



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113966334 B

(45) 授权公告日 2025.01.21

(21) 申请号 202080042782.9

(22) 申请日 2020.04.10

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113966334 A

(43) 申请公布日 2022.01.21

(30) 优先权数据  
62/833,527 2019.04.12 US  
62/844,575 2019.05.07 US  
62/990,269 2020.03.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.12.10

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/027724 2020.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/210669 EN 2020.10.15

(73) 专利权人 缆图药品公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·D·韦特齐格 B·玛  
B·海因里奇 G·威尔基  
L·麦凯克恩

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
专利代理师 陈文平 黄海波

(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)

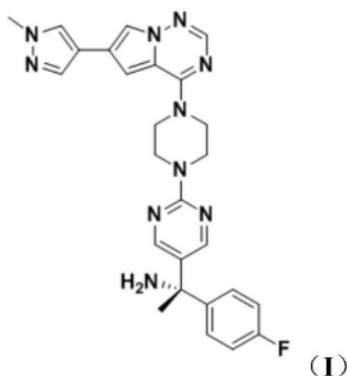
(56) 对比文件  
CN 105658652 A, 2016.06.08

审查员 柴伟

权利要求书3页 说明书85页 附图15页

(54) 发明名称  
化合物(I)的晶体形式

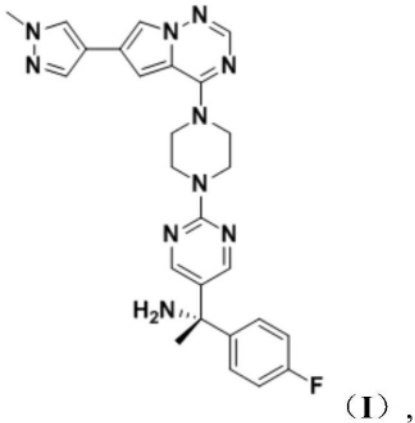
(57) 摘要  
公开了化合物(I)的晶形:



其药学上可接受的

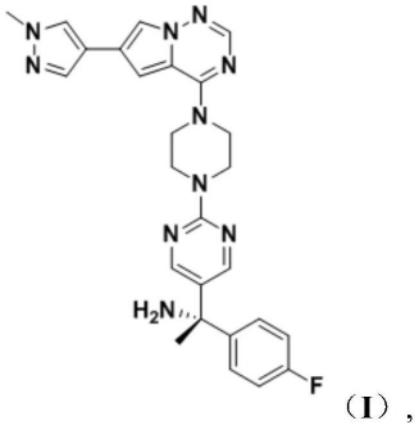
CN 113966334 B 盐以及任何前述物质的溶剂化物。还公开了包含它们的药物组合物、使用它们治疗与致癌KIT和PDGFRA改变相关的病症和病状的方法,以及制备化合物(I)及其晶形的方法。

1. 化合物(I)的晶形A:



其特征在于X射线粉末衍射图包含 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 和 $21.6 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 角处的峰。

2. 化合物(I)的晶形A:



其特征在于X射线粉末衍射图包含选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 角处的至少七个峰。

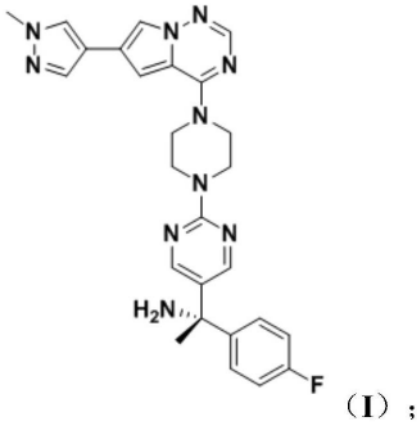
3. 根据权利要求2所述的晶形A,其特征在于X射线粉末衍射图包含选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 角处的至少八个峰。

4. 根据权利要求2所述的晶形A,其特征在于X射线粉末衍射图包含 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 角处的峰。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的晶形A,其特征在于具有在范围为 $194^\circ\text{C}$ 至 $195^\circ\text{C}$ 的温度下具有信号的吸热事件或具有起始温度为 $193^\circ\text{C}$ 的吸热事件的DSC温谱图。

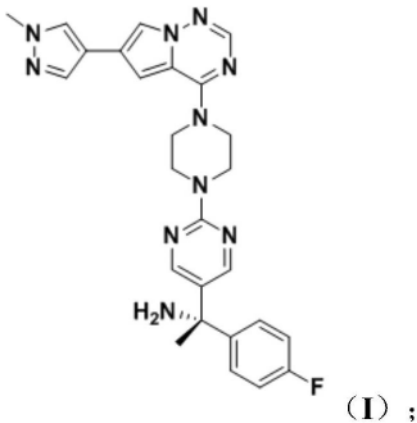
6. 根据权利要求1所述的化合物(I)的晶形A,其通过包括以下步骤的方法制备:

将化合物(I)溶解在丙酮和水的混合物中,以获得悬浮液;



将所述悬浮液加热至范围为40°C至50°C的温度,以获得溶液;以及冷却所述溶液。

7. 一种制备根据权利要求1所述的化合物(I)的晶形A的方法,其包括将化合物(I)溶解在丙酮和水的混合物中,以获得悬浮液;



将所述悬浮液加热至范围为40°C至50°C的温度,以获得溶液;以及冷却所述溶液。

8. 一种药物组合物,其包含:

至少一种药学上可接受的赋形剂;和

根据权利要求1-6中任一项所述的化合物(I)的晶形A。

9. 治疗有效量的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物(I)的晶形A在制备用于治疗肥大细胞增多症的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述肥大细胞增多症选自皮肤肥大细胞增多症和系统性肥大细胞增多症。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述系统性肥大细胞增多症选自惰性系统性肥大细胞增多症、闷热性系统性肥大细胞增多症和晚期系统性肥大细胞增多症。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述系统性肥大细胞增多症是晚期系统性肥大细胞增多症。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述治疗有效量是每日一次施用200mg的化合物(I)的晶形A。

14. 根据权利要求11所述的用途,其中所述系统性肥大细胞增多症是惰性系统性肥大

细胞增多症。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述治疗有效量是每日一次施用25mg的化合物(I)的晶形A。

16. 治疗有效量的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物(I)的晶形A在制备用于治疗胃肠道间质瘤的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述胃肠道间质瘤的特征在于PDGFR $\alpha$ 中的外显子18突变。

18. 根据权利要求16或17所述的用途,其中所述治疗有效量是每日一次施用300mg的化合物(I)的晶形A。

19. 治疗有效量的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物(I)的晶形A在制备用于治疗急性髓性白血病的药物中的用途。

## 化合物(I)的晶体形式

[0001] 本申请要求2020年3月16日提交的美国临时申请号62/990,269;2019年5月7日提交的美国临时申请号62/844,575;和2019年4月12日提交的美国临时申请号62/833,527的优先权。每个前述申请的全部内容以引用的方式并入本文。

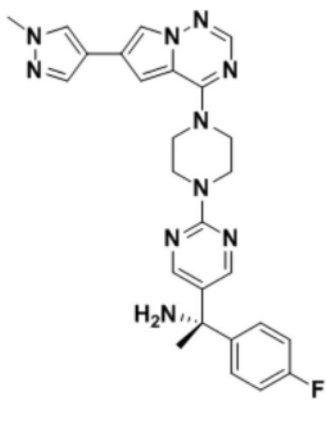
[0002] 本文公开了(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))的晶形、其药学上可接受的盐,以及包含其的任何前述组合物的溶剂化物,其使用方法,以及用于制备化合物(I),包括其晶形的方法。化合物(I)的晶形可以是KIT的选择性抑制剂,包括外显子17突变体和/或PDGFR $\alpha$ 外显子18突变体蛋白。

[0003] 酶KIT(也称为CD117)是一种在多种细胞类型上表达的受体酪氨酸激酶。KIT受体蛋白属于III类受体酪氨酸激酶(RTK)家族,所述家族还包括结构相关蛋白PDGFR $\alpha$ (血小板衍生生长因子受体A)、PDGFR $\beta$ 、FLT3(FMS样酪氨酸激酶3)和CSF1R(集落刺激因子1受体)。KIT分子含有长的胞外结构域、跨膜片段和细胞内部分。KIT的配体是干细胞因子(SCF)。通常,干细胞因子(SCF)通过诱导二聚化、自磷酸化和下游信号传导的启动来结合并激活KIT。然而,在几种肿瘤类型中,KIT中的体细胞激活突变驱动配体非依赖性的组成型活性。

[0004] KIT突变通常发生在编码近膜结构域(外显子11)的DNA中。KIT突变还以较低频率发生在外显子7、8、9、13、14、17和18中。突变使KIT功能独立于SCF的激活,从而导致高细胞分裂率和可能的基因组不稳定。突变KIT与若干病症和病状(例如,肥大细胞增多症、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓性白血病(AML)、黑色素瘤和精原细胞瘤)的发病机制有关。

[0005] 结构相关的血小板衍生生长因子受体(PDGFR)是血小板衍生生长因子(PDGF)家族成员的细胞表面酪氨酸激酶受体。PDGF亚基- $\alpha$ 和- $\beta$ 调节细胞增殖、细胞分化、细胞生长和细胞发育。PDGF亚基- $\alpha$ 和- $\beta$ 的改变(例如,突变)与许多疾病(包括一些癌症)相关。例如,在GIST的不同子集中发现了外显子18PDGFR $\alpha$ D842V突变,通常来自胃。D842V突变还与酪氨酸激酶抑制剂抗性相关。另外,其他外显子18突变(如PDGFR $\alpha$ D842I和PDGFR $\alpha$ D842Y)与PDGFR $\alpha$ 的配体非依赖性、组成型激活相关。在GIST中,赋予PDGFR $\alpha$ 信号传导的配体非依赖性组成型激活的功能突变(例如像,PDGFR $\alpha$ D842I、D842V和D842Y)的增加已被鉴定为疾病的驱动因素。

[0006] 化合物(I)、其药学上可接受的盐和任何前述物质的溶剂化物可以抑制KIT和/或PDGFR $\alpha$ ,并可用于治疗肥大细胞病症(如肥大细胞增多症),以及与致癌KIT和PDGFR $\alpha$ 改变相关的病症和病状。化合物(I)公开于WO 2015/057873的实施例7中,具有以下结构:



[0007]

[0008] WO 2015/057873中描述的产生产物(I)的程序在最后一步中使用手性超临界流体色谱(SFC)来分离对映体。一般而言,色谱分离对于大规模制造过程是不期望的。此外,在通过WO 2015/057873中描述的程序获得的化合物(I)的<sup>1</sup>H NMR中观察到痕量杂质。

[0009] 生物活性化合物(如化合物(I))的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物,在制药工业中是令人感兴趣的,其中晶形可能是药物开发所期望或甚至需要的。晶形出现在相同的物质组成以不同的晶格排列结晶时,从而导致每种晶形特有的不同热力学特性和稳定性。每种独特的晶体形式均被称为“多晶形物”。晶形还可以包括相同化合物的不同溶剂化物(例如,水合物)。虽然给定物质的多晶形物具有相同的化学组成,但它们可能关于至少一种物理、化学和/或药学特性(如溶解度、解离、真密度、溶解度、熔点、晶体习性或形态、压实行为、粒度、流动特性和/或固态稳定性)而彼此不同。

[0010] 生物活性化合物的固态形式通常决定其易于制备、易于分离、吸湿性、稳定性、溶解性、储存稳定性、易于配制、在胃肠液中的溶解速率以及体内生物利用度。例如,如果在大规模制造过程中使用不稳定的晶形,则晶体形态可能在制造和/或储存过程中变化,从而导致质量控制问题和配方不规则。不稳定的晶形可能会影响人类使用的药物的开发。因此,提高其物理或化学稳定性的生物活性化合物固态的任何变化均可以赋予优于相同化合物的较不稳定形式的显著优点。

[0011] 此外,至关重要是,在治疗组合物中用作活性药物成分(API)的晶形是基本上纯的。具体地,基本上纯的晶形不含由特定晶形的制备和/或分离和/或纯化产生的反应杂质、原材料、试剂、副产物、不需要的溶剂和/或其他加工杂质。

[0012] 尚无法预测特定化合物、化合物的盐或水合物是否将形成晶形,将有多少不同的晶形,是否任何此类晶形将适合于药物组合物的商业用途或者哪种晶形或哪些晶形将展示出所期望的特性。因为不同的晶形可能具有不同的特性,因此用于生产基本上纯的晶形(即不是晶形的混合物)的可再现方法(包括大规模的制造方法)对于打算用于药物的生物活性化合物也是期望的。

[0013] 因此,需要可用于治疗与突变/致癌KIT和PDGFRA相关的肥大细胞病症(包括肥大细胞增多症),以及与突变/致癌KIT和PDGFRA改变相关的病症和病状的新晶形,例如化合物(I)、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物。

[0014] 本文公开了化合物(I)的新晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物、包含其的组合物,及其使用和制备方法。重要的是,用于药物用途的化合物(I)的晶形基本上不含杂质。在一些实施方式中,本文公开的新晶形具有可用于大规模制造、药物制剂

和/或储存的特性。在一些实施方式中,本文公开的新晶形由一种晶形组成。所述晶形是基本上纯的。本文还公开了制备化合物(I)的新方法。

[0015] 本公开的一些实施方式涉及一种药物组合物,其包含:药学上可接受的赋形剂;以及至少一种晶形,其选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形A。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形B。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形C。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形O。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的盐酸盐的晶形H。

[0016] 本公开的一些实施方式涉及通过施用治疗有效量的至少一种晶形来治疗需要KIT或PDGFR $\alpha$ 抑制剂的患者的方法,所述至少一种晶形选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形A。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形B。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形C。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形O。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr。在一些实施方式中,所述至少一种晶形是化合物(I)的盐酸盐的晶形H。

[0017] 在一些实施方式中,需要KIT或PDGFR $\alpha$ 抑制剂的患者患有与至少一种致癌KIT和/或PDGFRA改变相关的病症或病状。在一些实施方式中,需要KIT或PDGFR $\alpha$ 抑制剂的患者患有PDGFRA外显子18阳性的不可切除或转移性GIST。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFRA改变是PDGFRA的外显子18中的基因突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的D842V突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的D842I突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的D842Y突变。

[0018] 在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFR $\alpha$ 的外显子18中的非D842改变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的插入缺失。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的D842-H845。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是PDGFRA蛋白中的DI842-843V。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFRA改变是KIT的外显子17中的基因突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的d557-558。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的V560G。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的V560G/D816V。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的V560G/N822K。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816V突变。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816E。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816F。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816H。在一些

实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816I。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D816Y。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D820E。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的D820Y。在一些实施方式中,所述至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变是KIT蛋白中的Y823D。在一些实施方式中,与至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变相关的病症或病状是胃肠道间质瘤(GIST)。在一些实施方式中,患者对使用伊马替尼的治疗难治。在一些实施方式中,患者已用至少3个先前的治疗线治疗。在一些实施方式中,患者对使用伊马替尼、舒尼替尼和/或瑞戈非尼的治疗难治。在一些实施方式中,患者患有不可切除的GIST。在一些实施方式中,患者患有转移性GIST。在一些实施方式中,与至少一种致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变相关的病症或病状是急性髓性白血病。

[0019] 在一些实施方式中,与至少一种突变体/致癌KIT和/或PDGFR $\alpha$ 改变相关的病症或病状是肥大细胞增多症。在一些实施方式中,肥大细胞增多症选自皮肤肥大细胞增多症(CM)和系统性肥大细胞增多症(SM)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症选自惰性系统性肥大细胞增多症(ISM)、闷热性系统性肥大细胞增多症(SSM)和晚期系统性肥大细胞增多症(AdvSM)。AdvSM包括侵袭性系统性肥大细胞增多症(ASM)、伴有相关血液学非肥大细胞谱系疾病的SM(SM-AHNMD)和肥大细胞白血病(MCL)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是惰性系统性肥大细胞增多症(ISM)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是晚期系统性肥大细胞增多症(AdvSM)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是闷热性系统性肥大细胞增多症(SSM)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是侵袭性系统性肥大细胞增多症(ASM)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是伴有相关血液学非肥大细胞谱系疾病的SM(SM-AHNMD)。在一些实施方式中,系统性肥大细胞增多症是肥大细胞白血病(MCL)。

[0020] 本文公开了用于使用化合物(I)治疗患者的惰性系统性肥大细胞增多症(ISM)和闷热性系统性肥大细胞增多症(SSM)的改进方法。在一些实施方式中,本公开提供了用于治疗ISM和SSM的化合物(I)的给药方案。更具体地,本公开提供了通过以10至100mg的每日一次剂量施用化合物(I),在基于如由惰性系统性肥大细胞增多症-症状评估表(ISM-ASF)访问的最小平均总症状评分(TSS)而被鉴定为患有中至重度症状的患者中治疗ISM和SSM的方法。

[0021] ISM和SSM还没有经过批准的治疗方法。症状通过针对症状的疗法进行管理,如抗组胺药。因此,需要用于ISM和SSM的安全、有效的治疗。此外,由于ISM和SSM患者的疾病负荷低于AdvSM患者,并且预计将长期接受治疗,因此需要低剂量(如果有效)。

[0022] 对于治疗患有含有PDGFR $\alpha$ 外显子18突变(包括PDGFR $\alpha$  D842V突变)的不可切除或转移性GIST的成人,化合物(I)(AYVAKIT<sup>TM</sup>或阿伐替尼)的FDA批准剂量是300mg口服QD。一项2期临床试验目前正在评估为200-300mg口服QD的化合物(I)剂量在患有晚期系统性肥大细胞增多症(AdvSM)患者中的疗效和安全性。根据如本文提供的实施例中所示的最新临床研究,现在已发现,在患有ISM或SSM的患者中每天一次给药25mg的化合物(I)在其临床特征的所有三个方面均显示出改善,包括减少肥大细胞负荷、病症症状的改善和生活质量的改善。具体地,每天一次给药25mg的化合物(I)在16周时在ISM-SAF TSS和总领域评分中的每个症状中均具有统计学显著降低。令人惊讶的是,25mg剂量提供了与50mg和100mg的更高剂量相

似的TSS平均改善和更好的耐受性。例如,类似于50mg QD剂量和100mg QD剂量,25mg QD剂量显示血液KIT D816V等位基因分数的显著降低。此外,每天一次在患者中给药25mg的化合物(I)在患有ISM的患者中具有良好的安全性。例如,95%的患者继续进行临床研究,没有因不良反应(AE)而中断。在每天一次25mg队列中没有发生 $\geq 3$ 级的AE。如通过MC-QoL总体评分和所有领域评分所测量,在第16周时,患者的生活质量(QoL)有所改善。

[0023] 本文还公开了制备选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形的方法。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形A。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形B。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形C。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的晶形O。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr。本公开的一些实施方式涉及所述方法,其中所述至少一种晶形是化合物(I)的盐酸盐的晶形H。

#### 附图说明

[0024] 图1是示出四种晶形的相互关系,以及如何制备晶形的非限制性实施例的示意图。如图1所示,化合物(I)的晶形A、晶形B和晶形O均是无水的。

[0025] 图2示出了化合物(I)的晶形A(在本文中称为晶形A)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0026] 图3示出了化合物(I)的晶形A的差示扫描量热法(DSC)温谱图,和从丙酮:水中重结晶的化合物(I)的晶形A的热重分析(TGA)热曲线。

[0027] 图4示出了化合物(I)的晶形B(在本文中称为晶形B)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0028] 图5示出了化合物(I)的晶形B的DSC温谱图。

[0029] 图6示出了化合物(I)的晶形C(在本文中称为晶形C)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0030] 图7示出了化合物(I)的晶形O(在本文中称为晶形O)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0031] 图8示出了化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T(在本文中称为晶形T)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0032] 图9示出了化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr(在本文中称为晶形Tr)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0033] 图10示出了化合物(I)的盐酸盐的晶形H(在本文中称为晶形H)的X射线粉末衍射图,其示出了X轴上的 $2\theta$  ( $2-\theta$ )和Y轴上的相对强度。

[0034] 图11示出了用化合物(I)治疗的患有PDGFRA D842V突变GIST患者的肿瘤直径总和自基线的最大变化百分比。

[0035] 图12示出了代表每天一次25mg化合物(I)、每天一次50mg化合物(I)、每天一次100mg化合物(I)和安慰剂对ISM患者中KIT D816V等位基因负荷的影响的条形图。所有化合

物(I)剂量队列均显示KIT D816V等位基因负荷的显著降低。

[0036] 图13示出了与用安慰剂治疗的患者相比,用每天一次25mg剂量治疗的ISM患者的血清类胰蛋白酶、肥大细胞负荷和KIT D816V等位基因负荷显著降低。

[0037] 图14A示出了在每天一次施用25mg化合物(I)的患者中ISM-SAF总症状评分自基线(虚线)降低。顶部线代表安慰剂,底部线代表每天一次25mg剂量的化合物(I)。图14B示出了在每天一次施用50mg化合物(I)的患者中ISM-SAF总症状评分自基线(虚线)降低。顶部线代表安慰剂,底部线代表每天一次50mg剂量的化合物(I)。图14C示出了在每天一次施用100mg化合物(I)的患者中ISM-SAF总症状评分自基线(虚线)降低。顶部线代表安慰剂,底部线代表每天一次100mg剂量的化合物(I)。

[0038] 开发了化合物(I)以选择性靶向KIT D816V和其他KIT外显子17突变。在一些实施方式中,化合物(I)是无定形的。在一些实施方式中,化合物(I)是结晶的。在一些实施方式中,化合物(I)是晶形的混合物。化合物(I)被FDA批准以每日一次400mg(QD)用于治疗患有含有PDGFRA外显子18突变(包括PDGFRA D842V突变)的不可切除或转移性胃肠道间质瘤(GIST)的成人。化合物(I)还在体外表现出针对KIT D816V的有效和选择性活性,在体内酪氨酸激酶抑制剂(TKI)抗性肥大细胞瘤模型中表现出强的生长抑制作用,并且在毒理学和安全性药理学研究中表现出活性剂量的耐受性。在患有AdvSM的患者中进行的化合物(I)的1期研究(Explorer/NCT02561988)正在评估安全性和初步疗效。推荐的2期剂量(RP2D)被确定为每天一次300mg,并且所述研究的扩展队列正在更大的患者队列中进一步评估此剂量的有效性和安全性,并验证为评估化合物(I)对患有AdvSM的患者症状改善的影响而开发的AdvSM症状评估表(AdvSM-SAF)。基于以300mg QD治疗的患者中新出现的安全性和疗效数据,增加了以200mg QD治疗的附加患者队列。

[0039] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的无毒盐形式。本公开的化合物(I)的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的盐是本领域熟知的。合适的药学上可接受的盐是例如Berge, S.M.等人J.Pharma.Sci.66:1-19(1977)中公开的那些。该文章中公开的药学上可接受的盐的非限制性实施例包括:乙酸盐;苯磺酸盐;苯甲酸盐;碳酸氢盐;酒石酸氢盐;溴化物;依地酸钙;樟脑磺酸盐(camsylate);碳酸盐;氯化物;柠檬酸盐;二盐酸盐;乙二胺四乙酸盐;乙二磺酸盐;依托酸盐(estolate);乙磺酸盐(esylate);富马酸盐;葡庚糖酸盐(gluceptate);葡萄糖酸盐;谷氨酸盐;对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate);己基雷锁辛盐;海卓胺(hydrabamine);氢溴酸盐;盐酸盐;羟基萘酚盐;碘化物;羟乙基磺酸盐;乳酸盐;乳糖酸盐;苹果酸盐;顺丁烯二酸盐;杏仁酸盐;甲磺酸盐;甲基溴化物;甲基硝酸盐;甲基硫酸盐;粘酸盐(mucate);萘磺酸盐;硝酸盐;双羟萘酸盐(embonate);泛酸盐;磷酸盐/二磷酸盐;聚半乳糖醛酸盐;水杨酸盐;硬脂酸盐;次醋酸盐;琥珀酸盐;硫酸盐;鞣酸盐;酒石酸盐;8-氯茶碱盐(teociate);三乙基碘化物;苯乍生盐;氯普鲁卡因盐;胆碱;乙二醇胺盐;乙二胺盐;甲基葡胺;普鲁卡因盐;铝盐;钙盐;锂盐;镁盐;钾盐;钠盐;和锌盐。

[0040] 衍生自适当酸的药学上可接受的盐的非限制性实施例包括:与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸)形成的盐;与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐;以及通过使用本领域中使用的其他方法(如离子交换)形成的盐。药学上可接受的盐的另外的非限制性实施例包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸

盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药学上可接受的盐的非限制性实施例包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ 盐。本公开还设想了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的非限制性实施例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其他非限制性实施例包括使用抗衡离子(如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的铵、季铵和胺阳离子。药学上可接受的盐的其他非限制性实施例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0041] 如本文所用,术语“环境条件”意指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。如本文所用,术语“室温”或“环境温度”意指范围从15°C至30°C的温度。

[0042] 如本文所用,术语“多晶形物”、“晶体形式”、“晶形”、“固态形式”和“形式”可互换地指在晶格中具有特定分子堆积排列的固体。晶形可以通过至少一种表征技术(包括例如X射线粉末衍射(XRPD)、单晶X射线衍射、差示扫描量热法(DSC)、动态蒸汽吸附(DVS)和/或热重分析(TGA))来鉴定和彼此区分。因此,如本文所用,术语“化合物(I)的晶形[X]”、“化合物(I)的[药学上可接受的]盐的晶形[Y]”和“化合物(I)的晶形[Z][溶剂化物]”是指可以通过至少一种表征技术(包括例如X射线粉末衍射(XRPD)、单晶X射线衍射、差示扫描量热法(DSC)、动态蒸汽吸附(DVS)和/或热重分析(TGA))来鉴定和彼此区分的独特晶形。在一些实施方式中,新晶形的特征在于X射线粉末衍射图在至少一个指定的 $2\theta$ 值( $^\circ 2\theta$ )处具有至少一个信号。

[0043] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指分子、原子和/或离子的晶形,其进一步包含以化学计量或非化学计量的量并入晶格结构中的一种或多种溶剂的至少一个分子。溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列存在。例如,具有非化学计量量的溶剂分子的溶剂化物可能是由于溶剂化物中溶剂的部分损失造成的。可替代地,溶剂化物可以作为包含多于一个分子的二聚体或寡聚体出现。当溶剂是水时,溶剂化物在本文中被称作“水合物”。

[0044] 如本文所用,术语“XRPD”是指X射线粉末衍射的分析表征方法。使用衍射仪可以在环境条件下以透射或反射几何形状记录XRPD图案。

[0045] 如本文所用,术语“X射线粉末衍射图”、“X射线粉末衍射图案”和“XRPD图”是指实验获得的绘制信号位置(横坐标上)对信号强度(纵坐标上)的图。对于无定形材料,X射线粉末衍射图可以包括至少一个宽信号。对于结晶材料,X射线粉末衍射图可以包括至少一个信号,每个信号由其如在X射线粉末衍射图的横坐标上描绘的以度 $2\theta$  ( $^\circ 2\theta$ )测量的角度值来鉴定,所述角度值可以表示为“...度 $2-\theta$ 处的信号”、“...的[a] $2-\theta$ 值处的信号”和/或“选自...的至少... $2-\theta$ 值处的信号”。

[0046] 如本文所用,术语“X射线粉末衍射图在... $2-\theta$ 值处具有信号”是指含有如在X射线粉末衍射实验( $^\circ 2\theta$ )中测量和观察到的X射线反射位置的XRPD图案。

[0047] 如本文所用,术语“信号”是指XRPD图案中如以计数测量的强度处于局部最大值的点。本领域的普通技术人员将认识到,XRPD图案中的至少一个信号可能重叠并且例如可能对肉眼不明显。本领域的普通技术人员将认识到,一些本领域公认的方法能够并且适合于确定信号是否存在于图案中,例如像,Rietveld精修。

[0048] 如本文所用,术语“...度 $2-\theta$ 处的信号”、“...的[a] $2-\theta$ 值[ ]处的信号”和“选自...的至少... $2-\theta$ 值处的信号”是指如在X射线粉末衍射实验( $^{\circ}2\theta$ )中测量和观察到的X射线反射位置。在一些实施方式中,角度值的可重复性在 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的范围内,即,角度值可以是所列举的角度值 $+0.2^{\circ}2-\theta$ 、角度值 $-0.2^{\circ}2-\theta$ ,或这两个端点之间的任何值(角度值 $+0.2^{\circ}2-\theta$ 和角度值 $-0.2^{\circ}2-\theta$ )。本领域普通技术人员熟知的是,在X射线粉末衍射信号值的测量中可能存在可变性。因此,本领域普通技术人员将理解,对于不同样品中的相同信号,信号值中可能存在高达 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的可变性。如本文所用,术语“信号强度”是指给定X射线粉末衍射图中的相对信号强度。可以影响相对信号强度的因素包括例如,样品厚度和优选取向(例如,结晶颗粒不是随机分布的)。

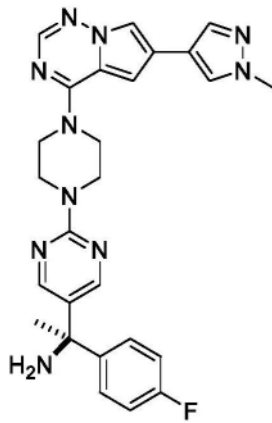
[0049] 如本文所用,术语“无定形”是指在其分子位置上没有长程有序的固体材料。例如,无定形材料是在其X射线粉末衍射图中没有尖锐信号的固体材料(即,不是如由XRPD确定的结晶)。无定形是指非结晶的固体形式。相反,至少一个宽信号(例如,至少一个晕圈)可能出现在其衍射图中。宽信号是无定形固体的特征。

[0050] 如本文所用,当两个衍射图中至少90%,如至少95%、至少98%或至少99%的信号是相同的 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 时,X射线粉末衍射图“基本上类似于[特定]图中的衍射图”。在确定“基本相似性”时,本领域普通技术人员将理解,即使对于相同的晶形,XRPD衍射图中的强度和/或信号位置也可能存在变化。因此,本领域普通技术人员将理解,XRPD衍射图中的信号最大值(以本文提到的度 $2-\theta$ ( $^{\circ}2\theta$ )表示)通常意指报告的值是报告值的 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ,这是上面讨论的本领域公认的方差。

[0051] 如本文所用,如通过根据本领域的方法(如定量XRPD)所确定的,当晶形占样品中所有固体形式总和的按重量计的量等于或大于90%时,所述晶形是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式占样品中所有固体形式总和的按重量计的量等于或大于95%时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式占样品中所有固体形式总和的按重量计的量等于或大于98%时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式占样品中所有固体形式总和的按重量计的量等于或大于99%时,所述固体形式是“基本上纯的”。

[0052] 在一些实施方式中,当固体形式占样品中所有固体有机形式总和的按重量计的量等于或大于98%时,所述固体形式是“基本上纯的”。如本文所用,“固体有机形式”不包括水、元素、溶剂和化合物(I)对映体。如本文所用,化合物(I)的“对映体”是化合物(E),其具有以下化学结构:

[0053]

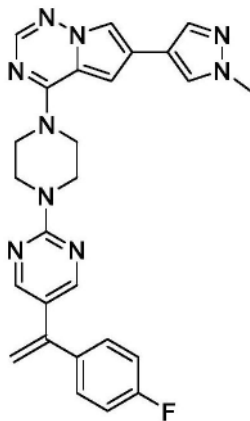


(E)。

[0054] 在一些实施方式中,当固体形式具有 $\leq 0.8\% w/w$ 、 $\leq 0.7\% w/w$ 、 $\leq 0.6\% w/w$ 、 $\leq 0.55\% w/w$ 的其不期望的对映体(化合物(E))时,所述固体形式是“基本上纯的”。

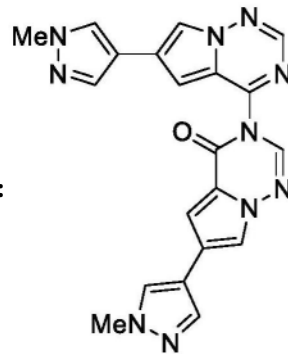
[0055] 在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $2.0\% w/w$ 的总杂质时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $0.15\% w/w$ 的每种已知的未指定杂质时,所述固体形式是“基本上纯的”。已知的未指定杂质包括例如,杂质(IA) :

[0056]



(IA)

和杂质(IB) :



(I-B)。

[0057] 在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $0.55$ 面积/化合物(E)的面积时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $0.15\% w/w$ 的每种已知的未指定杂质和不多于 $0.10\% w/w$ 的任何其他单独杂质时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $0.15\% w/w$ 的每种已知的未指定杂质和不多于 $0.10\% w/w$ 的任何其他单独杂质以及不多于 $0.55$ 面积/化合物(E)的面积时,所述固体形式是“基本上纯的”。

[0058] 在一些实施方式中,当固体形式基本上不含溶剂(例如,固体形式具有不多于 $3000\text{ppm}$ 甲醇、不多于 $5000\text{ppm}$  2-丙醇、不多于 $600\text{ppm}$ 二氯甲烷、不多于 $720\text{ppm}$ 四氢呋喃、不多于 $620\text{ppm}$  2-甲基四氢呋喃、不多于 $5000\text{ppm}$ 丙酮、不多于 $5000\text{ppm}$ 庚烷、不多于 $5000\text{ppm}$ 甲基叔丁基醚、不多于 $890\text{ppm}$ 甲苯,或不多于 $380\text{ppm}$  1,4-二噁烷)时,所述固体形式是“基本上纯的”。

[0059] 在一些实施方式中,N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)是可以用于化合物(I)的加工步骤的最后一步的叔胺。在一些实施方式中,当固体形式基本上不含DIPEA时,所述固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方式中,当固体形式具有不多于 $1000\text{ppm}$ 的DIPEA时,所述固体形式是“基本上纯的”。

[0060] 在一些实施方式中,当固体形式通过HPLC为97.0%至103.0%w/w无溶剂、无水基础(计算包括对水、残留溶剂和DIPEA含量的校正)时,所述固体形式是“基本上纯的”。HPLC保留时间必须是标准品保留时间的 $\pm 2\%$ 。可以进行HPLC分析,例如,如下所述:

[0061] 第一代HPLC法:

[0062]	柱:	XBridge XB-C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 $\mu\text{m}$	
	柱温:	15°C	
	自动进样器温度:	环境	
	检测:	253 nm	
	流动相 A:	10 mM 碳酸氢钠	
	流动相 B:	乙腈	
	流速:	0.8 mL/min	
	注射量:	5 $\mu\text{L}$	
	运行时间	20 min	
	样品稀释剂:	85:15 (v/v) 乙腈:水	
[0063]	样品浓度:	0.1 mg/mL	
	化合物 (I) 的近似保留时间	9.8 min	
	<b>梯度程序:</b>		
	<b>时间 (min)</b>	<b>% A</b>	<b>% B</b>
	0.00	95	5
	12.00	5	95
	15.00	5	95
	15.10	95	5
	20.00	95	5

[0064] 第二代HPLC法

[0065]	柱:	XBridge XB-C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 $\mu$ m
	柱温:	15°C
	自动进样器温度:	环境
	检测:	253 nm
	流动相 A:	水中的 0.1%三氟乙酸
	流动相 B:	乙腈中的 0.1%三氟乙酸
	流速:	0.8 mL/min
	注射量:	5 $\mu$ L
	运行时间	20 min

[0066]	样品稀释剂:	50 : 50 (v/v) 乙腈 : 水	
	样品浓度:	0.1 mg/mL	
	化合物 (I) 的近似保留时间	7.4 min	
	<b>梯度程序:</b>		
	<b>时间 (min)</b>	<b>% A</b>	<b>% B</b>
	0.00	95	5
	12.00	5	95
	15.00	5	95
	15.10	95	5
	20.00	95	5

[0067] 如本文所用,“选择性KIT抑制剂”或“选择性PDGFR $\alpha$ 抑制剂”是指选择性抑制KIT蛋白激酶或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶超过另一种蛋白激酶,并且相对于另一种激酶对KIT蛋白激酶或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶表现出至少2倍选择性的化合物或其药学上可接受的盐或任何前述物质的溶剂化物。例如,相对于另一种激酶,选择性KIT抑制剂或选择性PDGFRA抑制剂对KIT蛋白激酶或PDGFR $\alpha$ 激酶表现出至少10倍选择性;至少15倍选择性;至少20倍选择性;至少30倍选择性;至少40倍选择性;至少50倍选择性;至少60倍选择性;至少70倍选择性;至少80倍选择性;至少90倍选择性;至少100倍、至少125倍、至少150倍、至少175倍或至少200倍选择性。在一些实施方式中,相对于另一种激酶(例如VEGFR2(血管内皮生长因子受体2)、SRC(非受体蛋白酪氨酸激酶)和FLT3(Fms样酪氨酸激酶3),选择性KIT抑制剂或选择性PDGFR $\alpha$ 抑制剂表现出至少150倍选择性。在一些实施方式中,在细胞测定(例如,细胞测定)中测量相对于另一种激酶,对KIT蛋白激酶或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶的选择性。在一些实施方式中,在生化测定(例如,生化测定)中测量相对于另一种激酶,对KIT蛋白激酶或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶的选择性。

[0068] 如本文所用,本文公开的化合物的“治疗有效量”是指将在受试者中引发生物学或医学反应(例如,酶或蛋白质活性的降低或抑制,或改善症状、缓解病状,或者减缓或延迟疾病进展)的化合物的量。在一些实施方式中,“治疗有效量”是指化合物的量,当施用至受试者时,可有效(1)至少部分减轻、抑制和/或改善(i)由KIT和/或PDGFR $\alpha$ 介导,或(ii)与KIT和/或PDGFR $\alpha$ 活性相关,或(iii)以KIT和/或PDGFR $\alpha$ 的活性(正常或异常)为特征的病症或病状;或(2)降低或抑制KIT和/或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶的活性。在一些实施方式中,“治疗有效量”是指当施用至细胞、或组织、或非细胞生物材料或介质时,至少部分降低或抑制KIT和/或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶活性的化合物的量。治疗有效量将取决于治疗的目的并且将由本领域普通技术人员确定(参见例如,Lloyd(1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*)。

[0069] 如本文所用,术语“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibition)”或“抑制(inhibiting)”是指给定病状、症状或病症或疾病的减少或抑制,或者生物活性或过程的基线活性的显著降低。

[0070] 如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指待通过本公开的方法治疗的生物体。非限制性实施例生物体包括哺乳动物,例如鼠科、猿猴、马科、牛科、猪科、犬科、猫科等。在一些实施方式中,生物体是人。在一些实施方式中,待治疗的患者患有具有中度至重度症状的ISM或SSM,这些症状不能用批准的症状导向疗法充分控制。

[0071] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”,当与病症或病状结合使用时,包括导致改善病症或病状的任何效果,例如减轻、减少、调节、改善和/或消除。根据本领域已知的标准方法和技术,可以容易地评估病症或病状的任何症状的改善或减轻其严重程度。

[0072] 在一些实施方式中,治疗包括减少肥大细胞负荷。在一些实施方式中,肥大细胞负荷的客观测量包括血清类胰蛋白酶、骨髓肥大细胞数量、皮肤肥大细胞浸润和血液中的KIT D816V突变等位基因负荷。在一些实施方式中,肥大细胞负荷的客观测量包括血清类胰蛋白酶、骨髓肥大细胞数量和血液中的KIT D816V突变等位基因负荷。

[0073] 在一些实施方式中,治疗包括减少系统性肥大细胞增多症症状。系统性肥大细胞增多症症状包括但不限于瘙痒、潮红、GI痉挛、腹泻、过敏反应(尤其是蜂毒)、骨痛、骨质疏松症和色素性荨麻疹。在一些实施方式中,如本文所定义的ISM-SAF患者报告结果(PRO)仪器用于评估症状改善。在一些实施方式中,患者在接受治疗之前每天完成一次ISM-SAF,并且患者还在治疗期间每天完成一次ISM-SAF。例如,患者在知情同意时开始,完成ISM-SAF持续一段时间(例如四周),在此期间最佳支持护理(BSC)药物得到优化和稳定。一旦收集了所述一段时间(例如四周)的数据,则每天完成一次ISM-SAF持续额外的一段时间(例如两周(14天)),并基于ISM-SAF症状阈值确定患者资格。然后,符合ISM-SAF资格阈值的患者每天完成一次ISM-SAF,同时完成筛选程序以评估研究资格。

[0074] 一旦完成所有筛选程序,则在研究进入之前紧接的一段时间(例如14天)内收集基线症状。将这些数据用作基线总症状评分(TSS)。ISM-SAF由患者每天完成一次,直至完成研究,例如直至第1部分和第2部分,以及直至第3部分的第52周。在一些实施方式中,研究的第2部分的主要终点是ISM-SAF TSS自基线至第12周的平均变化。在一些实施方式中,治疗改善了过敏反应的发作次数。在一些实施方式中,“过敏反应的发作”是用肾上腺素治疗的过

敏反应的发作。

[0075] 在一些实施方式中,如通过一份或多份问卷所测量的,治疗改善了生活质量(QoL)。QoL问卷的非限制性实施例包括MC-QoL、PGIS、SF-12、PGIC和EQ-5D-EL。MC-QoL是一种专为患有ISM和CM的患者使用而开发的疾病特异性QoL工具((Siebenhaar, F. 等人, *Allergy* 71 (6) :869-77 (2016))。MC-QoL含有27个项目,评估四个领域:症状、情绪、社交生活/功能和皮肤。项目以5分制进行评估,其中回忆期为两周。PGIS是一种单项量表,其评估患者在某个时间点对疾病症状的感知。PGIS已被广泛用于评估患者对治疗是否有益的整体感觉。SF-12是为医疗结果研究而开发的,这是一项针对慢性病患者的多年研究。所述仪器旨在减轻受访者负担,同时实现最低精度标准,以便进行涉及多个健康维度的组比较。所述问卷从患者的角度使用8个健康领域来衡量健康和幸福感。回忆期为四周。PGIC是一种单项量表,其评估患者在某个时间点对疾病症状变化的感知。EQ-5D-5L是一种用于测量一般健康状况的标准化仪器。它由两部分组成:健康状态描述和评估。健康状况依据五个维度(5D)来测量:移动性;自我护理;日常活动;疼痛/不适;和焦虑/抑郁。受访者使用5分制对其每个维度的严重程度进行自我评价。回忆期为“今天”(Whynes, D.K., *Health Qual Life Outcomes* 6:94 (2008))。

[0076] 在一些实施方式中,治疗改善骨密度。骨密度是通过评估腰椎和髌部两者的双能x射线骨密度仪扫描来测量的。在一些实施方式中,治疗不影响骨密度。

[0077] 如本文所用,“SD”意指稳定的疾病。

[0078] 如本文所用,“CR”意指完全响应。

[0079] 如本文所用,“PFS”意指无进展生存期。

[0080] 术语“系统性肥大细胞增多症”或“SM”是指肥大细胞(MC)的克隆性病征,其特征在于MC负荷增加,同时肿瘤性MC在皮肤、骨髓(BM)、脾脏、肝脏、胃肠(GI)道和其他器官中局灶性和/或弥漫性浸润,以及MC介质释放增加。所有患者都具有BM受累。世界卫生组织(WHO)已建立了SM的诊断和分类标准。在最近提出的WHO更新(Valent, P. 等人, *Blood* 129 (11) :1420-27 (2017))中,SM被细分为惰性SM(ISM)、闷烧性SM(SSM)、伴有非MC谱系相关血液肿瘤的SM(SM-AHN)、侵袭性SM(ASM)和MC白血病(MCL)。后三个亚类与总生存期降低相关,并被归为晚期SM(AdvSM)。晚期SM与不良预后相关,其中ASM的中位总生存期为3.5年,SM-AHN为两年,MCL不到六个月。ISM与正常或接近正常的预期寿命相关,并且SSM的预后为中等(Lim, K.H. 等人, *Blood* 113 (23) :5727-36 (2009))。SM的主要标准是MC在BM或其他皮外器官中的多灶性积累和聚集。次要标准确认所述疾病的克隆性质,包括MC形态异常(旋转)、在MC中表达CD2和/或CD25、V-kit Hardy-Zuckerman 4猫肉瘤病毒致癌基因同源物(KIT)外显子17(通常为D816V)的密码子816中激活突变的表达以及血清类胰蛋白酶水平>20ng/mL。晚期SM的特征在于存在由于MC浸润导致的器官损伤(C-发现),而ISM和SSM与器官功能损伤无关。

[0081] ISM的定义是根据WHO标准存在少于两项B-发现而无C-发现;SSM的定义是存在两项或更多项B-发现而无C-发现(Valent, P. 等人, *Blood* 129 (11) :1420-27 (2017))。B-发现包括:1. 类胰蛋白酶>200ng/ml和骨髓浸润>30%, 2. 存在肝肿大或脾肿大,但无脾功能亢进或肝功能障碍, 3. 存在轻度发育不良改变或高细胞骨髓,但不符合WHO对另一种血液病征(如骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性肿瘤(MPN))的分类。ISM是最常见的SM类别。患有ISM的患者骨髓中具有异常的肥大细胞集合,但没有另一种血液病或组织功能障碍的证

据。吸出物涂片中的肥大细胞通常 $<5\%$ 。患有ISM的患者的预期寿命与一般人群相当,但可能表现为各种肥大细胞介质释放症状。进展为晚期变体的风险低于 $5\%$ 。SSM的特征在于肥大细胞负荷高,但没有明显的血液病症或组织功能障碍的证据。患有SSM的患者被认为具有进展为更晚期类别的更高风险。ISM和SSM两者均被称为非晚期SM。

[0082] 在SM的所有亚型和大多数患有所述疾病的患者中,肿瘤性MC在KIT的外显子17中的D816位置处展示突变,这导致KIT激酶活性的配体非依赖性激活。野生型MC的分化和存活需要KIT活性,因此,通过D816V突变对KIT的组成性激活被认为是SM的致病驱动因素(Chabot,B.等人,Nature 335(6185):88-9(1988))。具体地,在 $90\%$ 至 $98\%$ 的患有SM的患者中发现了KIT D816V突变,同时鉴定了罕见的KIT D816Y、D816F和D816H变异(Garcia-Montero,A.C.等人,Blood 108(7):2366-72(2006);Valent,P.,Am J Cancer Res.3(2):159-72(2013);Verstovsek,S.,Eur J Haematol.90(2):89-98(2013))。基于这些发现,KIT D816V被认为是SM的主要治疗靶点(Valent等人,2017),并且已研究了几种针对这种突变的药剂。

[0083] ISM和SSM的特征在于与MC介质释放相关的严重症状,包括瘙痒、潮红、GI痉挛、腹泻、过敏反应(尤其是蜂毒)、骨痛和骨质疏松症(Gulen,T.等人,J Intern Med.279(3):211-28(2016))。这些症状可能严重削弱身体,对生活质量产生负面影响(Hermine,O.等人,Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis:Additional efficacy analyses from the randomized,placebo-controlled,第3期研究,EHA Abstract 709(2017);Jennings,S.等人,J Allergy Clin Immunol.2(1):70-76(2014);Siebenhaar,F.等人,Allergy 71(6):869-77(2016);Van Anrooij,B.等人,Midostaurin(PKC412) in Indolent Systemic Mastocytosis:A Phase 2 Trial.2016;Pp.Poster Presentation Abstract:P303:European Hematology Association(EHA))。

[0084] 患者还经常受到美容衰弱性皮肤肥大细胞增多症(CM)的影响,最常见的是色素性荨麻疹,其影响他们的生活质量。在皮肤和BM活检中发现了异常的MC,但MC负荷较低,并且没有明显的血细胞减少或由于这些浸润导致器官功能障碍的其他证据。已采用非特异性治疗来控制MC介质相关的症状,具有不同程度的疗效;没有影响组织中的MC负荷。这些治疗包括H1和H2阻滞剂、质子泵抑制剂、破骨细胞抑制剂、白三烯抑制剂、皮质类固醇、色甘酸钠和抗IgE抗体奥马珠单抗。最近,在患有ISM和SSM的患者中研究了几种靶向KIT的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。虽然一些TKI疗法已证明,可以在患有ISM和SSM的患者中实现症状改善,并且在某些情况下实现MC负荷测量值降低,但现有药剂均未特异性针对该疾病中的KIT D816V驱动突变,并且迄今为止,没有TKI药剂或任何其他药剂被批准用于治疗ISM和SSM。因此,在对现有对症治疗无充分反应的中度至重度症状患者中,医疗需求仍未得到满足。

[0085] 如本文所用,“惰性系统性肥大细胞增多症-症状评估表”或“ISM-SAF”(ISPOR Europe 2019,Copenhagen Denmark,2019年11月2-6日)用于例如电子日记本(eDiary)上的每日患者报告结果(PRO)评估。ISM-SAF是一种12项PRO,专门开发用于评估患有ISM和SSM的患者的症状。尽管最初开发用于评估治疗功效假设,但ISM-SAF还可以用于基于体征和症状严重程度的最低水平来筛选参与者进入(或退出)临床研究。下表中显示的11个项目按11分制(0至10,无至最严重)分等级,并且1个项目(腹泻)还评估频率。

[0086]	项目	症状
	1	骨痛
	2	腹痛
	3	恶心
	4	斑点
	5	瘙痒
	6	潮红
[0087]	7	疲劳
	8	头晕
	9	脑雾
	10	头痛
	11	腹泻频率
	12	腹泻严重程度

[0088] 对于皮肤/皮肤症状评分 (SSS)、GI/胃肠症状评分 (GSS) 和非特异性症状以及总症状评分 (TSS) 的领域, ISM-SAF 为每个项目生成评分。TSS 是将所有症状加在一起。在一方面, TSS 是第 1-10 项和第 12 项。在一方面, GSS 是第 2-3 项和第 12 项。在一方面, SSS 是第 4-6 项。在一方面, 患者在知情同意时开始, 每日完成 ISM-SAF 持续 4 周, 在此期间 BSC 药物得到优化和稳定。一旦收集了 4 周的数据, 则每日完成 ISM-SAF 持续另外的 2 周 (14 天), 以基于 ISM-SAF 症状阈值确定患者资格。符合 ISM-SAF 资格阈值的患者每日完成 ISM-SAF, 同时完成筛选程序以评估研究资格。一旦完成所有筛选程序, 则在研究进入之前紧接的 14 天内收集基线症状。这些数据将用作基线 TSS。

[0089] 在一方面, 患有 ISM 或 SSM 的患者具有以最小 TTS 为特征的中度至重度症状。在一方面, 患有 ISM 或 SSM 的患者具有中度至重度症状, 其特征在于如使用 ISM-SAF 所评估的最小 TTS  $\geq 28$ 。在一方面, 最小 TTS 为  $\geq 27$ 、 $\geq 26$ 、 $\geq 25$ 、 $\geq 24$ 、 $\geq 23$ 、 $\geq 22$ 、 $\geq 21$ 、 $\geq 20$ 。在一方面, 具有中度至重度症状的患有 ISM 或 SSM 的患者在基线时在 ISM-SAF 的皮肤或 GI 领域中具有  $\geq 28$  的最小 TSS 和  $\geq 1$  个症状。在一方面, 基线是第 1 周期第 1 天 (C1D1) 之前的 14 天时间段。在一方面, 患者没有经历超出其典型基线症状的急性症状发作。在一方面, 患者在开始 ISM-SAF 资格判定前未能实现如由研究者确定的 1 个或多个基线症状的症状控制, 其中以下对症治疗中的至少 2 种按最佳 (批准) 剂量施用且持续最少 4 周 (2 天): H1 阻断剂、H2 阻断剂、质子泵抑制剂、白三烯抑制剂、色甘酸钠、皮质类固醇或奥马珠单抗。在一方面, 患者具有  $< 20 \text{ng/mL}$  的基线血清类胰蛋白酶。在一方面, 患者具有  $\geq 20 \text{ng/mL}$  的基线血清类胰蛋白酶。在一方面, 患者患有皮肤肥大细胞增多症 (CM)。在一方面, 患者没有 CM。CM 的诊断需要存在真皮异常肥大细胞浸润的临床和组织病理学发现, 并且在骨髓或其他皮外器官中没有系统性肥大细胞浸

润的证据。CM进一步细分为3个不同的子变体：色素性荨麻疹/斑丘疹皮肤肥大细胞增多症(MPCM)、弥漫性CM和皮肤肥大细胞瘤。

[0090] 在一方面,患有ISM或SSM的患者具有KIT D816V突变。KIT D816V突变可以通过高灵敏度测定进行检测,如液滴数字聚合酶链反应(ddPCR)测定,其检测限(LOD)为0.022%突变等位基因频率(MAF)。

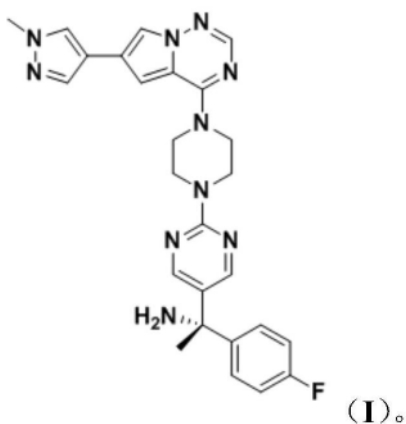
[0091] 如本文所用,“不良事件”或“AE”是与人类使用药物相关的任何不良医学事件,无论是否被认为与药物有关。AE(也称为不良体验)可以是与药物使用暂时性相关的任何不利和非预期的迹象(例如,异常实验室发现)、症状或疾病,无需对因果关系做出任何判断。AE可能由药物的任何使用(例如,标签外使用、与另一种药物组合使用)和任何施用途径、制剂或剂量(包括过量)引起。

[0092] 如本文所用,当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”包括指定剂量、量或重量百分比的值,或者本领域普通技术人员认可的剂量、量或重量百分比的范围,以提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理学效果等效的药理学效果。

[0093] 如上所述,本文描述了化合物(I)的新晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形是基本上纯的。这些可以是KIT和/或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶的抑制剂,并且在一些实施方式中是KIT和/或PDGFR $\alpha$ 蛋白激酶的选择性抑制剂。KIT和/或PDGFR $\alpha$ 抑制剂可用于治疗与致癌KIT和PDGFRA改变相关的病症和病状,例如肥大细胞增多症、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓性白血病(AML)、黑色素瘤、精原细胞瘤、颅内生殖细胞肿瘤和纵隔B细胞淋巴瘤。

[0094] 化合物(I)的晶形A

[0095] 在一些实施方式中,本公开提供了化合物(I)的晶形A:



[0097] 在所鉴定的化合物(I)的不同晶形中,晶形A在环境温度下比本文公开的其他晶形更稳定。此外,与本文鉴定的其他晶形相比,晶形A已显示出具有更好的用于配制的物理和化学稳定性特性。晶形A还提供了易于分离的优点。晶形A具有良好的热力学稳定性,如其DSC所示。

[0098] 图2示出了化合物(I)的晶形A在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0099] 图3示出了化合物(I)的晶形A的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于具有在范围为194°C至195°C的温度下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于具有起始温度为193°C的吸热事件的DSC温谱

图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于具有起始温度为190°C、191°C或192°C的吸热事件的DSC温谱图。

[0100] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于基本上类似于图3中的DSC温谱图。

[0101] 图3还示出了从丙酮和水的混合物中重结晶的化合物(I)的晶形A的TGA热曲线。对于化合物(I)的晶形A,由TGA证明的质量损失基于重结晶条件而变化。

[0102] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A是自由流动的白色结晶至灰白色至黄色固体。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A是无水多晶形物。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的水含量低于1.0%水。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的水含量不多于0.04%。在一些实施方式中,水含量水平<0.01%-0.07%。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A似乎是针状和/或片状或板状固体。

[0103] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在动态蒸汽吸附(DVS)实验中重量变化为0.42%,同时在25°C下相对湿度从2-95% RH变化。

[0104] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在动态蒸汽吸附(DVS)实验中重量变化为0.29%,同时在40°C下相对湿度从2-95% RH变化。

[0105] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在动态蒸汽吸附(DVS)实验中重量变化为0.20%,同时在40°C下相对湿度从70-95% RH变化。

[0106] 在一些实施方式中,如通过动态蒸汽吸附(DVS)分析所确定的,化合物(I)的晶形A是非吸湿性的。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A在暴露于40°C和高达95%相对湿度时吸收按重量计高达0.44%的水分。

[0107] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中的溶解度为0.03mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在禁食状态模拟胃液中的溶解度为2.11mg/mL。

[0108] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在37°C下的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中的溶解度为0.03mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在37°C下的禁食状态模拟胃液中的溶解度为2.11mg/mL。

[0109] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A具有粒度分布(PSD),其中D10不小于(NLT)1 $\mu$ m,D50是5-105 $\mu$ m,例如,在一些实施方式中,D50是8-80 $\mu$ m;并且D90不超过(NMT)500 $\mu$ m,例如,在一些实施方式中,D90是NMT 300 $\mu$ m。如本文所用,D10是样品质量的10%不小于1 $\mu$ m时的直径。如本文所用,D50是质量中值直径(MMD)。如本文所用,MMD是按质量计的平均粒径。在一些实施方式中,按质量计的平均粒径(即,D50或MMD)是5-105 $\mu$ m。如本文所用,D90是样品质量的90%不超过500 $\mu$ m时的直径。在一些实施方式中,PSD是NLT 1 $\mu$ m(D10)和NMT 500 $\mu$ m(D90)。可以使用激光衍射系统(例如配备有湿分散单元的Malvern Mastersizer 3000)来分析粒度分布(PSD)。分散剂是于己烷中的0.5% Span 85,并且样品是125mg于己烷中的50mL 0.5% Span 85中的化合物(I)的晶形A。

[0110] 在一些实施方式中,粒度和/或粒度分布对片剂溶解有影响。

[0111] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的

入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表1中所述的基本相似。

[0112] 表1.

[0113]

2- $\theta$ (度)
7.69
10.07
11.51
13.82
15.36
16.74
18.05
19.21
19.99
20.31
21.58
22.90
23.12
23.86
24.41
25.18
25.85
26.14
27.04
27.76
28.20
28.55
29.50
30.71
30.96
34.49
36.15
36.46

	2- $\theta$ (度)
[0114]	37.70
	38.36
	39.65

[0115] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $15.4 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $16.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $18.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $20.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $21.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $23.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $23.9 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $25.9 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $30.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。

[0116] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少八个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少七个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少六个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少五个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少四个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm$

0.2、 $18.1 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $23.9 \pm 0.2$ 、 $25.9 \pm 0.2$ 和 $30.7 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。

[0117] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 和 $21.6 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 和 $21.6 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 和 $21.6 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $16.7 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 和 $21.6 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

[0118] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于基本上类似于图2中的X射线粉末衍射图。

[0119] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形A的特征在于在以下 $\delta$ (表示为ppm)处具有信号的 $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)图案:32.1、39.2、43.5、45.5、55.6、101.3、115.2、115.5、116.0、116.5、117.9、127.0、127.7、131.1、137.1、144.4、146.7、154.6、156.3、160.4和161.7。

[0120] 在一些实施方式中,本公开提供了用于制备化合物(I)的晶形A的方法。在一些实施方式中,用于制备化合物(I)的晶形A的方法是重结晶方法。在一些实施方式中,重结晶方法去除杂质。在一些实施方式中,重结晶方法去除残留的N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方式中,重结晶方法包括丙酮和水。在一些实施方式中,本公开提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形A:将化合物(I)溶解在丙酮和水中以获得悬浮液;加热悬浮液以获得溶液;以及冷却溶液,如通过降低温度。

[0121] 在一些实施方式中,丙酮与水的比率为85:15。

[0122] 在一些实施方式中,将悬浮液加热至范围为 $40^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度。

[0123] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括搅拌加热的悬浮液。在一些实施方式中,所述方法进一步包括在范围为 $40^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌加热的悬浮液。在一些实施方式中,搅拌加热的悬浮液。在一些实施方式中,将加热的悬浮液搅拌十五分钟。在一些实施方式中,在范围为 $40^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌加热的悬浮液。在一些实施方式中,在范围为 $40^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度下将加热的悬浮液搅拌十五分钟。

[0124] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括精过滤搅拌的悬浮液。在一些实施方式中,所述方法进一步包括在范围为 $40^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度下精过滤搅拌的悬浮液。

[0125] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括常压蒸馏精过滤的悬浮液。在一些实施方式中,所述方法进一步包括在范围为 $55^\circ\text{C}$ 至 $65^\circ\text{C}$ 的温度下常压蒸馏精过滤的悬浮液。

[0126] 在一些实施方式中,冷却溶液包括降低温度。在一些实施方式中,冷却溶液包括将温度降低至范围为 $45^\circ\text{C}$ 至 $55^\circ\text{C}$ 的温度。在一些实施方式中,冷却溶液包括在十五分钟内降低温度。在一些实施方式中,冷却溶液包括在十五分钟内将温度降低至范围为 $45^\circ\text{C}$ 至 $55^\circ\text{C}$ 的温度。

[0127] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形A的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形A:在升高的温度下,将化合物

(I)的晶形C在丙酮中制浆。在一些实施方式中,升高的温度是至少30℃。

[0128] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形A的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形A:将化合物(I)的晶形O加热至升高的温度;并在至少一种溶剂中制浆。在一些实施方式中,所述升高的温度是186℃。在一些实施方式中,所述至少一种溶剂是丙酮。在一些实施方式中,所述至少一种溶剂包括丙酮和水。

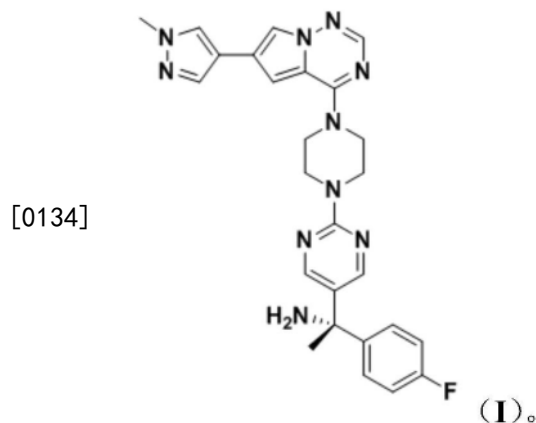
[0129] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形A的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形A:在升高的温度下,将化合物(I)的晶形B在至少一种溶剂中制浆。在一些实施方式中,所述至少一种溶剂是丙酮。在一些实施方式中,升高的温度在25℃至50℃的范围内。

[0130] 在一些实施方式中,用于制备化合物(I)的晶形A的任何上述方法可以进一步包括通过将晶形A溶解在丙酮和水的混合物中和/或通过在异丙醇中制浆来纯化晶形A。在一些实施方式中,通过将结晶固体吸收在异丙醇中并加热然后冷却所得混合物来获得异丙醇浆液。在一些实施方式中,将结晶固体通过过滤分离、用异丙醇洗涤并干燥。

[0131] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的基本上纯的晶形A的方法。

[0132] 化合物(I)的晶形B

[0133] 在一些实施方式中,本公开提供化合物(I)的晶形B:



[0135] 图4示出了化合物(I)的晶形B在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0136] 图5示出了化合物(I)的晶形B的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于具有在范围为210℃至211℃的温度下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于具有起始温度为207℃的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于基本上类似于图5中的DSC温谱图。

[0137] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表2中所述的基本相似。

[0138] 表2:

[0139] 

2- $\theta$ (度)
-----------------

[0140]

<b>2-<math>\theta</math> (度)</b>
4.13
8.20
9.66
11.15
13.77
16.43
16.98
17.97
18.44
19.55
20.55
21.03
22.40
23.13
23.82
24.32
24.73
25.09
25.61
26.27
27.02
29.01
29.80
30.89
32.10
32.72
33.17
35.81



9.7±0.2、11.2±0.2、13.8±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2、20.6±0.2、21.0±0.2、22.4±0.2、23.1±0.2、23.8±0.2和29.0±0.2的至少两个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于X射线粉末衍射图在选自4.1±0.2、9.7±0.2、11.2±0.2、13.8±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2、20.6±0.2、21.0±0.2、22.4±0.2、23.1±0.2、23.8±0.2和29.0±0.2的至少一个2θ值处具有信号。

[0144] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于X射线粉末衍射图在选自4.1±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2和20.6±0.2的至少三个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于X射线粉末衍射图在选自4.1±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2和20.6±0.2的至少两个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于X射线粉末衍射图在选自4.1±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2和20.6±0.2的至少一个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于X射线粉末衍射图在4.1±0.2、16.4±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2和20.6±0.2的2θ值处具有信号。

[0145] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于基本上类似于图4中的X射线粉末衍射图。

[0146] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形B的特征在于在选自32.1、39.2、43.5、45.5、55.6、101.3、115.2、115.5、116.0、116.5、117.9、127.0、127.7、131.1、137.1、144.4、146.7、154.6、156.3、160.4和161.7的至少一个δ值(表示为ppm)处具有信号的<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)图案。

[0147] 在一些实施方式中,本公开提供了用于制备化合物(I)的晶形B的方法。在一些实施方式中,本公开提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形B:在升高的温度下将化合物(I)加热一段时间;并冷却至室温。在一些实施方式中,时间是十分钟。在一些实施方式中,升高的温度是195℃。

[0148] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括通过过滤来分离化合物(I)的晶形B。

[0149] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形B的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形B:在升高的温度下将化合物(I)的晶形A加热一段时间;并冷却至室温。在一些实施方式中,时间是三十分钟。在一些实施方式中,升高的温度是195℃。

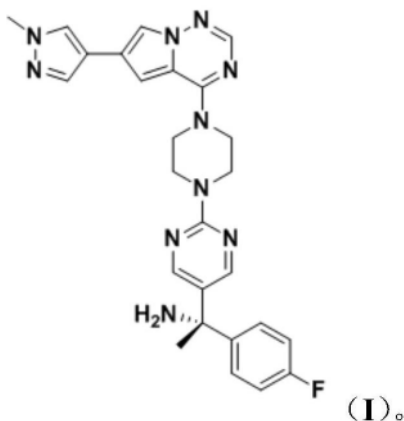
[0150] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形B的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形B:在195℃下延长加热化合物(I)的晶形A。

[0151] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括通过过滤来分离化合物(I)的晶形B。

[0152] 化合物(I)的晶形C

[0153] 在一些实施方式中,本公开提供化合物(I)的晶形C:

[0154]



[0155] 晶形C是化合物(I)的水合物。

[0156] 图6示出了化合物(I)的晶形C在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0157] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C是棒状晶体。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于不规则形态。

[0158] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为2.90%,同时在25℃下相对湿度从2-95% RH变化。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为1.76%,同时在25℃下相对湿度从2-10% RH变化。

[0159] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为2.99%,同时在40℃下相对湿度从2-95% RH变化。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为1.93%,同时在40℃下相对湿度从2-10% RH变化。

[0160] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.03mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在禁食状态模拟胃液的溶解度为2.72mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在37℃下的禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.03mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在37℃下的禁食状态模拟胃液中的溶解度为2.72mg/mL。

[0161] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表3中所述的基本相似。

[0162] 表3:

	<b>2-<math>\theta</math> (度)</b>
[0163]	5.33
	9.35
	10.44
	11.97
	13.91
	14.75
	15.24
	16.11
	17.38
	18.16
	18.94

	<b>2-<math>\theta</math> (度)</b>
[0164]	20.83
	21.42
	21.81
	22.41
	22.78
	23.38
	23.98
	24.75
	25.19
	25.77
	27.30
	28.49
29.83	

[0165] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于X射线粉末衍射图在 $5.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于X射线粉末衍射图在 $9.4 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于X射线粉末衍



0.2和 $16.1 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于X射线粉末衍射图在 $5.3 \pm 0.2$ 、 $9.4 \pm 0.2$ 、 $10.4 \pm 0.2$ 、 $12.0 \pm 0.2$ 和 $16.1 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

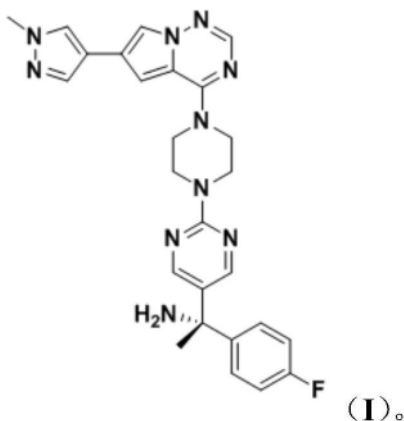
[0168] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于基本上类似于图6中的X射线粉末衍射图。

[0169] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形C的特征在于在选自32.1、39.2、43.5、45.5、55.6、101.3、115.2、115.5、116.0、116.5、117.9、127.0、127.7、131.1、137.1、144.4、146.7、154.6、156.3、160.4和161.7的至少一个 $\delta$ 值(表示为ppm)处具有信号的 $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)图案。

[0170] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形C的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形C:将化合物(I)在甲醇或四氢呋喃:水的1:1混合物中制浆。在一些方法中,所述方法进一步包括通过过滤来分离化合物(I)的晶形C。

[0171] 化合物(I)的晶形0

[0172] 在一些实施方式中,本公开提供了化合物(I)的晶形0:



[0173]

[0174] 图7示出了化合物(I)的晶形0在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0175] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于具有起始温度为 $182^\circ\text{C}$ 的吸热事件的DSC温谱图。

[0176] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于通过使用Cu  $\text{K}\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于通过使用Cu  $\text{K}\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表4中所述的基本相似。

[0177] 表4.

[0178]

2- $\theta$ (度)
7.17
10.14
10.78
11.37
12.25
14.48

14.68
16.08
17.34
18.95
20.35
21.86
22.71
23.65
25.70
26.96
28.49
29.59
30.46
32.41
34.77
36.37
37.71

[0179] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $7.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $10.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $12.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $14.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $14.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $16.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $19.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $20.4 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $23.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。

[0180] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在 $7.2 \pm 0.2$ 、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $12.3 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $14.7 \pm 0.2$ 、 $16.1 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $7.2 \pm 0.2$ 、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $12.3 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $14.7 \pm 0.2$ 、 $16.1 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少八个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $7.2 \pm 0.2$ 、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $12.3 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $14.7 \pm 0.2$ 、 $16.1 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少七个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $7.2 \pm 0.2$ 、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $12.3 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $14.7 \pm 0.2$ 、 $16.1 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少六个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $7.2 \pm 0.2$ 、 $10.8 \pm 0.2$ 、 $12.3 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $14.7 \pm 0.2$ 、 $16.1 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、

20.4±0.2和23.7±0.2的至少五个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、10.8±0.2、12.3±0.2、14.5±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、19.0±0.2、20.4±0.2和23.7±0.2的至少四个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、10.8±0.2、12.3±0.2、14.5±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、19.0±0.2、20.4±0.2和23.7±0.2的至少三个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、10.8±0.2、12.3±0.2、14.5±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、19.0±0.2、20.4±0.2和23.7±0.2的至少两个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、10.8±0.2、12.3±0.2、14.5±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2、19.0±0.2、20.4±0.2和23.7±0.2的至少一个2θ值处具有信号。

[0181] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、12.3±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2和23.7±0.2的至少三个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、12.3±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2和23.7±0.2的至少两个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在选自7.2±0.2、12.3±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2和23.7±0.2的至少一个2θ值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于X射线粉末衍射图在7.2±0.2、12.3±0.2、14.7±0.2、16.1±0.2和23.7±0.2的2θ值处具有信号。

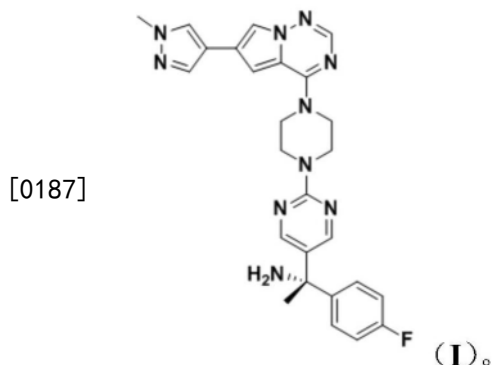
[0182] 在一些实施方式中,化合物(I)的晶形0的特征在于在选自32.1、39.2、43.5、45.5、55.6、101.3、115.2、115.5、116.0、116.5、117.9、127.0、127.7、131.1、137.1、144.4、146.7、154.6、156.3、160.4和161.7的至少一个δ值(表示为ppm)处具有信号的<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)图案。

[0183] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形0的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形0:化合物(I)在四氢呋喃中的停滞冷却。在一些实施方式中,所述方法包括将化合物(I)在四氢呋喃中从室温停滞冷却至-20℃。在一些实施方式中,所述方法进一步包括通过过滤来收集化合物(I)的晶形0。

[0184] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的晶形0的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的晶形0:化合物(I)的晶形A在四氢呋喃中的停滞冷却。在一些实施方式中,所述方法包括将化合物(I)的晶形A在四氢呋喃中从室温停滞冷却至-20℃。在一些实施方式中,所述方法进一步包括通过过滤来收集化合物(I)的晶形0。

[0185] 化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T

[0186] 在一些实施方式中,本公开提供了化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T:



[0188] 图8示出了化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0189] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T是化合物(I)的单甲苯磺酸盐,即,晶形T包含1:1比率的化合物(I)和甲苯磺酸盐。

[0190] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于具有起始温度为175°C的吸热事件、起始温度为189°C的吸热事件,和/或起始温度为207°C的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于具有在183°C下具有信号的吸热事件、在193°C下具有信号的吸热事件,和/或在213°C下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于具有起始温度为175°C且在183°C下具有信号的吸热事件,起始温度为189°C且在193°C下具有信号的吸热事件,和/或起始温度为207°C且在213°C下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。

[0191] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.08mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在禁食状态模拟胃液中的溶解度为1.88mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在37°C下的禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.08mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在37°C下的禁食状态模拟胃液中的溶解度为1.88mg/mL。

[0192] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在水中的溶解度为0.34mg/mL。

[0193] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表5中所述的基本相似。

[0194] 表5.

	<b>2-<math>\theta</math> (度)</b>
	5.86
	6.07
	9.60
	10.99
	11.70
	14.96
	15.68
	15.97
	17.34
	17.57
	18.10
	18.87
[0195]	19.21
	20.80
	21.20
	21.66
	22.03
	23.33
	24.07
	24.51
	25.19
	25.59
	26.41
	27.50
	28.40
	29.13

[0196]	30.56
	31.76
	32.22
	33.98
	35.47
	37.45
	38.96
	39.80

[0197] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $5.9 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $6.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $9.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $16.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $19.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $20.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $21.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $22.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $24.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $24.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。

[0198] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少八个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少七个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少六个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少五个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯

硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少四个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.8 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。

[0199] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $5.9 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于X射线粉末衍射图在 $5.9 \pm 0.2$ 、 $11.7 \pm 0.2$ 、 $16.0 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 和 $24.5 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

[0200] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于基本上类似于图8中的X射线粉末衍射图。

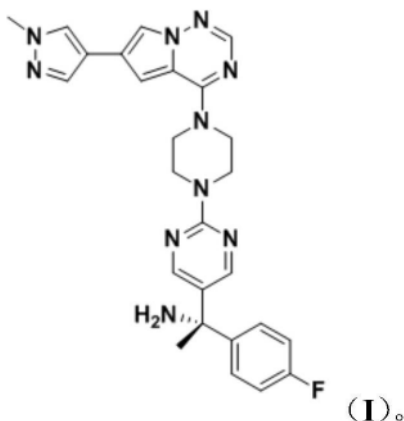
[0201] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的特征在于在选自20.7、26.7、38.5、39.0、40.0、42.8、44.9、58.0、102.2、114.3、115.5、115.6、115.8、118.0、123.6、125.4、127.6、128.3、128.4、136.3、137.7、137.8、145.2、145.8、153.2、156.5、160.1、160.7和162.6的至少一个 $\delta$ 值(表示为ppm)处具有信号的 $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz)图案。

[0202] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的甲苯硫酸盐的晶形T:向2-丙醇(IPA)和水的混合物中添加化合物(I)和甲苯硫酸;在升高的温度下搅拌;以及降低温度。

[0203] 在一些实施方式中,添加1.1当量的甲苯硫酸。在一些实施方式中,混合物中IPA与水的体积比是95:5。在一些实施方式中,搅拌以600rpm发生。在一些实施方式中,升高的温度是范围从48°C至50°C的温度。在一些实施方式中,降低温度包括将溶液转移到温度范围为35°C至40°C的热板。

[0204] 化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr

[0205] 在一些实施方式中,本公开提供了化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr:



[0206]

[0207] 图9示出了化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0208] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr是单酒石酸盐,例如,晶形Tr包含1:1比率的化合物(I)和甲苯磺酸盐。

[0209] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在144.5°C开始DSC,随后在158.8°C发生放热事件(重结晶)。在一些实施方式中,吸热与TGA的4.5wt.%的质量损失一致。

[0210] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征进一步在于具有起始温度为145°C的吸热事件、起始温度为159°C的吸热事件、起始温度为205°C的吸热事件、起始温度为237°C的吸热事件,和/或起始温度为254°C的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于具有在156°C下具有信号的吸热事件、在163°C下具有信号的吸热事件、在213°C下具有信号的吸热事件、在243°C下具有信号的吸热事件,和/或在257°C下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于具有起始温度为145°C且信号温度为156°C的吸热事件、起始温度为159°C且信号温度为163°C的吸热事件、起始温度为205°C且信号温度为213°C的吸热事件、起始温度为237°C且信号温度为243°C的吸热事件,和/或起始温度为254°C且信号温度为257°C的吸热事件的DSC温谱图。

[0211] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.27mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在禁食状态模拟胃液中的溶解度为4.79mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在37°C下的禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.27mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在37°C下的禁食状态模拟胃液中的溶解度为4.79mg/mL。

[0212] 在一些实施方式中,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的特征在于在水中的溶解度为0.84mg/mL。

[0213] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为4.4%,同时在室温下相对湿度从2-95% RH变化。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为2.95%至3%,同时在室温下相对湿度从2-30% RH变化。

[0214] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr呈基本上纯的形式。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X

射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表6中所述的基本相似。

[0215] 表6

2- $\theta$ (度)
6.28
8.50
10.61
11.12
12.52
13.29
13.68
14.23
14.86
15.71
16.22
16.58
17.49
18.99
19.83
20.72
20.91
21.22
21.50
22.46
22.97
23.14
24.05
25.04
25.44
26.02
26.48
26.87

[0216]

	2- $\theta$ (度)
[0217]	27.92
	28.29
	29.30
	29.69
	30.88
	31.70
	33.47
	33.87
	35.53
	37.59
	37.92
	38.42
	39.95

[0218] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $6.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $10.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $12.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $13.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $13.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $14.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $14.9 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $16.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $19.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $22.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $24.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $27.9 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。

[0219] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些

实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少八个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少七个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少六个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少五个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少四个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $14.9 \pm 0.2$ 、 $16.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。

[0220] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于X射线粉末衍射图在 $6.3 \pm 0.2$ 、 $10.6 \pm 0.2$ 、 $12.5 \pm 0.2$ 、 $13.3 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $22.5 \pm 0.2$ 和 $27.9 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

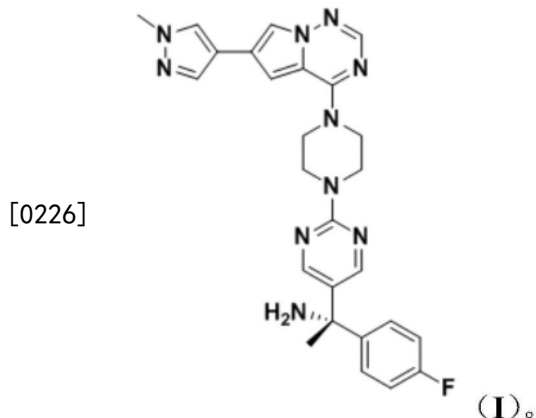
[0221] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于基本上类似于图9中的X射线粉末衍射图。

[0222] 在一些实施方式中,化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的特征在于在选自28.5、38.2、42.9、43.0、44.7、44.8、44.9、56.7、71.8、101.6、114.3、115.3、115.5、115.6、115.8、118.0、127.5、128.2、128.3、136.4、141.2、146.5、153.7、156.3、160.0、160.2、162.1和173.9的至少一个 $\delta$ 值(表示为ppm)处具有信号的 $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz)图案。

[0223] 在一些实施方式中,本公开提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr:向四氟乙烯、乙醇和水的混合物中添加化合物(I)和酒石酸;搅拌;在轻轻搅拌下蒸发;添加丙酮并加热至升高的温度;以及降低温度。

[0224] 化合物(I)的盐酸盐的晶形H

[0225] 在一些实施方式中,本公开提供了化合物(I)的盐酸盐的晶形H:



[0227] 图10示出了化合物(I)的盐酸盐的晶形H在环境条件下的X射线粉末衍射图。

[0228] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H是单盐酸盐,例如,晶形H包含1:1比率的化合物(I)和盐酸盐。

[0229] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于TGA热曲线具有在156℃的吸热,随后是重结晶事件,这与3.3-3.9wt.%的质量损失相关。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于具有起始温度为156℃的吸热事件、起始温度为173℃的吸热事件,和/或起始温度为210℃的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于具有在165℃下具有信号的吸热事件、在176℃下具有信号的吸热事件,和/或在215℃下具有信号的吸热事件的DSC温谱图。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于具有起始温度为156℃且峰温度为165℃的吸热事件、起始温度为173℃且峰温度为176℃的吸热事件,和/或起始温度为210℃且峰温度为215℃的吸热事件的DSC温谱图。

[0230] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.10mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在禁食状态模拟胃液中的溶解度为4.18mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在37℃下的禁食状态模拟肠液中的溶解度为0.10mg/mL。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在37℃下的禁食状态模拟胃液中的溶解度为4.18mg/mL。

[0231] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在水中的溶解度为2.86mg/mL。

[0232] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为15%,同时在室温下相对湿度(RH)从2-95% RH变化。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在动态蒸汽吸附实验中重量变化为10.8%,同时在室温下相对湿度从80-95% RH变化。

[0233] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H呈基本上纯的形式。在一些实施

方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于通过使用Cu K $\alpha$ 辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析产生的X射线粉末衍射图,其信号与表7中所述的基本相似。

[0234] 表7.

2- $\theta$ (度)
4.81
8.08
8.46
9.60
11.11
14.44
14.90
15.77
16.77
17.31
17.87
19.17
20.65
21.50
22.33
23.31
23.67
24.09
25.47
26.09

[0235]

	2- $\theta$ (度)
[0236]	27.59
	29.10
	30.69
	31.96
	33.07

[0237] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $4.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $8.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $8.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $9.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $11.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $20.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $21.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $23.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $24.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $27.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处具有信号。

[0238] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少八个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少七个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少六个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少五个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少四个 $2\theta$ 值处具有信号。在

一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $23.3 \pm 0.2$ 、 $23.7 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 和 $27.6 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。

[0239] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少三个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少两个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在选自 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的至少一个 $2\theta$ 值处具有信号。在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于X射线粉末衍射图在 $4.8 \pm 0.2$ 、 $8.1 \pm 0.2$ 、 $11.1 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 和 $23.7 \pm 0.2$ 的 $2\theta$ 值处具有信号。

[0240] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于基本上类似于图10中的X射线粉末衍射图。

[0241] 在一些实施方式中,化合物(I)的盐酸盐的晶形H的特征在于在选自26.7、42.8、44.9、58.0、102.2、114.3、115.3、115.5、115.6、115.8、118.0、123.9、127.6、128.5、136.4、138.1、138.2、145.7、153.2、156.6、160.0、160.6和162.5的至少一个 $\delta$ 值(表示为ppm)处具有信号的 $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz)图案。

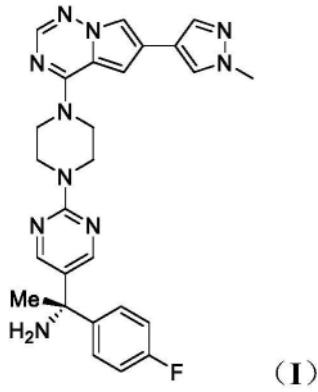
[0242] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的盐酸盐的晶形H的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的盐酸盐的晶形H:向于乙醇中的浓盐酸溶液中添加化合物(I);添加四氟乙烯(TFE);以及在升高的温度下搅拌。在一些实施方式中,使用1.1当量的浓HCl于乙醇中的溶液。在一些实施方式中,升高的温度范围为 $35^\circ\text{C}$ 至 $40^\circ\text{C}$ 。在一些实施方式中,在升高的温度下以340rpm进行搅拌30分钟。在一些实施方式中,在以340rpm搅拌15分钟后,使用抹刀破坏胶状物。在一些实施方式中,在升高的温度下搅拌之后添加另外的TFE。在一些实施方式中,在添加另外的TFE之后在室温下进行更多搅拌。

[0243] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于制备化合物(I)的盐酸盐的晶形H的方法,并且还提供了通过包括以下步骤的方法制备的化合物(I)的盐酸盐的晶形H:将化合物(I)在 $37^\circ\text{C}$ 下的禁食状态模拟胃液中制浆。

[0244] 制备化合物(I)的方法

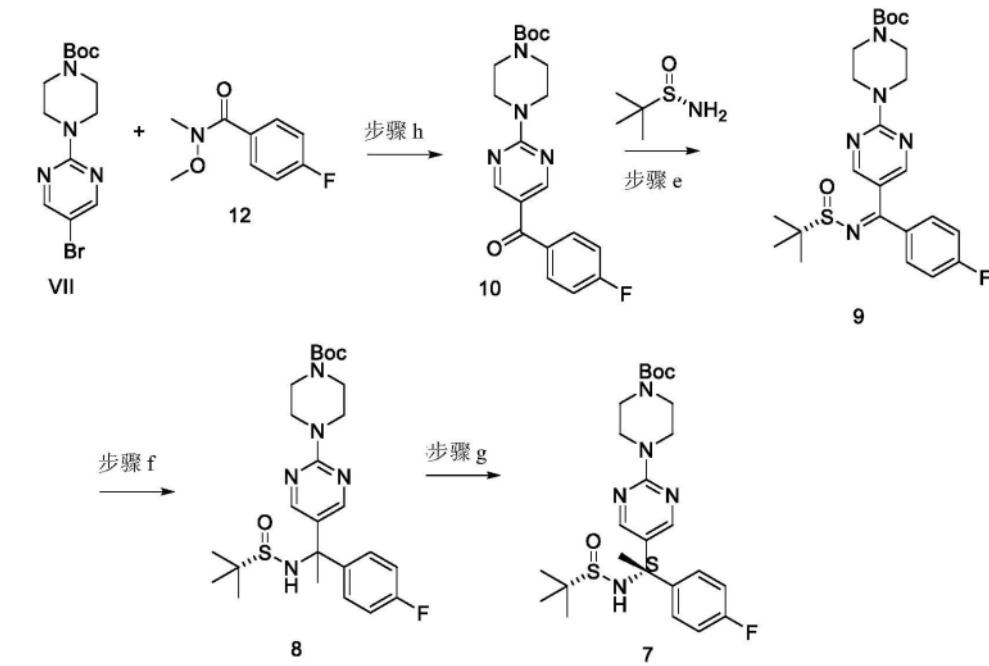
[0245] 在一些实施方式中,本公开提供了一种制备(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))

[0246]

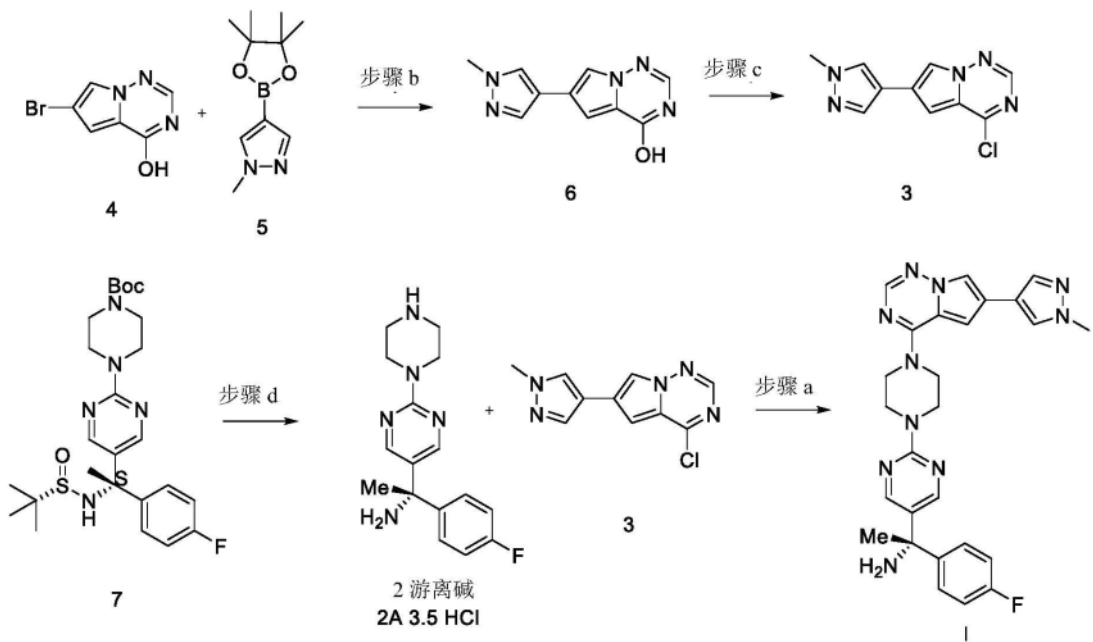


[0247] 或其药学上可接受的盐的方法。

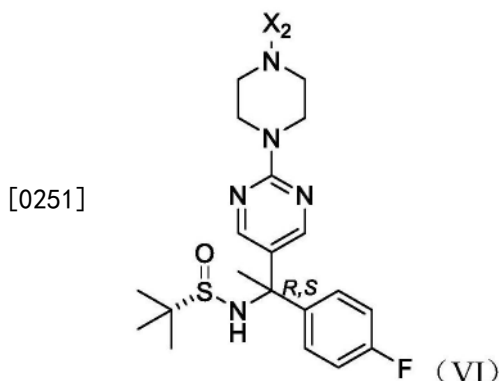
[0248] 方案1



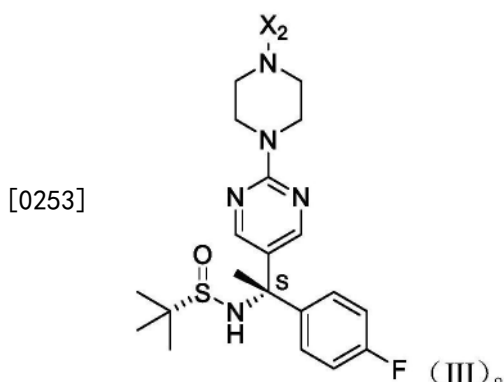
[0249]



[0250] 在一些实施方式中,本公开提供了一种制备化合物(I)的方法,其包括将式(VI)的化合物:

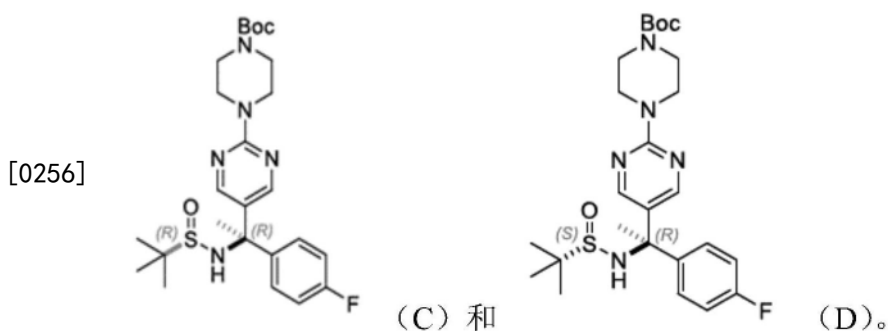


[0252] 转化成式(III)的化合物的步骤:



[0254] 在一些实施方式中,式(III)的化合物是非对映体纯的。所期望的非对映异构体在碳中心处具有S构型。

[0255] 在一些实施方式中,式(III)的化合物基本上不含不期望的非对映异构体(C)和(D):



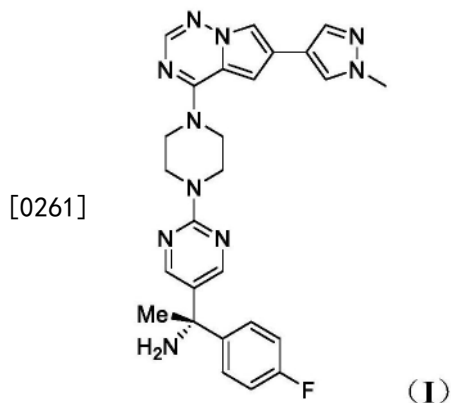
[0257] 在一些实施方式中,(C)和(D)的量不超过0.4%w/w(通过HPLC测量)。在一些实施方式中,非对映体纯度>97%de(非对映体过量)。在一些实施方式中,非对映体纯度>98%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>98.5%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>99%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>99.5%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>99.6%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>99.7%de。在一些实施方式中,非对映体纯度>99.8%。

[0258] 在一些实施方式中, $X_2$ 选自氨基甲酸酯保护基团、苄基、四氢吡喃基、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中, $X_2$ 是苄基。在一些实施

方式中,  $X_2$  是四氢吡喃基。在一些实施方式中,  $X_2$  是乙酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是三氟乙酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是三苯甲胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是亚苄基胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸酯保护基团。在一些实施方式中, 氨基甲酸酯保护基团是氨基甲酸叔丁酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯和氨基甲酸苄酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸叔丁酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是9-苄基甲基氨基甲酸酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸苄酯。

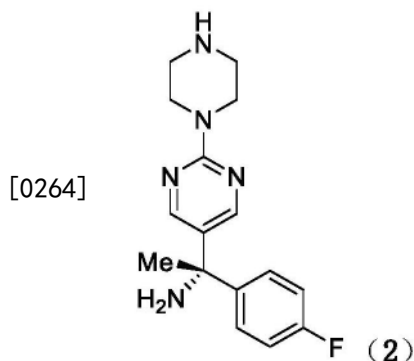
[0259] 本公开提供了一种制备呈非对映体纯形式的式 (III) 的化合物 (例如像化合物 7) 的方法。已发现式 (III) 的化合物的非对映体纯度对于确保最终化合物 (I) 的纯度是重要的。在一些实施方式中, 制备呈非对映体纯形式的式 (III) 的化合物的方法包括研磨。在一些实施方式中, 式 (VI) 的化合物的研磨步骤中的研磨溶剂包含正庚烷和甲醇。在一些实施方式中, 制备呈非对映体纯形式的式 III 的化合物的方法包括重结晶。在一些实施方式中, 重结晶溶剂是异丙醇。在一些实施方式中, 重结晶溶剂是乙酸乙酯和庚烷的混合物。

[0260] 在一些实施方式中, 本公开提供了制备 (S) -1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺 (化合物 (I)):

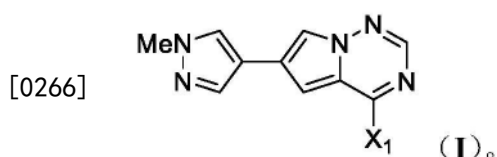


[0262] 或其药学上可接受的盐的方法, 其包括:

[0263] (a) 使 (S) -1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 (2) 或其盐;



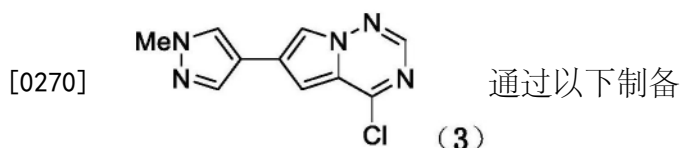
[0265] 与式 (I) 的化合物反应:



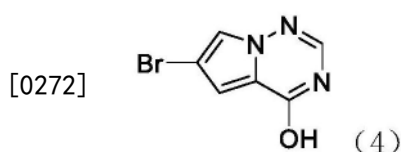
[0267] 在一些实施方式中,  $X_1$  是卤素或活化的苯酚。在一些实施方式中,  $X_1$  是卤素。在一些实施方式中,  $X_1$  是 F、Cl、Br 或 I。在一些实施方式中,  $X_1$  是 F。在一些实施方式中,  $X_1$  是 Cl。在一些实施方式中,  $X_1$  是 Br。在一些实施方式中,  $X_1$  是 I。在一些实施方式中,  $X_1$  是活化的苯酚。在一些实施方式中,  $X_1$  是甲苯磺酸盐或甲磺酸盐。

[0268] 在一些实施方式中, (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2) 是游离碱。在一些实施方式中, (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2) 的盐是盐酸盐或三氟乙酸盐。在一些实施方式中, (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2) 的盐是盐酸盐。在一些实施方式中, (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(II) 的盐酸盐是 (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 $3.5HCl$  (2A)。在一些实施方式中, (S)-1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2) 的盐是三氟乙酸盐。

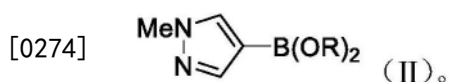
[0269] 在一些实施方式中, 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(3) :



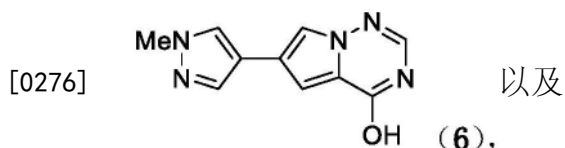
[0271] (b) 使6-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(4) :



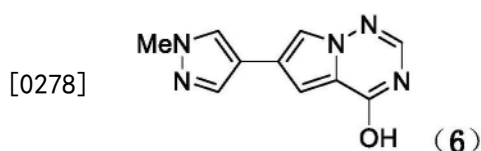
[0273] 与式(II)的化合物反应:



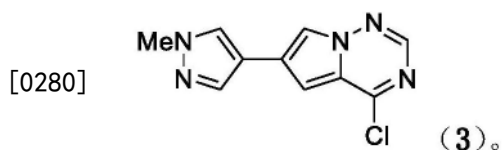
[0275] 以形成6-(1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(6) :



[0277] (c) 将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(6) :

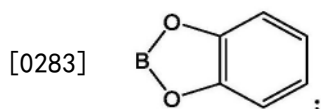


[0279] 转化为4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(3) :

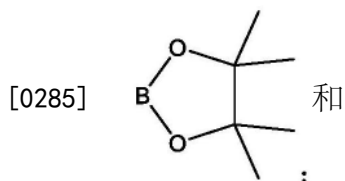


[0281] 在一些实施方式中,  $B(OR)_2$  选自:

[0282] 儿茶酚硼烷:



[0284] 频那醇硼烷:



[0286] 硼酸。

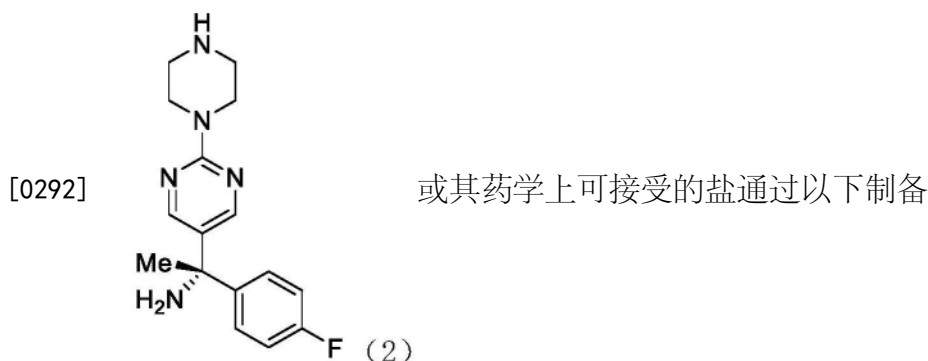
[0287] 在一些实施方式中,  $B(OR)_2$  是儿茶酚硼烷。在一些实施方式中,  $B(OR)_2$  是频那醇硼烷。在一些实施方式中,  $B(OR)_2$  选自硼酸。在一些实施方式中, 硼酸是例如异丙基硼酸、甲基硼酸或  $BF_3$  硼酸。在一些实施方式中,  $B(OR)_2$  是  $B(OH)_2$ 。

[0288] 在一些实施方式中, 步骤 (b) 在钯催化剂的存在下进行。在一些实施方式中, 钯催化剂是 Pd (0) 或 Pd (II) 催化剂。在一些实施方式中, 钯催化剂是 Pd (0) 催化剂。在一些实施方式中, 钯催化剂是 Pd (II) 催化剂。在一些实施方式中, 钯催化剂是  $PdCl_2(dtbpf)$ 、 $PdCl_2(dppf)$  或  $Pd(OAc)_2$ 。在一些实施方式中, 钯催化剂是  $PdCl_2(dtbpf)$ 。在一些实施方式中, 钯催化剂是  $PdCl_2(dppf)$ 。在一些实施方式中, 钯催化剂是  $Pd(OAc)_2$ 。

[0289] 在一些实施方式中, 步骤 (c) 在碱的存在下进行。在一些实施方式中, 所述碱是 N, N-二异丙基乙胺、三乙胺或 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。在一些实施方式中, 所述碱是 N, N-二异丙基乙胺。在一些实施方式中, 所述碱是三乙胺。在一些实施方式中, 所述碱是 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

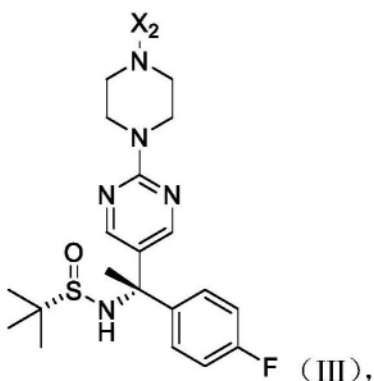
[0290] 在一些实施方式中, 步骤 (c) 在氯化硫和磷试剂的存在下进行。在一些实施方式中, 氯化硫和磷试剂选自三氯氧磷、五氯化磷、硫酰氯和三氯甲磺酰氯。在一些实施方式中, 氯化硫和磷试剂是三氯氧磷。在一些实施方式中, 氯化硫和磷试剂是五氯化磷。在一些实施方式中, 氯化硫和磷试剂选自硫酰氯。在一些实施方式中, 氯化硫和磷试剂是三氯甲磺酰氯。

[0291] 在一些实施方式中, (S) -1-(2-(4 $\lambda^2$ -哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基) 乙烷-1-胺 (2) 或其药学上可接受的盐:



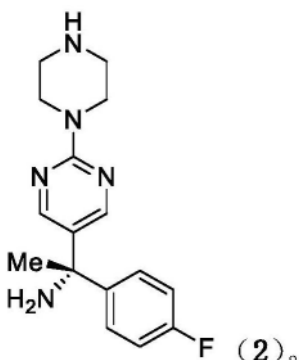
[0293] (d) 将式 (III) 的化合物:

[0294]



[0295] 转化成(S)-1-(2-(4λ<sup>2</sup>-哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2)或其药学上可接受的盐:

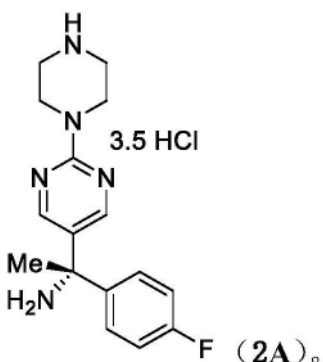
[0296]



[0297] 在一些实施方式中, X<sub>2</sub>选自氨基甲酸酯保护基团、苄基、四氢吡喃基、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是苄基。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是四氢吡喃基。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是乙酰胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是三氟乙酰胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是三苯基甲胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是亚苄基胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是氨基甲酸酯保护基团。在一些实施方式中, 氨基甲酸酯保护基团是氨基甲酸叔丁酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯和氨基甲酸苄酯。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是氨基甲酸叔丁酯。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是9-苄基甲基氨基甲酸酯。在一些实施方式中, X<sub>2</sub>是氨基甲酸苄酯。

[0298] 在一些实施方式中, 药学上可接受的盐是(S)-1-(2-(4λ<sup>2</sup>-哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺(2)的盐酸盐。在一些实施方式中, 药学上可接受的盐是(S)-1-(2-(4λ<sup>2</sup>-哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺3.5HCl(2A):

[0299]

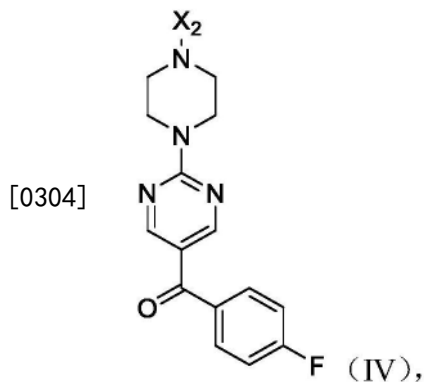


[0300] 在一些实施方式中, 药学上可接受的盐(S)-1-(2-(4λ<sup>2</sup>-哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺3.5HCl(2A)未分离。

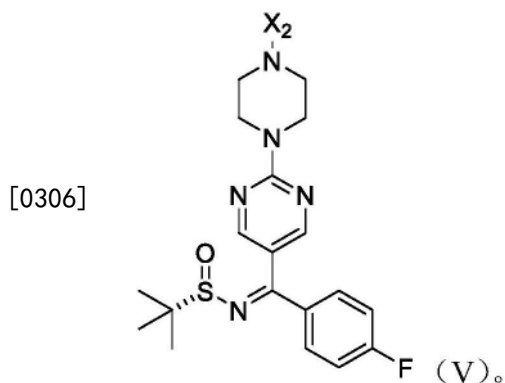
[0301] 在一些实施方式中,步骤(d)在第一酸的存在下进行。在一些实施方式中,第一酸是强酸。在一些实施方式中,第一酸是HCl、TFA或H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。在一些实施方式中,第一酸是HCl。在一些实施方式中,第一酸是TFA。在一些实施方式中,第一酸是H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。在一些实施方式中,第一酸是路易斯酸。在一些实施方式中,步骤(d)在碘的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(d)在热解条件下进行。

[0302] 本公开的一些实施方式包括:

[0303] (e) 将式(IV)的化合物:



[0305] 转化成式(V)的化合物:

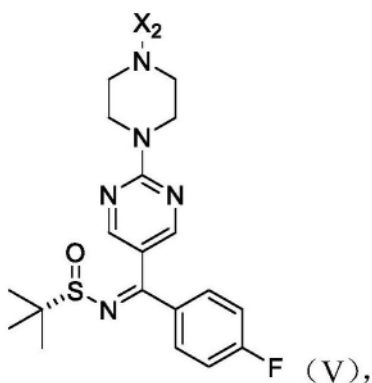


[0307] 在一些实施方式中,步骤(e)在催化剂的存在下进行。在一些实施方式中,催化剂是异丙醇钛、乙醇钛、丁醇钛或四氯化钛。在一些实施方式中,催化剂是异丙醇钛。在一些实施方式中,催化剂是乙醇钛。在一些实施方式中,催化剂是丁醇钛。在一些实施方式中,催化剂是四氯化钛。在一些实施方式中,催化剂是路易斯酸。在一些实施方式中,步骤(e)在(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-对-甲苯亚磺酰胺的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(e)在(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(e)在(S)-对-甲苯亚磺酰胺的存在下进行。

[0308] 本公开的一些实施方式包括:

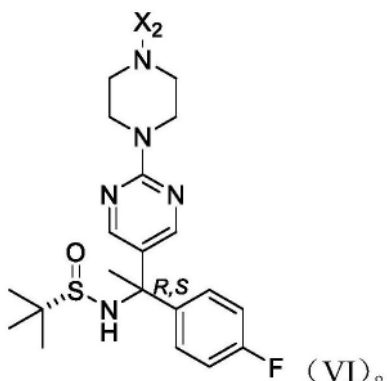
[0309] (f) 将式(V)的化合物:

[0310]



[0311] 转化成式(VI)的化合物:

[0312]

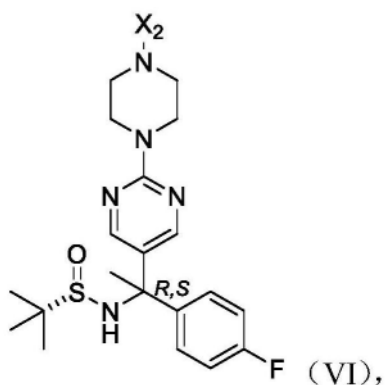


[0313] 在一些实施方式中,步骤(f)在格氏试剂、烷基卤化物或烷基金属的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(f)在格氏试剂的存在下进行。在一些实施方式中,格氏试剂是甲基溴化镁、甲基氯化镁或甲基碘化镁。在一些实施方式中,格氏试剂是甲基溴化镁。在一些实施方式中,格氏试剂是甲基氯化镁。在一些实施方式中,格氏试剂是甲基碘化镁。在一些实施方式中,步骤(f)在烷基卤化物的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(f)在烷基金属的存在下进行。在一些实施方式中,步骤(f)在2-甲基四氢呋喃的存在下进行。

[0314] 本公开的一些实施方式包括:

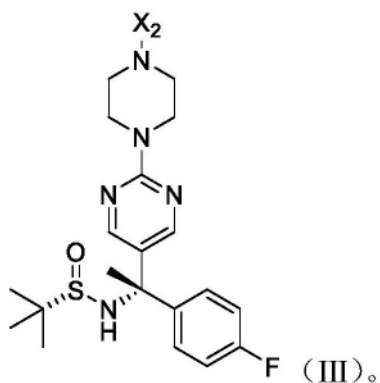
[0315] (g) 研磨式(VI)的化合物:

[0316]



[0317] 以获得式(III)的化合物:

[0318]

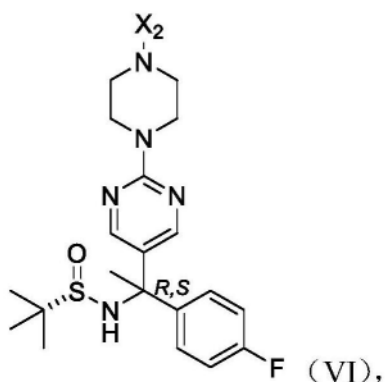


[0319] 在一些实施方式中,步骤(g)中的研磨溶剂包含正庚烷和甲醇。

[0320] 本公开的一些实施方式包括:

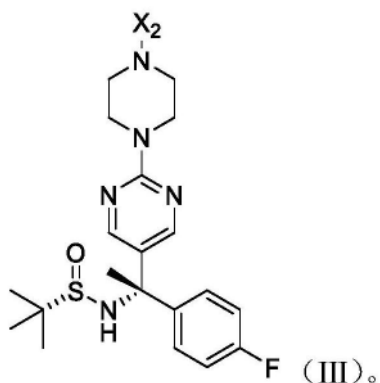
[0321] (g) 重结晶式(VI)的化合物:

[0322]



[0323] 以获得式(III)的化合物:

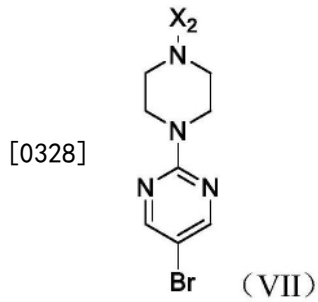
[0324]



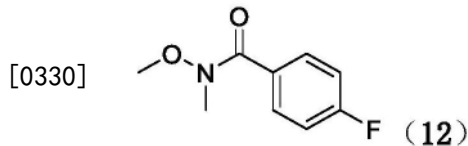
[0325] 在一些实施方式中,步骤(g)中的重结晶溶剂包含异丙醇。在一些实施方式中,步骤(g)中的重结晶溶剂包含庚烷和乙酸乙酯。

[0326] 本公开的一些实施方式包括:

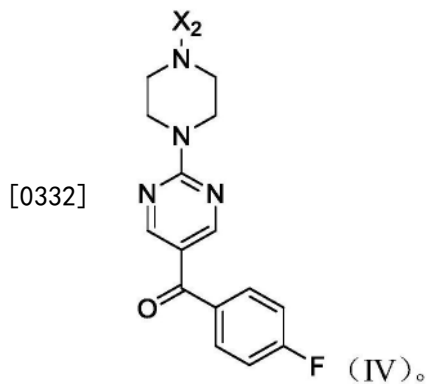
[0327] (h) 使式(VII)的化合物:



[0329] 与4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (12) 反应:

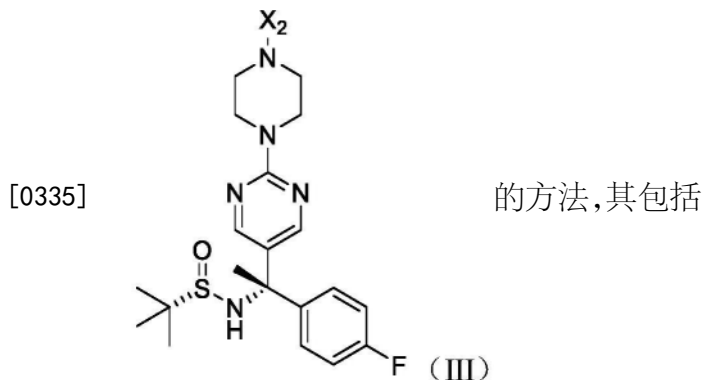


[0331] 以形成式 (IV) 的化合物:



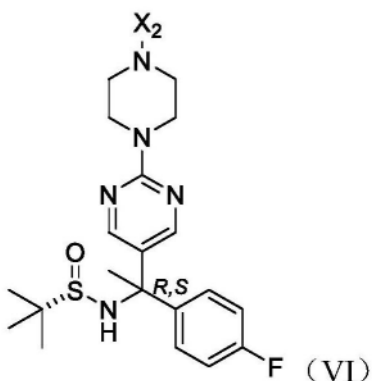
[0333] 在一些实施方式中,步骤 (h) 在有机锂试剂或镁粉的存在下进行。在一些实施方式中,步骤 (h) 在有机锂试剂的存在下进行。在一些实施方式中,有机锂试剂是正丁基锂、正己基锂或环己基锂。在一些实施方式中,有机锂试剂是正丁基锂。在一些实施方式中,有机锂试剂是正己基锂。在一些实施方式中,有机锂试剂是环己基锂。在一些实施方式中,步骤 (h) 在镁粉的存在下进行。

[0334] 在一些实施方式中,本公开提供了一种制备化合物



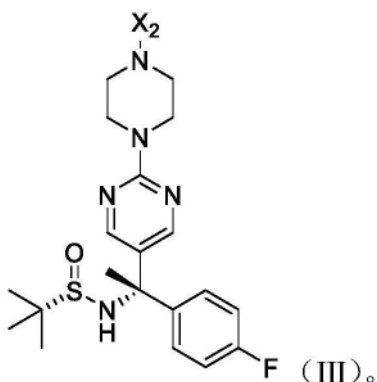
[0336] 研磨或重结晶式 (VI) 的化合物:

[0337]



[0338] 以获得式 (III) 的化合物:

[0339]



[0340] 在一些实施方式中,  $X_2$  选自氨基甲酸酯保护基团、苄基、四氢吡喃基、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是苄基。在一些实施方式中,  $X_2$  是四氢吡喃基。在一些实施方式中,  $X_2$  是乙酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是三氟乙酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是三苯甲胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是亚苄基胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是对甲苯磺酰胺。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸酯保护基团。在一些实施方式中, 氨基甲酸酯保护基团是氨基甲酸叔丁酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯和氨基甲酸苄酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸叔丁酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是9-苄基甲基氨基甲酸酯。在一些实施方式中,  $X_2$  是氨基甲酸苄酯。

[0341] 在一些实施方式中, 式 (VI) 的化合物的研磨步骤中的研磨溶剂包含正庚烷和甲醇, 或者式 (VI) 的化合物的重结晶步骤中的重结晶溶剂是异丙醇或庚烷/乙酸乙酯。

[0342] 本公开提供了一种用于纯化化合物 (I) 以去除其不期望的对映体 (化合物 (E)) 的方法。化合物 (I) 可以是结晶的、晶形的混合物或非结晶的, 例如无定形固体。具体地, 本公开提供了一种制备化合物 (I) 的方法, 其包括在有机溶剂中形成化合物 (I) 与 D-奎尼酸的盐, 并从溶剂混合物中结晶所述盐。在一些实施方式中, 有机溶剂是 THF。在一些实施方式中, 溶剂混合物是 THF 和水。在一些实施方式中, 溶剂混合物的比率是 20 个体积 THF 比水。在一些实施方式中, 所述方法进一步包括如本文所述在丙酮和水中重结晶化合物 (I)。

### [0343] 适应症

[0344] 本文所述的化合物 (I) 的晶形、其药学上可接受的盐, 以及任何本文所述的前述物质的溶剂化物可用于治疗人类或非人类的与异常 KIT 活性相关的病状。KIT 的激活突变存在于多种适应症中, 包括系统性肥大细胞增多症、胃肠道间质瘤 (GIST)、急性髓性白血病 (AML)、黑色素瘤、精原细胞瘤、颅间生殖细胞肿瘤和纵隔 B 细胞淋巴瘤。

[0345] 肥大细胞增多症是指一组以肥大细胞在一个组织或多个组织中过度积聚为特征的病症。肥大细胞增多症细分为两组病症：(1) 皮肤肥大细胞增多症 (CM) 描述仅限于皮肤的形式；和 (2) 系统性肥大细胞增多症 (SM) 描述肥大细胞浸润皮外器官的形式，有或没有皮肤受累。系统性肥大细胞增多症是一种罕见的疾病。在丹麦进行的一项队列研究估计，SM (所有亚型，包括患有皮肤肥大细胞增多症 (CM) 的患者，无系统受累记录) 的发生率为每年 0.89/100,000。荷兰格罗宁根地区 (SM患者的主要转诊区) 的ISM患病率估计为13/100,000。KIT D816中的突变在90%至95%的患有SM的患者中得到证实。

[0346] SM进一步细分为五种形式：惰性 (ISM)、闷烧性 (SSM)、侵袭性 (ASM)、伴有相关血液学非肥大细胞谱系疾病的SM (SM-AHNMD) 和肥大细胞白血病 (MCL)。术语“晚期系统性肥大细胞增多症” (Adv-SM) 是指ASM、SM-AHNMD和MCL。术语“非晚期系统性肥大细胞增多症” (非AdvSM) 是指ISM和SSM。

[0347] 系统性肥大细胞增多症的诊断部分基于骨髓的组织学和细胞学研究，所述研究显示经常呈不典型形态的肥大细胞浸润，其异常表达非肥大细胞标记物 (CD25和/或CD2)。当骨髓肥大细胞浸润发生在下列情况之一时，确诊SM：(1) 肥大细胞形态异常 (纺锤形细胞)；(2) 血清类胰蛋白酶水平升高至20ng/mL以上；或 (3) 存在激活的KIT D816V突变。

[0348] 在大多数肥大细胞增多症病例 (90% - 98%) 中发现D816位置处的激活突变，其中最常见突变是D816V、D816H和D816Y。D816V突变存在于激酶结构域的激活环中，并导致KIT激酶的组成型激活。

[0349] ISM和SSM还没有经过批准的治疗方法；症状通过针对症状的疗法进行管理，如抗组胺药。因此，需要用于ISM和SSM的安全、有效的治疗。此外，由于ISM和SSM患者的疾病负荷低于AdvSM患者，并且预计将长期接受治疗，因此需要低剂量 (如果有效)。

[0350] 化合物 (I) 的晶形、其药学上可接受的盐，以及任何前述物质的溶剂化物还可用于治疗GIST，例如PDGFR $\alpha$ -外显子18突变驱动GIST、PDGFR $\alpha$ -外显子18D842驱动GIST (例如，PDGFR $\alpha$ -D842I驱动GIST、PDGFR $\alpha$ -D842V驱动GIST或PDGFR $\alpha$ -D842Y驱动GIST)、PDGFR $\alpha$ -外显子18突变非D842驱动GIST (例如，PDGFR $\alpha$ -D842-H845驱动GIST、PDGFR $\alpha$ -D1842-843V驱动GIST)，无论之前的治疗如何。大约90%的患有GIST的患者的肿瘤依赖于V-kit Hardy-Zuckerman 4猫肉瘤病毒致癌基因同源物 (KIT) (75% - 80%) 或高度相关的蛋白质血小板衍生生长因子受体 $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) (10% - 15%) 的突变。在分子水平上，诊断时致癌突变的最常见位点是在KIT的近膜结构域 (外显子11 [60% - 70%]) 和胞外结构域 (外显子9 [5% - 15%]) 以及PDGFR $\alpha$ 的激活环 (外显子18) 中，其中最常见激活环突变是D842V。

[0351] 完全手术切除仍是患有原发性GIST的患者的主要治疗选择。GIST被认为对系统性细胞毒性化学疗法或放射疗法均不敏感。手术对大约50%的患有GIST的患者有效。对于其余患者，肿瘤复发频繁。使用KIT抑制剂 (如伊马替尼) 进行初步治疗也已被证明足以用于GIST的初始治疗。然而，GIST患者在数月内会通过KIT的体细胞突变 (这显著降低了伊马替尼的结合亲和力) 产生对伊马替尼的耐药性。这些耐药突变总是发生在激酶的ATP结合口袋 (外显子13和14) 或激活环 (外显子17和18) 内。目前批准的用于治疗GIST的疗法均不是选择性靶向药物。相反，目前批准用于在伊马替尼后治疗GIST的药剂是多激酶抑制剂，例如舒尼替尼、瑞戈非尼和米哚妥林。在许多情况下，这些多激酶抑制剂仅微弱地抑制伊马替尼耐药突变体。另外，由于更复杂的安全性和较小的治疗窗口，多激酶抑制剂的治疗价值可能有

限。因此,需要治疗剂来治疗对伊马替尼耐药的GIST患者。

[0352] 存在患有不可切除或转移性GIST的患者亚组,已接受至少三个疗程的既往治疗。本文所述的化合物可用于治疗这些患者。

[0353] 除了在难治性GIST环境中使用化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何本文所述的前述物质的溶剂化物作为药剂之外,使用伊马替尼、舒尼替尼和/或瑞戈非尼与选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何本文公开的前述物质的溶剂化物的至少一种晶形的组合可以防止出现对外显子17突变的抗性。

[0354] 存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 激活环中具有改变。存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 激活环中具有点突变。存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 中具有D842V突变;可以通过鉴定这种突变来对GIST患者的这个亚组进行分层。患者的这个亚组对目前可用的所有酪氨酸激酶抑制剂均是难治的。由于它们对PDGFR $\alpha$ D842V的选择性活性,本文所述的化合物可用于治疗这些患者。

[0355] 将PDGFR $\alpha$ 的外显子18的位置842处的天冬氨酸(D)残基突变为异亮氨酸(I)或酪氨酸(Y)导致PDGFR $\alpha$ 酪氨酸激酶活性的配体非依赖性、组成型激活。还存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 中具有D842I突变;可以通过鉴定这种突变来对GIST患者的这个亚组进行分层。由于它们对PDGFR $\alpha$ D842I的选择性活性,本文所述的化合物可用于治疗这些患者。此外,存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 中具有D842Y突变;可以通过鉴定这种突变来对GIST患者的这个亚组进行分层。由于它们对PDGFR $\alpha$ D842Y的选择性活性,本文所述的化合物可用于治疗这些患者。

[0356] 存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 激活环中具有插入缺失。存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 中具有改变D842-H845;可以通过鉴定这种改变来对GIST患者的这个亚组进行分层。由于它们对PDGFR $\alpha$ 中的PDGFR $\alpha$ D842-H845的选择性活性,本文所述的化合物可用于治疗这些患者。

[0357] 存在GIST患者的亚组,其在PDGFR $\alpha$ 中具有改变DI842-843V;可以通过鉴定这种改变来对GIST患者的这个亚组进行分层。由于它们对PDGFR $\alpha$ 中的PDGFR $\alpha$ DI842-843V的选择性活性,本文所述的化合物可用于治疗这些患者。

[0358] 本文所述的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物还可用于治疗AML。AML患者也含有KIT突变,其中大多数KIT突变发生在D816位置处。

[0359] 另外,KIT中的突变与尤文氏肉瘤、DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)、无性细胞瘤、MDS(骨髓增生异常综合征)、NKTCL(鼻NK/T细胞淋巴瘤)、CMML(慢性粒单核细胞白血病)和脑癌有关。

[0360] 本文公开的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物可用于治疗与外显子9、外显子11、外显子13、外显子14、外显子17和/或外显子18中的KIT基因突变相关的病状。所述晶形还可用于治疗与野生型KIT相关的病状。本文的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物可用作治疗本文所述病状的药剂,或者它们可以与其他治疗剂(包括但不限于伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼)组合使用。其他药剂包括WO 2014/039714和WO 2014/100620中描述的化合物。

[0361] 本文所述的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物可以对外显子11、11/17和外显子17中的至少一个KIT突变(例如,d557-558、V560G、

V560G/D816V、V560G/N822K、D816E、D816F、D816H、D816I、D816V、D816Y、D816K、D816H、D816A、D816G、D820A、D820E、D802Y、D820G、N822K、N822H、Y823D和/或A829P)具有活性,并且对野生型KIT的活性低得多。在一些实施方式中,本文的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物可以对至少一种KIT突变外显子11、11/17和17突变体(d557-558、V560G、V560G/D816V、V560G/N822K、D816E、D816F、D816H、D816I、D816V、D816Y、D820E、D820Y和Y823D)具有活性。

[0362] 所述晶形可以与(a)对KIT的其他活化突变(如外显子9和11突变)具有活性,但(b)对外显子17突变没有活性的药剂组合施用。此类药剂包括伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼。因此,选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形与药剂的组合将抑制外显子17突变体KIT,并且抑制外显子9/11突变体KIT。所述至少一种晶形和药剂可以共同施用或以交替方案施用。即,外显子17突变体KIT抑制剂可以单独施用一段时间;然后外显子9/11突变体KIT抑制剂可以单独施用随后的一段时间。然后可以重复该循环。据信,这种方案可以减缓对外显子17突变体KIT抑制剂和/或外显子9/11突变体KIT抑制剂的耐药性的发展。

[0363] 另外,选自本文所述的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的可以对外显子17KIT突变具有选择性的至少一种晶形可以与至少一种对外显子9/11突变具有活性的药剂一起施用,所述药剂与覆盖被双向组合遗漏的突变的第三种药剂组合。这三种药剂的组合可以抑制一系列KIT突变,在一些情况下也可以抑制野生型KIT。所述药剂可以同时施用或以交替方案施用。它们可以一次施用一种,或者两种药剂可以一起施用一段时间;然后第三种药剂可以在随后的一段时间内单独施用。据信,这种方案可以减缓对突变KIT抑制剂的耐药性的发展。

[0364] 在一些实施方式中,选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形可以单独使用或与伊马替尼、舒尼替尼和/或瑞戈非尼组合使用。

[0365] 在一些实施方式中,选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形可以与其他治疗方式(如外科手术或放射疗法)结合使用。

#### [0366] 给药

[0367] 任何特定患者或受试者的有效剂量将取决于多种因素,包括:被治疗的病症和病症的严重程度;所采用的特定药物组合物;患者或受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径、治疗持续时间;以及医学领域熟知的类似因素。

[0368] 在一些实施方式中,向有需要的患者施用治疗有效量的选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形(例如,化合物(I)的晶形A)。在一些实施方式中,每日一次向有需要的患者施用治疗有效量的选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形(例如,化合物(I)的晶形A)。

[0369] 在一些实施方式中,每日一次向患者施用的至少一种晶形的治疗有效量是范围为25mg至400mg(例如,25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、

370mg、380mg、390mg或400mg)的化合物(I)的晶形(例如,化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B或化合物(I)的晶形O)或者重量当量的其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr或化合物(I)的盐酸盐的晶形H)或者重量当量的化合物(I)的溶剂化物或其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的晶形C)的量。

[0370] 本公开提供了用于通过施用化合物(I)的晶形和/或其药学上可接受的盐来治疗有需要的患者的Adv SM的改进方法。在一些实施方式中,每日一次向患者施用的至少一种晶形的治疗有效量是范围为200mg至300mg(例如,200mg、225mg、250mg或300mg)的化合物(I)的晶形(例如,化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B或化合物(I)的晶形O)或者重量当量的其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr或化合物(I)的盐酸盐的晶形H)或者重量当量的化合物(I)的溶剂化物或其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的晶形C)的量。在一些实施方式中,患者患有晚期系统性肥大细胞增多症(例如,ASM、SM-AHN或MCL),并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用200mg至300mg。在一些实施方式中,患者患有晚期系统性肥大细胞增多症(例如,ASM、SM-AHN或MCL),并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用200mg。在一些实施方式中,患者患有晚期系统性肥大细胞增多症(例如,ASM、SM-AHN或MCL),并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用300mg。

[0371] 本公开提供了用于通过施用化合物(I)的晶形和/或其药学上可接受的盐来治疗有需要的患者的GIST的改进方法。在一些实施方式中,每日一次向患者施用的至少一种晶形的治疗有效量是范围为300mg至400mg(例如,325mg、350mg、375mg或400mg)的化合物(I)的晶形(例如,化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B或化合物(I)的晶形O)或者重量当量的其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr或化合物(I)的盐酸盐的晶形H)或者重量当量的化合物(I)的溶剂化物或其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的晶形C)的量。在一些实施方式中,患者患有胃肠道间质瘤并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用300mg至400mg。在一些实施方式中,患者患有GIST并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用300mg。在一些实施方式中,患者患有GIST并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用400mg。如果每日一次300mg的化合物(I)的晶形A被患者很好地耐受,则剂量可以增加至每日一次400mg。如果每日一次300mg的化合物(I)的晶形A被患者很好地耐受至少两个连续治疗周期(各28天)、至少三个连续治疗周期(各28天)或至少四个连续治疗周期(各28天),则剂量可以增加至每日一次400mg。

[0372] 本公开提供了用于通过施用化合物(I)和/或其药学上可接受的盐来治疗有需要的患者的惰性系统性肥大细胞增多症(ISM)和闷热性系统性肥大细胞增多症(SSM)的改进方法。具体地,本公开提供了可以用于长期治疗的化合物(I)的安全有效的给药方案。在一方面,有需要的ISM或SSM患者具有中度至重度症状。

[0373] 根据如实施例12中所示的最新临床研究,现已发现,在患有ISM或SSM的患者中每天一次给药25mg的化合物(I)在其临床特征的所有三个方面均显示出改善,包括减少肥大细胞负荷、病症症状的改善和生活质量的改善。具体地,每天一次给药25mg的化合物(I)在16周时在ISM-SAF TSS和总领域评分中的每个症状中均具有统计学显著降低。令人惊讶

的是,25mg剂量提供了与50mg和100mg的更高剂量相似的TSS平均改善和更好的耐受性。例如,类似于50mg QD剂量和100mg QD剂量,25mg QD剂量显示血液KIT D816V等位基因分数的显著降低。此外,每天一次在患者中给药25mg的化合物(I)在患有ISM的患者中具有良好的安全性。例如,95%的患者继续进行临床研究,没有因不良反应(AE)而中断。在每天一次25mg队列中没有发生 $\geq 3$ 级的AE。如通过MC-QoL总体评分和所有领域评分所测量,在第16周时,患者的生活质量(QoL)有所改善。

[0374] 本公开提供了用于通过施用化合物(I)的晶形和/或其药学上可接受的盐来治疗有需要的患者的ISM和SSM的改进方法。在一些实施方式中,每日一次向患者施用的至少一种晶形的治疗有效量是范围为25mg至100mg(例如,25、50或100mg)的化合物(I)的晶形(例如,化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B或化合物(I)的晶形O)或者重量当量的其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr或化合物(I)的盐酸盐的晶形H)或者重量当量的化合物(I)的溶剂化物或其药学上可接受的盐的晶形(例如,化合物(I)的晶形C)的量。在一些实施方式中,患者患有惰性或闷烧性系统性肥大细胞增多症并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用25mg至100mg。在一些实施方式中,患者患有惰性或闷烧性系统性肥大细胞增多症并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用25mg。在一些实施方式中,患者患有惰性或闷烧性系统性肥大细胞增多症并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用50mg。在一些实施方式中,患者患有惰性或闷烧性系统性肥大细胞增多症并且化合物(I)的晶形A的治疗有效量是每日一次施用100mg。

[0375] 本公开提供了一种治疗惰性或闷烧性系统性肥大细胞增多症(ISM)或闷烧性系统性肥大细胞增多症(SSM)的方法,其包括向有需要的患者施用10mg至100mg量的化合物(I)或其药学上可接受的盐,其量相当于10mg至100mg的化合物(I),每天一次。在一些实施方式中,每天一次向有需要的患者施用10mg至100mg量的化合物(I)。在一些实施方式中,每天一次向有需要的患者施用10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg量的化合物(I)(或其药学上可接受的盐,其量相当于10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg化合物(I))。在一些实施方式中,所述量为每天一次10mg至25mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次10mg至50mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次10mg至75mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次10mg至100mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次25mg至50mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次25mg至100mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次50mg至100mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次75mg至100mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次10mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次15mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次20mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次25mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次30mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次35mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次40mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次45mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次50mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次55mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次60mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次65mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次70mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次75mg。在一些实施方式中,所述量为每

天一次80mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次85mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次90mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次95mg。在一些实施方式中,所述量为每天一次100mg。

[0376] 在一些实施方式中,选自本文公开的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形是口服施用的。在一些实施方式中,施用选自本文公开的化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形直至疾病进展、不可接受的毒性或个体选择。

[0377] 在采用化合物(I)的晶形A的临床试验中,不良反应按严重程度分为1-5级。报告的大多数不良事件为1级或2级,这表明化合物(I)的晶形A被良好耐受。施用了化合物(I)的晶形A的患者没有表现出对于其他酪氨酸激酶抑制剂(TKI)观察到的严重剂量限制性毒性,如皮肤、肝脏和心血管毒性。其他TKI的严重剂量限制性毒性可能是抑制多种激酶的结果。

#### [0378] 药物组合物

[0379] 本文所述的晶形可用作活性药物成分(API)以及用于制备掺入一种或多种药学上可接受的赋形剂并适于施用至人类受试者的药物组合物的材料。在一些实施方式中,这些药物组合物将是药物产品,例如像固体口服剂型,如片剂和/或胶囊。在这些药物组合物的制备中,可能检测不到任何足够量的(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基))吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-基)嘧啶-5-基)乙-1-胺的晶形。例如,在结晶API与一种或多种药学上可接受的赋形剂在溶剂(例如像水)存在下接触的情况下,所述晶形可能是不可检测的,所述溶剂的量足以促进API的溶解,例如,使得其结晶特征丧失,因此不存在于最终药物产品中。

[0380] 在一些实施方式中,结晶(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺可以用于制备药物组合物的方法,例如,涉及喷雾干燥或湿法制粒。在所述方法涉及喷雾干燥或湿法制粒的情况下,在所得药物组合物中将可能检测到很少或没有晶形。

[0381] 在一些实施方式中,本公开提供了一种药物组合物,其由选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形组成。

[0382] 在一些实施方式中,本公开提供了一种药物组合物,其包含选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形。例如,化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B、化合物(I)的晶形C、化合物(I)的晶形O、化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr和/或化合物(I)的盐酸盐的晶形H可以被配制成药物组合物,以任何方便的方式施用,用于人类或兽医学。

[0383] 在一些实施方式中,本公开提供了一种药物组合物,其包含选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形,和至少一种另外的药学上可接受的赋形剂。如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物和/或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在与主题组合物及其组分相容并且对患者无害的意义上,每种赋形剂必须是“药学上可接受的”。除非任何常规的药学上可接受的赋形剂是与化合物(I)和/或化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物不相容,如通过产生任何不期望的生物效应或以有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用,否则其使用被认为

在本公开的范围內。

[0384] 可以用作药學上可接受的賦形劑的材料的一些非限制性實施例包括：(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) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和醋酸纖維素；(4) 粉末黃耆膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；(9) 油類，如花生油、棉籽油、紅花油、香油、橄欖油、玉米油和大豆油；(10) 二醇類，如丙二醇；(11) 多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯類，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 緩沖劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無熱原水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸鹽緩沖液；以及(21) 在藥物製劑中採用的其他無毒相容物質。

[0385] Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005版D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 編J. Swarbrick和J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (其各自的内容通过引入并入本文) 还公开了药學上可接受的賦形劑的另外的非限制性實施例，以及用于製備和使用它們的已知技術。

[0386] 本文公开的藥物組合可以口服、腸胃外、通过吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰、阴道或通过植入的貯庫施用。如本文所用的術語“胃腸外”包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病變內和顱內注射或輸注技術。在一些實施方式中，將本公开的組合口服、腹膜內或靜脈內施用。本公开的藥物組合的無菌可注射形式可以是水性或油性懸浮液。這些懸浮液可以使用適當的分散劑或濕潤劑以及懸浮劑根據本領域中已知的技術進行調配。無菌可注射製劑也可以是在無毒腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如，作為在1,3-丁二醇中的溶液。可以採用的可接受的媒介物和溶劑包括水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。另外，無菌的固定油常規地用作溶劑或懸浮介質。

[0387] 為此，可以採用任何溫和的固定油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸（如油酸及其甘油酯衍生物）可用于製備可注射劑，天然藥學上可接受的油（如橄欖油或蓖麻油）也是如此，尤其是它們的聚氧乙稀化形式。這些油溶液或懸浮液還可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素或通常用于包括乳液和懸浮液在內的藥學上可接受的劑型的製劑中的類似分散劑。其他常用的表面活性劑，如Tween、Spans和其他乳化劑或生物利用度增強劑（它們通常用于製造藥學上可接受的固體、液體或其他劑型）也可用于製劑目的。

[0388] 本文公开的藥物組合也可以任何口服可接受的劑型口服施用，包括但不限於膠囊、片劑、水性懸浮液或溶液。當口服使用需要水性混懸劑時，活性成分通常與乳化劑和懸浮劑組合。如果期望，還可以添加某些甜味劑、調味劑或着色劑。

[0389] 可替代地，本文公开的藥物組合可以栓劑的形式施用以用于直腸施用。這些可以通过將藥劑與合適的無刺激性賦形劑混合來製備，所述賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括但不限於可可脂、蜂蠟和聚乙二醇。

[0390] 本公开的藥物組合也可以局部施用，尤其是當治療目標包括通过局部應用容易接近的區域或器官時，包括眼部疾病、皮膚疾病或下腸道疾病。易于為這些區域或器官中的每一個製備合適的局部製劑。下腸道的局部應用可以直腸栓劑製劑（見上文）或以合適的灌腸劑製劑來實現。也可以使用局部透皮貼劑。

[0391] 对于局部应用,药物组合物可以被配制成合适的软膏剂,其含有悬浮或溶解在至少一种赋形剂中的活性组分。用于局部施用本公开的化合物的赋形剂包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,本文公开的药物组合物可以被配制成合适的洗剂或乳膏,其含有悬浮或溶解在至少一种药学上可接受的赋形剂中的活性组分。合适的赋形剂包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0392] 本公开的药物组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入施用。此类组合物是根据药物制剂领域熟知的技术制备的,并且可以被制备成盐水溶液,采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。

[0393] 在一些实施方式中,本公开提供了一种药物组合物,其包含:至少一种药学上可接受的赋形剂;和选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形。

[0394] 在一些实施方式中,本文公开的药物组合物包含颗粒内部分和颗粒外部分。在一些实施方式中,本文公开的药物组合物包含至少一种填充剂、至少一种崩解剂和至少一种润滑剂。如本文所用,“颗粒外填充剂”、“颗粒外崩解剂”或“颗粒外润滑剂”分别是指包含药物组合物的颗粒外部分的填充剂、崩解剂或润滑剂。

[0395] 适用于本文公开的药物组合物的填充剂与药物组合物的其他成分相容,即它们基本上不降低药物组合物的溶解度、硬度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。合适的填充剂的非限制性实施例包括纤维素、改性纤维素(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素羟甲基纤维素、羟丙基纤维素)、醋酸纤维素、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉)、糖类(例如甘露醇、乳糖、蔗糖等)或其任何组合。在一些实施方式中,填充剂是微晶纤维素。

[0396] 在一些实施方式中,药物组合物包含至少一种颗粒外填充剂,其量为按药物组合物的重量计的15wt%至20wt%(例如,15wt%、15.5wt%、16wt%、16.5wt%、17%、17.5wt%、18wt%、18.5wt%、19wt%、19.5wt%或20wt%)。例如,在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含15wt%至20wt%(例如,15wt%、15.5wt%、16wt%、16.5wt%、17%、17.5wt%、18wt%、18.5wt%、19wt%、19.5wt%或20wt%)的颗粒外微晶纤维素,例如MCC Avicel PH-200。在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含17wt%的颗粒外微晶纤维素,例如MCC Avicel PH-200。在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含17wt%的颗粒外Avicel PH-200。

[0397] 适用于本文公开的药物组合物的崩解剂可以增强药物组合物的分散并且与药物组合物的其他成分相容,即它们基本上不降低药物组合物的化学稳定性、物理稳定性、硬度或生物活性。合适的崩解剂的非限制性实施例包括交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联维酮或其任何组合。在一些实施方式中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方式中,崩解剂是Ac-Di-Sol。

[0398] 在一些实施方式中,本文公开的药物组合物包含颗粒外崩解剂,其量为按药物组合物的重量计的2wt%至3wt%(例如,2wt%、2.1wt%、2.2wt%、2.3wt%、2.4wt%、2.5wt%、2.6wt%、2.7wt%、2.8wt%、2.9wt%、3wt%)。例如,在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含2wt%至3wt%(例如,2wt%、2.1wt%、2.2wt%、2.3wt%、

2.4wt%、2.5wt%、2.6wt%、2.7wt%、2.8wt%、2.9wt%、3wt%)的颗粒外交联羧甲基纤维素钠,例如Ac-Di-Sol。在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含2.5wt%的颗粒外交联羧甲基纤维素钠,例如Ac-Di-Sol。在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含2.5wt%的颗粒外Ac-Di-Sol。

[0399] 在一些实施方式中,本文公开的药物组合物包含润滑剂。润滑剂可以防止混合物组分粘附到表面(例如,混合碗、造粒辊、压模和/或冲头的表面)。润滑剂还可以减少颗粒内的颗粒间摩擦,并改善压缩的药物组合物从造粒机和/或模压机的压缩和排出。用于本文公开的药物组合物的合适的润滑剂与药物组合物的其他成分相容,即它们基本上不降低药物组合物的溶解度、硬度或生物活性。合适的润滑剂的非限制性实施例包括硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂酸铝、亮氨酸、山嵛酸甘油酯、氢化植物油或其任何组合。在一些实施方式中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0400] 在一些实施方式中,药物组合物包含颗粒外润滑剂,其量为按药物组合物的重量计的0.25wt%至1wt%(例如,0.25wt%、0.3wt%、0.35wt%、0.4wt%、0.45wt%、0.5wt%、0.55wt%、0.6wt%、0.65wt%、0.7wt%、0.75wt%、0.8wt%、0.85wt%、0.9wt%、0.95wt%、1wt%)。例如,在一些实施方式中,按药物组合物的重量计,药物组合物包含0.25wt%至1wt%(例如,0.25wt%、0.3wt%、0.35wt%、0.4wt%、0.45wt%、0.5wt%、0.55wt%、0.6wt%、0.65wt%、0.7wt%、0.75wt%、0.8wt%、0.85wt%、0.9wt%、0.95wt%、1wt%)的颗粒外硬脂酸镁。

[0401] 在一些实施方式中,本文公开的药物组合物呈片剂形式。本文公开的片剂可以通过在压力下压实或压缩混合物或组合物(例如粉末或颗粒)以形成稳定的三维形状来生产。如本文所用,“片剂”是指任何形状或大小的压缩药物剂量单位形式,无论是包衣的还是未包衣的。在一些实施方式中,本文公开的片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分。

[0402] 在一些实施方式中,制备本文公开的片剂的方法包括:(a)混合选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形、至少一种第一填充剂、至少一种粘合剂、至少一种第一崩解剂和至少一种第一润滑剂(颗粒内混合物);(b)将颗粒内混合物(颗粒混合物)造粒;(c)混合至少一种第二填充剂、至少一种第二崩解剂和至少一种第二润滑剂(颗粒外混合物);(d)混合颗粒混合物和颗粒外混合物以形成片剂混合物;(e)将包含颗粒混合物和颗粒外混合物的片剂混合物压制成片剂。步骤(a)、(b)和(c)可以任何顺序发生。可以使用本领域已知的用于药物组合物的造粒和压缩的任何合适的方法。

[0403] 适用于本文公开的药物组合物(例如,片剂)的粘合剂可以增强药物组合物(例如,片剂)的凝聚和/或拉伸强度,并且与药物组合物的其他成分相容,即它们基本上不降低药物组合物的化学稳定性、物理稳定性、硬度或生物活性。合适的粘合剂的非限制性实施例包括共聚维酮、磷酸氢钙、蔗糖、玉米(玉米)淀粉、微晶纤维素和改性纤维素(例如,羟甲基纤维素)。在一些实施方式中,粘合剂是共聚维酮。在一些实施方式中,粘合剂是Kollidon VA 64Fine。

[0404] 在一些实施方式中,本文公开的方法进一步包括包衣片剂。本文公开的片剂可以用膜包衣进行包衣、打蜡,并且任选地使用合适的墨水用徽标、其他图像和/或文本进行标记。合适的膜包衣和油墨与片剂的其他成分相容,例如,它们基本上不降低片剂的溶解度、

化学稳定性、物理稳定性、硬度或生物活性。

[0405] 在一些实施方式中,本文公开的片剂用膜包衣。在一些实施方式中,膜包含至少一种着色剂和/或颜料。在一些实施方式中,膜是Opadry II。

[0406] 在一些实施方式中,本文公开的片剂可以用膜包衣(例如,Opadry II)进行包衣,并且任选地使用合适的墨水用徽标、其他图像和/或文本进行标记。

[0407] 在一些实施方式中,选自化合物(I)的晶形、其药学上可接受的盐,以及任何前述物质的溶剂化物的至少一种晶形呈颗粒的形式。

[0408] 在一些实施方式中,本文所述的片剂包含颗粒,所述颗粒包含30-50wt%的化合物(I)的至少一种晶形的颗粒或等量的其药学上可接受的盐或任何前述物质的溶剂化物的颗粒、30-35wt%的至少一种第一填充剂;2.5-7.5wt%的至少一种粘合剂;2-3wt%的至少一种第一崩解剂;以及0.25-1wt%的至少一种第一润滑剂。在一些实施方式中,颗粒包含本文公开的片剂的颗粒内部分。

[0409] 在一些实施方式中,片剂包含平均直径为10至150微米的化合物(I)的至少一种晶形的颗粒。在一些实施方式中,片剂包含平均直径为15、56、108或147微米的化合物(I)的至少一种晶形的颗粒。在一些实施方式中,片剂包含化合物(I)的晶形A、化合物(I)的晶形B和/或化合物(I)的晶形O或者重量当量的其药学上可接受的盐的至少一种晶形(例如,化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr和/或化合物(I)的盐酸盐的晶形H)或者重量当量的化合物(I)的溶剂化物或其药学上可接受的盐的至少一种晶形(例如,化合物(I)的晶形C)。

[0410] 本文提及的所有出版物和专利均特此通过引用整体并入,就好像每个单独的出版物或专利被具体地和单独地指示为通过引用并入。

[0411] 在权利要求中,如“一个”、“一种”和“所述”的冠词可以意指至少一个而不是一个,除非有相反的指示或以其他方式从上下文中明显。如果一个、多于一个或所有的组成员存在于给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关,则包括组的至少一个成员之间的“或”的权利要求或描述被认为是满足的,除非有相反的指示或以其他方式从上下文中明显。本公开包括这样的实施方式,其中所述组中的一个成员恰好存在于给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关。本公开包括这样的实施方式,其中多于一个或所有的组成员存在于给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关。

[0412] 此外,本公开涵盖其中将来自所列权利要求中的至少一个的至少一个限制、元素、条款和描述性术语引入另一权利要求中的所有变化、组合和排列。例如,从属于另一权利要求的任何权利要求可以被修改为包括在从属于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发现的至少一个限制。在元素以列表形式(例如,以Markush组格式)呈现的情况下,还公开了元素的每个子组,并且可以从组中移除任何元素。应当理解,一般而言,在本公开或本公开的方面被称为包括特定元素和/或特征的情况下,本公开的实施方式或本公开的方面由此类元素和/或特征组成或基本上由其组成。为简单起见,这些实施方式并未在本文中具体阐述。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另有指示或以其他方式从上下文和本领域普通技术人员的理解中明显,否则在本公开的不同实施方式中,表示为范围的值可以采

用所述范围内的任何特定值或子范围,直至所述范围下限的十分之一单位,除非上下文另有明确指示。

[0413] 本领域普通技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的本公开的具体实施方式的许多等效形式。此类等效形式旨在由以下权利要求书涵盖。

### 实施例

[0414] 以下实施例旨在说明性,并不意味着以任何方式限制本公开的范围。

[0415] 下面列出的合成方案旨在提供与制备本公开的化合物有关的一般指导。本领域普通技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改和/或优化所示的制备。

[0416]	缩写	
[0417]	%w/w	重量百分比
[0418]	大约	Approx.
[0419]	摄氏度	C
[0420]	度	°
[0421]	去离子	DI
[0422]	差示扫描量热法	DSC
[0423]	动态蒸汽吸附	DVS
[0424]	当量	eq.
[0425]	克	g
[0426]	高压液相色谱法	HPLC
[0427]	Karl Fisher滴定法	KF
[0428]	开尔文	K
[0429]	升	L
[0430]	毫克	mg
[0431]	毫升	mL
[0432]	摩尔的	M
[0433]	摩尔	mol.
[0434]	正常的	N
[0435]	核磁共振	NMR
[0436]	粉末x射线衍射	XRPD
[0437]	相对湿度	RH
[0438]	热重分析	TGA
[0439]	体积	vol.
[0440]	重量	wt.
[0441]	1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁	DTBPF
[0442]	1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)	DPPF
[0443]	2-甲基四氢呋喃	2-MeTHF
[0444]	2-丙醇	IPA
[0445]	乙腈	ACN

- |        |   |                            |
|--------|---|----------------------------|
| [0446] | 氯化铵   | $\text{NH}_4\text{Cl}$     |
| [0447] | 每重量木炭   | CPW                        |
| [0448] | 二氯甲烷  | DCM                        |
| [0449] | 二甲基亚砷   | DMSO                       |
| [0450] | 磷酸氢二钾   | $\text{K}_2\text{HPO}_4$   |
| [0451] | 乙醇  | EtOH                       |
| [0452] | 乙酸乙酯  | AcOEt                      |
| [0453] | 盐酸  | HCl                        |
| [0454] | 醋酸异丙酯   | IPAc                       |
| [0455] | 氢氧化锂  | LiOH                       |
| [0456] | 甲醇  | MeOH                       |
| [0457] | 甲基氯化镁   | MeMgCl                     |
| [0458] | 甲基叔丁基醚  | MTBE                       |
| [0459] | N-甲基-2-吡咯烷酮   | NMP                        |
| [0460] | N,N-二异丙基乙胺  | DIPEA                      |
| [0461] | 醋酸钯(II)   | $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  |
| [0462] | 磷酰氯   | $\text{POCl}_3$            |
| [0463] | 氢氧化钾  | KOH                        |
| [0464] | 碳酸氢钠  | $\text{NaHCO}_3$           |
| [0465] | 硫酸  | $\text{H}_2\text{SO}_4$    |
| [0466] | 四氢呋喃  | THF                        |
| [0467] | 四正丁基溴化铵   | TBAB                       |
| [0468] | 异丙醇钛  | $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ |
| [0469] | 三氟乙酸  | TFA                        |
| [0470] | 三氟乙醇  | TFE                        |
| [0471] | 磷酸三钾  | $\text{K}_3\text{PO}_4$    |
| [0472] | 一般方法  |                            |
| [0473] | 光学显微镜:使用配备有2.5X、10X和40X物镜和偏振器的Zeiss AxioScope A1进行光学显微镜检查。通过内置的AxioCam 105数码相机捕获图像,并使用蔡司提供的ZEN 2 (蓝色版)软件进行处理。 |                            |
| [0474] | DVS:使用DVS Intrinsic 1进行动态蒸汽吸附(DVS)。将样品装入样品盘中,并悬挂在微量天平上。用于DVS测量的典型样品质量为25mg。氮气鼓泡通过蒸馏水提供所期望的相对湿度。典型的测量包括以下步骤:   |                            |
| [0475] | 1. 在50% RH下平衡   |                            |
| [0476] | 2. 50%至2%。(50%、40%、30%、20%、10%和2%)  |                            |
| [0477] | a. 在每个湿度下保持最少5分钟且最多60分钟。通过标准的变化小于0.002%;<br>3. 2%至95%(2%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%)             |                            |
| [0478] | a. 在每个湿度下保持最少5分钟且最多60分钟。通过标准的变化小于0.002%;<br>4. 95%至2%(95%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、2%)                 |                            |

[0479] a. 在每个湿度下保持最少5分钟且最多60分钟。通过标准的变化小于0.002%；5.2%至50% (2%、10%、20%、30%、40%、50%)

[0480] a. 在每个湿度下保持最少5分钟且最多60分钟。通过标准的变化小于0.002%。

[0481] 热分析:使用Mettler Toledo TGA/DSC3+进行热重分析 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC)。在带有针孔的铝密封盘中对样品进行称重。使用的参数如下所示。

<b>参数 – TGA/DSC3+</b>	
方法	Ramp
[0482] 抽样大小	5-10 mg
加热速率	10.0 °C/min
温度范围	30°C 至 300°C

[0483] Karl Fisher滴定法:使用配备有6.0338.100双铂丝电极的785DMP Titrino和703Ti Stand进行水分测定的Karl Fisher滴定法。将样品溶解在HPLC级或无水甲醇中,并用Hydranal-Composite 5滴定。用于测量的典型样品质量为0.03g至0.10g。将Hydranal 1wt.%水标准用于校准。

[0484] 通过离子选择性电极 (ISE) 测定的氯化物含量:通过使用离子选择性电极的滴定法测定样品的氯化物含量。使用与Accumet组合氯化物电极耦合的Accumet AB250pH/ISE台式仪表 (Fisher Scientific) 进行滴定。将Microsoft Excel软件用于确定滴定曲线的拐点。

[0485] NMR:在Bruker Avance 500MHz光谱仪上进行质子和碳NMR分析。可替代地,在Bruker Avance 300MHz光谱仪上进行质子NMR。将固体溶解在4mL小瓶中的0.75mL氘化溶剂中并转移至NMR管 (Wilmad 5mm薄壁8”200MHz, 506-PP-8)。下面列出了Bruker Avance 300MHz或500MHz光谱仪上NMR的典型参数。

<b>参数 – Bruker Avance 500 MHz</b>	
仪器	Bruker Avance 500 MHz 光谱仪
温度	300 K
探针	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z113652/ 0159
扫描次数	1028
[0486] 弛豫延迟	1.000 s
脉冲宽度	14.00 μs
获取时间	0.8107 s
光谱仪频率	500.13 Hz
核	<sup>13</sup> C

---

**参数 – Bruker Avance 500 MHz**


---

**参数 – Bruker Avance 300 MHz**


---

仪器	Bruker Avance 300 MHz 光谱仪
温度	300 K
探针	5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z104275/0170
[0487] 扫描次数	16
弛豫延迟	1.000 s
脉冲宽度	14.2500 $\mu$ s
获取时间	2.9999 s
光谱仪频率	300.15 Hz
核	1H

---

[0488] XRPD:使用Rigaku MiniFlex 600进行X射线粉末衍射。在Si零返回晶片上制备样品。从4至30度的 $2\theta$ 获得典型扫描,其中在40kV和15mA下,5分钟内的步长为0.05度。从4至40度的 $2\theta$ 获得高分辨率扫描,其中在40kV和15mA下,30分钟内的步长为0.05度。XRPD的典型参数如下所列。

---

**反射模式的参数**


---

X 射线波长	Cu $K\alpha_1$ , 1.54 Å,
X 射线管设置	40 kV, 15 mA
探测器	SC-70
狭缝条件	带 $K\beta$ 滤波器的可变 + 固定狭缝系统
扫描模式	连续
[0489] 扫描范围 ( $^{\circ}2\theta$ )	4 - 40
步长 ( $^{\circ}2\theta$ )	0.05
扫描速度 ( $^{\circ}/\text{min}$ )	1.25

---



---

**反射模式的参数**


---

X 射线波长	Cu $K\alpha_1$ , 1.54 Å,
X 射线管设置	40 kV, 15 mA

---

**反射模式的参数**


---

探测器	SC-70
狭缝条件	带 K $\beta$ 滤波器的可变 + 固定狭缝系统
[0490] 扫描模式	连续
扫描范围 ( $^{\circ}2\theta$ )	4 – 30
步长 ( $^{\circ}2\theta$ )	0.05
扫描速度 ( $^{\circ}/\text{min}$ )	5.00

---

[0491] 实施例1: 化合物 (I) 的晶形A的制备

[0492] 将化合物 (I) (10.0g) 溶解在丙酮(17.4体积)和去离子水(3.2体积,最终比率:丙酮/水85/15)中以获得悬浮液。将悬浮液加热至范围为40 $^{\circ}\text{C}$ 至50 $^{\circ}\text{C}$ 的温度,并在40 $^{\circ}\text{C}$ 至50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌15分钟。获得澄清的黄色溶液。随后,在40 $^{\circ}\text{C}$ 至50 $^{\circ}\text{C}$ 下进行精过滤。将过滤器用丙酮/水85/15(1体积)洗涤。然后将溶液在55 $^{\circ}\text{C}$ 至65 $^{\circ}\text{C}$ 下常压蒸馏,直至达到大约146mL的体积(14.6体积,大约74mL馏出物)。在15分钟内将溶液冷却至45 $^{\circ}\text{C}$ 至55 $^{\circ}\text{C}$ 。然后在45 $^{\circ}\text{C}$ 至55 $^{\circ}\text{C}$ 下在30分钟内将去离子水(10.5体积)添加至溶液中,从而得到淡黄色悬浮液。在2.5小时内将悬浮液冷却至20 $^{\circ}\text{C}$ 至25 $^{\circ}\text{C}$ ,然后在20 $^{\circ}\text{C}$ 至25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3小时。通过过滤收集产物;将滤饼用丙酮/水1/1(每次2体积)置换洗涤两次。在68 $^{\circ}\text{C}$ 至72 $^{\circ}\text{C}$ 下在真空下干燥湿产物,从而得到为淡黄色固体的化合物 (I) 的晶形A(92%的分离产率)。

[0493] 通过光学显微镜、XRPD、 $^{13}\text{C}$  NMR、DVS、DSC和TGA分析化合物 (I) 的晶形A。化合物 (I) 的晶形A的XRPD数据在表1中。化合物 (I) 的晶形A的X射线粉末衍射图示出于图2中。化合物 (I) 的晶形A的DSC温谱图和TGA热曲线示出于图3中。

[0494] 实施例2: 化合物 (I) 的晶形B的制备

[0495] 将化合物 (I) 加热并在195 $^{\circ}\text{C}$ 下保持10分钟,然后冷却至室温。通过过滤分离所得固体。

[0496] 通过光学显微镜、XRPD、 $^{13}\text{C}$  NMR、DSC和TGA分析化合物 (I) 的晶形B。化合物 (I) 的晶形B的XRPD数据在表2中。化合物 (I) 的晶形B的X射线粉末衍射图示出于图4中。化合物 (I) 的晶形B的DSC温谱图示出于图5中。

[0497] 实施例3: 化合物 (I) 的晶形C的制备

[0498] 通过将化合物 (I) 在甲醇或1:1THF:水中制浆来制备晶形C。通过过滤分离所得固体。

[0499] 通过光学显微镜、XRPD、 $^{13}\text{C}$  NMR、DVS、DSC和TGA分析化合物 (I) 的晶形C。化合物 (I) 的晶形C的XRPD数据在表3中。化合物 (I) 的晶形C的X射线粉末衍射图示出于图6中。

[0500] 实施例4: 化合物 (I) 的晶形O的制备

[0501] 通过将化合物 (I) 在THF中从室温停滞冷却至-20 $^{\circ}\text{C}$ 来制备晶形O。通过过滤分离所得固体。

[0502] 通过光学显微镜、XRPD、 $^{13}\text{C}$  NMR、DSC和TGA分析化合物 (I) 的晶形O。化合物 (I) 的晶形O的XRPD数据在表4中。化合物 (I) 的晶形O的X射线粉末衍射图示出于图7中。

[0503] 实施例5:化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的制备

[0504] 将化合物(I) (169.7mg) 称重到具有10mm搅拌棒的4mL小瓶中。将甲苯磺酸(75.8mg, 1.1当量) 称重到同一小瓶中。将20体积(3.39mL) IPA:H<sub>2</sub>O (95:5体积) 添加至小瓶中。将样品冻结并涡旋, 然后在室温下搅拌5分钟。将小瓶转移至48°C - 50°C的热板, 并以600rpm搅拌。样品进入溶液, 然后几乎立即沉淀为稠浆。10分钟后将小瓶转移至35°C至40°C的热板并搅拌(340rpm) 1小时, 然后在室温(340rpm) 搅拌1小时。将样品过滤, 用2体积(2x 339μL) IPA:H<sub>2</sub>O (95:5体积) 洗涤两次, 并置于50°C的主动真空下干燥。收集到170.6mg盐。

[0505] 通过光学显微镜、XRPD、<sup>13</sup>C NMR、DSC、TGA和Karl Fisher (KF) 滴定法分析化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的水含量。化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的水含量为1.7wt.%。化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的XRPD数据在表5中。化合物(I)的晶形T的X射线粉末衍射图示出于图8中。

[0506] 实施例6:化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的制备

[0507] 将化合物(I) (145.2mg) 称重到具有10mm搅拌棒的4mL小瓶中。将酒石酸(50.3mg, 1.1当量) 称重到同一小瓶中。添加TFE (450μL)。由于固体不溶解, 还添加了EtOH(250μL)。在室温下搅拌, 浆液稍微变稀。添加水(200μL) 使固体完全溶解, 并将小瓶在室温下搅拌(350rpm) 过夜。

[0508] 第二天溶液保持澄清。取下盖子, 并将小瓶置于35°C至40°C的热板上, 以在温和搅拌(300rpm) 下缓慢蒸发。3小时后, 所有固体已从溶液中沉淀出来, 并将小瓶置于50°C的主动真空下2小时。将15体积(2.18mL) 丙酮添加至小瓶中, 并将样品加热至45°C并搅拌(400rpm) 1小时。温度每小时降低5度, 并在室温下搅拌过夜。将样品过滤, 用2体积(2x 290μL) 丙酮洗涤两次, 并置于50°C的主动真空下干燥。收集到152.1mg盐。

[0509] 通过光学显微镜、XRPD、<sup>13</sup>C NMR、DVS、DSC、TGA和Karl Fisher (KF) 滴定法分析化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的水含量。化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的水含量为6.4wt.%。化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的XRPD数据在表6中。化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的X射线粉末衍射图示出于图9中。

[0510] 实施例7:化合物(I)的盐酸盐的晶形H的制备

[0511] 将化合物(I) (154.0mg) 称重到具有10mm搅拌棒的4mL小瓶中。添加564μL (1.1当量) 的浓HCl于乙醇中的溶液(5:95体积)。样品立即上胶, 并且固体具有轻微黄色。添加TFE (450μL), 并将小瓶置于35°C至40°C的热板上搅拌半小时(340rpm)。在15分钟标记物处, 用抹刀将胶料弄碎。半小时后样品仍然粘着, 因此添加另外的TFE(100μL), 并涡旋样品以产生可流动的白色浆液。在室温下将小瓶转移至搅拌板, 并将样品再搅拌45分钟。从小瓶上取下盖子, 并将溶液缓慢蒸发过夜。

[0512] 第二天早上保留溶液, 并将小瓶放回35°C至40°C的热板上2小时, 然后置于50°C烘箱中的主动真空下2小时。一旦取出, 用抹刀将小瓶中的胶粘固体打碎, 并添加15体积(2.31mL) 丙酮。将小瓶置于48°C的热板上并搅拌(450rpm) 1小时, 然后转移至室温下的热板(340rpm) 再保持2小时。将样品过滤, 用2体积(2x 308μL) 丙酮洗涤两次, 并置于50°C的主动真空下干燥。收集到138.4mg盐。

[0513] 通过光学显微镜、XRPD、<sup>13</sup>C NMR、DVS、DSC、TGA和Karl Fisher (KF) 滴定法分析化合物(I)的盐酸盐的晶形H的水含量。化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的水含量为3.9wt.%。化

合物(I)的盐酸盐的晶形H的XRPD数据在表7中。化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr的X射线粉末衍射图示出于图10中。

[0514] **实施例8: 在水和模拟流体中的溶解度**

[0515] 通过将NaOH颗粒(0.105g)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.9875g)和NaCl(1.5475g)溶解在蒸馏水(225mL)中,并通过添加1N NaOH溶液和1N HCl将pH调节至6.57来制备禁食模拟肠液(FaSSIF)(pH=6.57)。然后添加水至体积为250mL,以产生磷酸盐缓冲液。将生物相关粉末(0.56g)溶解在磷酸盐缓冲液(125mL)中,然后使用磷酸盐缓冲液补足至250mL。将制备的溶液静置2小时,然后用于溶解度测量。

[0516] 通过将NaCl(0.5g)溶解在蒸馏水(225mL)中来制备禁食模拟胃液(FaSSGF)(pH=1.67)。使用1N HCl将pH调节至1.67,然后使用蒸馏水将溶液补足至250mL,以产生NaCl/HCl溶液。将生物相关粉末(0.015g)溶解在NaCl/HCl溶液(125mL)中,然后使用NaCl/HCl溶液补足至250mL。配制好的溶液即可使用。

[0517] 化合物(I)的晶形A和C

[0518] 在37°C的禁食模拟肠液(FaSSIF)、禁食模拟胃液(FaSSGF)和水中测量晶形A以及晶形A和晶形C的混合物的溶解度。将稀浆搅拌过夜,然后收集上清液用于HPLC分析。晶形A以及晶形A和晶形C的混合物在FaSSIF中的溶解度为0.03mg/mL。晶形A以及晶形A和晶形C的混合物在FaSSGF中的溶解度较高,分别为2.11mg/mL和2.72mg/mL。对于晶形A以及晶形A和晶形C的混合物两者,大约pH 7的水中的溶解度低于检测极限(BDL)。溶解度数据总结于下表8中。

[0519] 化合物(I)的盐的晶形

[0520] 在37°C的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)、禁食状态模拟胃液(FaSSGF)和水中测量化合物(I)的盐酸盐的晶形H、化合物(I)的酒石酸盐的晶形Tr以及化合物(I)的甲苯磺酸盐的晶形T的溶解度。在37°C下搅拌约1.5mL溶液。然后逐步添加盐直至形成稀浆,随后搅拌过夜。使固体沉降,并测定上清液的pH。回收上清液用于注射至HPLC,并且回收固体用于XRPD。

[0521] 基于使用游离碱制备的校准曲线的插值确定溶解度。线性拟合的 $R^2$ 为0.999。

[0522] 与游离碱相比,晶形H和晶形Tr在FaSSIF和水两者中的溶解度均更高。在FaSSGF中的溶解度也更高,但需要进一步稀释样品。晶形Tr在FaSSIF中的溶解度大于晶形H(0.27相比于0.10mg/mL)。晶形Tr在FaSSIF中上胶。

[0523] 从浆液中回收固体用于通过XRPD分析。晶形H在所有溶液中制浆时是稳定的。晶形Tr在水中制浆时是稳定的。晶形Tr在FaSSGF中制浆时转化为晶形H。溶解度数据总结于下表8中。

[0524] 表8

晶形	溶解度 (mg/mL)		
	FaSSIF	FaSSGF	水
A	0.3 (pH 6.5-7)	2.11 (pH ~ 3)	BDL (pH ~7)

[0525]

	A+C	0.3 (pH 6.5-7)	2.72 (pH 2.5-3)	BDL (pH ~7)
[0526]	Tr	0.27 (pH ~5.5)	4.79 (pH 2.5-3)	0.84 (pH 4.5-5)
	H	0.10 (pH ~6)	4.18 (pH 2-2.5)	2.86 (pH 5-5.5)
	T	0.08 (pH ~6)	1.88 (pH 2-2.5)	0.34 (pH ~6)

[0527] 实施例9:化合物(I)的制备1

[0528] 步骤e: (S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0529] 将4-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 1eq.)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙硫酰胺(1.88g, 1.5eq.)、Ti(OiPr)<sub>4</sub>(4.6mL, 1.5eq.)、LiOH(0.06g, 0.25eq)和2-MeTHF(32.0mL, 8体积)混合并加热至55°C。将反应保持3.5小时,然后冷却至23°C。添加盐水溶液(8.0mL, 2体积)。将混合物搅拌2至3小时,并通过硅藻土过滤以澄清。添加另外的盐水洗涤液(8.0mL, 2体积)并分离相。在真空中蒸馏有机相,并用2-MeTHF(40mL, 10体积)追捕3次。然后添加2-MeTHF(16mL, 4体积),并在22°C下搅拌混合物,同时添加庚烷(48mL, 12体积)。在1小时后,将混合物过滤以分离固体产物,将其在真空下干燥16小时(75%收率的(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯)。

[0530] 步骤f: 4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0531] 将2-MeTHF(32mL, 8体积)添加至(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-(4-氟苯基)甲基)-吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.0g固体, 1eq.)中。将混合物冷却至-7°C,并添加MeMgCl(5.45mL, 2.0eq.)。将混合物在-7°C下搅拌2小时。在不超过0°C下添加甲醇(4.0mL, 1体积)。将温度升高至0-5°C。添加NH<sub>4</sub>Cl溶液(24mL, 6体积),并在20°C下搅拌双相混合物。将有机相与水层分离,然后用水(12mL, 2体积)洗涤。然后添加MeOH(140mL),并将混合物真空蒸馏,同时添加2-MeTHF(250mL)。继续进行三次真空蒸馏和2-MeTHF追捕,最终得到38.0g的4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的10.5% w/w溶液。将混合物加热至52°C,并添加庚烷(46mL, 11.5体积),随后添加晶种(4mg, 0.1% w/w)。在52°C下搅拌152分钟后,将混合物缓慢冷却至22°C。过滤固体并用庚烷(2×8mL)洗涤,然后真空干燥16小时。根据下面的方案直接纯化粗固体4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(97.8至99.8% de)。

[0532] 步骤g: 4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的纯化

[0533] 将粗4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.0g)悬浮在庚烷(78mL, 19.5体积)和MeOH(2.0mL, 0.5体积)中,然后加热至57°C。在2小时后,将混合物冷却至22°C并搅拌1小时。用庚烷洗涤液(2×2体积)进行过滤,并将材料在真空中干燥过夜(分两步得到35%收率的4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯, >99.8% de)。

[0534] 步骤b: 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇的制备

[0535] 向6-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(2.50g, 1eq.)于NMP(15mL, 6体积)中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(6.08g, 2.5eq.)、TBAB(0.15g, 4mol.%)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.026g, 1mol.%)和DTBPF(0.055g, 1mol.%)。将混合物脱气,随后添加于水(7.5mL, 3体积)中的K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(23.7g, 6.0eq.)。最后,将反应混合物加热至100℃持续12小时。将反应混合物冷却至20℃并添加水(25mL, 10体积),并将混合物在20℃下搅拌20分钟。用水(2.5mL, 1体积)洗涤过滤器,通过过滤来澄清混合物。将滤液加热至57℃,并添加6M HCl(12.5mL, 5体积)。在3.5小时内将所得浆液冷却至3℃,并在该温度下搅拌2小时。通过过滤分离产物,并将固体用水(2×5mL),随后是THF和IPA(2×5mL)的1:1混合物洗涤。干燥固体,从而得到80%收率的6-(1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇。

[0536] 步骤c: 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备

[0537] 将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(4.0g, 1eq.)悬浮在含有DIPEA(3.9mL, 1.2eq.)的甲苯(40mL, 10体积)中。将混合物加热至75℃,并添加POCl<sub>3</sub>(3.8mL, 2.2eq.)。将反应进一步加热至105℃持续16小时。在达到反应完成后,将反应冷却至22℃并添加至K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(32.5g, 10eq.)于水(25.9mL, 6.5体积)中的溶液中。过滤固体并用水(1体积)和甲苯(1体积)洗涤。在22℃下,将过滤的固体在DCM(28mL, 7体积)中重新制浆。将产物溶液与活性炭(5%)混合。在活性炭过滤后,将溶液浓缩至2.4体积。添加庚烷(7体积),并将混合物浓缩至2.4体积。添加更多庚烷,并将混合物浓缩至7体积并在0-5℃下搅拌过夜。过滤后庚烷洗涤得到固体(78%收率的4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪)。

[0538] 步骤d: (S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺盐酸盐的制备

[0539] 将4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 1eq.)与甲醇(25.2mL, 7.5体积)和于二噁烷(10.0mL, 6.0eq.)中的4M HCl混合。将反应加热至40℃持续1小时。在达到反应完成后,将混合物冷却至22℃并在30分钟内加入MTBE(34mL, 10体积)。将混合物过滤并用MTBE(3×10mL, 3×3体积)洗涤,并且在真空下干燥15小时(97.0%收率的(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺盐酸盐)。

[0540] 步骤a: (S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))的制备

[0541] 将4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(3.87kg, 0.95eq.)溶解在DCM(138.1kg, 20.0体积)中,随后添加(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺盐酸盐(7.4kg, 1.0eq.)和DIPEA(10.0kg, 4.5eq.)。将反应在回流温度下加热12小时。在达到反应转化后,将混合物用盐水(2×13% NaCl, 2×10体积)洗涤。在大气压下浓缩直至3.7体积,随后添加IPA(61.3kg)并在真空下进一步浓缩至14.5体积。在低于25℃下搅拌混合物,然后再次添加IPA(20.4kg)。进一步真空蒸馏至14.5体积,随后添加另一份IPA(20.4kg)。将所得混合物冷却至2-8℃并搅拌1小时。通过过滤分离固体产物,并用IPA(2×12.2kg)洗涤。

[0542] 在50℃下,将粗固体溶解在丙酮(10.8体积)和水(1.9体积)的混合物中。在30分钟内添加另外的水(8.5体积),并将所得悬浮液在1小时内冷却至20℃并在该温度下搅拌2.5小时。通过过滤分离所得固体,并用水/丙酮混合物(1:1,2×2体积)洗涤。干燥固体以得到固体化合物(I)(77%收率的化合物(I))。

[0543] 实施例10:化合物(I)的制备2

[0544] 步骤e: (S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0545] 将4-(5-(4-氟苯甲酰基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(20.0g,1.0eq.)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙硫酰胺(9.43g,1.5eq.)和LiOH(0.64g,0.5eq.)添加至含有甲苯(160mL)的反应容器中。向此混合物中添加异丙醇钛(IV)(18.42g,1.25eq.),并将反应在50-60℃下搅拌1小时。然后将反应蒸馏以除去80mL,同时在40-60℃下加入另外的甲苯(80mL)。将反应混合物冷却至20-30℃,然后添加至柠檬酸-钠溶液(80mL,30%-w/w柠檬酸,pH 3-4)中。将混合物在45-55℃下搅拌1.5小时,然后分离相。将有机相用碳酸氢钾(40mL,25%-w/w水溶液)洗涤,并蒸馏有机相以除去40mL。将产物溶液用四氢呋喃(30mL)稀释,然后作为溶液(大约15%w/w的(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯)直接用于下一步。

[0546] 步骤f:通过分离制备4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0547] 在10℃下,在2至3小时内将甲基氯化镁(27.8g,22%-w/w于THF中,2.0eq.)添加至于甲苯/THF(120g对应于20g输入材料)中的(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应溶液中。使反应混合物搅拌1.5小时以达到反应完成。通过添加甲醇(40mL)随后是水(10mL)来淬灭反应混合物。蒸馏混合物以除去100-110mL馏出物,然后用氯化铵(80mL,20%w/w于水中)洗涤。将有机相用水(80mL)洗涤,用甲苯(60mL)稀释,并蒸馏以除去60-80mL馏出物。在50-60℃的4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的溶液中加入正庚烷(80mL),然后冷却至42℃,此时添加晶种(25-50mg)。将溶液保持30分钟,然后冷却至0-10℃持续30分钟。通过过滤分离固体,用正庚烷和甲苯混合物(1:1,30mL)洗涤,随后用正庚烷(30mL)洗涤。干燥产物以得到9g(40-45%)的粗4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(96.4至97.2%de)。

[0548] 4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的重结晶

[0549] 将4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10.0g)溶解在异丙醇(100mL)中并加热至40-60℃,然后通过澄清过滤器并用异丙醇(20mL)洗涤/漂洗。将所得溶液在40-60℃下真空蒸馏以除去60-70mL馏出物。用50-60℃的水(45mL)稀释混合物,然后冷却至40℃,此时用25-50mg接种。将混合物进一步冷却至20-25℃并添加水(20mL)。通过过滤分离固体,用异丙醇/水混合物(1:1,20mL)洗涤,然后用异丙醇/水(1:2,30mL)洗涤浆液。干燥得到8.5g(85%)4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的产物(>99.8%de)。

[0550] 步骤b:6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇的制备

[0551] 将6-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(10.0g)加入反应容器,随后加入N-甲基-2-吡咯烷酮(40mL)。向此混合物中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(24.4g,2.5eq.)、醋酸钡(II)(0.22g)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁(0.44g)。将混合物搅拌15分钟。添加磷酸钾(59.66g于66mL水中)并将反应混合物加热至115℃持续2h。将反应混合物冷却至80℃并添加至N-乙酰基-L-半胱氨酸(1.5g)和Na<sub>2</sub>EDTA·2H<sub>2</sub>O(1.5g)于水(100mL)中的混合物中。将所得混合物在45℃下搅拌1.5h,然后冷却至20℃。将有机层澄清并用水(100mL)稀释。添加盐酸(10%-w/w)以调节至pH 9.5。然后将有机溶液加热至75℃,并用盐酸(10%-w/w)进一步调节至pH 6.9。将混合物冷却至20℃并保持1小时。通过过滤收集产物并用水/异丙醇(20mL,8:1v/v)洗涤两次,以得到8.2g干燥产物6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇。

[0552] 步骤c:4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备

[0553] 将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(15g)、DIPEA(10.36g,1.15eq.)、甲苯(90mL)和苄基三乙基氯化铵(3.97g,0.25eq.)混合。在30分钟内添加POCl<sub>3</sub>(21.37g,2.0eq.)。然后将混合物加热至100℃。将混合物冷却至80-90℃,然后在25分钟内将其淬灭到于50mL去离子水中的K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2.4g,0.20eq.)和THF(50mL)的混合物上。在40-60℃下的淬灭过程中,通过添加KOH(约62g,50%水溶液,约8eq.)将pH保持在pH 7和pH 9之间。然后将获得的溶液加热至50-60℃,并在分离相之前继续搅拌30分钟。将有机相在50℃下用45mL去离子水洗涤两次。在相分离后,将有机相在60℃下真空蒸馏至4体积。产物沉淀为黄色固体。添加庚烷(150mL),然后过滤产物并用庚烷(50mL)洗涤。在减压干燥后,获得为黄色粉末的产物4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(12.7g)。

[0554] 步骤a:(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))的制备

[0555] 将4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(7)(9.0g)与盐酸(33%,8.14g,4.1eq.)一起在乙腈(40mL)中加热至45-55℃持续1小时,以得到4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2)。

[0556] 将混合物冷却至20-35℃,然后在45-55℃下添加N,N-二异丙基乙胺(13.9g,6.0eq.)和4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(4.0g,0.95eq.),随后是甲基叔丁基醚(20mL)。将反应混合物在50-65℃下搅拌30分钟。在55-65℃和IPC下在1小时内缓慢添加水(95mL),使pH为7.3-7.7(如果需要,用DIPEA或HCl调节)。在1小时内将反应混合物冷却至20-30℃并在该温度下保持1小时。过滤并洗涤(15mLACN置换,随后是20mL ACN浆液)产物,以得到6.7g粗(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))。

[0557] 将(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(化合物(I))(10.0g)溶解在丙酮(17.4体积)和去离子水(3.2体积,最终比率:丙酮/水85/15)中。将悬浮液加热至43-48℃并在该温度下搅拌15分钟。获得澄清的黄色溶液。随后,在43-48℃下进行精过滤,并用丙酮/水85/15(1体积)洗涤过滤器。然后将黄色溶液在57-62℃下常压蒸馏,直至达到大约146mL的体积(14.6体积,大约74mL馏出物,最终比率:丙酮/水76/24)。在15分钟内将溶液冷却至48-53

℃。之后,在48-53℃下在30分钟内添加去离子水(10.5体积)(最终比率:丙酮/水44/56)。在2.5小时内将淡黄色悬浮液冷却至20-25℃,并在20-25℃下搅拌3小时。通过过滤收集产物,并将滤饼用丙酮/水1/1(每次2体积)置换洗涤两次。将湿产物在67-72℃和35mbar下干燥。化合物(I)被分离为淡黄色固体(理论值的92%),为晶形A。

[0558] 实施例11:化合物(I)的制备3

[0559] 步骤e:(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0560] 将4-(5-(4-氟苯甲酰基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500g,1eq.)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙硫酰胺(1.5eq.)、Ti(OiPr)<sub>4</sub>(2.0eq.)、LiOH(0.5eq.)和甲苯(4L,8体积)混合,并在部分真空下加热至60℃以除去IPA。将反应保持5小时,然后冷却至5-10℃。添加柠檬酸盐溶液(30%,4体积)。在40℃下倾析,随后用甲苯萃取(1体积)。将合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的溶液直接用于下一步。

[0561] 步骤f:4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0562] 向于甲苯(50g固体,1eq.)中的(S,Z)-4-(5-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-(4-氟苯基)甲基)-咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应溶液中添加THF(4.2体积)。在-15℃至-10℃下,添加MeMgCl(22.5%于THF中,1.5eq.)。将混合物在-10℃至-15℃下搅拌1小时。添加另外的MeMgCl(22.5%于THF中,0.5eq.),并将混合物在-10℃至-15℃下搅拌5小时。在-10±5℃下添加甲醇(0.26体积)。温度升至21℃。然后添加甲苯(4体积)。在1.2℃下添加HCl,并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将悬浮液加热至45℃,以得到双相溶液。将有机相与水层分离并浓缩。添加AcOEt(2体积),并将溶液在硅胶垫(50g)下过滤。将硅胶垫用乙酸乙酯(6×3.6体积)洗脱,并且将级分混合并浓缩直至1.65体积。加热4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的悬浮液(69℃)以得到溶液。添加庚烷(2.6体积),并将沉淀物在30-40℃下搅拌30分钟,然后冷却至5℃。过滤黄色沉淀并用庚烷(2×1体积)洗涤。在真空下干燥固体(45.4%收率的粗4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(94.4%de))。

[0563] 4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的重结晶

[0564] 将粗4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯溶解在AcOEt(0.6体积)中。在回流温度下向其中添加庚烷(0.3体积)。在32分钟内添加更多的庚烷(1.7体积),随后冷却至20-25℃过夜。用庚烷洗涤液(2×0.5体积)进行过滤,并将材料在真空中干燥过夜(88.2%收率的4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基)咪啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,100%de)。

[0565] 步骤b:6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇的制备

[0566] 向6-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(50g,1eq.)于NMP(6体积)中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.5eq.)。将混合物用氮气脱气,然后添加TBAB(0.04eq.)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.01eq.)和DPPF(0.01eq.)。将混

合物再次脱气。立即添加水 (3vol.) , 随后分批添加 $K_3PO_4$  (6当量) 。最后, 将反应混合物再次脱气并加热至 $100 \pm 2^\circ C$  。在达到反应完成后, 添加10体积的水, 并将悬浮液在 $50^\circ C$  下搅拌1小时。在 $21^\circ C$  时, 添加HCl (6N) 将混合物调节至pH 6.51。冷却至 $-10^\circ C$  持续1小时, 随后过滤并用3.6体积的水洗涤滤饼。将固体用5体积的IPAc研磨, 随后过滤。在5体积的IPAc中进行额外研磨, 然后再次过滤。在5体积的IPAc中进行第三次研磨, 随后过滤并在5体积的水中进行最终研磨。将固体产物用5体积的水洗涤, 并在 $50^\circ C$  下真空干燥 (70%收率的6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇) 。

[0567] 步骤c: 4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备

[0568] 将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇 (180g) 悬浮在含有DIPEA (1.2eq.) 的甲苯 (9.3体积) 中。在 $70-80^\circ C$  下在12分钟内向此混合物中添加 $POCl_3$  (2.0eq) 。将悬浮液加热至 $70-80^\circ C$  。在达到反应完成后, 在低于 $30^\circ C$  的温度下将反应添加至 $K_2HPO_4$  (13eq.) 于水 (11体积) 中的溶液中。过滤固体并用甲苯和水洗涤。倾析滤液; 将水层用DCM萃取。将过滤的固体在DCM (10体积) 中重新制浆。将有机层与活性炭 (5%) 混合并搅拌。在活性炭过滤后, 将溶液浓缩至2.4体积。添加庚烷 (7体积) , 并将混合物浓缩至2.4体积。添加另外的庚烷, 并将混合物浓缩至7体积并在 $0-5^\circ C$  下搅拌过夜。过滤后用庚烷洗涤得到粗固体。将湿固体在水 (7体积) 中重新制浆3.5小时, 随后过滤并真空干燥 (82.8%的4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪) 。

[0569] (S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-胺盐酸盐的制备

[0570] 将4-(5-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基) 氨基)-1-(4-氟苯基)-乙基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (50g, 1eq.) 与乙醇 (7.5体积) 和浓盐酸 (11.2M, 5.6eq.) 混合。将反应加热至回流温度。在达到反应完成后, 将混合物在大气压下浓缩至5体积。继续浓缩, 添加乙醇以维持5体积, 直至水含量小于或等于3%。最后在2体积时停止浓缩, 随后在30分钟内冷却至 $0-5^\circ C$  。过滤后在真空下干燥, 以得到固体产物 (92.0%收率的(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-胺盐酸盐) 。

[0571] 步骤a: (S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基) 哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-胺 (化合物(I)) 的制备

[0572] 将4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (5.0g, 1eq.) 溶解在DCM (17.6体积) 中, 随后添加(S)-1-(4-氟苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-胺盐酸盐 (1.05eq.) 和丁烷-2,3-二醇 (5wt%) 。在低于或等于 $30^\circ C$  的温度下在5分钟内添加DIPEA (4.5eq.) 。将反应在回流温度下加热5.5小时。在达到反应转化后, 将混合物用盐水 ( $2 \times 8.9$  体积中的 $2 \times 22\%$  NaCl) 洗涤, 并将有机相用木炭 (10% CPW) 处理2小时。在大气压下浓缩直至3.7体积, 随后添加IPA (26.8体积) 。在大气压下进一步浓缩直至18.3体积, 随后冷却至 $20-25^\circ C$  。将混合物在 $20-25^\circ C$  下搅拌1.5小时, 然后过滤, 用IPA (1.8体积) 洗涤。在回流温度下, 将湿固体溶解在丙酮 (23.2体积) 和水 (4.1体积) 的混合物中。在 $45-55^\circ C$  下添加另外的水 (21.4体积) , 并将所得悬浮液冷却至 $15-25^\circ C$  过夜。冷却至 $0-5^\circ C$  持续1小时, 随后过滤并用水 ( $2 \times 3.6$  体积) 和丙酮 (3.6体积) 洗涤, 以得到79.5%收率的化合物(I) 。

[0573] 实施例12: 化合物(I) 在晚期GIST中的第1期剂量递增和扩展研究

[0574] 患者: 第1期剂量递增和扩展研究的资格标准包括提供书面知情同意书、年龄 $\geq 18$  岁、东部肿瘤协作组体能状态 $\leq 2$  和足够的终末器官功能。试验的剂量递增部分对患有难治

性实体瘤或不可切除的GIST的患者开放；然而，仅招募了GIST患者。根据实体瘤1.1版(mRECIST 1.1)中修订的反应评估标准，具有一个或多个可测量靶病变的不可切除GIST的患者有资格进行剂量扩展，其包括三个队列：患有PDGFRA D842V突变GIST的患者，无论先前治疗如何；在伊马替尼和一种或多种其他激酶抑制剂后进展的患者；和仅接受伊马替尼的患者。

**[0575] 研究设计：**第1期、开放标签剂量递增/扩展研究的主要终点是每日一次口服施用的化合物(I)的安全性和耐受性，以及每个扩展队列的总体反应率(ORR)。第1部分遵循3+3剂量递增设计，从30mg开始持续直至最大耐受剂量(MTD)或低于MTD的经推荐的第2期剂量(RP2D)被确定。允许患者内剂量递增，并且允许额外增加至先前确定的可耐受剂量水平。将第1部分MTD用于启动第2部分扩展。继续用化合物(I)治疗直至因毒性、不遵从、撤回同意、医师决定、疾病进展、死亡或研究结束而排除。

**[0576] 安全性和反应评估：**在从研究药物施用开始到化合物(I)最终剂量后30天的每次访视时评估不良事件，并根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第4.03版进行分级。所有患者在筛选时通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)进行肿瘤成像以评估反应，每两个周期直到并包括第13个周期，然后每三个月一次，直至进展或中断。通过独立、盲法、中央放射学审查(美国马里兰州罗克维尔市的BioTelemetry, Inc.)，根据GIST的mRECIST 1.1鉴定并评估靶和非靶病变。

**[0577] 药代动力学：**在第1部分中，在给药前和直到第4周期的多个时间点收集系列血液样品。使用标准非房室方法从血浆浓度-时间数据计算参数。

**[0578] 统计方法：**由完成第1周期并接受至少75%处方剂量或经历了剂量限制性毒性(DLT)的所有第1部分患者(决定剂量的群体)来确定MTD(定义为6名患者中 $\leq 1$ 个周期1剂量限制性毒性的最高剂量水平)。疗效群体包括接受至少一个剂量的化合物(I)，参加第1部分或第2部分的患有PDGFRA D842V突变GIST的患者，他们具有一个或多个靶病变，并接受过至少一次由中央放射学进行的基线后疾病评估。对于部分或完全反应的主要终点，假设2侧I型错误率为0.05，31名患者的样本量允许测试总体反应率 $\leq 10\%$ 的零假设与客观反应率 $\geq 35\%$ 的替代假设，具有90%的功效。将Kaplan-Meier方法用于估计反应持续时间、PFS和OS，包括具有95%置信区间的中位数。还计算了3、6和12个月的估计反应持续时间、PFS和OS率。

**[0579] 结果：**2015年10月至2017年1月期间，46名患有PDGFRA突变(D842V, n=20, N659K, n=1; D842-H845, n=1, DI 842-843V, n=1)或KIT突变GIST(n=23)的患者参加了第1部分，并且数据截止日期为2018年11月16日。基于早期疗效观察，富集招募仅限于患有PDGFRA D842突变GIST的患者。另外36名患有PDGFRA D842V突变GIST的患者参加了第2部分，结果共有56名患者属于疗效群体(PDGFRA D842V突变GIST)，82名患者属于安全群体。在D842V突变GIST群体中，中位年龄为64岁，41%为男性，且69%为白人。大多数患有转移性疾病(96.4%)，具有至少1个靶病变 $\geq 5$ 厘米(58.6%)，并接受了 $\geq 1$ 种先前的激酶抑制剂治疗。除了突变状态和先前激酶抑制剂的中位数(2对1)之外，安全性和D842V群体的基线特征大体相似。患有KIT突变GIST的患者的疗效结果将单独报告。

**[0580] 安全性：**参加第1部分的患者(n=46)每日一次接受30至600mg剂量的化合物(I)。在每天30至400mg的剂量下未观察到第1周期剂量限制性毒性。在600mg时两名患者经历了第1周期剂量限制性毒性(患者1:2级高血压、痤疮样皮炎和记忆障碍；患者2:2级高胆红素

血症)。两名患者均暂时中断了给药,并以400mg重新开始给药。400mg化合物(I)被认为是最大耐受剂量,并被选为第2部分的起始剂量。基于显示3级认知AE发生率较低和肿瘤反应频率相似的数据,其中化合物(I)暴露实现了预测的治疗水平,随后将第2部分起始剂量降低至300mg。因此,300mg化合物(I)被认为是推荐的第2期剂量,并被选为剩余研究的起始剂量。

[0581] 大多数治疗相关的不良事件为1级或2级。在300mg剂量下,最常见的1/2级事件是恶心(69%)、腹泻(41%)、食欲下降(38%)和疲劳(38%),主要是1级(19、23%),并导致仅2名患者(2%)治疗中断。2名患者发生颅内出血。两个事件均为3级,非致命性且有所改善,而在400mg剂量下,最常见的是恶心(71%)、呕吐(47%)、疲劳(47%)和眶周水肿(47%)。无论剂量如何,3/4级事件发生在47(57%)名患者中,最常见的是贫血(30%)。特别关注的不良事件包括认知影响和颅内出血。33名(40%)患者出现认知影响,并且包括记忆障碍(n=25, 30%)、认知障碍(8, 10%)、意识模糊状态(7, 9%)和脑病(2, 2%)。认知影响或在治疗中断后解决。

[0582] 共有69名(84%)患者需要至少一次剂量减少或治疗中断,然而在84名以300mg开始的患者中,中位日剂量强度仍高达267mg。

[0583] 在参加的82名患者中,44名(54%)停止治疗。治疗中断的最常见原因是疾病进展(59%)和不良事件(34%),其中12%被认为与化合物(I)相关。没有与治疗相关的死亡。在PDGFRA D842V群体中,19/56(34%)停止治疗。治疗中断的最常见原因是疾病进展(21%)和不良事件(60%),其中14%被认为与化合物(I)相关。截至数据截止,46%的所有患者和66%的PDGFRA D842V群体仍在接受治疗。

[0584] **疗效:**在所有剂量水平下,有56名患有PDGFRA D842V突变GIST的反应可评估患者。在88%(95% CI:75.9-94.8)的患者中观察到符合中央放射学mRECIST 1.1评估的经确认反应(完全反应:5/56[8.9%]、部分反应:44/56[78.6%],和稳定疾病7/56(12.5%)(图11,表9)。临床受益率(CBR)(定义为从治疗开始持续至少16周的确诊CR/PR或稳定疾病的患者比例)为95%。在以推荐的300mg剂量开始治疗的患者(n=28)中,总体反应率更高,为93%(95% C:76.5、99.1)。未达到中位反应持续时间;12个月的反应持续时间为70%。未达到中位PFS;3、6和12个月的无进展生存率分别为100%、94%和90%。OS在6、12和24个月时估计分别为100%、91%和81%,其中中位随访为15.9个月(95% CI:54.87%)。

[0585] 表9

	响应, n (%)	
	所有剂量 (n = 56)	300 mg (n = 28)
CR	5 (8.9)	1 (3.6)
PR	44 (78.6)	25 (89.2)
ORR (CR + PR)	49 (87.5) 95% CI 75.9, 94.8	26 (92.9) 95% CI 76.5, 99.1
SD	7 (12.5)	2 (7.1)
CBR (CR + PR + SD)	53 (94.6) 95% CI 85.1, 98.9	27 (96.4) 95% CI 81.7, 99.9
PD	0	0

[0587] 在第1部分中,招募了3名具有其他PDGFRA突变体的患者,1名具有外显子14N659K突变,2名具有其他外显子18激活环突变(D842-H845,n=1,DI 842-843V,n=1)。两名具有激活环突变的患者均有反应,然而,具有N659K突变的患者进展。

#### [0588] 实施例13:化合物(I)的ISM和SSM研究

[0589] 这是一项第2期、随机、双盲、安慰剂对照研究,其比较了化合物(I)+最佳支持治疗(BSC)与安慰剂+BSC在患有ISM和SSM的患者中的疗效和安全性,这些患者的症状没有得到BSC的充分控制。研究分三部分进行。在第1部分中,鉴定了患有ISM的患者的最佳剂量化合物(I)(经推荐的第2期剂量(RP2D))。在第2部分中,患有ISM和SSM的患者被随机分配到第1部分中鉴定的化合物(I)的RP2D+BSC,或匹配的安慰剂+BSC。在第3部分中,在所述研究的第1部分或第2部分中完成治疗的患者参与长期延长,以RP2D+BSC接受化合物(I)。

[0590] 在第1部分中,在获得知情同意后,立即优化了SM症状的管理,并在4周内根据需要稳定了BSC药物剂量和SM症状管理时间表。在获得知情同意后的五天内,ISM-SAF(ISM症状评估表)数据收集开始。从知情同意之时起收集了用肾上腺素治疗的过敏发作次数,以及针对任何适应症接受的所有伴随药物治疗。

[0591] 一旦BSC被优化(在第-98天和第-71天之间)并且剂量稳定 $\geq 14$ 天,则收集另外14天的ISM-SAF数据,以基于症状严重程度确定资格,即鉴定具有中度至重度症状的ISM和SSM患者。不符合症状严重程度阈值的患者被视为筛选失败且不符合参与研究的资格。具有中度至重度症状且符合症状严重程度阈值的患者开始其他筛选程序,包括以下内容:进行骨髓(BM)活检(先前24周内获得的存档样品或新鲜样品)以及病变和非病变皮肤的皮肤活检(在患有皮肤肥大细胞增多症(CM)的患者中)以用于确认SM诊断和肥大细胞(MC)的量化;对患有CM(斑丘疹)的患者拍摄了皮肤照片。另外的程序包括:脑部磁共振成像/计算机断层扫描;骨密度测定;血清类胰蛋白酶,KIT D816突变测试;常规实验室测试;ECG;以及身体检查。所有程序均在开始最后14天基线ISM-SAF症状收集前的6周内完成。

[0592] 一旦完成筛选程序,患者在接下来2周(14天)内收集ISM-SAF数据以建立基线评分,之后符合所有合格要求的患者被随机分配到治疗组并开始给药。

### [0593] 第1部分

[0594] 在所述研究的第1部分中,大约40名患者被随机分配到3个剂量的化合物(I)中的1个剂量或安慰剂。第1部分中的每个剂量水平队列和安慰剂组由10名患者组成。平行测试化合物(I)的3个剂量水平:25、50和100mg。患者、研究人员和发起人对治疗分配不知情。

[0595] 以连续28天周期,每天一次口服施用化合物(I)。前4周每周对患者进行评估,然后每4周(直至确定RP2D)进行安全性、实验室监测和生活质量(QoL)评估。对所有患者进行了强化药代动力学(PK)采样。每天完成一次ISM-SAF。在完成12周的治疗后,重复BM和皮肤活检以进行MC量化,并对具有基线CM的患者拍摄皮肤照片。

[0596] 基于每个剂量水平的疗效、安全性和PK确定RP2D。疗效的主要评估是使用ISM-SAF的症状改善。如使用ISM-SAF在第12周与基线(第-14天至第-1天)相比所评估的,选择RP2D的主要标准是化合物(I)使总症状评分(TSS)下降最大的剂量。疗效的其他量度(例如,血清类胰蛋白酶的变化)也被考虑在内。一旦完成第12周的评估,患者继续接受分配的治疗和剂量,直至确定RP2D,届时他们将转入所述研究的第3部分,在那里他们将接受化合物(I)的RP2D。

[0597] 对于化合物(I)或安慰剂的每个剂量水平,将TSS的平均变化计算为意向治疗(ITT)群体中TSS变化的算术平均值。每名患者的基线TSS被定义为从C1D-14至C1D-1的14天TSS平均值。每名患者的第4周期第1天TSS被定义为从C3D15至C3D28的14天TSS平均值。对于每名患者,将TSS的变化计算为(C4D1 TSS-基线TSS)。如果患者在C1D-14和C1D-1之间的TSS缺失超过7天,则认为所述患者的基线TSS缺失。如果患者在C3D15和C3D28之间的TSS缺失超过7天,则认为所述患者的C4D1 TSS缺失。

### [0598] 第2部分

[0599] 将第1部分的上述筛选程序用于第2部分。在所述研究的第2部分中,大约72名患者参加。患者被随机分配接受RP2D+BSC或匹配的安慰剂+BSC的化合物(I)。在第2部分中分配给安慰剂的患者,一旦他们转入第3部分,则接受化合物(I)。患者、研究人员和发起人对治疗分配不知情。

[0600] 以连续28天周期,每天一次口服施用化合物(I)和安慰剂给药。以25mg每天一次口服施用化合物(I)。前4周每周对患者进行评估,然后每4周直到第12周进行安全性、实验室监测和QoL评估。在所有患者中进行稀疏PK采样。每天完成一次ISM-SAF。在完成12周的治疗和ISM-SAF直到第12周第7天后,由中央病理学实验室重复BM和皮肤活检以进行MC量化,并对具有基线CM的患者拍摄皮肤照片。一旦完成所有第12周评估,则将患者转入第3部分长期扩展。在将所有患者转入第3部分后,分析ISM-SAF TSS从基线至第12周的平均变化的主要终点和其他疗效终点。

[0601] 第2部分的主要疗效终点是ISM-SAF TSS从基线至第4周期第1天(C4D1)的平均变化。TSS平均变化的分析将主要使用意向治疗群体,并将在符合方案群体中作为敏感性分析进行。TSS的平均变化将计算为每个治疗组中TSS变化的算术平均值。将使用2样本t检验来比较化合物(I)和安慰剂。

### [0602] 第3部分

[0603] 将完成第1部分的患者转入所述研究的第3部分,在那里所有患者以25mg QD接受化合物(I)+BSC的治疗。类似地,将完成所有第2部分第12周研究评估的患者转入所述研究

的第3部分,在那里以25mg QD接受化合物(I)+BSC的治疗。所有患者每周进行研究访视持续4周,然后每4周进行持续5个月,然后每3个月进行,从第1周期第1天(C1D1)开始共2年。2年后仍在进行所述研究的患者每6个月(24周)进行访视,整个研究持续时间为5年,包括第1部分和第2部分。每天完成一次ISM-SAF,并进行QoL评估直到第52周。对于在第1部分或第2部分基线时患有斑丘疹CM(皮肤肥大细胞增多症)的患者,在第3部分基线(如果未在第1部分或第2部分的前4周内获得)和第12、24、36和52周拍摄皮肤照片。由中央病理学实验室在第52周时重复任选的BM和皮肤活检以进行肥大细胞(MC)量化。对第1部分和第2部分的BM和皮肤活检的第12周研究评估可以作为第3部分的基线评估。如果在前4周内获得,则第1部分和第2部分的最终研究访视中进行的评估可以作为第3部分的基线评估。在第3部分基线要求的且未在第1部分或第2部分中的第3部分第1天的4周内进行的任何程序均在第3部分第1天进行。选择不继续使用化合物(I)的患者将在最后一个剂量研究治疗后14天进行治疗结束访视。患者可以继续使用化合物(I)直至不可接受的毒性、死亡或患者停药最多5年。

[0604] 在第1部分中,患者接受治疗12周,然后患者继续接受分配的治疗并给药直至确定RP2D为25mg QD。在第2部分中,患者接受长达12周的治疗。在第3部分中,患者接受长达5年的治疗,包括第1部分和第2部分。

[0605] 在第1部分中,患者参与的最短持续时间为大约26周。在第2部分中,患者参与的最短持续时间为大约26周。在第3部分中,患者参与的最短持续时间为大约8周。

[0606] 在第1部分中,预计招募期为大约6个月,并且所述研究的这部分的预计持续时间为大约15个月。在第2部分中,预计招募期为大约9个月,并且所述研究的这部分的预计持续时间为大约18个月。第3部分的预计持续时间为大约5年(包括第1部分和第2部分)。

[0607] 第1部分的结果:

[0608] 化合物(I)在患有惰性系统性肥大细胞增多症(SM)患者中的第2期PIONEER试验的结果显示与安慰剂相比的显著临床改善,包括对所有评估症状的有意义的益处。在PIONEER试验的第1部分中,用每日一次(QD)25mg化合物(I)治疗的患者表现出从基线至16周的结果改善,其中总症状评分(TSS)平均降低了31%(如通过惰性SM症状评估表(ISM-SAF)所测量)且活动随时间的推移加深。另外,用25mg QD治疗的患者在肥大细胞负荷的客观测量和患者报告的生活质量的改善方面表现出强劲的减少。化合物(I)显示出良好的安全性,从而支持ISM中的长期给药,并且在25mg QD剂量队列中报告的所有不良事件(AE)均为1级或2级。基于完整的第1部分数据,已选择25mg QD作为推荐的第2部分剂量(RP2D)。

[0609] PIONEER试验的第1部分被设计用于通过评估三种剂量的化合物(I)(25mg、50mg和100mg QD)相比于安慰剂来确定RP2D。关键资格标准包括由骨髓活检的中央病理学审查证实(根据WHO标准)患有ISM,并且尽管使用了最佳支持性护理药物但仍具有中度至重度症状负荷的成人。总体而言,在第1部分的四个并发队列中招募了39名患者,化合物(I)剂量队列各有10名患者,且安慰剂队列中有9名患者。

[0610] 患者报告的结果数据是使用ISM-SAF收集的,其是根据疾病专家、患者和监管机构的意见设计的,作为支持注册的临床获益衡量标准。ISM-SAF评估皮肤领域(斑点、瘙痒和潮红)和胃肠领域(腹痛、腹泻和恶心)的症状,以及影响患有ISM的患者的其他关键症状(脑雾、头痛、头晕、骨痛和疲劳)。所有结果均截至2019年12月27日的日期。

[0611] 完整的第1部分数据证明了化合物(I)在25mg QD下的稳健临床活性和良好耐受性

的安全性。基于这些结果,已选择25mg QD作为进一步评估长期治疗ISM的最佳剂量。

[0612] 基线患者特征

[0613] 患者在基线时具有高症状负荷,平均ISM-SAF TSS为53.8名患者(21%)的平均ECOG体能状态为2,反映了无法进行任何工作活动。患者在基线时接受了四种最佳支持性护理药物的中位数(范围:2-9)。血清类胰蛋白酶中位数为45微克/升(正常上限为11.4微克/升)。外周血的高灵敏度聚合酶链反应测定在37名患者(95%)中检测到KIT D816V突变。

[0614] 临床活动数据

[0615] 化合物(I)在肥大细胞负荷、患者报告的症状和生活质量的所有测量中均显示出临床上有意义的益处。多种疾病测量所显示的结果的一致性支持化合物(I)在ISM中的广泛潜力。

[0616] 基于对血清类胰蛋白酶、骨髓肥大细胞和KIT D816V等位基因负荷的评估,化合物(I)的25mg QD剂量队列中的患者显示出肥大细胞负荷的强劲下降。参见图12-13。

[0617] 化合物(I)在ISM-SAF TSS以及胃肠领域、皮肤领域和所测试的每个个体症状方面均显示出具有临床意义的降低。在16周的过程中,改善不断加深,其中通过另外的患者随访,有可能进一步降低。在16周时,化合物(I)的25mg QD剂量队列中的患者表现出与50mg QD剂量队列和100mg QD剂量队列相似的平均症状负荷下降。参见图14A-14C。截至数据截止日期,37名患者(95%)仍在接受研究,其中中位随访时间为18周(范围:1-36周)。

[0618] 16周时ISM-SAF的平均百分比变化

[0619]	化合物 (I), 25 mg QD	安慰剂	
	(n=9)	(n=7)	
	TSS	-31%	-3%
[0620]	皮肤领域	-37%	+3%
	胃肠领域	-25%	+7%
	神经症状	-26%	-8%

[0621] 在第16周时,患者的ISM-SAF TSS具有统计学显著降低( $p=0.001$ ),其中所有化合物(I)剂量队列的平均改善为大约30%,而安慰剂队列中的平均改善为大约3%( $p=0.001$ )。

[0622] 来自肥大细胞增多症生活质量(MC-QoL)问卷(一种常用的肥大细胞病症患者报告结果工具)的数据证明接受化合物(I)的患者的生活质量有所改善,并验证了使用ISM-SAF观察到的临床益处。在第16周时,化合物(I)的25mg QD队列中的7名患者和安慰剂队列中的6名患者完成了MC-QoL问卷。25mg QD剂量队列中的患者显示总MC-QoL评分平均降低了34%,并且在所有四个评估领域(症状、社交生活功能、情绪和皮肤)中均有改善。在安慰剂队列中观察到自基线增加了7%。

[0623] 安全数据

[0624] 如下表所示,化合物(I)显示出良好的安全性,从而支持ISM中的长期给药。在25mg QD剂量队列中,用化合物(I)治疗的患者没有出现严重AE、3级或更高AE或剂量调整。在安慰

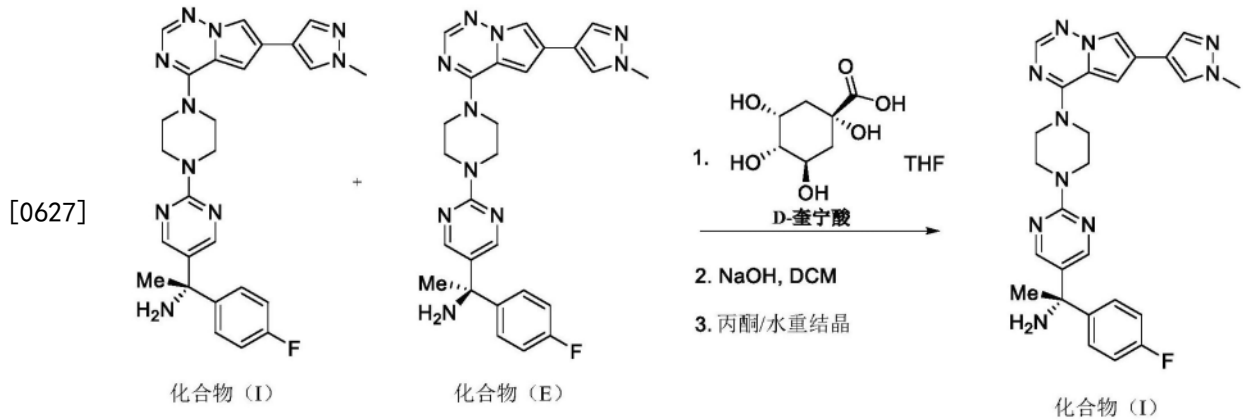
剂队列中,两名患者(22%)出现至少一次3级AE,并且两名患者(22%)因AE进行剂量调整。所有剂量的化合物(I)均具有良好耐受性,并且截至数据截止日期,没有患者因AE而停止治疗。

[0625]

所有三种剂量的化合物(I)和安慰剂的安全性

首选术语	安慰剂 n=9		化合物(I)					
	25 mg n=10		50 mg n=10		100 mg n=10		3级	
	任何等级	3级	任何等级	3级	任何等级	3级		
≥1 AE的受试者的%	89	22	100	0	80	20	90	40
恶心	22	0	10	0	60	10	40	0
头晕	22	0	30	0	30	0	40	0
头痛	11	0	30	0	30	10	30	10
腹泻	11	0	0	0	40	10	30	10
疲劳	11	0	40	0	10	0	10	0
面部水肿	0	0	10	0	0	0	40	0
外周水肿	0	0	10	0	20	0	20	0
眶周水肿	0	0	0	0	20	0	30	0
骨痛	22	0	0	0	0	0	0	0

## [0626] 实施例14:纯化化合物(I)的方法



[0628] 化合物(I)及其不期望的对映体(化合物(E))的纯化是困难的。例如,化合物(I)在丙酮和水中重结晶不会除去化合物(E)。为了找到去除不期望的对映体的方法,需要对几种酸进行研究。表10中总结的研究在每个500mg的规模上进行,并且D-奎尼酸被确定为用于纯化化合物(I)的最佳酸。

[0629] 表10.

[0630]

对应酸	溶剂	不期望的% 对映体	收率
D(+)-樟脑酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	3.86%	-
L(-)-苹果酸; 1.0 eq	丙酮; 30.0 vol	4.23%	-
D-奎尼酸; 1.0 eq	丙酮; 40.0 体积	0.86%	87%
二-对-苯甲酰基-D-酒石酸; 1.0 eq	丙酮; 30.0 体积	2.14%	-
S-托品酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	5.95%	-
L(+)-抗坏血酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	5.73%	-
S-2-吡咯烷酮-5-羧酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	2.23%	-
(+)-二苯甲酰基-D-酒石酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积		-
(-)-二苯甲酰基-L-酒石酸; 1.0 eq	丙酮; 25.0 体积	4.49%	-
(-)二对甲苯甲酰-L-酒石酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	4.17%	-
D(-)-酒石酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	5.04%	-
S(+)-扁桃酸; 1.0 eq	丙酮; 10.0 体积	1.10%	66.4%

[0631]	D-奎尼酸; 1.0 eq	EtOH; 20.0 体积	3.86%	95.3%
	D-奎尼酸; 1.0 eq	iPA; 10.0 体积	4.55%	95.3%
	D-奎尼酸; 1.0 eq	AcOEt; 10.0 体积	5.41%	85.9%
	D-奎尼酸; 1.0 eq	THF; 20.0 体积	0.38%	73.6%
	S-扁桃酸; 1.0 eq	EtOH; 20.0 体积	1.7%	76.8%
	S-扁桃酸; 1.0 eq*	iPA; 20.0 体积	-	-
	S-扁桃酸; 1.0 eq	AcOEt; 20.0 体积	1.44%	84.52%
	S-扁桃酸; 1.0 eq**	THF; 10.0 体积	0.53%	47%

[0632] “-”表示未确定

[0633] \*过滤不良\*\*在50℃下的溶液且在20℃下的沉淀

[0634] 具体地,向化合物(I) (25.0g, 1当量)和5%化合物(E)于四氢呋喃(375mL)中的悬浮液中添加D-奎尼酸(1.5当量)。将悬浮液回流1h,添加水(5.5当量),然后冷却至15-25℃。通过过滤分离固体,并用四氢呋喃(2×50mL)洗涤固体。如果需要,可以重复THF和水重结晶以改善对映体过量。

[0635] 将分离的固体化合物(I)奎宁酸盐悬浮在二氯甲烷(250mL)和水(125mL)中并添加NaOH(6.0当量)。分离有机层并用水(2×150mL)洗涤。通过蒸馏,使用丙酮代替二氯甲烷完成目标体积为5mL/g的输入化合物(I)。将粗化合物(I)通过过滤分离,不含不期望的对映体,并如实施例9中所述使用丙酮和水重结晶(步骤a)。化合物(I)以大约65%收率分离,其中不存在可检测的奎尼酸且≤0.55%w/w对映体(化合物(E))。

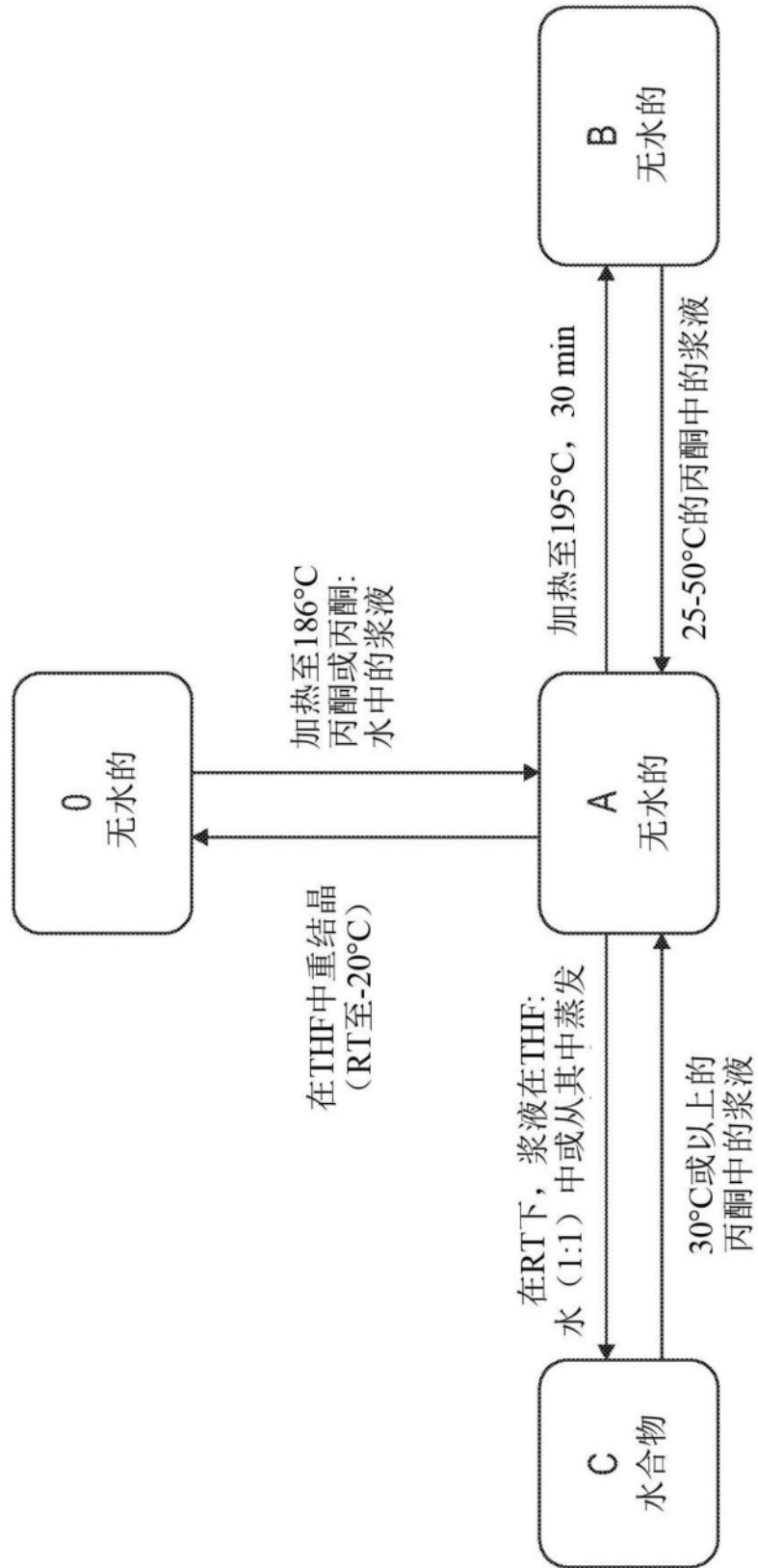


图1

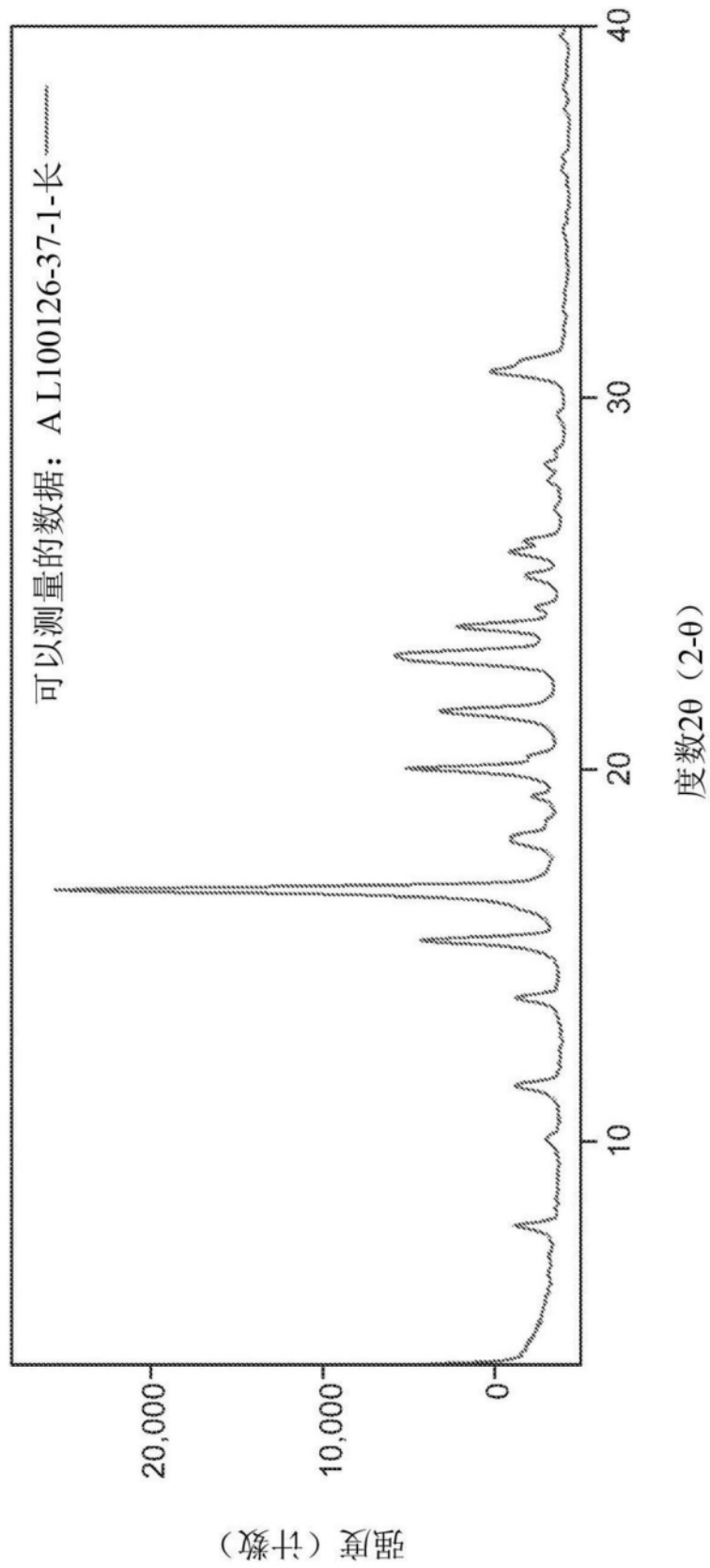


图2

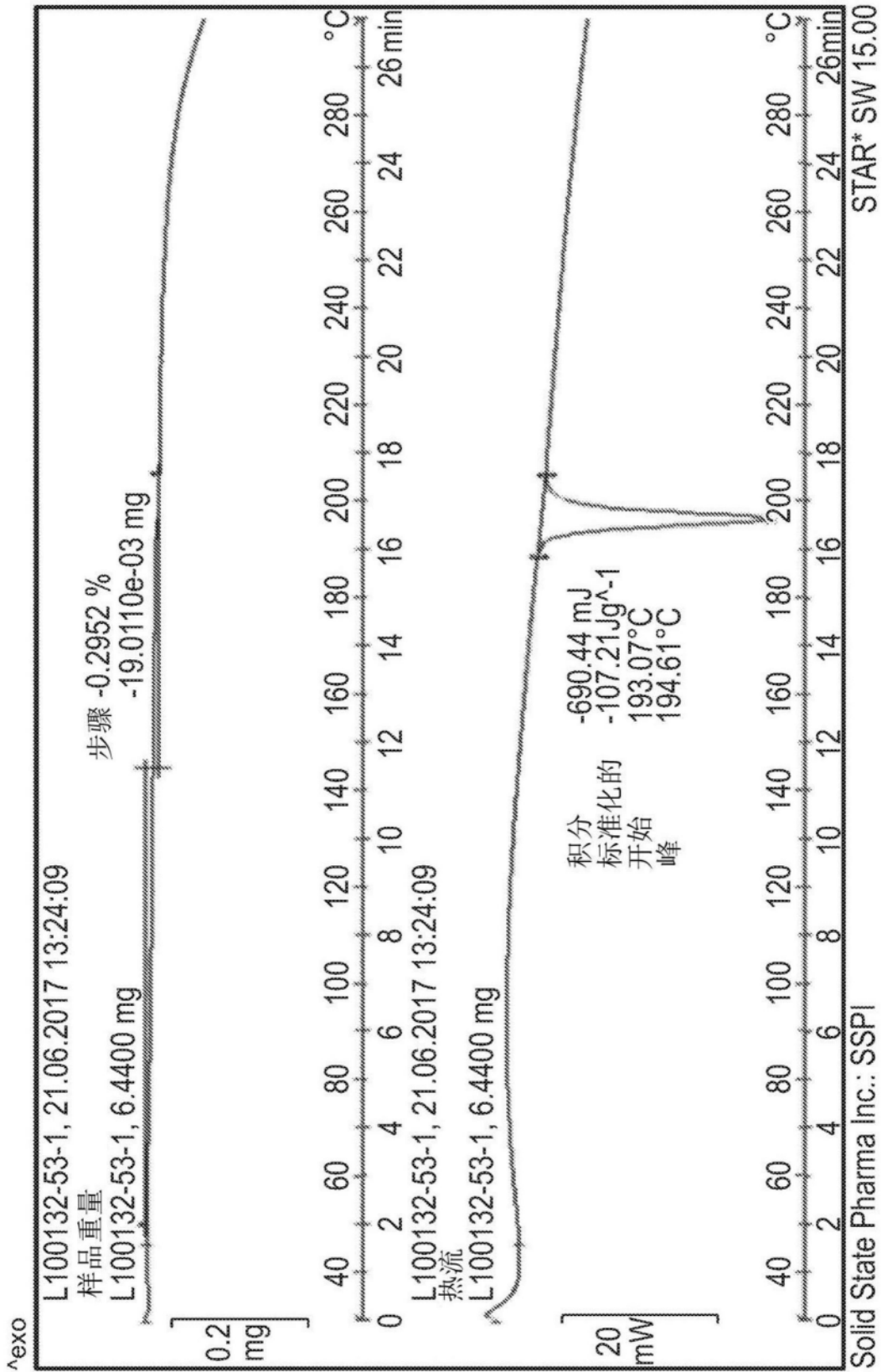


图3

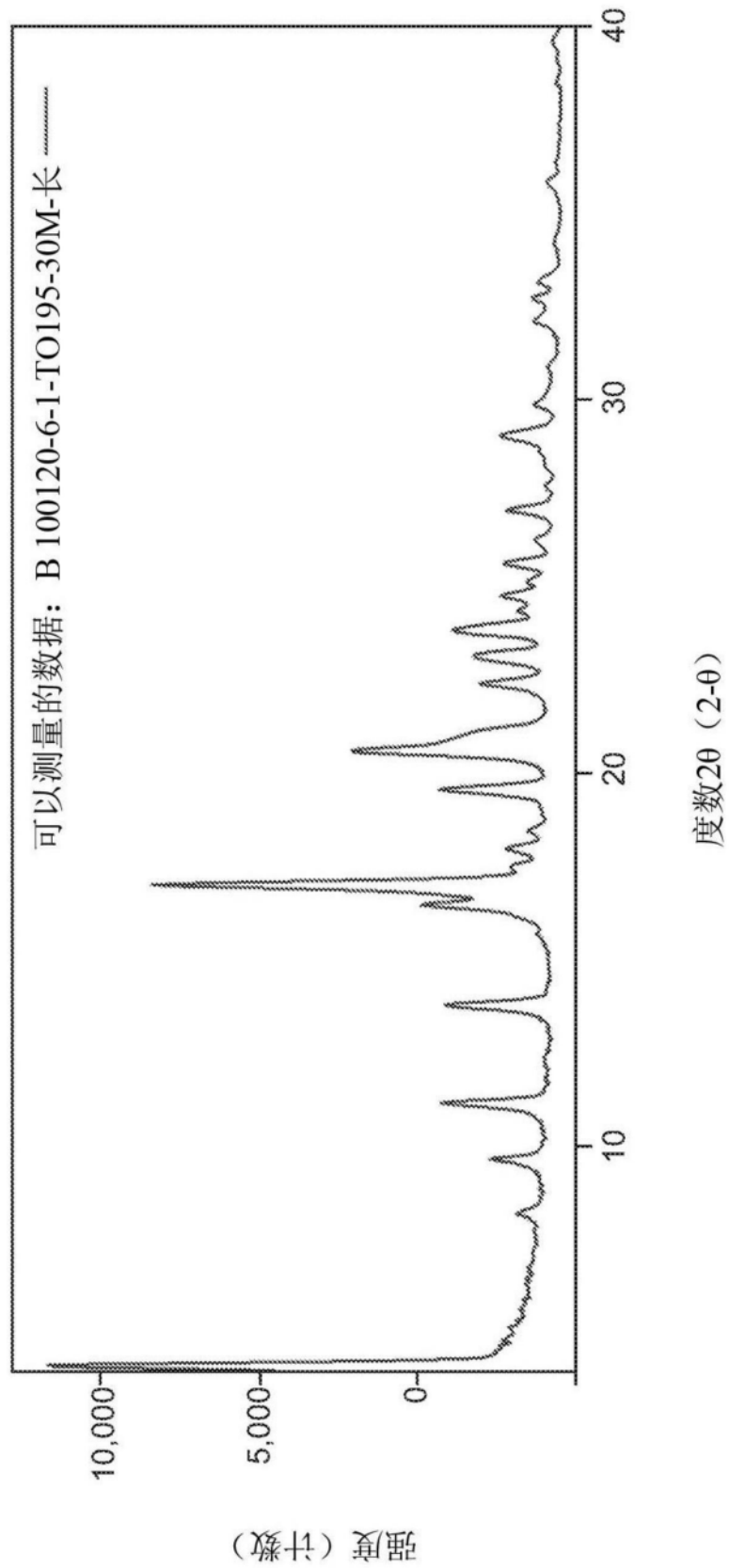


图4

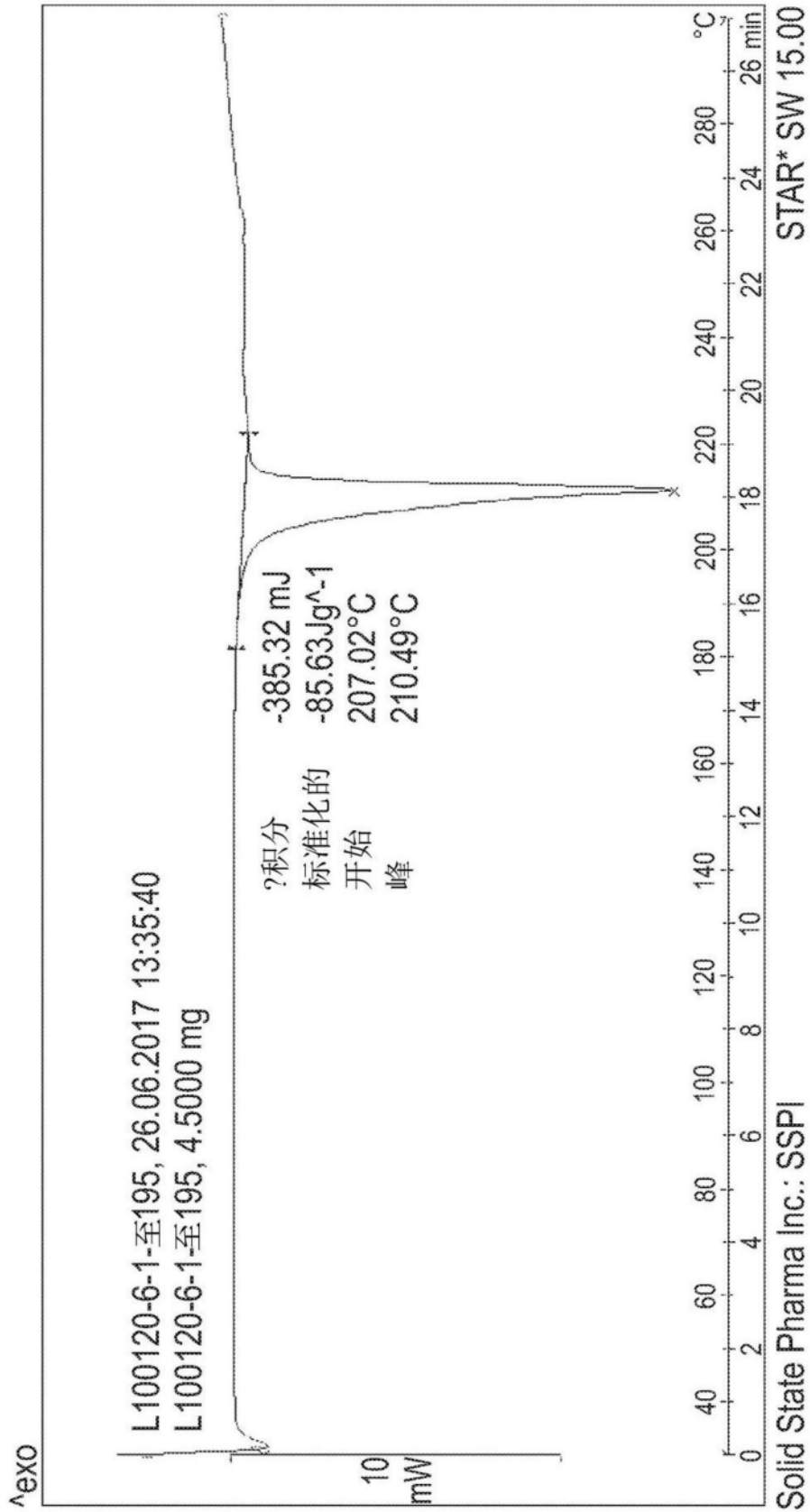


图5

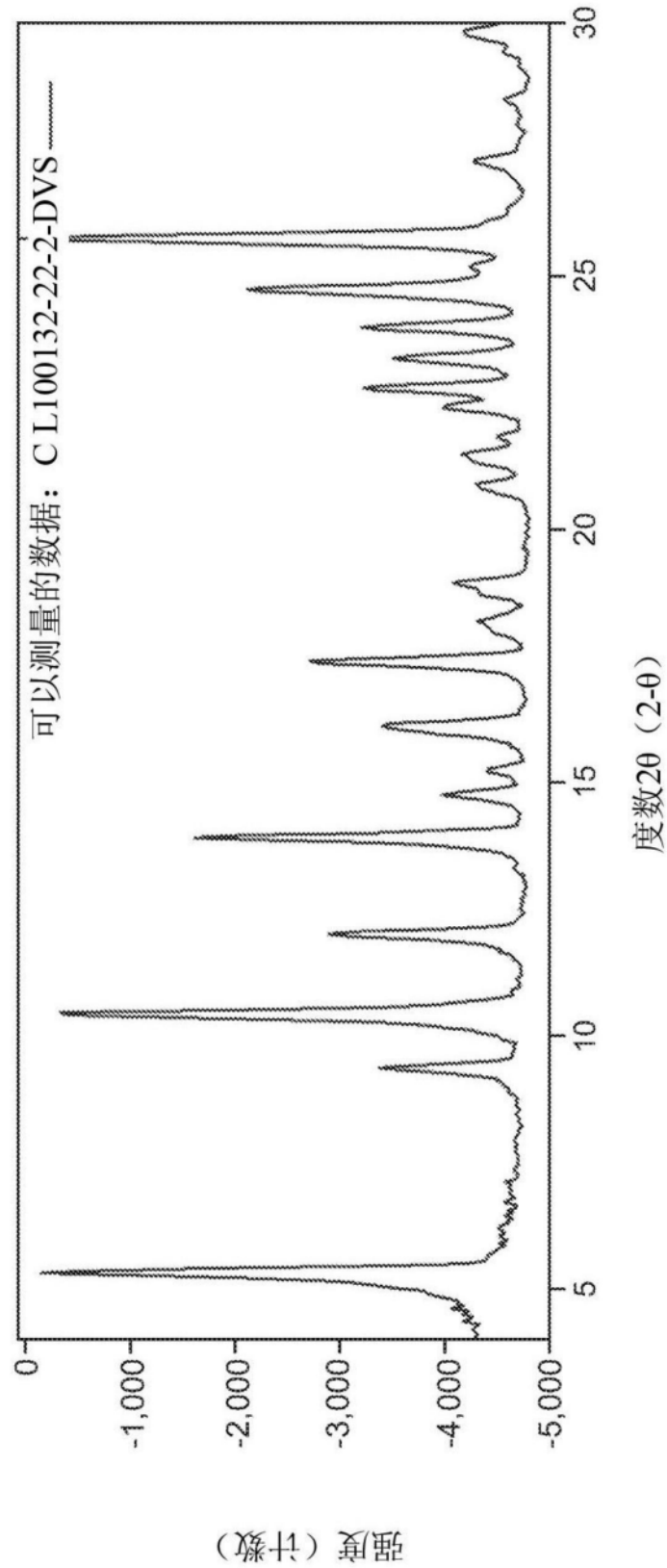


图6

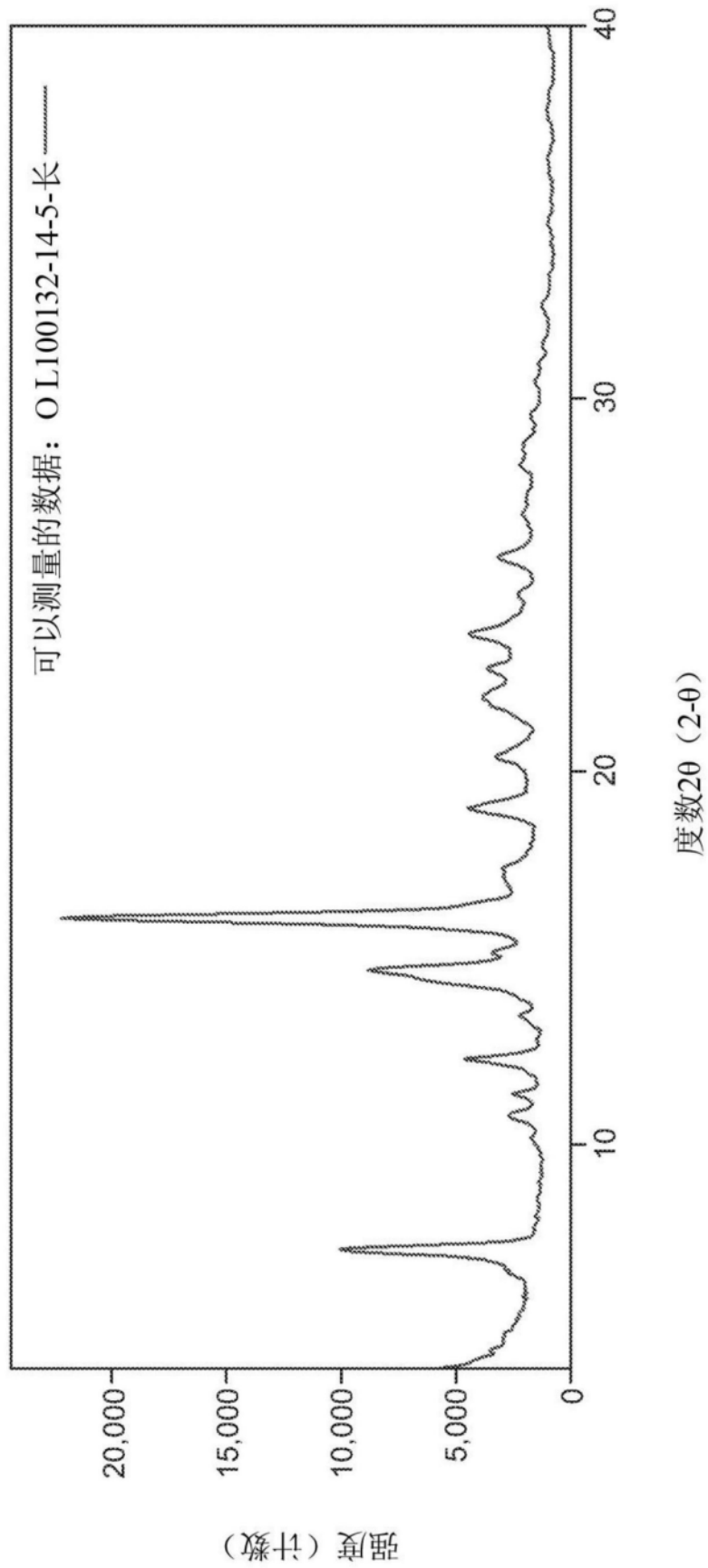


图7

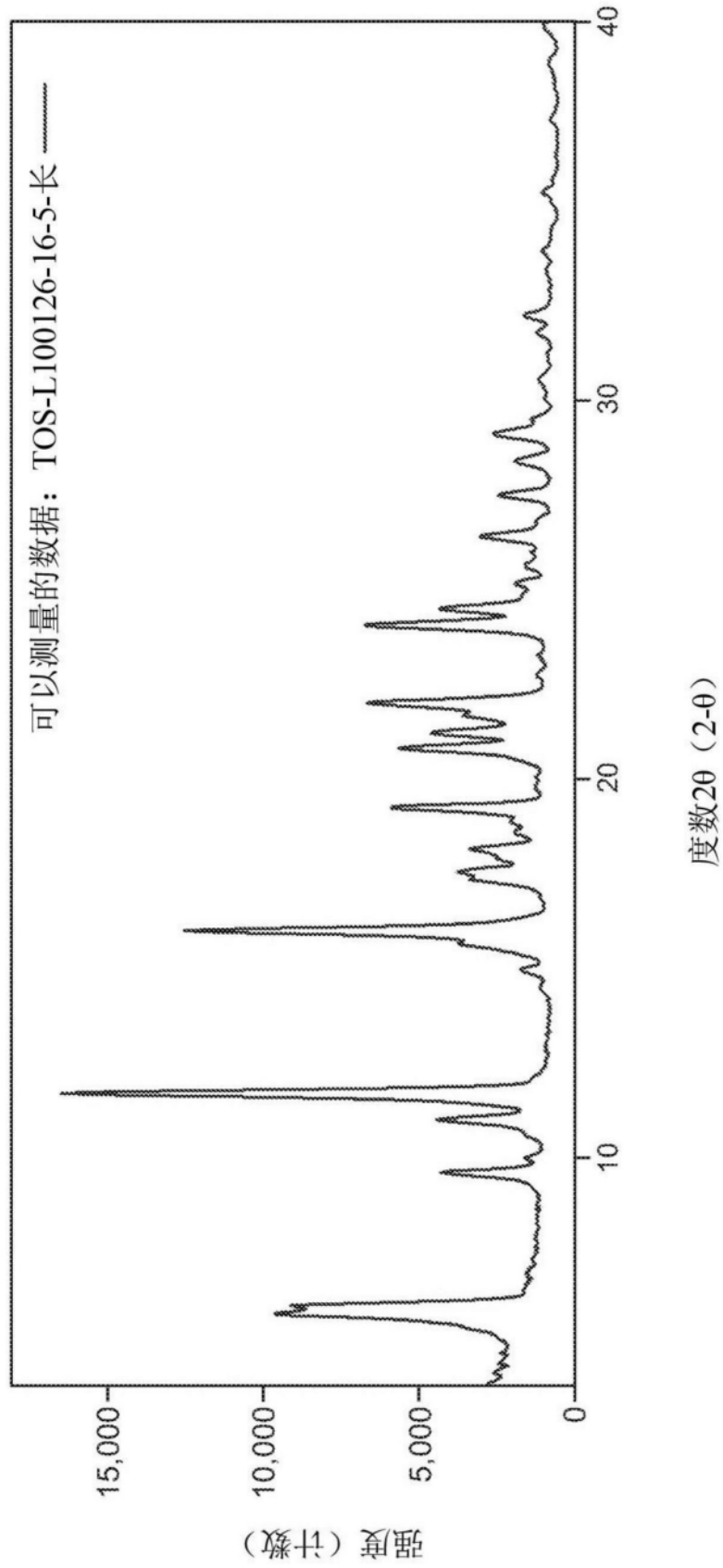


图8

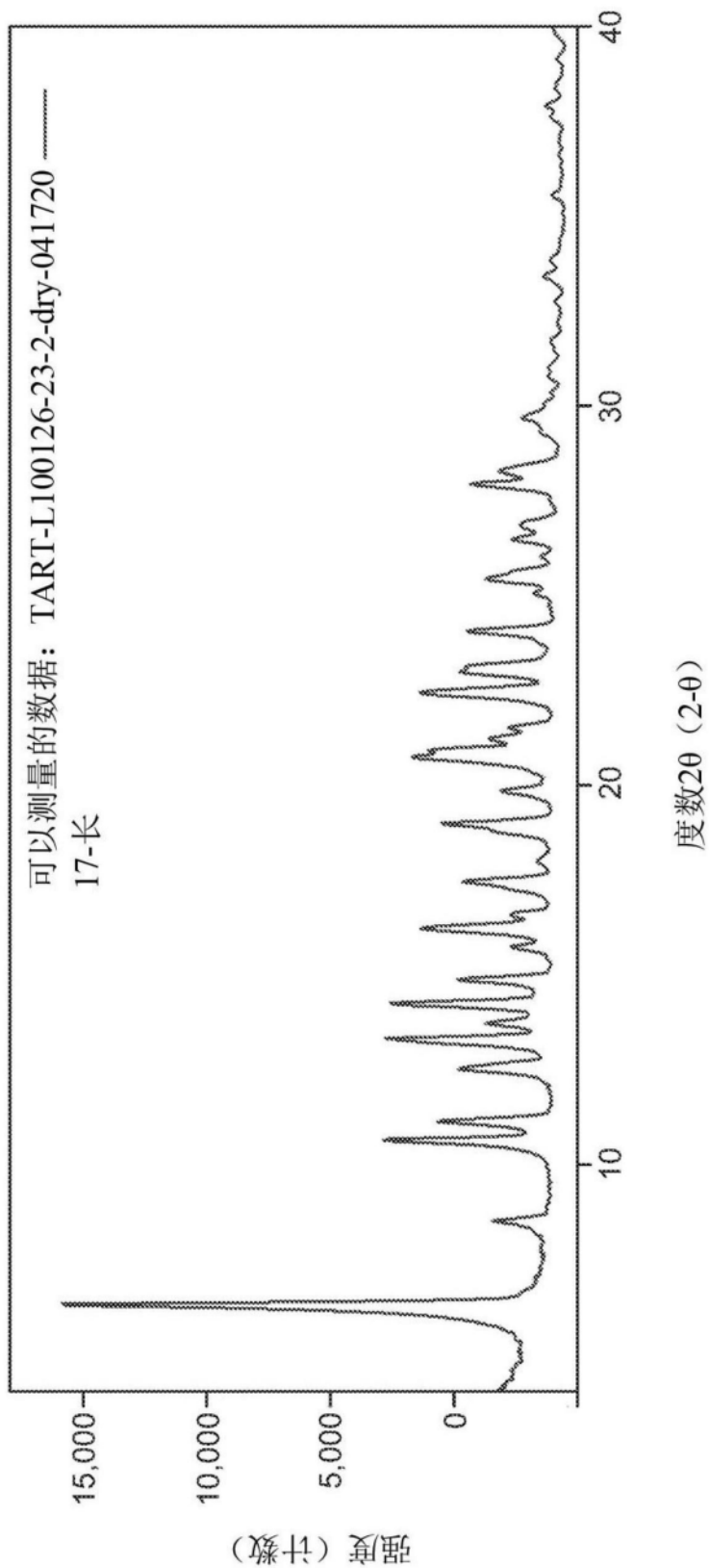


图9

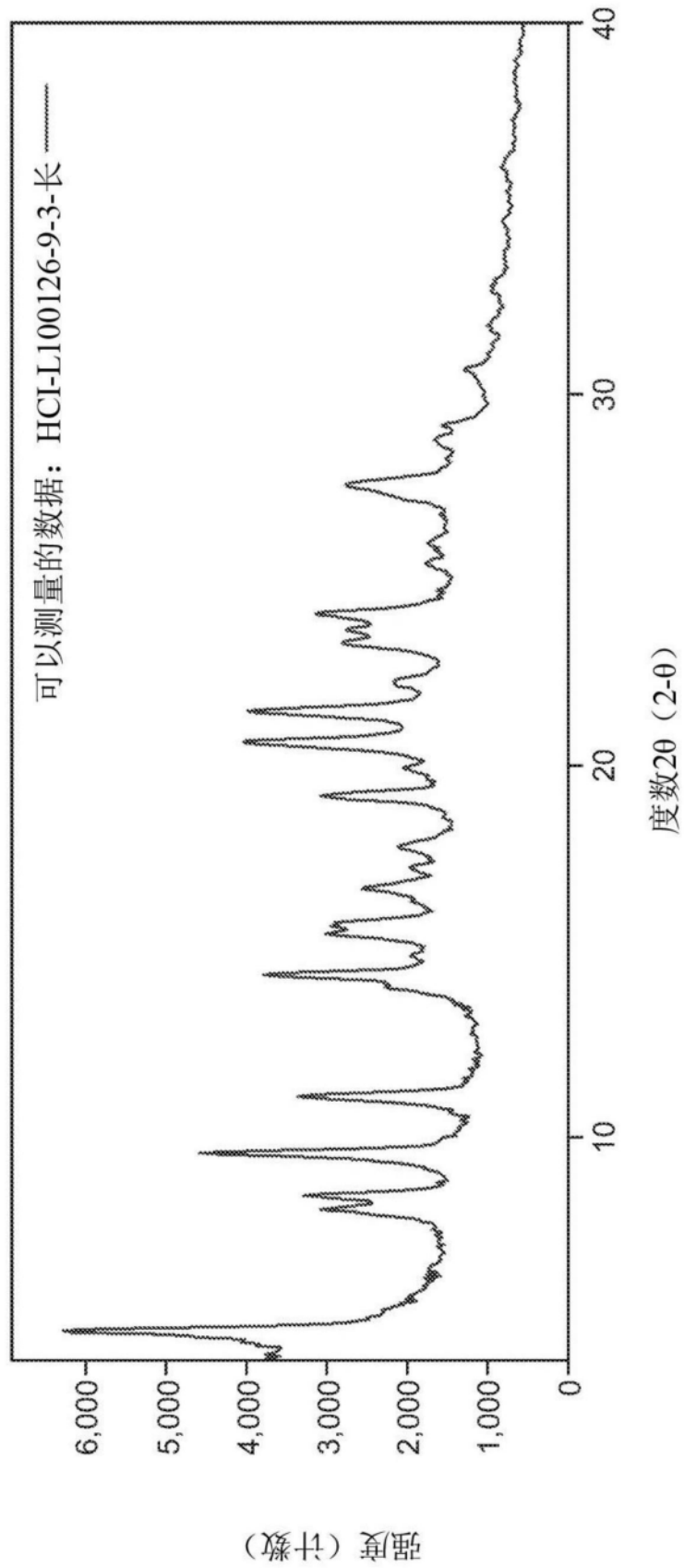


图10

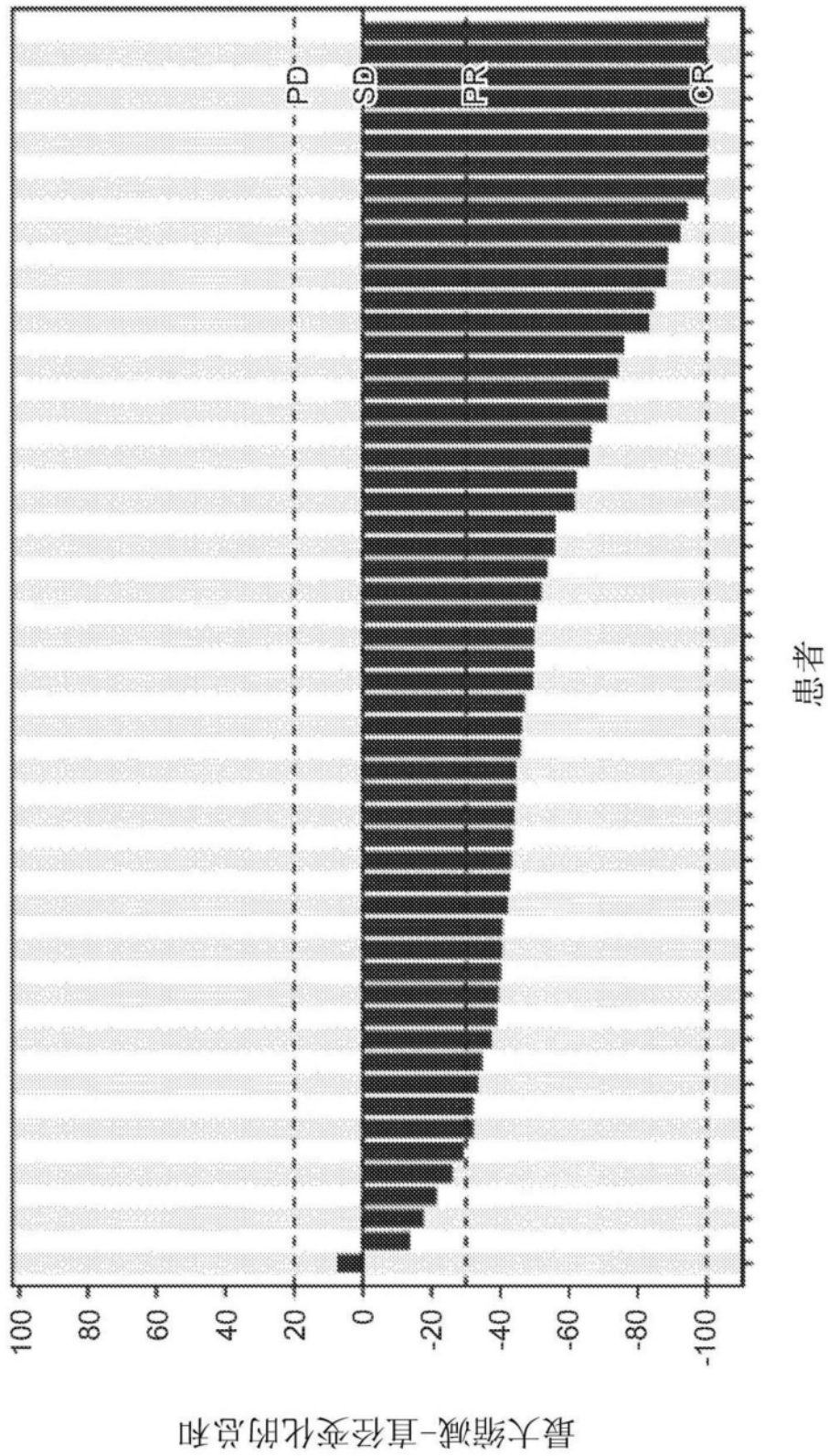


图11

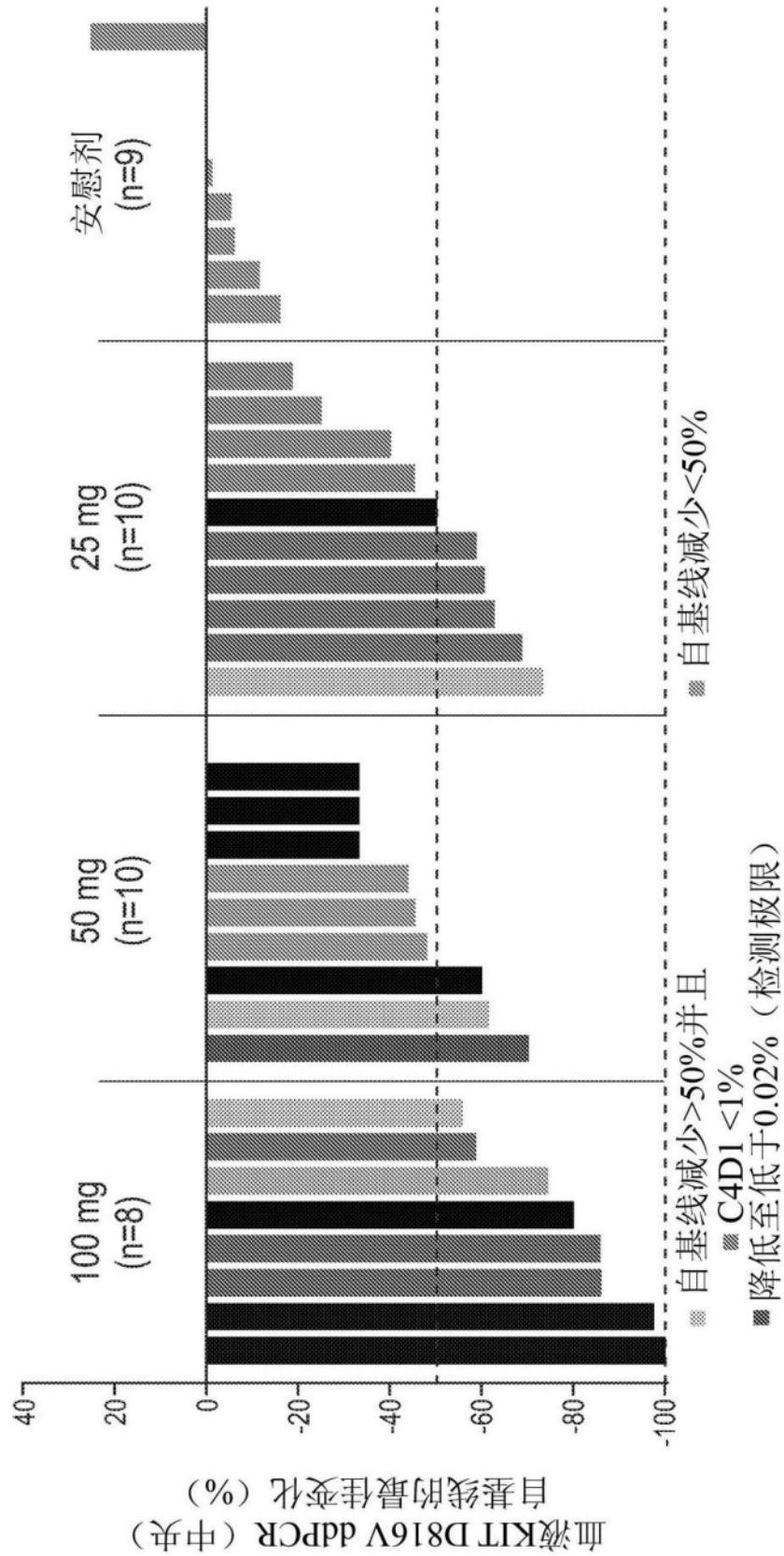


图12

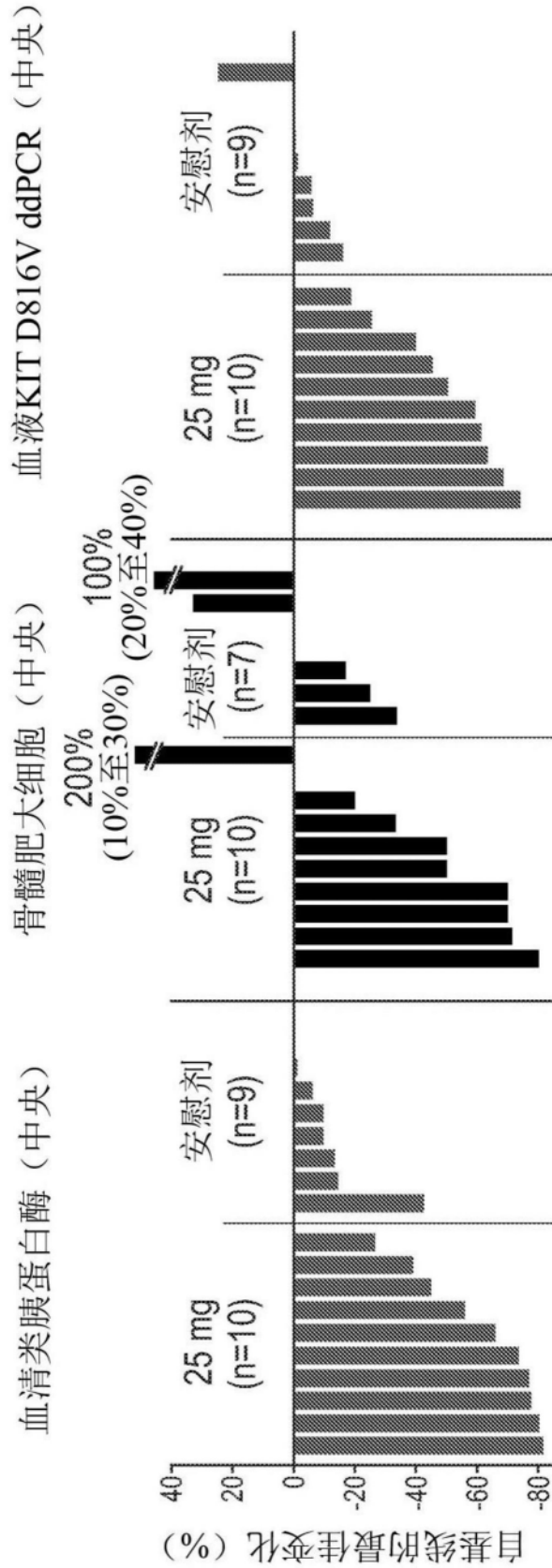


图13

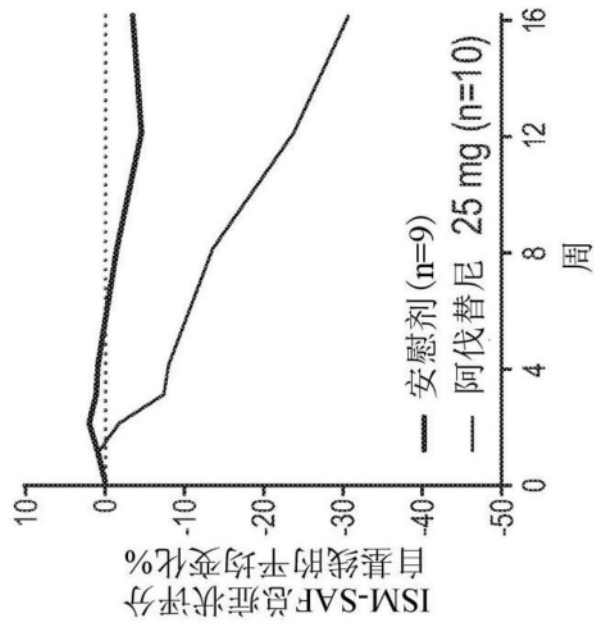


图14A

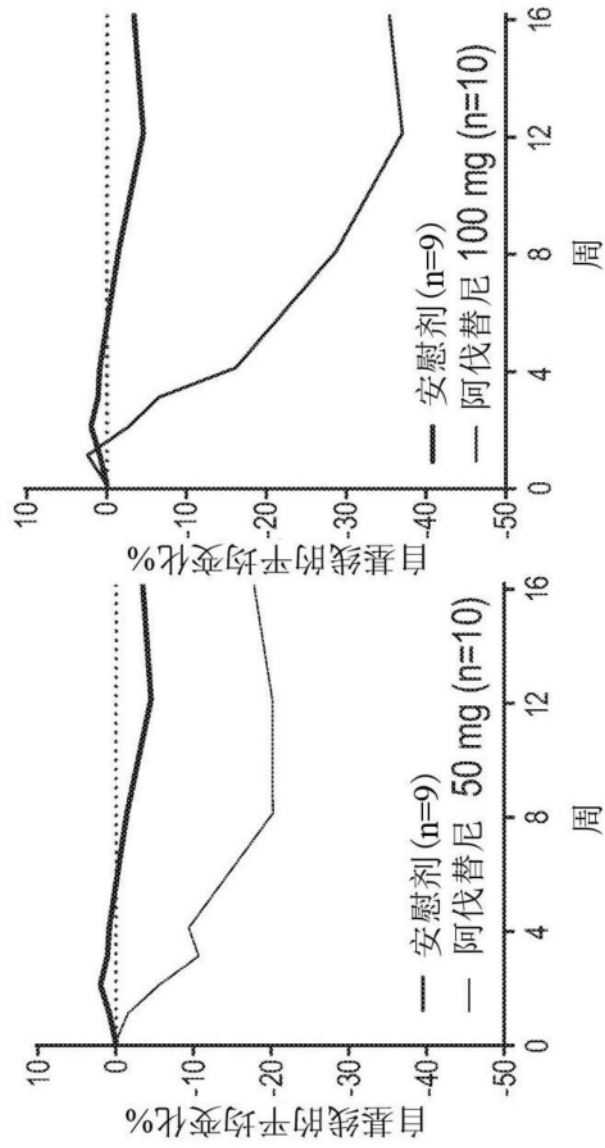


图14C

图14B