



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I862146 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：112133993

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/075 (2006.01)

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/07

美國

63/404,232

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：寇特 大衛 安德魯 COATES, DAVID ANDREW (US)；希爾登 洛瑞 拉奎爾

HILDEN, LORI RAQUEL (US)；庫米內克 吉斯萊恩 KUMINEK, GISLAINE

(BR)；彼得森 傑佛瑞 A PETERSON, JEFFREY A. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

WO 2020131627A1

審查人員：藍昇軒

申請專利範圍項數：84 項 圖式數：0 共 94 頁

(54)名稱

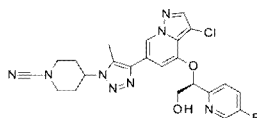
FGFR3 抑制劑之共晶型式

(57)摘要

本發明提供可用於治療及預防疾病之 FGFR3 抑制劑與沒食子酸或菸鹼醯胺共形成劑(coformer)之共晶型式，該等疾病可利用 FGFR3 抑制劑治療，包括 FGFR3 相關聯疾病及病症，並提供此等共晶型式之表徵及製備方法。

Provided herein are cocrystalline forms of FGFR3 inhibitors and gallic acid or nicotinamide coformers useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a FGFR3 inhibitor, including FGFR3-associated diseases and disorders, characterizations and methods of making these cocrystalline forms.

特徵化學式：





I862146

【發明摘要】

【中文發明名稱】

FGFR3抑制劑之共晶型式

【英文發明名稱】

COCRYSTALLINE FORMS OF FGFR3 INHIBITORS

【中文】

本發明提供可用於治療及預防疾病之FGFR3抑制劑與沒食子酸或菸鹼醯胺共形成劑(coformer)之共晶型式，該等疾病可利用FGFR3抑制劑治療，包括FGFR3相關聯疾病及病症，並提供此等共晶型式之表徵及製備方法。

【英文】

Provided herein are cocrystalline forms of FGFR3 inhibitors and gallic acid or nicotinamide coformers useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a FGFR3 inhibitor, including FGFR3-associated diseases and disorders, characterizations and methods of making these cocrystalline forms.

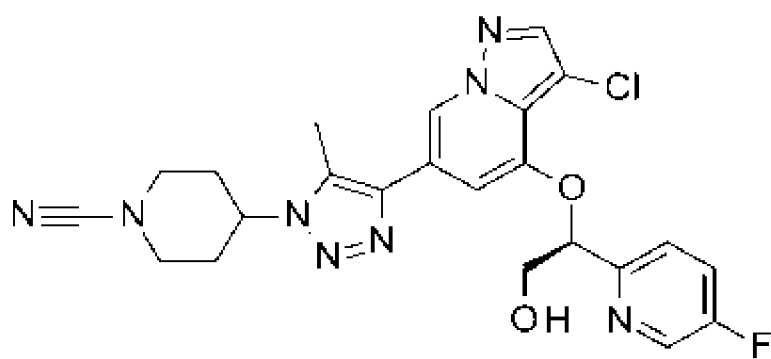
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

FGFR3抑制劑之共晶型式

【英文發明名稱】

COCRYSTALLINE FORMS OF FGFR3 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於癌症治療領域。

【先前技術】

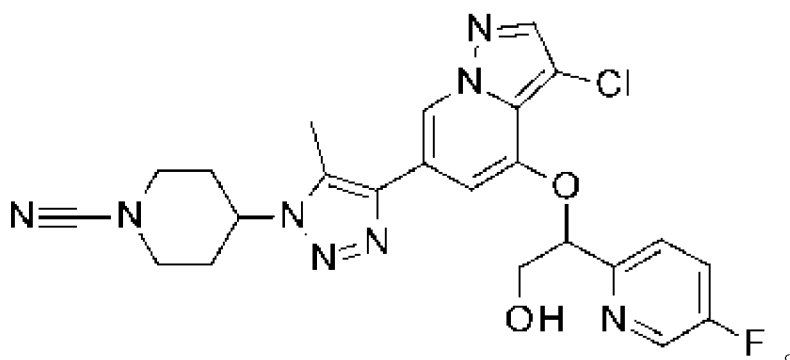
【0002】 纖維母細胞生長因子(FGF)為許多生理過程(諸如在分化期間之形態發生、纖維化及血管生成)之重要介體。纖維母細胞生長因子受體(FGFR)家族由五個成員組成，其中四者(FGFR 1至4)為包含細胞外類免疫球蛋白(Ig)域、疏水性跨膜區及含有酪胺酸激酶域之細胞質部分之醣蛋白。FGF結合會導致FGFR二聚，接著受體自身磷酸化及下游信號路徑活化。受體活化足夠用於參與不同過程(諸如細胞生長、細胞代謝及細胞存活)之調節之特定下游信號搭檔的招募及活化。因此，FGF/FGFR信號路徑對腫瘤細胞增殖、遷移、浸潤及血管生成關鍵之許多生物過程具有多效作用。

【0003】 有用的是開發FGFR3抑制劑之新穎型式以治療癌症。亦有用的是開發改良之固態型式及具有提高之化學穩定性之型式。有用的是開發FGFR3抑制劑之型式，其提高溶解度優於FGFR3抑制劑之目前型式，諸如FGFR3抑制劑之游離鹼形式。有用的是開發FGFR3抑制劑之型式，其具有提高之化學穩定性優於FGFR3抑制劑之目前型式，諸如FGFR3抑制劑之SDD型式。有用的是開發FGFR3抑制劑之型式，其改善FGFR3抑

制劑之吸收。有用的是開發FGFR3抑制劑之型式，其使能口服投與FGFR3抑制劑。有用的是開發導致更少操作製程步驟、簡化供應鏈及使用更少單元操作優於FGFR3抑制劑之目前型式(諸如FGFR3抑制劑之SDD型式)的型式。有用的是開發使用更少溶劑或需要更少環境影響優於FGFR3抑制劑之目前型式(諸如FGFR3抑制劑之SDD型式)的型式。

【發明內容】

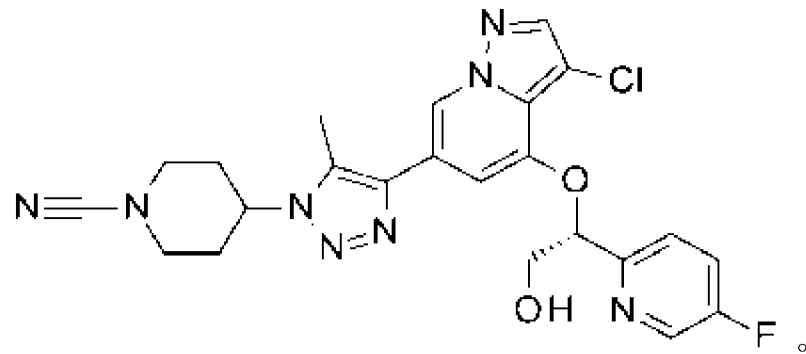
【0004】 WO/2022/187443 (國際專利申請案號PCT/US2022/018644) 及 US2023/0095122 A1 (美國專利申請案17/685,753)揭示可用作FGFR3抑制劑之化合物或其鹽。其中揭示之FGFR3抑制劑之實例為4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，其具有下列結構：



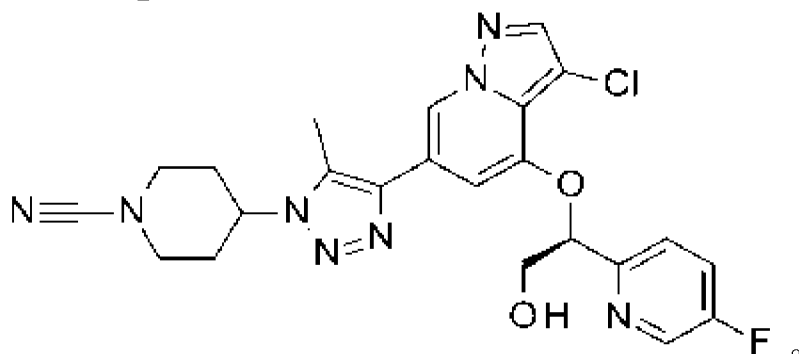
【0005】 此化合物經揭示為WO/2022/187443 (國際專利申請案號PCT/US2022/018644) 及 US2023/0095122 A1 (美國專利申請案17/685,753)二者之實例45及46中之個別異構體。如其中所揭示，此化合物呈異構體存在。另外，如此等參考文獻之實例45及46中所討論，異構體可使用製備型對掌性HPLC分離。實例45為待分離之第一異構體，而實例46為待分離之第二異構體，當使用HPLC管柱：ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 μm分離時，當利用20% 5:1 Hex:DCM (0.5% 2M NH₃含於

MeOH中) / EtOH溶離時。

【0006】 實例45，4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1 (下文中「異構體1」)為R-對映異構體。異構體1具有下列結構：



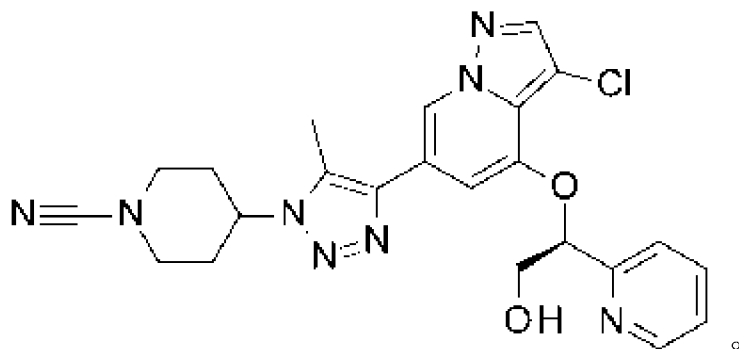
【0007】 實例46，4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (下文中「異構體2」)為S-對映異構體。異構體2具有下列結構：



【0008】 WO/2022/187443 (國際專利申請案號 PCT/US2022/018644) 及 US2023/0095122 A1 (美國專利申請案 17/685,753)揭示如何製備實例45及46。

【0009】 於 WO/2022/187443 (國際專利申請案號 PCT/US2022/018644) 及 US2023/0095122 A1 (美國專利申請案 17/685,753)中揭示之另一FGFR3抑制劑為4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構

體1 (下文中「異構體A」)，其具有下列結構：



【0010】 此化合物經揭示為PCT/US/2022/018644及美國專利申請案17/685,753二者中之實例151。WO/2022/187443 (國際專利申請案號PCT/US2022/018644) 及 US2023/0095122 A1 (美國專利申請案17/685,753)揭示如何製備實例151。

【0011】 本文中所揭示之生物分析證實異構體1、2及A為FGFR3抑制劑。下列分析證實本文中提供之某些化合物選擇性靶向FGFR3。

【0012】 FGFR3及FGFR1酵素分析：FGFR3蛋白係購自Reaction Biology (目錄號1068)，及FGFR1蛋白係購自ThermoFisher Scientific (目錄號 PV4105)。使用 KinEASE™-TK 分析套組 (CisBio, 目錄號 62TK0PEC)根據製造商之說明監測酵素活性。針對含於KinEASE™激酶緩衝液中之各激酶在各自KmATP下進行所有分析。於白色小體積聚苯乙烯384孔板(Greiner, 目錄號784075-25)中進行反應。

【0013】 利用FGFR3蛋白或FGFR1蛋白，125.0 nM TK-生物素受質 (CisBio)，7.81 nM鏈黴抗生物素(Streptavidin)-XL665 (CisBio)，0.25 x 抗磷酸化TK-生物素-穴狀化合物(CisBio)進行培育。於10 µL反應中之最終酵素濃度為0.25 nM。以半對數方式於100%二甲亞砜(DMSO)中以1 µM開始進行異構體1、2及A之滴定。在藉由三磷酸腺苷(ATP)引發反應之前，將FGFR1蛋白及異構體1、2及A在室溫下預培育15分鐘，及將

FGFR3蛋白及異構體1、2及A在冰上預培育15分鐘。反應在30°C下繼續進行30分鐘。藉由添加抗TK穴狀化合物抗體/鏈黴抗生物素-XL665混合物將板淬滅。於停止溶液中1小時後，在Envision板閱讀器 ((Perkin Elmer) (Ex.濾波器. 320 nm及Em1 665 nm/ Em2 615 nm))上讀取板。

【0014】 將比率使用比率計發射因子轉化成對照% (POC)。不使用測試化合物確定100 POC，及在存在1 μ M適宜對照抑制劑下確定0 POC。將4-參數邏輯曲線作為異構體1、2及A之濃度之函數擬合至POC值，及IC₅₀值為最佳擬合曲線與50 POC交叉之點。

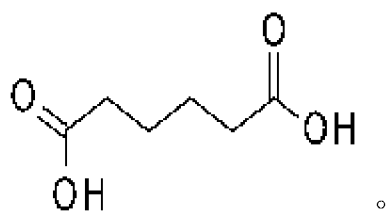
【0015】 於以上分析中，異構體1、2及A針對FGFR3各展示小於350 nM之IC₅₀值。於以上分析中，異構體2及A針對FGFR3展示小於100 nM之IC₅₀值及針對FGFR3較針對FGFR1選擇性大至少3倍。於以上分析中，異構體2及A針對FGFR3展示小於50 nM之IC₅₀值及針對FGFR3較針對FGFR1選擇性大至少10倍。

【0016】 本文中揭示以上識別之FGFR3抑制劑之新穎共晶型式。此等型式展示優於FGFR3抑制劑之目前型式(諸如FGFR3抑制劑之SDD型式)之提高之固態及化學穩定性。其可包含於醫藥調配物中，預期該醫藥調配物展示相對於先前已知之非共晶型式之優越穩定性。因此，本文中描述以上FGFR3抑制劑之共晶型式及其醫藥組合物。

【0017】

異構體2型式

本文中揭示包含異構體2及沒食子酸共形成劑(coformer)之共晶型式。沒食子酸(亦稱作3,4,5-三羥基苯甲酸)具有以下說明之結構：

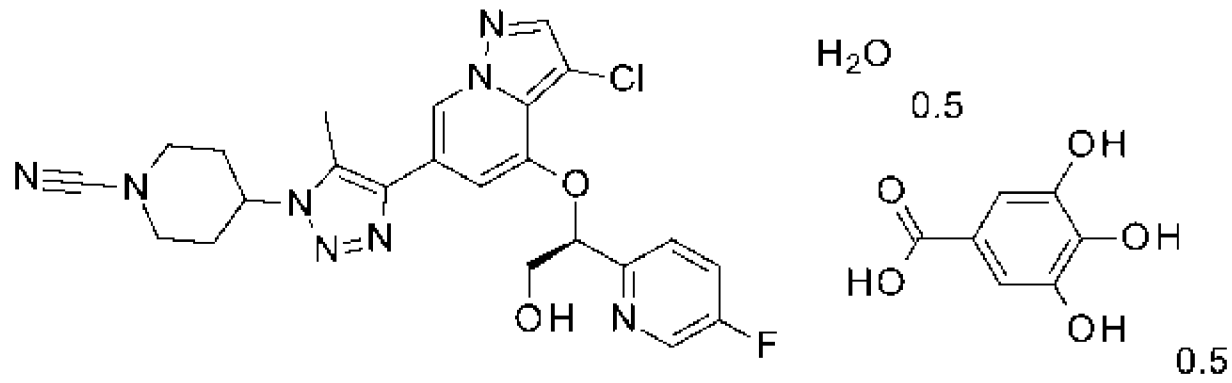


【0018】 於一個實施例中，沒食子酸在無水與沒食子酸單水合物之間可具有可變含水量。於一個實施例中，沒食子酸為無水沒食子酸。於一個實施例中，沒食子酸為沒食子酸單水合物。

【0019】 於一個實施例中，THF可具有可變含水量。於一個實施例中，THF為無水THF。於一個實施例中，THF為濕THF。於一個實施例中，THF可含有一些水。於一個實施例中，將水添加至THF中。

【0020】 於一實施例中，該共晶型式具有約2:1之異構體2與沒食子酸之比率。

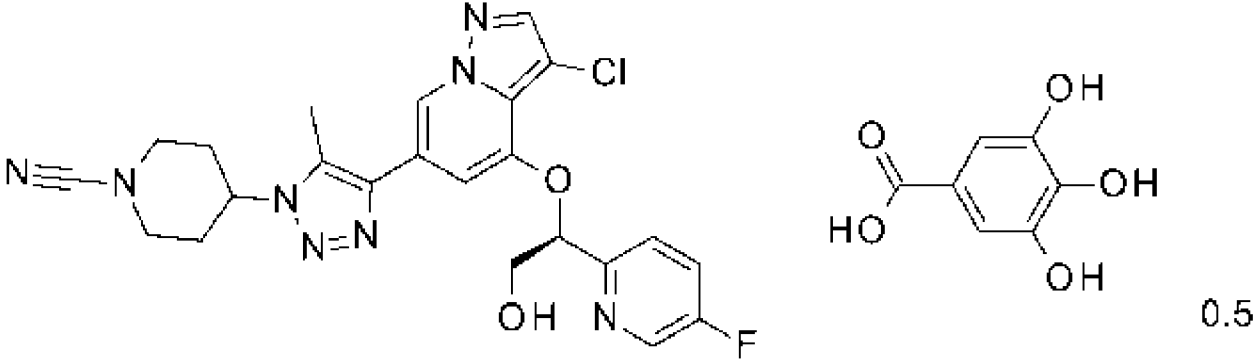
【0021】 於一實施例中，該共晶型式進一步包含溶劑。於一實施例中，該溶劑為水且該共晶型式為水合物。於一實施例中，該共晶型式具有半水合物（本文中稱作「式I之共晶型式」）。於一個實施例中，式I之共晶型式為



(式I)。

【0022】 於一個實施例中，該式I之共晶型式具有可變含水量。於一個實施例中，該式I之共晶型式具有藉由熱重分析(TGA)範圍自約0%至約3.2%之含水量。

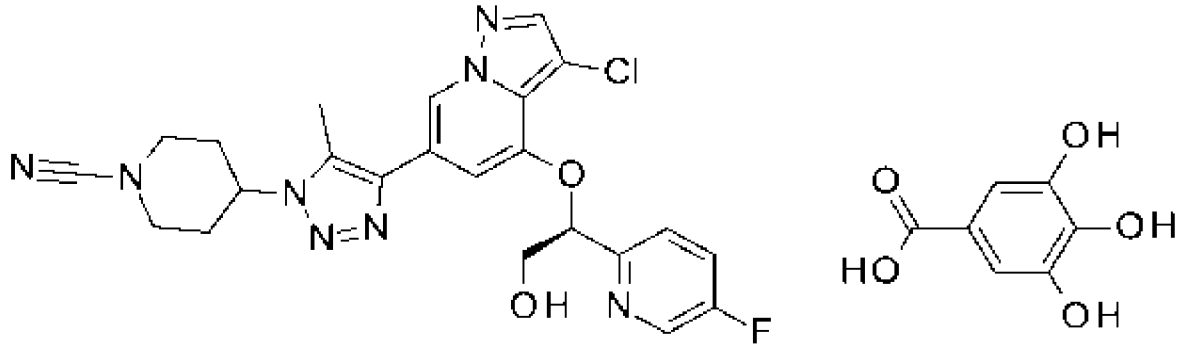
【0023】 於一實施例中，該共晶型式為式I之共晶型式之水損失後之型式，「脫水水合物」。於一個實施例中，該式I之共晶型式經脫水(本文中稱作「式II之共晶型式」)。於一個實施例中，該式II之共晶型式為



(式II)。

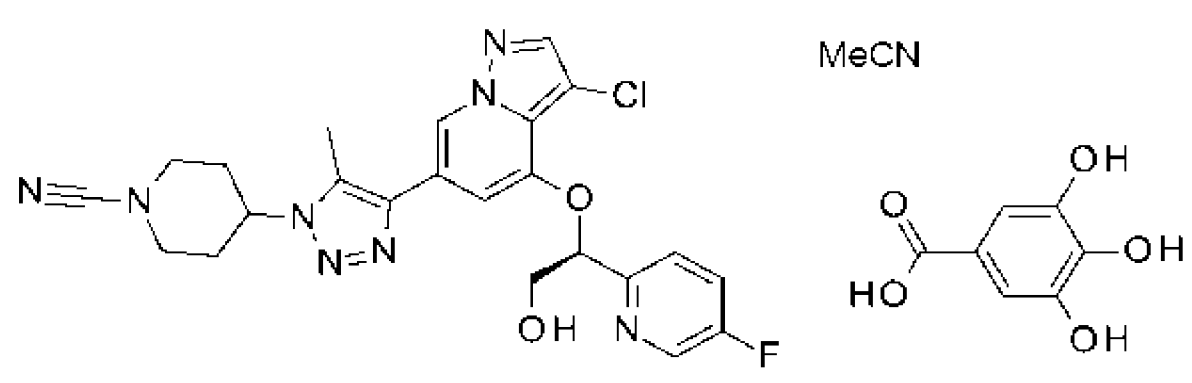
【0024】本文中揭示包含異構體2及單沒食子酸鹽共形成劑之共晶型式。於一實施例中，該共晶型式具有約1:1之異構體2與沒食子酸之比率(本文中稱作「式III之共晶型式」)。

【0025】於一個實施例中，該式III之共晶型式為



(式III)。

【0026】於一實施例中，該式III之共晶型式具有溶劑。於一實施例中，該溶劑為乙腈。於一實施例中，該式III之共晶型式具有單乙腈溶劑(本文中稱作「式IV之共晶型式」)。於一個實施例中，該式IV之共晶型式為

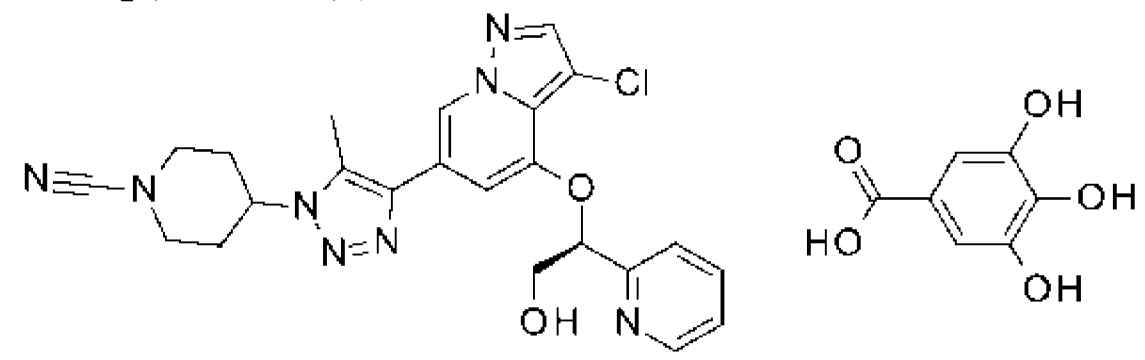


(式IV)。

【0027】

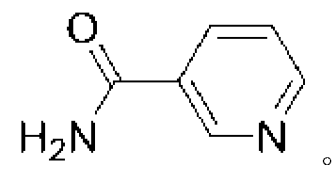
異構體A型式

本文中揭示異構體A及沒食子酸共形成劑之共晶型式。於一個實施例中，共晶型式包含異構體A及單沒食子酸鹽共形成劑。於一個實施例中，異構體A之式V之共晶型式與沒食子酸之比率為約1:1 (本文中稱作「式V之共晶型式」)。於一個實施例中，該式V之共晶型式為



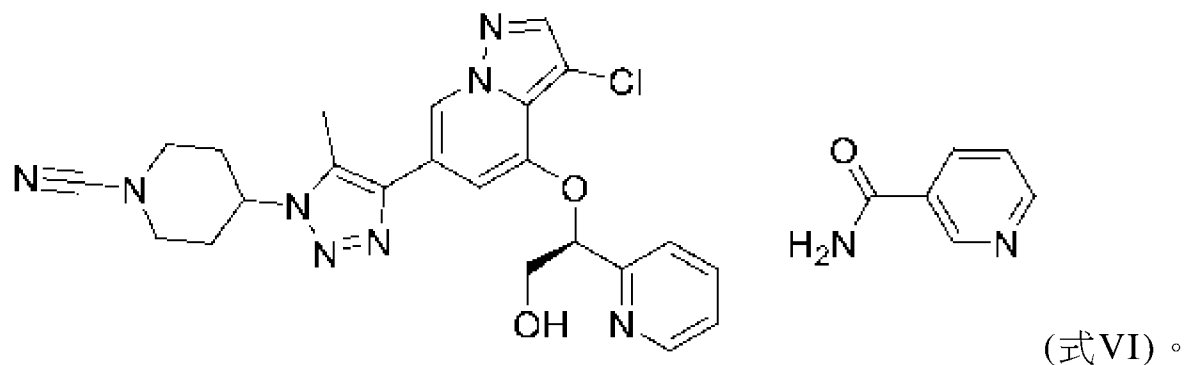
(式V)。

【0028】 本文中揭示異構體A及菸鹼醯胺共形成劑之共晶型式。菸鹼醯胺(亦稱作吡啶-3-甲醯胺)具有以下說明之結構：



【0029】 於一個實施例中，共晶型式包含異構體A及單菸鹼醯胺共形成劑。於一個實施例中，異構體A與菸鹼醯胺之比率為約1:1 (本文中稱

作「式VI之共晶型式」)。於一個實施例中，該式VI之共晶型式為

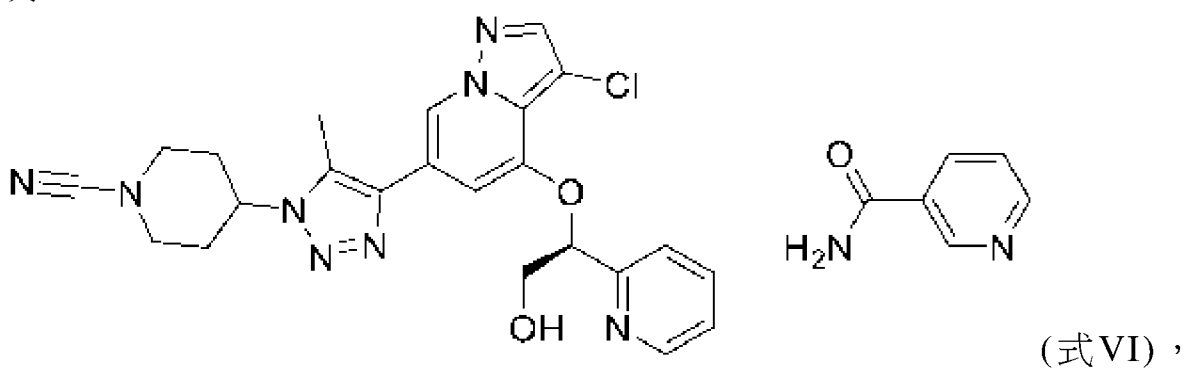
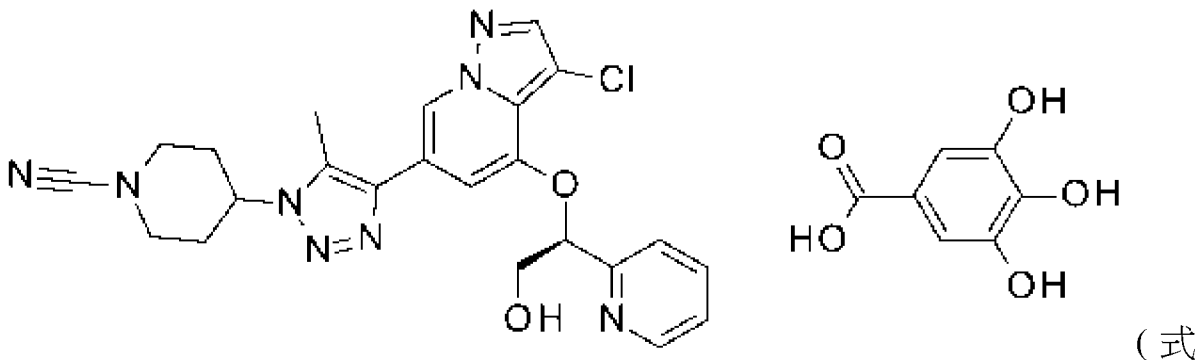
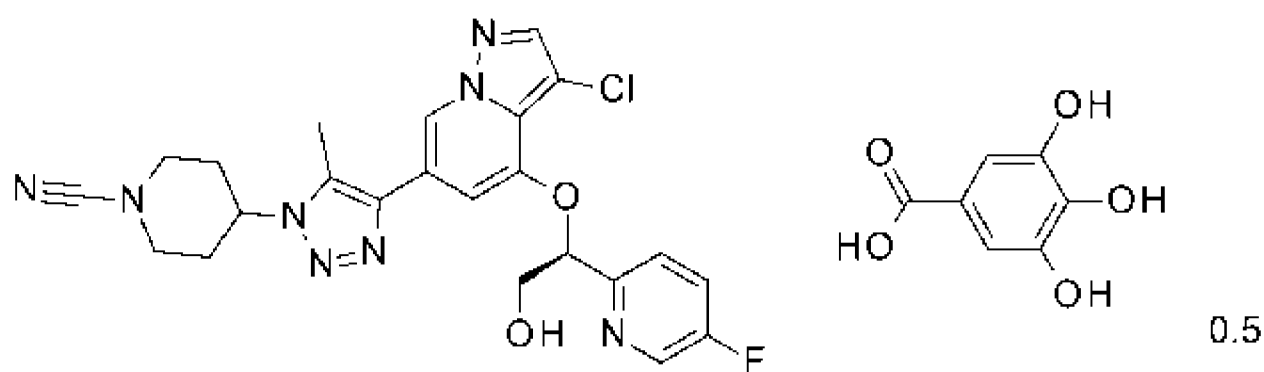
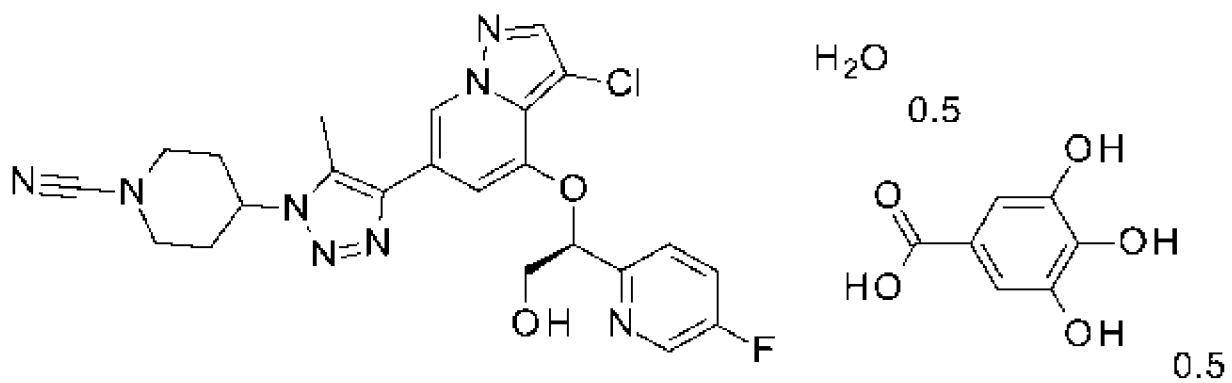


【0030】亦揭示包含以上識別之共晶型式之醫藥組合物，使用共晶型式治療可藉由FGFR3之抑制治療之病狀的方法，及合成共晶型式之方法。

【0031】因此，本文中描述FGFR3之共晶型式及其醫藥組合物。較佳地，該醫藥組合物進一步包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。進一步描述醫藥組合物，其包含共晶型式及進一步包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。進一步描述醫藥組合物，其中該組合物含有至少約80重量%之共晶型式中之任一者。進一步描述醫藥組合物，其中該組合物含有至少約90重量%之共晶型式中之任一者。進一步描述醫藥組合物，其中該組合物含有至少約95重量%之共晶型式中之任一者。

【0032】於一個實施例中，該醫藥組合物用於療法中。於另一實施例中，本文中揭示式I、II、V或VI之共晶型式於療法中治療選自由全身性硬化、纖維化、肺纖維化、軟骨發育不全、致死性畸胎、伴隨發育延遲及黑棘皮病之嚴重軟骨發育不全(SADDAN)、穆恩克(muenke)症候群及癌症組成之群之疾病的用途。

【0033】本文中揭示一種治療FGFR3相關癌症之方法，其包括向有需要患者投與有效量之式I、II、V或VI之共晶型式：

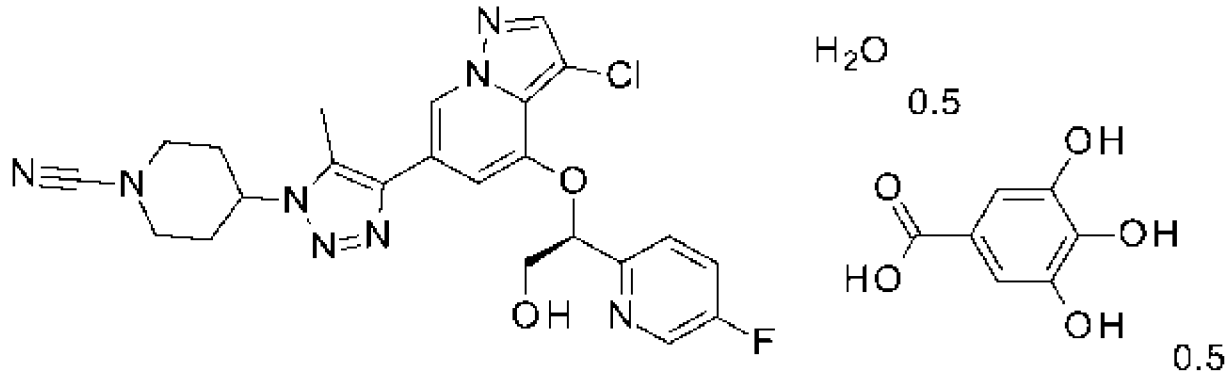


或其醫藥組合物。

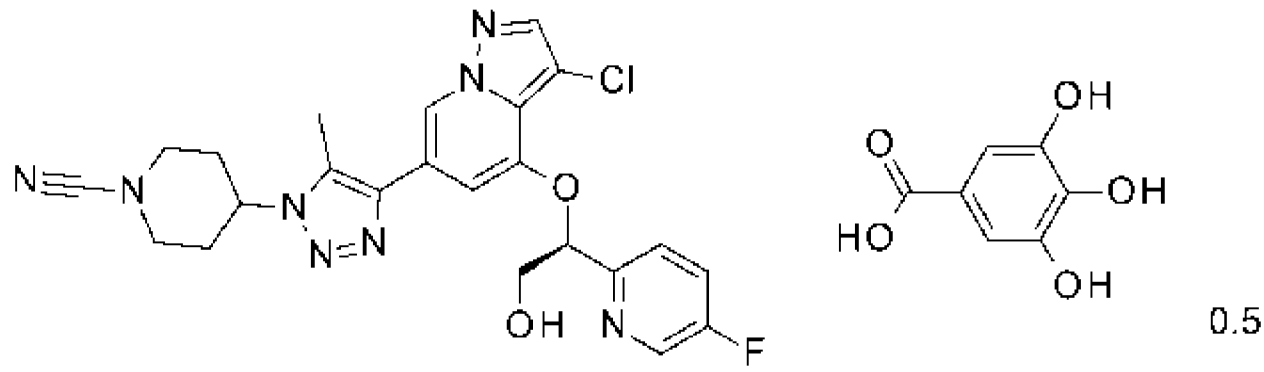
【0034】 於一個實施例中，治療FGFR3相關癌症之方法包括向有需

要患者投與有效量之式I、II、V或VI之共晶型式，或其醫藥組合物。

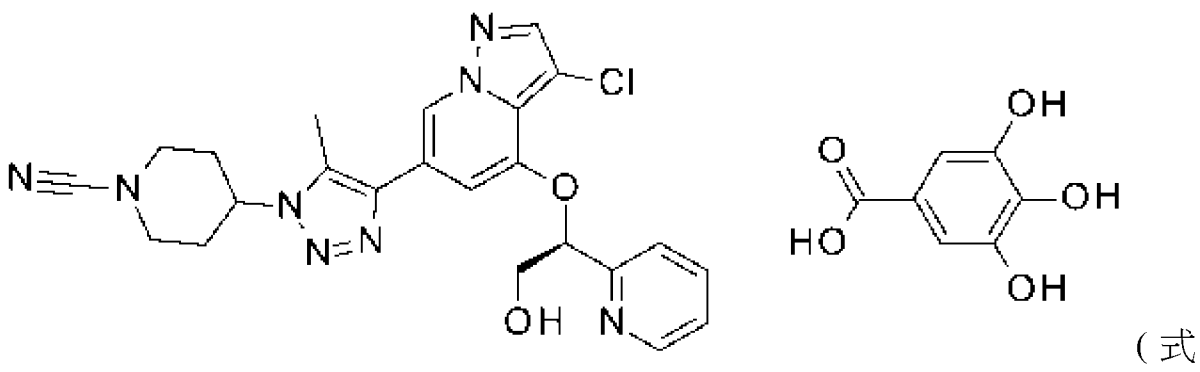
【0035】 於一態樣中，本文中揭示式I、II、V或VI之共晶型式：



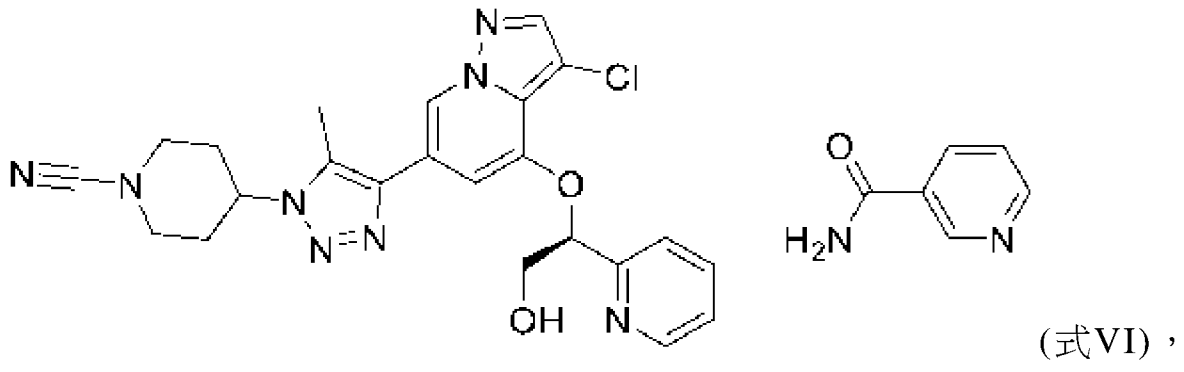
(式I)，



(式II)，



V)，或



其用於治療FGFR3相關癌症。

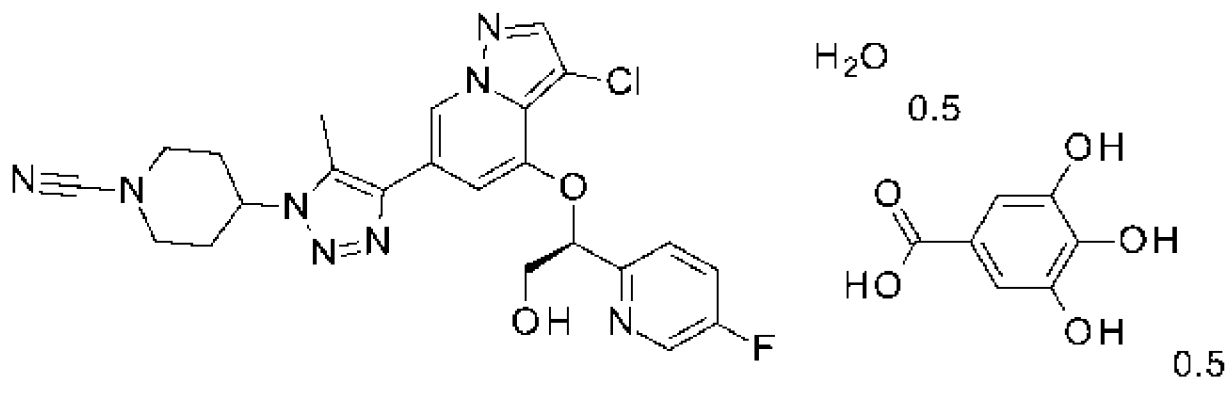
【0036】 於一個實施例中，式I、II、V或VI之共晶型式用於治療FGFR3相關癌症，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

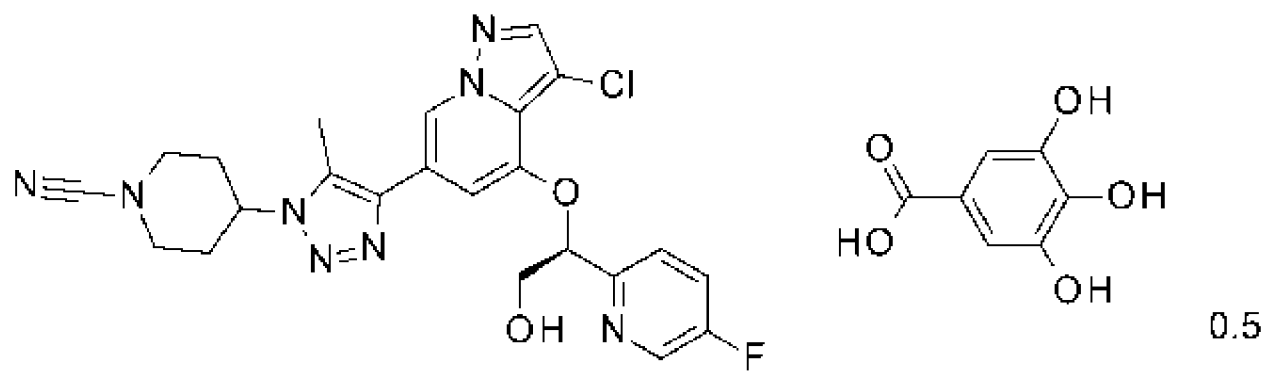
【0037】 於一個實施例中，式I、II、V或VI之共晶型式用於治療FGFR3相關癌症，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【0038】 於一個實施例中，式I、II、V或VI之共晶型式用於治療FGFR3相關癌症，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin /BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

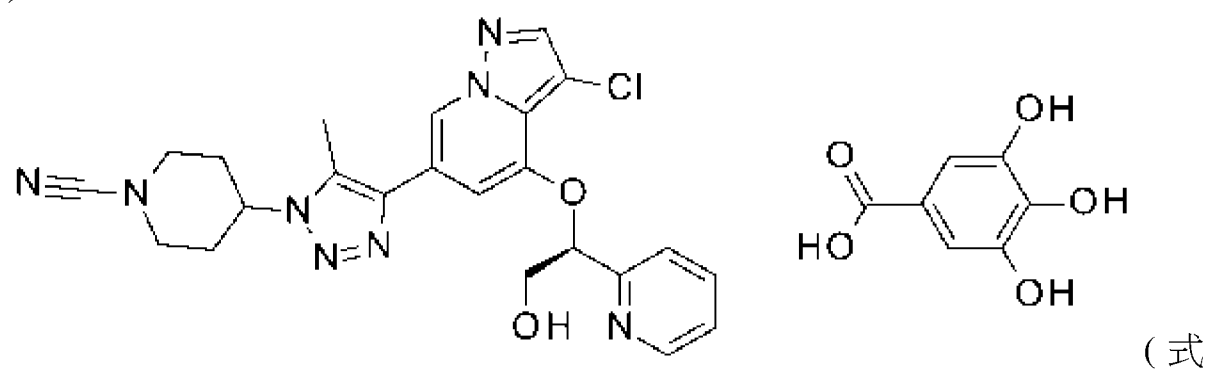
【0039】 於一個實施例中，式I、II、V或VI之共晶型式用於治療FGFR3相關癌症，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【0040】 於一態樣中，本文中揭示有效量之式I、II、V或VI之共晶型式：

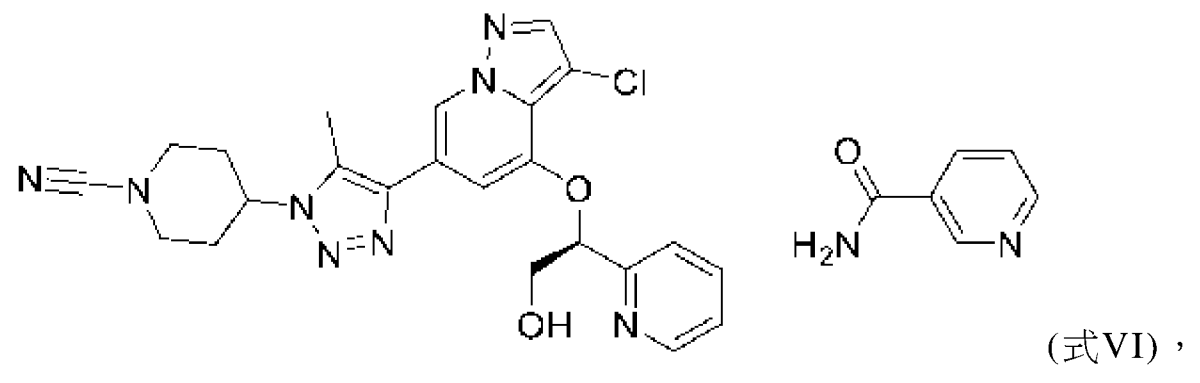




(式II)，



V)，或



或其醫藥組合物於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途。

【0041】 於一個實施例中，本文中揭示有效量之式I、II、V或VI之共晶型式或其醫藥組合物於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

【0042】 於一個實施例中，本文中揭示有效量之式I、II、V或VI之共晶型式或其醫藥組合物於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【0043】 於一個實施例中，本文中揭示有效量之式I、II、V或VI之

共晶型式或其醫藥組合物於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

【0044】 於一個實施例中，本文中揭示有效量之式I、II、V或VI之共晶型式或其醫藥組合物於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【0045】 於另一態樣中，本文中揭示一種製備式I之共晶型式之方法，其包括將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2及沒食子酸添加至溶劑中，得到漿液，將環戊基甲基醚添加至漿液中以形成白色沉澱。於一實施例中，製備式I之共晶型式之方法進一步包括將漿液用式I之共晶型式接晶種。

【0046】 本文中揭示一種製備式II之共晶型式之方法，其包括將式I之共晶型式加熱之步驟。

【0047】 本文中揭示一種製備式IV之共晶型式之方法，其包括將式I之共晶型式與乙腈組合之步驟。

【0048】 本文中揭示一種製備式V之共晶型式之方法，其包括將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之異構體A中之步驟。

【0049】 本文中揭示一種製備式VI之共晶型式之方法，其包括將異構體A溶解於用菸鹼鹽胺飽和之乙酸乙酯中之步驟。

【實施方式】

【0050】 本申請案主張2022年9月7日申請之美國臨時申請案序列號63/404,232根據35 U.S.C. §119(e)之權益，其揭示內容係以引用的方式併

入本文中。

【0051】於一個實施例中，式I之共晶型式具有可變含水量。於一個實施例中，式I之共晶型式具有範圍自約0%至約3.2%之含水量。

【0052】於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之一或多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之四個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之五個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之六個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之七個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之

包含在 8.4° 處之峰及在 6.7° 、 9.2° 、 10.0° 、 13.4° 、 14.1° 、 15.6° 、 16.9° 、 18.4° 、 19.6° 、 21.3° 、 23.4° 或 24.2° 處之八個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在 8.4° 處之峰及在 6.7° 、 9.2° 、 10.0° 、 13.4° 、 14.1° 、 15.6° 、 16.9° 、 18.4° 、 19.6° 、 21.3° 、 23.4° 或 24.2° 處之九個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之包含在 8.4° 處之峰及在 6.7° 、 9.2° 、 10.0° 、 13.4° 、 14.1° 、 15.6° 、 16.9° 、 18.4° 、 19.6° 、 21.3° 、 23.4° 或 24.2° 處之十個或更多個峰之x-射線粉末繞射(XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0053】 於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0054】 於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式各藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、

21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合，及與9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、16.9°、18.4°、19.6°或24.2°處之一或多個峰組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰係強峰。於一個實施例中，在選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。於一個實施例中，在選自由15.6°及21.3°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。

【0055】 於一個實施例中，式I之共晶型式及式II之共晶形式藉由包含在8.1、11.1、26.6、28.2、32.3、35.0、80.7、81.7、99.6、102.3、110.9、158.0、160.0、168.2、175.0 ppm處之參考甘胺酸之羰基共振($\delta = 176.5$ ppm)之峰的 ^{13}C 固態NMR光譜表徵，公差為 ± 0.2 ppm。

【0056】 於一個實施例中，式IV之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之包含在14.6°處之峰及在5.7°、6.5°、9.8°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°、19.7°、23.8°或24.5°處之一或多個峰的XRPD (XRPD)圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式IV之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式IV之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式IV之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【0057】 於一個實施例中，式IV之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合，及與在5.7°、6.5°、9.8°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°、19.7°、23.8°或24.5°處之一或多個峰組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰係強峰。於一個實施例中，在選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。於一個實施例中，在選自由9.8°及23.8°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。

【0058】 於一個實施例中，式V之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰及在9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°或23.4°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式V之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在6.9°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式V之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在6.9°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。於一個實施例中，式V之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在6.9°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【0059】 於一個實施例中，式V之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在6.9°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成

之群之峰中之一或多者組合，與選自由 10.5° 、 15.7° 、 16.3° 、 16.8° 、 17.1° 、 17.9° 、 21.0° 及 23.4° 組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0060】於一個實施例中，式V之共晶型式在 6.9° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰係強峰。於一個實施例中，在選自由 12.7° 、 18.4° 、 9.1° 及 23.4° 組成之群之繞射角 $2-\theta$ 處之一或多個峰係強峰。於一個實施例中，式V之共晶型式在選自由 12.7° 及 18.4° 組成之群之繞射角 $2-\theta$ 處之一或多個峰係強峰。

【0061】於一個實施例中，式VI之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之包含在 13.7° 處之峰及在 6.8° 、 8.2° 、 9.6° 、 12.3° 、 15.8° 、 17.5° 、 17.9° 、 18.7° 、 19.0° 、 22.2° 、 22.9° 、 24.7° 或 26.1° 處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式VI之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在 13.7° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 9.6° 、 17.9° 及 24.7° 組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式VI之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在 13.7° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 9.6° 、 17.9° 及 24.7° 組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。於一個實施例中，式VI之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在 13.7° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 9.6° 、 17.9° 及 24.7° 組成之群之峰組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0062】於一個實施例中，式VI之共晶型式藉由使用CuK α 輻射之具有在 13.7° 之繞射角 $2-\theta$ 處之繞射峰與選自由 9.6° 、 17.9° 及 24.7° 組成之群之峰中之一或多者組合，與選自由 6.8° 、 8.2° 、 12.3° 、 15.8° 、 17.5° 、

18.7°、19.0°、22.2°、22.9°或26.1°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【0063】於一個實施例中，式VI之共晶型式在13.7°之繞射角2- θ 處之繞射峰係強峰。於一個實施例中，在選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。於一個實施例中，式VI之共晶型式在選自由9.6°及17.9°組成之群之繞射角2- θ 處之一或多個峰係強峰。

【0064】一些共晶型式可提供優於其他共晶型式或目前調配物(諸如游離鹼或噴霧乾燥分散體(SDD))之提高之溶解度。例如，式I之共晶型式可較異構體2之游離鹼形式可溶性大約2至約5倍、約3至約5倍、或約4至約5倍。例如，式I之共晶型式可較異構體2之游離鹼形式(諸如)於禁食模擬胃液中之溶解性大約4至約5倍。例如，式I之共晶型式可比含有HPMC之異構體2 SDD (諸如)於禁食模擬胃液中之溶解性大約2至約3倍。一些共晶型式與其他共晶型式或目前調配物(諸如噴霧乾燥分散體(SDD))相比可使能口服投與FGFR3抑制劑。

【0065】一些共晶型式可較其他共晶型式或目前調配物(諸如噴霧乾燥分散體(SDD))更穩定。例如，式I之結晶型式在40°C及75%相對濕度下較多種包含異構體2之目前SDD調配物，諸如含有HPMC之異構體2 SDD、含有HPMC-AS-M之異構體2 SDD及含有PVP-VA之異構體2 SDD更穩定。共晶型式可較SDD更穩定。共晶型式可具有改良之性質，諸如低吸濕性。本發明之某些實施例之目標為利用共晶型式，其較目前調配物需要更少操作製程步驟。共晶型式可導致更少操作製程步驟，其包括簡化供應鏈及更少數目之單元操作之益處。共晶型式經歷更少來自不同現場之材料轉移，諸如轉移一次以將共晶併入調配物(諸如錠劑、膠囊及懸浮液)

中。一般認為，SDD調配物以在第一現場製造活性醫藥成分(API)開始，轉移至第二現場以將API併入SDD中，及然後轉移至第三現場以將具有API之SDD併入調配物(諸如錠劑、膠囊及懸浮液)中。本發明之某些實施例利用共晶型式，其較目前調配物需要更少溶劑，從而導致更少環境影響。

【0066】於一個實施例中，該醫藥組合物用於治療FGFR3相關癌症。FGFR3相關癌症之實例包括(但不限於)乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌或肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該

FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

【0067】

定義

除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有由熟習本發明從屬之技術者通常所理解之含義。如本文中所用，除非另有指定，否則下列術語具有歸於以下它們之含義。

【0068】如本文中所用，「癌症」係指FGFR3相關癌症。FGFR3相關癌症可展示點突變/插入/缺失及/或融合中之至少一者。可使用本文中所揭示之化合物治療之特定癌症之實例包括(但不限於)乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。或者，該癌症為尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌或肌層侵襲性膀胱癌。於一個實

施例中，該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。於一個實施例中，該FGFR3相關癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

【0069】 術語「NMIBC」或「非肌層侵襲性膀胱癌」意指根據腫瘤、結節、轉移分類(Tumor, Node, Metastasis Classification/TNM)分期為T0、Ta、T1或CIS之膀胱癌。術語「T0」意指疾病之第一階段，其中根據腫瘤、結節、轉移分類(TNM)不存在原發性腫瘤之證據。術語「Ta」、「T1」、「T2」、「T3」及「T4」意指根據腫瘤、結節、轉移分類(TNM)之原發性腫瘤之尺寸或程度。

【0070】 術語「中等風險非肌層侵襲性膀胱癌」、「中等風險NMIBC」或「IR NMIBC」意指多個或復發性低度Ta腫瘤。待考慮之下列因素為腫瘤之數目(諸如大於一個)、腫瘤之尺寸(諸如大於3 cm)、時間(諸如於1年內復發)、復發頻率(諸如每年大於一次復發)及先前治療。

【0071】 術語「高風險非肌層侵襲性膀胱癌」、「高風險NMIBC」或「HR NMIBC」意指復發性卡介苗(BCG)無反應性高級T1或CIS腫瘤，其中復發可於BCG療法後。待考慮之下列因素為腫瘤等級、腫瘤之尺寸

(諸如大於3 cm)、時間(諸如於1年內復發)、復發頻率(諸如每年大於一次復發)及先前治療。

【0072】術語「治療(treatment/treat/treating)」及類似者意欲包含減慢、停止或逆轉病症之進展。此等術語亦包括減輕、改善、減弱、消除或減少病症或病狀之一或多個症狀，即使該病症或病狀未經實際上消除及即使該病症或病狀之進展自身未經減慢、停止或逆轉。

【0073】「有效量」意指將藉由治療醫師引起患者之生物或醫學反應或對患者之所需治療效應之共晶型式(式I、II、V或VI之共晶型式)的量。

【0074】如本文中所用，「患者」係指哺乳動物及更佳地，人類。

【0075】有效量可由主治診斷醫師作為熟習此項技術者，藉由使用已知技術及藉由觀察在類似情況下獲得之結果來決定。於決定針對患者之有效量時，由主治診斷醫師考慮許多因素，包括(但不限於)：患者之物種；其尺寸、年齡及一般健康；涉及之特定疾病或病症；疾病或病症之涉及程度或嚴重度；個別患者之反應；投與之特定化合物；投與模式；所投與之製劑之生物可利用率特徵；所選劑量方案；伴隨藥物之使用；及其他相關情況。

【0076】於一些實施例中，「共晶」係指為一般由兩種或更多種不同分子化合物依化學計量比組成之結晶材料的固體。更寬定義為共晶包含形成具有獨特性質之獨特晶體結構之兩種或更多種組分。共晶水合物係指一般由依化學計量比之兩種或更多種不同分子化合物連同水組成之結晶材料。水之量可為化學計量比，但是亦可為非化學計量。自晶體移除水時，可能會破壞或可能不破壞晶格，及一般稱作脫水水合物。水合物係此項技

術中已知(參見，例如，Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development，第6章；Hygroscopicity and Hydrates in Pharmaceutical Solids (Rolf Hilfiker、Markus von Raumer編輯，John Wiley & Sons, 2018))。

【0077】 各共晶型式(式I、式II、式IV、式V或式VI之共晶型式)較佳地經調配成醫藥組合物，藉由使化合物可被生物利用之任何途徑(包括口服、靜脈內及經皮途徑)投與。最佳地，此等組合物係用於口服投與。此等醫藥組合物及其製備方法係此項技術中已知。(參見，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy編輯，第21版，Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

【0078】 本文中將術語「強峰」定義為檢測到之來自樣品之信號大於來自儀器之背景信號。

【0079】 為提供更簡潔說明起見，本文中有些定量表述係以自約量X至約量Y之範圍詳述。應瞭解，當詳述範圍時，該範圍不限於詳述之上限及下限，而是包含自約量X至約量Y之全部範圍，或其中任何範圍。

【0080】 「室溫」或「RT」係指典型實驗室之環境溫度，其通常為約25°C。

【0081】 於一些實施例中，術語「賦形劑」係指需要將組合物調配成所需形式之任何物質。例如，適宜賦形劑包括(但不限於)稀釋劑或填料、黏合劑或造粒劑或黏著劑、崩解劑、潤滑劑、抗黏劑、助流劑、分散或潤濕劑、溶解延遲劑或增強劑、吸附劑、緩衝劑、螯合劑、防腐劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

【0082】 「醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」為此項技術中

公認之用於遞送生物活性劑至哺乳動物(例如，人類)之介質。術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、共溶劑、錯合劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及類似者，其非生物上或原本非所需。針對醫藥活性物質之此等介質及劑之使用係此項技術中熟知。除了任何習知介質或劑與活性成分不相容外，考慮其於治療性調配物中之用途。亦可將補充活性成分併入調配物中。此外，可包含各種賦形劑，諸如通常用於此項技術中者。此等及其他此等化合物述於以下文獻中，例如，於Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J中。針對包含各種組分於醫藥組合物中之考量係於以下中有所描述：例如，於Gilman等人(編輯) (2010)；Goodman及Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics，第12版，The McGraw-Hill Companies中。

【0083】 於一些實施例中，除非上下文另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個提及物。

【0084】 於一些實施例中，範圍及量可表述為「約」特定值或範圍。約亦包含精確量。因此，「約5克」意指「約5克」及亦「5克」。亦應瞭解，本文中表述之範圍包含該範圍內之整數及其分數。例如，介於5克與20克之間之範圍包含整數，諸如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19及20克，及該範圍內之分數，包括(但不限於)5.25、6.5、8.75及11.95克。

【0085】 於一些實施例中，「視情況」或「視情況地」意指隨後描述之事件或情況發生或不發生及該描述包含其中該事件或情況發生之實例及其中該事件或情況不發生之實例。例如，「視情況包含催化劑」之反應

混合物意指反應混合物含有催化劑或其不含有催化劑。

【0086】 於一些實施例中，「相對強度」意指任何峰相對於相關光譜中之最高峰之百分比。

【0087】 應瞭解，為了清楚起見，於單獨實施例之背景下描述之本發明之某些特徵亦可於單一實施例中以組合提供。相反，為了簡明起見，於單一實施例之背景下描述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。

【0088】 屬於本文中所述態樣之實施例之所有組合特定言之包含於本發明，正如同個別明確詳述各個及每個組合，至此等組合包含可能態樣之程度般。此外，含於本文中所述態樣內之實施例之所有子組合，以及含於本文中所述之所有其他態樣內之實施例之所有子組合亦特定言之包含於本發明，正如同本文中明確詳述所有實施例之各個及每個子組合般。

【0089】

實例

下列實例進一步說明本發明。

【0090】 實例 1 至 3 之 XRPD 圖在配備有 $\text{CuK}\alpha$ ($1.5418\text{\AA}$) 源及 Linxeye 檢測器之在 40 kV 及 40 mA 下操作之 Bruker D8 Endeavor X-射線粉末繞射儀上獲得。將樣品在 4 與 42 $2\theta^\circ$ 之間掃描，具有 0.009 $2\theta^\circ$ 之步長及 0.5 秒/步之掃描速率，及使用 0.3 $^\circ$ 主狹縫開口，及 3.9 $^\circ$ PSD 開口。將乾燥粉末填裝在石英或矽樣品支架上及使用載玻片獲得光滑表面。在環境溫度及相對濕度下收集來自繞射圖之晶體型式。於基於內部 NIST 675 標準利用在 8.853 及 26.774 $2\theta^\circ$ 處之峰之整圖切換後於 MDI-Jade 中測定晶體峰位置。

【0091】 於晶體學技術中熟知，針對任何給定晶體型式，由於自諸如晶體形態學及習性之因素產生之較佳定向，繞射峰之相對強度可變化。在較佳定向之效應存在之情況下，峰強度改變，但是型式之特徵峰位置不變。參見，例如，美國藥典(United States Pharmacopeia) #23，國家處方集(National Formulary) #18，第1843至1844頁，1995。此外，於晶體學技術中亦熟知，針對任何給定晶體型式，角峰位置可稍微變化。例如，由於分析樣品之溫度、樣品位置之變化或內部標準之存在或不存在，峰位置可位移。於本發明情況下，假設 $\pm 0.2^\circ$ 之峰位置可變性以考慮此等潛在變化而不阻礙指定晶體型式之明確識別。晶體型式之證實可基於區分峰之任何獨特組合進行。

【0092】 固態NMR係在Agilent DD2-400光譜儀(100.6 MHz)上獲得。將樣品裝至4 mm PENCIL型氮化矽轉子中及在12 kHz下以魔角旋轉。在環境溫度下獲取光譜，具有在擷取時間期間之相調節(SPINAL-64)高功率 ^1H 去耦合，5 ms之斜幅交叉極化接觸時間，30 ms擷取時間，10秒掃描之間之延遲，45 kHz與2678個數據點之光譜寬度，及1600次共同添加之掃描。使用Agilent VnmrJ 3.2A軟體與65536個點及10 Hz之指數線加寬因子進行自由感應衰減(FID)以改善信噪比。使用VNMR線性預測演算法反向預測FID之前三個數據點以產生平坦基線。光譜峰之化學位移內部參考甘胺酸在176.5 ppm處之羰基碳共振。

【0093】 動態蒸汽吸附(DVS)分析係在25°C下使用TA Instruments Q5000SA VTI 流動水分平衡運行TA Thermal Advantage, v5.2.6及Universal Analysis 2000, v4.5a軟體獲得。平衡標準為於5分鐘內<0.01%重量變化持續最多60分鐘。利用溴化鈉進行濕度驗證校準。利用製造商供

應標準進行重量校準。

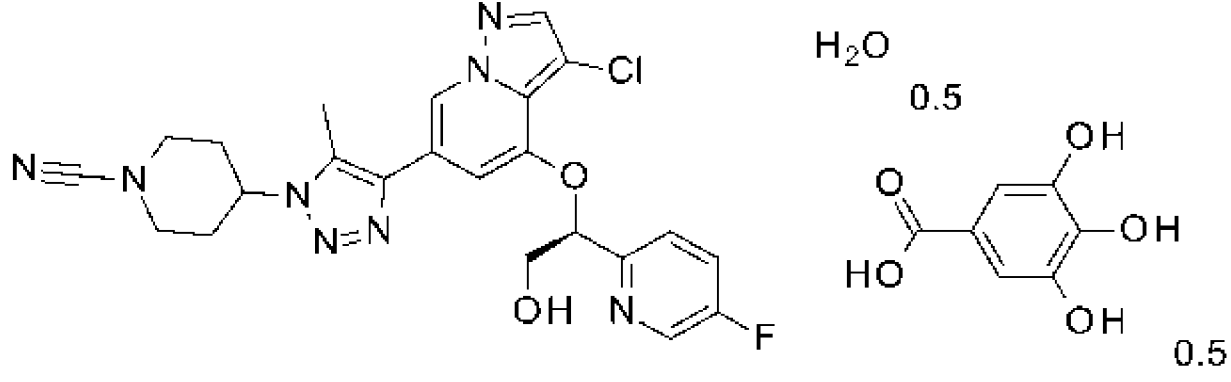
【0094】 示差掃描量熱法(DSC)分析係使用藉由TA Thermal Advantage軟體v5.2.6運行之TA Q2000 DSC及藉由Universal Analysis 2000 v4.5a分析之數據獲得。將樣品在25°C下於壓接鋁鍋中平衡及以10°C/min加熱至300°C，利用50 mL/min氮氣淨化。針對錮熔化校準溫度及熱流量。

【0095】 熱重分析(TGA)係使用藉由TA Thermal Advantage軟體v5.2.6運行之TA Instruments Q5000 TGA及藉由Universal Analysis 2000 v4.5a分析之數據獲得。將樣品以10°C/min之速率自環境溫度(約25°C)加熱至200°C。氮氣為載運氣體(10 mL/min)及淨化(50 mL/min)氣體。藉由居裡(Curie)溫度測定與鎳及氧化鋁標準校準溫度。利用製造商供應之標準進行重量校準。

【0096】

實例1

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，半沒食子酸共晶型式，
半水合物(「式I之共晶型式」)



將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (2.25 g)及沒食子酸

(0.69 g)懸浮於THF (10.4 mL)中。將漿液加熱至50°C，同時在200 rpm下攪拌；所有固體溶解。將溶液冷卻至25°C，將攪拌速率增加至400 rpm及以0.04 mL/min之速率添加環戊基甲基醚(30 mL) (歷時約12小時)，在該時間期間形成白色沉澱。於25°C下攪拌過夜後，將固體產物藉由真空過濾分離至中孔燒結過濾器上。將濕濾餅用環戊基甲基醚(5 mL)洗滌及在50°C下在真空下乾燥。產生86%產率(2.25 g)標題化合物。

【0097】 將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (7.0 g)及沒食子酸(2.64 g)懸浮於THF (33.2 mL)中。將漿液加熱至50°C；所有固體溶解。將溶液冷卻至25°C及用415 mg半沒食子酸半水合物共晶接晶種。將稀漿液在25°C下老化25分鐘，然後以0.11 mL/min之速率添加環戊基甲基醚(77.5 mL)，在該時間期間形成稠灰白色漿液。於25°C下攪拌過夜後，將固體產物藉由真空過濾分離至中孔燒結過濾器上。將濕濾餅用環戊基甲基醚(16.5 mL)洗滌及在50°C下在真空下乾燥。產生89%產率(7.38 g)標題化合物。式I之共晶型式之¹³C固態NMR (101 MHz)包含在δ 8.1、11.1、26.6、28.2、32.3、35.0、80.7、81.7、99.6、102.3、110.9、158.0、160.0、168.2、175.0處之峰。

【0098】

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，半沒食子酸共晶型式(「式I之共晶型式」)之XRPD

式I之共晶型式之經製備樣品藉由使用CuKα輻射之如具有如下表1中所述之繞射峰(2-θ值)，及特定言之具有在8.4處之峰與選自由15.6、

21.3、6.7及23.4組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為± 0.2°。

表1.實例1之XRPD峰

峰	角度(°2-θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
1	6.7	73.1
2	8.4	100
3	9.2	24.0
4	10.0	13.5
5	13.4	43.4
6	14.1	50.9
7	15.6	60.7
8	16.9	32.0
9	18.4	48.6
10	19.6	60.1
11	21.3	81.0
12	23.4	76.9
13	24.2	57.9

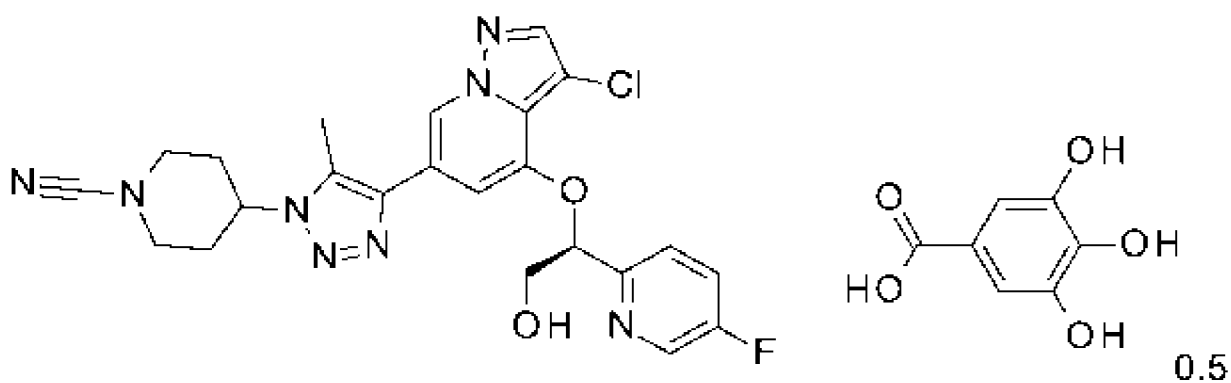
【0099】 當藉由偏振光顯微鏡檢查時，式I之共晶型式呈現為針狀(針形態)。

【0100】 式I之共晶型式之經製備樣品藉由動態蒸汽吸附表徵，如具有在0% RH下約1%至在90% RH下約3.2%之含水量之範圍。

【0101】

實例1A

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羟基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，半沒食子酸共晶型式，脫水水合物(「式II之共晶型式」)

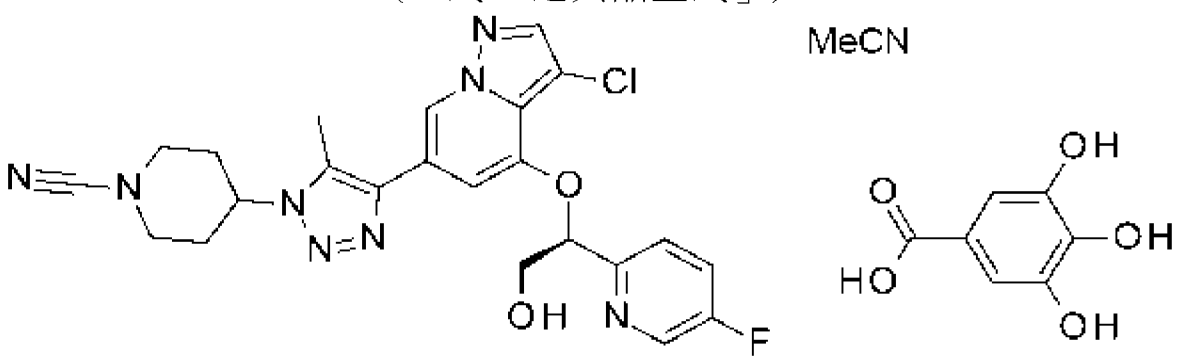


式I之共晶型式之經製備樣品藉由熱重分析表徵，如由於在式II之共晶型式熔化之前約1.7%之失水而具有階段變化。

【0102】

實例2

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，單沒食子酸共晶型式，單乙腈
(「式IV之共晶型式」)



將式I之共晶型式(285 mg)與乙腈(4 mL)組合及在環境溫度下攪拌過夜。形成稠白色漿液，將其轉移至離心管過濾器(5 mL Centrex MF-5.0，0.45 μm，尼龍)中及在環境溫度下離心(330 rpm) 5分鐘。將所得固體空氣乾燥，得到標題化合物。

【0103】

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，單沒食子酸共晶型式(「式IV

之共晶型式」)之XRPD

式IV之共晶型式之經製備樣品藉由使用CuK α 輻射之如具有如下表2中所述之繞射峰(2- θ 值)，及特定言之具有在14.6處之峰與選自由9.8、23.8、6.5及19.7組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

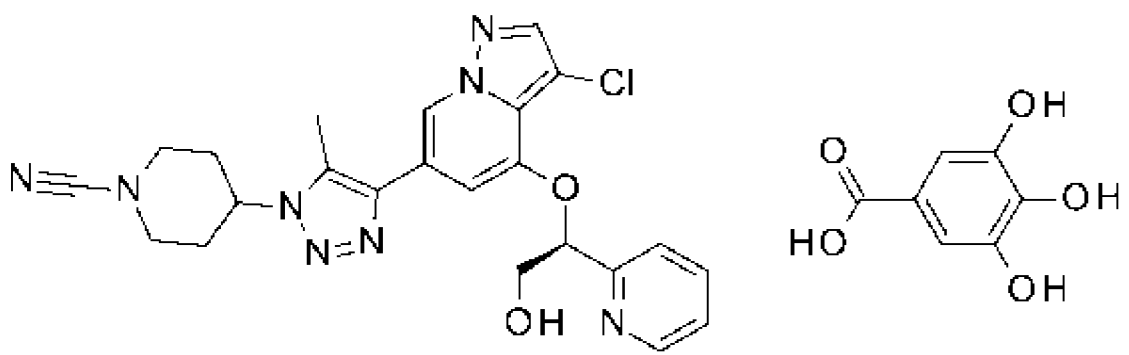
表2.實例2之XRPD峰

峰	角($^\circ 2\theta$) $\pm 0.2^\circ$	相對強度(最強峰之%)
1	5.7	31.9
2	6.5	85.7
3	9.8	90.7
4	13.0	56.9
5	13.5	26.8
6	14.6	84.2
7	16.5	34.7
8	17.1	56.0
9	18.9	58.7
10	19.7	100
11	23.8	85.6
12	24.5	70.1

【0104】

實例3

4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1，單沒食子酸共晶型式(「式V之共晶型式」)



將4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1 (9.76 g)溶解於乙酸乙酯中。添加沒食子酸(4.23 g)及將所得漿液過濾。將固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中及在45°C下攪拌30分鐘。將所得漿液過濾。將固體溶於乙酸乙酯(50 mL)中及在室溫下攪拌2天。將所得漿液過濾。將固體在氮氣物流下乾燥15分鐘及於真空烘箱中(75°C乾燥2小時)。將固體溶於環戊基甲基醚(40 mL)中及在室溫下攪拌5天。將所得漿液過濾及在75°C下乾燥過夜。將固體溶於環戊基甲基醚(40 mL)中及在室溫下攪拌1天。將所得漿液過濾及在75°C下乾燥過夜，得到標題化合物(8.9 g)。

【0105】

4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1，單沒食子酸共晶型式(「式V之共晶型式」)之XRPD

式V之共晶型式之經製備樣品藉由使用CuK α 輻射之如具有如表3中所述之繞射峰(2- θ 值)，及特定言之具有在6.9處之峰與選自由12.7、18.4、9.1及23.4組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

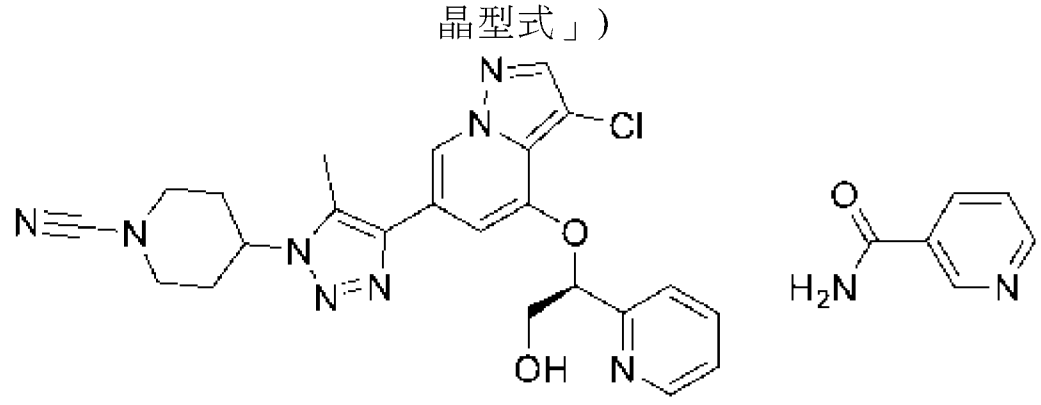
表3.實例3之XRPD峰

峰	角($^\circ$ 2- θ) $\pm 0.2^\circ$	相對強度(最強峰之%)
1	6.9	100
2	9.1	27.7
3	10.5	17.1
4	12.7	59.5
5	15.7	18.2
6	16.3	26.6
7	16.8	21.5
8	17.1	13.6
9	17.9	21.0
10	18.4	84.8
11	21.0	17.4
12	23.4	31.9

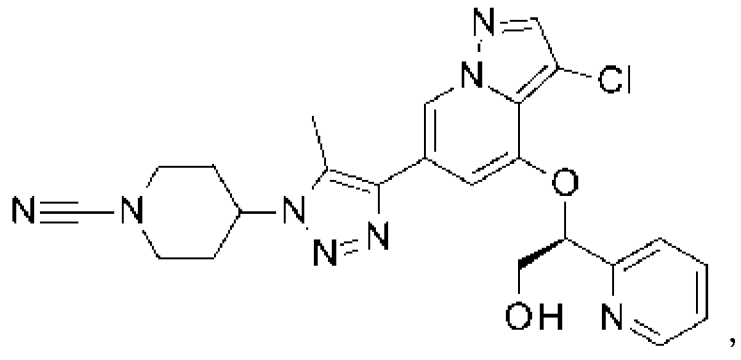
【0106】

實例4

4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1，單菸鹼鹽胺共晶型式(「式VI之共晶型式」)



將4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1 (0.253 g)



溶解於乙酸乙酯(8 mL，用菸鹼鹽胺飽和)中及在室溫下攪拌35分鐘。將所得漿液過濾。將固體就地在真空下及在氮氣物流下乾燥15分鐘，得到標題化合物(0.236 g)。

【0107】

4-[4-[3-氯-4-[2-羥基-1-(2-吡啶基)乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體1，單菸鹼鹽胺共晶型式(「式VI之共晶型式」)之XRPD

式VI之共晶型式之經製備樣品藉由使用CuK α 輻射之如具有如表4中所述之繞射峰(2- θ 值)，及特定言之具有在13.7處之峰與選自由9.6、17.9及24.7組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

表4.實例4之XRPD峰

峰	角($^\circ$ 2- θ) +/- 0.2 $^\circ$	相對強度(最強峰之%)
1	6.8	13.4
2	8.2	42.5
3	9.6	66.1
4	12.3	20.8
5	13.7	67.2
6	15.8	18.4
7	17.5	37.2
8	17.9	83.4
9	18.7	63.0
10	19.0	23.2
11	22.2	61.8
12	22.9	14.7
13	24.7	100
14	26.1	62.6

【0108】

實例5A

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，含有HPMC之30% SDD (噴霧乾燥分散體) (「異構體2 HPMC SDD」)

將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (300.66 mg)溶解於丙酮(10 mL)及甲醇(10 mL)中。添加HPMC (羥丙基甲基纖維素；702.19 mg)及將材料渦轉混合20至30分鐘。將材料噴霧乾燥(水浴60 $^\circ$ C，油浴200 $^\circ$ C，氮氣60 psi，起始溫度45 $^\circ$ C，最終溫度72 $^\circ$ C，1 mL/min，15至20 min)，得到標題化合物(615 mg，61%)。

【0109】**實例5B**

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，含有HPMC-AS-M之30% SDD (噴霧乾燥分散體) (「異構體2 HPMC-AS-M SDD」)

將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (300.06 mg)溶解於丙酮(10 mL)及甲醇(10 mL)中。添加HPMC-AS-M (羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯；701.13 mg)及將材料渦轉混合20分鐘。將材料噴霧乾燥(水浴60°C，油浴200°C，氮氣60 psi，起始溫度45°C，最終溫度72°C，4 mL/min，5至10 min)，得到標題化合物(781 mg，78%)。

【0110】**實例5C**

4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2，含有PVP-VA之30% SDD (噴霧乾燥分散體) (「異構體2 PVP-VA SDD」)

將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2 (301.48 mg)溶解於丙酮(10 mL)及甲醇(10 mL)中。添加PVP-VA (聚(1-乙基吡咯啶酮-共-乙酸乙烯酯；703.28 mg)及將材料渦轉混合1分鐘。將材料噴霧乾燥(水浴60°C，油浴200°C，氮氣60 psi，起始溫度45°C，最終溫度72°C，2 mL/min，10 min)，得到標題化合物(907 mg，90%)。

【0111】 製備含於表5介質中之異構體2 HPMC SDD、異構體2

HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之約2 mg/ml樣品。將異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之2 mg/ml樣品放入旋轉混合器或旋轉攪拌器中約2小時或約24小時。將異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之樣品離心。將異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之樣品上清液經過HPLC，使用下列條件分析：Agilent ZORBAX Bonus-RP，快速解析，4.6*75，3.5 μm；利用95%至5%至95% H₂O / ACN (0.1% TFA)之梯度溶離，流速：1.5 mL/min。

表5.異構體2游離鹼、異構體2 HPMC SDD及式I或式II之共晶型式之溶解度

介質	異構體2游離鹼 在24小時之溶解度(mg/mL)	異構體2 HPMC SDD 在24小時之溶解度(mg/mL)	式I或式II之共晶型式 在24小時之溶解度(mg/mL)
0.1N HCl水溶液	0.012	0.028	0.016
0.01N HCl水溶液	0.007	0.014	0.009
模擬胃液	0.047	0.019	0.066
水	0.006	0.012	0.008
pH 4.5 (乙酸鹽緩衝液 USP)	0.006	0.014	0.007

模擬腸液(進食)	0.038	0.058	0.048
模擬腸液(禁食)	0.010	0.019	0.047
pH 6.0 (磷酸鹽緩衝液 USP)	0.006	0.012	0.006
pH 7.5 (磷酸鹽緩衝液 USP)	0.005	0.012	0.006

【0112】

實例6

將異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之樣品放入去掉蓋之40°C / 75% RH腔中。於7天或14天後自腔移除異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之樣品。

【0113】 在所有40°C / 75% RH時間點觀察到異構體2 HPMC SDD部分潮解。在所有40°C / 75% RH時間點觀察到異構體2 PVP-VA SDD完全潮解。在所有40°C / 75% RH時間點觀察到異構體2 HPMC-AS-M SDD為精細白色粉末。在所有40°C / 75% RH時間點觀察到式I或式II之共晶型式為可流動白色粉末。

【0114】 樣品藉由HPLC使用下列條件分析：Agilent ZORBAX Bonus-RP，快速解析，4.6*75，3.5 μm；利用95%至5%至95% H2O / ACN (0.1% TFA)之梯度溶離，流速：1.5 mL/min。

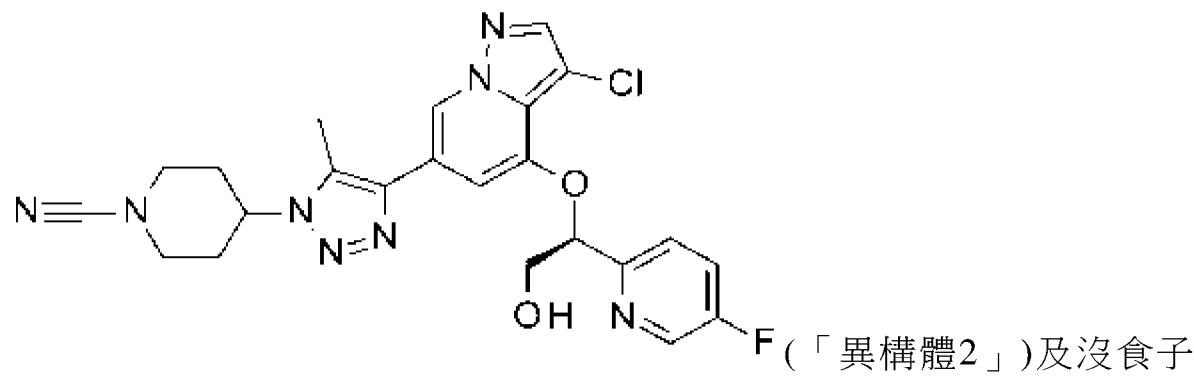
表6.異構體2 HPMC SDD、異構體2 HPMC-AS-M SDD、異構體2 PVP-VA SDD及式I或式II之共晶型式之固態穩定性

型式	7天	14天
----	----	-----

	剩餘%	剩餘%
式I或式II之共晶型式	84.97	84.59
異構體2 HPMC SDD	30.7	29.4
異構體2 HPMC-AS-M SDD	31.5	28.0
異構體2 PVP-VA SDD	29.7	29.1

【0115】

實施例1.一種

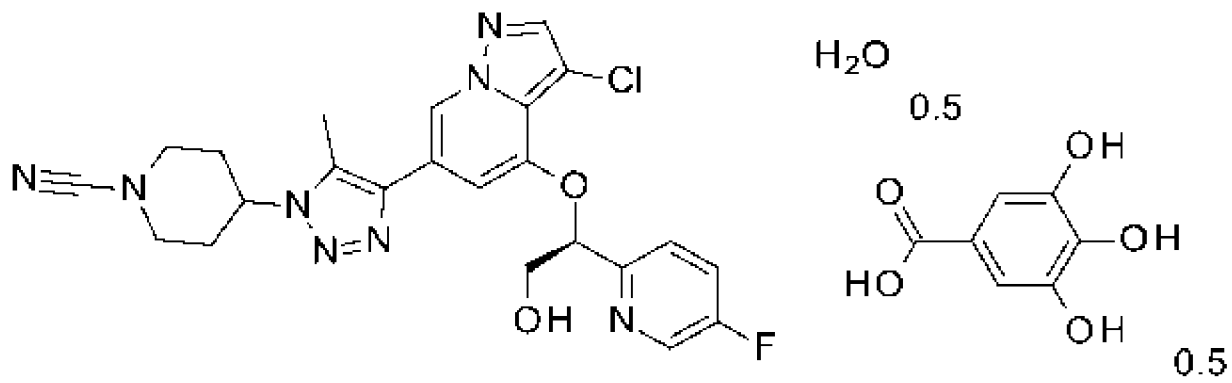


酸共形成劑之共晶型式。

實施例2.如實施例1之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為約2:1。

實施例3.如實施例1或2之共晶型式，其中含水量範圍自約0%至約3.2%。

實施例4.如實施例1至3中任一例之共晶型式，其中該共晶型式為式I：

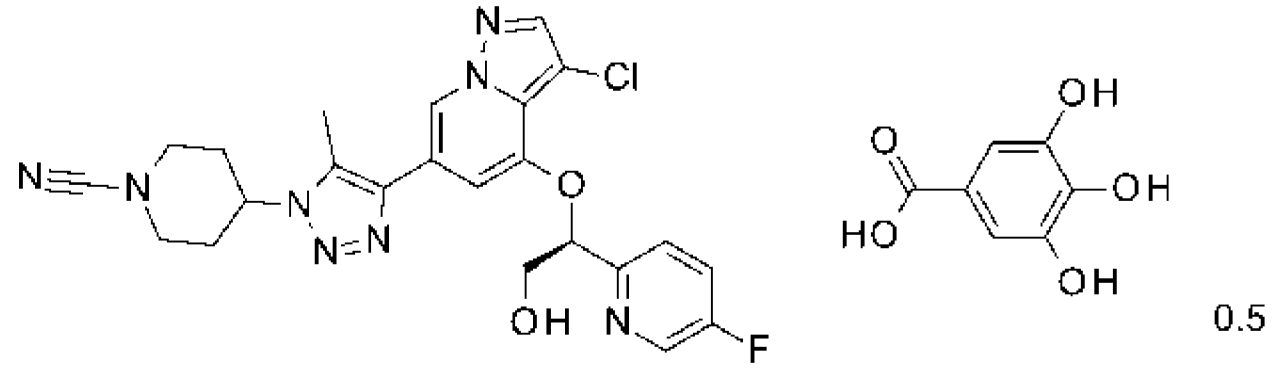


(式I)。

實施例5.如實施例4之共晶型式，其經脫水或經部分脫水。

實施例6.如實施例1至3中任一例之共晶型式，其中該共晶型式為式

II：



(式II)。

實施例7.如實施例1至6中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之一或多個峰之XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例8.如實施例1至7中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例9.如實施例1至8中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射

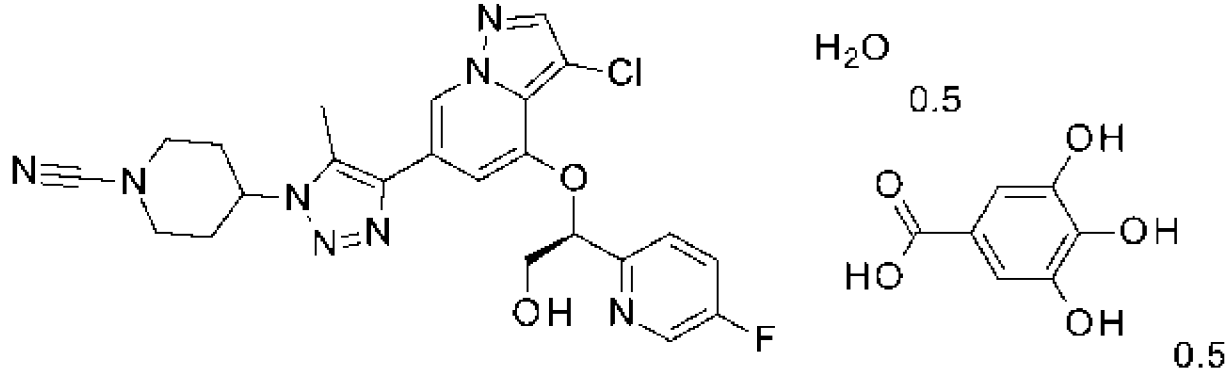
之具有在 8.4° 之繞射角 2θ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

實施例10.如實施例1至9中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 2θ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

實施例11.如實施例1至8中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在 8.4° 之繞射角 2θ 處之繞射峰與選自由 15.6° 、 21.3° 、 6.7° 及 23.4° 組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由 9.2° 、 10.0° 、 13.4° 、 14.1° 、 16.9° 、 18.4° 、 19.6° 及 24.2° 組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

實施例12.如實施例1至11中任一例之共晶型式，其藉由包含選自由8.1、11.1、26.6、28.2、32.3、35.0、80.7、81.7、99.6、102.3、110.9、158.0、160.0、168.2及175.0組成之群之參考甘胺酸之羰基共振之峰的 ^{13}C 固態NMR光譜表徵，公差為 ± 0.2 ppm。

實施例13.一種式I之共晶型式，



(式I)，其可藉由以下獲得：將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2

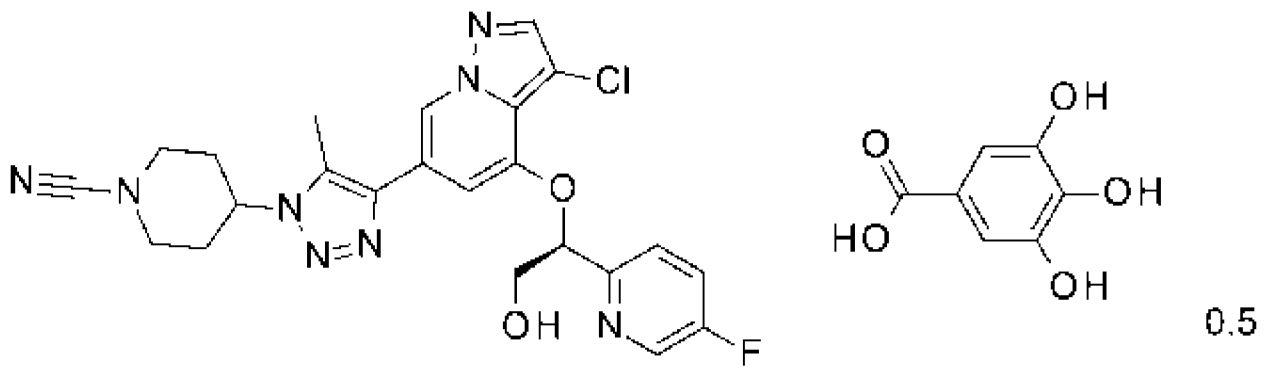
及沒食子酸添加至溶劑中以得到漿液，及

將環戊基甲基醚添加至該漿液中以形成白色沉澱。

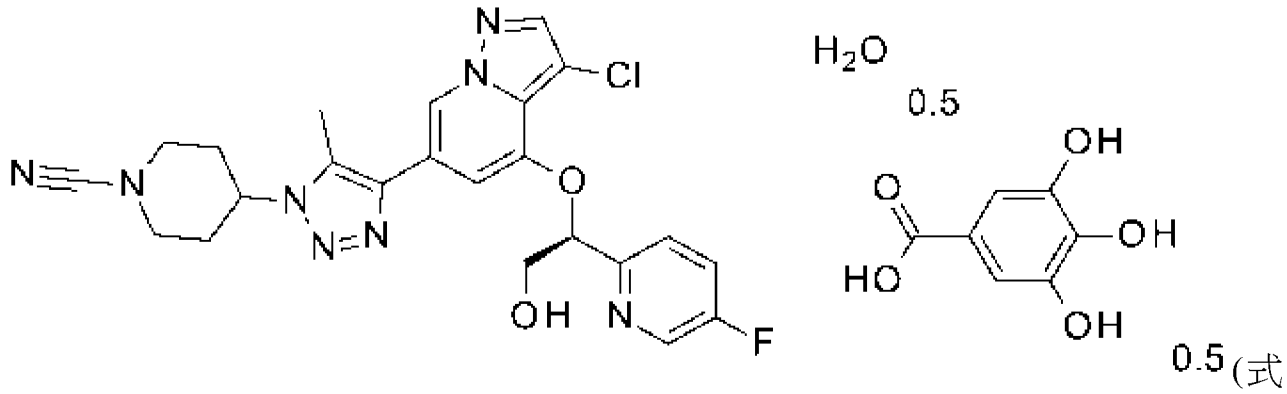
實施例14.如實施例13之共晶型式，其中該溶劑包括THF。

實施例15.如實施例13或14之共晶型式，其中該漿液使用該式I之共晶型式接晶種。

實施例16.一種式II之共晶型式：



(式II)，其可藉由將式I之共晶型式：



I)加熱以形成脫水水合物獲得。

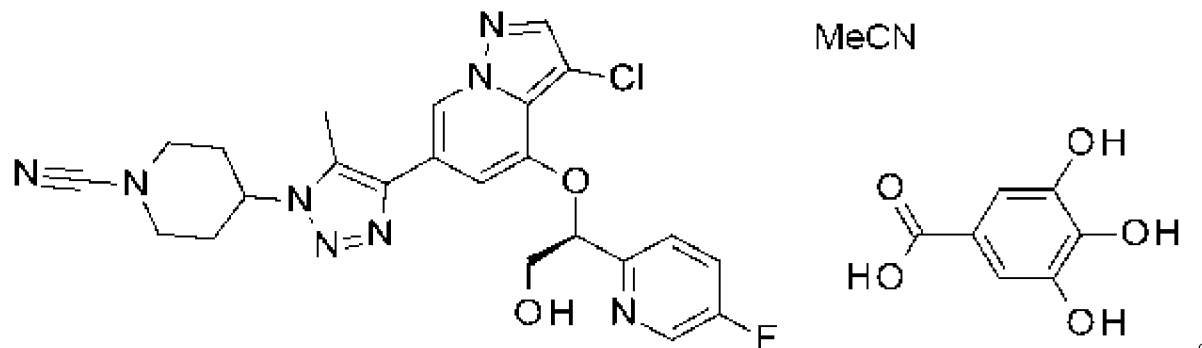
實施例17.如實施例16之共晶型式，其中該加熱步驟為以10°C/min之速率自約25°C至200°C。

實施例18.如實施例16或17之共晶型式，其中氮氣為以約10 mL/min之載運氣體。

實施例19.如實施例16至18中任一例之共晶型式，其中氮氣為以約50 mL/min之淨化氣體。

實施例20.如實施例1之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為約1:1。

實施例21：如實施例1或20之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例22.如實施例1、20或21中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在14.6°處之峰及在5.7°、6.5°、9.8°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°、19.7°、23.8°或24.5°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

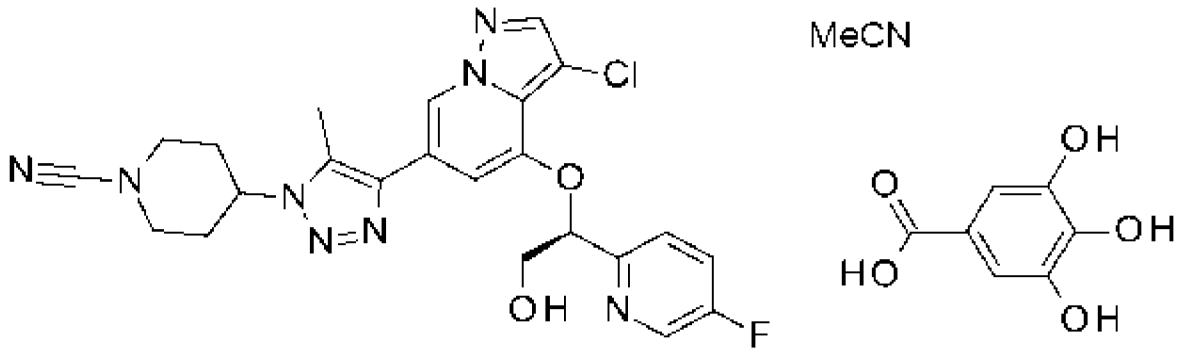
實施例23.如實施例1或20至22中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例24.如實施例1或20至23中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

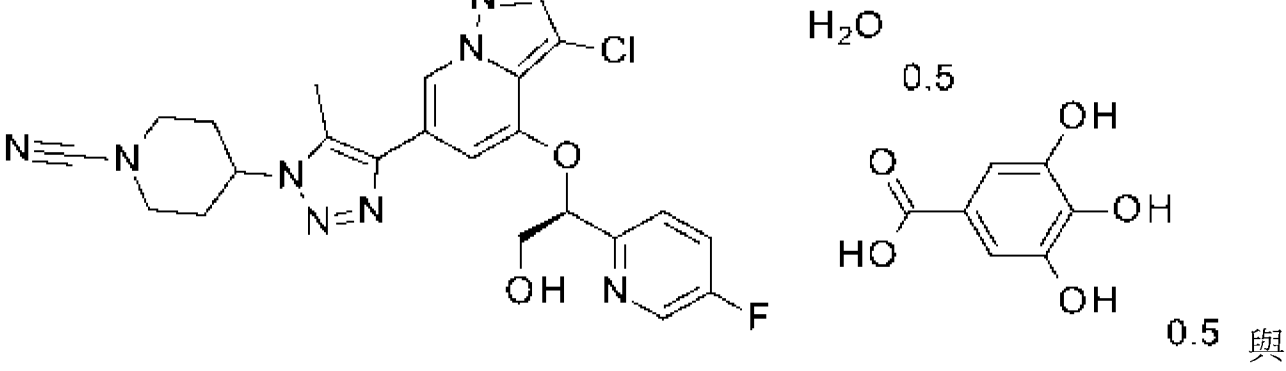
實施例25.如實施例1或20至24中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例26.如實施例1、20至25中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由5.7°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°及24.5°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例27.一種共晶型式，

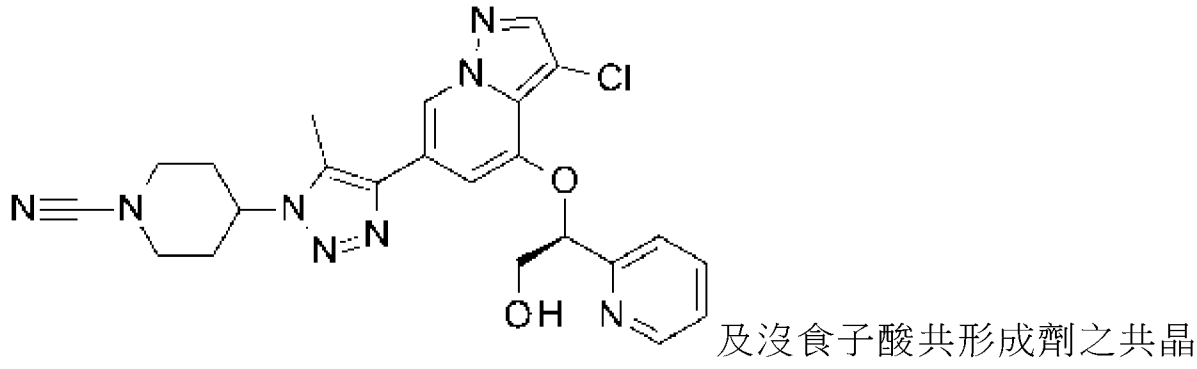


，其可藉由將



乙腈組合獲得。

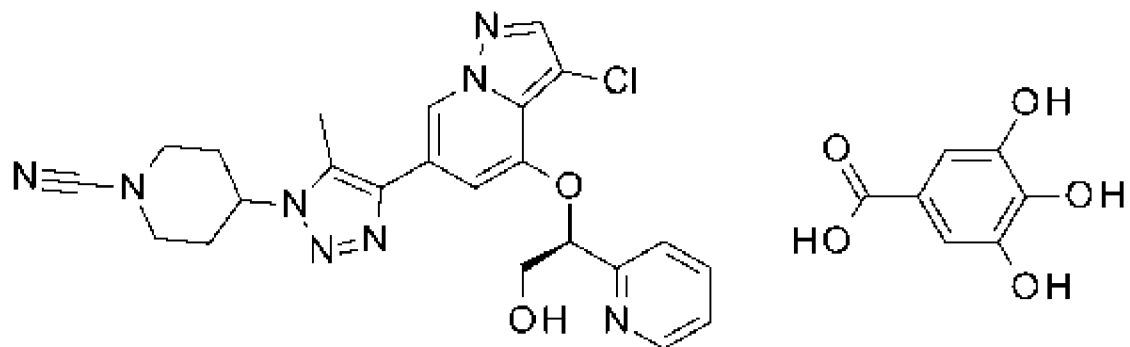
實施例28.一種



型式。

實施例29.如實施例28之共晶型式，其中異構體A與沒食子酸之比率為約1:1。

實施例30.如實施例28或29之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例31.如實施例28至30中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰及在9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°或23.4°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例32.如實施例28至31中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

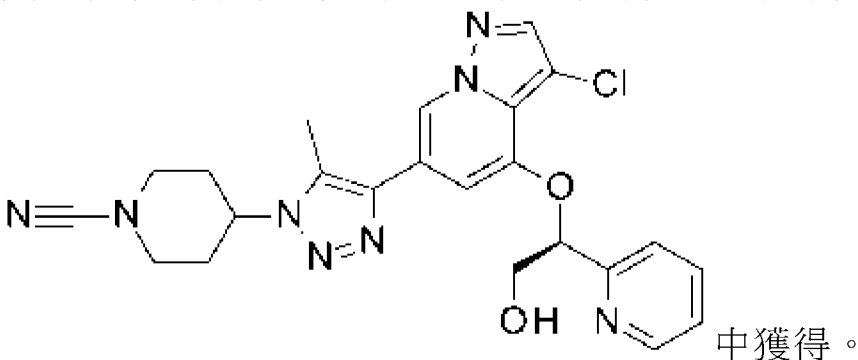
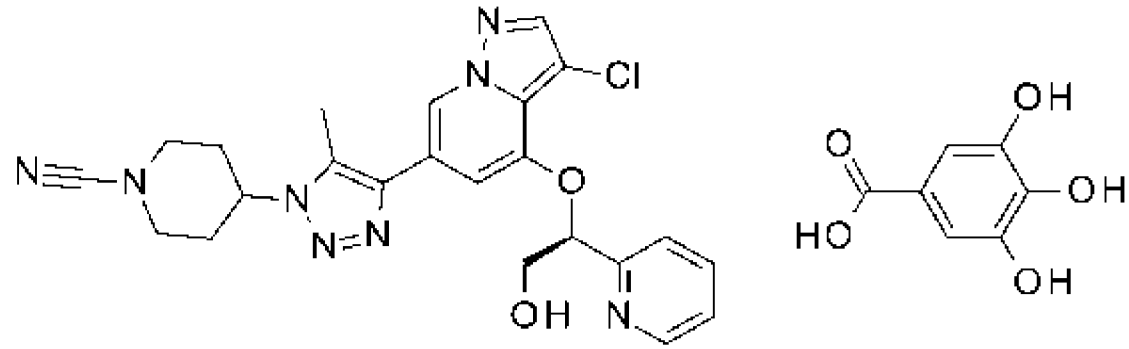
實施例33.如實施例28至32中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例34.如實施例28至33中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例35.如實施例28至31中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之

峰中之一或多者組合及與選自由9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為±0.2°。

實施例36.一種共晶型式，



實施例37.一種醫藥組合物，其包含如實施例1至36中任一例之共晶型式及另外包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

實施例38.如實施例37之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約80重量%之該等共晶型式中之任一者。

實施例39.如實施例37或38之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約90重量%之該等共晶型式中之任一者。

實施例40.如實施例37至39中任一例之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約95重量%之該等共晶型式中之任一者。

實施例41.一種治療癌症之方法，其包括向有需要患者投與有效量之

如實施例1至36中任一例之共晶型式。

實施例42.一種治療癌症之方法，其包括向有需要患者投與有效量之如實施例37至40中任一例之醫藥組合物。

實施例43.如實施例41或42之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例44.如實施例41至43中任一例之方法，其中該癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例45.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為尿路上皮癌。

實施例46.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為膀胱癌。

實施例47.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為尿路上皮膀胱癌。

實施例48.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例49.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為轉移性尿

路上皮膀胱癌。

實施例50.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例51.如實施例41至44中任一例之方法，其中該癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

實施例52.一種抑制膀胱癌之方法，其包括向有需要患者投與有效量之如實施例1至36中任一例之共晶型式。

實施例53.一種抑制膀胱癌之方法，其包括向有需要患者投與有效量之如實施例37至40中任一例之醫藥組合物。

實施例54.如實施例1至36中任一例之共晶型式，其用於療法中。

實施例55.如實施例1至36中任一例之共晶型式，其用於治療癌症。

實施例56.如實施例54或55使用之共晶型式，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例57.如實施例55或56使用之共晶型式，其中該癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上

皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例58.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為尿路上皮癌。

實施例59.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為膀胱癌。

實施例60.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為尿路上皮膀胱癌。

實施例61.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例62.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

實施例63.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例64.如實施例55至57中任一例使用之共晶型式，其中該癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

實施例65.如實施例37至40中任一例之醫藥組合物，其用於療法中。

實施例66.如實施例37至40中任一例之醫藥組合物，其用於治療癌症。

實施例67.如實施例66使用之醫藥組合物，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌

層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例68.如實施例66或67使用之醫藥組合物，其中該癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、晚期尿路上皮癌、轉移性尿路上皮癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌及肌層侵襲性尿路上皮癌組成之群。

實施例69.如實施例66或67使用之醫藥組合物，其中該癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例70. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為尿路上皮癌。

實施例71. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為膀胱癌。

實施例72. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為尿路上皮膀胱癌。

實施例73. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例74. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

實施例75. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例76. 如實施例66至67中任一例使用之醫藥組合物，其中該癌症

為肌層侵襲性膀胱癌。

實施例77.一種如實施例1至36中任一例之共晶型式於製造用於治療癌症之藥劑中的用途。

實施例78.一種如實施例37至40中任一例之醫藥組合物於製造用於治療癌症之藥劑中的用途。

實施例79.如實施例77或78之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例80.如實施例77至79中任一例之用途，其中該癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例81.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為尿路上皮癌。

實施例82.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為膀胱癌。

實施例83.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為尿路上皮

膀胱癌。

實施例84.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例85.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

實施例86.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例87.如實施例77至80中任一例之用途，其中該癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

實施例88.一種製備如實施例1至12中任一例之共晶型式之方法，其包括以下步驟：

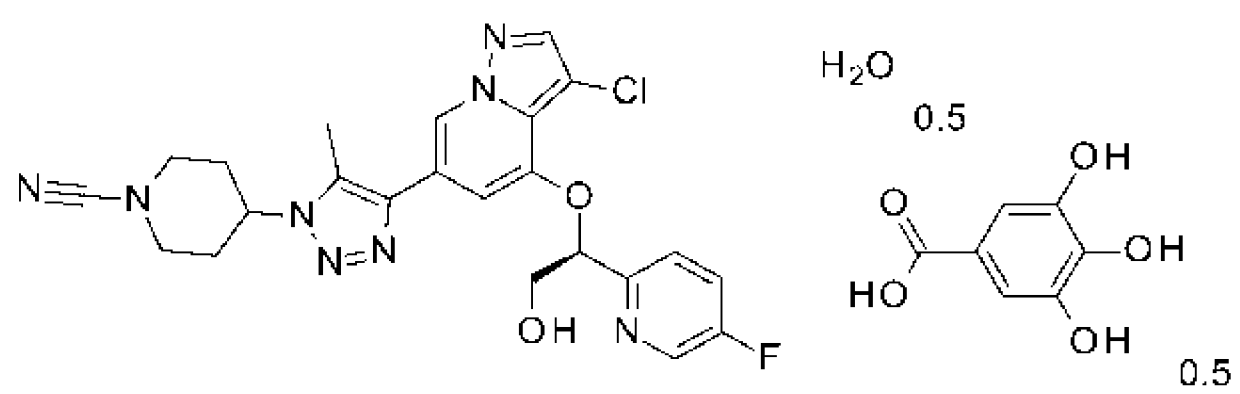
將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2及沒食子酸添加至溶劑中以得到漿液，及

將環戊基甲基醚添加至該漿液中以形成白色沉澱。

實施例89.如實施例88之方法，其中該溶劑為THF。

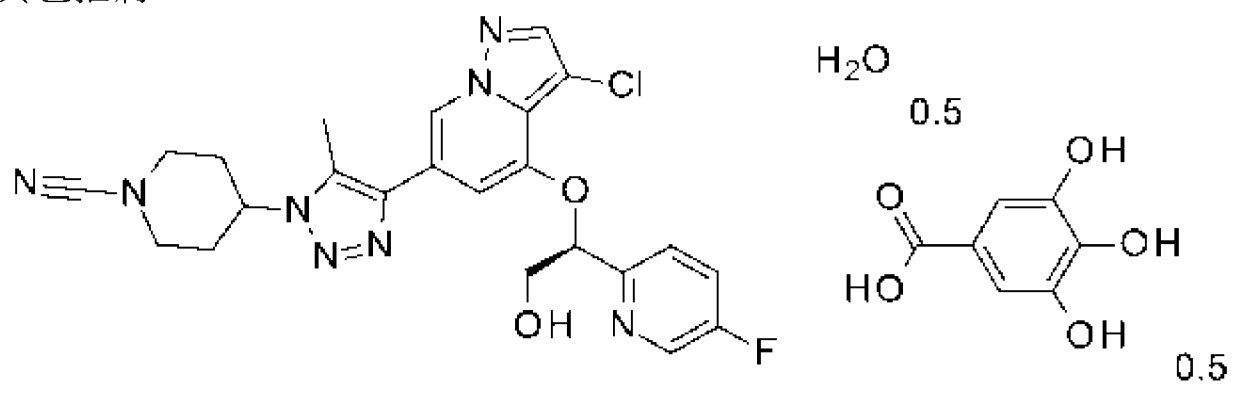
實施例90.如實施例88或89之方法，其中該漿液使用該式I之共晶型式接晶種。

實施例91.一種製備如實施例1至3或5至12中任一例之共晶型式之方法，其包括將



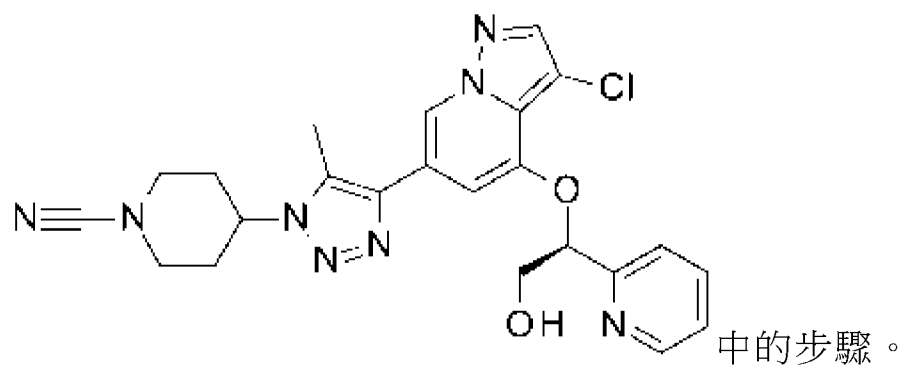
加熱以形成脫水水合物之步驟。

實施例92.一種製備如實施例1至3或21至26中任一例之共晶型式之方法，其包括將

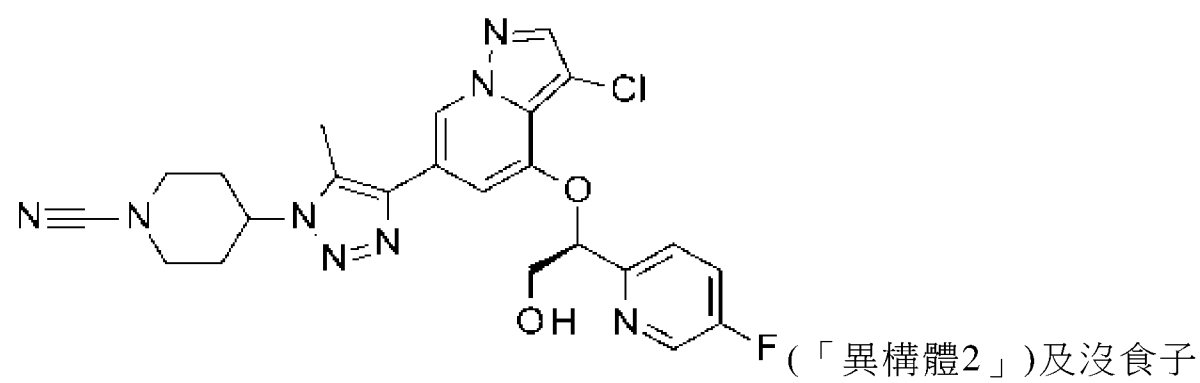


與乙腈組合之步驟。

實施例93.一種製備如實施例28至35中任一例之共晶型式之方法，其包括將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之



實施例94.一種

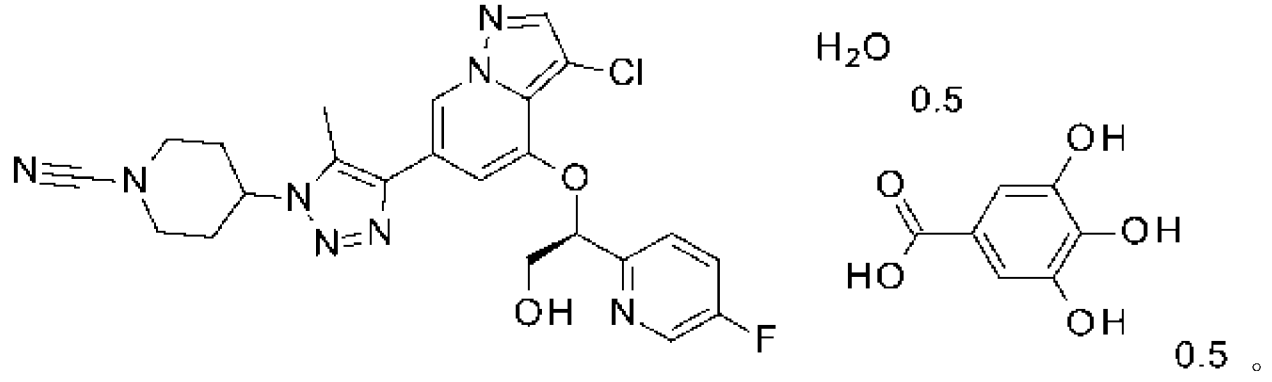


酸共形成劑之共晶型式。

實施例95.如實施例94之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為約2:1。

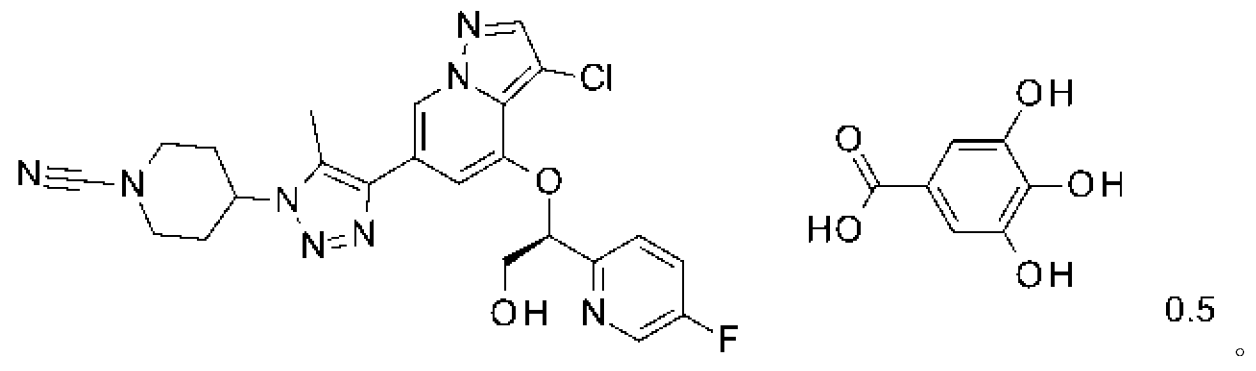
實施例96.如實施例94或95之共晶型式，其中含水量範圍自約0%至約3.2%。

實施例97.如實施例94至96中任一例之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例98.如實施例97之共晶型式，其經脫水或經部分脫水。

實施例99.如實施例94至96或98中任一例之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例100.如實施例94至99中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之一或多個峰之XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例101.如實施例94至100中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例102.如實施例94至101中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

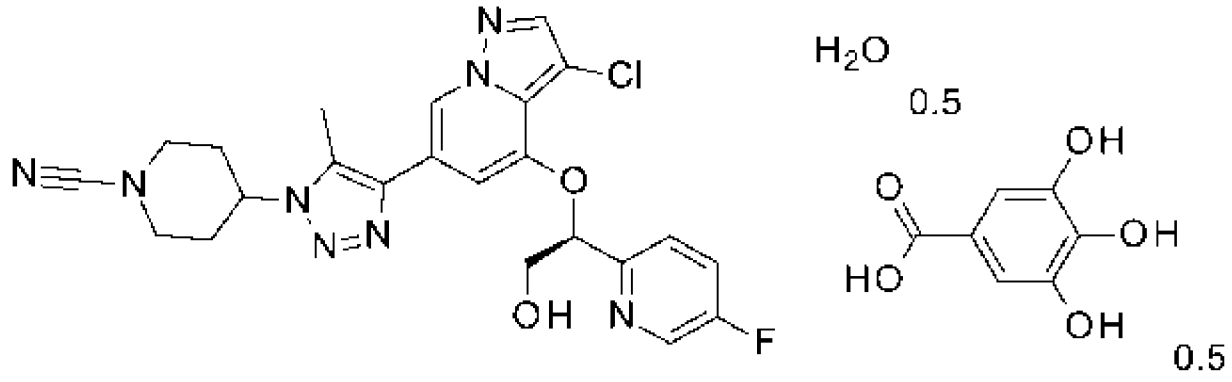
實施例103.如實施例94至102中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例104.如實施例94至103中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、16.9°、18.4°、19.6°及24.2°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例105.如實施例94至104中任一例之共晶型式，其藉由包含選自由8.1、11.1、26.6、28.2、32.3、35.0、80.7、81.7、99.6、102.3、

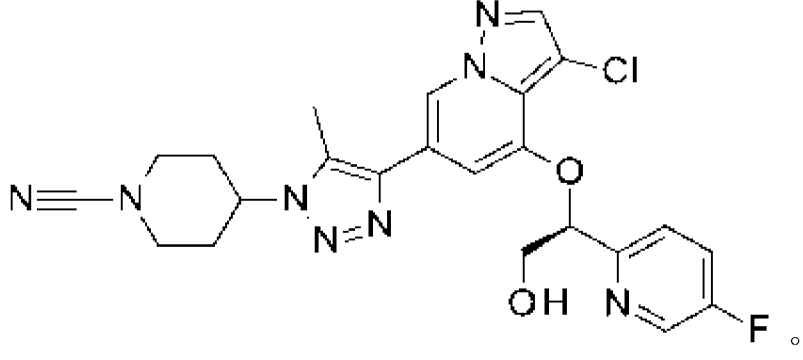
110.9、158.0、160.0、168.2及175.0組成之群之參考甘胺酸之羰基共振之峰的¹³C固態NMR光譜表徵，公差為±0.2 ppm。

實施例106.一種共晶型式，



，其可藉由以下獲得：將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2及沒食子酸添加至溶劑中以得到漿液，及

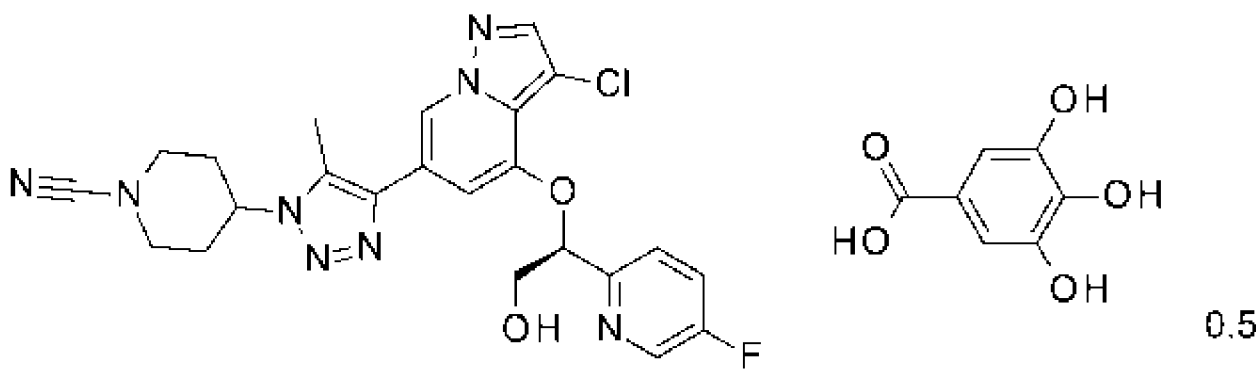
將環戊基甲基醚添加至該漿液中以形成白色沉澱，其中該結晶型式具有相對於異構體2之游離鹼型式提高之溶解度：



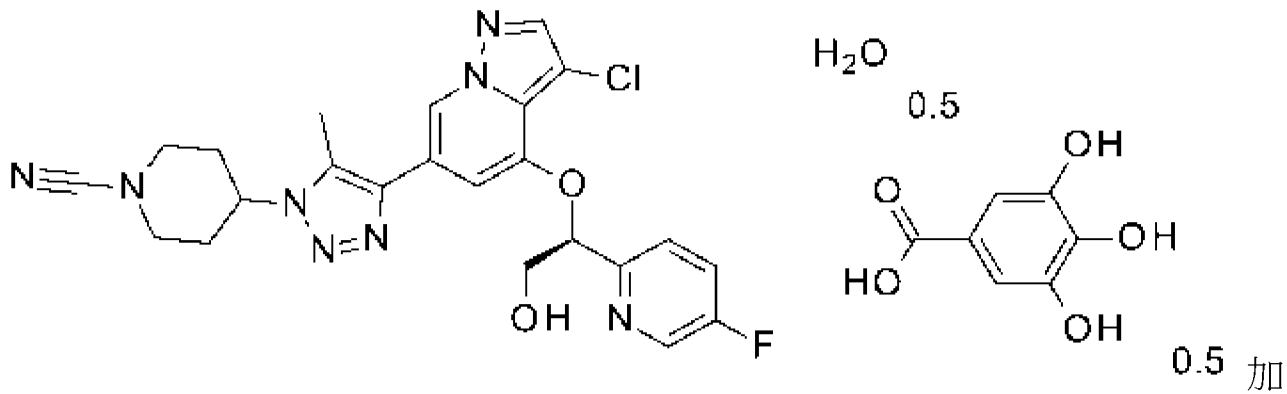
實施例107.如實施例106之共晶型式，其中該溶劑包括THF。

實施例108.如實施例106或107之共晶型式，其中該漿液使用該共晶型式接晶種。

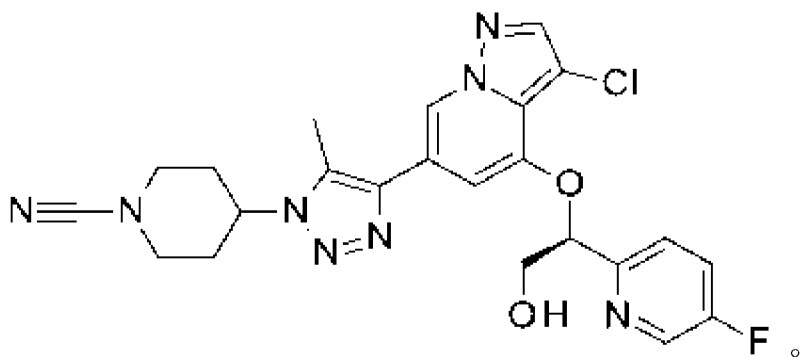
實施例109.一種共晶型式，



，其可藉由將



熱以形成脫水水合物獲得，其中該結晶型式具有相對於異構體2之游離鹼型式提高之溶解度：



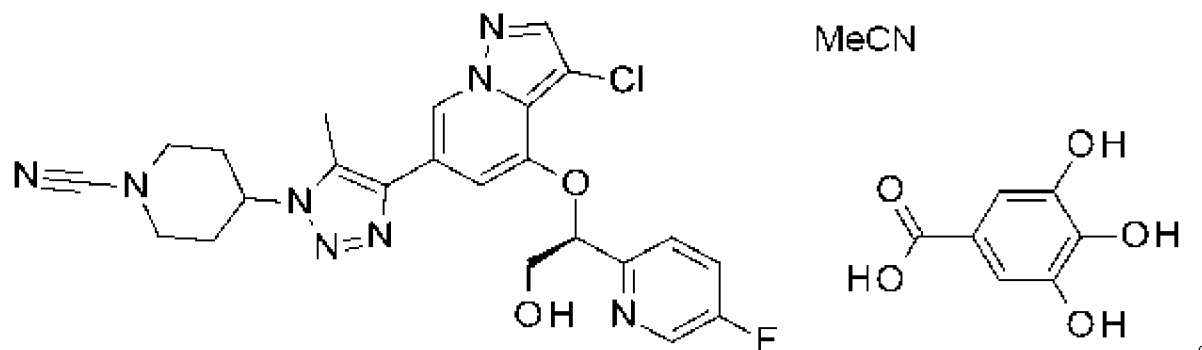
實施例110.如實施例109之共晶型式，其中該加熱步驟為以10°C/min之速率自約25°C至200°C。

實施例111.如實施例109或110之共晶型式，其中氮氣為以約10 mL/min之載運氣體。

實施例112.如實施例109至111中任一例之共晶型式，其中氮氣為以約50 mL/min之淨化氣體。

實施例113.如實施例94之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為約1:1。

實施例114.如實施例94或113之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例115.如實施例94、113或114中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在14.6°處之峰及在5.7°、6.5°、9.8°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°、19.7°、23.8°或24.5°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

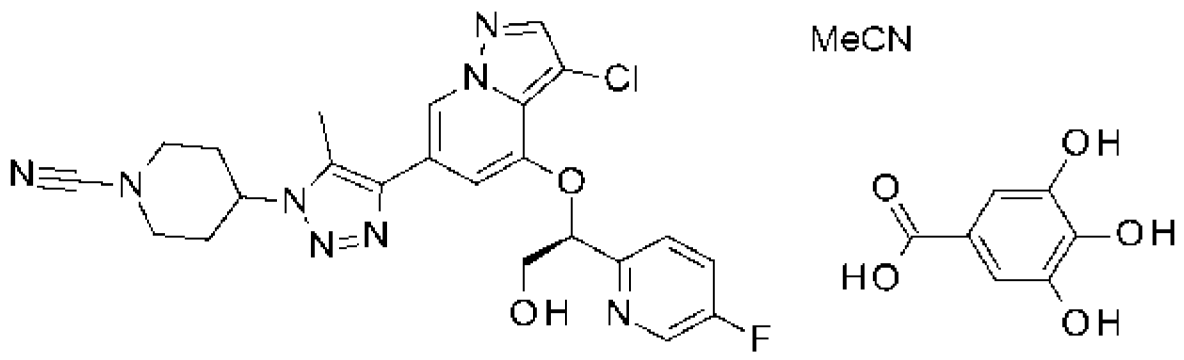
實施例116.如實施例94或113至115中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例117.如實施例94或113至116中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

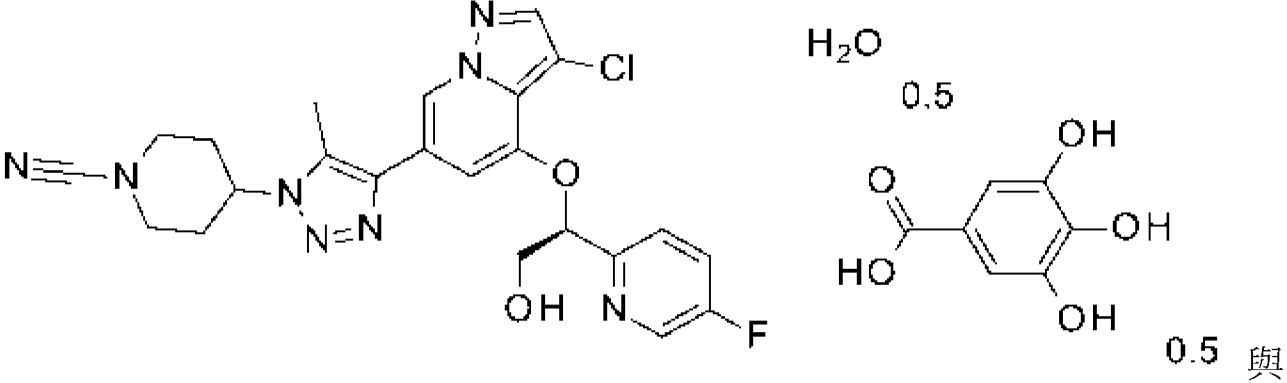
實施例118.如實施例94或113至116中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例119.如實施例94或113至116中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由5.7°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°及24.5°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

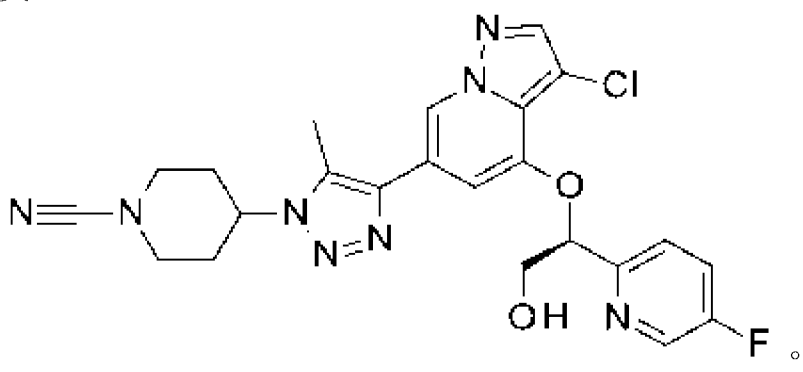
實施例120.一種共晶型式，



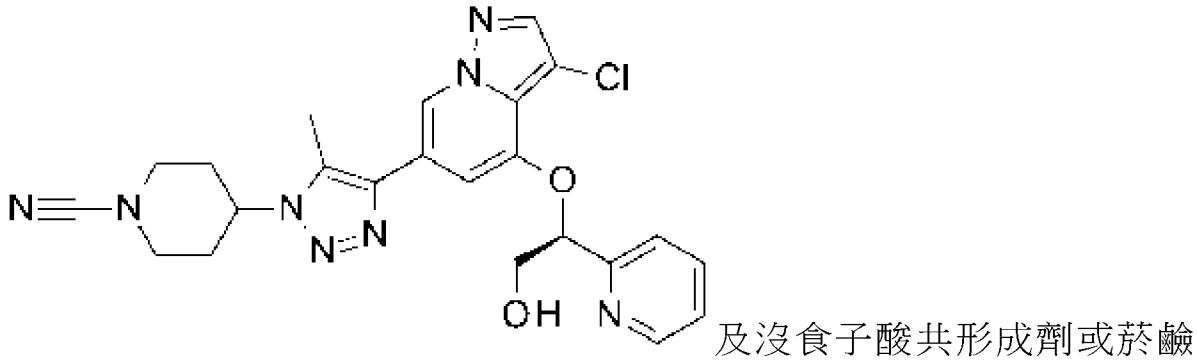
，其可藉由將



乙腈組合獲得，其中該結晶型式具有相對於異構體2之游離鹼型式提高之溶解度：



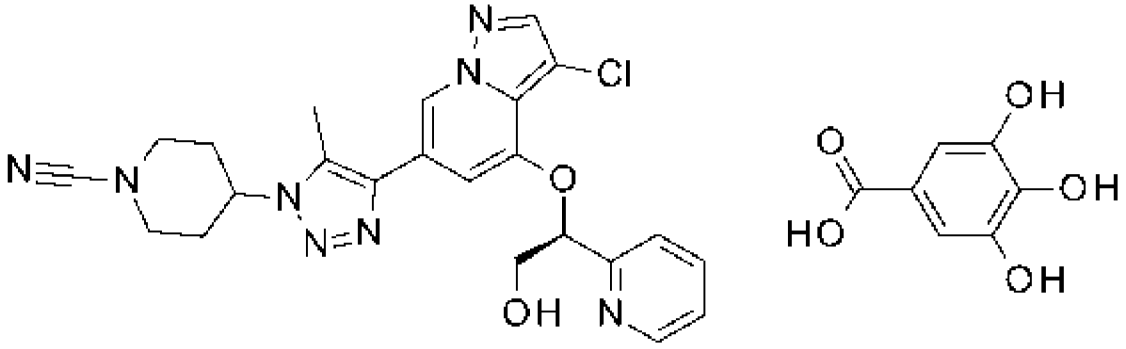
實施例121.一種異構體A：



醯胺共形成劑之共晶型式。

實施例122.如實施例121之共晶型式，其中異構體A與沒食子酸之比率為約1:1。

實施例123.如實施例121或122之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例124.如實施例121至123中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰及在9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°或23.4°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例125.如實施例121至124中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

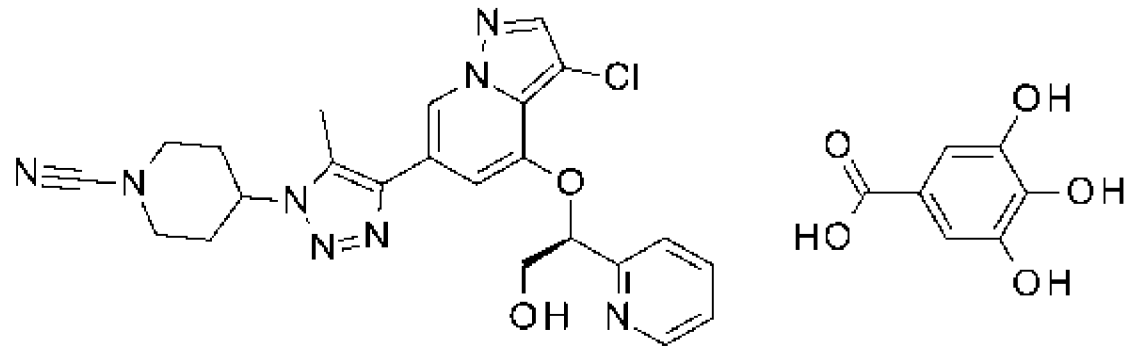
實施例126.如實施例121至124中任一例之共晶型式，其藉由使用

CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

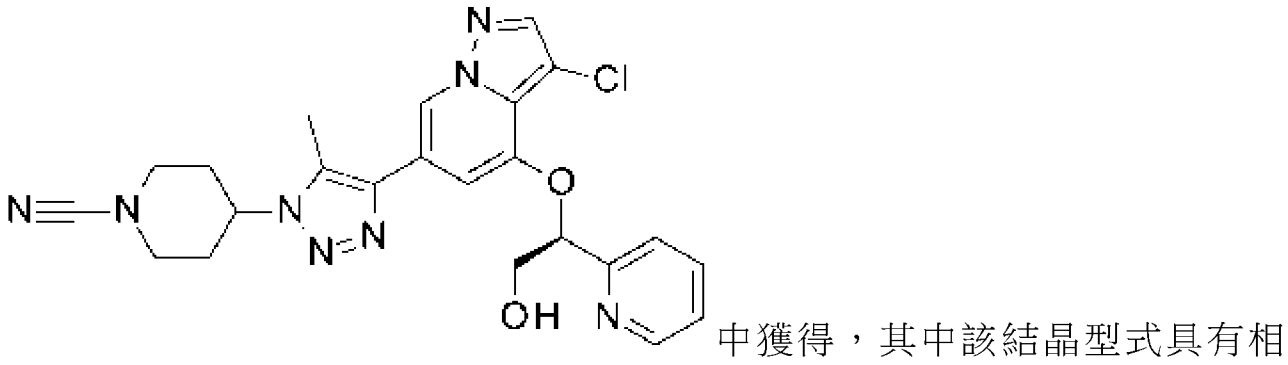
實施例127.如實施例121至126中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例128.如實施例121至124中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例129.一種共晶型式，

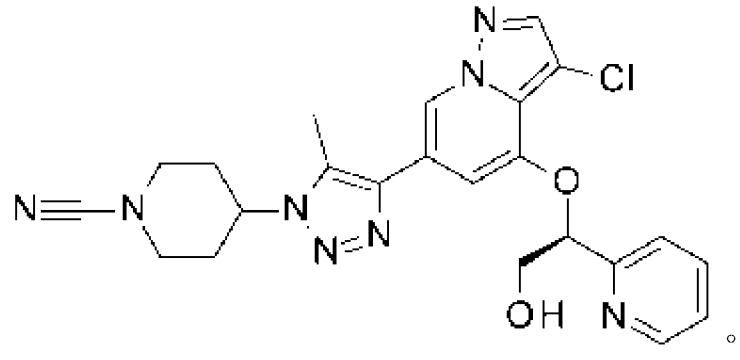


其可藉由將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之



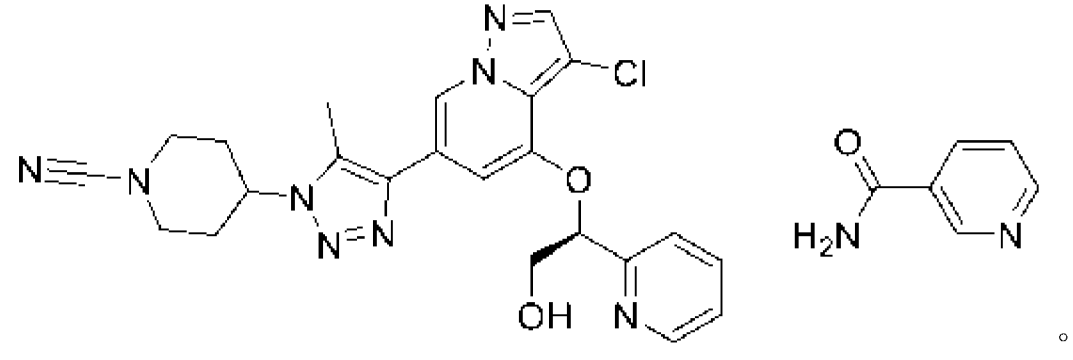
中獲得，其中該結晶型式具有相

對於異構體A之游離鹼型式提高之溶解度：



實施例130.如實施例121之共晶型式，其中異構體A與菸鹼醯胺之比率為約1:1。

實施例131.如實施例121或130之共晶型式，其中該共晶型式為



實施例132.如實施例121、130至131中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰及在6.8°、8.2°、9.6°、12.3°、15.8°、17.5°、17.9°、18.7°、19.0°、22.2°、22.9°、24.7°或26.1°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例133.如實施例121、130至132中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

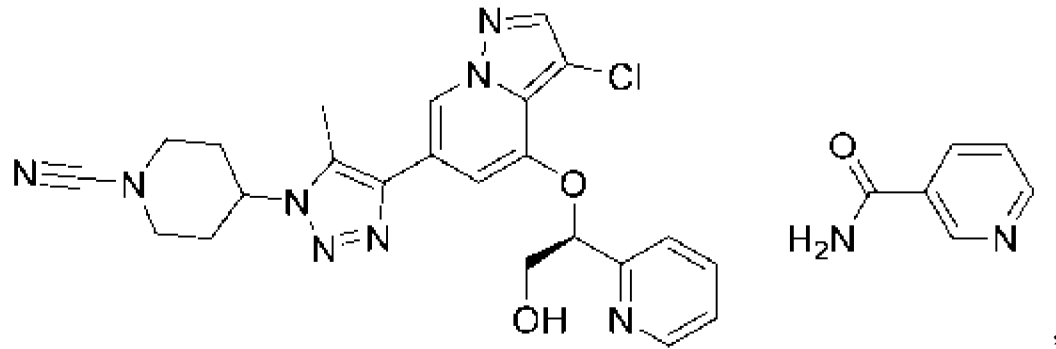
實施例134.如實施例121、130至133中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為

$\pm 0.2^\circ$ 。

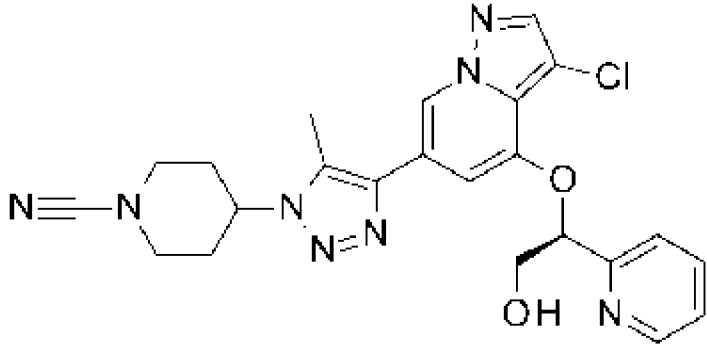
實施例135.如實施例121、130至133中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

實施例136.如實施例121、130至133中任一例之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之一或多者組合及與選自由6.8°、8.2°、12.3°、15.8°、17.5°、18.7°、19.0°、22.2°、22.9°及26.1°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

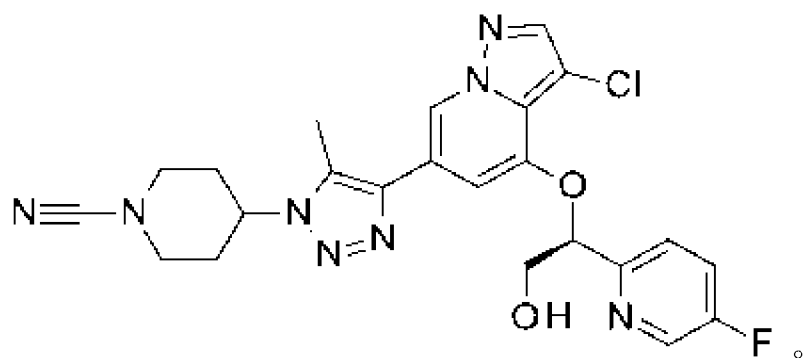
實施例137.一種共晶型式，



或其醫藥上可接受之鹽，其可藉由將



溶解於用菸鹼鹽胺飽和之乙酸乙酯中獲得，其中該結晶型式具有相對於異構體A之游離鹼型式提高之溶解度：



實施例138.一種醫藥組合物，其包含如實施例94至137中任一例之共晶型式及另外包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

實施例139.如實施例138之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約80重量%之該共晶型式。

實施例140.如實施例138或139之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約90重量%之該等共晶型式中之任一者。

實施例141.如實施例138至140中任一例之醫藥組合物，其中該組合物含有至少約95重量%之該等共晶型式中之任一者。

實施例142.一種治療FGFR3相關癌症之方法，其包括向有需要患者投與有效量之如實施例94至137中任一例之共晶型式。

實施例143.一種治療FGFR3相關癌症之方法，其包括向有需要患者投與有效量之如實施例138至141中任一例之醫藥組合物。

實施例144.如實施例142或143之方法，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性

骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例145.如實施例142至144中任一例之方法，其中該FGFR3相關癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例146.如實施例142至144中任一例之方法，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。

實施例147.如實施例142至144中任一例之方法，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例148.如實施例142至144中任一例之方法，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例149.如實施例142至144中任一例之方法，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例150.如實施例94至137中任一例之共晶型式，其用於療法中。

實施例151.如實施例94至137中任一例之共晶型式，其用於治療FGFR3相關癌症。

實施例152.如實施例151使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上

皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例153.如實施例151或152使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例154.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。

實施例155.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為膀胱癌。

實施例156.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。

實施例157.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例158.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

實施例159.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例160.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該

FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例161.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例162.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例163.如實施例151至153中任一例使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

實施例164.一種如實施例94至137中任一例之共晶型式於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途。

實施例165.如實施例164之用途，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：乳癌、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、小細胞肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

實施例166.如實施例164或165之用途，其中該FGFR3相關癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上

皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

實施例167.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。

實施例168.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為膀胱癌。

實施例169.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。

實施例170.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

實施例171.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

實施例172.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例173.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

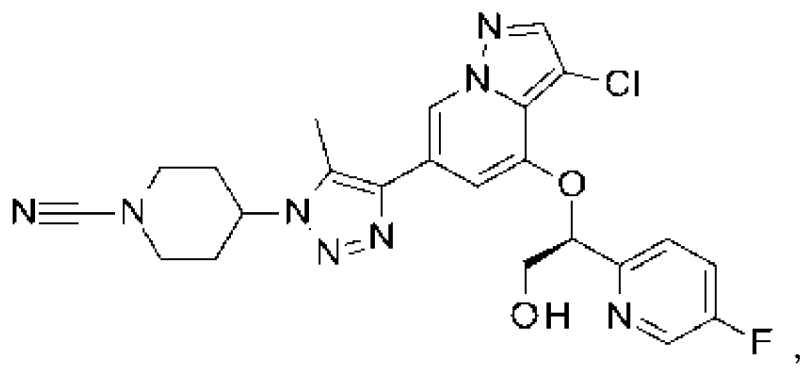
實施例174.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例175.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

實施例176.如實施例164至166中任一例之用途，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性尿路上皮癌。

實施例177.一種製備如實施例94至104中任一例之共晶型式之方法，其包括以下步驟：

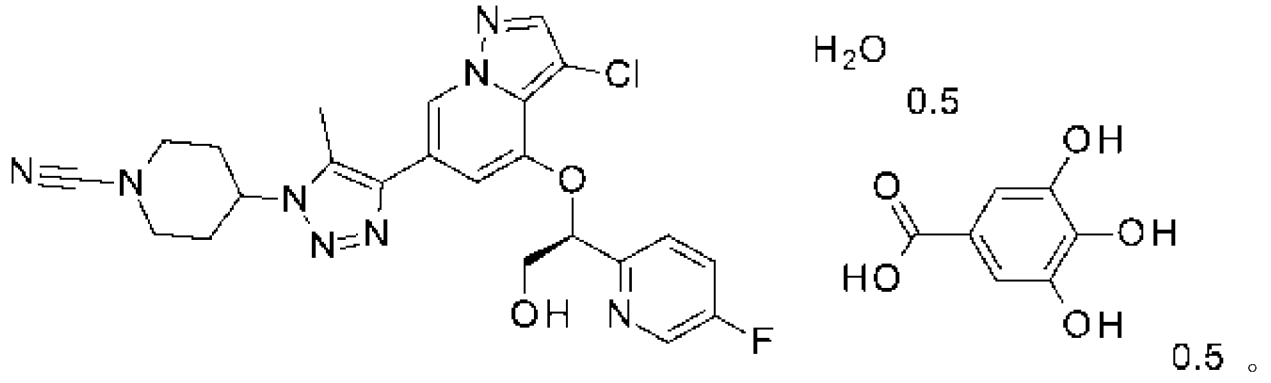
將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2：



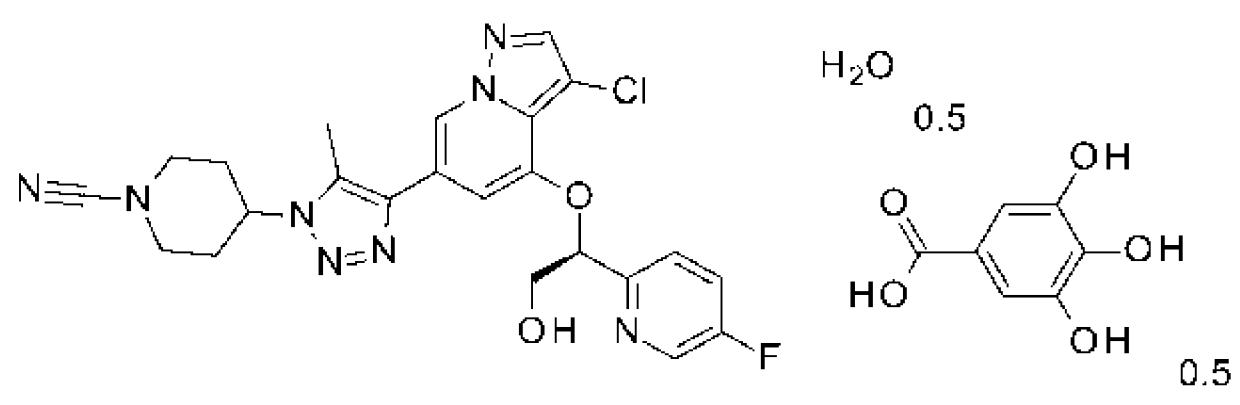
及沒食子酸添加至溶劑中以得到漿液，及將環戊基甲基醚添加至該漿液中以形成白色沉澱。

實施例178.如實施例177之方法，其中該溶劑為THF。

實施例179.如實施例177或178之方法，其中該漿液使用該共晶型式接晶種：

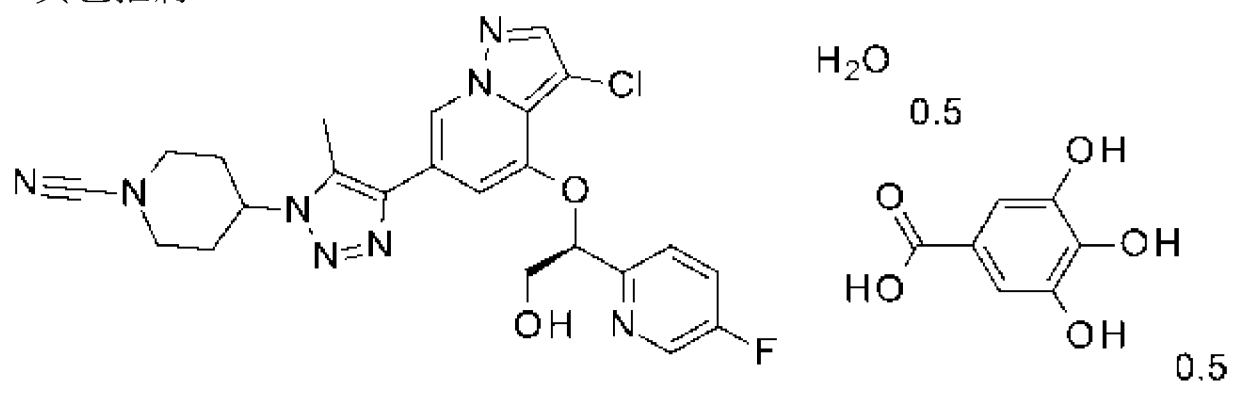


實施例180.一種製備如實施例94至96、98至104中任一例之共晶型式之方法，其包括將



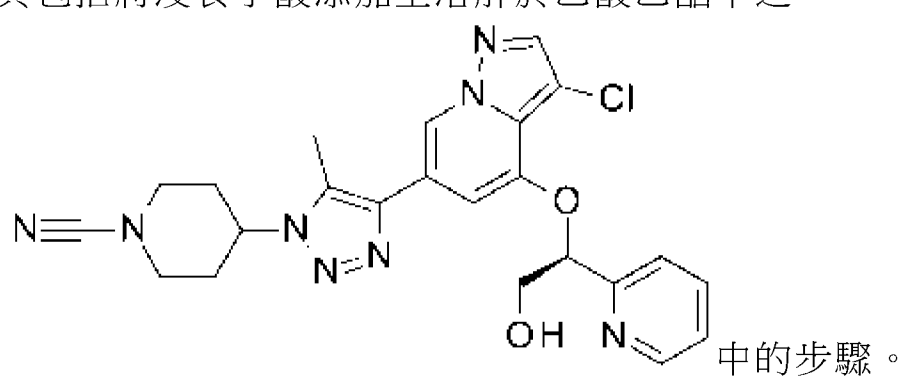
加熱以形成脫水水合物之步驟。

實施例181.一種製備如實施例94、114至120中任一例之共晶型式之方法，其包括將

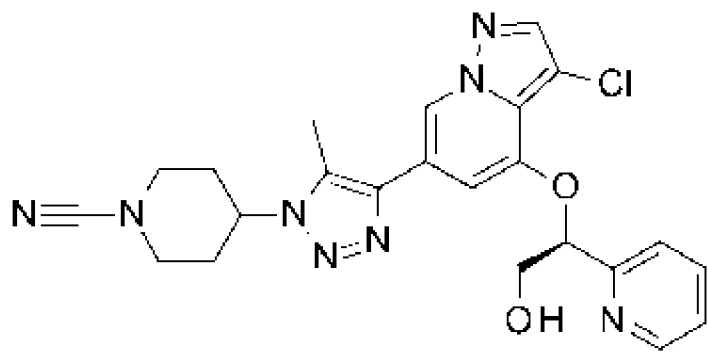


與乙腈組合之步驟。

實施例182.一種製備如實施例121至128中任一例之共晶型式之方法，其包括將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之



實施例183.一種製備如實施例121、130至136中任一例之共晶型式之方法，其包括將



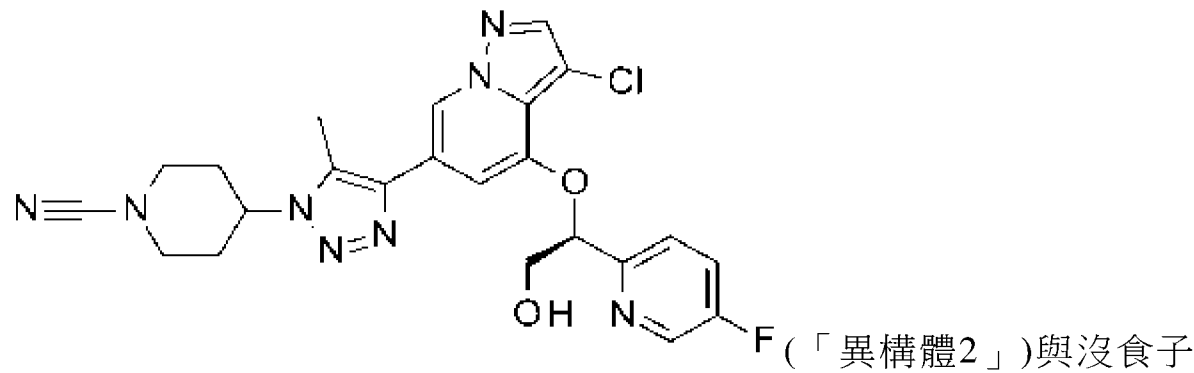
溶解於用菸鹼醯胺飽和之乙

酸乙酯中之步驟。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種



酸共形成劑(coformer)之共晶型式。

【請求項2】

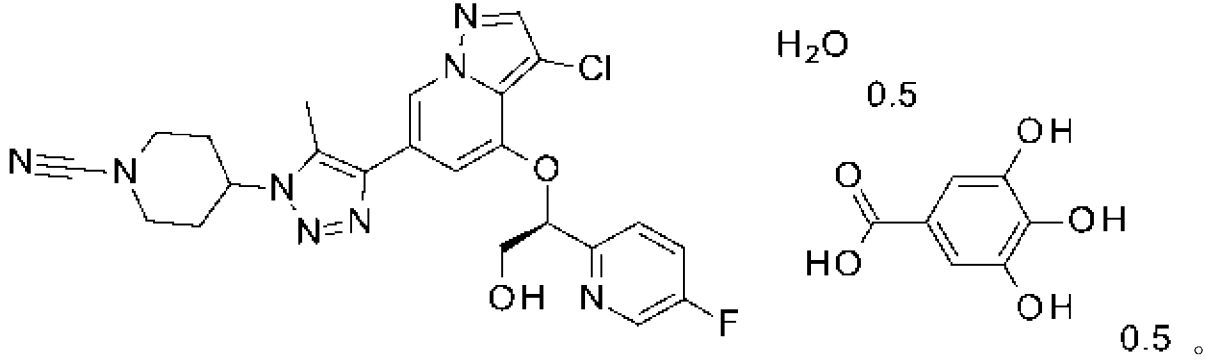
如請求項1之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為2:1。

【請求項3】

如請求項1或2之共晶型式，其中含水量範圍自0%至3.2%。

【請求項4】

如請求項1或2之共晶型式，其中該共晶型式為

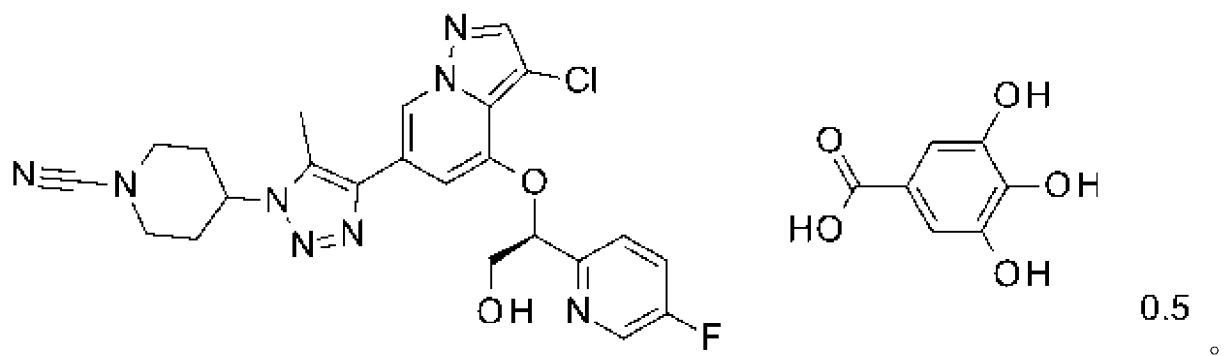


【請求項5】

如請求項4之共晶型式，其經脫水或經部分脫水。

【請求項6】

如請求項1或2之共晶型式，其中該共晶型式為



【請求項7】

如請求項1或2之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在8.4°處之峰及在6.7°、9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、15.6°、16.9°、18.4°、19.6°、21.3°、23.4°或24.2°處之一或多個峰之XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項8】

如請求項1或2之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項9】

如請求項1或2之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項10】

如請求項1或2之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項11】

如請求項1或2之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在8.4°之繞

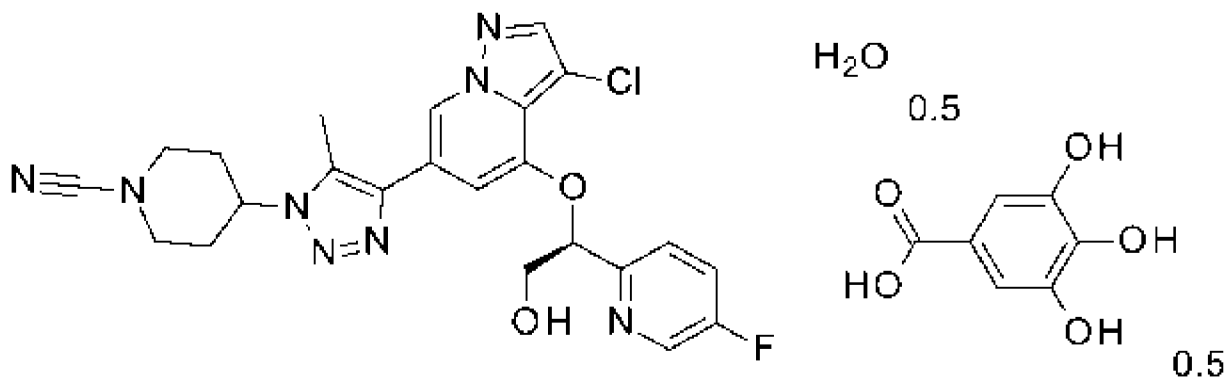
射角2-θ處之繞射峰與選自由15.6°、21.3°、6.7°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合，及與選自由9.2°、10.0°、13.4°、14.1°、16.9°、18.4°、19.6°及24.2°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為±0.2°。

【請求項12】

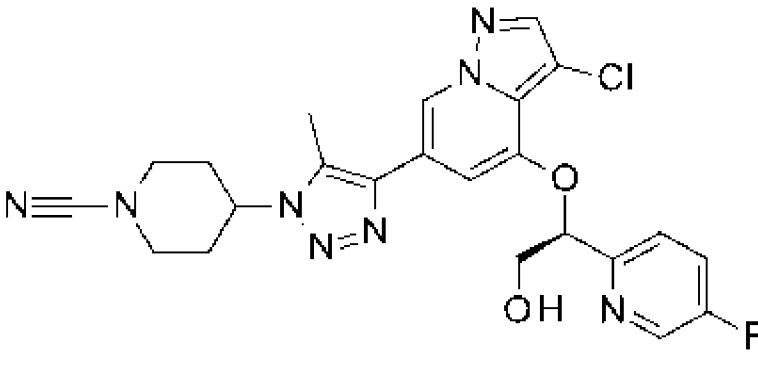
如請求項1或2之共晶型式，其藉由包含選自由8.1、11.1、26.6、28.2、32.3、35.0、80.7、81.7、99.6、102.3、110.9、158.0、160.0、168.2及175.0組成之群之參考甘胺酸之羰基共振之峰的¹³C固態NMR光譜表徵，公差為±0.2 ppm。

【請求項13】

一種共晶型式，



將環戊基甲基醚添加至該漿液中，以形成白色沉澱，其中該結晶型



式具有相對於具有式
體2之游離鹼型式提高之溶解度。

【請求項14】

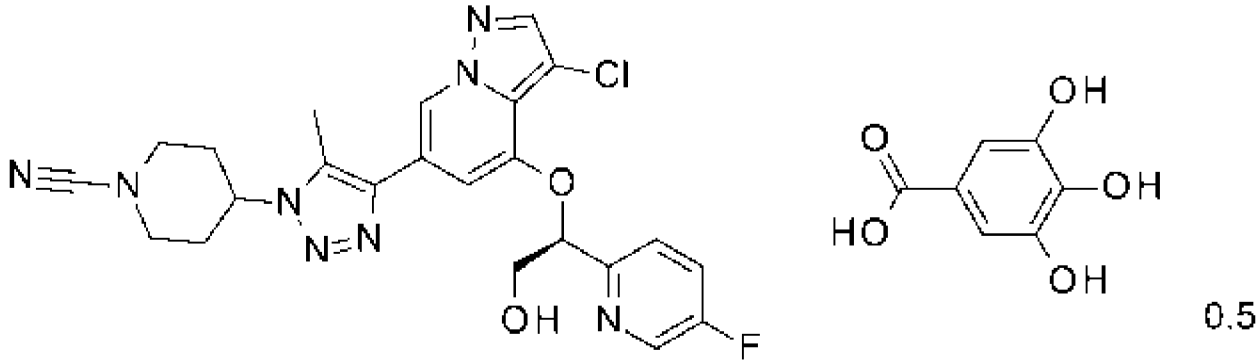
如請求項13之共晶型式，其中該溶劑包括THF。

【請求項15】

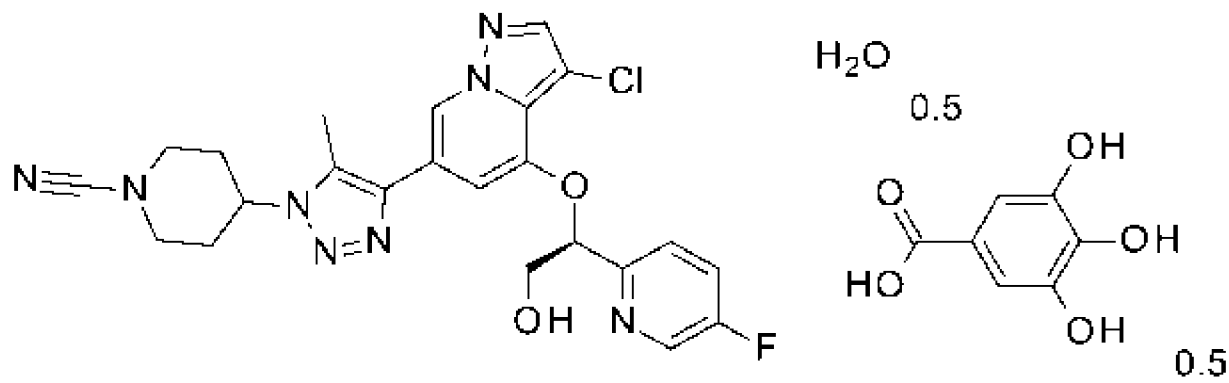
如請求項13或14之共晶型式，其中該漿液使用該共晶型式接晶種。

【請求項16】

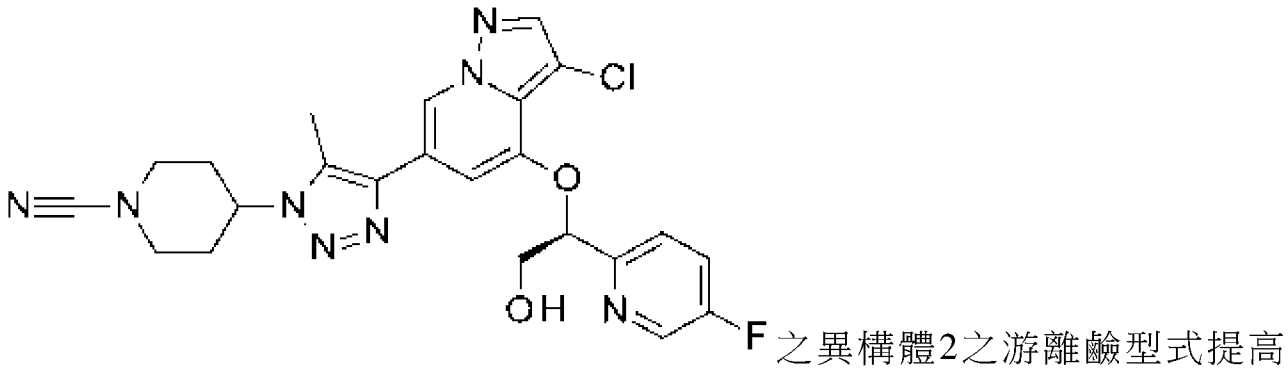
一種共晶型式，



，其可藉由以下獲得：將



加熱，以形成脫水水合物，其中該結晶型式具有相對於具有式



之溶解度。

【請求項17】

如請求項16之共晶型式，其中該加熱步驟為以10°C/min之速率自25°C至200°C。

【請求項18】

如請求項16或17之共晶型式，其中氮氣為以10 mL/min之載運氣體。

【請求項19】

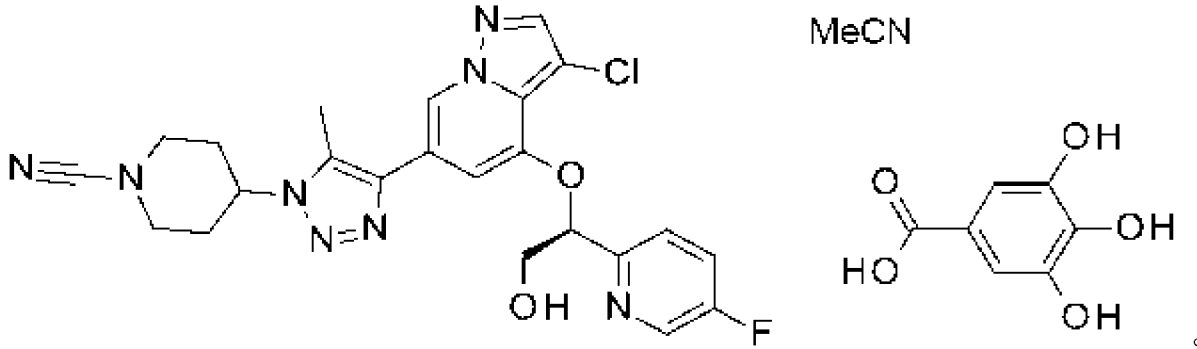
如請求項16或17之共晶型式，其中氮氣為以50 mL/min之淨化氣體。

【請求項20】

如請求項1之共晶型式，其中異構體2與沒食子酸之比率為1:1。

【請求項21】

如請求項1或20之共晶型式，其中該共晶型式為



【請求項22】

如請求項1或20之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在14.6°處之峰及在5.7°、6.5°、9.8°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°、19.7°、23.8°或24.5°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項23】

如請求項1或20之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項24】

如請求項1或20之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項25】

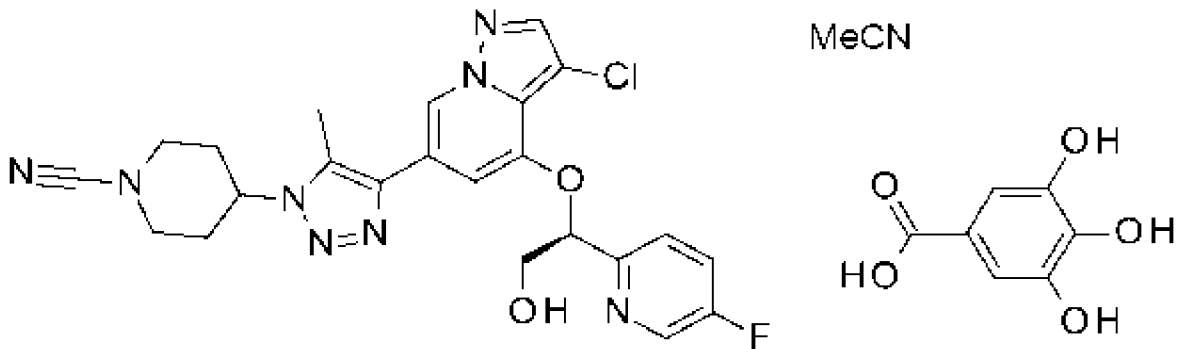
如請求項1或20之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵；該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項26】

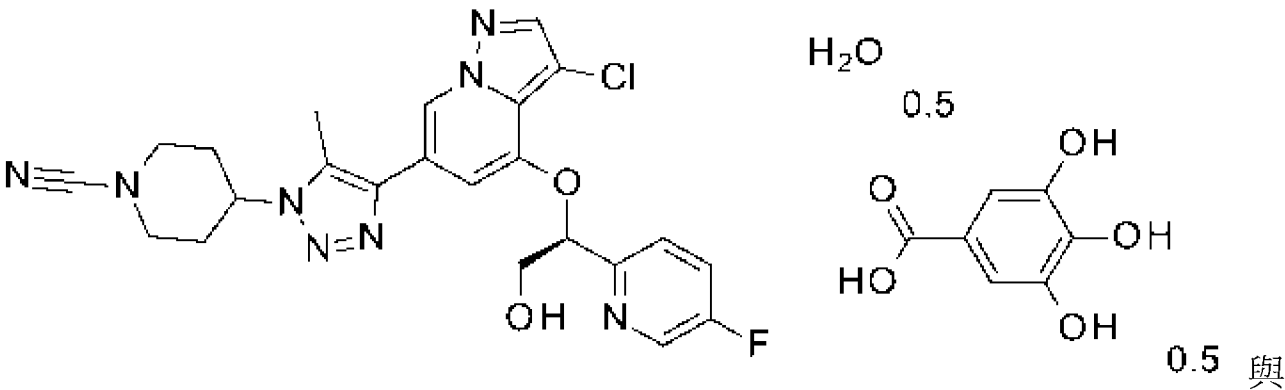
如請求項1或20之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之具有在14.6°之繞射角2- θ 處之繞射峰與選自由9.8°、23.8°、6.5°及19.7°組成之群之峰中之一或多者組合，及與選自由5.7°、13.0°、13.5°、16.5°、17.1°、18.9°及24.5°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項27】

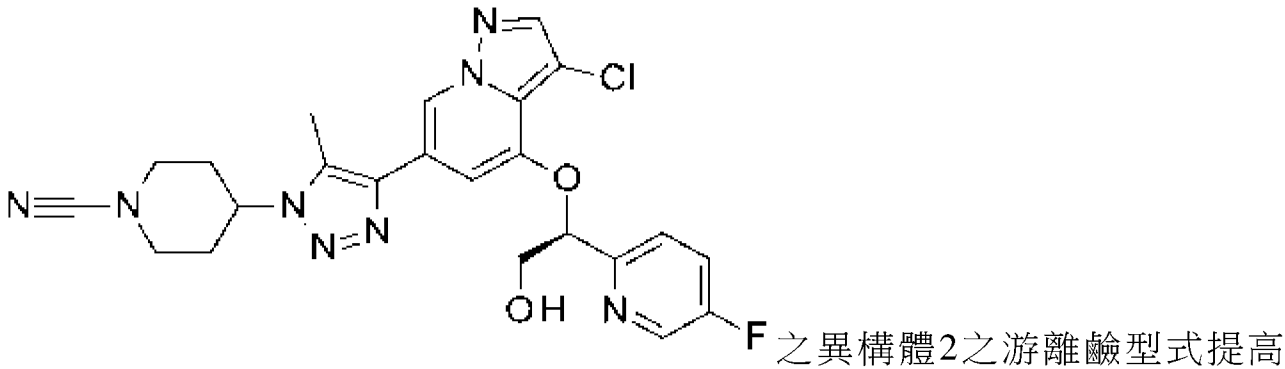
一種共晶型式，



，其可藉由將



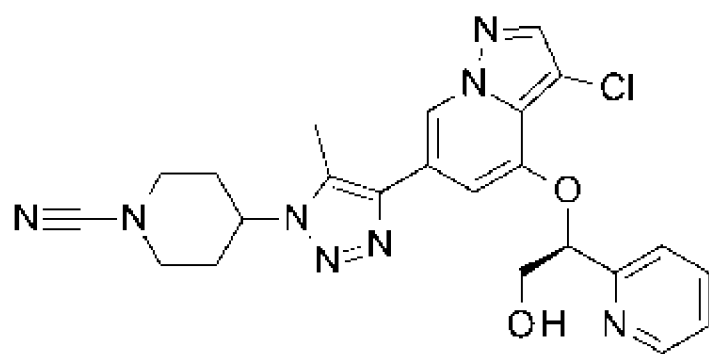
乙腈組合獲得，其中該結晶型式具有相對於具有式



之溶解度。

【請求項28】

一種異構體A：



與沒食子酸共形成劑或菸鹼

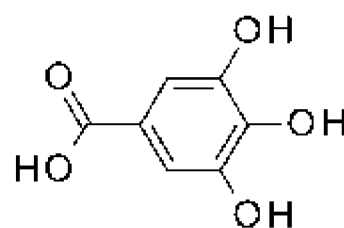
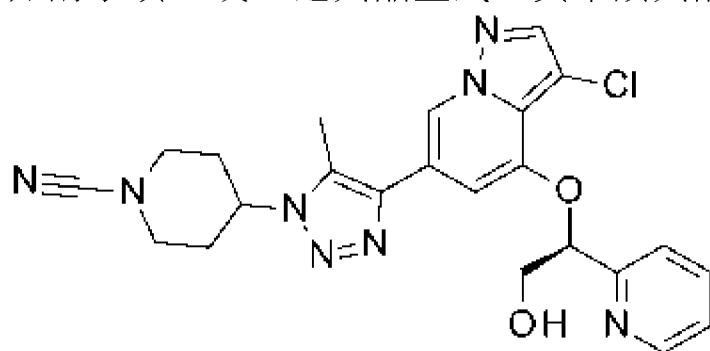
鹽胺共形成劑之共晶型式。

【請求項29】

如請求項28之共晶型式，其中異構體A與沒食子酸之比率為1:1。

【請求項30】

如請求項28或29之共晶型式，其中該共晶型式為



。

【請求項31】

如請求項28或29之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰及在9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°或23.4°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項32】

如請求項28或29之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項33】

如請求項28或29之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項34】

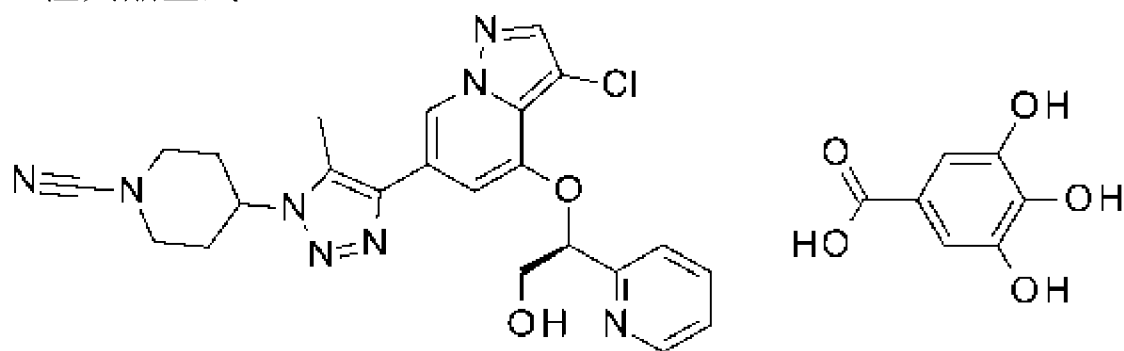
如請求項28或29之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之三者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項35】

如請求項28或29之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在6.9°處之峰與選自由12.7°、18.4°、9.1°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合，及與選自由9.1°、10.5°、12.7°、15.7°、16.3°、16.8°、17.1°、17.9°、18.4°、21.0°及23.4°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

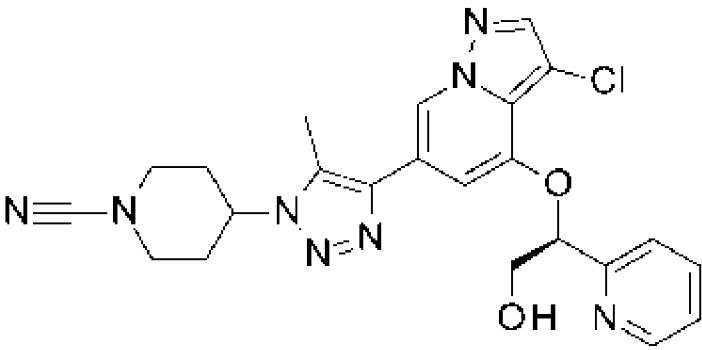
【請求項36】

一種共晶型式，

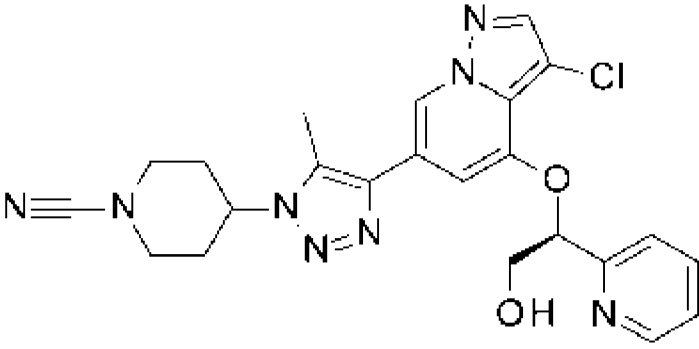


,

其可藉由將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之



中獲得，其中該結晶型式具有相



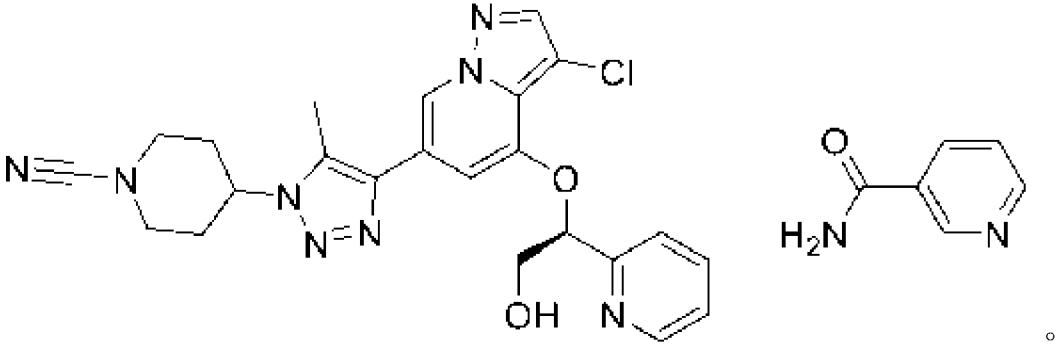
對於具有式
型式提高之溶解度。

【請求項37】

如請求項28之共晶型式，其中異構體A與菸鹼醯胺之比率為1:1。

【請求項38】

如請求項28或37之共晶型式，其中該共晶型式為



【請求項39】

如請求項28或37中任一項之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰及在6.8°、8.2°、9.6°、12.3°、15.8°、17.5°、17.9°、18.7°、19.0°、22.2°、22.9°、24.7°或26.1°處之一或多個峰的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項40】

如請求項28或37之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項41】

如請求項28或37之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之兩者或更多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項42】

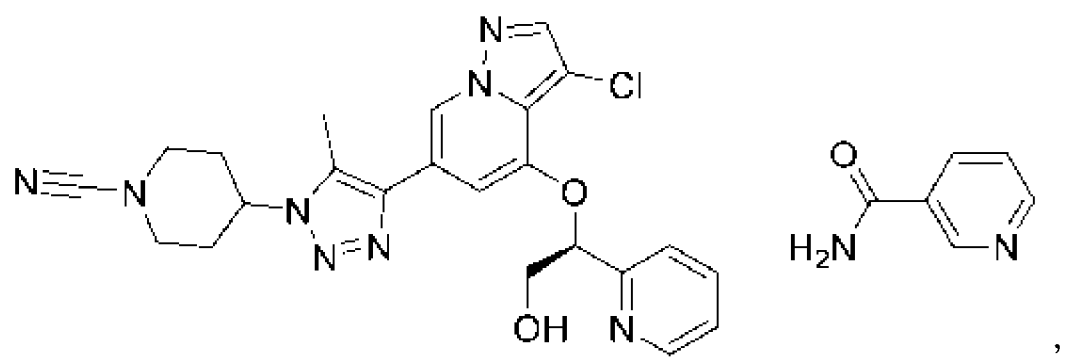
如請求項28或37之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項43】

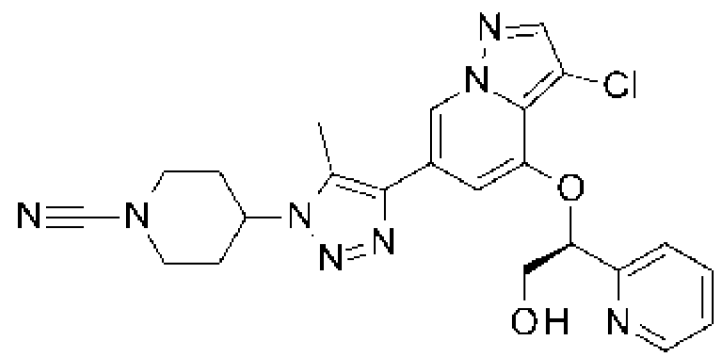
如請求項28或37之共晶型式，其藉由使用CuK α 輻射之包含在13.7°處之峰與選自由9.6°、17.9°及24.7°組成之群之峰中之一或多者組合，及與選自由6.8°、8.2°、12.3°、15.8°、17.5°、18.7°、19.0°、22.2°、22.9°及26.1°組成之群之峰中之一或多者組合的XRPD圖表徵，該等繞射角之公差為 $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項44】

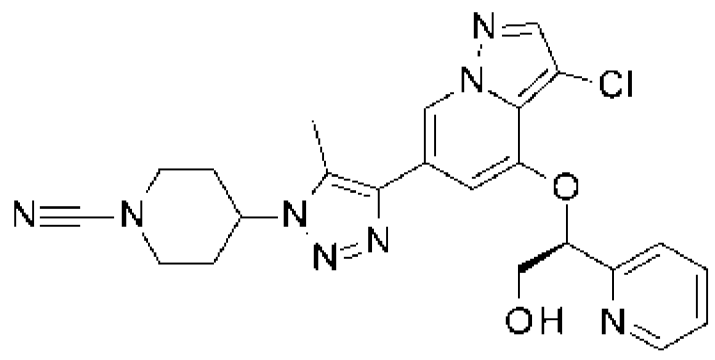
一種共晶型式，



或其醫藥上可接受之鹽，其可藉由將



溶解於用菸鹼醯胺飽和之乙酸乙酯中獲得，其中該結晶型式具有相



對於具有式
型式提高之溶解度。

【請求項45】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至44中任一項之共晶型式及另外
包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項46】

如請求項45之醫藥組合物，其中該組合物含有至少80重量%之該共
晶型式。

【請求項47】

如請求項45或46之醫藥組合物，其中該組合物含有至少90重量%之該等共晶型式中之任一者。

【請求項48】

如請求項45或46之醫藥組合物，其中該組合物含有至少95重量%之該等共晶型式中之任一者。

【請求項49】

如請求項1、2、13、14、16、17、20、27至29、36、37及44中任一項之共晶型式，其用於療法中。

【請求項50】

如請求項1、2、13、14、16、17、20、27至29、36、37及44中任一項之共晶型式，其用於治療FGFR3相關癌症。

【請求項51】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

【請求項52】

如請求項51使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀

細胞肺癌及小細胞肺癌。

【請求項53】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性膀胱癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

【請求項54】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。

【請求項55】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為膀胱癌。

【請求項56】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。

【請求項57】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

【請求項58】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮膀胱癌。

【請求項59】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項60】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項61】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項62】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項63】

如請求項50使用之共晶型式，其中該FGFR3相關癌症為肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項64】

一種如請求項1至44中任一項之共晶型式於製造用於治療FGFR3相關癌症之藥劑中的用途。

【請求項65】

如請求項64之用途，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：
乳癌、肺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌、肌層侵襲性膀胱癌、上泌尿道癌、尿路上皮上泌尿道癌、尿道癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、肝癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、頭頸癌、口腔癌、甲狀腺癌、腎癌、腎盂癌、神經膠質母細胞

瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌及睪丸癌。

【請求項66】

如請求項65之用途，其中該FGFR3相關癌症選自由以下組成之群：
侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌
及小細胞肺癌。

【請求項67】

如請求項64之用途，其中該FGFR3相關癌症選自由尿路上皮癌、膀胱癌、尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、晚期尿路上皮癌、晚期尿路上皮膀胱癌、轉移性尿路上皮癌、轉移性尿路上皮膀胱癌、非肌層侵襲性尿路上皮癌、非肌層侵襲性膀胱癌、肌層侵襲性尿路上皮癌及肌層侵襲性膀胱癌組成之群。

【請求項68】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮癌。

【請求項69】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為膀胱癌。

【請求項70】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為尿路上皮膀胱癌。

【請求項71】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。

【請求項72】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為轉移性尿路上皮

膀胱癌。

【請求項73】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項74】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為中等風險非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項75】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為卡介苗(BCG)無反應性非肌層侵襲性膀胱癌或卡介苗(BCG)復發性非肌層侵襲性膀胱癌。

【請求項76】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為高風險非肌層侵襲性膀胱癌。

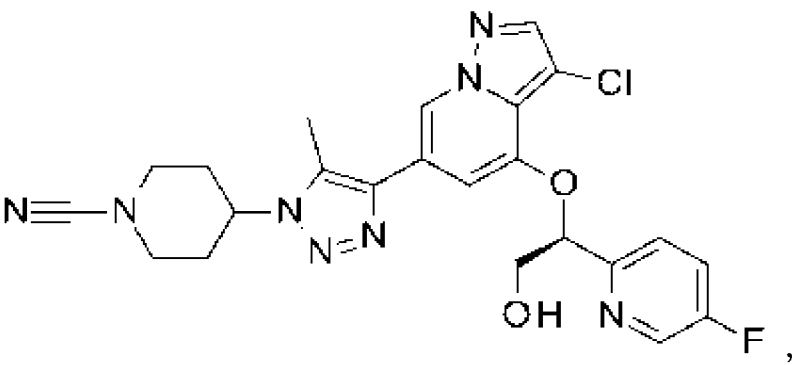
【請求項77】

如請求項65或67之用途，其中該FGFR3相關癌症為非肌層侵襲性尿路上皮癌。

【請求項78】

一種製備如請求項1至12中任一項之共晶型式之方法，其包括以下步驟：

將4-[4-[3-氯-4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-2-羥基-乙氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-5-甲基-三唑-1-基]哌啶-1-甲腈，異構體2：



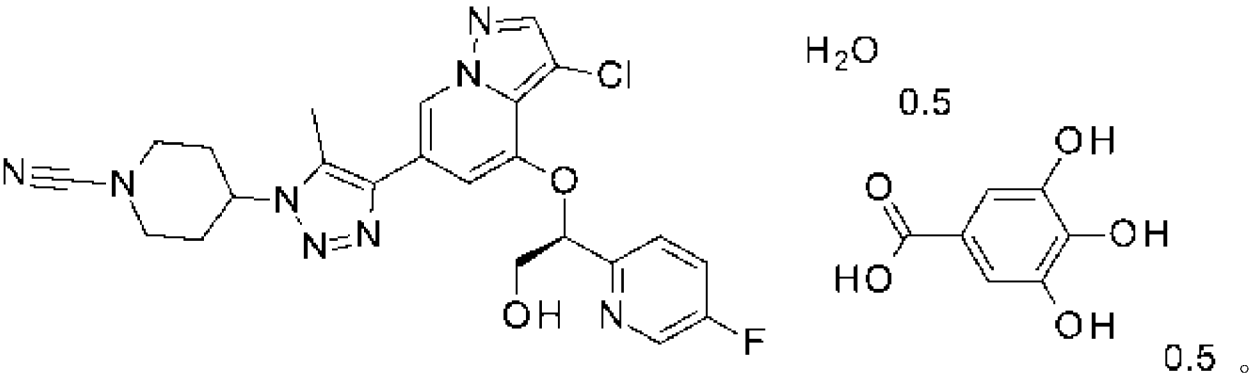
及沒食子酸添加至溶劑中以得到漿液，及
將環戊基甲基醚添加至該漿液中，形成白色沉澱。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該溶劑為THF。

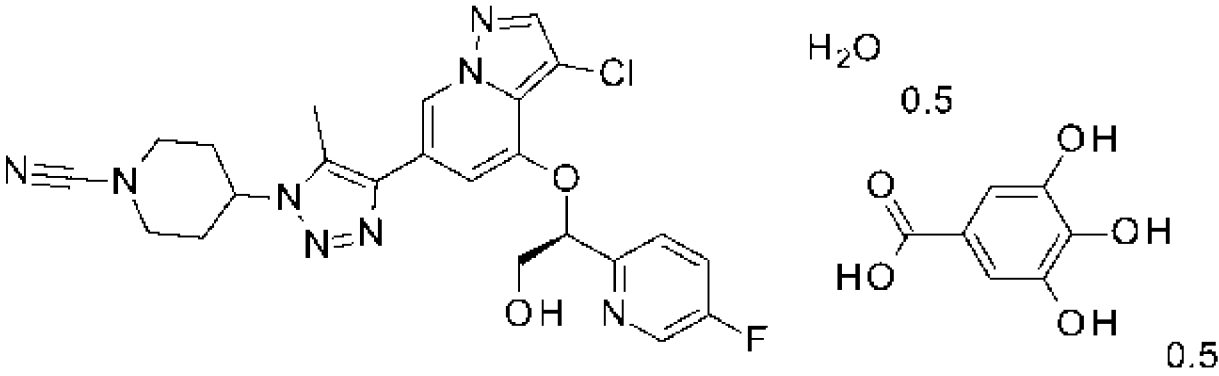
【請求項80】

如請求項78或79之方法，其中該漿液使用該共晶型式接晶種：



【請求項81】

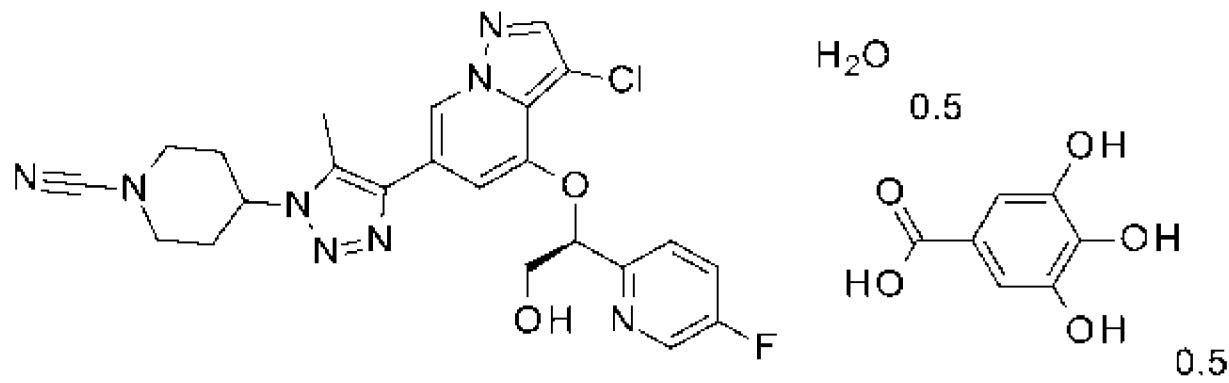
一種製備如請求項1至3或5至12中任一項之共晶型式之方法，其包括
以下步驟：將



加熱以形成脫水水合物。

【請求項82】

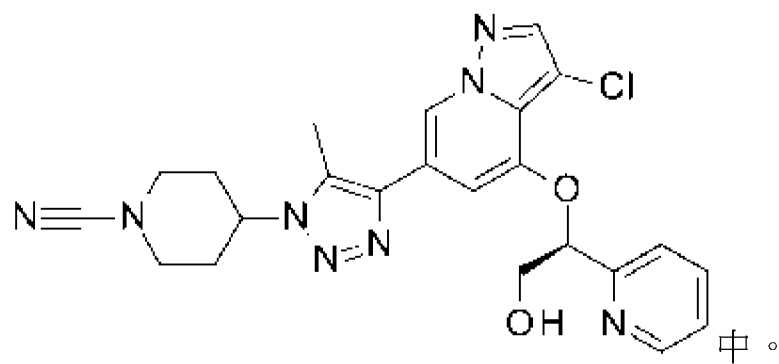
一種製備如請求項1或20至26中任一項之共晶型式之方法，其包括以下步驟：將



與乙腈組合。

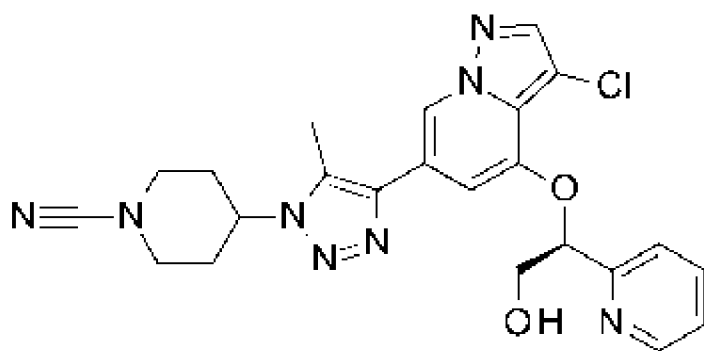
【請求項83】

一種製備如請求項28至35中任一項之共晶型式之方法，其包括以下步驟：將沒食子酸添加至溶解於乙酸乙酯中之



【請求項84】

一種製備如請求項28、37至43中任一項之共晶型式之方法，其包括以下步驟：將



溶解於用菸鹼醯胺飽和之乙酸乙
酯中。