



(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 201420586 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102128976

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/17

美國

61/684,297

2013/03/13

美國

13/800,991

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司(美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：哈沙許 阿梅得 HASHASH, AHMAD (US)；沃肯哈爾 史考特

WOLCKENHAUER, SCOTT (US)；石兵 SHI, BING (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：117 項 圖式數：28 共 112 頁

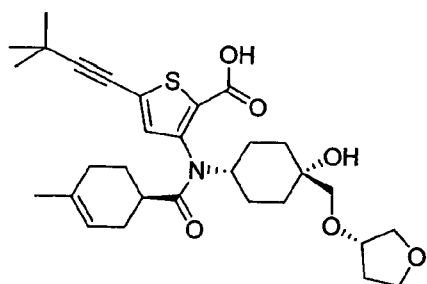
(54)名稱

抗病毒化合物之固體形式

SOLID FORMS OF AN ANTIVIRAL COMPOUND

(57)摘要

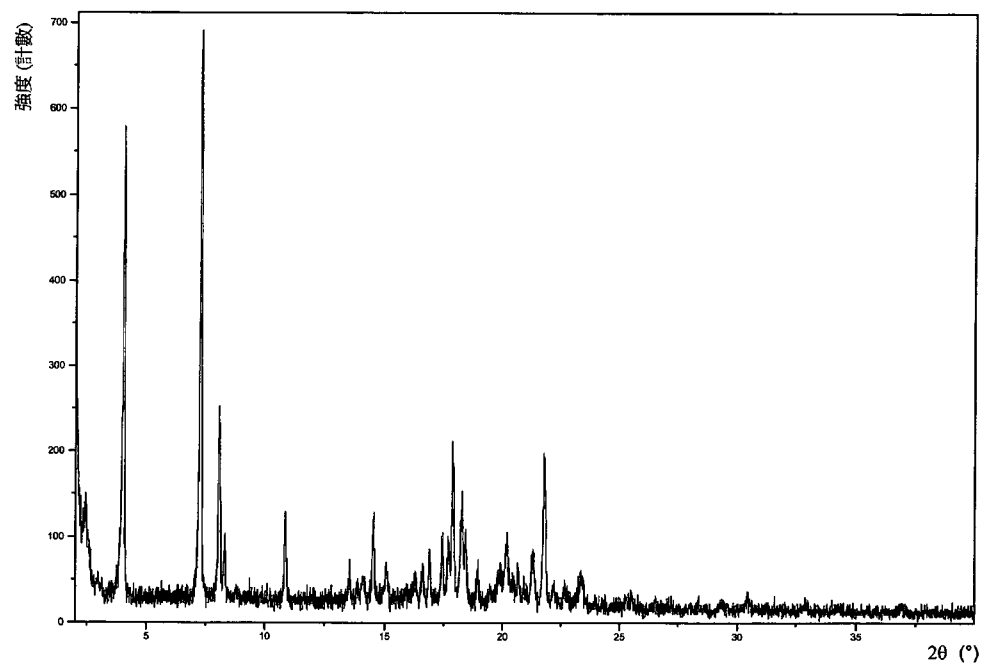
製備抗 HCV 化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I)之晶形和非晶形固體形式，且以固態作特徵分析：



化合物 I

亦提供晶形形式之製造方法及使用方法。

圖 1





(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 201420586 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102128976

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/17

美國

61/684,297

2013/03/13

美國

13/800,991

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司(美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：哈沙許 阿梅得 HASHASH, AHMAD (US)；沃肯哈爾 史考特

WOLCKENHAUER, SCOTT (US)；石兵 SHI, BING (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：117 項 圖式數：28 共 112 頁

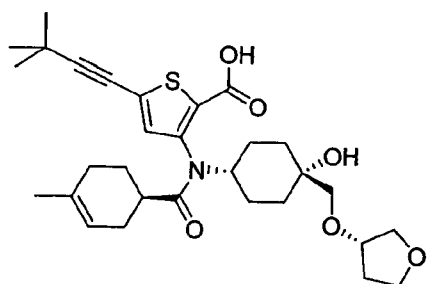
(54)名稱

抗病毒化合物之固體形式

SOLID FORMS OF AN ANTIVIRAL COMPOUND

(57)摘要

製備抗 HCV 化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I)之晶形和非晶形固體形式，且以固態作特徵分析：



化合物 I

亦提供晶形形式之製造方法及使用方法。

發明摘要

※申請案號：102128976

C07D409/12 (2006.01)

※申請日：102 年 08 月 13 日

※IPC 分類：

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

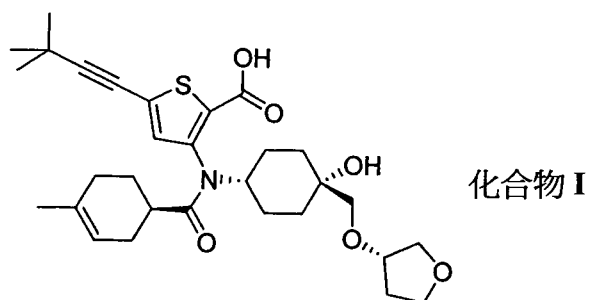
【發明名稱】(中文/英文)

抗病毒化合物之固體形式

Solid forms of an antiviral compound

【中文】

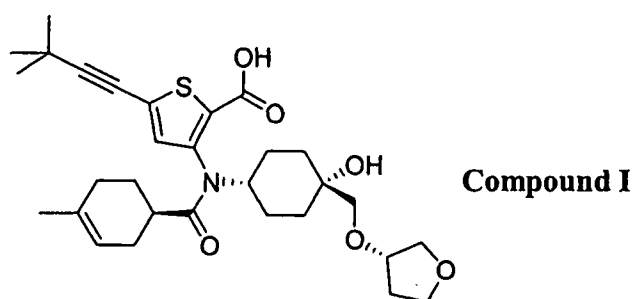
製備抗 HCV 化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I)之晶形和非晶形固體形式，且以固態作特徵分析：



亦提供晶形形式之製造方法及使用方法。

【 英文 】

Crystalline solid forms and the amorphous form of the anti-HCV compound 5-(3,3-dimethylbutyn-1-yl)-3-[(cis-4-hydroxy-4-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]methyl]cyclohexyl]{[(1R)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]carbonyl}amino]thiophene-2-carboxylic acid (Compound I) were prepared and characterized in the solid state:



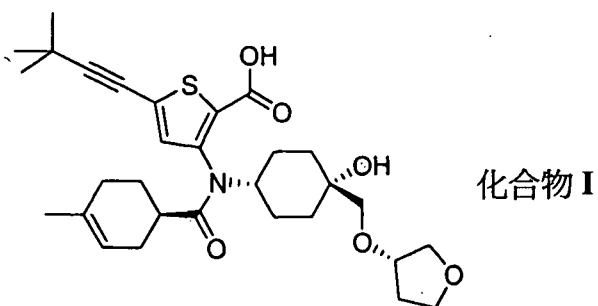
Also provided are processes of manufacture and methods of using the crystalline forms.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：化合物 I



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗病毒化合物之固體形式

Solid forms of an antiviral compound

相關申請案之交互參照

[0001] 本申請案根據美國法典第 35 篇第 119(e)款 (35 U.S.C.119(e))主張享有申請於 2012 年 8 月 17 日之美國臨時申請案序號 61/684,297 號的利益，該申請案之全部以引用方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本揭示一般關於抗病毒化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸之晶形固體形式和非晶形固體形式、製造該等形式之方法和彼等治療方法之用途。

【先前技術】

[0003] C 型肝炎被確認為一種肝的慢性病毒疾病，其以肝病為特徵。雖然肝的標靶藥被廣泛使用且已顯示有效性，但毒性和其他副作用限制了彼等的有用性。C 型肝炎病毒(HCV)的抑制劑可用於限制被 HCV 感染的確立和進

展，以及用於 HCV 的診斷分析。

[0004] 化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸，在本文中稱為化合物 I，係已知為一種有效的抗 HCV 劑，如例如 WO 2011/088345 中所述。然而，化合物 I 迄今沒有已知的任何晶形或非晶形固體形式。

【發明內容】

概述

[0005] 本揭示藉由提供化合物 I 之非晶形和晶形形式、化合物 I 之水合物和溶劑合物滿足這些需求和其他需求。本揭示也提供製造晶形形式之方法和使用彼等於治療 HCV 之方法。具體來說，已透過各種篩選技術發現 12 種化合物 I 之晶形固體形式。形式 II 是一種無水晶形形式，而其在周圍條件下為穩定和非吸濕性。其他形式為水合物、溶劑合物或去溶劑化形式。除了下述晶形形式之外，在一具體實例中，也提供該非晶形固體形式。

[0006] 一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物(化合物 I 形式 I)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 輻射測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.0、7.3、8.1、17.9 或 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0007] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式 II)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.5、6.0、16.9、18.1、或 $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0008] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 III)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.1、6.8、8.9、17.4 和 $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0009] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 IV)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.1、7.0、9.0、17.7 和 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0010] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸溶劑合物(化合物 I 形式 V)，其特徵在於在繞射計上使用

Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.2、7.0、7.8、8.4 或 $21.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0011] 在一具體實例中該溶劑合物係選自由下列所組成之群組：甲基三級丁基醚(MTBE)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MTBE)、異丙醇(IPA)溶劑合物(化合物 I 形式 V-IPA)、乙醇(EtOH)溶劑合物(化合物 I 形式 V-EtOH)、甲基乙基酮溶劑合物(MEK)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MEK)和 2-甲基四氫呋喃(2-Me-THF)溶劑合物(化合物 I 形式 V-2-Me-THF)。

[0012] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸二異丙醚溶劑合物(化合物 I 形式 VI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.3、7.0、8.1、17.2、 $19.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0013] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸異丙醇溶劑合物(化合物 I 形式 VII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.6、5.9、8.8、9.3 或 $21.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0014] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸

單水合物(化合物 I 形式 VIII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：3.8、7.7、7.9、18.0 或 $21.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0015] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 IX)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.3、7.0、7.7、8.5 或 $16.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0016] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸甲基乙基酮 (化合物 I 形式 X)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：6.9、8.0、15.7、16.1 或 $17.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0017] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式 XI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.4、5.7、7.0、7.9 或 $8.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0018] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸

乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 XII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.5、6.4、7.1、8.5 或 $8.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

[0019] 一具體實例係有關一種用於治療患有 C 型肝炎病毒(HCV)的個體之方法，其包含投予該個體治療有效量之各處所述之化合物。

[0020] 在另一具體實例中係提供一種醫藥組成物，其包含如各處所述之化合物及醫藥上可接受的賦形劑。

[0021] 在一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 I 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與水和選自由乙腈、甲醇和丙酮所組成之群組的溶劑接觸，藉此形成化合物 I 形式 I。

[0022] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 II 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙腈接觸，藉此形成化合物 I 形式 II。

[0023] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 III 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 III。

[0024] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 IV 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 IV。

[0025] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與選自由下列所組成之群組的溶劑或溶劑混合物接觸：甲基三級丁基醚、異丙醇和水混合物、乙醇和水混合物、甲基乙基酮和庚烷混合物及 2-甲基四氫呋喃和庚烷混合物，藉此分別形成化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF。

[0026] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 VI 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與二異丙醚接觸，藉此形成化合物 I 形式 VI。

[0027] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 VII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-

羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與異丙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 VII。

[0028] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 VIII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 VIII。

[0029] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 IX 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 IX。

[0030] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 X 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與甲基乙基酮接觸，藉此形成化合物 I 形式 X。

[0031] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 XI 之方法，其包含將如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X 去溶劑化，藉此形成化合物 I 形式 XI。

[0032] 在另一具體實例中為一種製造化合物 I 形式 XII 之方法，其包含使如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I 與在水中之乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 XII。

XII。

【圖式簡單說明】

[0033] 圖 1 為化合物 I 形式 I 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0034] 圖 2 為化合物 I 形式 I 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0035] 圖 3 提供得自 ACN/水、MeOH/水和丙酮/水混合物的形式 I 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0036] 圖 4 為化合物 I 形式 II 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0037] 圖 5 為化合物 I 形式 II 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0038] 圖 6 為顯示形式 II 在水中於 48°C 下慢慢轉化至形式 I 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0039] 圖 7 為形式 I 固體在其於 50°C 和 70 °C 下乾燥之後的 X-射線粉末繞射圖式。

[0040] 圖 8 為化合物 I 形式 III 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0041] 圖 9 為化合物 I 形式 III 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0042] 圖 10 為化合物 I 形式 IV 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0043] 圖 11 為化合物 I 形式 IV 之組合微差掃描熱

量測定法作圖(DSC；上曲線)和熱重分析(TGA；下曲線))。

[0044] 圖 12 為得自 MTBE、IPA/水、MEK/庚烷、2-Me-THF/庚烷的化合物 I 形式 V 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0045] 圖 13 為化合物 I 形式 V 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；上曲線))和熱重分析(TGA；下曲線)。

[0046] 圖 14 為化合物 I 形式 VI 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0047] 圖 15 為化合物 I 形式 VI 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0048] 圖 16 為化合物 I 形式 VII 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0049] 圖 17 為化合物 I 形式 VII 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0050] 圖 18 為化合物 I 形式 VIII 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0051] 圖 19 為化合物 I 形式 VIII 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；下曲線))和熱重分析(TGA；上曲線)。

[0052] 圖 20 為化合物 I 形式 IX 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0053] 圖 21 為化合物 I 形式 IX 之組合微差掃描熱

量測定法作圖(DSC；上曲線)和熱重分析(TGA；下曲線))。

[0054] 圖 22 為化合物 I 形式 X 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0055] 圖 23 為化合物 I 形式 X 之組合微差掃描熱量測定法作圖(DSC；上曲線)和熱重分析(TGA；下曲線))。

[0056] 圖 24 為化合物 I 形式 XI 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0057] 圖 25 化合物 I 形式 XI 之熱重分析(TGA)。

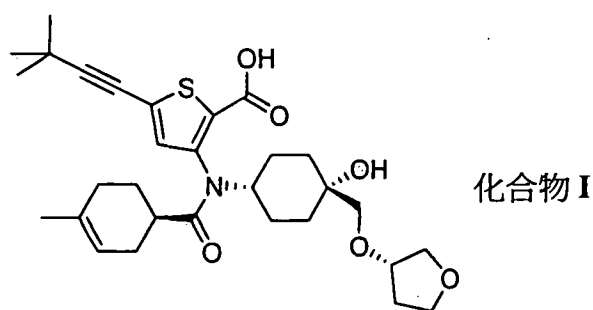
[0058] 圖 26 為化合物 I 形式 XII 之 X-射線粉末繞射圖式。

[0059] 圖 27 化合物 I 形式 XII 之熱重分析(TGA)。

[0060] 圖 28 為非晶形的化合物 I 之 X-射線粉末繞射圖式。

【實施方式】

[0061] 化合物 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I)是一種 HCV NS5B 的選擇性且有效抑制劑。



[0062] 本發明源自化合物 I 之非晶形式和晶形形式之歸因於如本文所述的形式和製造晶形形式之方法的優點之驚人發現。例如形式 II 是特別理想的，因為其被預期在濕式製粒期間是穩定的。此外，可以預期的是非晶形式具有改良之生物利用率。

定義

[0063] 如使用於本說明書中，下列字詞和短語通常意欲具有如下所述之意義，除非使用彼等之上下文中另有指示。

[0064] 術語“水合物”係指藉由結合化合物 I 和水而形成之複合物。該術語包括半水合物和通道水合物。

[0065] 術語“溶劑合物”係指藉由結合化合物 I 和溶劑而形成之複合物。

[0066] 術語“去溶劑化”係指如本文中所述之溶劑合物並已從其部分或完全除去溶劑分子之化合物 I 形式。用以產生去溶劑化形式之去溶劑化技術包括但不限於化合物 I 形式(溶劑合物)曝露於真空、使溶劑合物受到高溫、將溶劑合物曝露於氣體流(諸如空氣或氮氣)中，或其任何

組合。因此，去溶劑化化合物 I 形式可為無水，即完全無溶劑分子，或部分溶劑化，其中溶劑分子以化學計量或非化學計量的量存在。

[0067] 本文中所給予之任何式子或結構，包括化合物 I，亦意欲代表該化合物未經標記之形式以及經同位素標記的形式。經同位素標記之化合物具有以本文中所給予之式子描述的結構，除了有一或多個原子被具有選定之原子質量或質量數的原子所取代之外。可被納入本揭示化合物中的同位素之例子包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及碘的同位素，諸如，但不限於 ^2H (氘、D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本揭示之各種同位素標記之化合物例如為彼等其中併入放射活性同位素(諸如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C)的同位素標記之化合物。該等同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)，或用於患者之放射性治療。

[0068] 本揭示亦包括化合物 I，其中連接於碳原子之 1 至 n 個氫經氘置換，其中 n 為分子中之氫的數目。該等化合物呈現抗代謝性增加且因此可用於增加任何化合物 I 當投予至哺乳動物時之半衰期。參見例如 Foster，“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”，Trends Pharmacol. Sci. 5(12)：524-527 (1984)。該等化合物係藉由此項技藝中所熟知的方法合

成，例如藉由採用一或多個氫已被氘置換之起始材料合成。

[0069] 本揭示之經氘標記或取代之治療化合物可具有關於分佈、代謝及排泄(ADME)之改良 DMPK(藥物代謝及藥物動力學)性質。以較重之同位素(諸如氘)取代可提供由較大代謝穩定性所產生的某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少。經 ^{18}F 標記之化合物可使用於 PET 或 SPECT 研究。本揭示之經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由進行下述流程中或實例及製備中所揭示之步驟，藉由用可易於獲得之經同位素標記之試劑替代非經同位素標記之試劑而製得。此外，以較重的同位素(尤其是氘(即， ^2H 或 D))取代可提供由較大代謝穩定性所產生的某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少或改善治療指數。據了解：在此情況下，氘被視為式(I)化合物中之取代基。

[0070] 該類較重同位素(特別是氘)之濃度可由同位素增濃因子定義。在本揭示之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子皆意欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當某一位置明確指定為 "H" 或 "氫" 時，該位置應理解成具有在天然豐度同位素組成下之氫。因此，在本揭示之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子皆意欲表示氘。

[0071] 術語“治療有效量”係指當向需要該治療之哺乳動物投予時，足以有效治療之量，如下述所定義。治療

有效量將視所治療之個體、個體之重量及年齡、疾病病狀之嚴重性、投予方式及其類似者而改變，其可由一般技藝人士容易地決定。

[0072] 此外，本文中所使用的縮寫具有各自意義如下：

2-Me THF	2 甲基四氫呋喃
Ac	乙酸酯
ACN	乙腈
BippyPhos	5-(二-三級丁膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']聯吡唑
Bn	苯甲基
br. s	寬單峰
Bu	丁基
dba	二苯亞甲基丙酮
DCM	二氯甲烷
dd	雙峰之雙峰
ddd	雙峰之雙峰的雙峰
DIPE	二異丙醚
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dr	非鏡像異構物比
DSC	微差掃描熱量測定法
DVS	動態蒸汽吸附
ee	鏡像異構物過量
equiv	當量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
ft	呎(長度)
g	克
GC	氣相層析
h	小時
HCV	C 型肝炎病毒
HPLC	高效液相層析
IPA	異丙醇

IPAc	乙酸異丙酯
iPr	異丙基
iPrOAc	乙酸異丙酯
kg	公斤
L	升
m	多重峰
M	莫耳濃度
Me	甲基
MeCl ₂	二氯甲烷
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	兆赫茲
MIBK	甲基異丁基酮
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
MTBE	甲基-三級丁基醚
N	當量濃度
NLT	不小於
NMR	核磁共振
Ph	苯基
RH	相對濕度
s	單峰
t-Bu	三級丁基
td	雙峰之參峰
Tf	三氟甲磺酸酯
TGA	熱重分析
THF	四氫呋喃
TMS	三甲矽基
vol	體積
wt	重量
XRPD	X-射線粉末繞射
δ	化學位移
μL	微升

化合物 I 之固體形式

[0073] 一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物(化合物 I 形式 I)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 輻射測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.0、7.3、8.1、17.9、或 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在另一具體實例中，該繞射圖包含於之譜峰 4.0、7.3、8.1、17.9 和 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在另一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 1 中所示。

[0074] 在一具體實例中，化合物 I 形式 I 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 55 °C 至約 115°C 及約 127°C 之吸熱。在另一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 2 中所示。

[0075] 在一具體實例中，化合物 I 形式 I 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 95°C 為約 5.4%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 2 中所示。

[0076] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式 II)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.5、6.0、16.9、18.1、或 $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 5.5、6.0、16.9、18.1 和 $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$

之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖係實質上如圖 4 中所示。

[0077] 在一具體實例中，化合物 I 形式 II 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 162°C 之吸熱。在另一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 5 中所示。

[0078] 在一具體實例中，化合物 I 形式 II 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 120°C 為約 0.2%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 5 中所示。

[0079] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 III)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.1、6.8、8.9、17.4 和 21.4°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 。在一具體實例中，該化合物為水合物。在一具體實例中，該化合物為乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 III-EtOH)。在一具體實例中，該繞射圖包含於 4.1、6.8、8.9、17.4 和 21.4°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 8 中所示。

[0080] 在一具體實例中，化合物 I 形式 III 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 80 °C 至約 110°C 及約 135°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 9 中所示。

[0081] 在一具體實例中，化合物 I 形式 III 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 70°C 為約 1.6% 和於約 150°C 的 2.8%之二個失重事件。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 9 中所示。

[0082] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 IV)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.1、7.0、9.0、17.7 和 21.8°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 。在一具體實例中，該化合物為水合物。在一具體實例中，該化合物為乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 IV-EtOH)。在一具體實例中，該繞射圖包含於 4.1、7.0、9.0、17.7 和 21.8°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 10 中所示。

[0083] 在一具體實例中，化合物 I 形式 IV 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 78 至約 110°C 及約 133°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 11 中所示。

[0084] 在一具體實例中，化合物 I 形式 IV 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 50°C 為約 1.2%和於約 100°C 的 1.6%之二個失重事件。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 11 中所示。

[0085] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-

基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸溶劑合物(化合物 I 形式 V)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.2、7.0、7.8、8.4 或 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。該溶劑合物係選自由下列所組成之群組：甲基三級丁基醚(MTBE)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MTBE)、異丙醇(IPA)溶劑合物(化合物 I 形式 V-IPA)、乙醇(EtOH)溶劑合物(化合物 I 形式 V-EtOH)、甲基乙基酮溶劑合物(MEK)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MEK)和 2-甲基四氫呋喃(2-Me-THF)溶劑合物(化合物 I 形式 V-2-Me-THF)。在一具體實例中，其中該繞射圖包含於 4.2、7.0、7.8、8.4 和 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 12 中所示。

[0086] 在一具體實例中，化合物 I 形式 V-EtOH 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 133°C 至約 141°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 13 中所示。

[0087] 在一具體實例中，化合物 I 形式 V 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，關於化合物 I 形式 V-MTBE，於約 120°C 為約 4.8%，關於化合物 I 形式 V-IPA，於約 130°C 為 4.2%和關於化合物 I 形式 V-EtOH，於約 140°C 為 3.5%之失重。在一具體實例中，其中該 TGA 實質上係如圖 13 中所示。

[0088] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-

基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸二異丙醚溶劑合物(化合物 I 形式 VI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.3、7.0、8.1、17.2、19.0°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 5.3、7.0、8.1、17.2 和 19.0°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 14 中所示。

[0089] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VI 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 147°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 15 中所示。

[0090] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VI 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 4.6%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 15 中所示。

[0091] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸異丙醇溶劑合物(化合物 I 形式 VII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.6、5.9、8.8、9.3 或 21.5°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 4.6、5.9、8.8、9.3 和 21.5°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 16 中所示。

[0092] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VII 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 128°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 17 中所示。

[0093] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VII 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 140°C 為約 11.3%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 17 中所示。

[0094] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸單水合物(化合物 I 形式 VIII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：3.8、7.7、7.9、18.0 或 $21.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 3.8、7.7、7.9、18.0 和 $21.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 18 中所示。

[0095] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VIII 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 144°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 19 中所示。

[0096] 在一具體實例中，化合物 I 形式 VIII 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 100°C 為約 3.2%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 19 中所示。

[0097] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-

基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 IX)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.3、7.0、7.7、8.5 或 $16.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 4.3、7.0、7.7、8.5 和 $16.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 20 中所示。

[0098] 在一具體實例中，化合物 I 形式 IX 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 152°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 21 中所示。

[0099] 在一具體實例中，化合物 I 形式 IX 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 3.1%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 21 中所示。

[0100] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸甲基乙基酮(化合物 I 形式 X)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：6.9、8.0、15.7、16.1 或 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 6.9、8.0、15.7、16.1 和 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 22 中所示。

[0101] 在一具體實例中，化合物 I 形式 X 的特徵在於微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 150°C 之吸熱。在一具體實例中，該 DSC 曲線實質上係如圖 23 中所示。

[0102] 在一具體實例中，化合物 I 形式 X 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 3.1%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 23 中所示。

[0103] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式 XI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.4、5.7、7.0、7.9 或 $8.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 5.4、5.7、7.0、7.9 和 $8.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 24 中所示。

[0104] 在一具體實例中，化合物 I 形式 XI 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 160°C 為約 3%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 25 中所示。

[0105] 另一具體實例為晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 XII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之

至少三者：4.5、6.4、7.1、8.5 或 $8.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。在一具體實例中，該繞射圖包含於 4.5、6.4、7.1、8.5 和 $8.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。在一具體實例中，該繞射圖實質上係如圖 26 中所示。

[0106] 在一具體實例中，化合物 I 形式 XII 的特徵在於以熱重分析(TGA)測定，於約 100°C 為約 4.9%之失重。在一具體實例中，該 TGA 實質上係如圖 27 中所示。

[0107] 另一具體實例為非晶形 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸異丙醇溶劑合物(非晶形化合物 I)。在一具體實例中，其中該 X-射線粉末繞射圖如在繞射計上使用 $\text{Cu-K}\alpha$ 測定，繞射圖實質上係如圖 28 中所示。

製造化合物 I 之固體形式的方法

[0108] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 I 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與水和選自由乙腈、甲醇和丙酮所組成之群組的溶劑接觸，藉此形成化合物 I 形式 I。

[0109] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 I。

[0110] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 II 之方

法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與乙腈接觸，藉此形成化合物 I 形式 II。

[0111] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 II。

[0112] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 III 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 III。

[0113] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 III。

[0114] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 IV 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 IV。

[0115] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 IV。

[0116] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-

四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與選自由下列所組成之群組的溶劑或溶劑混合物接觸：甲基三級丁基醚、異丙醇和水混合物、乙醇和水混合物、甲基乙基酮和庚烷混合物及 2-甲基四氫呋喃和庚烷混合物，藉此分別形成化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF。

[0117] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF。

[0118] 一具體實例為一種製造如申請專利範圍第 41 項之化合物 I 形式 VI 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與二異丙醚接觸，藉此形成化合物 I 形式 VI。

[0119] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 VI。

[0120] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 VII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與異丙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 VII。

[0121] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化

合物 I 形式 VII。

[0122] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 VIII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 VIII。

[0123] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 VIII。

[0124] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 IX 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 IX。

[0125] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 IX。

[0126] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 X 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸與甲基乙基酮接觸，藉此形成化合物 I 形式 X。

[0127] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 X。

[0128] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 XI 之方法，其包含將化合物 I 形式 X 去溶劑化，藉此形成化合物

I 形式 XI。

[0129] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 XI。

[0130] 一具體實例為一種製造化合物 I 形式 XII 之方法，其包含使化合物 I 形式 I 與在水中之乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 XII。

[0131] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離化合物 I 形式 XII。

[0132] 一具體實例為一種製造非晶形的化合物 I 之方法，其包含使化合物 I 形式 II 與二氯甲烷接觸，藉此形成非晶形的化合物 I。

[0133] 在一具體實例中，該方法進一步包含分離非晶形的化合物 I。

醫藥組成物

[0134] 根據本揭示所提供的化合物 I 之固體形式通常是以醫藥組成物形式投予。本揭示因此提供醫藥組成物，其含有一或多種作為有效成分的所述化合物 I 之固體形式或其醫藥上可接受之鹽或酯，及一或多種的醫藥上可接受之賦形劑、載體(包括惰性固體稀釋劑與填料)、稀釋劑(包括無菌水溶液與各種有機溶劑)、滲透促進劑、助溶劑、和佐劑。醫藥組成物可單獨或與其他治療劑(如下述組合療法段中所指示)結合投予。該等組成物係以製藥技術中廣為人知的方式製得(參見例如 Remington's Pharmaceutical

Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); 和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)。

[0135] 醫藥組成物可藉由任何所接受之投予具有類似效用之藥劑的模式以單一劑量或多次劑量投予，例如，如該等以引用方式併入之專利案和專利申請案中所述，包括直腸、經頰、鼻內和經皮途徑、藉由動脈注射、靜脈內、腹膜內、腸胃外、肌肉內、皮下、口服、局部，呈吸入劑或經由浸漬或塗覆裝置如支架，例如或動脈插入圓柱形聚合物。

[0136] 一種投予模式為腸胃外，特別是藉由注射。其中併入本揭示之新穎組成物以供注射投予之形式包括水性或油性懸浮液或乳液(具有芝麻油、玉米油、棉子油或花生油)，以及酞劑、甘露醇、葡萄糖、或無菌水溶液、和類似的醫藥媒液。在食鹽水中的水溶液慣例上亦用於注射，但在本揭示之情形下不是很合宜。亦可使用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇、等等(及其適合的混合物)、環糊精衍生物和植物油。例如，藉由使用塗料(諸如卵磷脂)、在分散液的情況中藉由所需要之粒徑的維持、和藉由使用界面活性劑可維持適當的流動性。藉由各種抗菌劑和抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉、等等)可預防微生物的作用。

[0137] 藉由將所需量的根據本揭示之化合物併入適當溶劑中，如需要，與如上所列舉之各種其他成分，接著

過濾殺菌而製備無菌注射液。通常，藉由將各種無菌活性成分併入至無菌媒液中製備分散液，該無菌媒液包含基本分散介質和來自上面所列舉者之所需其他成分。在用於製備無菌注射液之無菌粉末之情況中，製備的一般方法為真空乾燥和冷凍乾燥技術，其產生來自其前面無菌過濾溶液之活性成分和任何額外所要成分的粉末。

[0138] 口服投予為投予根據本揭示化合物的另一途徑。投予可經由膠囊或腸衣錠(enteric coated tablet)、或類似者。在製備包括至少一種本文中所述化合物之醫藥組成物中，活性成分通常藉由賦形劑稀釋及/或被封在該類可為膠囊、小袋、紙或其他容器之形式的載體內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體、或液體材料之形式(如上)，其用作活性成分的媒液、載劑或介質。因此，組成物可為錠劑、丸劑、粉末、含片、小袋、藥包、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體或液體介質)、例如含有至多 10 重量%的活性化合物之軟膏、軟和硬明膠膠囊、無菌注射溶液和無菌包裝粉末之形式。

[0139] 適當賦形劑的一些例子包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿、和甲基纖維素。調配物可額外地包括：潤滑劑諸如滑石、硬脂酸鎂、和礦物油；潤濕劑；乳化劑和懸浮劑；防腐劑諸如甲基及丙基羥基苯甲酸酯；甜味劑；和調味劑。

[0140] 本揭示之組成物可藉由使用該技術已知的步驟調配以在投予至患者之後提供活性成分的快速、持續或延遲釋放。用於口服投予之控制釋放藥物輸送系統包括含有聚合物塗覆之貯存器或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統和溶解系統。控制釋放系統的例子載於美國專利第 3,845,770 號；第 4,326,525 號；第 4,902,514 號；及第 5,616,345 號中。供本揭示之方法中所使用之另一調配物使用經皮輸送裝置(“貼片”)。該等經皮貼片可用以控制量提供本揭示之化合物的連續或不連續輸注。用於輸送藥劑之經皮貼片的構造及用途在此項技術中為眾所周知的。參見，例如，美國專利第 5,023,252 號、第 4,992,445 號及第 5,001,139 號。該等貼片可構造成用於藥劑之連續、脈衝式或按需求輸送。

[0141] 在一些具體實例中，組成物調配成單位劑型。術語“單位劑型”係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單一劑量的物理上分離單位，各單位含有經計算以產生所要治療效果之預定量的活性物質，與適當醫藥賦形劑結合(例如，錠劑、膠囊、安瓿)。化合物通常以醫藥有效量投予。關於腸胃外投予，各劑量單位含有從 1 mg 至 2 g 的本文中所述之化合物，在一些具體實例中，從 0.1 至 700 mg 的本文中所述之化合物。然而，將理解的是：實際所投予之化合物的數量通常將由醫生根據相關情況，包括待治療之病況、所選取的投予途徑、實際投予之化合物和其相對活性、個別患者的年紀、體重和反應、患

者症狀的嚴重性、等等而決定。

[0142] 關於製備固體組成物諸如錠劑，主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本揭示化合物之勻相混合物的固體預調配組成物。當提及這些預調配組成物為均勻時，其意指活性成分均勻完全地分散於組成物中，使得組成物可輕易地被再細分成等效之單位劑型如錠劑、丸劑和膠囊。

[0143] 本揭示之錠劑或丸劑可被塗覆或混合，以提供給予延長作用，或免於胃的酸條件之優點的劑型。例如，錠劑或丸劑可包含內部劑量成分和外部劑量成分，後者為前者之外殼的形式。2 種成分可被腸溶層 (enteric layer) 分開，該腸溶層用以抵擋在胃中的崩解而允許內部成分完整無缺地通過進入十二指腸或延遲釋放。各種材料可用於該此類腸溶層或塗料，該類材料包括一些聚合酸和聚合酸與該類材料如蟲膠、十六醇、和乙酸纖維素的混合物。

[0144] 用於吸入或吹入 (insufflation) 之組成物包括在醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中的溶液和懸浮液及粉末。液體或固體組成物可含有如上所述之適當醫藥上可接受之賦形劑。在一些具體實例中，該組成物係藉由口或鼻呼吸途徑投予，以供局部或全身效果。於較佳醫藥上可接受之溶劑中的組成物可使用惰性氣體霧化。可自霧化裝置直接吸入霧化溶液，或霧化裝置可連接至面罩 (facemask tent)、或間歇正壓呼吸機器。在一些具體實例

中，溶液、懸浮液、或粉末組成物可自以適當方式輸送調配物之裝置以口或鼻方式投予。

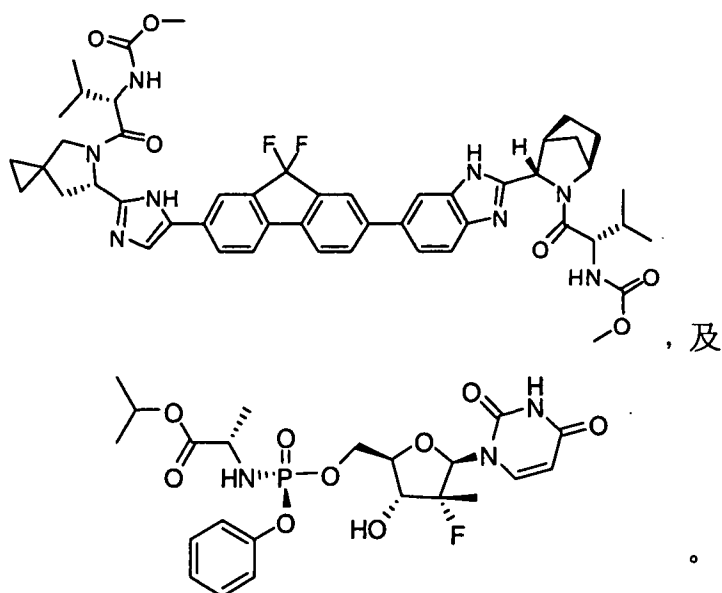
[0145] 在一具體實例中，本揭示係關於一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑或載劑和治療有效量之如上述之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、立體異構物、或水合物。

使用方法

[0146] 本文中所述之化合物 I 的固體形式係藉由熟習該項技術者已知的任何所接受之投予模式以單一或多個劑量投予至患有 C 型肝炎病毒(HCV)之個體。

組合療法

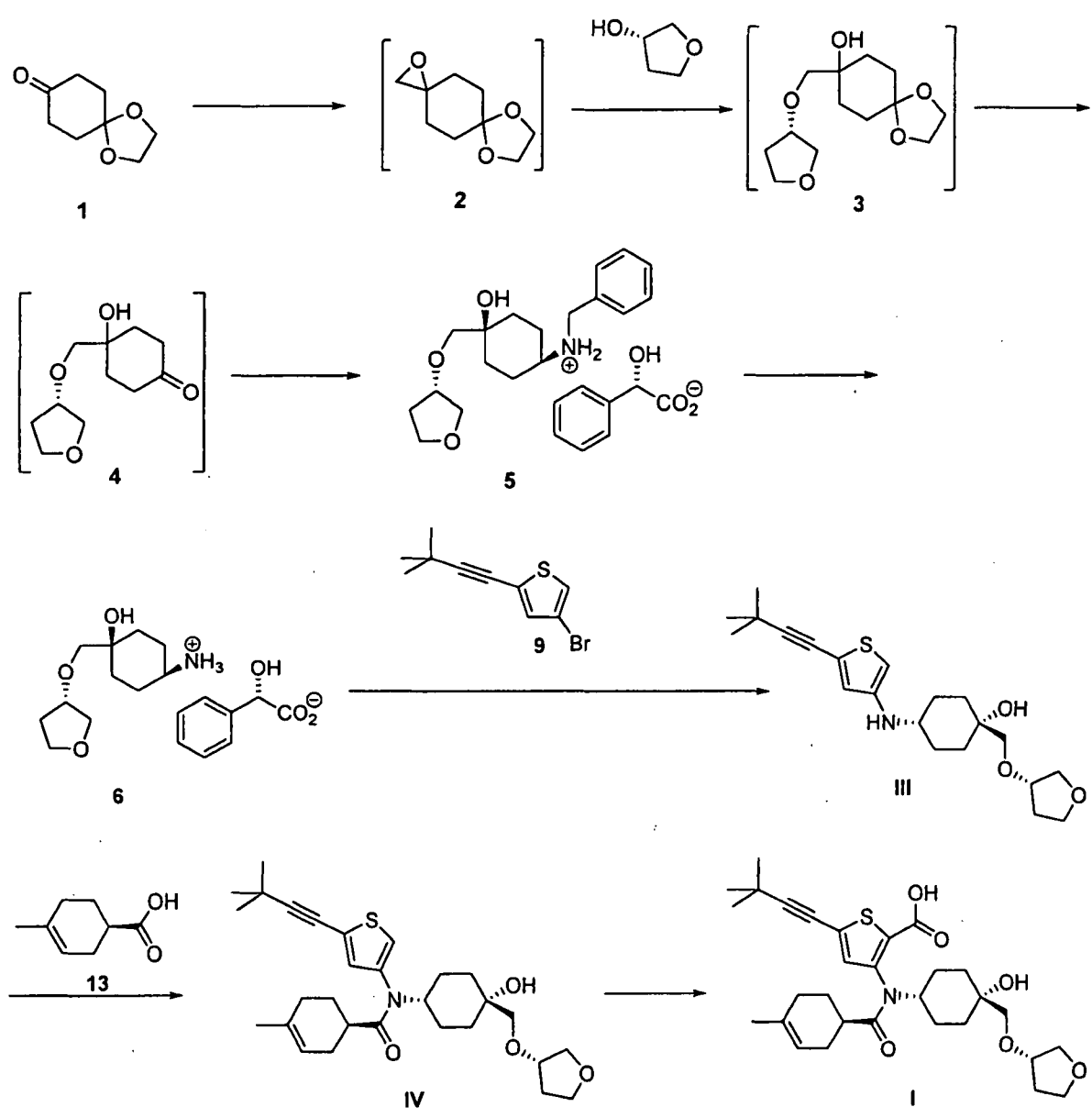
[0147] 藉由投予本揭示中所述之化合物 I 形式治療的個體可從用有效治療 HCV 或增強化合物 I 形式之抗 HCV 治療效果的另外治療劑治療而受益。可用於此目的之另外治療劑包括但不限於利巴韋林(ribavirin)、



[0148] 本揭示不受限於實例中所揭示之特定具體實例，其目的為說明本揭示的幾個具體實例，本揭示也不受限於本揭示範圍內功能上相等的任何具體實例。事實上，除本文所示和所述者之外，本揭示的各種修改對於熟知該技藝者而言將變成顯而易見且都意欲落入所附申請專利範圍內。為此，應該指出的是：一或多個氫原子或甲基可從符合該等有機化合物之所接受的簡寫符號之繪製結構省略且熟知有機化學領域者將容易地理解彼等的存在。

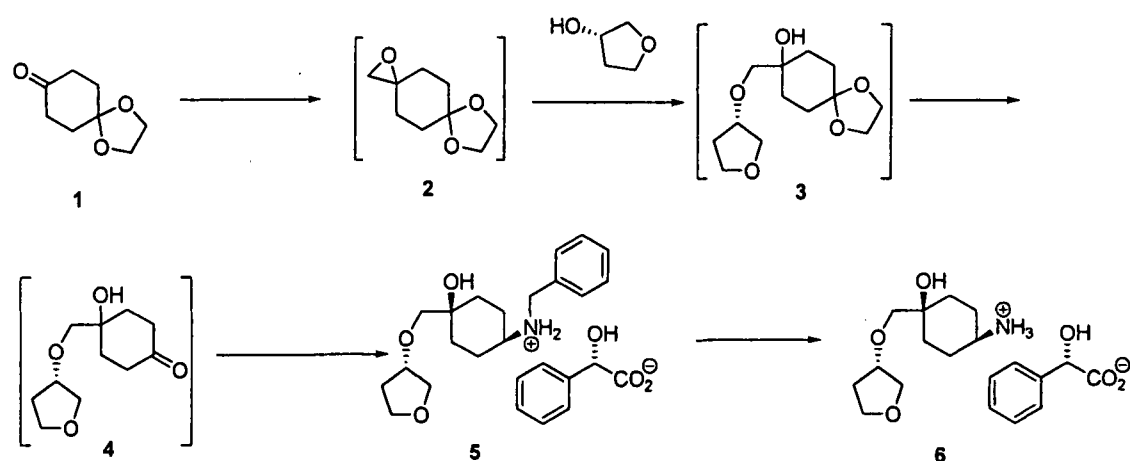
實例 1

製造 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸之方法

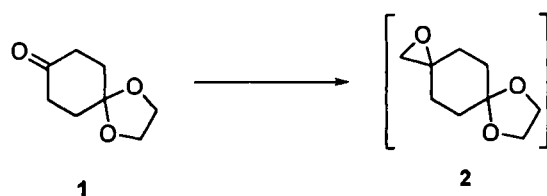


I. 起始材料的合成

A. 提供中間物 6 之環氧化、醚化、脫縮酮(deketalization)、還原胺化和氫解



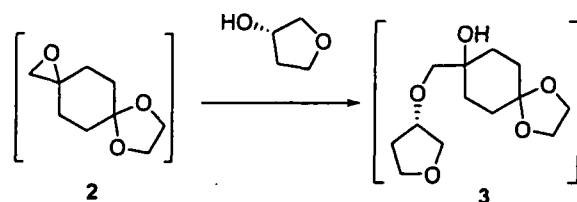
1. 製備中間物 2 之環氧化



[0149] 將三級丁醇鋰(1.14 kg, 1.1 equiv)和三甲基碘化銻(3.12 kg, 1.1 equiv)進料至惰性化具有設定於 23℃之護套溫度的 70 L 反應器。進料 DMSO(13.8 kg)並將內容物在 20 和 25℃之間大力地混合一小時。將 1,4-環己烷二酮單乙二醇縮醛(1)(2.02 kg, 1.0 equiv)進料至反應器。一旦反應完成,以確保反應溫度不超過 40℃的速度用鹽水(18 L, 15 wt%)進料反應器。用 MTBE (3×30 kg)萃取含反應混合物之均勻鹽水且合併含產物之有機物。藉由在周圍壓力下蒸餾濃縮合併之有機物。蒸餾除去 MTBE 至 5 體積(10 L)以提供 2 在 MTBE 中之溶液。

[0150] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02-3.91 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 1.95-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H)。

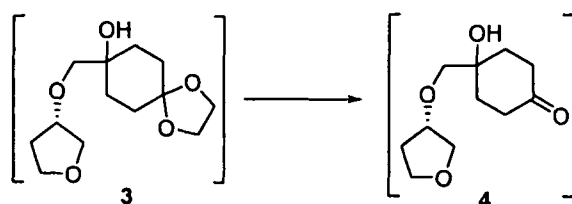
2. 製備中間物 3 之醚化



[0151] 將 2 在 MTBE 中的溶液、(S)-四氫呋喃-3-醇 (1.25 kg, 1.1 equiv) 和三級丁醇鉀 (1.59 kg, 1.1 equiv) 進料至惰性化 70 L 反應器並將內容物加熱至 55 至 60°C。一旦反應完成後，將反應器內容物冷卻至周圍溫度以提供 3 在 MTBE 中的溶液。

[0152] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19-4.09 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 8H), 3.27 (dd, $J=20.1, 8.8$ Hz, 2H), 2.04-1.84 (m, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H)。

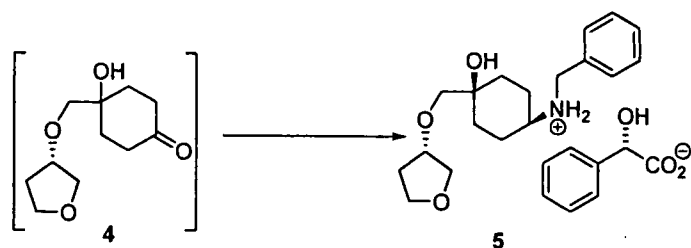
3. 製備中間物 4 之脫縮酮



[0153] 將 HCl (13.3 L, 1.5 N) 進料至含有 3 在 MTBE 中之溶液 (2.4 kg, 11.1 mmol) 的反應器。在介於 18 和 25°C 之間混合雙相反應混合物。一旦反應完成，停止攪拌並分離該二相。用 CH_2Cl_2 (2×20 L) 萃取水相。在反應器中合併有機相。進料 NaHCO_3 水溶液 (15 L, 7.5 wt%) 並

混合 1 小時，使沉降和分開該等相。將有機相返回反應器。濃縮有機物至 5 vol (10 L)。進料 12 L 的乙醇且濃縮至 8.5 L 以提供呈在 EtOH 中之溶液的 4。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.35 (AB, 2H), 2.74 (td, $J=13.6, 6.7$ Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 5H), 1.71 (td, $J=13.6, 6.7$ Hz, 2H)。

4. 製備中間物 5 之還原胺化

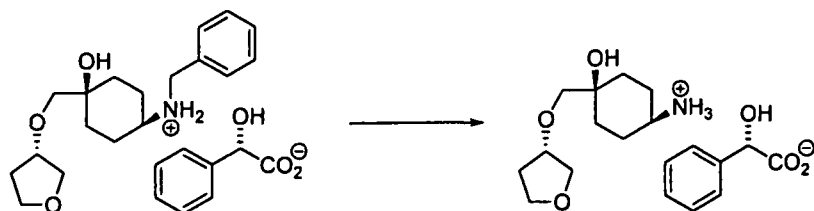


[0154] 將 4 之 EtOH 溶液進料至 70 L 反應器(7.84 kg, 30.3 wt%, 藉由 ^1H -NMR), 並將護套溫度設定於 20°C 。以維持反應溫度低於 30°C 的速度進料 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (4.0 kg, 1.25 equiv)。以維持反應溫度低於 35°C 的速度進料苯甲胺(1.2 kg, 1.0 equiv)。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1 小時，然後將反應混合物冷卻至 -4°C 。將硼氫化鈉(210 g, 0.5 equiv)溶解在 EtOH(5.8 L)中，並以維持反應溫度不超過 0°C 的速率進料至反應混合物。1 小時之後，添加 20 wt% 檸檬酸三鈉溶液(38 L)和 4-甲基戊-2-酮(MIBK, 19.2 L)並將護套溫度設定於 20°C 。將混合物大力地攪拌 30 分鐘，和沉降該等層。丟棄水層並用 15 wt% NaCl(19 L)洗滌有機相。在減壓下濃縮有機相至油狀物。進料

MIBK(7.1 L, 3 vol)並將混濁溶液通過 0.6 微米過濾器精密過濾(polish filtration)。將濾液轉移至 70 L 反應器和進料(S)-扁桃酸(1.7 kg, 1.0 equiv)接著少量的種晶。將漿料老化至少 1 小時, 和然後經 15 分鐘添加 MTBE(9.6 L, 4 vol)。過濾漿料並用 8.7 L 2/1 MIBK/MTBE 洗滌濾餅。在真空烘箱中乾燥該固體以提供呈白色固體之 5。

[0155] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.38 (m, 7H), 7.32-7.18 (m, 3H), 4.21-4.09 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 4H), 3.34-3.19 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.34 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J=46.9, 24.1, 3.7$ Hz, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.51 (td, $J=13.7, 3.7$ Hz, 2H)。

5. 製備中間物 6 之氫解

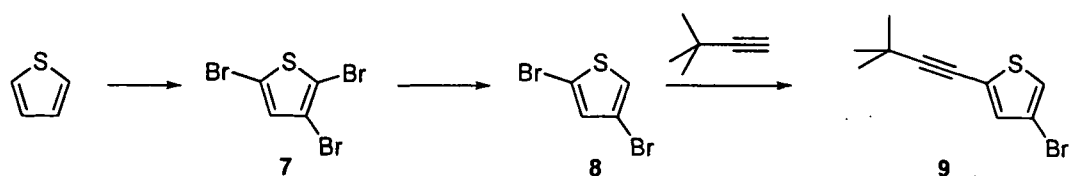


[0156] 將 5(2.20 kg, 1 equiv)和 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.12 kg, 20 wt%乾量基準, 0.02 equiv)進料至 70 L 反應器。惰性化反應器並進料 MeOH(25.8 L, 10 vol)和甲酸銨(1.52 kg, 5.0 equiv)。將反應器內容物在正氮氣壓和攪拌下加溫至 48-50°C。當反應完成時, 將反應混合物冷卻至 18 至 25°C, 和過濾反應混合物以移除固體。透過在減壓下蒸餾溶劑交換至目標 12L(5 vol)之最終體積的異丙醇(IPA)。過濾漿料並用 IPA(4 L, 2 vol)洗滌濾餅。在真空烘箱中於

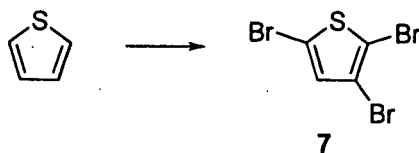
40℃下乾燥該固體以獲得呈白色固體之 6。

[0157] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.42 (m, 2H), 7.33-7.15 (m, 3H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.92-3.59 (m, 4H), 3.37-3.13 (m, 4H), 2.94 (td, $J=10.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.97 (td, $J=7.7, 4.4$ Hz, 2H), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.55-1.39 (m, 2H)。

B. 提供中間物 9 之溴化、去溴和炔基化



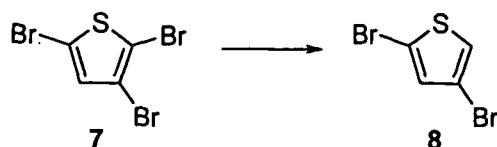
1. 製備中間物 7 之溴化



[0158] 將反應器進料氫溴酸之水溶液(47.6%，125.0 kg，5 equiv)。在 25-30℃下將噻吩(12.5 kg，純度 99%，1 equiv)加至其中。將溴化四丁銨(0.625 kg，0.13 equiv)加至該反應塊。將反應塊加熱至 50-55℃。經 10 h 將 50%過氧化氫水溶液(31.3 kg，3.1 equiv)加至該反應塊，維持溫度在 50-55℃之範圍。然後將反應塊加熱至 70-75℃。反應完成之後，將反應塊冷卻至 20-25℃並用 20%偏亞硫酸氫鈉溶液(17 L)、2N 氫氧化鈉溶液(62 L)洗滌並使用 2 ft 線網填充柱將粗製產物進行分餾以提供 2,3,5-三溴基噻吩。

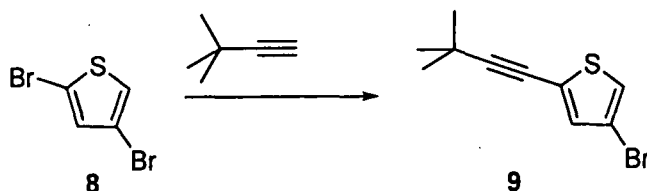
此分子的光譜性質與市售材料是一致的。

2. 製備中間物 8 之去溴



[0159] 將二甲亞砜(DMSO, 330 L)進料至反應器。將 2,3,5-三溴基噻吩(33 kg, 1.0 equiv)進料至在攪拌下之反應塊。將反應塊冷卻至 15-20℃。將硼氫化鈉(7.8 kg, 2.0 equiv)在 2.0 h 內分批進料至反應塊, 維持溫度 15 至 20℃。將反應塊加熱至 20 至 25℃並維持直到反應完成。在 10 至 15℃下在水(660 L)中將反應塊驟停並將產物萃取於甲苯(5×165 L)中。用水(165 L)洗滌合併之有機層。將有機層經過無水硫酸鈉(8.0 kg)乾燥並在減壓下低於 50℃濃縮以產生 2,4 二溴噻吩。此分子的光譜性質與市售材料是一致的。

3. 提供中間物 9 之炔基化

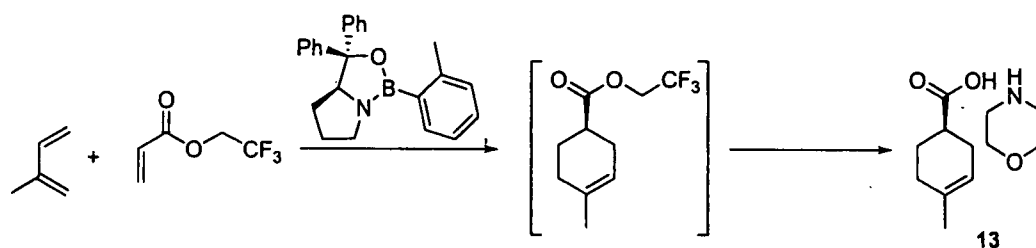


[0160] 將反應器抽空並用氮氣沖洗。將二甲基甲醯胺(560 L)和 2,4-二溴噻吩(37.5kg, 1.0 equiv)進料至反應器。將反應塊冷卻至 20-25℃。將氯化鈮雙三苯基膦錯合

物 (3 kg, 0.03 equiv) 進料至反應塊，接著進料碘化亞銅 (1.6 kg, 0.06 equiv)、三級丁基乙炔 (13.0 kg, 1.1 equiv) 和三乙胺 (43 kg, 3.0 equiv)。再次將反應器用氮氣沖洗並用 0.50 kg 氮氣 (超純) 加壓。將反應塊加熱至 25-30°C 並攪拌直到反應完成 (約 6 h)。過濾反應塊並用二甲基甲醯胺 (37.5 L) 洗滌濾餅。在減壓下於低於 50°C 之溫度濃縮濾液。將殘餘物在 25 至 30°C 下溶解在庚烷 (187.5 L) 中。濾出固體並用庚烷 (3×56 L) 洗滌。用 5% 氨溶液和飽和 NaCl 溶液依次洗滌濾液。將有機層進一步經過無水硫酸鈉乾燥並在真空下於低於 70°C 之溫度濃縮。藉由分餾純化粗製油以提供 9。

[0161] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 1.26 (s, 9H)。

C. 提供中間物 13 之 Diels-Alder 和皂化



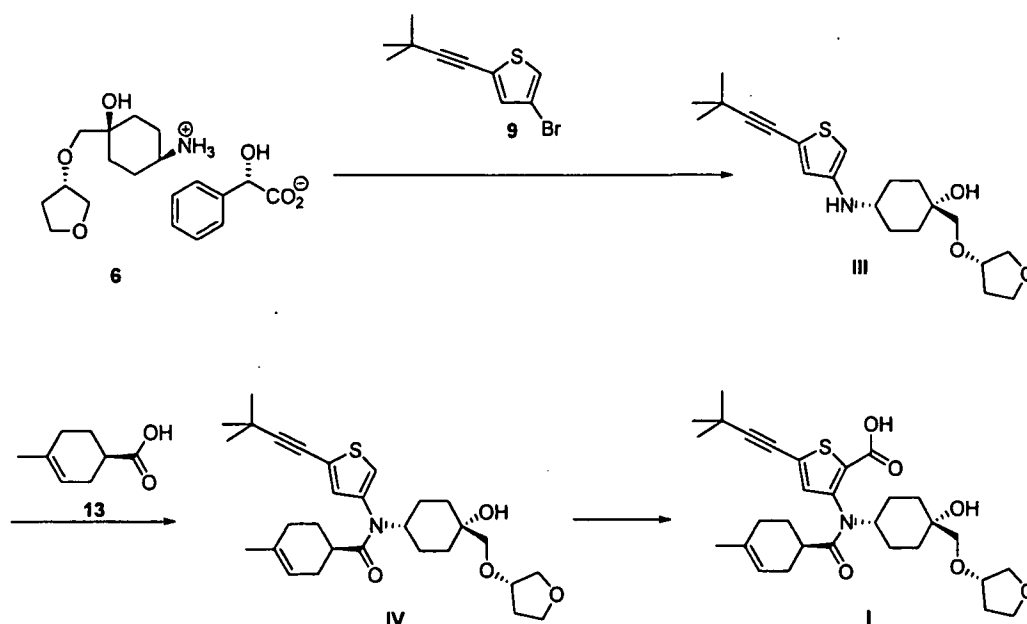
[0162] 將 (S)-二苯基脯氨酸 (1.26 kg, 0.0625 equiv) 和三-鄰-甲基硼氧烷三聚物 (boroxine) (0.59 kg, 0.0213 equiv) 和甲苯 (40 L) 進料至反應器。在常壓下濃縮反應器內容物直到約 10 L 之體積。將反應混合物冷卻至 0°C 並以確保反應溫度不超過 10°C 的速度進料三氟甲磺酸鹽亞胺

(triflimide)(1.11 kg, 0.05 equiv)在無水 DCM(7.3 L)中的溶液。以確保溫度不超過 10°C的速度進料丙烯酸 2,2,2-三氟乙酯(12.2 kg, 1.0 equiv)。將混合物冷卻至 0°C和經約 4 h 慢慢地進料異戊二烯(8.05 kg, 2.0 equiv), 維持 0°C之反應溫度。一旦反應完成後, 濃縮反應混合物直到 DCM之含量相對於中間物酯少於 20%。進料四氫呋喃(THF, 69 L)並將該溶液加熱至 40°C。經 1 h 進料氫氧化鋰單水合物($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 4.0 kg, 1.2 equiv)在 46L 之水中的溶液並攪拌直到藉由 TLC 測定皂化反應為完成。濃縮反應混合物直到藉由 NMR 相對於 13 少於 20 mol%THF。進料甲基三級丁基醚(MTBE, 50 L)和用水(6.1 L)洗滌。用 MTBE(2×50 L)反萃取水層。丟棄合併之有機物和濃縮含產物之水相直到相對於 13 殘留 5 mol% MTBE。將庚烷(46 L)和 DCM(2.4 L)進料至水性混合物。用 4M HCl(31 kg)洗滌雙相混合物。用正庚烷(52 L)反萃取水層並用 0.1M HCl (15 kg)和 20% 鹽水(38 kg)洗滌有機物。經 2 h 在 20°C下將咪啉(6.9 kg, 1.05 equiv)進料至 13 在 DCM/庚烷中之有機溶液。過濾所得漿料並用正庚烷(36 L)洗滌濾餅。在真空下於 35°C乾燥固體提供 13 (98.4%ee)。

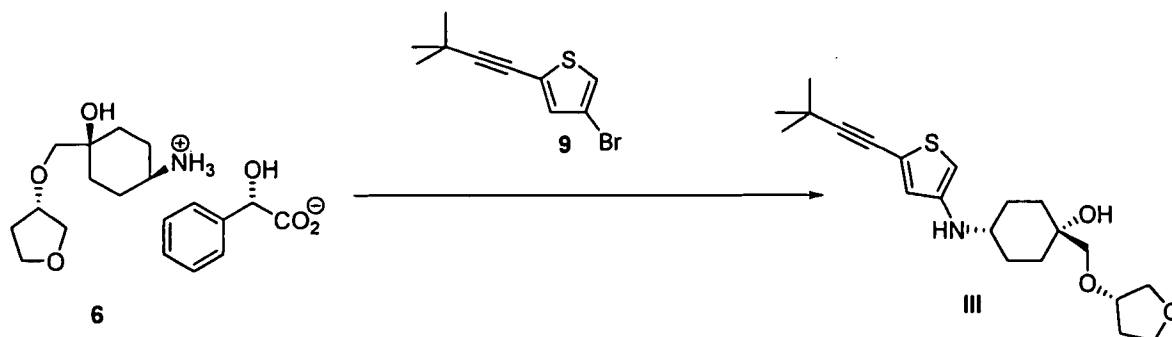
[0163] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 2H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.65 (s, 3H)。

II. 化合物 I 的合成

A. 提供式 I 之 N-芳基化、醯化和羧化：



1. 製備式 III 之 N-芳基化

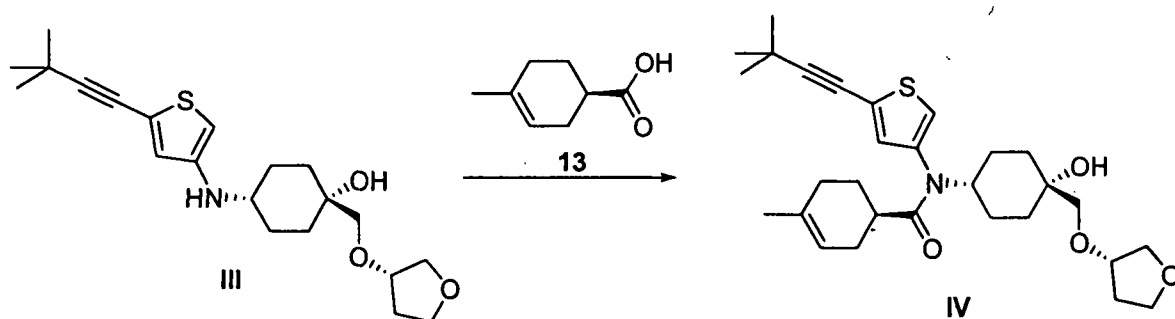


[0164] 將 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57 mg, 0.3 mol %)、t-Bu-BippyPhos (0.63 g, 7 mol %) 和 KOH (3.5 g, 3.0 equiv) 進料至 125-mL 反應容器。惰性化容器和進料三級戊醇 (40 mL, 8 vol)、水 (2 mL, 0.4 vol)、6 (9.1 g, 1.2 equiv) 和 9 (5.0 g, 1.0 equiv)。惰性化容器並將反應器內容物加熱至 90°C 直到以 9 之消耗測定為反應完成。將反應混合物冷卻至 23°C 並在減壓下濃縮混合物以產生棕色固體。藉由矽

凝膠層析法在 EtOAc 中純化粗製固體以提供呈棕褐色固體之 III(藉由非手性 HPLC 具有 99.9 : 0.1 非鏡像異構物比)。

[0165] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.88 (dd, $J=16.6, 7.9$ Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 3H), 3.25 (dd, $J=19.2, 8.7$ Hz, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 9H)。

2. 提供式 IV 之醯化

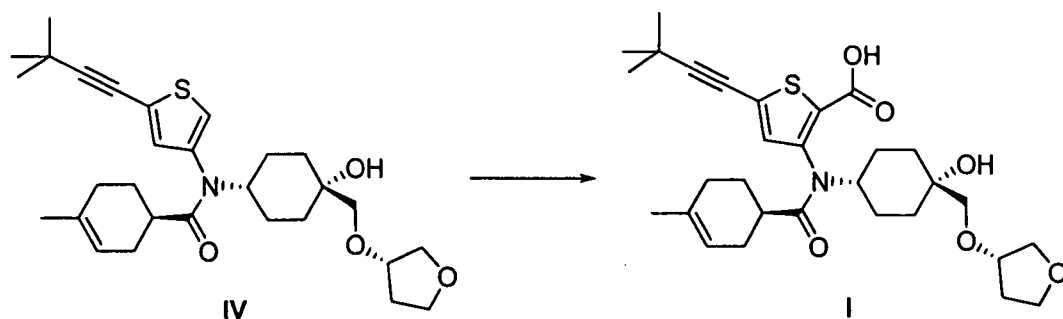


[0166] 將配備磁力攪拌棒和氮氣入口之 15-mL 燒瓶進料 13(557 mg, 1.5 equiv)、2-甲基-THF(5 mL)和一滴 DMF(約 2 μL)。使用冰浴將反應混合物冷卻至 4 $^{\circ}\text{C}$ 。經 1 min 將草醯氯(0.32 mL, 1.4 equiv)滴加至反應混合物。使反應混合物經 30 min 加溫至 19 $^{\circ}\text{C}$ 並在 19 $^{\circ}\text{C}$ 下老化 3 h。將 III(1.00 g, 1.0 equiv)、MeTHF(5 mL)和二異丙基乙胺(1.38 mL, 3 equiv)加至配備磁力攪拌棒和氮氣入口之 50-mL 燒瓶，並使用冰浴將內容物冷卻至 7 $^{\circ}\text{C}$ 。經 5 min 將醯氯之溶液滴加至 III 之漿料。使反應混合物經 30 min 加

溫至 17°C 並老化 3 h。用 10 wt% 檸檬酸水溶液 (10 mL) 驟停反應混合物和分離該等相。將有機相用水 (10 mL) 洗滌並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在異丙醇 (25 mL) 中並濃縮至約 5 mL。經 10 min 將水 (5 mL) 和 IV 之種晶 (5 mg, 0.5 wt%) 加至溶液。將漿料在室溫下老化 16 h 和過濾。用 1/1 iPA/水 (6 mL) 沖洗濾餅並在真空烘箱中乾燥 24 h 以提供 IV。

[0167] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.99-1.67 (m, 11H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.34-1.30 (m, 9H)。

3. 提供化合物 I 之羧化



[0168] 在 50 mL 燒瓶中，放入 IV (1.00 g, 1.0 equiv) 和 THF (10 mL)，並用丙酮/冰浴將溶液冷卻至 -11°C。經 10 min 將正 BuLi (2.4 mL，在己烷中之 2.5M 溶液，3 equiv) 加至溶液，維持內溫低於 -3°C。使反應混合物在 -12°C 至 -10°C 之間老化 1 h。透過針具引入二氧化碳 (配有壓力調

節器之小型氣體壓縮鋼瓶(lecture bottle))，和繼續鼓泡 10 min。將反應混合物在 -10°C 下老化 1 h，用 10 wt% 檸檬酸水溶液(10 mL)驟停並使加溫至 19°C。分離該等層和用乙酸異丙酯(50 mL)稀釋有機溶液。將溶液在減壓下濃縮至約 5 mL。然後將苯甲胺(0.22 mL, 1 equiv)加至溶液。將漿料老化 30 min，和過濾。用 iPAc(10 mL)沖洗濾餅。在 50 mL 燒瓶中添加 I 之濕濾餅、iPAc(10 mL)和 10 wt% 檸檬酸水溶液(10 mL)。將混合物攪拌直到固體溶解，和分離該等相。將有機相用水(10 mL)洗滌，並用 iPAc(50 mL)稀釋。經 2 h 將庚烷(10 mL)加至漿料，和過濾漿料。用 2/1 庚烷/iPAc(6 mL)洗滌濾餅並在真空烘箱中乾燥。注意：兩種旋轉異構物之間的相互轉換在 NMR 時間表上產生兩組 NMR 信號。

[0169] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.48 (br. s., 1H), 7.21, s; 7.16, s, (1H), 5.28, m; 5.24, m, (1H); 4.32 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.99 (br. s, 1H); 3.70 (dd, $J=8.0, 15.2$ Hz, 1H); 3.65 (ddd $J=8.0, 15.2, 3.2$ Hz, 1H); 3.63 (m, 2H), 3.10 (dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.20, m; 2.09, m, (1H); 2.05, m; 1.90, m, (1H); 1.86 (m, 2H); 1.86, m; 1.82, m, (1H); 1.80, m; 1.76, m, (1H); 1.70, m; 1.64, m (1H); 1.68, m; 1.63, m (1H); 1.55, m; 1.38, m (1H); 1.54, m; 1.42, m (2H); 1.52 (s, 3H); 1.48, m; 1.16, m (2H); 1.46 (m, 2H); 1.42 (m, 2H); 1.30, s, 1.29, s (9H)。

實例 2

形式篩選

I. 穩定形式篩選

A. 初始穩定形式篩選

[0170] 使用 19 種溶劑/混合物在周圍條件下進行第一穩定形式篩選。起始材料為非晶形。反溶劑(水或庚烷)用以沈澱固體。結果總結於表 1 中。

表 1. 得自化合物 I 之第一穩定形式篩選的結果

溶劑	初濃度 (mg/mL)	24 h 固體	2-週固體	溶解度 (mg/mL)	反溶劑	固體
水	11	非晶形	非晶形	ND	-	-
ACN	91.6	II	II	13	-	-
MeOH	87.4	溶液	溶液	>87.4	水	I
EtOH	76	溶液	溶液	>76	水	V
丙酮	79.6	溶液	溶液	>79.6	水	I
IPA	95.4	溶液	溶液	>95.4	水	V
MEK	65.6	溶液	溶液	>65.6	庚烷	V
MIBK	60.2	溶液	溶液	>60.2	庚烷	II
MeCl ₂	36	溶液	溶液	>36	庚烷	II
THF	53.4	溶液	溶液	>53.4	水+庚烷	I
2 Me-THF	77.4	溶液	溶液	>77.4	庚烷	V
EtOAc	49.4	溶液	溶液	>49.4	庚烷	II
IPAc	39.6	溶液	溶液	>39.6	庚烷	I+II
MTBE	>45	溶液	V	316	-	-
甲苯	16.2	溶液	溶液	>16.2	庚烷	II
庚烷	12.7	非晶形	非晶形	ND	-	-
EtOH/水	26	III	IV	14.5	-	-
ACN/水	45.8	I	I	0.23	-	-
IPA/水	47.7	溶液	V	1.78	-	-

[0171] 24 h 之後，在漿料中觀察到三種晶形形式。形式 I 為得自 ACN/水 50 : 50 混合物之水合物形式。形式 II 為得自 ACN 之無水形式。形式 III 為得自乙醇/水混合物之水合物/溶劑合物形式且其一旦乾燥轉化至形式 IV。固體在水和庚烷中為非晶形。其他樣品仍然為溶液。

[0172] 兩週後，於 MTBE 和 IPA/水混合物中獲得形式 V。呈現溶劑合形式。另外，形式 III 在漿料中轉化至形式 IV。固體在水和庚烷中維持非晶形。其他樣品仍然為溶液。

[0173] 當反溶劑(水或庚烷)加至殘餘溶液時中，所有溶液結晶。根據 XRPD，沒有新的形式出現。

B. 後續穩定形式篩選

[0174] 在後續穩定形式篩選實驗中，該等起始材料為形式 II。在 2 ml 小瓶中將固體於下列溶劑中在約 22°C 下攪拌。表 2 中之結果顯示形式 II 除了醇、水和 MEK 之外在大部分測試溶劑中為穩定的。

表 2. 第二穩定形式篩選結果

溶劑	24 h 形式	2-週形式	溶解度 (mg/mL)
水	II + I (小量)	I	0.25 (I)
EtOH/水 (52/48)	V	V	8 (V)
ACN	II	II	6
MeOH	溶液	溶液	>321
EtOH	IX	IX	283 (IX)
丙酮	II	II	241
IPA	VII	VII	266 (VII)
MEK	X	X	127 (X)
MIBK	II	II	116
DCM	溶液	溶液	>274
THF	溶液	溶液	>346
2 Me-THF	溶液	溶液	>334
乙酸乙酯	II	II	124
乙酸異丙酯	II	II	59
甲基三級丁基醚	II	II	108
甲苯	II	II	40
庚烷	II	II	0.05
ACN/水 (50/50)	II	II	18

C. 穩定形式競爭研究

[0175]爲了進一步驗證形式 II 的穩定，競爭結晶係藉由將形式 I 至 V 加至非晶形的化合物 I 在 ACN 中的高濃度溶液進行。攪拌過夜之後，形式 II 爲唯一檢測到的形式。所得母液，其就形式 II 而言爲飽和，被用於另一個其中添加其他形式(形式 I、III、IV 和 V)的測試中。彼等固體全部很快地溶解，再次確認形式 II 在 ACN 中較穩

定。

II. 水合物篩選

A. ACN/水系統

[0176] ACN 與化合物 I 不形成溶劑合物，所以在此研究中使用 ACN 和水混合物是適當的。結果係顯示於表 3 中。

表 3. 使用 ACN/水之水合物篩選

水含量	水活性	相等 RH (%)	開始形式	於 24 h 或 90 h 之形式	2 週之形式
0%	0	0	II	II (24 h)	II
4.5%	0.6	60	II	II (24 h)	II
6.6%	0.7	70	II	II (24 h)	II
10%	0.779	77.9	II	II (90 h)	II
11.5%	0.8	80	II	II (24 h)	II
20%	0.863	86.3	II	II (90 h)	II
30%	0.896	89.6	II	II (90 h)	VIII
32%	0.9	90	II	II (24 h)	VIII
40%	0.914	91.4	II	II (90 h)	VIII
50%	0.926	92.6	II	II+ 少量 VIII(90 h)	VIII
60%	0.936	93.6	II	VIII+少量 II (90 h)	VIII
70%	0.943	94.3	II	II (90 h)	VIII
80%	0.949	94.9	II	II (90 h)	II+VIII
80.9%	0.950	95	II	I+II (24 h)	I
90%	0.955	95.5	II	II (90 h)	I
100%	1	100	II	I+II (24 h)	I

[0177] 在此研究中，形式 II 於 22℃ 下在高達 0.863 水活性（或 86.3% RH）中是穩定的。在較高水活性條件下，形式 VIII 或形式 I 皆較不穩定，但轉化率一般是緩慢的。

B. EtOH/水系統

[0178] 當使用於溶劑混合物中之有機成分與化合物 I 形成溶劑合物時，在漿料篩選中沒有出現可能的水合物，如使用乙醇/水混合物之水合物篩選中所示(表 4)。在此研究中發現形式 IX 為新的形式。

表 4. 使用乙醇/水之水合物篩選

水含量	水活性	開始形式	於 90 小時之形式	於 2 週之形式
0%	0	II	IX	IX
10%	0.510	II	溶液	溶液
20%	0.654	II	溶液	溶液
30%	0.721	II	V	V
40%	0.770	II	V	V
50%	0.806	II	III+ 少量 V	V
60%	0.838	II	III	IV
70%	0.866	II	III	IV
80%	0.893	II	I	I
90%	0.921	II	I	I
100%	1	II	I	I

C. 於高溫下在水中之形式 II 穩定性

[0179] 在調配期間，化合物 I 可被濕式製粒並在 <50℃ 下乾燥。將形式 II 在水中的漿料於 48℃ 下攪拌(50℃ 護套)且週期性採樣用於 XRPD 分析，以確定形式 I 含量。根據圖 6，於 6 小時點沒有檢測到形式 I；樣品慢慢轉化成形式 I，且 30 小時之後，形式 I 成為 XRPD 中之主要形式。該形式 I 之 XRPD 係如圖 1 中所示。

III. 去溶劑化篩選

[0180] 產生無水形式之另一方法為去溶劑化。在此研究中，將化合物 I 之溶劑合物和水合物在真空烘箱中加熱至約 110~120℃ 以去溶劑化。該等結果係顯示於表 5 中。

表 5. 不同形式之去溶劑化

形式	溶劑	TGA 去溶劑化溫度	烘箱溫度	最終形式
I	水	40-70 °C	110~120 °C	非晶形
V	EtOH/水 (52/48)	50-140 °C	110~120 °C	非晶形
VI	DIPE	100-150 °C	110~120 °C	VI
VII	IPA	100-130 °C	110~120 °C	非晶形
VIII	水/ACN(60:40)	50-80 °C	110~120 °C	VIII
IX	EtOH	100-150 °C	110~120 °C	IX
X	MEK	50-125 °C	110~120 °C	XI

[0181] 在此研究中，形式 X 一旦加熱會改變至形式 XI。

IV. 化合物 I 之晶形固體的總結

[0182] 表 6 總結穩定形式篩選、水合物篩選和去溶劑化篩選中所觀察之晶形形式。較晚發現之形式 XII 也包括在此表中。

表 6. 化合物 I 之各種形式的比較

形式	分類	相容溶劑	熔點 (°C)	藉由 TGA(%)之失重
I	水合物	水、ACN/水、MeOH/水、丙酮/水、THF/水	123	5.4
II	無水	ACN、MIBK、MIBK/庚烷、甲苯、DCM/庚烷、EtOAc、iPrOAc、MTBE	161.6	0.2
III	水合物/溶劑合物	EtOH/水	125	4.4
IV	水合物/溶劑合物	EtOH/水	125	2.8
V	溶劑合物	MTBE、IPA/水、EtOH/水、MEK/庚烷、2Me-THF/庚烷	123~131	3.5~4.8
VI	溶劑合物	DIPE	144	4.6
VII	溶劑合物	IPA	115	6.9
VIII	水合物	ACN/水	119	3.1
IX	溶劑合物	EtOH	146	3.2
X	溶劑合物	MEK	137	3.1
XI	無水	(由形式 X 之去溶劑化產生)	140~150	3.0
XII	溶劑合物	EtOH/水	未測定	4.9

實例 3

形式 II 之示性

I. XRPD

[0183] 本文中所述之此形式和其他形式之 XRPD 圖式係以下列實驗設定獲得：45 KV，45 mA， $K\alpha_1=1.5406 \text{ \AA}$ ，掃描範圍 2.40° ，步距 0.0084° ，計數時間：8.25 s。形式 II 之 XRPD 圖式係顯示於圖 4 中。其主要特徵峰為 5.5° 、 6.0° 、 9.6° 、 9.9° 、 16.9° 、 18.3° 、 $21.3^\circ 2\theta$ 。

[0184] 形式 II 之 XRPD 中的譜峰和譜峰之相對強度提供於下表 7 中。

表 7. 形式 II 之 XRPD 的譜峰之相對強度

編號.	位置 [2θ]	相對強度 [%]
1	5.5	100
2	6.0	62
3	9.6	7
4	9.9	9
5	12.1	5
6	13.1	6
7	14.5	2
8	16.5	8
9	16.9	25
10	18.1	19
11	19.2	9
12	19.4	15
13	19.8	16
14	20.1	6
15	20.8	10
16	21.3	24
17	21.5	5
18	21.9	3
19	25.3	2
20	26.8	2
21	31.2	2
22	36.4	1

II. TGA 和 DSC

[0185] 形式 II 之 TGA 和 DSC 數據作圖於圖 5 中。形式 II 為無水和當加熱至約 120℃時損失 0.2 質量%。其具有約 161.6℃之熔點，所有迄今發現的形式中最高者。

實例 4

形式 II 的製備

[0186] 製造形式 II 之步驟如下：

[0187] 將 10 g 的化合物 I 和 70 mL 的乙酸異丙酯之溶液加溫至 40℃ 和隨意種入 50 mg 形式 II 種晶。將所得稀漿料在 40℃ 下攪拌至少 1 h 和然後經 3 h 滴加 140 mL 庚烷。將漿料隨意地冷卻至 0~5℃ 經 2 h 並繼續攪拌至少 2 h。藉由過濾分離固體和用 20 毫升庚烷沖洗濕濾餅且然後在真空烘箱中於 40℃ 下乾燥。

實例 5

其他形式之製備及示性

形式 I

[0188] 形式 I 為水合物且從水和各種溶劑/水混合物諸如 ACN/水、MeOH/水、丙酮/水、THF/水獲得。圖 3 比較從 ACN/水、MeOH/水、丙酮/水混合物獲得之形式 I 的 XRPD 圖式。彼等彼此很相似。

[0189] TGA 數據繪製在形式 I 固體之圖 2 中。得自水之固體(藉由從形式 II 轉化)、ACN/水、MeOH/水和丙酮/水混合物具有相似的 TGA 特性且彼等一旦加熱損失約 5.4% 水。Karl Fischer 分析顯示來自 ACN/水之固體含有約 5.18% 的水，其符合 TGA 數據。水在晶格中的準確化學計量為未知的，因為 5.4% 係介於倍半水合物(4.7%)且低於二水合物(6.2%)之間。

[0190] 加熱期間水之損失造成晶格崩潰，如在圖 7

中於 50 和 70℃之 XRPD 圖式證實。固體在 70℃乾燥之後部分變為非晶形。

形式 III 和 IV

[0191] 在 EtOH/水混合物中出現形式 III 和形式 IV 於 60 至 70%(表 4)之水含量。實驗顯示形式 III 一旦乾燥或於漿料中攪拌 2 週之後，轉化至形式 IV。形式 III(圖 8)和形式 IV(圖 10)具有相似的 XRPD 圖式，除了幾個峰位移之外。TGA 數據(顯示於圖 9 和圖 11 中)指示彼等都是水合物/溶劑合物形式。

形式 V

[0192] 形式 V 係從 MTBE、EtOH/水、IPA/水、MEK/庚烷、2-Me-THF/庚烷獲得和彼等之 XRPD 係顯示於圖 12 中。

[0193] 形式 V 呈現為溶劑合物形式，如來自 EtOH/水混合物之固體的圖 13 中所示。來自不同溶劑之固體的 TGA 失重和熔點不同，如表 8 中所示。此等來自不同溶劑系統之固體可能是等結構溶劑合物。

表 8. 來自不同溶劑之形式 V 的 TGA 失重和熔化溫度之比較

	TGA 失重 (%)	熔化溫度 (°C)
MTBE	4.8	123.6
IPA/水	4.2	未測定
EtOH/水	3.5	130.7
MEK/庚烷	未測定	124.9
2Me-THF/庚烷	未測定	129.1

形式 VI

[0194] 從二異丙醚 (DIPE) 結晶之樣品中檢測形式 VI。XRPD、TGA 和 DSC 數據分別係顯示於圖 14 和圖 15 中。其為 DIPE 溶劑合物且於約 150°C 損失約 4.7 重量 %。

[0195] 在嘗試結晶形式 VI 中，用形式 VI 將化合物 I 在 DIPE 中之溶液種晶。然而，只有獲得形式 II。此顯示形式 II 比形式 VI 更穩定。

形式 VII

[0196] 形式 VII 在使用 IPA 作為溶劑之後續穩定形式篩選(表 2)中出現。其 XRPD 圖式係顯示於圖 16 中及其 DSC 和 TGA 數據係顯示於圖 17 中。根據於約 140°C 下約 6.9%之失重，此形式為 IPA 之溶劑合物。

形式 VIII

[0197] 形式 VIII 係在 ACN/水系統(表 3)中於 30 至 80%之水含量獲得。根據約 3.1%之失重，其似乎為單水合物。XRPD 係顯示於圖 18 中及 DSC 和 TGA 係顯示於圖 19 中。

形式 IX

[0198] 在後續穩定形式篩選(表 2)中出現之形式 IX 為乙醇之溶劑合物。TGA 顯示其為溶劑合物。XRPD 圖式和 TGA 數據係顯示於圖 20 和圖 21 中。

形式 X

[0199] 形式 X 在使用 MEK 之後續穩定形式篩選(表 2)中出現。TGA 顯示其為溶劑合物。XRPD 圖式、TGA 和 DSC 數據係顯示於圖 22 和圖 23 中。

形式 XI

[0200] 形式 XI 為當形式 X (MEK 溶劑合物) 加熱至約 110~120℃時所形成之晶形固體(表 5)。XRPD 圖式係顯示於圖 24 中。

[0201] 當用 TGA 分析時，樣品一旦加熱在達到約 110℃之前顯示明顯的失重(圖 25)。這可能是由樣品轉移期間吸收的水分所引起。

形式 XII

[0202] 在一個實驗中觀察到式 XII，其中在試圖進一步沈澱溶質中，將水加到在乙醇中的形式 IX 漿料中。攪拌過夜之後，形式 XII 為存在於漿料中之唯一固體。其 XRD 圖式係顯示於圖 26 中。根據圖 27 中之 TGA 數據所顯示，其似乎為溶劑合物/水合物。

非晶形

[0203] 藉由將 1 g 的形式 II 於周圍溫度下溶解在 3 mL 二氯甲烷中提供非晶形的化合物。過濾溶液且於約 30°C 和真空下蒸發溶劑。將固體在真空烘箱中於 40°C 進一步乾燥 3 h。XRPD 圖式係顯示於圖 28 中。

申請專利範圍

1. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物(化合物 I 形式 I)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 輻射測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.0、7.3、8.1、17.9 或 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I，其中該繞射圖包含於 4.0、7.3、8.1、17.9 和 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I，其中該繞射圖實質上係如圖 1 中所示。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 55 °C 至約 115°C 及約 127°C 之吸熱。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物 I 形式 I，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 2 中所示。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I，其以熱重分析(TGA)測定，於約 95°C 為約 5.4%之失重。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物 I 形式 I，其中該 TGA 實質上係如圖 2 中所示。

8. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式

II)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.5、6.0、16.9、18.1、或 $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II，其中該繞射圖包含於 5.5、6.0、16.9、18.1 和 $21.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II，其中該繞射圖係實質上如圖 4 中所示。

11. 如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 162°C 之吸熱。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物 I 形式 II，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 5 中所示。

13. 如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II，其以熱重分析(TGA)測定，於約 120°C 為約 0.2%之失重。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物 I 形式 II，其中該 TGA 實質上係如圖 5 中所示。

15. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 III)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.1、6.8、8.9、17.4 或 $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III，其中該化合物為水合物。

17. 如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III，其中該化合物為乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 III-EtOH)。

18. 如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III，其中該繞射圖包含於 4.1 、 6.8 、 8.9 、 17.4 和 $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物 I 形式 III，其中該繞射圖實質上係如圖 8 中所示。

20. 如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 80°C 至約 110°C 及約 135°C 之吸熱。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物 I 形式 III，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 9 中所示。

22. 如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III，其以熱重分析(TGA)測定，於約 70°C 為約 1.6% 和於約 150°C 的 2.8% 之二個失重事件。

23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物 I 形式 III，其中該 TGA 實質上係如圖 9 中所示。

24. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸水合物及/或溶劑合物(化合物 I 形式 IV)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者： 4.1 、 7.0 、 9.0 、 17.7 和 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV，其

中該化合物爲水合物。

26. 如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV，其中該化合物爲乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 IV-EtOH)。

27. 如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV，其中該繞射圖包含於 4.1 、 7.0 、 9.0 、 17.7 和 $21.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

28. 如申請專利範圍第 27 項之化合物 I 形式 IV，其中該繞射圖實質上係如圖 10 中所示。

29. 如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含二個於約 78 至約 110°C 及約 133°C 之吸熱。

30. 如申請專利範圍第 29 項之化合物 I 形式 IV，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 11 中所示。

31. 如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV，其以熱重分析(TGA)測定，於約 50°C 爲約 1.2% 和於約 100°C 的 1.6% 之二個失重事件。

32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物 I 形式 IV，其中該 TGA 實質上係如圖 11 中所示。

33. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基)][[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基]胺基]噻吩-2-甲酸溶劑合物(化合物 I 形式 V)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者： 4.2 、 7.0 、 7.8 、 8.4 或 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

34. 如申請專利範圍第 33 項之化合物 I 形式 V，其中該溶劑合物係選自由下列所組成之群組：甲基三級丁基醚(MTBE)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MTBE)、異丙醇(IPA)溶劑合物(化合物 I 形式 V-IPA)、乙醇(EtOH)溶劑合物(化合物 I 形式 V-EtOH)、甲基乙基酮溶劑合物(MEK)溶劑合物(化合物 I 形式 V-MEK)和 2-甲基四氫呋喃(2-Me-THF)溶劑合物(化合物 I 形式 V-2-Me-THF)。

35. 如申請專利範圍第 34 項之化合物 I 形式 V，其中該繞射圖包含於 4.2 、 7.0 、 7.8 、 8.4 和 $21.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

36. 如申請專利範圍第 33 項之化合物 I 形式 V，其中該繞射圖實質上係如圖 12 中所示。

37. 如申請專利範圍第 33 項之化合物 I 形式 V，其中化合物 I 形式 V-EtOH 特徵為微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 133°C 至約 141°C 之吸熱。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物 I 形式 V，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 13 中所示。

39. 如申請專利範圍第 34 項之化合物 I 形式 V，其中以熱重分析(TGA)測定之失重：關於化合物 I 形式 V-MTBE，於約 120°C 為約 4.8%；關於化合物 I 形式 V-IPA，於約 130°C 為 4.2%；和關於化合物 I 形式 V-EtOH，於約 140°C 為 3.5%。

40. 如申請專利範圍第 39 項之化合物 I 形式 V，其中該 TGA 實質上係如圖 13 中所示。

41. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸二異丙醚溶劑合物(化合物 I 形式 VI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：
5.3、7.0、8.1、17.2、19.0°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 。

42. 如申請專利範圍第 41 項之化合物 I 形式 VI，其中該繞射圖包含於 5.3、7.0、8.1、17.2 和 19.0°2 θ $\pm$ 0.2°2 θ 之譜峰。

43. 如申請專利範圍第 42 項之化合物 I 形式 VI，其中該繞射圖實質上係如圖 14 中所示。

44. 如申請專利範圍第 41 項之化合物 I 形式 VI，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 147°C 之吸熱。

45. 如申請專利範圍第 44 項之化合物 I 形式 VI，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 15 中所示。

46. 如申請專利範圍第 41 項之化合物 I 形式 VI，其以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 4.6%之失重。

47. 如申請專利範圍第 46 項之化合物 I 形式 VI，其中該 TGA 實質上係如圖 15 中所示。

48. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸異丙醇溶劑合物(化合物 I 形式 VII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：

4.6、5.9、8.8、9.3 或 $21.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

49. 如申請專利範圍第 48 項之化合物 I 形式 VII，其中該繞射圖包含於 4.6、5.9、8.8、9.3 和 $21.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

50. 如申請專利範圍第 49 項之化合物 I 形式 VII，其中該繞射圖實質上係如圖 16 中所示。

51. 如申請專利範圍第 48 項之化合物 I 形式 VII，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 128°C 之吸熱。

52. 如申請專利範圍第 51 項之化合物 I 形式 VII，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 17 中所示。

53. 如申請專利範圍第 48 項之化合物 I 形式 VII，其以熱重分析(TGA)測定，於約 140°C 為約 11.3%之失重。

54. 如申請專利範圍第 53 項之化合物 I 形式 VII，其中該 TGA 實質上係如圖 17 中所示。

55. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸單水合物(化合物 I 形式 VIII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：3.8、7.7、7.9、18.0 或 $21.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

56. 如申請專利範圍第 55 項之化合物 I 形式 VIII，其中該繞射圖包含於 3.8、7.7、7.9、18.0 和 $21.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

57. 如申請專利範圍第 56 項之化合物 I 形式 VIII，

其中該繞射圖實質上係如圖 18 中所示。

58. 如申請專利範圍第 55 項之化合物 I 形式 VIII，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 144°C 之吸熱。

59. 如申請專利範圍第 58 項之化合物 I 形式 VIII，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 19 中所示。

60. 如申請專利範圍第 55 項之化合物 I 形式 VIII，其以熱重分析(TGA)測定，於約 100°C 為約 3.2%之失重。

61. 如申請專利範圍第 60 項之化合物 I 形式 VIII，其中該 TGA 實質上係如圖 19 中所示。

62. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基]環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 IX)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.3、7.0、7.7、8.5 或 $16.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

63. 如申請專利範圍第 62 項之化合物 I 形式 IX，其中該繞射圖包含於 4.3、7.0、7.7、8.5 和 $16.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

64. 如申請專利範圍第 63 項之化合物 I 形式 IX，其中該繞射圖實質上係如圖 20 中所示。

65. 如申請專利範圍第 62 項之化合物 I 形式 IX，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 152°C 之吸熱。

66. 如申請專利範圍第 65 項之化合物 I 形式 IX，其

中該 DSC 曲線實質上係如圖 21 中所示。

67. 如申請專利範圍第 62 項之化合物 I 形式 IX，其以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 3.1%之失重。

68. 如申請專利範圍第 67 項之化合物 I 形式 IX，其中該 TGA 實質上係如圖 21 中所示。

69. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸甲基乙基酮(化合物 I 形式 X)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：6.9、8.0、15.7、16.1 或 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

70. 如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X，其中該繞射圖包含於 6.9、8.0、15.7、16.1 和 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

71. 如申請專利範圍第 70 項之化合物 I 形式 X，其中該繞射圖實質上係如圖 22 中所示。

72. 如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X，其微差掃描熱量測定法(DSC)曲線包含於約 150°C 之吸熱。

73. 如申請專利範圍第 72 項之化合物 I 形式 X，其中該 DSC 曲線實質上係如圖 23 中所示。

74. 如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X，其以熱重分析(TGA)測定，於約 150°C 為約 3.1%之失重。

75. 如申請專利範圍第 74 項之化合物 I 形式 X，其中該 TGA 實質上係如圖 23 中所示。

76. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(化合物 I 形式 XI)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：5.4、5.7、7.0、7.9 或 $8.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

77. 如申請專利範圍第 76 項之化合物 I 形式 XI，其中該繞射圖包含於 5.4、5.7、7.0、7.9 和 $8.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

78. 如申請專利範圍第 77 項之化合物 I 形式 XI，其中該繞射圖實質上係如圖 24 中所示。

79. 如申請專利範圍第 76 項之化合物 I 形式 XI，其以熱重分析(TGA)測定，於約 160°C 為約 3%之失重。

80. 如申請專利範圍第 79 項之化合物 I 形式 XI，其中該 TGA 實質上係如圖 25 中所示。

81. 一種晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸乙醇溶劑合物(化合物 I 形式 XII)，其特徵在於在繞射計上使用 Cu-K α 測定之 X-射線粉末繞射圖包含下列譜峰之至少三者：4.5、6.4、7.1、8.5 或 $8.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

82. 如申請專利範圍第 81 項之化合物 I 形式 XII，其中該繞射圖包含於 4.5、6.4、7.1、8.5 和 $8.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之譜峰。

83. 如申請專利範圍第 82 項之化合物 I 形式 XII，其中該繞射圖實質上係如圖 26 中所示。

84. 如申請專利範圍第 81 項之化合物 I 形式 XII，其以熱重分析(TGA)測定，於約 100℃ 為約 4.9%之失重。

85. 如申請專利範圍第 84 項之化合物 I 形式 XII，其中該 TGA 實質上係如圖 27 中所示。

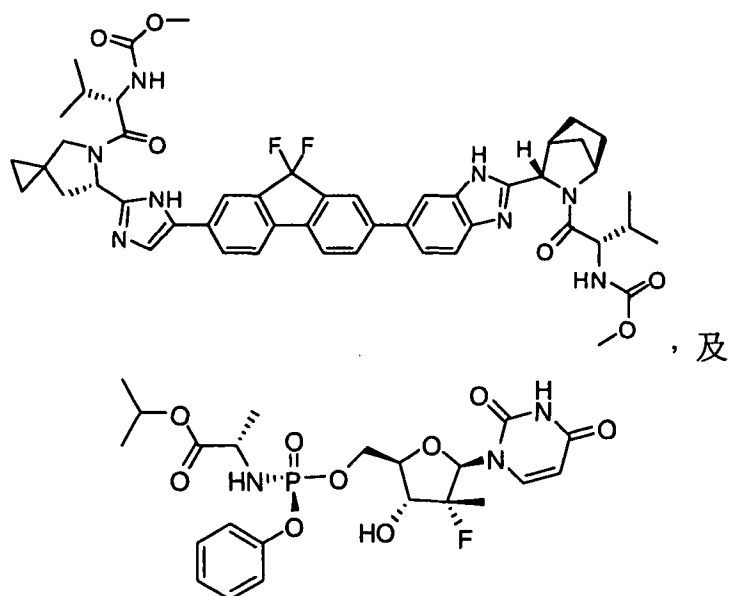
86. 一種非晶形的 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸(非晶形的化合物 I)。

87. 如申請專利範圍第 86 項之非晶形的化合物 I，其中該 X-射線粉末繞射圖如在繞射計上使用 Cu-K α 測定，繞射圖實質上係如圖 28 中所示。

88. 一種用於治療患有 C 型肝炎病毒(HCV)的個體之方法，其包含投予該個體治療有效量之任何前述申請專利範圍之化合物。

89. 如申請專利範圍第 88 項之方法，其包含進一步投予該個體至少一種抗 HCV 劑。

90. 如申請專利範圍第 89 項之方法，其中該抗 HCV 劑為一種選自由下列組成群組之化合物：利巴韋林(ribavirin)、



91. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1-87 項中任一項之化合物及醫藥上可接受的賦形劑。

92. 一種製造如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與水和選自由乙腈、甲醇和丙酮所組成之群組的溶劑接觸，藉此形成化合物 I 形式 I。

93. 如申請專利範圍第 92 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 I。

94. 一種製造如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙腈接觸，藉此形成化合物 I 形式 II。

95. 如申請專利範圍第 94 項之方法，其進一步包含

分離化合物 I 形式 II。

96. 一種製造如申請專利範圍第 15 項之化合物 I 形式 III 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 III。

97. 如申請專利範圍第 96 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 III。

98. 一種製造如申請專利範圍第 24 項之化合物 I 形式 IV 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 IV。

99. 如申請專利範圍第 98 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 IV。

100. 一種製造如申請專利範圍第 34 項之化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與選自由下列所組成之群組的溶劑或溶劑混合物接觸：甲基三級丁基醚、異丙醇和水混合物、乙醇和水混合物、甲基乙基酮和庚烷混合物及 2-甲基四氫呋喃和庚烷混合物，藉此分別形成化

化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF。

101. 如申請專利範圍第 100 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 V-MTBE、化合物 I 形式 V-IPA、化合物 I 形式 V-EtOH、化合物 I 形式 V-MEK 或化合物 I 形式 V-2-Me-THF。

102. 一種製造如申請專利範圍第 41 項之化合物 I 形式 VI 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與二異丙醚接觸，藉此形成化合物 I 形式 VI。

103. 如申請專利範圍第 102 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 VI。

104. 一種製造如申請專利範圍第 48 項之化合物 I 形式 VII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與異丙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 VII。

105. 如申請專利範圍第 104 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 VII。

106. 一種製造如申請專利範圍第 55 項之化合物 I 形式 VIII 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己

基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇和水接觸，藉此形成化合物 I 形式 VIII。

107. 如申請專利範圍第 106 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 VIII。

108. 一種製造如申請專利範圍第 62 項之化合物 I 形式 IX 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 IX。

109. 如申請專利範圍第 108 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 IX。

110. 一種製造如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X 之方法，其包含使 5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)-3-[(順-4-羥-4-{[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]甲基}環己基){[(1R)-4-甲基環己-3-烯-1-基]羰基}胺基]噻吩-2-甲酸與甲基乙基酮接觸，藉此形成化合物 I 形式 X。

111. 如申請專利範圍第 110 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 X。

112. 一種製造如申請專利範圍第 76 項之化合物 I 形式 XI 之方法，其包含將如申請專利範圍第 69 項之化合物 I 形式 X 去溶劑化，藉此形成化合物 I 形式 XI。

113. 如申請專利範圍第 112 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 XI。

114. 一種製造如申請專利範圍第 81 項之化合物 I 形

式 XII 之方法，其包含使如申請專利範圍第 1 項之化合物 I 形式 I 與在水中之乙醇接觸，藉此形成化合物 I 形式 XII。

115. 如申請專利範圍第 114 項之方法，其進一步包含分離化合物 I 形式 XII。

116. 一種製造如申請專利範圍第 86 項之非晶形的化合物 I 之方法，其包含使如申請專利範圍第 8 項之化合物 I 形式 II 與二氯甲烷接觸，藉此形成非晶形的化合物 I。

117. 如申請專利範圍第 116 項之方法，其進一步包含分離非晶形的化合物 I。

圖式

圖 1

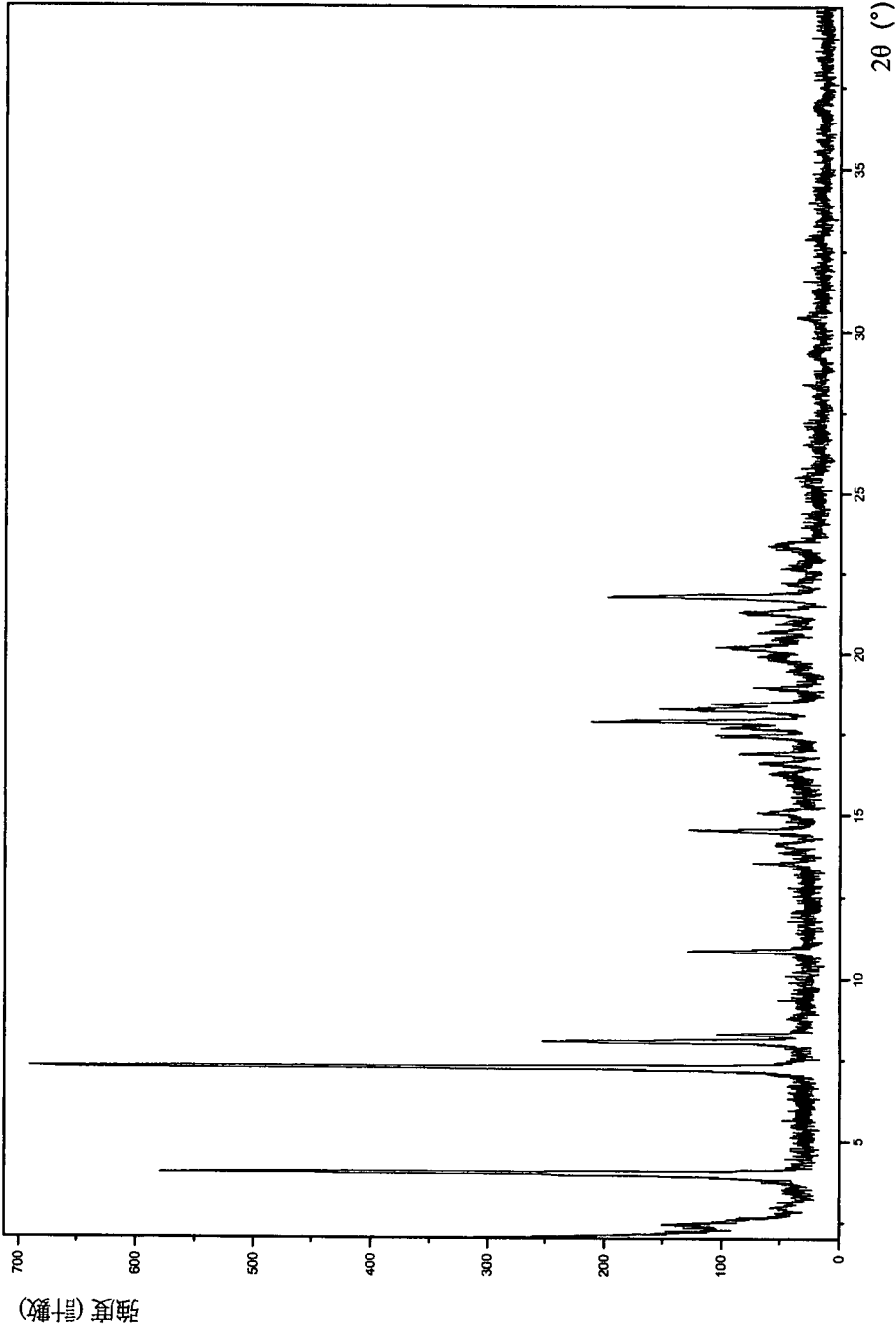


圖 2

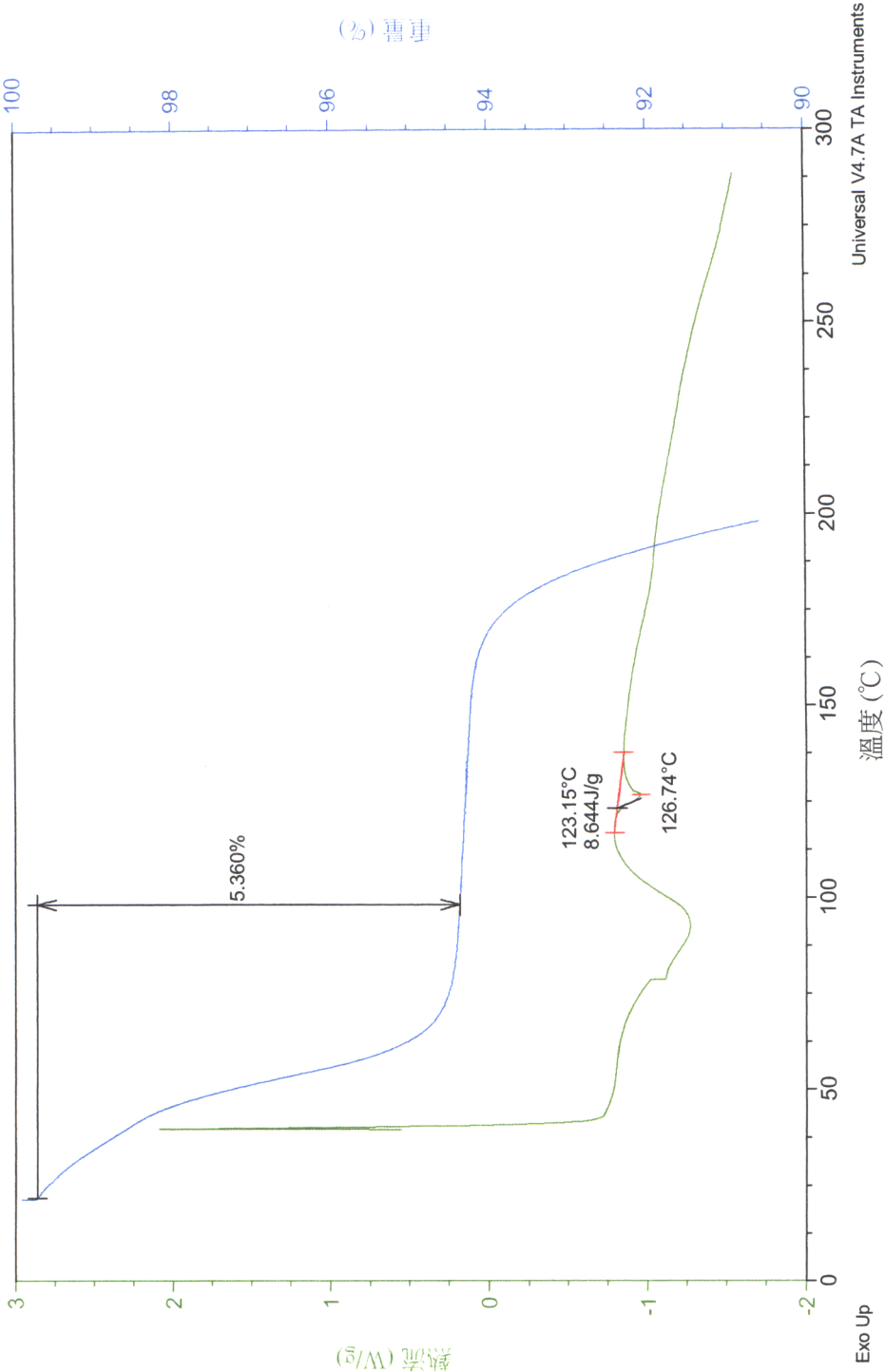


圖 3

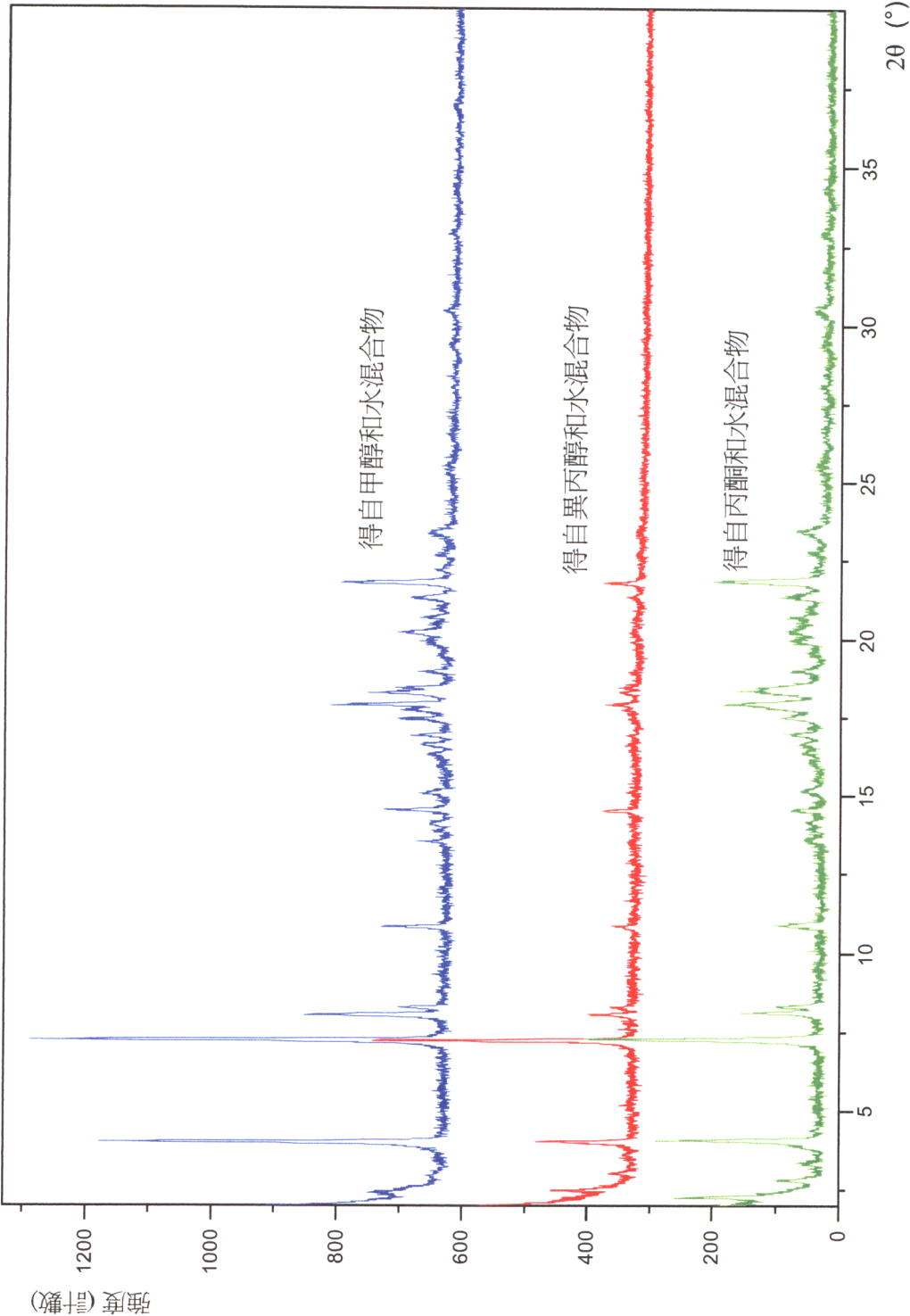


圖 4

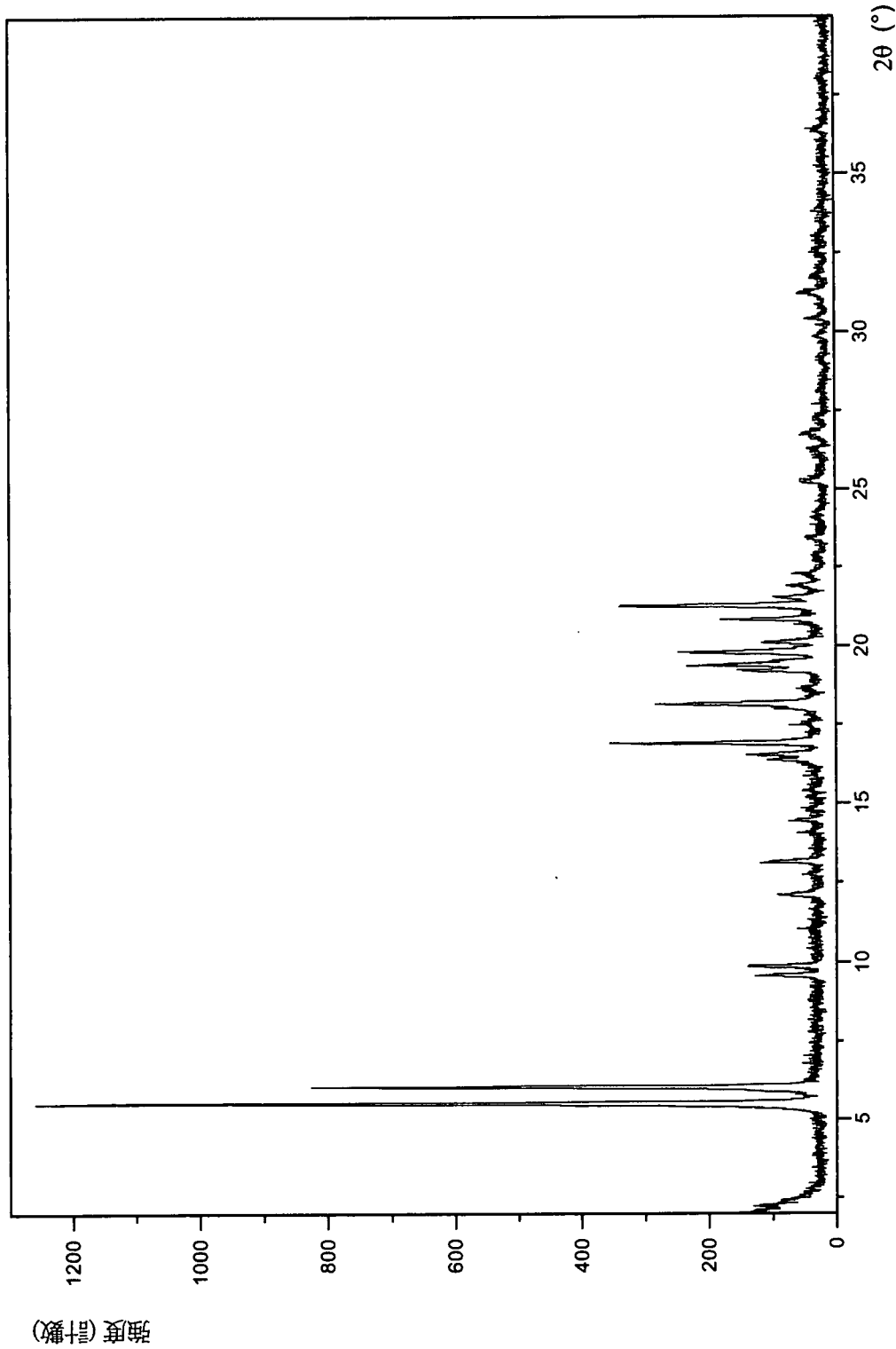


圖 5

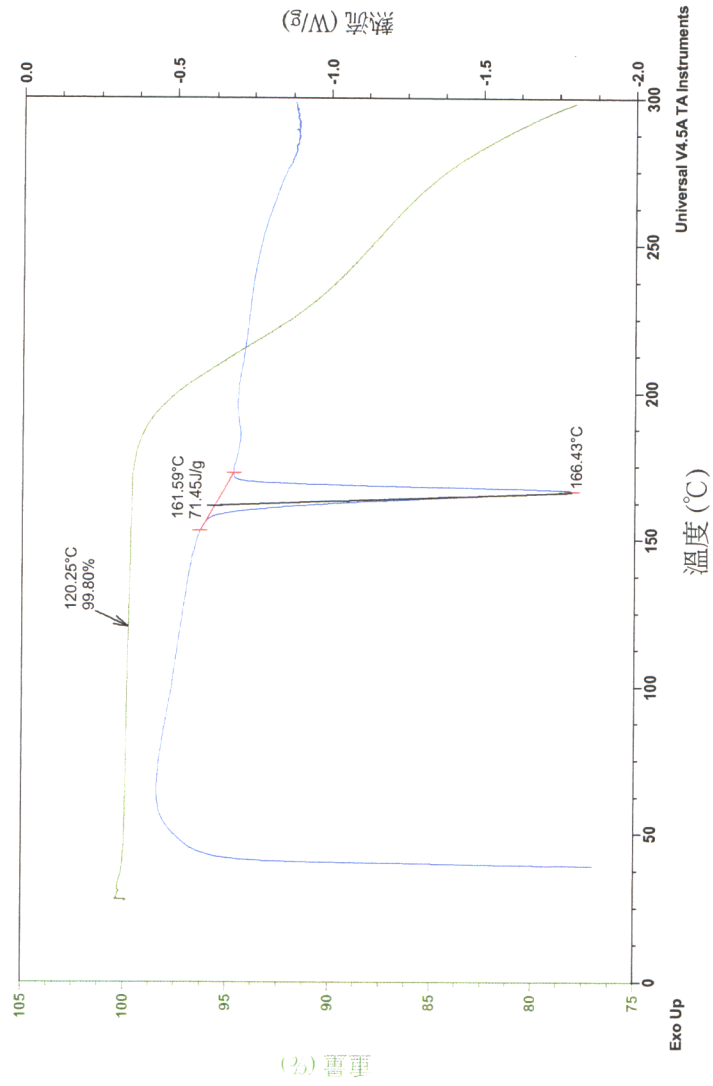


圖 6

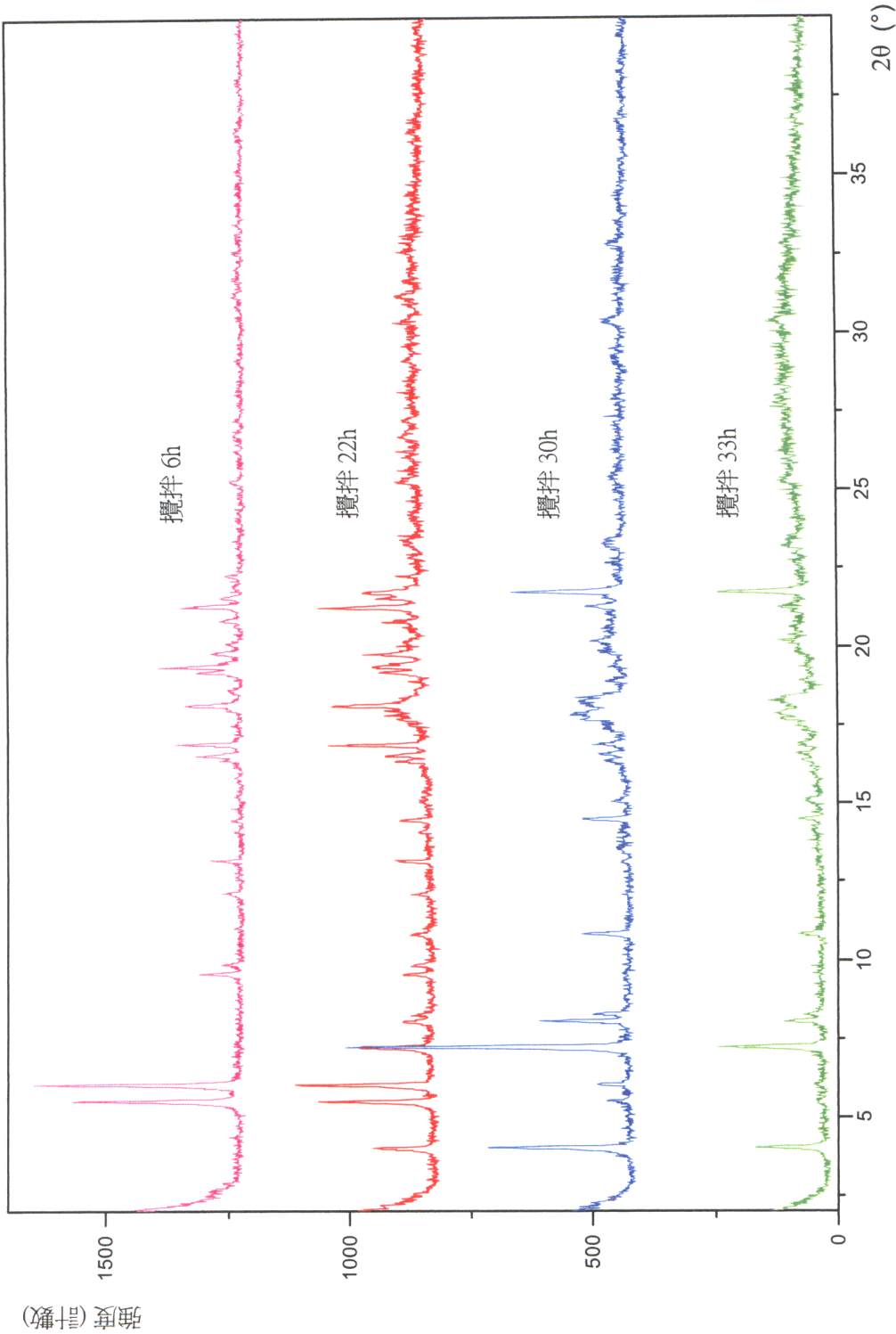


圖 7

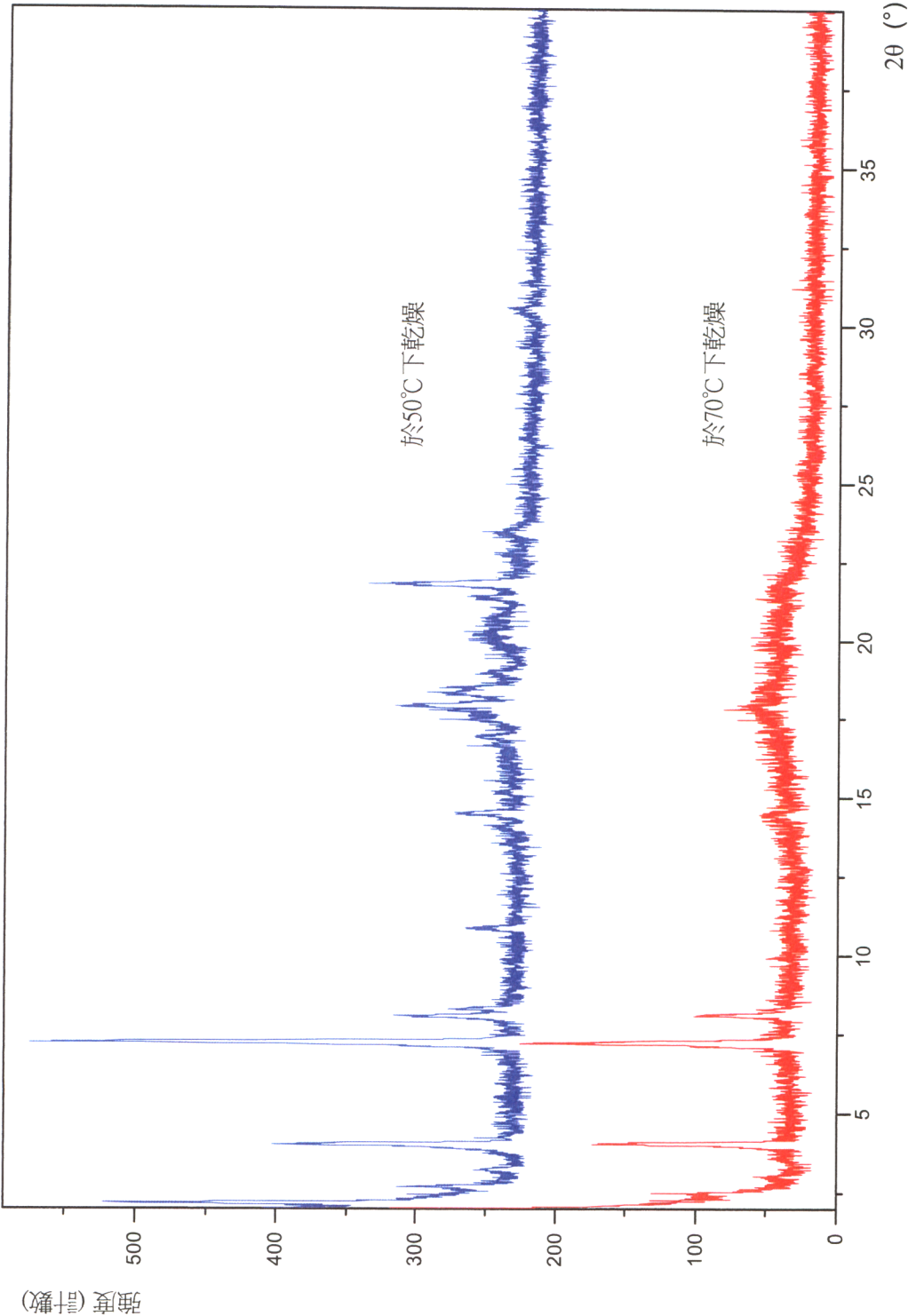


図 8

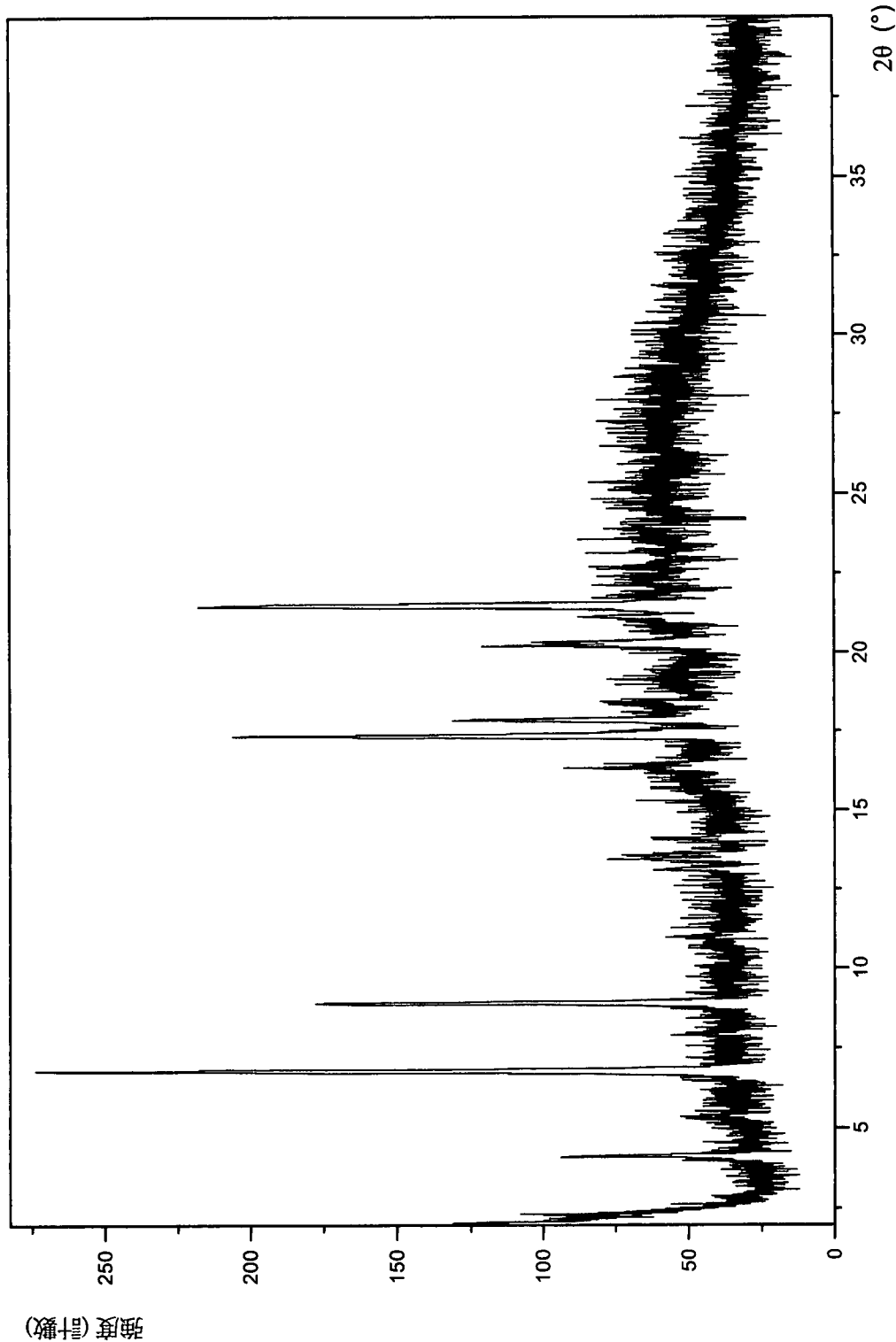


圖 9

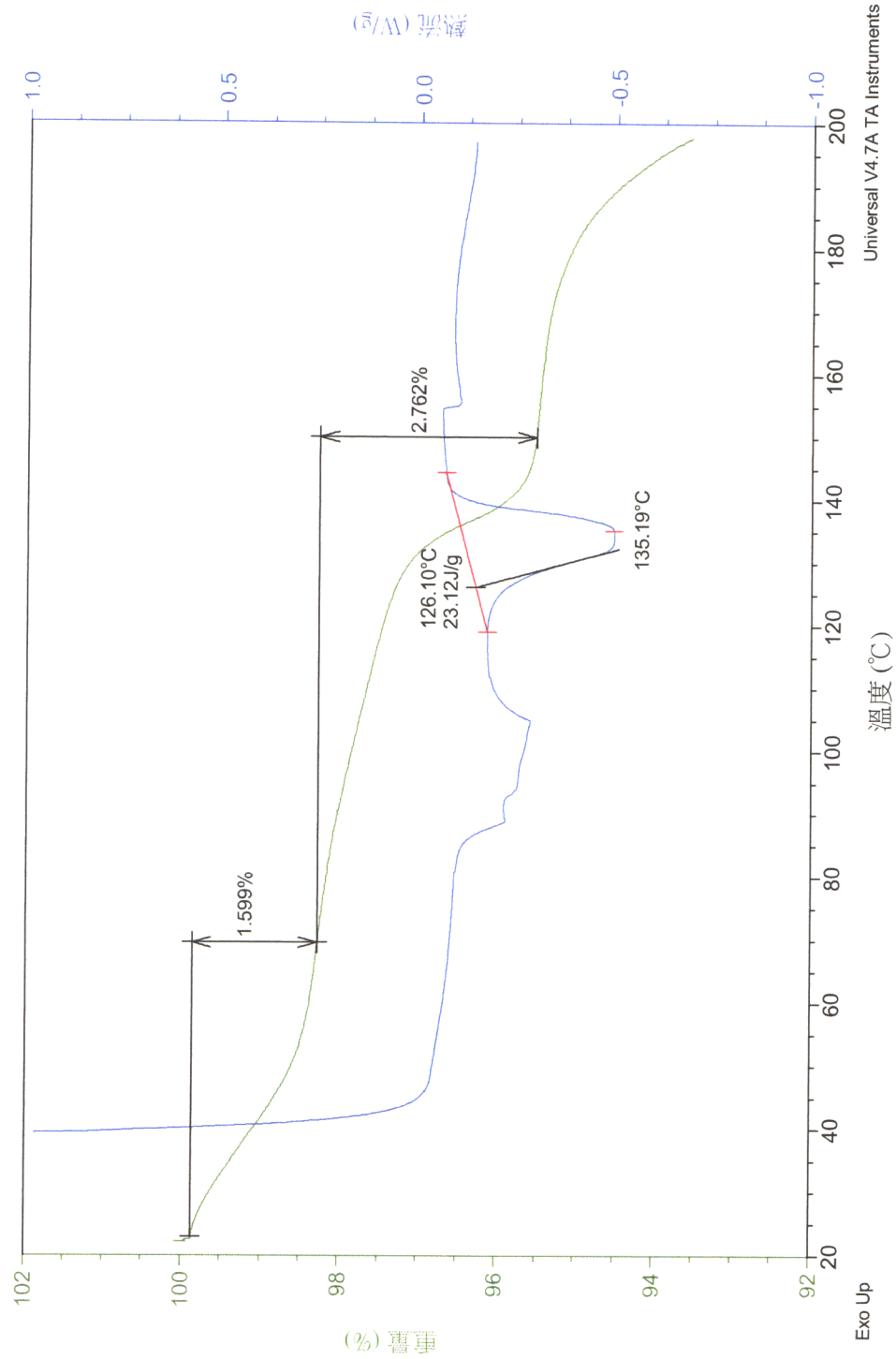


圖 10

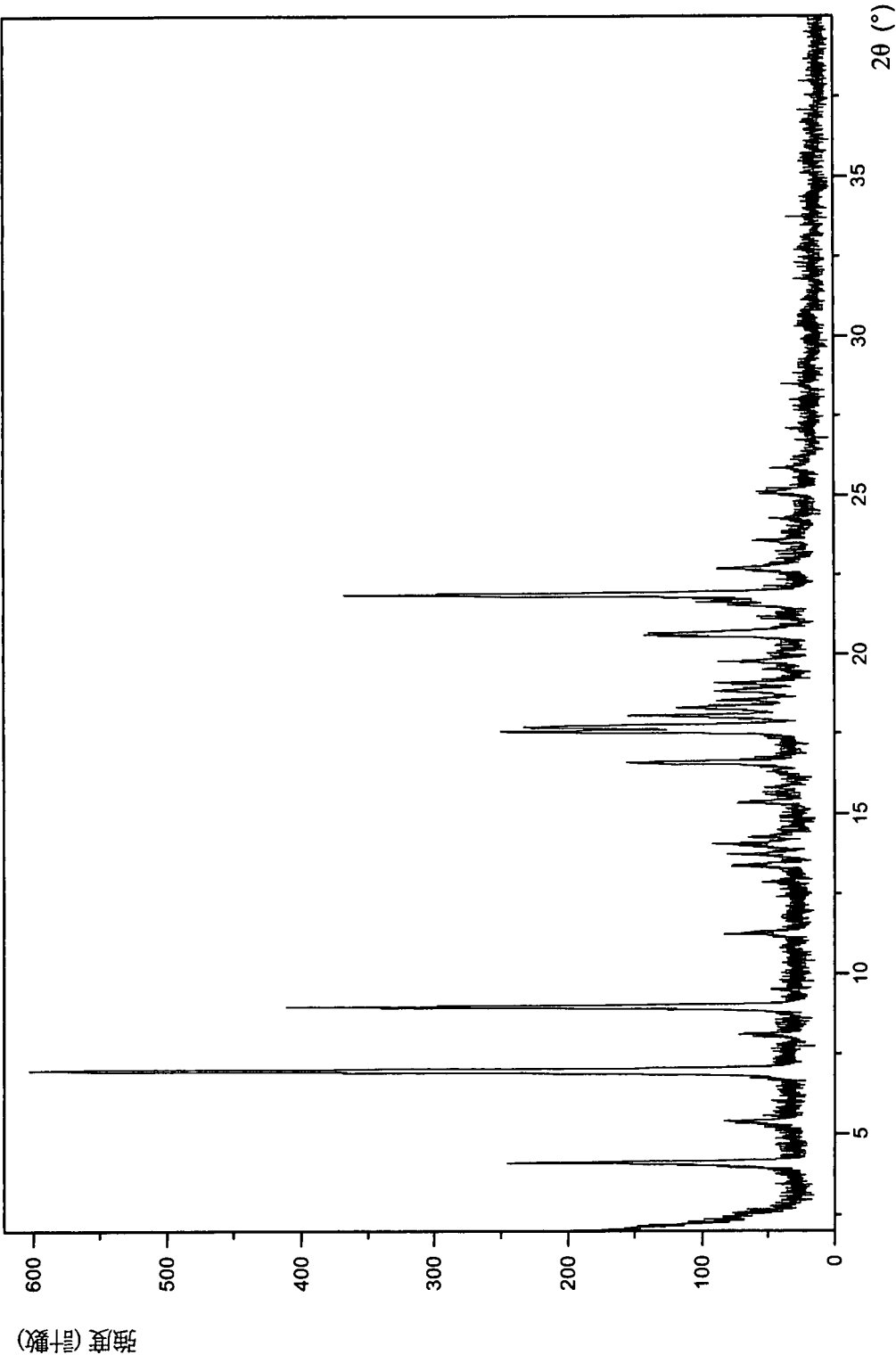


圖 11

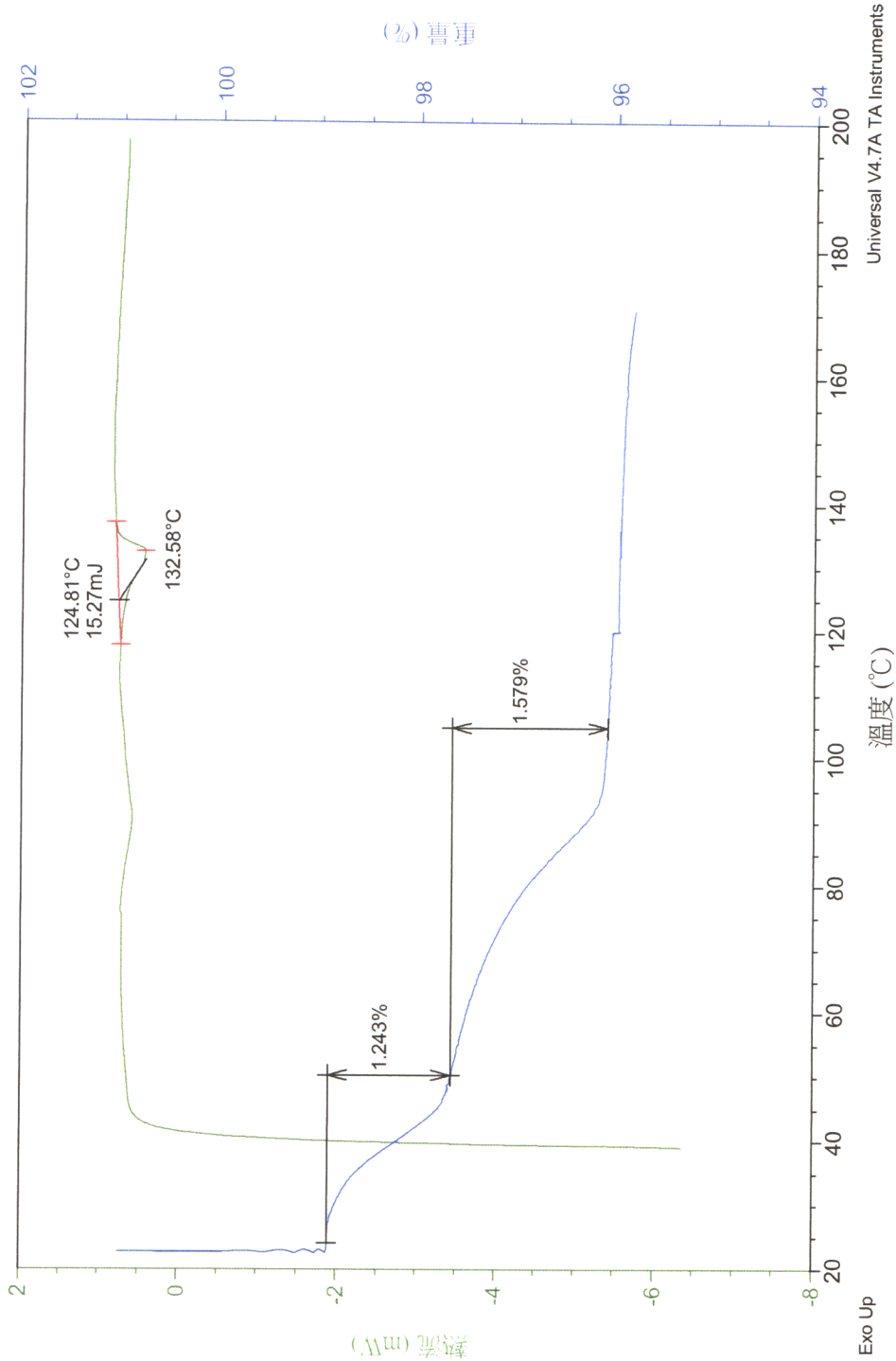


圖 12

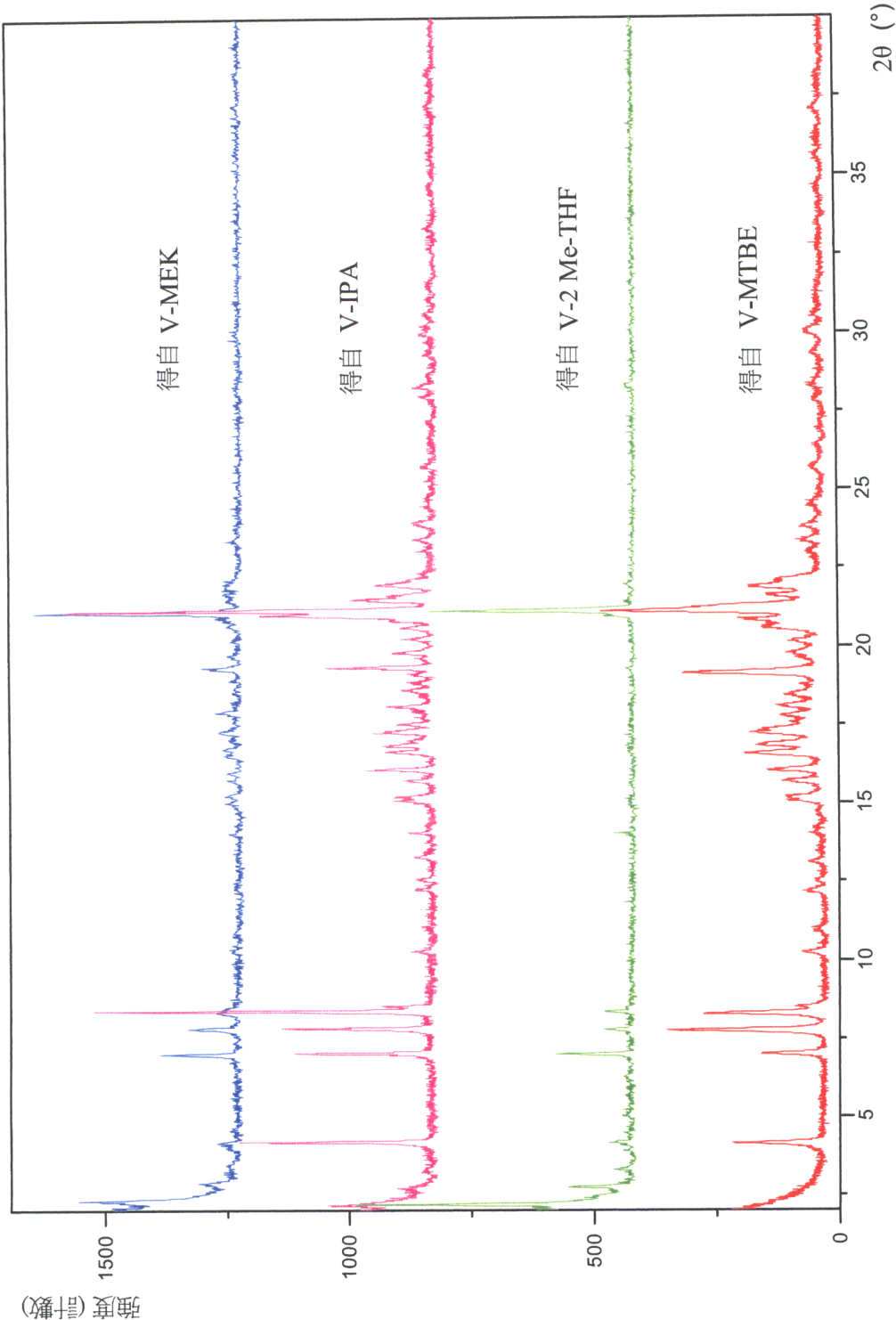


圖 13

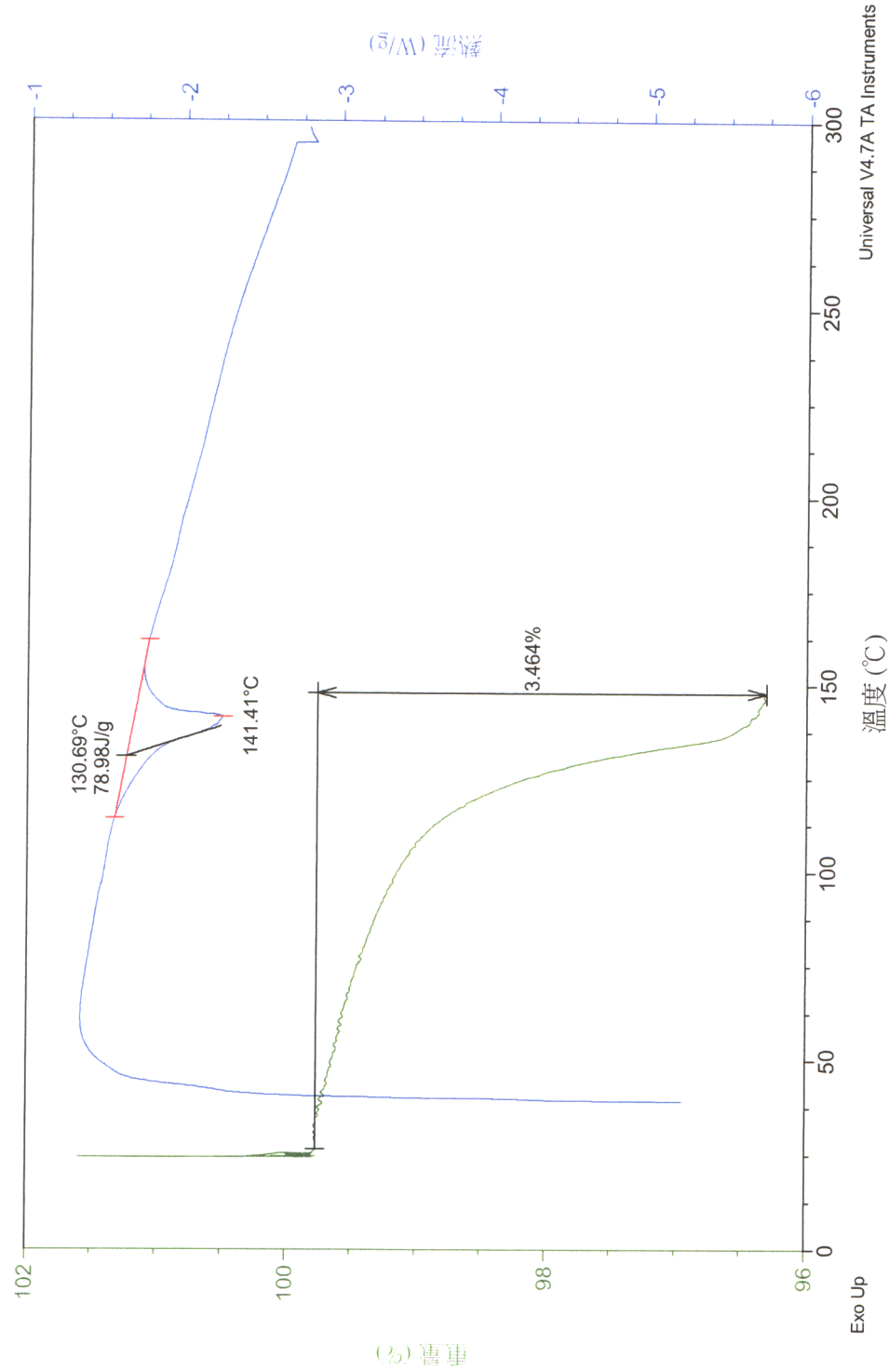


圖 14

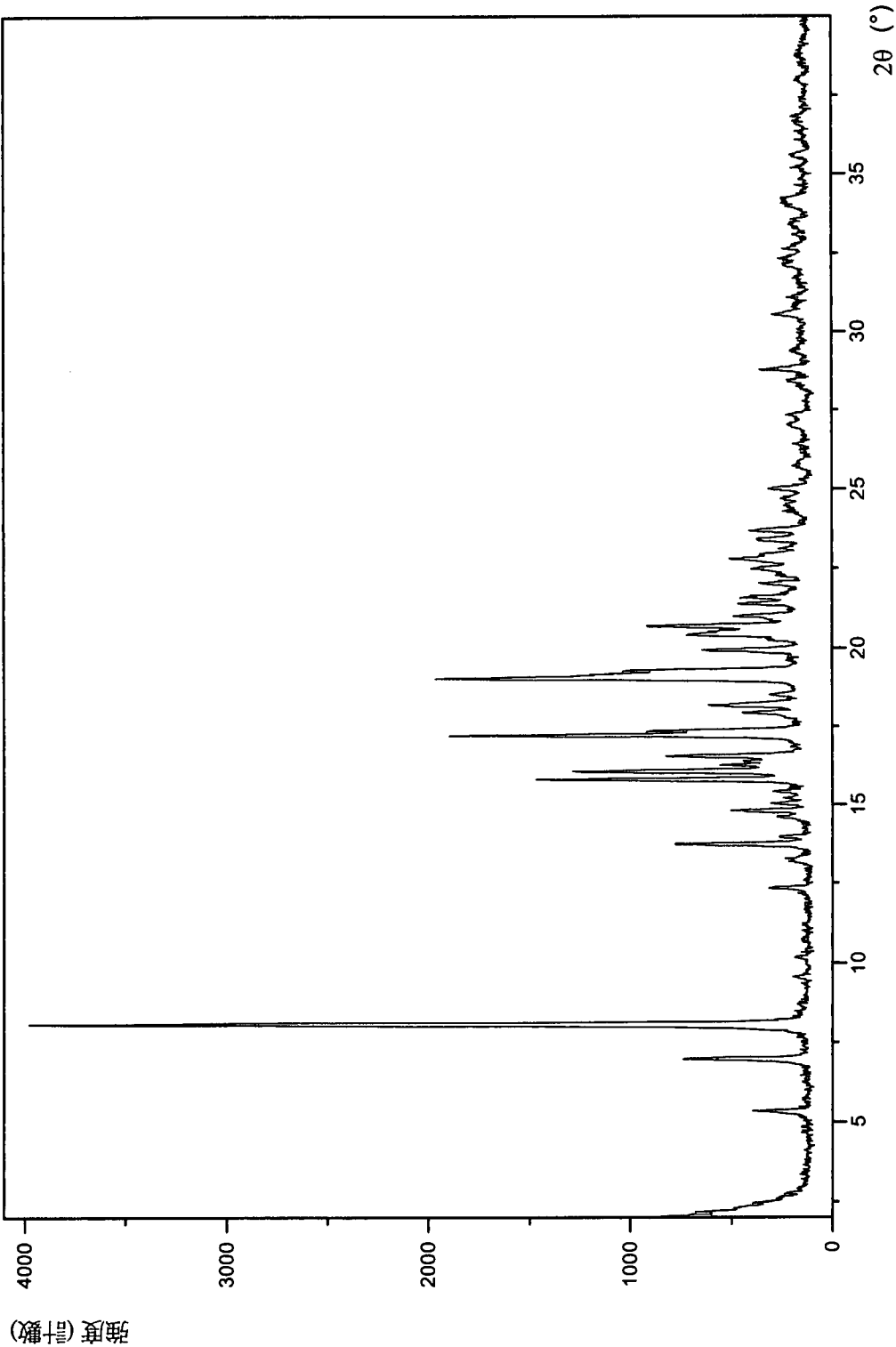


圖 15

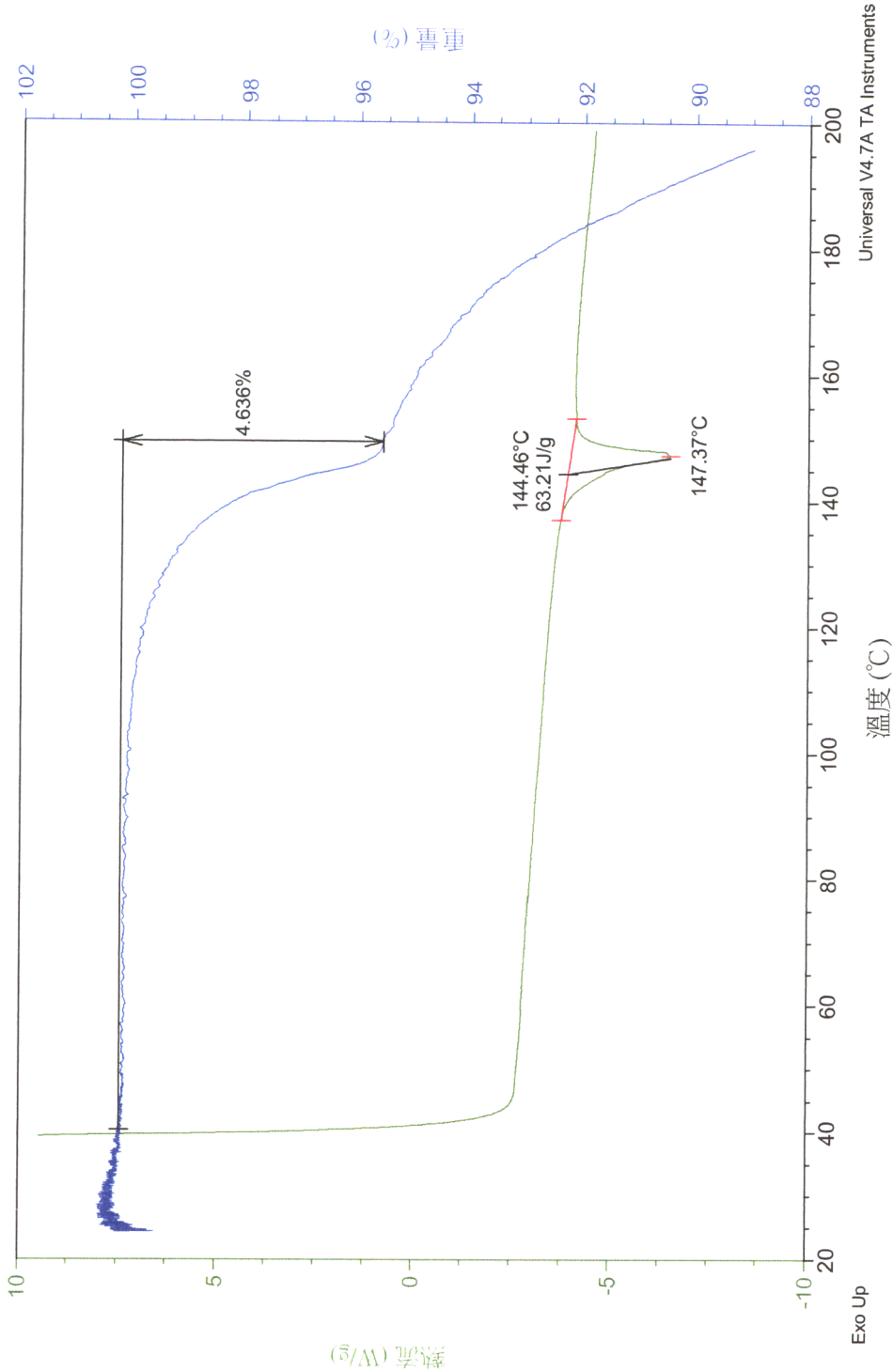


圖 16

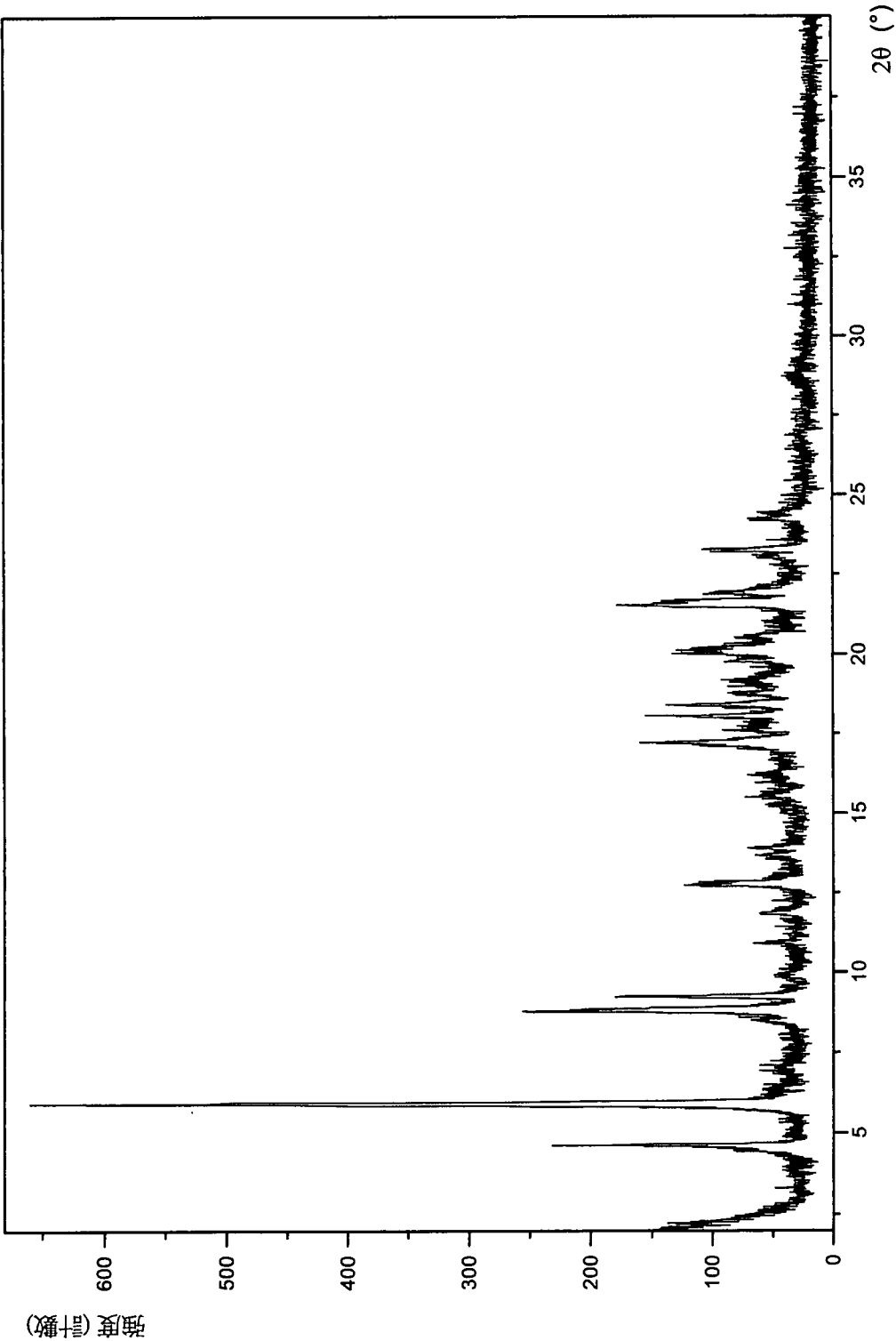


圖 17

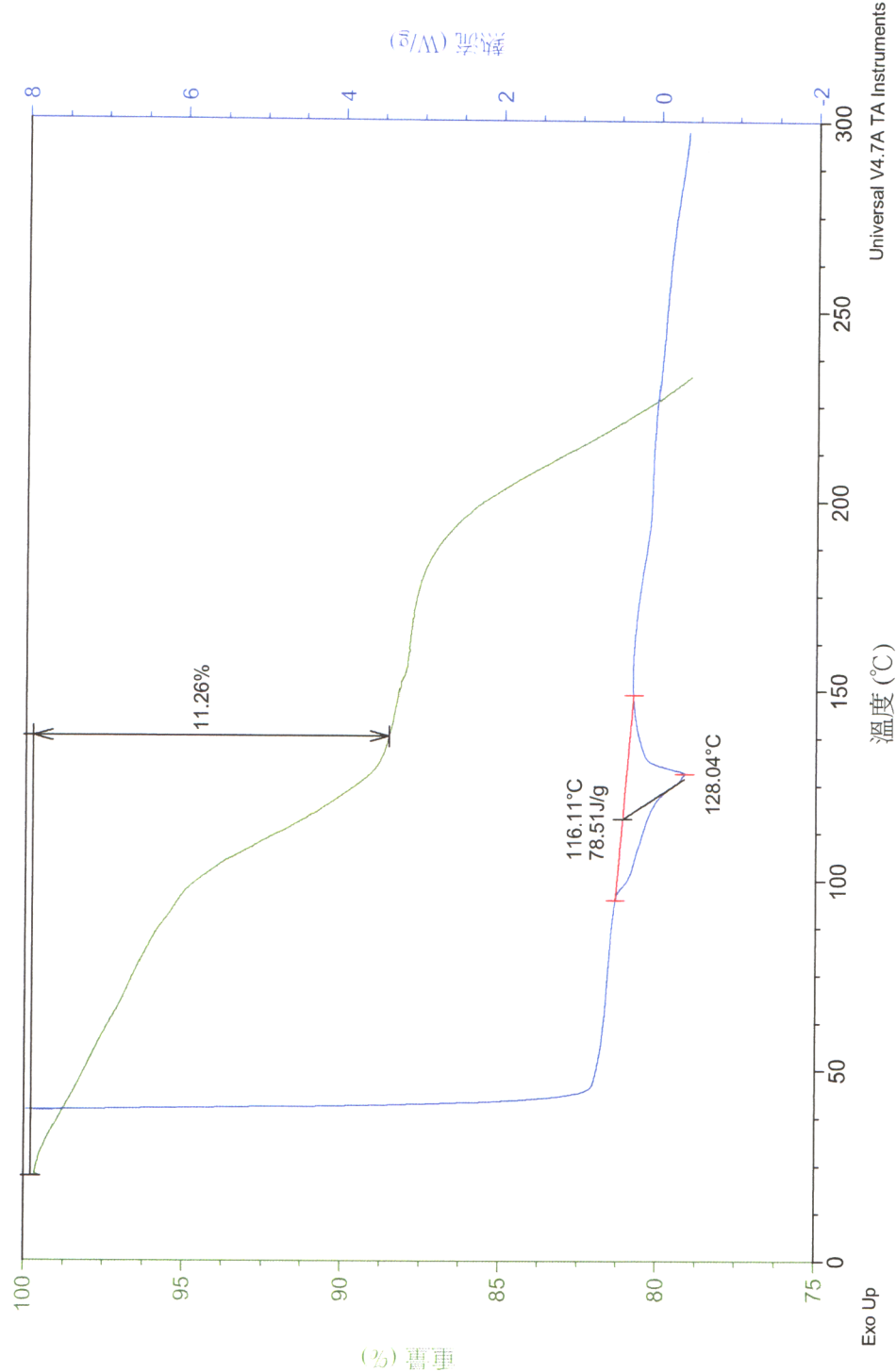


圖 18

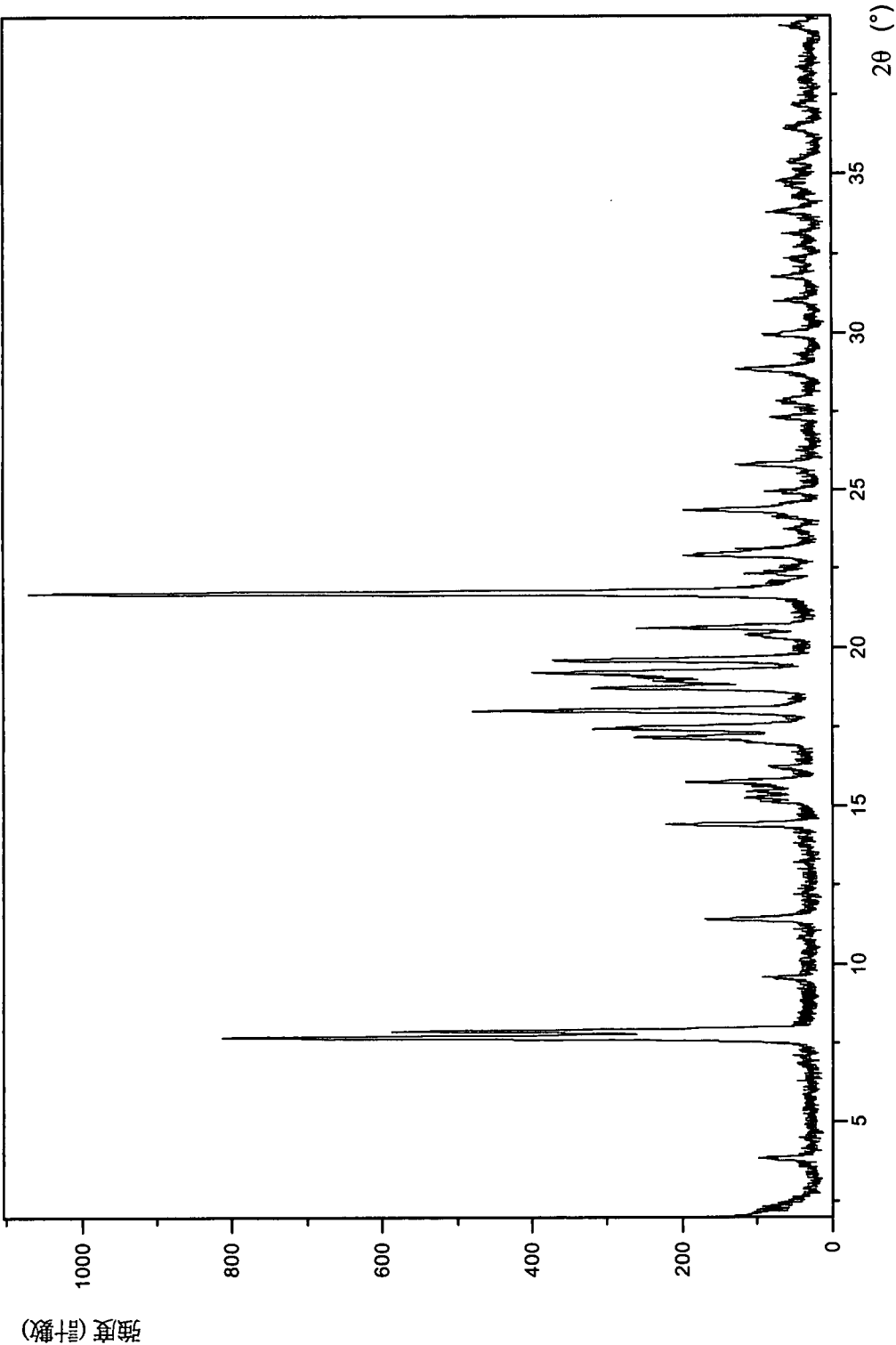


圖 19

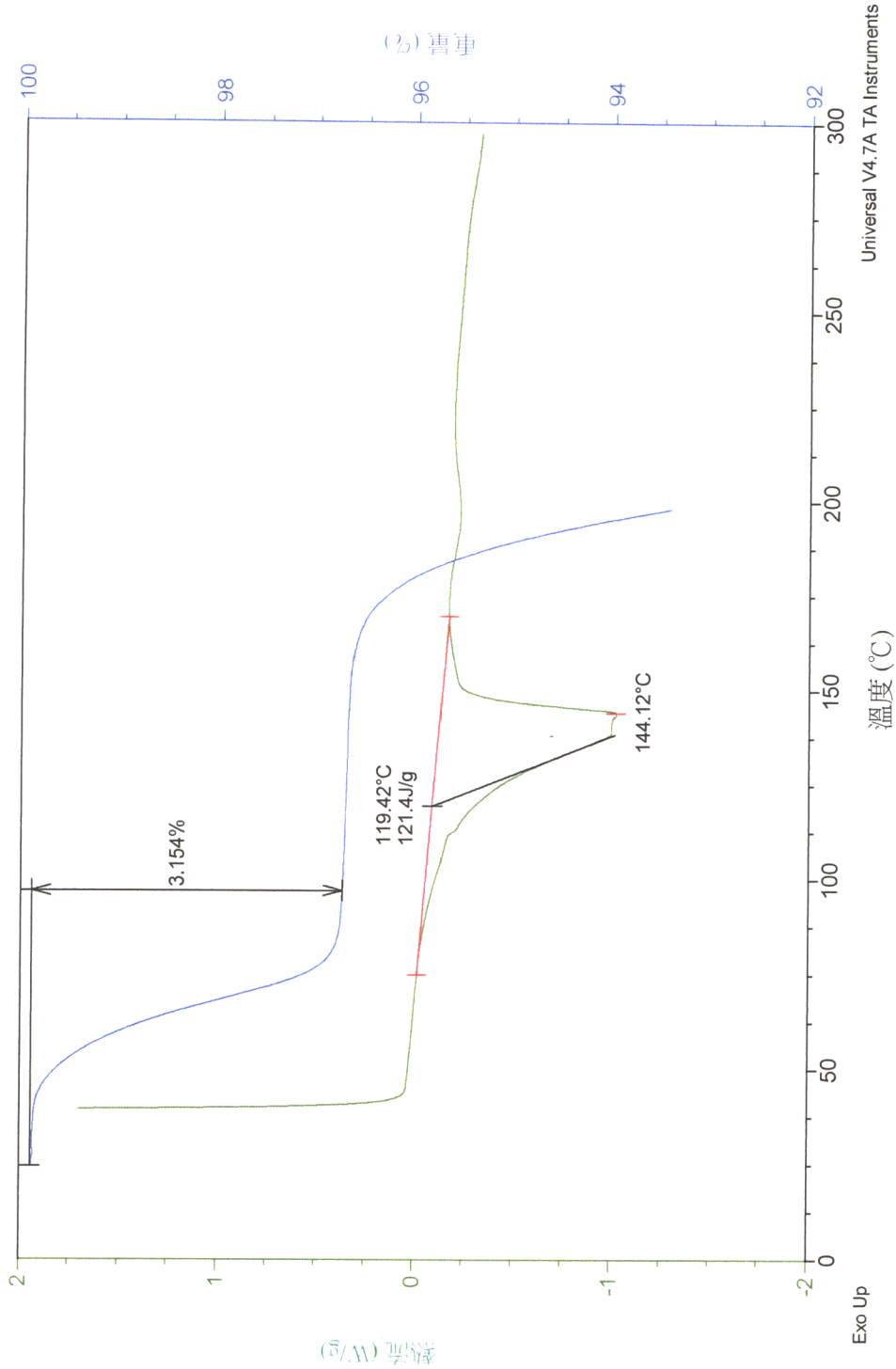


圖 20

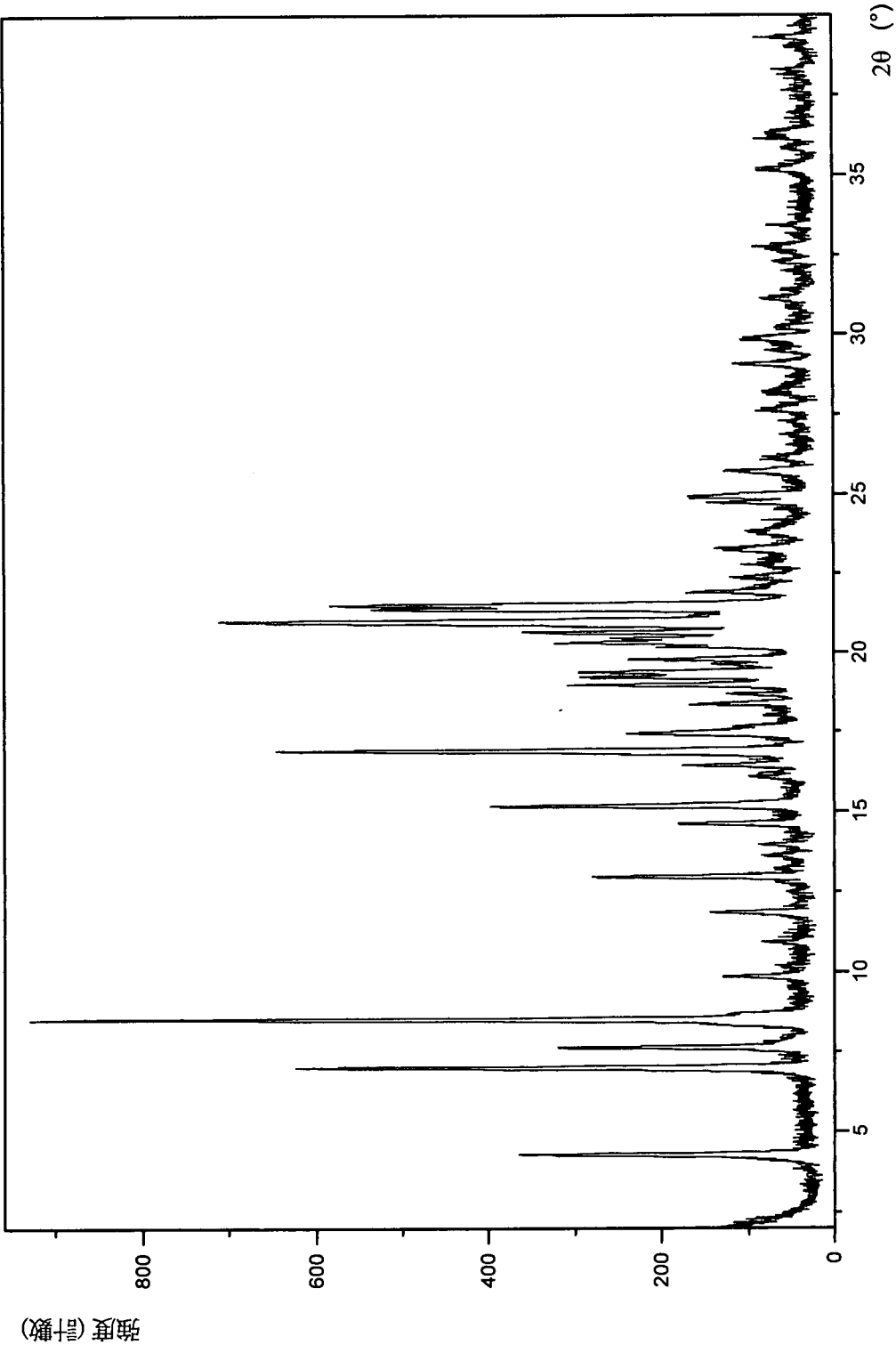
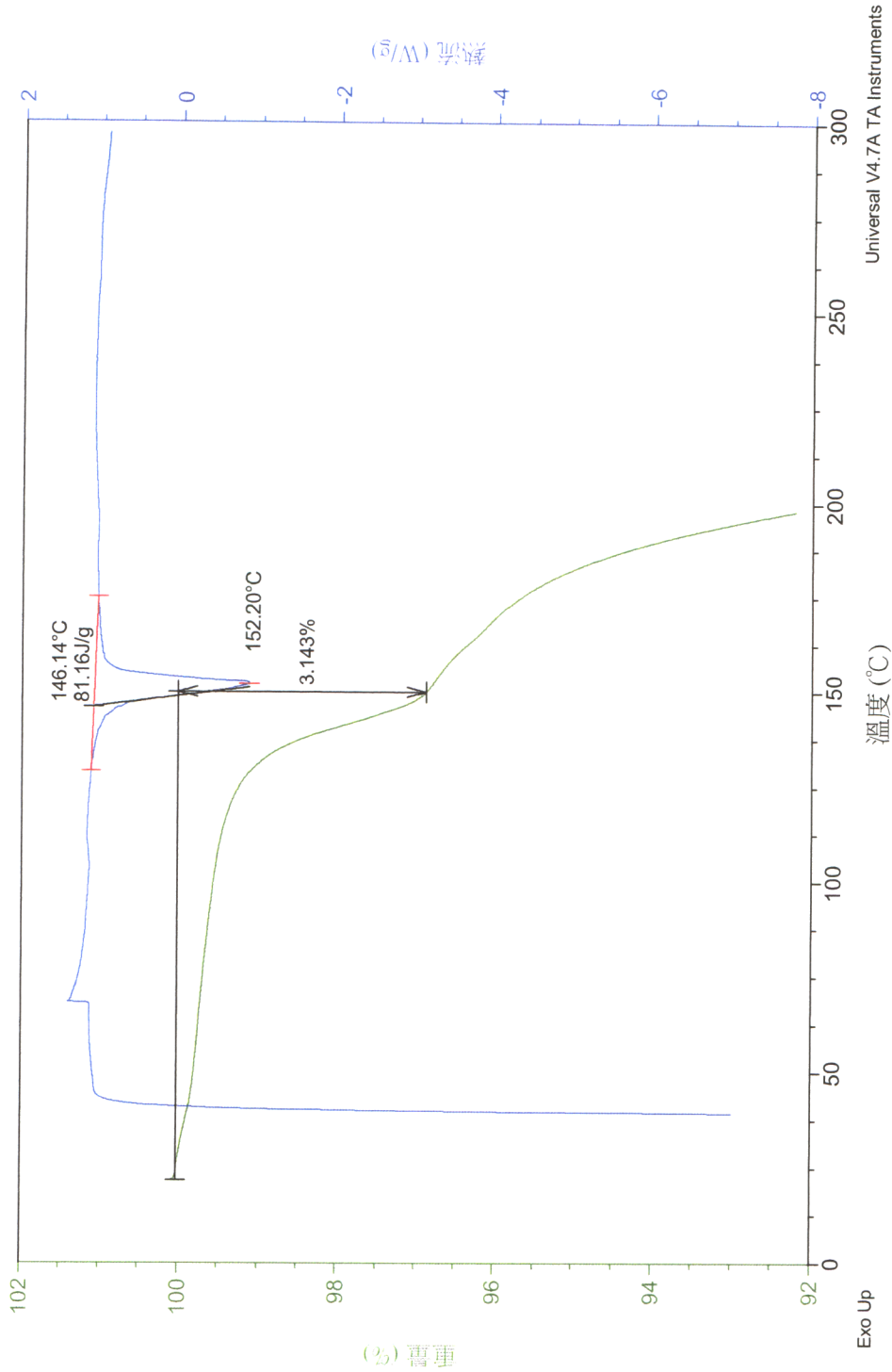


圖 21



(25) 重量

圖 22

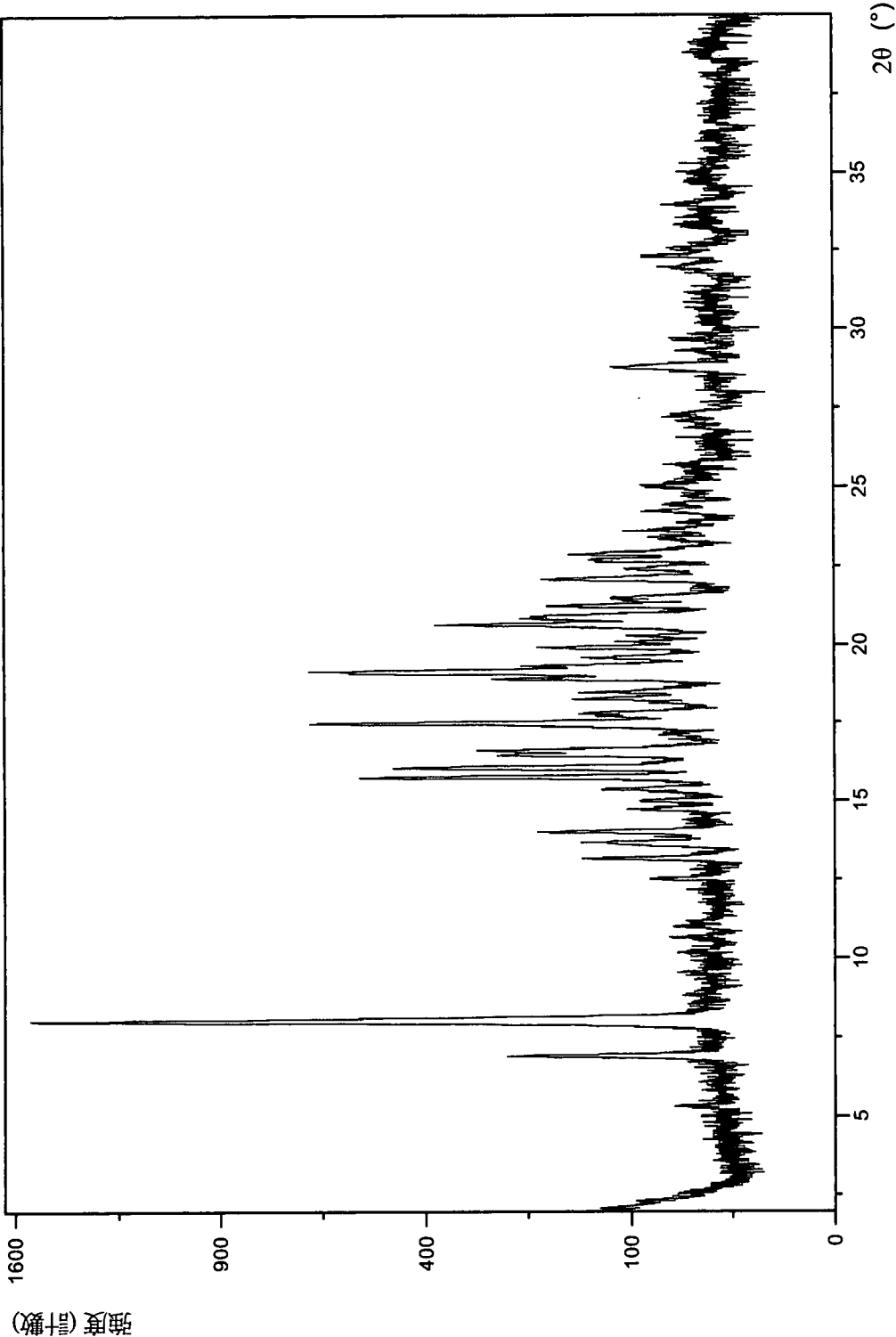


圖 23

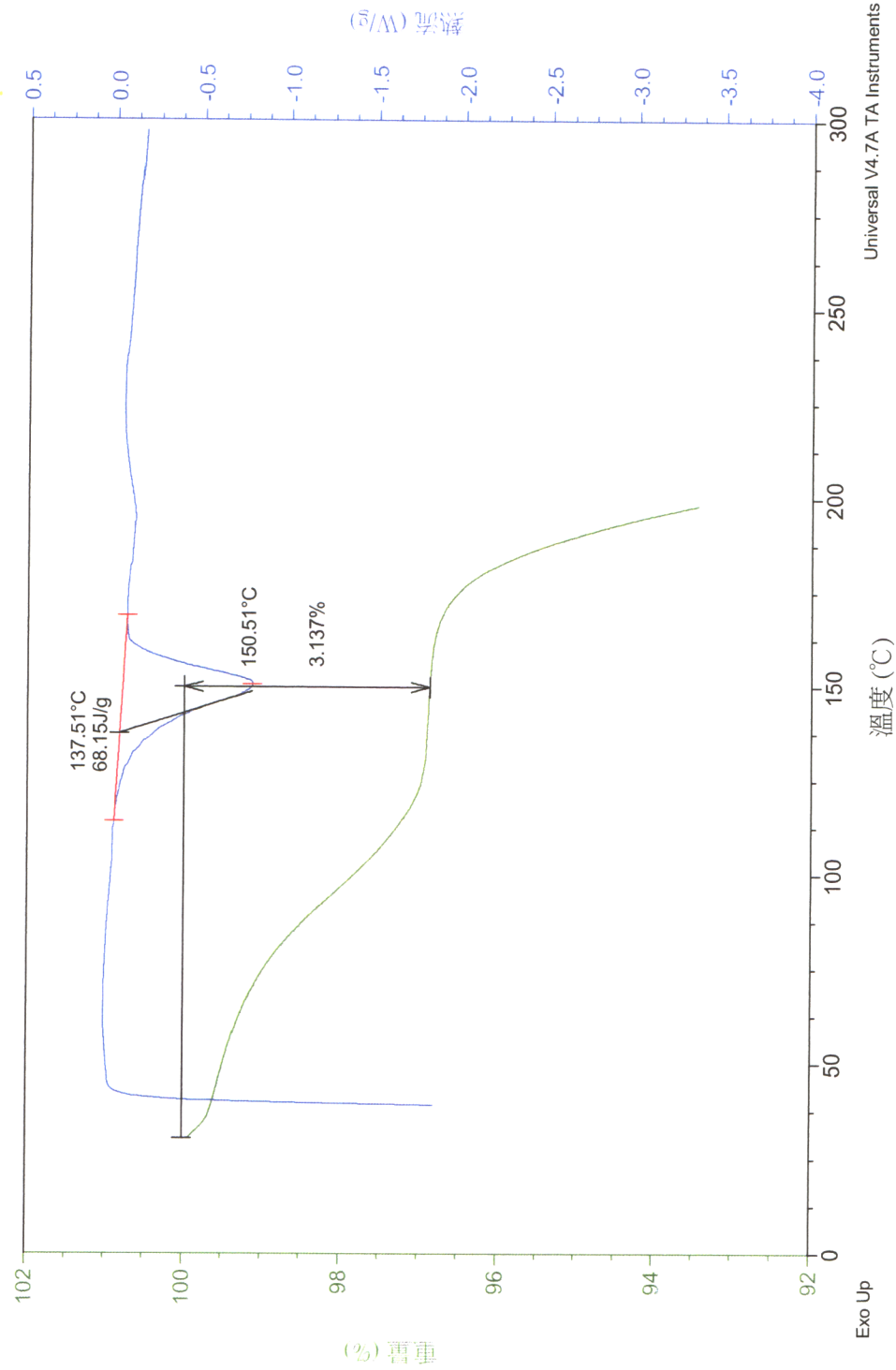


圖 24

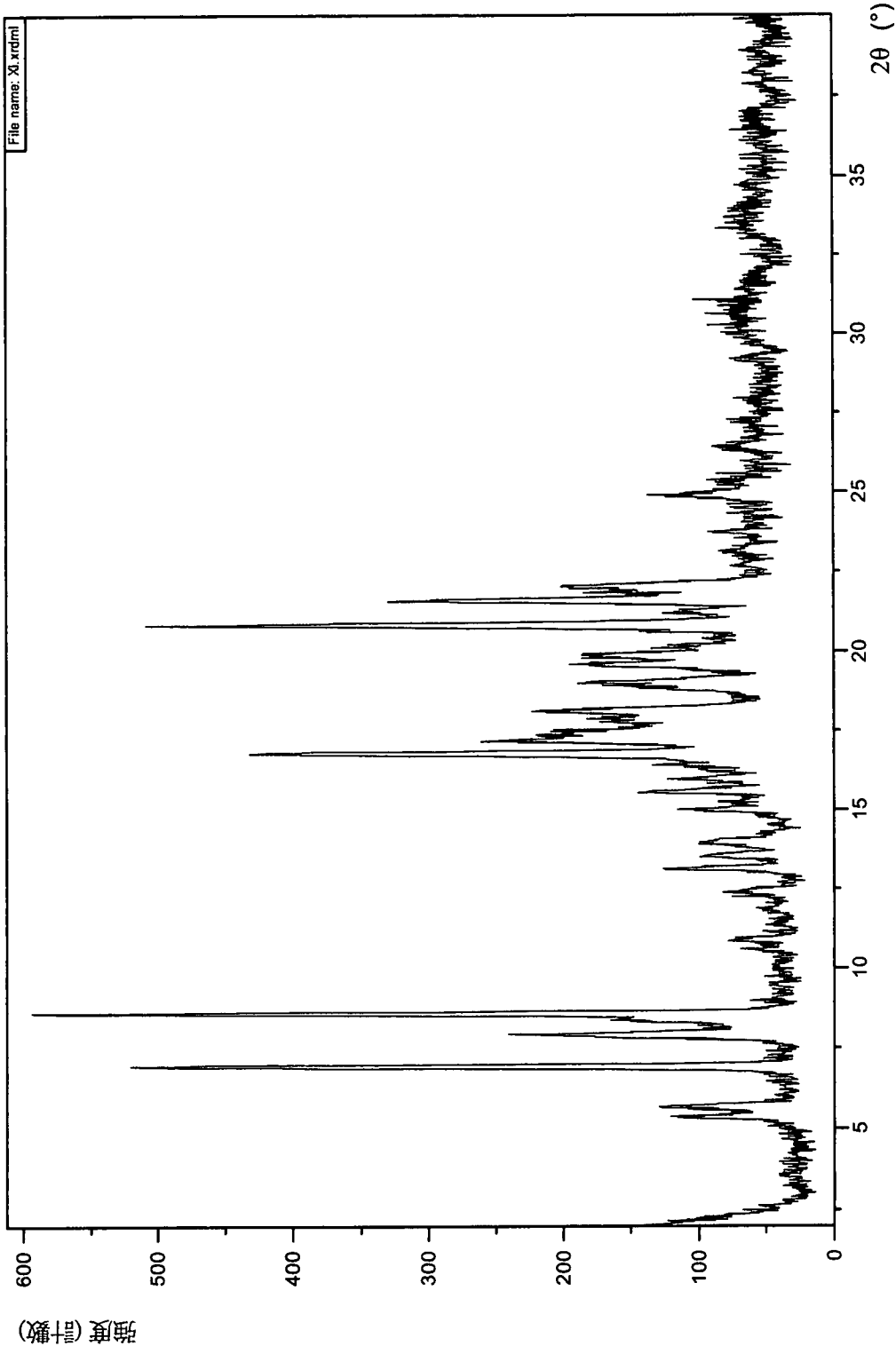


圖 25

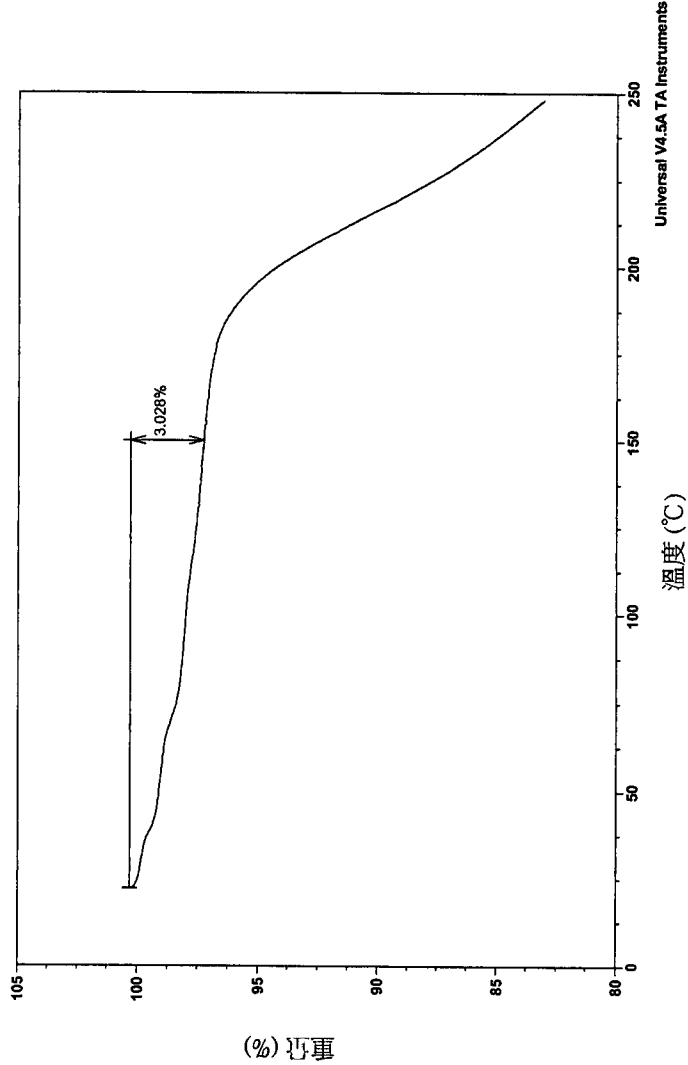


圖 26

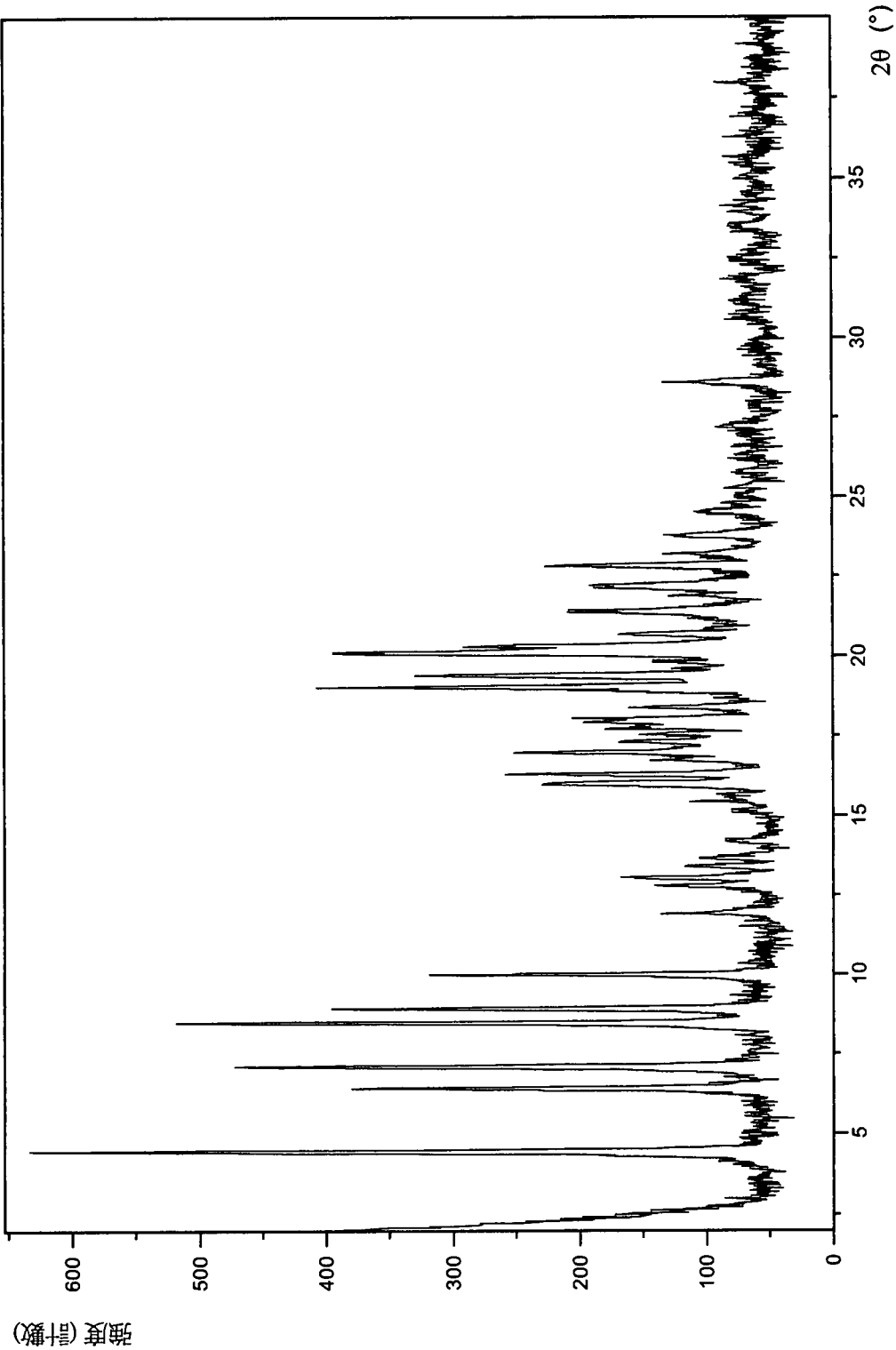


圖 27

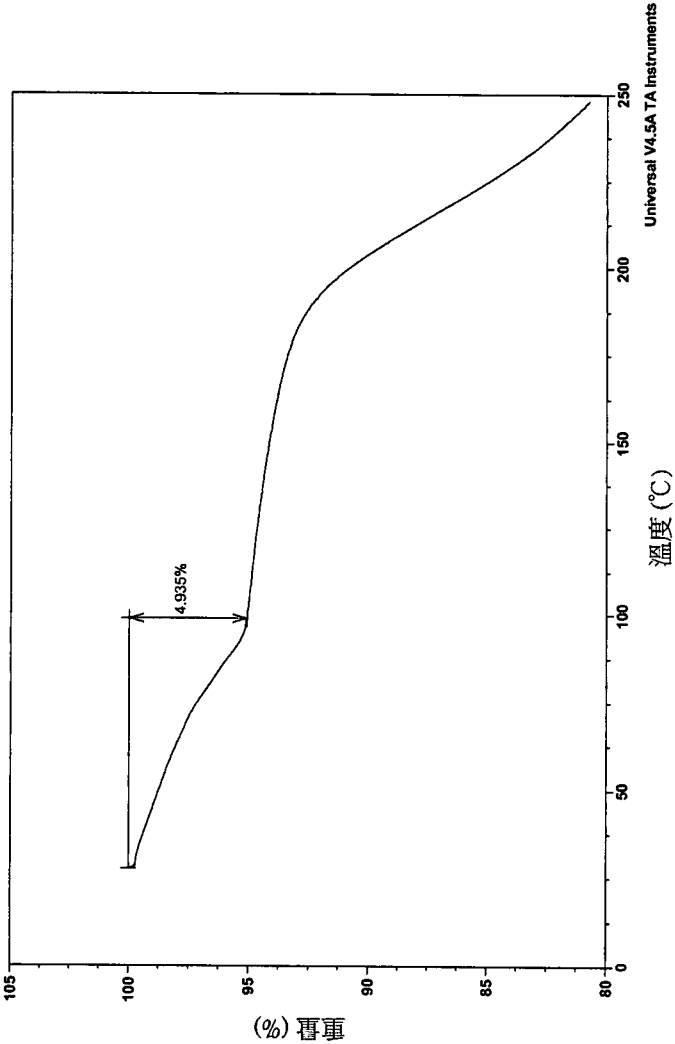


圖 28

