



(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 201504246 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：103122400

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D498/14 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/28 美國

61/840,703

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：詹森 安德魯 詹姆斯 JENSEN, ANDREW JAMES (US)；魯斯拉 蘇曼 LUTHRA, SUMAN (IN)；理察森 保羅 法蘭西斯 RICHARDSON, PAUL FRANCIS (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：16 共 99 頁

(54)名稱

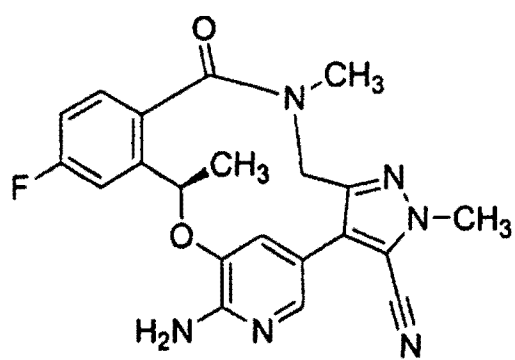
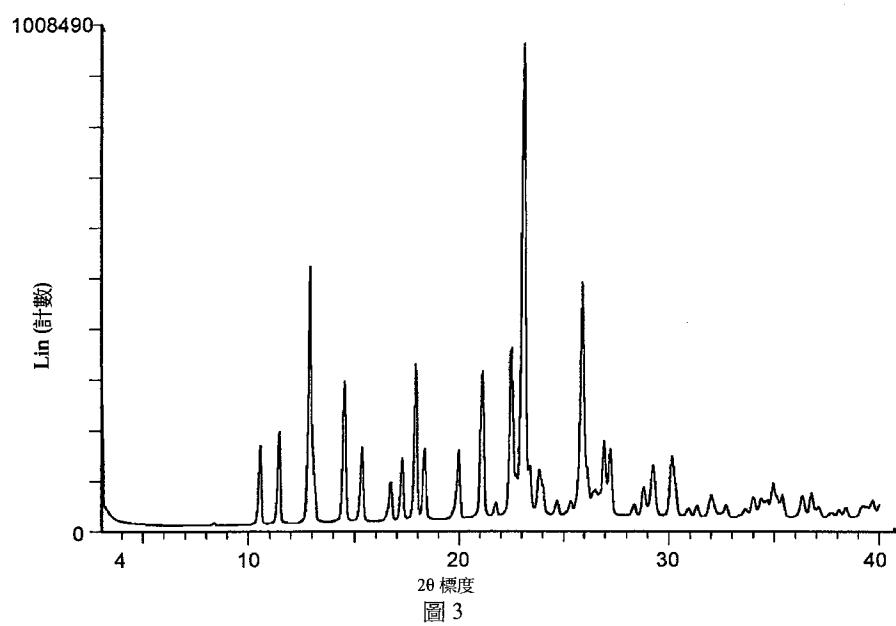
巨環激酶抑制劑的固體劑型

SOLID FORMS OF A MACROCYCLIC KINASE INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-h][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔(cyclotetradecine)-3-甲腈之結晶溶劑合物，其可用於治療哺乳動物之諸如癌症等異常細胞生長。本發明亦係關於包括該等結晶溶劑合物之醫藥組合物及使用該等溶劑合物及組合物治療哺乳動物，尤其人類之異常細胞生長之方法。

This invention relates to crystalline solvates of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]benz-oxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile, useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such crystalline solvates, and to methods of using such solvates and compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans.



(I)

201504246

發明摘要

※ 申請案號：103122400.

※ 申請日：103.6.27.

※IPC 分類：C07D498/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

巨環激酶抑制劑的固體劑型

SOLID FORMS OF A MACROCYCLIC KINASE INHIBITOR

【中文】

本發明係關於(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔(cyclotetradecine)-3-甲腈之結晶溶劑合物，其可用於治療哺乳動物之諸如癌症等異常細胞生長。本發明亦係關於包括該等結晶溶劑合物之醫藥組合物及使用該等溶劑合物及組合物治療哺乳動物，尤其人類之異常細胞生長之方法。

【英文】

This invention relates to crystalline solvates of (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile, useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such crystalline solvates, and to methods of using such solvates and compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans.

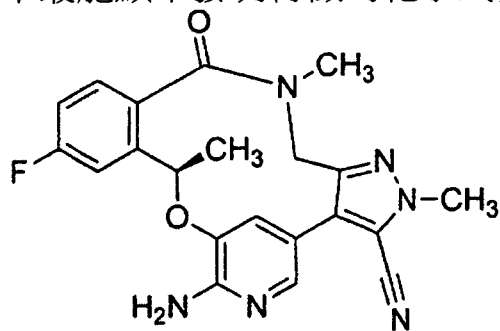
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（3）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】：



(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】

巨環激酶抑制劑的固體劑型

SOLID FORMS OF A MACROCYCLIC KINASE INHIBITOR

相關申請案之交叉參考

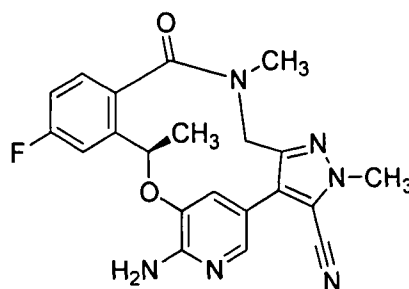
本申請案主張2013年6月28日提出申請之美國臨時申請案第61/840,703號之優先權之權益，其全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於巨環激酶抑制劑(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式(包含其結晶溶劑合物)，其可用於治療哺乳動物之諸如癌症等異常細胞生長。本發明亦係關於包含該等結晶形式之組合物及使用該等組合物治療哺乳動物、尤其人類之異常細胞生長之方法。

【先前技術】

藉由式(I)代表之化合物(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈：



(I)

係間變性淋巴瘤激酶(ALK)及c-ros致癌基因1 (ROS1)受體酪胺酸

激酶之野生型及抗性突變體形式之強力巨環抑制劑。式(I)之呈非晶型固體形式之游離鹼化合物之製備揭示於國際專利公開案第 WO 2013/132376號及美國專利公開案第2013/0252961號中，其全部內容以引用方式併入本文中。

人類癌症包括各種各樣之疾病，其統稱為全世界發達國家中之主要死亡病因之一(American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005)。癌症之進展係由一系列複雜多重遺傳及分子事件(包含基因突變、染色體易位及核型異常)引起(Hanahan及Weinberg, The hallmarks of cancer. Cell 2000 ; 100: 57-70)。儘管癌症之潛在遺傳病因係多樣且複雜的，但已觀察到每一癌症類型呈現常見特性且獲得促進其進展之能力。該等獲得之能力包含失調細胞生長、補充血管之持續能力(亦即血管發生)及腫瘤細胞局部擴展以及轉移至繼發性器官位點之能力(Hanahan及Weinberg 2000)。因此，鑑別新穎治療劑之能力呈遞顯著未滿足之需要，該等治療劑抑制在癌症進展期間改變之分子靶或靶向多種腫瘤中之癌症進展常見之多個過程。

受體酪胺酸激酶(RTK)在細胞過程(包含細胞增殖、遷移、代謝、分化及存活)中發揮基礎作用。在正常細胞中嚴格控制RTK活性。來自相應基因之點突變、擴增及重排之組成型增強之RTK活性與許多類型癌症的發生及進展有關。(Gschwind等人, The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev.Cancer 2004 ; 4, 361-370 ; Krause & Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 2005 ; 353: 172-187。)

間變性淋巴瘤激酶(ALK)係受體酪胺酸激酶，其與白血球酪胺酸激酶(LTK)一起分組至胰島素受體(IR)超家族內之亞家族。ALK係在1994年於間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)細胞系中以與核磷蛋白(NPM)之

融合蛋白形式首次發現。(Morris等人，Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994；263:1281-1284。)源自染色體易位之NPM-ALK與人類間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)之發病機制有關(Pulford等人，Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J. Cell Physiol.*, 2004；199: 330-58)。已定義組成型活性ALK嵌合蛋白在ALCL發病機制中之異常表現之作用(Wan等人，Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large cell lymphoma cells. *Blood*, 2006；107:1617-1623)。隨後在ALCL (50-60%)、發炎性肌纖維母細胞腫瘤(27%)及非小細胞肺癌(NSCLC)(2-7%)中檢測到產生ALK融合體之其他染色體重排。(Palmer等人，Anaplastic lymphoma kinase: signaling in development and disease. *Biochem. J.* 2009; 420:345-361。)

EML4-ALK融合基因(包括棘皮類動物微管相關蛋白樣4 (EML4)基因及ALK基因之部分)首次發現於NSCLC保存臨床樣品及細胞系中。(Soda等人，Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007；448:561-566；Rikova等人，*Cell* 2007；131:1190-1203。)EML4-ALK融合變體顯示會轉變NIH-3T3纖維母細胞並在轉基因小鼠中表現時引起肺腺癌，從而證實了EML4-ALK融合激酶之強力致癌活性。(Soda等人，A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008；105:19893-19897。)亦報導ALK在神經母細胞瘤之家族性及散發性情形中之致癌突變。(Caren等人，High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumors. *Biochem. J.* 2008；416:153-159。)

ROS1係屬於胰島素受體亞家族之原癌基因受體酪胺酸激酶，且

涉及細胞增殖及分化過程。(Nagarajan等人, Proc Natl Acad Sci 1986; 83:6568-6572)。ROS在人類中多種不同組織之上皮細胞中表現。已在神經膠質母細胞瘤以及中樞神經系統腫瘤中發現ROS表現及/或活化之缺陷(Charest等人, Genes Chromos. Can. 2003; 37(1): 58-71)。已闡述產生ROS激酶異常融合蛋白之涉及ROS之基因改變, 包含神經膠質母細胞瘤(Charest等人, (2003); Birchmeier等人, Proc Natl Acad Sci 1987; 84:9270-9274)及NSCLC (Rimkunas等人, Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of FIG-ROS1 Fusion, Clin Cancer Res 2012; 18:4449-4457)中之FIG-ROS1缺失易位、NSCLC中之SLC34A2-ROS1易位(Rikova等人, Cell 2007;131:1190-1203)、NSCLC (Rikova等人, (2007))及膽管上皮癌(Gu等人, PLoS ONE 2011; 6(1): e15640)中之CD74-ROS1易位及ROS1中已知驅使小鼠中之腫瘤生長之截短、活性形式(Birchmeier等人, Mol. Cell. Bio. 1986; 6(9):3109-3115)。其他融合體(包含TPM3-ROS1、SDC4-ROS1、EZR-ROS1及LRIG3-ROS1)已報導於肺癌患者腫瘤試樣中(Takeuchi等人, RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer, Nature Medicine 2012; 18(3):378-381)。

雙重ALK/c-MET抑制劑克唑替尼(crizotinib)在2011年批准用於治療患有局部晚期或轉移性NSCLC (其係ALK陽性, 如藉由FDA批准之測試所檢測)之患者。克唑替尼亦展示治療具有ROS1易位之NSCLC之效能。(Shaw等人, Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement。呈現於Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology上, Chicago, 2012年6月1-5日)如在臨床上針對其他酪氨酸激酶抑制劑所觀察, 已闡述賦予ALK抑制劑抗性之ALK及ROS1突變(Choi等人, EML4-ALK Mutations in Lung Cancer than Confer Resistance to ALK

Inhibitors, N Engl J Med 2010; 363:1734-1739 ; Awad等人 , Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in *CD74-ROS1*, N Engl J Med 2013; 368:2395-2401)。

因此，ALK及ROS1係用於癌症治療性幹預之有吸引力之分子靶。仍需鑑別具有針對ALK及ROS1之野生型及突變體形式之新穎活性特徵之化合物。

本發明提供具有諸如以下等改良性質之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之游離鹼之結晶形式：改良之結晶度、溶解性質、降低之吸濕性、改良之機械性質、改良之純度及/或改良之穩定性，同時維持化學及對映異構體穩定性。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式。本文所闡述之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式係游離鹼之結晶形式。

在具體態樣中，(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式係結晶溶劑合物。在一較佳實施例中，結晶溶劑合物係結晶乙酸溶劑合物。在一些該等實施例中，結晶乙酸溶劑合物包括約一分子乙酸/分子(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈。在一具體實施例中，結晶溶劑合物係本文所揭示之乙酸溶劑合物形式3。在另一較佳實施例

中，結晶溶劑合物係水合物。在具體實施例中，結晶水合物係本文所揭示之水合物形式1或水合物形式2。

在另一態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物。在特定實施例中，結晶溶劑合物係結晶乙酸溶劑合物，包含本文中之溶劑合物形式3。在其他實施例中，結晶溶劑合物係結晶水合物，包含本文中之水合物形式1及形式2。

在每一本發明態樣之特定實施例中，藉由下列方法中之一或者來表徵(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)-吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式：(1)粉末X射線繞射(PXRD)(2θ)；(2)拉曼光譜(Raman spectroscopy)(cm^{-1})；(3) ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)；或(4) ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)。

在第一較佳態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式1)之結晶水合物，其特徵在於具有以下各項：

(1)粉末X射線繞射(PXRD)圖案(2θ)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表1中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；(b)一個、兩個或三個選自由表2中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；或(c)在基本上與如圖1中所展示相同之 2θ 值處之峰；或

(2)拉曼光譜，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表3中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(b)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表4中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；或(c)基本上與如圖4中所展示相同

之波數(cm^{-1})值；或

(3) ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表5中之值組成之群之共振(ppm)值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；(b)一個、兩個或三個選自由表6中之值組成之群之共振(ppm)值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或(c)基本上與如圖7中所展示相同之共振(ppm)值；或

(4) ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個或五個選自由表7中之值組成之群之共振(ppm)值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；(b)表8中之一個或兩個共振(ppm)值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或(c)基本上與如圖10中所展示相同之共振(ppm)值；

或前述實施例(1)(a)-(c)、(2)(a)-(c)、(3)(a)-(c)或(4)(a)-(c)中之任兩者、三者或四者之組合，前提係其並不彼此不一致。

在第二較佳態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式2)之結晶水合物，其特徵在於具有以下各項：

(1)粉末X射線繞射(PXRD)圖案(2θ)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表9中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；(b)一個、兩個、三個、四個或五個選自由表10中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；或(c)在基本上與如圖2中所展示相同之 2θ 值處之峰；或

(2)拉曼光譜，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表11中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(b)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表12中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；或(c)基本上與如圖5中所展示相同之波數(cm^{-1})值；或

(3) ^{13}C 固態 NMR 光譜 (ppm)，其包括：(a) 一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表 13 中之值組成之群之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；(b) 一個、兩個或三個選自由表 14 中之值組成之群之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或 (c) 基本上與如圖 8 中所展示相同之共振 (ppm) 值；或

(4) ^{19}F 固態 NMR 光譜 (ppm)，其包括：(a) 一個、兩個或三個選自由表 15 中之值組成之群之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；(b) 表 16 中之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或 (c) 基本上與如圖 11 中所展示相同之共振 (ppm) 值；

或前述實施例 (1)(a)-(c)、(2)(a)-(c)、(3)(a)-(c) 或 (4)(a)-(c) 中之任兩者、三者或四者之組合，前提係其並不彼此不一致。

在第三較佳態樣中，本發明提供 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式 3)之結晶乙酸水合物，其特徵在於具有以下各項：

(1) 粉末 X 射線繞射 (PXRD) 圖案 (2 θ)，其包括：(a) 一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表 17 中之峰組成之群之峰 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；(b) 一個、兩個、三個、四個或五個選自由表 18 中之峰組成之群之峰 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)；或 (c) 在基本上與如圖 3 中所展示相同之 2 θ 值處之峰；或

(2) 拉曼光譜，其包括：(a) 一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表 19 中之值組成之群之波數 (cm^{-1}) 值 ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(b) 一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表 20 中之值組成之群之波數 (cm^{-1}) 值 ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(c) 一個、兩個、三個或四個選自由表 21 中之值組成之群之波數 (cm^{-1}) 值 ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；或 (d) 基本上與如圖 6 中所展示相同之波數 (cm^{-1}) 值；或

(3) ^{13}C 固態 NMR 光譜 (ppm)，其包括：(a) 一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表 22 中之值組成之群之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；(b) 一個、兩個或三個選自由表 23 中之值組成之群之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或 (c) 基本上與如圖 9 中所展示相同之共振 (ppm) 值；或

(4) ^{19}F 固態 NMR 光譜 (ppm)，其包括：(a) 表 24 中之共振 (ppm) 值 ($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)；或 (b) 基本上與如圖 12 中所展示相同之共振 (ppm) 值；

或前述實施例 (1)(a)-(c)、(2)(a)-(d)、(3)(a)-(c) 或 (4)(a)-(b) 中之任兩者、三者或四者之組合，前提係其並不彼此不一致。

在另一態樣中，本發明另外提供一種醫藥組合物，其包括本文所闡述之任一態樣或實施例之 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑。在一特定實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑。在具體實施例中，結晶乙酸溶劑合物係本文所闡述之溶劑合物形式 3。在其他實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物及醫藥上可接受之賦形劑。在具體實施例中，結晶水合物係本文所闡述之水合物形式 1 或形式 2。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物(包含人類)之異常細胞生長之方法，其包括向哺乳動物投與治療有效量之 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶

并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物。在特定實施例中，溶劑合物係乙酸溶劑合物形式3或本文所闡述之水合物形式1或形式2。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物(包含人類)之異常細胞生長之方法，其包括向哺乳動物投與治療有效量之本發明之醫藥組合物，該組合物包括本文所闡述之任一態樣或實施例之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物。

在具體實施例中，治療哺乳動物(包含人類)之異常細胞生長之方法包括投與(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物、特定而言本文所闡述之溶劑合物形式3或包括此一溶劑合物之醫藥組合物。在其他實施例中，該方法包括投與(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物、特定而言本文所闡述之水合物形式1或形式2或包括此一水合物之醫藥組合物。

在常見實施例中，異常細胞生長係癌症。在一實施例中，異常細胞生長係藉由ALK或ROS1介導。在另一實施例中，異常細胞生長係藉由ALK介導。在另一實施例中，異常細胞生長係藉由ROS1介導。在其他實施例中，異常細胞生長係藉由至少一種基因改變之酪胺酸激酶(例如基因改變之ALK或基因改變之ROS1激酶)介導。在每一前述實施例之常見實施例中，異常細胞生長係癌症。

在一些該等實施例中，癌症係選自肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區

癌、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌瘤、子宮內膜癌瘤、宮頸癌瘤、陰道癌瘤、外陰癌瘤、何傑金氏病(Hodgkin's Disease)、食管癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血症、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞癌瘤、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊柱腫瘤、腦幹神經膠質瘤或垂體腺瘤及其組合。

在其他該等實施例中，癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀細胞癌瘤、激素難治性前列腺癌、乳頭狀腎細胞癌瘤、結腸直腸腺癌、神經母細胞瘤、間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)及胃癌。在具體實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)。在特定實施例中，癌症係藉由ALK或ROS1、特定而言藉由基因改變之ALK或ROS1介導之NSCLC。

【圖式簡單說明】

圖1：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜-環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式1)之PXRD圖案。

圖2：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜-環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式2)之PXRD圖案。

圖3：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之PXRD圖案。

圖4：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜-環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式1)之FT-拉曼圖案。

圖5：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜-環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式2)之FT-拉曼圖案。

圖6：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之FT-拉曼圖案。

圖7：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式1)之碳CPMAS光譜。

圖8：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式2)之碳CPMAS光譜。

圖9：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之碳CPMAS光譜。藉由星號標誌之峰係旋轉邊帶。

圖10：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式1)之氟MAS光譜。藉由星號標誌之峰係旋轉邊帶。

圖11：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式2)之氟MAS光譜。藉由星號標誌之峰係旋轉邊帶。

圖12：(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-

3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之氟MAS光譜。藉由星號標誌之峰係旋轉邊帶。

圖 13：包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之原型藥物產物之PXRD圖案。使用箭頭指示特徵峰。

圖 14：包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之原型藥物產物之FT-拉曼圖案。使用箭頭指示特徵峰。

圖 15：包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之原型藥物產物之碳CPMAS光譜。使用箭頭指示特徵峰。

圖 16：包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)之原型藥物產物之氟MAS光譜。使用箭頭指示特徵峰。藉由星號標誌之峰係旋轉邊帶。

【實施方式】

參照下列本發明實施例之詳細闡述及其中所包含實例可更易於理解本發明。亦應理解，本文所使用之術語僅係出於闡述特定實施例之目的，而並非意欲為限制性。另外應理解，除非具體定義於本文中，否則本文所用之術語係以如相關技術中已知之其傳統含義給出。

如本文中所使用，除非另外指示，否則單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包含複數個提及物。舉例而言，「一」取代基包含一或多個取代基。

如本文中所使用，除非另外指示，否則術語「異常細胞生長」係指獨立於正常調控機制之細胞生長(例如失去接觸抑制)。

如本文中所使用，除非另外指示，否則術語「治療(treat或treating)」意指逆轉、緩解、抑制此術語所應用之病症或病狀之進展或該病症或病狀之一或多種症狀或加以預防。除非另外指示，否則本文所用之術語「治療(treatment)」係指如上文剛剛定義之「治療(treating)」之處理動作。

術語「約」意指在由熟習此項技術者考慮時一值屬於平均值之所接受標準誤差內。

如本文中所使用，術語「基本上相同」意指考慮特定方法之可變性典型。舉例而言，參照X射線繞射峰位置，術語「基本上相同」意指考慮峰位置及強度之典型可變性。熟習此項技術者應瞭解，峰位置(2 θ)展示一定可變性，通常至多 $\pm 0.2^\circ$ 。另外，熟習此項技術者應瞭解，相對峰強度展示裝置間可變性以及由結晶度、較佳定向、所製備試樣表面及彼等熟習此項技術者已知之其他因素所致之可變性，且應僅視為定性量度。類似地，拉曼光譜波數(cm^{-1})值展示可變性，通常至多 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，而 ^{13}C 及 ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)展示可變性，通常至多 $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

本文所用之術語「結晶」意指分子或外平面具有規則重複配置。結晶形式可在熱力學穩定性、物理參數、x射線結構及製備製程方面有所不同。

本文所用之術語「溶劑合物」意指在表面上、在晶格中或在表面上及在晶格中具有溶劑(例如水、乙酸、甲醇等或其混合物)。

術語「非晶型」係指無序固態。

可在不存在本文中未具體揭示之任何要素之情況下實踐本文所闡述之本發明。因此，舉例而言，在本文中之每一情況下，術語「包

括(comprising)」、「基本上由.....組成(consisting essentially of)」及「由.....組成(consisting of)」中之任一者皆可由其他兩種術語代替。

在一態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式。在一些實施例中，結晶形式係(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物、特定而言結晶乙酸溶劑合物或結晶水合物。

在另一態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物。在一些實施例中，結晶溶劑合物係結晶乙酸溶劑合物。在一些該等實施例中，結晶乙酸溶劑合物包括約一分子乙酸/分子(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈。在一具體實施例中，結晶乙酸溶劑合物係本文所揭示之結晶溶劑合物形式3。在其他實施例中，結晶溶劑合物係結晶水合物。在特定實施例中，結晶水合物包括約0.5分子水/分子(亦即半水合物)、約1分子水(亦即單水合物)或約0.75分子水/分子(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈。在一些該等實施例中，結晶水合物進一步包括甲醇或另一溶劑。在具體實施例中，結晶水合物係本文所揭示之水合物形式1或水合物形式2。

在每一本發明態樣之一些實施例中，藉由粉末X射線繞射(PXRD)圖案表徵(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)-吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-

3-甲脞之結晶形式。在每一本發明態樣之其他實施例中，藉由拉曼光譜表徵(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶形式。在每一本發明態樣之其他實施例中，藉由¹³C固態NMR光譜表徵(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶形式。在每一本發明態樣之其他實施例中，藉由¹⁹F固態NMR光譜表徵(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶形式。

在其他實施例中，藉由該等方法中之兩者、三者或四者之組合來表徵結晶形式。本文提供包含下列方法中之兩者或更多者之實例性組合：粉末X射線繞射(PXRD)圖案(2θ)；拉曼光譜波數值(cm^{-1})；¹³C固態NMR光譜(ppm)；或¹⁹F固態NMR光譜(ppm)。應理解，可使用兩種、三種或四種技術之其他組合來獨特地表徵本發明之結晶形式，包含本文所揭示之結晶水合物形式1、水合物形式2及乙酸溶劑合物形式3。

應理解，所提及之本文所闡述結晶形式涵蓋(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶溶劑合物及特定而言其結晶乙酸溶劑合物或結晶水合物(包含結晶乙酸溶劑合物形式3及結晶水合物形式1及形式2)。

結晶水合物形式1

在第一較佳態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶水合物(形式1)。

在一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： $8.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： $8.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： $10.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： 8.9 及 $10.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： 8.4 及 $8.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在又一實施例中，水合物形式1具有包括在 2θ 值： 8.4 、 8.9 及 $10.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在一些該等實施例中，PXRD圖案進一步在選自由表1中所列示峰組成之群之 2θ 值處包括一或多個其他峰。

在具體實施例中，水合物形式1具有PXRD圖案，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表1中之峰組成之群之峰($^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)；(b)一個、兩個或三個選自由表2中之峰組成之群之峰($^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)；或(c)在基本上與如圖1中所展示相同之 2θ 值處之峰。

在一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： $2228 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： $1554 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在其他實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： 1554 及 $2228 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： 805 、 1554 及 $2228 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： 1554 、 2228 及 $3063 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： 805 、 1554 、 2228 及 $3063 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在具體實施例中，水合物形式1具有拉曼光譜，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表3中之值組成之群

之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(b)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表4中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；或(c)基本上與如圖4中所展示相同之波數(cm^{-1})值。

在一些實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：113.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：133.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：47.3、113.6及133.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在具體實施例中，水合物形式1具有 ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表5中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；(b)一個、兩個或三個選自由表6中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(c)基本上與如圖7中所展示相同之共振(ppm)值。

在其他實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：-109.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：-116.4 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)。在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值：-109.2及-116.4 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式1具有 ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)表7中之一個、兩個、三個、四個或五個共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；(b)表8中之一個或兩個共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(c)基本上與如圖10中所展示相同之共振(ppm)值。

在其他實施例中，水合物形式1之特徵在於上文針對形式1所闡述並不彼此不一致之實施例中之兩者、三者或四者之組合。可用於獨特地表徵水合物形式1之實例性實施例提供於下文中。

在一實施例中，水合物形式1具有包括在2 θ 值：8.4、8.9及10.4

$^{\circ}20 \pm 0.2$ $^{\circ}20$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。

在一實施例中，水合物形式1具有(a)：包括在 2θ 值： 8.9 $^{\circ}20 \pm 0.2$ $^{\circ}20$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；及(b)包括波數(cm^{-1})值： 1554 及 $2228\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有：(a)包括在 2θ 值： 8.9 $^{\circ}20 \pm 0.2$ $^{\circ}20$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括共振(ppm)值： $113.6 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值： $-109.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有：(a)包括波數(cm^{-1})值： 1554 及 $2228\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；(b)包括共振(ppm)值： $113.6 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值： $-109.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有：(a)包括波數(cm^{-1})值： 1554 及 $2228\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值： $113.6 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有：(a)包括在 2θ 值： 8.9 $^{\circ}20 \pm 0.2$ $^{\circ}20$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括波數(cm^{-1})值： 1554 及 $2228\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(c)包括共振(ppm)值： $113.6 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有包括波數(cm^{-1})值： 805 、 1554 、 2228 及 $3063\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值： -116.4 及 $-109.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式1具有包括共振(ppm)值： 47.3 、 113.6 及 $133.6 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜。

結晶水合物形式2

在第二較佳態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物(形式2)。

在一該實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： $7.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在一該實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： 7.6 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： 7.6 、 9.5 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： 5.6 、 7.6 、 9.5 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。在又一實施例中，水合物形式2具有包括在 2θ 值： 5.6 、 7.6 、 9.5 、 10.2 及 $13.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之PXRD圖案。

在具體實施例中，水合物形式2具有PXRD圖案，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表9中之峰組成之群之峰($^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)；(b)一個、兩個、三個、四個或五個選自由表10中之峰組成之群之峰($^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)；或(c)在基本上與如圖2中所展示相同之 2θ 值處之峰。

在一些實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值： $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在其他實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值： $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在其他實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值： 1611 及 $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值： 804 、 2229 及 $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值： 804 、 1611 、 2229 及 $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在具體實施例中，水合物形式2具有拉曼光譜，其包括：(a)一

個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表11中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；(b)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表12中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)；或(c)基本上與如圖5中所展示相同之波數(cm^{-1})值。

在一些實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：118.9 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：168.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：48.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：118.9及168.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：48.3、118.9及168.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在具體實施例中，水合物形式2具有 ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表13中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；(b)一個、兩個或三個選自由表14中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(c)基本上與如圖8中所展示相同之共振(ppm)值。

在其他實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。在另一實施例中，水合物形式2具有 ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)表15中之一個、兩個或三個共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；(b)表16中之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(c)基本上與如圖11中所展示相同之共振(ppm)值。

在其他實施例中，水合物形式2之特徵在於上文針對形式2所闡述並不彼此不一致之實施例中之兩者、三者或四者之組合。可用於獨特地表徵水合物形式2之實例性實施例提供於下文中。

在一實施例中，水合物形式2具有包括在2 θ 值：5.6、7.6、9.5及

10.2 °2θ± 0.2 °2θ處之峰之粉末X射線繞射圖案。

在一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在2θ值：7.6 °2θ± 0.2 °2θ處之峰之粉末X射線繞射圖案；及(b)包括波數(cm^{-1})值：1611及 $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在2θ值：7.6 °2θ± 0.2 °2θ處之峰之粉末X射線繞射圖案；及(b)包括共振(ppm)值：118.9 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在2θ值：7.6 °2θ± 0.2 °2θ處之峰之粉末X射線繞射圖案；及(b)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在2θ值：7.6 °2θ± 0.2 °2θ處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括共振(ppm)值：118.9 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值：118.9 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值：118.9 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611及2229 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值：118.9

ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611及2229 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(b)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：1611及2229 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；(b)包括共振(ppm)值：118.9 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有包括波數(cm^{-1})值：804、2229及3061 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在 2θ 值：7.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(c)包括共振(ppm)值：118.9 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在 2θ 值：7.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括在 2θ 值：7.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括波數(cm^{-1})值：1611 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；(c)包括共振(ppm)值：118.9 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(d)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，水合物形式2具有包括共振(ppm)值：48.3、

118.9及168.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在又一實施例中，水合物形式2具有：(a)包括共振(ppm)值：-108.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜；及(b)包括共振(ppm)值：48.3、118.9及168.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

結晶乙酸溶劑合物形式3

在第三較佳態樣中，本發明提供(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)-吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物(形式3)。

在一該實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：11.4° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：12.9° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：14.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：12.9及14.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5及12.9° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：11.4及12.9° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5及11.4° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在又一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5、11.4及12.9° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在再一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5、11.4、12.9及14.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。在又一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5、11.4、12.9、14.5及15.3° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 處之峰之PXRD圖案。

在一些該等實施例中，PXRD圖案進一步在選自由以下組成之群

之 2θ 值處包括一或多個峰：17.9、21.1、22.5、23.1及25.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。在具體實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在選自由以下組成之群之 2θ 值處之三或更多個峰之PXRD圖案：10.5、11.4、12.9、14.5、15.3、17.9、21.1、22.5、23.1及25.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。

在具體實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有PXRD圖案，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表17中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$)；(b)一個、兩個、三個、四個或五個選自由表18中之峰組成之群之峰($^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$)；或(c)在基本上與如圖3中所展示相同之 2θ 值處之峰。

在一些實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括波數(cm^{-1})值：2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。在其他實施例中，結晶形式具有包括波數(cm^{-1})值：1613及2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括波數(cm^{-1})值：1552、1613及2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括波數(cm^{-1})值：1552、1613、1643及2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。在其他實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括波數(cm^{-1})值：809及2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。在其他實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括波數(cm^{-1})值：809、2234及3055 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 之拉曼光譜。

在具體實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有拉曼光譜，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表19中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1})；(b)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表20中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1})；(c)一個、兩個、三個或四個選自由表21中之值組成之群之波數(cm^{-1})值($\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1})；或(d)基本上與如圖6中所展示相同之波數(cm^{-1})值。

在一些實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：22.8 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：22.8及140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

在具體實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有 ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)一個、兩個、三個、四個、五個或五個以上選自由表22中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；(b)一個、兩個或三個選自由表23中之值組成之群之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(c)基本上與如圖9中所展示相同之共振(ppm)值。

在形式3之其他實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：-107.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有 ^{19}F 固態NMR光譜(ppm)，其包括：(a)表24中之共振(ppm)值(ppm $\pm$ 0.2 ppm)；或(b)基本上與如圖12中所展示相同之共振(ppm)值。

在其他實施例中，乙酸溶劑合物形式3之特徵在於上文針對形式3所闡述之彼此不同之實施例中之兩者、三者或四者之組合。可用於獨特地表現結晶乙酸溶劑合物形式3特徵之實例性實施例提供於下文。

在一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括在 2θ 值：10.5、11.4、12.9、14.5及15.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。

在一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有：(a)包括在 2θ 值：12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；及(b)包括波數(cm^{-1})值：809及 $2234\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。

在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有：(a)包括在 2θ 值：12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括共振(ppm)值：140.7 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-107.2 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有：(a)包括波數(cm^{-1})值：2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；(b)包括共振(ppm)值：140.7 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(c)包括共振(ppm)值：-107.2 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有：(a)包括在 2θ 值：12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；(b)包括波數(cm^{-1})值：809及 $2234\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；(c)包括共振(ppm)值：140.7 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；及(d)包括共振(ppm)值：-107.2 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：22.8、140.7及170.3 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

其他組合闡述於下文中。在一該實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a)10.5 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；(b) 11.4 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；(c) 10.5及11.4 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；(d) 10.5、11.4及12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；(e) 10.5、11.4、12.9及14.5 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；或(f) 10.5、11.4、12.9、14.5及15.3 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ；及

包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm ± 0.2 ppm；(b)140.7 ppm ± 0.2 ppm；(c)22.8及140.7 ppm ± 0.2 ppm；或(d)22.8、140.7及170.3 ppm ± 0.2 ppm。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a) $10.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(b) $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(c) 10.5 及 $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(d) 10.5 、 11.4 及 $12.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(e) 10.5 、 11.4 、 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；或(f) 10.5 、 11.4 、 12.9 、 14.5 及 $15.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；及

包括共振(ppm)值： $-107.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a) $10.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(b) $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(c) 10.5 及 $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(d) 10.5 、 11.4 及 $12.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(e) 10.5 、 11.4 、 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；或(f) 10.5 、 11.4 、 12.9 、 14.5 及 $15.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；及

包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a) $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(b) 2234 及 $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(c) 2234 、 1613 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(d) 2234 、 1613 、 1643 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

在一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a) $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(b) 2234 及 $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(c) 2234 、 1613 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(d) 2234 、 1613 、 1643 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；及

包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a) $10.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(b) $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(c) 10.5 及 $11.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(d) 10.5 、 11.4 及 $12.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(e) 10.5 、 11.4 、 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；或(f) 10.5 、 11.4 、 12.9 、 14.5 及 $15.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a) $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(b) 2234 及 $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(c) 2234 、 1613 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(d) 2234 、 1613 、 1643 及 $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；及

包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(b)140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(c)22.8及140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；或(d)22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a)2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(b)2234及1613 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(c)2234、1613及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(d)2234、1613、1643及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；及

包括共振(ppm)值：-107.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在又一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(b)140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(c)22.8及140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；或(d)22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm；及

包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a)10.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ；(b) 11.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ；(c) 10.5及11.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ；(d) 10.5、11.4及12.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ；(e) 10.5、11.4、12.9及14.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ；或(f) 10.5、11.4、12.9、14.5及15.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(b)140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(c)22.8及140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；或(d)22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm；及

包括共振(ppm)值：-107.2 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(b)140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；(c)22.8及140.7 ppm $\pm$ 0.2 ppm；或(d)22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm；及

包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a)2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；

(b)2234及1613 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; (c)2234、1613及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; 或
(d)2234、1613、1643及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

在一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)值：
-107.2 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜；及

包括在以下 2θ 值處之峰之粉末X射線繞射圖案：(a)10.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$
 $^{\circ}2\theta$ ；(b) 11.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ ；(c) 10.5及11.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ ；(d) 10.5、
11.4及12.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ ；(e) 10.5、11.4、12.9及14.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ ；或
(f) 10.5、11.4、12.9、14.5及15.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)
值：-107.2 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜；及

包括以下共振(ppm)值之 ^{13}C 固態NMR光譜：(a)22.8 ppm ± 0.2
ppm；(b)140.7 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ ；(c)22.8及140.7 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ ；或
(d)22.8、140.7及170.3 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3具有包括共振(ppm)
值：-107.2 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜；及

包括以下波數(cm^{-1})值之拉曼光譜：(a)2234 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；
(b)2234及1613 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；(c)2234、1613及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或
(d)2234、1613、1643及1552 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

在另一實施例中，(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基
-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-h][2,5,11]苯并氧雜二氮
雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式3之特徵在於下列各項中
之一者、兩者、三者或四者：包括在 2θ 值：10.5及11.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 處
之峰之粉末X射線繞射圖案；包括波數(cm^{-1})值：2234及1613 $\text{cm}^{-1} \pm 2$
 cm^{-1} 之拉曼光譜；包括共振(ppm)值：22.8及140.7 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C
固態NMR光譜；或包括共振(ppm)值：-107.2 ppm $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態
NMR光譜。

在另一實施例中，(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式3之特徵在於下列各項中之一者、兩者、三者或四者：包括在 2θ 值：約10.5、11.4及12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；包括波數(cm^{-1})值：約2234、1613、1643及 $1552\text{cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；包括共振(ppm)值：22.8、140.7及 $170.3\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；或包括共振(ppm)值： $-107.2\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物形式3之特徵在於下列各項中之一者、兩者、三者或四者：包括在 2θ 值：約10.5及11.4 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；包括波數(cm^{-1})值：約2234及 $1613\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；包括共振(ppm)值：22.8及 $140.7\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；或包括共振(ppm)值： $-107.2\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一實施例中，結晶乙酸溶劑合物之特徵在於下列各項中之一者、兩者、三者或四者：包括在 2θ 值：約10.5、11.4及12.9 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 處之峰之粉末X射線繞射圖案；包括波數(cm^{-1})值：約2234、1613、1643及 $1552\text{cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜；包括共振(ppm)值：22.8、140.7及 $170.3\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；或包括共振(ppm)值： $-107.2\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括本文所闡述之任一態樣或實施例之(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式及醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物包括(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜

二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物或結晶水合物及醫藥上可接受之賦形劑。在一特定實施例中，醫藥組合物包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物及醫藥上可接受之賦形劑。在一具體實施例中，結晶乙酸溶劑合物係本文所揭示之溶劑合物形式3。在另一實施例中，醫藥組合物包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物及醫藥上可接受之賦形劑。在具體實施例中，結晶水合物係本文所揭示之水合物形式1或形式2。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物、較佳地人類之異常細胞生長之方法，其包括向哺乳動物投與治療有效量之本發明之醫藥組合物。在一些實施例中，異常細胞生長係藉由間變性淋巴瘤激酶(ALK)介導。在一些該等實施例中，ALK係基因改變之ALK。在其他實施例中，異常細胞生長係藉由ROS1激酶介導。在一些該等實施例中，ROS1激酶係基因改變之ROS1激酶。在常見實施例中，異常細胞生長係癌症，特定而言係NSCLC。在一些該等實施例中，NSCLC係藉由基因改變之ALK或基因改變之ROS1介導。

本發明之醫藥組合物可(例如)呈適於經口投與(例如錠劑、膠囊、丸劑、粉末、持續釋放調配物、溶液、懸浮液)、非經腸注射(例如無菌溶液、懸浮液或乳液)、局部投與(例如軟膏或乳霜)或直腸投與(例如栓劑)之形式。醫藥組合物可呈適於單一投與確切劑量之單位劑型形式。醫藥組合物包含習用醫藥載劑或賦形劑及本發明化合物(作為活性成份)。此外，其可包含其他醫學或醫藥藥劑、載劑、佐劑等。

實例性非經腸投與形式包含活性化合物存於無菌水溶液(例如丙

二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。若期望，則該等劑型可適宜地進行緩衝。

適宜醫藥載劑包含惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。若期望，則醫藥組合物可含有其他成份，例如矯味劑、黏合劑、賦形劑及諸如此類。因此，對於經口投與而言，含有各種賦形劑(例如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(例如澱粉、海藻酸及某些複合矽酸鹽)及黏合劑(例如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起採用。另外，潤滑劑(例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉)通常可用於壓錠目的。類似類型之固體組合物亦可用於軟質及硬質填充明膠膠囊中。較佳材料包含乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇。在期望經口投與水性懸浮液或酏劑時，其中之活性化合物可與各種甜味劑或矯味劑、著色物質或染料及(若期望)乳化劑或懸浮劑以及與諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合等稀釋劑一起組合。

錠劑通常含有1-30%之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(基於w/w)。可使用微晶纖維素及磷酸氫鈣作為錠劑填充劑，且可使用澱粉羥乙酸鈉作為崩解劑。可使用硬脂酸鎂作為潤滑劑且可納入錠劑中或在壓縮期間自外部添加。

彼等熟習此項技術者已知或明瞭使用特定量活性化合物製備各種醫藥組合物之方法。舉例而言，參見**Remington's Pharmaceutical Sciences**, Mack Publishing公司，Easter, Pa.，第15版(1975)。

實例

下文所提供之實例及製備進一步闡釋及例示本發明之特定態樣及實施例。應理解，本發明範圍並不藉由下列實例之範圍限制。

一般方法1.粉末X射線繞射(PXRD)

根據下列一般方案收集圖1、2、3及13中之PXRD數據。

儀器方法：使用Bruker-AXS有限公司之D4粉末X射線繞射儀(裝配有自動換樣器、 θ - θ 測角計、自動光束發散狹縫及LynxEye檢測器)來獲得粉末X射線繞射(PXRD)圖案。藉由放置於低背景腔矽晶圓樣品支架上來準備試樣以供分析。旋轉樣品，同時使用在40 kV/40 mA下操作之X射線管利用銅 $K\alpha_1$ X射線(波長=1.5406埃)輻照。分析係使用以連續模式運行之測角計實施，其設定為在 3° 至 40° 之 2θ 範圍內，每 0.040° 步長計數12秒。在環境條件下收集數據。

峰挑選方法：使用Bruker DIFFRAC Plus軟體(2003版)分析數據。在峰搜尋之前，對形式1及2之PXRD數據文檔(.raw)進行背景校正。通常，使用臨限值1及寬度值0.3進行初步峰指定。目測檢查自動指定之輸出以確保有效性及調節(視需要人工進行)。

為在用於本文所報告量測之Bragg-Brentano儀器(例如Bruker系統)上實施X射線繞射量測，通常將試樣置於具有腔之支架或零背景支架中。然後將試樣支架置於儀器中。使入射X射線光束指向試樣，最初相對於支架平面具有小角度，且然後移動穿過連續增加入射光束與支架平面之間之角度之弧。與該等X射線粉末分析有關之量測差異係源於各種因素，包含：(a)試樣製備中之誤差(例如試樣高度)、(b)儀器誤差(例如平坦試樣誤差)、(c)校準誤差、(d)操作者誤差(包含彼等在測定峰位置時存在之誤差)及(e)材料性質(例如較佳定向及透明誤差)。校準誤差及試樣高度誤差通常使得同一方向上之所有峰皆發生位移。在使用平坦支架時試樣高度之較小差異將使得PXRD峰位置發生較大位移。系統性研究展示，在使用呈典型Bragg-Brentano組態之Shimadzu XRD-6000時，1 mm之試樣高度差使得峰位移高達 $1^\circ 2\theta$ (Chen等人；J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26,63)。該等位移可自 X射線繞射圖鑑別且可藉由補償位移(向所有峰位置值應用系統性校正因子)或再校準儀器予以消除。如上所述，可藉由應

用系統性校正因子以使峰位置達到一致來矯正來自各種機器之量測。一般而言，此校正因子使來自Bruker之所量測峰位置與預期峰位置達到一致且可在0至 $0.2^\circ 2\theta$ 之範圍內。

根據Bragg方程式- $n\lambda = 2d \sin\theta$ ，使用不同波長之量測將得到不同位移。將藉由使用替代波長所生成之該等其他PXRD圖案視為本發明結晶材料之PXRD圖案的替代表示形式且由此屬於本發明之範圍內。

一般方法2.拉曼光譜：Nicolet NXR FT-拉曼

根據下列一般方案收集圖4、5、6及14中之拉曼光譜數據。

儀器方法：使用附接至FT-IR台之Nicolet NXR FT-拉曼附件收集拉曼光譜。光譜儀配備有1064 nm Nd: YVO₄雷射及液氮冷卻之鎢檢測器或室溫InGaAs檢測器。在數據獲取之前，使用聚苯乙烯實施儀器性能及校準驗證。在玻璃NMR管(其在光譜收集期間進行旋轉)中分析試樣。使用0.5 W雷射功率及512共加和掃描收集光譜。收集範圍為3700-50 cm^{-1} 。使用2 cm^{-1} 解析度及Happ-Genzel切趾法記錄所有光譜。

峰挑選方法：在峰挑選之前，將強度正規化至1。使用Thermo Nicolet Omnic 7.3軟體人工鑑別峰。在峰最大值處挑選峰位置，且由此僅在每一側存在斜率時鑑別峰；不包含峰肩。使用標準實踐將峰位置捨入至最接近之整數(0.5上捨入，0.4下捨入)。將正規化峰強度在(1-0.75)、(0.74-0.3)、(0.29-0)之間之峰分別標記為強、中及弱。

一般方法3.固態NMR (ssNMR)光譜：

根據下列一般方案收集圖7、8、9、10、11、12、15及16中之碳CPMAS及氟MAS ssNMR數據。

儀器方法：在0°C之溫度設定點下(形式1及2)或在環境條件下(形式3)於定位至寬口Bruker-Biospin Avance III 500 MHz (1H頻率) NMR

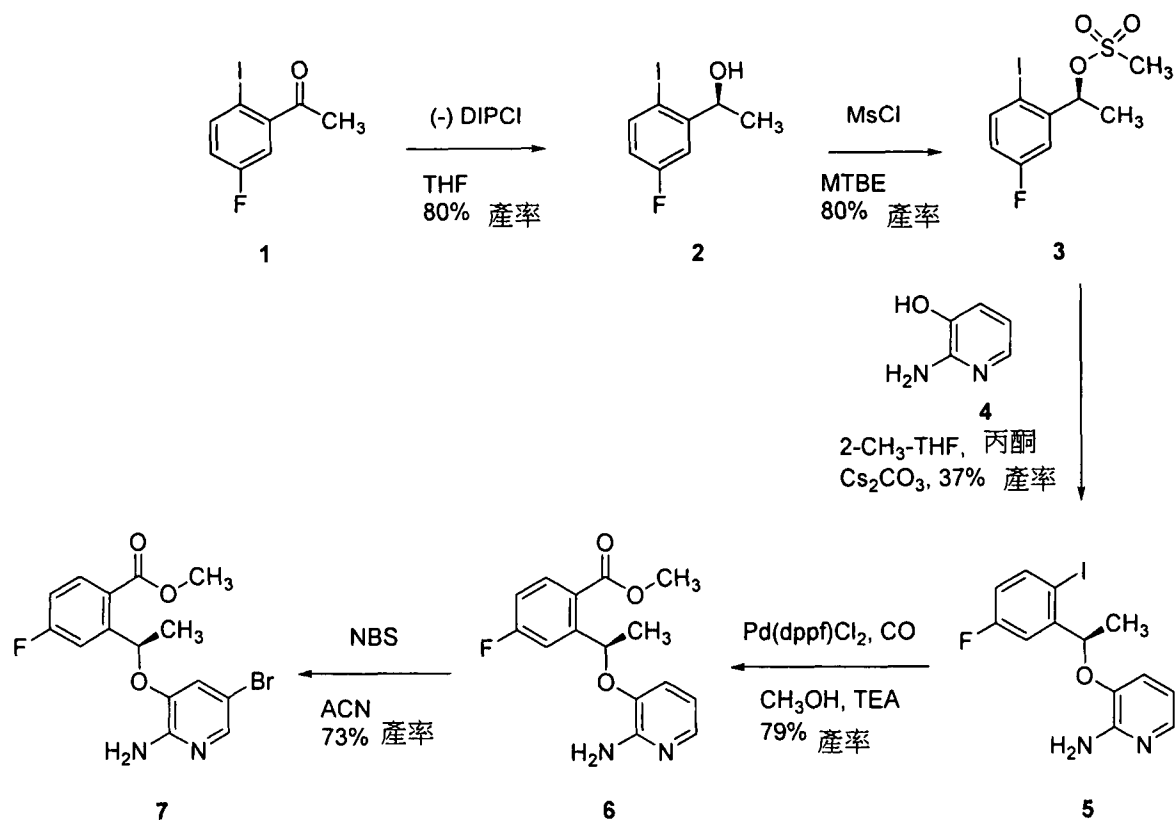
光譜儀中之Bruker-Biospin 2.5 mm CPMAS探針上收集ssNMR光譜。使經填充轉子以魔角定向並以15.0 kHz旋轉。使用質子去偶交叉偏振魔角旋轉(CPMAS)實驗收集碳固態光譜。將交叉偏振接觸時間設定於2.0 ms。在獲取期間應用在大約100 kHz下之相位調變質子去偶。使用結晶金剛烷之外部標準(其高磁場共振設定於29.5 ppm)來參照碳光譜。使用質子去偶魔角旋轉(MAS)實驗收集氟固態光譜。在獲取期間應用在大約100 kHz下之相位調變質子去偶。使用三氟乙酸(50% V/V，存於H₂O中，將其共振於-76.54 ppm)之外部標準來參照氟光譜。

峰挑選方法：

使用Bruker-BioSpin頂部Spin 3.1版軟體實施自動峰挑選。通常，使用5%相對強度之臨限值來初步選擇峰。目測檢查自動峰挑選之輸出以確保有效性及調節(視需要人工進行)。儘管本文報告具體¹³C及¹⁹F固態NMR峰值，但該等峰值因儀器、試樣及試樣製備之差異而存在一定範圍。因峰值中之固有變化，此係固態NMR技術中之常見實踐。結晶固體之¹³C或¹⁹F化學位移(ppm) x軸值之典型變化約為± 0.2 ppm。

合成中間體之製備

(R)-2-(1-((2-胺基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯甲酸甲酯(7)之製備



步驟1：

將存於THF (四氫呋喃)(100 ml)中之(-)-DIPCl ((-)-B-氯二異松蒎基硼烷)(57.1 g, 178 mmol)之溶液冷卻至-20℃至-30℃。然後經由加料漏斗逐滴添加存於THF (100 ml)中之化合物1(31.3 g, 119 mmol)之溶液(30 min添加)。將反應液升溫至室溫(RT)。在2 h之後，將反應液冷卻至-30℃且添加另一部分(-)-DIPCl (38.0 g, 119 mmol)。在30 min之後，將反應液升溫至室溫且在1 h之後，在真空中去除溶劑並將殘餘物再溶於MTBE (甲基第三丁基醚)(200 ml)中。在冰浴下，經由加料漏斗將存於乙醇/THF (15 ml/30 ml)中之二乙醇胺(31 g, 296 mmol)之溶液添加至反應混合物中。觀察到形成白色沈澱物。將懸浮液在回流下加熱2小時，然後冷卻至室溫，過濾並在真空中濃縮母液。將殘餘物懸浮於庚烷/EtOAc (7:3, 200 ml)中並再次過濾。重複此程序直至在濃縮液體之後不再觀察到固體為止。藉由管柱層析(洗脫劑：環己烷/EtOAc, 99:1至96:4)純化最終黃色油狀物。藉由自庚烷重結晶來進一步純化所得無色油狀物以得到白色晶體形式之醇化合物2(25 g, 80%

產率，99%純度及96%對映異構體過量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.74 (ddd, 1 H), 4.99 - 5.04 (m, 1 H), 2.01 (d, 1 H), 1.44 (d, 3 H)。LCMS-ES：無離子化，99%純度。對掌性 GC (管柱CP-Chirasil-DexnCB)：96%對映異構體過量；Rt (次要)：17.7分鐘及Rt (主要)：19.4分鐘。

步驟2：

在冰浴下冷卻存於MTBE (350 mL)中之化合物2(22 g, 83 mmol)之溶液且逐滴添加三乙胺(23 mL, 166 mmol)及隨後甲磺醯氯(9.6 mL, 124 mmol)。然後將反應液升溫至室溫並攪拌3 h。過濾反應混合物並使用EtOAc洗滌固體。在真空中濃縮母液以得到淺黃色油狀物形式之化合物3 (35 g, 80%產率)。此材料未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.82 (ddd, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 1.64 (d, 3 H)。LCMS-ES 無離子化。

步驟3：

將存於2-CH₃-THF (2-甲基四氫呋喃)(600 mL)及丙酮(300 mL)中之Cs₂CO₃(65 g, 201 mmol)及化合物4(13.3 g, 121 mmol)之懸浮液在室溫下攪拌30分鐘，然後在40℃下加熱，隨後經由加料漏斗逐滴添加存於2-CH₃-THF (300 mL)中之化合物3(34.4 g, 80 mmol)之溶液。將所得混合物在75 - 80℃下攪拌24 h。然後經由矽藻土® (CELITE®)使用MTBE過濾反應液，在真空中去除溶劑並藉由矽膠管柱層析法，使用環己烷/EtOAc (9:1至1:1)洗脫純化殘餘物以，得到白色固體形式之化合物5 (14.3 g, 39%產率，90%對映異構體過量)。然後使固體自庚烷/EtOAc重結晶以得到化合物5(10.8 g, 37%產率，95%對映異構體過量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.75 (ddd, 1 H), 6.44 - 6.51 (m, 2 H), 5.34 - 5.39 (m, 1 H), 4.73 (br s, 2 H), 1.61 (d, 3 H)。LCMS-ES *m/z* 359 [M+H]⁺。HPLC

(Chiralpak IC 4.6 × 250 mm) : 95%對映異構體過量 ; Rt (次要) : 10.4 分鐘 ; Rt (主要) : 14.7分鐘 ; 洗脫劑 : 含有0.2% DEA之80%庚烷/20%IPA, 0.7 mL/min。

步驟4 :

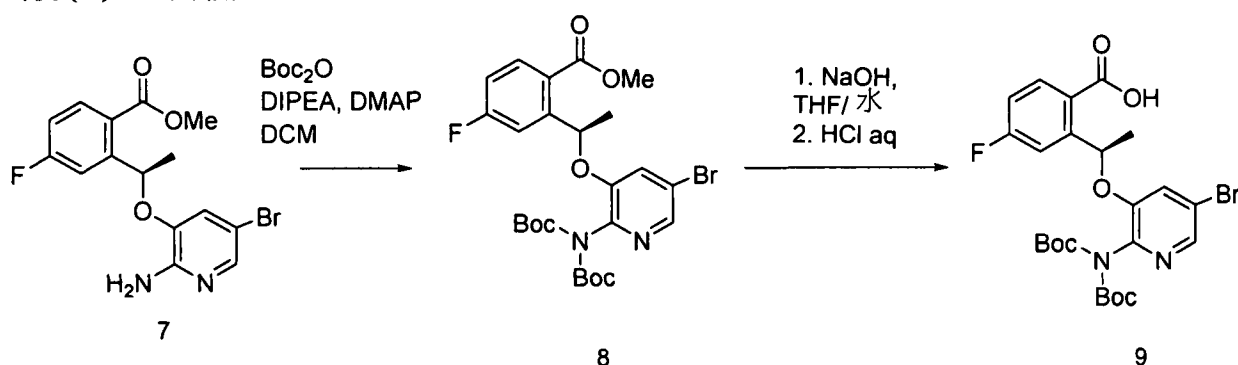
將化合物5(20 g, 57 mmol)溶於甲醇(300 mL)中，並使用三乙胺(TEA)(15.4 mL, 113 mmol)及PdCl₂dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II))(4.1 g, 5.7 mmol)依序處理。將此混合物在100℃及100 psi 一氧化碳氣氛下加熱16小時。LCMS指示起始材料耗盡。經由矽藻土®墊過濾反應混合物，並將濾液蒸發至褐色油狀物。藉由矽膠急驟層析法，使用存於環己烷中之50%至75%乙酸乙酯洗脫純化粗產物，從而提供磚紅色固體形式之純**產物6** (13.0 g, 79%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.75 (br s, 2 H), 6.32 (q, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 7.00 (ddd, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H)。LCMS ES *m/z* 291 [M+H]⁺。

步驟5 :

將化合物6(13.0 g, 45 mmol)溶於乙腈(195 mL)中，並在冰水浴中冷卻至<10℃。將存於乙腈(195 mL)中之NBS (N-溴琥珀醯亞胺)(7.9 g, 45 mmol)之溶液逐滴添加至經冷卻反應混合物中，監測內部溫度以確保其並不升高於10℃。在完成添加之後，將混合物攪拌15分鐘。薄層層析(TLC)(1:1環己烷/乙酸乙酯)展示起始材料消耗。蒸發反應混合物，並將殘餘物再溶於乙酸乙酯(400 mL)中，並使用2 M NaOH水溶液(2 × 300 mL)、及10%硫代硫酸鈉水溶液(300 mL)洗滌。藉由MgSO₄乾燥有機萃取物，並蒸發至紅色油狀物(17.6 g)。在使用存於環己烷中之10%至50%乙酸乙酯洗脫之矽膠上純化粗產物以得到化合物7 (12.0 g, 73%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.74 - 4.81 (br s, 2 H), 6.33 (q, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 7.03 (ddd, 1

H), 7.25 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H) 。 LCMS ES m/z 369/371 $[M+H]^+$ 。使用 10% MeOH (0.1% DEA) 在 CO_2 中於 120 巴下洗脫 Chiralpak AD-H (4.6×100 mm, 5 微米) 管柱。5.0 mL/min 之流速得到 R_t 為 0.6 分鐘之次要異構體及 R_t 為 0.8 分鐘之主要異構體 (99% 對映異構體過量) 。光學旋光度： $[\alpha]_d^{20} = -92.4^\circ$ ($c=1.5$, MeOH) 。

(*R*)-甲基 2-(1-((*N,N*-二-Boc-2-胺基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯甲酸(9)之製備



步驟 1：

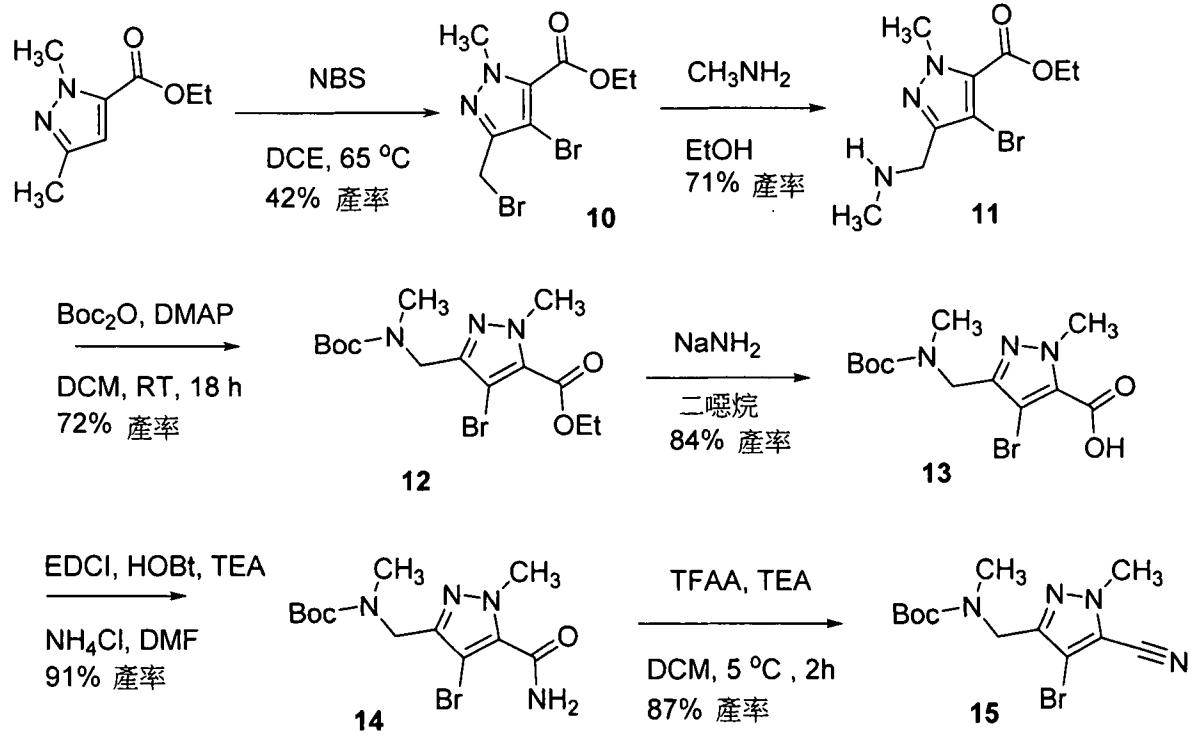
向存於無水 DCM (二氯甲烷)(32000 mL) 中之化合物 7 (2000 g, 5.4 mol) 之溶液中添加 DIPEA (N,N-二異丙基乙基胺)(2100 g, 16.28 mol) 及 DMAP (4-二甲基胺基吡啶)(132 g, 1.08 mol) 。然後將 Boc_2O (二碳酸二-第三丁基酯)(3552 g, 16.28 mol) 逐份添加至混合物中。將反應液在室溫下攪拌過夜。TLC (石油醚/EtOAc = 5:1) 展示反應完成，使用飽和 NH_4Cl (15 L) 將混合物洗滌兩次，然後藉由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以得到粗產物，藉由管柱(矽膠，石油醚/EtOAc，20:1 至 10:1) 純化以得到白色固體形式之化合物 8 (2300 g, 75%) 。

步驟 2：

將化合物 8 (50 g, 87.81 mmol, 100 質量%) 裝填至圓底燒瓶 (RBF，其含有存於水中之四氫呋喃(12.25 mol/L, 5 mL/g, 3060 mmol, 12.25 mol/L) 及存於水中之氫氧化鈉(1 mol/L, 1.5 當量, 131.7 mmol, 1 mol/L)) 中。將雙相混合物在室溫下攪拌 14 小時。添加 1 N HCl 以將

pH調節至 < 2 。然後藉由真空蒸發去除THF。藉由過濾收集沈澱出之產物。使用水沖洗濾餅，提拉乾燥，然後在真空烘箱中乾燥至恒重(48 h, 55°C , 25毫巴)。分離出48.3 g, 99%產率。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (1H, dd, 1H, $J = 5.76$ 及 3.0 Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 2.5$ 及 9.8 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.14 – 7.06 (1H, m), 6.50 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 1.67 (3H, d, $J = 8.4$ Hz), 1.48 (18H, s)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ 170.1, 169.2, 167.6, 165.1, 150.6, 149.2, 148.6, 141.4, 140.7, 135.2, 135.1, 124.2, 122.2, 122.1, 119.9, 115.4, 115.1, 113.4, 113.2, 100.0, 83.4, 73.3, 27.9, 23.9。LCMS ($\text{M}^+ + 1$) 557.2, 555.3, 457.1, 455.1, 401, 0, 399.0。

((4-溴-5-氰基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)(N-甲基)胺基甲酸第三丁基酯(15)之製備



步驟1：

將1,3-二甲基吡唑-5-甲酸乙酯(5.0 g, 30 mmol)溶於1,2-二氯乙烷(200 mL)中，隨後以小份添加NBS (5.3 g, 30 mmol)及過氧化二苯甲醯(727 mg, 3.0 mmol)並在 85°C 下攪拌2小時。冷卻混合物，使用二氯甲

烷稀釋至400 mL，並使用水(2 × 200 mL)洗滌。藉由MgSO₄乾燥有機層，並蒸發以得到化合物**10** (4.1 g, 42%產率)。TLC (EtOAc/環己烷; 1:10; KMnO₄): R_f~0.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)。LCMS ES *m/z* 324/326/328 [M+H]⁺。

步驟2：

將化合物**10**(3.0 g, 9.2 mmol)溶於甲胺溶液(存於乙醇中之33%溶液, 70 mL)中，並在室溫下攪拌16小時。蒸發混合物以得到化合物**11**(1.8 g, 71%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (q, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 2.62 (d, 3 H), 1.41 (t, 3 H)。LCMS ES *m/z* 276/278 [M+H]⁺。

步驟3：

將化合物**11**(1.8 g, 6.5 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，且將混合物冷卻至0°C。逐滴添加存於二氯甲烷(17.5 mL)中之二碳酸二(第三丁基)酯(1.75 g, 8 mmol)之溶液。去除冰浴並將混合物在室溫下攪拌18小時。使用二氯甲烷將混合物稀釋至100 mL，並使用水(2 × 50 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機萃取物，並蒸發以得到化合物**12**(1.8 g, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 - 4.44 (m, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 2.82 - 2.79 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.41 (t, 3 H)。LCMS ES *m/z* 376/378 [M+H]⁺及276/278 [M-BOC]⁺。

步驟4：

將化合物**12**(4 g, 11 mmol)溶於二噁烷(43 mL)中。一次性添加胺化鈉(1 g, 27 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌24 h。在此時間之後，在減壓下去除溶劑以得到白色固體。將材料懸浮於EtOAc (100 mL)中並使用5%檸檬酸溶液(100 mL)洗滌。分離有機相並使用水(100 mL)洗滌，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在真空中去除溶劑以得到黃色膠

形式之化合物**13**(3.1 g, 84%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.27 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H)。LCMS ES *m/z* 348/350 [M+H]⁺及248/250 [M-BOC]⁺。

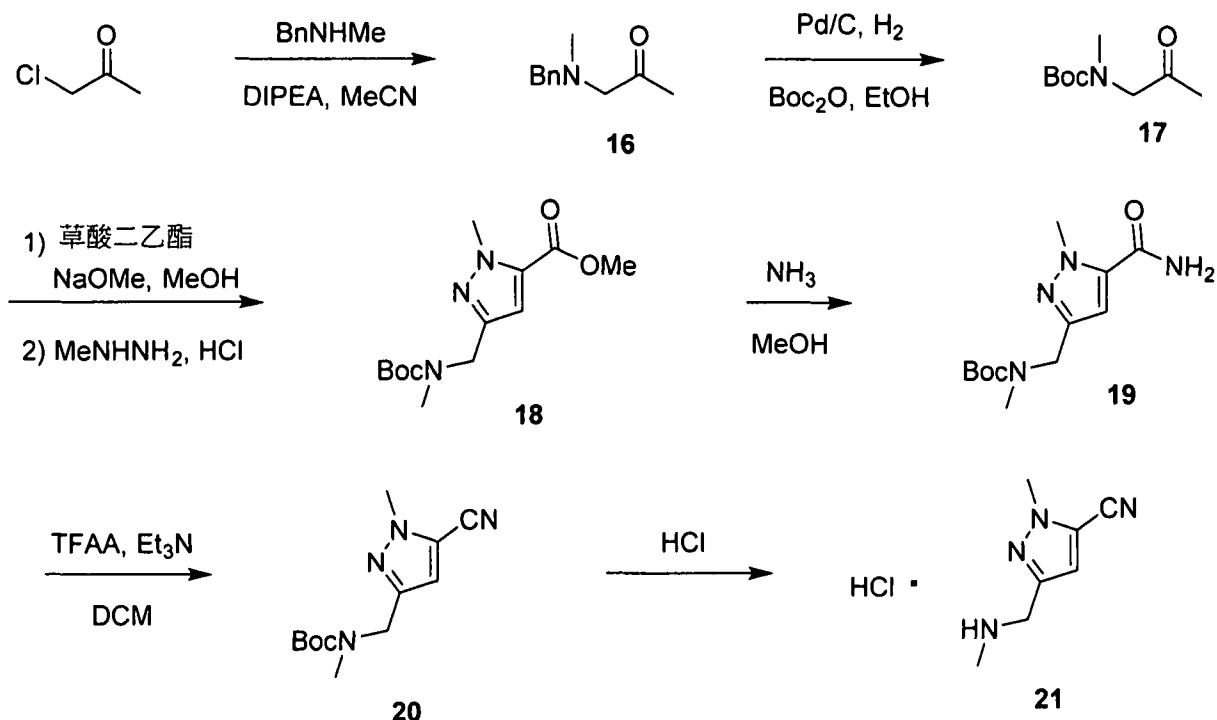
步驟5：

將化合物**13**(3 g, 8.6 mmol)溶於DMF (43 mL, 0.2 M)中。添加HOBt (1.2 g, 8.6 mmol)，隨後添加氯化銨(0.9 g, 17.2 mmol)。然後添加EDCI (2.5 g, 13 mmol)，隨後添加TEA (2.4 mL, 17 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。在18 h之後，在減壓下去除溶劑以得到黃色油狀物(8.0 g)。將殘餘物溶於EtOAc (75mL)中。使用NaHCO₃(飽和溶液，70 mL)洗滌有機相且然後使用鹽水(100 mL)洗滌。藉由MgSO₄乾燥合併之有機層並在真空中去除溶劑以得到暗黃色油狀物形式之化合物**14**(2.7 g, 91%產率)。此材料未經進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (br s, 1 H), 5.95 (br s, 1 H), 4.49 (br s, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.81 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9 H)。LCMS ES *m/z* 347/349 [M+H]⁺及247/249 [M-BOC]⁺。

步驟6：

將化合物**14** (2.7 g, 7.9 mmol)溶於DCM (80 mL, 0.1 M)中。然後添加TEA (3.3 mL, 23.8 mmol)並將反應混合物冷卻至-5°C。經30 min逐滴添加存於DCM (15 mL)中之三氟乙酸酐(2.2 mL, 15.8 mmol)。在添加之後，將反應混合物在0°C下攪拌1 h。在此時間之後，在減壓下去除溶劑以得到暗黃色油狀物。在DCM (100 mL)中稀釋此殘餘物，使用5%檸檬酸、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，藉由MgSO₄乾燥，過濾並在真空中去除溶劑以得到暗黃色油狀物(2.6 g)。藉由反相層析純化粗產物以得到黃色油狀物形式之化合物**15**(2.3 g, 87%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (br s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.83 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9 H)。LCMS ES *m/z* 331/329 [M+H]⁺及229/231 [M-BOC]⁺，鹼離子。

1-甲基-3-((甲基胺基)甲基)-1H-吡唑-5-甲腈(21)之製備



步驟1：

在 16°C 下，經60 min向存於乙腈(6 L)中之 N -苄基甲基胺(2.40 kg, 19.8 mol)及乙基二異丙基胺(2.61 kg, 20.2 mol)中添加氯丙酮(1.96 kg, 21.2 mol) [放熱，溫度保持 $<30^\circ\text{C}$]。將混合物在 22°C 下攪拌18小時，然後濃縮至油性固體。使用MTBE (5 L)研磨殘餘物，且然後經由矽藻土®墊(600 g，頂部)及二氧化矽(1.5 kg，底部)過濾，使用MTBE (8 L)洗滌。蒸發濾液以提供褐色油狀物形式之化合物**16** (3.35 kg, 18.9 mol, 95%)。

步驟2：

在50 psi下於11-L高壓釜中對存於乙醇(5 L)中之化合物**16**(168 kg, 9.45 mol)、Boc酐(2.1 kg, 9.6 mol)及20wt% Pd/C (50% H_2O , 56 g)實施氫化[使用 20°C 夾套放熱至 40°C]。在反應期間使用二氧化碳使氣氛飽和且由此需要排氣及脫氣兩次以確保氫充分吸收並完成反應。總反應時間為約1.5小時。合併兩個試驗(總共18.9 mol)並經由SOLKA-FLOC®墊過濾，使用甲醇洗滌。使用DMAP (45 g, 0.37 mol)處理濾液

並在室溫下攪拌過夜以破壞過量Boc酐。然後將混合物濃縮至乾燥，溶於MTBE (6 L)中並經由酸式矽酸鎂墊(1 kg)過濾，使用MTBE (4 L)洗滌。蒸發濾液以提供橙-褐色油狀物形式之化合物**17**(3.68 kg，約95 wt%，18.7 mol，99%)。

步驟3：

在15℃下，經25 min向存於甲醇(12 L)中之化合物**17**(3.25 kg，約95 wt%，16.5 mol)及草酸二乙酯(4.71 kg, 32.2 mol)中添加存於甲醇中之25 wt%甲醇鈉(6.94 kg, 32.1 mol) [溫度保持<25℃]。將混合物在20℃下攪拌16小時，然後冷卻至-37℃且經5 min添加37%鹽酸(3.1 kg, 31 mol) [溫度保持<-10℃]。將混合物冷卻至-40℃且經7 min添加甲胛(1.42 kg, 30.8 mol) [溫度保持<-17℃]。經90分鐘將混合物升溫至5℃，然後再冷卻至0℃並藉由一次性添加2.4M KHSO₄(6.75 L, 16.2 mol)驟冷[放熱至27℃]。使用水(25 L)及MTBE (15 L)稀釋混合物，並分離各層。使用鹽水(7 L)洗滌有機層且然後繼續使用MTBE (8 L)再萃取水層。蒸發合併之有機物並使用甲苯(2 L)共沸以提供粗製化合物**18**。層析(20 kg二氧化矽，存於己烷中之10-40% EtOAc)以提供橙色油狀物形式之化合物**18** (3.4 kg，約95 wt%，11.4 mol，69%)。

步驟4：

使氨(3 kg, 167 mol)鼓泡進入經冷卻甲醇(24 L)中[溫度保持<18℃]。經30分鐘添加存於甲醇(1.5 L)中之化合物**18**(4.8 kg，約95 wt%，16.1 mol)之溶液並將混合物在25℃下攪拌68小時且然後在30℃下攪拌24小時。合併兩個試驗(來自總共9.68 kg，約95 wt%，步驟3)並濃縮至約13 L體積。經80分鐘緩慢添加水(30 L)，保持溫度為30℃至40℃。將所得漿液冷卻至20℃，過濾，使用水(12 L)洗滌並將濾液提拉乾燥過夜。在45℃下於MTBE (8 L)及己烷(8 L)中研磨固體，然後再冷卻至15℃，過濾，使用己烷(4 L)洗滌並在真空下乾燥以提供灰

白色固體形式之化合物**19**(7.95 kg, 29.6 mol, 90%)。

步驟5：

在0℃下，向存於DCM (30 L)中之化合物**19**(7.0 kg, 26.1 mol)中添加三乙胺(5.85 kg, 57.8 mol)。將混合物進一步冷卻至-6℃，然後經90分鐘添加三氟乙酸酐(5.85 kg, 27.8 mol) [溫度保持於0℃至5℃]。TLC分析展示反應未完成。經2小時添加額外三乙胺(4.1 kg, 40.5 mol)及三氟乙酸(4.1 kg, 19.5 mol)直至TLC展示反應完成為止。在水(40 L)中使反應混合物驟冷[溫度達到23℃]。分離各層並使用DCM (8 L)再萃取水層。繼續使用鹽水(7 L)洗滌有機層，經由二氧化矽墊(3 kg)過濾並使用DCM (10 L)洗脫。蒸發濾液並實施層析(9 kg二氧化矽，洗脫劑：存於己烷中之10-30% EtOAc)。蒸發產物部分並使用IPA共沸以提供橙色油狀物形式之化合物**20**(6.86 kg，約94 wt%，25.8 mol，99%)。

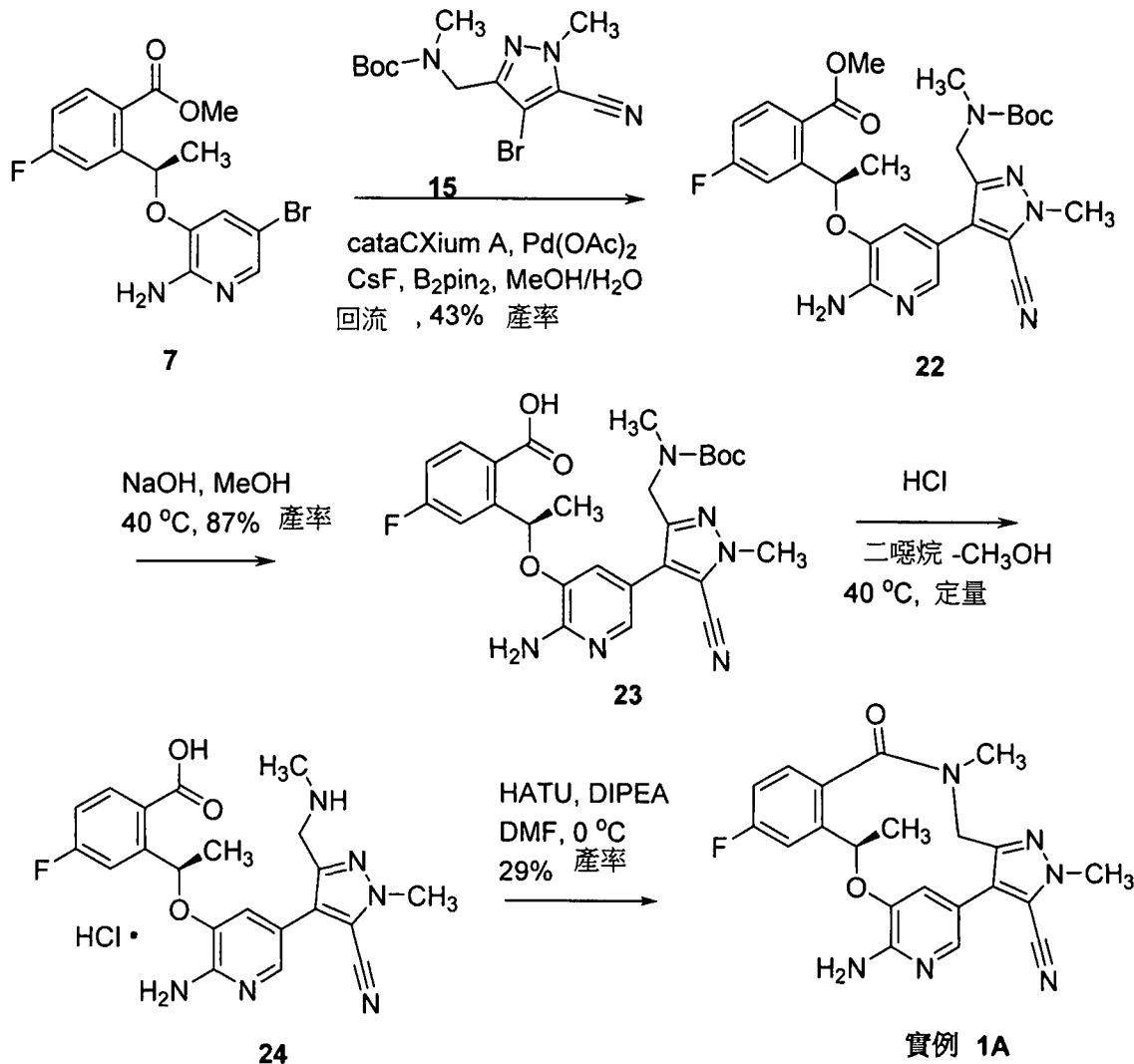
步驟6：

在17℃下，向存於IPA (35 L)中之化合物**20**(6.86 kg，約94 wt%，25.8 mol)中添加37%鹽酸(6.4 L, 77.4 mol)。將混合物加熱至35℃過夜，然後濃縮至潮濕固體並使用額外IPA (8 L)將殘餘水共沸。在45℃下，使用MTBE (12 L)將所得潮濕固體研磨30分鐘，然後冷卻至20℃並過濾，使用MTBE (5 L)洗滌。在真空及45℃下乾燥固體以提供白色固體形式之化合物**21** (4.52 kg, 24.2 mol, 94%)。¹H-NMR與期望產物一致；mp 203-205℃；HPLC 99.3%。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.12 (1H, s), 4.28 (2H, s), 4.09 (3H, s), 2.77 (3H, s)。¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 144.5, 177.8, 114.9, 110.9, 45.9, 39.0, 33.2。LCMS (M⁺+1) 151.1, 138.0, 120.0。

對比實例1A

(10R)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2H-

8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-h][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(非晶型)之製備



步驟 1 :

將乙酸鈣(II)(53 mg, 0.24 mmol)及cataCXium® A (180 mg, 0.5 mmol)一起混合於甲苯(1.5 mL, 脫氣)中且在60°C下經由移液管將所得溶液添加至存於MeOH/H₂O (9:1, 12 mL, 脫氣)中之化合物7 (0.9 g, 2.4 mmol)、化合物15(1.0 g, 3.0 mmol)、雙戊醯二硼(0.9 g, 3.6 mmol)及CsF (1.9 g, 12.6 mmol)之攪拌溶液中。然後將所得混合物在回流下攪拌3 hr。添加另一部分之存於甲苯(1.5 mL, 脫氣)中之乙酸鈣(II)(26 mg, 0.12 mmol)及cataCXium® A (90 mg, 0.25 mmol), 且將黃色反應混合物在60°C下攪拌過夜。在冷卻至室溫之後, 使用EtOAc (150 mL)稀

釋混合物並經由矽藻土®過濾。使用水(100 mL)、然後鹽水(100 mL)洗滌濾液，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。藉由矽膠急驟層析法。使用1:1 EtOAc/環己烷洗脫純化殘餘物，以得到黃色油狀物形式之化合物**22**(570 mg, 43%產率)。TLC (R_f = 0.40, 1:1 EtOAc/環己烷)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (dd, 1 H, J = 9.9, 2.7 Hz), 7.01 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 4.90 (br s, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 2.55 - 2.85 (m, 3 H), 1.68 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.24 (s, 9 H)。LCMS ES m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2：

向存於MeOH (20 mL)中之化合物**22** (69%純度, 0.95 g, 假定 1.05 mmol)之溶液中添加存於水(2 mL)中之NaOH (1.0 g, 25 mmol)之溶液。將混合物在40°C下攪拌3.5小時。使用水(80 mL)稀釋反應液，在旋轉蒸發儀上濃縮20 mL以去除MeOH，並使用MTBE (100 mL)洗滌。然後使用1 M HCl水溶液將水層小心酸化至大約pH 2 (pH試紙)。向混合物中添加氯化鈉(15 g)且使用EtOAc (100 mL)萃取混合物。分離有機層，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發，以得到淺黃色固體形式之化合物**23**(480 mg, 87%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H, J = 10.4, 2.8 Hz), 7.10 (dt, 1 H, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.50 - 6.60 (m, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.60 - 2.80 (m, 3 H), 1.72 (d, 3 H, J = 6.5 Hz)。LCMS ES m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3：

將存於二噁烷中之HCl溶液(4 M, 6.0 mL)添加至存於MeOH (甲醇)(6 mL)中之化合物**23**(480 mg, 0.91 mmol)之溶液中且將反應液在40°C下攪拌2.5小時。然後在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物吸收於MeOH (50 mL)中且添加乙腈(100 mL)，且然後將混合物再

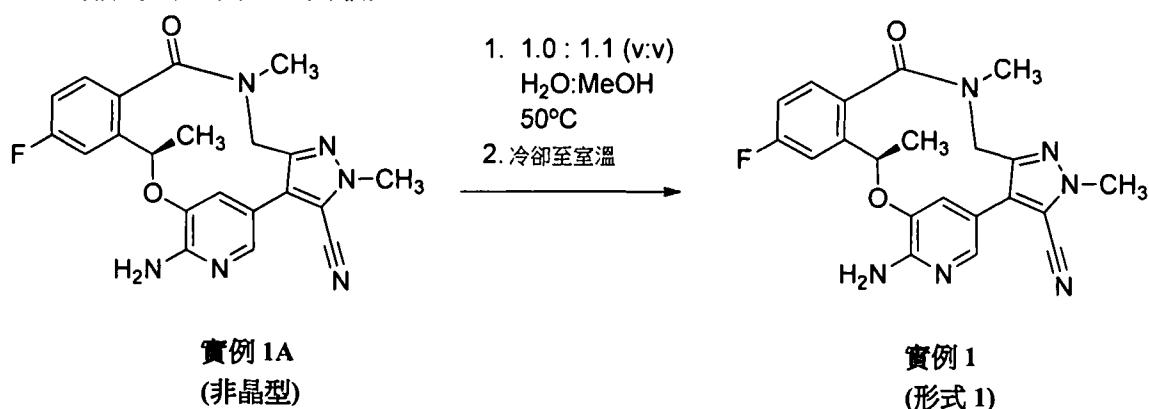
次蒸發至乾燥，得到灰白色固體形式之化合物**24**(400 mg，87%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 5.9 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 7.42 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 2.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 7.16 (dt, 1 H, *J* = 8.5, 2.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, *J* = 11.9, 6.9 Hz), 4.22 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz), 4.14 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz), 4.07 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H, *J* = 5.5 Hz)。LCMS ES *m/z* 425 [M+H]⁺。

步驟4：

在0℃下，經30分鐘將存於DMF (二甲基甲醯胺)(5.0 mL)及THF (0.5 mL)中之化合物**24**(400 mg，假定0.91 mmol，呈HCl鹽形式)及DIPEA (二異丙基乙基胺)(1.17 g, 9.1 mmol)之溶液逐滴添加至存於DMF (10.0 mL)中之HATU (2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽甲銨)(482 mg, 1.27 mmol)之溶液中。在完成添加之後，將混合物在0℃下再攪拌30 min。添加水(70 mL)且使用EtOAc (2 × 60 mL)萃取混合物。使用NaHCO₃飽和水溶液(2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併之有機物，藉由Na₂SO₄乾燥，並蒸發。藉由矽膠管柱層析法，使用70% EtOAc/環己烷洗脫純化殘餘物，得到205 mg淺黃色殘餘物(半固體)。將固體溶於MTBE (7 mL)中且在充分攪拌下緩慢添加環己烷(20 mL)，使產物沈澱。在攪拌30分鐘之後，過濾混合物，且收集非晶型白色固體形式之**實例1A** (110 mg，29%產率)。TLC (*R_f* = 0.40，存於環己烷中之70% EtOAc)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 9.6, 2.4 Hz), 7.21 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 5.6 Hz), 6.99 (dt, 1 H, *J* = 8.0, 2.8 Hz), 6.86 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz), 5.75 - 5.71 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.45 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz), 4.35 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz), 4.07 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 1.79 (d, 3 H, *J* = 6.4 Hz)。LCMS ES *m/z* 407 [M+H]⁺。

實例1

(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式1)之結晶水合物之製備



將如實例 1A (及美國專利公開案第 2013/0252961 號之實例 2) 中所闡述製得之非晶型 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈游離鹼在 50°C 下以 22 mg/mL 之濃度溶於 1.0 : 1.1 (v:v) H₂O:MeOH 中，然後冷卻至室溫。將此漿液粒化大約 72 小時。藉由過濾分離固體並在 60°C 下真空乾燥過夜以產生 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物形式 1。

結晶水合物形式 1 之表徵

PXRD 數據

圖 1 展示根據一般方法 1 收集之 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈游離鹼之結晶水合物形式 1 之 PXRD 數據。

繞射角 2θ ($^{\circ}2\theta$) $\pm$ 0.2 $^{\circ}2\theta$ 處之 PXRD 峰及其相對強度之列表提供於表 1 中。使結晶水合物形式 1 與標準賦形劑區別開來之特徵 PXRD 峰提供於表 2 中 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$)。

表1：結晶水合物形式1之PXRD峰列表(2θ °)

角度	強度%
$^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	%
6.7	15
8.4	47
8.9	71
10.4	100
12.3	16
14.3	15
17.9	11
18.3	21
19.9	16
20.9	17
23.5	12
28.6	13

表2：結晶水合物形式1之獨特PXRD峰列表(2θ °)

角度	強度%
$^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	%
8.4	47
8.9	71
10.4	100

FT-拉曼數據

圖4展示根據一般方法2收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式1之FT-拉曼圖案。

FT-拉曼峰(cm^{-1})及定性強度之列表提供於表3中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。使結晶形式1與標準賦形劑區別開來之特徵FT-拉曼峰(cm^{-1})提供於表4中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。正規化峰強度指示如下：W=弱；M=中；S=強。

表3：結晶水合物形式1之FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
119	S
255	M
277	W
287	W
307	M
322	M
380	W
410	W
422	W
443	W
459	W
477	W
490	W
540	W
559	W
571	W
589	W
623	W
638	W
661	W
692	W
703	W
732	M
777	W
805	W
860	W
888	W
906	W
937	W

948	W
972	W
1070	W
1142	W
1203	W
1218	W
1236	W
1261	W
1301	M
1332	W
1353	W
1367	M
1420	M
1443	M
1554	S
1624	M
2228	M
2945	W
2995	W
3063	W
3335	W

表4：結晶水合物形式1之獨特FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
703	W
777	W
805	W
1554	S
2228	M
3063	W

ssNMR數據

圖7展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式1之碳CPMAS光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照固相金剛烷之外部試樣(在29.5 ppm下)。

結晶形式1之ssNMR ¹³C化學位移(ppm)之列表提供於表5中(ppm± 0.2 ppm)。使結晶形式1與標準賦形劑區別開來之特徵ssNMR ¹³C化學位移(ppm)提供於表6中(ppm± 0.2 ppm)。

表5：結晶水合物形式1之ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
22.1
23.8
24.4
25.1
29.9
31.3
32.0
37.9
47.3
48.4
72.3
111.2
113.6
115.5
117.7
119.4
126.0
128.4

130.2
131.4
132.4
133.6
135.1
136.2
138.0
138.7
141.8
143.1
144.1
150.6
162.8
163.9
164.5
169.6

表6：結晶水合物形式1之獨特ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
47.3
113.6
133.6

圖10展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式1之氟MAS (ssNMR)光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照三氟乙酸(50% V/V，存於H₂O中)之外部試樣(在-76.54 ppm下)。

結晶形式1之ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)提供於表7中(ppm± 0.2 ppm)。使結晶形式1與標準賦形劑區別開來之特徵ssNMR ¹⁹F化學位移

(ppm)提供於表8中(ppm± 0.2 ppm)。

表7：結晶水合物形式1之ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)

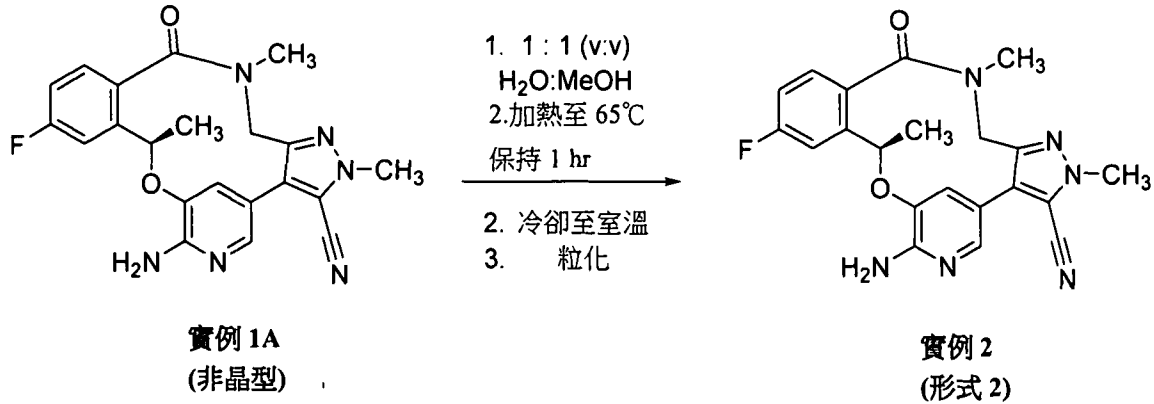
¹⁹ F化學位移[ppm± 0.2 ppm]
-122.5
-116.4
-109.2
-107.2
-103.1

表8：結晶水合物形式1之獨特ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)

¹⁹ F化學位移[ppm± 0.2 ppm]
-116.4
-109.2

實例2

(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式2)之結晶水合物之製備



將如實例1A中所闡述製得之非晶型(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈游離鹼以25 mg/mL之濃度溶於1:1 (v:v) H₂O:MeOH中，加熱至65°C保持1 hr，然後冷卻至室

溫，在輕微攪拌2 hr之後得到漿液。將此漿液粒化大約72 hr。藉由過濾分離固體並在室溫下真空乾燥4 hr以產生(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物形式2。分離呈水合物形式之含有非化學計量量之甲醇之結晶材料。

結晶水合物形式2之表徵

PXRD數據

圖2展示根據一般方法1收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈游離鹼之結晶水合物形式2之PXRD數據。

繞射角2θ °(°2θ)± 0.2 °2θ處之PXRD峰及其相對強度之列表提供於表9中。使結晶水合物形式1與標準賦形劑區別開來之特徵PXRD峰提供於表11中(°2θ ± 0.2 °2θ)。

表9：結晶水合物形式2之PXRD峰列表(2θ °)

角度	強度%
°2θ± 0.2 °2θ	%
5.1	27
5.6	43
6.2	15
7.6	100
9.5	63
10.2	73
11.5	15
11.7	28
12.4	18
12.6	18

13.6	66
13.9	27
15.4	17
15.6	12
16.9	20
17.1	36
17.7	20
18.6	35
18.8	35
19.3	18
19.8	14
20.6	10
21.3	47
22.8	43
23.6	20
23.9	23
24.7	13
24.9	19
25.2	11
29.0	19

表10：結晶水合物形式2之獨特PXRD峰列表(2θ °)

角度	強度%
°2θ± 0.2 °2θ	%
5.6	43
7.6	100
9.5	63
10.2	73
13.6	66

FT-拉曼數據

圖5展示根據一般方法2收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基

-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式2之FT-拉曼圖案。

FT-拉曼峰(cm^{-1})及定性強度之列表提供於表11中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。使結晶形式2與標準賦形劑區別開來之特徵FT-拉曼峰(cm^{-1})提供於表12中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。正規化峰強度指示如下：W=弱；M=中；S=強。

表11：結晶水合物形式2之FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1}	正規化峰強 度
120	S
142	M
219	W
240	W
253	M
278	W
287	W
309	M
321	M
366	W
378	W
410	W
422	W
444	W
457	W
474	W
491	W
537	W
560	W
572	W
589	W

600	W
624	W
637	W
661	W
692	W
705	W
731	W
764	W
777	W
804	W
859	W
887	W
906	W
936	W
948	W
973	W
1052	W
1141	W
1157	W
1203	W
1218	W
1235	W
1259	W
1299	M
1331	W
1354	W
1368	M
1419	M
1443	M
1493	W

1553	S
1611	M
1623	S
2229	M
2926	W
2944	M
2991	W
3004	W
3061	W
3215	W
3325	W

表12：結晶水合物形式2之獨特FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2$	正規化峰強度
cm^{-1}	度
705	W
731	W
777	W
804	W
1611	M
2229	M
3061	W

ss-NMR數據

圖8展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式2之碳CPMAS光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照固相金剛烷之外部試樣(在29.5 ppm下)。

結晶形式2之 ssNMR ^{13}C 化學位移(ppm)之列表提供於表13中(ppm $\pm$ 0.2 ppm)。使結晶形式2與標準賦形劑區別開來之特徵ssNMR

¹³C化學位移(ppm)提供於表14中(ppm± 0.2 ppm)。

表13：結晶水合物形式2之ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
22.7
24.2
24.6
26.2
30.2
31.1
32.4
32.9
36.3
37.0
38.6
39.4
45.9
47.9
48.3
71.7
72.6
110.9
112.6
114.1
114.6
117.2
118.0
118.9
125.4
126.1

126.7
128.3
129.9
131.0
133.0
134.4
135.2
136.8
138.8
139.5
141.6
142.4
143.0
143.8
144.9
145.5
150.4
162.6
163.8
165.8
168.2
169.7

表14：結晶水合物形式2之獨特ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
48.3
118.9
168.2

圖11展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡唑并-[4,3-*h*][2,5,11]

苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式2之氟MAS (ssNMR)光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照三氟乙酸(50% V/V，存於H₂O中)之外部試樣(在-76.54 ppm下)。

結晶形式2之ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)提供於表15中(ppm± 0.2 ppm)。使結晶形式2與標準賦形劑區別開來之特徵ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)提供於表16中(ppm± 0.2 ppm)。

表15：結晶水合物形式2之ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)

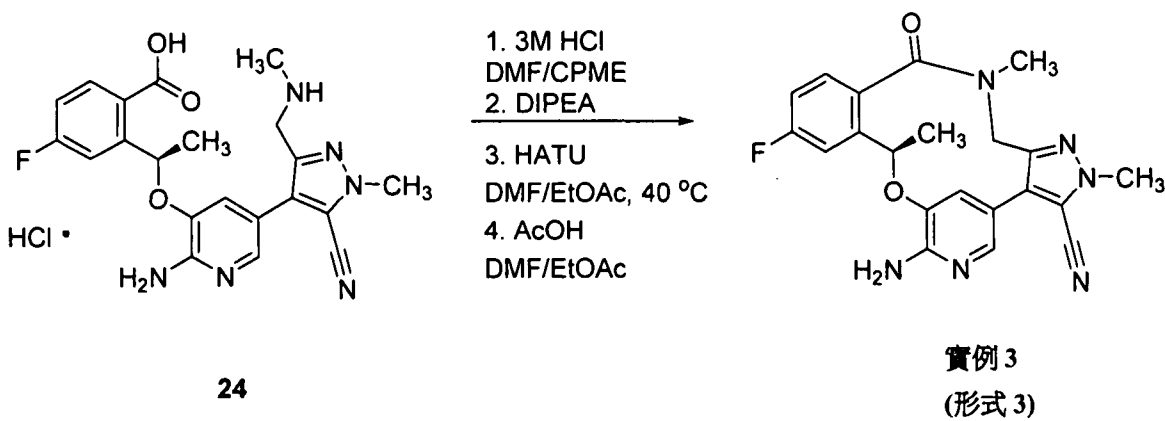
¹⁹ F化學位移[ppm± 0.2 ppm]
-112.4
-110.0
-108.3

表16：結晶水合物形式2之獨特ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)

¹⁹ F化學位移[ppm± 0.2 ppm]
-108.3

實例3

(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式3)之結晶乙酸溶劑合物之製備



使用存於環戊基甲基醚(CPME)中之3 M HCl溶液(8.65 mL, 25.95

mmol)處理存於二甲基甲醯胺(50 mL)中之(R)-2-(1-((2-胺基-5-(5-氟基-1-甲基-3-((甲基胺基)-甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯甲酸鹽酸鹽(化合物24)(10 g, 21.6 mmol, 如實例1A之步驟3中所闡述製得)之溶液。在攪拌5 min之後, 添加二異丙基乙基胺(11.31 mL, 64.8 mmol)。然後在40℃下將所得混合物緩慢(經12 -16 h之時段)轉移至含有存於DMF (50 mL)及EtOAc (50 mL)之溶劑混合物中之HATU (12.33 g, 32.4 mmol)之另一燒瓶中。添加水(200 mL), 隨後添加1 M Na₂CO₃水溶液(50 mL)。在分離各層之後, 使用EtOAc (100 mL)萃取水相。使用1 M Na₂CO₃水溶液(50 mL)及飽和NaCl水溶液(50 mL)連續洗滌合併之有機相。然後將有機溶液在減壓下濃縮至大約100 mL體積並使用標準技術證實水含量為0.1%或更低。過濾所得混合物以得到無顆粒溶液。將濾液在減壓下進一步濃縮至大約30 mL體積。

添加乙酸(1.95 g, 32.4 mmol), 將所得混合物攪拌3 h。藉由過濾收集產物並使用正庚烷沖洗濾餅。在乾燥(40℃, 50 mmHg)至恒重後, 分離灰白色結晶固體形式之**實例3**產物(4.35 g, 43%產率)。分離乙酸溶劑合物形式之結晶材料, 其含有約1分子乙酸/一分子(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈, 如藉由溶液NMR光譜所測定。

結晶乙酸溶劑合物形式3之表徵

PXRD數據

圖3展示根據一般方法1收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈游離鹼之結晶形式3之PXRD數據。

繞射角2θ (°2θ)± 0.2 °2θ處之PXRD峰及其相對強度之列表提供於表17中。使結晶形式3與標準賦形劑區別開來之特徵PXRD峰提供於

表18中($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$)。

表17：結晶乙酸溶劑合物形式3之PXRD峰列表($2\theta^{\circ}$)

角度	強度%
$^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	%
10.5	17
11.4	20
12.9	53
14.5	30
15.3	17
17.2	15
17.9	36
18.3	17
20.0	16
21.1	32
22.5	37
23.1	100
23.4	14
23.8	13
25.9	52
26.2	15
27.0	18
27.2	16
29.3	13
30.2	15
30.3	12

表18：結晶乙酸溶劑合物形式3之獨特PXRD峰(2θ °)

角度	強度%
°2θ± 0.2 °2θ	%
10.5	17
11.4	20
12.9	53
14.5	30
15.3	17

FT-拉曼數據

圖6展示根據一般方法2收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式3之FT-拉曼圖案。

FT-拉曼峰(cm^{-1})及定性強度之列表提供於表19中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。使結晶形式3與標準賦形劑區別開來之特徵FT-拉曼峰(cm^{-1})峰提供於表20中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。使結晶形式3區別開來之獨特且高度特徵性FT-拉曼峰(cm^{-1})之列表提供於表21中($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。正規化峰強度指示如下：W=弱；M=中；S=強。

表19：結晶乙酸溶劑合物形式3之FT拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
113	M
130	M
158	M
185	W
198	W
253	W
262	W
290	W

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
310	W
321	W
362	W
383	W
420	W
442	W
450	W
478	W
492	W
560	W
574	W
594	W
622	W
632	W
646	W
668	W
695	W
708	W
733	W
763	W
774	W
809	W
862	W
888	W
910	W
936	W
950	W
977	W
1046	W
1071	W

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
1087	W
1142	W
1157	W
1211	W
1249	W
1265	W
1305	W
1325	M
1345	W
1351	W
1369	M
1395	W
1423	M
1444	M
1511	W
1552	S
1573	W
1587	W
1613	M
1643	M
2181	W
2234	S
2923	W
2942	W
2994	W
3011	W
3055	W
3194	W

表20：結晶乙酸溶劑合物形式3之獨特FT拉曼峰(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
3055	W
2234	S
1613	M
1643	M
1552	S
1573	W
733	W
774	W
809	W

表21：結晶乙酸溶劑合物形式3之獨特且高度特徵性FT-拉曼峰列表(cm^{-1})

波數， $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	正規化峰強度
2234	S
1613	M
1643	M
1552	S

ss-NMR數據

圖9展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式3之碳CPMAS光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照固相金剛烷之外部試樣(在29.5 ppm下)。

結晶形式3之ssNMR ^{13}C 化學位移(ppm)之列表提供於表22中(ppm $\pm$ 0.2 ppm)。使結晶形式3與標準賦形劑區別開來之特徵ssNMR

¹³C化學位移(ppm)提供於表23中(ppm± 0.2 ppm)。

表22：結晶乙酸溶劑合物形式3之ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
21.1
22.8
33.0
37.4
49.9
73.1
110.9
111.7
115.2
115.9
117.0
126.3
128.6
131.1
131.8
140.7
142.9
144.1
151.3
163.8
165.9
170.3
175.0

表23：結晶乙酸溶劑合物形式3之獨特ssNMR ¹³C化學位移(ppm)

¹³ C化學位移 [ppm± 0.2 ppm]
22.8
140.7
170.3

圖12展示根據一般方法3收集之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并-[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式3之氟MAS (ssNMR)光譜。化學位移係以百萬份數(ppm)表示且參照三氟乙酸(50% V/V，存於H₂O中)之外部試樣(在-76.54 ppm下)。

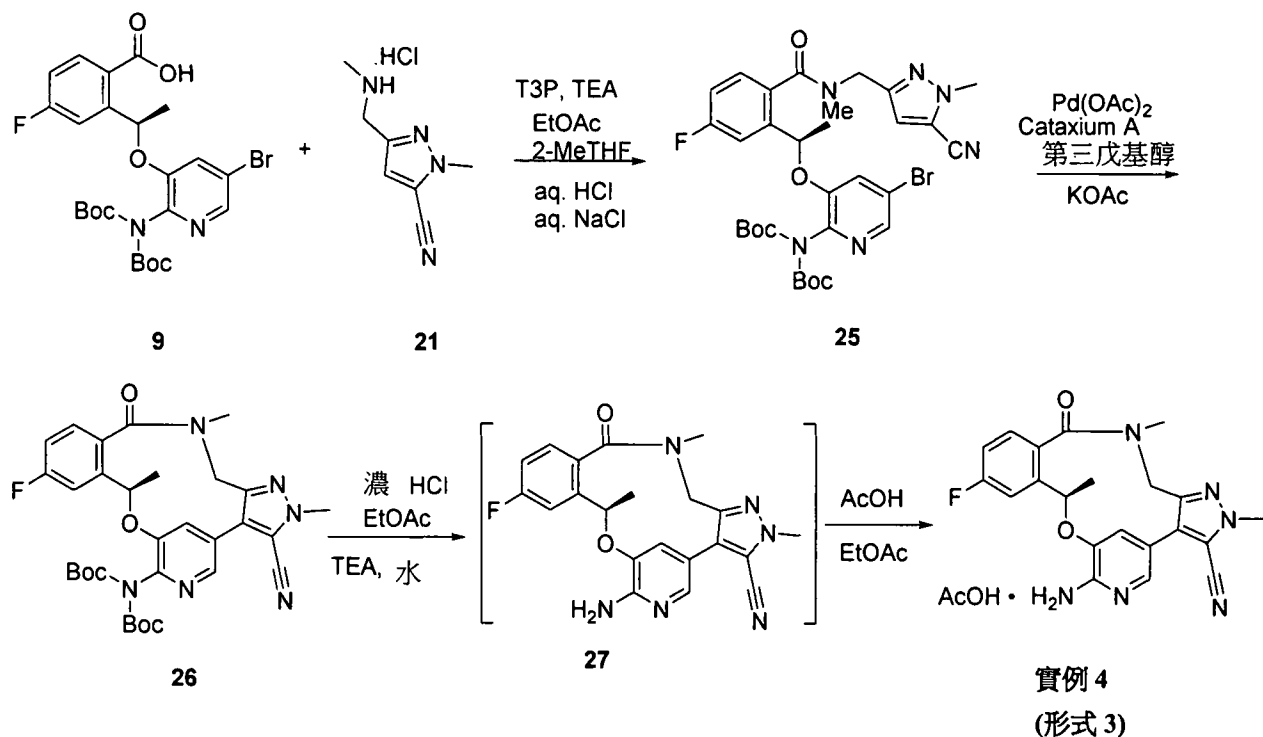
結晶形式3之ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)提供於表24中(ppm± 0.2 ppm)。此峰使結晶形式3與標準賦形劑區別開來。

表24：結晶乙酸溶劑合物形式3之獨特ssNMR ¹⁹F化學位移(ppm)

¹⁹ F化學位移[ppm± 0.2 ppm]
-107.2

實例4

(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式3)之結晶乙酸溶劑合物之替代製備



步驟 1：

在 N_2 下，向反應器皿中裝填化合物**9**(9.97 kg, 17.95 mol)、化合物**21** (3.52 kg, 18.85 mol)及2-甲基四氫呋喃(97 L)。添加三乙胺(7.45 kg, 73.6 mol)同時保持內部溫度低於 35°C 。將反應混合物保持30 min且裝填緩慢存於乙酸乙酯中之50%正丙基膦酸酐(T3P)溶液(22.85 kg, 35.9 mol)，維持內部溫度低於 25°C 。將反應混合物在 20°C 下保持至少2 h直至認為反應完成為止。添加乙酸乙酯(35 L)及水(66 L)，隨後添加0.5 N鹽酸溶液(80 L)。去除水層且使用鹽水溶液(80 L)洗滌有機層。濃縮有機層並使用2-甲基-2-丁醇(80 L)交換溶劑以得到存於2-甲基-2-丁醇中之化合物**25**(23 wt/wt%)溶液。將此溶液分三批直接用於下一步驟，假定自此步驟得到12.00 kg (100%產率)。

步驟 2：

將2-甲基-2-丁醇(100 L)與乙酸鉀(1.8 kg, 18.34 mol)、乙酸鈹(II)(0.10 kg, 0.46 mol)及水(0.10 kg, 5.73 mol)合併。使用氮吹掃所得混合物。添加二(1-金剛烷基)正丁基膦(0.23 kg, 0.43 mol)。添加一定量之20%之化合物**25**(3.97 kg活性物或17.3 L存於2-甲基-2-丁醇中之步

驟1溶液)，且將所得反應混合物在回流下加熱2 h。隨後經5 h時段向反應液中添加存於2-甲基-2-丁醇中之化合物**25**之剩餘溶液。加熱所得混合物直至認為反應完成為止(通常16 - 20 h)。分三批進行此反應步驟，且在一單一批次中進行分離。因此，經由矽藻土®過濾合併之三批以去除不溶性材料。將濾液濃縮至低體積(大約20 L)。添加乙腈(60 L)。將所得混合物加熱至回流2 - 4 h，然後冷卻至室溫用於粒化。過濾所得漿液以得到粗產物形式之化合物**26**。將粗產物與乙酸乙酯(80 L)及Silicycle硫醇(5 kg)合併。將所得混合物加熱2 h，冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮至大約20 L，且將所得漿液粒化並過濾。使用乙酸乙酯(4 L)沖洗濾餅並在真空烘箱中乾燥以得到純產物形式之化合物**26** (4.74 kg, 43.5%，後兩個步驟之總產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.28 (1H, dd, 2.76及9.79 Hz), 7.22 (1H, dd, 5.52及8.53 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.76 Hz), 7.01 (1H, dt, J = 2.50及8.03 Hz), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.76 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.13 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.78 (d, 3H, J = 6.02 Hz), 1.45 (s, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.0, 162.9, 160.4, 148.7, 146.3, 143.0, 140.7, 139.9, 135.5, 129.9, 129.8, 126.1, 123.8, 123.5, 119.7, 113.8, 113.5, 111.6, 108.1, 81.1, 70.1, 45.5, 37.0, 29.7, 26.0, 20.7; LCMS (M+1)⁺ 607.3, 507.1, 451.2。

步驟3：

在N₂下，向反應器中添加化合物**26** (4.74 kg, 7.82 mol)及乙酸乙酯(54 L)。緩慢裝填37%鹽酸(5.19 L, 63.2 mol)同時保持內部溫度低於25°C。將反應混合物攪拌24 - 48 h直至反應完成為止。添加乙酸乙酯(54L)及水(54 L)。然後使用三乙胺處理反應混合物直至達到pH 8 - 9為止。去除水層且然後使用水(2 × 54 L)洗滌有機層。將有機層在減壓下濃縮至大約54 L以得到化合物**27** (未分離)。

步驟4：

將乙酸(1.0 kg, 16.6 mol)添加至含有化合物**27**之有機層中。濃縮反應混合物且然後在室溫攪拌下保持至少3 h。過濾所得漿液。使用乙酸乙酯(2 L)洗滌濾餅並在真空下乾燥以得到3.20 kg (87.8%產率)**實例4**乙酸溶劑合物(形式3)。此材料之光譜數據與根據**實例3**製得之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸形式3之真實試樣相同。

實例5

包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式3)之結晶乙酸溶劑合物之代表性藥物產物調配物

可使用常用於錠劑調配物中之習用賦形劑來製備包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜-環十四炔-3-甲腈之結晶溶劑合物之立即釋放(IR)錠劑。

錠劑通常含有1-30%之(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(基於w/w)。可使用微晶纖維素及磷酸氫鈣作為錠劑填充劑，且可使用澱粉羥乙酸鈉作為崩解劑。可使用硬脂酸鎂作為潤滑劑且可納入錠劑中或在壓縮期間自外部添加。

(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式3)之結晶乙酸溶劑合物之典型立即釋放調配物提供於表26中。亦可使用乳糖作為錠劑填充劑且使用交聯羧甲纖維素鈉作為崩解劑來調配式I化合物。可使用水合物形式1及水合物形式2製備對比組合物。

表25.IR錠劑之典型組成(組成%)

式I化合物	活性成份	1-30
微晶纖維素	填充劑	35-60
無水磷酸氫鈣	填充劑	10-35
澱粉羥乙酸鈉	崩解劑	2-5
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.5-1.5
總錠劑重量		100.0

在壓縮之前使用乾燥粒化製程製造(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]-苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈(形式3)之結晶乙酸溶劑合物之立即釋放(IR)錠劑。在此製程中，將結晶材料與一定比例之上文所概述範圍內之賦形劑摻和且使用輥壓實機對摻合物實施乾式粒化。作為此製程之一部分，研磨粒子。在壓縮之前，將粒子與任一賦形劑(例如硬脂酸鎂)之剩餘部分摻和。

圖 13 展示包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式3之原型藥物產物之PXRD圖案。

圖 14 展示包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式3之原型藥物產物之FT-拉曼圖案。

圖 15 展示包括(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式3之原型藥物產物之碳CPMAS (ssNMR)光譜。

圖 16 展示包括 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶乙酸溶劑合物形式 3 之原型藥物產物之氟 MAS (ssNMR) 光譜。

使 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式 1 與標準調配物賦形劑(在存在於代表性藥物產物調配物中時)區別開來之特徵 PXRD ($2\theta \pm 0.2^\circ$)、FT-拉曼($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)及 ^{13}C 及 ^{19}F ppm ssNMR ($\pm 0.2 \text{ ppm}$) 峰提供於本文之表 2、4、6 及 8 中。

使 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式 2 與標準調配物賦形劑(在存在於代表性藥物產物調配物中時)區別開來之特徵 PXRD ($2\theta \pm 0.2^\circ$)、FT-拉曼($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)及 ^{13}C 及 ^{19}F ppm ssNMR ($\pm 0.2 \text{ ppm}$) 峰提供於本文之表 10、12、14 及 16 中。

使 (10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶形式 3 與標準調配物賦形劑(在存在於代表性藥物產物調配物中時)區別開來之特徵 PXRD ($2\theta \pm 0.2^\circ$)、FT-拉曼($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)及 ^{13}C 及 ^{19}F ppm ssNMR ($\pm 0.2 \text{ ppm}$) 峰提供於本文之表 18、20、21、23 及 24 中。

可對前文作出修改，此並不背離本發明之基礎態樣。儘管已參照一或多個具體實施例極其詳細地闡述本發明，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可對本申請案中具體揭示之實施例作出變化，且該等修改及改良仍屬於本發明之範圍及精神內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲脞之結晶乙酸溶劑合物。
2. 如請求項1之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括在 2θ 值： $12.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
3. 如請求項1之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括在 2θ 值： 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
4. 如請求項1之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括在 2θ 值： 11.4 、 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
5. 如請求項1之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括在 2θ 值： 10.5 、 11.4 、 12.9 及 $14.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
6. 如請求項1之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括在 2θ 值： 10.5 、 11.4 、 12.9 、 14.5 及 $15.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
7. 如請求項1至6中任一項之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜(Raman spectrum)。
8. 如請求項1至6中任一項之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： 809 及 $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
9. 如請求項1至6中任一項之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： 809 、 2234 及 $3055 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
10. 如請求項1至6中任一項之結晶乙酸溶劑合物，其具有：
(a)包括共振(ppm)值： $-107.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜；
(b)包括共振(ppm)值： $140.7 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；或
(c)(a)及(b)二者。

11. 如請求項1至6中任一項之結晶乙酸溶劑合物，其具有包括共振(ppm)值：22.8、140.7及170.3 ppm $\pm$ 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。
12. 一種(10*R*)-7-胺基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-側氧基-10,15,16,17-四氫-2*H*-8,4-(亞甲基)吡啶并[4,3-*h*][2,5,11]苯并氧雜二氮雜環十四炔-3-甲腈之結晶水合物。
13. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值：8.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
14. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值：8.9及10.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
15. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值：8.4、8.9及10.4 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
16. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值：1554 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
17. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值：1554及2228 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
18. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值：805、1554、2228及3063 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
19. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有：(a)包括共振(ppm)值：-109.2 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜；(b)包括共振(ppm)值：113.6 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜；或(c)(a)及(b)二者。
20. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有包括共振(ppm)值：-116.4及-109.2 ppm ± 0.2 ppm之 ^{19}F 固態NMR光譜。
21. 如請求項12至15中任一項之結晶水合物，其具有包括共振(ppm)值：47.3、113.6及133.6 ppm ± 0.2 ppm之 ^{13}C 固態NMR光譜。

22. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值： $7.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
23. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值： 7.6 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
24. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值： 7.6 、 9.5 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
25. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值： 5.6 、 7.6 、 9.5 及 $10.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
26. 如請求項12之結晶水合物，其具有包括在 2θ 值： 5.6 、 7.6 、 9.5 、 10.2 及 $13.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰之粉末X射線繞射圖案。
27. 如請求項12或22至26中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
28. 如請求項12或22至26中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： 1611 及 $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
29. 如請求項12或22至26中任一項之結晶水合物，其具有包括波數(cm^{-1})值： 804 、 2229 及 $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼光譜。
30. 如請求項12或22至26中任一項之結晶水合物，其具有：
(a)包括共振(ppm)值： $-108.3 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{19}F 固態NMR光譜；
(b)包括共振(ppm)值： $118.9 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜；或
(c)(a)及(b)二者。
31. 如請求項12或22至26中任一項之結晶水合物，其具有包括共振(ppm)值： 48.3 、 118.9 及 $168.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 之 ^{13}C 固態NMR光譜。
32. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至11中任一項之結晶乙酸溶劑合物或如請求項12至31中任一項之結晶水合物及醫藥上可接受之賦形劑。

33. 一種如請求項1至11中任一項之結晶乙酸溶劑合物或如請求項13至31中任一項之結晶水合物之用途，其用以製造用於治療哺乳動物之異常細胞生長之醫藥。

圖式

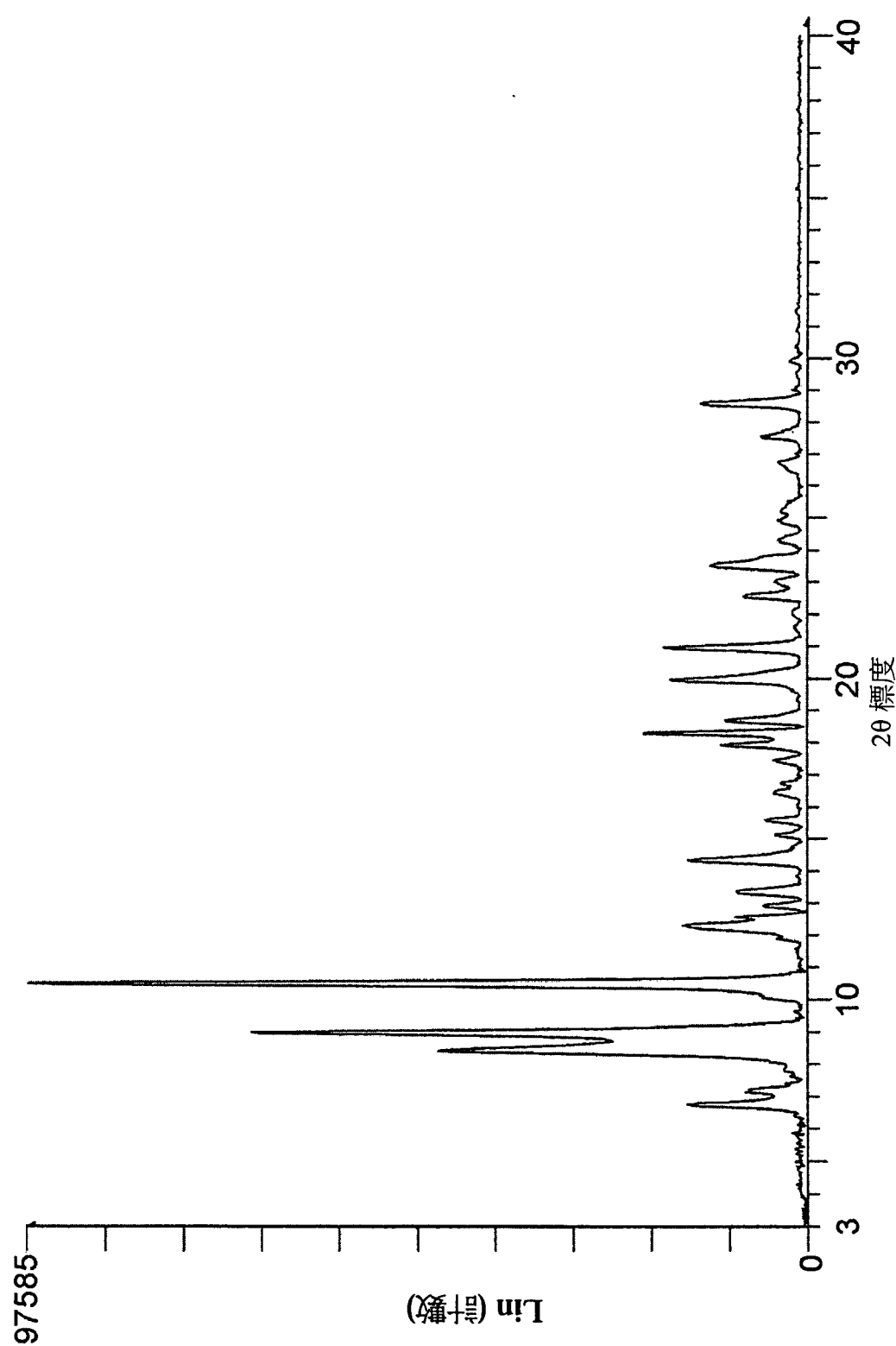
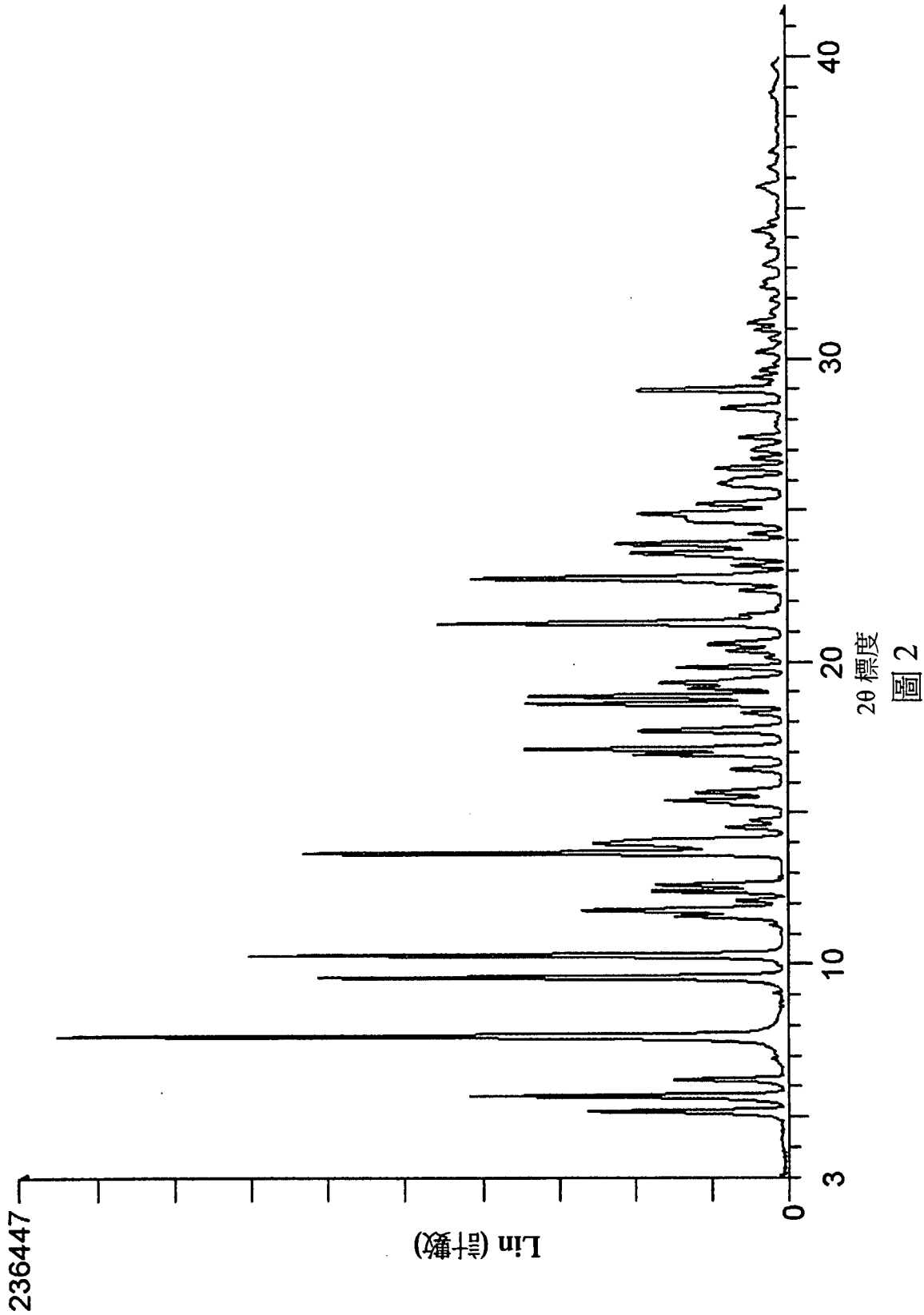


圖 1





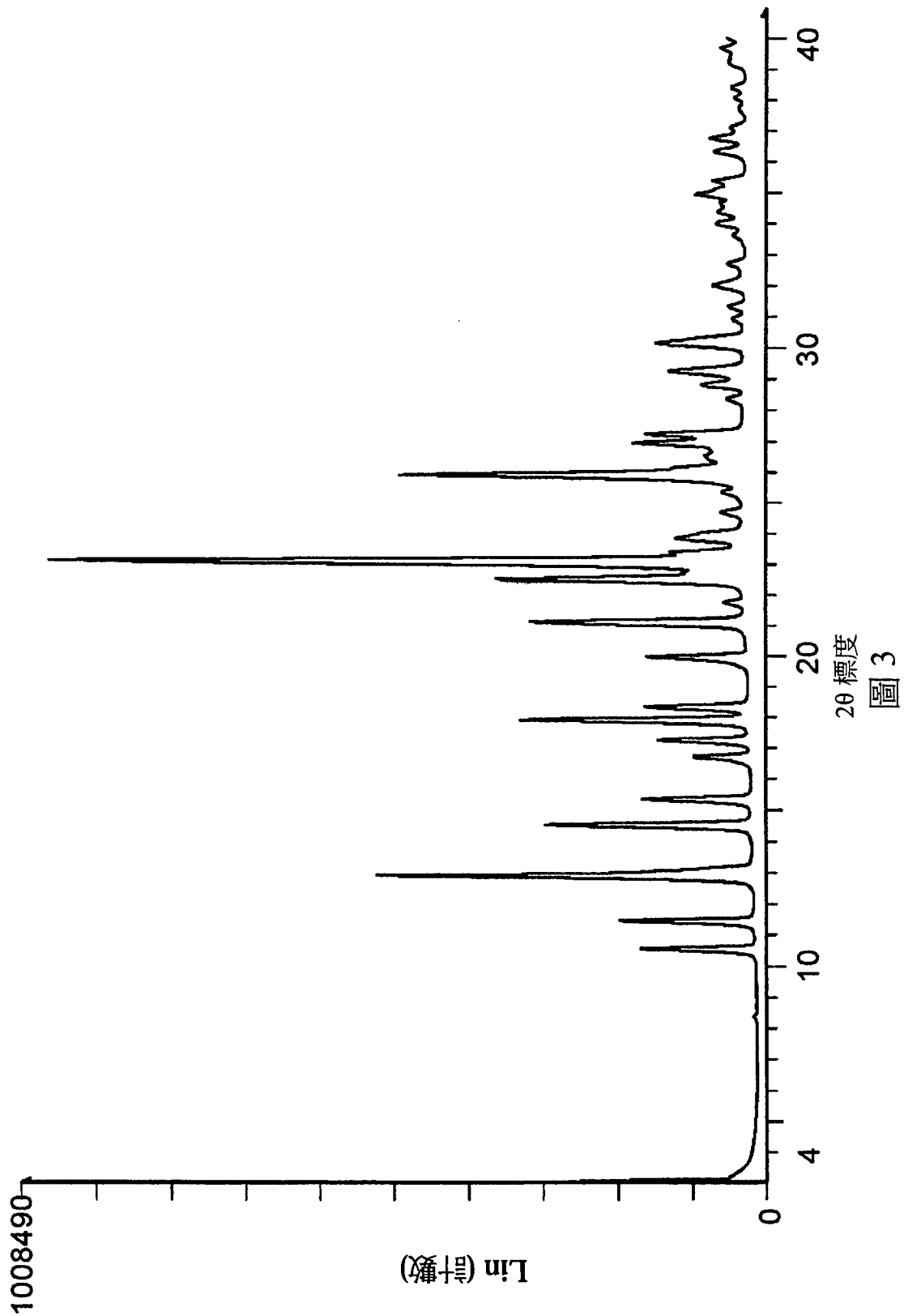


圖 3

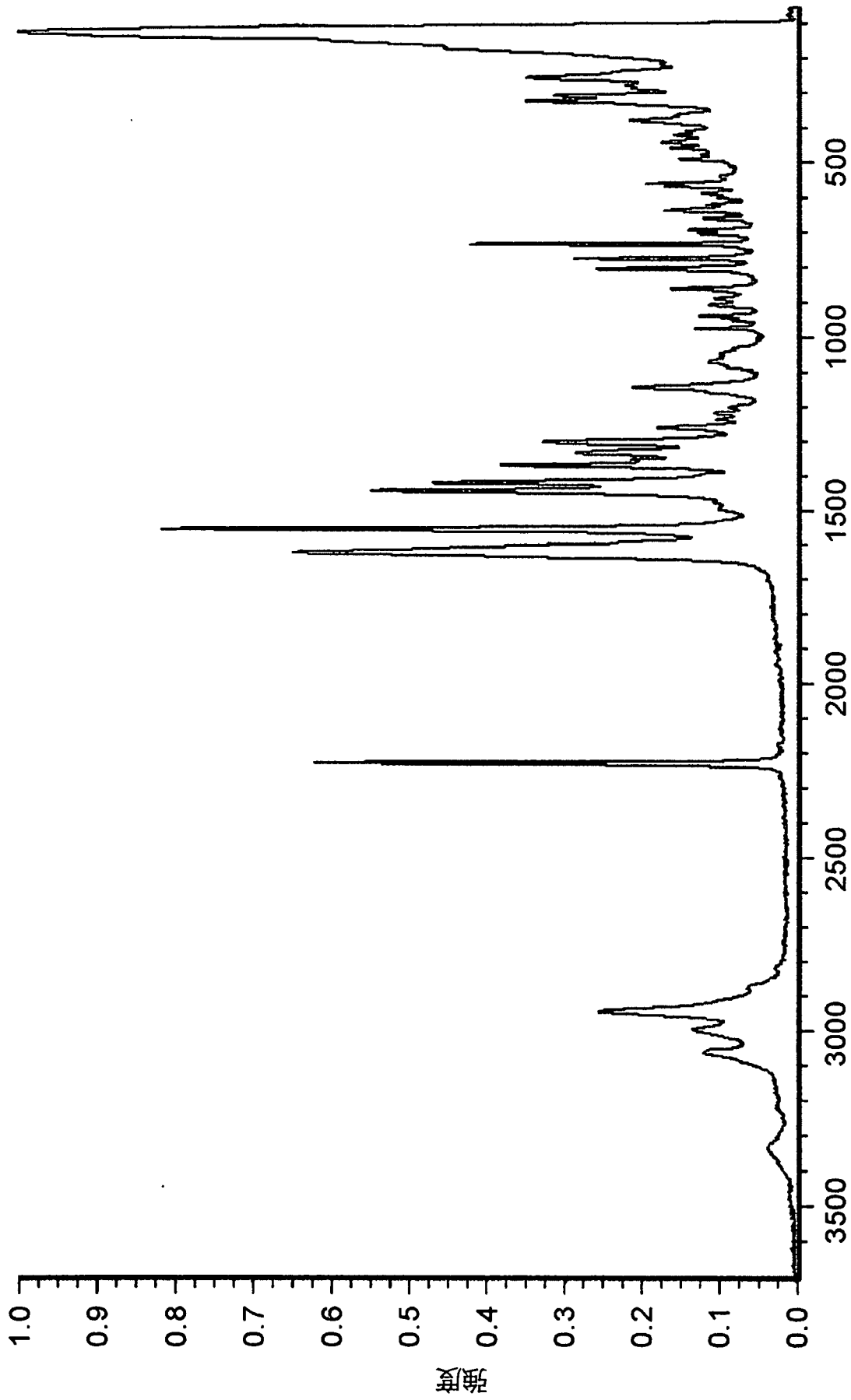


圖 4
拉曼位移 (cm-1)

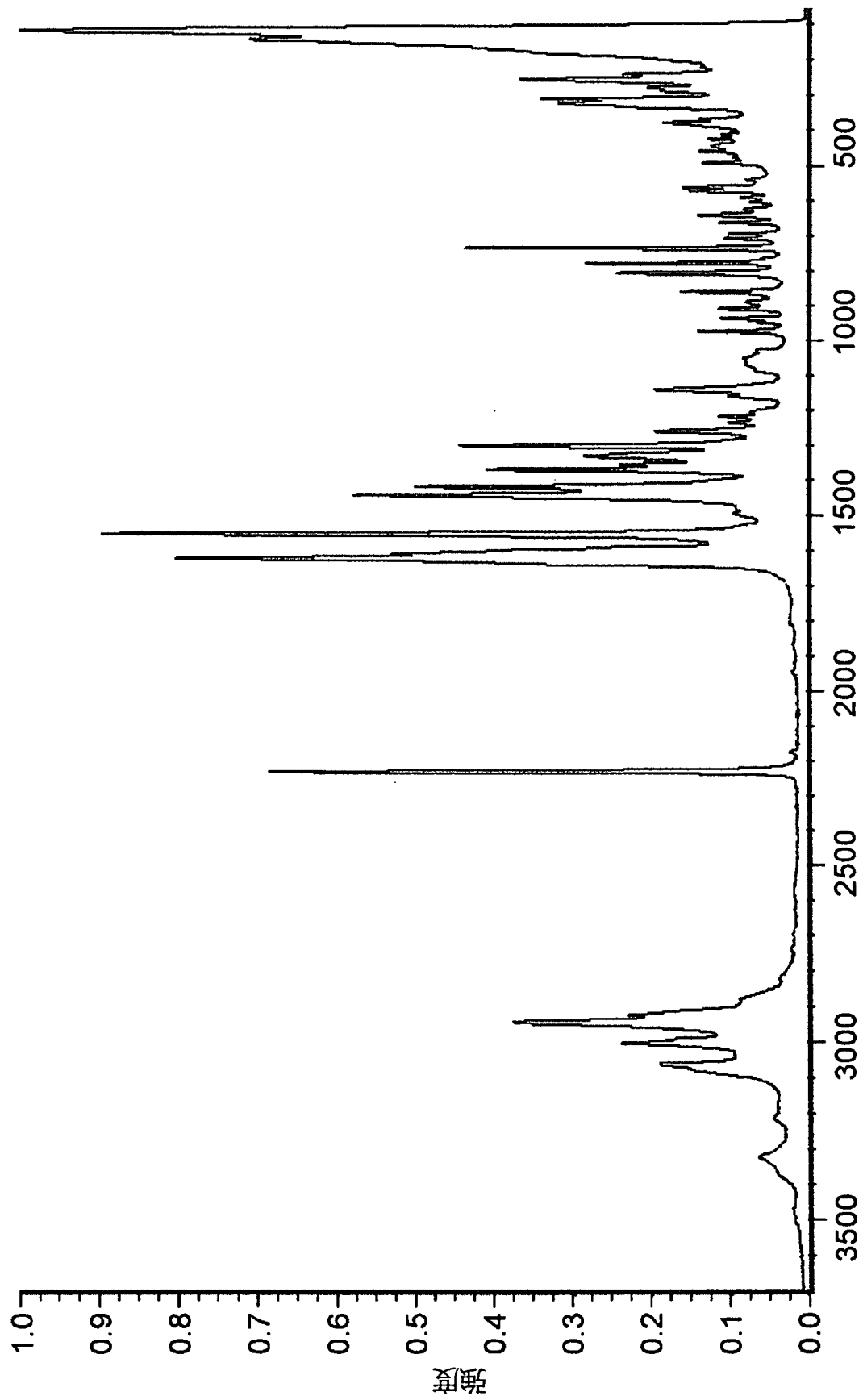


圖 5
拉曼位移 (cm-1)

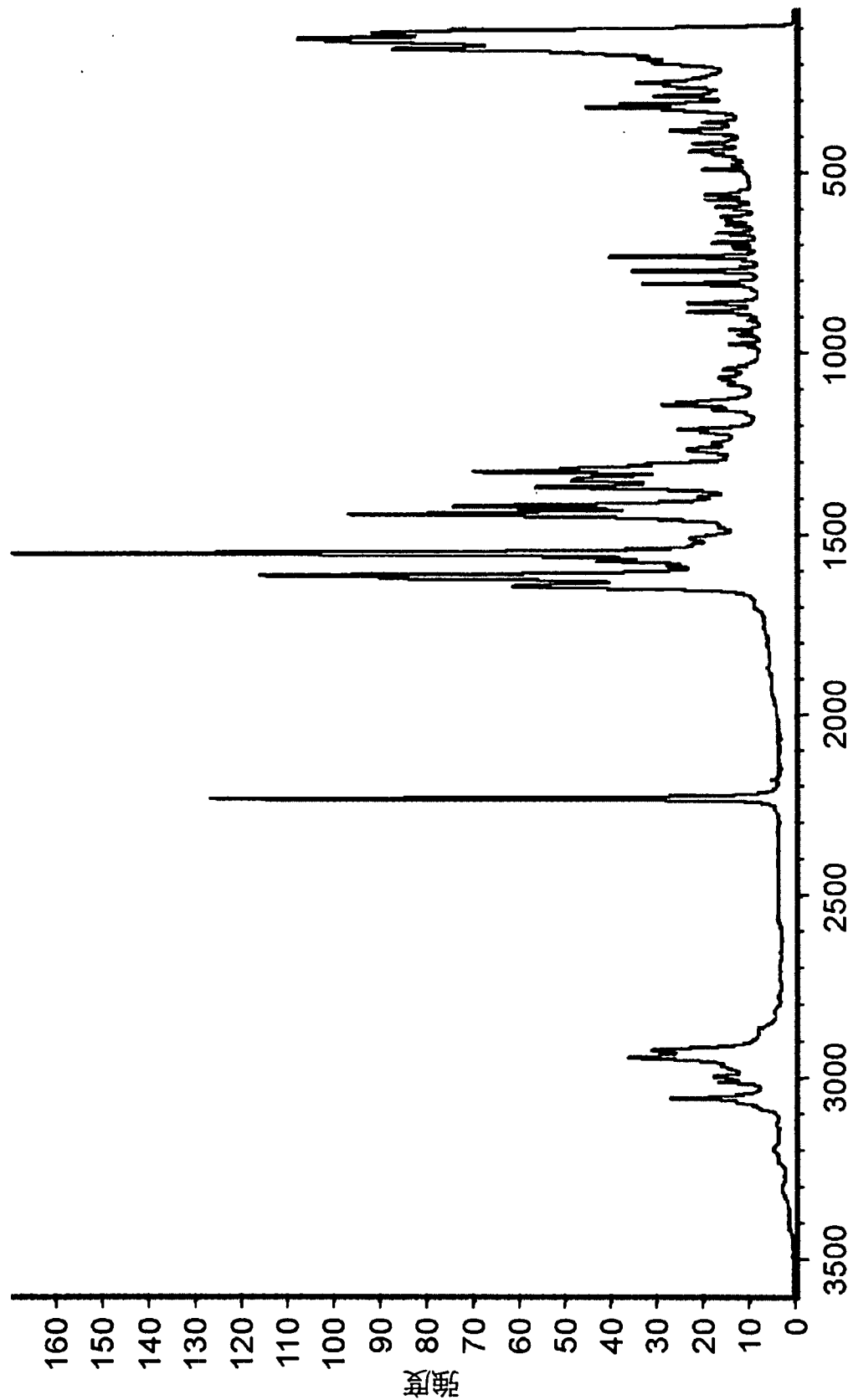


圖 6

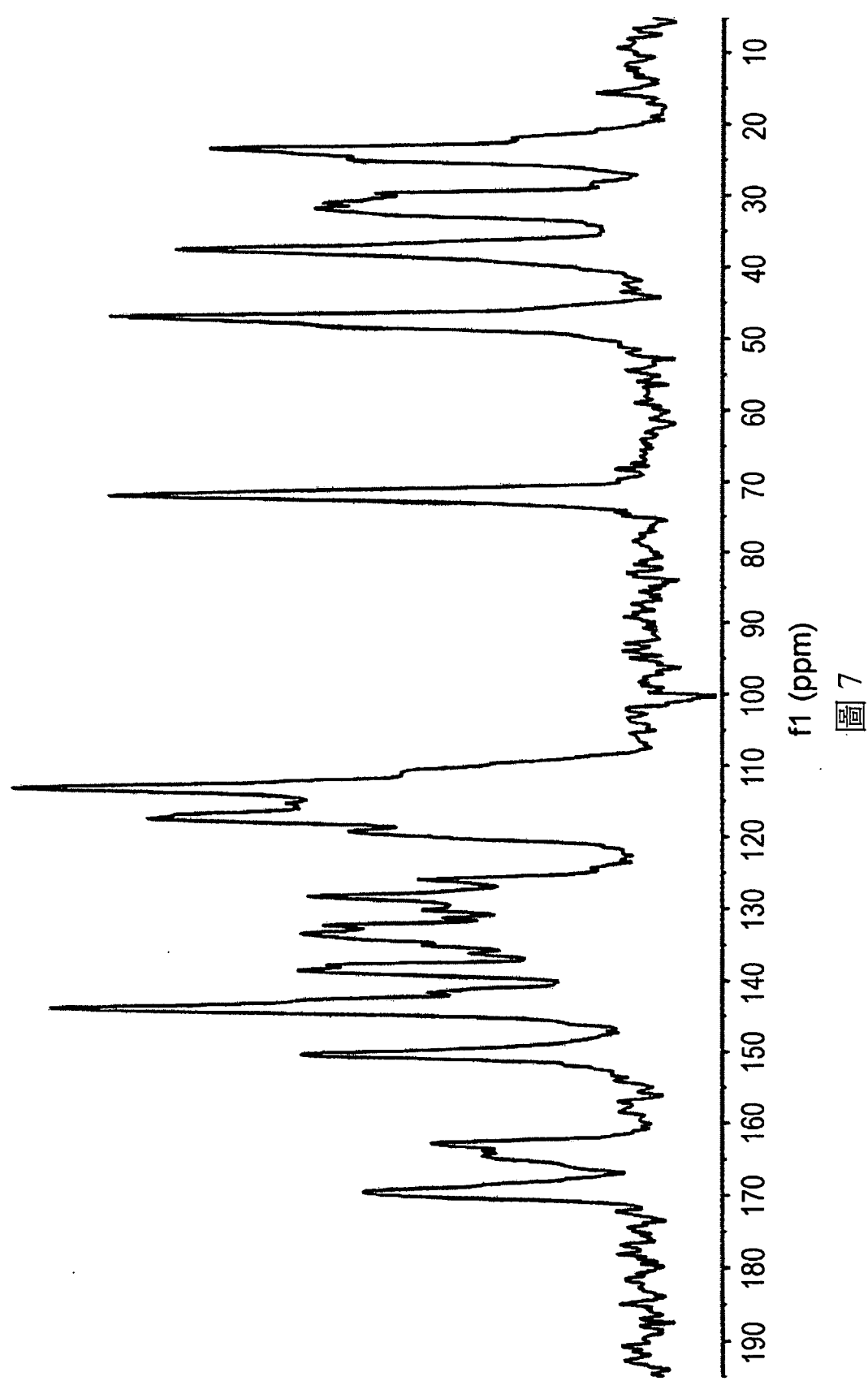


圖 7

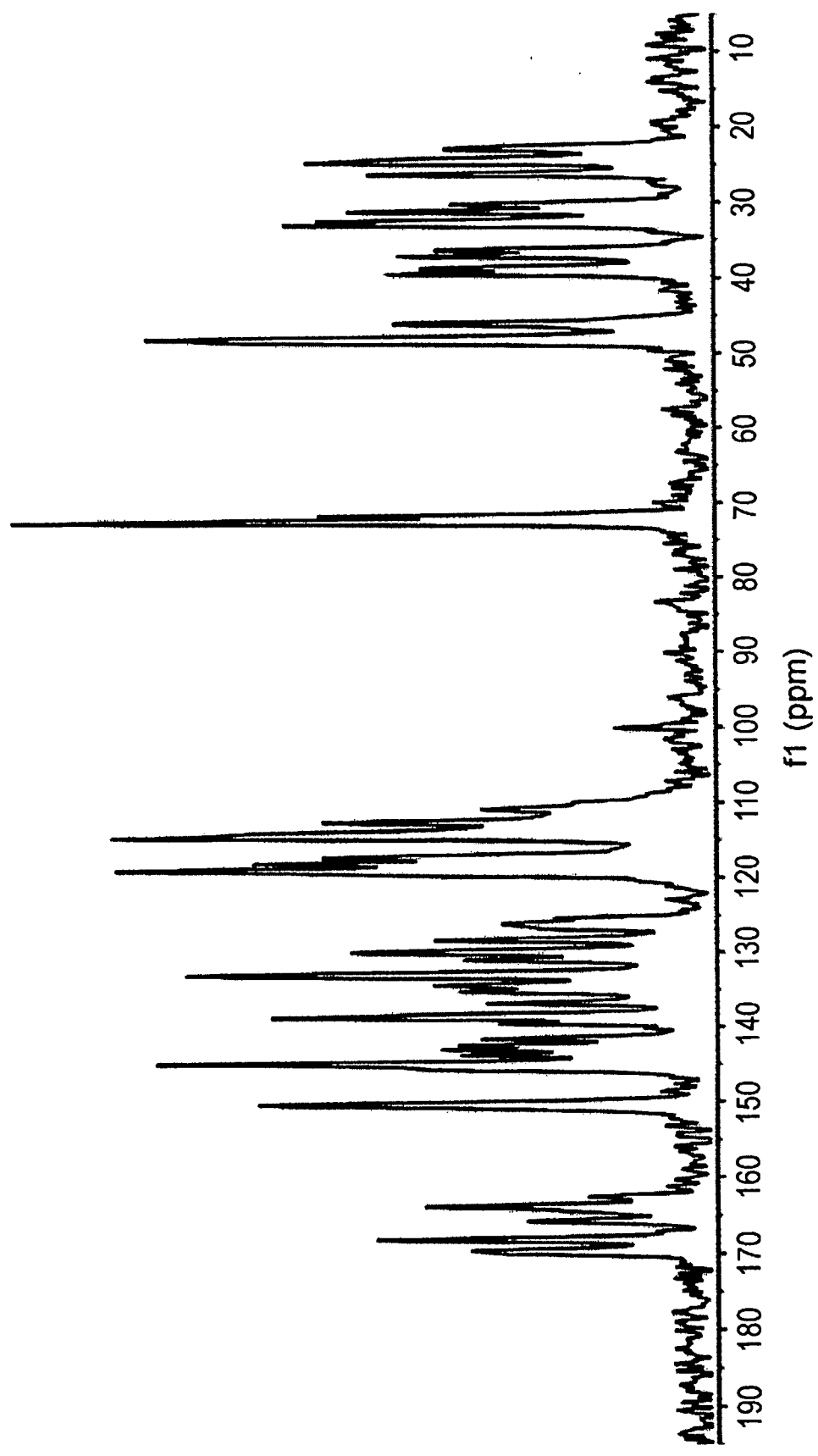


圖 8

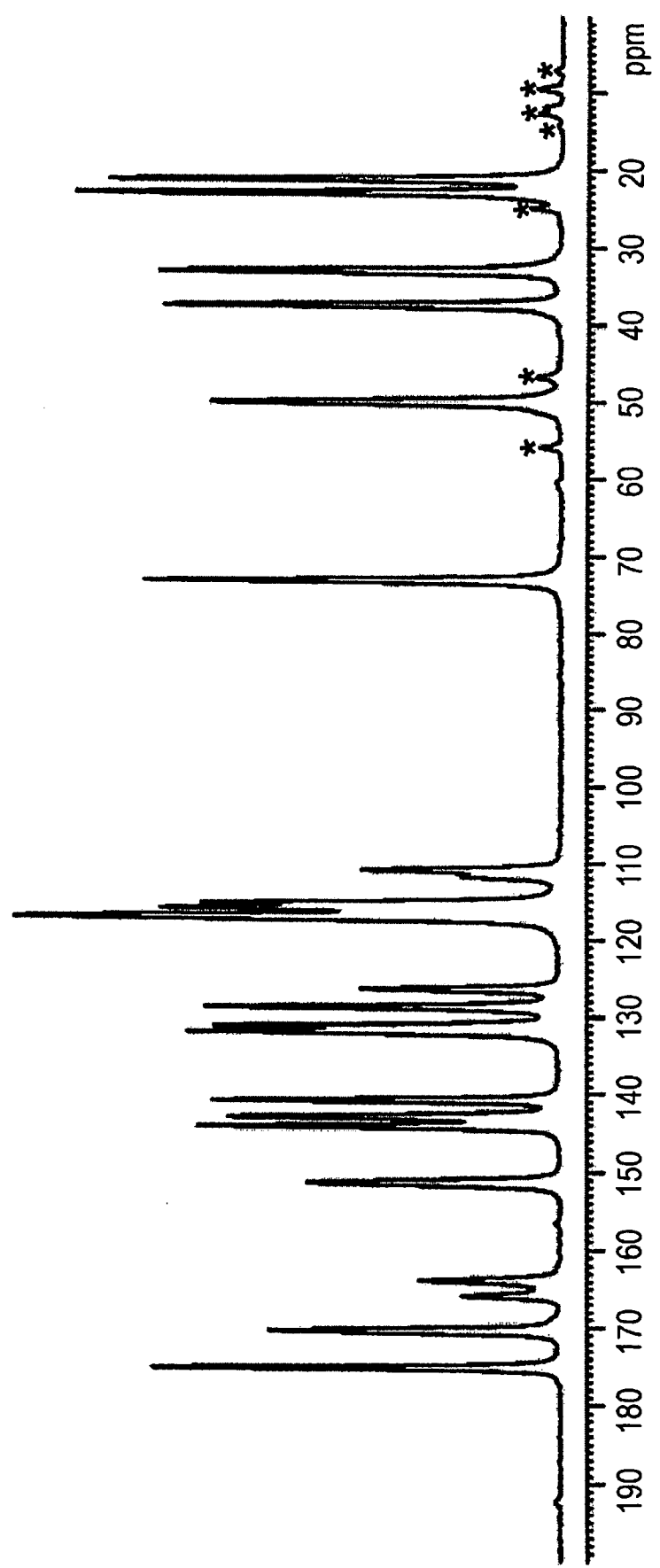
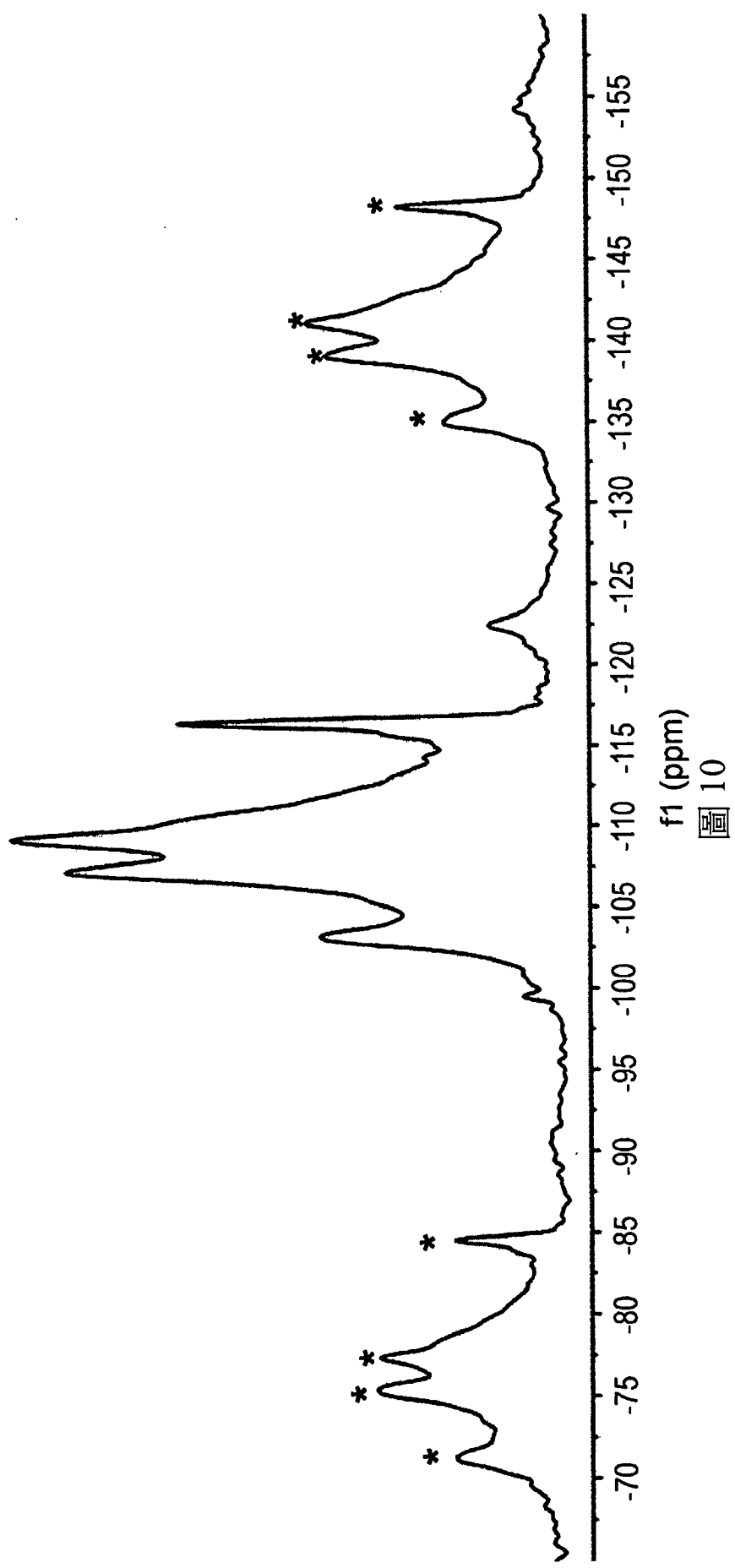


圖 9



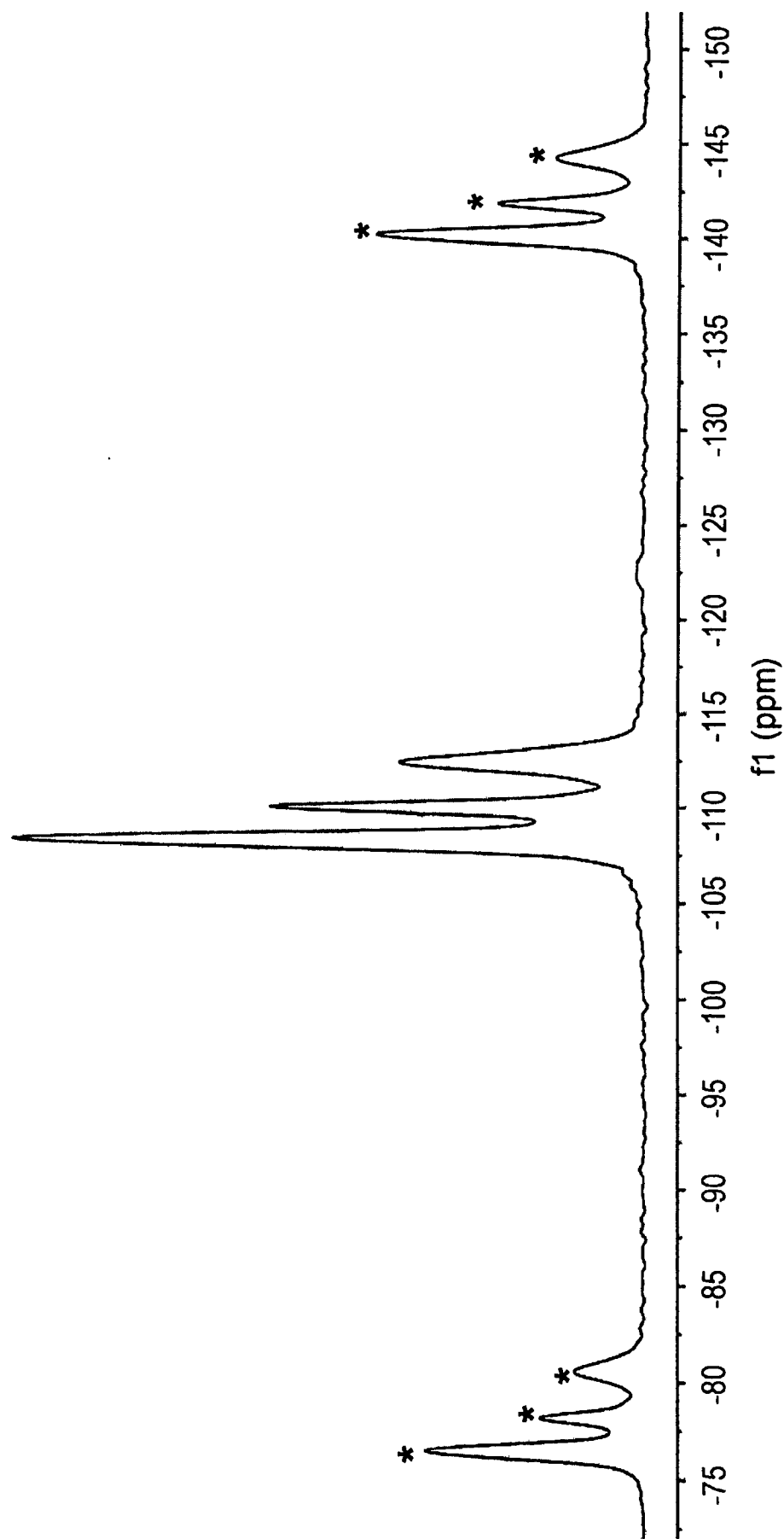


圖 11

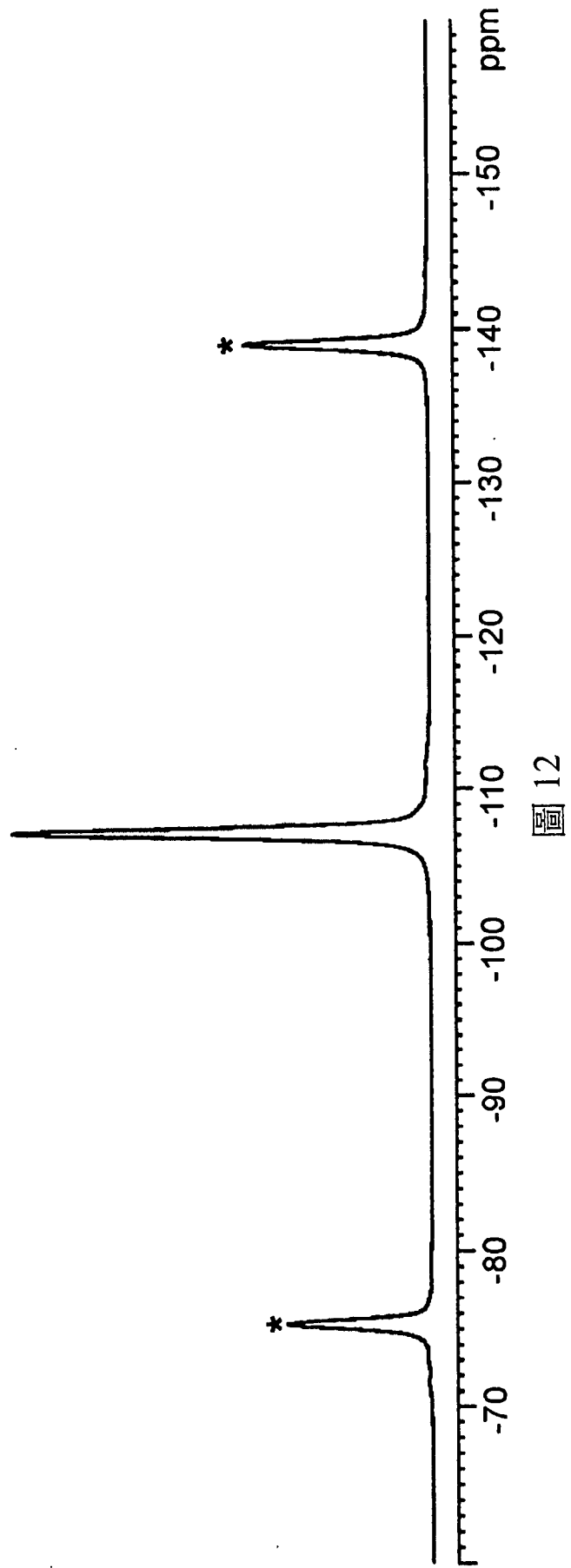
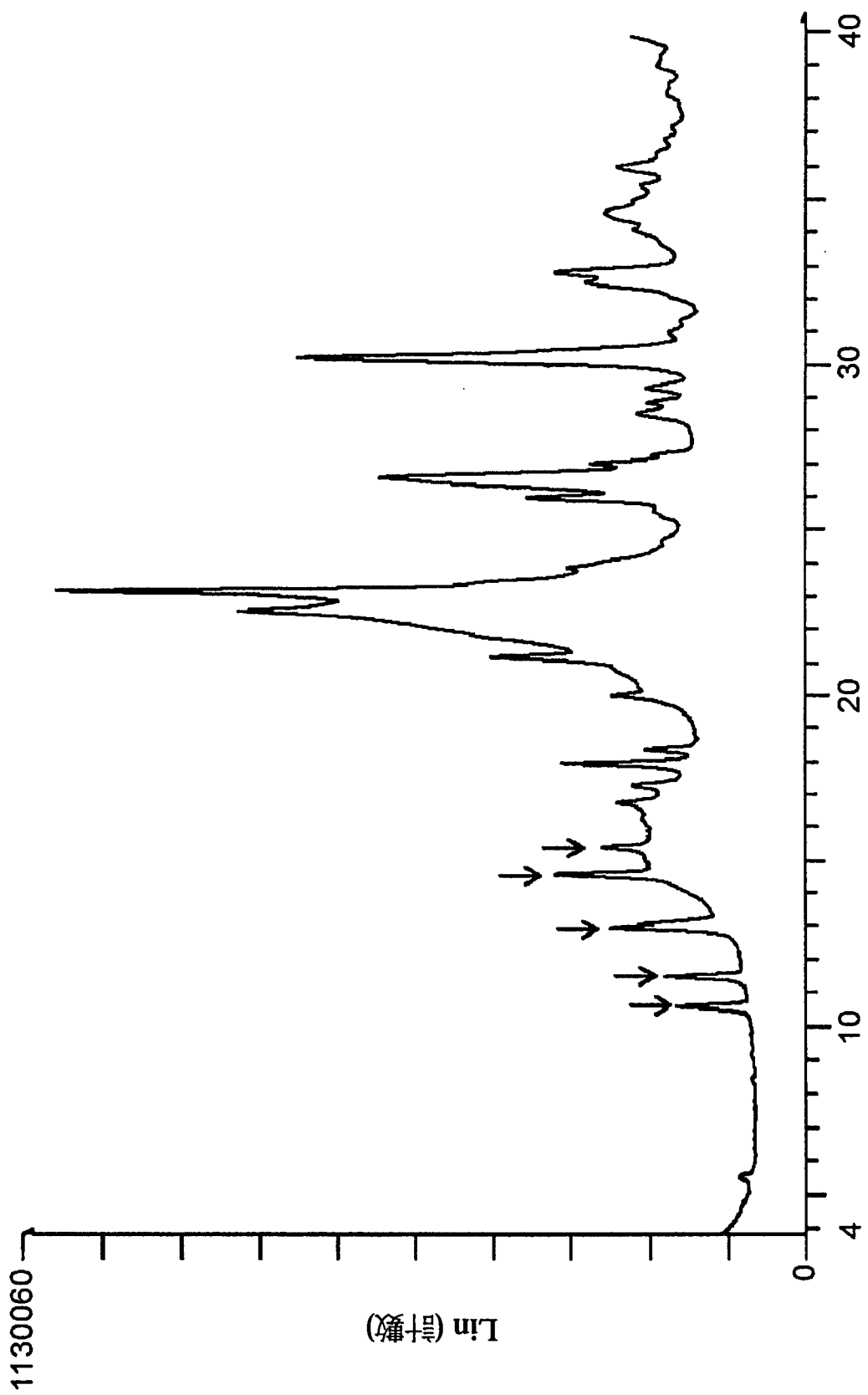


圖 12



2θ 標度
圖 13

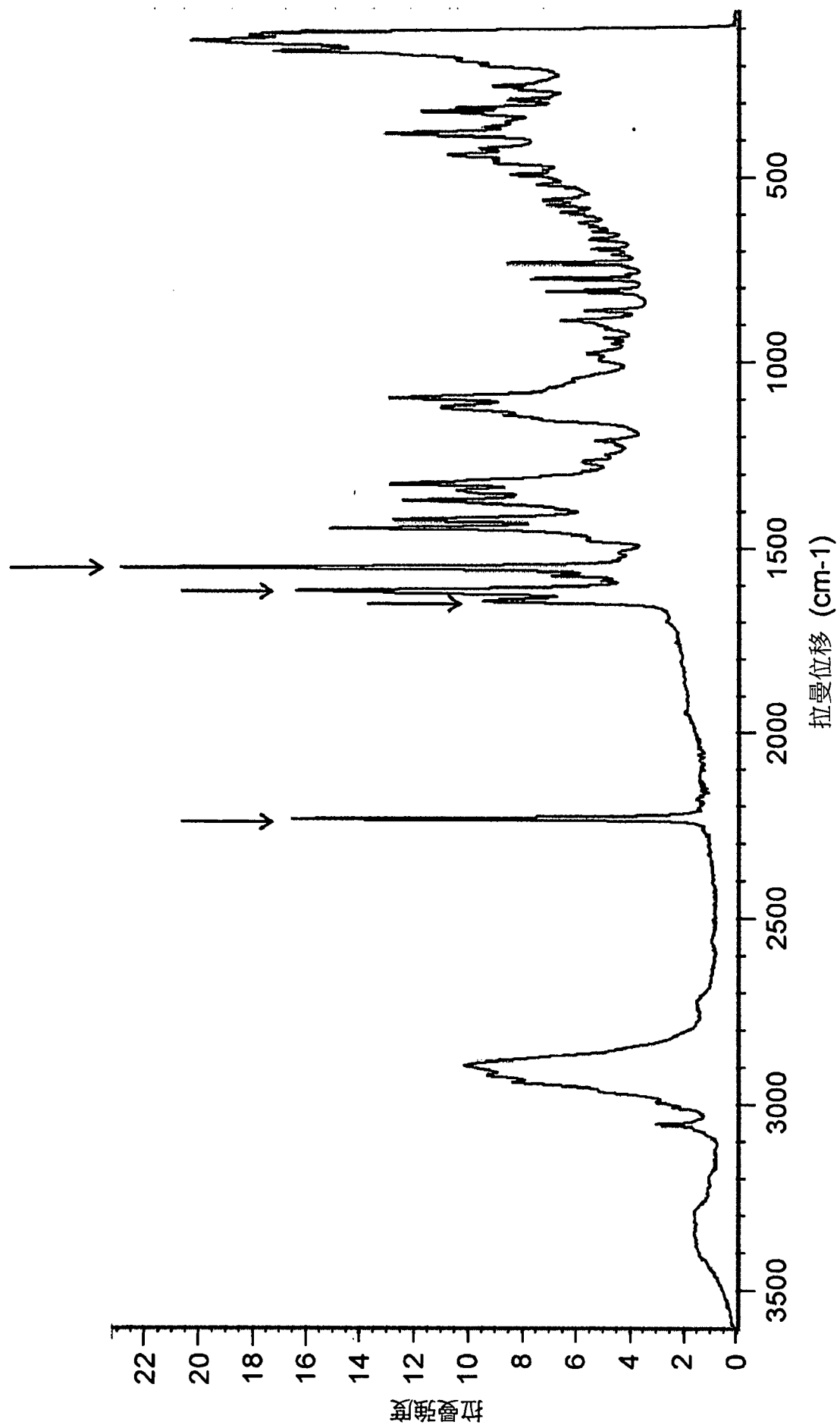


圖 14

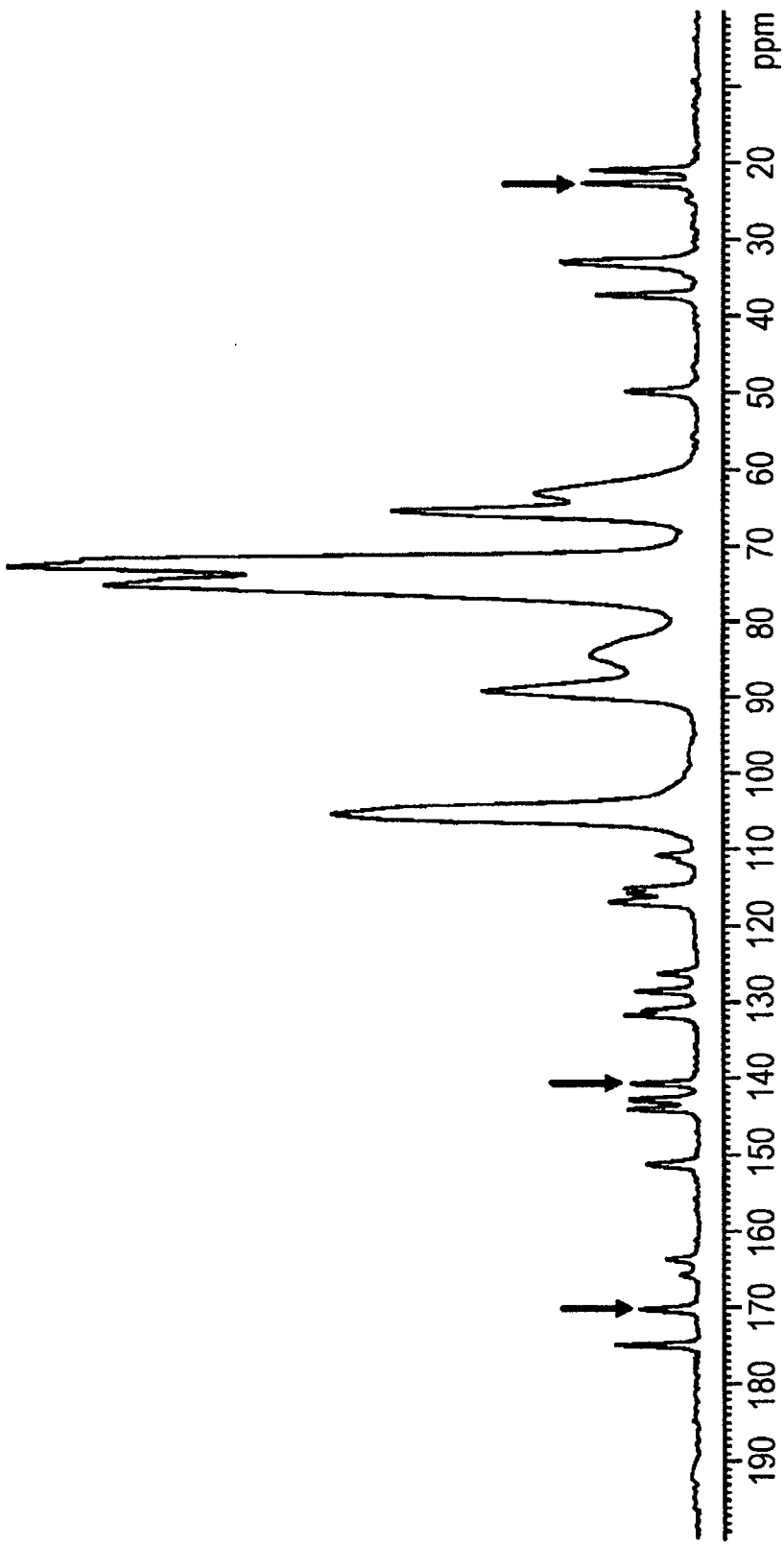


圖 15

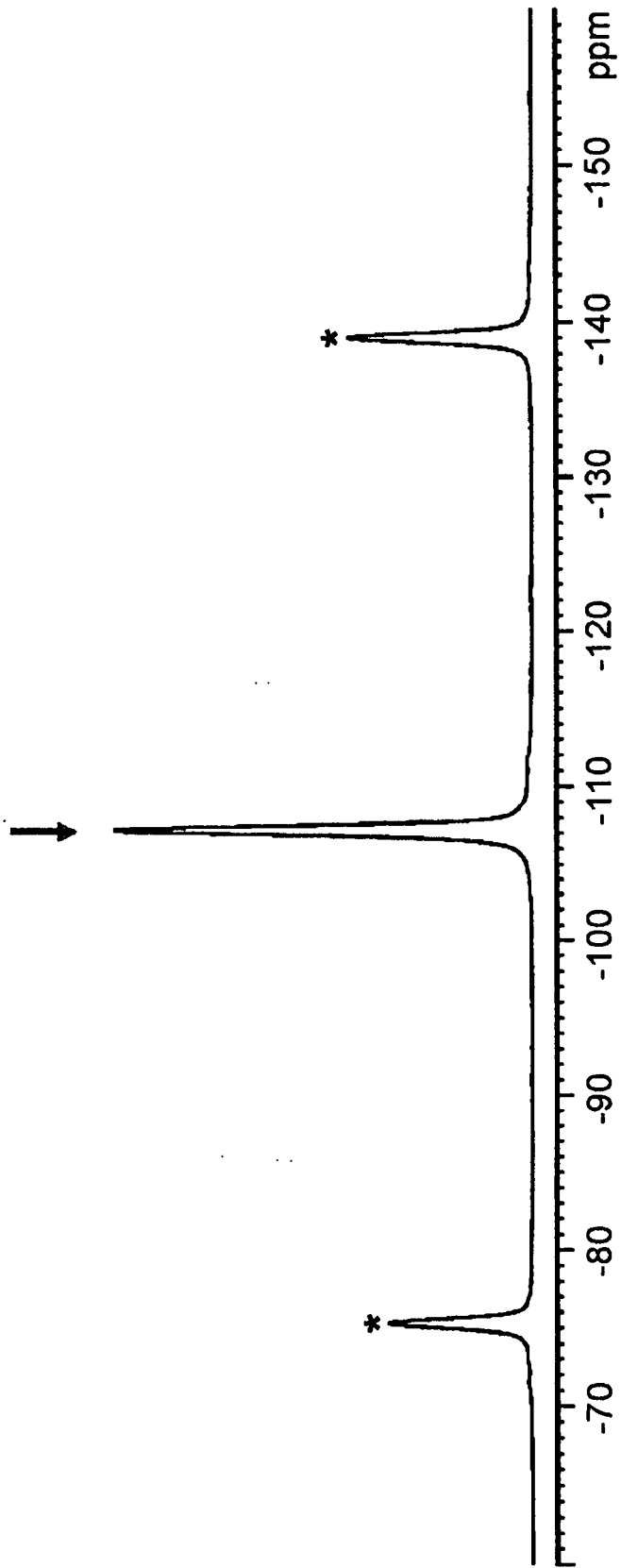


圖 16