



(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 I866977 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21) 申請案號：109118526

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 02 日

(51) Int. Cl. : C07D403/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/06/03 美國

62/856,605

(71) 申請人：以色列商以色列耶路撒冷希伯來大學伊索研究發展有限公司 (以色列) YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM, LTD. (IL)

以色列

(72) 發明人：蘇利文 羅伯特 SULLIVAN, ROBERT (US)

(74) 代理人：陳長文；張哲倫

(56) 參考文獻：

WO 2017/021969A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：39 共 125 頁

(54) 名稱

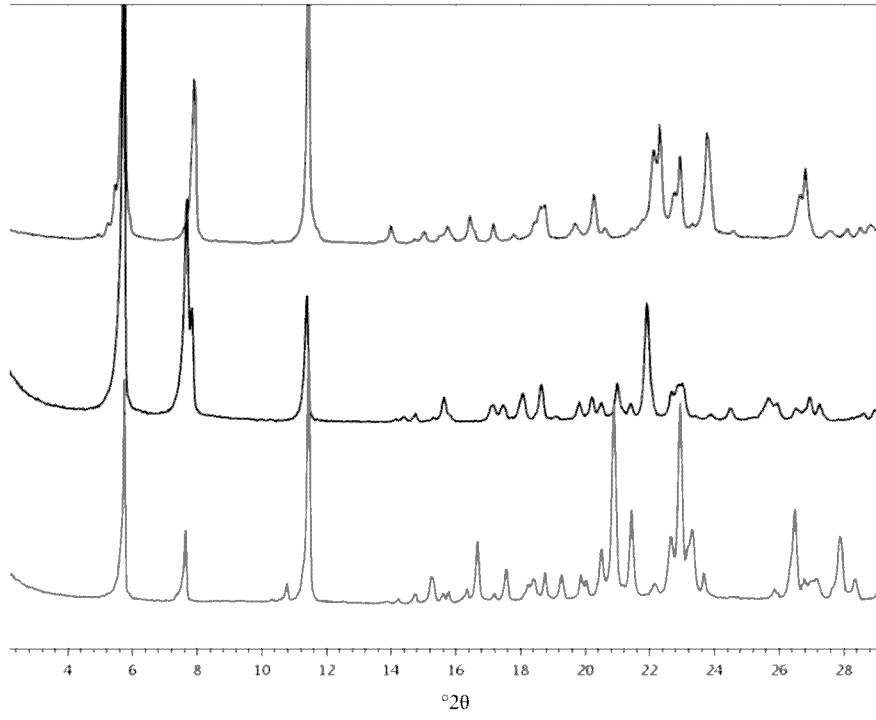
吡啶化合物之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物及用途

(57) 摘要

本文中提供(1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。

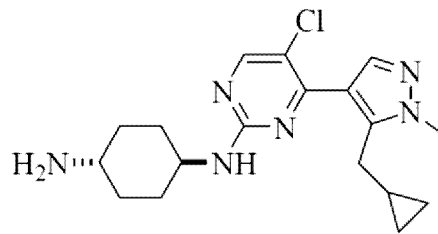
Provided herein are non-hygroscopic crystalline salts of (1r,4r)-N<sup>1</sup>-(5-chloro-4-(5-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)cyclohexane-1,4-diamine and pharmaceutical compositions thereof. Also provided are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a proliferative disease.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I866977

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

吡唑化合物之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物及用途

## 【英文發明名稱】

NON-HYGROSCOPIC CRYSTALLINE SALTS OF A PYRAZOLE COMPOUND, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF

## 【中文】

本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。

## 【英文】

Provided herein are non-hygroscopic crystalline salts of (1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-chloro-4-(5-(cyclopropylmethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)cyclohexane-1,4-diamine and pharmaceutical compositions thereof. Also provided are methods of their use for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a proliferative disease.

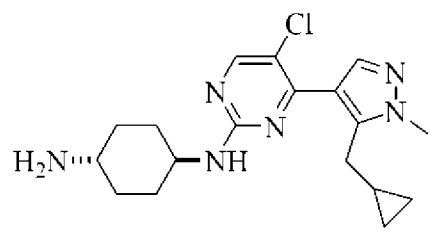
## 【指定代表圖】

圖1

## 【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】

吡唑化合物之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物及用途

### 【英文發明名稱】

NON-HYGROSCOPIC CRYSTALLINE SALTS OF A PYRAZOLE COMPOUND, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF

### 【技術領域】

**【0001】** 本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之非吸濕性結晶鹽及其醫藥組合物。本文中亦提供使用其治療、預防或改善增生性疾病之一或多種症狀的方法。

### 【先前技術】

**【0002】** 酪蛋白激酶為使蛋白質磷酸化以調節正常生物學功能及惡性轉化之絲胺酸/蘇胺酸激酶。Schitteck及Sinnberg, *Mol. Cancer* **2014**, *13*, 231-245。酪蛋白激酶1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ )經由Wnt/ $\beta$ -連環蛋白信號傳導及p53之負調節充當腫瘤誘導劑。Ebert及Kronke, *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1873-1874。CK1 $\alpha$ 使在Ser 45處之 $\beta$ -連環蛋白磷酸化，從而導致信號傳導蛋白之泛素化及降解。Schitteck及Sinnberg, *Mol. Cancer* **2014**, *13*, 231-245；Elyada等人，*Nature* **2011**, *470*, 409-413。CK1 $\alpha$ 亦使在Ser 289處之鼠雙微體X (MDMX)磷酸化，從而使得MDMX與p53之結合增強。Wu等人，*Mol. Cell. Biol.* **2012**, *32*, 4821-4832。此外，CK1 $\alpha$ 及MDM2之複合物亦抑制p53。Elyada等人，*Nature* **2011**, *470*, 409-413。因此，抑制

CK1 $\alpha$ 並隨後激活p53具有有效治療多種癌症之潛能。

【0003】  $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺(「化合物」)為CK1 $\alpha$ 抑制劑以及轉錄激酶CDK7及CDK9之抑制劑。Minzel等人，Cell 2018, 175, 171-185。化合物減少Ser 45  $\beta$ -連環蛋白之磷酸化且增加p53及 $\beta$ -連環蛋白之蛋白質表現。同前文獻。化合物亦明顯降低關鍵癌症啟動基因(包括Myc、MDM2及MCL1)之表現。同前文獻。化合物作為鹽酸鹽可有效治療AML小鼠模型及人類患者衍生之異種移植小鼠模型中之急性骨髓性白血病(AML)。同前文獻。然而，化合物之鹽酸鹽為高吸濕性的且不適用於醫藥學應用。因此，需要 $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基-甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之非吸濕性鹽。

#### 【發明內容】

【0004】 本文中提供(1*r*,4*r*)- $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。在一個實施例中，酸為乙酸、己二酸、苯甲酸、反丁烯二酸、乙醇酸、馬尿酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸、或對甲苯磺酸。

【0005】 本文中亦提供(1*r*,4*r*)- $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乙酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0006】 此外，本文中提供(1*r*,4*r*)- $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶己二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0007】本文中進一步提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶苯甲酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0008】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶反丁烯二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0009】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乙醇酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0010】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶馬尿酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0011】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乳酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0012】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶順丁烯二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0013】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶蘋果酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0014】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶甲磺酸

鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0015】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶丁二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0016】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶硫酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0017】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶酒石酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0018】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶硫氰酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0019】本文中提供(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶對甲苯磺酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0020】本文中提供一種醫藥組合物，其包含(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物；及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0021】本文中提供一種治療、預防或改善個體中增生性疾病之一或多個症狀的方法，其包含向個體投與(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與

酸之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0022】本文中提供一種治療、預防或改善個體中由酪蛋白激酶1 (CK1)介導之病症、疾病或病況之一或多個症狀的方法，其包含向個體投與(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物的治療有效量。

【圖式簡單說明】

【0023】圖1描繪(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺(「化合物」)之兩種結晶乙酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部及中間繞射圖)及一種結晶己二酸鹽之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0024】圖2描繪化合物之一種結晶乙酸鹽之差示掃描量熱法(DSC)/熱重分析法(TGA)熱分析圖。

【0025】圖3描繪化合物之一種結晶己二酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0026】圖4描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)及兩種結晶反丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖(中間及底部繞射圖)。

【0027】圖5描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0028】圖6描繪化合物之一種結晶反丁烯二酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0029】圖7描繪化合物之兩種結晶乙醇酸鹽之X射線粉末繞射圖

(頂部及中間繞射圖)及一種結晶乳酸鹽之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0030】 圖8描繪化合物之一種結晶乙醇酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0031】 圖9描繪化合物之一種結晶乳酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0032】 圖10描繪化合物之兩種結晶馬尿酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部及中間繞射圖)及一種結晶順丁烯二酸鹽之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0033】 圖11描繪化合物之一種結晶馬尿酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0034】 圖12描繪化合物之一種結晶順丁烯二酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0035】 圖13描繪化合物之三種結晶蘋果酸鹽之X射線粉末繞射圖。

【0036】 圖14描繪化合物之一種結晶蘋果酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0037】 圖15描繪化合物之一種結晶甲磺酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)及兩種結晶丁二酸鹽之X射線粉末繞射圖(中間及底部繞射圖)。

【0038】 圖16描繪化合物之一種結晶甲磺酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0039】 圖17描繪化合物之一種結晶丁二酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0040】 圖18描繪化合物之一種結晶硫酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)及一種結晶酒石酸鹽之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0041】 圖19描繪化合物之一種結晶硫酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0042】 圖20描繪化合物之一種結晶酒石酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0043】 圖21描繪化合物之一種結晶硫氰酸鹽之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)及一種結晶甲苯磺酸鹽之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0044】 圖22描繪化合物之一種結晶硫氰酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0045】 圖23描繪化合物之一種結晶甲苯磺酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0046】 圖24描繪化合物之一種非吸濕性結晶己二酸鹽之X射線粉末繞射圖。

【0047】 圖25描繪化合物之一種非吸濕性結晶己二酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

【0048】 圖26描繪化合物之一種非吸濕性結晶己二酸鹽之動態蒸氣吸附(DVS)等溫線圖。

【0049】 圖27及28描繪化合物之一種非吸濕性結晶己二酸鹽之<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0050】 圖29描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之X射線粉末繞射圖。

【0051】 圖30描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之DSC/TGA熱分析

圖。

【0052】 圖31描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之DVS等溫線圖。

【0053】 圖32及33描繪化合物之一種結晶苯甲酸鹽之<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0054】 圖34描繪化合物之一種結晶甲苯磺酸鹽之X射線粉末繞射圖。

【0055】 圖35描繪化合物之一種結晶甲苯磺酸鹽之DSC熱分析圖。

【0056】 圖36描繪化合物之一種結晶甲苯磺酸鹽之DVS等溫線圖，其中符號(◆)及(■)分別表示吸附及解吸附。

【0057】 圖37描繪化合物之一種結晶甲苯磺酸鹽的<sup>1</sup>H NMR光譜之擴展區域。

【0058】 圖38描繪化合物之一種二鹽酸鹽之DVS等溫線圖。

【0059】 圖39描繪化合物之一種二鹽酸鹽之DSC/TGA熱分析圖。

#### 【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0060】 本申請案主張2019年6月3日申請之美國臨時申請案第62/856,605號之優先權權益；本發明以全文引用之方式併入本文中。

【0061】 為便於理解本文中所闡述之本發明，下文定義多個術語。

【0062】 通常，本文中所使用之命名法及本文中所描述之有機化學、藥物化學、物理化學、生物化學、生物學、藥物學及其他中之實驗室程序為此項技術中熟知且常用之程序。除非另外規定，否則本文中所使用之所有技術及科學術語通常具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。

【0063】術語「個體」係指動物，其包括(但不限於)靈長類動物(例如，人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠或小鼠。參照例如哺乳動物個體(諸如人類個體)，術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用。在一個實施例中，個體為人類。

【0064】術語「治療(treat/treating/treatment)」意謂包括緩解或消除病症、疾病、或病況，或與該病症、疾病或病況相關聯之一或多種症狀；或緩解或根除該病症、疾病或病況自身之原因。

【0065】術語「預防(prevent/preventing/prevention)」意欲包括以下之方法：延緩及/或排除病症、疾病或病況及/或其伴隨症狀之發作；預防個體罹患病症、疾病或病況；或降低個體罹患病症、疾病或病況之風險。

【0066】術語「緩解(alleviate/alleviating)」係指減輕或減少病症、疾病或病況之一或多個症狀(例如，疼痛)。該術語亦可指減少與活性成分相關聯之不利影響。有時，個體自預防劑或治療劑獲得之有利效果不會使得病症、疾病或病況治癒。

【0067】術語「治療有效量」或「有效量」意謂包括(在投與時)足以預防(或在一定程度上緩解)所治療之病症、疾病或病況之一或多種症狀之發展的化合物之量。術語「治療有效量」或「有效量」亦係指足以引發由研究人員、獸醫、醫學醫生或臨床醫師尋求之生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應的化合物之量。

【0068】術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥

學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或包封材料。在一個實施例中，各組分就以下意義而言為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容；且適合用於與個體之組織或器官接觸而無過度的毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症；與合理的權益/風險率相稱。參看，Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第22版；Allen編: Philadelphia, PA, 2012;第8版；Sheskey等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association: 2017；Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007；Pharmaceutical Preformulation and Formulation，第2版; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

**【0069】** 術語「約」或「大致」意謂如由一般熟習此項技術者所測定之特定值之可接受誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在1個、2個、3個或4個標準差內。在某些實施例中，術語「約」或「大致」意謂在給定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

**【0070】** 術語「經同位素增濃」係指在構成此類化合物之一或多個原子處含有非自然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，經同位素增濃之化合物含有非自然比例之一或多個同位素，其包含(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11 ( $^{11}\text{C}$ )、碳-12 ( $^{12}\text{C}$ )、碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )、碳-14 ( $^{14}\text{C}$ )、氮-13 ( $^{13}\text{N}$ )、氮-14 ( $^{14}\text{N}$ )、氮-15 ( $^{15}\text{N}$ )、氧-14 ( $^{14}\text{O}$ )、氧-15 ( $^{15}\text{O}$ )、氧-16 ( $^{16}\text{O}$ )、氧-17 ( $^{17}\text{O}$ )、氧-18 ( $^{18}\text{O}$ )、氟-17 ( $^{17}\text{F}$ )、氟-18

( $^{18}\text{F}$ )、磷-31 ( $^{31}\text{P}$ )、磷-32 ( $^{32}\text{P}$ )、磷-33 ( $^{33}\text{P}$ )、硫-32 ( $^{32}\text{S}$ )、硫-33 ( $^{33}\text{S}$ )、硫-34 ( $^{34}\text{S}$ )、硫-35 ( $^{35}\text{S}$ )、硫-36 ( $^{36}\text{S}$ )、氯-35 ( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36 ( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37 ( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79 ( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81 ( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123 ( $^{123}\text{I}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )、碘-127 ( $^{127}\text{I}$ )、碘-129 ( $^{129}\text{I}$ )及碘-131 ( $^{131}\text{I}$ )。在某些實施例中，經同位素增濃之化合物呈穩定形式(亦即，非放射性的)。在某些實施例中，經同位素增濃之化合物含有非自然比例之一或多個同位素，其包含(但不限於)氫( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12 ( $^{12}\text{C}$ )、碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )、氮-14 ( $^{14}\text{N}$ )、氮-15 ( $^{15}\text{N}$ )、氧-16 ( $^{16}\text{O}$ )、氧-17 ( $^{17}\text{O}$ )、氧-18 ( $^{18}\text{O}$ )、氟-17 ( $^{17}\text{F}$ )、磷-31 ( $^{31}\text{P}$ )、硫-32 ( $^{32}\text{S}$ )、硫-33 ( $^{33}\text{S}$ )、硫-34 ( $^{34}\text{S}$ )、硫-36 ( $^{36}\text{S}$ )、氯-35 ( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37 ( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79 ( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81 ( $^{81}\text{Br}$ )及碘-127 ( $^{127}\text{I}$ )。在某些實施例中，經同位素增濃之化合物呈不穩定形式(亦即，放射性的)。在某些實施例中，經同位素增濃之化合物含有非自然比例之一或多個同位素，其包含(但不限於)氚( $^3\text{H}$ )、碳-11 ( $^{11}\text{C}$ )、碳-14 ( $^{14}\text{C}$ )、氮-13 ( $^{13}\text{N}$ )、氧-14 ( $^{14}\text{O}$ )、氧-15 ( $^{15}\text{O}$ )、氟-18 ( $^{18}\text{F}$ )、磷-32 ( $^{32}\text{P}$ )、磷-33 ( $^{33}\text{P}$ )、硫-35 ( $^{35}\text{S}$ )、氯-36 ( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123 ( $^{123}\text{I}$ )、碘-125 ( $^{125}\text{I}$ )、碘-129 ( $^{129}\text{I}$ )及碘-131 ( $^{131}\text{I}$ )。將理解，在根據熟習此項技術者之判斷可行的情況下，在如本文所提供之化合物中，作為實例，任何氫可為 $^2\text{H}$ ，或作為實例，任何碳可為 $^{13}\text{C}$ ，或作為實例，任何氮可為 $^{15}\text{N}$ ，或作為實例，任何氧可為 $^{18}\text{O}$ 。

**【0071】** 術語「同位素增濃」係指分子中給定位置處併入元素之較不普遍同位素(例如，D表示氘或氫-2)代替該元素之較普遍同位素(例如， $^1\text{H}$ 表示氫或氫-1)的百分比。如本文所使用，當將分子中特定位置處之原子指定為較不普遍的特定同位素時，應理解，該位置處之彼同位素豐度實質上超過其天然豐度。

【0072】術語「同位素增濃因子」係指經同位素增濃之化合物中的同位素豐度與特定同位素之天然豐度之間的比率。

【0073】術語「氫」或符號「H」係指自然存在之氫同位素的組合物，其包括呈其天然豐度的氕( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ 或D)及氚( $^3\text{H}$ )。氕為具有大於99.98%之天然豐度的最常見之氫同位素。氘為具有約0.0156%之天然豐度的較不普遍氫同位素。

【0074】術語「氘增濃」係指分子中給定位置處併入氘代替氫之百分比。舉例而言，在給定位置之1%的氘增濃意謂給定樣品中之1%分子在特定位置含有氘。因為天然存在的氘分佈平均為約0.0156%，則使用非增濃初始材料所合成之化合物中任何位置之氘增濃平均為約0.0156%。如本文所使用，當將經同位素增濃之化合物中之特定位置指定為具有氘時，應理解，化合物中該位置處之氘豐度實質上大於其天然豐度(0.0156%)。

【0075】術語「碳」或符號「C」係指天然存在之碳同位素的組合物，其包括呈其天然豐度的碳-12 ( $^{12}\text{C}$ )及碳-13 ( $^{13}\text{C}$ )。碳-12為具有大於98.89%之天然豐度之最常見碳同位素。碳-13為具有約1.11%之天然豐度之較不普遍碳同位素。

【0076】術語「碳-13增濃」或「 $^{13}\text{C}$ 增濃」係指分子中給定位置處併入碳-13代替碳的百分比。舉例而言，給定位置處10%之碳-13增濃意謂給定樣品中之10%分子在特定位置含有碳-13。因為天然存在之碳-13分佈平均為約1.11%，則使用非增濃初始材料所合成之化合物中任何位置處之碳-13增濃平均為約1.11%。如本文所使用，當經同位素增濃之化合物中之特定位置指定為具有碳-13時，應理解，化合物中該位置處之碳-13豐度實質上大於其天然豐度(1.11%)。

**【0077】** 術語「實質上純」及「實質上均質」意謂足夠均質以呈現不含如由一般熟習此項技術者所使用之標準分析方法所測定的可易於偵測之雜質，該等標準分析方法包括(但不限於)薄層層析(TLC)、凝膠電泳、高效液相層析(HPLC)、氣相層析法(GC)、核磁共振(NMR)及質譜(MS)；或足夠純以使得進一步純化將不會可偵測地更改物質之物理學、化學、生物學及/或藥理學特性，諸如酶及生物學活性。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上均質」係指分子之集合，其中至少約50%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%或至少約99.5% (按重量計)之分子為單一化合物，包括如由標準分析方法所測定之單一對映異構體、外消旋混合物或對映異構體的混合物。如本文所使用，當經同位素增濃之化合物中之特定位置指定為較不普遍的特定同位素時，指定位置處含有除指定同位素以外之分子為相對於經同位素增濃之化合物的雜質。因此，對於特定位置處之原子指定為氘的經氘化之化合物，相同位置處含有氘之化合物為雜質。

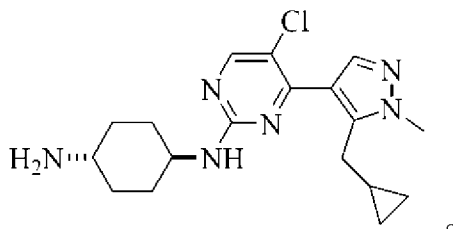
**【0078】** 術語「溶劑合物」係指藉由溶質(例如，本文所提供之化合物)之一或多個分子及溶劑(其以化學計量或非化學計量之量存在)之一或多個分子所形成的複合物或聚集物。適合的溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、丙酮、乙酸及己烷。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受的。在一個實施例中，複合物或聚集物呈結晶形式。在另一實施例中，複合物或聚集物呈非結晶形式。在溶劑為水的情況下，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

**【0079】** 片語「化合物或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽；或

其醫藥學上可接受之溶劑合物」具有與片語「(i)化合物與酸之非吸濕性結晶鹽；(ii)化合物與酸的醫藥學上可接受之溶劑合物之非吸濕性結晶鹽；或(iii)酸與化合物之同位素變體之非吸濕性結晶鹽；或(iv)酸與化合物之同位素變體的醫藥學上可接受之溶劑合物之非吸濕性結晶鹽」相同之含義。

化合物之非吸濕性結晶鹽

【0080】 化合物((1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺)具有以下結構：



【0081】 化合物為CK1 $\alpha$ 、CDK7及CDK9抑制劑。Minzel等人，*Cell* **2018**, 175, 1-15。可根據以下中描述之程序來製備化合物：Minzel等人，*Cell* **2018**, 175, 1-15；或美國專利申請公開案第2018/0214447 A1號；其每一揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0082】 在一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0083】 在某些實施例中，本文所提供之結晶鹽中的化合物與酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶鹽中的化合物與酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶鹽中的化合物

與酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶鹽中的化合物與酸之莫耳比為約2。

【0084】 在某些實施例中，酸為乙酸、己二酸、苯甲酸、反丁烯二酸、乙醇酸、馬尿酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸、或對甲苯磺酸。在某些實施例中，酸為己二酸、苯甲酸或對甲苯磺酸。在某些實施例中，酸為己二酸。在某些實施例中，酸為苯甲酸。在某些實施例中，酸為對甲苯磺酸。

【0085】 在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C於水中具有不超過10 mg/mL、不超過5 mg/ml或不超過2 mg/mL之溶解度。

【0086】 在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95%相對濕度(RH)具有不超過5%、不超過4%、不超過3%、不超過2%或不超過1%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過5%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過4%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過3%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過2%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過1%的重量增加在25°C下自5%至95% RH重量增加。

【0087】 在另一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乙酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0088】 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與

乙酸之莫耳比介於為約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與乙酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與乙酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與乙酸之莫耳比為約2。

**【0089】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之乙酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之乙酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與乙酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽中的化合物與乙酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0090】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有實質上如圖1中所展示的X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有實質上如圖1中所展示的X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。

**【0091】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有包含在約190°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有包含在 $190 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有實質上如圖2中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有約190°C之熔點。

**【0092】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有顯示室溫至125°C之約2%重量損失的熱重(TGA)熱分析圖。在某些實施例中，本文

所提供之結晶乙酸鹽具有顯示125°C至195°C之約12%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽具有實質上如圖2中所示之TGA熱分析圖。

**【0093】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽為丙酮溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙酸鹽為水合物。

**【0094】** 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶己二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

**【0095】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比為約1。

**【0096】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之己二酸。在一個實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之己二酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽中的化合物與己二酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0097】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有實質上

如圖中24所示之X射線粉末繞射圖。

【0098】 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有包含在約164°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有包含在 $164 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有包含在約175°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有包含在 $175 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有實質上如圖25中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有約164°C之熔點。

【0099】 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有顯示自室溫至150°C之約0.3%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有實質上如圖25中所示之TGA熱分析圖。

【0100】 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有顯示在5% RH下乾燥後約0.05%重量損失的動態蒸氣吸附(DVS)等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有顯示自5%至95% RH之約1%重量增加的DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有顯示自95%至5% RH之約1%重量損失的DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽具有實質上如圖26中所示之DVS等溫線圖。

【0101】 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95%相對濕度(RH)具有不超過5%、不超過4%、不超過3%、不超過2%或不超過1%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過5%的重量增加。在某些實施例

中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過4%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過3%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過2%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過1%的重量增加在25°C下自5%至95% RH重量增加。

**【0102】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶己二酸鹽為非溶劑化的。在某些實施例中，結晶己二酸鹽在25°C於水中具有約15 mg/mL之溶解度。

**【0103】** 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶苯甲酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

**【0104】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比為約2。

**【0105】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之苯甲酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之苯甲酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比

藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽中的化合物與苯甲酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0106】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有實質上如圖29中所示之X射線粉末繞射圖。

**【0107】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有包含在約229°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有包含在 $229 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有實質上如圖30中所示之DSC熱分析圖。

**【0108】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有顯示自室溫至175°C之約1%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有實質上如圖30中所示之TGA熱分析圖。

**【0109】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有顯示在5% RH下乾燥後約0.02%之重量損失的DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有顯示自5%至95% RH之約1.2%重量增加的DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有顯示自95%至5% RH之約1.3%重量損失的DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽具有實質上如圖31中所示之DVS等溫線圖。

**【0110】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下自5%至95%相對濕度(RH)具有不超過5%、不超過4%、不超過3%、不超過2%或不超過1%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下於5至95%RH下具有不超過5%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過4%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下自

5%至95% RH具有不超過3%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下自5至95% RH具有不超過2%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽在25°C下自5%至95% RH具有不超過1%的重量增加在25°C下自5%至95% RH重量增加。

**【0111】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶苯甲酸鹽為非溶劑化的。在某些實施例中，結晶苯甲酸鹽在25°C於水中具有約1 mg/mL之溶解度。

**【0112】** 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶反丁烯二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

**【0113】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比為約1。

**【0114】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之反丁烯二酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之反丁烯二酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，

本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽中的化合物與反丁烯二酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

【0115】 在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有實質上如圖4中所示之X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有實質上如圖4中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0116】 在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有包含在約147°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有包含在 $147 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有實質上如圖6中所示之DSC熱分析圖。

【0117】 在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有顯示自室溫至160°C之約2%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽具有實質上如圖6中所示之TGA熱分析圖。

【0118】 在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽為丙酮溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶反丁烯二酸鹽為水合物。

【0119】 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘓啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乙醇酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0120】 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比為約0.5、約0.6、

約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比為約2。

**【0121】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之乙醇酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之乙醇酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽中的化合物與乙醇酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0122】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。

**【0123】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在約107°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在 $107 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在約168°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在 $168 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在約190°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在 $190 \pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在約134°C吸熱峰之DSC熱分析

圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有包含在 $134\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有實質上如圖8中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有約 $190^{\circ}\text{C}$ 之熔點。

**【0124】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有顯示自室溫至 $150^{\circ}\text{C}$ 之約1.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有顯示自 $150^{\circ}\text{C}$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ 之約9%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽具有實質上如圖8中所示之TGA熱分析圖。

**【0125】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽為丙酮溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶乙醇酸鹽為水合物。

**【0126】** 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶乳酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

**【0127】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比為約2。

**【0128】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽包含約一莫耳

當量之化合物及約一莫耳當量之乳酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之乳酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比藉由 $^1\text{H}$  NMR 光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽中的化合物與乳酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0129】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

**【0130】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有包含在約 $165^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有包含在 $165\pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有包含在約 $179^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有包含在 $179\pm 3^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有實質上如圖9中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有約 $179^\circ\text{C}$ 之熔點。

**【0131】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有顯示自室溫至 $150^\circ\text{C}$ 之約6%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有顯示自 $150^\circ\text{C}$ 至 $180^\circ\text{C}$ 之約8.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽具有實質上如圖9中所示之TGA熱分析圖。

**【0132】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽為乙醇溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶乳酸鹽為己烷溶劑合物。在某些實施例中，本文

所提供之結晶乳酸鹽為水合物。

【0133】 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶馬尿酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0134】 在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比為約2。

【0135】 在一個實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之馬尿酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之馬尿酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽中的化合物與馬尿酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

【0136】 在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。

【0137】 在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有包含在約83°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿

酸鹽具有包含在 $83\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有包含在約 $176^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有包含在 $176\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有實質上如圖11中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有約 $176^{\circ}\text{C}$ 之熔點。

【0138】 在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有顯示自室溫至 $100^{\circ}\text{C}$ 之約5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有顯示自 $100^{\circ}\text{C}$ 至 $180^{\circ}\text{C}$ 之約1%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽具有實質上如圖11中所示之TGA熱分析圖。

【0139】 在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽為乙醇溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽為己烷溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶馬尿酸鹽為水合物。

【0140】 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶順丁烯二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0141】 在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結

晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比為約1。

**【0142】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之順丁烯二酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之順丁烯二酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽中的化合物與順丁烯二酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0143】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有實質上如圖10中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

**【0144】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有包含在約189°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有包含在189±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有實質上如圖12中所示之DSC熱分析圖。

**【0145】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有顯示自室溫至150°C之約1.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有顯示自150°C至200°C之約6%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽具有實質上如圖12中所示之TGA熱分析圖。

**【0146】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽為溶劑

化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽為乙醇溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽為己烷溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶順丁烯二酸鹽為水合物。

**【0147】** 在又另一個實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶蘋果酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

**【0148】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比範圍為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比為約1。

**【0149】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之蘋果酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之蘋果酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽中的化合物與蘋果酸之莫耳比藉由基本分析來測定。

**【0150】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有實質上如圖13中所示之X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有實質上如

圖13中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

【0151】 在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有包含在約153°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有包含在153±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有實質上如圖14中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有約153°C之熔點。

【0152】 在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有顯示自室溫至160°C之約0.3%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽具有實質上如圖14中所示之TGA熱分析圖。

【0153】 在某些實施例中，本文所提供之結晶蘋果酸鹽為非溶劑化的。

【0154】 在另一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶甲磺酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。如本文所使用，術語「甲磺酸鹽(methanesulfonate)」與術語「甲磺酸鹽(mesylate)」互換使用。

【0155】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比為約2。

【0156】 在一個實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之甲磺酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之甲磺酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽中的化合物與甲磺酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

【0157】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有實質上如圖15中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。

【0158】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有包含在約200°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有包含在200±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有實質上如圖16中所示之DSC熱分析圖。

【0159】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有顯示自室溫至150°C之約1.2%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有顯示自150°C至210°C之約5.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽具有實質上如圖16中所示之TGA熱分析圖。

【0160】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲磺酸鹽為非溶劑化的。

【0161】 在另一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶丁二酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0162】 在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物

與丁二酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物與丁二酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物與丁二酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物與丁二酸之莫耳比為約1。

**【0163】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之丁二酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之丁二酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物與丁二酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽中的化合物與丁二酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0164】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有實質上如圖15中所示之X射線粉末繞射圖(中間繞射圖)。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有實質上如圖15中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

**【0165】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有包含在約73°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有包含在73±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有包含在約125°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有包含在125±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有實質上如圖17中所示之DSC熱分析圖。

【0166】 在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有顯示自室溫至125°C之約2.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽具有實質上如圖17中所示之TGA熱分析圖。

【0167】 在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽為丙酮溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶丁二酸鹽為水合物。

【0168】 在另一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶硫酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0169】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽中的化合物與硫酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽中的化合物與硫酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽中的化合物與硫酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽中的化合物與硫酸之莫耳比為約1。

【0170】 在一個實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之硫酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之硫酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽中的化合物與硫酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

【0171】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有實質上如圖18中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。

【0172】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在約103°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在103±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在約152°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在152±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在約183°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有包含在183±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有實質上如圖19中所示之DSC熱分析圖。

【0173】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有顯示自室溫至200°C之約3.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽具有實質上如圖19中所示之TGA熱分析圖。

【0174】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽為丙酮溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫酸鹽為水合物。

【0175】 在另一實施例中，本文中提供一種(1r,4r)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶酒石酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0176】 在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的化合物與酒石酸之莫耳比介於約0.25至約1.5或約0.5至約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的化合物與酒石酸之莫耳比為約0.25、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4或約1.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的

化合物與酒石酸之莫耳比為約0.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的化合物與酒石酸之莫耳比為約1。

**【0177】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽包含約兩莫耳當量之化合物及之約一莫耳當量之酒石酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之酒石酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的化合物與酒石酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽中的化合物與酒石酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0178】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有實質上如圖18中所示之X射線粉末繞射圖(底部繞射圖)。

**【0179】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有包含在約79°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有包含在79±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有包含在約152°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有包含在152±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有實質上如圖20中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有約152°C之熔點。

**【0180】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有顯示自室溫至150°C之約0.2%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽具有實質上如圖20中所示之TGA熱分析圖。

**【0181】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽為丙酮溶劑合物。在某

些實施例中，本文所提供之結晶酒石酸鹽為水合物。

【0182】 在另一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶硫氰酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。

【0183】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比為約2。

【0184】 在一個實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之硫氰酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之硫氰酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽中的化合物與硫氰酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

【0185】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有實質上如圖21中所示之X射線粉末繞射圖(頂部繞射圖)。

【0186】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在約118°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在118±3°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在約225°C吸熱峰之DSC熱分析圖。在

某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在 $225\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在約 $158^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有包含在 $158\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有實質上如圖22中所示之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有約 $224^{\circ}\text{C}$ 之熔點。

【0187】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有顯示自室溫至 $190^{\circ}\text{C}$ 之約4.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有顯示自 $190^{\circ}\text{C}$ 至 $230^{\circ}\text{C}$ 之約4.5%重量損失的TGA熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽具有實質上如圖22中所示之TGA熱分析圖。

【0188】 在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽為溶劑化的。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽為乙醇溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽為己烷溶劑合物。在某些實施例中，本文所提供之結晶硫氰酸鹽為水合物。

【0189】 在再一實施例中，本文中提供一種(1*r*,4*r*)- $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之結晶對甲苯磺酸鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物。如本文所使用，術語「對甲苯磺酸鹽」與術語「甲苯磺酸鹽」互換使用。

【0190】 在一個實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽包含(1*r*,4*r*)- $N^1$ -(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺及對甲苯磺酸。

【0191】 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合

物與對甲苯磺酸之莫耳比介於約0.5至約3或約0.5至約2.5。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合物與對甲苯磺酸之莫耳比為約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.4、約1.5、約1.6、約1.8、約2、約2.2、約2.4、約2.6、約2.8或約3。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合物與對甲苯磺酸之莫耳比為約1。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合物與對甲苯磺酸之莫耳比為約2。

**【0192】** 在一個實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約一莫耳當量之對甲苯磺酸。在另一實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽包含約一莫耳當量之化合物及約兩莫耳當量之對甲苯磺酸。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合物與對甲苯磺酸之莫耳比藉由<sup>1</sup>H NMR光譜來測定。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽中的化合物與對甲苯磺酸之莫耳比藉由元素分析來測定。

**【0193】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有在約5.5、7.6及21.9之2θ角度(°)處包含峰之X射線粉末繞射圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有在約5.5、7.6、12.9、17.3、21.9、22.3、22.5及23.8之2θ角度(°)處包含峰之X射線粉末繞射圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有在約5.5、7.6、12.9、14.9、16.2、17.3、18.4、18.6、21.5、21.9、22.3、22.5、23.4、23.8、24.1、26.2、26.9、27.0及28.8之2θ角度(°)處包含峰之X射線粉末繞射圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有在約5.5、6.1、7.6、12.9、14.9、16.2、17.3、18.4、18.6、21.5、21.9、22.3、22.5、

23.4、23.8、24.1、26.2、26.9、27.0及28.8之 $2\theta$ 角度( $^{\circ}$ )處包含峰之X射線粉末繞射圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有實質上如圖34中所示之X射線粉末繞射圖。

**【0194】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有包含在約 $228^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有包含在 $228\pm 3^{\circ}\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽具有實質上如圖35中所示之DSC熱分析圖。

**【0195】** 在某些實施例中，結晶甲苯磺酸鹽具有實質上如圖36中所示之DVS等溫線圖。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽為非吸濕性的。

**【0196】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95%相對濕度(RH)具有不超過5%、不超過4%、不超過3%、不超過2%或不超過1%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH具有不超過5%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH具有不超過4%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH具有不超過3%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH具有不超過2%的重量增加。在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH具有不超過1%的重量增加在 $25^{\circ}\text{C}$ 下自5%至95% RH重量增加。

**【0197】** 在某些實施例中，本文所提供之結晶甲苯磺酸鹽為非溶劑化的。在某些實施例中，結晶甲苯磺酸鹽在 $25^{\circ}\text{C}$ 於水中具有約 $2\text{ mg/mL}$ 之

溶解度。

【0198】 本文所提供之鹽的純度可藉由標準分析法來測定，諸如元素分析、薄層層析(TLC)、凝膠電泳、氣相層析、高效液相層析(HPLC)及質譜(MS)。本文所提供之呈固體形式的鹽可使用熟習此項技術者已知之多個方法來特徵化，該等方法包括(但不限於)單晶X射線繞射、X射線粉末繞射(XRPD)、顯微法(例如，掃描電子顯微法(SEM))、熱分析(例如，差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析法(TGA)及熱載台顯微法)、動態蒸氣吸附及光譜學(例如，紅外、拉曼(Raman)及固態核磁共振)。本文所提供之呈固體形式的鹽之粒度及大小分佈可藉由習知方法來測定，諸如雷射光散射技術。

【0199】 應理解，X射線粉末繞射圖之峰的數值可自一個機器至另一機器或自一個樣品至另一樣品稍微變化，因此所引用之該等值不解釋為絕對的，但具有在美國藥典(United State Pharmacopeia) (第387-389頁，2007)中建議之可允許變化(諸如0.1°)。

製備方法

【0200】 在一個實施例中，本文中提供一種用於製備(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體之非吸濕性結晶鹽；或其醫藥學上可接受之溶劑合物的方法，其包含使化合物或其同位素變體在第一預定溫度下於溶劑中作為游離鹼與酸反應。在另一實施例中，本方法進一步包含在第二預定溫度下沈澱鹽。在某些實施例中，反應及/或沈澱步驟係在惰性氛圍下進行。在某些實施例中，反應及/或沈澱步驟係在氫氣或氬氣氛圍下進行。

【0201】 用於製備本文所提供之鹽的合適之溶劑包括(但不限於)：

烴類，包括石油醚、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、異辛烷、環戊烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯、萘滿(tetralin)及異丙苯(cumene)；鹵化烴類，包括二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、四氟乙烯、氯苯及三氟甲基苯；醇類，包括甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、三氟乙醇(TFE)、異丙醇(IPA)、1-丙醇、六氟異丙醇(HFIPA)、1-丁醇、2-丁醇、第三丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、第三戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇及乙二醇；醚類，包括二乙醚、二異丙基醚、甲基第三丁基醚(MTBE)、甲基九氟丁基醚、二苯醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙(2-甲氧基乙基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷及茴香醚(anisole)；酮類，包括丙酮、丁酮、甲基乙基酮(MEK)、甲基異丙基酮、甲基丁基酮、甲基異丁基酮(MIBK)、3-戊酮及環戊酮；酯類，包括乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯(EtOAc)、三氟乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯(IPAC)、乙酸異丁酯及乙酸丁酯；碳酸酯類，包括碳酸仲乙酯及碳酸仲丙酯；醯胺類，包括甲醯胺、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)及*N,N*-二甲基乙醯胺；腈類，包括乙腈(ACN)及丙腈；亞砜類，包括二甲亞砜(DMSO)；砜類，包括環丁砜；硝基化合物，包括硝基甲烷及硝基苯；雜環，包括*N*-甲基吡咯啉酮、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃(THF)、二噁烷及吡啶；羧酸類，包括乙酸、三氯乙酸及三氟乙酸；磷醯胺類，包括六甲基磷醯胺；碳硫化物；水；及其混合物。

**【0202】** 在某些實施例中，溶劑為丙酮、乙醇、甲醇、己烷、水或其混合物。在某些實施例中，溶劑為甲醇或丙酮。

**【0203】** 在某些實施例中，鹽形成步驟係在約-10°C至約150°C、約

0°C至約100°C、約10°C至約100°C或約25°C至約55°C之溫度下進行。在某些實施例中，鹽形成步驟係在約25°C至約55°C之溫度下進行。在一個實施例中，鹽形成步驟中所使用之溶劑為丙酮、乙醇、甲醇、己烷、水或其混合物。在另一實施例中，鹽形成步驟中所使用之溶劑為甲醇。

**【0204】** 在某些實施例中，鹽形成步驟係在約半當量酸之存在下進行。在某些實施例中，鹽形成步驟係在約一當量酸之存在下進行。在某些實施例中，鹽形成步驟係在約兩當量酸之存在下進行。

**【0205】** 在某些實施例中，鹽形成步驟係在溶液中進行，亦即，將化合物及酸之兩者溶解於溶劑中。在某些實施例中，鹽形成步驟係以化合物與酸於溶劑中之漿液混合物形式進行。

**【0206】** 在某些實施例中，使用習知之方法將本文所提供之鹽自反應溶液或漿液混合物中沈澱出，該等方法包括(但不限於)冷卻、冷凍、溶劑蒸發、添加反溶劑或將鹽之混合物反向添加至反溶劑內。在某些實施例中，本文所提供之鹽自冷卻後的反應溶液或漿液混合物中沈澱出。

**【0207】** 在某些實施例中，本文所提供之鹽經由添加反溶劑自反應溶液或漿液混合物中沈澱出。適合的溶劑包括(但不限於)：烴類，包括石油醚、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、異辛烷、環戊烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯、萘滿及異丙苯；鹵化烴類，包括1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、四氟乙烯、氯苯及三氟甲基苯；醇類，包括1-丁醇、2-丁醇、第三丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、第三戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇及乙二醇；醚類，包括二乙醚、二異丙基醚、甲基第三丁基醚(MTBE)、甲基九氟丁基醚、二苯醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙(2-甲氧基乙

基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷及茴香醚；酮類，包括丁酮、甲基乙基酮(MEK)、甲基異丙基酮、甲基丁基酮、甲基異丁基酮(MIBK)、3-戊酮及環戊酮；酯類，包括乙酸異丁酯及乙酸丁酯；碳酸酯類，包括碳酸仲乙酯及碳酸仲丙酯；礆類，包括環丁礆；硝基化合物，包括硝基甲烷及硝基苯；雜環，包括二噁烷及吡啶；碳硫化物；水；及其混合物。

**【0208】** 當兩種溶劑用作溶劑/反溶劑對時，本文所提供之鹽在溶劑中比在反溶劑中具有較高溶解度。在某些實施例中，溶劑/反溶劑對中之溶劑及反溶劑至少部分可混溶。

**【0209】** 在某些實施例中，沈澱步驟係在約-50°C至約100°C、約0°C至約100°C、約10°C至約50°C、約20°C至約40°C或約25°C至約35°C之溫度下進行。在某些實施例中，沈澱步驟係在約25°C至約35°C之溫度下進行。

**【0210】** 為了加快沈澱(結晶)步驟，本方法可進一步包含在沈澱步驟起始之前或期間接種反應溶液或混合物之步驟。所添加晶種之量超過所使用溶劑中之飽和量，以使得反應溶液中存在未溶解晶種。

**【0211】** 在某些實施例中，本方法進一步包含分離步驟，其中藉由習知方法來分離沈澱物，諸如過濾及離心，隨後用溶劑洗滌，且接著乾燥。

#### 醫藥組合物

**【0212】** 在一個實施例中，本文中提供一種包含本文所提供之非吸濕性結晶鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

**【0213】** 在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈用於

經口投與之劑型。

【0214】 在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈用於非經腸投與之劑型。在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈用於靜脈內投與之劑型。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈用於肌內投與之劑型。在又一實施例中，將文所提供之醫藥組合物經調配呈用於皮下投與之劑型。

【0215】 在又一實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配呈用於局部投與之劑型。

【0216】 本文所提供之醫藥組合物可調配呈用於口服、非經腸及局部投與之不同劑型。醫藥組合物亦可調配為緩釋劑型，包括延遲釋放、延緩釋放、延長釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放、快速釋放、靶向釋放、程控釋放及胃滯留劑型。此等劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術來製備(參見上述之*Remington: The Science and Practice of Pharmacy ; Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版; Rathbone等人編; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008)。

【0217】 本文所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型形式提供。如本文所用之單位劑型係指以物理方式分散適合於向人類及動物個體投與之單位，且如此項技術中已知進行個別封裝。每一單位劑量含有預定量之活性成分，其與所需醫藥載劑或賦形劑結合足以產生所要治療作用。單位劑型之實例包括安瓿、注射器及個別封裝之錠劑及膠囊。單位劑型可以其分數份或倍數份投與。多重劑型為封裝於單一容器中待以分離之單位劑型投與的複數個相同單位劑型。多重劑型之實例包括小瓶、含有錠劑或膠囊之瓶，或含有品脫或加侖之瓶。

【0218】 本文所提供之醫藥組合物可一次性或以時間間隔多次投與。應理解，精確劑量及治療持續時間可隨所治療之患者的年齡、體重及病況變化，且可使用已知測試方案憑經驗測定或藉由自活體內或活體外測試或診斷資料外推來測定。此外，應理解，對於任何特定個體，應根據個體需要及投與調配物或監督調配物投與之個人的專業判斷隨時間推移而調整具體劑量方案。

#### A. 經口投與

【0219】 本文所提供之用於經口投與之醫藥組合物可以用於經口投與之固體、半固體或液體劑型提供。如本文所用，經口投與亦包括頰內、經舌及舌下投與。適合之口服劑型包括(但不限於)錠劑、速融劑、咀嚼錠、膠囊、丸劑、帶狀物、糖衣錠、口含錠、片劑、扁囊劑、丸粒、藥用口香糖、塊狀粉末、發泡或非發泡粉末或顆粒、口服噴霧、溶液、乳液、懸浮液、粉片、撒劑、酞劑及糖漿劑。除活性成分之外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、滑動劑、著色劑、染料泳移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳來源。

【0220】 黏合劑或造粒劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮之後保持完整。適合的黏合劑或造粒劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝澱粉(例如STARCH 1600)；明膠；糖類，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、褐藻酸、海藻酸鹽、角叉菜(Irish moss)之提取物、潘沃膠(panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、洋車前子(isabgol)果殼之黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維

素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、維格姆(Veegum)、松木多醣(larch arabogalactan)、粉末狀黃蓍及瓜爾豆膠；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-681、AVICEL-PH-106 (FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合的填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑之量視調配物之類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。黏合劑或填充劑可以約60重量%至約99重量%存在於本文所提供之醫藥組合物中。

**【0221】** 適合的稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土(kaolin)、甘露醇、氯化鈉、無水澱粉及粉末狀糖。當以足夠量存在時，某些稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖及肌醇)可賦予一些壓縮錠劑藉由咀嚼而在口中崩解之特性。此類壓縮錠劑可用作咀嚼錠。本文所提供之醫藥組合物中之稀釋劑之量視調配物之類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。

**【0222】** 適合的崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木材產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；褐藻酸；膠，諸如瓜爾膠及維格姆HV；柑桔渣；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如乙醇酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝澱粉；黏土；對準劑；及其

混合物。本文所提供之醫藥組合物中之崩解劑之量視調配物之類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文所提供之醫藥組合物中之崩解劑之量視調配物之類型而變化，且可由一般熟習此項技術者容易地辨別。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.6重量%至約16重量%或約1重量%至約6重量%之崩解劑。

【0223】適合的潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇，諸如甘油二十二酸酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松；二氧化矽或矽膠，諸如AEROSIL<sup>®</sup> 200 (W.R.Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co., Boston, MA)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.1重量%至約6重量%之潤滑劑。

【0224】適合的滑動劑包括(但不限於)膠態二氧化矽、CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co., Boston, MA)，及不含石棉之滑石。適合的著色劑包括(但不限於)任何經批准、經鑑定、可溶於水之FD&C染料，及懸浮於氧化鋁水合物上之不可溶於水之FD&C染料，及其色澱及混合物。色澱為由水可溶染料吸附至重金屬之含水氧化物而形成之組合，產生染料之不可溶形式。適合的調味劑包括(但不限於)自植物(諸如果實)提取之天然調味劑，及產生合意口感之化合物(諸如胡椒薄荷及柳酸甲酯)之合成摻合物。適合的甜味劑包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿劑、甘油及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜糖(aspartame)。適合的乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃蓍、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇

單油酸酯(TWEEN<sup>®</sup> 20)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80 (TWEEN<sup>®</sup> 80)及油酸三乙醇胺。適合的懸浮及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍、維格姆、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合的防腐劑包括(但不限於)甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸添加劑、苯甲酸鈉及醇。適合的潤濕劑包括(但不限於)丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂基醚。合適之溶劑包括(但不限於)甘油、山梨醇、乙醇及糖漿。乳液中使用之適合的非水性液體包括(但不限於)礦物油及棉籽油。適合的有機酸包括(但不限於)檸檬酸及酒石酸。適合的二氧化碳來源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

**【0225】** 應理解，許多載劑及賦形劑可甚至在相同調配物內提供數種功能。

**【0226】** 本文所提供之用於口服投與之醫藥組合物可提供為壓縮錠劑、研製錠劑、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、多重壓縮錠劑或腸包衣錠劑、糖衣或膜衣錠劑。腸包衣錠劑為壓縮錠劑，其包覆有抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解之物質，由此保護活性成分不受胃之酸性環境影響。腸包衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、柳酸苯酯、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。糖衣錠為由糖包衣包覆之壓縮錠劑，其可有利地遮蓋令人不快的口味或氣味且保護錠劑免於氧化。膜包衣錠劑為由水溶性材料之薄層或薄膜覆蓋之壓縮錠劑。膜包衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。膜衣賦予與糖衣相同的一般特徵。多重壓縮錠劑為藉由超過一個壓縮循環製備之壓縮錠劑，包括分層錠劑及壓縮包衣或乾燥包衣錠劑。

【0227】錠劑劑型可由單獨的呈粉末、結晶或顆粒形式之活性成分或其與一或多種本文中所描述之載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)之組合製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠劑及口含錠。

【0228】本文所提供之用於經口投與之醫藥組合物可以軟或硬膠囊方式提供，其可由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣製備。硬明膠膠囊(亦稱為乾式填充膠囊(DFC))由兩部分組成，一部分在另一部分上滑動，由此完全包裹活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為軟的球狀殼，諸如明膠殼，其藉由添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇而塑化。軟明膠殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適合的防腐劑為如本文所描述之彼等防腐劑，包括甲基-對羥基苯甲酸酯及丙基-對羥基苯甲酸酯及山梨酸。本文所提供之液體、半固體及固體劑型可包封在膠囊中。合適之液體及半固體劑型包括於碳酸伸丙酯、植物油或三甘油酯中之溶液及懸浮液。含有此類溶液之膠囊可如美國專利第4,328,246號、第4,409,239號；及第4,410,646號中所描述來製備。如熟習此項技術者已知，亦可塗佈膠囊以改進或維持活性成分之溶解。

【0229】本文所提供之用於口服投與之醫藥組合物可以液體及半固體劑型形式提供，包括乳液、溶液、懸浮液、酞劑及糖漿劑。乳液為兩相系統，其中一種液體以小球體形式分散遍及另一種液體中，其可為水包油或油包水。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛二乙醇縮乙醛；及具有一或多個羥基之水可混溶性溶劑，諸如丙二醇及

乙醇。醑劑為澄清的加糖及水醇性溶液。糖漿劑為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型(例如於聚乙二醇中之溶液)可用足量醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋，以方便地量測用於投與。

**【0230】** 其他有用的液體及半固體劑型包括(但不限於)包含本文所提供之活性成分及二烷基化單烷二醇或二烷基化聚烷二醇，包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-360-二甲醚、聚乙二醇-660-二甲醚、聚乙二醇-760-二甲醚，其中360、660及760係指聚乙二醇之大致平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、對苯二酚、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯，及二硫胺基甲酸酯。

**【0231】** 本文所提供之用於經口投與之醫藥組合物亦可以脂質體、膠束、微粒或奈米系統形式提供。膠束劑型可如美國專利第7,360,468號中所述來製備。

**【0232】** 本文所提供的用於經口投與之醫藥組合物可以待復原成液體劑型之非發泡或發泡、顆粒及粉末形式提供。用於非發泡顆粒或粉末中的醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用於發泡顆粒或粉末中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

**【0233】** 著色劑及調味劑可用於所有以上劑型中。

**【0234】** 本文所提供之用於經口投與之醫藥組合物可調配為即釋或緩釋劑型，包括延遲釋放形式、持續釋放形式、脈衝釋放形式、控制釋放

形式、靶向釋放形式及程控釋放形式。

## B.非經腸投與

【0235】 本文所提供之醫藥組合物可藉由注射、輸注或植入來非經腸地投與，以用於局部或全身投與。如本文所用，非經腸投與包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內、膀胱內及皮下投與。

【0236】 本文所提供之用於非經腸投與之醫藥組合物可以任何適用於非經腸投與之劑型(包括溶液、懸浮液、乳液、膠束、脂質體、微粒、奈米系統)及適用於在注射之前溶解或懸浮於液體中之固體形式調配。此類劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法來製備(參見上述之 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*)。

【0237】 意欲非經腸投與之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、螯合劑(sequestering或chelating agent)、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調節劑及惰性氣體。

【0238】 適合之水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。適合之非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之非揮發性油，蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。適合之水可混

溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如，聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啉酮、*N,N*-二甲基乙醯胺及二甲亞砷。

**【0239】** 適合之抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)苯酚、甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯化苯甲烴銨(例如氯化苯乙銨)、甲基-對羥基苯甲酸酯及丙基-對羥基苯甲酸酯以及山梨酸。適合之等張劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。合適之緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合之抗氧化劑為如本文所描述之彼等抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(*procaine hydrochloride*)。適合之懸浮劑及分散劑為如本文所描述之彼等懸浮劑及分散劑，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之乳化劑為本文中所述之彼等乳化劑，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80及三乙醇胺油酸酯。適合之螯合劑包括(但不限於) EDTA。合適之pH值調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合之錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精、磺基丁醚- $\beta$ -環糊精及磺基丁醚7- $\beta$ -環糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS)。

**【0240】** 當本文所提供之醫藥組合物經調配用於多劑量投與時，該等多劑量非經腸調配物必須含有抑菌或抑真菌濃度之抗菌劑。如此項技術中已知及實踐，所有非經腸調配物必須為無菌的。

**【0241】** 在一個實施例中，用於非經腸投與之醫藥組合物提供為即用型無菌溶液形式。在另一實施例中，醫藥組合物提供為在使用之前用媒

劑復原之無菌乾燥可溶產品形式，包括凍乾粉末及皮下錠劑。在又另一實施例中，醫藥組合物提供為即用型無菌懸浮液形式。在又另一實施例中，醫藥組合物提供為在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥不可溶產品形式。在再另一實施例中，醫藥組合物提供為即用型無菌乳液形式。

**【0242】** 本文中提供之用於非經腸投與之醫藥組合物可調配為即釋或緩釋劑型，包括延遲釋放形式、持續釋放形式、脈衝釋放形式、控制釋放形式、靶向釋放形式及程控釋放形式。

**【0243】** 本文中所提供的用於非經腸投與之醫藥組合物可以懸浮液、固體、半固體或搖溶性液體形式調配，以用於以植入儲存物形式投與。在一個實施例中，將本文所提供之醫藥組合物分散於固體內部基質中，該固體內部基質由在體液中不可溶但允許醫藥組合物中之活性成分擴散通過之外部聚合膜包裹。

**【0244】** 合適之內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(plasticized nylon)、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇，及交聯部分水解聚乙酸乙烯酯。

**【0245】** 適合的外部聚合膜包括(但不限於)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠(neoprene rubber)、氯化聚乙烯、聚氯乙烯，氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物，離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚

物、乙烯/乙酸乙烯酯/烯醇三元共聚物，及乙烯/烯氧基乙醇共聚物。

### C.局部投與

**【0246】** 本文所提供之醫藥組合物可局部投與皮膚、孔口或黏膜。如本文所使用，局部投與包括經皮(內)、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸道及經直腸投與。

**【0247】** 可將本文所提供之醫藥組合物調配為任何適於局部投與用於局部或全身作用之劑型，該等劑型包括乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、撒布粉、敷料、醃劑、洗劑、懸浮液、酞劑、糊劑、泡沫、薄膜、氣霧劑、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及經皮貼片。本文所提供之醫藥組合物之局部用調配物亦可包含脂質體、微胞、微球體、奈米系統，及其混合物。

**【0248】** 適用於本文所提供之局部用調配物中的醫藥學上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、滲透增強劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

**【0249】** 醫藥組合物亦可藉由電致孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法或微針或無針注射來局部投與，諸如 POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA)及 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

**【0250】** 本文所提供之醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠形式提供。適合之軟膏媒劑包括：油性或烴媒劑，包括豬油、安息香化豬油、橄

欖油、棉籽油及其他油、白凡士林；可乳化或吸收媒劑，諸如親水性石蠟油、羥基硬脂硫酸鹽及無水羊毛蠟；水可移除型媒劑，諸如親水性軟膏；水可溶性軟膏媒劑，包括不同分子量之聚乙二醇；乳液媒劑，油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包括鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛蠟及硬脂酸(參見上述之*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*)。此等媒劑為潤膚劑，但通常需要添加抗氧化劑及防腐劑。

**【0251】** 適合之乳膏基質可為水包油或油包水。適合之乳膏媒劑可為水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其通常包含石蠟油及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇。水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。

**【0252】** 凝膠為半固體、懸浮液式系統。單相凝膠含有實質上均勻分佈於整個液體載劑中之有機大分子。適合的膠凝劑包括(但不限於)交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomers)、羧基聚伸烷基及CARBOPOL<sup>®</sup>；親水性聚合物，諸如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙烯醇；纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素；膠，諸如黃蓍膠及三仙膠；海藻酸鈉；及明膠。為了製備均勻凝膠，可添加諸如醇或甘油之分散劑，或可藉由研磨、機械混合及/或攪拌來分散膠凝劑。

**【0253】** 本文所提供之醫藥組合物可以栓劑、子宮托、桿劑、泥罨劑或熱罨劑、糊劑、粉末、敷料、乳膏、石膏、避孕藥、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、發泡體、噴霧劑或灌腸劑形式經直腸、經尿道、經陰道或在陰道周圍投與。此等劑型可使用如上述之*Remington: The*

*Science and Practice of Pharmacy*中所描述之習知方法來製造。

**【0254】** 經直腸、經尿道及經陰道栓劑為用於插入身體孔口之固態物體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化以在孔口內部釋放活性成分。經直腸及經陰道栓劑中所使用的醫藥學上可接受之載劑包括基質或媒劑，諸如硬化劑，其在與本文所提供之醫藥組合物調配時產生接近體溫之熔點；及如本文所描述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之媒劑包括(但不限於)可可豆油(可可油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙二醇)、鯨蠟、石蠟、白蠟及黃蠟，及脂肪酸之單甘油酯、二甘油酯及三甘油酯之適當混合物，及水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙酯及聚丙烯酸。亦可使用各種媒劑之組合。可藉由壓縮或模製來製備經直腸及經陰道栓劑。經直腸及經陰道栓劑之典型重量為約2至約3 g。

**【0255】** 本文所提供之醫藥組合物可以溶液、懸浮液、軟膏、乳液、成膠溶液、溶液用粉末、凝膠、眼部插入物及植入劑形式經眼投與。

**【0256】** 本文所提供之醫藥組合物可鼻內投與或藉由吸入向呼吸道投與。醫藥組合物可以氣霧劑或溶液形式(單獨或與適合之推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合)提供，以用於使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(諸如使用電流體動力學以產生精細薄霧之霧化器)或噴灑器遞送。醫藥組合物亦可提供為用於吹入之乾粉(單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合)；及鼻用滴劑。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，包括聚葡萄糖胺糖或環糊精。

**【0257】** 用於加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或適用於分散、增溶或延長釋放本文所提供之活性成分的替代性試劑；作為溶劑之推進劑；及/或界面活

性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

【0258】 本文所提供之醫藥組合物可微米化為適用於藉由吸入遞送之大小，諸如約60微米或更小，或約10微米或更小。此類大小之粒子可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法來製備，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、用於形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

【0259】 用於吸入器或吹入器之膠囊、泡殼及濾筒可經調配以含有以下物質之粉末混合物：本文所提供之醫藥組合物；適合之粉末基質，諸如乳糖或澱粉；及效能改良劑，諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合之賦形劑或載劑包括(但不限於)聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文所提供之用於吸入/鼻內投與之醫藥組合物可進一步包含適合的香料，諸如薄荷醇及左薄荷腦；及/或甜味劑，諸如糖精及糖精鈉。

【0260】 本文所提供之用於局部投與之醫藥組合物可調配為即釋或緩釋，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放。

#### D. 緩釋

【0261】 本文所提供之醫藥組合物可調配為緩釋劑型。如本文所使用，術語「緩釋」係指其中活性成分在藉由相同途徑投與時之釋放速率或位置與即釋劑型之釋放速率或位置不同的劑型。緩釋劑型包括(但不限於)延遲釋放、延緩釋放、延長釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程控釋放及胃滯留劑型。緩釋劑型中之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之多種緩釋裝置及方法製備，包括(但

不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶衣、多層包衣、微球體、脂質體及其組合。亦可藉由改變活性成分之粒度及多形現象來改變活性成分之釋放速率。

**【0262】** 緩釋之實例包括(但不限於)以下美國專利中描述之彼等實例：第3,846,770號；第3,917,899號；第3,637,809號；第3,698,123號；第4,008,719號；第6,774,633號；第6,069,696號；第6,691,777號；第6,120,648號；第6,073,643號；第6,739,477號；第6,364,667號；第6,739,480號；第6,733,677號；第6,739,108號；第6,891,474號；第6,922,367號；第6,972,891號；第6,980,946號；第6,993,866號；第7,046,830號；第7,087,324號；第7,113,943號；第7,197,360號；第7,248,373號；第7,274,970號；第7,277,981號；第7,377,471號；第7,419,971號；第7,689,648號；第7,713,368號；及第7,799,600號。

#### 1. 基質控制釋放裝置

**【0263】** 本文所提供之呈緩釋劑型的醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置製造(參見，Takada等人於「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery」，第2卷, Mathiowitz編, Wiley, 1999中)。

**【0264】** 在某些實施例中，緩釋劑型中本文所提供之醫藥組合物係使用可侵蝕基質裝置調配，該可侵蝕基質裝置為水可溶脹、可侵蝕或可溶聚合物，包括(但不限於)合成聚合物，及天然存在之聚合物及衍生物，諸如多醣及蛋白質。

**【0265】** 適用於形成可侵蝕基質之材料包括(但不限於)甲殼質、聚葡萄糖胺糖、聚葡萄糖及普魯蘭(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠、加拉亞膠(gum karaya)、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、哥地膠、瓜爾豆膠、三仙

膠及硬葡聚糖；澱粉，諸如糊精及麥芽糊精；親水性膠體，諸如果膠；磷脂，諸如卵磷脂；海藻酸鹽；丙二醇海藻酸酯；明膠；膠原蛋白；纖維素材料，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸苯偏三酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸與甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT<sup>®</sup>, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；聚(2-羥基乙基-甲基丙烯酸酯)；聚乳酸交酯；L-麩胺酸與乙基-L-麩胺酸酯之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲胺基乙酯)及甲基丙烯酸(三甲基胺基乙酯)氯化物之均聚物及共聚物。

**【0266】** 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可使用非侵蝕性基質裝置來調配。活性成分經溶解或分散於惰性基質中且在投與後主要藉由擴散來釋放在惰性基質中。適用作非侵蝕性基質裝置之材料包括(但不限於)不可溶塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物，氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物，離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙醇三元共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物、

乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯普維酮及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟(carnauba wax)、微晶蠟及三酸甘油酯。

【0267】在基質控制釋放系統中，可例如經由所採用之聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成分之粒度、活性成分與聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑來控制所期望之釋放動力學。

【0268】緩釋劑型中本文所提供之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，包括直接壓縮、乾式或濕式造粒接著壓縮，及熔融造粒接著壓縮。

## 2. 滲透控制釋放裝置

【0269】緩釋劑型中本文所提供之醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置來製造，該等裝置包括(但不限於)單腔室系統、雙腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠壓芯系統(ECS)。通常，此類裝置具有至少兩個組件：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個遞送埠之半滲透膜，其包封該核心。半滲透膜控制水自水性使用環境流入核心，以便藉由擠壓經由遞送埠而使得藥物釋放。

【0270】除活性成分之外，滲透裝置之核心視情況包括滲透劑，其產生將水自使用環境輸送至裝置核心內之驅動力。一類滲透劑為水可溶脹型親水性聚合物，其亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」。合適的作為滲透劑之水可溶脹型親水性聚合物包括(但不限於)親水性乙烯基及丙烯酸聚合物、諸如海藻酸鈣之多糖、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙

二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚(乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有疏水性單體之PVA/PVP共聚物，諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯、含有較大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、海藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及乙醇酸澱粉鈉。

【0271】 另一類滲透劑為滲透原，其能夠吸取水以影響跨越周圍包衣之障壁的滲透壓梯度。適合之滲透原包括(但不限於)無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖類，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

【0272】 可使用不同溶解速率之滲透劑以影響活性成分自劑型最初遞送之速率。舉例而言，非晶形糖類(諸如MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE))可用於在最初的數小時期間提供更快的遞送以迅速地產生所需治療作用，且逐漸地並持續地釋放剩餘量以在延長時段內維持所需水準之治療或預防性作用。在此情況下，活性成分以此類速率釋放以置換所代謝及排泄之活性成分之量。

【0273】 核心亦可包括廣泛多種如本文所描述之其他賦形劑及載劑，以增強劑型之效能或促進穩定性或加工。

【0274】適用於形成半滲透膜之材料包括不同等級之水可滲透且在生理學上相關pH下不溶於水，或易於藉由化學變化(諸如交聯)使得不溶於水之丙烯酸、乙烯、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物。適用於形成包衣之適合聚合物之實例包括塑化、非塑化及強化乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、乙酸丙酸纖維素(CA propionate)、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙酸纖維素胺基甲酸乙酯(CA ethyl carbamate)、CAP、乙酸纖維素胺基甲酸甲酯(CA methyl carbamate)、乙酸丁二酸纖維素(CA succinate)、乙酸苯偏三酸纖維素(CAT)、乙酸纖維素二甲基胺基乙酸酯(CA dimethylaminoacetate)、乙酸纖維素碳酸乙酯(CA ethyl carbonate)、乙酸纖維素氯乙酸酯(CA chloroacetate)、乙酸纖維素草酸乙酯(CA ethyl oxalate)、乙酸纖維素磺酸甲酯(CA methyl sulfonate)、乙酸纖維素磺酸丁酯(CA butyl sulfonate)、乙酸纖維素對甲苯磺酸酯(CA p-toluene sulfonate)、乙酸瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸及酯以及聚(甲基丙烯酸及酯及其共聚物、澱粉、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、膠原蛋白、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

【0275】半滲透膜亦可為疏水性微孔膜，其中該等孔實質上填充有氣體且不由水性介質濕潤但對水蒸氣是可透的，如美國專利第6,798,119號中所揭示。此類疏水性但水蒸氣可滲透膜通常由疏水性聚合物(諸如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚

醚、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟)構成。

【0276】 半滲透膜上之遞送埠可在包覆包衣後藉由機械或雷射鑽孔形成。遞送埠亦可藉由沖蝕水可溶性材料之栓塞或藉由使核心中凹口上膜之較薄部分破裂而原位形成。另外，遞送埠可在包覆包衣過程期間形成，如在美國專利第6,712,069號及第6,798,220號中所揭示類型之不對稱膜包衣的情況下。

【0277】 所釋放活性成分的總量及釋放速率可實質上經由半滲透膜之厚度及孔隙度、核心之組成及遞送埠之數目、大小及位置來調節。

【0278】 滲透控制釋放劑型中之醫藥組合物可進一步包含如本文所描述之額外習知賦形劑或載劑以促進調配物效能或加工。

【0279】 滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術來製備(參見上述之*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ; Santus及Baker, *J.Controlled Release* **1996**, 36, 1-21 ; Verma等人, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 27, 796-708 ; Verma等人, *J.Controlled Release* **2002**, 79, 7-27)。

【0280】 在某些實施例中，本發明所提供之醫藥組合物經調配為AMT控制釋放劑型，其包含包覆核心之不對稱滲透膜，該核心包含活性成分及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。參見美國專利第6,712,069號及WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術來製備，包括直接壓縮、乾式造粒、濕式造粒及浸塗方法。

【0281】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配為ESC

控制釋放劑型，其包含包覆核心之滲透膜，該核心包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

### 3. 多微粒控制釋放裝置

【0282】 緩釋劑型中本文所提供之醫藥組合物可製造為多微粒控制釋放裝置，其包含大量直徑在約10  $\mu\text{m}$ 至約3 mm、約60  $\mu\text{m}$ 至約2.6mm或約100  $\mu\text{m}$ 至約1 mm範圍內之粒子、顆粒或丸粒。此類多顆粒物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製造，包括濕式及乾式造粒、擠壓/滾圓、滾筒壓實、熔融凝結及藉由噴霧包覆種核心。參見，例如*Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994；及*Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989。

【0283】 如本文中所述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以幫助加工及形成多顆粒物。所得粒子本身可構成多微粒裝置或可藉由不同成膜材料(諸如腸聚合物、水可溶脹及水可溶聚合物)包覆。多顆粒物可進一步加工成膠囊或錠劑。

### 4. 靶向遞送

【0284】 本文所提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向特定組織、受體或待治療之個體之身體之其他區域，其包括基於脂質體之遞送系統、基於重新包封紅血球之遞送系統及抗體之遞送系統。實例包括(但不限於)以下美國專利中描述之彼等實例：第7,317,762號；第7,274,662號；第7,271,369號；第7,263,872號；第7,139,876號；第7,131,670號；第7,120,761號；第7,071,496號；第7,070,082號；第7,048,737號；第7,039,976號；第7,004,634號；第6,986,307號；第6,972,377號；第6,900,262號；第6,840,774號；第6,769,642號；及第6,709,874號。

## 使用方法

【0285】 在一個實施例中，本文提供一種治療、改善或預防個體中增生性疾病之方法，其包含向個體投與本文所提供之非吸濕性結晶鹽。

【0286】 在某些實施例中，增生性疾病為癌症。在某些實施例中，癌症為膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌(例如，結腸直腸癌)、食道癌、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、白血病(例如，急性骨髓性白血病(AML)或慢性骨髓白血病(CML))、肝癌、肺癌(例如，小細胞及非小細胞肺癌)、淋巴瘤、黑素瘤、骨髓瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、唾液腺癌、肉瘤(例如，骨肉瘤)、皮膚癌(例如，鱗狀細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。在某些實施例中，癌症為白血病、黑素瘤、乳癌、前列腺癌或結腸直腸癌。

【0287】 在某些實施例中，癌症為轉移性的。在某些實施例中，癌症為頑固性的。在某些實施例中，癌症為復發性的。在某些實施例中，癌症為抗藥性的。

【0288】 在某些實施例中，癌症為AML。在某些實施例中，癌症為復發性或頑固性AML。在某些實施例中，癌症為復發性AML。在某些實施例中，癌症為頑固性AML。在某些實施例中，癌症為缺失5q之AML。

【0289】 在某些實施例中，癌症為MDS。在某些實施例中，癌症為高風險MDS。在某些實施例中，癌症為缺失5q之MDS。

【0290】 在某些實施例中，使用本文所提供之方法中之一者進行治療之個體在投與本文所提供之非吸濕性結晶鹽之前尚未針對待治療之增生性疾病進行抗癌療法治療。

【0291】 在某些實施例中，使用本文所提供之方法中之一者進行治療之個體在投與本文所提供之非吸濕性結晶鹽之前已針對待治療之增生性疾病進行抗癌療法治療。

【0292】 在某些實施例中，本文提供一種用於治療已進行手術以試圖治療有爭議之疾病或病況的個體以及未進行手術之個體的方法。因為患癌個體具有異質的臨床表現及變化的臨床結果，因此給予特定個體之治療可視其預後而變化。有經驗的臨床醫師將能夠容易地在無不當實驗之情況下測定特定的次級藥劑、手術類型及可有效用於治療個別患癌個體的基於非藥物之標準療法的類型。

【0293】 在另一實施例中，本文提供一種治療個體中由CK1介導之病症、疾病或病況之一或多個症狀的方法，其包含向個體投與本文所提供之非吸濕性結晶鹽。在某些實施例中，由CK1介導之病症、疾病或病況為增生性疾病。

【0294】 雖然一些疾病或病症在某些年齡組中較普遍，但本文所提供之方法涵蓋治療與患者之年齡無關的個體。

【0295】 視待治療疾病及個體之病況而定，本文所提供之非吸濕性結晶鹽可藉由以下投與途徑投與：經口、非經腸(例如，肌內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸液、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、經舌下或經表面(例如，經皮或局部)。本文所提供之非吸濕性結晶鹽可單獨或與醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑或媒劑一起調配於合適劑量單位中。

【0296】 在一個實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經口投與。在另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽非經腸投與。在又另

一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經靜脈內投與。在又另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經肌內投與。在又另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經皮下投與。在再另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經表面投與。

**【0297】** 本文所提供之非吸濕性結晶鹽可以單一劑量形式遞送，諸如(例如)單一快速注射或口服錠劑或藥丸；或隨時間遞送，諸如(例如)隨時間連續輸液或隨時間分次快速給藥。本文所提供之非吸濕性結晶鹽可在必要時重複投與，例如直至患者經歷穩定疾病或消退，或直至患者經歷疾病進展或不可接受的毒性。藉由此項技術中已知之方法來測定穩定疾病或其缺乏，諸如評估患者症狀、體檢、觀測已使用X射線、CAT、PET或MRI掃描成像之腫瘤以及其他通常公認之評估模式。

**【0298】** 本文所提供之非吸濕性結晶鹽可每日一次(QD)投與，或分為多個日劑量，諸如每日兩次(BID)及每日三次(TID)。此外，投與可為連續性的(亦即每日)，或間歇地。如本文所使用之術語「間歇性」或「間歇地」欲意謂以規則或不規則時間間隔停止及開始。舉例而言，本文所提供之非吸濕性結晶鹽的間歇性投與為每週投與一至六天，以週期形式投與(例如，連續二至八週每日投與，隨後為高達一週不投與之休息期)或隔日投與。

**【0299】** 在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽的治療有效量介於每天約0.001至約1 mg/kg個體體重(每天mg/kg)、每天約0.01至約0.1 mg/kg或每天約0.01至約0.05 mg/kg，其可以單次或多次劑量投與。在某些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽的治療有效量介於每天約0.1至約50 mg、每天約0.2至約20 mg或每天約0.5至約10 mg。在某

些實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽的治療有效量為每天約0.2 mg、每天約0.5 mg、每天約1 mg、每天約2 mg、每天約5 mg、每天約10 mg或每天約20 mg。

**【0300】** 然而，將理解，用於任何特定個體之特定劑量水準及給藥頻率可變化且將取決於包括以下之各種因素：所採用特定化合物之活性、該化合物作用之代謝穩定性及時長、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與方式及次數、分泌速率、藥物組合、特定病況之嚴重度及宿主經受之療法。

**【0301】** 在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，個體為人類。

**【0302】** 本文所提供之非吸濕性結晶鹽亦可組合或與適用於治療及/或預防本文中所述之病症、疾病或病況的其他治療劑組合使用。

**【0303】** 如本文所使用，術語「組合」包括使用超過一種療法(例如，一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，術語「組合」之使用並不限制向患有疾病或病症之個體投與療法(例如，預防劑及/或治療劑)的次序。第一療法(例如，預防劑或治療劑，諸如本文所提供之化合物)可在向個體投與第二療法(例如，預防劑或治療劑)之前(例如，之前6分鐘、16分鐘、30分鐘、46分鐘、1小時、2小時、4小時、7小時、12小時、24小時、48小時、72小時、97小時、1週、2週、3週、4週、6週、7週、8週或12週)、與其同時或在其之後(例如，之後6分鐘、16分鐘、30分鐘、46分鐘、1小時、2小時、4小時、7小時、12小時、24小時、48小時、72小時、97小時、1週、2週、3週、4週、6週、7週、8週或12週)投與。三聯療法亦涵蓋在本文中。

**【0304】** 本文所提供之非吸濕性結晶鹽的投與途徑與第二療法之投與途徑無關。在一個實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經口投與。在另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經靜脈內投與。因此，根據此等實施例，本文所提供之非吸濕性結晶鹽經口或靜脈內投與，且第二療法可經以下途徑投與：經口、非經腸、經腹膜內、經靜脈內、經動脈內、經皮、經舌下、經肌內、經直腸、經頰、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由導管或血管支架局部遞送、皮下、脂肪內、關節內、鞘內或以緩慢釋放劑型。在一個實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽及第二療法藉由相同投與模式、經口或藉由IV投與。在另一實施例中，本文所提供之非吸濕性結晶鹽藉由一個投與模式(例如，藉由經口)投與，而第二藥劑(抗癌劑)藉由另一投與模式(例如，IV)投與。

**【0305】** 在某些實施例中，本文所提供之每一方法獨立地進一步包含投與第二治療劑之步驟。

**【0306】** 本文所提供之非吸濕性結晶鹽亦可提供為使用熟習此項技術者已知之封裝材料之製品。參見，例如美國專利案第6,323,907號；第6,062,668號；及第6,033,262號。醫藥學封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、導管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適合於所選調配物及預定投與及治療模式的任何封裝材料。

**【0307】** 在某些實施例中，本文亦提供當由醫學從業者使用時可簡化向個體投與適量活性成分的套組。在某些實施例中，本文所提供之套組包括本文所提供之非吸濕性結晶鹽的容器及劑型。

**【0308】** 在某些實施例中，套組在包含一或多種其他治療劑之容器中包括包含本文所提供之非吸濕性結晶鹽之劑型的容器。

【0309】 本文所提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。此類裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器滴液袋、貼片及吸入器。本文所提供之套組亦可包括用於投與活性成分之保險套。

【0310】 本文所提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活性成分的醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須經復原以非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含適合媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解以形成適用於非經腸投與的不含微粒之無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑的實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水 USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸林格氏注射液；水可混溶性媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

【0311】 將藉由以下非限制性實例進一步理解本發明。

實例

實例1

篩選(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之結晶鹽

【0312】 游離鹼(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺藉由分配在含水氫氧化鈉與二氯甲烷之間由(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之二鹽酸鹽製備。

【0313】 篩選二十種酸以與游離鹼(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺形成結晶鹽。所測

定條件概述在表1中。

表1.結晶鹽之篩選條件

酸	條件	結晶
乙酸	蒸發，MeOH，RT	是
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
己二酸	蒸發，MeOH，RT	否
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
L-抗壞血酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C；蒸發	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	否
L-天冬胺酸	漿液，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，75°C，1天	否
	漿液，MeOH，75°C，1天	否
苯甲酸	蒸發，MeOH，RT	是
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
檸檬酸	蒸發，MeOH，RT	否
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	否
反丁烯二酸	蒸發，MeOH，RT	是
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
麩胺酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	否
乙醇酸	蒸發，MeOH，RT	是
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
馬尿酸	蒸發，MeOH，RT	否
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是

酸	條件	結晶
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C；蒸發	是
D,L-乳酸	蒸發，MeOH，RT	是
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
順丁烯二酸	蒸發，MeOH，RT	是
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C；蒸發	是
L-蘋果酸	蒸發，MeOH，RT	是
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
甲烷磺酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C；蒸發	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
磷酸	蒸發，MeOH，RT	否
	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	否
丁二酸	蒸發，MeOH，RT	是
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C；蒸發	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
硫酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
L-酒石酸	蒸發，MeOH，RT	是
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	否
硫氰酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C；蒸發	否
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是
對甲苯磺酸	蒸發，MeOH，RT	否
	冷卻，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→-15°C	是
	冷卻，EtOH/己烷，反應→5°C	是

【0314】 鹽形成反應藉由使一莫耳當量之游離鹼(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺與一莫耳當量之各酸反應而進行。

【0315】 所形成的各固體鹽之結晶度藉由X射線粉末繞射(XRPD)來測定。XRPD分析在Rigaku Smart-Lab X射線繞射系統上進行，該系統經組態以使用直線源X射線光束反射布拉格-布倫塔諾(Bragg-Brentano)幾何。X射線源係在40 kV及44 ma下操作之長細聚焦銅管(Cu Long Fine Focus tube)，其在樣品處提供自高角度下之窄線變化至低角度下之寬矩形的人射光束輪廓。在直線X射線源上使用光束調節狹縫以確保最大光束大小沿直線及垂直於直線二者均小於10 mm。布拉格-布倫塔諾幾何係藉由被動發散且接收狹縫所控制之伸聚焦幾何，其中樣品自身充當用於光學件之聚焦組件。布拉格-布倫塔諾幾何之固有解析度以操作形式控管以得到0.1 °2θ或更小之峰寬度。X射線束之軸發散在入射及繞射光束路徑二者中由5.0度索勒狹縫(Soller slits)控制。

【0316】 更特定而言，使用較輕的手動壓力在較低背景矽固持器中製備粉末鹽樣品以保持樣品表面平坦且與樣品固持器之參考表面齊平。使用6 °2θ/分鐘之連續掃描及0.02 °2θ之有效步長大小自2至40 °2θ分析各鹽樣品。

【0317】 若固體測定為待結晶，則將其進一步分析。使用TA Instruments Q2000儀器進行差示掃描量熱法(DSC)分析。使用銦進行儀器溫度校準。在各分析期間將DSC單元保持於約50毫升/分鐘之氮氣吹掃下。固體鹽樣品經置放於標準捲曲鋁盤中並以10°C/分鐘之速率自25°C加熱至350°C。

【0318】 使用TA Instruments Q50儀器進行熱解重量分析。使用M級重量校準儀器平衡且使用鋁鎳合金進行溫度校準。氮氣吹掃處於平衡時為約40毫升/分鐘且在鍋爐處為約60毫升/分鐘。固體鹽樣品經置放於預先配衡(pretared)之鉑盤中並以10°C/分鐘之速率自20°C加熱至350°C。

【0319】 表1中所鑑別結晶鹽之分析結果在圖1至圖23中展示。

## 實例2

(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之結晶己二酸鹽、苯甲酸鹽及甲苯磺酸鹽的製備及特徵化

【0320】 在表2中所示之條件下製備(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之結晶己二酸鹽、苯甲酸鹽及甲苯磺酸鹽。

表2.結晶鹽形成條件

酸	條件
己二酸	冷卻，EtOH/己烷，RT→5°C，3天
苯甲酸	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→15°C
對甲苯磺酸	沈澱，95:5丙酮/H <sub>2</sub> O，回流→RT

【0321】 結晶己二酸鹽、苯甲酸鹽及甲苯磺酸鹽用XRPD、DSC、TGA及DVS特徵化。使用TA Instruments Q5000動態蒸氣吸附分析器進行DVS分析。使用標準重量及溴化鈉濕度標準來校準儀器。在25°C下在60分鐘之最大平衡時間下以10%相對濕度(RH)步長自5%至95% RH(吸附週期)及自95%至5% RH(解吸附週期)分析己二酸鹽。分析結果在圖24至圖33中展示。

【0322】 圖24中之X射線功率繞射圖指示己二酸鹽為結晶型。圖25中之TGA熱分析圖展示己二酸鹽在高達150°C下減輕0.29%，從而指示結

晶己二酸鹽為非溶劑化的。

【0323】 圖26中之DVS等溫線圖展示己二酸鹽具(i)在5% RH下乾燥後減輕0.05%；(ii)自5%至95% RH增重1.05%；及(iii)自95%至5% RH減輕1.11%；從而指示結晶己二酸鹽為非吸濕性的。

【0324】 圖27及圖28中之<sup>1</sup>HNMR光譜指示己二酸鹽含有一莫耳當量之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺及一莫耳當量之己二酸。

【0325】 圖29中之X射線功率繞射圖指示苯甲酸鹽為結晶型。圖30中之TGA熱分析圖展示己二酸鹽在高達175°C下減輕1.01%，從而指示結晶己二酸鹽為非溶劑化的。

【0326】 圖31中之DVS等溫線圖展示己二酸鹽具有(i)在5% RH下乾燥後減輕0.02%；(ii)自5%至95% RH增重1.20%；及(iii)自95%至5% RH減輕1.30%；從而指示結晶己二酸鹽為非吸濕性的。

【0327】 圖32及圖33中之<sup>1</sup>HNMR光譜指示苯甲酸鹽含有一莫耳當量之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺及兩莫耳當量之苯甲酸。

【0328】 作為比較，圖38中之DVS等溫線圖展示二鹽酸鹽具有(i)在5% RH下乾燥後減輕1.2%；(ii)自5%至95% RH增加17%；及(iii)自95%至5% RH減輕16%；從而指示二鹽酸己二酸鹽為高吸濕性的。

【0329】 化合物之結晶己二酸鹽、苯甲酸鹽及甲苯磺酸鹽以及二鹽酸鹽的溶解度藉由將測試溶劑(例如，水)以等分試樣添加至各結晶固態鹽之稱重部分來測定。是否已出現溶解係在添加各溶劑等分試樣之後藉由目視檢查來判定。結果在表3中展示。

表3.化合物之某些鹽的溶解度

鹽	溶解度(mg/mL)	溶液pH
氯化物	29	1.55
己二酸鹽	14	4.73
苯甲酸鹽	<1	4.31
甲苯磺酸鹽	2	5.82

## 實例3

(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之結晶二甲苯磺酸鹽的製備及特徵化

【0330】 在25°C至35°C下向(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(20.0 g, 1.0當量)於水中(10體積)之經攪拌澄清溶液中緩慢添加10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(5體積)。將反應混合物攪拌10 h, 使所得固體過濾且用水(5.0體積)將其漿洗。將濕潤材料抽吸脫水且在50°C至55°C下於烘爐下乾燥24 h以得到呈游離鹼形式之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺。

【0331】 在25°C至35°C下向以上游離鹼化合物(1.0當量)於甲醇(10體積)中之經攪拌混濁溶液中添加對甲苯磺酸·H<sub>2</sub>O (2.2當量)(緊接著形成澄清溶液, 在一段時間之後再次變為固體懸浮液)。將固體懸浮液在50°C至55°C下攪拌4 h, 接著在低於50°C下於真空下蒸餾出甲醇, 在25°C至35°C下將懸浮液與丙酮(3.0體積)及丙酮(10.0體積)中成漿液之殘餘物共蒸餾1至2 h。接著將固體懸浮液過濾且在50°C至60°C下於真空下乾燥濕潤化合物。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.04 (m, 1H), 0.50 (m,

第 76 頁(發明說明書)

2H), 0.24 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.72, 152.87, 149.11(2), 147.32, 143.34, 142.39, 141.87(2), 129.88(4), 126.89(4), 115.57, 115.46, 51.03, 50.32, 37.61, 30.87(2), 30.31(2), 29.90, 21.31(2), 11.07, 5.04(2)。

【0332】 甲苯磺酸鹽亦用XRPD、DSC及DVS特徵化。圖34中之X射線功率繞射圖指示甲苯磺酸鹽為結晶型。甲苯磺酸鹽之某些XRDR峰在表4中概述。

表4. 二甲苯磺酸鹽之某些XRPD峰

2θ角度(°)	d空間(Å)	強度(%)
5.5	16.19	65
6.1	14.46	9
7.6	11.63	47
12.9	6.87	20
14.9	5.95	10
16.2	5.47	17
17.3	5.13	22
18.4	4.82	18
18.6	4.77	11
21.5	4.13	10
21.9	4.05	100
22.3	3.99	27
22.5	3.95	28
23.4	3.80	11
23.8	3.75	22
24.1	3.70	10
26.2	3.40	13
26.9	3.32	10
27.0	3.30	13
28.8	3.10	12

【0333】 圖35中之DSC熱分析圖展示結晶甲苯磺酸鹽具有224°C之

起始值及228°C之吸熱峰。圖36中之DVS等溫線圖指示結晶甲苯磺酸鹽為非吸濕性的。

【0334】 圖37中之<sup>1</sup>HNMR光譜指示結晶甲苯磺酸鹽含有一莫耳當量之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺及二莫耳當量之對甲苯磺酸。二甲苯磺酸鹽經測定具有0.377 g/mL之容積密度。

#### 實例4

(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺之非吸濕性結晶二甲苯磺酸鹽之穩定性

【0335】 在25±2°C/60±5% RH及40±2°C/75±5% RH之儲存條件下測定非吸濕性結晶二甲苯磺酸鹽之穩定性。出於穩定性研究之目的，將二甲苯磺酸鹽封裝於黑色且透明的聚乙烯袋子中。如下表5中所展示，二甲苯磺酸鹽在25°C/60% RH及40°C/75% RH的儲存條件下係穩定的，在任何量測之參數中無顯著變化。

表5.二甲苯磺酸鹽之穩定性

	儲存條件			
	40°C/75% RH		25°C/60% RH	
	起始	6個月	起始	6個月
藉由卡爾費雪測定(Karl Fisher)之含水量(w/w%)	0.41	0.58	0.41	0.41
藉由HPLC測定之純度(面積%)	99.8	99.8	99.8	99.8
藉由HPLC 測定之含量(w/w%，呈游離鹼)	100.5	100.3	100.5	100.5
藉由HPLC測定之pTSA含量(w/w%)	49.9	49.5	49.9	48.6

\* \* \* \* \*

【0336】 提供上文所闡述之實例以向一般熟習此項技術者提供如何

製得及使用所主張之實施例的全部揭示內容及描述，且不意欲限制本文所揭示之範疇。熟習此項技術者顯而易見之修改意欲在以下申請專利範圍之範疇內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用之方式併入本文中，如同各此類公開案、專利或專利申請案特定地且個別地指示以引用之方式併入一般。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體與酸之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物；

其中該酸為己二酸、苯甲酸或對甲苯磺酸。

### 【請求項2】

如請求項1之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該酸為己二酸。

### 【請求項3】

如請求項2之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽包含約一莫耳當量之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體及一莫耳當量之己二酸。

### 【請求項4】

如請求項2之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖24中所示之X射線粉末繞射圖。

### 【請求項5】

如請求項2之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖25中所示之TGA熱分析圖。

### 【請求項6】

如請求項2之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖26中所示之DVS等溫線圖。

**【請求項7】**

如請求項1之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該酸為苯甲酸。

**【請求項8】**

如請求項7之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽包含約一莫耳當量之(1*r*,4*r*)-*N*<sup>1</sup>-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體及兩莫耳當量之苯甲酸。

**【請求項9】**

如請求項7之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖29中所示之X射線粉末繞射圖。

**【請求項10】**

如請求項7之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖30中所示之DSC熱分析圖。

**【請求項11】**

如請求項7之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖30中所示之TGA熱分析圖。

**【請求項12】**

如請求項7之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖31中所示之DVS等溫線圖。

**【請求項13】**

如請求項1之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該酸為對甲苯磺酸。

**【請求項14】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽包含約一莫耳當量之(1r,4r)-N1-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺或其同位素變體及一莫耳當量之對甲苯磺酸。

**【請求項15】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽包含約一莫耳當量之(1r,4r)-N1-(5-氯-4-(5-(環丙基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺及兩莫耳當量之對甲苯磺酸。

**【請求項16】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有以 $2\theta$ 表示之峰在約 $5.5$ 、 $7.6$ 及 $21.9^\circ$ 的X射線粉末繞射圖，或以 $2\theta$ 表示之峰在約 $5.5$ 、 $7.6$ 、 $12.9$ 、 $14.9$ 、 $16.2$ 、 $17.3$ 、 $18.4$ 、 $18.6$ 、 $21.5$ 、 $21.9$ 、 $22.3$ 、 $22.5$ 、 $23.4$ 、 $23.8$ 、 $24.1$ 、 $26.2$ 、 $26.9$ 及 $27.0$ 、 $28.8^\circ$ 的X射線粉末繞射圖。

**【請求項17】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖34中所示之X射線粉末繞射圖。

**【請求項18】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有包含在約 $228^\circ\text{C}$ 吸熱峰之DSC熱分析圖。

**【請求項19】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該

鹽具有實質上如圖35中所示之DSC熱分析圖。

**【請求項20】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽具有實質上如圖36中所示之DVS等溫線圖。

**【請求項21】**

如請求項13之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，其中該鹽在25°C於水中具有約2 mg/mL之溶解度。

**【請求項22】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至21中任一項之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

**【請求項23】**

如請求項22之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於經口投與。

**【請求項24】**

一種如請求項1至21中任一項之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物之用途，其係用於製備治療癌症之藥物，其中該癌症為膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、白血病、急性骨髓白血病、慢性骨髓白血病、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、唾液腺癌、肉瘤、骨肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。

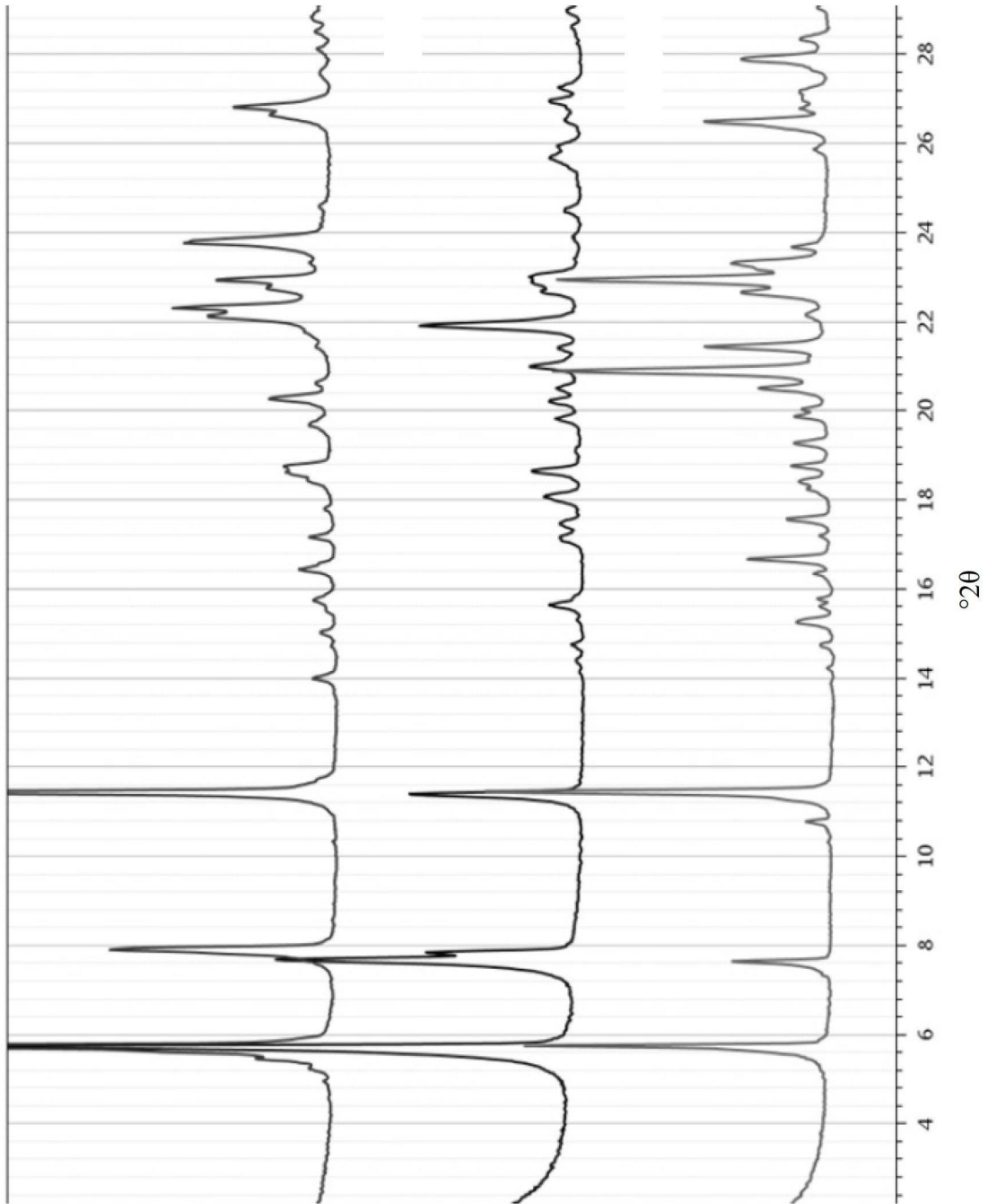
**【請求項25】**

如請求項24之用途，其中該癌症為復發性或頑固性急性骨髓性白血病、缺失5q之急性骨髓性白血病、高風險的骨髓發育不良症候群或缺失5q之骨髓發育不良症候群。

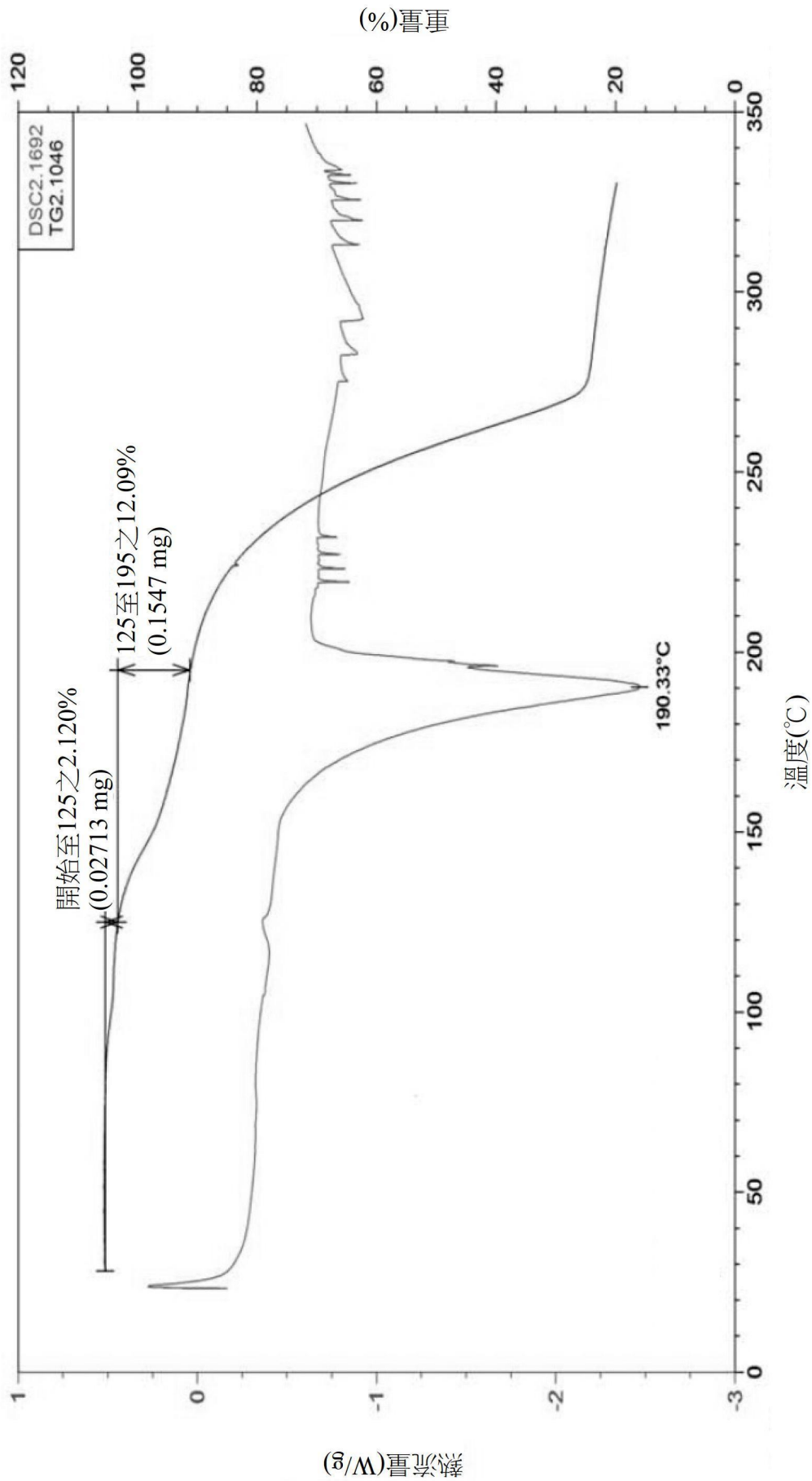
**【請求項26】**

一種如請求項1至21中任一項之非吸濕性結晶鹽或其醫藥學上可接受之水合物之用途，其係用於製備治療由酪蛋白激酶1 (casein kinase 1, CK1)介導之增生性疾病之一或多個症狀之藥物。

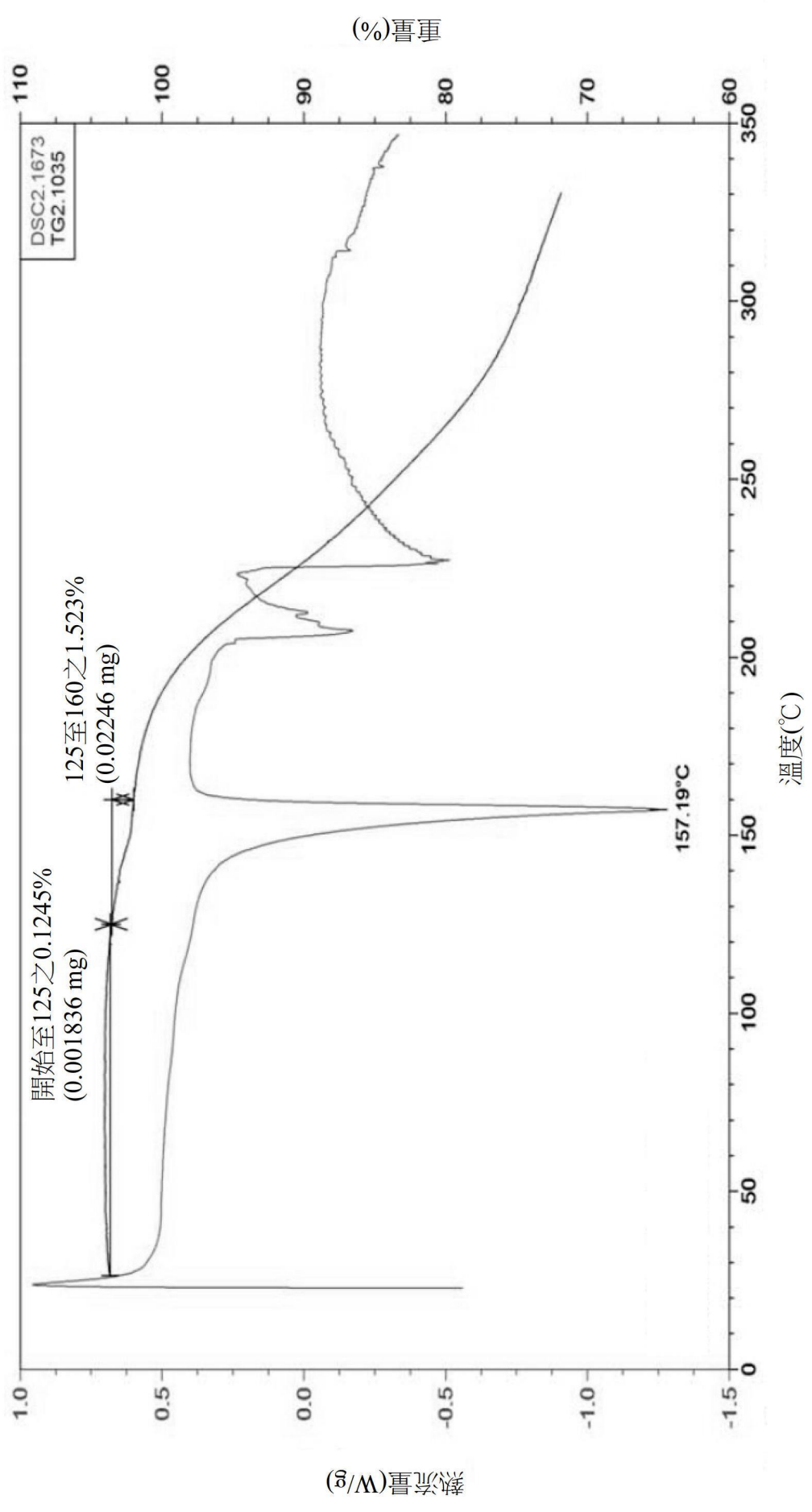
【發明圖式】



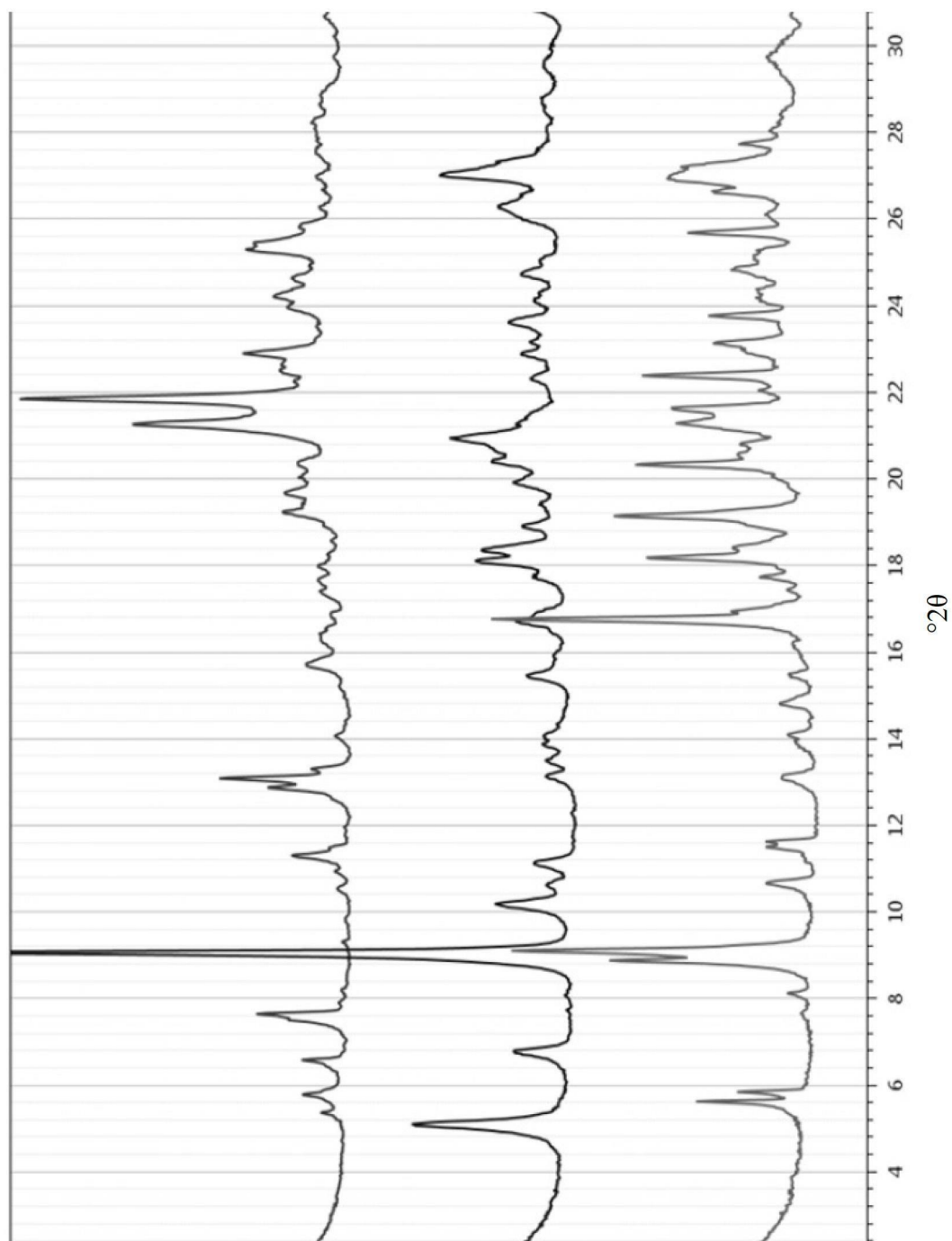
【圖1】



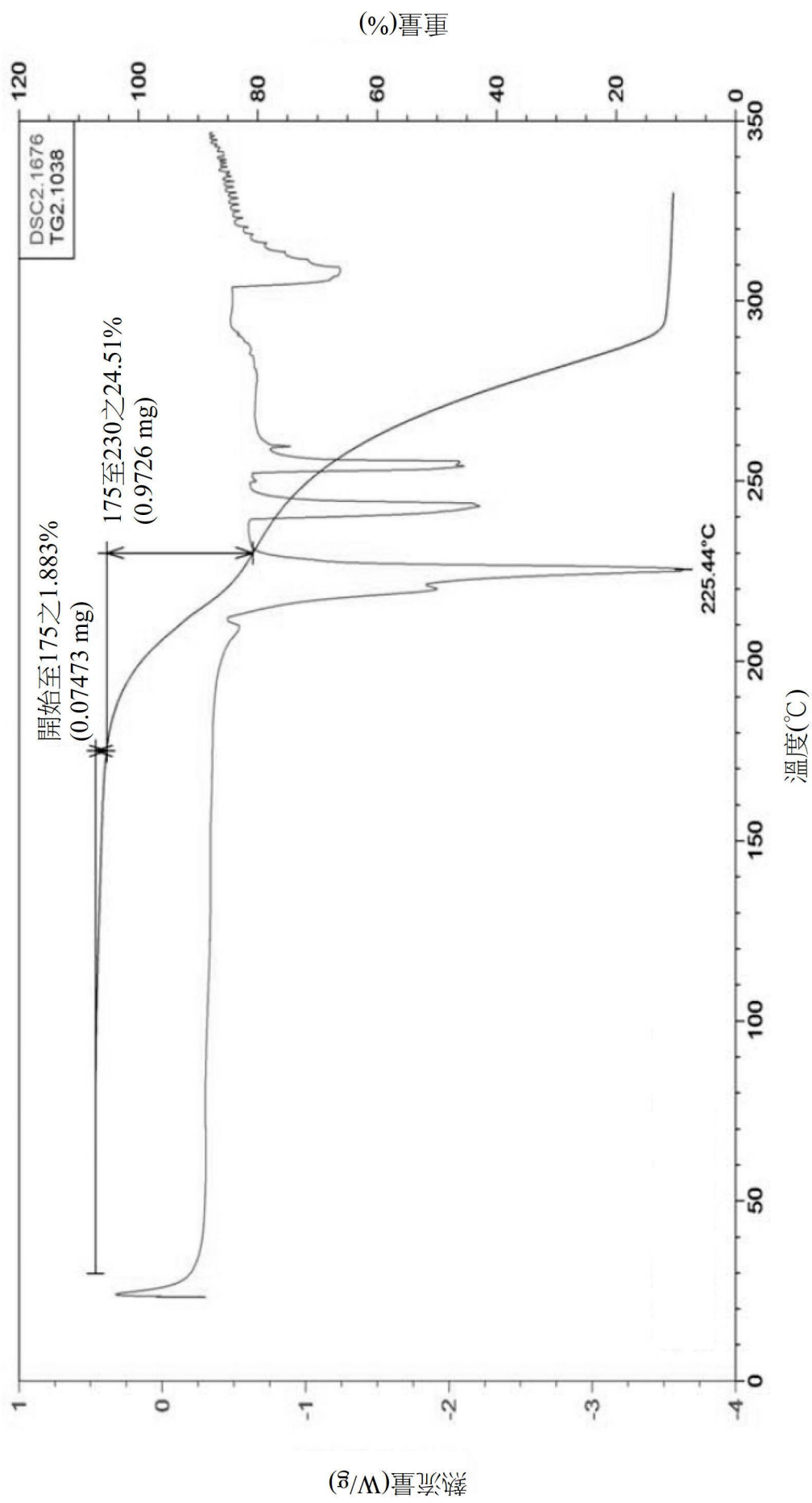
【圖2】



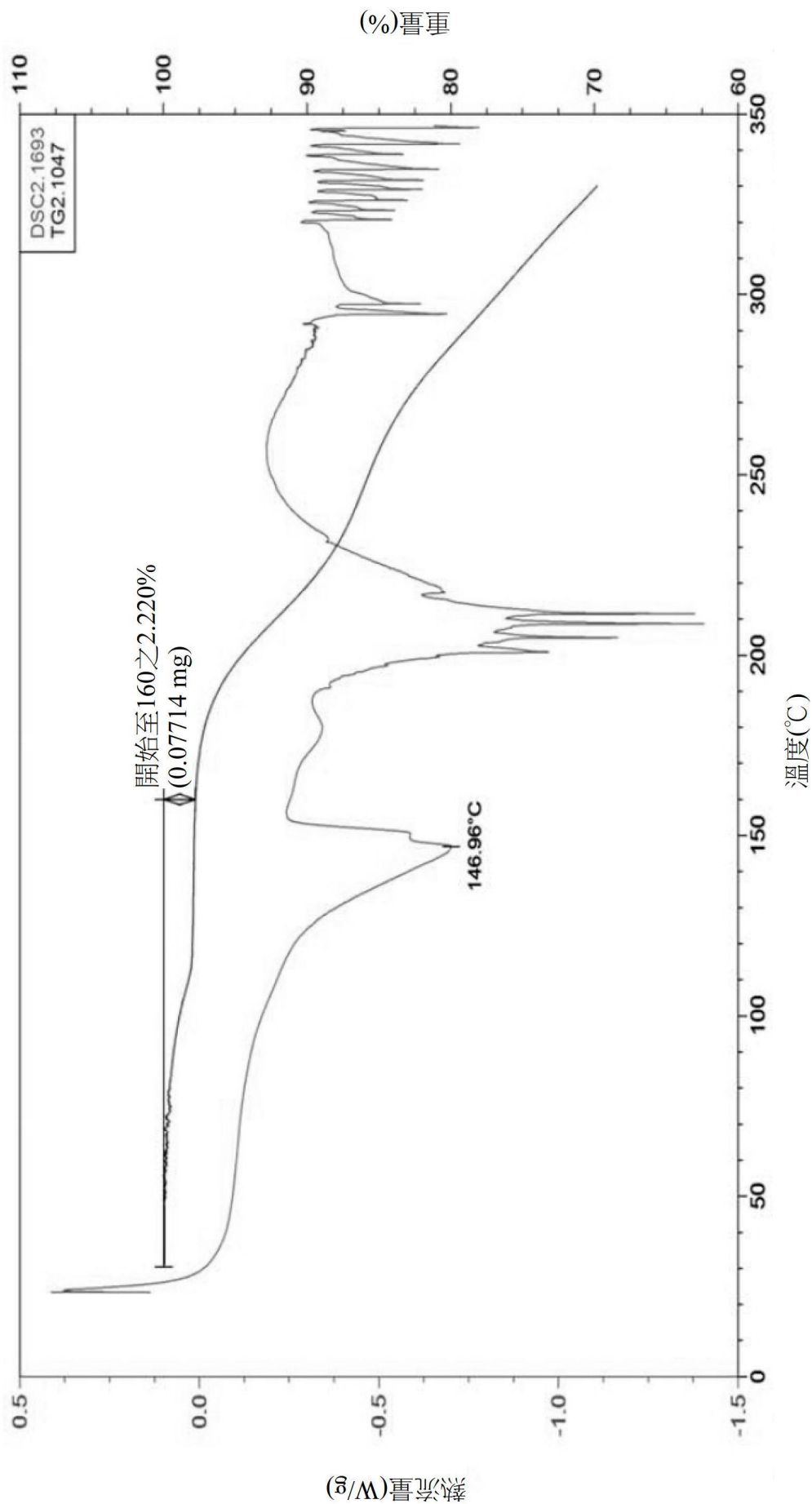
【圖3】



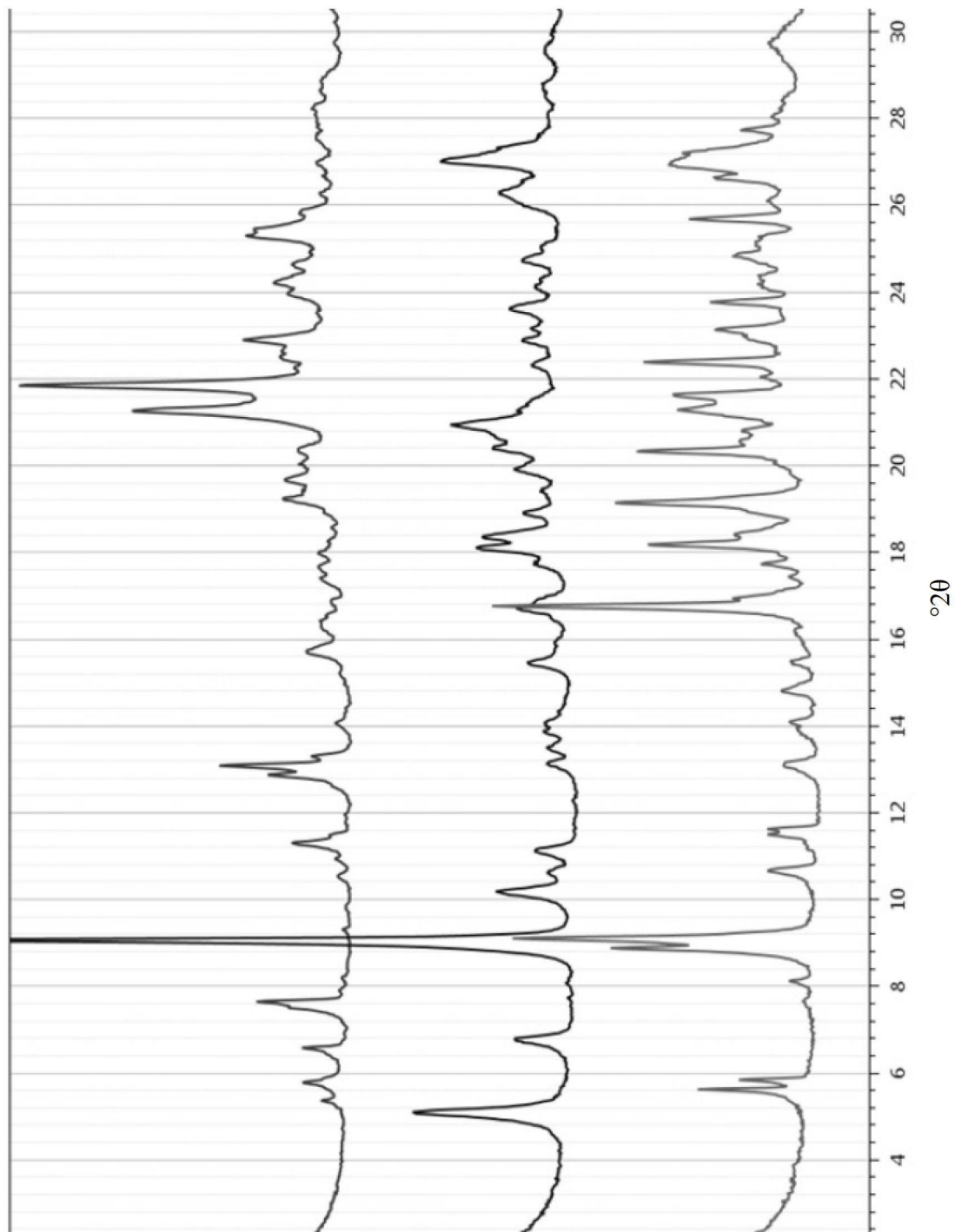
【圖4】



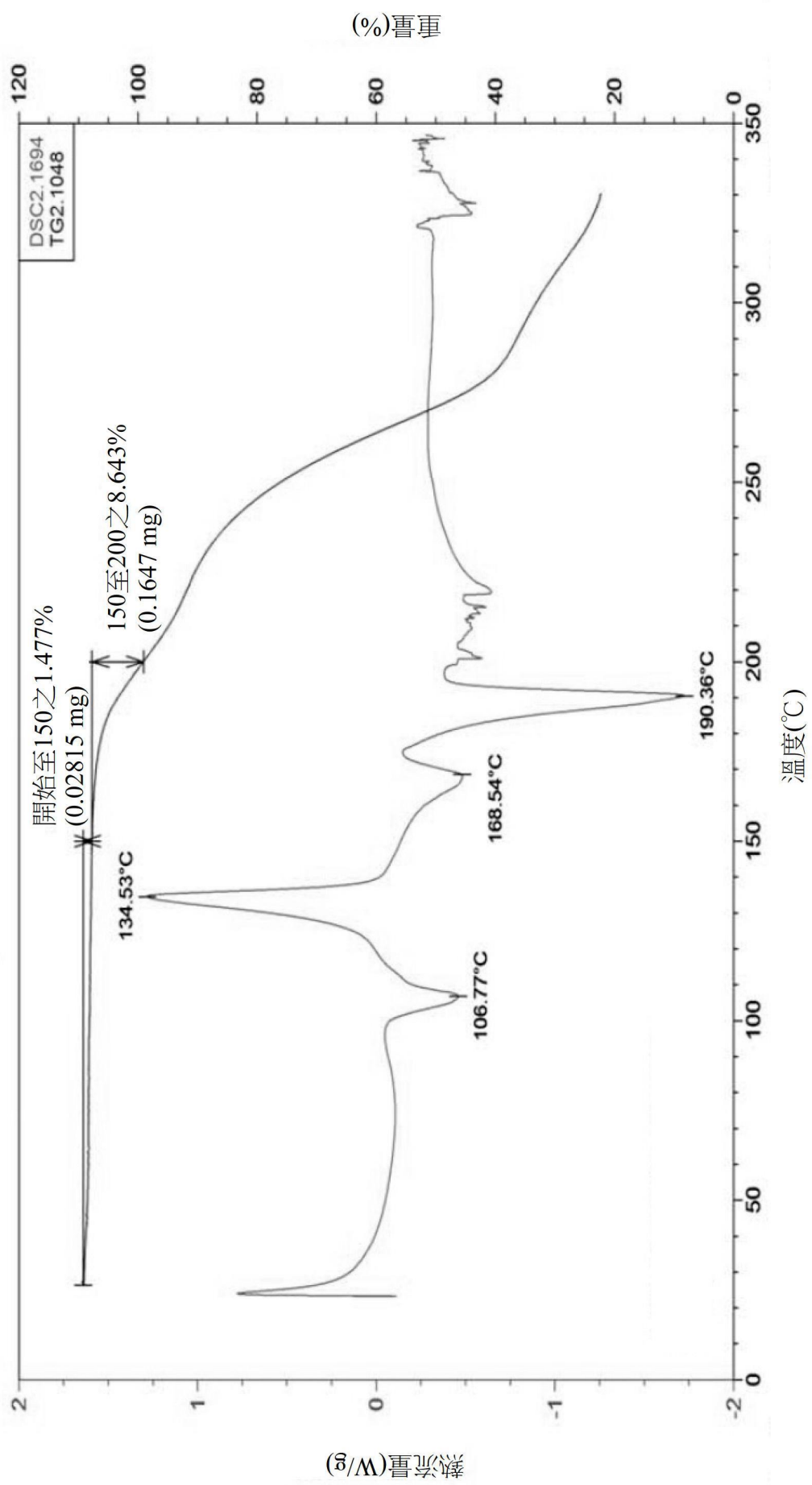
【圖5】



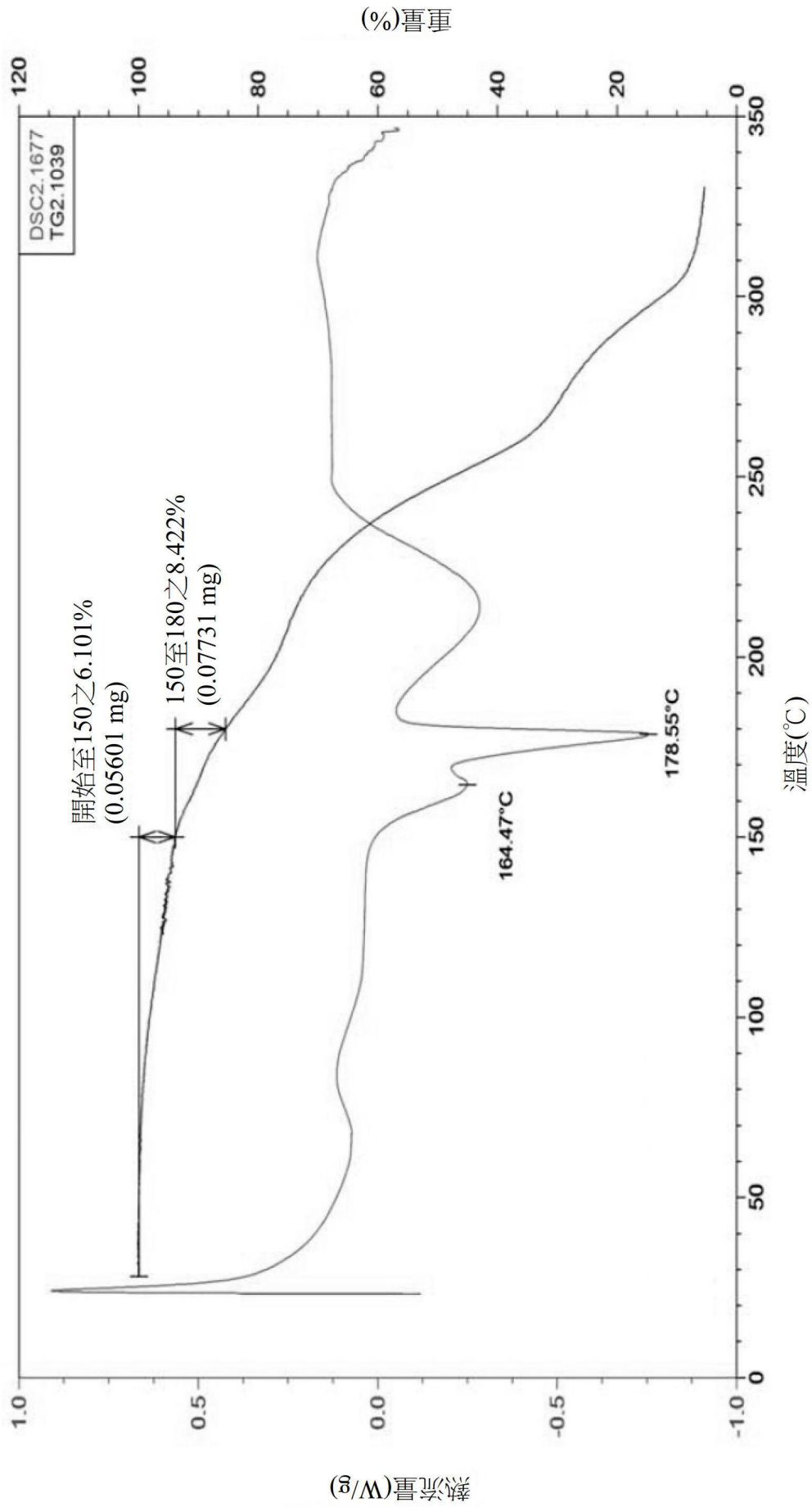
【圖6】



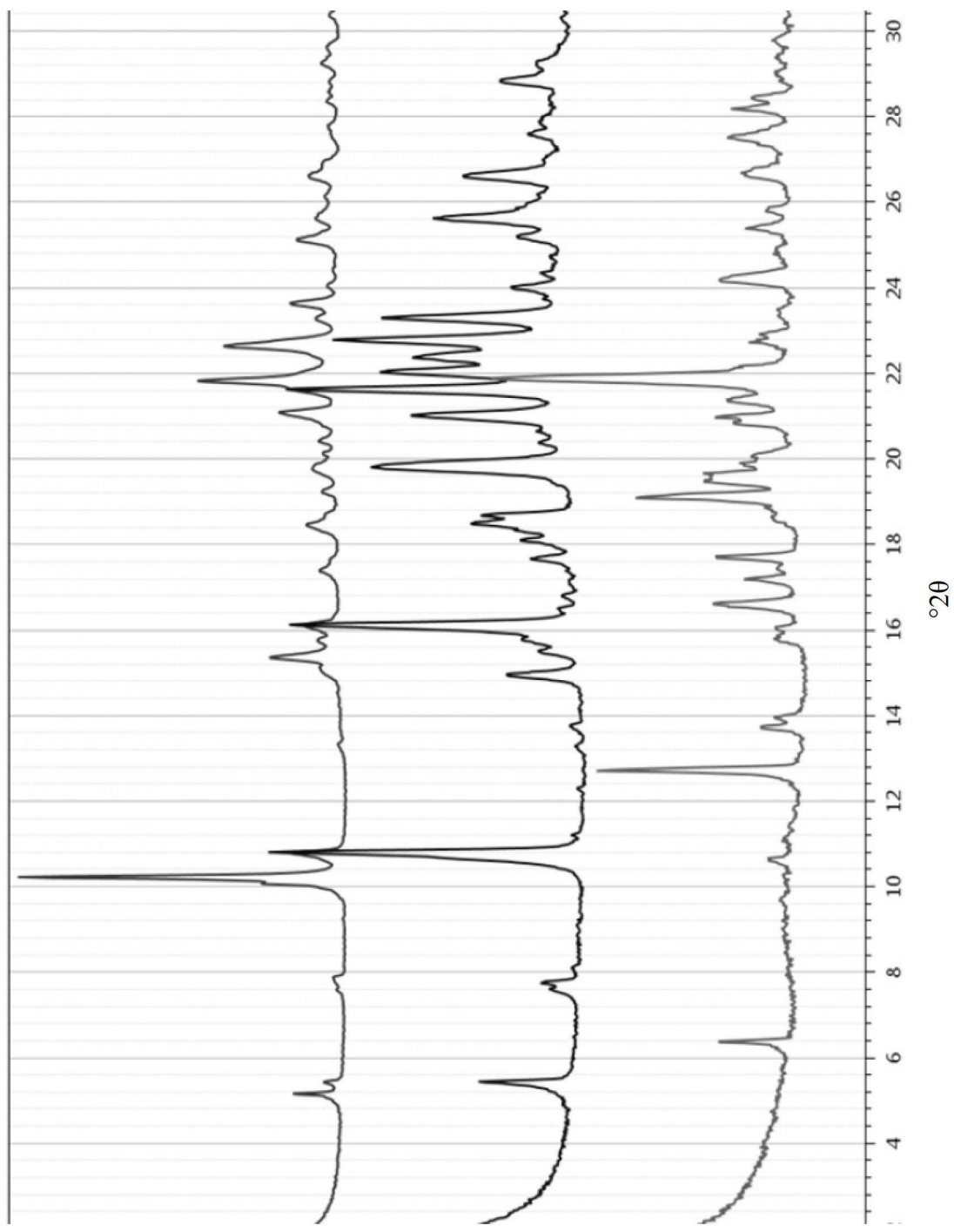
【圖7】



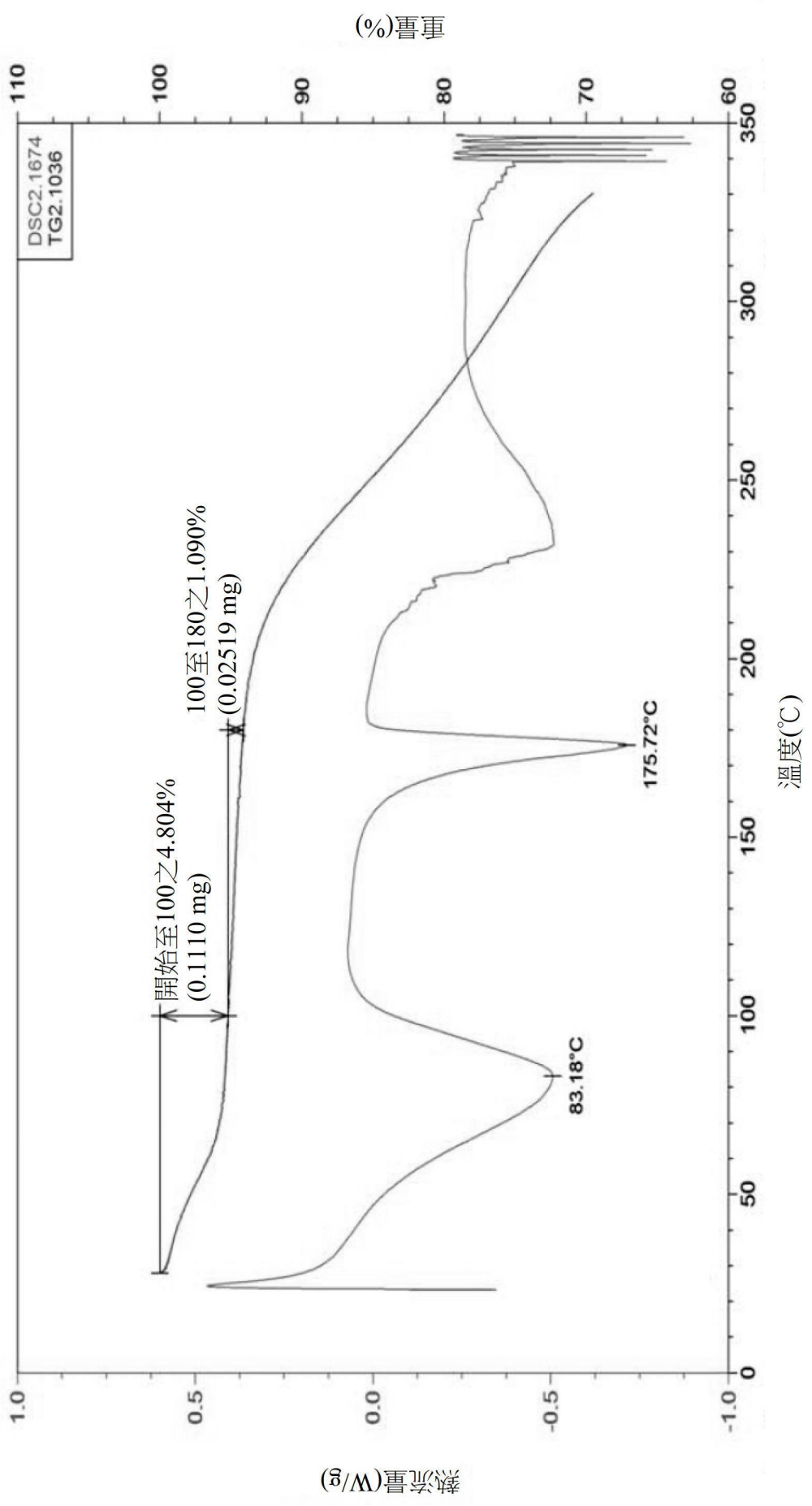
【圖8】



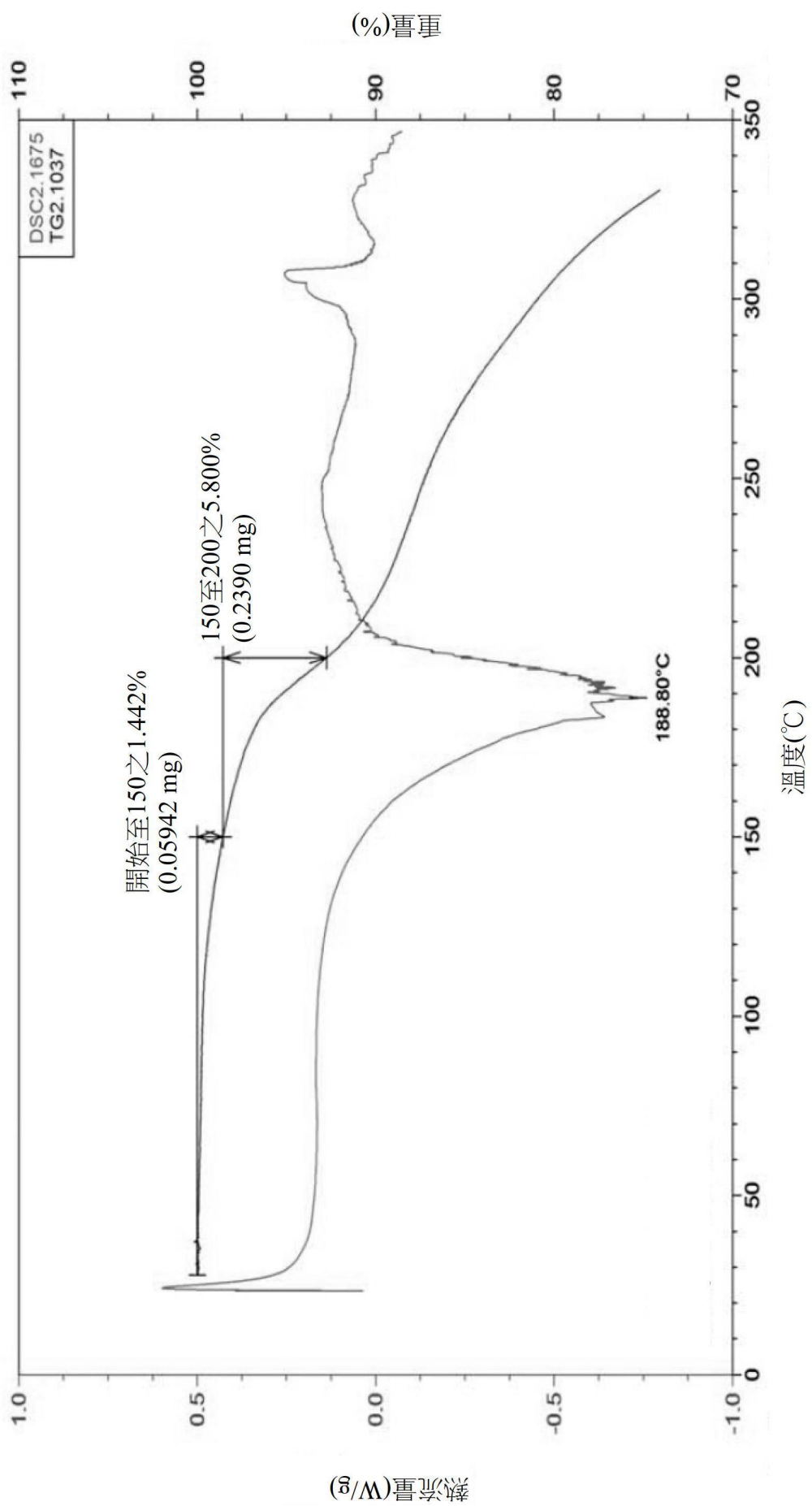
【圖9】



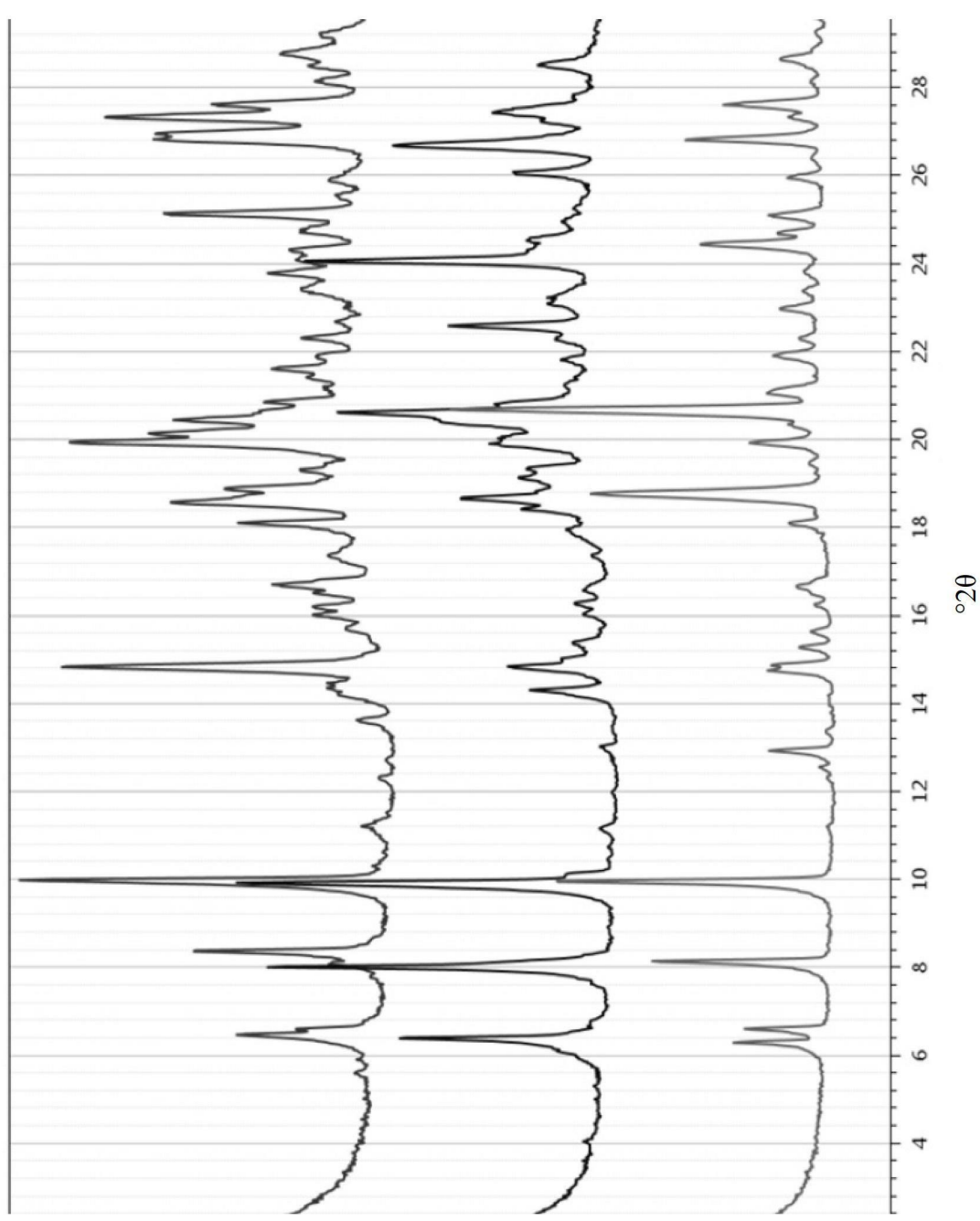
【圖10】



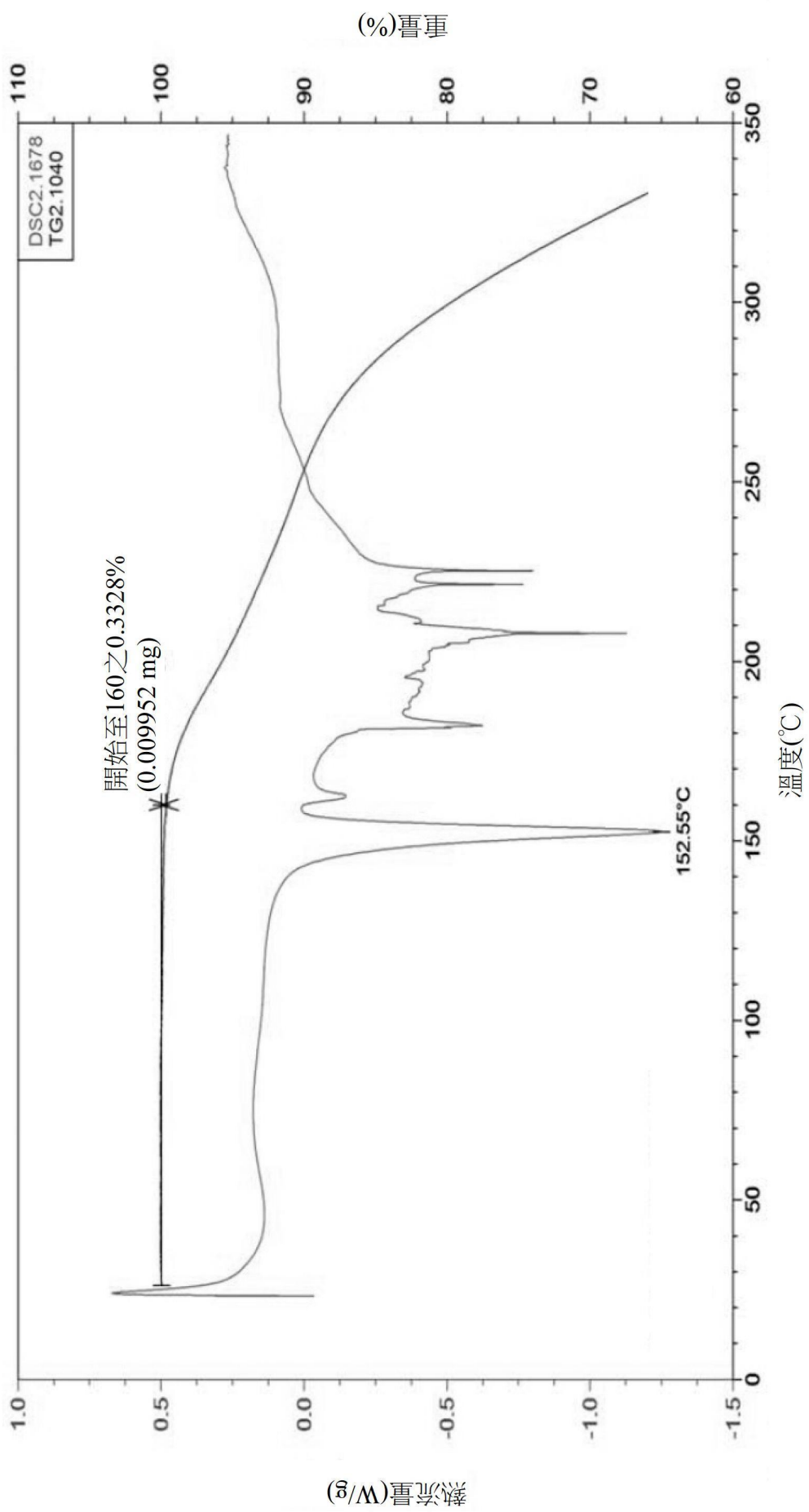
【圖11】



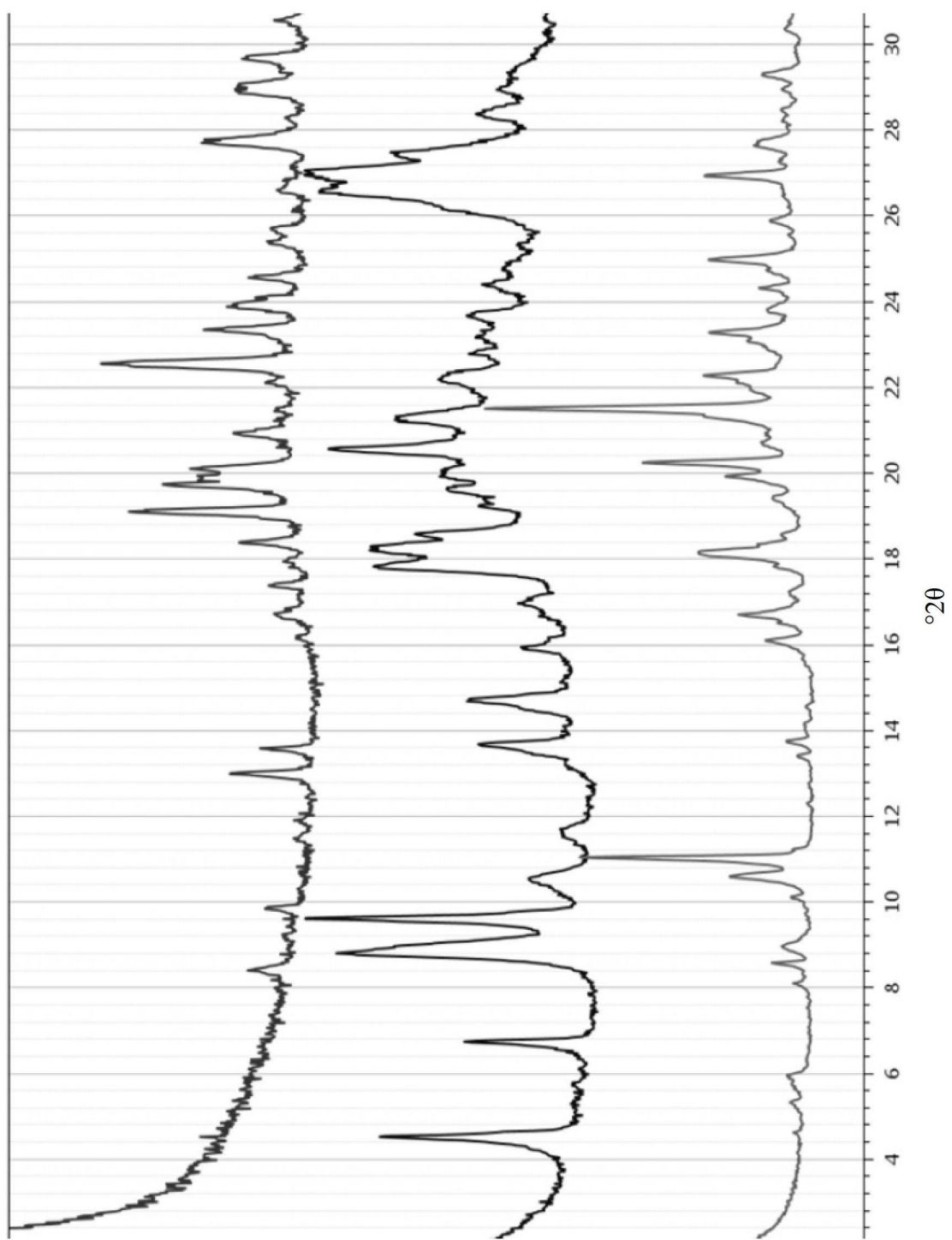
【圖12】



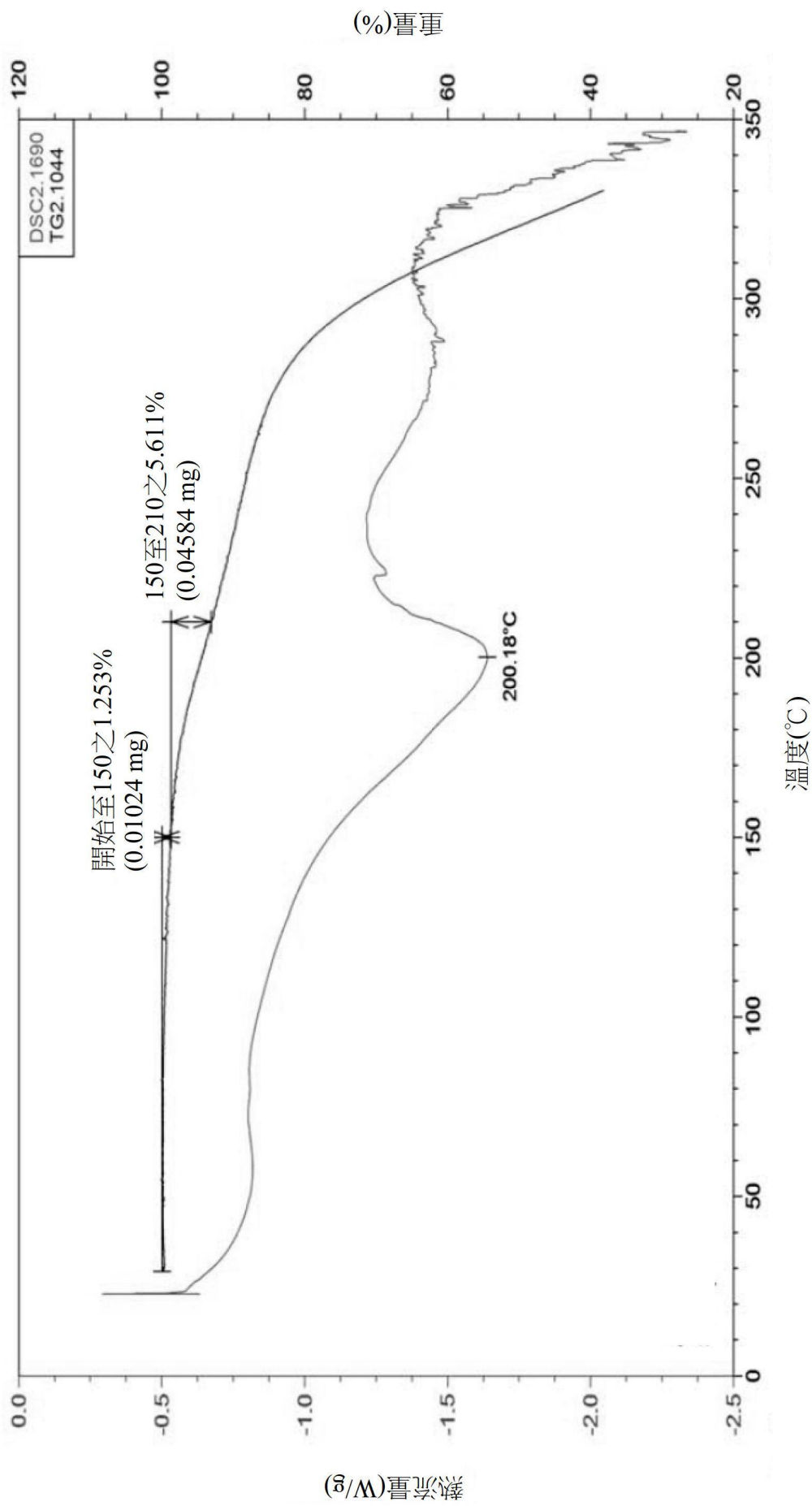
【圖13】



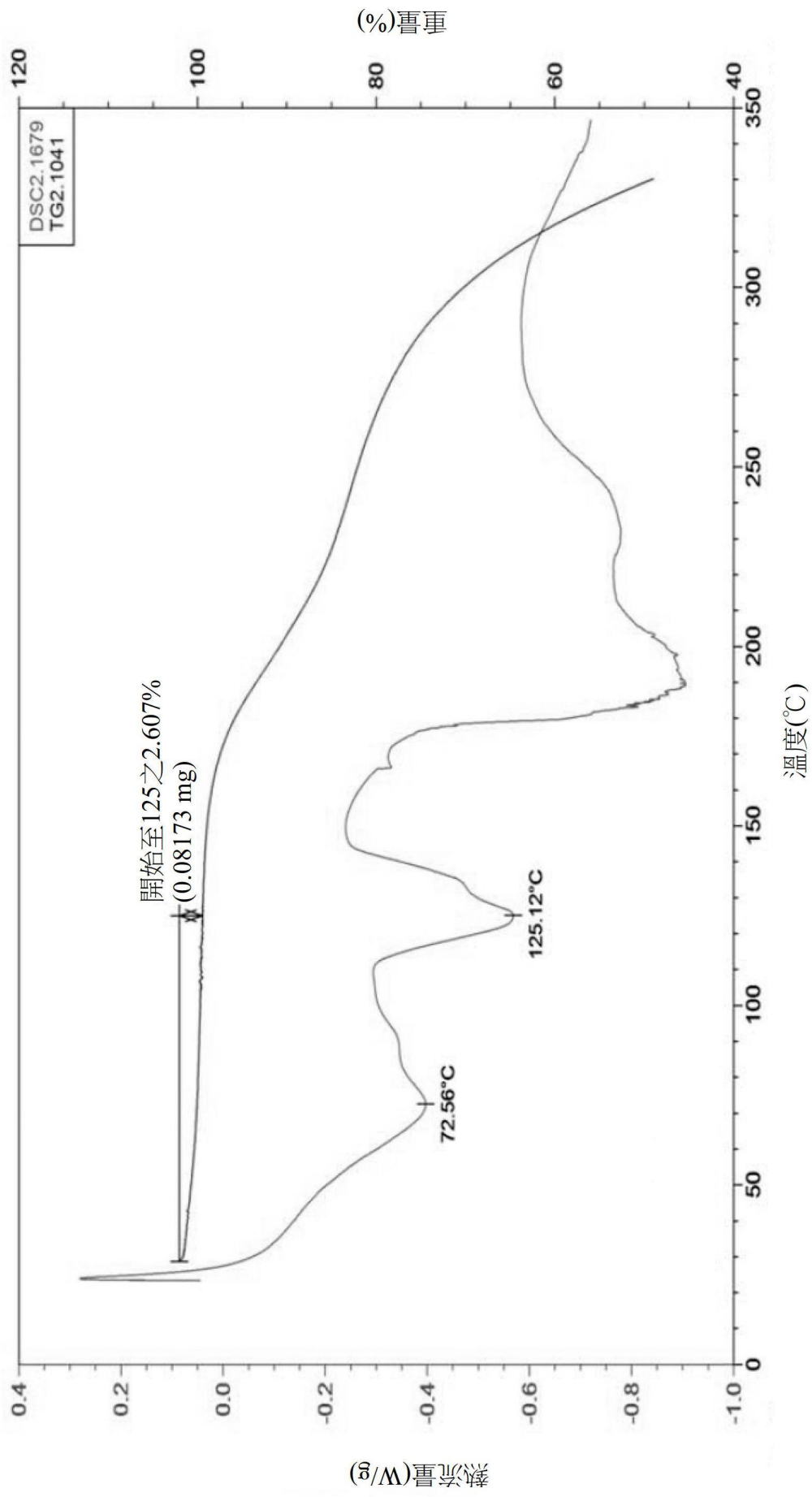
【圖14】



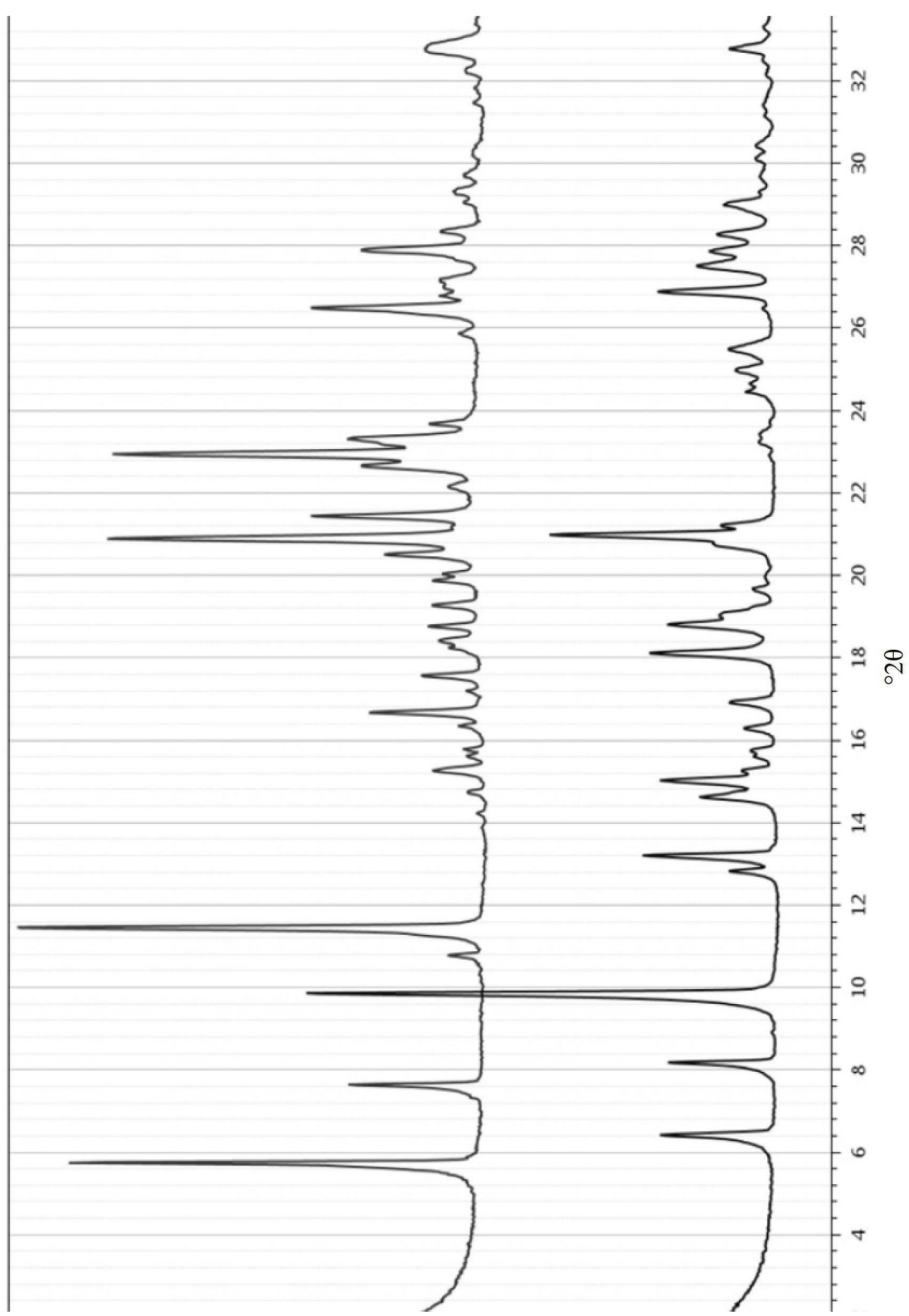
【圖15】



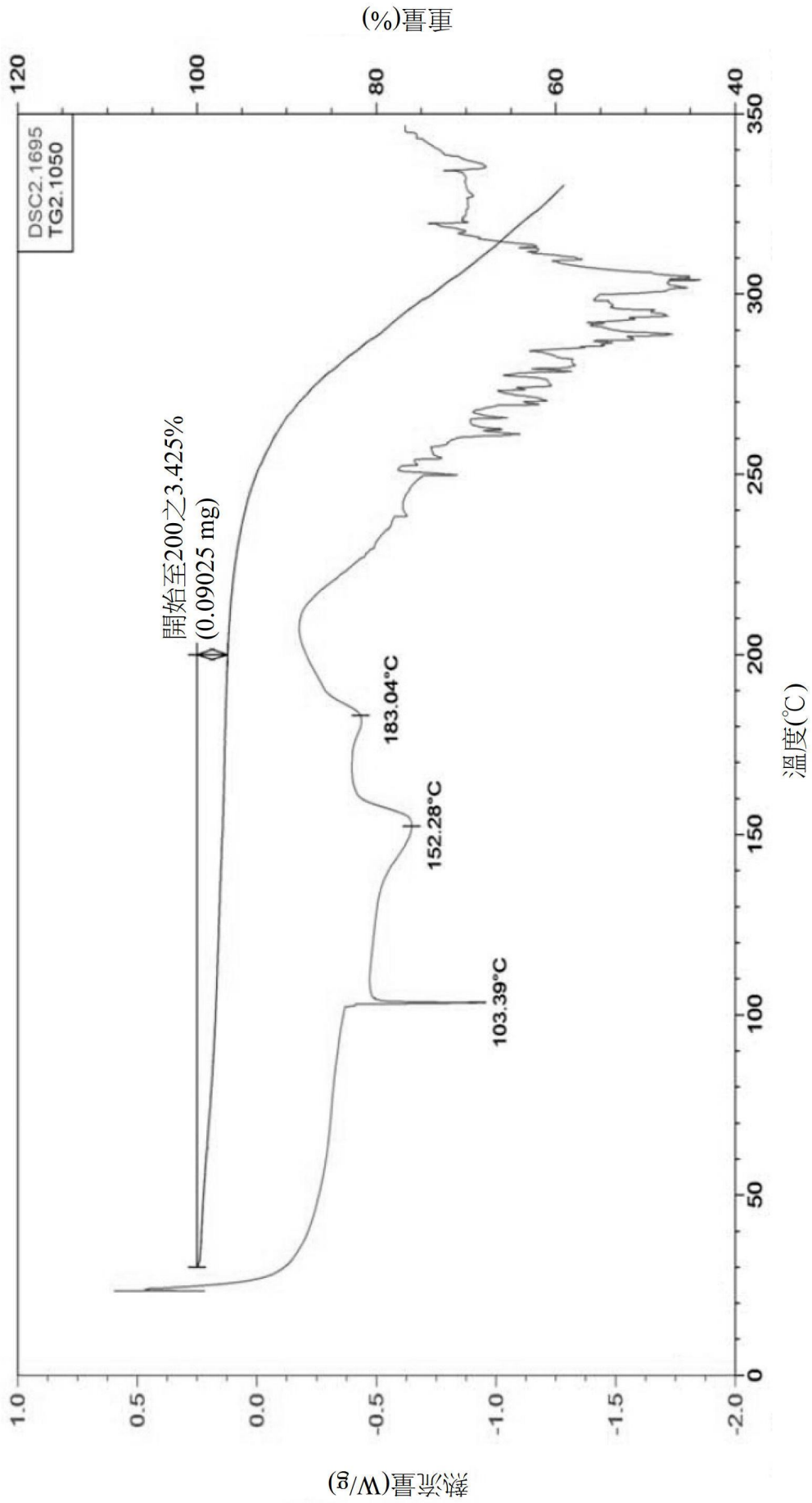
【圖16】



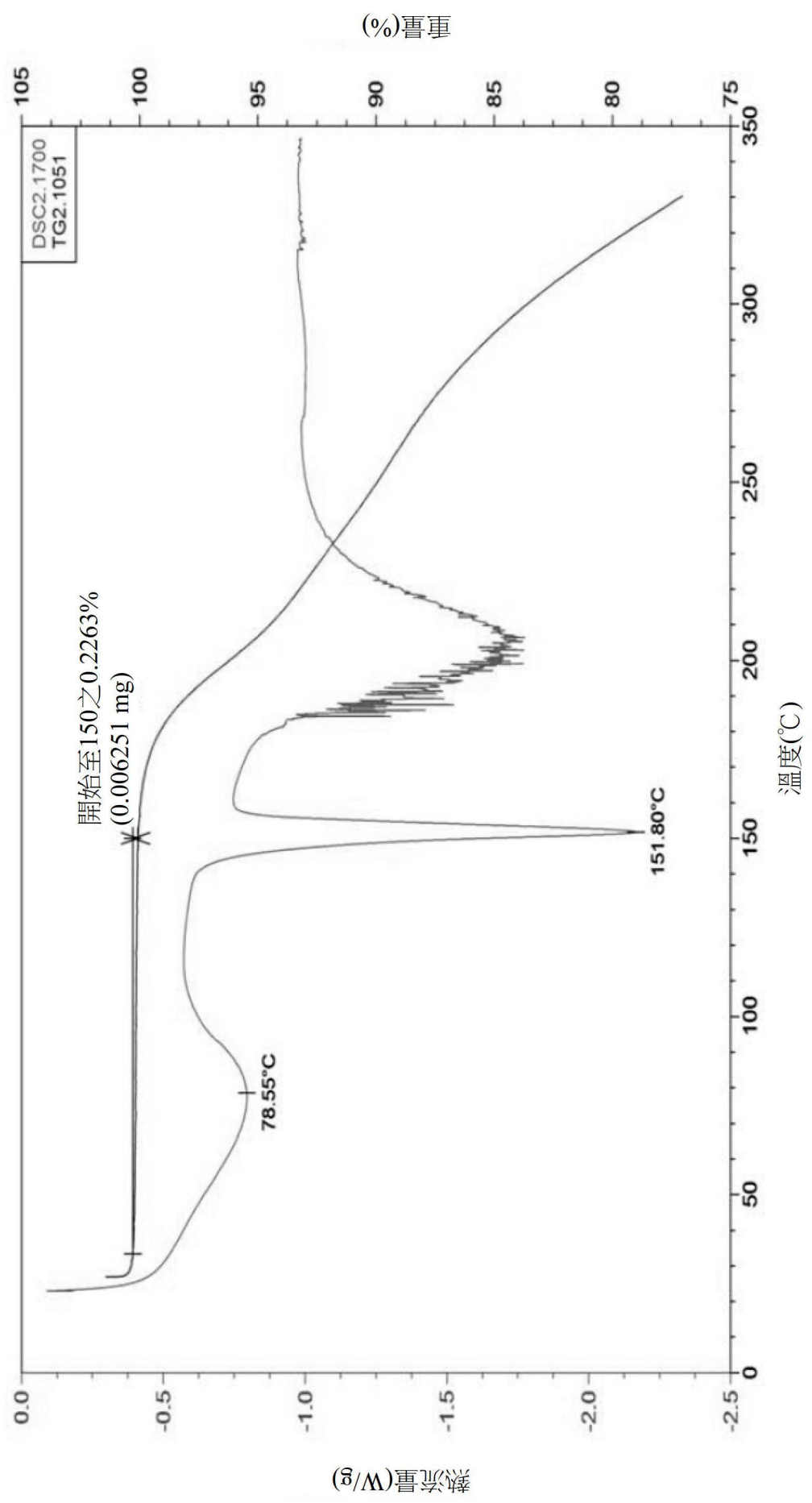
【圖17】



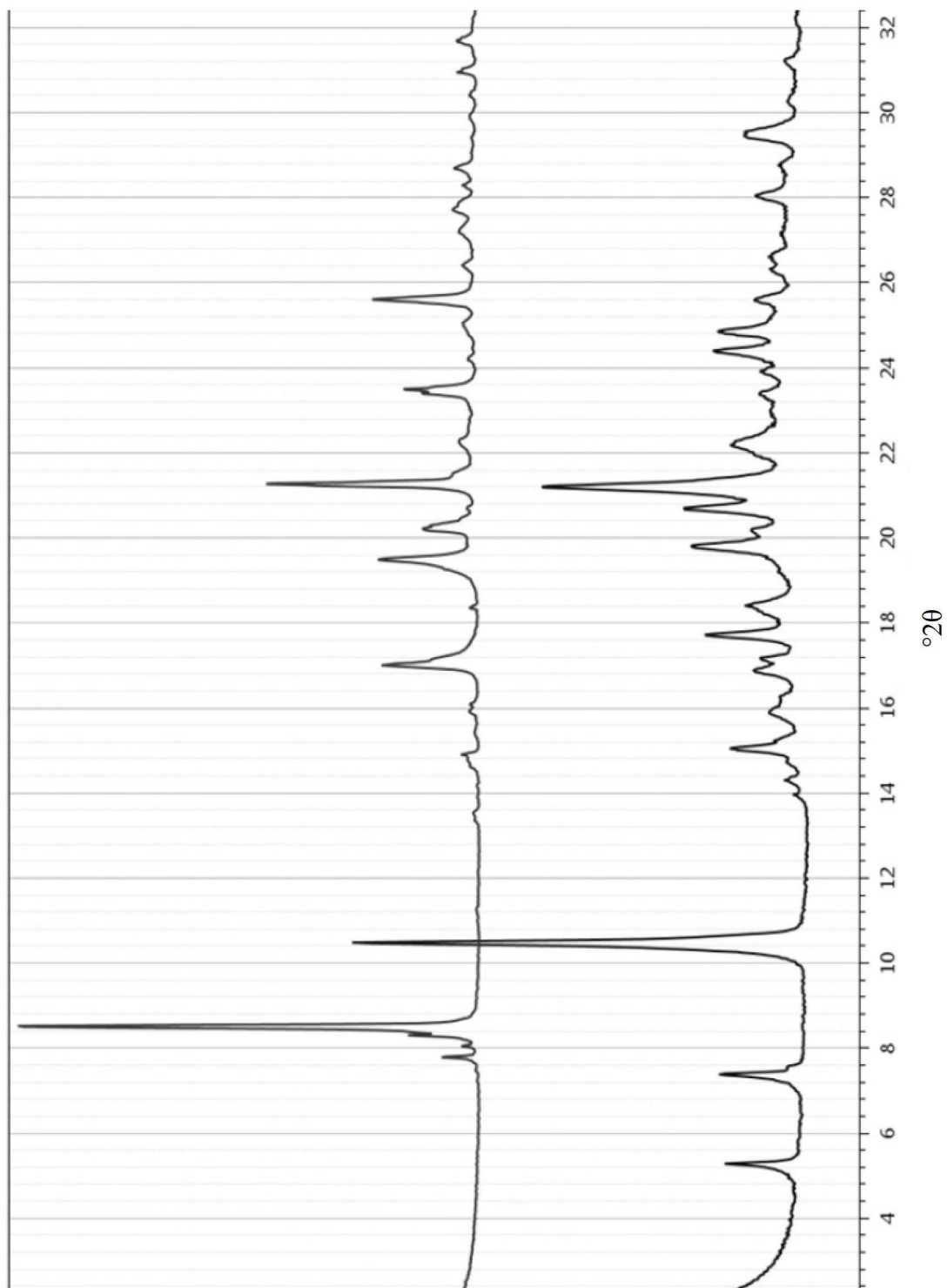
【圖18】



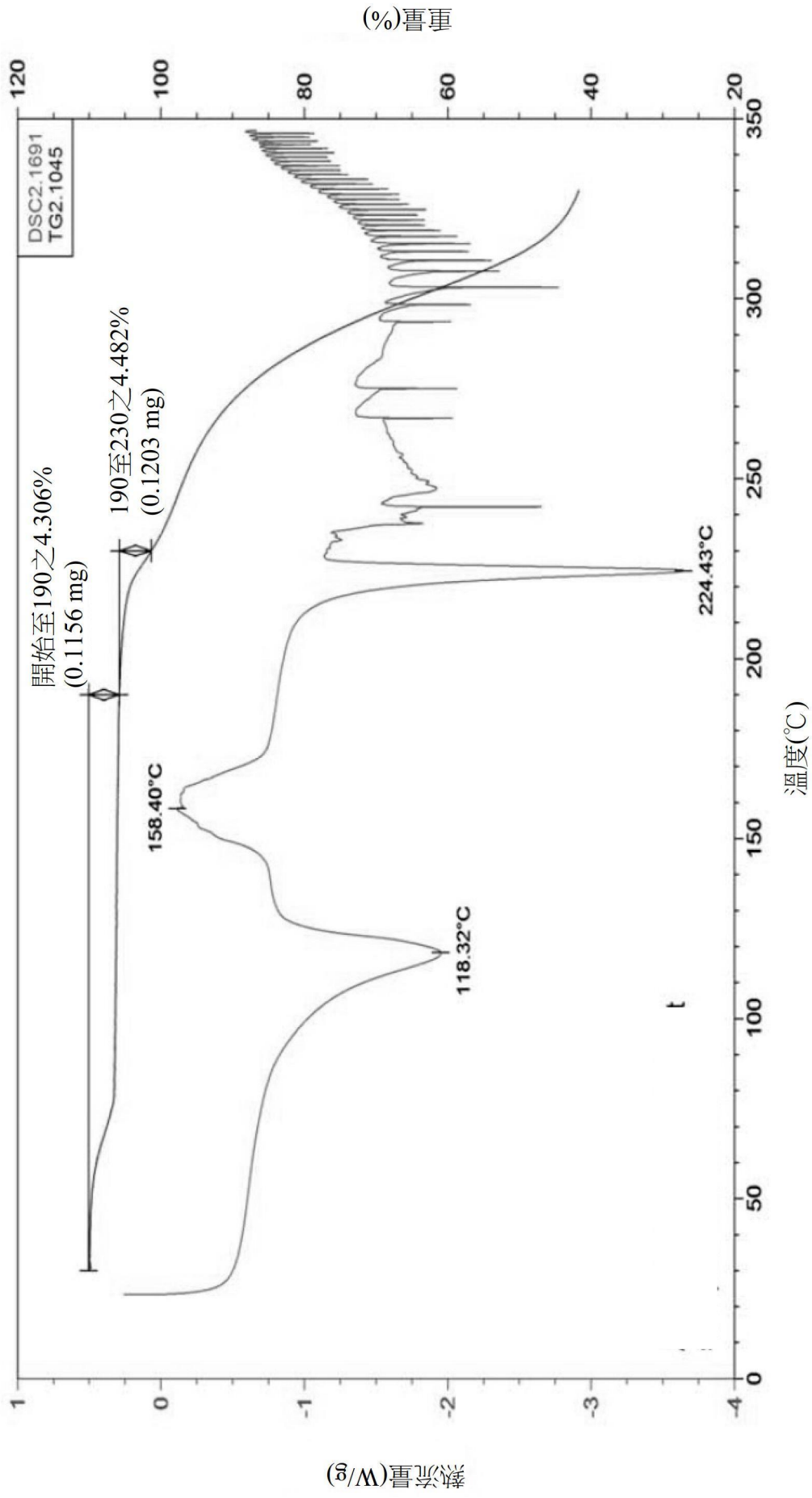
【圖19】



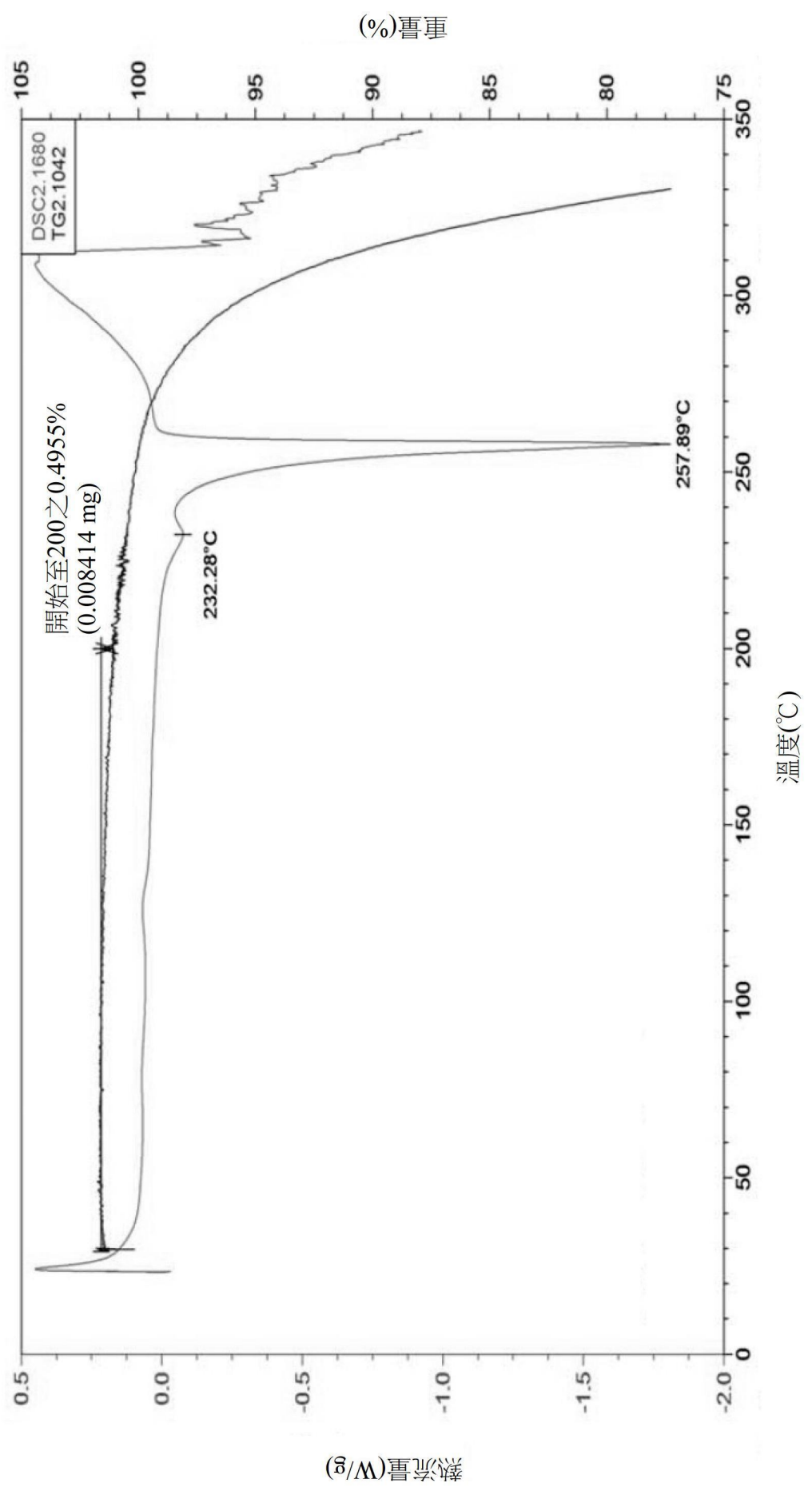
【圖20】



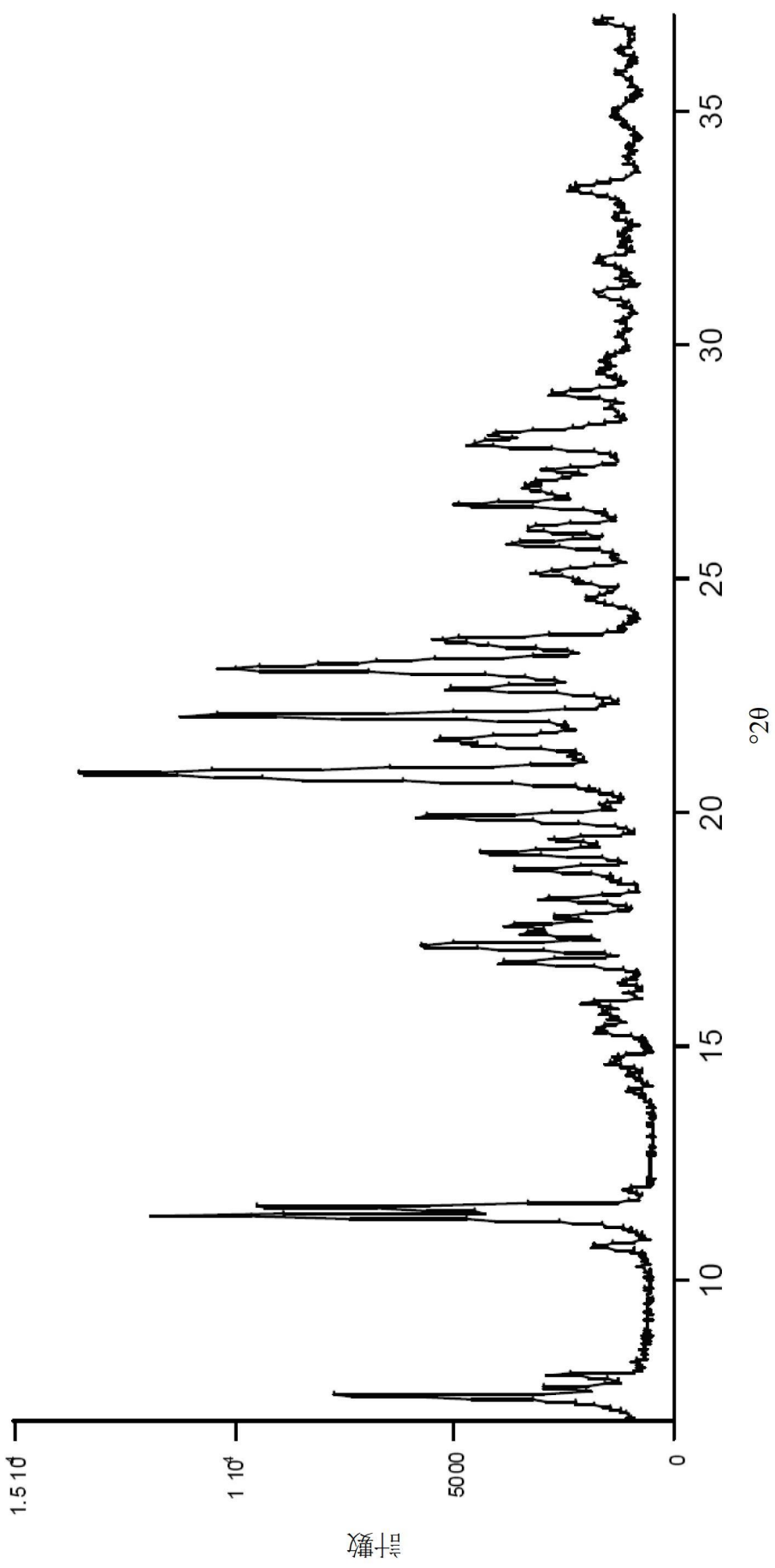
【圖21】



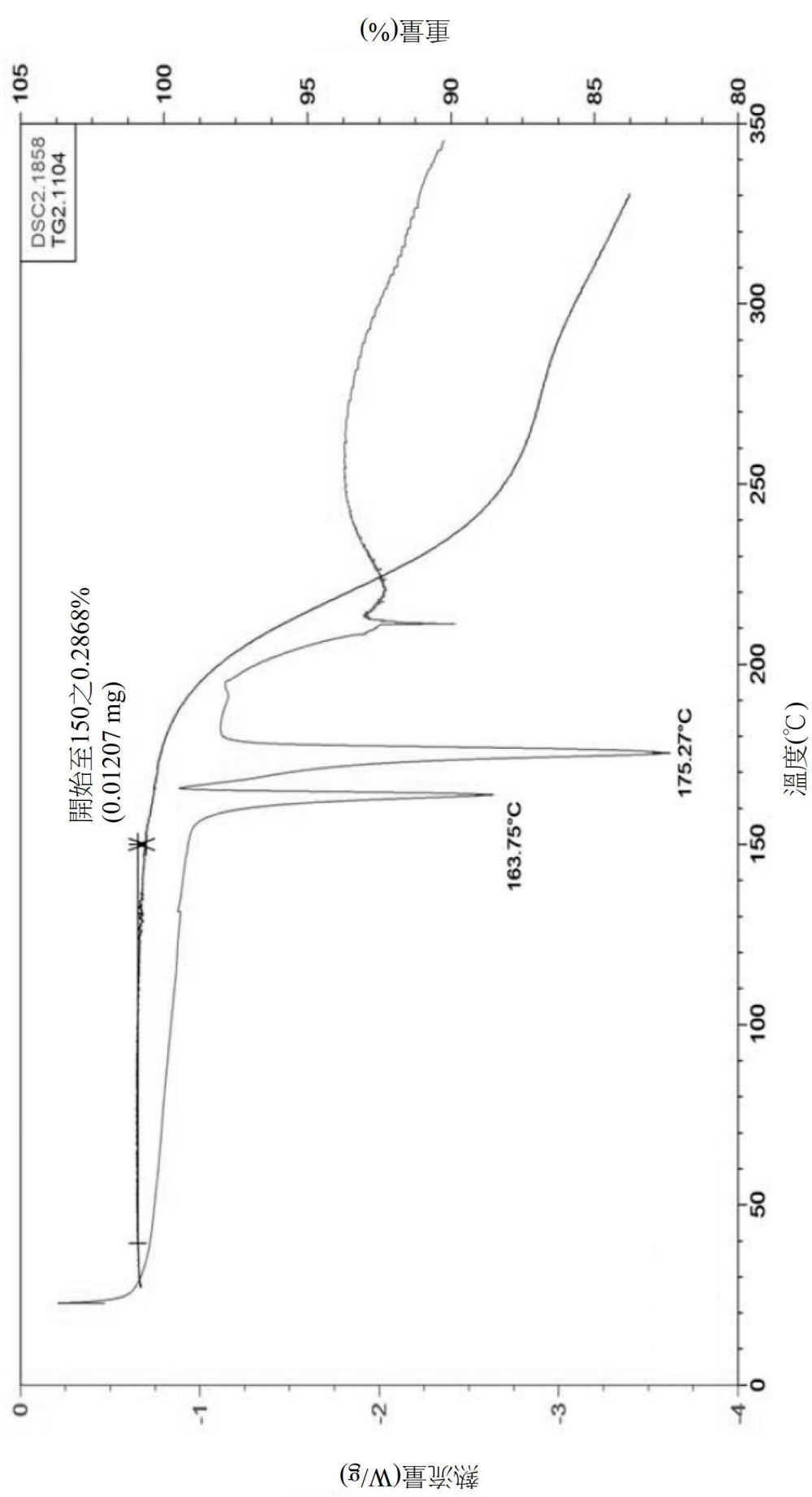
【圖22】



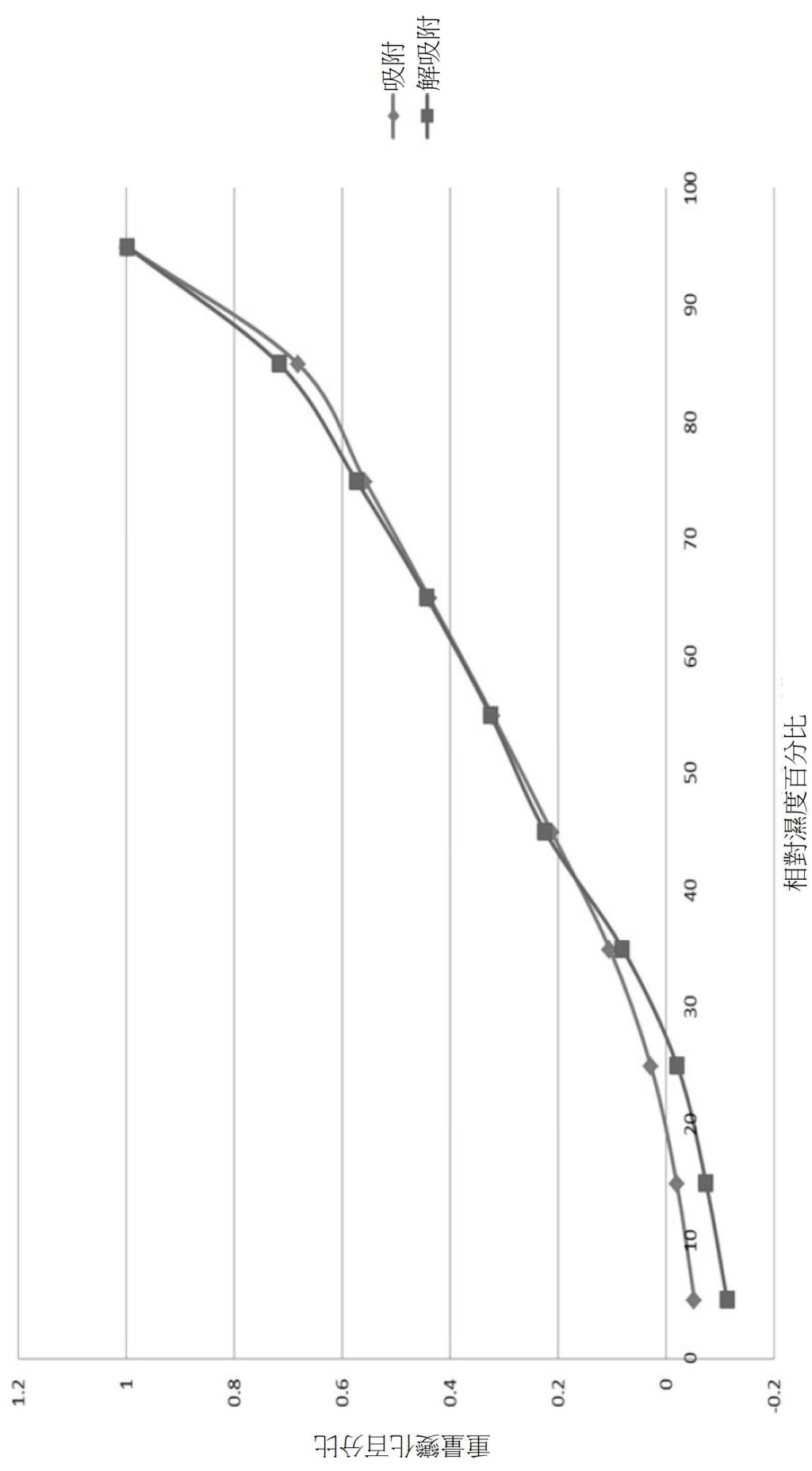
【圖23】



【圖24】

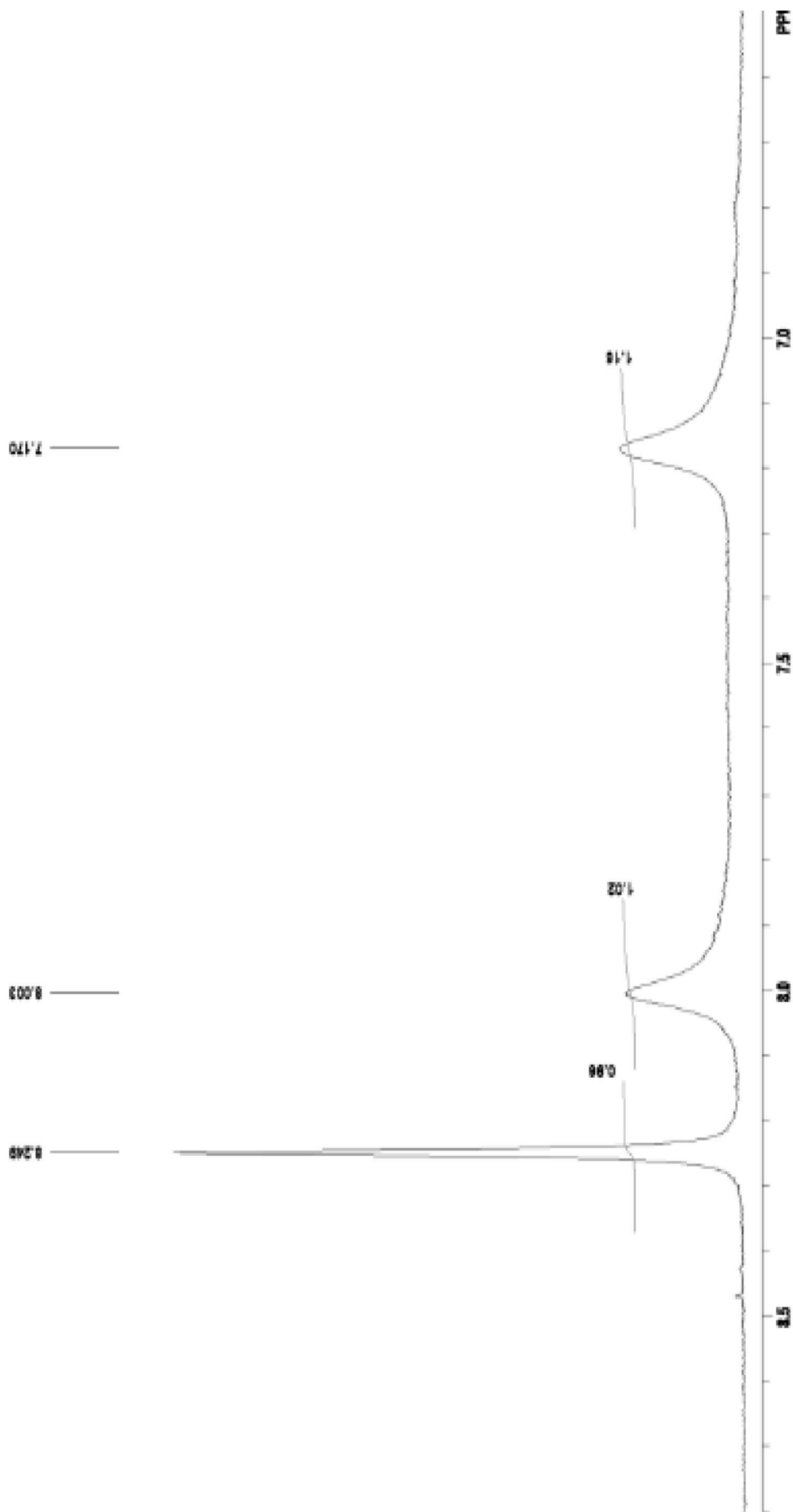


【圖25】

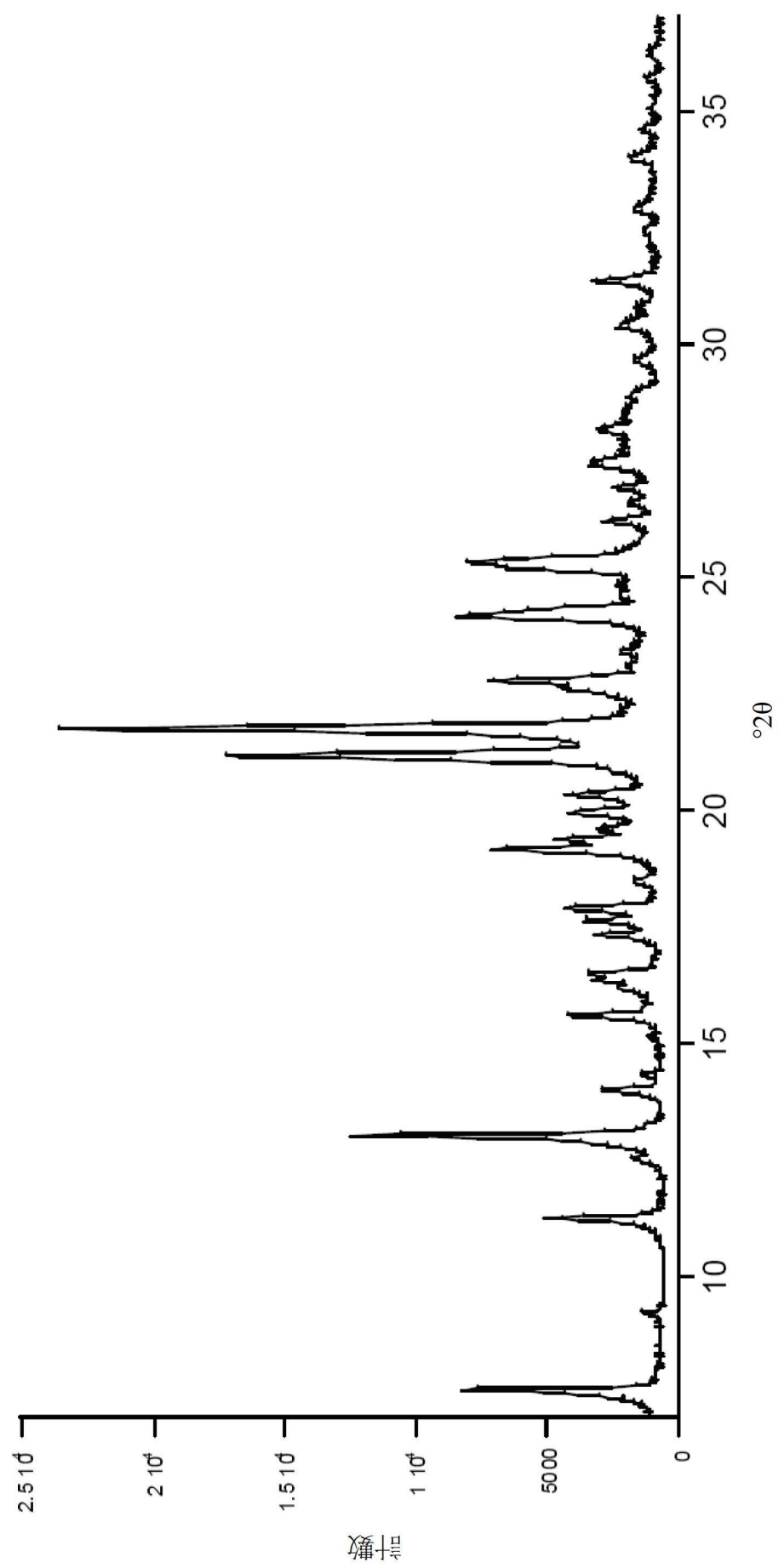


【圖26】

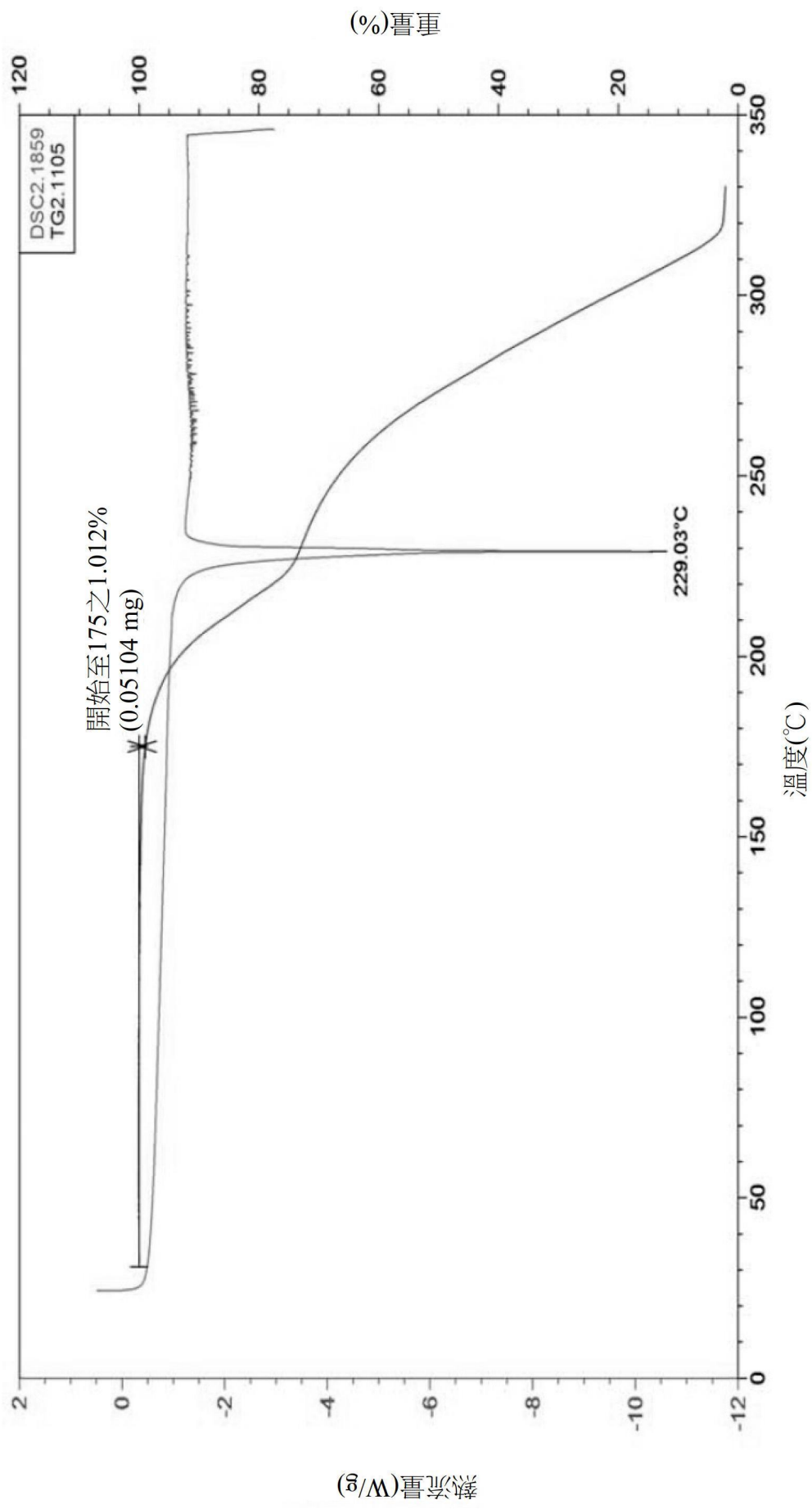




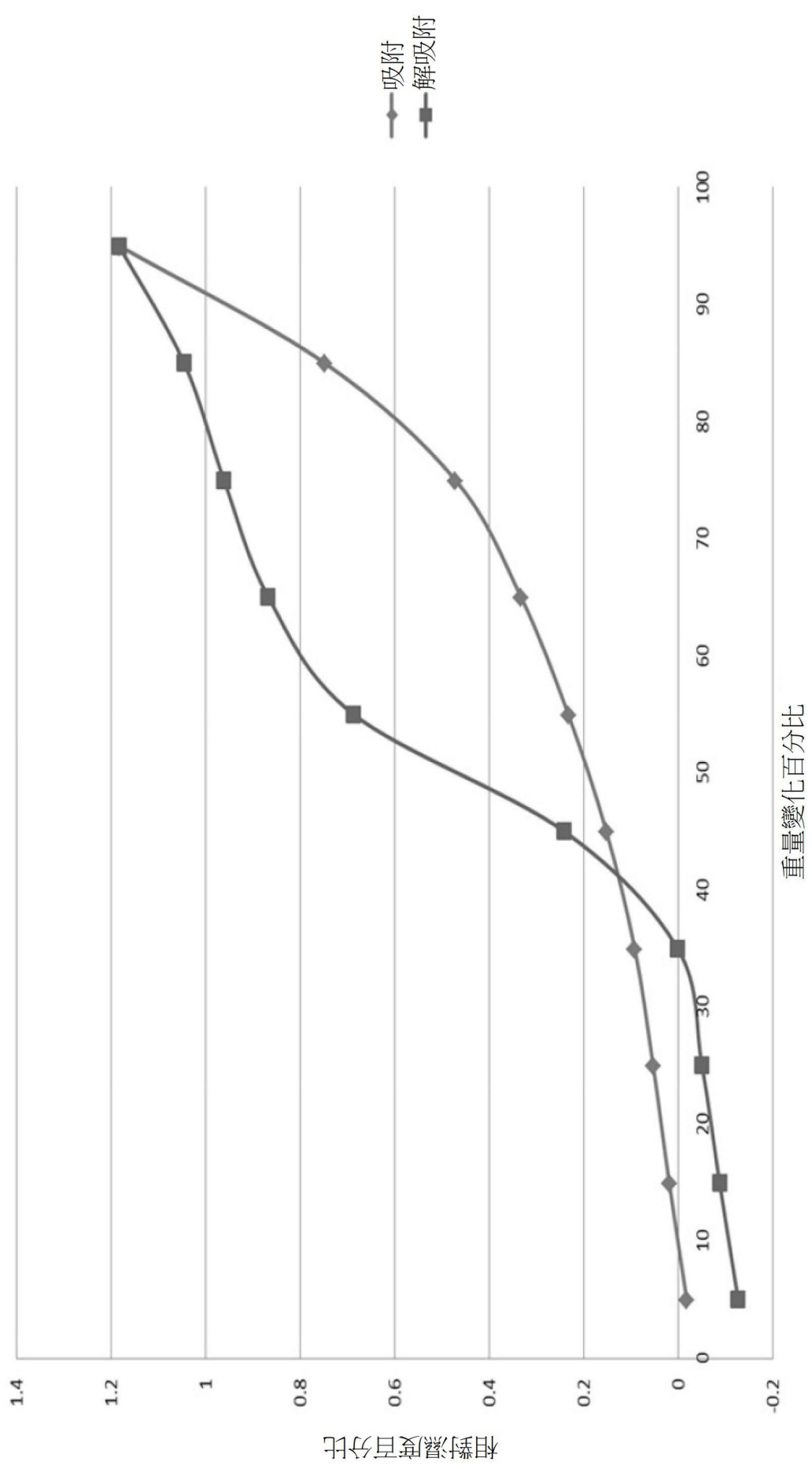
【圖28】



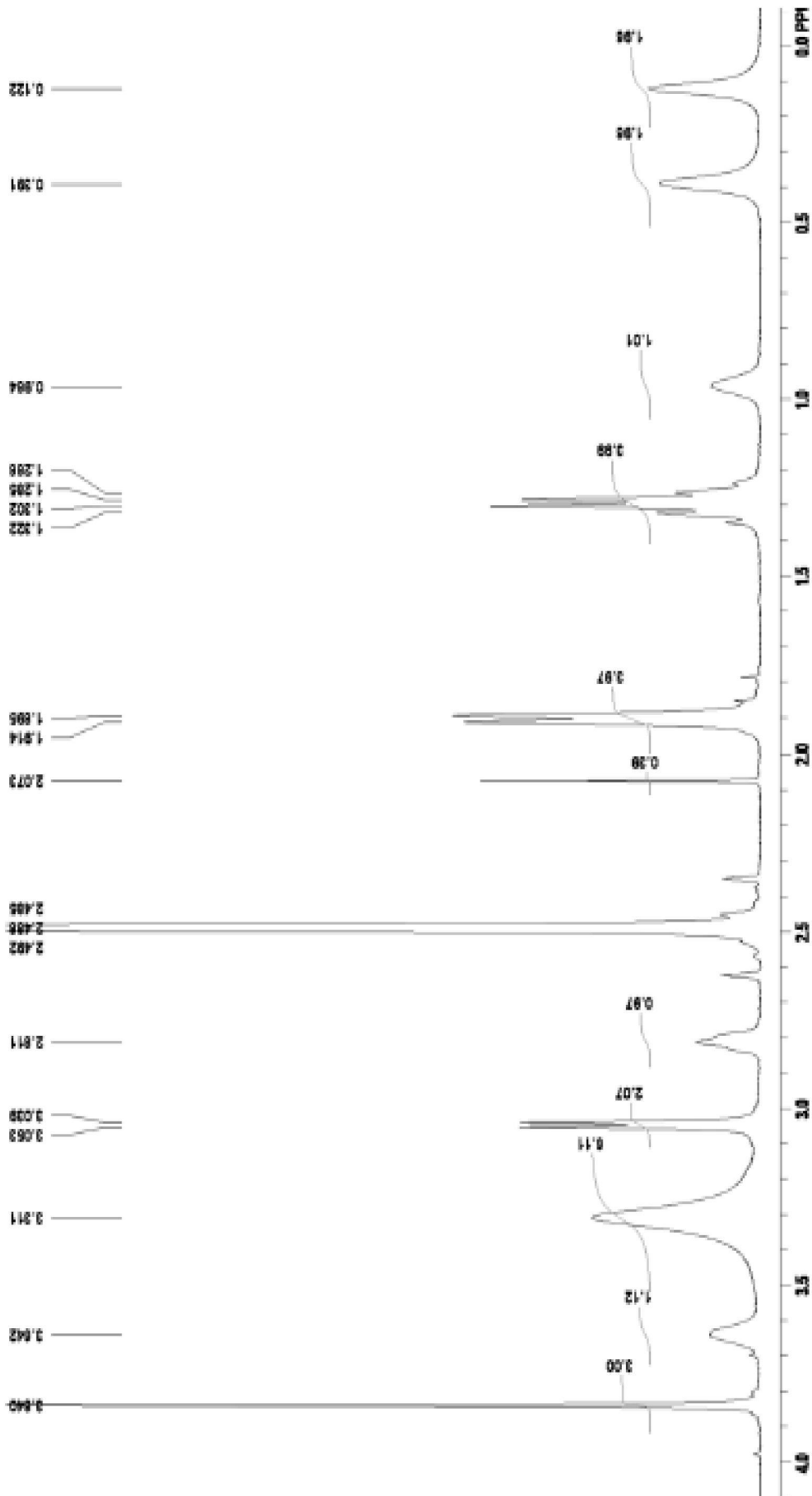
【圖29】



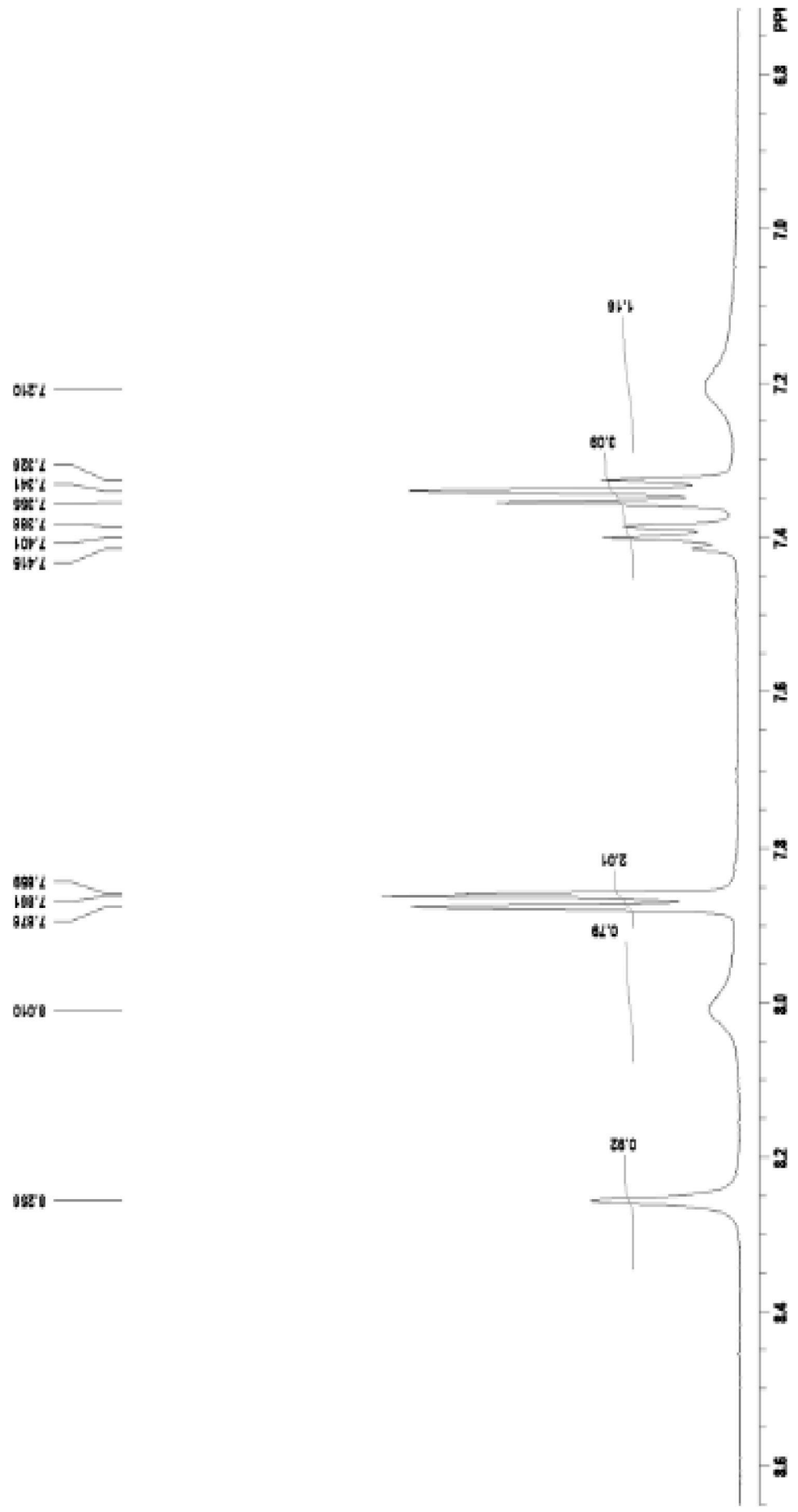
【圖30】



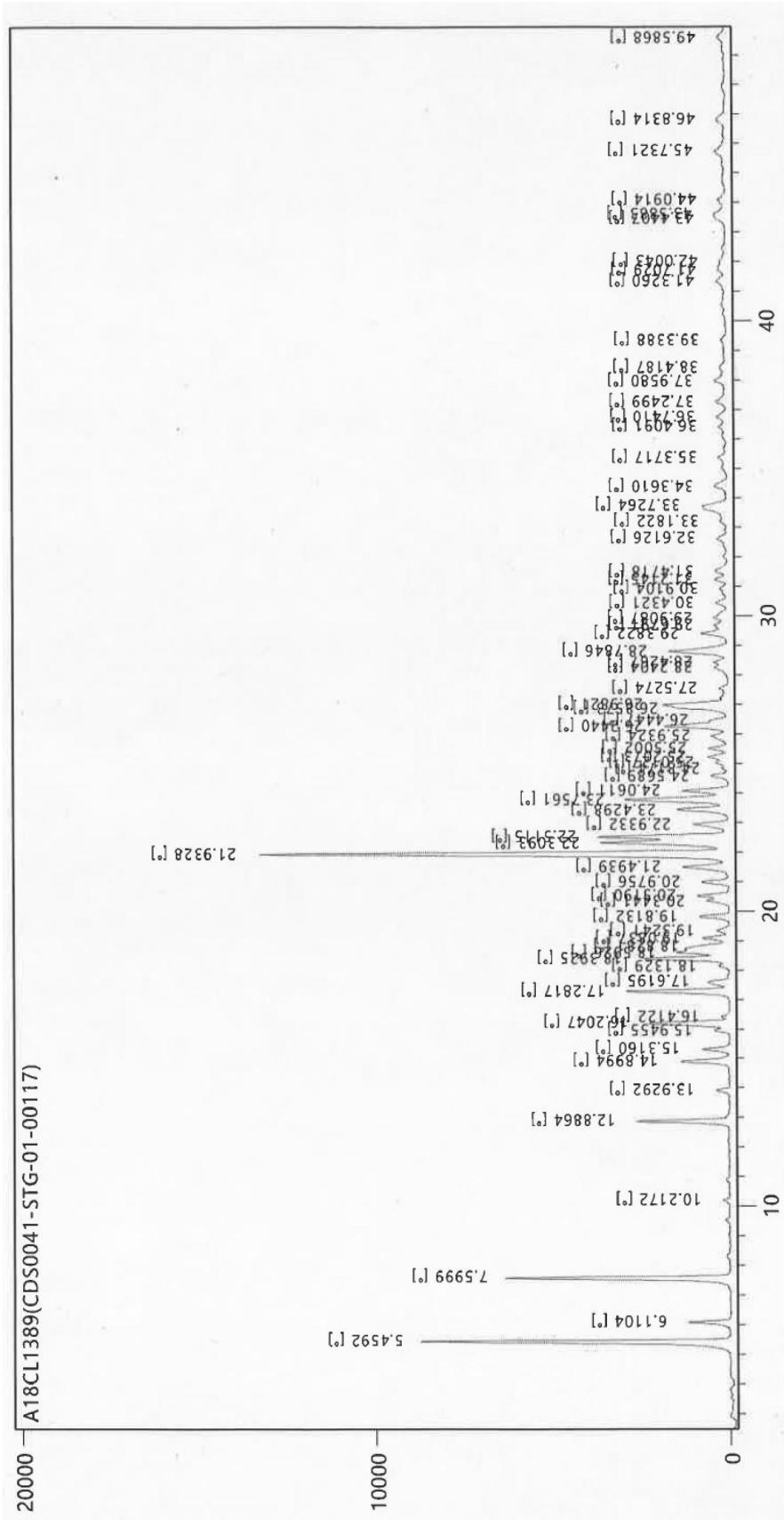
【圖31】



【圖32】

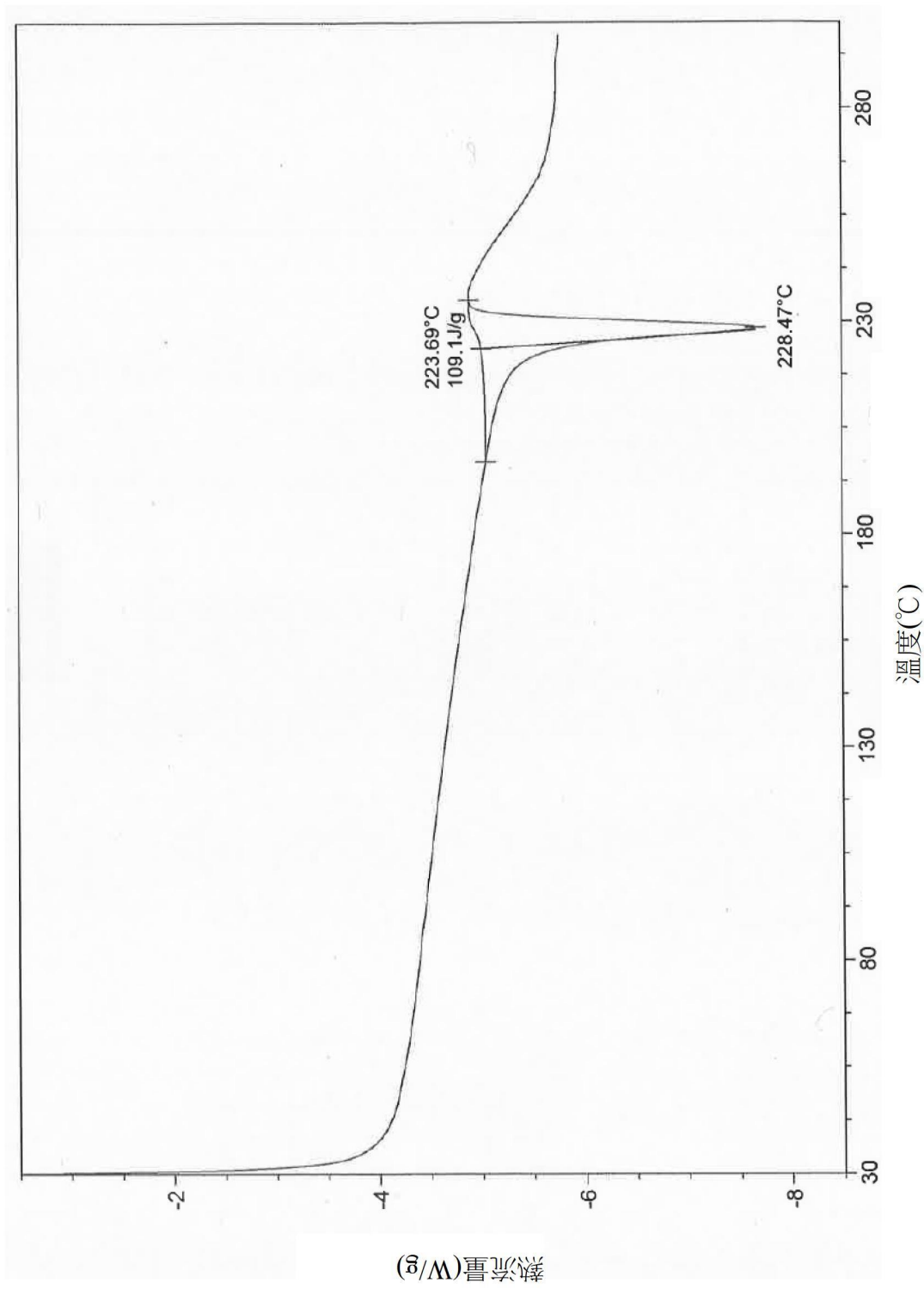


【圖33】

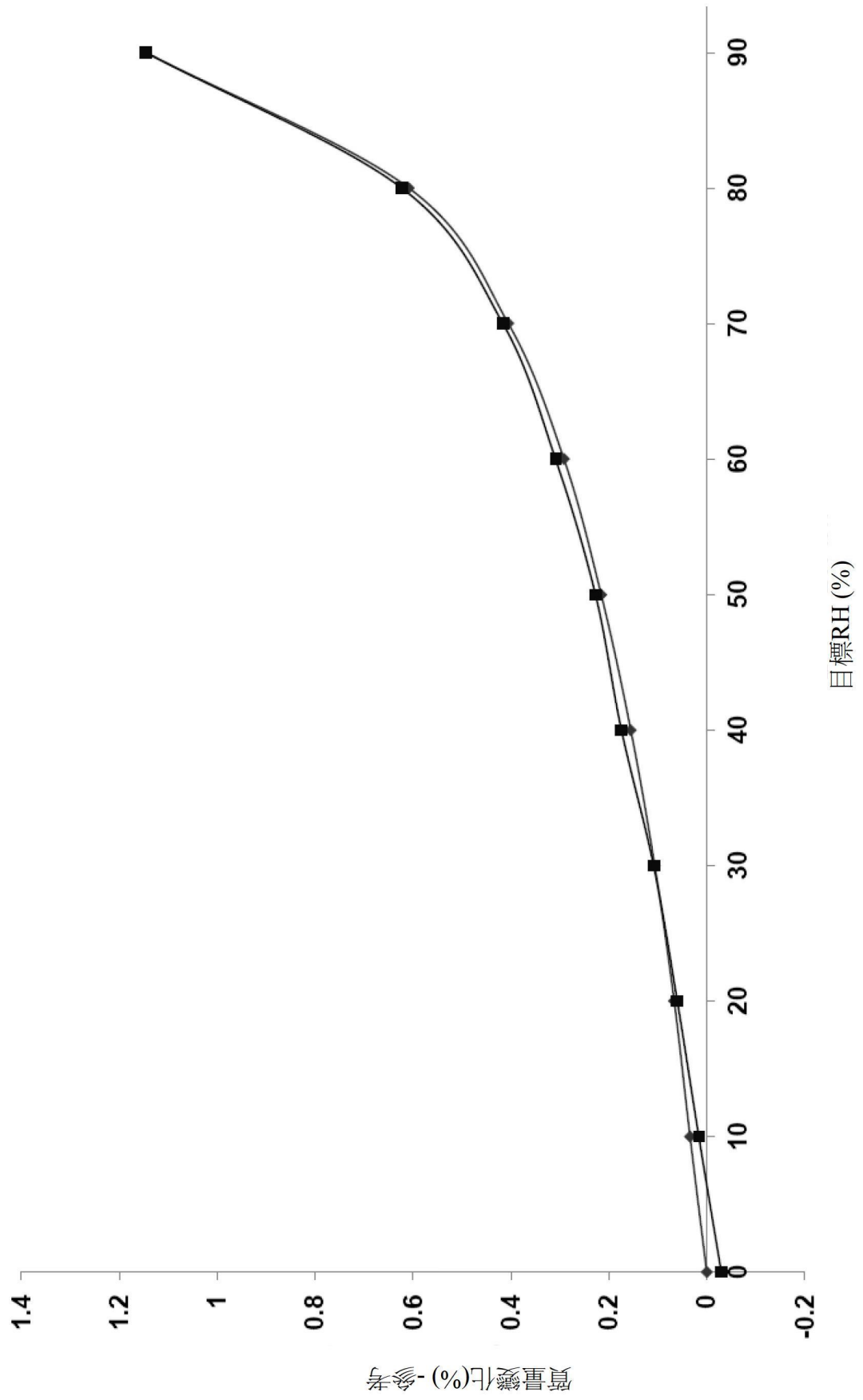


位置(°2θ) (銅(Cu))

【圖34】

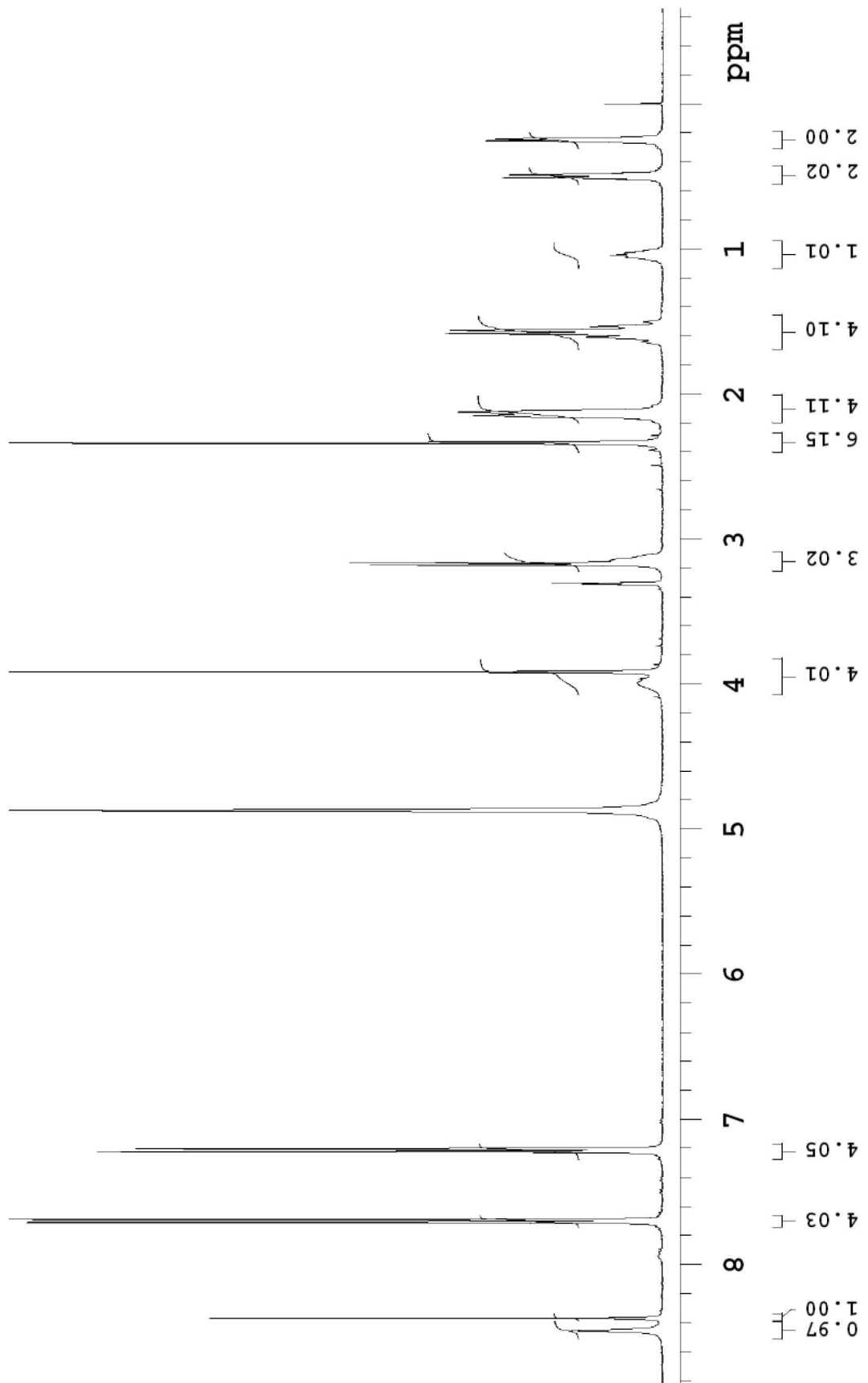


【圖35】

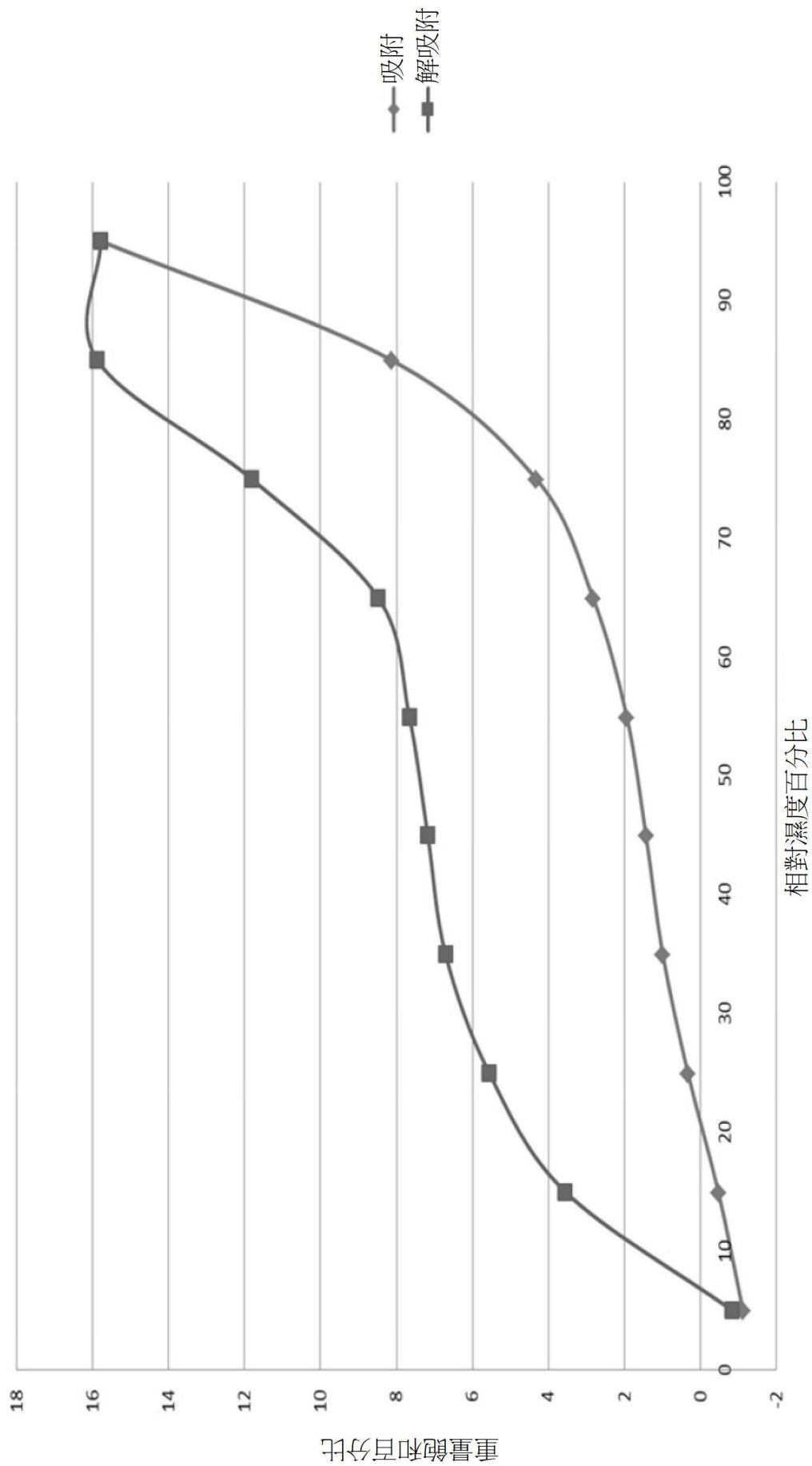


目標RH (%)

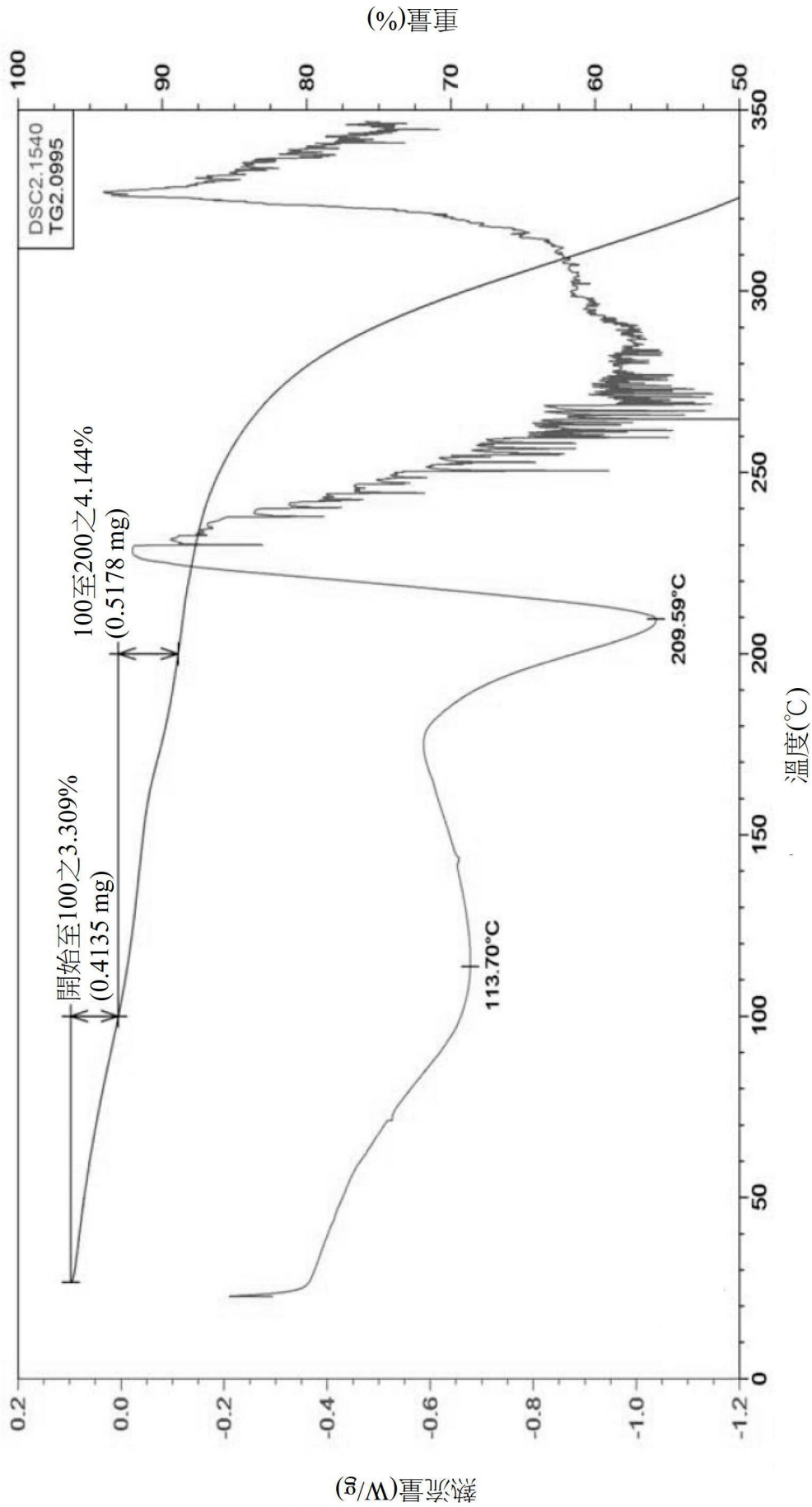
【圖36】



【圖37】



【圖38】



【圖39】