



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202120504 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：109139218

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61P31/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/11

美國

62/933,869

2020/05/08

美國

63/022,131

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：賈 忠將 JIA, ZHONGJIANG (US)；陳 世黎 CHEN, SHILI (US)；李弋 LI, YI

(CN)；馬汀 提默西 MARTIN, TIMOTHY (US)；沈博 SHEN, BO (CN)；蘇乃晶

SU, NAIJING (CN)；周 家謙 ZHOU, JIACHENG (US)；李群 LI, QUN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：137 項 圖式數：41 共 166 頁

(54)名稱

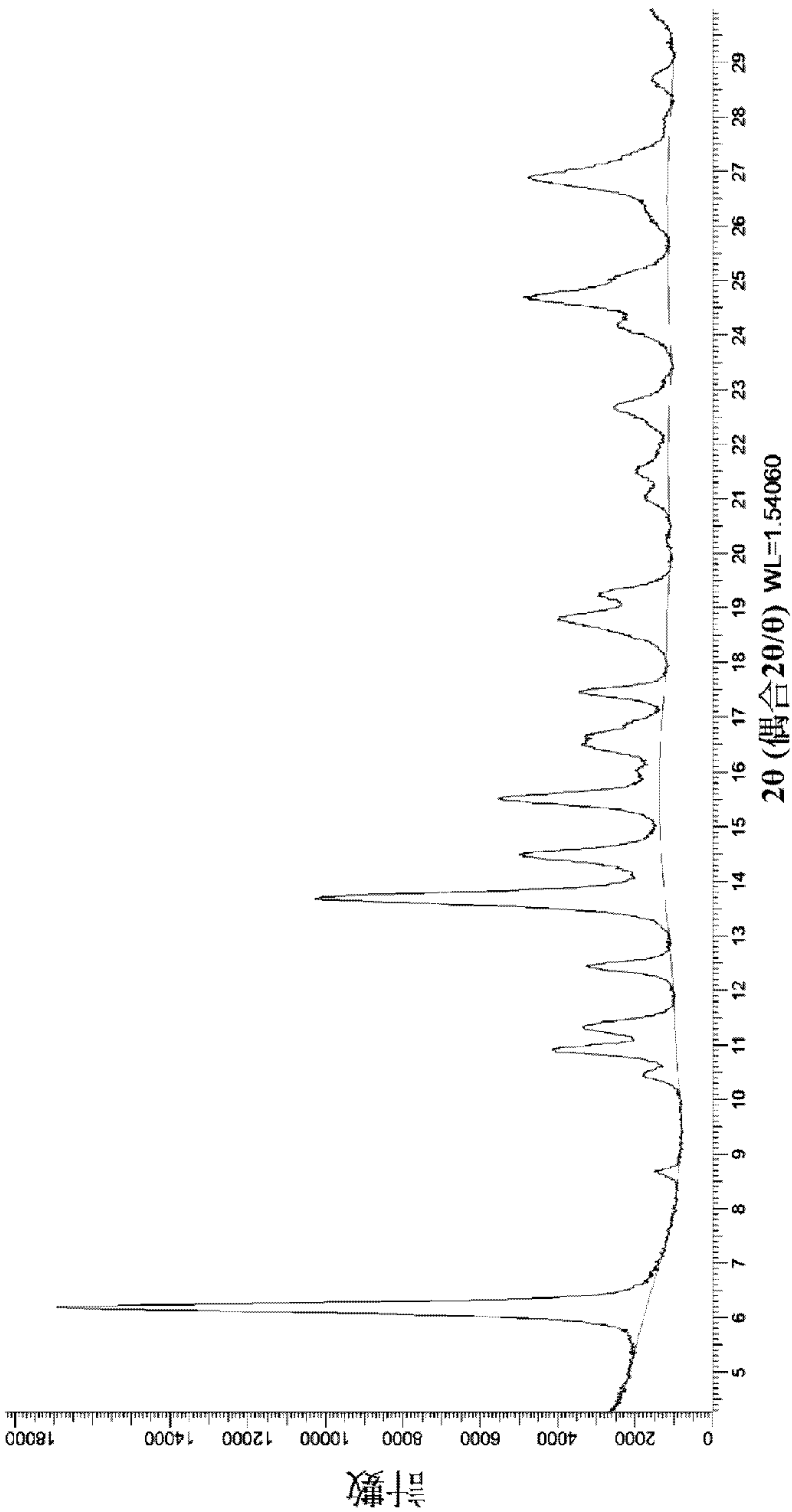
PD-1/PD-L1 抑制劑之鹽及結晶型

(57)摘要

本申請案係關於 PD-1/PD-L1 抑制劑 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)之固體形式及鹽形式，包括其製備過程，其中該等固體形式及鹽形式適用於治療包括感染性疾病及癌症在內之各種疾病。

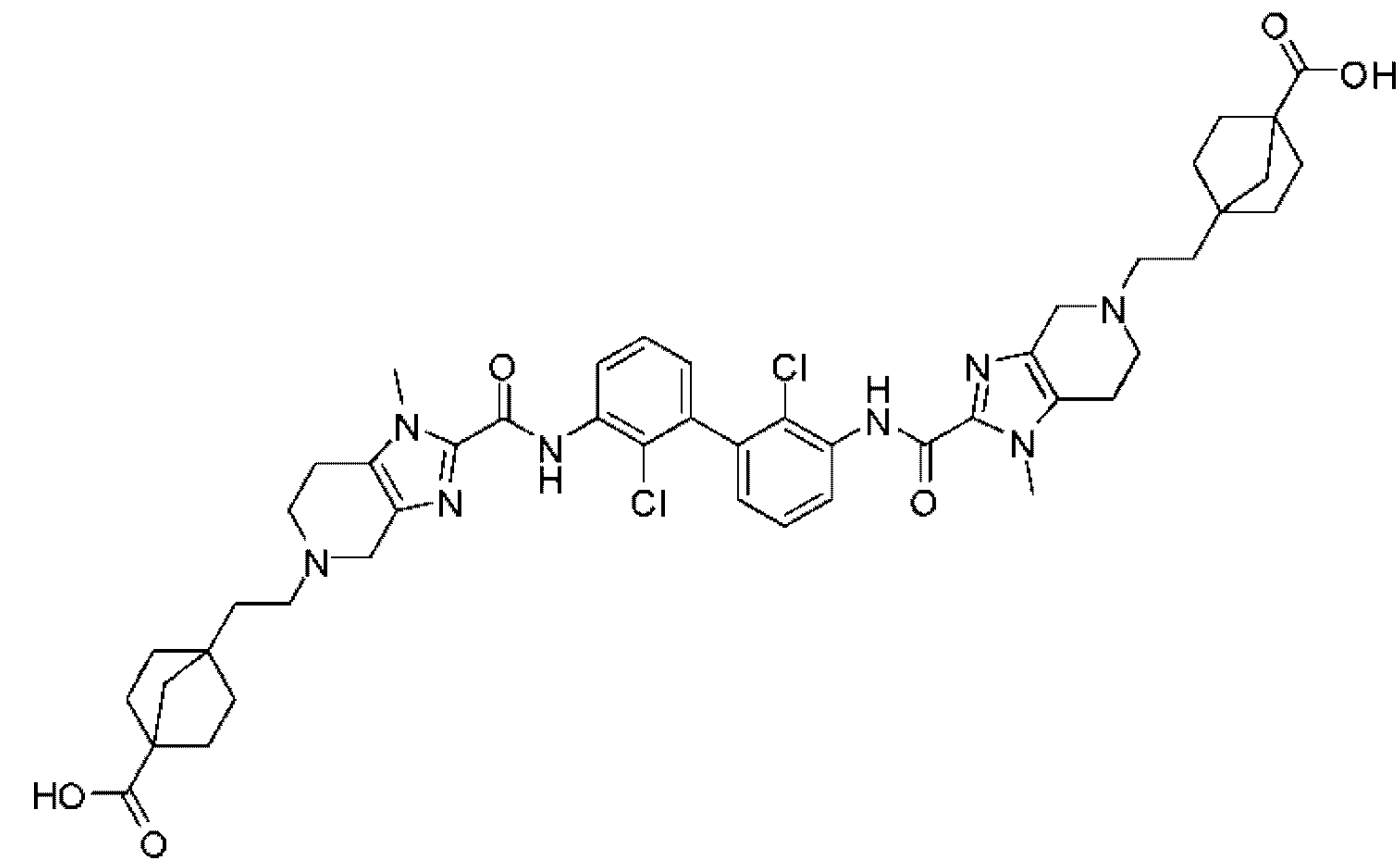
This application relates to solid forms and salt forms of the PD-1/PD-L1 inhibitor 4,4'-((((2,2'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridine-2,5-diyl))bis(ethane-2,1-diyl))bis(bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid), including processes of preparation thereof, where the solid forms and salt forms are useful in the treatment of various diseases including infectious diseases and cancer.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



化合物 1



202120504

【發明摘要】

【中文發明名稱】 PD-1/PD-L1 抑制劑之鹽及結晶型

【英文發明名稱】 SALTS AND CRYSTALLINE FORMS OF A PD-1/PD-L1
INHIBITOR

【中文】

本申請案係關於 PD-1/PD-L1 抑制劑 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)之固體形式及鹽形式，包括其製備過程，其中該等固體形式及鹽形式適用於治療包括感染性疾病及癌症在內之各種疾病。

【英文】

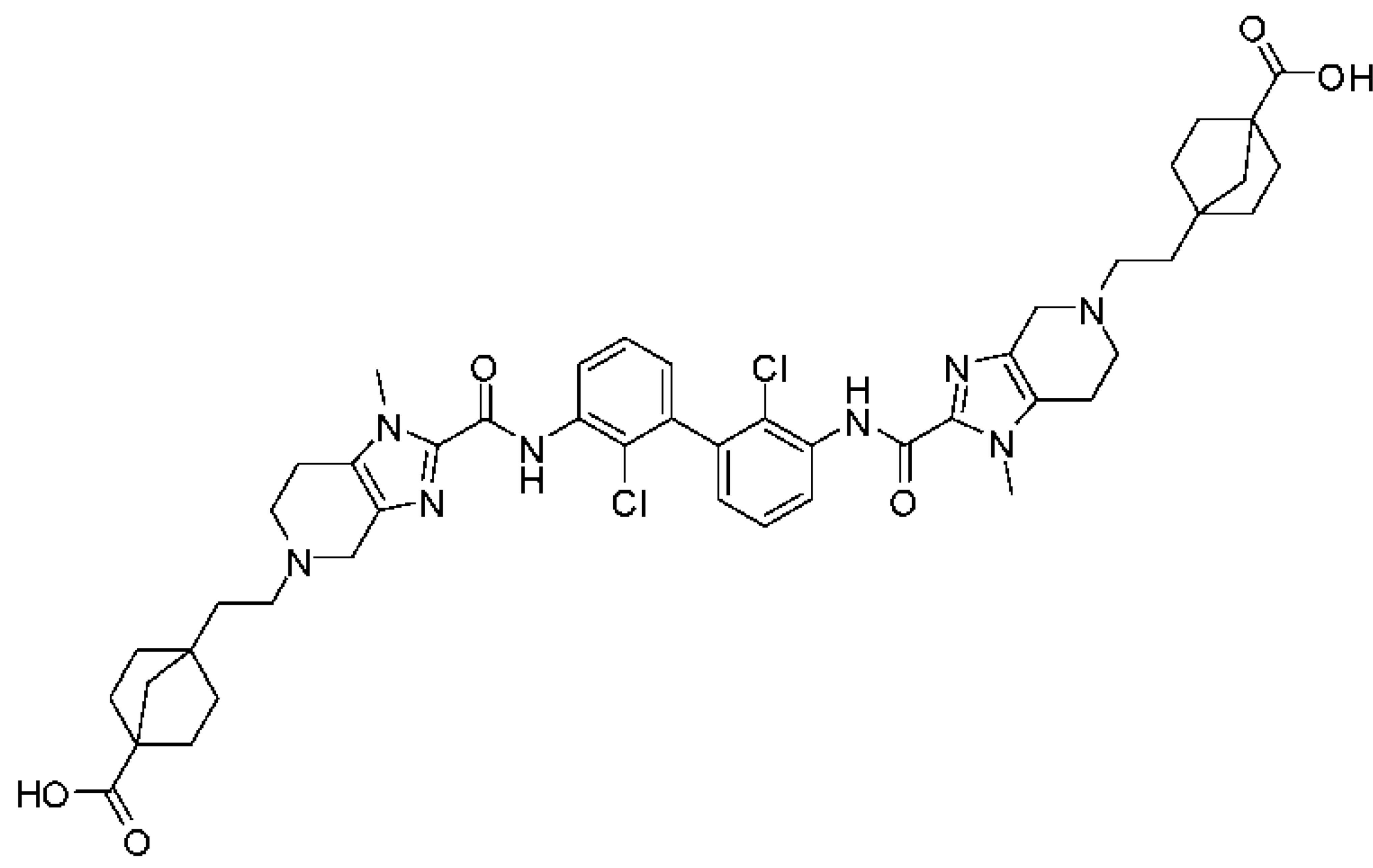
This application relates to solid forms and salt forms of the PD-1/PD-L1 inhibitor 4,4'-((((2,2'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-3,3'-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridine-2,5-diyl))bis(ethane-2,1-diyl))bis(bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylic acid), including processes of preparation thereof, where the solid forms and salt forms are useful in the treatment of various diseases including infectious diseases and cancer.

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物 1

【發明說明書】

【中文發明名稱】 PD-1/PD-L1 抑制劑之鹽及結晶型

【英文發明名稱】 SALTS AND CRYSTALLINE FORMS OF A PD-1/PD-L1
INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於 PD-1/PD-L1 抑制劑 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)之固體形式及鹽形式，包括其製備過程，其中該化合物適用於治療包括感染性疾病及癌症在內之各種疾病。

【先前技術】

【0002】 免疫系統在控制及根除諸如癌症之疾病中起重要作用。然而，癌細胞常常發展策略來逃避或遏制免疫系統以有利於其生長。一種此類機制為改變在免疫細胞上表現之共刺激及共抑制分子之表現(Postow 等人, *J. Clinical Oncology* 2015, 1-9)。已證實，阻斷諸如 PD-1 之抑制性免疫檢查點之信號傳導為有前景且有效之治療模態。

【0003】 程式性細胞死亡-1 (PD-1)，亦稱為 CD279，為在活化 T 細胞、自然殺手 T 細胞、B 細胞及巨噬細胞上表現之細胞表面受體(Greenwald 等人, *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:515-548；Okazaki 及 Honjo, *Trends Immunol* 2006, (4):195-201)。PD-1 發揮固有負反饋系統之功能以防止 T 細胞活化，繼而減少自體免疫性且促進自身耐受性。另外，亦已知 PD-1 在如癌症及病毒感染等疾病之抗原特異性 T 細胞反應的遏制中起關鍵作用(Sharpe 等人, *Nat Immunol* 2007 8, 239-245；Postow 等人, *J. Clinical Oncol.* 2015, 1-9)。

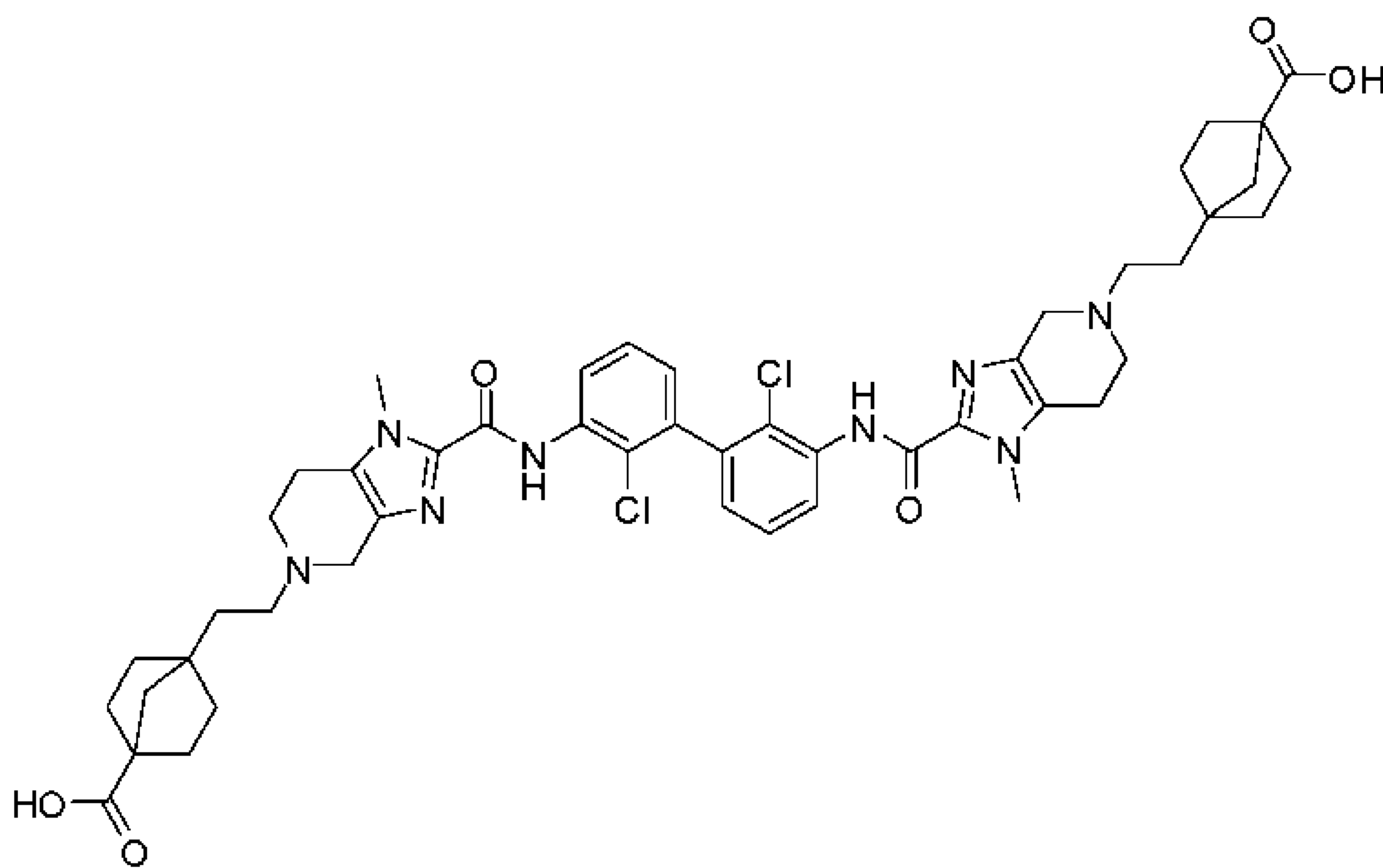
【0004】 PD-1 之結構由細胞外免疫球蛋白可變樣結構域繼之以跨膜區及細胞內結構域組成(Parry 等人, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553)。細胞內結構域含有位於基於免疫受體酪胺酸之抑制性基元及基於免疫受體酪胺酸之轉換基元中之兩個磷酸化位點，表明 PD-1 負向調控 T 細胞受體介導之信號。PD-1 具有兩個配位體 PD-L1 及 PD-L2 (Parry 等人, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553；Latchman 等人, Nat Immunol 2001, 2, 261-268)，且其表現模式不同。PD-L1 蛋白質在巨噬細胞及樹突狀細胞上對脂多醣及 GM-CSF 處理作出反應而上調，且在 T 細胞及 B 細胞上在 T 細胞受體及 B 細胞受體信號傳導後上調。PD-L1 亦在幾乎所有腫瘤細胞上高度表現，且在 IFN- γ 處理後表現進一步增加(Iwai 等人, PNAS2002, 99(19):12293-7；Blank 等人, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5)。實際上，已顯示腫瘤 PD-L1 表現狀況在多種腫瘤類型中具有預後性(Wang 等人, Eur J Surg Oncol 2015；Huang 等人, Oncol Rep 2015；Sabatier 等人, Oncotarget 2015, 6(7):5449-5464)。相比之下，PD-L2 表現更為侷限且主要由樹突狀細胞表現(Nakae 等人, J Immunol 2006, 177:566-73)。PD-1 與其配位體 PD-L1 及 PD-L2 在 T 細胞上之接合傳遞信號，該信號抑制 IL-2 及 IFN- γ 產生，以及在 T 細胞受體活化後誘導之細胞增殖(Carter 等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43；Freeman 等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。機制涉及募集 SHP-2 或 SHP-1 磷酸酶以抑制 T 細胞受體信號傳導，諸如 Syk 及 Lck 磷酸化(Sharpe 等人, Nat Immunol 2007, 8, 239-245)。PD-1 信號傳導軸之活化亦減弱 PKC- θ 活化環磷酸化，該磷酸化為 NF- κ B 及 AP1 路徑之活化及諸如 IL-2、IFN- γ 及 TNF 之細胞激素產生所必需(Sharpe 等人, Nat Immunol 2007, 8, 239-245；Carter 等人, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43；Freeman 等人, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。

【0005】 來自臨床前動物研究之若干條證據指示 PD-1 及其配位體負向調控

免疫反應。已顯示 PD-1 缺陷小鼠發展狼瘡樣腎小球性腎炎及擴張性心肌病變 (Nishimura 等人, 免疫性 1999, 11:141-151 ; Nishimura 等人, Science 2001, 291:319-322)。使用 LCMV 慢性感染模型, 已顯示 PD-1/PD-L1 相互作用抑制病毒特異性 CD8 T 細胞之活化、擴展及效應功能獲取 (Barber 等人, Nature 2006, 439, 682-7)。總之, 此等資料支持開發治療方法來阻斷 PD-1 介導之抑制劑性信號傳導級聯以加強或「挽救」T 細胞反應。因此, 需要阻斷 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之新化合物及鹽。

【發明內容】

【0006】 本揭示案係關於 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (化合物 1, 抑制 PD-1/PD-L1 相互作用之抑制劑)之固體形式及鹽形式。



化合物 1

【0007】 本揭示案進一步係關於化合物 1 之結晶游離鹼、二鈉鹽、單鹽酸鹽及二鹽酸鹽。

【0008】 本揭示案進一步係關於化合物 1 之鹽之結晶型。

【0009】 本揭示案進一步係關於醫藥組合物，該等醫藥組合物包含本文所述之固體形式或鹽形式及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。本揭示案進一步係關於固體劑型，該等固體劑型包含本文所述之醫藥組合物。

【0010】 本揭示案進一步係關於一種抑制 PD-1/PD-L1 相互作用之方法，該方法包括向患者投與本文所述之固體形式或鹽形式。

【0011】 本揭示案進一步係關於治療與 PD-1/PD-L1 相互作用之抑制相關之疾病或病症，其包括向患者投與本文所述之固體形式及鹽形式。本揭示案進一步係關於增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應，其包括向患者投與本文所述之固體形式及鹽形式。

【0012】 本揭示案亦提供本文所述之固體形式及鹽形式之用途，其係用於製造供本文所述之方法中之任一者使用之藥物。

【0013】 本揭示案亦提供本文所述之固體形式及鹽形式之用途，其供本文所述之方法中之任一者使用。

【0014】 本揭示案進一步提供製備化合物 1 或其醫藥學上可接受之鹽的過程，該過程包括下文詳述之步驟。

【0015】 本發明進一步係關於製備本文所述之固體形式及鹽形式之過程。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖 1 展示化合物 1 結晶游離鹼之 XRPD 圖樣。

圖 2 展示化合物 1 結晶游離鹼之 DSC 溫譜圖。

圖 3 展示化合物 1 結晶游離鹼之 TGA 溫譜圖。

圖 4 展示化合物 1 二鈉鹽之 XRPD 圖樣。

圖 5 展示化合物 1 二鈉鹽之 DSC 溫譜圖。

圖 6 展示化合物 1 二鈉鹽之 TGA 溫譜圖。

圖 7 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之 XRPD 圖樣。

圖 8 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之 DSC 溫譜圖。

圖 9 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之 TGA 溫譜圖。

圖 10 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之 ^1H NMR。

圖 11 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 之 XRPD 圖樣。

圖 12 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 之 DSC 溫譜圖。

圖 13 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 之 TGA 溫譜圖。

圖 14 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 之 XRPD 圖樣。

圖 15 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 之 DSC 溫譜圖。

圖 16 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 之 TGA 溫譜圖。

圖 17 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 之 XRPD 圖樣。

圖 18 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 之 DSC 溫譜圖。

圖 19 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 之 TGA 溫譜圖。

圖 20 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 之 ^1H NMR。

圖 21 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 之 XRPD 圖樣。

圖 22 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 之 DSC 溫譜圖。

圖 23 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 之 TGA 溫譜圖。

圖 24 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 之 ^1H NMR。

圖 25 展示化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 之 XRPD 圖樣。

圖 26 展示化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 之 DSC 溫譜圖。

圖 27 展示化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 之 TGA 溫譜圖。

圖 28 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 之 ^1H NMR。

圖 29 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 之 XRPD 圖樣。

圖 30 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 之 DSC 溫譜圖。

圖 31 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 之 TGA 溫譜圖。

圖 32 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 之 ^1H NMR。

圖 33 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 之 XRPD 圖樣。

圖 34 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 之 DSC 溫譜圖。

圖 35 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 之 TGA 溫譜圖。

圖 36 展示於 DMSO-d6 中之化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 之 ^1H NMR。

圖 37 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 之 XRPD 圖樣。

圖 38 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 之 DSC 溫譜圖。

圖 39 展示化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 之 TGA 溫譜圖。

圖 40 展示於 10%水/丙酮中之化合物 1 二鹽酸鹽混合物之 X 射線粉末繞射重疊圖：

- 1) 形式 I、III-IX 之混合物(頂部譜圖，紫色，在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 20 小時)；
- 2) 形式 I、III-IX 之混合物(第二譜圖，紅色，在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時)；
- 3) 形式 I、III-IX 之混合物(第三譜圖，藍色，在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 6 小時)；及
- 4) 形式 I (底部譜圖，黑色)。

圖 41 展示在 60°C 下製備之於 10%水/丙酮中之化合物 1 二鹽酸鹽混合物之 X 射線粉末繞射重疊圖：

- 1) 形式 I、III-IX 之混合物(頂部譜圖，藍色，在 $60 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時)；
- 2) 形式 I、III-IX 之混合物(中間譜圖，紅色，在 $60 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 20 小時)；及
- 3) 形式 I (底部，黑色)。

【實施方式】

【0017】 本申請案主張 2019 年 11 月 11 日申請之美國臨時申請案第 62/933,689 號及 2020 年 5 月 8 日申請之美國臨時申請案第 63/022,131 號之權益，各臨時申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0018】 本揭示案尤其係關於 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (化合物 1)之固體形式或鹽形式。

【0019】 在一些實施例中，固體形式為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)之結晶游離鹼(化合物 1 結晶游離鹼)。

【0020】 在一些實施例中，本揭示案提供化合物 1 之鹽。

【0021】 在一些實施例中，鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鹽酸鹽(化合物 1 二鹽酸鹽)。

【0022】 在一些實施例中，鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)單鹽酸鹽(化合物 1 單鹽酸鹽)。

【0023】 在一些實施例中，鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鈉鹽(化合物 1 二鈉鹽)。

【0024】 相同物質之不同形式關於例如吸濕性、溶解度、穩定性及類似性質具有不同總體性質。具有高熔點之形式常常具有良好熱力學穩定性，此有利之處在於延長包含固體形式之藥物調配物之架貯期。具有較低熔點之形式常常在

熱力學上不太穩定，但有利之處在於其具有增加之水溶性，轉換為增加之藥物生物利用度。具有弱吸濕性之形式可取之處在於其對熱及濕度之穩定性且在長期儲存期間抗降解。

【0025】 在一些實施例中，化合物 1 之固體形式為結晶。在一些實施例中，本文所提供之化合物 1 鹽為結晶。如本文所用，「結晶」或「結晶型」意欲指代結晶物質之某種晶格組態。相同物質之不同結晶型典型地具有不同晶格(例如單位晶胞)，此歸因於作為結晶型中之每一者之特徵的不同物理性質。在一些情況下，不同晶格組態具有不同水或溶劑含量。

【0026】 不同固體形式及其鹽形式可藉由固態特徵化方法，諸如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD)來鑑定。其他特徵化方法，諸如差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)、動態蒸氣吸附(DVS)、固態 NMR 及類似方法進一步幫助鑑定形式以及幫助確定穩定性及溶劑/水含量。

【0027】 反射(峰)之 XRPD 圖樣典型地視為特定結晶型之指紋。眾所周知，XRPD 峰之相對強度可廣泛變化，尤其視樣品製備技術、晶體粒徑分佈、所使用之各種過濾器、樣品安放程序及所採用之特定儀器而定。在一些情況下，視儀器類型或設置而定，可能觀測到新峰或現有峰可能消失。如本文所用，術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器差異及其他因素可影響 2θ 值。因此，峰賦值，諸如本文所報導之彼等賦值，可加上或減去約 0.2° (2θ)而變化，且如本文在 XRPD 之情形中所用之術語「實質上」及「約」意欲涵蓋上文所提及之變化。

【0028】 同樣地，視儀器、特定設置、樣品製備等而定，與 DSC、TGA 或其他熱實驗有關之溫度讀數可變化約 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。因此，本文所報導之結晶型具有「實質上」如圖中任一者所示之 DSC 溫譜圖或術語「約」應理解為容納此種變化。

【0029】 在一些實施例中，術語「約」意指 $\pm 10\%$ 。在一些實施例中，術語「約」意指 $\pm 5\%$ 。

【0030】 在一些實施例中，固體形式及鹽形式實質上經分離。「實質上經分離」意指固體形式、鹽形式或其結晶型至少一部分或實質上自形成或偵測到其之環境中分離。部分分離可包括例如富含固體形式及鹽形式之組合物。實質分離可包括含有以重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之固體形式及鹽形式之組合物。用於分離固體形式及其鹽形式之方法在此項技術中為習用的。

【0031】 在一些實施例中，本文所述之固體形式及鹽形式可與諸如水及溶劑之其他物質一起發現(例如水合物及溶劑合物)或可經分離。

【0032】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指代彼等鹽、物質、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配。

【0033】 本文所述之鹽形成反應可在熟練技術人員可容易確定之適當溫度下進行。反應溫度將視以下而定：例如，試劑及溶劑(若存在)之熔點及沸點；反應之熱力學(例如，劇烈放熱反應可能需要在低溫下進行)；及反應之動力學(例如，高活化能障壁可能需要高溫)。

【0034】 如本文所用，表述「周圍溫度」及「室溫」或「rt」在此項技術中應理解為且一般係指約為進行鹽形成反應之室內溫度之溫度，例如反應溫度，例如約 20°C至約 30°C之溫度。

【0035】 本文所述之鹽形成反應可在空氣中或在惰性氣氛下進行。典型地，含有實質上與空氣起反應之試劑或產物之反應可使用熟練技術人員所熟知之空

氣敏感性合成技術來進行。

鈉鹽

【0036】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鈉鹽(化合物 1 二鈉鹽)。

【0037】 化合物 1 二鈉鹽可藉由用於製備二鈉加成鹽之任何適合方法來製備。舉例而言，可使化合物 1 與氫氧化鈉(例如約 2.0 莫耳當量或更大)於溶劑中反應且可藉由自溶液中過濾出鹽來分離所得鹽。在某些實施例中，化合物 1 與約 2 至約 3 莫耳當量之氫氧化鈉反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 2 至約 2.5 莫耳當量之氫氧化鈉反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 2.2 莫耳當量之氫氧化鈉反應。

【0038】 溶劑可包含能夠至少部分溶解化合物 1 之任何溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，溶劑包含醇。適合之醇包括甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、異丙醇(異丙基醇、2-丙醇)、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或 3-戊醇、新戊醇、第三戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚或甘油。在一些實施例中，溶劑包含丙酮、四氫呋喃、二氯甲烷、甲醇、乙醇、1-丙醇或異丙醇。在一些實施例中，溶劑包含丙酮。在一些實施例中，溶劑包含水。

【0039】 在一些實施例中，溶劑為丙酮與水之混合物。

【0040】 在一些實施例中，溶劑處於約室溫。在一些實施例中，將溶劑加熱至約 50°C 之溫度。在一些實施例中，溫度為約 50°C 至約 80°C。在一些實施例中，溫度為約 40°C 至約 60°C。在一些實施例中，溫度為約 45°C 至約 55°C。在一些

實施例中，溫度為約 45°C、約 50°C、約 55°C、約 60°C、約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。

【0041】 在一些實施例中，將溶劑加熱至可誘導以實用速率沈澱及/或結晶之溫度。在一些實施例中，沈澱及/或結晶在約 1 至約 12 小時內完成，但視沈澱/結晶溶劑之選擇及溫度而定，有可能存在更長及更短時段。在一些實施例中，沈澱及/或結晶在約 1 小時內完成。

【0042】 在一些實施例中，藉由自溶液中過濾出鹽來進行二鈉鹽之沈澱及/或結晶。

【0043】 在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽為非晶形。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽為結晶。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽為包含結晶及非晶形式之混合物。

【0044】 在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽可藉由實質上如圖 4 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0045】 在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度處。

【0046】 在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽展現具有起始溫度為 $47 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $108 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $258 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $280 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鈉鹽具有實質上如圖 6 中所描繪之 TGA 溫譜圖。

鹽酸鹽

【0047】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鹽酸鹽(化合物 1 二鹽酸鹽)。

【0048】 在一些實施例中，鹽為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)單鹽酸鹽(化合物 1 單鹽酸鹽)。

【0049】 化合物 1 單鹽酸鹽可藉由用於製備單鹽酸加成鹽之任何適合方法來製備。舉例而言，可使化合物 1 與鹽酸(例如約 1.0 莫耳當量或更大)於溶劑中反應且可藉由自溶液中過濾出鹽來分離所得鹽。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量之鹽酸反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量之鹽酸反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.05 莫耳當量之鹽酸反應。

【0050】 溶劑可包含能夠至少部分溶解化合物 1 之任何溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，溶劑包含醇。適合之醇包括甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、異丙醇(異丙基醇、2-丙醇)、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或 3-戊醇、新戊醇、第三戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚或甘油。在一些實施例中，溶劑包含丙酮、四氫呋喃、二氯

甲烷、甲醇、乙醇、1-丙醇或異丙醇。在一些實施例中，溶劑包含二氯甲烷。在一些實施例中，溶劑包含甲醇。

【0051】 在一些實施例中，溶劑為異丙醇、水、甲醇及二氯甲烷之混合物。在一些實施例中，溶劑為異丙醇、水及甲醇之混合物。

【0052】 在一些實施例中，在約室溫下使溶劑與化合物 I 及鹽酸組合。在一些實施例中，將溶劑加熱至約 50°C 之溫度。在一些實施例中，溫度為約 50°C 至約 80°C。在一些實施例中，溫度為約 40°C 至約 60°C。在一些實施例中，溫度為約 45°C 至約 55°C。在一些實施例中，溫度為約 45°C、約 50°C、約 55°C、約 60°C、約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。

【0053】 在一些實施例中，將溶劑加熱至可誘導以實用速率沈澱及/或結晶之溫度。在一些實施例中，沈澱及/或結晶在約 1 至約 12 小時內完成，但視沈澱/結晶溶劑之選擇及溫度而定，有可能存在更長及更短時段。在一些實施例中，沈澱及/或結晶在約 1 小時內完成。

【0054】 在一些實施例中，藉由自溶液中過濾出鹽來進行單鹽酸鹽之沈澱及/或結晶。

【0055】 在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽為非晶形。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽為結晶。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽為包含結晶及非晶形式之混合物。

【0056】 在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽具有形式 VI。

【0057】 在一些實施例中，經由在 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於水中之飽和溶液中，在 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 天，且過濾所得固體來產生化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI。

【0058】 在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 可藉由實質上如圖 25

中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0059】 在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度處。

【0060】 在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 展現具有起始溫度為 $44 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $77 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $244 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $251 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有實質上如圖 26 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有實質上如圖 27 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 具有實質上如圖 28 中所描繪之 ^1H NMR 光譜。

【0061】 化合物 1 二鹽酸鹽可藉由用於製備二鹽酸加成鹽之任何適合方法來製備。舉例而言，可使化合物 1 與鹽酸(例如約 2.0 莫耳當量或更大)於溶劑中反應且可藉由自溶液中過濾出鹽來分離所得鹽。在某些實施例中，化合物 1 與約 2 至約 3 莫耳當量之鹽酸反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 2 至約 2.5 莫耳當

量之鹽酸反應。在某些實施例中，化合物 1 與約 2.2 莫耳當量之鹽酸反應。

【0062】 溶劑可包含能夠至少部分溶解化合物 1 之任何溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，溶劑包含醇。適合之醇包括甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、異丙醇(異丙基醇、2-丙醇)、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或 3-戊醇、新戊醇、第三戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚或甘油。在一些實施例中，溶劑包含二噁烷、二甲亞砜、丙酮、四氫呋喃、二氯甲烷、甲醇、乙醇、1-丙醇或異丙醇。在一些實施例中，溶劑包含丙酮。在一些實施例中，溶劑包含水。在一些實施例中，溶劑包含丙酮及水。

【0063】 在一些實施例中，溶劑為丙酮與水之混合物。

【0064】 在一些實施例中，溶劑處於約室溫。在一些實施例中，將溶劑加熱至約 55°C 之溫度。在一些實施例中，溫度為約 50°C 至約 80°C。在一些實施例中，溫度為約 40°C 至約 60°C。在一些實施例中，溫度為約 55°C 至約 60°C。在一些實施例中，溫度為約 45°C、約 50°C、約 55°C、約 60°C、約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。

【0065】 在一些實施例中，將溶劑加熱至可誘導以實用速率沈澱之溫度。在一些實施例中，沈澱在約 4 至約 24 小時內完成，但視沈澱溶劑之選擇及溫度而定，有可能存在更長及更短時段。在一些實施例中，沈澱在約 5 小時內完成。

【0066】 在一些實施例中，藉由自溶液中過濾出鹽來進行二鹽酸鹽之沈澱。

【0067】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽為非晶形。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽為結晶。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽為包含結晶及非晶形式之混合物。

【0068】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 I。

【0069】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 可藉由包括以下之過程產生：在化合物 1 與鹽酸(例如約 2.0 莫耳當量或更大)於溶劑中反應之後，使化合物 I 二鹽酸形式 I 自溶劑中沈澱。在一些實施例中，溶劑為丙酮、水或其混合物。

【0070】 舉例而言，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 可藉由包括以下之過程製備：

- a) 製備化合物 1 及至少 2 當量之鹽酸於包含丙酮之溶劑中之懸浮液；
- b) 將 a)之懸浮液加熱至高於室溫以形成澄清溶液；
- c) 將 b)之澄清溶液冷卻至約室溫；
- d) 將包含丙酮之溶劑添加至 c)之混合物中以形成混濁溶液；及
- e) 過濾 d)之混濁溶液以得到呈固體狀之該形式 I。

【0071】 舉例而言，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 可藉由包括以下之過程製備：

- a) 製備化合物 1 及至少 2 當量(例如約 2.2 當量)之鹽酸於包含丙酮之溶劑中之懸浮液；
- b) 將 a)之懸浮液加熱至約 55°C以形成澄清溶液；
- c) 將 b)之澄清溶液冷卻至約室溫，繼之以精過濾以得到混合物；
- d) 將包含丙酮之溶劑添加至 c)之混合物中以形成混濁溶液；
- e) 過濾 d)之混濁溶液以得到呈固體狀之該形式 I；
- f) 將包含丙酮及水之溶劑添加至 e)之固體中以得到混合物；
- g) 將 f)之混合物加熱至約 55 至約 60°C之溫度；
- h) 將 g)之混合物冷卻至約室溫；
- i) 過濾 h)之混合物以得到固體；及
- j) 在約 50°C下於真空下乾燥固體 i)。

【0072】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 可藉由實質上如圖 7 中所

示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0073】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度處。

【0074】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 展現具有起始溫度為 31.1°C 且最大值為 91.4°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 231.0°C 且最大值為 236.4°C 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 具有實質上如圖 9 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 I 具有實質上如圖 10 中所描繪之 ^1H NMR 光譜。

【0075】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 II。

【0076】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 係經由以下方式產生：

將非晶形化合物 1 二鹽酸鹽溶解於包含約 10:3 乙腈/水之溶劑中，藉由在約 70°C 下蒸發縮減混合物之體積，添加乙腈且加熱至約 70°C，在約室溫下攪拌所得懸浮液，分離所得固體，且在約 50°C 下乾燥固體。

【0077】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 可藉由實質上如圖 11 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0078】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度處。

【0079】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 展現具有起始溫度為 22.2°C 且最大值為 89.7°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 251.7°C 且最大值為 258.3°C 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 具有實質上如圖 12 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽

酸鹽形式 II 具有實質上如圖 13 中所描繪之 TGA 溫譜圖。

【0080】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 III。

【0081】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 係經由以下方式產生：將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含甲醇之溶劑中之飽和或混濁溶液中，攪拌(例如至少 24 小時或約 3 天)，且分離所得固體。

【0082】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 可藉由實質上如圖 14 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0083】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度處。

【0084】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 展現具有起始溫度為 $247 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $258 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有實質上如圖 15 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 具有實質上如圖 16 中所描繪之 TGA 溫譜圖。

【0085】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 IV。

【0086】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 係經由以下方式產生：將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含正丁醇之溶劑中之飽和或混濁溶液中，在約 25°C 下攪拌(例如至少 24 小時或約 3 天)，且分離所得固體。

【0087】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 可藉由實質上如圖 17 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0088】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度處。

【0089】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 展現具有起始溫度為 $268 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $273 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有實質上如圖 18 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 具有實質上如圖 19 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 IV 具有實質上如圖 20 中所描繪之 ^1H NMR 光譜。

【0090】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 V。

【0091】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 係經由以下方式產生：將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含正丙醇之溶劑中之飽和或混濁溶液中，在約 25°C 下攪拌至少 24 小時(例如約 3 天)，且分離所得固體。

【0092】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 可藉由實質上如圖 21 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0093】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度處。

【0094】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 展現具有起始溫度為 $241 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $249 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有實質上如圖 22 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 具有實質上如圖 23 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 V 具有實質上如圖 24 中所描繪之 ^1H NMR 光

譜。

【0095】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 VII。

【0096】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 係經由以下方式產生：在約 50°C 下製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含約 10% 水/乙腈之溶劑中之飽和溶液，冷卻至約 5°C，再加熱至約 50°C，冷卻至約 5°C，重複該等先前過程步驟，且分離所得固體。

【0097】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 可藉由實質上如圖 29 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0098】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度處。

【0099】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 展現具有起始溫度為 $44 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $85 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $260 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $274 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 具有實質上如圖 30 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1

二鹽酸鹽形式 VII 具有實質上如圖 31 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VII 具有實質上如圖 32 中所描繪之 ^1H NMR 光譜。

【0100】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 VIII。

【0101】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 係經由以下方式產生：製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含甲醇之溶劑中之飽和或近飽和溶液，將溶液添加至包含甲苯之溶劑中，且分離所得固體。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 係經由以下方式產生：製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含甲醇之溶劑中之飽和或近飽和溶液，將溶液添加至包含乙酸異丙酯之溶劑中，且分離所得固體。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 係經由以下方式產生：製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含甲醇之溶劑中之飽和或近飽和溶液，將溶液添加至包含乙酸乙酯之溶劑中，且分離所得固體。

【0102】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 可藉由實質上如圖 33 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0103】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、

19.0 及 24.1 度處。

【0104】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 展現具有起始溫度為 $44 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $78 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $246 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $253 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有實質上如圖 34 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 具有實質上如圖 35 中所描繪之 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 單鹽酸鹽形式 VIII 具有實質上如圖 36 中所描繪之 ^1H NMR 光譜。

【0105】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽具有形式 IX。

【0106】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 係經由以下方式產生：在約 50°C 下製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於包含甲醇之溶劑中之飽和溶液，冷卻至約 25°C ，將混合物再加熱至約 50°C ，冷卻至約 5°C ，重複先前過程步驟，且分離所得固體。

【0107】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 可藉由實質上如圖 37 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0108】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX

具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，在 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度處。

【0109】 在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 展現具有起始溫度為 $43 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $64 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $116 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $132 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰及起始溫度為 $266 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $276 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第三吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有實質上如圖 38 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 具有實質上如圖 39 中所描繪之 TGA 溫譜圖。

合成過程

【0110】 化合物 1，包括其鹽，可使用已知之有機合成技術來製備且可根據眾多可能合成途徑中之任一者來合成。化合物 1 描述於美國專利申請案第 16/409,026 號中，其全文以引用之方式併入本文中。

【0111】 用於製備化合物 1 之反應可在熟習有機合成技術者可容易選擇之適合溶劑中進行。在反應進行之溫度下，例如，可在溶劑之凍結溫度至溶劑之沸騰溫度範圍內之溫度下，適合之溶劑可與起始物質(反應物)、中間物或產物實質上無反應。給定之反應可在一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，用於特定反應步驟之適合溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0112】 化合物 1 之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。保護及去保護之需要及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基化學描述於例如 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)；Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)；Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 6 版 (Wiley, 2007)；Petursson 等人, 「Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry」, *J. Chem. Educ.*,

1997, 74(11), 1297 ; 及 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, (Wiley, 2006)中。

【0113】 可根據此項技術中已知之任何適合方法來監測反應。舉例而言，可藉由光譜手段，諸如核磁共振光譜法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見)、質譜法，或藉由層析方法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)來監測產物形成。

【0114】 舉例而言且不受限制，適合之質子性溶劑可包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或 3-戊醇、新戊醇、第三戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚或甘油。

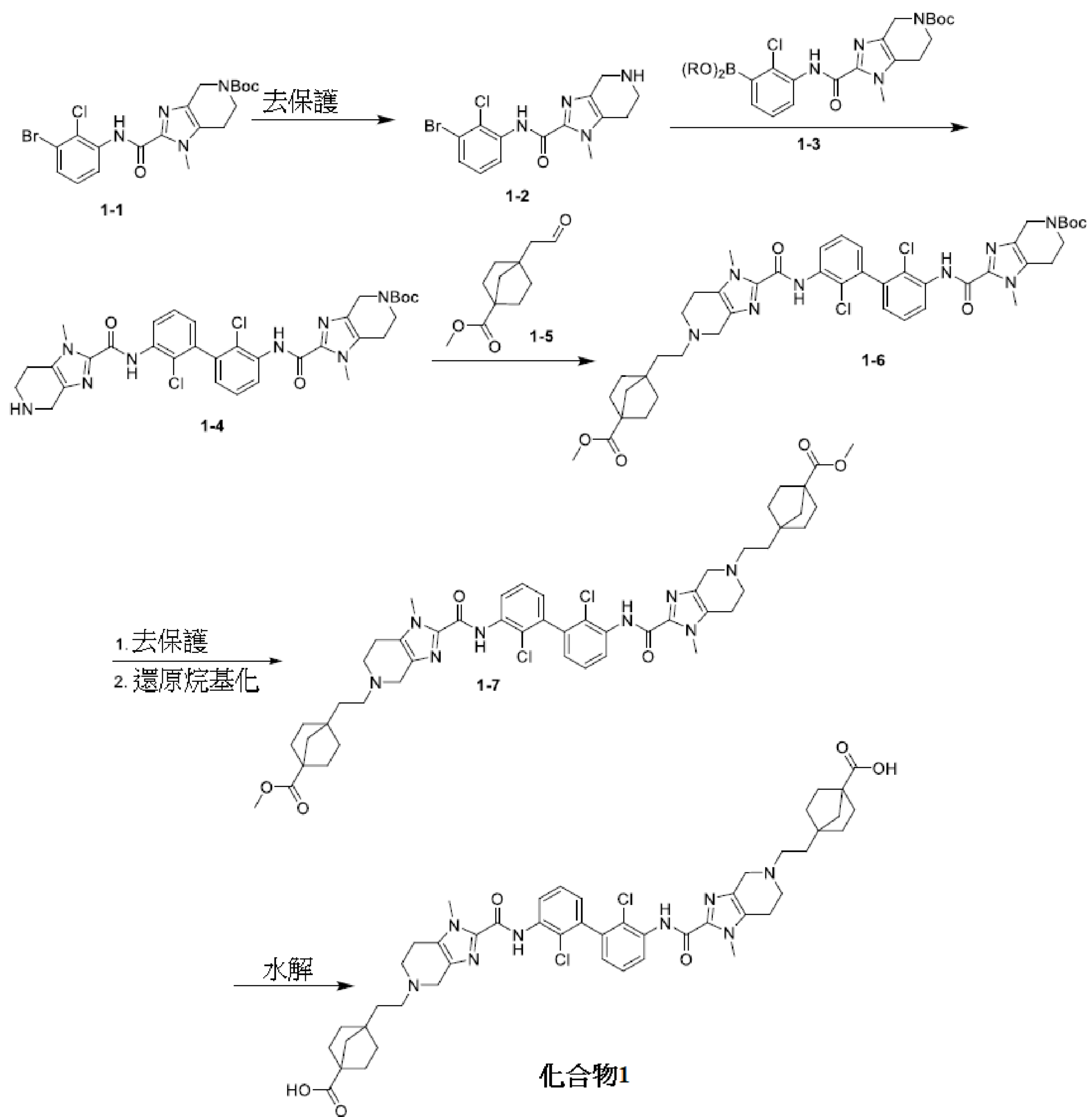
【0115】 舉例而言且不受限制，適合之非質子性溶劑可包括四氫呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、甲醯胺、N-甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、乙腈、二甲亞砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、甲乙酮、乙酸乙酯、環丁砜、N,N-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷醯胺。

【0116】 可使用流程 1 中所示之過程來合成化合物 1。可在酸性條件(例如鹽酸或三氟乙酸)下使 Boc 保護之化合物 1-1 去保護以得到胺 1-2。在標準條件下鹵基取代之化合物 1-2 與式 1-3 之硼酸酯的鈀催化之交叉偶合反應(諸如鈴木偶合反應(Suzuki coupling reaction)，例如在鈀觸媒及適合鹼存在下)可產生式 1-4 之化合物。在還原胺化條件(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉作為還原試劑)下胺 1-4 與 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯 1-5 反應以產生式 1-6 之

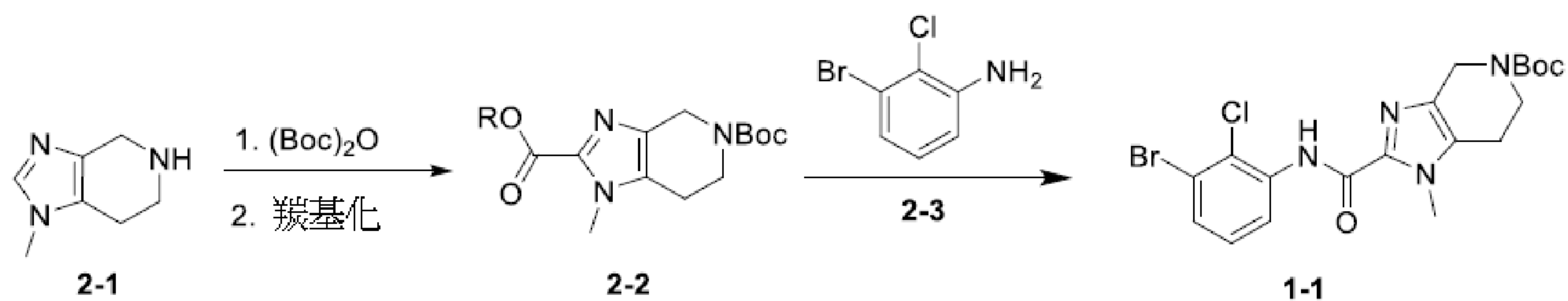
化合物。在酸性條件(例如鹽酸或三氟乙酸)下移除化合物 1-6 之 Boc 基團之後，可藉由用相應醛或酮進行還原胺化將第二個乙烷-2,1-二基(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸酯)基團引入所得胺中以產生式 1-7 之化合物。接著可在鹼性條件下使酯 1-7 水解以得到所需化合物 1。

【0117】 可使用流程 2 中所示之過程來合成式 1-1 之化合物。可用 Boc 保護化合物 2-1 中之游離胺。可由強鹼，諸如但不限於正丁基鋰，使所得化合物去質子化以產生相應雜芳基鋰中間物，其可與氯甲酸烷酯進一步反應以得到式 2-2 之酯。在適合之鹼，諸如但不限於第三丁醇鉀存在下酯 2-2 與鹵基取代之苯胺 2-3 反應可得到所需式 1-1 之化合物。

流程 1

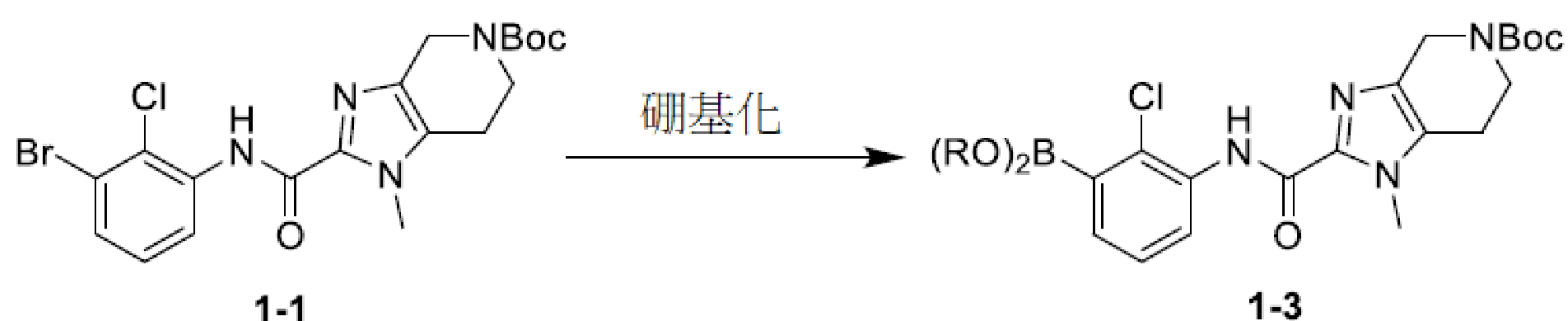


流程 2



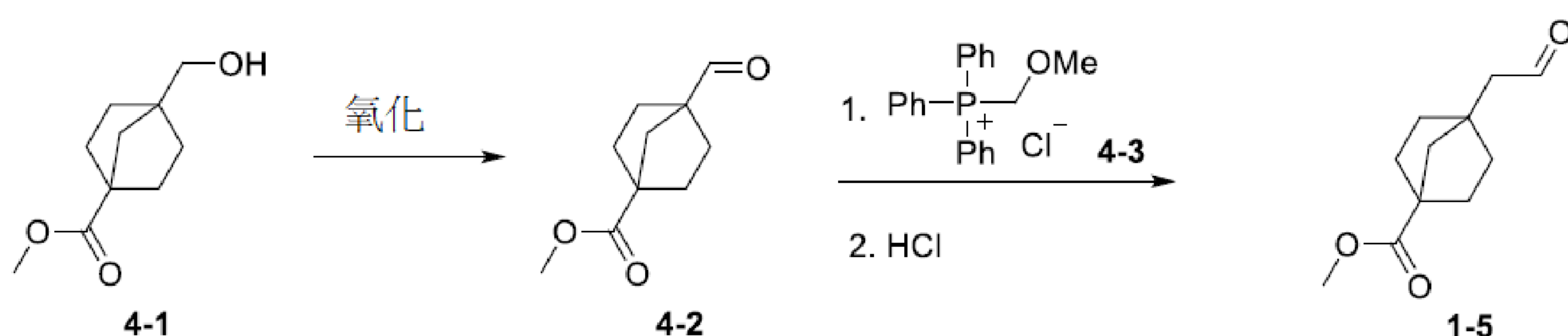
【0118】 可根據流程 3 製備式 1-3 之化合物。可在標準條件下[例如在雙(頻哪醇根基)二硼及鈹觸媒，諸如肆(三苯基膦)鈹(0)及乙酸鈹(II)存在下]使鹵基取代之化合物 1-1 轉化成硼酸酯 1-3。

流程 3



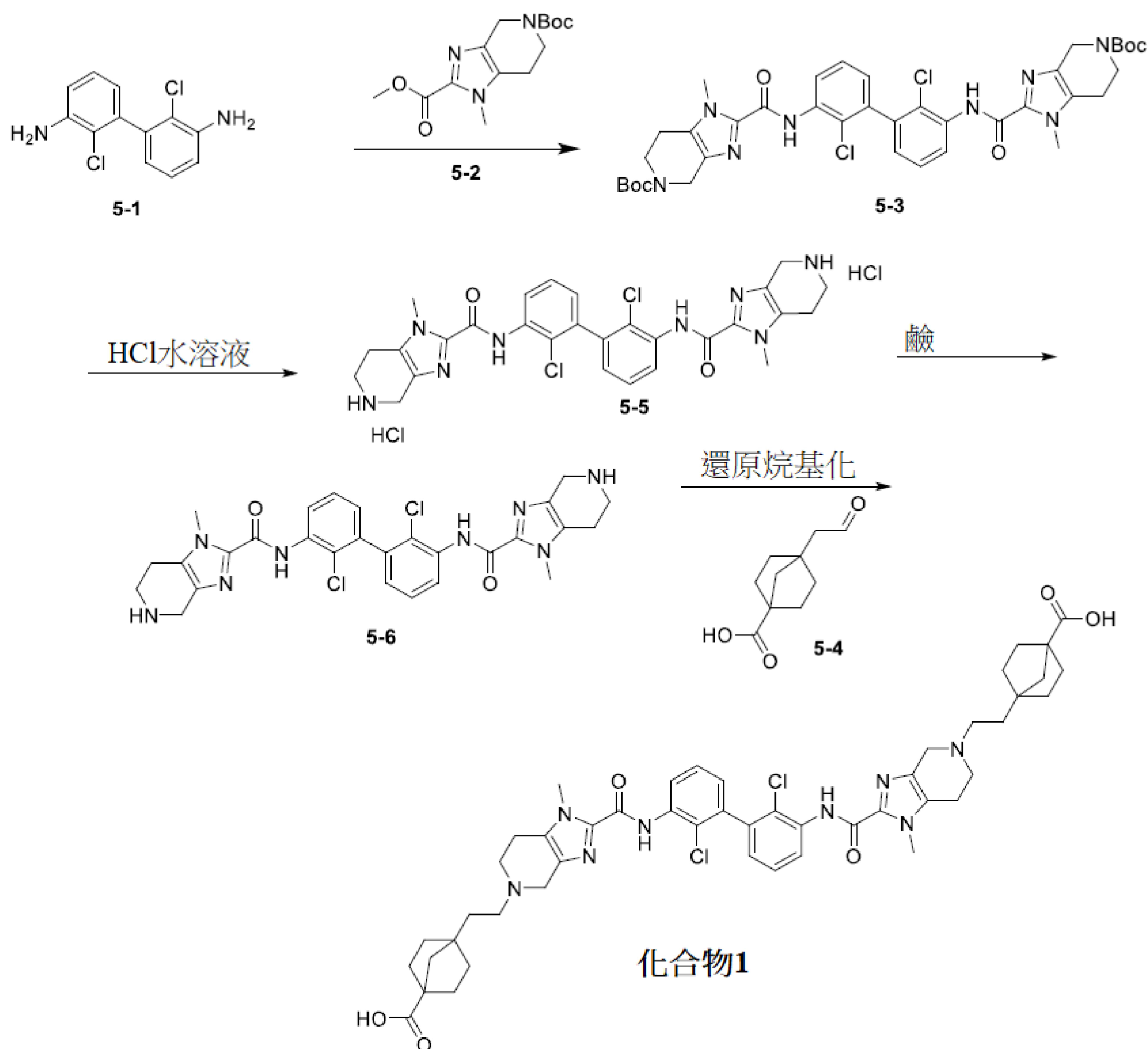
【0119】 可根據流程 4 製備化合物 1-5。可在氧化劑，諸如但不限於戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)或氯鉻酸吡啶鎂鹽存在下使醇 4-1 轉化成醛 4-2。可在威悌反應(Wittig reaction)中用氯化(甲氧基甲基)三苯基磷 4-3 使醛 4-2 延長一個碳原子以形成烯醇醚，其可在酸性條件(例如鹽酸)下進一步水解以得到所需化合物 1-5。

流程 4



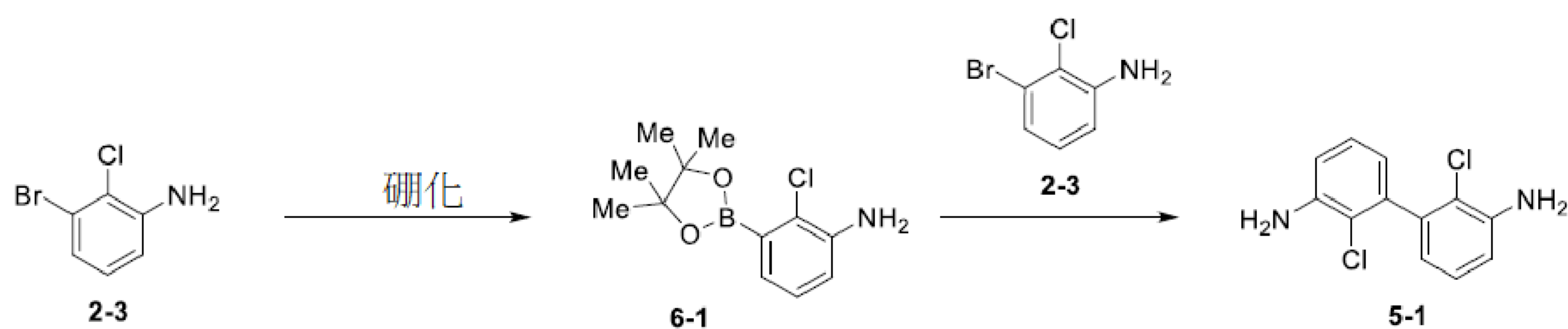
【0120】 可使用流程 5 中所示之過程來合成化合物 1。在適合之鹼，諸如但不限於第三丁醇鉀存在下化合物 5-2 與化合物 5-1 反應可得到所需化合物 5-3。在酸性條件(例如鹽酸或三氟乙酸)下移除化合物 5-3 之 Boc 基團以得到化合物 5-5 之後，用鹼中和得到化合物 5-6。可藉由用化合物 5-4 進行還原胺化將乙烷-2,1-二基(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸基引入所得二胺中以產生化合物 1。

流程 5

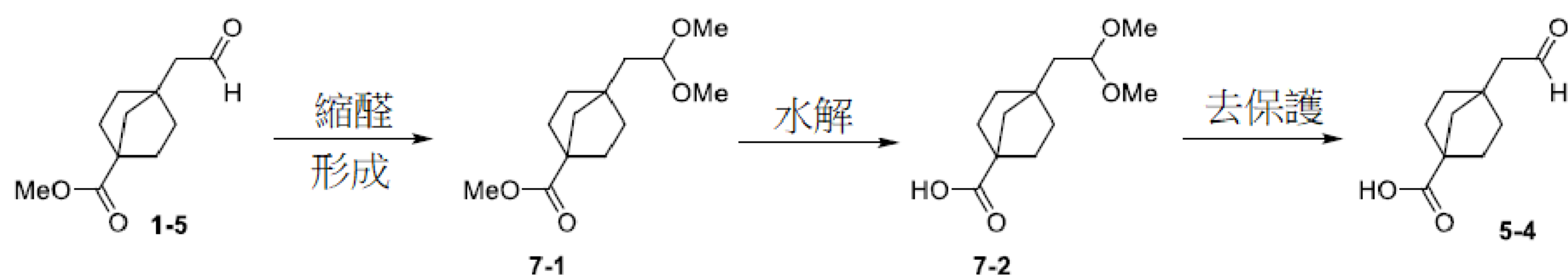


【0121】 可根據流程 6 製備式 5-1 之化合物。可在標準條件下[例如在雙(頻哪醇根基)二硼及鈀觸媒，諸如肆(三苯基膦)鈀(0)及乙酸鈀(II)存在下]使化合物 2-3 轉化成硼酸酯 6-1。在標準條件下化合物 2-3 與式 6-1 之硼酸酯的鈀催化之交叉偶合反應(諸如鈴木偶合反應，例如在鈀觸媒及適合鹼存在下)可產生式 5-1 之化合物。

流程 6



流程7



【0122】 在一些實施例中，藉由包括以下之過程製備化合物 5-4：

使化合物 1-5 轉化成化合物 7-1；

使化合物 7-1 轉化成化合物 7-2；及

使化合物 7-2 轉化成化合物 5-4。

【0123】 在一些實施例中，藉由包括使化合物 1-5 轉化成化合物 7-1 之過程製備化合物 7-1。在一些實施例中，化合物 1-5 轉化成化合物 7-1 在原甲酸三甲酯及酸，諸如對甲苯磺酸存在下進行。

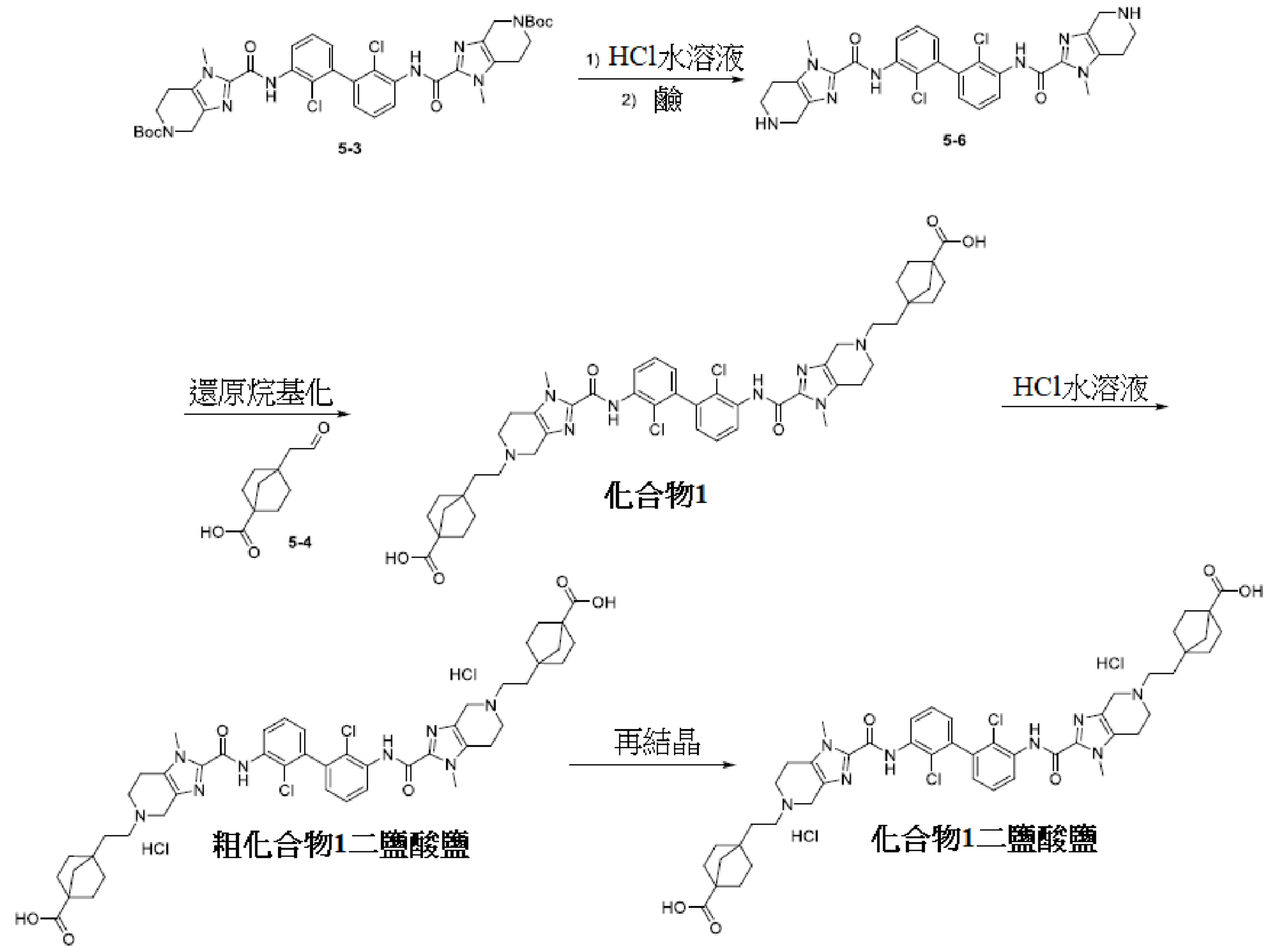
【0124】 在一些實施例中，藉由包括使化合物 7-1 轉化成化合物 7-2 之過程製備化合物 7-2。在一些實施例中，轉化包括化合物 7-1 之水解。

【0125】 在一些實施例中，藉由包括使化合物 7-2 轉化成化合物 5-4 之過程製備化合物 5-4。在一些實施例中，轉化包括使化合物 7-2 去保護。

【0126】 可使用流程 8 中所示之過程來合成化合物 1 及化合物 1 二鹽酸鹽。在酸性條件(例如鹽酸或三氟乙酸)下移除化合物 5-3 之 Boc 基團，繼之以用鹼中和得到化合物 5-6。可藉由用化合物 5-4 進行還原胺化將乙烷-2,1-二基(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸基引入所得二胺中以產生化合物 1。可經由使化合物 1 暴露於 HCl 水溶液來形成粗化合物 1 二鹽酸鹽。粗化合物 1 二鹽酸鹽於例如水及丙酮中

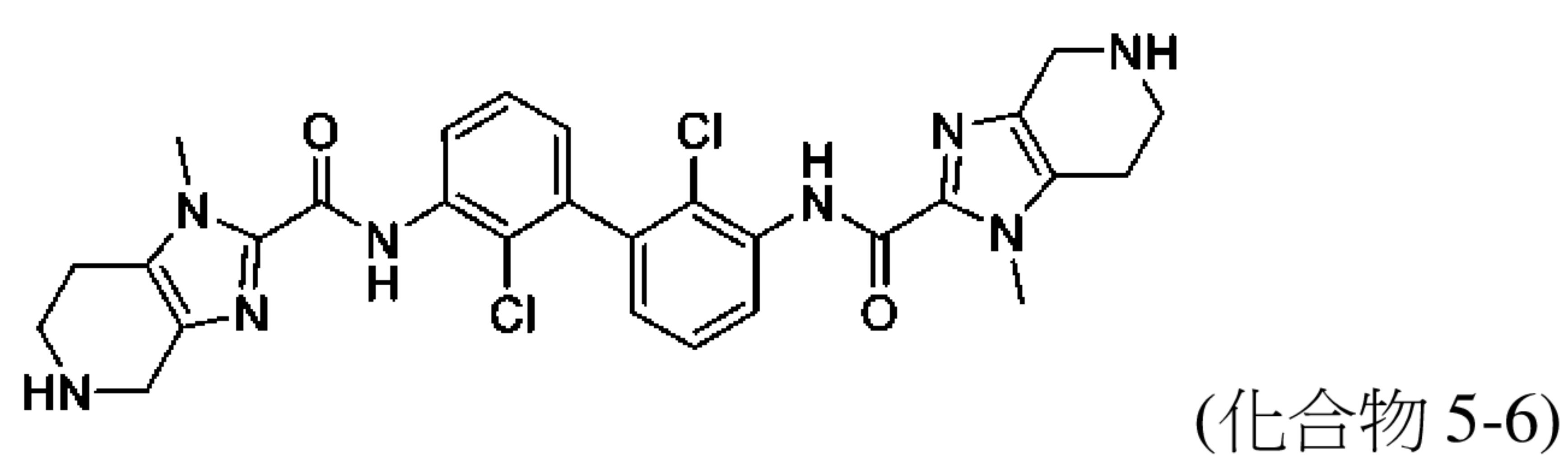
再結晶可用於形成化合物 1 二鹽酸。

流程 8

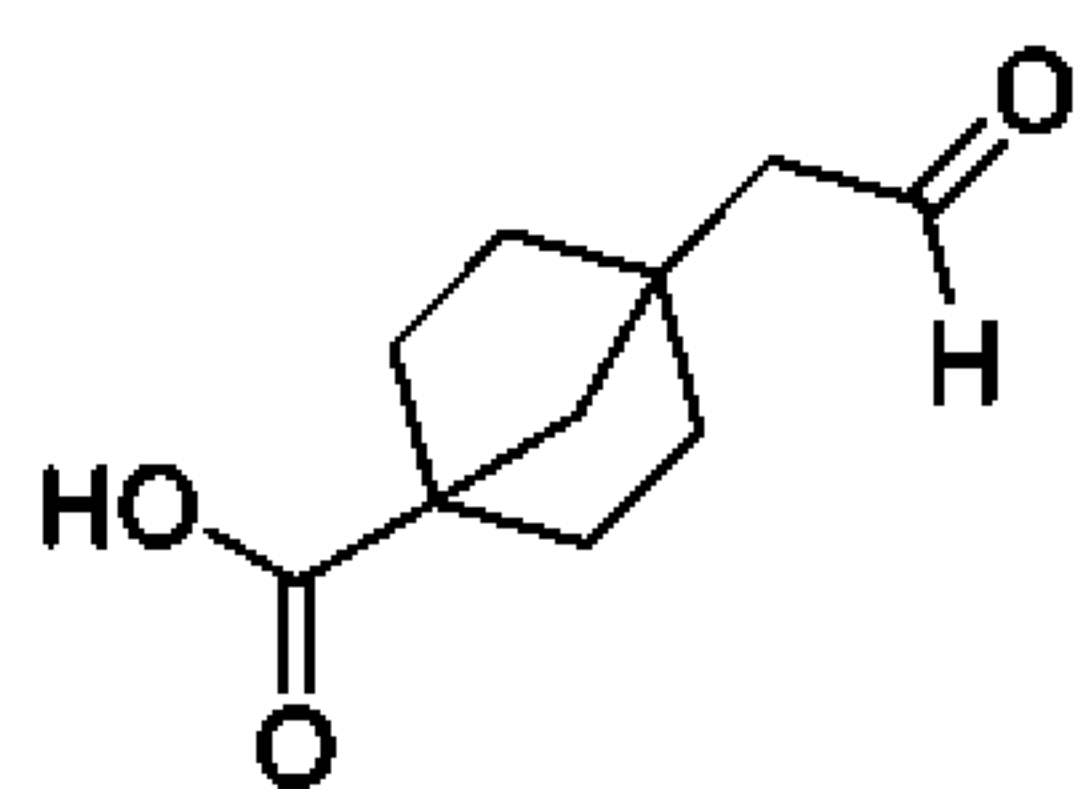


【0127】 因此，本揭示案進一步提供製備化合物 1 或其鹽之過程，該過程包括：

使化合物 5-6：



與 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(化合物 5-4)：



(化合物 5-4)

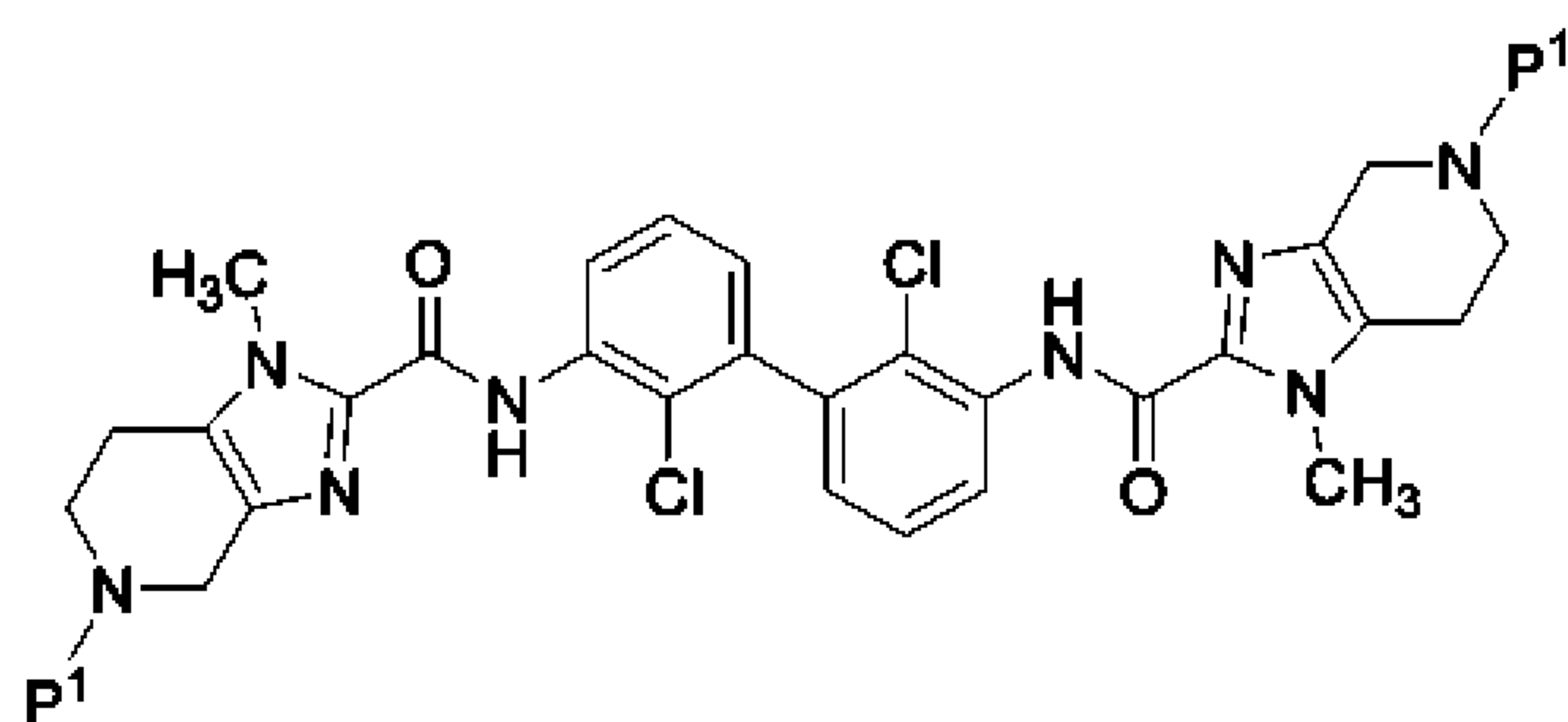
在還原劑存在下反應以形成該化合物 1 或其鹽。

【0128】 在一些實施例中，該還原劑為硼氫化物還原劑(例如 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 、 NaBH_4 或其他含硼之氫化物還原劑)。在一些實施例中，還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。在一些實施例中，在質子酸存在下反應。在一些實施例中，質子酸為三氟乙酸、鹽酸或氫溴酸。在一些實施例中，質子酸為三氟乙酸。

【0129】 在一些實施例中，在溶劑中反應。在一些實施例中，溶劑包含極性非質子性溶劑。在一些實施例中，溶劑包含二氯甲烷。在一些實施例中，溶劑不包含二氯甲烷。在一些實施例中，溶劑包含乙腈。在一些實施例中，溶劑包含水。在一些實施例中，化合物 5-6 與化合物 5-4 之反應包括使用相對於化合物 5-6 約 2 至約 4 莫耳當量之化合物 5-4 或相對於化合物 5-6 約 3 莫耳當量之化合物 5-4。在一些實施例中，化合物 5-6 與化合物 5-4 之反應包括使用相對於化合物 5-6 約 2 至約 4 莫耳當量之三乙醯氧基硼氫化鈉或相對於化合物 5-6 約 3 莫耳當量之三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0130】 在一些實施例中，藉由包括以下之過程製備化合物 5-6：

使化合物 5-3a 去保護：



(化合物 5-3a)

以形成化合物 5-6，其中 P^1 為胺保護基。

【0131】 適當 P^1 保護基包括但不限於 Wuts 及 Greene, Protective Groups in

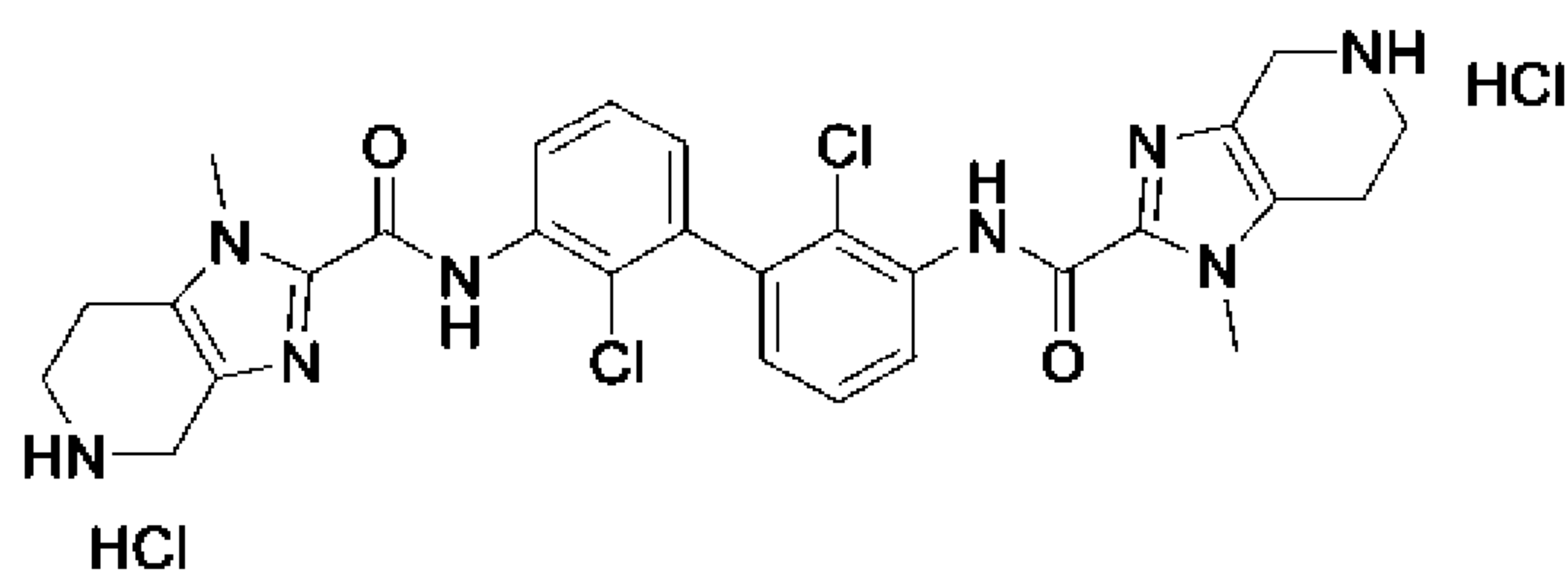
Organic Synthesis, 第 4 版, John Wiley & Sons: New Jersey, 第 696-887 頁(及尤其第 872-887 頁) (2007)中敘述之用於胺之保護基, 該文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中, P^1 為苯甲氧基羰基(Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、2-(三甲基矽基)乙氧基羰基(Teoc)、2-(4-三氟甲基苯基磺醯基)乙氧基羰基(Tsc)、第三丁氧基羰基(BOC)、1-金剛烷氧基羰基(Adoc)、2-金剛烷基羰基(2-Adoc)、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基(Doc)、環己氧基羰基(Hoc)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧基羰基(TcBOC)、乙烯基、2-氯乙基、2-苯基磺醯基乙基、烯丙基、苯甲基、2-硝基苯甲基、4-硝基苯甲基、二苯基-4-吡啶基甲基、 N',N' -二甲基胍基、甲氧基甲基、第三丁氧基甲基(Bum)、苯甲氧基甲基(BOM)或 2-四氫吡喃基(THP)。在一些實施例中, P^1 為 BOC。

【0132】 在一些實施例中, 去保護包括與鹽酸於溶劑中反應, 繼之以與鹼反應以形成該化合物 5-6。在一些實施例中, 鹽酸為鹽酸水溶液。在一些實施例中, 溶劑為醇。在一些實施例中, 醇可為 C_{1-6} 烷基-OH, 諸如甲醇。在一些實施例中, 在約 20°C 至約 70°C、約 25°C 至約 60°C、約 30°C 至約 60°C 或約 50°C 至約 55°C 之溫度下進行反應。

【0133】 在一些實施例中, 去保護包括使該化合物 5-3a 與鹽酸於溶劑中反應, 繼之以與鹼金屬碳酸鹽於包含水及 THF 之溶劑中反應以形成該化合物 5-6。

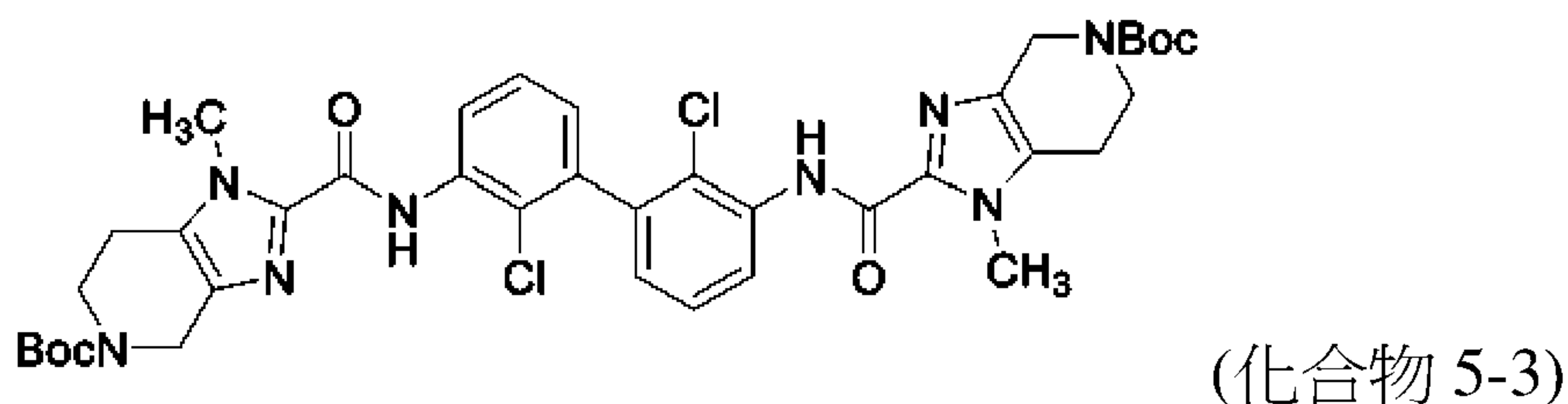
【0134】 在一些實施例中, 去保護包括使該化合物 5-3a 與鹽酸於包含甲醇之溶劑中反應, 繼之以與碳酸氫鈉於包含水及 THF 之溶劑中反應以形成該化合物 5-6。

【0135】 在一些實施例中, 去保護包括：
使該化合物 5-3a 與鹽酸於溶劑中反應以形成化合物 5-5：



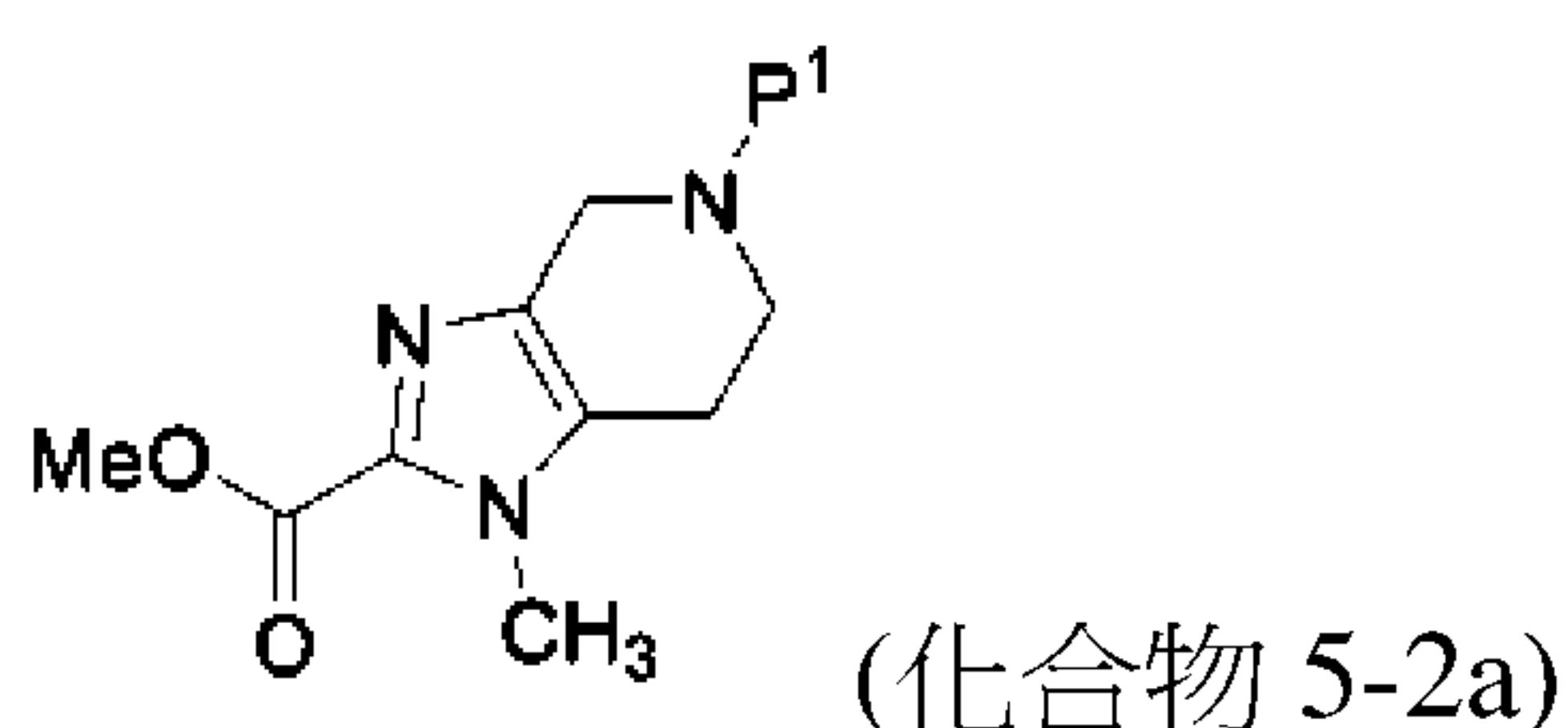
用鹼中和該化合物 5-5 以形成該化合物 5-6。

【0136】 在一些實施例中，化合物 5-3a 為化合物 5-3：

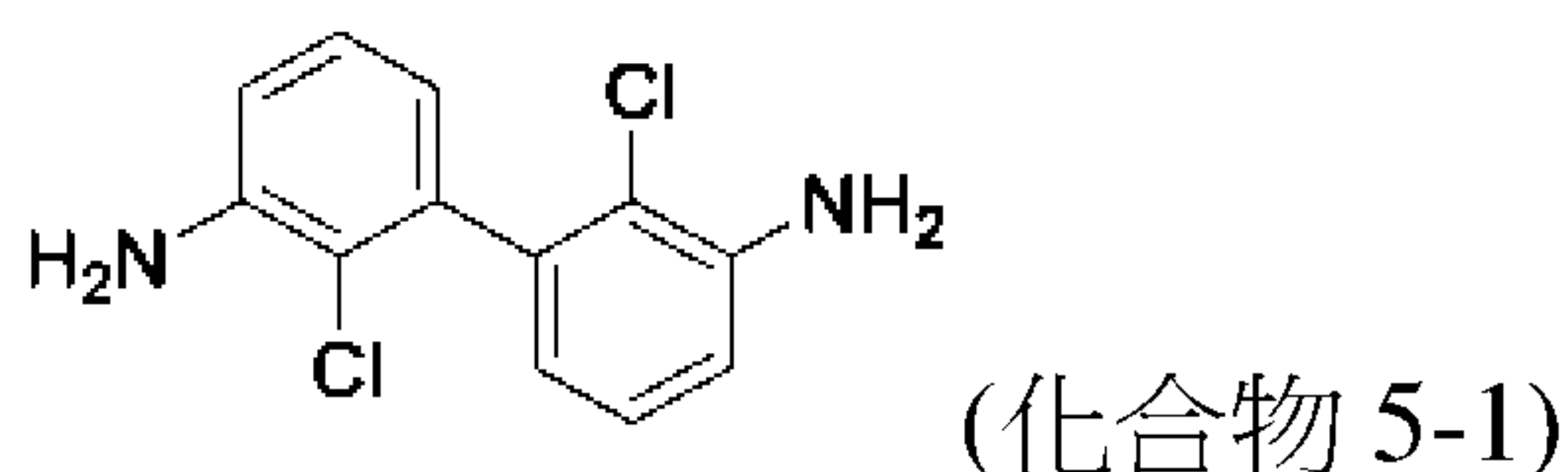


在一些實施例中，藉由包括以下之過程製備該化合物 5-3a：

使化合物 5-2a：



與化合物 5-1：



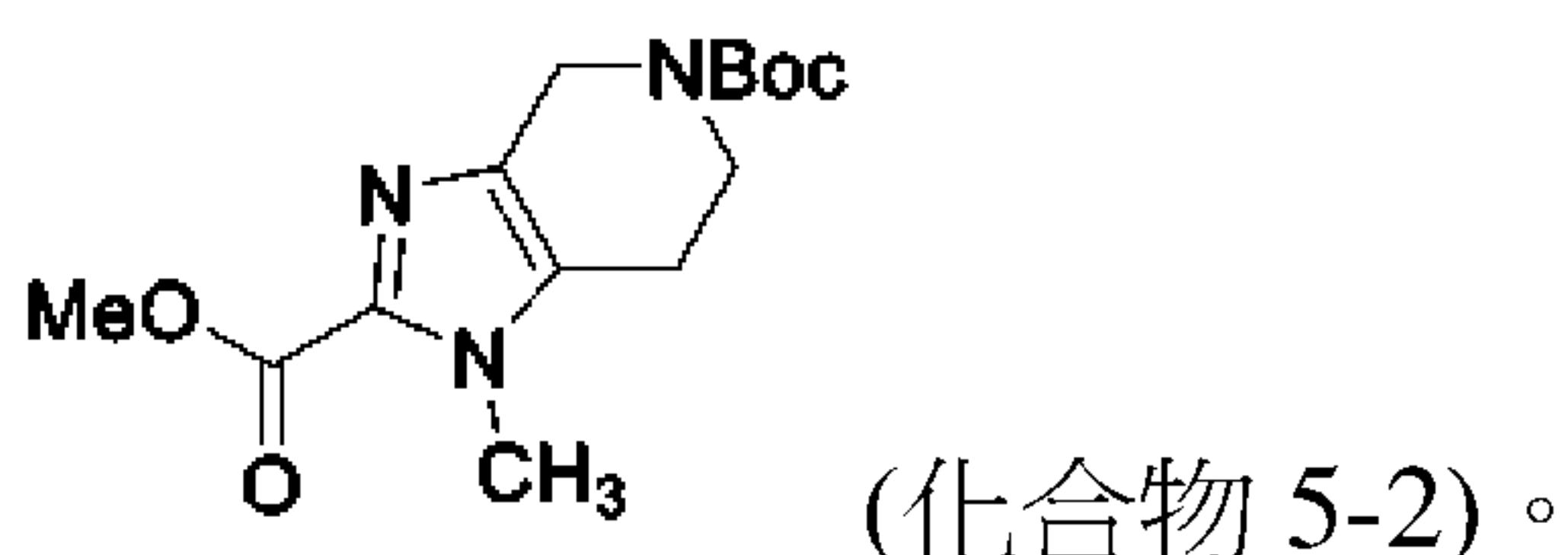
在鹼存在下於溶劑中反應以形成該化合物 5-3a，其中 P¹ 為胺保護基。

【0137】 在一些實施例中，鹼為鹼金屬鹼。在一些實施例中，鹼為鹼金屬醇鹽。在一些實施例中，鹼為 2-甲基丙-2-醇鉀。在一些實施例中，化合物 5-2a 與化合物 5-1 之反應在溶劑存在下進行。在某個實施例中，溶劑包含極性非質子性溶劑，諸如四氫呋喃。在一些實施例中，化合物 5-2a 與化合物 5-1 之反應包括使用相對於化合物 5-1 約 2 至約 4 莫耳當量之化合物 5-2a、相對於化合物 5-1 約 2 至約 3 莫耳當量之化合物 5-2a 或相對於化合物 5-1 約 2.5 莫耳當量之化合物

5-2a。

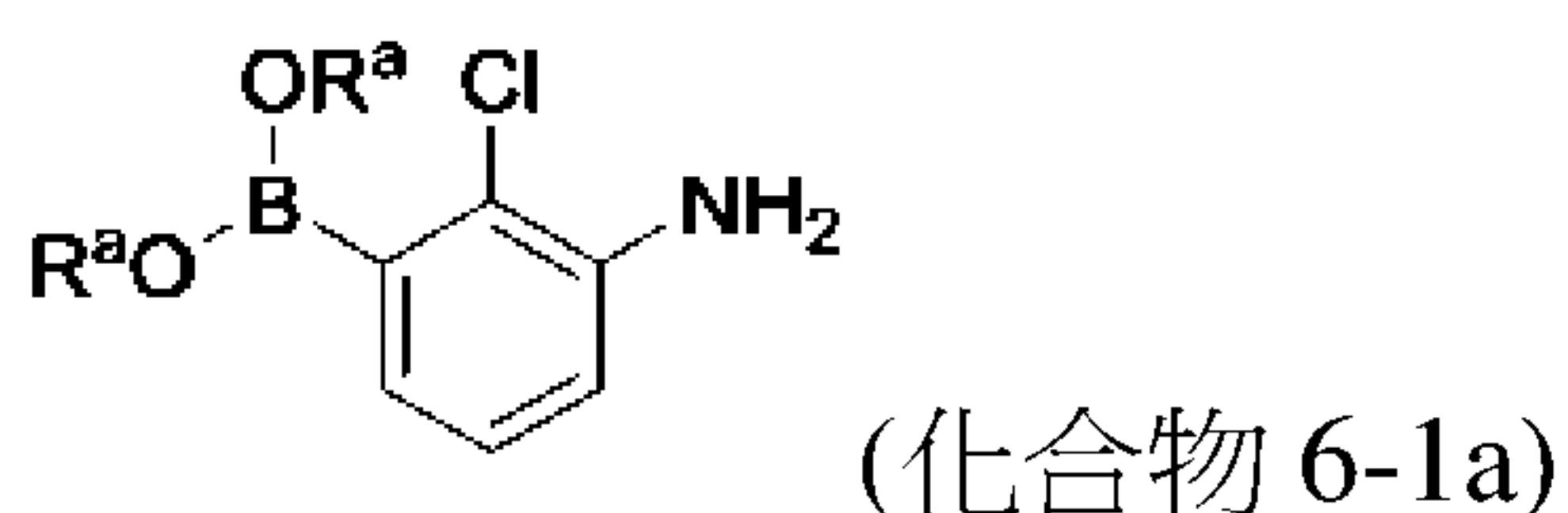
【0138】 在一些實施例中，化合物 5-2a 與化合物 5-1 之反應在 2-甲基丙-2-醇鉀存在下於包含 THF 之溶劑中進行。

【0139】 在一些實施例中，化合物 5-2a 為化合物 5-2：

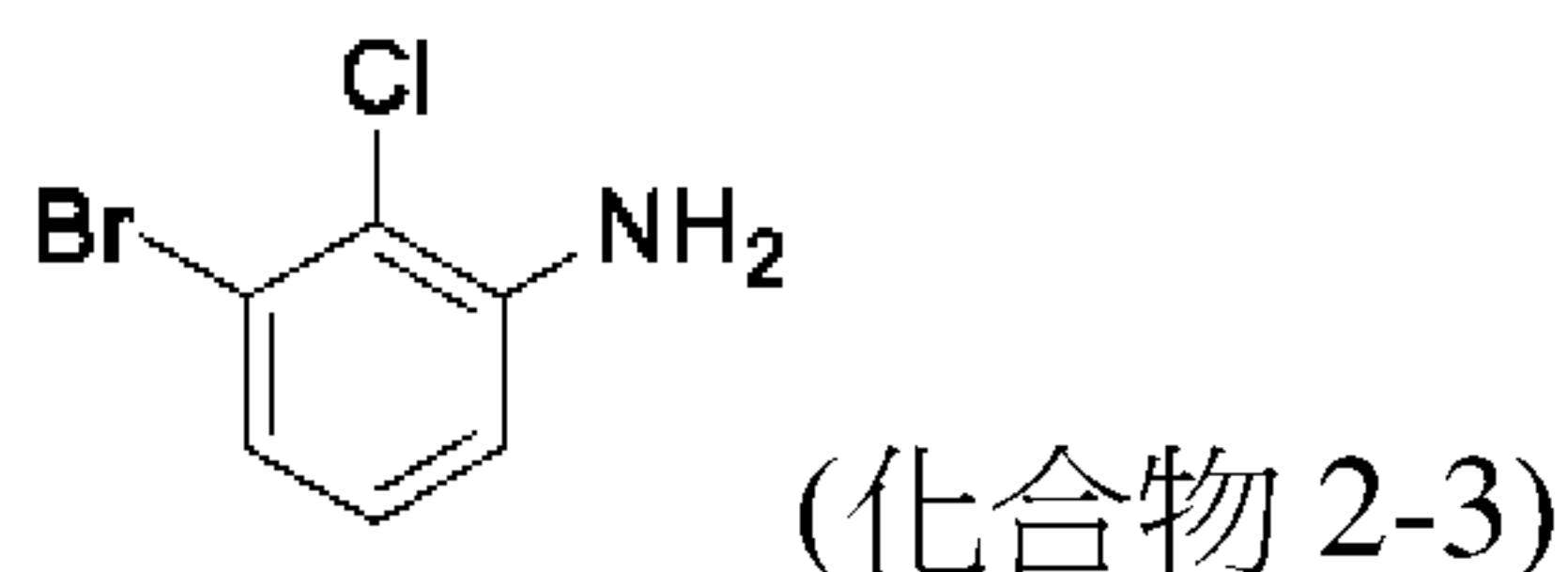


在一些實施例中，藉由包括以下之過程製備化合物 5-1：

使化合物 6-1a：

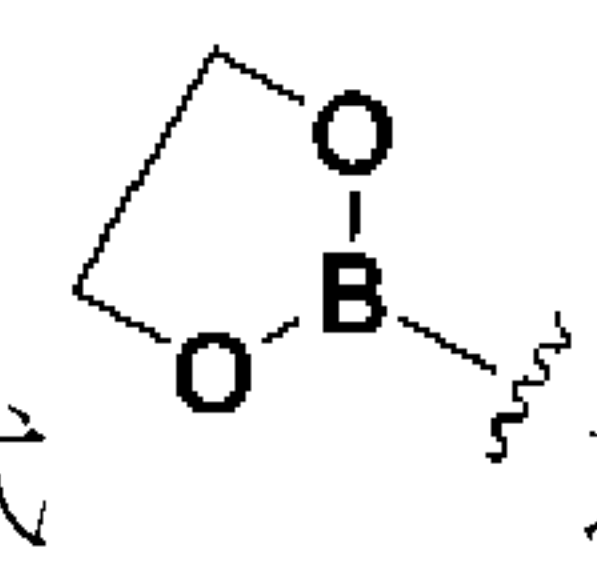


與化合物 2-3：



在鈴木觸媒(Suzuki catalyst)及鹼存在下於溶劑中反應以形成該化合物 5-1，其中：

各 R^a 係獨立地選自 H 及 C₁₋₆ 烷基；或

各 R^a 與其所連接之氧原子及氧原子所連接之硼原子一起形成式  之環，該環視情況經 1、2、3 或 4 個 C₁₋₄ 烷基取代。

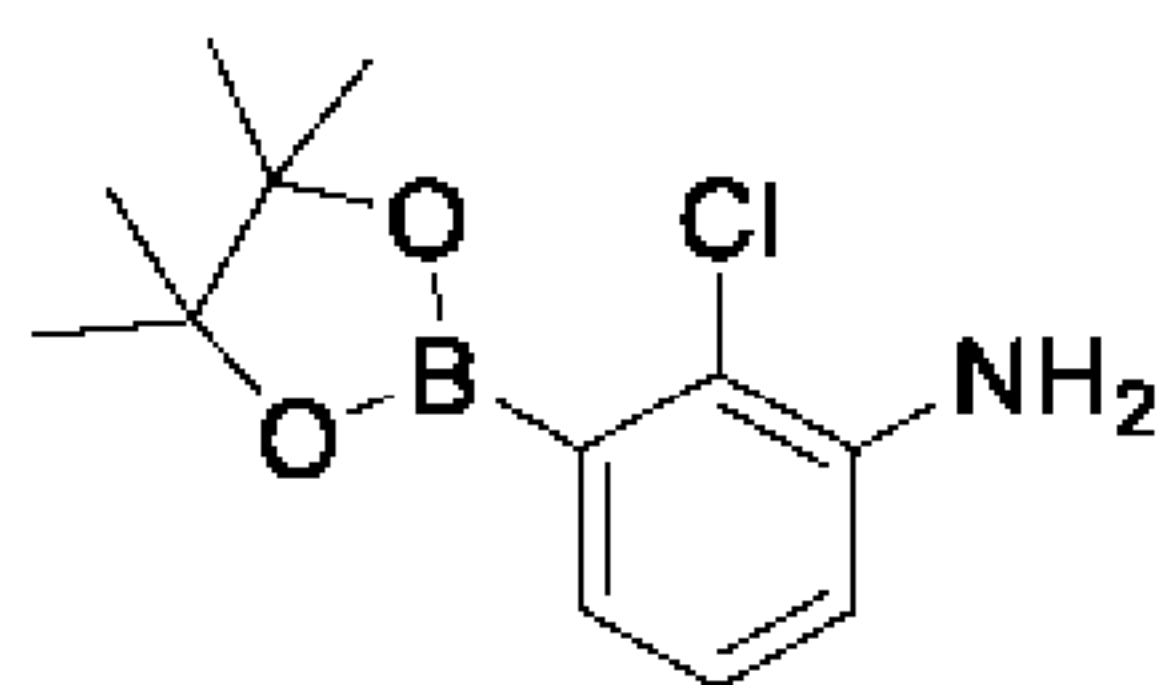
【0140】 如本文所用，術語「烷基」係指可為直鏈或支鏈之飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基。在一些實施例中，烷基部分為甲基。

【0141】 鈴木偶合反應可使用許多鈀(0)及鈀(II)觸媒引發且在此項技術中已

知之條件下進行(參見例如 Miyaura 及 Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, 其藉此以全文引用之方式併入)。在一些實施例中, 鈀觸媒為 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ 。在一些實施例中, 觸媒為二氯雙[二-第三丁基(對二甲基胺基苯基)膦基]鈀。

【0142】 在一些實施例中, 化合物 6-1a 與化合物 2-3 之反應在二氯雙[二-第三丁基(對二甲基胺基苯基)膦基]鈀及乙酸鉀存在下於包含二噁烷及水之溶劑中進行。

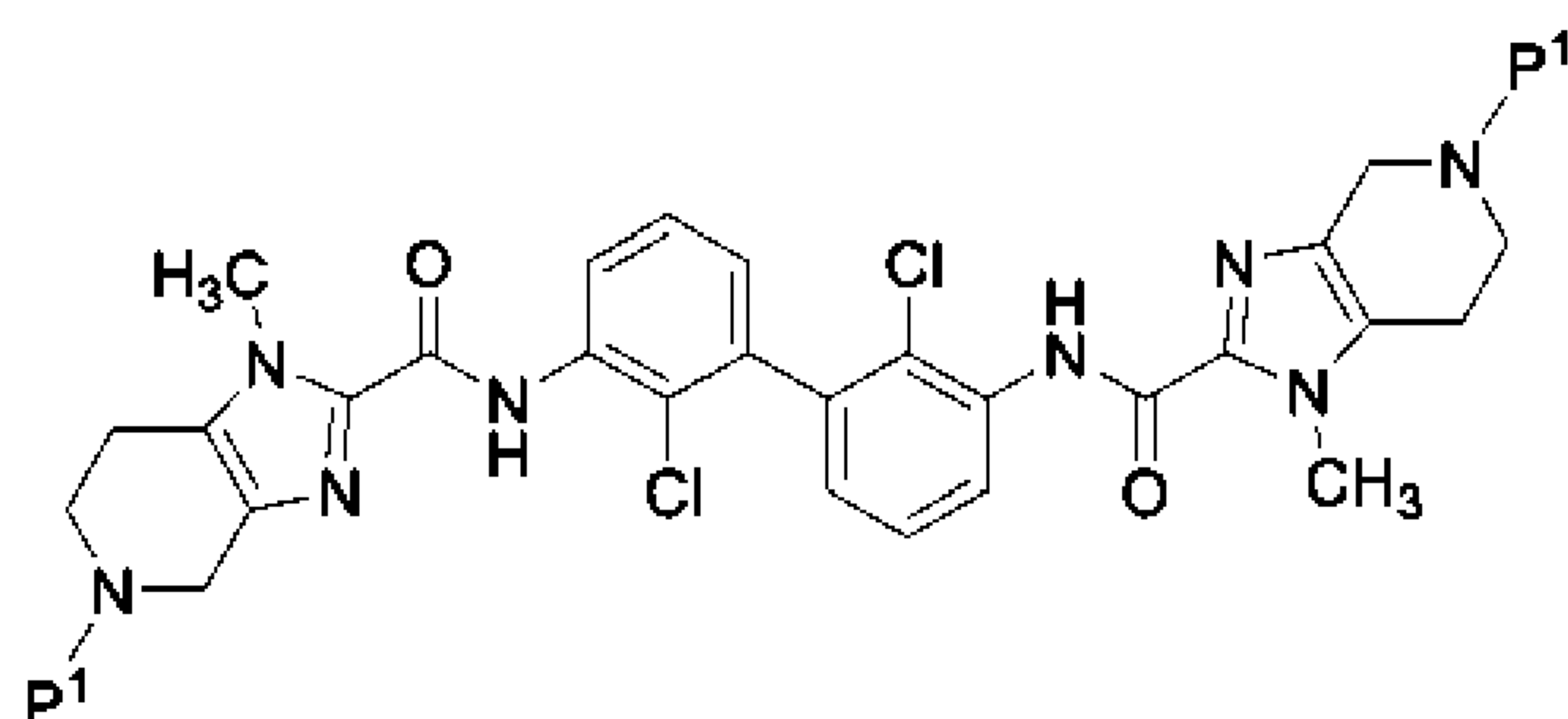
【0143】 在一些實施例中, 該化合物 6-1a 為化合物 6-1:



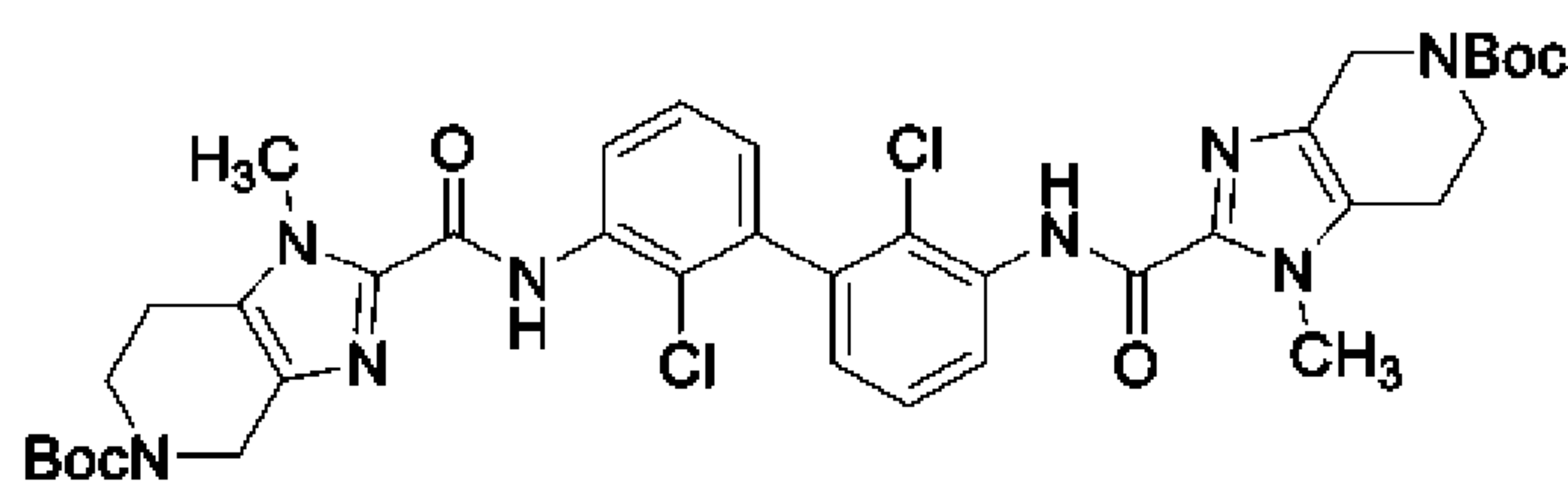
(化合物 6-1)。

【0144】 可根據流程 7 製備式 5-4 之化合物。可在標準條件下[例如在原甲酸三甲酯及酸, 諸如對甲苯磺酸存在下]使化合物 1-5 轉化成縮醛 7-1。可在鹼性條件下使酯 7-1 水解以得到酸 7-2。接著, 可在酸性條件下使 7-2 之縮醛去保護以產生醛 5-4。

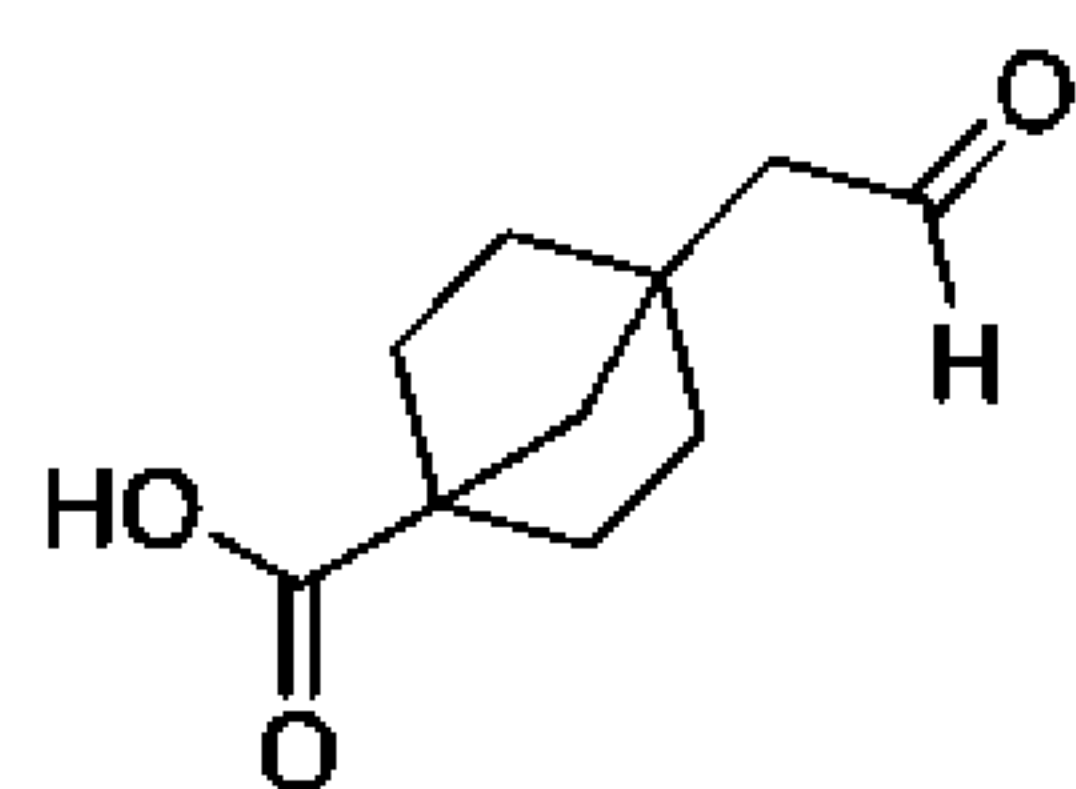
【0145】 在一些實施例中, 本揭示案提供一種化合物, 其係選自化合物 5-3a、化合物 5-3、化合物 5-4 及化合物 5-1:



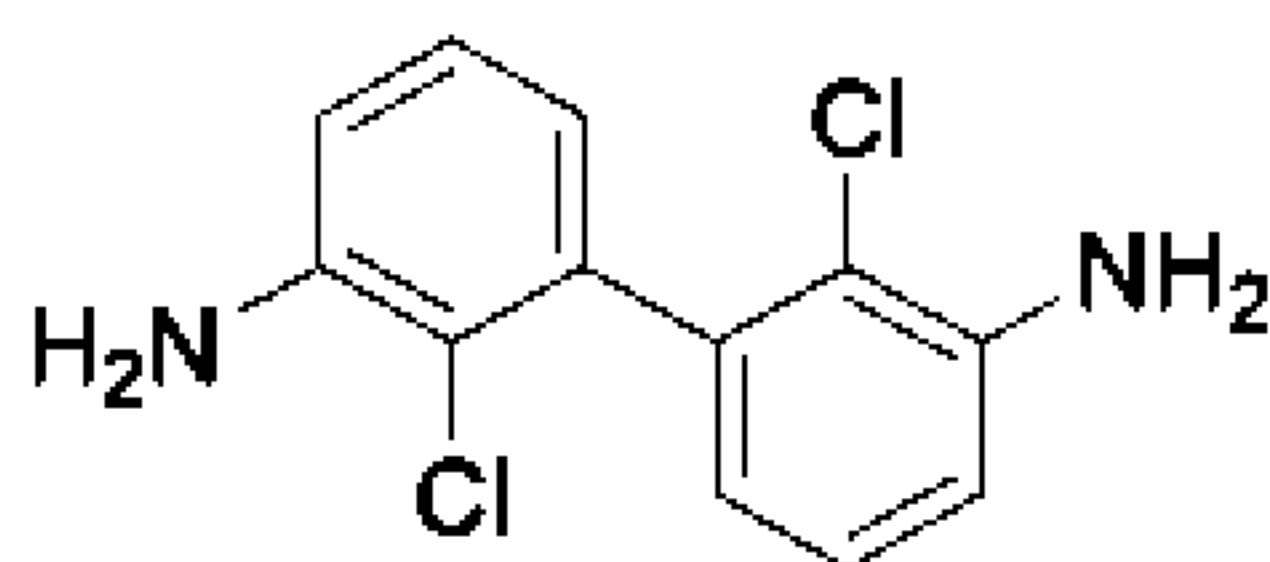
(化合物 5-3a)



(化合物 5-3)



(化合物 5-4)



(化合物 5-1)

或其鹽。

結晶游離鹼

【0146】 在一些實施例中，藉由流程 5 中所描繪之過程製備 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (化合物 1) 之結晶游離鹼。

【0147】 在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼可藉由實質上如圖 1 中所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖樣特徵化。

【0148】 在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度處。

【0149】 在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼展現具有起始溫度為 $33 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $70 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $244 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $250 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第二吸熱峰的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 結晶游離鹼具有實質上如圖 3 中所描繪之 TGA 溫譜圖。

使用方法

【0150】 本揭示案所述之固體形式及鹽形式可抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性，且因此適用於治療與 PD-1 活性相關之疾病及病症以及與 PD-L1，包括其與諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80) 之其他蛋白質之相互作用相關之疾病及病症。在某些實施例中，本揭示案所述之固體形式及鹽形式適用於治療性投藥以增強、刺激及/或增加癌症、慢性感染或敗血症中之免疫性，包括增強對疫苗接種之反應。在一些實施例中，本揭示案提供一種用於抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之方法。該方法包括向個體或患者投與化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。本揭示案所述之固體形式及鹽形式可單獨，與其他藥劑或療法組合，或作為佐劑或新佐劑使用，用於治療疾病或病症，包括癌症或感染性疾病。對於本文所述之用途，可使用本揭示案所述之固體形式及鹽形式中之任一者，包括本揭示案之實施例或申請專利範圍中之任一項。

【0151】 本揭示案所述之固體形式及鹽形式抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用，使得 PD-1 路徑阻斷。PD-1 之阻斷可增強哺乳動物，包括人類對癌細胞及感染性疾病之免疫反應。在一些實施例中，本揭示案提供使用化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型活體內治療個體或患者以使得癌性腫瘤之生長受抑制。化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型可用於抑制癌性腫瘤之生長。或者，如下文所述，化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型可與其他藥劑或

標準癌症治療聯合使用。在一個實施例中，本揭示案提供一種用於活體外抑制腫瘤細胞生長之方法。該方法包括使腫瘤細胞活體外與化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型接觸。在另一個實施例中，本揭示案提供一種用於抑制個體或患者中之腫瘤細胞生長之方法。該方法包括向有需要之個體或患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。

【0152】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。癌症之實例包括可使用本揭示案之鹽抑制生長之彼等癌症及典型地對免疫療法起反應之癌症。

【0153】 在一些實施例中，本揭示案提供一種增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。

【0154】 使用本揭示案所述之固體形式及鹽形式可治療之癌症之實例包括但不限於骨癌；胰臟癌；皮膚癌；頭頸癌；皮膚或眼內惡性黑色素瘤；子宮癌；卵巢癌；直腸癌；肛門區癌；胃癌；睪丸癌；子宮癌；輸卵管癌；子宮內膜癌；子宮內膜癌；子宮頸癌；陰道癌；陰門癌；霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)；非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)；食道癌；小腸癌；內分泌系統癌；甲狀腺癌；副甲狀腺癌；腎上腺癌；軟組織肉瘤；尿道癌；陰莖癌；慢性或急性白血病，包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病；兒童期實體腫瘤；淋巴細胞性淋巴瘤；膀胱癌；腎臟或尿道癌；腎盂癌；中樞神經系統(CNS)贅瘤；原發性 CNS 淋巴瘤；腫瘤血管生成；脊髓軸腫瘤；腦幹神經膠質瘤；垂體腺瘤；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；表皮樣癌；鱗狀細胞癌；T 細胞淋巴瘤；環境誘發之癌症，包括石棉

誘發之彼等癌症；及該等癌症之組合。本揭示案所述之固體形式及鹽形式亦適用於治療轉移癌，尤其表現 PD-L1 之轉移癌。

【0155】 在一些實施例中，用本揭示案所述之固體形式及鹽形式可治療之癌症包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌(例如侵襲性乳癌)、結腸癌、肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、鱗狀細胞頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)、泌尿道上皮癌(例如膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌(NMIBC))及高微衛星不穩定性(MSI^高)癌症。另外，本揭示案包括可使用本揭示案之鹽抑制生長之難治性或復發性惡性病。

【0156】 在一些實施例中，使用本揭示案所述之固體形式及鹽形式可治療之癌症包括但不限於實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠質母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液學癌症(例如淋巴瘤；白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)；DLBCL；套細胞淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性)；霍奇金氏淋巴瘤；或多發性骨髓瘤)，及該等癌症之組合。

【0157】 在一些實施例中，使用本揭示案所述之固體形式及鹽形式可治療之癌症包括但不限於膽管細胞癌、膽管癌、膽道癌、三陰性乳癌、橫紋肌肉瘤、小細胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝細胞癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、腦癌、腦腫瘤、星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維瘤、基底細胞癌、軟骨肉瘤、上皮樣肉瘤、眼癌、輸卵管癌、胃腸癌、胃腸道間質瘤、毛細胞白血病、腸癌、胰島細胞癌、口腔癌、口癌、咽喉癌、喉頭癌、唇癌、間皮瘤、頸癌、鼻腔癌、

眼部癌症、眼部黑色素瘤、骨盆癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、竇癌、脊髓癌、舌癌、小管癌、尿道癌及輸尿管癌。

【0158】 在一些實施例中，本揭示案所述之固體形式及鹽形式可用於治療鎌狀細胞疾病及鎌狀細胞貧血。

【0159】 在一些實施例中，使用本揭示案所述之固體形式及鹽形式可治療之疾病及適應症包括但不限於血液學癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、生殖泌尿道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症及皮膚癌。

【0160】 例示性血液學癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)及自發性血小板增多症(ET))、骨髓化生不良症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)及多發性骨髓瘤(MM)。

【0161】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0162】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC) (例如鱗狀細胞 NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(小支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤性錯構瘤及間皮瘤。

【0163】 例示性胃腸癌包括食道癌(癌瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、腺癌)、胰臟癌(管狀腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、vip 瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、

卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌(例如結腸直腸腺癌)。

【0164】 例示性生殖泌尿道癌包括腎癌(腺癌、威爾姆氏瘤(Wilm's tumor) [腎母細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂瘤)。在一些實施例中，癌症為泌尿系統癌(例如乳頭狀腎癌、睪丸生殖細胞癌、嫌色性腎細胞癌、透明細胞腎癌或前列腺腺癌)。

【0165】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管細胞癌、肝母細胞癌、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0166】 例示性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0167】 例示性神經系統癌包括顱癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃瘤、變形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天瘤)及脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)，以及神經母細胞瘤及萊-杜二氏病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0168】 例示性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌瘤、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、漿液性腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌)、顆粒-卵泡膜細胞腫瘤、塞-萊二氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig

cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、陰門癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄形肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。

【0169】 例示性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌(例如皮膚鱗狀細胞癌)、卡波西氏肉瘤、發育不良痣(moles dysplastic nevi)、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。在一些實施例中，使用本揭示案之鹽可治療之疾病及適應症包括但不限於鎌狀細胞疾病(例如鎌狀細胞貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓化生不良症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及泌尿道上皮癌。

【0170】 本揭示案所述之固體形式及鹽形式對 PD-1 路徑之阻斷亦可用於治療感染，諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染。本揭示案提供一種用於治療諸如病毒感染之感染的方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病毒的實例包括但不限於人類免疫缺陷病毒、人類乳頭瘤病毒、流感、A 型、B 型、C 型或 D 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉病毒(ebolavirus)及麻疹病毒。在一些實施例中，引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病毒包括但不限於肝炎(A 型、B 型或 C 型)、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、艾柯病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、痘瘡病毒、HTLV 病毒、登革熱病毒、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒、結核病及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0171】 本揭示案提供一種用於治療細菌感染之方法。該方法包括向有需要

之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原細菌的非限制性實例包括披衣菌、立克次體菌(rickettsial bacteria)、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌及淋球菌、克留氏菌(klebsiella)、變形桿菌、沙雷氏菌(serratia)、假單胞菌、退伍軍人症桿菌(legionella)、白喉、沙氏桿菌(salmonella)、芽孢桿菌、霍亂、破傷風、肉毒桿菌、炭疽、瘟疫、鉤端螺旋體病及萊姆病(Lyme's disease)細菌。

【0172】 本揭示案提供一種用於治療真菌感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原真菌的非限制性實例包括念珠菌(Candida) (白色念珠菌(albicans)、克魯斯念珠菌(krusei)、光滑念珠菌(glabrata)、熱帶念珠菌(tropicalis)等)、新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、麴菌(Aspergillus) (薰煙色麴菌(fumigatus)、黑麴菌(niger)等)、毛黴菌屬(Genus Mucorales) (毛黴(mucor)、犁頭黴(absidia)、根黴(rhizophus))、申克氏孢子絲菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)及莢膜組織漿菌(Histoplasma capsulatum)。

【0173】 本揭示案提供一種用於治療寄生蟲感染之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原寄生蟲的非限制性實例包括溶組織阿米巴 (Entamoeba histolytica)、大腸纖毛蟲 (Balantidium coli)、變形纖毛蟲 (Naegleria fowleri)、棘阿米巴屬(Acanthamoeba sp.)、梨形鞭毛蟲(Giardia lamblia)、隱孢子蟲屬(Cryptosporidium sp.)、肺胞囊蟲(Pneumocystis carinii)、間日瘧原蟲(Plasmodium vivax)、焦蟲(Babesia microti)、布魯氏錐蟲(Trypanosoma brucei)、克魯氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)、黑熱病利什曼原蟲(Leishmania donovani)、弓蟲

(*Toxoplasma gondi*)及巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0174】 本揭示案提供一種用於治療神經退化性疾病或病症之方法。該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。神經退化性疾病或病症之非限制性實例包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨汀頓氏病(Huntington's disease)、普里昂疾病(prion disease)、運動神經元疾病、脊髓小腦性失調症及脊髓性肌肉萎縮症。

【0175】 據信固體形式及鹽形式可具有令人滿意之藥理學型態及有前景之生物醫藥學性質，諸如毒理學型態、代謝及藥物動力學性質、溶解度及滲透性。應瞭解，適當生物醫藥學性質之確定在熟習此項技術者之知識範圍內，例如，確定細胞中之細胞毒性或抑制某些標靶或通道以確定潛在毒性。

【0176】 可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0177】 片語「治療有效量」係指活性固體形式、鹽形式或其結晶型在組織、系統、動物、個體或人類中引起由研究者、獸醫、醫學博士或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應之量。

【0178】 如本文所用，術語「治療」或「治療法」係指以下一或多項：(1)抑制疾病，例如，抑制正在經歷或顯示出疾病、疾患或病症之病態或症狀之個體的疾病、疾患或病症(亦即，遏止病態及/或症狀進一步發展)；及(2)改善疾病，例如，改善正在經歷或顯示出疾病、疾患或病症之病態或症狀之個體的疾病、疾患或病症(亦即，逆轉病態及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重性。

【0179】 在一些實施例中，固體形式及鹽形式適用於預防或降低發展本文所

提及之疾病中之任一者之風險；例如，預防或降低發展可能易患疾病、疾患或病症，但尚未經歷或顯示出疾病之病態或症狀之個體的疾病、疾患或病症之風險。

組合療法

免疫檢查點療法

【0180】 本揭示案所述之固體形式及鹽形式可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療疾病，諸如癌症或感染。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對以下免疫檢查點分子之抑制劑：諸如 CBL-B、CD20、CD122、CD96、CD73、CD47、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、HPK1、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 (4-1BB) 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA 之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文提供之本文所述之固體形式及鹽形式可與選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGF β 抑制劑之一或多種藥劑組合使用。

【0181】 在一些實施例中，本文所提供之固體形式及鹽形式可與例如 OX40、CD27、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB) 之免疫檢查點分子之一或多種促效劑組合使用。

【0182】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8 及 CD137 (亦稱為 4-1BB) 之促效劑。

【0183】 在一些實施例中，CD137 之促效劑為烏瑞魯單抗(urelumab)。在一些實施例中，CD137 之促效劑為烏托米單抗(utomilumab)。

【0184】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 CD40 之促效劑。在一些實施例中，CD40 之促效劑為 CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M 或 Chi Lob 7/4。

【0185】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 ICOS 之促效劑。在一些實施例中，ICOS 之促效劑為 GSK-3359609、JTX-2011 或 MEDI-570。

【0186】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 CD28 之促效劑。在一些實施例中，CD28 之促效劑為舍利珠單抗(theralizumab)。

【0187】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 CD27 之促效劑。在一些實施例中，CD27 之促效劑為伐立魯單抗(varlilumab)。

【0188】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 TLR7/8 之促效劑。在一些實施例中，TLR7/8 之促效劑為 MEDI9197。

【0189】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0190】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、匹利珠單抗(pidilizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、西利單抗(cetrelimab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、信迪利單抗(sintilimab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10 或 TSR-042。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB

(例如烏瑞魯單抗、烏托米單抗)。

【0191】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)、德瓦魯單抗(durvalumab) (Imfinzi®)、阿替珠單抗(atezolizumab) (Tecentriq®)、阿維魯單抗(Avelumab) (Bavencio®)、MSB0010718C、替雷利珠單抗(tislelizumab)、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20 或 LY3300054。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0192】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 及 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 雙特異性抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 雙特異性抗體為 MCLA-136。

【0193】 在一些實施例中，抑制劑為 MCLA-145。

【0194】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0195】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 及 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 PD-1/CTLA-4 雙特異性抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/CTLA-4 抗體為 AK104。

【0196】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016、LAG525、INCAGN2385 或依拉吉德 α (eftilagimod alpha) (IMP321)。

【0197】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CD73 之抑制劑。在

一些實施例中，CD73 之抑制劑為奧雷魯單抗(oleclumab)。在一些實施例中，CD73 之抑制劑為 MEDI9447。

【0198】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 TIGIT 之抑制劑。在一些實施例中，TIGIT 之抑制劑為 OMP-31M32。

【0199】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 VISTA 之抑制劑。在一些實施例中，VISTA 之抑制劑為 JNJ-61610588 或 CA-170。

【0200】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 B7-H3 之抑制劑。在一些實施例中，B7-H3 之抑制劑為恩必利珠單抗(enoblituzumab)、MGD009 或 8H9。

【0201】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 KIR 之抑制劑。在一些實施例中，KIR 之抑制劑為利利單抗(lirilumab)或 IPH4102。

【0202】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 A2aR 之抑制劑。在一些實施例中，A2aR 之抑制劑為 CPI-444。

【0203】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 TGF- β 之抑制劑。在一些實施例中，TGF- β 之抑制劑為曲貝德生(trabedersen)、加魯舒替尼(galusertinib)或 M7824。

【0204】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PI3K- γ 之抑制劑。在一些實施例中，PI3K- γ 之抑制劑為 IPI-549。

【0205】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CD47 之抑制劑。在一些實施例中，CD47 之抑制劑為 Hu5F9-G4 或 TTI-621。

【0206】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CD70 之抑制劑。在一些實施例中，CD70 之抑制劑為庫薩圖珠單抗(cusatuzumab)或 BMS-936561。

【0207】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 TIM3 之抑制劑，例

如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體為 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0208】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 GITR 之促效劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，促效劑為 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873 或 MEDI6469。

【0209】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之促效劑為 OX40 之促效劑，例如 OX40 促效劑抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體為 MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178 或 9B12。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白為 MEDI6383。

【0210】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CD20 之抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗(obinutuzumab) 或利妥昔單抗(rituximab)。

【0211】 本揭示案之固體形式及鹽形式可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之結構域之一靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGF β 受體。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-1 及 PD-L1。在一些實施例中，結合至 PD-1 及 PD-L1 之雙特異性抗體為 MCLA-136。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至 PD-L1 及 CTLA-4。在一些實施例中，結合至 PD-L1 及 CTLA-4 之雙特異性抗體為 AK104。

【0212】 在一些實施例中，本揭示案之固體形式及鹽形式可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑為 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括艾卡噪司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。

【0213】 如通篇所提供，額外化合物、抑制劑、藥劑等可與本發明固體形式、鹽形式或其結晶型組合成單個或連續劑型，或其可作為獨立劑型同時或依序投與。

癌症療法

【0214】 癌細胞生長及存活可受多個生物路徑之功能障礙所影響。因此，將不同機制之抑制劑，諸如酶抑制劑、信號轉導抑制劑、染色質動力學抑制劑或免疫反應調節劑組合以治療此類疾患可能為適用的。靶向多於一個信號傳導路徑(或給定信號傳導路徑中所涉及之多於一個生物分子)可降低細胞群體中產生抗藥性之可能性，或降低治療之毒性。

【0215】 本揭示案之固體形式及鹽形式可與一或多種其他療法組合用於治療疾病，諸如癌症或感染。用組合療法可治療之疾病及適應症之實例包括如本文所述之彼等。癌症之實例包括實體腫瘤及非實體腫瘤，諸如液體腫瘤、血液癌症。感染之實例包括病毒感染、細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染。舉例而言，本揭示案之固體形式及鹽形式可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、PI3K (α 、 β 、 γ 、 δ 及多重或選擇性)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM 激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本揭示案之固體形式及鹽形式可與以下抑制劑中之一或多者組合用於治療癌症或感染。可與本揭示案之固體形式及

鹽形式組合用於治療癌症及感染之抑制劑之非限制性實例包括 FGFR 抑制劑 (FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如培美替尼(pemigatinib) (INCY54828)、INCB62079)、EGFR (亦稱為 ErbB-1 或 HER-1)抑制劑(例如埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、凡德他尼(vandetanib)、奧司美替尼(orsimertinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)或帕尼單抗(panitumumab))、VEGFR 抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐單抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿昔替尼(axitinib)、瑞格非尼(regorafenib)、帕納替尼 (ponatinib)、卡博替尼 (cabozantinib)、凡德他尼、雷莫蘆單抗 (ramucirumab)、樂伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept))、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)或尼拉帕尼(niraparib))、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)或伊他替尼(itacitinib) (INCB39110))、IDO 抑制劑(例如艾卡噪司他、NLG919 或 BMS-986205、MK7162)、LSD1 抑制劑(例如 INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如帕薩司貝 (Parsaclisib) (INCB50465)及 INCB50797)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、Pim 抑制劑(例如 INCB53914)、EGFR 抑制劑(亦稱為 ErbB-1 或 HER-1;例如埃羅替尼、吉非替尼、凡德他尼、奧司美替尼、西妥昔單抗、耐昔妥珠單抗或帕尼單抗)、VEGFR 抑制劑或路徑阻斷劑(例如貝伐單抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、瑞格非尼、帕納替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫蘆單抗、樂伐替尼、阿柏西普)、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼、盧卡帕尼、維利帕尼、他拉唑帕尼(talazoparib)或尼拉帕尼)、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、腺苷受體拮抗劑(例如 A2a/A2b 受體拮抗劑)、HPK1 抑制劑、趨化激素受體抑制劑(例如 CCR2 或 CCR5 抑制劑)、SHP1/2 磷酸酶抑制劑、組蛋白去乙酰

酶抑制劑(HDAC) (諸如 HDAC8 抑制劑)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 INCB54329 及 INCB57643)、精胺酸酶抑制劑(INCB001158)、PARP 抑制劑(諸如 盧卡帕尼或奧拉帕尼)、司曲替尼(sitravatinib)、B-Raf 抑制劑-MEK 抑制劑組合(諸如康奈非尼(encorafenib)+比美替尼(binimetinib)、達拉非尼(dabrafenib)+曲美替尼(trametinib)，或考比替尼(cobimetinib)+威羅菲尼(vemurafenib))及腺苷受體拮抗劑或其組合。

【0216】 在一些實施例中，本揭示案之固體形式及鹽形式可與 TLR7 促效劑(例如咪喹莫特(imiquimod))組合。

【0217】 本揭示案之固體形式及鹽形式可進一步與治療癌症之其他方法，例如化學療法、輻照療法、腫瘤靶向療法、輔助療法、免疫療法或手術組合使用。免疫療法之實例包括細胞激素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、雙特異性或多特異性抗體、抗體藥物結合物、授受性 T 細胞轉移、Toll 受體促效劑、STING 促效劑、RIG-I 促效劑、溶瘤病毒療法，及免疫調節性小分子，包括沙利多邁(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑、PI3K δ 抑制劑及類似物。固體形式及鹽形式可與一或多種抗癌藥物，諸如化學治療劑組合投與。化學治療劑之實例包括以下任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酸酶、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞替尼、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、靜脈內白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfan oral)、卡魯甾酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗、苯丁酸氮

芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、
 環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素 D
 (dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素
 (daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼介白素(denileukin)、地尼介白素-白
 喉毒素連接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇
 (docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依
 庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼、雌莫司汀(estramustine)、
 磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦
 (exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷
 (floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群
 (fulvestrant)、吉非替尼、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗-奧唑米星
 (gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸組胺瑞林
 (histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異
 環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α -2a、伊立替
 康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺
 (lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林
 (leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥
 (meclorothamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯嘌呤
 (mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C
 (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone
 phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾菲莫單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑
 (oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗、
 培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed

disodium)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗、魯索替尼、索拉非尼、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙利多邁、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替哌(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、烏拉莫司汀(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸(zoledronate)。

【0218】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(賀癌平(Herceptin))、針對共刺激分子(諸如 CTLA-4)之抗體(例如伊匹單抗)、4-1BB (例如烏瑞魯單抗、烏托米單抗)、針對 PD-1 及 PD-L1 之抗體，或針對細胞激素(IL-10、TGF-β等)之抗體。可與本揭示案之鹽組合用於治療癌症或感染，諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染之針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體的實例包括但不限於納武單抗、派姆單抗、阿替珠單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗及 SHR-1210。

【0219】 本揭示案之固體形式及鹽形式可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。

【0220】 固體形式及鹽形式可與另一種免疫原性劑，諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激性細胞激素之基因轉染之細胞組合。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MARTI 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞激素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0221】 固體形式及鹽形式可與疫苗接種方案組合用於治療癌症。在一些實

施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自人類癌症中所牽涉之病毒之蛋白質，該等病毒諸如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus) (KHSV)。在一些實施例中，本揭示案之固體形式及鹽形式可與自腫瘤組織本身分離之腫瘤特異性抗原，諸如熱休克蛋白組合使用。在一些實施例中，固體形式及鹽形式可與樹突狀細胞免疫組合以達成強效抗腫瘤反應。

【0222】 本揭示案之固體形式及鹽形式可與將表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性巨環肽組合使用。本揭示案之固體形式及鹽形式亦可與活化宿主免疫反應性之巨環肽組合。

【0223】 本揭示案之固體形式及鹽形式可與骨髓移植組合用於治療多種造血源性腫瘤。

【0224】 固體形式及鹽形式可與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素及自體抗原之免疫反應。此種治療方法可特別適用之病原體之實例包括當前不存在有效疫苗之病原體，或習用疫苗不完全有效之病原體。此等病原體包括但不限於 HIV、肝炎(A 型、B 型及 C 型)、流感、疱疹、梨形鞭毛蟲、瘧疾、利什曼原蟲、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、綠膿假單胞菌 (*Pseudomonas Aeruginosa*)。

【0225】 引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病毒包括但不限於人類乳頭瘤病毒、流感、A 型、B 型、C 型或 D 型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、單純疱疹病毒、人類巨細胞病毒、嚴重急性呼吸道症候群病毒、伊波拉病毒、麻疹病毒、疱疹病毒(例如 VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II 及 CMV、愛潑斯坦-巴爾病毒)、黃病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、痘瘡病毒、HTLV 病毒、

登革熱病毒、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC 病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。

【0226】 引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原細菌包括但不限於披衣菌、立克次體菌、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌及淋球菌、克留氏菌、變形桿菌、沙雷氏菌、假單胞菌、退伍軍人症桿菌、白喉、沙氏桿菌、芽孢桿菌、霍亂、破傷風、肉毒桿菌、炭疽、瘟疫、鉤端螺旋體病及萊姆病細菌。

【0227】 引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原真菌包括但不限於念珠菌(白色念珠菌、克魯斯念珠菌、光滑念珠菌、熱帶念珠菌等)、新型隱球菌、麴菌(薰煙色麴菌、黑麴菌等)、毛黴菌屬(毛黴、犁頭黴、根黴)、申克氏孢子絲菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌及荚膜組織漿菌。

【0228】 引起藉由本揭示案之方法可治療之感染之病原寄生蟲包括但不限於溶組織阿米巴、大腸纖毛蟲、變形纖毛蟲、棘阿米巴屬、梨形鞭毛蟲、隱孢子蟲屬、肺胞囊蟲、間日瘧原蟲、焦蟲、布魯氏錐蟲、克魯氏錐蟲、黑熱病利什曼原蟲、弓蟲及巴西鼠鉤蟲。

【0229】 當向患者投與多於一種醫藥劑時，該等醫藥劑可同時、獨立、依序或組合投與(例如對於多於兩種藥劑而言)。

調配物、劑型及投藥

【0230】 當作為藥品採用時，本揭示案之固體形式及鹽形式可呈醫藥組合物之形式投與。因此，本揭示案提供一種組合物，該組合物包含化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。此等組合物可按醫藥技術中所熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，此取決於指示局部抑或全身治療及待治療之區域。投藥可為局部(包括經皮、表皮、眼部及

至黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺部(例如藉由吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括由噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投藥。非經腸投藥可呈單次速注劑量之形式，或可例如由連續灌注泵。用於局部投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉末。習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及類似物可能為必需或可取的。

【0231】 本發明亦包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含本揭示案之固體形式、鹽形式或其結晶型作為活性成分，與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合。在一些實施例中，組合物適合於局部投藥。在製造本發明之組合物中，將活性成分典型地與賦形劑混合，由賦形劑稀釋，或以例如膠囊、藥囊、紙包或其他容器之形式封裝於此種載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，該賦形劑可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉末、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體或於液體介質中)、含有例如至多 10 重量%活性鹽之軟膏、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末。

【0232】 在製備調配物中，在與其他成分組合之前可研磨活性固體形式、鹽形式或其結晶型以提供適當粒度。若活性鹽實質上不溶，則可將其研磨至小於 200 目之粒度。若活性固體形式、鹽形式或其結晶型實質上可溶於水，則可藉由研磨來調節粒度以提供調配物中實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0233】 可使用已知研磨程序(諸如濕磨)來研磨本揭示案之固體形式及鹽形式以獲得適於錠劑形成及適於其他調配物類型之粒度。可藉由此項技術中已知

之過程來製備本揭示案之固體形式及鹽形式之細粉狀(奈米顆粒)製劑，參見例如 WO 2002/000196。

【0234】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物另外可包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。可調配本發明之組合物以藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0235】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽(w/w)。

【0236】 在一些實施例中，組合物為持續釋放組合物，該持續釋放組合物包含至少一種化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物包含至少一種化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型，及至少一種選自微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯之組分。在一些實施例中，組合物包含至少一種化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型，及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型，及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施例中，乳糖單水合物為 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4 M

Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯為聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0237】 在一些實施例中，濕式造粒過程用於生產組合物。在一些實施例中，乾式造粒過程用於生產組合物。

【0238】 可將組合物調配成單位劑型，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 10 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 50 mg 之活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 25 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單位劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，各單位含有與適合醫藥賦形劑締合之活性物質之預定量，該預定量經計算以產生所需治療作用。

【0239】 用於調配醫藥組合物之組分具有高品質且實質上不含潛在有害之污染物(例如至少國家食品級，一般至少分析級，且更典型地至少醫藥級)。尤其對於人類消耗而言，組合物較佳在如美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用規定中所定義之優良製造規範(Good Manufacturing Practice)標準下製造或調配。舉例而言，適合之調配物可為無菌的及/或實質上等張的及/或完全符合美國食品與藥物管理局之優良製造規範之所有規定。

【0240】 活性固體形式、鹽形式或其結晶型可在大劑量範圍內有效且一般以治療有效量投與。然而，應瞭解，實際投與之固體形式、鹽形式或其結晶型之量通常將由醫師根據相關情況來確定，包括待治療之疾患，所選投藥途徑，所投與之實際固體形式、鹽形式或其結晶型，個體患者之年齡、體重及反應，患者症狀之嚴重性，及類似情況。

【0241】 本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型之治療劑量可根據以下而變化：例如，治療欲達成之特定用途，固體形式、鹽形式或其結晶型之投藥方式，

患者之健康及狀況，及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本揭示案之固體形式及鹽形式可於含有約 0.1 至約 10% w/v 鹽之生理緩衝水溶液中提供用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為約 1 微克/公斤體重/天至約 1 公克/公斤體重/天。在一些實施例中，劑量範圍為約 0.01 毫克/公斤體重/天至約 100 毫克/公斤體重/天。劑量可能視諸如以下之變數而定：疾病或病症之類型及進展程度，特定患者之總體健康狀態，所選固體形式、鹽形式或其結晶型之相對生物功效，賦形劑之調配，及其投藥途徑。可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推出有效劑量。

【0242】 為製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型之均質混合物的固體預調配物組合物。當將此等預調配物組合物稱為均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組合物中使得組合物可容易細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著將此固體預調配物細分成上文所述類型之單位劑型，該等單位劑型含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明之活性成分。

【0243】 本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式混配以提供具有長期作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸中或延遲釋放。多種物質可用於此類腸溶層或包衣，此類物質包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及醋酸纖維素之物質的混合物。

【0244】 可併入本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型及組合物以供經口或藉由注射投藥之液體形式包括水溶液，適當調味之糖漿，水性或油性懸浮液，

及用諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之可食用油調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0245】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，及粉末。液體或固體組合物可含有如上文所述之適合醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物用於達成局部或全身作用。可藉由使用惰性氣體使組合物霧化。可自噴霧裝置直接呼吸霧化溶液，或噴霧裝置可附接至面罩、帷罩或間歇正壓呼吸機。可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與溶液、懸浮液或粉末組合物。

【0246】 局部調配物可含有一或多種習用載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自以下之疏水性載劑：例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(**white Vaseline**)及類似物。乳膏之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分，例如單硬脂酸甘油酯、**PEG**-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟硬脂醇之組合。可使用與其他組分，諸如甘油、羥乙基纖維素及類似物適當組合之異丙基醇及水來調配凝膠。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1、至少約 0.25、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2 或至少約 5 wt%之本發明鹽。局部調配物可適當包裝於例如 100 g 之管中，該等管視情況與用於治療所選適應症，例如牛皮癬或其他皮膚疾患之說明書相關聯。

【0247】 向患者投與之固體形式、鹽形式或其結晶型或組合物之量將視以下而變化：投與何種物質；投藥目的，諸如預防或治療；患者狀態；投藥方式；及類似因素。在治療性應用中，可向已罹患疾病之患者以足以治癒或至少部分遏止疾病及其併發症之症狀的量投與組合物。有效劑量將視所治療之疾病狀況以及主治臨床醫師之判斷而定，此取決於諸如以下之因素：疾病之嚴重性，患

者之年齡、體重及一般狀況，及類似因素。

【0248】 向患者投與之組合物可呈上文所述之醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習用滅菌技術進行滅菌，或可經無菌過濾。可將水溶液包裝以按原樣使用，或凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。製劑之 pH 值典型地將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9，且最佳為 7 至 8。

【0249】 本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型之治療劑量可根據以下而變化：例如，治療欲達成之特定用途，固體形式、鹽形式或其結晶型之投藥方式，患者之健康及狀況，及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本揭示案之固體形式及鹽形式可於含有約 0.1 至約 10% w/v 鹽之生理緩衝水溶液中提供用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為約 1 微克/公斤體重/天至約 1 公克/公斤體重/天。在一些實施例中，劑量範圍為約 0.01 毫克/公斤體重/天至約 100 毫克/公斤體重/天。劑量可能視諸如下之變數而定：疾病或病症之類型及進展程度，特定患者之總體健康狀態，所選鹽之相對生物功效，賦形劑之調配，及其投藥途徑。可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推出有效劑量。

經標記化合物及檢定方法

【0250】 本揭示案之固體形式及鹽形式可進一步適用於正常及異常組織中之生物過程的研究。因此，本發明之另一個態樣係關於本揭示案之經標記固體形式及鹽形式(放射性標記、螢光標記等)，其將不僅適用於成像技術，而且適用於活體外及活體內檢定，用於定位及定量包括人類之組織樣品中之 PD-1 或 PD-L1 蛋白質，及用於藉由經標記化合物之抑制結合而鑑定 PD-L1 配位體。因此，本發明包括含有此類經標記鹽之 PD-1/PD-L1 結合檢定。

【0251】 本發明進一步包括本揭示案之同位素取代之固體形式及鹽形式。「同位素取代之」固體形式、鹽形式或其結晶型為本發明之固體形式、鹽形式或其結晶型，其中一或多個原子經具有相同原子序數但不同原子質量或質量數，例如與自然界中典型地發現(亦即，天然存在)之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換或取代。應瞭解，「放射性標記之」固體形式、鹽形式或其結晶型為已併有至少一個具有放射性之同位素(例如放射性核種)之固體形式、鹽形式或其結晶型。可併入本發明之鹽中之適合放射性核種包括但不限於³H(對於氚，亦寫成 T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 及 ¹³¹I。併入本發明放射性標記之鹽中之放射性核種將視放射性標記之固體形式、鹽形式或其結晶型之特定應用而定。舉例而言，對於活體外 PD-L1 蛋白質標記及競爭檢定，併有 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S 之固體形式、鹽形式或其結晶型一般將最適用。對於放射性成像應用，¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 一般將最適用。

【0252】 在一些實施例中，放射性核種係選自由 ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 及 ⁸²Br 組成之群。用於將放射性同位素併入有機化合物及鹽中之合成方法在此項技術中為已知的。

【0253】 特定而言，本發明之經標記固體形式、鹽形式或其結晶型可用於篩選檢定中以鑑定及/或評估化合物。舉例而言，藉由追蹤標記來監測新合成或鑑定之經標記固體形式、鹽形式或其結晶型(亦即，測試固體形式、鹽形式或其結晶型)當與 PD-L1 蛋白質接觸時的濃度變化，可評估其結合 PD-L1 蛋白質之能力。舉例而言，可評估測試固體形式、鹽形式或其結晶型(經標記)減少已知結合至 PD-L1 蛋白質之另一種化合物(亦即，標準化合物)之結合的能力。因此，測試固體形式、鹽形式或其結晶型與標準化合物競爭結合至 PD-L1 蛋白質之能力與

其結合親和力直接相關。反之，在一些其他篩選檢定中，標準化合物經標記且測試固體形式、鹽形式或其結晶型未標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試固體形式、鹽形式或其結晶型之間的競爭，且因此確認測試固體形式、鹽形式或其結晶型之相對結合親和力。

套組

【0254】 本揭示案亦包括醫藥套組，其適用於例如治療或預防與 PD-L1 活性，包括 PD-L1 與諸如 PD-1 及 B7-1 (CD80)之其他蛋白質之相互作用相關之疾病或病症，諸如癌症或感染，該等醫藥套組包括一或多個含有醫藥組合物之容器，該醫藥組合物包含治療有效量之化合物 1 之固體形式、鹽形式或其結晶型，或其實施例中之任一者。如熟習此項技術者將顯而易見，此類套組可進一步包括各種習用醫藥套組組分中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、額外容器等。套組中亦可包括作為插頁或作為標籤之說明書，其指示待投與之組分之量、投藥指南及/或將組分混合之指南。

【0255】 本文中可使用以下縮寫：aq. (水性)；br (寬)；d (二重峰)；dd (雙二重峰)；DCM (二氯甲烷)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲亞砜)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；EtOH (乙醇)；g (公克)；h (小時)；HPLC (高效液相層析法)；Hz (赫茲)；IPAc (乙酸異丙酯)；J (偶合常數)；LCMS (液相層析法-質譜法)；m (多重峰)；M (莫耳濃度)；MS (質譜法)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；MIBK (甲基異丁基酮)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；MTBE (第三丁基甲基醚)；nM (奈莫耳濃度)；NMR (核磁共振光譜法)；Ph (苯基)；r.t. (室溫)；s (單峰)；t (三重峰或三級)；TBS (第三丁基二甲基矽基)；tert (三級)；tt (三組三重峰)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳濃度)；wt% (重量百分比)。

【0256】 本發明將經由特定實例更詳細地描述。提供以下實例用於說明性目的，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到可改變或修改多種非關鍵參數以得到基本上相同之結果。根據本文所述之至少一種檢定，已發現實例中之本揭示案之固體形式及鹽形式抑制 PD-1/PD-L1 蛋白質/蛋白質相互作用之活性。

實例

實驗方法

【0257】 在以下一些實例中，在 Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上進行 X 射線粉末繞射分析。XRPD 之一般實驗程序為：(1)自銅進行 X 射線輻射，在 $1.054056 \text{ \AA}$ 下，使用 K_{β} 濾波片；(2) X 射線功率，在 30 KV、15 mA 下；及(3)樣品粉末分散於零背景樣品架上。XRPD 之一般量測條件為：開始角度 3 度；終止角度 45 度；採樣 0.02 度；及掃描速度 2 度/分鐘。

【0258】 在以下一些實例中，在 Rigaku MiniFlex 300/600 X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上進行 X 射線粉末繞射分析。XRPD 之一般實驗程序為：(1)自銅進行 X 射線輻射，在 $1.54186 \text{ \AA}$ 下，使用 K_{α} 濾波片；(2) X 射線功率，在 40 KV、15 mA 下；及(3)樣品粉末分散於零背景樣品架上。XRPD 之一般量測條件為：開始角度 3 度；終止角度 30 度；採樣 0.015 度；及掃描速度 2 度/分鐘。

【0259】 在以下一些實例中，在 Bruker D8 Advance ECO X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上進行 X 射線粉末繞射分析。XRPD 之一般實驗程序為：(1)自銅進行 X 射線輻射，在 $1.5418 \text{ \AA}$ 及 LYNXEYE™偵測器下；(2) X 射線功率，在 40 kV、25 mA 下；及(3)樣品粉末分散於零背景樣品架上。XRPD 之一般量測條件為：開始角度 3 度；終止角度 30 度；採樣 0.015 度；及掃描速度 2 度/分鐘。

【0260】 在具有自動進樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱法型號 Q200 上進

行差示掃描量熱法(DSC)。DSC 儀器條件如下：20 - 300°C，在 10°C/min 下；T0 鋁樣品盤及蓋；及氮氣流，在 50 mL/min 下。在具有自動進樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱法型號 DSC2500 上運作一些實驗。DSC 儀器條件如下：20 - 300°C，在 10°C/min 下；T0 鋁樣品盤及蓋；及氮氣流，在 50 mL/min 下。

【0261】 在具有自動進樣器之 TA Instruments 熱重分析儀 Discovery TGA5500 上進行熱重分析(TGA)。TGA 之一般實驗條件為：自 25°C 勻變至 300°C，在 10°C/min 下；氮氣吹掃，氣流，在 25 mL/min 下；鉑樣品架。在具有自動進樣器之 TA Instruments 熱重分析儀 TGA Q500 上運作一些實驗。TGA 之一般實驗條件為：自 25°C 勻變至 600°C，在 20°C/min 下；氮氣吹掃，氣流，在 25 mL/min 下；鉑樣品盤。

【0262】 藉由 HPLC 使用以下所示之條件來確定純度。

儀器	Agilent 1100
管柱	Zorbax SB-C18，3.5 μm，4.6x150 mm
管柱溫度	40°C
移動相 A	0.05%TFA，於水中
移動相 B	0.05%TFA，於乙腈中
流動速率	1 mL/min
注射體積	5 μL
總運行時間	24 min
UV 偵測器波長	254 nm

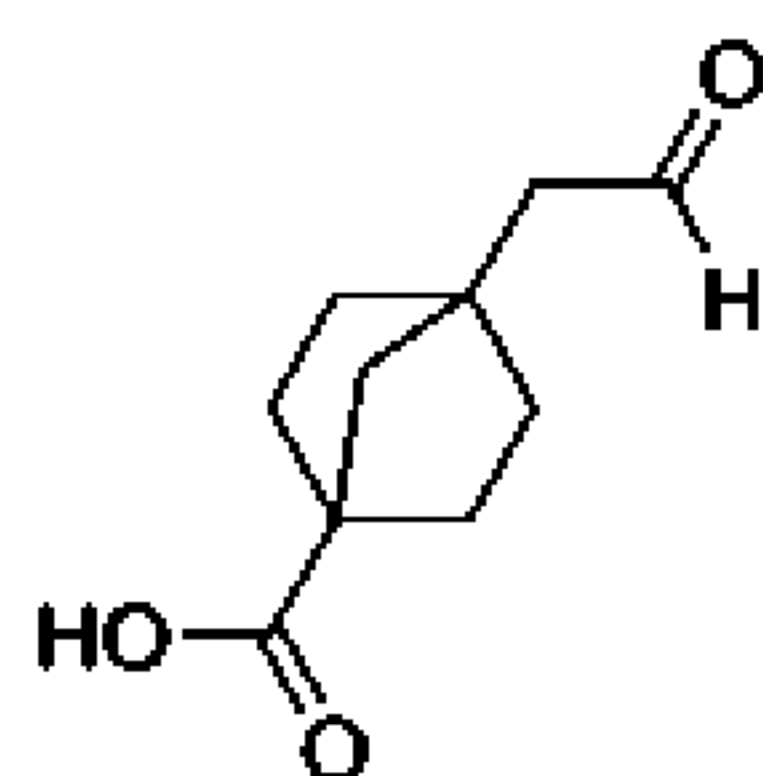
梯度表：

時間(min)	移動相 A	移動相 B
0	95	5
15	5	95
18	5	95
18.5	95	5
24	95	5

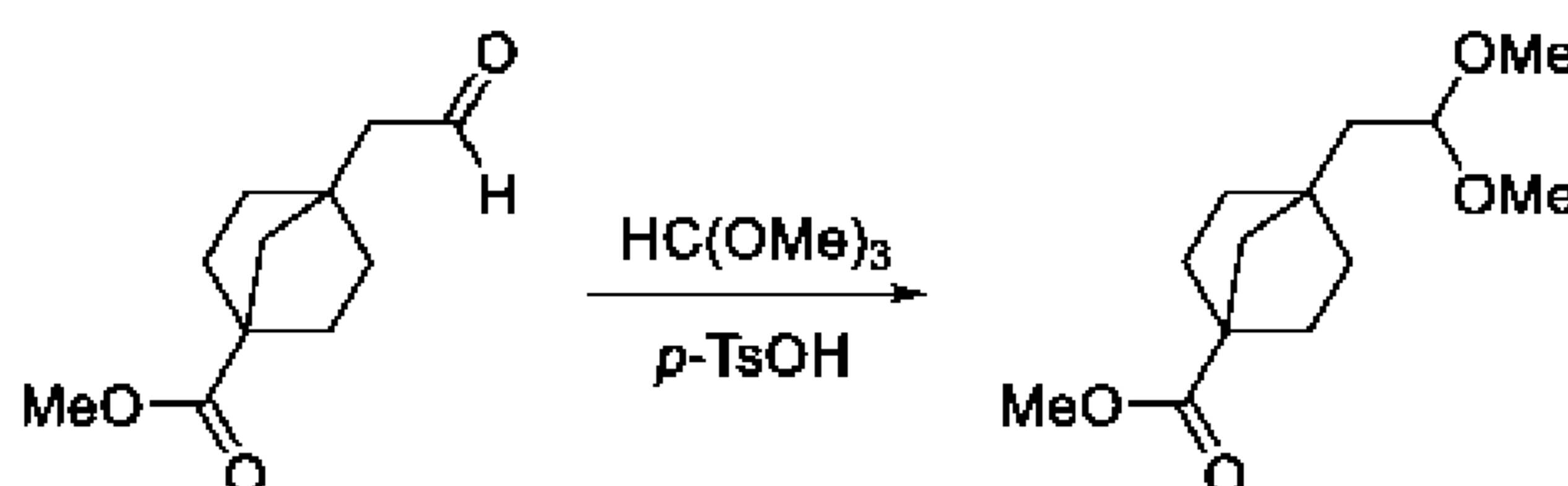
【0263】 在 Bruker BioSpin GmbH 400 NMR 光譜儀上進行定性 NMR 分析 (¹H)。藉由將約 6-7 mg 化合物 1 二鹽酸鹽溶解於 0.6-0.7 DMSO-d₆ 中且轉移至

NMR 管中來製備 NMR 樣品。在華氏 300 度下，使用 30 度質子脈衝序列以 1.0 秒之延遲時間、15 之脈衝寬度收集定量 ^1H NMR 資料。對於每個實驗進行 16 次掃描。

實例 A1. 製備 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸

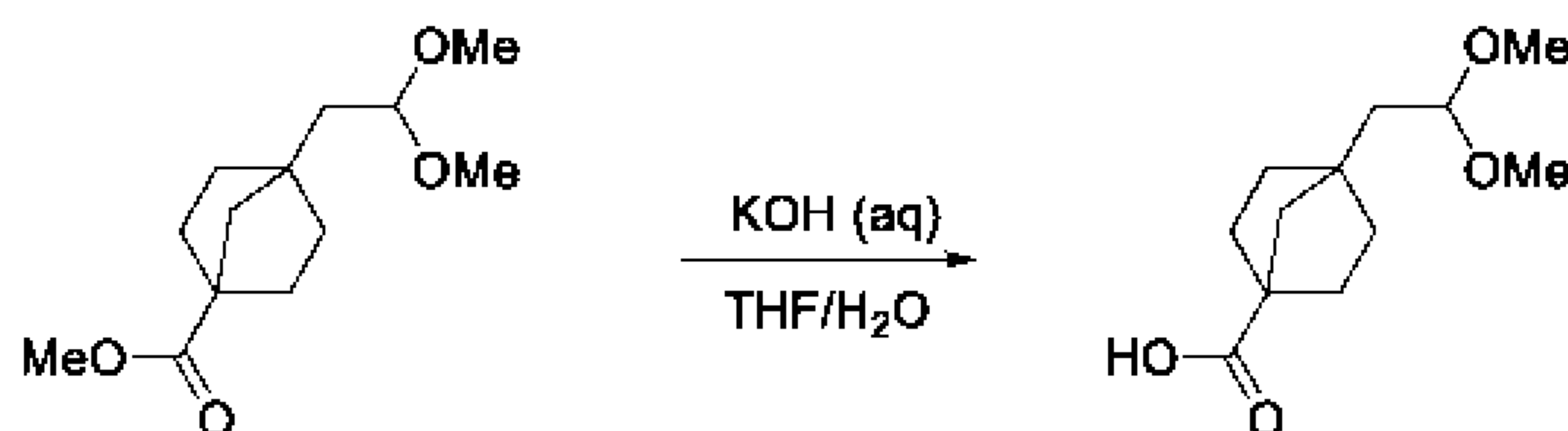


步驟 1：4-(2,2-二甲氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



【0264】 在 2 L 圓底燒瓶中組合 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯 (296.49 g, 1511 mmol) 及原甲酸三甲酯 (334 ml, 3022 mmol)。將對甲苯磺酸單水合物 (1.150 g, 6.04 mmol) 添加至反應混合物中 (放熱)。在 50°C 下加熱反應混合物 2 小時，屆時藉由質子 NMR 判斷反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。作為所需粗產物之所得黏性液體按原樣用於下一步酯皂化反應。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.45 (t, 8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, 4 Hz, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.45 (m, 2H) ppm。

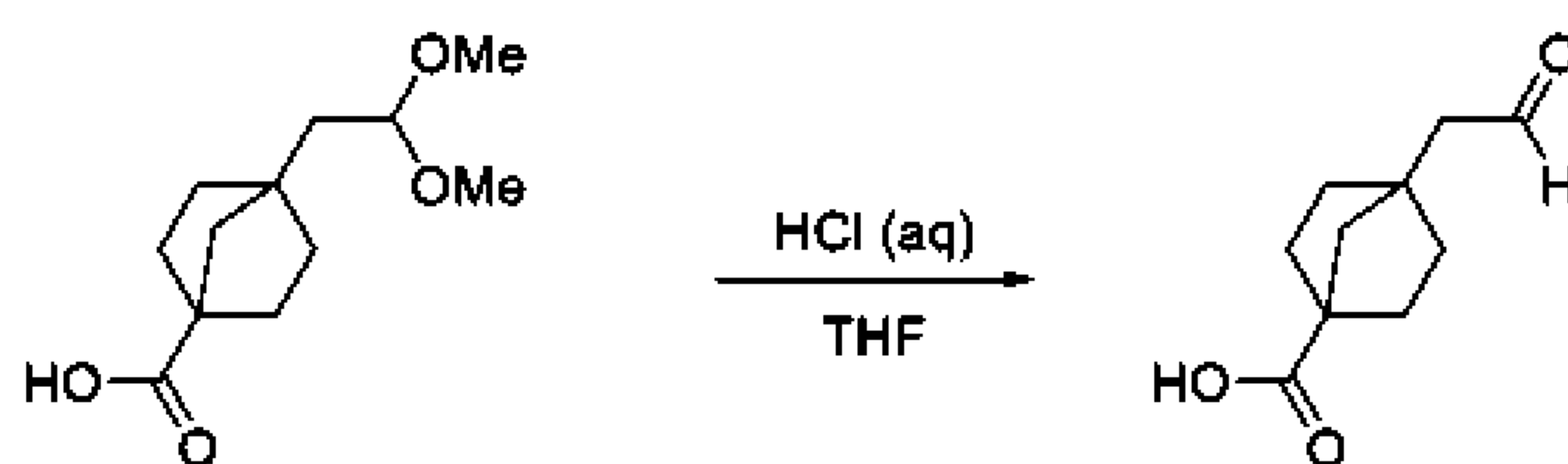
步驟 2：4-(2,2-二甲氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



【0265】 將 4-(2,2-二甲氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯 (實例 A1，步驟 1，366 g, 1510 mmol) 溶解於 5 體積 THF (1830 L) 中。添加氫氧化鉀 (246 g, 4385 mmol) 於水 (1830 L) 中之溶液且在 40°C 下攪拌所得混合物 3.5 小時，屆時藉由質

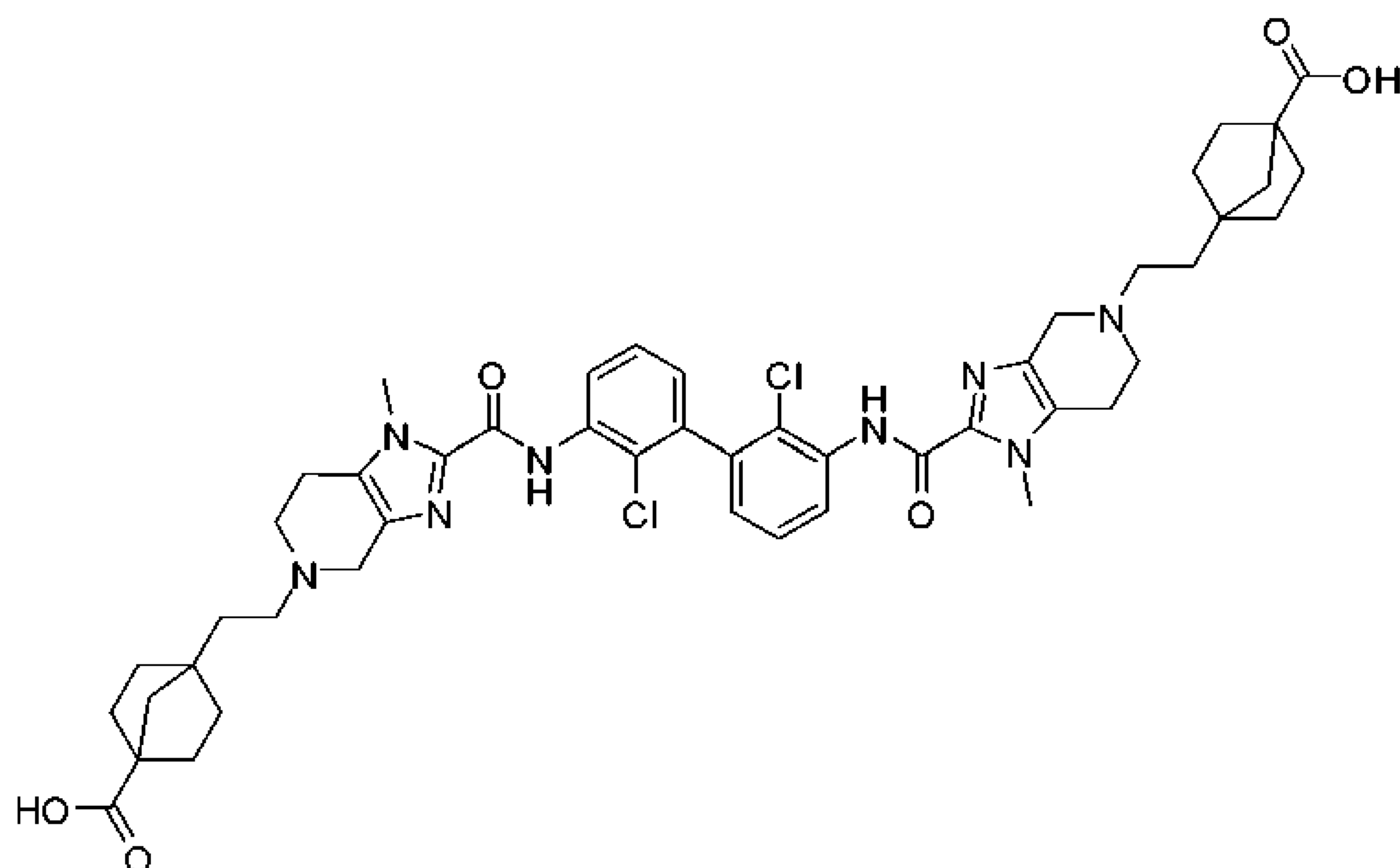
子 NMR 判斷反應完成。將反應混合物冷卻至室溫。添加二氯甲烷(DCM) (0.5 L)。分離有機相及水相。用另一份 DCM (1 L)洗滌水相。將水相轉移至 5 L 圓底燒瓶中且與 DCM (2 L)組合。使用冰/水浴冷卻兩相混合物。使用鹽酸(0.320 L，3840 mmol)將 pH 值調節至 3 與 4 之間。分離各相且用 DCM (2 L)洗滌水相。經硫酸鈉乾燥組合之有機層且過濾。在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之所需產物 4-(2,2-二甲氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(1459 mmol，345 g 理論值，經 2 個步驟 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (t, 8 Hz, 4 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (d, 4 Hz, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.47 (m, 2H) ppm。

步驟 3：4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸

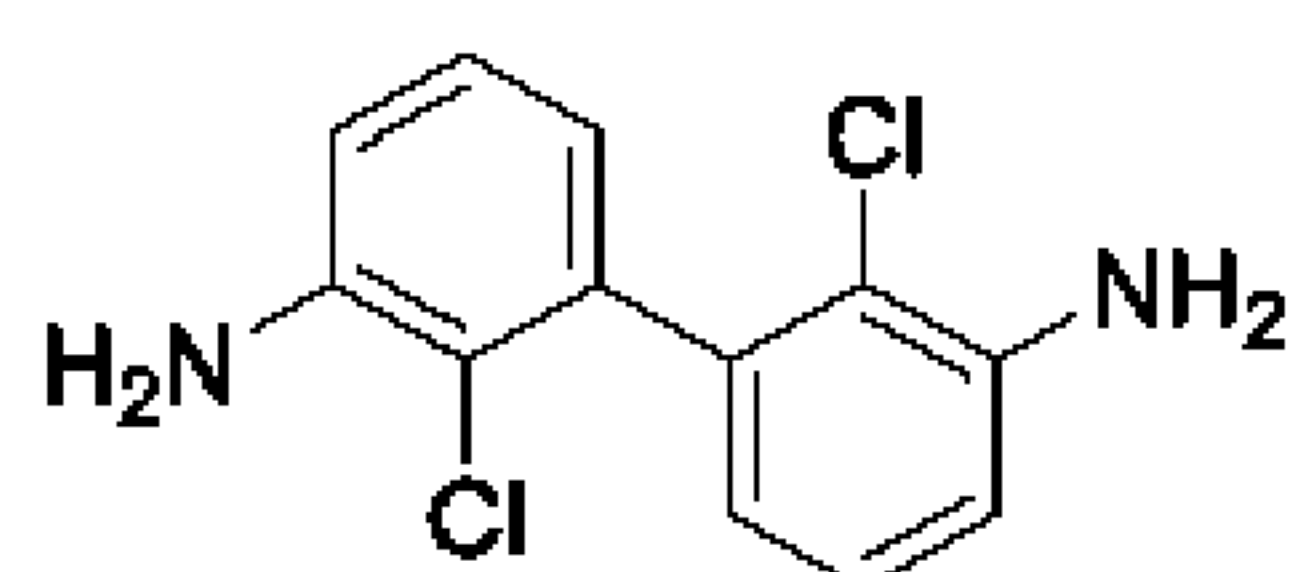


【0266】 將 4-(2,2-二甲氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(實例 A1，步驟 2，194 g，850 mmol)饋送至 5 L 圓底燒瓶中且溶解於四體積 THF (800 ml)中。添加 2.0 N 鹽酸(2500 ml，5000 mmol)且在室溫下攪拌混合物 1.5 小時，屆時藉由質子 NMR 判斷反應完成。在冰-水浴中冷卻反應混合物。添加碳酸氫鈉(527 g，6272 mmol) (逐份以避免溢流)將 pH 值調節至 7 - 8 之間。添加另一份水(500 mL)。萃取有機相及水相。用額外 DCM (800 mL)洗滌水相。將水相轉移至 5 L 圓底燒瓶中且使用鹽酸(123 ml，1476 mmol)將 pH 值調節至 3 與 4 之間。接著用 DCM (1 L)萃取水相三次。用硫酸鈉乾燥組合之有機層且過濾。在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之所需產物 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(145.8 g，800 mmol，155 g 理論值，94%產率)。C₁₀H₁₄O₃之 MS 計算值 M⁺: *m/z* = 182.0；實驗值(M-H₂O)⁺: *m/z* = 164.1；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H), 2.61 (d, 4 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.63 (m, 8H)。

實例 1a. 製備化合物 1 結晶游離鹼(方法 1)



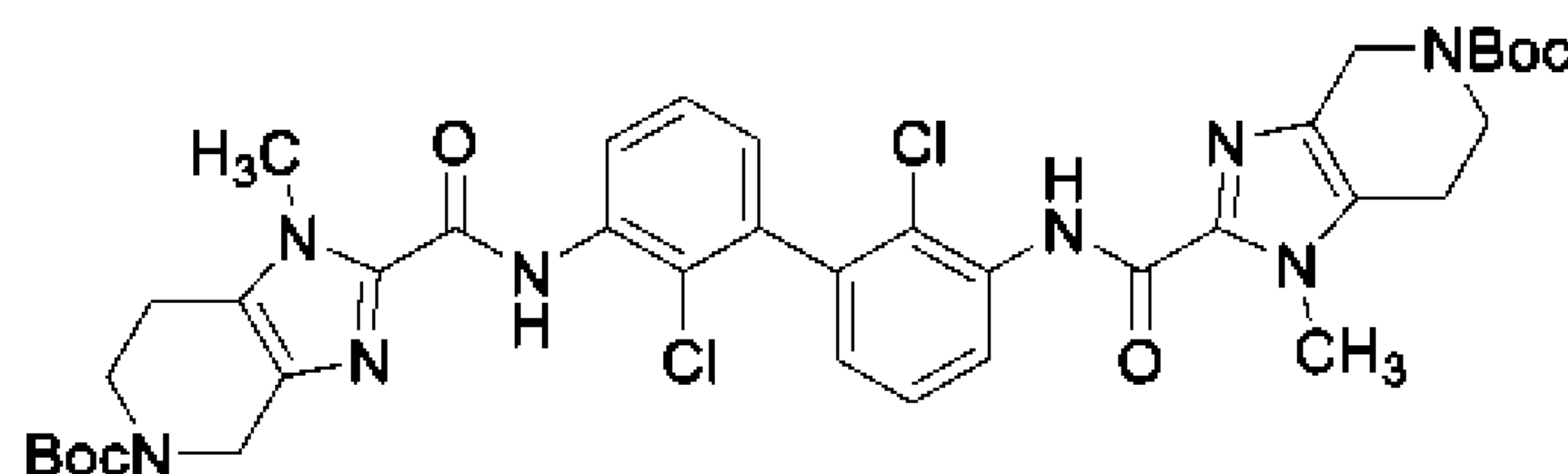
步驟 1 : 2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二胺



【0267】 將 3-溴-2-氯苯胺(1020 g , 4841 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼烷) (676 g , 2663 mmol)、乙酸鉀(1901 g , 1.94E+04 mmol)及 Pd-132 (雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)) (10.28 g , 14.52 mmol) 饋送至 22L 反應器中。添加二噁烷(4500 ml)及水(1500 ml)且用氮氣吹掃反應混合物以自反應混合物中移除氧氣。攪拌反應混合物且加熱至 86-88°C。攪拌反應混合物 3.5 小時，屆時 HPLC 顯示反應未完成。饋入額外 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼烷) (62 g , 244 mmol)。再過 1.5 小時後，藉由 HPLC 判斷反應完成。將反應混合物冷卻至 < 50°C 且添加水(7500 mL)。在周圍溫度下攪動混合物隔夜。過濾所得固體且用水(4 份，2000 mL)洗滌。在漏斗上乾燥固體。將所獲得之粗固體溶解於 MeOH (600 mL)與二氯甲烷(DCM，12 L)之混合物中。接著將其與活性木炭(100 g)及矽膠(630 g)一起攪動 1 小時。經矽藻土墊過濾混合物且用甲醇(MeOH)於 DCM (5%體積比，總共 6 L)中之混合物洗滌。濃縮濾液以

移除大部分 DCM 及 MeOH (約 90%之溶劑)且饋入 MTBE (4000 mL)。進一步濃縮混合物以移除額外溶劑。饋入另一份甲基第三丁基醚(MTBE) (2000 mL)且濃縮溶液以將 MTBE 之體積調節至約 1000-1500 mL (以重量計)。饋入正庚烷(1600 mL)且在 50°C (水浴溫度)下於旋轉蒸發器上攪動溶液 1 小時。在攪動下冷卻混合物隔夜。過濾固體且用 MTBE 與正庚烷(300 mL MTBE + 700 mL 正庚烷)之混合物洗滌。在過濾器上乾燥固體，得到呈黃色固體狀之所需產物(1079 g，88%產率)。C₁₂H₁₁Cl₂N₂之 LCMS 計算值(M+H)⁺: m/z = 253.02；實驗值 253.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.04 (dd, 2H), 6.80 (dd, 2H), 6.40 (dd, 2H), 5.37 (s, 4H) ppm。

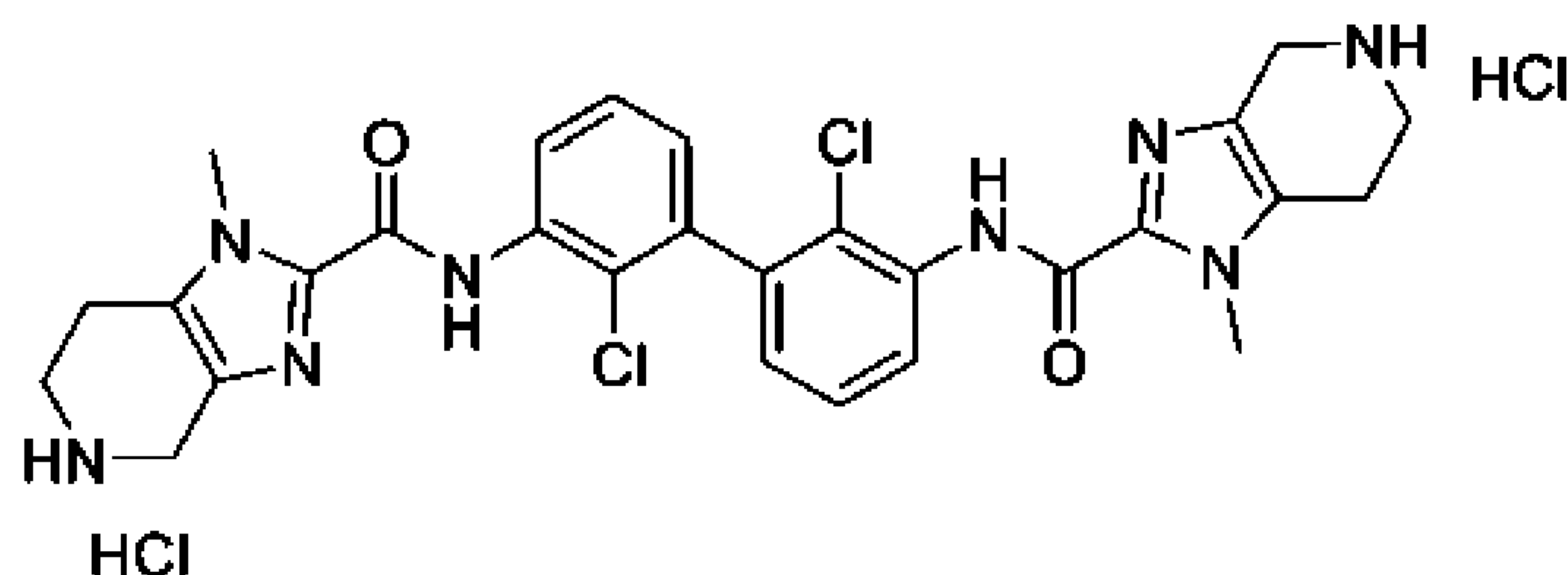
步驟 2：2,2'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸)二-第三丁酯



【0268】 將 2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二胺(490 g, 1587 mmol)及 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2,5-二甲酸 5-(第三丁酯) 2-甲酯(1125 g，3810 mmol)饋送至 22 L 反應器中且溶解於四氫呋喃(THF) (2000 ml)中。劇烈攪拌混合物且饋入 2-甲基丙-2-醇鉀(3810 ml，3810 mmol) (於 THF 中之 1.0 M 溶液)。在周圍溫度下攪動混合物 1.5 小時，屆時 HPLC 顯示反應完成。饋入水(12.00 L)以淬滅反應且使產物沈澱。觀測到少量放熱，同時反應混合物溫度自 25°C增至 30°C。將溶液冷卻至 25°C，接著藉由過濾分離所得固體。用水及正庚烷洗滌固體，得到呈白色固體狀之所需產物(1185 g，96%產率，由 HPLC 面積(220 nm，pH 2)測得 99.3%純度)。C₃₈H₄₄Cl₂N₈O₆之 LCMS 計算值 M⁺: m/z = 778.28；實驗值[(M+2H)/2]⁺: m/z = 390.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89 (s, 2H), 8.52 (m, 2H), 7.39 (t, 2H),

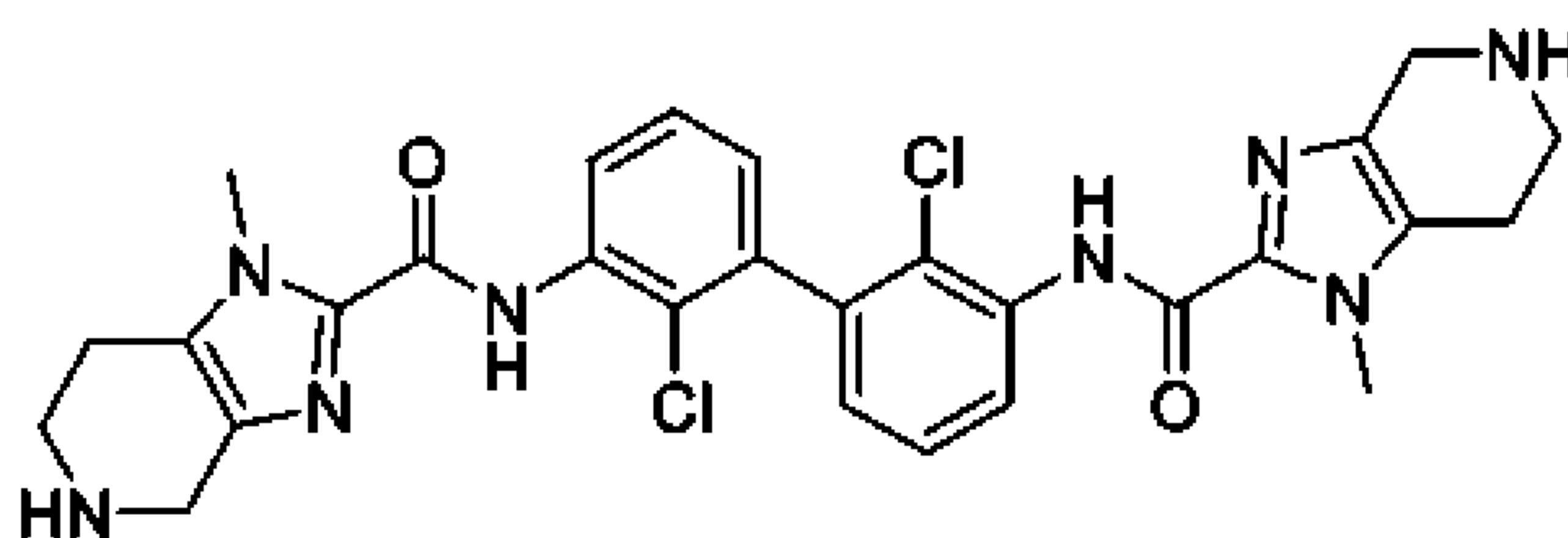
7.06 (dd, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.0 (s, 6H), 3.81 (s, 4H), 2.71 (t, 4H), 1.29 (s, 18H) ppm。

步驟 3：N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺)二鹽酸鹽



【0269】 向 22 L 反應器中添加 2,2'-(((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸)二-第三丁酯 (1165 g, 1494 mmol) 及 MeOH (11000 ml)。劇烈攪動混合物且饋入氯化氫(1245 ml, 1.49E+04 mmol) (濃縮水溶液, 12 N)。反應溫度自 21°C 增至 33°C。在 50-52°C 下攪拌反應混合物 1.5 小時, 屆時藉由 HPLC 判斷反應完成。將混合物冷卻至低於 25°C。過濾固體且依序用 MeOH、乙腈、MTBE 洗滌且乾燥, 得到呈二鹽酸鹽形式之所需產物(986 g, 1494 mmol, 101% 產率)。產物按原樣用於下一步驟中。

步驟 4：N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺)



【0270】 將 N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(326 g, 500 mmol)饋送至三頸 5 L 圓底燒瓶中。饋入 THF (1000 ml) 且攪動混合物。在周圍溫度下一次性饋入碳酸氫鈉(92 g, 1099 mmol)於水(1200 ml)中之溶液。在周圍溫度下攪拌混合物 3 小時, 屆時量測 pH 值為約 8。過濾固體且用水(3 份, 500 mL)及正庚烷(3 份, 600 mL)洗滌。在

漏斗上乾燥固體，接著在 45°C下於氮氣吹掃下轉移至真空烘箱中。此得到 N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺) (296.7 g，由 HPLC 面積(220 nm，pH 2)測得 99.4%純度，96%產率)。C₂₈H₂₉Cl₂N₈O₂ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 579.17；實驗值 579.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93 (s, 2H), 9.32 (m, 2H), 8.30 (ddd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.50 (m, 4H), 2.96 (m, 4H) ppm。

步驟 5：4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (化合物 1)

【0271】 在 1 L 圓底燒瓶中，將 N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺) (實例 1a，步驟 4，7.4 g，12.77 mmol) 於 DCM (150 ml)中製漿。接著添加 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(實例 A1，步驟 3，7.45 g，40.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 小時。此後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.12 g，38.3 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，直至 HPLC 顯示起始物質已消耗。用含碳酸氫鈉(3.22 g，38.3 mmol)之 100 mL 水淬滅反應。形成濃稠固體。添加乙腈(100 ml)以幫助攪拌且得到用於過濾之較佳固體形式。將混合物製漿 30 分鐘，過濾且用 DCM/乙腈(ACN)/水混合物洗滌。在過濾器上乾燥固體，得到化合物 1 結晶游離鹼。

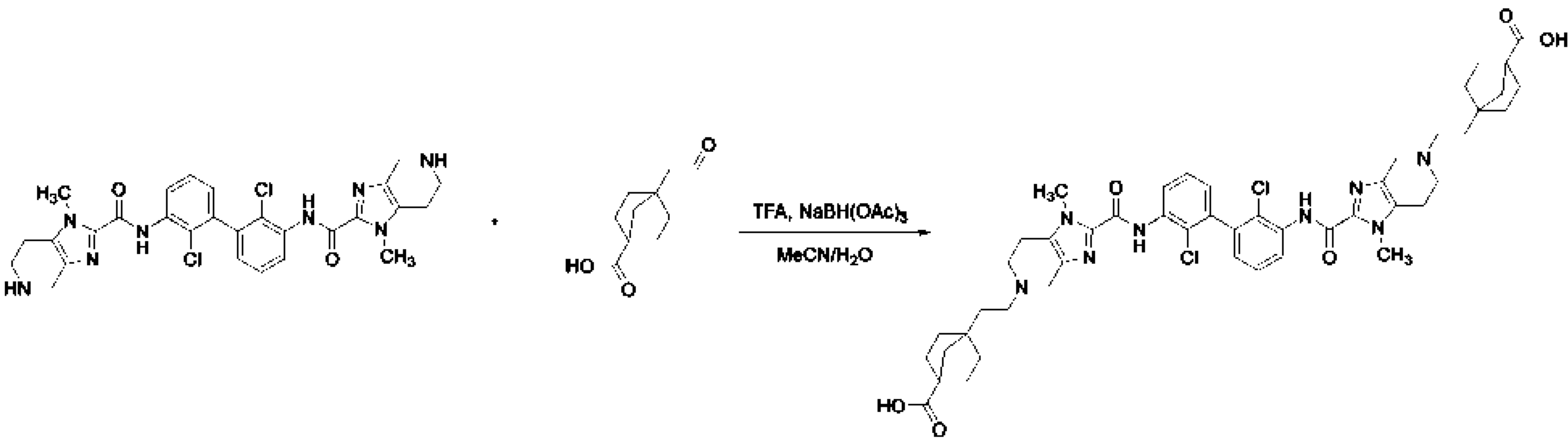
【0272】 藉由 XRPD (圖 1，表 1)確認結晶游離鹼之結晶度且藉由 DSC (圖 2)進一步支持，指示結晶化合物具有起始溫度為 33.7°C且最大值為 70.1°C之第一吸熱峰及起始溫度為 244.1°C且最大值為 250.6°C之第二吸熱峰。結晶游離鹼之 TGA 提供於圖 3 中，且在低於 100°C下展現約 4.5%之重量損失。

表 1. 化合物 1 結晶游離鹼之 XRPD 峰資料

2θ (°)	相對強度(%)
--------	---------

2θ (°)	相對強度(%)
6.2	100
8.7	4.1
10.5	6.0
10.9	21.0
11.3	15.6
12.4	14.5
13.7	59.3
14.5	24.1
15.5	27.4
16.0	4.0
16.6	12.7
16.9	6.1
17.5	14.4
18.8	18.5
19.2	11.3
20.2	0.7
21.0	3.5
21.5	5.3
22.7	9.3
23.1	1.6
24.2	8.9
24.7	24.5
25.0	10.0
26.0	1.9
26.9	23.7
28.0	1.2
28.7	3.4

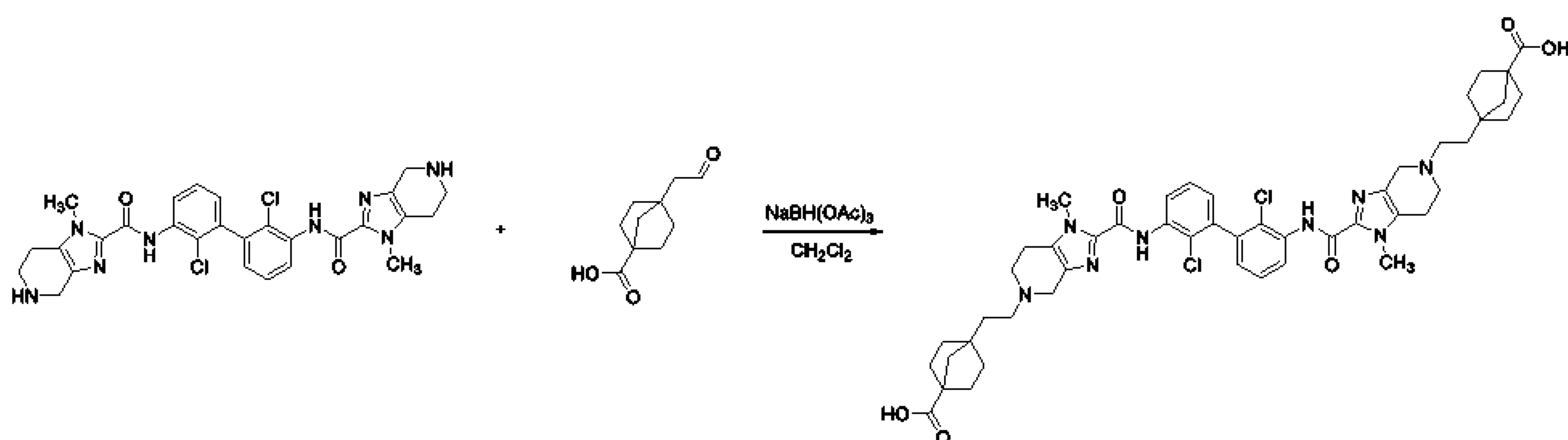
實例 1b. 製備化合物 1 結晶游離鹼(方法 2)



【0273】 將三氟乙酸(TFA) (10.21 ml，133 mmol)添加至 *N,N'*-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-甲醯胺) (實例

1a，步驟 4，20.0 g，33.1 mmol)及 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(實例 A1，步驟 3，18.30 g，99 mmol)於乙腈(268 ml)及水(53.6 ml) (總共 16 V)中之懸浮液中。固體在 10 分鐘內溶解。接著在 1 分鐘內分兩份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21.07 g，99 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 小時。HPLC 面積百分比(220 nM，pH 2)：99.05%。用 240 mL CH₃CN (12 V)稀釋混合物，且用含碳酸鈉(12.99 g，123 mmol)之 240 mL 水(12 V)淬滅(淬滅後，pH 值為約 6)。過濾固體且乾燥，得到所需產物。HPLC 面積百分比(220 nM，pH 2)：99.01%。藉由 ¹⁹F NMR 確定，此固體含有 TFA。用含 0.20 當量碳酸鈉(0.702 g，6.63 mmol)之 H₂O (240 mL)/CH₃CN (240 mL)將固體再製漿隔夜，接著過濾。在真空烘箱中乾燥固體，得到呈白色至灰白色固體狀之所需產物 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (29.3 g)。HPLC 面積百分比(220 nM，pH 2)：99.12%；C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 911.4；實驗值 911.3；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (s, 2H), 9.90 (s, 2H), 8.38 (dd, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.15 (dd, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.42 (s, 4H), 2.76 (t, 4H), 2.67 (t, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.73 (t, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 8H), 1.44 (s, 4H), 1.42 - 1.34 (m, 4H) ppm。

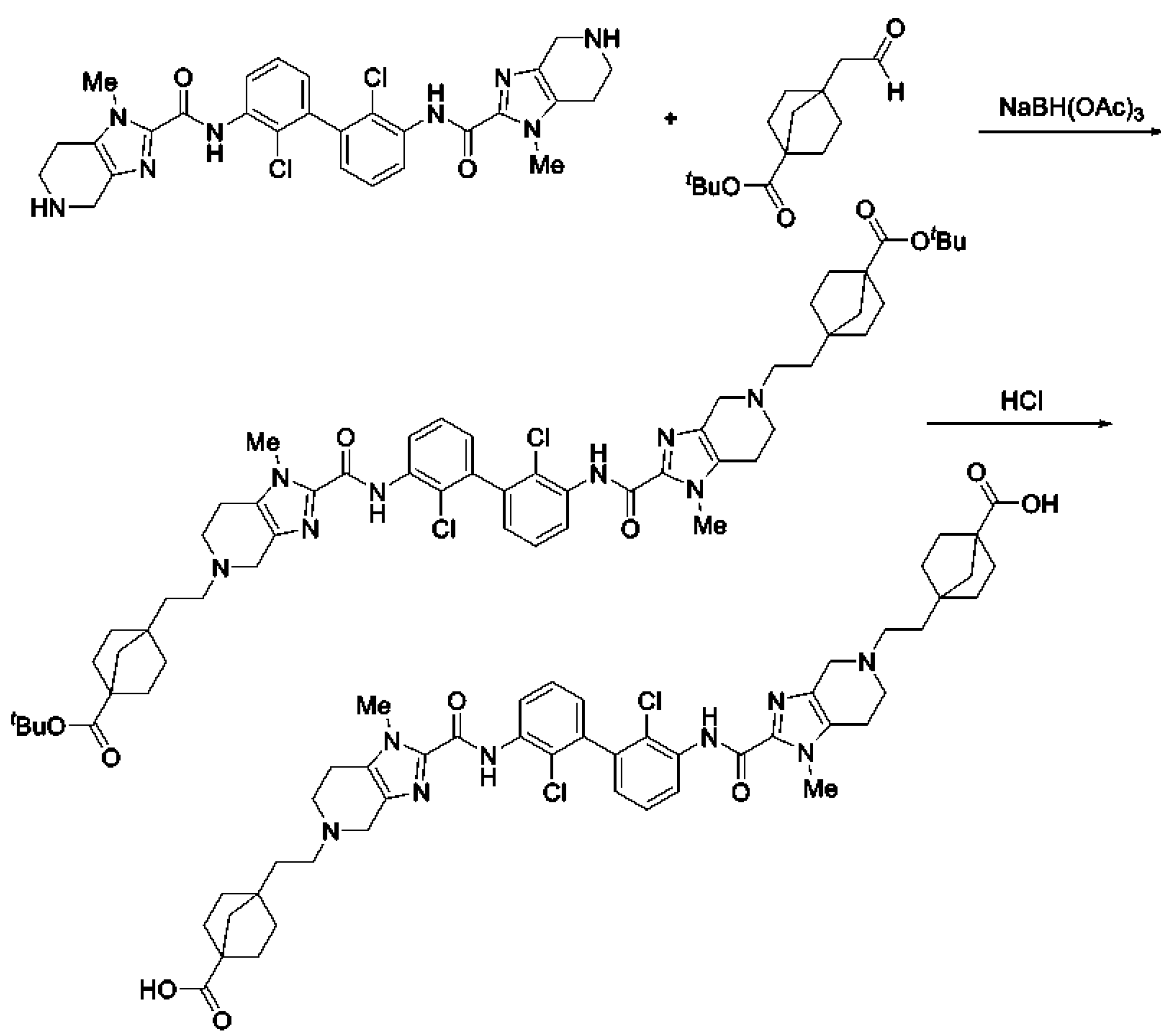
實例 1c. 製備化合物 1 結晶游離鹼(方法 3)



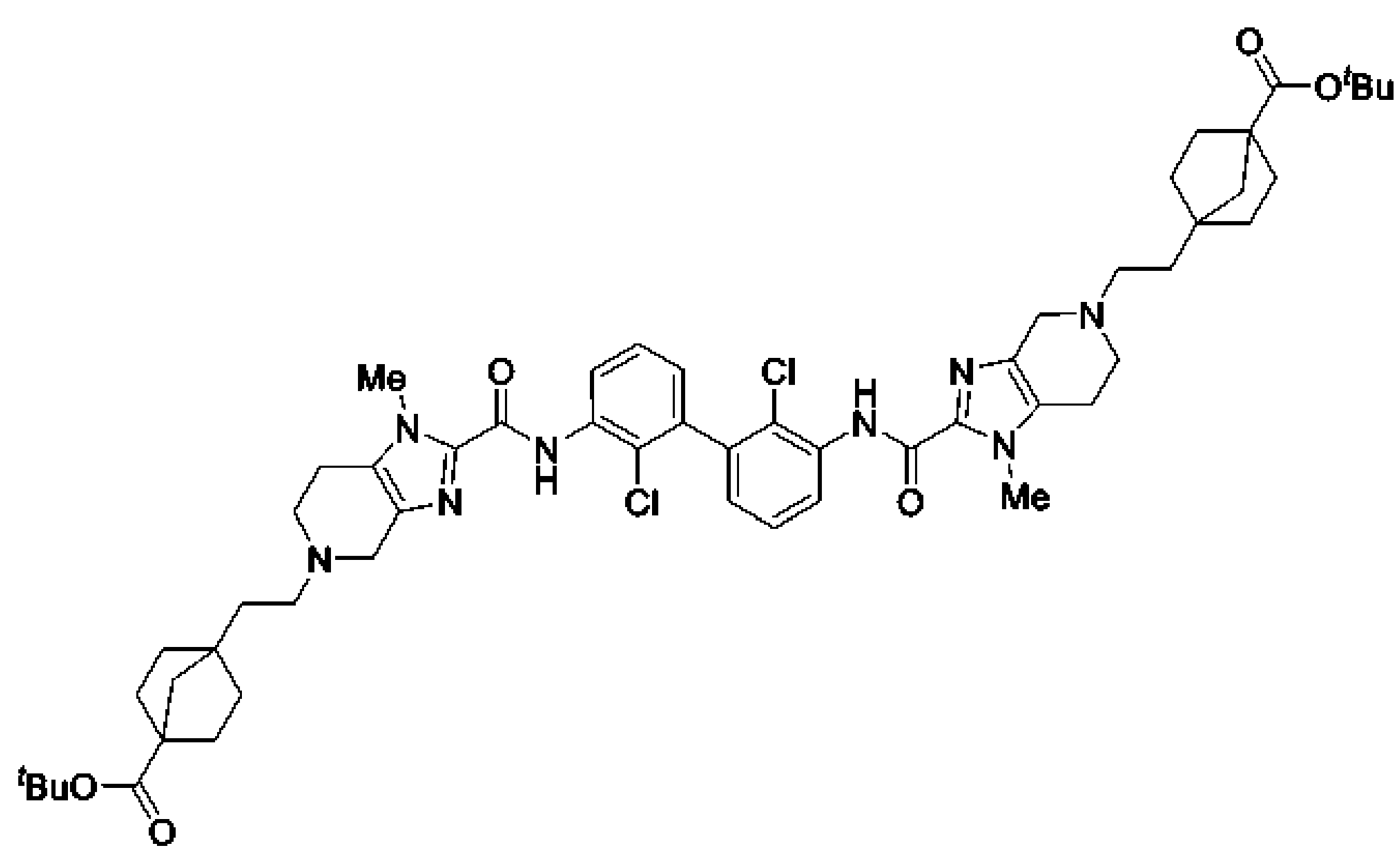
【0274】 在 2 L 圓底燒瓶中，將 *N,N'*-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基

-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-甲醯胺)(實例 1a, 步驟 4, 20 g, 32.4 mmol) 及 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(實例 A1, 步驟 3, 17.91 g, 97 mmol) 於無水 DCM (400 ml)及無水異丙醇(100 mL)中製漿 1.5 小時,屆時所有固體皆溶解。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(22.0 g, 104 mmol) (觀測到溫度增至 30-35°C)。在室溫下攪拌反應混合物 2.5 小時,直至 HPLC 顯示起始物質已消耗。用含碳酸氫鈉(10.22 g, 122 mmol)之水(250 mL)淬滅反應。形成濃稠固體。添加乙腈(250 ml)以幫助攪拌且得到用於過濾之較佳固體。將混合物製漿 30 分鐘,過濾,且依序用 1:1 丙酮/水混合物、丙酮洗滌。在氮氣吹掃下乾燥固體,得到呈白色固體狀之所需產物 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (30.3 g, 100%產率, 含有溶劑; HPLC 面積百分比(220 nM, pH 2): 98.7%), 且未經進一步純化即使用。

實例 1d. 製備化合物 1 結晶游離鹼(方法 4)



步驟 1 : 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二-第三丁酯



【0275】 在室溫下將 *N,N'*-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-甲醯胺) (實例 1a，步驟 4，20.0 g，34.5 mmol)及 4-(2-

側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸第三丁酯(18.10 g, 76 mmol)於 DCM (160 ml)中之混合物攪拌 10 分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.09 g, 76 mmol)。在室溫下攪拌反應物 4 小時。用 DCM (160 mL)稀釋混合物，用含碳酸鈉(5.12 g, 48.3 mmol)之水(160 mL)淬滅，且用 DCM (100 mL)萃取三次。乾燥組合之有機相，過濾且濃縮。將殘餘物於 MTBE (353 mL)中攪拌隔夜。過濾固體且乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二-第三丁酯(32.8 g, 93%產率；HPLC 面積百分比(220 nM, pH 2)：98.47%)，其未經進一步純化即用於後續反應中。
 $C_{56}H_{72}Cl_2N_8O_6$ 之 MS 計算值 M^+ : $m/z = 1022.5$ ；實驗值 $[(M + 2H)/2]^+$: $m/z = 512.5$ 。

步驟 2：4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)

【0276】 將鹽酸(HCl) (12 M, 於水中, 39.3 ml, 472 mmol)添加至 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二-第三丁酯(32.2 g, 31.4 mmol)於乙腈(210 ml)中之溶液中。在 50°C 下攪拌混合物 2 小時，接著冷卻至周圍溫度。接著添加含碳酸鈉(19.99 g, 189 mmol)之 H_2O (258 mL)以將酸淬滅至 pH 6，繼而添加 CH_3CN (258 mL)。在室溫下攪拌漿液 3 小時，接著過濾。在真空下進一步乾燥固體，得到呈白色固體狀之所需產物 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (28.08 g, 98%產率，含有溶劑；HPLC 面積百分比(220 nM, pH 2)：98.49%)，且未經

進一步純化即使用。C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 911.4；實驗值 911.3；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (s, 2H), 9.90 (s, 2H), 8.38 (dd, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.15 (dd, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.42 (s, 4H), 2.76 (t, 4H), 2.67 (t, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.73 (t, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 8H), 1.44 (s, 4H), 1.42 - 1.34 (m, 4H) ppm。

實例 2. 製備化合物 1 二鈉鹽

【0277】 在周圍溫度下在 4 mL 透明玻璃小瓶中於攪拌下，將化合物 1 (129.3 mg)添加至 1.5 mL 2:1 丙酮/水混合物中。接著將 312 μL 1N NaOH (2.2 當量)添加至懸浮液中且在周圍溫度下攪拌 1 小時。藉由過濾收集固體，用丙酮洗滌，且空氣乾燥隔夜。藉由離子層析法確定化合物 1 與鈉之間的鹽比率為 1.7。

【0278】 藉由 XRPD (圖 4，表 2)確認二鈉鹽之結晶度且藉由 DSC (圖 5)進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 47.6°C且最大值為 108.3°C之第一吸熱峰及起始溫度為 258.4°C且最大值為 280.7°C之第二吸熱峰。二鈉鹽之 TGA 提供於圖 6 中，且在低於 100°C下展現約 11.5%之重量損失。

表 2. 化合物 1 二鈉鹽之 XRPD 峰資料

2θ (°)	相對強度(%)
5.3	31.8
5.8	6.8
7.1	100
9.1	4.8
10.6	10.8
11.7	3.8
11.8	6.0
12.1	18.7
12.6	18.1
13.0	15.6
13.9	38.7
14.3	31.6
15.0	17.3
16.1	88.2

2θ (°)	相對強度(%)
16.6	31.3
17.4	63.5
19.2	36.1
19.6	27.2
21.9	10.9
22.5	25.4
22.7	28.6
24.7	5.2
25.6	16.7
25.7	16.4
27.7	8.9
29.8	4.3

實例 3. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I

【0279】 將化合物 1 (29.6 g，32.5 mmol)懸浮於丙酮(120 mL)及 2.0 N HCl (36 mL，72.0 mmol)中。將混合物加熱至 55°C持續 15 分鐘以形成澄清溶液。獲得澄清溶液後，攪拌反應混合物 30 分鐘且緩慢冷卻至室溫。對溶液進行精過濾。逐份添加丙酮(360 mL) (總共 16 V)。添加後，在室溫下攪拌所形成之混濁溶液 4 小時。過濾混合物以分離化合物 1 二鹽酸鹽。

【0280】 接著將粗化合物 1 二鹽酸鹽轉移至 1 L 燒瓶中。添加丙酮(450 mL，16 V)及水(30 mL，1 V)且將混合物加熱至 55-60°C。在此溫度下攪拌混合物 5 小時，接著緩慢冷卻至室溫且過濾以分離化合物 1 二鹽酸鹽。在真空烘箱中在氮氣吹掃下於 50°C下乾燥固體隔夜，得到化合物 1 二鹽酸鹽形式 I (28 g，87%產率，HPLC 面積百分比(220 nM，pH 2)：99.1%)。

【0281】 藉由 XRPD (圖 7，表 3)確認二鹽酸鹽形式 I 之結晶度且藉由 DSC (圖 8)進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 31.1°C且最大值為 91.4°C之第一吸熱峰及起始溫度為 231.0°C且最大值為 236.4°C之第二吸熱峰。二鹽酸鹽形式 I 之 TGA 提供於圖 9 中，且在低於 125°C下展現約 8.2%之重量損失且在 125°C與 250°C之間展現約 2.9%之重量損失。二鹽酸鹽形式 I 藉由 ¹H NMR (圖 10)進一步特徵化。

藉由 HPLC 確定二鹽酸鹽形式 I 之純度為 100.0%。藉由離子層析法確定游離鹼與鹽酸之間的鹽比率為 2.0。C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ 之 LCMS 計算值(M+H)⁺: *m/z* = 911.4；實驗值 911.3；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12.08 (s, 2H), 11.37 (s, 2H), 9.95 (s, 2H), 8.29 (dd, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.06 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.54 (m, 8H), 1.46 (m, 4H), 1.38 (m, 4H) ppm。

表 3. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之 XRPD 峰資料

2θ (°)	相對強度(%)
5.7	24.7
7.6	5.6
8.5	10.4
9.0	7.2
9.6	100
9.9	19.7
10.7	2.9
11.8	16.5
12.3	12.4
13.1	10.8
13.4	16.5
13.8	14.6
14.2	15.0
14.5	12.9
14.9	4.9
15.4	27.5
15.8	11.6
16.8	68.5
17.1	43.8
17.3	64.2
17.6	59.4
18.2	20.5
19.2	4.7
20.3	19.3
20.5	17.7
21.4	10.8
22.7	17.8
23.4	9.4
24.0	9.9

2θ (°)	相對強度(%)
24.5	14.2
25.3	19.6
26.4	12.2
27.1	20.0
27.5	18.1
29.1	15.4

實例 4. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 II

【0282】 在周圍溫度下在 4 mL 透明玻璃小瓶中於攪拌下，將 90 mg 非晶形化合物 1 二鹽酸鹽溶解於 2.6 mL 10:3 乙腈/水混合物中。在 70°C 下將溶液無蓋蒸發至約 0.3 mL。接著添加 3 mL 乙腈且在 70°C 下於封閉蓋下加熱至固體析出。在周圍溫度下攪拌所得懸浮液 1 小時。藉由過濾收集固體且在 50°C 下於真空下乾燥隔夜。

【0283】 藉由 XRPD (圖 11，表 4) 確認二鹽酸鹽形式 II 之結晶度且藉由 DSC (圖 12) 進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 22.2°C 且最大值為 89.7°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 251.7°C 且最大值為 258.3°C 之第二吸熱峰。二鹽酸鹽形式 II 之 TGA 提供於圖 13 中，且在低於 150°C 下展現約 5.4% 之重量損失且在 150°C 與 250°C 之間展現約 4.1% 之重量損失。

表 4. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 II 之 XRPD 峰資料

2θ (°)	相對強度(%)
4.6	19.4
6.9	17.4
8.6	5.7
8.9	88.5
9.2	8.1
9.5	14.6
9.7	7.2
11.2	48.0
11.7	33.0
13.2	19.1
13.9	100
14.3	39.5
14.8	54.4

2θ (°)	相對強度(%)
16.0	17.1
16.7	33.0
17.2	49.8
17.4	17.8
17.7	26.0
17.9	50.4
18.4	11.7
18.9	21.9
19.6	29.8
20.1	20.3
20.7	17.9
21.3	19.8
21.7	7.2
22.0	6.8
22.2	11.2
22.7	17.3
23.5	11.6
23.9	13.1
24.4	8.7
24.8	4.4
25.3	84.0
25.6	80.4
25.8	33.8
26.2	15.6
26.7	21.5
27.2	11.1
27.9	6.2
28.4	26.4
28.8	11.3

實例 5. 量測化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之溶解度

【0284】 根據用於 25°C 下之溶解度之程序 1 (表 5) 及用於 50°C 之程序 2 (表 6) 量測化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之溶解度且結果彙總於表 7 中。

表 5. 用於量測 25°C 下化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於各種溶劑中之溶解度的程序 1

操作編號	操作
1	將表 7 中所列之 2 mL 溶劑添加至個別小瓶中
2	在 24-25°C 下將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至混濁溶液中
3	再添加約 20 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I
4	在 25 ± 1°C 下攪動混合物 48 小時，此由 IKA® ETS-D5 溫度控制器

	及 IKA® RCT 基本安全控制來控制
5	使用針筒過濾器(PTFE，0.22 μL，13 mm，Agela Technologies Inc.) 過濾上清液
6	將飽和溶液吸移至 HPLC 小瓶中
7	在 HPLC 小瓶中用 MeOH 稀釋飽和溶液
8	HPLC 分析
9	計算溶解度如表 7 中所指示

表 6. 用於量測 50°C下化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於各種溶劑中之溶解度的程序 2

操作 編號	操作
1	將表 7 中所列之 2 mL 溶劑添加至個別小瓶中
2	在 50 ± 1°C下將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至混濁溶液中
3	再添加約 20 - 30 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I
4	在 50 ± 1°C下攪動混合物 24 小時，此由 IKA® ETS-D5 溫度控制器及 IKA® RCT 基本安全控制來控制
5	在 50 ± 1°C下使用加溫之針筒過濾器(PTFE，0.22 μL，13 mm，Agela Technologies Inc.)快速過濾上清液
6	將飽和溶液吸移至 HPLC 小瓶中
7	在 HPLC 小瓶中用 MeOH 稀釋飽和溶液
8	HPLC 分析及計算溶解度如表 7 中所指示

表 7. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於各種溶劑中之溶解度

溶劑	在 25°C下之溶解 度(mg/mL)	在 50°C下之溶解 度(mg/mL)
MeCN	0.02	0.01
氯仿	>50	>50
二氯甲烷	0.00	N/A
DMF	2.98	5.48
1,4-二噁烷	0.00	0.01
甲醇	18.81 (形式 III) *	22.07
2-甲氧基乙醇	16.93	28.31
MIBK	N/A	0.01
甲苯	0.00	0.00
己烷	0.00	0.00
THF	0.05	0.04
丙酮	0.01	0.01
<i>n</i> -BuOH	0.46 (形式 IV) *	0.42 (形式 IV) *
MTBE	0.00	0.00

DMSO	>50	>50
EtOH	0.39	1.10
EtOAc	0.00	0.00
甲酸乙酯	0.00	0.00
庚烷	0.00	0.00
乙酸異丁酯	0.00	0.00
IPAc	0.01	0.00
1-丙醇	0.71 (形式 V) *	1.12
IPA	0.65	0.98
水	12.89 (形式 VI) *	14.78 (形式 VI) *
MEK	0.00	0.15
含 2%水之丙酮	0.05	0.11
含 5%水之丙酮	0.32	0.56
含 10%水之丙酮	2.30	5.71
含 2%水之乙腈	0.01	0.01
含 5%水之乙腈	1.04	1.21
含 10%水之乙腈	3.64	6.61

N/A：不可得，由於溶劑之低沸點或與溶劑之 HPLC 峰重疊而不進行研究，

*基於表 8 及表 9 中之結果。

實例 6. 在 25°C 及 50°C 下之相平衡

【0285】 設計相平衡研究以提供關於相鑑定之主要晶體形式之資訊。基於其在各種溶劑系統中之溶解度(表 7)，在 25 ± 1°C 下使化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於一組代表性溶劑中平衡(表 8)。向表 8 及表 9 中所列之溶劑中添加化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 直至獲得混濁溶液，接著將約 30 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 添加至混濁溶液中。分別在 25 ± 1°C 及 50 ± 1°C 下攪拌混合物 2 天。過濾固體且藉由 XRPD 分析以得到表 8 及表 9 中之結果。

【0286】 在 25 ± 1°C 下之平衡(表 8)得到新多晶形式 III (MeOH)、形式 IV (*n*-BuOH)、形式 V (1-丙醇)及形式 VI (水)。在 50 ± 1°C 下之平衡(表 9)得到新多晶形式 IV (*n*-BuOH)及形式 VI (水)。

表 8：在 25 ± 1°C 下相平衡之晶體形式

溶劑	固態形式
----	------

溶劑	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 II)	II
MeCN	I
氯仿	N/A
二氯甲烷	非晶形 + 形式 I
DMF	N/A
1,4-二噁烷	I
甲醇	III
2-甲氧基乙醇	I
MIBK	I
甲苯	I
己烷	I
THF	I
丙酮	非晶形 + 形式 I
<i>n</i> -BuOH	IV
MTBE	I
DMSO	N/A
EtOH	非晶形 + 形式 I
EtOAc	I
甲酸乙酯	I
庚烷	I
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	V
IPA	非晶形 + 形式 I
水	VI
MEK	I
含 2%水之丙酮	I
含 5%水之丙酮	I
含 10%水之丙酮	I
含 2%水之乙腈	I
含 5%水之乙腈	I
含 10%水之乙腈	非晶形 + I

表 9：在 50°C下相平衡之晶體形式

溶劑	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
MeCN	I

溶劑	固態形式
氯仿	N/A
DMF	I
1,4-二噁烷	形式 IV + 非晶形
甲醇	I
2-甲氧基乙醇	I
MIBK	I
甲苯	I
己烷	I
THF	I
丙酮	I
<i>n</i> -BuOH	IV
MTBE	I
DMSO	N/A
EtOH	非晶形 + 形式 I
EtOAc	I
甲酸乙酯	I
庚烷	I
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	I
IPA	I
水	VI
MEK	I
含 2%水之丙酮	I
含 5%水之丙酮	I
含 10%水之丙酮	I
含 2%水之乙腈	I
含 5%水之乙腈	I
含 10%水之乙腈	非晶形 + 形式 I

實例 7. 在 25 ± 1°C及 50 ± 1°C下之蒸發

【0287】 進行蒸發研究以鑑定在不受控沈澱期間之主要晶體形式。未得到任何特定固體(亦即，透明薄膜及油)之實驗不進行進一步研究。XRPD 用於研究在 25 ± 1°C及 50 ± 1°C下蒸發樣品之結晶型之固態形態。結果呈現於表 10 (25 ± 1°C) 及表 11 (50 ± 1°C)中。

表 10：自 25 ± 1°C下之蒸發進行晶體形式鑑定

溶劑	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
氯仿	非晶形
二氯甲烷	非晶形 + 形式 I
DMF	N/A
甲醇	非晶形
2-甲氧基乙醇	形式 I + 非晶形
EtOH	I
1-丙醇	N/A
水	N/A
含 5%水之丙酮	非晶形 + 形式 I
含 10%水之丙酮	非晶形
含 5%水之乙腈	非晶形
含 10%水之乙腈	非晶形 + 形式 I

N/A：不可得。澄清溶液或沈澱物量過少而無法藉由 XRPD 分析。

表 11：自 50 ± 1°C下之蒸發進行晶體形式鑑定

溶劑	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
二氯甲烷	非晶形
DMF	非晶形 + 形式 I
1,4-二噁烷	N/A
甲醇	非晶形
2-甲氧基乙醇	非晶形 + 形式 I
DMSO	非晶形
EtOH	N/A
1-丙醇	非晶形 + 形式 I
IPA	N/A
水	非晶形
含 5%水之丙酮	N/A
含 10%水之丙酮	非晶形
含 5%水之乙腈	非晶形
含 10%水之乙腈	非晶形

N/A：不可得。澄清溶液或沈澱物量過少而無法藉由 XRPD 分析。

實例 8. 添加反溶劑

【0288】 藉由將化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 分別添加至表 12 中之溶劑中來製備化合物 1 二鹽酸鹽之飽和溶液或近飽和溶液。添加反溶劑以誘導沈澱。選擇 MTBE、甲苯、乙酸乙酯、IPAc、乙腈及 1,4-二噁烷作為反溶劑。在添加反溶劑時未產生任何特定固體之實驗不進行進一步研究，且過濾所有固體並藉由 XRPD 分析。結果呈現於表 12 中。添加甲醇/甲苯之反溶劑得到新多晶形式 VII。

表 12. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於各種溶劑中之反溶劑添加

反溶劑(mL)	溶劑(mL)	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
MTBE (7.0)	DMF (1.3)	非晶形 + 形式 I
甲苯(7.0)	DMF (1.3)	非晶形 + 形式 I
1,4-二噁烷(7.0)	DMF (1.3)	非晶形 + 形式 I
乙酸乙酯(7.0)	DMF (1.2)	非晶形 + 形式 I
IPAc (7.0)	DMF (1.3)	非晶形 + 形式 I
MTBE (5.0)	甲醇(1.0)	非晶形 + 形式 I
IPAc (5.0)	甲醇(1.0)	非晶形 + 形式 I
乙酸乙酯(6.0)	甲醇(1.0)	I
甲苯(6.0)	甲醇(1.0) 攪拌 40 分鐘後得到漿液	VII
MTBE (6.5)	2-甲氧基乙醇(1.3)	非晶形 + 形式 I
甲苯(7.0)	2-甲氧基乙醇(1.0)	非晶形 + 形式 I
IPAc (5.0)	2-甲氧基乙醇(0.6)	非晶形
1,4-二噁烷(7.0)	2-甲氧基乙醇(1.6)	非晶形 + 形式 I
THF (7.0)	水(1.5)	N/A
丙酮(7.0)	水(1.5)	N/A
ACN (7.0)	水(1.5)	N/A
MTBE (10.0)	10%水/丙酮(2.0)	N/A
IPAc (7.0)	10%水/丙酮(1.8)	非晶形
乙酸乙酯(8.0)	10%水/丙酮(2.0)	N/A
甲苯(7.0 mL)	10%水/丙酮(2.0)	N/A
1,4-二噁烷(7.5 mL)	10%水/丙酮(2.0)	N/A
MTBE (7.0)	10%水/乙腈(2.0)	N/A
IPAc (7.0)	10%水/乙腈(2.0)	非晶形
乙酸乙酯(7.0)	10%水/乙腈(2.0)	非晶形

1,4-二噁烷(7.0 mL)	10%水/乙腈(2.0)	N/A
甲苯(7.0 mL)	10%水/乙腈(2.0)	N/A

N/A：不可得。澄清溶液或沈澱物量過少而無法藉由 XRPD 分析。

實例 9. 反向添加

【0289】 在表 13 中所列之溶劑中製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和溶液及近飽和溶液且添加至較大體積之可混溶性反溶劑中。選擇 MTBE、1,4 二噁烷、乙酸乙酯、甲苯及 IPAc 作為反溶劑。在添加反溶劑後未產生任何特定固體之實驗不進行進一步研究，且過濾所有固體並藉由 XRPD 分析。

【0290】 甲醇/IPAc、甲醇/乙酸乙酯及甲醇/甲苯之反向添加得到化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII。

表 13. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於各種溶劑中之反向添加

溶劑(mL)	反溶劑(mL)	固態形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
DMF (1.4)	MTBE (7.5)	非晶形 + 形式 I
DMF (1.3)	甲苯(7.0)	非晶形 + 形式 I
DMF (1.2)	乙酸乙酯(7.0)	非晶形 + 形式 I
DMF (1.3)	1,4-二噁烷(7.0)	非晶形 + 形式 I
DMF (1.2)	IPAc (7.0)	非晶形 + 形式 I
甲醇(1.0)	MTBE (5.0)	非晶形
甲醇(1.0)	IPAc (5.0)	VIII
甲醇(1.0)	乙酸乙酯(6.0)	VIII
甲醇(1.0)	甲苯(6.0)	VIII
2-甲氧基乙醇(1.3)	MTBE (7.0)	非晶形
2-甲氧基乙醇(1.3)	甲苯(7.0)	非晶形 + 形式 I
2-甲氧基乙醇(1.3)	IPAc (6.5)	非晶形
2-甲氧基乙醇(1.5)	1,4-二噁烷(7.0)	非晶形 + 形式 I
水(1.5)	THF (7.0)	N/A
水(1.5)	丙酮(7.0)	N/A
水(1.5)	ACN (7.0)	N/A
水(1.5)	ACN (7.0)	N/A
10%水/丙酮(2.0)	MTBE (7.0)	N/A

溶劑(mL)	反溶劑(mL)	固態形式
10%水/丙酮(2.0)	IPAc (7.0)	非晶形
10%水/丙酮(2.0)	乙酸乙酯(7.0)	非晶形
10%水/丙酮(2.0)	1,4-二噁烷(7.0)	N/A
10%水/丙酮(2.0)	甲苯(7.0)	N/A
10%水/乙腈(2.0)	甲苯(7.0)	N/A
10%水/乙腈(2.0)	MTBE (7.0)	N/A
10%水/乙腈(2.0)	IPAc (7.0)	非晶形
10%水/乙腈(2.0)	乙酸乙酯(7.0)	非晶形
10%水/乙腈(2.0)	1,4-二噁烷(7.0)	非晶形

N/A：不可得。澄清溶液或沈澱物量過少而無法藉由 XRPD 分析。

實例 10. 淬滅飽和溶液

【0291】 將在約 25°C下製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和及近飽和溶液淬滅至約-20°C以誘導較高能量形式沈澱。基於在 25°C下量測之溶解度資料來選擇表 14 中之代表性溶劑。淬滅飽和甲醇溶液得到形式 III。

表 8. 淬滅所得之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之結果

溶劑	形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
DMF	N/A
甲醇	III
2-甲氧基乙醇	N/A
水	N/A
10%水/丙酮	N/A
10%水/乙腈	N/A

實例 11. 用加熱與冷卻循環使飽和溶液結晶

【0292】 設計此實驗以進一步研究比形式 I 更穩定之形式。在 50°C下製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和及近飽和溶液且藉由使用程式化循環浴在浴中緩慢冷卻。向澄清溶液(8-10 mL)中添加約 20-30 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，得到漿液。接著經 2 小時將所形成之漿液加熱至 50°C，接著經 2 小時冷卻至 5°C。重複此過程 3 天且過濾固體用於進一步分析。結果呈現於表 15 中。鹽於甲醇中

之加熱與冷卻得到新形式 **IX**。

表 15：用加熱與冷卻再循環使化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和溶液結晶

溶劑	形式
N/A (化合物 1 二鹽酸鹽形式 I)	I
DMF	膠黏固體
甲醇	IX
2-甲氧基乙醇	I
正丁醇	IV
EtOH	非晶形 + 形式 I
1-丙醇	V
IPA	非晶形 + 形式 I
水	VI
10%水/丙酮	I
5%水/乙腈	VII
10%水/乙腈	VII

實例 12. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 III

【0293】 向約 2.5 mL 於甲醇中製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和或混濁溶液中添加約 20 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，繼而在 25 ± 1°C 下攪拌 3 天，將其過濾且藉由 XRPD 分析得出化合物 1 二鹽酸鹽形式 **III**。

【0294】 藉由 XRPD (圖 14, 表 16) 確認二鹽酸鹽形式 **III** 之結晶度且藉由 DSC (圖 15) 進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 246.7°C 且最大值為 258.3°C 之吸熱峰。二鹽酸鹽形式 **III** 之 TGA 提供於圖 16 中，且在至多約 100°C 下展現約 1.3% 之重量損失。

表 16. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 III 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度%
9.2	23.4
11.2	28.9
14.9	100
17.0	92.5
17.9	68.7
19.7	61.2
22.6	23.4

24.4	47.8
25.9	37.3
26.8	25.4
29.8	30.8
36.4	18.9

實例 13. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV

【0295】 向約 3 mL 於正丁醇中製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和或混濁溶液中添加約 25 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，繼而在 25 ± 1°C 下攪拌 3 天，將其過濾且藉由 XRPD 分析得出化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV。

【0296】 藉由 XRPD (圖 17, 表 17) 確認二鹽酸鹽形式 IV 之結晶度且藉由 DSC (圖 18) 進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 268.1°C 且最大值為 273.0°C 之吸熱峰。二鹽酸鹽形式 IV 之 TGA 提供於圖 19 中，且在至多約 100°C 下展現約 1.2% 之重量損失。二鹽酸鹽形式 IV 藉由 ¹H NMR 進一步特徵化為正丁醇通道溶劑合物(channel solvate) (圖 20)。

表 17. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 IV 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度%
5.4	100.0
8.8	34.9
10.9	2.7
13.0	3.4
15.1	17.9
16.2	26.4
17.5	59.8
21.9	32.1
26.3	66.0

實例 14. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 V

【0297】 向約 3 mL 於正丙醇中製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和或混濁溶液中添加約 30 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，繼而在 25 ± 1°C 下攪拌 3 天，將其過濾且藉由 XRPD 分析得出形式 V。

【0298】 藉由 XRPD (圖 21, 表 18) 確認二鹽酸鹽形式 V 之結晶度且藉由 DSC

(圖 22)進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 240.6°C且最大值為 249.1°C之吸熱峰。二鹽酸鹽形式 V 之 TGA 提供於圖 23 中，且在至多約 100°C下展現約 0.9%之重量損失。二鹽酸鹽形式 V 藉由 ¹H NMR 進一步特徵化為正丙醇通道溶劑合物(圖 24)。

表 18. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 V 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度%
5.8	54.4
9.1	100.0
11.0	8.7
11.6	8.4
13.4	69.7
14.8	96.1
16.6	41.8
17.1	44.8
18.1	52.3
19.3	25.4
21.4	28.9
21.8	22.7
23.1	71.8
24.0	27.9
25.3	52.6
26.2	34.6
27.2	80.5
29.5	6.4

實例 15. 製備化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI

【0299】 向約 3 mL 在 50°C下於水中製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和溶液中添加約 30 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，繼而在 50 ± 1°C下攪拌 2 天，將其過濾且藉由 XRPD 分析得出單鹽酸鹽形式 VI。

【0300】 藉由 XRPD (圖 25,表 19)確認單鹽酸鹽形式 VI 之結晶度且藉由 DSC (圖 26)進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 43.7°C且最大值為 76.8°C之第一吸熱峰及起始溫度為 244.2°C且最大值為 250.7°C之第二吸熱峰。單鹽酸鹽形式 VI 之 TGA 提供於圖 27 中，且在至多約 130°C下展現約 1.2%之重量損失。單鹽酸鹽形式 VI 藉由 ¹H NMR (圖 28)進一步特徵化。元素分析指示形式 VI 可為單氬

化物水合物： $C_{48}H_{57}Cl_3N_8O_6 \cdot 3H_2O$ 之計算值：C, 57.51; H, 6.33; N, 11.18; Cl, 10.61。實驗值：C, 55.41; H, 6.18; N, 10.62; Cl, 9.53。卡爾-費雪滴定(Karl-Fisher titration)指示形式 VI 含有約 9.43% 水。

表 19. 化合物 1 單鹽酸鹽形式 VI 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度 %
6.4	100
11.1	53.9
12.6	21.6
13.8	98
14.6	39.6
15.7	64.5
16.9	24.3
17.6	46.1
19.0	50.2
19.5	24.1
21.1	14.9
22.8	27.1
24.3	24.1
24.8	64.5
27.0	68.8
28.9	9.4
30.4	25.3
33.6	18.6
40.6	7.6

實例 16. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII

【0301】 在 50°C 下製備約 5 mL 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於 10% 水/乙腈中之飽和溶液且藉由使用程式化循環浴在浴中緩慢冷卻至 25°C。經 2 小時將所形成之溶液加熱至 50°C，接著經 2 小時冷卻至 5°C。重複此過程 72 小時且藉由離心分離固體並藉由 XRPD 分析得出形式 VII。

【0302】 藉由 XRPD (圖 29, 表 20) 確認二鹽酸鹽形式 VII 之結晶度且藉由 DSC (圖 30) 進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 43.5°C 且最大值為 84.6°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 260.0°C 且最大值為 274.2°C 之第二吸熱峰。二鹽酸鹽形式 VII

之 TGA 提供於圖 31 中，且在至多約 130°C下展現約 2.8%之重量損失。二鹽酸鹽形式 VII 藉由 ¹H NMR 進一步特徵化為乙腈通道溶劑合物(圖 32)。

表 20. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 VII 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度%
5.6	28.1
9.9	46.4
11.5	30.0
14.1	44.8
14.9	40.5
17.0	100.0
18.4	8.3
19.3	17.3
24.4	93.2
26.1	20.5
29.6	8.0

實例 17. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII

【0303】 向 6 mL 甲苯中添加 1 mL 於甲醇中製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 之飽和溶液，繼而攪拌得到固體，將其過濾且藉由 XRPD 分析得出形式 VIII。

【0304】 藉由 XRPD (圖 33，表 21)確認二鹽酸鹽形式 VIII 之結晶度且藉由 DSC (圖 34)進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 43.8°C且最大值為 77.8°C之第一吸熱峰及起始溫度為 246.1°C且最大值為 252.9°C之第二吸熱峰。二鹽酸鹽形式 VIII 之 TGA 提供於圖 35 中，且在至多約 100°C下展現約 2.0%之重量損失。二鹽酸鹽形式 VIII 藉由 ¹H NMR (圖 36)進一步特徵化。

表 21. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 VIII 之 XRPD 峰資料

2θ	相對強度%
6.6	47.6
8.5	1.4
11.2	27.6
13.1	16.7
14.7	16.8
16.7	100.0
18.4	6.5
19.0	15.6

24.1	71.0
26.0	14.2
29.2	5.8

實例 18. 製備化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX

【0305】 在 50°C 下製備約 5 mL 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I 於甲醇中之飽和溶液且藉由使用程式化循環浴在浴中緩慢冷卻至 25°C。經 2 小時將所形成之溶液加熱至 50°C，接著經 2 小時冷卻至 5°C。重複此過程 72 小時且藉由離心分離固體並藉由 XRPD 分析得出形式 IX。

【0306】 藉由 XRPD (圖 37, 表 22) 確認二鹽酸鹽形式 IX 之結晶度且藉由 DSC (圖 38) 進一步支持，指示鹽具有起始溫度為 43.4°C 且最大值為 63.9°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 115.7°C 且最大值為 131.7°C 之第二吸熱峰及起始溫度為 266.0°C 且最大值為 276.1°C 之第三吸熱峰。二鹽酸鹽形式 IX 之 TGA 提供於圖 39 中，且在至多約 130°C 下展現約 2.5% 之重量損失。

表 22. 化合物 1 二鹽酸鹽形式 IX 之 XRPD 峰資料

2θ	I%
3.8	100
4.9	50.4
6.6	66.7
10.7	71.3
13.1	71.3
15.3	47.3
16.3	62.8
17.5	54.3
19.1	65.9
24.4	40.3
25.0	48.8
26.6	36.4
27.3	62

實例 19. 化合物 1 二鹽酸鹽多晶型物之穩定性關係

【0307】 為評估化合物 1 二鹽酸鹽固體形式之轉變，如表 23 及表 24 中所述用八種多晶型物(形式 I 及形式 III 至形式 IX)之混合物在 25 ± 1°C 及 60 ± 1°C 下

於 10%水/丙酮之溶劑中進行競爭性漿液實驗。

表 23. 用於在 25 ± 1°C下於 10 %水/丙酮中進行競爭性實驗之程序

操作編號	操作
1	添加化合物 1 二鹽酸鹽形式 I (2.5 mL)於 10%水/丙酮中之飽和溶液
2	添加 5.4 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，且攪拌得到混濁溶液
3	添加約 5 mg 各化合物 1 二鹽酸鹽多晶型物(形式 III 至形式 IX)之混合物 形式 III： (5.2 mg) 形式 IV： (5.4 mg) 形式 V： (5.1 mg) 形式 VI： (5.7 mg) (單) 形式 VII： (5.3 mg) 形式 VIII： (5.5 mg) 形式 IX： (5.1 mg)
4	在 25 ± 1°C下攪拌混合物 2 小時：XRPD (圖 40，第二)
5	在 25 ± 1°C下攪拌混合物 6 小時：XRPD (圖 40，第三)
6	在 25 ± 1°C下攪拌混合物 20 小時：XRPD (圖 40，頂部)

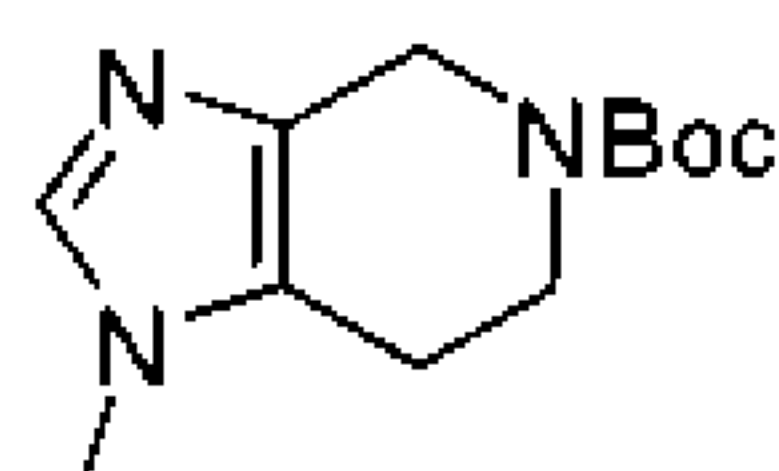
表 24. 用於在 60 ± 1°C下於 10 %水/丙酮中進行競爭性實驗之程序

操作編號	操作
1	添加在 60°C下製備之化合物 1 二鹽酸鹽形式 I (2.5 mL)於 10%水/丙酮中之飽和溶液
2	添加 5 mg 化合物 1 二鹽酸鹽形式 I，且攪拌得到混濁溶液
3	添加約 5 mg 各化合物 1 二鹽酸鹽多晶型物(形式 III 至形式 IX)之混合物 形式 III： (5.0 mg) 形式 IV： (5.1 mg) 形式 V： (5.3 mg) 形式 VI： (5.2 mg) (單) 形式 VII： (5.4 mg) 形式 VIII： (5.5 mg) 形式 IX： (5.3 mg)
4	攪拌 2 小時：XRPD (圖 41，中間)
5	在 60°C下攪拌 20 小時：XRPD (圖 41，頂部)

【0308】 在 $25 \pm ^\circ\text{C}$ 下於 10% 水/丙酮中攪拌 20 小時且在 $60 \pm ^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時後，七種多晶型物(形式 **I**、**III**、**IV**、**V**、**VII**、**VIII** 及形式 **IX**)之混合物轉化成形式 **I**。此等結果指示形式 **I** 為在此等溫度下於 10% 水/丙酮中之七種多晶型物之最穩定多晶形式。

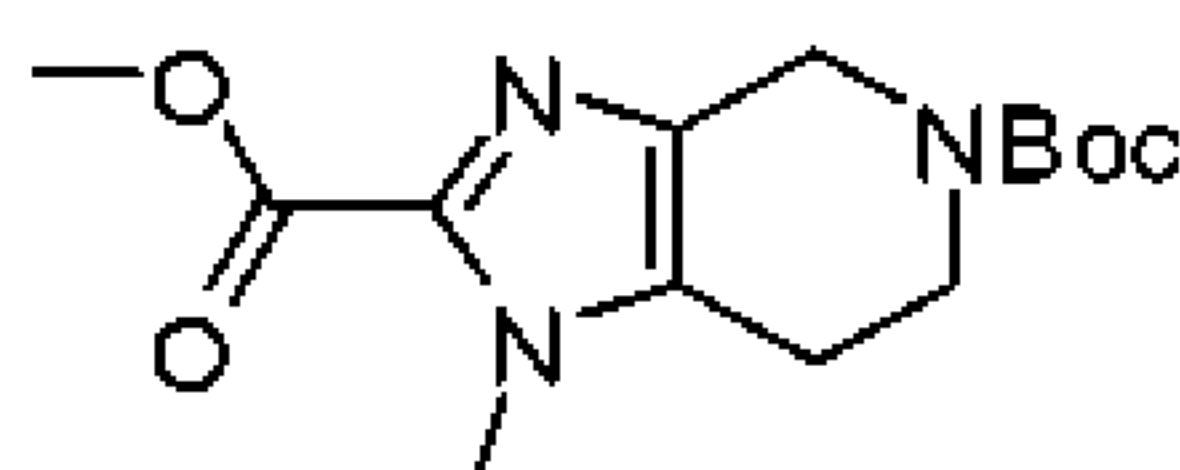
實例 20. 製備化合物 1 三氟乙酸鹽

步驟 1：1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯



【0309】 在室溫下將 1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(Accela，目錄號 SY032476：2.0 g，14.58 mmol)及(Boc)₂O (3.38 mL，14.58 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液攪拌 1 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₁₂H₂₀N₃O₂ 之 LC-MS 計算值 (M+H)⁺: m/z = 238.2；實驗值 238.2。

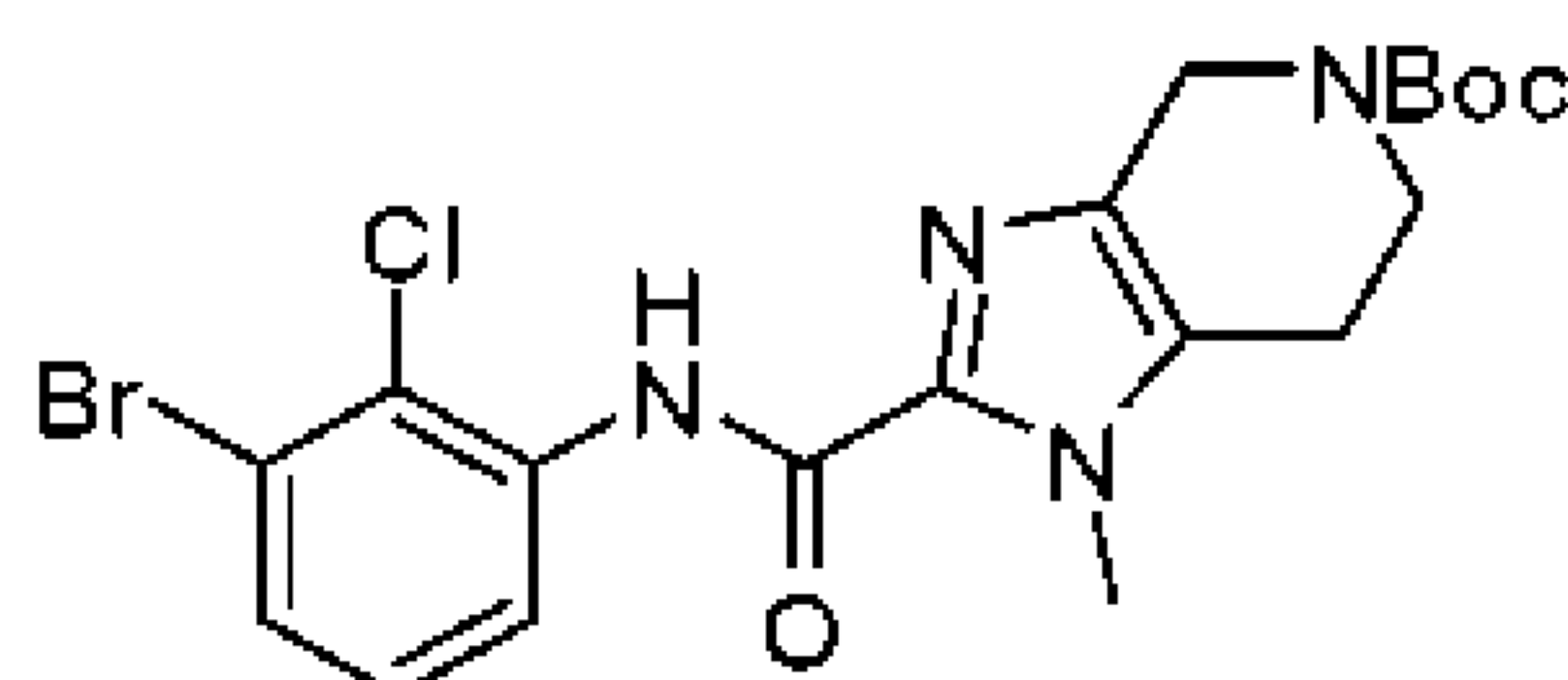
步驟 2：1-甲基-6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸 5-第三丁酯 2-甲酯



【0310】 將含正丁基鋰之己烷(2.5 M，7.00 mL，17.49 mmol)添加至 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(步驟 1：3.46 g，14.58 mmol)於四氫呋喃(60.0 mL)中之冷(-78°C)溶液中。在-78°C下攪拌反應混合物 10 分鐘，隨後添加氯甲酸甲酯(1.69 mL，21.87 mmol)。在-78°C下攪拌 30 分鐘後，接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法在矽膠管柱上用含

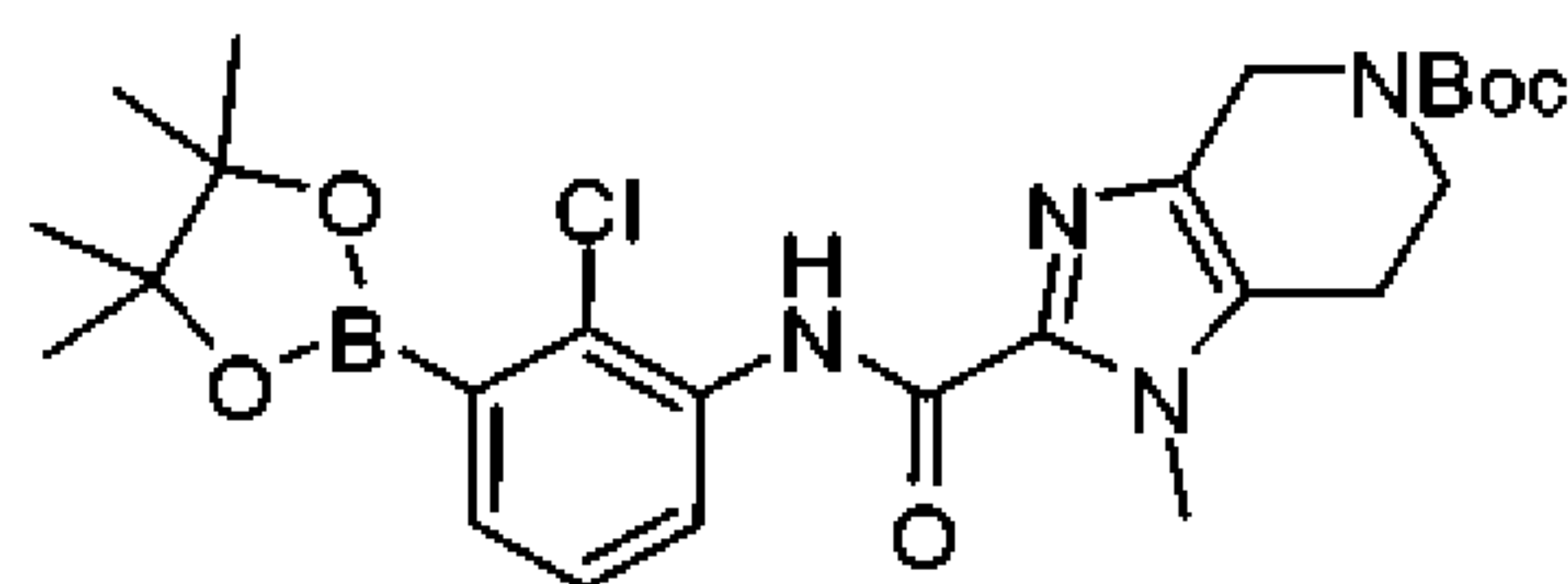
0-80%乙酸乙酯之己烷溶離來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{14}H_{22}N_3O_4$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 296.2$ ；實驗值 296.3。

步驟 3：2-((3-溴-2-氯苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯



【0311】 將含第三丁醇鉀之 THF (1.0 M，3.39 mL，3.39 mmol)添加至 1-甲基-6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5(4H)-二甲酸 5-第三丁酯 2-甲酯(步驟 2：500 mg，1.69 mmol)及 3-溴-2-氯苯胺(350 mg，1.69 mmol)於四氫呋喃(12.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 30 分鐘後，用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法在矽膠管柱上用含 0-50%乙酸乙酯之己烷溶離來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: $m/z = 469.1/471.1$ ；實驗值 469.1/471.1。

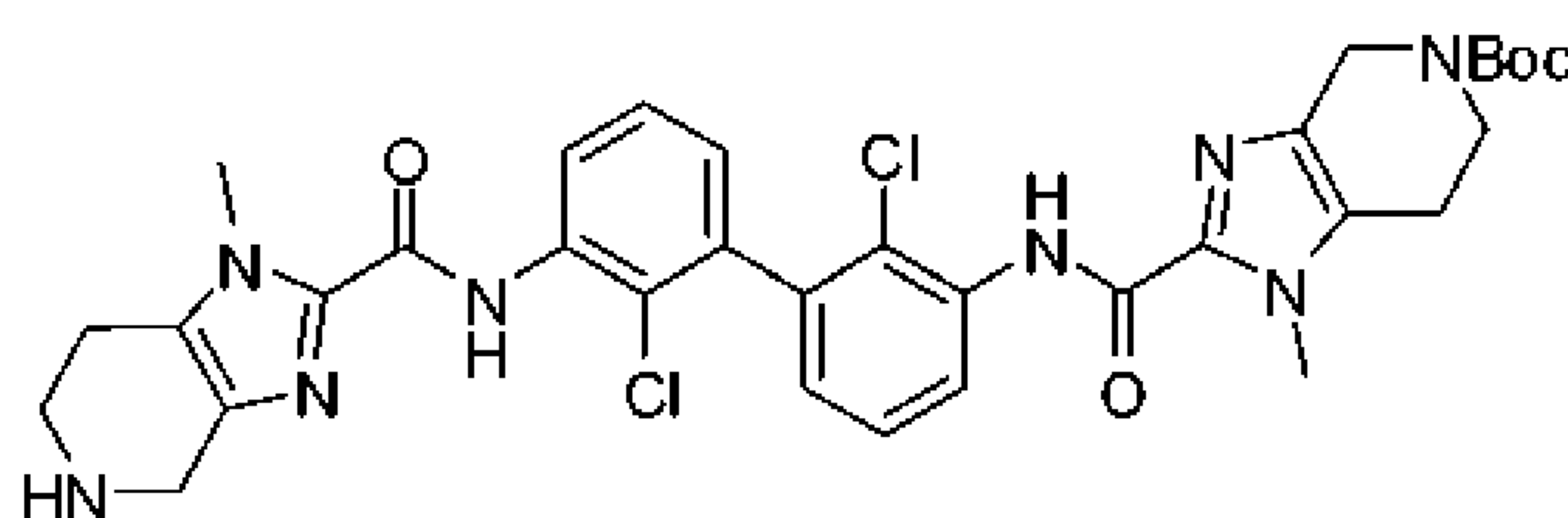
步驟 4：2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯



【0312】 用氮氣吹掃 2-((3-溴-2-氯苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(步驟 3：1.0 g，2.129 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧雜硼烷] (0.649 g，2.55 mmol)、與二氯甲烷錯合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (1:1) (0.174 g，0.213 mmol)及乙酸鉀(0.522 g，5.32 mmol)於 1,4-二噁烷(24.0 mL)中之混合物，接著在 110°C 下攪拌 3 小時。將

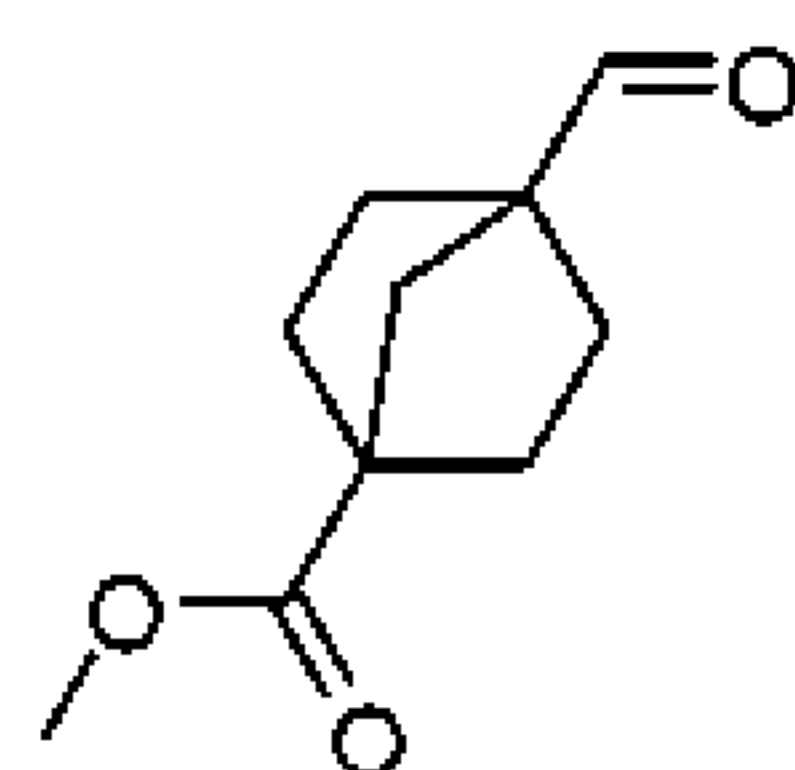
反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋，接著經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，且藉由急驟層析法在矽膠管柱上用含 0-30% 乙酸乙酯之己烷溶離來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 517.2；實驗值 517.2。

步驟 5：2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯



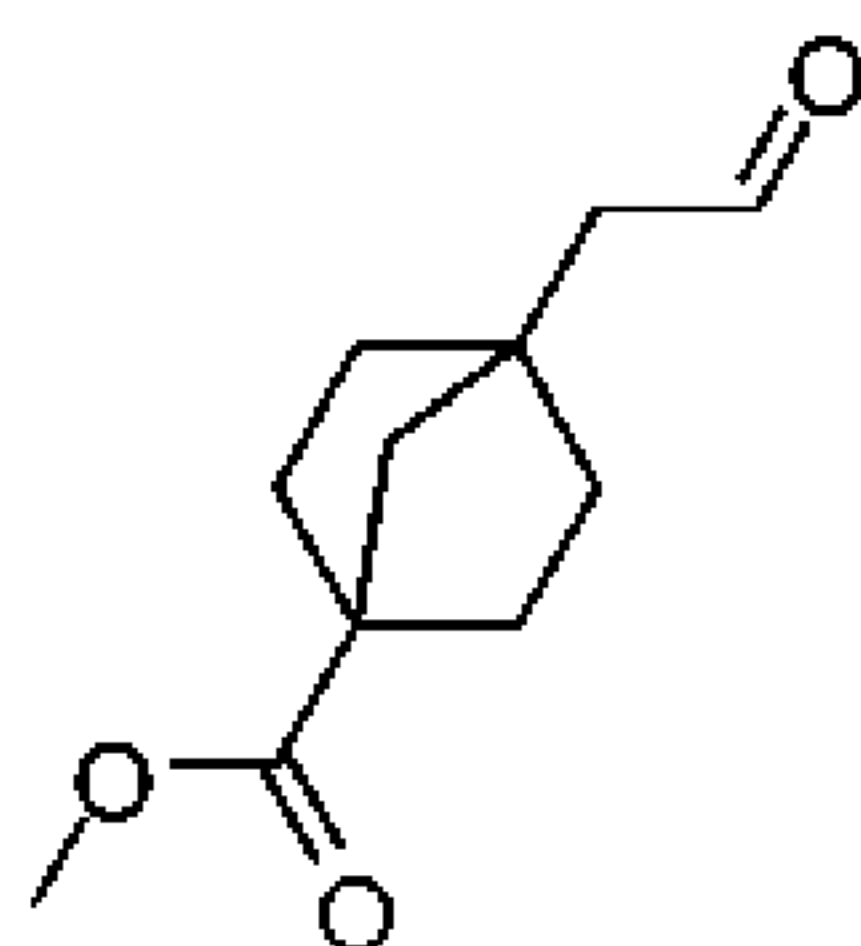
【0313】 在室溫下將 2-((3-溴-2-氯苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(步驟 3：900 mg，1.92 mmol)於三氟乙酸(4.0 mL)及二氯甲烷(8.0 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。用氮氣吹掃上述殘餘物、2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(步驟 4：1188 mg，2.30 mmol)、碳酸鈉(1015 mg，9.58 mmol)及[1,1-雙(二環己基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (145 mg，0.19 mmol)於 1,4-二噁烷(12.0 mL)及水(6.0 mL)中之混合物，接著在 110°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用二氯甲烷萃取。經 Na_2SO_4 乾燥組合之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法在矽膠管柱上用含 0-10% 甲醇之二氯甲烷溶離來純化殘餘物，得到所需產物。 $C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 679.2；實驗值 679.2。

步驟 6：4-甲醯基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



【0314】 在室溫下將 4-(羥甲基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(PharmaBlock，目錄號 PBZ3820：400 mg，2.17 mmol)及戴斯-馬丁過碘烷(1381 mg，3.26 mmol)於二氯甲烷(12.0 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

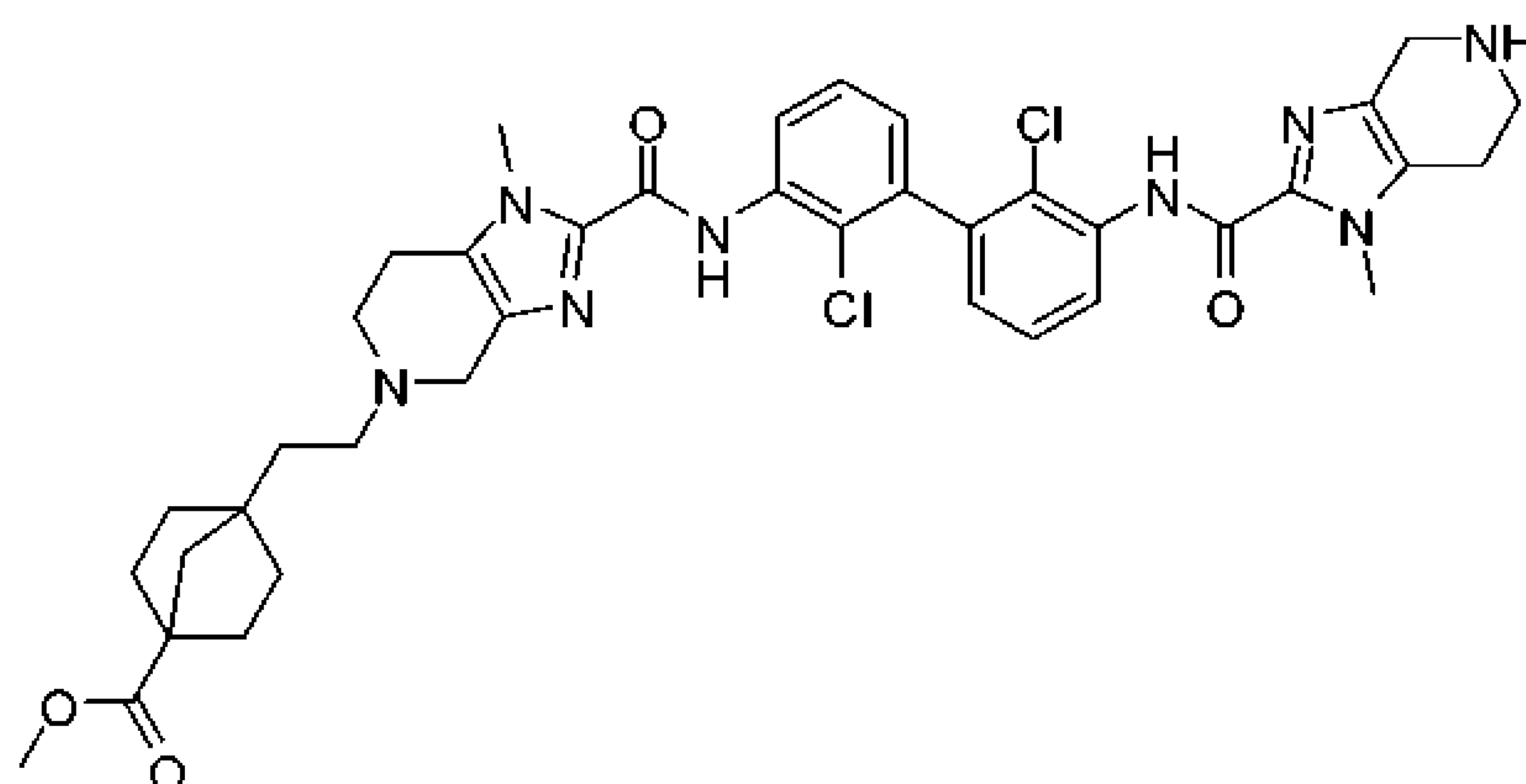
步驟 7：4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



【0315】 將含第三丁醇鉀之 THF (1.0 M，4.39 mL，4.39 mmol)添加至氯(甲氧基甲基)三苯基磷烷(1505 mg，4.39 mmol)於四氫呋喃(12.0 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，隨後添加 4-甲醯基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步驟 6：400 mg，2.195 mmol)。在室溫下攪拌 5 小時後，用水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(12.0 mL)中，接著在室溫下用含 HCl 之水(4.0 M，11 mL，43.9 mmol)處理 1 小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

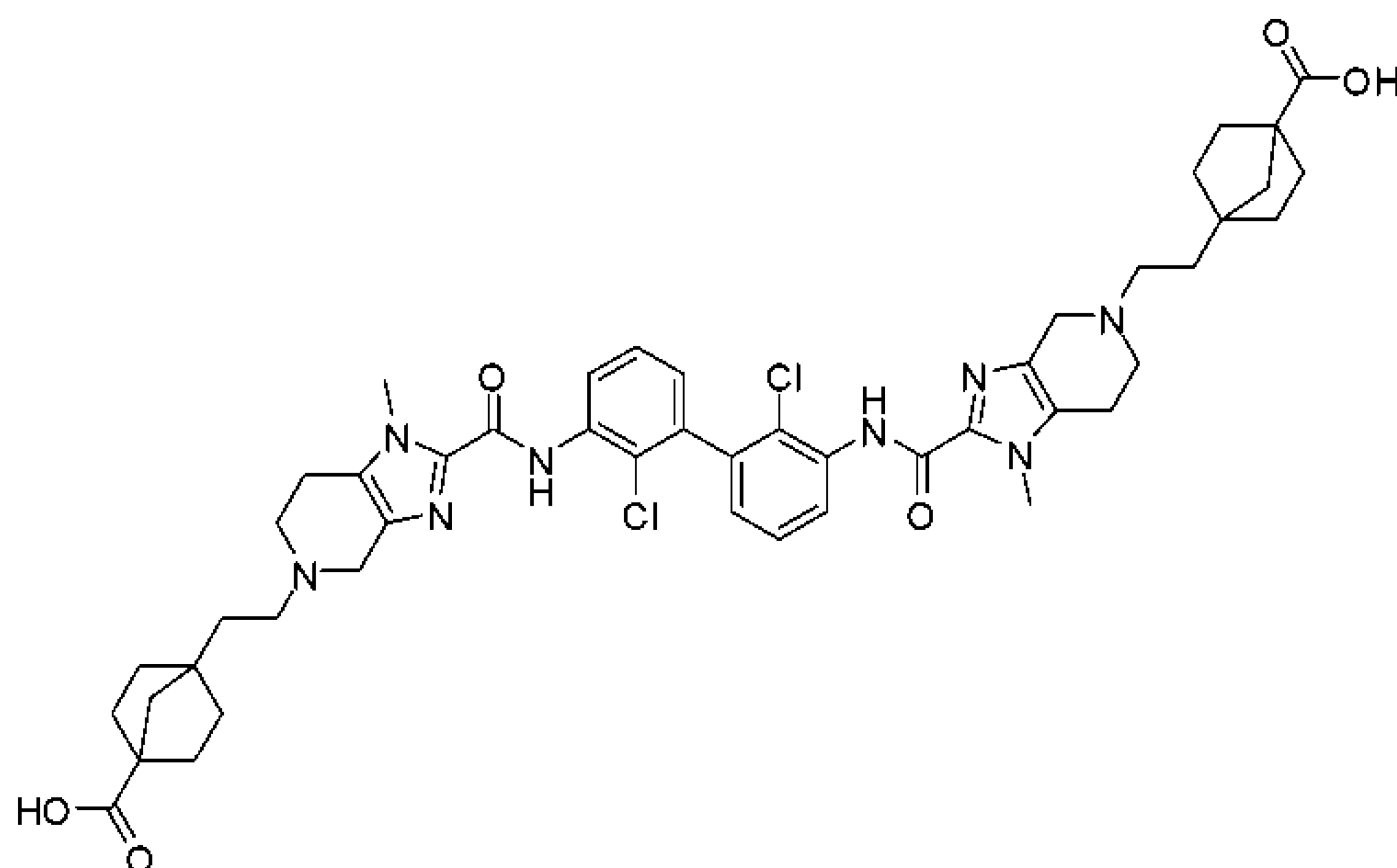
步驟 8：4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-

基)乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



【0316】 將 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步驟 7：43.3 mg，0.221 mmol)添加至 2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(步驟 5：100 mg，0.147 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(94 mg，0.441 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌 2 小時後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應混合物，且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在室溫下用二氯甲烷(1.0 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)處理殘餘物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理殘餘物，且用二氯甲烷萃取。經 Na₂SO₄ 乾燥組合之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法在矽膠管柱上用含 0-10% 甲醇之二氯甲烷溶離來純化殘餘物，得到所需產物。C₃₉H₄₅Cl₂N₈O₄ 之 LC-MS 計算值(M+H)⁺: m/z = 759.3；實驗值 759.3。

步驟 9：4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸) (呈三氟乙酸鹽形式分離之化合物 1)



【0317】 將 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步驟 7: 5.2 mg, 0.026 mmol)添加至 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲醯胺基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(步驟 8: 10 mg, 0.013 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(8.37 mg, 0.039 mmol)於二氯甲烷(0.20 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌 2 小時後，用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應混合物，且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌組合之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 THF/MeOH/水(0.1 mL/0.1 mL/0.05 mL)中，且用氫氧化鋰單水合物(5.5 mg, 0.132 mmol)處理。在 30°C 下攪拌 3 小時後，用甲醇稀釋反應混合物，且藉由製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需產物。 $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$ 之 LC-MS 計算值($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 911.4$; 實驗值 911.4。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 2H), 9.93 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.52 - 3.20 (m, 6H), 3.14 - 2.94 (m, 4H), 2.04 - 1.82 (m, 8H), 1.58 - 1.48 (m, 8H), 1.46 (s, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 4H)。

【0318】 除本文所述之彼等以外，本發明之各種修改將為熟習此項技術者自

前述描述顯而易見。此類修改亦欲處於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

- 【請求項 1】 一種鹽，其為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鹽酸鹽。
- 【請求項 2】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 I。
- 【請求項 3】 如請求項 2 之鹽，其具有實質上如圖 7 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。
- 【請求項 4】 如請求項 2 之鹽，其具有實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 溫譜圖。
- 【請求項 5】 如請求項 2 之鹽，其具有實質上如圖 9 中所描繪之熱重分析 (TGA) 溫譜圖。
- 【請求項 6】 如請求項 2 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度) 表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。
- 【請求項 7】 如請求項 2 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度) 表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。
- 【請求項 8】 如請求項 2 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度) 表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。
- 【請求項 9】 如請求項 2 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度) 表示，選自 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度。
- 【請求項 10】 如請求項 2 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以

2θ (± 0.2 度)表示，在 5.7、8.5、9.6、9.9、11.8、12.3、13.1、13.4、13.8、14.2、14.5、15.4、15.8、16.8、17.3 及 17.6 度處。

【請求項 11】 如請求項 2 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 31.1°C 且最大值為 91.4°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 231.0°C 且最大值為 236.4°C 之第二吸熱峰。

【請求項 12】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 II。

【請求項 13】 如請求項 12 之鹽，其具有實質上如圖 11 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 14】 如請求項 12 之鹽，其具有實質上如圖 12 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 15】 如請求項 12 之鹽，其具有實質上如圖 13 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 16】 如請求項 12 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。

【請求項 17】 如請求項 12 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。

【請求項 18】 如請求項 12 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。

【請求項 19】 如請求項 12 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、

16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度。

【請求項 20】 如請求項 12 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 4.6、6.9、8.9、11.2、11.7、13.2、13.9、14.3、14.8、16.0、16.7、17.2、17.9、25.3 及 25.6 度處。

【請求項 21】 如請求項 12 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 22.2°C 且最大值為 89.7°C 之第一吸熱峰及起始溫度為 251.7°C 且最大值為 258.3°C 之第二吸熱峰。

【請求項 22】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 III。

【請求項 23】 如請求項 22 之鹽，其具有實質上如圖 14 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 24】 如請求項 22 之鹽，其具有實質上如圖 15 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 25】 如請求項 22 之鹽，其具有實質上如圖 16 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 26】 如請求項 22 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。

【請求項 27】 如請求項 22 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。

【請求項 28】 如請求項 22 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。

【請求項 29】 如請求項 22 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度。

【請求項 30】 如請求項 22 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 9.2、11.2、14.9、17.0、17.8、19.7、24.4 及 25.9 度處。

【請求項 31】 如請求項 22 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $247 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $258 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰。

【請求項 32】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 IV。

【請求項 33】 如請求項 32 之鹽，其具有實質上如圖 17 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 34】 如請求項 32 之鹽，其具有實質上如圖 18 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 35】 如請求項 32 之鹽，其具有實質上如圖 19 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 36】 如請求項 32 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。

【請求項 37】 如請求項 32 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。

【請求項 38】 如請求項 32 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。

【請求項 39】 如請求項 32 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度。

【請求項 40】 如請求項 32 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.4、8.8、10.9、13.0、15.1、16.2、17.5、21.9 及 26.3 度處。

【請求項 41】 如請求項 32 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $268 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $273 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰。

【請求項 42】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 V。

【請求項 43】 如請求項 42 之鹽，其具有實質上如圖 21 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 44】 如請求項 42 之鹽，其具有實質上如圖 22 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 45】 如請求項 42 之鹽，其具有實質上如圖 23 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 46】 如請求項 42 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。

【請求項 47】 如請求項 42 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。

【請求項 48】 如請求項 42 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3

度。

【請求項 49】 如請求項 42 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度。

【請求項 50】 如請求項 42 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.8、9.1、13.4、14.8、16.6、17.1、18.1 及 19.3 度處。

【請求項 51】 如請求項 42 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $241 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $249 \pm 3^\circ\text{C}$ 之吸熱峰。

【請求項 52】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 VII。

【請求項 53】 如請求項 52 之鹽，其具有實質上如圖 29 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 54】 如請求項 52 之鹽，其具有實質上如圖 30 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 55】 如請求項 52 之鹽，其具有實質上如圖 31 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 56】 如請求項 52 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。

【請求項 57】 如請求項 52 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。

【請求項 58】 如請求項 52 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。

【請求項 59】 如請求項 52 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度。

【請求項 60】 如請求項 52 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，在 5.7、9.9、11.5、14.1、14.9、17.0 及 24.4 度處。

【請求項 61】 如請求項 52 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $44 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $85 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $260 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $274 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰。

【請求項 62】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 VIII。

【請求項 63】 如請求項 62 之鹽，其具有實質上如圖 33 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 64】 如請求項 62 之鹽，其具有實質上如圖 34 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 65】 如請求項 62 之鹽，其具有實質上如圖 35 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 66】 如請求項 62 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。

【請求項 67】 如請求項 62 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。

【請求項 68】 如請求項 62 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。

【請求項 69】 如請求項 62 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度。

【請求項 70】 如請求項 62 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，在 6.6、11.2、13.1、14.7、16.7、19.0 及 24.1 度處。

【請求項 71】 如請求項 62 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始

溫度為 $44 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $78 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $246 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $253 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第二吸熱峰。

【請求項 72】 如請求項 1 之鹽，其具有形式 IX。

【請求項 73】 如請求項 72 之鹽，其具有實質上如圖 37 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 74】 如請求項 72 之鹽，其具有實質上如圖 38 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 75】 如請求項 72 之鹽，其具有實質上如圖 39 中所描繪之熱重分析 (TGA) 溫譜圖。

【請求項 76】 如請求項 72 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。

【請求項 77】 如請求項 72 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。

【請求項 78】 如請求項 72 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。

【請求項 79】 如請求項 72 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度。

【請求項 80】 如請求項 72 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 3.8、6.6、10.7、13.1、15.3、16.3、17.5 及 19.1 度處。

【請求項 81】 如請求項 72 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $43 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $64 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $116 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $132 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第二吸熱峰及起始溫度為 $266 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且最大值為 $276 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 之第三吸熱峰。

【請求項 82】 一種鹽，其為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)單鹽酸鹽。

【請求項 83】 如請求項 82 之鹽，其具有形式 VI。

【請求項 84】 如請求項 83 之鹽，其具有實質上如圖 25 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 85】 如請求項 83 之鹽，其具有實質上如圖 26 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 86】 如請求項 83 之鹽，其具有實質上如圖 27 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 87】 如請求項 83 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。

【請求項 88】 如請求項 83 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。

【請求項 89】 如請求項 83 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 $2\theta (\pm 0.2 \text{ 度})$ 表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。

【請求項 90】 如請求項 83 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度。

【請求項 91】 如請求項 83 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 6.4、11.1、12.6、13.8、14.6、15.7、16.9、17.6、19.0 及 19.5 度處。

【請求項 92】 如請求項 83 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $44 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $77 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $244 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $251 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰。

【請求項 93】 一種鹽，其為 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)二鈉鹽。

【請求項 94】 如請求項 93 之鹽，其具有實質上如圖 4 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 95】 如請求項 93 之鹽，其具有實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 96】 如請求項 93 之鹽，其具有實質上如圖 6 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 97】 如請求項 93 之鹽，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。

【請求項 98】 如請求項 93 之鹽，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。

【請求項 99】 如請求項 93 之鹽，其具有至少三個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。

【請求項 100】如請求項 93 之鹽，其具有至少四個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度。

【請求項 101】如請求項 93 之鹽，其具有特徵性 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 5.3、7.1、10.6、13.9、14.3、16.1 及 17.4 度處。

【請求項 102】如請求項 93 之鹽，其在差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖中具有起始溫度為 $47 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $108 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $258 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $280 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰。

【請求項 103】一種 4,4'-((((2,2'-二氯-[1,1'-聯苯]-3,3'-二基)雙(氮烷二基))雙(羰基))雙(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸)之固體形式，其中該固體形式為結晶。

【請求項 104】如請求項 103 之固體形式，其具有實質上如圖 1 中所示之 X 射線粉末繞射圖樣。

【請求項 105】如請求項 103 之固體形式，其具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 溫譜圖。

【請求項 106】如請求項 103 之固體形式，其具有實質上如圖 3 中所描繪之熱重分析(TGA)溫譜圖。

【請求項 107】如請求項 103 之固體形式，其具有至少一個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。

【請求項 108】如請求項 103 之固體形式，其具有至少兩個 X 射線粉末繞射(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。

【請求項 109】如請求項 103 之固體形式，其具有至少三個 X 射線粉末繞射

(XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。

【請求項 110】如請求項 103 之固體形式，其具有至少四個 X 射線粉末繞射 (XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，選自 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度。

【請求項 111】如請求項 103 之固體形式，其具有特徵性 X 射線粉末繞射 (XRPD)峰，以 2θ (± 0.2 度)表示，在 6.2、10.9、11.3、12.4、13.7、14.5、15.5、17.5 及 18.8 度處。

【請求項 112】如請求項 103 之固體形式，其在差示掃描量熱法 (DSC) 溫譜圖中具有起始溫度為 $33 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $70 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第一吸熱峰及起始溫度為 $244 \pm 3^\circ\text{C}$ 且最大值為 $250 \pm 3^\circ\text{C}$ 之第二吸熱峰。

【請求項 113】一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-102 中任一項之鹽或如請求項 103-112 中任一項之固體形式，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 114】一種固體口服劑型，其包含如請求項 113 之醫藥組合物。

【請求項 115】一種抑制 PD-1/PD-L1 相互作用之方法，該方法包括向患者投與如請求項 1-102 中任一項之鹽或如請求項 103-112 中任一項之固體形式。

【請求項 116】一種治療與抑制 PD-1/PD-L1 相互作用相關之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如請求項 1-102 中任一項之鹽或如請求項 103-112 中任一項之固體形式。

【請求項 117】一種增強、刺激及/或增加患者中之免疫反應之方法，該方法包括向有需要之該患者投與治療有效量之如請求項 1-102 中任一項之鹽或如請求項 103-112 中任一項之固體形式。

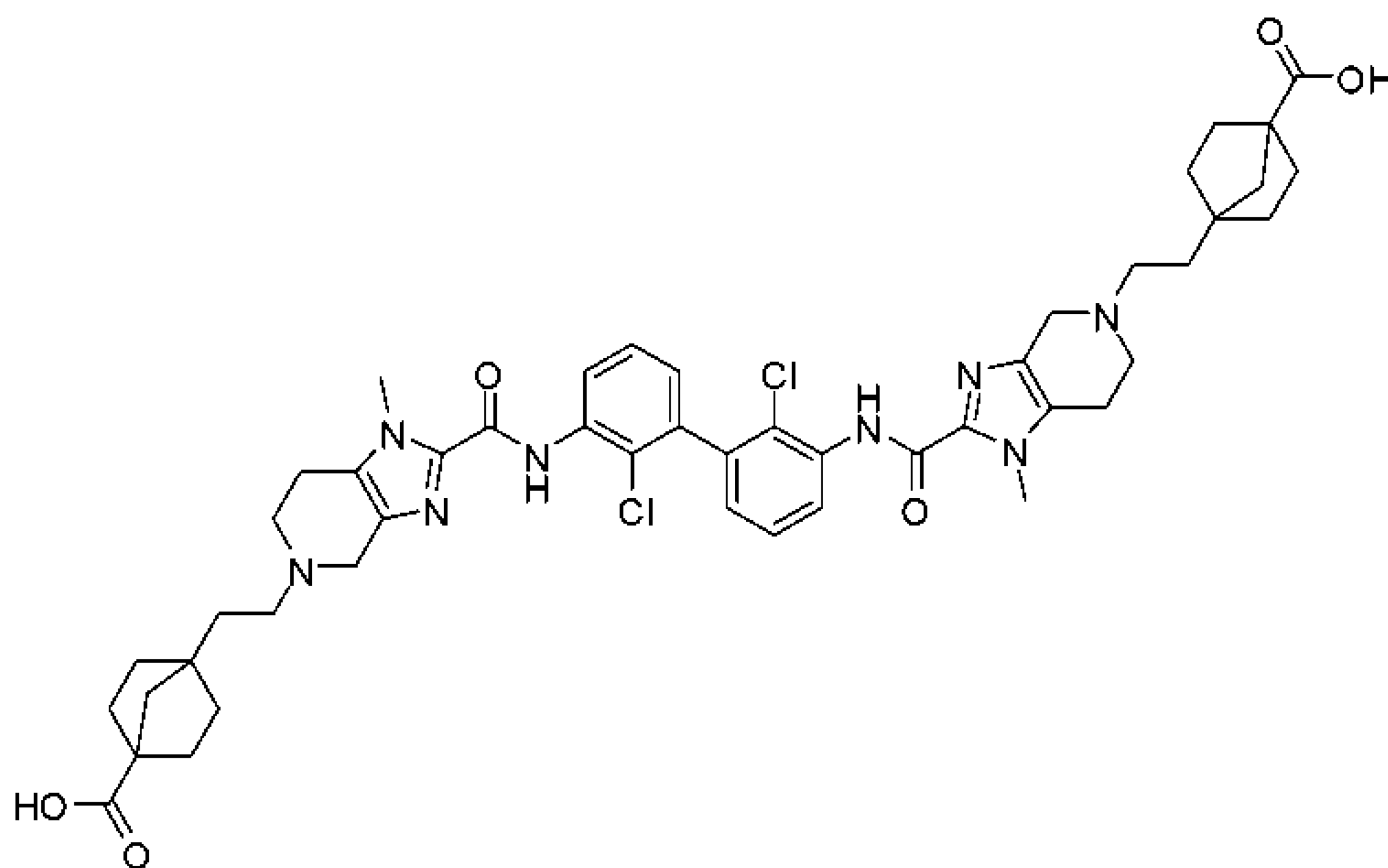
【請求項 118】一種製備如請求項 1 之鹽之方法，該方法包括使該化合物 1 與至

少兩當量之鹽酸反應。

【請求項 119】一種製備如請求項 2-11 中任一項之鹽之方法，該方法包括：

- a) 製備化合物 1 及至少 2 當量之鹽酸於包含丙酮之溶劑中之懸浮液；
- b) 將 a)之懸浮液加熱至高於室溫以形成澄清溶液；
- c) 將 b)之澄清溶液冷卻至約室溫；
- d) 將包含丙酮之溶劑添加至 c)之混合物中以形成混濁溶液；及
- e) 過濾 d)之混濁溶液以得到呈固體狀之該形式 I。

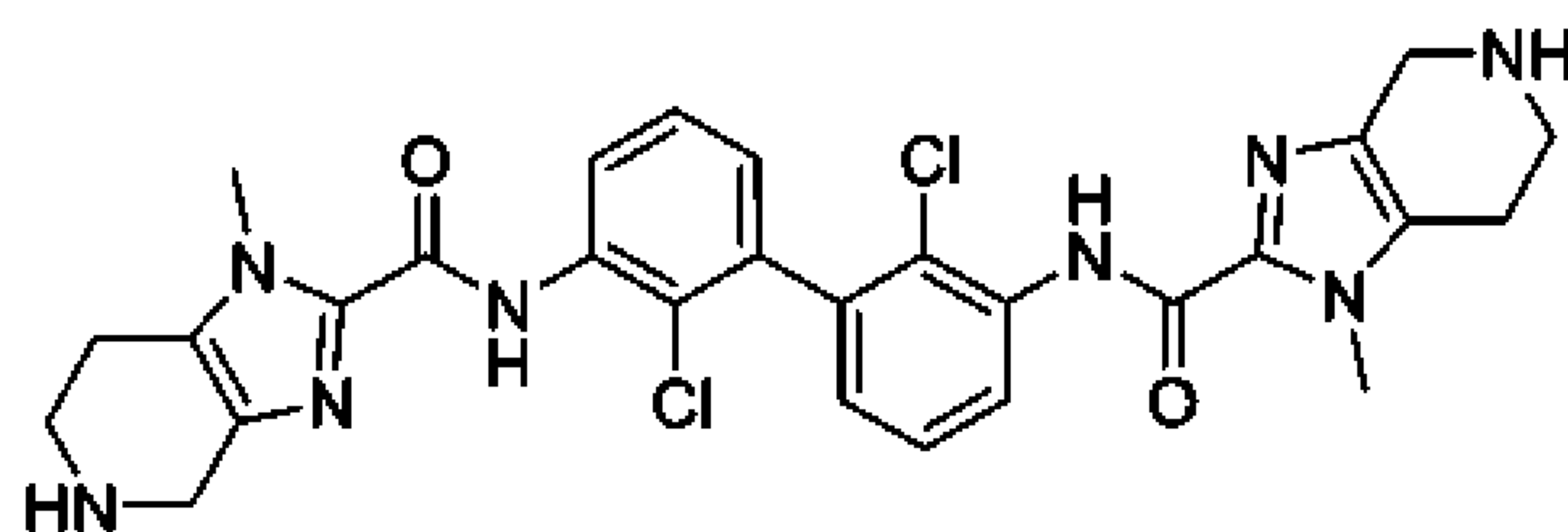
【請求項 120】一種製備化合物 1 或其鹽之方法，



(化合物 1)

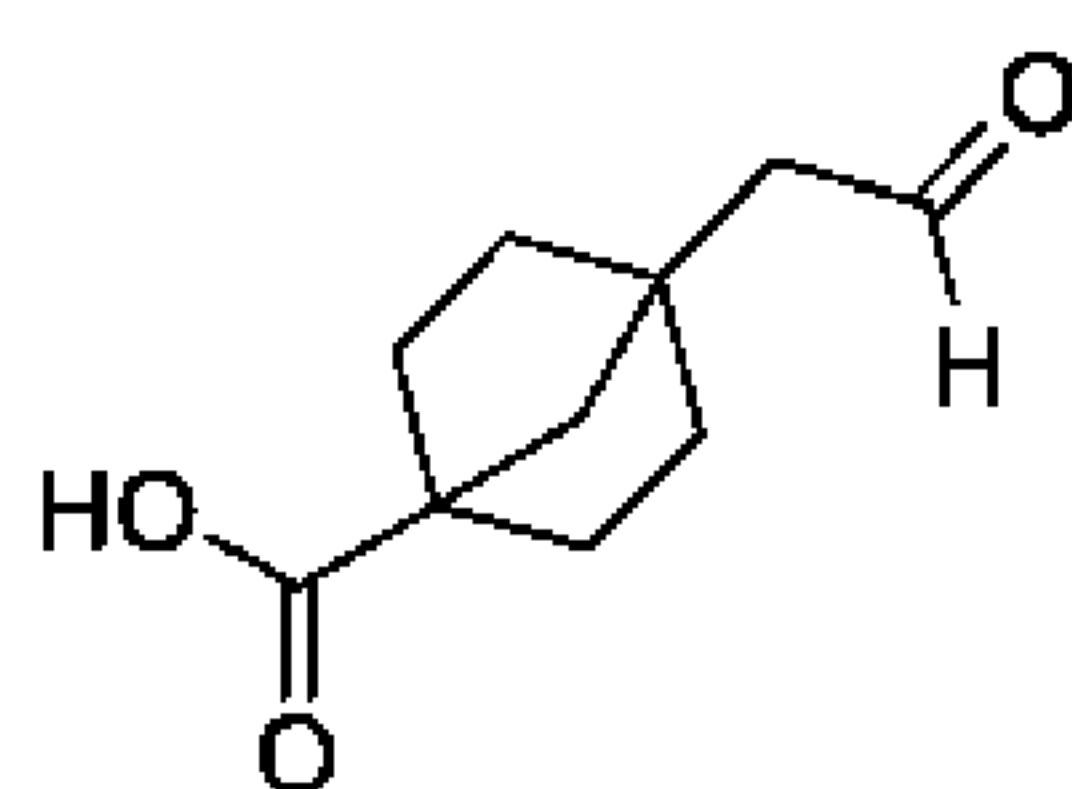
該方法包括：

使化合物 5-6：



(化合物 5-6)

與 4-(2-側氧基乙基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(化合物 5-4)：



(化合物 5-4)

在還原劑存在下反應以形成該化合物 1 或其鹽。

【請求項 121】 如請求項 120 之方法，其中該還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

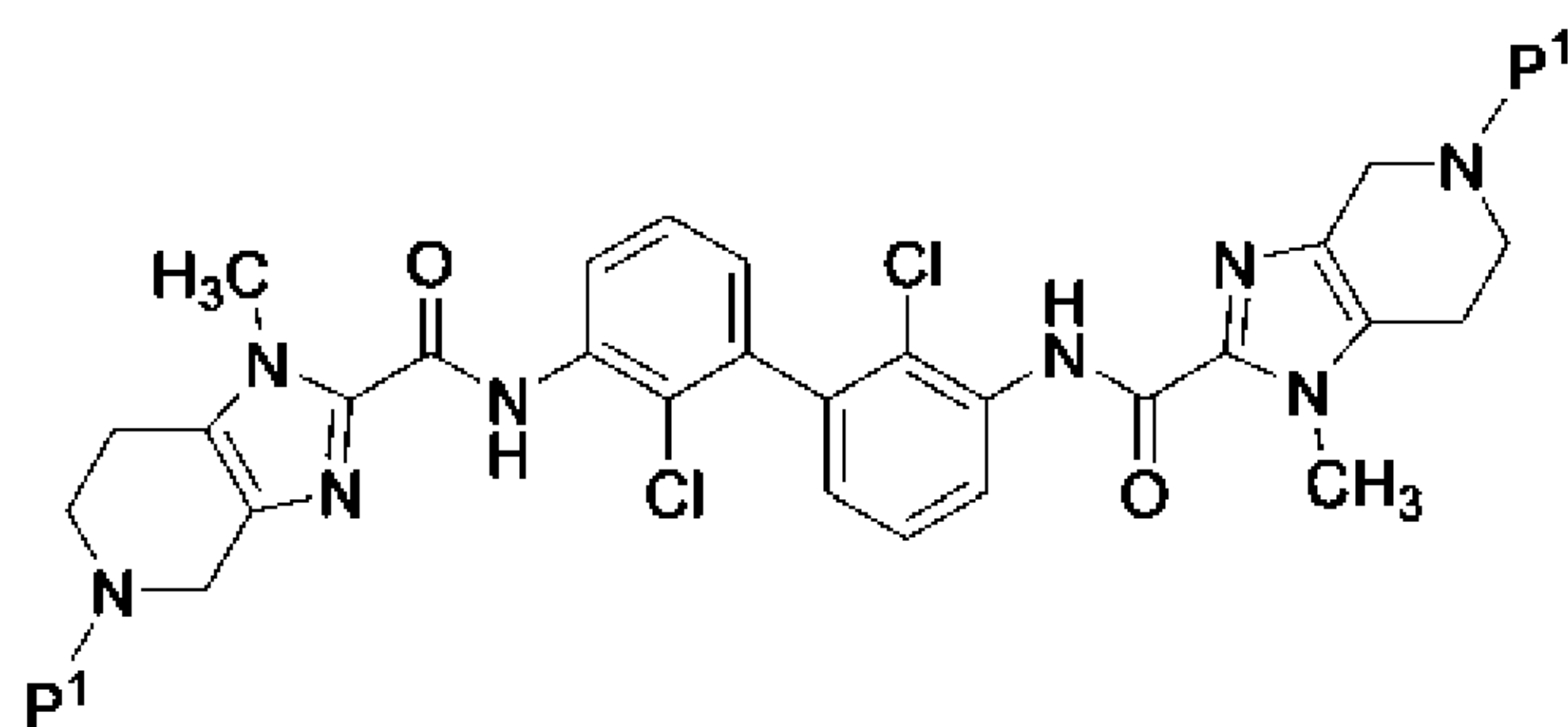
【請求項 122】 如請求項 120-121 中任一項之方法，其中該反應係在包含二氯甲烷之溶劑中進行。

【請求項 123】 如請求項 120-121 中任一項之方法，其中該反應係在不包含二氯甲烷之溶劑中進行。

【請求項 124】 如請求項 120-121 中任一項之方法，其中該反應係在包含乙腈之溶劑中進行。

【請求項 125】 如請求項 120-124 中任一項之方法，其中該化合物 5-6 係藉由包括以下之方法製備：

使化合物 5-3a 去保護：

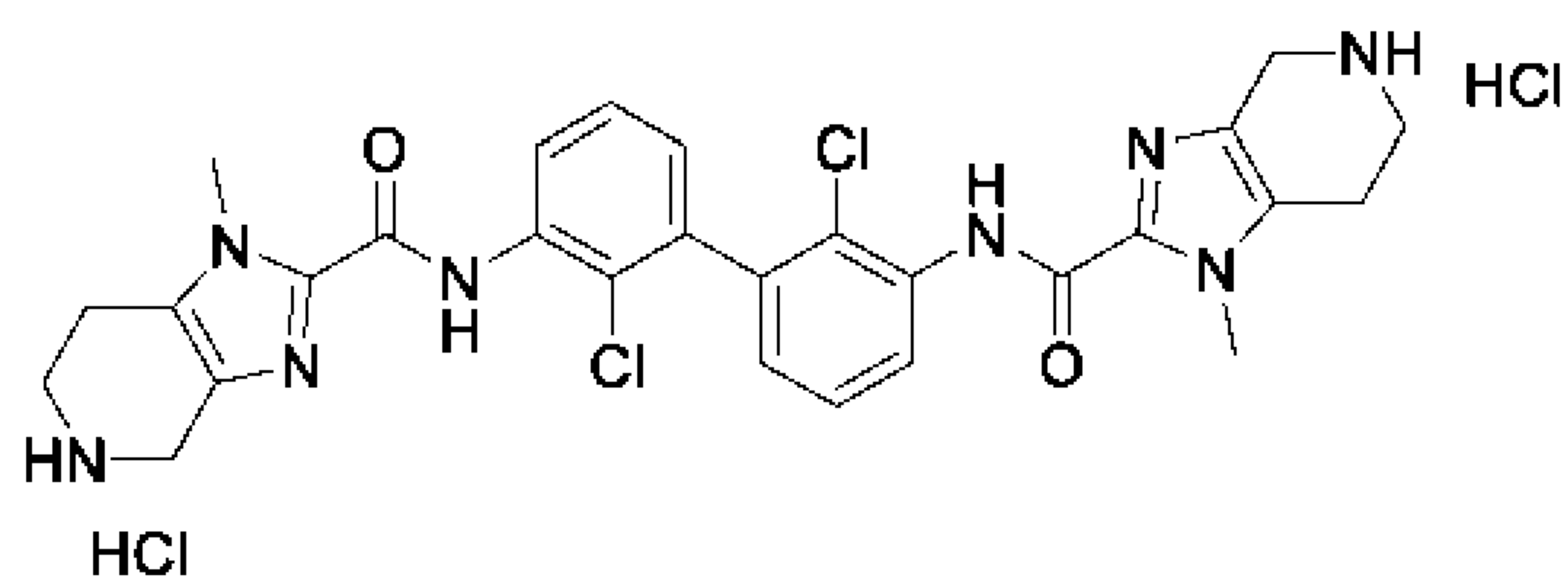


(化合物 5-3a)

以形成該化合物 5-6，其中 P¹ 為胺保護基。

【請求項 126】 如請求項 125 之方法，其中該去保護包括：

使該化合物 5-3a 與鹽酸於溶劑中反應以形成化合物 5-5：



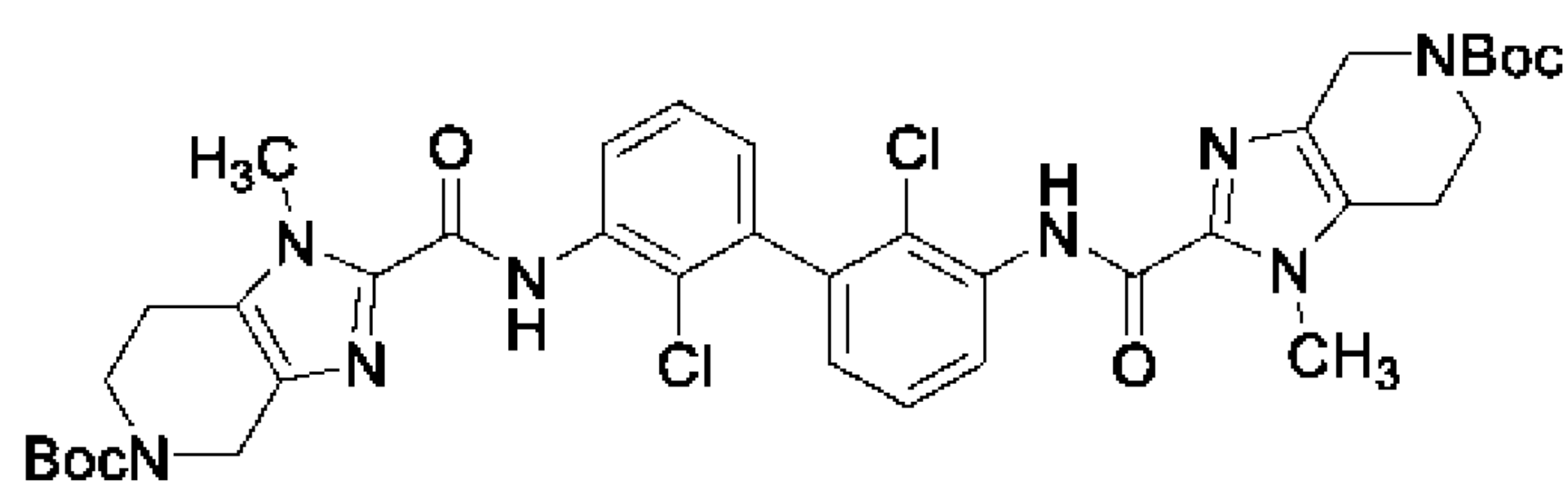
(化合物 5-5)；及

用鹼中和該化合物 5-5 以形成該化合物 5-6。

【請求項 127】如請求項 126 之方法，其中該鹼為碳酸氫鈉。

【請求項 128】如請求項 125 之方法，其中該去保護包括使化合物 5-3a 與鹽酸於包含甲醇之溶劑中反應，繼而與碳酸氫鈉於包含水及 THF 之溶劑中反應以形成該化合物 5-6。

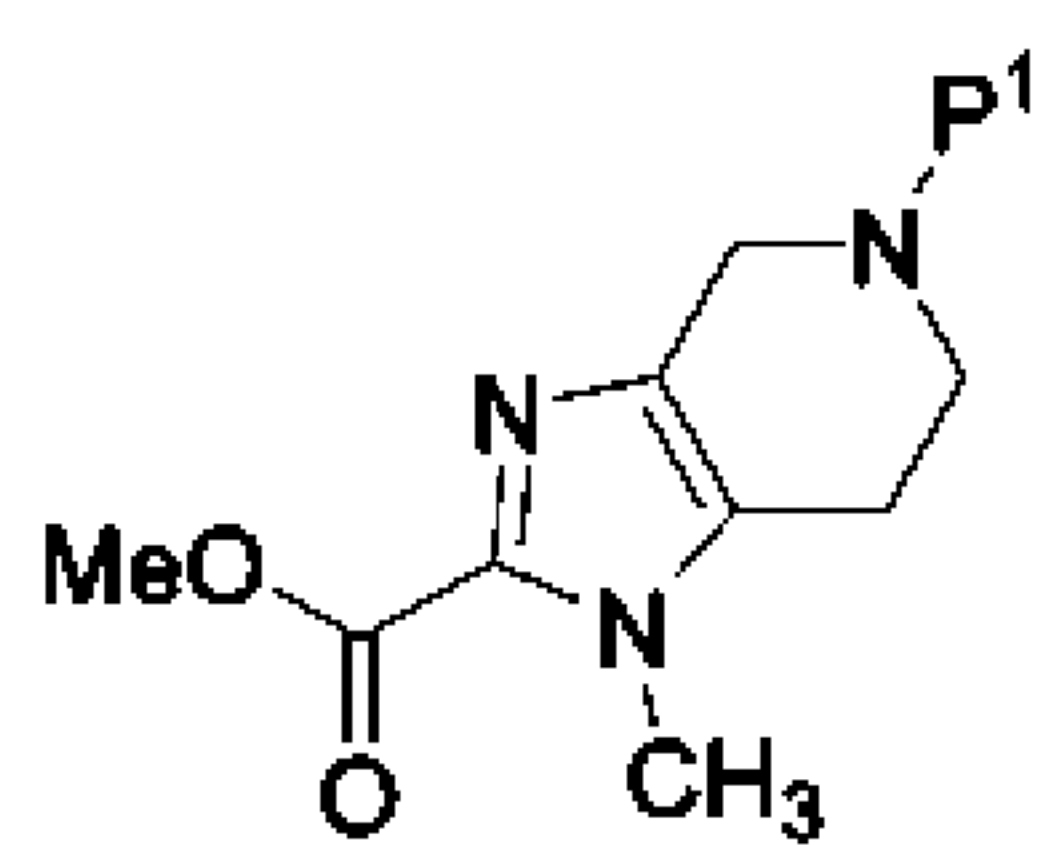
【請求項 129】如請求項 125-128 中任一項之方法，其中該化合物 5-3a 為化合物 5-3：



(化合物 5-3)。

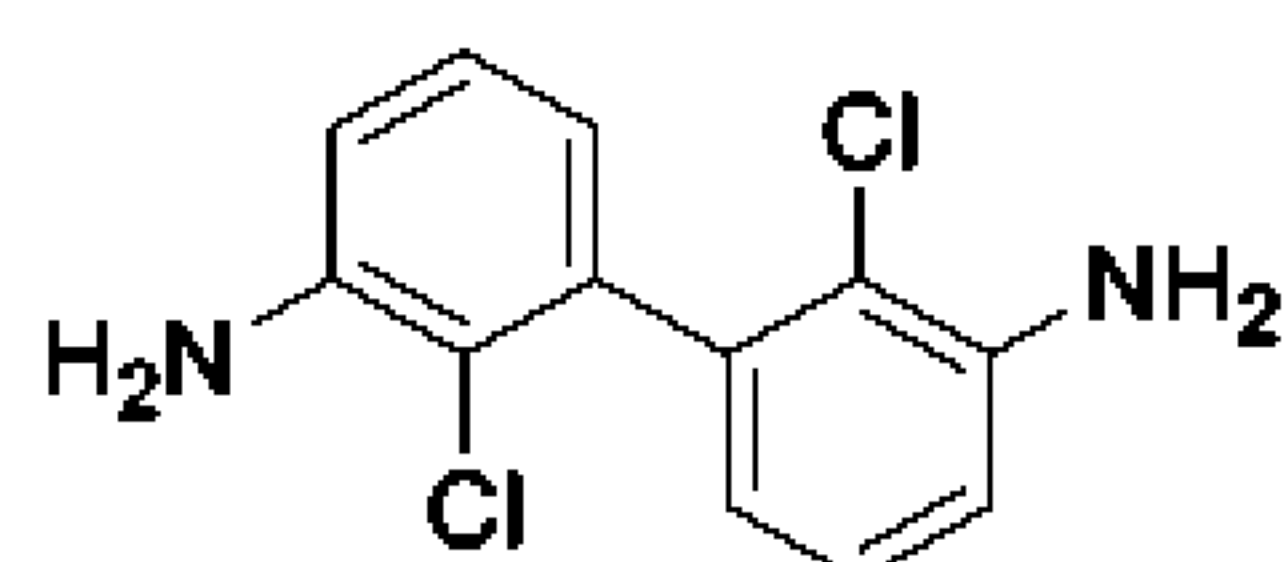
【請求項 130】如請求項 125-128 中任一項之方法，其中該化合物 5-3a 係藉由包括以下之方法製備：

使化合物 5-2a：



(化合物 5-2a)

與化合物 5-1：

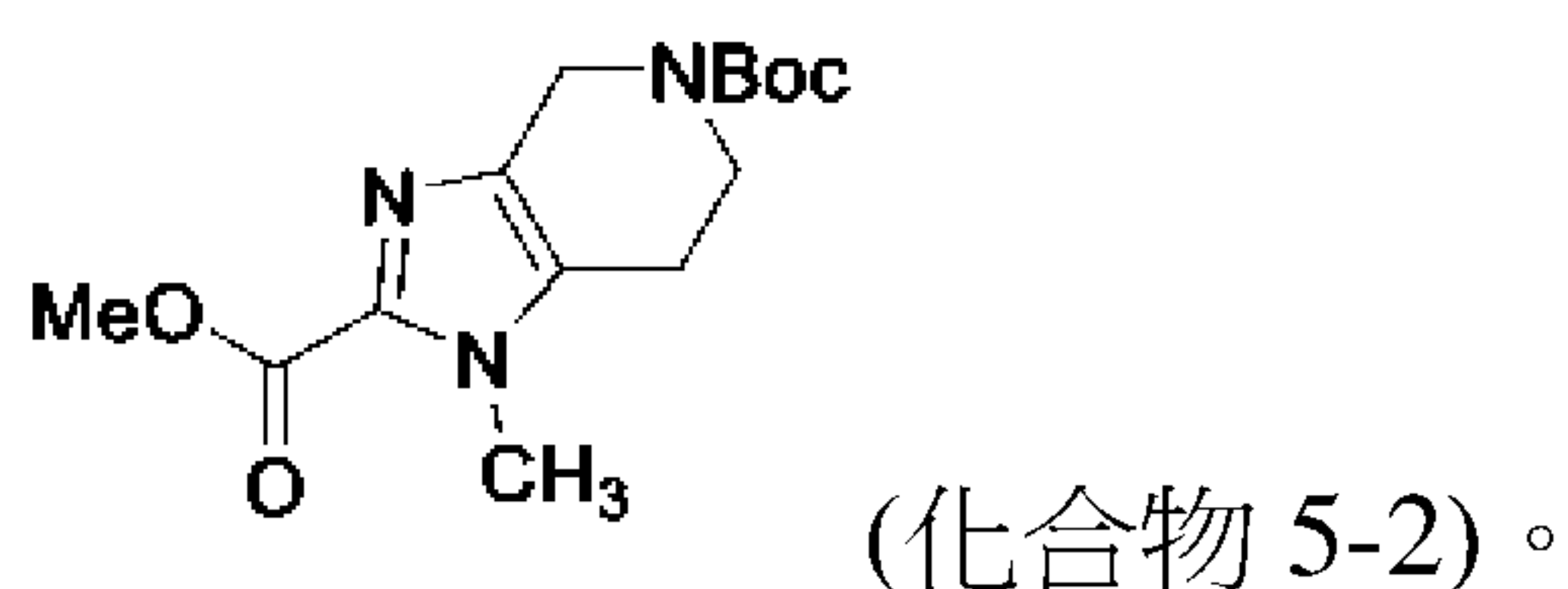


(化合物 5-1)

在鹼存在下於溶劑中反應以形成該化合物 5-3a，其中 P¹ 為胺保護基。

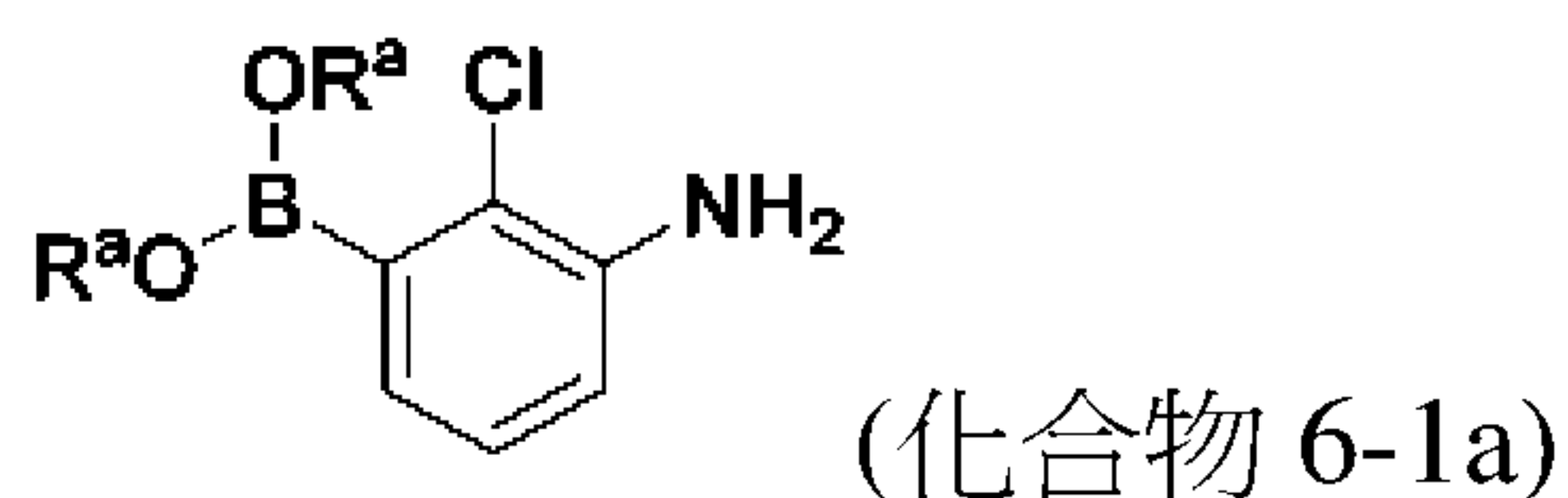
【請求項 131】如請求項 130 之方法，其中該化合物 5-2a 與該化合物 5-1 之該反應係在 2-甲基丙-2-醇鉀存在下於包含 THF 之溶劑中進行。

【請求項 132】如請求項 130-131 中任一項之方法，其中該化合物 5-2a 為化合物 5-2：

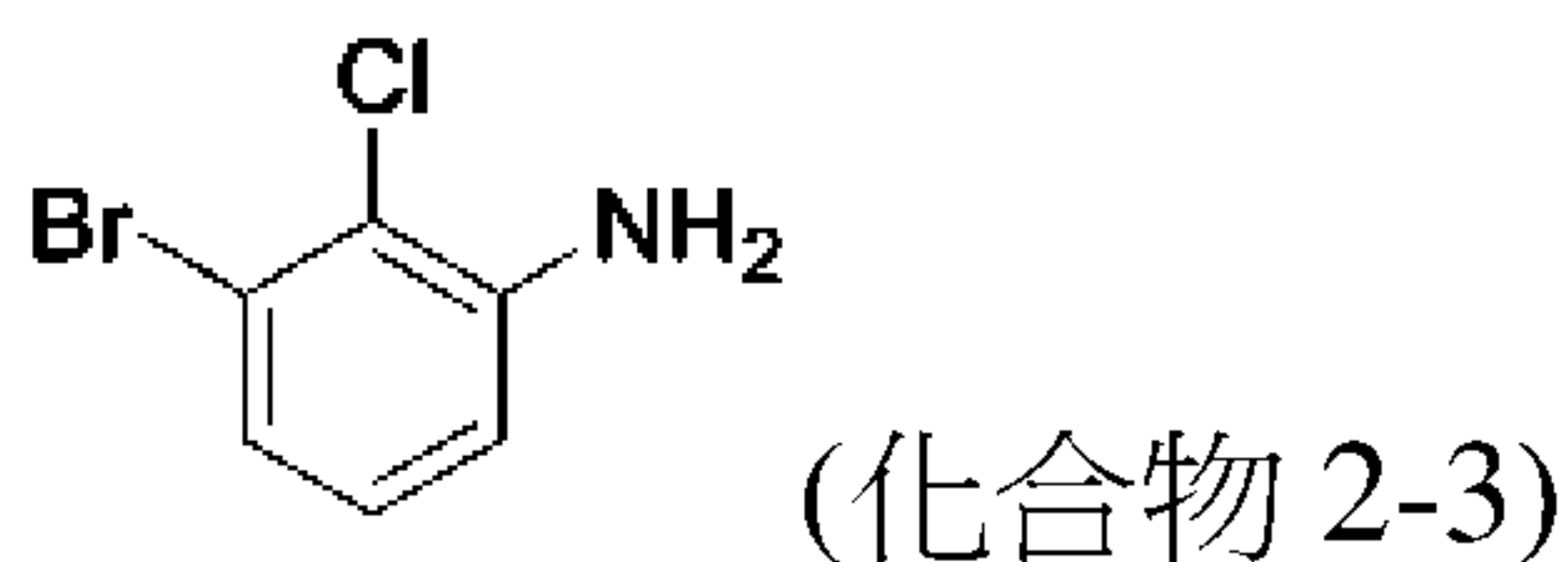


【請求項 133】如請求項 130-132 中任一項之方法，其中該化合物 5-1 係藉由包括以下之方法製備：

使化合物 6-1a：

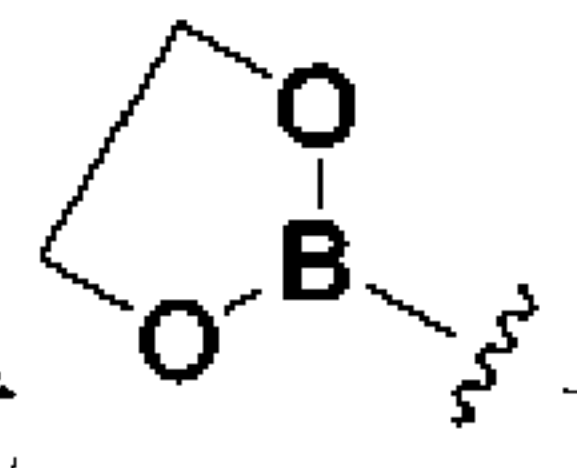


與化合物 2-3：



在鈴木觸媒(Suzuki catalyst)及鹼存在下於溶劑中反應以形成該化合物 5-1，其中：

各 R^a 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；或

各 R^a 與其所連接之氧原子及氧原子所連接之硼原子一起形成式  之環，該環視情況經 1、2、3 或 4 個 C_{1-4} 烷基取代。

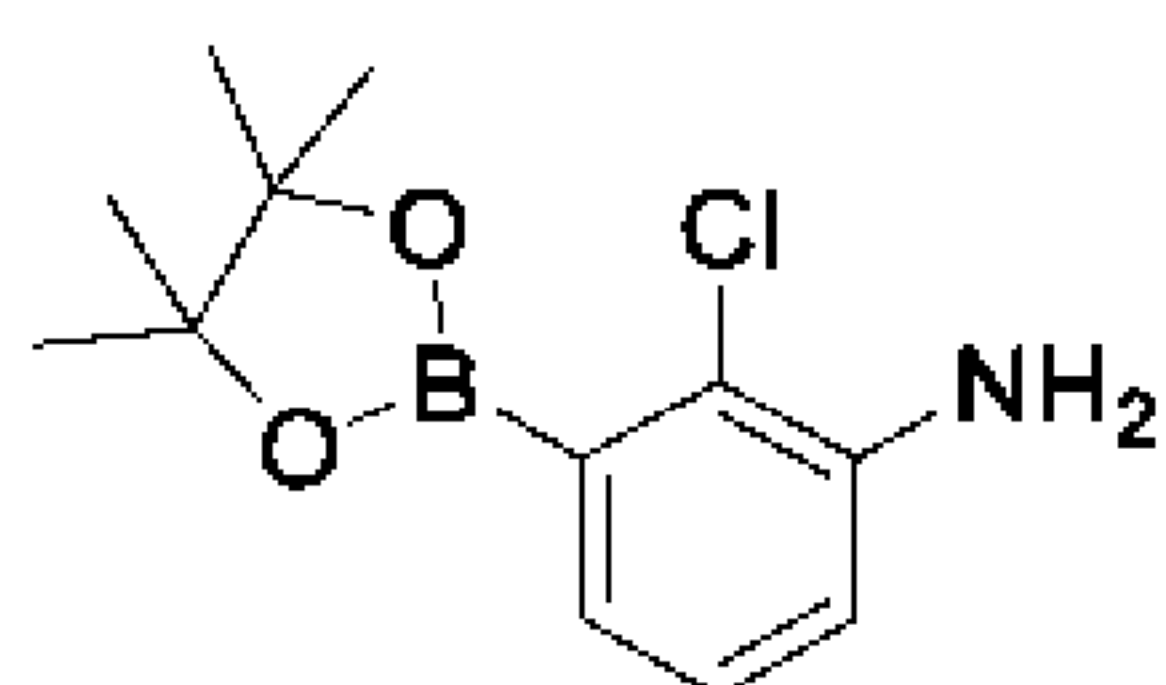
【請求項 134】如請求項 133 之方法，其中該觸媒為二氯雙[二-第三丁基(對二甲基胺基苯基)膦基]鈹。

【請求項 135】如請求項 133 之方法，其中化合物 6-1a 與化合物 2-3 之該反應係

在二氯雙[二-第三丁基(對二甲基胺基苯基)膦基]鈾及乙酸鉀存在下於包含二噁烷及水之溶劑中進行。

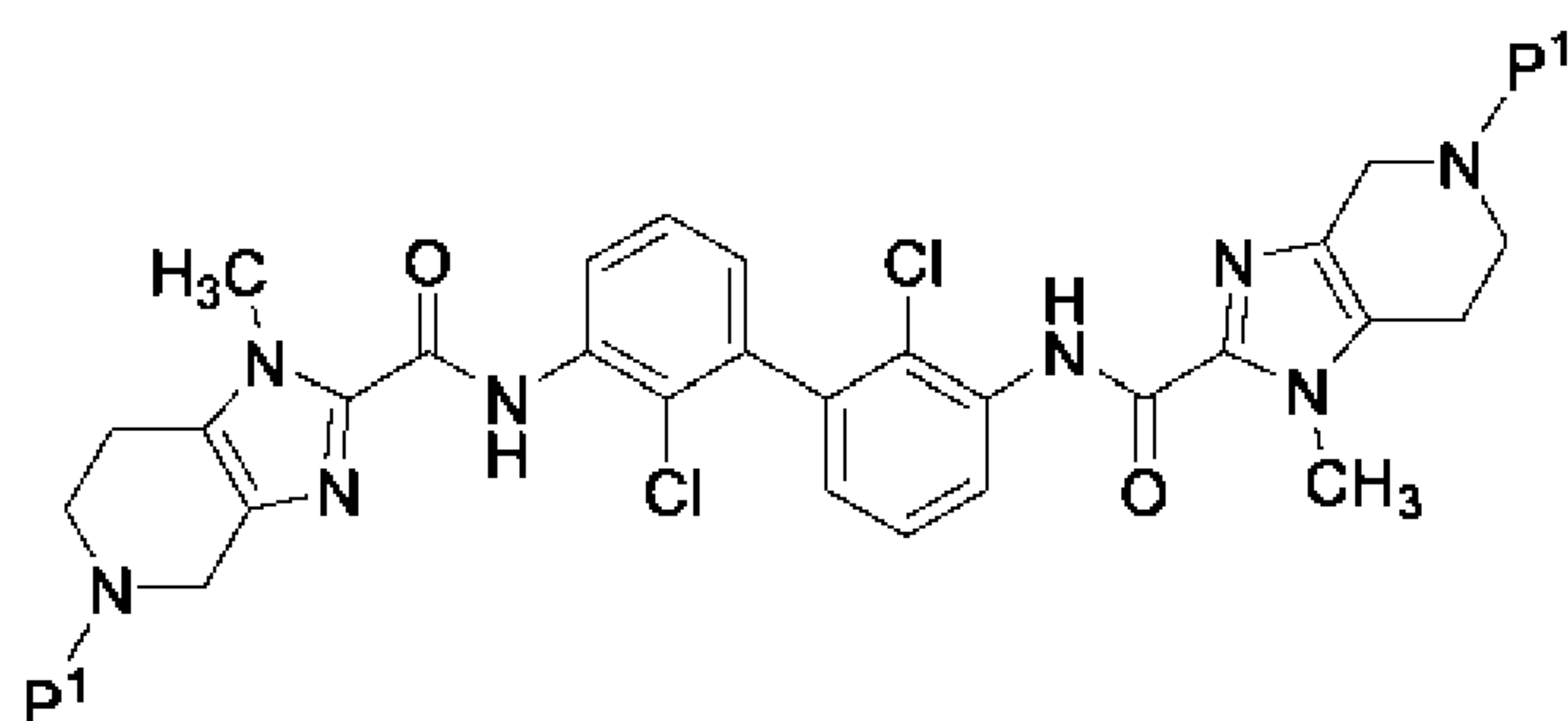
【請求項 136】 如請求項 133-135 中任一項之方法，其中該化合物 6-1a 為化合物

6-1：

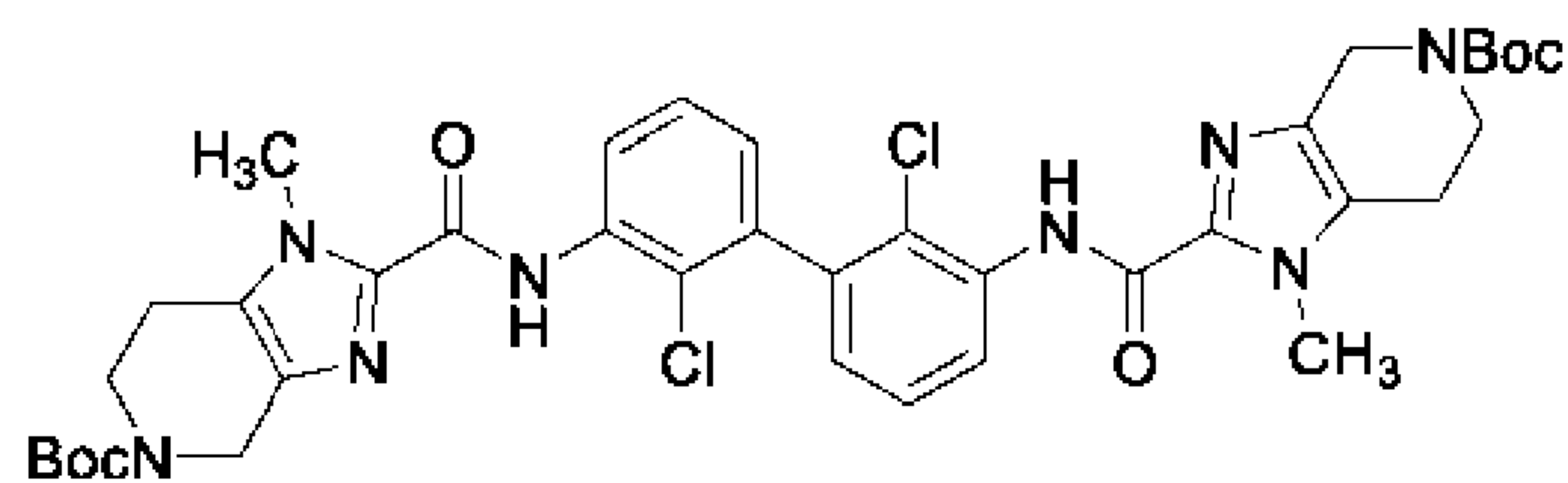


(化合物 6-1)。

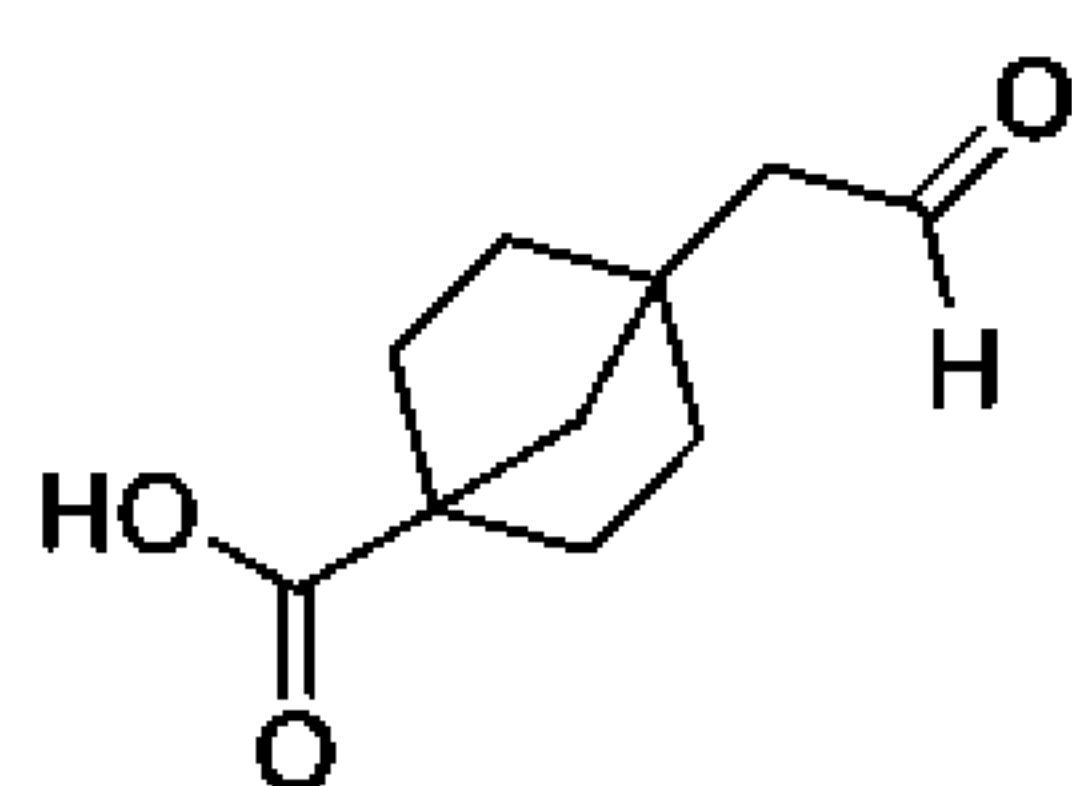
【請求項 137】 一種化合物，其係選自化合物 5-3a、化合物 5-3、化合物 5-4 及化合物 5-1：



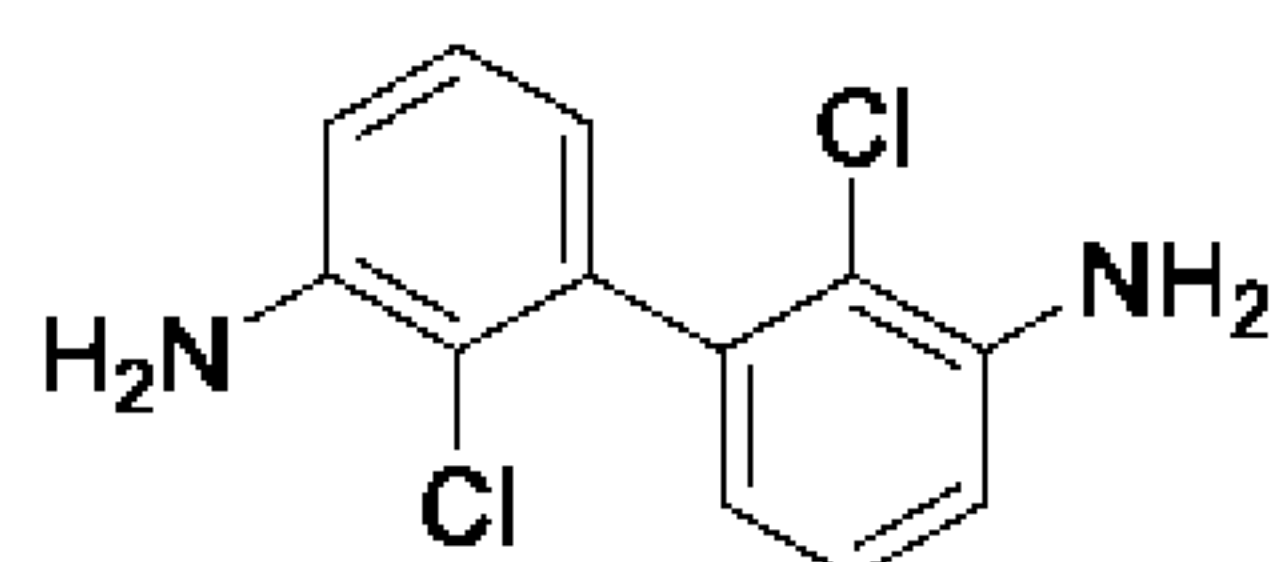
(化合物 5-3a)



(化合物 5-3)



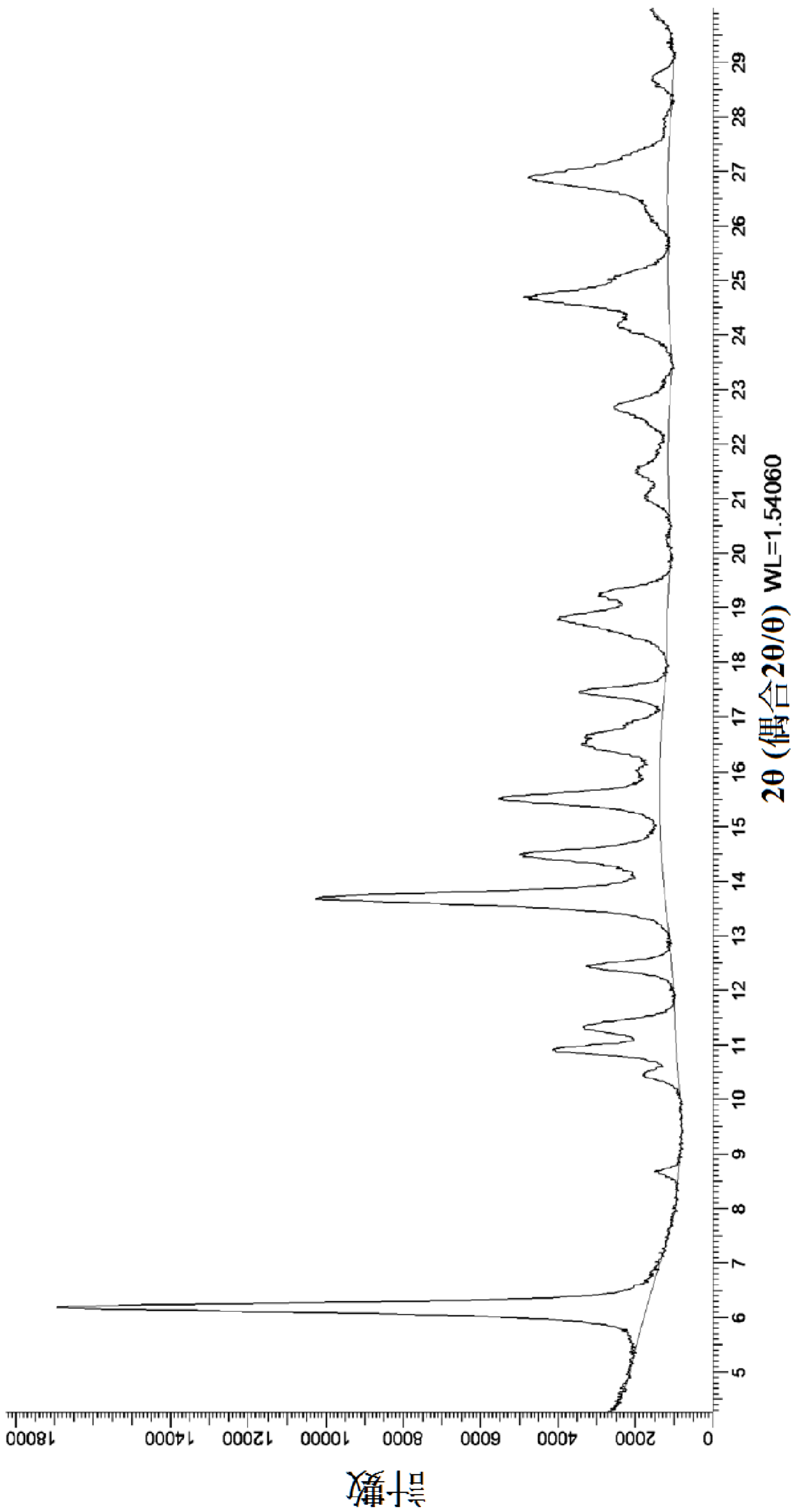
(化合物 5-4)



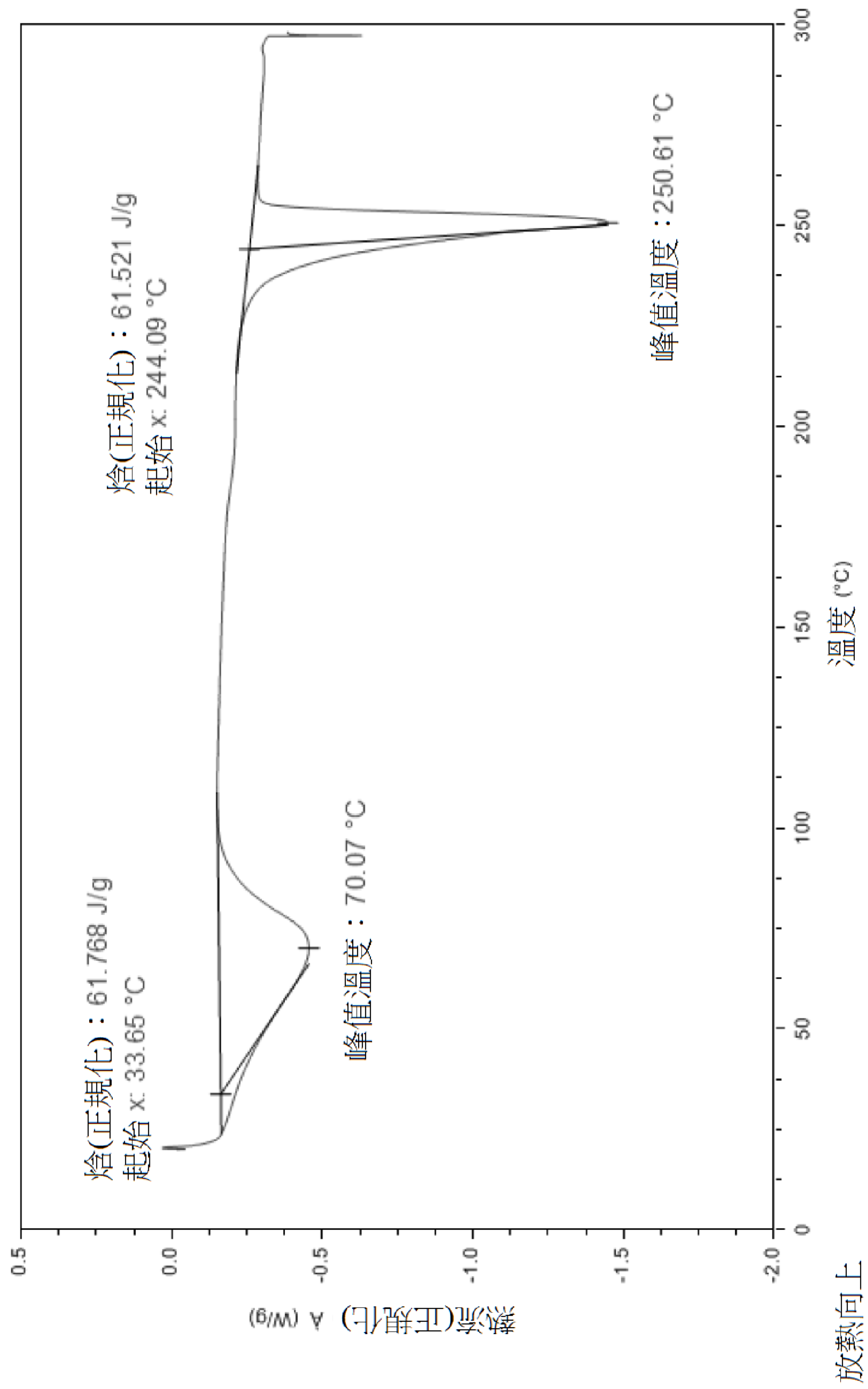
(化合物 5-1)

或其鹽。

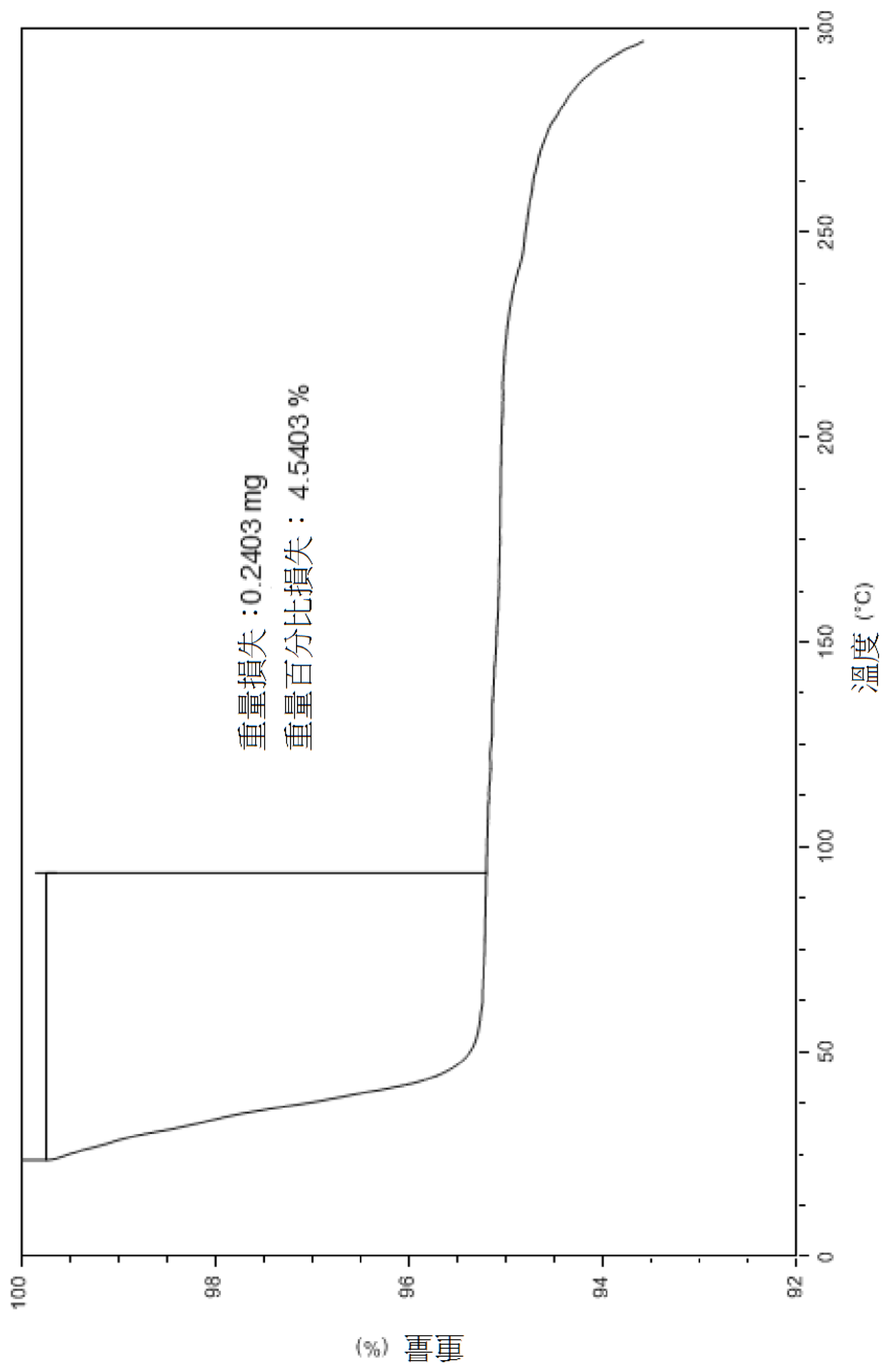
【發明圖式】



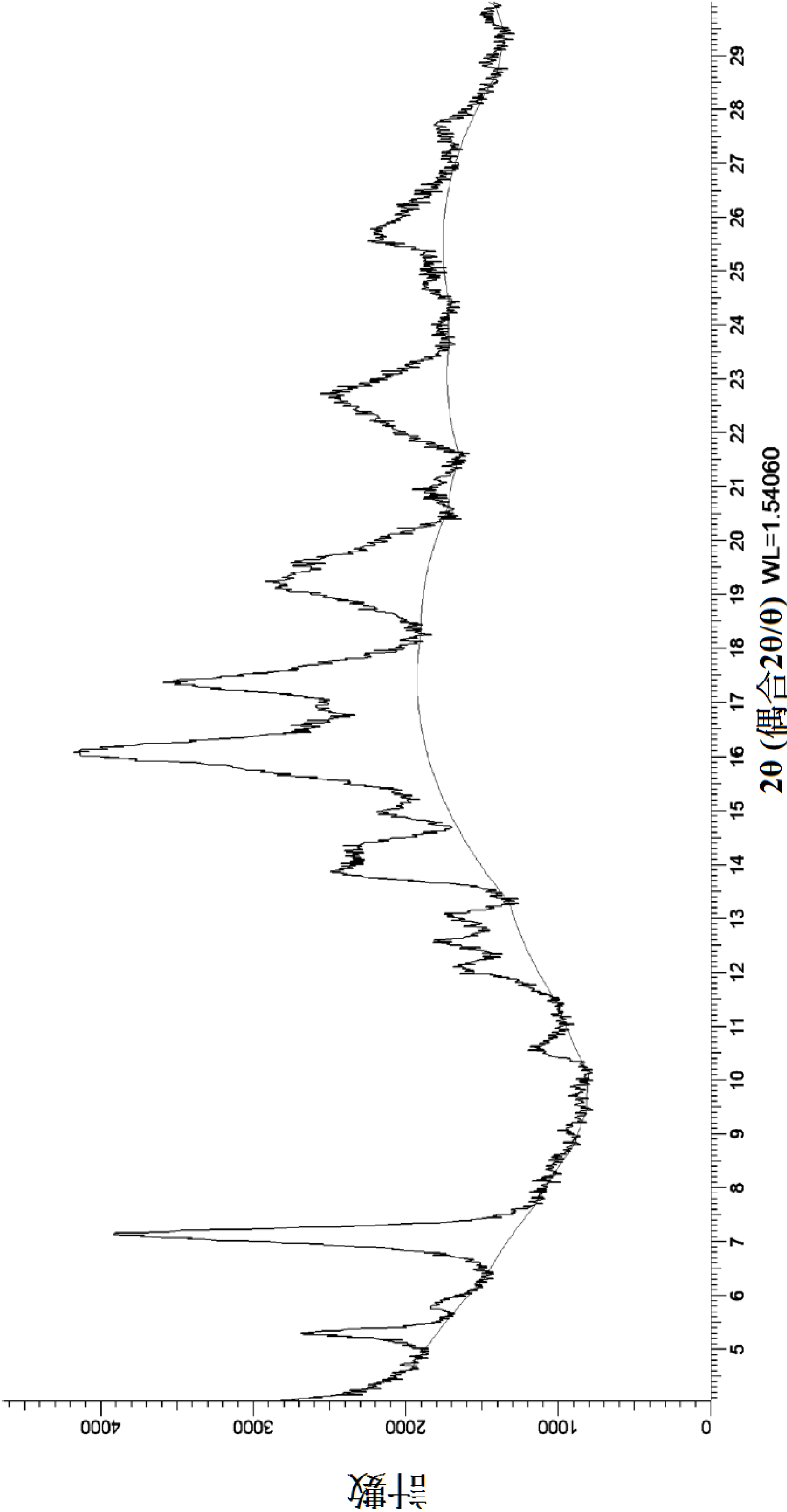
【圖 1】



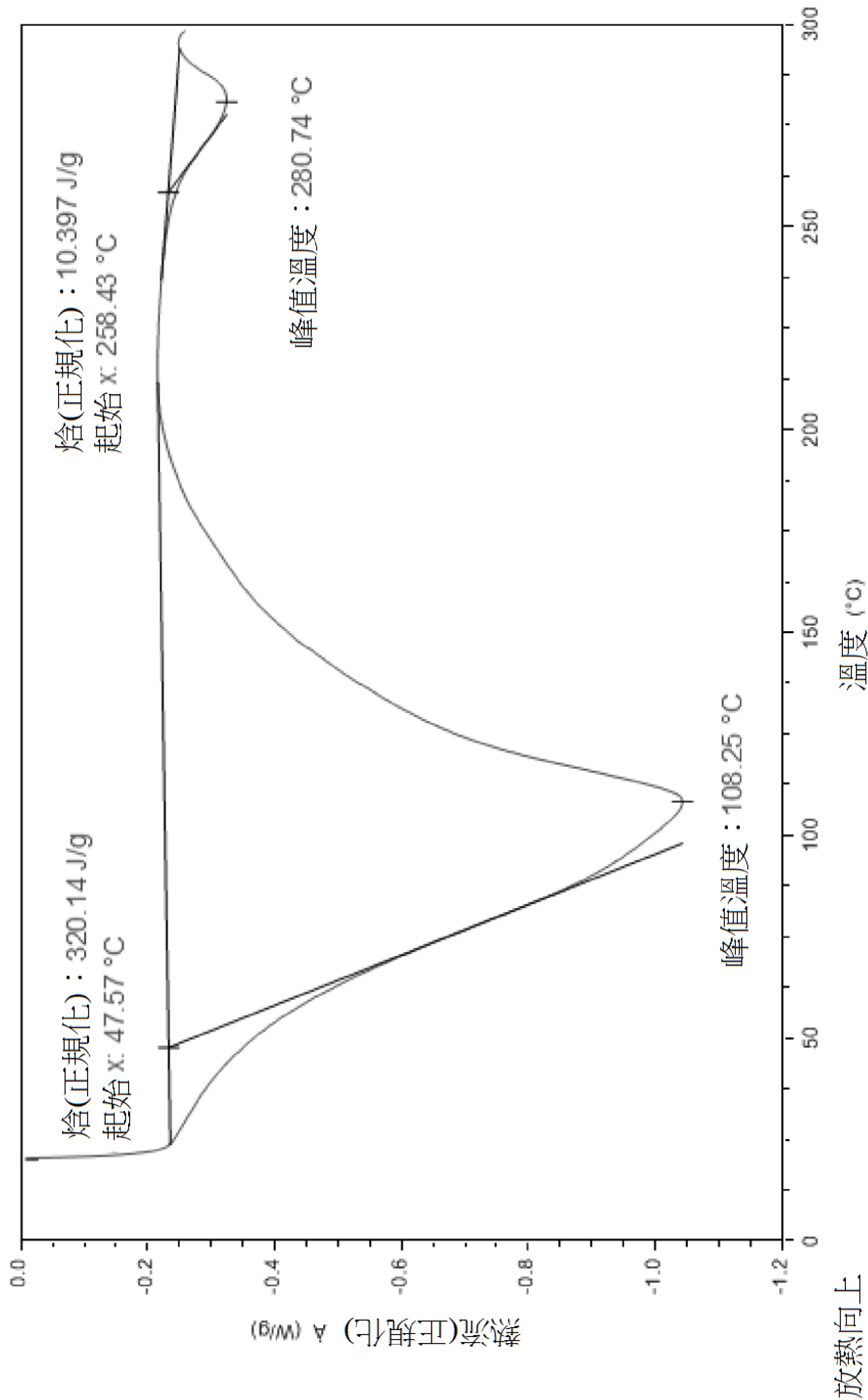
【圖 2】



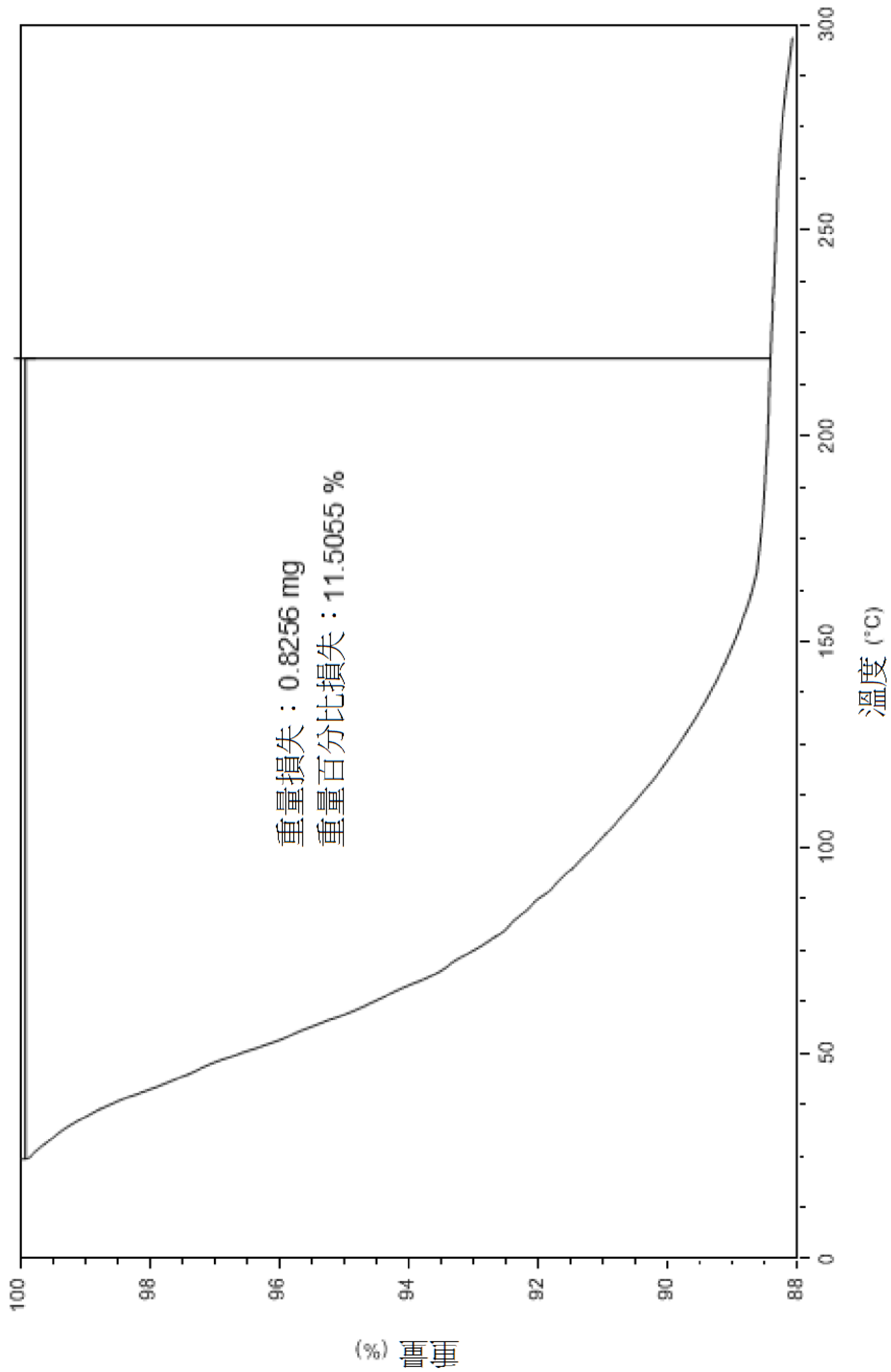
【圖 3】



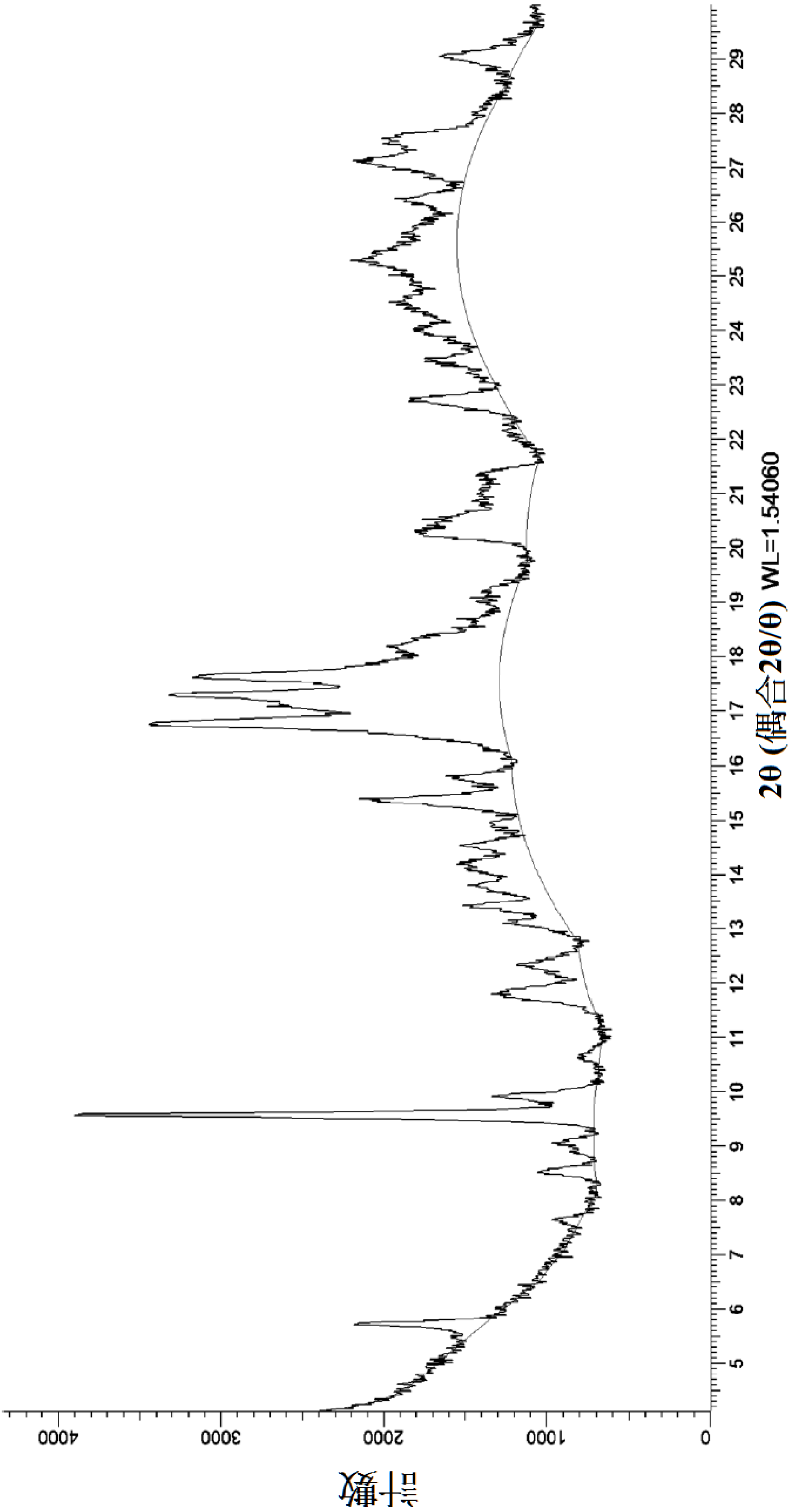
【圖 4】



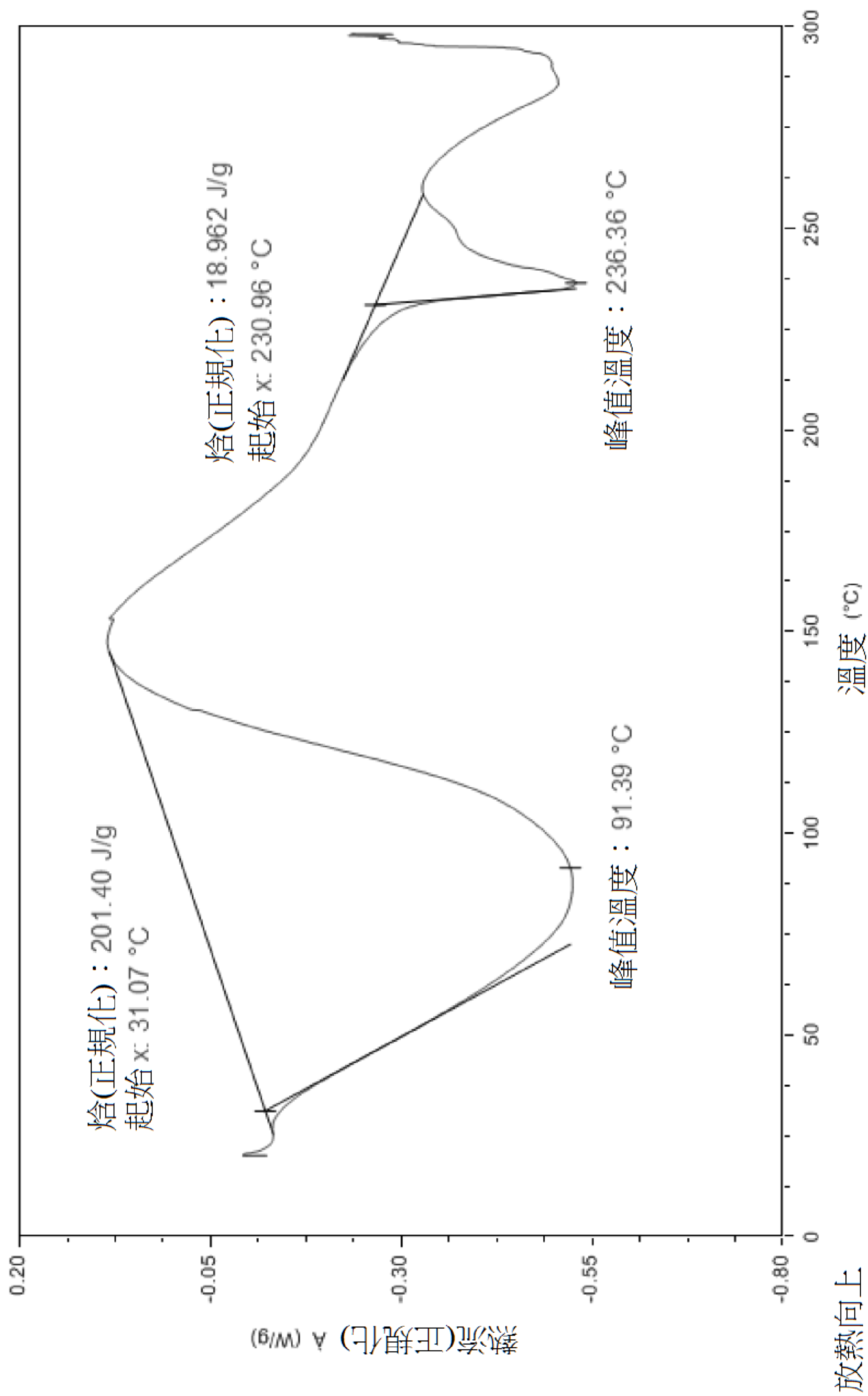
【圖 5】



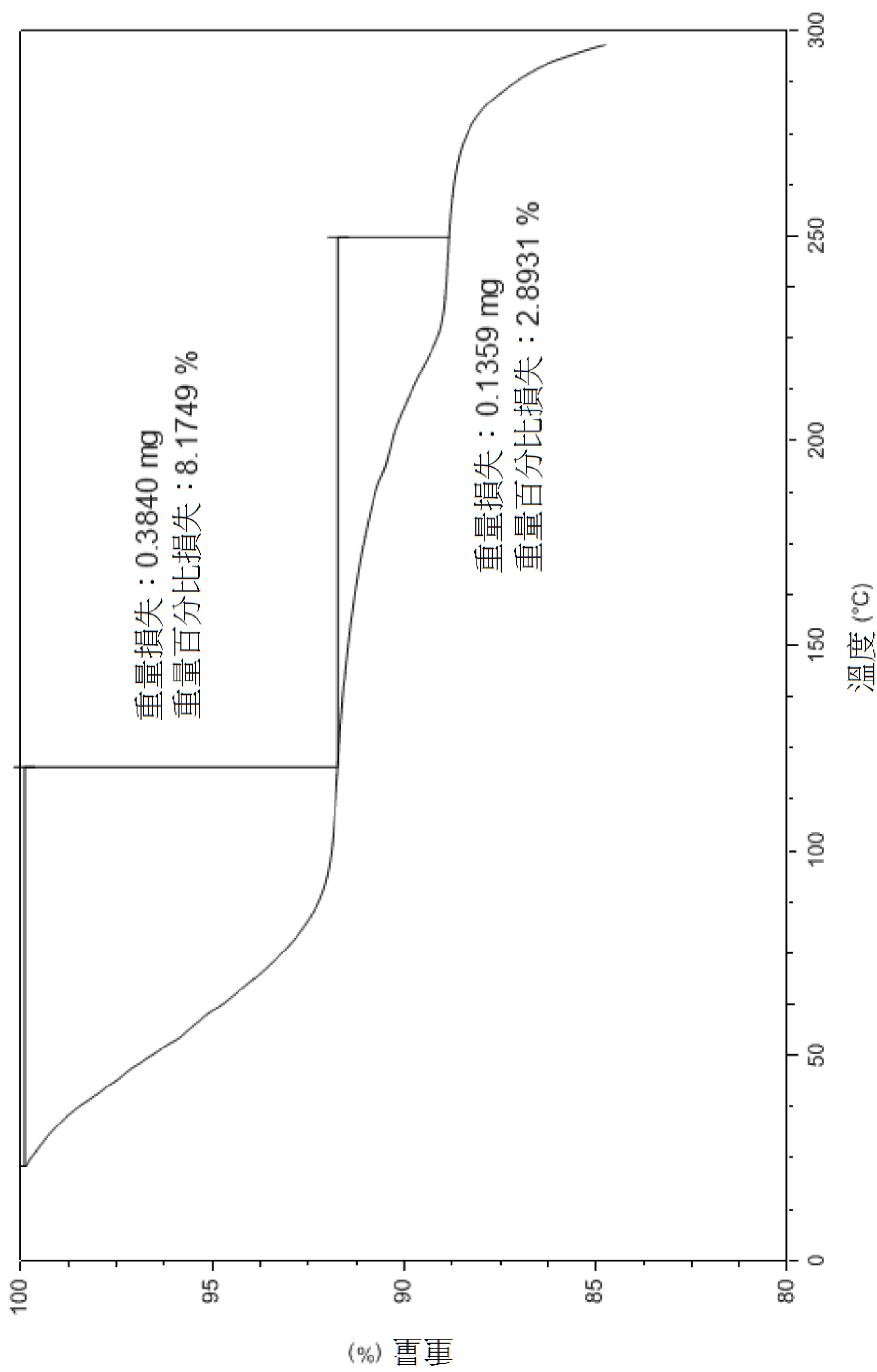
【圖 6】



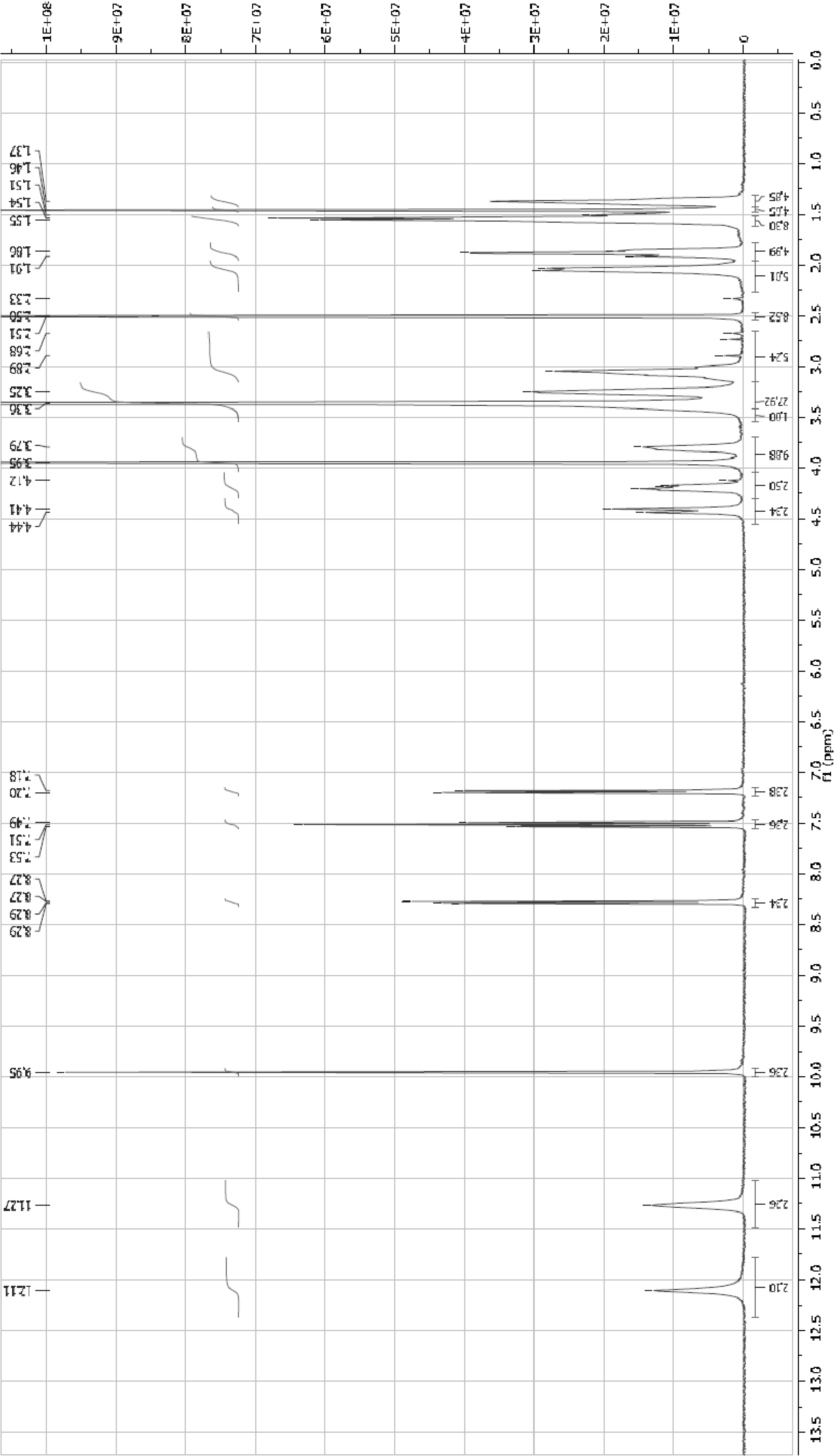
【圖 7】



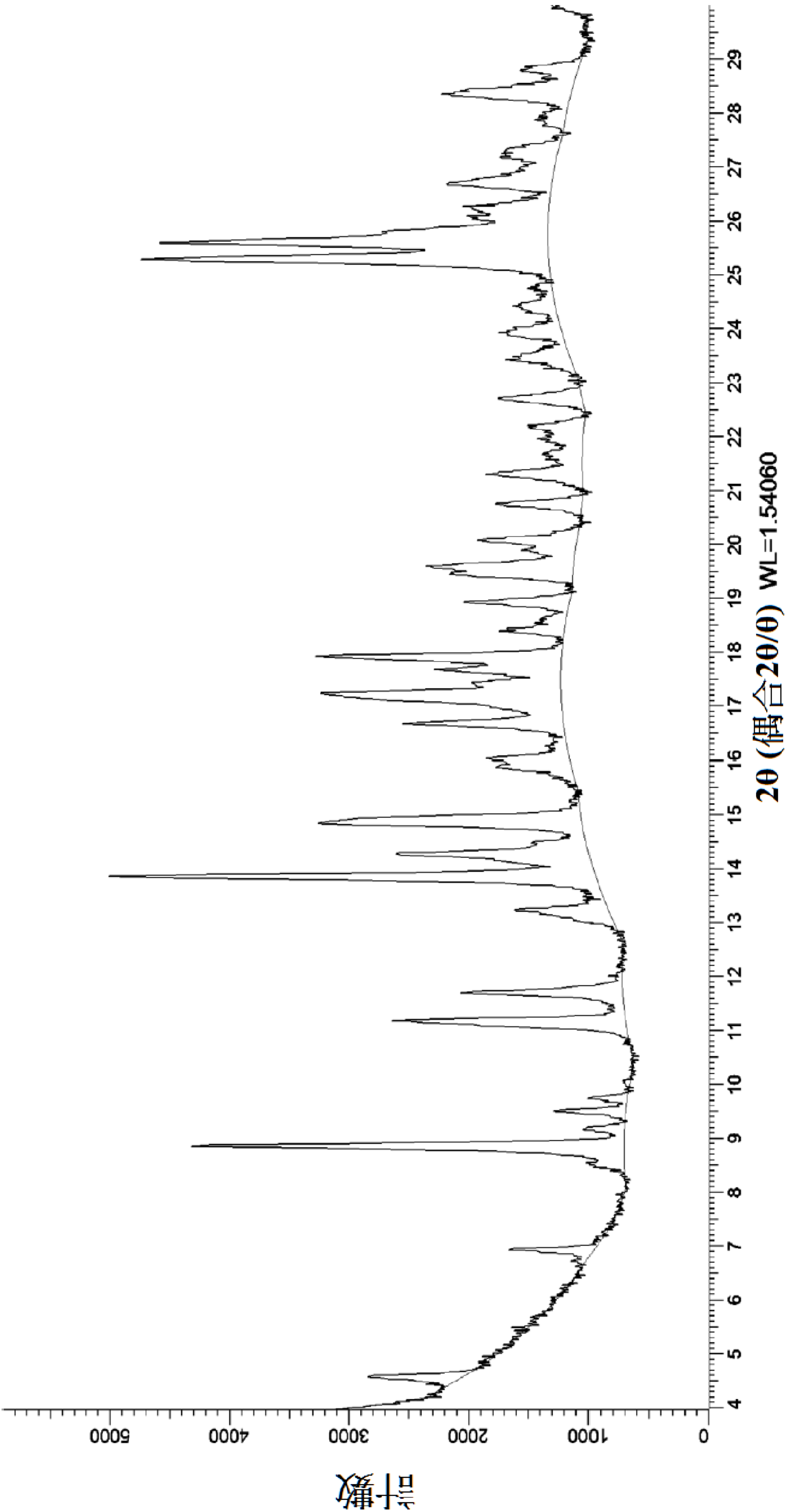
【圖 8】



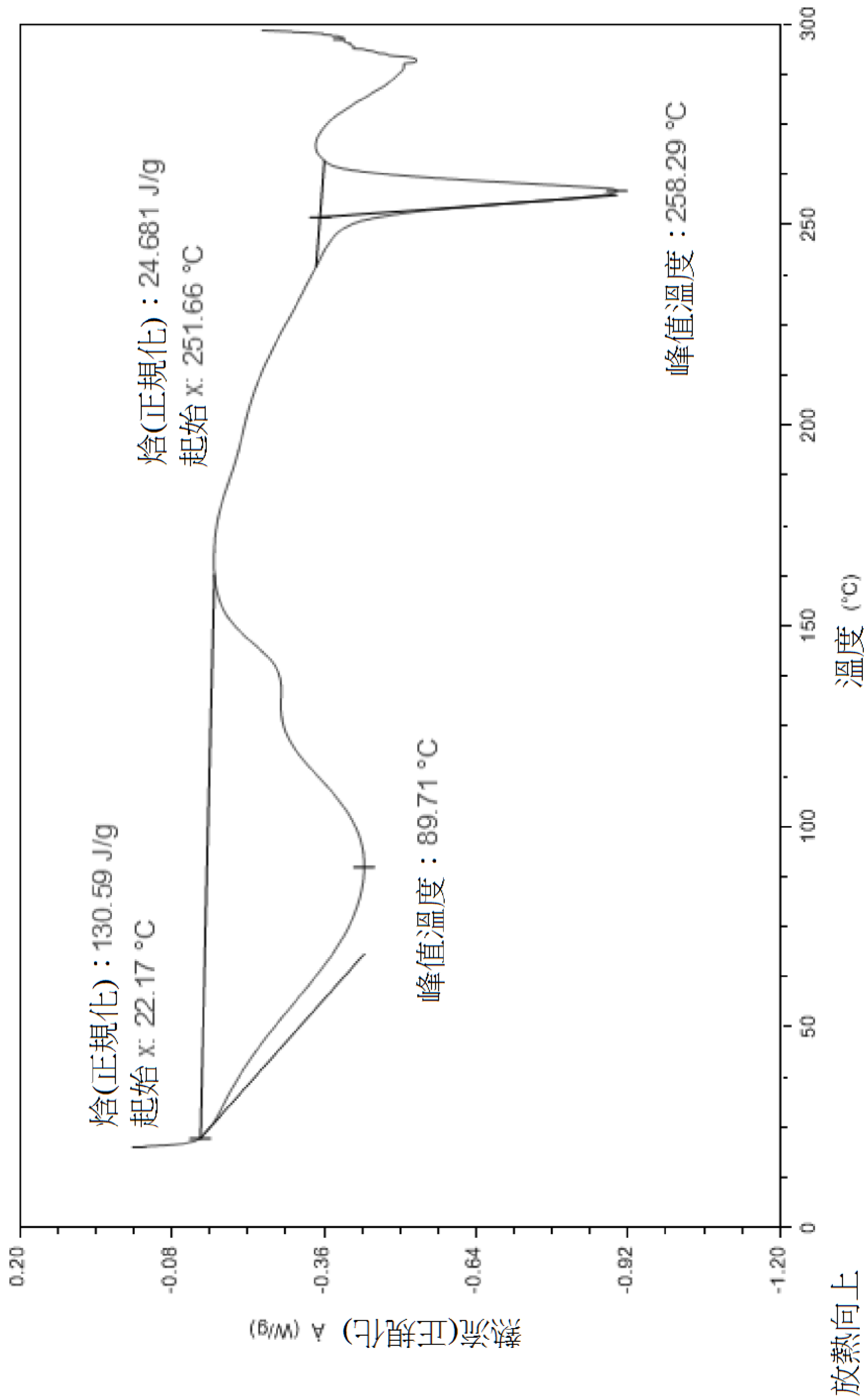
【圖 9】



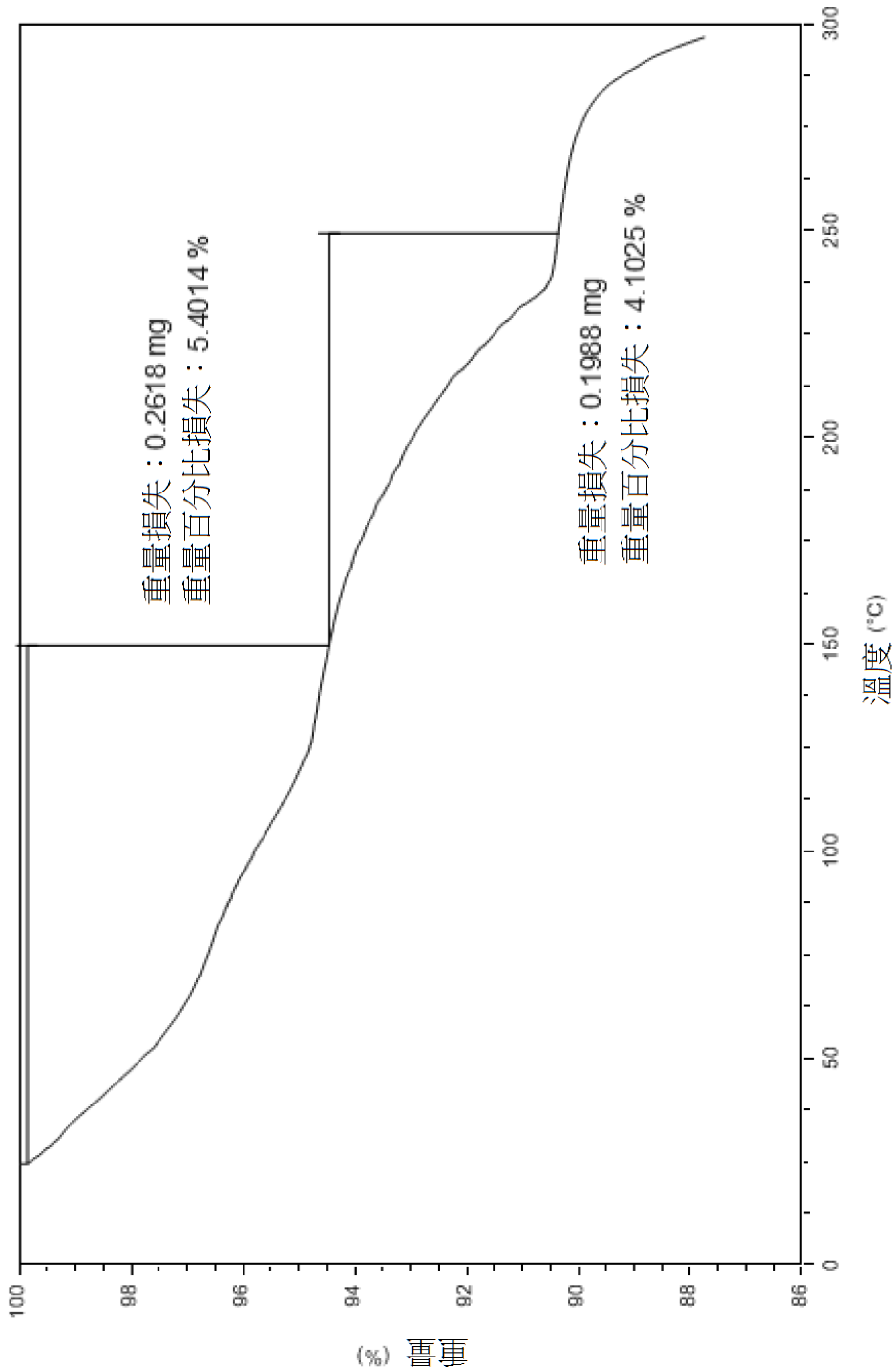
【圖 10】



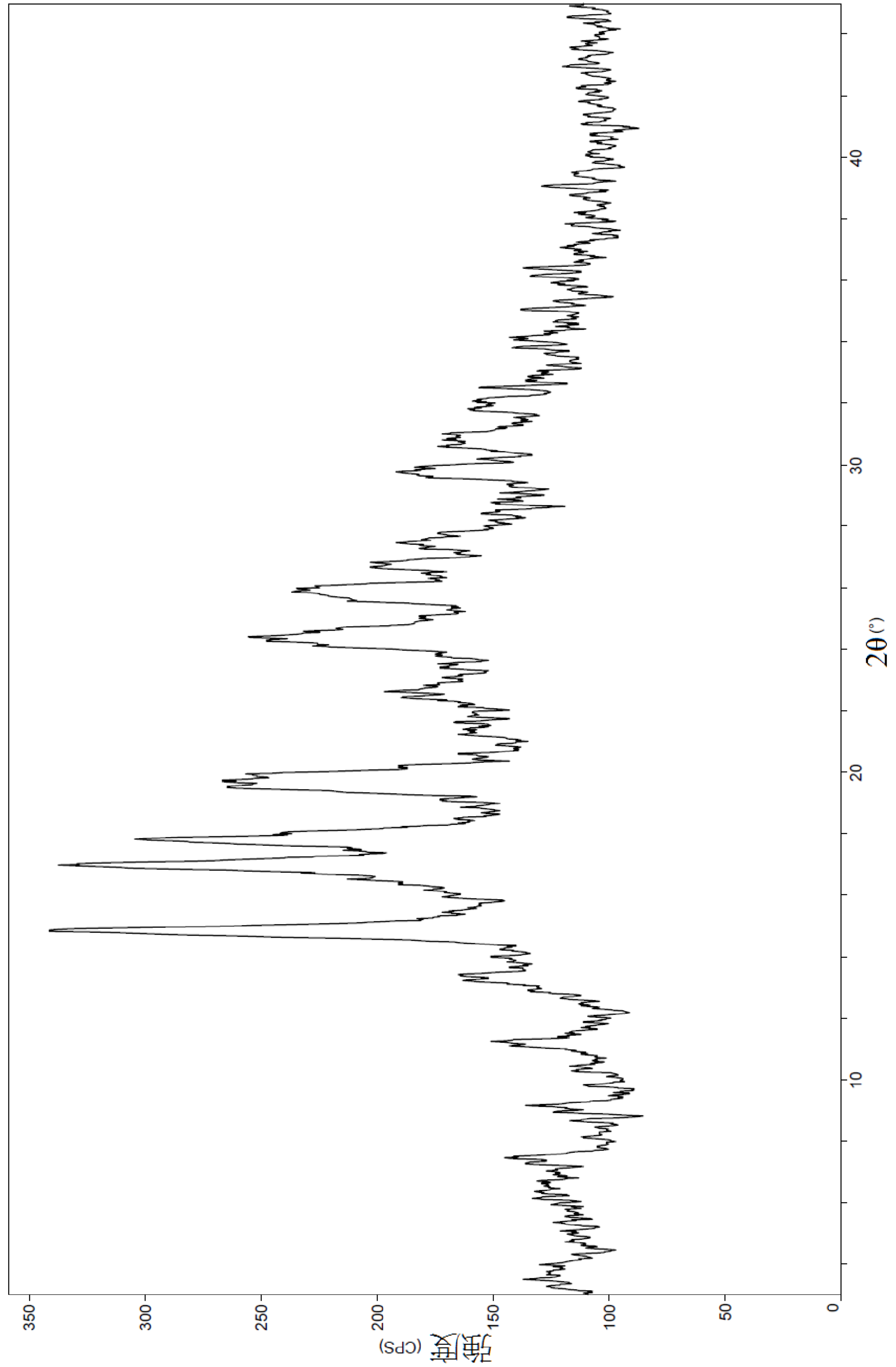
【圖 11】



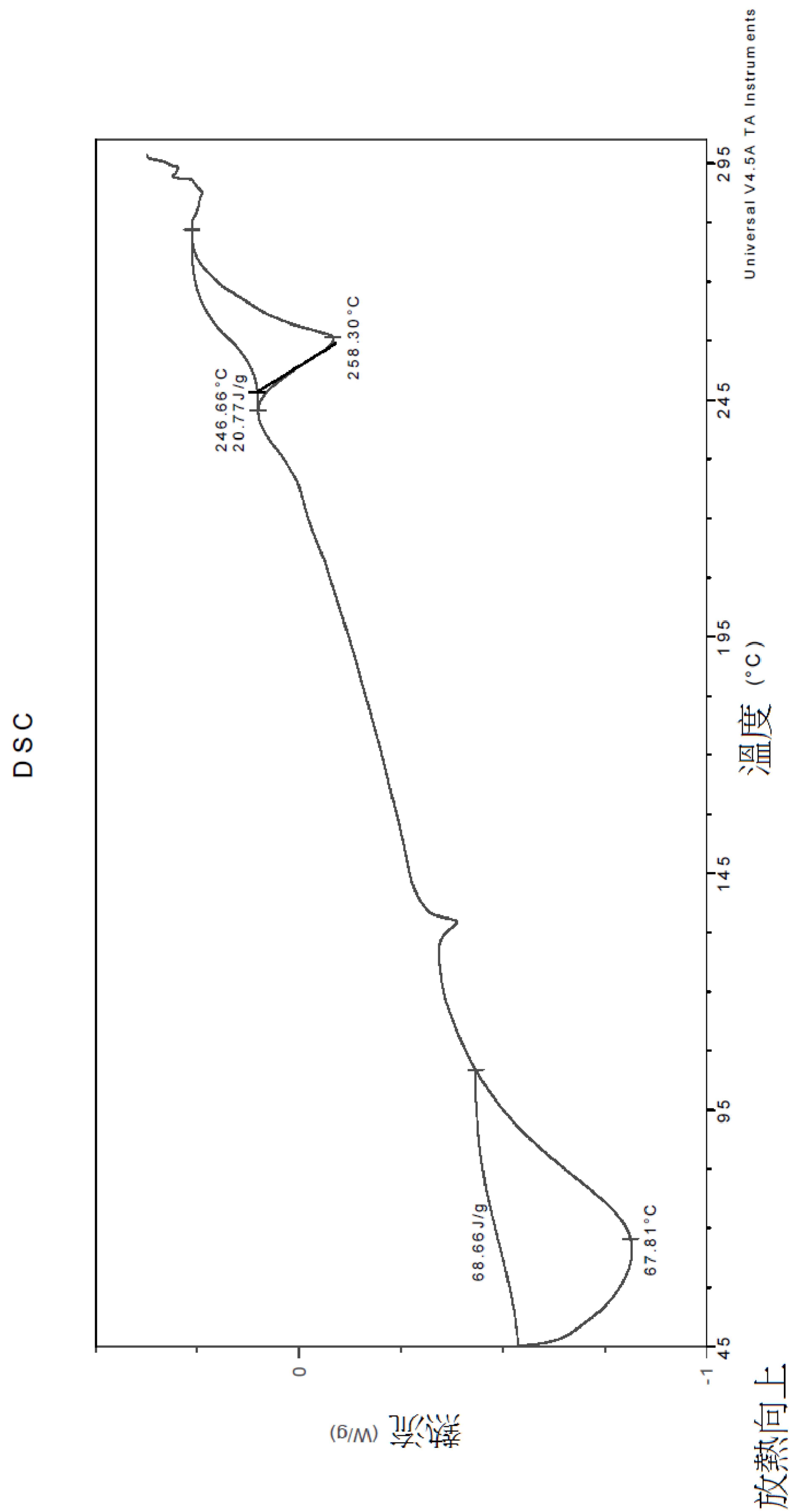
【圖 12】



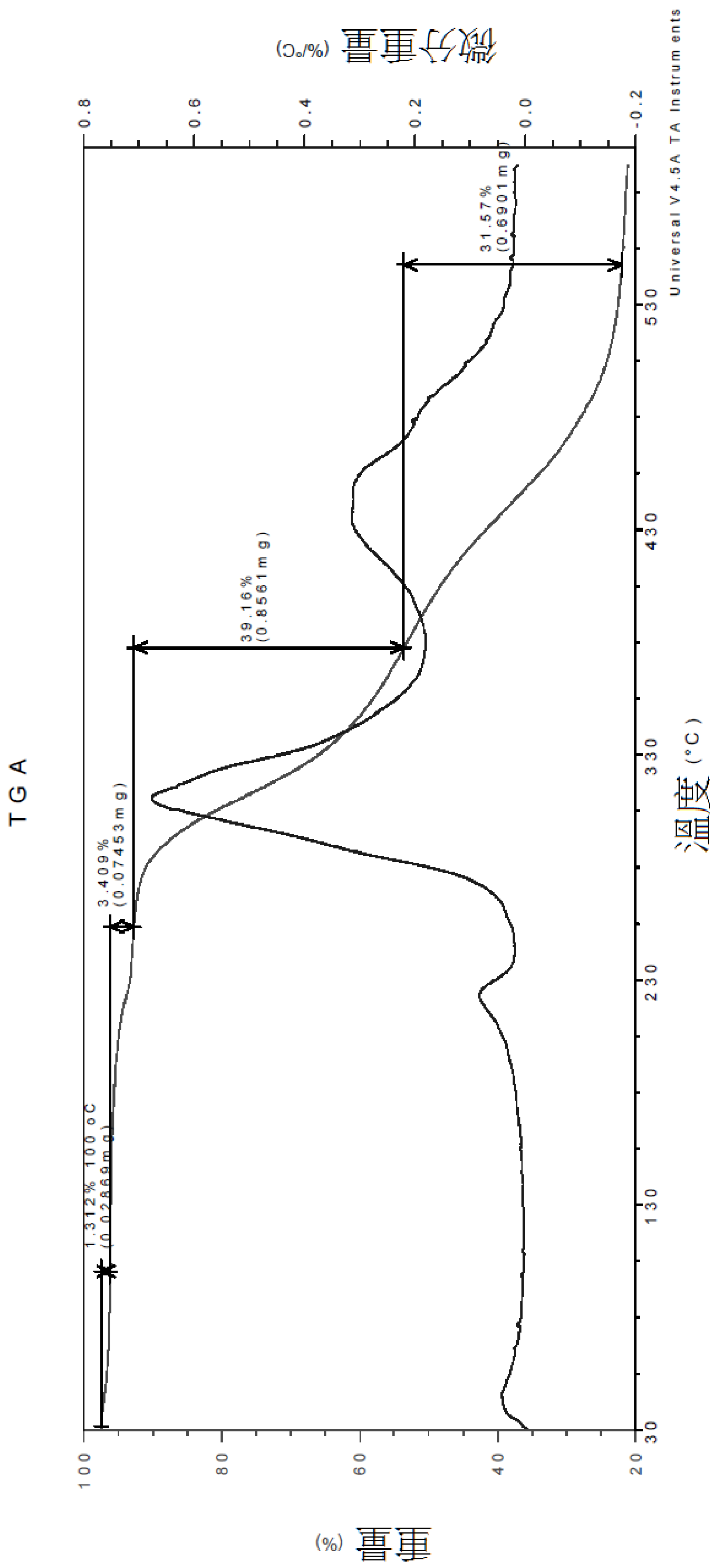
【圖 13】



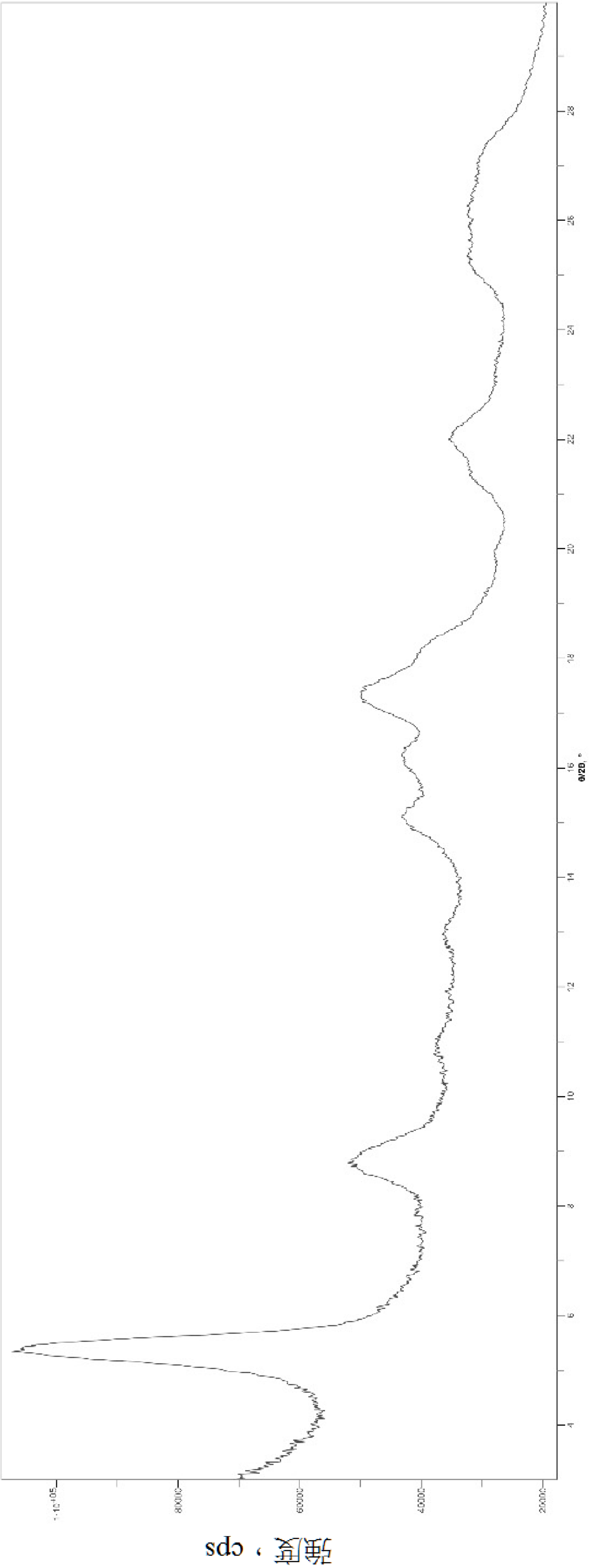
【圖 14】



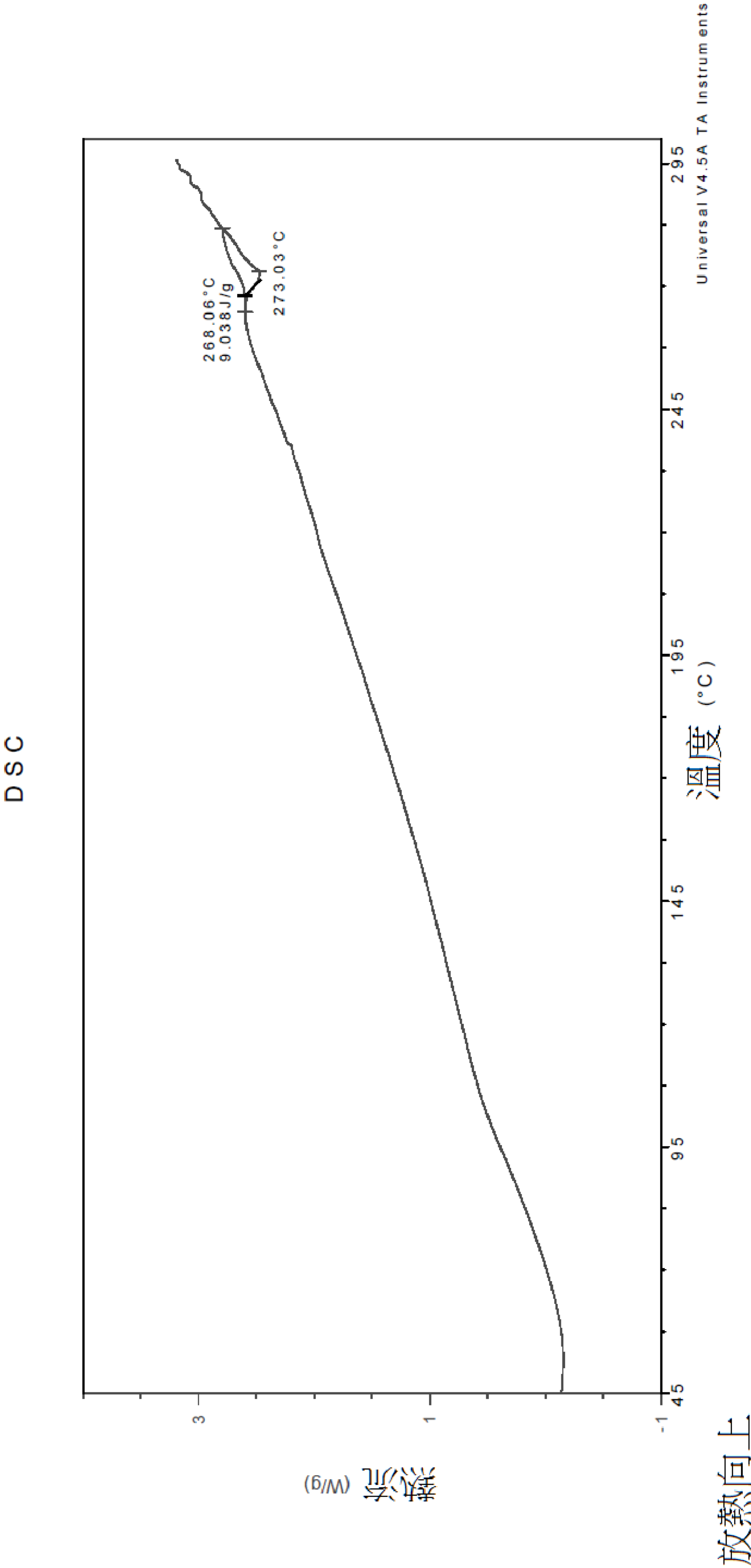
【圖 15】



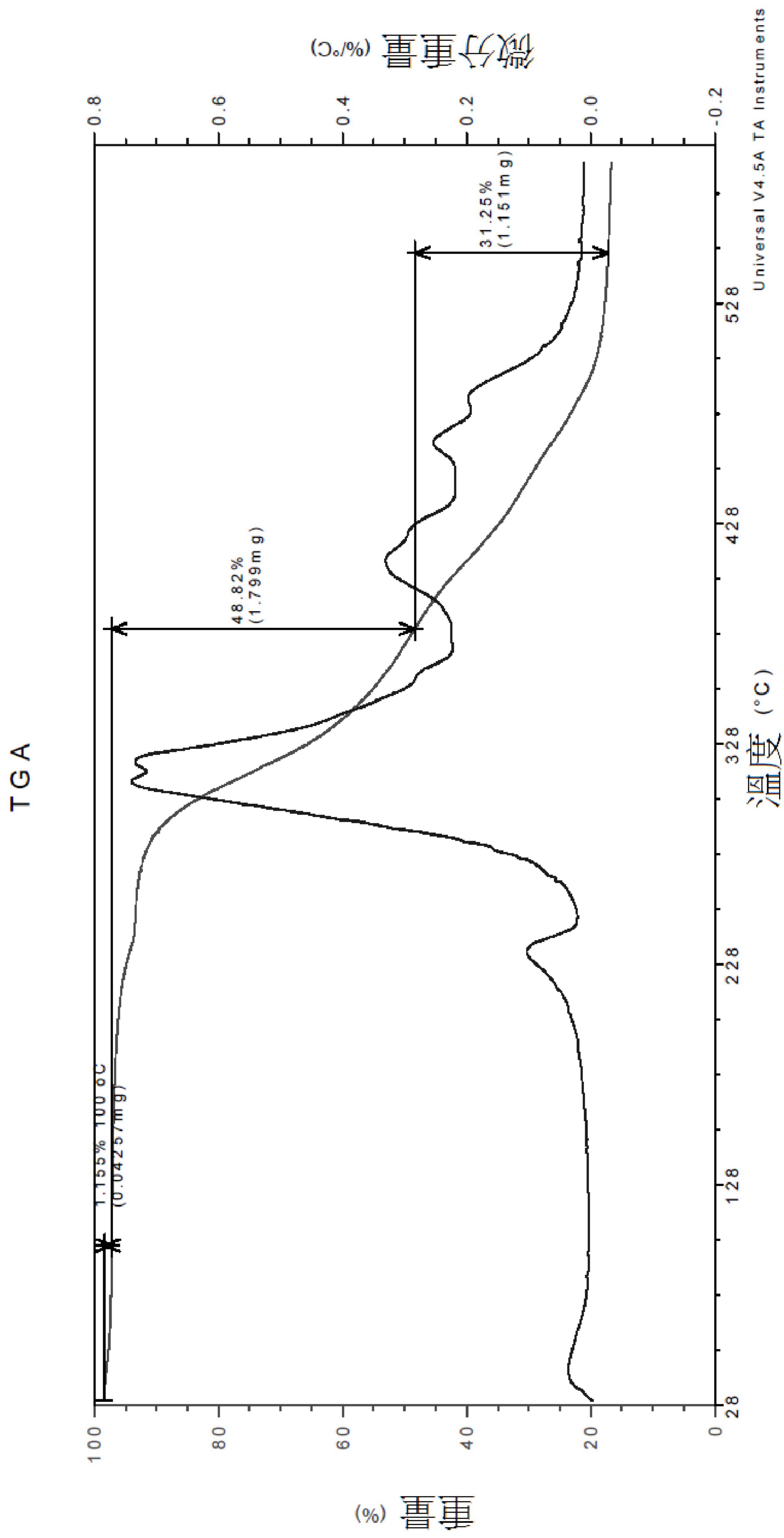
【圖 16】



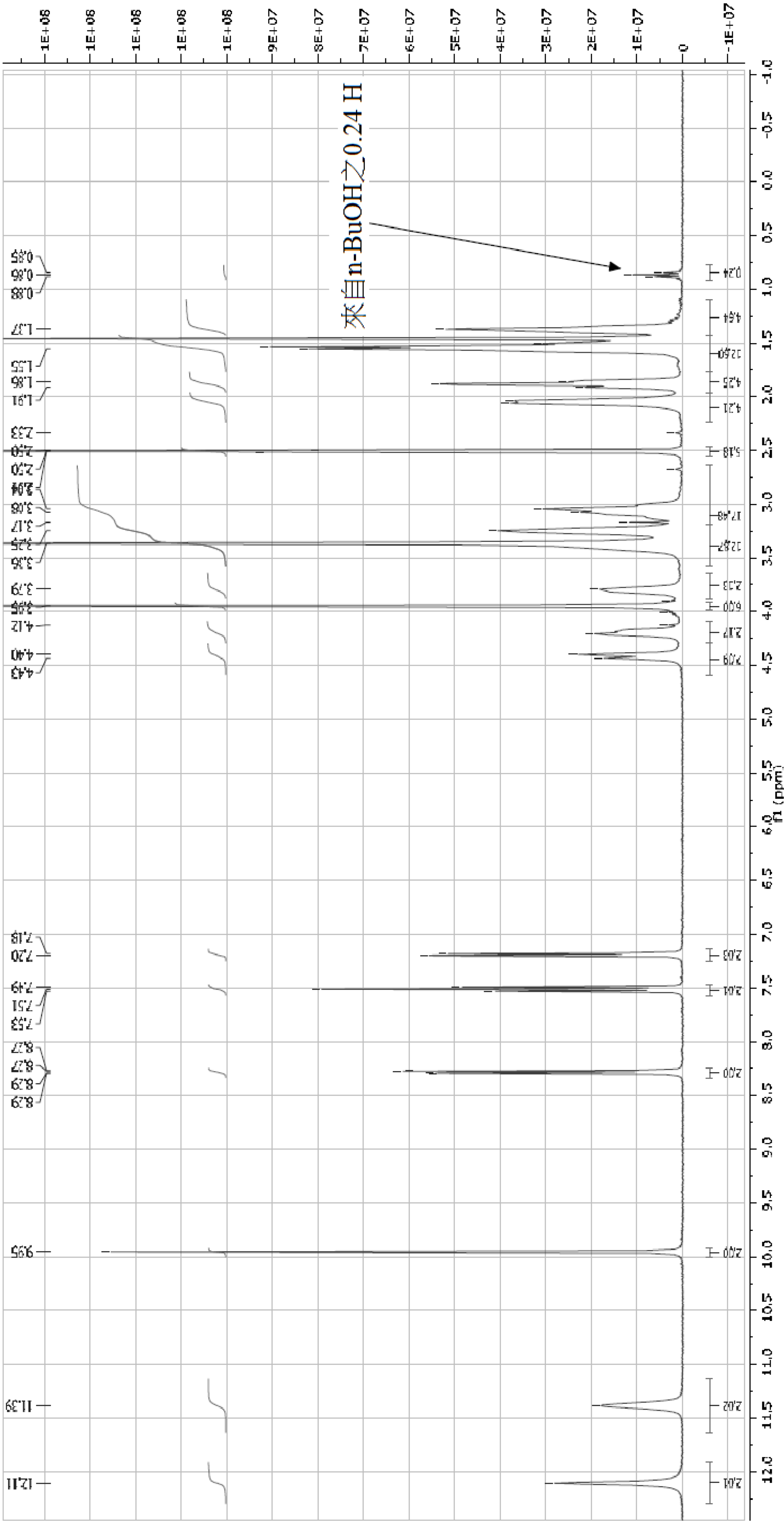
【圖 17】



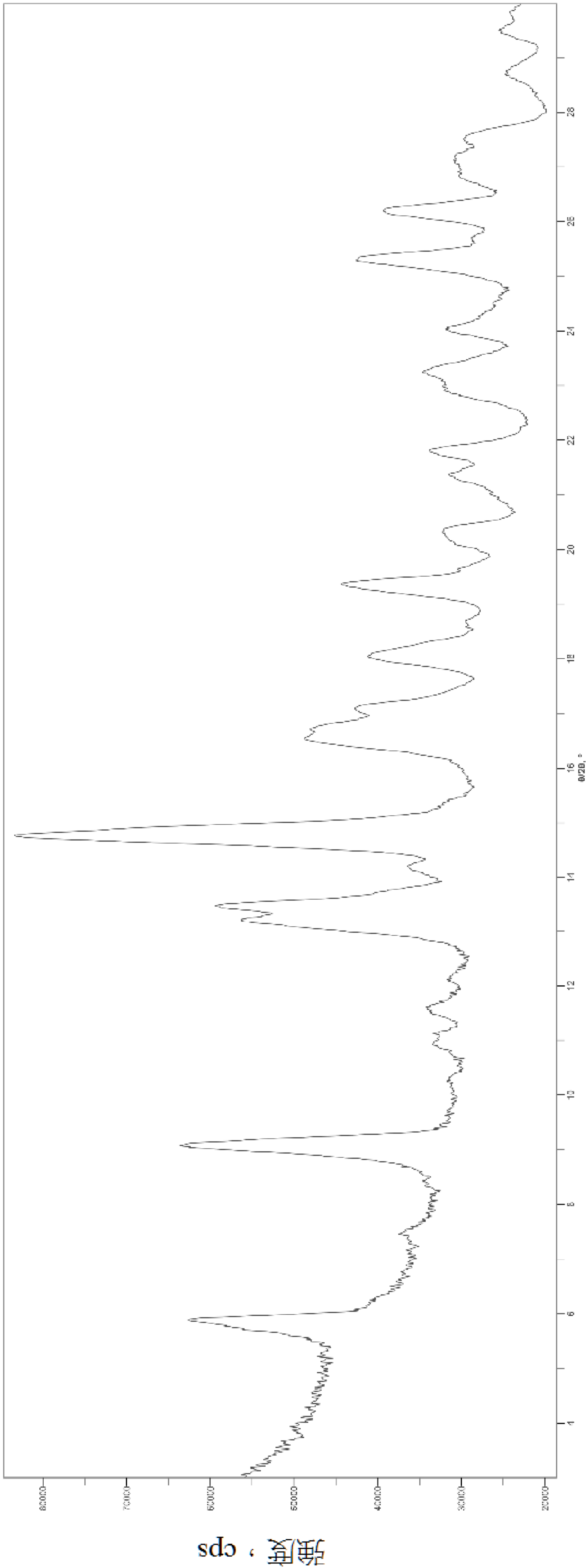
【圖 18】



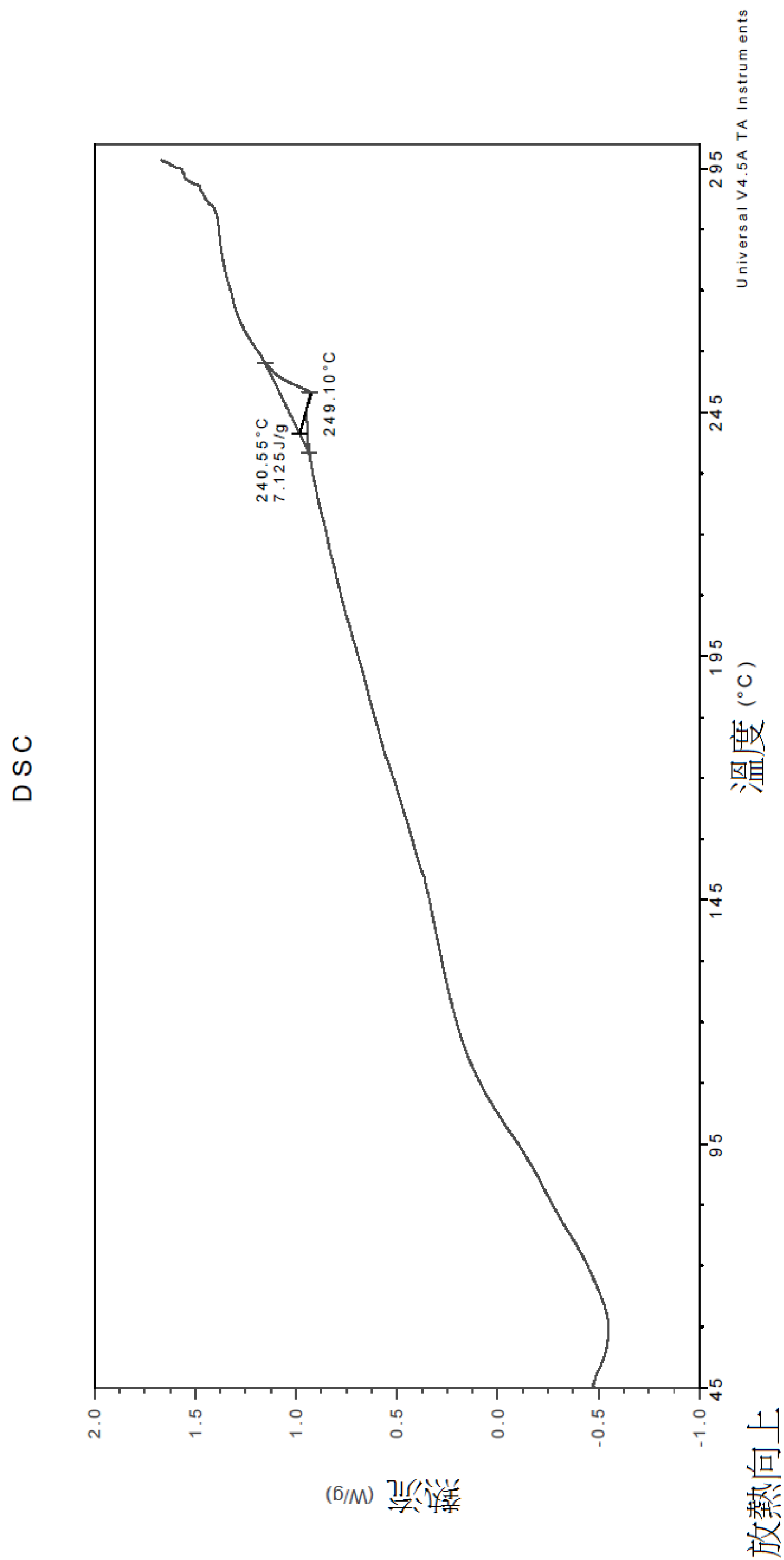
【圖 19】



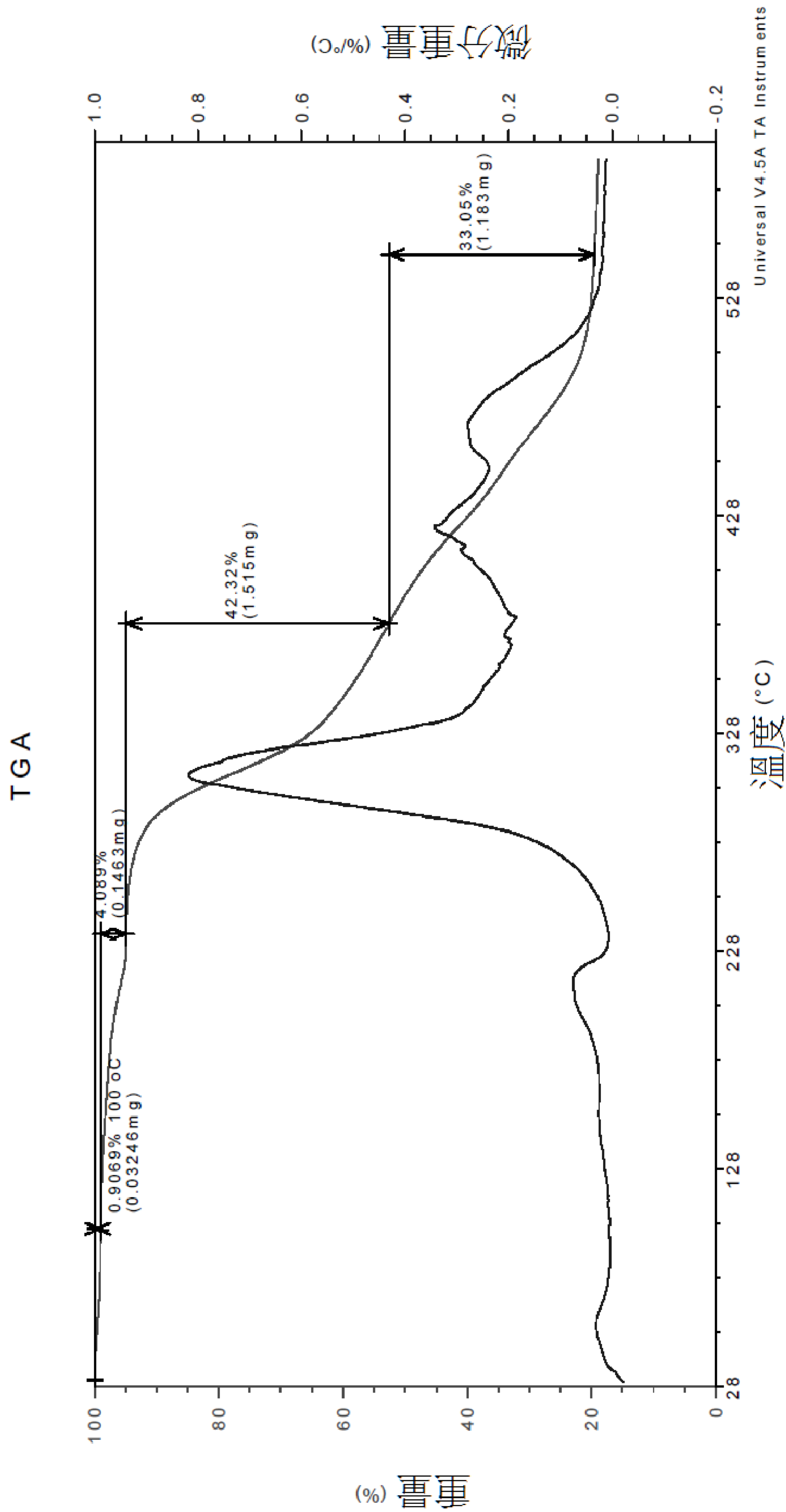
【圖 20】



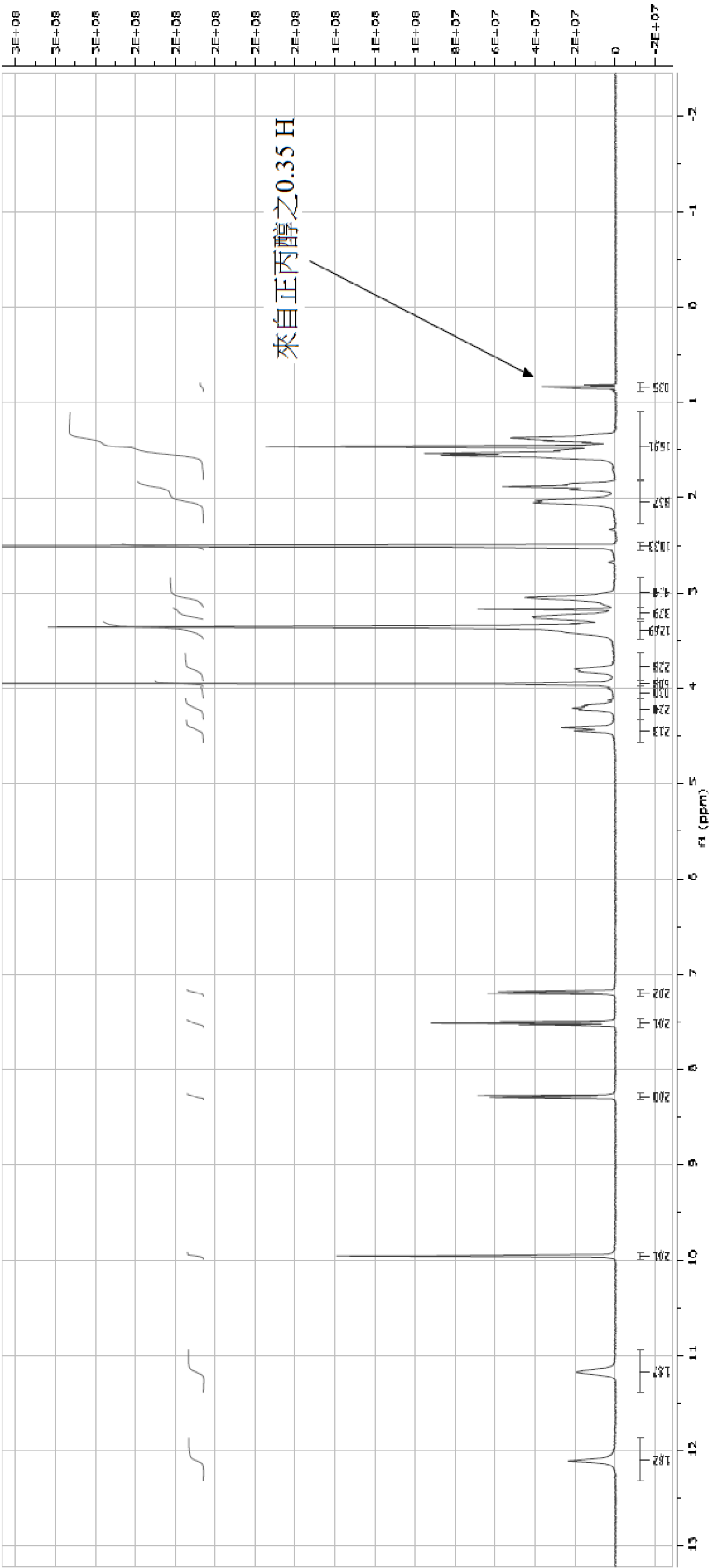
【圖 21】



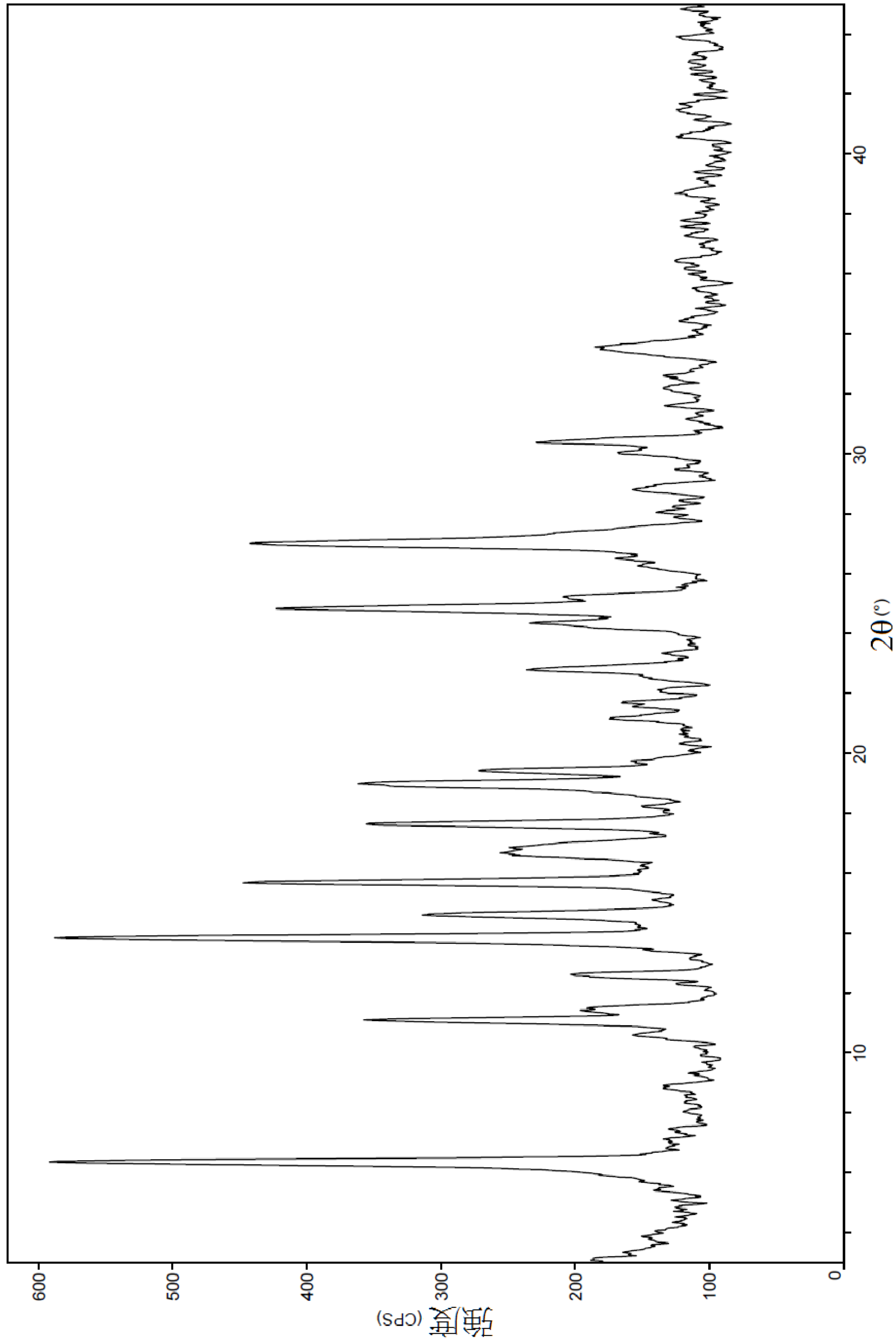
【圖 22】



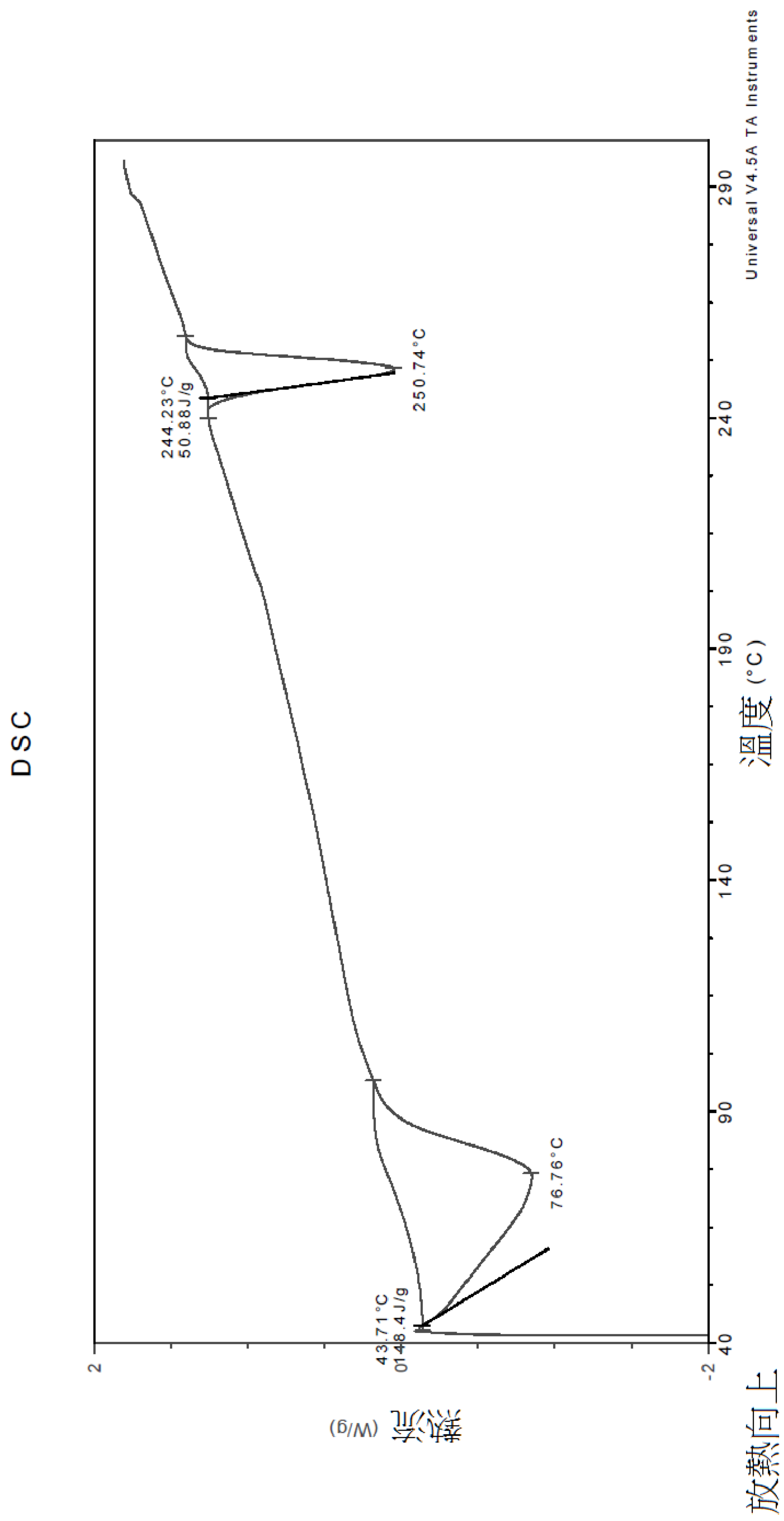
【圖 23】



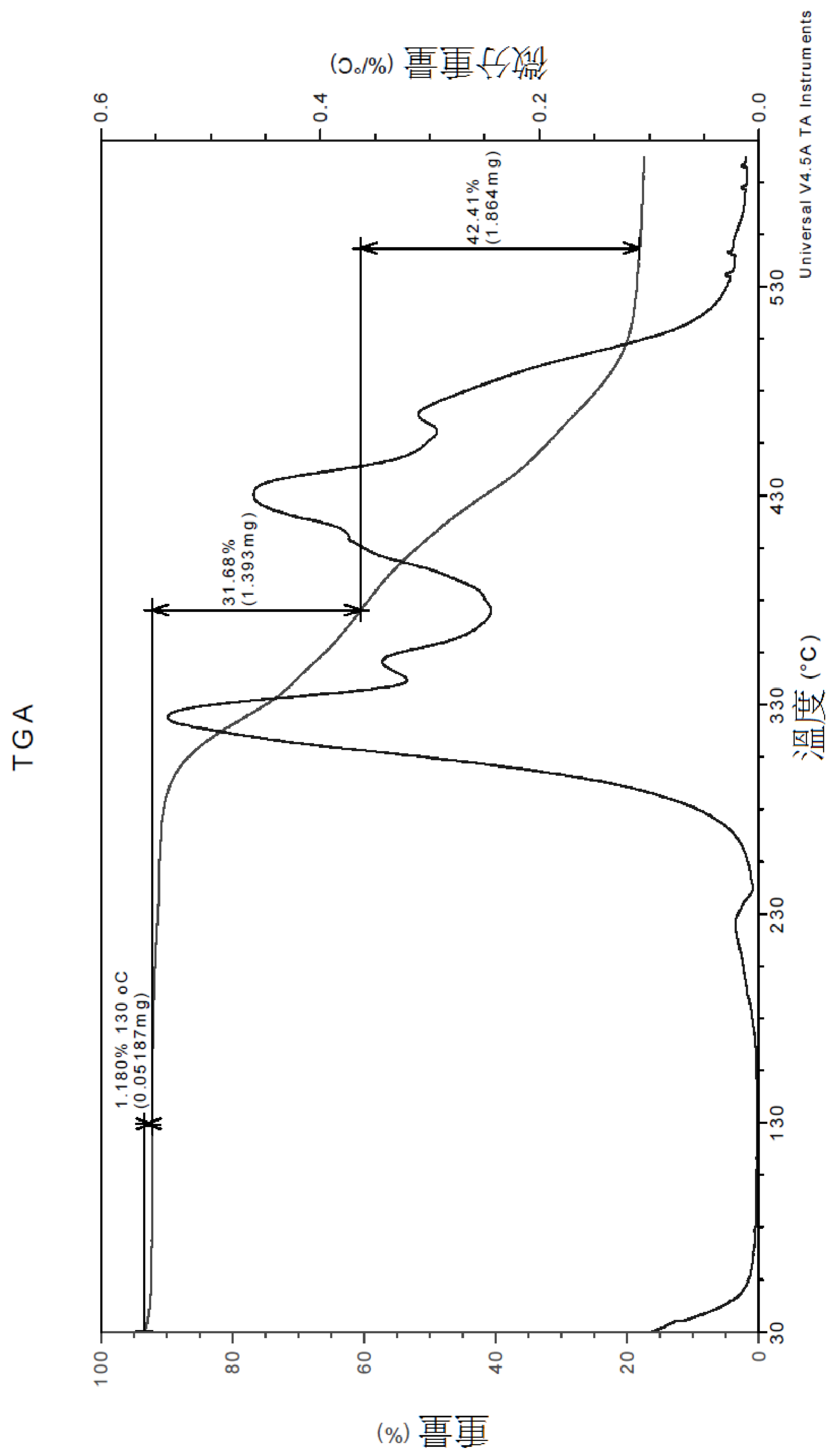
【圖 24】



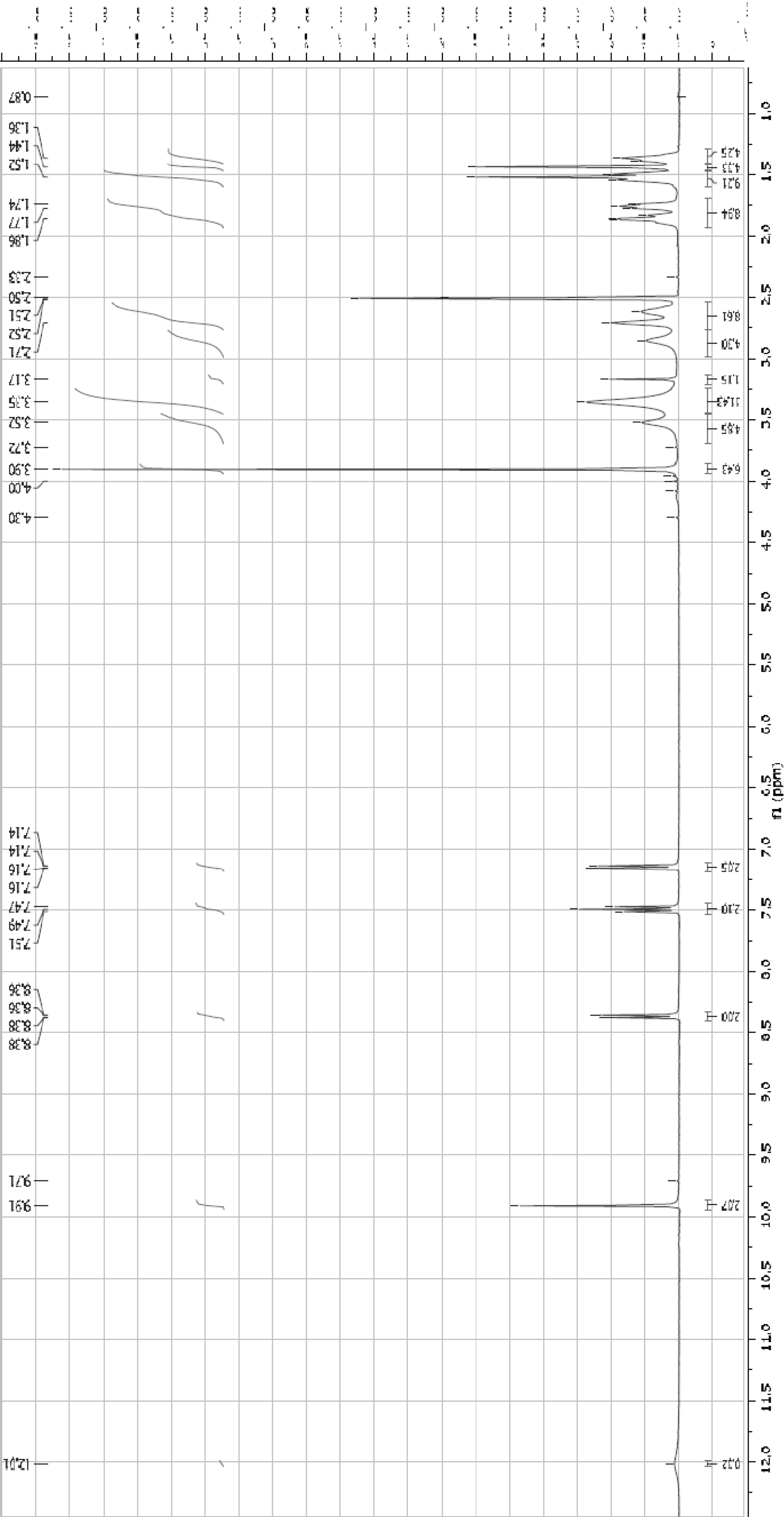
【圖 25】



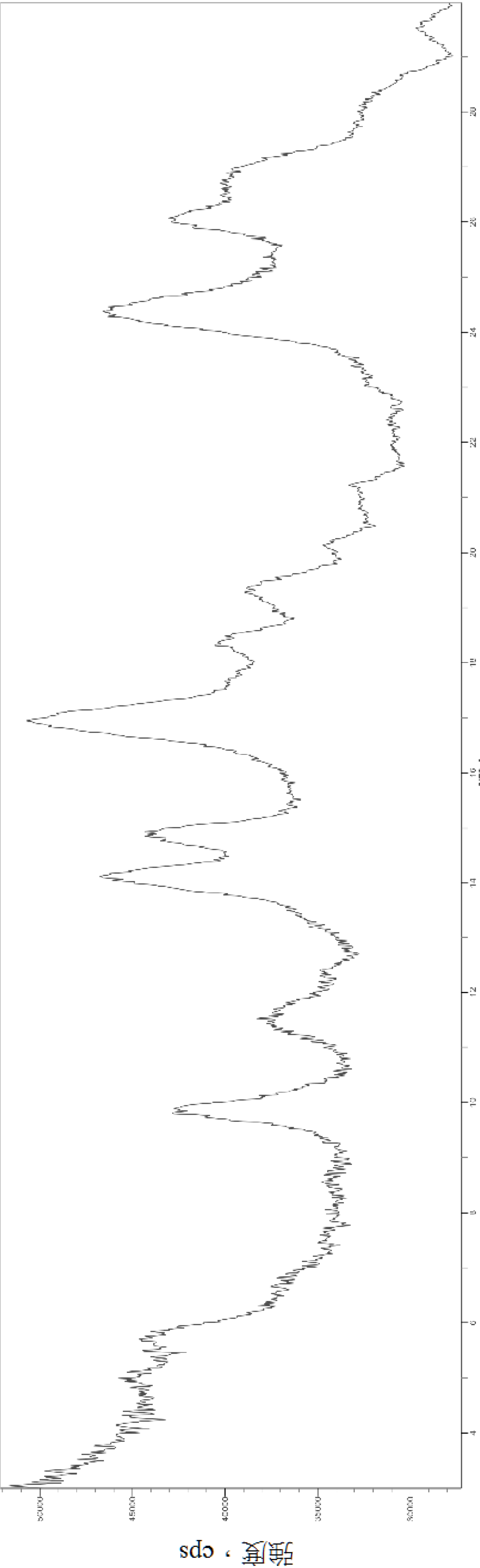
【圖 26】



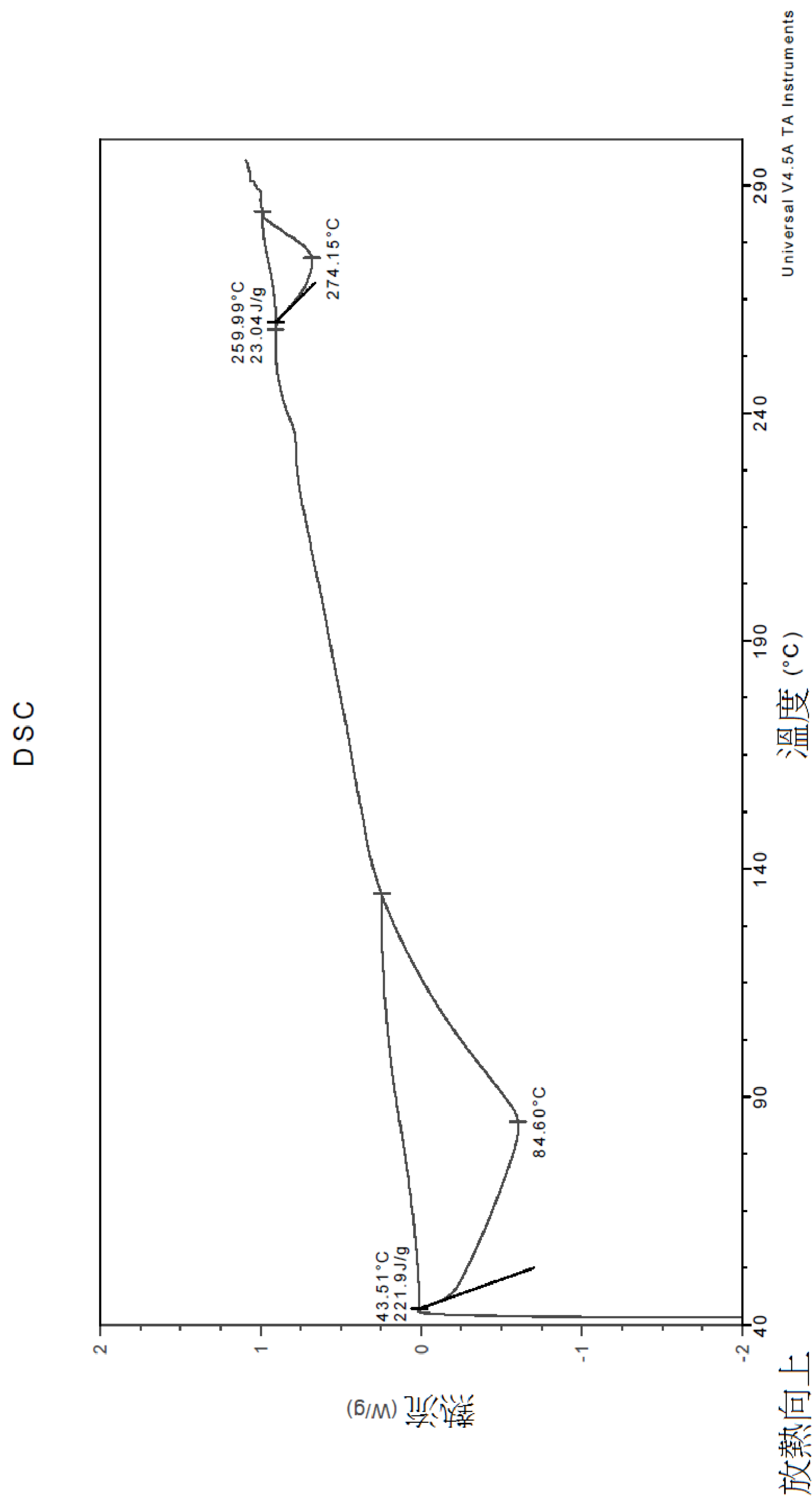
【圖 27】



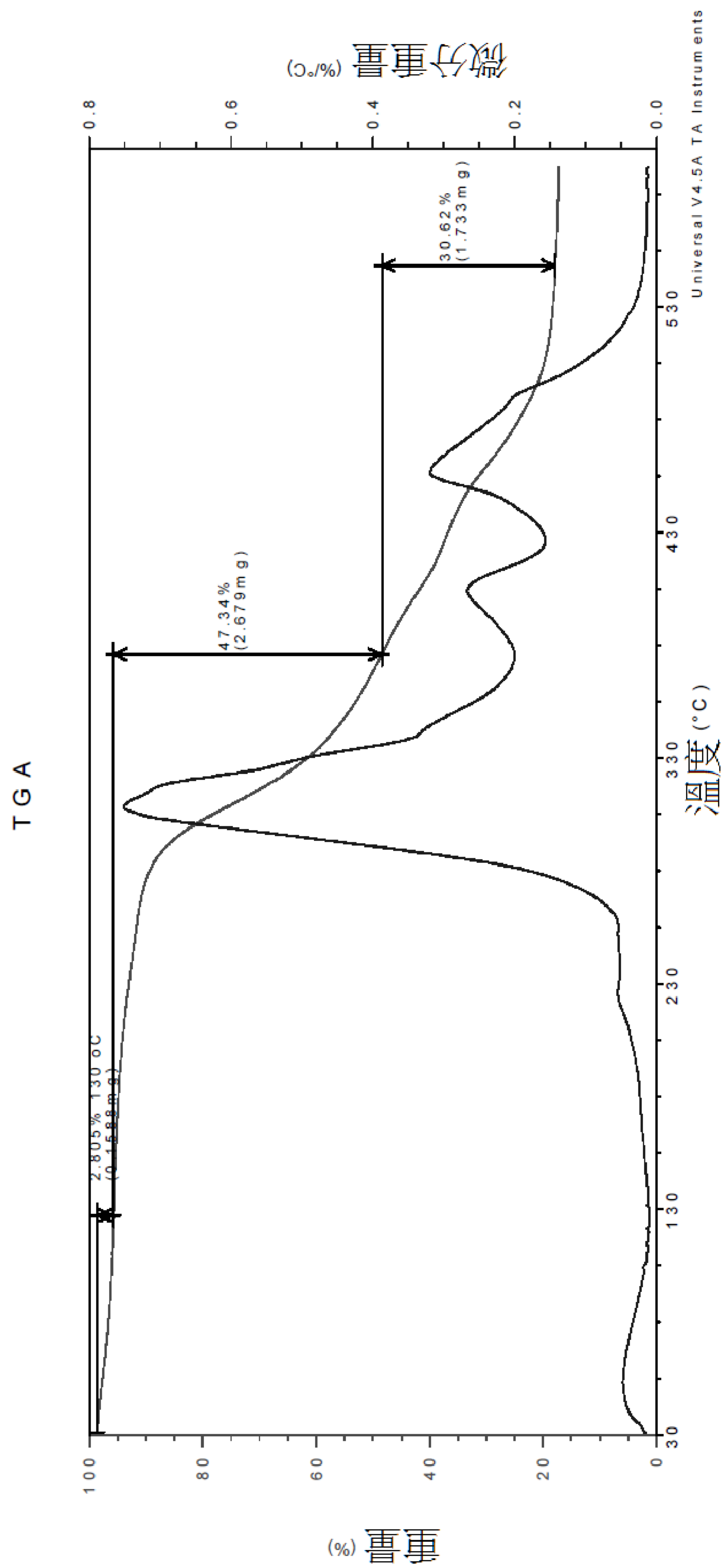
【圖 28】



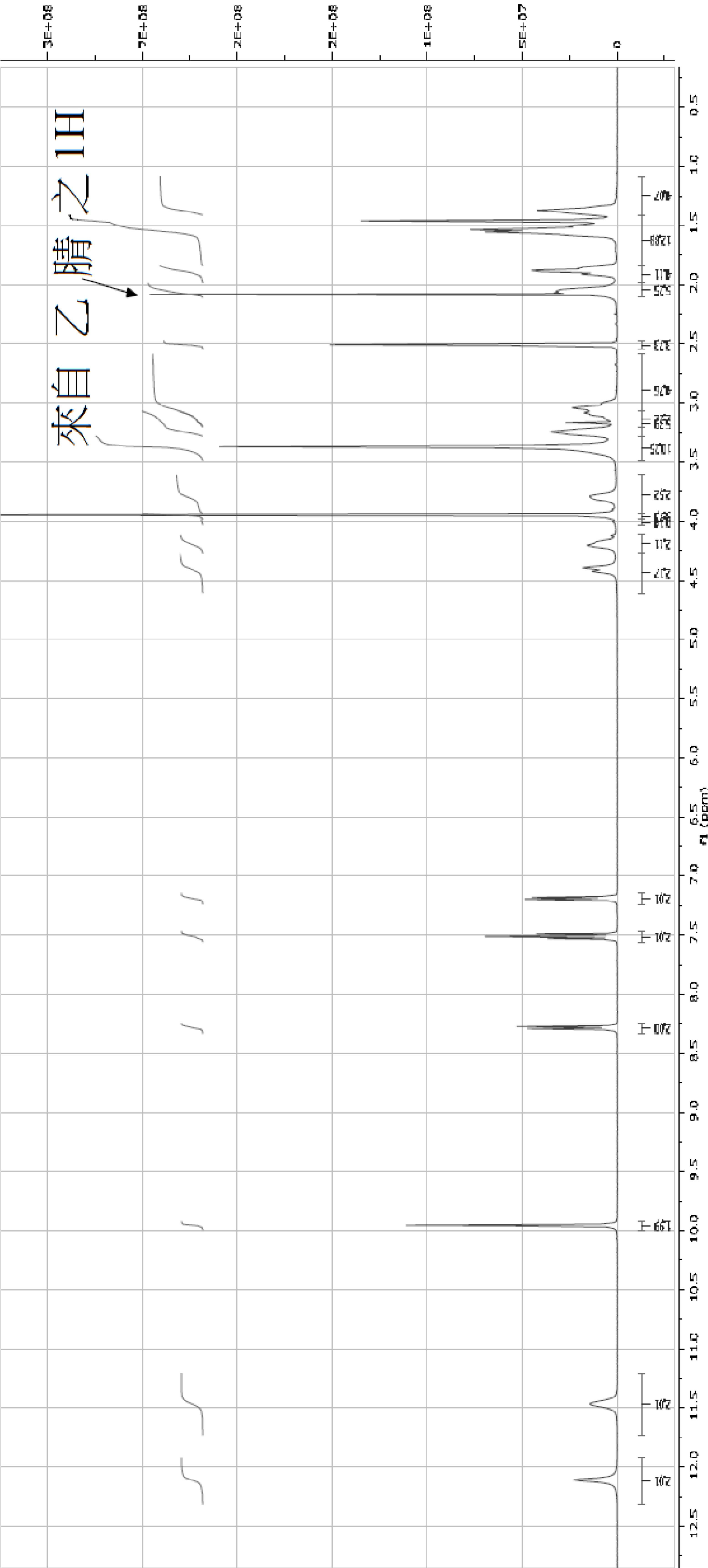
【圖 29】



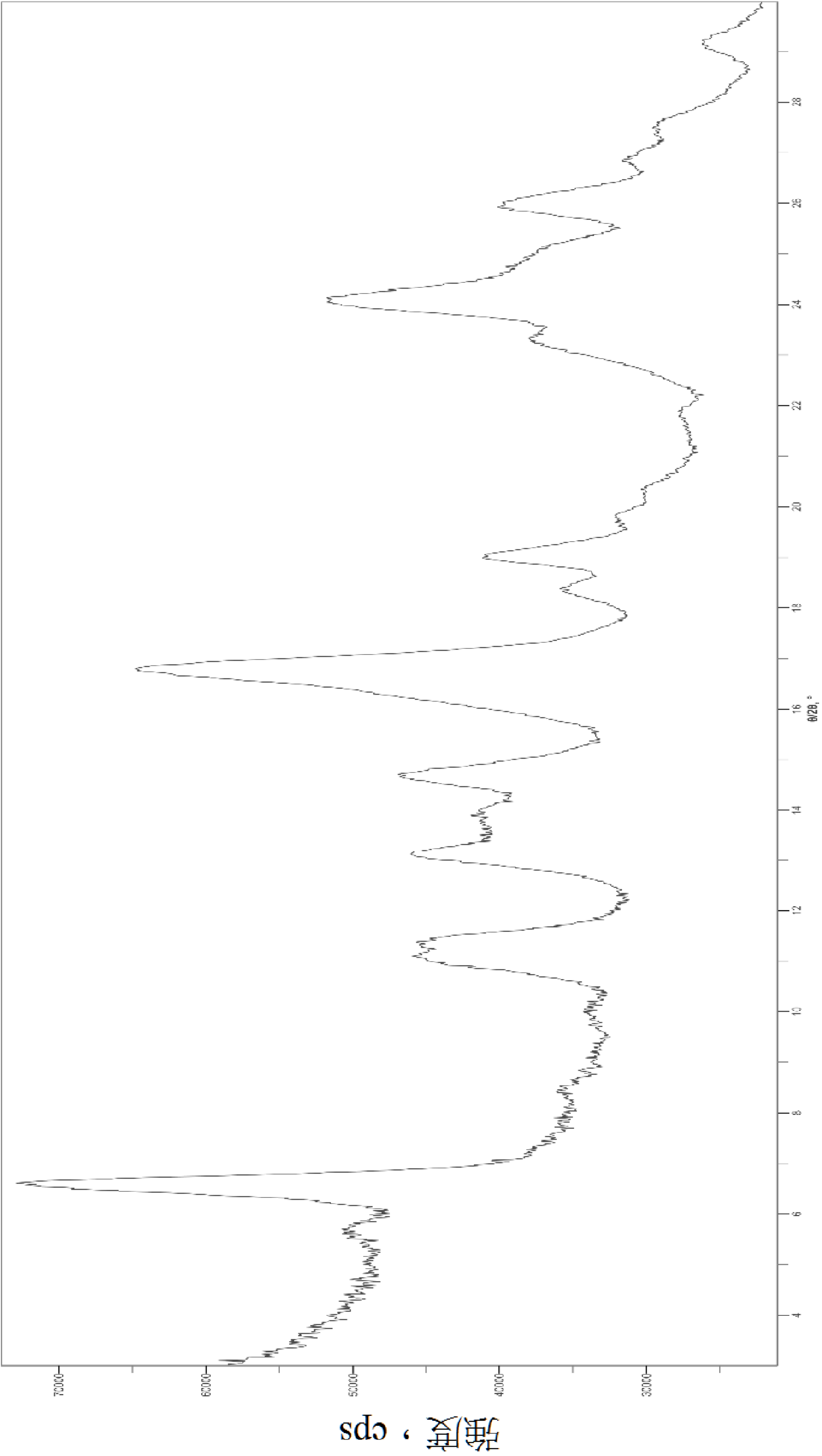
【圖 30】



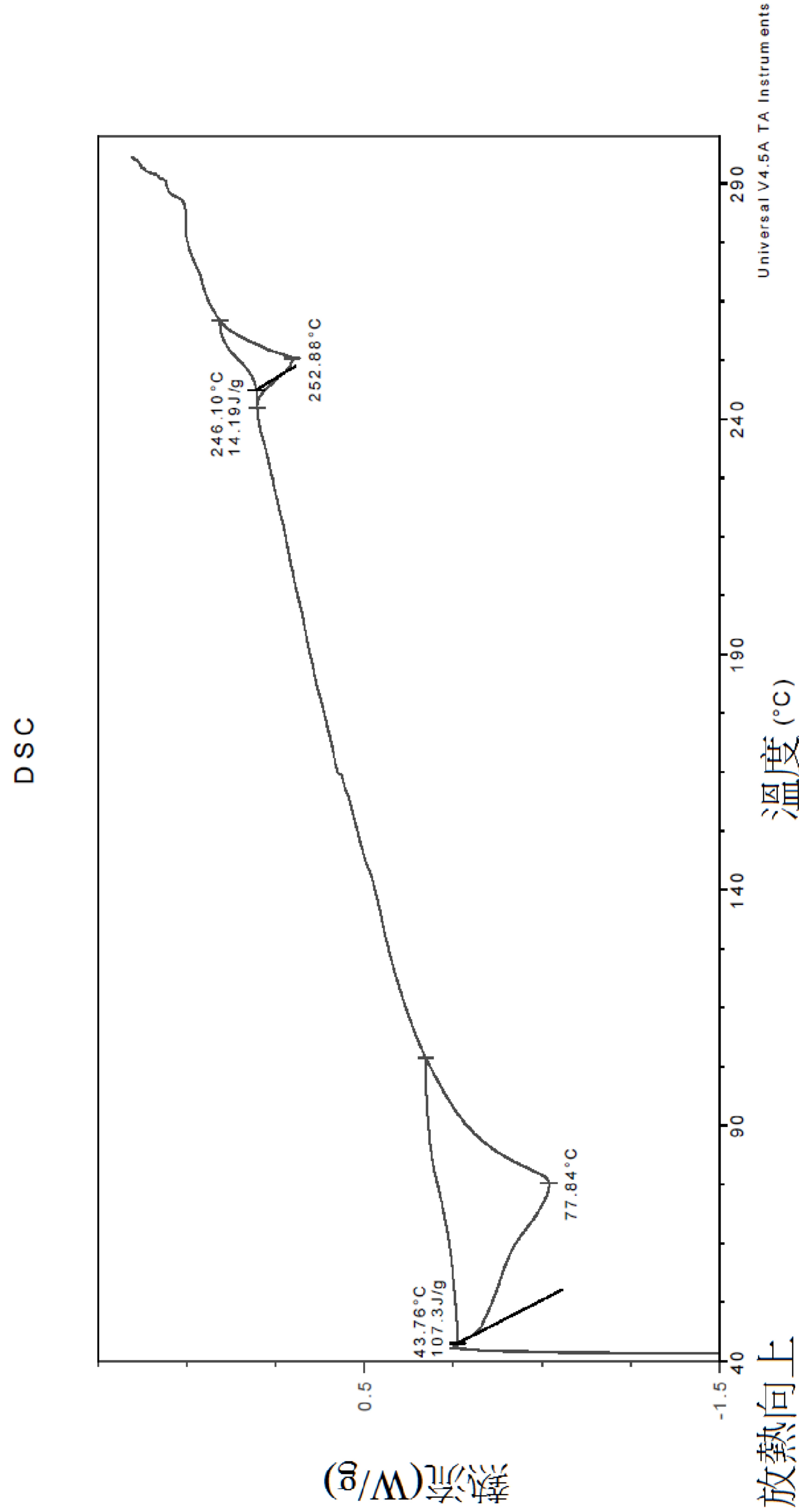
【圖 31】



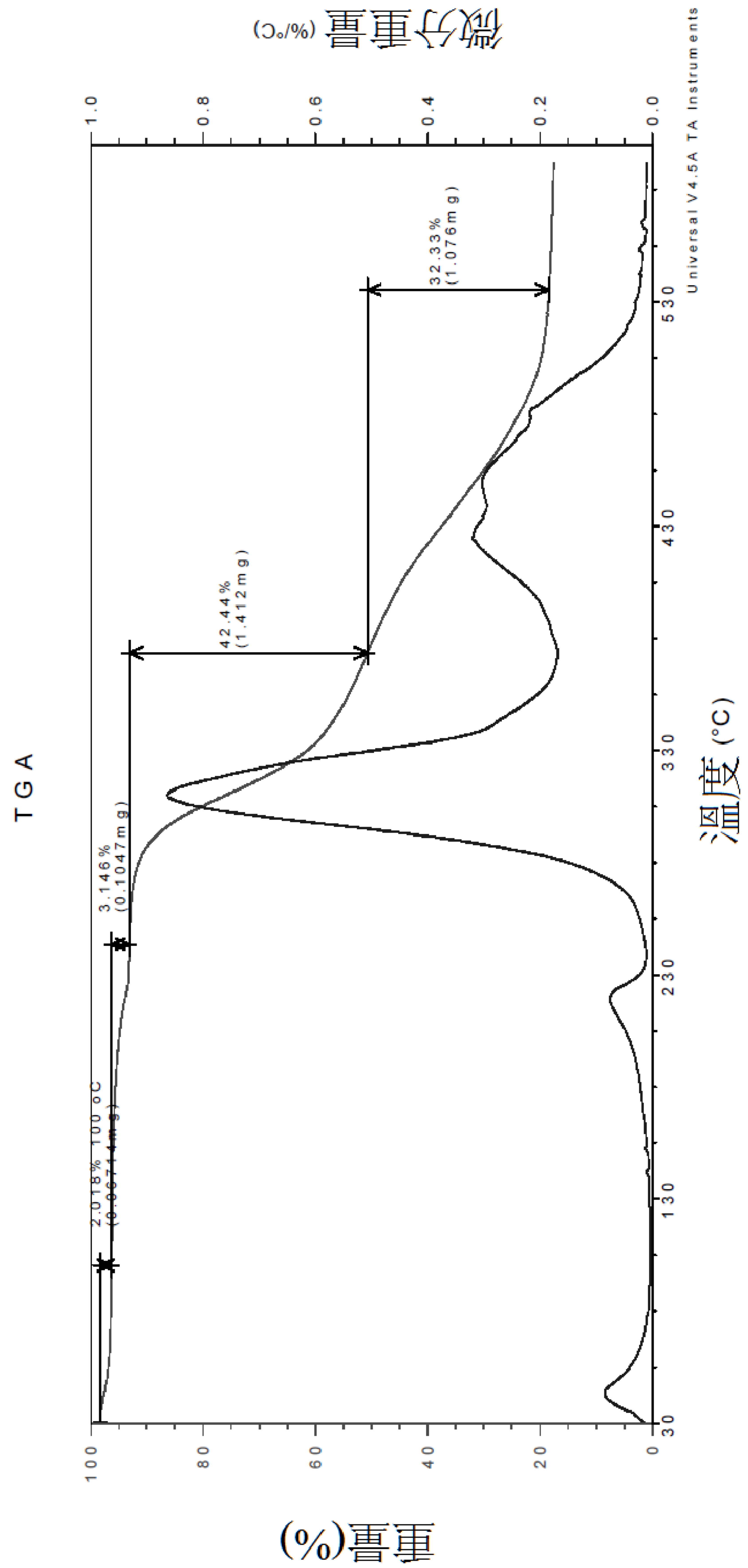
【圖 32】



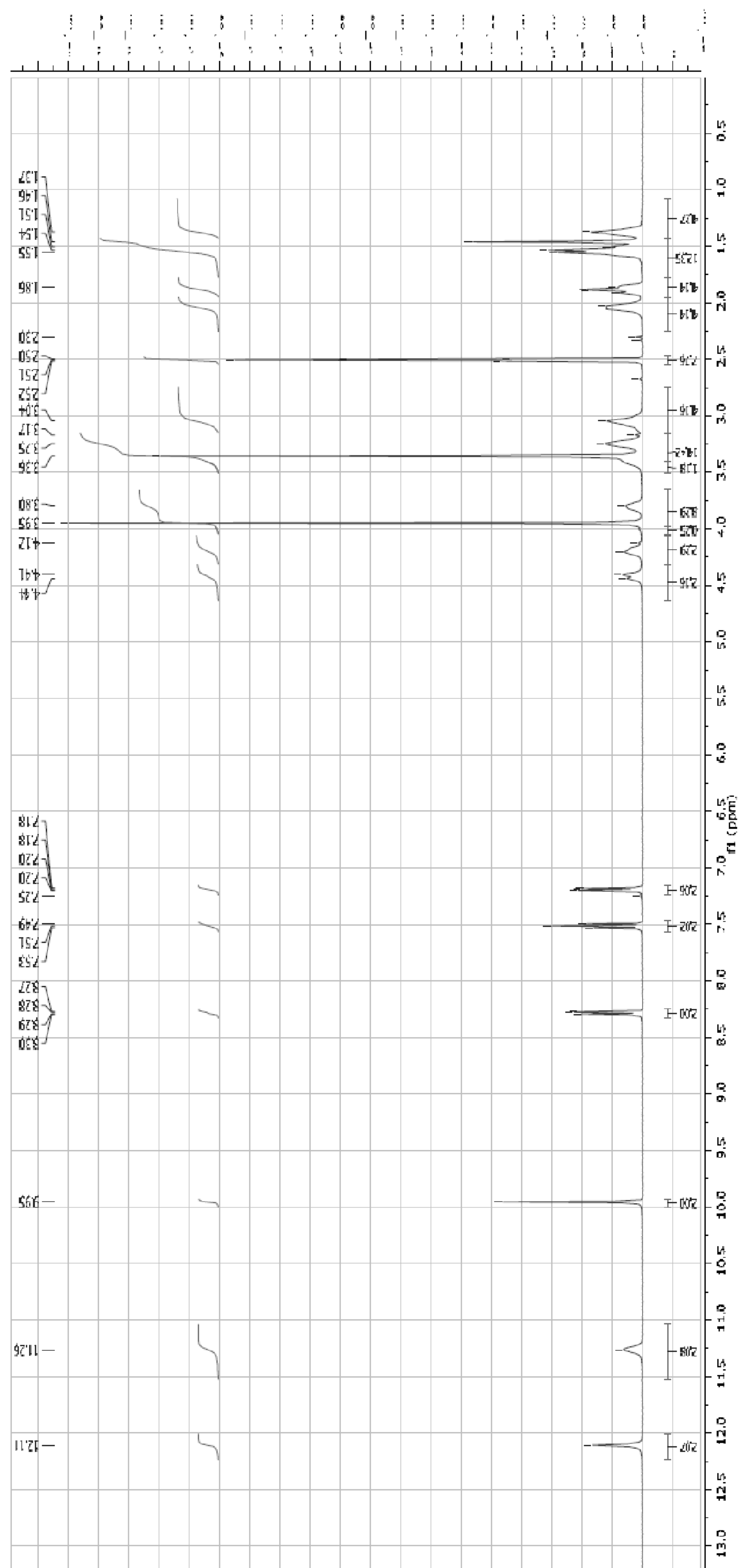
【圖 33】



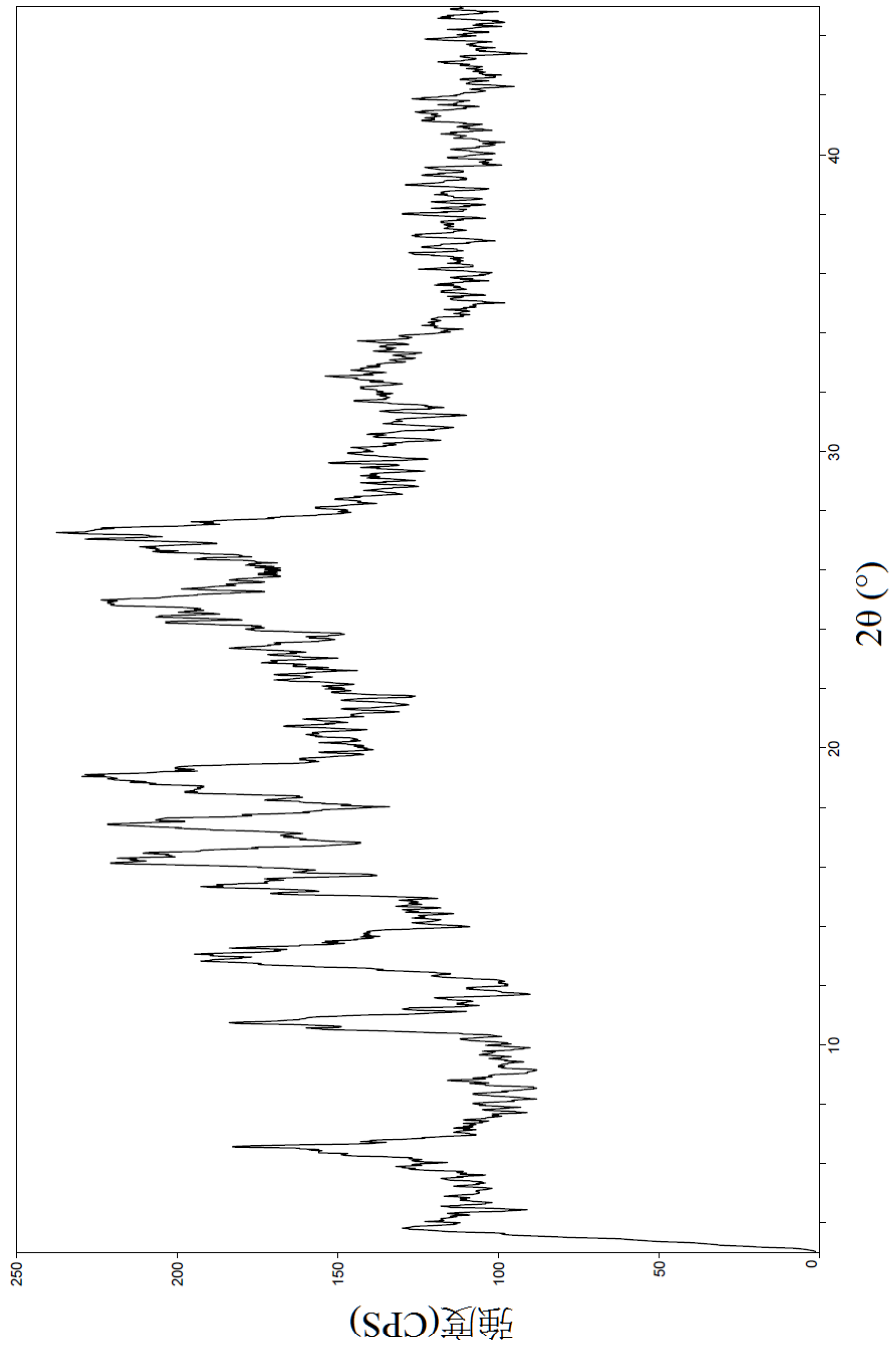
【圖 34】



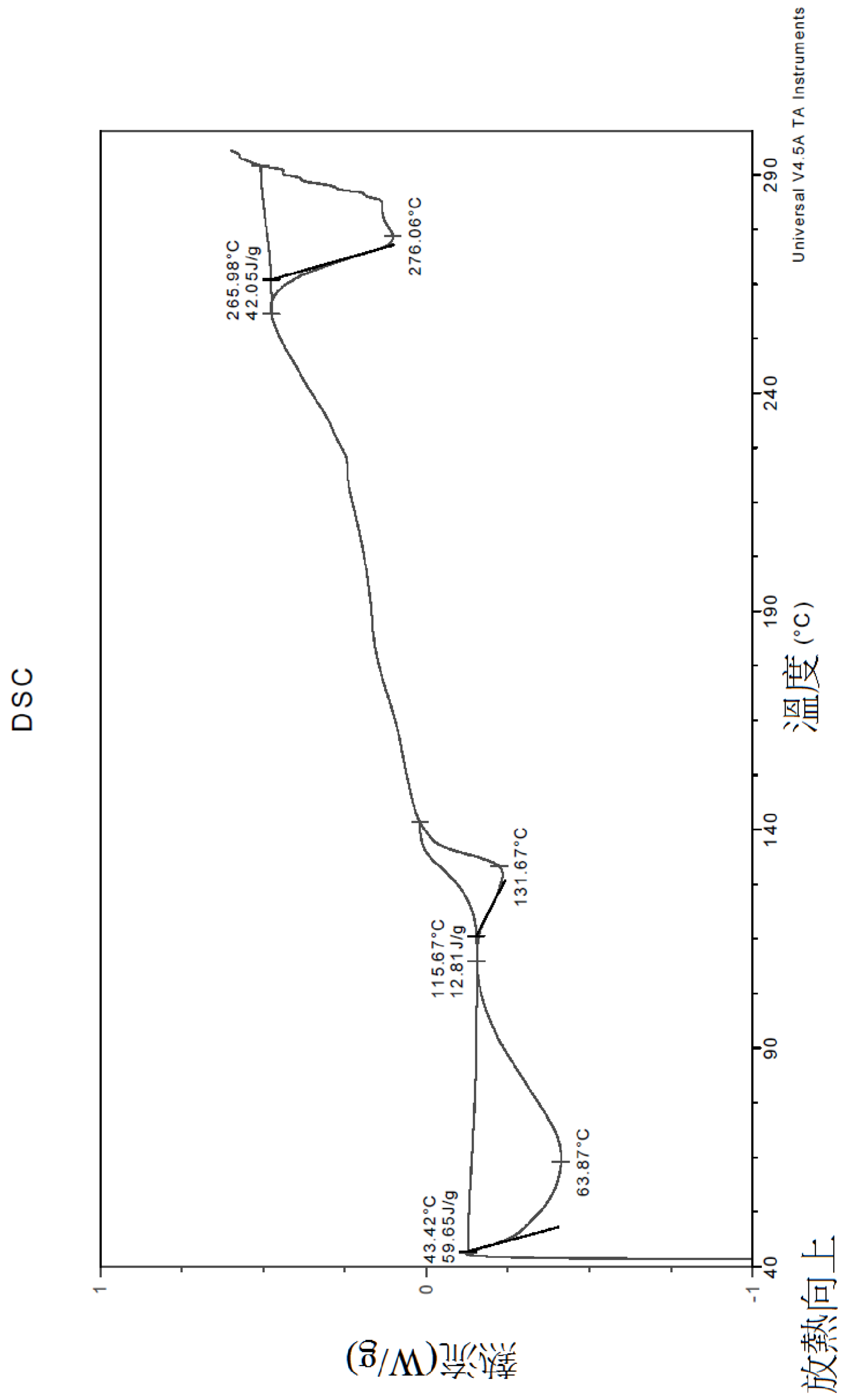
【圖 35】



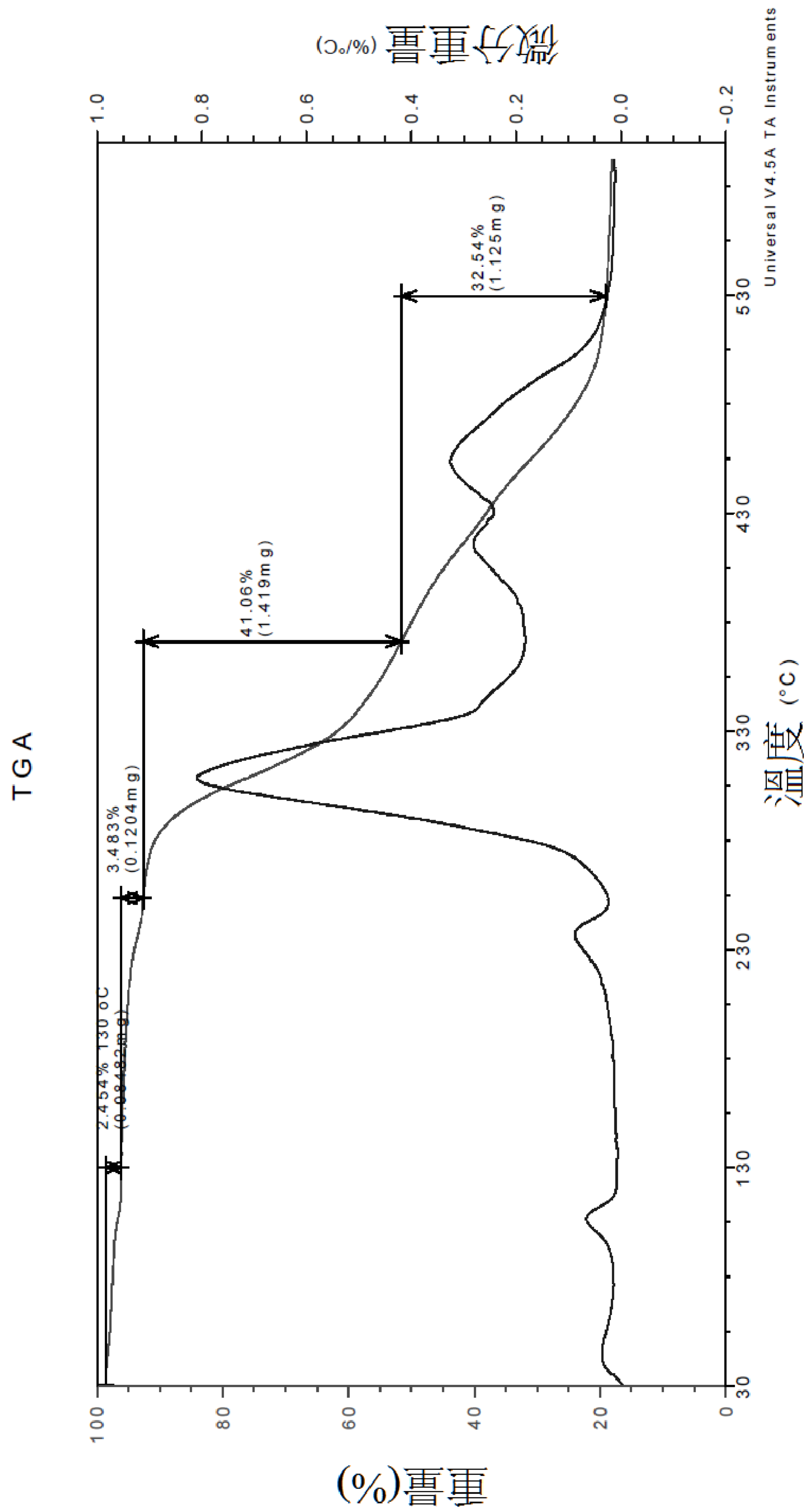
【圖 36】



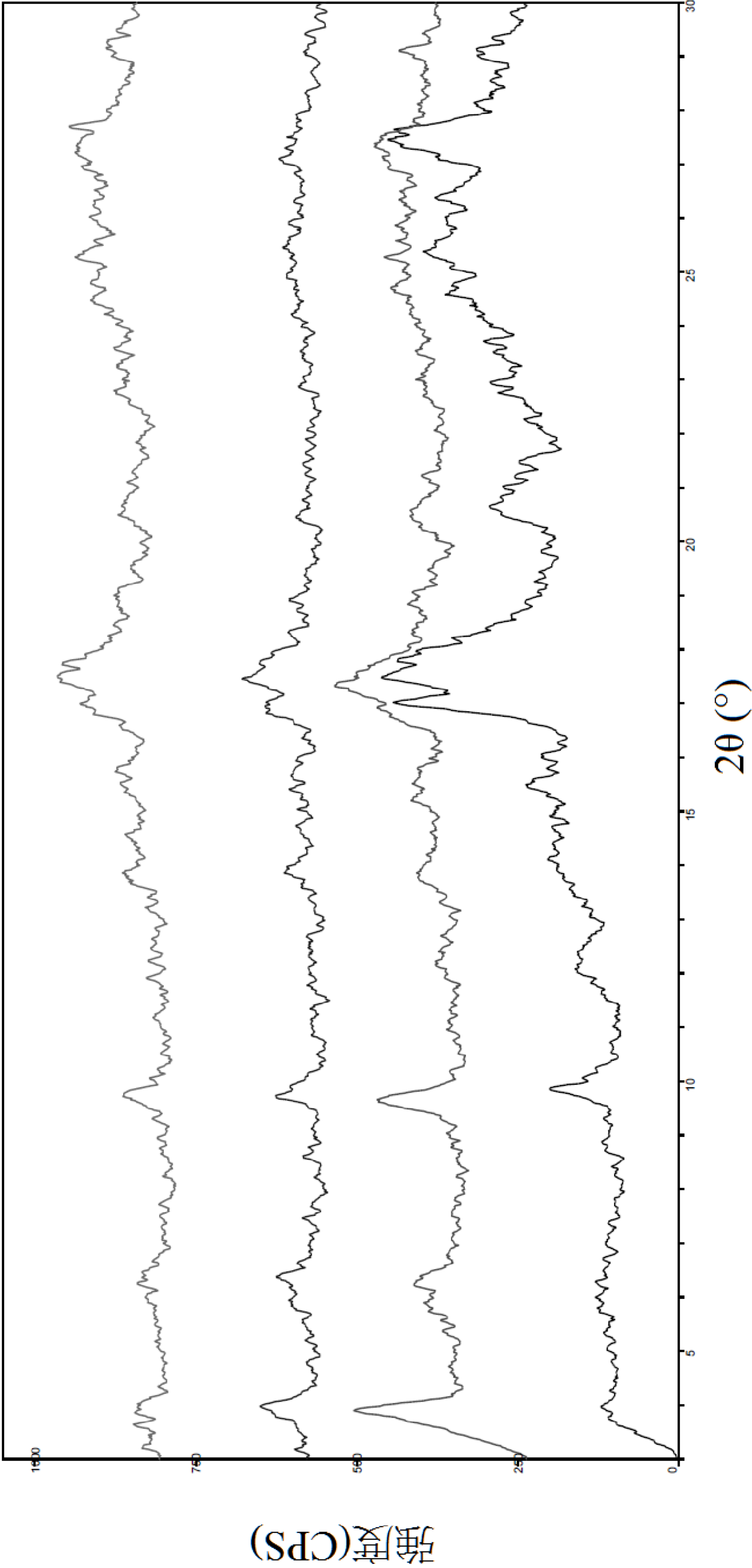
【圖 37】



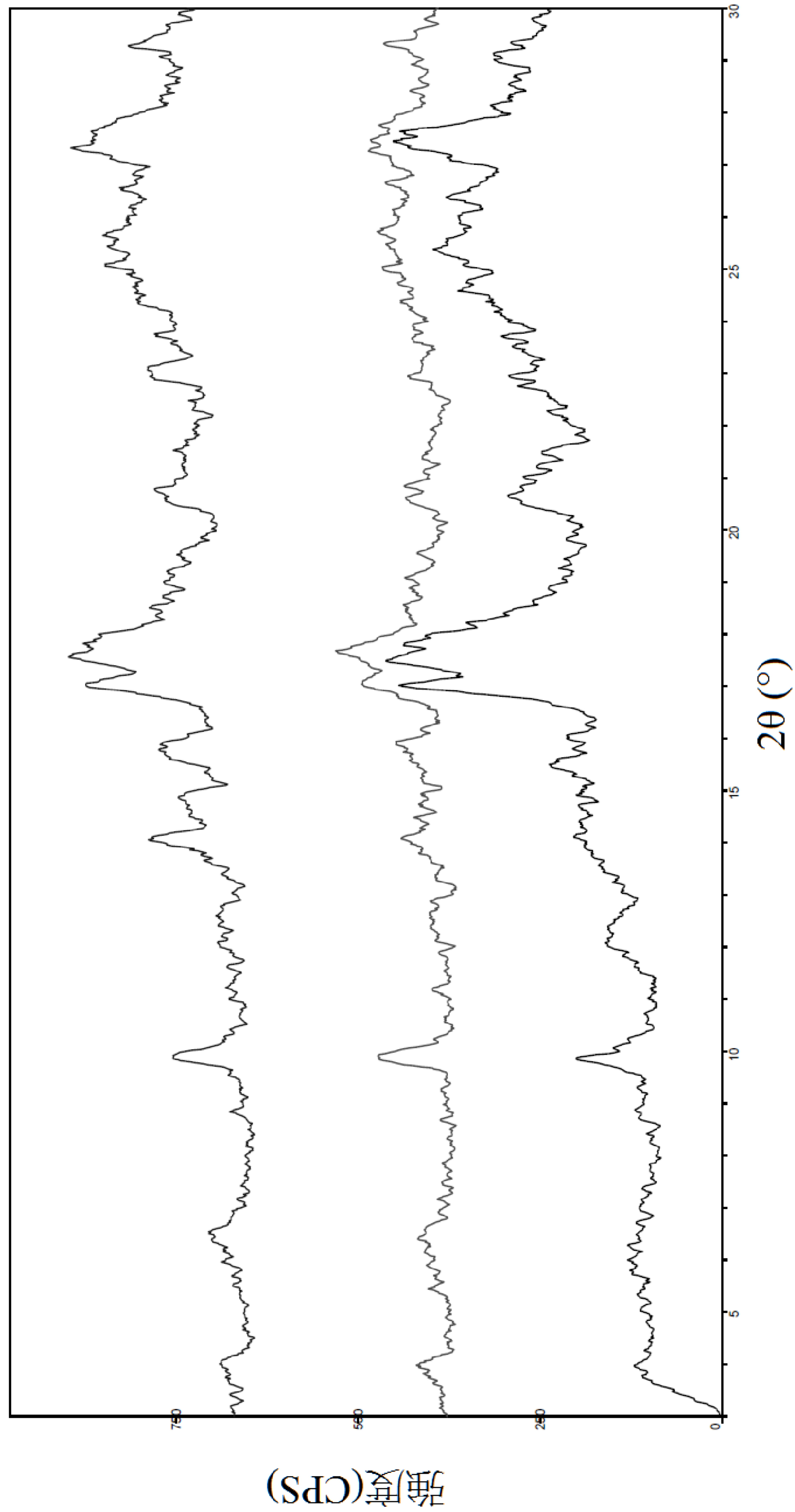
【圖 38】



【圖 39】



【圖 40】



【圖 41】