



(21)申請案號：111128540

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/110048

(71)申請人：大陸商迪哲（江蘇）醫藥股份有限公司（中國大陸）DIZAL (JIANGSU)

PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：鄭君成 ZHENG, JUN-CHENG (CN)；江健安 JIANG, JIANAN (CN)；郭慶海 GUO,

QINGHAI (CN)；張世英 CHANG, SHIH-YING (US)；曾慶北 ZENG, QINGBEI

(US)；徐漢忠 TSUI, HONCHUNG (US)；楊振帆 YANG, ZHENFAN (CN)；張

小林 ZHANG, XIAOLIN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：137 項 圖式數：35 共 159 頁

(54)名稱

ErbB 和 BTK 抑制劑之新穎的藥學鹽和多晶型形式

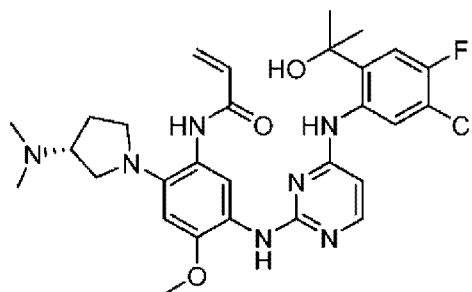
(57)摘要

公開了具有針對 ErbB(例如，EGFR 或 Her2)和/或 BTK，尤其是 ErbB 和/或 BTK 的突變體形式的抑制性活性的(R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物 I)的新型藥學鹽和多晶型形式。本文中進一步公開了用於製備化合物 I 的藥學鹽和多晶型形式的方法以及化合物 I 的此類藥學鹽和多晶型形式在抑制 ErbB 或 BTK 中的用途。

Disclosed are novel pharmaceutical salts and polymorphic forms of (R)-N-(5-((4-((5-chloro-4-fluoro-2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide (Compound I) that has inhibitory activities against ErbBs (e.g. EGFR or Her2) and/or BTK, especially mutant forms of ErbBs, and/or BTK. Further disclosed herein are the processes for the preparation of pharmaceutical salts and polymorphic forms of Compound I, and uses of such pharmaceutical salts and polymorphic forms of Compound I in inhibiting the ErbB or BTK.

特徵化學式：

化合物 I



(化合物I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

E r b B 和 B T K 抑制劑之新穎的藥學鹽和多晶型形式

【英文發明名稱】

NOVEL PHARMACEUTICAL SALTS AND POLYMORPHIC FORMS
OF AN ERBB AND BTK INHIBITOR

【中文】

公開了具有針對 ErbB(例如，EGFR 或 Her2)和 / 或 BTK，尤其是 ErbB 和 / 或 BTK 的突變體形式的抑制性活性的 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物 I)的新型藥學鹽和多晶型形式。本文中進一步公開了用於製備化合物 I 的藥學鹽和多晶型形式的方法以及化合物 I 的此類藥學鹽和多晶型形式在抑制 ErbB 或 BTK 中的用途。

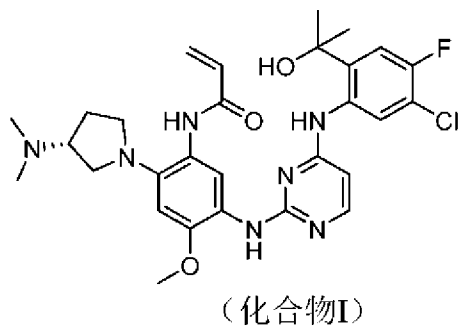
【 英文 】

Disclosed are novel pharmaceutical salts and polymorphic forms of (R)-N-(5-((4-((5-chloro-4-fluoro-2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)acrylamide (Compound I) that has inhibitory activities against ErbBs (e.g. EGFR or Her2) and/or BTK, especially mutant forms of ErbBs, and/or BTK. Further disclosed herein are the processes for the preparation of pharmaceutical salts and polymorphic forms of Compound I, and uses of such pharmaceutical salts and polymorphic forms of Compound I in inhibiting the ErbB or BTK.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】化合物I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

Er b B 和 B T K 抑制劑之新穎的藥學鹽和多晶型形式

【英文發明名稱】

NOVEL PHARMACEUTICAL SALTS AND POLYMORPHIC FORMS
OF AN ERBB AND BTK INHIBITOR

【技術領域】

本公開涉及 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(下文中“化合物I”，具有如下所示的結構))的新型藥學鹽：



化合物I或其藥學鹽的結晶多晶型物、包括所述化合物或其藥學鹽結晶多晶型物的組合物、其製備方法以及用途。

【先前技術】

ErbB家族受體酪胺酸激酶用於通過在酪胺酸磷酸化殘基處發生的磷酸化事件啟動次級資訊傳遞效應子，將信號從細胞外部傳輸到內部。這些信號調節多個細胞過程，包括增殖、碳水化合物利用、蛋白質合成、血管生成、細胞生長以及細胞存活。ErbB家族信號傳導失調將調節增殖、侵襲、轉移、血管生成以及腫瘤細胞存活並且可能與許多人類癌症相關聯，包括肺癌、頭頸癌和乳腺癌。如EGFR和HER2等各種ErbB受體已證實與如癌症等病症相關。EGFR和HER2的不同突變也已證實與某種癌症類型或與用於WT EGFR或HER2的現有藥物的無應答/耐藥性相關。

布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)是SRC相關細胞質酪胺酸激酶家族的成員，這些細胞質酪胺酸激酶主要在B細胞中表達，並且分佈在淋巴系統、造血系統和血液系統中。BTK在B細胞的B細胞受體信號傳導通路中起關鍵作用，是B細胞發育、啟動和存活所必需的。因此，開發出BTK抑制劑，旨在治療與BCR信號傳導相關的B細胞惡性腫瘤，如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)和非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)以及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。BTK還參與促進鐸樣受體(Toll-like receptor)信號傳導，由此調控巨噬細胞啟動和促炎性細胞因數的產生。若干研究展示BTK與TLR信號傳導路徑之間的交互作用介導下游級聯的反式啟動。此外，還發現BTK在免疫調控中起重要作用。BTK已成為治療B細胞惡性腫瘤、炎症以及治療自身免疫

性疾病的有吸引力的靶標。

結晶多晶型物是同一化合物的不同結晶形式。由於晶格中分子的不同堆疊，不同的結晶多晶型物可能具有不同的晶體結構。這產生不同的晶體對稱性和/或晶胞參數，這直接影響其物理性質，如晶體或粉末的X射線繞射特性。例如，不同的多晶型物通常將以一組不同的角度繞射並且將給出不同的強度值。因此，X射線粉末繞射可以用於以可複製和可靠的方式鑒定不同的多晶型物或包括多於一種多晶型物的固體形式。

結晶多晶型形式是製藥行業並且尤其是那些涉及開發合適的劑型的製藥行業所關注的。藥品的不同結晶形式可以具有不同的物理性質，包括熔點、溶解度、溶解速率、光學和機械性質、蒸汽壓、吸濕性、顆粒形狀、密度和流動性。這些性質可能直接影響處理和/或製造化合物作為藥物產品的能力。不同的結晶形式也可以表現出不同的穩定性和生物利用度。例如，如果多晶型形式在臨床或穩定性研究期間沒有保持恆定，那麼所使用或研究的準確劑型就不能在批次之間進行比較。因此，在藥物開發期間，通常基於轉化成另一結晶形式的最小可能性以及其更大的化學穩定性選擇藥物產品的最穩定的結晶形式。還期望的是，當化合物用於臨床研究或商業產品時具有用於產生具有高純度的所選多晶型形式的化合物的方法，因為存在的雜質可能產生不期望的毒性效應。某些多晶型形式可能表現出增強的熱力學穩定性或可能更易於以高純度大量製

造，並且因此更適合於包括在藥物製劑製劑中。某些多晶型物由於不同的晶格能可能表現出其它有利物理性質，如缺乏吸濕傾向、改善的溶解度以及增強的溶解速率。為了確保藥物產品的品質、安全性和功效，重要的是選擇穩定、可重複製造並且具有良好物理化學性質的結晶形式。

在 WO2019149164A1 中(所述文獻的公開內容以全文引用的方式特此併入)，已經描述了各種 ErbB/BTK 選擇性抑制劑，包括 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘓啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物 I)，所述化合物已被證實是有效的 ErbB/BTK 選擇性抑制劑。鑒定此化合物或其藥學鹽的結晶多晶型形式以進一步開發藥學組合物或劑型是有意義的。

本領域已知的化合物 I 的合成方法並不適用於化合物 I 的大規模，尤其是商業規模的製造。需要一種改善的方法，所述方法可以大規模操作並且提供相對於已知方法的一個或多個優點，如改善的化合物純度、改善的化合物分離、更高的產率、降低的成本、對製藥起始材料、中間物和產品的法規要求的改善的合規性。

【發明內容】

一方面，本公開提供了化合物 I 的新型藥學鹽。

在一些實施例中，本文所提供的化合物 I 的所述藥學鹽選自：化合物 I 的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸

鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽以及鹽酸鹽。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽是化合物I的鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽呈無定形形式。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽呈結晶形式。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽是呈結晶形式的化合物I的鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。

另一方面，本公開還提供了化合物I或其藥學上可接受的鹽的結晶形式。

在一些實施例中，所述結晶形式是化合物I的形式A、化合物I的形式B、化合物I的鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽或馬來酸鹽的結晶形式。

另一方面，本公開提供了藥學組合物，每種藥學組合物包含如本文所公開的化合物I的一種或多種藥學鹽或結晶形式。

另一方面，本公開提供了治療受試者的ErbB相關疾病或BTK相關疾病的方法，所述方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的化合物I的藥學鹽或結晶形式或本文所提供的藥學組合物。

在仍另一方面，本公開提供了化合物I的藥學鹽或結晶形式或本文所提供的藥學組合物在抑制ErbB或BTK或製造用於抑制ErbB或BTK的藥物中的用途。

在另外的方面，本公開還提供了用於製備化合物I的

藥學鹽或結晶形式的方法。

在另外的方面，本公開還提供了用於以高產率製備數十千克規模的化合物I的方法。

【圖式簡單說明】

[圖1]是化合物I的游離鹼的結晶形式A的XRPD資料。

[圖2]是化合物I的游離鹼的結晶形式A的DSC資料。

[圖3]是化合物I的游離鹼的結晶形式A的TGA資料。

[圖4]是化合物I的游離鹼的結晶形式A的DVS資料。

[圖5]是化合物I的游離鹼的結晶形式B的XRPD資料。

[圖6]是化合物I的游離鹼的結晶形式B的DSC資料。

[圖7]是化合物I的游離鹼的結晶形式B的TGA資料。

[圖8]是化合物I的游離鹼的結晶形式B的DVS資料。

[圖9]是化合物I的(+)-L-酒石酸鹽(形式I)的XRPD資料。

[圖10]是化合物I的富馬酸鹽的XRPD數據。

[圖11]是化合物I的硫酸鹽的XRPD數據。

[圖12]是化合物I的馬來酸鹽的XRPD數據。

[圖13]是化合物I的鹽酸鹽的XRPD數據。

[圖14]是化合物I的(+)-L-酒石酸鹽(形式II)的XRPD資料。

[圖15]是化合物I的(+)-L-酒石酸鹽(形式I，在丙酮中製備)的TGA/DSC疊加數據。

[圖16]是化合物I的(+)-L-酒石酸鹽(形式II，在乙醇中

製備)的 TGA/DSC 疊加數據。

[圖 17]是化合物 I 的富馬酸鹽(在乙醇中製備)的 TGA/DSC 疊加數據。

[圖 18]是化合物 I 的硫酸鹽的 TGA/DSC 疊加數據。

[圖 19]是化合物 I 的馬來酸鹽的 TGA/DSC 疊加數據。

[圖 20]是化合物 I 的鹽酸鹽的 TGA/DSC 疊加數據。

[圖 21]是化合物 I-(+)-L-酒石酸鹽的結晶形式(形式 II)的 DVS 資料。

[圖 22]是化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 DVS 資料。

[圖 23]是化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 DVS 資料。

[圖 24]是化合物 I-形式 B 在噴射研磨之前和之後的 XRPD 曲線。

[圖 25]是化合物 I-形式 B 在碾磨之前和之後的 XRPD 曲線。

[圖 26]是化合物 I-形式 B 在噴射研磨之前和之後的 DSC 曲線。

[圖 27]是化合物 I-形式 B 在 2-8°C 下儲存 20 天之後的 XRPD 曲線。

[圖 28]是化合物 I-形式 B 在 2-8°C 下儲存 20 天之後的 DSC 曲線。

[圖 29]是用於測定化合物 I-富馬酸鹽比率(1:1)的 ^1H NMR。

[圖 30]是用於測定化合物 I-馬來酸鹽比率(1:1)的 ^1H NMR。

[圖 31]是用於測定化合物 I-酒石酸鹽(形式 I)比率(1:1)的 ^1H NMR。

[圖 32]是用於測定化合物 I-酒石酸鹽(形式 II)比率(1:1)的 ^1H NMR。

[圖 33]是化合物 I 的單晶 X 射線繞射 ORTEP。

[圖 34]是化合物 I 的 200 mg 片劑在 pH 1.2 下的溶出曲線。

[圖 35]是化合物 I 的 200 mg 片劑在 pH 4.5 下的溶出曲線。

【實施方式】

在進一步詳細討論之前，將定義以下術語。

定義

除非另外定義，否則本文所使用的所有技術術語和科學術語具有與本發明所屬領域的普通技術人員通常所理解的含義相同的含義。如本文中所使用的，以下術語旨在具有以下含義：

如在說明書和申請專利範圍中所使用的，單數形式“一種/一個(a/an)”以及“所述(the)”等包括複數指代物，除非上下文中另外明確指明。因此，例如，對“化合物”的提及包括單一化合物和多種不同的化合物。

如本文所使用的，術語“約”旨在表明所引用的值不應被解釋為絕對值，並且還應考慮上述測量誤差、批次間變

化和/或設備間變化。除了本申請中指定了測量誤差或變化的範圍(例如，XRPD中繞射角 2θ 的測量誤差為 $\pm 0.2^\circ$ ，晶體多晶型物熔融的吸熱的測量誤差為 $\pm 0.01-10^\circ\text{C}$ ，並且DSC中多晶型物脫水/去溶劑化的吸熱的測量誤差為 $\pm 0.01-20^\circ\text{C}$ ，TGA中的測量誤差為 $\pm 5-20^\circ\text{C}$)之外，當在數位指代(例如，溫度、時間、量和濃度，包括範圍)之前使用時，術語“約”表示可能相差 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 的近似值。

如本文所使用的，“抑制劑”是指具有抑制靶蛋白或多肽的生物功能的能力的化合物或藥劑，如通過抑制靶蛋白或多肽的活性或表達。因此，術語“抑制劑”在靶蛋白或多肽的生物學作用的背景下被定義。雖然本文中的一些抑制劑特異性地與靶標相互作用(例如，與靶標結合)，但通過與所述靶蛋白或多肽的信號轉導通路的其它成員相互作用來抑制靶蛋白或多肽的生物活性的化合物也特別包括在此定義中。被抑制劑抑制的生物活性的非限制性實例包括與腫瘤的發展、生長或擴散相關聯的那些生物活性或如自身免疫性疾病中所表現的不期望的免疫應答。如本文所使用的，如適用於生物活性劑的“選擇性抑制劑”或“選擇性抑制”是指與脫靶信號傳導活性相比，藥劑通過與靶標的直接或間接相互作用選擇性降低靶標信號傳導活性的能力。例如，選擇性抑制突變體EGFR/Her2而非野生型EGFR/Her2的化合物針對突變的EGFR/Her2的活性是相對於化合物針對野生型EGFR/Her2同種型的活性的至少約2

倍(例如，至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約50倍或約100倍)。

如本文所使用的，術語“藥學上可接受的”是指在合理醫學判斷的範圍內，適合與人類和動物的組織接觸使用，而無過多毒性、刺激、過敏反應或其它問題或併發症，並與合理的益處/風險比相稱的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。在一些實施例中，藥學上可接受的化合物、材料、組合物和/或劑型是指被監管機構(如美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration)、中國國家食品藥品監督管理總局(China Food and Drug Administration)或歐洲藥物管理局(European Medicines Agency))批准，或公認藥典(如美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)、中國藥典(China Pharmacopoeia)或歐洲藥典(European Pharmacopoeia))中所列的可用於動物特別是人類的那些。

如本文所使用的，“藥學上可接受的鹽”或“藥學鹽”是指本公開的化合物的衍生物，其中母體化合物通過將現有酸性部分(例如，羧基等)或鹼部分(例如，胺、鹼等)轉化為其鹽形式進行修飾。在許多情況下，本公開化合物能夠因胺基、鹼和/或羧基或與其類似的基團的存在而形成酸加成鹽和/或鹼鹽。而且，“藥學上可接受的鹽”包括保持母體化合物的生物有效性和性質的酸加成鹽或鹼鹽，所述酸加成鹽或鹼鹽通常在生物學上或在其它方面無不利影響。藥學上可接受的鹽是本領域眾所周知的。例如，

Berge等人在《藥物科學雜誌(J. Pharmaceutical Sciences)》(1977) 66: 1-19中詳細地描述了藥學上可接受的鹽。本文所提供的化合物的藥學上可接受的鹽包括衍生自適合的無機酸和有機酸以及無機鹼和有機鹼的那些鹽。藥學上可接受的無毒酸加成鹽的實例是胺基與如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等無機酸或與如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、丙二酸、富馬酸、檸檬酸、蘋果酸、馬來酸、酒石酸、琥珀酸或甲磺酸等有機酸或通過使用本領域使用的其它方法(如離子交換)形成的鹽。其它藥學上可接受的鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸、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、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、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、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果膠酸鹽、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、戊酸鹽等。在一些實施例中，可以衍生出鹽的有機酸包括例如甲磺酸、馬來

酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、L-蘋果酸、L-(+)-酒石酸等。在某些實施例中，藥學上可接受的鹽是鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽以及L-(+)-酒石酸鹽。

如本文所使用的，術語“多晶型形式”、“多晶型物”或“結晶形式”是指其中組成原子、分子或離子以規則有序、重複的三維形式堆疊，具有高度規則的化學結構的固體。具體地，化合物或其鹽可能以一種或多種結晶形式產生。不同的結晶形式可以通過XRPD圖譜(例如，在各個繞射角(2 θ)處的X射線繞射峰位置和/或峰強度)、熔點開始(和水合形式的脫水開始)表徵，如差示掃描量熱(DSC)熱譜圖的吸熱、熱重分析(TGA)、固態¹H核磁共振(NMR)光譜、水溶解度、高強度光照條件、物理和化學儲存穩定性以及本領域已知的任何其它測量所展示的。

“XRPD圖譜”是指實驗觀察到的繞射圖或由此得出的參數，其示出為x-y圖，其中峰位置表示為x軸上的繞射角(2 θ)和y軸上的峰強度。此圖中的峰可以用於表徵結晶固體形式。

如本文所使用的，術語“峰位置”是指如在X射線粉末繞射實驗中測量和觀察到的X射線反射位置。峰位置與晶胞的尺寸直接相關。已經從本文所公開的化合物I的各種多晶型形式的繞射圖中提取由相應的峰位置所鑒定的峰。

術語“峰強度”是指給定X射線粉末繞射圖中的相對信號強度。可能影響相對峰強度的因素是樣品厚度和優選取

向(即，結晶顆粒不是隨機分佈的)。

與任何資料測量一樣，XRPD資料也存在可變性。資料通常僅由峰的繞射角表示，而不包括峰的強度，因為峰強度可能對樣品製備尤其敏感(例如，顆粒大小、水分含量、溶劑含量和優選取向效應影響靈敏度)，因此在不同條件下製備的相同材料的樣品可能產生略有不同的形式；此可變性通常大於繞射角的可變性。繞射角的可變性也可能對樣品製備敏感。其它可變性來源來自儀器參數和原始X射線資料的處理：不同的X射線儀器使用不同的參數進行操作，並且這些參數可能導致來自相同固體形式的略有不同的XRPD圖譜，並且類似的不同套裝軟體不同地處理X射線資料也導致可變性。這些和其它可變性來源是製藥界普通技術人員已知的。由於此類可變性來源，XRPD中繞射角的測量誤差為大約 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ ，並且在考慮附圖中的XRPD圖譜並且讀取本文包括的表中所包括的資料時，應考慮此類測量誤差程度。

DSC測量固體樣品與溫度升高的適當參照物之間的熱能差。DSC熱譜圖通過通常在樣品被加熱時的吸熱(表示能量攝取)以及放熱(表示能量釋放)來表徵。本領域技術人員還理解，在特定化合物的DSC熱譜圖中觀察到的值或值範圍將顯示不同純度的批次之間的差異。根據進行DSC分析的加熱速率(即掃描速率)、定義和確定DSC設定溫度的方式、使用的校準標準、儀器校準以及樣品的相對濕度(RH)和化學純度，本公開的化合物所表現出的吸熱可能不

同(晶體多晶型物熔融的吸熱為 $\pm 0.01-10^{\circ}\text{C}$ ，並且多晶型物脫水/去溶劑化的吸熱為 $\pm 0.01-20^{\circ}\text{C}$)，並且在考慮本文包括的DSC資料時，應考慮此類變化程度。為了進一步闡明，在不同批次中製備的一種化合物可能示出DSC熱譜圖的變化，然而這些具有變化的DSC熱譜圖仍應被視為彼此“實質上類似”。對於任何給定的實例，觀察到的吸熱也可能因儀器而異；然而，只要儀器經過類似校準，其通常將在本文所定義的範圍內。此外，應理解的是，去除所製備的化合物中的殘留溶劑也可能改變DSC的起始溫度和峰值溫度。

TGA是一種測試步驟，其中當樣本在空氣或如氮氣等受控大氣中加熱時，記錄樣本重量的變化。熱重曲線(熱譜圖)提供關於溶劑和含水量以及材料的熱穩定性的資訊。TGA熱譜圖示出與DSC相似的變化(約 $\pm 5-20^{\circ}\text{C}$ 的測量誤差)，使得本領域技術人員認識到，在判斷TGA熱譜圖的實質性特性時，應考慮測量誤差。

應理解，本公開的“化合物”可以以溶劑化形式以及非溶劑化形式存在，例如水合形式、固體形式，並且本公開旨在涵蓋所有此類溶劑化形式和非溶劑化形式。應進一步理解，本公開的“化合物”可以以藥學上可接受的鹽或酯的形式存在。

除非另外說明，否則“ErbB”或“野生型ErbB”是指正常ErbB家族成員。一方面，本公開提供了ErbB家族激酶(例如，EGFR、Her2、Her3和/或Her4)的抑制性化合物。在一

些實施例中，本公開的化合物可以抑制ErbB家族激酶的野生型(WT)和突變形式。在一些實施例中，相較於對應的WT ErbB家族激酶，本公開的化合物是ErbB家族激酶的至少一種突變的選擇性抑制劑。

如本文所使用的，術語“突變”是指對靶蛋白的任何突變，“突變體”或“突變形式”是指包括所述突變的蛋白質。ErbB的示例性突變包括但不限於EGFR中的EGFR D761_E762insEAFQ、EGFR A763_Y764insHH、EGFR M766_A767instAI、EGFR A767_V769dupASV、EGFR A767_S768insTLA、EGFR S768_D770 dupSVD、EGFR S768_V769insVAS、EGFR S768_V769insAWT、EGFR V769_D770insASV、EGFR V769_D770insGV、EGFR V769_D770insCV、EGFR V769_D770insDNV、EGFR V769_D770insGSV、EGFR V769_D770insGVV、EGFR V769_D770insMASVD、EGFR D770_N771insSVD、EGFR D770_N771insNPG、EGFR D770_N771insAPW、EGFR D770_N771insD、EGFR D770_N771insDG、EGFR D770_N771insG、EGFR D770_N771insGL、EGFR D770_N771insN、EGFR D770_N771insNPH、EGFR D770_N771insSVP、EGFR D770_N771insSVQ、EGFR D770_N771insMATP、EGFR delD770insGY、EGFR N771_P772insH、EGFR N771_P772insN、EGFR N771_H773dupNPH、EGFR delN771insGY、EGFR delN771insGF、EGFR P772_H773insPR、EGFR

P772_H773insYNP 、 EGFR P772_H773insX 、 EGFR
 P772_H773insDPH 、 EGFR P772_H773insDNP 、 EGFR
 P772_H773insQV 、 EGFR P772_H773insTPH 、 EGFR
 P772_H773insN 、 EGFR P772_H773insV 、 EGFR
 H773_V774insNPH 、 EGFR H773_V774insH 、 EGFR
 H773_V774insPH 、 EGFR H773_V774insGNPH 、 EGFR
 H773_V774dupHV 、 EGFR H773_V774insG 、 EGFR
 H773_V774insGH、EGFR V774_C775insHV、EGFR外顯子
 19 缺 失 、 EGFR L858R 、 EGFR T790M 、 EGFR
 L858R/T790M 、 EGFR 外 顯 子 19 缺 失 /T790M 、 EGFR
 S768I、EGFR G719S、EGFR G719A、EGFR G719C、EGFR
 E709A/G719S、EGFR E709A/G719A、EGFR E709A/G719C、
 EGFR L861Q等；以及Her2中的Her2 A775_G776insYVMA、
 Her2 delG776insVC 、 Her2 V777_G778insCG 、 Her2
 P780_Y781insGSP等。在一些實施例中，相較於WT
 EGFR，本公開的化合物是EGFR的至少一個突變的選擇性
 抑制劑。在一些實施例中，相較於WT Her2，本公開的化
 合物是Her2的至少一個突變的選擇性抑制劑。在一些實施
 例中，EGFR的至少一個突變是點突變(例如，L858R、
 T790M)。在一些實施例中，EGFR的至少一個突變是缺失
 突變(例如，delE746-A750)。在一些實施例中，EGFR的至
 少一個突變是插入突變(例如，EGFR外顯子20
 V769_D770insASV、外顯子20 H773_V774insNPH)。在一
 些實施例中，EGFR的至少一個突變是啟動突變(例如，

L858R、G719S或delE746-A750)。在一些實施例中，EGFR的至少一個突變是耐藥性突變(例如，外顯子20_T790M)。在某些實施例中，EGFR的至少一個突變是T790M。在一些實施例中，所提供的化合物選擇性抑制T790M/L858R共突變，並且避開WT EGFR抑制作用。

如本文所使用的，在與對WT EGFR/Her2的抑制相比較時使用的術語“選擇性抑制”意思指，所提供的化合物在本文所描述的至少一種分析(例如，生物化學或細胞分析)中，是對EGFR/Her2中至少一個突變(即，至少一個點突變、至少一個缺失突變、至少一個插入突變、至少一個啟動突變、至少一個耐藥性突變或至少一個缺失突變和至少一個點突變的組合)更為有效的抑制劑。在一些實施例中，在與對WT EGFR/Her2抑制相比較時使用的術語“選擇性抑制”意思指，所提供的化合物作為如本文所定義和描述的EGFR/Her2的至少一個突變的抑制劑的效力是其對WT EGFR/Her2的效力的至少100倍、至少50倍、至少45倍、至少40倍、至少35倍、至少30倍、至少25倍、至少20倍、至少15倍、至少10倍、至少5倍、至少4倍、至少3倍、至少2倍、至少1.5倍或至少1.25倍。在一些實施例中，在與對WT EGFR/Her2抑制相比較時使用的術語“選擇性抑制”意思指，所提供的化合物作為如本文所定義和描述的EGFR/Her2的至少一個突變的抑制劑的效力是對WT EGFR/Her2的效力的至多1500倍、至多1200倍、至多1000倍、至多800倍、至多600倍、至多400倍、至多200倍、至

多100倍、至多50倍、至多10倍。如本文所使用的，術語“避開WT EGFR/Her2”意味著如上文和本文所定義和描述的EGFR/Her2的至少一個突變的所述選擇性抑制劑在如本文所述的至少一個測定(例如，如實例中詳細描述的生物化學測定或細胞測定)的檢測上限內不能抑制WT EGFR/Her2。在一些實施例中，術語“避開WT EGFR/Her2”是指所提供的化合物抑制WT EGFR/Her2的 IC_{50} 為至少10 μ M、至少9 μ M、至少8 μ M、至少7 μ M、至少6 μ M、至少5 μ M、至少3 μ M、至少2 μ M或至少1 μ M。在一些實施例中，本公開的化合物抑制WT EGFR/Her2和/或突變體EGFR/Her2的磷酸化的 IC_{50} 值為0.1-1000 nM，較佳是0.1-600 nM、1-600 nM、0.1-500 nM、1-500 nM、0.1-400 nM、1-400 nM、0.1-300 nM、1-300 nM、0.1-200 nM、1-200 nM、0.1-100 nM、1-100 nM、0.1-80 nM、0.1-50 nM、0.1-40 nM、0.1-30 nM、0.1-20 nM、0.1-10 nM或0.1-5 nM，更佳是0.1-20 nM、0.1-10 nM或0.1-5 nM。在一些實施例中，本公開的化合物抑制WT EGFR/Her2和/或攜帶突變體EGFR/Her2的細胞增殖的 GI_{50} 值為1-1000 nM，較佳是1-800 nM、1-600 nM、1-500 nM、1-400 nM、1-300 nM、1-300 nM、1-200 nM、1-100 nM、1-80 nM、1-60 nM、1-40 nM、1-20 nM或1-10 nM，更佳是1-300 nM、1-200 nM、1-100 nM、1-80 nM、1-60 nM、1-40 nM、1-20 nM或1-10 nM。在一些實施例中，本公開的化合物抑制攜帶BTK的細胞增殖的 GI_{50} 值為1-1000 nM、大於1000 nM、大於2000

nM或大於3000 nM，較佳是1-800 nM、1-600 nM、1-500 nM、1-400 nM、1-300 nM、1-300 nM、1-200 nM、1-100 nM、1-80 nM、1-60 nM、1-40 nM、1-20 nM或1-10 nM，更佳是1-300 nM、1-200 nM、1-100 nM、1-80 nM、1-60 nM、1-40 nM、1-20 nM或1-10 nM。在一些實施例中，化合物對EGFR/Her2突變體的 IC_{50} 和/或 GI_{50} 是化合物對野生型EGFR/Her2的 IC_{50} 和/或 GI_{50} 高至少2倍、3倍、4倍、5倍，較佳是10倍、20倍、30倍、50倍或100倍。

術語“藥學組合物”是指本文所述的化合物I的一種或多種生理學上/藥學上可接受的鹽或化合物I或鹽的多晶型物與其它化學組分(如生理學上/藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載體)的混合物。藥學組合物的目的是促進將化合物施用於受試者。

如本文所使用的，術語“持續釋放形式”是指活性劑從藥學組合物中釋放，使得其變得在延長時間段(緩釋)內或在某一位置(控釋)可供受試者，主要是受試者的胃腸道中，生物吸收。

如本文所使用的，術語“藥學上可接受的載體”是指將本文提供的化合物從一個位置、體液、組織、器官(內部或外部)或身體的一部分載運或運輸到另一位置、體液、組織、器官或身體的一部分所涉及的藥學上可接受的材料、組合物或媒劑，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。藥學上可接受的載體可以是能夠用於接觸動物組織，而無過高毒性或副作用的媒劑、稀釋

劑、賦形劑或其它材料。藥學上可接受的載體的非限制性實例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素和其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；粉狀黃耆；麥芽；明膠；滑石粉；可哥脂和栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油以及大豆油；二醇，如聚乙二醇和丙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；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，如月桂基硫酸鈉和硬脂酸鎂；著色劑；脫模劑；包衣劑；甜味劑、調味劑和加香劑；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(SEDDS)，如d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；用於藥物劑型的表面活性劑，如Tween或其它類似的聚合物遞送基質；血清蛋白，如人血清白蛋白；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物；水、鹽或電解質，如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉和鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯烷酮；纖維素基物質；聚丙烯酸酯；蠟；以及聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物。環糊精如 α -、 β -和 γ -環糊精等或如羥烷基環糊精等化學修飾的衍生物(包括2-和3-羥丙基-環糊精)或其它溶解的衍生物也可以用於增強本文所描述的化合物的遞送。可以在本公開中使用的藥學上可接受的載體包括本領域公知的那些載體，例如在“雷明頓製藥科

學 (Remington Pharmaceutical Sciences)”新澤西州馬克出版公司 (Mack Pub. Co., New Jersey) (1991) 中公開的那些載體，所述文獻通過引用併入本文。

如本文所使用的，所公開的化合物的“施用”涵蓋使用如本文討論的任何合適的製劑或施用途徑向受試者遞送本文所述的化合物或其前藥或其它藥學上可接受的衍生物。

術語“有效量”或“治療有效量”是指足以預防、治療、減輕和/或改善受試者的任何病症或疾病的症狀和/或潛在病因的本文所描述的化合物或藥學組合物的量或足以對靶細胞產生所需效果(例如，減少細胞遷移)的藥劑的量。在一個實施例中，“治療有效量”是指足以減少或消除疾病症狀的量。在另一個實施例中，治療有效量是足以戰勝疾病本身的量。在某些特定實施例中，“治療有效量”是對於可檢測地殺死或抑制癌細胞的生長或擴散、減少腫瘤的大小或數量有效的量；或對癌症水準、階段、進展或嚴重程度的其它度量。治療有效量將根據所治療的受試者和病狀、受試者的體重和年齡、病狀的嚴重程度、所選擇的特定組合物或賦形劑、所遵循的給藥方案、施用時間、施用方式等而變化，所有這些都可以由本領域的普通技術人員容易地確定。完全治療效果不一定通過施用一次劑量發生，並且可以在僅施用一系列劑量之後發生。具體劑量將根據例如所選擇的特定化合物、受試者的物種以及其年齡/現有健康狀況或健康狀況風險、所遵循的給藥方案、疾病嚴重程度、其是否與其它藥劑組合施用、施用定時、被施用的

組織以及被承載的物理遞送系統而變化。因此，治療有效量可以以一次或多次施用的形式施用。例如但不限於，在治療癌症的背景下，藥劑的治療有效量是指減輕、改善、緩解或消除患者的癌症的一種或多種症狀的藥劑的量。

如本文所使用的，術語“與BTK相關的疾病”或“BTK相關疾病”是指其發病或發展或兩者都與BTK的基因組改變或突變、表達或活性相關的疾病。

如本文所使用的，術語“與ErbB相關的疾病”或“ErbB相關疾病”是指其發病或發展或兩者都與ErbB(包括EGFR和Her2)的基因組改變或突變、表達或活性相關的疾病。“與ErbB相關的疾病”的實例包括“與EGFR相關的疾病”或“與Her2相關的疾病”。術語“與EGFR相關的疾病”或“EGFR相關疾病”或“與Her2相關的疾病”或“Her2相關疾病”是指其發病或發展或兩者都與EGFR或Her2的基因組改變或突變、表達或活性相關的疾病，視情況而定。實例包括但不限於免疫相關疾病、增殖性病變、癌症和其它疾病。

如本文所使用的，術語“治療(treatment、treat和treating)”是指逆轉、緩解、延遲如本文所述的疾病或病狀或其一或多種症狀的發作或抑制其進展。在一些實施例中，可以在產生一種或多種症狀後施用治療。在其它實施例中，可以在不存在症狀的情況下施用治療。例如，可以在症狀發作之前(例如，根據症狀歷史和/或根據遺傳或其它易感因素)向易感個體施用治療。還可以在症狀消退後繼續治療，例如以呈現或延緩其復發。

如本文所使用的，“抗癌劑”、“抗腫瘤劑”或“化療劑”是指任何可用於治療腫瘤病狀的藥劑。一類抗癌劑包括化療劑。“化療”是指通過各種方法向癌症患者施用一種或多種化療藥物和/或其它藥劑，包括靜脈內、口服、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、口腔或吸入或以栓劑的形式。

術語預期施用的“受試者”包括但不限於人類(即，任何年齡組的男性或女性，例如兒科受試者(例如，嬰兒、兒童、青少年)或成人受試者(例如，年輕人、中年人或老年人))和/或其它靈長類動物(例如，食蟹猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業相關的哺乳動物，如牛、豬、馬、綿羊、山羊、兔子、倉鼠、小鼠、貓和/或狗；和/或鳥類，包括商業相關的鳥類，如雞、鴨、鵝、鸕鶿和/或火雞。

化合物I

WO2019149164A1中描述的化合物(R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物I)是有效的ErbB抑制劑和BTK抑制劑，其具有以下結構：



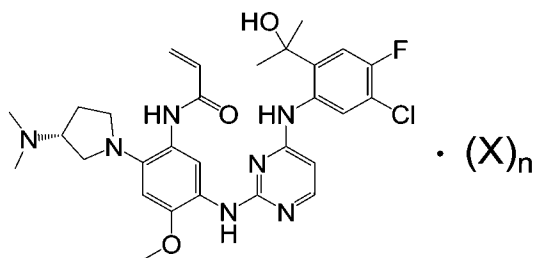
本文提供了化合物I的新型藥學鹽、化合物I的結晶多晶型物或本公開的藥學鹽、其組合物、其產生方法以及其用途，如抑制ErbB或BTK、治療受試者的ErbB相關疾病或BTK相關疾病。

化合物I的藥學鹽

一方面，本公開提供了化合物I的新型藥學鹽。

在一些實施例中，本文所提供的化合物I的所述藥學鹽選自：化合物I的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽以及鹽酸鹽。

在一些實施例中，化合物I的藥學鹽是具有式(I)的結構的化合物：



其中 $n = 1$ 或 2 ；並且

X是鹽酸、L-(+)-酒石酸、富馬酸、硫酸或馬來酸。

在某些實施例中，化合物I的藥學鹽是化合物I的鹽酸

鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。在某些實施例中，化合物I的藥學鹽是單鹽。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽呈無定形形式。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽呈結晶形式。在某些實施例中，化合物I的所述藥學鹽是呈結晶形式的化合物I的鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。

結晶形式的表徵

一方面，本公開提供了化合物I或其藥學上可接受的鹽的若干種多晶型結晶形式。

化合物I或其鹽的結晶形式

一方面，本公開提供了化合物I的結晶形式，具體地化合物I的游離鹼形式A或形式B。另一方面，本公開提供了化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，具體地化合物I的鹽酸鹽的結晶形式、化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式、化合物I的富馬酸鹽的結晶形式、化合物I的硫酸鹽的結晶形式或化合物I的馬來酸鹽的結晶形式。

1. 游離鹼形式A

在一些實施例中，公開了化合物I的結晶形式(游離鹼)，其是化合物I的形式A。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有X射線粉末繞射(XRPD)圖譜，所述XRPD圖譜包括在繞射角(2θ)為

11.62±0.20、12.48±0.20、17.34±0.20和20.04±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：10.68±0.20、11.11±0.20、16.02±0.20、20.79±0.20、23.71±0.20以及24.64±0.20度。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為10.68±0.20、11.11±0.20、11.62±0.20、12.48±0.20、16.02±0.20、17.34±0.20、20.04±0.20、20.79±0.20、23.71±0.20以及24.64±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：5.95±0.20、14.96±0.20、22.01±0.20以及27.60±0.20度。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為5.95±0.20、10.68±0.20、11.11±0.20、11.62±0.20、12.48±0.20、14.96±0.20、16.02±0.20、17.34±0.20、20.04±0.20、20.79±0.20、22.01±0.20、23.71±0.20、24.64±0.20以及27.60±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有實質上如表7所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的形式A具有實質上如圖1

所示的 XRPD 圖譜。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 A 具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 178.6°C 下開始去溶劑化並且在約 179.6°C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 A 具有實質上類似於圖 2 的 DSC 熱譜圖。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 A 具有 TGA 熱譜圖，在從約 38°C 加熱到約 160°C 時，所述熱譜圖表現出約 0.23% 的質量損失。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 A 具有實質上類似於圖 3 的 TGA 熱譜圖。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 A 具有實質上類似於圖 4 的 DVS 蒸汽吸附圖。

2. 游離鹼形式 B

在一些實施例中，公開了化合物 I 的結晶形式(游離鹼)，其是化合物 I 的形式 B。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 B 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 度以及 20.06 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物 I 的形式 B 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 、 20.06 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 22.07 ± 0.20 、 22.91 ± 0.20 、 23.68 ± 0.20 以及 24.00 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 、 20.06 ± 0.20 、 22.07 ± 0.20 、 22.91 ± 0.20 、 23.68 ± 0.20 、 24.00 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有實質上如表8所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有實質上如圖5所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 194.8°C 下開始去溶劑化並且在約 196.7°C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有實質上類似於圖6的DSC熱譜圖。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有TGA熱譜圖，在從約38°C加熱到約178°C時，所述熱譜圖表現出少於0.17%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有實質上類似於圖7的TGA熱譜圖。

在一些實施例中，化合物I的形式B具有實質上類似於圖8的DVS蒸汽吸附圖。

3. 化合物I的鹽酸鹽的結晶形式

在一些實施例中，公開了化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物I的鹽酸鹽的結晶形式。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.35 ± 0.20 、 17.21 ± 0.20 、 18.21 ± 0.20 、 19.79 ± 0.20 以及 21.17 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 9.05 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 21.17 ± 0.20 、 21.51 ± 0.20 、 26.24 ± 0.20 以及 30.64 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.05 ± 0.20 、 9.35 ± 0.20 、 17.21 ± 0.20 、 18.21 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 19.79 ± 0.20 、 21.17 ± 0.20 、 21.51 ± 0.20 、 26.24 ± 0.20 以及

30.64±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：7.30±0.20、14.85±0.20、20.91±0.20、23.25±0.20以及27.43±0.20度。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為7.30±0.20、9.05±0.20、9.35±0.20、14.85±0.20、17.21±0.20、18.21±0.20、19.54±0.20、19.79±0.20、20.91±0.20、21.17±0.20、21.51±0.20、23.25±0.20、26.24±0.20、27.43±0.20以及30.64±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有實質上如表16所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有實質上如圖13所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約207.8°C下開始去溶劑化並且在約212.1°C下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有TGA熱譜圖，在加熱到約175°C時，所述熱譜圖表現出約0.76%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有實質上類似於圖20的TGA/DSC熱譜圖。

在一些實施例中，化合物I的鹽酸鹽的結晶形式具有

實質上類似於圖 23 的 DVS 蒸汽吸附圖。

4. 化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I

在一些實施例中，公開了化合物 I 的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I。

在一些實施例中，化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 以及 16.37 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 11.84 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 18.99 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 、 11.84 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 16.37 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 18.99 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物 I 的 L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式 I 具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 7.29 ± 0.20 、 14.40 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 以及 23.96 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 7.29 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 、 11.84 ± 0.20 、 14.40 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 16.37 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 、 18.99 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 以及 23.96 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有實質上如表17所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有實質上如圖9所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 207.8°C 下開始去溶劑化並且在約 212.1°C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有TGA熱譜圖，在加熱到約 175°C 時，所述熱譜圖表現出約0.76%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式I具有實質上類似於圖15的TGA熱譜圖。

5. 化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II

在一些實施例中，公開了化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 10.02 ± 0.20 、 18.03 ± 0.20 、 19.89 ± 0.20 、 21.15 ± 0.20 以及 21.26 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 12.70 ± 0.20 、 13.76 ± 0.20 、 16.80 ± 0.20 、 20.92 ± 0.20 以及 22.82 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 10.02 ± 0.20 、 12.70 ± 0.20 、 13.76 ± 0.20 、 16.80 ± 0.20 、 18.03 ± 0.20 、 19.89 ± 0.20 、 20.92 ± 0.20 、 21.15 ± 0.20 、 21.26 ± 0.20 以及 22.82 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 7.95 ± 0.20 、 15.91 ± 0.20 、 23.44 ± 0.20 、 25.55 ± 0.20 以及 29.99 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 7.95 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 12.70 ± 0.20 、 13.76 ± 0.20 、 15.91 ± 0.20 、 16.80 ± 0.20 、 18.03 ± 0.20 、 19.89 ± 0.20 、 20.92 ± 0.20 、 21.15 ± 0.20 、 21.26 ± 0.20 、 22.82 ± 0.20 、

23.44±0.20、25.55±0.20以及29.99±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有實質上如表21所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有實質上如圖14所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約137.2°C下開始去溶劑化並且在約140.4°C下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有TGA熱譜圖，在加熱到約100°C時，所述熱譜圖表現出約3.59%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有實質上類似於圖16的TGA/DSC熱譜圖。

在一些實施例中，化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式的形式II具有實質上類似於圖21的DVS蒸汽吸附圖。

6. 化合物I的富馬酸鹽的結晶形式

在一些實施例中，公開了化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物I的富馬酸鹽的結晶形式。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為11.92±0.20、13.71±0.20、19.54±0.20、20.15±0.20以及24.21±0.20度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 13.08 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 以及 22.14 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 11.92 ± 0.20 、 13.08 ± 0.20 、 13.71 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 20.15 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 、 22.14 ± 0.20 以及 24.21 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 11.63 ± 0.20 、 12.33 ± 0.20 、 17.23 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 23.79 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 11.63 ± 0.20 、 11.92 ± 0.20 、 12.33 ± 0.20 、 13.08 ± 0.20 、 13.71 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 17.23 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 20.15 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 、 22.14 ± 0.20 、 23.79 ± 0.20 以及 24.21 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有實質上如表18所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具有實質上如圖10所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的富馬酸鹽的結晶形式具

有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 48.9 °C 下開始去溶劑化並且在約 68.3 °C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物 I 的富馬酸鹽的結晶形式具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括較後的吸熱，所述吸熱在約 132.79 °C 下開始去溶劑化並且在約 141.78 °C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物 I 的富馬酸鹽的結晶形式具有 TGA 熱譜圖，在加熱到約 55 °C 時，所述熱譜圖表現出約 2.86% 的質量損失。

在一些實施例中，化合物 I 的富馬酸鹽的結晶形式具有 TGA 熱譜圖，在從約 55 °C 加熱到約 140 °C 時，所述熱譜圖表現出約 2.42% 的質量損失。

在一些實施例中，化合物 I 的富馬酸鹽的結晶形式具有實質上類似於圖 17 的 TGA/DSC 熱譜圖。

在一些實施例中，化合物 I 的富馬酸鹽的結晶形式具有實質上類似於圖 22 的 DVS 蒸汽吸附圖。

7. 化合物 I 的硫酸鹽的結晶形式

在一些實施例中，公開了化合物 I 的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物 I 的硫酸鹽的結晶形式。

在一些實施例中，化合物 I 的硫酸鹽的結晶形式具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 6.00 ± 0.20 、 12.16 ± 0.20 、 17.37 ± 0.20 、 18.19 ± 0.20 度以及 20.51 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 7.54 ± 0.20 、 17.16 ± 0.20 、 19.52 ± 0.20 以及 22.65 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 6.00 ± 0.20 、 7.54 ± 0.20 、 12.16 ± 0.20 、 17.16 ± 0.20 、 17.37 ± 0.20 、 18.19 ± 0.20 、 19.52 ± 0.20 、 20.51 ± 0.20 以及 22.65 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 14.90 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 、 24.86 ± 0.20 以及 25.73 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 6.00 ± 0.20 、 7.54 ± 0.20 、 12.16 ± 0.20 、 14.90 ± 0.20 、 17.16 ± 0.20 、 17.37 ± 0.20 、 18.19 ± 0.20 、 19.52 ± 0.20 、 20.51 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 、 22.65 ± 0.20 、 24.86 ± 0.20 以及 25.73 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有實質上如表19所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有實質上如圖11所示的XRPD圖譜。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有

DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約181.2°C下開始去溶劑化並且在約195.9°C下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括吸熱，所述吸熱在約210.6°C下開始較後的去溶劑化並且在約226.0°C下達到峰值。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有TGA熱譜圖，在加熱到約120°C時，所述熱譜圖表現出約4.85%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的硫酸鹽的結晶形式具有實質上類似於圖18的TGA熱譜圖。

8. 化合物I的馬來酸鹽的結晶形式

在一些實施例中，公開了化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，其是化合物I的馬來酸鹽的結晶形式。

在一些實施例中，化合物I的馬來酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 11.94 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 以及 22.65 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物I的馬來酸鹽的結晶形式具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物I的馬來酸鹽的結晶形式具

有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 11.94 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 、 22.65 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 9.57 ± 0.20 、 12.74 ± 0.20 、 13.19 ± 0.20 以及 18.46 ± 0.20 度。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜

包括在 2θ 為 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 9.57 ± 0.20 、 11.94 ± 0.20 、 12.74 ± 0.20 、 13.19 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 18.46 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 、 22.65 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度處的峰。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有實質上如表 20 所示的 XRPD 圖譜。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有實質上如圖 12 所示的 XRPD 圖譜。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 64.6°C 下開始去溶劑化並且在約 75.7°C 下達到峰值。

在一些實施例中，化合物 I 的馬來酸鹽的結晶形式具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括吸熱，所述吸熱在約 137.3°C 下開始較後的去溶劑化並且在約 140.4°C 下達到

峰值。

在一些實施例中，化合物I的馬來酸鹽的結晶形式具有TGA熱譜圖，在加熱到約100°C時，所述熱譜圖表現出約3.59%的質量損失。

在一些實施例中，化合物I的馬來酸鹽的結晶形式具有實質上類似於圖19的TGA熱譜圖。

當本文提及結晶形式時，結晶度方便地大於約60%，更方便地大於約80%，方便地大於約90%，並且更方便地大於約95%。最方便的是，結晶度大於約98%。

在一些實施例中，本公開的多晶型形式優選是實質上純的，這意味著每種多晶型形式包括不超過10重量%，較佳是不超過5重量%並且較佳是不超過1重量%的任何一種明顯雜質，包括化合物的其它多晶型形式。在某些實施例中，本公開的“實質上純的”多晶型形式具有超過90%、超過95%、超過98%或甚至超過99%的純度。

在一些實施例中，本公開的多晶型形式也可以一起存在於混合物中。本公開的多晶型形式的混合物將具有存在於混合物中的中的每種多晶型形式的XRPD峰的特性。例如，兩種多晶型物的混合物將具有對應於實質上純的多晶型物的X射線粉末繞射圖的卷積的XRPD圖譜。

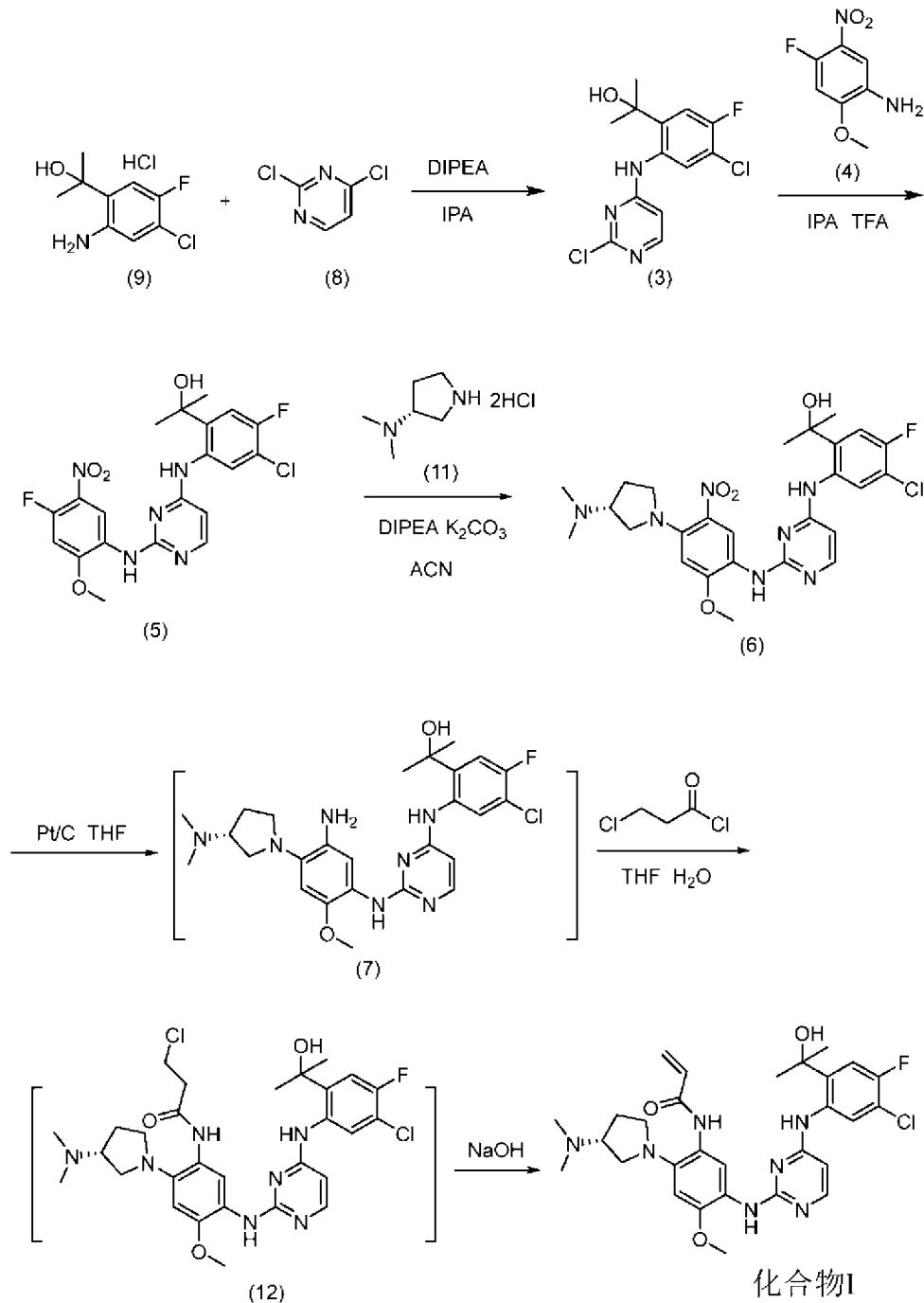
製備方法

本文進一步提供了用於製備化合物I的藥學上可接受的鹽和多晶型形式以及其藥學上可接受的鹽的方法。

本公開的藥學鹽和多晶型形式可以通過本領域已知的方法製備。在一些實施例中，通過以下製備化合物I的藥學上可接受的鹽的晶體：將化合物I溶解在丙酮或乙醇溶液中；在丙酮或乙醇溶液中添加對應的酸；以及使所述溶液結晶並且分離所述化合物I的藥學上可接受的鹽的所述晶體，其中所述藥學上可接受的鹽選自鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。然而，這些決不限制本公開的藥學鹽和多晶型形式的製備方法。

本文進一步提供了用於以高產品產率製備數十千克規模的化合物I的方法。

用於製備數十千克規模的化合物I的方法總結於如下方案：



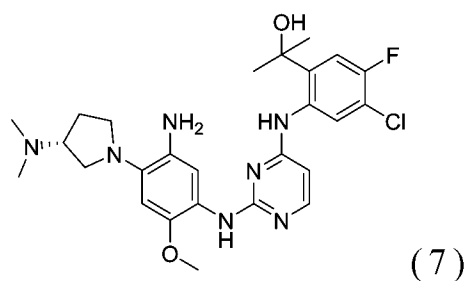
上述方案中總結的經改進的方法示出適合於高產率製造數十千克規模的化合物I。具體地：

- (i) 在所述方法中沒有必要分離式(7)化合物；
- (ii) 選擇式(9)化合物並用於產生式(3)化合物，這顯著提高了式(3)化合物的產率；在一些實施例中，相比於WO2019149164A1中公開的製備方法，式(3)化合物的產率

提高了29%；並且

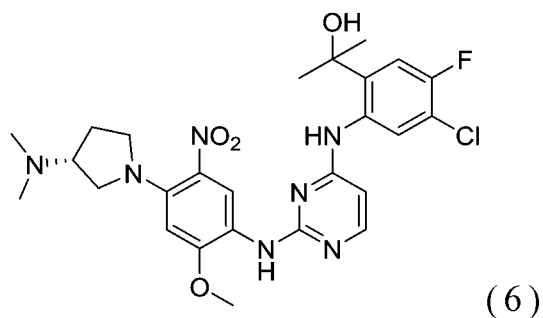
(iii)所述方法採用從具有式(6)的結構的化合物到化合物I的特定合成路線，這顯著提高了化合物I的產品產率。在一些實施例中，相比於WO2019149164A1中公開的製備方法，化合物I的產率提高了74%。

在一些實施例中，用於製備化合物I的方法包括以下步驟：(i)使式(7)化合物：



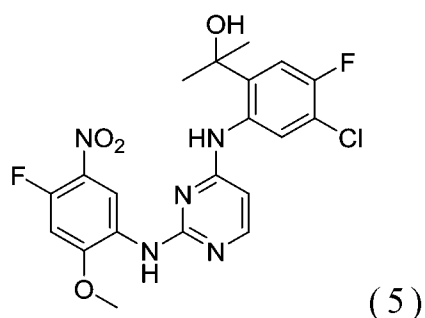
與丙烯醯胺試劑接觸；以及(ii)向在所述步驟(i)中獲得的混合物中加入鹼試劑以形成化合物I。在一些實施例中，丙烯醯胺試劑選自由以下組成的群組：丙烯醯氯、丙烯酸以及3-氯丙醯氯。在一些實施例中，所述丙烯醯胺試劑是3-氯丙醯氯。在一些實施例中，所述鹼試劑選自由以下組成的群組：*N,N*-二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、DBU、 K_2CO_3 、KOH、 $KHCO_3$ 、LiOH、NaOH、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 。在一些實施例中，所述鹼試劑是NaOH。

在一些實施例中，用於製備化合物I的方法進一步包括以下步驟：(iii)在存在鈀催化劑的情況下，通過使式(6)化合物：

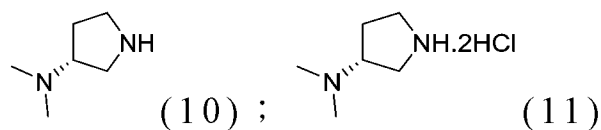


與有機溶劑接觸來製備所述式(7)化合物。在一些實施例中，所述有機溶劑是四氫呋喃。在一些實施例中，步驟(iii)中得到的式(7)化合物未被分離並直接用於步驟(i)。

在一些實施例中，用於製備化合物I的方法進一步包括以下步驟：(iv)在存在鹼和有機溶劑的情況下，通過使式(5)化合物：

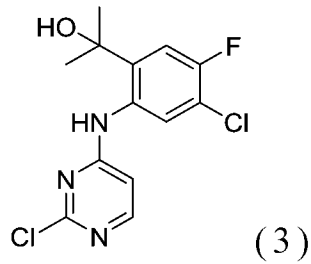


與具有式(10)或式(11)的化合物：

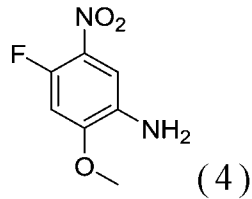


接觸來製備所述式(6)化合物。在一些實施例中，所述鹼是 K_2CO_3 和/或*N,N*-二異丙基乙胺，並且所述有機溶劑是乙腈。

在一些實施例中，用於製備化合物I的方法進一步包括以下步驟：(v)在存在有機溶劑和有機酸的情況下，通過使式(3)化合物：

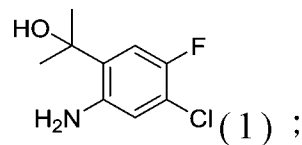


與式(4)化合物：

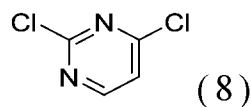


接觸來製備所述式(5)化合物。在一些實施例中，所述有機溶劑是異丙醇，並且所述有機酸是三氟乙酸。

在一些實施例中，用於製備化合物I的方法進一步包括以下步驟：(vi)在存在有機溶劑和有機鹼的情況下，通過使式(1)化合物或式(1)化合物的鹽：



與式(8)化合物：

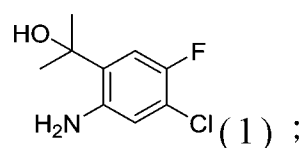


接觸來製備所述式(3)化合物；以及

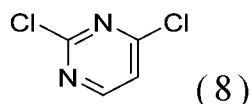
(vii)通過添加NH₄Cl水溶液來使在所述步驟(vi)中獲得的混合物結晶。在一些實施例中，所述式(1)化合物的所述鹽選自由以下組成的群組：所述式(1)化合物的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽。在

一些實施例中，所述有機溶劑是異丙醇，並且所述有機鹼是 *N,N*-二異丙基乙胺。

本文進一步提供了一種用於製備式(3)化合物的方法，所述方法包括以下步驟：(i)在存在有機溶劑和有機鹼的情況下，使式(1)化合物或所述式(1)化合物的鹽：



與式(8)化合物：



接觸；以及

(ii)通過添加 NH_4Cl 水溶液來使在所述步驟(i)中獲得的混合物結晶。在一些實施例中，所述式(1)化合物的所述鹽選自由以下組成的群組：所述式(1)化合物的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽。在一些實施例中，所述有機溶劑是異丙醇，並且所述有機鹼是 *N,N*-二異丙基乙胺。

本文進一步提供了一種用於製備化合物I的形式B的再結晶方法，所述再結晶方法包括以下步驟：將化合物I溶解在丙酮/ H_2O 溶液中；向所述溶液中加入形式B晶體；使所述溶液結晶並分離所述化合物I的形式B。

藥學組合物

一方面，本公開還提供了藥學組合物，所述藥學組合物包含一種或多種如上所討論的此類結晶多晶型形式，以及藥學上可接受的載體。

藥學上可接受的載體是本領域中的常規藥物載體，其可以按製藥領域眾所周知的方式製備。在一些實施例中，本公開的化合物可以與藥學上可接受的載體混合以製備藥學組合物。

可以充當藥學上可接受的載劑的材料的一些實例包括：(1)糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2)澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3)纖維素和其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；(4)粉末狀黃芪膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，如可哥脂和栓劑蠟；(9)油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油以及大豆油；(10)二醇類，如丙二醇；(11)多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇以及聚乙二醇；(12)酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等滲生理鹽水；(18)林格氏溶液；(19)醇，如乙醇和丙烷醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；以及(21)在藥物製劑中使用的其它無毒可相容物質，如丙酮。

藥學組合物可以包含接近生理條件所需的藥學上可接受的輔助物質，如pH調節劑和緩沖劑、毒性調節劑等，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉等。

藥學組合物的形式取決於多種標準，包括但不限於施

用途徑、疾病程度或要施用的劑量。

藥學組合物可以被配製成經口、鼻、直腸、經皮、靜脈內或肌肉內施用。根據所需的施用途徑，藥學組合物可以調配成片劑、膠囊、丸劑、糖衣丸、粉末、顆粒、小袋、扁囊劑、錠劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或在液體介質中)、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、貼劑、吸入劑或栓劑的形式。

藥學組合物可以被配製以在通過採用本領域中已知的步驟施用于患者之後，提供活性成分的快速、持續或延遲釋放。在一些實施例中，藥學組合物被配製成持續釋放形式。在一些實施例中，延長時間段可以為約1小時到24小時、2小時到12小時、3小時到8小時、4小時到6小時、1到2天或更長時間。在某些實施例中，延長時間段為至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時或至少約24小時。藥學組合物可以被配製成片劑形式。例如，活性劑的釋放速率不僅可能受到活性劑在胃腸液中溶出以及隨後不受pH影響從片劑或丸劑擴散的控制，而且還可能被片劑崩解和溶蝕的物理過程影響。在一些實施例中，可以使用如“《控釋醫學應用 (Medical Applications of Controlled Release)》”，Langer和Wise(編輯)，佛羅里達州波卡拉頓CRC出版社(CRC Pres., Boca Raton, Florida) (1974)；《受控的藥物生物利用度、藥物產品設計和性能 (Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance)》”，Smolen和Ball(編輯)，紐約威利出版社

(Wiley, New York) (1984) ; Ranger和Peppas, 1983, 《高分子科學評論雜誌：高分子化學 (J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.)》 23:61 ; 還參見Levy等人, 1985, 《科學 (Science)》 228:190 ; During等人, 1989, 《神經病學年鑒 (Ann. Neurol.)》 25:351 ; Howard等人, 1989, 《神經外科雜誌 (J. Neurosurg.)》 71:105所公開的聚合物材料用於持續釋放。以上參考文獻都以全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，藥學組合物包含約0.0001 mg到約5000 mg的本公開的化合物(例如，約0.0001 mg到約10 mg、約0.001 mg到約10 mg、約0.01 mg到約10 mg、約0.1 mg到約10 mg、約1 mg到約10 mg、約5 mg到約10 mg、約5 mg到約20 mg、約5 mg到約30 mg、約5 mg到約40 mg、約5 mg到約50 mg、約10 mg到約100 mg、約20 mg到約100 mg、約30 mg到約100 mg、約40 mg到約100 mg、約50 mg到約100 mg、約50 mg到約200 mg、約50 mg到約300 mg、約50 mg到約400 mg、約50 mg到約500 mg、約100 mg到約200 mg、約100 mg到約300 mg、約100 mg到約400 mg、約100 mg到約500 mg、約200 mg到約500 mg、約300 mg到約500 mg、約400 mg到約500 mg、約500 mg到約1000 mg、約600 mg到約1000 mg、約700 mg到約1000 mg、約800 mg到約1000 mg、約900 mg到約1000 mg、約1000 mg到約2000 mg、約2000 mg到約3000 mg、約3000 mg到約4000 mg或約4000 mg到約5000 mg)。每個受試者每天的合適劑量可以為約5 mg到約500 mg，較佳是約5 mg到約50 mg、

約 50 mg 到約 100 mg 或約 50 mg 到約 500 mg。

在某些實施例中，藥學組合物可以被配製成單位劑型，每個劑量包括約 0.0001 mg 到約 10 mg、約 0.001 mg 到約 10 mg、約 0.01 mg 到約 10 mg、約 0.1 mg 到約 10 mg、約 1 mg 到約 10 mg、約 5 mg 到約 10 mg、約 5 mg 到約 20 mg、約 5 mg 到約 30 mg、約 5 mg 到約 40 mg、約 5 mg 到約 50 mg、約 10 mg 到約 100 mg、約 20 mg 到約 100 mg、約 30 mg 到約 100 mg、約 40 mg 到約 100 mg、約 50 mg 到約 100 mg、約 50 mg 到約 200 mg、約 50 mg 到約 300 mg、約 50 mg 到約 400 mg、約 50 mg 到約 500 mg、約 100 mg 到約 200 mg、約 100 mg 到約 300 mg、約 100 mg 到約 400 mg、約 100 mg 到約 500 mg、約 200 mg 到約 500 mg、約 300 mg 到約 500 mg、約 400 mg 到約 500 mg、約 500 mg 到約 1000 mg、約 600 mg 到約 1000 mg、約 700 mg 到約 1000 mg、約 800 mg 到約 1000 mg、約 900 mg 到約 1000 mg、約 1000 mg 到約 2000 mg、約 2000 mg 到約 3000 mg、約 3000 mg 到約 4000 mg 或約 4000 mg 到約 5000 mg 的本公開的化合物。術語“單位劑型”是指適合以單一劑量用於人類受試者和其他哺乳動物的物理離散單位，每個單位含有經計算以產生所希望的治療作用的預定量的活性材料與適合藥物載劑的組合。

在一些實施例中，藥學組合物包含一種或多種作為第一活性成分的本公開的藥學鹽和/或多晶型物，並且進一步包含第二活性成分。第二活性成分可以是本領域已知的任何抗癌劑，例如，細胞信號轉導抑制劑、細胞信號轉導

抑制劑、烷化劑、拓撲異構酶抑制劑、免疫治療劑、有絲分裂抑制劑、抗激素劑、化療藥物、EGFR抑制劑、CTLA-4抑制劑、MEK抑制劑、PD-L1抑制劑；OX40激動劑等。用於治療癌症或腫瘤的抗癌劑的代表性實例可以包括但不限於索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、伏立諾他(vorinostat)、西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、帕唑替尼(pazopanib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、阿多曲妥珠單抗-美坦新(ado-trastuzumab emtansine)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、雷珠單抗(ranibizumab)、呱加替尼(pegaptanib)、帕尼單抗(panitumumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、克裡唑替尼(crizotinib)、盧梭利替尼(ruxolitinib)、紫杉醇(paclitaxel)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、吉西他濱(gemcitabine)、它莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、卡莫司汀(carmustine)、甲胺蝶呤(methotrexate)、氟尿嘧啶(flourouracil)、放線菌素(actinomycin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、蔥環黴素

(anthracycline)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)、伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、替尼泊昔白介素(teniposide interleukin)、干擾素等。在一些實施例中，第二活性劑是以下中的一種或多種：貝伐單抗、派姆單抗、納武單抗、伊匹單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、度伐魯單抗、克裡唑替尼。

用於治療的用途和方法

一方面，本文提供的結晶形式、藥學鹽或藥學組合物均用於抑制ErbB(例如，EGFR、Her2、Her3或Her4)或BTK的藥物的用途。另一方面，本公開提供了本公開的結晶形式、藥學鹽或藥學組合物在製造用於治療與ErbB或BTK相關的疾病的藥物中的用途。

一方面，本公開提供了一種抑制ErbB或BTK的方法，其通過使用本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物。

另一方面，本公開還提供了一種抑制ErbB或BTK的方法，其通過使用本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物。

在又另一方面，本公開提供了一種治療受試者的ErbB(包括例如EGFR或Her2，特別是ErbB突變體)相關疾病或BTK相關疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用有效量的一種或多種結晶形式、藥學鹽或本文提供的藥學組合物。

在一些實施例中，所述受試者是恆溫動物，如人。

在一些實施例中，ErbB相關疾病或BTK相關疾病是癌症、自身免疫性疾病或炎症。在一些實施例中，ErbB相關疾病是癌症。在某些實施例中，ErbB相關疾病是與突變體ErbB相關的疾病。在一些實施例中，突變體ErbB是突變體EGFR。在一些實施例中，突變體ErbB是突變體Her2。在某些實施例中，與ErbB相關的疾病是與突變體ErbB相關的疾病，包括癌症。在一些實施例中，BTK相關疾病是癌症或自身免疫性疾病。

在一些實施例中，癌症包括但不限於白血病、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、軟骨肉瘤、膽管癌、骨肉瘤、淋巴瘤、肺癌、腺癌、骨髓瘤、肝細胞癌、腎上腺皮質癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、肝癌、胃癌、結腸癌、結直腸癌、卵巢癌、宮頸癌、腦癌、食道癌、骨癌、睪丸癌、皮膚癌、腎癌、間皮瘤、神經母細胞瘤、甲狀腺癌、頭頸癌、食道癌、眼癌、前列腺癌、鼻咽癌或口腔癌。在一些實施例中，癌症是肺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌或膠質母細胞瘤。在一些實施例中，癌症是肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腺癌、鱗狀細胞肺癌和大細胞肺癌)。在一些實施例中，癌症是淋巴瘤或白血病。在一些實施例中，癌症是轉移性肺癌。在一些實施例中，癌症是具有一種或多種ErbB突變(例如，EGFR或Her2的點突變、缺失突變、插入突變、活化突變或耐藥性突變)的癌症。在一些實施例中，自身免疫性疾病是類風濕

性關節炎、系統性紅斑狼瘡或乾燥綜合征 (Sjogren's syndrome)。

在一些實施例中，ErbB是EGFR或Her2，較佳是突變體EGFR或突變體Her2。在一些實施例中，突變體EGFR選自EGFR D761_E762insEAFQ、EGFR A763_Y764insHH、EGFR M766_A767instAI、EGFR A767_V769dupASV、EGFR A767_S768insTLA、EGFR S768_D770 dupSVD、EGFR S768_V769insVAS、EGFR S768_V769insAWT、EGFR V769_D770insASV、EGFR V769_D770insGV、EGFR V769_D770insCV、EGFR V769_D770insDNV、EGFR V769_D770insGSV、EGFR V769_D770insGVV、EGFR V769_D770insMASVD、EGFR D770_N771insSVD、EGFR D770_N771insNPG、EGFR D770_N771insAPW、EGFR D770_N771insD、EGFR D770_N771insDG、EGFR D770_N771insG、EGFR D770_N771insGL、EGFR D770_N771insN、EGFR D770_N771insNPH、EGFR D770_N771insSVP、EGFR D770_N771insSVQ、EGFR D770_N771insMATP、EGFR delD770insGY、EGFR N771_P772insH、EGFR N771_P772insN、EGFR N771_H773dupNPH、EGFR delN771insGY、EGFR delN771insGF、EGFR P772_H773insPR、EGFR P772_H773insYNP、EGFR P772_H773insX、EGFR P772_H773insDPH、EGFR P772_H773insDNP、EGFR P772_H773insQV、EGFR P772_H773insTPH、EGFR

P772_H773insN 、 EGFR P772_H773insV 、 EGFR H773_V774insNPH 、 EGFR H773_V774insH 、 EGFR H773_V774insPH 、 EGFR H773_V774insGNPH 、 EGFR H773_V774dupHV 、 EGFR H773_V774insG 、 EGFR H773_V774insGH、EGFR V774_C775insHV、EGFR外顯子 19 缺 失 、 EGFR L858R 、 EGFR T790M 、 EGFR L858R/T790M 、 EGFR 外 顯 子 19 缺 失 /T790M 、 EGFR S768I、EGFR G719S、EGFR G719A、EGFR G719C、EGFR E709A/G719S、EGFR E709A/G719A、EGFR E709A/G719C 和 EGFR L861Q。在一些實施例中，突變體 Her2 選自由以下組成的群組：Her2 A775_G776insYVMA、Her2 delG776insVC、Her2 V777_G778insCG 以及 Her2 P780_Y781insGSP。

本公開中的結晶形式、藥學鹽或藥學組合物可以用於預防或治療哺乳動物(特別是人)的與 ErbB/BTK 相關的任何疾病或病狀的發作或發展(表達或活性)。在一些實施例中，本公開中的結晶形式、藥學鹽或藥學組合物可以用於預防或治療哺乳動物(特別是人)的與突變體 ErbB 相關的任何疾病或病狀的發作或發展。在此類情況下，本公開還提供了一種篩選適合於用本公開的化合物或藥學組合物單獨或與其它成分(例如，第二活性成分，例如抗癌劑)組合進行治療的患者的方法。所述方法包括對來自患者的腫瘤樣品進行測序並檢測患者體內 ErbB(例如，EGFR 或 Her2)或 BTK 的累積或檢測患者體內 ErbB(例如，EGFR 或 Her2)或

BTK的突變狀態。

在一些實施例中，本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物通過腸胃外途徑或非胃腸外途徑施用。在一些實施例中，本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物經口服、腸內、口腔、鼻腔、鼻內、經黏膜、表皮、經皮、經真皮、眼用、肺、舌下、直腸、陰道、局部、皮下、靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、關節內、包膜下、蛛網膜下、脊柱內或胸骨內施用。

本文提供的結晶形式或藥學鹽可以以純形式施用或以本公開的藥學組合物的形式施用。在一些實施例中，本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物與第二活性成分，較佳是抗癌劑組合使用。在一些實施例中，本文提供的結晶形式、藥學鹽或藥學組合物可以與第二活性成分(例如，一種或多種本領域已知的抗癌劑)組合同時或依次地施用於有需要的受試者。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次或每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、一週一次進行施用。

在一些實施例中，本文提供的一種或多種結晶形式、藥學鹽或藥學組合物經口服施用。對於口服施用，實現所期望的目標的任何劑量都是適當的。在一些實施例中，合適的每日劑量介於約0.001-5000 mg之間，較佳是介於0.1 mg與5 g之間，更佳是介於5 mg與1 g之間，更佳是介於10

mg與500 mg之間，並且每天一次、每天兩次、每天三次、每天或每週3-5天進行施用。在一些實施例中，本文提供的一種或多種化合物、藥學上可接受的鹽、酯、水合物、溶劑化物或其立體異構體或藥學組合物的劑量範圍在每天約0.0001 mg，較佳是0.001 mg、0.01 mg、0.1 mg、1 mg、10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、2000 mg、3000 mg、4000 mg或至多約5000 mg之間。

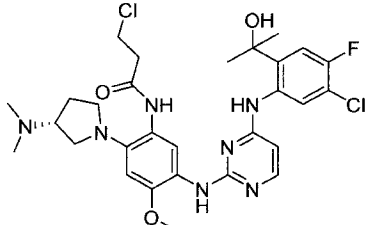
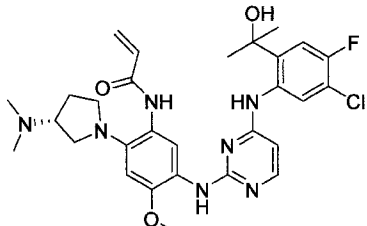
實例

以下縮寫具有如下所示的定義：

^{13}C NMR	碳-13 核磁共振光譜法
^1H NMR	質子核磁共振光譜法
a.q.	含水
丙酮 (Acetone)	丙酮 (Propanone)
CDCl_3	氘代氯仿
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN 或 MeCN 或 ACN	乙腈
d_6 -DMSO	氘化二甲亞砜
DIEA 或 DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
d -MeOH 或 CD_3OH	氘代甲醇
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描量熱法
DVS	動態蒸汽吸附
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相色譜法
IPA	異丙醇
K_2CO_3	碳酸鉀
Kg	千克
MeOH	甲醇
Mol. Eq.	摩爾當量
MTBE	甲基叔丁基醚
Na_2SO_4	硫酸鈉
NaCl	氯化鈉
<i>n</i> -BuOH	1-丁醇
NH_4Cl	氯化銨
ORTEP	橡嶺熱橢球圖
Pd/C	鈀碳
Pt/C	鉑碳
rel. vol.	相對體積
矽膠 (Silica gel)	矽膠 (Silica gel)
TEA 或 Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TGA	熱解重量分析
THF	四氫呋喃
v/v	體積/體積
XRPD	X 射線粉末繞射

為清楚起見，下表總結了在整個申請中就所討論的每種化合物可互換使用的化合物識別字、化學名稱和結構。

化合物識別字	名稱	結構
(2)	2-(2-胺基-4-氯-5-氟苯基)丙-2-醇	
(3)	2-(4-氯-2-((2-氯嘧啶-4-基)胺基)-5-氟苯基)丙-2-醇	
(4)	4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺	
(5)	2-(4-氯-5-氟-2-((2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙-2-醇	
(6)	(R)-2-(4-氯-2-((2-((4-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-5-氟苯基)丙-2-醇	
(7)	(R)-2-(2-((2-((5-胺基-4-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)-4-氯-5-氟苯基)丙-2-醇	
(8)	2,4-二氯嘧啶	
(9)	2-(2-胺基-4-氯-5-氟苯基)丙-2-醇氯化氫	
(10)	(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺	
(11)	(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺氯化氫	

(12)	(R)-3-氯-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙醯胺	
化合物 I	(R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	

實例 1：分析方法

¹H NMR 分析

¹H NMR 使用配備有自動採樣器 (B-ACS 120) 的布魯克 (Bruker) AVANCE III、布魯克 Ultrashield 400 或布魯克 Advance 300 進行。

粉末 X 射線繞射 (XRPD)

使用 D8 Advance 或 D2 X 射線繞射儀 (布魯克) 檢查固體樣品。系統配備有 LynxEye 檢測器。樣品從 3 到 40° 2θ 掃描，步進為 0.02° 2θ。管電壓和電流分別為 40 KV 和 40 mA (D8 ADVANCE)、30 KV 和 10 mA。

偏光顯微鏡分析 (PLM)

用偏光顯微鏡 ECLIPSE LV100POL (日本尼康 (Nikon, JPN)) 進行 PLM 分析。將樣品放置在一塊載玻片上，用雪松油分散，並以適當的放大倍率觀察。

熱重分析(TGA)

在 TGA Q5000IR、Q500、Discovery TGA 55(美國 TA 儀器公司 (TA Instruments, US)) 或梅特勒托利多 (Mettler Toledo) TGA 2 上進行 TGA。將樣品置於打開的焦油鋁鍋中，自動稱重，並且將其插入到 TGA 爐中。將樣品以 10°C /分鐘加熱到最終溫度。

差示掃描量熱法(DSC)

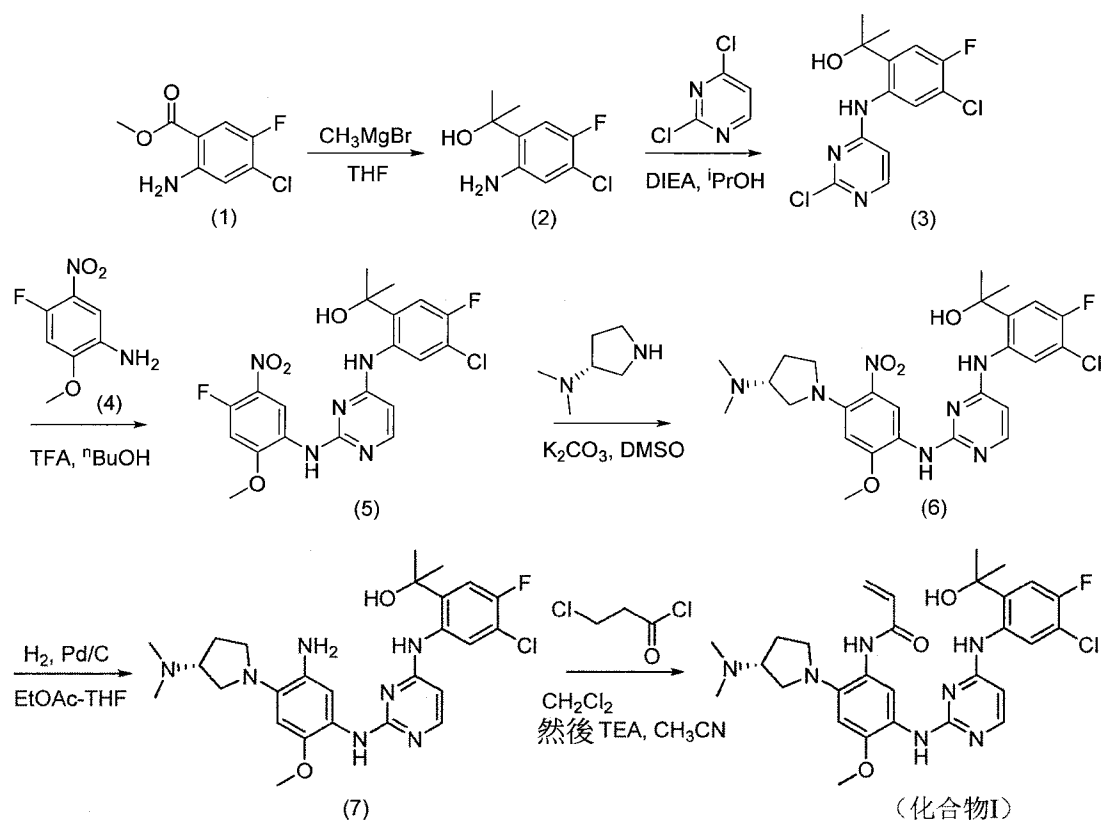
用 DSC Q2000、Q200、Discovery DSC 250(美國 TA 儀器公司) 或梅特勒托利多 DSC 3+ 進行 DSC 分析。將經稱重的樣品置於 DSC 針孔盤中，並精確記錄重量。將樣品以 10°C /分鐘加熱到最終溫度。

動態水分吸附分析(DVS)

使用 DVS Advantage-1 或 Intrinsic(英國 SMS 公司 (SMS, UK)) 測定 DVS。在步進模式下，在 10% 到 90% 的全週期目標 RH 下對樣品進行測試。以 10% RH 增量進行分析。平衡：60 分鐘 RH(%) 測量點：第一週期：0，10，20，30，40，50，60，70，80，90。第二週期：90，80，70，60，50，40，30，20，10，0。

實例 2：用於製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-經基丙-2-基)苯基)胺基)嘓啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-

1-(基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物I游離鹼)的步驟



用於製備化合物(2)的步驟

在 0 到 5°C 下向 2-氨基-4-氯-5-氟苯甲酸甲酯 (1) (12.0 g, 58.9 mmol) 於 THF (200 mL) 中的溶液中加入 CH_3MgBr (99 mL, 3 M 於醚中, 294.7 mmol)。將混合物在 $12\text{-}17^\circ\text{C}$ 下攪拌 1.5 小時。通過添加 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) 淬滅反應混合物，然後用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。用鹽水 (3×100 mL) 洗滌有機層，並且在減壓下濃縮，以提供呈淺黃色油狀物的化合物 (2) (11.5 g, 96%)。

LCMS: $R_t = 3.283$ 分鐘，在 10-80CD_7MIN_220&254 色譜法中 (XBrige Shield RP18 2.1*50 mm)，MS (ESI) m/z 186.1 $[\text{M} - \text{OH}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 6.90 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.63 (s, 6H).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 149.7, 147.4, 144.3, 131.3, 131.2, 116.9, 116.7, 115.7, 113.6, 113.4, 71.6, 28.7.

用於製備化合物(3)的步驟

向化合物(2)(11.5 g, 56.5 mmol)和 DIEA(14.6 g, 112.9 mmol)於異丙醇(200 mL)中的溶液中加入2,4-二氯嘧啶(10.1 g, 67.8 mmol)。將所得黃色混合物在90°C下加熱60小時。將反應混合物真空濃縮以得到粗產物，通過矽膠柱色譜(30-43% EtOAc於石油醚中)純化所述粗產物以得到呈白色固體的化合物(3)(12.0 g, 67%)。

LCMS : $t_R = 0.850$ 分鐘，在5-95AB_220&254.1cm色譜法中(Xtimate C18 2.1*30 mm)，MS (ESI) $m/z = 315.9$ [M+H]⁺.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.17 (br s, 1H), 8.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.65 (s, 6H).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 161.9, 159.4, 157.8, 155.2, 152.8, 142.7, 132.8, 132.7, 126.6, 117.4, 117.2, 114.6, 114.4, 105.3, 71.7, 29.7.

用於製備化合物(5)的步驟

向化合物(3)(12.0 g, 38.0 mmol)和4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(4)(7.44 g, 40.0 mmol)於ⁿBuOH(160 mL)中的溶液中加入TFA(16 mL)。將所得橙色混合物在50°C下加熱15小時。反應混合物由橙色變為淡黃色，並且將固體沉澱析出，添加另外的300 mg 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺，並且將反應混合物在50°C下加熱另外4小時。過濾反應混合物，用EtOAc/石油醚 = 1/1(25 mL × 3)和EtOAc(25 mL × 3)洗滌濾餅，然後在真空中乾燥，以得到呈灰色固體的化合物(5)(15.2 g, 86%)。

LCMS: $t_R = 0.776$ 分鐘，在5-95AB_220&254.1cm色譜法中(Xtimate C18 2.1*30 mm)，MS (ESI) $m/z = 466.0$ [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 8.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

¹³C NMR (*d*₆-DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 161.6, 156.2, 153.7, 152.6, 143.9, 143.5, 131.0, 128.6, 128.1, 121.9, 117.3, 117.1, 114.6, 114.4, 102.1, 101.9, 100.0, 71.5, 57.5, 29.9.

用於製備化合物(6)的步驟

向化合物(5)(5.0 g, 10.7 mmol)和K₂CO₃(5.9 g, 42.9

mmol)於DMSO(50 mL)中的溶液中加入(*R*)-*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺(2.6 g, HCl鹽, 14.0 mmol)。將所得混合物在50 °C下攪拌12小時, 同時顏色從淡黃色變為深黃色。在攪拌下將反應混合物倒入冰水(500 mL)中, 並且沉澱出黃色固體。通過過濾收集經沉澱的固體, 並且然後將其溶解到CH₂Cl₂(500 mL)中, 經無水Na₂SO₄乾燥, 並且在減壓下濃縮, 以得到呈黃色固體的化合物(6)(5.6 g, 93%)。

LCMS: R_t = 0.676分鐘, 在5-95AB_220&254.1cm色譜法中(MK RP-18e 25-2mm), MS (ESI) *m/z* = 560.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55 (td, *J*=10.1, 6.4 Hz, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.81 (br s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 1H), 1.67 (s, 6H).

¹³C NMR (*d*₆-DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 159.0, 158.9, 155.7, 154.9, 152.5, 150.1, 140.4, 137.7, 133.7, 127.4, 122.8, 119.8, 117.6, 116.0, 115.8, 112.9, 112.7, 97.0, 96.5, 71.0, 63.7, 55.0, 48.4, 42.8, 28.5.

用於製備化合物(7)的步驟

向化合物(6)(5.6 g, 10.0 mmol)於EtOAc(100 mL)和THF(50 mL)中的溶液中加入Pd/C(1.2 g)。對所得混合物進

行吹掃並用H₂脫氣3次，然後在11-18°C下在H₂(氫氣球，15 Psi)下攪拌16小時。將反應混合物過濾，並且在減壓下濃縮以得到呈淺黃色固體的化合物(7)(5.0 g，94%)。

LCMS：R_t = 0.660分鐘，在5-95AB_1.5 min_220&254色譜法中(MK RP18e 25-2mm)，MS (ESI) *m/z* = 530.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.66 (s, 6H)。

¹³C NMR (*d*₆-DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 160.1, 156.8, 153.7, 151.3, 142.3, 139.1, 135.4, 134.9, 131.4, 124.2, 123.9, 117.2, 117.0, 114.1, 113.9, 110.0, 103.5, 97.5, 72.1, 64.9, 56.3, 54.5, 49.8, 29.6, 28.6。

用於製備化合物I的步驟

步驟1：在冰水浴中向化合物(7)(5.0 g，9.43 mmol)於CH₂Cl₂(150 mL)中的溶液中加入3-氯丙醯氯(1.3 g，10.37 mmol)。將所得混合物在0-5°C下攪拌30分鐘(將少量未溶解的油沉澱析出)。將反應混合物倒入飽和NaHCO₃(50 mL)中並在12-17°C下攪拌2小時，並用CH₂Cl₂(150 mL × 2)萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到

粗殘留物，通過矽膠柱色譜(3% MeOH於CH₂Cl₂中)純化所述粗殘留物以得到淡黃色固體(3.4 g，產率58%)。

LCMS：R_t = 1.547分鐘，在10-80AB_4min_220&254色譜法中(Xtimate C18 2.1*30mm)，MS (ESI) *m/z* = 620.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 9.58 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.10 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.34 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.90 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16 - 3.03 (m, 4H), 2.90 (br s, 3H), 2.32 (br s, 6H), 2.19 (br dd, *J*=6.3, 12.3 Hz, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 6H)。

步驟2：向來自步驟1的黃色固體(3.4 g，5.48 mmol)於CH₃CN(70 mL)中的溶液中加入TEA(2.2 g，21.92 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌12小時。將反應混合物在減壓下濃縮以去除約35 mL CH₃CN，並且然後倒入500 mL H₂O上並攪拌另外30分鐘。將混合物過濾，收集濾餅並且然後凍幹，以得到呈白色固體的標題產物化合物I(2.64 g，82%)。

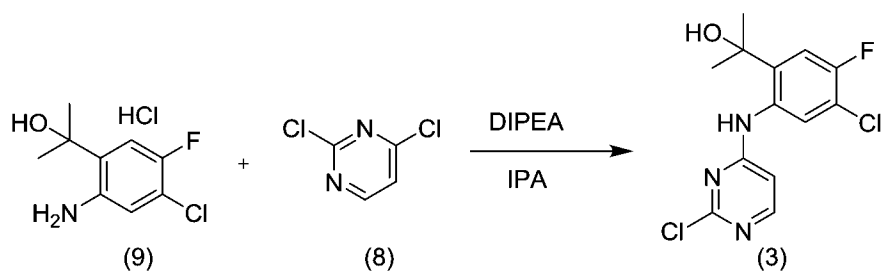
LCMS：R_t = 1.471分鐘，在10-80AB_4min_220&254色譜法中(Xtimate C18 2.1*30mm)，MS (ESI) *m/z* = 584.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 9.67 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.10 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 6.76

(s, 1H), 6.42 - 6.28 (m, 3H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.73 (s, 6H).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 101 MHz) δ (ppm) 163.5, 160.5, 159.9, 156.8, 153.5, 151.1, 149.9, 141.5, 138.5, 135.0, 132.0, 125.7, 123.7, 123.4, 119.9, 117.9, 117.2, 117.0, 114.0, 113.8, 99.5, 97.5, 72.2, 65.2, 55.6, 49.3, 43.9, 29.6.

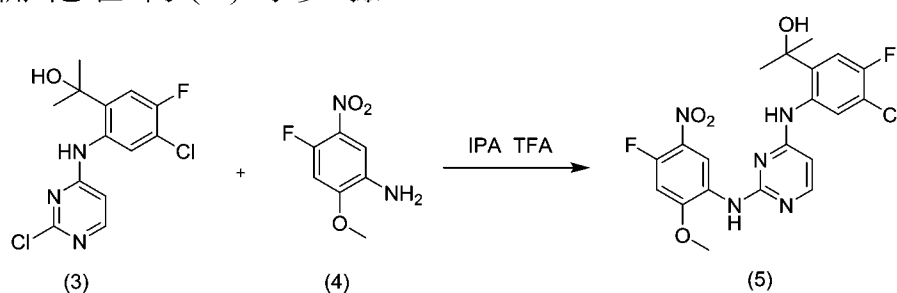
實例 3：(R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羟基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物 I 游離鹼)的規模化製造過程用於製備化合物(3)的步驟



將異丙醇 (249.5 kg)、DIPEA(118.6 kg)和化合物(8)(78.1 kg, 2.0當量)裝入反應器中。在 N_2 保護下將化合物(9)(62.8 kg, 1.0當量)裝入端部。將混合物調節到 78°C ($75\text{-}82^\circ\text{C}$)並攪拌18小時，直到認為反應完成為止。將混合物調節到 25°C ，逐滴裝入15 wt% NH_4Cl 水溶液(1093 kg)。在 25°C 下攪拌混合物3小時，過濾並用純化水(95.0 kg * 2)洗滌餅，然後在 60°C 下在IPA(252.2 kg)中使濕餅漿化4小

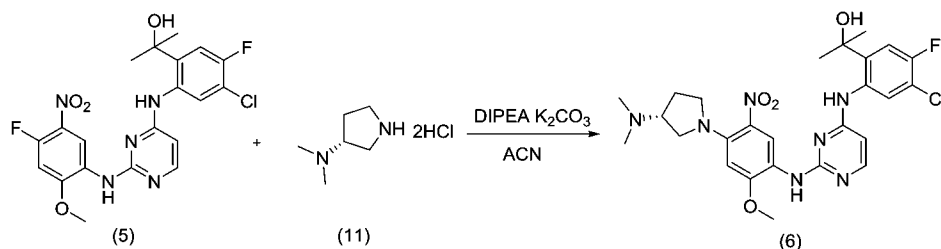
時，將漿料混合物調節到15°C並攪拌3小時，然後過濾並用IPA(100 kg)洗滌濕餅。將濕餅在45°C下乾燥20小時，獲得67.06 kg化合物(3)，通過測定獲得99.4% HPLC純度，79.2%分離產率。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz), 1.47 (6H, s), 6.03 (1H, s), 6.74~6.76 (1H, d), 7.45~7.48 (1H, d), 7.90-7.92 (1H, d), 8.16~8.18 (1H, d), 9.87 (1H, s).

用於製備化合物(5)的步驟



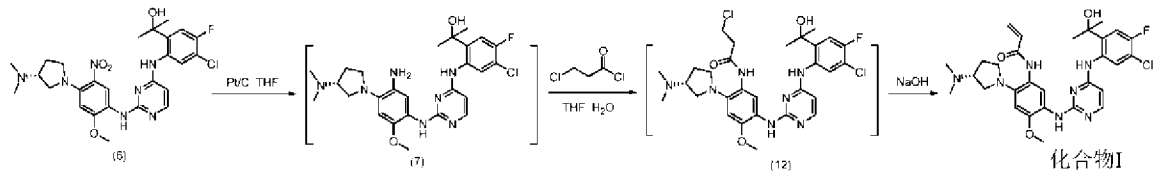
將THF(189 kg)、化合物(3)(62.9 kg, 1.0當量)和化合物(4)(39.1 kg, 1.1當量)裝入反應器中，在25°C下攪拌，並且在2小時內逐滴裝入TFA(11.3 kg, 0.5當量)。將反應系統調節到50-60°C，並且攪拌24到28小時，直到認為反應完成為止。將反應系統調節到20-30°C，並且攪拌2到4小時。過濾並用IPA(154 kg)洗滌濕餅。將濕餅在45°C下乾燥27小時，獲得94.22 kg化合物(5)，通過測定獲得99.3% HPLC純度，93.4%分離產率。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz), 1.47 (6H, s), 3.95 (3H, s), 6.66~6.68 (1H, d), 7.38~7.41 (1H, d), 7.46~7.49 (1H, d), 7.67~7.69 (1H, d), 8.12~8.13 (1H, d), 8.37~8.39 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.80 (1H, s).

用於製備化合物(6)的步驟



將乙腈(328 kg)、 K_2CO_3 (50.4 kg, 2.0當量)、化合物(11)(44.8 kg, 1.3當量)裝入DIPEA(140 kg, 6.0當量)在15-25°C下裝入反應器中,將化合物(5)(測定校正到82.0 kg, 1.0當量)裝入反應器中。將反應系統調節到75-82°C,並且攪拌20到30小時,直到認為反應完成為止。將反應系統調節到35-45°C,滴加純化水(492 kg)並且攪拌4-6小時。將反應混合物調節到15-25°C並且攪拌3-5小時。過濾並用ACN/ H_2O (148 kg)和 H_2O (164 kg)洗滌濕餅。將 H_2O (576 kg)裝入反應器中,隨後裝入濕餅,將混合物在15-25°C下攪拌4小時。過濾並用 H_2O (164 kg)和ACN(148 kg)洗滌濕餅。將濕餅在45°C下乾燥20小時,獲得88.91 kg化合物(6),通過測定獲得99.8% HPLC純度,89.2%分離產率。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), 1.65 (6H,s), 1.72~1.82 (1H, m), 2.07~2.19 (1H,m), 2.32~2.50 (6H,m), 2.66~2.75 (1H,m), 3.06~3.15 (2H,m), 3.19~3.23 (1H,m), 3.32~3.46 (1H,m), 3.88 (1H,s), 6.12~6.13 (1H,d), 6.17 (1H,s), 6.50 (1H,s), 7.29~7.32 (1,d), 7.93(1H,s), 7.99~8.00 (1H,s), 8.08~8.10 (1H,d), 8.18 (1H,s), 9.62 (1H,s).

用於製備化合物I的步驟



將化合物(6)(86.0 kg)和 THF(855.4 kg)與 5% Pt/C(3.3 kg, 乾燥)裝入反應器中。將反應系統氫壓調節到 0.550 到 0.688 MPa(0.5 到 0.7 MPa), 將溫度調節到 50°C (45 到 55°C) 並攪拌 24 小時(20 到 30 小時), 直到認為反應完成為止。將溫度調節到 -10°C (-15 到 0°C), 將化合物(7)的溶液過濾到另一反應器中, 並用 THF(386 kg)沖洗餅。

將純化水(176 kg)裝入反應器中, 在 -15 到 0°C 下在 THF(416 kg)中滴加 3-氯丙醯氯(20.2 kg)不少於 2 小時, 將混合物在 -15 到 0°C 下攪拌 3 小時(2 到 4 小時), 直到認為反應完成為止。將溫度調節到 20°C (15 到 25°C), 在 20°C (15 到 25°C)下滴加 3.5 %wt 氫氧化鈉(709 kg)的溶液並且攪拌 4 小時(3 到 6 小時), 直到認為反應完成為止。保持混合物持續 1 小時並分離水層。用 20% NaCl 水溶液(592 kg)洗滌有機相兩次。通過矽膠(235 kg)過濾有機溶液, 用 THF(2695 kg)洗滌矽膠墊。將溶液濃縮到 340 到 350 L, 並且用丙酮(1008 kg)交換總共兩次, 將丙酮(448 kg)裝入系統中並且提取 IPC 樣品以控制殘留 THF ≤ 5.0%。

將純化水(95 kg)裝入反應器中, 將溫度調節到 56°C (52 到 59°C)並且攪拌 2 小時直到溶液澄清。在 3 小時內裝入

純化水(103 kg)，並且將溶液冷卻到40到44℃，裝入晶種(68 g)並且攪拌14到18小時。在40到44℃下以恆定流速滴加純化水(1118 kg)。將混合物在40到44℃下攪拌2到6小時，在4小時內調節到15到25℃並且攪拌4小時(2到6小時)，然後過濾並且乾燥得到76.71 kg固體化合物I，通過98.9%測定獲得84.5%產率，99.63% HPLC純度。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz), 1.49 (6H,s), 1.70~1.71 (1H,m), 2.08 (1H,m), 2.15 (6H,s), 2.64~2.68 (1H,m), 3.14~3.19 (3H,m), 3.32~3.34 (1H,m), 3.78 (3H,s), 5.65~5.68 (1H,m), 6.04~6.06 (1H,d), 6.13~6.18 (2H,m), 6.45~6.52 (2H,m), 7.27~7.30 (1H,d), 7.59 (1H,s), 7.81 (1H,s), 7.94~7.96 (1H, d), 8.13~8.15 (1H,d), 9.24 (1H, s), 9.57 (1H,s).

化合物I的再結晶

將粗化合物I(56.3 kg)和丙酮/純化水(743.2 kg，9/1(v/v))裝入反應器中。將反應器加熱到48℃到55℃以得到澄清溶液，在1-3小時內將純化水(190 kg)裝入反應器中。將溫度調節到38℃到42℃。在38℃到42℃下裝入(0.3 kg)晶種並且攪拌16小時。在38℃到42℃下在6-8小時內將純化水(997 kg)滴加到反應器中並且攪拌4小時。在3小時內將反應系統調節到20-25℃並且攪拌4小時。然後過濾反應系統並通過丙酮/純化水(103 kg，2v/3v)洗滌兩次。將濕餅在45℃下乾燥20小時，獲得54.58 kg化合物I，通過99.8%測定獲得99.83% HPLC純度，96.7%分離產率。¹H

NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), 1.50 (6H,s), 1.71 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.66 (1H, m), 3.14 (1H), 3.19 (2H), 3.38 (1H, m), 3.79 (3H,s), 5.67 (1H, dd, $J=10.0,2.0\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.15 (1H), 6.20 (1H), 6.50 (1H), 6.52 (1H), 7.29 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 7.61 (1H,s), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H,d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.27 (1H, s), 9.60(1H,s).

圖 33 中示出了化合物 I 的單晶 X 射線繞射 ORTEP。

實例 4：化合物 I 的單晶的製備

將化合物 I (6 mg) 加入到 3 mL 玻璃小瓶中 1.5 mL MeOH 中，以得到不飽和溶液。通過在室溫下緩慢蒸發不飽和溶液三天，成功獲得了適合於 X 射線繞射的單晶。

晶體資料

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClFN}_7\text{O}_3$	$F(000) = 2464$
$M_r = 584.09$	$D_x = 1.299 \text{ Mg m}^{-3}$
單斜晶， $C2$	Cu $K\alpha$ 輻射， $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 33.0329 (10) \text{ \AA}$	來自 8990 次反射的晶胞參數
$b = 10.2716 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.5\text{--}66.3^\circ$
$c = 19.7051 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 1.54 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 116.697 (1)^\circ$	$T = 173 \text{ K}$
$V = 5973.2 (3) \text{ \AA}^3$	塊狀，無色
$Z = 8$	$0.09 \times 0.05 \times 0.03 \text{ mm}$

資料收集

布魯克 APEX-II CCD 繞射儀	5918 次反射， $I > 2\sigma(I)$
φ 以及 ω 掃描	$R_{\text{int}} = 0.119$
吸收校正：多重掃描 SADABS2016/2 (布魯克, 2016/2) 用於吸收校正。 $wR2(\text{int})$ 在校正前為 0.1427，並且在校正後為 0.0851。最小傳輸與最大傳輸的比率為 0.6640。 $\lambda/2$ 校正因數不存在。	$\theta_{\text{max}} = 66.6^\circ$ ， $\theta_{\text{min}} = 2.5^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.211$ ， $T_{\text{max}} = 0.318$	$h = -39 \rightarrow 39$
45085 次測量反射	$k = -11 \rightarrow 11$
9712 次獨立反射	$l = -23 \rightarrow 23$

細化:

對 I^2 的細化	氫氣位點位置：從鄰近位點推斷
最小二乘殘差：全	H 原子參數約束
$R[I^2 > 2\sigma(I^2)] = 0.056$	$w = 1/[\sigma^2(I^2) + (0.0685P)^2]$ ，其中 $P = (I^2 + 2I^2)/3$
$wR(I^2) = 0.151$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
$S = 1.02$	$(\Delta)_{\max} = 0.34 \text{ \AA}^3$
9/12 次反射	$(\Delta)_{\min} = -0.35 \text{ \AA}^3$
769 個參數	絕熱結構：使用 1733 個商 $[I^2 \cdot (I)]/[I^2 + (I)]$ 確定 Flack x (Parsons, Flack 和 Wagner, 《晶體學報 (Acta Cryst.)》 B69 (2013) 249-259)。
664 個限制	Flack 參數：0.022 (15)

形式 A 和形式 B 相互轉化研究

進行競爭性漿料實驗以評估形式 A 和形式 B 的相對穩定性。使用下表 1 中列出的單一溶劑和二元溶劑在室溫和 50°C 下進行相互轉化研究。將約 80 mg (對於 50°C，100 mg) 的形式 A 和形式 B (1:1, w/w) 稱取到樣品小瓶 (8 mL) 中，並且然後將 3 mL (對於 50°C，2 mL) 溶劑加入到每個小瓶中。將得到的懸浮液在室溫和 50°C 下保持攪拌持續 7 天，然後在指定的時間過濾。通過 XRPD (在 45°C 下在真空烘箱中乾燥) 分析濕的和乾燥的固體。

表 1. 單一溶劑或二元溶劑中的漿料。

溶劑 (v/v)	1	2	3	4	5	6	7
	水	EtOH/ 水 (1/1)	EtOH/ IPA (1/1)	1% 水/丙酮	EtOH/IPA (1/2)	30% 水/丙 酮	丙酮 (無水)

結果匯總在表 2 和 3 中。在室溫 (24 到 27°C) 下，在水活性低於 0.15 的被測溶劑系統中，形式 B 占主導地位。在 50°C 下，在除純水外所有被測溶劑系統中，形式 B 比形式 A 更穩定。純形式 A 和形式 B 在乾燥過程 (50°C，真空) 期間穩

定至少2天。對於形式A和形式B的混合物，形式A在乾燥過程期間轉化為形式B。

表2. 在24到27°C下在單一溶劑或二元溶劑中漿料的XRPD結果。

否	溶劑	24-27°C下的漿料					
		乾燥前			乾燥後		
		1天	3天	7天	1天	3天	7天
1	水	A+B	A+B	A+B	A+B	A+B	/
2	EtOH/水 (1/1)	A+B	/	A+B	A+B	/	/
3	30%水/丙酮	A+B	/	A+B	A+B	/	/
4	1%水/丙酮	A+B	A+B	A+B (增加)	A+B	A+B	/
5	丙酮 (無水)	A+B	A+B	A+B (增加)	A+B	A+B	/
6	EtOH/IPA (1/1)	A+B	/	A+B (增加)	A+B	/	/
7	EtOH/IPA (1/2)	A+B	/	A+B (增加)	A+B	/	/

表3. 在50°C下在單一溶劑或二元溶劑中漿料的XRPD結果。

否	溶劑	50°C下的漿料					
		乾燥前			乾燥後		
		1天	3天	7天	1天	3天	7天
1	水	A+B	A+B	A+B	A+B	A+B	/
2	EtOH/水 (1/1)	B	/	/	/	/	/
3	30%水/丙酮	A+B	B	/	A+B	/	/
4	1%水/丙酮	B	/	/	/	/	/
5	丙酮 (無水)	A (少量) +B	B	/	B	B	/
6	EtOH/IPA (1/1)	B	/	/	/	/	/
7	EtOH/IPA (1/2)	B	/	/	/	/	/

水活性研究形式A和形式B

為了研究水對形式A和形式B的穩定性的影響，在具有不同水活性的系統中進行漿料實驗。結果列於表5和表6中。形式A或形式B分別懸浮在不同的水活性系統中(表4)。將約20 mg形式A或形式B在室溫下懸浮於3 mL丙酮和水的混合物中持續7天。過濾殘留固體，並且然後在45°C下在真空烘箱中乾燥8-24小時。乾燥固體通過XRPD表徵。

表 4. 不同水活性系統中的漿料。

否	1	2	3	4	5	6
條件 (v/v)	0%水/丙酮	1%水/丙酮	3%水/丙酮	11%水/丙酮	30%水/丙酮	水
水活性%	0	0.154	0.312	0.548	0.747	/

表 5. 在不同水活性溶劑中形式 A 漿料的 XRPD 結果。

否	條件	水活性% 水活性%	24 到約 27°C (乾燥前)		
			1 天	3 天	7 天
1	0%水/丙酮	0 (無水)	形式 A	形式 A	形式 A+形式 B
2	1%水/丙酮	0.154	/	/	/
3	3%水/丙酮	0.312	/	形式 A	形式 A+形式 B
4	11%水/丙酮	0.548	/	/	/
5	30%水/丙酮	0.747	形式 A	形式 A	形式 A+形式 B
6	水	/	/	/	形式 A

表 6. 在不同水活性溶劑中形式 B 漿料的 XRPD 結果。

否	條件	水活性% 水活性%	24 到 27°C (乾燥前)		
			1 天	3 天	7 天
1	0%水/丙酮	0 (無水)	形式 B	形式 B	形式 B
2	1%水/丙酮	0.154	/	/	/
3	3%水/丙酮	0.312	/	形式 B	形式 B
4	11%水/丙酮	0.548	/	/	/
5	30%水/丙酮	0.747	形式 B	形式 B	形式 B
6	水	/	/	/	形式 B

形式 B 的儲存穩定性

XRPD(圖 27)和 DSC 曲線(圖 28)示出，在 2-8°C 下儲存至少 20 天后，沒有觀察到形式 B 的形式變化。

形式 B 的研磨研究

進行碾磨和噴射研磨。將約 10 mg 形式 B 加入到研鉢中，並用杵碾磨 1 分鐘和 2 分鐘。進行 500 mg 規模的形式 B 的噴射研磨。通過 XRPD 分析碾磨和研磨前後的樣品。

儀器：噴射碾磨機(設備編號：PPD-OAJ-1)

進料速度：手動

進料壓：0.3到0.6 MPa

單研磨壓：0.4到0.8 MPa

二研磨壓：0.4到0.8 MPa

進行碾磨和噴射研磨以測試形式B在研磨過程中的物理穩定性。如在碾磨(圖25)、噴射研磨(圖24)後獲得的固體的XRPD結果和噴射研磨後的DSC曲線(圖26)所示，碾磨後結晶度降低，但形式B的晶體形式在研磨和碾磨後保持不變。

多晶型形式的製備

用於製備游離鹼化合物I的結晶形式A的步驟

在70-75°C下，將化合物I游離鹼粗品(30 g)溶解在乙醇(210 mL)、異丙醇(60 mL)和水(13 mL)中，以得到澄清溶液。將溫度調節到60-65°C，然後加入化合物I-形式A晶種(0.06 g，0.2% w/w)，並在60-65°C下攪拌至少1小時。將混合物冷卻到50-55°C並且攪拌2-3小時，然後冷卻到10-20°C並過濾。用乙醇/異丙醇的混合物洗滌濕餅。將濕餅在40-50°C下乾燥至少24小時，以得到結晶化合物I-形式A(13.6 g，產率45%)。

圖1和表7中示出了游離鹼化合物I的結晶形式A的XRPD資料。

表 7：結晶化合物 I-形式 A 的 XRPD 資料

峰編號	角度 ($^{\circ}2\theta$)	相對強度 (%)
1.	5.949	18.7
2.	9.178	8.0
3.	9.450	5.1
4.	9.819	1.5
5.	10.676	35.6
6.	11.108	26.0
7.	11.617	61.6
8.	12.484	78.7
9.	13.215	20.1
10.	13.495	6.8
11.	14.435	8.6
12.	14.614	7.6
13.	14.963	10.5
14.	16.019	44.6
15.	16.483	9.1
16.	17.344	60.0
17.	17.939	100.0
18.	18.286	25.3
19.	18.852	23.3
20.	19.593	23.6
21.	20.042	87.0
22.	20.794	36.0
23.	21.337	26.4
24.	22.012	16.7
25.	22.629	22.9
26.	23.224	24.7
27.	23.711	41.9
28.	24.638	32.5
29.	25.031	9.2
30.	25.714	21.6
31.	26.769	23.7
32.	27.602	13.1
33.	28.207	4.9
34.	30.045	5.8
35.	32.424	7.1
36.	33.643	4.0

圖 2 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 A 的 DSC 資料。游離鹼化合物 I 的結晶形式 A 的 DSC 曲線示出吸熱轉變，其中起始溫度為約 178.63°C ，峰值溫度為約 179.64°C ，相關聯的焓為 104.20 J/g 。

圖 3 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 A 的 TGA 資料。在溫度達到 160.00 °C 之前，化合物 I-馬來酸鹽的 TGA 曲線示出了約 0.232% 的重量損失。

圖 4 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 A 的 DVS 資料。

用於製備游離鹼化合物 I 的結晶形式 B 的步驟

方法 1：

將化合物 I-形式 A (4 g) 和乙醇 (40 mL) 裝入反應器並保持攪拌。將混合物加熱到 70 °C 並攪拌，直到固體完全溶解為止。以 0.1 °C / 分鐘的速率將溶液冷卻到 60 °C。將化合物 I-形式 B 晶種 (0.02 g, 0.5% w/w) 加入到溶液中。溶液在 60 °C 下保持 70 到 80 分鐘以進行晶種培育。將懸浮液以 0.1 °C / 分鐘冷卻到 5 °C，並且在 5 °C 下保持過夜。過濾懸浮液，並在烘箱中乾燥濾餅 5 小時 (50 °C，真空)，以得到結晶化合物 I-形式 B (產率約 80%)

方法 2：

在 48-55 °C 下將 API 粗品 (15 kg) 溶解在丙酮/純化水 (258 L, 9/1, v/v) 中直到溶液澄清。在 48-55 °C 下裝入水 (51 L)。在 1 小時內將混合物調節到 38-42 °C。在 38-42 °C 下裝入化合物 I-形式 B 晶種 (0.08 kg, 0.005, w/w)，並攪拌至少 14 小時。在 38-42 °C 下滴加水 (268 L) 並且攪拌至少 2 小時。將混合物冷卻到 20-25 °C 並且攪拌至少 2 小時。過濾混合物並用丙酮/純化水的混合物洗滌餅。將濕餅在 45-50 °C 下乾燥

至少 16 小時，以得到結晶化合物 I-形式 B(14.1 kg，產率 94%)

圖 5 和表 8 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 B 的 XRPD 資料。

表 8. 結晶化合物 I-形式 B 的 XRPD 資料

峰編號	角度 ($^{\circ}2\theta$)	相對強度 (%)
1.	6.785	1.4
2.	9.388	100.0
3.	9.761	3.2
4.	10.594	4.9
5.	11.326	0.9
6.	13.581	3.0
7.	14.775	1.1
8.	14.951	2.9
9.	17.045	3.3
10.	17.478	3.9
11.	18.158	9.7
12.	18.564	4.5
13.	18.861	56.3
14.	19.500	27.0
15.	20.061	24.5
16.	20.448	2.2
17.	21.091	0.7
18.	21.503	3.2
19.	22.070	12.6
20.	22.911	10.9
21.	23.683	5.4
22.	24.002	5.0
23.	26.296	16.4
24.	27.363	1.3
25.	27.691	1.0
26.	27.962	1.8
27.	28.482	1.2
28.	29.285	2.5
29.	29.830	1.4
30.	30.331	1.9
31.	30.728	3.5
32.	31.935	0.7
33.	33.710	4.5
34.	34.0814	5.8
35.	35.330	1.5
36.	36.611	1.2
37.	38.250	0.9

圖 6 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 B 的 DSC 資料。游離鹼化合物 I 的結晶形式 A 的 DSC 曲線示出吸熱轉變，其中起始溫度為約 194.84 °C，峰值溫度為約 195.74 °C，相關聯的焓為 111.60 J/g。

圖 7 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 B 的 TGA 資料。在溫度達到 177.60 °C 之前，化合物 I-馬來酸鹽的 TGA 曲線示出了約 0.166% 的重量損失。

圖 8 中示出了游離鹼化合物 I 的結晶形式 B 的 DVS 資料。

形式 A 和形式 B 的物理性質

表 9. 物理表徵結果

多晶型物	形式 A	形式 B
結晶度	高	高
顆粒形狀和大小	針，約 10 μM	針，約 15 μM
熔點 (DSC, °C)	起始: 177.81°C; 峰值: 179.74°C	起始: 194.78°C; 峰值: 195.82°C
焓 (DSC, J/g)	112.0 J/g	109.6 J/g
重量損失 (TGA, %)	0.95% (< 210°C)	0.47% (< 210°C)
DVS(ΔW %, 80% RH):	0.63%	0.04%

表 10. 在有機溶劑和水中的溶解度 (S)

	形式 A	形式 B
溶劑	溶解度 (mg/ml, 室溫)	溶解度 (mg/ml, 室溫)
MeOH	24.75 < S < 49.5	24.00 < S
EtOH	13.37 < S < 17.83	10.40 < S < 13.87
異丙醇	4.45 < S < 4.94	S 約 4.677
乙腈	S < 2.14	S < 0.97
丙酮	5.12 < S < 5.69	S < 5.88
MTBE	S < 1.82	S < 1.57
乙酸乙酯	S < 2.16	S < 1.06
THF	17.16 < S < 25.75	12.70 < S
水	S < 2.04	S < 2.73

表 11. 生物相關介質的溶解度結果

樣品	介質	溶解度 (mg/mL)			24 小時處的 pH 值
		0.5 小時	2 小時	24 小時	
形式 A	SGF	23.12	24.35	24.41	-
	FaSSIF	0.17	0.19	0.26	-
	FeSSIF	4.60	6.88	11.64	-
	SIF	0.029	0.04	0.04	-
形式 B	SGF	23.51	24.20	25.78	5.15
	FaSSIF	0.15	0.16	0.24	6.43
	FeSSIF	3.18	2.29	11.24	5.50
	SIF	0.018	0.025	0.52	6.67

形式 A 和形式 B 的基於體外細胞的測定

表 12. 形式 A 和形式 B 的基於體外細胞的測定

基因	突變	細胞系	PD		抗增殖	
			IC ₅₀ (nM)		GI ₅₀ (nM)	
			形式 A	形式 B	形式 A	形式 B
EGFR	19Del	PC-9	2.13	2.29	4.76	4.23
	L858R/T790M	NCI-H1975	2.10	2.07	2.22	1.45
	H773_V774insNPH	Ba/F3_NPH	32.44	35.16	58.18	66.27
	野生型	A431	43.11	54.12	42.21	45.91
HER2	A775_G776insYVMA	3T3_YVMA	3.84	3.26	44.28	44.54

形式 A 和形式 B 的大鼠和狗 PK 研究

表 13. 大鼠中形式 A 和形式 B 的 PK 研究

	形式 A (25 mg/kg)	形式 B (25 mg/kg)	形式 A (75 mg/kg)	形式 B (75 mg/kg)
平均值 t _{1/2} (小時)	4.4	4.1	6.0	5.8
中值 T _{max} (小時)	4.0	8.0	4.0	4.0
平均值 C _{max} (ng/ml)	199	299	506	672
平均值 AUC ₀₋₄₈ (納克·小時/毫升)	2131	2678	6872	8433

表 14. 狗中形式 A 和形式 B 的 PK 研究

狗 PK (10 mg/kg)	形式 A	形式 B
	AUC _{0-24h} (小時*µM/(mg/kg))	AUC _{0-24h} (小時*µM/(mg/kg))
雄性	3.47	2.88
雄性	5.47	5.29
雌性	2.30	3.14
雌性	1.80	3.75

實例 5：藥學鹽的製備和化合物 I 的鹽篩選

用於用不同酸製備化合物 I 的一般步驟

將 50 mg 化合物 I 稱量到 2 mL 小瓶中，並且然後將 900 μ L 丙酮加入到小瓶中。將在丙酮中稀釋 (X10 倍) 的抗衡離子酸 (1.1 當量) 加入小瓶中。將小瓶置於熱混合器上並加熱到 50°C 持續 18 小時，然後將小瓶冷卻到 25°C。在 25°C 下保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30°C 下在真空烘箱中乾燥 3 小時。乾燥的固體通過 XRPD 表徵。上述獲得的乾燥的固體在 25°C 下在異丙醇中經受漿化持續 72 小時。通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30°C 下在真空烘箱中乾燥過夜。乾燥的固體通過 XRPD、TGA 和 DSC 再次表徵。

表 15. 在不同溶劑中用不同酸篩選化合物 I 的鹽。

溶劑	酸	XRPD 結果
甲醇	鹽酸	無定形
甲醇	甲磺酸	無定形
甲醇	硫酸	無定形
甲醇	磷酸	無定形
甲醇	馬來酸	無定形
甲醇	富馬酸	無定形
甲醇	檸檬酸	無定形
甲醇	琥珀酸	無定形
甲醇	L-蘋果酸	無定形
甲醇	L-(+)-酒石酸	無定形
丙酮	鹽酸	結晶 (規模化)
丙酮	甲磺酸	不適用
丙酮	硫酸	不適用
丙酮	磷酸	無定形
丙酮	馬來酸	無定形
丙酮	富馬酸	無定形
丙酮	檸檬酸	無定形
丙酮	琥珀酸	無定形
丙酮	L-蘋果酸	無定形
丙酮	L-(+)-酒石酸	結晶
乙腈	鹽酸	無定形
乙腈	甲磺酸	無定形
乙腈	硫酸	無定形
乙腈	磷酸	無定形
乙腈	馬來酸	無定形
乙腈	富馬酸	結晶
乙腈	檸檬酸	無定形
乙腈	琥珀酸	無定形
乙腈	L-蘋果酸	無定形
乙腈	L-(+)-酒石酸	無定形
乙酸乙酯	鹽酸	無定形
乙酸乙酯	甲磺酸	無定形
乙酸乙酯	硫酸	無定形；結晶 (在 'POH 中重新漿化)
乙酸乙酯	磷酸	無定形和結晶
乙酸乙酯	馬來酸	無定形；結晶 (在 'POH 中重新漿化)
乙酸乙酯	富馬酸	無定形
乙酸乙酯	檸檬酸	無定形
乙酸乙酯	琥珀酸	無定形
乙酸乙酯	L-蘋果酸	無定形
乙酸乙酯	L-(+)-酒石酸	結晶

5.1 : 製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯

基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺鹽酸鹽(化合物I-鹽酸鹽)
鹽酸鹽(在丙酮溶液中製備)

將 1800 mg 化合物 I 在 60°C 下懸浮在 20.0 mL 丙酮中。在 60°C 下保持 1 小時。將丙酮溶液(6.76 mL, 0.5 mol/L)的 1.1 當量鹽酸逐滴加入到懸浮液中。懸浮液在 60°C 下保持 3 小時。冷卻懸浮液到 25°C 並且在 25°C 下保持 20 小時。通過漏斗過濾懸浮液，並用 0.5 mL 丙酮洗滌濕餅。將濕固體在 30°C 下在真空烘箱中乾燥 72 小時。獲得乾燥的灰白色固體(1623.3 mg, 產率 83.4%)。乾燥的固體通過 XRPD、TGA、DSC 和 DVS 表徵。通過 IC 測試測定鹽酸鹽與化合物 I 的鹽比率。在 1:1 的鹽比率下，相較於 5.72% 的氯化物理論含量，測得的氯化物含量為 5.78%。

圖 13 和表 16 中示出了化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 XRPD 資料。

表 16. 化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 XRPD 資料

峰編號	角度 (°2 θ)	相對強度 (%)
1.	7.304	20.0
2.	7.808	17.0
3.	9.052	31.6
4.	9.350	54.5
5.	10.443	30.7
6.	13.624	8.1
7.	14.854	23.8
8.	16.111	4.6
9.	16.532	5.6
10.	17.209	43.2
11.	17.610	17.4
12.	18.212	100.0
13.	18.771	14.8
14.	19.537	36.3
15.	19.789	49.5
16.	20.137	11.9
17.	20.912	40.2
18.	21.167	90.9
19.	21.510	42.3
20.	21.907	14.0
21.	22.874	90.1
22.	23.253	24.5
23.	23.596	18.4
24.	25.239	14.3
25.	25.792	10.4
26.	26.242	32.4
27.	26.760	10.6
28.	27.221	21.8
29.	27.426	25.6
30.	28.223	9.8
31.	29.682	21.7
32.	30.637	26.2
33.	31.120	13.5
34.	32.212	4.8
35.	33.192	6.5
36.	34.006	5.2
37.	34.486	7.2
38.	37.955	5.8
39.	39.088	5.3

圖 20 中示出了化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 TGA 資料。在溫度達到 175°C 之前，化合物 I-鹽酸鹽的 TGA 曲線示

出了約0.759%的重量損失。

圖 20 中示出了化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 DSC 資料。化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 DSC 曲線示出了吸熱轉變，其中起始溫度為約 207.77 °C，峰值溫度為約 212.14 °C，相關聯的焓為 75.60 J/g。

圖 23 中示出了化合物 I-鹽酸鹽的結晶形式的 DVS 資料。

5.2：製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺 L-(+)-酒石酸鹽 (化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽，形式 I)

將 50 mg 化合物 I 稱量到 2 mL 小瓶中，並且然後將 900 μL 丙酮加入到小瓶中。將在丙酮中稀釋 (X10 倍) 的 L-(+)-酒石酸 (1.1 當量) 加入到小瓶中。將小瓶置於熱混合器上並加熱到 50 °C 持續 18 小時，然後將小瓶冷卻到 25 °C。在 25 °C 下保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30 °C 下在真空烘箱中乾燥 3 小時。乾燥的固體通過 XRPD 表徵。上述獲得的乾燥的固體在 25 °C 下在異丙醇中經受漿化持續 72 小時。通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30 °C 下在真空烘箱中乾燥過夜。乾燥的固體通過 XRPD、TGA 和 DSC 再次表徵。

圖 31 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式 (形式 I) 的 ¹H-NMR 資料。

圖 9 和表 17 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式(形式 I)的 XRPD 資料。

表 17. 化合物 I-L-(+)-酒石酸的結晶形式(形式 I) 的 XRPD 資料

峰編號	角度 (°2 θ)	相對強度 (%)
1.	5.341	85.8
2.	5.382	73.7
3.	7.291	4.2
4.	10.501	71.0
5.	10.922	100.0
6.	11.835	7.9
7.	14.397	3.5
8.	15.047	7.5
9.	16.373	19.7
10.	17.858	13.7
11.	18.520	12.3
12.	18.989	7.6
13.	22.021	5.1
14.	23.962	4.3

圖 15 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式(形式 I)的 TGA 資料。在溫度達到 100°C 之前，化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽(形式 I)的 TGA 曲線示出了約 2.52% 的重量損失。

圖 15 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式(形式 I)的 DSC 資料。

化合物 I 的 (+)-L-酒石酸鹽的結晶形式(形式 I，在丙酮中製備)的 DSC 曲線示出了第一吸熱轉變，其中起始溫度為約 36.91°C，峰值溫度為約 56.29°C，相關聯的焓為 44.43 J/g，以及第二吸熱轉變，其中起始溫度為約 136.73°C，峰值溫度為約 140.18°C，相關聯的焓為 19.53 J/g。

5.3 : 製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯

基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺富馬酸鹽(化合物I-富馬酸鹽)
富馬酸鹽(在丙酮溶液中製備)

將 1800 mg 化合物 I 在 60°C 下懸浮在 25.0 mL 丙酮中。在 60°C 下保持 1 小時。將富馬酸固體 (392.3 mg, 1.1 e.q.) 加入到懸浮液中。懸浮液在 60°C 下保持 3 小時。懸浮液冷卻到 25°C 並且在 25°C 下保持 20 小時。將約 5 mg 晶種加入到溶液中。溶液在 25°C 下保持 42 小時。通過漏斗過濾懸浮液，並用 0.5 mL 丙酮洗滌濕餅。將濕固體在 30°C 下在真空烘箱中乾燥 72 小時。獲得乾燥的淡黃色固體 (1588.8 mg, 產率 71.7%)。乾燥的固體通過 XRPD、TGA、DSC 和 DVS 表徵。

富馬酸鹽(在乙醇溶液中製備)

將 300 mg 化合物 I 在 60°C 下懸浮在 5.0 mL 丙酮中。懸浮液在 60°C 下保持 1 小時。將乙醇溶液 (1.7 mL, 0.33 mol/L) 的 1.1 當量富馬酸逐滴加入到懸浮液中。懸浮液在 60°C 下保持 3 小時。懸浮液冷卻到 25°C 並且在 25°C 下保持 20 小時。通過漏斗過濾懸浮液用並用 0.5 mL 乙醇洗滌濕餅。將濕固體在 30°C 下在真空烘箱中乾燥 72 小時。獲得乾燥的灰白色固體 (284.7 mg, 產率 76.2%) 作為固體。通過 ¹H-NMR 測定的鹽比率 = 1.0:1.0 (化合物 I:富馬酸)。乾燥的固體通過 XRPD、TGA、DSC 和 DVS 表徵。

圖 29 中示出了化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 ¹H-NMR 資料。

圖 10 和表 18 中示出了化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 XRPD 資料。

表 18. 化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 XRPD 資料

峰編號	角度 (°2 θ)	相對強度 (%)
1.	5.162	10.4
2.	7.902	7.6
3.	8.900	4.2
4.	10.355	5.5
5.	11.053	6.3
6.	11.632	24.4
7.	11.919	51.2
8.	12.326	32.8
9.	13.080	36.4
10.	13.706	100.0
11.	14.413	8.2
12.	14.951	21.3
13.	15.793	35.1
14.	16.583	22.0
15.	17.228	32.0
16.	17.788	4.2
17.	18.518	23.5
18.	18.856	32.9
19.	19.540	50.3
20.	20.152	60.7
21.	20.626	34.9
22.	21.014	9.9
23.	21.529	6.1
24.	21.871	10.3
25.	22.138	46.5
26.	23.255	16.2
27.	23.792	20.6
28.	24.210	57.4
29.	25.006	8.3
30.	26.572	16.0
31.	26.910	15.1
32.	27.536	10.0
33.	28.651	10.4

圖 17 中示出了化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 TGA 資料。在溫度達到 55°C 之前，化合物 I-富馬酸鹽的 TGA 曲線示出了約 2.857% 的重量損失以及在 55-140°C 的溫度範圍內

約 2.424% 的另外的重量損失。

圖 17 中示出了化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 DSC 資料。化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 DSC 曲線示出了吸熱轉變，其中起始溫度為約 48.86 °C，峰值溫度為約 68.34 °C，相關聯的焓為 28.63 J/g，以及較後的吸熱轉變，其中起始溫度為約 132.79 °C，峰值溫度為約 141.78 °C，相關聯的焓為 27.78 J/g。

圖 22 中示出了化合物 I-富馬酸鹽的結晶形式的 DVS 資料。

5.4：製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺硫酸鹽(化合物 I-硫酸鹽)

將 50 mg 化合物 I 稱量到 2 mL 小瓶中，並且然後將 900 uL 丙酮加入到小瓶中。將在丙酮中稀釋 (X10 倍) 的硫酸 (1.1 當量) 加入到小瓶中。將小瓶置於熱混合器上並加熱到 50 °C 持續 18 小時，然後將小瓶冷卻到 25 °C。在 25 °C 下保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30 °C 下在真空烘箱中乾燥 3 小時。乾燥的固體通過 XRPD 表徵。上述獲得的乾燥的固體在 25 °C 下在異丙醇中經受漿化持續 72 小時。通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30 °C 下在真空烘箱中乾燥過夜。乾燥的固體通過 XRPD、TGA 和 DSC 再次表徵。

圖 11 和表 19 中示出了化合物 I-硫酸鹽的結晶形式的

XRPD資料。

表 19. 化合物 I-硫酸鹽的結晶形式的 XRPD 資料

峰編號	角度 (°2θ)	相對強度 (%)
1.	5.997	73.5
2.	7.535	15.5
3.	12.156	48.1
4.	14.895	12.3
5.	17.456	17.2
6.	17.369	25.0
7.	18.190	100.0
8.	19.522	17.2
9.	20.513	20.2
10.	22.024	10.1
11.	22.650	16.8
12.	24.862	11.9
13.	25.732	9.7

圖 18 中示出了化合物 I-硫酸鹽的結晶形式的 TGA 資料。在溫度達到 120°C 之前，化合物 I-硫酸鹽的 TGA 曲線示出了約 4.85% 的重量損失。

圖 18 中示出了化合物 I-硫酸鹽的結晶形式的 DSC 資料。化合物 I-硫酸鹽的結晶形式的 DSC 曲線示出了吸熱轉變，其中起始溫度為約 181.24°C，峰值溫度為約 195.93°C，相關聯的焓為 11.87 J/g，以及較後的吸熱轉變，其中起始溫度為約 210.59°C，峰值溫度為約 226.02°C，相關聯的焓為 26.76 J/g。

5.5：製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)吡啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺馬來酸鹽(化合物 I-馬來酸鹽)

將 50 mg 化合物 I 稱量到 2 mL 小瓶中，並且然後將 900 μL 丙酮加入到小瓶中。將在丙酮中稀釋 (X10 倍) 的馬來酸

(1.1當量)加入到小瓶中。將小瓶置於熱混合器上並加熱到50°C持續18小時，然後將小瓶冷卻到25°C。在25°C下保持1小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在30°C下在真空烘箱中乾燥3小時。乾燥的固體通過XRPD表徵。上述獲得的乾燥的固體在25°C下在異丙醇中經受漿化持續72小時。通過離心分離懸浮液中的固體，並在30°C下在真空烘箱中乾燥過夜。乾燥的固體通過XRPD、TGA和DSC再次表徵。

圖30中示出了化合物I-馬來酸鹽的結晶形式的¹H-NMR資料。

圖12和表20中示出了化合物I-馬來酸鹽的結晶形式的XRPD資料。

表20. 化合物I-馬來酸鹽的結晶形式的XRPD資料

峰編號	角度 (°2θ)	相對強度 (%)
1.	4.904	32.2
2.	7.452	29.8
3.	9.573	20.1
4.	11.939	38.1
5.	12.740	21.0
6.	13.194	11.3
7.	15.638	60.5
8.	16.104	100.0
9.	18.457	21.8
10.	20.979	37.6
11.	22.651	38.9
12.	24.274	28.5
13.	25.669	25.7

圖19中示出了化合物I-馬來酸鹽的結晶形式的TGA資料。在溫度達到100°C之前，化合物I-馬來酸鹽的TGA曲線示出了約5.25%的重量損失。

圖 19 中示出了化合物 I-馬來酸鹽的結晶形式的 DSC 資料。

5.6：製備 (R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺酒石酸鹽(化合物 I-(+)-L-酒石酸鹽，形式 II)

L-(+)-酒石酸鹽(形式 II，在乙醇溶液中製備)

將 300 mg 化合物 I 在 60°C 下懸浮在 5.0 mL 丙酮中。懸浮液在 60°C 下保持 1 小時。將乙醇溶液 (1.10 mL, 0.5 mol/L) 的 1.1 當量 L-(+)-酒石酸逐滴加入到懸浮液中。懸浮液在 60°C 下保持 3 小時。懸浮液冷卻到 25°C 並且在 25°C 下保持 20 小時。通過漏斗過濾懸浮液用並用 0.5 mL 乙醇洗滌濕餅。將濕固體在 30°C 下在真空烘箱中乾燥 72 小時。獲得乾燥的灰白色固體 (303.0 mg, 產率 78.0%)。通過 ¹H-NMR 測定的鹽比率 = 1.0:1.0(化合物 I:L-(+)-酒石酸鹽)。乾燥的固體通過 XRPD、TGA、DSC 和 DVS 表徵。

圖 32 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽(形式 II)的結晶形式的 ¹H-NMR 資料。

圖 14 和表 21 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽(形式 II)的結晶形式的 XRPD 資料。

表 21. 化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式 (形式 II, 在乙醇溶液中製備) 的 XRPD 數據

峰編號	角度 (°2 θ)	相對強度 (%)
1.	5.349	81.0
2.	7.293	44.4
3.	7.954	7.3
4.	10.024	26.8
5.	10.600	100.0
6.	11.886	28.0
7.	12.696	16.1
8.	13.762	12.1
9.	14.558	20.3
10.	15.242	14.6
11.	15.906	8.8
12.	16.804	14.0
13.	18.033	38.5
14.	18.979	37.8
15.	19.890	37.4
16.	20.928	18.9
17.	21.263	25.6
18.	22.146	29.7
19.	22.824	15.0
20.	23.438	10.2
21.	24.024	24.5
22.	25.545	7.3
23.	27.043	6.5
24.	28.498	6.8
25.	29.987	12.9

圖 16 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式 (形式 II) 的 TGA 資料。在溫度達到 100°C 之前，化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽 (形式 II) 的 TGA 曲線示出了約 3.587% 的重量損失。

圖 16 中示出了化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式 (形式 II) 的 DSC 資料。化合物 I-L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式 (形式 II) 的 DSC 曲線示出了吸熱轉變，其中起始溫度為約 64.62°C，峰值溫度為約 75.67°C，相關聯的焓為 34.23

J/g，以及較後的吸熱轉變，其中起始溫度為約137.25°C，峰值溫度為約140.39°C，相關聯的焓為17.53 J/g。

不同化合物I鹽在生物相關介質中的溶解度和pH值

表 22. 不同化合物I鹽在生物相關介質中的溶解度和pH值

介質	鹽酸鹽		富馬酸鹽		酒石酸鹽	
	溶解度 (mg/mL, 24 小時)	pH 值	溶解度 (mg/mL, 24 小時)	pH 值	溶解度 (mg/mL, 24 小時)	pH 值
SGF	11.85	5.65	>12.15	3.98	>9.0	3.42
FaSSIF	1.95	6.62	>10.05	5.22	>9.1	4.57
FeSSIF	>11.05	5.44	>9.75	4.94	>9.25	4.76

實例 6：化合物 I，游離鹼，形式 B，片劑 (200 mg) 的溶出

使用研磨 ($D_{50} = 0.8 \mu\text{m}$ 以及 $D_{90} = 3.3 \mu\text{m}$) 和未研磨 ($D_{50} = 34.1 \mu\text{m}$ 以及 $D_{90} = 117.0 \mu\text{m}$) 條件製造化合物 I (游離鹼，形式 B) 片劑。不同 pH (1.2 和 4.5) 下的溶出曲線總結在圖 34 和圖 35 中。在 pH 1.2 下，大於 85% 的化合物 I 在 15 分鐘內釋放。可以看出，本公開的多晶型物表現出增強的溶出速率。

片劑按照以下製造過程製造：

製劑包括稀釋劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑和包衣材料。優選的賦形劑是微晶纖維素乳糖、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、膠體二氧化矽和硬脂酸鎂。包衣材料是 Opadry®。微晶纖維素的含量為 10%-70%，較佳是 20%-38%；乳糖一水合物的含量為

15%-75%，較佳是25%-40%，交聯羧甲基纖維素鈉的含量為1%-18%，較佳是2%-10%；羥丙基纖維素的含量為1%-15%，較佳是2%-8%；硬脂酸鎂和膠體二氧化矽的含量為0.25%-5%，較佳是0.5%-3%；包衣重量增益為1.5%-8%，較佳是2%-5%。

片劑製造

稱取化合物I(游離鹼，形式B)、乳糖一水合物、膠體二氧化矽、微晶纖維素、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素和硬脂酸鎂的配方量。羥丙基纖維素、微晶纖維素和膠體二氧化矽一起通過篩網。化合物I、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素和硬脂酸鎂通過篩網。將除顆粒外相(微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉和硬脂酸鎂)之外篩選的賦形劑裝入高剪切濕制粒機碗中並共混。將純化水噴灑到共混的粉末上。如有必要，噴灑另外的純化水。噴灑後繼續使濕料成粒狀。通過篩網裝入濕料。將材料從上方裝入流化床並乾燥，通過乾燥失重監測乾燥過程。將乾燥的顆粒通過篩網裝入。將研磨的顆粒、額外的交聯羧甲基纖維素鈉和微晶纖維素裝入料倉共混機中並共混。然後將硬脂酸鎂裝入料倉共混機中。將潤滑的共混物壓縮成片劑。

片劑包衣

準備12%(w/w)Opadry®懸浮液。預熱核心片劑，直到

排氣溫度達到約 40-50°C 並且然後開始包衣。噴塗溶液，直到包衣重量增益達到目標範圍。噴塗完成後停止加熱，乾燥並且然後將經包衣的片劑排出。

表 23. 化合物 I (游離鹼，形式 B) 片劑的組合物

組合物	製劑			功能
	百分比%	mg/片劑		
		150 mg	200 mg	
顆粒內				
化合物 I	25.00	150.00	200.00	成分
乳糖一水合物	32.00	192.00	256.00	稀釋劑
微晶纖維素	24.50	147.00	196.00	稀釋劑
膠體二氧化矽	1.00	6.00	8.00	助流劑
交聯羧甲基纖維素鈉	2.00	12.00	16.00	崩解劑
羥丙基纖維素	4.50	27.00	36.00	黏合劑
水	不適用	適量	適量	溶劑
顆粒外				
微晶纖維素	8.00	48.00	64.00	稀釋劑
交聯羧甲基纖維素鈉	2.00	12.00	16.00	崩解劑
硬脂酸鎂	1.00	6.00	8.00	潤滑劑
核心片劑總計	100.00	600.00	800.00	不適用
包衣材料				
Opadry®	3.00	18.00	24.00	包衣劑
水	不適用	適量	適量	溶劑
總計	不適用	618.00	824.00	不適用

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種(R)-N-(5-((4-((5-氯-4-氟-2-(2-羥基丙-2-基)苯基)胺基)嘓啶-2-基)胺基)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺(化合物I)或其藥學上可接受的鹽的結晶形式。

【請求項2】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的形式A。

【請求項3】根據請求項2之結晶形式，其具有X射線粉末繞射(XRPD)圖譜，所述XRPD圖譜包括在繞射角(2θ)為 11.62 ± 0.20 、 12.48 ± 0.20 、 17.34 ± 0.20 以及 20.04 ± 0.20 度處的峰。

【請求項4】根據請求項2之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 10.68 ± 0.20 、 11.11 ± 0.20 、 16.02 ± 0.20 、 20.79 ± 0.20 、 23.71 ± 0.20 以及 24.64 ± 0.20 度。

【請求項5】根據請求項2之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 10.68 ± 0.20 、 11.11 ± 0.20 、 11.62 ± 0.20 、 12.48 ± 0.20 、 16.02 ± 0.20 、 17.34 ± 0.20 、 20.04 ± 0.20 、 20.79 ± 0.20 、 23.71 ± 0.20 以及 24.64 ± 0.20 度處的峰。

【請求項6】根據請求項5之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 5.95 ± 0.20 、

14.96±0.20、22.01±0.20以及27.60±0.20度。

【請求項7】根據請求項2之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為5.95±0.20、10.68±0.20、11.11±0.20、11.62±0.20、12.48±0.20、14.96±0.20、16.02±0.20、17.34±0.20、20.04±0.20、20.79±0.20、22.01±0.20、23.71±0.20、24.64±0.20以及27.60±0.20度處的峰。

【請求項8】根據請求項2之結晶形式，其具有實質上如表7所示的XRPD圖譜。

【請求項9】根據請求項2之結晶形式，其具有實質上如圖1所示的XRPD圖譜。

【請求項10】根據請求項2之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約178.6°C下開始去溶劑化並且在約179.6°C下達到峰值。

【請求項11】根據請求項2之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在從約38°C加熱到約160°C時，所述熱譜圖表現出約0.23%的質量損失。

【請求項12】根據請求項2之結晶形式，其具有實質上類似於圖3的TGA熱譜圖。

【請求項13】根據請求項2之結晶形式，其具有實質上類似於圖2的DSC熱譜圖。

【請求項14】根據請求項2之結晶形式，其具有實質上類似於圖4的DVS蒸汽吸附圖。

【請求項15】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I

的形式B。

【請求項16】根據請求項15之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 以及 20.06 ± 0.20 度處的峰。

【請求項17】根據請求項15之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度。

【請求項18】根據請求項15之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 、 20.06 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度處的峰。

【請求項19】根據請求項18之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 22.07 ± 0.20 、 22.91 ± 0.20 、 23.68 ± 0.20 以及 24.00 ± 0.20 度。

【請求項20】根據請求項15之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.39 ± 0.20 、 10.59 ± 0.20 、 18.16 ± 0.20 、 18.56 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.50 ± 0.20 、 20.06 ± 0.20 、 22.07 ± 0.20 、 22.91 ± 0.20 、 23.68 ± 0.20 、 24.00 ± 0.20 、 26.30 ± 0.20 、 33.71 ± 0.20 以及 34.81 ± 0.20 度處的峰。

【請求項21】根據請求項15之結晶形式，其具有實質上如表8所示的XRPD圖譜。

【請求項22】根據請求項15之結晶形式，其具有實質上如圖5所示的XRPD圖譜。

【請求項23】根據請求項15之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約194.8°C下開始去溶劑化並且在約195.7°C下達到峰值。

【請求項24】根據請求項15之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在從約38°C加熱到約178°C時，所述熱譜圖表現出小於0.17%的質量損失。

【請求項25】根據請求項15之結晶形式，其具有實質上類似於圖7的TGA熱譜圖。

【請求項26】根據請求項15之結晶形式，其具有實質上類似於圖6的DSC熱譜圖。

【請求項27】根據請求項15之結晶形式，其具有實質上類似於圖8的DVS蒸汽吸附圖。

【請求項28】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的藥學上可接受的鹽的結晶形式，任選地其中所述藥學上可接受的鹽選自鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽。

【請求項29】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的鹽酸鹽的結晶形式。

【請求項30】根據請求項29之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 9.35 ± 0.20 、

17.21±0.20、18.21±0.20、19.79±0.20以及21.17±0.20度處的峰。

【請求項31】根據請求項30之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：9.05±0.20、19.54±0.20、21.17±0.20、21.51±0.20、26.24±0.20以及30.64±0.20度。

【請求項32】根據請求項29之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為9.05±0.20、9.35±0.20、17.21±0.20、18.21±0.20、19.54±0.20、19.79±0.20、21.17±0.20、21.51±0.20、26.24±0.20以及30.64±0.20度處的峰。

【請求項33】根據請求項32之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：7.30±0.20、14.85±0.20、20.91±0.20、23.25±0.20以及27.43±0.20度。

【請求項34】根據請求項29之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為7.30±0.20、9.05±0.20、9.35±0.20、14.85±0.20、17.21±0.20、18.21±0.20、19.54±0.20、19.79±0.20、20.91±0.20、21.17±0.20、21.51±0.20、23.25±0.20、26.24±0.20、27.43±0.20以及30.64±0.20度處的峰。

【請求項35】根據請求項29之結晶形式，其具有實質上如表16所示的XRPD圖譜。

【請求項36】根據請求項29之結晶形式，其具有實質上如圖13所示的XRPD圖譜。

【請求項37】根據請求項29之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約207.8°C下開始去溶劑化並且在約212.1°C下達到峰值。

【請求項38】根據請求項29之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在加熱到約175°C時，所述熱譜圖表現出約0.76%的質量損失。

【請求項39】根據請求項29之結晶形式，其具有實質上類似於圖20的TGA/DSC熱譜圖。

【請求項40】根據請求項29之結晶形式，其具有實質上類似於圖23的DVS蒸汽吸附圖。

【請求項41】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的結晶形式。

【請求項42】根據請求項41之結晶形式，其是化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的形式I。

【請求項43】根據請求項42之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 以及 16.37 ± 0.20 度處的峰。

【請求項44】根據請求項43之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 11.84 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 18.99 ± 0.20 度。

【請求項45】根據請求項42之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 、 11.84 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 16.37 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 18.99 ± 0.20 度處的峰。

【請求項46】根據請求項45之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 7.29 ± 0.20 、 14.40 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 以及 23.96 ± 0.20 度。

【請求項47】根據請求項42之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 5.34 ± 0.20 、 5.38 ± 0.20 、 7.29 ± 0.20 、 10.50 ± 0.20 、 10.92 ± 0.20 、 11.84 ± 0.20 、 14.40 ± 0.20 、 15.05 ± 0.20 、 16.37 ± 0.20 、 17.86 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 、 18.99 ± 0.20 、 22.02 ± 0.20 以及 23.96 ± 0.20 度處的峰。

【請求項48】根據請求項42之結晶形式，其具有實質上如表17所示的XRPD圖譜。

【請求項49】根據請求項42之結晶形式，其具有實質上如圖9所示的XRPD圖譜。

【請求項50】根據請求項42之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 207.8°C 下開始去溶劑化並且在約 212.1°C 下達到峰值。

【請求項51】根據請求項42之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在加熱到約 175°C 時，所述熱譜圖表現出約0.76%

的質量損失。

【請求項52】根據請求項42之結晶形式，其具有實質上類似於圖15的TGA/DSC熱譜圖。

【請求項53】根據請求項41之結晶形式，其是化合物I的L-(+)-酒石酸鹽的形式II。

【請求項54】根據請求項53之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 10.02 ± 0.20 、 18.03 ± 0.20 、 19.89 ± 0.20 、 21.15 ± 0.20 以及 21.26 ± 0.20 度處的峰。

【請求項55】根據請求項54之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 12.70 ± 0.20 、 13.76 ± 0.20 、 16.80 ± 0.20 、 20.92 ± 0.20 以及 22.82 ± 0.20 度。

【請求項56】根據請求項53之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 10.02 ± 0.20 、 12.70 ± 0.20 、 13.76 ± 0.20 、 16.80 ± 0.20 、 18.03 ± 0.20 、 19.89 ± 0.20 、 20.92 ± 0.20 、 21.15 ± 0.20 、 21.26 ± 0.20 以及 22.82 ± 0.20 度處的峰。

【請求項57】根據請求項56之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 7.95 ± 0.20 、 15.91 ± 0.20 、 23.44 ± 0.20 、 25.55 ± 0.20 以及 29.99 ± 0.20 度。

【請求項58】根據請求項53之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 7.95 ± 0.20 、

10.02±0.20 、 12.70±0.20 、 13.76±0.20 、 15.91±0.20 、 16.80±0.20 、 18.03±0.20 、 19.89±0.20 、 20.92±0.20 、 21.15±0.20 、 21.26±0.20 、 22.82±0.20 、 23.44±0.20 、 25.55±0.20以及29.99±0.20度處的峰。

【請求項59】根據請求項53之結晶形式，其具有實質上如表21所示的XRPD圖譜。

【請求項60】根據請求項53之結晶形式，其具有實質上如圖14所示的XRPD圖譜。

【請求項61】根據請求項53之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約137.2°C下開始去溶劑化並且在約140.4°C下達到峰值。

【請求項62】根據請求項53之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在加熱到約100°C時，所述熱譜圖表現出約3.59%的質量損失。

【請求項63】根據請求項53之結晶形式，其具有實質上類似於圖16的TGA/DSC熱譜圖。

【請求項64】根據請求項53之結晶形式，其具有實質上類似於圖21的DVS蒸汽吸附圖。

【請求項65】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的富馬酸鹽的結晶形式。

【請求項66】根據請求項65之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為11.92±0.20、13.71±0.20、19.54±0.20、20.15±0.20以及24.21±0.20度處的峰。

【請求項 67】根據請求項 66 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 13.08 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 以及 22.14 ± 0.20 度。

【請求項 68】根據請求項 65 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 11.92 ± 0.20 、 13.08 ± 0.20 、 13.71 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 20.15 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 、 22.14 ± 0.20 以及 24.21 ± 0.20 度處的峰。

【請求項 69】根據請求項 68 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 11.63 ± 0.20 、 12.33 ± 0.20 、 17.23 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 以及 23.79 ± 0.20 度。

【請求項 70】根據請求項 65 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 11.63 ± 0.20 、 11.92 ± 0.20 、 12.33 ± 0.20 、 13.08 ± 0.20 、 13.71 ± 0.20 、 15.79 ± 0.20 、 17.23 ± 0.20 、 18.52 ± 0.20 、 18.86 ± 0.20 、 19.54 ± 0.20 、 20.15 ± 0.20 、 20.63 ± 0.20 、 22.14 ± 0.20 、 23.79 ± 0.20 以及 24.21 ± 0.20 度處的峰。

【請求項 71】根據請求項 65 之結晶形式，其具有實質上如表 18 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 72】根據請求項 65 之結晶形式，其具有實質上如圖 10 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 73】根據請求項 65 之結晶形式，其具有 DSC

熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約48.9°C下開始去溶劑化並且在約68.3°C下達到峰值。

【請求項74】根據請求項73之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括較後的吸熱，所述吸熱在約132.79°C下開始去溶劑化並且在約141.78°C下達到峰值。

【請求項75】根據請求項65之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在加熱到約55°C時，所述熱譜圖表現出約2.86%的質量損失。

【請求項76】根據請求項65之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在從約55°C加熱到約140°C時，所述熱譜圖表現出約2.42%的質量損失。

【請求項77】根據請求項65之結晶形式，其具有實質上類似於圖17的TGA/DSC熱譜圖。

【請求項78】根據請求項65之結晶形式，其具有實質上類似於圖22的DVS蒸汽吸附圖。

【請求項79】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的硫酸鹽的結晶形式。

【請求項80】根據請求項79之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 6.00 ± 0.20 、 12.16 ± 0.20 、 17.37 ± 0.20 、 18.19 ± 0.20 以及 20.51 ± 0.20 度處的峰。

【請求項81】根據請求項80之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處

的至少一個、兩個、三個或更多個峰：7.54±0.20、17.16±0.20、19.52±0.20以及22.65±0.20度。

【請求項82】根據請求項79之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為6.00±0.20、7.54±0.20、12.16±0.20、17.16±0.20、17.37±0.20、18.19±0.20、19.52±0.20、20.51±0.20以及22.65±0.20度處的峰。

【請求項83】根據請求項79之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的2θ處的至少一個、兩個、三個或更多個峰：14.90±0.20、22.02±0.20、24.86±0.20以及25.73±0.20度。

【請求項84】根據請求項83之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在2θ為6.00±0.20、7.54±0.20、12.16±0.20、14.90±0.20、17.16±0.20、17.37±0.20、18.19±0.20、19.52±0.20、20.51±0.20、22.02±0.20、22.65±0.20、24.86±0.20以及25.73±0.20度處的峰。

【請求項85】根據請求項79之結晶形式，其具有實質上如表19所示的XRPD圖譜。

【請求項86】根據請求項79之結晶形式，其具有實質上如圖11所示的XRPD圖譜。

【請求項87】根據請求項79之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約181.2°C下開始去溶劑化並且在約195.9°C下達到峰值。

【請求項88】根據請求項87之結晶形式，其具有DSC熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括吸熱，所述吸熱在約210.6°C下開始較後的去溶劑化並且在約226.0°C下達到峰值。

【請求項89】根據請求項79之結晶形式，其具有TGA熱譜圖，在加熱到約120°C時，所述熱譜圖表現出約4.85%的質量損失。

【請求項90】根據請求項79之結晶形式，其具有實質上類似於圖18的TGA/DSC熱譜圖。

【請求項91】根據請求項1之結晶形式，其是化合物I的馬來酸鹽的結晶形式。

【請求項92】根據請求項91之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 11.94 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 以及 22.65 ± 0.20 度處的峰。

【請求項93】根據請求項92之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度。

【請求項94】根據請求項91之結晶形式，其具有XRPD圖譜，所述XRPD圖譜包括在 2θ 為 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 11.94 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 、 22.65 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度處的峰。

【請求項 95】根據請求項 94 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜進一步包括在選自以下的 2θ 處的至少一個、兩個、三個或更多個峰： 9.57 ± 0.20 、 12.74 ± 0.20 、 13.19 ± 0.20 以及 18.46 ± 0.20 度。

【請求項 96】根據請求項 91 之結晶形式，其具有 XRPD 圖譜，所述 XRPD 圖譜包括在 2θ 為 4.90 ± 0.20 、 7.45 ± 0.20 、 9.57 ± 0.20 、 11.94 ± 0.20 、 12.74 ± 0.20 、 13.19 ± 0.20 、 15.64 ± 0.20 、 16.10 ± 0.20 、 18.46 ± 0.20 、 20.98 ± 0.20 、 22.65 ± 0.20 、 24.27 ± 0.20 以及 25.67 ± 0.20 度處的峰。

【請求項 97】根據請求項 91 之結晶形式，其具有實質上如表 20 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 98】根據請求項 91 之結晶形式，其具有實質上如圖 12 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 99】根據請求項 91 之結晶形式，其具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖包括吸熱，所述吸熱在約 64.6°C 下開始去溶劑化並且在約 75.7°C 下達到峰值。

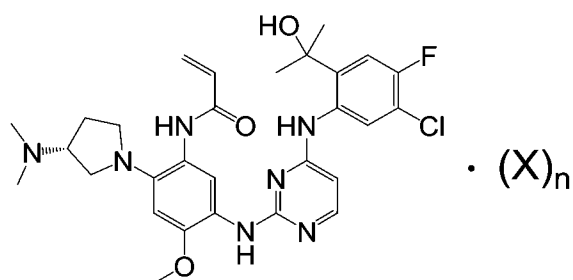
【請求項 100】根據請求項 99 之結晶形式，其具有 DSC 熱譜圖，所述熱譜圖進一步包括吸熱，所述吸熱在約 137.3°C 下開始較後的去溶劑化並且在約 140.4°C 下達到峰值。

【請求項 101】根據請求項 91 之結晶形式，其具有 TGA 熱譜圖，在加熱到約 100°C 時，所述熱譜圖表現出約 3.59% 的質量損失。

【請求項 102】根據請求項 91 之結晶形式，其具有實質上類似於圖 19 的 TGA/DSC 熱譜圖。

【請求項 103】根據請求項 1 到 102 中任一項之結晶形式，其中所述結晶形式是實質上純的多晶型物。

【請求項 104】一種式 (I) 化合物，



其中，

$n=1$ 或 2 ；並且

X 是鹽酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、L-(+)-酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、L-蘋果酸或馬來酸。

【請求項 105】一種藥學組合物，其包含一種或多種根據請求項 1 到 103 中任一項之結晶形式，以及藥學上可接受的載體。

【請求項 106】根據請求項 1 到 103 中任一項之結晶形式、根據請求項 104 之化合物或根據請求項 105 之藥學組合物，其用於抑制 ErbB 或 BTK 的藥物的用途。

【請求項 107】一種抑制 ErbB 或 BTK 的方法，其通過使用一種或多種根據請求項 1 到 103 中任一項之結晶形式、根據請求項 104 之化合物或根據請求項 105 之藥學組合物。

【請求項 108】一種治療受試者的 ErbB 相關疾病或 BTK 相關疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用有

效量的一種或多種根據請求項1到103中任一項之結晶形式、根據請求項104之化合物或根據請求項105之藥學組合物。

【請求項109】根據請求項108之方法，其中所述ErbB相關疾病是癌症。

【請求項110】根據請求項108之方法，其中所述BTK相關疾病是癌症或自身免疫性疾病。

【請求項111】根據請求項110之方法，其中所述癌症是淋巴瘤或白血病。

【請求項112】根據請求項110之方法，其中所述自身免疫性疾病是類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡或乾燥綜合征。

【請求項113】根據請求項108之方法，其中所述受試者是恆溫動物，如人。

【請求項114】根據請求項108到113中任一項之方法，其中所述ErbB是EGFR或Her2，較佳是突變體EGFR或突變體Her2。

【請求項115】根據請求項114之方法，其中所述突變體EGFR選自EGFR D761_E762insEAFQ、EGFR A763_Y764insHH、EGFR M766_A767instAI、EGFR A767_V769dupASV、EGFR A767_S768insTLA、EGFR S768_D770 dupSVD、EGFR S768_V769insVAS、EGFR S768_V769insAWT、EGFR V769_D770insASV、EGFR V769_D770insGV、EGFR V769_D770insCV、EGFR

V769_D770insDNV 、 EGFR V769_D770insGSV 、 EGFR
 V769_D770insGVV 、 EGFR V769_D770insMASVD 、 EGFR
 D770_N771insSVD 、 EGFR D770_N771insNPG 、 EGFR
 D770_N771insAPW 、 EGFR D770_N771insD 、 EGFR
 D770_N771insDG 、 EGFR D770_N771insG 、 EGFR
 D770_N771insGL 、 EGFR D770_N771insN 、 EGFR
 D770_N771insNPH 、 EGFR D770_N771insSVP 、 EGFR
 D770_N771insSVQ 、 EGFR D770_N771insMATP 、 EGFR
 delD770insGY 、 EGFR N771_P772insH 、 EGFR
 N771_P772insN 、 EGFR N771_H773dupNPH 、 EGFR
 delN771insGY 、 EGFR delN771insGF 、 EGFR
 P772_H773insPR 、 EGFR P772_H773insYNP 、 EGFR
 P772_H773insX 、 EGFR P772_H773insDPH 、 EGFR
 P772_H773insDNP 、 EGFR P772_H773insQV 、 EGFR
 P772_H773insTPH 、 EGFR P772_H773insN 、 EGFR
 P772_H773insV 、 EGFR H773_V774insNPH 、 EGFR
 H773_V774insH 、 EGFR H773_V774insPH 、 EGFR
 H773_V774insGNPH 、 EGFR H773_V774dupHV 、 EGFR
 H773_V774insG 、 EGFR H773_V774insGH 、 EGFR
 V774_C775insHV 、 EGFR外顯子19缺失、EGFR L858R、
 EGFR T790M、EGFR L858R/T790M、EGFR外顯子19缺失
 /T790M、EGFR S768I、EGFR G719S、EGFR G719A、
 EGFR G719C 、 EGFR E709A/G719S 、 EGFR
 E709A/G719A、EGFR E709A/G719C和EGFR L861Q。

【請求項 116】根據請求項 114 之方法，其中所述突變體 Her2 選自由以下組成的群組：Her2 A775_G776insYVMA、Her2 delG776insVC、Her2 V777_G778insCG 以及 Her2 P780_Y781insGSP。

【請求項 117】根據請求項 104 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物、溶劑化物或立體異構體與第二治療劑，較佳是抗腫瘤劑進行組合。

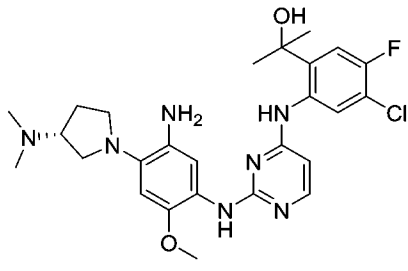
【請求項 118】根據請求項 1 到 103 中任一項之結晶形式或根據請求項 104 之化合物與第二治療劑，較佳是抗腫瘤劑進行組合。

【請求項 119】根據請求項 105 之藥學組合物，其進一步包含第二活性成分。

【請求項 120】一種用於通過以下步驟產生化合物 I 的藥學上可接受的鹽的晶體的方法，其中所述藥學上可接受的鹽選自鹽酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽以及馬來酸鹽：將化合物 I 溶解在丙酮或乙醇溶液中；在丙酮或乙醇溶液中添加對應的酸；以及使所述溶液結晶並且分離所述化合物 I 的藥學上可接受的鹽的所述晶體，。

【請求項 121】一種用於製備化合物 I 的方法，所述方法包括以下步驟：

(i) 使式 (7) 化合物：



(7)

與丙烯醯胺試劑接觸；以及

(ii)向在所述步驟(i)中獲得的混合物中加入鹼試劑以形成所述化合物I。

【請求項122】根據請求項121之方法，其中所述丙烯醯胺試劑選自由以下組成的群組：丙烯醯氯、丙烯酸以及3-氯丙醯氯。

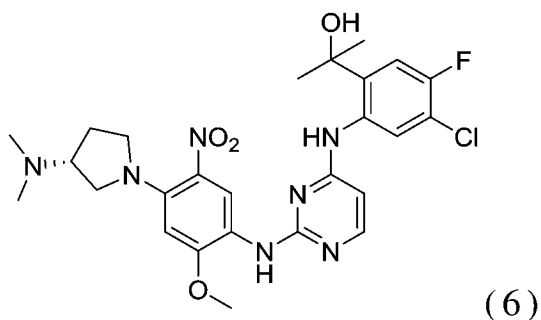
【請求項123】根據請求項122之方法，其中所述丙烯醯胺試劑是3-氯丙醯氯。

【請求項124】根據請求項121到123中任一項之方法，其中所述鹼試劑選自由以下組成的群組：*N,N*,-二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、DBU、K₂CO₃、KOH、KHCO₃、LiOH、NaOH、Na₂CO₃、NaHCO₃。

【請求項125】根據請求項124之方法，其中所述鹼試劑是NaOH。

【請求項126】根據請求項121到125中任一項之方法，其進一步包括以下步驟：

(iii)在存在鈀催化劑的情況下，通過使式(6)化合物：

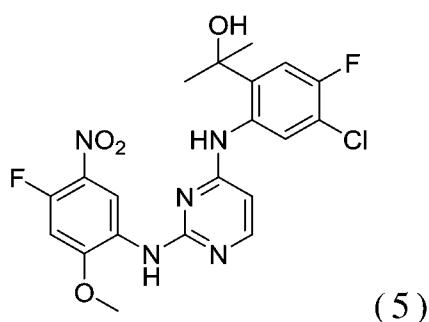


與有機溶劑接觸來製備所述式(7)化合物。

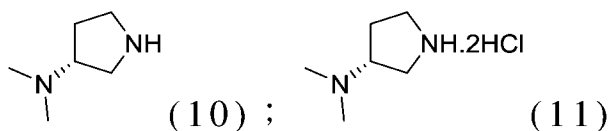
【請求項 127】根據請求項 126 之方法，其中所述有機溶劑是四氫呋喃。

【請求項 128】根據請求項 126 到 127 中任一項之方法，其進一步包括以下步驟：

(iv) 在存在鹼和有機溶劑的情況下，通過使具有式(5)的結構的化合物：



與具有式(10)或式(11)的化合物：



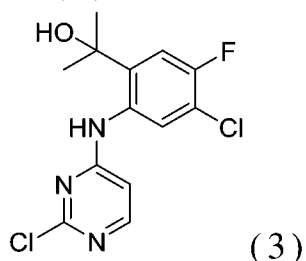
接觸來製備所述式(6)化合物。

【請求項 129】根據請求項 128 之方法，其中所述鹼是 K_2CO_3 和 / 或 *N,N*-二異丙基乙胺，並且所述有機溶劑是乙腈。

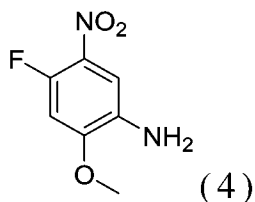
【請求項 130】根據請求項 128 到 129 中任一項之方

法，其進一步包括以下步驟：

(v)在存在有機溶劑和有機酸的情況下，通過使式(3)化合物：



與式(4)化合物：

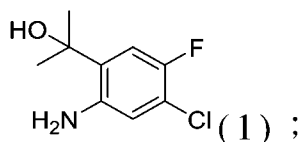


接觸來製備所述式(5)化合物。

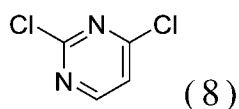
【請求項 131】根據請求項 130 之方法，其中所述有機溶劑是異丙醇，並且所述有機酸是三氟乙酸。

【請求項 132】根據請求項 130 到 131 中任一項之方法，其包括進一步以下步驟：

(vi)在存在有機溶劑和有機鹼的情況下，通過使式(1)化合物或所述式(1)化合物的鹽：



與式(8)化合物：



接觸來製備所述式(3)化合物；以及

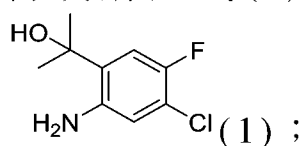
(vii)通過添加 NH_4Cl 水溶液來使在所述步驟 (vi) 中獲得的混合物結晶。

【請求項 133】根據請求項 132 之方法，其中所述式 (1) 化合物的所述鹽選自由以下組成的群組：所述式 (1) 化合物的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽。

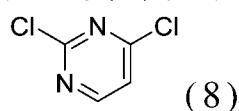
【請求項 134】根據請求項 132 之方法，其中所述有機溶劑是異丙醇，並且所述有機鹼是 *N,N*-二異丙基乙胺。

【請求項 135】一種用於製備式 (3) 化合物的方法，所述方法包括以下步驟：

(i) 在存在有機溶劑和有機鹼的情況下，使式 (1) 化合物或所述式 (1) 化合物的鹽：



與式 (8) 化合物：



接觸；以及

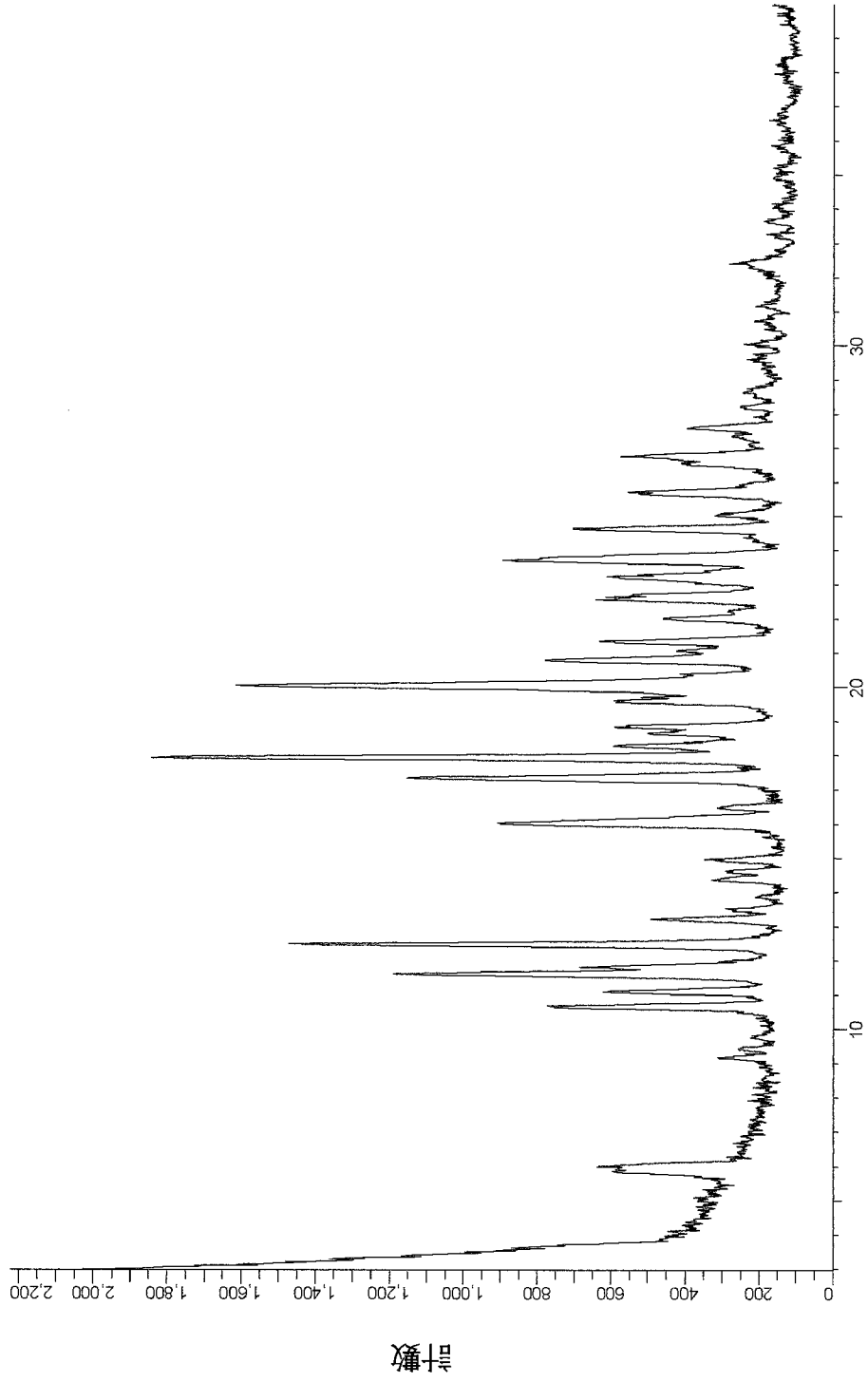
(ii) 通過添加 NH_4Cl 水溶液來使在所述步驟 (i) 中獲得的混合物結晶。

【請求項 136】根據請求項 135 之方法，其中所述式 (1) 化合物的所述鹽選自由以下組成的群組：所述式 (1) 化合物的鹽酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、L-蘋果酸鹽、L-(+)-酒石酸鹽。

【請求項 137】根據請求項 135 之方法，其中所述有機

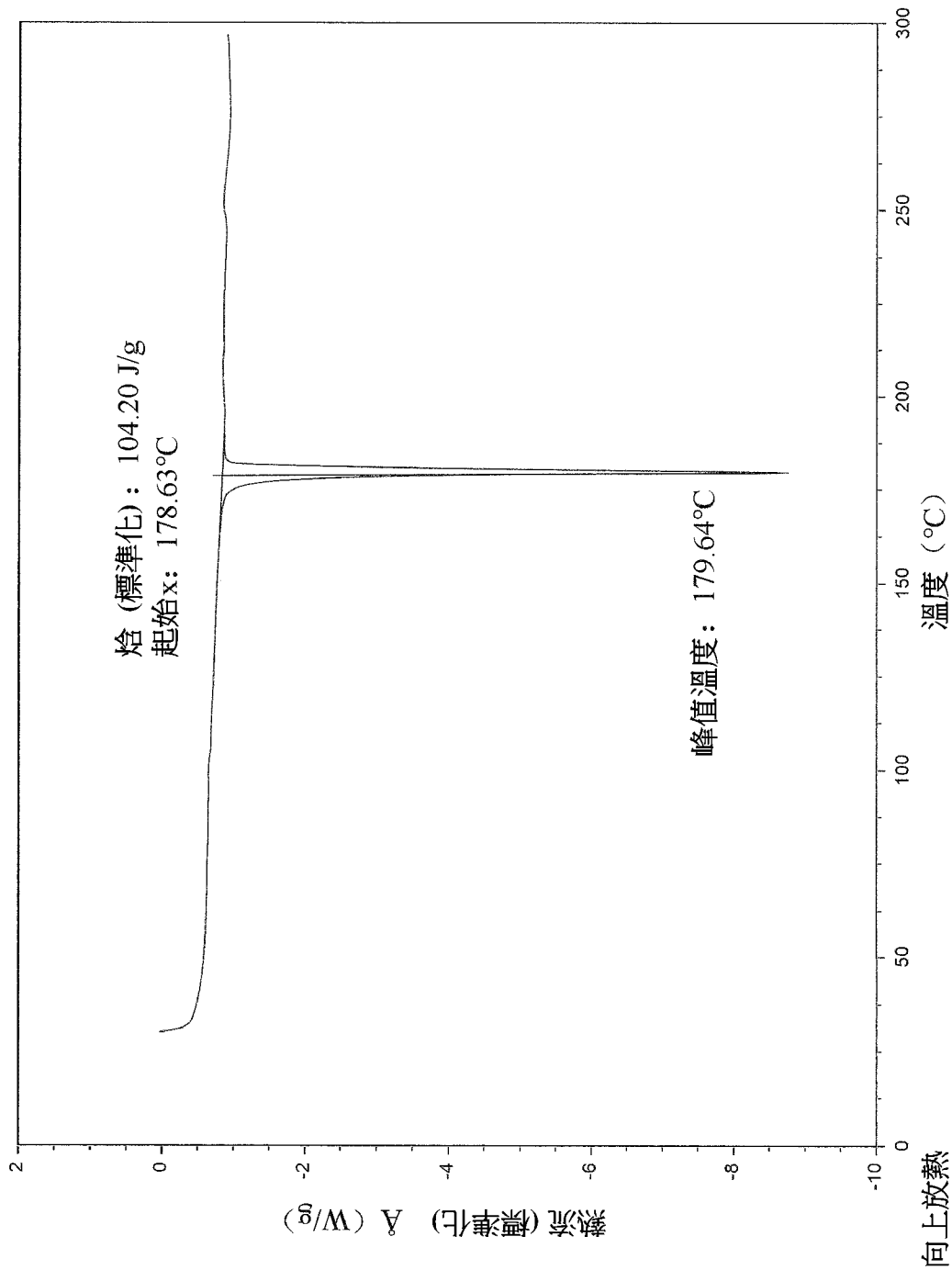
溶劑是異丙醇，並且所述有機鹼是 *N,N*-二異丙基乙胺。

【發明圖式】



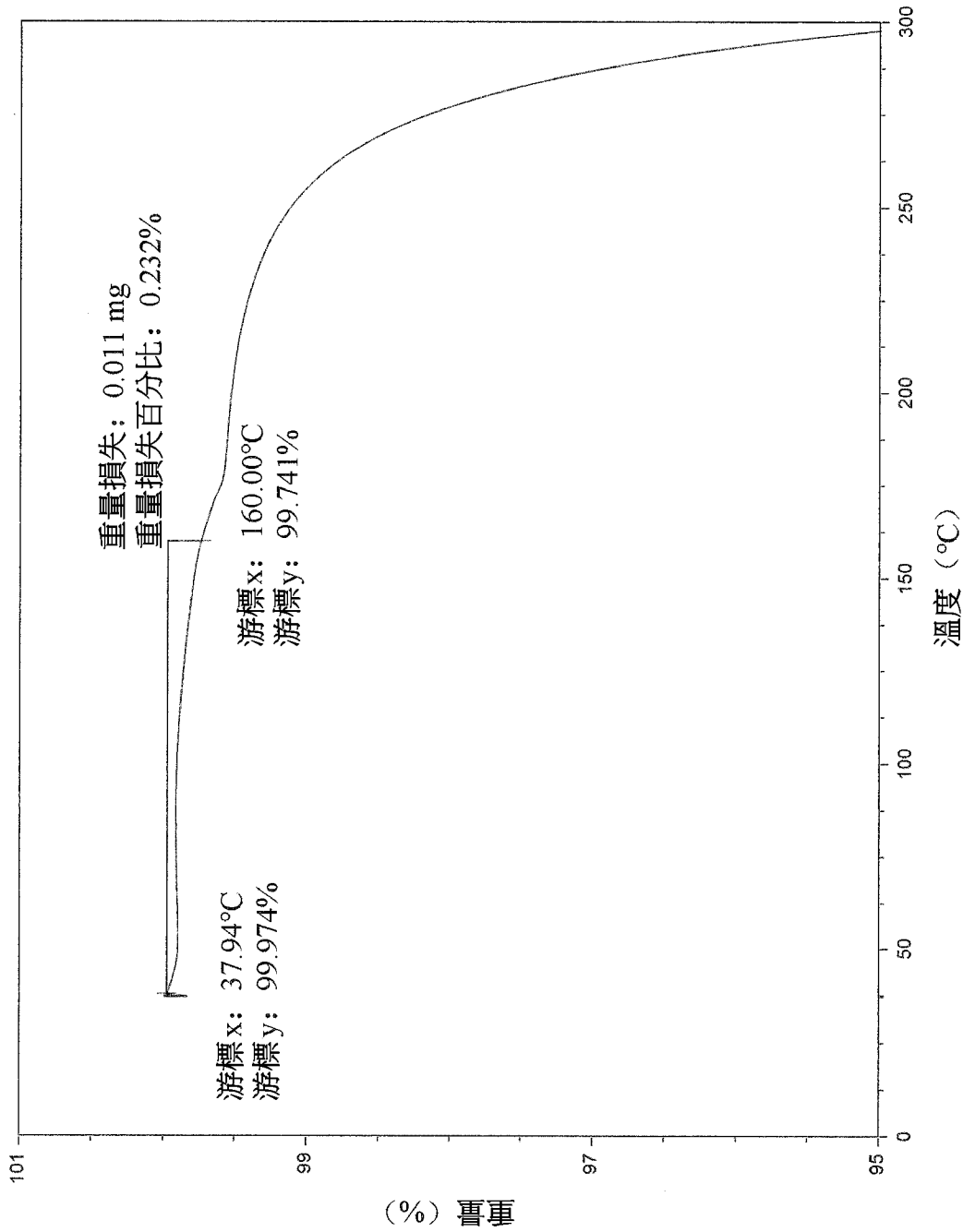
2θ(耦合2θ/θ)WL = 1.54060
化合物I的游離鹼的結晶形式A的XRPD數據。

【圖1】



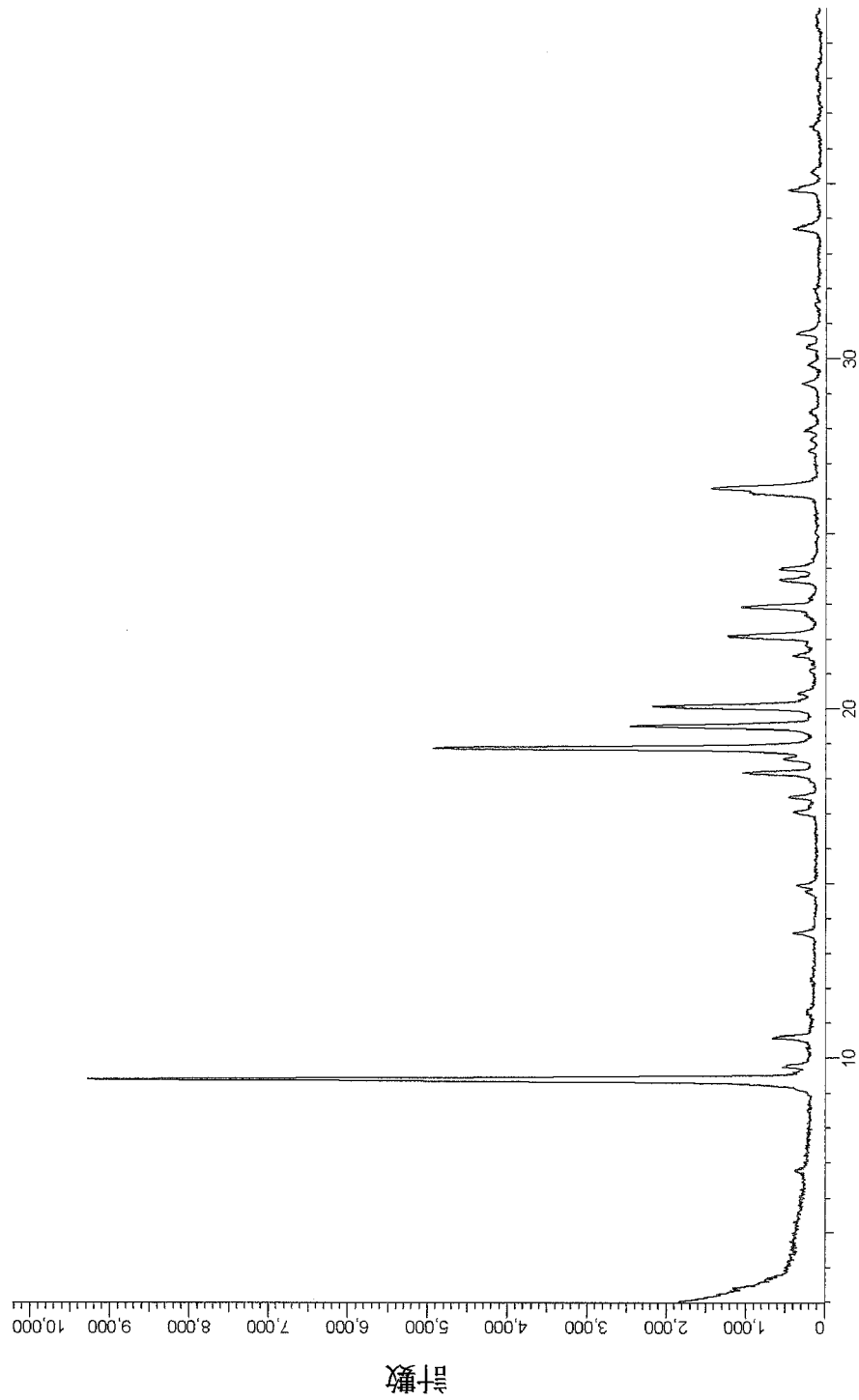
化合物I的游離態的結晶形式A的DSC數據。

【圖 2】



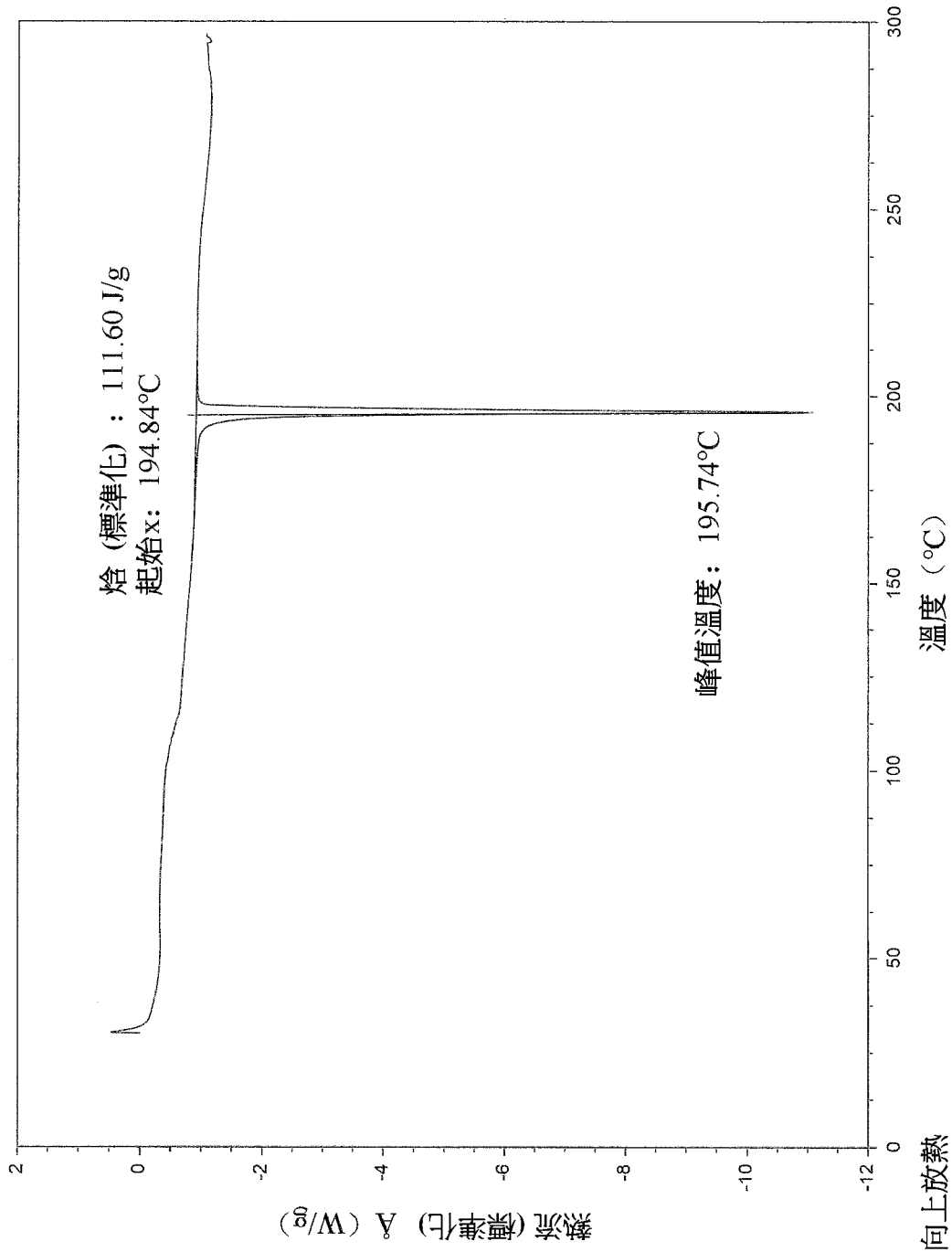
化合物II的游離驗的結晶形式A的TGA數據。

【圖 3】



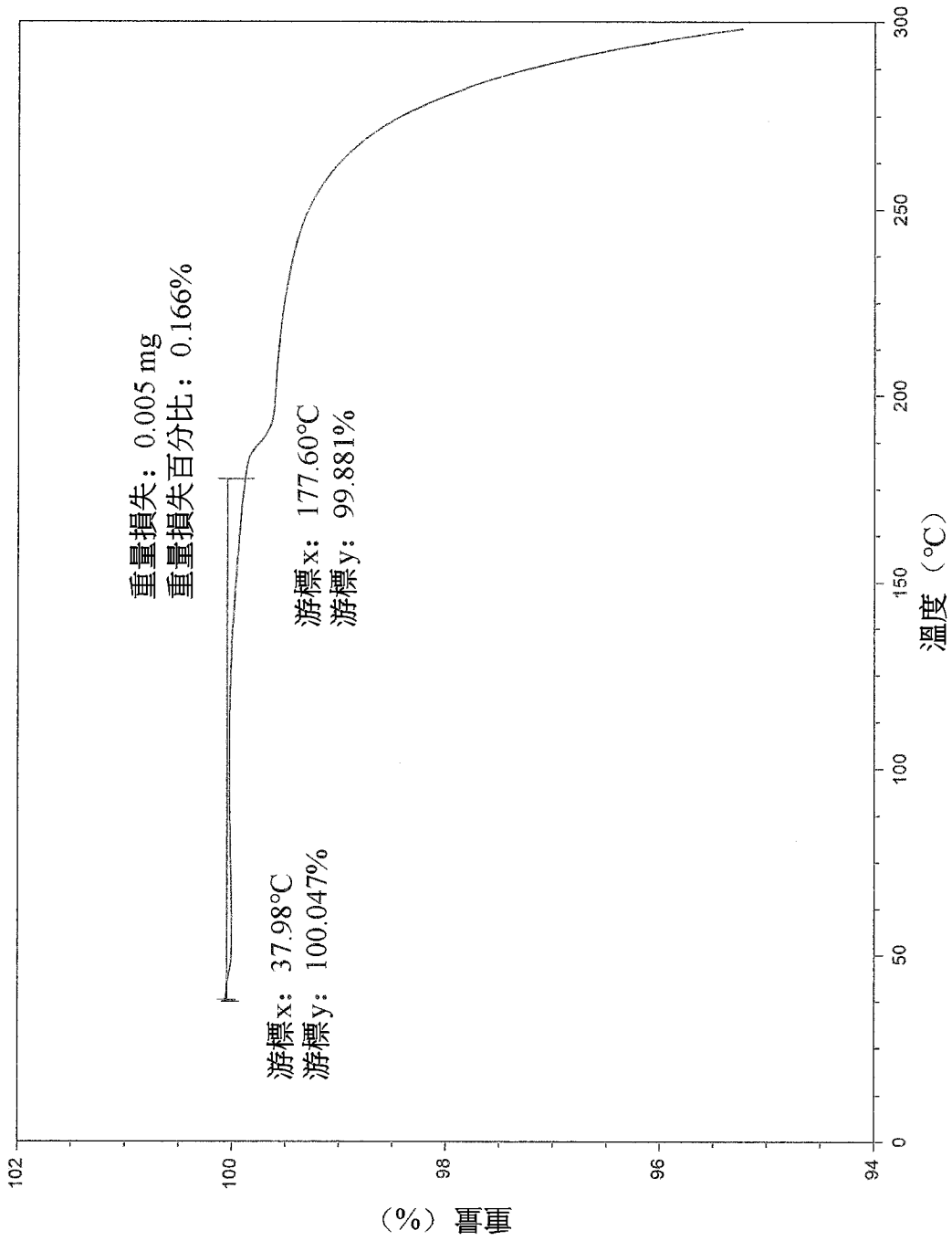
化合物I的游離鹼的結晶形式B的XRPD數據。

【圖 5】



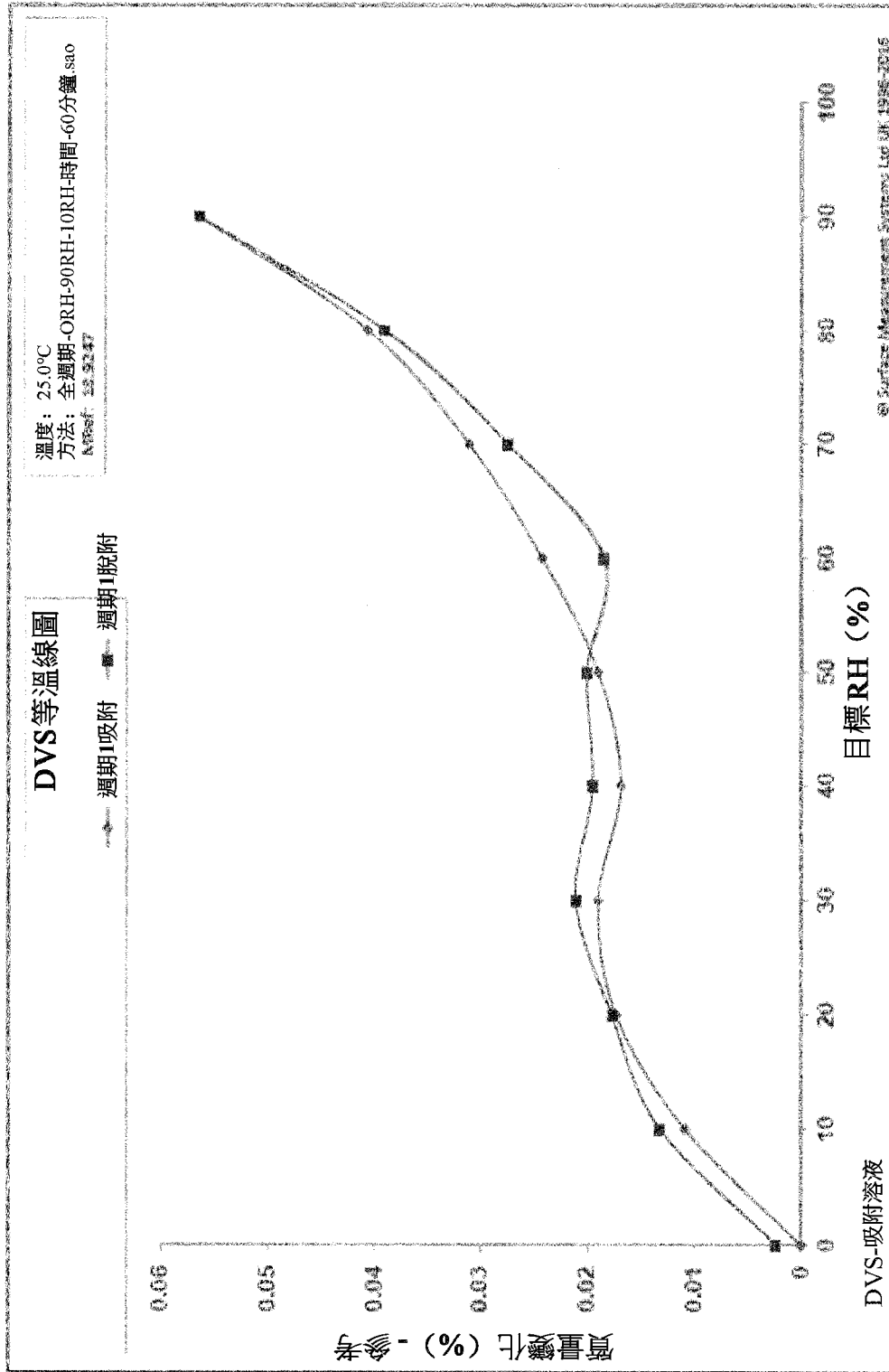
化合物II的游離驗的結晶形式B的DSC數據。

【圖 6】



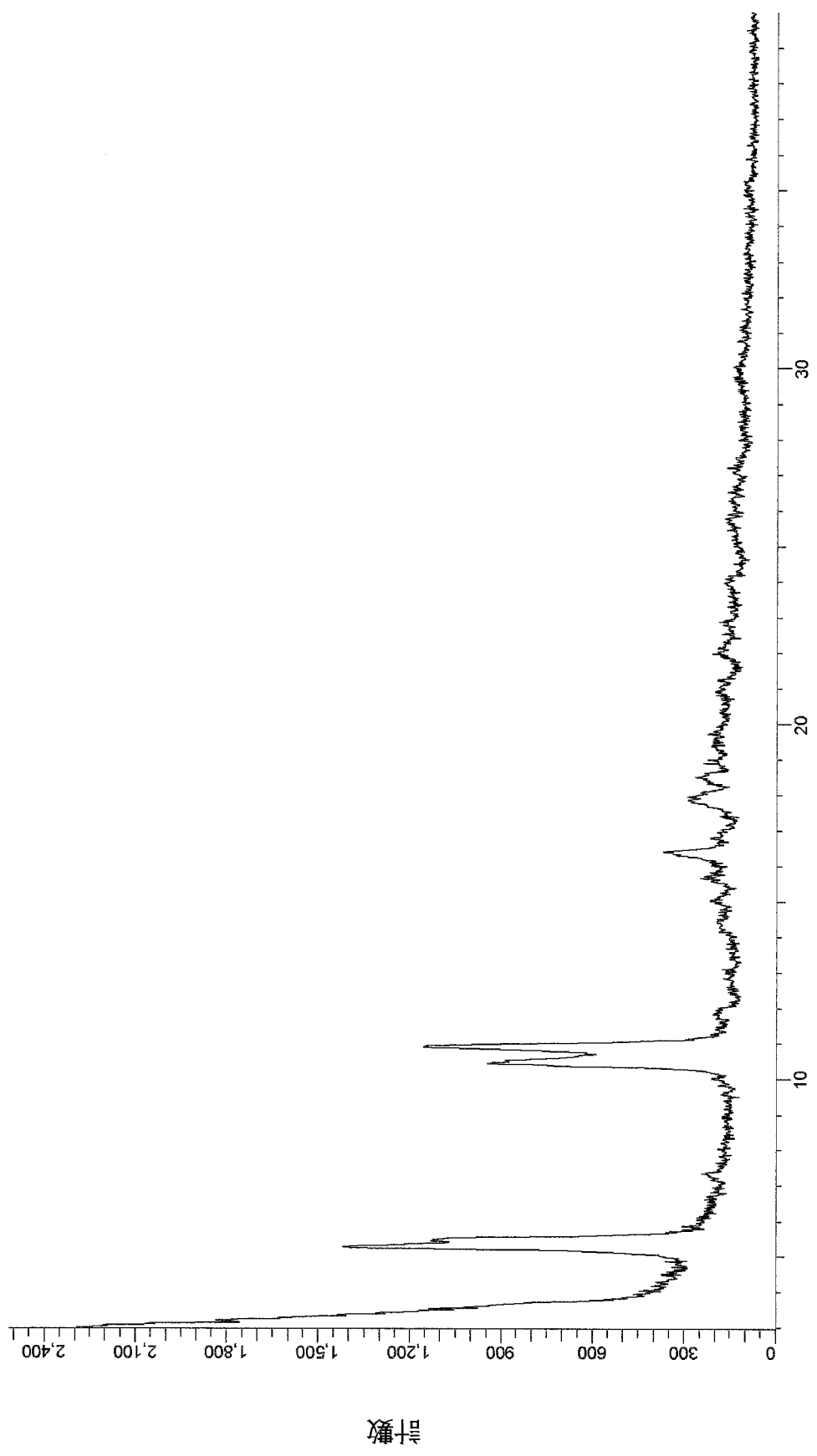
化合物I的游離驗的結晶形式B的TGA數據。

【圖 7】

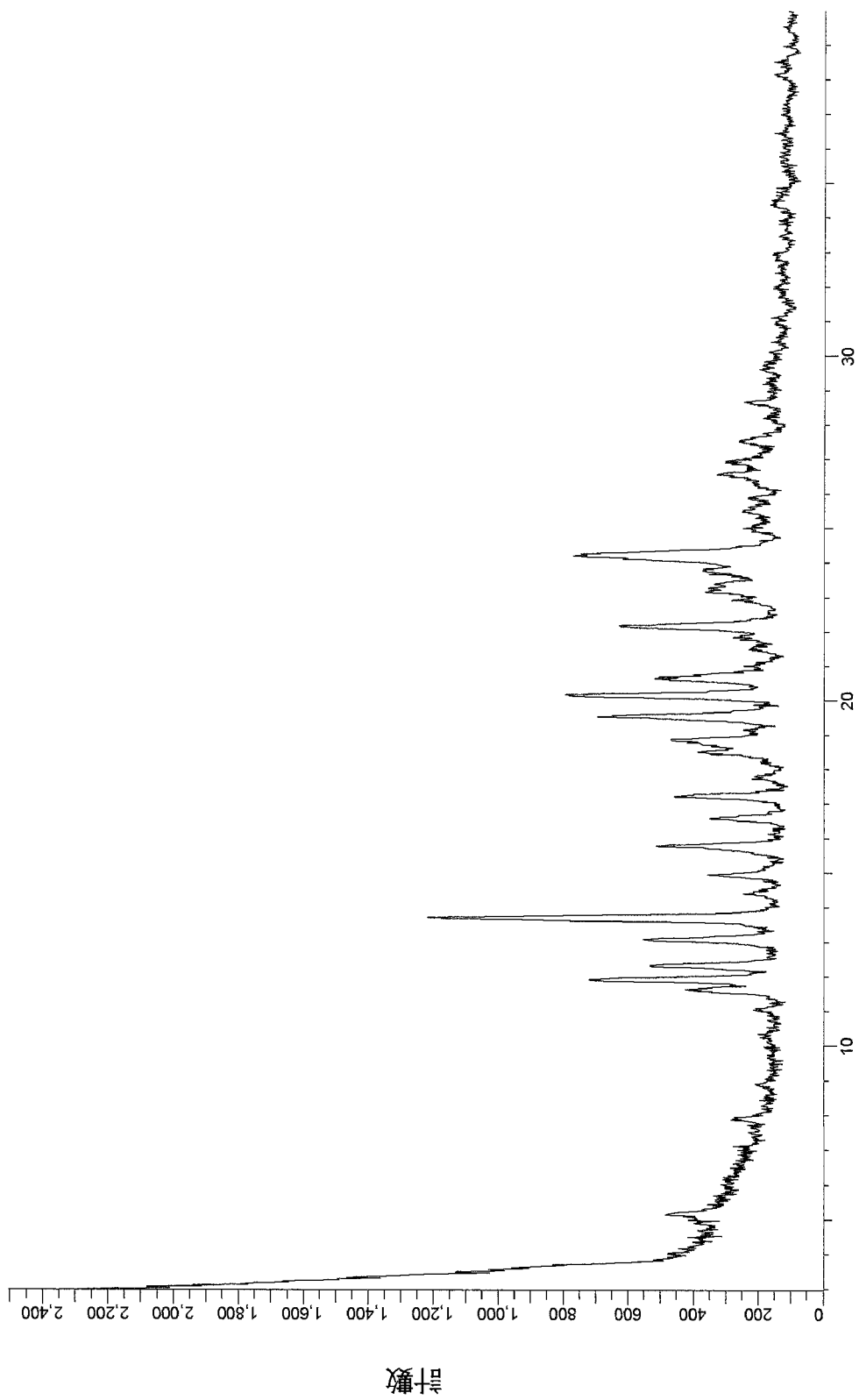


化合物I的游離鹼的結晶形式B的DVS數據。

【圖 8】

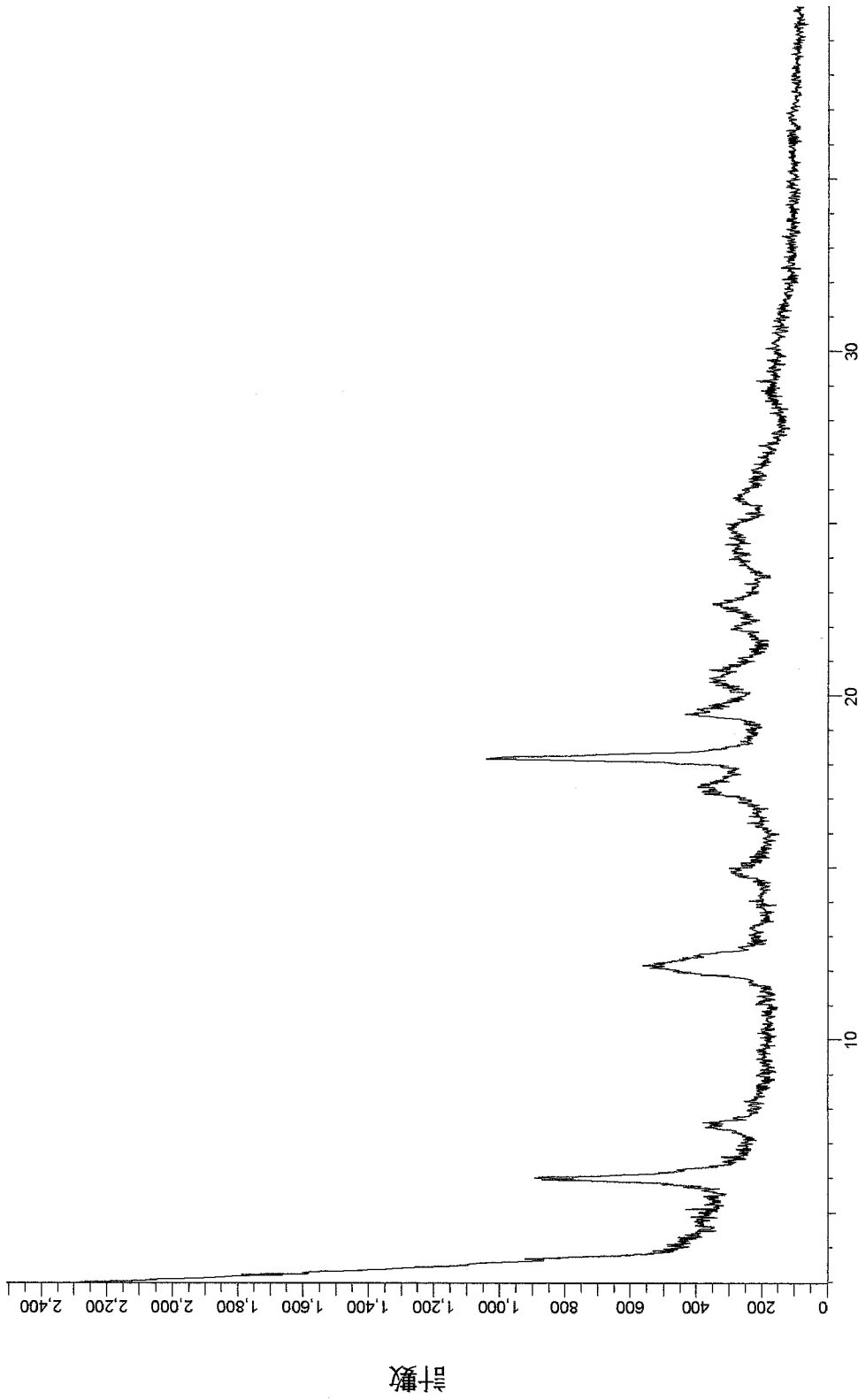


【圖 9】



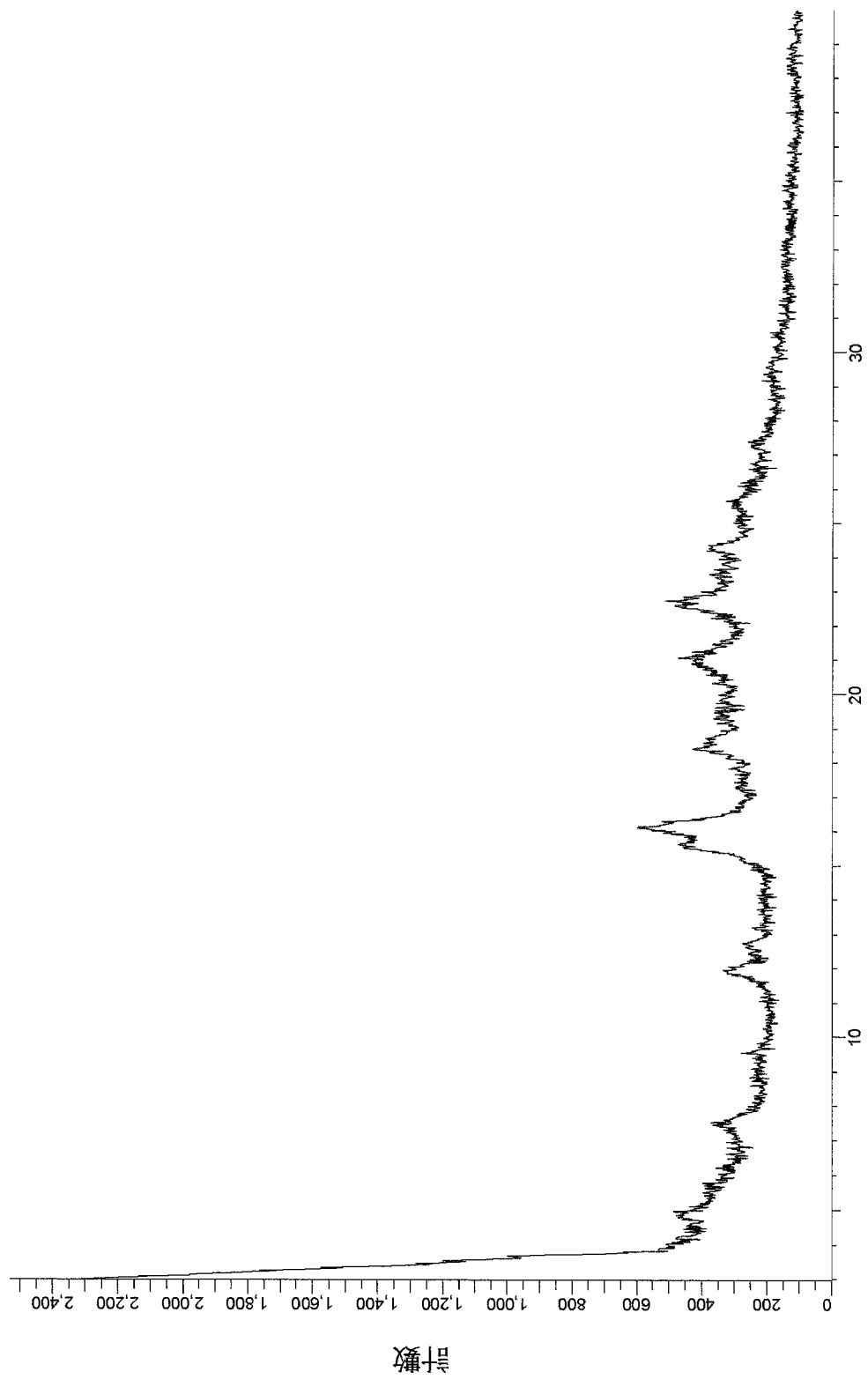
化合物I的富馬酸鹽的XRPD數據。

【圖 10】

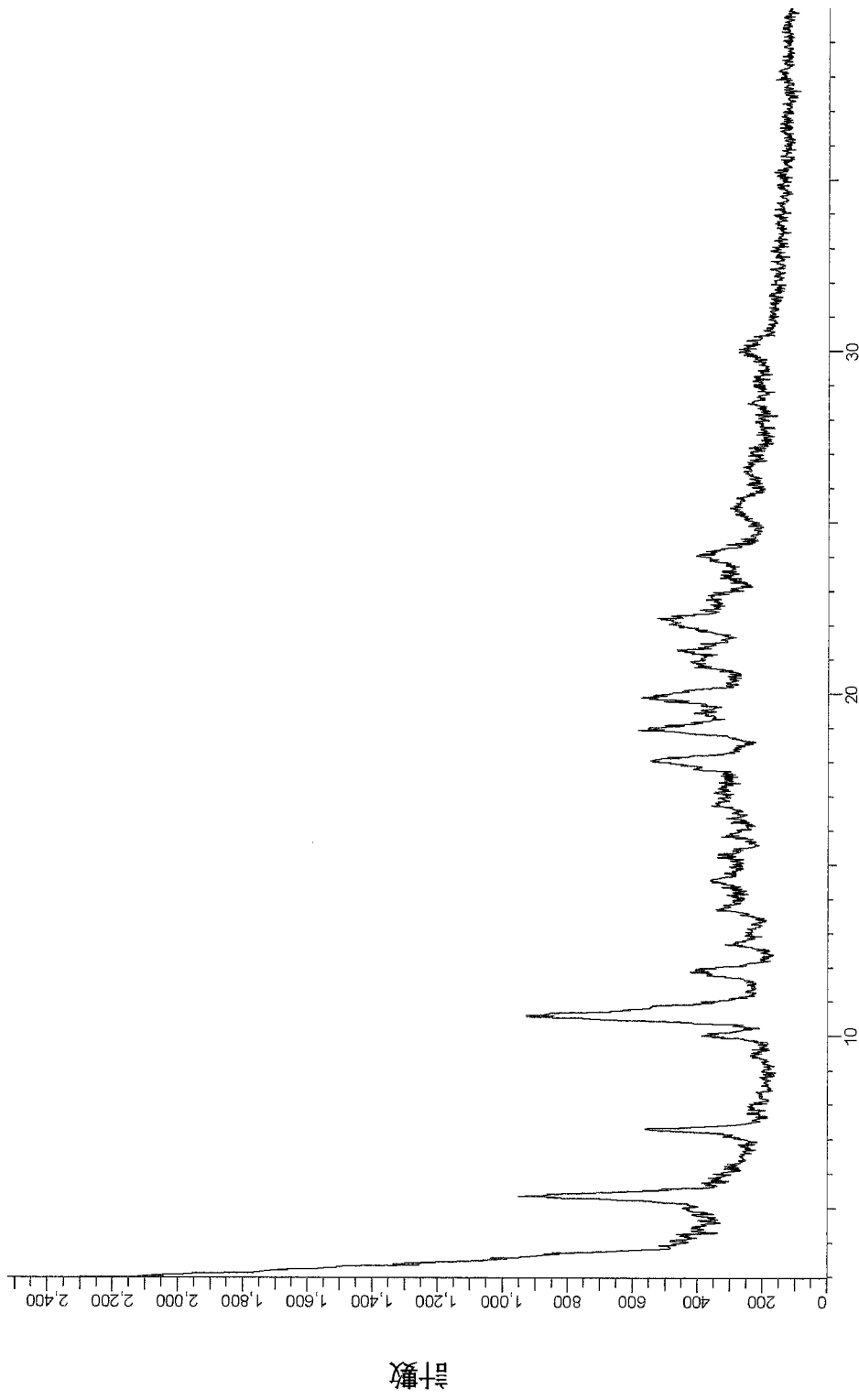


2θ(耦合2θ/θ)WL = 1.54060
化合物I的硫酸鹽的XRPD數據。

【圖 11】

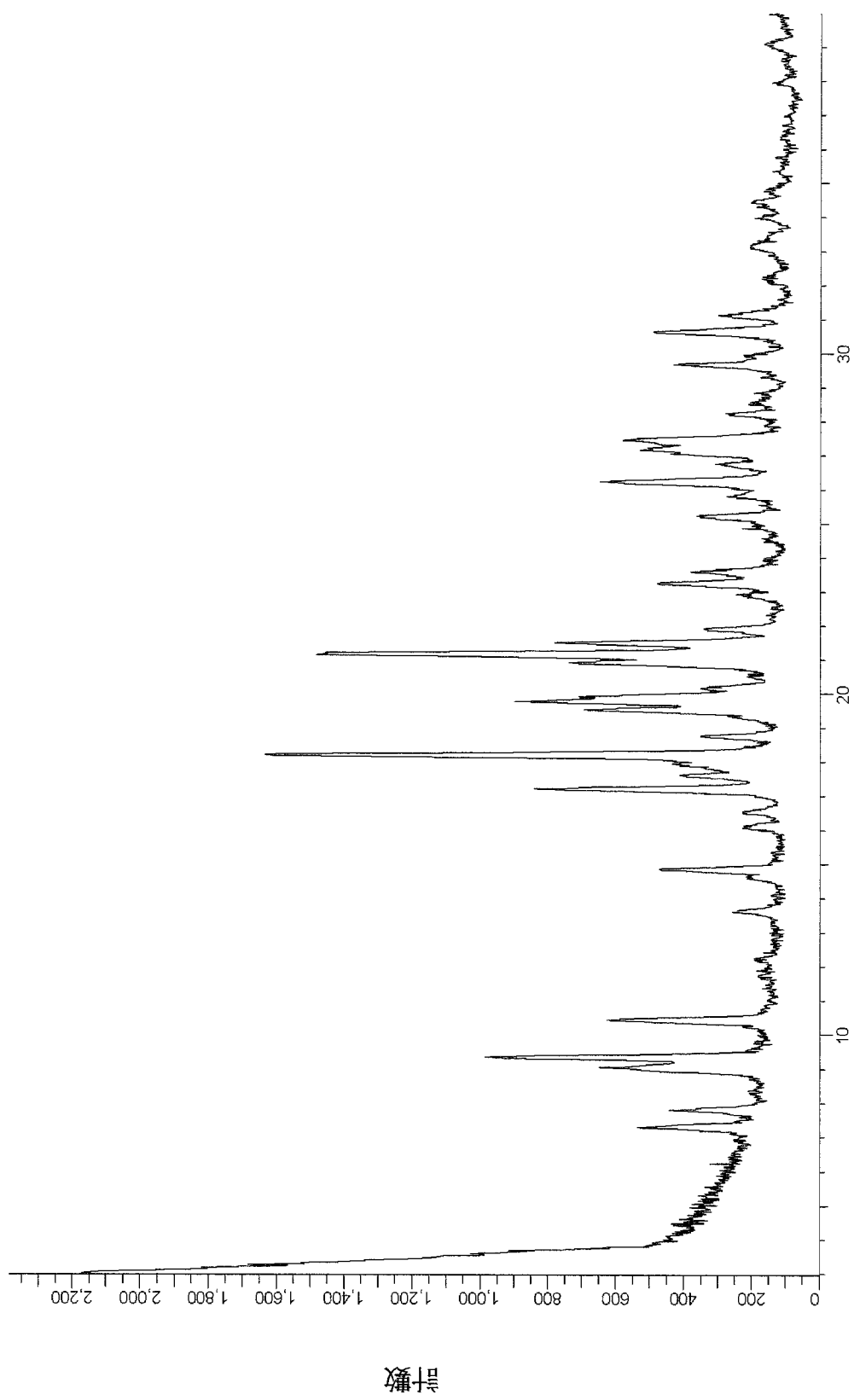


【圖 12】



2θ(耦合2θ/θ)WL = 1.54060
化合物I的鹽酸鹽的XRPD數據。

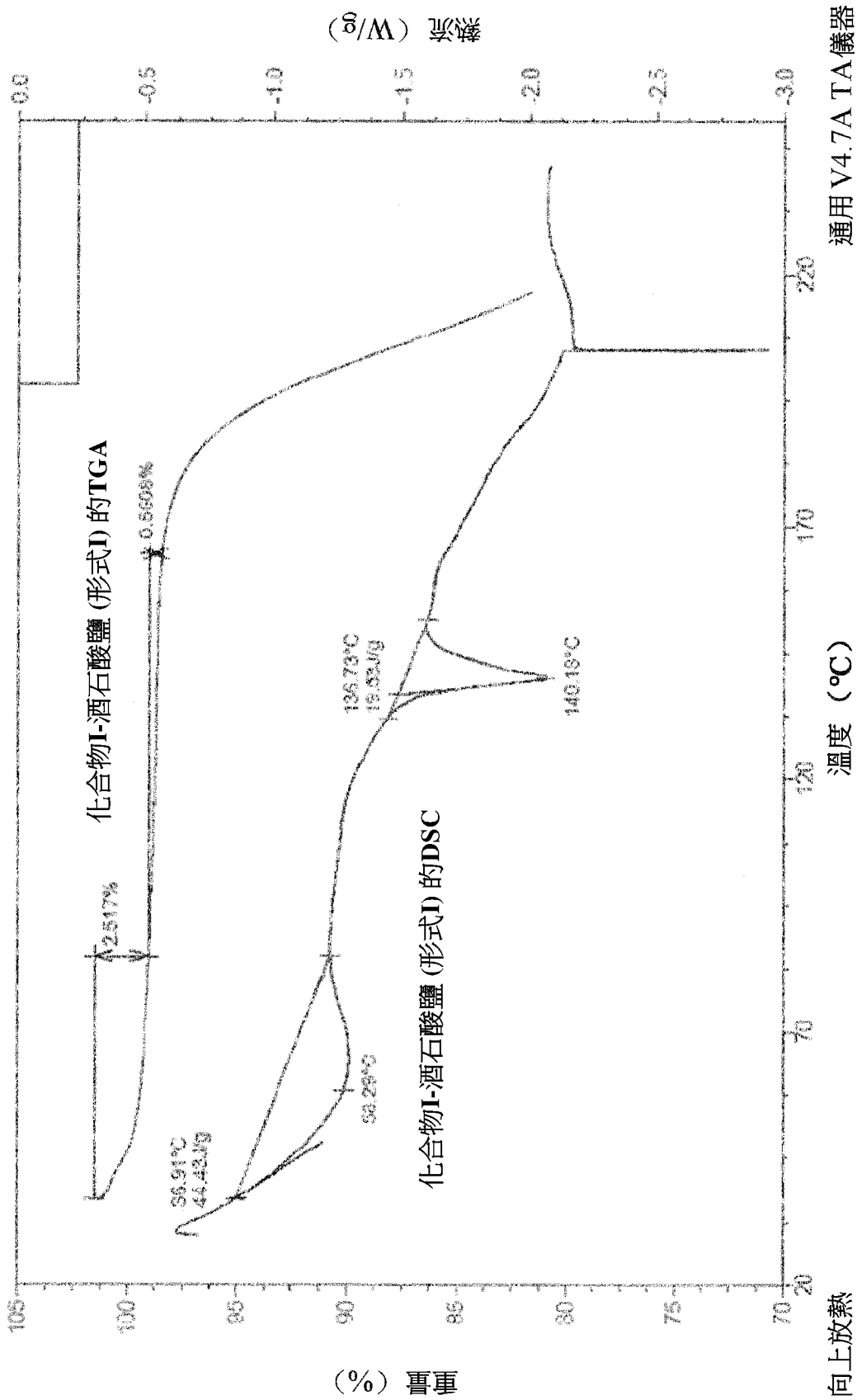
【圖 13】



2θ(耦合2θ)WL = 1.54060

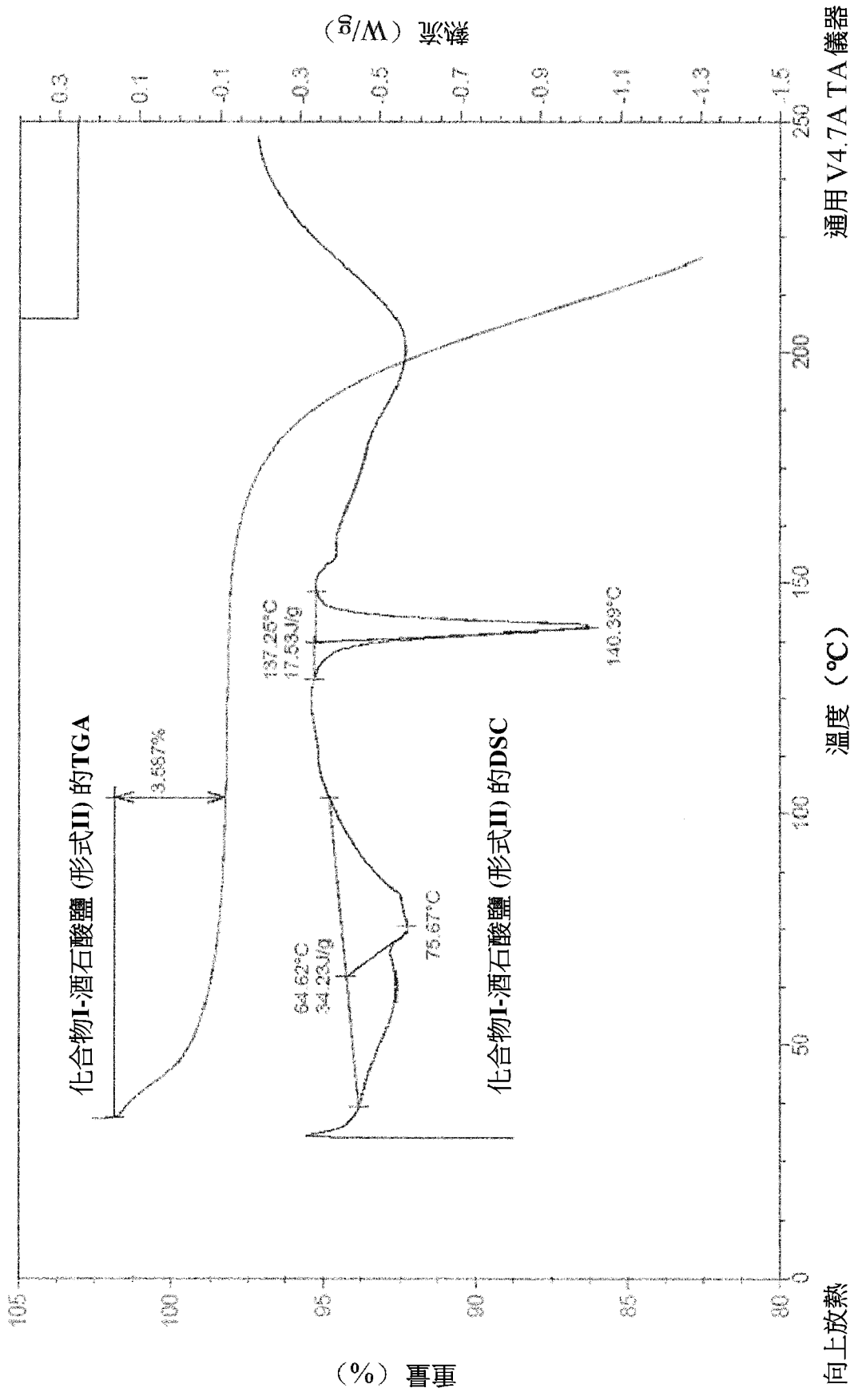
化合物I的(+)-L-酒石酸鹽 (形式II) 的XRPD數據。

【圖 14】



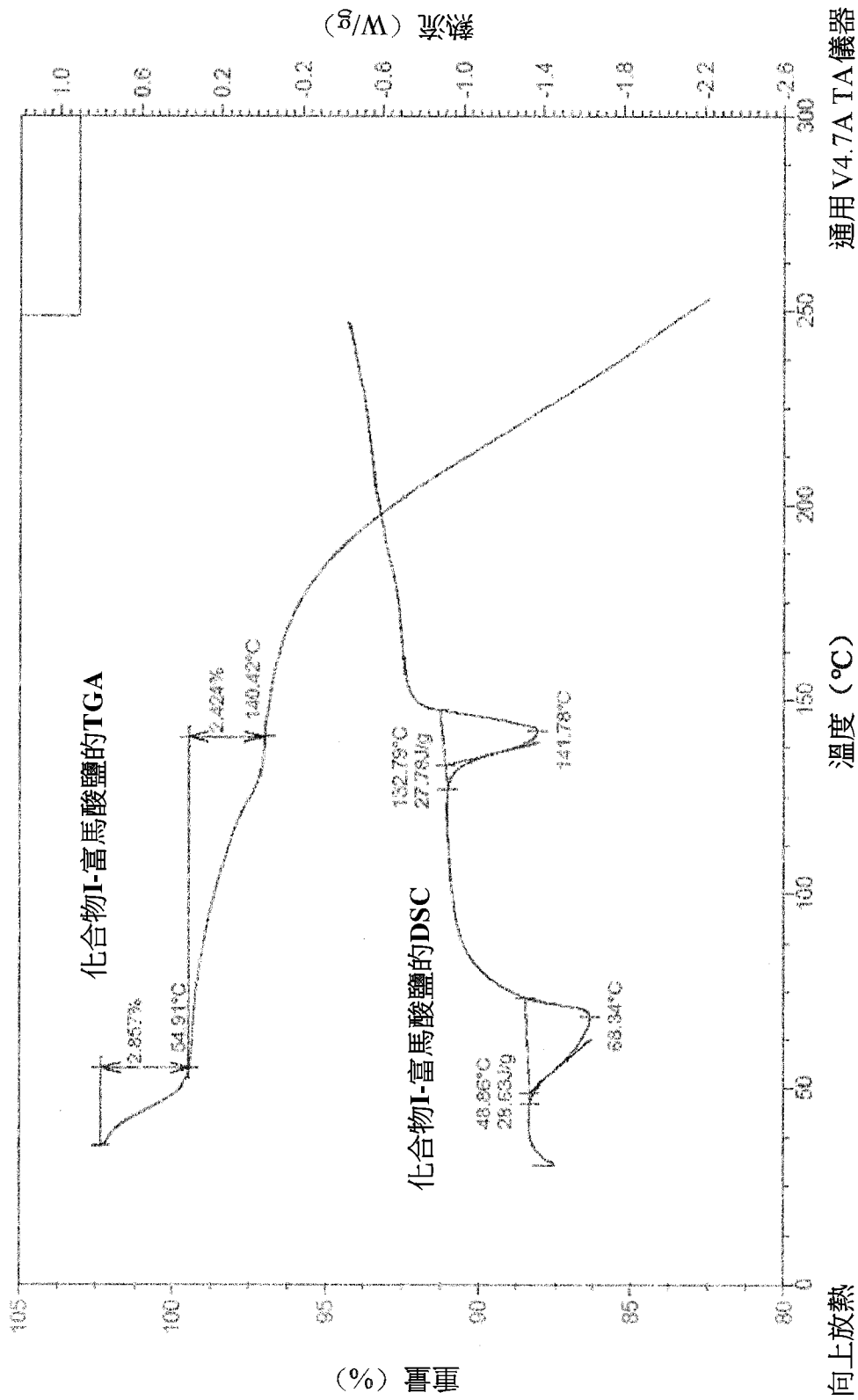
化合物I的(+)-L-酒石酸鹽 (形式I, 在丙酮中製備) 的TGA/DSC疊加數據。

【圖 15】



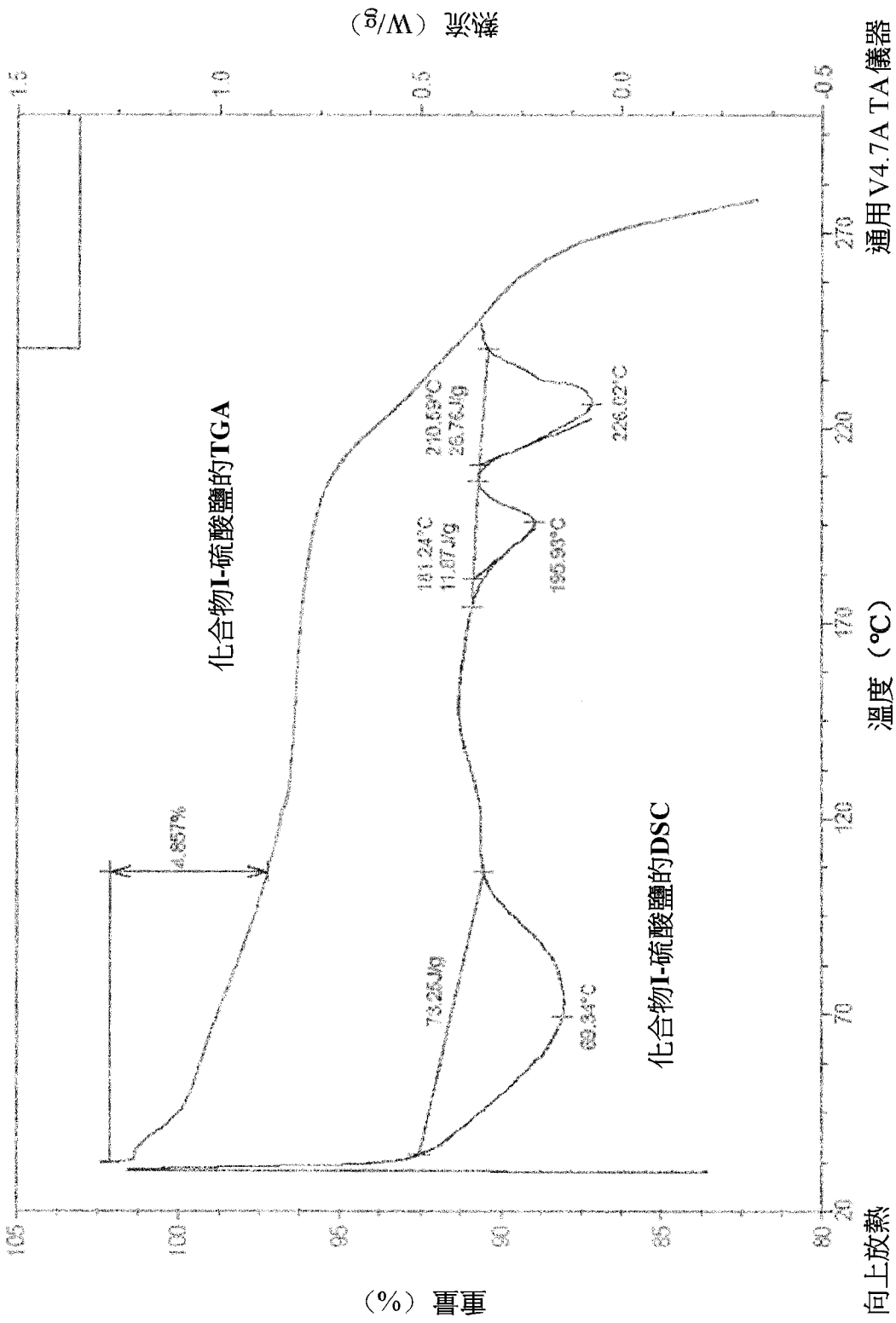
化合物I的(+)-L-酒石酸鹽 (形式II, 在乙醇中製備) 的TGA/DSC疊加數據。

【圖 16】



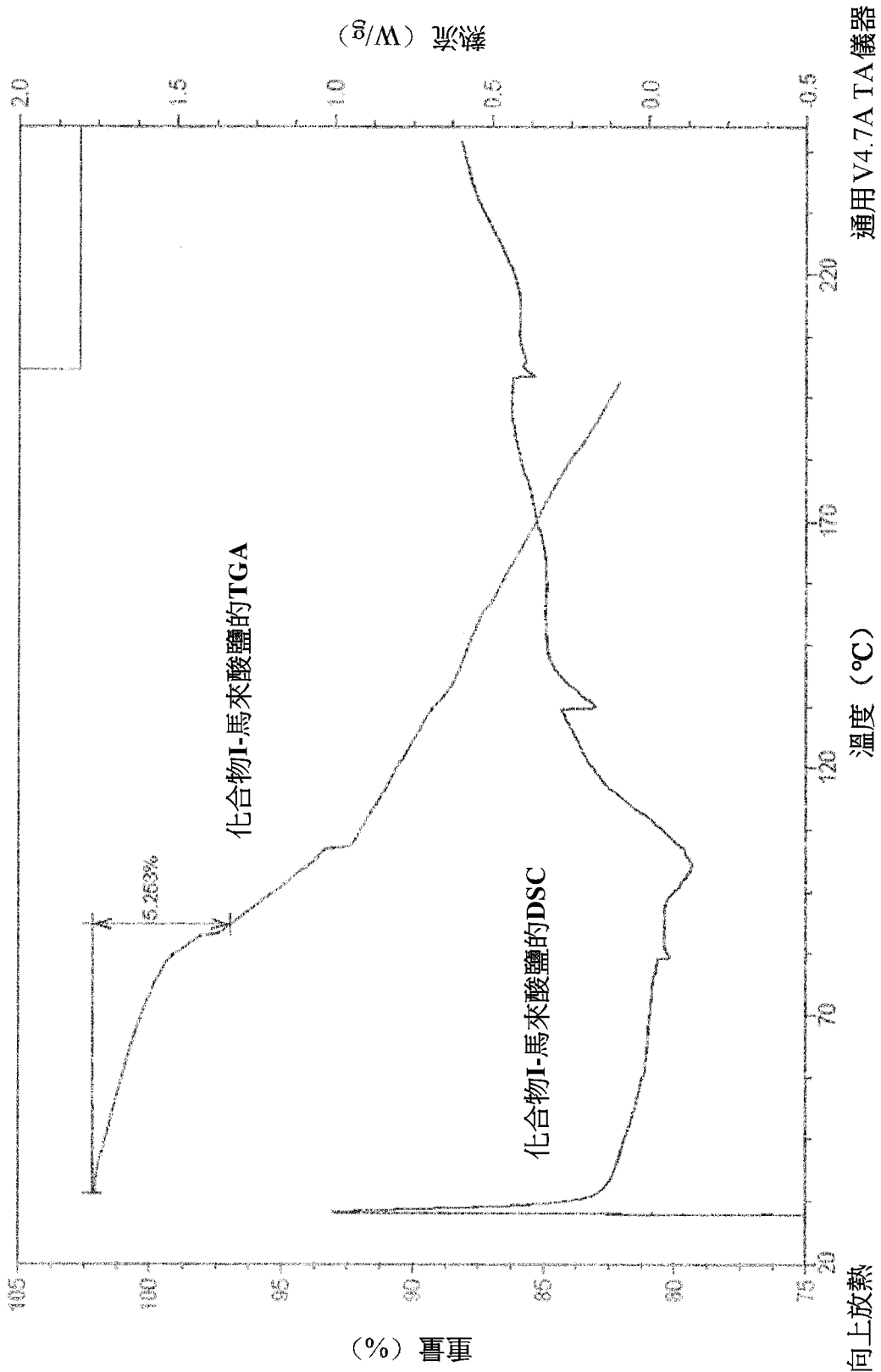
化合物I的富馬酸鹽 (在乙醇中製備) 的TGA/DSC疊加數據。

【圖 17】



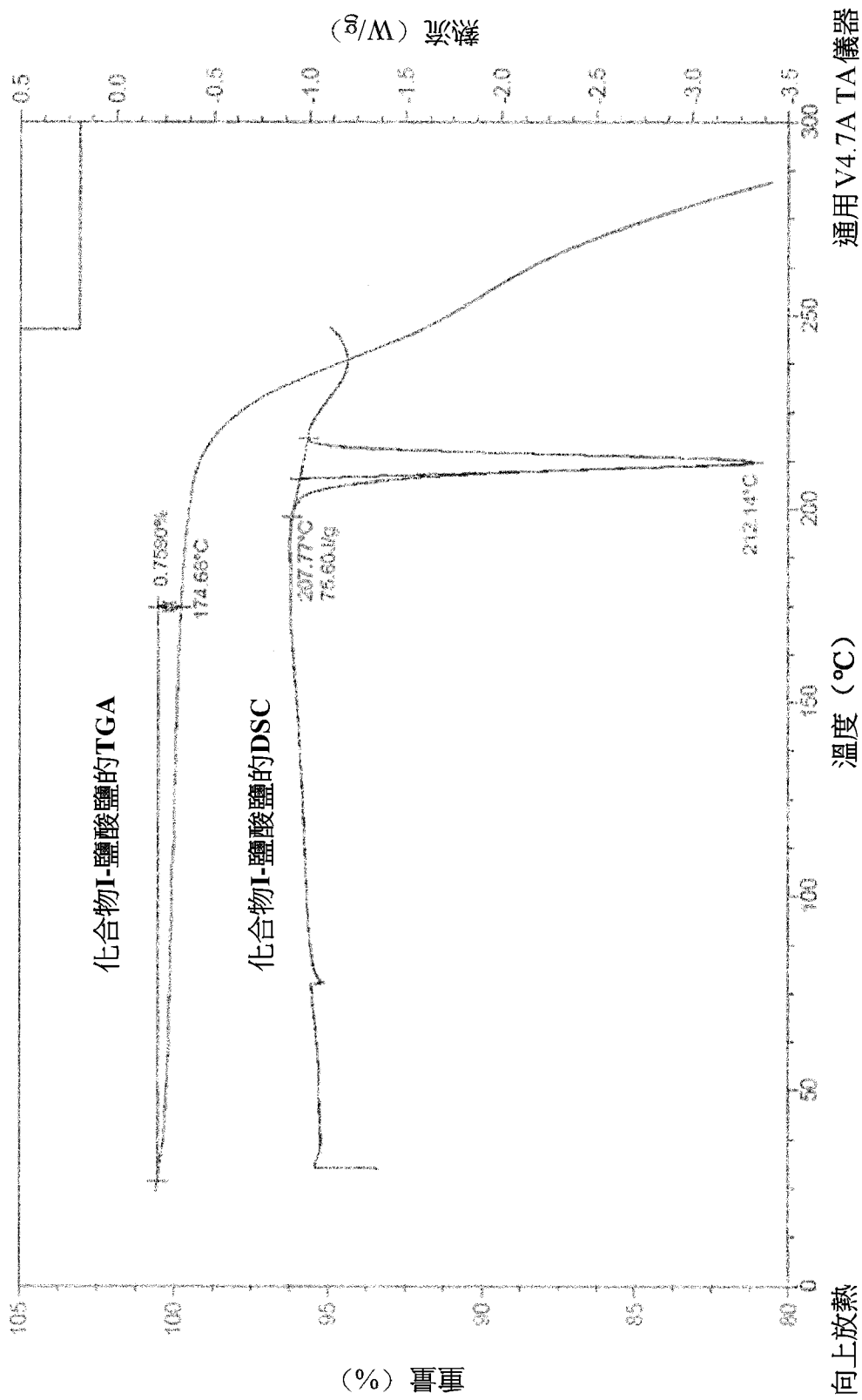
化合物I的硫酸鹽的TGA/DSC疊加數據。

【圖 18】



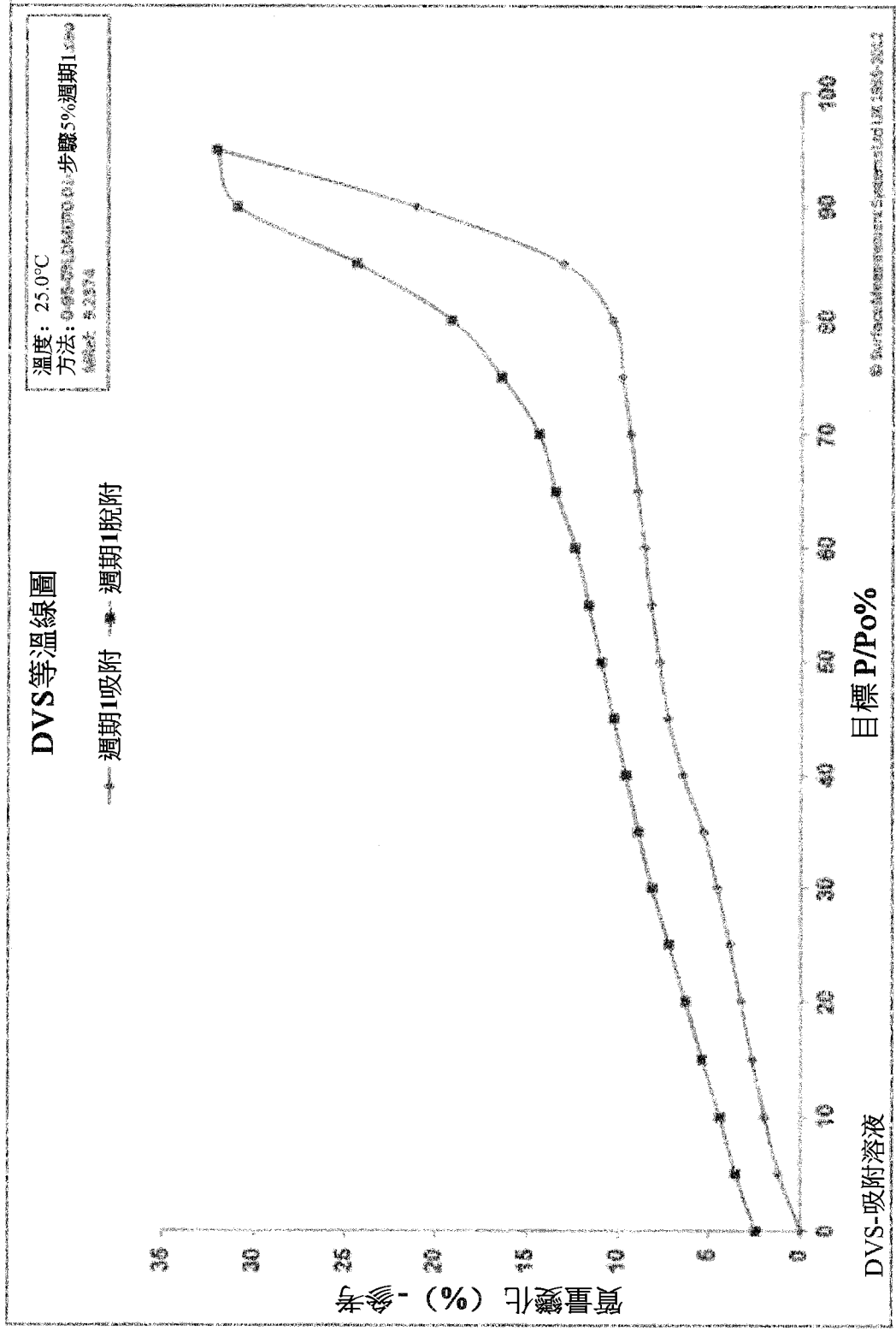
化合物I的馬來酸鹽的TGA/DSC疊加數據。

【圖 19】



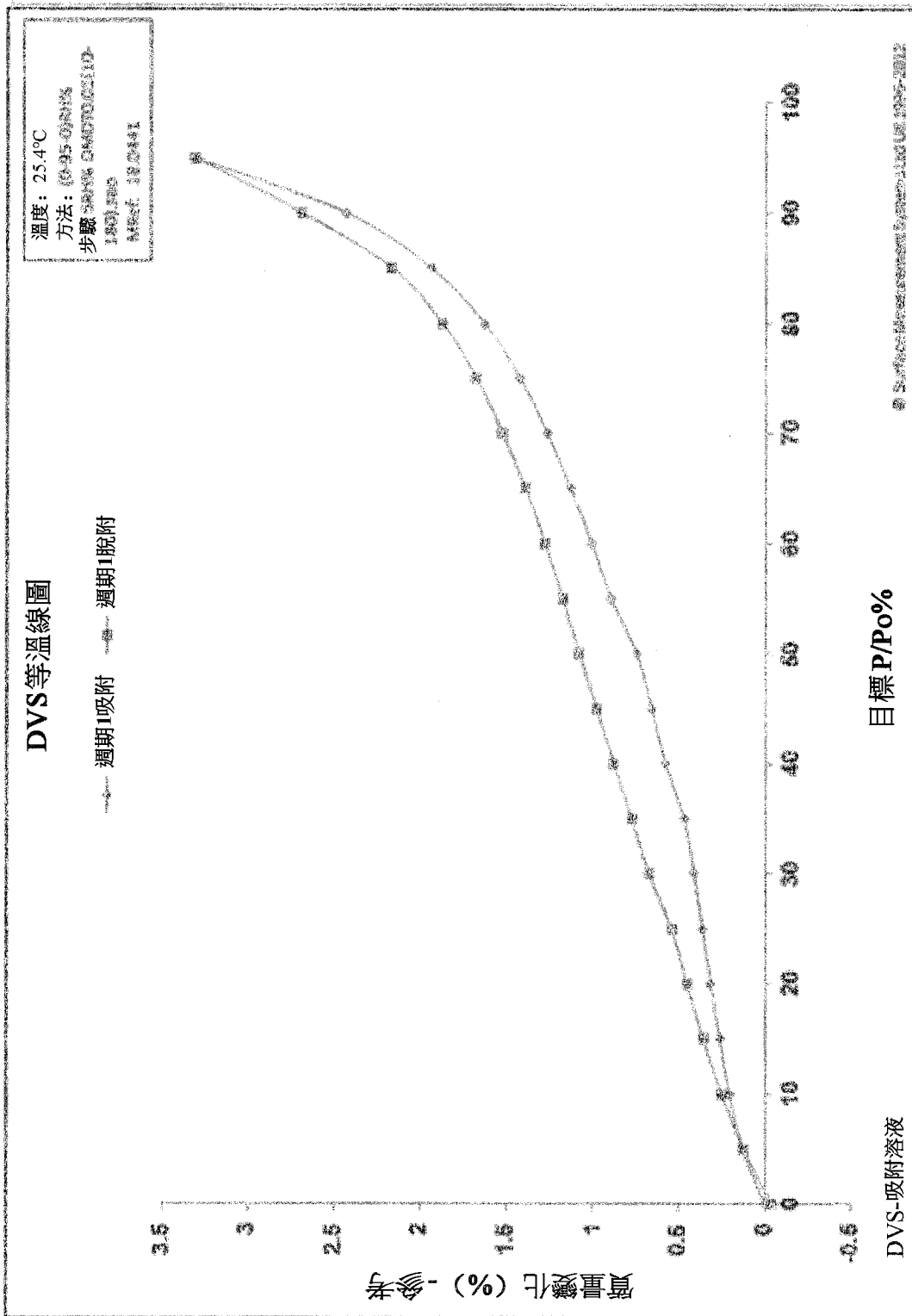
化合物I的鹽酸鹽的TGA/DSC疊加數據。

【圖 20】



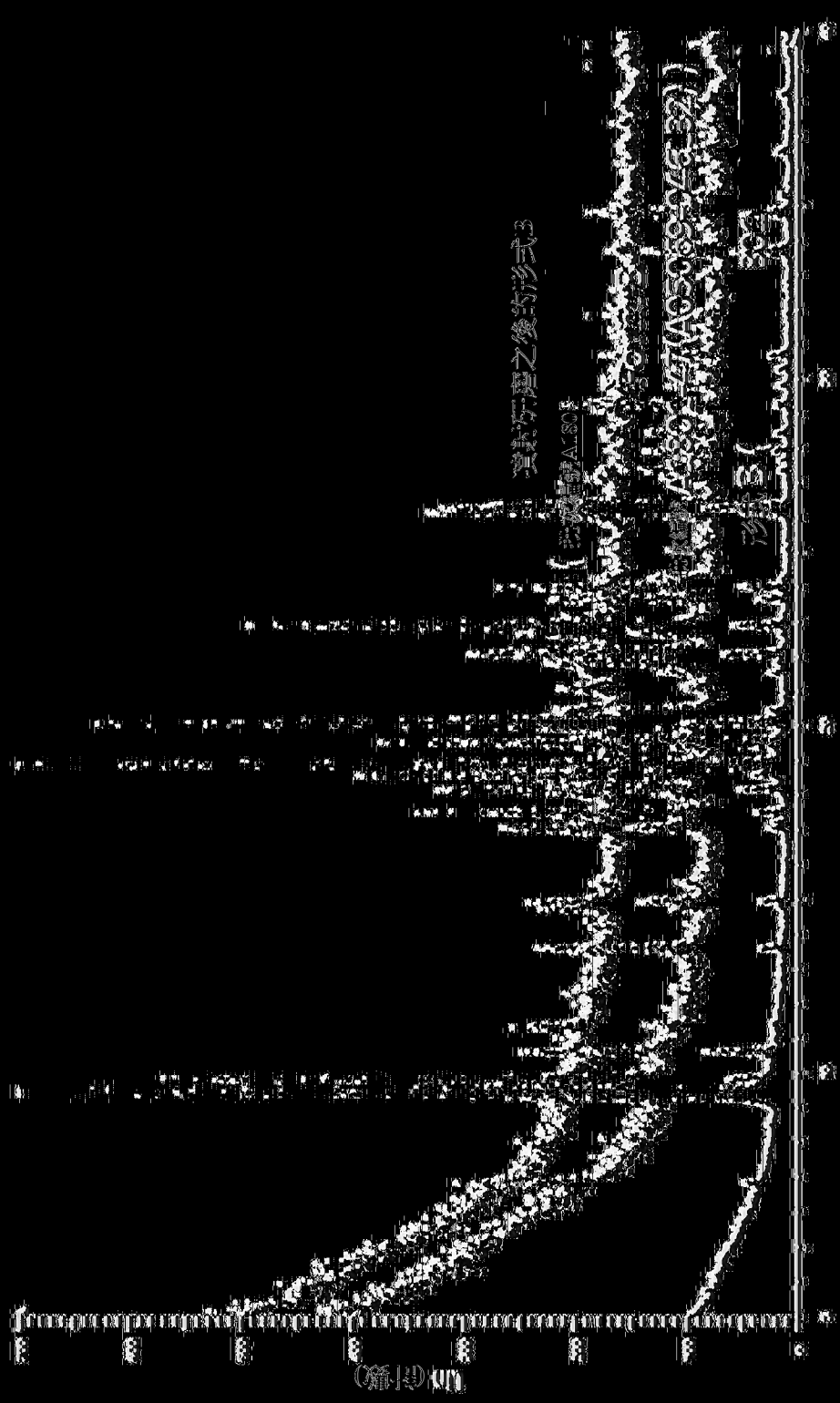
化合物I-(+)-L-酒石酸鹽的結晶形式 (形式II) 的DVS數據。

【圖 21】



化合物I-鹽酸鹽的結晶形式的DVS數據。

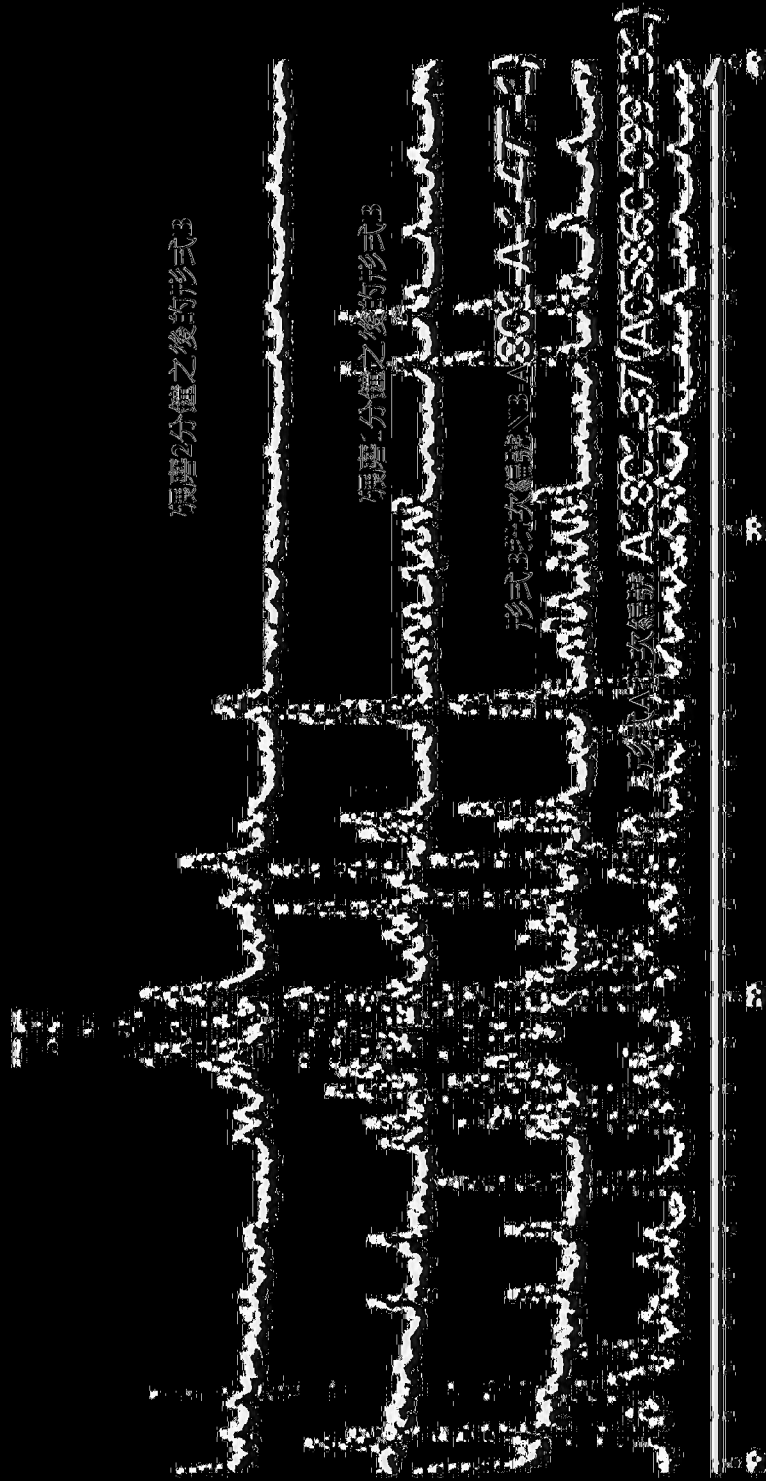
【圖 23】



20-長度

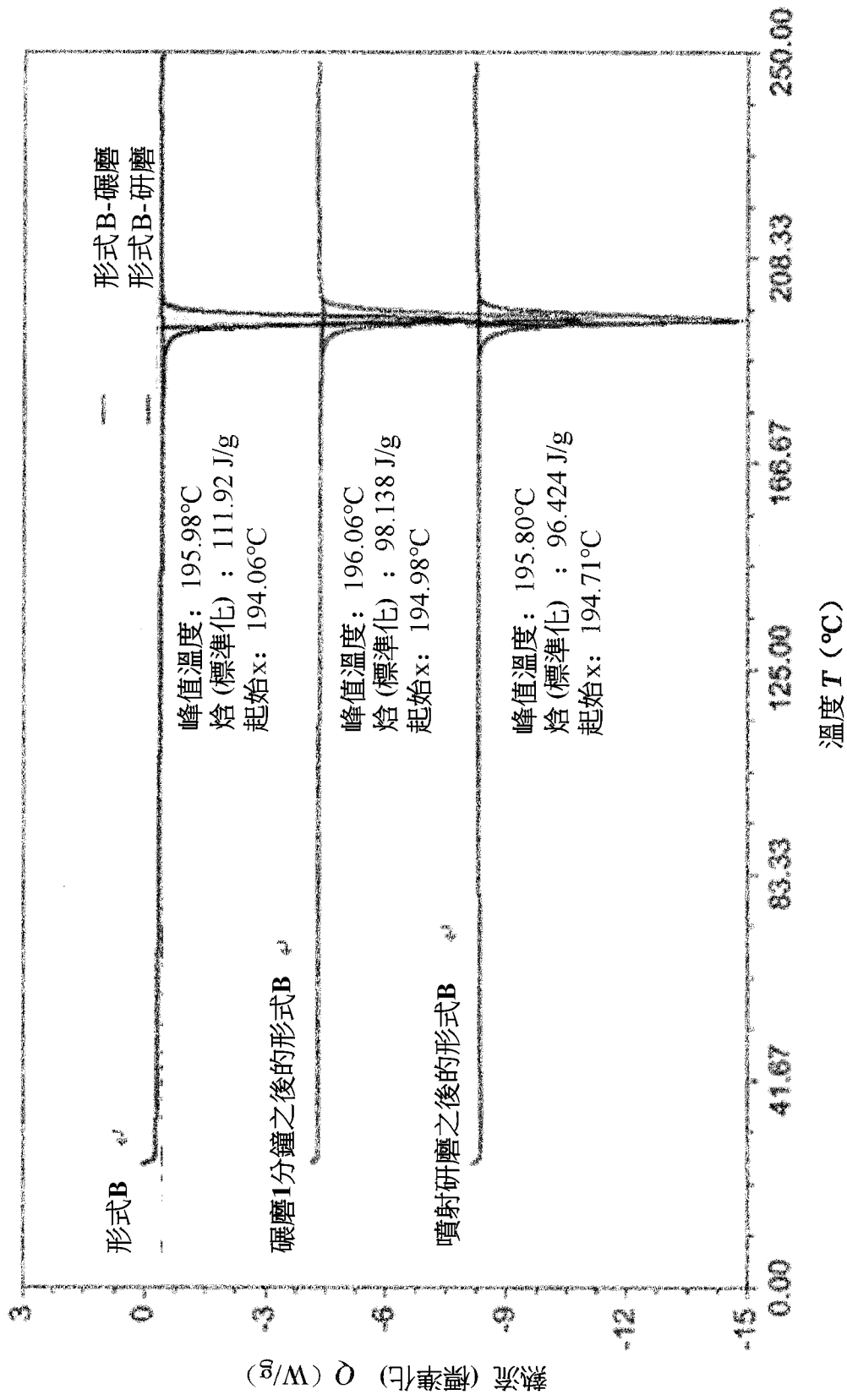
實例處理之請求之後，合例之請求3的X.R.2)三條

(頁 24)



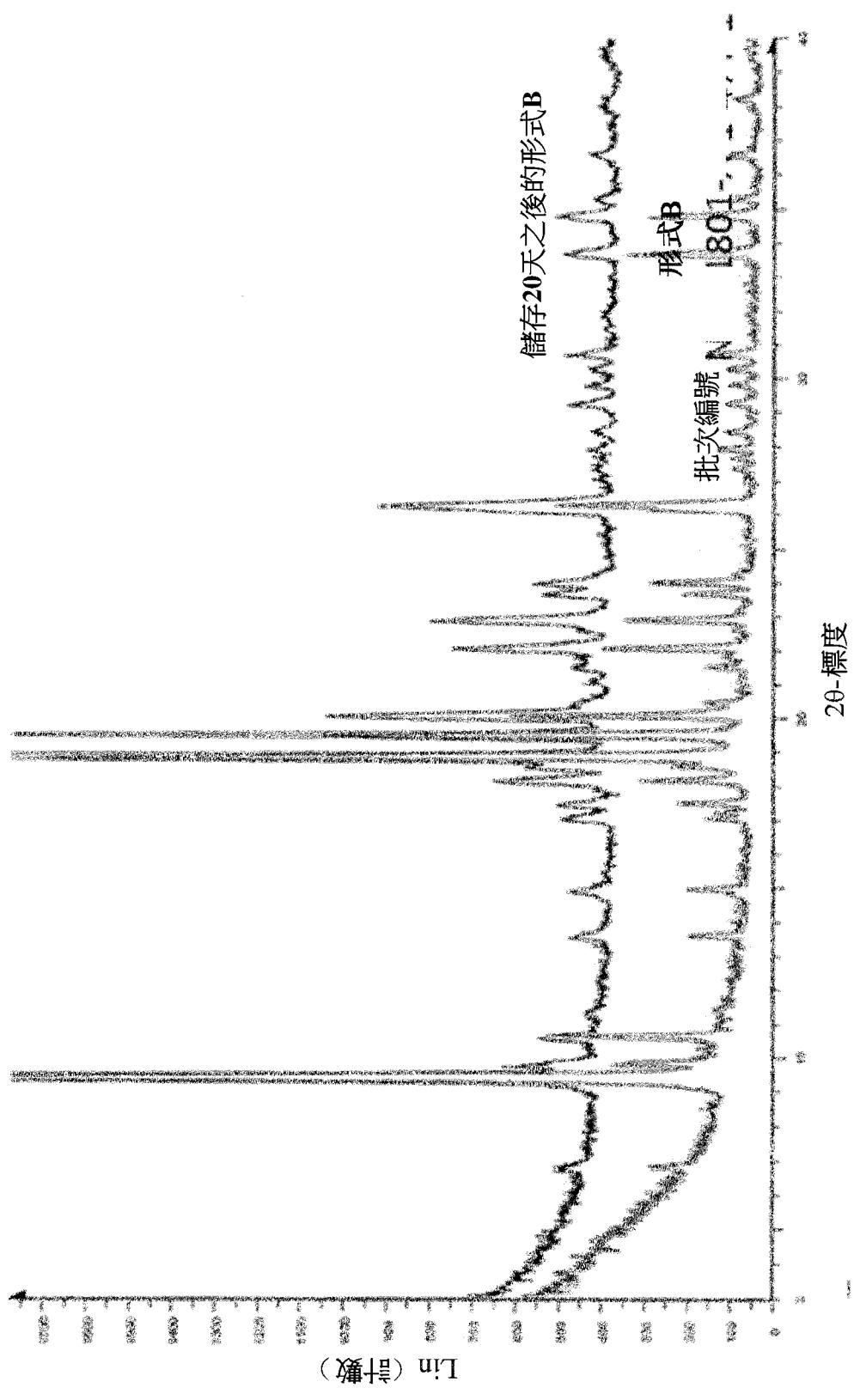
標準分體之後形式3的X.R.T.D.三線

[圖 25]



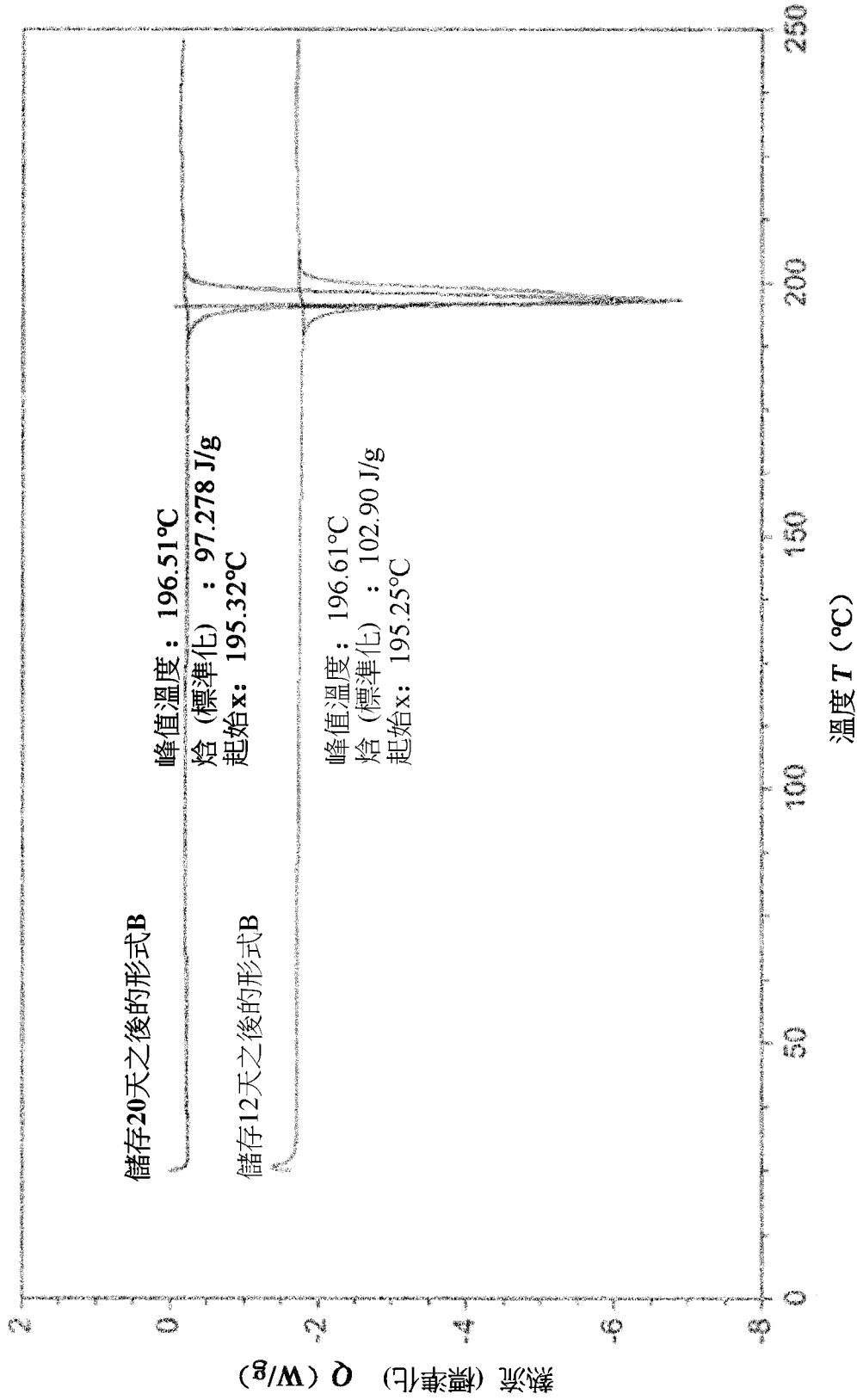
噴射研磨之前和之後化合物I-形式B的DSC曲線

【圖 26】



化合物I-形式B在2-8°C下儲存20天之後的XRPD曲線

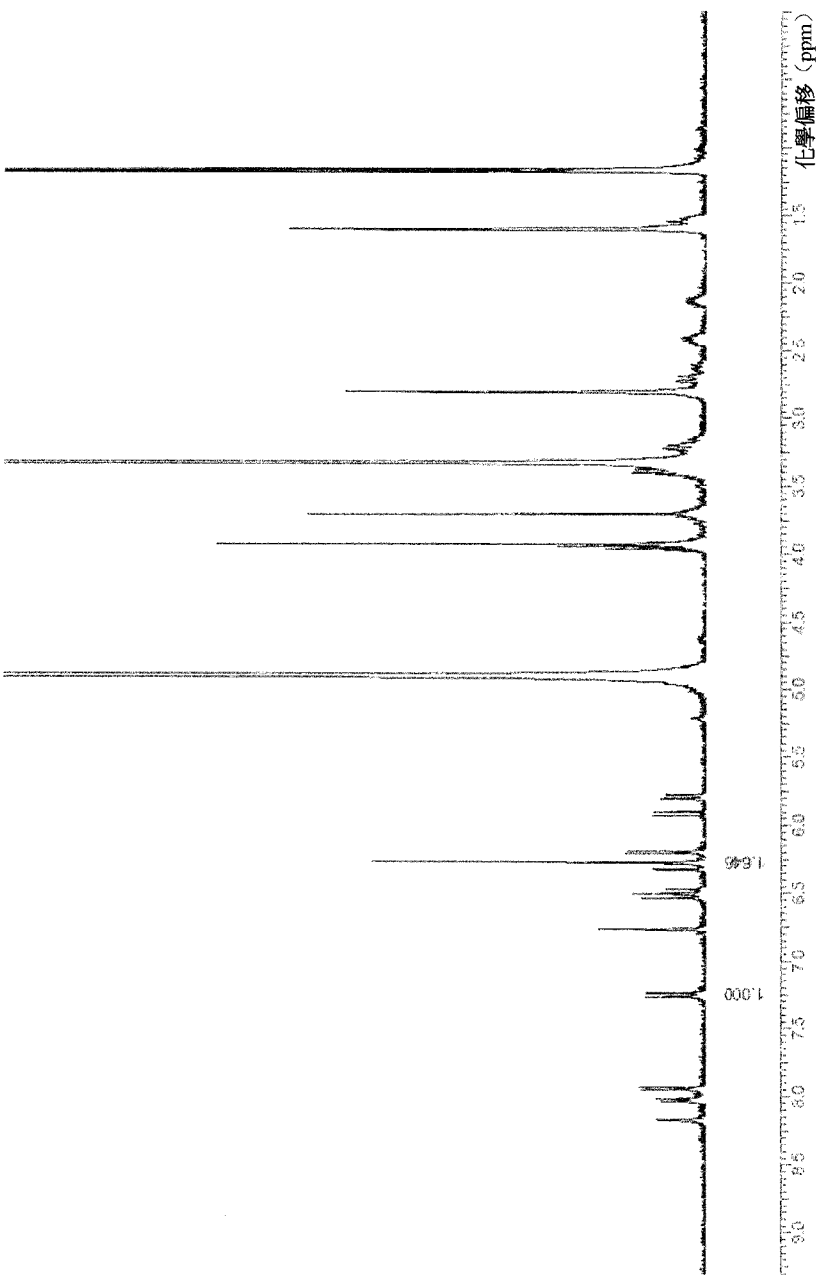
【圖 27】



化合物I-形式B在2-8°C下儲存20天之後的DSC曲線。

【圖 28】

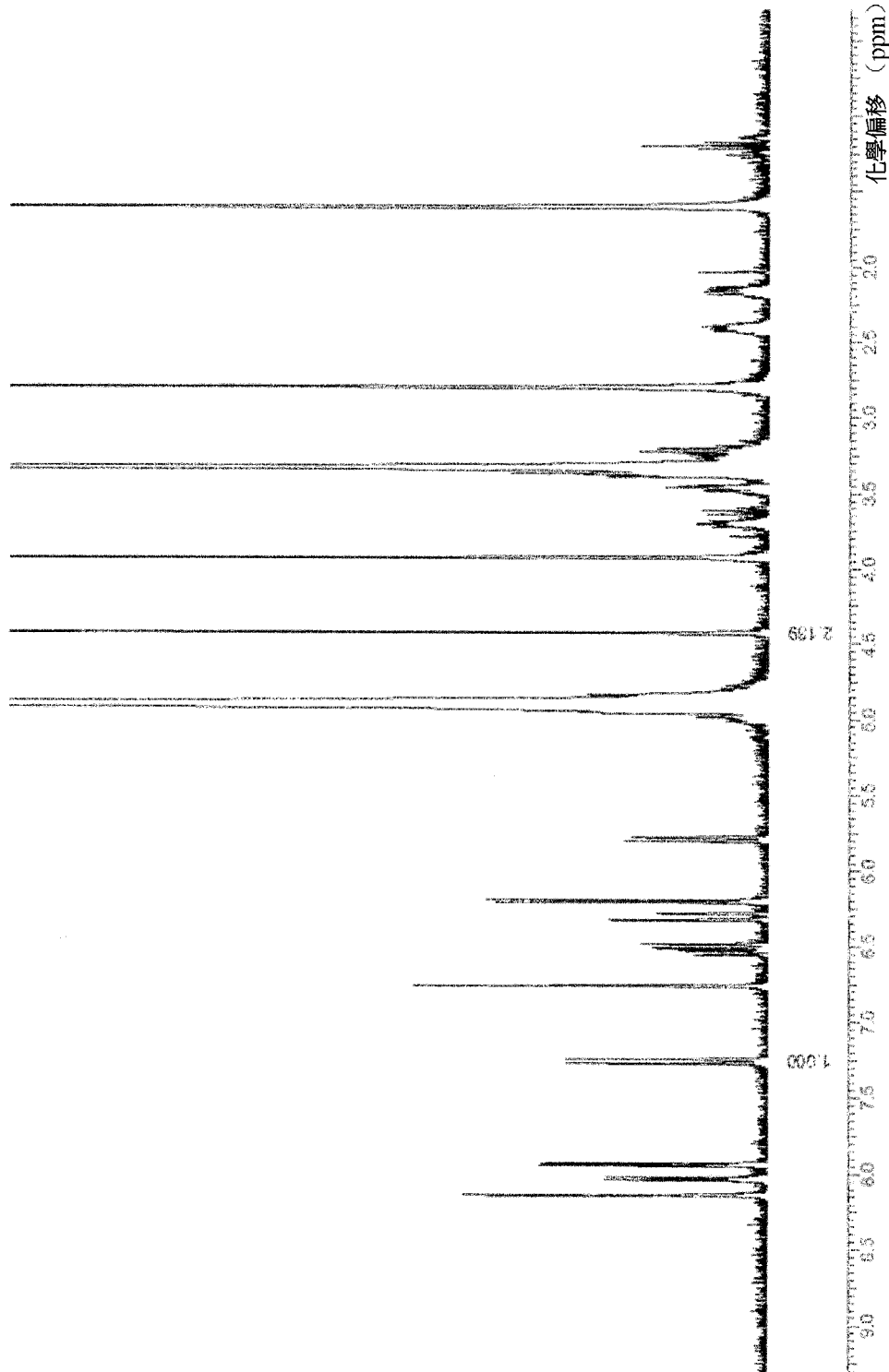
採集時間 (秒) 3.9846
 註解 DZ0215-0
 64-03 MeOD
 布魯克 A
 400MHz
 2018年
 3月27日
 1443.55
 400.1360
 1H
 8
 spect
 32768
 mrfsh
 32768
 4630
 90.50
 8223.68
 (Hz)
 METHAN
 CL-d4
 2470.9683
 標準
 8223.43
 27.000



測定化合物I-馬來酸鹽比率 (1:1) 的 1H NMR

【圖 30】

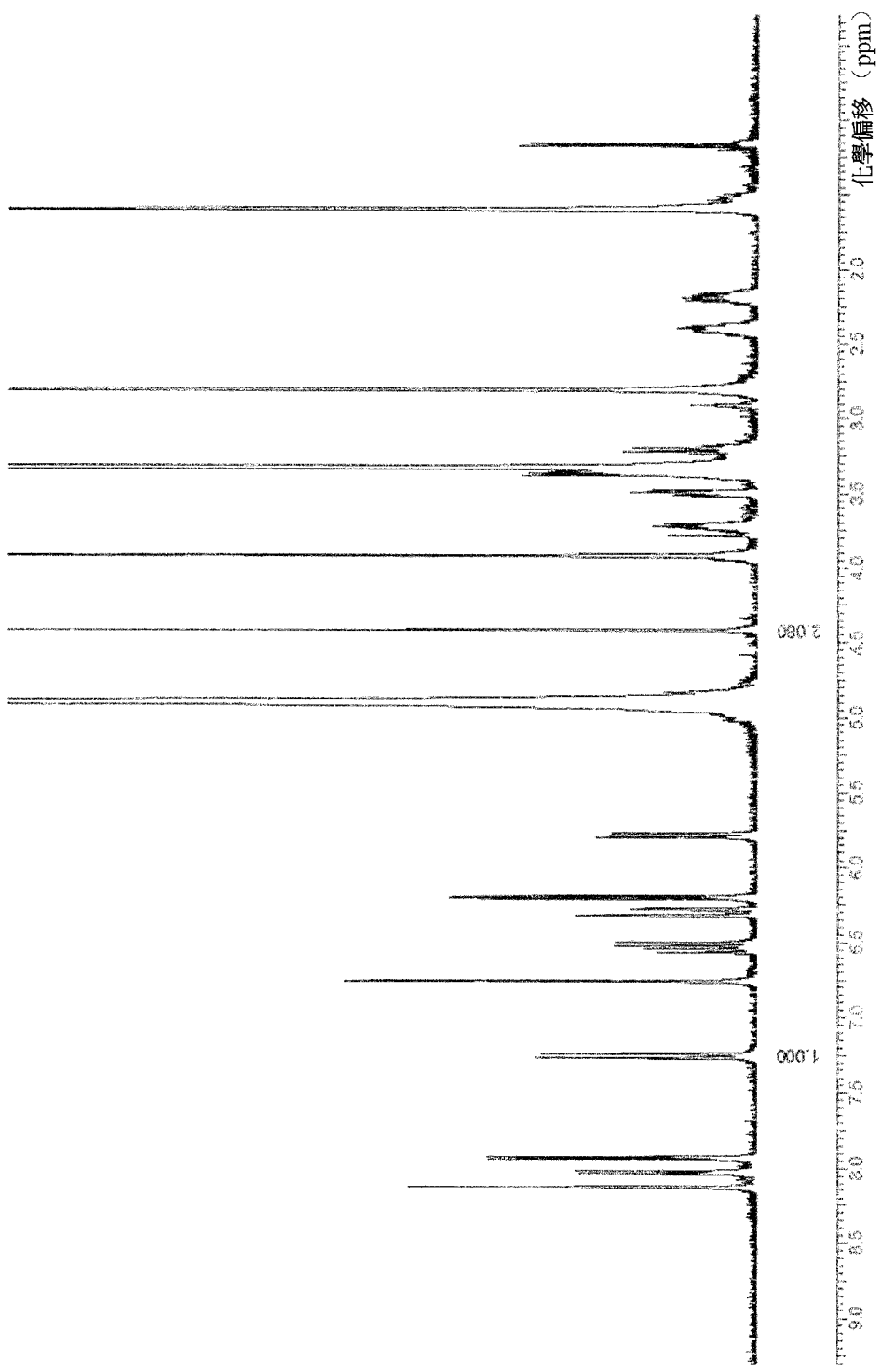
採集時間 (秒) 3.9846
 註解 DZ0215-0
 89-D10
 McCD
 布魯克_A_
 400MHz
 日期 2018年
 3月27日
 14:30:53
 頻率 (MHz) 400.1300
 核 1H
 瞬態數 8
 原始 spect
 原始點計數 32768
 所有者 INSMU
 點計數 52768
 脈衝序列 zg30
 接收器增益 90.50
 SW (週期) (Hz) 8223.68
 溶劑 METHAN
 OL-d4
 光譜偏移 (Hz) 1470.9683
 光譜類型 標準
 掃描寬度 (Hz) 8223.43
 溫度 (攝氏度) 27.000



測定化合物I-酒石酸鹽 (形式I) 比率 (1:1) 的 ¹H NMR

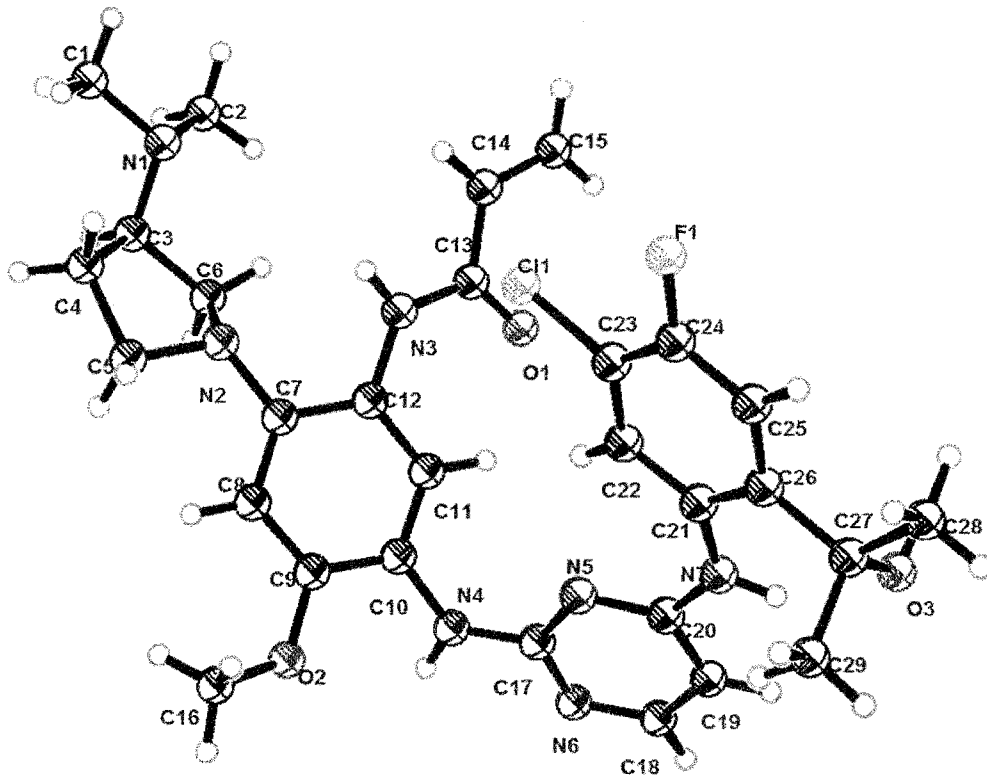
【圖 31】

採集時間 (秒) 3.9846
 註解 DZ0215-0
 64-06 MeOD
 布魯克 A
 400MHz
 日期 2018年
 3月27日
 14:39:18
 頻率 (MHz) 400.1300
 核 1H
 瞬態數 8
 原始 spect
 原始點計數 32768
 所有者 mmxu
 點計數 32768
 脈衝序列 zg30
 接收器增益 90.50
 SW (週期) (Hz) 8223.68
 溶劑 METHAN
 OL-d4
 光譜偏移 (Hz) 2470.9683
 光譜類型 標準
 掃描寬度 (Hz) 8223.43
 溫度 (攝氏度) 27.000



測定化合物I-酒石酸鹽 (形式II) 比率 (1:1) 的 ¹H NMR

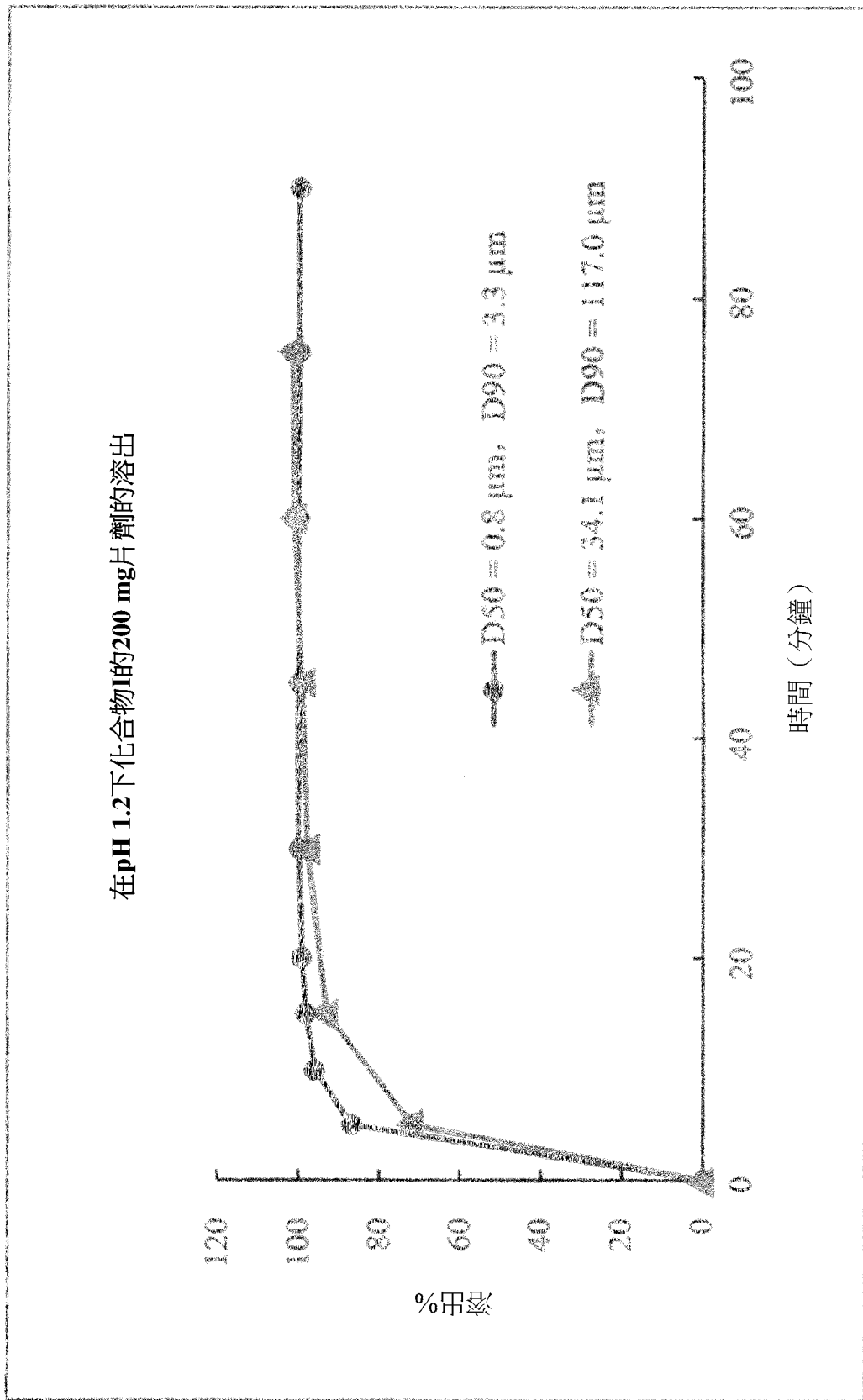
【圖 32】



化合物I的單晶X射線繞射ORTEP

【圖 33】

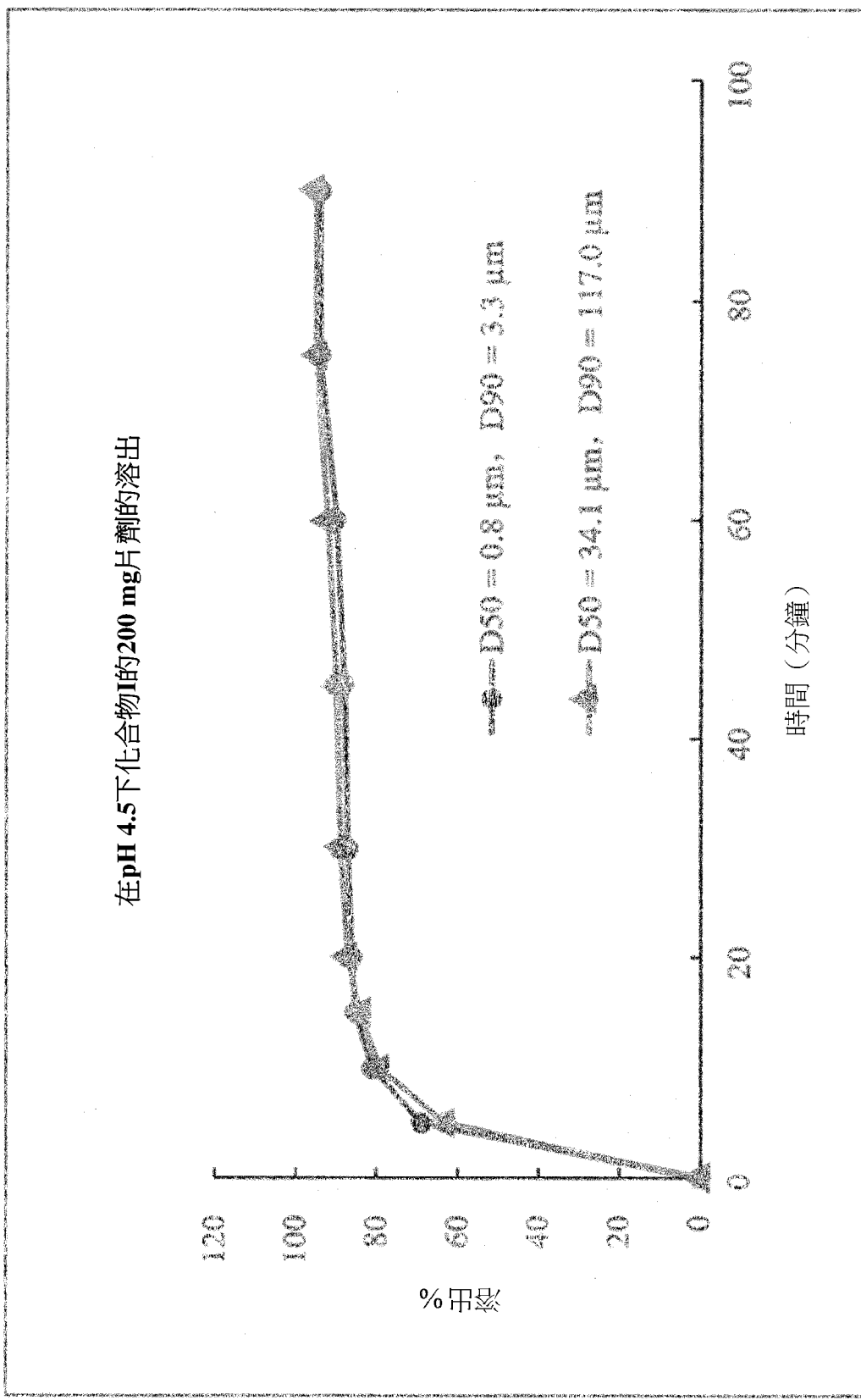
在pH 1.2下化合物I的200 mg片劑的溶出



在pH 1.2下化合物I的200 mg片劑的溶出曲線

【圖 34】

在pH 4.5下化合物I的200 mg片劑的溶出



在pH 4.5下化合物I的200 mg片劑的溶出曲線

【圖 35】