



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112105365 A

(43) 申请公布日 2020.12.18

(21) 申请号 201980024284.9

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22) 申请日 2019.02.07

代理人 武晶晶

(30) 优先权数据

62/628,194 2018.02.08 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/517(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 239/84(2006.01)

2020.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/017117 2019.02.07

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/157225 EN 2019.08.15

(71) 申请人 润新生物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 钱向平

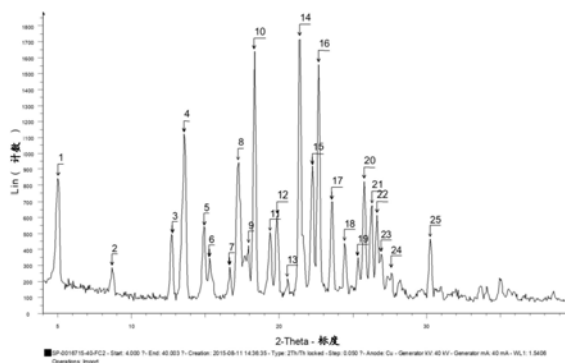
权利要求书7页 说明书51页 附图13页

(54) 发明名称

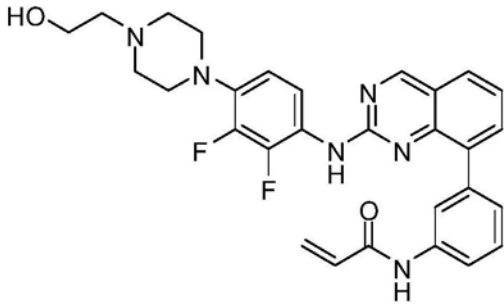
某些化学实体、组合物和方法

(57) 摘要

本文描述了作为激酶抑制剂的化学实体、其多晶型物、药物组合物和癌症治疗方法。



1. 一种包含式I化合物的结晶形式的组合物:



式 I。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含式I化合物的结晶形式。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物可以在约40℃、75%相对湿度下储存约30天或更长的时间段,而没有显著降解或结晶形式改变。

4. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物可以在约60℃下储存约30天或更长的时间段,而没有显著降解或结晶形式改变。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式I。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述多晶型物形式I的特征在于在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度和 $22.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $13.5 \pm 0.2$ 度、 $17.2 \pm 0.2$ 度和 $5.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

8. 根据权利要求6或7所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $25.8 \pm 0.2$ 度和 $23.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

9. 根据权利要求6-8中任一项所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $13.5 \pm 0.2$ 度、 $17.2 \pm 0.2$ 度、 $5.0 \pm 0.2$ 度、 $25.8 \pm 0.2$ 度和 $23.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

10. 根据权利要求5-9中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式I的特征在于包含约160-180℃范围内的吸热的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

11. 根据权利要求5-10中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式I的熔点约为173℃。

12. 根据权利要求5-11中任一项所述的组合物,其中所述组合物中多于约90重量%、95重量%或99重量%的式I化合物是多晶型物形式I。

13. 根据权利要求5-12中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式I包含(i)杆状晶体或(ii)杆状和柱状晶体。

14. 根据权利要求5-13中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式I是干燥的、非溶剂化的、非水合的和/或非吸湿性的。

15. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式II。

16. 根据权利要求15所述的组合物,其中所述多晶型物形式II的特征在于在 $7.5 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度和 $23.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

17. 根据权利要求15或16所述的组合物,其中所述多晶型物形式II的特征在于包含约120-150°C和约175-200°C范围内的吸热,例如约124°C和约183°C处的吸热的DSC热谱图。

18. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式III。

19. 根据权利要求18所述的组合物,其中所述多晶型物形式III的特征在于在 $6.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度和 $20.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

21. 根据权利要求19或20所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $14.0 \pm 0.2$ 度、 $26.2 \pm 0.2$ 度、 $16.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

22. 根据权利要求19-21中任一项所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $6.5 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度、 $20.3 \pm 0.2$ 度、 $14.0 \pm 0.2$ 度、 $26.2 \pm 0.2$ 度、 $16.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

23. 根据权利要求18-22中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式III的特征在于包含约116-136°C和约184-194°C范围内的吸热,例如约120°C和约188°C处的吸热的DSC热谱图。

24. 根据权利要求18-23中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式III的熔点约为188°C。

25. 根据权利要求18-24中任一项所述的组合物,其中所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式III。

26. 根据权利要求18-25中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式III是干燥的,或者其中所述多晶型物形式III是非溶剂化的,或者其中所述多晶型物形式III是溶剂化的。

27. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式IV。

28. 根据权利要求27所述的组合物,其中所述多晶型物形式IV的特征在于在 $24.5 \pm 0.2$ 度和 $20.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

29. 根据权利要求28所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $8.0 \pm 0.2$ 度、 $16.1 \pm 0.2$ 度和 $17.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

30. 根据权利要求28或29所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $24.5 \pm 0.2$ 度、 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $8.0 \pm 0.2$ 度、 $16.1 \pm 0.2$ 度和 $17.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

31. 根据权利要求27-30中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式IV的特征在于包含约115-135°C、约168-178°C和约184-194°C范围内的吸热,例如约119°C、约170°C和约187°C处的吸热的DSC热谱图。

32. 根据权利要求31所述的组合物,其中所述DSC热谱图进一步在约137-147°C处,例如在约140°C处包含放热。

33. 根据权利要求27-32中任一项所述的组合物,其中所述组合物中多于约90%、95%

或99%的式I化合物是多晶型物形式IV。

34. 根据权利要求27-33中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式IV是干燥的,或者其中所述多晶型物形式IV是溶剂化的。

35. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式V。

36. 根据权利要求35所述的组合物,其中所述多晶型物形式V的特征在于在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度和 $14.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

37. 根据权利要求36所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.5 \pm 0.2$ 度、 $20.0 \pm 0.2$ 度、 $25.1 \pm 0.2$ 度、 $7.2 \pm 0.2$ 度、 $21.4 \pm 0.2$ 度和 $12.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

38. 根据权利要求36或37所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度、 $14.6 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度、 $20.0 \pm 0.2$ 度、 $25.1 \pm 0.2$ 度、 $7.2 \pm 0.2$ 度、 $21.4 \pm 0.2$ 度和 $12.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

39. 根据权利要求35-38中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式V的特征在于包含约 $152-162^\circ\text{C}$ 和约 $183-193^\circ\text{C}$ 范围内的吸热,例如约 $156^\circ\text{C}$ 和约 $187^\circ\text{C}$ 处的吸热的DSC热谱图。

40. 根据权利要求39所述的组合物,其中所述DSC热谱图进一步在约 $159^\circ\text{C}$ 处包含放热。

41. 根据权利要求35-40中任一项所述的组合物,其中所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式V。

42. 根据权利要求35-41中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式V是干燥的,或者其中所述多晶型物形式V是溶剂化的。

43. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式VI。

44. 根据权利要求43所述的组合物,其中所述多晶型物形式VI的特征在于在 $6.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

45. 根据权利要求44所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

46. 根据权利要求44或45所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $26.0 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度、 $12.4 \pm 0.2$ 度、 $17.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

47. 根据权利要求44-46中任一项所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $6.6 \pm 0.2$ 度、 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度、 $14.1 \pm 0.2$ 度、 $26.0 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度、 $12.4 \pm 0.2$ 度、 $17.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

48. 根据权利要求43-47中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式VI的特征在于包含约 $120-140^\circ\text{C}$ 和约 $185-195^\circ\text{C}$ 范围内的吸热,例如约 $123^\circ\text{C}$ 和约 $188^\circ\text{C}$ 处的吸热的DSC热谱图。

49. 根据权利要求43-49中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式VI的熔点约为 $188^\circ\text{C}$ 。

50. 根据权利要求43-49中任一项所述的组合物,其中所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式VI。

51. 根据权利要求43-50中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式VI是干燥的,或者其中所述多晶型物形式VI是非溶剂化的,或者其中所述多晶型物形式VI是溶剂化的。

52. 根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式VIII。

53. 根据权利要求52所述的组合物,其中所述多晶型物形式VIII的特征在于在 $20.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。

54. 根据权利要求53所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

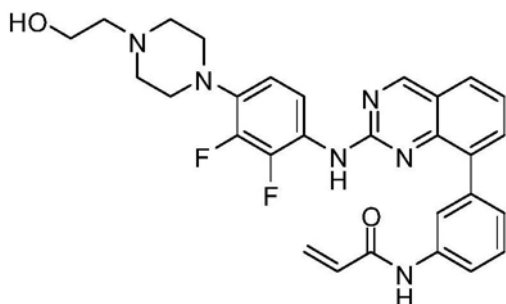
55. 根据权利要求53或54所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $15.7 \pm 0.2$ 度、 $26.1 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度和 $12.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。

56. 根据权利要求53-55中任一项所述的组合物,其中所述X射线粉末衍射图在 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $14.1 \pm 0.2$ 度、 $15.7 \pm 0.2$ 度、 $26.1 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度和 $12.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

57. 根据权利要求52-56中任一项所述的组合物,其中所述多晶型物形式VIII的特征在于包含约 $182-192^\circ\text{C}$ 范围内的吸热,例如约 $187^\circ\text{C}$ 处的吸热的DSC热谱图。

58. 根据权利要求57所述的组合物,其中所述DSC热谱图进一步在约 $110-135^\circ\text{C}$ 处,例如在约 $114^\circ\text{C}$ 处包含吸热。

59. 一种包含式I化合物的一种或多种结晶形式的组合物:



式 I

其中所述一种或多种结晶形式选自:

(i) 特征在于在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度和 $22.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;

(ii) 特征在于在 $7.5 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度和 $23.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;

(iii) 特征在于在 $6.5 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度和 $20.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;

(iv) 特征在于在 $24.5 \pm 0.2$ 度、 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $8.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;

(v) 特征在于在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度、 $14.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;

(vi) 特征在于在 $6.6 \pm 0.2$ 度、 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;以及

(vii) 特征在于在 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式。

60. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和前述权利要求中任一项的组合物。

61. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-59中任一项的组合物或权利要求60的药物组合物。

62. 一种治疗有需要的受试者中由EGFR介导的病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-59中任一项的组合物或权利要求60的药物组合物。

63. 一种治疗有需要的受试者的病症的方法,其包括:

a) 确定从所述受试者分离的生物样品中EGFR突变的存在与否;以及

b) 如果确定所述受试者中存在EGFR突变或双重突变,则向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-59中任一项的组合物或权利要求60的药物组合物。

64. 根据权利要求63所述的方法,其中所述EGFR突变是密码子790、del E746-A750、del E747-E749/A750P、del E747-S752/P753S、del E747-T751/Sins/A750P、del S752-I759、G719S、G719C、L861Q、L858R、T790M或L858R/T790M的突变。

65. 根据权利要求63所述的方法,其中确定EGFR突变的存在与否包括(i)从所述生物样品中扩增EGFR核酸并对该扩增的核酸进行测序,或(ii)使用突变EGFR多肽的结合剂检测所述生物样品中的突变EGFR多肽。

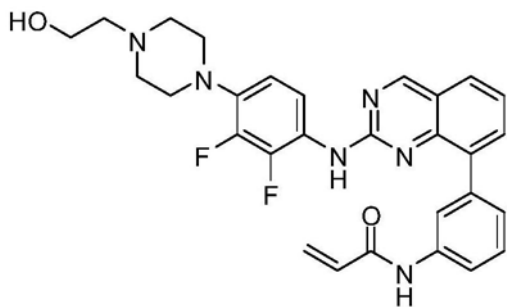
66. 根据权利要求62-65中任一项所述的方法,其中所述病症是癌症。

67. 根据权利要求61或66所述的方法,其中所述癌症是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或重链病。

68. 根据权利要求61或66所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌、结肠癌、甲状腺癌或卵巢癌。

69. 根据权利要求61-68中任一项所述的方法,其进一步包括施用额外的抗癌剂和/或细胞毒性剂。

70. 一种制备式I化合物的结晶形式的方法:



式 I,

其中所述方法包括:

(i) 将式I化合物溶解在第一溶剂中以获得混合物;以及

(ii) 使所述混合物结晶以获得式I化合物的结晶形式。

71. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述第一溶剂包括乙酸乙酯、DCM、乙醇或异丙醇。

72. 根据权利要求70或71所述的方法, 其中式I化合物的溶解在约50-90°C的温度下进行, 例如在约55-65°C或约75-85°C的温度下进行。

73. 根据权利要求70-72中任一项所述的方法, 其进一步包括在结晶之前将第二溶剂添加到所述混合物中。

74. 根据权利要求73所述的方法, 其中所述第二溶剂是烷烃, 例如庚烷。

75. 根据权利要求70-74中任一项所述的方法, 其中使所述混合物结晶包括将所述混合物加热至约75-85°C的温度, 并将所述混合物在该温度下保持约30分钟至2小时, 例如约1小时。

76. 根据权利要求75所述的方法, 其中结晶进一步包括将所述加热的混合物冷却至约50-60°C的温度, 并将所述混合物在该温度下保持约1-3小时, 例如约2小时。

77. 根据权利要求75-76中任一项所述的方法, 其中将所述加热及随后的冷却重复至少2次。

78. 根据权利要求77所述的方法, 其中将所述混合物进一步冷却至约20-30°C, 并在该温度下保持约1-4小时, 例如约3小时。

79. 根据权利要求70-78中任一项所述的方法, 其中所述方法包括用干燥剂、脱色剂和/或二氧化硅金属清除剂处理所述混合物。

80. 根据权利要求79所述的方法, 其中所述干燥剂是无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 并且/或者所述脱色剂是活性炭。

81. 根据权利要求79或80所述的方法, 其中所述方法进一步包括过滤用干燥剂、脱色剂和/或二氧化硅金属清除剂处理的混合物, 并浓缩滤液。

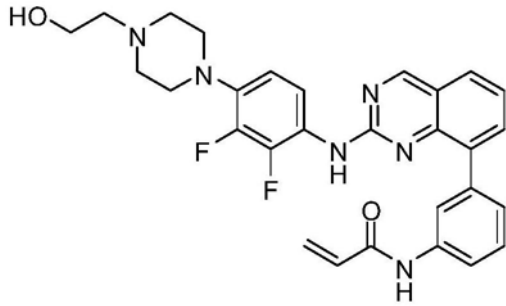
82. 根据权利要求81所述的方法, 其中所述浓缩在约20-30°C的温度下在真空下进行。

83. 根据权利要求82所述的方法, 其中所述方法进一步包括将所述浓缩产物溶解在另一种溶剂如DCM中。

84. 根据权利要求83所述的方法, 其中将所述混合物进一步冷却至约20-30°C。

85. 根据权利要求70-84中任一项所述的方法, 其进一步包括在结晶后过滤所述混合物, 并且/或者干燥所获得的结晶形式。

86. 一种制备式I化合物的第二结晶形式的方法：



式 I,

其中所述方法包括在约70-90°C的温度下干燥式I化合物的第一结晶形式。

87. 根据权利要求86所述的方法, 其中所述第一形式是形式III, 并且所述第二形式是形式V, 或者其中所述第一形式是形式VI, 并且所述第二形式是形式VIII。

## 某些化学实体、组合物和方法

### 交叉引用

[0001] 本申请要求2018年2月8日提交的第62/628,194号美国临时申请的权益,该美国临时申请通过引用整体并入本文。

### 背景技术

[0002] 至少有400种酶被鉴定为蛋白激酶。这些酶催化目标蛋白质底物的磷酸化。磷酸化通常是磷酸基团从ATP向蛋白质底物的转移反应。磷酸所转移到的目标底物中的特定结构是酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基。因为这些氨基酸残基是磷酰基转移的目标结构,所以这些蛋白激酶通常被称为酪氨酸激酶或丝氨酸/苏氨酸激酶。

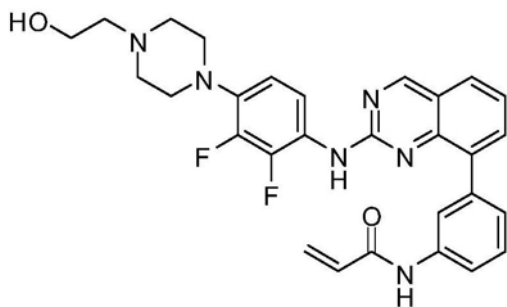
[0003] 在酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基处的磷酸化反应和抵消性磷酸酶反应参与不计其数的细胞过程,这些细胞过程是对不同细胞内信号的响应(通常通过细胞受体介导)、细胞功能的调节和细胞过程的激活或去活化的基础。一连串的蛋白激酶通常参与细胞内信号转导,并且对于这些细胞过程的实现是必要的。由于蛋白激酶普遍存在于这些过程中,可发现蛋白激酶作为质膜的必不可少的部分或作为细胞质酶或位于细胞核中,通常作为酶复合物的成分。在很多情况下,这些蛋白激酶是决定细胞过程在细胞内何处及何时发生的酶和结构蛋白复合物的必要元素。

[0004] 因而,鉴定通过调节酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶的活性来特异性地抑制信号转导和细胞增殖从而控制和调节异常的或不恰当的细胞增殖、分化或代谢的有效小化合物是所期望的。特别是,鉴定特异性抑制对导致癌症的过程而言必不可少的激酶功能的化合物将是有益的。

[0005] 尽管通常最初评价这类化合物在溶解在溶液中时的活性,但固态特性如多形性也很重要。原料药如激酶抑制剂的多晶型形式可以具有不同的物理性质,包括熔点、表观溶解度、溶出速率、光学和机械性质、蒸气压和密度。这些性质可以直接影响加工或制造原料药和药物产品的能力。而且,这些性质的差异可以并且经常导致药物的不同多晶型形式的不同药代动力学谱。因此,多形性通常是受到对来自不同制造商的药物的“一致性”进行监管审查的重要因素。例如,多形性已在许多价值数百万美元甚至数十亿美元的药物如华法林钠、法莫替丁和雷尼替丁上得到评价。多形性会影响药物产品如激酶抑制剂的质量、安全性和/或功效。因此,仍然需要激酶抑制剂的多晶型物。本公开满足了这种需求,并且还提供了相关的优点。

### 发明内容

[0006] 在一个方面,本公开提供了一种包含式I化合物的结晶形式的组合物:



式 I。

[0007] 在一些实施方案中,所述组合物包含式I化合物的结晶形式。在一些实施方案中,所述组合物可以在约40°C、75%相对湿度下储存约30天或更长的时间段,而没有显著降解或结晶形式改变。在一些实施方案中,所述组合物可以在约60°C下储存约30天或更长的时间段,而没有显著降解或结晶形式改变。

[0008] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式I。在一些实施方案中,所述多晶型物形式I的特征在于在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度和 $22.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $13.5 \pm 0.2$ 度、 $17.2 \pm 0.2$ 度和 $5.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $25.8 \pm 0.2$ 度和 $23.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $13.5 \pm 0.2$ 度、 $17.2 \pm 0.2$ 度、 $5.0 \pm 0.2$ 度、 $25.8 \pm 0.2$ 度和 $23.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

[0009] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式I的特征在于包含约160-180°C范围内的吸热的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在一些实施方案中,所述多晶型物形式I的熔点约为173°C。

[0010] 在一些实施方案中,所述组合物中多于约90重量%、95重量%或99重量%的式I化合物是多晶型物形式I。在一些实施方案中,所述多晶型物形式I包含(i)杆状晶体或(ii)杆状和柱状晶体。在一些实施方案中,所述多晶型物形式I是干燥的、非溶剂化的、非水合的和/或非吸湿性的。

[0011] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式II。在一些实施方案中,所述多晶型物形式II的特征在于在 $7.5 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度和 $23.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述多晶型物形式II的特征在于包含约120-150°C和约175-200°C范围内的吸热,例如约124°C和约183°C处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约150-160°C处,例如在约153°C处包含放热。

[0012] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式III。在一些实施方案中,所述多晶型物形式III的特征在于在 $6.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度和 $20.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $14.0 \pm 0.2$ 度、 $26.2 \pm 0.2$ 度、 $16.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $6.5 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度、 $20.3 \pm 0.2$ 度、 $14.0 \pm 0.2$ 度、 $26.2 \pm 0.2$ 度、 $16.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

[0013] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式III的特征在于包含约116-136°C和约184-

194℃范围内的吸热,例如约120℃和约188℃处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述多晶型物形式III的熔点约为188℃。

[0014] 在一些实施方案中,所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式III。在一些实施方案中,所述多晶型物形式III是干燥的,或者所述多晶型物形式III是非溶剂化的,或者所述多晶型物形式III是溶剂化的。

[0015] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式IV。在一些实施方案中,所述多晶型物形式IV的特征在于在 $24.5 \pm 0.2$ 度和 $20.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $8.0 \pm 0.2$ 度、 $16.1 \pm 0.2$ 度和 $17.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $24.5 \pm 0.2$ 度、 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $8.0 \pm 0.2$ 度、 $16.1 \pm 0.2$ 度和 $17.8 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

[0016] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式IV的特征在于包含约115–135℃、约168–178℃和约184–194℃范围内的吸热,例如约119℃、约170℃和约187℃处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约137–147℃处,例如在约140℃处包含放热。

[0017] 在一些实施方案中,所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式IV。在一些实施方案中,所述多晶型物形式IV是干燥的,或者所述多晶型物形式IV是溶剂化的。

[0018] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式V。在一些实施方案中,所述多晶型物形式V的特征在于在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度和 $14.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $19.5 \pm 0.2$ 度、 $20.0 \pm 0.2$ 度、 $25.1 \pm 0.2$ 度、 $7.2 \pm 0.2$ 度、 $21.4 \pm 0.2$ 度和 $12.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度、 $14.6 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度、 $20.0 \pm 0.2$ 度、 $25.1 \pm 0.2$ 度、 $7.2 \pm 0.2$ 度、 $21.4 \pm 0.2$ 度和 $12.2 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

[0019] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式V的特征在于包含约152–162℃和约183–193℃范围内的吸热,例如约156℃和约187℃处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约159℃处包含放热。

[0020] 在一些实施方案中,所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式V。在一些实施方案中,所述多晶型物形式V是干燥的,或者所述多晶型物形式V是溶剂化的。

[0021] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式VI。在一些实施方案中,所述多晶型物形式VI的特征在于在 $6.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $26.0 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度、 $12.4 \pm 0.2$ 度、 $17.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $6.6 \pm 0.2$ 度、 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度、 $14.1 \pm 0.2$ 度、 $26.0 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度、 $12.4 \pm 0.2$ 度、 $17.6 \pm 0.2$ 度和 $23.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

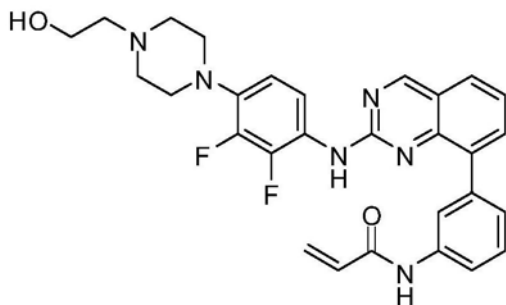
[0022] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式VI的特征在于包含约120-140°C和约185-195°C范围内的吸热,例如约123°C和约188°C处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述多晶型物形式VI的熔点约为188°C。

[0023] 在一些实施方案中,所述组合物中多于约90%、95%或99%的式I化合物是多晶型物形式VI。在一些实施方案中,所述多晶型物形式VI是干燥的,或者所述多晶型物形式VI是非溶剂化的,或者所述多晶型物形式VI是溶剂化的。

[0024] 在一些实施方案中,所述结晶形式是式I化合物的多晶型物形式VIII。在一些实施方案中,所述多晶型物形式VIII的特征在于在 $20.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图进一步包含选自 $15.7 \pm 0.2$ 度、 $26.1 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度和 $12.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 的至少一个峰。在一些实施方案中,所述X射线粉末衍射图在 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度、 $14.1 \pm 0.2$ 度、 $15.7 \pm 0.2$ 度、 $26.1 \pm 0.2$ 度、 $19.7 \pm 0.2$ 度和 $12.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰。

[0025] 在一些实施方案中,所述多晶型物形式VIII的特征在于包含约182-192°C范围内的吸热,例如约187°C处的吸热的DSC热谱图。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约110-135°C处,例如在约114°C处包含吸热。

[0026] 在另一方面,本公开提供了一种包含式I化合物的一种或多种结晶形式的组合物:



式 I

其中所述一种或多种结晶形式选自:(i)特征在于在 $21.4 \pm 0.2$ 度、 $18.3 \pm 0.2$ 度和 $22.7 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;(ii)特征在于在 $7.5 \pm 0.2$ 度、 $19.5 \pm 0.2$ 度和 $23.5 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;(iii)特征在于在 $6.5 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $22.4 \pm 0.2$ 度、 $13.0 \pm 0.2$ 度和 $20.3 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;(iv)特征在于在 $24.5 \pm 0.2$ 度、 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $19.6 \pm 0.2$ 度、 $18.0 \pm 0.2$ 度、 $23.2 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $8.0 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;(v)特征在于在 $5.7 \pm 0.2$ 度、 $21.6 \pm 0.2$ 度、 $14.6 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;(vi)特征在于在 $6.6 \pm 0.2$ 度、 $20.5 \pm 0.2$ 度、 $22.6 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式;以及(vii)特征在于在 $20.7 \pm 0.2$ 度、 $22.7 \pm 0.2$ 度、 $6.7 \pm 0.2$ 度、 $7.4 \pm 0.2$ 度和 $14.1 \pm 0.2$ 度 $2\theta$ 处包含峰的X射线粉末衍射图的结晶形式。

[0027] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和本文公开的组合物。

[0028] 在另一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本文公开的组合物。

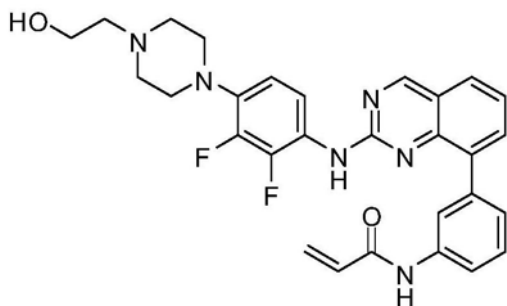
[0029] 在另一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者中由EGFR介导的病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本文公开的组合物。

[0030] 在另一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的病症的方法,该方法包括:(a) 确定从所述受试者分离的生物样品中EGFR突变的存在与否;以及(b) 如果确定所述受试者中存在EGFR突变或双重突变,则向所述受试者施用治疗有效量的本文公开的组合物。在一些实施方案中,所述EGFR突变是密码子790、del E746-A750、del E747-E749/A750P、del E747-S752/P753S、del E747-T751/Sins/A750P、del S752-I759、G719S、G719C、L861Q、L858R、T790M或L858R/T790M的突变。在一些实施方案中,确定EGFR突变的存在与否包括(i) 从所述生物样品中扩增EGFR核酸并对该扩增的核酸进行测序,或(ii) 使用突变EGFR多肽的结合剂检测所述生物样品中的突变EGFR多肽。

[0031] 在一些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的病症是癌症。在一些实施方案中,所述癌症是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或重链病。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌、结肠癌、甲状腺癌或卵巢癌。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开的治疗方法进一步包括向所述受试者施用额外的抗癌剂和/或细胞毒性剂。

[0033] 在另一方面,本公开提供了一种制备式I化合物的结晶形式的方法:



式 I

其中所述方法包括:(i) 将式I化合物溶解在第一溶剂中以获得混合物;以及(ii) 使所述混合物结晶以获得式I化合物的结晶形式。在一些实施方案中,所述第一溶剂包括乙酸乙酯、DCM、乙醇或异丙醇。在一些实施方案中,式I化合物的溶解在约50-90°C的温度下进行,例如在约55-65°C或约75-85°C的温度下进行。在一些实施方案中,所述方法进一步包括在结晶之前将第二溶剂添加到所述混合物中。在一些实施方案中,所述第二溶剂是烷烃,例如

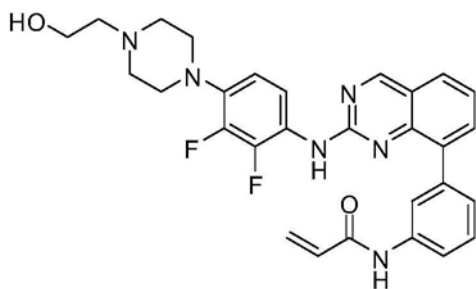
庚烷。在一些实施方案中,使所述混合物结晶包括将所述混合物加热至约75-85°C的温度并将所述混合物在该温度下保持约30分钟至2小时,例如约1小时。在一些实施方案中,结晶进一步包括将所述加热的混合物冷却至约50-60°C的温度并将所述混合物在该温度下保持约1-3小时,例如约2小时。在一些实施方案中,将所述加热及随后的冷却重复至少2次。在一些实施方案中,将所述混合物进一步冷却至约20-30°C,并在该温度下保持约1-4小时,例如约3小时。

[0034] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括用干燥剂、脱色剂和/或二氧化硅金属清除剂处理所述混合物。在一些实施方案中,所述干燥剂是无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,并且/或者所述脱色剂是活性炭。

[0035] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括过滤用干燥剂、脱色剂和/或二氧化硅金属清除剂处理的混合物,并浓缩滤液。在一些实施方案中,所述浓缩在约20-30°C的温度下在真空下进行。在一些实施方案中,所述方法进一步包括将所述浓缩产物溶解在另一种溶剂如DCM中。在一些实施方案中,将所述混合物进一步冷却至约20-30°C。

[0036] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括在结晶后过滤所述混合物,并且/或者干燥所获得的结晶形式。

[0037] 在另一方面,本公开提供了一种制备式I化合物的第二结晶形式的方法:



式 I

其中所述方法包括在约70-90°C的温度下干燥式I化合物的第一结晶形式。在一些实施方案中,所述第一形式是形式III,并且所述第二形式是形式V。在一些实施方案中,所述第一形式是形式VI,并且所述第二形式是形式VIII。

#### 援引并入

[0038] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而整体并入本文,其引用程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

#### 附图说明

[0039] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,可获得对本发明的特征和优点的理解,在这些附图中:

[0040] 图1显示了式I化合物的多晶型物形式I的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0041] 图2显示了式I化合物的多晶型物形式I的示例性差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0042] 图3显示了式I化合物的多晶型物形式I的显微照片。

- [0043] 图4显示了式I化合物的多晶型物形式I的DVS等温吸附和解吸曲线。
- [0044] 图5显示了式I化合物的多晶型物形式II的XRPD。
- [0045] 图6显示了式I化合物的多晶型物形式II的示例性DSC热谱图。
- [0046] 图7显示了式I化合物的多晶型物形式III的XRPD。
- [0047] 图8显示了式I化合物的多晶型物形式III的示例性DSC热谱图。
- [0048] 图9显示了式I化合物的多晶型物形式IV的XRPD。
- [0049] 图10显示了式I化合物的多晶型物形式IV的示例性DSC热谱图。
- [0050] 图11显示了式I化合物的多晶型物形式V的XRPD。
- [0051] 图12显示了式I化合物的多晶型物形式V的示例性DSC热谱图。
- [0052] 图13显示了式I化合物的多晶型物形式VI的XRPD。
- [0053] 图14显示了式I化合物的多晶型物形式VI的示例性DSC热谱图。
- [0054] 图15显示了式I化合物的多晶型物形式VIII的XRPD。
- [0055] 图16显示了式I化合物的多晶型物形式VIII的示例性DSC热谱图。

### 具体实施方式

[0056] 虽然本文已经显示并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员明显的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本发明的范围,由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

#### I. 定义

[0057] 如本文所用的,以下词语和短语通常意在具有如下阐述的含义,除非使用它们的语境中另有说明。

[0058] 如本文所用的,“活性剂”用来表示具有生物学活性的化学实体。在某些实施方案中,“活性剂”是具有药学效用的化合物。例如,活性剂可以是抗癌治疗剂。

[0059] 如本文所用的,“调节”是指相对于不存在本文所述的化学实体时的活性,作为对该化学实体的存在的直接或间接反应的活性变化。该变化可以是活性的增加或活性的降低,并且可归因于化合物与靶标的直接相互作用或者归因于化合物与一种或多种其他因子的相互作用,所述因子继而影响该靶标的活性。例如,化学实体的存在例如可通过以下方式来提高或降低靶标活性:直接与靶标结合;(直接或间接地)使另一种因子提高或降低靶标活性;或(直接或间接地)提高或降低细胞或生物体中靶标的存在量。

[0060] 如本文所用的,本文所述化学实体的“治疗有效量”是指当施用于人或非人受试者时,有效提供诸如改善症状、延缓疾病进展或预防疾病的治疗益处的量。

[0061] “治疗”或“处理”包括将至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐施用于需要此种施用的哺乳动物受试者,特别是人类受试者,并且包括(i)阻止疾病如癌症的临床症状的发展,(ii)引起疾病如癌症的临床症状的消退,和/或(iii)用于预防疾病如癌症的发生的预防性处理。

[0062] 如本文所用的,“药学上可接受的”组分是适用于人和/或动物而没有不适当的不利副作用(如毒性、刺激和变态反应)、与合理的受益/风险比相称的组分。

[0063] “药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,如盐酸盐、碳酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐和类似的盐;以及与有机酸形成的盐,如苹果酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、葡糖酸盐、甲磺酸盐、三(羟基甲基-氨基甲烷)、对甲苯磺酸盐、丙酸盐(priopionate)、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、草酸盐、扑酸盐(pamoate)和链烷酸盐如乙酸盐、其中n为0-4的 $\text{H00C}-(\text{CH}_2)_n-\text{C00H}$ 和类似的盐。其他盐包括硫酸盐、甲磺酸盐、溴化物、三氟乙酸盐、苦味酸盐、山梨酸盐、二苯乙醇酸盐(benzilate)、水杨酸盐(salicylate)、硝酸盐、邻苯二甲酸盐或吗啉。药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0064] 另外,如果本文所述的化合物作为酸加成盐获得,则可以通过将酸式盐的溶液进行碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来制备加成盐,尤其是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可以用来制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0065] 如本文所用的,“受试者”是指已经是或将成为治疗、观察或实验的对象的哺乳动物。本文所述的方法可用于人的治疗和兽医应用两者。在一些实施方案中,所述受试者是人。

[0066] 术语“哺乳动物”意在具有其标准含义,并且包括例如人、狗、猫、羊和牛。

[0067] 本文所述的“前药”包括在施用于受试者时(例如经前药的代谢加工)变成式I化合物的任何化合物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“前药”。前药的实例包括式I化合物中的官能团如羧基团的衍生物。羧基团的示例性前药包括但不限于羧酸酯,如烷基酯、羟基烷基酯、芳基烷基酯和芳氧基烷基酯。其他示例性前药包括低级烷基酯,如乙酯;酰氧基烷基酯,如新戊酰氧基甲基(POM);糖苷,和抗坏血酸衍生物。其他示例性前药包括羧酸的酰胺。前药的讨论提供于T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,the A.C.S.Symposium Series第14卷,Edward B.Roche编,Bioreversible carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,和Design of Prodrugs,H.Bundgaard编,Elsevier,1985中。

[0068] 可以以不同的富集的同位素形式(例如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和/或 $^{14}\text{C}$ 含量富集)使用本文公开的化合物。在一个特定实施方案中,所述化合物在至少一个位置被氘化。这类氘化形式可通过美国专利5,846,514和6,334,997所述的程序制备。如美国专利5,846,514和6,334,997所述,氘化可改善功效,并增加药物作用的持续时间。

[0069] 可使用各种方法来合成氘取代的化合物,所述方法例如描述于:Dean,Dennis C.编.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[于:Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)] 2000,110pp;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0070] “溶剂化物”是通过溶剂和化合物的相互作用而形成的。术语“化合物”意在包括化

合物的溶剂化物。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的溶剂化物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物，如水合物，包括一水合物和半水合物。还包括用一种或多种结晶溶剂形成的溶剂化物。

[0071] “结晶形式”、“多晶型物”、“形式”和“晶型”在本文中可互换使用，且意在包括化合物的所有结晶形式和无定形形式，包括例如多晶型物、假多晶型物(PseudoPolymorph)、盐、溶剂化物、水合物、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物(conformational polymorphs)和无定形形式，以及它们的混合物，除非提到具体的结晶形式或无定形形式。本公开的化合物包括这些化合物的结晶形式和无定形形式，包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物。

[0072] 本文所述化合物的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前药及其混合物。

[0073] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两个(或更多个)点配位而形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的螯合物。

[0074] “非共价复合物”是通过化合物与另一分子的相互作用而形成的，其中在该化合物与该分子之间不形成共价键。例如，可以通过范德华相互作用、氢键键合和静电相互作用(也称作离子键合)来发生复合。此类非共价复合物包括在术语“化合物”中。类似地，“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“非共价复合物”。

[0075] 当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时，旨在包括本文中范围和具体实施方案的所有组合和子组合。

[0076] 当术语“约”指数字或数值范围时，意指所提及的数字或数值范围是在实验变异性内(或在统计实验误差之内)的近似值，因此该数字或数值范围可在例如所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。

[0077] 如本文所用的，“显著的”是指在统计显著性的标准参数检验(如Student T-检验)中为统计上显著的任何可检测的变化，其中 $p < 0.05$ 。

[0078] 如本文所用的，“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型的癌症或赘生物或恶性肿瘤，包括癌和肉瘤。癌症的实例是脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌和髓母细胞瘤。

[0079] 如本文所用的，术语EGFR用于指代表皮生长因子受体(EGFR)——ErbB家族的一种受体酪氨酸激酶。术语“EGFR”、“Her1”、“ErbB1”等可互换使用，以指代该基因或该基因的蛋白质产物。

## II. 结晶化合物及其制备方法

[0080] 根据本发明的方法制备的多晶型物可以通过根据本领域的任何方法来表征。例如，根据本发明的方法制得的多晶型物可以通过X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、热台显微术和/或光谱法(例如，拉曼光谱法、固态核磁共振(ssNMR)和红外(IR))来表征。

[0081] XRPD: 根据本发明的多晶型物可以通过XRPD来表征。XRPD峰的相对强度可能有所不同，取决于颗粒大小、样品制备技术、样品封固程序和具体使用的仪器。此外，仪器的变化

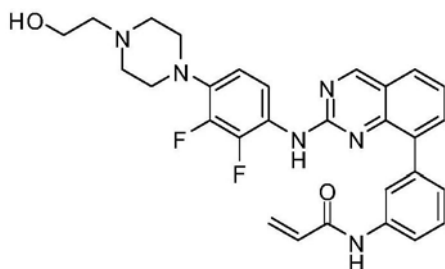
和其他因素也会影响 $2-\theta$ 值。因此,XRPD峰指定可能会有所不同,例如正或负约 $0.2^\circ$ 。

[0082] DSC:根据本发明的多晶型物也可以通过其特征性DSC迹线来鉴定,如图2、4等所示。对于DSC,已知观察到的温度将取决于温度变化的速率以及样品制备技术和具体使用的仪器。因此,本文报告的与DSC热谱图有关的值可以变化,例如正或负约 $4^\circ\text{C}$ 。

[0083] TGA:本发明的多晶型形式还可导致与无定形材料或另一种多晶型形式不同的热行为。可以在实验室中通过热重分析(TGA)测量热行为,该热重分析可用来区分某些多晶型形式与其他形式。在一个方面,该多晶型物可以通过热重分析来表征。

[0084] 本发明的多晶型物形式可用于药物制剂的生产,并且可以通过用来产生结晶和半结晶形式的结晶过程或者用来获得无定形形式的固化过程来获得。在多个实施方案中,如下进行结晶:在反应混合物中生成所需化合物(例如式I化合物)并从反应混合物中分离所需多晶型物,或者将粗化合物溶解在溶剂中(任选地使用热),随后通过冷却(包括主动冷却)和/或加入抗溶剂一段时间使产物结晶/固化。结晶或固化之后可以是在受控条件下进行的干燥,直到在最终多晶型形式中达到所需的水含量。

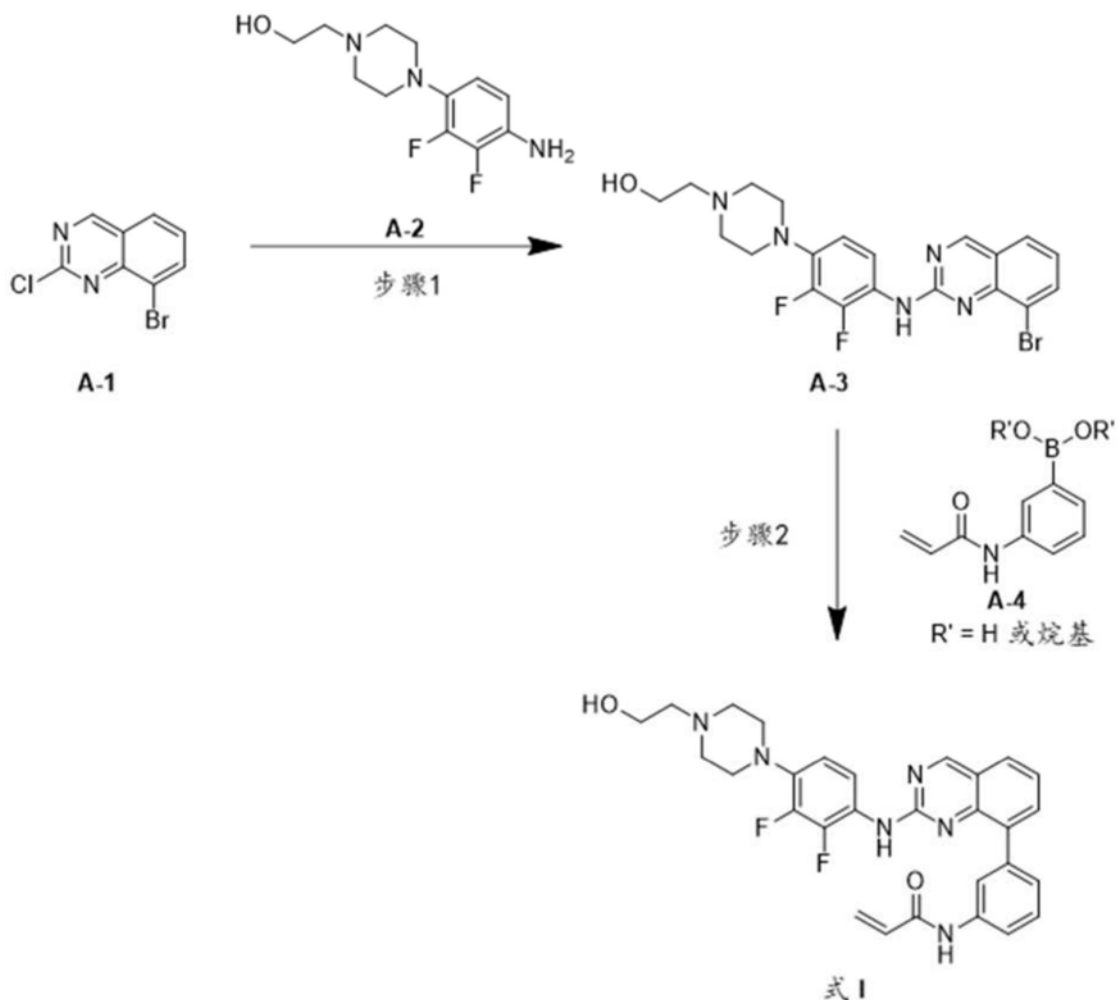
[0085] 在一个方面,本发明提供了制备式I化合物的一种或多种多晶型物的方法:



式 I。

[0086] 在多个实施方案中,式I化合物根据方案A和/或B的方法制备。本文所用的材料可商购获得或通过本领域公知的合成方法制备。这些方案不限于所列出的化合物或任何特定的取代基,其被用于说明的目的。虽然在流程A和/或B中描述并显示了各个步骤,但是在一些情况下这些步骤可以按照与流程A和/或B中所示的顺序不同的顺序进行。可以对这些合成反应方案进行多种修改,并且这些修改对于已参考包含在本申请中的公开内容的本领域技术人员来说是提示性的。编号不一定对应于权利要求或其他表格的编号。

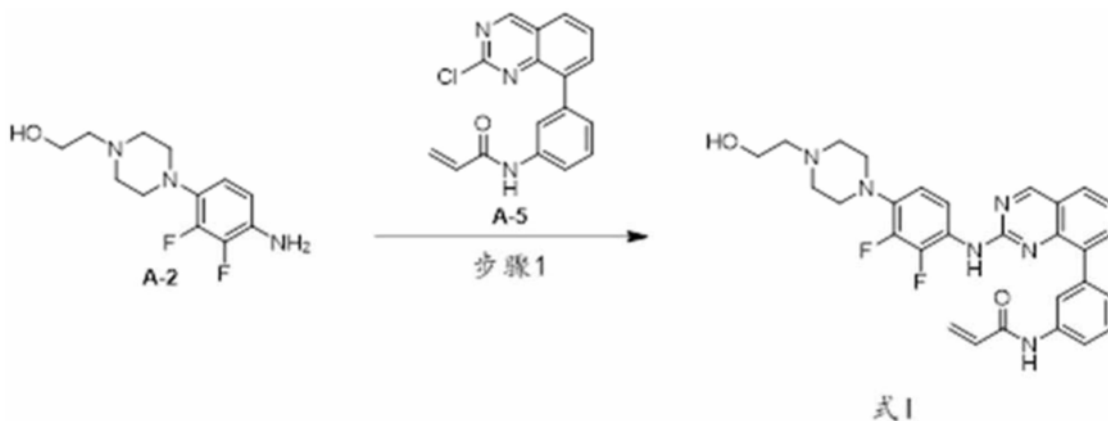
#### 方案A



[0087] 在流程A中,A-1在碱的存在下与A-2反应。合适的碱包括 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaH}$ 、 $\text{KH}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、 $\text{LiH}$ 和 $\text{CaH}_2$ 。合适的溶剂包括但不限于DMF、DMSO、DMA和N-甲基哌啶酮。该反应通常在25至240℃范围内的温度下进行。A-3与硼酸或酯A-4在碱如 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 和Pd催化剂存在下的Suzuki交叉偶合反应产生了式I化合物。该反应通常在25至180℃范围内的温度下在合适的溶剂如1,4-二氧杂环己烷、水、四氢呋喃或其混合物中进行。

[0088] 在方案B中,化合物A-2在诸如 $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 或TFA等酸的存在下与化合物A-5反应。适用于该反应的溶剂包括有机醇溶剂,例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或其混合物。该反应通常在25至240℃范围内的温度下,例如在80-100℃下进行。

方案B



[0089] 根据本发明的多晶型物不受用来产生式I化合物的起始材料的限制。

[0090] 在一个方面,本发明涉及通过以下步骤制备式I化合物的多晶型物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的方法:在合成式I化合物后分离所需的多晶型物作为第一固体形式,或者分离所需的多晶型物作为式I化合物的先前固体形式的转变。从一种形式转变为另一种形式在本发明的范围内,因为它们可以是获得产生药物所需要的形式的备选制备方法。

[0091] 根据本发明的方法,式I化合物的多晶型物可以选自形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI、形式VIII及其混合物。

[0092] 如果需要,本文所述的化学实体和中间体的分离和纯化可以通过任何合适的分离或纯化程序实现,例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法,或这些程序的组合。合适的分离和分开程序的具体说明可以参考以下实施例。然而,也可以使用其他等效的分离或分开程序。在结晶之前,可以以约50%化学纯度、55%化学纯度、60%化学纯度、65%化学纯度、70%化学纯度、75%化学纯度、80%化学纯度、90%化学纯度、91%化学纯度、92%纯度、93%化学纯度、94%化学纯度、95%化学纯度、96%化学纯度、97%化学纯度、98%化学纯度、99%化学纯度、约98%化学纯度或约100%化学纯度分离式I化合物。

[0093] 在一些实施方案中,本文公开的结晶形式通过使化学纯度小于约98%、小于约97%、小于约96%、小于约95%、小于约94%、小于约93%、小于约92%、小于约91%、小于约90%、小于约89%、小于约88%、小于约87%、小于约86%、小于约85%、小于约84%、小于约83%、小于约82%、小于约81%、小于约80%、小于约78%、小于约76%、小于约74%、小于约72%或小于约70%的式I化合物结晶而获得。在一些实施方案中,该结晶形式通过使化学纯度在约70%至约99%、80%至约96%、约85%至约96%、约90%至约96%、约80%至98%、约85%至约98%、约90%至约98%、约92%至约98%、约94%至98%或约96%至约98%范围内的式I化合物结晶而获得。

[0094] 在各个实施方案中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)在室温下稳定。在一些实例中,各种多晶型物可以在室温下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,各种多晶型物可以在室温下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,各种多晶型物可以在室温下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,各种多晶型物可以在室温下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-

22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,各种多晶型物可以在室温下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0095] 在各个实施方案中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)在高于室温的温度和/或高相对湿度(RH)下稳定。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在约40°C、约75%RH下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在40°C和约75%RH下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在40°C和约75%RH下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在40°C和约75%RH下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在40°C、约75%RH下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0096] 在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在约60°C下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在60°C下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在60°C下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在60°C下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式VIII)可以在60°C下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0097] 在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式(例如式I化合物的形式I-VI和形式

VIII) 可以在约70℃、80℃、90℃或100℃下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式可以在约70℃、80℃、90℃或100℃下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式可以在约70℃、80℃、90℃或100℃下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式可以在约70℃、80℃、90℃或100℃下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,本文公开的各种多晶型物形式可以在约70℃、80℃、90℃或100℃下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

式I化合物的多晶型物形式I:

[0098] 图1显示了式I化合物的多晶型物形式I的XRPD。

[0099] 图2显示了式I化合物的多晶型物形式I的示例性DSC热谱图。

[0100] 图3显示了式I化合物的多晶型物形式I的显微照片。

[0101] 图4显示了式I化合物的多晶型物形式I的DVS等温吸附和解吸曲线。

[0102] 在一个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式I,并且分离步骤包括从单溶剂体系中重结晶粗反应产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式I,并且分离步骤包括从二元、三元或更高级的溶剂体系(统称为多溶剂体系)中重结晶粗产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式I,并且分离步骤包括从单溶剂或多溶剂体系中结晶,其中该结晶包括在高于环境温度的温度下将式I化合物溶解在单溶剂或多溶剂体系中。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约40-90℃、45-90℃、50-90℃、55-90℃、60-90℃、65-90℃、70-90℃、75-90℃、40-85℃、45-85℃、50-85℃、55-85℃、60-85℃、65-85℃、70-85℃、75-85℃、80-85℃、40-80℃、45-80℃、50-80℃、55-80℃、60-80℃、65-80℃、70-80℃、75-80℃、40-75℃、45-75℃、50-75℃、55-75℃、60-75℃、65-75℃、70-75℃、40-70℃、45-70℃、50-70℃、55-70℃、60-70℃、65-70℃、40-65℃、45-65℃、50-65℃、55-65℃、60-65℃、40-60℃、45-60℃、50-60℃、55-60℃、40-55℃、45-55℃、50-55℃、40-50℃或45-50℃的温度下进行。在一些实例中,重结晶溶剂包括乙酸乙酯,并且式I化合物在溶剂中的溶解在约55-65℃的温度下进行。任何合适量的溶剂均可用于溶解式I化合物。在一些实施方案中,用来溶解该化合物的溶剂(例如乙酸乙酯)的量为约300-100mL/克式I化合物。例如,在一些实施方案中,用于溶解式I化合物的溶剂的量为100mL/克式I化合物。在一些实例中,重结晶溶剂包括乙酸乙酯,式I化合物在溶剂体系中的溶解在约55-65℃的温度下进行,并且用于溶解的溶剂量为约100mL/g式I化合物。

[0103] 在各个实施方案中,结晶进一步包括过滤含有溶解的式I化合物的溶液。可以通过任何合适的手段,例如通过硅胶垫进行过滤。硅胶垫可以进一步用重结晶溶剂洗涤一次或多次(例如一次、两次、三次或更多次)。从过滤获得的滤液可以任选地浓缩。在一些实施方案中,在约10-60℃的温度下,例如在约10-50℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-60℃、20-

50℃、20-40℃、20-30℃、30-60℃、30-50℃、30-40℃、30-60℃、30-50℃、30-40℃、20-30℃和10-20℃的温度下在真空下进行浓缩。在一些实施方案中,浓缩在约30-40℃的温度下在真空下进行。浓缩后滤液中式I的浓度可以是每升溶剂10-30克式I化合物,例如约10g/L、12g/L、14g/L、16g/L、18g/L、20g/L、22g/L、24g/L、26g/L、28g/L或30g/mL。在一些实施方案中,该溶剂是乙酸乙酯,并且过滤并浓缩后的式I化合物的浓度为约12.5g/L。

[0104] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动加热至例如约40-100℃、40-90℃、40-80℃、40-70℃、40-60℃、40-50℃、50-100℃、50-90℃、50-80℃、50-70℃、50-60℃、60-100℃、60-90℃、60-80℃、60-70℃、70-100℃、70-90℃、70-80℃、80-100℃或80-90℃的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液加热至约75-85℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液在加热的温度下保持一段时间,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。

[0105] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将加热的含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至例如约10-70℃、10-60℃、10-50℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-70℃、20-60℃、20-50℃、20-40℃、20-30℃、30-70℃、30-60℃、30-50℃、30-40℃、40-70℃、40-60℃、40-50℃、50-70℃、50-60℃或60-70℃的温度。在一些实施方案中,结晶进一步包括将加热的含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至约50-60℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一段时间,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,结晶进一步包括将加热的含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至约50-60℃的温度,并将该溶液在该温度下保持约2小时。

[0106] 在各个实施方案中,将主动加热及随后的主动冷却的步骤重复多次,例如至少2次、至少3次、至少4次、至少5次、至少6次、至少7次、至少8次、至少9次或至少10次。在一些实施方案中,将主动加热及随后的主动冷却的步骤重复2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一些实施方案中,将加热及随后的冷却步骤重复2次。

[0107] 在各个实施方案中,将在主动加热和/或主动冷却之后获得的式I化合物的溶液进一步冷却至约0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃或30℃-40℃的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液在该较低温度下保持一段时间,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度,并在该温度下保持约3小时。

[0108] 在各个实施方案中,结晶进一步包括过滤含有获得的式I化合物的晶体的溶液。在一些实施方案中,结晶任选地包括用溶剂,例如用重结晶溶剂洗涤所获得的晶体一次或多次。在一些实施方案中,结晶任选地包括例如在真空下在约30-40℃的温度下干燥所获得的晶体。

[0109] 在一些实施方案中,形式I是非微粉化的。在一些实施方案中,非微粉化多晶型物形式I中的大多数颗粒,例如多晶型物I中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5 $\mu\text{m}$ 、直径约10 $\mu\text{m}$ 、直径约15 $\mu\text{m}$ 、直径约20 $\mu\text{m}$ 、直径约25 $\mu\text{m}$ 、直径约30 $\mu\text{m}$ 、直径约35 $\mu\text{m}$ 、直径约40 $\mu\text{m}$ 、直径约45 $\mu\text{m}$ 、直径约50 $\mu\text{m}$ 、直径约55 $\mu\text{m}$ 、直径约60 $\mu\text{m}$ 、直径约65 $\mu\text{m}$ 、直径约70 $\mu\text{m}$ 、直径约75 $\mu\text{m}$ 、直径约80 $\mu\text{m}$ 、直径约85 $\mu\text{m}$ 、直径约95 $\mu\text{m}$ 、直径约100 $\mu\text{m}$ 、直径约110 $\mu\text{m}$ 、直径约120 $\mu\text{m}$ 、直径约130 $\mu\text{m}$ 、直径约140 $\mu\text{m}$ 、直径约150 $\mu\text{m}$ 、直径约160 $\mu\text{m}$ 、直径约170 $\mu\text{m}$ 、直径约180 $\mu\text{m}$ 、直径约190 $\mu\text{m}$ 、直径约200 $\mu\text{m}$ 、直径约210 $\mu\text{m}$ 、直径约220 $\mu\text{m}$ 、直径约230 $\mu\text{m}$ 、直径约240 $\mu\text{m}$ 、直径约250 $\mu\text{m}$ 、直径约260 $\mu\text{m}$ 、直径约270 $\mu\text{m}$ 、直径约280 $\mu\text{m}$ 、直径约290 $\mu\text{m}$ 或直径约300 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,非微粉化形式I中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约100 $\mu\text{m}$ 。

[0110] 在一些实施方案中,形式I是微粉化的。在一些实施方案中,微粉化多晶型物形式I中的大多数颗粒,例如多晶型物形式I中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5 $\mu\text{m}$ 、直径约10 $\mu\text{m}$ 、直径约15 $\mu\text{m}$ 、直径约20 $\mu\text{m}$ 、直径约25 $\mu\text{m}$ 、直径约30 $\mu\text{m}$ 、直径约35 $\mu\text{m}$ 、直径约40 $\mu\text{m}$ 、直径约45 $\mu\text{m}$ 、直径约50 $\mu\text{m}$ 、直径约55 $\mu\text{m}$ 、直径约60 $\mu\text{m}$ 、直径约65 $\mu\text{m}$ 、直径约70 $\mu\text{m}$ 、直径约75 $\mu\text{m}$ 、直径约80 $\mu\text{m}$ 、直径约85 $\mu\text{m}$ 、直径约95 $\mu\text{m}$ 、直径约100 $\mu\text{m}$ 、直径约110 $\mu\text{m}$ 、直径约120 $\mu\text{m}$ 、直径约130 $\mu\text{m}$ 、直径约140 $\mu\text{m}$ 、直径约150 $\mu\text{m}$ 、直径约160 $\mu\text{m}$ 、直径约170 $\mu\text{m}$ 、直径约180 $\mu\text{m}$ 、直径约190 $\mu\text{m}$ 、直径约200 $\mu\text{m}$ 、直径约210 $\mu\text{m}$ 、直径约220 $\mu\text{m}$ 、直径约230 $\mu\text{m}$ 、直径约240 $\mu\text{m}$ 、直径约250 $\mu\text{m}$ 、直径约260 $\mu\text{m}$ 、直径约270 $\mu\text{m}$ 、直径约280 $\mu\text{m}$ 、直径约290 $\mu\text{m}$ 或直径约300 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式I中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约5 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式I中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于10 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式I中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于20 $\mu\text{m}$ 。

[0111] 在一些实施方案中,多晶型物形式I的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一些实施方案中,多晶型物形式I的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式I的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式I的化学纯度大于约99%。多晶型物形式I的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0112] 在各个实施方案中,多晶型物形式I是干燥的。在各个实施方案中,多晶型物形式I是非溶剂化的。在各个实施方案中,多晶型物形式I是非水合的。

[0113] 在各个实施方案中,多晶型物形式I是非吸湿性的。在一些实例中,在70-90%的RH下,多晶型物形式I增加0.01-10%的重量。在一些实例中,在80%的RH下,形式I增加0.01-10%的重量,例如0.01-0.1%、0.01-1%、0.1-2%、0.01-3%、0.01-4%、0.01-5%、0.1-1%、0.1-2%、0.1-3%、0.1-4%、0.1-5%、1-2%、1-3%、1-4%、1-5%、2-3%、2-4%、2-5%、3-4%、3-5%或4-5%的重量。

[0114] 在各个实施方案中,多晶型物形式I的特征在于在DSC迹线中约160-180 $^{\circ}\text{C}$ 、162-180 $^{\circ}\text{C}$ 、164-180 $^{\circ}\text{C}$ 、166-180 $^{\circ}\text{C}$ 、168-180 $^{\circ}\text{C}$ 、170-180 $^{\circ}\text{C}$ 、172-180 $^{\circ}\text{C}$ 、174-180 $^{\circ}\text{C}$ 、160-178 $^{\circ}\text{C}$ 、162-178 $^{\circ}\text{C}$ 、164-178 $^{\circ}\text{C}$ 、166-178 $^{\circ}\text{C}$ 、168-178 $^{\circ}\text{C}$ 、170-178 $^{\circ}\text{C}$ 、172-178 $^{\circ}\text{C}$ 、174-178 $^{\circ}\text{C}$ 、160-176 $^{\circ}\text{C}$ 、162-176 $^{\circ}\text{C}$ 、164-176 $^{\circ}\text{C}$ 、166-176 $^{\circ}\text{C}$ 、168-176 $^{\circ}\text{C}$ 、170-176 $^{\circ}\text{C}$ 、172-176 $^{\circ}\text{C}$ 、174-176 $^{\circ}\text{C}$ 、160-174 $^{\circ}\text{C}$ 、162-174 $^{\circ}\text{C}$ 、164-174 $^{\circ}\text{C}$ 、166-174 $^{\circ}\text{C}$ 、168-174 $^{\circ}\text{C}$ 、170-174 $^{\circ}\text{C}$ 、172-174 $^{\circ}\text{C}$ 、160-172 $^{\circ}\text{C}$ 、162-172 $^{\circ}\text{C}$ 、164-172 $^{\circ}\text{C}$ 、166-172 $^{\circ}\text{C}$ 、168-172 $^{\circ}\text{C}$ 、170-172 $^{\circ}\text{C}$ 、160-170 $^{\circ}\text{C}$ 、162-170 $^{\circ}\text{C}$ 、164-170 $^{\circ}\text{C}$ 、166-170 $^{\circ}\text{C}$ 、168-170 $^{\circ}\text{C}$ 、160-168 $^{\circ}\text{C}$ 、162-168 $^{\circ}\text{C}$ 、164-168 $^{\circ}\text{C}$ 、166-168 $^{\circ}\text{C}$ 、160-166 $^{\circ}\text{C}$ 、162-

166°C、164-166°C、160-164°C、162-164°C、160-162°C处的吸热。在各个实施方案中,多晶型物形式I的特征在于在DSC迹线中约165-175°C处的吸热,例如约165°C、166°C、167°C、168°C、169°C、170°C、171°C、172°C、173°C、174°C或175°C处。在一些实施方案中,多晶型物形式I的熔点约为173°C。

[0115] 在各个实施方案中,多晶型物形式I在高于约200°C、约250°C、约300°C、约350°C、约400°C、约450°C、约500°C、约550°C或高于600°C的温度时分解。在一些实例中,多晶型物形式I在高于约250°C的温度时分解。

[0116] 在各个实施方案中,多晶型物形式I在室温下稳定。在一些实例中,多晶型物形式I可以在室温下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式I可以在室温下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在室温下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在室温下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在室温下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0117] 在各个实施方案中,多晶型物形式I在高于室温的温度和/或高RH下稳定。在一些实例中,多晶型物形式I可以在约40°C、约75%RH下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式I可以在40°C和约75%RH下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在40°C和约75%RH下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在40°C和约75%RH下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在40°C、约75%RH下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0118] 在一些实例中,多晶型物形式I可以在约60°C下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式I可以在60°C下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在60°C下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式I可以在60°C下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、

22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中，多晶型物形式I可以在60°C下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0119] 在一些实例中，多晶型物形式I可以在约100°C下储存延长的一段时间，而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中，多晶型物形式I可以在100°C下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中，多晶型物形式I可以在100°C下储存至多约120天的时间段。在一些实例中，多晶型物形式I可以在100°C下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中，多晶型物形式I可以在100°C下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

#### 式I化合物的多晶型物形式II

[0120] 图5显示了多晶型物形式II的X射线粉末衍射(XRPD)。

[0121] 图6显示了形式II的示例性DSC热谱图。

[0122] 在一个实施方案中，所需的多晶型物是式I化合物的形式II，并且分离步骤包括从单溶剂体系中重结晶粗反应产物。在各个实施方案中，所需的多晶型物是式I化合物的形式II，并且分离步骤包括从二元、三元或更高级的溶剂体系(统称为多溶剂体系)中重结晶粗产物。在各个实施方案中，所需的多晶型物是式I化合物的形式II，并且分离步骤包括从单溶剂或多溶剂体系中结晶，其中该结晶包括在高于环境温度的温度下将式I化合物溶解在单溶剂或多溶剂体系中。

[0123] 在一些实施方案中，多晶型物形式II的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一些实施方案中，多晶型物形式II的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中，多晶型物形式II的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中，多晶型物形式II的化学纯度大于约99%。多晶型物形式II的化学纯度可以通过任何可用的分析技术，例如通过HPLC分析来测量。

[0124] 在各个实施方案中，多晶型物形式II的特征在于在DSC迹线中约120-150°C，例如图120-145°C、120-140°C、120-135°C、120-130°C、125-145°C、125-140°C、125-135°C、125-130°C、130-150°C、130-145°C、130-140°C、130-135°C、135-150°C、135-145°C、135-140°C、140-150°C、140-145°C或145-150°C范围内的吸热。在一些实例中，多晶型物形式II的特征在于在DSC迹线中约124°C处的吸热。

[0125] 在各个实施方案中，多晶型物形式II的特征进一步在于在DSC迹线中约175-200°C，例如图175-195°C、175-190°C、175-185°C、175-180°C、180-200°C、180-195°C、180-180°C、180-185°C、185-200°C、185-195°C、185-190°C、190-195°C或195-200°C范围内的吸热。

在一些实例中,多晶型物形式II的特征进一步在于在DSC迹线中约183°C处的吸热。

#### 式I化合物的多晶型物形式III

[0126] 图7显示了多晶型物形式III的XRPD。

[0127] 图8显示了形式III的示例性DSC热谱图。

[0128] 在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式III,并且分离步骤包括从单溶剂体系中重结晶粗反应产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式III,并且分离步骤包括从二元、三元或更高级的溶剂体系中重结晶粗产物,其中二元、三元或更高级的溶剂体系统称为多溶剂体系。在各个实施方案中,所需的多晶型物是形式III,并且分离步骤包括从单溶剂或多溶剂体系中结晶,其中该结晶包括在高于环境温度的温度下将式I化合物溶解在单溶剂或多溶剂体系中。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约40-90°C、50-90°C、60-90°C、70-90°C、80-90°C、40-80°C、50-80°C、60-80°C、70-80°C、40-70°C、50-70°C、60-70°C、40-60°C、50-60°C或40-50°C的温度下进行。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约75-85°C的温度下进行。在一些实例中,重结晶溶剂包括醇,例如乙醇,并且式I化合物在溶剂中的溶解在约75-85°C的温度下进行。在各个实施方案中,重结晶方法进一步包括添加第二溶剂。在一些实施方案中,第二溶剂是烷烃。在一些实施方案中,第二溶剂是庚烷,例如庚烷或正庚烷。在一些实施方案中,将正庚烷在75-85°C的温度下逐滴添加至式I在正庚烷中的溶液中。

[0129] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动加热至例如约40-100°C、40-90°C、40-80°C、40-70°C、40-60°C、40-50°C、50-100°C、50-90°C、50-80°C、50-70°C、50-60°C、60-100°C、60-90°C、60-80°C、60-70°C、70-100°C、70-90°C、70-80°C、80-100°C或80-90°C的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液加热至约75-85°C的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在加热的温度(高于环境温度)下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液在加热的温度下保持约1小时。

[0130] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至例如约40-70°C、50-70°C、60-70°C、50-70°C、50-60°C或60-70°C的温度。在一些实施方案中,结晶包括将在乙醇和正庚烷中含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至约50-60°C的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实例中,将含有溶解的式I化合物的溶液在该较低温度下保持约2小时的时间段。

[0131] 在各个实施方案中,将主动加热及随后的主动冷却的步骤重复超过一次,例如至少2次、至少3次、至少4次、至少5次、至少6次、至少7次、至少8次、至少9次、至少10次。在一些实施方案中,将主动加热及随后的主动冷却的步骤重复2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一些实施方案中,将加热及随后的冷却步骤重复2次。

[0132] 在各个实施方案中,将在主动加热和/或主动冷却之后获得的式I化合物的溶液进

一步冷却至约0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃或30℃-40℃的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度,并在该温度下保持约3小时。

[0133] 在各个实施方案中,结晶进一步包括过滤含有获得的式I化合物的晶体的溶液。在一些实施方案中,结晶任选地包括用溶剂,例如用重结晶溶剂洗涤所获得的晶体一次或多次。在一些实施方案中,结晶任选地包括例如在真空下在约30-40℃的温度下干燥所获得的晶体。

[0134] 在一些实施方案中,形式III是非微粉化的。在一些实施方案中,非微粉化多晶型物形式III中的大多数颗粒,例如多晶型物形式III中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5μm、直径约10μm、直径约15μm、直径约20μm、直径约25μm、直径约30μm、直径约35μm、直径约40μm、直径约45μm、直径约50μm、直径约55μm、直径约60μm、直径约65μm、直径约70μm、直径约75μm、直径约80μm、直径约85μm、直径约95μm、直径约100μm、直径约110μm、直径约120μm、直径约130μm、直径约140μm、直径约150μm、直径约160μm、直径约170μm、直径约180μm、直径约190μm、直径约200μm、直径约210μm、直径约220μm、直径约230μm、直径约240μm、直径约250μm、直径约260μm、直径约270μm、直径约280μm、直径约290μm或直径约300μm。在一些实例中,非微粉化形式III中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约100μm。

[0135] 在一些实施方案中,形式III是微粉化的。在一些实施方案中,微粉化多晶型物形式III中的大多数颗粒,例如多晶型物形式III中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5μm、直径约10μm、直径约15μm、直径约20μm、直径约25μm、直径约30μm、直径约35μm、直径约40μm、直径约45μm、直径约50μm、直径约55μm、直径约60μm、直径约65μm、直径约70μm、直径约75μm、直径约80μm、直径约85μm、直径约95μm、直径约100μm、直径约110μm、直径约120μm、直径约130μm、直径约140μm、直径约150μm、直径约160μm、直径约170μm、直径约180μm、直径约190μm、直径约200μm、直径约210μm、直径约220μm、直径约230μm、直径约240μm、直径约250μm、直径约260μm、直径约270μm、直径约280μm、直径约290μm或直径约300μm。在一些实例中,微粉化形式III中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约5μm。在一些实例中,微粉化形式III中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约10μm。在一些实例中,微粉化形式III中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约20μm。

[0136] 在一些实施方案中,多晶型物形式III的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一些实施方案中,多晶型物形式III的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式III的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式III的化学纯度大于约99%。多晶型物形式III的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0137] 在各个实施方案中,多晶型物形式III是干燥的。在各个实施方案中,多晶型物形式III是非溶剂化的。在一些实施方案中,多晶型物形式III是非溶剂化的。

[0138] 在各个实施方案中,多晶型物形式III的特征在于在DSC迹线中约180-200°C处,例如约180-198°C、180-196°C、180-194°C、180-192°C、180-190°C、180-188°C、180-186°C、180-184°C、180-182°C、182-198°C、182-196°C、182-194°C、182-192°C、182-190°C、182-188°C、182-186°C、182-184°C、184-198°C、184-196°C、184-194°C、184-192°C、184-190°C、184-188°C、184-186°C、186-198°C、186-196°C、186-194°C、186-192°C、186-190°C、186-188°C、188-198°C、188-196°C、188-194°C、188-192°C、188-190°C、188-198°C、190-198°C、190-196°C、190-194°C、190-192°C、192-198°C、192-196°C、192-194°C、194-198°C、194-196°C或196-198°C处的吸热。在各个实施方案中,多晶型物形式III的特征在于在DSC迹线中约187-191°C处的吸热。在一些实施方案中,多晶型物形式III的DSC热谱图进一步包含对应于溶剂在大约116-136°C处,例如在约116-118°C、116-120°C、116-122°C、116-124°C、116-126°C、116-128°C、116-130°C、116-132°C、116°C-134°C、116°C-136°C、118°C-120°C、118°C-122°C、118°C-124°C、118°C-126°C、118°C-128°C、118°C-130°C、118°C-132°C、118°C-134°C、118°C-136°C、120°C-122°C、120°C-124°C、120°C-126°C、120°C-128°C、120°C-130°C、120°C-132°C、120°C-134°C、120°C-136°C、122°C-124°C、122°C-126°C、122°C-128°C、122°C-130°C、122°C-132°C、122°C-134°C、122°C-136°C、124°C-126°C、124°C-128°C、124°C-130°C、124°C-132°C、124°C-134°C、124°C-136°C、126°C-128°C、126°C-130°C、126°C-132°C、126°C-134°C、126°C-136°C、128°C-130°C、128°C-132°C、128°C-134°C、128°C-136°C、130°C-132°C、130°C-134°C、130°C-136°C、132°C-134°C、132°C-136°C或134°C-136°C处的吸热。在一些实施方案中,多晶型物形式III的DSC热谱图进一步包含对应于溶剂在约120°C处的吸热。在一些实施方案中,该溶剂是乙醇。

[0139] 在一些实施方案中,多晶型物形式III的熔点为约185-191°C,例如约185°C、186°C、187°C、188°C、189°C、190°C或191°C。在一些实施方案中,多晶型物形式III的熔点约为188°C。

#### 式I化合物的多晶型物形式IV

[0140] 图9显示了式I化合物的多晶型物形式IV的XRPD。

[0141] 图10显示了式I化合物的形式IV的示例性DSC热谱图。

[0142] 在一个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式IV,并且分离步骤包括从单溶剂体系中重结晶粗反应产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式IV,并且分离步骤包括从二元、三元或更高级的溶剂体系(统称为多溶剂体系)中重结晶粗产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式IV,并且分离步骤包括从单溶剂或多溶剂体系中结晶,其中该结晶包括在高于环境温度的温度下将式I化合物溶解在单溶剂或多溶剂体系中。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约40-90°C、45-90°C、50-90°C、55-90°C、60-90°C、65-90°C、70-90°C、75-90°C、40-85°C、45-85°C、50-85°C、55-85°C、60-85°C、65-85°C、70-85°C、75-85°C、80-85°C、40-80°C、45-80°C、50-80°C、55-80°C、60-80°C、65-80°C、70-80°C、75-80°C、40-75°C、45-75°C、50-75°C、55-75°C、60-75°C、65-75°C、70-75°C、40-70°C、45-70°C、50-70°C、55-70°C、60-70°C、65-70°C、40-65°C、45-65°C、50-65°C、55-65°C、60-65°C、40-60°C、45-60°C、50-60°C、55-60°C、40-55°C、45-55°C、50-55°C、40-50°C或45-50°C的温度下进行。在一些实例中,重结晶溶剂是乙酸乙酯,并且式I化合物在溶剂体系中的溶解在约75-85°C的温度下进行。任何合适量的溶剂

均可用于溶解式I化合物。在一些实施方案中,用来溶解该化合物的溶剂量为约100-10mL/克式I化合物,例如约50-30mL/克式I化合物。在一些实施方案中,用于溶解式I化合物的溶剂的量为约40mL/克式I化合物。在一些实例中,重结晶溶剂是乙酸乙酯,并且式I化合物在溶剂体系中的溶解在约75-85°C的温度下进行,并且用于溶解的溶剂量为约40mL/g式I化合物。

[0143] 在一些实施方案中,用干燥剂(例如无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、吸附剂(例如活性炭)和/或二氧化硅金属清除剂处理所得的式I化合物的溶液。在一些实施方案中,将式I化合物的溶液用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、活性炭和/或二氧化硅金属清除剂处理,并搅拌约15分钟至5小时,例如约15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时或约5小时。在各个实施方案中,将所得混合物过滤,并用溶剂,例如用乙酸乙酯洗涤。在一些实施方案中,过滤和洗涤在升高的温度下进行,例如在约40-90°C下,例如在约75-85°C下进行。在各个实施方案中,将滤液浓缩。在一些实施方案中,在约10-60°C的温度下,例如在约10-50°C、10-40°C、10-30°C、10-20°C、20-60°C、20-50°C、20-40°C、20-30°C、30-60°C、30-50°C、30-40°C、30-60°C、30-50°C、30-40°C、20-30°C和10-20°C的温度下在真空下进行浓缩。在一些实施方案中,浓缩在约30-40°C的温度下在真空下进行。

[0144] 在各个实施方案中,将式I化合物的浓缩混合物进一步溶解在不同的溶剂中。在一些实施方案中,该溶剂是有机溶剂,例如卤代烷烃(例如氯甲烷、二氯甲烷(DCM)、氯仿或四氯甲烷)。在一些实施方案中,该溶剂是DCM。用于溶解式I化合物的溶剂的量为约100mL-1mL/克式I化合物,例如约100-10g/mL、100-20g/mL、100-30g/mL、100-40g/mL、100-50g/mL、100-60g/mL、100-70g/mL、100-80g/mL、100-90g/mL、90-1g/mL、90-10g/mL、90-20g/mL、90-30g/mL、90-40g/mL、90-50g/mL、90-60g/mL、90-70g/mL、90-80g/mL、80-1g/mL、80-10g/mL、80-20g/mL、80-30g/mL、80-40g/mL、80-50g/mL、80-60g/mL、80-70g/mL、70-1g/mL、70-10g/mL、70-20g/mL、70-30g/mL、70-40g/mL、70-50g/mL、70-60g/mL、60-1g/mL、60-10g/mL、60-20g/mL、60-30g/mL、60-40g/mL、60-50g/mL、50-1g/mL、50-10g/mL、50-20g/mL、50-30g/mL、50-40g/mL、40-1g/mL、40-10g/mL、40-20g/mL、40-30g/mL、30-1g/mL、30-10g/mL、30-20g/mL、20-1g/mL或20-10g/mL。在一些实施方案中,用来溶解浓缩的式I的溶剂量约为10mL/g。

[0145] 在各个实施方案中,重结晶方法进一步包括添加第二溶剂。在一些实施方案中,第二溶剂是有机烷烃。在一些实施方案中,第二溶剂是庚烷,例如正庚烷。在一些实施方案中,在25-55°C的温度下,例如在约30-55°C、35-55°C、40-55°C、45-55°C、50-55°C、25-50°C、30-50°C、35-50°C、40-50°C、45-50°C、25-45°C、30-45°C、35-45°C、40-45°C、25-40°C、30-40°C、35-40°C、25-35°C、30-35°C或25-30°C的温度下,将正庚烷逐滴添加到式I的DCM溶液中。在各个实施方案中,第一溶剂(例如DCM)的量与第二溶剂(例如正庚烷)的量之比为约5:1至约1:5,例如约5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5或约1:5。在一些实施方案中,将正庚烷在约35-45°C的温度下添加至式I的DCM溶液中,并且DCM的量与正庚烷的量之比为约2:1。

[0146] 在各个实施方案中,将式I化合物在DCM/正庚烷中的溶液进一步冷却至约0-40°C、0-30°C、0-20°C、0-10°C、10-40°C、10-30°C、10-20°C、20-40°C、20-30°C、20-10°C或30°C-40°C的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30°C的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一定的时间

段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h或约24h或更长时间。

[0147] 在各个实施方案中,结晶进一步包括过滤含有获得的式I化合物的晶体的溶液。在一些实施方案中,结晶任选地包括用溶剂,例如用重结晶溶剂(例如DCM/正庚烷)洗涤所获得的晶体一次或多次。在一些实施方案中,结晶任选地包括例如在真空下在约30-40°C的温度下干燥所获得的晶体。

[0148] 在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.6%或99.9%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约99%。多晶型物形式VI的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0149] 在各个实施方案中,多晶型物形式IV的特征在于在DSC迹线中约116-146°C处,例如约116-144°C、116-142°C、116-140°C、116-138°C、116-136°C、115-135°C、116-134°C、116-132°C、116-130°C、116-128°C、126-144°C、126-142°C、126-140°C、126-138°C、126-136°C、126-134°C、126-132°C、126-130°C、126-128°C、128-146°C、128-144°C、128-142°C、128-140°C、128-138°C、128-136°C、128-134°C、128-132°C、128-130°C、130-146°C、130-144°C、130-142°C、130-140°C、130-138°C、130-136°C、130-134°C、130-132°C、132-146°C、132-144°C、132-142°C、132-140°C、132-138°C、132-136°C、132-134°C、134-146°C、134-144°C、134-142°C、134-140°C、134-138°C、134-136°C、136-146°C、136-144°C、136-142°C、136-140°C、136-138°C、138-146°C、138-144°C、138-142°C、138-140°C、140-146°C、140-144°C、140-142°C、142-146°C或142-144°C处的吸热。在各个实施方案中,多晶型物形式IV的DSC热谱图进一步包含在DSC迹线中约163-183°C处的吸热,例如约163-181°C、163-179°C、163-177°C、163-175°C、163-173°C、163-171°C、163-169°C、163-167°C、163-165°C、165-183°C、165-181°C、165-179°C、165-177°C、165-175°C、165-173°C、165-171°C、165-169°C、165-167°C、167-183°C、167-181°C、167-179°C、167-177°C、167-175°C、167-173°C、167-171°C、167-169°C、168-178°C、169-183°C、169-181°C、169-179°C、169-177°C、169-175°C、169-173°C、169-171°C、171-183°C、171-181°C、171-179°C、171-177°C、171-175°C、171-173°C、173-183°C、173-181°C、173-179°C、173-177°C、173-175°C、175-183°C、175-181°C、175-179°C、175-177°C、177-183°C、177-181°C、177-179°C、179-183°C、179-181°C或181-183°C处的吸热。在一些实施方案中,多晶型物形式IV的DSC热谱图进一步包含约179-199°C处的吸热,例如约179-197°C、179-195°C、179-193°C、179-191°C、179-189°C、179-187°C、179-185°C、179-183°C、179°C-181°C、181-199°C、181-197°C、181°C、181-193°C、181-191°C、181-189°C、181-187°C、181-185°C、181-183°C、183-193°C、183-191°C、183-189°C、183-187°C、183-185°C、184-194°C、185-193°C、185-191°C、185-189°C、185-187°C、187-193°C、187-191°C、187-189°C、189-193°C、189-191°C或191-193°C处的吸热。在一些实施方案中,多晶型物形式IV的DSC热谱图进一步包含约118-120°C和169-171°C和186-188°C处的吸热。

[0150] 在一些实施方案中,多晶型物形式IV的DSC热谱图进一步包含约132-152°C处的吸热,例如约132-150°C、132-148°C、132-146°C、132-144°C、132-142°C、132-140°C、132-138

℃、132-136℃、132-134℃、134-152℃、134-150℃、134-148℃、134-146℃、134-144℃、134-142℃、134-140℃、134-138℃、134-136℃、136-150℃、136-148℃、136-146℃、136-144℃、136-142℃、136-140℃、136-138℃、138-150℃、138-148℃、138-146℃、138-144℃、138-142℃、138-140℃、140-150℃、140-148℃、140-146℃、140-144℃、140-142℃、142-150℃、142-148℃、142-146℃、142-144℃、144-150℃、144-148℃、144-146℃、146-150℃、146-148℃或148-150℃处的吸热。

式I化合物的多晶型物形式V

[0151] 图11显示了式I化合物的多晶型物形式V的XRPD。

[0152] 图12显示了式I化合物的形式V的示例性DSC热谱图。

[0153] 在一个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式V,并且分离步骤包括干燥式I化合物的多晶型物形式III。在一些实施方案中,干燥在高于环境温度的温度下进行,例如在烘箱中进行。在一些实施方案中,干燥在约100℃、约95℃、约90℃、约85℃、约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃或约40℃的温度下进行。在各个实施方案中,干燥进行约1小时至约5天的时间,例如约1h、2h、4h、6h、8h、10h、12h、14h、16h、18h、20h、22h、24h、1.5天、2天、2.5天、3天、3.5天、4天、4.5天或约5天。

[0154] 在一些实施方案中,将式I化合物的形式III在烘箱中在约80℃的温度下干燥40-72小时的时间段,例如约2天,并且所得产物为式I化合物的多晶型物形式V。

[0155] 在一些实施方案中,多晶型物形式V的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.6%或99.9%。在一些实施方案中,多晶型物形式V的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式V的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式V的化学纯度大于约99%。多晶型物形式V的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0156] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式V是干燥的。在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式V是非溶剂化的。在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式V是非水合的。在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式V是非吸湿性的。

[0157] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式V的特征在于在DSC迹线中约149-169℃处的吸热,例如约149-167℃、149-165℃、149-163℃、149-161℃、149-159℃、149-157℃、149-155℃、149-153℃、149-151℃、151-169℃、151-167℃、151-165℃、151-163℃、151-161℃、151-159℃、151-157℃、151-155℃、151-153℃、152-162℃、153-169℃、153-167℃、153-165℃、153-163℃、153-161℃、153-159℃、153-157℃、153-155℃、155-169℃、155-167℃、155-165℃、155-163℃、155-161℃、155-159℃、155-157℃、157-169℃、157-167℃、157-165℃、157-163℃、157-161℃、157-159℃、159-169℃、159-167℃、159-165℃、159-163℃、159-161℃、161-169℃、161-167℃、161-165℃、161-163℃、163-169℃、163-167℃、163-165℃、165-169℃、165-167℃或167-169℃处的吸热。在各个实施方案中,多晶型物形式V的DSC热谱图进一步包含在DSC迹线中约180-200℃处的吸热,例如约180-198℃、180-196℃、180-194℃、180-192℃、180-190℃、180-188℃、180-186℃、180-184℃、180-182℃、182-200℃、182-198℃、182-196℃、182-194℃、182-192℃、182-190℃、182-188℃、182-186℃、182-184℃、183-193℃、184-200℃、184-198℃、184-196℃、184-194℃、184-192℃、184-190℃、184-188℃、184-186℃、186-200℃、186-198℃、186-196℃、186-194℃、186-192℃、186-190℃、

186-188°C、188-200°C、188-198°C、188-196°C、188-194°C、188-192°C、188-190°C、190-200°C、190-198°C、190-196°C、190-194°C、190-192°C、192-200°C、192-198°C、192-196°C、192-194°C、194-200°C、194-198°C、194-196°C、196-200°C、196-198°C或198-200°C处的吸热。

[0158] 在一些实施方案中,多晶型物形式V的DSC热谱图进一步包含约151-171°C处的放热,例如约151-169°C、151-167°C、151-165°C、151-163°C、151-161°C、151-159°C、151-157°C、151-155°C、151-153°C、153-171°C、153-169°C、153-167°C、153-165°C、153-163°C、153-161°C、153-159°C、153-157°C、153-155°C、155-171°C、155-169°C、155-167°C、155-165°C、155-163°C、155-161°C、155-159°C、155-157°C、157-171°C、157-169°C、157-167°C、157-165°C、157-163°C、157-161°C、157-159°C、159-171°C、159-169°C、159-167°C、159-165°C、159-163°C、159-161°C、161-171°C、161-169°C、161-167°C、161-165°C、161-163°C、163-171°C、163-169°C、163-167°C、163-165°C、165-171°C、165-169°C、165-167°C、167-171°C、167-169°C或169-171°C处的放热。

式I化合物的多晶型物形式VI

[0159] 图13显示了式I化合物的多晶型物形式VI的XRPD。

[0160] 图14显示了式I化合物的多晶型物形式VI的示例性DSC热谱图。

[0161] 在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式VI,并且分离步骤包括从单溶剂体系中重结晶粗反应产物。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式VI,并且分离步骤包括从二元、三元或更高级的溶剂体系中重结晶粗产物,其中二元、三元或更高级的溶剂系统称为多溶剂体系。在各个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式VI,并且分离步骤包括从单溶剂或多溶剂体系中结晶,其中该结晶包括在高于环境温度的温度下将式I化合物溶解在单溶剂或多溶剂体系中。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约40-90°C、50-90°C、60-90°C、70-90°C、80-90°C、40-80°C、50-80°C、60-80°C、70-80°C、40-70°C、50-70°C、60-70°C、40-60°C、50-60°C或40-50°C的温度下进行。在一些实例中,式I化合物在单溶剂或多溶剂体系中的溶解在约75-85°C的温度下进行。在一些实例中,重结晶溶剂是有机醇,例如异丙醇,并且式I化合物的溶解在约75-85°C的温度下进行。在各个实施方案中,重结晶方法进一步包括向式I的溶液中添加第二溶剂。在一些实施方案中,第二溶剂是有机烷烃,例如庚烷和正庚烷。在一些实施方案中,第二溶剂是正庚烷,并且将其在75-85°C的温度下逐滴添加至式I在异丙醇中的溶液中。

[0162] 在各个实施方案中,结晶过程进一步包括将所得混合物冷却至约35-75°C的温度,例如约35-70°C、40-70°C、45-70°C、50-70°C、55-70°C、60-70°C、65-70°C、35-65°C、40-65°C、45-65°C、50-65°C、55-65°C、60-65°C、35-60°C、40-60°C、45-60°C、50-60°C、55-60°C、35-55°C、40-55°C、45-55°C、50-55°C、35-50°C、40-50°C、45-50°C、35-45°C、40-45°C或35-40°C的温度。在各个实施方案中,将混合物在该温度下保持约1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、26小时、28小时、30小时或32小时。

[0163] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动加热至例如约40-100°C、40-90°C、40-80°C、40-70°C、40-60°C、40-50°C、50-100°C、50-90°C、50-80°C、50-70°C、50-60°C、60-100°C、60-90°C、60-80°C、60-70°C、70-100°C、70-90°C、70-80°C、80-100°C或80-90°C的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液加热至约

75-85℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在加热的温度(高于环境温度)下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液在加热的温度下保持约30分钟。

[0164] 在各个实施方案中,结晶进一步包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至例如约40-70℃、50-70℃、60-70℃、50-70℃、50-60℃或60-70℃的温度。在一些实施方案中,结晶包括将含有溶解的式I化合物的溶液主动冷却至约45-55℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实例中,将含有溶解的式I化合物的溶液在该较低温度下保持约30分钟的时间段。

[0165] 在各个实施方案中,将在主动加热和/或主动冷却之后获得的式I化合物的溶液进一步冷却至约0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃或30℃-40℃的温度。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度。在各个实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液进一步在该较低温度下保持一定的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h、约24h或更长时间。在一些实施方案中,将含有溶解的式I化合物的溶液冷却至约20-30℃的温度,并在该温度下保持约3小时。

[0166] 在各个实施方案中,结晶进一步包括过滤含有获得的式I化合物的晶体的溶液。在一些实施方案中,结晶任选地包括用溶剂,例如用重结晶溶剂(异丙醇/正庚烷)洗涤所获得的晶体一次或多次。在一些实施方案中,结晶任选地包括例如在真空下在约50-100℃,例如约75-80℃的温度下干燥所获得的晶体。在各个实施方案中,干燥进行约30分钟至2天的时间段,例如约30min、约1h、约2h、约3h、约4h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h、约23h或约24h。

[0167] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI是非微粉化的。在一些实施方案中,非微粉化多晶型物形式VI中的大多数颗粒,例如多晶型物形式VI中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5μm、直径约10μm、直径约15μm、直径约20μm、直径约25μm、直径约30μm、直径约35μm、直径约40μm、直径约45μm、直径约50μm、直径约55μm、直径约60μm、直径约65μm、直径约70μm、直径约75μm、直径约80μm、直径约85μm、直径约95μm、直径约100μm、直径约110μm、直径约120μm、直径约130μm、直径约140μm、直径约150μm、直径约160μm、直径约170μm、直径约180μm、直径约190μm、直径约200μm、直径约210μm、直径约220μm、直径约230μm、直径约240μm、直径约250μm、直径约260μm、直径约270μm、直径约280μm、直径约290μm或直径约300μm。在一些实例中,非微粉化形式VI中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约100μm。

[0168] 在一些实施方案中,形式VI是微粉化的。在一些实施方案中,微粉化多晶型物形式VI中的大多数颗粒,例如多晶型物形式VI中多于60%、70%、80%、90%或95%的颗粒小于直径约5μm、直径约10μm、直径约15μm、直径约20μm、直径约25μm、直径约30μm、直径约35μm、

直径约40 $\mu\text{m}$ 、直径约45 $\mu\text{m}$ 、直径约50 $\mu\text{m}$ 、直径约55 $\mu\text{m}$ 、直径约60 $\mu\text{m}$ 、直径约65 $\mu\text{m}$ 、直径约70 $\mu\text{m}$ 、直径约75 $\mu\text{m}$ 、直径约80 $\mu\text{m}$ 、直径约85 $\mu\text{m}$ 、直径约95 $\mu\text{m}$ 、直径约100 $\mu\text{m}$ 、直径约110 $\mu\text{m}$ 、直径约120 $\mu\text{m}$ 、直径约130 $\mu\text{m}$ 、直径约140 $\mu\text{m}$ 、直径约150 $\mu\text{m}$ 、直径约160 $\mu\text{m}$ 、直径约170 $\mu\text{m}$ 、直径约180 $\mu\text{m}$ 、直径约190 $\mu\text{m}$ 、直径约200 $\mu\text{m}$ 、直径约210 $\mu\text{m}$ 、直径约220 $\mu\text{m}$ 、直径约230 $\mu\text{m}$ 、直径约240 $\mu\text{m}$ 、直径约250 $\mu\text{m}$ 、直径约260 $\mu\text{m}$ 、直径约270 $\mu\text{m}$ 、直径约280 $\mu\text{m}$ 、直径约290 $\mu\text{m}$ 或直径约300 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式VI中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约5 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式VI中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约10 $\mu\text{m}$ 。在一些实例中,微粉化形式VI中60%、70%、80%、90%或95%的颗粒的直径小于约20 $\mu\text{m}$ 。

[0169] 在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式VI的化学纯度大于约99%。多晶型物VI的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0170] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI是干燥的。在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI是非溶剂化的。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI是溶剂化的。

[0171] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI的特征在于在DSC迹线中约120-147 $^{\circ}\text{C}$ 处的吸热,例如约120-145 $^{\circ}\text{C}$ 、120-143 $^{\circ}\text{C}$ 、120-141 $^{\circ}\text{C}$ 、120-140 $^{\circ}\text{C}$ 、120-139 $^{\circ}\text{C}$ 、120-135 $^{\circ}\text{C}$ 、120-133 $^{\circ}\text{C}$ 、120-131 $^{\circ}\text{C}$ 、120-129 $^{\circ}\text{C}$ 、127-145 $^{\circ}\text{C}$ 、127-143 $^{\circ}\text{C}$ 、127-141 $^{\circ}\text{C}$ 、127-139 $^{\circ}\text{C}$ 、127-135 $^{\circ}\text{C}$ 、127-133 $^{\circ}\text{C}$ 、127-131 $^{\circ}\text{C}$ 、127-129 $^{\circ}\text{C}$ 、129-147 $^{\circ}\text{C}$ 、129-145 $^{\circ}\text{C}$ 、129-143 $^{\circ}\text{C}$ 、129-141 $^{\circ}\text{C}$ 、129-139 $^{\circ}\text{C}$ 、129-135 $^{\circ}\text{C}$ 、129-133 $^{\circ}\text{C}$ 、129-131 $^{\circ}\text{C}$ 、131-147 $^{\circ}\text{C}$ 、131-145 $^{\circ}\text{C}$ 、131-143 $^{\circ}\text{C}$ 、131-141 $^{\circ}\text{C}$ 、131-139 $^{\circ}\text{C}$ 、131-135 $^{\circ}\text{C}$ 、131-133 $^{\circ}\text{C}$ 、133-147 $^{\circ}\text{C}$ 、133-145 $^{\circ}\text{C}$ 、133-143 $^{\circ}\text{C}$ 、133-141 $^{\circ}\text{C}$ 、133-139 $^{\circ}\text{C}$ 、133-135 $^{\circ}\text{C}$ 、135-147 $^{\circ}\text{C}$ 、135-145 $^{\circ}\text{C}$ 、135-143 $^{\circ}\text{C}$ 、135-141 $^{\circ}\text{C}$ 、135-139 $^{\circ}\text{C}$ 、135-137 $^{\circ}\text{C}$ 、137-147 $^{\circ}\text{C}$ 、137-145 $^{\circ}\text{C}$ 、137-143 $^{\circ}\text{C}$ 、137-141 $^{\circ}\text{C}$ 、137-139 $^{\circ}\text{C}$ 、139-147 $^{\circ}\text{C}$ 、139-145 $^{\circ}\text{C}$ 、139-143 $^{\circ}\text{C}$ 、139-141 $^{\circ}\text{C}$ 、141-147 $^{\circ}\text{C}$ 、141-145 $^{\circ}\text{C}$ 、141-143 $^{\circ}\text{C}$ 、143-147 $^{\circ}\text{C}$ 、143-145 $^{\circ}\text{C}$ 或145-147 $^{\circ}\text{C}$ 处的吸热。在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI的特征在于在DSC迹线中约179-199 $^{\circ}\text{C}$ 处的吸热,例如约179-197 $^{\circ}\text{C}$ 、179-195 $^{\circ}\text{C}$ 、179-193 $^{\circ}\text{C}$ 、179-191 $^{\circ}\text{C}$ 、179-189 $^{\circ}\text{C}$ 、179-187 $^{\circ}\text{C}$ 、179-185 $^{\circ}\text{C}$ 、179-183 $^{\circ}\text{C}$ 、179 $^{\circ}\text{C}$ -181 $^{\circ}\text{C}$ 、181-197 $^{\circ}\text{C}$ 、181-195 $^{\circ}\text{C}$ 、181-193 $^{\circ}\text{C}$ 、181-191 $^{\circ}\text{C}$ 、181-189 $^{\circ}\text{C}$ 、181-187 $^{\circ}\text{C}$ 、181-185 $^{\circ}\text{C}$ 、181-183 $^{\circ}\text{C}$ 、183-197 $^{\circ}\text{C}$ 、183-195 $^{\circ}\text{C}$ 、183-193 $^{\circ}\text{C}$ 、183-191 $^{\circ}\text{C}$ 、183-189 $^{\circ}\text{C}$ 、183-187 $^{\circ}\text{C}$ 、183-185 $^{\circ}\text{C}$ 、185-197 $^{\circ}\text{C}$ 、185-195 $^{\circ}\text{C}$ 、185-193 $^{\circ}\text{C}$ 、185-191 $^{\circ}\text{C}$ 、185-189 $^{\circ}\text{C}$ 、185-187 $^{\circ}\text{C}$ 、187-197 $^{\circ}\text{C}$ 、187-195 $^{\circ}\text{C}$ 、187-193 $^{\circ}\text{C}$ 、187-191 $^{\circ}\text{C}$ 、187-189 $^{\circ}\text{C}$ 、189-197 $^{\circ}\text{C}$ 、189-195 $^{\circ}\text{C}$ 、189-193 $^{\circ}\text{C}$ 、189-191 $^{\circ}\text{C}$ 、191-197 $^{\circ}\text{C}$ 、191-195 $^{\circ}\text{C}$ 、191-193 $^{\circ}\text{C}$ 、193-197 $^{\circ}\text{C}$ 、193-195 $^{\circ}\text{C}$ 或195-197 $^{\circ}\text{C}$ 处的吸热。

[0172] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI的熔点为约185-191 $^{\circ}\text{C}$ ,例如约185 $^{\circ}\text{C}$ 、186 $^{\circ}\text{C}$ 、187 $^{\circ}\text{C}$ 、188 $^{\circ}\text{C}$ 、189 $^{\circ}\text{C}$ 、190 $^{\circ}\text{C}$ 或191 $^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI的熔点约为188 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0173] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI在室温下稳定。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在室温下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在室温下储存至少约10天、30天、60天、90天或

120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在室温下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在室温下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在室温下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0174] 在各个实施方案中,式I化合物的多晶型物形式VI在高于室温的温度和/或高RH下稳定。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在约40°C、约75%RH下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在40°C和约75%RH下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在40°C和约75%RH下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在40°C和约75%RH下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在40°C、约75%RH下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0175] 在一些实例中,式I化合物的多晶型物形式VI可以在约60°C下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在60°C下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在60°C下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在60°C下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,多晶型物形式VI可以在60°C下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

[0176] 在一些实例中,式I化合物的多晶型物形式VI可以在约100°C下储存延长的一段时间,而不会有显著的化学降解或结晶形式改变。在一些实例中,式I化合物的多晶型物形式VI可以在100°C下储存至少约10天、30天、60天、90天或120天的时间段。在一些实例中,式I化合物的多晶型物形式VI可以在100°C下储存至多约120天的时间段。在一些实例中,式I化

合物的多晶型物形式VI可以在100℃下储存10-14天、10-18天、10-22天、10-26天、10-30天、10-40天、10-50天、10-60天、10-90天、10-120天、14-18天、14-22天、14-26天、14-30天、14-40天、14-50天、14-60天、14-90天、14-120天、18-22天、18-26天、18-30天、18-40天、18-50天、18-60天、18-90天、18-120天、22-26天、22-30天、22-40天、22-50天、22-60天、22-90天、22-120天、26-30天、26-40天、26-50天、26-60天、26-90天、26-120天、30-40天、30-50天、30-60天、30-90天、30-120天、40-50天、40-60天、40-90天、40-120天、50-60天、50-90天、50-120天、60-90天、60-120天或90-120天的时间段。在一些实例中,式I化合物的多晶型物形式VI可以在100℃下储存至少10天、14天、18天、22天、26天、30天、40天、50天、60天、90天或120天的时间段。

#### 式I化合物的多晶型物形式VIII

[0177] 在一个实施方案中,所需的多晶型物是式I化合物的形式VIII,并且分离步骤包括干燥式I化合物的多晶型物形式VI。在一些实施方案中,干燥在烘箱中在高于环境温度的温度下进行。在一些实施方案中,干燥在约100℃、约95℃、约90℃、约85℃、约80℃、约75℃、约70℃、约65℃、约60℃、约55℃、约50℃、约45℃或约40℃的温度下进行。在各个实施方案中,干燥进行约1小时至约5天的时间,例如约1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、1.5天、2天、2.5天、3天、3.5天、4天、4.5天或约5天。

[0178] 在一些实施方案中,将形式VI在烘箱中在约80℃的温度下干燥约2天的时间段,并且所得产物为多晶型物形式VIII。

[0179] 在一些实施方案中,多晶型物形式VIII的化学纯度大于60%、70%、80%、90%、95%或99%。在一些实施方案中,多晶型物形式VIII的化学纯度大于约90%。在一些实施方案中,多晶型物形式VIII的化学纯度大于约95%。在一些实施方案中,多晶型物形式VIII的化学纯度大于约99%。多晶型物VIII的化学纯度可以通过任何可用的分析技术,例如通过HPLC分析来测量。

[0180] 在各个实施方案中,多晶型物形式VIII是干燥的。在各个实施方案中,多晶型物形式VIII是非溶剂化的。在一些实施方案中,多晶型物形式VIII是非溶剂化的。

[0181] 在各个实施方案中,多晶型物形式VIII的特征在于约179-199℃处的吸热,例如约179-197℃、179-195℃、179-193℃、179-191℃、179-189℃、179-187℃、179-185℃、179-183℃、179-181℃、181-199℃、181-197℃、181-195℃、181-193℃、181-191℃、181-189℃、181-187℃、181-185℃、181-183℃、182-192℃、183-199℃、183-197℃、183-195℃、183-193℃、183-191℃、183-189℃、183-187℃、183-185℃、185-199℃、185-197℃、185-195℃、185-193℃、185-191℃、185-189℃、185-187℃、187-199℃、187-197℃、187-195℃、187-193℃、187-191℃、187-189℃、189-199℃、189-197℃、189-195℃、189-193℃、189-191℃、191-199℃、191-197℃、191-195℃、191-193℃、193-199℃、193-197℃、193-195℃、195-199℃、195-197℃或195-199℃处的吸热。在一些实施方案中,多晶型物形式VIII的特征在于约187℃处的吸热。

[0182] 在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约114℃处包含吸热。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约110-135℃处,例如在约110-133、110-131、110-129、110-127、110-125、110-123、110-121、110-119、110-117、110-115、110-113、113-135、113-133、

113-131、113-129、113-127、112-125、113-123、113-121、113-119、113-117、113-115、115-135、115-133、115-131、115-129、115-127、115-125、115-123、115-121、115-119、115-117、117-135、117-133、117-131、117-129、117-127、117-125、117-135、117-131、117-129、117-127、117-125、117-123、117-121、117-119、119-135、119-133、119-131、119-129、119-127、119-125、119-123、119-121、121-135、121-133、121-131、121-129、121-127、121-125、121-123、123-135、123-133、123-131、123-129、123-127、123-125、125-135、125-133、125-131、125-129、125-127、127-135、127-133、127-131、127-129、129-135、129-133、129-131、131-135、131-133或133-135℃处包含吸热。在一些实施方案中,所述DSC热谱图进一步在约114℃处包含吸热。

### III. 治疗方法

[0183] 在一些实施方案中,式I化合物的各种多晶型物与激酶结合,该激酶包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 $\alpha$ 、Gsk3 $\beta$ 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK $\beta$ 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 、PKC $\theta$ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶选自EGFR、HER2、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶选自EGFR突变体,如EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR L858R/T790M。例如,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶是EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 $\alpha$ 、Gsk3 $\beta$ 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK $\beta$ 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 、PKC $\theta$ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 $\mu$ M、25 $\mu$ M、10 $\mu$ M、5 $\mu$ M或1 $\mu$ M。例如,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体、Her2、Her4、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Btk、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、Src和Ret及其任何突变形式,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 $\mu$ M、25 $\mu$ M、10 $\mu$ M、5 $\mu$ M或1 $\mu$ M。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶选自Btk、KDR、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 $\mu$ M、25 $\mu$ M、10 $\mu$ M、5 $\mu$ M或1 $\mu$ M。例如,式I化合物的多晶型物与激酶结合,该激酶是EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、EGFR L858R/T790M突变体,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 $\mu$ M、

25 $\mu$ M、10 $\mu$ M、5 $\mu$ M或1 $\mu$ M。

[0184] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物抑制激酶,该激酶包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 $\alpha$ 、Gsk3 $\beta$ 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK $\beta$ 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 、PKC $\theta$ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I化合物的多晶型物抑制激酶,该激酶选自EGFR、Btk、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、Src和Ret及其任何突变形式。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物抑制激酶,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。例如,式I化合物的多晶型物抑制激酶,该激酶是EGFR或EGFR L858R/T790M突变体。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物抑制激酶,包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 $\alpha$ 、Gsk3 $\beta$ 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK $\beta$ 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 、PKC $\theta$ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC<sub>50</sub>为10 $\mu$ M、5 $\mu$ M、2 $\mu$ M、1 $\mu$ M、500nM、200nM、100nM或更低。例如,式I化合物的多晶型物抑制选自EGFR、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK、Src和Ret及其任何突变形式的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC<sub>50</sub>为10 $\mu$ M、5 $\mu$ M、2 $\mu$ M、1 $\mu$ M、500nM、200nM、100nM或更低。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物抑制选自EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC<sub>50</sub>为10 $\mu$ M、5 $\mu$ M、2 $\mu$ M、1 $\mu$ M、500nM、200nM、100nM或更低。例如,式I化合物的多晶型物抑制作为EGFR或EGFR L858R/T790M突变体的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC<sub>50</sub>为10 $\mu$ M、5 $\mu$ M、2 $\mu$ M、1 $\mu$ M、500nM、200nM、100nM或更低。

[0185] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物抑制一种或多种选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M的激酶的活性,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC<sub>50</sub>为1 $\mu$ M、500nM、200nM、100nM、50nM、25nM或更低。

[0186] 在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 $\alpha$ 、Gsk3 $\beta$ 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK $\beta$ 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、

PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 、PKC $\theta$ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I化合物的多晶型物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK、Src和Ret。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体。

[0187] 在一些实施方案中,相对于一种或多种选自下组的激酶,式I化合物的多晶型物选择性地抑制EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体的活性:ABL1、AKT1 (PKB $\alpha$ )、AURKB (Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/细胞周期蛋白B、CHEK1 (CHK1)、CSF1R (FMS)、CSNK1G2 (CK1  $\gamma$  2)、EGFR (ErbB1)、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB (IKK $\beta$ )、INSR、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38 $\alpha$ )、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFR $\beta$ )、PIK3CA/PIK3R1 (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ) PRKCB2 (PKCBII)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm) 和YES1。在一些实施方案中,式I化合物的多晶型物选择性地抑制一种或多种选自EGFR L858R、EGFR T790M EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M的激酶的活性,其IC<sub>50</sub>为针对选自以下的激酶的IC<sub>50</sub>的1/2、1/3、1/4、1/5、1/7、1/10、1/15、1/20、1/25、1/30、1/40、1/50、1/100、1/150、1/200、1/300、1/400、1/500、1/1000、1/2000或更低:ABL1、AKT1 (PKB $\alpha$ )、AURKB (Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/细胞周期蛋白B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1  $\gamma$  2)、EGFR (ErbB1)、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB (IKK $\beta$ )、INSR、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38 $\alpha$ )、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFR $\beta$ )、PIK3CA/PIK3R1 (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ) PRKCB2 (PKCBII)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm) 和YES1。

[0188] 在一些实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物能够抑制细胞增殖。例如,在一些实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物抑制肿瘤细胞或肿瘤细胞系的增殖。例如,这类细胞系表达作为EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体的激酶。在一些实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物在体外或体内模型如异种移植小鼠模型中抑制A549、A431、HCC827或H1975细胞增殖。在一些实施方案中,体外培养的HCC827或H1975细胞增殖可被式I化合物的一种或多种多晶型物以低于100 $\mu$ M、75 $\mu$ M、50 $\mu$ M、25 $\mu$ M、15 $\mu$ M、10 $\mu$ M、5 $\mu$ M、3 $\mu$ M、2 $\mu$ M、1 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>抑制。

#### IV. 组合物和制剂

[0189] 本公开提供了包含一种或多种本发明的多晶型物的组合物,包括药物组合物。

[0190] 在各个实施方案中,组合物中所需多晶型物如形式I与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0191] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式II与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0192] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式III与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0193] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式IV与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0194] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式V与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0195] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式VI与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0196] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式VII与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0197] 在各个实施方案中,所需多晶型物形式VIII与所有其他多晶型物之比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1更高w/w。

[0198] 在一些实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制为药物组合物。在特定的实施方案中,使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性化合物/多晶型物加工成可在药学上使用的制品。适当的制剂取决于选定的给药途径。适当地使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂来配制本文所述的药物组合物:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975,Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0199] 本文提供了包含式I化合物的一种或多种多晶型物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。在某些实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物作为药物组合物施用,其中所述一种或多种多晶型物与其他活性成分混合,如在联合疗法中。此处包括在下文联合疗法部分和本公开全文中描述的活性物质的所有组合。在特定的实施方案中,该药物组合物包含式I化合物的一种或多种多晶型物。

[0200] 如本文使用的药物组合物是指式I化合物的一种或多种多晶型物与其他化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些实施方案中,该药物组合物有利于多晶型物向生物体的施用。在一些实施方案中,在实施本文提供的治疗或使用方法时,将治疗有效量的式I化合物的一种或多种多晶型物以药物组合物的形式施用于患有待治疗的疾病或病况的哺乳动物。在特定实施方案中,该哺乳动物是人。在某些实施方案中,治疗有效量根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康以及其他因素而变化。本文所述的式I化合物的一种或多种多晶型物单独使用或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0201] 在一个实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制成水溶液。在特定的实施方案中,仅举例来说,该水溶液选自生理学相容的缓冲液,如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在其他实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制用于经粘膜给药。在特定的实施方案中,经粘膜制剂包含适合于待透过的屏障的渗透剂。在其中本文所述的一种或多种多晶型物被配制用于其他肠胃外注射的其他实施方案中,合适的制剂包括水溶液或非水溶液。在特定的实施方案中,这样的溶液包括生理学相容的缓冲液和/或赋

形剂。

[0202] 在另一个实施方案中,本文所述的多晶型物被配制用于口服给药。通过将式I化合物的多晶型物与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合来配制该多晶型物。在多个实施方案中,本文所述的多晶型物被配制成口服剂型,仅举例来说,包括片剂、粉末、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液等。

[0203] 在某些实施方案中,供口服使用的药物制剂如下获得:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的多晶型物混合,任选地研磨所得的混合物,并在加入合适的辅料(如果需要的话)后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖锭芯。合适的赋形剂尤其是填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品,例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。在特定的实施方案中,任选地加入崩解剂。仅举例来说,崩解剂包括交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者藻酸或其盐如藻酸钠。

[0204] 在一个实施方案中,诸如糖锭芯和片剂的剂型具有一层或多层合适的包衣。在特定的实施方案中,浓糖溶液用于包覆剂型。糖溶液任选地含有额外的组分,仅举例来说,例如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料和/或颜料也任选地加入到涂料中以用于辨识目的。另外,染料和/或颜料任选地用来表征活性化合物剂量的不同组合。

[0205] 在某些实施方案中,治疗有效量的至少一种本文所述的多晶型物被配制成其他口服剂型。口服剂型包括由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的密封软胶囊。在特定实施方案中,推入配合式胶囊含有与一种或多种填充剂混合的活性成分。仅举例来说,填充剂包括乳糖,粘合剂如淀粉,和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁,以及可选的稳定剂。在其他实施方案中,软胶囊含有溶解或悬浮在合适的液体中的一种或多种活性化合物。仅举例来说,合适的液体包括一种或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,任选地加入稳定剂。

[0206] 在其他实施方案中,治疗有效量的至少一种本文所述的多晶型物被配制用于颊部或舌下给药。仅举例来说,适合于颊部或舌下给药的制剂包括片剂、锭剂或凝胶。在另外其他的实施方案中,本文所述的多晶型物被配制用于肠胃外注射,包括适合团注或连续输注的制剂。在特定实施方案中,用于注射的制剂以单位剂量形式(例如在安瓿中)或在多剂量容器中呈现。任选地将防腐剂添加到注射制剂中。在另外其他的实施方案中,将式I化合物的多晶型物的药物组合物以适合于肠胃外注射的形式配制成在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液。肠胃外注射制剂任选地含有配制用剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在特定的实施方案中,用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性多晶型物的水溶液。在另外的实施方案中,活性多晶型物的悬浮液被制备为合适的油性注射悬浮液。仅举例来说,在本文所述的药物组合物中使用的合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,如芝麻油,或合成脂肪酸酯,如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。在某些特定的实施方案中,水性注射悬浮液含有增大悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,该悬浮液含有合适的稳定剂或增大多晶型物的溶解度以允许制备高度浓缩的溶液的试剂。或者,在其他实施方案中,活性成分是粉末形式,以供在使用前用合适的媒介物如无菌无热

原水重建。

[0207] 在另外其他的实施方案中,局部施用式I化合物的一种或多种多晶型物。本文所述的一种或多种多晶型物被配制为多种局部可施用的组合物,如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。这样的药物组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0208] 在其他实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制用于经皮给药。在特定的实施方案中,经皮制剂采用经皮递送装置和经皮递送贴剂,并且可以是在聚合物或粘合剂中溶解和/或分散的亲脂性乳液或缓冲的水溶液。在多个实施方案中,这类贴剂被构建用于药物剂的连续、脉冲式或按需递送。在另外的实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物的经皮递送借助于离子电渗疗法贴剂等实现。在某些实施方案中,经皮贴剂提供了式I化合物的一种或多种多晶型物的受控递送。在特定的实施方案中,通过使用速率控制膜或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶内来减慢吸收速率。在替代实施方案中,使用吸收促进剂来增加吸收。吸收促进剂或载体包括有助于穿过皮肤的可吸收的药学上可接受的溶剂。例如,在一个实施方案中,经皮装置是绷带的形式,该绷带包含:背衬部件,包含任选地与载体一起的化合物的储层,可选的用于在延长的一段时间内以受控和预定的速率将化合物递送至宿主皮肤的速率控制屏障,以及将该装置固定在皮肤上的工具。

[0209] 在其他实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制用于通过吸入给药。适合于通过吸入给药的各种形式包括但不限于气雾剂、薄雾剂或粉末。式I化合物的多晶型物的药物组合物方便地利用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)从加压包或雾化器中以气雾喷雾形式递送。在特定的实施方案中,加压气雾剂的剂量单位通过提供递送计量量的阀来确定。在某些实施方案中,仅举例来说,配制在吸入器或吹药器中使用的例如明胶的胶囊和药筒,其含有化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0210] 在另外的其他实施方案中,式I化合物的一种或多种多晶型物被配制为直肠组合物,如含有常规栓剂基质如可可脂或其他甘油酯以及合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等的灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂。在组合物的栓剂形式中,低熔点蜡,例如但不限于任选地与可可脂组合的脂肪酸甘油酯的混合物,首先熔化。

[0211] 在某些实施方案中,药物组合物使用一种或多种生理学上可接受的载体以任何常规方式来配制,该载体包括赋形剂和辅料,其有利于将活性化合物加工成可药用的制品。适当的制剂取决于选定的给药途径。适当地任选地使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂。包含式I化合物的一种或多种多晶型物的药物组合物以常规方式制备,仅举例来说,例如通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、包埋或压制工艺。

[0212] 药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及作为活性成分的本文所述的式I化合物的至少一种多晶型物。该活性成分是游离酸或游离碱的形式,或是药学上可接受的盐的形式。本文所述化合物的所有互变异构体包括在本文提出的化合物的范围内。另外,本文所述的化合物涵盖非溶剂化的形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。另外,药物组合物任选地包含其他医学用剂或药物用剂,载体,佐剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化

剂,溶液促进剂,用于调节渗透压的盐,缓冲液,和/或其他有治疗价值的物质。

[0213] 包含本文所述式I化合物的一种或多种多晶型物的组合物的制备方法包括将该多晶型物与一种或多种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体一起配制,以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括在其中溶解有化合物的溶液,包含化合物的乳液,或包含含有本文公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶、悬浮液和乳膏。本文所述的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液,适合于在使用前溶解或悬浮于液体中的固体形式,或作为乳液。这些组合物还任选地含有少量无毒的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0214] 在一些实施方案中,包含式I化合物的至少一种多晶型物的药物组合物示例性地采用液体形式,其中药剂存在于溶液、悬浮液或二者中。一般而言,当组合物作为溶液或悬浮液施用,药剂的第一部分存在于溶液中,而药剂的第二部分以颗粒形式、悬浮存在于液体基质中。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其他实施方案中,液体组合物是水性的。

[0215] 在某些实施方案中,有用的水性悬浮液含有一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物,如纤维质聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,和非水溶性聚合物,如交联的含羧基聚合物。本文所述的某些药物组合物包含例如选自羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖的粘膜粘附聚合物。

[0216] 有用的药物组合物也任选地包含增溶剂,以有助于式I化合物的多晶型物的溶解度。术语“增溶剂”通常包括导致形成该药剂的胶束溶液或真溶液的试剂。某些可接受的非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯80,可用作增溶剂,也可使用眼科上可接受的二醇、聚二醇(例如聚乙二醇400)和二醇醚。

[0217] 此外,有用的药物组合物任选地包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟基甲基氨基甲烷;和缓冲液,例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。以维持组合物的pH处于可接受范围内所需的量包含此类酸、碱和缓冲液。

[0218] 此外,有用的组合物还任选地以使组合物的渗透压摩尔浓度处于可接受范围内所需的量包含一种或多种盐。此类盐包括含有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0219] 其他有用的药物组合物任选地包含一种或多种防腐剂以抑制微生物的活性。合适的防腐剂包括:含汞物质,例如硼酸苯汞和硫柳汞(thiomersal);稳定化的二氧化氯;和季铵化合物,例如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵和西吡氯铵。

[0220] 其他有用的组合物包含一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。合适的非离子型表面活性剂包括:聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯昔醇10(octoxynol 10)、辛苯昔醇40。

[0221] 其他有用的组合物在需要时包含一种或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。仅举例

来说,合适的抗氧化剂包括抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0222] 在某些实施方案中,将水性悬浮液组合物包装在不可重复盖合的单剂量容器中。或者,使用可重复盖合的多剂量容器,在该情况下通常在组合物中包含防腐剂。

[0223] 在备选的实施方案中,使用其他用于疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳剂是本文中有用的递送媒介物或载体的实例。在某些实施方案中,也使用有机溶剂,例如N-甲基吡咯烷酮。在另外的实施方案中,使用持续释放系统,例如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,来递送本文所述的多晶型物。各种持续释放材料在此处是有用的。在一些实施方案中,持续释放胶囊释放多晶型物长达数周,最多超过100天。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,使用另外的蛋白质稳定化策略。

[0224] 在某些实施方案中,本文所述的制剂包含一种或多种抗氧化剂、金属螯合剂、含巯基化合物和/或其他普通稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于:(a)约0.5%至约2%w/v的甘油,(b)约0.1%至约1%w/v的甲硫氨酸,(c)约0.1%至约2%w/v的单硫代甘油,(d)约1mM至约10mM的EDTA,(e)约0.01%至约2%w/v的抗坏血酸,(f)0.003%至约0.02%w/v的聚山梨酯80,(g)0.001%至约0.05%w/v的聚山梨酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)硫酸葡聚糖,(k)环糊精,(l)多硫酸戊聚糖酯和其他类肝素,(m)二价阳离子,例如镁离子和锌离子;或(n)它们的组合。

#### V. 给药途径

[0225] 合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、经眼、经肺、经粘膜、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部给药。另外,仅举例来说,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0226] 在某些实施方案中,本文所述的多晶型物以局部而不是全身方式给药,例如,通常在贮库制剂(depot preparation)或持续释放制剂中,通过将多晶型物直接注射到器官内来给药。在特定的实施方案中,长效制剂通过(例如皮下或肌肉内)植入或通过肌肉内注射来给药。此外,在其他实施方案中,在靶向药物递送系统中,例如,在用器官特异性抗体包被的脂质体中递送药物。在此类实施方案中,脂质体被靶向至器官并被该器官选择性地吸收。在另外的实施方案中,本文所述的多晶型物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间程度(intermediate)释放制剂的形式提供。在另外的实施方案中,局部施用本文所述的多晶型物。

#### VI. 试剂盒/制品

[0227] 为了在本文所述的治疗应用中使用,还提供了试剂盒和制品。在一些实施方案中,此类试剂盒包含载体、包装或经区室化而能够接纳一个或多个容器(例如小瓶、管等)的容器,每个容器含有一个将在本文所述的方法中使用的单独的元件。合适的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器和试管。该容器由多种材料例如玻璃或塑料形成。

[0228] 此处提供的制品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括在例如美国专利5,323,907、5,052,558和5,033,252中所见的那些材料。药用包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子和任何适用于所选的制剂和预期的给药和治疗方式的包装材料。例如,容器含有一种或多种本文所述的多晶型物,所述多晶型物任选地在组合物中或与本文公开的其他药剂组合。容器任选地具有无菌进出口(例如该容器是静脉内溶液袋或带有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。此类试剂盒任选

地包含化合物以及标识说明或标签或关于其在本文所述方法中的应用的说明书。

[0229] 例如,试剂盒一般包含一个或多个额外的容器,每个容器含有一种或多种不同的材料(例如试剂,任选地为浓缩形式,和/或装置),该材料从商业和使用者的角度来看对于本文所述化合物的使用而言是期望的。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或管标签(其中列出了内容物和/或使用说明),以及带有使用说明书的包装插页。通常也会包含一套说明书。标签任选地位于容器上或附属于容器。例如,当构成标签的文字、数字或其他符号附着、模塑或铭刻在容器本身上时,则标签位于该容器上;当标签例如作为包装插页存在于还可容纳容器的支座或载具内时,则标签附属于该容器。此外,标签用来指示内容物将用于特定的治疗应用。此外,标签指示对例如在本文所述的方法中使用内容物的指导。在某些实施方案中,药物组合物呈现于包装或分配器装置中,该装置含有一种或多种包含本文提供的化合物的单位剂型。该包装例如包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。或者,该包装或分配器附有给药说明书。或者,该包装或分配器附有与管理药物的生产、使用或销售的政府机构规定的形式的容器相关联的告知书,该告知书反映出该机构批准该药物形式用于人类或兽医给药。这种告知书例如是美国食品和药品管理局对方药批准的标签或批准的产品插页。在一些实施方案中,制备含有在兼容的药物载体中配制的本文提供的多晶型物的组合物,将其置于合适的容器中,并标示出可供治疗指明的病况。

#### VII. 使用方法

[0230] 本文所述的多晶型物在多种病症的治疗中或在用于治疗多种病症的药物的制备中是有用的。例如,式I化合物的多晶型物可用作蛋白激酶的抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的多晶型物是一种或多种激酶的抑制剂。例如,式I化合物的多晶型物是EGFR和此类激酶的突变体的抑制剂,该激酶的突变体包括EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。因此,不希望受到任何特定理论的束缚,式I化合物的多晶型物对于治疗疾病、病况或病症,或减轻该疾病、病况或病症的严重程度是特别有用的,其中该疾病、病况或病症与一种或多种激酶如EGFR的激活有关。当特定的疾病、病况或病症与EGFR激酶的激活有关时,该疾病、病况或病症也可称为“EGFR介导的疾病”或疾病症状。因此,在另一方面,本发明提供了用于治疗疾病状态与EGFR和/或其他激酶的激活有关的疾病、病况或病症或减轻该疾病、病况或病症的严重程度的方法。

[0231] 激酶的抑制可在体外、在体内或在细胞系中进行测定。体外试验包括确定对活化的激酶的磷酸化活性或ATP酶活性的抑制的试验。备选的体外试验对抑制剂与激酶结合的能力进行定量。通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记,分离抑制剂、复合物,并确定结合的放射性标记的量,可测定抑制剂的结合。或者,可通过运行竞争实验来确定抑制剂的结合,在该实验中,新的抑制剂与结合至已知放射性配体上的激酶一起温育。在1微摩尔浓度下,一种或多种本发明的多晶型物展现出对包括EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M在内的激酶的至少约50%、60%、70%、80%、90%或更高的抑制。

[0232] 在配制为药学上可接受的形式之前,一般通过标准的色谱法,可将本文所述的式I

化合物的多晶型物制备为基本纯的形式。

[0233] 本文所述的式I化合物的多晶型物可用于治疗多种癌症。可用本文所述的化学实体、组合物和方法预防和/或治疗的癌症包括但不限于人类肉瘤和癌症,例如癌,例如,结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病(例如,急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病));慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和重链疾病。

[0234] 在一些实施方案中,本文所述的式I化合物的多晶型物用于治疗以下部位的癌症:

i. 消化系统,包括但不限于食管、胃、小肠、结肠(包括结直肠)、肝及肝内胆管、胆囊及其他胆、胰腺和其他消化器官;

ii. 呼吸系统,包括但不限于喉、肺及支气管和其他呼吸器官;

iii. 皮肤;

iv. 甲状腺;

v. 乳腺;

vi. 生殖系统,包括但不限于宫颈、卵巢和前列腺;

vii. 泌尿系统,包括但不限于膀胱和肾和肾盂;和

viii. 口腔及咽,包括但不限于舌、口、咽和其他口腔部位。

[0235] 在一些实施方案中,本文所述的式I化合物的多晶型物用于治疗结肠癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌和口癌。

[0236] 式I化合物的多晶型物还可与其他众所周知的治疗剂联合使用,所述治疗剂根据其对抗受治疗的病症的特定有用性进行选择。例如,式I化合物的多晶型物可与至少一种另外的抗癌剂和/或细胞毒性剂联合使用。此外,式I化合物的多晶型物还可与将细胞表面生长因子受体同引发细胞增殖的核信号连接起来的信号传导途径部分的其他抑制剂联合使用。

[0237] 此类已知的、可与本文所述的化学实体联合使用的抗癌剂和/或细胞毒性剂包括:

(i) 抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如在医学肿瘤学中使用的,如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如,吉西他滨和抗叶酸剂,诸如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、更生霉素和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如,长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉烷类如紫杉醇和泰索帝(taxotere),和保罗激酶(polokinas)抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如,表鬼臼毒素如

依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱)；

(ii) 细胞抑制剂,例如抗雌激素药(例如,他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬(iodoxifene))、抗雄激素药(例如,比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)和5 $\alpha$ -还原酶的抑制剂如非那雄胺(finasteride)；

(iii) 抗侵袭剂[例如,c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 66586661)和波舒替尼(SK1-606),以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或类肝素酶(Heparanase)的抗体];

(iv) 生长因子功能的抑制剂:例如,此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如,抗erbB2抗体曲妥珠单抗[赫赛汀(Herceptin™)]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥(Erbitux),C225]和Stem等人Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29中公开的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体;此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如,EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼洛替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替匹法尼(RI15777)和氯那法尼(lonafarnib)(SCH66336)),通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、P13激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-IR激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶(aurora kinase)抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

(v) 抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子的效应的那些药剂,(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(阿瓦斯丁(Avastin™))和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如凡德他尼(ZD6474)、伐他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿昔替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(GW 786034)和4-{4-氟-2-甲基咪唑-5-基氧基}-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240)、诸如在国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些的化合物和通过其他机理起作用的化合物(例如,利诺胺、整联蛋白av $\sim$ 3功能的抑制剂和血管他丁));

(vi) 血管损伤剂,例如考布他汀(Combretastatin)A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

(vii) 内皮素受体拮抗剂,例如,齐泊腾坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦

(atrasentan)；

(viii) 反义疗法，例如针对上文所列的靶标的那些，例如ISIS 2503（一种抗ras反义药物）；

(ix) 基因治疗方法，包括例如置换异常基因（诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2）的方法、GDEPT（基因导向的酶前药疗法）方法（诸如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法）和增强受试者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法（例如多药耐药性基因疗法）；和

(x) 免疫治疗方法，包括例如增强受试者肿瘤细胞的免疫原性的离体方法和体内方法，诸如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染、降低T细胞无反应性(energy)的方法、使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0238] 在某些实施方案中，式I化合物的一种或多种多晶型物与一种或多种选自紫杉醇(paclitaxel)、硼替佐米、达卡巴嗪、吉西他滨、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、卡培他滨、多西他赛、厄洛替尼、芳香酶抑制剂（诸如，阿诺新(AROMASIN™)（依西美坦））和雌激素受体抑制剂（诸如，FASLODEX™（氟维司群））的药剂联合施用。

[0239] 当向人类受试者施用式I化合物的多晶型物时，通常由开处方的医师来确定每日剂量，其中所述剂量通常根据个体受试者的年龄、体重和反应以及受试者的症状的严重程度而变化。

[0240] 在一种示例性应用中，向经受癌症例如乳腺癌治疗的哺乳动物施用适量的式I化合物的至少一种多晶型物。通常以每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重（以单剂量或分剂量施用），例如每天至少约0.1mg/kg体重的量进行给药。特定治疗剂量可包括例如约0.01mg至约1000mg的式I化合物的多晶型物，诸如包括例如约1mg至1000mg。在单位剂量的制剂中，式I化合物的至少一种多晶型物的量可根据特定的应用而在约0.1mg至1000mg，诸如约1mg至300mg，例如10mg至200mg变化或调整。给药量将根据所用的至少一种化学实体的特定IC<sub>50</sub>值和主治临床医师考虑诸如健康、体重和年龄等因素的判断而变化。在其中本文所述的式I化合物的至少一种多晶型物不是唯一活性成分的联合应用中，有可能施用较少量的至少一种多晶型物，而仍然具有治疗或预防效果。

[0241] 在一些实施方案中，所述药物制剂为单位剂型。在此类剂型中，将制剂细分成含有适量（例如达到所需目的的有效量）的式I化合物的至少一种多晶型物的单位剂量。

[0242] 采用的实际剂量可根据受试者的需求和受治疗的病症的严重程度而变化。用于特定情况的恰当剂量的确定在本领域技能范围内。通常，用小于式I化合物的至少一种多晶型物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后，小量提高该剂量直到达到这种情况下的最佳效果。为了方便起见，如果需要，可将总每日剂量分开并在该日内分批施用。

[0243] 根据主治临床医师（内科医师）考虑诸如受试者的年龄、状况和块头以及所治疗的疾病的严重程度等因素的判断来调节式I化合物的至少一种多晶型物和（如果适用的话）其他化疗剂和/或放射疗法的施用量和施用频率。

[0244] 可根据本领域中熟知的治疗方案施用化疗剂和/或放射疗法。化疗剂和/或放射疗法的施用可根据所治疗的疾病和该化疗剂和/或放射疗法对该疾病的已知效果而变化，这对于本领域技术人员而言是显而易见的。另外，根据熟练的临床医师的知识，治疗方案（例

如,剂量和施用次数)可鉴于观察到的所施用的治疗剂(即,抗肿瘤剂或放射)对受试者的影响并鉴于观察到的疾病对所施用的治疗剂的反应而变化。

[0245] 另外,通常式I化合物的至少一种多晶型物不必与化疗剂在同一药物组合物中施用,而因为不同的物理和化学特性,可以通过不同途径施用。例如,该多晶型物/组合物可口服施用,以产生并保持其良好的血液水平,而该化疗剂可静脉内施用。给药模式和给药合理性的确定(若可能,在同一药物组合物中)完全属于熟练的临床医师的知识范围内。可根据本领域已知的确立方案进行初始给药,然后基于观察到的效果,可由熟练的临床医师调整剂量、给药模式和给药次数。

[0246] 对多晶型物(适当时,以及化疗剂和/或放射)的具体选择将取决于主治医师的诊断和他们对受试者状况的判断以及适当的治疗方案。

[0247] 可根据增生性疾病的性质、受试者的状况和将与所述一种或多种多晶型物/组合物联合施用(即,在单一治疗方案内)的化疗剂和/或放射的实际选择,同时(例如,同时、基本同时或在同一治疗方案内)或按序施用式I化合物的一种或多种多晶型物(适当时,以及化疗剂和/或放射)。

[0248] 在联合应用和使用中,式I化合物的一种或多种多晶型物和化疗剂和/或放射不必同时或基本同时施用,并且式I的一种或多种多晶型物以及化疗剂和/或放射的初始施用次序可能并不重要。因此,可首先施用式I的至少一种多晶型物,然后施用化疗剂和/或放射;或者可首先施用化疗剂和/或放射,然后施用式I的至少一种多晶型物。在单一治疗方案中可重复这种交替施用。在评估所治疗的疾病和受试者的状况后,治疗方案中各治疗剂的施用次序和重复施用次数的确定完全属于熟练的医师的知识范围内。例如,可首先施用化疗剂和/或放射,然后通过施用式I的至少一种多晶型物继续该治疗,然后(如果确定有利的话)施用化疗剂和/或放射等直至完成该治疗方案。

[0249] 因此,依据经验和知识,执业医师能随着治疗的进行,根据个体受试者的需求调整用于治疗化学实体/组合物的各种给药方案。

[0250] 主治临床医师当判断在给药剂量下治疗是否有效时,将考虑受试者的总体健康以及更明确的体征,例如,疾病相关的症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩或转移的抑制。可通过诸如放射性研究(例如,CAT或MRI扫描)的标准方法来测量肿瘤的尺寸,并可使用连续测量来判断肿瘤的生长是否已被推迟或甚至逆转。疾病相关症状如疼痛的减轻和总体状况的改善也可用于帮助判断治疗的有效性。

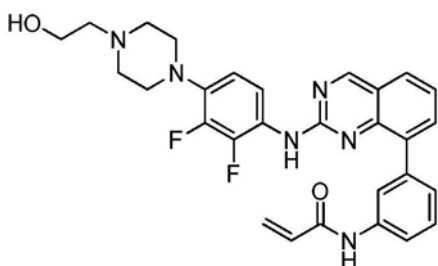
#### 实施例

[0251] 以下实施例用于更充分地描述使用本发明的方式。提供这些实施例是为了说明目的而不应当用于限定本发明的真正范围。

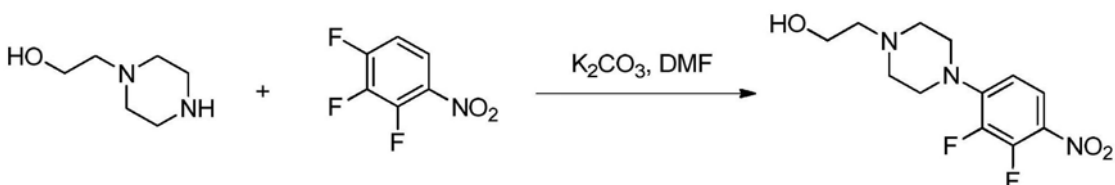
[0252] 在实施本文所述方法的程序中,当然应理解,对特定缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等的提及并非意在限制,而应理解成包括本领域普通技术人员认为在提出该讨论的特定上下文中有意义或有价值的所有相关材料。例如,通常有可能用一种缓冲液体系或培养基代替另一种缓冲液体系或培养基而仍然获得类似的(如果不是相同的话)结果。本领域技术人员充分了解此类体系和方法,从而能够无需过多试验即可作出此类替代,以便在使用本文所公开的方法和程序中最好地服务于其目的。

#### 通用程序

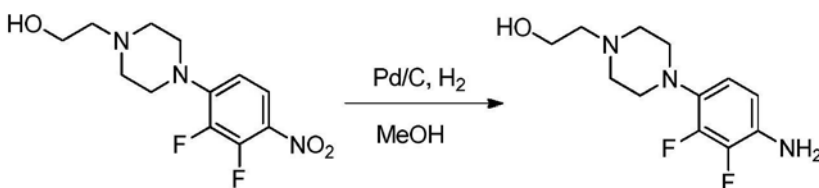
实施例1:式I化合物N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



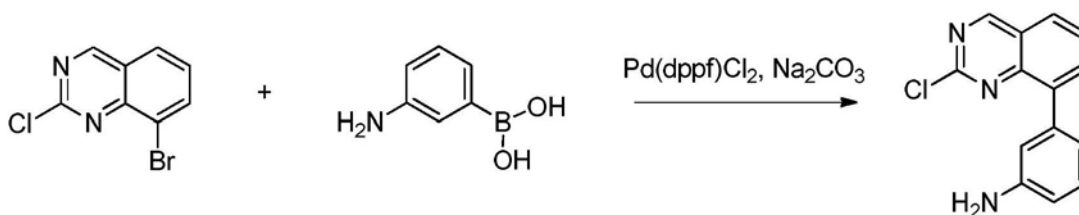
N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



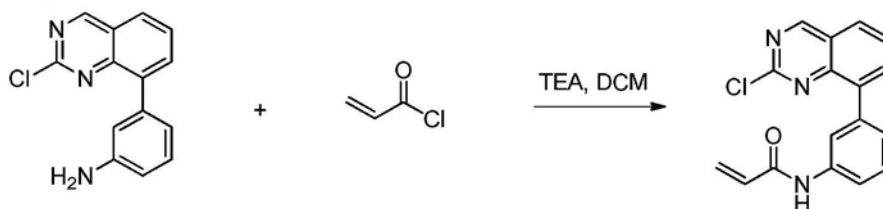
[0253] 在0℃下向1,2,3-三氟-4-硝基苯(2.5g,14mmol,1.0当量)的DMF(20mL)溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.8g,28mmol,2.0当量),随后添加2-(哌嗪-1-基)乙醇(1.8g,14mmol,1.0当量),并在室温下搅拌该混合物过夜。将混合物倒入冰水(200mL)中,过滤,并真空干燥,得到2-(4-(2,3-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.7g,67.5%)。



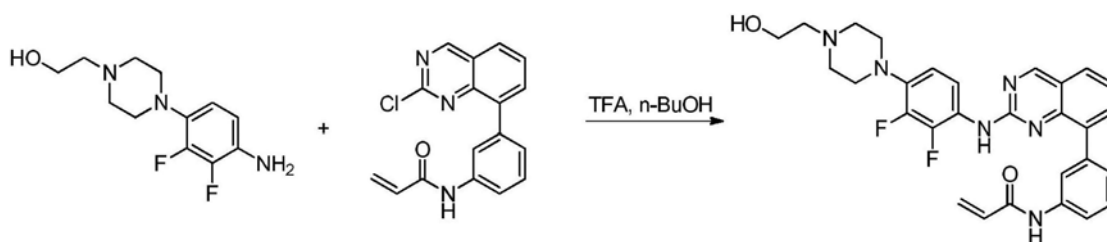
[0254] 向2-(4-(2,3-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.7g,9.0mmol)的MeOH(30mL)溶液中添加Pd/C(270mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液,得到呈灰白色固体的2-(4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.39g,99%产率)。



[0255] 向8-溴-2-氯喹啉(15.4g,63.6mmol,1当量)和(3-氨基苯基)硼酸(8.7g,63.6mmol,1当量)在二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(200mL/20mL)中的溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.5g,127.2mmol,2当量),随后在N<sub>2</sub>下添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(2.6g,3.2mmol,0.05当量),随后将混合物在80℃下搅拌12h。然后将溶液冷却至室温,浓缩,并将残余物通过柱色谱法(PE/EA=3:2,v/v)纯化,得到呈黄色固体的3-(2-氯喹啉-8-基)苯胺(8.7g,53.7%产率)。



[0256] 向在冰浴中冷却的3-(2-氯喹啉-8-基)苯胺(8.7g, 34mmol, 1当量)的DCM(200mL)溶液中添加TEA(9.5mL, 68mmol, 2当量), 随后逐滴添加丙烯酰氯(4.1mL, 51mmol, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 随后用盐水洗涤, 经无水 $\text{N}_2\text{S}_4$ 干燥, 浓缩, 并将残余物通过柱色谱法(PE/EA=1:1, v:v)纯化, 得到呈黄色固体的N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(6.6g, 65%产率)。



[0257] 向2-(4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(83mg, 0.32mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(5mL)中的悬浮液中添加TFA(68mg, 0.64mmol, 2当量), 并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液(20mL)洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 并将残余物通过柱色谱法(MeOH/DCM=1/30, v:v)纯化, 得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(16.3mg, 9.5%产率)。LRMS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) m/z 计算值531.2, 实测值531.2。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  9.21 (s, 1H), 7.19-8.01 (m, 10H), 8.90 (s, 1H), 6.41-6.49 (m, 3H), 5.86 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 3H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 4H), 3.18 (m, 2H)。

#### 实施例2. 式I化合物的形式I的制备

[0258] 在55-65℃和氮气下, 将粗品式I化合物(约30g, 基于重量测定的75%)溶解于乙酸乙酯(3L)中。经由硅胶垫过滤所得溶液, 并在55-65℃下用乙酸乙酯(3L×2)洗涤。将滤液在30-40℃下真空浓缩至约2.4L。将混合物加热至75-85℃并保持约1小时。然后冷却至50-60℃并维持约2小时。再次重复加热冷却操作, 然后将混合物冷却至20-30℃并搅拌3小时。过滤所得混合物, 并用乙酸乙酯(60mL×2)洗涤。将湿滤饼在30-40℃下真空干燥, 得到(约16g)纯化的式I化合物的形式I。

#### 实施例3. 式I化合物的形式III的制备

[0259] 将式I化合物(2g)在氮气和75-85℃下溶解在EtOH(40mL)中。将正庚烷(40mL)逐滴加入到75-85℃的反应中。将混合物在75-85℃下搅拌1小时。然后冷却至50-60℃并维持约2小时。再次重复加热冷却操作, 并继续将混合物冷却至20-30℃并搅拌3小时。过滤所得混合物, 并用EtOH/正庚烷(1/1, 5mL×2)洗涤。将湿滤饼在30-40℃下真空干燥, 得到纯化的式I化合物的形式III(1.7g)。

#### 实施例4. 式I化合物的形式IV的制备

将粗品式I化合物(15g)在氮气和75-85℃下溶解于乙酸乙酯(600mL)中, 并用无水

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、活性炭、二氧化硅金属清除剂处理1小时。经由中性Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>过滤所得混合物,并在75-85°C下用乙酸乙酯(300mL×2)洗涤。将滤液在30-40°C下真空浓缩,并与DCM(150mL)交换。在35-45°C下将正庚烷(75mL)添加到该DCM溶液中,然后将混合物缓慢冷却至20-30°C。过滤所得混合物,并用DCM/正庚烷(2/1,10mL×3)洗涤。将湿滤饼在35-40°C下真空干燥,得到纯化的式I化合物的形式IV(9.6g)。

#### 实施例5. 式I化合物的形式V的制备

[0260] 将式I化合物的多晶型物形式III在烘箱中80°C干燥2天,获得多晶型物形式V。

#### 实施例6. 式I化合物的形式VI的制备

[0261] 将式I化合物(1g)在氮气和75-85°C下溶解在IPA(20mL)中。将正庚烷(20mL)逐滴加入到75-85°C的反应中。将混合物在45-55°C下搅拌16小时。然后加热至75-85°C并维持约0.5小时。然后冷却至45-55°C保持0.5小时,并继续将混合物冷却至20-30°C并搅拌3小时。过滤并用IPA/正庚烷(1/1,3mL×2)洗涤。将湿滤饼在75-80°C下真空干燥2小时,得到纯化的式I化合物的形式VI。

#### 实施例7. 式I化合物的形式VIII的制备

[0262] 将式I化合物的多晶型物形式VI在烘箱中80°C干燥2天,获得多晶型物形式VIII。

#### 实施例8. X射线粉末衍射(XRD)

[0263] 在Bruker D8 Advance上获得X射线粉末衍射(XRD)图。在40kV和40mA下最小运行的CuK源(=1.54056埃)会在4至40度2 $\theta$ 之间扫描每个样品。步长为0.05°C,扫描速度为每步0.5秒。

#### 实施例9. 热重分析(TGA)

[0264] 热重分析在TA Instrument TGA单元(TGA 500型)上进行。将样品在铂盘中以10°C/min的速度从环境温度加热至300°C,同时以60mL/min(样品吹扫)和40mL/min(天平吹扫)进行氮气吹扫。TGA温度用镍标准品校准,MP=354.4°C。重量校准使用制造商提供的标准品进行,并针对柠檬酸钠二水合物去溶剂化进行验证。

#### 实施例10. 差示扫描量热法(DSC)

[0265] 差示扫描量热分析在TA Instrument DSC单元(DSC 1000或2000型)上进行。将样品在非密封铝盘中以10°C/min的速度从环境温度加热至300°C,并以50mL/min进行氮气吹扫。DSC温度用钢标准品校准,起始温度为156-158°C,焓为25-29J/g。

#### 实施例11. 吸湿性(DVS)

[0266] 在25°C下使用DVS Moisture Balance Flow System(Model Advantage)在以下条件下生成水分吸收曲线:样品量约为5至10mg,25°C干燥60分钟,吸收范围为0%至95%RH,解吸范围为95%至0%RH,步距为5%。平衡标准是5分钟内<0.01%的重量变化,最多120分钟。

#### 实施例12: 显微镜检查

[0267] 使用配备有2.5倍、10倍和20倍物镜的Leica DMLP偏振光显微镜和数码相机进行显微镜检查,以捕获显示颗粒形状、大小和结晶度的图像。使用交叉偏光片显示分散在浸油中的样品的双折射和晶体习性。

#### 实施例13: HPLC

[0256] HPLC使用以下仪器和/或条件进行。

仪器	Agilent 1200 HPLC System			
柱	Agilent Zora SB-C8, 4.6*75 mm, 3.5 $\mu$ m			
流动相 A	0.1% TFA 水溶液			
流动相 B	0.1% TFA 的乙腈溶液			
稀释剂	EtOH/水(1:1)			
流速	1.0 ml/min			
柱温	30 °C			
波长	268 nm			
注入体积	10 $\mu$ l			
采集时间	22 min			
采集后时间 (post time)	5 min			
梯度	时间(min)	流速(mL/min)	A (%)	B (%)
	0	1.0	90	10
	3	1.0	65	35
	10	1.0	60	40
	13	1.0	40	60
	17	1.0	15	85
	20	1.0	15	85
	22	1.0	90	10

实施例14:式I化合物的形式I和形式VI的竞争性测试。

[0268] 将式I化合物的两种多晶型物形式——形式I和形式VI——以1:1的比例悬浮在各种溶剂中,并在室温下平衡一段时间。在7天时检查残余固体的形式。如果仍然是混合形式,则继续在室温或40°C下平衡。溶剂是EtOAc、iPoAc、丙酮、MEK、EtOH、IPA、IPE、MTBE、己烷和庚烷。样品制备总结在表1中。

表1. 式I化合物的形式I与形式VI之间的竞争性测试

编号	溶剂	形式 I	形式 VI
1	乙酸乙酯 (EtOAc)	29.2mg	28.0mg
2	乙酸异丙酯 (iPoAc)	25.3mg	27.4mg
3	丙酮	25.8mg	26.1mg
4	MEK	26.3mg	27.0mg
5	EtOH	24.7mg	26.2mg
6	IPA	24.6mg	25.1mg
7	异丙醚(IPE)	26.9mg	26.6mg
8	MTBE	27.2mg	27.3mg
9	己烷	24.9mg	25.7mg
10	庚烷	29.3mg	27.6mg

[0269] XRPD谱在实验开始和结束时获取,并与已知形式的XRPD图进行了比较。根据XRPD结果,通过悬浮平衡7天在丙酮、MEK中,通过悬浮平衡14天在EA、iPoAc中,以及通过悬浮平衡21天在MTBE中观察到形式I。通过悬浮平衡7天,在IPA中观察到形式VI。通过悬浮平衡7天,在EtOH中观察到形式III和形式VI的混合晶体。平衡21天后,在IPE、己烷和庚烷中未观察到形式转换,并且样品仍然是形式I和形式VI的混合物。表2中列出了详细信息。

表2. 多晶型物形式I和形式VI竞争测试的结果

编号	溶剂	7天时的检查结果	14天时的检查结果	21天时的检查结果
1	乙酸乙酯 (EtOAc)	混合的,继续在 40°C下平衡	形式 I	NA
2	乙酸异丙酯 (iPoAc)	混合的,继续在 40°C下平衡	形式 I	NA
3	丙酮	形式 I	NA	NA
4	MEK	形式 I	NA	NA
5	EtOH	形式 III 和形式 VI	NA	NA
6	IPA	形式 VI	NA	NA
7	异丙醚 (IPE)	继续在室温下平衡	混合的,继续在 40°C下平衡	混合的

8	MTBE	继续在室温下平衡	混合的, 继续在 40°C 下平衡	形式 I
9	己烷	继续在室温下平衡	混合的, 继续在 40°C 下平衡	混合的
10	庚烷	继续在室温下平衡	混合的, 继续在 40°C 下平衡	混合的

NA=未进行

#### 实施例15:形式VI的稳定性测试

[0270] 式I化合物的形式VI用于初步加速稳定性测试。将样品暴露于不同的应激条件(40°C/75%RH和60°C)下2周。将标准品对照置于-20°C。分别在第0天、第1周和第2周取出样品和相应的标准品对照进行XRPD、DSC和HPLC分析。表3中列出了样品制备信息。置于没有湿度的条件下的样品用盖紧密密封。置于湿度条件下的样品仅用具有针孔的铝箔覆盖。如实施例14所述进行HPLC步骤。

表3.形式VI的加速稳定性样品制备

样品	条件	样品编号	7天-重量 (mg)	14天-重量 (mg)	
形式 VI	-20°C	1	-	3.028	
		2	-	3.117	
		3	-	3.082	
		4	-	3.374	
	40°C/75%RH	1	3.333	3.074	
		2	3.316	3.360	
		3 (XRD,DSC)	38.5	36.1	
	60°C	1	2.847	3.297	
		2	2.919	2.801	
		3	42.7	35.7	
			(XRD,DSC)		

[0271] 通过HPLC、XRPD和DSC测试的稳定性结果在表4中示出。没有检测到显著的降解和晶体转化,式I化合物的形式VI在储存期间似乎是稳定的。

表4:式I化合物的形式VI的固体稳定性数据。

样品类型	峰面积	峰面积%	测定%	平均测定(%)	总杂质 <sup>b</sup> (%)
标准品	5003	99.2	N/A	N/A	0.85
	5610	99.2	N/A	N/A	0.80
-20°C	4980	99.0	92.15	92.21	0.95
	5460	99.0	92.28		0.98
40°C-75RH-7 天	5369	99.1	91.85	91.67	0.95
	5321	99.0	91.50		0.98
40°C-75RH-14 天	4966	99.0	92.13	91.79	0.99
	5389	99.0	91.45		0.96
60°C-7 天	4574	98.9	91.61	92.68	1.10
	4800	99.0	93.76		1.04
60°C-14 天	5309	99.0	91.82	91.80	1.01
	4508	99.1	91.77		0.94

[0272] <sup>b</sup>: 基于峰面积归一法计算总杂质。

实施例16: 式I化合物的形式I的稳定性测试

[0273] 形式I (非微粉化的和微粉化的) 用于初步加速稳定性测试。将样品暴露于不同的应激条件 (40°C/75%RH和60°C) 下2周。将标准品对照置于-20°C。分别在第0天、第1周和第2周取出样品和相应的标准品对照进行XRPD、DSC和HPLC分析。表5中列出了样品制备信息。置于没有湿度的条件下的样品用盖紧密密封。置于湿度条件下的样品仅用具有针孔的铝箔覆盖。如实施例14所述进行HPLC步骤。

表5. 式I化合物的形式I的加速稳定性样品制备

样品	条件	样品编号	7 天(mg)	14 天(mg)
非微粉化的形式 I	RT	1	2.992	-
		2	2.914	-
	40°C/75%RH	1	2.649	2.848
		2	2.707	3.065
		3 (XRD)	~25	~25
	60°C	1	3.035	2.698
		2	2.728	2.798
		3 (XRD)	~25	~25
	微粉化的形式 I	RT	1	3.181
2			2.841	-
40°C/75%RH		1	3.163	3.186
		2	2.908	2.928
		3 (XRD)	~25	~25
60°C		1	2.861	3.220
		2	3.146	3.22
		3 (XRD)	~25	~25

[0274] 通过HPLC、XRPD和DSC测试的稳定性结果在表6和表7中示出。没有检测到显著的降解和晶体转化,式I化合物的形式I(非微粉化的和微粉化的)在储存期间似乎是稳定的。

表6. 非微粉化的式I化合物的形式I的固体稳定性数据

样品类型	峰面积	峰面积%	RRT	测定%	平均测定(%)	总杂质(%) <sup>b</sup>	平均总杂质(%)
			1.09				

标准品	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
RT	9087	99.18	0.027	98.98	99.08	0.82	0.84
	8868	99.14	0.027	99.18		0.86	
40°C-75RH-7d	7988	99.12	0.027	98.28	98.44	0.88	0.88
	8189	99.12	0.032	98.59		0.88	
40°C-75RH-14d	8584	99.14	0.026	98.24	97.88	0.86	0.86
	9172	99.14	0.027	97.53		0.86	
60°C-7d	8939	99.15	0.030	95.99	97.38	0.85	0.85
	8268	99.15	0.028	98.78		0.85	
60°C-14d	8144	99.17	0.028	98.38	98.81	0.83	0.85
	8520	99.14	0.028	99.25		0.86	

表7. 微粉化的式I化合物的形式I的固体稳定性数据

样品类型	峰面积	峰面积 %	RRT 1.09	测定 %	平均测定 (%)	总杂质 (%) <sup>b</sup>	平均总杂质 (%)
标准品	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
RT	9637	99.14	0.029	98.74	98.55	0.86	0.84
	8574	99.18	0.024	98.36		0.82	
40°C-75RH-7d-	9478	99.14	0.029	97.67	97.48	0.86	0.86
	8681	99.14	0.024	97.30		0.86	
40°C-75RH-14d	9404	99.11	0.028	96.20	97.10	0.89	0.88
	8804	99.12	0.028	98.00		0.88	
60°C-7d	8643	99.15	0.022	98.46	97.90	0.85	0.85
	9397	99.15	0.028	97.35		0.85	
60°C-14d	9733	99.12	0.027	98.52	98.37	0.88	0.87
	9704	99.13	0.028	98.23		0.87	

[0275] 尽管已显示和描述了一些实施方案,但可在不背离本发明的精神和范围的情况下对其进行各种改进和替代。例如,为了权利要求阐释目的,下文中列出的权利要求书无意以比其书面语言更窄的任何方式来解释,因此无意将来自说明书的示例性实施方案解读为权利要求。因此,应当理解,已经对本发明进行了说明性描述,而非对权利要求的范围进行限制。

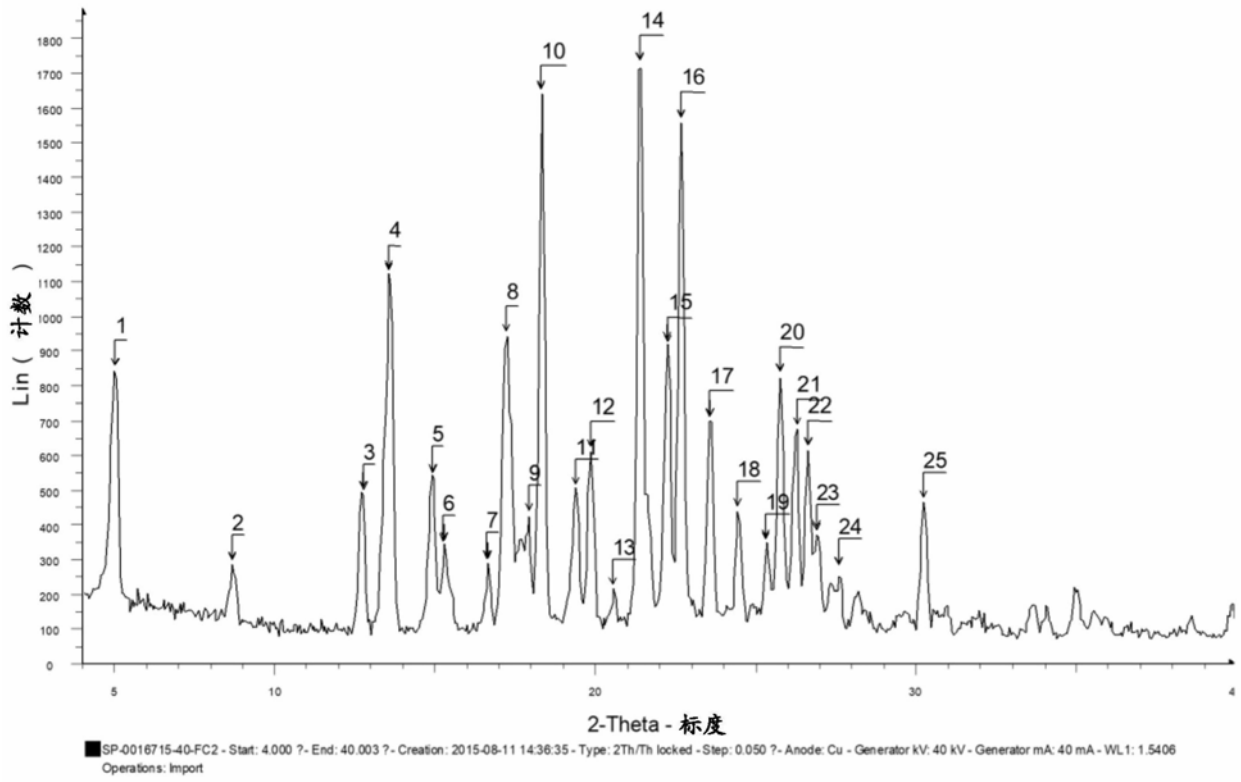


图1

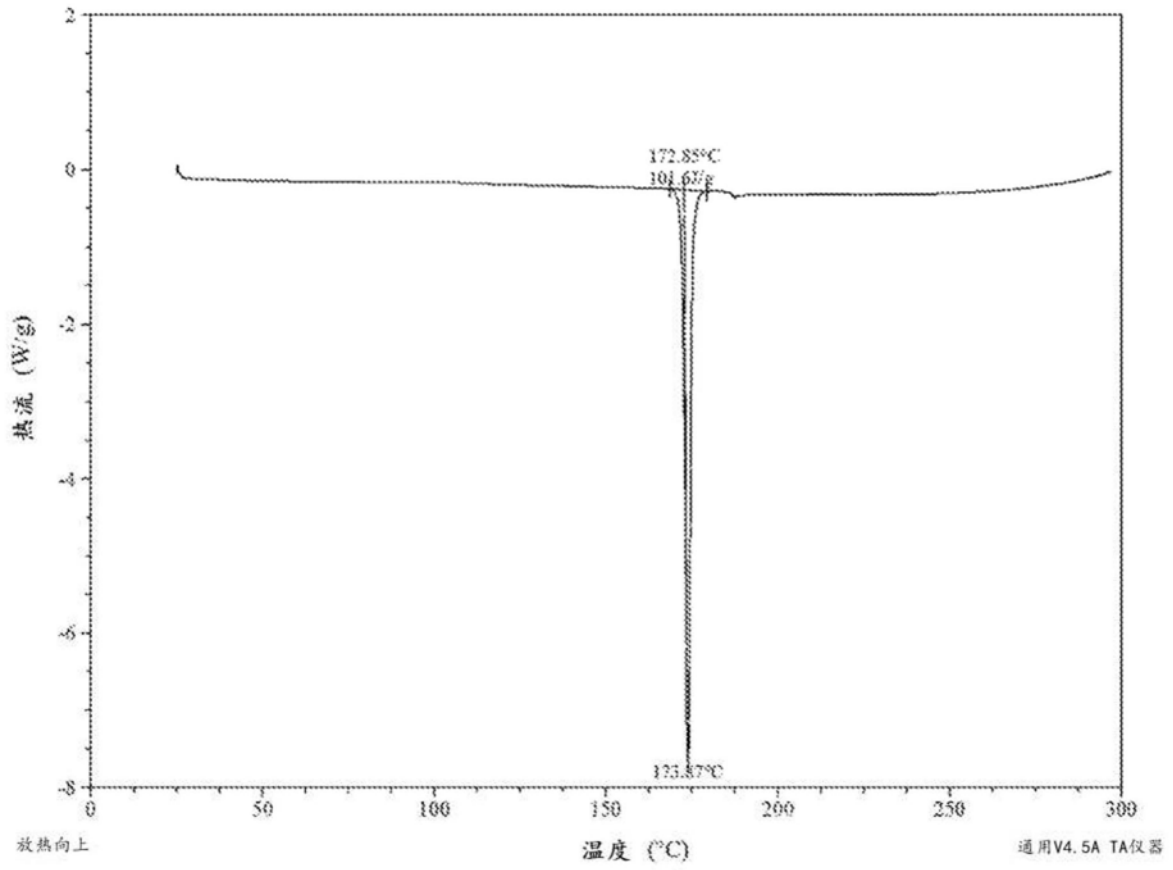


图2

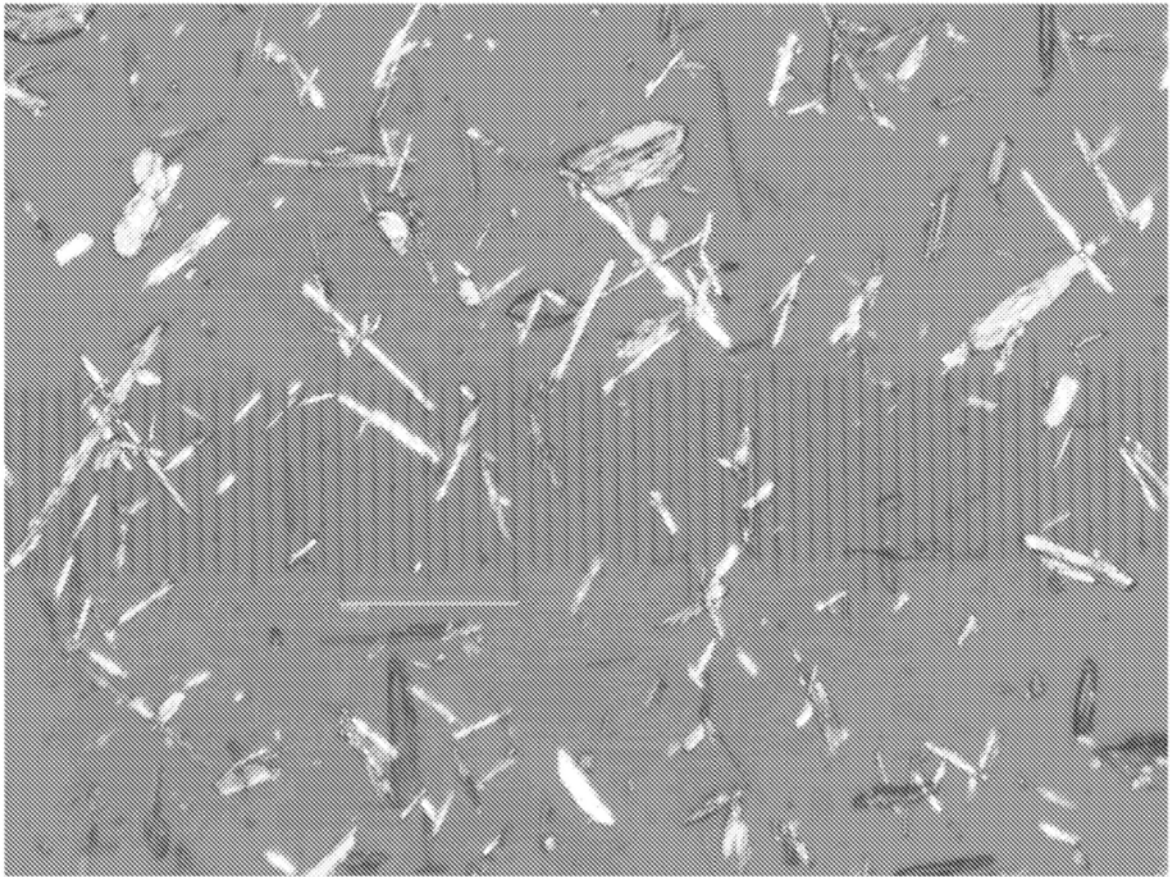


图3

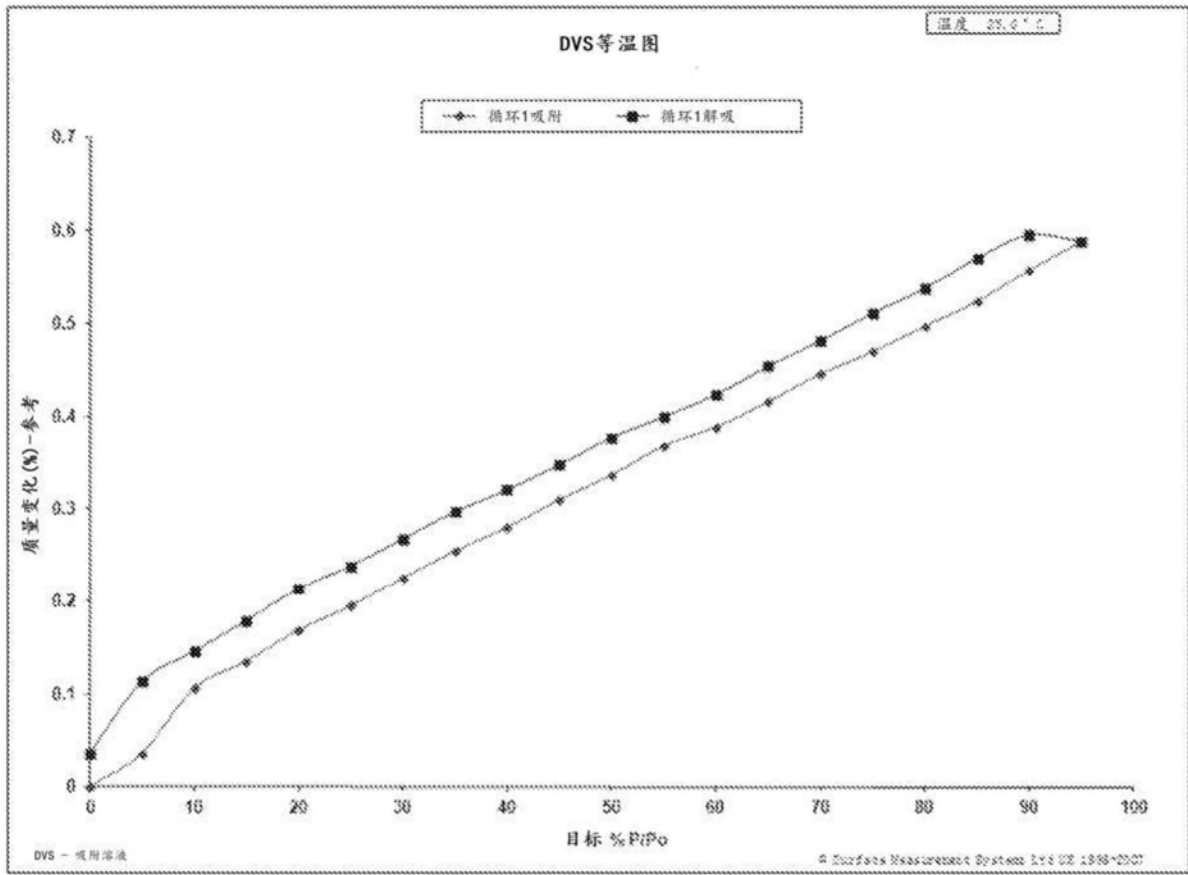


图4

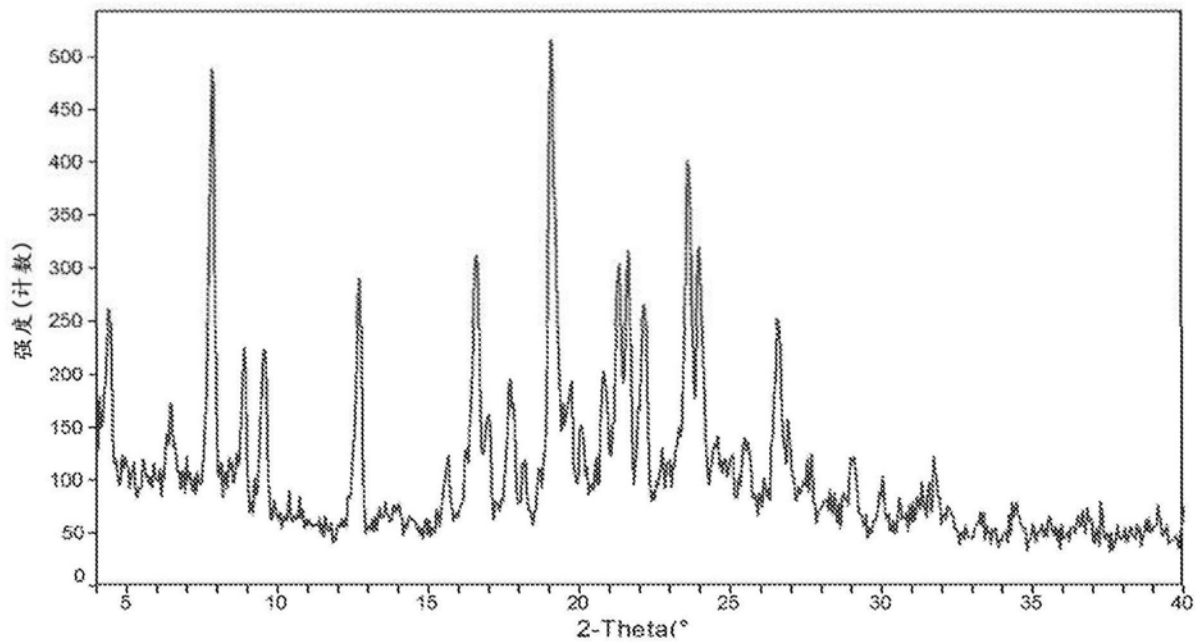


图5

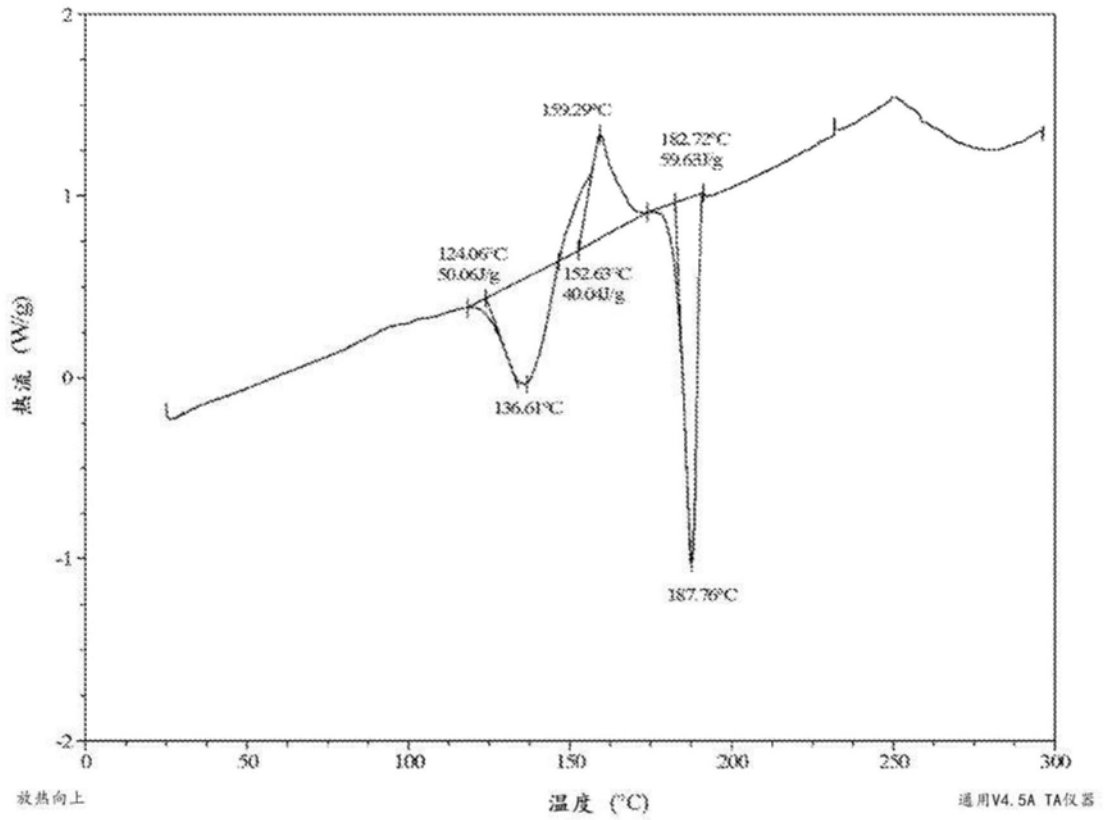


图6

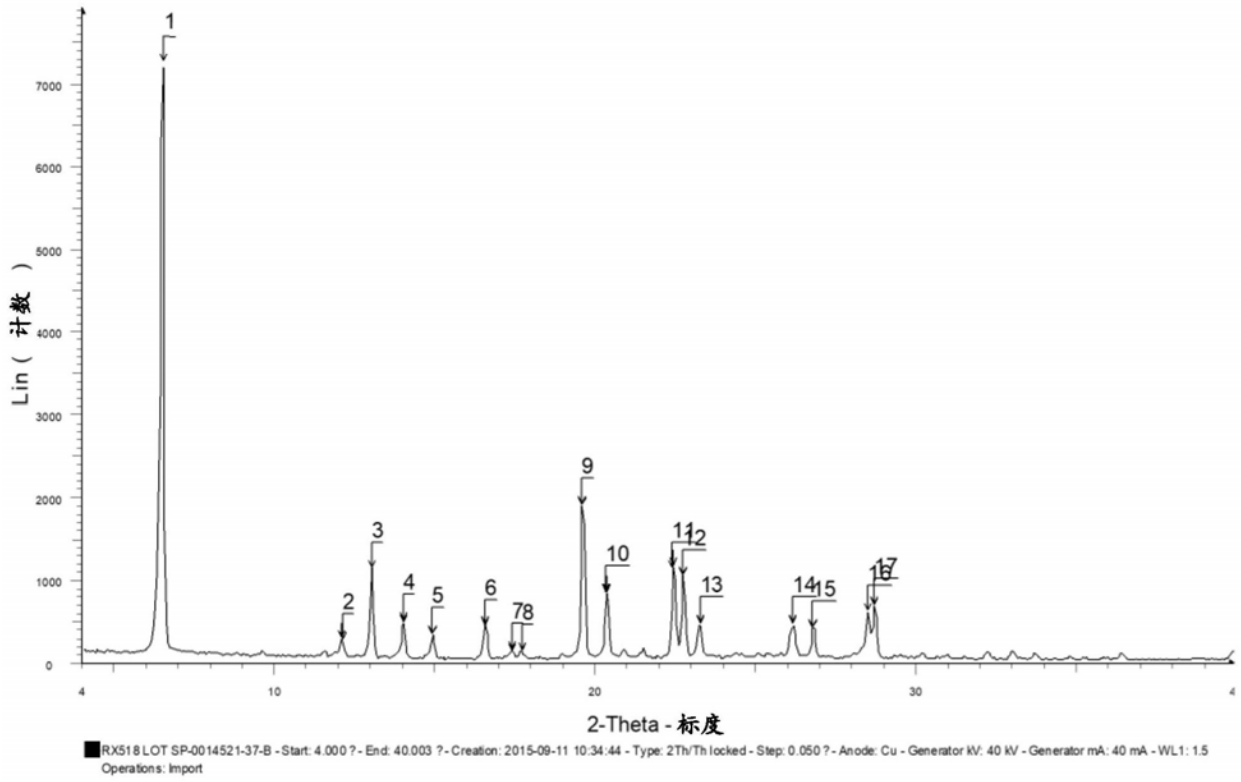


图7

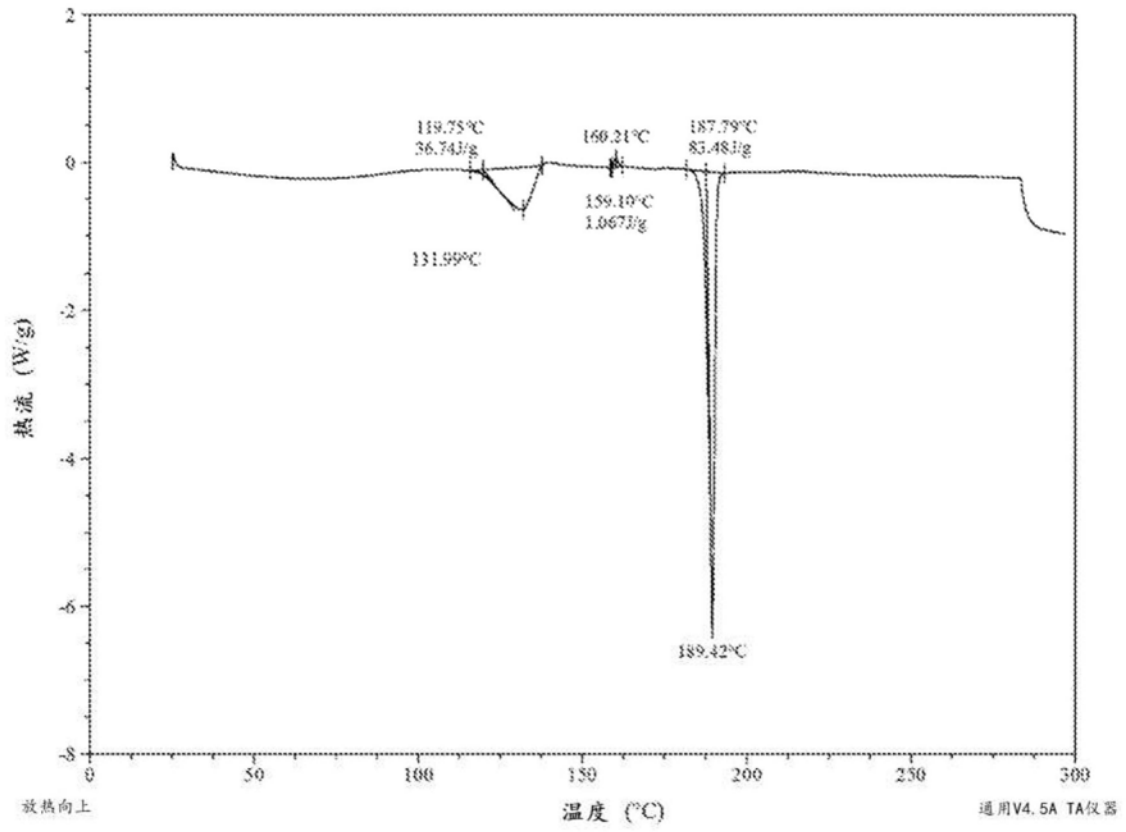


图8

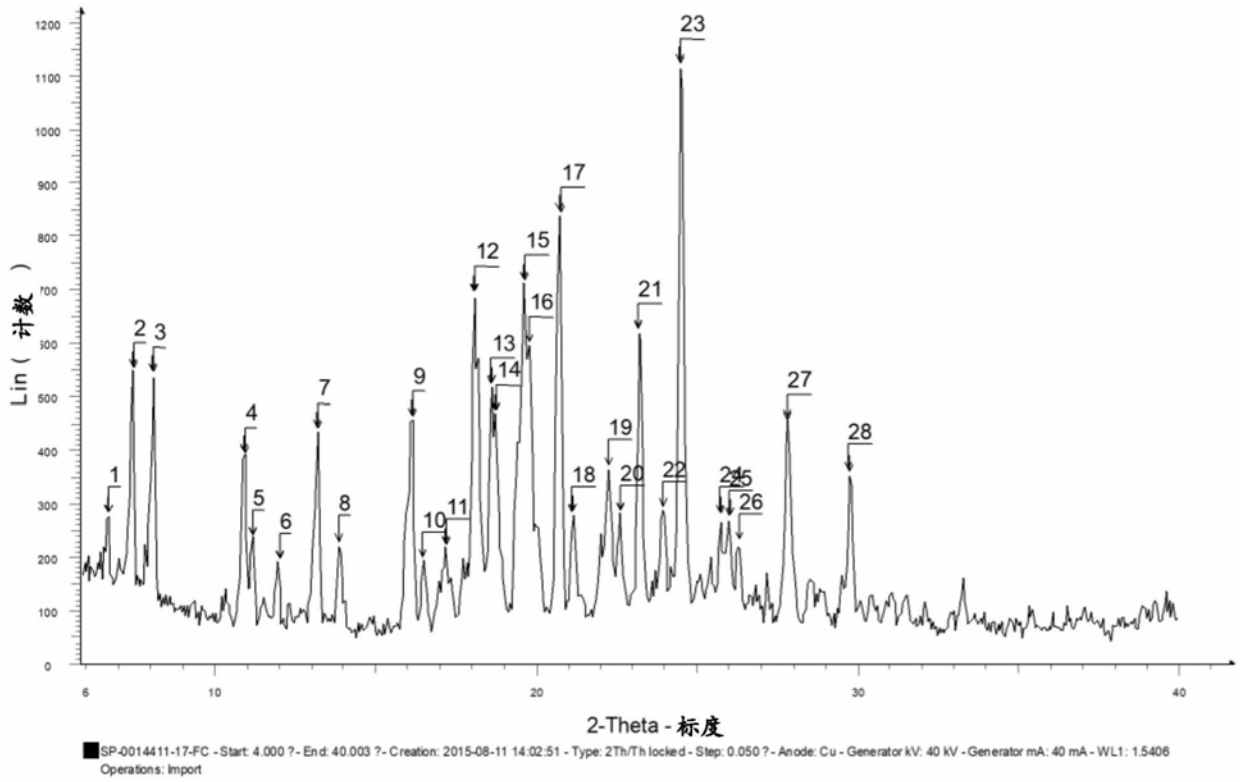


图9

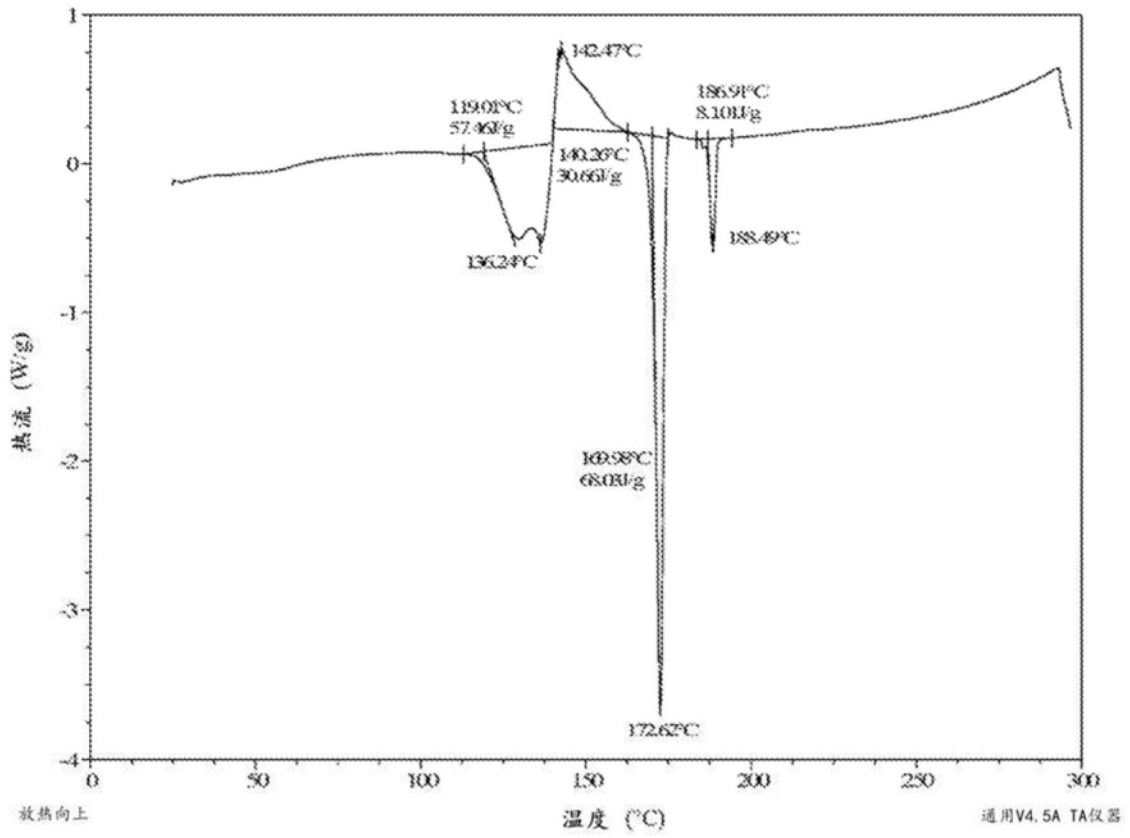


图10

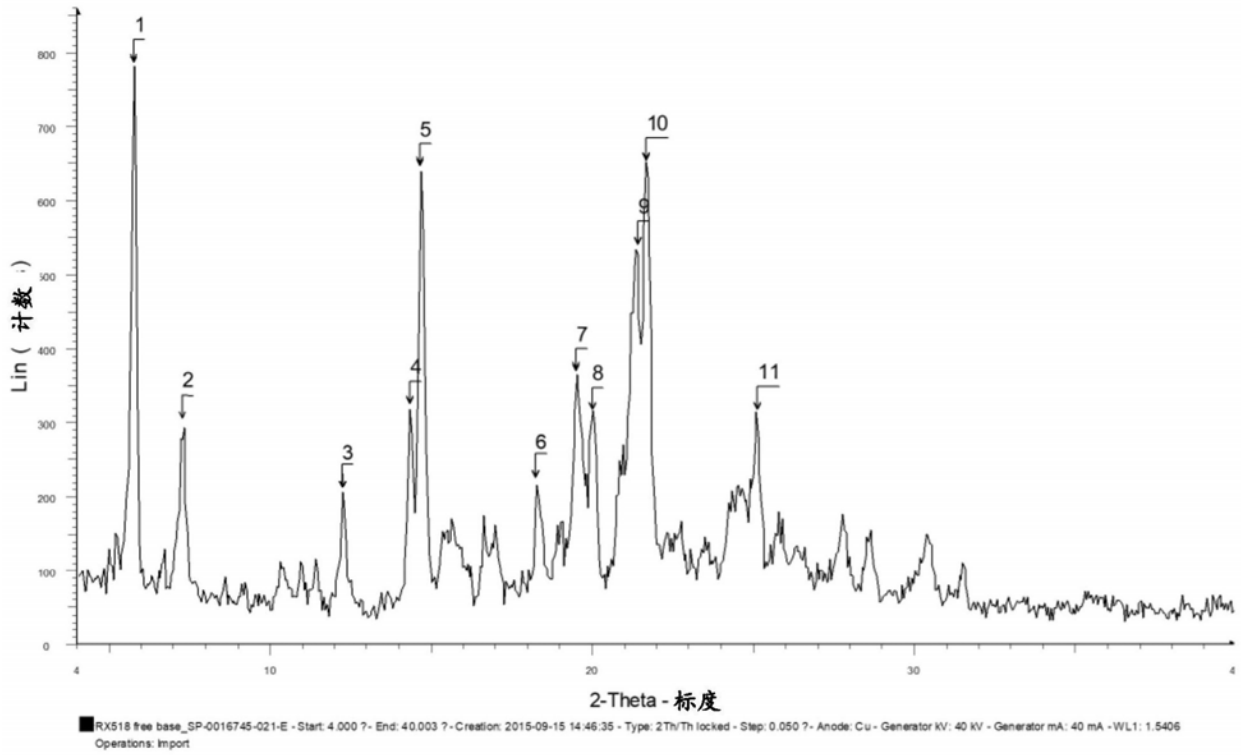


图11

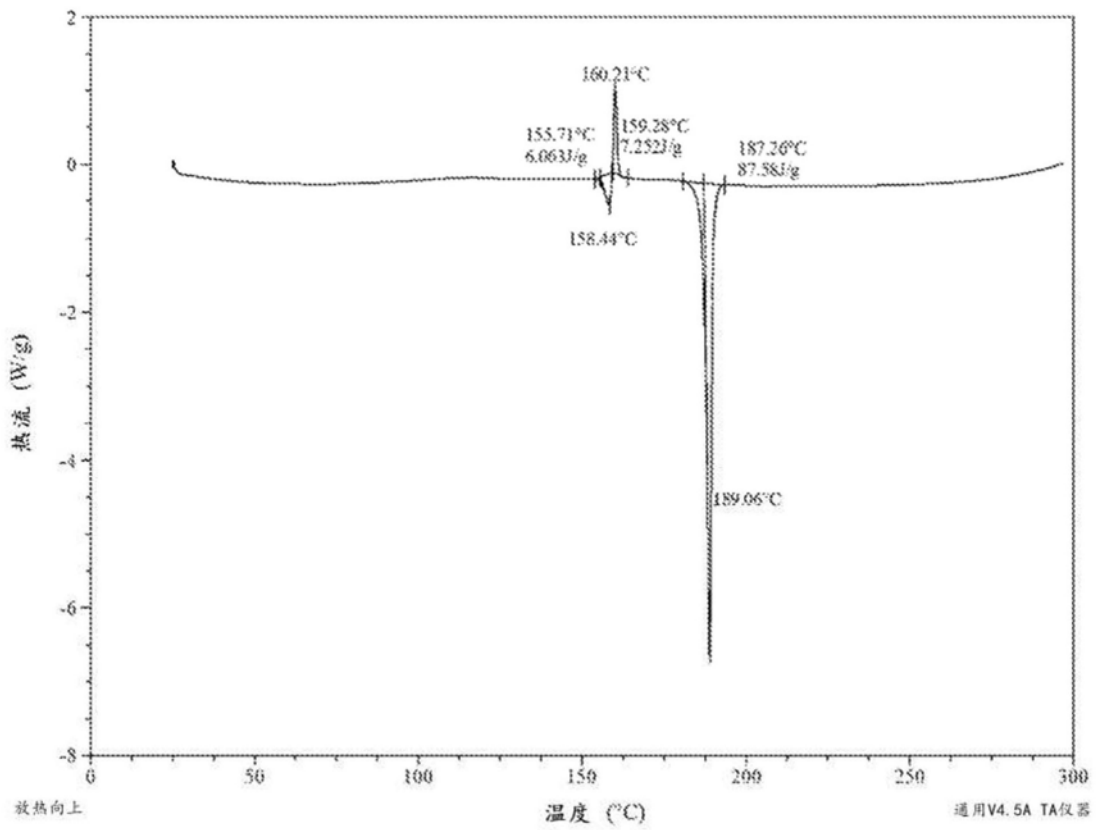


图12

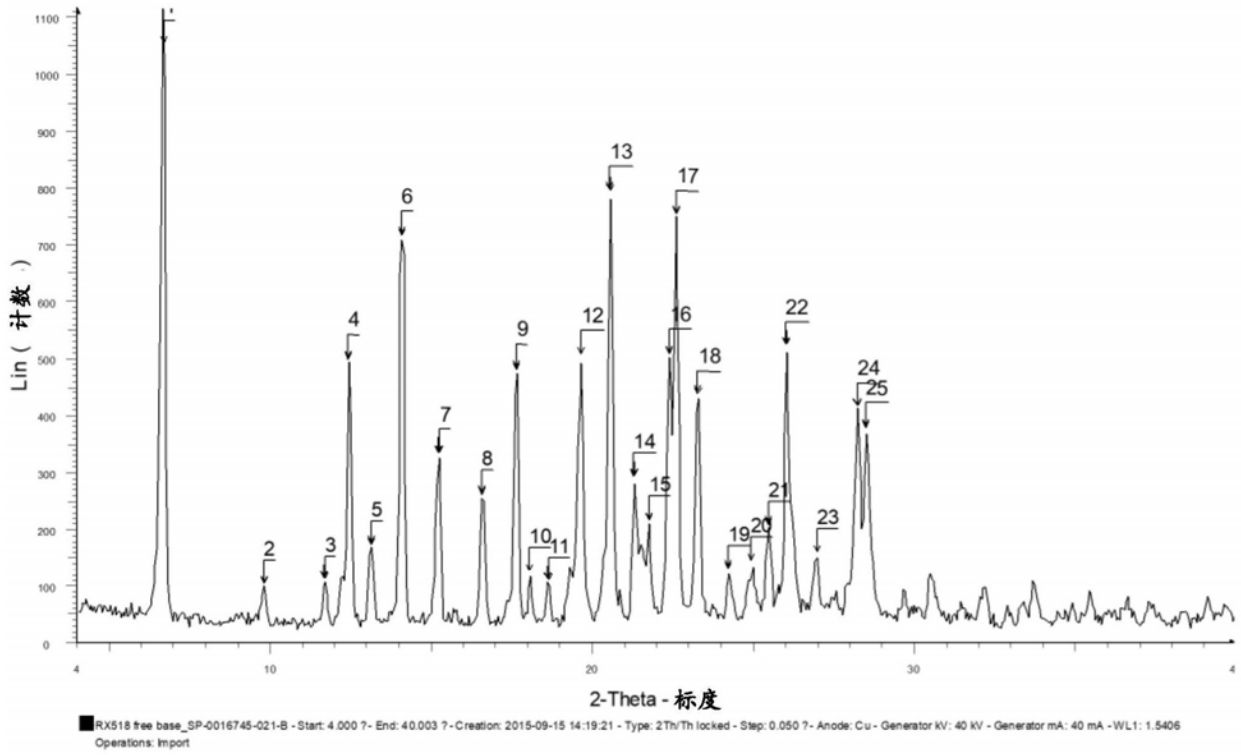


图13

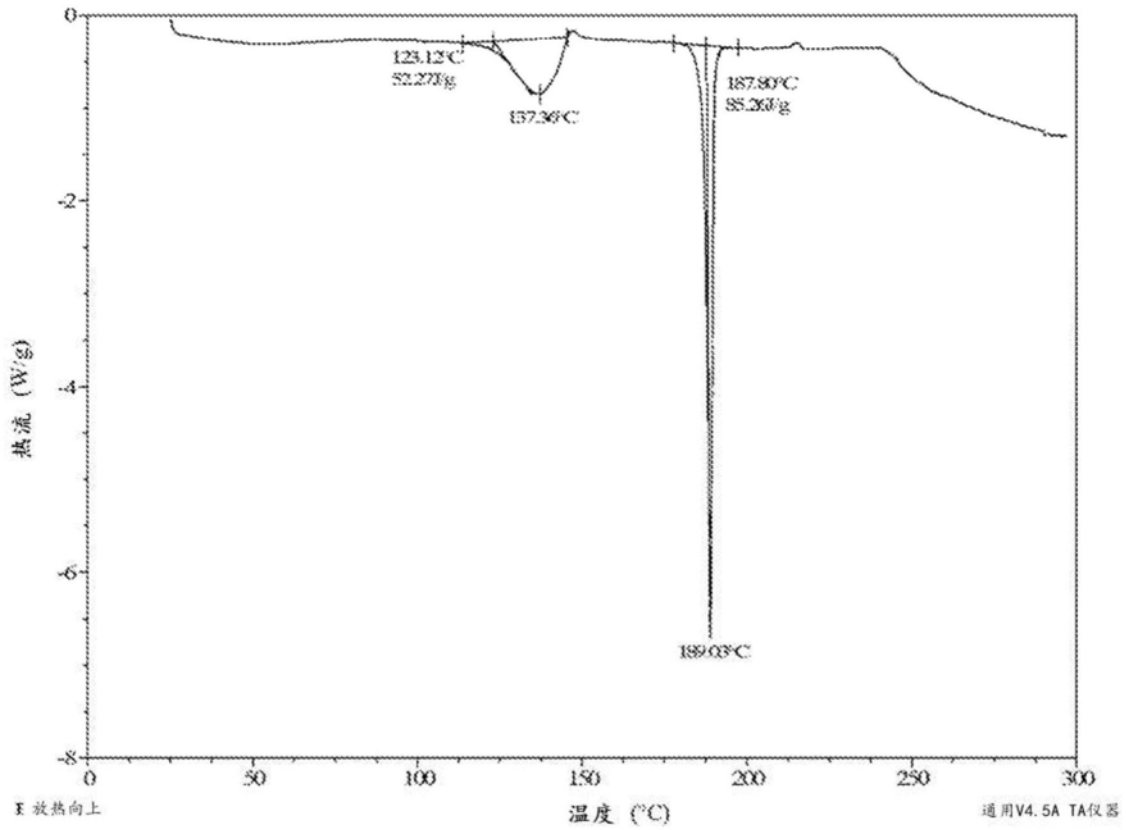


图14

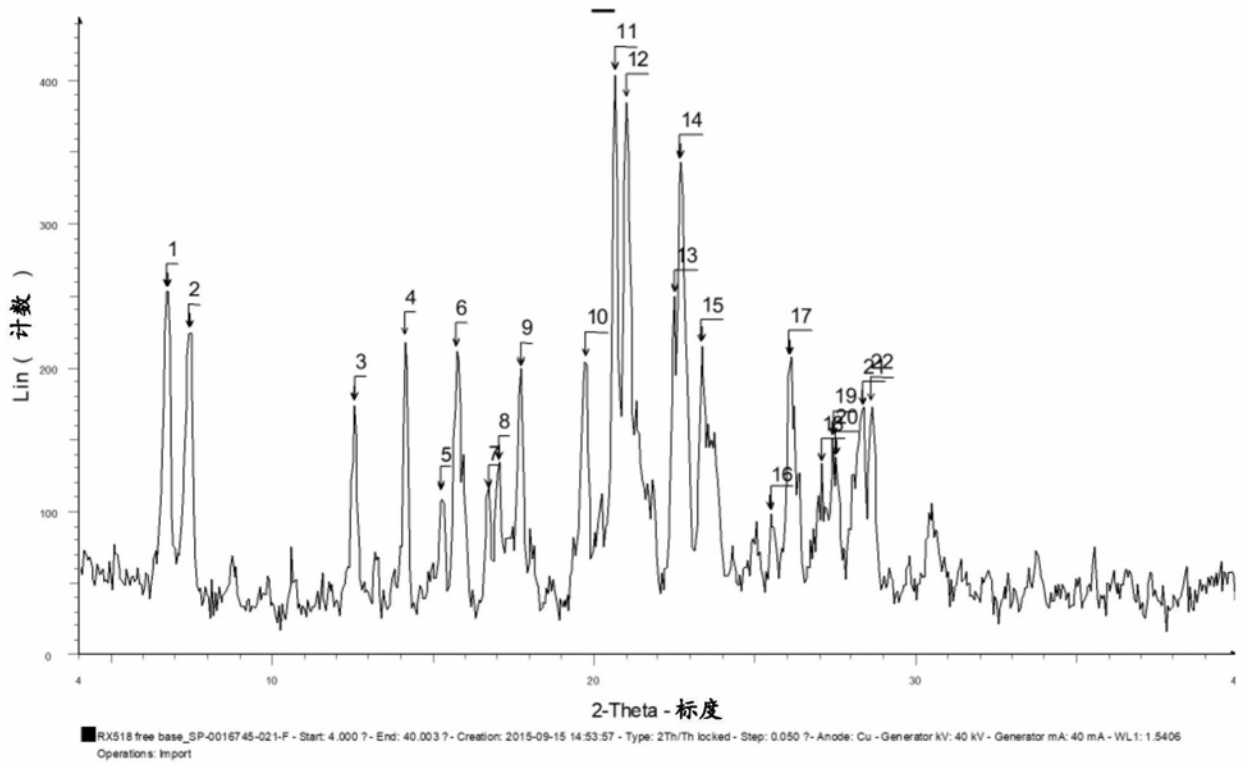


图15

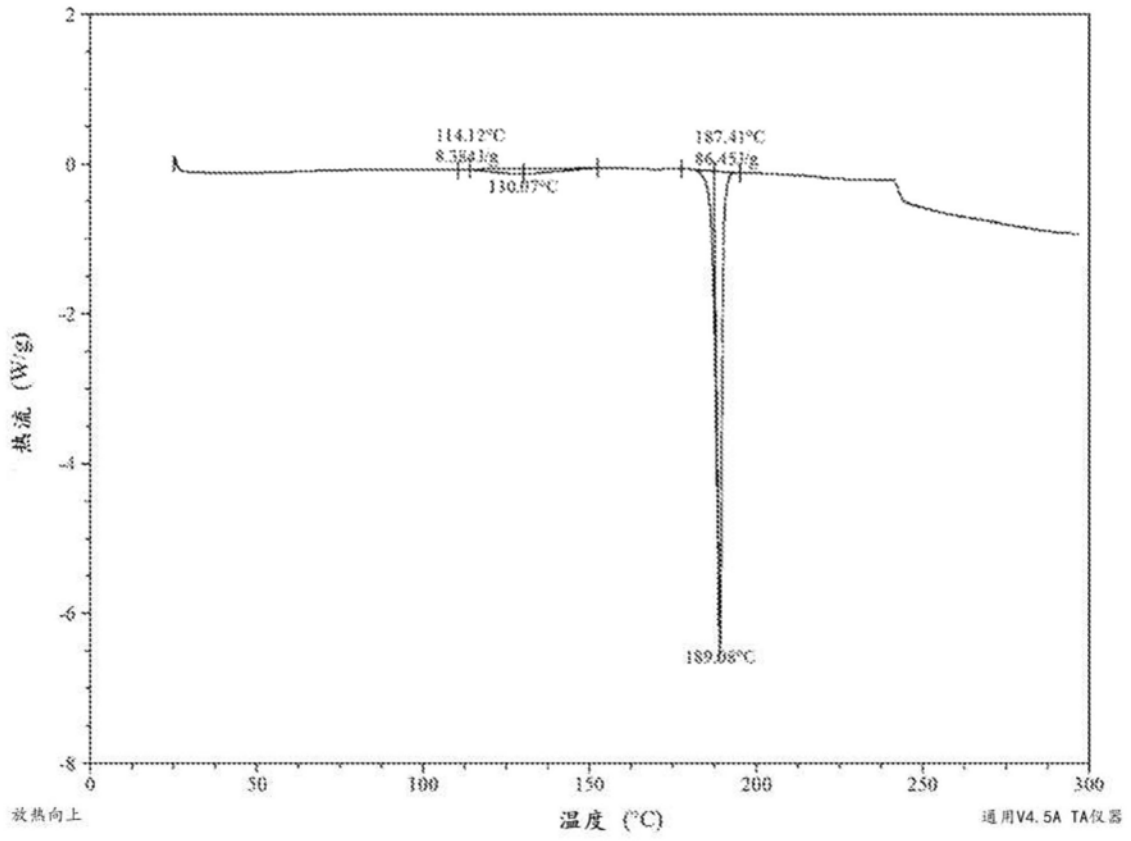


图16