



(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 I809967 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 21 日

(21) 申請案號：111125153

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 05 日

(51) Int. Cl. : C07D491/048(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/07/06 美國

63/218,504

(71) 申請人：石 全 (美國) SHIH, CHUAN (US)

臺北市南港區研究院路一段 130 巷 99 號 C 棟 C523 室

(72) 發明人：徐祖安 HSU, TSU-AN (TW) ; 謝興邦 HSIEH, HSING-PANG (TW) ; 張書銘
CHANG, SUE-MING (TW)

(74) 代理人：陳豫宛

(56) 參考文獻：

TW 201018696A

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 38 頁

(54) 名稱

(S, E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-D]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺游離鹼之晶型

(57) 摘要

本文揭示一種(S,E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101)游離鹼之特定晶型、包含其之醫藥組合物及膠囊以及其醫學應用。該等 ABT-101 游離鹼之晶型可展現出與其他型式或其鹽相比出乎意料的穩定性及改良的藥物動力學特性，由此允許該化合物更適合於藥物研發且滿足對生物利用度及藥物功效之要求。

Disclosed herein is a specific crystalline forms of (S, E)-4-(dimethylamino)-N-(3-(4-(2-hydroxy-1-phenylethylamino)-6-phenylfuro[2,3-d] pyrimidin-5-yl)phenyl)but-2-enamide (ABT-101) free base, the pharmaceutical composition and capsule comprising the same, and the medical application thereof. Said crystalline forms of ABT-101 free base can exhibit unexpected stability and improved pharmacokinetic properties compared to other forms or salt thereof, thereby allowing said compound more suitable for drug development and satisfying the requirements for bioavailability and drug efficacy.

I809967

【發明摘要】

【中文發明名稱】(S, E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-D]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺游離鹼之晶型

【英文發明名稱】CRYSTALLINE FORMS OF (S, E)-4-(DIMETHYLAMINO)-N-(3-(4-(2-HYDROXY-1-PHENYLETHYLAMINO)-6-PHENYLFURO[2,3-D]PYRIMIDIN-5-YL)PHENYL)BUT-2-ENAMIDE FREE BASE

【中文】

本文揭示一種(S, E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101)游離鹼之特定晶型、包含其之醫藥組合物及膠囊以及其醫學應用。該等ABT-101游離鹼之晶型可展現出與其他型式或其鹽相比出乎意料的穩定性及改良的藥物動力學特性，由此允許該化合物更適合於藥物研發且滿足對生物利用度及藥物功效之要求。

【英文】

Disclosed herein is a specific crystalline forms of (S, E)-4-(dimethylamino)-N-(3-(4-(2-hydroxy-1-phenylethylamino)-6-phenylfuro[2,3-d]pyrimidin-5-yl)phenyl)but-2-enamide (ABT-101) free base, the pharmaceutical composition and capsule comprising the same, and the medical application thereof. Said crystalline forms of ABT-101 free base can exhibit unexpected stability and improved pharmacokinetic properties compared to other forms or salt thereof, thereby allowing said compound more suitable for drug development and satisfying the requirements for bioavailability and drug efficacy.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】(S, E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-D]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺游離鹼之晶型

【英文發明名稱】CRYSTALLINE FORMS OF (S, E)-4-(DIMETHYLAMINO)-N-(3-(4-(2-HYDROXY-1-PHENYLETHYLAMINO)-6-PHENYLFURO[2,3-D]PYRIMIDIN-5-YL)PHENYL)BUT-2-ENAMIDE FREE BASE

【技術領域】

【0001】 交叉參考：本申請案主張2021年7月6日申請之美國臨時申請案第63218504號之優先權及權益，該案之內容以引用之方式併入本文中。

【0002】 本發明係關於(S, E)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基呋喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101)游離鹼之新型晶型、包含其之醫藥組合物及膠囊以及使用該等晶型治療癌症之方法。

【先前技術】

【0003】 上皮生長因子受體(EGFR)為以下四種密切相關之受體酪胺酸激酶亞家族：EGFR、HER2、HER3及HER4。使EGF配位體結合至EGFR之胞外域引起胞內蛋白質-酪胺酸激酶活性之活化。因此，EGFR之C端域中發生若干酪胺酸殘基之自磷酸化。(Kamath, S. Buolamwini, J. K., *Med. Res. Rev.* 2006, 26, 569-594)。

【0004】 對於罹患癌症之患者，針對EGFR及HER2之靶向療法現今為標準治療方案。更具體言之，諸如吉非替尼(Gefitinib)及埃羅替尼(Erlotinib)之若干EGFR激酶抑制劑已用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)。然而，僅10-20% NSCLC患者對吉非替尼治療有反應，此主要歸因於因EGFR激酶中之T790M突變所致之耐藥性。此

外，HER2外顯子20插入物亦為存在於1-3% NSCLC患者中之常見突變(*J. Med. Chem.* 2019, 62, 10108–10123)。儘管當前無EGFR或HER2定向療法經批准為特定於該等突變之治療，但因此，研發EGFR激酶抑制劑，尤其可抑制EGFR突變體(例如T790M突變體)及HER2外顯子20插入物活性之EGFR激酶抑制劑作為抗癌藥受到極大的關注。

【0005】 因此，可用於抑制EGFR活性之包括ABT-101之若干稠合雙環或三環化合物揭示於美國專利申請案第8,507,502B2號中，該案以全文引用之方式併入本文中。儘管如此，已鮮少論述該等化合物之晶型之間之各個方面之差異。

【發明內容】

【0006】 本發明係基於以下發現：*(S, E)*-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基吡喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101)游離鹼之某些晶型展現出乎意料的穩定性及改良的藥物動力學特性。

【0007】 因此，本發明提供*(S, E)*-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基吡喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101)游離鹼之晶型，其特徵在於包含在 $4.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0008】 此外，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $8.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0009】 此外，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0010】 此外，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $23.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0011】此外，本文所提供之晶型具有170°C至195°C之熔點溫度。

【0012】此外，本文所提供之晶型具有75°C至85°C之熔融焓。

【0013】本發明提供包含本文所提供之晶型及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0014】在另一方面，本發明提供包含本文所提供之醫藥組合物的膠囊。

【0015】此外，本文所提供之膠囊包含0.1 mg至200 mg該晶型。

【0016】此外，本文所提供之膠囊包含25 mg至100 mg該晶型。

【0017】此外，本文所提供之膠囊包含50 mg至100 mg該晶型。

【0018】本發明提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本文所提供之晶型。

【0019】此外，本文所提供之晶型為EGFR抑制劑、HER2抑制劑或不定腫瘤類型抑制劑(tumor-agnostic inhibitor)。

【0020】此外，根據本發明之方法，其中癌症為腹膜癌、小腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經內分泌癌、唾液腺、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管癌、食道癌、胃癌(stomach cancer)、早期胃癌(early gastric cancer)、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、頭頸癌、子宮內膜癌、腎癌、黑色素瘤癌、肉瘤癌、胰臟癌、小細胞肺癌(SCLC)、白血病癌、腦癌或甲狀腺癌。

【0021】因此，本發明之作用在於ABT-101游離鹼之特定晶型可展現出與其他型式或其鹽相比出乎意料的穩定性及改良的藥物動力學特性，由此允許該化合物更適合於藥物研發且滿足對生物利用度及藥物功效之要求。

【圖式簡單說明】

【0022】 為了使本發明之上述及其他目的、特點、優點及實施例更加明顯易懂，如下描述圖式：

圖1繪示ABT-101游離鹼之晶型之DSC曲線；

圖2a及2b繪示所獲得之ABT-101游離鹼之晶型之DSC熱譜圖；

圖3繪示ABT-101游離鹼之晶型(01BP-063-184)之XRPD圖；

圖4繪示ABT-101游離鹼之晶型之XRPD圖；

圖5繪示ABT-101之非晶型游離型式(00BP-081-154)及結晶型離型式(01BP-063-120)之比較結果。

【實施方式】

【0023】 定義

【0024】 本說明書中所使用之術語一般在本發明之範疇內，且各術語之具體情形具有其在相關領域中之通常含義。本說明書中用於描述本發明之具體術語將在下文或本說明書之其他地方進行描述，以便幫助業內人士理解本發明之相關描述。相同術語在相同情形下具有相同範疇及含義。另外，表述同一事物之方式不止一種；因此，本文所論述之術語可能會經替代術語及同義詞置換，且本文中是否規定或論述術語不具有任何特殊含義。本文提供某些術語之同義詞，但一或多個同義詞之使用不意謂排除其他同義詞。

【0025】 如本文所使用，除非上下文另外清楚地指示，否則「一」及「該」亦可解釋為複數。另外，在本說明書及所附專利申請案之範疇內，除非上下文另外說明，否則「中間」及「內部」包括「位於.....中」；且除非上下文另外說明，否則彈丸尖端方向經定義為「向上」或「向下」。此外，為了便於閱讀，本說明書可附有標題及子標題，但此等標題不影響本發明之範疇。

【0026】 如本文所使用之術語「結晶」可指具有規則重複排列之分子或外面平面。晶型可在熱力學穩定性、物理參數、X 射線結構及製備過程方面有所不同。

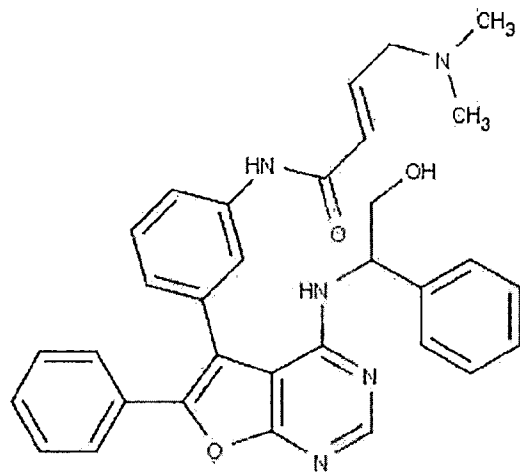
【0027】 如本文所使用之術語「非晶型」可指化合物之一種型式或化合物之鹽或分子複合物，其缺乏長程結晶次序，其中 X 射線繞射圖缺乏布拉格反射 (Bragg reflection)。

【0028】 如本文所使用之術語「固體型式」可指結晶固體型式或相，包括結晶游離鹼、結晶鹽或共晶體；以及非晶型相，包括非晶型分散體。

【0029】 如本文所使用，除非另外指示，否則術語「治療」意謂逆轉、緩解、抑制或預防該術語所適用之失調或病症，或該失調或病症之一個或多個症狀。除非另外指示，否則術語「治療」係指為「如正上方所定義之治療」的治療行為。

【0030】 如本文所使用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以實現包括但不限於疾病治療之預期應用的化合物或化合物組合之量。治療有效量可視預期應用(活體外或活體內)或所治療之個體及疾病狀況(例如個體之體重、年齡及性別)、疾病狀況之嚴重程度、投與方式等而變化，以上可由熟習此項技術者容易地確定。該術語亦適用於將在目標細胞中誘導特定反應(例如減少血小板粘附及/或細胞遷移)之劑量。具體劑量將視所選特定化合物、待遵循之給藥方案、該化合物是否與其他化合物組合投與、投與時序、被投與之組織以及其中運載化合物之物理遞送系統而變化。

【0031】 在一實施例中，本發明提供(*S, E*)-4-(二甲胺基)-N-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基咪喃并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(ABT-101，由式I表示)游離鹼之晶型。



(式I)

【0032】 該晶型之特徵在於包含在 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0033】 較佳地，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $8.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0034】 較佳地，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $19.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0035】 較佳地，本文所提供之晶型之特徵在於進一步包含在 $23.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【0036】 在另一實施例中，該晶型之特徵在於包含選自 $4.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 及 $23.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 組成之群之峰的X射線粉末繞射圖，其中峰位置係以 2θ 量測。

【0037】 此項技術中已知可獲得具有一或多個視量測條件(諸如所使用之設備、樣本製備或儀器)而定之量測誤差的X射線粉末繞射(XPRD)圖。特定言之，眾所周知X射線粉末繞射圖之強度可視量測條件及樣本製備而變化。舉例而言，X射線粉末繞射領域之技術者將認識到，峰之相對強度可根據測試樣本之位向且基於所

使用之儀器之類型及設置而變化。熟習此項技術者亦將認識到，反射位置可能會受到樣本位於繞射儀中之精確高度、樣本表面平面度及繞射儀之零校準的影響。因此，熟習此項技術者將了解，本文所呈現之繞射圖數據不應解釋為絕對的，且提供與本文所揭示之粉末繞射圖實質上相同之粉末繞射圖的任何晶型均落入本發明之範疇內。對於另外的資訊，參見 Jenkins 及 Snyder, *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, 1996。

【0038】 在一實施例中，本文所提供之晶型具有170°C至195°C之熔點溫度；更特定言之，該熔點溫度為例如170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194或195°C。在一實施例中，本文所提供之晶型具有75°C至85°C之熔融焓；更特定言之，該熔融焓為例如75、76、77、78、79、80、81、82、83、84或85°C。在前述實施例中之各者中，表徵本發明之晶型之熔點溫度及熔融焓係藉由包括調變微差掃描熱量法或溫度調變微差掃描熱量法之微差掃描熱量法(DSC)來加以分析。

【0039】 在一實施例中，本發明提供包含本文所提供之晶型及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。更具體言之，該醫藥組合物為EGFR抑制劑、HER2抑制劑或不定腫瘤類型抑制劑。在需要之情況下，醫藥組合物含有其醫藥學上可接受之鹽及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、滲透增強劑、增溶劑或佐劑。在一些實施例中，相對於醫藥組合物之總質量或體積而言，本發明之醫藥組合物中提供之ABT-101游離鹼之晶型的濃度獨立地低於例如100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、

0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%或0.001%, w/w、w/v或v/v。在一些實施例中，相對於醫藥組合物之總質量或體積而言，本發明之醫藥組合物中提供之ABT-101游離鹼之晶型的濃度獨立地高於例如100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%或0.001%, w/w、w/v或v/v。

【0040】 用於本文所揭示之醫藥組合物中之合適填充劑之實例包括但不限於乳糖單水合物、滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡聚糖、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠化澱粉及其混合物。

【0041】 用於本文所揭示之醫藥組合物中之潤滑劑之實例包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、硬脂基反丁烯二酸鈉、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂或其混合物。額外潤滑劑包括例如矽膠、合成二氧化矽之凝結氣溶膠、矽化微晶纖維素或其混合物。

【0042】 可用於本文所揭示之醫藥組合物中之崩解劑之實例包括但不限於交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯聚維酮、聚克立林鉀(polacrillin potassium)、羧甲基澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、膠或其混合物。

【0043】 在另一方面，本發明提供包含該醫藥組合物之膠囊。此外，本文所提供之膠囊包含0.1 mg至200 mg ABT-101游離鹼之晶型；更特定言之，該晶型之量為例如0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200 mg。較佳地，本文所提供之膠囊包含25 mg至100 mg ABT-101游離鹼之晶型；更特定言之，該晶型之量為例如25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 mg。更佳地，本文所提供之膠囊包含50 mg至100 mg ABT-101游離鹼之晶型；更特定言之，該晶型之量為例如50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 mg。

【0044】 適用於經口投與之本發明之醫藥組合物可以離散劑型呈現，如膠囊、囊袋或錠劑，或液體或氣溶膠噴霧劑，各者都含有預定量之活性成分，如粉末或顆粒、溶液或水或非水溶液體中之懸浮液、水包油乳液或油包水乳液。本發明之醫藥組合物亦包括用於復原之粉末、用於經口攝入之粉末、瓶子(諸如瓶中粉末或液體)、經口溶解膜、口含錠、糊劑、管、膠及包裝。該等劑型可藉由任何醫藥學方法來製備，但所有方法皆包括使(多種)活性成分與載劑締合之步驟，該載劑構成一或多種必需成分。一般而言，藉由將(多種)活性成分與液體載劑或細碎固體載劑或兩者均勻且緊密地混合來製備該等組合物，且隨後視需要，使產物成型為所需外觀。

【0045】 本發明提供治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之ABT-101游離鹼之晶型。

【0046】 在一些實施例中，所投與之ABT-101游離鹼之晶型為EGFR抑制劑、HER2抑制劑或不定腫瘤類型抑制劑。

【0047】 在所選實施例中，ABT-101游離鹼之晶型係以單劑量投與。單劑量之ABT-101游離鹼之晶型亦可用於治療急性病況。在所選實施例中，ABT-101游離鹼之晶型係以多劑量投與。給藥可為每天約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。給藥可為約每月一次、每兩週一次、每週一次或每隔一天一次。在其他實施例中，每天約一次至每天約6次投與ABT-101游離鹼之晶型。在另一實施例中，ABT-101游離鹼之晶型之投與持續少於約7天。在又另一實施例中，投與持續超過約6、10、14、28天、兩個月、六個月或一年。在一些情況下，只要需要，即可達成且維持持續給藥。

【0048】 只要需要，本發明之活性醫藥成分之投與即可持續。在所選實施例中，ABT-101游離鹼之晶型經投與超過1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些實施例中，ABT-101游離鹼之晶型經投與少於28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在所選實施例中，ABT-101游離鹼之晶型在持續基礎上經長期投與，例如以獲得長期效應治療。在一些實施例中，ABT-101游離鹼之晶型之有效劑量在約1 mg至約500 mg、約10 mg至約300 mg、約20 mg至約250 mg、約25 mg至約200 mg、約10 mg至約200 mg、約20 mg至約150 mg、約30 mg至約120 mg、約10 mg至約90 mg、約20 mg至約80 mg、約30 mg至約70 mg、約40 mg至約60 mg、約45 mg至約55 mg、約48 mg至約52 mg、約50 mg至約150 mg、約60 mg至約140 mg、約70 mg至約130 mg、約80 mg至約120 mg、約90 mg至約110 mg、約95 mg至約105 mg、約150 mg至約250 mg、約160 mg至約240 mg、約170 mg至約230 mg、約180 mg至約220 mg、約190 mg至約210 mg、約195 mg至約205 mg或約198至約202 mg範圍內。在一些實施例中，ABT-101游離鹼之晶型之有效劑量為約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約

300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg或約500 mg。在一些實施例中，ABT-101游離鹼之晶型之有效劑量為25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg或500 mg。

【0049】 此外，根據本發明之方法，其中癌症為腹膜癌、小腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經內分泌癌、唾液腺、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管癌、食道癌、胃癌(stomach cancer)、早期胃癌(early gastric cancer)、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、頭頸癌、子宮內膜癌、腎癌、黑色素瘤癌、肉瘤癌、胰臟癌、小細胞肺癌(SCLC)、白血病癌、腦癌或甲狀腺癌。

【0050】 儘管用於定義本發明之數值範圍及參數為近似值，但具體實施例中之相關值已盡可能準確地呈現。然而，任何數值均不可避免地含有歸因於個別測試方法之標準偏差。此處，「約」一般意謂實際值在特定值或範圍之正負10%、5%、1%或0.5%內。或，術語「約」意謂實際值落入平均值之可接受標準誤差內，該平均值係由熟習本發明所屬領域之技術者測定。因此，除非另外相反地說明，否則本說明書及所附專利申請案中所揭示之數值參數為近似值且可根據需要變化。至少此等數值參數應理解為所指示之有效數位及藉由應用一般捨入方法獲得之值。

【0051】 實施例

【0052】 在此部分中，將經由以下實例詳述本發明之內容。此等實例僅用於說明，且熟習此項技術者可易於想出各種修改及改變。因此，下文將詳述本發明之各個實施例，同時本發明不限於本說明書中所列之該等各個實施例。

【0053】 方法及材料

【0054】 X射線粉末繞射(XPRD)：根據以下量測參數收集如下所示之XPRD

數據：

儀器：X射線繞射儀D2 Phaser, Bruker；

陽極：Cu；

發電機電壓：30 kV；

發電機電流：10 mA；

掃描類型：耦合 $2\theta/\theta$ ；

發散狹縫：0.2 mm；

防掃描屏：0.5 mm；

起始角度：3.5度；

結束角度：40度；

步長：0.03度/步；

時間：1.0秒/步；

【0055】 微差掃描熱量法(DSC)：使用TA Q20，熱分析儀器進行本發明中之DSC量測。將3.0-15.0 mg樣本重量置放於氣密封鋁盤中。使樣本平衡至100°C，且隨後升溫至200°C，掃描速率為5°C/min。使用乾燥氮氣作為吹掃氣體。

【0056】 實例1：製備ABT-101游離鹼之晶型

【0057】 經由如下過程獲得ABT-101化合物：將S-2-[5-(3-硝基-苯基)-6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基]-2-苯基-乙醇(1 g, 0.002 mmol)與5% Pd/C (10 mg)於MeOH (10 mL)中之混合物在3個大氣壓下氫化8 h。經矽藻土過濾反應混合物，在真空下移除溶劑，得到S-2-[5-(3-胺基-苯基)-6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基]-2-苯基-乙醇。向上述化合物於DCM (5 mL)中之混合物中添加4-溴巴豆酸(422 mg, 2.55 mmol)、EDCI (490 mg, 2.55 mmol)，且攪拌反應混合物8 h。隨後，添加N,N-二甲

胺(1.18 ml, 23.2 mmol)且在室溫下繼續攪拌8 h。向反應混合物中添加水且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。經MgSO₄乾燥合併有機物，在真空下濃縮，且經矽膠快速管柱層析法使用二氯甲烷： 甲醇(20:1)純化殘餘物，得到ABT-101化合物。藉由在53~58°C下用熱丙酮進行再結晶來實行以下純化。在使混合物冷卻至0~5°C以產生ABT-101晶體之後，隨後將溶劑離心，接著用丙酮洗滌ABT-101晶體以產生ABT-101。

【0058】 此外，使用不同溶劑使所獲得之ABT-101化合物結晶。表1中描述對應的樣本及其說明。此外，ABT-101游離鹼之結晶之DSC曲線示於圖1中。

【0059】 表1

ABT-101	用於結晶 之溶劑	溶質/溶劑	產率 (%)	熔點(°C)	HPLC 純度(%)
1	乙腈	3 g/ 60 mL	80	185 ~186	96.3
2	丙酮	500 mg/ 2 mL	61	177~180	99.5
3	丙酮	500 mg/ 4 mL	57	182~185	99.7
4	乙醇	500 mg/ 3 mL	47	182~185	99.1
5	異丙醇	500 mg/ 3 mL	66	180~184	98.8
6	乙酸乙酯	500 mg/ 4 mL	78	181~185	99.3
7	6 mL甲苯及1 mL THF	500 mg/ (6+1) mL	72	179~182	98.8
8	2 mL THF及1 mL乙腈	500 mg/ (2+1) mL	45	188~190	100
9	1 mL THF及2 mL乙腈	500 mg/ (1+2) mL	68	185~188	99.8
10	乙腈	14 g/ 300 mL	83	183~186	99.8

【0060】 實例2

【0061】 ABT-101游離鹼之晶型的物理表徵

【0062】 當前獲得了ABT-101游離鹼之晶型且進一步對其進行測試以取得物理表徵。首先，使用不同溶劑製成之ABT-101游離鹼之晶型之樣本的DSC熱譜圖示於圖2a及2b中。其次，ABT-101游離鹼之晶型中之一者(01BP-063-184)之XRPD圖示於圖3中，其中對應的表列數據示於表2中。

【0063】 表2

角度，2- θ 度	d 值，埃	強度，CPS	相對強度，%	FWHM	淨面積
4.8001	18.3947	7900	100.0	0.1541	8.8055
8.7378	10.1118	928	11.8	0.1456	0.9095
9.5665	9.2377	1126	14.2	0.1460	1.0453
10.2104	8.6566	2308	29.2	0.1381	2.1490
12.4840	7.0847	1254	15.9	0.2025	1.7084
14.4496	6.1250	357	4.5	0.1295	0.2668
14.9758	5.9110	2163	27.4	0.1579	2.2215
16.3570	5.4148	358	4.5	0.1308	0.3151
17.0475	5.1970	230	2.9	0.1291	0.1506
17.5005	5.0635	476	6.0	0.1382	0.3789
17.8549	4.9638	182	2.3	0.1094	0.1048
18.4159	4.8138	1291	16.3	0.1327	1.1317
19.1670	4.6269	343	4.3	0.1237	0.2171
19.4424	4.5619	733	9.3	0.1270	0.5287
20.0442	4.4263	109	1.4	0.1296	0.0937

20.4684	4.3355	468	5.9	0.1359	0.3353
20.7804	4.2711	1085	13.7	0.1249	0.5076
20.9560	4.2357	648	8.2	0.0834	0.2240
21.2721	4.1735	593	7.5	0.1216	0.4064
21.7373	4.0852	187	2.4	0.1018	0.0922
21.9986	4.0373	166	2.1	0.1169	0.1122
22.3964	3.9665	450	5.7	0.1257	0.3548
23.0598	3.8538	673	8.5	0.1442	0.6124
23.5839	3.7694	200	2.5	0.1685	0.1863
24.5116	3.6288	212	2.7	0.1200	0.0531
24.6908	3.6028	411	5.2	0.1065	0.1890
25.0497	3.5520	298	3.8	0.1194	0.1421
25.2468	3.5247	244	3.1	0.1134	0.0927
26.0950	3.4120	60	0.8	0.1427	0.0336
26.3527	3.3793	130	1.6	0.0826	0.0656
26.6922	3.3371	81	1.0	0.1145	0.0581

【0064】 此外，在圖4中比對及比較了使用不同溶劑製成之ABT-101游離鹼之晶型的XRPD圖。

【0065】 實例3：比較ABT-101之不同的固體晶體型式

【0066】 在此部分中，如表3中所示，比較ABT-101之不同的固體晶體型式。

【0067】 表3

固體型式	游離鹼	乙醇酸鹽	丁二酸鹽	鹽酸鹽
結晶度 (XRPD)	結晶	結晶	結晶	結晶

熔點 (°C) (DSC)		184.2	163.5	146.7	216.2
熔融焓(J/g) (DSC)		81.1	88.9	60.5	64.6
熔融前重量損失(%) (TGA)		0.6 wt%	0.7 wt%	0.5 wt%	3.6 wt%
吸濕性(%) (DVS) (在80% RH下在25°C下 之吸水量)		0.96	0.49	1.88	7.65
DVS後晶體型式變化		無變化	無變化	非晶型	無變化
24小時溶 解度	FaSSIF	0.32	1.1	>9.4	0.90
	FeSSIF	0.41	>11.3	>9.4	0.29
	SGF	9.1	>10.9	>9.9	5.2
	H ₂ O	0.02	>10.5	>10.1	10.5
穩定性	80°C, 24 小時	穩定	穩定	穩定	穩定
	25°C/60% RH, 1週	穩定	穩定	穩定	穩定
	40°C/75% RH, 1週	穩定	不穩定	不穩定	穩定

【0068】 在表3中，「FaSSIF」表示「空腹狀態模擬腸液」；「FeSSIF」表示「餵食狀態模擬腸液」；「SGF」表示「模擬胃液」。

【0069】 根據表3，可推斷出ABT-101之游離鹼型式與乙醇酸鹽型式、丁二酸鹽型式及鹽酸鹽型式相比展現出更好的「熔融前重量損失」、「吸濕性」、「DVS後晶體型式變化」、「溶解度」及「穩定性」。

【0070】 此外，ABT-101之非晶型游離型式(ABT-101S0)與結晶游離型式(ABT-101S0*)之間的比較結果示於圖5中。

【0071】 實例4：藥物動力學研究

【0072】 在此部分中，ABT-101之晶體型式(ABT-101S0*)及非晶型型式(ABT-101S0)的藥物動力學的檢驗及比較，其結果示於表4中。

【0073】 表4

化合物	大鼠 IV					大鼠 PO					
	劑量	T _{1/2}	CL	V _{ss}	AVC _(0-inf)	劑量	C _{max}	T _{max}	T _{1/2}	AVC _(0-inf)	F(%)
	(mg/kg)	(小時)	(ml/min/kg)	(l/kg)	(ng/mL*小時)	(mg/kg)	(ng/ml)	(小時)	(小時)	(ng/mL*小時)	
ABT-101 S0	5	2.3	55.6	8.6	1520	20	136	4	4.7	1179	19
ABT-101 S0*	5	2.3	55.6	8.6	1520	20	508	3.3	3.4	2978	42

【0074】 根據表4，與非晶型型式(ABT-101 S0)相比，ABT-101之晶型(ABT-101 S0*)之C_{max}、AUC及F(%)增加大約1.9~3倍。

【0075】 實例5：穩定性研究

【0076】 在此部分中，根據各個方面測試作為活性藥物成分(API)之ABT-101游離鹼之晶型的穩定性。

【0077】 首先，所測試之ABT-101游離鹼之晶型的長期穩定性示於表5中。

【0078】 表5

ABT-101游離鹼之長期穩定性			
條件	25°C, 60% RH		
時間	固體型式	純度	物理特性
1週	游離鹼	穩定	未偵測到變化
3個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化
6個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化
12個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化
24個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化
36個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化
60個月	游離鹼	穩定	未偵測到變化

【0079】 其次，當前製造的醫藥組合物，更特定言之，包含不同含量(分別 25 mg及100 mg)之作為API (ABT-101游離鹼)之ABT-101游離鹼之晶型的膠囊，且其組成示於表6中。

【0080】 表6

兩種強度之膠囊之組成			
組成成分	成分作用	25 mg 膠囊(mg/ea)	100 mg 膠囊(mg/ea.)
ABT-101 游離鹼	活性成分	25.0	100.0
醫藥學上可接受之載劑或賦形劑		95.0	380.0
總重量(mg)		120.0	480.0

【0081】 此外，按照表7中所示之程序測試上述ABT-101膠囊；其中：「S」表示穩定性測試；「M」表示微生物限度測試(MLT)；「(-)」表示視情況選用的，僅在需要時抽取樣本進行測試。

【0082】 表7

儲存條件	取樣頻率(月)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
25°C， 60% RH		S	S	S+M	S	S+M	S	S+M	S+M
30°C， 65% RH	S+M	(S)	(S)	(S)	(S)	(S)	-	-	
40°C， 75% RH		S	S	S+M	-	-	-	-	

【0083】 因此，上述的25 mg膠囊及100 mg膠囊在長期儲存條件(25°C，60% RH)下之穩定性數據分別示於表8及表9中；且其間的比較結果示於表10中。

【0084】表8

參數	接受準則	月數									
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	
外觀	尺寸為 4，具有粉末之膠囊，白色不透明帽/白色不透明主體	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守
識別	樣本溶液中主峰之滯留時間對應於標準溶液中主峰之滯留時間，此是化驗中所獲得的	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
化驗	標示量%： 90.0%-110.0%	98.9%	98.4%	99.6%	97.5%	98.9%	98.9%	98.4%	98.3%	99.3%	
相關物質	任何個別雜質： 0.5% NMT	RRT 0.91: <0.05% RRT	RRT 0.92: <0.05% RRT	RRT 1.19: 0.07%	RRT 1.37: 0.13%	RRT 0.91: 0.05%	RRT 0.91: 0.05%	RRT 1.48: 0.21%	RRT 1.46: 0.22%	RRT 0.92: 0.05%	

【0085】 表9

參數	接受準則	月數												
		0	1	3	6	9	12	18	21	24	28	36		
外觀	尺寸為 0，具有粉末之膠囊，深紅不透明帽/深紅不透明主體	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守	遵守
識別	樣本溶液中主峰之滯留時間對應於標準溶液中主峰之滯留時間，此是化	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合

										計:	計:
合水	報告結果	3.4%	3.3%	3.6%	3.7%	3.5%	3.5%	3.7%	3.4%	0.33%	0.33%
量											
溶解	15 分鐘時	100.4%	100.9%	98.3%	101.0%	99.7%	100.8%	99.2%	98.9%	99.2%	97.8%
	Q≥80%										99.3%

【0086】 表10

兩種不同強度之游離鹼膠囊之物理穩定性		
條件	25°C , 60% RH	
時間	25 mg膠囊	100 mg膠囊
1週	未偵測到變化	未偵測到變化
3個月	未偵測到變化	未偵測到變化
6個月	未偵測到變化	未偵測到變化
12個月	未偵測到變化	未偵測到變化
24個月	未偵測到變化	未偵測到變化
36個月	個別雜質 > 0.5%	個別雜質 > 0.5%

[0001] 總而言之，ABT-101游離鹼之晶型可展現出與其他型式或其鹽相比出乎意料的穩定性及改良的藥物動力學特性，由此允許該化合物更適合於藥物研發且滿足對生物利用度及藥物功效之要求。本發明之特定實施例已經揭示，但其不意欲限制本發明。熟習本發明所屬技術領域之技術者能夠理解。且在偏離本發明之原理及精神之情況下，可對其作出各種改變及修改，因此本發明之保護範疇應以所附專利申請案之範疇中所定義之本發明之保護範疇為基礎。

【符號說明】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種(*S, E*)-4-(二甲胺基)-*N*-(3-(4-(2-羥基-1-苯乙胺基)-6-苯基咪喃并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)苯基)丁-2-烯醯胺(*ABT-101*)游離鹼之晶型，其特徵在於包含在 $4.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【第2項】如請求項1之晶型，其特徵在於進一步包含在 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【第3項】如請求項1之晶型，其特徵在於進一步包含在 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【第4項】如請求項1之晶型，其特徵在於進一步包含在 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值處之峰的X射線粉末繞射圖。

【第5項】如請求項1之晶型，其具有 170°C 至 195°C 之熔點溫度。

【第6項】如請求項1之晶型，其具有 75°C 至 85°C 之熔融焓。

【第7項】一種醫藥組合物，其包含如請求項1之晶型，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【第8項】如請求項7之醫藥組合物，其為EGFR抑制劑、HER2抑制劑或不定腫瘤類型抑制劑(*tumor-agnostic inhibitor*)。

【第9項】如請求項7之醫藥組合物，其呈膠囊形式。

【第10項】如請求項9之醫藥組合物，其包含0.1 mg至200 mg如請求項1之晶型。

【第11項】如請求項9之醫藥組合物，其包含25 mg至100 mg如請求項1之晶型。

【第12項】如請求項9之醫藥組合物，其包含50 mg至100 mg如請求項1之晶型。

【第13項】如請求項9之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含填充劑。

【第14項】如請求項9之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包

含崩解劑。

【第15項】如請求項9之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含潤滑劑。

【第16項】一種如請求項1至6中任一項之晶型用於製備藥物的用途，其中該藥物係用於治療癌症。

【第17項】如請求項16之用途，其中該晶型為EGFR抑制劑、HER2抑制劑或不定腫瘤類型抑制劑。

【第18項】如請求項16之用途，其中該癌症為腹膜癌、小腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經內分泌癌、唾液腺、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、膽管癌、食道癌、胃癌(stomach cancer)、早期胃癌(early gastric cancer)、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、頭頸癌、子宮內膜癌、腎癌、黑色素瘤癌、肉瘤癌、胰臟癌、小細胞肺癌(SCLC)、白血病癌、腦癌或甲狀腺癌。

【發明圖式】

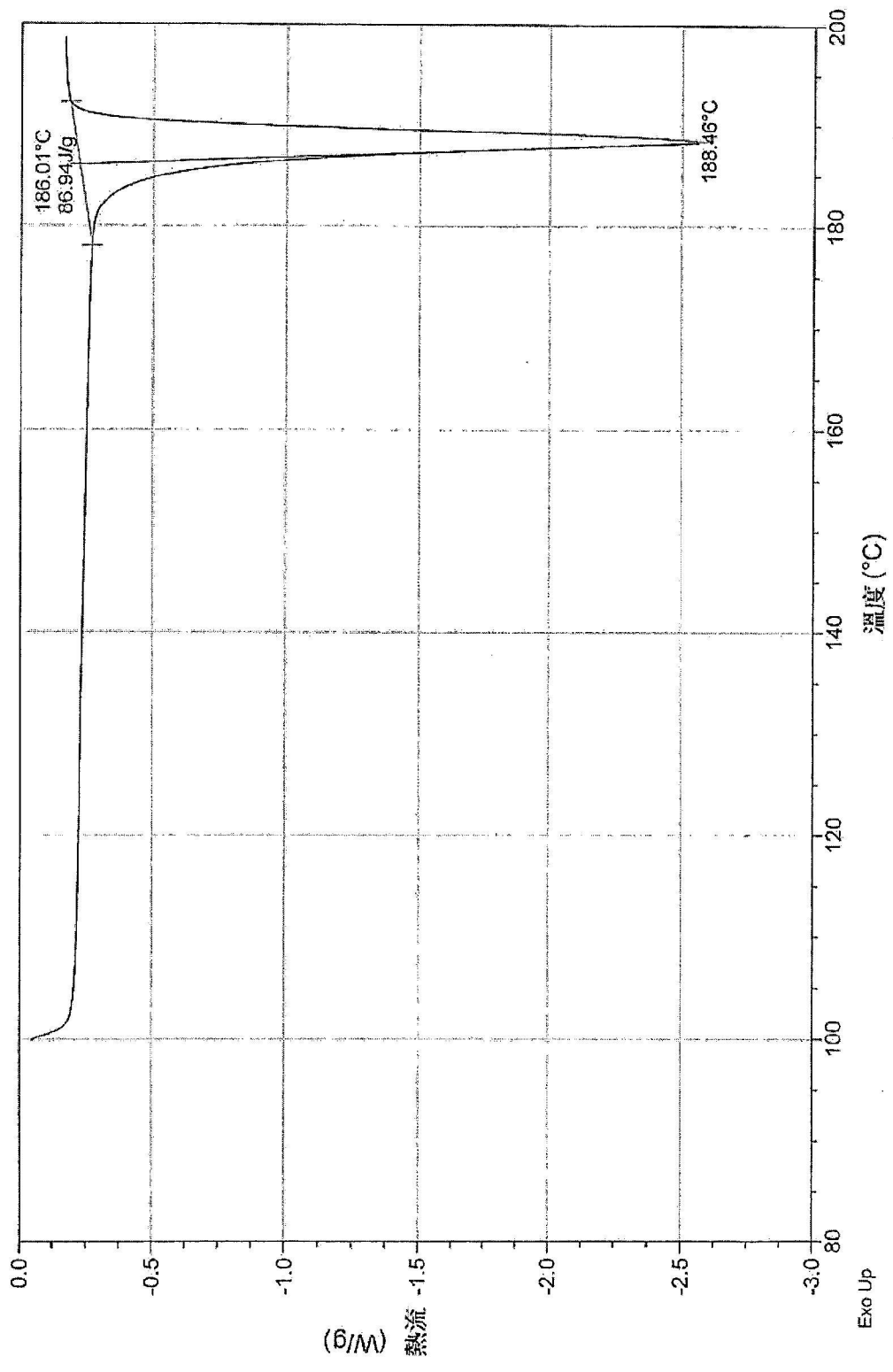


圖 1

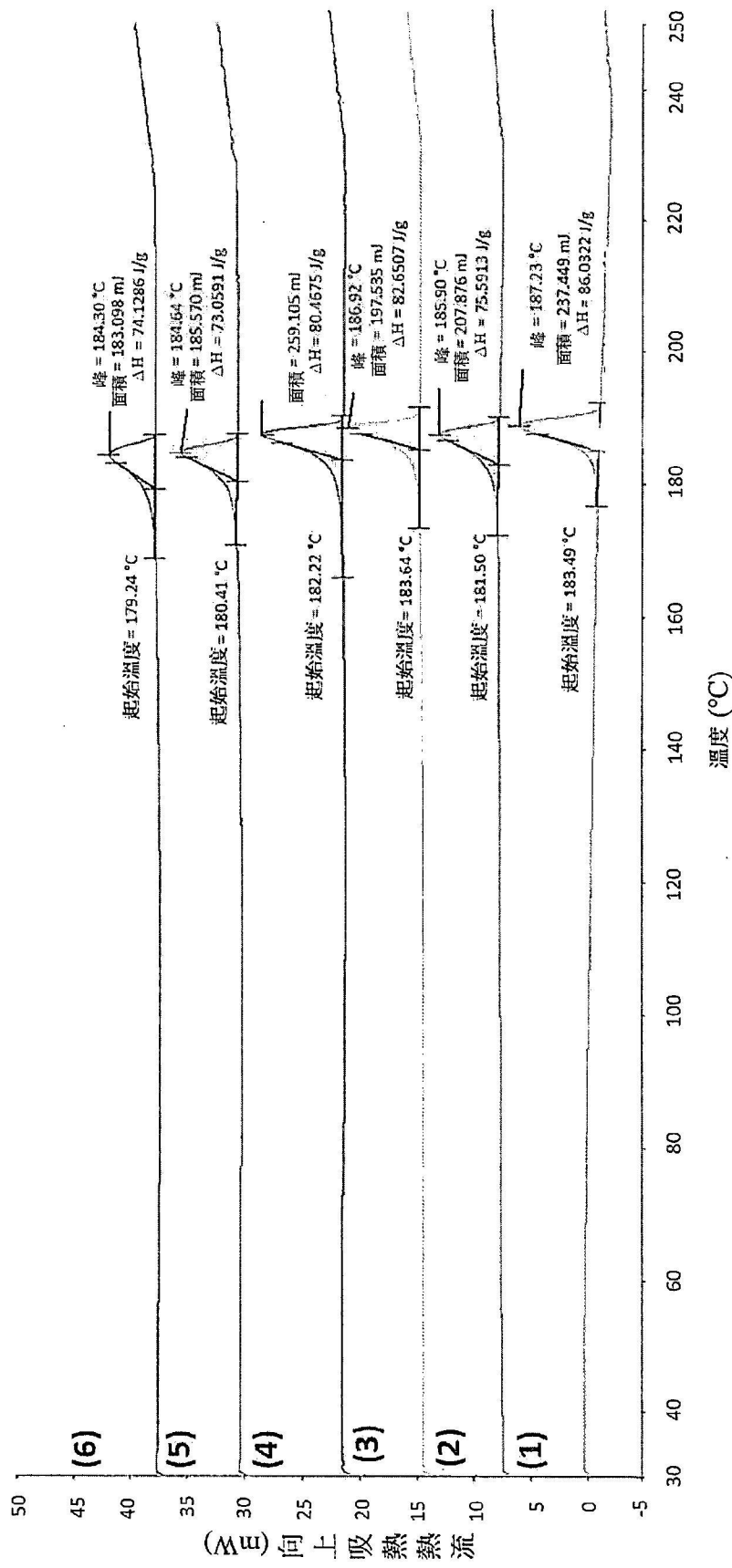


圖 2a

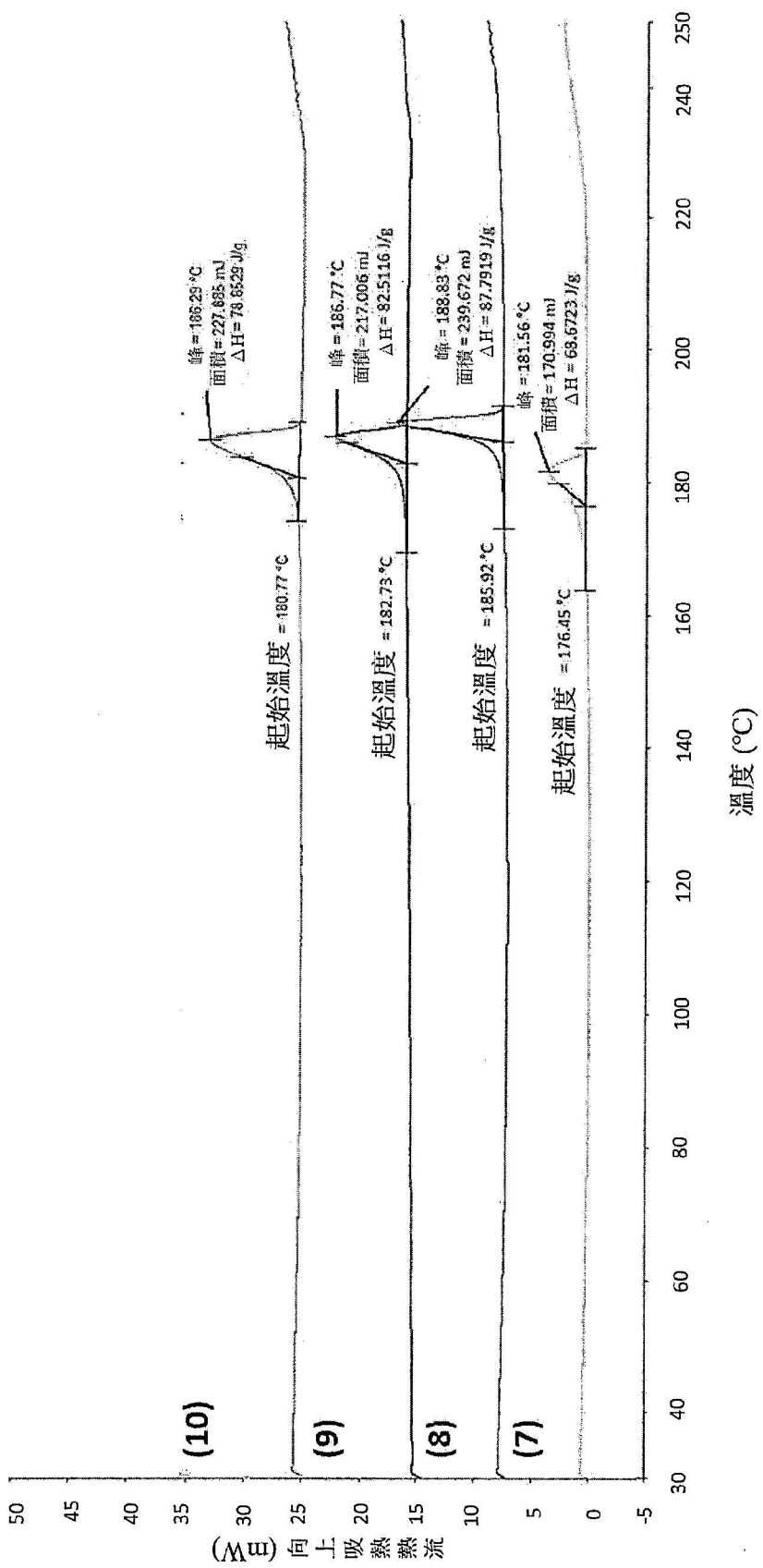


圖 2b

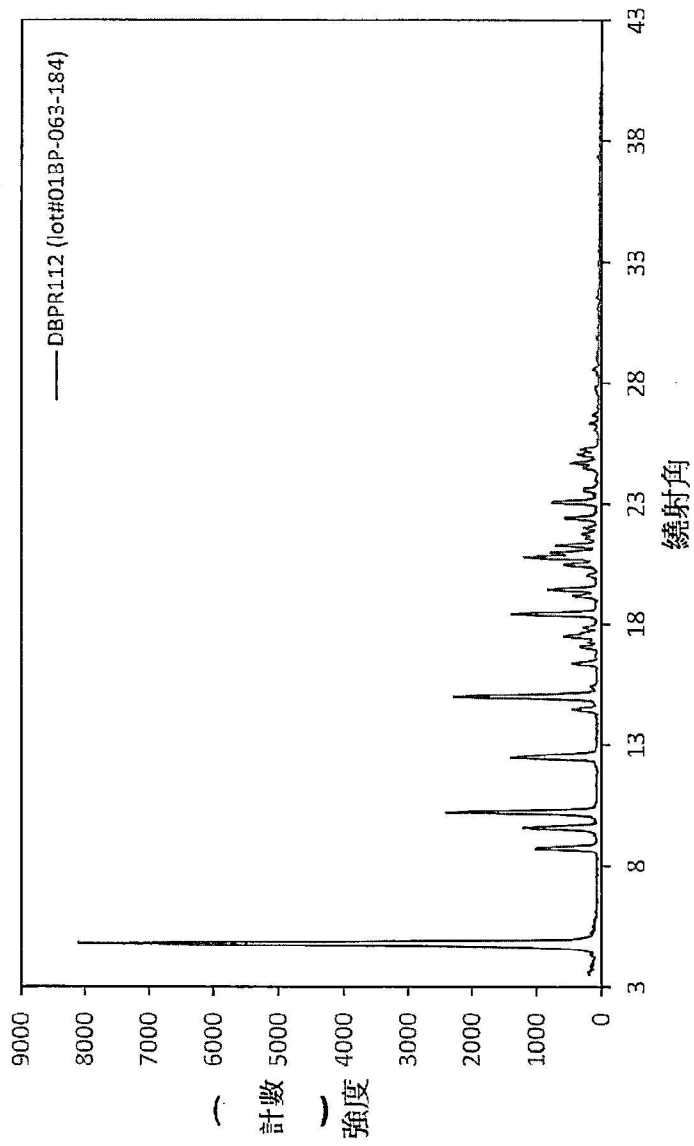


圖 3

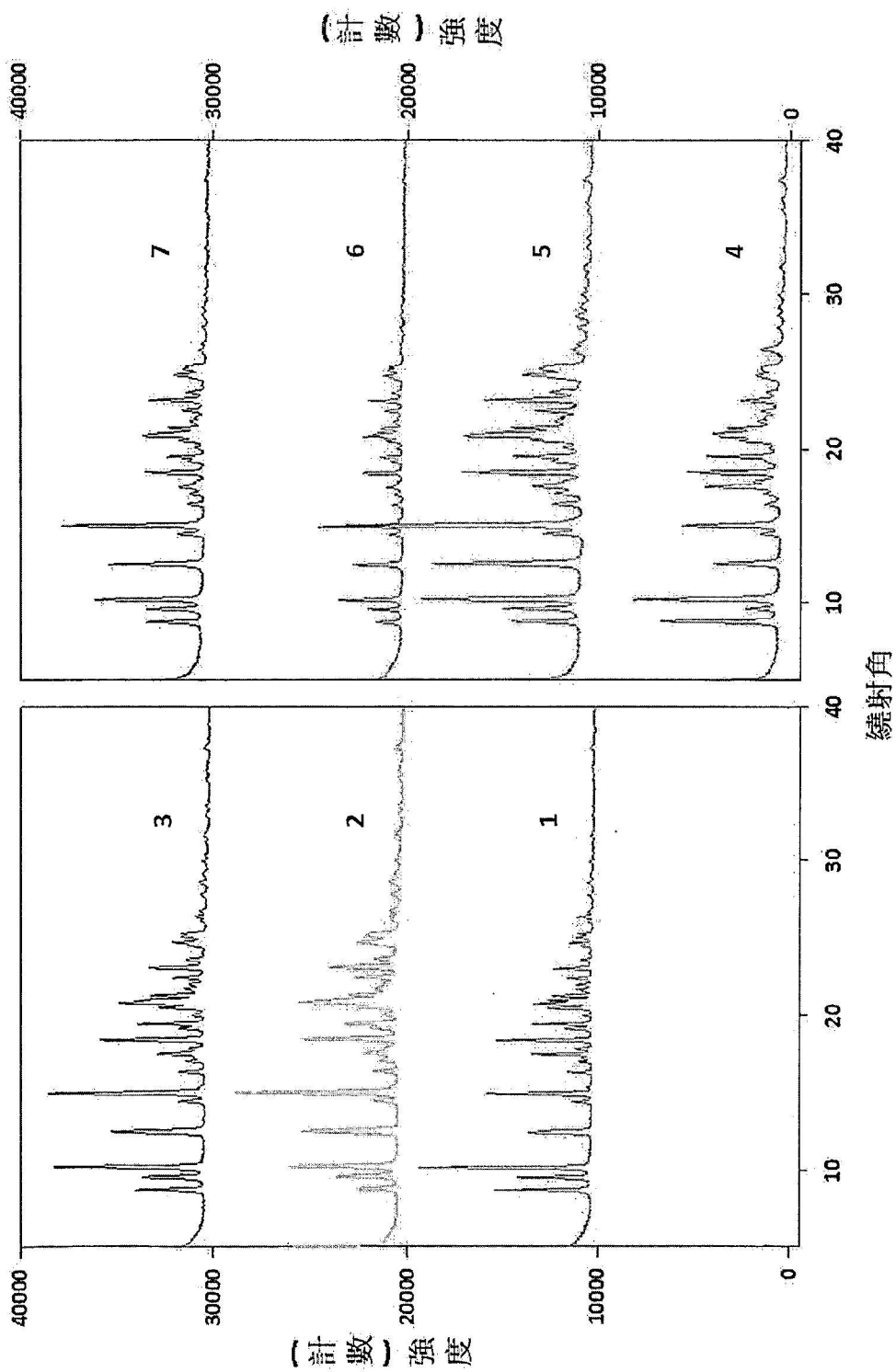
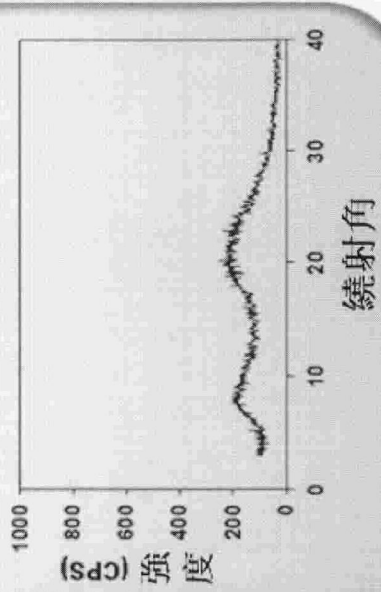
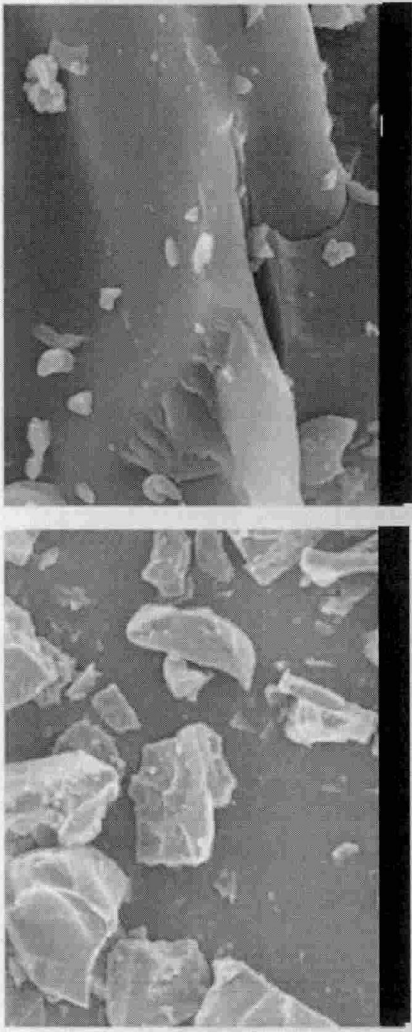


圖 4

非晶型游離型式 (ABT-101 S0)



結晶型游離型式 (ABT-101 S0*)

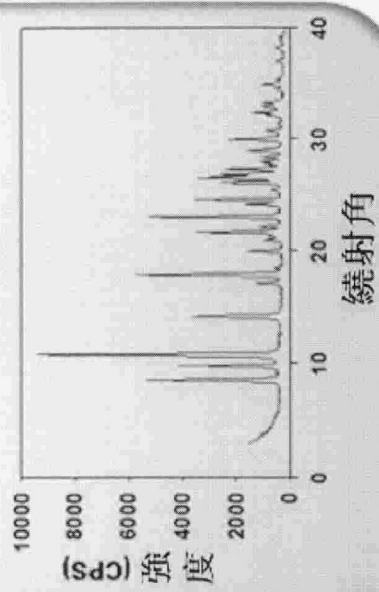
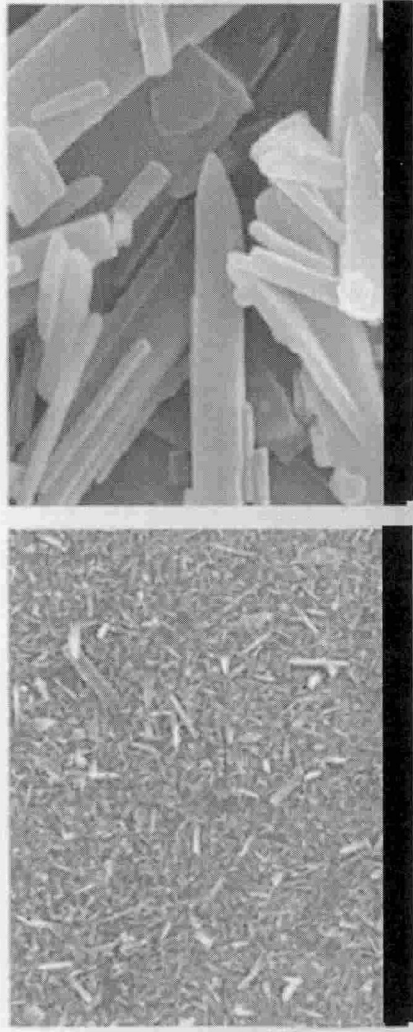


圖 5