201527300

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201527300 A

(43)公開日： 中華民國 104 (2015) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：103113966 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4985 (2006.01)*

(30)優先權：2013/04/17 美國 61/813,064

2013/12/03 美國 61/911,201

(71)申請人：標誌製藥公司 (美國) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國

(72)發明人：梅儂 安尼爾 MENON, ANIL (US)；巴利克 妲爾珊K PARIKH, DARSHAN K. (US)；維斯基 朵拉 VISKY, DORA (HU)；克雷連 馬修 麥可 KREILEIN, MATTEW MICHAEL (US)；博爾森 拿罕 BOERSEN, NATHAN (US)；李 湯瑪斯 LEE, THOMAS (US)；李穎 LI, YING (CN)；許 珍 XU, JEAE (US)；梁 曉章 LIANG, XIAOZHANG (US)；梁 威廉 偉華 LEONG, WILLIAM WEI-HWA (US)；柯罕 班傑明 COHEN, BENJAMIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：33 共 131 頁

(54)名稱

關於１－乙基－７－（２－甲基－６－（１Ｈ－１，２，４－三唑－３－基）吡啶－３－基）－３，４－二氫吡啡并［２，３－ｂ］吡啡－２（１Ｈ）－酮之醫藥調配物、方法、固態型式及使用方法

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, PROCESSES, SOLID FORMS AND METHODS OF USE RELATING TO 1-ETHYL-7-(2-METHYL-6-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PYRIDIN-3-YL)-3,4-DIHYDROPYRAZINO[2,3-B]PYRAZIN-2(1H)-ONE

(57)摘要

本文提供關於 1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮之調配物、方法、固態型式及使用方法。

Provided herein are formulations, processes, solid forms and methods of use relating to 1-ethyl-7-(2-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one.

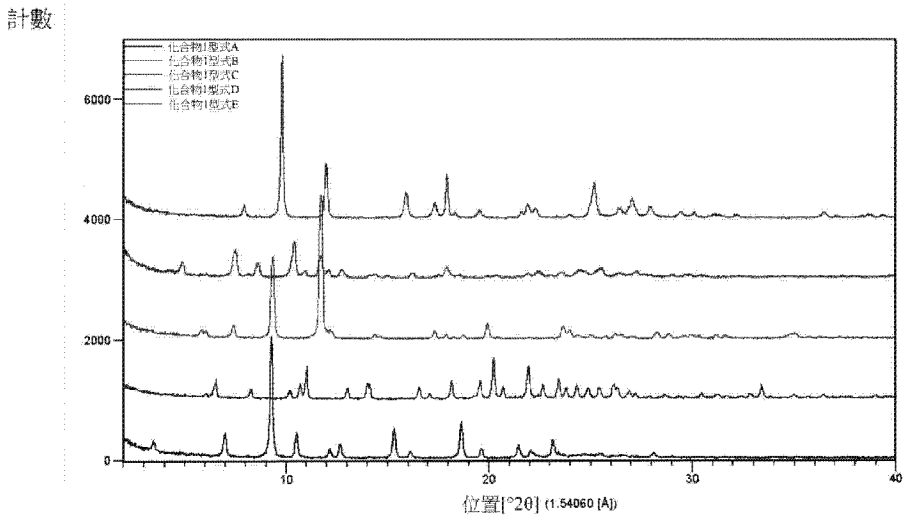
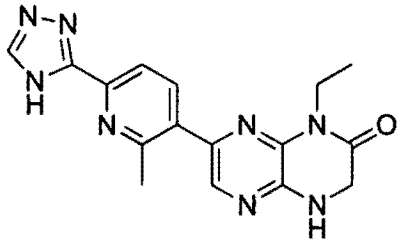
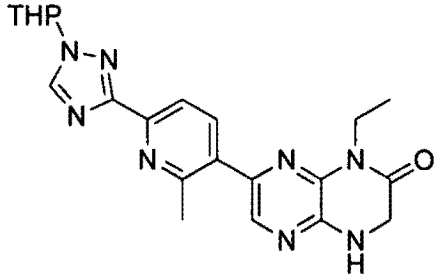

計數
化合物1型式A
化合物1型式B
化合物1型式C
化合物1型式D
化合物1型式E
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
位置[°2θ] (1.54060 [Å])

圖1




THP

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

關於1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮之醫藥調配物、方法、固態型式及使用方法

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, PROCESSES, SOLID FORMS AND METHODS OF USE RELATING TO 1-ETHYL-7-(2-METHYL-6-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PYRIDIN-3-YL)-3,4-DIHYDROPYRAZINO[2,3-b]PYRAZIN-2(1H)-ONE

本申請案主張2013年4月17日申請之美國臨時申請案第61/813,064號及2013年12月3日申請之美國臨時申請案第61/911,201號之權益，該等臨時申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本文提供關於1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮之調配物、方法、固態型式及使用方法。

【先前技術】

異常蛋白磷酸化與疾病起因或結果之間的關係已被知曉超過20年。因此，蛋白激酶已成為極為重要的一類藥物標靶。參見Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov. 1(4):309-15* (2002)。各種蛋白激酶抑制劑已在臨床上被用於治療各種疾病(如癌症及慢性炎性疾病，包括糖尿病及中風)。參見Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001)。

闡明複雜的蛋白激酶路徑及各種蛋白激酶與激酶路徑之間的關係及相互作用的複雜性突出了開發可作為對多種激酶或多種激酶路徑

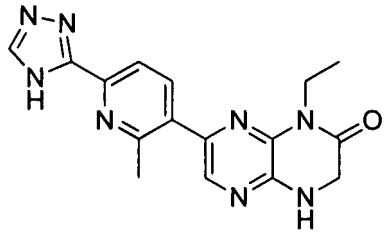
具有有益活性之蛋白激酶調節劑、調控劑或抑制劑之藥劑的重要性。因此，仍需要新穎的激酶調節劑。

名為mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶蛋白)之蛋白質(亦稱為FRAP、RAFTI或RAPT1)係含2549個胺基酸的Ser/Thr蛋白激酶，其已被證明為調節細胞生長及增殖之mTOR/PI3K/Akt路徑中的最關鍵蛋白質之一。Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)。mTOR存在於兩種複合物mTORC1及mTORC2中。mTORC1對雷帕黴素類似物(如替西莫司(temsirolimus)或依維莫司(everolimus))敏感，且mTORC2在很大程度上對雷帕黴素不敏感。若干mTOR抑制劑已經或正在針對癌症治療之臨床試驗中接受評估。替西莫司在2007年被批准用於腎細胞癌且依維莫司在2009年被批准用於在使用血管內皮生長因子受體抑制劑時惡化之腎細胞癌患者。此外，西羅莫司(sirolimus)在1999年被批准用於預防腎移植排斥。此等mTORC1化合物之令人關注但有限的臨床成功顯示mTOR抑制劑在治療癌症及移植排斥中的有效性及存在具有mTORC1及mTORC2抑制活性之化合物的可能性增加。

本申請案之第2部分中任何參考文獻之引用或指出不應被理解為承認該參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

本文提供製備化合物1及其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體(isotopologue)、代謝物及立體異構體之方法：



1

其名稱為1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮或其互變異構體，例如：1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮。

本文亦提供化合物1之固態型式或其醫藥鹽。

本文亦提供化合物1之調配物及其醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體、代謝物及立體異構體。

在某些實施例中，化合物1及其醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體、代謝物、固態型式及立體異構體可用於治療或預防可藉由抑制激酶路徑(例如mTOR/PI3K/Akt路徑)來治療或預防之癌症及病症。

本發明實施例可藉由參考實施方式及實例得到更充分的理解，且其等意欲舉例說明非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物1之型式之X射線粉末繞射圖堆疊圖。

圖2描繪化合物1之型式A之X射線粉末繞射圖。

圖3描繪化合物1之型式A之熱重分析溫譜圖。

圖4描繪化合物1之型式A之差示掃描量熱溫譜圖。

圖5描繪化合物1之型式A之動態氣相吸附曲線圖。

圖6描繪化合物1之型式A在於2000 psi下壓縮1分鐘後之X射線粉末繞射圖。

圖7描繪化合物1之型式B之X射線粉末繞射圖。

圖8描繪化合物1之型式B之熱重分析溫譜圖。

圖9描繪化合物1之型式B之差示掃描量熱溫譜圖。

圖10描繪化合物1之型式B之^{1}H NMR光譜。

圖11描繪化合物1之型式B之動態氣相吸附曲線圖。

圖12描繪化合物1之型式C之X射線粉末繞射圖。

圖13描繪化合物1之型式C之熱重分析溫譜圖。

圖14描繪化合物1之型式C之差示掃描量熱溫譜圖。

圖15描繪化合物1之型式C之^{1}H NMR光譜。

圖16描繪化合物1之型式C之動態氣相吸附曲線圖。

圖17描繪化合物1之型式D之X射線粉末繞射圖。

圖18描繪化合物1之型式D之熱重分析溫譜圖。

圖19描繪化合物1之型式D之差示掃描量熱溫譜圖。

圖20描繪化合物1之型式D之^{1}H NMR光譜。

圖21描繪化合物1之型式E之X射線粉末繞射圖。

圖22描繪化合物1之型式E之熱重分析溫譜圖。

圖23描繪化合物1之型式E之差示掃描量熱溫譜圖。

圖24描繪化合物1之型式E之^{1}H NMR光譜。

圖25描繪化合物1之型式E之動態氣相吸附曲線圖。

圖26描繪化合物1之互變異構體。

圖27描繪化合物1之主要互變異構體之^{1}H NMR光譜。

圖28描繪化合物1之次要互變異構體之^{1}H NMR光譜。

圖29描繪化合物1之主要互變異構體之^{13}C NMR光譜。

圖30描繪化合物1之次要互變異構體之^{13}C NMR光譜。

圖31描繪低強度調配物之溶解平均值。

圖32描繪高強度調配物之溶解平均值。

圖33描繪總體生物利用率研究設計。*在具有4個受試者之群組中隨機分配交叉治療序列。各受試者接受所有3種治療。

【實施方式】

定義

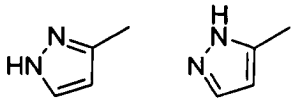
如文中所使用，術語「醫藥上可接受的鹽」係指由醫藥上可接受的非毒性酸或鹼(包括無機酸及鹼，及有機酸及鹼)製得的鹽。TOR激酶抑制劑之適宜的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得的金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因製得之有機鹽。適宜的非毒性酸包括(但不限於)無機及有機酸，如乙酸、藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富馬酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、穀胺酸、羥乙酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定非毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。特定鹽之實例因此包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他係此項技術中所熟知，參見(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)或Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

如文中所使用且除非另外指出，否則術語「立體異構體」或「立體異構體純的」意指化合物之一種立體異構體，其實質上不含該化合物之其他立體異構體。例如，具有一個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有二個對掌性中心之立體異構體純的化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構體純的化合物包含大於約80重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約90重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約95重量%之該化合物之一種立體異

構體及小於約5重量%之該化合物之其他立體異構體，大於約97重量%之該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%之該化合物之其他立體異構體。化合物可具有對掌性中心，且可以外消旋物、個別對映異構體或非對映異構體及其混合物形式存在。所有該等異構體形式係包含在本文所揭示之實施例中，包括其混合物。該等化合物的立體異構體純形式的用途，以及彼等形式之混合物的用途係涵蓋於本文所揭示之實施例中。例如，包含等量或非等量特定化合物之對映異構體的混合物可用於本文所揭示之方法及組合物中。此等異構體可以不對稱方法合成或利用標準技術如對掌性管柱或對掌性離析劑來離析。參見(例如)Jacques, J.,等人., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H.,等人., Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

亦應注意，該等化合物可包括E及Z型異構體或其混合物，以及順式及反式異構體或其混合物。在某些實施例中，化合物係單離成順式或反式異構體。在其他實施例中，化合物係順式及反式異構體之混合物。

「互變異構體」係指化合物之相互平衡的異構體形式。該等異構體形式之濃度將取決於該化合物所處的環境且可根據(例如)該化合物是固體還是呈有機或水溶液形式而不同。例如，在水溶液中，吡唑可呈現以下異構體形式，其等係稱為彼此的互變異構體：



。

熟習此項技術者容易理解各種官能基及其他結構可呈現互變異

構性，且化合物1之所有互變異構體係在本發明之範圍內。

亦應注意，化合物1中之一或多個原子可包含非天然比例之原子同位素。例如，化合物1可經放射性同位素(例如：氚(^{3}H)或碳-14(^{14}C))放射性標記或可同位素富集(例如)氘(^{2}H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。如文中所使用，「同位素異數體」係同位素富集化合物。術語「同位素富集」係指原子的同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。「同位素富集」亦可指含有至少一個同位素組成不同於天然同位素組成之原子的化合物。術語「同位素組成」係指指定原子所存在之各同位素之量。放射性標記及同位素富集化合物可用作治療劑，例如，癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如，結合分析試劑)及診斷劑(例如，活體內顯影劑)。文中所述之化合物1之所有同位素變體，無論是否為放射性，皆意欲涵蓋於本文所提供之實施例之範圍內。在某些實施例中，提供化合物1之同位素異數體，例如，該等同位素異數體係氚、碳-13或氮-15富集型化合物1。

術語「固態型式」係指主要不呈液態或氣態之物理型式。如文中所使用且除非另外指出，否則當術語「固態型式」在本文中用於指示化合物1時，其係指主要不呈液態或氣態之包含化合物1的物理型式。固態型式可係結晶型、非晶型或其混合物。在某些實施例中，固態型式可係液晶。在某些實施例中，術語「包含化合物1之固態型式」包括包含化合物1之晶體型式、包含化合物1之非晶型及其混合物。在某些實施例中，化合物1之固態型式係型式A、型式B、型式C、型式D或型式E。

如文中所使用且除非另外指出，否則當術語「結晶」用於描述化合物、物質、改質物、材料、組分或產物時，除非另外指出，否則其意指該化合物、物質、改質物、材料、組分或產物係實質上藉由X射線繞射法所測定之結晶。參見(例如)Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005)；美國藥典(The United States Pharmacopeia), 第23版, 1843-1844 (1995)。

術語「晶體型式」或「結晶型」係指結晶固態型式。在某些實施例中，晶體型式包括鹽。在某些實施例中，物質之晶體型式可係實質上不含非晶型及/或其他晶體型式。在某些實施例中，物質之晶體型式可包含小於約1重量%、小於約2重量%、小於約3重量%、小於約4重量%、小於約5重量%、小於約6重量%、小於約7重量%、小於約8重量%、小於約9重量%、小於約10重量%、小於約15重量%、小於約20重量%、小於約25重量%、小於約30重量%、小於約35重量%、小於約40重量%、小於約45重量%或小於約50重量%之一或多種非晶型及/或其他晶體型式。在某些實施例中，物質之晶體型式可係物理及/或化學上純的。在某些實施例中，物質之晶體型式的物理及/或化學純度可係約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約94%、約93%、約92%、約91%或約90%。

術語「非晶」或「非晶型」意指所討論之物質、組分或產物實質上不係藉由X射線繞射法所測定之結晶。特定言之，術語「非晶型」描述無序固態型式，即：缺少長程晶序之固態型式。在某些實施例中，物質之非晶型可係實質上不含其他非晶型及/或晶體型式。在某些實施例中，物質之非晶型基於重量計可包含小於約1重量%、小於約2重量%、小於約3重量%、小於約4重量%、小於約5重量%、小於約10重量%、小於約15重量%、小於約20重量%、小於約25重量%、小於約30重量%、小於約35重量%、小於約40重量%、小於約45重量%或小於約50重量%的一或多種其他非晶型及/或晶體型式。在某些實施例中，物質之非晶型可係物理及/或化學上純的。在某些實施例中，物質之非晶型的純度可係約99%、約98%、約97%、約96%、

約95%、約94%、約93%、約92%、約91%或約90%。

文中所使用之「治療」意指完全或部分緩解疾病或失調症或與該疾病或失調症有關之症狀，或減緩或阻止該疾病或失調症或與該疾病或失調症有關之症狀之進一步發展或惡化。

文中所使用之「預防」意指在有發展成疾病或失調症之風險的患者中防止疾病或失調症或與該疾病或失調症有關之症狀之發作、復發或擴散。

連同化合物1一起使用之術語「有效量」在一實施例中意指能夠完全或部分緩解與疾病或失調症有關之症狀或減緩或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化的用量，或在另一實施例中意指能夠預防有發展成文中所揭示的疾病或失調症(如癌症)風險之個體之疾病或失調症或為其提供預防的用量。在一實施例中，化合物1之有效量係在(例如)活體外或活體內抑制細胞中之激酶的含量。在一實施例中，該激酶係mTOR、DNA-PK、PI3K或其組合。在某些實施例中，相比於未處理細胞中的激酶活性，化合物1之有效量抑制細胞中的激酶達10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。例如醫藥組合物中之化合物1之有效量可係將實現所需效果之含量；例如，在用於經口及非經腸投與之單位劑量中為約0.005 mg/kg個體體重至約100 mg/kg患者體重。如熟習此項技術者將瞭解，預期文中所揭示之化合物1之有效量可根據所治療之適應症之嚴重度而變化，例如用於治療罹患或有風險罹患炎性病症之患者之化合物1的有效量相對於用於治療罹患或有風險罹患不同失調症(例如癌症或代謝失調症)之患者之化合物1的有效量可能係不同。

術語「患者」包括動物，其包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠之動物，在一實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。

術語「癌症」係指以可侵襲周圍組織及轉移至新的身體部位之細胞增殖為特徵之各種惡性腫瘤中的任一者。良性及惡性腫瘤均係根據其等所位於之組織的類型來分類。例如，纖維瘤係纖維結締組織之腫瘤，而黑色素瘤係色素(黑色素)細胞之異常生長。起源於上皮組織(例如皮膚、支氣管及胃中的上皮組織)之惡性腫瘤係稱為癌。發現於(例如)乳腺、前列腺及結腸中之上皮腺組織之惡性腫瘤係稱為腺癌。結締組織(例如，肌肉、軟骨、淋巴組織及骨組織)之惡性生長係稱為肉瘤。淋巴瘤及白血病係在白血球細胞中出現的惡性腫瘤。藉由轉移過程，腫瘤細胞遷移至身體之其他區域可在遠離初始出現部位之區域引起腫瘤。骨組織係惡性腫瘤轉移之最有利部位之一，其出現在所有癌症病例的約30%中。在惡性腫瘤中，肺癌、乳癌、前列腺癌等尤其有可能轉移至骨中。

在腫瘤、癌症、腫瘤生長或腫瘤細胞生長的情況下，抑制作用尤其可藉由原發或繼發性腫瘤之延遲出現、原發或繼發性腫瘤之減緩發展、原發或繼發性腫瘤之發生減少、疾病繼發效應減緩或嚴重度降低、腫瘤生長停止及腫瘤消退來評估。在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著瘤形成的發作或防止風險個體之瘤形成之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成瘤形成之風險的個體。

在某些實施例中，淋巴瘤之治療可藉由非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)國際研討會標準(IWC)(參見Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME等人. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586)，使用下文所示之反應及終點定義加以評估：

反應	定義	結節團塊	脾、肝	骨髓
CR	所有疾病證據之消失	(a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；若為 PET 陰性，則允許任何尺寸的團塊； (b)可變 FDG-活潑或 PET 陰性；CT 上消退至正常尺寸	未觸及，結節消失	在重複活組織檢查時浸潤消除；若形態不確定，免疫組織化學應呈陰性
PR	可測量疾病之消退及無新病灶	至多 6 個最大主要團塊的 SPD 縮小≥50%；其他結節之尺寸未增加 (a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；在先前侵犯部位具有一或多個 PET 陽性 (b) 可變 FDG 活潑或 PET 陰性；CT 上消退	結節 SPD 縮小≥50%(就單個結節之最大橫徑而言)；肝或脾尺寸無增加	若治療前呈陽性，則不相關；應指定細胞類型
SD	未達到 CR/PR 或 PD	(a)治療前 FDG 活潑或 PET 陽性；在先前疾病部位為 PET 陽性且在 CT 或 PET 上無新部位 (b) 可變 FDG-活潑或 PET 陰性；CT 上先前病灶的尺寸未變化		
PD 或疾病復發	任何新病灶或先前侵犯部位自最低點增大≥ 50%	出現在任何軸向上≥1.5 cm 的新病灶，多於一個結節之 SPD 增加≥50%，或先前識別的短軸≥1 cm 的結節之最長直徑增加≥50%； 若為 FDG 活潑型淋巴瘤，則病灶 PET 呈陽性，或治療前 PET 呈陽性	任何先前病灶之 SPD 自最低點增加≥50%	新侵犯或復發性侵犯

縮寫：CR：完全緩解；FDG：[^{18}F]氟去氧葡萄糖；PET：正子發射斷層攝影術；CT：電腦斷層攝影術；PR：部分緩解；SPD：直徑乘積總和；SD：穩定疾病；PD：漸進性疾病。

終點	患者	定義	測量起始點
主要			
總生存期	所有	由任何原因所導致的死亡	進入研究
無進展生存期	所有	出現疾病進展或由任何原因所導致的死亡	進入研究
次要			
無事件生存期	所有	治療失敗或由任何原因所導致的死亡	進入研究

疾病進展時間	所有	至出現疾病進展或由淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究
無疾病生存期	在 CR 中	至疾病復發或由淋巴瘤或治療急性毒性所導致的死亡之時間	記錄反應
反應持續時間	在 CR 或 PR 中	至出現疾病復發或進展之時間	記錄反應
淋巴瘤特異性生存期	所有	至淋巴瘤所導致的死亡之時間	進入研究
至下次治療時間	所有	至進入新一輪治療的時間	初始治療結束

縮寫：CR：完全緩解；PR：部分緩解

在一實施例中，淋巴瘤之終點係臨床效益之證據。臨床效益可反映生活品質之提高或患者症狀、輸血要求、頻繁感染或其他參數之減少。此終點中亦可使用至淋巴瘤相關症狀再現或惡化之時間。

在某些實施例中，CLL之治療可藉由CLL國際研討會指南(參見Hallek M、Cheson BD、Catovsky D等人，Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood, 2008; (111) 12: 5446-5456)，使用其中所示之反應及終點定義(具體如下所示)加以評估：

參數	**CR**	**PR**	**PD**
A 組			
淋巴結病†	無> 1.5 cm	減小≥50%	增大≥ 50%
肝腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
脾腫大	無	減小≥50%	增大≥ 50%
血淋巴細胞	< 4000/μL	從基線減少≥50%	在基線之上增加≥50%

骨髓‡	正常細胞性，< 30% 淋巴細胞，無 B-淋巴結。骨髓增生減低界定 CRi (5.1.6)。	骨髓浸潤或 B-淋巴結減少 50%	
B 組			
血小板計數	> 100 000/μL	> 100 000/μL 或在基線之上增加≥50%	從 CLL 二次基線減少 ≥50%
血紅蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 或在基線之上增加≥50%	從 CLL 二次基線減少> 2 g/dL
嗜中性白血球‡	> 1500/μL	> 1500/μL 或在基線之上提高>50%	

A組標準限定腫瘤負荷；B組標準限定造血系統(或骨髓)之功能。CR(完全緩解)：必須滿足所有標準且患者必須無與疾病相關之全身症狀；PR(部分緩解)：必須滿足A組標準中之至少兩者加B組標準中之一者；SD係無漸進性疾病(PD)且未能達到至少一種PR；PD：必須滿足上述A組或B組標準中之一者。多個淋巴結之乘積之總和(藉由臨床試驗中之CT掃描或藉由全科診療中之身體檢查加以評估)。就某些反應類別而言，此等參數係不相關。

在某些實施例中，多發性骨髓瘤之治療可藉由多發性骨髓瘤國際統一反應標準(IURC)(參見Durie BGM、Harousseau J-L、Miguel JS等人. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7)，使用下文所示之反應及終點定義加以評估：

反應子類	反應標準 [a]
sCR	如下所定義之 CR+正常 FLC 比例及藉由免疫組織化學法或免疫螢光法 [c] 測得骨髓中不含無性繁殖細胞 [b]
CR	血清及尿免疫固定陰性及任何軟組織漿細胞瘤消失及骨髓中漿細胞<5%[b]

VGPR	血清及尿 M-蛋白可藉由免疫固定檢測出但用電泳法檢測不出，或血清 M-蛋白減少 90%或更多+尿 M-蛋白含量<100 mg/24 h
PR	血清 M-蛋白減少≥50%及 24 小時尿 M-蛋白減少≥90%或降至<200 mg/24 h 若血清及尿 M-蛋白不可測定，[d]則要求受累與未受累 FLC 含量之間的差值縮小≥50%以代替 M-蛋白標準 若血清及尿 M-蛋白不可測定，且血清游離輕分析亦不可測，則要求漿細胞減少≥50%以代替 M-蛋白，前提為基線骨髓漿細胞百分比≥30% 除上述標準外，若在基線處存在軟組織漿細胞瘤，則亦要求漿細胞瘤尺寸縮小≥50%
SD(不再推薦作為反應指標；疾病穩定性最好藉由提供疾病進展時間估計值來描述)	不符合 CR、VGPR、PR 或漸進性疾病之標準

縮寫：CR：完全反應；FLC：游離輕鏈；PR：部分反應；SD：穩定疾病；sCR：嚴格完全反應；VGPR：極佳部分反應；[a]在任何新療法開始前，所有反應子類需要連續兩次評估；若進行放射攝影研究，則所有反應子類亦需要漸進性或新發骨病灶的未知證據。放射攝影研究無需滿足此等反應要求；[b]不需要藉由重複骨髓活組織檢查來確認；[c]有/無無性繁殖細胞係基於κ/λ比而定。藉由免疫組織化學法及/或免疫螢光法測得之異常κ/λ比需要至少100個漿細胞進行分析。反映異常無性繁殖存在之異常比例係κ/λ>4:1或<1:2。[d]可測量疾病係由以下測量值中之至少一者界定：骨髓漿細胞≥30%；血清M-蛋白≥1 g/dl(≥10 gm/l)[10 g/l]；尿M-蛋白≥200 mg/24 h；血清FLC分析：受累FLC含量≥10 mg/dl (≥100 mg/l)；前提為血清FLC比例異常。

在某些實施例中，癌症之治療可藉由實體瘤反應評估標準(RECIST 1.1)(參見Thereasse P.等人. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute；2000；(92) 205-216及Eisenhauer E.A.、Therasse P.、Bogaerts J.等人. New response evaluation criteria in solid tumours:

Revised RECIST guideline(1.1版本). European J. Cancer；2009；(45) 228–247)加以評估。目標及非目標病灶之腫瘤反應與出現或不出現新病灶之所有可能組合之總體反應係如下所示：

目標病灶	非目標病灶	新病灶	總體反應
CR	CR	無	CR
CR	不完全反應/SD	無	PR
PR	非 PD	無	PR
SD	非 PD	無	SD
PD	任何情況	有或無	PD
任何情況	PD	有或無	PD
任何情況	任何情況	有	PD

CR = 完全反應；PR = 部分反應；SD = 穩定疾病；及 PD = 漸進性疾病。

就目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有目標病灶之消失，部分反應(PR)係目標病灶最長直徑之總和減小至少30%(以基線最長直徑總和作為參照)，漸進性疾病(PD)係目標病灶最長直徑之總和增加至少20%(以自治療開始之後所記錄之最長直徑最小總和作為參照)或出現一或多個新病灶，且穩定疾病(SD)係既未充分縮小至達到部分反應，亦未充分增加至達到漸進性疾病(以自治療開始之後的最長直徑最小總和作為參照)。

就非目標病灶之評估而言，完全反應(CR)係所有非目標病灶之消失及腫瘤標記物含量之標準化；不完全反應/穩定疾病(SD)一或多

個非目標病灶之持續及/或腫瘤標記物含量維持在正常限值之上，且漸進性疾病(PD)係一或多個新病灶之出現及/或現有非目標病灶之明確進展。

下文所述之程序、慣例及定義提供用於實施神經腫瘤反應評估(RANO)工作組關於高度神經膠質瘤反應標準之建議(Wen P.、Macdonald, DR.、Reardon, DA.等人. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972)的指導。RANO標準針對時間點反應(TPR)標準之主要修改可包括添加操作慣例以界定糖皮質激素劑量之變化及移除個體的臨床惡化組分以專注於客觀放射學評估。基線MRI掃描係定義為在手術後休息期結束時於再開始化合物治療之前進行的評估。該基線MRI係用作評估完全反應(CR)及部分反應(PR)之參照。然而，於基線或後續評估中獲得之最小SPD(垂直直徑乘積總和)將被指定為最低點評估並用作測定進展之參照。在任何由方案所定義之MRI掃描前的5天內，個體不接受糖皮質激素或接受穩定劑量的糖皮質激素。穩定劑量之定義為MRI掃描前連續5天之相同日劑量。若規定的糖皮質激素劑量在基線掃描前的5天內有變化，則需要在糖皮質激素使用符合上述標準下進行新的基線掃描。將使用以下定義。

可測量病灶：可測量病灶係可經二維測量之對比增強病灶。測量值係由最大增強腫瘤直徑(亦稱為最長直徑，LD)組成。最大垂直直徑係在相同影像上加以測量。二維測量之十字線應交叉且計算此等直徑之乘積。

最小直徑：其中截面為5 mm並具有1 mm略過之T1加權影像。可測量病灶之最小LD係設定為5 mm x 5 mm。可能要求具有更大直徑以列入及/或指定為目標病灶。在基線後，變得小於最低測量要求或不

再適合二維測量之目標病灶之低於5 mm的各直徑將被記錄為5 mm默認值。消失的病灶將被記錄為0 mm x 0 mm。

多中心病灶：被視為多中心(與連續性相反)的病灶係其中在兩個(或更多個)病灶之間存在正常介入性腦組織的病灶。就為增強性離散病灶之多中心病灶而言，方法係單獨測量符合納入標準之各增強病灶。若在兩個(或更多個)病灶之間無正常腦組織，則其等將被視為相同病灶。

不可測病灶：所有不符合如上所定義之可測量疾病標準之病灶以及所有非增強及其他確實不可測量的病灶將被視為不可測病灶。不可測病灶包括小於指定最小直徑(即，小於5 mm x 5 mm)之增強性病灶、非增強病灶(例如，如在T1加權造影後、T2加權或流體衰減反轉恢復[FLAIR]影像上所見)、出血性或主要囊性或壞死性病灶及軟腦膜腫瘤。出血性病灶經常具有可能被誤解為增強性腫瘤之內在T1加權高信號，且因此可檢查造影前T1加權影像以排除基線或間隔亞急性出血。

在基線下，病灶的分類方式如下：目標病灶：可選擇至多5個可測量病灶作為代表個體疾病之目標病灶，其中各目標病灶的測量值為至少10 mm x 5 mm；非目標病灶：所有其他病灶，包括所有不可測病灶(包括質量效應及T2/FLAIR檢查結果)及任何未被選作目標病灶之可測量病灶。在基線下，目標病灶將如可測量病灶之定義中所述來測量，且所有目標病灶之SPD將經測定。將記錄所有其他病灶之存在。在所有治療後評估中，將保持目標病灶及非目標病灶之病灶基線分類且將以一致方式經時記錄及描述病灶(例如，在原始文件及eCRF上以相同順序記錄)。在研究持續期間，所有可測量及不可測病灶必須使用與在基線下相同的技術加以評估(例如，應在相同MRI掃描儀上或至少使用相同磁強度使個體成像)以降低解釋變化的困難。在各評估

中，將測量目標病灶並計算SPD。將定性評估非目標病灶且若存在新病灶，則將單獨進行記錄。在各評估中，將測定目標病灶、非目標病灶及新病灶之時間點反應。即使僅評估了病灶子群，亦可證實腫瘤進展。然而，除非觀察到進展，否則只有在評估所有病灶後才可確定客觀狀態(穩定疾病、PR或CR)。

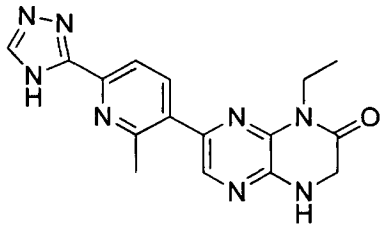
對CR及PR之總體時間點反應之確認評估將在下一次計劃評估中進行，但如果掃描間隔小於28天，則可不進行確認。包含確認要求的最佳反應將源自該一系列時間點。

在某些實施例中，癌症之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後循環血細胞及/或腫瘤細胞及/或皮膚活組織切片或腫瘤活組織切片/抽出物中之S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用來評估。例如，在B細胞、T細胞及/或單核細胞中評估S6RP、4E-BP1、AKT及/或DNA-PK之磷酸化抑制作用。在其他實施例中，癌症之治療可藉由在用TOR激酶抑制劑治療之前、期間及/或之後皮膚樣本及/或腫瘤活組織切片/抽出物中之DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之抑制作用來評估，例如藉由評估作為DNA損傷路徑之生物標記物之pDNA-PK S2056的含量。在一實施例中，用UV光照射該皮膚樣本。

在極端情況下，完全抑制在文中係稱為預防或化學預防。就此而言，術語「預防」包括完全防止臨床顯著癌症的發作或防止癌症之臨床前顯著階段的發作。此定義亦意欲包括防止轉化成惡性細胞或阻止或逆轉惡化前細胞發展成惡性細胞。此包括預防性治療彼等具有發展成癌症之風險的個體。

化合物1

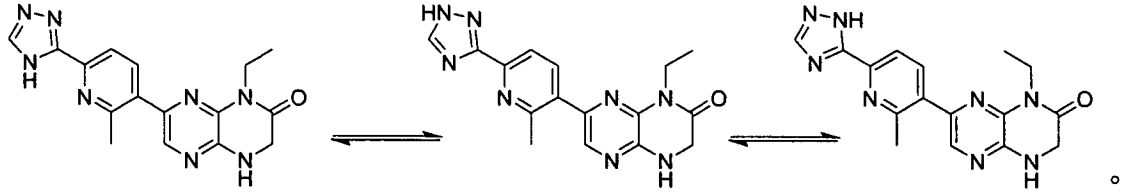
本文所提供之方法、調配物、固態型式及使用方法係關於化合物1及其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體、代謝物及立體異構體：



1

其名稱為1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮或其互變異構體，例如：1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮或1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮。

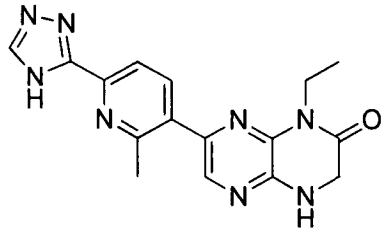
化合物1之互變異構體包括以下各者：



。

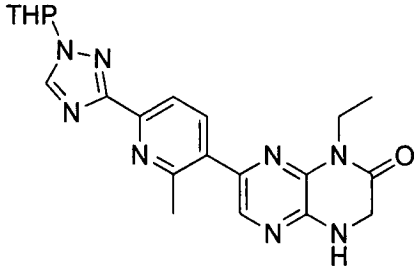
製備化合物1之方法

本文提供製備化合物1之方法，



化合物1

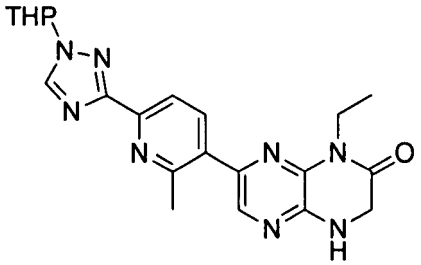
該等方法包括使式G化合物：



G

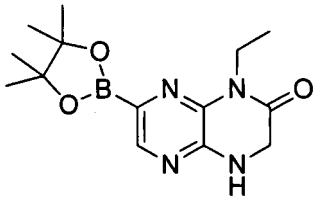
與酸視需要在溶劑中接觸，然後用鹼中和。在某些實施例中，該溶劑包括1-丙醇、甲醇、乙醇或異丙醇中的一或多者。在一特定實施例中，該酸係HCl、乙酸或三氟乙酸水溶液。在某些實施例中，該鹼係$KHCO_3$水溶液或NH_4OH水溶液。在一實施例中，該溶劑另外包含二丁基羥基甲苯。在某些實施例中，該等方法包括：(a)將受保護化合物G溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；(b)用NH_4OH中和；(c)過濾混合物；(d)收集固體；(e)將去保護化合物溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；(f)用活性碳處理溶液；(g)過濾移除該活性碳；(h)用NH_4OH中和；及(i)過濾混合物。

在某些該等實施例中，該等方法另外包括製備式G化合物：



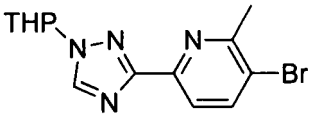
G，

該等方法包括使式E化合物：



E

與式F化合物：

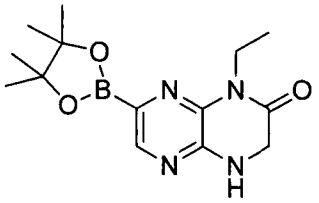


F

在鈀觸媒、溶劑及鹼之存在下接觸。在某些實施例中，該鈀觸媒係$PdAmphos_2Cl_2$。在某些實施例中，該溶劑係四氫呋喃及水之混合物。在某些實施例中，該鹼係K_2CO_3或$KHCO_3$。在某些實施例中，該

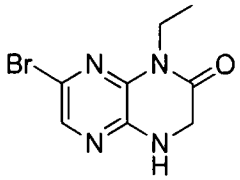
等方法另外包括使用活性碳以移除雜質。在某些實施例中，該等方法包括：(a)使$KHCO_3$、$PdAmphos_2Cl_2$及化合物E及F在四氫呋喃及水中接觸；(b)用活性碳處理溶液；(c)過濾移除該活性碳；(d)將濾液濃縮至初始體積之約70%；(e)冷卻濾液；(f)使濾液與水接觸；(g)將結晶G接種於濾液中；及(h)過濾混合物。

在某些該等實施例中，該等方法另外包括製備式E化合物：



E，

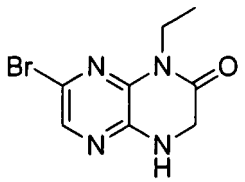
該等方法包括使式D化合物：



D

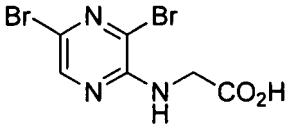
與硼源及鈀觸媒在鹼的存在下於溶劑中接觸。在一實施例中，該硼源係雙(頻哪醇根基)二硼。在一實施例中，該鈀觸媒係$PdAmphos_2Cl_2$。在一實施例中，該鹼KOAc。在一實施例中，該溶劑係四氫呋喃。在某些實施例中，該等方法另外包括使用活性碳以移除雜質。在某些實施例中，該等方法包括：(a)使化合物D與雙(頻哪醇根基)二硼、$PdAmphos_2Cl_2$及乙酸鉀在四氫呋喃中接觸；(b)過濾混合物；(c)用活性碳處理化合物E之溫熱四氫呋喃溶液；(d)過濾移除該活性碳；(e)將濾液濃縮至初始體積之約20%；(f)冷卻濾液；(g)使濾液與庚烷接觸；及(h)過濾混合物。

在某些該等實施例中，該等方法另外包括製備式D化合物：



D，

該等方法包括使式C化合物：



C

與$EtNH_2$視需要在鹼的存在下，視需要在溶劑中接觸，然後酸化。在某些實施例中，該鹼係$EtNH_2$或休尼格鹼(Hunig's Base)。在某些實施例中，該溶劑係水。在某些實施例中，酸化係藉由添加H_3PO_4水溶液來進行。在某些實施例中，該等方法包括：(a)使化合物C與過量乙胺在水中接觸；(b)用磷酸處理溶液；及(c)過濾混合物。

在某些該等實施例中，該等方法另外包括製備式C化合物：

C，

該等方法包括使式B化合物：

B

與鹼視需要在溶劑中接觸，然後用酸中和。在某些實施例中，該鹼係NAOH。在某些實施例中，該溶劑係四氫呋喃。在某些實施例中，中和作用係藉由添加H_3PO_4水溶液來進行。在某些實施例中，該等方法包括：(a)使化合物B與NaOH在四氫呋喃及水中接觸；(b)用磷酸及庚烷處理溶液；(c)濃縮有機層；(d)添加庚烷進行蒸餾；(e)將結晶化合物C接種於溶液中；(f)添加庚烷進行蒸餾；(g)冷卻漿液；及

(h)過濾混合物。

在一實施例中，本文提供使化合物1再結晶之方法，其包括以下步驟：

(a)在高溫(例如約45℃)下，將化合物1溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；

(b)在高溫(例如約45℃)下，用NH_4OH中和該混合物；及

(c)在(例如)室溫下過濾該混合物。

在某些實施例中，該等方法另外包括在中和前於高溫(例如約45℃)下用活性碳處理該化合物1溶液並移除該活性碳。在某些實施例中，該等方法另外包括在用活性碳處理之前，於高溫(例如60℃)下用金屬清除劑處理該化合物1溶液並移除該金屬清除劑。

在一實施例中，本文提供使化合物1再結晶之方法，其包括以下步驟：

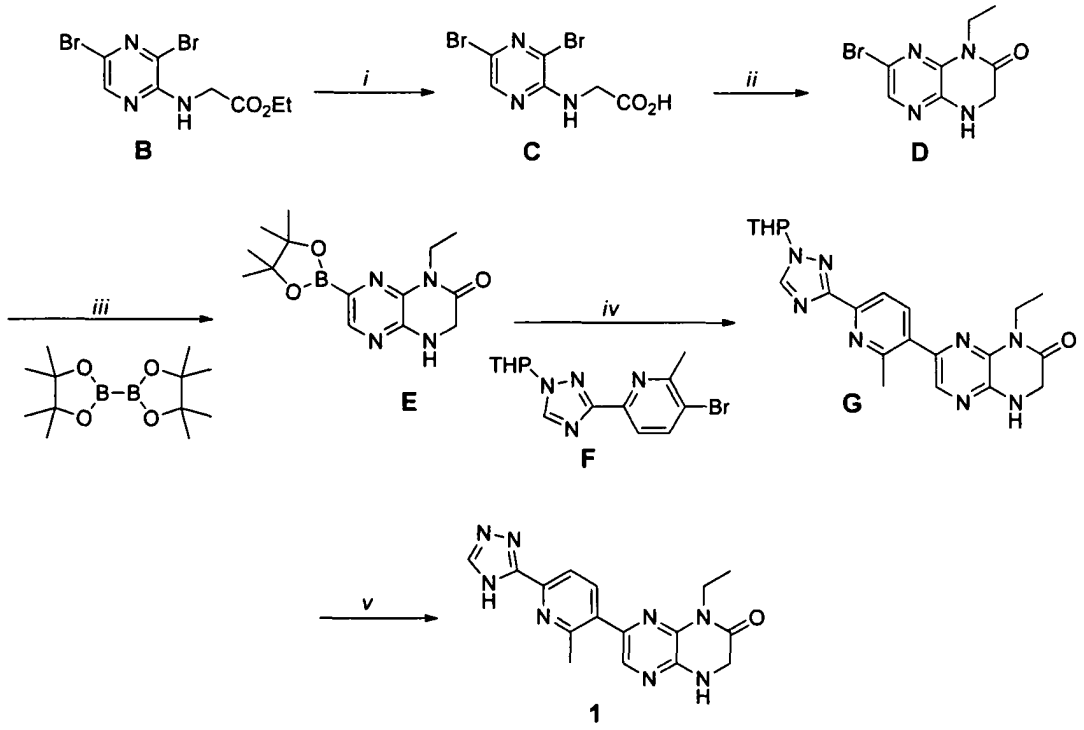
(a)將化合物1溶解於1-丙醇、水及HCl之混合物中；

(b)在高溫(例如約45℃至約60℃)下，用鹼水溶液(例如NH_4OH或$KHCO_3$)中和該混合物；及

(c)在(例如)室溫下過濾該混合物。

在某些實施例中，該等方法另外包括在中和前於高溫(例如約45℃)下用活性碳處理該化合物1溶液並移除該活性碳。在某些實施例中，該等方法另外包括在用活性碳處理之前，於高溫(例如60℃)下用金屬清除劑處理該化合物1溶液並移除該金屬清除劑。

在某些實施例中，本文提供可用於製備化合物1之合成步驟i至v(包括其組合)：



其中步驟i)包括：

(a)使化合物B與NaOH水溶液在四氫呋喃中接觸；

(b)用磷酸及庚烷處理該溶液；

(c)濃縮有機層；

(d)添加庚烷進行蒸餾；

(e)將結晶化合物C接種於溶液中；

(f)添加庚烷進行蒸餾；

(g)冷卻漿液；及

(h)過濾該混合物；

步驟ii)包括：

(a)使化合物C與過量乙胺在水中接觸；

(b)用磷酸處理該溶液；及

(c)過濾該混合物；

步驟iii)包括：

(a)使化合物D與雙(頻哪醇根基)二硼、$PdAmphos_2Cl_2$及乙酸鉀在四氫呋喃中接觸；

(b)過濾該混合物；

(c)用活性碳處理化合物E之溫熱四氫呋喃溶液；

(d)過濾移除該活性碳；

(e)濃縮濾液；

(f)冷卻濾液；

(g)將結晶化合物E接種於溶液中；

(h)使該濾液與庚烷接觸；及

(i)過濾該混合物；

步驟iv)包括：

(a)使$KHCO_3$或K_2HCO_3、$PdAmphos_2Cl_2$及化合物E及F在四氫呋喃及水中接觸；

(b)用活性碳處理該溶液；

(c)過濾移除該活性碳；

(d)濃縮濾液 ；

(e)冷卻濾液；

(f)使濾液與水接觸；

(g)將結晶化合物G接種於濾液中；及

(h)過濾該混合物；

步驟v)包括：

(a)在高溫(例如約45℃)下，將受保護化合物G溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；

(b)用NH_4OH中和；

(c)過濾該混合物；

(d)收集固體；

(e)在高溫(例如約45℃)下，將去保護化合物溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；

(f)用活性碳處理該溶液；

(g)過濾移除該活性碳；

(h)在高溫(例如約45℃)下，用NH_4OH中和；

(g)將結晶化合物1接種於溶液中；

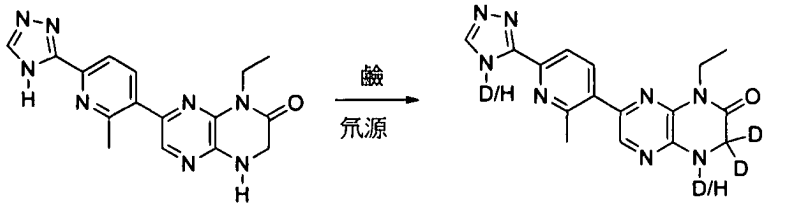
(h)用NH_4OH中和；

(i)冷卻濾液；及

(i)過濾該混合物。

製備化合物1之方法係進一步藉由本文所提供的操作實例來舉例說明。

在一實施例中，化合物1之某些同位素異數體之製備方法如下：



1 ，

其中「D/H」指示胺或三唑氮可各獨立地與氘交換，且其中如熟習此項技術者所知，該鹼及氘源係經選擇以進行同位素富集。

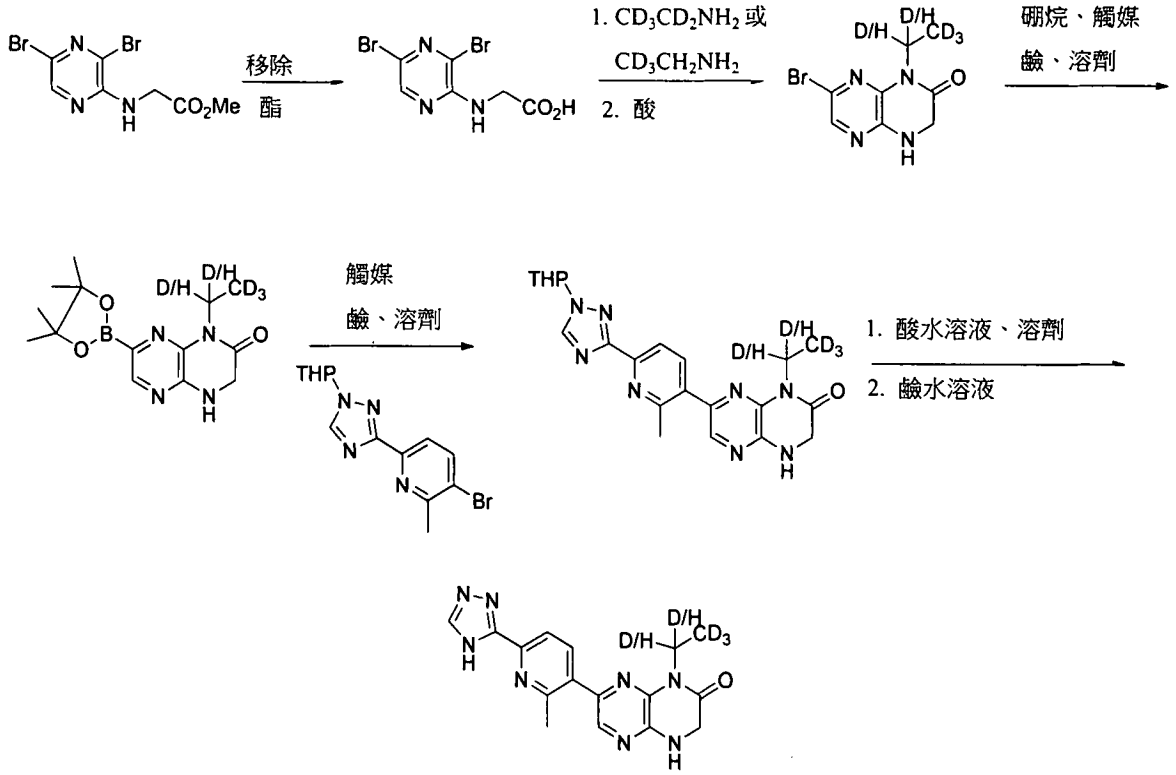
在某些實施例中，用於促進化合物1轉化成同位素異數體(即，使化合物1與鹼及可交換氘源接觸)之鹼係C_{1-14}烷醇鈉、C_{1-14}烷醇鉀、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣、碳酸銫、六甲基二矽疊氮化鋰(LiHMDS)、二異丙基醯胺鋰(LDA)、2-第三丁基-1,1,3,3-四甲基-胍(巴氏鹼(Barton's Base))、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜雙環(2.2.2)辛烷(DABCO)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA或休尼格鹼(Hünig's base))、吡啶、2,6-二-第三丁基-吡啶、2,6-二甲基吡啶、四甲基哌啶鋰(LiTMP或Harpoon鹼)、7-甲基-1,5,7 三氮雜雙環[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1,2,2,6,6-五甲基哌啶(PMP)、2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)、三丁胺、2,4,6-三-第三丁

基吡啶、叁(三甲基矽烷基)胺、正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀、第三丁醇鈉、第三丁基亞胺基-叁(二甲基胺基)磷烷或2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷雜環己烯(diazaphosphorine)。在某些實施例中，該鹼係第三丁醇鉀。

在某些實施例中，用於促進化合物1轉化成同位素異數體(即，使化合物1與鹼及可交換氘源接觸)之氘源係選自由以下組成之群：D_2O、C_{1-14}烷基-OD、C_{1-14}烷基-COOD、芳基-OD、雜芳基-OD、芳基-SO_3D、氯化氘、溴化氘、碘化氘、硫酸-D_2及硝酸-D_1。在某些實施例中，該氘源係單氘化第三丁醇(t-BuOD)。

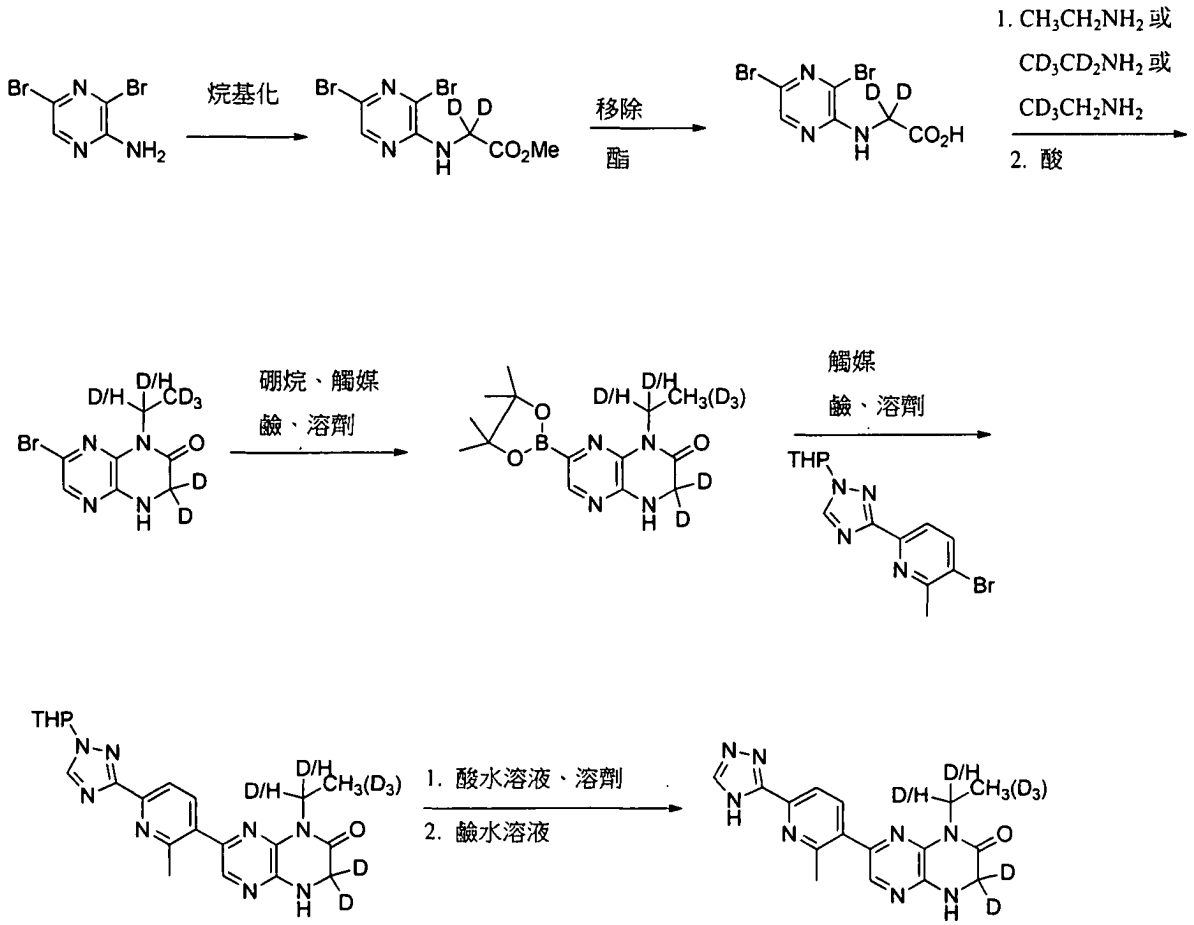
在某些實施例中，用於促進化合物1轉化成同位素異數體之鹼係第三丁醇鉀，且該氘源係單氘化第三丁醇(t-BuOD)。

在一實施例中，化合物1之某些同位素異數體係利用上文所述之製備化合物1的條件，根據以下合成路徑製得：



在一實施例中，化合物1之某些同位素異數體係利用上文所述之

製備化合物1的條件，根據以下合成路徑製得：



化合物1之固態型式

在某些實施例中，本文提供化合物1或其醫藥上可接受的鹽的固態型式。在某些實施例中，該固態型式係結晶。在某些實施例中，該固態型式係單組分固態型式。在某些實施例中，該固態型式係無水。

雖然不意欲受任何特定理論限制，但某些固態型式之特徵為適用於醫藥及治療劑型之物理性質，例如：安定性、溶解性及溶解速率。此外，雖然不意欲受任何特定理論限制，但某些固態型式之特徵為影響特定過程(例如，產出、過濾、沖洗、乾燥、研磨、混合、製錠、流動性、溶解、調配及冷凍乾燥)之物理性質(例如，密度、可壓縮性、硬度、形態、裂解性、黏性、溶解性、吸水性、電性質、熱行為、固態反應性、物理安定性及化學安定性)，其使得某些固態型式適於製造固態劑型。該等性質可使用如文中所述及此項技術中已知的

特定分析化學技術加以測定，該等技術包括固態分析技術(例如，X射線繞射法、顯微術、光譜法及熱分析)。

可使用諸多熟習此項技術者已知的方法來分析本文所提供之固態型式(例如，化合物1之型式A、型式B、型式C、型式D及型式E)的特徵，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)、顯微術(例如，掃描電子顯微術(SEM))、熱分析(例如，差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及熱臺顯微術)及光譜法(例如，紅外、拉曼(Raman)及固態核磁共振)。本文所提供之固態型式之粒度及粒度分佈可藉由習知方法(如雷射光散射技術)加以測定。

本文所提供之固態型式之純度可藉由標準分析方法(如薄層層析法(TLC)、凝膠電泳法、氣相層析法、高效液相層析法(HPLC)及質譜法(MS))加以測定。

應瞭解X射線粉末繞射圖案之峰的數值可在一個機器與另一個機器之間或一個樣品與另一個樣品之間略微變化，且因此該等引用值不應被視為絕對值，而應具有可允許的變化性，例如±0.2度2θ(參見美國藥典(United State Pharmacopoeia)，第2228頁(2003))。化合物1之各種固態型式之X射線粉末繞射圖案的堆疊圖係示於圖1中。

在一實施例中，本文提供化合物1之型式A。在一實施例中，化合物1之型式A係無水。在另一實施例中，化合物1之型式A係非吸濕性。在另一實施例中，化合物1之型式A係結晶。在一實施例中，化合物1之型式A具有實質上如圖2中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式A在約8.0、9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、18.3、19.5、21.6、21.9、22.3、24.0、25.2、26.4、26.5、27.1、28.0、29.4、30.1、31.3、32.1、36.4、38.6或39.4度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式A在約9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、21.9、25.2或27.1度之2θ角處

具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式A在約9.8、12.0、17.9或25.2度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式A具有1、2、3、4、5、6、7或8個如表2中所列出之特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式A具有實質上如圖3中所示之熱重分析溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式A在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約10%、小於約5%、小於約3%、小於約2%、小於約1%、小於約0.5%、小於約0.2%、小於約0.1%、小於約0.05%或小於約0.01%(例如，約0.009%)的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式A在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約0.1%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式A在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示約0.01%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式A在熱重分析溫譜圖中不顯示重量損失，直至在約260℃下降解。在某些實施例中，化合物1之型式A係無水。在某些實施例中，化合物1之型式A係非溶劑化。

在又一實施例中，化合物1之型式A具有實質上如圖4中所示之差示掃描量熱(DSC)溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式A在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約270℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式A在DSC溫譜圖中具有起始溫度為約268℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式A在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約270℃及起始溫度為約268℃之吸熱峰。在一實施例中，化合物1之型式A具有約268至270℃之熔融溫度。在某些實施例中，化合物1之型式A具有約270℃之熔融溫度。

在又一實施例中，化合物1之型式A具有實質上如圖5中所示之動態氣相吸附(DVS)曲線圖。在又一實施例中，化合物1之型式A係非吸

濕性，例如，在接受濕度自約0%增加至約80%相對濕度(RH)時顯示小於約0.35%(重量/重量)的質量增加。在另一實施例中，化合物之型式A在接受濕度自約80%增加至約90%相對濕度時顯示約0.08%(重量/重量)的質量增加。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約95%相對濕度，化合物1之型式A顯示不大於約2%(重量/重量)、不大於約1%(重量/重量)、不大於約0.6%(重量/重量)、不大於約0.5%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約95%相對濕度，化合物1之型式A顯示約0.5%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約50%相對濕度，化合物1之型式A顯示不大於約2%(重量/重量)、不大於約1%(重量/重量)、不大於約0.6%(重量/重量)、不大於約0.4%(重量/重量)、不大於約0.2%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約50%相對濕度，化合物1之型式A顯示約0.2%(重量/重量)的增重。

在一實施例中，化合物1之型式A對高壓安定。在一實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後具有實質上如圖6中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後在約8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、18.3、19.5、21.8、25.2或27.1度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後在約8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、21.8或25.2度之2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後在約9.9、12.1、18.1或25.2度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後在約8.0、10.0、12.0、16.0、17.5、18.0、22.0或25.0度之

2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式A在施加2000 psi壓力約1分鐘後在約10.0、12.0、18.0或25.0度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式A係實質上純的。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式A係實質上不含其他固態型式，例如非晶型。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式A的純度係不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約98.5%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。

在一實施例中，本文提供化合物1之型式B。在一實施例中，化合物1之型式B係水合物。在另一實施例中，化合物1之型式B係結晶。在一實施例中，化合物1之型式B具有實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式B在約4.9、7.5、8.6、10.4、10.9、11.7、12.1、12.7、14.4、15.0、16.2、17.5、17.9、18.5、19.9、20.4、21.9、22.4、23.6、24.5、25.5、26.4、27.3、29.0、29.8或30.5度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式B在約4.9、7.5、8.6、10.4、11.7、12.7、17.9或25.5度之2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式B在約7.5、8.6、10.4或11.7度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式B具有1、2、3、4、5、6、7或8個如表3中所列出之特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式B具有實質上如圖8中所示之熱重分析溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式B在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約20%、小於約15%、小於約10%(例如約9.5%)的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式B在

熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約10%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式B係水合物。在某些實施例中，化合物1之型式B係非溶劑化。

在又一實施例中，化合物1之型式B具有實質上如圖9中所示之差示掃描量熱(DSC)溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式B在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約268℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式B在DSC溫譜圖中具有起始溫度為約265℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式B在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約268℃及起始溫度為約265℃之吸熱峰。在一實施例中，化合物1之型式B具有約265至268℃之熔融溫度。在某些實施例中，化合物1之型式B具有約268℃之熔融溫度。

在另一實施例中，化合物1之型式B具有實質上如圖10中所示之^{1}HNMR光譜。

在又一實施例中，化合物1之型式B具有實質上如圖11中所示之動態氣相吸附(DVS)曲線圖。

在另一實施例中，化合物1之型式B係實質上純的。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式B係實質上不含其他固態型式，例如非晶型。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式B之純度係不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約98.5%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。

在一實施例中，本文提供化合物1之型式C。在一實施例中，化合物1之型式C係水合物。在另一實施例中，化合物1之型式C係結晶。在一實施例中，化合物1之型式C具有實質上如圖12中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式C在約5.9、6.1、7.4、9.3、11.7、12.2、12.3、14.4、14.7、17.3、17.9、18.3、18.7、19.9、23.7、24.0、24.3、25.0、25.7、26.2、26.5、27.1、28.3、

28.4、28.9、29.6、29.9、30.3、31.1、31.6、34.8或35.1度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式C在約5.9、7.4、9.3、11.7、12.2、17.3、19.9或23.7度之2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式C在約7.4、9.3、11.7或19.9度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式C具有1、2、3、4、5、6、7或8個如表4中所列出之特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式C具有實質上如圖13中所示之熱重分析溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式C在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約20%、小於約15%、小於約10%(例如約9.8%)的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式C在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約10%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式C係二水合物。在某些實施例中，化合物1之型式C係非溶劑化。

在又一實施例中，化合物1之型式C具有實質上如圖14中所示之差示掃描量熱(DSC)溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式C在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約268℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式C在DSC溫譜圖中具有起始溫度為約265℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式C在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約268℃及起始溫度為約265℃之吸熱峰。在一實施例中，化合物1之型式C具有約265-268℃之熔融溫度。在某些實施例中，化合物1之型式C具有約268℃之熔融溫度。

在另一實施例中，化合物1之型式C具有實質上如圖15中所示之^{1}HNMR光譜。

在又一實施例中，化合物1之型式C具有實質上如圖16中所示之

動態氣相吸附(DVS)曲線圖。

在另一實施例中，化合物1之型式C係實質上純的。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式C係實質上不含其他固態型式，例如非晶型。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式C之純度係不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約98.5%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。

在一實施例中，本文提供化合物1之型式D。在一實施例中，化合物1之型式D係DMSO溶劑化物。在另一實施例中，化合物1之型式D係結晶。在一實施例中，化合物1之型式D具有實質上如圖17中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式D在約6.1、6.5、8.3、10.2、10.7、11.0、13.0、14.0、14.1、16.6、17.1、18.2、19.2、19.6、20.2、20.7、21.9、22.7、23.4、23.8、24.3、24.8、24.9、25.4、26.1、26.3、26.9、27.2、27.9、28.6、29.4、29.7、30.5、31.3、31.7、32.4、32.8、33.4、33.8、34.2、35.0、35.7、36.4、37.3或39.0度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式D在約6.5、11.0、14.0、18.2、19.6、20.2、21.9或23.4度之2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式D在約11.0、20.2、21.9或23.4度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式C具有1、2、3、4、5、6、7或8個如表5中所列出之特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式D具有實質上如圖18中所示之熱重分析溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式D在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約150℃之間顯示小於約30%、小於約25%、小於約20%(例如約19%)的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式D在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約150℃之間顯示小於約20%的重量損

失。在某些實施例中，化合物1之型式D在熱重分析溫譜圖中不顯示重量損失，直至在約120℃下降解。在某些實施例中，化合物1之型式D係溶劑化物。

在又一實施例中，化合物1之型式D具有實質上如圖19中所示之差示掃描量熱(DSC)溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式D在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約269℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式D在DSC溫譜圖中具有起始溫度為約268℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式D在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約269℃及起始溫度為約268℃之吸熱峰。在一實施例中，化合物1之型式D具有約268至269℃之熔融溫度。在某些實施例中，化合物1之型式D具有約269℃之熔融溫度。

在另一實施例中，化合物1之型式D具有實質上如圖20中所示之^{1}HNMR光譜。

在另一實施例中，化合物1之型式D係實質上純的。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式D係實質上不含其他固態型式，例如非晶型。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式D之純度係不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約98.5%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。

在一實施例中，本文提供化合物1之型式E。在一實施例中，化合物1之型式E係水合物。在另一實施例中，化合物1之型式E係結晶。在一實施例中，化合物1之型式E具有實質上如圖21中所示之X射線粉末繞射圖案。在一實施例中，化合物1之型式E在約3.5、7.0、9.3、10.5、12.1、12.7、15.3、16.1、18.6、19.6、21.5、22.1、23.2、24.7、25.5、26.5或28.1度之2θ角處具有一或多個特徵性X射線粉末繞射峰。在一具體實施例中，化合物1之型式E在約7.0、9.3、10.5、12.7、15.3、18.6、21.5或23.2度之2θ角處具有1、2、3、4、5、6、7

或8個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式E在約9.3、10.5、15.3或18.6度之2θ角處具有1、2、3或4個特徵性X射線粉末繞射峰。在另一實施例中，化合物1之型式E具有1、2、3、4、5、6、7或8個如表6中所列出之特徵性X射線粉末繞射峰。

在另一實施例中，化合物1之型式E具有實質上如圖22中所示之熱重分析溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式E在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約10%、小於約5%、小於約4%(例如約3.1%)的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式E在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示小於約3.2%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式E在熱重分析溫譜圖中於約25℃至約100℃之間顯示約3.1%的重量損失。在某些實施例中，化合物1之型式E係水合物。在某些實施例中，化合物1之型式E係非溶劑化。

在又一實施例中，化合物1之型式E具有實質上如圖23中所示之差示掃描量熱(DSC)溫譜圖。在某些實施例中，化合物1之型式E在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約270℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式E在DSC溫譜圖中具有起始溫度為約268℃之吸熱峰。在某些實施例中，化合物1之型式E在DSC溫譜圖中具有峰值溫度為約270℃及起始溫度為約268℃之吸熱峰。在一實施例中，化合物1之型式E具有約268至270℃之熔融溫度。在某些實施例中，化合物1之型式E具有約270℃之熔融溫度。

在另一實施例中，化合物1之型式E具有實質上如圖24中所示之^{1}H NMR光譜。

在又一實施例中，化合物1之型式E具有實質上如圖25中所示之動態氣相吸附(DVS)曲線圖。在又一實施例中，化合物1之型式E係非吸濕性，例如，在接受濕度自約0%增加至約80%相對濕度(RH)時顯示小於約4%(重量/重量)的質量增加。在另一實施例中，化合物之型

式E在接受濕度自約80%增加至約90%相對濕度時顯示約1.1%(重量/重量)的質量增加。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約95%相對濕度，化合物1之型式E顯示不大於約10%(重量/重量)、不大於約7%(重量/重量)、不大於約6%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約95%相對濕度，化合物1之型式E顯示約5.8%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約50%相對濕度，化合物1之型式E顯示不大於約10%(重量/重量)、不大於約5%(重量/重量)、不大於約4%(重量/重量)、不大於約3%(重量/重量)的增重。在某些實施例中，回應於濕度在約25℃下自約0%增加至約50%相對濕度，化合物1之型式E顯示約2.3%(重量/重量)的增重。

在另一實施例中，化合物1之型式E係實質上純的。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式E係實質上不含其他固態型式，例如非晶型。在某些實施例中，該實質上純的化合物1之型式E之純度係不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約98.5%、不小於約99%、不小於約99.5%或不小於約99.8%。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式A之方法，其包括將化合物1溶解於DMF中，加熱及然後冷卻至室溫，藉由過濾收集固體，沖洗並加以乾燥。製造型式A之其他方法係闡述於本文所提供之實例中。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式B之方法，其包括將化合物1溶解於MeOH中，加熱及然後冷卻至室溫，藉由過濾收集固體，沖洗並加以乾燥。在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式B之方法，其包括將化合物1溶解於約50℃至70℃下的MeOH中，快速冷卻該溶液(例如藉由放置於冰箱中)，約24小時後藉由過濾收集固體並使其空氣乾燥。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式C之方法，其包括將化合物1溶解於MeOH及H_2O(1:1)之混合物中，加熱及然後冷卻至室溫，藉由過濾收集固體，沖洗並加以乾燥。在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式C之方法，其包括將化合物1溶解於約50℃至70℃下的MeOH及H_2O(1:1)之混合物中，快速冷卻該溶液(例如藉由放置於冰箱中)，約24小時後藉由過濾收集固體並使其空氣乾燥。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式C之方法，其包括將化合物1溶解於EtOH及H_2O(1:1)之混合物中，加熱及然後冷卻至室溫，藉由過濾收集固體，沖洗並加以乾燥。在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式C之方法，其包括將化合物1溶解於約50℃至70℃下的EtOH及H_2O(1:1)之混合物中，快速冷卻該溶液(例如藉由放置於冰箱中)，約24小時後藉由過濾收集固體並使其空氣乾燥。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式D之方法，其包括將化合物1溶解於DMSO中，添加MTBE，攪拌漿液，藉由過濾收集固體，沖洗並加以乾燥。在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式D之方法，其包括在室溫下將化合物1完全溶解於DMSO中，將MTBE添加至該混合物中並攪拌過夜，藉由過濾收集固體並使其空氣乾燥。

在某些實施例中，本文提供製造化合物1之型式E之方法，其包括獲得化合物1含於MeOH及DCM之1:1混合物中之漿液，攪拌該漿液，過濾收集(例如離心過濾)，視需要沖洗及乾燥。

該等雜芳基化合物之醫藥上可接受的鹽可藉由習知及已知技術(例如藉由使雜芳基化合物與上文所揭示之適宜酸反應)來形成。該等鹽通常係在中等溫度下以高產率形成且經常係藉由在合成之最終步驟中僅自適宜的酸沖洗液單離該化合物而製得。可將成鹽酸溶解於適宜的有機溶劑或水性有機溶劑(如烷醇、酮或酯)中。另一方面，若希望

該雜芳基化合物呈游離鹼形式，則其可根據已知技術自鹼性最終沖洗步驟單離獲得。例如，用於製備鹽酸鹽之典型技術係將游離鹼溶解於適宜溶劑中，並在分子篩上徹底乾燥該溶液，然後將氯化氫氣體鼓入其中。

使用方法

本文提供治療或預防癌症之方法，其包括向癌症患者投與本文所提供之化合物1的調配物。

在某些實施例中，該癌症係晚期不可切除性實體瘤或惡性血液病。例如，該惡性血液病係CLL、NHL或MM。在某些該等實施例中，該癌症已在接受標準抗癌療法時惡化或該患者無法耐受標準抗癌療法。在其他實施例中，該癌症係不存在批准療法之癌症。在某些實施例中，該癌症對標準療法具有抗性。在另一實施例中，該患者在接受標準療法後已復發。在一實施例中，該癌症係腫瘤轉移。

在某些實施例中，該癌症係血源性腫瘤。

在某些實施例中，該癌症係淋巴瘤、白血病或多發性骨髓瘤。

在某些實施例中，該癌症係非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤。在某些實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、急性骨髓性白血病(AML)、套細胞淋巴瘤(MCL)或ALK^+退行性大細胞淋巴瘤。在一實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係晚期實體非霍奇金氏淋巴瘤。在一實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

在某些實施例中，該癌症係B細胞淋巴瘤。

在某些實施例中，該B細胞淋巴瘤係選自下列之B細胞非霍奇金氏淋巴瘤：彌漫性大B細胞淋巴瘤、巴氏(Burkitt's)淋巴瘤/白血病、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤(包括結外邊緣區B細胞淋巴瘤及結內邊緣區B細胞淋巴瘤)、淋

巴漿細胞性淋巴瘤/華氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症。在某些實施例中，該B細胞淋巴瘤係慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤(CLL/SLL)。在一實施例中，該B細胞淋巴瘤係華氏巨球蛋白血症。

在一實施例中，該癌症係T細胞前淋巴細胞性白血病(T-PLL)。

在一實施例中，該B細胞非霍奇金氏淋巴瘤係難治性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。在一實施例中，該B細胞非霍奇金氏淋巴瘤係復發性B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

在某些實施例中，該癌症係T細胞淋巴瘤。

該等B細胞疾病慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤(CLL/SLL)代表一系列相同疾病過程之兩種結果，其不同之處在於血液/骨髓侵犯(CLL)相對於淋巴結侵犯(SLL)之程度。

在另一實施例中，該癌症係特徵為染色體11q22缺失、ATM表現損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變或功能失調性p53之CLL。

在另一實施例中，該癌症係特徵為染色體11q22缺失、ATM表現損失、IgVH突變、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53突變或功能失調性p53之T-PLL。

在其他實施例中，該癌症係多發性骨髓瘤。

在某些實施例中，該癌症係頭部、頸部、眼睛、口部、喉嚨、食管、支氣管、喉部、咽部、胸部、骨骼、肺部、結腸、直腸、胃部、前列腺、膀胱、子宮、子宮頸、乳房、卵巢、睪丸或其他生殖器官、皮膚、甲狀腺、血液、淋巴結、腎臟、肝臟、胰臟及腦部或中樞神經系統之癌症。

在其他實施例中，該癌症係實體瘤。在某些實施例中，該實體瘤係復發性或難治性實體瘤。

在一實施例中，該實體瘤係神經內分泌瘤。在某些實施例中，

該神經內分泌瘤係腸源性神經內分泌瘤。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係非胰源性。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係非胰腸源性。在某些實施例中，該神經內分泌瘤具有未知原發來源。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係產生症狀性內分泌的腫瘤或非功能性腫瘤。在某些實施例中，該神經內分泌瘤係局部不可切除的適度轉移性分化良好的低度(1級)或中度(2級)腫瘤。

在一實施例中，該實體瘤係非小細胞肺癌(NSCLC)。

在另一實施例中，該實體瘤係多形性膠質母細胞瘤(GBM)。

在另一實施例中，該實體瘤係肝細胞癌(HCC)。

在另一實施例中，該實體瘤係乳癌。在一實施例中，該乳癌係激素受體陽性。在一實施例中，該乳癌係雌激素受體陽性(ER+、ER+/Her2或ER+/Her2+)。在一實施例中，該乳癌係雌激素受體陰性(ER-/Her2+)。在一實施例中，該乳癌係三陰性(TN)(不表現對應於雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)之基因及/或蛋白及不過度表現Her2/neu蛋白之乳癌)。

在一實施例中，該實體瘤係晚期實體瘤。

在另一實施例中，該癌症係頭頸鱗狀細胞癌。

在另一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現型耐去勢性前列腺癌。

在另一實施例中，該癌症係E-26(ETS)過度表現型尤文氏(Ewings)肉瘤。

在另一實施例中，該癌症係特徵為染色體11q22缺失或毛細血管擴張性共濟失調突變蛋白(ATM)表現損失之頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)。

在另一實施例中，該癌症係特徵為O6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶(MGMT)甲基化之多形性膠質母細胞瘤(GBM)。

在其他實施例中，該癌症係與涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突變體或同功異形體之路徑有關之癌症。在本文所提供之方法之範圍內的其他癌症包括彼等與以下激酶之路徑有關的癌症：PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、KDR、GSK3α、GSK3β、ATM、ATX、ATR、cFMS及/或DNA-PK激酶及其突變體或同功異形體。在某些實施例中，與mTOR/PI3K/Akt路徑有關之癌症包括實體及血源性腫瘤，例如：多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、急性骨髓性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病；及實體瘤，例如：乳癌、肺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、胃癌、子宮頸癌及前列腺癌；膠質母細胞瘤；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神經內分泌瘤；頭頸腫瘤；及肉瘤，如尤文氏肉瘤。

在某些實施例中，本文提供用於在具有實體瘤之患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之實體瘤反應評估標準(例如，RECIST 1.1)之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。在某些實施例中，本文提供用於在白血病患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之由國家癌症研究所(National Cancer Institute)資助的慢性淋巴細胞性白血病工作組(NCI-WG CLL)反應定義之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。在某些實施例中，本文提供用於在前列腺癌患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之前列腺癌工作組2(PCWG2)標準之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。在某些實施例中，本文提供用於在非霍奇金氏淋巴瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之非霍奇金氏淋巴瘤國際研討會標準(IWC)之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。在某些實施例中，本文提供用於在多發性骨髓瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之多發性骨髓瘤國際統一反應標準(IURC)之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化

合物1的調配物。在某些實施例中，本文提供用於在多形性膠質母細胞瘤患者中實現完全反應、部分反應或穩定疾病之神經腫瘤反應評估(RANO)工作組多形性膠質母細胞瘤之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。

在某些實施例中，本文提供用於提高癌症患者之無疾病進展生存期之方法，其包括向該患者投與本文所提供之化合物1的調配物。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與本文所提供之化合物1的調配物，其中該治療預防或延遲臨床進展(例如，癌症相關性惡病質或疼痛增加)。

在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，該等方法包括向癌症患者投與本文所提供之化合物1的調配物，其中該治療尤其產生以下結果中之一或多者：抑制疾病進展、疾病進展時間(TTP)增加、無進展生存期(PFS)增加及/或總生存期(OS)增加。

醫藥組合物

藉由本文所提供之方法製得的化合物1可用於製備包含有效量的化合物1及醫藥上可接受的載劑或媒劑之醫藥組合物。在某些實施例中，文中所描述之醫藥組合物係適用於經口、非經腸、經黏膜、經皮或局部投與。

在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之型式A及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之型式B及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之型式C及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之型式D及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。在一實施例中，

本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之型式E及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1之醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體、代謝物及立體異構體及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

在一實施例中，醫藥上可接受的賦形劑及載劑係選自黏合劑、稀釋劑、崩解劑及潤滑劑。在另一實施例中，醫藥上可接受的賦形劑及載劑另外包括一或多種抗氧化劑(例如，EDTA或BHT)。

在某些實施例中，該等黏合劑包括(但不限於)纖維素(例如，微晶纖維素，如AVICEL® PH 101及AVICEL® PH 102)及澱粉(例如，預膠化澱粉(STARCH 1500®))。在一實施例中，該黏合劑係纖維素。在另一實施例中，該黏合劑係微晶纖維素。在又一實施例中，該黏合劑係AVICEL® PH 101。在又一實施例中，該黏合劑係AVICEL® PH 102。在又一實施例中，該黏合劑係澱粉。在又一實施例中，該黏合劑係預膠化澱粉。在另一實施例中，該黏合劑係STARCH 1500®。

在某些實施例中，該等稀釋劑包括(但不限於)乳糖(例如，乳糖單水合物(FAST FLO® 316)及無水乳糖)、纖維素(例如，微晶纖維素，如AVICEL® PH 101及AVICEL® PH 102)。在一實施例中，該稀釋劑係乳糖。在另一實施例中，該稀釋劑係乳糖單水合物。在又一實施例中，該稀釋劑係FAST FLO® 316。在又一實施例中，該稀釋劑係無水乳糖。在又一實施例中，該稀釋劑係纖維素。在又一實施例中，該稀釋劑係微晶纖維素。在又一實施例中，該稀釋劑係AVICEL® PH 101。在另一實施例中，該稀釋劑係AVICEL® PH 102。

在某些實施例中，該等崩解劑包括(但不限於)澱粉(例如，玉米澱粉)及羧甲基纖維素(例如，交聯羧甲基纖維素鈉，如AC-DI-SOL®)。在一實施例中，該崩解劑係澱粉。在另一實施例中，該崩解

劑係玉米澱粉。在又一實施例中，該崩解劑係羧甲基纖維素。在又一實施例中，該崩解劑係交聯羧甲基纖維素鈉。在另一實施例中，該崩解劑係AC-DI-SOL®。

在某些實施例中，該等潤滑劑包括(但不限於)澱粉(例如，玉米澱粉)、硬脂酸鎂及硬脂酸。在一實施例中，該潤滑劑係澱粉。在另一實施例中，該潤滑劑係玉米澱粉。在又一實施例中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。在另一實施例中，該潤滑劑係硬脂酸。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自羧甲基纖維素、纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、硬脂酸、甘露醇、羥乙酸澱粉鈉、EDTA二鈉、二丁基羥基甲苯(BHT)及二氧化矽。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素、玉米澱粉(例如，預膠化玉米澱粉)、交聚維酮、二氧化矽及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素、乳糖單水合物、交聚維酮、二氧化矽及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素、玉米澱粉(例如，預膠化玉米澱粉)、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或

多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH112)、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH112)、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH112)、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自乳糖、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH112)、羥乙酸澱粉鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH 112)、羥乙酸澱粉鈉、二氧化矽、

硬脂酸及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH 112)、羥乙酸澱粉鈉、二氧化矽、硬脂酸、二丁基羥基甲苯及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH 112)、羥乙酸澱粉鈉、二氧化矽、硬脂酸、EDTA二鈉及硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自甘露醇、微晶纖維素(例如，PH 112)、羥乙酸澱粉鈉、二氧化矽、硬脂酸、EDTA二鈉、二丁基羥基甲苯及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、甘露醇、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、預膠化澱粉、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、乳糖單水合物、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、甘露醇、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸

鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、預膠化澱粉、羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物1及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自微晶纖維素(例如，PH 102)、乳糖單水合物、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂。

在一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約10至20重量%的化合物1、約70至90重量%的稀釋劑/黏合劑、約1至5重量%的崩解劑及約0.1-2重量%的潤滑劑。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約63.75重量%的微晶纖維素、約30重量%的乳糖單水合物、約4重量%的交聯羧甲基纖維素鈉、約1重量%的二氧化矽及約0.75重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約83.75重量%的微晶纖維素、約10重量%的玉米澱粉(例如，預膠化玉米澱粉)、約4重量%的交聚維酮、約1重量%的二氧化矽及約0.75重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約5重量%的化合物1及約59.25重量%的微晶纖維素、約30重量%的乳糖單水合物、約4重量%的交聚維酮、約1重量%的二氧化矽及約0.75重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約5重量%的化合物1及約79.25重量%的微晶纖維素、約10重量%的玉米澱粉(例如，預膠化玉米澱粉)、約4重量%的交聯羧甲基纖維素鈉、約1重量%的二氧化矽及約0.75重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約84重量%的甘露醇、約10重量%的微晶纖維素(例如，PH112)、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.5重量%的EDTA二鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約94.1重量%的甘露醇、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯及約1重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約94.1重量%的微晶纖維素(例如，PH112)、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯及約1重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約93.6重量%的甘露醇、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯、約0.5重量%的EDTA二鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約83.6重量%的甘露醇、約10重量%的微晶纖維素(例如，PH112)、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯、約0.5重量%的EDTA二鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約93.6重量%的乳糖、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯、約0.5重量%的EDTA二鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.5重量%的化合物1及約83.6重量%的甘露醇、約10重量%的微晶纖維素(例如，PH112)、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的硬脂酸、約0.4重量%的二丁基羥基甲苯、約0.5重量%的EDTA二鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約10重量%的化合物1之型式A、約59.85重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸及約0.65重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約10重量%的化合物1之型式A、約59.45重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸、約0.4% BHT及約0.65重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約10重量%的化合物1之型式A、約59.35重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸、約0.5% EDTA二鈉及約0.65重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約10重量%的化合物1之型式A、約58.95重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸、約0.5% EDTA二鈉、約0.4% BHT及約0.65重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約5重量%的化合物1之型式A、約64.85重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸及約0.65重量%的硬脂酸鎂。在某些實施例中，該醫藥組合物係經歐巴代黃(Opadry Yellow)塗覆。在某些實施例中，該醫藥組合物係經歐巴代粉(Opadry Pink)塗覆。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約5重量%的化合物1之型式A、約64.35重量%的甘露醇、約25重量%的微晶纖維素、約3重量%的羥乙酸澱粉鈉、約1重量%的二氧化矽、約0.5重量%的硬脂酸、約0.5% EDTA二鈉及約0.65重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.7重量%的化合物1及約38.1重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約57.2重量%的甘露醇、約3重量%的羧甲基纖維素鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.7重量%的化合物1及約75.3重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約20重量%的預膠化澱粉、約3重量%的羧甲基纖維素鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約0.7重量%的化合物1及約38.1重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約57.2重量%的乳糖單水合物、約3重量%的羧甲基纖維素鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約25重量%的化合物1及約28.4重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約42.6重量%的甘露醇、約3重量%的羧甲基纖維素鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約25重量%的化合物1及約51重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約20重量%的預膠化澱粉、約3重量%的羧甲基纖維素鈉、約1重量%的硬脂酸鎂。

在另一實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約25重量%的化合物1及約28.4重量%的微晶纖維素(例如，PH 102)、約42.6重量%的乳糖單水合物、約3重量%的羧甲基纖維素鈉及約1重量%的硬脂酸鎂。

在某些實施例中，本文提供包含不透明塗層之醫藥組合物。不受理論限制，已發現更不透明的塗層使藥物產品免於降解。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成錠劑。在某些該等實施例中，該錠劑係經薄膜塗覆。在某些實施例中，該錠劑係經薄膜塗覆至增重1-8%。在其他實施例中，該薄膜塗層係該錠劑的約4重量%。

在某些實施例中，本文提供醫藥組合物，其中所列舉之組分的含量可獨立變化1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、

10%、15%、20%或25%。

本文所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多劑量形式提供。如此項技術中已知，文中所使用的單位劑型係指適合投與至人類及動物個體且呈單個包裝形式的物理離散單元。各單位劑量包含足以產生所需治療效果的預定量活性成分及所需的醫藥載劑或賦形劑。單位劑型之實例包括單個包裝的錠劑或膠囊。單位劑型可以其部分或倍數投與。多劑量形式係包裝在單個容器中之複數個相同單位劑型，其等欲以分離的單位劑型投與。

在另一實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg至約2000 mg、約1 mg至200 mg、約35 mg至約1400 mg、約125 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg或約500 mg至約1000 mg化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式。

在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約0.1 mg、約0.25 mg、約0.5 mg、約1 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg、約8 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約140 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約280 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約500 mg、約560 mg、約600 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約1000 mg或約1400 mg DHPP。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg、約8 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約60 mg或約100 mg化合物1或其醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體或立體異構體。在一特定實施例中，本文提供單位劑量調配物，其包含約5 mg、約7.5 mg、約8 mg及約10 mg化合物1或其醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體或立體異構體。

在某些實施例中，包含化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式之單位劑型可投與一次/天(QD)、兩次/天(BID)、三次/天、四次/天或更多次/天。

在某些實施例中，本文提供製備文中所提供之組合物之方法，其包括：(i)稱量出所需量的化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式(如型式A、型式B、型式C、型式D或型式E)及所需量的賦形劑(如乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉及/或微晶纖維素)；(ii)混合或摻合化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式與該等賦形劑；(iii)使化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式及賦形劑之混合物通過篩網(如25目篩網)；(iv)在通過該篩網後，混合或摻合化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式及賦形劑；(v)稱量出所需量的潤滑劑(如硬脂酸及硬脂酸鎂)；(vi)使該等潤滑劑通過篩網(如35目篩網)；(vii)混合或摻合化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式、該等賦形劑及該等潤滑劑；(viii)壓縮化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式、該等賦形劑及該等潤滑劑之混合物(例如壓縮成錠劑形式)；及視需要地，(ix)用包衣劑(如歐巴代粉、歐巴代黃或歐巴代米黃)塗覆化合物1或其醫藥上可接受的鹽、同位素異數體或固態型式、該等賦形劑及該等潤滑劑之壓縮混合物。在某些實施例中，製備文中所提供之組合物之方法係在黑暗中、在黃光下或在沒有UV光下進行。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含化合物A之型式A，包括實質上純的型式A。

實例

提供以下實例係為了說明而非加以限制。在描述及實例中使用以下縮寫：

AmPhos：對二甲基胺基苯基二丁基膦

Boc：　第三丁氧羰基

dba：　二亞苄基丙酮

DIPEA：*N,N*-二異丙基乙胺

DMSO：二甲亞碸

EDTA：乙二胺四乙酸鹽或乙二胺四乙酸

ESI：　電噴霧離子化

HPLC：高效液相層析

mp：熔點

MS：　質譜法

Ms：甲磺酸鹽或甲磺醯基

NBS：　N-溴琥珀醯亞胺

NMR：　核磁共振

NMP：*N*-甲基吡咯啶酮

Tf：　三氟甲磺酸鹽或三氟甲磺醯基

TFA：　三氟乙酸

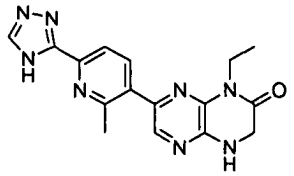
TLC：　薄層層析

MTBE：甲基第三丁基醚

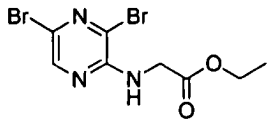
合成實例

以下非限制性合成實例顯示用於製備本文所提供之化合物的方法。使用Chem-4D Draw(ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA)或ChemDraw Ultra(Cambridgesoft, Cambridge, MA)產生化學結構名稱。

實例1：1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮

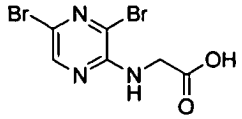


A. 2-(3,5-二溴吡啡-2-基胺基)乙酸乙酯



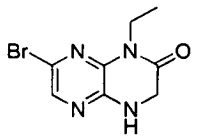
將含於二甲基甲醯胺中之胺基-3,5-二溴吡啡(1當量)冷卻至0℃並用碳酸銫(1.3當量)及氯乙酸乙酯(1.2當量)加以處理。使該溶液升溫至25℃並進一步加熱至65℃。將該反應混合物冷卻至25℃，過濾並用二甲基甲醯胺沖洗固體。將濾液添加至冰水中並攪拌漿液。單離所得固體，用水沖洗並加以乾燥。將粗產物伴隨加熱溶解於甲基第三丁基醚中，冷卻至室溫，並濃縮至乾。將固體溶解於乙酸乙酯中並濃縮成黏稠漿液。用2%乙酸乙酯/庚烷研磨產物，過濾，用庚烷沖洗並加以乾燥，以獲得標題化合物之固體。MS (ESI) *m/z* 337.8 $[M-1]^+$, 339.8 $[M+1]^+$, 341.8 $[M+3]^+$。

B. 2-((3,5-二溴吡啡-2-基)胺基)乙酸及乙胺



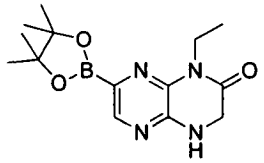
將2-(3,5-二溴吡啡-2-基胺基)乙酸乙酯(1當量)、四氫呋喃及氫氧化鈉水溶液(1.1當量)合併在一起並在室溫下攪拌過夜。用稀磷酸及庚烷處理該反應混合物(1.9當量)。將有機層濃縮至其初始體積之約75%並添加庚烷進一步蒸餾直至該反應混合物達到80℃。用晶種處理溶液並繼續添加庚烷進行蒸餾直至達到85℃。冷卻漿液並過濾，並用庚烷沖洗固體並加以乾燥，以獲得固體2-((3,5-二溴吡啡-2-基)胺基)乙酸。MS (ESI) *m/z* 309.9 [M+1]。

C. 7-溴-1-乙基-3,4-二氫吡啡并[2,3-b]吡啡-2(1H)-酮



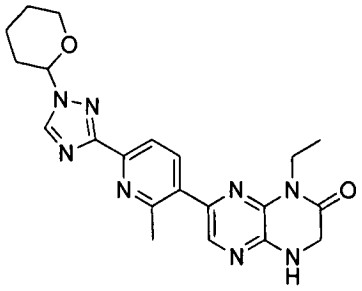
將2-((3,5-二溴吡呯-2-基)胺基)乙酸及乙胺(4當量，70重量%溶液)合併於水中並在90℃下攪拌該混合物。將該反應混合物冷卻至80℃並用磷酸處理(4當量)，且將該混合物冷卻至室溫並過濾收集固體。乾燥該產物以獲得固體7-溴-1-乙基-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮。MS (ESI) *m/z* 256.9。

D. 1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮



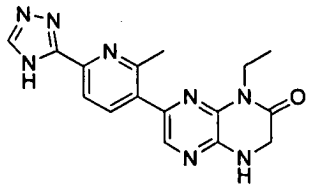
將7-溴-1-乙基-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮(1當量)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.5當量)及乙酸鉀(3.0當量)之組合物合併於四氫呋喃中。將該反應加熱至回流，冷卻，用$PdCl_2Amphos_2$(0.001當量)處理，並加熱至回流。將該反應混合物冷卻至室溫，過濾並用四氫呋喃沖洗收集到的固體。在50℃下用活性碳處理濾液，過濾，再次於50℃下用活性碳處理濾液並過濾。將濾液濃縮至初始體積的20%，冷卻並用庚烷處理。過濾收集所得固體，沖洗並加以乾燥，以獲得呈白色固體之1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮。

E. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮



用四氫呋喃及水之混合物處理一份1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(1當量)、3-溴-2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.95當量)、碳酸氫鉀(2.3當量)及$PdCl_2Amphos_2$(0.001當量)，並將該反應混合物加熱至55℃。冷卻該反應混合物並在室溫下用活性碳處理有機層並進行過濾。將濾液蒸餾至其初始體積的70%，冷卻，用水處理，接種晶種，並另外用水處理。過濾固體並用四氫呋喃/水沖洗並加以乾燥，以獲得1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮之固體。

F. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮



將一份1-乙基-7-(2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(1當量)、二丁基羥基甲苯(0.002當量)、試劑醇(90%乙醇、5%甲醇、5%異丙醇)及稀氯化氫水溶液(1當量)合併在一起並加熱至60℃。將該反應混合物冷卻至45℃，用稀氫氧化銨水溶液中和並過濾。用試劑醇/水混合物沖洗收集到的固體並加以乾燥，以獲得粗製的固體1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮。將粗製1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(1當量)、二丁基羥基甲苯(0.002當量)、試劑醇(90%乙醇、5%甲醇、5%異丙醇)及水(4:1)及稀氯化氫水溶液(2當量)合併在一起並加熱至45℃，用金屬清除劑(Silia*Bond*® Thiol)(10重

量%)處理，加熱至60℃，冷卻至45℃並過濾。用活性碳 (10重量%)處理濾液，加熱至45℃並過濾。將濾液加熱至45℃，用稀氫氧化銨水溶液處理，接種結晶型式A，用額外的稀氫氧化銨水溶液處理，冷卻並過濾。用試劑醇/水混合物沖洗收集到的固體並加以乾燥，以獲得1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮之型式A。

G. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(替代方法)。用稀氯化氫水溶液(2.5當量)處理含於1-丙醇及水(1:1)之混合物中的粗製1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(1當量)及二丁基羥基甲苯(0.002當量)，用金屬清除劑(Silia*Bond*® Thiol)(10重量%)處理，並過濾。用活性碳(10重量%)處理濾液並過濾。將溶液注入60℃的稀氫氧化銨水溶液中，並冷卻該反應混合物，過濾，並用1-丙醇/水沖洗，以獲得1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮之型式A。

H. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(替代方法)。用稀氯化氫水溶液(2當量)處理含於1-丙醇及水(1:1)之混合物中的粗製1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮(1當量)及二丁基羥基甲苯(0.002當量)。用金屬清除劑(Silia*Bond*® Thiol)(10重量%)處理該溶液並過濾。用活性碳(10重量%)處理濾液並過濾。用45℃的稀氫氧化銨水溶液處理濾液，接種晶種，用額外的稀NH_4OH水溶液處理，冷卻，過濾，並用1-丙醇/水沖洗，以獲得1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶3-基)-3,4-二氫吡咔并[2,3-b]吡咔-2(1H)-酮之型式A。

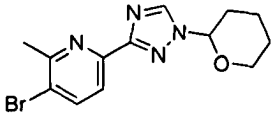
MS (ESI) m/z 337.6 $[M+1]^+$ ^{13}C NMR (75MHz ,DMSO-d_6) d =

164.1, 160.9, 155.8, 155.4, 153.4, 152.0, 144.3, 142.9, 137.6, 137.1, 136.5, 135.2, 134.7, 133.2, 132.0, 119.1, 118.8, 45.7, 34.4, 23.9, 12。^{1}H NMR (300MHz ,DMSO-d_6) d = 14.62 (br. s., 4 H), 14.26 (br. s., 2 H), 8.68 (br. s., 2 H), 8.09 (br. s., 4 H), 8.04 - 7.82 (m, 18 H), 7.72 (br. s., 6 H), 4.28 - 4.17 (m, 12 H), 4.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 9 H), 4.13 - 3.93 (m, 3 H), 3.35 (br. s., 2 H), 2.73 (br. s., 18 H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 19 H), 1.06 (s, 1 H)

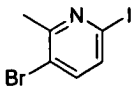
實例2：結構單元合成

製備以下結構單元並用於文中所述之製法或其在此項技術中已知的變型。

3-溴-2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

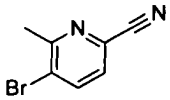


A. 3-溴-6-碘-2-甲基吡啶



將碘化鈉(2當量)及3,6-二溴-2-甲基吡啶(1當量)合併於丙腈中並用碘三甲基矽烷(0.2當量)處理所得漿液並在氮氣下伴隨攪拌加熱至95℃達24小時。將該漿液冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水之1:1混合物稀釋並分離水相及有機相。用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉(5%水溶液)及飽和氯化鈉水溶液沖洗該有機層。乾燥該有機相，過濾，並在減壓下濃縮，以獲得所需產物之油狀物(其結晶成固體)。MS (ESI) *m/z* 297.8 $[M]^+$, 299.8 $[M+2]^+$。

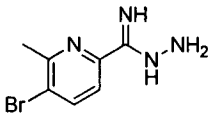
B. 5-溴-6-甲基吡啶甲腈



合併3-溴-6-碘-2-甲基吡啶(1當量)及乙腈並添加氰化銅(0.5當量)、氰化鈉(0.8當量)。歷時24 h將反應漿液加熱至80℃。將該反應

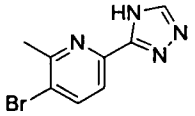
溶液冷卻至室溫並用氫氧化銨(0.5 M水溶液)稀釋。攪拌該混合物15至30 min，濾過矽藻土並用乙酸乙酯沖洗濾餅。合併濾液及沖洗液並用乙酸乙酯稀釋。分離水相及有機相並用氫氧化銨(0.5 M水溶液)及飽和氯化鈉水溶液沖洗，乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供5-溴-6-甲基吡啶甲腈之固體。MS (ESI) *m/z* 196.9 $[M]^+$, 198.9 $[M+2]^+$。

C. 5-溴-6-甲基吡啶甲醯亞胺基醯肼



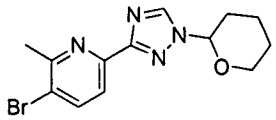
將肼單水合物(2當量)添加至攪拌的5-溴-6-甲基吡啶甲腈(1當量)之1.2 M乙醇懸浮液中。歷時24小時將該反應混合物加熱至50℃。將該反應冷卻至室溫並過濾。用乙醇及第三丁基甲基醚沖洗收集到的固體。在真空中乾燥該固體，以獲得標題化合物之固體。MS (ESI) *m/z* 228.9 $[M]^+$, 230.9 $[M+2]^+$。

D. 3-溴-2-甲基-6-(4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



合併5-溴-6-甲基吡啶甲醯亞胺基醯肼(1當量)及甲酸(15當量)並歷時6小時加熱至100℃。將該反應冷卻至室溫並用甲醇稀釋。將所得漿液在減壓下部分濃縮並用甲醇稀釋所得混合物，並在減壓下部分濃縮。過濾收集所得固體，用水沖洗並加以乾燥，以獲得所需產物之固體。MS (ESI) *m/z* 238.9 $[M]^+$, 240.9 $[M+2]^+$。

E. 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



將3-溴-2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1當量)、3,4-二氫-2H-哌喃(2當量)及甲磺酸(0.1當量)合併於四氫呋喃中。將該反應歷時3.5小時加熱至68℃，冷卻至室溫，並用三乙胺(0.4當量)處理。在減壓下

濃縮該反應混合物，用乙腈處理並在減壓及35℃下濃縮。將殘留物溶解於乙腈(1體積)及水(2.25體積)中，並過濾收集固體，用20%乙腈水溶液沖洗並加以乾燥。用己烷研磨粗產物，過濾，用己烷沖洗並加以乾燥，以獲得所需產物之固體。MS (ESI) *m/z* 324.9 $[M+2]^+$。

固態型式

多晶型篩選

進行化合物1之多晶型篩選以研究是否可在各種條件(例如，不同溶劑、溫度及濕度變化)下產生不同的固態型式。總共發現5種結晶型式。發現型式A係在接近270℃下熔融之安定無水及非吸濕性結晶型式。發現型式B、C及E係水合物。發現型式D係DMSO溶劑化物。

表1. 化合物1之固態型式之物理特徵

型式	代表性結晶溶劑	XRPD/形態	DSC 峰(℃)	TGA 損失(重量%)	藉由 KF 測得之水含量(%重量/重量)	吸濕性(90%RH下之重量%	註釋
A	起始材料，各種條件	不規則結晶	269.6	0.01	n/a	0.4	無水物
B	甲醇	針狀結晶	98.4, 133.8, 143.5^, 158.8^, 267.8	9.48	11.2	20.7	水合物
C	MeOH/水 EtOH/水	針狀結晶	95.6, 122.7, 135.9^, 270.3	9.82	12.8	12.2	二水合物
D	DMSO/MTBE DMSO/EtOAc	片狀結晶	141.4, 269.0	18.6	n/a	n/a	溶劑化物
E	MeOH/DCM slurry	結晶	65.4, 180.4^, 268.0	3.14, 2.07	4.8	5.9	水合物

^DSC圖譜中之放熱峰；n/a：未分析。

型式A

化合物1之型式A之XRPD圖案、晶體慣態、TGA及DSC溫譜圖係示於圖2至4中。發現型式A在TGA分析期間於100°C下失去至多0.01%揮發物且在269.6°C下顯示單一熔融峰。型式A之吸濕/脫濕行為係藉

由DVS測得且結果係匯總於圖5中。當相對濕度自0增加至95%時，型式A顯示相對於乾質量為0.46%的質量變化。此顯示該材料係非吸濕性。在經歷完整的吸附/脫附循環後，樣品之XRPD繞射圖顯示該材料未自初始型式A發生變化。基於此等特徵化研究及彼等下文所述者，發現型式A係安定的無水及非吸濕性結晶材料。

表2. 化合物1之型式A之X射線繞射峰

2θ 角(°) (括弧中的數字係非四捨五入值)	*d* 間距(Å)	相對強度(%)
8.0 (7.96)	11.1039	7.4
9.8 (9.81)	9.0136	100.0
12.0 (11.99)	7.3830	33.8
15.9 (15.93)	5.5636	15.4
17.4 (17.37)	5.1060	8.7
17.9 (17.95)	4.9415	27.7
18.3 (18.35)	4.8356	3.8
19.5 (19.51)	4.5506	3.9
21.6 (21.61)	4.1131	3.9
21.9 (21.91)	4.0565	8.3
22.3 (22.29)	3.9877	6.0
24.0 (23.97)	3.7132	1.5
25.2 (25.19)	3.5357	21.4
26.4 (26.39)	3.3748	4.5
26.5 (26.48)	3.3657	5.6
27.1 (27.08)	3.2932	11.5
28.0 (27.96)	3.1917	5.0
29.4 (29.45)	3.0335	2.9
30.1 (30.09)	2.9701	2.7
31.3 (31.29)	2.8583	1.5
32.1 (32.14)	2.7852	1.6
36.4 (36.44)	2.4657	3.7
38.6 (38.65)	2.3297	2.0
39.4 (39.38)	2.2881	1.5

型式B

型式B具有如圖7中所示之結晶XRPD圖案。型式B之TGA及DSC

溫譜圖係分別示於圖8及9中。發現型式B在TGA分析期間於150°C下失去至多9.48%揮發物且在最終於267.8℃下熔融之前顯示多個吸熱及放熱事件，此指示溶劑化物或水合物。型式B樣品之^{1}H NMR光譜未顯示有機溶劑之信號，此表明型式B最可能為水合物(圖10)。藉由KF進一步分析型式B樣品且顯示11.2重量%的水，從而確定為水合物。

表3. 化合物1之型式B之X射線繞射峰

2θ 角(°) (括弧中的數字係非四捨五入值)	*d* 間距(Å)	相對強度(%)
4.9 (4.92)	17.9597	36.3
7.5 (7.52)	11.7609	80.1
8.6 (8.57)	10.3161	39.4
10.4 (10.42)	8.4877	100.0
10.9 (10.92)	8.0986	17.0
11.7 (11.71)	7.5559	64.5
12.1 (12.11)	7.3062	23.1
12.7 (12.74)	6.9469	27.4
14.4 (14.43)	6.1398	9.1
15.0 (15.02)	5.8970	6.6
16.2 (16.25)	5.4557	13.2
17.5 (17.55)	5.0541	9.7
17.9 (17.94)	4.9456	33.5
18.5 (18.54)	4.7852	8.0
19.9 (19.92)	4.4563	6.1
20.4 (20.39)	4.3547	6.8
21.9 (21.93)	4.0527	12.0
22.4 (22.42)	3.9653	15.0
23.6 (23.59)	3.7709	12.4
24.5 (24.53)	3.6291	18.6
25.5 (25.53)	3.4898	24.5
26.4 (26.41)	3.3752	9.9
27.3 (27.28)	3.2694	16.0
29.0 (29.03)	3.0762	5.1
29.8 (29.79)	2.9994	6.8
30.5 (30.47)	2.9337	6.3

型式C

型式C係由在MeOH/水或EtOH/水中再結晶而獲得。型式C具有如圖12中所示之結晶XRPD圖案。型式C之TGA及DSC溫譜圖係分別示於圖13及14中。發現型式C在TGA分析期間於150℃下失去至多9.82%揮發物且在於約270.3℃下熔融之前顯示多個吸熱及放熱事件，此指示溶劑化物或水合物。自EtOH/水結晶之型式C樣品之^{1}H NMR光譜未顯示有機溶劑之信號，此表明型式C最可能為水合物。參見圖15。

表4. 化合物1之型式C之X射線繞射峰

2θ 角(°) (括弧中的數字係非四捨五入值)	d 間距(Å)	相對強度(%)
5.9 (5.86)	15.0746	5.2
6.1 (6.07)	14.5697	3.9
7.4 (7.42)	11.9142	8.8
9.3 (9.35)	9.4565	56.0
11.7 (11.75)	7.5317	100.0
12.2 (12.16)	7.2798	5.6
12.3 (12.30)	7.1935	3.6
14.4 (14.39)	6.1570	3.1
14.7 (14.67)	6.0405	1.7
17.3 (17.34)	5.1129	6.0
17.9 (17.92)	4.9504	3.2
18.3 (18.27)	4.8550	1.0
18.7 (18.75)	4.7329	2.4
19.9 (19.94)	4.4535	10.4
23.7 (23.67)	3.7597	8.5
24.0 (24.00)	3.7080	5.5
24.3 (24.35)	3.6552	1.9
25.0 (25.03)	3.5576	1.7
25.7 (25.73)	3.4627	1.4
26.2 (26.22)	3.3986	3.1
26.5 (26.52)	3.3611	2.5
27.1 (27.15)	3.2851	1.0
28.3 (28.28)	3.1537	4.3
28.4 (28.36)	3.1518	3.5

28.9 (28.87)	3.0905	2.6
29.6 (29.64)	3.0111	1.4
29.9 (29.95)	2.9814	2.6
30.3 (30.34)	2.9436	1.6
31.1 (31.15)	2.8691	2.3
31.6 (31.56)	2.8322	2.0
34.8 (34.85)	2.5723	3.6
35.1 (35.08)	2.5560	3.3

型式D

型式D係由自DMSO/MTBE或DMSO/EtOAc進行溶劑/反溶劑結晶而獲得。型式D具有如圖17中所示之結晶XRPD圖案。型式D之TGA及DSC溫譜圖係分別示於圖18及19中。發現型式D在TGA分析期間於150℃下失去至多18.6%揮發物且在約140℃下顯示去溶劑化過程，此指示溶劑化物或水合物。型式D樣品之^{1}H NMR光譜顯示約1莫耳當量(即，18.9重量%)的DMSO(圖20)，此與所觀察到的TGA重量損失一致。此等結果表明型式D係DMSO溶劑化物。

表5. 化合物1之型式D之X射線繞射峰

2θ 角(°) **(括弧中的數字係非四捨五入值)**	***d* 間距(Å)**	**相對強度(%)**
6.1 (6.07)	14.5687	7.6
6.5 (6.55)	13.5026	37.3
8.3 (8.29)	10.6607	22.3
10.2 (10.21)	8.6616	19.9
10.7 (10.72)	8.2534	31.7
11.0 (11.04)	8.0126	78.9
13.0 (13.05)	6.7853	25.0
14.0 (14.02)	6.3152	37.3
14.1 (14.14)	6.2654	35.7
16.6 (16.57)	5.3500	28.7
17.1 (17.10)	5.1855	10.2
18.2 (18.18)	4.8794	41.1
19.2 (19.24)	4.6121	7.1
19.6 (19.58)	4.5347	43.3

20.2 (20.24)	4.3881	100.0
20.7 (20.71)	4.2894	25.8
21.9 (21.94)	4.0513	78.1
22.7 (22.66)	3.9243	31.7
23.4 (23.44)	3.7948	45.8
23.8 (23.81)	3.7369	25.6
24.3 (24.34)	3.6570	30.9
24.8 (24.85)	3.5796	22.8
24.9 (24.91)	3.5742	22.9
25.4 (25.44)	3.5007	27.6
26.1 (26.09)	3.4159	30.1
26.3 (26.30)	3.3885	22.5
26.9 (26.91)	3.3133	18.5
27.2 (27.22)	3.2764	11.1
27.9 (27.94)	3.1934	4.0
28.6 (28.65)	3.1161	9.6
29.4 (29.39)	3.0386	3.7
29.7 (29.69)	3.0090	3.0
30.5 (30.48)	2.9331	13.5
31.3 (31.31)	2.8567	8.8
31.7 (31.66)	2.8258	5.9
32.4 (32.43)	2.7612	3.3
32.8 (32.84)	2.7271	10.2
33.4 (33.40)	2.6826	31.0
33.8 (33.85)	2.6483	2.5
34.2 (34.19)	2.6227	2.1
35.0 (34.98)	2.5653	9.3
35.7 (35.66)	2.5181	3.5
36.4 (36.43)	2.4666	8.6
37.3 (37.31)	2.4104	3.6
39.0 (39.03)	2.3080	7.6

型式E

型式E係自型式A含於MeOH/DCM(1:1)中之漿液獲得。型式E具有如圖21中所示之結晶XRPD圖案。型式D之TGA及DSC溫譜圖係分別示於圖22及23中。藉由TGA發現型式E顯示兩步重量損失：在30至90℃之間為3.14重量%，且在90至210℃之間為2.10重量%。第一重量損失對應於約60℃下的寬DSC吸熱。第二重量損失看起來與約180℃下的DSC放熱一致。型式E之^{1}H NMR光譜與化合物1結構一致且未顯

示顯著量的有機溶劑。型式E樣品之KF分析顯示4.8重量%的水。此等結果表明型式E最可能為水合物，而非溶劑化物。水含量及總TGA重量損失係與化合物1之單水合物(其具有5.1重量%之理論水含量)一致。

表6. 化合物1之型式E之X射線繞射峰

2θ 角(°) (括弧中的數字係非四捨五入值)	*d* 間距(Å)	相對強度 (%)
3.5 (3.46)	25.5444	7.1
7.0 (7.01)	12.6185	17.7
9.3 (9.28)	9.5264	100.0
10.5 (10.53)	8.3986	20.0
12.1 (12.15)	7.2824	6.6
12.7 (12.66)	6.9922	11.1
15.3 (15.34)	5.7775	23.8
16.1 (16.14)	5.4911	5.0
18.6 (18.65)	4.7582	29.5
19.6 (19.63)	4.5229	7.7
21.5 (21.47)	4.1383	11.0
22.1 (22.06)	4.0301	6.0
23.2 (23.16)	3.8403	13.1
24.7 (24.74)	3.5991	2.8
25.5 (25.49)	3.4941	3.4
26.5 (26.46)	3.3683	1.6
28.1 (28.15)	3.1703	3.8

用於多晶型篩選之溶劑係HPLC或試劑級，包括丙酮、乙腈(ACN)、正丁醇(n-BuOH)、無水乙醇(EtOH)、乙醇/水(1:1)、甲醇(MeOH)、2-丙醇(IPA)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM)、甲基乙基酮(MEK)、甲基第三丁基醚(MTBE)、庚烷、甲苯、四氫呋喃(THF)、二甲亞碸(DMSO)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及水。

在該多晶型篩選中產生的所有固體樣品在係藉由XRPD加以分

析。XRPD分析係在Thermo ARL X'TRA X射線粉末繞射儀上使用1.54 Å Cu *Kα*輻射進行。該儀器配備有細焦X射線管。該X射線產生器之電壓及安培數係分別設定為45 kV及40 mA。發散狹縫係設定為4 mm及2 mm且測量狹縫係設定為0.5 mm及0.2 mm。利用帕耳貼冷卻(Peltier-cooled)Si(Li)固態探測器測量繞射輻射。以2.40°/min(0.5 sec/0.02°步進)，自1.5°至40°2θ進行θ-2θ連續掃描。使用燒結氧化鋁標準物來檢查峰位置。

DSC分析係在TA Instrument Q2000差示掃描量熱儀上進行。使用銦作為校正標準物。將約2至5 mg樣品放置於一DSC盤中。在氮氣下，以10℃/min之速率加熱該樣品，直至達到300℃之最終溫度。熔點係記錄為外推的起始溫度。

TGA分析係在TA Instrument Q5000熱重分析儀上進行。使用草酸鈣進行性能檢查。將約5至20 mg精確稱重的樣品放置於托盤上並裝載至TGA爐中。在氮氣下，以10℃/min之速率加熱該樣品，直至達到300℃之最終溫度。

該等樣品之形態分析係在Olympus顯微鏡上進行。將少量樣品分散於載玻片上的礦物油中並加上蓋玻片，並以20倍或50倍放大率進行觀察。

在Surface Measurement Systems DVS上測定吸濕性。通常，將2至10 mg大小的樣品載入DVS儀器樣品盤中並在DVS自動化吸附分析儀上於室溫下分析該樣品。相對濕度係以10%RH之步進自0%增加至90%RH，然後增加至95%RH。然後以類似方式降低相對濕度，以完成完整的吸附/脫附循環。就選定的水合型式而言，該分析係以50%RH開始並以10%RH步進增加至90%RH。接著以類似方式使相對濕度降低至0%RH，然後增加至50%RH。

^{1}H NMR光譜係在Bruker 300 MHz NMR光譜儀上獲得。將型式

B、型式C及型式E樣品溶解於DMSO-d_6中。將型式D樣品溶解於DMF-d_6中。

溶解性及安定性實驗

型式A在選定的水性及有機溶劑中之溶解性係藉由在室溫下混合固體及溶劑來測定。除在DMSO中之溶解性係由目測觀察在添加溶劑時完全溶解來評估之外，溶解性樣品係在攪拌24小時後經過濾並藉由HPLC方法進行量化。型式B及型式C在水中的溶解性亦係藉由相同的HPLC方法來測定。結果係顯示於下表7中。

表7.化合物1型式A在選定溶劑中的溶解性

溶劑	溶解性(mg/mL) (室溫)
水	0.08
0.9% NaCl	0.03
0.1N HCl	7.10
乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)	0.06
磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)	0.05
乙腈	0.14
丙酮	0.46
甲醇	1.13
乙醇	0.50
異丙醇	0.28
乙酸乙酯	0.32
四氫呋喃	5.50
庚烷	< 0.005
二甲亞碸	> 50
參照：NB# 5536-29	

為評估型式A之熱動力安定性，在室溫下於各種溶劑(包括ACN、MeOH、MTBE、水及EtOH/水(1:1))中進行型式A之漿液實驗達2週。參見表8及表9。藉由將過量型式A添加至2 mL測試溶劑中來進行實驗。分別在室溫及50°C下攪拌所得混合物至少24小時。在達到平衡後，移除飽和上清液並使其在開口小瓶中於氮氣下分別在室溫及50°C下緩慢蒸發。過濾由該平衡產生之固體並使其空氣乾燥，然後加以分析。

表8. 型式A在室溫下之平衡實驗

溶劑	XRPD 結果 24 小時
丙酮	型式 A
乙腈	型式 A
正丁醇	型式 A
乙醇	型式 A
乙酸乙酯	型式 A
庚烷	型式 A
甲醇	型式 A
二氯甲烷	型式 A
甲基乙基酮	型式 A
甲基第三丁基醚	型式 A
2-丙醇	型式 A
甲苯	型式 A
四氫呋喃	型式 A
水	型式 A
乙醇/水(1:1)	型式 A

表9. 型式A在50℃下之漿液實驗

溶劑	XRPD 結果 24 小時
丙酮	型式 A
乙腈	型式 A
正丁醇	型式 A
乙醇	型式 A
乙酸乙酯	型式 A
庚烷	型式 A
甲醇	型式 A
甲基乙基酮	型式 A
2-丙醇	型式 A
甲苯	型式 A
四氫呋喃	型式 A
水	型式 A
乙醇/水(1:1)	型式 A

藉由將過量化合物1添加至2 mL測試溶劑中進行蒸發實驗。分別在室溫及50℃下攪拌所得混合物至少24小時。在達到平衡後，移除飽和上清液並使其在開口小瓶中於氮氣下分別在室溫及50℃下緩慢蒸發。過濾由該平衡產生之固體並使其空氣乾燥，然後加以分析。結果係匯總於表10中。

表1. 型式A在50℃下之蒸發實驗

溶劑	XRPD 結果
甲醇	型式 A + B (半結晶)
四氫呋喃	非晶型，降解

自MeOH獲得之固體提供具有型式A峰及其他獨特峰(後來發現其歸屬於型式B)之半結晶XRPD圖案。自THF獲得之非晶型固體之顏色已變化成深褐色且LC-MS結果顯示在蒸發實驗期間發生氧化。

根據以下程序，利用單一或混合溶劑進行快速冷卻再結晶實驗。在約50至70℃下，添加化合物1使選定溶劑(MeOH、MeOH/H_2O、EtOH/H_2O、THF/H_2O及DMF)飽和。一旦固體完全溶解，就將該溶液放置於冰箱中以使其快速冷卻。24小時後單離固體。

結果係匯總於表11中。自此等實驗發現三種固態型式。型式A係自DMF獲得；型式B係自MeOH獲得；且指定為型式C之獨特型式係自MeOH/H_2O(1:1)及EtOH/H_2O(1:1)獲得。

表11. 快速冷卻再結晶

溶劑	方法	XRPD 結果
MeOH	在回流下溶解 冷卻至 4℃	型式 B
MeOH/H_2O (1:1)	在回流下溶解 冷卻至 4℃	型式 C
乙醇/H_2O (1:1)	在~50℃下溶解 冷卻至 4℃	型式 C
THF/H_2O (1:1)	在 50℃下溶解 冷卻至 4℃	型式 A+C
DMF	在~50℃下溶解 冷卻至 4℃	型式 A

如下所述進行反溶劑再結晶實驗，使用DMSO或DMF作為主要溶劑及MTBE、水或EtOAc作為反溶劑。在室溫下添加化合物1使選定溶劑(DMSO及NMP)飽和。一旦固體完全溶解，就將反溶劑(乙酸乙酯、MTBE或水)添加至該溶液中。在室溫下攪拌該混合物過夜。若未發生沉澱，則將小瓶放置於冰箱中以使其進一步冷卻。過濾由再結晶產生之固體並使其空氣乾燥，然後進行分析。

結果係匯總於表12中。指定為型式D之獨特型式係由使用

DMSO/MTBE或DMSO/EtOAc之結晶作用產生。其他溶劑組合各產生型式A。

表12. 利用反溶劑進行之再結晶作用

溶劑	反溶劑	比例(溶劑/反溶劑)	XRPD 結果
DMSO	MTBE	1:15	型式 D
DMSO	水	1:7.5	型式 A
DMSO	乙酸乙酯	1:15	型式 D
NMP	MTBE	1:15	型式 A
NMP	水	1:7.5	型式 A
NMP	乙酸乙酯	1:15	型式 A

型式A之安定性係藉由將樣品曝露於40℃/75%RH環境下達1個月來證明。該曝露材料之固態型式與初始未曝露樣品相比沒有變化。參見表13。在施加2000 psi壓力約1分鐘後，亦發現型式A係安定(圖6)，其中非晶型含量略微增加。

表13. 型式A之安定性

起始型式	測試條件	XRPD 結果
型式 A	40℃/75%RH， 4 週，開口小瓶	型式 A
型式 A	40℃/75%RH， 4 週，封閉小瓶	型式 A

亦在MeOH及EtOH/水(1:1)中進行型式A與型式B或型式A與型式C之間的競爭性漿液實驗。自此等漿液單離之固體均與型式A一致。參見表14。此等結果顯示型式A係最安定的型式。

表14. 型式轉移實驗

起始型式	溶劑	晶種型式	時間	XRPD 結果
型式 A	H_2O	無	2 週	型式 A
型式 A	MeOH	無	2 週	型式 A

型式 A	MTBE	無	2 週	型式 A
型式 A	乙醇/水(1:1)	無	2 週	型式 A
型式 A	乙腈	無	2 週	型式 A
型式 B	乙腈	無	3 天	型式 A
型式 C	乙腈	無	3 天	型式 A
型式 C	MeOH/水(1:1)	無	1 週	型式 C
型式 C	H_2O	無	1 週	型式 C
型式 E	乙腈	無	1 週	型式 A
型式 E	MeOH/水(1:1)	無	1 週	型式 C
型式 A	MeOH	型式 B	1 週	型式 A
型式 A	MeOH	型式 C	1 週	型式 A
型式 A	EtOH/H_2O (1:1)	型式 B	1 週	型式 A
型式 A	EtOH/H_2O (1:1)	型式 C	1 週	型式 A
型式 A	H_2O	型式 B	1 週	型式 A
型式 A	H_2O	型式 C	7 週	型式 A+C

生物實例

生物化學分析

TOR HTR-FRET分析。以下係可用於測定化合物1之TOR激酶抑制活性之一分析實例。將化合物1溶解於DMSO中並製備成10 mM原液並適當稀釋以供實驗用。試劑製備方法如下：

「Simple TOR緩衝液」(用於稀釋高甘油TOR部分)：10 mM Tris pH7.4、100 mM NaCl、0.1%Tween-20、1 mM DTT。將Invitrogen重組TOR酶(目錄號PV4753)稀釋於此緩衝液中達0.200 μg/mL之分析濃度。

ATP/底物溶液：0.075 mM ATP、12.5 mM $MnCl_2$、50 mM Hepes(pH7.4)、50 mM β-GOP、250 nM微囊藻毒素(Microcystin)LR、0.25 mM EDTA、5 mM DTT及3.5 μg/mL GST-p70S6。

檢測試劑溶液：50 mM HEPES(pH 7.4)、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1 mM EDTA、12.7 μg/mL Cy5-αGST Amersham (目錄號PA92002V)、9 ng/mL α-磷酸p70S6 (Thr389) (Cell Signaling小鼠單株#9206L)、627 ng/mL α-小鼠Lance Eu (Perkin Elmer目錄號AD0077)。

將0.5 μL測試化合物DMSO溶液添加至20 μL Simple TOR緩衝液中。將5 μL ATP/底物溶液添加至20 μL Simple TOR緩衝溶液中(對照)及如上所製備的化合物溶液中，以引發反應。60分鐘後，藉由添加5 μL之60 mM EDTA溶液停止該分析；然後添加10 μL檢測試劑溶液並使該混合物靜置至少2小時，接著在設定成檢測LANCE Eu TR-FRET(在320 nm下激發及在495/520 nm下發射)之Perkin-Elmer Envision微板讀數儀上讀數。

DNA-PK分析。DNA-PK分析係利用Promega DNA-PK分析套組(目錄號V7870)中所提供之程序進行。DNA-PK酶可自Promega購得(Promega目錄號V5811)。

調配物實例

製備包含化合物1之某些調配物並測試其諸多物理及化學性質。然後進行改質並測試後續調配物，直至發現具有所需物理及化學性質之調配物。以下實例描述此等調配物及其測試。

研究1：設計2^{3-1}研究以評估稀釋劑、崩解劑及載藥量對錠劑物理性質及化學安定性之影響。調配物組成係示於表15中。在標準室內UV光下進行初始錠劑開發。雜質分佈係示於表16中。

表15：各種錠劑調配物之調配物組成

塗層錠劑批號	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
無塗層錠劑批號	PD01-001	PD01-002	PD01-003	PD01-004
化合物 1 (mg)	0.5	0.5	5	5
微晶纖維素(mg)	63.75	83.75	59.25	79.25

部分預膠化玉米澱粉(mg)		10		10
噴霧乾燥型乳糖單水合物(mg)	30		30	
交聚維酮(mg)		4	4	
交聯羧甲基纖維素 Na(mg)	4			4
二氧化矽(mg)	1	1	1	1
硬脂酸鎂(mg)	0.75	0.75	0.75	0.75
總無塗層錠劑(mg)	100	100	100	100
歐巴代(Opadry)II 塗層(mg)	4	4	4	4
總塗層錠劑(mg)	104	104	104	104
顏色	粉色	粉色	黃色	黃色

表16：雜質分佈

0 時間下的相關雜質	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
RRT 0.87 (氧化物 1)	0.27	0.31	0.26	0.24
RRT 0.94 (氧化物 2)	0.32	0.33	0.22	0.25
RRT 0.96 (氧化物 3)	0.56	0.56	0.47	0.48
t_0 下的總氧化雜質	1.15	1.2	0.95	0.97

結論：化合物1係易於氧化(尤其在光存在下)並造成化學安定性挑戰。

研究2：進行研究以評估抗氧化劑(例如，二丁基羥基甲苯(BHT))及螯合劑(例如，乙二胺四乙酸二鈉(Na_2-EDTA))對化合物1在調配產物中之安定性的影響。亦評估劑型(錠劑對膠囊)對化合物1安定性之影響。

調配物組成係示於表17中，而安定性數據係呈現於表18中。所有過程係在黑暗中進行。

表17：調配物組成

成分	重量/重量%					
	122711-1	122711-2	122711-3	122711-4	122711-5	122711-6
	膠囊	膠囊	膠囊	膠囊	錠劑	膠囊
化合物 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
甘露醇 (Mannogem EZ)	84	94.1		93.6	83.6	
MCC PH112	10		94.1		10	
乳糖						93.6
羥乙酸澱粉鈉	3	3	3	3	3	3
硬脂酸	1	1	1	1	1	1
二丁基羥基甲苯		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Na_2- EDTA	0.5			0.5	0.5	0.5
硬脂酸 Mg	1	1	1	1	1	1
總計	100	100	100	100	100	100

表18：安定性數據

批號	**122711-1**		**122711-2**		**122711-3**	
劑型	膠囊		膠囊		膠囊	
時間	T_0	4 週	T_0	4 週	T_0	4 週
RRT 0.87	0.11	0.14	0.11	0.13	0.11	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.09	0.11	0.08	0.11
RRT 0.96	0.15	0.15	0.16	0.18	0.16	0.19
所有氧化雜質總計	0.34	0.39	0.36	0.42	0.35	0.44
批號	122711-4		122711-5		122711-6	
劑型	膠囊		錠劑		膠囊	
時間	T_0	4 週	T_0	4 週	T_0	4 週
RRT 0.87	0.12	0.13	0.11	0.13	0.12	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.08	0.10	0.08	0.10
RRT 0.96	0.14	0.16	0.14	0.16	0.15	0.17
所有氧化雜質總計	0.34	0.39	0.33	0.39	0.35	0.41

結論：在避免室光下添加BHT及Na_2-EDTA似乎改善化合物1在調配產物中之安定性情況。未觀察到錠劑與膠囊劑型的安定性情況之間存在差異。

研究3：另外進行研究，以研究塗層及乾燥劑對化合物1錠劑之安定性的影響。所有過程均係在黃光下進行，以防止化合物1調配物

曝露於任何UV光。

調配物組成係提供於表19中且安定性數據係呈現於表20中。

表19：錠劑調配物組成

成分	重量/重量%
化合物 1	0.5
甘露醇(Mannogem EZ)	83.6
MCC PH112	10
羥乙酸澱粉鈉	3
硬脂酸	1
二丁基羥基甲苯	0.4
Na_2- EDTA	0.5
硬脂酸 Mg	1
總計	100

表20：安定性數據

	總 40/75					RRT0.87 40/75				
時間(週)	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
無塗層	0.84	1.04	0.95	1.83	2.12	0.18	0.31	0.31	0.60	0.76
塗層	0.62	0.67	0.60	0.96	1.10	0.14	0.17	0.19	0.25	0.30
塗層/乾燥劑	0.60	0.60	0.54	0.79	0.90	0.13	0.15	0.16	0.21	0.26
	RRT0.94 40/75					RRT0.96 40/75				
時間(週)	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
無塗層	0.16	0.23	0.23	0.45	0.50	0.29	0.37	0.34	0.64	0.67
塗層	0.10	0.13	0.14	0.20	0.25	0.18	0.23	0.23	0.34	0.36
塗層/乾燥劑	0.09	0.09	0.10	0.13	0.16	0.18	0.20	0.21	0.27	0.30

結論：塗層錠劑相比於無塗層錠劑顯示更低含量的氧化雜質。乾燥劑之存在略微提高安定性。

研究4：評估錠劑調配物中之BHT及EDTA對化合物1安定性之影響。所有過程均在黃光下進行，以防止化合物1調配物曝露於任何UV光。

調配物組成係示於表21中且安定性數據係以qs=足量(充足以達到100%)呈現。

表22. 先後利用摻合/篩選/摻合製程及壓縮及塗佈來製造塗膜錠劑。整個製程係在黃光下進行，以使氧化作用最小化。發現二丁基羥

基甲苯(BHT)及EDTA二鈉提高該調配物之活性成分的化學安定性。

表21：示例性錠劑調配物

	重量/重量%(mg)						
批號	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)	5 (PD01-074)	6 (PD01-075)	7
成分							
化合物 1 (活性成分)	10	10	10	10	5	5	5
甘露醇 (Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs	64.85	64.85	64.35
微晶纖維素 (PH 112)	25	25	25	25	25	25	25
羥乙酸澱粉鈉	3	3	3	3	3	3	3
二氧化矽	1	1	1	1	1	1	1
硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA 二鈉			0.5	0.5			0.5
BHT		0.4		0.4			
硬脂酸鎂	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
總計	100	100	100	100	100	100	100
顏色	黃色	黃色	黃色	黃色	黃色	粉色	

qs = 足量(充足以達到100%)。

表22：安定性數據

	40℃/75%RH 下之總雜質			
批號	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)
0 時間點	0.77	0.66	0.58	0.62
1 個月	0.69	0.6	0.62	0.65
2 個月	0.79	0.69	0.72	0.75
3 個月	1.07	0.91	0.87	0.85

結論：具有EDTA及/或BHT之調配物相比於不含EDTA及BHT之調配物均顯示更少的氧化雜質。

摻合物相容性實驗。基於二元賦形劑相容性結果，完成摻合物相容性實驗以確定何種賦形劑組合與化合物1相容。在承受40℃/75%RH之壓力4週後，化合物在所有賦形劑組合下均係安定。在摻合物相容性後，使用3種調配物，在兩種強度(低強度(1 mg)及高強度(25

mg))下壓縮錠劑，以研究調配物之極限(下文表23至28)。由於API與賦形劑之間的最大相互反應，開發低強度錠劑以測定錠劑中活性物質的化學安定性。開發高強度錠劑以確定API如何決定該錠劑之機械性質及判斷任何可能的調配物障礙。

錠劑製法：表23至表28中之摻合物的製備方法如下。稱量微晶纖維素並添加至琥珀色直邊廣口玻璃瓶中。封閉瓶蓋並震盪該廣口瓶以塗覆該廣口瓶之內壁。然後添加活性成分(化合物1)並使用Turbula混合器在46 rpm下摻合10分鐘。使該摻合物通過25目篩網並再使用Turbula混合器在46 rpm下摻合10分鐘。使所得摻合物通過35目篩網。然後添加剩餘賦形劑，潤滑劑(硬脂酸鎂)除外。使用Turbula混合器在46 rpm下摻合所得混合物10分鐘。將6公克所得摻合物添加至琥珀色廣口玻璃瓶中，添加潤滑劑並使用Turbula混合器在46 rpm下摻合1分3秒。就低強度錠劑調配物而言，使用7.14 mm沖頭及沖模製備140 mg錠劑。就高強度錠劑調配物而言，使用10.3 mm沖頭及沖模製備400 mg錠劑。

表23：低強度錠劑調配物#1

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	38.1
Pearlitol 160C	甘露醇	Roquette	57.2
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

表24：低強度錠劑調配物#2

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	75.3

Starch 1500	預膠化澱粉	Colorcon	20.0
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

表25：低強度錠劑調配物#3

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		0.7
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	38.1
Tablettose 80	乳糖單水合物	Meggle Pharma	57.2
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

表26：高強度錠劑調配物#1

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	28.4
Pearlitol 160C	甘露醇	Roquette	42.6
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

表27：高強度錠劑調配物#2

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	51.0
Starch 1500	預膠化澱粉	Colorcon	20.0
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

表28：高強度錠劑調配物#3

商標	成分	來源	含量(重量%)
	化合物1		25.0
Avicel PH-102	微晶纖維素	FMC Biopolymer	28.4
Tablettose 80	乳糖單水合物	Meggle Pharma	42.6
Ac-di-Sol	羧甲基纖維素鈉	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	硬脂酸鎂	Nitika Chemicals	1.0

上述調配物接受為期6週的安定性研究。

使用Kinetex C18管柱(4.6 x 100 mm, 2.6 μm)進行HPLC分析。移動相A：20 mM乙酸銨:乙腈(95:5體積比)；移動相B：20 mM乙酸銨:乙腈(10:90體積比)，使用以下梯度：

時間(min)	A%	B%	曲線
0	100	0	線性
1	100	0	線性
10	0	100	線性
10.1	100	0	線性
16	100	0	線性

流速：1 mL/min；管柱溫度：40℃；UV探測：250 nm；注射體積：12 μL；運行時間：16 min。

低強度錠劑承受50℃/80%RH之壓力達6週，其間測試分析及溶解作用。在50℃/80%RH下維持6週後，低強度錠劑(1 mg)之分析係與3種調配物之初始時間點(就安定性而言)相當。該等低強度錠劑之初始與6週溶解作用就調配物1而言在+/-5%範圍內係相當及就調配物5及9而言在+/-10%範圍內係相當。

週	分析	純度
	調配物 1	
0	96.0%	98.2%
6	98.6%	98.6%
	調配物 5	
0	96.1%	98.3%
6	94.1%	98.6%
	調配物 9	
0	105.7%	98.4%
6	106.2%	98.7%

高強度錠劑承受40℃/75%RH之壓力達4週。最初，該調配物含有25%的載藥量。然而，該化合物之物理機械性質將不允許開發具有可接受的物理機械性質的錠劑。因此，將該載藥量降低至10%。在低載藥量下，該調配物具有當在高速壓力機上製錠時更加可接受的性質。在40℃/75%RH下維持4週後，未觀察到3種調配物之高強度(25 mg)錠劑之溶解有顯著變化。

基於該等實驗之結果，在載藥量高於10%時將難以調配錠劑。在更高載藥量下，調配物之物理機械性質係由API而非賦形劑決定。在高載藥量下，API之不良物理性質導致內聚性及不良流動性。流動不良的調配物將使得難以在高速壓錠機上再現性製造錠劑。就低強度及高強度錠劑而言，調配物1在安定性增加後提供具有最小變化之溶解特性。

化合物1之互變異構性

進行NMR研究以分析化合物1之互變異構體。藉由NMR在70/30之相對豐度下觀察兩種互變異構體。參見圖26。與主要互變異構體之位置5具有約150 ppm之化學位移相比，觀察到次要互變異構體之位置5具有約161 ppm之判斷性^{13}C化學位移。1H與3C/5C之間的HMBC相關性確認該結果。NMR數據係顯示於圖27至30及下文表29及表30中。所有數據係使用供應商提供的脈衝序列，利用Varian pentaprobe在Varian Inova 500 NMR光譜儀上於25℃之DMSO-d_6中收集得到。定量

^{1}H及^{13}C數據係在乙醯丙酮化Cr(III)之存在下，利用10秒鬆弛延遲獲得。

表29：化合物1互變異構體之^{1}H及^{13}C NMR信號

位置	13C	1H
3	152.0	8.07
4	NA	14.60
5	153.4	NA
6	144.3	NA
7	118.8	7.97
9	137.7	8.01
10	133.2	NA
11	155.8	NA
12	136.4	NA
13	135.2	7.92
15	134.7	NA
17	142.9	NA
18	NA	7.70
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.72

表30：化合物1互變異構體之^{1}H及^{13}C NMR信號

位置	13C	1H
1	NA	14.24
3	144.5	8.67
5	160.9	NA
6	148.1	NA
7	119.1	7.97
9	137.1	7.92
10	132.0	NA
11	155.4	NA
12	137.0	NA
13	135.0	7.92
15	134.7	NA
17	142.8	NA
18	NA	7.64
20	164.1	NA
21	45.7	4.21
22	34.6	4.04
23	12.4	1.17
25	23.9	2.66

生物利用率/食物影響研究

已開發化合物1之錠劑調配物作為含活性醫藥成分(API)膠囊(AIC)之替代物來進行未來臨床研究，限制條件為該兩種調配物之藥

代動力學(PK)特徵係相當。化合物1之PK已在被投與各種劑量及劑量方案之化合物1 AIC之受試者中經良好特徵化。此生物利用率/食物影響子研究係經設計以針對當前AIC及最近調配的錠劑提供受試者內PK比較及評估食物對化合物1生物利用率的影響，以確定是否可在投與化合物1前後提高禁食限制。該生物利用率研究將包括至多12個具有任何實體瘤之可評估成人受試者。

在一先前臨床研究中，化合物1被認為在經評估之整個劑量範圍內具有良好耐受性且顯示與針對其他靶向mTOR及相關細胞路徑之藥劑之公開發現一致的安全特性。根據方案，25 mg QD及10 mg BID均被確定為最大耐受劑量(MTD)時間表，其中選擇後者進行進一步評估。

基於化合物1之良好耐受性，在此研究中降低常規監測程序之強度，以在不損害安全性的情況下限制對受試者造成的研究負擔。

限於具有任何晚期實體瘤之18歲或以上成人之此子研究的主要目標為：(1)描述及評估以單劑量口服錠劑及含API膠囊調配物形式投與之化合物1的藥代動力學；及(2)描述食物對伴隨高脂肪膳食以單一口服劑量化合物1形式投與之化合物1之藥代動力學的影響。

主要終點將描述相同受試者在空腹條件下投與化合物1 AIC及錠劑後及在飽腹及空腹條件下投與調配錠劑後化合物1之血漿及尿PK之以下變數：C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F及Vz/F。PK參數將使用非隔室分析加以評估。

該研究針對12個受試者具有非盲、隨機、單劑量、3治療、3週期及3序列設計。在開始此研究之主要階段之前，受試者將在約10至19天的時間段內完成此PK子研究(圖33)。如下所示，三種治療將以3個不同週期在隔夜空腹至少6小時後投與至相同受試者：

治療1：在空腹條件下投與一10 mg 參照化合物1 AIC。

治療2：在空腹條件下投與一10 mg測試化合物1錠劑。

治療3：在飽腹條件下投與一10 mg測試化合物1錠劑。

在週期1之第1天，受試者將被隨機分配至以下3個治療序列中之一個：

序列1(n = 4)：治療1 → 治療2 → 治療3。

序列2(n = 4)：治療2 → 治療3 → 治療1。

序列3(n = 4)：治療3 → 治療1 → 治療2。

在治療1及2之第1天，受試者將分別用約240 mL非碳酸化室溫水送服單劑量化合物1 AIC或錠劑。PK抽血取樣將在給藥前及給藥後0.5 hr ± 5 min、1 hr ± 5 min、1.5 hr ± 10 min、3 hr ± 10 min、5 hr ± 15 min、8 hr ± 15 min、24 hr ± 30 min及48 hr ± 60 min進行。

在治療3之第1天，在被監督食用標準化早餐後30分鐘±5分鐘，受試者將服用單劑量化合物1錠劑。PK抽血取樣之時間點將係給藥前及給藥後0.5 hr ± 5 min、1 hr ± 5 min、1.5 hr ± 10 min、3 hr ± 10 min、5 hr ± 15 min、8 hr ± 15 min、24 hr ± 30 min及48 hr ± 60 min。

如果來自初始受試者之結果顯示48小時抽血係沒有必要，則可將其排除。

在開始治療3前約30分鐘，受試者將食用在研究地點提供之標準高脂肪膳食。用餐的起始及結束時間及膳食消耗的近似百分比將被記錄。此膳食包括高脂肪(膳食總卡路里含量的約50%)、高卡路里(約800至1000卡路里)營養，其中蛋白質、碳水化合及脂肪分別產生約150、250及500至600卡路里。典型高脂肪膳食係由2個黃油煎雞蛋、2條醃肉、2片黃油吐司、4盎司炸土豆餅及8盎司全脂奶組成。可使用替代物，只要該膳食之蛋白質、碳水化合及脂肪提供類似量的卡路里並具有相當的膳食體積及黏度即可。

錠劑將用約240 mL非碳酸化室溫水送服。服藥後，受試者將繼續禁食直至服藥後至少3小時。

週期1第1天與週期2第1天之間及週期2第1天與週期3第1天之間的服藥間洗脫間隔可介於48與168小時(2至7天)之間，此取決於受試者需求/時間表。

可評估受試者係完成至少治療1及2或治療2及3的受試者；除在發起人批准的特殊情況下以外，所有3次治療評估將由各受試者完成。不可評估受試者將由發起人根據判斷進行替換。

在週期3第3天收集最終PK樣本後，受試者開始週期為28天之連續每日服用化合物1 AIC膠囊之治療及評估研究階段，而無需再篩選。

入選標準為：(1)在進行任何研究相關性評估/程序之前，理解並自願簽署知情同意文件；(2)患有組織學或細胞學確診之晚期不可切除實體瘤、CLL、NHL或MM的18歲或以上男性及女性，包括彼等已在接受標準抗癌療法時惡化(或無法耐受標準抗癌療法)或無其他習知療法存在者；具有尤文氏肉瘤之受試者可係12歲或更大年齡；(3)同意篩選腫瘤活組織切片；(4)ECOG PS為0或1；(5)具有以下實驗值：(i)絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥ 1.5 x 10^9/L；(ii)血紅蛋白(Hgb) ≥ 9 g/dl；(iii)血小板(plt) ≥ 100 x 10^9/L；(iv)鉀在正常範圍內或可補充校正；(v) AST/SGOT及ALT/SGPT ≤ 2.5 x 正常值上限(ULN)或≤ 5.0 x ULN(若存在肝腫瘤)；(vi)血清總膽紅素≤ 1.5 x ULN或小於2 x ULN(若存在肝腫瘤)；(vii)血清肌酐≤ 1.5 x ULN或24小時清除率≥50 mL/min；及(viii)在開始研究治療前72小時內，育齡女性血清或尿妊娠測試為陰性；及(6)能遵循研究訪問計劃及其他方案要求。

排除標準為：(1)症狀性中樞神經系統轉移；(2)已知急性或慢性胰腺炎；(3)任何末梢神經病變≥NCI CTCAE等級2；(4)儘管存在醫療管理，但持續性腹瀉或吸收障礙≥NCI CTCAE等級2。吞咽能力不良；(5)心功能受損或臨床顯著心臟病，包括下列中任一者：(i)藉由MUGA掃描或ECHO測得，LVEF<45%；(ii)完全性左束支或雙束支阻

滯；(iii)先天性長QT症候群；(iv)持續性有臨床意義的室性心律不整或心房顫動或病史；(v)在掃描ECG時QTcF > 460 msec(三次記錄之平均值)；(vi)在開始服用化合物1之前3個月內出現不穩定性心絞痛或心肌梗塞；(vii)其他臨床顯著心臟病，如需要治療的充血性心臟衰竭或不受控高血壓(血壓≥160/95 mmHg)；(6)接受積極治療之糖尿病或具有下列兩種情況之一的受試者：(i)空腹血糖(FBG) ≥ 126 mg/dL(7.0 mmol/L)或(ii)HbA1c ≥ 6.5%；(7)可能導致不可接受的安全風險或損害方案依從性之其他並存的嚴重及/或不受控的伴隨醫療狀況(例如，積極或不受控感染)；(8)在開始服用研究藥物前的5個半衰期或4週(無論哪個更短)內接受過先前針對癌症的全身治療或研究性物理療法或尚未從該療法之副作用中恢復者；(9)在開始服用研究藥物前的2週內進行過大手術或尚未從該療法之副作用中恢復者。受試者必須已經從可能混淆研究藥物之安全評估之最近放射療法的任何作用中恢復過來。在開始服用研究藥物之前的3個月內進行過自體幹細胞移植；(10)妊娠或哺乳；(11)未採用兩種避孕方式之具有生殖潛能的成人：(i)育齡女性必須同意自遞交知情同意書時至最後一次服用化合物1後的第28天同時使用兩種充分形式的避孕方法(一種必須為非激素型)。育齡女性的定義為從未接受過子宮切除術或雙側卵巢切除術或自然絕經後(即，根本沒有行經)不大於連續24個月之性成熟女性；及(ii)擁有育齡女性伴侶之男性必須同意其本人及/或其伴侶從知情同意時起，當在整個研究期間進行生殖性行為時，將使用至少兩種有效的避孕方法(包括一種屏障法)，且在最後一次服用化合物1後將避孕28天；(12)已知人類免疫缺陷病毒(HIV)感染；(13)已知慢性肝炎B或C型病毒(HBV/HCV)感染，除非其在具有HCC的受試者中為共病；(14)任何將阻止受試者參與研究之顯著醫療狀況、實驗室異常或精神疾病，包括在缺少胃/空腸飼管時無法吞咽膠囊；(15)包括存在實驗室異常之任何

狀況，如果受試者欲參加該研究，則此會將其置於不可接受的風險下；(16)任何混淆解釋研究數據的能力的狀況；及(17)受試者正接受治療之併發性第二活性惡性腫瘤，不包括非黑色素瘤子宮頸原位皮膚癌或腫瘤。

具有血液惡性腫瘤或GBM之受試者係明確排除在參與者之外，任何年齡小於18歲的受試者也排除在外。

在最後一次服用化合物1後的第28±2天，將經由電話或在診所評估受試者，以確定任何未解決AE之狀況及是否有任何新事件發生。

在實施治療1、2及3後之化合物1血漿濃度及PK參數將使用描述統計學進行匯總。血漿PK參數將使用非隔室方法及實際血液取樣時間進行計算。描述性PK匯總統計(例如，N、平均值、SD、CV%、幾何平均值、幾何CV%、中值、最小值及最大值)將視需要予以呈現。將產生個別及平均濃度對時間曲線。將對化合物1之經自然對數轉換的AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及C_{max}進行方差分析(ANOVA)。該ANOVA模型將包括治療(1、2或3)、序列及週期作為固定效應及嵌入序列內的受試者作為隨機效應。將提供幾何平均值比(治療2/1及3/2)及其90%信賴區間。就T_{max}而言，將使用非參數分析以產生中值差異。

文中所揭示之實施例在範圍上不欲受該等實例中所揭示之特定實施例限制，該等特定實施例僅意欲說明所揭示實施例之一些態樣，且任何功能等效實施例係涵蓋於本發明中。實際上，除彼等文中所展現及描述者以外，文中所揭示之實施例之各種改變將為熟習此項技術者所明瞭且意欲涵蓋於隨附申請專利範圍之內。

本文已引用諸多參考文獻，其揭示內容係以全文引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無

201527300

發明摘要

※ 申請案號： 103113966

※ 申請日： 103. 4. 16 ※IPC 分類：C07D487/04 (2006.01)
A61K31/4985 (2006.01)

【發明名稱】

關於1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮之醫藥調配物、方法、固態型式及使用方法

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, PROCESSES, SOLID FORMS AND METHODS OF USE RELATING TO 1-ETHYL-7-(2-METHYL-6-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PYRIDIN-3-YL)-3,4-DIHYDROPYRAZINO[2,3-b]PYRAZIN-2(1H)-ONE

【中文】

本文提供關於1-乙基-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氫吡呯并[2,3-b]吡呯-2(1H)-酮之調配物、方法、固態型式及使用方法。

【英文】

Provided herein are formulations, processes, solid forms and methods of use relating to 1-ethyl-7-(2-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one.

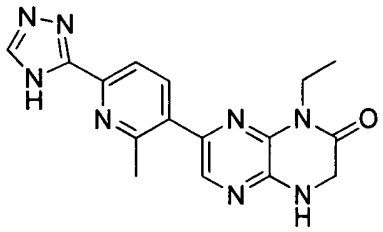
【代表圖】

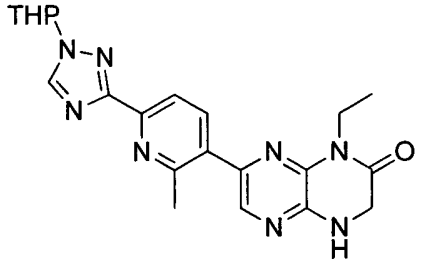
【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

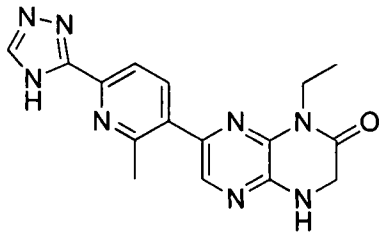
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：





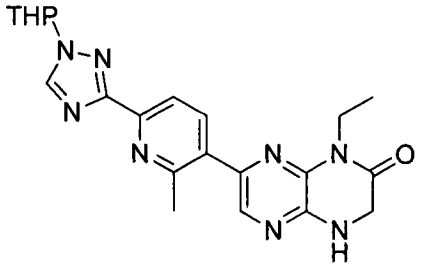
申請專利範圍

1. 一種製備化合物1之方法，



化合物 1，

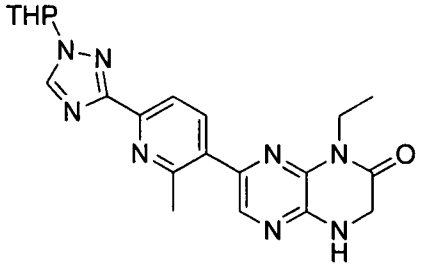
該方法包括使式G化合物：



G

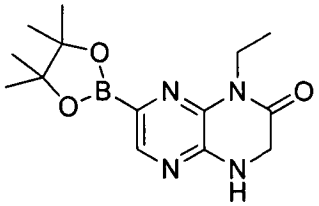
與酸視需要在溶劑中接觸，然後用鹼中和。

2. 如請求項1之方法，其另外包括製備式G化合物：



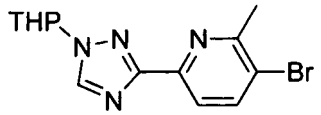
G，

該方法包括使式E化合物：



E

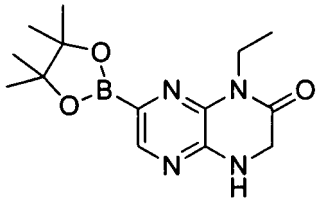
與式F化合物：



F

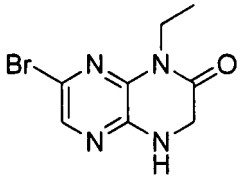
在鈀觸媒、溶劑及鹼之存在下接觸。

3. 如請求項1之方法，其另外包括製備式E化合物：



E，

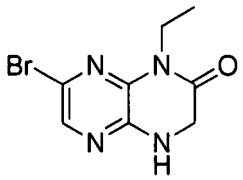
該方法包括使式D化合物：



D

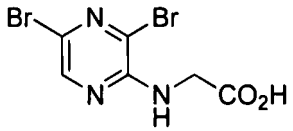
與硼源及鈀觸媒在鹼的存在下於溶劑中接觸。

4. 如請求項3之方法，其另外包括製備式D化合物：



D，

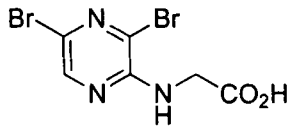
該方法包括使式C化合物：



C

與$EtNH_2$視需要在鹼的存在下，視需要在溶劑中接觸，然後酸化。

5. 如請求項4之方法，其另外包括製備式C化合物：



C，

該方法包括使式B化合物：

B

與鹼視需要在溶劑中接觸，然後用酸中和。

6. 如請求項1之方法，其另外包括使化合物1再結晶，該再結晶包括以下步驟：

(a)在高溫下，將化合物1溶解於乙醇、水及HCl之混合物中；

(b)在高溫下，用NH_4OH中和該混合物；及

(c)過濾該混合物。

7. 如請求項1之方法，其另外包括使化合物1再結晶，該再結晶包括以下步驟：

(a)將化合物1溶解於1-丙醇、水及HCl之混合物中；

(b)在高溫下，用鹼水溶液中和該混合物；及

(c)過濾該混合物。

8. 如請求項6或7之方法，其另外包括在中和前：

(a)用活性碳處理該化合物1溶液；

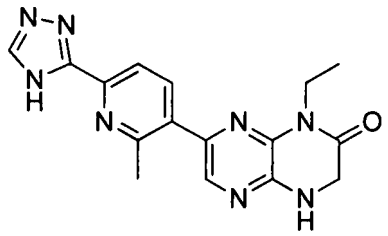
(b)過濾移除該活性碳。

9. 如請求項6或7之方法，其另外包括在用活性碳處理前：

(a)在高溫下用金屬清除劑處理該化合物1溶液；

(b)移除該金屬清除劑。

10. 一種化合物1之固態型式，



化合物1。

11. 如請求項10之固態型式，其中該固態型式係型式A至E中之一者。

12. 一種醫藥組合物，其包含化合物1或其醫藥上可接受的鹽、互變異構體、同位素異數體(isotopologue)或立體異構體及一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑，該(等)賦形劑或載劑各獨立地選自羧甲基纖維素、纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、澱粉及硬脂酸。

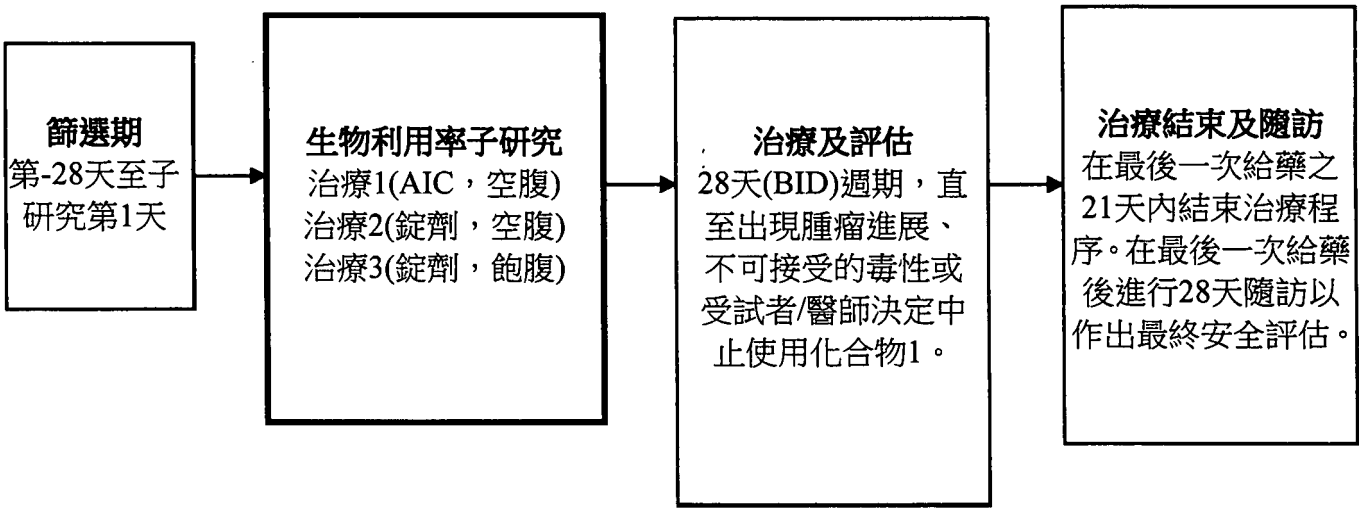

篩選期
第-28天至子研究第1天
生物利用率子研究
治療1(AIC，空腹)
治療2(錠劑，空腹)
治療3(錠劑，飽腹)
治療及評估
28天(BID)週期，直至出現腫瘤進展、不可接受的毒性或受試者/醫師決定中止使用化合物1。
治療結束及隨訪
在最後一次給藥之21天內結束治療程序。在最後一次給藥後進行28天隨訪以作出最終安全評估。

圖33