



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I839131 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：112106677

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/02 美國

62/580,501

(71)申請人：法商施維雅藥廠 (法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：蘭恩 班傑明 S LANE, BENJAMIN S. (US) ; 顧 重暉 GU, CHONG-HUI (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

(56)參考文獻：

WO 2015/003640A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：39 共 172 頁

(54)名稱

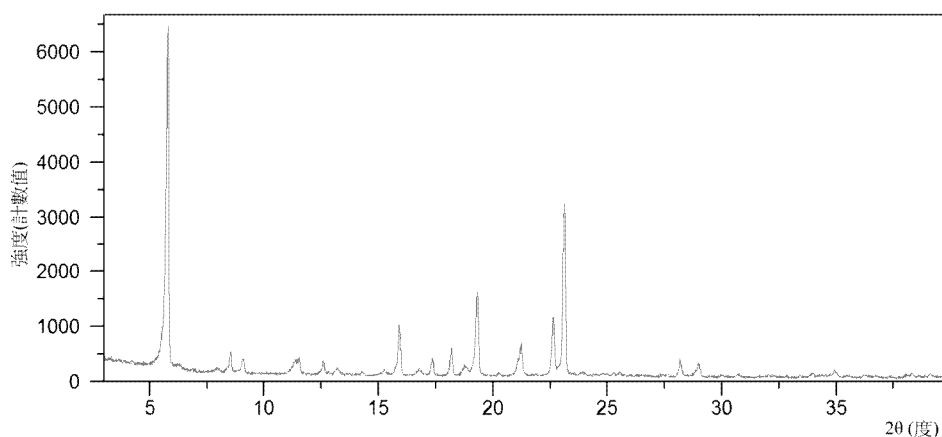
共晶體、其藥物組合物以及涉及其的治療方法

(57)摘要

本發明提供適用於治療癌症之化合物之固體形式、其藥物組合物及治療癌症之方法，該方法包含向有需要之患者投與本文所述之該等固體形式。

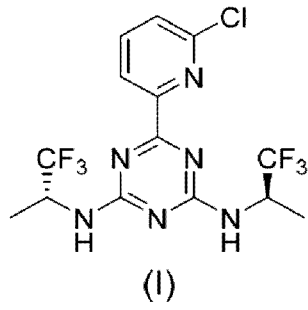
Provided are solid forms of a compound useful for treating cancer, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating cancer comprising administering the solid forms described herein to a patient in need thereof.

指定代表圖：



【圖6】

特徵化學式：





I839131

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

共晶體、其藥物組合物以及涉及其的治療方法

## 【英文發明名稱】

COCRYSTALS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF,  
AND METHODS OF TREATMENT INVOLVING SAME

## 【中文】

本發明提供適用於治療癌症之化合物之固體形式、其藥物組合物及治療癌症之方法，該方法包含向有需要之患者投與本文所述之該等固體形式。

## 【英文】

Provided are solid forms of a compound useful for treating cancer, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating cancer comprising administering the solid forms described herein to a patient in need thereof.

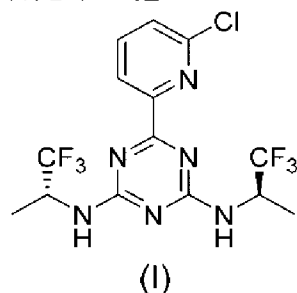
## 【指定代表圖】

圖6

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

共晶體、其藥物組合物以及涉及其的治療方法

## 【英文發明名稱】

COCRYSTALS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF,  
AND METHODS OF TREATMENT INVOLVING SAME

## 【技術領域】

【0001】 本發明係有關適用於治療癌症之化合物之固體形式、其藥物組合物及治療癌症之方法，該方法包含向有需要之患者投與本文所述之該等固體形式。

## 【先前技術】

【0002】 異檸檬酸去氫酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)會將異檸檬酸之氧化脫羧催化成2-側氧基戊二酸酯(亦即， $\alpha$ -酮戊二酸酯)。此等酶屬於兩個不同子類，其中之一者利用NAD(+)作為電子受體及另一NADP(+)。已報導五種異檸檬酸去氫酶：三種NAD(+)-依賴性異檸檬酸去氫酶，其定位於粒線體矩陣，及兩種NADP(+)-依賴性異檸檬酸去氫酶，其中之一者為粒線體的且另一者主要為胞溶質的。各NADP (+)-依賴性同功酶為均二聚體。

【0003】 IDH1 (異檸檬酸去氫酶1 (NADP+), 胞溶質的)亦稱為IDH ; IDP ; IDCD ; IDPC或PICD。由此基因編碼之蛋白質為發現於細胞質及過氧化體中之NADP(+)-依賴性異檸檬酸去氫酶。其含有PTS-1過氧化體靶向信號序列。過氧化體中存在此酶表明過氧化體內還原之NADPH再生，諸如2,4-二烯醯基-CoA至3-烯醯基-CoA之轉化，以及消耗2-側氧

基戊二酸酯之過氧化體反應，亦即，植烷酸之 $\alpha$ -羥基化中之作用。細胞質酶在細胞質NADPH產生中起重要作用。

【0004】 人類IDH1基因編碼414個胺基酸之蛋白質。可發現人類IDH1之核苷酸及胺基酸序列分別作為GenBank條目NM\_005896.2及NP\_005887.2。IDH1之核苷酸及胺基酸序列亦描述於例如Nekrutenko等人, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998)；Geisbrecht等人, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999)；Wiemann等人, Genome Res. 11:422-435(2001)；The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)；Lubec等人,提交(2008年12月)給UniProtKB；Kullmann等人,提交(1996年6月)給EMBL/GenBank/DDBJ資料庫；及Sjoeblom等人, Science 314:268-274(2006)中。

【0005】 非突變型(例如野生型) IDH1催化異檸檬酸氧化脫羧成 $\alpha$ -酮戊二酸酯。

【0006】 已發現，存在於某些癌細胞中之IDH1之突變引起酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NADPH依賴性還原成R(-)-2-羥戊二酸酯(2HG)之新能力。威信，產生2HG促進癌症形成及進展(Dang, L等人, Nature 2009, 462:739-44)。

【0007】 IDH2 (異檸檬酸去氫酶2 (NADP<sup>+</sup>)，粒線體的)亦稱為IDH；IDP；IDHM；IDPM；ICD-M；或mNADP-IDH。由此基因編碼之蛋白質為發現於粒線體中之NADP(+)-依賴性異檸檬酸去氫酶。其在中間代謝及能量產生中起作用。此蛋白質可與丙酮酸去氫酶錯合物緊密締合或相互作用。人類IDH2基因編碼452個胺基酸之蛋白質。可發現IDH2之核苷酸及胺基酸序列分別作為Genbank條目NM\_002168.2及NP\_002159.2。

人類IDH2之核苷酸及胺基酸序列亦描述於例如Huh等人,提交(1992年11月)給EMBL/GenBank/DDBJ資料庫；及The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)中。

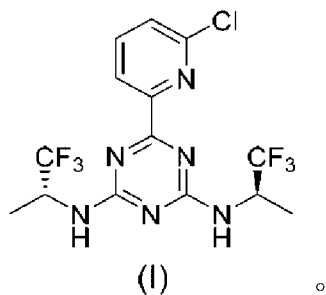
【0008】 非突變型(例如野生型) IDH2催化異檸檬酸氧化脫羧成 $\alpha$ -酮戊二酸酯( $\alpha$ -KG)。

【0009】 已發現，存在於某些癌細胞中之IDH2之突變引起酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NAPH依賴性還原成R(-)-2-羥戊二酸酯(2HG)之新能力。2HG不藉由野生型IDH2形成。咸信，產生2HG促進癌症形成及進展(Dang, L等人, Nature 2009, 462:739-44)。

【0010】 美國公開案第2015/0018328 A1號揭示一種由化學名稱6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺描述之化合物，其已展示充當生物化學及細胞分析中之突變型IDH1及IDH2蛋白質之抑制劑。

#### 【發明內容】

【0011】 本發明係關於式(I)化合物之固體形式(例如，共晶體及其他結晶形式)



【0012】 在一個態樣中，本發明係關於包含式(I)化合物及檸檬酸之共晶體。

【0013】 在另一態樣中，本發明係關於包含式(I)化合物及順丁烯二酸之共晶體。

【0014】 在其他態樣中，本發明係關於式(I)之游離化合物之結晶形式。

【0015】 在其他態樣中，本發明係關於包含式(I)化合物之固體形式之藥物物質。

【0016】 在其他態樣中，本發明係關於製備式(I)化合物之固體形式之方法。

【0017】 在另一態樣中，本申請案係關於包含式(I)化合物之固體形式及一或多種藥物賦形劑之藥物組合物。

【0018】 在另一態樣中，本申請案係關於治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式(I)化合物之固體形式或其藥物組合物。

【圖式簡單說明】

【0019】 圖1描繪在25°C至85°C之溫度範圍內取之CD<sub>3</sub>OD中之化合物1之一維<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0020】 圖2描繪在25°C至85°C之溫度範圍內取之CD<sub>3</sub>OD中之化合物1之一維<sup>1</sup>H NMR光譜之部分。

【0021】 圖3描繪DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0022】 圖4描繪DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維<sup>13</sup>C NMR光譜。

【0023】 圖5描繪DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維NOE增強型<sup>15</sup>N NMR光譜。

【0024】 圖6描繪如實例11中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0025】 圖7描繪如實例11中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸

共晶體的<sup>1</sup>H核磁共振(NMR)光譜。

【0026】 圖8描繪如實例11中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的差示掃描熱量測定(DSC)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0027】 圖9描繪如實例11中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的動態蒸氣吸附(DVS)等溫線圖。

【0028】 圖10描繪如實例12中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體之單晶體的橡樹嶺熱橢球圖(ORTEP)。

【0029】 圖11描繪如實例12中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體之單晶體的單位晶胞示意圖。

【0030】 圖12描繪如實例13中所述製備之式(I)化合物之A型順丁烯二酸共晶體的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0031】 圖13描繪如實例13中所述製備之式(I)化合物之A型順丁烯二酸共晶體的<sup>1</sup>H核磁共振(NMR)光譜。

【0032】 圖14描繪如實例13中所述製備之式(I)化合物之A型順丁烯二酸共晶體的差示掃描熱量測定(DSC)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0033】 圖15描繪如實例13中所述製備之式(I)化合物之A型順丁烯二酸共晶體的動態蒸氣吸附(DVS)等溫線圖。

【0034】 圖16描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0035】 圖17描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的<sup>13</sup>C NMR光譜。

【0036】 圖18描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的傅立葉變換紅外線(FTIR)光譜。

【0037】 圖19描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的紫外線(UV)/可見光譜。

【0038】 圖20描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的XRPD圖。

【0039】 圖21描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的DSC熱分析圖。

【0040】 圖22描繪如實例14中所述製備之式(I)化合物之A型檸檬酸共晶體的TGA熱分析圖。

【0041】 圖23描繪如實例17中所述製備之式(I)化合物之A型游離形式的XRPD圖。

【0042】 圖24描繪如實例17中所述製備之式(I)化合物之A型游離形式的DSC熱分析圖。

【0043】 圖25描繪如實例17中所述製備之式(I)化合物之A型游離形式的TGA熱分析圖。圖26描繪如實例18中所述製備之式(I)化合物之A型游離形式之單晶體的橡樹嶺熱橢球圖(ORTEP)。

【0044】 圖27描繪如實例18中所述製備之式(I)化合物之A型游離形式之單晶體的單位晶胞示意圖。

【0045】 圖28描繪如實例19中所述製備之式(I)化合物之B型游離形式的XRPD圖。

【0046】 圖29描繪如實例19中所述製備之式(I)化合物之B型游離形式的DSC及TGA熱分析圖。

【0047】 圖30描繪如實例20中所述製備之式(I)化合物之B型游離形式之單晶體的橡樹嶺熱橢球圖(ORTEP)。

【0048】 圖31描繪如實例20中所述製備之式(I)化合物之B型游離形式之單晶體的單位晶胞示意圖。

【0049】 圖32描繪如實例21中所述製備之式(I)化合物之C型游離形式的XRPD圖。

【0050】 圖33描繪如實例21中所述製備之式(I)化合物之C型游離形式的DSC及TGA熱分析圖。

【0051】 圖34描繪如實例22中所述製備之式(I)化合物之C型游離形式之單晶體的橡樹嶺熱橢球圖(ORTEP)。

【0052】 圖35描繪如實例22中所述製備之式(I)化合物之C型游離形式之單晶體的單位晶胞示意圖。

【0053】 圖36描繪如實例23中所述製備之式(I)化合物之D型游離形式的XRPD圖。

【0054】 圖37描繪如實例23中所述製備之式(I)化合物之D型游離形式的DSC及TGA熱分析圖。

【0055】 圖38描繪如實例23中所述製備之式(I)化合物之D型游離形式的<sup>1</sup>H NMR光譜。

【0056】 圖39描繪實例25中所述之藥物動力學研究中所量測之化合物1的平均血漿濃度-時間曲線。

【實施方式】

【0057】 本發明係關於如本文所定義之式(I)化合物之固體形式、包含其之藥物物質、包含其之藥物組合物、其製備方法及涉及其之治療方法。

【0058】 如本文所用，式(I)化合物包括具有經鑑別之化學結構之化

合物以及其任何互變異構體或旋轉異構體。

【0059】 在說明書及申請專利範圍中，式(I)化合物之各原子意謂表示指定元素之任何穩定同位素。在實例中，不需要努力增濃特定同位素中之化合物1之任何原子，且因此各原子可能以指定元素之大致天然豐度同位素組合物存在。

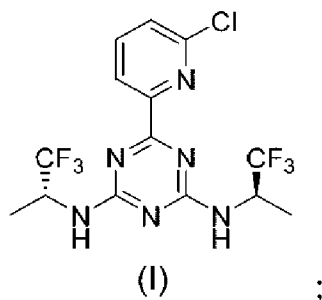
【0060】 如本文所用，當提及同位素時，術語「穩定」意謂尚未知曉經歷自發放射性衰變之同位素。穩定同位素包括但不限於無V.S. Shirley及C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, 勞倫斯伯克利實驗室(Lawrence Berkeley Laboratory), 核素表(Table of Nuclides) (1980年1月)中鑑別之衰變模式之同位素。

【0061】 在一些實施例中，式(I)化合物以指定元素之大致天然豐度同位素組合物包括各組成原子。

【0062】

## 固體形式

【0063】 在一個態樣中，本發明係關於一種共晶體，其包含式(I)化合物



及檸檬酸(以下稱作「檸檬酸共晶體」)。

【0064】 如本文所使用，術語「共晶體」係指以限定的化學計量比率由兩種或更多種中性化學物種構成之結晶固體，當其單獨地與物種進行

比較時具有不同結晶及光譜特性。「共晶體」不同於「鹽」，其由帶電平衡帶電物種構成。構成共晶體之物種通常藉由氫鍵結及其他非共價及非離子相互作用連接。因此，藥物之藥物共晶體通常包含藥物及一或多種共形成物。將形成共晶體之藥物及共形成物之組合一般無法自開始預測，且共晶體形成通常以不可預測方式影響藥物之物理化學特性。

【0065】如本文所用，術語「結晶」係指其組成粒子(例如，分子)在空間上以規則及重複晶格經配置的固體材料。

【0066】在另一態樣中，檸檬酸共晶體為A型檸檬酸共晶體。

【0067】在一些實施例中，A型檸檬酸共晶體之特徵在於以反射模式(reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表7及11中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含5.7及8.4度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。在其他實施例中，X射線粉

末繞射圖包含5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含闡述於表7中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含闡述於表11中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖6中展示之X射線粉末繞射圖。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖20中展示之X射線粉末繞射圖。

**【0068】** 如本文所用，當X射線粉末繞射圖描述為具有指定數目個「以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計」之峰位置(選自指定群之峰位置)時，應理解誤差邊際( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )適用於群內各峰位置。

**【0069】** 如本文所用，術語「類似」在指代兩個或更多個X射線粉末繞射圖時意謂該等圖將由一般技術者理解為表示相同結晶形式，且意謂圖相同，不同之處在於一般技術者期望由實驗變化而產生之變化類型，該等實驗變化諸如所用儀器、日時間、濕度、季節、壓力、溫度等。

**【0070】** 在一些實施例中，A型檸檬酸共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $170.6^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，A型檸檬酸共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $170.6^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

**【0071】** 在一些實施例中，A型檸檬酸共晶體進一步包含水。

**【0072】** 在一些實施例中，A型檸檬酸共晶體以2:1:1之莫耳比包含式(I)化合物、檸檬酸及水。如一般技術者將理解，由於與可用分析方法、雜質(例如，不併入晶格中之水或檸檬酸)之存在等相關之實驗誤差，給定共晶體樣品中之式(I)化合物、檸檬酸及水之所量測莫耳比可與2:1:1略微不同。應理解，即使式(I)化合物、檸檬酸及水之所量測比率與2:1:1

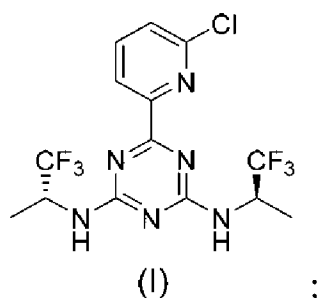
略微不同，莫耳比為2:1:1之共晶體屬於此實施例。

【0073】 在一些實施例中，A型檸檬酸共晶體包含每單位晶胞四個式(I)化合物之分子、兩個檸檬酸分子及兩個水分子。

【0074】 如本文所用，術語「單位晶胞」係指呈構成結晶固體之重複圖案之結晶固體的最小粒子(例如，分子)群。在共晶體中，術語「單位晶胞」係指構成共晶體之重複圖案之兩種或更多種中性化學物種的最小群。

【0075】 如在實例中更詳細地論述，發現A型檸檬酸共晶體具有多種有利的物理化學特性，包括高結晶度、急劇熔融吸熱及低吸濕性以及有利的生物可用性。

【0076】 在另一態樣中，本發明係關於一種共晶體，其包含式(I)化合物



及順丁烯二酸(以下稱作「順丁烯二酸共晶體」)。

【0077】 在另一態樣中，順丁烯二酸共晶體為A型順丁烯二酸共晶體。

【0078】 在一些實施例中，A型順丁烯二酸共晶體之特徵在於以反射模式(reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表9中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、

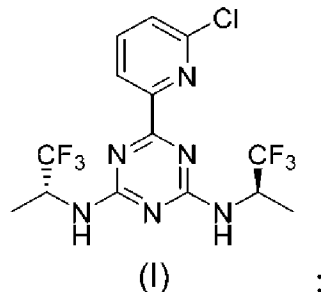
15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含8.1、17.8及18.5度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9及28.2。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含闡述於表9中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖12中展示之X射線粉末繞射圖。

**【0079】** 在一些實施例中，A型順丁烯二酸共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $91.2^{\circ}\text{C}$ 及 $128.4^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，A型順丁烯二酸共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $91.2^{\circ}\text{C}$ 及 $128.4^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

**【0080】** 在一些實施例中，A型順丁烯二酸共晶體以1:1之莫耳比包含式(I)化合物與順丁烯二酸。如一般技術者將理解，由於與可用分析方法、雜質(例如，不併入晶格中之順丁烯二酸)之存在等相關之實驗誤差，給定共晶體樣品中之式(I)化合物與順丁烯二酸之所量測莫耳比可與1:1略

微不同。應理解，即使式(I)化合物:順丁烯二酸之所量測比率與1:1略微不同，莫耳比為1:1之共晶體屬於此實施例。

【0081】 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物之結晶形式

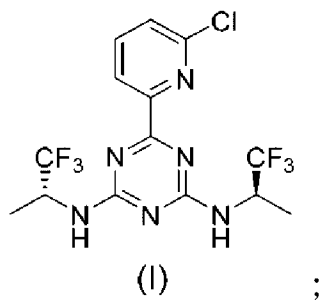


有時稱為A型游離形式，其中結晶形式之特徵在於以反射模式(reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表15中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含11.7、17.8及21.8度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：12.8、14.2、19.8、20.7、22.2

及25.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含闡述於表15中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖23中展示之X射線粉末繞射圖。

【0082】 在一些實施例中，結晶形式之特徵在於包含起始溫度為221.9°C ( $\pm 5.0$ °C)之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，結晶形式之特徵在於包含221.9°C ( $\pm 2.0$ °C)之起始溫度的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0083】 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物之結晶形式



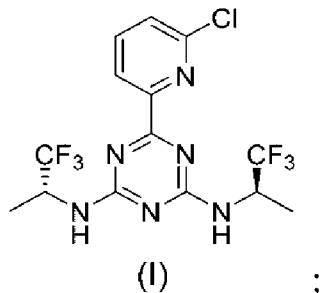
有時稱為B型游離形式，其中結晶形式之特徵在於以反射模式(reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表19中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm$

0.2度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含11.9、17.8及23.9度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：13.2、15.5、18.6、20.8、23.2及26.5。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含闡述於表19中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖28中展示之X射線粉末繞射圖。

【0084】 在一些實施例中，結晶形式之特徵在於包含起始溫度為221.5°C ( $\pm 5.0^\circ\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，結晶形式之特徵在於包含221.5°C ( $\pm 2.0^\circ\text{C}$ )之起始溫度的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0085】 在一些實施例中，結晶形式為無水的。

【0086】 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物之結晶形式



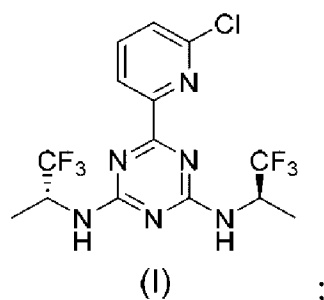
有時稱為C型游離形式，其中結晶形式之特徵在於以反射模式(reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表21中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選

自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在一些實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含8.6及21.1度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含呈闡述於表21中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖32中展示之X射線粉末繞射圖。

**【0087】** 在一些實施例中，結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，結晶形式之特徵在於包含 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之起始溫度的差示掃描熱量測定熱分析圖。

**【0088】** 在一些實施例中，結晶形式為三水合物。

**【0089】** 在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物之結晶形式



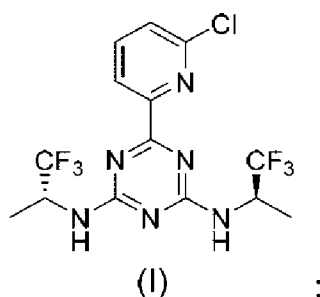
有時稱為D型游離形式，其中結晶形式之特徵在於以反射模式 (reflection mode) (有時稱為反射模式(reflectance mode))獲得之X射線粉末繞射圖，其包含一或多個選自闡述於下表23中之以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置的峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含15.9、16.7及21.2度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、17.9、20.3、24.9、26.6及27.0。在其他實施例中，X射線粉末繞

射圖包含8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖包含呈闡述於表23中的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置。在其他實施例中，X射線粉末繞射圖類似於圖36中展示之X射線粉末繞射圖。

【0090】 在一些實施例中，結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在其他實施例中，結晶形式之特徵在於包含 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之起始溫度的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0091】 在一些實施例中，結晶形式為二噁烷溶合物。

【0092】 在另一態樣中，本發明係關於一種非晶形固體分散體，其包含式(I)化合物



及聚合物。

【0093】 如本文所用，術語「分散體」係指一種分散系統，其中一種物質(分散相)以離散單元分佈在整個第二種物質(連續相或媒劑)中。一般而言，分散相可為固體、液體或氣體。在固體分散體之情況下，分散相及連續相皆為固體。

【0094】 如本文所用，術語「非晶形固體分散體」一般係指兩種或更多種通常為治療學上之活性化合物及聚合物(或複數種聚合物)之組分，但可能含有諸如界面活性劑或其他藥物賦形劑之其他組分的固體分散體，其中治療學上之活性化合物呈非晶相。在一些實施例中，非晶形固體分散

體包括組成分散相之聚合物(及視情況選用之界面活性劑)及組成連續相之治療學上之活性化合物。在一些實施例中，非晶形固體分散體包括組成連續相之聚合物(及視情況選用之界面活性劑)及構成分散相之治療學上之活性化合物。

【0095】 在一些實施例中，聚合物選自由以下組成之群：羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, HPMCP)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素及聚乙烯吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)或其混合物。在其他實施例中，聚合物為HPMCAS。

【0096】 在一些實施例中，聚合物以約10%重量比與90%重量比之間(例如，約20%重量比與約80%重量比之間；約30%重量比與約70%重量比之間；約40%重量比與約60%重量比之間；或約15%重量比與約35%重量比之間)之量存在於非晶形固體分散體中。在一些實施例中，聚合物(或一或多種聚合物)以約10%重量比至約80%重量比，例如約30%重量比至約75%重量比、或約40%重量比至約65%重量比、或約45%重量比至約55%重量比，例如約46%重量比、約47%重量比、約48%重量比、約49%重量比、約50%重量比、約51%重量比、約52%重量比、約53%重量比或約54%重量比之量存在於非晶形固體分散體中。在一些實施例中，聚合物(或一或多種聚合物)以約48%重量比、約48.5%重量比、約49%重量比、約49.5%重量比、約50%重量比、約50.5%重量比、約51%重量比、約

51.5%重量比、約52%重量比或約52.5%重量比之量存在於非晶形固體分散體中。

【0097】 在一些實施例中，式(I)化合物以約10%重量比與90%重量比(例如，約20%重量比與約80%重量比之間；約30%重量比與約70%重量比之間；約40%重量比與約60%重量比之間；或約15%重量比與約35%重量比之間)之量存在於非晶形固體分散體中。在一些實施例中，式(I)化合物以約10%重量比至約80%重量比，例如約30%重量比至約75%重量比、或約40%重量比至約65%重量比、或約45%重量比至約55%重量比，例如約46%重量比、約47%重量比、約48%重量比、約49%重量比、約50%重量比、約51%重量比、約52%重量比、約53%重量比或約54%重量比之量存在於非晶形固體分散體中。在一些實施例中，式(I)化合物以約48%重量比、約48.5%重量比、約49%重量比、約49.5%重量比、約50%重量比、約50.5%重量比、約51%重量比、約51.5%重量比、約52%重量比或約52.5%重量比之量存在於非晶形固體分散體中。

【0098】 在一些實施例中，非晶形固體分散體進一步包含界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑選自由以下組成之群：月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate, SLS)、維生素E或其衍生物(例如，維生素E TPGS)、多庫酯鈉(docusate Sodium)、十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、泊洛沙姆(poloxamer) (諸如泊洛沙姆335及泊洛沙姆407)、單油酸甘油酯、Span 65、Span 25、Capryol 90、普洛尼克(pluronic)共聚物(例如，普洛尼克F108、普洛尼克P-123)及其混合物。在一些實施例中，界面活性劑為SLS。

【0099】 在一些實施例中，界面活性劑以約0.1%重量比至約10%重

量比，例如約0.5%重量比至約2%重量比、或約1%重量比至約3%重量比、約1%重量比至約4%重量比、或約1%重量比至約5%重量比之量存在於非晶形固體分散體中。在一些實施例中，界面活性劑以約0.1%重量比、約0.2%重量比、約0.3%重量比、約0.4%重量比、約0.5%重量比、約0.6%重量比、約0.7%重量比、約0.8%重量比、約0.9%重量比或約1%重量比之量存在於固體分散體中。在一些實施例中，界面活性劑以約0.5%重量比、約1%重量比、約1.5%重量比、約2%重量比、約2.5%重量比、約3%重量比、約3.5%重量比、約4%重量比、約4.5%重量比或約5%重量比之量存在於固體分散體中。

【0100】 在一些實施例中，非晶形固體分散體包含式(I)化合物及HPMCAS。在一些實施例中，非晶形固體分散體基本上由式(I)化合物及HPMCAS組成。在一些實施例中，非晶形固體分散體由式(I)化合物及HPMCAS組成。在一些實施例中，式(I)化合物與HPMCAS以約3:1與約1:3之間、或約2:1與約1:2之間、或約1.5:1與約1:1.5之間之重量比存在。在一些實施例中，式(I)化合物與HPMCAS以約1:1之重量比存在。

【0101】 在一些實施例中，非晶形固體分散體之玻璃轉移溫度( $T_g$ )為至少約80°C。在其他實施例中，非晶形固體分散體之 $T_g$ 在約80°C與約130°C之間、在約80°C與約120°C之間、在約80°C與約100°C之間或在約80°C與約90°C之間。

## 藥物物質

【0102】 本發明亦關於包含本文所述之式(I)化合物之固體形式的藥物物質。

【0103】 如本文所用，術語「藥物物質」係指活性藥物成分。術語

包括但不限於與一或多種藥物賦形劑併入藥物組合物中之活性藥物成分。

【0104】 在一些實施例中，本發明係關於具有不超過指定濃度之某些雜質之藥物物質，亦即(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2)、(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3)、(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4)、(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5)、(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6)、6-(4,6-雙(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇(化合物7)、6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-*N*<sup>4</sup>-((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物8)及6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>4</sup>-雙((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物9)。

【0105】 出於此等實施例之目的，化合物2-7中之各者之濃度係指可歸因於該化合物之HPLC峰面積%，如可歸因於藉由如實例14及16中所描述的HPLC方法1量測之式(I)化合物及任何有機雜質(化合物2-9)之總HPLC峰面積的百分比。化合物8及9中之各者之濃度係指可歸因於該化合物之HPLC峰面積%，如可歸因於藉由如實例14及16中所描述的HPLC方法2量測之式(I)化合物及化合物8及9之總HPLC峰面積的百分比。

【0106】 在一個態樣中，本發明係關於包含如本文所描述的實施例中之任一者中所描述的式(I)化合物之檸檬酸共晶體之藥物物質。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙

基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ , $N^4$ -雙(( $S$ )-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(( $R$ )-1,1,1-三氟丙-2-基)- $N^4$ -(( $S$ )-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(4,6-雙((( $R$ )-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

【0107】 在另一態樣中，本發明係關於包含如本文所描述的實施例中之任一者中所描述的式(I)化合物之A型游離形式之藥物物質。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -乙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之( $R$ )-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ , $N^4$ -雙(( $S$ )-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含

有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)- $N^4$ -((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。在一些實施例中，藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(4,6-雙(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

### 雜質

【0108】 本發明亦關於可以呈本文所述之固體形式之雜質的形式存在的化合物。該等化合物適用作測定本文所述之固體形式(例如，共晶體、藥物物質、結晶形式及非晶形固體分散體)之純度的標準物。

【0109】 在一個態樣中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -乙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇；

(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-

胺；及

6-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三 氟 丙-2-基)胺 基)-1,3,5-三 嗪-2-基)吡 啶-2-醇。

【0110】 在一個實施例中，化合物為(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

【0111】 在一個實施例中，化合物為(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

【0112】 在一個實施例中，化合物為(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

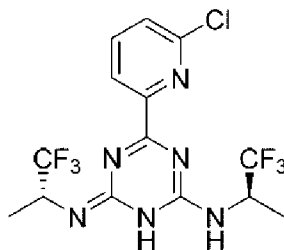
【0113】 在一個實施例中，化合物為(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇。

【0114】 在一個實施例中，化合物為(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

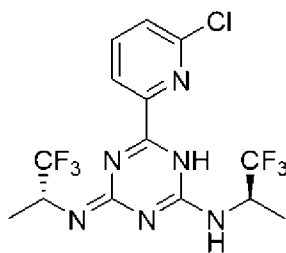
【0115】 在一個實施例中，化合物為6-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

## 互變異構體

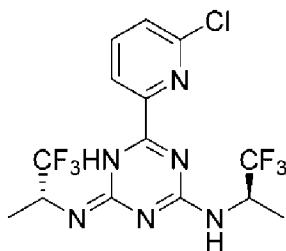
【0116】 本發明亦關於鑑別為式(I)化合物之化學結構之互變異構體。該等互變異構體包括：



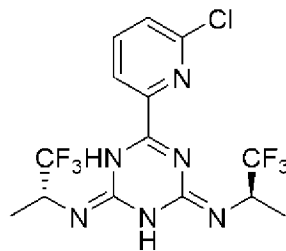
4-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,6-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；



6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,4-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；



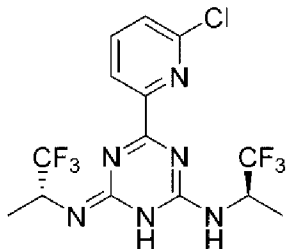
6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-4,5-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；及



6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亞胺。

【0117】 如本文所用，互變異構體包括指定化合物以及其任何雙鍵異構體。

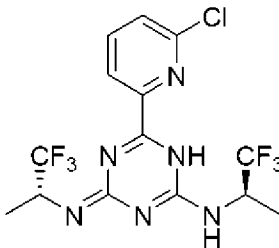
【0118】 在一個實施例中，本發明係關於一種化合物，其為：



4-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,6-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

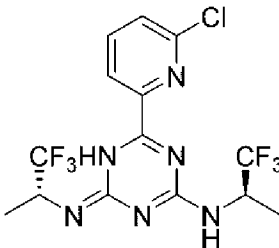
【0119】 在一個實施例中，本發明係關於一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,4-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

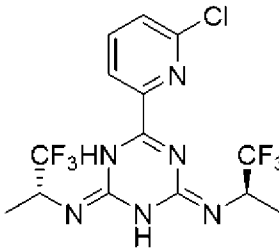
【0120】 在一個實施例中，本發明係關於一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-4,5-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

【0121】 在一個實施例中，本發明係關於一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亞胺；

或其藥學上可接受之鹽。

【0122】 如本文所使用，術語「藥學上可接受之鹽」係指在合理醫

學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似物且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。化合物之「藥學上可接受之鹽」包括任何無毒鹽，其在向受體投與時能夠直接地或間接地提供化合物。藥學上可接受之鹽詳細描述於以引用之方式併入本文中之 S. M. Berge 等人, *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19 中。

### 製備式(I)化合物之固體形式之方法

【0123】 本發明亦關於製備式(I)化合物之固體形式之方法。

【0124】 在一個態樣中，本發明係關於一種製備檸檬酸共晶體之方法，該方法包含

將該式(I)化合物及檸檬酸溶解於溶劑中，得到溶液；且  
沈澱該共晶體。

【0125】 在一些實施例中，該方法中所沈澱共晶體為A型檸檬酸共晶體(如本文中之實施例中之任一者中所描述)。

【0126】 在一些實施例中，本發明係關於藉由製備本文所揭示之檸檬酸共晶體之方法中之任一者製備的共晶體。

【0127】 該方法中所用檸檬酸可為結晶或無定形的且可呈水合或溶合之任何狀態。在一些實施例中，檸檬酸為無水檸檬酸或單水合檸檬酸。在其他實施例中，檸檬酸為無水檸檬酸。在其他實施例中，檸檬酸為單水合檸檬酸。

【0128】 該方法中所用溶劑可為任何液體或適於溶解式(I)化合物及檸檬酸之液體之混合物。在一些實施例中，溶劑包含極性有機溶劑，諸如甲醇、乙酸乙酯、乙腈、丙酮、THF (例如，THF/水(9:1 v/v))或正丁醇(例如，正丁醇/庚烷(1/3 v/v))。在一些實施例中，溶劑包含乙腈或丙酮。

【0129】 式(I)化合物及檸檬酸可以任何莫耳比及以使共晶體自溶液後續沈澱出之任何濃度溶解於溶劑中。在一些實施例中，式(I)化合物與檸檬酸以約1:2與4:1之間之莫耳比、或約1:1與3:1之間之莫耳比、或約1.5:1與2.5:1之間之莫耳比、或約2:1之莫耳比與溶劑接觸。在一些實施例中，按式(I)化合物之量計，與溶劑接觸之式(I)化合物之量足以形成約0.01 M至3 M溶液、或約1 M至2 M溶液或約1.5 M溶液。然而，如一般技術者將理解，在式(I)化合物及/或檸檬酸中之一些不溶解於溶劑中的情況下，溶液中檸檬酸與式(I)化合物之實際莫耳比及溶液中式(I)化合物之實際濃度可與由與溶劑接觸之式(I)化合物及檸檬酸之量計算的不同。

【0130】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備順丁烯二酸共晶體之方法，該方法包含

將式(I)化合物及順丁烯二酸溶解於溶劑中，得到溶液；且  
沈澱該共晶體。

【0131】 在一些實施例中，該方法中所沈澱共晶體為A型順丁烯二酸共晶體(如本文中之實施例中之任一者中所描述)。

【0132】 在一些實施例中，本發明係關於藉由製備本文所揭示之順丁烯二酸共晶體之方法中之任一者製備的共晶體。

【0133】 該方法中所用溶劑可為任何液體或適於溶解式(I)化合物及順丁烯二酸之液體之混合物。在一些實施例中，溶劑包含乙腈或丙酮。

【0134】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法，該方法包含

將式(I)化合物溶解於乙酸乙酯中，得到溶液；且  
沈澱結晶形式。

【0135】 在一些實施例中，該方法中所沈澱結晶形式為A型游離形式(如本文中之實施例中之任一者中所描述)。

【0136】 在一些實施例中，本發明係關於藉由製備本文所揭示之式(I)化合物之結晶形式之方法中之任一者製備的結晶形式。

【0137】 在一些實施例中，沈澱結晶形式包含將庚烷添加至溶液中。

【0138】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法，該方法包含

將式(I)化合物溶解於甲基異丁基酮中，得到溶液；且  
沈澱結晶形式。

【0139】 在一些實施例中，該方法中所沈澱結晶形式為B型游離形式(如本文中之實施例中之任一者中所描述)。

【0140】 在一些實施例中，本發明係關於藉由製備本文所揭示之式(I)化合物之結晶形式之方法中之任一者製備的結晶形式。

【0141】 在一些實施例中，沈澱結晶形式包含將庚烷添加至溶液中。

【0142】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法，該方法包含

將式(I)化合物溶解於二噁烷中，得到溶液；且  
沈澱結晶形式。

【0143】 在一些實施例中，該方法中所沈澱結晶形式為C型游離形式(如本文中之實施例中之任一者中所描述)。

【0144】 在一些實施例中，本發明係關於藉由製備本文所揭示之式

(I)化合物之結晶形式之方法中之任一者製備的結晶形式。

【0145】 在一些實施例中，沈澱結晶形式包含將水添加至溶液中。

【0146】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(I)化合物之非晶形固體分散體之方法。

【0147】 在一些實施例中，該方法包含噴霧乾燥包含式(I)化合物、聚合物及適當溶劑或溶劑混合物之混合物。

【0148】 在一些實施例中，溶劑為揮發性溶劑(例如，二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、氯仿、四氫呋喃(THF)或其混合物)。在一些實施例中，溶劑為丙酮。

【0149】 在一些實施例中，噴霧乾燥程序中所用式(I)化合物根據本文所描述的實施例中之任一者呈共晶體形式或結晶形式。

【0150】 噴霧乾燥涉及霧化含有例如固體及溶劑或溶劑混合物之液體混合物及移除溶劑或溶劑混合物。霧化可例如經過雙流體或壓力或電音波噴嘴或在旋轉碟片上進行。移除溶劑或溶劑混合物可能需要後續乾燥步驟，諸如塔盤乾燥、流化床乾燥(例如，約室溫至約100°C)、真空乾燥、微波乾燥、轉鼓乾燥或雙錐形真空乾燥(例如，約室溫至約200°C)。用於噴霧乾燥之技術及方法可發現於Perry's Chemical Engineering Handbook, 第6版, R. H. Perry, D. W. Green及J. O. Maloney,編, McGraw-Hill Book Co. (1984); 及Marshall 「Atomization and Spray-Drying」 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. 系列2 (1954)中。

【0151】 如本文所用，術語「溶解」在指代將一或多種物質溶解於溶劑中以得到溶液時意謂使物質與足以溶解物質中之各者中之至少一些的一定量之溶劑接觸。可攪拌及/或升溫包含物質及溶劑之混合物以促進物

質溶解於溶劑中。如一般技術者將理解，一些未溶解的材料(包括一些物質及/或一些其他材料)可保持懸浮於溶液中，且該懸浮材料可在沈澱固體形式之前與溶液分離(例如，藉由過濾或傾析)。在一些實施例中，在沈澱固體形式之前將水添加至溶液中。

**【0152】** 如本文所用，術語「約」在指代莫耳比或濃度(例如，莫耳濃度)時意謂莫耳比或濃度具有指定值 $\pm 10\%$ 。舉例而言，「約2:1」之莫耳比將包括1.8:1與2.2:1之間之莫耳比。類似地，「約1.5 M」之濃度將包括1.35 M與1.65 M之間之濃度。

**【0153】** 如本文所用，術語「沈澱」在指代自溶液沈澱固體形式時意謂使固體形式自溶液沈澱出。不意欲與任何理論結合，沈澱可由用固體形式使溶液飽和(例如，藉由增大溶液中固體形式之濃度或藉由減小溶液中固體形式之溶解度)引起。

**【0154】** 在一些實施例中，「沈澱」包含冷卻溶液。不意欲與任何理論結合，冷卻溶液可藉由減小溶液中固體形式之溶解度以使固體形式達至其飽和濃度而使固體形式沈澱。

**【0155】** 在一些實施例中，「沈澱」包含自溶液蒸發一部分溶劑。不意欲與任何理論結合，自溶液蒸發溶劑可藉由將溶液中固體形式之濃度增大至其飽和濃度而使固體形式沈澱。

**【0156】** 在一些實施例中，「沈澱」包含將反溶劑添加至溶液中。如本文所用，術語「反溶劑」係指在其中固體形式與用於形成溶液之溶劑相比可溶性較低的液體。不意欲與任何理論結合，將反溶劑添加至溶液可藉由減小溶液中固體形式之溶解度以使得固體形式達至其飽和濃度而使固體形式沈澱。在一些實施例中，反溶劑包含非極性有機溶劑。在一些實施

例中，反溶劑包含甲苯。在一些實施例中，反溶劑包含甲基第三丁基醚。在一些實施例中，反溶劑包含C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>烷或環烷。

【0157】 在一些實施例中，「沈澱」包含用待自溶液沈澱出之固體形式之晶體接種溶液。如本文所用，術語「接種」係指將特定結晶材料添加至溶液中以引發該特定結晶材料再結晶或結晶。

【0158】 如本文所用，術語「C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>烷或環烷」意謂具有五個至十二個碳原子之飽和直鏈、支鏈或環烴。實例包括戊烷、己烷、庚烷、辛烷、環己烷及其類似物。

【0159】 在一些實施例中，該方法進一步包含分離固體形式。如本文所用，術語「分離」意謂使所沈澱固體形式與溶液分離。該分離可藉由此項技術中已知之任何方式完成，包括但不限於過濾所沈澱固體形式及自所沈澱固體形式傾析溶液。

### 組合物及投與途徑

【0160】 在另一態樣中，本發明係關於包含如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽及一或多種藥物賦形劑之藥物組合物。

【0161】 在另一態樣中，本發明係關於包含治療有效量之如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽及一或多種藥物賦形劑之藥物組合物。

【0162】 如本文所用，術語「治療有效量」在指代本文所述之固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽之量時係指將誘導患者之生物學或醫學反應之量，該反應諸如減少或抑制酶或蛋白質活動、緩解或改善某些症狀、治癒疾病、減輕疾病嚴重程度、減慢或延緩疾病進展或預防

疾病。在一些實施例中，術語「治療有效量」係指在向患者投與時可有效抑制突變型IDH1及/或突變型IDH2的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽之量。在其他實施例中，術語「治療有效量」係指在向患者投與時可有效治療患者之癌症的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽之量。

**【0163】** 如本文所用，術語「藥物賦形劑」係指可與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽一起向患者投與且不破壞式(I)化合物之藥理學活性且在以足以遞送治療量之式(I)化合物之劑量投與時無毒性的載劑、佐劑或媒劑。

**【0164】** 可用於本文所述之藥物組合物中之藥物賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化型藥物遞送系統(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) (諸如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯)、以藥物劑型使用之界面活性劑(諸如Tween或其他類似聚合遞送基質)、血清蛋白質(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸、水、鹽或電解質之偏甘油酯混合物，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚環氧丙烷-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂)。諸如 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精及 $\gamma$ -環糊精之環糊精或諸如羥基烷基環糊精，包括2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及3-羥丙基- $\beta$ -環糊精之化學改質衍生物或其他溶解衍生物亦可有利地用於增強式(I)化合物之遞送。

**【0165】** 在一些情況下，藥物組合物之pH可用藥學上可接受之酸、

鹼或緩衝劑調節。

【0166】 本文所述之藥物組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器，較佳藉由經口投與來投與或藉由注射來投與。藥物組合物可含有任何習知無毒藥學上可接受之賦形劑。

【0167】 如本文所使用，「非經腸」投與包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0168】 藥物組合物可呈無菌可注射製劑形式，例如呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據此項技術中已知之技術，使用適合之分散劑或濕潤劑(諸如Tween 80)及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有甘露糖醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的不揮發性油。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑或羧甲基纖維素或常用於調配藥學上可接受之劑型(諸如乳液及懸浮液)的類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween或Span及/或其他類似乳化劑)或常用於製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0169】 藥物組合物可以任何經口可接受之劑型，包括但不限於膠

囊、錠劑、乳液及水性懸浮液、分散體及溶液經口投與。在經口使用之錠劑之情況下，常用之賦形劑包括乳糖、玉米澱粉、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、羥丙基纖維素、膠態二氧化矽及月桂基硫酸鈉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口投與水性懸浮液及/或乳液時，活性成分可懸浮或溶解於油相中，與乳化劑及/或懸浮劑組合。若需要，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

**【0170】** 藥物組合物亦可以用於經直腸投與之栓劑形式投與。此等組合物可藉由使固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽與適合之非刺激賦形劑混合來製備，該非刺激賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放活性組分。該等材料包括但不限於可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

**【0171】** 藥物組合物可局部投與至皮膚。藥物組合物應用含有懸浮或溶解於適於局部投與之藥學上可接受之賦形劑中之活性組分的適合之軟膏調配，包括但不限於礦物油、液體石油、白色石油、丙二醇、聚氧化乙烯聚環氧丙烷化合物、乳化蠟及水。可替代地，藥物組合物可用含有懸浮或溶解於載劑中之活性化合物之適合的洗劑或乳膏與適合的乳化劑調配。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。本發明之一個態樣之藥物組合物亦可藉由直腸栓劑調配物或以適合的灌腸調配物形式局部施加至下部腸道。經皮貼片亦包括於本發明之一個態樣中。

**【0172】** 藥物組合物可藉由經鼻氣溶膠或吸入投與。該等組合物根據藥物調配技術中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐

劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或此項技術中已知之其他溶解劑或分散劑製備為於生理食鹽水中之溶液。

【0173】可與一或多種藥物賦形劑組合以產生單個劑型之活性成分之量將視經治療患者及特定投與模式而變化。典型的製劑將含有約5%至約95%活性化合物(w/w)。可替代地，該等製劑含有約20%至約80%活性化合物。在一些實施例中，藥物組合物包含1-10%重量比之式(I)化合物(按除任何共形成物、鹽形成物、水合水、溶合溶劑及其類似物之重量之外的式(I)之游離化合物之重量計)。在一些實施例中，藥物組合物包含20-30%重量比之式(I)化合物(按除任何共形成物、鹽形成物、水合水、溶合溶劑及其類似物之重量之外的式(I)之游離化合物之重量計)。在一些實施例中，藥物組合物包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之式(I)化合物(按除任何共形成物、鹽形成物、水合水、溶合溶劑及其類似物之重量之外的式(I)之游離化合物之重量計)。在一些實施例中，藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之式(I)化合物(按除任何共形成物、鹽形成物、水合水、溶合溶劑及其類似物之重量之外的式(I)之游離化合物之重量計)。

【0174】藥物組合物可進一步包含治療有效量之額外治療劑，包括但不限於以下經鑑別為適用於組合療法的額外治療劑中之任一者。

【0175】如本文所用，術語「治療有效量」在指代額外治療劑之量時係指將誘導患者之生物學或醫學反應的試劑之量，該反應諸如減少或抑制酶或蛋白質活動、緩解或改善某些症狀、治癒疾病、減輕疾病嚴重程度、減慢或延緩疾病進展或預防疾病。

【0176】在另一態樣中，本發明係關於藉由一種方法製備之藥物組

合物，該方法包含使治療有效量之如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽與一或多種藥物賦形劑混合以得到藥物組合物。

【0177】 如此處所用，術語「混合」方式包括任何方法，以此方法使固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽與一或多種藥物賦形劑接觸，得到藥物組合物，不管由此獲得之藥物組合物是否含有固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽。因此，術語「混合」包括以此方法使得固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽保持相同固體形式之方法以及以此方法使得固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽溶解及/或轉化為不同固體形式之方法。「混合」方法之實例包括濕式或乾式摻合、濕式或乾式粒化、使固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽懸浮於藥物賦形劑中及其類似方法。

### 固體形式、藥物物質及化合物及其鹽及藥物組合物之用途

【0178】 在另一態樣中，本發明係關於治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。

【0179】 在另一態樣中，本發明係關於如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症的藥劑。

【0180】 在另一態樣中，本發明係關於如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物

組合物，其用於治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症。

【0181】如本文所用，術語「治療(treat/treating)」在指代癌症時意謂對緩解或改善癌症之一或多個症狀、改變癌症進展、根除、減少癌症大小、減慢或抑制癌症生長或進展、延緩或使與癌症相關之一或多個症狀降至最低、減少癌症之惡性病或誘導癌症停滯具有治療效果。在指代除癌症外之疾病時，術語「治療(treat/treating)」意謂對緩解或改善疾病之一或多個症狀、改變疾病進展、根除或延緩或使與疾病相關之一或多個症狀降至最低具有治療效果。

【0182】如本文所用，術語「患者」係指包括小鼠、大鼠、狗及人類之哺乳動物，其罹患特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，患者為人類成人(亦即，至少18歲的人類)。在一些實施例中，患者為人類兒童(亦即，18歲以下的人類)。

【0183】在一些實施例中，癌症之特徵在於存在IDH1突變。在其他實施例中，IDH1突變為R132X突變。在其他實施例中，IDH1突變為R132H或R132C突變。在其他實施例中，IDH1突變為R132H、R132C、R132L、R132V、R132S或R132G突變。在其他實施例中，IDH1突變為R132H突變。在其他實施例中，IDH1突變為R132C突變。在其他實施例中，IDH1突變導致*R(-)-2-羥戊二酸酯*在患者中積聚。在其他實施例中，IDH1突變引起IDH1催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NADPH依賴性還原成*R(-)-2-羥戊二酸酯*之新能力。因此，在一些實施例中，治療特徵為IDH1突變之癌症包含抑制突變型IDH1活動。

【0184】在一些實施例中，癌症為腫瘤，其中至少30、40、50、

60、70、80或90%之腫瘤細胞在診斷或治療時攜帶IDH1突變，且尤其IDH1 R132H或R132C突變。

【0185】 不受理論束縛，申請人認為IDH1之突變型對偶基因，且尤其IDH1之R132H及R132C突變表徵所有類型之癌症之子組而不考慮其在體內之細胞性質或位置，其中IDH1突變引起酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NADPH依賴性還原成R(-)-2-羥戊二酸酯之新能力。因此，本發明之化合物及方法適用於治療任何類型之癌症，其特徵在於存在賦予該活動之IDH1之突變型對偶基因，且尤其IDH1 R132H及R132C突變。

【0186】 如表1中所示，已知IDH1 R132X突變存在於多種癌症中。

【0187】 表1.與IDH1 R132X突變相關之癌症

| 癌症類型                                         | IDH1 R132X突變 | 腫瘤類型          |
|----------------------------------------------|--------------|---------------|
| 腦腫瘤                                          | R132H        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132C        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132S        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132G        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132L        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132V        | 原發腫瘤          |
| 纖維肉瘤                                         | R132C        | HT1080纖維肉瘤細胞株 |
| 急性骨髓白血病(Acute Myeloid Leukemia，AML)          | R132H        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132G        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132C        | 原發腫瘤          |
| 前列腺癌                                         | R132H        | 原發腫瘤          |
|                                              | R132C        | 原發腫瘤          |
| 急性淋巴母細胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia，ALL) | R132C        | 原發腫瘤          |
| 副神經節瘤                                        | R132C        | 原發腫瘤          |

【0188】 因此，在一些實施例中，癌症為選自表1中所列出之癌症類型之癌症，且IDH1突變為針對特定癌症類型在表1中所列出之IDH1 R132X突變中之一或多者。

【0189】 已在神經膠質瘤、急性骨髓白血病、肉瘤、黑色素瘤、非

小細胞肺癌、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增生性腫瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)、結腸癌及血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中鑑別出IDH1 R132H突變。因此，在一些實施例中，癌症選自神經膠質瘤、急性骨髓白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、結腸癌及血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤，且神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤或繼發性高惡性度神經膠質瘤。在其他實施例中，癌症為神經膠質瘤，且神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤(II級)、退行性(III級)或神經膠母細胞瘤(glioblastoma, GBM, IV級)。

【0190】 在一些實施例中，癌症之特徵在於存在IDH2突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140X突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140Q、R140W或R140L突變。在其他實施例中，IDH2突變為R172X突變。在其他實施例中，IDH2突變為R172K或R172G突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140X突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140Q突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140W突變。在其他實施例中，IDH2突變為R140L突變。在其他實施例中，IDH2突變為R172X突變。在其他實施例中，IDH2突變為R172K突變。在其他實施例中，IDH2突變為R172G突變。在其他實施例中，IDH2突變導致R(-)-2-羥戊二酸酯在患者中積聚。在其他實施例中，IDH2突變引起IDH2催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NADPH依賴性還原成R(-)-2-羥戊二酸酯之新能力。因此，在一些實施例

中，治療特徵為IDH2突變之癌症包含抑制突變型IDH2活動。

【0191】 不受理論束縛，申請人認為IDH2之突變對偶基因，且尤其IDH2之R140Q及/或R172K突變表徵所有類型之癌症之子組而不考慮其在體內之細胞性質或位置，其中IDH2突變引起酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸酯NADPH依賴性還原成*R*(-)-2-羥戊二酸酯之新能力。因此，本發明之一個態樣之化合物及方法適用於治療任何類型之癌症，其特徵在於存在賦予該活動之IDH2之突變型對偶基因，且尤其IDH2 R140Q及/或R172K突變。

【0192】 在一些實施例中，癌症為腫瘤，其中至少30、40、50、60、70、80或90%之腫瘤細胞在診斷或治療時攜帶IDH2突變，且尤其IDH2 R140Q、R140W或R140L及/或R172K或R172G突變。

【0193】 癌症可藉由測序細胞樣品以判定表徵癌症之任何突變之存在及特定性質來分析。

【0194】 在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤、急性骨髓白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、膽管癌(例如，肝內膽管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC))、軟骨肉瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、前列腺癌、慢性骨髓單核細胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)、B急性淋巴母細胞白血病(B-ALL)、B急性淋巴母細胞白血病(B-ALL)、骨髓肉瘤、多發性骨髓瘤、淋巴瘤結腸癌或血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤，且神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤或繼發性高惡性度神經膠質瘤。在其他實施例中，癌症為神經膠質瘤，神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤(II級)、退行性(III級)或神經膠母細胞瘤(GBM, IV級)。

【0195】 在一些實施例中，癌症為淋巴瘤(例如，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，諸如B細胞淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma，CLL/SLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B淋巴母細胞淋巴瘤或套細胞淋巴瘤)或T細胞淋巴瘤(例如，蕁樣黴菌病(mycosis fungoide)、退行性大細胞淋巴瘤或前驅體T淋巴母細胞淋巴瘤))。

【0196】 在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、急性骨髓白血病(AML)、肉瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌、軟骨肉瘤、膽管癌或血管免疫母細胞淋巴瘤。在其他實施例中，癌症為神經膠質瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、急性骨髓白血病(AML)、黑色素瘤、軟骨肉瘤或血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤，且神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤或繼發性高惡性度神經膠質瘤。在其他實施例中，癌症為神經膠質瘤，且神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤(II級)、退行性(III級)或神經膠母細胞瘤(GBM，IV級)。

【0197】 在一些實施例中，癌症為難治性或復發性的。在其他實施例中，癌症為新近診斷或先前未治療的。

【0198】 在此實施例之一個態樣中，癌症治療之功效藉由量測如本文所描述之2HG之含量來監測。

【0199】 在一些實施例中，癌症治療之功效藉由量測患者中2HG之含量來監測。通常，2HG之含量在治療之前量測，其中升高之含量指定為將包括呈如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或

化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物形式之式(I)化合物用於治療癌症。一旦確定含量升高，則在治療過程期間及/或終止治療後測定2HG之含量以確定功效。在某些實施例中，僅在治療過程期間及/或終止治療後測定2HG之含量。在治療過程期間及在治療後2HG含量減少指示功效。類似地，測定2HG含量在治療過程期間或在治療後不升高亦指示功效。通常，2HG量測將與癌症治療之功效之其他熟知測定一起採用，諸如腫瘤及/或其他癌症相關之病灶之數目及大小減小、患者之一般健康狀況好轉及與癌症治療功效相關之其他生物標記物改變。

**【0200】** 2HG可藉由LC/MS在樣品中偵測。樣品與甲醇以80:20混合，且攝氏4度下以3,000 rpm離心20分鐘。所得上澄液可在LC-MS/MS之前在攝氏-80度下收集及儲存以評估2-羥戊二酸酯含量。可使用多種不同液相層析(LC)分離方法。各方法可藉由負電噴霧電離(electrospray ionization, ESI, -3.0 kV)偶合至以多種反應監測(multiple reaction monitoring, MRM)模式操作之三-四極質譜儀，其中MS參數在輸注代謝物標準溶液上優化。代謝物可根據先前報導方法(Luo等人*J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007)之變化，藉由逆相層析法，在水性移動相中使用10 mM三丁基胺作為離子成對劑來分離。一種方法使得TCA代謝物解析： $t = 0$ ，50% B； $t = 5$ ，95% B； $t = 7$ ，95% B； $t = 8$ ，0% B，其中B係指100%甲醇之有機移動相。另一方法特異性針對2-羥戊二酸酯，經5分鐘運行50%-95% B (如上文所定義之緩衝劑)之快速線性梯度。如上文所描述，Synergi Hydro-RP，100 mm × 2 mm，2.1  $\mu$ m粒度(Phenomenex)可用作管柱。代謝物可藉由比較峰面積與已知濃度下之純代謝物標準物來定量。來自 $^{13}\text{C}$ -麩醯胺酸之代謝物通量研究可如例如Munger等人Nat

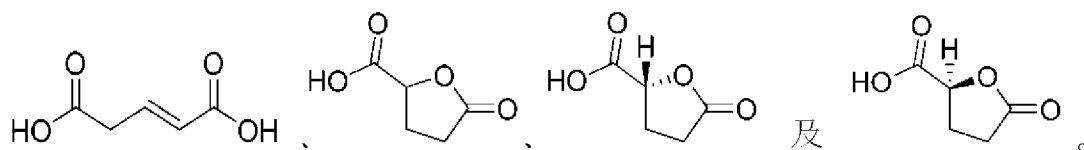
Biotechnol 26, 1179-86, 2008中所述進行。

【0201】 在一些實施例中，直接評估2HG。

【0202】 在其他實施例中，評估在進行分析方法之過程中形成之2HG之衍生物。藉助於實例，此類衍生物可為在MS分析中形成的衍生物。衍生物可包括：鹽加合物，例如Na加合物；水合變體或亦為鹽加合物之水合變體，例如Na加合物，例如如在MS分析中形成。

【0203】 在另一實施例中，評估2HG之代謝衍生物。實例包括由於2HG之存在而積累或升高或減少之物種，諸如戊二酸酯或麩胺酸酯，其將與2HG (例如R-2HG)相關。

【0204】 例示性2HG衍生物包括經脫水衍生物，諸如以下所提供之化合物或其鹽加合物：



【0205】 在一些實施例中，各種評估步驟在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療癌症之前及/或之後進行。因此，在一些實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，本文所述之方法進一步包含評估步驟。

【0206】 在一些實施例中，評估步驟包含評估癌症之生長、大小、重量、侵襲性、階段及/或其他表型。因此，在一些實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，本文所述之方法進一步包含評估癌症之生長、大小、重量、侵襲性、階段及/或其他表型的步驟。

【0207】 在一些實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，該方法進一步包含評估癌症之IDH1基因型的步驟。此可藉由此項技術中之普通方法來達成，諸如DNA測序、免疫分析及/或評估2HG之存在、分佈或含量。

【0208】 在一些實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，該方法進一步包含測定患者中之2HG含量的步驟。此可藉由光譜分析，例如基於磁共振之分析，例如MRI及/或MRS量測、體液之樣品分析(諸如血清或脊髓液分析)或藉由分析手術材料，例如藉由質譜分析來達成。

【0209】 已知2HG在遺傳性代謝病症2-羥基戊二酸尿症中積聚。此疾病係因酶2-羥戊二酸酯脫氫酶不足所引起，該酶會將2HG轉化成 $\alpha$ -KG (Struys, E. A.等人Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005))。一如藉由MRI及CSF分析評估，具有2-羥戊二酸酯脫氫酶不足之患者會在腦中積聚2HG，罹患腦白質病，且罹患腦瘤之風險增加(Aghili, M., Zahedi, F.及Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009)；Kolker, S., Mayatepek, E.及Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002)；Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T.及Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004))。此外，升高之2HG之腦含量引起ROS含量增加(Kolker, S.等人Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)；Latini, A.等人Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003))，潛在地促進癌症風險增大。2HG充當NMDA受體促效劑可促進此效果(Kolker, S.等人Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002))。2HG亦可藉由利用酶競爭性地抑制麩胺酸酯及/或 $\alpha$ KG而對細胞有毒性。此等包括使麩胺酸酯氮用於胺基及核酸生物合成之轉胺酶及 $\alpha$ KG依賴性脯胺醯基羥化酶，諸如調節HIF1- $\alpha$

含量之彼等。

【0210】 因此，根據另一實施例，本發明之一態樣提供一種治療患者之2-羥基戊二酸尿症、特定言之D-2-羥基戊二酸尿症之方法，該方法藉由向患者投與治療有效量之如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。

【0211】 亦提供治療選自特徵為存在IDH1之突變型對偶基因之Maffucci症候群及Ollier病之疾病的方法，該方法包含以下步驟：向有需要之患者投與治療有效量之如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。

【0212】 在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，本文所述之治療方法可另外包含各種評估步驟。

【0213】 在一個實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，該方法進一步包含評估癌症之生長、大小、重量、侵襲性、階段及/或其他表型的步驟。

【0214】 在一個實施例中，在用固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物治療之前及/或之後，該方法進一步包含評估癌症之IDH2基因型的步驟。此可藉由此項技術中之普通方法來達成，諸如DNA測序、免疫分析及/或評估2HG之存在、分佈或含量。

【0215】 如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽及其藥物組合物可例如藉由注射、靜脈內、動脈內、真皮下、腹膜內、肌肉內或皮下；或經口、經頰、經鼻、經黏膜、局部、以眼用製劑或藉由吸入投與，其中按式(I)化合物之量計，

每4至120小時，劑量在約0.5至約100毫克/公斤體重之範圍內，可替代地，劑量在約1毫克與約1000毫克/劑量之間。在一些實施例中，一天一次、兩次或三次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。在其他實施例中，一天一次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。在其他實施例中，一天兩次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。在其他實施例中，一天三次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。本文中之方法涵蓋投與治療有效量之固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物從而達成所需或所述效果。通常，本發明之一個態樣之藥物組合物將每天約1次至約6次或可替代地以連續輸注形式投與。在一些實施例中，一天一次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。在其他實施例中，一天兩次投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物。該投藥可用作慢性或急性療法。

**【0216】** 在一些實施例中，按式(I)化合物之量計，如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物以以下劑量投與：(1) 1至100毫克/天、2至50毫克/天、3至30毫克/天、4至20毫克/天、5至15毫克/天、8至12毫克/天或約10毫克/天；(2) 1至500毫克/天、1至250毫克/天、5至100毫克/天、8至75毫克/天、10至50毫克/天、15至40毫克/天、20至30毫克/天或約25毫克/天；(3) 1至500毫克/天、10至250毫克/天、20至100毫克/天、30至80毫克/天、40至60毫克/天、45至55毫克/天或約50毫克/天；(4) 1至500毫克/天、20至400毫克/天、40至200毫克/天、50至150毫克/天、75至125毫克/天、85至

115毫克/天、90至110毫克/天或約100毫克/天；(5) 1至500毫克/天、50至400毫克/天、100至300毫克/天、150至250毫克/天、175至225毫克/天、185至215毫克/天、190至210毫克/天或約200毫克/天；或(6) 1至500毫克/天、100至500毫克/天、200至400毫克/天、250至350毫克/天、275至375毫克/天、285至315毫克/天、290至310毫克/天或約300毫克/天。

【0217】 在一些實施例中，按式(I)化合物之量計，如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物以以下之劑量投與：0.01至10毫克/公斤體重/天、0.2至8.0毫克/公斤體重/天、0.4至6.0毫克/公斤體重/天、0.6至4.0毫克/公斤體重/天、0.8至2.0毫克/公斤體重/天、0.1至1毫克/公斤體重/天、0.2至1.0毫克/公斤體重/天、0.15至1.5毫克/公斤體重/天或0.1至0.5毫克/公斤體重/天。

【0218】 在一些實施例中，每天一次或每天超過一次(例如，每天兩次、每天三次、每天四次等)投與如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物以達成本文所述之日劑量之投與。在一些實施例中，每天一次投與如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物以達成本文所述之日劑量之投與。在一些實施例中，每天兩次投與如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物以達成本文所述之日劑量之投與。在一些實施例中，按式(I)化合物之量計，每天一次以以下劑量投與如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物：(1)每次投與約10 mg、約25

mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg；(2)每次投與30-70 mg、35-65 mg、40-60 mg、45-55 mg或約50 mg；或(3)每次投與5-35 mg、5-20 mg、5-15 mg或約10 mg。在一些實施例中，按式(I)化合物之量計，每天兩次以以下劑量投與如本文中之實施例中之任一者中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物：(1)每次投與30-70 mg、35-65 mg、40-60 mg、45-55 mg或約50 mg；或(2)每次投與5-35 mg、5-20 mg、5-15 mg或約10 mg。本文所闡述之固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物之量按式(I)化合物之量計。針對任何特定個體之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活動、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合、疾病之嚴重程度及療程、病況或症狀、個體對疾病之處置、病況或症狀及治療醫師之判斷。

**【0219】** 如本文所用，術語「約」在指代劑量時意謂劑量具有指定值 $\pm$  10%。舉例而言，「約100 mg/kg」之劑量將包括90 mg/kg與110 mg/kg之間之劑量。

**【0220】** 可能需要比上述該等劑量低或高的劑量。針對任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活動、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合、疾病之嚴重程度及療程、病況或症狀、患者對疾病之處置、病況或症狀及治療醫師之判斷。

**【0221】** 在患者之病況好轉時，必要時可投與維持劑量之式(I)化合物，其以如本文中之實施例中之任一者或本發明之一個態樣之組合中所描述的固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物投

與。隨後，投藥劑量或頻率或兩者可隨症狀而減少至在症狀已緩解至所需水平時保持病況好轉的含量。然而，患者可在任何疾病症狀復發時要求長期間歇性治療。

### 先前治療之患者

【0222】 在一些實施例中，需要治療特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症之患者先前已投與癌症療法。在一些實施例中，患者先前已投與癌症之癌症療法。先前已投與之癌症療法可在治療癌症中有效或無效或可在治療癌症中一段時間內有效。

【0223】 如本文所用，術語「癌症療法」係指癌症治療劑或癌症治療。如本文所用，術語「癌症治療劑」係指指定用於治療癌症之治療劑(除式(I)化合物、固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物外)。癌症治療劑包括例如化學療法劑、靶向療法劑、抗體療法劑、免疫療法劑、激素療法劑及檢查點抑制劑。下文提供此等類別之癌症治療劑中之各者之實例。如本文所用，術語「癌症治療」係指指定用於治療癌症之治療。癌症治療包括例如手術及輻射療法。

【0224】 在一些實施例中，癌症治療劑為化學療法劑。癌症療法中所用化學療法劑之實例包括例如抗代謝物(例如，葉酸、嘌呤及嘧啶衍生物)、烷基化劑(例如，芥子氫(nitrogen mustard)、亞硝基脲、鉑、磺酸烷基酯、肼、三氮烯、氮丙啶、紡錘體毒素、細胞毒素劑、拓撲異構酶抑制劑及其他)及低甲基化劑(例如，地西他濱(decitabine) (5-氮雜-脫氧胞苷)、澤布拉恩(zebularine)、異硫氰酸酯、阿紫胞苷(azacitidine) (5-氮雜胞苷)、5-氟-2'-脫氧胞苷、5,6-二氫-5-氮雜胞苷及其他)。例示性試劑包括阿柔比星(Aclarubicin)、放線菌素(Actinomycin)、亞利崔托寧

(Alitreinoin)、六甲蜜胺(Altretamine)、胺基喋呤(Aminopterin)、胺基乙醯丙酸(Aminolevulinic acid)、胺柔比星(Amrubicin)、安吖啶(Amsacrine)、阿那格雷(Anagrelide)、三氧化二砷(Arsenic trioxide)、天冬醯胺酶(Asparaginase)、阿曲生坦(Atrasentan)、貝洛替康(Belotecan)、貝瑟羅汀(Bexarotene)、苯達莫司汀(bendamustine)、博萊黴素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安(Busulfan)、喜樹鹼(Camptothecin)、卡培他濱(Capecitabine)、卡鉑(Carboplatin)、卡波醌(Carboquone)、卡莫氟(Carmofur)、卡莫司汀(Carmustine)、塞內昔布(Celecoxib)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、氮芥(Chlormethine)、順鉑(Cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)、氯法拉濱(Clofarabine)、克立他酶(Crisantaspase)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、放線菌素D (Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、地西他濱(Decitabine)、地美可辛(Demecolcine)、多西他賽(Docetaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、乙丙昔羅(Efaproxiral)、艾利莫耳(Elesclomol)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、表柔比星(Epirubicin)、雌莫司汀(Estramustine)、依託格魯(Etoglucid)、依託泊苷(Etoposide)、氟尿苷(Floxuridine)、氟達拉賓(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil, 5FU)、福莫司汀(Fotemustine)、吉西他濱(Gemcitabine)、戈利德爾(Gliadel)植入物、羥基尿素(Hydroxycarbamide)、羥基脲(Hydroxyurea)、艾達黴素(Idarubicin)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、伊立替康(Irinotecan)、伊洛福芬(Irofulven)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、拉洛他賽(Larotaxel)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、脂質多柔比星(Liposomal doxorubicin)、脂質道諾黴素

(Liposomal daunorubicin)、氯尼達明(Lonidamine)、洛莫司汀(Lomustine)、胺甲硫蒽酮(Lucanthone)、甘露舒凡(Mannosulfan)、馬索羅酚(Masoprocol)、美法侖(Melphalan)、巯基嘌呤(Mercaptopurine)、美司鈉(Mesna)、甲胺喋呤(Methotrexate)、胺基乙醯丙酸甲酯、二溴甘露醇(Mitobronitol)、米托胍脲(Mitoguazone)、米托坦(Mitotane)、絲裂黴素(Mitomycin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、奈達鉑(Nedaplatin)、尼莫司汀(Nimustine)、奧利默森(Oblimersen)、奧馬他辛(Omacetaxine)、奧他賽(Ortataxel)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、培門冬酶(Pegaspargase)、培美曲塞(Pemetrexed)、噴司他丁(Pentostatin)、吡柔比星(Pirarubicin)、匹蒽醌(Pixantrone)、普卡黴素(Plicamycin)、卟吩姆鈉(Porfimer sodium)、潑尼莫司汀(Prednimustine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、雷替曲塞(Raltitrexed)、雷莫司汀(Ranimustine)、盧比替康(Rubitecan)、沙帕他濱(Sapacitabine)、司莫司汀(Semustine)、塞西馬集(Sitimagene ceradenovec)、沙鉑(Satraplatin)、鏈佐星(Streptozocin)、他拉泊芬(Talaporfin)、喃氟啉-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫泊芬(Temoporfin)、替莫唑胺(Temozolomide)、替尼泊苷(Teniposide)、替司他賽(Tesetaxel)、睪內酯(Testolactone)、四硝酸酯(Tetranitrate)、噻替派(Thiotepa)、噻唑呋林(Tiazofurine)、硫鳥嘌呤(Tioguanine)、替吡法尼(Tipifarnib)、拓朴替康(Topotecan)、曲貝替定(Trabectedin)、三亞胺醌(Triaziquone)、曲他胺(Triethylenemelamine)、特瑞鉑(Triplatin)、維甲酸(Tretinoin)、曲奧舒凡(Treosulfan)、曲磷胺(Trofosfamide)、烏拉莫司汀(Uramustine)、伐柔比星(Valrubicin)、維替泊芬(Verteporfin)、長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地

辛(Vindesine)、長春氟寧(Vinflunine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、伏立諾他(Vorinostat)、左柔比星(Zorubicin)及本文所述之其他細胞生長抑制劑或細胞毒素劑。

【0225】 因為一些藥物與單獨作用相比一起作用更佳，所以通常同時給出兩種或更多種藥物。通常，兩種或更多種化學療法劑用作組合化學療法。

【0226】 在一些實施例中，癌症治療劑為分化劑。分化劑包括類視黃素(諸如全反式視黃酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)、9-順式視黃酸、13-順-視黃酸(13-cis-retinoic acid, 13-cRA)及4-羥基-苯基維甲醯胺(4-hydroxy-phenretinamide, 4-HPR))；三氧化二砷；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑HDAC (諸如氮雜胞苷(維達紫(Vidaza)及丁酸鹽(例如，苯丁酸鈉))；混雜極性化合物(諸如六亞甲基雙乙醯胺((hexamethylene bisacetamide, HMBA))；維生素D；及細胞介素(諸如群落刺激因子，包括G-CSF及GM-CSF，及干擾素)。

【0227】 在一些實施例中，癌症治療劑為靶向療法劑。靶向療法構成對癌細胞之失調蛋白質具有特異性之試劑的使用。小分子靶向療法藥物一般為癌細胞內突變、過度表現或其他關鍵蛋白質上之酶結構域的抑制劑。重要實例為酪胺酸激酶抑制劑，諸如阿西替尼(Axitinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、西地尼布(Cediranib)、達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、司馬沙尼(Semaxanib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)及凡德他尼(Vandetanib)；以及週期素依賴性激酶抑制劑，諸如阿昔迪布(Alvociclib)

及塞利希布(Seliciclib)。

【0228】 其他靶向療法劑包括雙胍(biguanide)，諸如二甲雙胍(metformin)或苯乙雙胍(phenformin)。

【0229】 靶向療法亦可涉及小肽作為「導向裝置」，其可結合於細胞表面受體或影響腫瘤周圍的細胞外基質。若在細胞附近核素衰變，則連接至此等肽(例如RGD)之放射性核素最終殺滅癌細胞。該療法之實例包括BEXXAR®。

【0230】 在一些實施例中，癌症治療劑為抗體。單株抗體療法為一種策略，其中治療劑為特異性結合於癌細胞表面上之蛋白質的抗體。實例包括通常用於乳癌之抗HER2/neu抗體曲妥珠單抗(trastuzumab，HERCEPTIN®)，以及通常用於多種B細胞惡性病之抗CD20抗體利妥昔單抗(rituximab)及托西莫單抗(Tositumomab)。其他例示性抗體包括西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、曲妥珠單抗、阿倫單抗(Alemtuzumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、依決洛單抗(Edrecolomab)及吉妥珠單抗(Gemtuzumab)。例示性融合蛋白包括阿柏西普(Aflibercept)及地尼白介素(Denileukin diftitox)。

【0231】 在一些實施例中，癌症治療劑為免疫療法劑。癌症免疫療法係指經設計以誘導患者自身免疫系統對抗腫瘤之不同組治療策略。產生針對腫瘤之免疫反應的現代方法包括用於淺表膀胱癌之囊泡內BCG免疫療法，以及使用干擾素及其他細胞介素在腎細胞癌及黑素瘤患者中誘導免疫反應。

【0232】 同種異體造血幹細胞移植可視為免疫療法形式，因為在移植抗腫瘤作用中供體的免疫細胞將通常攻擊腫瘤。

【0233】 在一些實施例中，癌症治療劑為激素療法劑。藉由提供或阻斷某些激素可抑制一些癌症之生長。激素敏感性腫瘤之常見實例包括某些類型之乳癌及前列腺癌。移除或阻斷雌激素或睪固酮通常為一種重要的額外治療。在某些癌症中，投與激素促效劑(諸如孕激素)可為治療上有益的。

【0234】 在一些實施例中，癌症治療劑為檢查點抑制劑。檢查點抑制劑療法為癌症治療之一種形式，其中使用免疫系統查核點之操縱以恢復針對癌細胞之免疫系統功能。檢查點抑制劑之實例包括伊派利單抗(ipilimumab)、納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)及其類似物。

【0235】 其他癌症治療劑包括伊馬替尼、基因療法、肽及樹突狀細胞疫苗、合成氯毒素、放射性標記之藥物及抗體、嵌合抗原受體或CAR-Ts (例如，Kymriah® (替沙津魯(tisagenlecleucel))、Yescarta® (西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)))、Gliadel® (卡莫司汀植入物)及Avastin® (貝伐單抗)。

【0236】 在一些實施例中，癌症治療為輻射療法。輻射療法涉及使用高能量放射線(例如，x射線、 $\gamma$ 射線或帶電粒子)以損壞及/或殺滅癌細胞且縮小腫瘤。在本發明之方法中，放射線可藉由位於身體外部之機械(外部射束輻射療法)，藉由放置於接近腦瘤之身體中之放射性材料(內部輻射療法，亦稱作近接療法)，或藉由前進穿過血流至腦瘤之全身性投與之放射性物質(例如放射性碘)遞送至腦瘤(例如神經膠質瘤)。可替代地，此等遞送方法可以組合形式使用。

【0237】 在一些實施例中，輻射療法包含外部輻射療法(例如外部射束輻射療法，包括局部外部射束輻射療法；立體定位放射線，諸如Cyberknife®或Gamma Knife®，質子療法及其類似物)，其中放射線藉由身體外部之儀器遞送至腦瘤(例如神經膠質瘤)。外部輻射療法可在數天或數週內以若干治療療程形式給出。在此等實施例之一個態樣中，輻射以x射線形式投與。

【0238】 在其他實施例中，輻射療法包含內部輻射療法，其中放射線來自放置於身體內部之植入物或材料(液體、固體、半固體或其他物質)。在此等實施例之一個態樣中，內部輻射療法為近接療法，其中固體放射性來源放置於接近腦瘤之身體內部。在此等實施例之另一態樣中，內部輻射療法包含輻射源，通常為放射性核素(放射性同位素或非密封來源)之全身性投與。輻射源可經口投與或可注入靜脈中。

## 組合療法

【0239】 在一些實施例中，本文所描述之方法包含向有需要之患者共同投與額外療法之額外步驟。

【0240】 在一些實施例中，用於治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症的藥劑與共同投與額外療法組合使用。

【0241】 在另一態樣中，用於治療特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症之固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物與共同投與額外療法組合使用。

【0242】 如本文所用，術語「額外療法」包括所投與之如上文所描述之癌症療法(包括癌症治療劑及癌症治療)以及非癌症療法(包括非癌症治療劑及非癌症治療)以治療癌症之症狀及/或副作用。換言之，術語「額

外療法」包括額外治療劑(亦即，癌症治療劑及非癌症治療劑)及額外治療(亦即，癌症治療及非癌症治療)。

【0243】 在一些實施例中，額外療法為如上文所述之癌症療法(亦即，癌症治療劑或癌症治療)。

【0244】 在一些實施例中，額外療法為非癌症療法(亦即，非癌症治療劑或非癌症治療)。

【0245】 在一些實施例中，額外療法包含以下中之一或多者：DNA反應劑、PARP抑制劑、抗嘔吐劑、抗痙攣劑或抗癲癇劑、檢查點抑制劑、PVC化學療法、貝伐單抗及吉西他濱。

【0246】 在一些實施例中，額外療法包含DNA反應劑。如本文所使用，「DNA反應劑」為諸如烷基化劑、交聯劑及DNA插入劑(其與細胞DNA共價或非共價相互作用)之彼等試劑。舉例而言，DNA反應劑包括阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安、卡鉑、卡波醌、卡莫司汀、氮芥苯丁酸、順鉑、環磷醯胺、達卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、海普法姆(hepsulfam)、異環磷醯胺、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬、洛莫司汀、氮芥(mechlorethamine)、美法侖、米托唑胺(mitozolomide)、奈達鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、丙卡巴肼、司莫司汀、鏈佐星、替莫唑胺、噻替派、曲奧舒凡、二乙基亞硝胺(diethylnitrosoamine)、苯并(a)芘(benzo(a)pyrene)、小紅莓(doxorubicin)、絲裂黴素C及其類似物。此等DNA反應劑中之多種適用於癌症療法中作為DNA反應性化學治療劑。

【0247】 在一些實施例中，額外療法包含PARP抑制劑。如本文所使用，「PARP抑制劑」係指酶聚ADP核糖聚合酶(PARP)之抑制劑。PARP

抑制劑之實例包括帕米帕尼(pamiparib)、奧拉帕尼(olaparib)、如卡帕尼(rucaparib)、維拉帕尼(velaparib)、依尼帕尼(iniparib)、他拉柔帕尼(talazoparib)、尼拉帕尼(niraparib)及其類似物。

【0248】 在一些實施例中，額外療法為檢查點抑制劑。如本文所使用，「檢查點抑制劑」係指抑制另外將預防免疫系統攻擊癌細胞之免疫檢查點(例如CTLA-4、PD-1/PD-L1及其類似物)，由此使得免疫系統攻擊癌細胞之治療劑。檢查點抑制劑之實例包括伊派利單抗、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、BGB-A317、斯帕塔利單抗(spartalizumab)及其類似物。

【0249】 在一些實施例中，額外療法為PVC化學療法。如本文所使用，「PVC化學療法」係指包含丙卡巴肼、洛莫司汀(其以商標名CCNU®出售)及長春新鹼(其以商標名Onocovin®出售)之組合投與之化學療法方案。通常，靜脈內投與長春新鹼，而經口投與丙卡巴肼及洛莫司汀。PCV化學療法通常以週期投與，其中各週期包含單次投與長春新鹼及洛莫司汀及丙卡巴肼治療10天療程。

【0250】 在一些實施例中，額外療法為貝伐單抗。以商標名Avastin®出售之貝伐單抗為重組人類化單株抗體。

【0251】 在一些實施例中，額外療法為吉西他濱。以商標名Gemzar®出售之吉西他濱為嘧啶核苷類似物。

【0252】 在一些實施例中，額外療法為非癌症治療劑。如本文所用，術語「非癌症治療劑」係指用於治療罹患癌症及/或經歷癌症治療之患者遭受之症狀但不指定用於治療癌症自身的治療劑。「非癌症治療劑」之實例包括抗癲癇發作劑及抗癲癇劑、抗嘔吐劑、抗腹瀉劑及其類似物。

【0253】 在一些實施例中，額外療法為抗癲癇發作劑或抗癲癇劑。如本文所使用，「抗癲癇發作劑或抗癲癇劑」係指可有效治療或預防癲癇發作，包括癲癇性癲癇發作之藥物。抗癲癇發作劑及抗癲癇劑之實例包括乙醯偶氮胺(acetazolamide)、巴比沙隆(barbexaclone)、苄氯丙醯胺(beclamide)、布瓦西坦(brivaracetam)、大麻二酚(cannabidiol)、卡馬西平(carbamazepine)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、安定(diazepam)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)、乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)、乙二酮(ethadione)、乙琥胺(ethosuximide)、乙妥英(ethotoin)、乙拉西坦(etiracetam)、非吧嗎特(felbamate)、磷苯妥英(fosphenytoin)、加巴噴丁(gabapentin)、拉科醯胺(lacosamide)、拉莫三嗪(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、勞拉西泮(lorazepam)、美芬妥英(mephenytoin)、甲虎胺(mesuximide)、醋甲唑胺(methazolamide)、甲基苯比妥(methylphenobarbital)、咪達唑侖(midazolam)、尼美西泮(nimetazepam)、硝西泮(nitrazepam)、奧卡西平(oxcarbazepine)、三聚乙醛(paraldehyde)、對美沙酮(paramethadoine)、吡叻帕奈(perampanel)、吡拉西坦(piracetam)、苯乙醯脲(phenacemide)、苯丁醯脲(pheneturide)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯琥胺(phensuximide)、苯妥英(phenytoin)、溴化鉀(potassium bromide)、普瑞巴林(pregabalin)、普里米酮(primidone)、普羅加胺(progabide)、吡哆醇(pyridoxine)、盧非醯胺(rufinamide)、賽拉西坦(seletracetam)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、司替戊醇(stiripentol)、舒嚙嗪(sultiam)、替馬西泮(temazepam)、硫加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲雙酮(trimethadione)、戊諾醯胺(valnoctamide)、丙戊酸(valproic acid)、丙戊

醯胺(valpromide)、喜保寧(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide)及其類似物。

【0254】 在一些實施例中，額外療法為抗嘔吐劑。如本文所使用，「抗嘔吐劑」係指能有效地減少嘔吐及噁心症狀之藥物。抗嘔吐劑之實例包括5-HT<sub>3</sub>受體拮抗劑(例如多拉司瓊(dolasetron)、格拉司瓊(granisetron)、昂丹司瓊(ondansetron)、特比司瓊(tropisetron)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、米氮平(mirtazapine)及其類似物)、多巴胺促效劑(例如多潘立酮(domperidone)、奧氮平(olanzapine)、氟哌啶(droperidol)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、阿立必利(alizapride)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)及其類似物)、NK1受體拮抗劑(例如阿匹坦(aprepitant)、卡索匹坦(casopitant)、羅拉匹坦(rolapitant)及其類似物)、抗組織胺(例如辛那伶(cinnarizine)、賽克利嗪(cyclizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯吡拉明(doxylamine)、美克利嗪(meclizine)、普敏太定(promethazine)、安泰樂(hydroxyzine)及其類似物)、大麻素(例如大麻(cannabis)、屈大麻酚(dronabinol)、合成大麻素(synthetic cannabinoids)及其類似物)、苯并二氮呋(例如咪達唑侖(midazolam)、勞拉西泮(lorazepam)及其類似物)、抗膽鹼激導性劑(例如莨菪鹼(scopolamine)及其類似物)、類固醇(例如地塞米松(dexamethasone)及其類似物)、三甲氧苯醯胺(trimethobenzamide)、薑、異丙酚、葡萄糖/果糖/磷酸(其以商標名Emetrol®出售)、胡椒薄荷、毒蠅蕈醇(muscimol)、阿伽汶(ajwain)、次水楊酸鉍及其類似物。

【0255】 在一些實施例中，額外療法為抗腹瀉劑。抗腹瀉劑之實例包括次沒食子酸鉍(bismuth subgallate)、凍乾布拉氏酵母菌(saccharomyces boulardii lyo)、阿托品(atropine)、苯乙哌啶(diphenoxylate)、地芬諾新(difenoxin)嗜酸乳酸桿菌(lactobacillus acidophilus)、次水楊酸鉍、洛哌丁胺(loperamide)、保加利亞乳酸桿菌(lactobacillus bulgaricus)、鼠李糖乳桿菌(lactobacillus rhamnosus gg)、鎂質膨土(attapulgitite)、克羅非馬(crofelemer)、聚二甲矽氧烷及其類似物。

【0256】 在一些實施例中，額外療法為非癌症治療。如本文所用，術語「非癌症治療」係指用於治療罹患癌症及/或經歷癌症治療之患者遭受之症狀但不指定用於治療癌症自身的治療。非癌症治療之實例包括針灸、生物反饋、分心、情感支持及諮詢、催眠、影像、放鬆、皮膚刺激及其類似治療。

【0257】 如本文所用，術語「共同投與」意謂在投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物作為治療方案之一部分之前、同時、連續或在之後投與額外療法以自固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽(或其藥物組合物)及額外療法之組合作用提供有益效果。當額外療法為額外治療劑時，額外治療劑可與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽作為單一劑型(諸如包含共晶體、藥物物質、結晶形式或非晶形固體分散體及治療劑之本發明之一個態樣之組合物)之一部分一起或以單獨多劑型投與。可替代地，可在投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽之前、連續或在之後投與治療劑。在該組合療法治療中，藉由習知方法投與固體形式、藥物物質或化合物或藥

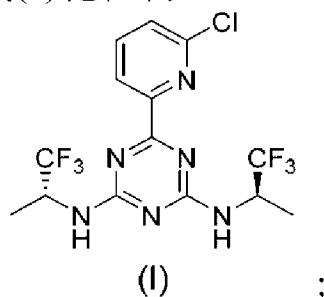
學上可接受之鹽及額外治療劑兩者。向患者投與包含固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽及額外治療劑兩者的本發明之一個態樣之組合物不妨礙在治療過程期間另一時間向該病患單獨投與相同治療劑、任何其他額外治療劑或固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽。當額外療法為額外治療時，可在投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽或其藥物組合物之前、連續、同時或之後投與額外治療。

【0258】 在一些實施例中，當額外療法為癌症療法時，以約1至100%之間、或約5至95%之間之單一療法方案中通常投與的劑量的劑量水平投與固體形式、藥物物質或化合物或藥學上可接受之鹽及癌症療法兩者。

#### 所列舉實施例

【0259】 在一些實施例中，本發明係關於：

1. 一種共晶體，其包含式(I)化合物



及檸檬酸。

2. 如實施例1之共晶體，其中該共晶體之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

3. 如實施例1或2之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、

第 63 頁(發明說明書)

15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

4.如實施例1至3中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

5.如實施例1至4中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

6. 如實施例1至5中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含5.7及8.4度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

7.如實施例1至6中任一例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $170.6^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

8.如實施例1至7中任一例之共晶體，其進一步包含水。

9.如實施例1至8中任一例之共晶體，其中該式(I)化合物、檸檬酸及水以2:1:1之莫耳比存在。

10. 如實施例1至9中任一例之共晶體，其中該共晶體包含每單位晶胞四個該式(I)化合物之分子、兩個檸檬酸分子及兩個水分子。

11. 一種藥物物質，其包含如實施例1至10中任一例之共晶體。

12. 如實施例11之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

13. 如實施例11或12之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -乙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-

基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

14. 如實施例11至13中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

15. 如實施例11至14中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

16. 如實施例11至15中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N<sup>4</sup>-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

17. 如實施例11至16中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇。

18. 如實施例11至17中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

19. 如實施例11至18中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

20. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例1至10中任一例之共晶體或如實施例11至19中任一例之藥物物質及一或多種藥物賦形劑。

21. 如實施例20之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量

比之該式(I)化合物。

22. 如實施例20或21之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

23. 如實施例22之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

24. 如實施例20之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

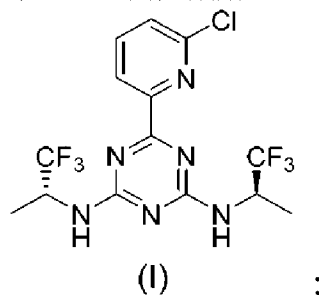
25. 如實施例24之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

26. 如實施例25之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

27. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例1至10中任一例之共晶體或如實施例11至19中任一例之藥物物質與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

28. 一種製備共晶體之方法，該共晶體包含式(I)化合物



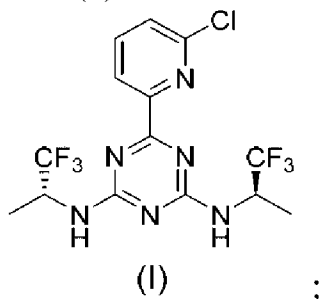
及檸檬酸，該方法包含：

將該式(I)化合物及檸檬酸溶解於溶劑中，得到溶液；且

沈澱該共晶體。

29. 如實施例28之方法，其中該溶劑包含乙腈或丙酮。
30. 如實施例28或29之方法，其中該沈澱包含冷卻該溶液。
31. 如實施例28至30中任一例之方法，其中該沈澱包含自該溶液蒸發一部分該溶劑。
32. 如實施例28至31中任一例之方法，其中該沈澱包含將反溶劑添加至該溶液中。
33. 如實施例32之方法，其中該反溶劑包含C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>烷或環烷。
34. 如實施例32之方法，其中該反溶劑包含甲苯或MTBE。
35. 如實施例28至34中任一例之方法，其中該沈澱包含用該共晶體之晶體接種該溶液。
36. 如實施例28至35中任一例之方法，其進一步包含分離該共晶體。

37. 一種共晶體，其包含式(I)化合物



及順丁烯二酸。

38. 如實施例37之共晶體，其中該共晶體之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度2 $\theta$  ( $\pm$  0.2度2 $\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

39. 如實施例37或38之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少

兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

40. 如實施例37至39中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

41. 如實施例37至40中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

42. 如實施例37至41中任一例之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含8.1、17.8及18.5度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9及28.2。

43. 如實施例37至42中任一例之共晶體，其中該共晶體之特徵在於包含起始溫度為 $91.2^{\circ}\text{C}$ 及 $128.4^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

44. 如實施例37至43中任一例之共晶體，其中該式(I)化合物與順丁烯二酸以1:1之莫耳比存在。

45. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例37至44中任一例之共晶體及及藥物賦形劑。

46. 如實施例45之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之該式(I)化合物。

47. 如實施例45或46之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

48. 如實施例47之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

49. 如實施例45之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

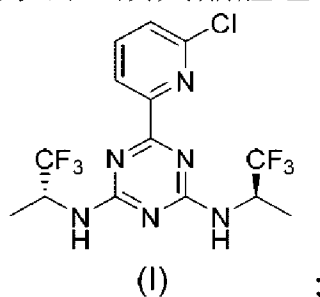
50. 如實施例49之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

51. 如實施例50之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

52. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例37至44中任一例之共晶體與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

53. 一種製備共晶體之方法，該共晶體包含式(I)化合物



及順丁烯二酸，該方法包含：

將式(I)化合物及順丁烯二酸溶解於溶劑中，得到溶液；且

沈澱該共晶體。

54. 如實施例53之方法，其中該溶劑包含乙腈或丙酮。

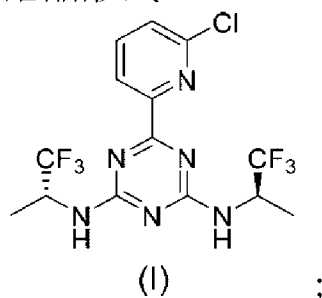
55. 如實施例53或54之方法，其中該沈澱包含用該共晶體之晶體接種該溶液。

56. 如實施例53至55中任一例之方法，其進一步包含分離該共晶

第 69 頁(發明說明書)

體。

57. 一種式(I)化合物之結晶形式



其中該結晶形式之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。

58. 如實施例57之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。

59. 如實施例57或58之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。

60. 如實施例57至59中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。

61. 如實施例57至60中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含11.7、17.8及21.8度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：12.8、14.2、19.8、20.7、22.2及25.0。

62. 如實施例57至61中任一例之結晶形式，其中該結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.9^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

63. 一種藥物物質，其包含如實施例57至62中任一例之結晶形式。

64. 如實施例63之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

65. 如實施例63或64之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -乙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

66. 如實施例63至65中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

67. 如實施例63至66中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ , $N^4$ -雙((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

68. 如實施例63至67中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)- $N^4$ -((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

69. 如實施例63至68中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇。

70. 如實施例63至69中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不超過1.0% (HPLC之面積%)之(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N$ -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

71. 如實施例63至70中任一例之藥物物質，其中該藥物物質含有不

超過1.0% (HPLC之面積%)之6-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

72. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例57至62中任一例之結晶形式或如實施例63至71中任一例之藥物物質及一或多種藥物賦形劑。

73. 如實施例72之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之該式(I)化合物。

74. 如實施例72或73之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

75. 如實施例74之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

76. 如實施例72之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

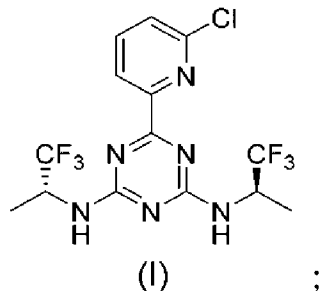
77. 如實施例76之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

78. 如實施例77之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

79. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例57至62中任一例之結晶形式或如實施例63至71中任一例之藥物物質與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

80. 一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法



該方法包含：

將式(I)化合物溶解於乙酸乙酯中，得到溶液；且

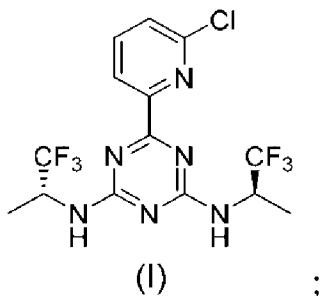
沈澱結晶形式。

81. 如實施例80之方法，其中沈澱結晶形式包含將庚烷添加至該溶液中。

82. 如實施例80或81之方法，其中該沈澱包含用該結晶形式之晶體接種該溶液。

83. 如實施例80至82中任一例之方法，其進一步包含分離該結晶形式。

84. 一種式(I)化合物之結晶形式



其中該結晶形式之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。

85. 如實施例84之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、

15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。

86. 如實施例84或85之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。

87. 如實施例84至86中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。

88. 如實施例84至87中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含11.9、17.8及23.9度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：13.2、15.5、18.6、20.8、23.2及26.5。

89. 如實施例84至88中任一例之結晶形式，其中該結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.5^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

90. 如實施例84至89中任一例之結晶形式，其中該結晶形式為無水的。

91. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例84至90中任一例之結晶形式及一或多種藥物賦形劑。

92. 如實施例91之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之該式(I)化合物。

93. 如實施例91或92之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

94. 如實施例93之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或

約50 mg之該式(I)化合物。

95. 如實施例91之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

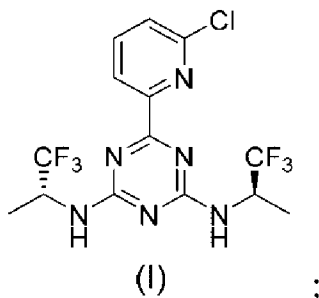
96. 如實施例95之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

97. 如實施例96之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

98. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例84至90中任一例之結晶形式與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

99. 一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法



該方法包含：

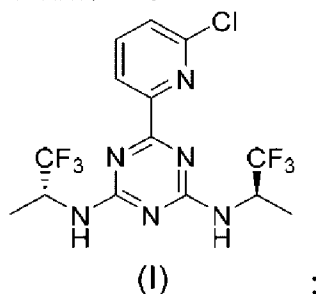
將式(I)化合物溶解於甲基異丁基酮中，得到溶液；且  
沈澱結晶形式。

100. 如實施例99之方法，其中沈澱結晶形式包含將庚烷添加至該溶液中。

101. 如實施例99或100之方法，其中該沈澱包含用該結晶形式之晶體接種該溶液。

102. 如實施例99至101中任一例之方法，其進一步包含分離該結晶形式。

103. 一種式(I)化合物之結晶形式



其中該結晶形式之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

104. 如實施例103之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

105. 如實施例103或104之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

106. 如實施例103至105中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

107. 如實施例103至106中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含8.6及21.1度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

108. 如實施例103至107中任一例之結晶形式，其中該結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱

分析圖。

109. 如實施例103至108中任一例之結晶形式，其中該結晶形式為三水合物。

110. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例103至109中任一例之結晶形式及一或多種藥物賦形劑。

111. 如實施例110之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之式(I)化合物。

112. 如實施例110或111之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

113. 如實施例112之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

114. 如實施例110之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

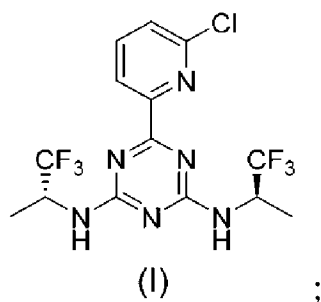
115. 如實施例114之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

116. 如實施例115之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

117. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例103至109中任一例之結晶形式與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

118. 一種製備式(I)化合物之結晶形式之方法



該方法包含：

將式(I)化合物溶解於二噁烷中，得到溶液；且

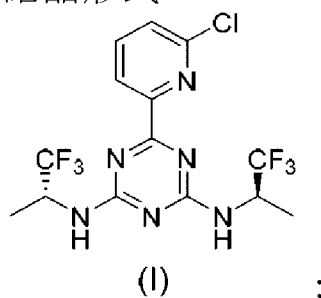
沈澱結晶形式。

119. 如實施例118之方法，其中沈澱結晶形式包含將水添加至該溶液中。

120. 如實施例118或119之方法，其中該沈澱包含用該結晶形式之晶體接種該溶液。

121. 如實施例118至120中任一例之方法，其進一步包含分離該結晶形式。

122. 一種式(I)化合物之結晶形式



其中該結晶形式之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。

123. 如實施例122之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、

10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。

124. 如實施例122或123之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。

125. 如實施例122至124中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。

126. 如實施例122至125中任一例之結晶形式，其中該X射線粉末繞射圖包含15.9、16.7及21.2度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、17.9、20.3、24.9、26.6及27.0。

127. 如實施例122至126中任一例之結晶形式，其中該結晶形式之特徵在於包含起始溫度為 $221.3^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ )之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

128. 如實施例122至127中任一例之結晶形式，其中該結晶形式為二噁烷溶合物。

129. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例122至128中任一例之結晶形式及一或多種藥物賦形劑。

130. 如實施例129之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之該式(I)化合物。

131. 如實施例129或130之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200

mg或約300 mg之該式(I)化合物。

132. 如實施例131之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

133. 如實施例29之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

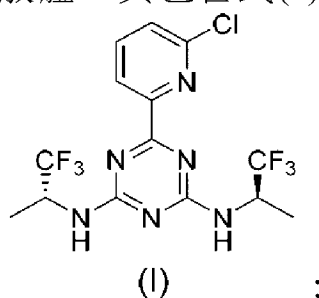
134. 如實施例133之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

135. 如實施例134之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

136. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例122至128中任一例之結晶形式與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

137. 一種非晶形固體分散體，其包含式(I)化合物



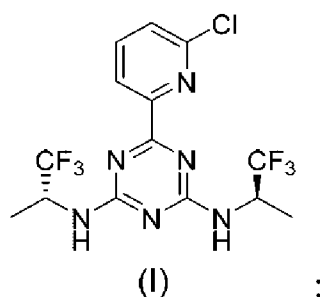
及聚合物。

138. 如實施例137之非晶形固體分散體，其中該聚合物為HPMCAS。

139. 如實施例138之非晶形固體分散體，其中該式(I)化合物與HPMCAS以約1:1之重量比存在。

140. 一種製備式(I)化合物之非晶形固體分散體之方法

第 80 頁(發明說明書)



該方法包含：

混合該式(I)化合物、聚合物及溶劑，得到混合物；且

噴霧乾燥該混合物，得到該非晶形固體分散體。

141. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5及23.0。

142. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

143. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.7、12.8、14.2、17.8、19.8、20.7、21.8、22.2及25.0。

144. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：11.9、13.2、15.5、17.8、18.6、20.8、23.2、23.9及26.5。

145. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶

體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、10.5、18.2、20.2、21.1及25.9。

146. 如實施例140之方法，其中該混合中所用之式(I)化合物呈共晶體形式，其特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：8.6、9.7、10.5、15.6、15.9、16.7、17.9、20.3、21.2、24.9、26.6及27.0。

147. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之如實施例137至139中任一例之非晶形固體分散體及一或多種藥物賦形劑。

148. 如實施例147之藥物組合物，其中該藥物組合物包含1-10%重量比之該式(I)化合物。

149. 如實施例147或148之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

150. 如實施例149之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

151. 如實施例147之藥物組合物，其中該藥物組合物包含20-30%重量比之該式(I)化合物。

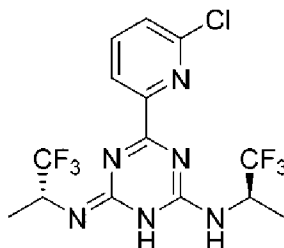
152. 如實施例151之藥物組合物，其中該藥物組合物呈經口可接受劑型之形式且包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之該式(I)化合物。

153. 如實施例152之藥物組合物，其中該藥物組合物包含約10 mg或約50 mg之該式(I)化合物。

154. 一種藥物組合物，其藉由包含以下之方法製備：

使治療有效量之如實施例137至139中任一例之噴霧乾燥分散體與一或多種藥物賦形劑混合，得到該藥物組合物。

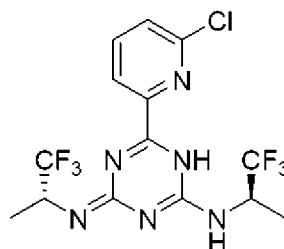
155. 一種化合物，其為：



4-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-6-((((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,6-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

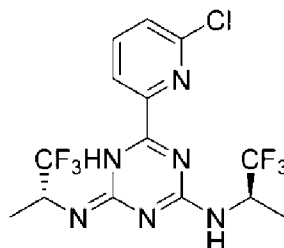
156. 一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-((((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-1,4-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

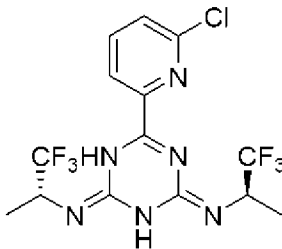
157. 一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-4-((((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)亞胺基)-4,5-二氫-1,3,5-三嗪-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

158. 一種化合物，其為：



6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二亞胺；

或其藥學上可接受之鹽。

159. 一種藥物組合物，其包含治療有效量之實施例114至117中任一例之化合物或其藥學上可接受之鹽及一或多種藥物賦形劑。

160. 一種治療有需要之患者之特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之如實施例1至10及37至44中任一例之共晶體、如實施例57至62、84至90、103至109及122至128中任一例之結晶形式、如實施例137至139中任一例之非晶形固體分散體、如實施例11至19及63至71中任一例之藥物物質、如實施例155至158中任一例之化合物或藥學上可接受之鹽或如實施例20至27、45至52、72至79、91至98、110至117、129至136、147至154及159中任一例之藥物組合物。

161. 如實施例160之方法，其中該癌症之特徵在於存在IDH1突變。

162. 如實施例161之方法，其中該IDH1突變為R132X突變。

163. 如實施例161之方法，其中該IDH1突變為R132H或R132C突變。

164. 如實施例161至163中任一例之方法，其中該IDH1突變導致R(-)

-2-羥戊二酸酯在該患者中積聚。

165. 如實施例160之方法，其中該癌症之特徵在於存在IDH2突變。

166. 如實施例165之方法，其中該IDH2突變為R140X突變。

167. 如實施例165之方法，其中該IDH2突變為R140Q、R140W或R140L突變。

168. 如實施例165之方法，其中該IDH2突變為R172X突變。

169. 如實施例165之方法，其中該IDH2突變為R172K或R172G突變。

170. 如實施例165至169中任一例之方法，其中該IDH2突變導致R(-)-2-羥戊二酸酯在該患者中積聚。

171. 一種治療有需要之患者之特徵為存在IDH1突變及IDH2突變之癌症的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之如實施例1至10及37至44中任一例之共晶體、如實施例57至62、84至90、103至109及122至128中任一例之結晶形式、如實施例137至139中任一例之非晶形固體分散體、如實施例11至19及63至71中任一例之藥物物質、如實施例155至158中任一例之化合物或藥學上可接受之鹽或如實施例20至27、45至52、72至79、91至98、110至117、129至136、147至154及159中任一例之藥物組合物。

172. 如實施例160至171中任一例之方法，其中該癌症選自神經膠質瘤、急性骨髓白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、結腸癌及血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。

173. 如實施例160至172中任一例之方法，其中該癌症為神經膠質

瘤。

174. 如實施例173之方法，其中該神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤或繼發性高惡性度神經膠質瘤。

175. 如實施例173或174之方法，其中該神經膠質瘤為繼發性高惡性度神經膠質瘤，且該繼發性高惡性度神經膠質瘤為神經膠母細胞瘤。

176. 如實施例160至175中任一例之方法，其中該癌症為難治性或復發性的。

177. 如實施例160至175中任一例之方法，其中該癌症為新近診斷或先前未治療的。

178. 如實施例160至177中任一例之方法，其進一步包含向該患者共投與額外療法。

179. 如實施例160至178中任一例之方法，其中該患者先前已投與該癌症之癌症療法。

180. 如實施例160至179中任一例之方法，其中按該式(I)化合物之量計，該共晶體、結晶形式、非晶形固體分散體、藥物物質、化合物或藥學上可接受之鹽或藥物組合物以每天約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之量投與。

181. 如實施例160至179中任一例之方法，其中按該式(I)化合物之量計，該共晶體、結晶形式、非晶形固體分散體、藥物物質、化合物或藥學上可接受之鹽或藥物組合物以每天約10 mg或約50 mg之量投與。

182. 如實施例160至179中任一例之方法，其中按該式(I)化合物之量計，該共晶體、結晶形式、非晶形固體分散體、藥物物質、化合物或藥學上可接受之鹽或藥物組合物以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100

mg、約200 mg或約300 mg之量每天兩次投與。

183. 如實施例160至179中任一例之方法，其中按該式(I)化合物之量計，該共晶體、結晶形式、非晶形固體分散體、藥物物質、化合物或藥學上可接受之鹽或藥物組合物以約10 mg或約50 mg之量每天兩次投與。

184. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺；

(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇；

(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺；及

6-(4,6-雙(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇。

實例

### 【0260】 通用實驗註釋

【0261】 在以下實例中，除另外指出之外，試劑(化學物質)購自商業來源(諸如Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI and Shanghai Chemical Reagent Company)且不經進一步純化即使用。

### 【0262】 儀器及方法

【0263】 X射線粉末繞射(XRPD)分析。XRPD分析在具有12個自動樣品台或Bruker D8 Advance X射線粉末繞射儀之PANalytical Empyrean X射線粉末繞射儀上進行。

【0264】 用於PANalytical Empyrean繞射儀上之XRPD分析之參數提供於表2中。

【0265】 表2. XRPD參數(PANalytical Empyrean繞射儀)

| 參數                    | 值                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X射線波長                 | Cu，k $\alpha$ ，<br>K $\alpha$ 1 (Å)：1.540598，K $\alpha$ 2 (Å)：1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1強度比：0.50 |
| X射線管設置                | 45 kV，40 mA                                                                                              |
| 發散狹縫                  | 自動的                                                                                                      |
| 掃描模式                  | 連續的                                                                                                      |
| 掃描範圍(°2 $\theta$ )    | 3°-40°                                                                                                   |
| 步長大小(°2 $\theta$ )    | 0.0170                                                                                                   |
| 掃描速度(°2 $\theta$ /分鐘) | 約10                                                                                                      |

【0266】 用於Bruker D8 Advance繞射儀上之XRPD分析之參數提供於表3中。

【0267】 表3. XRPD參數(Bruker D8 Advance繞射儀)

| 參數         | 值                                         |
|------------|-------------------------------------------|
| X射線產生器     | Cu，k- $\alpha$ 1，( $\lambda$ = 1.54060 Å) |
| 管電流(mA)    | 40                                        |
| 初級索勒狹縫(度)  | 2.5                                       |
| 偵測器狹縫(mm)  | 10.5                                      |
| 掃描軸        | 2 $\theta$ / $\theta$                     |
| 掃描速度(度/分鐘) | 10                                        |
| 管電壓(kV)    | 40                                        |
| 發散狹縫(mm)   | 0.60                                      |
| 二級索勒狹縫(度)  | 2.5                                       |
| 抗散射狹縫(mm)  | 7.1                                       |
| 步長大小(度)    | 0.02                                      |
| 掃描範疇(度)    | 4-40                                      |

【0268】 <sup>1</sup>H及<sup>13</sup>C NMR分析。除非另外規定，否則<sup>1</sup>H及<sup>13</sup>C液體NMR光譜在Bruker 400MHz NMR光譜儀上收集。

【0269】動態蒸氣吸附(DVS)分析。DVS經由表面量測系統(Surface Measurement System，SMS) DVS Intrinsic量測。在25℃下之相對濕度針對LiCl、Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及KCl潮解點校準。用於DVS分析之參數列舉於表4中。

【0270】表4. DVS分析參數

| 參數            | 值                          |
|---------------|----------------------------|
| 溫度            | 25℃                        |
| 樣品大小          | 10-20 mg                   |
| 氣體及流速         | N <sub>2</sub> ，200 mL/min |
| dm/dt         | 0.002%/min                 |
| 最小dm/dt穩定持續時間 | 10分鐘                       |
| 最大平衡時間        | 180分鐘                      |
| 相對濕度範圍        | 95% - 0% - 95%             |

【0271】高效液相層析法(HPLC)分析-方法1。本文中經鑑別為HPLC方法1之梯度反相HPLC程序在表5中所述之條件下進行。

【0272】表5. HPLC方法1條件

|      |                                                      |
|------|------------------------------------------------------|
| 管柱   | Inertsil ODS-3，4.6 mm × 250 mm，5 μm                  |
| 管柱溫度 | 35℃                                                  |
| 移動相A | 0.05% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 水溶液，v/v         |
| 移動相B | 乙腈/甲醇：90/10，v/v與0.05% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> |
| 稀釋劑  | 乙腈/水= 80/20 (v/v)                                    |
| 流速   | 1.0 mL/min                                           |
| 偵測   | 220 nm                                               |
| 注射體積 | 5 μL                                                 |
| 運行時間 | 40分鐘                                                 |
| 梯度程式 | 分析採用移動相A (5-60%)及移動相B (40-95%)<br>在梯度溶離程式內進行。        |

【0273】高效液相層析法(HPLC)分析-方法2。本文中經鑑別為HPLC方法2之等度正相HPLC程序在表6中所述之條件下進行。

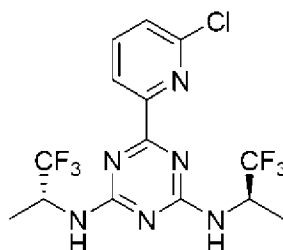
【0274】表6. HPLC方法2條件

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 管柱   | Chiralpak AD-H，250 × 4.6mm，5 μm管柱 |
| 管柱溫度 | 40℃                               |
| 移動相  | 正己烷:異丙醇：95:5 (v/v)                |
| 稀釋劑  | 異丙醇                               |

|      |            |
|------|------------|
| 流速   | 0.8 mL/min |
| 偵測   | 220 nm     |
| 注射體積 | 4 $\mu$ L  |
| 運行時間 | 25分鐘       |

### 【0275】 實例1

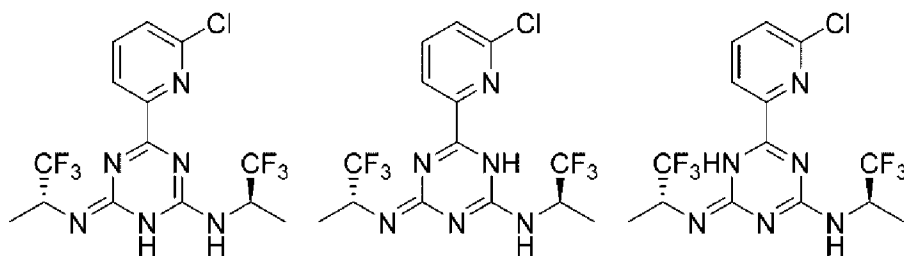
【0276】 製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)



化合物1

【0277】 在實例中作為化合物1提及之6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺之合成描述於美國公開案第2015/0018328 A1號之第[1032]-[1036]段中，該段落以引用之方式併入本文中。

【0278】 在一些條件下，化合物1至少部分地以一或多種互變異構形式存在，該等形式包括但不限於以下中之一或多者：



【0279】 如實例中使用，應理解術語「化合物1」係指6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺或其任何互變異構體。由於前述互變異構體之雙鍵幾何結構未經檢測，且因此表示前述互變異構體之化學結構並不意欲意味特定雙鍵幾何結構。

【0280】 一或多種互變異構體之存在係藉由溶液相<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C及<sup>15</sup>N

NMR光譜來確定。NMR光譜在配備有五探針(pentaprobe)及寬頻帶探針之Varian Unity Inova 500 MHz NMR光譜儀上收集。化合物1之樣品溶解於CD<sub>3</sub>OD或DMSO-d<sub>6</sub>中，且<sup>1</sup>H及<sup>13</sup>C NMR化學位移參考相應溶劑峰。使用供應商之「setref」巨型設置<sup>15</sup>N NMR化學位移。

【0281】 在25°C至85°C之溫度範圍內取之CD<sub>3</sub>OD中之化合物1之一維<sup>1</sup>H NMR光譜展示於圖1及2中。<sup>1</sup>H NMR光譜包括次甲基區域(4.90至5.40 ppm)中之多種共振，其在高溫(例如85°C)下聚結，與互變異構之存在一致。

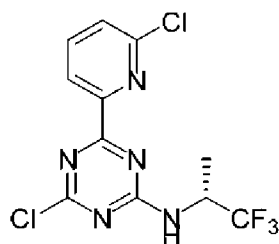
【0282】 DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維<sup>1</sup>H NMR光譜(圖3)亦包括多種-NH (8.21、8.49及8.60 ppm)、芳族(8.25及8.35 ppm)及次甲基(4.94及5.11 ppm)共振，其將已期望呈現為在不存在互變異構下之單一共振。

【0283】 DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維<sup>13</sup>C NMR光譜(圖4)亦包括多種共振，其將已期望呈現為在不存在互變異構下之單一共振。舉例而言，光譜包括與次甲基碳(46.8及47.1 ppm)對應之兩個共振。

【0284】 DMSO-d<sub>6</sub>中之化合物1之一維NOE增強型<sup>15</sup>N NMR光譜(圖5)亦包括多種共振，其將已期望呈現為在不存在互變異構下之單一共振。舉例而言，光譜包括與-NH基團(-285.0、-284.9及-284.4 ppm)對應之三個共振。

## 【0285】 實例2

【0286】 製備(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2)

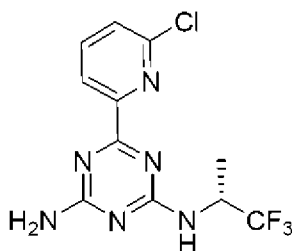


化合物2

【0287】 3 L三頸圓底燒瓶裝入2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(120 g, 458.9 mmol) (其合成描述於美國公開案第2015/0018328 A1號之第[1034]段中)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(72 g, 481.5 mmol)及1,4-二噁烷(960 mL)。在30°C以下向混合物中逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(DIPEA) (303 mL, 1.735 mol)，且將所得混合物在45°C下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物。向殘餘物中添加水(1 L)及乙酸乙酯(1 L)。分離各層，且將有機層用水洗滌(1 L × 2)，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。殘餘材料藉由矽膠層析來純化，得到產率87%之(R)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 135 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50 × 4.6 mm管柱，經5分鐘水/CH<sub>3</sub>CN溶離)實驗值(M+1) = 338。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38-8.28 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.05-5.73 (m, 1H), 5.09-4.87 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 3H) ppm。

### 【0288】 實例3

【0289】 製備(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3)

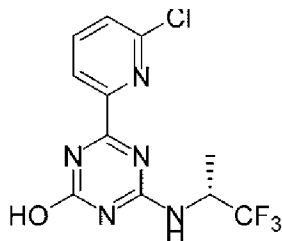


## 化合物3

【0290】 向(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 20 g, 59.2 mmol)於四氫呋喃(THF) (100 mL)中之混合物中添加氫氧化銨(NH<sub>4</sub>OH) (40 mL)。在25°C下攪拌反應混合物16 h。向混合物中添加水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)。分離各層, 且將有機層用水(100 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘材料由乙醇(36 mL)及正庚烷(36 mL)再結晶, 得到產率54%之呈白色固體狀之(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物3, 10.2 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 經5分鐘50 × 4.6 mm管柱溶離水/CH<sub>3</sub>CN)實驗值(*M*+1) = 319。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.33-8.00 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.40-7.21 (m, 2H), 5.13-4.86 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) ppm。

## 【0291】 實例4

【0292】 製備(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4)



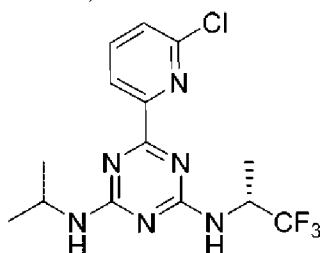
化合物4

【0293】 在25°C下向1 L三頸圓底燒瓶中裝入(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 20 g, 59.2 mmol)、*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP) (200 mL)、乙酸鈉(24 g, 292.6 mmol)及乙酸(7.2 g, 119.9 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱4 h。將

反應混合物冷卻至室溫，添加及水(1 L)及二氯甲烷(DCM) (400 mL)。分離各層，且將有機層用水(200 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析來純化，且隨後於乙酸乙酯(30 mL)中濕磨，得到產率55%之呈白色固體狀之(*R*)-4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-醇(化合物4，10.4 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD，RP-18e，經5分鐘50 × 4.6 mm管柱溶離水/CH<sub>3</sub>CN)實驗值(*M*+1) = 320。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.85 (br. s, 1H), 8.78-8.13 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 5.16-4.86 (m, 1H), 1.34 (d, 3H) ppm。

#### 【0294】 實例5

【0295】 製備(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5)



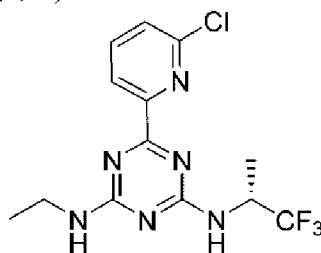
化合物5

【0296】 向(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2，30 g，88.7 mmol)於四氫呋喃(THF) (100 mL)中之混合物中添加異丙胺(15.3 mL，186.4 mmol)。將反應混合物在15-20 °C下攪拌隔夜且隨後在真空下濃縮。殘餘材料由乙酸乙酯(70 mL)及正庚烷(140 mL)再結晶，得到產率64%之呈白色固體狀之(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物5，20.4 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD，RP-18e，經5分鐘50 × 4.6 mm管柱溶離水/CH<sub>3</sub>CN)實驗值(*M*+1) = 361。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25-

8.19 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.39-5.33 (m, 2H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 6H) ppm。

### 【0297】 實例6

【0298】 製備(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6)

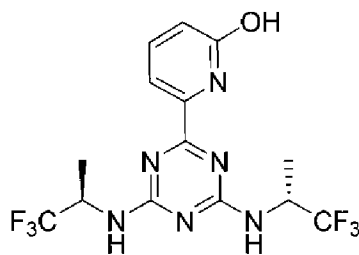


化合物6

【0299】 向(*R*)-4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(化合物2, 30 g, 88.7 mmol)於四氫呋喃(THF) (100 mL)中之混合物中添加乙胺(12 g, 水中之65-70%)。將反應混合物在15-20℃下攪拌隔夜且隨後在真空下濃縮。殘餘材料由乙酸乙酯(70 mL)及正庚烷(140 mL)再結晶, 得到產率65%之呈白色固體狀之(*R*)-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-乙基-*N*<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物6, 20.2 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 經5分鐘50 × 4.6 mm管柱溶離水/CH<sub>3</sub>CN)實驗值(*M*+1) = 347。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.52-5.16 (m, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.54-3.35 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 3H) ppm。

### 【0300】 實例7

【0301】 製備6-(4,6-雙(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇(化合物7)



化合物7

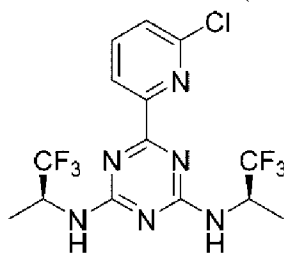
【0302】 在15-20℃下向甲醇鈉(CH<sub>3</sub>ONa) (150 mL，甲醇中之30重量%)之溶液中逐份添加6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>4</sup>-雙((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1，30 g，72.3 mmol)。加熱反應混合物至回流且攪拌4 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫且傾入低於10℃之冰水(300 mL)中。向反應混合物中添加二氯甲烷(DCM) (500 mL)。分離各層，且將有機層用水(200 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，得到產率90%之呈白色固體狀之6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>4</sup>-雙((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(27 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.31-8.12 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (m, 6H) ppm。

【0303】 將6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>4</sup>-雙((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(20 g，48.7 mmol)於溴化氫(HBr) (200 mL，40重量%水溶液)中之溶液在100℃下攪拌4 h。將反應混合物冷卻至室溫，添加水(1 L)，且添加氫氧化鈉(1 N水溶液)以將pH調節至7。過濾所得漿料，且將固體溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。有機層用水(200 mL × 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到產率93%之呈白色固體狀之6-(4,6-雙(((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇(化合物7，18 g)。LC-MS (Chromolith SpeedROD，RP-18e，經5分鐘50 × 4.6mm管柱溶離水/CH<sub>3</sub>CN)實驗值(*M*+1) = 397。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

11.32 (br. s, 1H), 8.48-8.00 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.66-5.45 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 1.30 (m, 6H) ppm。

**【0304】 實例8**

**【0305】** 製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N<sup>4</sup>-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物8)

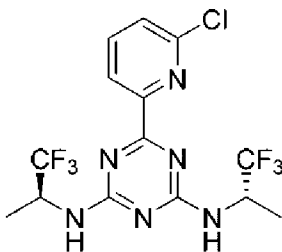


化合物8

**【0306】** 在實例中提及為化合物8之6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N<sup>4</sup>-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺之合成描述於美國公開案第2015/0018328 A1號之第[1032]-[1034]、[1037]及[1040]-[1041]段中，該段落以引用之方式併入本文中。

**【0307】 實例9**

**【0308】** 製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物9)



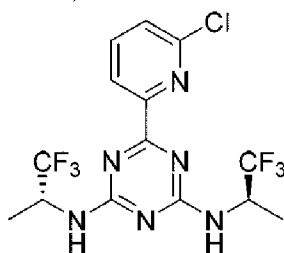
化合物9

**【0309】** 在實例中提及為化合物9之6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺之合成描述於美國公開案第

2015/0018328 A1號之第[1032]-[1034]及[1037]-[1039]段中，該段落以引用之方式併入本文中。

**【0310】 實例10**

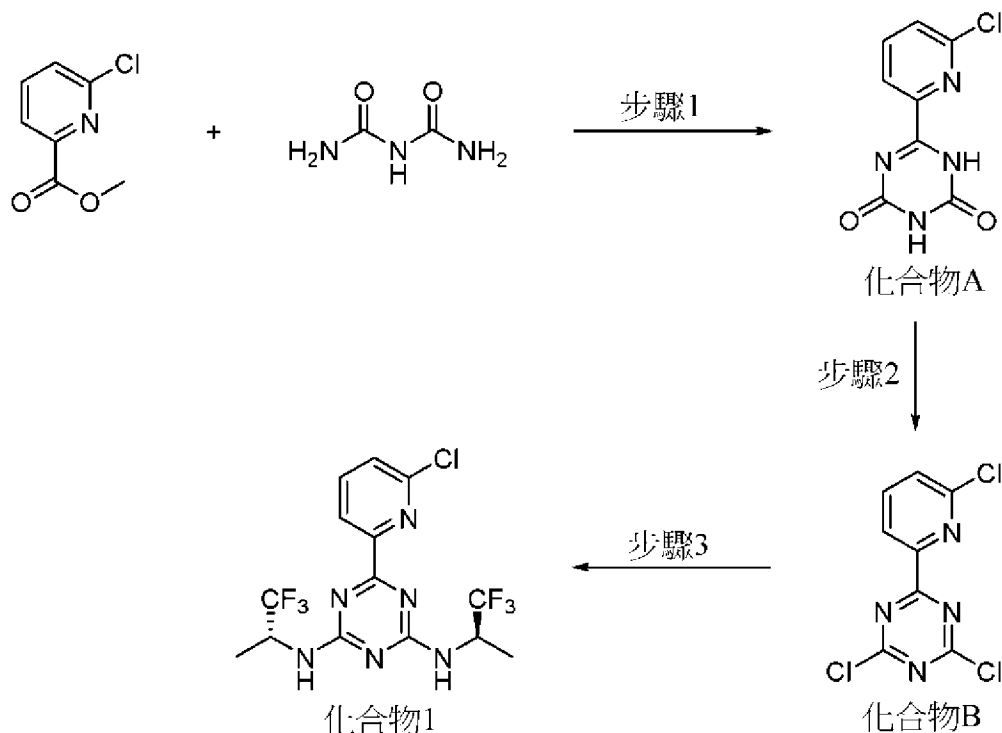
**【0311】** 替代性製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)



化合物1

**【0312】** 化合物1之替代性製備描述於流程1中。

**【0313】 流程1. 化合物1之替代性製備**



**【0314】** 步驟1：製備6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(化合物A)。

**【0315】** 2000 L反應器裝入乙醇(344 kg)、6-氯吡啶甲酸甲酯(20.1

kg, 117.1 mol)及縮二脲(2-亞胺基二碳酸二醯胺) (14.85 kg, 140.5 mol)。將所得混合物升溫至30-35°C且在此溫度下攪拌30-60 min, 此時添加原甲酸三甲酯(15.4 kg, 140.5 mol)及三氟乙酸(1.4 kg, 12.3 mol)。將所得混合物升溫至50-55°C, 在此溫度下攪拌2小時, 且隨後冷卻至25-30°C。添加水(200 kg), 且藉由添加HCl (35%水溶液)將pH調節至 $\leq 1$ 。在30-35°C下攪拌混合物2-4小時且隨後過濾。濕濾餅用60%水性乙醇(185 kg)洗滌, 且轉移回反應器中。添加二氯甲烷(213 kg), 且將所得混合物在25-30°C下攪拌2-3小時, 且隨後過濾。濕濾餅用二氯甲烷(40 kg)洗滌, 且在45-50°C下在真空下乾燥40-80小時, 得到粗化合物A (11.7 kg)。

【0316】 將粗化合物A (11.5 kg)及DMSO (250 kg)添加至2000 L反應器中, 且將所得混合物在25-30°C下攪拌2-4小時, 且隨後過濾。濕濾餅用水(38 kg)洗滌, 且濾餅隨後轉移回反應器中。將水(227 kg)添加至反應器中, 且將所得混合物在25-30°C下攪拌30-60 min, 且隨後過濾。濕濾餅用水(50 kg)洗滌, 且在45-50°C下在真空下乾燥30-60小時, 得到化合物A (9.05 kg)。

【0317】 步驟2: 製備2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(化合物B)。

【0318】 250 L反應器裝入化合物A (8.9 kg, 39.7 mol)、氯化苯甲基三乙基銨(19.0 kg, 79.4 mol)及POCl<sub>3</sub> (37.0 kg, 238.2 mol)。將所得混合物在95-105°C下攪拌18-24小時, 冷卻至30-40°C, 且在減壓下濃縮至18-36 L。添加乙酸乙酯(3 × 53.0 kg), 且將所得溶液在減壓下濃縮至18-36 L。添加額外乙酸乙酯(112.0 kg), 且將所得混合物冷卻至10-20°C。

【0319】 1000 L反應器裝入Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (6.6 kg)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O

(20.0 kg)及製程水(98.0 kg)，且將混合物冷卻至0-15℃。將250 L反應器中之溶液轉移至1000 L反應器中。將乙酸乙酯(26 kg)裝入250 L反應器中且轉移至1000 L反應器中。將所得溶液在15-25℃下攪拌2-4小時且隨後使其靜置30-60 min。分離各層，且用水性氯化鈉洗滌有機層三次。將乙酸乙酯(133.0 kg)添加至有機層，且藉由筒式過濾器將所得溶液轉移至單獨的反應器。將溶液在減壓下濃縮至1-2體積，添加額外的乙酸乙酯(54.0 kg)，且將溶液再次在減壓下濃縮至1-2體積。經2-3小時添加正庚烷(2 × 50.0 kg)，且在各自添加正庚烷後將所得混合物攪拌1-2小時，且隨後在減壓下濃縮至3-5體積。隨後過濾混合物，且將濕濾餅添加回至反應器中，用正庚烷(40.0 kg)漿化，且過濾。將濕濾餅在20-30℃下在過濾器中乾燥10-15小時，得到化合物B (9.4 kg)。

【0320】 步驟3：製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物1)。

【0321】 300 L反應器裝入化合物B (7.3 kg, 27.9 mol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(9.7 kg, 64.2 mol)及N-甲基-2-吡咯啉酮(44.4 kg)。將反應混合物冷卻至10-25℃，且經約1小時添加二異丙基乙胺(17.0 kg, 128.4 mol)。將混合物在10-20℃下攪拌約10分鐘、在45-55℃下攪拌約1-2小時、在95-105℃下攪拌約20小時，且隨後冷卻至45-55℃。經約1小時逐滴添加製程水(4 kg)，且將所得溶液轉移至500 L反應器中，用N-甲基-2-吡咯啉酮(2 kg)洗滌。在45-55℃下經約3小時逐滴添加額外製程水(34.0 kg)，且將所得混合物在20-30℃下攪拌約3.5小時。添加額外製程水(7.4 kg)，將所得混合物離心，用製程水(9 kg)洗滌。用製程水(89 kg)漿化濕濾餅，且將所得漿料離心，用製程水(21 kg)洗滌。將濕濾餅轉移回

500 L反應器中，且添加乙腈(2 × 133 kg)。將所得溶液在減壓下濃縮至3-5體積，且添加碳(1.1 kg)及矽藻土(6.0 kg)。將混合物過濾，用乙腈(37 kg)洗滌，且藉由筒式過濾器將濾液轉移至100 L反應器中。將溶液在減壓下濃縮至5-5.5體積，且經由筒式過濾器經2-3小時逐滴添加純化水(55 kg)。在20-30℃下攪拌混合物2-5小時，且經由筒式過濾器經1小時逐滴添加額外純化水(4 kg)。將混合物過濾，用乙腈/水(15 kg，1:1)洗滌，且在50-60℃下將濕濾餅乾干燥20-80小時，得到化合物1 (8.38 kg)。

【0322】 實例11

【0323】 化合物1之A型檸檬酸共晶體之製備及特徵

【0324】 20 mL小瓶裝入1.02 g化合物1及508.0 mg之單水合檸檬酸，且添加乙腈(20 ml)。在室溫(20-25℃)下攪拌所得溶液24小時，在此期間形成沈澱。沈澱經布氏漏斗(büchner funnel)藉由過濾收集，且固體在室溫下乾燥15.5小時，得到化合物1之A型檸檬酸共晶體。藉由XRPD、<sup>1</sup>H NMR、DSC、TGA及DVS分析來分析共晶體。

【0325】 以反射模式在PANalytical Empyrean繞射儀上獲得之共晶體之XRPD圖展示於圖6中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表7中。

【0326】 表7. A型檸檬酸共晶體之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 3.3     | 320.80  | 5.09    |
| 5.8     | 6307.39 | 100.00  |
| 8.0     | 147.68  | 2.34    |
| 8.6     | 424.08  | 6.72    |
| 9.1     | 322.42  | 5.11    |
| 11.3    | 289.23  | 4.59    |
| 11.5    | 340.65  | 5.40    |
| 12.6    | 294.33  | 4.67    |
| 13.2    | 169.35  | 2.68    |
| 14.3    | 101.97  | 1.62    |

|      |         |       |
|------|---------|-------|
| 15.2 | 124.86  | 1.98  |
| 15.9 | 923.05  | 14.63 |
| 16.8 | 140.87  | 2.23  |
| 17.4 | 297.53  | 4.72  |
| 18.2 | 531.02  | 8.42  |
| 18.8 | 198.90  | 3.15  |
| 19.3 | 1544.98 | 24.49 |
| 20.2 | 80.24   | 1.27  |
| 21.2 | 609.69  | 9.67  |
| 22.6 | 1088.07 | 17.25 |
| 23.1 | 3138.13 | 49.75 |
| 23.9 | 86.31   | 1.37  |
| 25.3 | 86.80   | 1.38  |
| 25.5 | 95.20   | 1.51  |
| 27.5 | 38.04   | 0.60  |
| 28.2 | 320.14  | 5.08  |
| 29.0 | 248.48  | 3.94  |
| 30.7 | 45.88   | 0.73  |
| 32.0 | 19.96   | 0.32  |
| 34.0 | 72.44   | 1.15  |
| 34.9 | 123.55  | 1.96  |
| 36.2 | 42.49   | 0.67  |
| 38.3 | 75.74   | 1.20  |
| 39.1 | 49.74   | 0.79  |

【0327】 在CD<sub>3</sub>OD中取之共晶體之<sup>1</sup>H NMR光譜展示於圖7中。<sup>1</sup>H NMR光譜之峰積分揭露化合物1與檸檬酸之間之1:0.5之莫耳比。部分<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 16 Hz, 1 H) ppm。

【0328】 共晶體之DSC及TGA熱分析圖展示於圖8中。DSC分析在捲曲鋁盤中用TA instruments Q2000 DSC進行。溫度及熱流針對鉬熔融校準。DSC分析用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體以10°C/分鐘之升溫速率在室溫至所需溫度之溫度範圍內進行。TGA用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體使用TA Instruments Q5000 TGA在敞口鋁盤中以10°C/min自RT緩慢升溫至所需溫度進行。DSC熱分析圖包含起始溫度為171.5°C之吸熱峰。TGA熱分析圖指示3.5%重量減輕直至120°C。

【0329】 共晶體之吸濕性在25°C下在0-95%相對濕度之範圍內藉由DVS分析確定。DVS等溫線圖展示於圖9中，且指示80%相對濕度下之0.5%水分吸收，揭露檸檬酸共晶體為略微吸濕的。DVS分析後剩餘材料之XRPD分析確認不存在形式改變。

### 【0330】 實例12

【0331】 化合物1之A型檸檬酸共晶體之單晶X射線繞射分析

【0332】 適於結構確定之A型檸檬酸共晶體之單晶藉由將化合物1及無水檸檬酸於正丁醇/庚烷(1/3, v/v)中之溶液緩慢冷卻而獲得。實驗細節如下：將12.5 mg之化合物1及6.1 mg之無水檸檬酸稱重至3 mL小瓶中。將1.2 mL之溶劑(正丁醇/庚烷, 1/3 v/v)添加至小瓶中，且在45°C下平衡混合物以形成懸浮液，將其過濾(0.45 µm PTFE膜)至兩個3 mL小瓶中。將A型檸檬酸共晶體之晶種添加至飽和溶液中，隨後將其以0.01°C/min之速度(維持4000 min)自45°C冷卻至5°C。五天後，獲得A型檸檬酸共晶體之針狀晶體。

【0333】 X射線強度資料使用Bruker D8 ADVANCE繞射儀(Mo K $\alpha$ 放射線,  $\lambda = 0.71073$  Å)在290(2) K下收集。針對F2之直接方法結構溶液、差異傅里葉計算及全矩陣最小二乘法優化用SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112-122)及OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard 及 H. Puschmann. 「OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program」. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341)進行。分子圖形藉由金剛石(Brandenburg, K. *DIAMOND*, 1999, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany)及汞(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P.,

Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. 及 van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)形成。

【0334】 A型檸檬酸共晶體之單晶結構成功地溶解。晶體資料及結構優化列舉於表8中。晶體結構之ORTEP繪圖展示於圖10中，且單位晶胞展示於圖11中。在晶體結構中，化合物1:檸檬酸:H<sub>2</sub>O之莫耳比為2:1:1。每個單位晶胞有四個化合物1之分子、兩個檸檬酸分子及兩個水分子。

【0335】 表8. A型檸檬酸共晶體單晶之晶體資料及結構優化

|                                            |                                                                                                |                                                                                                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 標識碼                                        | CPS338A                                                                                        |                                                                                                |
| 經驗式                                        | C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> CL <sub>2</sub> F <sub>12</sub> N <sub>12</sub> O <sub>8</sub> |                                                                                                |
| 式量                                         | 1039.65                                                                                        |                                                                                                |
| 溫度                                         | 290(2) K                                                                                       |                                                                                                |
| 波長                                         | 0.71073 Å                                                                                      |                                                                                                |
| 晶體系統，空間群                                   | 三斜晶系                                                                                           | P1                                                                                             |
| 單位晶胞維度                                     | $a = 6.8548(10) \text{Å}$<br>$b = 16.148(2) \text{Å}$<br>$c = 21.388(3) \text{Å}$              | $\alpha = 76.223(4) \text{度}$<br>$\beta = 89.131(4) \text{度}$<br>$\gamma = 79.087(4) \text{度}$ |
| 體積                                         | 2256.7(6) Å <sup>3</sup>                                                                       |                                                                                                |
| Z，所計算密度                                    | 2                                                                                              | 1.530 Mg/m <sup>3</sup>                                                                        |
| 吸收係數                                       | 0.255 mm <sup>-1</sup>                                                                         |                                                                                                |
| <i>F</i> (000)                             | 1060                                                                                           |                                                                                                |
| 晶體大小                                       | 0.23 × 0.16 × 0.13 mm <sup>3</sup>                                                             |                                                                                                |
| 資料收集之 $\theta$ 範圍                          | 2.59 - 25.06度                                                                                  |                                                                                                |
| 限制性指數                                      | $-8 \leq h \leq 8$<br>$-19 \leq k \leq 19$<br>$-25 \leq l \leq 25$                             |                                                                                                |
| 所收集/獨特反射                                   | 46324 / 14971 [ <i>R</i> (int) = 0.0442]                                                       |                                                                                                |
| 完整性                                        | 97.9%                                                                                          |                                                                                                |
| 優化方法                                       | 對 <i>F</i> <sup>2</sup> 之全矩陣最小二乘法                                                              |                                                                                                |
| 資料/限制/參數                                   | 14971/52/881                                                                                   |                                                                                                |
| 對 <i>F</i> <sup>2</sup> 之適配度               | 1.153                                                                                          |                                                                                                |
| 最終 <i>R</i> 參數[ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] | <i>R</i> <sub>1</sub> = 0.1214                                                                 | w <i>R</i> <sub>2</sub> = 0.2825                                                               |
| 最大差異峰及孔                                    | 0.845及-0.834 e•Å <sup>-3</sup>                                                                 |                                                                                                |
| 絕對結構參數                                     | 0.40(14)                                                                                       |                                                                                                |

【0336】 實例13

【0337】 化合物1之A型順丁烯二酸共晶體之製備及特徵

【0338】 將化合物1 (100.4 mg)及順丁烯二酸(28.3 mg)溶解於丙酮 (2.0 mL)中，且將所得溶液在室溫下攪拌一天，在此時間期間形成沈澱。將沈澱在室溫下分離及風乾，得到化合物1之A型順丁烯二酸共晶體。藉由XRPD、<sup>1</sup>H NMR、DSC、TGA及DVS分析來分析共晶體。

【0339】 以反射模式在PANalytical Empyrean繞射儀上獲得之共晶體之XRPD圖展示於圖12中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表9中。

【0340】 表9. A型順丁烯二酸共晶體之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 5.9     | 1016.70 | 96.62   |
| 8.1     | 1052.24 | 100.00  |
| 8.8     | 50.23   | 4.77    |
| 12.2    | 128.67  | 12.23   |
| 13.4    | 177.56  | 16.87   |
| 14.1    | 187.79  | 17.85   |
| 14.6    | 145.97  | 13.87   |
| 15.0    | 365.04  | 34.69   |
| 15.2    | 384.90  | 36.58   |
| 16.9    | 314.16  | 29.86   |
| 17.8    | 750.78  | 71.35   |
| 18.5    | 694.00  | 65.96   |
| 19.5    | 136.27  | 12.95   |
| 20.3    | 85.97   | 8.17    |
| 21.1    | 228.41  | 21.71   |
| 21.8    | 191.44  | 18.19   |
| 22.7    | 145.37  | 13.82   |
| 23.4    | 294.84  | 28.02   |
| 24.7    | 89.70   | 8.52    |
| 26.1    | 146.52  | 13.93   |
| 26.4    | 180.26  | 17.13   |
| 26.9    | 230.07  | 21.87   |
| 28.2    | 218.34  | 20.75   |
| 29.0    | 98.38   | 9.35    |
| 36.9    | 26.92   | 2.56    |

【0341】 在CD<sub>3</sub>OD中取之共晶體之<sup>1</sup>H NMR光譜展示於圖13中。<sup>1</sup>H NMR光譜之峰積分揭露化合物1與順丁烯二酸之間之約1:1.1之莫耳比，表明共晶體中化合物1與順丁烯二酸之比為1:1。部分<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 6.31 (s, 2H)。

【0342】 共晶體之DSC及TGA熱分析圖展示於圖14中。DSC分析在捲曲鋁盤中用TA instruments Q2000 DSC進行。溫度及熱流針對錫熔融校準。DSC分析用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體以10°C/分鐘之升溫速率在室溫至所需溫度之溫度範圍內進行。TGA用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體使用TA Instruments Q5000 TGA在敞口鋁盤中以10°C/min自RT緩慢升溫至所需溫度進行。DSC熱分析圖包含起始溫度為91.2°C及128.4°C之兩個吸熱峰。TGA熱分析圖指示2.5%重量減輕直至115°C。

【0343】 共晶體之吸濕性在25°C下在0-95%相對濕度之範圍內藉由DVS分析確定。DVS等溫線圖展示於圖15中，且指示80%相對濕度下之2.0%水分吸收，揭露順丁烯二酸共晶體為略微吸濕的。DVS分析後剩餘材料之XRPD分析確認不存在形式改變。

#### 【0344】 實例14

【0345】 化合物1之A型檸檬酸共晶體之製備及特徵

【0346】 100 L反應器裝入1.5 kg (7.9 mol)之無水檸檬酸及31.0 kg 丙酮。在20-30°C下攪動混合物直至檸檬酸完全溶解(約30-90 min)，且將所得溶液轉移至500 L反應器中。用隨後添加至500 L反應器中之額外5.0 kg之丙酮洗滌100 L反應器。將如實例10中所述製備之化合物1 (6.73 kg, 16.2 mol)添加至反應器中，且在20-30°C下攪動混合物直至化合物1已完全溶解(約1 h)。在20-30°C下再攪拌1-2小時後，將75.0 g之純化水添

加至反應器中。經1小時之時段將正庚烷(13.0 kg)添加至反應器中，且隨後添加A型檸檬酸共晶體之晶種(46 g)。在20-30℃下攪拌混合物1-2小時，且隨後經2-4小時之時段添加額外的正庚烷(104.0 kg)。

【0347】 在20-30℃下再攪拌所得混合物2-3小時，且隨後將反應器冷卻至10-20℃。在10-20℃下濕式研磨(7900 rpm)混合物。過濾混合物，且將濾餅用7 kg之丙酮/正庚烷溶液(7體積/25體積)洗滌，且隨後在≤ 30℃下乾燥10-20小時，得到7.15 kg之A型檸檬酸共晶體。經分離之共晶體之特徵在於元素分析、<sup>1</sup>H NMR分析、<sup>13</sup>C NMR分析、FTIR分析、UV/可見光譜、XRPD分析、DSC分析、TGA分析及HPLC分析。

【0348】 共晶體之元素分析結果報導在表10中。基於化合物1:檸檬酸:H<sub>2</sub>O之2:1:1莫耳比，所量測元素組成與如自化學式C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>12</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>測定之理論組成一致。

【0349】 表10. A型檸檬酸共晶體之元素分析

| 元素 | 理論值    | 觀測值    |
|----|--------|--------|
| 碳  | 39.28% | 39.10% |
| 氫  | 3.49%  | 3.54%  |
| 氮  | 16.17% | 15.64% |

【0350】 CD<sub>3</sub>OD中取之共晶體之<sup>1</sup>H及<sup>13</sup>C NMR光譜分別展示於圖16及17中。<sup>1</sup>H NMR光譜之峰積分揭露化合物1與檸檬酸之間之1:0.5之莫耳比。部分<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.43-8.40 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 16 Hz, 1 H) ppm。

【0351】 在Nicolet IS10 FTIR光譜儀上獲得之共晶體之FTIR光譜展示於圖18中。使用減弱之全反射配件在固體材料上獲得FTIR光譜。光譜包括1653、1590、1549、1271及1143 cm<sup>-1</sup>下之頻帶。

【0352】 在Agilent 8453光譜光度計上以乙腈中5.2 μg/mL之濃度獲得之共晶體之UV/可見光譜展示於圖19中。光譜之吸收頻帶在204 nm、216 nm及281 nm下具有最大值。

【0353】 在Bruker D8 Advance繞射儀上在室溫下以反射模式獲得之共晶體之XRPD圖展示於圖20中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表11中。

【0354】 表11. A型檸檬酸共晶體之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 5.7     | 41917   | 100.0   |
| 6.1     | 355     | 0.8     |
| 7.8     | 323     | 0.8     |
| 8.4     | 1348    | 3.2     |
| 9.0     | 1084    | 2.6     |
| 11.3    | 1059    | 2.5     |
| 11.4    | 1144    | 2.7     |
| 12.5    | 983     | 2.3     |
| 13.1    | 477     | 1.1     |
| 13.6    | 249     | 0.6     |
| 13.8    | 173     | 0.4     |
| 14.2    | 579     | 1.4     |
| 15.1    | 317     | 0.8     |
| 15.8    | 3288    | 7.8     |
| 16.3    | 90.6    | 0.2     |
| 16.7    | 441     | 1.1     |
| 17.2    | 1104    | 2.6     |
| 18.1    | 1502    | 3.6     |
| 18.7    | 866     | 2.1     |
| 19.2    | 4667    | 11.1    |
| 20.1    | 300     | 0.7     |
| 21.1    | 1689    | 4.0     |
| 21.7    | 97.3    | 0.2     |
| 22.5    | 4164    | 9.9     |
| 23.0    | 12972   | 30.9    |
| 23.8    | 174     | 0.4     |
| 24.7    | 212     | 0.5     |
| 24.7    | 173     | 0.4     |
| 25.2    | 140     | 0.3     |
| 25.4    | 308     | 0.7     |
| 25.9    | 242     | 0.6     |
| 26.4    | 159     | 0.4     |

|      |      |     |
|------|------|-----|
| 26.7 | 223  | 0.5 |
| 27.4 | 217  | 0.5 |
| 28.1 | 1306 | 3.1 |
| 28.8 | 777  | 1.9 |
| 29.9 | 164  | 0.4 |
| 30.6 | 190  | 0.5 |
| 30.9 | 74.2 | 0.2 |
| 31.5 | 66.7 | 0.2 |
| 32.0 | 89.3 | 0.2 |
| 33.8 | 250  | 0.6 |
| 34.2 | 203  | 0.5 |
| 34.8 | 423  | 1.0 |
| 35.3 | 96.6 | 0.2 |
| 36.2 | 216  | 0.5 |
| 36.6 | 107  | 0.3 |
| 37.2 | 53.6 | 0.1 |
| 38.0 | 145  | 0.3 |
| 38.1 | 212  | 0.5 |
| 39.0 | 242  | 0.6 |
| 39.6 | 89.9 | 0.2 |

【0355】 共晶體之DSC熱分析圖展示於圖21中。DSC分析在TA Q20 DSC儀器上以10.0℃/分鐘之升溫速率且使用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體來進行。熱分析圖包含起始溫度為170.6℃且峰值溫度為173.0℃之吸熱峰。

【0356】 共晶體之TGA曲線展示於圖22中。TGA在TA Q5000 IR TGA系統上以10℃/分鐘之升溫速率且使用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體來進行。共晶體呈現1.692%重量減輕直至136.06℃。快速重量減輕在高於大約165℃時觀測到，咸信其由分解產生。

【0357】 共晶體之純度曲線藉由HPLC分析(方法1)確定。化合物2-7及所有雜質之濃度(重量比%)報導在表12中。基於化合物1-7具有1之相對反應因素之假設，濃度(重量比%)藉由HPLC峰面積確定。表12中報導之各化合物之濃度(重量比%)反映歸因於化合物之HPLC峰面積，如可歸因於化合物1及任何有機雜質之總峰面積之百分比。表12中報導之所有雜質之濃度(重量比%)反映歸因於有機雜質(化合物2-7)之總HPLC峰面積，如

可歸因於化合物1及任何有機雜質之總峰面積之百分比。化合物1之立體異構體(化合物8及9)在HPLC方法1之條件下用化合物1共溶離且因此不包括於所有雜質之濃度中。

【0358】 表12.藉由HPLC方法1對檸檬酸共晶體之分批分析

| 化合物  | 結果(重量比%) |
|------|----------|
| 化合物3 | 未偵測到     |
| 化合物4 | < 0.05%  |
| 化合物6 | < 0.05%  |
| 化合物5 | 0.12%    |
| 化合物7 | < 0.05%  |
| 化合物2 | < 0.05%  |
| 所有雜質 | 0.12%    |

【0359】 共晶體之立體化學純度藉由HPLC分析(方法2)測定。化合物8及9之濃度(重量比%)報導在表13中。基於化合物1、8及9具有1之相對反應因素之假設，濃度(重量比%)藉由HPLC峰面積確定。表13中報導之化合物8及9之濃度(重量比%)反映歸因於化合物之HPLC峰面積，如可歸因於化合物1、8及9之總峰面積之百分比。

【0360】 表13.藉由HPLC方法2對檸檬酸共晶體之分批分析

| 化合物  | 結果(重量比%) |
|------|----------|
| 化合物8 | 0.33%    |
| 化合物9 | <0.05%   |

【0361】 實例15

【0362】 製備化合物1之A型檸檬酸共晶體

【0363】 30 L反應器(反應器1)裝入1.2 kg之化合物1 (2.9 mol)及1.87 kg之丙酮，且將所得混合物在25-28℃下攪拌0.5小時。第二反應器(反應器2)裝入297.9 g之單水合檸檬酸(1.42 mol)及674 g之丙酮，且將所得混合物在25-28℃下攪拌0.5小時。將反應器2中之一半內含物在37-43℃下轉移至反應器1中，且隨後將A型檸檬酸共晶體之晶種(6 g)添加至反應

器1中。將反應器1中之所得混合物在37-43℃下攪拌1.5小時。經0.5-1.5小時之時段將反應器2中之剩餘內含物在37-43℃下轉移至反應器1中，且隨後經2.5小時之時段將正庚烷(6690 g)在37-43℃下添加至反應器1中。經2.5小時之時段將反應器1冷卻至8-12℃，且在8-12℃下繼續攪拌1-3小時。

【0364】隨後在氮氣下過濾反應器1中之反應混合物，且濾餅用2800 mL之丙酮/正庚烷溶液(1/3 v/v)洗滌。將濾餅在25-30℃下在真空下乾燥16-48小時，得到1430 g之呈白色固體狀之A型檸檬酸共晶體。

【0365】 實例16

【0366】 化合物1之A型游離形式之製備及特徵

【0367】 將如實例10中所述製備之化合物1 (450.0 g)在70-80℃下溶解於1.0 L乙酸乙酯中。經2 h將4.0 L之正庚烷在70-80℃下逐滴添加至溶液中。將混合物經3 h冷卻至0-10℃且隨後在0-10℃下攪拌16 h。過濾所得懸浮液，且將濕濾餅在40-45℃下乾燥16 h，得到A型結晶游離形式之400 g乾燥濾餅。經分離之結晶材料之特徵在於元素分析、XRPD分析、DSC分析、TGA分析及HPLC分析。

【0368】 元素分析之結果報導在表14中。所量測元素組成與如由化學式C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>6</sub>測定之理論組成一致。

【0369】 表14. A型游離形式之元素分析

| 元素 | 觀測值   |
|----|-------|
| 碳  | 40.42 |
| 氫  | 3.322 |
| 氮  | 19.70 |

【0370】 在Bruker D8 Advance繞射儀上在室溫下以反射模式獲得之A型游離形式之XRPD圖展示於圖23中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰

高度及相對強度列舉於表15中。

【0371】 表15. A型游離形式之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 5.8     | 268     | 4.2     |
| 7.8     | 124     | 2.0     |
| 8.4     | 642     | 10.1    |
| 9.3     | 298     | 4.7     |
| 9.8     | 1213    | 19.1    |
| 11.0    | 247     | 3.9     |
| 11.7    | 3674    | 58.0    |
| 12.8    | 1736    | 27.4    |
| 14.2    | 2609    | 41.2    |
| 15.7    | 309     | 4.9     |
| 16.1    | 943     | 14.9    |
| 16.5    | 538     | 8.5     |
| 17.5    | 609     | 9.6     |
| 17.8    | 6336    | 100.0   |
| 18.2    | 379     | 6.0     |
| 18.8    | 1056    | 16.7    |
| 19.0    | 325     | 5.1     |
| 19.5    | 817     | 12.9    |
| 19.8    | 1553    | 24.5    |
| 20.0    | 926     | 14.6    |
| 20.7    | 2288    | 36.1    |
| 21.8    | 3273    | 51.7    |
| 22.2    | 1281    | 20.2    |
| 22.8    | 500     | 7.9     |
| 23.1    | 381     | 6.0     |
| 23.6    | 804     | 12.7    |
| 24.1    | 337     | 5.3     |
| 24.7    | 707     | 11.2    |
| 25.0    | 1517    | 23.9    |
| 25.6    | 209     | 3.3     |
| 26.0    | 282     | 4.4     |
| 26.2    | 243     | 3.8     |
| 26.8    | 592     | 9.3     |
| 27.4    | 305     | 4.8     |
| 27.8    | 290     | 4.6     |
| 27.9    | 383     | 6.0     |
| 28.2    | 249     | 3.9     |
| 28.5    | 455     | 7.2     |
| 28.9    | 373     | 5.9     |
| 29.9    | 137     | 2.2     |
| 30.5    | 106     | 1.7     |
| 31.0    | 408     | 6.4     |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 31.1 | 518 | 8.2 |
| 32.1 | 105 | 1.7 |
| 32.3 | 158 | 2.5 |
| 33.0 | 186 | 2.9 |
| 33.5 | 66  | 1.0 |
| 33.9 | 118 | 1.9 |
| 34.0 | 275 | 4.3 |
| 34.4 | 78  | 1.2 |
| 35.1 | 54  | 0.9 |
| 36.3 | 122 | 1.9 |
| 36.8 | 103 | 1.6 |
| 37.3 | 56  | 0.9 |
| 38.8 | 58  | 0.9 |
| 39.4 | 86  | 1.4 |
| 39.4 | 76  | 1.2 |

【0372】 A型游離形式之DSC熱分析圖展示於圖24中。DSC分析在TA Q20 DSC儀器上以10.0℃/分鐘之升溫速率且使用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體來進行。熱分析圖包含起始溫度為221.9℃且峰值溫度為223.1℃之吸熱峰。

【0373】 A型游離形式之TGA曲線展示於圖25中。TGA在TA Q5000 IR TGA系統上以10℃/分鐘之升溫速率且使用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體來進行。曲線反映0.011%重量損失。

【0374】 A型游離形式之純度曲線藉由HPLC分析(方法1)確定。化合物2-7及所有雜質之濃度(重量比%)報導在表16中。基於化合物1-7具有1之相對反應因素之假設，濃度(重量比%)藉由HPLC峰面積確定。表16中報導之各化合物之濃度(重量比%)反映歸因於化合物之HPLC峰面積，如可歸因於化合物1及任何有機雜質之總峰面積之百分比。表16中報導之所有雜質之濃度(重量比%)反映歸因於有機雜質(化合物2-7)之總HPLC峰面積，如可歸因於化合物1及任何有機雜質之總峰面積之百分比。化合物1之立體異構體(化合物8及9)在HPLC方法1之條件下用化合物1共溶離且因此不包括於所有雜質之濃度中。

【0375】 表16.藉由HPLC方法1對A型游離形式之分批分析

| 化合物  | 結果(重量比%) |
|------|----------|
| 化合物3 |          |
| 化合物4 |          |
| 化合物6 | 0.05%    |
| 化合物5 | 0.12%    |
| 化合物7 |          |
| 化合物2 | 0.10%    |
| 所有雜質 | 0.27%    |

【0376】 A型游離形式之立體化學純度藉由HPLC分析(方法2)測定。化合物8及9之濃度(重量比%)報導在表17中。基於化合物1、8及9具有1之相對反應因素之假設，濃度(重量比%)藉由HPLC峰面積確定。表17中報導之化合物8及9之濃度(重量比%)反映歸因於化合物之HPLC峰面積，如可歸因於化合物1、8及9之總峰面積之百分比。

【0377】 表17.藉由HPLC方法2對A型游離形式之分批分析

| 化合物  | 結果(重量比%) |
|------|----------|
| 化合物8 | 0.33%    |
| 化合物9 | 未偵測到     |

【0378】 實例17

【0379】 對化合物1之A型游離形式之單晶X射線繞射分析

【0380】 化合物1之單一無色針形晶體藉由緩慢蒸發自二氯甲烷及甲苯之混合物再結晶。

【0381】 適合之晶體( $0.55 \times 0.17 \times 0.11$  mm<sup>3</sup>)經選擇且安放在具有具有巴拉東油(paratone oil)之耐綸環上。使用配備有在T = 173(2) K下操作之Oxford Cryosystems低溫設備之APEX-II CCD繞射儀收集資料。

【0382】 使用CuK $\alpha$ 輻射(密封管，40 kV，30 mA)，使用每幀1.00°維持30.00 s之 $\omega$ 及 $\phi$ 掃描來量測資料。操作及影像之總數目係基於來自程式COSMO (BRUKER, V1.61, 2009)之策略計算值。實際達成解析度為 $\Theta = 72.008$ 。

【0383】 使用SAINT (Bruker, V8.34A, 2013)軟體檢索細胞參數，且使用SAINT (Bruker, V8.34A, 2013)對9424次反射、34次觀測到之反射進行優化。

【0384】 資料減少使用校正勞倫茲極化(Lorentz polarisation)之SAINT (Bruker, V8.34A, 2013)軟體進行。最終完整性為 $\Theta$ 中100.00至72.008。此材料之吸收係數(MU)為2.490，且最小及最大透射率為0.5542及0.7536。

【0385】 該結構藉由使用ShelXS (Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112-122) 結構溶液程式之直接方法溶解且藉由使用XL之2014/6版之最小二乘法 (Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112-122)優化。

【0386】 該結構溶解在空間群C2221 (# 20)中。各向異性地優化所有非氫原子。氫原子位置經幾何計算且使用騎乘模型優化，不同之處在於存在於雜原子上之彼等。此等由差異傅里葉方法發現且各向同性地優化。結構藉由對Olex2中併入之F2、ShelXL-97進行最小二乘法優化(O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard及H. Puschmann. 「OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program」. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341)。所有H原子放置在經計算位置中且使用騎乘模型優化。

【0387】 將Flack參數優化至0.025(5)，確認絕對立體化學。使用Bayesian統計在Bijvoet差異上使用PLATON (A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Cryst.*, (2003), 36, 7-13)內之程式之絕對結構之確定亦報導吾等基於此比較具有校正對映

異構體。

【0388】 晶體資料列於表18中。晶體結構之ORTEP繪圖展示於圖26中，且單位晶胞展示於圖27中。基於單晶強度資料之模擬粉末繞射圖與A型游離形式之XRPD圖一致，如實例17中所描述。

【0389】 表18. A型單晶游離形式之晶體資料

|                       |                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 式                     | C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>12</sub> N <sub>12</sub>                                                      |
| 式量                    | 829.51                                                                                                                               |
| 晶體系統                  | 斜方晶                                                                                                                                  |
| 空間群                   | C222 <sub>1</sub> (#20)                                                                                                              |
| 單位晶胞維度                | $a = 13.6484(3) \text{ \AA}$<br>$b = 18.6176(4) \text{ \AA}$<br>$c = 29.1682(6) \text{ \AA}$<br>$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ |
| 體積                    | 7411.7(3) $\text{\AA}^3$                                                                                                             |
| 溫度                    | 173(2) K                                                                                                                             |
| <i>Z</i>              | 8                                                                                                                                    |
| <i>Z'</i>             | 1                                                                                                                                    |
| $\mu$ (CuK $\alpha$ ) | 2.490 mm <sup>-1</sup>                                                                                                               |
| 所量測反射                 | 27896                                                                                                                                |
| 非依賴性反射                | 7202                                                                                                                                 |
| $wR_2$ (所有資料)         | 0.0859                                                                                                                               |
| $R_1$                 | 0.0334                                                                                                                               |

【0390】 實例18

【0391】 化合物1之B型游離形式之製備及特徵

【0392】 20 mL小瓶裝入100 mg之化合物1 (A型游離形式)及1 mL之甲基異丁基酮以形成溶液。逐滴添加庚烷(15 mL)，且將混合物在室溫下攪拌90分鐘，在此時間期間形成沈澱。分離及乾燥沈澱，得到化合物1之B型游離形式。藉由XRPD、DSC及TGA分析來分析B型游離形式。

【0393】 以反射模式在PANalytical Empyrean繞射儀上獲得之B型游離形式之XRPD圖展示於圖28中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表19中。

【0394】 表19. B型游離形式之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 6.0     | 852     | 4.3     |
| 9.3     | 140     | 0.7     |
| 11.9    | 19684   | 100.0   |
| 12.8    | 386     | 2.0     |
| 13.2    | 1609    | 8.2     |
| 14.4    | 437     | 2.2     |
| 15.5    | 1060    | 5.4     |
| 16.4    | 229     | 1.2     |
| 17.8    | 5904    | 30.0    |
| 18.6    | 1016    | 5.2     |
| 19.0    | 218     | 1.1     |
| 20.3    | 212     | 1.1     |
| 20.8    | 1684    | 8.6     |
| 21.8    | 601     | 3.1     |
| 22.1    | 686     | 3.5     |
| 22.4    | 498     | 2.5     |
| 22.8    | 408     | 2.1     |
| 23.2    | 2007    | 10.2    |
| 23.9    | 6622    | 33.6    |
| 25.2    | 966     | 4.9     |
| 25.8    | 257     | 1.3     |
| 26.2    | 392     | 2.0     |
| 26.5    | 2280    | 11.6    |
| 28.3    | 962     | 4.9     |
| 29.7    | 283     | 1.4     |
| 29.9    | 233     | 1.2     |
| 30.2    | 435     | 2.2     |
| 31.3    | 382     | 1.9     |
| 32.4    | 305     | 1.65    |
| 32.7    | 244     | 1.2     |

【0395】 B型游離形式之DSC及TGA熱分析圖展示於圖29中。DSC分析在捲曲鋁盤中用TA instruments Q2000 DSC進行。DSC分析用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體以10℃/分鐘之升溫速率在室溫至300℃之溫度範圍內進行。TGA用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體使用TA Instruments Q5000 TGA在敞口鋁盤中以10℃/min自RT緩慢升溫至350℃進行。DSC熱分析圖包含起始溫度為221.5℃之吸熱峰。TGA熱分析圖指示2.3%重量減輕直至150℃。

### 【0396】 實例19

### 【0397】 對化合物1之B型游離形式之單晶X射線繞射分析

【0398】 適於結構確定之單晶藉由在THF/庚烷(1/3, v/v)共溶劑系統中蒸氣擴散獲得。藉由添加0.5 mL THF/庚烷(1/3, v/v)共溶劑將化合物1之A型游離形式(21.0 mg)稱重至3 mL小瓶中。溶液用耐綸過濾器(0.45  $\mu\text{m}$ )過濾且收集至三個4 mL小瓶中。將B型游離形式之晶種添加至小瓶中。將小瓶放入20 mL小瓶(其中4 mL庚烷作為反溶劑)中，且將20 mL小瓶加蓋。將小瓶保持在室溫下，且使庚烷擴散至THF/庚烷溶液中。三天後，獲得B型游離形式之板狀晶體。

【0399】 來自稜柱狀晶體之X射線強度資料使用Bruker D8 ADVANCE繞射儀(Mo  $K\alpha$ 放射線,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) 在290(2) K下收集。B型游離形式之可靠樣品之XRPD圖在RT下用XPRT-3 Empyrean系統收集。

【0400】 針對F2之直接方法結構溶液、差異傅里葉計算及全矩陣最小二乘法優化用SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112-122)及OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard及H. Puschmann. 「OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program」. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341)進行。分子圖形藉由金剛石(Brandenburg, K. *DIAMOND*, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany)及汞(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. 及van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)形成。模擬XRPD示意圖藉由汞(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. 及van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)執行。

【0401】 成功地測定B型游離形式之單晶結構。確認B型游離形式為無水物且每個單位晶胞具有八個化合物1之分子。晶體資料及結構優化列舉於表20中。晶體結構之ORTEP繪圖展示於圖30中，且單位晶胞展示於圖31中。基於自B型游離形式之可靠樣品獲得之單晶資料及實驗XRPD圖的模擬XRPD圖良好地一致。

【0402】 表20. B型游離形式單晶之晶體資料及結構優化

|                      |                                                                                                                                                                      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 經驗式                  | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>6</sub>                                                                                                      |
| 式量                   | 414.75                                                                                                                                                               |
| 溫度                   | 295(2) K                                                                                                                                                             |
| 波長                   | 0.71073 Å                                                                                                                                                            |
| 晶體系統，空間群             | 單斜晶系，C2                                                                                                                                                              |
| 單位晶胞維度               | $a = 18.712(5) \text{ Å}$<br>$b = 13629(4) \text{ Å}$<br>$c = 15.527(4) \text{ Å}$<br>$\alpha = 90\text{度}$<br>$\beta = 106.005(7)\text{度}$<br>$\gamma = 90\text{度}$ |
| 體積                   | 3806.3(17) Å <sup>3</sup>                                                                                                                                            |
| Z,所計算密度              | 8, 1.448 Mg/m <sup>3</sup>                                                                                                                                           |
| 吸收係數                 | 0.268 mm <sup>-1</sup>                                                                                                                                               |
| F(000)               | 1680                                                                                                                                                                 |
| 晶體大小                 | 0.23 × 0.20 × 0.06 mm <sup>3</sup>                                                                                                                                   |
| 資料收集之θ範圍             | 2.30-27.61度                                                                                                                                                          |
| 限制性指數                | -24 ≤ h ≤ 24<br>-17 ≤ k ≤ 17<br>-20 ≤ l ≤ 20                                                                                                                         |
| 所收集/獨特反射             | 29267 / 8664 [R(int) = 0.0270]                                                                                                                                       |
| 完整性                  | 98.8%                                                                                                                                                                |
| 優化方法                 | 對F <sup>2</sup> 之全矩陣最小二乘法                                                                                                                                            |
| 資料/限制/參數             | 8664/1/491                                                                                                                                                           |
| 對F <sup>2</sup> 之適配度 | 1.045                                                                                                                                                                |
| 最終R參數[I>2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0798，wR <sub>2</sub> = 0.2317                                                                                                                     |
| 最大差異峰及孔              | 0.746及-0.365 e•Å <sup>-3</sup>                                                                                                                                       |
| 絕對結構參數               | 0.06(9)                                                                                                                                                              |

【0403】 實例20

【0404】 化合物1之C型游離形式之製備及特徵

【0405】 20 mL小瓶裝入150 mg之化合物1 (A型游離形式)及1.5 mL之1,4-二噁烷以形成溶液。逐滴添加水(2.25 mL)，且將所得懸浮液在室溫下攪拌3天。分離及乾燥固體材料，得到化合物1之C型游離形式。藉由XRPD、DSC及TGA分析來分析C型游離形式。

【0406】 以反射模式在PANalytical Empyrean繞射儀上獲得之C型游離形式之XRPD圖展示於圖32中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表21中。

【0407】 表21. C型游離形式之XRPD峰

| 位置[°2θ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|---------|---------|---------|
| 8.6     | 7658    | 100.0   |
| 10.5    | 973     | 12.7    |
| 12.1    | 49      | 0.6     |
| 14.1    | 126     | 1.7     |
| 16.5    | 137     | 1.8     |
| 17.9    | 214     | 2.8     |
| 17.6    | 92      | 1.2     |
| 18.2    | 1444    | 18.9    |
| 19.6    | 158     | 2.1     |
| 20.2    | 782     | 10.2    |
| 21.1    | 5298    | 69.2    |
| 21.5    | 205     | 2.7     |
| 22.3    | 254     | 3.3     |
| 24.7    | 151     | 2.0     |
| 25.2    | 146     | 1.9     |
| 25.9    | 368     | 4.8     |
| 26.6    | 177     | 2.3     |
| 27.1    | 36      | 0.5     |
| 27.7    | 60      | 0.8     |
| 28.3    | 74      | 1.0     |
| 28.7    | 178     | 2.3     |
| 29.6    | 71      | 0.9     |
| 31.5    | 211     | 2.8     |
| 31.9    | 105     | 1.4     |
| 32.8    | 39      | 0.5     |
| 34.4    | 65      | 0.9     |
| 34.7    | 101     | 1.3     |
| 35.3    | 35      | 0.5     |
| 35.9    | 52      | 0.7     |
| 37.0    | 135     | 1.8     |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 37.7 | 65  | 0.9 |
| 39.5 | 300 | 3.9 |

【0408】 C型游離形式之DSC及TGA熱分析圖展示於圖33中。DSC分析在捲曲鋁盤中用TA instruments Q2000 DSC進行。DSC分析用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體以10℃/分鐘之升溫速率在室溫至300℃之溫度範圍內進行。TGA用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體使用TA Instruments Q5000 TGA在敞口鋁盤中以10℃/min自RT緩慢升溫至350℃進行。DSC熱分析圖包含81.9℃ (峰值溫度)及221.3℃ (起始溫度下)之吸熱峰。TGA熱分析圖指示14.1%重量減輕直至150℃。

【0409】 實例21

【0410】 對化合物1之C型游離形式之單晶X射線繞射分析

【0411】 適於結構確定之單晶藉由在ACN/H<sub>2</sub>O (4/1，v/v)中緩慢蒸發獲得。將化合物1之A型游離形式(4.2 mg)及檸檬酸(2.1 mg)稱重至3 mL小瓶中，且添加0.5 mL ACN/H<sub>2</sub>O (4/1, v/v)。將溶液過濾至單晶體小瓶中，且使溶劑蒸發。七天後，獲得C型游離形式之板條晶體。

【0412】 來自稜柱狀晶體之X射線強度資料使用Bruker D8 ADVANCE繞射儀(Mo K $\alpha$ 放射線， $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )在290(2) K下收集。C型游離形式之可靠樣品之XRPD圖在RT下用XPRT-3 Empyrean系統收集。

【0413】 針對F<sub>2</sub>之直接方法結構溶液、差異傅里葉計算及全矩陣最小二乘法優化用SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112-122)及OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard及H. Puschmann. 「OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program」. *J. Appl.*

*Cryst.* **2009**, 42, 339-341)進行。分子圖形藉由金剛石(Brandenburg, K. *DIAMOND*, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany)及汞(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. 及 van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)形成。模擬XRPD示意圖藉由汞(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. 及 van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457)執行。

【0414】成功地測定C型游離形式之單晶結構。確認C型游離形式為每個單位晶胞具有兩個化合物1之分子及六個水分子之三水合物。晶體資料及結構優化列舉於表22中。晶體結構之ORTEP繪圖展示於圖34中，且單位晶胞展示於圖35中。基於自C型游離形式之可靠樣品獲得之單晶資料及實驗XRPD圖的模擬XRPD圖良好地一致。

【0415】 表22. C型游離形式單晶之晶體資料及結構優化

|                 |                                                                                     |                                                                      |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 經驗式             | <b>C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>CLF<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub></b>        |                                                                      |
| 式量              | 468.80                                                                              |                                                                      |
| 溫度              | <b>290(2) K</b>                                                                     |                                                                      |
| 波長              | <b>0.71073 Å</b>                                                                    |                                                                      |
| 晶體系統，空間群        | 單斜晶系                                                                                | <b><i>P</i>2<sub>1</sub></b>                                         |
| 單位晶胞維度          | <b><i>a</i> = 10.407(7) Å<br/><i>b</i> = 6.961(5) Å<br/><i>c</i> = 14.575(10) Å</b> | <b><i>α</i> = 90度<br/><i>β</i> = 90.089(17) 度<br/><i>γ</i> = 90度</b> |
| 體積              | <b>1055.9(12) Å<sup>3</sup></b>                                                     |                                                                      |
| <b>Z</b> ，所計算密度 | <b>2</b>                                                                            | <b>1.474 Mg/m<sup>3</sup></b>                                        |
| 吸收係數            | <b>0.260 mm<sup>-1</sup></b>                                                        |                                                                      |
| <i>F</i> (000)  | <b>480</b>                                                                          |                                                                      |
| 晶體大小            | <b>0.30 × 0.20 × 0.13 mm<sup>3</sup></b>                                            |                                                                      |
| 資料收集之θ範圍        | <b>2.40 - 24.04度</b>                                                                |                                                                      |
| 限制性指數           | <b>-11 ≤ <i>h</i> ≤ 10<br/>-7 ≤ <i>k</i> ≤ 7<br/>-16 ≤ <i>l</i> ≤ 15</b>            |                                                                      |
| 所收集/獨特反射        | <b>5180 / 2117 [<i>R</i>(int) = 0.0323]</b>                                         |                                                                      |
| 完整性             | <b>70.8%</b>                                                                        |                                                                      |
| 優化方法            | <b>對<i>F</i><sup>2</sup>之全矩陣最小二乘法</b>                                               |                                                                      |

|                         |                                        |                         |
|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| 資料/限制/參數                | 2117/2/275                             |                         |
| 對 $F^2$ 之適配度            | 1.025                                  |                         |
| 最終R參數[I>2 $\sigma$ (I)] | R <sub>1</sub> = 0.0520                | wR <sub>2</sub> =0.1354 |
| 最大差異峰及孔                 | 0.665及-0.269 e $\cdot$ Å <sup>-3</sup> |                         |
| 絕對結構參數                  | -0.03(19)                              |                         |

【0416】 實例22

【0417】 化合物1之D型游離形式之製備及特徵

【0418】 將化合物1之A型游離形式(135.0 mg)懸浮於2.0 mL之1,4-二噁烷/庚烷(4:1，v/v)中。在室溫下攪拌懸浮液17天，且分離且風乾固體材料，得到化合物1之D型游離形式。藉由XRPD、<sup>1</sup>H NMR、DSC及TGA分析來分析D型游離形式。

【0419】 以反射模式在PANalytical Empyrean繞射儀上獲得之D型游離形式之XRPD圖展示於圖36中。XRPD圖中之峰之峰位置、峰高度及相對強度列舉於表23中。

【0420】 表23. D型游離形式之XRPD峰

| 位置[°2 $\theta$ ] | 高度[計數值] | 相對強度[%] |
|------------------|---------|---------|
| 8.6              | 1993    | 25.8    |
| 9.7              | 836     | 10.8    |
| 10.5             | 1821    | 23.5    |
| 11.4             | 610     | 7.9     |
| 13.6             | 112     | 1.5     |
| 15.6             | 2085    | 26.9    |
| 15.9             | 3906    | 50.5    |
| 16.7             | 5647    | 72.9    |
| 17.3             | 193     | 2.5     |
| 17.9             | 1637    | 21.2    |
| 19.6             | 1050    | 13.6    |
| 20.3             | 4116    | 53.2    |
| 21.2             | 6939    | 89.6    |
| 24.9             | 1743    | 22.5    |
| 25.4             | 672     | 8.7     |
| 26.6             | 3977    | 51.4    |
| 27.0             | 7741    | 100.0   |
| 27.9             | 421     | 5.4     |
| 29.2             | 884     | 11.4    |
| 31.2             | 400     | 5.2     |
| 31.4             | 373     | 4.8     |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 32.0 | 1087 | 14.0 |
| 32.9 | 875  | 11.3 |
| 33.4 | 1256 | 16.2 |
| 35.0 | 181  | 2.3  |
| 36.2 | 168  | 2.2  |
| 36.7 | 1232 | 15.9 |
| 38.4 | 438  | 5.7  |
| 38.7 | 205  | 2.7  |

【0421】 B型游離形式之DSC及TGA熱分析圖展示於圖37中。DSC分析在捲曲鋁盤中用TA instruments Q2000 DSC進行。DSC分析用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體以10℃/分鐘之升溫速率在室溫至300℃之溫度範圍內進行。TGA用N<sub>2</sub>作為吹掃氣體使用TA Instruments Q5000 TGA在敞口鋁盤中以10℃/min自RT緩慢升溫至350℃進行。DSC熱分析圖包含79.7℃ (峰值溫度)及221.3℃ (起始溫度下)之吸熱峰。TGA熱分析圖指示12.48%重量減輕直至150℃。

【0422】 在CD<sub>3</sub>OD中取之D型游離形式之<sup>1</sup>H NMR光譜展示於圖38中。<sup>1</sup>H NMR光譜之峰積分揭露D型游離形式為二噁烷溶合物，且化合物1與二噁烷以約1.0:0.4之莫耳比存在。部分<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.43-8.39 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 3.66 (s, 0.4H)。

【0423】 實例23

【0424】 化合物1之非晶形固體分散體

【0425】 製備化合物1與HPMCAS（羟丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯）之50:50噴霧乾燥分散體。將化合物1及HPMCAS於丙酮中之溶液噴霧乾燥在Buchi B-290上。噴霧乾燥後，在40℃下乾燥固體分散體隔夜以移除殘餘溶劑。所獲得之材料之XRPD分析揭露與非晶形式一致之繞射圖。材料藉由DSC分析確定為具有單一玻璃轉移溫度(T<sub>g</sub> = 84.6℃)之單相固體分散體。模擬腸液中之溶解測試證實材料可保持足夠過飽和以達成活

體內暴露。

【0426】 實例24

【0427】 在雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley Rat)中單次經口投藥後血漿中之化合物1固體形式之藥物動力學

【0428】 研究設計. 將十二(12)隻雄性史泊格多利大鼠(購自SLAC Laboratory Animal Co. LTD)隨機分成四組(每組3隻動物)。使動物空腹隔夜，表24中所示之化合物1之形式藉由經口管飼投與，且給藥後4小時餵食動物。化合物1之各形式以含有0.5%微晶纖維素及0.1% Tween 80之懸浮水溶液投與。表24中所示之劑量及劑量濃度係基於游離化合物1之相應量。

【0429】 表24.研究設計

| 組 | 化合物1之形式    | 劑量<br>(mg/kg) | 劑量濃度<br>(mg/mL) | 劑量體積<br>(mL/kg) |
|---|------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 游離形式A      | 10            | 2               | 5               |
| 2 | 游離形式C      | 10            | 2               | 5               |
| 3 | A型檸檬酸共晶體   | 11.7          | 2.34            | 5               |
| 4 | A型順丁烯二酸共晶體 | 10            | 2               | 5               |

【0430】 血液收集.給藥後0.083小時、0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時、24小時、48小時及72小時自各動物連續收集血液。對於各收集，人工地限制動物，且經由尾部靜脈將大約150 μL之血液樣品收集至K<sub>2</sub>EDTA管中。將血液樣品置於冰上且在2000 g下離心5 min以獲得血漿。在大約-70℃下儲存血漿樣品直至分析。

【0431】 為實現口服生物可用性之計算，將化合物1溶解於含有10% N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、10% Solutol HS 15及80%生理鹽水之媒劑中且以1 mg/kg以靜脈內(IV)單次劑量投與至單獨組之雄性史泊格多利大鼠，且在與上文所示之類似時間點收集血液樣品。此外，血漿樣品自所

收集血液樣品獲得，且儲存於大約-70℃下直至分析。

【0432】 此外，將如實例23中所描述的化合物1之非晶形固體分散體懸浮於在0.2 mg/mL濃度下的含有0.5%甲基纖維素(MC)及0.2% Tween 80之水性媒劑中，且在隔夜空腹後以1 mg/kg以單一經口劑量給藥至單獨組之雄性史泊格多利大鼠。在與上文所示之類似時間點收集血液樣品。此外，在大約-70℃下採集及儲存血漿直至分析。

【0433】 樣品製備及分析。血漿樣品中之化合物1之濃度藉由LC-MS/MS分析測定。

【0434】 20 µL等分試樣之各樣品用200 µL之含有地塞米松作為內標物(40 ng/mL)之乙腈稀釋。使所得混合物渦旋2 min且在5800 rpm下離心10 min。將2 µL樣品注入LC-MS/MS中。

【0435】 LC-MS/MS分析在闡述於表25中之條件下在UPLC/MS-MS-018 (API-5500)系統上進行。

【0436】 表25. 血漿中之化合物1之定量的LC-MS/MS條件

|      |                                                      |
|------|------------------------------------------------------|
| 管柱   | Waters BEH C <sub>18</sub> (2.1 × 50 mm , 1.7 µm)    |
| 移動相A | H <sub>2</sub> O - 0.025%甲酸- 1mM NH <sub>4</sub> OAC |
| 移動相B | MeOH - 0.025%甲酸- 1mM NH <sub>4</sub> OAC             |
| 流速   | 0.6 mL/min                                           |
| 梯度程式 | 分析採用移動相A (10-90%)及移動相B (10-90%)<br>在1.5分鐘梯度溶離程式內進行。  |

【0437】 結果.四個研究組中之各者中化合物1之平均血漿濃度-時間曲線展示於圖39中。化合物1之各形式之AUC<sub>inf</sub>及絕對生物可用性(%F)報導於表26中。IV投與化合物1及以噴霧乾燥分散體形式投與化合物1之歷史資料亦提供於表26中。化合物1之各形式之絕對生物可用性藉由將所討論之形式之AUC<sub>inf</sub>除以藉由IV投與化合物1獲得之AUC<sub>inf</sub>且校正劑量差異來確定。如表26中所報導之檸檬酸及順丁烯二酸共晶體之所量測絕對生物

可用性高於化合物1之另一形式之所量測生物可用性。

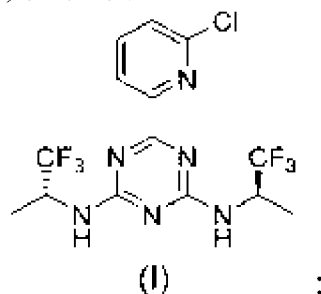
【0438】 表26. 化合物1固體形式之絕對生物可用性

| 組 | 化合物1之形式      | 劑量含量<br>(mg/kg) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | 絕對%F |
|---|--------------|-----------------|----------------------------------|------|
|   | IV投藥<br>(歷史) | 1               | 4802                             | 100  |
|   | 噴霧乾燥分散體(歷史)  | 1               | 3436                             | 71.6 |
| 1 | 游離形式A        | 10              | 30698                            | 63.9 |
| 2 | 游離形式C        | 10              | 10846                            | 22.6 |
| 3 | A型檸檬酸共晶體     | 11.7            | 58247                            | 104  |
| 4 | A型順丁烯二酸共晶體   | 10              | 38625                            | 80.4 |

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種共晶體，其包含式(I)化合物



及順丁烯二酸。

### 【請求項2】

如請求項1之共晶體，其中該共晶體之特徵在於以反射模式獲得之X射線粉末繞射圖，其包含至少一個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

### 【請求項3】

如請求項1或2之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少兩個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

### 【請求項4】

如請求項1或2之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

### 【請求項5】

如請求項1或2之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含至少四個選自由以下組成之群的以度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )計之峰位置：5.9、8.1、15.0、

第1頁(發明申請專利範圍)

15.2、16.9、17.8、18.5、21.1、23.4、26.9及28.2。

**【請求項6】**

如請求項1或2之共晶體，其中該X射線粉末繞射圖包含8.1、17.8及18.5度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )之峰位置及至少三個選自由以下組成之群之峰位置：5.9、15.0、15.2、16.9、21.1、23.4、26.9及28.2。

**【請求項7】**

如請求項1或2之共晶體，其中該共晶體之特徵在於包含起始溫度為91.2°C及128.4°C ( $\pm 2.0$ °C)之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

**【請求項8】**

如請求項1或2之共晶體，其中該式(I)化合物及順丁烯二酸以1:1之莫耳比存在。

**【請求項9】**

一種藥物組合物，其包含治療有效量之如請求項1至8中任一項之共晶體及一或多種藥物賦形劑。

**【請求項10】**

一種如請求項1至8中任一項之共晶體或如請求項9之藥物組合物之用途，其係用以製備用於治療有需要患者中特徵為存在IDH1或IDH2突變之癌症之藥物。

**【請求項11】**

如請求項10之用途，其中該癌症之特徵在於存在IDH1突變。

**【請求項12】**

如請求項11之用途，其中該IDH1突變為R132X突變。

**【請求項13】**

如請求項11之用途，其中該IDH1突變為R132H或R132C突變。

【請求項14】

如請求項11至13中任一項之用途，其中該IDH1突變導致*R(-)-2-羥戊二酸酯*在該患者中積聚。

【請求項15】

如請求項10之用途，其中該癌症之特徵在於存在IDH2突變。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該IDH2突變為R140X突變。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該IDH2突變為R140Q、R140W或R140L突變。

【請求項18】

如請求項15之用途，其中該IDH2突變為R172X突變。

【請求項19】

如請求項15之用途，其中該IDH2突變為R172K或R172G突變。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之用途，其中該IDH2突變導致*R(-)-2-羥戊二酸酯*在該患者中積聚。

【請求項21】

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該癌症選自神經膠質瘤、急性骨髓白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)、骨髓增生性腫瘤(myeloproliferative

neoplasm，MPN)、結腸癌及血管免疫母細胞非霍奇金氏淋巴瘤(angio-immunoblastic non-Hodgkin's lymphoma，NHL)。

**【請求項22】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該癌症為神經膠質瘤。

**【請求項23】**

如請求項22之用途，其中該神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤或繼發性高惡性度神經膠質瘤。

**【請求項24】**

如請求項23之用途，其中該神經膠質瘤為繼發性高惡性度神經膠質瘤，且該繼發性高惡性度神經膠質瘤為神經膠母細胞瘤。

**【請求項25】**

如請求項23之用途，其中該神經膠質瘤為低惡性度神經膠質瘤。

**【請求項26】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該癌症為難治性或復發性的。

**【請求項27】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該癌症為新近診斷或先前未治療的。

**【請求項28】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該藥物係與額外療法共同投與。

**【請求項29】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中按該式(I)化合物之量計，該藥物以每天約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之量投與。

**【請求項30】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中按該式(I)化合物之量計，該藥物以每天約10 mg或約50 mg之量投與。

**【請求項31】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中該藥物以每天兩次投與。

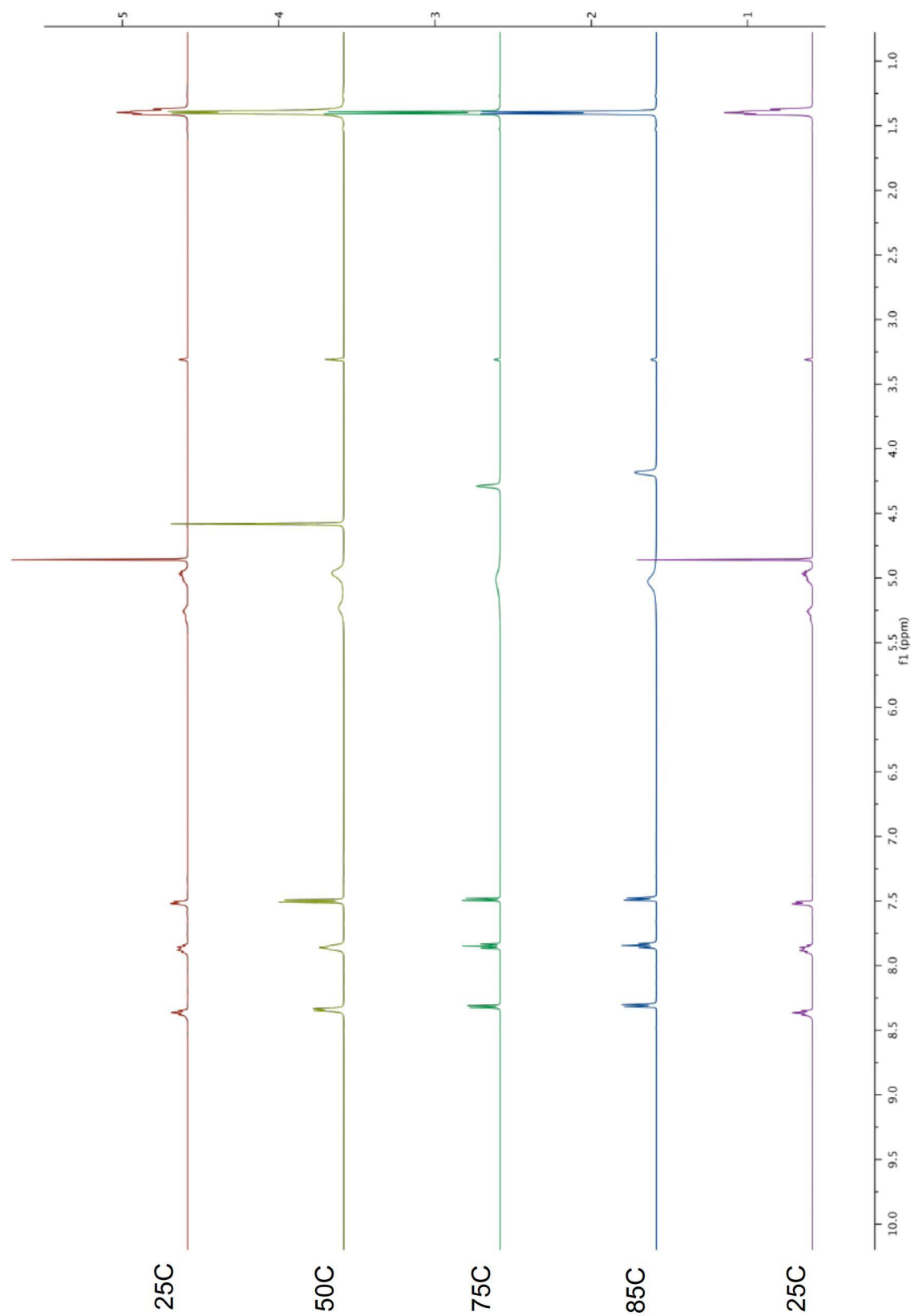
**【請求項32】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中按該式(I)化合物之量計，該藥物以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約300 mg之量每天兩次投與。

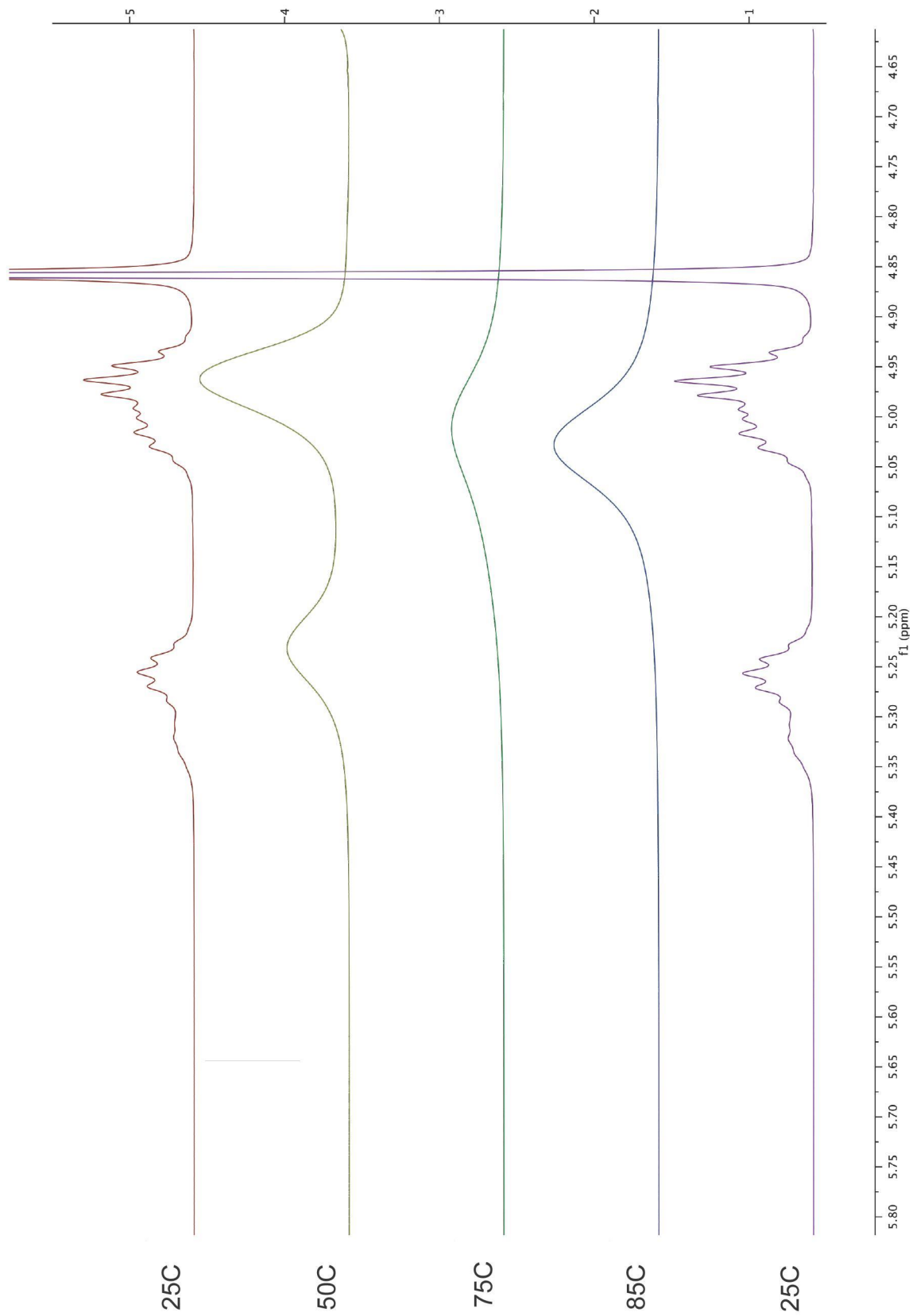
**【請求項33】**

如請求項10至13及15至19中任一項之用途，其中按該式(I)化合物之量計，該藥物以約10 mg或約50 mg之量每天兩次投與。

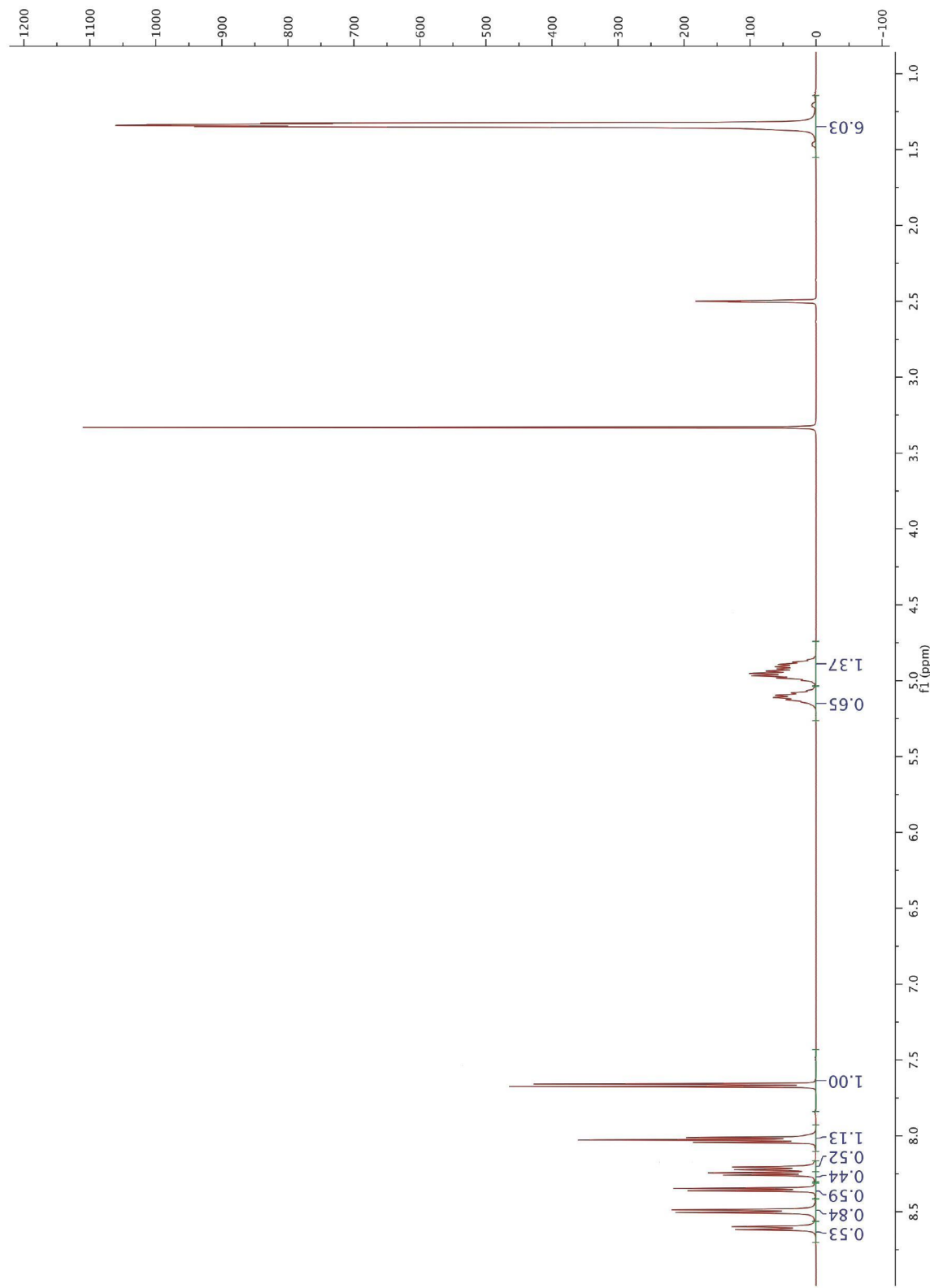
【發明圖式】



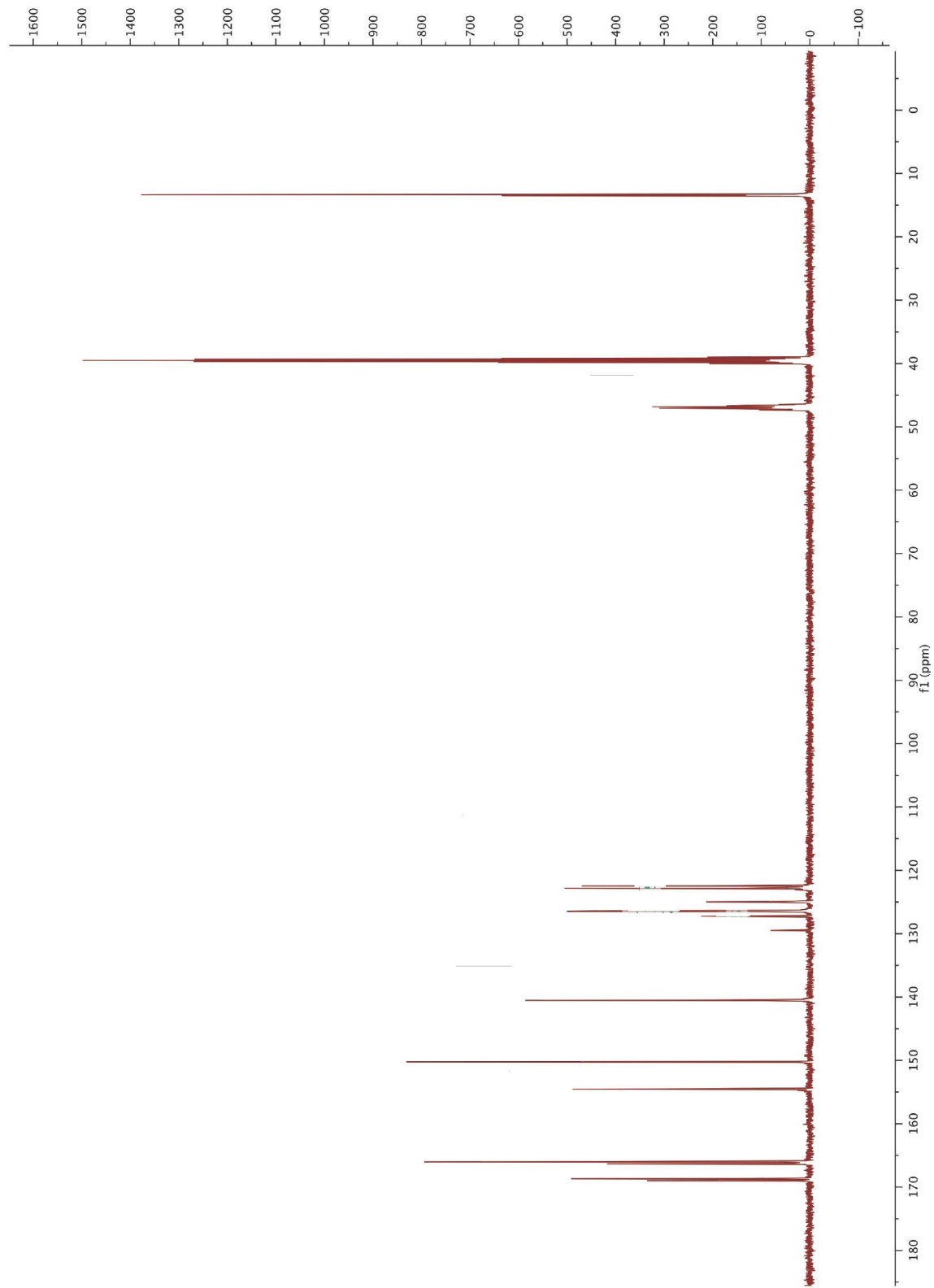
【圖1】



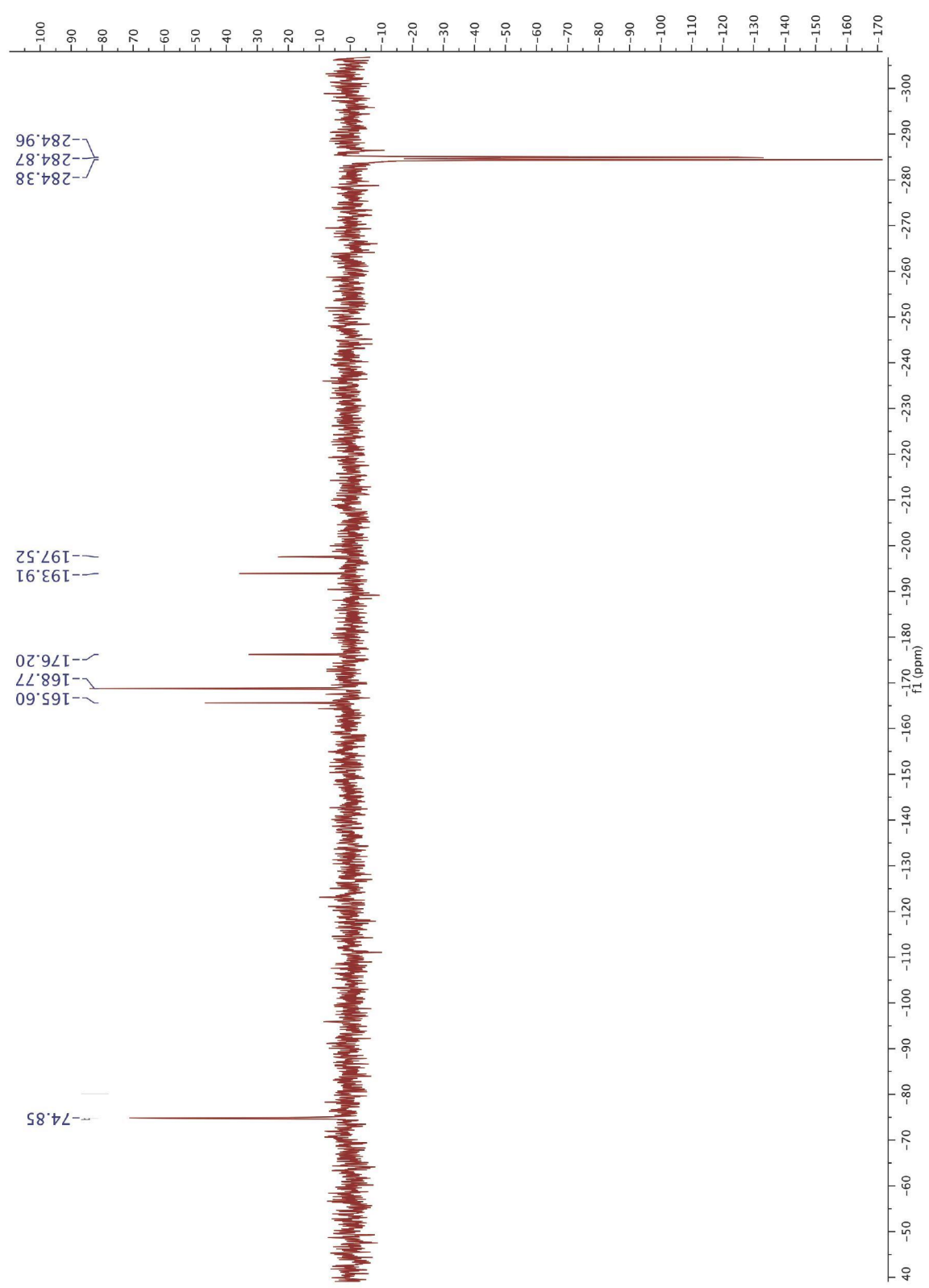
【圖2】



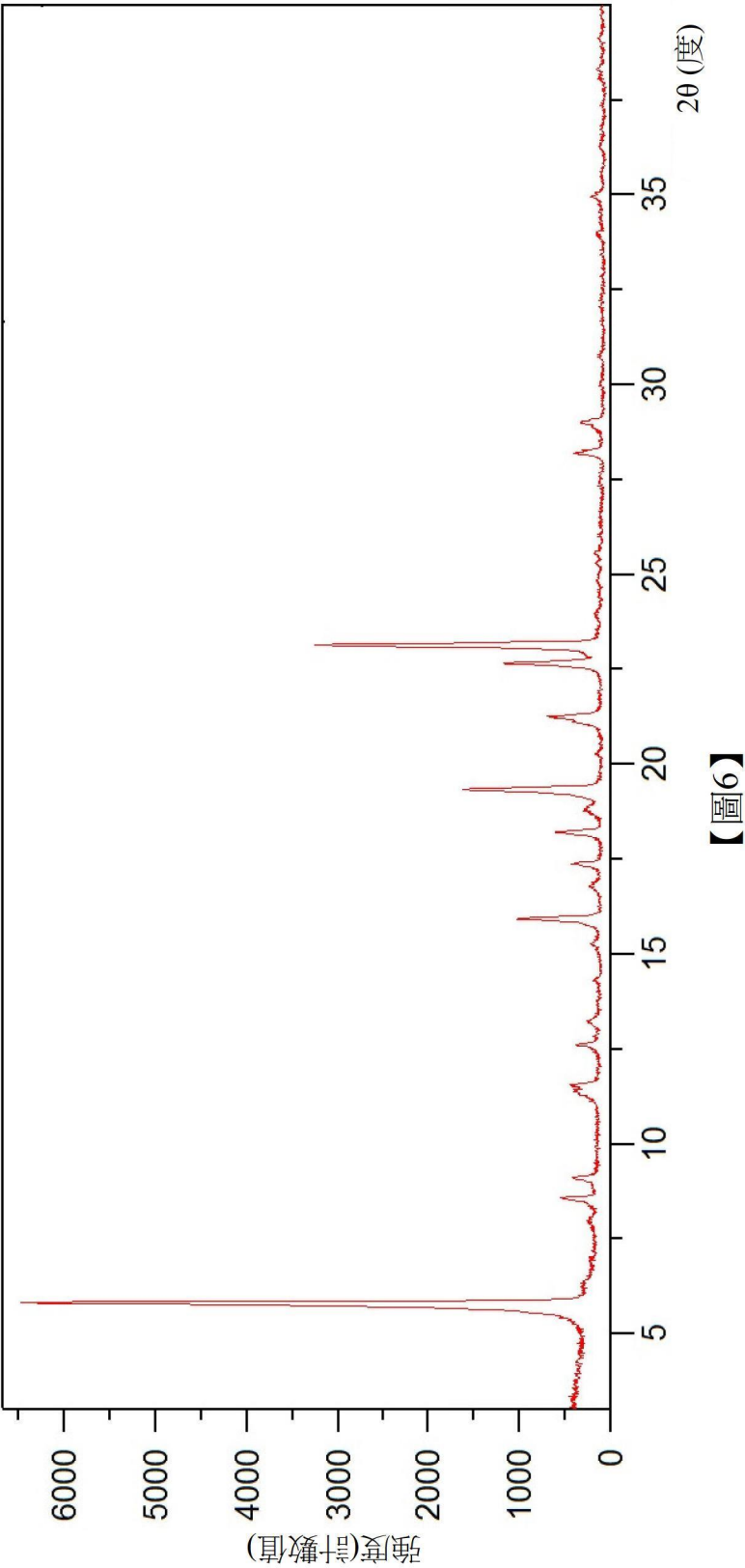
【圖3】



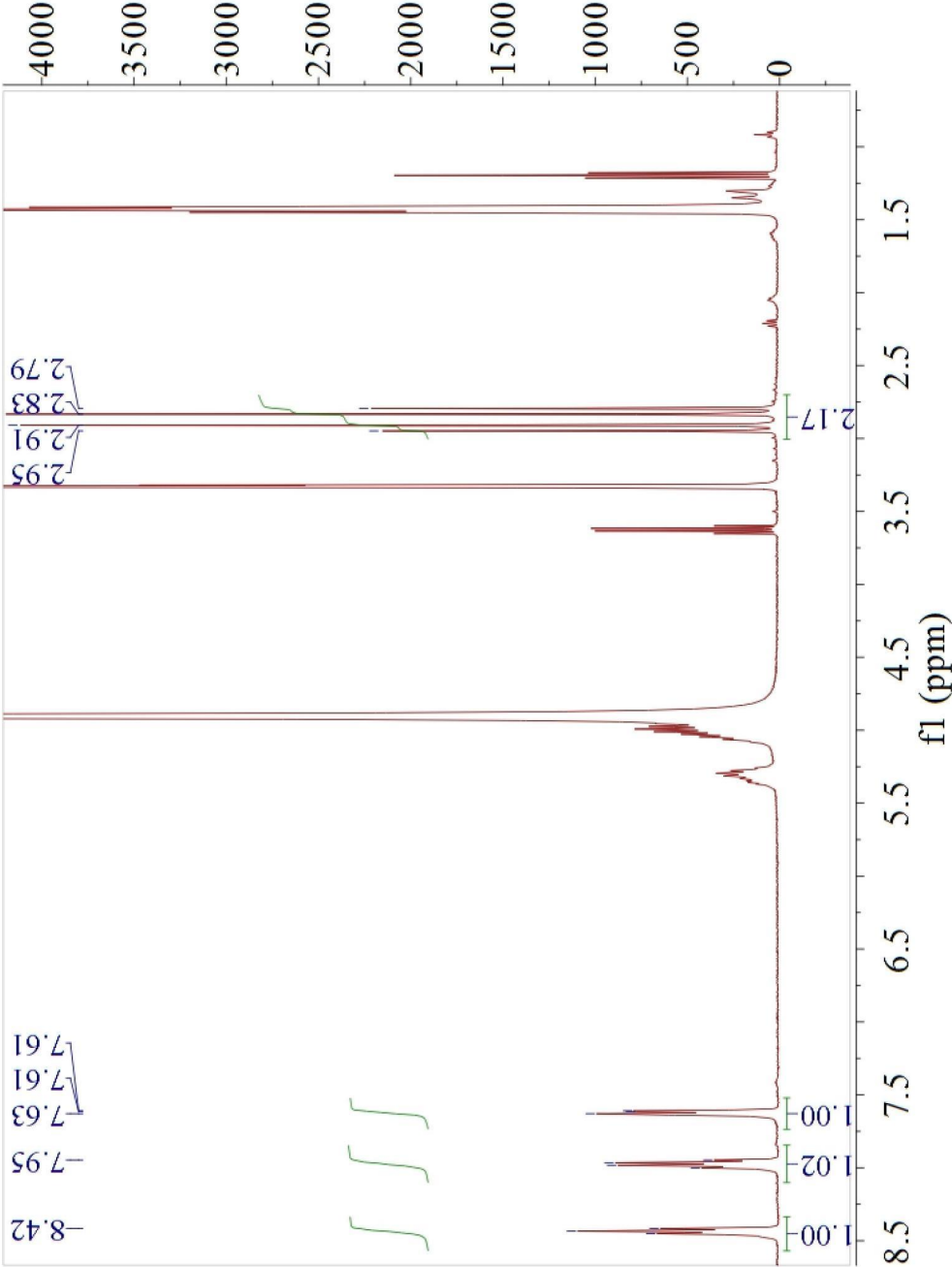
【圖4】



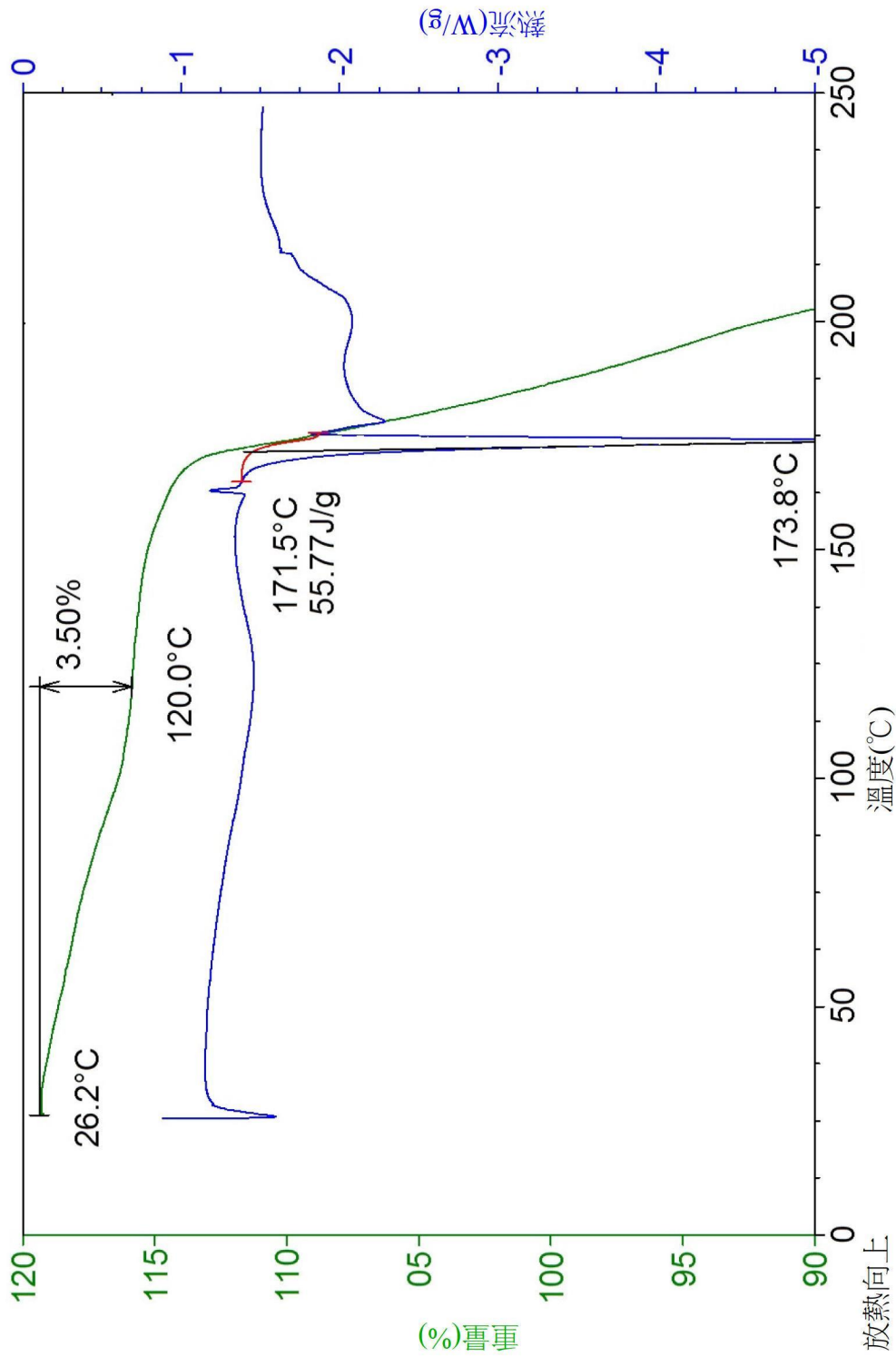
【圖5】



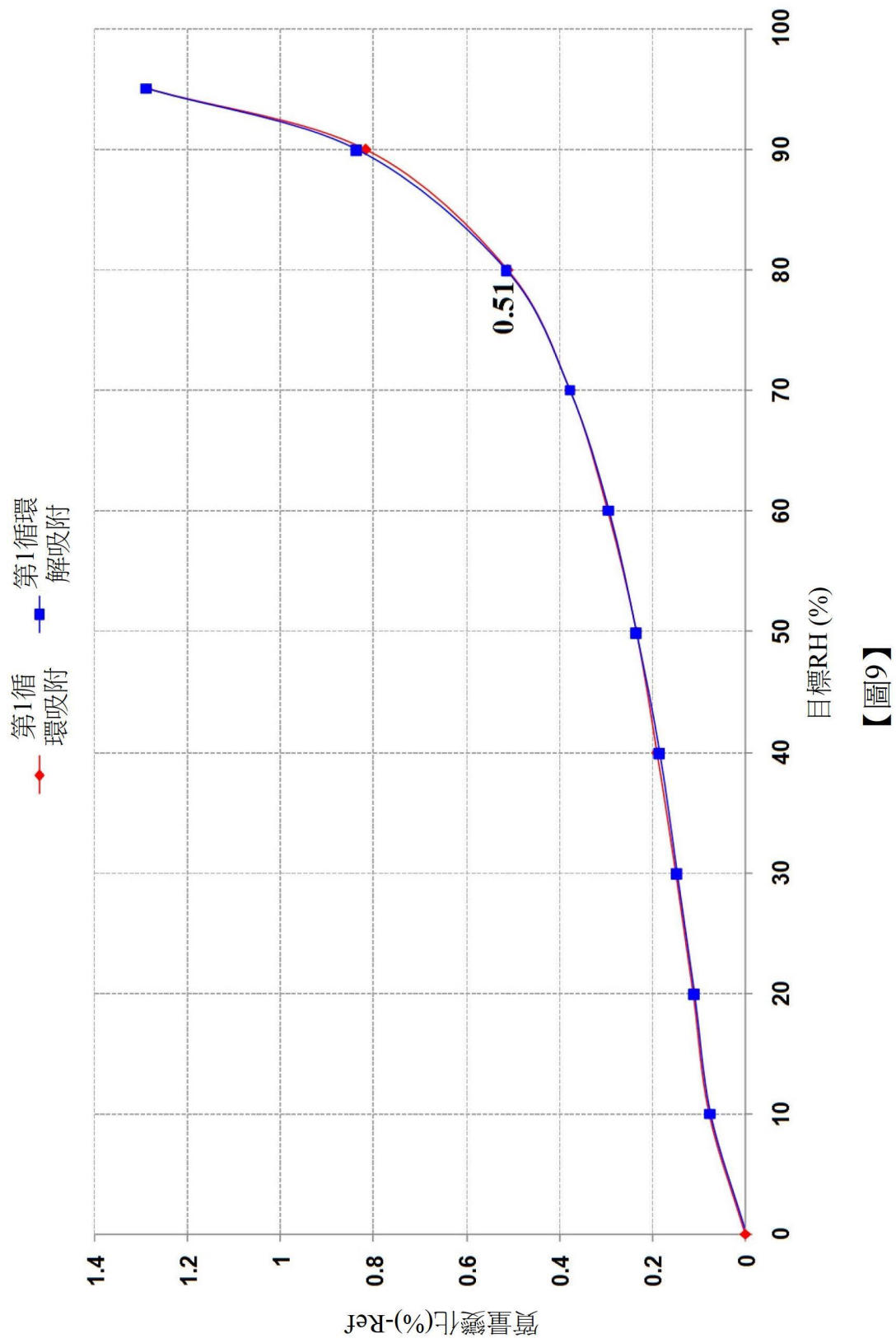
【圖6】



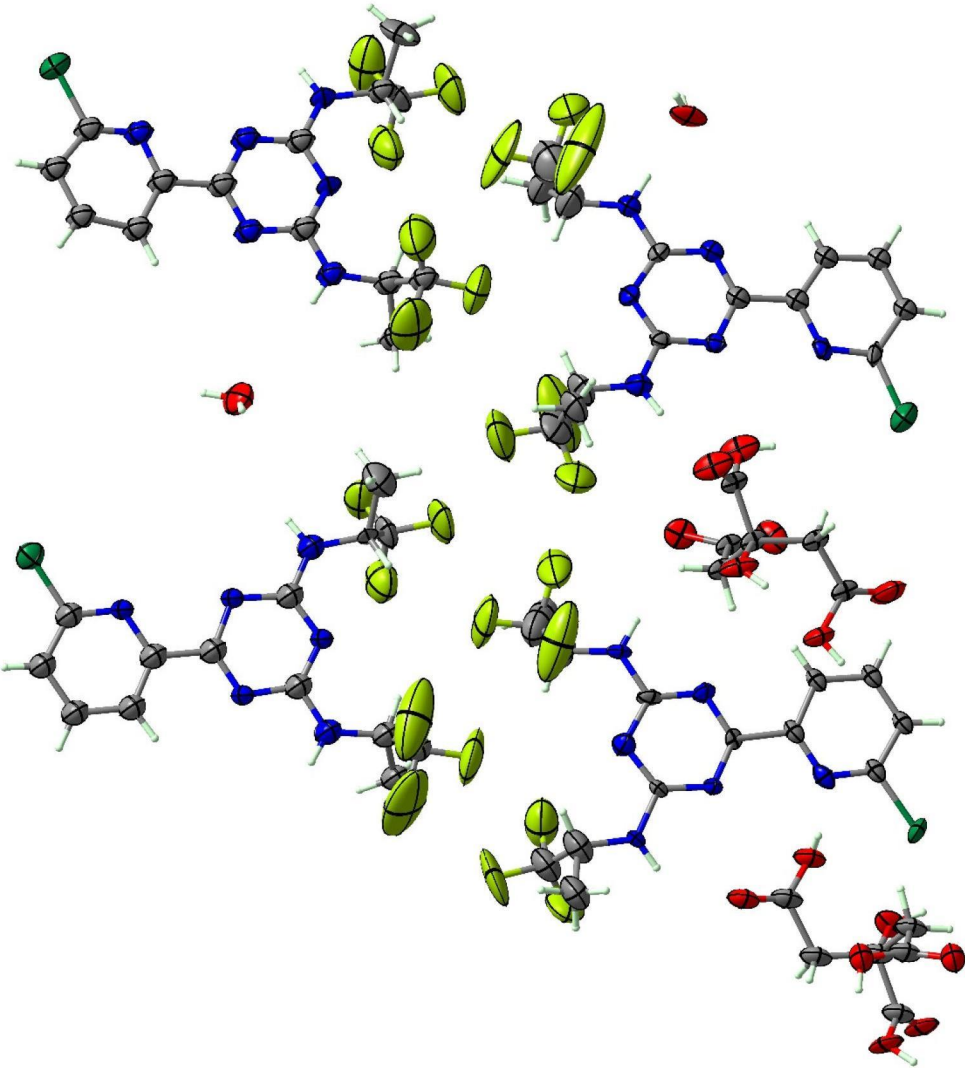
【圖7】



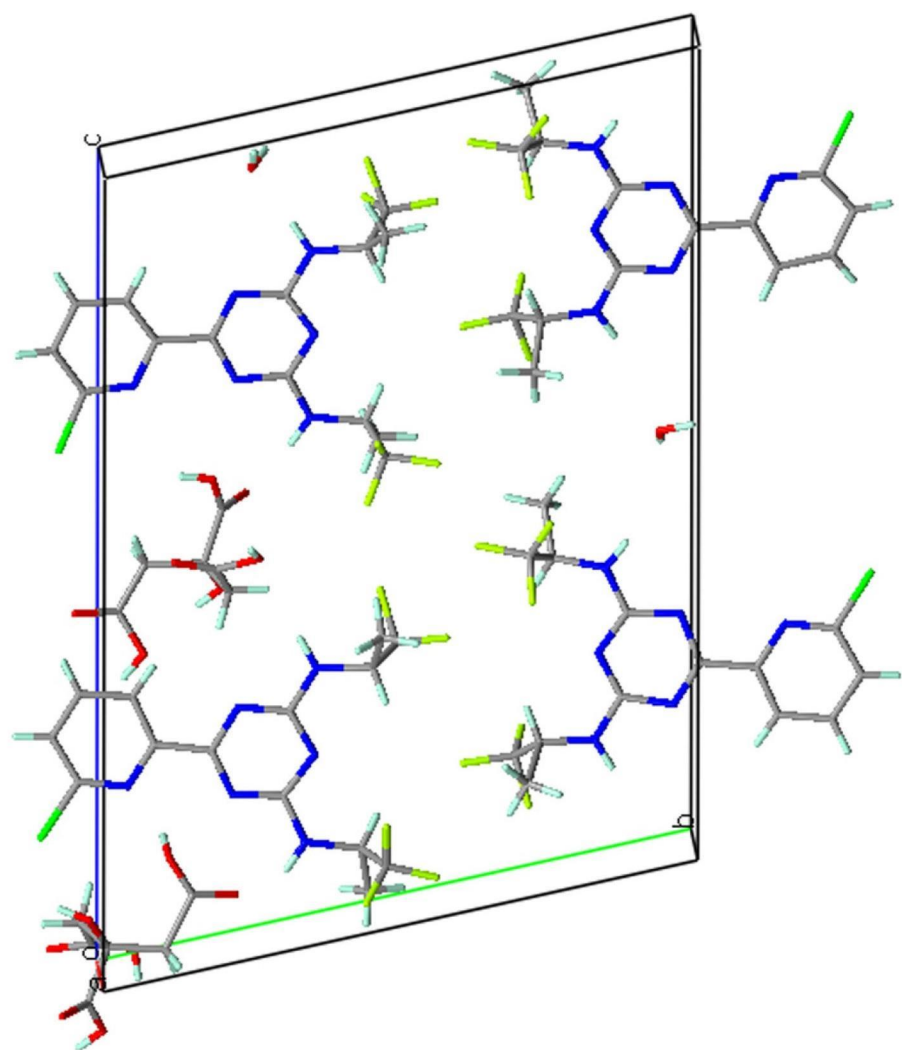
【圖8】



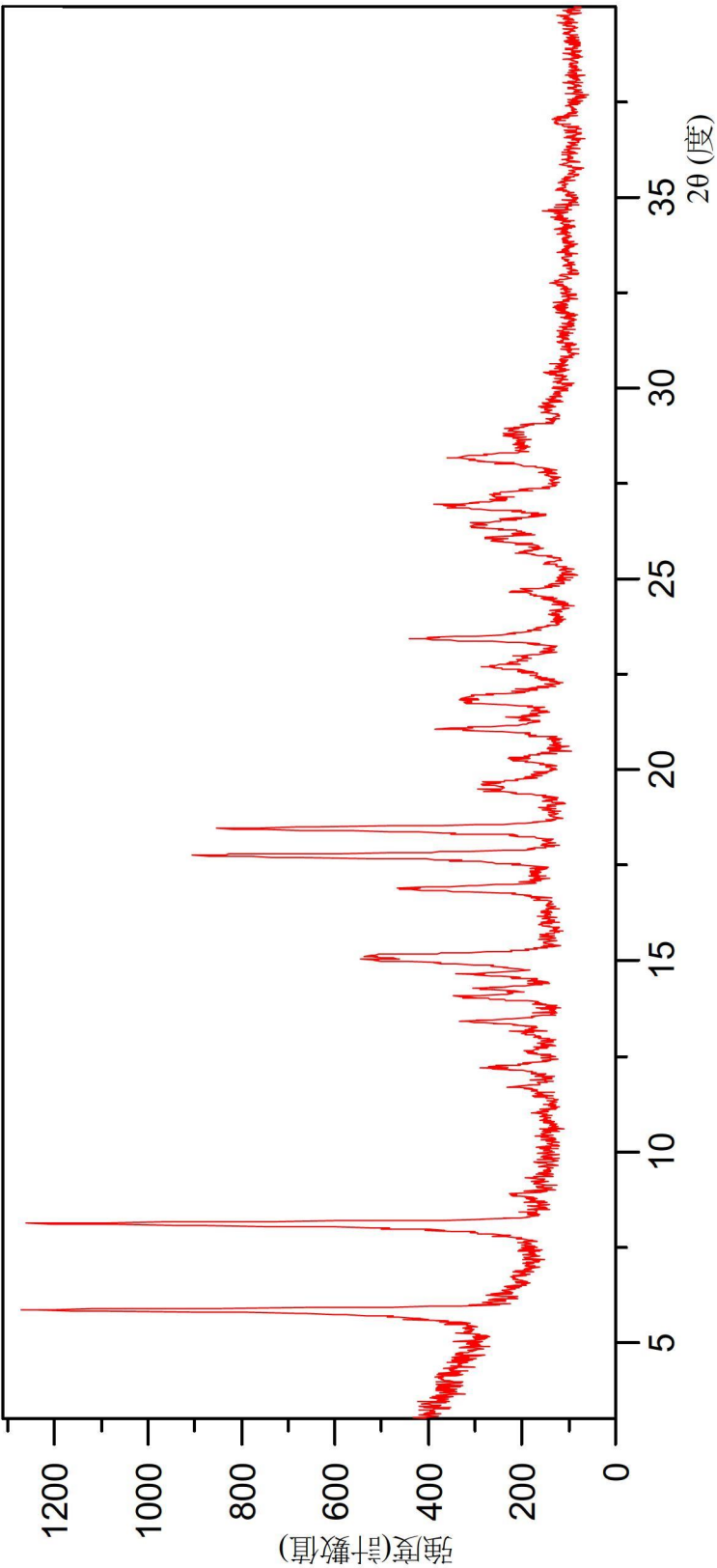
【圖9】



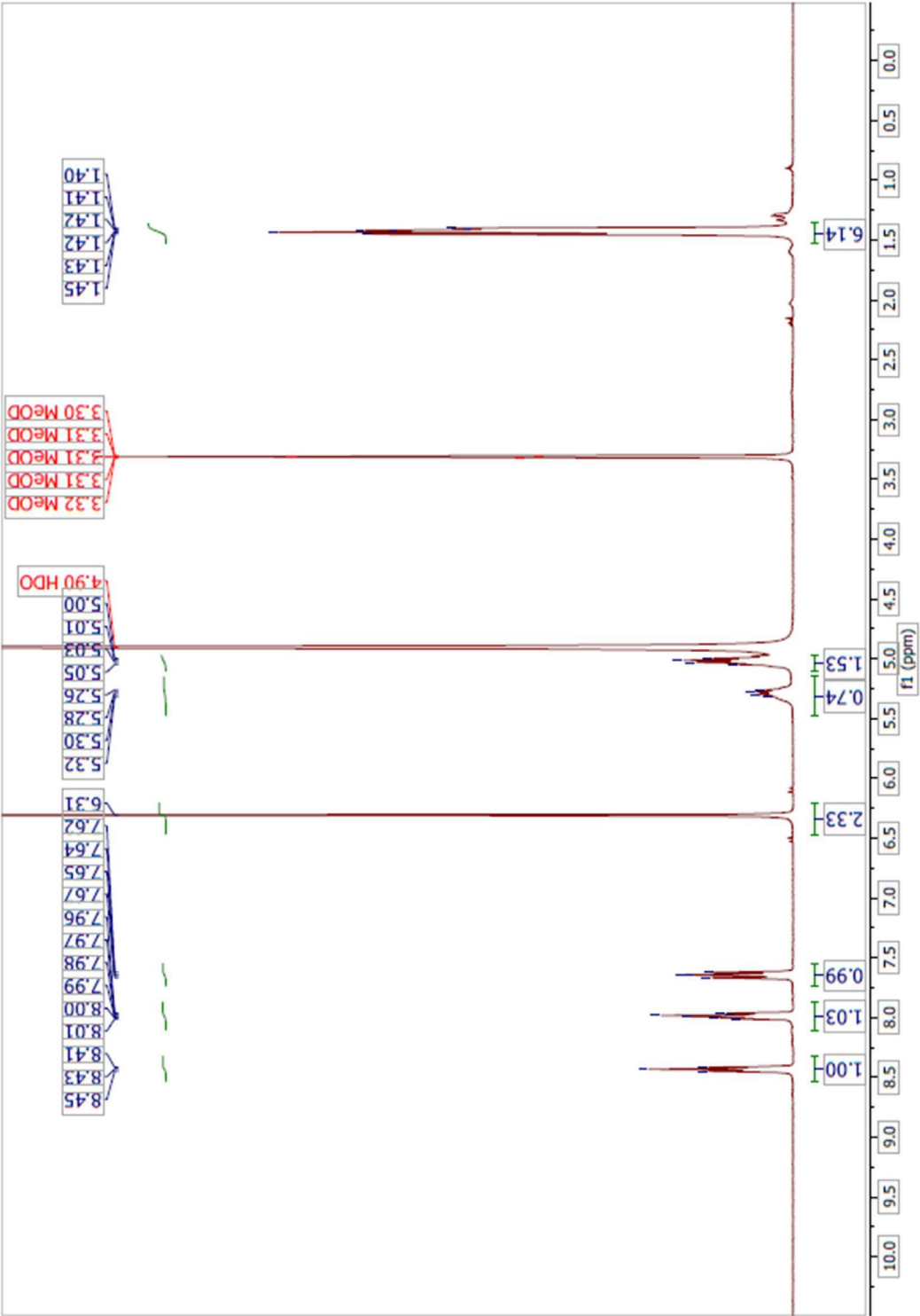
【圖10】



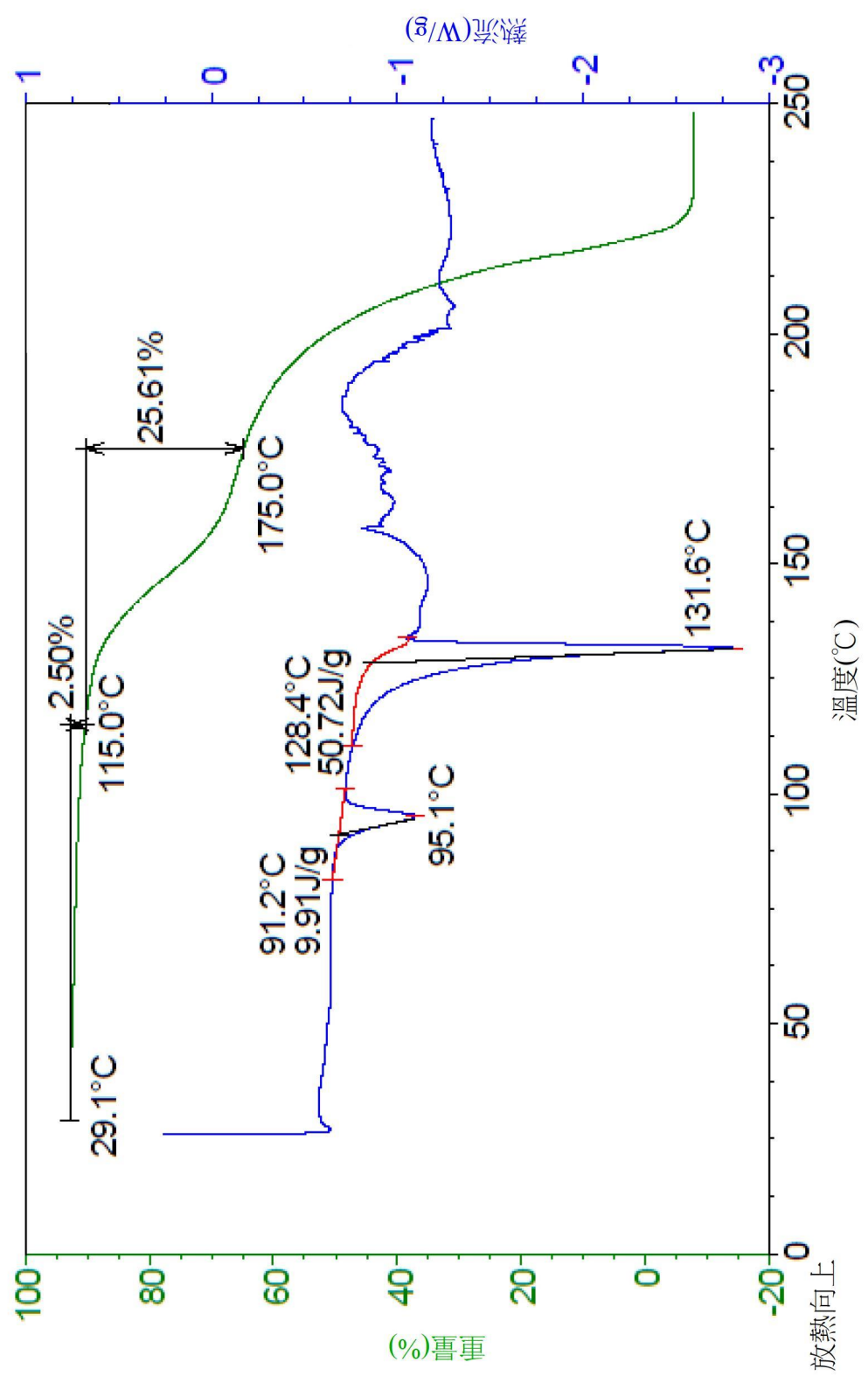
【圖11】



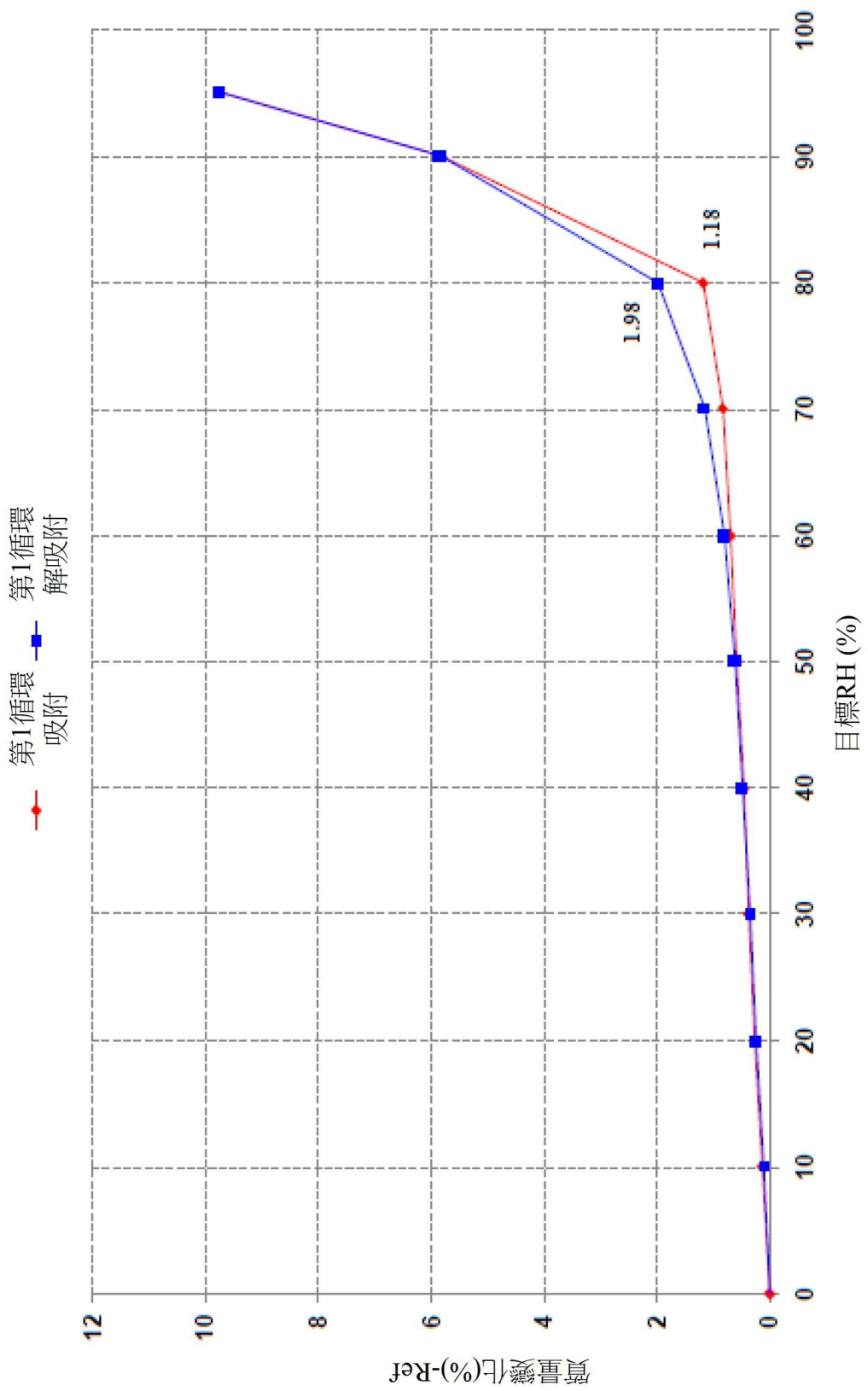
【圖12】



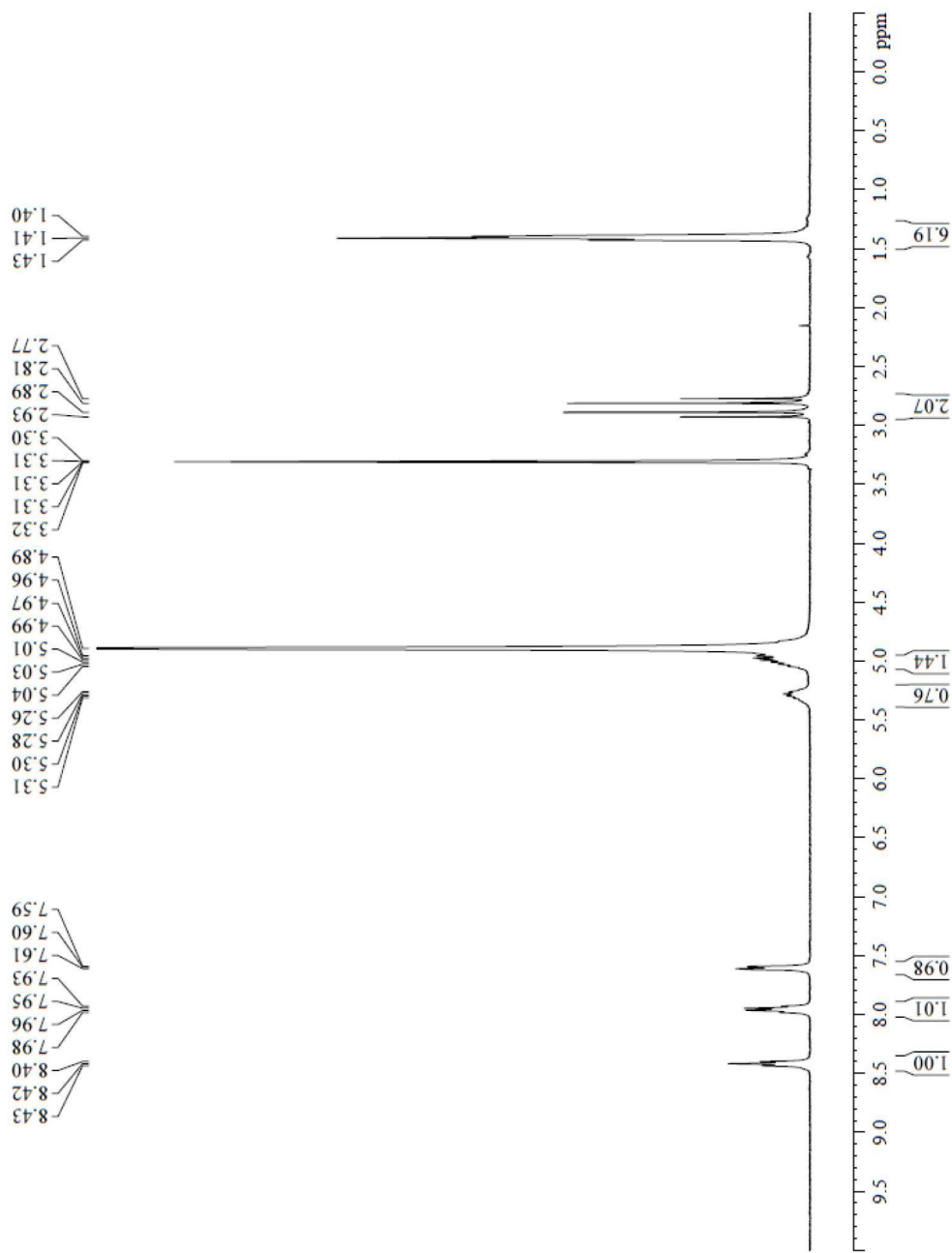
【圖13】



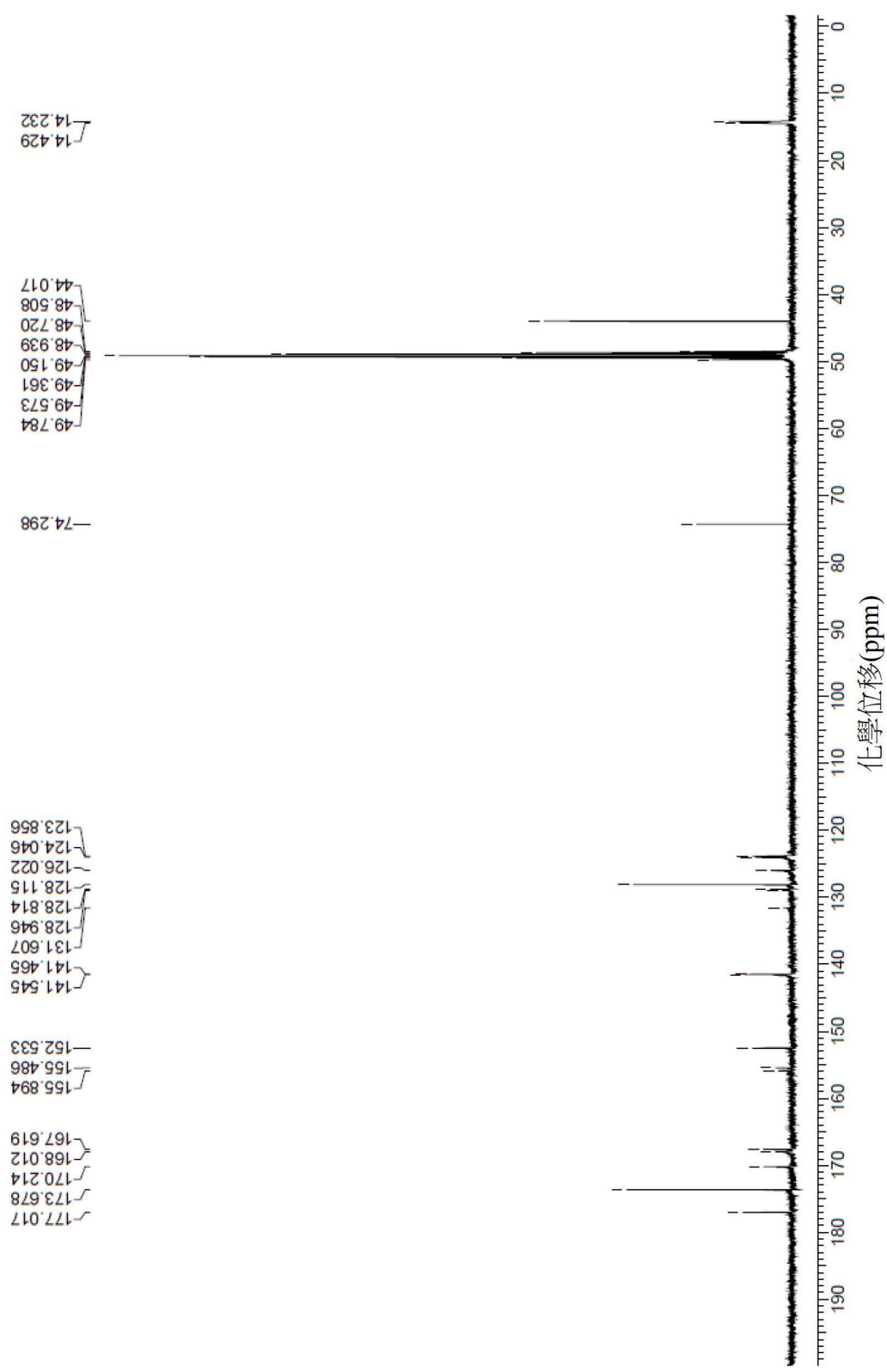
【圖14】



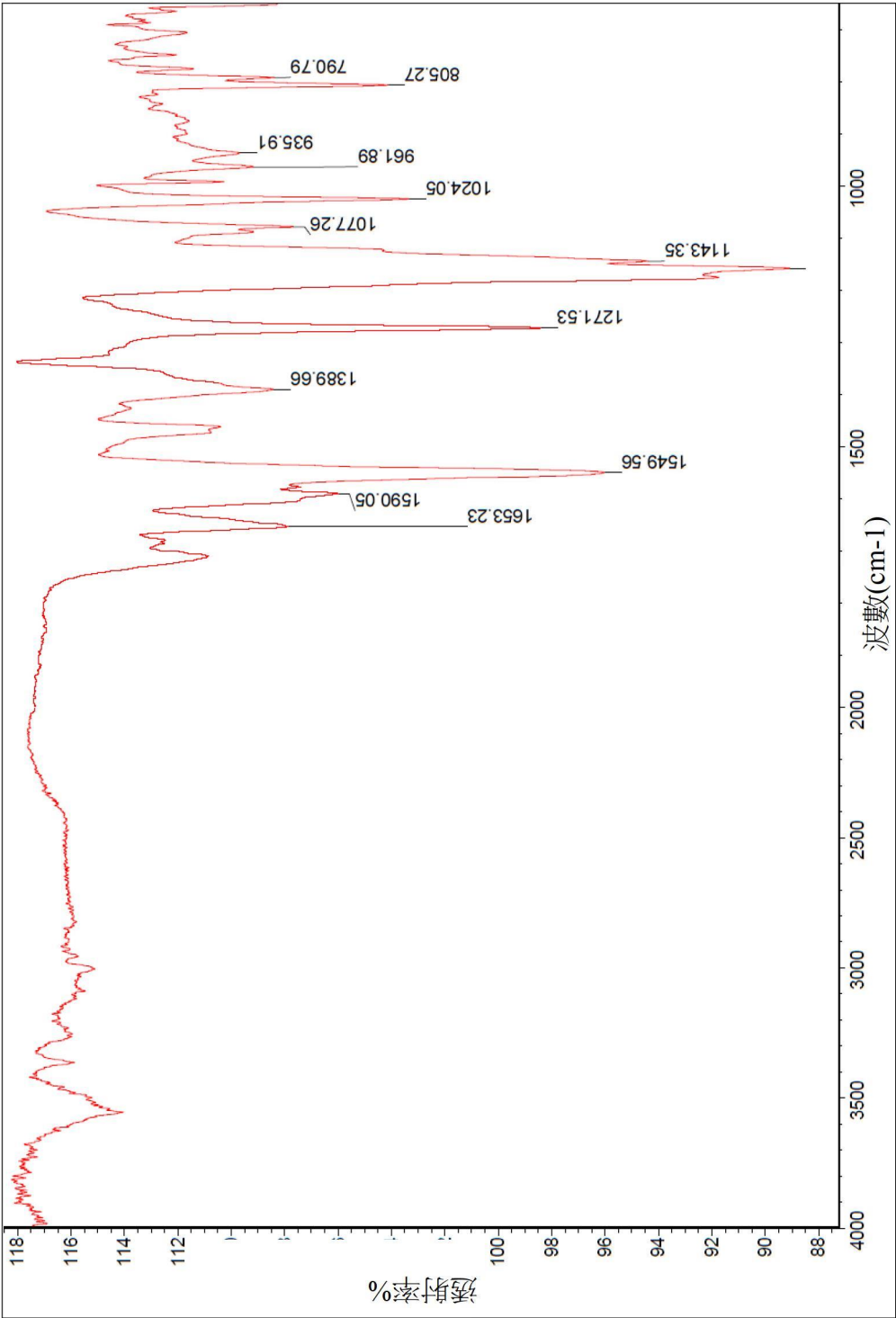
【圖15】



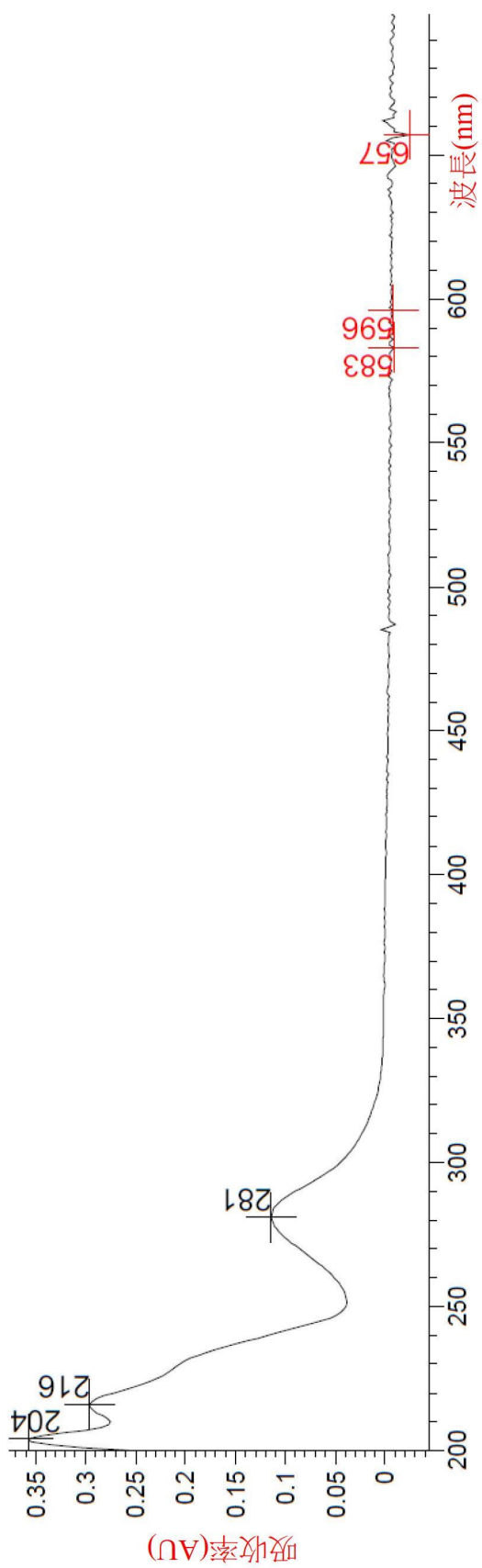
【圖16】



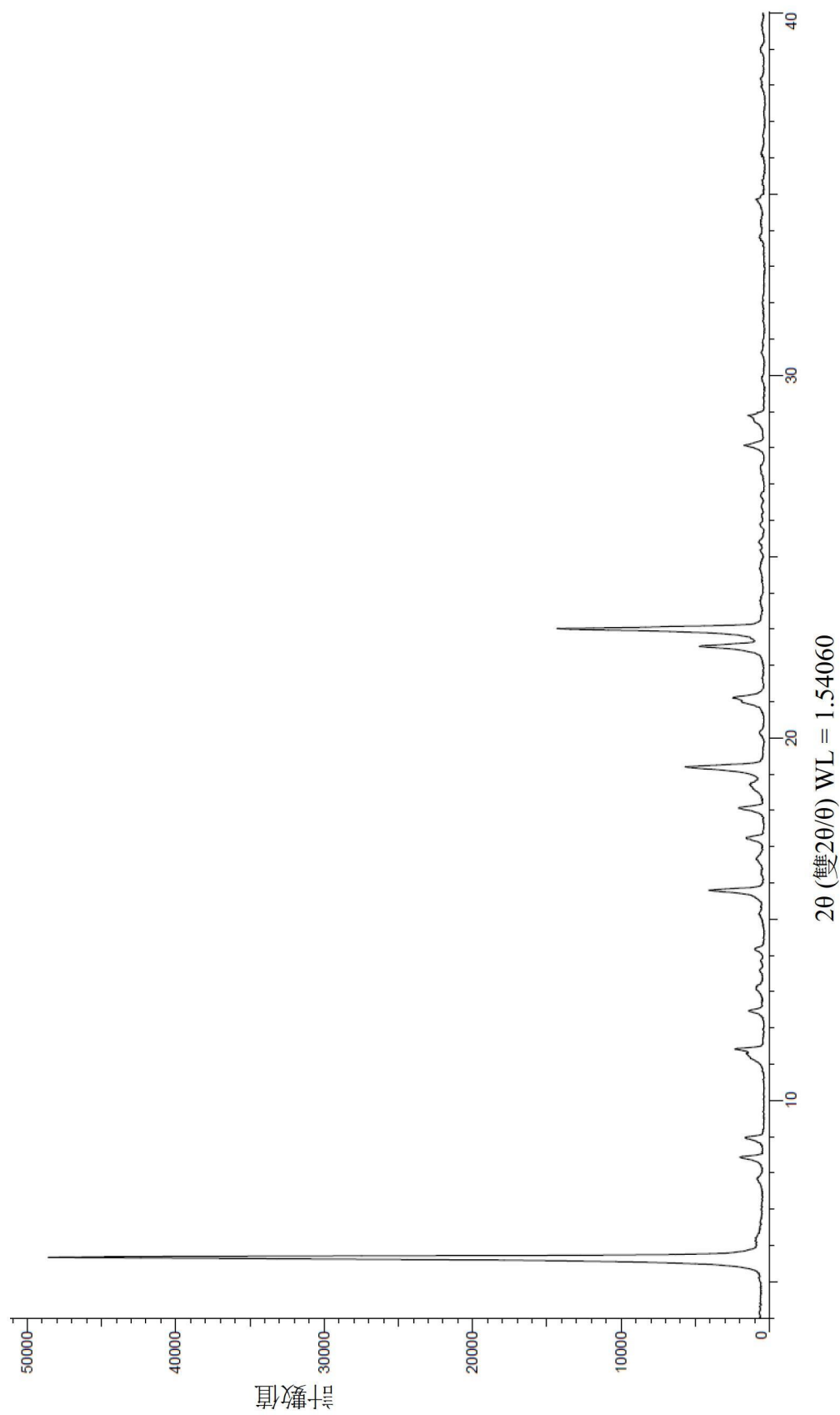
【圖17】



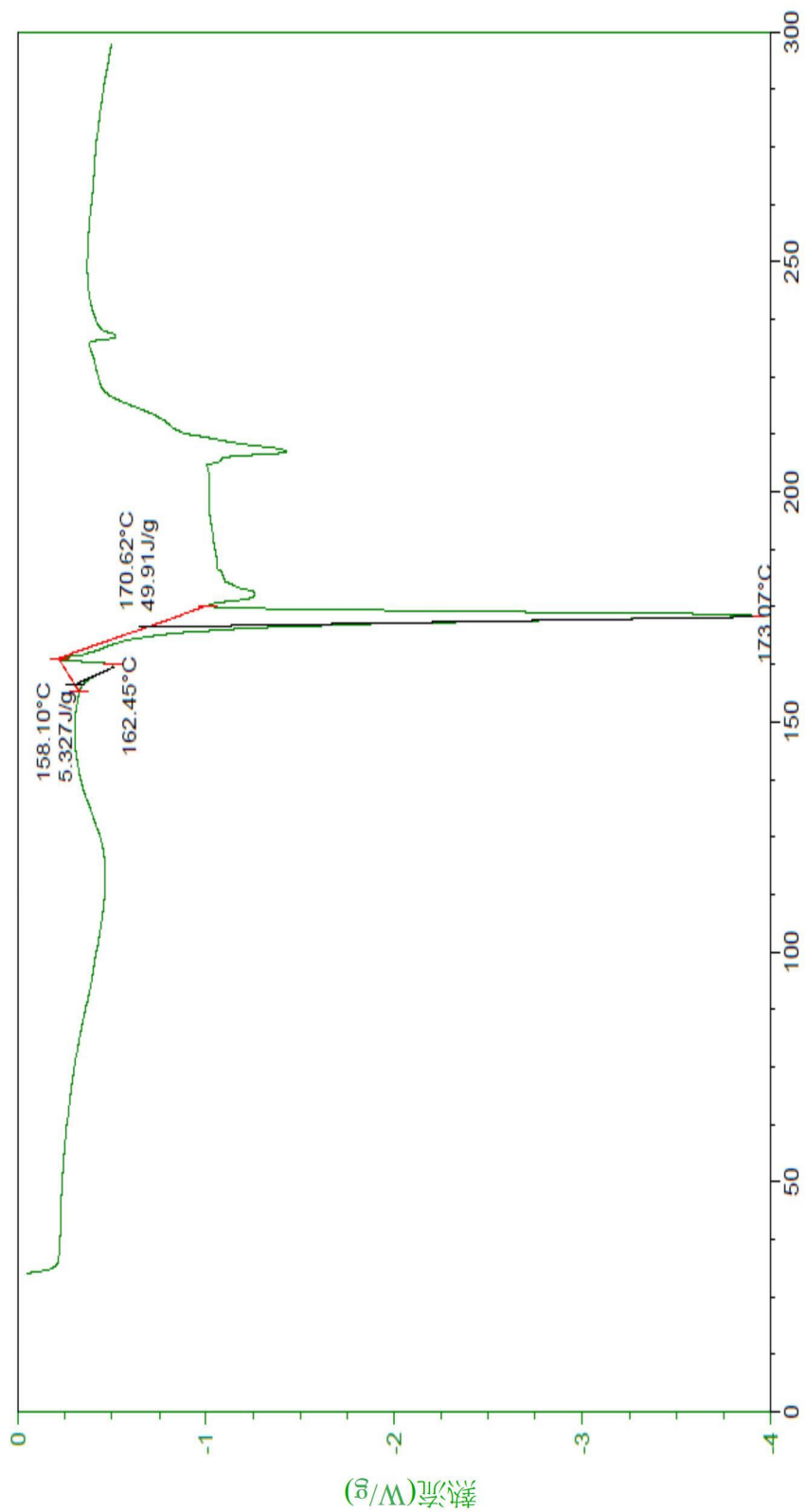
【圖18】



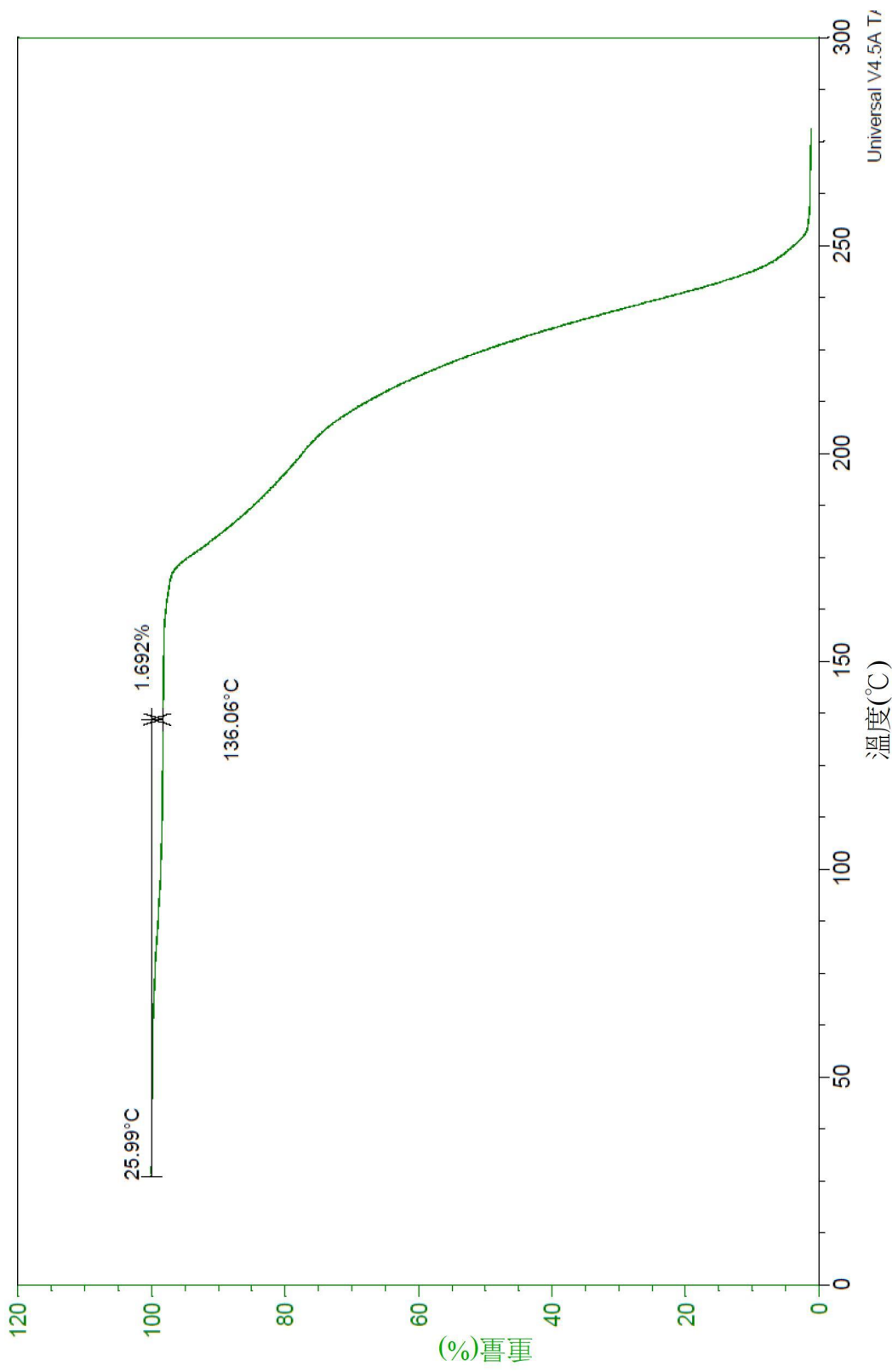
【圖19】



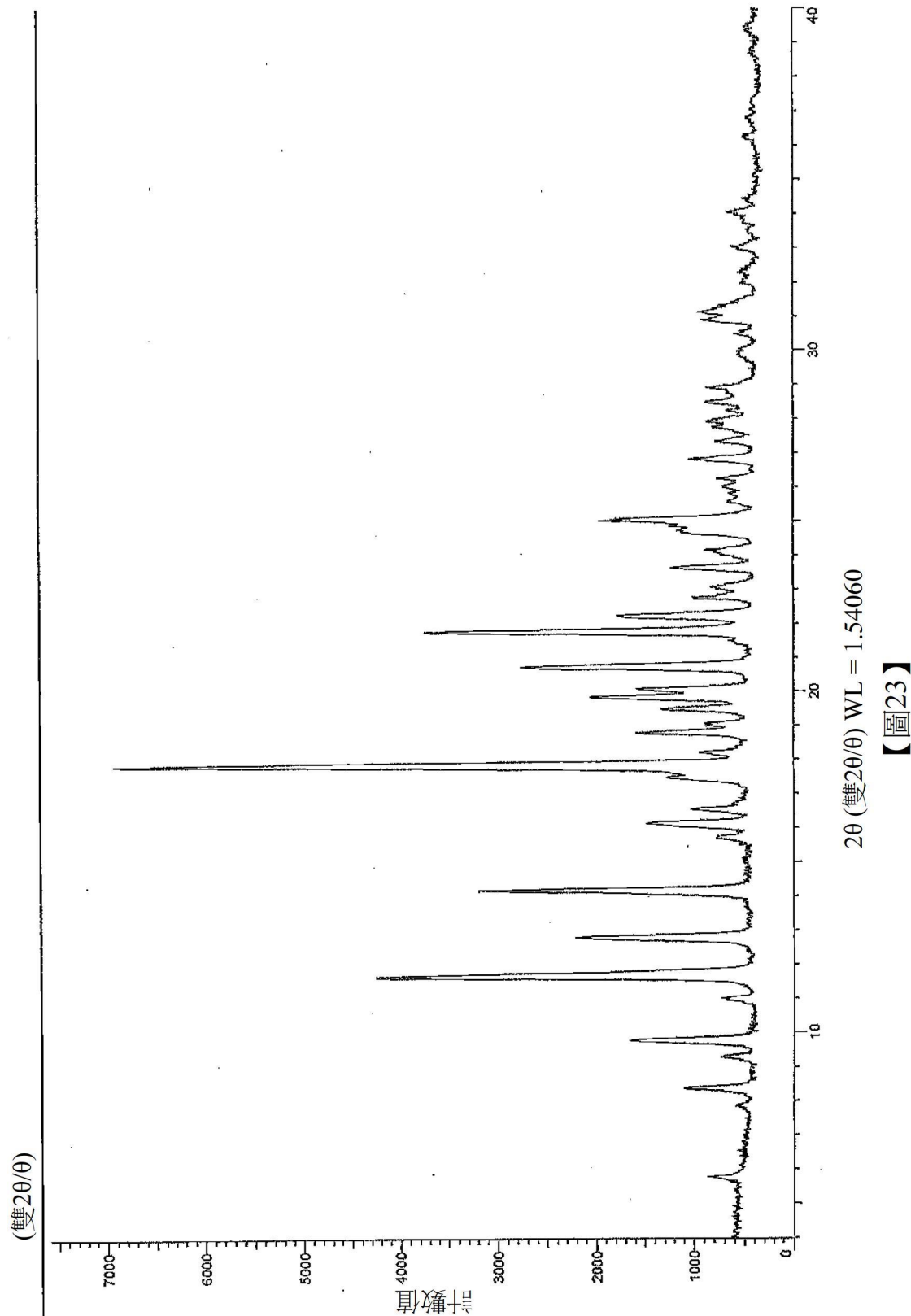
【圖20】



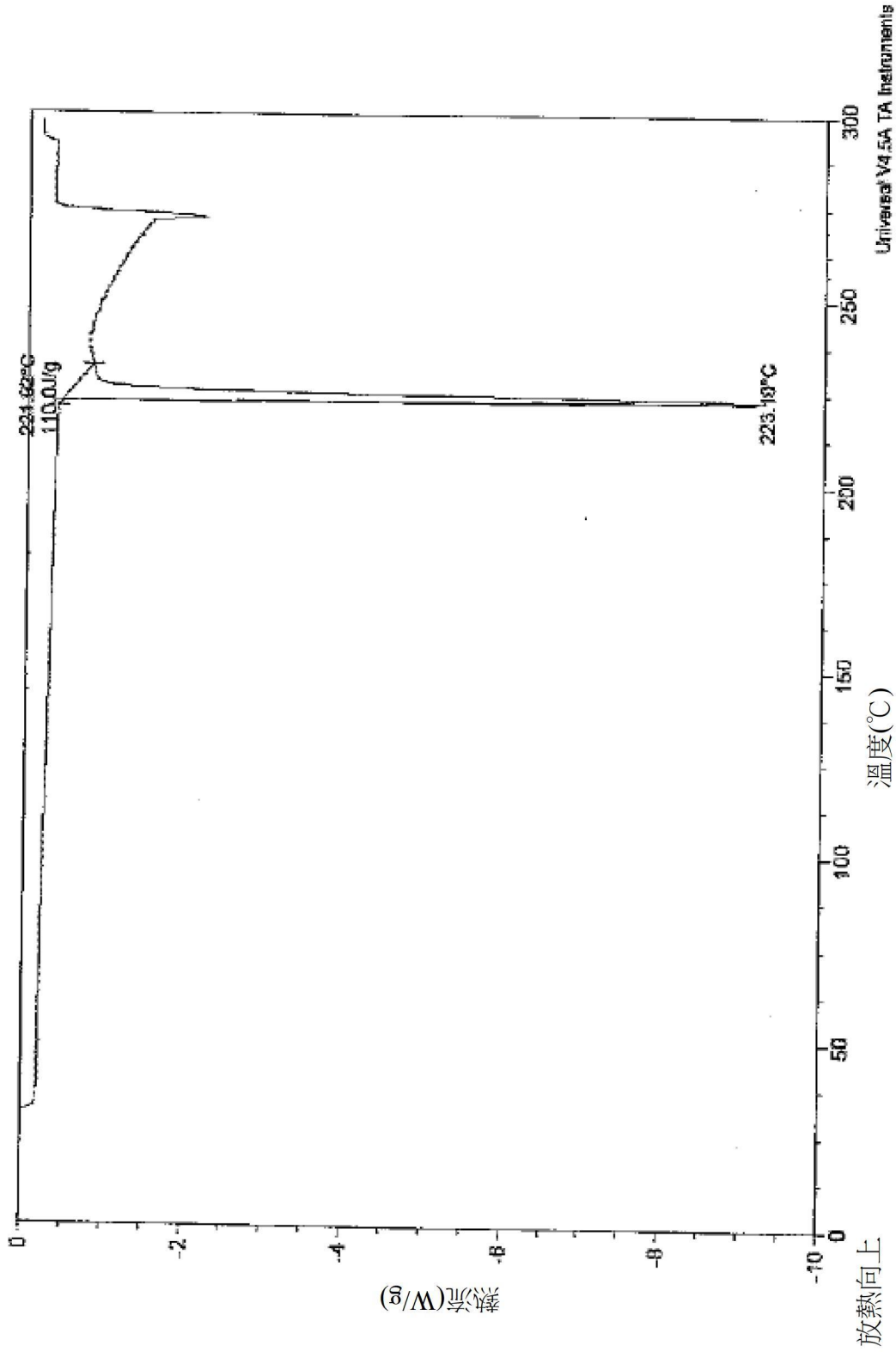
【圖21】



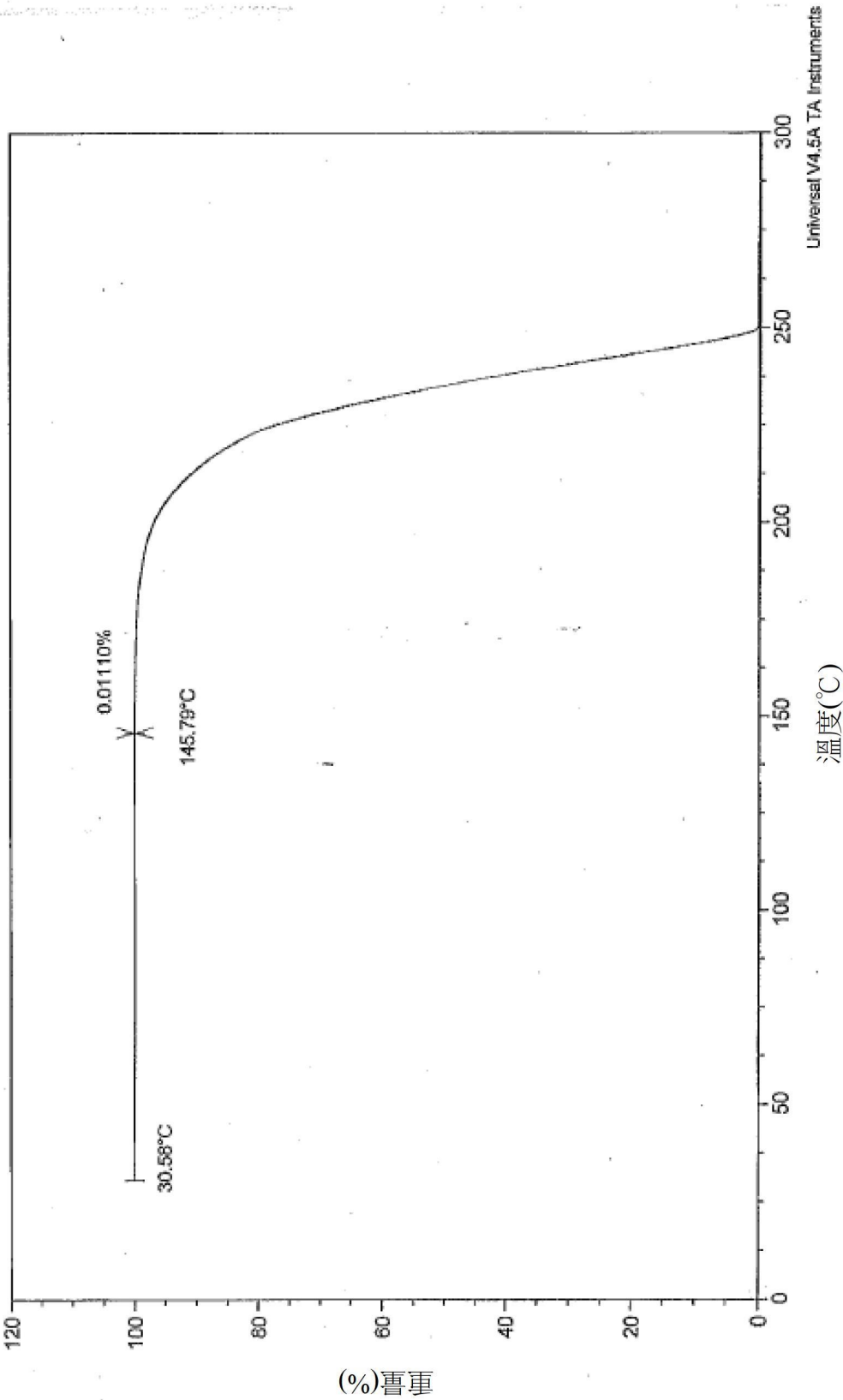
【圖22】



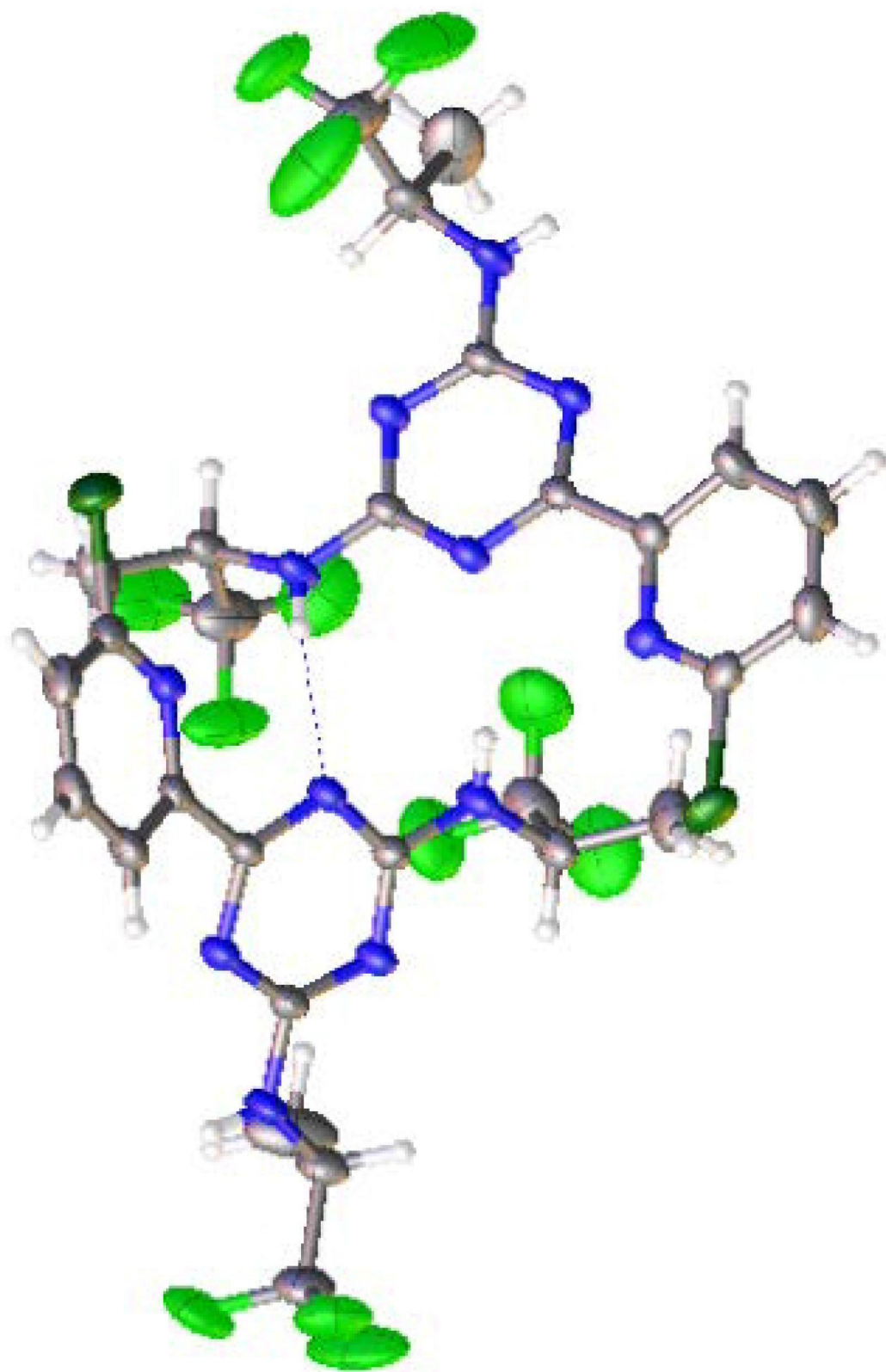
【圖23】



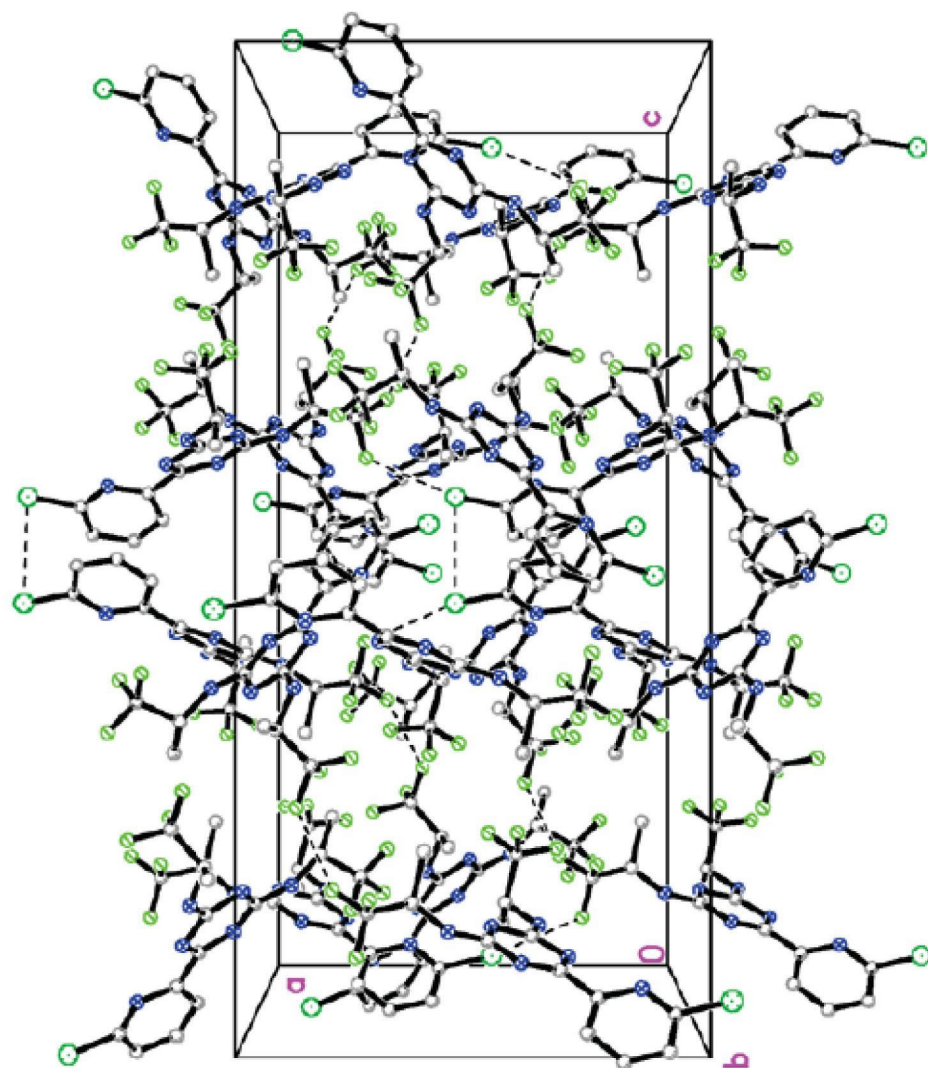
【圖24】



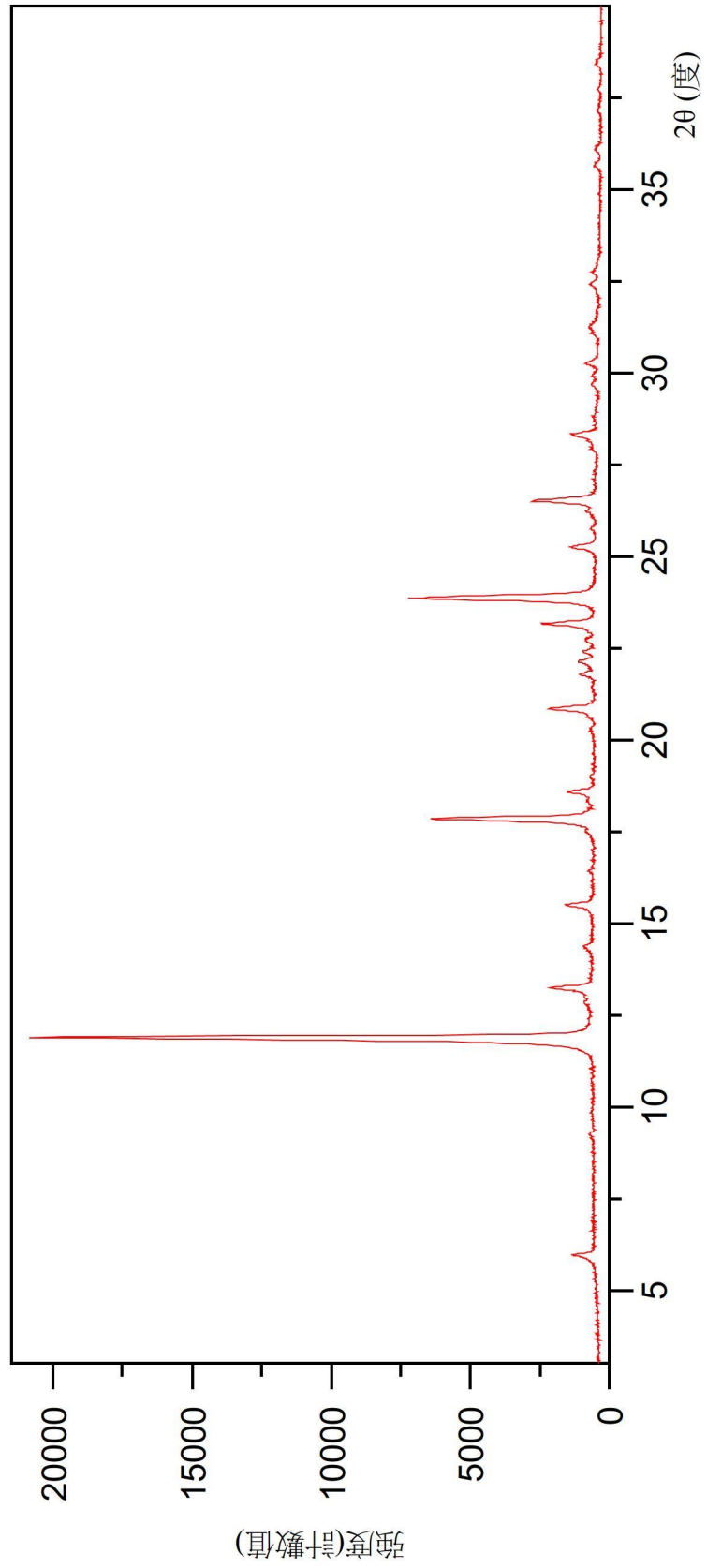
【圖25】



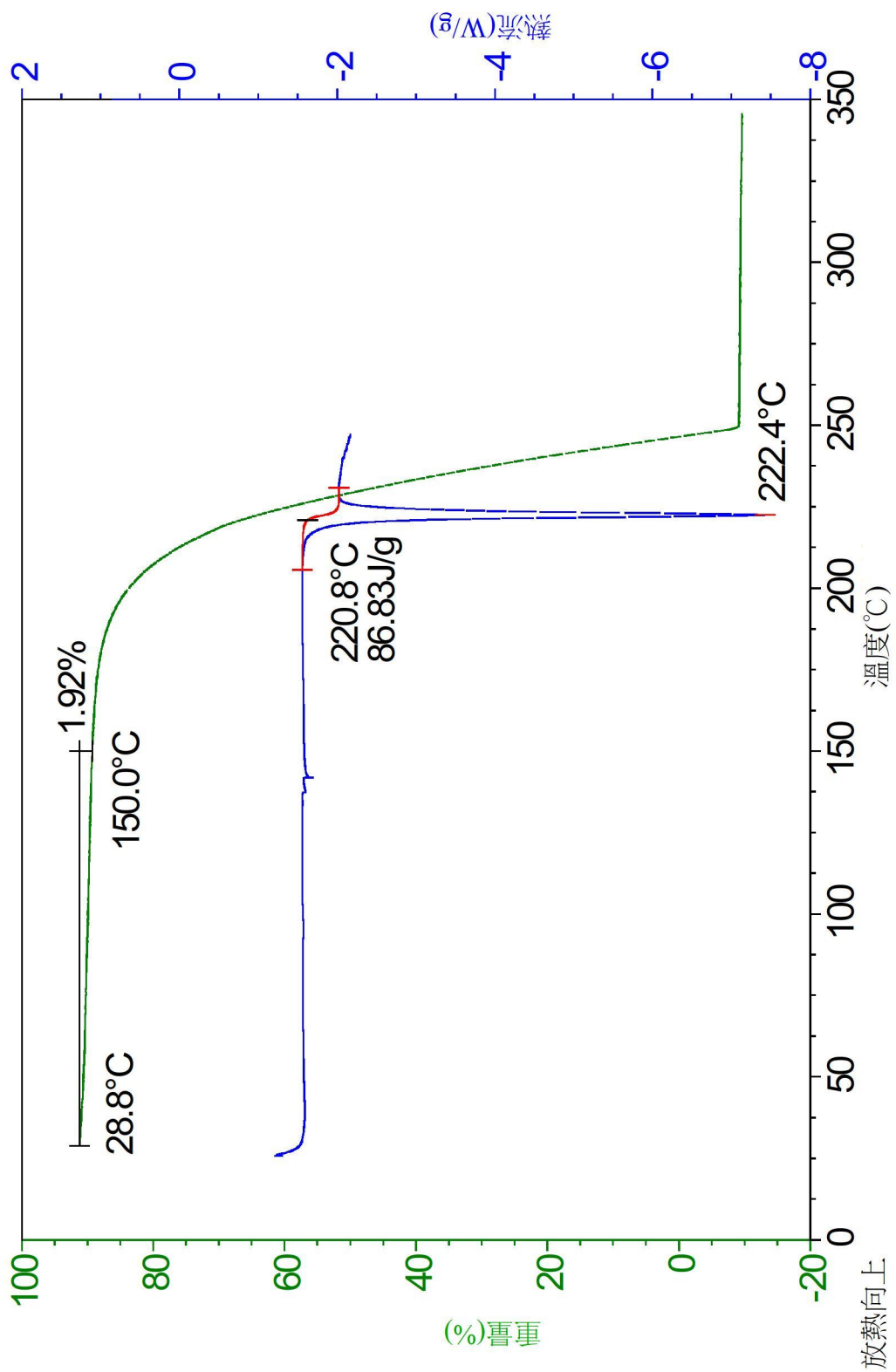
【圖26】



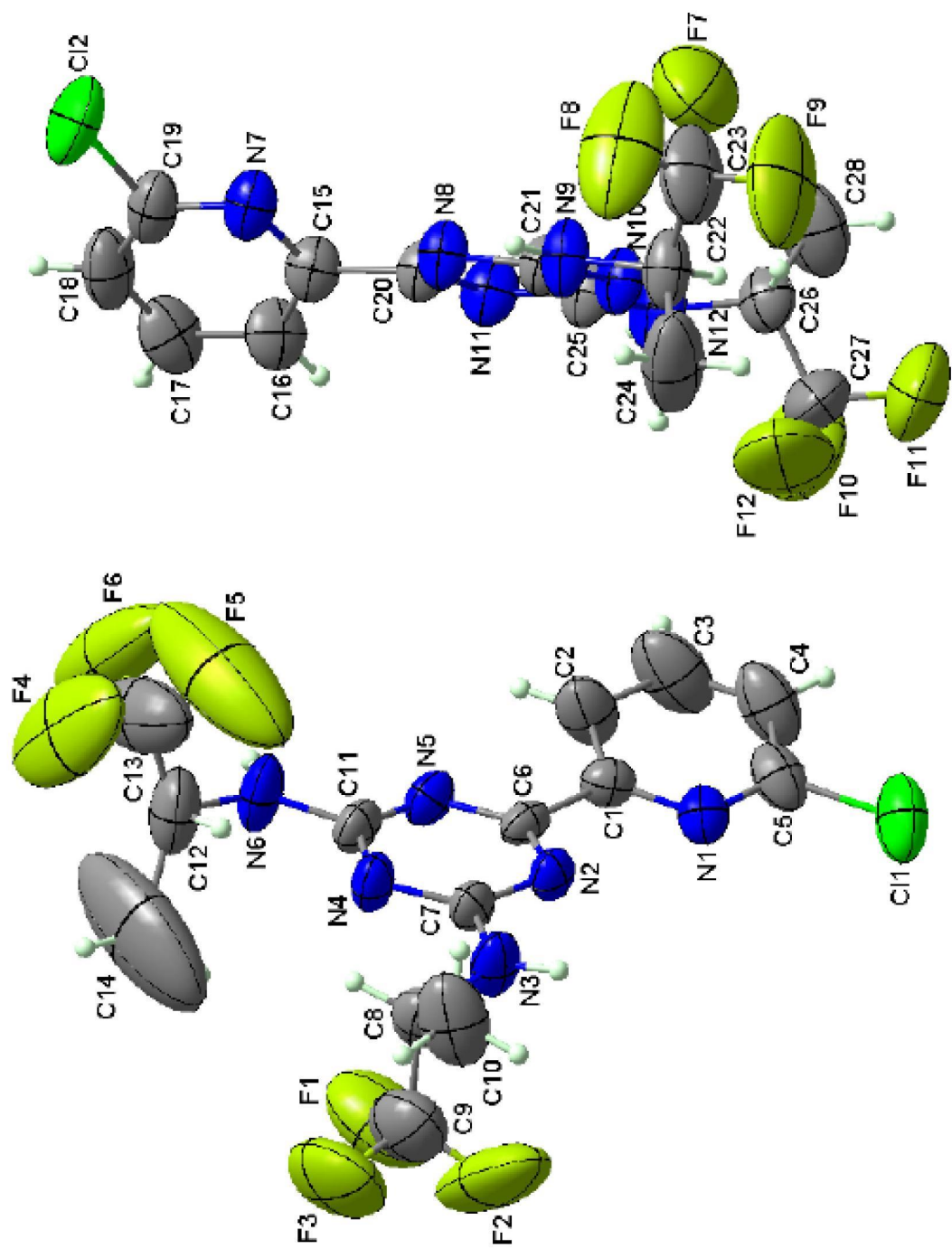
【圖27】



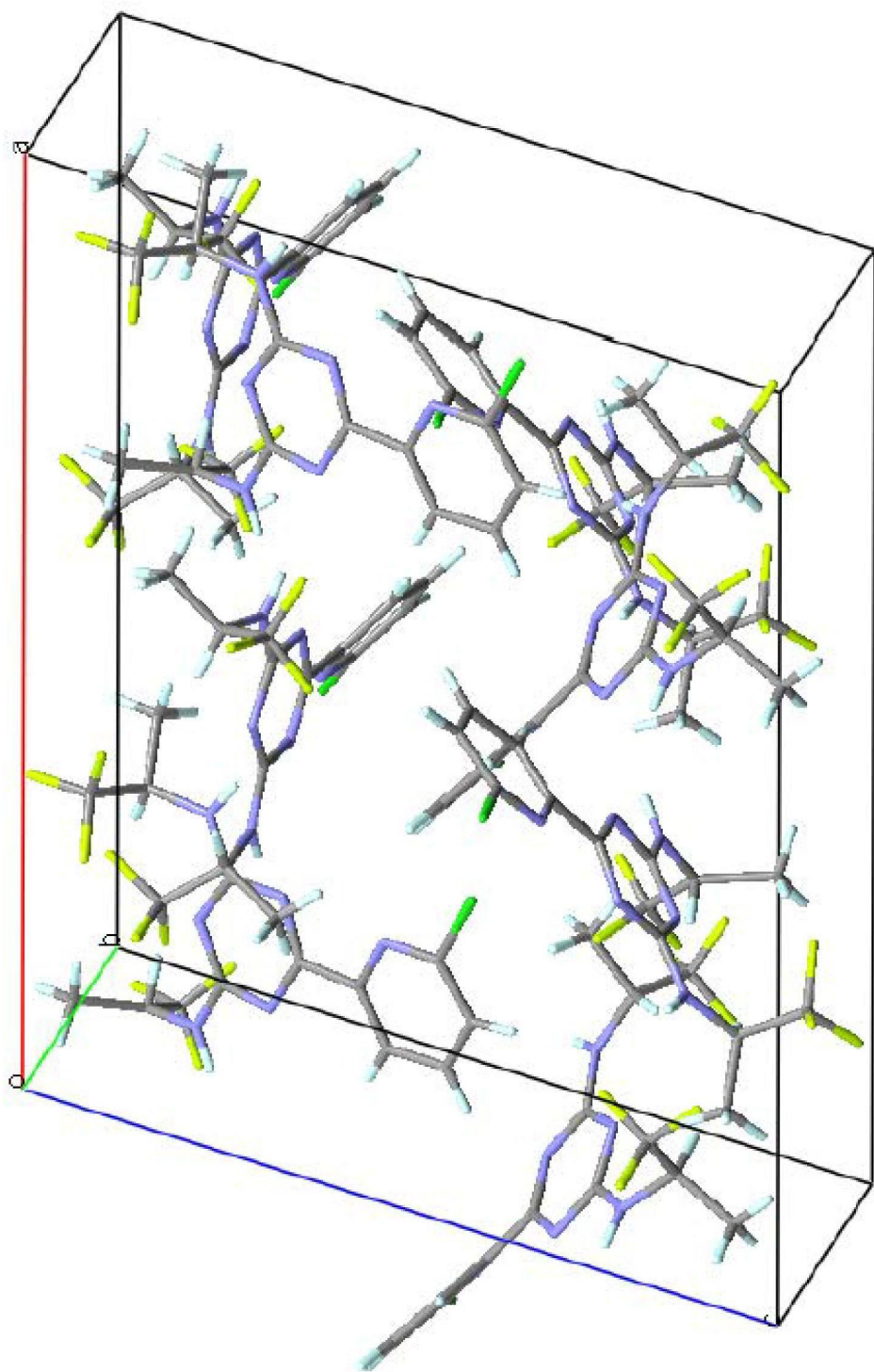
【圖28】



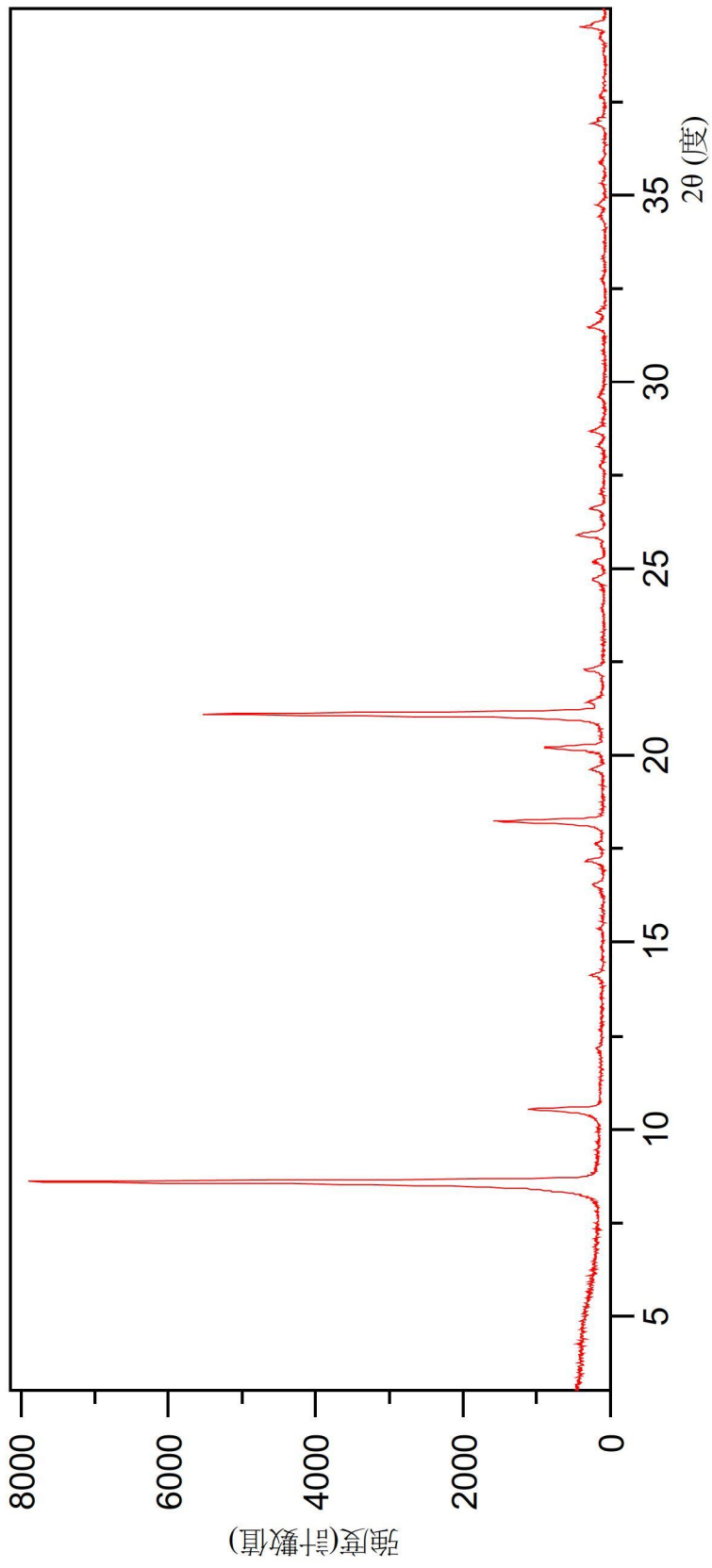
【圖29】



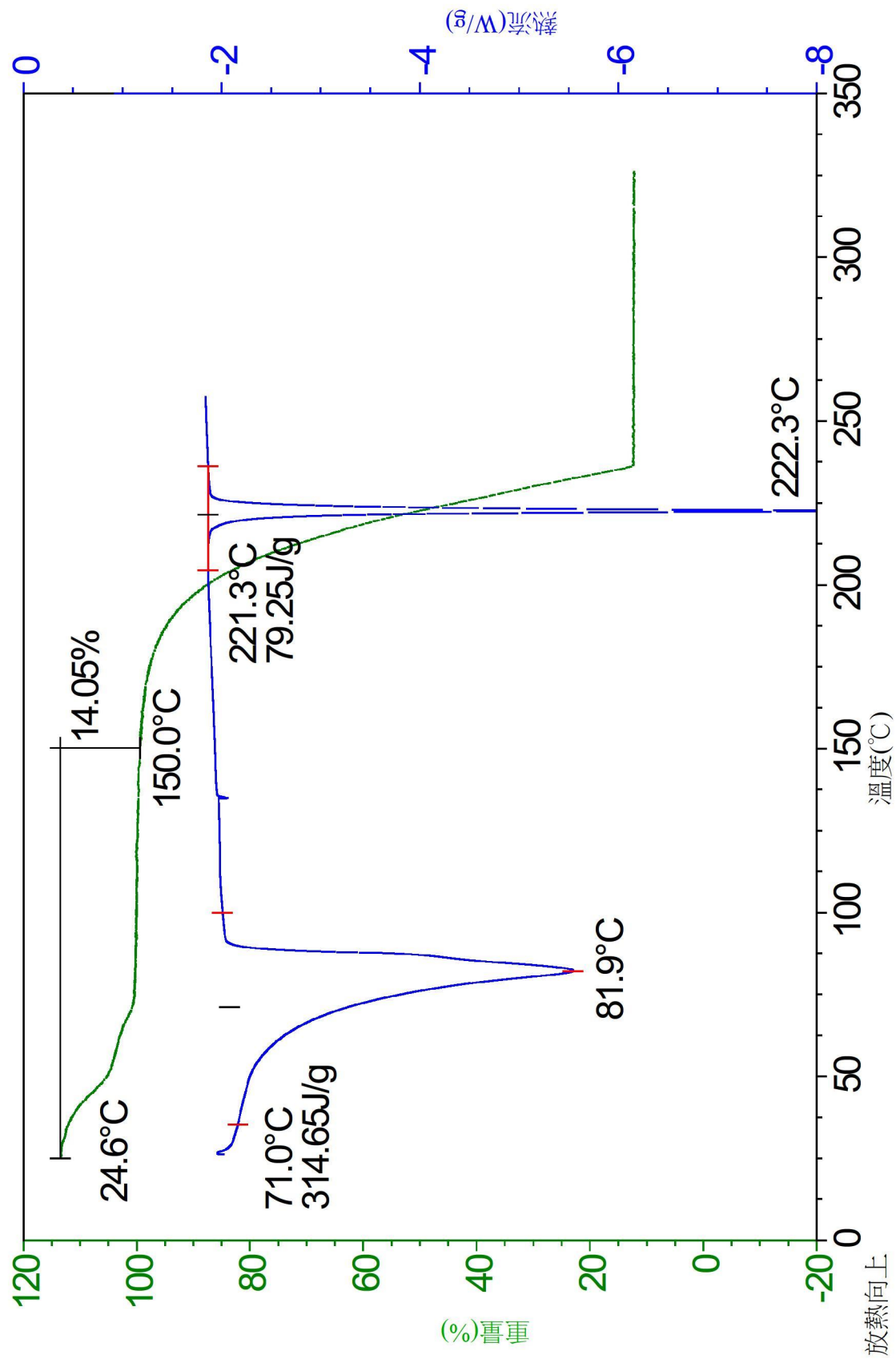
【圖30】



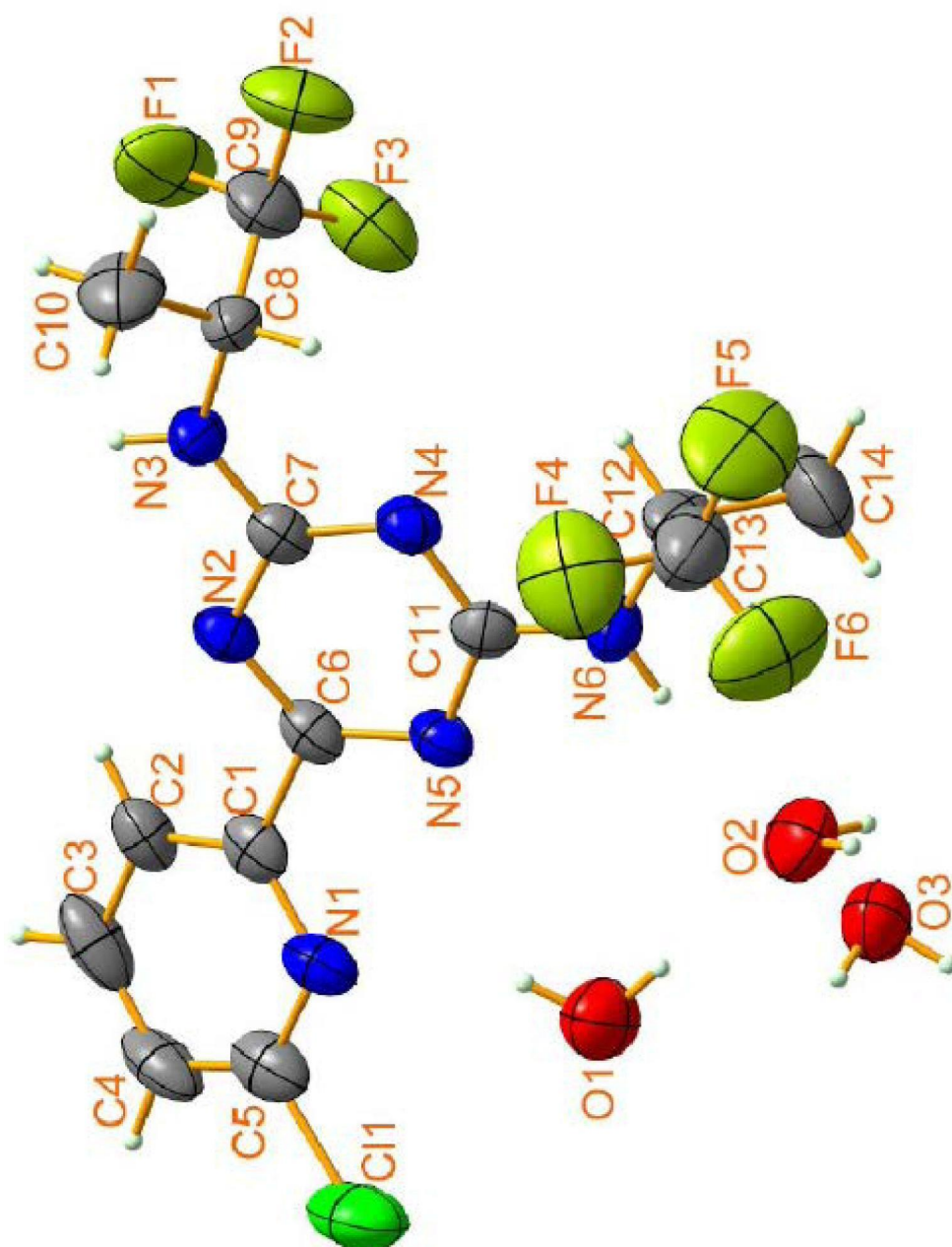
【圖31】

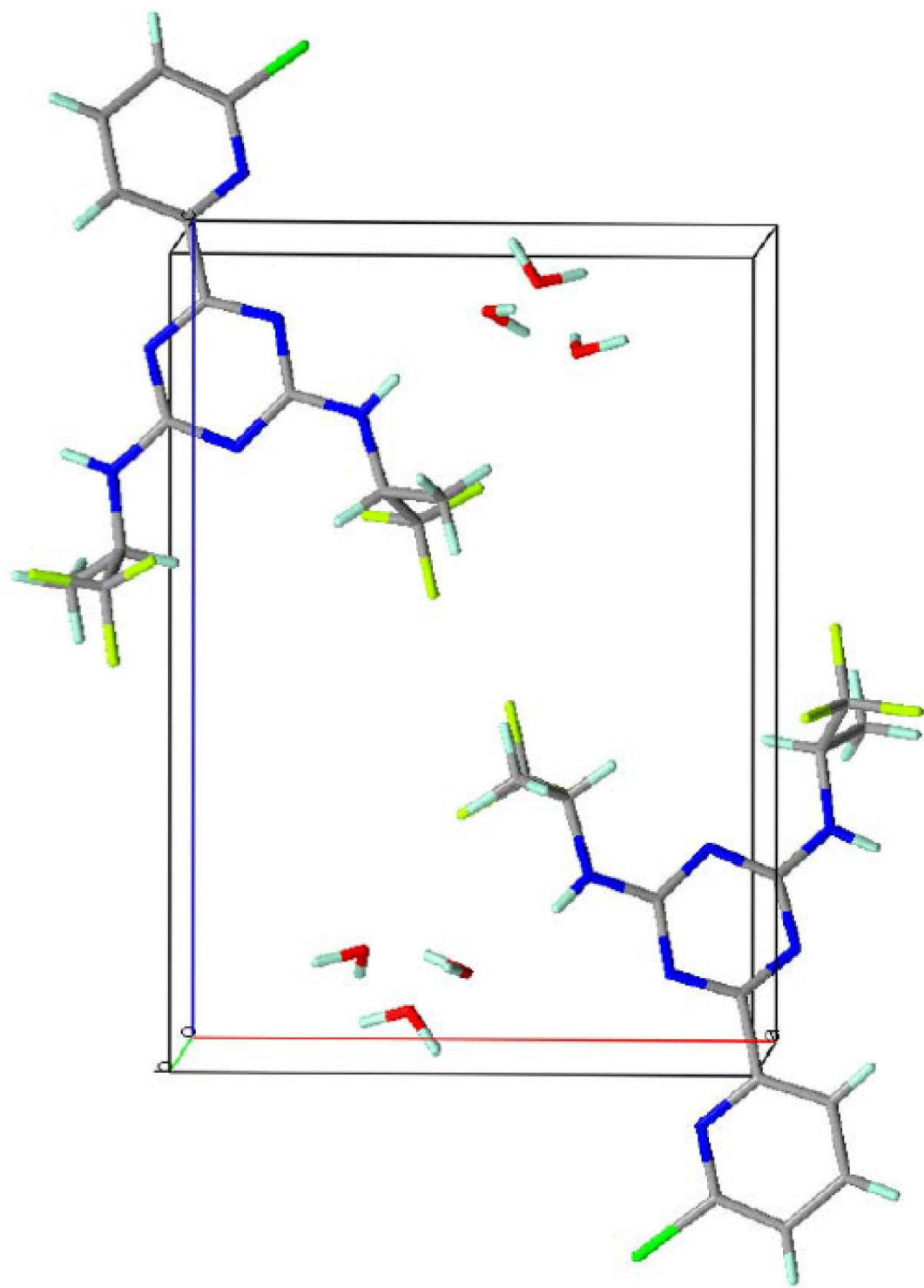


【圖32】

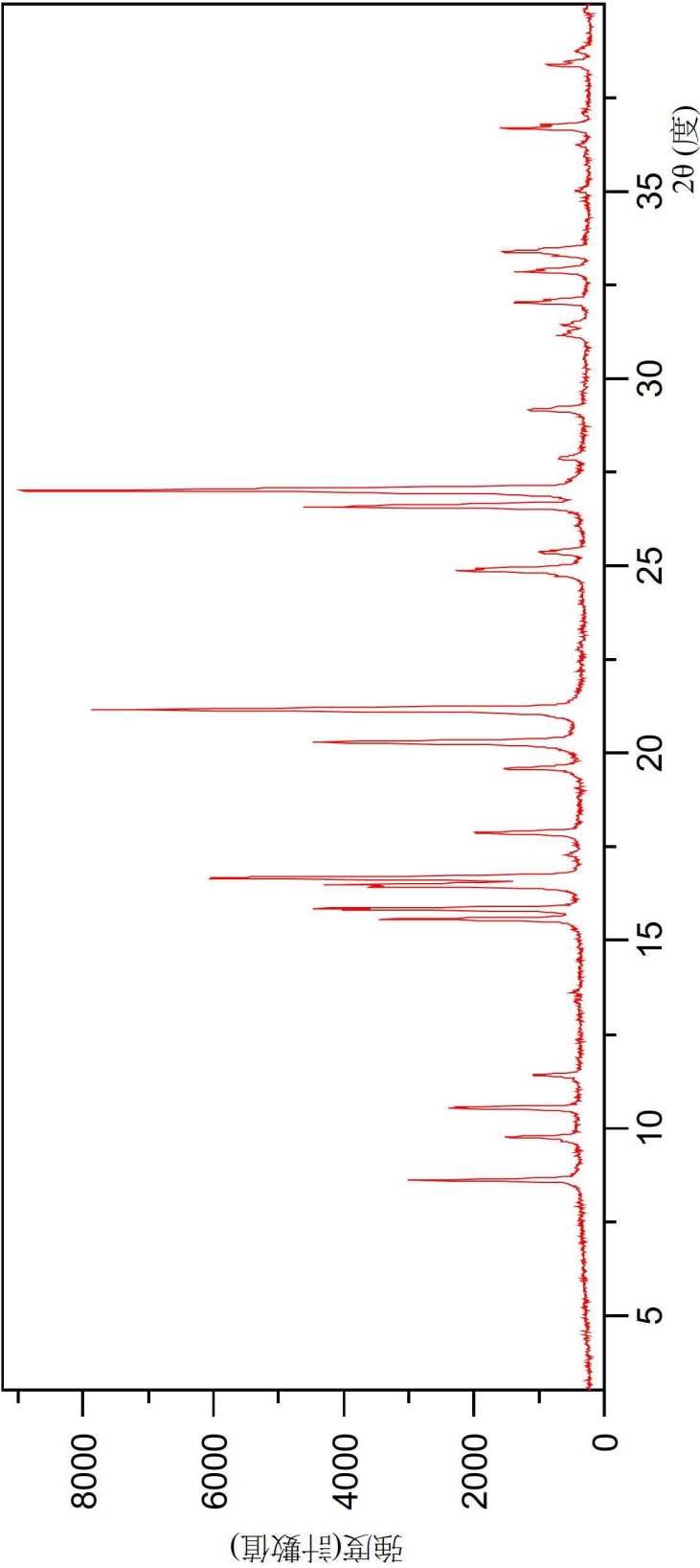


【圖33】

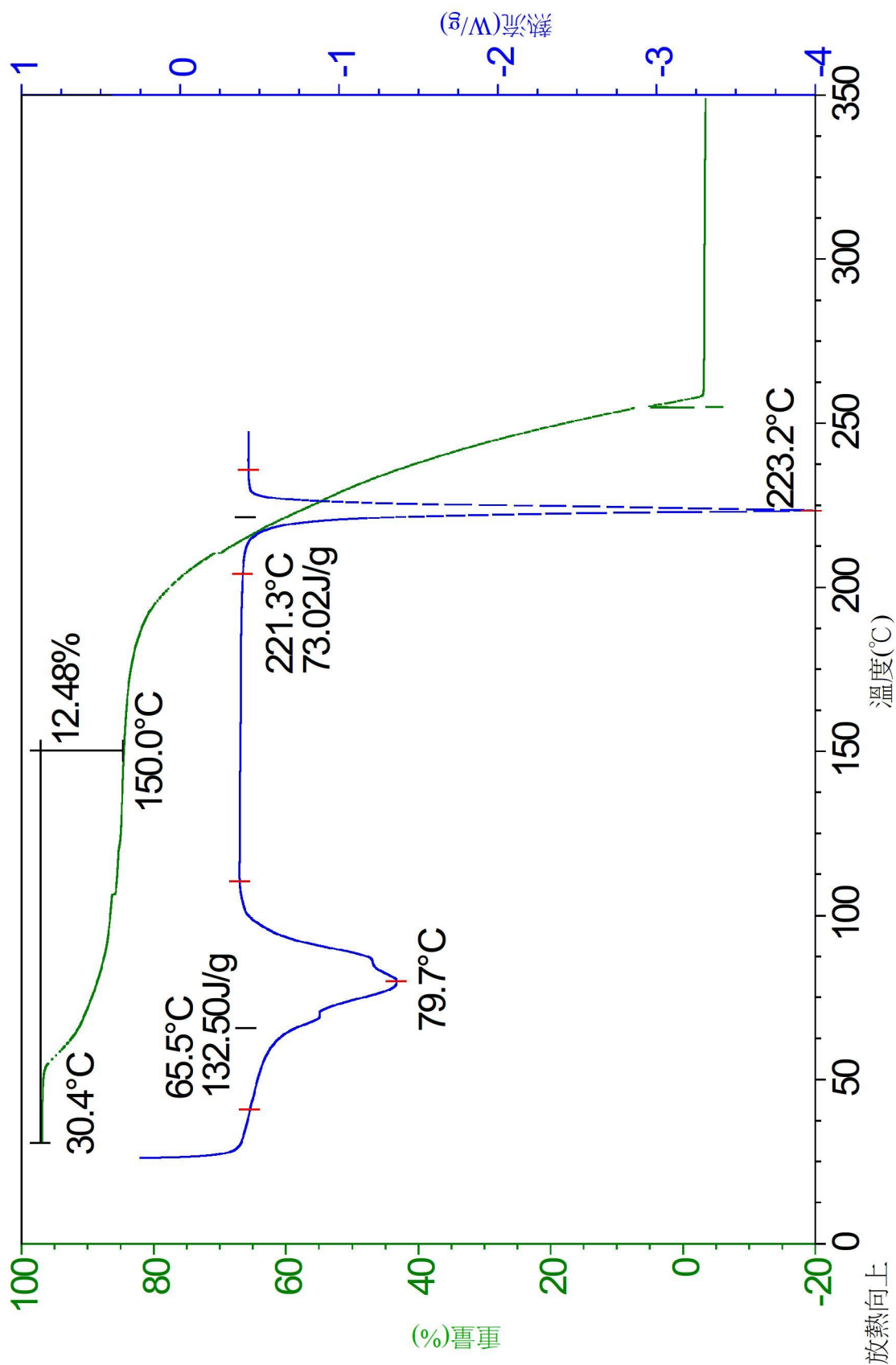




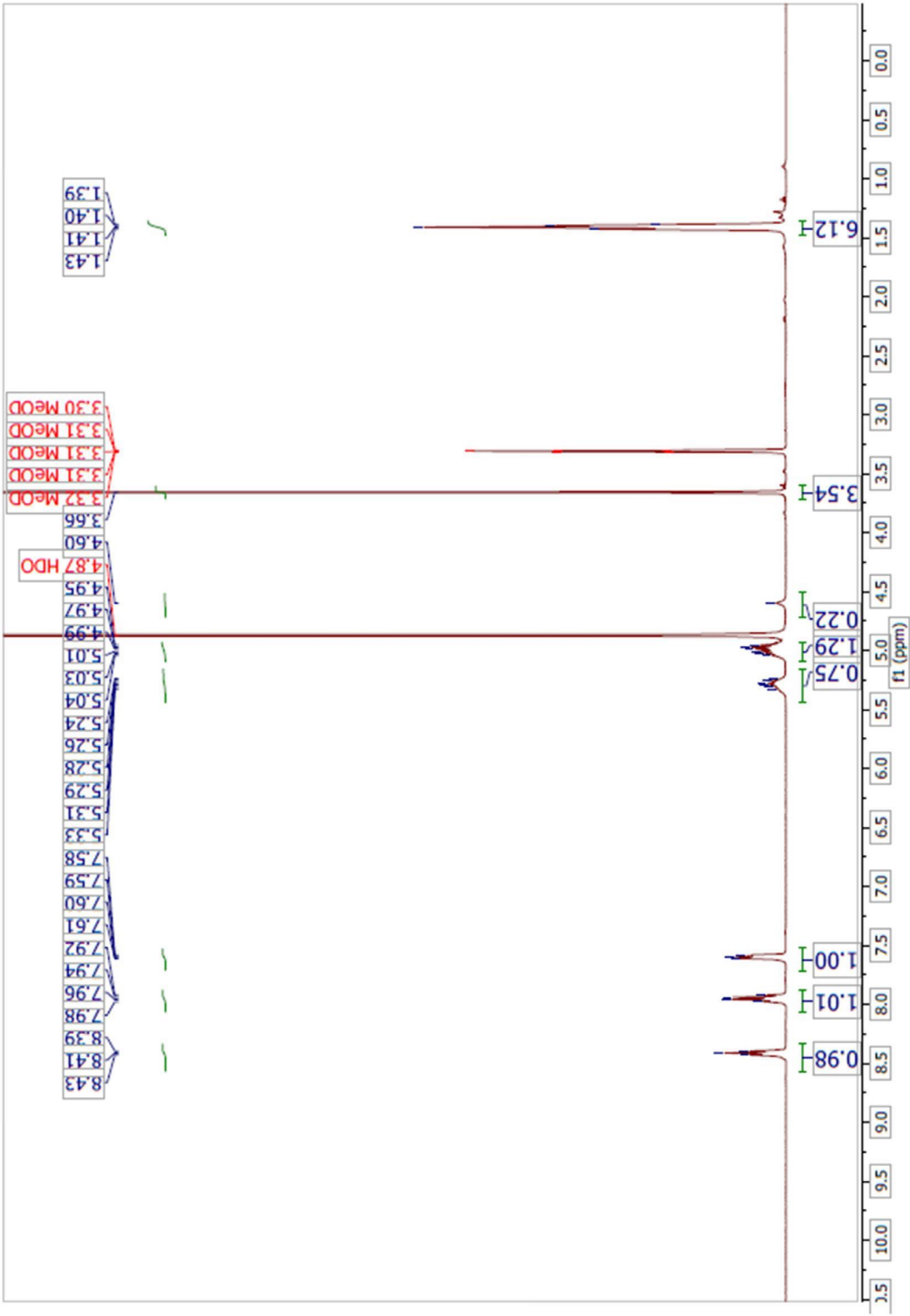
【圖35】



【圖36】

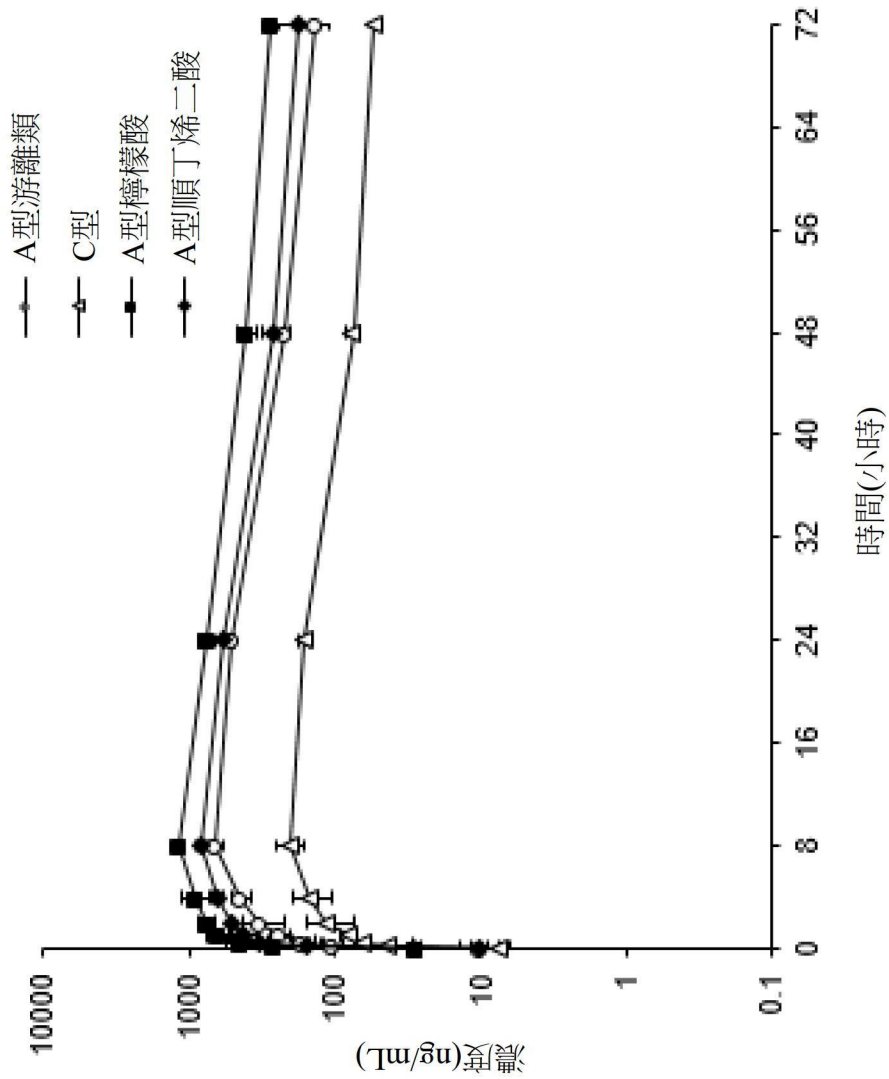


【圖37】



【圖38】

在SD大鼠中以10 mg/kg經口投與四種形式化合物1後化  
合物1之平均血漿濃度-時間曲線



【圖39】