20 mg QD (n=5)、40 mg QD (n=6)、80 mg QD (n=7)、120 mg QD (n=11)、160 mg QD (n=6)、180 mg QD (n=4)及 40 mg BID (n=4)。160 mg (QD)確定為最大耐受劑量(MTD)。根據療效、安全性及 PK 數據，160 mg QD 初步確定為推薦之 2 期劑量(RP2D)，有待進一步評估正在進行之擴展期中 160 mg 及 120 mg QD 劑量之多週期安全性/耐受性及臨床活性，以告知 RP2D 之最終選擇。選擇 160 mg QD 之理由係基於以下考慮：(1) EGFR 外顯子 20 插入包括 EGFR 外顯子 20 區域中之異質性變異體，且 160 mg QD 可能達成足夠之暴露來抑制大多數 EGFR 外顯子 20 插入突變，若非全部；及(2)隨著可能增加之 CNS 暴露，160 mg QD 劑量亦可能展現抗腦轉移之活性。為了優化全身活性及控制 CNS 疾病，有充分理由使用最高安全劑量之化合物(A)。

擴展期

【0430】 劑量遞增期繼續至擴展期。截止到數據截止日期，38.4%之患者(52 人中之 20 人)仍在接受研究治療。停藥之主要原因係根據 RECIST 1.1 版記錄之進展性疾病(PD) (26.9%)及不良事件(AE) (15.4%)。

【0431】 在 52 名患者中，46 名(88.5%)患者經歷至少一次 TEAE；41 名(78.8%)患者經歷至少 1 次治療相關不良事件(TRAЕ)；20 名(38.5%)患者經歷至少 1 次治療緊急嚴重不良事件(SAE)；且 5 名(9.6%)患者經歷至少 1 次治療相關 SAE。總

體而言，51.9% (52 名患者中之 27 名)之患者出現 3 級 TEAE。

【0432】 疾病穩定開始報告於 40 mg QD 隊列。用化合物(A)治療後至少進行一次疾病評價之患者之疾病評價如表 21 所示。所有有反應之患者皆有 EGFR 外顯子 20 插入突變，且先前皆接受過鉑類化療、EGFR TKI 或 PD-1 抑制劑治療。

表 21：疾病評價

隊列	SD	PR	CR
40 mg QD	3 名患者	-	-
80 mg QD	2 名患者	2 名患者	-
120 mg QD	2 名患者	-	1 名患者
160 mg QD	1 名患者	2 名患者 ^a	-

縮寫：CR，完全反應；PR，部分反應；QD，每天一次；SD，穩定疾病。

^a未經證實。

【0433】 在 40 mg QD 隊列中，據報導有 3 名患者具有穩定疾病(SD)。在 80 mg QD 及以上隊列中，據報導共有 5 名患者有客觀反應(2 名確認在 80 mg QD 時有部分反應[PR]，1 名確認在 120 mg QD 時有完全反應，且 2 名 PR 在數據截止時在 160 mg QD 時等待確認)，且另外 6 名患者具有 SD，其中 1 名包括在 180 mg QD。

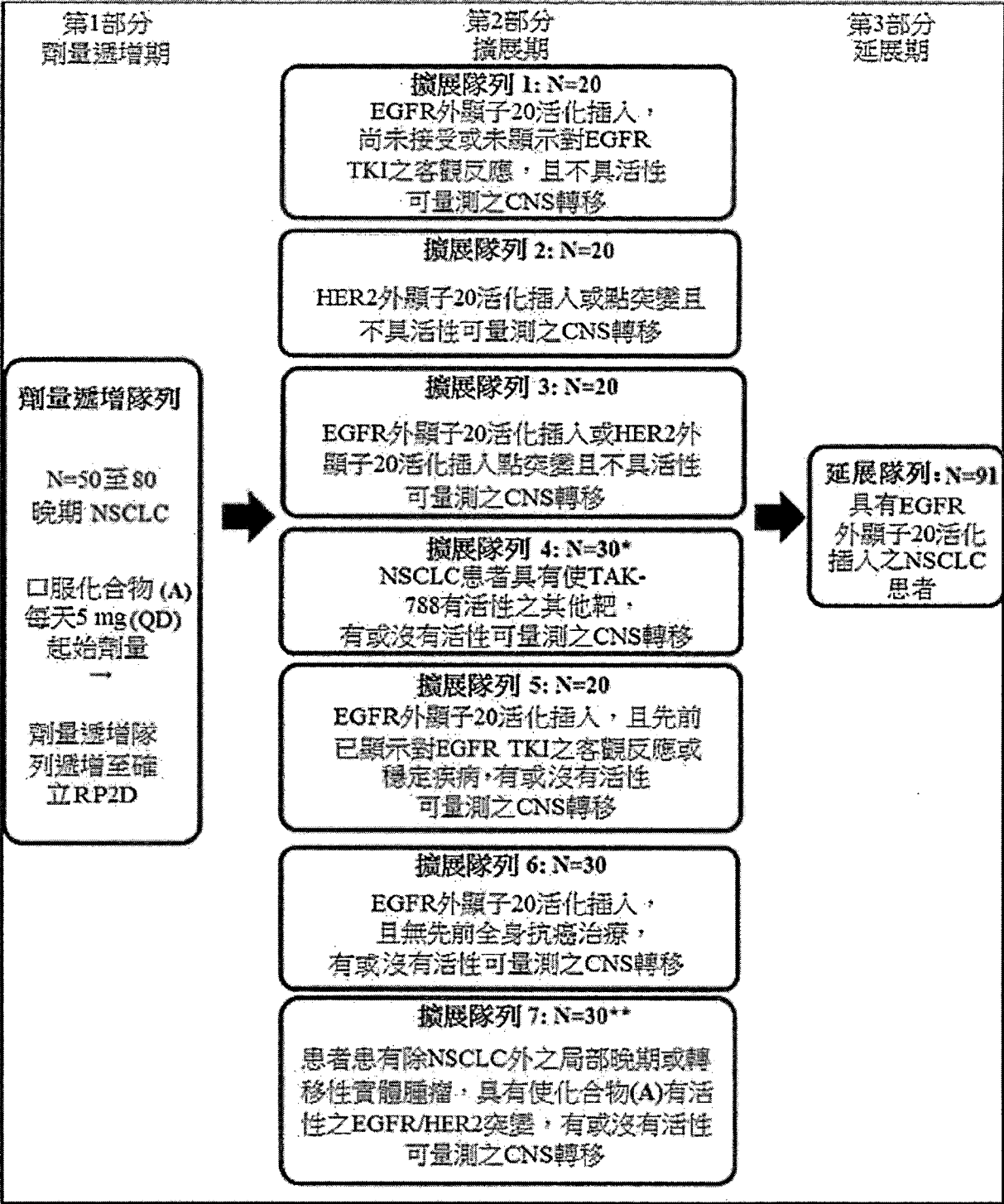
實例 14：擴展及延展期

【0434】 在試驗中，共有 101 名患者暴露於化合物(A)之琥珀酸鹽。試驗中之所有患者均接受過治療，並接受過至少 1 次全身抗癌方案。共有 99 名(98.0%)患者經歷過至少 1 次治療緊急不良事件(TEAE)，59 名(58.4%)患者經歷過至少 1 次≥3 級 TEAE，92 名(91.1%)患者經歷過至少 1 次治療相關不良事件(TRAE)，30 名(29.7%)患者經歷過至少 1 次≥3 級 TRAE，36 名(35.6%)患者經歷過至少 1 次治療緊急嚴重不良事件(SAE)，11 名(10.9%)患者經歷過至少 1 次治療相關 SAE，且 19 名(18.8%)患者經歷過導致治療中斷之任一 TEAE。在以 160 mg QD 劑量治療之 46 名患者中(遞增及擴展隊列 1-4)，45 名患者(97.8%)經歷過至少 1 次 TEAE，26 名患者(56.5%)經歷過至少 1 次≥3 級 TEAE，43 名患者(93.5%)經歷過

至少 1 次 TRAE，19 名患者(41.3%)經歷過至少 1 次 ≥ 3 級 TRAE，9 名患者(19.6%)經歷過至少 1 次 SAE，6 名患者(13.0%)經歷過至少 1 次治療相關 SAE，且 5 名患者(10.9%)經歷過導致治療中斷之任一 TEAE。遞增及擴展隊列 1 中之 28 名患者接受了 160 mg QD 治療，其皆具有 EGFR 外顯子 20 插入突變。在 28 名患者中，有 26 名患者已經或應該進行至少一次基線後疾病評價，並納入療效分析。總反應率(ORR) (最佳反應)及疾病控制率(DCR)分別為 53.8% (95% CI: 33.37%，73.41%)及 88.5% (95% CI: 69.85%，97.55%)，包括 7 例已確認之部分反應(PR)，6 例未確認之待確認之 PR 及 10 例穩定疾病(SD)。不管先前治療方法(包括 EGFR TKI 及免疫腫瘤劑)如何，皆觀察到患者對化合物(A)之反應(PR、CR)。

【0435】 本研究係隨機化、雙盲、安慰劑對照之單劑量遞增研究(第 1 部分)，隨後係低脂膳食對化合物(A)之藥物代謝動力學(PK)效應之開放標籤交叉評估(第 2 部分)，以及化合物(A)膠囊內藥物(DiC) (測試)對健康個體 DiC (參考)之相對生物利用度之交叉評估(第 3 部分)。化合物(A)在單次口服劑量高達 160 mg 之健康個體中係安全且耐受性良好的。在健康個體中未報告 SAE。表 22 顯示了 $\frac{1}{2}$ 期試驗設計。

表 22



實例 15：臨床藥理學及藥物代謝動力學

【0436】 完成實例 13 及 14 中之研究之劑量遞增部分，其中具有 EGFR 或 HER20 外顯子 20 突變或其他 EGFR 不常見突變之 NSCLC 患者之最大耐受劑量確定為 160 mg QD。研究之 2 期部分開始於將研究擴展至兩個 160 mg QD 隊列

(EGFR 外顯子 20 突變體 NSCLC 患者，有或沒有腦轉移)，並繼續在 120 mg 隊列中招募更多患者。

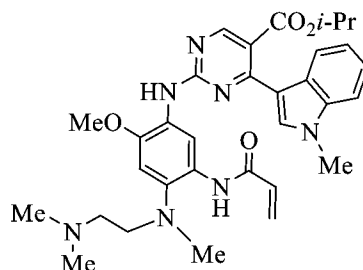
【0437】 臨床 PK 數據包括來自研究之劑量遞增部分之數據。化合物(A)在 28 天之治療週期中每天口服一次，劑量值為 5、10、20、40、80、120、160 及 180 mg。如上所述，化合物(A)以化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型 I 提供。化合物(A)配製為不含賦形劑之膠囊內藥物，並口服投與。以毫克(mg)表示之劑量基於化合物(A)之游離鹼重量。圖 33、圖 34 顯示在 NSCLC 患者中每天一次口服投與化合物(A)後化合物(A)之平均血漿濃度-時間曲線。

【0438】 圖 33 及 34: 在 NSCLC 患者中每天一次口服投與化合物(A)後化合物(A)之平均血漿濃度-時間曲線

【0439】 化合物(A)每天一次連續空腹口服投與。口服投與後，化合物(A)吸收至全身循環中，並且在日劑量後 4 至 6 小時觀察化合物(A)之 C_{max} 。在 5 至 180 mg QD 之劑量範圍內，多劑量投與後第 2 週期第 1 天之化合物(A) AUC_{24} 以近似劑量比例之方式增加。口服投與化合物(A) QD 導致 AUC_{24} 累積約 1.5 倍。基於累積之有效半衰期之幾何平均值(範圍)為約 15 小時(6-27 小時)。化合物(A)之累積、化合物(A)之峰/穀比以及化合物(A)之兩種活性代謝物之莫耳代謝物/母體 C_{av} 比在 5 至 180 mg QD 範圍內與化合物(A)之劑量無關，此表明沒有明顯之時間依賴性抑制(TDI)或自誘導趨勢。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種化合物(A)之琥珀酸鹽，其係呈結晶形式，



化合物(A)

其中該結晶形式包括，以 $2\text{-}\theta$ 表示，於 $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 及 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 處之 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其係單琥珀酸鹽。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其係無水單琥珀酸鹽。

【請求項 4】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含於下列處之 $2\text{-}\theta$ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 及 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 5】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含四個或四個以上之於下列處之 $2\text{-}\theta$ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 6】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含五個或五個以上之於下列處之 $2\text{-}\theta$ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 7】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X

射線粉末繞射圖案包含六個或六個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 8】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含七個或七個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 9】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含八個或八個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 10】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含九個或九個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 11】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含七個或七個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 12】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含八或八個以上之於下列處之 2θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 25.2 ± 0.20

或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 13】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含九個或九個以上之於下列處之 2-θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 14】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含十個或十個以上之於下列處之 2-θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 15】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含十一個或十一個以上之於下列處之 2-θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 16】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括之 X 射線粉末繞射圖案包含十二個或十二個以上之於下列處之 2-θ 值： $8.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.20^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.20^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.20^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.20^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.20^\circ$ 或 $25.6 \pm 0.20^\circ$ 。

【請求項 17】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式包括以 2-θ 表示之以下各處之 X 射線粉末繞射圖案：

峰編號	位置[°2θ]
1	8.3

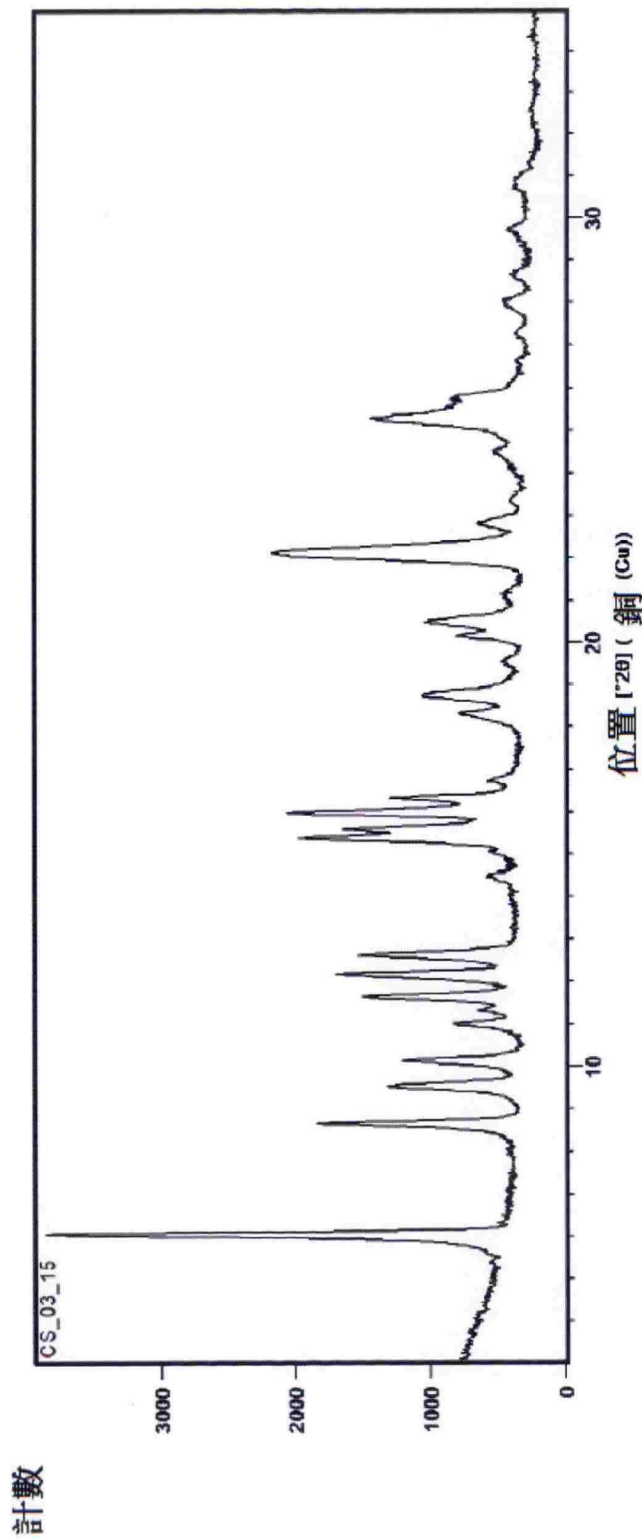
峰編號	位置[°2θ]
2	9.9
3	10.5
4	10.8
5	11.4
6	11.7
7	12.4
8	14.3
9	14.7
10	15.3
11	15.5
12	17.0
13	17.1
14	17.6
15	18.1
16	18.6
17	19.4
18	19.9
19	21.9
20	22.0
21	22.5
22	22.8
23	23.0
24	23.4
25	23.7
26	23.8
27	24.2
28	24.4
29	25.0
30	25.2
31	25.6
32	27.1
33	27.4
34	29.1
35	29.9
36	30.5
37	31.5
38	31.9
39	33.0

【請求項 18】 如請求項 1 之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式係具有如圖 4 中所顯示之 X 射線粉末繞射圖案之多晶型 I。

- 【請求項 19】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式具有之 DSC 曲線之特徵在於吸熱轉變之開始溫度為 $176.1\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。
- 【請求項 20】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式具有之 DSC 曲線之特徵在於 175.1°C 至 181.0°C 之溫度下之吸熱轉變。
- 【請求項 21】如請求項 1 至 18 中任一項之化合物(A)之琥珀酸鹽，其中該結晶形式具有如圖 6 中所顯示之 TG/DTA 曲線。
- 【請求項 22】一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 21 中任一項之化合物(A)之琥珀酸鹽及視情況存在之醫藥學上可接受之載劑。
- 【請求項 23】如請求項 22 之醫藥組合物，其包含 20 mg 至 200 mg 之化合物(A)之琥珀酸鹽。
- 【請求項 24】如請求項 22 之醫藥組合物，其包含 40 mg 之化合物(A)之琥珀酸鹽。
- 【請求項 25】如請求項 23 或 24 之醫藥組合物，其包含一或多個膠囊，其中該膠囊未含任何賦形劑。
- 【請求項 26】如請求項 22 之醫藥組合物，其中該化合物(A)之琥珀酸鹽係具有如圖 4 中所顯示之 X 射線粉末繞射圖案之多晶型 I。
- 【請求項 27】一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物(A)之琥珀酸鹽之用途，其用於製備供治療與突變體 EGFR 或突變體 HER2 相關之病症之藥劑。
- 【請求項 28】如請求項 27 之用途，其中該病症係與在外顯子 20 結構域中具有一或多個突變之突變體 EGFR 相關。
- 【請求項 29】如請求項 27 之用途，其中該病症係非小細胞肺癌。

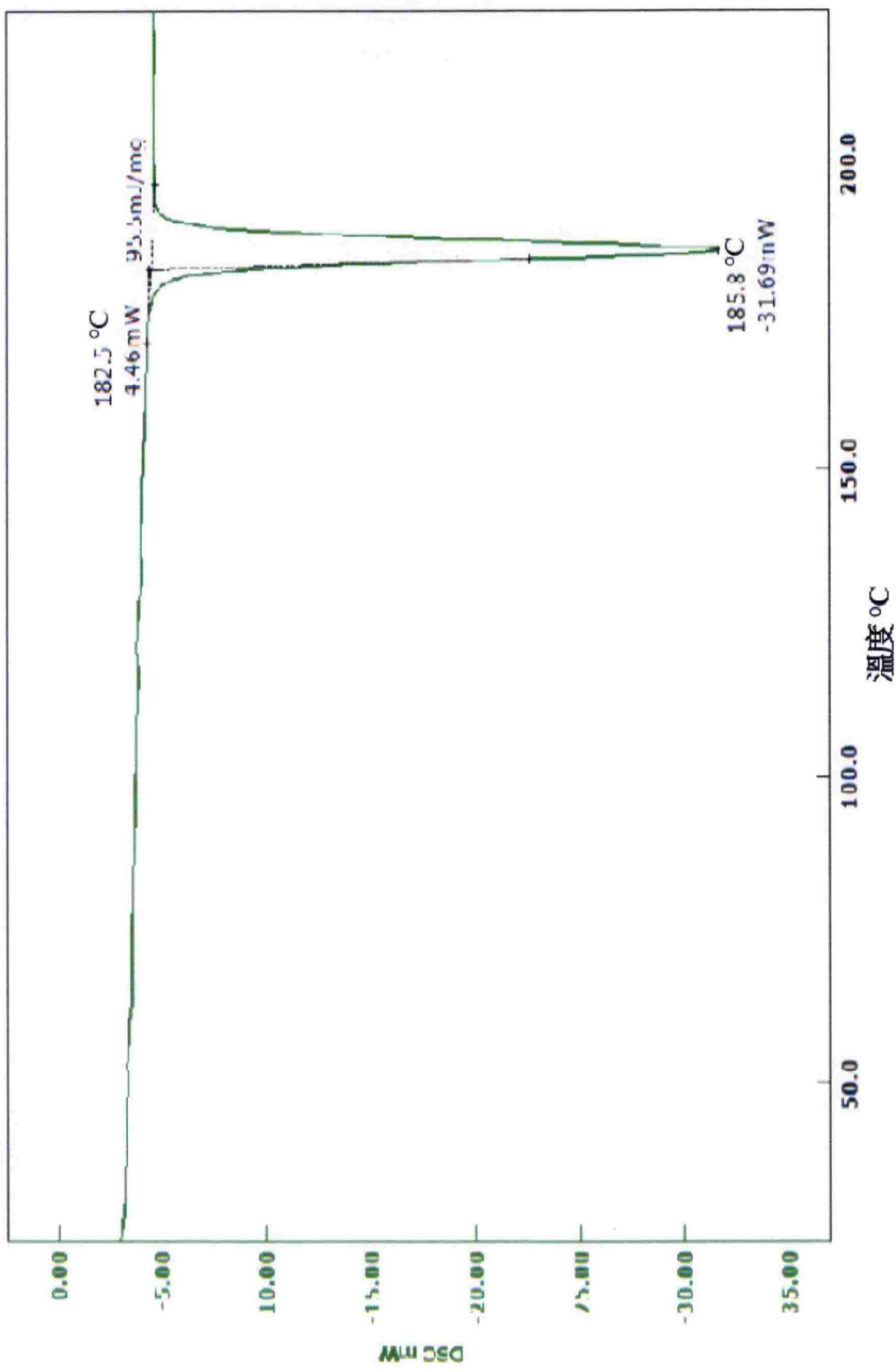
【發明圖式】

無水化合物(A)之游離鹼之多晶型I之XRPD數據



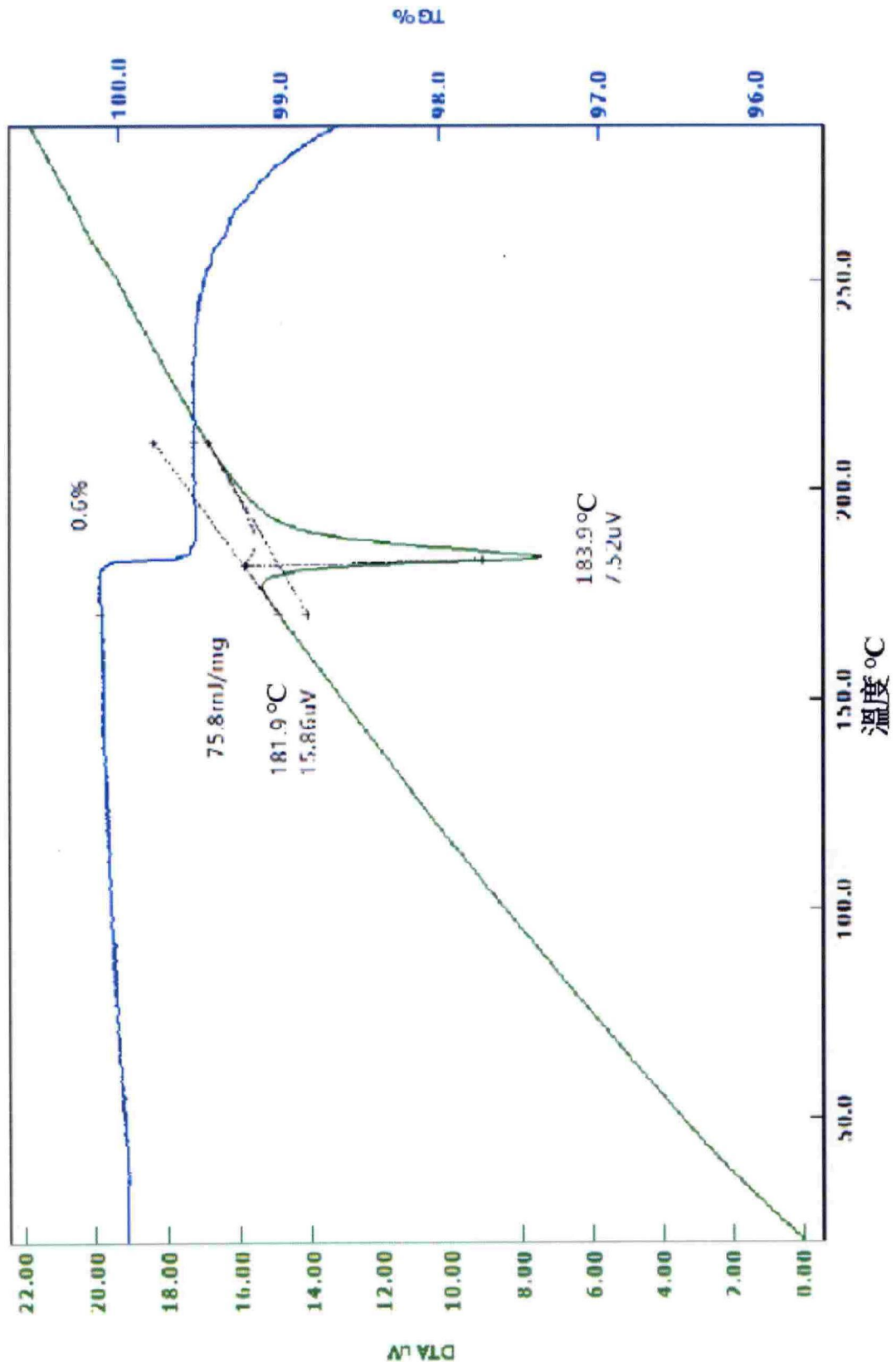
【圖 1】

無水化合物(A)之游離鹼之多晶型I之DSC曲線



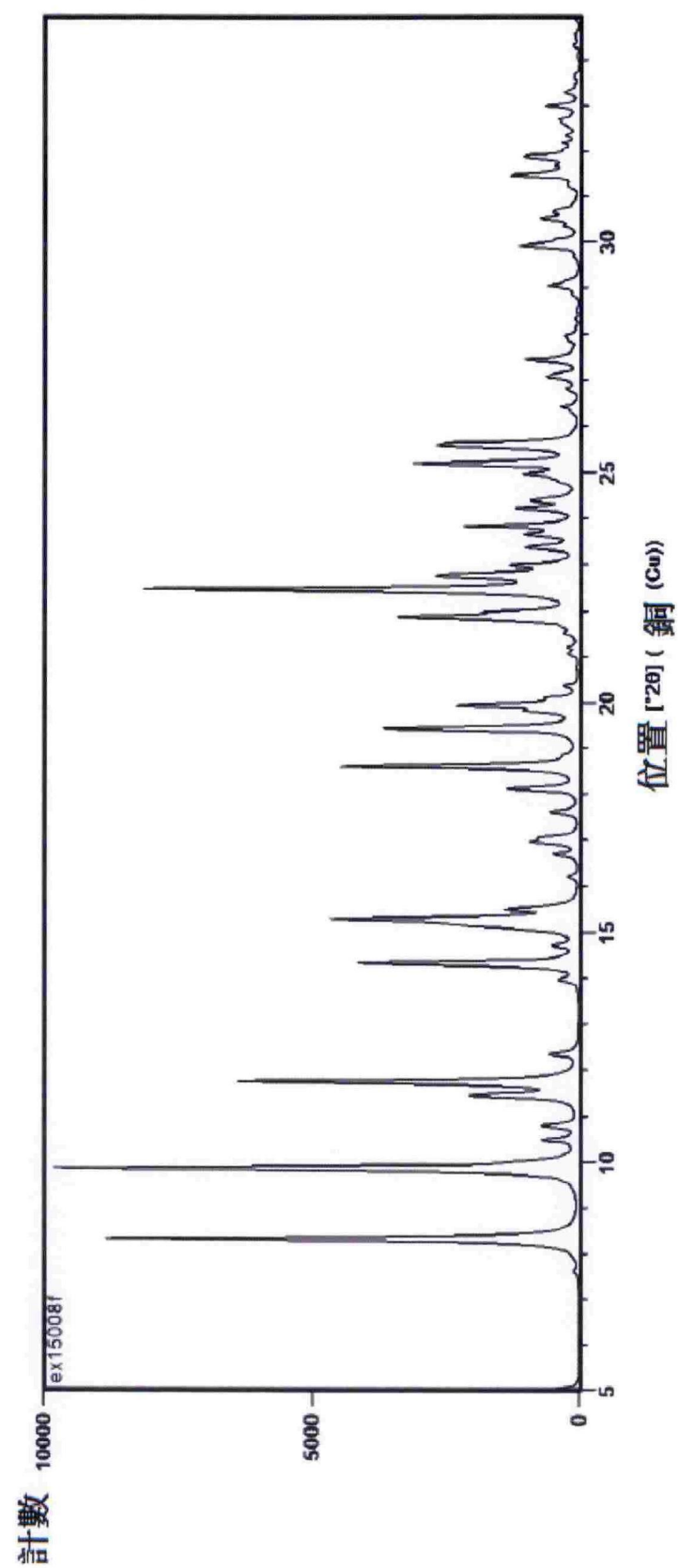
【圖 2】

無水化合物(A)之游離鹼之多晶型I之TG/DTA曲線



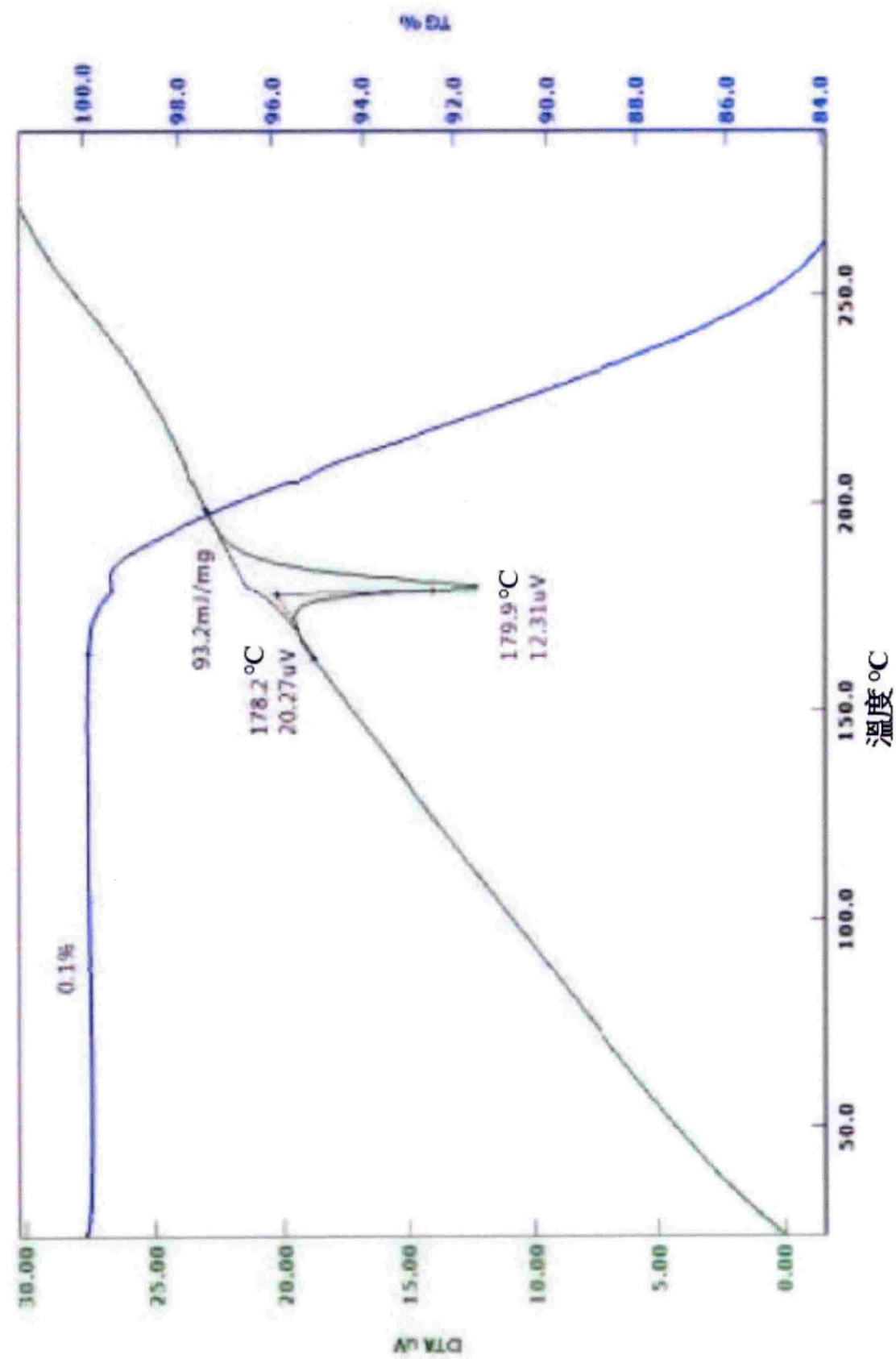
【圖 3】

化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型I之XRPD數據



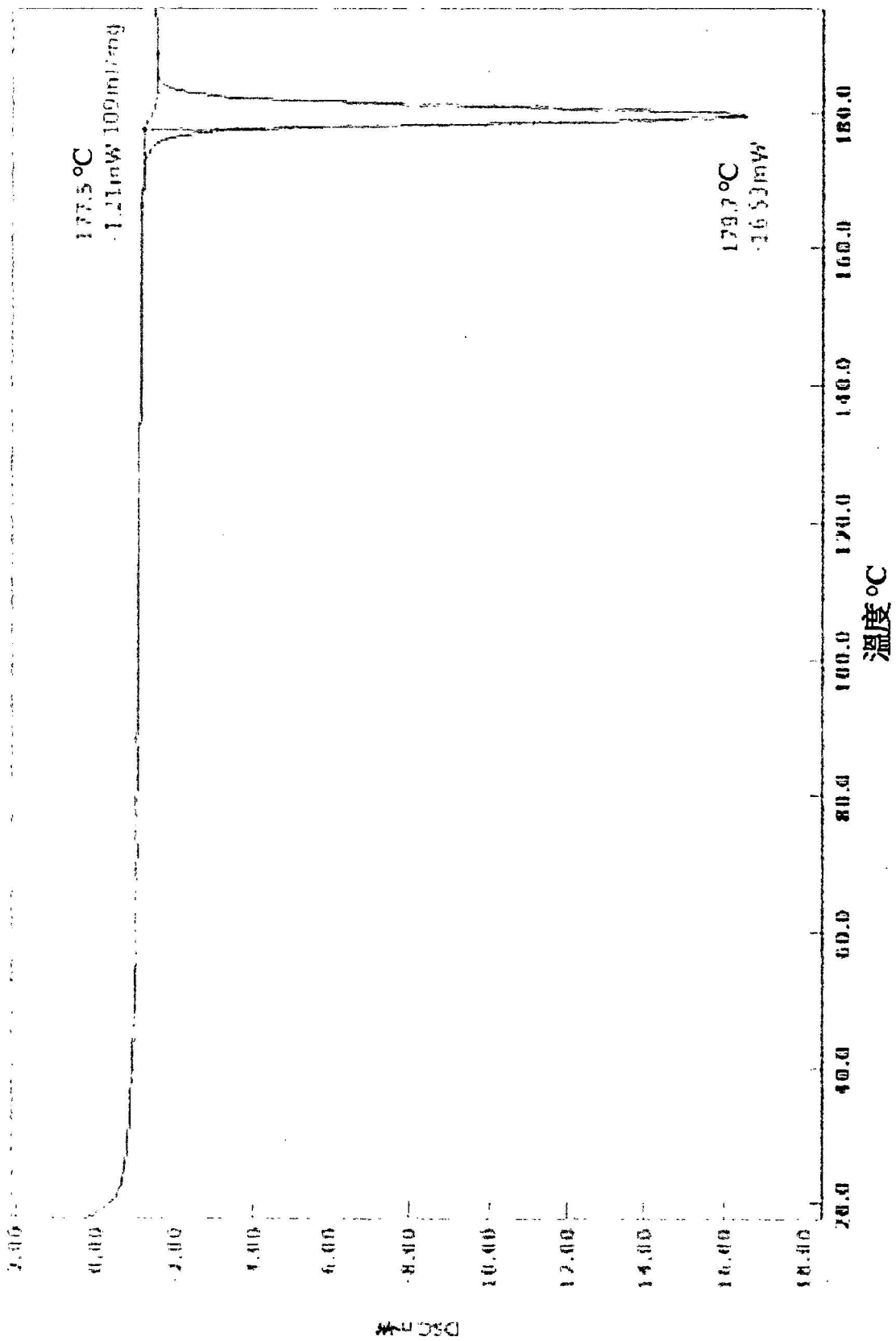
【圖 4】

化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型I之DSC曲線



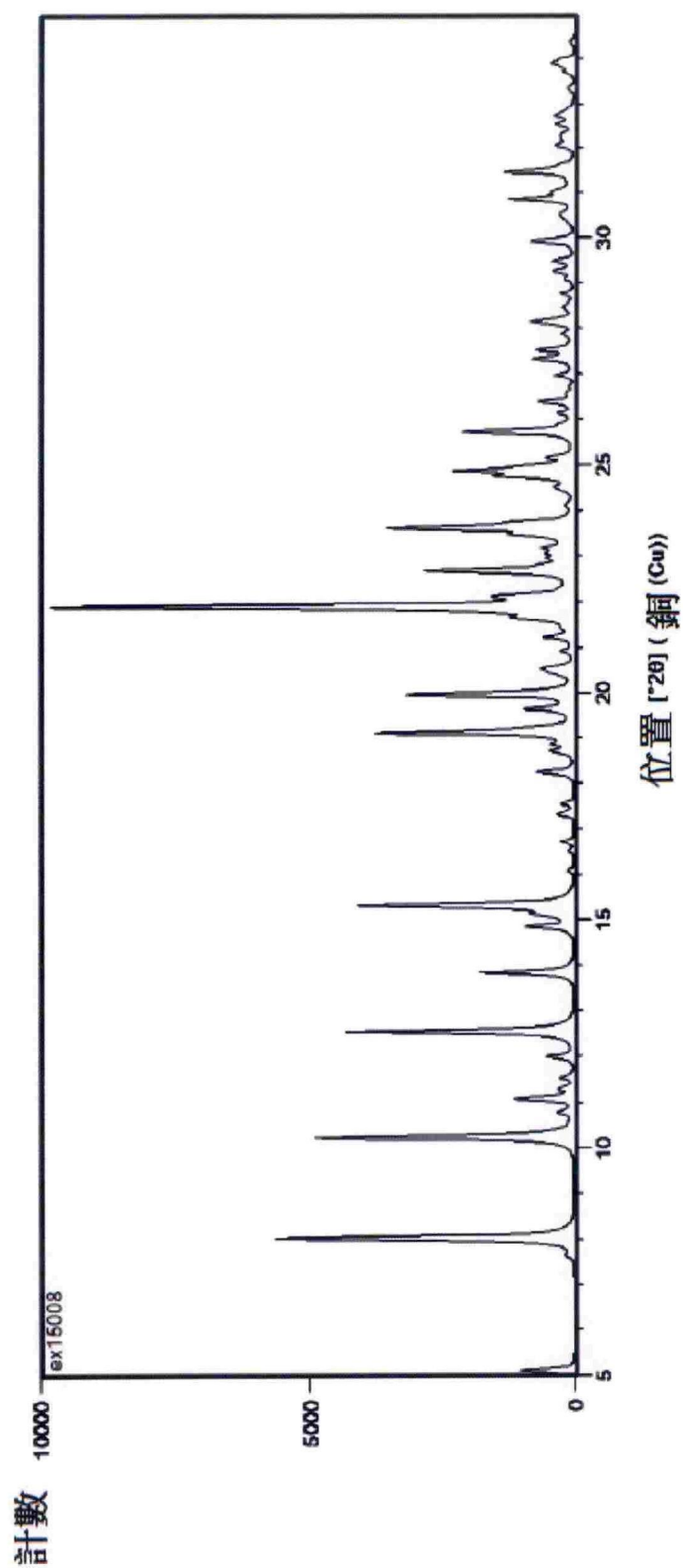
【圖 5】

化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



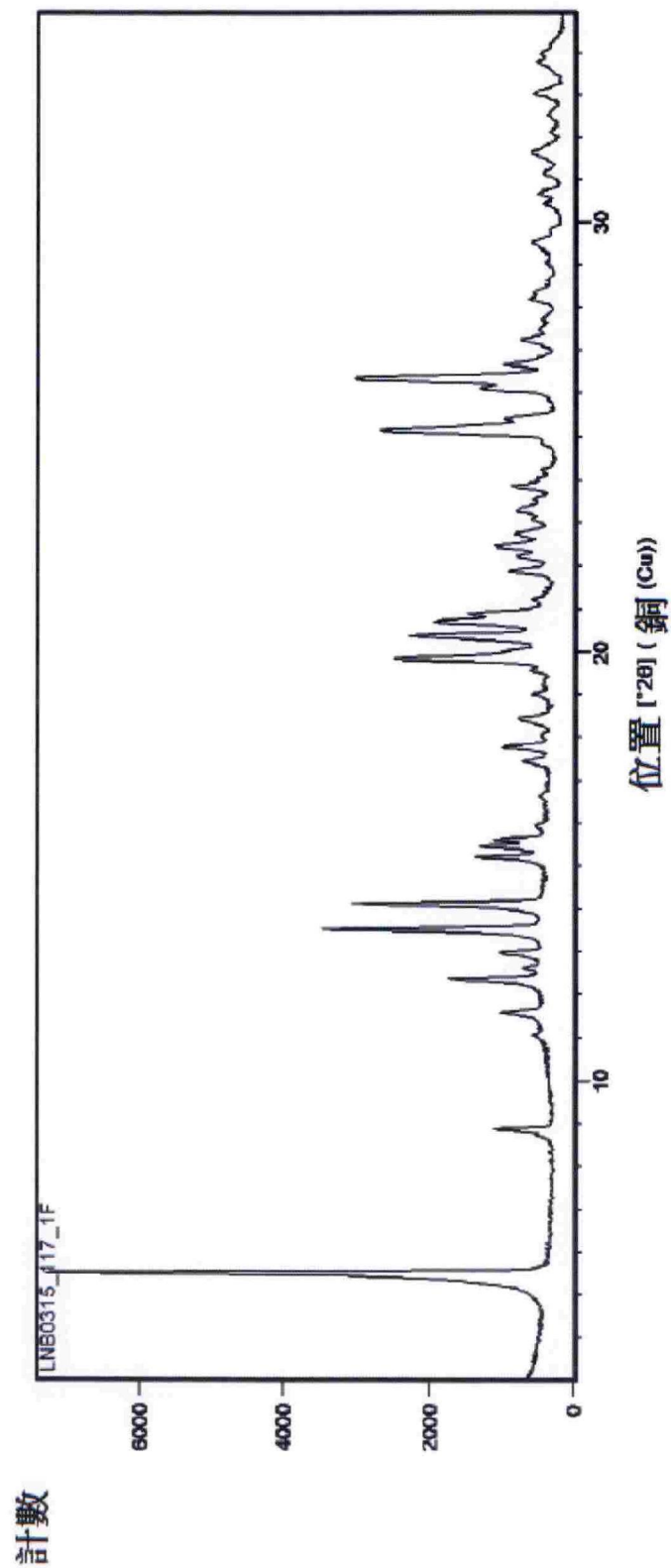
【圖 6】

化合物(A)之琥珀酸鹽之多晶型III之XRPD數據



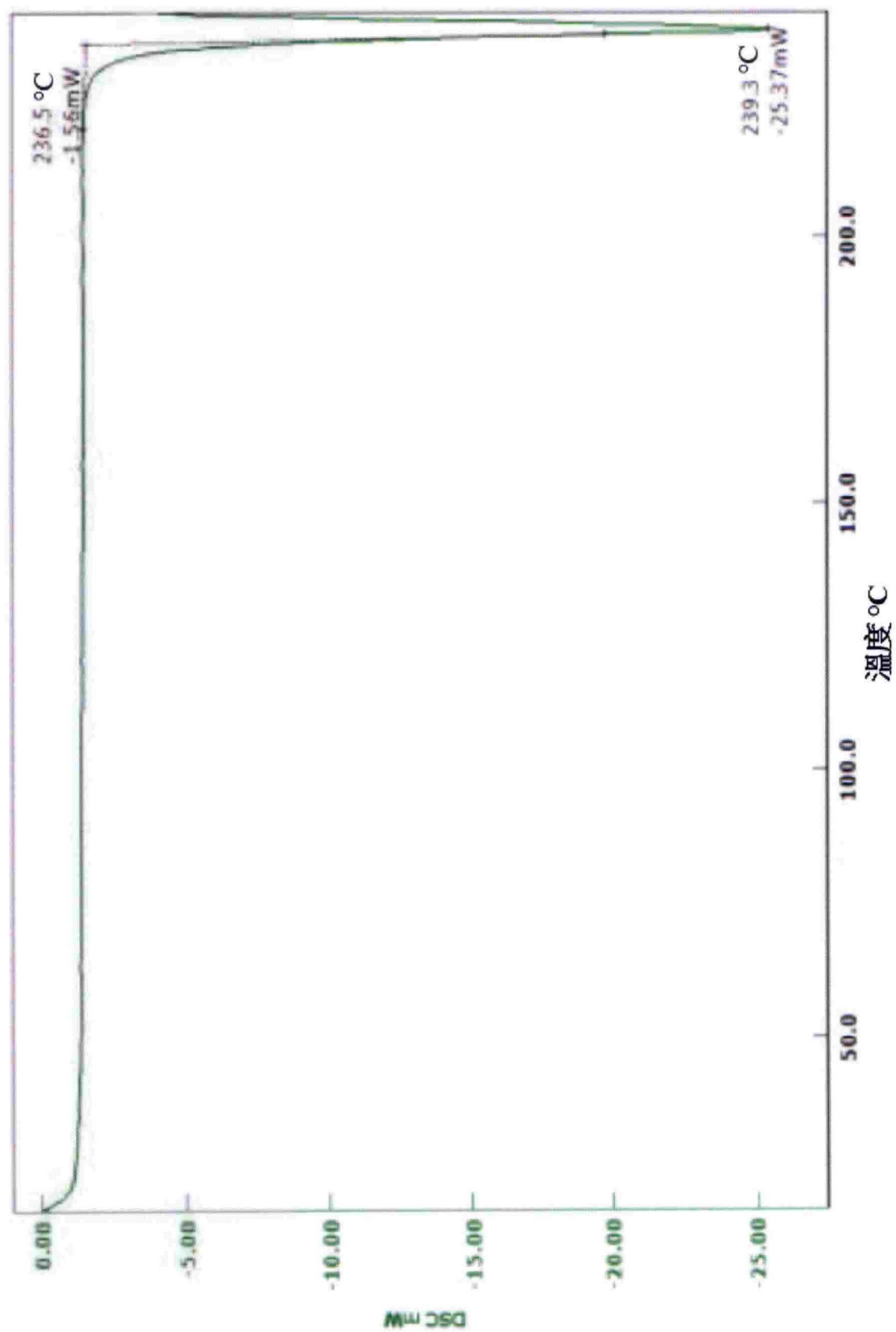
【圖 7】

化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型I之XRPD數據



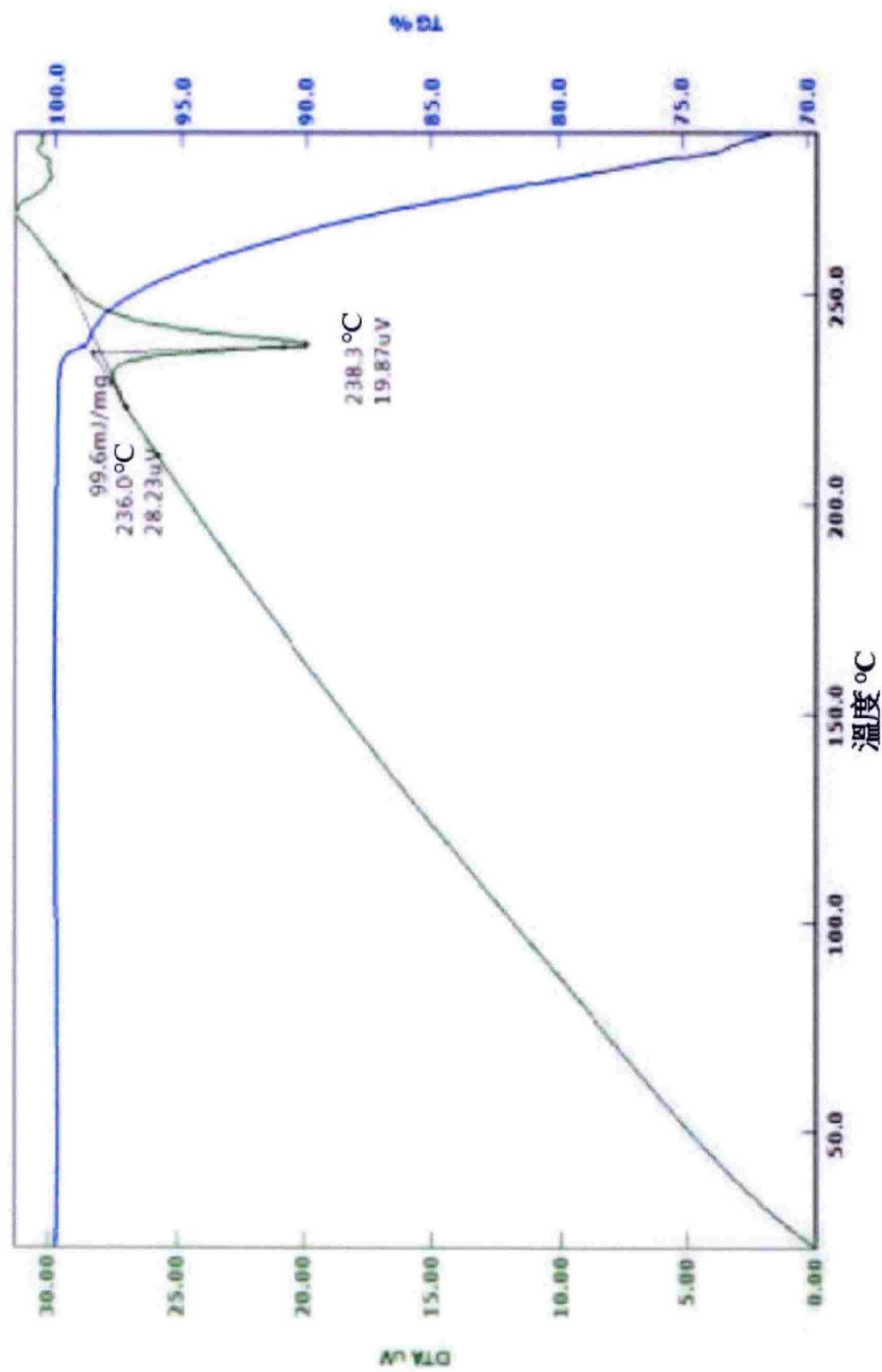
【圖 8】

化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型I之DSC曲線



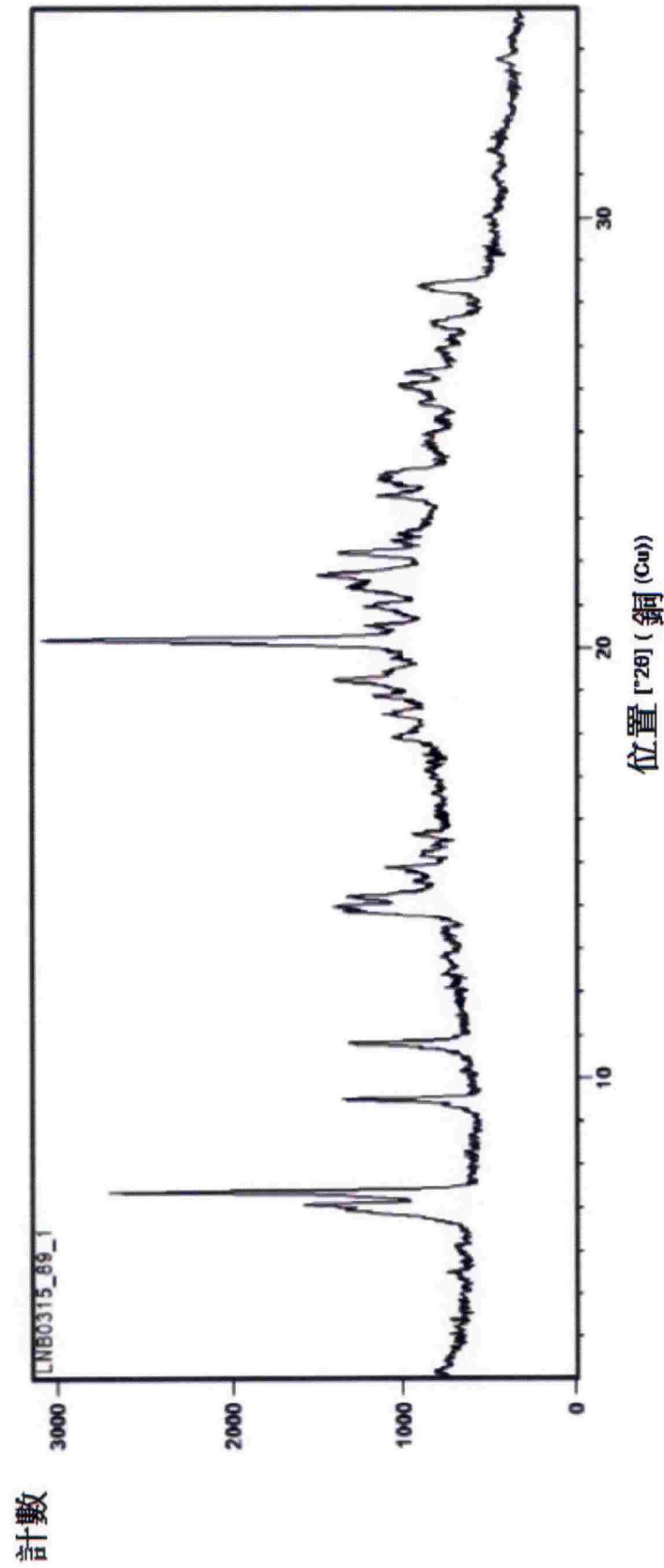
【圖 9】

化合物(A)之氫溴酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



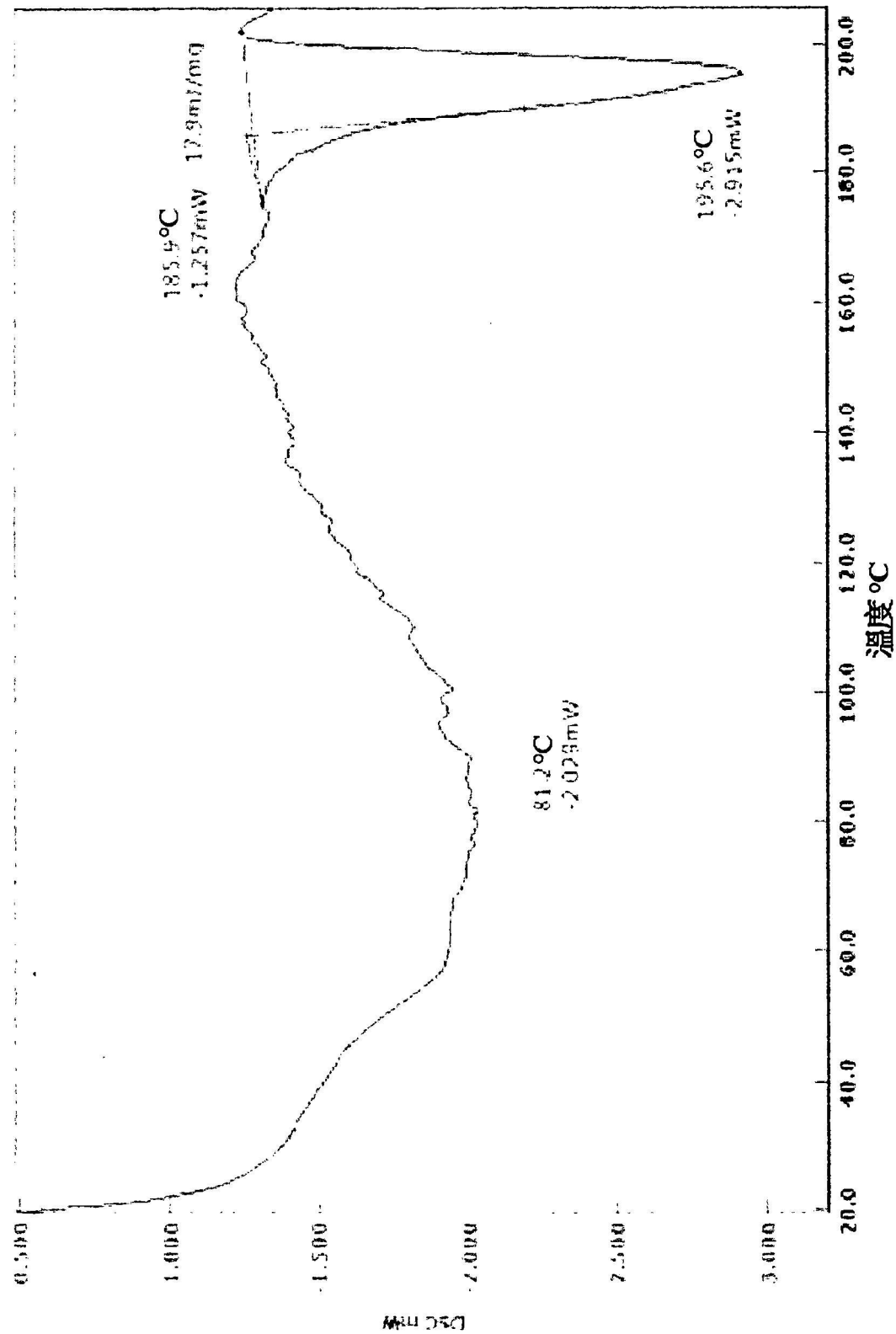
【圖 10】

化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型I之XRPD數據



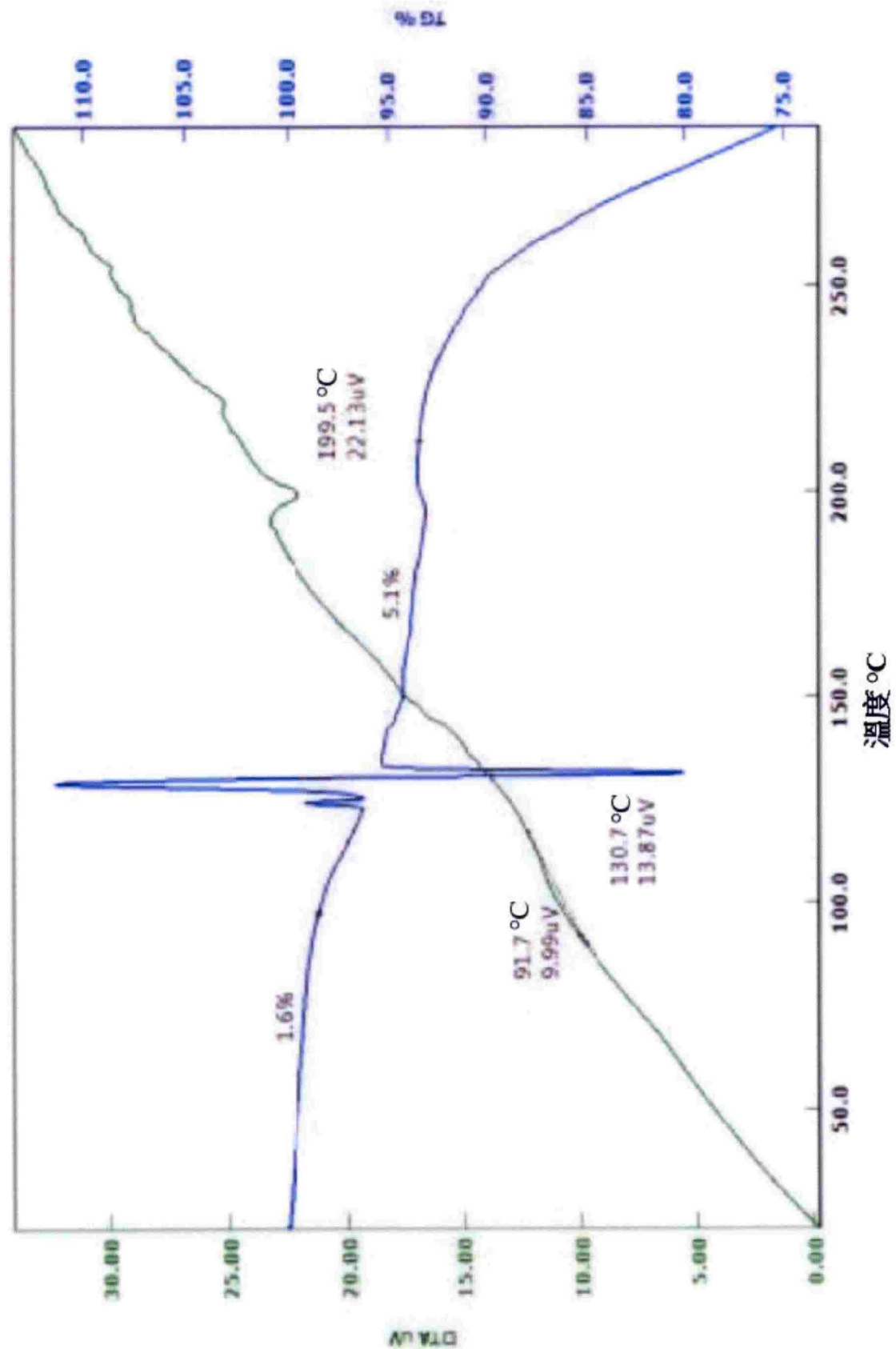
【圖 11】

化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型I之DSC曲線



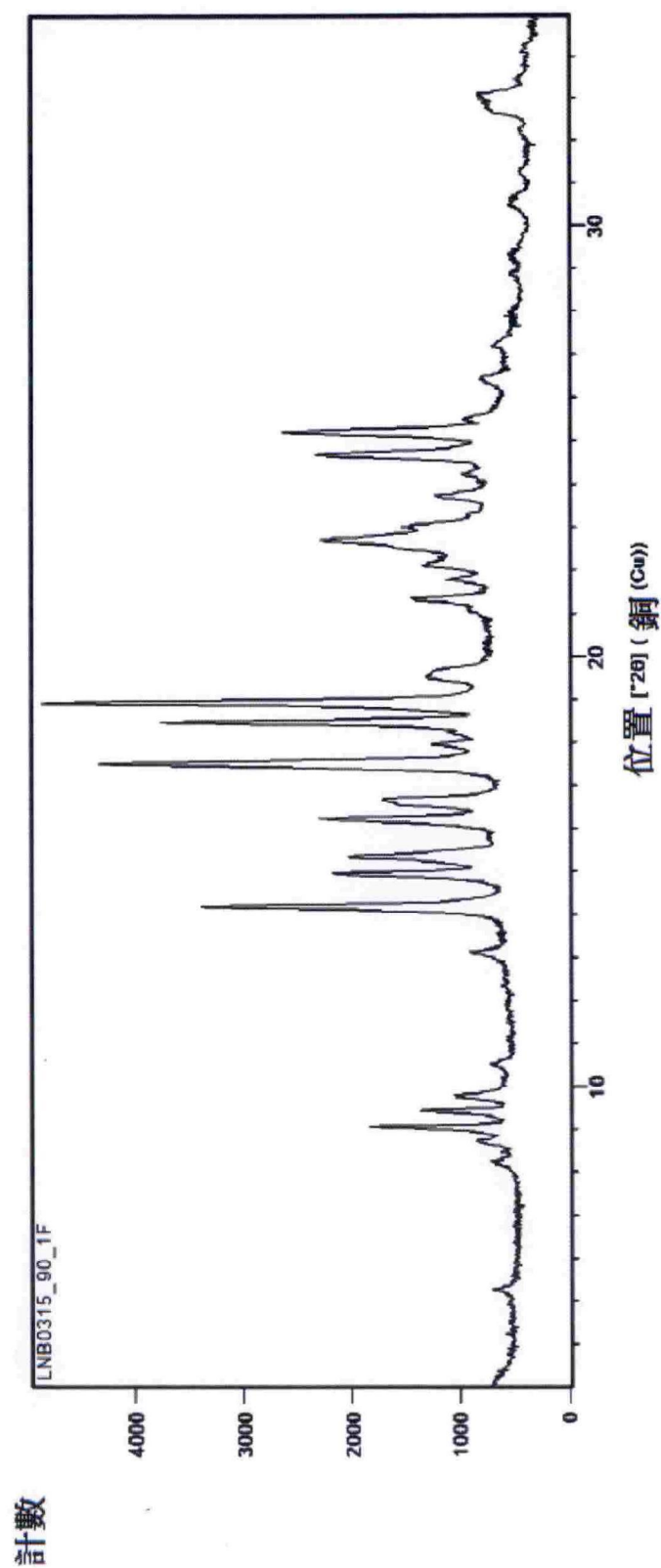
【圖 12】

化合物(A)之鹽酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



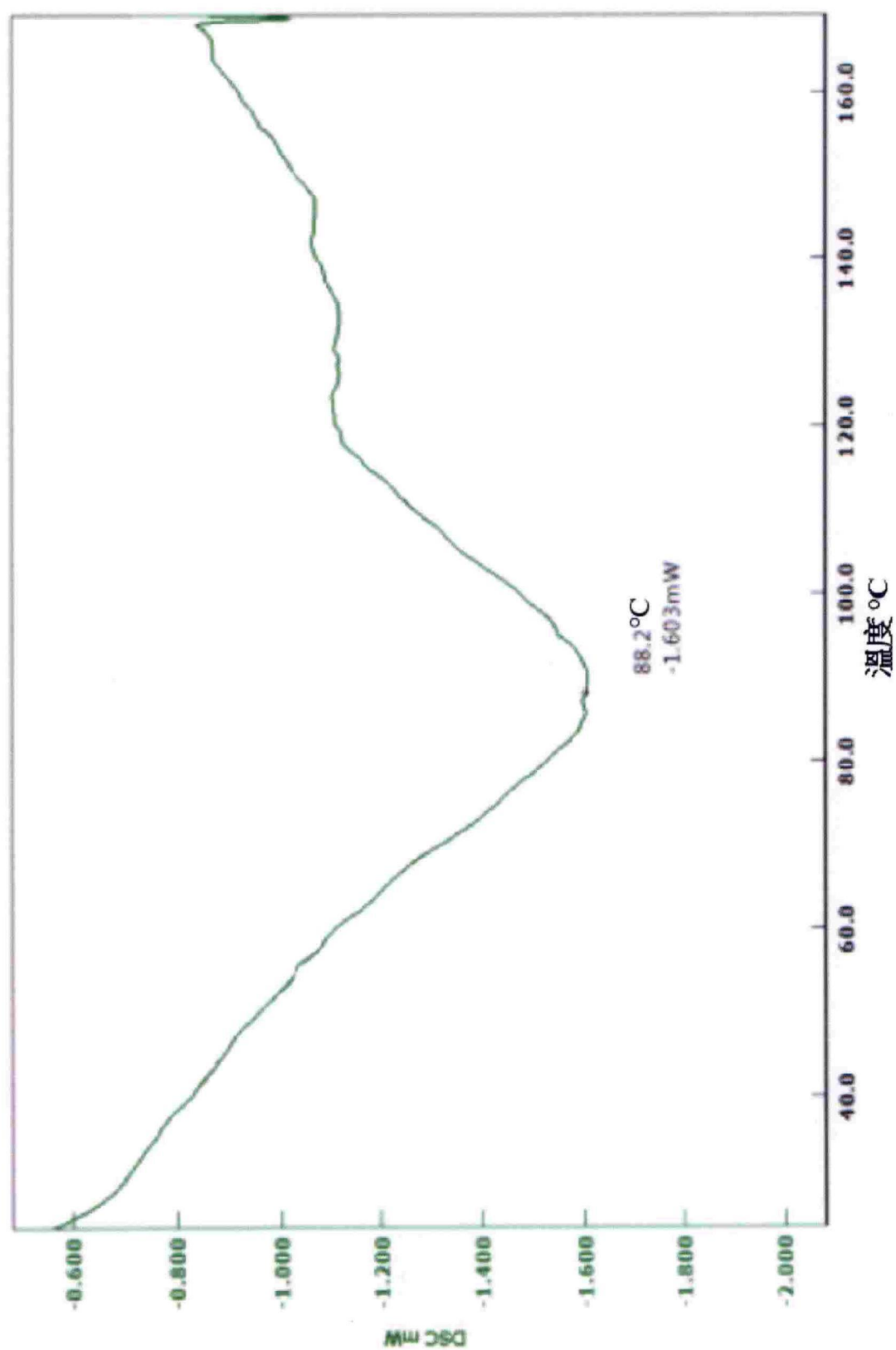
【圖 13】

化合物(A)之硫酸鹽之多晶型I之XRPD數據



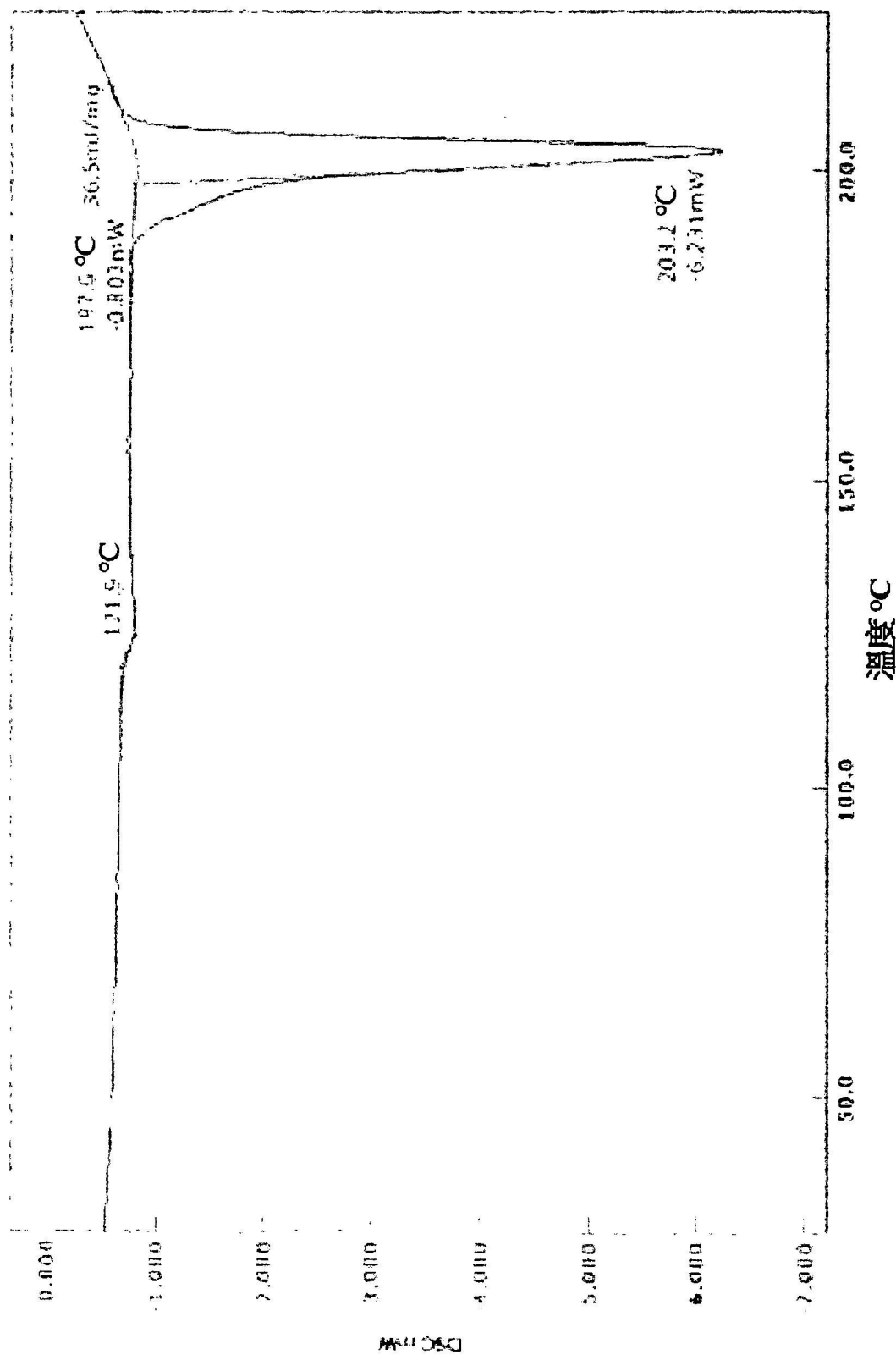
【圖 14】

化合物(A)之硫酸鹽之多晶型I在第1個加熱週期期間之DSC曲線



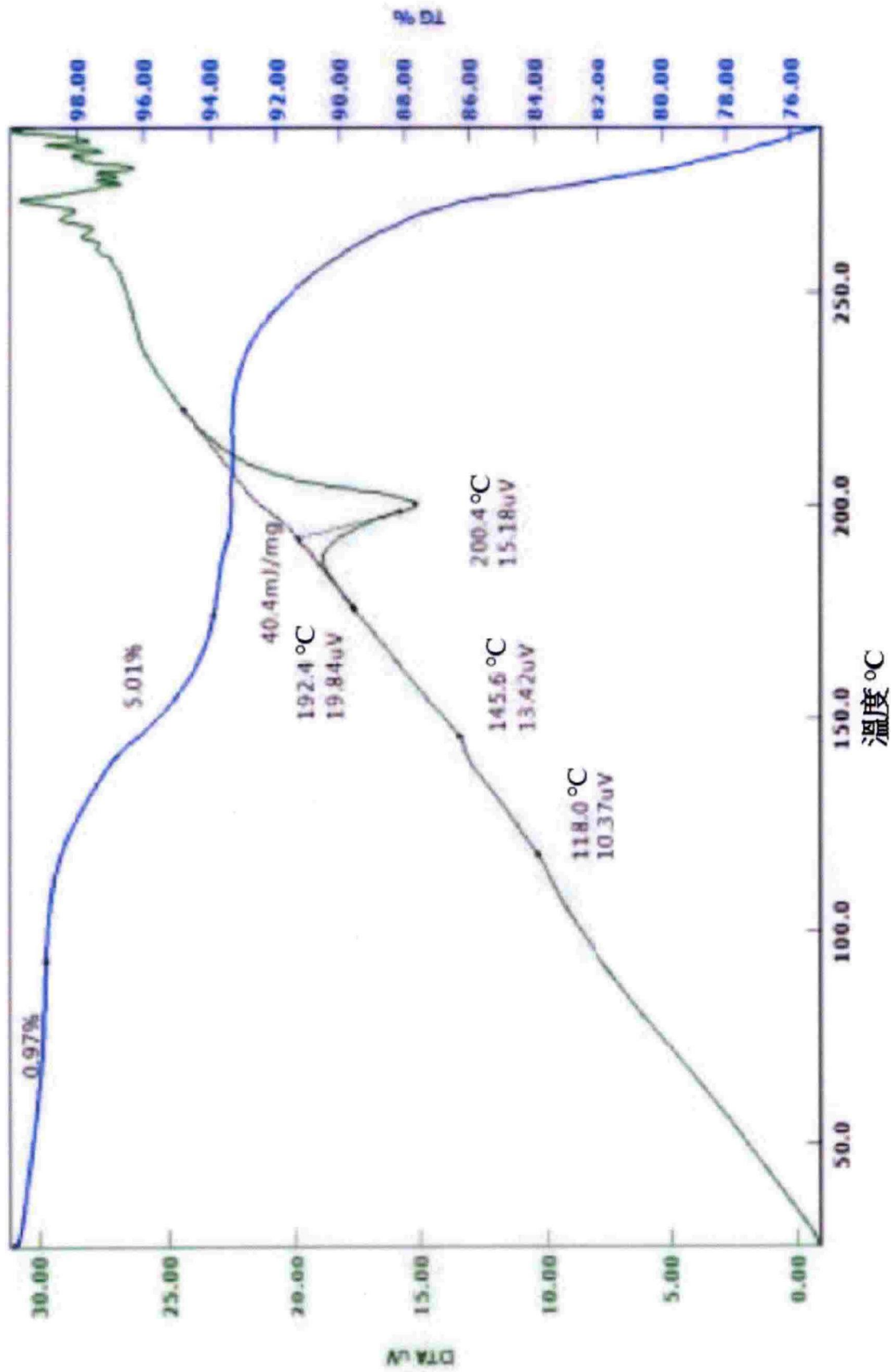
【圖 15A】

化合物(A)之硫酸鹽之多晶型I在第2個加熱週期期間之DSC曲線



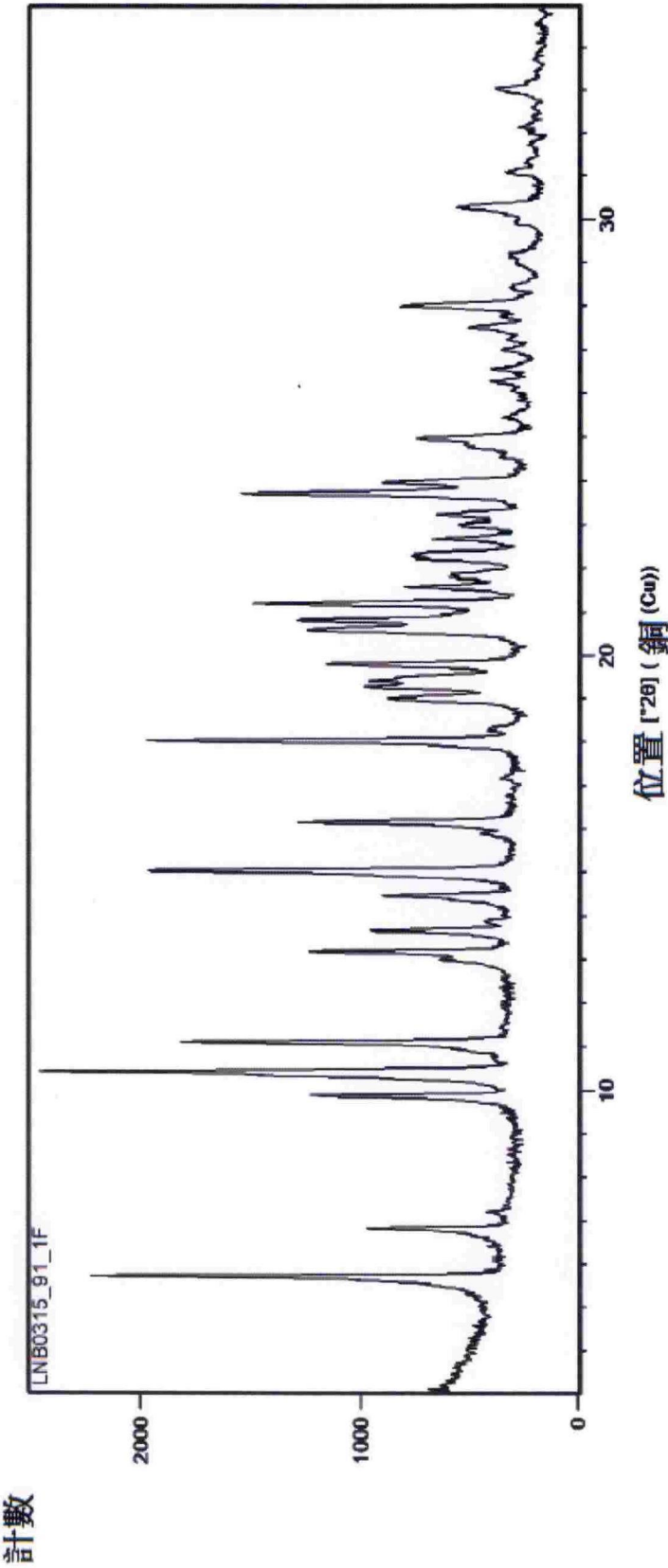
【圖 15B】

化合物(A)之硫酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



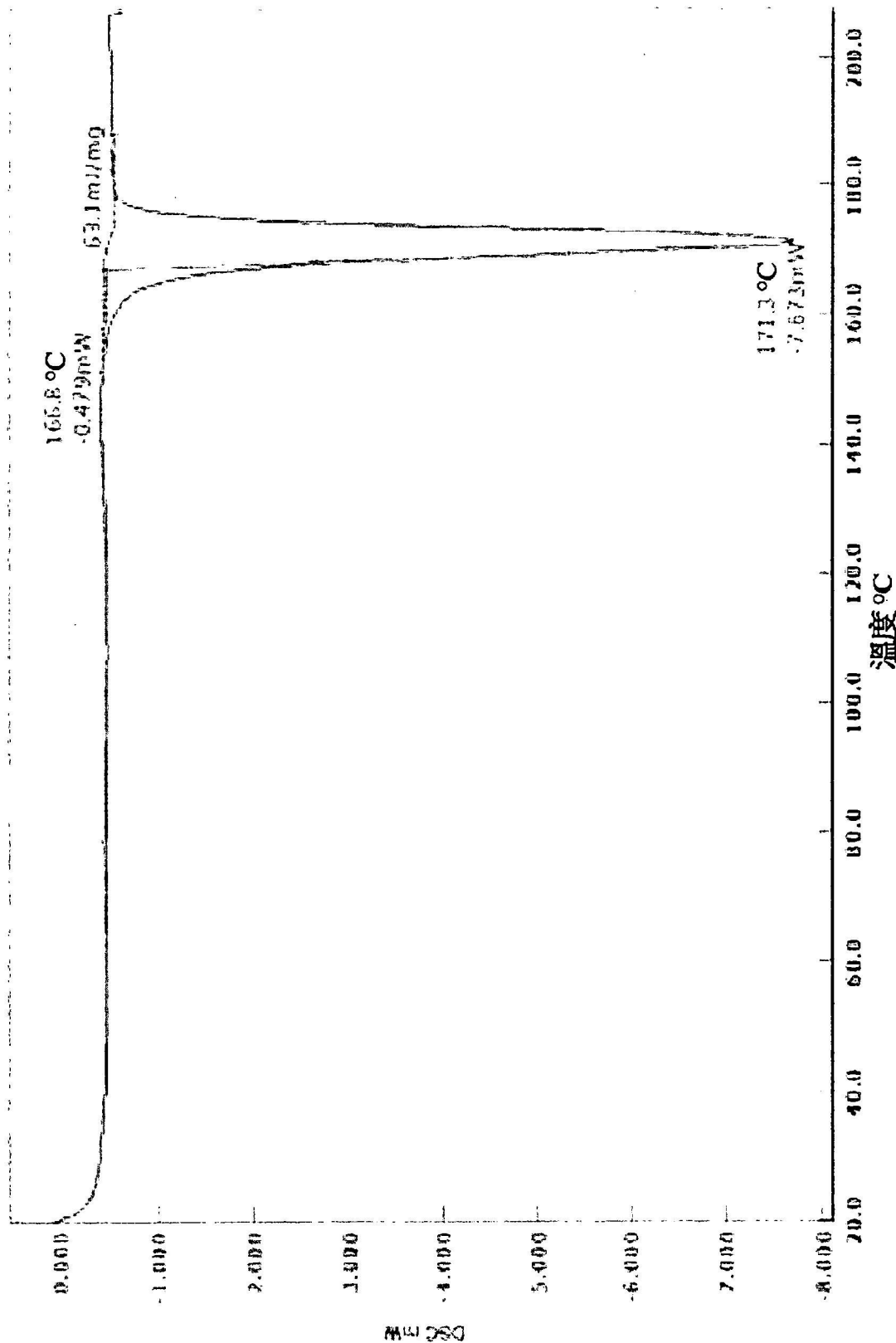
【圖 16】

化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型I之XRPD數據



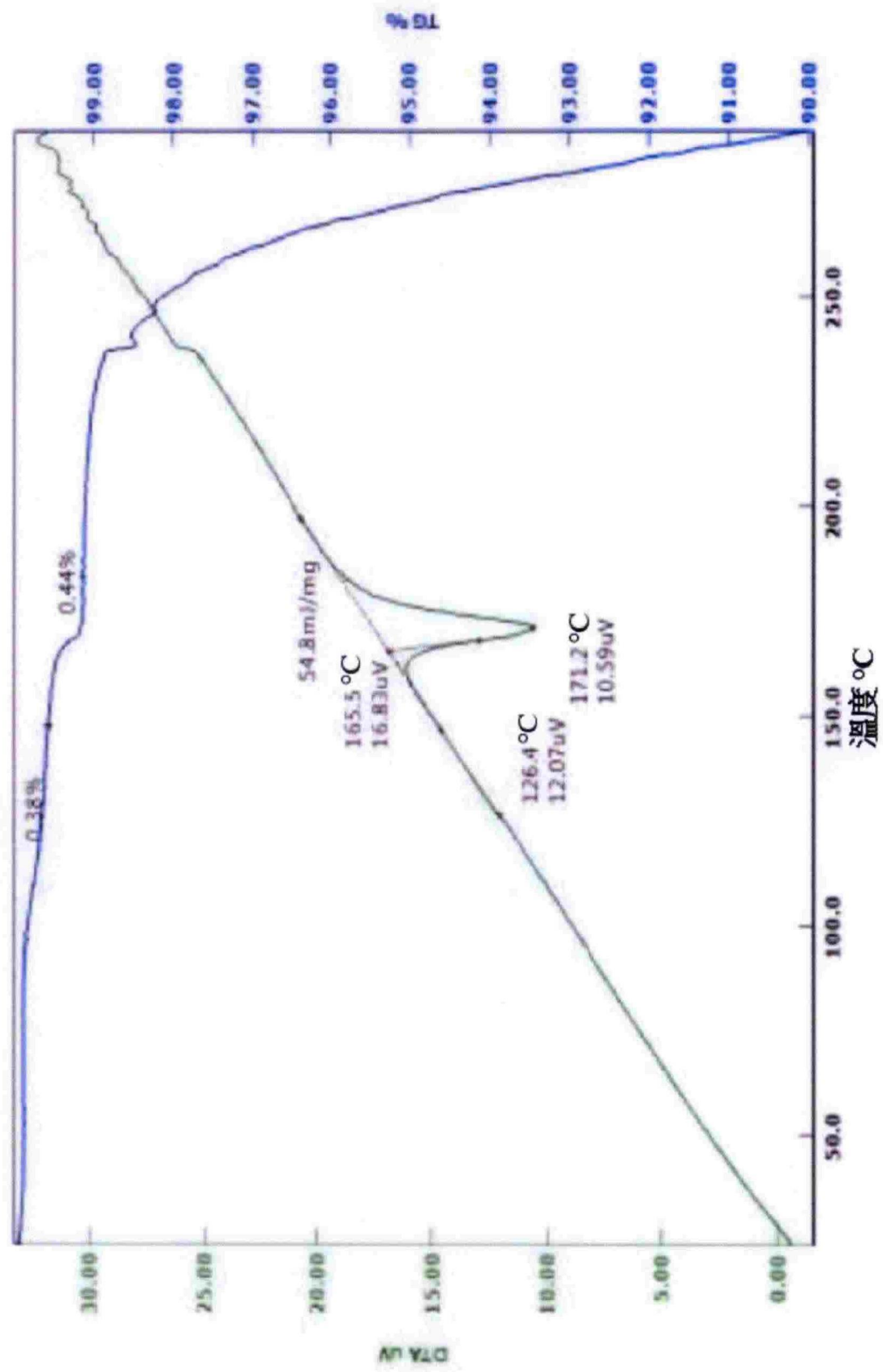
【圖 17】

化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型I之DSC曲線



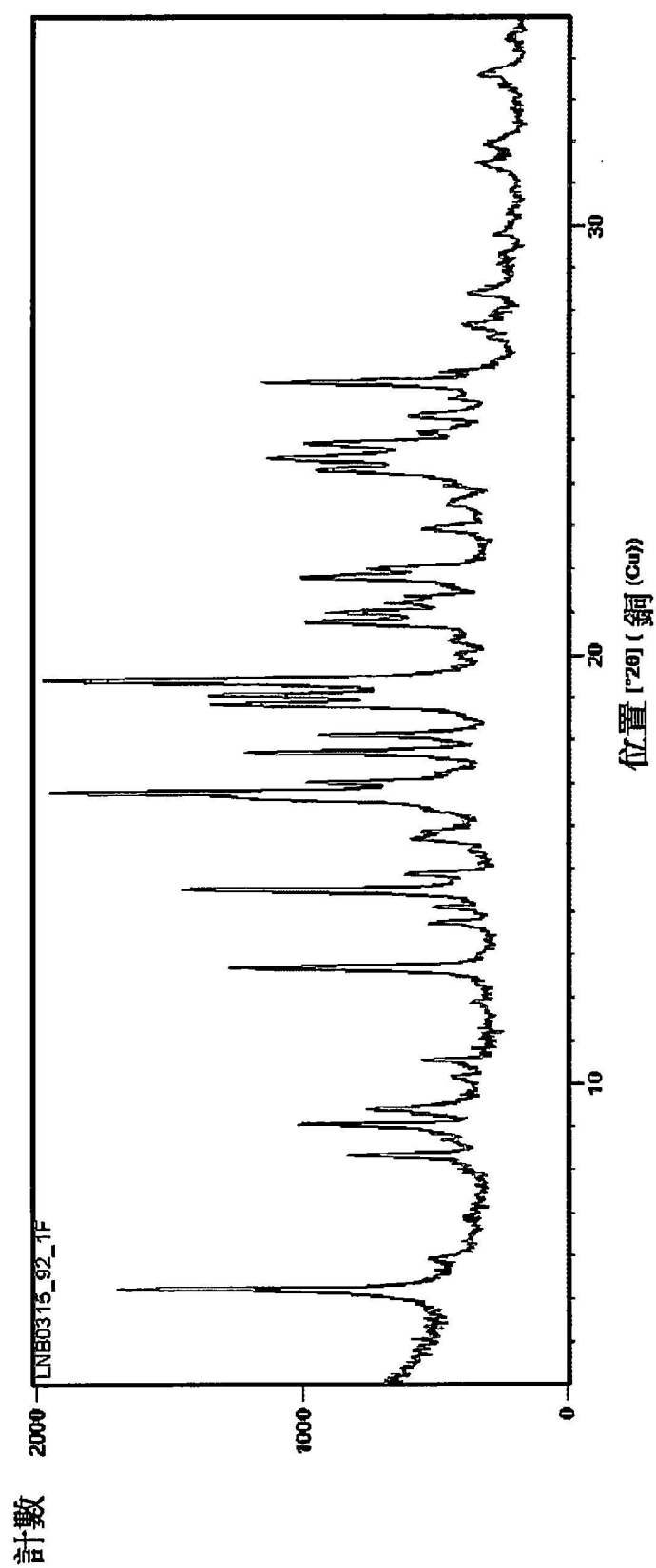
【圖 18】

化合物(A)之甲苯磺酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



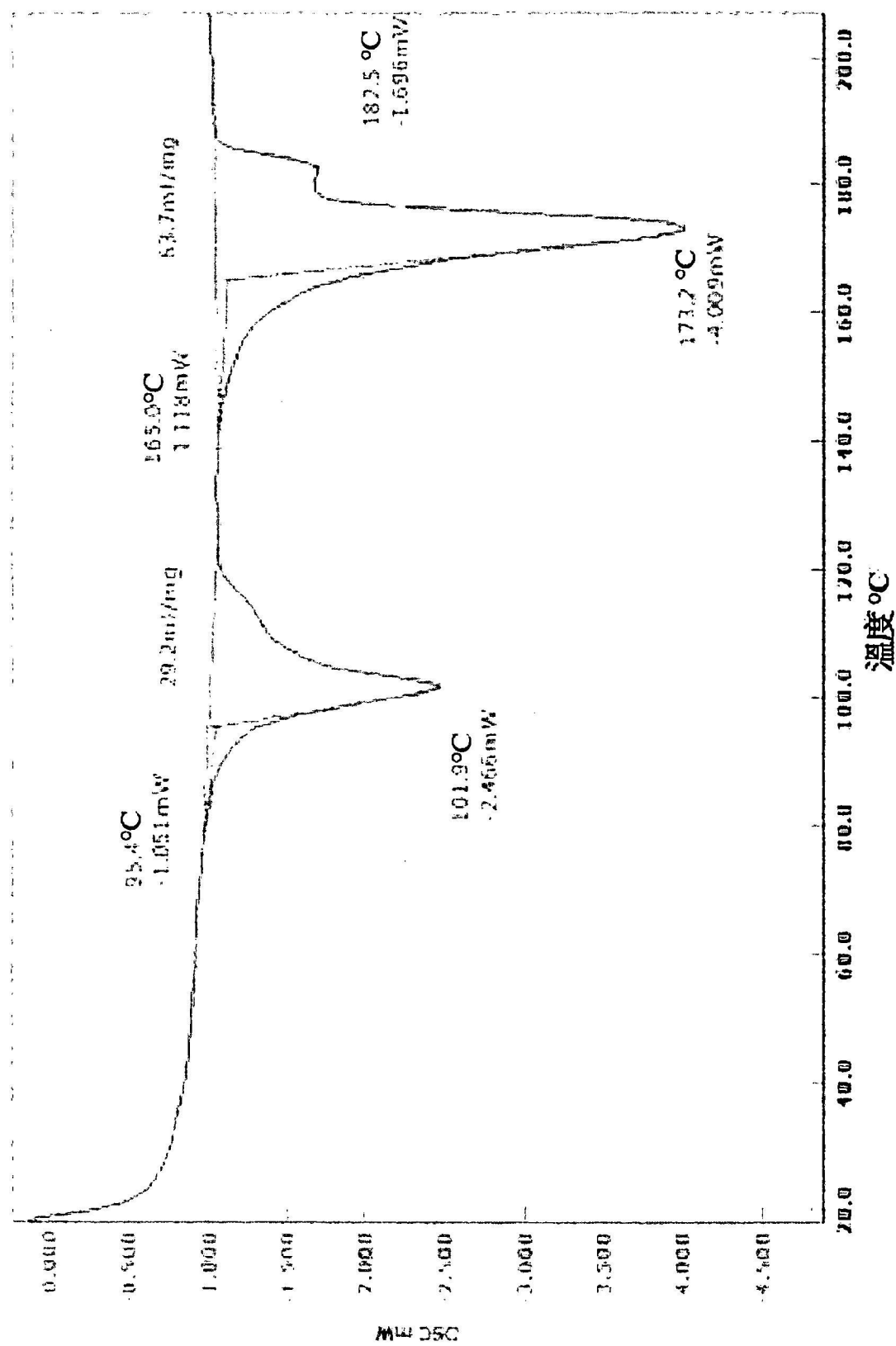
【圖 19】

化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型III之XRPD數據



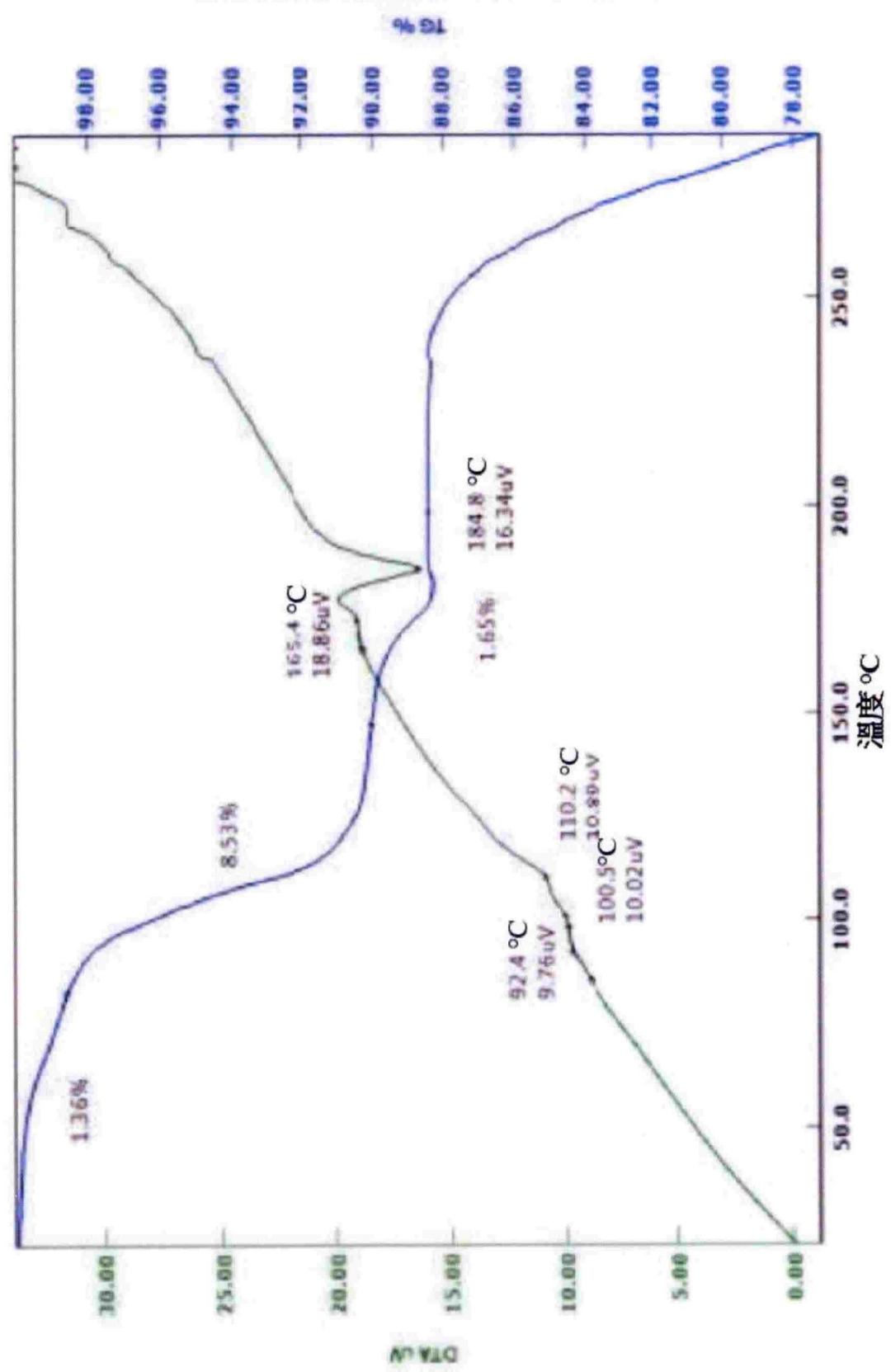
【圖 20】

化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型III之DSC曲線



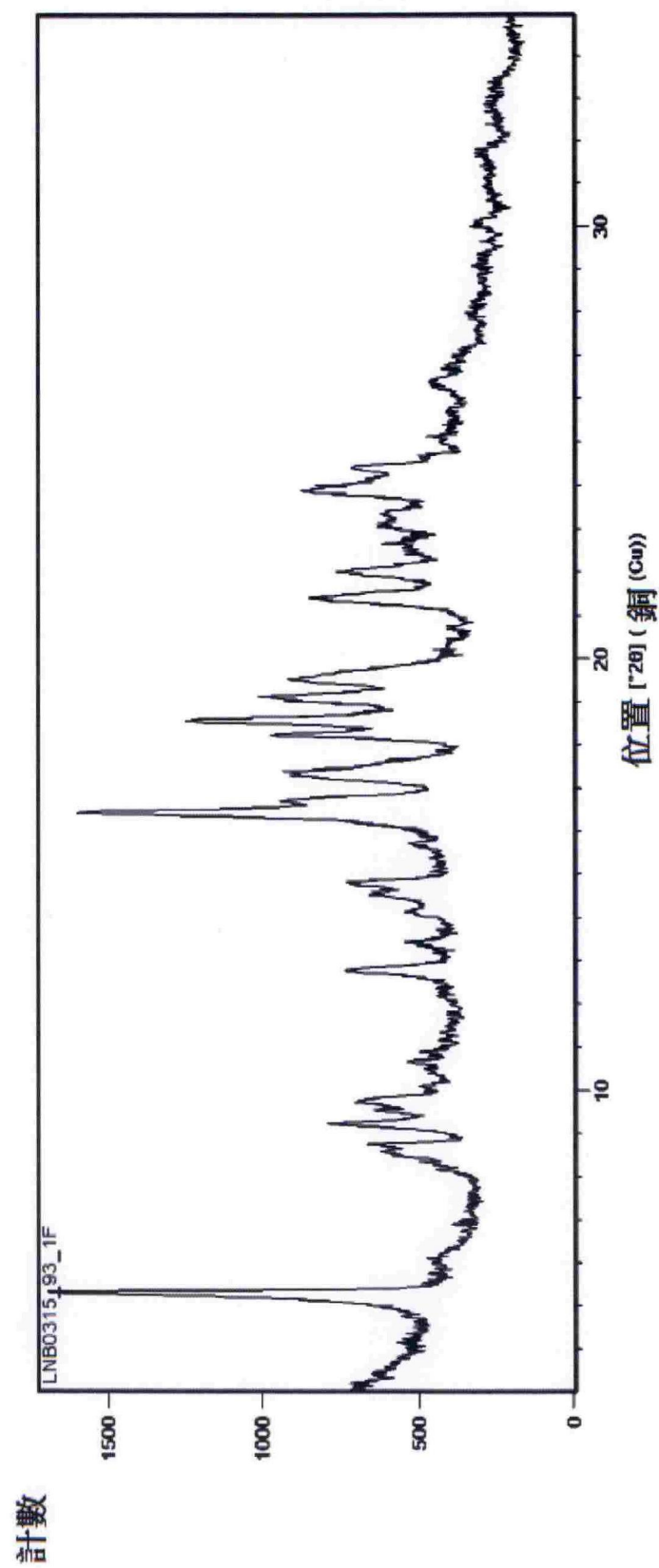
【圖 21】

化合物(A)之甲磺酸鹽之多晶型III之TG/DTA曲線



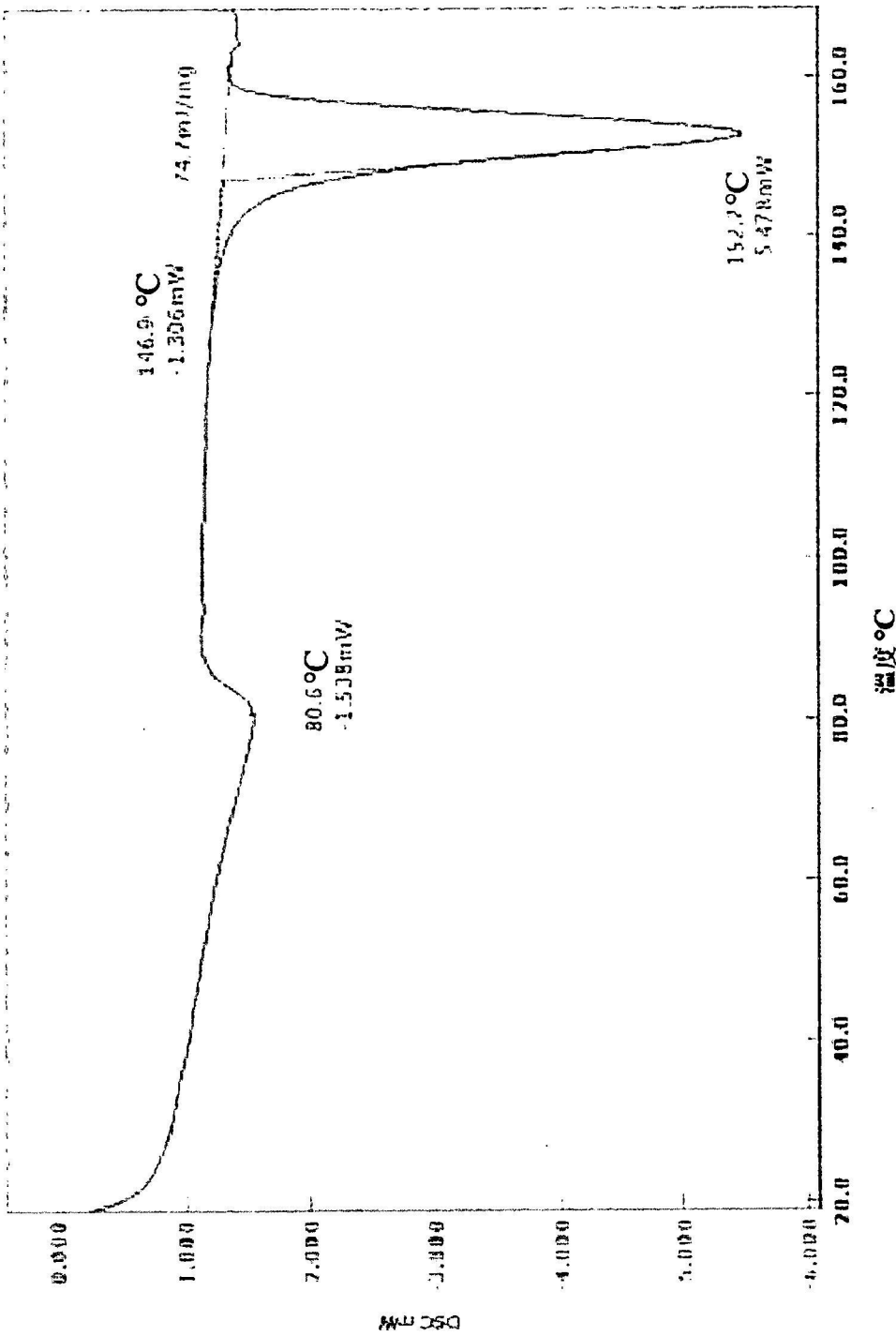
【圖 22】

化合物(A)之草酸鹽之多晶型III之XRPD數據



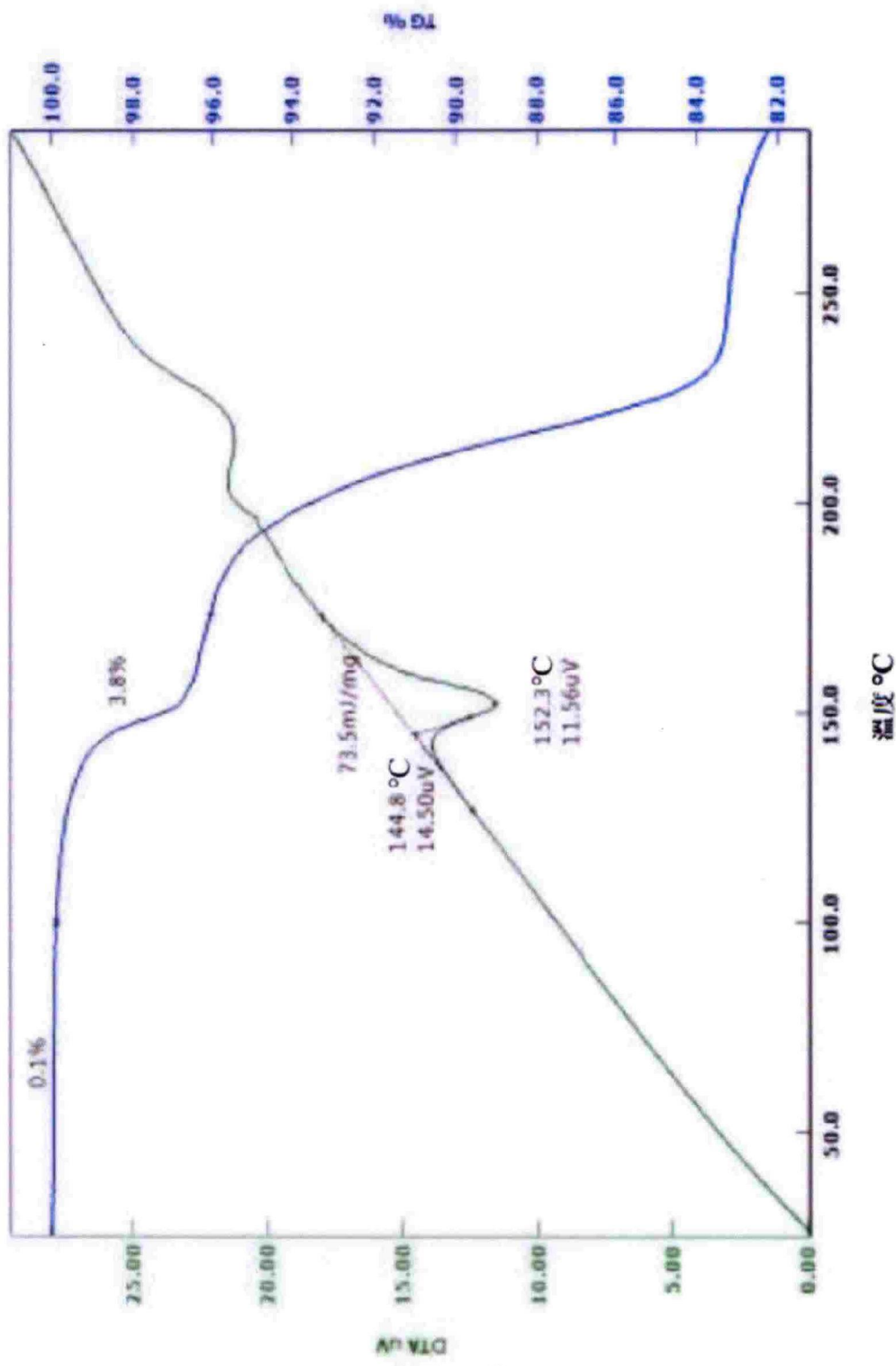
【圖 23】

化合物(A)之草酸鹽之多晶型III之DSC曲線



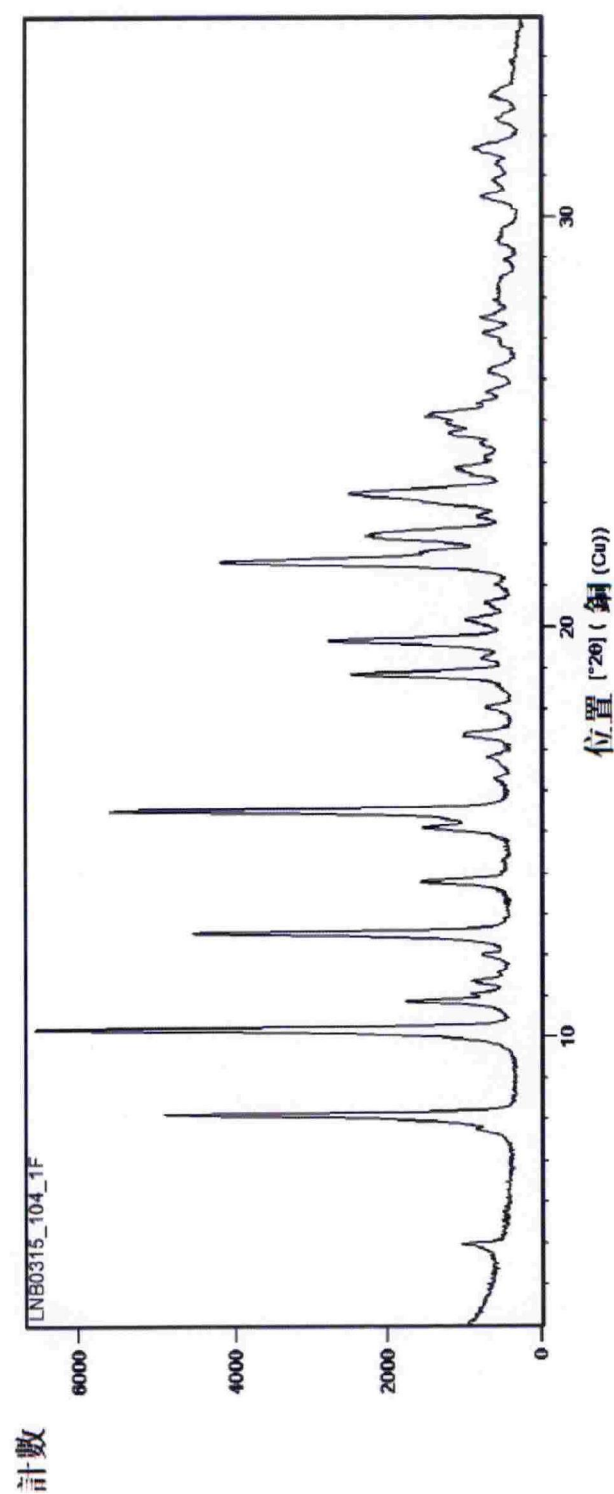
【圖 24】

化合物(A)之草酸鹽之多晶型III之TG/DTA曲線



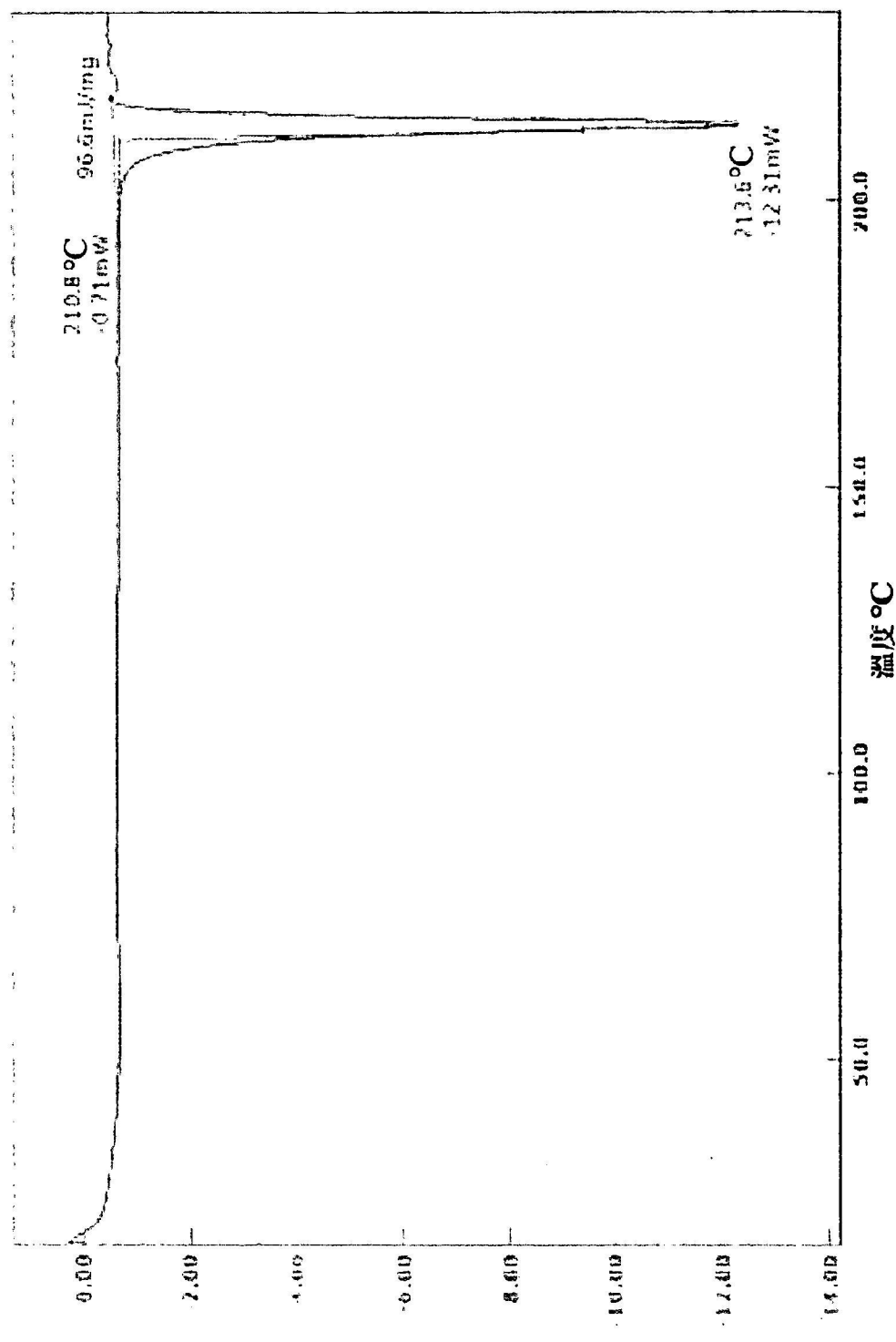
【圖 25】

化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型II之XRPD數據



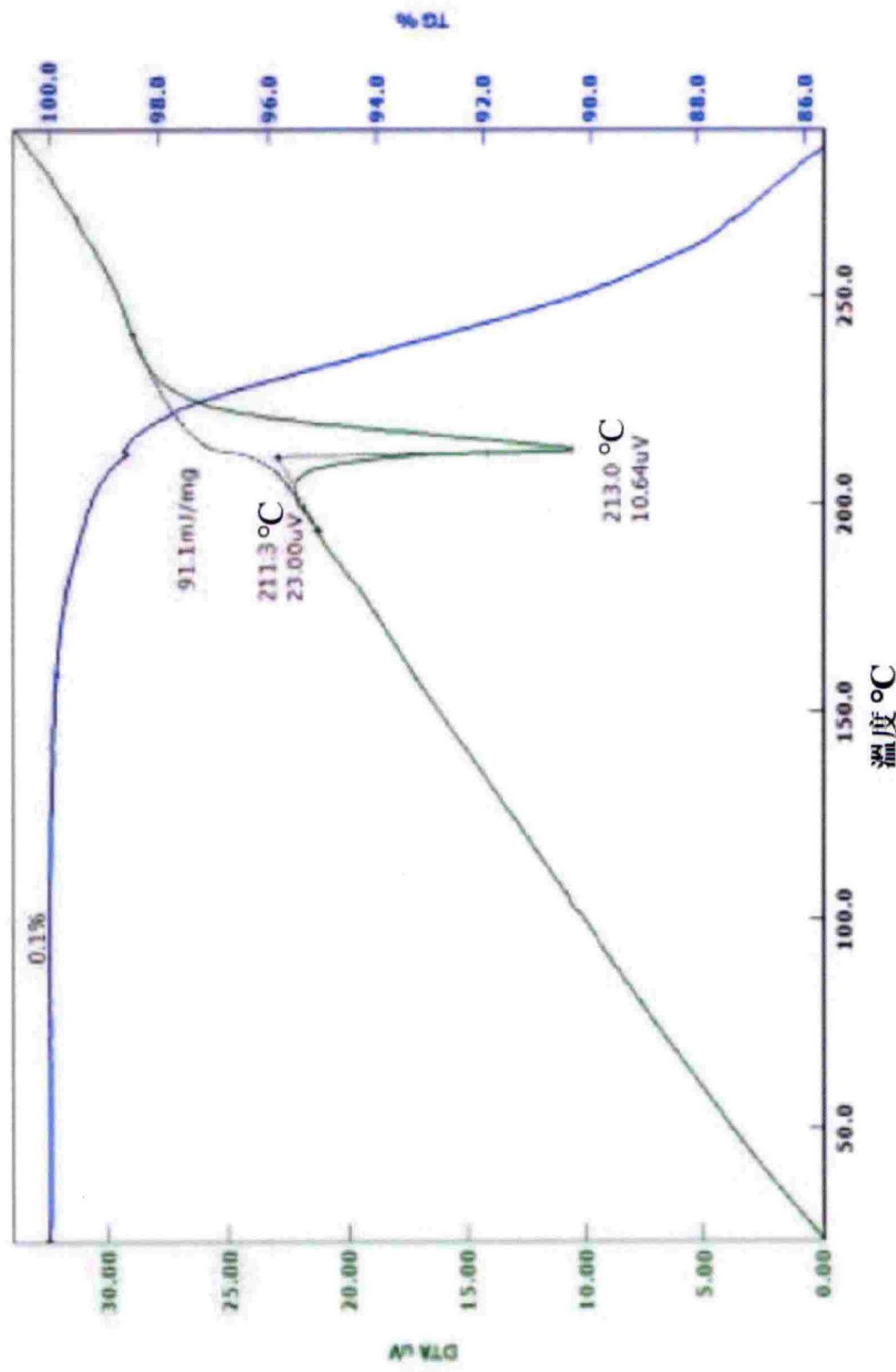
【圖 26】

化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型II之DSC 曲線



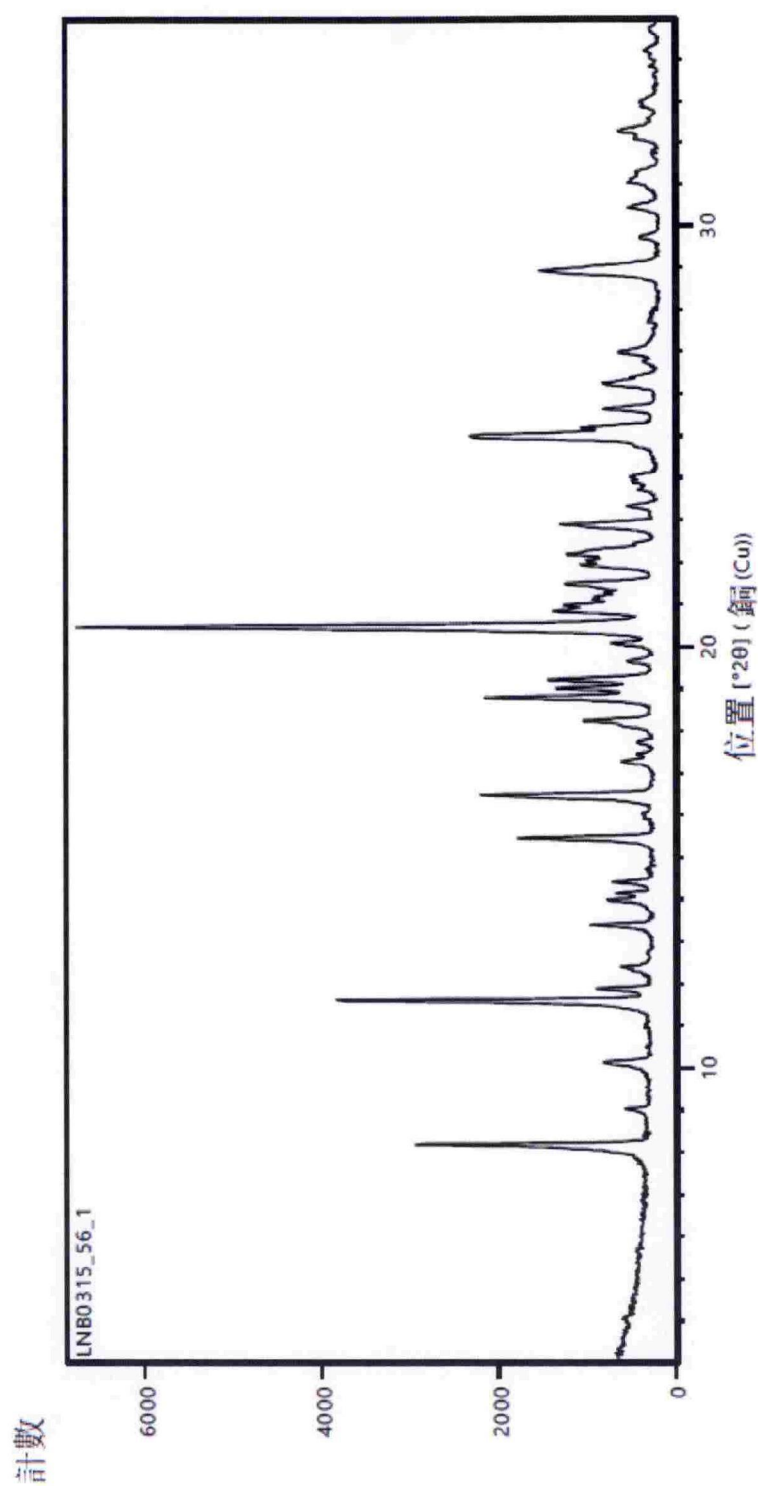
【圖 27】

化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型II之TG/DTA曲線



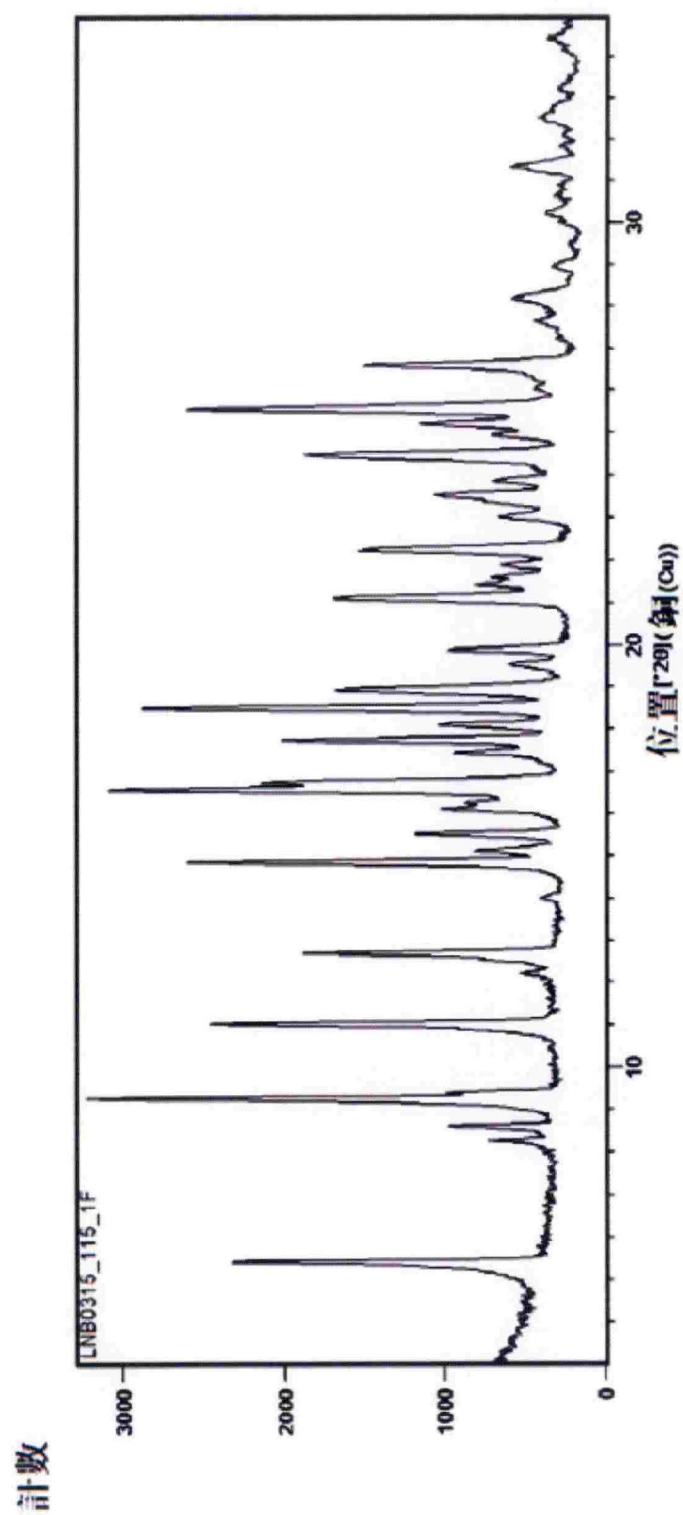
【圖 28】

化合物(A)之富馬酸鹽之多晶型I之XRPD數據



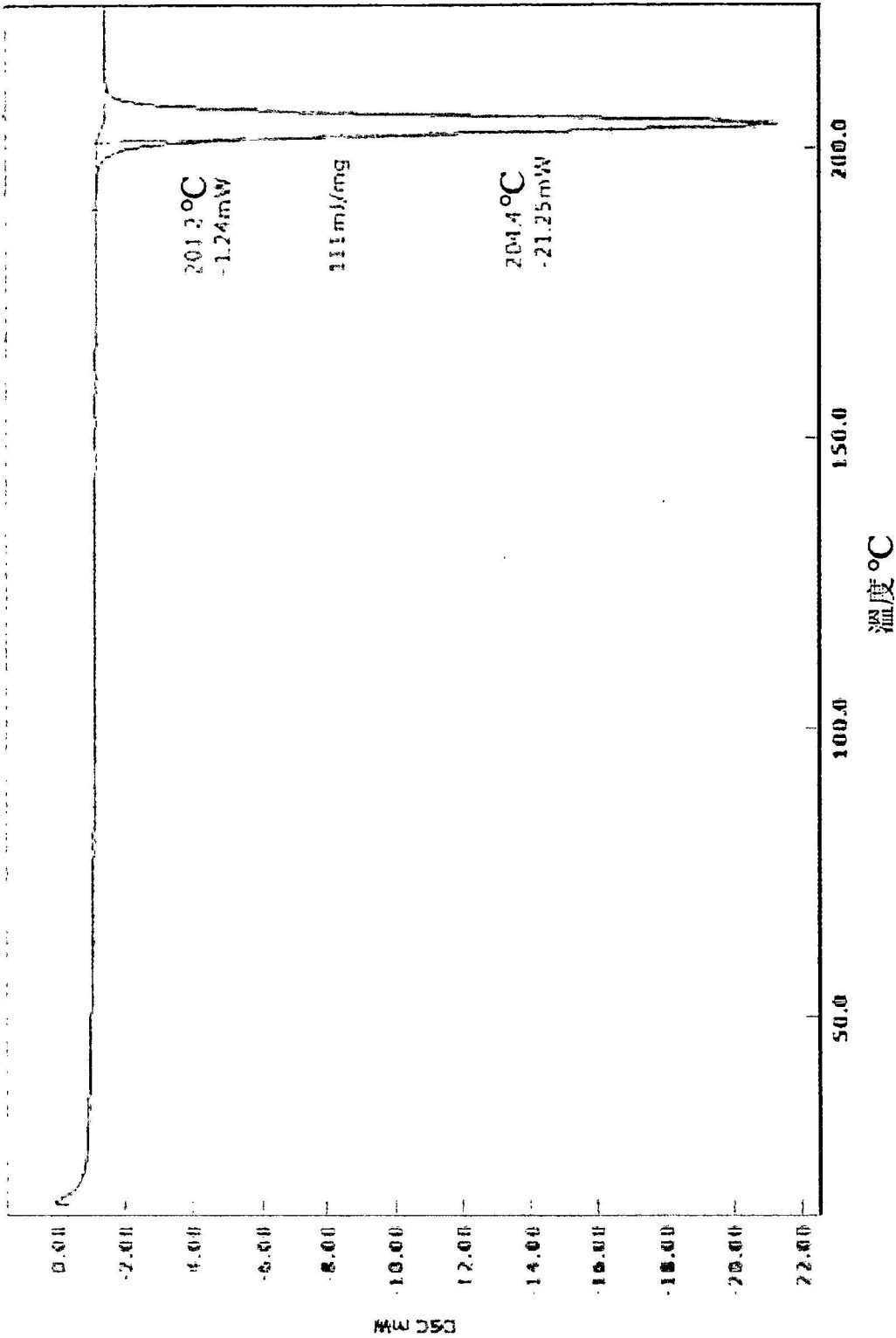
【圖 29】

化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型I之XRPD數據



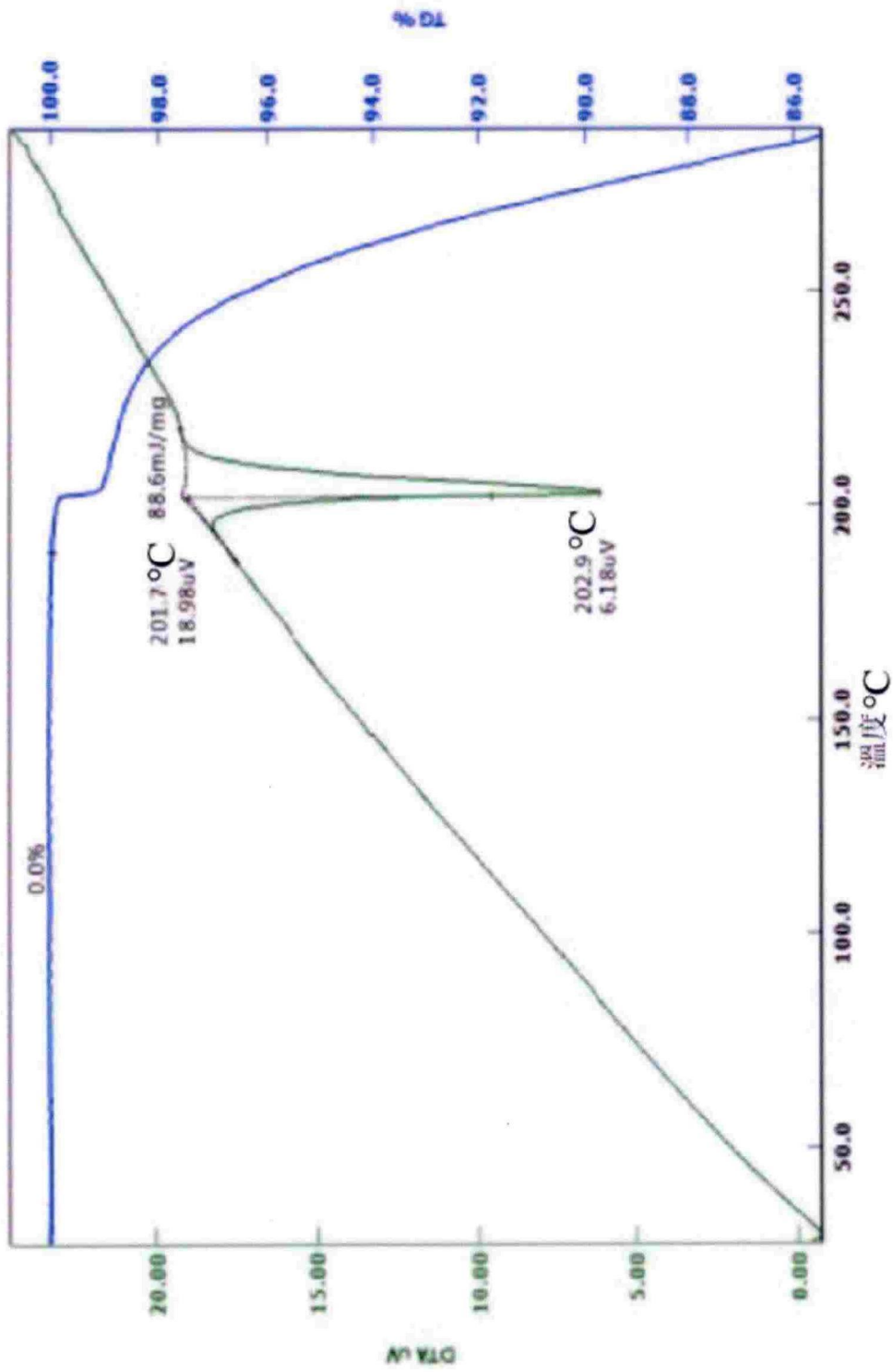
【圖 30】

化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型I之DSC曲線

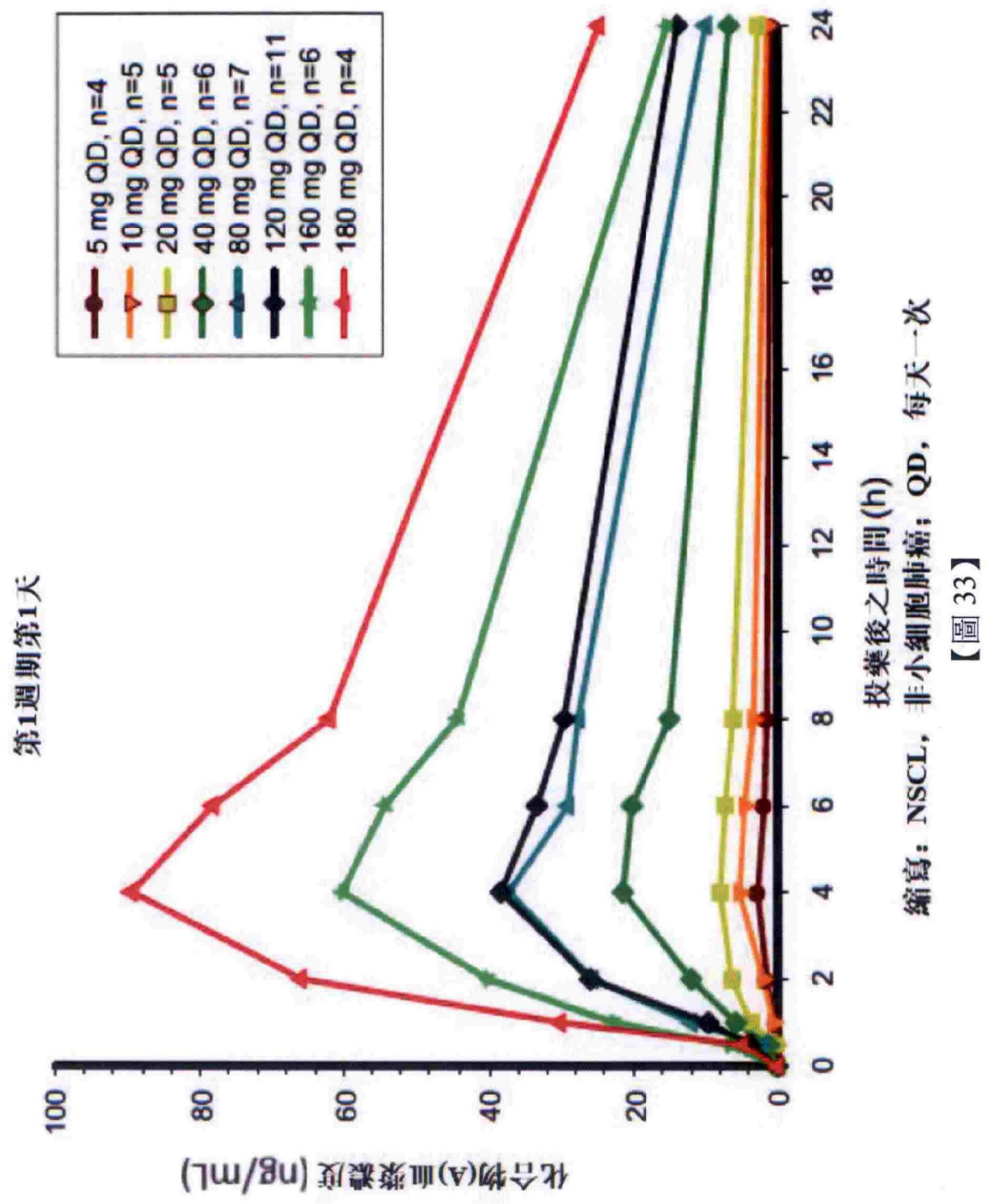


【圖 31】

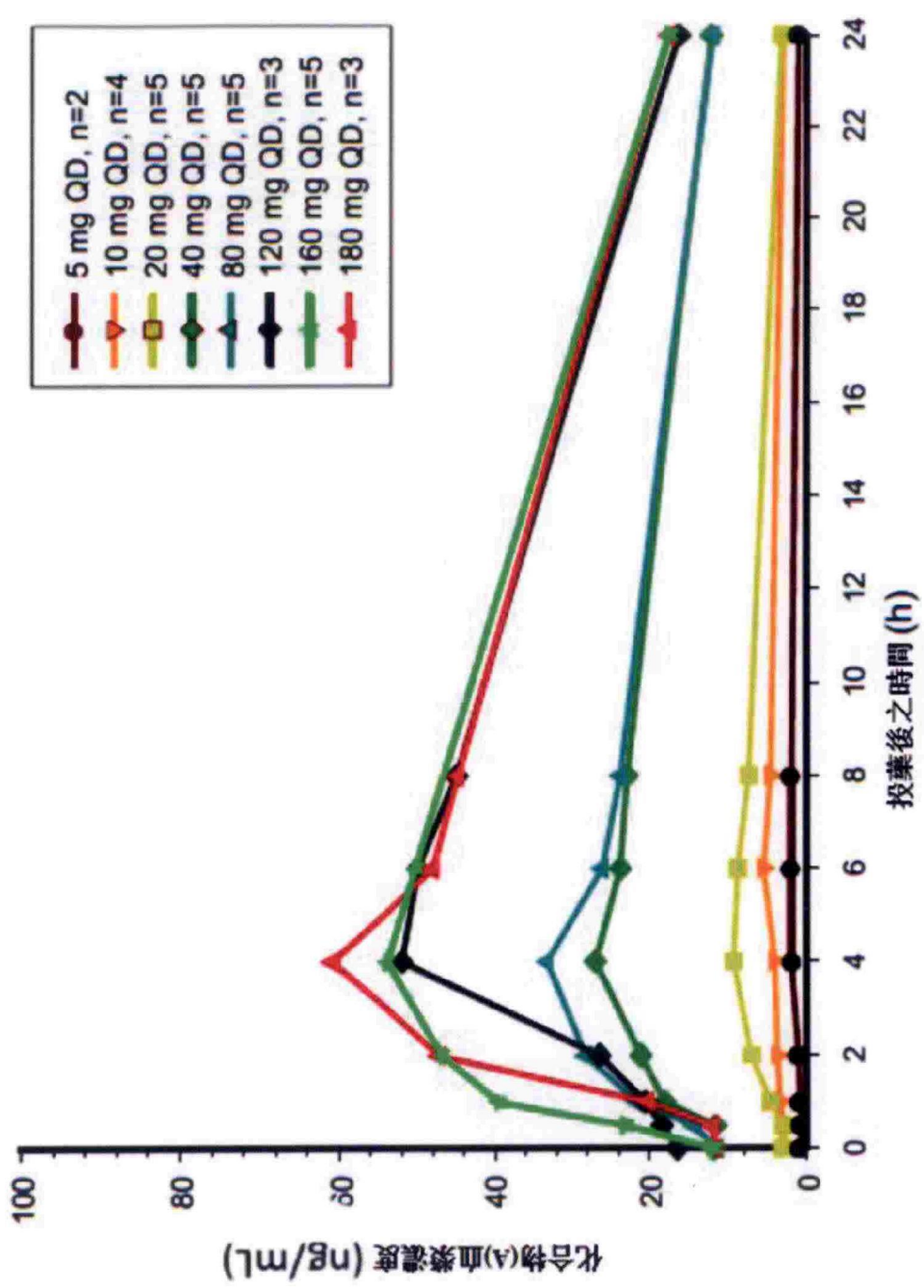
化合物(A)之馬尿酸鹽之多晶型I之TG/DTA曲線



【圖 32】



第2週期第1天



縮寫: NSCLC, 非小細胞肺癌; QD, 每天一次

【圖 34】