



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I846704 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108120952

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/21 美國

62/687,930

2018/08/20 美國

62/719,896

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：鄭 喆根 CHUNG, CHEOL KEUN (US)；許潔 XU, JIE (CN)；伊丁 漢斯 IDING, HANS (DE)；克拉格 凱里 CLAGG, KYLE (US)；達爾茲爾 麥可 DALZIEL, MICHAEL (CA)；費提斯 亞列克 FETTES, ALEC (LU)；葛賽琳 法蘭西斯 GOSSELIN, FRANCIS (CA)；林姆 吉雅普 奇 LIM, NGAIP-KIE (IN)；麥克格 羅瑞 安祖 MCCLORY, ANDREW (US)；張 海明 ZHANG, HAIMING (US)；洽 克拉瓦提 帕洛瑪 CHAKRAVARTY, PAROMA (IN)；納加普迪 卡希克 NAGAPUDI, KARTHIK (US)；羅賓森 莎拉 ROBINSON, SARAH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2016/0175289A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：52 項 圖式數：37 共 249 頁

(54)名稱

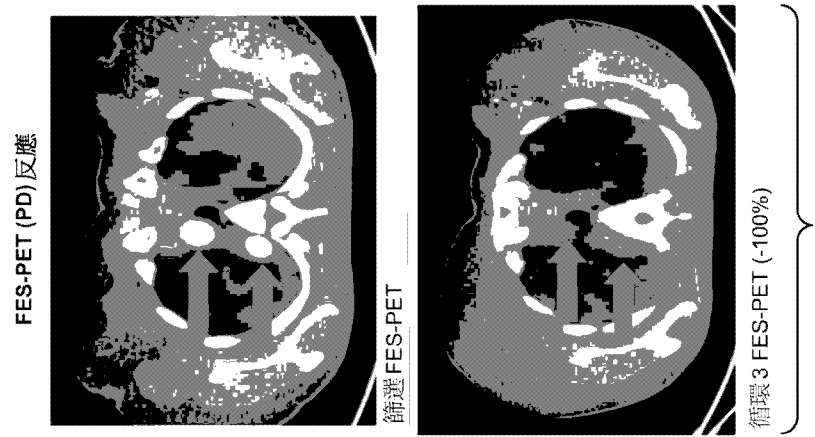
3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-B]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式及用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之製程，包括其使用方法

(57)摘要

本文提供 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式、鹽及調配物、其製程及合成以及其在治療癌症中之使用方法。

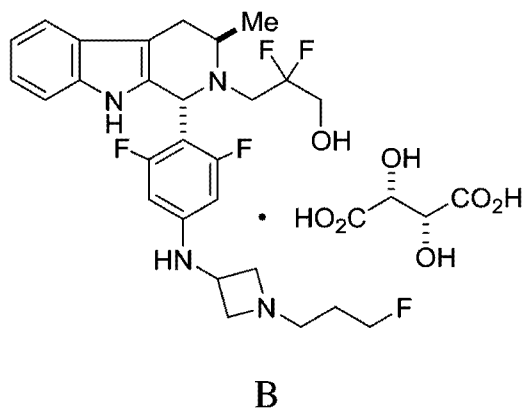
Provided herein are solid forms, salts, and formulations of 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidino-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol, processes and synthesis thereof, and methods of their use in the treatment of cancer.

指定代表圖：



【圖 36B】

特徵化學式：





I846704

【發明摘要】

【中文發明名稱】 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-B]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式及用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之製程，包括其使用方法

【英文發明名稱】 SOLID FORMS OF 3-((1R,3R)-1-(2,6-DIFLUORO-4-((1-(3-FLUOROPROPYL)AZETIDIN-3-YL)AMINO)PHENYL)-3-METHYL-1,3,4,9-TETRAHYDRO-2H-PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL AND PROCESSES FOR PREPARING FUSED TRICYCLIC COMPOUNDS COMPRISING A SUBSTITUTED PHENYL OR PYRIDINYL MOIETY, INCLUDING METHODS OF THEIR USE

【中文】
本文提供 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式、鹽及調配物、其製程及合成以及其在治療癌症中之使用方法。

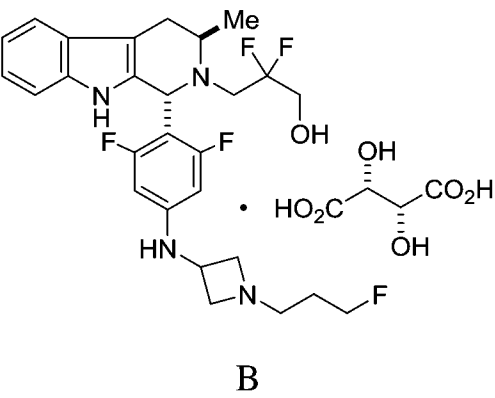
【英文】
Provided herein are solid forms, salts, and formulations of 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol, processes and synthesis thereof, and methods of their use in the treatment of cancer.

【指定代表圖】 圖 36B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-B]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式及用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之製程，包括其使用方法

【英文發明名稱】 SOLID FORMS OF 3-((1R,3R)-1-(2,6-DIFLUORO-4-((1-(3-FLUOROPROPYL)AZETIDIN-3-YL)AMINO)PHENYL)-3-METHYL-1,3,4,9-TETRAHYDRO-2H-PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL AND PROCESSES FOR PREPARING FUSED TRICYCLIC COMPOUNDS COMPRISING A SUBSTITUTED PHENYL OR PYRIDINYL MOIETY, INCLUDING METHODS OF THEIR USE

【技術領域】

【0001】 本文提供 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式，及其在治療癌症中之使用方法。本文進一步闡述用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之製程。

【先前技術】

【0002】 本揭示案範圍內之包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物可用作雌激素受體(「ER」)靶向劑。

【0003】 ER 係配位體活化之轉錄調控蛋白，其經由其與內源性雌激素之相互作用來調介多種生物效應之誘導。內源性雌激素包括 17 β (β)-雌二醇及雌酮。已發現 ER 具有兩種同種型，亦即 ER- α (α)及 ER- β (β)。雌激素及雌激素受體與多種疾病或病狀有關，諸如乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜

癌、子宮癌以及其他疾病或病狀。ER- α 靶向劑在轉移性疾病及獲得性抗性背景中具有特定活性。ER- α 靶向劑揭示於美國公開案第 2016/0175289 號中。

【0004】 用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之可用製程揭示於美國公開案第 2016/0175289 號中。然而，業內需要改良之用於製備 ER- α 靶向劑之製程。

【0005】 圍繞醫藥化合物之固體形式之鑑別及選擇存在顯著複雜性。此等化合物之固體形式之差異影響物理及化學性質兩者，且可改變醫藥化合物之處理、穩定性、生體可用率、調配及儲存。對固體形式及其作為結晶固體或非晶形固體之有用性無可靠的可預測性。結晶固體可認為對於(例如)物理或化學穩定性係有用的，而非晶形固體可認為對於(例如)增強溶解及增加生體可用率係有用的。

【0006】 結晶材料之混合物源自多型性。不可能先驗地預測化合物之結晶形式是否存在，更不用說是否可製備或分離出結晶形式。Jones 等人，2006, *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*, *MRS Bulletin* 31:875-879 (目前，通常無法以計算方式預測甚至最簡單分子之可觀察到的多晶型物之數量)。可能的固體形式之數量導致醫藥化合物之化學及物理性質差異，且可極大地影響產品之開發、穩定性及銷售。

【0007】 雌激素受體(「ER」)係配位體活化之轉錄調控蛋白，其經由其與內源性雌激素之相互作用來調介多種生物效應之誘導。內源性雌激素包括 17 β (β)-雌二醇及雌酮。已發現 ER 具有兩種同種型，亦即 ER- α (α)及 ER- β (β)。雌激素及雌激素受體與多種疾病或病狀有關，諸如乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌以及其他疾病或病狀。業內需要在轉移性疾病及獲得性抗性之背景中具有活性之新穎 ER- α 靶向劑。因此，業內仍需要具有特定

固體形式之癌症療法。

【發明內容】

【0008】 本文提供對以上問題及此項技術中之其他問題之解決方案。

【0009】 在一態樣中，本文提供如本文所闡述之化合物(化合物 B)，其名稱為 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇酒石酸鹽。

【0010】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有包含在以下各處之峰之 X 射線粉末繞射圖案：19.32、20.26、21.63、23.28 或 $24.81 \pm 0.1^\circ 2\theta$ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$)。

【0011】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有包含在以下各處之峰之 X 射線粉末繞射圖案：11.49、12.54、19.16、19.42 或 $24.67 \pm 0.1^\circ 2\theta$ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$)。

【0012】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有實質上如圖 10 或圖 14 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【0013】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有包含在以下各處之峰之 X 射線粉末繞射圖案：11.31、15.70、16.54、19.10 或 $22.76 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

【0014】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有包含在以下各處之峰之 X 射線粉末繞射圖案：12.52、15.90、19.66、20.65 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

【0015】 在另一態樣中，本文提供化合物 B 之晶體形式，其具有包含在以下各處之峰之 X 射線粉末繞射圖案：11.46、12.51、19.29、19.42 或 $20.23 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

【0016】 在另一態樣中，本文提供包含化合物 A 之非晶形固體。

【0017】 本文進一步提供包含化合物 B 或其晶體鹽之醫藥組合物。此等化合物及醫藥組合物可用於如本文所述治療癌症之方法中。

【0018】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文所述之式(IV)化合物或其鹽之製程。該製程包含(1) 使包含如本文所闡述之式(I)化合物、有機溶劑及亞硫醯氯之反應混合物反應以形成如本文所闡述之式(IIa)化合物，及(2) 使包含該式(IIa)化合物、觸媒、氧化劑及溶劑之反應混合物反應以形成如本文所闡述之式(II)化合物。該製程進一步包含使包含該式(II)化合物及如本文所闡述之式(III)化合物之反應混合物於有機溶劑中反應以形成如本文所闡述之式(IV)化合物或其鹽。

【0019】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文所闡述之式(VIII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程。該製程包含使包含如本文所闡述之式(IV)化合物、如本文所闡述之式(V)化合物或如本文所闡述之式(X)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成如本文所闡述之式(VI)化合物。該製程進一步包含使包含該式(VI)化合物、有機溶劑及如本文所闡述之式(VII)化合物或其鹽之反應混合物反應以形成式(VIII)化合物或其鹽。

【0020】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文所闡述之式(VIII)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製程。該製程包含使包含如本文所闡述之式(IX)化合物或如本文所闡述之式(X)化合物、如本文所闡述之式(IV)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成如本文所闡述之該式(VIII)化合物或其鹽。

【0021】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文所闡述之式(IX)化合物或其鹽之製程。該製程包含使包含如本文所闡述之式(X)化合物、如本文所闡述之式(VII)化合物或其鹽、有機溶劑及觸媒之反應混合物反應以形成如本文所闡述之式(XI)化合物或其鹽。

【0022】 在另一態樣中，本文提供用於製備如本文所闡述之式(III)化合物或其鹽之製程。該製程包含使包含如本文所闡述之式(XII)化合物、化合物 B 及有機溶劑之反應混合物反應以形成如本文所闡述之該式(XIII)化合物。

【0023】 在另一態樣中，本文提供如本文所闡述之式(XVI)化合物。

【0024】 本文進一步提供用於製備具有式(XX)之化合物之製程，其中該製程包含使如本文所闡述之式(XXI)化合物與蛋白質胺基轉移酶接觸以形成式(3)化合物。使該式(3)化合物與如本文所闡述之式(II)化合物接觸以形成式(XX)化合物。

【0025】 藉由參考詳細說明及實例可更全面地理解本發明實施例，其意欲例示非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

【0026】 圖 1 繪示化合物 B 形式 A 之 XRPD 圖案。

【0027】 圖 2A 及 2B 繪示化合物 B 形式 A 之 TGA 及 DSC。

【0028】 圖 3 繪示化合物 B 形式 A 之 PLM 影像。

【0029】 圖 4 繪示化合物 B 形式 B 之 XRPD 圖案。

【0030】 圖 5 繪示化合物 B 形式 B 之 TGA 及 DSC。

【0031】 圖 6 繪示化合物 B 形式 B 之 ^{13}C SSNMR。

【0032】 圖 7 繪示化合物 B 形式 B 之 ^{19}F SSNMR。

【0033】 圖 8 繪示化合物 B 形式 B 之水吸附/解吸圖。

【0034】 圖 9A 繪示 SEM 影像；圖 9B 繪示化合物 B 形式 B 之 PLM 影像；圖 9C 繪示化合物 B 形式 B 之粒度分佈(PSD)。

【0035】 圖 10 繪示化合物 B 形式 C 針對化合物 B 之形式 A 及形式 B 之比較 XRPD 圖案。發現形式 C 係形式 A 及形式 B 之混合物。

【0036】 圖 11 繪示化合物 B 形式 C 之 TGA 及 DSC。

【0037】 圖 12 繪示化合物 B 形式 D 之 XRPD 圖案。

【0038】 圖 13 繪示化合物 B 形式 D 之 TGA 及 DSC。

- 【0039】 圖 14 繪示化合物 B 形式 E 之 XRPD 圖案。
- 【0040】 圖 15 繪示化合物 B 形式 E 之 TGA 及 DSC。
- 【0041】 圖 16 繪示化合物 B 形式 F 之 XRPD 圖案。
- 【0042】 圖 17 繪示化合物 B 形式 F 之 DVS 圖。
- 【0043】 圖 18 繪示化合物 B 形式 F 之 DSC。
- 【0044】 圖 19 繪示化合物 B 形式 G 之 XRPD 圖案。
- 【0045】 圖 20 繪示化合物 B 形式 G 之 TGA 及 DSC。
- 【0046】 圖 21 繪示化合物 B 形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 F 及形式 G 之 XRPD 圖案疊加。
- 【0047】 圖 22 繪示化合物 B 形式 B 之可壓縮性性質之 XRPD。
- 【0048】 圖 23 繪示化合物 B 形式 B 之可壓縮性性質之 ¹⁹F SSNMR。
- 【0049】 圖 24 繪示化合物 B 形式 B 之可壓縮性性質之 DSC。
- 【0050】 圖 25 繪示化合物 B 形式 A、B、D 及 F 之相變路徑。
- 【0051】 圖 26 繪示自化合物 B 形式 F 獲得形式 B 之相變路徑。
- 【0052】 圖 27A 繪示化合物 C 形式 1 之 XRPD 圖案；圖 27B 繪示化合物 C 形式 2 之 XRPD 圖案。
- 【0053】 圖 28 繪示化合物 C 形式 1 之 TGA 及 DSC。
- 【0054】 圖 29 繪示化合物 C 形式 1 之 PLM 影像。
- 【0055】 圖 30 繪示化合物 D 形式 M 之 XRPD 圖案。
- 【0056】 圖 31 繪示化合物 D 形式 M 之 TGA 及 DSC。
- 【0057】 圖 32 繪示化合物 A 之非晶形式之 XRPD 圖案。
- 【0058】 圖 33 繪示化合物 A 之非晶形式之 TGA 及 DSC。
- 【0059】 圖 34 繪示與 GDC-0810 及 GDC-0927 相比，化合物 B 之 ER+乳癌細

胞株之細胞存活率。

【0060】 圖 35 繪示與 100 mg/kg 之 GDC-0927 相比，0.1 mg/kg 及 1 mg/kg 之化合物 B 對腫瘤體積之效應。

【0061】 圖 36A 繪示經化合物 B 治療之乳癌患者之 CT 掃描且圖 36B 繪示 FES-PET 掃描。

【0062】 圖 37A 繪示經化合物 B 治療之第二乳癌患者之 CT 掃描且圖 37B 繪示 FES-PET 掃描。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0063】 此非臨時專利申請案主張於 2018 年 6 月 21 日提出申請之美國臨時專利申請案第 62/687,930 號及於 2018 年 8 月 20 日提出申請之美國臨時專利申請案第 62/719,896 號之權益，其各自以其全文且出於所有目的以引用方式併入本文中。

序列表

【0064】 本申請案以引用方式併入序列表，該序列表作為於 2019 年 6 月 12 日創建之標題為 P34807-WO_SL.txt 之文本檔案與本申請案一起提交，且具有 16.4 個千位元組之大小。

【0065】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬領域技術者所通常理解之相同意義。例如，參見 Singleton 等人，*DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* 第 2 版，J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)；Sambrook 等人，*MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL*, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)。與本文所闡述之方法、裝置及材料類似或等效之任何彼等方法、裝置及

材料均可用於實踐本發明。

【0066】 提供以下定義以促進理解本文中所頻繁使用之某些術語，且不意欲限制本揭示案之範圍。本文中所提及之所有參考文獻均係以全文引用的方式併入。

【0067】 如本文所用且除非另有指定，否則術語「約」及「大約」在提及組合物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比時意指熟習此項技術者所公認之提供與自指定劑量、量或重量百分比獲得的藥理學效應等效之劑量、量或重量百分比。等效劑量、量或重量百分比可在指定劑量、量或重量百分比之 30%、20%、15%、10%、5%、1%或更少內。

【0068】 如本文所用且除非另有指定，否則術語「約」及「大約」在提及用於表徵本文所闡述之特定固體形式之數值或值範圍(例如，XRPD 峰值)時指示，該值或值範圍可在熟習此項技術者認為合理且同時仍闡述該固體形式之程度上偏離給定值。在一個實施例中，XRPD 峰位置之值可變化高達 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ (或 ± 0.05 度 2θ)，同時仍闡述該特定 XRPD 峰。

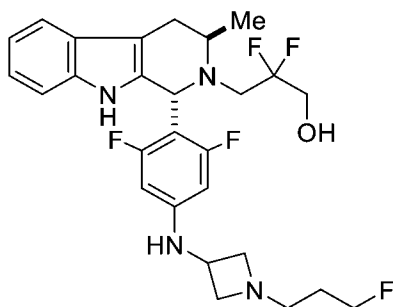
【0069】 如本文所用且除非另有指定，否則「純」結晶亦即實質上不含其他結晶或非晶形固體或其他化合物，且以重量計含有少於約 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%或 0.01%之一或多種其他固體形式。其他固體形式之偵測可藉由(例如)繞射分析、熱分析、元素燃燒分析及/或光譜分析來完成。其他化合物之偵測可藉由(例如)質譜分析、光譜分析、熱分析、元素燃燒分析及/或層析分析來完成。

【0070】 除非另有指定，否則如本文所用之術語「溶劑合物」及「溶劑化」係指物質之固體形式，其含有溶劑。術語「水合物」及「水合」係指其中溶劑係水之溶劑合物。如本文所用，術語「溶劑合物」及「溶劑化」亦可指鹽、共

晶體或分子複合物之溶劑合物。如本文所用，術語「水合物」及「水合」亦可指鹽、共晶體或分子複合物之水合物。

【0071】 術語「醫藥學上可接受」係指調配物中之稀釋劑、賦形劑或載劑與該調配物之其他成分相容且不對其接受者有害。

【0072】 化合物 A 係指如下化合物，其具有以下結構：



且具有名稱 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇，包括其醫藥學上可接受之鹽。化合物 A 可係如本文所闡述之酒石酸鹽(例如化合物 B)。化合物 A 可係如本文所闡述之富馬酸鹽(例如化合物 C)。化合物 A 可係如本文所闡述之丙二酸鹽(例如化合物 D)。

【0073】 術語「固體形式」係指並非主要呈液態或氣態之物理形式。固體形式可係結晶形式或其混合物。在某些實施例中，固體形式可係液晶。在某些實施例中，化合物 A 之固體形式係形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G、形式 1 或形式 2、非晶形固體或其混合物。在一個實施例中，化合物 A 之固體形式係酒石酸鹽。在另一實施例中，化合物 A 之固體形式係富馬酸鹽或其混合物。固體形式可係如本文所定義之晶體形式。

【0074】 術語「晶體形式」或「結晶形式」係指為結晶之固體形式。在某些實施例中，本文所闡述化合物之晶體形式可實質上不含非晶形固體及/或其他晶體形式。在某些實施例中，本文所闡述化合物之晶體形式可含有少於約 1 重量

%、少於約 2 重量%、少於約 3 重量%、少於約 4 重量%、少於約 5 重量%、少於約 6 重量%、少於約 7 重量%、少於約 8 重量%、少於約 9 重量%、少於約 10 重量%、少於約 15 重量%、少於約 20 重量%、少於約 25 重量%、少於約 30 重量%、少於約 35 重量%、少於約 40 重量%、少於約 45 重量%或少於約 50 重量%之一或多種非晶形固體及/或其他晶體形式。在某些實施例中，本文所闡述之晶體形式係純的。在某些實施例中，本文所闡述化合物之晶體形式可為約 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或 90%純。

【0075】 術語「非晶形」或「非晶形固體」係指如藉由 X 射線繞射所測定實質上不為結晶之固體形式。特定而言，術語「非晶形固體」描述無序固體形式，亦即缺乏長程結晶有序之固體形式。在某些實施例中，本文所闡述化合物之非晶形固體可實質上不含其他非晶形固體及/或晶體形式。在某些實施例中，非晶形固體可係純的。在某些實施例中，本文所闡述化合物之非晶形固體可為約 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或 90%純。

【0076】 如本文所用，「治療」意指整體或部分地緩和病症、疾病或病狀、或與病症、疾病或病狀相關之一或多種症狀、或減緩或停止彼等症狀之進一步進展或惡化、或緩和或根除病症、疾病或病狀自身之原因。在一個實施例中，病症係癌症。

【0077】 術語「有效量」或「治療有效量」係指能夠治療或預防本文所揭示病症、疾病或病狀或其症狀之本文所闡述化合物之量。

【0078】 「患者」或「個體」在本文中定義為包括動物(諸如哺乳動物)，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、猴、雞、火雞、鵪鶉或天竺鼠及諸如此類，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，個體係患有癌症或處於癌症風險下

之人類。

【0079】 如本文所用，術語「部分」及「取代基」係指藉由一或多個化學鍵連接至另一原子或分子，藉此形成分子之一部分的原子或化學鍵結原子群。

【0080】 如本文所用，術語「烷基」係指具有 1 至 20 個碳原子之脂肪族直鏈或具支鏈飽和烴部分。在特定實施例中，烷基具有 1 至 10 個碳原子。在特定實施例中，烷基具有 1 至 6 個碳原子。烷基可視情況獨立地經一或多個本文所闡述之取代基取代。

【0081】 如本文所用，術語「經取代」係指化合物或部分之至少一個氫原子經另一取代基或部分置換。此等取代基之實例包括(但不限於)鹵素、-OH、-CN、側氧基、烷氧基、烷基、伸烷基、芳基、雜芳基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、環烷基及雜環。舉例而言，術語「鹵代烷基」係指烷基(如下文所定義)之一或多個氫原子由一或多個鹵素原子置換之事實(例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基等)。在一個實施例中，如本文所用之經取代可指本文所闡述化合物或部分之至少一個氫原子經鹵素或烷基置換。

【0082】 如本文所用，如本文所用之術語「伸烷基」係指具有 1 至 12 個碳原子且在另一態樣中 1 至 6 個碳原子之直鏈或具支鏈飽和二價烴基，其中該伸烷基可視情況獨立地經一或多個本文所闡述之取代基取代。實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基及諸如此類。

【0083】 如本文所用，術語「烷氧基」係指式-O-R'之基團，其中 R'係烷基。烷氧基可視情況獨立地經一或多個本文所闡述之取代基取代。烷氧基部分之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及第三丁氧基。

【0084】 如本文所用，術語「芳基」係指具有 5 至 16 個環碳原子之單環、二環或三環芳香族環之環狀芳香族烴部分。二環芳基環系統包括具有兩個稠合 5

員芳基環(表示為 5-5)、具有一個 5 員芳基環及一個稠合 6 員芳基環(表示為 5-6 及 6-5)及具有兩個稠合 6 員芳基環(表示為 6-6)之稠合二環。芳基可視情況如本文所定義經取代。芳基部分之實例包括(但不限於)苯基、萘基、菲基、蒽基、茛基、并環戊二烯基、萘基及諸如此類。術語「芳基」亦包括環狀芳香族烴部分之經部分氫化之衍生物，條件係該環狀芳香族烴部分之至少一個環為芳香族，其各自視情況經取代。

【0085】 如本文所用，術語「雜芳基」係指具有 5 至 16 個環原子之芳香族雜環單環、二環或三環系統，其包含 1 個、2 個、3 個或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，其餘環原子為碳。在一些實施例中，單環雜芳基環可係 5 員至 6 員環。二環雜芳基環系統包括具有兩個稠合 5 員雜芳基環(表示為 5-5)、具有一個 5 員雜芳基環及一個稠合 6 員雜芳基環(表示為 5-6 及 6-5)及具有兩個稠合 6 員雜芳基環(表示為 6-6)之稠合二環。雜芳基可視情況如本文所定義經取代。雜芳基部分之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、嗒嗪基、嘧啶基、三嗪基、異噁唑基、苯并呋喃基、異噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl、benzothiophenyl)、吲哚基、氮雜-吲哚基、異吲哚基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并嗒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并嗒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并嗒嗪基、呋喃并嘧啶基及呋喃并吡嗪基。

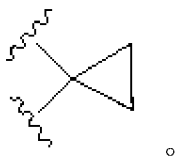
【0086】 如本文所用，術語「鹵基」、「鹵素」及「鹵化物」可互換使用，其係指取代基氟、氯、溴或碘。

【0087】 如本文所用，術語「鹵代烷基」係指烷基，其中該烷基之一或多個氫原子已由相同或不同的鹵素原子、具體而言氟及/或氯原子置換。鹵代烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如 3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

【0088】 如本文所用，術語「羥基烷基」係指烷基，其中該烷基之一或多個氫原子已由羥基部分置換。實例包括醇及二醇。

【0089】 如本文所用，術語「雜烷基」係指在鏈中具有 2 至 14 個碳、2 至 10 個碳或 2 至 6 個碳之如本文所定義之直鏈或具支鏈烷基，該等碳中之一或多者已由選自 S、O、P 及 N 之雜原子置換。雜烷基之非限制性實例包括烷基醚、第二及第三烷基胺、醯胺及烷基硫化物。

【0090】 如本文所用，術語「環烷基」意指具有單環、二環(包括橋接二環)或三環且在環中具有 3 至 10 個碳原子之飽和或部分不飽和碳環部分。環烷基部分可視情況經一或多個取代基取代。在特定實施例中，環烷基含有 3 至 8 個碳原子(亦即，(C₃-C₈)環烷基)。在其他特定實施例中，環烷基含有 3 至 6 個碳原子(亦即，(C₃-C₆)環烷基)。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其部分不飽和之(環烯基)衍生物(例如環戊烯基、環己烯基及環庚烯基)、二環[3.1.0]己基、二環[3.1.0]己烯基、二環[3.1.1]庚基及二環[3.1.1]庚烯基。環烷基部分可以「螺環烷基」方式連接，諸如「螺環丙基」：



【0091】 如本文所用，術語「雜環」或「雜環基」係指飽和或部分不飽和之 4 員、5 員、6 員及 7 員單環、7 員、8 員、9 員及 10 員二環(包括橋接二環)或 10 員、11 員、12 員、13 員、14 員及 15 員二環雜環部分，且在環中具有一或多個(例

如 1 個、2 個、3 個或 4 個)選自氧、氮及硫之雜原子，其中其餘環原子為碳。在一些實施例中，雜環係雜環烷基。在特定實施例中，雜環或雜環基係指 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環。在關於雜環之環原子使用時，氮或硫亦可呈氧化形式，且氮可經一或多個(C₁-C₆)烷基或基團取代。雜環可在任一雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構。雜環環原子中之任一者可視情況經一或多個本文所闡述之取代基取代。此等飽和或部分不飽和雜環之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、六氫吡啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、六氫吡嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、氧氮呋基、硫氮呋基、嗎啉基及奎寧環基。術語雜環亦包括其中雜環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環烷基環之基團，諸如吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氫吡喃基、氮雜二環[2.2.1]庚基、氮雜二環[3.1.0]己基、氮雜二環[3.1.1]庚基、八氫吲哚基或四氫喹啉基。

【0092】 除非另有指示，否則術語「氫(hydrogen 或 hydro)」係指氫原子(-H)部分且不係指 H₂。

【0093】 如本文所用，術語「有機溶劑」係指任何非水性極性非質子溶劑、極性質子溶劑及非極性溶劑。

【0094】 如本文所用，術語「極性有機溶劑」係指極性非質子溶劑及極性質子溶劑二者，不包括水。

【0095】 如本文所用，術語「極性非質子溶劑」係指不具有供質子能力之任何極性溶劑。實例包括(但不限於)2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙酸丙酯(例如，乙酸異丙酯)、丙酮、二甲亞砜、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、六甲基磷醯胺及碳酸仲丙酯。

【0096】 如本文所用，術語「極性質子溶劑」係指具有供質子能力之任何極

性溶劑。實例包括(但不限於)甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、甲酸、硝基甲烷及乙酸。有機極性質子溶劑不包括任何有效量之水。

【0097】 如本文所用，術語「非極性溶劑」係指在具有類似電負性之原子(諸如碳及氫)之間含有鍵之溶劑，從而使得分子上之電荷均勻分佈。非極性溶劑之特徵在於具有較低之介電常數。實例包括(但不限於)戊烷、己烷、庚烷、環戊烷、甲基第三丁基醚(MTBE)、二乙醚、甲苯、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿及二氯甲烷(DCM)。在一些實施例中，非極性溶劑之介電常數小於 2，其實例包括(但不限於)戊烷、己烷及庚烷。如與其他非極性溶劑相比，DCM 在鍵層面(亦即在碳與氯之間)上展現一定程度之極性，但由於基於對稱之極性消除，因此在分子層面上僅展現輕度之極性。

【0098】 如本文所用，術語「反溶劑」係指所提及之化合物難溶於其中且其誘導該化合物自溶液沈澱或結晶之溶劑。

【0099】 如本文所用，術語「酸觸媒」係指諸如(但不限於)布朗斯特酸(Brønsted acid)、路易斯酸(Lewis acid)或布朗斯特-勞里觸媒(Brønsted-Lowry catalyst)等酸觸媒。酸觸媒之非限制性實例包括乙酸、冰乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、特戊酸、二苯基磷酸、三氟甲磺酸、甲酸、酒石酸、富馬酸、丙二酸、柳酸、對甲苯磺酸、硫酸、鹽酸、磷酸、甲磺酸、樟腦磺酸、萘磺酸、基於黏土之蒙脫石 K-10 及基於樹脂之 amberlyst 及其組合。

【0100】 如本文所用，術語「胺保護基團」係指阻斷或保護胺官能基之任何已知之保護基團。在本揭示案之範圍內之胺保護基團包括(但不限於)胺基甲酸 1-氯乙基酯(ACD)；4-甲氧基苯磺醯胺；乙醯胺(Ac)；苄基胺(Bn)；胺基甲酸苄基氧基酯(CBz)；甲醯胺；胺基甲酸甲基酯；三氟乙醯胺；胺基甲酸第三丁氧基酯(Boc)；對甲氧基苄基羰基(MeOZ)；9-苄基甲氧基羰基(FMOC)；苯甲醯基(Bz)；

對甲氧基苄基(PMB)；3,4-二甲氧基苄基(DMPM)；對甲氧基苯基(PMP)；甲苯磺醯基(Ts)；及氯甲酸三氯乙基酯(Troc)。關於胺保護基團及其使用之闡述，參見 P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*，第 4 版，Wiley-Interscience, New York, 2006。

【0101】 如本文所用，術語「醛保護基團」係指連接至醛基之任何已知取代基，其阻斷或保護醛官能基之羰基。醛官能基之適宜保護基團包括(但不限於)(a) 環狀縮醛及縮酮，(b) 環狀單硫或二硫縮醛或縮酮或其他衍生物，諸如亞胺、脞、氰醇、肟或縮胺基脲，例如二烷基或二芳基縮醛或 1,3 二噻烷，(c) 環狀亞胺，諸如經取代之亞甲基衍生物或 N,N'-二甲基咪唑啉。醛保護基團之一些非限制性實例包括 1,3-二噻烷、1,3-二硫雜環戊烷、二乙基縮醛、二甲基縮醛、乙二醇縮醛、新戊二醇縮醛、三甲基矽基氰醇及原甲酸三烷基酯(諸如原甲酸三乙酯)。關於醛保護基團及其使用之闡述，參見 Wuts 及 Greene。

【0102】 如本文所用，「脫離基」係指在化學反應中作為穩定物質經置換之原子或原子群。適宜脫離基為此項技術中所熟知，參見(例如) March's *Advanced Organic Chemistry*，第 5 版增刊，編輯：Smith, M. B. 及 March, J.，John Wiley & Sons, New York: 2001 及 T. W. Greene，*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991，其各自之全部內容係以引用的方式併入本文中。此等脫離基包括(但不限於)鹵素、烷氧基、磺醯基氧基、視情況經取代之烷基磺醯基、視情況經取代之烯基磺醯基、視情況經取代之芳基磺醯基及重氮部分。一些脫離基之實例包括氯、碘、溴、氟、甲烷磺醯基(甲磺醯基)、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸酯基、硝基-苯基磺醯基(硝基苯磺醯基)及溴-苯基磺醯基(溴苯磺醯基)。

【0103】 在本揭示案之範圍內之「過渡金屬觸媒」包括(但不限於)鈮、鉑、金、鈦、銻及銻觸媒。適宜觸媒之非限制性實例包括：(2-聯苯)二-第三丁基膦氯化金

(I) (「JohnPhos」)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯氯化金(I) (「XPhos AuCl」)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯金(I) 雙(三氟甲烷磺醯基)醯亞胺 (「XPhos AuNTf₂」)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (「XPhos 環鈀」)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)-甲基-第三丁基醚加合物(「SPhos 環鈀」)、氯化 t-BuXPhos 鈀(II) 苯乙胺(「tBuXPhos Pd G1」)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (「Xphos Pd G2」)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (「SPhos Pd G2」)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (「RuPhos Pd G2」)、氯[(2-二環己基膦基-2',6'-雙(N,N-二甲基胺基)-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (「CPhos-Pd-G2」)、[(2-二環己基膦基-2',6'-雙(N,N-二甲基胺基)-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「CPhos-Pd-G3」)、[(2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「tBuXPhos-Pd-G3」)、(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「RuPhos-Pd-G3」)、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「XPhos-Pd-G3」)、[(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「BrettPhos-Pd-G3」)、[(2-{雙[3,5-雙(三氟甲基)苯基]膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈀(II) (「JackiePhos-Pd-G3」)、第三丁基 BrettPhos-Pd-G3、[第三丁基 BrettPhos-Pd (烯丙基)]OTf)及其組合。

【0104】 如本文所用，「無機酸」係指諸如(但不限於)以下各項之酸：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磺胺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其組合。

【0105】 如本文所用，「有機酸」係指諸如(但不限於)以下各項之酸：乙酸；三氟乙酸；苯基乙酸；丙酸；硬脂酸；乳酸；抗壞血酸；馬來酸；羥基馬來酸；羥乙磺酸；琥珀酸；戊酸；富馬酸；丙二酸；丙酮酸；草酸；乙醇酸；柳酸；油酸；棕櫚酸；月桂酸；吡喃糖苷酸，諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸； α -羥基酸、諸如苦杏仁酸、檸檬酸或酒石酸；半胱亞磺酸；胺基酸，諸如天冬胺酸、戊二酸或麩胺酸；芳香族酸，諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸；磺酸，諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或乙磺酸；半胱磺酸；及其組合。

【0106】 如本文所用，「無機鹼」係指諸如(但不限於)以下各項之鹼：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化銨、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸鉀及其組合。

【0107】 如本文所用，術語「有機鹼」係指含有一或多個氮原子之有機化合物，且其用作鹼。有機鹼之實例包括(但不限於)三級胺鹼。有機鹼之實例包括(但不限於) 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(「DBU」)、N-甲基-嗎啉(NMM)、二異丙基乙胺(DIPEA)、三乙胺(TEA)、第三丁醇鹽(例如第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、第三丁醇鈣或第三丁醇鎂)。

【0108】 本揭示案之化合物可以鹽形式呈現，其涵蓋醫藥學上可接受之鹽及非醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及性質之彼等鹽，其不會在生物學上或其他方面不合意。除醫藥學上可接受之鹽以外，本揭示案之化合物可呈非醫藥學上可接受之鹽之形式，其可用作用於分離或純化該等化合物之中間體。

【0109】 本揭示案之化合物之例示性酸式鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、

鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥學上可接受之鹽可涉及納入另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。相對離子可為穩定母體化合物上之電荷之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽可在其結構中具有一個以上之帶電原子。其中多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分的實例可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

【0110】 本揭示案之化合物之例示性鹼式鹽包括(但不限於)自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁陽離子形成之無機鹽。自陽離子形成之有機鹽包括一級、二級及三級胺；經取代胺，包括天然經取代胺；環狀胺；鹼性離子交換樹脂；異丙基胺；三甲基胺；二乙基胺；三甲基胺；三丙基胺；乙醇胺；2-二乙基胺基乙醇；三甲胺；二環己基胺；離胺酸；精胺酸；組胺酸；咖啡因；普魯卡因(procaine)；哈胺(hydrabamine)；膽鹼；甜菜鹼；乙二胺；葡糖胺；甲基葡萄糖胺；可可鹼；嘌呤；六氫吡嗪；六氫吡啶；N-乙基六氫吡啶；及多胺樹脂。

【0111】 本揭示案之化合物亦可經溶劑化，亦即水合。溶劑化可在製程之過程中實現或可因(例如)最初無水的化合物之吸濕性質而發生。如在本文中，「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之締合或複合。形成溶劑合物之溶劑之非限制性實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸(AcOH)及乙醇胺。

【0112】 具有相同分子式但其原子之鍵結的性質或順序不同或其原子空間排列不同之化合物稱為「異構物」。其原子之空間排列不同之異構物稱為「立體

異構物」。非鏡像異構物係在一或多個手性中心具有相反構形而不係鏡像異構物之立體異構物。具有一或多個不對稱中心且彼此為不可疊合鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心(例如若碳原子與 4 個不同基團鍵結)時，可能存在一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵可在於其一或多個不對稱中心之絕對構形且由 Cahn、Ingold 及 Prelog 之 R 及 S 排序規則或由分子旋轉偏振光平面之方式來描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別指定為(+)或(-)異構物)。手性化合物可作為個別鏡像異構物或作為其混合物存在。含有相同比例之鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。在某些實施例中，化合物富含至少約 90 重量%之單一非鏡像異構物或鏡像異構物。在其他實施例中，化合物富含至少約 95 重量%、98 重量%或 99 重量%之單一非鏡像異構物或鏡像異構物。

【0113】 本揭示案之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非鏡像異構物、區域異構物及個別異構物(例如單獨鏡像異構物)均意欲涵蓋在本揭示案之範圍內。

【0114】 本發明之化合物可含有不對稱或手性中心，且因此以不同的立體異構形式存在。本發明化合物之所有立體異構形式、包括(但不限於)非鏡像異構物、鏡像異構物及阻轉異構物以及其混合物(諸如外消旋混合物)均意欲形成本發明之一部分。在一些情況下，已確定或已臨時指派立體化學。許多有機化合物係以光學活性形式存在，亦即其能夠旋轉平面偏振光之平面。在闡述光學活性化合物時，使用前綴 D 及 L 或 R 及 S 穩定示分子關於其手性中心之絕對構形。採用前綴 d 及 l 或(+)及(-)來指定化合物之平面偏振光之旋轉符號，其中(-)或 l 意指該化合物係左旋的。具(+)或 d 前綴之化合物係右旋的。對於給定化學結構而言，該等立體異構物係相同的，唯其彼此為鏡像。特定立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此等異構物之混合物通常稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之 50:50

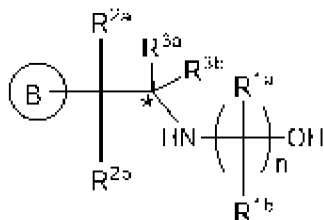
混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可發生於在化學反應或製程中無立體選擇性或立體特異性時。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種無光學活性之鏡像異構物質之等莫耳混合物。可藉由手性分離方法(諸如超臨界流體層析(SFC))自外消旋混合物分離鏡像異構物。在經分離之鏡像異構物中，手性中心處構形之指派可係暫定的，而立體化學確定地確立，諸如自 x 射線晶體學數據確立。

【0115】 如本文所用，「基本上」係指至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%。

【0116】 在本文之闡述中，若在所繪示之結構與針對該結構所給出之名稱之間存在矛盾，則以所繪示之結構為準。另外，若結構或結構之一部分的立體化學未以(例如)粗體楔形或虛線表示出來，則應將該結構或該結構之一部分解釋為涵蓋其所有立體異構物。然而在一些情形下，當存在一個以上之手性中心時，結構及名稱可表示為單一鏡像異構物以幫助描述相對立體化學。

【0117】 除非另有指示，否則術語「式.....化合物(a compound of the formula 或 a compound of formula 或 compounds of the formula 或 compounds of formula)」係指選自由該式所定義之化合物種類之任一化合物(若未另外註明，則包括任一此化合物之任一醫藥學上可接受之鹽)。

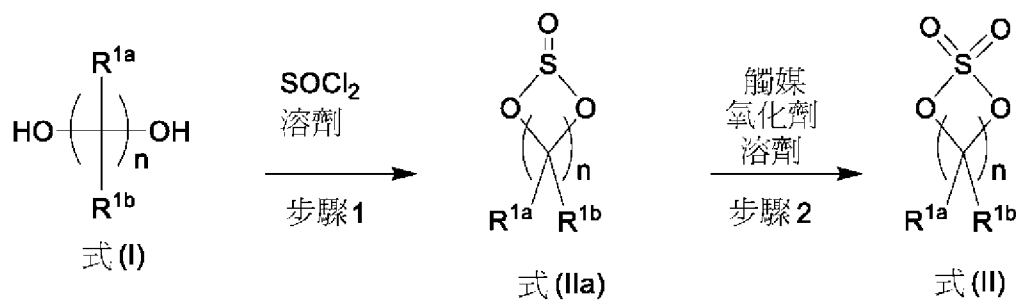
【0118】 在一態樣中，本文提供用於製備式(IV)化合物或其鹽之製程：



式(IV)，

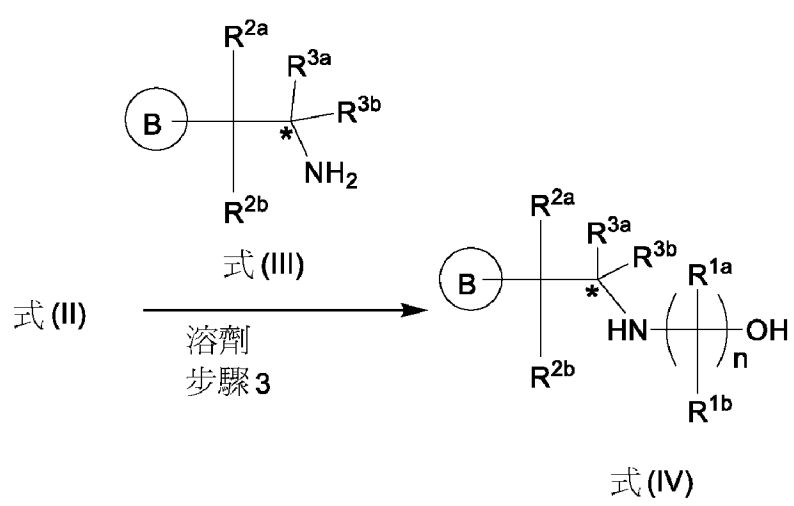
其中該製程包含以下步驟：

(a) 根據以下步驟 1 使包含式(I)化合物、有機溶劑及亞硫醯氯之反應混合物反應以形成式(IIa)化合物，且根據以下步驟 2 使包含該式(IIa)化合物、觸媒、氧化劑及溶劑之反應混合物反應以形成式(II)化合物



其中
 R^{1a} 及 R^{1b} 中之每一者獨立地係氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、
-CN、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 螺環烷基，且
 n 係 2 或 3 之整數；且

(b) 根據以下步驟 3 使包含該式(II)化合物及式(III)化合物之反應混合物於有機溶劑中反應以形成式(IV)化合物或其鹽



R^{2a} 及 R^{2b} 中之每一者獨立地係氫、鹵素、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥基烷基、-CN、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 螺環烷基，

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、-CN、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、苯基、 C_{3-6} 雜芳基或 C_{3-6} 螺環烷基，且
當 R^{3a} 及 R^{3b} 不同時，星號代表手性中心。

【0119】 在一個實施例中，B 係經取代之吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡嗪基、氮雜-吡啶基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并噻吩基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并噻吩基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并噻吩基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基。

【0120】 在另一實施例中，B 係未經取代之吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡嗪基、氮雜-吡啶基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并噻吩基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并噻吩基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并噻吩基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基。

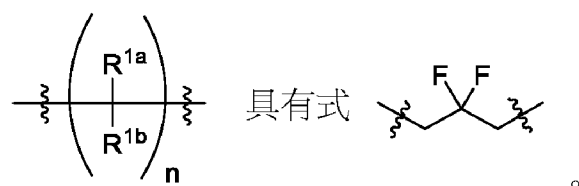
【0121】 在一個實施例中，B 係經取代或未經取代之吡啶基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。在另一實施例中，B 係吡啶基、苯并呋喃基或苯并噻吩基，其經一或多個如本文所闡述之鹵素或 C_{1-3} 烷基取代。在另一實施例中，B 係經取代或未經取代之吡咯并噻吩基、吡咯并嘧啶基或吡咯并吡嗪基。在另一實施例中，B 係吡咯并噻吩基、吡咯并嘧啶基或吡咯并吡嗪基，其經一或多個如本文所闡述之鹵素或 C_{1-3} 烷基取代。在另一實施例中，B 係經取代或未經取代之吡啶基。在一個較佳實施例中，B 係未經取代之吡啶基。在一個實施例中，B 係經取代之吡啶基(例如經一或多個如本文所闡述之鹵素或 C_{1-3} 烷基取代)。在另一較佳實施例中，B 係經取代之吡啶基，其包含用至少一個選自由甲基、Cl 及 F 組成之群之部分取代。在另一實施例中，B 係苯并呋喃基或經取代之苯并呋喃基，其包含用

至少一個選自包含甲基、Cl 及 F 之群之部分取代。

【0122】 B 可適宜地經一或兩個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：氟、氯、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、-CN、-OH、C₁₋₃ 烷氧基及 C₁₋₃ 羥基烷基。在一個實施例中，B 係經鹵素(例如 F 或 Cl)取代之吡啶基。

【0123】 在一個實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係氫、鹵素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-CN 或 C₃₋₆ 環烷基。在另一實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係氫、-F、-Cl、-OH、-CN、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或螺環丙基。在一個實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係 F 或氫。在較佳實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係氫、-F 或 -CH₃。在另一較佳實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係氫、-F 或環丙基。在一個實施例中，n 係 3。

【0124】 在一個實施例中：

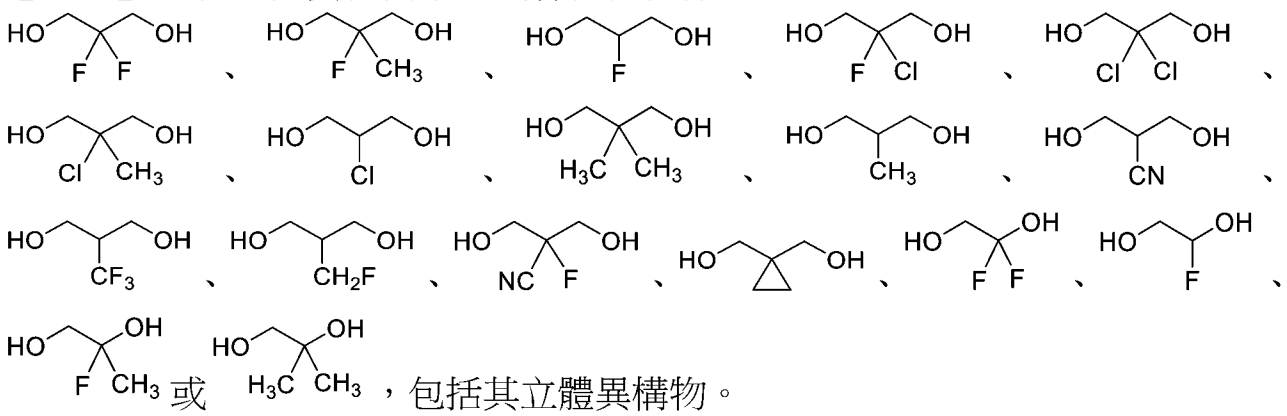


【0125】 R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地係氫、鹵素、-OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羥基烷基、-CN 或 C₃₋₆ 環烷基。在一些實施例中，R^{2a} 及 R^{2b} 各自係氫。在一個實施例中，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係 -F 或 CH₃，且 R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地係氫。在一個實施例中，B 係吡啶基、苯并呋喃基或苯并噻吩基，R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地係 -F 或 CH₃，且 R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地係氫。

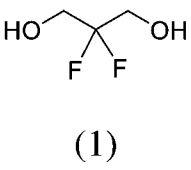
【0126】 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地係氫、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 羥基烷基、-CN、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 雜環烷基、苯基或 C₃₋₆ 雜芳基。在一個實施例中，R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立地係氫或 -CH₃。

【0127】 當 R^{3a} 及 R^{3b} 不同時，式(IV)中之星號代表手性中心。因此，在一些實施例中，R^{3a} 及 R^{3b} 係不同的且係氫或 -CH₃。

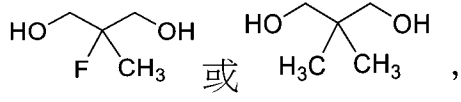
【0128】 在一個實施例中，式(I)化合物係：



【0129】 在特定實施例中，式(I)化合物係：

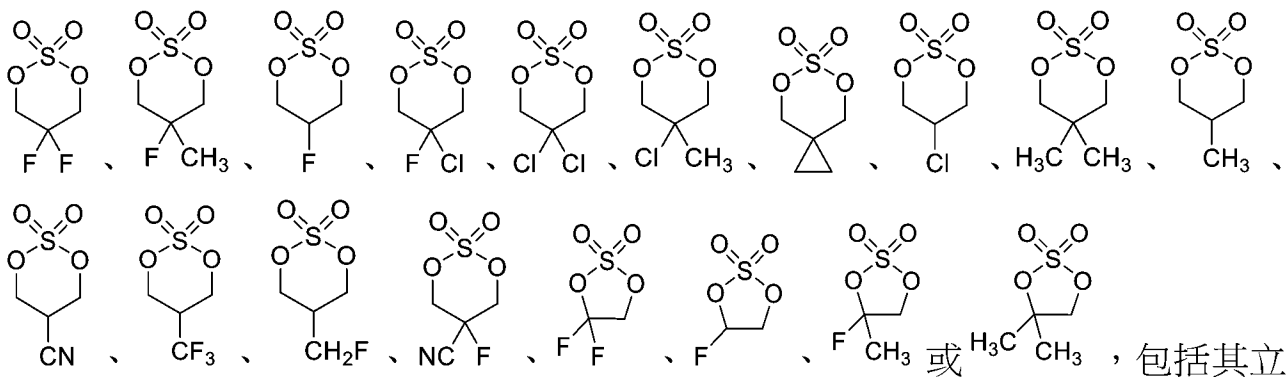


【0130】 在另一實施例中，式(I)化合物係：



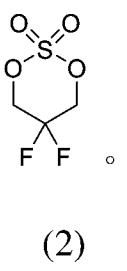
包括其立體異構物。

【0131】 在一個實施例中，式(II)化合物係：

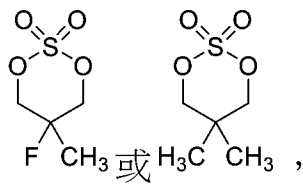


體異構物。

【0132】 在特定實施例中，式(II)係：

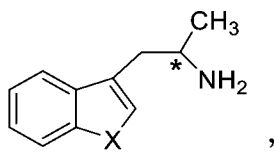


【0133】 在一些特定實施例中，式(II)化合物係：



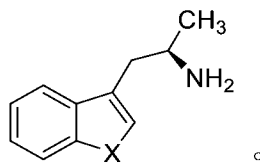
包括其立體異構物。

【0134】 在一個實施例中，式(III)化合物係：

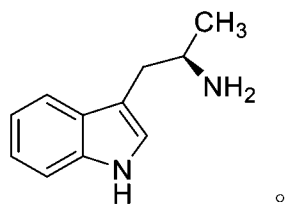


包括其立體異構物，其中 X 係-NH-、-N-C₁-C₃未取代烷基、-O-或-S-。

【0135】 在特定實施例中，式(III)化合物係：

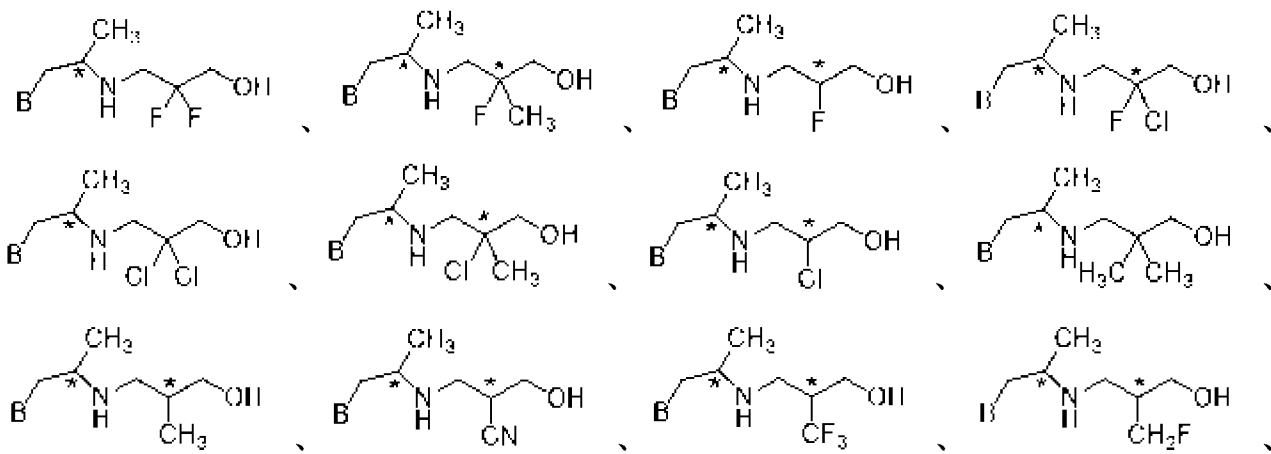


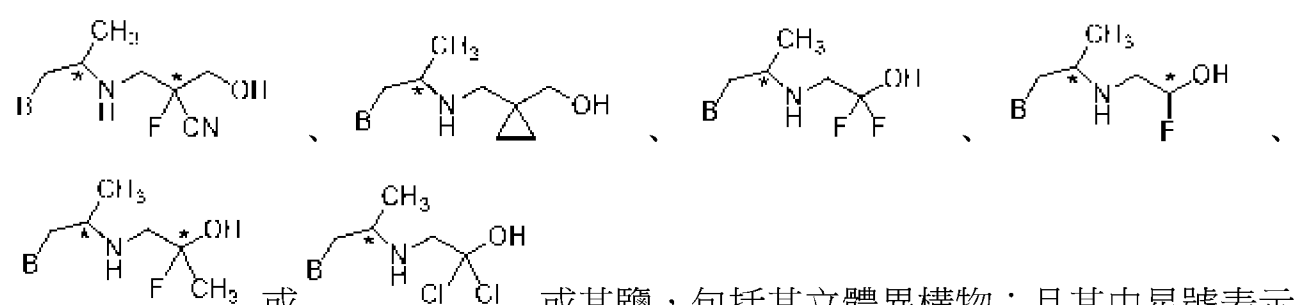
【0136】 在另一特定實施例中，式(III)化合物係：



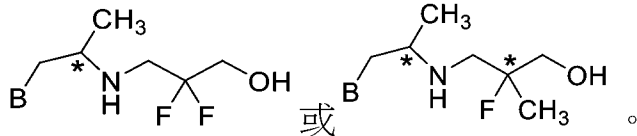
(3)

【0137】 在一個實施例中，式(IV)化合物係：

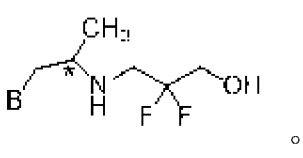



或其鹽，包括其立體異構物；且其中星號表示手性中心。

【0138】 在特定實施例中，式(IV)係：

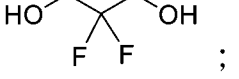


【0139】 在另一特定實施例中，式(IV)係：



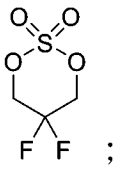
(4)

【0140】 在特定實施例中，式(I)化合物係：



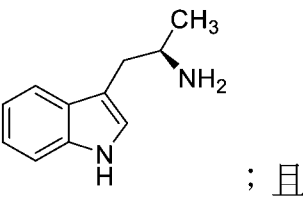
(1)

式(II)化合物係



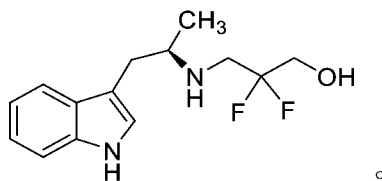
(2)

式(III)化合物係



(3)

式(IV)化合物係



(4)

【0141】 在步驟 1 中，使包含式(I)化合物、有機溶劑及亞硫醯氯之反應混合物反應以形成式(IIa)化合物。在一個實施例中，式(I)化合物係化合物 1。在一個實施例中，有機溶劑係非極性溶劑或極性溶劑。在一個實施例中，溶劑係非極性的。適宜非極性溶劑之非限制性實例包括戊烷、環戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、二氯甲烷(「DCM」)及其組合。在一個實施例中，溶劑係 DCM。在一個實施例中，式(I)於溶劑中之濃度可適宜地為約 25 g/L、約 50 g/L、約 100 g/L、約 150 g/L、約 200 g/L、約 250 g/L 及高達在反應溫度下接近飽和之濃度，以及自彼等濃度構成之範圍，諸如約 100 g/L 至約 250 g/L。亞硫醯氯對式(I)化合物之當量比適宜地為約 1:1、約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.5:1 或約 2:1，以及自彼等比率構成之範圍，諸如約 1.1:1 至約 1.5:1。在一個實施例中，反應溫度低於反應混合物回流溫度。在一個實施例中，反應係在回流下運行。舉例而言，在溶劑係 DCM 之情形下，反應溫度可適宜地為約 25°C 至約 40°C。反應時間並不嚴格受限制，且反應通常繼續直至式(I)至式(IIa)之轉化基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。

【0142】 在反應完成後，可將反應混合物淬滅。在一些此等實施例中，可利用冷水將反應混合物淬滅。在此等實施例中，可將各相分離成水相及包含式(IIa)化合物之有機相。可利用有機溶劑將水相萃取一或多次以回收額外之式(IIa)化合

物。

【0143】 在步驟 2 中，使包含式(IIa)化合物、觸媒、氧化劑及溶劑之反應混合物反應以形成式(II)化合物。在一個實施例中，使用來自步驟 1 之包含式(IIa)之有機相或合併有機相作為式(IIa)之來源以用於步驟 2。在一個實施例中，觸媒係氧化還原活性金屬觸媒。適宜觸媒之非限制性實例包括 NiCl_2 、 RuCl_3 、 CoCl_2 、 FeCl_3 、 FeCl_2 及 MnCl_2 。適宜氧化劑之非限制性實例包括 NaIO_4 、 NaOCl 及過硫酸鉀複合鹽。適宜有機溶劑包括如本文中別處所論述之非極性及極性溶劑。一般而言，氧化劑之當量超過式(IIa)化合物，例如氧化劑對式(IIa)化合物之比率可為 1.1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1 或 5:1。步驟 2 反應混合物可進一步包含水。在此等實施例中，步驟 1 反應混合物中所用之水對有機溶劑之體積比可為約 9:1、約 5:1、約 3:1、約 2:1、約 1:1、約 1:2、約 1:3、約 1:5 或約 1:9，以及自其構成之範圍，諸如約 2:1 至約 1:2。步驟 2 反應溫度可適宜地為約 25°C、約 15°C、約 5°C、約 0°C、約 -5°C 或約 -10°C，以及自其構成之範圍，諸如約 -10°C 至約 10°C。在一個實施例中，將包含式(IIa)、觸媒及水之有機相合併且冷卻至反應溫度。接著經一段時間添加氧化劑，同時將溫度維持在反應溫度附近。

【0144】 在反應完成後，可將步驟 2 反應混合物分離成水相及包含式(II)化合物(於溶液中)之有機相。在一些視情況選用之實施例中，可諸如經由助濾劑(例如，矽藻土)將反應混合物過濾，之後進行相分離。可利用有機溶劑將水相萃取一或多次以回收額外之式(II)化合物。

【0145】 在另一實施例中，步驟 2 有機相可藉由熟習此項技術者已知之方法進行後處理。舉例而言，可將有機相用鹼(諸如用 Na_2SO_3 水溶液)洗滌。可進一步視情況乾燥有機相，諸如利用鹽水溶液及/或藉由添加諸如 CaCl_2 、 MgSO_4 或

Na₂SO₄ 等固體乾燥劑。可適宜地藉由過濾去除固體乾燥劑。在一個實施例中，式(II)化合物溶液可用於後續反應。在一個實施例中，式(II)化合物可藉由此項技術中已知之方法自溶液分離，諸如藉由蒸餾、濃縮、沈澱(諸如藉由添加反溶劑或 pH 調整)及/或結晶。在一些此等實施例中，可藉由蒸餾或汽提來濃縮有機相以將體積降低諸如至少 25%、50%、100%或更多。接著可藉由添加反溶劑、之後視情況進一步濃縮而自溶液沈澱/結晶式(II)化合物。在一個實施例中，反溶劑係 C₄₋₈ 非離子溶劑，諸如戊烷、己烷或庚烷。可藉由此項技術中已知之方法(諸如過濾或離心)收集式(II)化合物固體。可諸如在部分真空下乾燥固體，以產生固體式(II)化合物。對於步驟 1 及 2，自式(I)化合物至式(II)化合物之產率為至少 60%、至少 70%或至少 75%。在一個實施例中，式(II)化合物係化合物 2。

【0146】 在步驟 3 中，使包含式(II)化合物、式(III)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(IV)化合物。在一個實施例中，有機溶劑係極性非質子溶劑。適宜溶劑之非限制性實例包括四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、二甲基甲醯胺、乙腈(「ACN」)、二甲亞砜、硝基甲烷及碳酸仲丙酯。在一個實施例中，溶劑係 ACN。式(II)化合物對式(III)化合物之莫耳比適宜地為約 1:1、約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.4:1、約 1.5:1 或更大，以及自彼等比率構成之範圍，諸如介於 1:1 與 1.3:1 之間。式(II)化合物於溶劑中之濃度適宜地為約 10 g/L、約 25 g/L、約 50 g/L、約 75 g/L、約 100 g/L、約 125 g/L、約 150 g/L 及高達在反應溫度下接近飽和之濃度，以及自彼等濃度構成之範圍，諸如約 50 g/L 至約 150 g/L。酸觸媒可係如本文中別處所闡述之酸觸媒。在一些實施例中，酸觸媒係硫酸、對甲苯磺酸(p-TsOH)或甲烷磺酸或其組合。在一個實施例中，酸觸媒係對甲苯磺酸。酸觸媒對式(II)化合物之當量比適宜地為約 0.75:1、約 0.9:1、約 1:1、約 1.05:1、約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.4:1、約 1.5:1 或更大，以及自其構成之範圍，諸

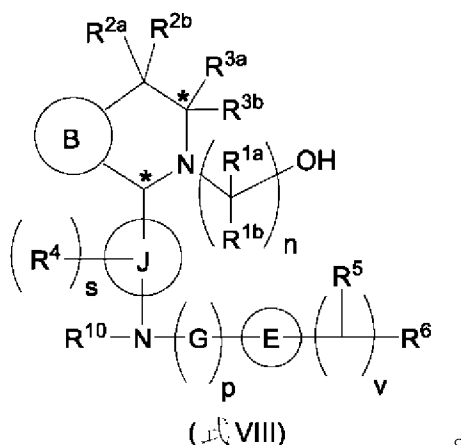
如約 1:1 至約 1.2:1。在一個實施例中，式(III)化合物係化合物 3。

【0147】 在一些步驟 3 實施例中，將式(II)化合物、式(III)化合物、有機溶劑及鹼合併以形成混合物。鹼可適宜地係溫和鹼，其非限制性實例包括第三丁醇鉀、三甲胺、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉍及其組合。可在攪動下將混合物加熱至反應溫度，通常低於回流溫度 2°C 至約 30°C 直至回流溫度之溫度，且保持足以基本上完成形成包含式(III)化合物之反應產物之時間。在 ACN 溶劑之情形下，反應溫度適宜地為約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。接著可使反應產物混合物冷卻，諸如冷卻至低於 50°C、低於 40°C 或低於 30°C，且視情況過濾以去除固體雜質。可視情況利用溶劑洗滌固體以回收額外之反應產物。接著添加酸(例如，*p*-TsOH)及水。有機溶劑對水之體積比可為 25:1、15:1、10:1、5:1、2:1 或 1:1，以及自其構成之範圍，諸如約 15:1 至約 5:1。可在攪動下將混合物加熱至反應溫度，通常在低於回流溫度 2°C 至約 20°C 至回流溫度之溫度下，且保持足以基本上完成式(IV)化合物之形成之時間，該形成之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。在反應完成後，可將反應混合物淬滅，諸如利用冷水(例如，低於 10°C 或低於 5°C)。接著可利用鹼將經淬滅反應混合物之 pH 調整至大於 7，諸如約 pH 8、約 pH 9、約 pH 10 或約 pH 11。在一個實施例中，鹼係水性鹼，諸如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉍。

【0148】 在反應完成後，可將步驟 3 反應混合物分離成水相及包含式(IV)化合物(於溶液中)之有機相。在一些視情況選用之實施例中，可諸如經由助濾劑(例如，矽藻土)將反應混合物過濾，之後進行相分離。可利用有機溶劑將水相萃取一或多次以回收額外之式(IV)化合物。在一個實施例中，溶劑係非質子的。在特定實施例中，萃取溶劑適宜地係乙酸異丙酯(「*i*-PrOAc」)。

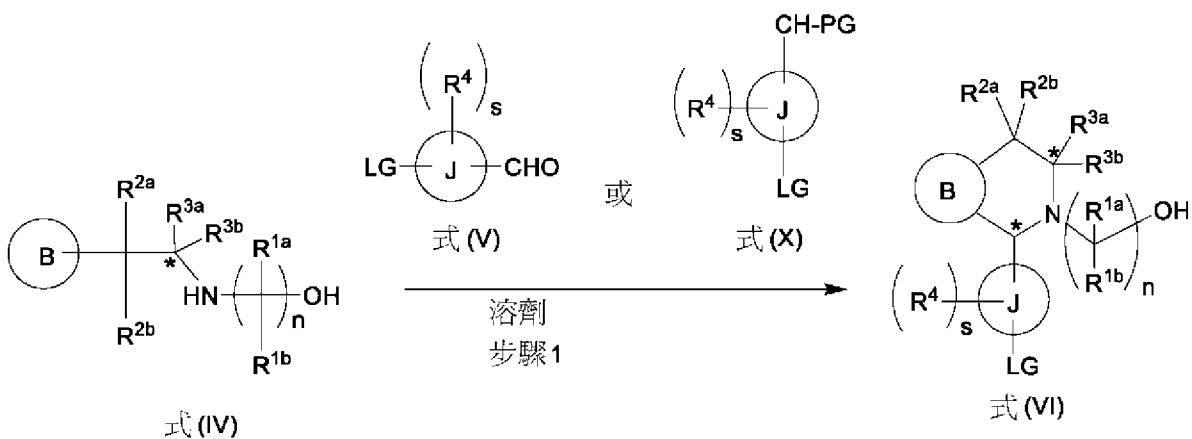
【0149】 在一些實施例中，步驟 3 有機相可藉由(例如)用水洗滌有機相進行後處理。可視情況乾燥有機相，諸如利用鹽水溶液及/或藉由添加諸如 CaCl_2 、 MgSO_4 或 Na_2SO_4 等固體乾燥劑。可適宜地藉由過濾去除固體乾燥劑，且可視情況利用溶劑洗滌所收集之乾燥劑以自其回收式(IV)化合物。在此等實施例中，可藉由在部分真空下蒸餾或汽提來濃縮有機相以形成式(IV)化合物殘餘物。接著可在低於回流溫度之溫度下將式(IV)化合物殘餘物溶解於有機溶劑中。接著可將反溶劑(諸如如本文中別處所闡述之非極性有機溶劑)添加至式(IV)化合物溶液，同時冷卻(諸如冷卻至低於約 10°C)以自溶液沈澱/結晶式(IV)化合物。可藉由此項技術中已知之方法(諸如過濾或離心)收集式(IV)化合物固體，且視情況利用反溶劑洗滌。可諸如在部分真空下乾燥固體，以產生固體式(IV)化合物。對於步驟 3，自式(II)化合物至式(IV)化合物之產率為至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%或至少 97%。式(IV)化合物純度為至少 95%、至少 98%或至少 99%。

【0150】 本揭示案之一態樣係關於用於製備式(VIII)化合物或其鹽之製程：



其中該製程包含以下步驟：

(a) 根據以下步驟 1 使包含式(IV)化合物、式(V)化合物或式(X)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(VI)化合物



其中

B 係經取代或未經取代之吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、氮雜-吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并噻吩基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并噻吩基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并噻吩基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基；

R^{1a} 及 R^{1b} 中之每一者獨立地係氫、氟、氯、-OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羥基烷基及-CN、C₃₋₆ 環烷基或 C₃₋₆ 螺環烷基，

n 係 2 或 3 之整數，

R^{2a} 及 R^{2b} 中之每一者獨立地係氫、鹵素、-OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羥基烷基、-CN、C₃₋₆ 環烷基或 C₃₋₆ 螺環烷基，

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地係氫、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-CN、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 雜環烷基、苯基、C₃₋₆ 雜芳基或 C₃₋₆ 螺環烷基，

J 係苯基或吡啶基；

每一 R⁴ 獨立地係氫、鹵素或 C₁₋₃ 烷基，

s 係 0 至 2 之整數，

LG 係脫離基，

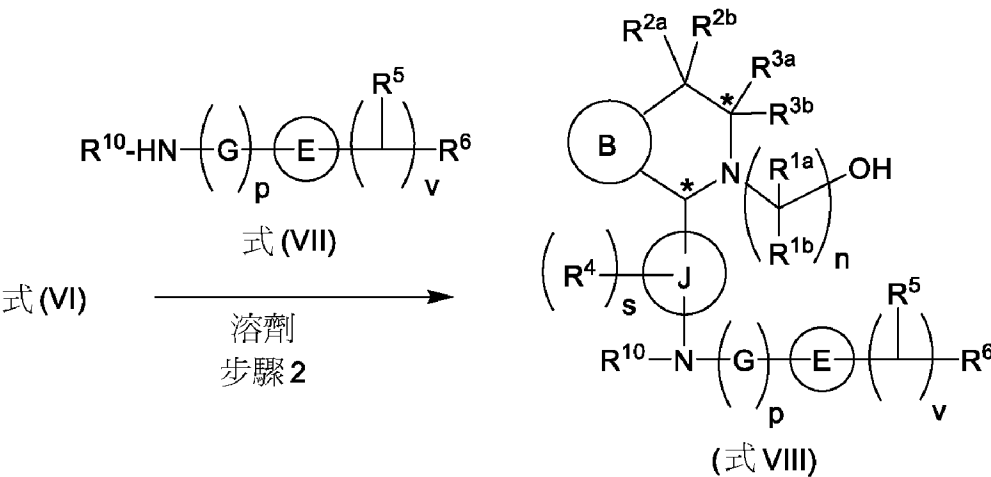
LG 與 CHO 在式(V)化合物之 J 上相對於彼此位於對位，

PG 係醛保護基團，

LG 與 CH-PG 在式(X)化合物之 J 上相對於彼此位於對位，且

每一星號獨立地代表手性中心，其中當 R^{3a} 及 R^{3b} 不同時，具有 R^{3a} 及 R^{3b} 之碳係手性中心；且

(b) 根據以下步驟 2 使包含該式(VI)化合物、有機溶劑及式(VII)化合物或其鹽之反應混合物反應以形成式(VIII)化合物或其鹽



其中

G 係 C₁₋₃ 烷基，

p 係 0 或 1，

E 係經取代或未經取代之氮雜環丁基或吡咯啉基，

每一 R⁵ 獨立地係氫、鹵素、-OH、-CN、C₁₋₅ 烷氧基或 C₁₋₅ 經基烷基，

v 係 1 至 5 之整數，

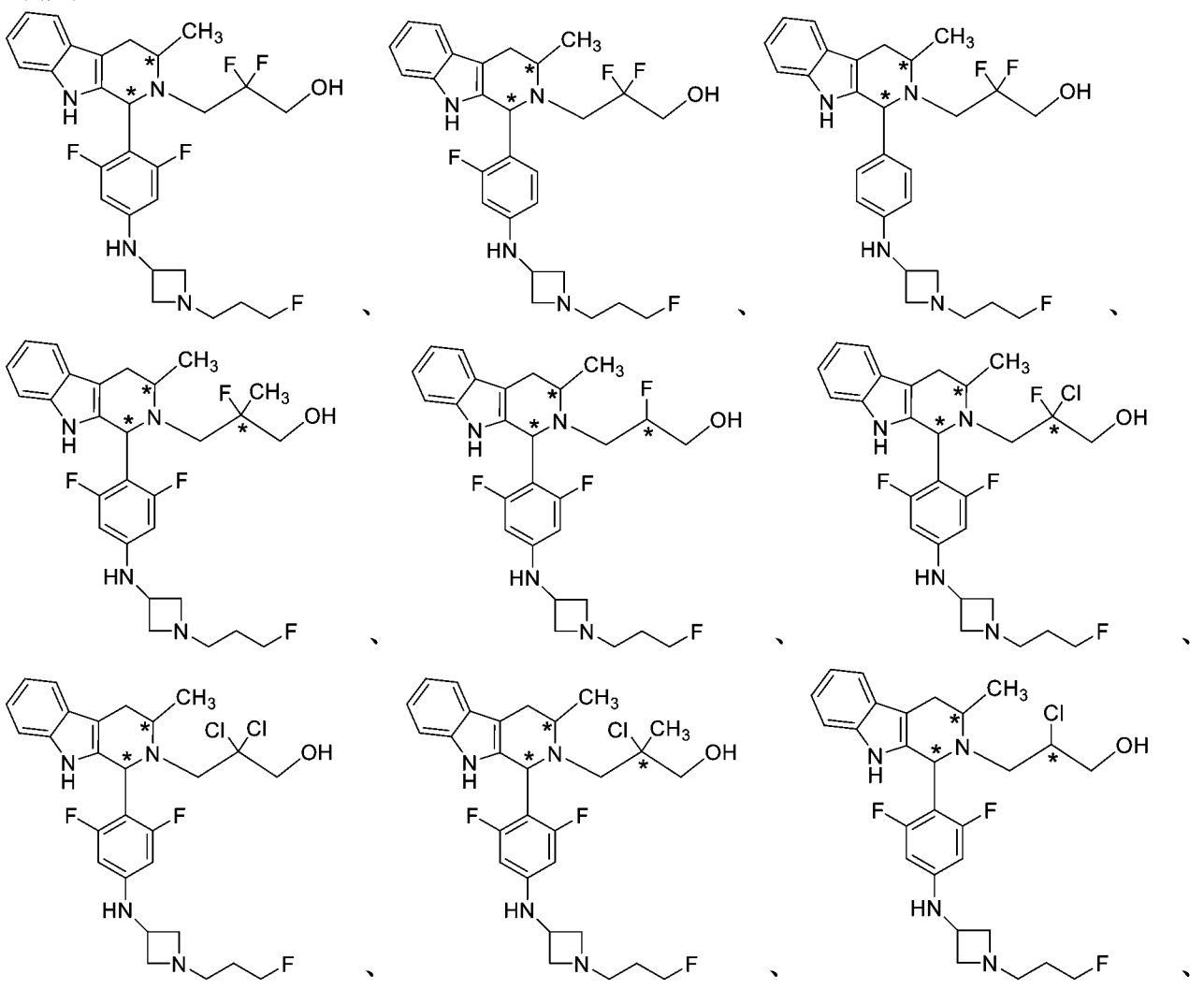
R⁶ 係鹵素或-CN；且

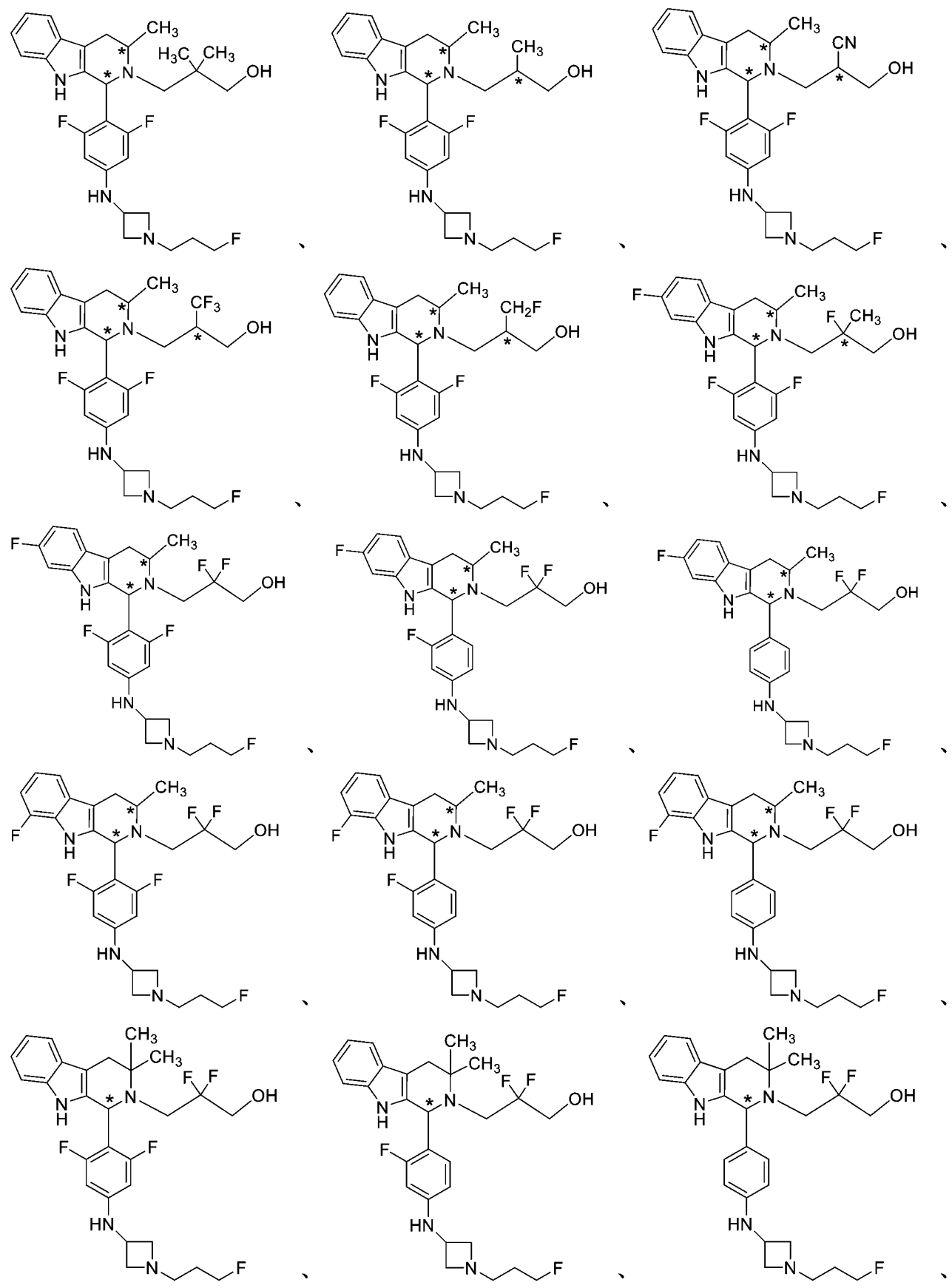
R¹⁰ 係氫或 C₁₋₃ 烷基。

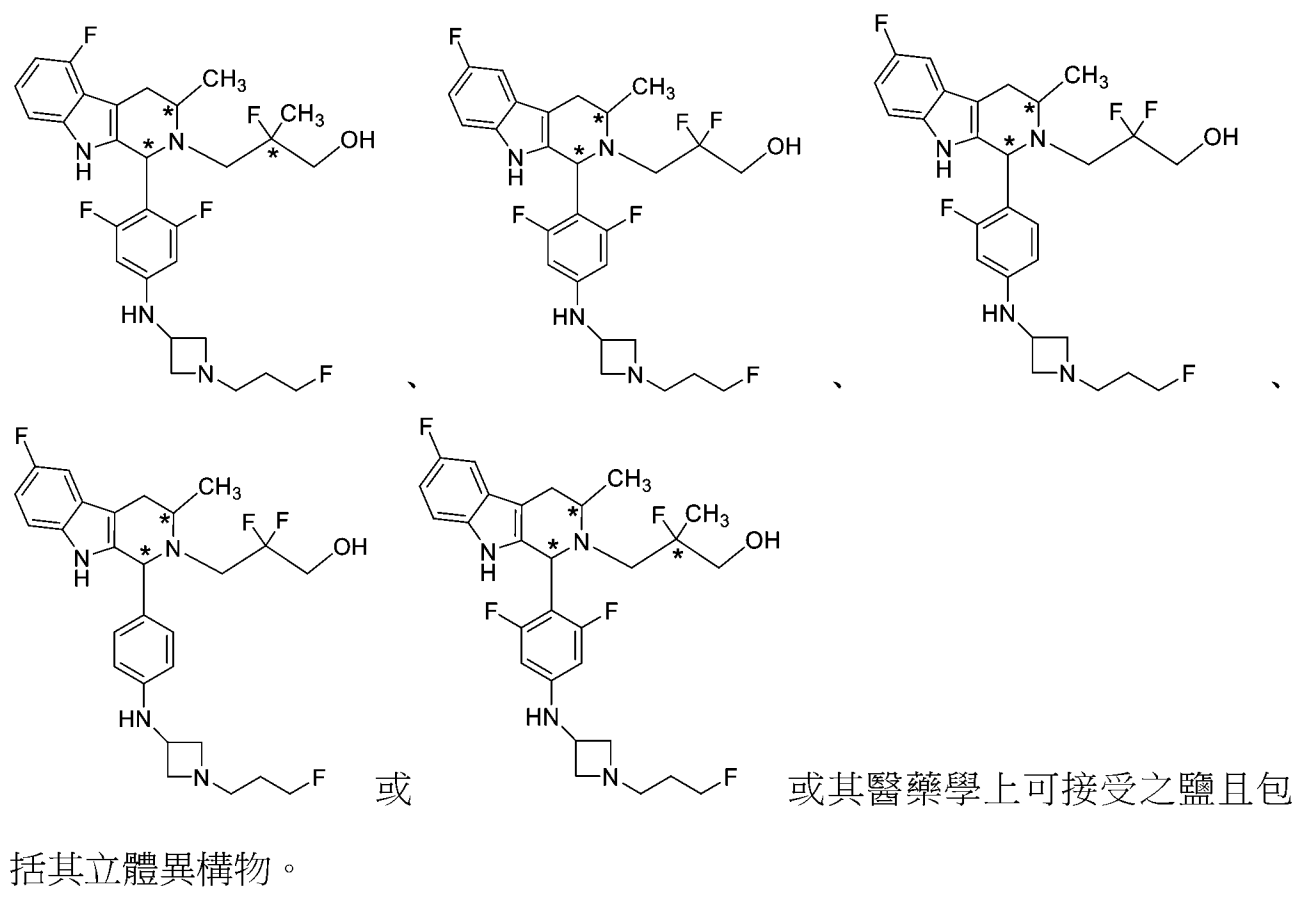
- 【0151】 B、R^{1a}、R^{1b}、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b} 及星號(*)係如本文所定義。
- 【0152】 在一個較佳實施例中，J 係苯基。在另一實施例中，J 係吡啶基。
- 【0153】 在一個實施例中，每一 R⁴ 獨立地係氫或鹵素。在較佳實施例中，每一 R⁴ 係氟。在一個實施例中，s 係 1 或 2。在一個實施例中，s 係 2。在一個較

之鹽。在一些此等實施例中，式(VIII)係醫藥學上可接受之酸之鹽。在一些特定實施例中，式(VIII)係醫藥學上可接受之有機酸之鹽。在較佳實施例中，式(VIII)係酒石酸之醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，式(VIII)化合物係如本文所闡述之化合物 A。在另一實施例中，式(VIII)化合物係本文所闡述之化合物 A 之化合物 A (酒石酸鹽)。在另一實施例中，式(VIII)係富馬酸之醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，式(VIII)化合物係如本文所闡述之化合物 A 之化合物 B (富馬酸鹽)。

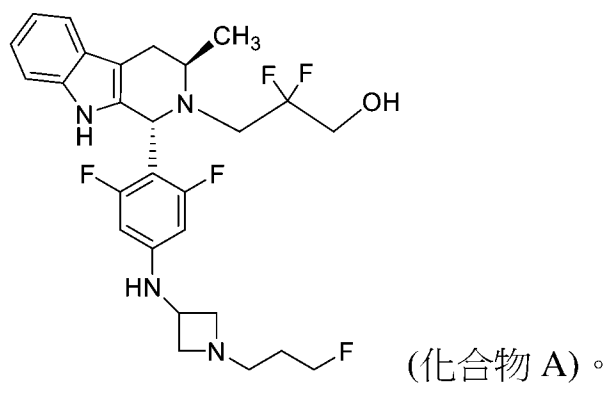
【0165】 在一個實施例中，式(VIII)具有以下結構中之任一者或係其醫藥學上可接受之鹽：



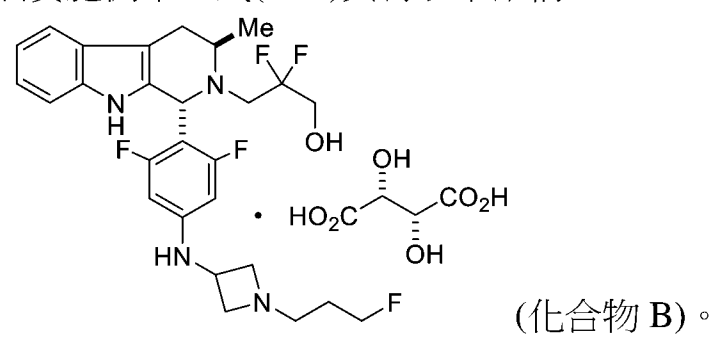




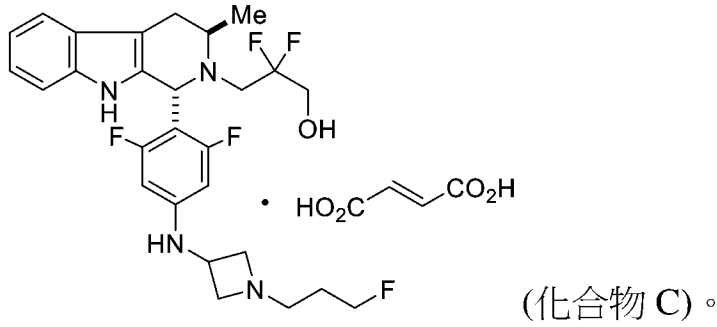
【0166】 在一個實施例中，式(VIII)具有以下結構或係其醫藥學上可接受之鹽：



【0167】 在一個實施例中，式(VIII)具有以下結構：



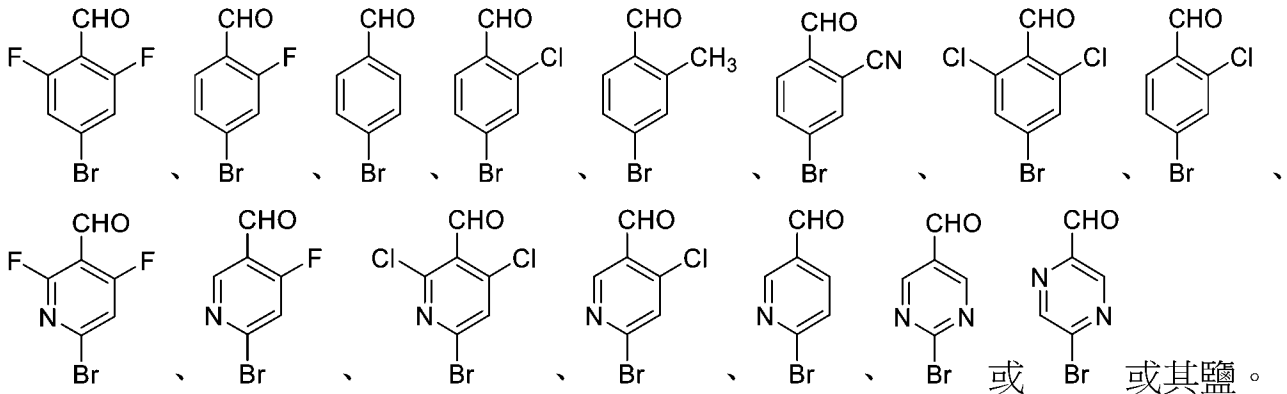
【0168】 在一個實施例中，式(VIII)具有以下結構：



【0169】 合成式(VIII)化合物之製程之步驟 1 包含使包含式(IV)化合物、式(V)化合物或式(X)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成如本文所述之式(VI)化合物。在一個實施例中，LG 係溴。在較佳實施例中，當與式(IV)及式(V)之化合物反應時，LG 與 CHO 在 J 上相對於彼此位於對位。在較佳實施例中，當與式(IV)及式(X)之化合物反應時，LG 與 CH-PG 在 J 上相對於彼此位於對位。

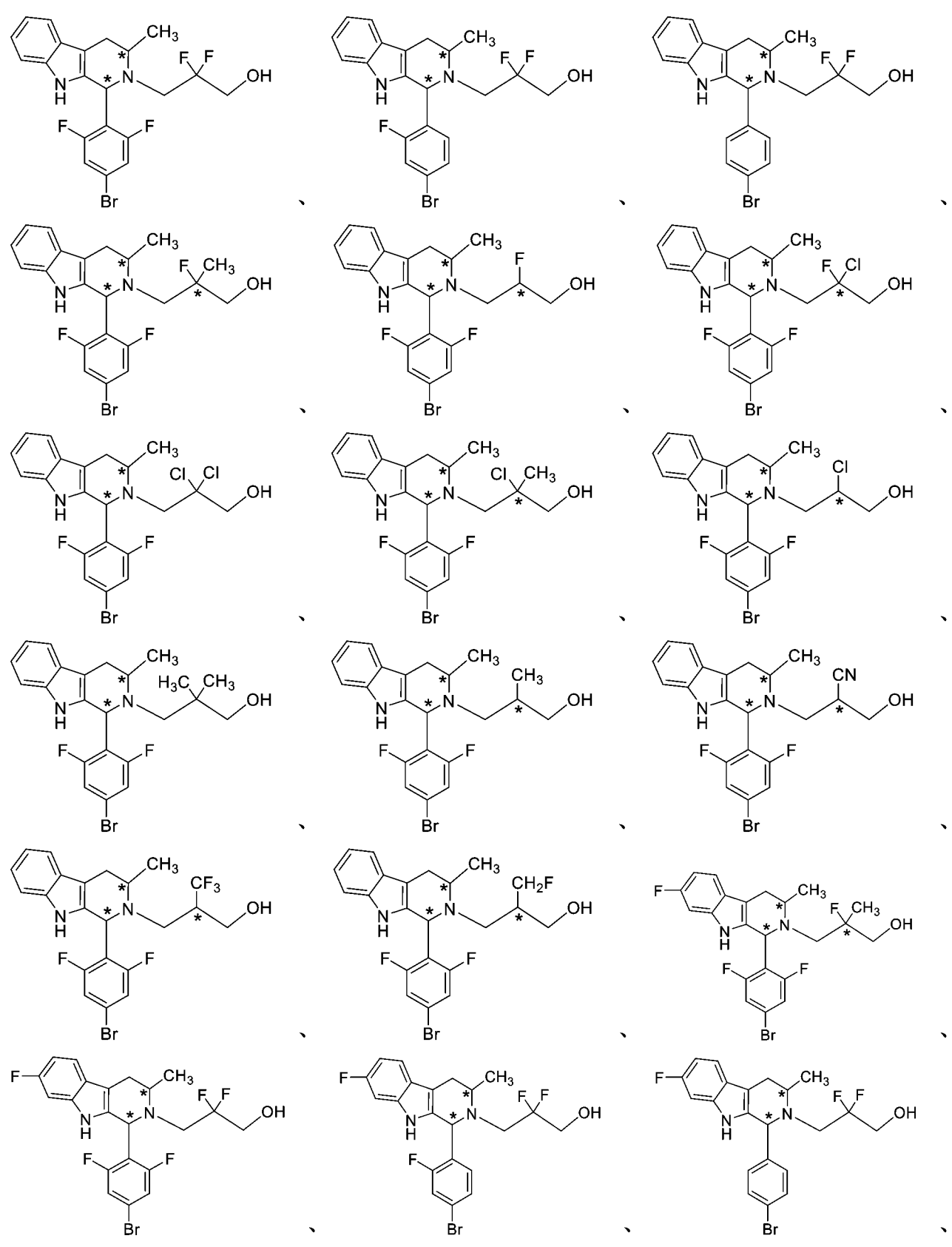
【0170】 式(IV)化合物係如本文所闡述。

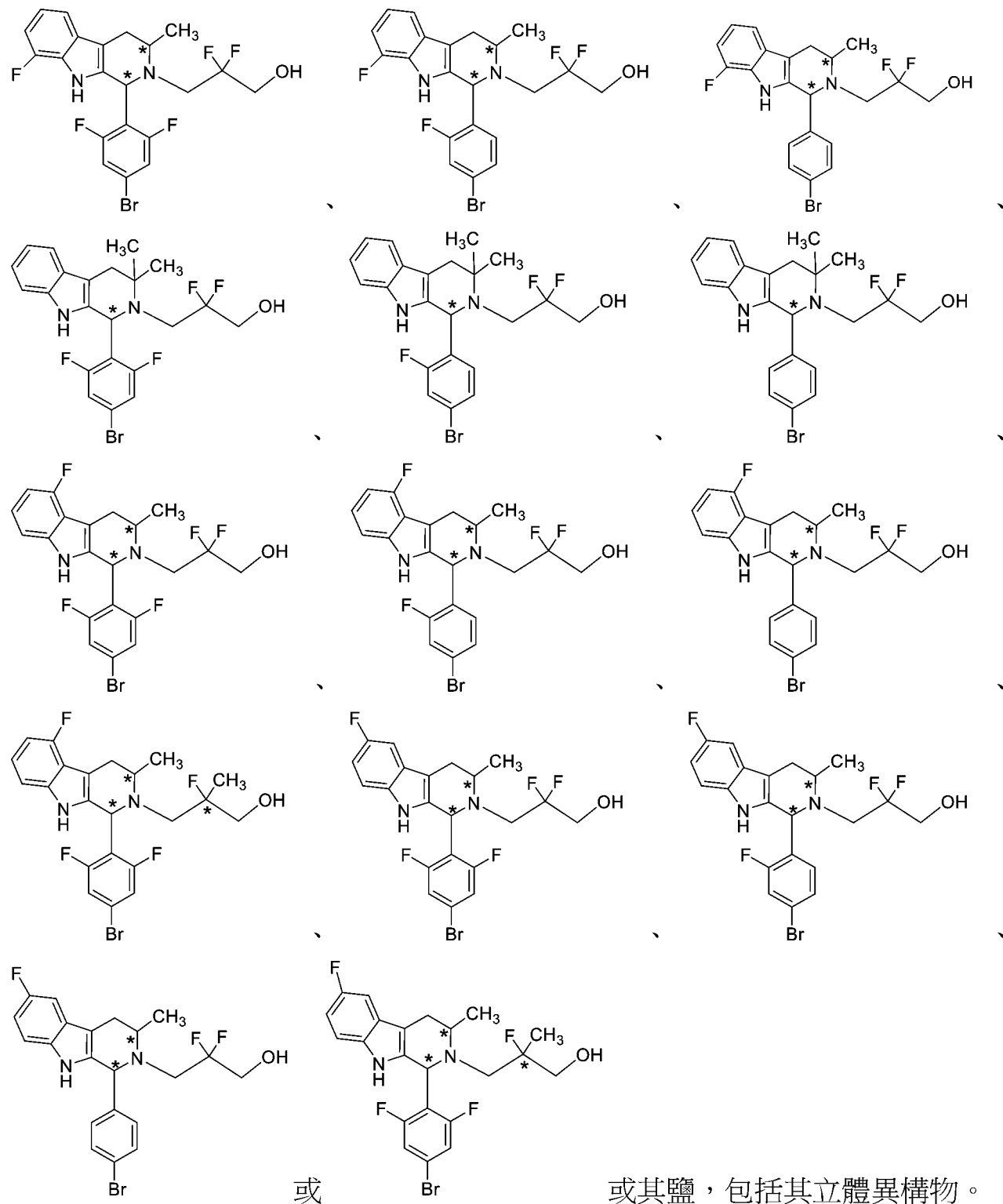
【0171】 在一個實施例中，式(V)化合物係以下化合物中之任一者或其鹽：



【0172】 在一些實施例中，式(X)對應於上文式(V)結構中之任一者或其鹽，但其中醛(-CHO)係結構-CH-PG (其中 PG 係如本文中別處所定義之醛保護基團)之經保護部分。

【0173】 在一些實施例中，式(VI)具有以下結構中之任一者：





【0175】 在一個實施例中，鹽係乙烷-二磺酸鹽(例如乙烷-1,2-二磺酸鹽)。

N[C@H]1CCN(C1)CCCF

【0177】 化合物(7)可根據本文所提供之實例(例如實例 4 或實例 4a)來製備。

[illegible]

【0179】 在步驟 1 中，使包含式(IV)化合物、式(V)化合物或式(X)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(VI)化合物。在一個實施例中，有機溶劑係如本文中別處所闡述之極性質子溶劑、非極性溶劑、極性非質子溶劑或其組合。在一些非限制性實施例中，溶劑係甲苯。在一個實施例中，溶劑係乙腈、甲基乙基酮或甲基四氫呋喃。在一個實施例中，步驟 1 反應混合物進一步包含如本文中別處所闡述之酸觸媒。在一些此等非限制性實施例中，酸觸媒係乙酸。化合物(IV)對化合物(V)或化合物(X)之莫耳比為約 0.95:1 至約 1.05:1 化學計算量，或在一些實施例中，化合物(V)或化合物(X)略微莫耳過量。酸觸媒通常以化學計量過量存在，諸如其對式(IV)化合物之當量比為約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.4:1、約 1.5:1、約 1.6:1、約 1.7:1、約 1.8:1、約 2:1 或更大，以及自其構成之範圍，諸如約 1.2:1 至約 1.8:1。

【0180】 在一些步驟 1 實施例中，可在攪動下將反應混合物加熱至反應溫度，自低於回流溫度 2°C 至約 30°C 加熱至回流溫度，且保持足以基本上完成至式(VI)化合物之反應之時間，該反應之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。在甲苯溶劑之情形下，反應溫度適宜地為約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。接著可使反應產物混合物冷卻，且視情況利用額外溶劑進行稀釋。接著可利用鹼(諸如如本文中別處所闡述之鹼之水溶液)將反應產物混合物淬滅。接著可將包含式(VI)化合物之步驟 1 反應產物混合物有機相分離，且在一些實施例中，藉由此項技術中已知之方法進行後處理(諸如如本文中別處所闡述用水及/或鹽水溶液洗滌)，之後產物分離為固體。在一個實施例中，可利用活性木炭處理反應產物混合物，之後過濾且視情況用溶劑洗滌活性木炭濾餅。如本文中別處所闡述：(i) 可藉由蒸餾或汽提來濃縮含有式(VI)化合物之有機相以將體積降低諸如至少 25%、50%、100% 或更多；及(ii) 接著可藉由添加反溶劑、之後視情況進一步濃縮而自溶液沈澱/結晶式(IV)化合物。

【0181】 在一些其他步驟 1 實施例中，將步驟 1 反應混合物在回流下加熱一定時間以使反應基本上完成，該反應之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。接著可使反應混合物冷卻且利用鹼(諸如鹼之水溶液) pH 調整至式(VI)化合物自溶液沈澱之 pH。

【0182】 在各個步驟 1 實施例中之任一者中，可藉由此項技術中已知之方法(諸如過濾或離心)收集式(VI)化合物固體。可諸如在部分真空下乾燥固體，以產生固體式(VI)化合物。對於步驟 1 及 2，自式(V)化合物至式(VI)化合物之產率為至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95%。

【0183】 在步驟 2 中，使包含式(VI)化合物、式(VII)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(VIII)化合物。在一些實施例中，有機溶劑係如本文中別處

所闡述之極性非質子溶劑。在一些非限制性實施例中，溶劑係 ACN。步驟 2 反應混合物可進一步包含鹼，諸如有機鹼。有機鹼之非限制性實例包括 DBU、NMM、DIPEA 及 TEA。在一些此等實施例中，鹼係 DBU。步驟 2 反應混合物可進一步包含觸媒，諸如過渡金屬觸媒。在一些實施例中，觸媒係 Pd 觸媒。化合物(VII)對化合物(VI)之莫耳比為約 0.95:1、約 1:1、約 1.05:1、約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.4:1 或約 1.5:1，以及自其構成之範圍，諸如約 1:1 至約 1.4:1。鹼通常以化學計量過量存在，諸如其對式(VI)化合物之當量比為約 1.1:1、約 2:1、約 3:1、約 4:1、約 5:1、約 6:1、約 7:1 或約 8:1，以及自其構成之範圍，諸如約 3:1 至約 7:1。可在攪動下將反應混合物加熱至反應溫度，通常自低於回流溫度 2°C 至約 30°C 之溫度加熱直至回流溫度，且保持足以使反應基本上完成之時間，該反應之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。在 ACN 溶劑之情形下，反應溫度適宜地為約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。

【0184】 在完成後，可適宜地使反應產物混合物冷卻且視情況利用有機溶劑稀釋。在一個實施例中，利用如本文中別處所闡述之非極性溶劑稀釋反應產物混合物。適宜非極性溶劑之一個非限制性實例係 MTBE。步驟 2 反應產物混合物可藉由熟習此項技術者已知之方法(包括水洗滌及鹽水洗滌)進行後處理。在一些此等非限制性實施例中，後處理可包括利用氯化銨水溶液、鹽水及水洗滌。在一些實施例中，可使步驟 2 反應產物混合物與此項技術中已知之金屬清除劑(諸如且不限於 SiliaMetS 硫醇)接觸。接著可將反應產物混合物過濾以去除固體，之後自其分離式(VIII)化合物。

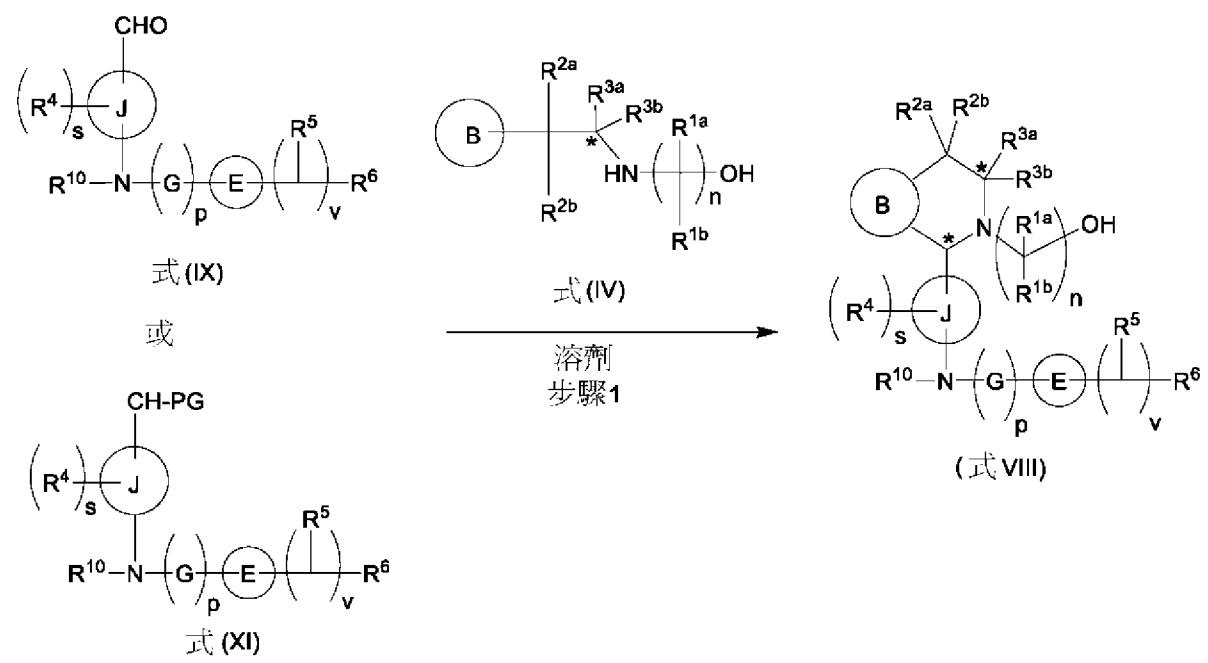
【0185】 在一些實施例中，可諸如藉由真空蒸餾或汽提將步驟 2 反應產物混合物濃縮，且在諸如溶劑交換步驟中用諸如醇(例如，乙醇)等有機溶劑稀釋。接著可將酸添加至式(VIII)化合物之經稀釋溶液，之後冷卻以將式(VIII)化合物結晶

為酸式鹽。在一些特定實施例中，酸係酒石酸且式(VIII)化合物係酒石酸鹽。在一些此等實施例中，酸係(2*R*-3*R*)-酒石酸(L-(+)-酒石酸)。在另一態樣中，酸係(2*S*-3*S*)-酒石酸(D-(-)-酒石酸)。在一些此等實施例中，溶劑包含有機溶劑。可藉由離心或過濾收集結晶材料，視情況用溶劑洗滌，且視情況乾燥。

【0186】 在一些其他實施例中，可使用本文中別處所闡述之方法自步驟 2 反應產物混合物分離式(VIII)化合物，該等方法包括：(i) 蒸餾、濃縮、沈澱(諸如藉由添加反溶劑或 pH 調整)及/或結晶；(ii) 藉由離心或過濾收集固體；(iii) 視情況洗滌所收集之固體；(iv) 及乾燥。

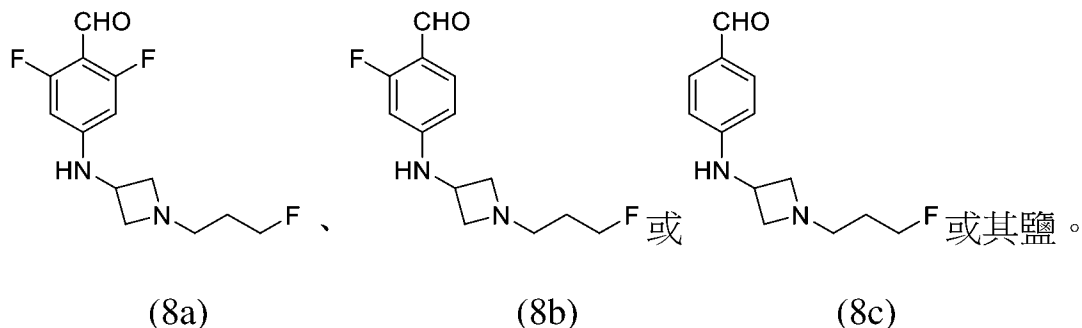
【0187】 作為游離鹼或酸式鹽之式(VIII)化合物之步驟 2 產率係至少 80%、至少 85%或至少 90%。

【0188】 本揭示案之另一態樣係關於用於製備式(VIII)化合物或其鹽之製程，其中式(VIII)化合物係如本文中別處所闡述。根據此實施例之用於製備式(VIII)之製程包含如下所繪示之反應步驟 1：



G 之氮原子在 J 上相對於彼此位於對位。CH-PG 部分與連接 J 與 G 之氮原子在 J 上相對於彼此位於對位。

【0190】 在一個實施例中，式(IX)化合物係：



【0191】 在一個較佳實施例中，式(IX)化合物係化合物(8a)。在一些實施例中，式(XI)對應於上文式(IX)結構中之任一者或其鹽，但其中醛(-CHO)係結構-CH-PG (其中 PG 係如本文中別處所定義之醛保護基團)之經保護部分。

【0192】 在步驟 1 中，使包含式(IX)化合物或式(XI)化合物、式(IV)化合物及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(VIII)化合物或其鹽。在一個實施例中，有機溶劑係極性溶劑，或係極性質子溶劑。步驟 1 反應混合物進一步包含如本文中別處所闡述之酸觸媒。在特定實施例中，酸觸媒係酒石酸或富馬酸。在一個實施例中，酸觸媒係酒石酸。在另一實施例中，酸觸媒係富馬酸。適宜溶劑之非限制性實例包括正丁醇、異丙醇、正丙醇、異丙醇、乙醇、甲醇及其組合。在一些特定實施例中，溶劑係乙醇。在一個實施例中，式(IX)於溶劑中之濃度可適宜地為約 25 g/L、約 50 g/L、約 100 g/L%、約 150 g/L、約 200 g/L、約 250 g/L 及高達在反應溫度下接近飽和之濃度，以及自彼等濃度構成之範圍，諸如約 100 g/L 至約 250 g/L。式(IX)或式(XI)對式(IV)之莫耳比適宜地為約 0.25:1、約 0.3:1、約 0.4:1、約 0.5:1、約 0.6:1、約 0.7:1、約 0.8:1、約 0.9:1、約 0.95:1、約 1:1、約 1.05:1、約 1.1:1 或約 1.2:1，以及自彼等比率構成之範圍，諸如約 0.95:1 至約 1.05:1。在一個實施例中，式(IX)或式(XI)及式(IV)係以近似化學計算量存在。在

一個實施例中，反應溫度低於反應混合物回流溫度。在一些其他實施例中，反應係在回流下運行。舉例而言，在溶劑係乙醇之情形下，反應溫度可適宜地為約 50°C 至約 75°C。反應時間並不嚴格受限制，且反應通常繼續直至式(IX)或式(XI)至式(VIII)之轉化基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。

【0193】 在一個實施例中，式(VIII)可形成為酸之鹽。適宜酸包括如本文中別處所闡述之無機酸及有機酸。在一個實施例中，酸係有機酸。在較佳實施例中，酸係酒石酸。在另一實施例中，酸係富馬酸。在一個實施例中，可在升高溫度下將式(VIII)游離鹼溶解於諸如極性質子溶劑(例如醇，諸如甲醇或乙醇)等適宜溶劑中，之後添加酸。一般而言，與式(VIII)化合物相比，酸之化學計量過量。在一些此等實施例中，調整式(VIII)之溶液溫度及/或濃度以保持濃度低於飽和，且藉此避免式(VIII)沈澱及/或結晶。在酸添加後，可視情況用酸之式(VIII)結晶鹽對溶液加晶種。在各個實施例中之任一者中，在攪拌下使溶液冷卻以形成式(VIII)結晶鹽。接著可藉由此項技術中已知之方法(諸如藉由過濾或離心)收集鹽。在一個實施例中，藉由過濾收集鹽。可視情況諸如利用溶解溶劑洗滌所收集之式(VIII)鹽，且接著諸如在部分真空下乾燥。

【0194】 在特定實施例中，如上文所述用於合成式(VIII)化合物之步驟 1 反應混合物包含作為酸觸媒之酒石酸、式(VIII)結晶酒石酸及醇溶劑(例如乙醇)；利用該醇溶劑稀釋步驟 1 反應產物混合物；且在攪拌下冷卻所得漿液以形成式(VIII)結晶酒石酸。在另一實施例中，步驟 1 反應混合物包含作為酸觸媒之富馬酸、式(VIII)結晶富馬酸及溶劑。式(VIII)化合物作為酒石酸鹽之步驟 1 產率為至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95%。在此等實施例中，步驟 1 反應方案如下：



2



11

基氰醇及原甲酸三乙酯。

【0198】 在步驟 1 中，使包含式(X)化合物、式(VII)化合物或其鹽、有機溶劑及觸媒之反應混合物反應以形成式(XI)化合物。在一個實施例中，溶劑係如本文中別處所闡述之非極性溶劑。適宜溶劑之非限制性實例包括戊烷、己烷、庚烷、環戊烷、MTBE、二乙醚、甲苯、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿、二氯甲烷及其組合。在一些實例中，溶劑係甲苯。在一個實施例中，觸媒係如本文所闡述之過渡金屬觸媒。在一個實施例中，過渡金屬觸媒之非限制性實例包括鈀、鉑、金、鈮、銻及銻觸媒。適宜觸媒之非限制性實例包括 JohnPhos、XPhos AuCl、XPhos AuNTf₂、XPhos 環鈀、SPhos 環鈀、tBuXPhos Pd G1、Xphos Pd G2、SPhos Pd G2、RuPhos Pd G2、CPhos-Pd-G2、CPhos-Pd-G3、tBuXPhos-Pd-G3、RuPhos-Pd-G3、XPhos-Pd-G3、BrettPhos-Pd-G3、JackiePhos-Pd-G3、第三丁基 BrettPhos-Pd-G3、[第三丁基 BrettPhos-Pd (烯丙基)]OTf 及其組合。在一些實施例中，觸媒係 BrettPhos-Pd-G3。在一些實施例中，步驟 1 反應混合物進一步包含如本文中別處所闡述之有機鹼。在一些此等實施例中，鹼係第三丁醇鹽，諸如第三丁醇鈉或第三丁醇鉀。式(VII)化合物對式(X)化合物之莫耳比適宜地為約 1:1、約 1.1:1、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.5:1 或約 2:1，以及自彼等比率構成之範圍，諸如約 1.1:1 至約 1.5:1。

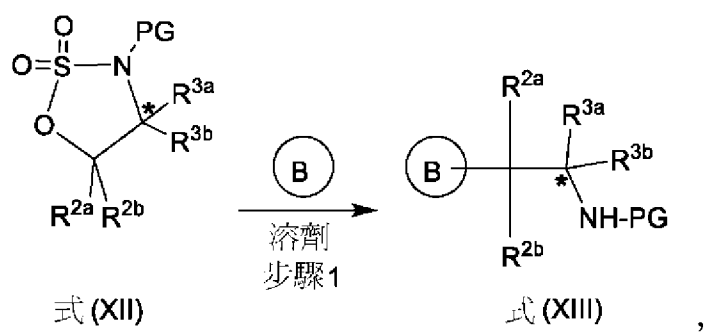
【0199】 在一些步驟 1 實施例中，可在攪動下將反應混合物加熱至反應溫度，自低於回流溫度 2°C 至約 30°C 加熱至回流溫度，且保持足以基本上完成至式(XI)化合物之反應之時間，該反應之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。在甲苯溶劑之情形下，反應溫度適宜地為約 50°C、約 55°C、約 60°C、約 65°C、約 70°C、約 75°C 或約 80°C。反應時間並不嚴格受限制，且反應通常繼續直至式(VII)及(X)至式(XI)之轉化基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉

由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。反應完成後，可適宜地將反應產物混合物淬滅。在一些實施例中，可用水將步驟 1 反應淬滅。在用水將反應淬滅之情形下，可將包含式(XI)化合物(於溶液中)之有機相分離且視情況用水洗滌至少一次。在一些實施例中，可使步驟 1 反應產物混合物與此項技術中已知之金屬清除劑接觸，該金屬清除劑諸如且不限於 SiliaMetS 硫醇。接著可將反應產物混合物過濾以去除固體。

【0200】 在步驟 2 中，藉由將化合物(XI)於有機溶劑(例如，甲苯)中之溶液與酸及水組合使式(XI)化合物去保護以形成式(IX)化合物。酸通常以當量過量存在，諸如酸對化合物(XI)之當量比為 1.01:1、1.05:1、1.1:1、1.15:1、1.2:1 或更大。在一個實施例中，去保護溫度並不嚴格苛求，且可適宜地為室溫。在去保護後，分離有機相及水相(包含式(IX)化合物)。可視情況用水洗滌有機相。可利用鹼(諸如無機鹼(例如，NaOH 或 KOH))與式(IX)化合物晶種之組合處理水相。可適宜地以當量過量添加鹼。在視情況冷卻下形成結晶式(IX)化合物之漿液。可藉由此項技術中已知之方法(諸如過濾或離心)收集式(IX)化合物固體。可諸如在部分真空下乾燥固體，以產生固體式(IX)化合物。對於步驟 1 及 2，自式(XI)化合物至式(IX)化合物之產率為至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%或至少 85%。

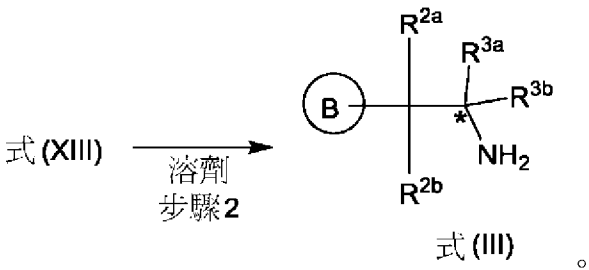
【0201】 本揭示案之一態樣係關於用於製備式(III)化合物或其鹽之製程。用於製備式(III)化合物之該製程包含如下所繪示之兩個反應步驟：

(1) 根據以下步驟 1 使包含式(XII)化合物、化合物 B 及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(XIII)化合物



其中 PG 係胺保護基團；及

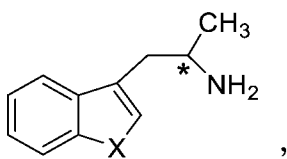
(2) 根據以下步驟 2 使該式(XIII)化合物去保護以形成式(III)化合物



其中 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、B 及星號係如本文中別處所闡述。

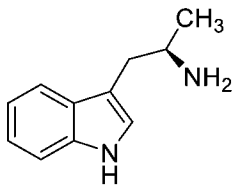
【0202】 胺保護基團之非限制性實例包括 ACD、Ac、Bn、CBz、三氟乙醯胺、Boc、MeOZ、FMOC、Bz、PMB、DMPM、PMP、Ts 及 Troc。在一個實施例中，PG 係 Boc。

【0203】 在一個實施例中，式(III)化合物具有結構



或係如本文所闡述之其鹽。

【0204】 在一些其他實施例中，式(III)化合物具有結構



(3)

或係如本文中別處所闡述之其鹽。

【0205】 在步驟 1 中，使包含式(XII)化合物、B 及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(XIII)化合物。在一個實施例中，有機溶劑係非極性溶劑或極性溶劑。在一個實施例中，溶劑係非極性的。適宜溶劑之非限制性實例包括戊烷、環戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、DCM 及其組合。在一個實施例中，溶劑係 DCM。在一些實施例中，B 於溶劑中之濃度可適宜地為約 10 g/L、約 25 g/L、約 50 g/L、約 75 g/L、約 100 g/L%、約 125 g/L、約 150 g/L、約 175 g/L 或約 200 g/L，及高達在反應溫度下接近飽和之濃度，以及自彼等濃度構成之範圍，諸如約 25 g/L 至約 125 g/L。B 對式(XII)化合物之當量比為約 0.75:1、約 0.9:1、約 1:1、約 1.25:1、約 1.5:1、約 1.75:1 或約 2:1 及其範圍，諸如約 1.25:1 至約 1.75:1。步驟 1 反應混合物可進一步包含適宜烷基化劑。烷基化試劑之非限制性實例包括(例如)烷基鋰(例如，甲基鋰)及有機鎂鹵化物化合物，諸如甲基氯化鎂(例如，於 THF 中)。B 對烷基化試劑之當量比適宜地為約 0.75:1、約 0.8:1、約 0.85:1、約 0.9:1、約 0.95:1、約 1:1、約 1.05:1、約 1.1:1、約 1.15:2、約 1.2:1、約 1.3:1、約 1.4:1、約 1.5:1 或更大，以及自其構成之範圍，諸如約 1.1 至約 1.3:1。在一個實施例中，反應混合物進一步包含烷基化觸媒。在一些此等實施例中，觸媒係過渡金屬觸媒。在一些此等實施例中，過渡金屬係銅。在特定實施例中，觸媒適宜地係過渡金屬鹵化物，諸如鹵化銅(I) (例如，CuCl)。在一個實施例中，反應溫度為約 25°C、約 20°C、約 15°C、約 10°C、約 5°C、約 0°C、約 -5°C、約 -10°C、約 -15°C、約 -20°C、約 -25°C、約 -30°C、約 -35°C、約 -40°C、約 -45°C 或約 -50°C，以及自其構成之範圍，諸如約 -20°C 至約 0°C。在一個實施例中，反應時間並不嚴格受限制，且反應通常繼續直至 B 及式(XII)化合物至式(XIII)化合物之轉化基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。

【0206】 在反應完成後，可諸如藉由添加酸水溶液將反應淬滅。在一個實施例中，酸可係如本文中別處所闡述之有機酸，其一個非限制性實例係檸檬酸。接著可後處理包含式(XIII)化合物之有機相以乾燥該化合物。在一些此等實施例中，可將經淬滅之反應產物混合物分離成水相及包含式(XIII)化合物之有機相。可將水相用有機溶劑洗滌一或多次，該有機溶劑係諸如用於形成反應混合物之溶劑(例如兩次洗滌，每次利用與反應混合物體積相比一個體積之溶劑)。可將有機相合併且用鹽水洗滌一或多次(例如兩次鹽水洗滌，每次利用與反應混合物體積相比一個體積之鹽水)。接著可在攪拌下將經洗滌之有機相與活性碳及固體乾燥劑(例如， Na_2SO_4)合併。可藉由過濾或離心去除任何活性碳及固體乾燥劑。接著可視情況用額外溶劑洗滌任何收集之固體以自其回收式(XIII)化合物。

【0207】 在一個實施例中，式(XIII)化合物之溶液可用作步驟 2 之起始材料。在一個實施例中，可製備固體式(XIII)化合物。在此等實施例中，可在部分真空下濃縮所收集之式(XIII)化合物於有機溶劑中之溶液以形成粗製式(XIII)化合物。或者，可藉由添加反溶劑自溶液沈澱/結晶固體式(XIII)化合物，該反溶劑諸如非極性溶劑(例如，與反應混合物中之溶劑體積相比 2 體積之庚烷)。可藉由過濾或離心收集固體，且可將所收集之固體用反溶劑洗滌。可在部分真空下、在低於 40°C 之溫度下乾燥固體以提供成品式(XIII)化合物。基於化合物(XII)之式(XIII)化合物產率通常為至少 50%、至少 55%、至少 60%或至少 65%。藉由 HPLC (面積百分比)之純度為至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%。

【0208】 在一些步驟 1 實施例中，將化合物 B、金屬觸媒及烷基化劑在上文所指示之反應溫度下合併於第一體積之溶劑中。溶劑之體積適宜地為步驟 1 所用溶劑總體積之約 30%至約 80%。此後，在反應溫度下經一段時間添加式(XII)化合物於剩餘溶劑中之溶液以形成反應混合物。接著將反應混合物保持在一定

溫度下一定時間以基本上完成式(XIII)化合物之形成，之後淬滅且後處理成式(XIII)化合物之溶液或經乾燥之式(XIII)化合物。

【0209】 在步驟 2 中，使式(XIII)化合物去保護以形成式(III)化合物。在各個實施例中之任一者中，藉由添加酸使式(XIII)化合物之溶液適宜地去保護。在一個實施例中，將固體式(XIII)化合物溶解於如本文中別處所闡述之極性質子溶劑(諸如甲醇、乙醇或異丙醇)中。式(XIII)化合物於溶劑中之濃度為約 25 g/L、約 50 g/L、約 75 g/L、約 100 g/L、約 125 g/L、約 150 g/L、約 175 g/L 或約 200 g/L，以及自其構成之範圍，諸如約 50 g/L 至約 150 g/L。酸添加溫度並不嚴格苛求。

【0210】 在一些步驟 2 實施例中，酸係如本文中別處所闡述之無機酸。適宜無機酸之非限制性實例係 HCl。在一個實施例中，酸對式(XIII)化合物之當量比為約 1.5:1、約 2.5:1、約 5:1、約 7.5:1、約 10:1、約 12.5:1 或約 15:1，以及自其構成之範圍，諸如約 5:1 至約 15:1。在酸添加後，將溶液在攪拌下保持在一定溫度下直至式(XIII)化合物去保護以形成式(III)化合物基本上完成為止。在一個實施例中，可進行自極性質子溶劑至非極性溶劑(如本文中別處所闡述)或極性非質子溶劑(如本文中別處所闡述)之溶劑交換。在一些此等實施例中，可在部分真空下濃縮式(III)化合物之溶液，且用非極性或極性非質子溶劑萃取。在一些此等實施例中，萃取溶劑係 DCM。萃取後，可利用適宜鹼(諸如氫氧化鈉水溶液)將水相之 pH 調整至強鹼性(亦即大於 pH 11)。鹼化後，接著可將水相用萃取溶劑進一步萃取至少一次。接著可乾燥有機相，諸如利用鹽水及/或在固體乾燥劑上乾燥，之後過濾以去除任何固體。可視情況洗滌所收集之固體以回收額外之式(III)化合物。可藉由此項技術中已知之方法自於有機溶劑中之溶液分離固體化合物。舉例而言，可將溶液在部分真空下濃縮至乾燥。或者，可將溶液濃縮，之後添加反溶劑以形成固體化合物(III)，其可藉由過濾或離心來收集，洗滌且乾

燥。基於化合物(XIII)之式(III)化合物產率通常至少為 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 97%。藉由 HPLC (面積百分比)之純度為至少 90%、至少 95%或至少 96%。

【0211】 在一些其他步驟 2 實施例中，酸係如本文中別處所闡述之有機酸。適宜有機酸之非限制性實例包括磺酸及樟腦磺酸(CSA) (例如，L-(-)-CSA)。在 CSA 之情形下，CSA 對式(XIII)化合物之當量比為約 1.5:1、約 2:1、約 2.5:1、約 5:1、約 7.5:1 或約 10:1，以及自其構成之範圍，諸如約 2:1 至約 4:1。在酸添加後，可在攪拌下將溶液加熱且保持在升高溫度(例如，約 35°C至約 60°C)下以完成去保護且形成式(XIII)化合物之酸式鹽。接著可使酸式鹽溶液/懸浮液冷卻(諸如冷卻至低於約 5°C)以形成式(XIII)化合物之酸式鹽之懸浮液。可藉由過濾或離心收集鹽，且視情況用溶劑洗滌。接著可在部分真空下乾燥鹽以產生式(XIII)化合物之固體鹽，諸如其 L-(-)-CSA 鹽。基於式(XIII)化合物之式(III)化合物鹽產率通常為至少 85%、至少 90%、至少 92%或至少 95%。藉由 HPLC (面積百分比)之純度為至少 90%、至少 95%、至少 96%或至少 97%。可將式(XIII)化合物鹽溶解於水中，且利用強鹼將 pH 調整至大於 13 (諸如約 14)，藉此形成包含固體式(III)化合物游離鹼之懸浮液。可藉由過濾或離心收集固體材料且視情況用冷水洗滌。接著可在部分真空下將固體乾燥以產生經乾燥之式(III)化合物游離鹼。基於化合物(XIII)之式(III)化合物產率通常為至少 80%、至少 85%或至少 90%。藉由 HPLC (面積百分比)之純度為至少 90%、至少 95%、至少 96%或至少 97%。

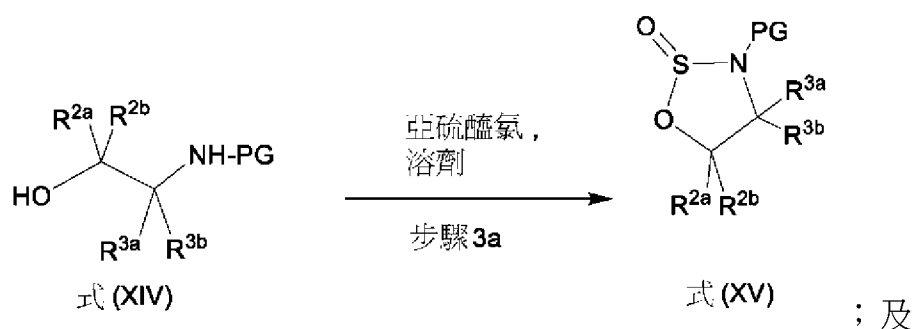
【0212】 在一個實施例中，將如本文製備之式(VIII)化合物進一步重結晶。在一個實施例中，重結晶包含以 2 步製程將該式(VIII)化合物重結晶。該製程包含將於甲醇/乙醇混合物中之包含式(VIII)化合物之漿液加熱，與甲醇一起蒸餾，且將混合物冷卻。在一個實施例中，甲醇/乙醇混合物係甲醇/乙醇之 95:5、90:10、85:15 或 80:20 混合物。在另一實施例中，乙醇/甲醇混合物係甲醇/乙醇之 90:10

混合物。可將混合物在>約 50°C之溫度下加熱，例如約 55°C、60°C或 65°C。冷卻可低至約室溫。在一個實施例中，冷卻係至約 20°C、25°C或 30°C。可將溶液過濾且乾燥。

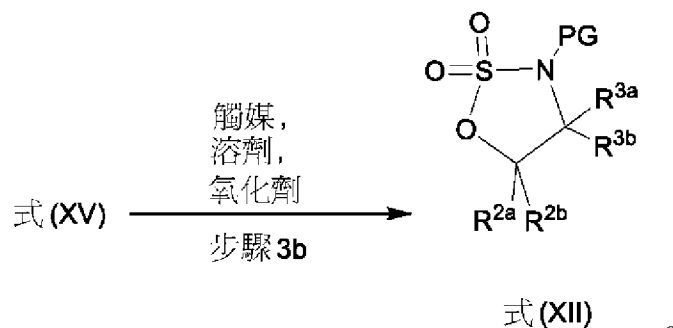
【0213】 在另一實施例中，重結晶包含使式(VIII)化合物自 MTBE 重結晶。將鹼(諸如 NaOH 或 KOH)添加至於 MTBE 中之包含式(VIII)化合物之漿液。將混合物在(例如) 15°C、20°C、25°C或 30°C下攪拌，視情況過濾且與乙醇一起蒸餾。

【0214】 在用於製備式(III)化合物或其鹽之製程之一些實施例中，該製程進一步包含製備式(XII)化合物或其鹽。

【0215】 用於製備式(XII)化合物之製程包含下文所繪示之反應步驟 3a 及 3b：
(1) 根據以下步驟 3a 使包含式(XIV)化合物、亞硫醯氯及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(XV)化合物



(2) 根據以下步驟 3b 使包含該式(XV)化合物、觸媒、氧化劑及有機溶劑之反應混合物反應以形成式(XII)化合物



【0216】 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及氮保護基團 PG 係如本文所闡述。

【0217】 在步驟 3a 中，使包含式(XIV)化合物、亞硫醯氯及有機溶劑之反應

混合物反應以形成式(XV)化合物。在一個實施例中，有機溶劑係如本文中別處所闡述之非極性溶劑或極性溶劑。在一個實施例中，溶劑如本文中別處所闡述係非極性的。適宜溶劑之非限制性實例包括戊烷、環戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、DCM 及其組合。在一些特定實施例中，溶劑係 DCM。在一個實施例中，式(XIV)化合物於溶劑中之濃度可適宜地為約 10 g/L、約 25 g/L、約 50 g/L、約 75 g/L、約 100 g/L%、約 125 g/L、約 150 g/L、約 175 g/L 或約 200 g/L 及高達在反應溫度下接近飽和之濃度，以及自彼等濃度構成之範圍，諸如約 25 g/L 至約 125 g/L。亞硫醯氯對式(XIV)化合物之當量比為約 1:1、約 1.25:1、約 1.5:1、約 1.75:1、約 2:1、約 2.25:1 或約 2.5:1 及其範圍，諸如約 1.25:1 至約 1.75:1。在一個實施例中，反應溫度為約 10°C、約 5°C、約 0°C、約 -5°C 或約 -10°C，以及自其構成之範圍，諸如約 -5°C 至約 5°C。在一個實施例中，反應時間並不嚴格受限制，且反應通常繼續直至式(XIV)化合物之轉化基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。步驟 3a 反應混合物可進一步包含鹼，其非限制性實例係咪唑。在此等實施例中，硫醇化試劑對亞硫醯氯之當量比可為約 1:1、約 2:1、約 3:1 或約 4:1。步驟 3a 反應混合物可進一步包含鹼，諸如如本文中別處所闡述之有機鹼。在一些此等實施例中，鹼可係 TEA。在此等實施例中，鹼對式(XIV)化合物之當量比為約 1.25:1、約 1.5:1、約 1.75:1、約 2:1、約 2.25:1、約 2.5:1、約 3:1、約 3.5:1 或約 4:1，以及自其構成之範圍，諸如約 1.5:1 至約 2.5:1。

【0218】 在一些特定步驟 3a 實施例中，形成鹼(例如，咪唑)於溶劑中之溶液，在攪拌下向其添加亞硫醯氯，同時維持反應溫度。接著可在攪拌下添加於溶劑中之式(XIV)化合物，同時維持反應溫度，之後在攪拌下添加鹼，同時維持反應溫度。接著在攪拌下將反應混合物維持在反應溫度，直至式(XIV)化合物轉化以

形成包含式(XV)化合物之反應產物混合物基本上完成為止。

【0219】 在各個步驟 3a 實施例中之任一者中，可藉由熟習此項技術者已知之方法後處理反應產物混合物。舉例而言，可用冷水將步驟 3a 反應混合物淬滅(例如，步驟 3a 反應產物混合物中每體積有機溶劑 0.25 至 2 體積之水)。可將包含式(XV)化合物(於溶液中)之有機相分離，且可將經分離之水相用有機溶劑萃取以回收額外之式(XV)化合物。可將有機相合併，且用酸水溶液及鹼水溶液及鹽水洗滌。酸水溶液之非限制性實例係弱酸(諸如檸檬酸)之溶液。鹼溶液之非限制性實例係弱鹼(諸如碳酸氫鈉)之溶液。

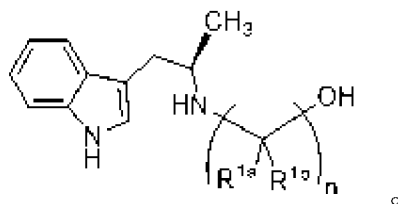
【0220】 在步驟 3b 中，將包含式(XV)(於溶液中)之於有機溶劑中之反應混合物與觸媒及氧化劑合併，且反應以形成包含式(XII)化合物之反應產物混合物。在一個實施例中，觸媒係如本文中別處所闡述之氧化還原活性金屬觸媒。適宜觸媒之非限制性實例包括 NiCl_2 、 RuCl_3 、 CoCl_2 、 FeCl_3 、 FeCl_2 及 MnCl_2 。適宜氧化劑之非限制性實例包括 NaIO_4 、 NaOCl 及過硫酸氫鉀複合鹽。在一些實施例中，反應混合物進一步包含水。水對有機溶劑之體積比適宜地為約 0.25:1、約 0.5:1、約 0.75:1、約 1:1、約 1.25:1、約 1.50:1、約 1.75:1、約 2:1 或約 2.5:1，以及自其構成之範圍，諸如約 0.5:1 至約 1.5:1。反應溫度適宜地為約 5°C 至約 50°C 。在攪拌下將反應混合物維持在反應溫度直至式(XV)化合物轉化以形成包含式(XII)化合物之反應產物混合物基本上完成為止，該轉化之完成係諸如藉由層析(例如，TLC、GC 或 HPLC)所測定。

【0221】 可藉由熟習此項技術者已知之方法後處理步驟 3b 反應產物混合物。舉例而言，可將包含式(XII)化合物(於溶液中)之有機相分離，且可視情況過濾水相且接著用有機溶劑萃取以回收式(XII)化合物。可視情況用還原劑(例如，硫代硫酸鈉)及鹽水洗滌有機相。可利用固體乾燥劑(例如，硫酸鈉)乾燥有機相，之

後過濾以去除固體且視情況利用有機溶劑對其進行洗滌。藉由此項技術中已知之方法自於有機溶劑中之溶液固體式(XII)化合物。舉例而言，可將溶液在部分真空下濃縮至乾燥。或者，可將溶液濃縮，之後添加反溶劑以形成固體化合物(XII)，其可藉由過濾或離心來收集，洗滌且乾燥。基於化合物(XIV)之式(XII)化合物產率通常為至少 85%、至少 90%或至少 92%。藉由 HPLC (面積百分比)之純度為至少 95%、至少 98%或至少 99%。

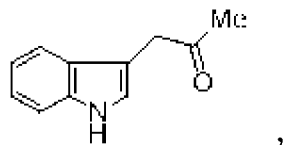
【0222】 手性一級胺可使用立體特異性胺基轉移酶經由前手性酮之不對稱胺基轉移或外消旋胺之動力學拆分來產生。胺基轉移係由一對胺及酮(供體及受體)組成之反應平衡，且所施加之反應條件將平衡轉移至手性目標胺。在一個此態樣中，胺供體係丙胺酸或 2-丙胺。在一個實施例中，胺受體係丙酮酸鹽或丙酮。

【0223】 因此，本文進一步提供用於製備式(XX)化合物或其鹽之製程，其中手性色胺之轉化包含使用酶轉換：



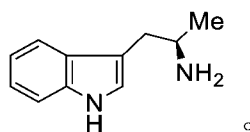
(XX)

【0224】 用於製備式(XX)化合物之製程包含使式(XXI)化合物



(XXI)

與蛋白質胺基轉移酶接觸以形成式(3)化合物：



(3)

【0225】 該製程進一步包含存在一或多種胺供體。在一個實施例中，胺供體係丙胺酸或異丙基胺。

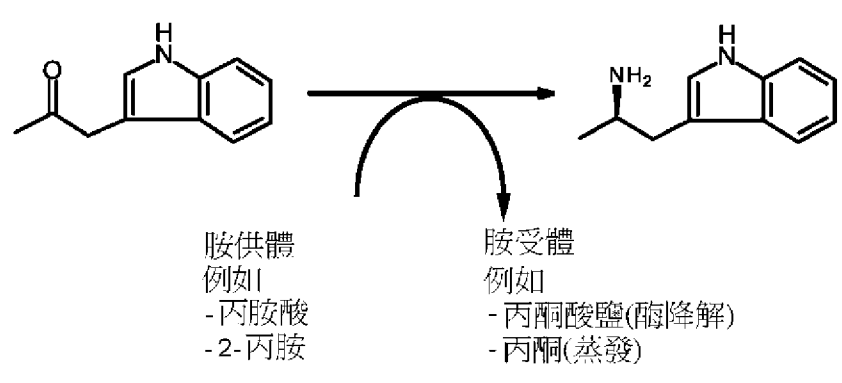
【0226】 上文所闡述之接觸可在混合之水性有機溶劑系統中實施。舉例而言，胺基轉移酶反應可在具有諸如環己烷、甲基-環己烷、異辛烷、DMSO、乙腈或丙酮等有機共溶劑之水性緩衝液中實施。此等共溶劑可以 1% v/v、2% v/v、3% v/v、4% v/v、5% v/v、6% v/v、7% v/v、8% v/v、9% v/v、10% v/v、15% v/v、20% v/v、25% v/v、30% v/v、35% v/v、40% v/v、45% v/v 或 50% v/v 存在。

【0227】 在某些情況中，混合之有機/水性溶劑系統(微水性反應系統)可包含一或多種包含少量水性緩衝液之有機溶劑。在一個實施例中，接觸係在包含少於 15% v/v、14% v/v、13% v/v、12% v/v、11% v/v、10% v/v、9% v/v、8% v/v、7% v/v、6% v/v、5% v/v、4% v/v、3% v/v、2% v/v 或 1% v/v 水性緩衝液之 TBME、二丁醚、CPME、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯、丁酸丁酯、丁酸乙酯或乙酸異丁酯中實施。當在有機溶劑中實施時，可將胺基轉移酶固定至固體支持物。

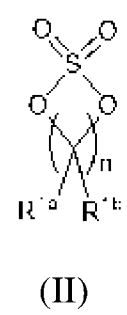
【0228】 在另一實施例中，化合物(XXI)至化合物(3)之轉化率高於至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。在另一態樣中，轉化率高於 90%。在另一實施例中，轉化率高於 95%。

【0229】 由胺基轉移酶完成之還原胺化可以至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 鏡像異構過量(EE)產生式(3)化合物。在某些情況中，胺基轉移酶以大於 99% 之 EE 將式(XXI)化合物轉化為(3)。

【0230】 在一個實施例中，使用以下方案實施式(XXI)化合物之不對稱胺基轉移：



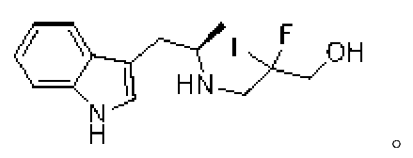
【0231】 使式(3)化合物與如本文所闡述之式(II)化合物接觸：



以形成式(XX)化合物。

【0232】 R^{1a} 、 R^{1b} 及 n 係如本文中別處所闡述。在一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地係氟。

【0233】 在一個實施例中，式(XX)化合物具有以下結構：

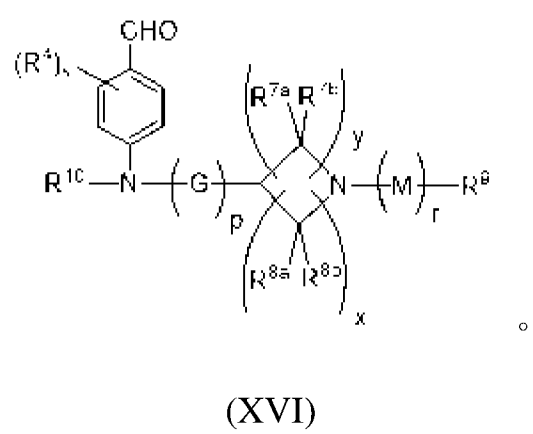


【0234】 蛋白質胺基轉移酶可選自表 6。在一個此態樣中，胺基轉移酶係(R)-選擇性的。在一個實施例中，胺基轉移酶係 TA-P2-A01。在一個實施例中，蛋白質胺基轉移酶係選自 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3 及 SEQ ID NO:4 之(S)-鏡像選擇性胺基轉移酶。

【0235】 本文進一步提供在胺受體及胺基轉移酶存在下經由動力學拆分外消旋胺來酶促合成式(3)化合物之方法。反應可在如本文所闡述之條件中實施，例如在如本文所闡述之混合的水性/有機溶劑系統中實施。在一個此態樣中，反應係在包含乙腈之水性緩衝液中實施。此動力學拆分可以至少 99%之 EE 產生式(3)

化合物，需要高於 50%之轉化率。動力學拆分包含使用如本文所闡述之(S)-選擇性胺基轉移酶以供實施動力學拆分。在一個實施例中，胺基轉移酶係選自表 6。

【0236】 本揭示案之一個實施例係關於式(XVI)化合物：



R^4 、 s 、 R^{10} 、 G 及 p 係如本文所定義。

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及 R^{8b} 中之每一者獨立地係氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-3} 羥基烷基或-CN。在一個實施例中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及 R^{8b} 中之每一者獨立地係氫、氟、-CH₃ 或-CN。在一個實施例中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及 R^{8b} 中之每一者係氫。

y 係 1 或 2 之整數， x 係 1 或 2 之整數，且 x 及 y 之總和係 2 或 3。

M 係 C_{1-5} 烷基；

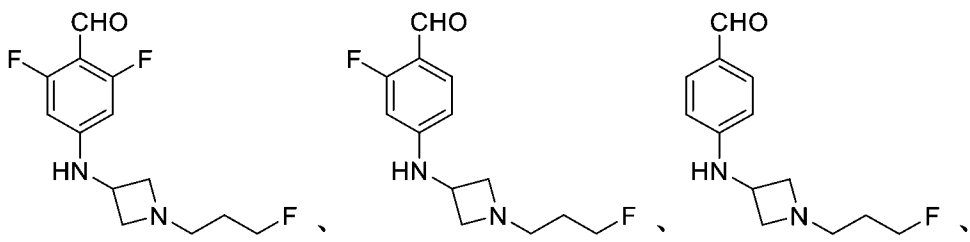
r 係 0 或 1；且

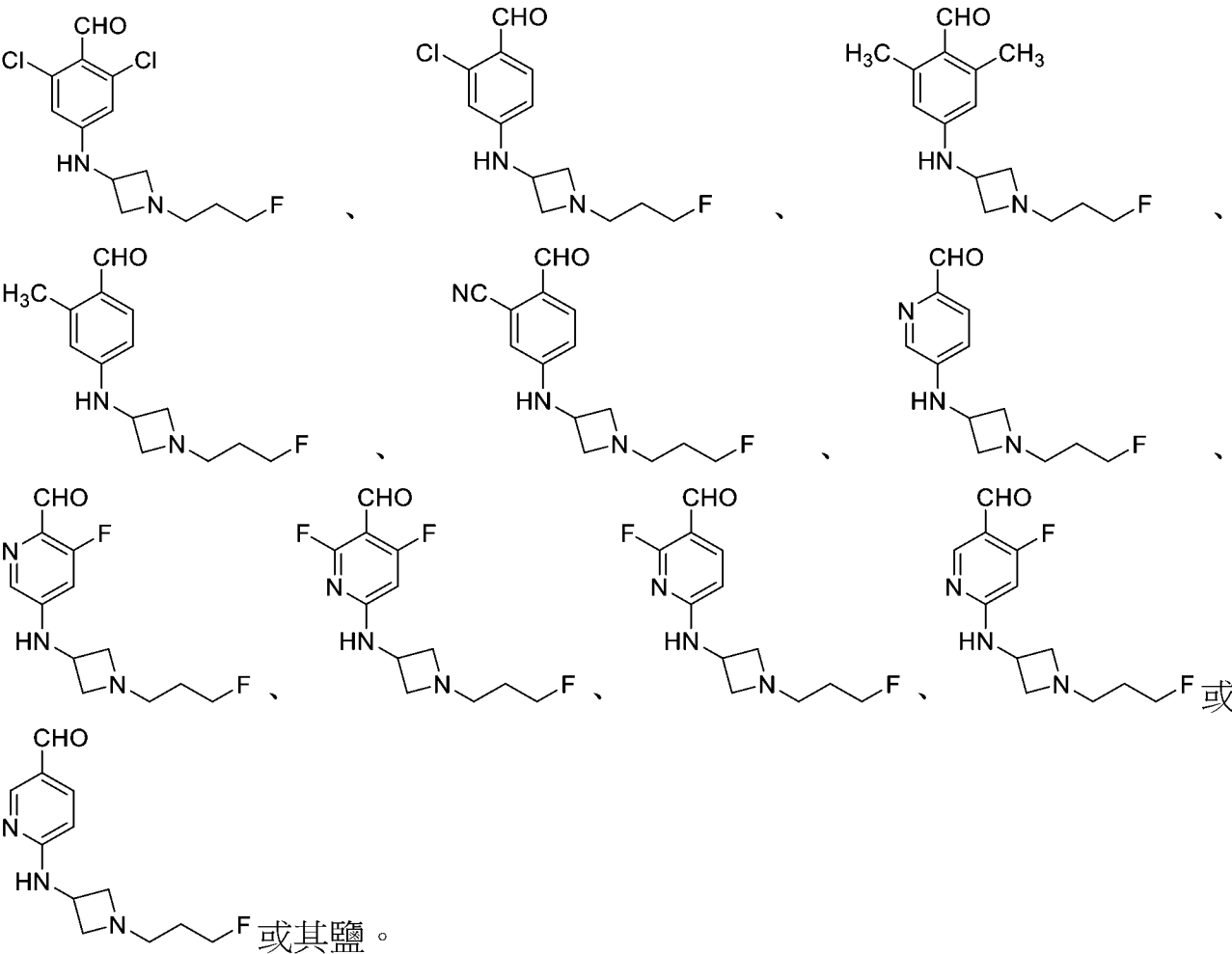
R^9 係鹵素或-CN。

【0237】 在一個實施例中， M 係-CH₂CH₂CH₂-， p 係 1，且 R^9 係氟。

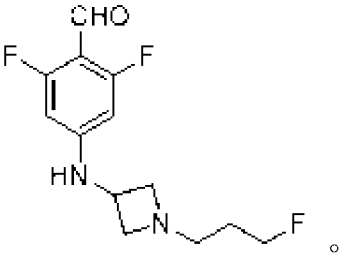
【0238】 在一個實施例中， M 係-CH₂CH₂CH₂-， p 係 1，且 R^9 係-CN。

【0239】 在一個實施例中，式(XVI)化合物係：

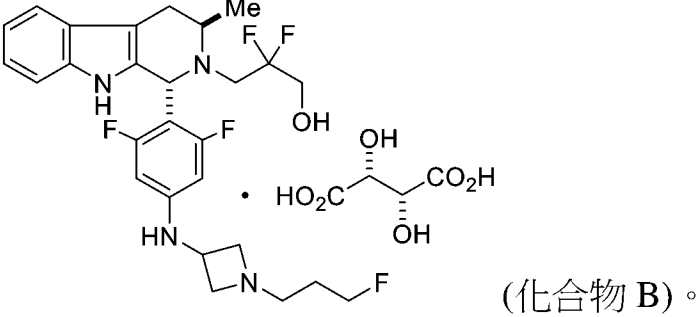




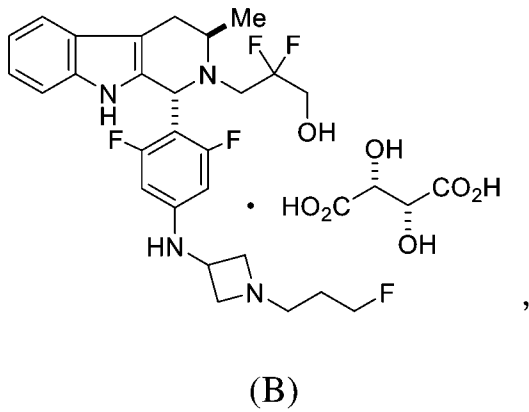
【0240】 在特定實施例中，式(XVI)化合物係：



【0241】 在另一態樣中，本文提供具有以下結構之化合物：

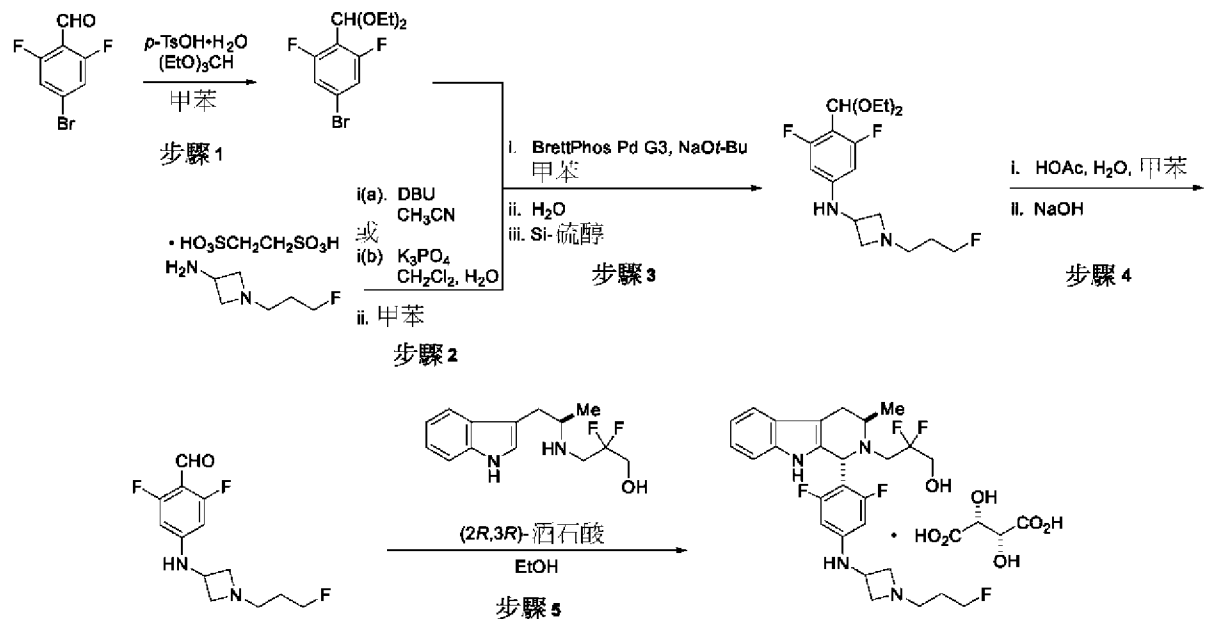


【0242】 在另一態樣中，本文提供製備下式化合物之製程：



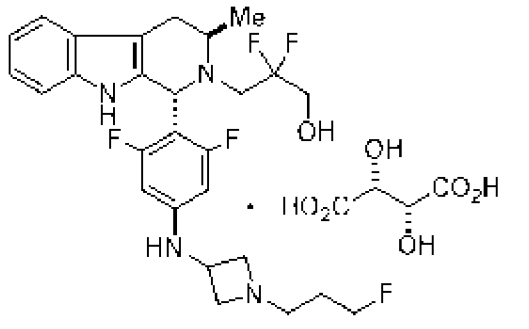
其中該製程係如下文方案 A 中所述且依照實施例及本文所提供之實施例來實施。

方案 A：



BrettPhos Pd G3 = [(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲烷磺酸鈹(II)

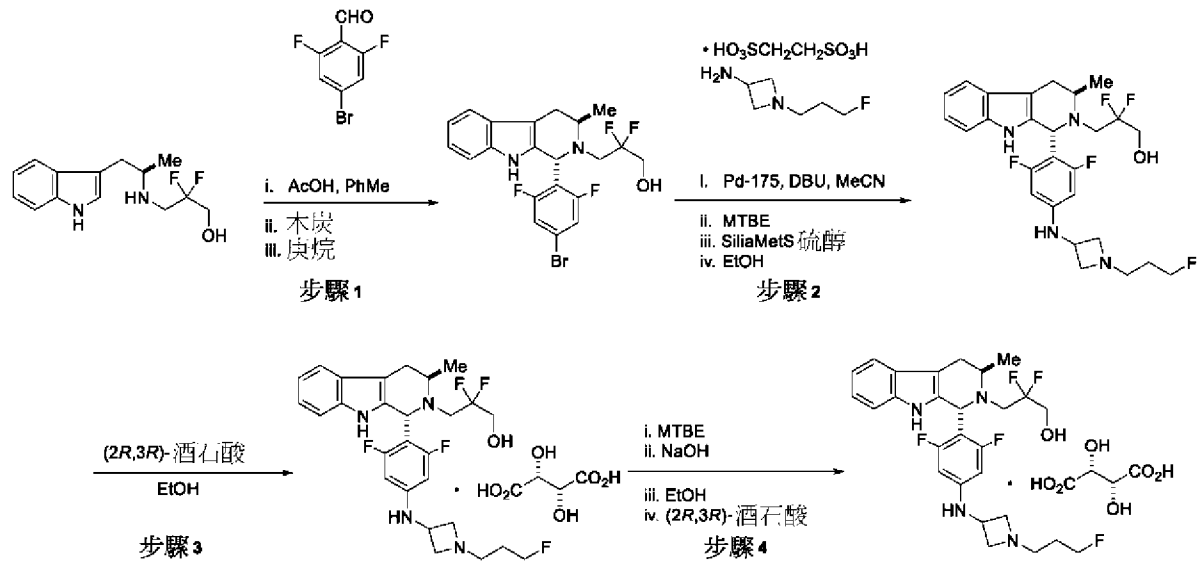
【0243】 在本揭示案之另一實施例中係製備下式化合物之製程：



(B)

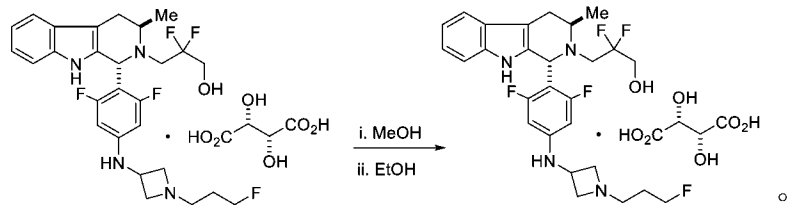
其中該製程係如下文方案 B 中所述且依照實施例及本文所提供之實施例來實施。

方案 B：

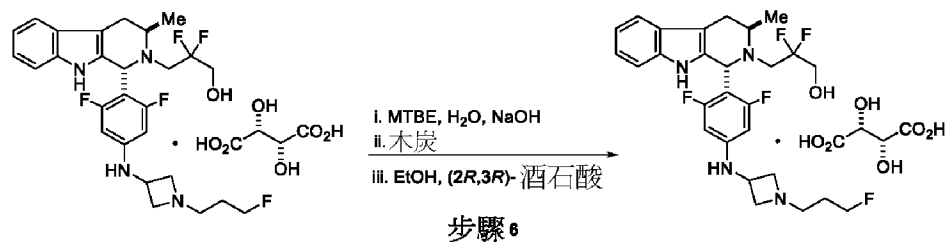


【0244】 上文用於合成化合物 B 之製程(例如方案 A 及 B)可進一步包含根據下文方案 C 或 D 之重結晶：

方案 C：

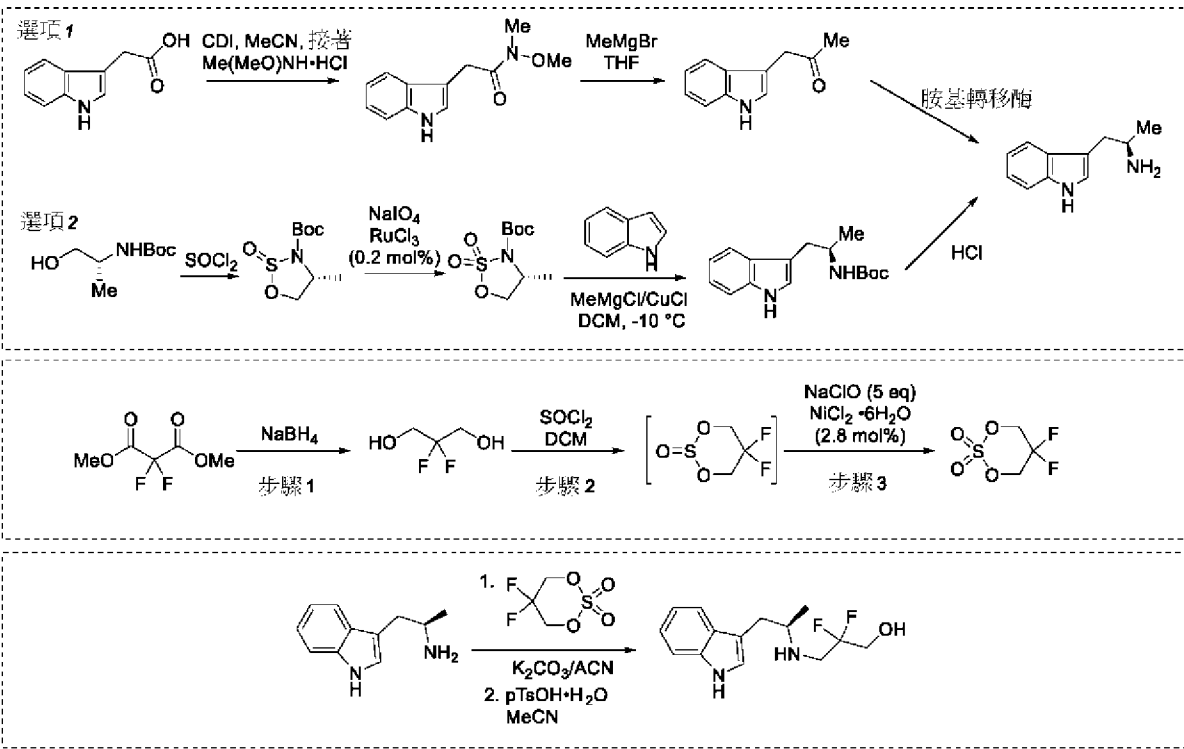


方案 D：

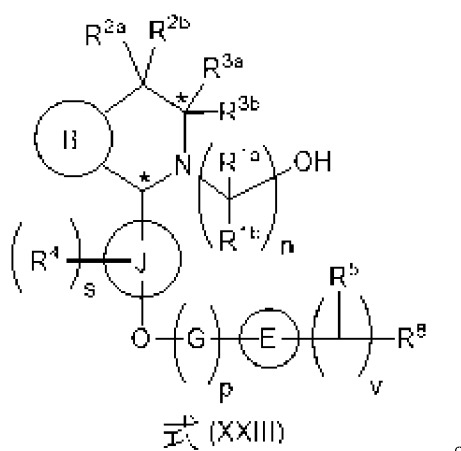


【0245】 在一個實施例中，如本文所闡述且提供於上文方案 A 及方案 B 以及視情況方案 C 或 D 中之化合物(3)及(4)係根據下文方案 E 且依照實施例及本文所提供之實施例來合成。

方案 E：



【0246】 本文進一步提供用於製備式(XXIII)化合物或其鹽之製程：

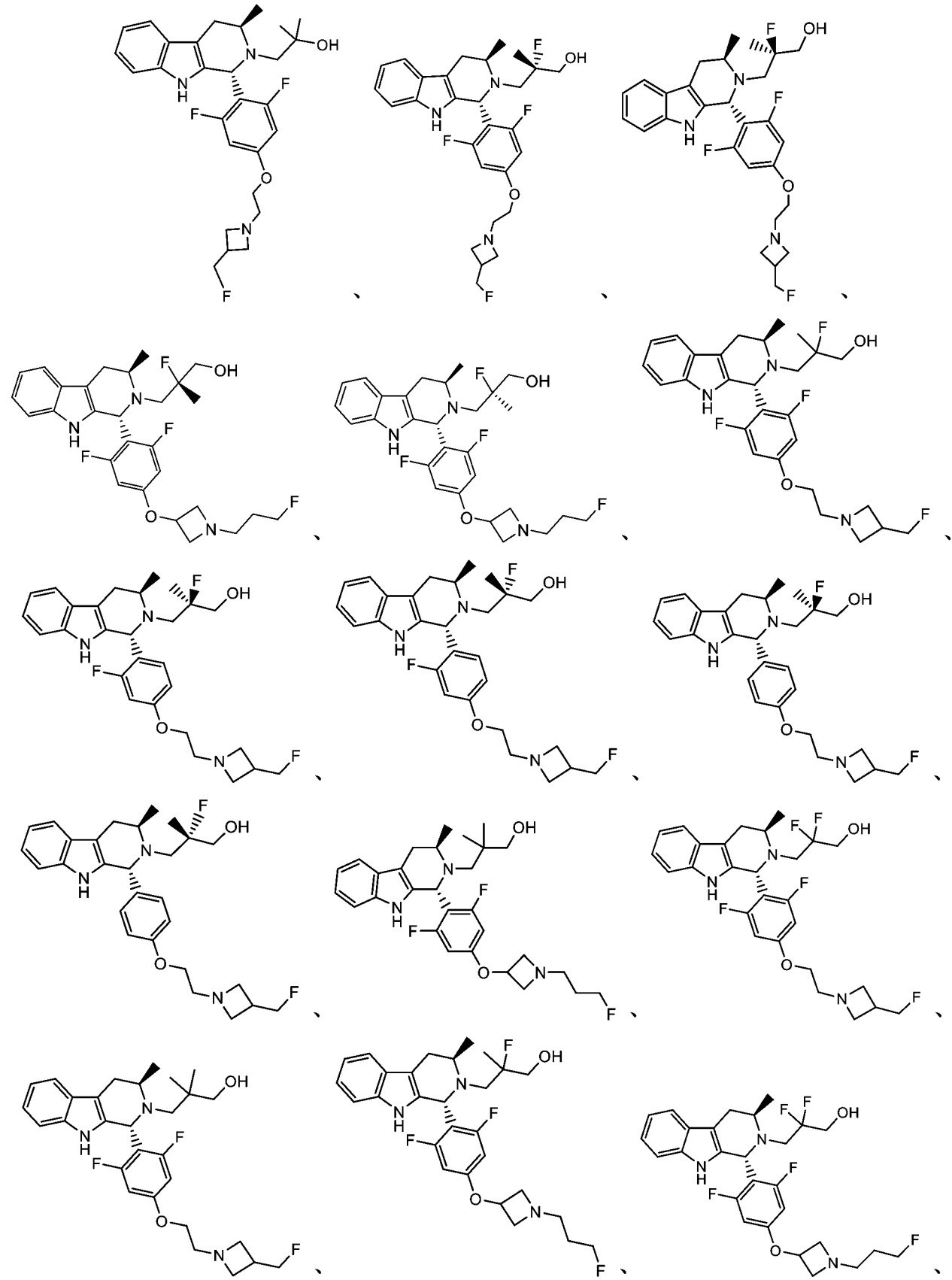


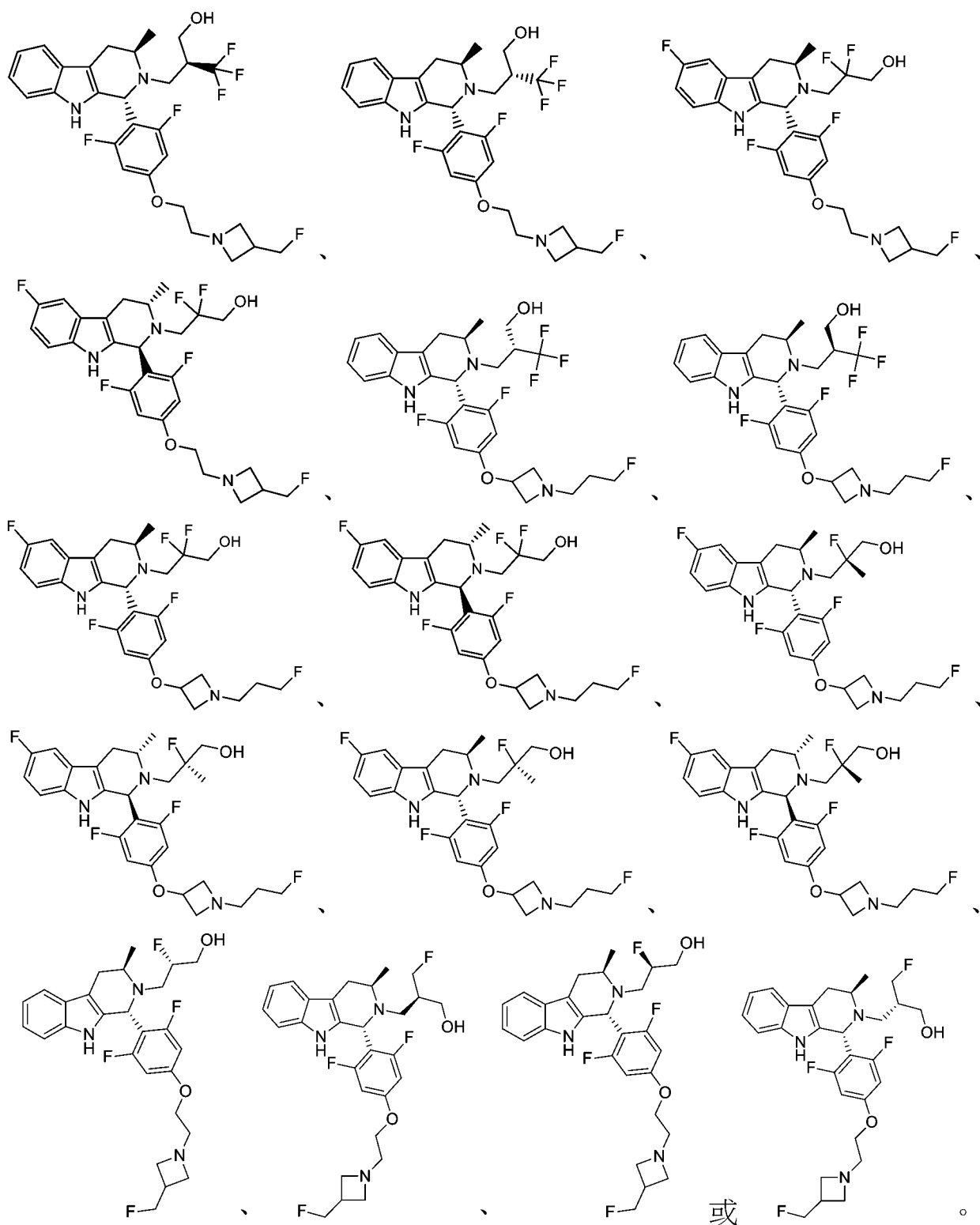
【0247】 B、R^{1a}、R^{1b}、n、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、J、R⁴、s、G、R⁵、v、R⁶、E及星號係如本文所定義。

【0248】 在一個實施例中，式(XXIII)化合物係酸式鹽。在此等實施例中，式(VIII)化合物係酸之鹽。在較佳實施例中，式(XXIII)化合物係酒石酸之鹽。在一些實施例中，式(XXIII)化合物係富馬酸之鹽。

【0249】 在一個實施例中，式(XXIII)化合物具有以下結構中之任一者或係其

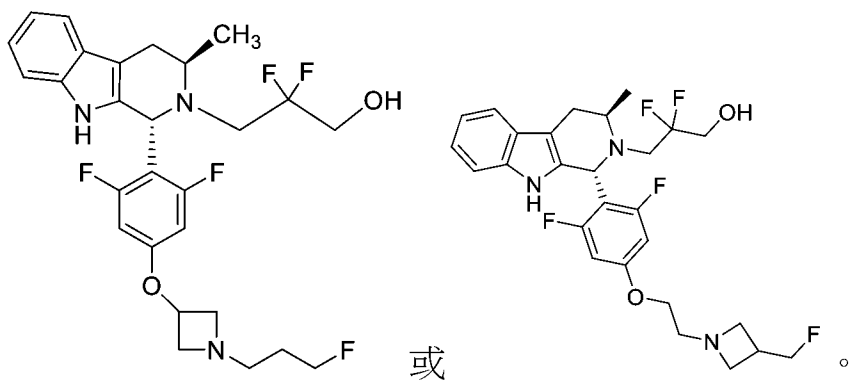
酒石酸鹽：



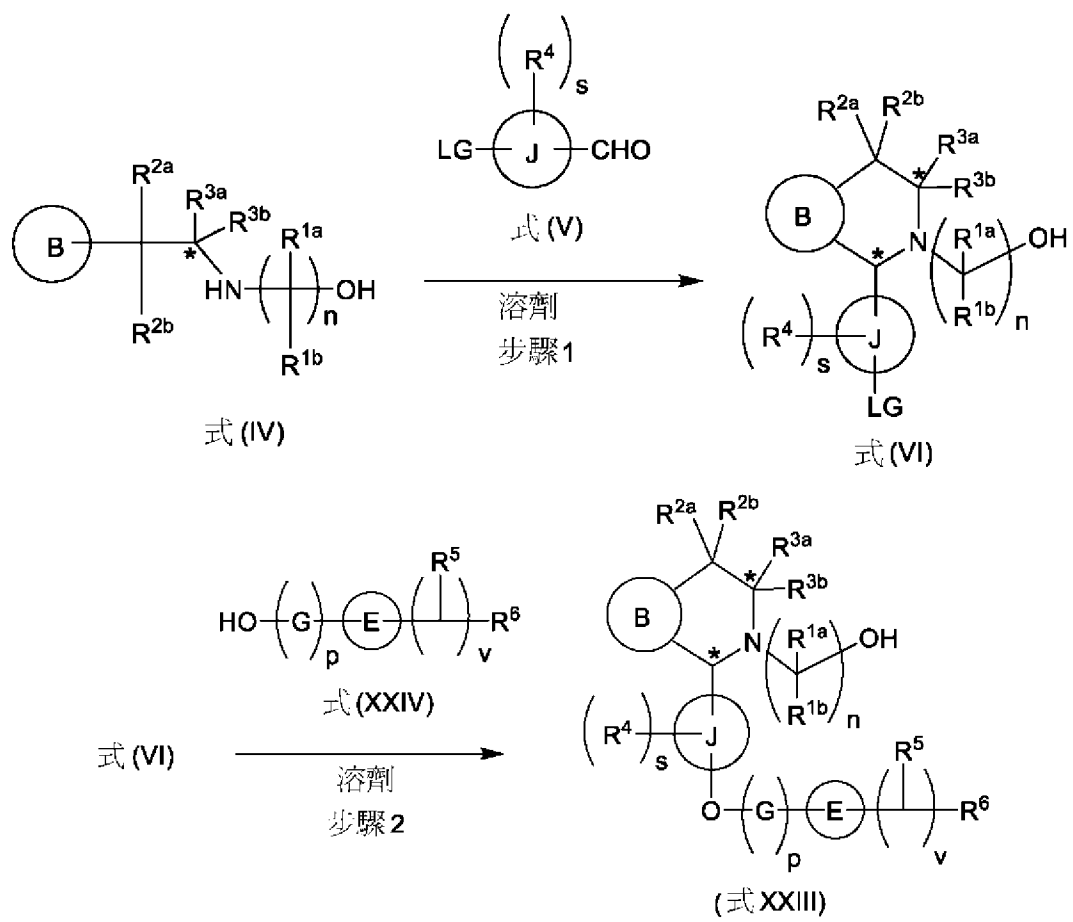


【0250】 在另一實施例中，以上化合物係富馬酸鹽。

【0251】 在一個實施例中，式(XXIII)化合物具有以下結構或係其醫藥學上可接受之鹽：



【0252】 用於製備式(XXIII)化合物之製程包含如下所繪示之兩個反應步驟：



- 【0253】 LG 係如本文所定義。
- 【0254】 式(IV)、(V)及(VI)之變數係如本文所闡述。
- 【0255】 在一個實施例中，式(XXIV)化合物具有以下結構中之任一者或係其鹽：



化合物之製程包含如下所繪示之反應步驟 1：



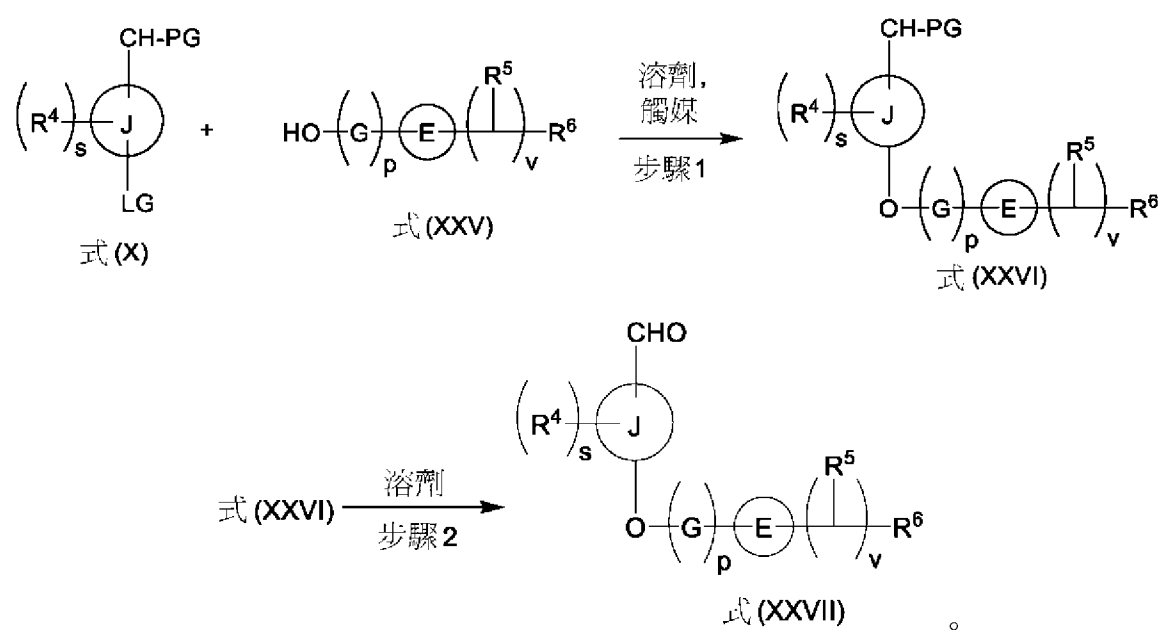
在 J 上相對於彼此位於對位。

【0258】 在一些實施例中，式(XXIV)化合物係：



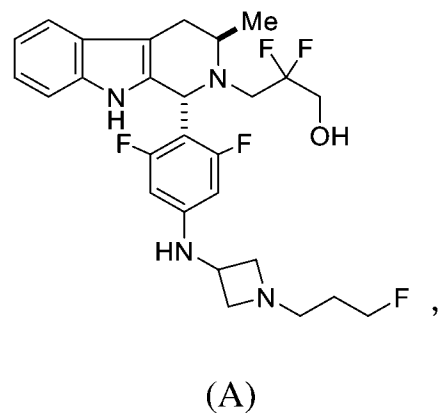
製程。

【0260】 用於製備式(XXVII)化合物之製程包含如下所繪示之兩個反應步驟：



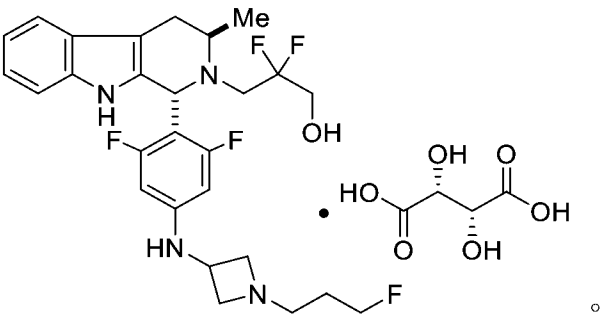
【0261】 R^4 、 s 、 LG 、 R^5 、 v 、 R^6 、 G 、 p 、 E 及 PG 係如本文所闡述。

【0262】 本文進一步提供化合物 A (包括其醫藥學上可接受之鹽)之固體形式、包含此等固體形式之調配物及使用此等固體形式之方法：



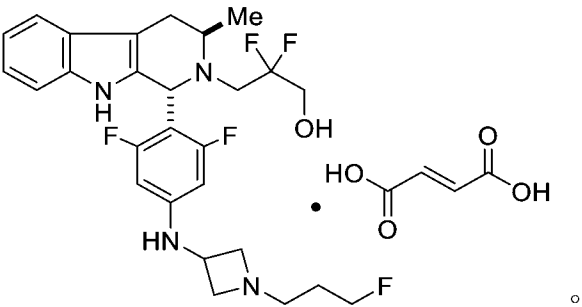
且化合物 A 具有名稱 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇。

【0263】 在一個實施例中，本文提供化合物 A 之固體形式。化合物 A 可係如本文所闡述以非晶形固體形式存在之游離鹼。在另一實施例中，化合物 A 係如本文所闡述之結晶固體。在另一實施例中，化合物 A 係具有以下結構之結晶酒石酸鹽：



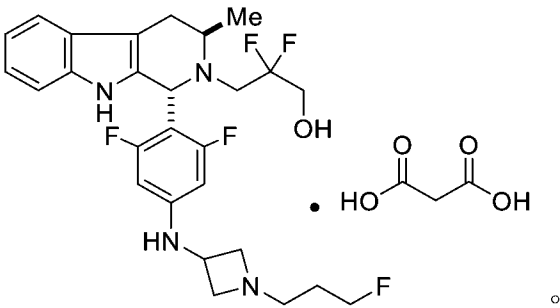
(B)

【0264】 在另一態樣中，本文提供具有以下結構之呈富馬酸鹽形式之化合物 A 之結晶固體形式：



(C)

【0265】 在另一態樣中，本文提供具有以下結構之化合物 A 丙二酸鹽之固體形式：



(D)

【0266】 本文所闡述之固體形式可係結晶。在另一實施例中，固體形式係單組分固體形式。本文所闡述之固體形式可係如本文所述之溶劑合物、水合物、無水物或鹽。在一個實施例中，本文所闡述之固體形式包含酒石酸鹽。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式包含化合物 B 之無水物。在另一實施例中，

本文所闡述之固體形式包含富馬酸鹽。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式包含磷酸鹽或其他鹽。

【0267】 儘管不意欲受限於任何特定理論，但固體形式可藉由諸如以下等影響特定製程(例如，產生、過濾、洗滌、乾燥、研磨、混合、製錠、流動性、溶解、調配及凍乾)之物理性質來表徵：穩定性、溶解性及溶解速率、密度、可壓縮性、硬度、形態、裂解、黏性、溶解性、水攝取、電性質、熱行為、固態反應性、物理穩定性及化學穩定性)，該等性質使某些固體形式適於製造固體劑型。此等性質可使用如本文所闡述之特定分析化學技術來測定，該等技術包括固態分析技術(例如，X 射線繞射、顯微鏡術、光譜術及熱分析)。

【0268】 本文所闡述之固體形式(包括鹽形式、結晶形式及非晶形固體)可藉由多種方法來表徵，該等方法包括(例如)單晶 X 射線繞射、X 射線粉末繞射(XRPD)、顯微鏡術(例如，掃描電子顯微鏡術(SEM))、熱分析(例如，差示掃描量熱法(DSC)、動態蒸氣吸附(DVS)、熱重分析(TGA)及高溫載台顯微術)、光譜術(例如，紅外、拉曼(Raman)及固態核磁共振)、超高效液相層析(UHPLC)、質子核磁共振光譜。

【0269】 用於表徵晶體形式及非晶形固體之技術包括(例如)熱重分析(TGA)、差示掃描量熱法(DSC)、X 射線粉末繞射法(XRPD)、單晶 X 射線繞射法、振動光譜術(例如，紅外(IR)及拉曼光譜法)、固態及溶液核磁共振(NMR)光譜術(包括 ^1H NMR 及 ^1F NMR)、掃描電子顯微鏡術(SEM)、電子晶體學及定量分析、粒度分析(PSA)、表面積分析、溶解度研究及溶解研究。

【0270】 本文所提供固體形式之純度可藉由標準分析方法來測定，該等方法諸如薄層層析(TLC)、凝膠電泳、氣相層析、超高效液相層析(UHPLC)及質譜(MS)。

化合物 B，形式 A：

【0271】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 A。形式 A 係化合物 B 之結晶固體形式。在一個實施例中，形式 A 係化合物 B 之丙酮溶劑合物。在一個實施例中，形式 A 係化合物 A 之結晶丙酮溶劑合物酒石酸鹽。

【0272】 在另一實施例中，化合物 B 之形式 A 係藉由於丙酮中製漿、之後蒸發來獲得。形式 A 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0273】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 A)係化合物 A 之酒石酸鹽(亦即化合物 B)，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示係結晶。在一個實施例中，本文所提供固體形式(例如形式 A)之 XRPD 實質上如圖 1 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 1 中所繪示且如本文表 16 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 A)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81 或 $25.96 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 1 中所繪示且如本文表 16 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 A)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之 XRPD 峰：4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81 或 $25.96 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 A)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個或全部如表 16 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0274】 在另一實施例中，如(例如)圖 1 中所繪示且如本文表 16 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 A)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：12.54、14.61、16.01、19.32、20.26、21.63、23.28、23.54、23.94 或 $24.81 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 1 中所繪示且如本文表 16 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 A)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：19.32、20.26、21.63、23.28 或 $24.81 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 1 中所繪示且如本文表 16 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 A)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：19.32、20.26、21.63、23.28 或 $24.81 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0275】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 A)，其具有實質上對應於如圖 2 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為在大約 125°C 之前樣品總質量之大約 7.2% 之 TGA 溫度記錄圖。

【0276】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 2 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 A)，該 DSC 溫度記錄圖包含在約 124°C 下之去溶劑化事件及起始溫度為約 164°C 且峰值最大溫度為約 171°C 之熔融溫度。

【0277】 在本文所闡述之另一實施例中係具有如圖 3 中所繪示之偏振光顯微術影像之固體形式(例如形式 A)。

【0278】 在另一實施例中，形式 A 係純的。在某些實施例中，純的形式 A 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，形式 A 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 B：

【0279】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 B。形式 B 係化合物 B 之結晶固體形式。在一個實施例中，形式 B 係化合物 B 之無水物。在另一實施例中，形式 B 係化合物 A 之無水酒石酸鹽。

【0280】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 B 係藉由將化合物 B 在室溫下於乙酸乙酯中製漿約 24 小時來獲得。在另一實施例中，化合物 B 之形式 B 係藉由將化合物 B 在約 50°C 下於丙酮:水(例如 90:10 v/v、95:5 v/v、96:4 v/v、97:3 v/v、99:1 v/v)中製漿約 6 小時來獲得。在另一實施例中，化合物 B 之形式 B 係藉由將化合物 B 於乙醇中製漿來獲得。

【0281】 在某些情況中，化合物 B 之形式 B 係藉由將化合物 B 於包含 $\geq 95\%$ 丙酮(例如 $\geq 95:5$ 丙酮:水)之溶劑系統中製漿來獲得。接著藉由(例如)離心或過濾自漿液分離化合物 B 之形式 B。在另一實施例中，化合物 B 之形式 B 係自如本文所闡述之形式 A 或形式 F 獲得。在一個實施例中，將化合物 B 之形式 A 於乙醇(例如 100%乙醇)中重新製漿 10 小時、12 小時、16 小時或 24 小時(例如隔夜)以獲得形式 B。在一個實施例中，將形式 F 在水存在下轉化成如本文所闡述之形式 D。接著可將混合物於純淨乙醇(在(例如)約 50°C 下)或 95:5 或 97:3 丙酮:水(v/v)中製漿以形成形式 B。可視情況用形式 B 晶體對混合物加晶種。

【0282】 形式 B 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。因此，本文提供製備形式 B 之方法，其中該方法包含將化合物 B 於包含丙酮或丙酮水(例如，50%、90%、95%、96%、97%、98%及 99%丙酮 v/v)之水性混合物之溶劑系統中製漿。在一個實施例中，用於使形式 B 結晶之溶劑系統包含 $\geq 95\%$ 丙酮。在一個實施例中，用於形式 B 之溶劑系統包含 96:4 丙酮:水。可將混合物在室溫下製漿約 120 小時。可過濾該混合物且如本文所闡述進行分析(例如，XRPD)。在一個實施例

中，形式 B 係根據本文所述之方法及/或實例來製備。

【0283】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 B)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示係結晶。在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 B)之 XRPD 實質上如圖 4 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 4 中所繪示且如本文表 17 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 B)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07、 $25.91 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 4 中所繪示且如本文表 17 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 B)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07、 $25.91 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 B)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或全部如表 17 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0284】 在另一實施例中，如(例如)圖 4 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 B)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.49、12.54、15.30、15.55、19.16、19.42、20.24、23.25、24.67 或 $25.91 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 4 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 B)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.49、12.54、19.16、19.42 或 $24.67 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 4 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 B)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.49、12.54、

19.16、19.42 或 $24.67 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0285】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 B)，其具有實質上對應於如圖 5 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 3.5% 之 TGA 溫度記錄圖。

【0286】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 5 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 B)，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 171°C 且峰值最大溫度為約 179°C 之吸熱事件。

【0287】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上分別如圖 6 及圖 7 中所繪示之 ^{13}C 及 ^{19}F NMR 光譜之固體形式(例如形式 B)。

【0288】 在本文所闡述之另一實施例中係具有如圖 8 中所繪示之水吸附-解吸曲線之固體形式(例如形式 B)。固體形式(例如化合物 B 之形式 B)在約 25°C 下在高達 90% 相對濕度(RH)下吸收約 1.2% w/w 水分。

【0289】 在本文所闡述之另一實施例中係具有分別如圖 9a 及圖 9b 中所繪示之掃描電子顯微鏡(SEM)影像及 PLM 影像之固體形式(例如形式 B)。樣品包含緻密之球形聚集體。

【0290】 在本文所闡述之另一實施例中係具有如圖 9c 中所繪示之粒度分佈(PSD)之固體形式(例如形式 B)。

【0291】 在另一實施例中，固體形式(例如形式 B)在如本文所闡述之壓製後實質上保持不變。圖 22、圖 23 及圖 24 分別顯示化合物 B 之形式 B 之 XRPD、 ^{19}F SSNMR 及 DSC，且比較如本文所闡述之壓製之前及之後的化合物。

【0292】 在另一實施例中，形式 B 係實質上純的。在某些實施例中，純的形式 B 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，實質上純

的形式 B 實質上不含形式 A、形式 D 或形式 F。在某些實施例中，形式 B 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5%或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 C：

【0293】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 C。形式 C 係化合物 B 之結晶固體形式。在一個實施例中，形式 C 係化合物 B 之 THF 溶劑合物。

【0294】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 C 係藉由將化合物 B 於 THF 中製漿來獲得。接著可將混合物過濾。形式 C 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0295】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 C)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，XRPD 實質上如圖 10 中所示。

【0296】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 C)，其具有實質上對應於如圖 11 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 6.8%之 TGA 溫度記錄圖。

【0297】 在本文所闡述之另一實施例中係具有如圖 11 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 C)，該 DSC 溫度記錄圖實質上包含起始溫度為約 118°C且峰值最大溫度為約 125°C之吸熱事件。

【0298】 在另一實施例中，形式 C 係純的。在某些實施例中，形式 C 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5%或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 D：

【0299】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 D。形式 D 係化合物 B 之結晶固體形式。在一個實施例中，形式 D 係化合物 B 之水合物。在另一實施例中，形式 D 係化合物 B 之一水合物。

【0300】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 D 係藉由將化合物 B 於 100%乙醇中製漿約 48 小時來獲得。接著可將混合物過濾。

【0301】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 D)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在另一實施例中，形式 D 係化合物 B 之水合物。在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 D)之 XRPD 實質上如圖 12 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 12 中所繪示且如表 19 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 D)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33 或 23.56 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 12 中所繪示且如表 19 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 D)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33 或 23.56 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或全部如表 19 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0302】 在另一實施例中，如(例如)圖 12 中所繪示，本文所提供之固體形式(例

如形式 D)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.31、15.70、16.54、19.10、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76 或 $23.33 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 12 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 D)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.31、15.70、16.54、19.10 或 $22.76 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 12 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 D)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.31、15.70、16.54、19.10 或 $22.76 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0303】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 D)，其具有實質上對應於如圖 13 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為在大約 150°C 之前樣品總質量之大約 1.4% 之 TGA 溫度記錄圖。

【0304】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 13 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 D)，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 55°C 且峰值最大溫度為約 82°C 之吸熱事件，之後為起始溫度為約 165°C 且峰值最大溫度為約 172°C 之第二吸熱事件。

【0305】 在另一實施例中，形式 D 係純的。在某些實施例中，形式 D 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，形式 D 實質上不含形式 A、形式 B 或形式 F。在某些實施例中，形式 D 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 E：

【0306】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 E。

形式 E 係化合物 B 之固體形式。在一個實施例中，形式 E 係化合物 B 之 DMSO 溶劑合物。

【0307】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 E 係藉由將化合物 B 於 DMSO 中製漿且添加 IPAc 達約 24 小時來獲得。接著可將混合物過濾。形式 E 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0308】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 E)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，XRPD 實質上如圖 14 中所示。

【0309】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 E)，其具有實質上對應於如圖 15 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 8.3% 之 TGA 溫度記錄圖。

【0310】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 15 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 E)，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 126°C 且峰值最大溫度為約 134°C 之第一吸熱及起始溫度為約 143°C 且峰值最大溫度為約 147°C 之第二吸熱事件。

【0311】 在另一實施例中，形式 E 係純的。在某些實施例中，形式 E 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，形式 E 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 F：

【0312】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 F。形式 F 係化合物 B 之結晶固體形式。在一個實施例中，形式 F 係化合物 B 之無

水物。在另一實施例中，形式 F 係化合物 A 之無水酒石酸鹽。

【0313】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 F 係藉由將化合物 B 於 100% 乙醇中在室溫下或在 50°C 下製漿約 8 小時、10 小時、12 小時、15 小時、20 小時或 25 小時(例如隔夜)來獲得。在另一實施例中，形式 F 可藉由將化合物 B 於乙醇/水(例如 65:35 v/v)中製漿來獲得。將化合物 B 製漿以獲得形式 F 可視情況包括用本文所闡述之形式 B 加晶種。可將漿液過濾以獲得形式 F。形式 F 亦可藉由在室溫下於 100% DI 水、1:1 丙酮/水或 100% 丙酮中製漿來獲得。形式 F 於純淨溶劑中之漿液可在室溫下維持。在一個實施例中，形式 F 可自在 5°C 下攪動之 1:1 丙酮:水混合物獲得。在另一實施例中，形式 F 可藉由將化合物 B 於 95:5 丙酮:水及 97:3 丙酮:水混合物中在 50°C 下製漿約 2 小時且冷卻至室溫來獲得。形式 F 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0314】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 F)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 F)之 XRPD 實質上如圖 16 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 16 中所繪示且如本文表 20 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 F)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、21.16、21.28、21.95、22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 16 中所繪示且如本文表 20 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 F)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XPRD 峰：3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、21.16、21.28、21.95、

22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 F)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、20 個、25 個或全部如表 20 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0315】 在另一實施例中，如(例如)圖 16 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 F)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：12.52、15.90、19.66、20.65 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 16 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 F)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：12.52、15.90、19.66、20.65 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 16 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 F)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：12.52、15.90、19.66、20.65 或 $24.99 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0316】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 F)，其具有實質上對應於如圖 17 中所繪示之代表性 DVS 等溫線圖之 DVS 等溫線圖。

【0317】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 18 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 F)，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 162°C 且峰值最大溫度為約 167°C 之吸熱事件。

【0318】 在另一實施例中，形式 F 係純的。在某些實施例中，純的形式 F 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，形式 F 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

化合物 B，形式 G

【0319】 在某些實施例中，本文提供化合物 B 之固體形式，其指定為形式 G。

形式 G 係化合物 B 之固體形式。在一個實施例中，形式 G 係化合物 B 之甲醇溶劑合物。在另一實施例中，形式 F 係化合物 A 之甲醇溶劑合物酒石酸鹽。

【0320】 在一個實施例中，化合物 B 之形式 G 係藉由將化合物 B 於甲醇中製漿且將甲醇緩慢蒸發來獲得。可將混合物過濾。形式 G 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0321】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 G)係化合物 A 之酒石酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 G)之 XRPD 實質上如圖 19 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 19 中所繪示且如本文表 21 中所見，本文所提供之固體形式(例如形式 G)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04 或 $25.88 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 19 中所繪示且如本文表 21 中所見，本文所提供之固體形式(例如形式 G)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04 或 $25.88 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 G)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、20 個或全部如表 21 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0322】 在另一實施例中，如(例如)圖 19 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 G)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.46、12.51、15.27、16.00、19.29、19.42、

20.23、22.49、22.97 或 $24.65 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 19 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 G)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.46、12.51、19.29、19.42 或 $20.23 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 19 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 G)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.46、12.51、19.29、19.42 或 $20.23 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0323】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 G)，其具有實質上對應於如圖 20 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 2%之 TGA 溫度記錄圖。

【0324】 在本文所闡述之另一實施例中係具有實質上如圖 20 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖之固體形式(例如形式 G)，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 173°C 且峰值最大溫度為約 178°C 之吸熱事件。

【0325】 在另一實施例中，形式 G 係純的。在某些實施例中，純的形式 G 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，純的形式 G 實質上不含形式 B、形式 D 或形式 E。在某些實施例中，形式 G 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

化合物 C，形式 1

【0326】 在某些實施例中，本文提供化合物 C 之固體形式，其指定為形式 1。形式 1 係化合物 C 之結晶固體形式。

【0327】 在一個實施例中，化合物 C 之形式 1 係藉由將化合物 C 於約 3:1 比率之異戊醇/水中在約 55°C 下製漿約 1.5 小時來獲得。接著將混合物液體在氮氣

流及減壓下蒸發。在另一實施例中，化合物 C 之形式 1 係藉由在室溫下將化合物 C 於約 3:8 比率下之乙醇/庚烷中製漿來獲得。在另一實施例中，化合物 C 之形式 1 係藉由在室溫下將化合物 C 於約 1:1 比率下之乙醇/庚烷中製漿來獲得。形式 1 可根據本文所闡述之方法及實例來製備。

【0328】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 1)係化合物 A 之富馬酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，XRPD 實質上如圖 27a 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖 27a 中所繪示且如本文表 36 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.58、10.59、11.44、11.84、12.5、14.44、15.45、15.78、16.09、17.55、18.92、19.69、19.86、20.23、21.35、22.04、23.16、23.89、24.23、24.67、25.23 或 $25.93 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 27a 中所繪示且如本文表 36 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：7.58、10.59、11.44、11.84、12.5、14.44、15.45、15.78、16.09、17.55、18.92、19.69、19.86、20.23、21.35、22.04、23.16、23.89、24.23、24.67、25.23 或 $25.93 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、20 個或全部如表 36 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0329】 在另一實施例中，如(例如)圖 27a 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：10.59、15.45、15.78、16.09、18.92、19.69、19.86、21.35、23.16 或 $24.23 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 27a 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大

約以下各處之特徵性 XRPD 峰：16.09、18.92、19.69、19.86 或 $23.16 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

在另一實施例中，如(例如)圖 27a 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：16.09、18.92、19.69、19.86 或 $23.16 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

【0330】 在本文所闡述之一個實施例中係固體形式(例如形式 1)，其具有實質上對應於如圖 28 中所繪示之代表性 TGA 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。

【0331】 在某些實施例中，結晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 2%之 TGA 溫度記錄圖。

【0332】 在本文所闡述之另一實施例中係固體形式(例如形式 1)，其具有實質上如圖 28 中所繪示之 DSC 溫度記錄圖，該 DSC 溫度記錄圖包含起始溫度為約 167°C 且峰值最大溫度為約 172°C 之吸熱事件。

【0333】 在另一實施例中，形式 1 係純的。在某些實施例中，純的形式 1 實質上不含其他固體形式，例如非晶形固體。在某些實施例中，形式 1 之純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

【0334】 在本文所闡述之另一實施例中係具有如圖 30 中所繪示之 PLM 影像之固體形式(例如形式 1)。

化合物 C，形式 2

【0335】 在某些實施例中，本文提供化合物 C 之固體形式，其指定為形式 2。形式 2 係化合物 C 之結晶固體形式。

【0336】 在一個實施例中，本文所提供之固體形式(例如形式 2)係化合物 A 之富馬酸鹽，且如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示實質上係結晶的。在一個實施例中，XRPD 實質上如圖 27b 中所示。在另一實施例中，如(例如)圖

27b 中所繪示且如本文表 37 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 2)具有一或多個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.52、11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、18.36、19.00、19.43、19.87、20.24、21.35、22.03、23.23、23.91、25.43 或 $26.03 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 27b 中所繪示且如本文表 37 中可見，本文所提供之固體形式(例如形式 2)具有至少 3 個、至少 5 個、至少 7 個或至少 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.52、11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、18.36、19.00、19.43、19.87、20.24、21.35、22.03、23.23、23.91、25.43 或 $26.03 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，本文所闡述之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個或全部如本文表 37 中所述之特徵性 XRPD 峰。

【0337】 在另一實施例中，如(例如)圖 27b 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、19.43、19.87、20.24、23.23 或 $23.91 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 27b 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：15.55、19.43、19.87、20.24 或 $23.23 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施例中，如(例如)圖 27b 中所繪示，本文所提供之固體形式(例如形式 1)具有 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個在大約以下各處之特徵性 XRPD 峰：15.55、19.43、19.87、20.24 或 $23.23 \pm 0.05^\circ 2\theta$ 。

游離鹼化合物 A 之非晶形形式

【0338】 在某些實施例中，本文提供游離鹼化合物 A 之非晶形固體形式。

【0339】 在一個實施例中係如由 X 射線粉末繞射圖案(XRPD)量測值所指示之游離鹼化合物 A 之非晶形固體形式。在一個實施例中，XRPD 實質上如圖 32

中所示。

【0340】 在本文所闡述之一個實施例中係游離鹼化合物 A 之非晶形固體形式，其具有實質上對應於如圖 34 中所繪示之代表性 TGA 及 DSC 溫度記錄圖之 TGA 溫度記錄圖。在某些實施例中，非晶形式展現包含總質量損失為樣品總質量之大約 9.3% 之 TGA 溫度記錄圖。

【0341】 在另一實施例中，化合物 A 之非晶形固體形式係純的。在某些實施例中，化合物 A 之純的非晶形固體形式實質上不含其他固體形式，例如如本文所闡述之結晶固體。在某些實施例中，純度不小於約 95%、不小於約 96%、不小於約 97%、不小於約 98%、不小於約 98.5%、不小於約 99%、不小於約 99.5% 或不小於約 99.9%。

醫藥組合物

【0342】 本文所闡述之化合物可以(例如)以下方式投與：經口、肌內、皮下、靜脈內、真皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鞘內、鼻內、陰道內、直腸內、經表面、腫瘤內、經腹膜、結膜下、囊泡內、經黏膜、心包內、臍帶內、眼內、眶內、玻璃體內(例如，藉由玻璃體內注射)、藉由滴眼劑、經表面、經皮、非經腸、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接洗刷靶細胞之局部灌注、藉由導管、藉由灌洗、於乳霜中或於脂質組合物中。可將本文所闡述之化合物調配於如本文所提供適於口服投與之醫藥組合物中。在另一實施例中，本文所闡述之化合物可肌內投與。

【0343】 在一個實施例中，本文所闡述之化合物作為能夠經口或非經腸投與個體之醫藥組合物投與。可將本文所闡述化合物之醫藥組合物製備為口服劑型，例如膠囊、微膠囊、錠劑(包衣及非包衣錠劑)、顆粒、粉末、丸劑或栓劑。

本文所闡述之化合物可經調配用於表面或非經腸使用，其中將該化合物溶解或以其他方式懸浮於適於注射液、懸浮液、糖漿、乳霜、軟膏劑、凝膠、噴霧、溶液及乳液之溶液中。

【0344】 本文所闡述之醫藥組合物包括一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，諸如(但不限於)：蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羥基丙基澱粉、聚丙基吡咯啉酮、聚乙烷基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯樹膠、聚乙二醇(PEG)、澱粉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉、苯甲酸钠、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸、聚乙烷基吡咯啉酮、硬脂酸鋁)、水及可可脂。此等賦形劑用作(例如)稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑為此項技術中所熟知。

【0345】 本文所闡述之醫藥組合物包括有效量之本文所闡述之化合物(例如化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D 或其固體形式)。本文所闡述化合物之劑量可係化合物之特定量(例如標準劑量)之量度或可量測其隨(例如)患者體重之變化。在一個實施例中，本文所闡述化合物以等於約 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、0.75 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 或 250 mg/kg 之量投與。在另一實施例中，本文所闡述化合物以約 0.1 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.5 mg/kg 至約 2 mg/kg；約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 8 mg/kg 至約 15 mg/kg；或約 15 mg/kg 至約 30 mg/kg 之量投與。在另一實施例中，本文所闡述化合物以少於約 100 mg/kg、少於約 50 mg/kg、少於約 30 mg/kg、少於約 10 mg/kg 或少於約 1 mg/kg 之量投與。

【0346】 在一個實施例中，本文所闡述化合物以約 1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、

25 mg、30 mg、50 mg、60 mg、75 mg、90 mg、100 mg、120 mg、150 mg 或 250 mg 之量投與。在另一實施例中，本文所闡述化合物以約 10 mg 之量投與。在另一實施例中，本文所闡述化合物以約 30 mg 之量投與。在另一實施例中，本文所闡述化合物以約 90 mg 之量投與。在一個實施例中，包含本文所闡述化合物之醫藥組合物以上文所開處之量每天一次(QD)投與。該化合物可係化合物 B 或其固體形式(例如形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F 或形式 G)。在另一實施例中，該化合物係化合物 B 之固體形式(例如形式 B、形式 D 或形式 F)。在一個實施例中，該化合物係化合物 C 或化合物 C 形式 1 或形式 2。在另一實施例中，該化合物係本文所闡述之化合物 D 或固體形式。

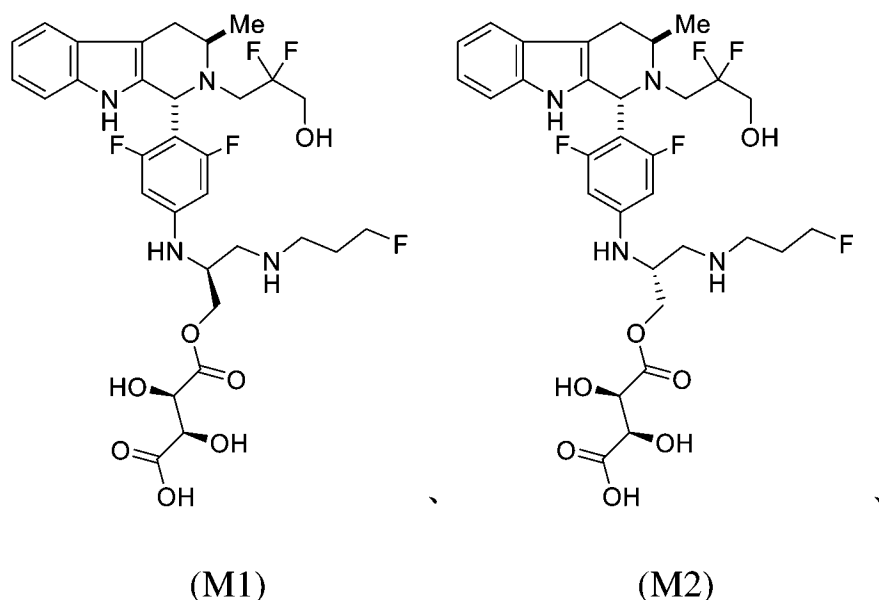
【0347】 在另一實施例中，本文所闡述化合物以約 1 mg 至約 10 mg；約 10 mg 至約 30 mg；約 10 mg 至約 90 mg；約 30 mg 至約 90 mg；或約 90 mg 至約 250 mg 之量投與。在一個實施例中，所投與之化合物係約 1 mg、10 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg 或 150 mg 之量之化合物 B。本文所闡述化合物之劑量可作為單一劑量(例如給定劑量之單一錠劑或膠囊)提供，或可作為在一段時間內給與之多劑量(例如與劑量相當之 2 個或更多個錠劑或膠囊)投與。該化合物可係化合物 B 或其固體形式(例如形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F 或形式 G)。在另一實施例中，該化合物係化合物 B 之固體形式(例如形式 B、形式 D 或形式 F)。在一個實施例中，該化合物係化合物 C 或化合物 C 形式 1 或形式 2。在另一實施例中，該化合物係本文所闡述之化合物 D 或固體形式。

【0348】 本文所闡述之醫藥組合物可每天一次(QD)、每天兩次(BID)、每天三次(TID)、每隔一天一次(Q2D)、每三天一次(Q3D)或每週一次投與。此外，本文所提供之包含本文所闡述化合物之醫藥組合物之劑量可在進食之前(ac)、在進食之後(pc)或與食物一起投與。在一個實施例中，本文所闡述之化合物以 QD 投與

持續治療期(向本文所闡述患者投與藥物之時間段)，之後為停藥期(不向本文所闡述患者投與藥物之時間段)。停藥期可包括投與除本文所闡述化合物之外之抗癌劑。在一個實施例中，本文所闡述化合物經調配用於如本文所提供之口服投與，且以 QD 投與 20-28 天，之後為 3-10 天停藥期。在另一實施例中，該化合物以 QD 投與而無停藥期。

【0349】 較佳地，本文所闡述化合物經調配用於口服投與。口服投與可促進患者服用化合物(例如調配為醫藥組合物)之順從性，藉此增加順從性及效能。包含本文所闡述化合物之口服醫藥組合物包括(但不限於)錠劑(例如包衣、非包衣及可咀嚼的)及膠囊(例如硬質明膠膠囊、軟質明膠膠囊、腸溶包衣膠囊及持續釋放膠囊)。錠劑可藉由直接壓製、藉由濕法製粒或藉由乾法製粒來製備。包含本文所闡述化合物之口服醫藥組合物可如此項技術中所理解進行調配以用於延遲或延長釋放。在一個實施例中，將本文所闡述之化合物 B 或固體形式(例如形式 B、形式 D 或形式 F)以本文所述之量調配為用於口服投與之錠劑或膠囊。

【0350】 本文進一步提供具有以下各式之化合物：





【0352】 在某些實施例中，包含本文所闡述之化合物 B 或化合物 B 之固體形式(例如形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F 或形式 G)之本文所闡述組合物包含少於 0.01% w/w、0.02% w/w、0.03% w/w、0.04% w/w、0.05% w/w、0.1% w/w、0.15% w/w、0.75% w/w、0.2% w/w、0.225% w/w、0.25% w/w、0.3% w/w、0.4% w/w、0.5% w/w、0.6% w/w、0.7% w/w、0.8% w/w、0.9% w/w 或 1% w/w 之 M1、M2、M3 或 M4 中之一或多者。在一個實施例中，本文所闡述組合物包含少於約 0.5% w/w 之 M1、M2、M3 或 M4 中之一或多者。

【0353】 本文所闡述之化合物及固體形式可以有效量(例如如本文所闡述之量)投與以用於治療癌症。應理解，本文所闡述之方法亦包括利用如本文所闡述

之醫藥組合物進行治療，該醫藥組合物包含本文所闡述之化合物(例如化合物 B 或其固體形式)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0354】 在一個實施例中，本文提供治療癌症之方法，其係藉由向患有癌症之患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 B 來實施。在一個實施例中，化合物 B 係如本文所闡述之固體形式(例如形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F 或形式 G)。

【0355】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 A 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0356】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 B 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0357】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 C 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0358】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 D 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0359】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 E 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0360】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 F 以治療患有如本文所述癌症之患者。

【0361】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 B 形式 G 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳腺癌之患者。

【0362】 在本文所提供之另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 A 或化合物 B 之非晶形非結晶形式以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、

前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0363】 在另一態樣中，本文提供治療肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之方法，其係藉由向患有該癌症之患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式來實施。在一個實施例中，癌症係卵巢癌或子宮內膜癌。在一個實施例中，癌症係乳癌。在此等方法之一個實施例中，化合物 **B** 係如本文所闡述之固體形式(例如形式 **A**、形式 **B**、形式 **C**、形式 **D**、形式 **E**、形式 **F** 或形式 **G**)。

【0364】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **A** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0365】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **B** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0366】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **C** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0367】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **D** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0368】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **E** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0369】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **F** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0370】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **B** 形式 **G** 以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者。

【0371】 在另一態樣中，可如本文所闡述投與化合物 **A** 或化合物 **B** 之非晶形非結晶形式以治療患有如本文所述之肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、

子宮癌或乳癌之患者。

【0372】 本文進一步提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或化合物 **B** 之固體形式來實施。在一個實施例中係治療此一患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 之固體形式來實施。在一個實施例中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **B** 治療該患者之乳癌。在一個實施例中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之純化合物 **B** (例如實質上不含本文所闡述之另一固體形式，例如實質上不含形式 **D** 及/或形式 **F**) 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **D** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **F** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **A** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **C** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **E** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 形式 **G** 治療該患者之乳癌。在另一態樣中，該方法包含藉由向乳癌患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 之非晶形非結晶形式治療該患者之乳癌。

【0373】 本文所闡述之化合物(例如如本文所闡述之化合物 **B** 或其固體形式)可用於製造用於治療如本文所闡述之乳癌之藥劑。

【0374】 本文所提供之治療乳癌之方法包含治療，其中該乳癌可係激素受體陽性乳癌(例如 **ER+** 乳癌)、**HER2** 陽性乳癌、**HER2** 陰性乳癌或三陰性乳癌(**TNBC**)。

【0375】 在一個實施例中，乳癌係 HER2 陰性乳癌。HER2 陰性乳癌在本文中可定義為(例如) HER2 IHC 評分為 0 或 1+，或 IHC 評分為 2+伴隨負螢光、發色或銀原位雜交測試(指示不存在 HER2 基因擴增)，或 HER2/CEP17 比率 < 2.0 ，或當地臨床指南。在一個實施例中，乳癌係 ER+/HER2-乳癌。乳癌可為如此項技術中所理解之階段 0、I、II、III 或 IV。

【0376】 在另一實施例中，乳癌係局部晚期或轉移性乳癌(mBC)。

【0377】 在一個實施例中，化合物 B 或其固體形式(例如形式 B、形式 D 或形式 F)可作為輔助療法之組分投與。在另一實施例中，化合物 B 或其固體形式(例如形式 B、形式 D 或形式 F)可作為前導性療法之組分投與。

【0378】 本文所闡述之乳癌患者在用如本文所闡述之化合物或固體形式治療之前可處於絕經前。本文所闡述之乳癌患者在用如本文所闡述之化合物或固體形式治療之前可處於絕經後。

【0379】 本文所提供之方法包括以如本文所述之量向患者投與有效量之如本文所闡述之化合物 B 或固體形式。有效量可係(例如)以下之量：約 10 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、125 mg 或 250 mg。在本文所提供方法之一個實施例中，本文所闡述之化合物 B 或固體形式係經口投與。在一個實施例中，化合物 B 或其固體形式係作為錠劑(例如包衣或非包衣錠劑)投與。在另一實施例中，化合物 B 或其固體形式係作為膠囊投與。因此，本文提供適於投與乳癌患者之組合物，其中此等組合物在如本文所述之錠劑或膠囊中包含約 10 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、125 mg 或 250 mg 之量的本文所闡述之化合物 B 或固體形式。當依照本文所提供之方法投與時，化合物 B 或其固體形式可如本文所闡述係純的。

【0380】 上述方法之患者可已用一或多種抗癌劑或放射療法進行先前治療。舉例而言，在一個實施例中，患者可已用以下各項進行先前治療(例如利用 1L、

2L、3L 或更多線療法)：多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星(epirubicin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、長春瑞濱(vinorelbine)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、伊沙匹隆(ixabepilone)、艾瑞布林(eribulin)、奧拉帕尼(olaparib)、胺甲喋呤(methotrexate)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、托瑞米芬(toremifene)、來曲唑(letrozole)、他莫昔芬(tamoxifen)、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、拉帕替尼(lapatinib)、長春鹼(vinblastine)、戈舍瑞林(goserelin)、柳培林(leuprolide)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、非格司亭(filgrastim)或維奈托克(venetoclax)。

【0381】 在另一實施例中，患者可已用 AKT 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、PARP 抑制劑或芳香酶抑制劑進行先前治療(例如利用 1L、2L、3L 或更多線療法)。在一個實施例中，AKT 抑制劑係帕他色替(ipatasertib) (GDC-0068)。在一個實施例中，CDK4/6 抑制劑係阿貝西尼(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)或帕博西尼(palbociclib)。在某些情況中，患者可已用以下各項進行先前治療：(1) 阿貝西尼、瑞博西尼或帕博西尼；(2) 帕他色替；(3) 依維莫司(everolimus)或氟維司群(fulvestrant)；(4) 曲妥珠單抗艾坦辛(trastuzumab emtansine)、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗(pertuzumab)或阿替珠單抗(atezolizumab)；或(5) 阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)或其組合。本文所闡述患者可在用化合物 B 或其固體形式治療之前進行過手術。

【0382】 在另一實施例中，本文患者對於一或多種抗癌療法可係難治的。舉例而言，本文患者對於芳香酶抑制劑可係難治的。在另一實例中，本文患者對於選擇性雌激素受體降解劑(SERD)(例如氟維司群)可係難治的。在另一實例中，患者對於一或多種諸如以下之內分泌療法可係難治的：氯米芬(clomifene)、托瑞米芬、雷洛昔芬、雙炔失碳酯(anordrin)、巴多昔芬(bazedoxifene)、溴帕雌烯(broparestrol)、環芬尼(cyclofenil)、拉索昔芬(lasofloxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、阿考比芬(acolbifene)、艾拉司群(elacestrant)、布林司群(brilanestrant)、氧氯米芬(clomifenoxide)、屈洛昔芬、埃他司替(etacstil)或奧培米芬(ospemifene)。在另一實施例中，患者對於阿貝西尼、阿那曲唑、依西美坦、氟維司群、戈舍瑞林、來曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、帕博西尼、他莫昔芬或托瑞米芬可係難治的。在另一實例中，患者對於利用曲妥珠單抗艾坦辛、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、阿替珠單抗、派姆單抗(pembrolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)或尼沃魯單抗(nivolumab)進行治療可係難治的。

【0383】 本文所闡述之化合物亦可用於包含抑制患者中之 $ER\alpha$ 之方法中。此等方法包含向患者投與一定量之本文所闡述化合物(例如化合物 A 或化合物 B，包括如本文所闡述之其固體形式)。

組合療法

【0384】 本文所闡述之化合物及固體形式可與一或多種抗癌劑組合投與。如本文所述之「組合」投與包括依序投與(以任何順序)本文所闡述之化合物及一或多種抗癌療法以及同時投與。因此，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，此等方法包含投與如本文所闡述之化合物 B 或固體形式與一或多種其他抗癌療法之組合。在一個實施例中，抗癌療法包含多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比

星、表柔比星、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑、卡鉑、長春瑞濱、卡培他濱、吉西他濱、伊沙匹隆、艾瑞布林、奧拉帕尼、胺甲喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬、氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、拉帕替尼、長春鹼、戈舍瑞林、柳培林、聚乙二醇非格司亭、非格司亭或維奈托克。

【0385】 在一個實施例中，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與以下之組合來實施：多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑、卡鉑、長春瑞濱、卡培他濱、吉西他濱、伊沙匹隆、艾瑞布林、奧拉帕尼、胺甲喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬、氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、拉帕替尼、長春鹼、戈舍瑞林、柳培林、聚乙二醇非格司亭、非格司亭或維奈托克。

【0386】 在另一態樣中，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與以下之組合來實施：太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、胺甲喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬或維奈托克。在另一態樣中，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與以下之組合來實施：氟維司群、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、氯米芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、雙炔失碳酯、巴多昔芬、溴帕雌烯、環芬尼、拉索昔芬、奧美昔芬、阿考比芬、艾拉司群、布林司群、氧氯米芬、屈洛昔芬、埃他司替或奧培米芬。

【0387】 在另一態樣中，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與 CDK4/6 抑制劑、PARP 抑制劑或芳香酶抑制劑之組合來實施。

【0388】 在另一態樣中，本文提供治療如本文所闡述之乳癌患者之乳癌之方法，其中該方法包含投與有效量之如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與 CDK4/6 抑制劑之組合，其中該 CDK4/6 抑制劑係阿貝西尼、瑞博西尼或帕博西尼。在較佳實施例中，該方法包含投與如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與帕博西尼之組合。在另一實施例中，該方法包含投與如本文所闡述之化合物 **B** 或固體形式與阿貝西尼或瑞博西尼之組合。在另一態樣中，本文提供套組，其包含(i) 呈單位劑型之化合物 **B** 或其固體形式；(ii) 呈第二單位劑型之 CDK4/6 抑制劑(例如帕博西尼)；及含有每一劑型之容器。

【0389】 阿貝西尼之劑量可為每天 50 mg 至 500 mg 或每天 150 mg 至 450 mg，且投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天(諸如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天)。在一個實施例中，在經口投藥之情形下，阿貝西尼每天投藥一次或較佳地按 bid 時間表投藥。在 bid 投藥之情形下，劑量可相隔 4 小時、8 小時或 12 小時。在某些實施例中，阿貝西尼係以 150 mg 經口 bid 投藥，其中每一劑量係間隔約 12 小時投與。在某些實施例中，阿貝西尼之劑量依照包裝插頁來投與。

【0390】 瑞博西尼之劑量可為每天 200 mg 至 1,000 mg；或每天 250 mg 至 750 mg，且投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天(諸如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天)。在一個實施例中，在經口投藥之情形下，瑞博西尼每天投藥一次。在某些實施例中，瑞博西尼之劑量依照包裝插頁來投與。

【0391】 帕博西尼之劑量可為每天 25 mg 至 250 mg 或每天 50 mg 至 125 mg 或每天 75 mg 至 125 mg 或每天 75 mg 至每天 100 mg 或每天 125 mg。投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天(諸如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天)。在一個實施例中，在經口投藥之情形下，帕博西尼每天投藥一次。在某些實施例中，帕博西尼之劑量依照包裝插頁來投與。

【0392】 在本文所提供之另一態樣中，本文所闡述之方法包含投與有效量之如本文所闡述之化合物 B 或固體形式與芳香酶抑制劑(AI)之組合，其中該 AI 係來曲唑、阿那曲唑、依西美坦或羥內酯。

【0393】 在另一態樣中，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其係藉由投與有效量之如本文所闡述之化合物 B 或固體形式與癌症免疫療法(例如抗體)之組合來實施。在一個實施例中，如本文所闡述之化合物 B 或固體形式係與以下各項組合投與：曲妥珠單抗艾坦辛、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、阿替珠單抗、派姆單抗、德瓦魯單抗、阿維魯單抗或尼沃魯單抗或其組合。在一個實施例中，如本文所闡述之化合物 B 或固體形式係與包含 PD-1 或 PD-L1 抑制劑之癌症免疫療法組合投與，其中該癌症免疫療法係阿替珠單抗、派姆單抗或尼沃魯單抗。

【0394】 投與本文所闡述之化合物(例如如本文所闡述之化合物 B 或固體形式)導致患者具有表徵為 2 級或更低等級之不良效應(AE)。在一個實施例中，投與如本文所闡述之化合物 B 或固體形式之患者具有 2 級或更低等級之 AE。

實例：

【0395】 以下實例以說明方式而非以限制方式呈現。

【0396】 本文所闡述化合物之合成。所有試劑及溶劑均係購自商業供應商且不經額外純化即使用。利用無水溶劑(二氯甲烷)。市售溶劑不經進一步純化。

【0397】 所有反應均係在氮氣氣氛下在配備有鐵氟龍(Teflon)隔片之螺旋蓋小瓶中實施。

【0398】 急速管柱層析係使用具有預填充之 RediSepRf Gold 二氧化矽柱之 teledyne Isco CombiFlash^(R) Rf 儀器來實施。

【0399】 除非另有指示，否則所報告之產率係針對分離之材料且針對殘餘溶劑進行校正。

【0400】 藉由以下中之一或多者表徵化合物：¹H NMR、¹³C NMR、熔點及 HRMS 及 HPLC 分析(例如為確認純度)。

【0401】 在環境溫度下在 Bruker 400 MHz 儀器上記錄 ¹H 及 ¹³C 核磁共振光譜。除非另有說明，否則所有 ¹H NMR 光譜均係以相對於氘化溶劑中之殘餘氯仿信號(7.26 ppm)或二甲亞砜(2.50 ppm)以百萬分率(ppm)進行量測。¹H NMR 之數據報告如下：化學位移、多重性(br =寬信號、重疊=重疊、s =單峰、d =雙重峰、t=三重峰、q=四重峰、p=五重峰、m=多重峰)、偶合常數及積分。除非另有說明，否則所有 ¹³C NMR 光譜均係以相對於氘代氯仿(77.06 ppm)或氘化二甲亞砜(39.53 ppm)之 ppm 報告，且係利用完全 ¹H 去耦獲得。在具有 220 nm 下之 UV 偵測器之 Agilent 1260 Infinity HPLC 系統上使用 Ace Super C18 管柱實施 HPLC 分析。使用 Buchi B-540 熔點儀獲得熔點且未經校正。在 Thermo Scientific Orbitrap Fusion 質譜儀上獲取高解析度質譜(HRMS)數據。

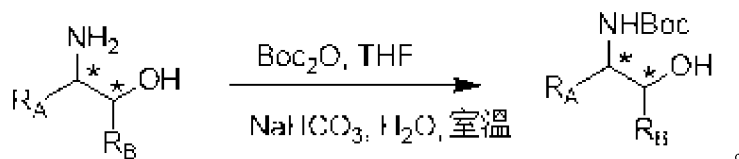
實例 1-實例 3：吡啶烷基化。

【0402】 按 Boc 保護(實例 1)、磺醯胺形成(實例 2)及吡啶烷基化(實例 3)之順序進行吡啶烷基化。

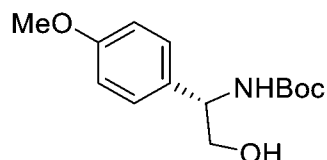
實例 1：Boc 保護

實例 1：Boc 保護一般反應方案。

【0403】 Boc 保護係根據以下一般反應方案來進行，其中 R_A 及 R_B 對應於以下實例 1 保護反應中之各個官能基，且其中星號代表手性中心：

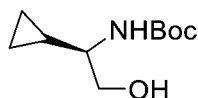


實例 1A：(S)-(2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0404】 如下實施上述一般反應方案 1。在室溫下向(S)-2-胺基-2-(4-甲氧基苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(1.04 g, 5.10 mmol, 100 mol%)於 THF (4.4 mL)中之漿液添加 Boc_2O (1.21 mL, 5.61 mmol, 110 mol%)、 $NaHCO_3$ (451 mg, 5.10 mmol, 100 mol%) 及水(4.4 mL)。將溶液在室溫下攪拌 18 h，且用 *i*PrOAc (20 mL $\times$ 2)萃取。將有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮以提供產物，其不經進一步純化。所報告之實例 1A 產率係自 1H NMR 基於殘餘溶劑進行校正。該反應產生呈白色固體之(S)-(2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.36 g，100%產率)。mp：139.0°C-139.9°C；FTIR (純淨， cm^{-1}) 3370, 2984, 2837, 1681, 1613, 1512, 1461； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 7.24-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.72 (br, 1H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.35 (br, 1H), 1.43 (s, 9H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)： δ 159.1, 156.2, 131.6, 127.7, 114.2, 80.0, 66.8, 56.4, 55.3, 28.4。

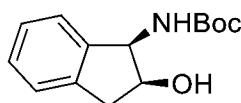
實例 1B：(R)-(1-環丙基-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0405】 根據上文實例 1A 之一般反應方案係利用(R)-2-胺基-2-環丙基乙-1-醇(1.16 g, 11.5 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-環丙基-2-

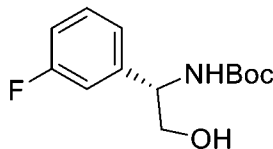
羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.31 g, 100%產率)。mp: 70.0°C-70.8°C; FTIR (純淨, cm^{-1}) 3358, 2974, 2937, 1682, 1521, 1366; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.80 (br, 1H), 3.80 (ddd, $J = 10.8, 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 10.8, 6.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.94 (dtd, $J = 9.6, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.81 (br, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (dtt, $J = 9.6, 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 0.60-0.47 (m, 2H), 0.44-0.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 79.7, 66.3, 57.9, 28.4, 13.0, 3.3, 2.9。

實例 1C: ((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備:



【0406】 根據上文實例 1A 之一般反應方案係利用(1R,2S)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(5.15 g, 34.5 mmol, 100 mol%)來實施, 以產生呈白色固體之((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.61 g, 100%產率)。mp: 67.3°C-68.4°C; FTIR (純淨, cm^{-1}) 3428, 3350, 2983, 2933, 1688, 1509; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.26 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.17 (br, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.57 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.3, 140.9, 139.9, 128.2, 127.1, 125.3, 124.5, 79.9, 73.6, 58.9, 39.4, 28.4。

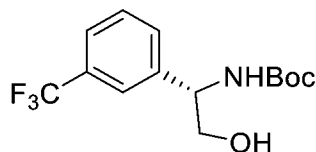
實例 1D: (S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備:



【0407】 根據上文實例 1A 之一般反應方案係利用(S)-2-胺基-2-(3-氟苯基)乙-1-醇(1.36 g, 8.73 mmol, 100 mol%)來實施, 以產生呈白色固體之(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.23 g, 100%產率)。mp: 106.5°C-107.9°C; FTIR (純淨, cm^{-1}) 3251, 3059, 2977, 2901, 1671, 1587, 1543; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) : δ 7.33 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.24 (br, 1H), 4.77 (br, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 2.02 (br, 1H), 1.44 (s, 9H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 163.0 (d, $^1J_{CF} = 246$ Hz), 156.0, 142.5, 130.2 (d, $^3J_{CF} = 9$ Hz), 122.2 (d, $^4J_{CF} = 3$ Hz), 114.5 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 113.6 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 80.2, 66.2, 56.3, 28.3 ; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ -112.4 。

實例 1E : (S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸酯之製備

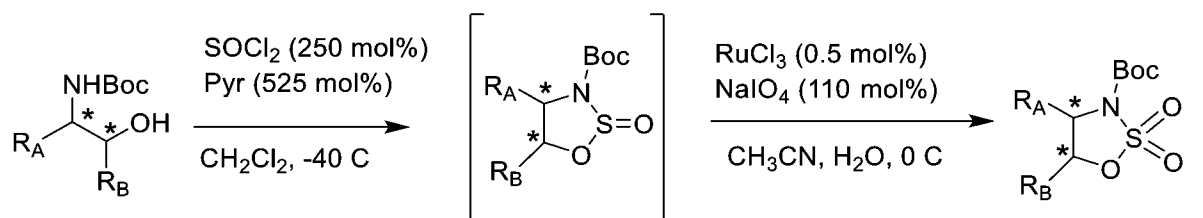


【0408】 根據上文實例 1A 之一般反應方案係利用(S)-2-胺基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(1.00 g, 4.12 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸酯(1.26 g, 100% 產率)。mp : 50.3°C-52.5°C ; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3368, 3254, 2979, 2939, 1691, 1510, 1453, 1333 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.83 (br, 1H), 3.92 (ddd, $J = 11.2, 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 1.94 (br, 1H), 1.43 (s, 9H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 156.1, 141.1, 130.9 (q, $^2J_{CF} = 32$ Hz), 130.1, 129.0, 124.3 (q, $^3J_{CF} = 4$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{CF} = 270$ Hz), 123.4 (q, $^3J_{CF} = 4$ Hz), 80.3, 65.8, 56.3, 28.2 ; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ -62.6 。

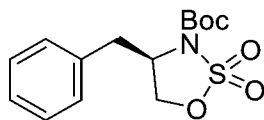
實例 2 : 磺胺內酯(sulfamidate)形成

實例 2 : 磺胺內酯形成一般反應方案

【0409】 磺胺內酯形成係根據以下一般反應方案來進行，其中 R_A 及 R_B 對應於以下實例 2 反應中之各個官能基，且其中星號代表手性中心：

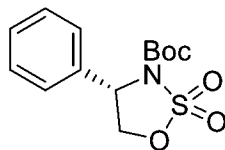


實例 2A：(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



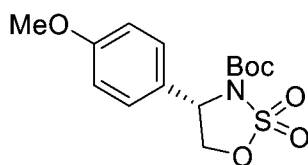
【0410】 如下實施上述一般反應方案2。在-40°C下經 60 min 向 SOCl₂ (10.9 mL, 149 mmol, 250 mol%) 於 CH₂Cl₂ (60.0 mL) 中之冰冷(-40°C)溶液添加(R)-(1-羥基-3-苄基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(15.0 g, 59.7 mmol, 100 mol%)於 CH₂Cl₂ (60.0 mL) 中之溶液。接著在-40°C下經 30 min 將吡啶(25.3 mL, 313 mmol, 525 mol%) 添加至反應混合物。將反應混合物在-40°C下攪拌 2 h，將溶劑換成 CH₂Cl₂/*i*PrOAc (1:1)混合物，過濾。用飽和鹽水溶液(20 mL)洗滌濾液，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮。在 0°C下將殘餘物溶解於 CH₃CN (60.0 mL)中。在 0°C下將 NaIO₄ (14.0 g, 65.7 mmol, 110 mol%)、RuCl₃ (61.9 mg, 0.298 mmol, 0.5 mol%)及水(60.0 mL)添加至反應混合物中且攪拌 15 min。接著使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌 2 h，用 *i*PrOAc (20 mL)萃取，用飽和 NaHCO₃ 溶液(15 mL)、飽和鹽水溶液(15 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，藉由在 SiO₂上層析進行純化。用於每一樣品之具體梯度包括在表徵數據中。所報告之所有產率均係自 ¹H NMR 基於殘餘溶劑進行校正。反應 2A 產生呈白色固體之(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(18.7 g, 56%產率)。管柱梯度：於 CH₂Cl₂ 中之 0%至 5% CH₃OH。mp：134.4°C-135.0°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3261, 2979, 2903, 1712, 1673, 1540；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.38-7.20 (m, 5H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：δ 148.5, 135.2, 129.5, 129.1, 127.5, 85.6, 68.8, 58.6, 37.9, 28.0。

實例 2B：(S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0411】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(2-羥基-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(10.0 g, 42.1 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之化合物(S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(5.23 g, 42%產率)。管柱梯度：於 CH₂Cl₂ 中之 0%至 5% CH₃OH。mp：144.3°C-145.0°C；FTIR (純淨，cm⁻¹) 2976, 1722, 1458, 1377；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.44-7.35 (m, 5H), 5.28 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：δ 148.3, 137.0, 129.2, 129.1, 126.2, 85.5, 71.8, 60.8, 27.8。

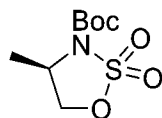
實例 2C：(S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0412】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.45 g, 5.42 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之化合物(S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(1.05 g, 59%產率)。管柱梯度：於 CH₂Cl₂ 中之 0%至 5% CH₃OH。mp：151.6°C-153.0°C；FTIR (純淨，cm⁻¹) 2979, 2933, 2838, 1721, 1636, 1510, 1457；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.37-7.32 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.24 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：δ 160.2, 148.3, 128.9, 127.7, 114.6, 85.5,

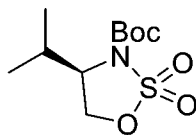
72.0, 60.5, 55.4, 27.9。

實例 2D：(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



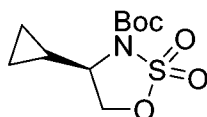
【0413】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(R)-(1-羥基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(5.00 g, 28.5 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之化合物(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(3.85 g，57%產率)。管柱梯度：於 CH₂Cl₂ 中之 0%至 5% CH₃OH。FTIR (純淨，cm⁻¹) 3245, 2982, 1719, 1402, 1329；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 4.66 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.41 (qdd, *J* = 6.4, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：δ 148.5, 85.4, 71.4, 53.8, 28.0, 18.3。

實例 2E：(R)-4-異丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



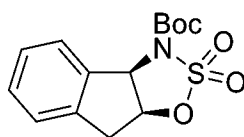
【0414】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(R)-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(5.00 g, 24.6 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之化合物(R)-4-異丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(3.93 g，60%產率)。管柱梯度：於 CH₂Cl₂ 中之 0%至 5% CH₃OH。mp：104.8°C-105.8°C；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 4.55 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 6.4, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 2.24 (qqd, *J* = 6.8, 6.8, 5.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：δ 149.1, 85.3, 67.0, 62.0, 30.0, 27.9, 18.0, 16.4。

實例 2F：(R)-4-環丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



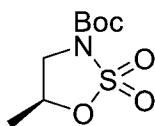
【0415】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(R)-(1-環丙基-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.31 g, 11.5 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(R)-4-環丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(1.36 g，45%產率)。管柱梯度：於 CH_2Cl_2 中之 0%至 5% CH_3OH 。mp：52.7°C-55.7°C；FTIR (純淨， cm^{-1}) 2977, 1734, 1460, 1363； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 4.64 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 9.2, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.35-1.23 (m, 1 H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.29-0.20 (m, 1H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 148.9, 85.3, 71.1, 61.6, 27.9, 14.3, 4.4, 1.7。

實例 2G：(3aR,8aS)-8,8a-二氫茚并[1,2-d][1,2,3]氧雜噻唑-3(3aH)-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



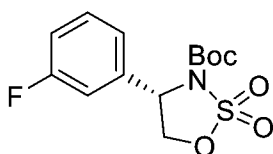
【0416】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(9.12 g, 36.6 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(3aR,8aS)-8,8a-二氫茚并[1,2-d][1,2,3]氧雜噻唑-3(3aH)-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(7.50 g，66%產率)。管柱梯度：於 CH_2Cl_2 中之 0%至 5% CH_3OH 。mp：134.2°C-135.0°C；FTIR (純淨， cm^{-1}) 2988, 2937, 1732, 1462, 1375； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 5.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.50 (dt, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1 H), 3.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 1.62 (s, 9H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 149.6, 138.4, 137.9, 129.9, 128.4, 126.2, 125.2, 85.7, 82.2, 65.0, 36.5, 28.0。

實例 2H：(S)-5-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0417】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(6.25 g, 35.7 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之化合物(S)-5-甲基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(6.10 g, 72%產率)。管柱梯度：於 CH_2Cl_2 中之 0%至 5% CH_3OH 。mp：116.9°C-118.2°C；FTIR (純淨， cm^{-1}) 3370, 2956, 2938, 2837, 1681, 1512, 1461, 1366； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 5.00-4.90 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.53 (s, 9H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 148.6, 85.3, 76.2, 51.7, 27.9, 18.0。

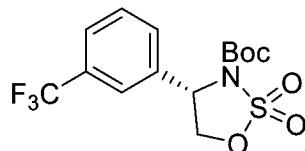
實例 2I：(S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0418】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.45 g, 5.68 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(0.702 g, 39%產率)。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% $i\text{PrOAc}$ 。mp：112.9°C-114.3°C；FTIR (純淨， cm^{-1}) 2976, 1722, 1636, 1594, 1458； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 7.44-7.36 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.28 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 163.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz), 148.2, 139.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 131.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 121.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 116.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 113.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 86.0, 71.6, 60.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 27.9； ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz)： δ

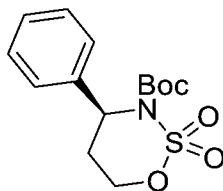
-111.0。

實例 2J：(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0419】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 3.28 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(0.528 g，44%產率)。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：92.0°C-92.6°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 2989, 1720, 1463, 1373, 1325； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 7.70-7.61 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.35 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)： δ 148.2, 138.2, 131.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 130.1, 129.4, 126.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 123.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 270$ Hz), 123.4 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 86.2, 71.4, 60.2, 27.8； ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz)： δ -62.8。

實例 2K：(S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻嗪烷-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物之製備：



【0420】 根據上文實例 2A 之一般反應方案係利用(S)-(3-羥基-1-苯丙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.00 g, 7.96 mmol, 100 mol%)來實施，以產生呈白色固體之(S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻嗪烷-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(1.26 g，51%產率)。管柱梯度：0%至 50% *i*PrOAc。mp：128.6°C-129.9°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 2986, 1727, 1449, 1367； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (94:6 旋轉異構物混合物)： δ 7.48-7.35

(m, 4H), 7.35-7.23 (m, 1H), 5.65 (dd, $J = 4.4, 4.4$ Hz, 0.94H), 5.53 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 0.06H), 4.70 (ddd, $J = 10.4, 7.2, 2.8$ Hz, 0.94H), 4.51 (ddd, $J = 8.8, 4.4, 4.4$ Hz, 0.06H), 4.40 (ddd, $J = 10.4, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.41 (s, 8.46H), 1.12 (s, 0.54H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.1, 143.0, 128.4(128.6), 127.0(127.3), 126.3(125.4), 78.1(84.3), 73.6(70.9), 50.5(60.0), 36.0, 28.2(27.4) 。

實例 3：吲哚烷基化

【0421】 手性色胺由於其在中樞神經系統中之顯著生物活性而在藥理學中經常遇到。另外，手性色胺部分用作許多藥物學上重要之吲哚生物鹼之合成前體，且在多種生物活性天然產物及醫藥中發現。

【0422】 特定而言，諸如本文所闡述彼等之含四氫- β -咔啉化合物之立體控制合成通常依賴於非鏡像選擇性皮克特-施彭格勒(Pictet-Spengler)反應，該反應進而需要鏡像異構純色胺作為起始材料。後者通常經由涉及有害硝基烷烴試劑之多步驟序列以非立體選擇性方式來製備。因此，開發涉及易於獲得之無保護吲哚作為親核劑以及手性胺源親電子劑(諸如手性氮丙啶及環狀磺胺內酯)之簡單區域選擇性烷基化方法提供至該等有價值之手性骨架之便捷途徑。

【0423】 已應用氮丙啶親電子劑以在路易斯(Lewis)酸性條件下提供 C^3 -選擇性烷基化；然而，此方法僅適用於合成 β -取代之色胺，此乃因置換優先在更多取代之碳上發生。本文發現，吲哚之低階銅酸鹽與手性環狀磺胺內酯之組合成功地提供至具有高區域選擇性之 α -取代及 β -取代之手性色胺二者之實用途徑。

【0424】 已發現，與手性氮丙啶作為親電子劑之反應總是產生 α -取代及 β -取代色胺之混合物，而與環狀磺胺內酯作為親電子劑之反應則明確地反應以置換 C-O 鍵。

條目	酸/添加劑/溫度	分離產率	C ³ /N ¹ ^b
1	MeMgCl / None / -10 °C	14%	31 / 69
2	MeMgCl / CuCl / -10 °C	66%	95 / 5
3	MeMgCl / CuBr / -10 °C	37%	95 / 5
4	MeMgCl / CuI / -10 °C	26%	90 / 10
5 ^c	MeMgCl / CuCl / -10 °C	38%	67 / 33
6	MeMgCl / ZnCl ₂ / -10 °C	38%	22 / 78
7	MeMgCl / ZnBr ₂ / -10 °C	28%	37 / 63
8	MeMgBr / CuCl / -10 °C	26%	45 / 54
9	PhMgCl / CuCl / -10 °C	56%	96 / 4
10	MeLi / CuCl / -10 °C	N.D.	11 / 89
11	MeMgCl / CuCl / -40 °C	N.D.	42 / 58
12 ^d	MeMgCl / CuCl / -20 °C	76%	97 / 3
13	MeMgCl / CuCl / 0 °C	65%	95 / 5

產物	分離產率	C ³ /N ¹ 比率 ^b
6a	76% (> 99% ee)	97:3
6b R = Me	73%	95:5
6c Ph	82%	97:3
6d Cl	60%	96:4
6e OMe	92%	97:3
6f CF ₃	47%	96:4
6g	68%	97:3
6h R = Me	71%	99:1
6i Ph	51%	98:2
6j	8%	98:2

【0427】 Cu介導之吡啶烷基化在吡啶親核劑以及環狀磺胺內酯二者上均耐受各種取代，以中等至良好之產率及優良區域選擇性提供 C^3 烷基化之吡啶產物。

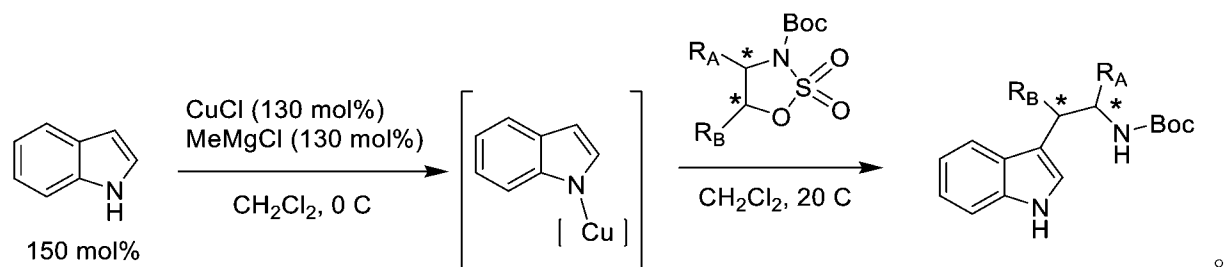
舉例而言，具有推電子或拉電子取代基之吲哚良好地參與反應(上文例示性化合物 **6b** 至 **6g**)，且對空間要求較高之物質亦相當良好地起作用(上文例示性化合物 **6h** 及 **6i**)。

【0428】 另一方面，氮雜吲哚似乎可能係較差受質。在標準反應條件下，儘管具有相當之區域選擇性，但 6-氮雜吲哚僅提供 8%之烷基化產物(參見(例如)上文例示性化合物 **6j**)。諸如吲唑及 7-氮雜吲哚等其他氮雜吲哚不能產生任何期望之烷基化產物。

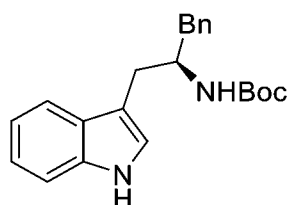
【0429】 在反應中成功地測試多種磺胺內酯。自相應胺基醇以兩步順序製備之芳基取代及烷基取代之磺胺內酯二者均平穩地轉化成各別 α -取代之手性色胺。類似地，6 員環狀磺胺內酯亦良好地參與烷基化，以良好產率及區域選擇性產生同系色胺。亦可應用此烷基化製程以獲得 β -取代及 α,β -二取代之色胺(參見上文例示性化合物 **6s** 及 **6t**)。在該等情形中，吲哚親核劑添加至相應環狀磺胺內酯在攜載氧且具有完全立體特異性之碳處使立體化學反轉。如本文所提供展示此烷基化製程之效用。

實例 3：吲哚烷基化一般反應方案

【0430】 吲哚烷基化係根據以下一般反應方案來進行，其中 R_A 及 R_B 對應於以下實例 3 反應中之各個官能基，且其中星號代表手性中心：

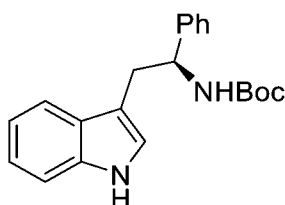


實例 3A：(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



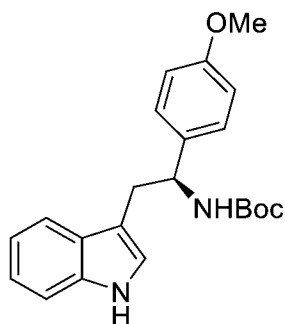
【0431】 如下實施上述一般反應方案3。在0°C下經 10 min 向吲哚(280 mg, 2.39 mmol, 150 mol%)及 CuCl (193 mg, 1.95 mmol, 130 mol%)於 CH₂Cl₂ (3.0 mL)中之冰冷(0°C)混合物添加 MeMgCl (3.0 M 於 THF 中, 0.65 mL, 1.95 mmol, 130 mol%)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h 且冷卻至-20°C。在-20°C下經 30 min 將 (R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(500 mg, 1.60 mmol, 100 mol%)於 CH₂Cl₂ (2.0 mL)中之溶液添加至反應混合物中。接著將反應混合物在-20°C下攪拌 18 h, 在 0°C下用 10%檸檬酸水溶液(5.0 mL)淬滅, 過濾, 用 CH₂Cl₂ (10.0 mL × 2)萃取, 用飽和鹽水(20.0 mL × 2)洗滌, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 藉由在 SiO₂上層析進行純化。用於每一樣品之具體梯度包括在表徵數據中。所報告之所有產率均係自 ¹H NMR 基於殘餘溶劑進行校正。反應 3A 產生呈白色固體之 (R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(424 mg, 76%產率)。C³/N¹ 比率為 97:3。管柱梯度: 於庚烷中之 0% 至 50% iPrOAc。mp: 152.1°C-153.2°C; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3418, 3402, 3376, 2974, 2911, 1684, 1522; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物): δ 10.78 (br, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 4H), 7.05 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.85H), 6.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.15H), 3.97-3.83 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 4H), 1.29 (s, 7.65H), 1.12 (s, 1.35H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物): δ 155.1, 139.6, 136.1, 129.0, 128.0, 127.5, 125.8, 123.2, 120.8, 118.3, 118.1, 111.4, 111.3, 77.3, 52.6, 39.9, 30.4, 28.2(27.8)。

實例 3B: (S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備:



【0432】 根據實例 3A 之一般反應係在吲哚(294 mg, 2.51 mmol, 150 mol%)與 (S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(500 mg, 1.67 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(398 mg, 71%產率)。C³/N¹ 比率為 97:3。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp: 134.6°C-135.2°C; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3416, 3401, 3371, 2980, 2909, 1683, 1524; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物): δ 10.74 (br, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.20 (dd, *J* = 6.8, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 4.89-4.74 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 1.31 (s, 7.65H), 1.08 (s, 1.35H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 155.0, 144.5, 136.0, 128.0, 127.3, 126.5, 126.4, 123.2, 120.8, 118.3, 118.2, 111.3, 111.3, 77.6, 55.0, 32.8, 28.2。

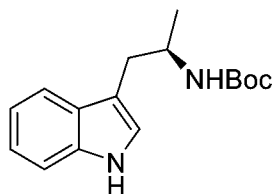
實例 3C: (S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備:



【0433】 根據實例 3A 之一般反應係在吲哚(264 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與 (S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(495 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-

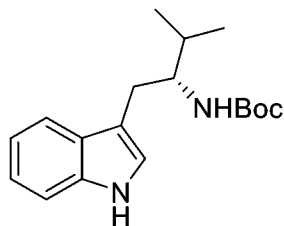
甲氧基苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(378 mg, 69%產率)。C³/N¹比率為 98:2。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：173.3°C-176.5°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3402, 3326, 2979, 2925, 2904, 1690, 1611, 1506；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物)：δ 10.72 (br, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.88-4.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 7.65H), 1.11 (s, 1.35H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 157.9, 154.9, 136.4, 136.0, 127.5, 127.3, 123.2, 120.7, 118.3, 118.1, 113.4, 111.4, 111.2, 77.5, 55.0, 54.4, 32.8, 28.2。

實例 3D：(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



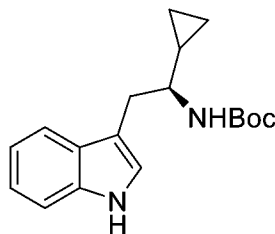
【0434】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(370 mg, 3.16 mmol, 150 mol%)與 (R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(500mg, 2.11 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(406 mg, 70%產率)。C³/N¹比率為 99:1。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：82.2°C-84.3°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3416, 3401, 3366, 2974, 2963, 1684, 1524；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 10.77 (br, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 155.0, 136.1, 127.5, 123.1, 120.7, 118.4, 118.1, 111.6, 111.2, 77.3, 46.8, 32.2, 28.3, 20.1。

實例 3E：(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0435】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(331 mg, 2.83 mmol, 150 mol%)與 (R)-4-異丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(500 mg, 1.88 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)-3-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(335 mg, 59%產率)。C³/N¹比率為 94:6。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：145.1°C-146.9°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3417, 3402, 3362, 2978, 1686, 1526；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物)：δ 10.72 (br, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.85H), 6.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.15H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.8, 5.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.32 (s, 7.65H), 1.12 (s, 1.35H), 0.95-0.82 (m, 6H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 155.6, 136.1, 127.5, 122.7, 120.7, 118.3, 118.0, 112.0, 111.2, 77.1, 55.6, 31.4, 28.3, 27.1, 19.4, 17.7。

實例 3F：(S)-(1-環丙基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：

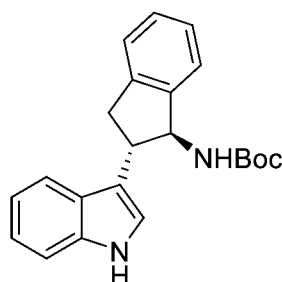


【0436】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(264 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與 (R)-4-環丙基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(395 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(S)-(1-環丙基-2-(1H-吡啶-3-基)

第 120 頁(發明說明書)

乙基)胺基甲酸第三丁基酯(292 mg, 65%產率)。C³/N¹比率為 99:1。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：128.8°C-130.5°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3414, 3400, 3362, 2981, 2937, 1683, 1525；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (9:1 旋轉異構物混合物)：δ 10.73 (br, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9H), 6.26 (s, 0.1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 8.1H), 1.17 (s, 0.9H), 0.96-0.83 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 1H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.15-0.01 (m, 1H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 155.3, 136.0, 127.7, 122.9, 120.6, 118.4, 118.0, 111.6, 111.2, 77.2, 54.2, 30.4, 28.2, 16.0, 3.0, 1.9。

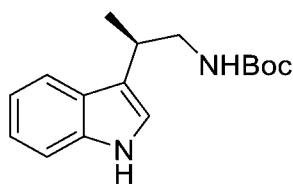
實例 3G：((1S,2S)-2-(1H-吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0437】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(282 mg, 2.41 mmol, 150 mol%)與 (3aR,8aS)-8,8a-二氫茛并[1,2-d][1,2,3]氧雜噻唑-3(3aH)-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(500 mg, 1.61 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之 ((1S,2S)-2-(1H-吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(304 mg, 54%產率)。C³/N¹比率為 95:5。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：155.7°C-157.1°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3387, 3351, 2980, 2938, 1691, 1500；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (87:13 旋轉異構物混合物)：10.85 (br, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J*

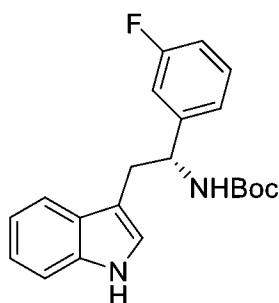
= 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 18.4, 9.6 Hz, 0.87H), 3.64-3.53 (m, 0.13H), 3.37 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 0.87H), 3.30-3.23 (m, 0.13H), 3.13-3.04 (m, 0.13H), 2.99 (dd, J = 15.2, 10.4 Hz, 0.87H), 1.38 (s, 7.83H), 1.12 (s, 1.17H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.9, 144.5, 141.3, 136.6, 127.2, 127.1, 126.4, 124.4, 123.3, 121.7, 120.9, 119.1, 118.2, 115.5, 111.4, 77.7, 60.8, 44.0, 37.2, 28.2 (27.7) 。

實例 3H : (S)-(2-(1H-吡啶-3-基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



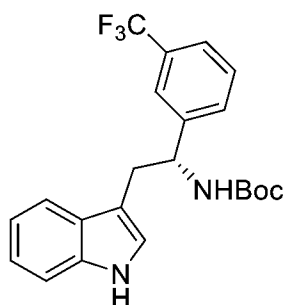
【0438】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(264 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與 (S)-5-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(356 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈無色液體之(S)-(2-(1H-吡啶-3-基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(319 mg, 78%產率)。C³/N¹ 比率為 93:7。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。FTIR (純淨, cm⁻¹) 3412, 3327, 2971, 2930, 1685, 1508, 1456 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (9:1 旋轉異構物混合物) : δ 10.78 (br, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 0.9H), 6.51 (s, 0.1H), 3.29 (ddd, J = 13.2, 5.6, 5.6 Hz, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 13.2, 8.8, 6.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 0.9H), 1.38 (s, 8.1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.7, 136.4, 126.6, 121.0, 120.8, 118.6, 118.1, 117.9, 111.4, 77.4, 46.8, 30.9, 28.3(28.2), 18.4(18.2) 。

實例 3I : (R)-(1-(3-氟苯基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0439】 根據實例 3A 之一般反應係在吲哚(263 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與 (S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(475 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-1-(3-氟苯基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(382 mg, 72%產率)。C³/N¹ 比率為 99:1。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：148.6°C-151.2°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3414, 3398, 3363, 3055, 2981, 1682, 1591, 1527；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (9:1 旋轉異構物混合物)：δ 10.75 (br, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 4H), 4.85-4.65 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 8.1H), 1.08 (s, 0.9H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 162.2 (d, ¹*J*_{CF} = 243 Hz), 155.0, 147.5 (d, ³*J*_{CF} = 7 Hz), 136.0, 129.9 (d, ³*J*_{CF} = 8 Hz), 127.2, 123.3, 122.6, 120.8, 118.3, 118.2, 113.3 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz), 113.0 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz), 111.3, 111.0, 77.8, 54.7, 32.5, 28.2；¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz)：δ -113.6。

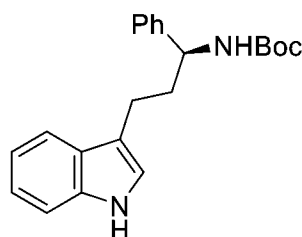
實例 3J：(R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0440】 根據實例 3A 之一般反應係在吲哚(176 mg, 1.50 mmol, 150 mol%)與

(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(368 mg, 1.00 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(2-(1H-吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(320 mg, 79%產率)。C³/N¹ 比率為 98:2。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：99.3°C-101.4°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3414, 3399, 3361, 2982, 2936, 1683, 1523；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (88:12 旋轉異構物混合物)：δ 10.76 (br, 1H), 7.80-7.45 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.11-4.69 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 7.9H), 1.07 (s, 1.1H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 155.1, 145.8, 136.1, 130.8, 129.0, 128.9 (q, ²*J*_{CF} = 32 Hz), 127.3, 124.4 (q, ¹*J*_{CF} = 270 Hz), 123.3 (q, ³*J*_{CF} = 4 Hz), 123.0, 122.8 (q, ³*J*_{CF} = 4 Hz), 120.8, 118.3, 118.2, 111.3, 110.8, 77.9, 55.0, 32.5, 28.2；¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz)：δ -61.0。

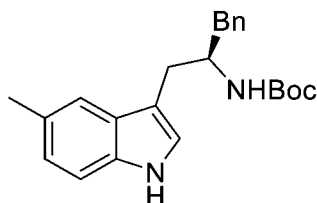
實例 3K：(S)-(3-(1H-吡啶-3-基)-1-苯丙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0441】 根據實例 3A 之一般反應係在吡啶(264 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與 (S)-4-苯基-1,2,3-氧雜噻嗪烷-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(S)-(3-(1H-吡啶-3-基)-1-苯丙基)胺基甲酸第三丁基酯(401 mg, 73%產率)。C³/N¹ 比率為 98:2。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：121.7°C-123.2°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3390, 2979, 2929, 2859, 1681, 1507, 1457, 1364；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (80:20 旋轉異構物混合物)：δ 8.04 (br, 0.2H), 7.96 (br, 0.8H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz,

0.8H), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.00 (br, 1H), 4.88 (br, 0.8H), 4.75 (br, 1H), 4.53 (br, 0.2H), 3.52-3.35 (m, 0.4H), 3.32-3.20 (m, 0.4H), 2.87-2.67 (m, 1.6H), 2.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1.6 H), 1.42 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.4(156.2), 143.0, 136.4(136.6), 128.6, 127.3, 127.2, 126.4, 121.8(122.0), 121.5(120.8), 119.0(119.2), 118.7, 115.3, 111.2(111.3), 79.5, 54.7(46.7), 37.2(31.6), 28.4(29.7), 21.9(18.7) 。

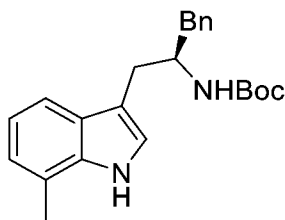
實例 3L : (R)-(1-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備 :



【0442】 根據實例 3A 之一般反應係在 5-甲基-1*H*-吡啶(295 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(5-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(401 mg, 73%產率)。C³/N¹ 比率為 92:8。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp : 123.0°C-123.8°C ; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3413, 3368, 2974, 2927, 1685, 1524 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (85:15 旋轉異構物混合物) : δ 10.63 (br, 1H), 7.30-7.13 (m, 7H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.85H), 6.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.15H), 3.96-3.80 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.30 (s, 7.65H), 1.16(s, 1.35H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.1, 139.6, 134.5, 129.1, 128.0, 127.7, 126.4, 125.8, 123.2, 122.3, 117.9, 111.0, 110.9, 77.2, 52.7, 40.0, 30.2, 28.2(27.8), 21.3 。

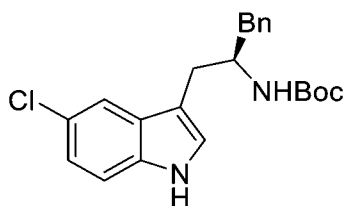
實例 3M : (R)-(1-(7-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製

備：



【0443】 根據實例 3A 之一般反應係在 7-甲基-1*H*-吡啶(295 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(7-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(371 mg, 68%產率)。C³/N¹ 比率為 97:3。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：124.4°C-125.9°C；FTIR (純淨, cm⁻¹) 3417, 3407, 3370, 2974, 2926, 1683, 1524；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物)：δ 10.75 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.21-7.09 (m, 4H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.85H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.15H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.91-2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (s, 7.65H), 1.14 (s, 1.35H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物)：δ 155.2, 139.6, 135.7, 129.0, 128.0, 127.2, 125.8, 122.9, 121.3, 120.3, 118.4, 115.9, 111.9, 77.3, 52.6, 39.9, 30.5, 28.2(27.8), 16.7。

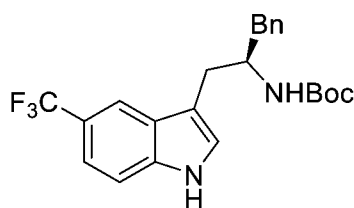
實例 3N：(R)-(1-(5-氯-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0444】 根據實例 3A 之一般反應係在 5-氯-1*H*-吡啶(341 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻唑啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(5-氯-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(345 mg, 60%產率)。C³/N¹ 比率為 96:4。

管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：70.5°C-73.9°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 3417, 3368, 2980, 2928, 1684, 1518； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (85:15 旋轉異構物混合物)： δ 10.99 (br, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 4H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.85H), 6.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.15H), 3.90-3.76 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 4H), 1.27 (s, 7.65H), 1.10 (s, 1.35H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物)： δ 155.1, 139.5, 134.6, 129.0, 128.8, 128.0, 125.8, 125.2, 122.9, 120.6, 117.7, 112.8, 111.5, 77.2, 52.9, 40.0, 30.1, 28.2(27.7)。

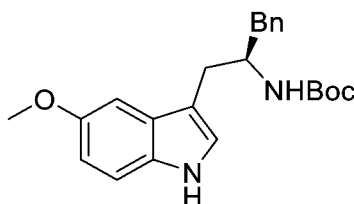
實例 3O：(R)-(1-苯基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0445】 根據實例 3A 之一般反應係在 5-(三氟甲基)-1H-吡啶(417 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-苯基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(297 mg, 47%產率)。C³/N¹ 比率為 96:4。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：130.9°C-131.8°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 3417, 3368, 2980, 2929, 1684, 1519； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (85:15 旋轉異構物混合物)：11.26 (br, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.85H), 6.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.15H), 3.99-3.77 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.22 (s, 7.65H), 1.04 (s, 1.35H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物)： δ 155.1(154.6), 139.5, 137.6(137.7), 129.1, 128.0, 126.9, 125.8, 125.7 (q, $^1J_{\text{CF}}$

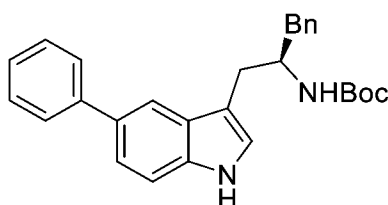
= 269 Hz), 125.6, 119.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 117.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 116.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 112.9, 111.9, 77.2, 53.0(53.7), 40.3(41.0), 29.9(30.9), 28.1(27.6) ; ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz) : δ -58.1 。

實例 3P : (R)-(1-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



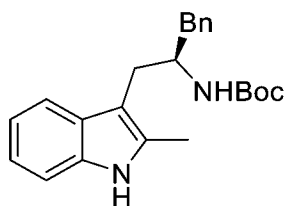
【0446】 根據實例 3A 之一般反應係在 5-甲氧基-1H-吡啶(331 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(523 mg, 92%產率)。C³/N¹ 比率為 97:3。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp : 123.2°C-123.9°C ; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3368, 2975, 2933, 1692, 1680, 1516 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (85:15 旋轉異構物混合物) : δ 10.60 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.85H), 6.83 (br, 0.15H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.85H), 6.70 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.15H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85-2.65 (m, 4H), 1.29 (s, 7.65H), 1.13 (s, 1.35H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.2, 152.9, 139.6, 131.3, 129.1, 128.0, 127.8, 125.8, 123.8, 111.9, 111.3, 110.8, 100.3, 77.3, 55.3, 52.8, 40.2, 30.2, 28.2(27.8) 。

實例 3Q : (R)-(1-苯基-3-(5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0447】 根據實例 3A 之一般反應係在 5-苯基-1*H*-吡啶(435 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-苯基-3-(5-苯基-1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(523 mg，82%產率)。C³/N¹ 比率為 97:3。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：68.9°C-70.8°C；FTIR (純淨，cm⁻¹) 3427, 3411, 3392, 3310, 2977, 2929, 1715, 1696, 1506；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (85:15 旋轉異構物混合物)：δ 10.85 (br, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.23-7.15 (m, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.85H), 6.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.15H), 4.03-3.84 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 7.65H), 1.09 (s, 1.35H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) (旋轉異構物)：δ 155.1, 142.0, 139.6, 135.8, 130.7, 129.1, 128.6, 128.1, 128.0, 126.6, 126.0, 125.8, 124.0, 120.1, 116.6, 112.2, 111.6, 77.2, 53.1, 40.4, 30.1, 28.2(27.8)。

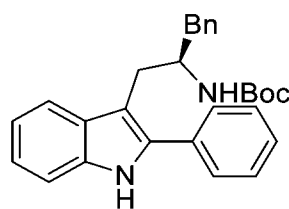
實例 3R：(R)-(1-(2-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0448】 根據實例 3A 之一般反應係在 2-甲基-1*H*-吡啶(295 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-(2-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(386 mg，71%產率)。C³/N¹ 比率為

99:1。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：117.6°C-119.0°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 3440, 3385, 2984, 2930, 1684, 1524； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (83:17 旋轉異構物混合物)： δ 10.67 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.83H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.17H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.96 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.83H), 6.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.17H), 3.94-3.74 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 7.47H), 1.04 (s, 1.53H)； ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (旋轉異構物)：155.1, 139.8, 135.2, 132.4, 128.9, 128.7, 128.0, 125.7, 119.8, 118.0, 117.5, 110.2, 107.4, 77.2, 53.4, 39.4, 29.9, 28.2(27.7), 11.4。

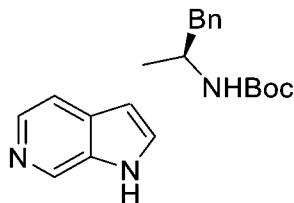
實例 3S：(R)-(1-苯基-3-(2-苯基-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：



【0449】 根據實例 3A 之一般反應係在 2-苯基-1H-吡啶(435 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-苯基-3-(2-苯基-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(324 mg, 51%產率)。C³/N¹ 比率為 98:2。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp：178.5°C-178.8°C；FTIR (純淨, cm^{-1}) 3380, 3354, 3376, 2981, 2932, 1683, 1508； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (82:18 旋轉異構物混合物)： δ 11.14 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.17-6.97 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.82H), 6.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.18H), 4.15-3.90 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.64

(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.21 (s, 7.40H), 0.97 (s, 1.60H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) (旋轉異構物) : δ 155.0, 139.5, 136.0, 134.7, 133.0, 129.2, 128.9, 128.6, 128.0, 127.8, 127.1, 125.8, 121.3, 119.2, 118.5, 111.0, 109.2, 77.2, 53.4, 40.2, 28.1(27.6)。

實例 3T: (R)-(1-苯基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備：

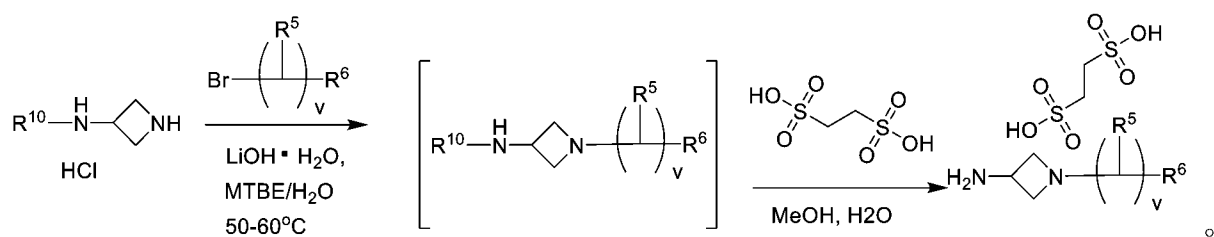


【0450】 根據實例 3A 之一般反應係在 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(266 mg, 2.25 mmol, 150 mol%)與(R)-4-苄基-1,2,3-氧雜噻啉啶-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(470 mg, 1.50 mmol, 100 mol%)之間實施，以產生呈白色固體之(R)-(1-苯基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 8%產率)。C³/N¹比率為 98:2。管柱梯度：於庚烷中之 0%至 50% *i*PrOAc。mp : 196.2°C-197.0°C ; FTIR (純淨, cm⁻¹) 3360, 2978, 2931, 1685, 1625, 1524 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) (90:10 旋轉異構物混合物) : δ 8.56 (br, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.70 (br, 1H), 5.44 (br, 0.10H), 5.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.90H), 4.52 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.27 (s, 8.10H), 1.11 (s, 0.90H)。

實例 4

氮雜環丁基-胺之製備

【0451】 根據以下一般方案來實施式(VII)化合物之製備：

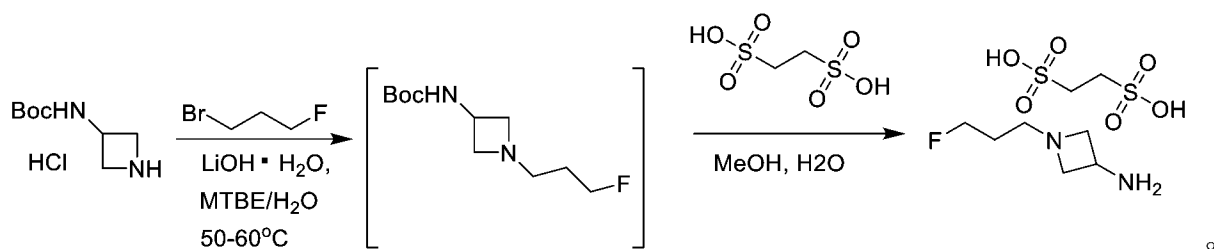


【0452】 R^5 、 v 、 R^6 及 R^{10} 係如本文所闡述。

實例 4A：

1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽之製備

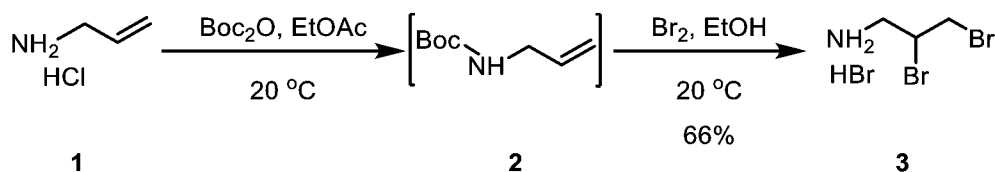
1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽係根據以下反應方案來製備：



【0453】 將氮雜環丁-3-基胺基甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(109.7 kg, 1.0 eq.)溶解於 MTBE (793.4 kg) 中，且添加 1-溴-3-氟丙烷(82.3 kg)。在 15°C-25°C 下添加 MTBE (14 kg) 及水(530 kg)，之後添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (66.0 kg)，之後在 50°C-60°C 下攪拌。在反應完成後，將有機相分離且接著在 0°C-5°C 下合併 1,2-乙烷二磺酸二水合物水溶液(247.8 kg)。將所得混合物在 15°C-20°C 下攪拌 30 min。將水相分離，且將 1,2-乙烷二磺酸二水合物(56.85 kg)添加至有機相。將所得混合物在 35°C-40°C 下攪拌 5 h 直至去保護完成為止。接著在 35°C-40°C 下添加 MeOH (884.1 kg)，且將混合物在 35°C-40°C 下攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物攪拌 4 h。藉由過濾收集固體且用 MeOH 水溶液沖洗。使經洗滌之固體在減壓下在 35°C-42°C 下乾燥以提供 106.8 kg 1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽(63%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 0.7H), 9.63 (s, 0.3H), 8.35 (s, 3H), 4.52 (dt, $J = 47.1, 5.6$ Hz, 2H), 4.43-4.08 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 2.06 - 1.77 (m, 2H)。

實例 4B：

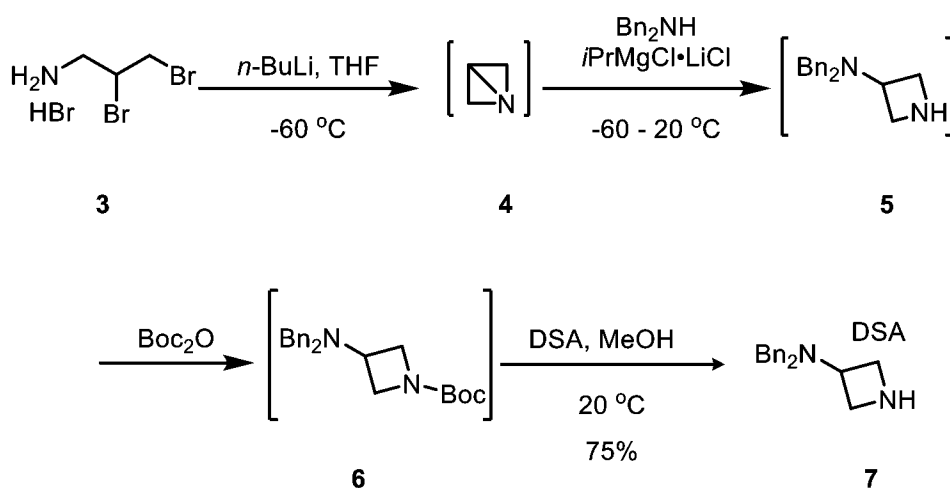
【0454】 經由應變釋放化學製備 1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽。



2,3-二溴丙-1-胺氫溴酸鹽(3)之製備

【0455】 在 0°C 下向 **1** (20.0 g, 1.0 equiv, 50 wt% 於水中) 添加 K₂CO₃ (29.55 g, 1.0 equiv) 於水 (100 mL) 中之溶液及 Boc₂O (93.32 g, 2.0 equiv) 於 EtOAc (100 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 15 h。分離有機層且將溶劑換成 EtOH (100 mL) 以提供 **2** 於 EtOH 中之溶液。接著在 0°C 下將其添加至 Br₂ (71.74 g, 2.1 equiv) 於 EtOH (60 mL) 中之冰冷 (0°C) 溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 16 h，過濾，用 MTBE (60 mL) 洗滌，在真空下在 40°C 下乾燥 15 h 以提供呈無色固體之 **3** (43.01 g, 66%)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 10.9, 8.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H)。

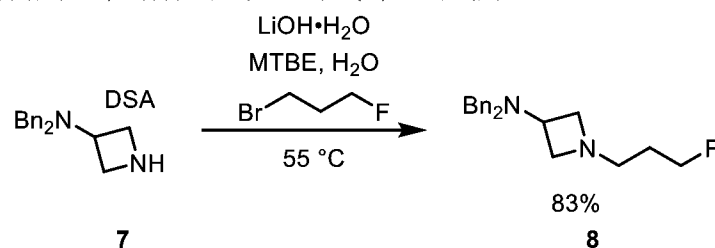
N,N-二苄基氮雜環丁-3-胺乙烷-1,1 二磺酸鹽之製備。



【0456】 在 20°C 下向 Bn₂NH (33.12 g, 1.0 equiv) 於 THF (330 mL) 中之溶液添加 *i*PrMgCl·LiCl (1.3 M 於 THF 中, 130 mL, 1.0 equiv)，且在 20°C 下攪拌 5 h 以

提供 $\text{Bn}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 於 THF 中之溶液。於單獨反應器中裝填於 THF (500 mL) 中之 **3** (50.0 g, 1.0 equiv), 冷卻至 -60°C 。在 -60°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (201 mL, 2.5 M 溶液於正己烷中, 3.0 equiv) 添加至懸浮液中且在 -60°C 下攪拌 2 h 以提供 **4** 於 THF 中之溶液。在 -60°C 下將 $\text{Bn}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ 溶液添加至 **4** 中, 升溫至 20°C 且在 20°C 下攪拌 12 h 以提供 **5** 於 THF 中之溶液。將反應混合物冷卻至 0°C , 在 0°C 下添加 Boc_2O (73.28 g, 2.0 equiv) 於 THF (200 mL) 中之溶液, 在 20°C 下攪拌 2 h, 冷卻至 0°C , 用 AcOH (20.16 g, 2.0 equiv) 於 H_2O (383 mL) 中之溶液淬滅。將有機層用 5% Na_2SO_4 (150 mL) 洗滌。用 MTBE (100 mL $\times$ 2) 反萃取合併之水層以提供 **6** 之溶液。在 20°C 下將乙二磺酸 (40.0 g, 1.5 equiv) 於 MeOH (225 mL) 中之溶液添加至該溶液中且在 40°C 下攪拌 20 h。將漿液過濾, 用 THF (100 mL) 洗滌, 在真空 (40°C) 下乾燥 20 h 以提供呈白色固體之 **7** (69.21 g, 75% 產率): ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.57 - 7.44 (m, 10H), 4.66 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.10 - 3.95 (m, 4H), 3.22 (s, 4H)。MS ($[\text{M}+\text{H}]^+$) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2$ 計算值為 253.17, 實驗值為 253.00。

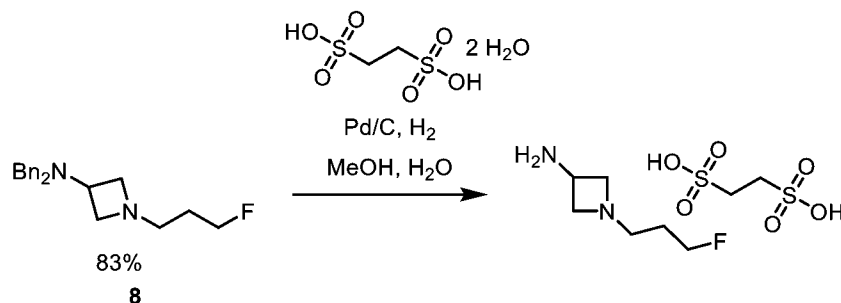
N,N-二苄基-1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺(**8**)之製備



【0457】 向 **7** (40.0 g, 1.0 equiv) 於 MTBE (200 mL) 及 H_2O (200 mL) 中之溶液添加 1-溴-3-氟丙烷 (17.20 g, 1.5 equiv) 及 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15.18 g, 4.0 equiv)。將反應混合物加熱至 55°C 且在 55°C 下攪拌 20 h, 冷卻至 20°C 。分離有機層且用 5% Na_2SO_4 (120 mL $\times$ 2) 洗滌。**8** 可藉由將 MTBE 溶液在減壓真空下濃縮為白色固體來獲得 (22.3 g, 83% 產率): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 - 7.22 (m, 10H), 4.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 2.67 -

2.56 (m, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H) 。 MS ([M+H]⁺) C₂₀H₂₆FN₂ 計算值為 313.21，實驗值為 313.10。

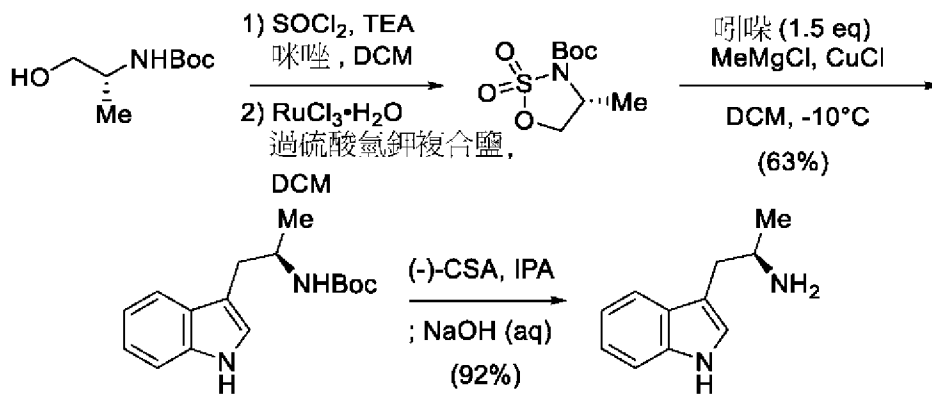
1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽之製備



【0458】 在 0℃下向 **8** (2.00 g, 1.0 equiv)於 MeOH (20.0 mL)中之溶液添加乙烷二磺酸二水合物(1.23 g, 1.0 equiv)於 H₂O (10.0 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至 30℃，穿過木炭柱。接著將 Pd/C (0.40 g, 0.20 equiv)裝填至反應混合物中，在 45℃及 40 psi H₂下攪拌，過濾，濃縮至 5 mL，裝填 MeOH (20.0 mL)，在 20℃下攪拌 3 h，過濾，用 MeOH (2 mL)洗滌，以提供呈白色固體之標題化合物(1.36 g，93%產率)：¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.70 - 4.57 (m, 3H), 4.57 - 4.31 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.11 - 1.97 (m, 2H)；¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -219.59。

實例 5

(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺之製備。



【0459】 在 N₂下在-5℃至 0℃下經 30 min 向咪唑(102.8 g, 1.51 mol, 1.5 equiv.)

於 DCM (1.33 L)中之溶液逐滴添加 SOCl_2 (179.3 g, 1.51 mol, 1.5 equiv.)。將反應混合物在 -5°C 至 0°C 下攪拌 0.5 h。在 -5°C 至 0°C 下經 1 h 逐滴添加於 DCM (1.33 L, 7.5 vol.)中之(R)-(1-羥基丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(Boc-丙胺醇) (177.7 g, 1.01 mol, 1.0 equiv.)。將反應混合物在 -2°C 至 0°C 下攪拌 0.5 h，之後在 -5°C 至 0°C 下逐滴添加三乙胺(204 g, 2.02 mol, 2 equiv.)。將所得混合物攪拌 0.5 h 或直至如藉由 GC 分析所測定 N-Boc-丙胺醇完全消耗為止。將水在 0°C 至 20°C 下添加至反應混合物(1.3 L)。分離各相，且用 DCM (1.3 L)萃取水相。將有機相合併且用 10 w% 檸檬酸水溶液(1.3 L)洗滌。相繼用 NaHCO_3 (1.3 L)及鹽水(1 L)洗滌。使有機相冷卻至 0°C 至 10°C ，之後添加水(3.1 L)及 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (2.66 g)，且接著之後添加過硫酸鉀複合鹽(927.1 g, 1.51 mol, 1.5 equiv.)。使反應混合物逐漸升溫至 22°C ，且保持 3.5 h 或直至如藉由 GC 分析所測定胺基亞磺酸酯(sulfamidite)中間體完全消耗為止。分離各相，且經由矽藻土墊(50 g)過濾水相，之後用 DCM (1.3 L)沖洗。用 DCM (1.3 L)萃取濾液，且將有機相合併且接著用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.3 L)及鹽水(1 L $\times$ 2)洗滌。使有機相經 Na_2SO_4 (50 g)乾燥且接著過濾，用 DCM (200 mL)沖洗。將合併之濾液及洗液在真空下在 30°C 下濃縮 1 h，且接著在高真空下進一步乾燥以經 2 個步驟提供 220 g (R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(>99 wt%，91.8%分離產率(校正))。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.66 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.41 (qdd, $J = 6.4, 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。

【0460】 通常根據上文緊接之程序進行其他氧化反應，其中氧化劑、觸媒及溶劑有所變化。結果報告於下表 1 中，其中「實驗」係指實驗編號，「產物」係指(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物且「SM」係指 Boc-丙胺醇起始材料，「LC A%」係指藉由液體層析之面積百分比純度，且「ND」

係指未偵測。實驗 1 及 3 至 9 之反應溫度係 0-25℃且實驗 2 之反應溫度係 0-40℃。實驗 1 至 4 及 7 之反應時間係 4 小時，實驗 5 及 6 之反應時間係 8 小時，且實驗 8 及 9 之反應時間係 18 小時。

表 1：氧化劑觸媒條件及產率

實驗	氧化劑/觸媒	溶劑	產物 (LC A %)	SM (LC A %)
6B	mCPBA (1.3 eq)	DCM (10 vol)	3.2	94.4
6C	過硫酸氫鉀複合鹽(1.5 eq)	MeCN/H ₂ O (1/1, 10 vol)	4.1	46.6
6D	NaClO (5.26 eq)/NiCl ₂ (2.6 mol%)	DCM/H ₂ O (1/1, 10 vol)	0.5	94.6
6E	H ₂ O ₂ (1.3 eq)/FeCl ₃ (5 mol%)	H ₂ O (10 vol)	ND	93.2
6F	NaClO (5.26 eq)/FeCl ₂ (2.6 mol%)	DCM/H ₂ O (1/1, 10 vol)	ND	>95
6G	NaClO (5.26 eq)/FeCl ₃ (2.6 mol%)	DCM/H ₂ O (1/1, 10 vol)	ND	>95
6H	NaClO (5.26 eq)/RuCl ₃ (1.3 wt%)	DCM/H ₂ O (1/1, 10 vol)	83.1	ND
6I	過硫酸氫鉀複合鹽(2.0 eq)/RuCl ₃ (1.3 wt%)	DCM/H ₂ O (1/1, 10 vol)	83.8	ND
6J	過硫酸氫鉀複合鹽(2.0 eq)/RuCl ₃ (1.3 wt%)	MeCN/H ₂ O (1/1, 10 vol)	70.7	ND

【0461】 在 N₂ 下在-15℃下經 10 min 向吡啶(7.4 g, 63.2 mmol, 1.5 equiv.)及 CuCl (5.4 g, 54.7 mmol, 1.3 equiv.)於 DCM (60 ml)中之混合物添加 MeMgCl (3.0 M 於 THF 中，18.7 mL, 56 mmol, 1.33 equiv.)。將所得淺黃色混合物在-20℃下攪拌 10 min，且接著在 N₂ 下在-10℃下經 30 min 逐滴添加(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物(10.0 g, 42.1 mmol, 1.0 equiv.)於 DCM (40 ml)中之溶液。將混合物在-10℃下攪拌 2 小時或直至如藉由 TLC (PE/EA = 5/1，(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻啉-3-甲酸第三丁基酯 2,2-二氧化物消失)或藉由 GC 所判斷反應完成為止。藉由添加 10%檸檬酸(100 mL)同時將內部溫度維持< 5℃使反應淬滅。分離各相，且用 DCM (100 mL × 2)萃取水相。將有機相合併且用鹽水(100 mL × 2)洗滌，之後將活性碳(5 g)及 Na₂SO₄ (10 g)添加至有機相。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min，接著過濾。用 DCM (50 mL × 2)洗滌濾餅。將濾液及洗液

合併且在真空下在 30°C下濃縮，以提供粗製(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(16.9 g, 40.9 LCA%)。將庚烷(200 ml)添加至粗製(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯，且將混合物在室溫下攪拌 1 小時，在此期間逐漸沈澱灰白色固體。藉由過濾收集固體，且用庚烷(17 mL×3)洗滌濾餅。將固體在高真空下在 25°C下乾燥，以提供 7.0 g (R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(25.5 mmol, 97 A%, 99 wt%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0462】 通常根據上文緊接之程序進行其他吡啶烷基化反應，其中銅觸媒物質及格氏試劑之化學計量學有所變化。結果報告於下表 2 中，「實驗」係指實驗編號，「CuX」係指銅觸媒物質，「eq.」係指當量，「產物」係指(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯，「N1」係指其中吡啶胺經烷基化之副產物，「BA」係指雙烷基副產物，且「AY」係指 LC 分析產率，「A%」係指藉由液體層析之面積百分比純度，且「ND」係指未偵測。

表 2：吡啶烷基化反應條件及產率

條目	CuX	MgMeCl (eq.)	吡啶 (eq.)	產物 (A%)	N1 (A %)	BA (A %)	AY (%)
6K	CuCl	1.1	1.2	82.9	1.2	6.5	72.2
6L	CuCl	2.2	2.4	87.4	3.0	2.8	84.7
6M	CuI	1.1	1.2	66.4	2.3	1.4	27.7
6N	CuI	2.2	2.4	52.1	6.7	nil	12.8
6O	CuTC	1.1	1.2	68.0	0.8	0.9	34.8
6P	CuTC	2.2	2.4	59.3	16.2	0.4	28.1
6Q	CuCN	1.1	1.2	70.2	16.7	1.6	22.3
6R	CuCN	2.2	2.4	58.9	31.3	1.1	46.8
6S	CuSCN	1.1	1.2	57.4	30.1	1.8	40.9
6T	CuSCN	2.2	2.4	61.9	29.4	1.0	54.3

【0463】 通常根據上文緊接之程序進行其他吡啶烷基化反應，其中反應溫度

有所變化。結果報告於下表 3 中，其中「實驗」係指實驗編號，「G 溫度」係指以°C計之格氏試劑添加溫度，「S 溫度」係指以°C計之磺胺內酯添加溫度，「產物」係指(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯，「N1」係指其中吡啶胺經烷基化之副產物，「BA」係指雙烷基副產物，且「AY」係指 LC 分析產率，且「A%」係指藉由液體層析之面積百分比純度。

表 3：可變溫度吡啶烷基化實驗

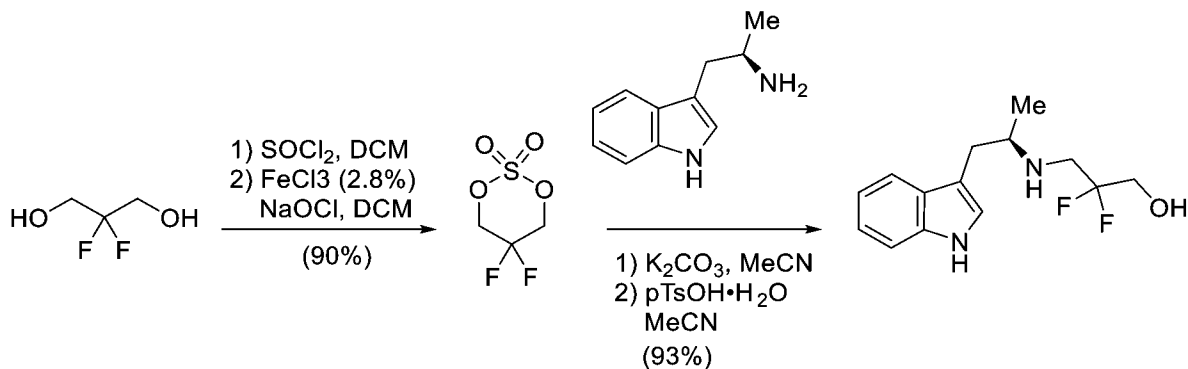
實驗	G 溫度 (°C)	S 溫度 (°C)	產物 (A%)	N1 (A%)	BA (A%)	AY (%)
6U	15 ~ 20	-10 ~ -15	83.4	1.2	5.7	65.5
6V	-5 ~ 0		87.6	1.6	6.0	72.1
6W	-10 ~ -15		85.8	1.1	6.3	80.4
6X	-20 ~ -25		89.0	1.3	6.4	80.3
6Y	-30 ~ -35		79.9	1.8	7.0	80.2
6Z	-40 ~ -45		82.8	3.2	6.6	78.9
6AA	-10 ~ -15	15 ~ 20	85.4	2.5	3.9	75.7
6AB		5 ~ 10	89.4	2.0	5.7	81.7
6AC		~ 0	86.9	1.5	6.9	80.8
6AD		-10 ~ -15	85.8	1.1	6.3	80.4
6AE		-20 ~ -25	85.8	0.9	5.5	73.7
6AF		-30 ~ -35	88.4	0.8	5.1	70.6

【0464】 在 N₂ 氣氛下在 0°C 下經 10 min 之時期向(R)-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.5 g, 1.8 mmol, 92 A%)於 MeOH (5 mL, 10 vol.)中之溶液逐滴添加於 MeOH 中之 HCl(10 M, 1.8 mL, 18 mmol)。將所得溶液在 0°C 下攪拌 2 小時，接著在 25°C-30°C 下攪拌 1 h。將溶液在真空下在 30°C 下濃縮，用水 (10 mL)稀釋，且用 DCM (10 mL × 2)萃取。在 0°C -10°C 下利用 1 M NaOH 水溶液將水相之 pH 調整至約 13，且接著用 DCM (20 mL × 4)萃取。使有機相經 Na₂SO₄ (10 g)乾燥。將乾燥劑過濾，且用 DCM (10 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液及洗液在真空下在 30°C 濃縮，得到 0.31 g 粗製(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(95.8 LCA% 及 99.2% ee 純度，97%分離產率)。¹H NMR：400 MHz (CDCl₃)：δ 1.20 (d, J = 6, 3H), 1.56 (s, br, 2H), 2.69 (dd, J = 14, 8, 1H), 2.91 (dd, J = 14, 4, 1H), 3.30-3.33 (m,

1H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 7$, 1H), 7.22 (t, $J = 7$, 1H), 7.38 (d, $J = 8$, 1H), 7.64 (d, $J = 8$, 1H), 8.27 (s, 1H)。

實例 6

(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇之製備



【0465】 在 20°C-25°C 下經 2 h 向 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(51 kg, 90 wt%, 409.5 mol, 1 eq.)於 DCM (332 kg, 5 vol.)中之溶液添加亞硫醯氯(58.4 kg, 491.4 mol, 1.2 eq.)。將反應混合物加熱至 30°C-35°C，攪拌 2 h，且添加冰水(255 kg)以將反應淬滅。分離各相，且用 DCM 萃取水相。將有機相合併且用水洗滌。向粗製有機相中添加水(255 kg)及 FeCl₃ (1.6 kg)，且將雙相混合物冷卻至-3°C。接著在-5°C 至 1°C 下在 5 h 時期期間逐滴添加漂白劑[NaClO (8.1 wt%), 680 kg, 1556 mol, 3.8 equiv.]，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h。經由矽藻土過濾反應混合物。分離各相，且用 DCM 萃取水相。將有機相合併且用 Na₂SO₃ 水溶液及鹽水洗滌，接著經 Na₂SO₄ 乾燥。將乾燥劑過濾出，且將濾液濃縮至大約 100 L。將庚烷(80 kg)添加至所得懸浮液，且將混合物進一步濃縮至大約 100 L。藉由過濾收集固體且在真空下乾燥，得到 52.01 kg 呈灰白色晶體之 5,5-二氟-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物(72%產率，自 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇兩個步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.14 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H)。

【0466】 通常根據上文緊接之程序評估各種其他觸媒用於 5,5-二氟-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物之製備。結果報告於下表 4 中，其中「實驗」係指實

驗編號，「二醇」係指 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇，「產物」係指 90 wt.% 5,5-二氟-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物且「產率」係指分析產率。利用 5 體積之水淬滅每一反應。

表 4：用於製備 5,5-二氟-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物之條件

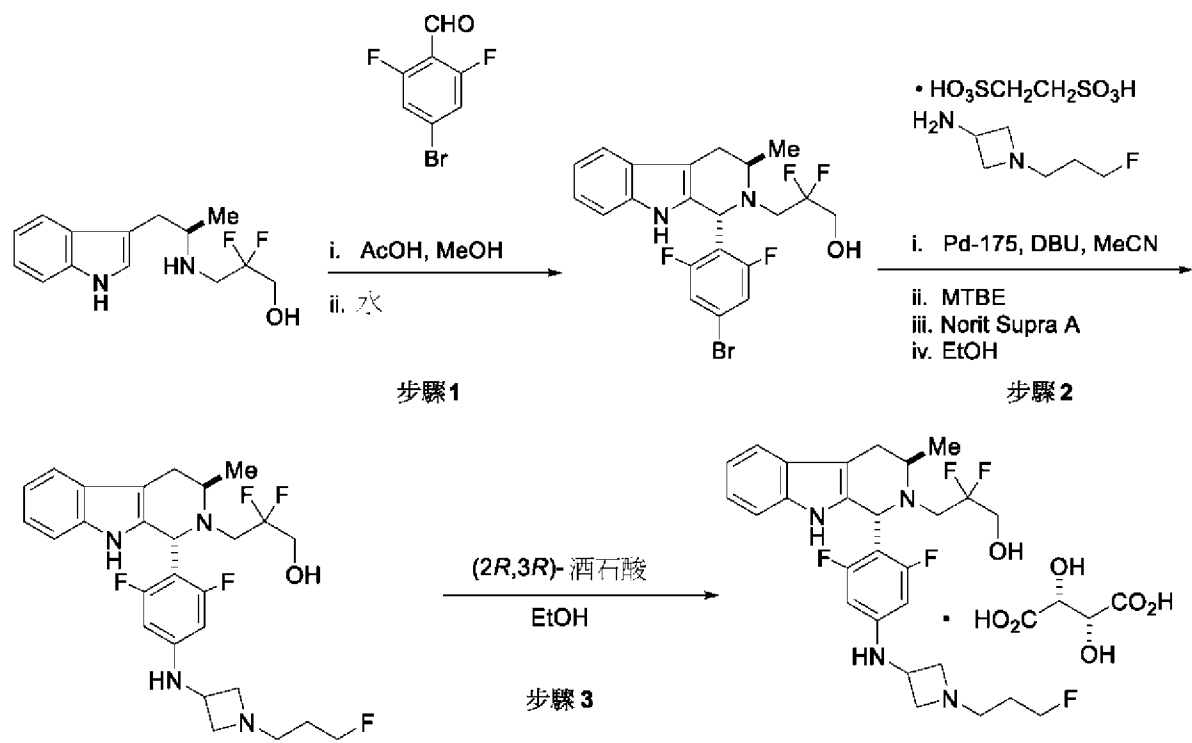
實驗	二醇	NaClO (eq.)	觸媒(mol%)	產物(產率)
7B	50 g	5.26	NiCl ₂ (2.8)	78.6%
7C	50 g	5.26	RuCl ₃ (2.8)	67.1%
7D	10 g	5.26	RuCl ₃ (2.0)	57.1%
7E	10 g	5.26	RuCl ₃ (2.8)	64.3%
7F	10 g	5.26	CoCl ₂ (2.8)	65.7%
7G	10 g	5.26	FeCl ₃ (2.8)	71.4%
7H	10 g	5.26	FeCl ₂ (2.8)	75.7%
7I	10 g	5.26	MnCl ₂ (2.8)	60.7%
7J	100 g	5.26	NiCl ₂ (2.8)	78.3%
7K	100 g	5.26	FeCl ₃ (2.8)	79.5%
7L	500 g	5.26	FeCl ₃ (2.8)	76%
7M	50 g	5.26	NiCl ₂ (2.8)	78%
7N	32 g	5.26	FeCl ₃ (2.8)	76%
7O	32 g	5.26	無	63%

【0467】 於 2 L 燒瓶中置入(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(99 wt%, 100 g, 568.2 mmol, 1 equiv.)、5,5-二氟-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物(97.9 wt%, 108 g, 608 mmol, 1.07 equiv.)、K₂CO₃ (55 g, 398 mmol, 0.7 equiv.)及乙腈(1 L, 10 vol.)。將所得混合物加熱至 80°C且攪拌 4 小時。使反應物冷卻至 35°C且過濾。用乙腈(100 mL × 2)洗滌濾餅，且將 p-TsOH 一水合物(119 g, 625.6 mmol, 1.1 equiv.)及水(100 mL, 1 vol)添加至合併之濾液。將所得雙相混合物加熱至 80°C且攪拌 3 小時。接著將混合物傾倒至 1 L 冰水中，且在< 5°C下利用飽和 Na₂CO₃ (350 mL)將混合物之 pH 調整至 9。分離各相，且用 i-PrOAc (500 mL × 2)萃取水相。將有機相合併且用水(500 mL)及鹽水(500 mL × 2)洗滌，接著經 Na₂SO₄ (30 g)乾燥。將乾燥劑過濾出，且用 i-PrOAc (100 mL × 2)洗滌濾餅。將濾液及洗液合併，在真空下在 40°C下濃縮。將殘餘物溶解於 i-PrOAc (200 mL)中且加熱至 60°C。在 60°C下逐滴添加庚烷(800 mL)，且接著將所得混合物攪拌 10 min。經 2 小時使混

合物緩慢冷卻至 30°C-35°C，且接著進一步冷卻至 0°C。在攪拌 10 min 後，藉由過濾收集固體，且用庚烷(100 mL × 2)洗滌濾餅。使由此獲得之固體在真空下在 45°C 下乾燥，得到(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇(155 g, 99.2 LCA%, 96 wt%，97.6%分離產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 2H), 3.03-2.91 (m, 3H), 2.83 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

實例 7

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(2R,3R)-2,3-二羥基琥珀酸酯之製備



【0468】 在步驟 1 中，向具有攪拌設備之燒瓶中合併 4-溴-2,6-二氟苯甲醛 (131.79 g, 596.35 mmol)、(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇

(160 g, 596.35 mmol)、乙酸(51.26 mL, 894.52 mmol)及甲苯。將反應物加熱至 75°C 且保持隔夜，冷卻，且接著用甲苯稀釋。接著用碳酸鉀水溶液將所得溶液淬滅，用鹽水及水洗滌，且用活性木炭處理。過濾後，將溶液濃縮且自甲苯/庚烷結晶，得到呈淺黃色固體之 3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(81%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 5.29 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.17 (q, J = 15.2 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 15.3, 4.8, 1.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。MS ([M+H]⁺) C₂₁H₁₉BrF₄N₂O 計算值為 470.06，實驗值為 470.80。

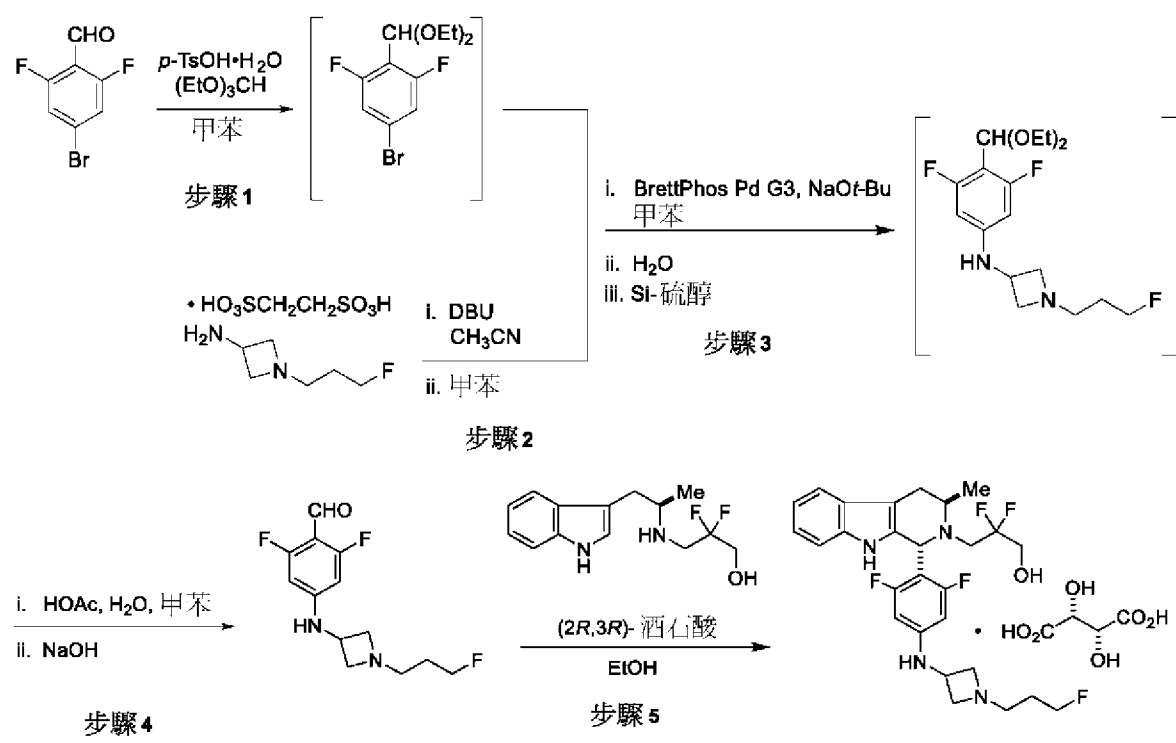
【0469】 或者，將 4-溴-2,6-二氟苯甲醛(67.2 g, 304 mmol)、(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇(80.0 g, 298 mmol)、乙酸(25.6 mL, 447 mmol)及甲醇合併於攪拌燒瓶中。使混合物回流 24 小時，接著冷卻。藉由添加碳酸鉀水溶液自所得溶液沈澱出固體。將所得漿液過濾且洗滌，得到呈淺黃色固體之 3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(97%產率)。

【0470】 在步驟 2 及 3 中，將 3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(100 g, 212.2 mmol)、1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺乙烷-1,2-二磺酸鹽(82.09 g, 254.6 mmol)、乙腈、DBU (1061 mmol 161.5 g 159.4 mL)合併於攪拌燒瓶中，之後添加 Pd-175 (5.304 mmol 4.144 g)。將反應物加熱至 75°C 持續 2 小時，冷卻，濃縮，且接著用甲基第三丁基醚稀釋。將此所得溶液用氯化銨水溶液、鹽水及水後處理，接著利用 SiliaMetS 硫醇清除。過濾後，將溶液濃縮，用乙醇稀釋，且利用酒石酸進行結晶，在過濾及洗滌後得到呈黃色固體之 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-

基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇
(2R,3R)-2,3-二羥基琥珀酸酯(90%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (ddt, *J* = 9.1, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 3H)。MS ([*M*+*H*]⁺) C₂₇H₃₁F₅N₄O 計算值為 522.24，實驗值為 523.00。

實例 8

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(2R,3R)-2,3-二羥基琥珀酸酯之製備



【0471】 在步驟 1 至 4 中，向反應器中裝填 4-溴-2,6-二氟苯甲醛(75.0 g, 0.339 mol, 100 mol%)、對甲苯磺酸一水合物(162 mg, 0.000849 mol, 0.250 mol%)及甲苯

(225 mL)。在室溫下經 15 min 裝填原甲酸三乙酯(55.4 g, 62.1 mL, 0.373 mol, 110 mol%)，將混合物在室溫下攪拌 1 h 且將混合物蒸餾，以提供 5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟苯之甲苯溶液。向另一反應器中裝填 1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺 2-(三氧烷基硫基)乙烷-1-磺酸酯(131.3 g, 0.407 mol, 120 mol%)及乙腈(656 mL)。在室溫下經 15 min 裝填 DBU (124.0 g, 122.8 mL, 0.814 mol, 240 mol%)，且將混合物在室溫下攪拌 2 h，與甲苯一起蒸餾且過濾以提供 1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺之甲苯溶液，將其與 NaOtBu (39.14 g, 0.407 mol, 120 mol%)一起裝填至 5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟苯之甲苯溶液。通氣攪動混合物，與 BrettPhos Pd G3 (3.076 g, 0.00309 mol, 1.00 mol%)一起裝填，通氣攪動，在 60°C 下加熱 18 h，冷卻，用水淬滅且用水洗滌兩次。裝填 Siliamets 硫醇(20.0 g)且將混合物在 50°C 下加熱 2 h，冷卻且過濾，以提供 N-(4-(二乙氧基甲基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-胺之甲苯溶液。添加乙酸(21.4 mL, 0.373 mol, 110 mol%)及水(300 mL)，且將混合物在室溫下保持 2 h。將水相分離，用 NaOH 水溶液(50 wt%, 21.5 mL, 0.407 mol, 120 mol%)處理，且用 2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯甲醛(923 mg, 0.00339 mol, 1.00 mol%)加晶種。將所得固體過濾，用水洗滌且乾燥，以提供呈白色固體之 2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯甲醛(77.9 g，84.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (dd, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.05-5.97 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.70 (td, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H)。MS : C₁₃H₁₅F₃N₂O [M+H]⁺計算值= 273.1，觀察值= 273.0。

【0472】 在步驟 5 中，向反應器中裝填(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇(6.60 kg, 24.60 mol, 100 mol%)、2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮

雜環丁-3-基)胺基)苯甲醛(6.70 kg, 24.60 mol, 100 mol%)、*L*-酒石酸(5.54 kg, 36.90 mol, 150 mol%)及乙醇(39.6 L)。將反應混合物在 70°C下加熱 2 h，用 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋啉-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(2*R*,3*R*)-2,3-二羥基琥珀酸酯(0.0827 kg, 0.123 mol, 0.5 mol%)加晶種，在 70°C下攪動 2 天，用乙醇(26.4 L)淬滅，冷卻且過濾以收集固體。將固體用乙醇洗滌且在真空下乾燥，以提供呈灰白色固體之 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]呋啉-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(2*R*,3*R*)-2,3-二羥基琥珀酸酯(12.7 kg，78%產率)。

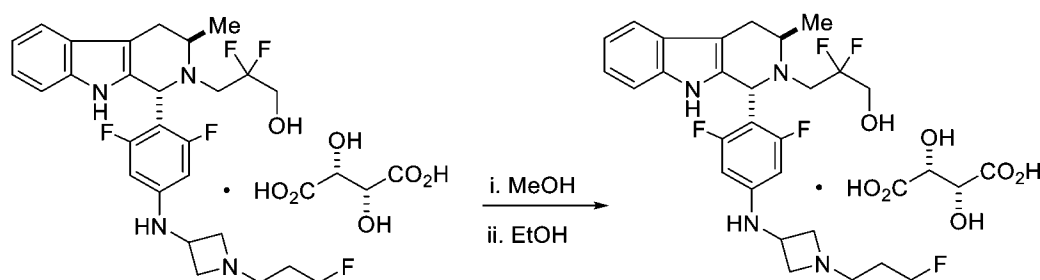
【0473】 通常根據上文緊接之程序評估除酒石酸外之各種酸以及酒石酸比較實例之步驟 5 閉環反應。結果報告於下表 5 中，其中「實驗」係指實驗編號，且「轉化率」係指至稠合三環環結構之轉化率。酒石酸鹽使得最終產率大幅增加。此外，酒石酸鹽使合成期間所形成之副產物寡聚物之存在最小化，從而使得產物更純且最終化合物產物之差向異構化更少。

表 5：針對化合物 A 之閉環所測試之酸

實驗	酸	轉化率	評論
9B	乙酸	95%	20%開環副產物
9C	三氟乙酸	20%	----
9D	甲磺酸	43%	----
9E	苯甲酸	17%	----
9F	特戊酸	77%	12%開環副產物
9G	二苯基磷酸	97%	61%分離產率及 6%寡聚物
9H	三氟甲磺酸	60%	----
9I	甲酸	29%	----
9J	酒石酸	97%	89%分離產率及 0.3%寡聚物
9K	富馬酸	92%	70%分離產率及 6%寡聚物

實例 9：

化合物 B 之重結晶。



【0474】 向 250 mL 反應器中裝填於 MeOH (90.0 mL)及 EtOH (10.0 mL)混合物中之粗製化合物 B (4.00 g, 5.95 mmol)。將漿液加熱至 60°C 且其變得均質。將化合物 B 晶種(200 mg, 0.297 mmol, 5 mol%)添加至溶液中。將漿液與 EtOH 一起蒸餾，經 1 h 冷卻至 25°C，在 25°C 下保持 1 h，過濾，乾燥以提供呈灰白色固體之化合物 B (3.83 g，91%產率)。

實例 10：

化合物 B 之重結晶：



【0475】 實例 10A：向 30 L 反應器中裝填粗製化合物 B (1.26 kg, 1.88 mol, 100 mol%)及 MTBE (6.30 L, 5.00 mL/g)。將 NaOH (154 g, 3.85 mol, 205 mol%)於水 (6.30 L, 5.00 mL/g)中之溶液添加至漿液中。將反應混合物在 20°C 下攪拌 30 min。將頂部有機層用水(2.53 L, 2.00 mL/g)洗滌兩次，穿過木炭柱，與 EtOH 一起蒸餾，以提供於 EtOH 中之化合物 B 游離鹼溶液。

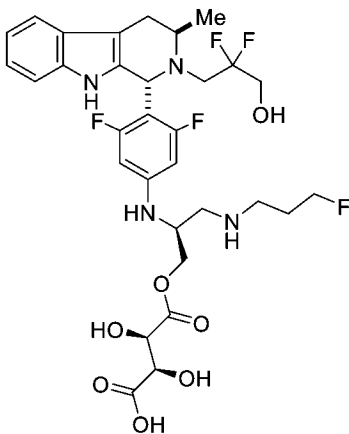
【0476】 實例 10B：向 20 L 反應器中裝填 L-酒石酸(296 g, 1.97 mol, 105 mol%)、EtOH (2.52 L, 2.00 mL/g)，且加熱至 70°C。將化合物 B 游離鹼溶液之 20% 轉移至 20 L 反應器中。將化合物 B 晶種(25.2 g, 0.0375 mol, 2 mol%)添加至溶液中。經 1 h 將化合物 B 游離鹼溶液之剩餘部分轉移至 20 L 反應器中，在 70°C 下

老化 30 min，經 5 h 冷卻至 20°C，在 20°C 下老化最少 2 h，過濾，用 EtOH (2.52 L, 2.00 mL/g) 洗滌三次，乾燥，以提供呈灰白色固體之化合物 B (1.12 kg, 89%)。

實例 11：

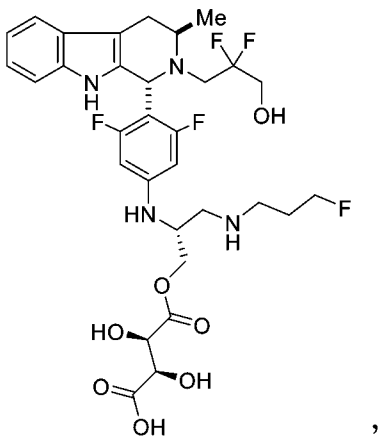
【0477】 如此項技術中所理解，藉由質譜及/或 NMR 技術來表徵本文所提供之化合物。除非另有註明，否則此實例之化合物具有經證實之立體化學。

化合物(M1)



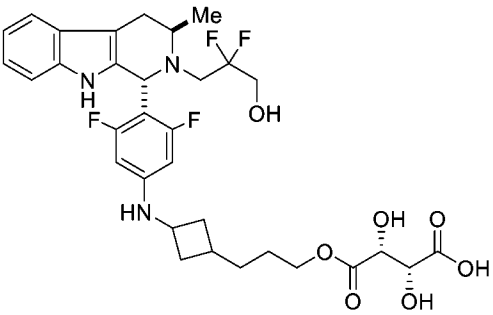
測定 m/z：672.64。

化合物(M2)



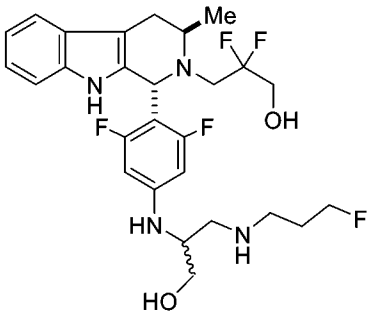
測定 m/z：672.64。

化合物(M3)



測定 m/z：652.63

化合物(M4)



測定 m/z：540.57 (立體異構混合物)。

實例 12：

酶轉換：

【0478】 在外消旋 α-甲基色胺之動力學拆分模式中篩選胺基轉移酶揭示，酶對於不對稱還原胺化方法具有足夠之(R)-鏡像選擇性且對於動力學拆分方法具有足夠之(S)-鏡像選擇性。例示性胺基轉移酶列示於表 6 中。

表 6：鏡像選擇性胺基轉移酶(TA)：

(R)-鏡像選擇性 TA	(S)-鏡像選擇性 TA
TA-P2-A01 (Codexis)	TA-P1-F03 [Codexis]
ESC-ATA01 (Libragen)	TA-P1-G05 [Codexis]
TA-P2-A07 (Codexis)	ATA47 [c-LEcta]
ATA117 (Codexis)	3FCR_59F_87F_231G*
ESC-ATA03 (Libragen)	3FCR_59W_87F_231A*
	3FCR_59F_86A_87F_152F_231A_234M_382M*
	3HMU_264V*
	ATA12

【0479】 應用胺基轉移酶 TA-P2-A07 之不對稱還原係在緩衝液中實施；異丙

基胺及有機共溶劑(諸如 DMSO 或乙腈)，5 g 規模。1 天後，化合物(XXI)以高於 95%之程度及高於 99%之鏡像異構過量(EE)轉化成如本文所闡述之化合物(3)。

【0480】 還原胺化亦係在含有少量緩衝劑及異丙基胺之有機溶劑中實施，其中胺基轉移酶 TA-P2-A07 固定在固體支持物上。4 週後，化合物(XXI)以高於 95%之轉化程度及高於 99%之 EE 轉化成化合物(3)。有機溶劑使得能夠產生高達 5% [w/w]之更高的受質負載。

【0481】 在胺基轉移酶 ATA12 存在下在以下各項中實施動力學拆分：(1) 全細胞；(2) 無細胞溶劑物或(3) 於含有丙酮酸鹽及有機共溶劑(諸如乙腈)之緩衝液中之粗製凍乾物。達成>99%之鏡像異構過量。以等於或高於 50%之程度達成至化合物(3)之轉化。藉由對酮之氧化去胺基耗盡不期望之鏡像異構物。

【0482】 選擇 TA 之序列鑑別：

3FCR Y59F/Y87F/T231G：胺基酸

(SEQ ID NO:1)

MLKNDQLDQW	DRDNFFHPST	HLAQHARGES	ANRVIKTASG	VFIEDRDGTK	LLDAFAGL	FC	60
VNVGYGRQEI	AEAIADQARE	LAYYHS	F VGH	GTEASITLAK	MILDRAPKNM	SKVYFGLGGS	120
DANETNVKLI	WYNNILGRP	EKKKIISRWR	GYHGSGLVTG	SLTGLELEFHK	KFDLPVEQVI		180
HTEAPYYFRR	EDLNQTEEQF	VAHCVAELEA	LIEREGADTI	AAFIGEPILG	G GGIVPPPAG		240
YWEAIQTVLN	KHDILLVADE	VVTGFGRGLT	MFGSDHYGLE	PDIITIAKGL	TSAYAPLSGS		300
IVSDKVWKVL	EQGTDENGPI	GHGWTYSAHP	IGAAAGVANL	KLLDELNLVS	NAGEVGAYLN		360
ATMAEALSQH	ANVGDVRRGEG	LLCAVEFVKD	RDSRTFFDAA	DKIGPQISAK	LLEQDKIIAR		420
AMPQGDILGF	APPFCLTRAE	ADQVVEGTLR	AVKAVLG				457

3FCR Y59W/Y87F/T231A：胺基酸

(SEQ ID NO:2)

MLKNDQLDQW	DRDNFFHPST	HLAQHARGES	ANRVIKTASG	VFIEDRDGTK	LLDAFAGL	WC	60
VNVGYGRQEI	AEAIADQARE	LAYYHS	F VGH	GTEASITLAK	MILDRAPKNM	SKVYFGLGGS	120
DANETNVKLI	WYNNILGRP	EKKKIISRWR	GYHGSGLVTG	SLTGLELEFHK	KFDLPVEQVI		180
HTEAPYYFRR	EDLNQTEEQF	VAHCVAELEA	LIEREGADTI	AAFIGEPILG	A GGIVPPPAG		240
YWEAIQTVLN	KHDILLVADE	VVTGFGRGLT	MFGSDHYGLE	PDIITIAKGL	TSAYAPLSGS		300
IVSDKVWKVL	EQGTDENGPI	GHGWTYSAHP	IGAAAGVANL	KLLDELNLVS	NAGEVGAYLN		360
ATMAEALSQH	ANVGDVRRGEG	LLCAVEFVKD	RDSRTFFDAA	DKIGPQISAK	LLEQDKIIAR		420
AMPQGDILGF	APPFCLTRAE	ADQVVEGTLR	AVKAVLG				457

3FCR Y59F/S86A/Y87F/Y152F/T231A/I234M/L382M：胺基酸(SEQ ID NO:3)

MLKNDQLDQW	DRDNFFHPST	HLAQHARGES	ANRVIKTASG	VFIEDRDGTK	LLDAFAGL	FC	60
VNVGYGRQEI	AEAIADQARE	LAYYH A F VGH	GTEASITLAK	MILDRAPKNM	SKVYFGLGGS		120
DANETNVKLI	WYNNILGRP	EKKKIISRWR	G F HGSGLVTG	SLTGLELEFHK	KFDLPVEQVI		180

HTEAPYYFRR EDLNQTEEQF VAHCVAELEA LIEREGADTI AAFIGEPILG AGGMVPPPAG 240
YWEAIQTVLN KHDILLVADE VVTGFGRGLT MFGSDHYGLE PDIITIAGKL TSAYAPLSGS 300
IVSDKVWKVL EQGTDENGPI GHGWTYSAHP IGAAAGVANL KLLDELNLVS NAGEVGAYLN 360
ATMAEALSQH ANVGDVRRGEG LMCAVEFVKD RDSRTFFDAA DKIGPQISAK LLEQDKIAR 420
AMPQGDILGF APPFCLTRAE ADQVVEGTLR AVKAVLG 457

3HMU I264V : 胺基酸 (SEQ ID NO: 4)

MATITNHMPT AELQALDAAH HLHPFSANNA LGEEGTRVIT RARGVWLNDL ALAQKLAELA 60
GLWCVNIGYG RDELAEVAAR QMRELPYYNT FFKTTHVPAI ALAQKLAELA PGDLNHVFFA 120
GGGSEANDTN IRMVRTYWQN KGQPEKTVII SRKNAYHGST VASSALGGMA GMHAQSGSLIP 180
DVHHINQPNW WAEGGDMDPE EFGLARAREL EEAILLELGEN RVAAFIAEPV QGAGGVIVAP 240
DSYWPEIQRI CDKYDILLIA DEVVCGFGRT GNWFGTQTMG IRPHIMTIAG GLSSGYAPIG 300
GSIVCDEVAH VIGKDEFNNG YTYSGHPVAA AVALENLRIL EEENILDHVR NVAAPYLKEK 360
WEALTDHPLV GEAKIVGMMMA SIALTPNKAS RAKFASEPPT IGYICRERCF ANNLMRHVG 420
DRMIISPPLV ITPAEIDEMF VRIRKSLDEA QAEIEKQGLM KSAA 464

加粗且加下劃線殘基對應於天然序列之突變。

實例 13：

化合物 A 之游離鹼、鹽及多晶型物表徵

縮寫：

MIBK	甲基異丁基酮
ACN	乙腈
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
MTBE	甲基第三丁基醚
IPAc	乙酸異丙酯
MeTHF	甲基四氫呋喃
CPME	環戊基甲醚
MeOH	甲醇
THF	四氫呋喃
IPA	異丙醇
DMSO	二甲亞砜
DMC	碳酸二甲酯
MEK	甲基乙基酮
DCM	二氯甲烷

【0483】 游離鹼多晶型物篩選。使用 Symyx CM2 系統(Freeslate Inc., CA)進行 96 孔板自動化高通量篩選(HTS)以鑑別化合物 A 游離鹼之潛在多晶型。使用自動化粉末分配配件將化合物 A 分配於每一孔(8 mg/孔)中，之後添加 800 μl 溶劑(純淨或混合物)，且將漿液在 50°C下攪拌 2 小時。首先使用乙酸乙酯(用於酒石

酸鹽)或 MIBK (用於富馬酸鹽)將化合物 A 分配於漿液板中以維持固體形式。自此主板將上清液過濾且分發至三個獨立之板用於蒸發，藉由添加反溶劑沈澱且經 8-10 小時自 50°C 控制冷卻至 20°C。在所有情形中，使殘餘溶劑蒸發或虹吸出，且使用偏振光顯微術及 XRPD 檢查固體。

實例 14：

【0484】 鹽篩選。根據游離鹼之近似溶解度數據及期望酸之列表，在篩選中使用五種溶劑系統。首先於玻璃小瓶中將大約 20 mg 游離鹼非晶形化合物分散於 0.5 mL 所選溶劑中，且接著以 1:1 之莫耳電荷比添加相應酸。由於存在兩個鹼性官能基，故對於 HCl 嘗試 2:1 (酸/游離鹼)之額外莫耳比。將混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由 XRPD 分析所得固體。將在攪拌後獲得之澄清溶液在 5°C 下攪拌 2 天，接著將 0.5 mL H₂O 添加至於 ACN/H₂O (19:1, v/v)中之每一澄清溶液中，而將 0.5 mL 正庚烷添加至於其他溶劑系統中之每一澄清溶液中，之後在 5°C 下攪拌大約 3 天，且使最終澄清溶液轉至在室溫下緩慢蒸發，以鑑別儘可能多之結晶命中物。

【0485】 第一輪篩選鑑別出如表 7 中所提供之結晶形式命中物。將酒石酸鹽及富馬酸鹽進一步按比例放大至 50 mg-1.5 g 規模以供進一步表徵。在不同溶劑系統及條件中測試容許 a) 深入表徵在篩選中作為命中物獲得之不同多晶型及 b) 鑑別抑制及控制順式差向異構物形成之條件。在不同游離鹼批次中，差向異構物含量自<1%-22%變化。

表 7：化合物 A 之鹽篩選及結晶形式命中物。

酸/溶劑	A	B	C	D	E
	丙酮	IPA	EtOAc	THF	ACN/H2O (19:1 v/v)
空白	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	淺黃色膠狀物	黃色膠狀物
乙酸	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
苯磺酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
檸檬酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	非晶形	黃色膠狀物	黃色膠狀物
乙磺酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	非晶形	黃色膠狀物	黃色膠狀物
1,2-乙二磺酸	非晶形	非晶形	非晶形	非晶形	深藍色膠狀物
富馬酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	富馬酸鹽形式A	富馬酸鹽形式A	黃色膠狀物
甲酸	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
龍膽酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
麂胺酸	麂胺酸	麂胺酸	麂胺酸	麂胺酸	黃色膠狀物
鹽酸(1:1)	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
鹽酸(2:1)	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
甲磺酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
丙二酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	丙二酸鹽形式A	黃色膠狀物
馬來酸	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
磷酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
對甲苯磺酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
琥珀酸	黃色油狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物	黃色膠狀物
硫酸	黃色膠狀物	非晶形	非晶形	黃色膠狀物	黃色膠狀物
L-酒石酸	酒石酸鹽形式A	黃色膠狀物	酒石酸鹽形式B	酒石酸鹽形式C	黃色膠狀物

方法：

【0486】 環境 X 射線粉末繞射學(XRPD)。使用 PANalytical Empyrean 粉末 X 射線繞射儀(PANalytical Inc., Lelyweg, Netherlands)收集 XRPD 圖案。將粉末樣品填充於零背景矽支架中且以反射模式(Bragg Brentano 構形)運行。儀器配備有 Cu K α 源，其中管電壓及電流分別為 45 kV 及 40 mA。在環境溫度下使用 0.0263° 之步長自 3.0° 2 θ 至 40.0° 2 θ 收集數據，其中轉速為 8 sec。入射束路徑配備有 0.02° 索勒狹縫(soller slit)、固定之 1°防散射狹縫、10 mm 之固定入射束遮罩及呈自動模式之可程式化發散狹縫。使用用於線性偵測器之光束刀。繞射束配備有 0.02° 索勒狹縫、呈自動模式之可程式化防散射狹縫及鎳 K- β 濾波器。在掃描線偵測器(1D)模式中使用 PIXcel 1D 偵測器。使用市售軟體(JADE[®]，第 9 版，Materials Data Inc., Livermore, CA)分析數據。

【0487】 水吸附分析。在 25°C及 200 mL/min 之氮氣流速下將約 5-6 mg 粉末樣品置於自動化水吸附分析器(Q5000SA, TA instruments, New Castle, DE)之樣品盤中。首先將樣品在 0% RH 下「乾燥」總計 400 分鐘(在 60°C下，之後 25°C)，

之後以 10%之增量使其經受 RH 自 0 至 90%之逐漸增加，其中在每一 RH 下駐留時間為 200 分鐘。此後使用相同方案以 10%之減量使 RH 逐漸減少回至 0% RH。

【0488】 **差示掃描量熱法(DSC)**。使用配備有冷凍冷卻配件之 DSC Q2000™ (TA instruments, New Castle, DE)分析大約 3-8 mg 粉末樣品。將樣品於非密封盤 (Tzero™，鋁盤)中包裝，且通常在乾燥氮氣吹掃下以 10°C/min 自 0°C加熱至 200°C。使用藍寶石(基線)及鈦(溫度及電池常數)校準儀器。使用市售軟體 (Universal Analysis 2000，第 4.7A 版，TA instruments)分析數據。

【0489】 **熱重分析法(TGA)**。在熱重分析器(Discovery TGA, TA instruments)中，於開放式鋁盤中將 3-5 mg 化合物 A 樣品在乾燥氮氣吹掃下以 10°C/min 之加熱速率自室溫加熱至 350°C。使用 Alumel®及鎳實施溫度校準。使用 100 mg 及 1 gm 之標準重量用於重量校準。

【0490】 **偏振光顯微術(PLM)**。將樣品分散於矽油中，且在配備有高解析度 CCD 照相機及電動載物台之視訊增強 Leica DM 4000B 顯微鏡 (Clemex Technologies Inc., Longueuil, Quebec, Canada)之交叉偏光器下以 200X 放大率觀察。使用 Clemex Vision PE 軟體(Clemex Technologies Inc., Longueuil, Quebec, Canada)獲取顯微照片。

【0491】 **掃描電子顯微鏡術(SEM)**。將粉末樣品濺射塗覆於 SEM 樁上，且接著使用台式 Phenom SEM (Nanoscience Instruments, Inc., AZ)進行檢查。以不同放大率獲取顯微照片。

【0492】 **粒度分佈(PSD)**。使用配備有 Hydros 2000SM 濕法分散附件之 Malvern Mastersizer 2000 儀器(Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK)實施粒度分析。將約 40 mg API 稱重至小瓶中，且添加 1 mL 於庚烷中之 0.1% Span 85。將小瓶音波處理 10 秒，以 1500 rpm 之攪拌速度將約 0.5 mL 添加至取樣器中，且

在 10%-20%之不透光度下實施 PSD。由於在樣品中存在大量簇自懸浮液中快速沈降出，故將分散劑變為於庚烷中之 0.2% Span 85 以穩定懸浮液。應用 2 次外部音波處理、之後兩次 5 分鐘持續時間以將簇破碎，且在音波處理之前及之後獲取 PLM 影像。將等分試樣在取樣器中混合 2 分鐘，之後收集數據以確保均質性。將儀器用異丙醇(IPA)沖洗兩次且用庚烷沖洗一次，之後對於每一樣品利用於庚烷中之 0.1% Span 85 填充。在最後一個樣品運行之後，用 IPA 將儀器沖洗一次。已報告具有 5 分鐘音波處理之重複數據。

【0493】 **BET 表面積分析**。使用具有 Micromeritics Smart VacPrep 附件之 Micromeritics ASAP 2460 (Micromeritics Instrument Corp., GA)進行表面積量測。將 500 mg-1 g 樣品稱重至空的 ASAP 2460 管中且置於 Smart VacPrep 上，在環境條件下脫氣 24 小時，且接著在 25°C 及 100 mm Hg 保持壓力下暴露於氮氣吸附。在 0.050-0.300 之相對壓力範圍下進行 11 點量測，且使用供應商所提供之 MicroActive 軟體分析數據。

【0494】 **固態核磁共振光譜術(SSNMR)**。使用 500 Mhz Bruker 儀器(Bruker BioSpin GmbH, Karlsruhe, Germany)進行所有 ^{13}C (在 8 kHz 旋轉速度下) SSNMR 實驗。使用 CP/TOSS 序列獲取 ^{13}C 數據。收集 1-2 K 掃描用於信號求平均值。使用 2-ms 之接觸時間及 5 秒之循環延遲。使用 Spinal 64 序列用於去耦，其中脈衝持續時間為 5.3 毫秒。採用 2.9 毫秒之 ^1H 90 度脈衝持續時間。使用 500 Mhz Bruker 儀器進行所有 ^{19}F (在 14 kHz 旋轉速度下) SSNMR 實驗。使用 CP 及直接極化序列獲取 ^{19}F 數據。收集 64-256 K 掃描用於信號求平均值。使用 750 毫秒之接觸時間及 7 秒之循環延遲。採用 3.54 毫秒之 ^1H 90 度脈衝持續時間。

實例 15：

【0495】 化合物 A 游離鹼之初步表徵。發現化合物 A 游離鹼係非晶形的。在

篩選之前藉由 XRPD、TGA 及 mDSC 表徵起始材料游離鹼化合物 A。如圖 32 及圖 33 中之表徵結果所示，化合物 A 起始材料係非晶形的，其中在 TGA 中直至 220°C 重量損失為 9.3% 且在 mDSC 中無實質性玻璃轉變信號。藉由在振盪下於 MeOH/H₂O (3:20, v/v) 中添加反溶劑且空氣乾燥約 7 天獲得游離鹼化合物 A 之白色固體。

【0496】 **多晶型物篩選**。估計游離鹼化合物 A 在室溫下在 16 種溶劑中之溶解度。(表 8)。使用不同溶液結晶或固體相變方法實施多晶型物篩選實驗。所使用之方法及所鑑別之晶體形式彙總於表 9 中。

表 8：游離鹼化合物 A 之近似溶解度

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
丙酮	S 60.0	MIBK	S 60.0
2-丙醇	S 60.0	MTBE	S 60.0
EtOAc	S 60.0	IPAc	S 60.0
ACN	S 60.0	MeTHF	S 60.0
H ₂ O	S 1.9*	CPME	S 44.0*
1,4-二噁烷	S 60.0	正庚烷	S 2.1*
EtOH	S 60.0	環己烷	S 1.9*
甲苯	S 60.0	異丁醇	S 40.0*

表 9：游離鹼化合物 A 之多晶型物篩選之彙總

方法	實驗次數	最終結果
固體蒸氣擴散	13	非晶形物
在室溫下製漿	25	非晶形物
反溶劑添加	15	非晶形物
液體蒸氣擴散	14	非晶形物
緩慢蒸發	12	膠狀物
總計	79	非晶形物

【0497】 **固體蒸氣擴散**。使用 13 種不同種類之溶劑進行固體蒸氣擴散實驗。對於每一實驗，將約 15 mg 起始材料稱重至 3-mL 小瓶中，將其置入含有 2 mL 相應揮發性溶劑之 20-mL 小瓶中。將該 20-mL 小瓶用蓋子密封且在室溫下保持

11 天以容許溶劑蒸氣與固體樣品相互作用。藉由 XRPD 測試經分離固體。如表 10 中所彙總，僅獲得油狀物或非晶形物。

表 10：固體蒸氣擴散實驗之彙總

溶劑	最終結果
H ₂ O	非晶形物
DCM	N/A
EtOH	油狀物
MeOH	油狀物
ACN	油狀物
THF	N/A
CHCl ₃	油狀物
丙酮	N/A
DMF	油狀物
EtOAc	N/A
1,4-二噁烷	N/A
IPA	油狀物
DMSO	油狀物

【0498】 在室溫下之漿液轉化。在室溫下於不同溶劑系統中進行漿液轉化實驗。於 1.5-mL 玻璃小瓶中將約 40 mg 起始材料懸浮於 0.3 mL 溶劑中。攪拌後，使所有澄清溶液轉至 5°C，3 天後在室溫下緩慢蒸發。表 11 中所彙總之結果指示僅獲得非晶形物、膠狀物或油狀物。

表 11：游離鹼化合物 A 之漿液轉化實驗之彙總

溶劑, v:v	最終結果
MeOH	膠狀物
EtOH	膠狀物
IPA	膠狀物
ACN	膠狀物
丙酮	膠狀物
THF	膠狀物
EtOAc	膠狀物
2-MeTHF	膠狀物
DCM	膠狀物
CPME	膠狀物
乙酸	膠狀物
DMC	膠狀物
三乙胺	N A
MIBK	膠狀物
MIBE	膠狀物
異丁醇	膠狀物
丙酮 H ₂ O (1:1)	油狀物
ACN H ₂ O (1:1)	油狀物
EtOH H ₂ O (1:1)	膠狀物
EtOH 正庚烷 (1:1)	膠狀物
二甲苯	N A*
異丙基苯	N A*
環己烷	非晶形物**
正庚烷	非晶形物**
H ₂ O	非晶形物**

*不應用緩慢蒸發

**在室溫下攪拌 4 天後，將固體離心且藉由 XRPD 進行分析

N/A：未獲得固體

【0499】 反溶劑添加。進行總計 15 次反溶劑添加實驗。將約 30 mg 起始材料稱重至 20-mL 玻璃小瓶中，且在室溫下溶解於 0.15 mL 相應溶劑中。逐步添加反溶劑直至出現沈澱或反溶劑之總量達到 12 mL 為止，其中以磁力方式攪拌樣品。分離沈澱物以用於 XRPD 分析。若未觀察到固體，則將澄清溶液在 5°C 下以

磁力方式攪拌隔夜且接著在室溫下蒸發。表 12 中之結果顯示僅生成非晶形物或膠狀物。

表 12：游離鹼化合物 A 之反溶劑添加實驗之彙總

溶劑	反溶劑 (v:v)	最終結果
MeOH	H ₂ O	非晶形物
EtOH		非晶形物
丙酮		膠狀物
THF		膠狀物
ACN		膠狀物
EtOH	環己烷	膠狀物
丙酮		膠狀物
EtOAc		膠狀物
THF		膠狀物
EtOH		膠狀物
丙酮	正庚烷	膠狀物
EtOAc		膠狀物
THF		膠狀物
MeOH	MeOH H ₂ O (1:8)	非晶形物
EtOH	EtOH H ₂ O (1:8)	非晶形物

【0500】 **液體蒸氣擴散**。在 14 種條件下進行液體蒸氣擴散實驗(表 13)。將約 30 mg 起始材料稱重至每一 3-mL 玻璃小瓶中。添加相應溶劑以獲得溶液。將小瓶密封至含有 3-mL 相應反溶劑之 20-mL 玻璃小瓶中且保持在室溫下，從而容許蒸氣與溶液相互作用約 11 天。分離沈澱物以用於 XRPD 分析。使澄清溶液轉至在室溫下蒸發。

表 13：游離鹼化合物 A 之液體蒸氣擴散實驗之彙總

溶劑	反溶劑	最終結果
正丁醇	環己烷	膠狀物
	正庚烷	膠狀物
二甲苯	環己烷	非晶形物
	正庚烷	非晶形物
異丙基苯	環己烷	非晶形物
	正庚烷	非晶形物
MEK	環己烷	膠狀物
	正庚烷	膠狀物
IPAc	環己烷	膠狀物
	正庚烷	膠狀物
THF	H ₂ O	非晶形物
	環己烷	非晶形物
ACN	正庚烷	非晶形物
	H ₂ O	膠狀物

【0501】 緩慢蒸發。在 12 種條件下實施緩慢蒸發實驗。對於每一實驗，將大約 20 mg 起始材料稱重至 3-mL 玻璃小瓶中，之後添加相應溶劑或溶劑混合物以獲得澄清溶液。隨後，用具有 3 至 4 個針孔之石蠟膜覆蓋小瓶，且保持在 4°C 以容許溶液緩慢蒸發。如表 14 中所彙總，僅獲得膠狀物。

表 14：游離鹼化合物 A 之緩慢蒸發實驗之彙總

溶劑 (v/v)	最終結果
二甲苯	膠狀物
異丙基苯	膠狀物
IPAc	膠狀物
MIBK	膠狀物
MTBE	膠狀物
DCM 正庚烷 (1:1)	膠狀物
THF 正庚烷 (1:1)	膠狀物
丙酮 H ₂ O (1:1)	膠狀物
IPAc 環己烷 (1:1)	膠狀物
MTBE 環己烷 (1:1)	膠狀物
EtOH H ₂ O (1:1)	膠狀物
EtOH 正庚烷 (1:1)	膠狀物

【0502】 表 15 彙總經由如本文所闡述之手動篩選獲得之形式。

表 15：化合物 A 之多晶型

多晶型物篩選：化合物 A 游離鹼	
形式	類型
N/A	未鑑別出結晶命中物
鹽篩選：化合物 A 游離鹼	
形式	類型
A-酒石酸鹽	丙酮溶劑合物
B-酒石酸鹽	無水物
C-酒石酸鹽	THF 溶劑合物
A-丙二酸鹽	THF 溶劑合物
A-富馬酸鹽	無水物
多晶型物篩選：化合物 A 酒石酸鹽	
形式	類型
D	水合物
E	DMSO 溶劑合物
F	無水物
G	甲醇溶劑合物

實例 16：

【0503】 化合物 B 形式 A 之表徵。如由 XRPD (圖 1)所證明，經由在丙酮中之溶液反應性結晶以 200-mg 規模製備化合物 B 形式 A。如圖 2A 及圖 2B 中所示，在 TGA 中觀察到直至 125°C重量損失為約 7.2%，且 DSC 結果顯示在 124.3°C (起始溫度)處有一個吸熱。¹H NMR 顯示其莫耳比為 0.98 (酸/游離鹼)，且偵測到 5.6%丙酮(與游離鹼之莫耳比為 0.69)。進行加熱實驗以進一步鑑別形式 A。在形式 A 加熱至 90°C後未觀察到形式變化，但樣品在加熱至 140°C後變為非晶形。在將形式 A 樣品加熱至 90°C後仍觀察到相當大量之丙酮(4.5%)。形式 A 樣品主要由細顆粒及一些聚集體構成(圖 3)。基於所收集之數據，化合物 B 形式 A 係丙酮溶劑合物，且溶劑之損失伴隨熔融。

表 16：化合物 B 形式 A 之代表性 XRPD 峰：

2-θ (°2θ)	d(Å)
4.643	19.0147
8.263	10.6916

9.286	9.5157
11.183	7.9057
11.495	7.6916
11.969	7.3884
12.543	7.0515
13.776	6.4228
14.226	6.2207
14.619	6.0545
15.092	5.8656
15.564	5.689
16.013	5.5302
17.354	5.1058
18.559	4.777
18.847	4.7046
19.321	4.5903
19.821	4.4757
20.265	4.3785
21.343	4.1597
21.631	4.105
21.92	4.0515
22.524	3.9443
22.97	3.8686
23.285	3.8171
23.549	3.7748
23.942	3.7138
24.81	3.5858
25.964	3.4289

【0504】 化合物 B 形式 A 之製備。將約 57.5 mg 酒石酸稱重至 5-mL 玻璃小瓶中，且添加 2.0 mL 丙酮以獲得澄清溶液。於 5-mL 小瓶中以 1:1 之莫耳比將澄清酸溶液添加至於丙酮中之 2.0 mL 游離鹼原液(約 100 mg/mL)，且在室溫下攪拌。添加約 1 mg 化合物 B 形式 A 晶種，且溶液變渾濁。將樣品攪拌隔夜，之後進行如本文所闡述之 XRPD 量測。圖案符合化合物 B 形式 A。接著將懸浮液在室溫下再攪拌 24 小時且使濾餅在 50°C下乾燥 1.5 小時。產量：170.4 mg，產率為約 65.3%。

實例 17：

【0505】 化合物 B 形式 B 之表徵。如由 XRPD (圖 4)所證明，經由在 EtOAc 中之溶液反應性結晶以 200-mg 規模製備化合物 B 形式 B。如圖 5 中所示，在 TGA 中觀察到直至 140°C具有約 1.3%之有限重量損失，且 DSC 結果顯示在 156.7°C (起始溫度)處之熔融吸熱峰。化學計量學經測定為 1.08 (酸/游離鹼)，且藉由 ¹H NMR 偵測到 1.4% EtOAc (與游離鹼之莫耳比為 0.11)。基於所收集之表徵數據，化合物 B 形式 B 係無水物。

【0506】 固態表徵數據指示形式 B 實質上係結晶(XRPD)，且 TGA 指示至自室溫至 100°C之重量損失早期起始時，存在約 2%之一些表面溶劑，其中熔融起始為約 163°C。在淺吸熱(殘餘溶劑氣化)後之熔融起始係在 163°C。基於微分重量損失曲線，直至 100°C偵測到重量損失(2.4% w/w)之極早期起始，此可歸因於表面溶劑。總重量損失(包括熔融時之重量損失)為 3.5% w/w。發現形式 B 略微吸濕，如由圖 8 中之水吸附-解吸曲線所示，在 90% RH、25°C下水分吸收為 1.2% w/w。¹³C (圖 6)及 ¹⁹F SSNMR 光譜(圖 7)進一步指示形式 B 之形成。化合物 B 之 SEM (圖 9A，500X 放大率)及 PLM (圖 9B，200X 放大率)影像顯示形式 B 包含緻密之球形聚集體。

表 17：化合物 B 形式 B 之代表性 XRPD 峰：

2-θ (°2θ)	d(Å)
7.684	11.4966
11.491	7.6942
12.54	7.053
14.245	6.2123
15.303	5.7851
15.557	5.6912
16.014	5.5301
16.634	5.3252
17.371	5.1009
18.242	4.8593
19.163	4.6278
19.424	4.5662
19.892	4.4597

20.243	4.3833
21.817	4.0705
22.524	3.9442
22.996	3.8644
23.253	3.8223
23.573	3.7711
24.676	3.6049
25.073	3.5487
25.915	3.4353

【0507】 化合物 B 形式 B 之初步應力穩定性分析。在開放性條件下暴露於 40°C/ 75% RH 達 1 個月之化合物 A 鹽(富馬酸鹽及酒石酸鹽)之 XRPD 圖案。在該等條件下固體形式未變化。

【0508】 儘管在範圍為 0.56%-0.72%之差向異構物含量與不同鹽形式之固態性質之間未觀察到相關性，但 SSNMR、XRPD 及 DSC 數據指示，鑒於隨結晶條件改變結構數據及熔點之可變性，自富馬酸鹽獲得所存在之形式混合物及在任一鹽中之該形式對照之可能性需要在下游進行大量努力。在暴露於 40°C/75% RH 達 1 個月時，富馬酸鹽樣品中所發現之雜質在酒石酸鹽中缺少 0.18%。

【0509】 化合物 B 形式 B 之壓製分析。圖 22、圖 23 及圖 24 展示對化合物 B 酒石酸鹽形式 B 之壓製效應。分析 250 mg 純淨化合物 B 形式 B 之壓製品。SSNMR 及 XRPD (分別圖 23 及圖 22)二者均顯示形式在壓製時保持不變。在壓製時觀察到 ¹⁹F T₁ 鬆弛時間降低，此可歸因於無序之產生，但如自圖 23 中壓製化合物 B 形式 B 之 ¹⁹F SSNMR 光譜所證明，此無序極小。原樣及壓製化合物 B 形式 B 之 ¹⁹F T₁ 鬆弛值包括於表 18 中。如 DSC 熱譜圖(圖 24)中可見，壓製並不影響化合物 B 形式 B 之熔點。在暴露於 30°C/65% RH 及 40°C/75% RH 之加速穩定性條件長達 6 個月(開放)之前及之後所收集之比較 XRPD 展示，化合物 A 形式 B 在暴露於該等條件後保持不變。

表 18：化合物 B 形式 B 之 ¹⁹F T₁ 鬆弛時間

樣品	在-96 ppm 至-125 ppm	在-214 ppm 至-230 ppm
----	--------------------	---------------------

	處之峰之 T ₁	處之峰之 T ₁
未壓製(原樣)	12.5	11
壓製	10.2	9

【0510】 1 個月穩定性樣品之 XRPD。暴露於 40°C/75% RH 達 1 個月之化合物 B 形式 B 之 XRPD 顯示化合物 B 形式 B 在包括升高之溫度及水分之應力穩定性條件下保持不變。

【0511】 化合物 B 形式 B 之製備。將約 58.0 mg 酒石酸稱重至 5-mL 玻璃小瓶中，且添加 2.0 mL EtOAc。酸仍未溶解。將於 EtOAc 中之約 2.0 mL 游離鹼原液(約 100 mg/mL)以 1:1 之莫耳比添加至該 5-mL 小瓶中，且將溶液在室溫下攪拌。添加約 1 mg 形式 B 晶種，且溶液仍係澄清的。將溶液攪拌隔夜且藉由 XRPD 取樣。圖案符合化合物 B 形式 B。將懸浮液在 50°C 下再攪拌 2 天。將懸浮液離心，且使濾餅在 50°C 下乾燥 2 小時。產量：144.5 mg，產率為約 56.1%。

實例 18：

【0512】 化合物 B 形式 C 之製備。如由 XRPD (圖 10)所證明，經由在 THF 中之溶液反應性結晶以 200-mg 規模製備形式 C。如圖 11 中所示，在 TGA 中觀察到直至 130°C 重量損失為 6.8%，且 DSC 顯示在 118.1°C (起始溫度)處有一個吸熱。化學計量比經測定為 1.02 (酸/游離鹼)及 9.7%

【0513】 化合物 B 形式 C 之製備。將約 56.9 mg 酒石酸添加至 3-mL 玻璃小瓶中，且添加 1.0 mL THF 以獲得澄清溶液。將澄清酸溶液以 1:1 之莫耳比添加至於 THF 中之 2.0 mL 游離鹼原液(約 100 mg/mL)，且在室溫下攪拌。添加約 1 mg 形式 C 晶種，且溶液變得些許渾濁。將懸浮液攪拌隔夜且藉由 XRPD 採樣。圖案符合形式 C。將懸浮液在室溫下再攪拌 24 小時，使濾餅在 50°C 下乾燥 1.5 小時。將懸浮液離心以收集固體。產量：161.4 mg，產率為約 62.7%。

實例 19：

【0514】 化合物 B 形式 D 之製備。經由在 MeOH/DCM 中快速蒸發且在室溫

下於 H₂O 中製漿分別獲得形式 D 樣品。形式 D 之 XRPD 圖案示於圖 12 中。形式 D 樣品之 TGA 及 DSC 結果分別提供於圖 13 中，且顯示在 150°C 之前重量損失為 3.5% 且在 163.9°C (起始溫度) 下熔融/分解之前在 73.0°C 下吸熱。在將形式 D 加熱至 150°C，在氮氣保護下冷卻至 30°C，且接著暴露於環境條件後觀察到至形式 F 之形式變化。藉由 ¹H NMR 未偵測到顯著量之製程溶劑 MeOH 或 DCM，且 L-酒石酸對游離鹼之化學計量比經進一步測定為 1.0。形式 D 係水合物。

【0515】 為評估形式 D 在不同濕度下之物理穩定性，在使形式 D 樣品在環境濕度(80% RH)下平衡之後在 25°C 下收集該樣品之 DVS 數據。在形式 D 之 DVS 測試中，在解吸期間觀察到自 20% RH (2.25% 水攝取) 至 80% RH (2.72% 水攝取) 之平台，此表明在相關濕度值小於 20% 時水合形式 D 發生去水。此外，由於單水合物之理論水含量係 2.6%，因此形式 D 有可能係單水合物。

表 19：化合物 B 形式 D 之代表性 XRPD 峰：

2-θ (°2θ)	d(Å)
7.322	12.0634
10.992	8.0426
11.312	7.8161
12.182	7.2597
13.234	6.6847
13.487	6.5601
14.114	6.2697
14.668	6.0342
15.145	5.8453
15.702	5.6393
16.036	5.5225
16.217	5.4611
16.542	5.3546
17.249	5.1369
17.637	5.0246
18.113	4.8935
18.349	4.8311
19.108	4.641

20.209	4.3905
20.583	4.3115
21.163	4.1948
21.472	4.135
21.891	4.0569
22.762	3.9036
23.334	3.8091
23.569	3.7717

實例 20：

【0516】 化合物 B 形式 E 之製備。藉由將 IPAc 添加至 DMSO 溶液中，經由 DMSO 介導之結晶獲得形式 E，且其 XRPD 示於圖 14 中。TGA 及 DSC 曲線(分別圖 15)顯示在 140°C之前具有 8.3%之大量重量損失，且在 142.6°C (起始溫度)下熔融/分解之前在 126.3°C下吸熱。¹H NMR 光譜指示 0.7 當量之 DMSO (約 9.4 wt%)，且未偵測到顯著量之 IPAc。L-酒石酸對游離鹼之化學計量比經測定為 1.0。形式 E 係 DMSO 溶劑合物。

實例 21：

【0517】 化合物 B 形式 F 之製備。經由將形式 D 樣品加熱至 150°C，在氮氣保護下冷卻至 30°C且暴露於環境條件獲得形式 F。形式 F 之 XRPD 圖案提供於圖 16 中。DSC 分析(圖 18)指示形式 F 係結晶，其中吸熱峰係在 164.2°C (起始溫度)處。¹H NMR 測定 L-酒石酸對游離鹼之化學計量比係 1.0，且未偵測到顯著之溶劑信號。

表 20：化合物 B 形式 F 之代表性 XRPD 峰：

2-θ (°2θ)	d(Å)
3.925	22.4935
10.54	8.3864
11.724	7.5419
12.52	7.0646
14.227	6.2205
15.407	5.7466
15.54	5.6976
15.902	5.5687

16.488	5.3721
16.844	5.2594
17.294	5.1235
18.267	4.8526
18.473	4.799
19.399	4.572
19.661	4.5117
20.005	4.4348
20.501	4.3286
20.655	4.2968
21.161	4.1952
21.287	4.1706
21.951	4.0458
22.972	3.8683
23.498	3.783
23.708	3.7499
23.943	3.7137
24.31	3.6584
24.679	3.6044
24.997	3.5594

【0518】 為進一步表徵形式 F，在形式 D 上進行可變溫度 XRPD (VT-XRPD)，其中在氮氣保護下使溫度增加至 150°C且回至 30°C。在此等條件下，在形式 D 樣品在升高溫度下去水之後觀察到形式 F，此指示形式 F 係無水物。

【0519】 為評估形式 F 在不同濕度下之物理穩定性，在樣品在環境濕度(80% RH)下平衡之後在 25°C下收集形式 F 之動態蒸氣吸附(DVS)數據。在高達 80% RH 下觀察到約 1.9%之水攝取，此表明形式 F 略微吸濕。

【0520】 化合物 B 形式 G 之製備。藉由在室溫下於 MeOH 中緩慢蒸發來獲得形式 G。形式 G XRPD 提供於圖 19 中。TGA 及 DSC 結果分別提供於圖 20 中，且展示在 150°C之前重量損失為 3.3%且在 170.4°C (起始溫度)下有熔融/分解峰。¹H NMR 光譜顯示 0.49 當量之 MeOH (等於約 3.0 wt%)。L-酒石酸對游離鹼之化學計量比經測定為 1.0。形式 G 係 MeOH 溶劑合物。

表 21：化合物 B 形式 G 之代表性 XRPD 峰：

2-θ (°2θ)	d(Å)
-----------	------

7.654	11.5416
11.462	7.7139
12.517	7.0663
15.275	5.796
15.514	5.7072
16.007	5.5323
17.349	5.1072
18.217	4.8658
19.114	4.6395
19.294	4.5966
19.424	4.5661
19.845	4.4702
20.236	4.3846
21.317	4.1647
21.577	4.1152
21.791	4.0752
22.497	3.9489
22.971	3.8685
23.228	3.8263
24.651	3.6085
25.046	3.5525
25.888	3.4388

實例 22：

【0521】 **L-酒石酸鹽之多晶型物篩選**。估計化合物 B 形式 B 材料在室溫下於 20 種溶劑中之溶解度。(表 22)。將大約 2 mg 固體添加至 3-mL 玻璃小瓶中。接著將表 6 至表 7 中之溶劑逐步添加至小瓶中，直至固體溶解或達到 1 mL 之總體積為止。使用表 22 之結果指導多晶型物篩選中之溶劑選擇。使用不同溶液結晶或固體相變方法來實施多晶型物篩選實驗。所利用之方法及所鑑別之晶體形式彙總於表 23 中。

表 22：化合物 B 溶解度

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
DMSO	S>38.0	苯甲醚	S>1.9
MeOH	6.7-S>20.0	MTBE	S>2.1
THF	2.1-S>7.0	2-MeTHF	S>1.9
丙酮	2.1-S>7.0	1,4-二噁烷	S>2.2
EtOH	S>1.9	CPME	S>2.1
IPA	S>2.1	ACN	S>2.1
MEK	S>2.0	正庚烷	S>2.0
MIBK	S>1.9	甲苯	S>1.9
EtOAc	S>1.9	H ₂ O	S>1.9
IPAc	S>1.9	DCM	S>2.0

表 23：多晶型物篩選之彙總

方法	實驗次數	所分離之固體形式
反溶劑添加	14	形式 B、D、E
漿液轉化	34	形式 B、D、G
緩慢蒸發	9	形式 G
固體蒸氣擴散	11	形式 B
液體蒸氣擴散	12	形式 B、形式 B+G、形式 B+D、
緩慢冷卻	10	N/A
總計	84	形式 B、D、E、G、B+G、B+D

實例 23：

【0522】 反溶劑添加。總計進行 14 種反溶劑添加實驗。對於每一實驗，將約 15 mg 化合物 B 形式 B 稱重至 20-mL 玻璃小瓶中，之後添加 0.3-1.0 mL 相應溶劑。接著在室溫下以磁力方式在 500 RPM 之速度下攪拌混合物以獲得澄清溶液。隨後，將相應反溶劑添加至該溶液以誘導沈澱或直至反溶劑之總量達到 10.0 mL 為止。在 5°C 下使澄清溶液轉為漿液。若未發生沈澱，則接著將溶液轉至在室溫下快速蒸發。分離固體以用於 XRPD 分析。表 24 中所彙總之結果顯示獲得化合物 B 形式 B、D 及 E。

表 24：反溶劑添加實驗之彙總

溶劑	反溶劑	最終結果
MIBK	MeOH	形式D*
EtOAc		形式D**
DCM		形式D**
IPA		形式D**
1,4-二噁烷		非晶形物
ACN		非晶形物
THF	DMSO	形式B*
甲苯		形式E
MEK		N A
IPAc		形式E
2-MeTHF		N A
CPME		黃色油狀物
H ₂ O		N A
EtOH		N A

*經由在 5°C下攪拌獲得固體

**經由在室溫下快速蒸發獲得固體

N/A：未獲得固體

實例 24：

【0523】 在室溫下之漿液轉化。在室溫下於不同溶劑系統中進行漿液轉化實驗。對於每一實驗，於 1.5-mL 玻璃小瓶中將約 20 mg 化合物 B 形式 B 懸浮於 0.3 mL 相應溶劑中。在將懸浮液在室溫下以磁力方式攪拌 17 天後，分離剩餘固體以用於 XRPD 分析。表 25 中所彙總之結果顯示獲得化合物 B 形式 B、D 及 G。

表 25：在室溫下之漿液轉化實驗之彙總。

溶劑 (v/v)	最終結果
MeOH	形式 G
EtOAc	形式 B
丙酮	形式 B
苯甲醚	形式 B
MTBE	形式 B
CPME	形式 B
2-MeTHF	形式 B
ACN	形式 B
甲苯	形式 B
DCM	形式 B
H ₂ O	形式 D*
EtOH	形式 B
IPAc DMSO, 9:1	形式 E
MIBK MeOH, 9:1	形式 B
EtOH H ₂ O, 97:3, a _w =0.2	形式 B
EtOH H ₂ O, 92.7:7.3, a _w =0.4	形式 B
EtOH H ₂ O, 86:14, a _w =0.6	形式 B
EtOH H ₂ O, 71:29, a _w =0.8	形式 D

*在攪拌 17 天後對樣品實施加熱-冷卻。

實例 25：

【0524】 在升高溫度下之漿液轉化。在 50°C及 70°C下於不同溶劑系統中進行漿液轉化實驗。對於每一實驗，於 1.5-mL 玻璃小瓶中將約 20 mg 化合物 B 形式 B 懸浮於 0.3 mL 相應溶劑中。在 50°C及 70°C下將懸浮液以磁力方式攪拌 17 天後，分離剩餘固體以用於 XRPD 分析。表 26 中所彙總之結果指示獲得化合物 B 形式 B。

表 26：在升高溫度下之漿液轉化實驗之彙總

溶劑，v:v	溫度，°C	最終結果
H ₂ O	50	形式B
MeOH		形式B
丙酮		形式B
THF		形式B
MEK		形式B
EtOAc		形式B
CHCl ₃		形式B
ACN		形式B
EtOH		形式B
MTBE		形式B
IPA	70	形式B
1-丁醇		形式B
MIBK		形式B
IPAc		形式B
苯甲醚		形式B
甲苯		形式B

實例 26：

【0525】 緩慢蒸發。在 9 種條件下實施緩慢蒸發實驗。對於每一實驗，將大約 15 mg 化合物 B 形式 B 稱重至 3-mL 玻璃小瓶中，之後添加相應溶劑或溶劑混合物以獲得澄清溶液。隨後，用具有 3 至 4 個針孔之石蠟膜覆蓋小瓶，且保持在室溫下以容許溶液緩慢蒸發。藉由 XRPD 測試經分離固體。如表 27 中所彙總，生成化合物 B 形式 G。

表 27：緩慢蒸發實驗之彙總

溶劑 (v:v)	最終結果
MeOH	形式 G
丙酮	黃色膠狀物
EtOH	黃色膠狀物
2-MeTHF	黃色膠狀物
THF	黃色膠狀物
ACN MeOH. 1:3	黃色膠狀物
EtOAc MeOH. 1:3	形式 G
DCM MeOH. 1:3	形式 G
苯中醚 MeOH. 1:3	黃色膠狀物

實例 27：

【0526】 固體蒸氣擴散。使用 11 種溶劑進行固體蒸氣擴散實驗。對於每一實驗，將約 15 mg 化合物 B 形式 B 稱重至 3-mL 小瓶中，將其置入含有 4 mL 相應溶劑之 20-mL 小瓶中。將該 20-mL 小瓶用蓋子密封且在室溫下保持 14 天以容許溶劑蒸氣與固體樣品相互作用。藉由 XRPD 測試經分離固體。表 28 中所彙總之結果指示獲得化合物 B 形式 B。

表 28：固體蒸氣擴散實驗之彙總。

溶劑	最終結果
H ₂ O	形式 B
DCM	形式 B
EtOH	形式 B
MeOH	形式 B
ACN	形式 B
THF	形式 B
CHCl ₃	形式 B
丙酮	形式 B
EtOAc	形式 B
1,4-二噁烷	形式 B
IPA	形式 B

實例 28：

【0527】 液體蒸氣擴散。進行 12 種液體蒸氣擴散實驗。對於每一實驗，於 3-mL 小瓶中將約 15 mg 化合物 B 形式 B 溶解於 0.5-1.0 mL 相應溶劑中以獲得澄清溶液。隨後，將該溶液置入含有 4 mL 相應反溶劑之 20-mL 小瓶中。將該 20-mL 小瓶用蓋子密封且保持在室溫下，從而容許溶劑蒸氣與該溶液相互作用足夠時間。分離固體以用於 XRPD 分析。表 29 中所彙總之結果顯示獲得化合物 B 形式 B 及形式 B+G/B+D 之混合物。

表 29：液體蒸氣擴散實驗之彙總。

反溶劑	溶劑	最終結果
1,4-二噁烷	MeOH	形式 B
MeOH		形式 B-G
丙酮		形式 B-G
ACN		形式 B-G
THF		形式 B-D
EtOAc		形式 B-G
CHCl ₃	DMSO	N A
MTBE		N A
2-MeTHF		N A
DMC		N A
IPAc		N A
苯甲醚		N A

N/A：未獲得固體

實例 29：

【0528】 緩慢冷卻。於 10 種溶劑系統中進行緩慢冷卻實驗。對於每一實驗，在室溫下於 3-mL 玻璃小瓶中將約 20 mg 化合物 B 形式 B 懸浮於 1.0 mL 相應溶劑中。在 50°C 下利用磁力攪拌器以 500 RPM 之速度使懸浮液轉至漿液。使樣品在 50°C 下平衡 2 小時且使用 0.45 μm 耐綸膜過濾。隨後，以 0.1°C/min 之速率使濾液自 50°C 緩慢冷卻至 5°C。表 30 中所彙總之結果指示未觀察到固體。

表 30：緩慢冷卻實驗之彙總。

溶劑，v:v	最終結果
MeOH	N A
EtOH	N A
丙酮	N A
MEK	N A
THF	N A
2-MeTHF	N A
H ₂ O	N A
ACN DMSO. 4:1	N A
甲苯 MeOH. 3:1	N A
EtOAc MeOH. 3:1	N A

實例 30：

【0529】 相變。自溶劑(諸如乙酸乙酯、乙醇、丙酮及該等溶劑之水性混合物)結晶化合物 **B** 可導致形成以下形式中之一或多者：無水形式 **B**、無水形式 **F**、一水合物形式 **D** 及丙酮溶劑合物形式 **A**。該四種固體形式之 XRPD 圖案示於圖 21 中。因此，重要的是知曉該等形式之物理穩定性以確定完整相變圖景且控制結晶以獲得期望形式 **B**。由於形式 **F** 及 **B** 之熔點極為接近(形式 **F** 之起始為 160°C-164°C，且形式 **B** 為 166°C-175°C)，因此在室溫下之競爭性漿液橋堵實驗中形式轉化緩慢且獲得兩種形式之混合物。因此，在 25°C、35°C 及 50°C 下於乙醇中經 17 小時進行兩種形式之平衡溶解度研究以確定其熱力學穩定性關係。

【0530】 發現形式 **F** 在該三種溫度下具有更高之溶解度，此證實形式 **B** 在 25°C-50°C 下係熱力學上穩定之形式。形式 **B** 及 **F** 對溫度之範特霍夫溶解度曲線 (Van't Hoff plot of solubility) 顯示，兩種無水物互變相關，其中轉變溫度為約 19°C。在水合物-無水物穩定性之情形下，發現形式 **B** 在 $a_w < 0.2$ 之水活性(a_w) (室溫) 下保持穩定，在此之上水合物形式 **D** 係穩定的。然而，在漿液橋堵實驗中發現形式 **B** 在高達 0.4 之 a_w (室溫) 下在動力學上穩定長達 36 天。此表明儘管形式轉化為水合物之臨界 a_w 值較低，但形式 **B** 轉化為形式 **D** 存在較大動力學障壁。

漿液及結晶樣品。形式 B +形式 A

【0531】 製備化合物 B 之 1:1 混合物批次，其包含(1) 形式 A/丙酮溶劑合物及形式 B 之混合物及(2) 形式 B，且將其添加至 100%丙酮及丙酮水之水性混合物 (90%丙酮、95%丙酮、96%丙酮、97%丙酮、98%丙酮及 99%丙酮 v/v)。將樣品在室溫下製漿 120 小時，過濾且接著藉由 XRPD 進行分析。

形式 F

【0532】 將形式 F 在室溫及 50°C 下於 100%乙醇中製漿隔夜。在室溫下用形式 B 對該等懸浮液中的一者加晶種，而另一者不加晶種。用形式 B 對在 50°C 下攪拌之懸浮液加晶種。將樣品過濾且藉由 XRPD 進行分析。將形式 F 之樣品在室溫下於 100% DI 水、1:1 丙酮/水及 100%丙酮中分開製漿。將形式 F 於純淨溶劑中之漿液維持在室溫下，而於 1:1 丙酮:水混合物中獲得形式 F 之溶液，由此將其在 5°C 下攪動以冷卻結晶/沈澱。24 小時後，將所有樣品過濾且藉由 XRPD 進行分析。亦在 50°C 下將形式 F 於 95:5 丙酮:水及 97:3 丙酮:水混合物中製漿 2 小時，之後使漿液冷卻至室溫，過濾且藉由 XRPD 進行分析。最後，在 50°C 下自用形式 B 加晶種之 95:5 丙酮:水重結晶形式 F。

形式 D

【0533】 將形式 D 在室溫下於 100%乙醇中製漿 48 小時。隨後將樣品過濾且藉由 XRPD 進行分析。

結果

【0534】 開發量熱方法以估計純度。自乙醇轉換為丙酮/水作為結晶溶劑觀察到純度之顯著改良，其中寡聚物含量下降平均 5% w/w 且產率可接受。寡聚物含量以及產率之變化隨漿液溶劑組成而變。水含量之增加改良純度但降低產率。對於給定之溶劑組成，熔點開始與寡聚物含量%始終顯示相反之結果，此指示純

度有可能影響熔點，其中更大之寡聚物%降低熔點且反之亦然。基於此觀察結果，使用 DSC 來分析自丙酮/水獲得之若干漿液批次且藉由 SEC 測試寡聚物含量並產生相關曲線。收集所有該等樣品之 XRPD 數據以確保其符合化合物 B 形式 B。使用對數據之指數擬合，對若干批次(包括 20 gm 放大及 IPC 樣品)進行純度估計。對於實驗與預測寡聚物含量之間的線性擬合獲得 0.96 之 R² 值。鑒於該等樣品係具有固有樣品均質性問題之固體/粉末樣品，因此此高 R² 值提供在熔點開始與純度之間所確定之相關性穩健性之置信度。

【0535】 化合物 B 形式 B 始終自 100%乙醇獲得(製漿或結晶)。進行其他條件，包括自乙醇/水製漿或結晶且於丙酮/水(≥95%丙酮)中製漿。取決於製漿及結晶參數，獲得化合物 B 之若干其他固體形式，即形式 F (乙醇/水)、形式 A/丙酮溶劑(≥95%丙酮)及形式 A 及 B 或形式 A 及 F 之混合物。在獲得形式 F 之條件中，假定形成中間體水合物(形式 D)，此乃因用於該等樣品之乙醇/水混合物之 a_w 值遠高於 0.2 (室溫)，其中該水合物係熱力學上穩定的。表 31 顯示結晶條件及所獲得之形式。由於在若干情形中獲得形式之混合物，因此實施形式控制策略以在最終固相中獲得形式 B。

表 31：結晶條件及相應固體形式

結晶條件	所鑑別之形式(XRPD)
丙酮/水(96:4)，5 體積，50°C持續 6 h	形式 A+形式 B
丙酮/水(95:5)	形式 A+形式 B
丙酮/水(99:1)，5 體積，50°C持續 2 h	形式 A+形式 B
結晶 GMP 批次：4 體積丙酮/水 90:10、 8 體積丙酮反溶劑及 1%形式 B 晶種	形式 A+形式 F
於乙醇/水 65:35 中之加晶種結晶	形式 F

【0536】 由於丙酮/水系統在自化合物 B 清除寡聚物方面係最有效的，因此使用兩個單獨批次之化合物 B 之 1:1 混合物進行競爭性漿液橋堵實驗：一個主要為形式 A 與一些形式 B 且第二個為在室溫下於各種組成之丙酮/水混合物中製漿 120 小時。在≥95%丙酮下獲得丙酮溶劑合物作為穩定形式，而在 90%丙酮下獲

得形式 B 及形式 D 水合物之混合物。由於期望之丙酮水準介於 96%與 95%之間(相對於寡聚物水準)，因此可自最終結晶獲得形式 A、B 或 D 中之任一者。

【0537】 形式控制策略：形式 A 及 F 至形式 B 之轉化。圖 2B 顯示形式 A 丙酮溶劑合物之 DSC 溫度記錄圖。在 124°C之第一吸熱指示溶劑損失及氣化，而在 164°C之第二吸熱表示相應無水物之熔融。XRPD 證實在將形式 A 加熱至 152°C時，此無水物係形式 B。使形式 A 於 100%乙醇中重新製漿隔夜以轉化成形式 B。由此端視於製漿條件，在於丙酮/水中之第一製漿產生形式 A 或形式 A 及 B 之混合物之情形下，提出兩步製漿製程以幫助化合物 B 之形式控制以獲得形式 B。此將確保不管在第一製漿期間形式之變化如何，形式 B 將係在第二製漿步驟之後分離的最終化合物 B 形式。

【0538】 不同於丙酮溶劑合物，自用形式 B 加晶種之 65:35 乙醇:水結晶獲得之形式 F 僅顯示一個在 162°C之熔融吸熱。由於在 25°C下形式 F 及 B 於乙醇中之溶解度值幾乎相同(形式 B 為 0.23 mg/mL 且形式 F 為 0.26 mg/mL)，故用於將介穩形式 F 轉化為穩定形式 B 之熱力學驅動力較小，且因此即使在作為晶種之形式 B 存在下，形式 F→形式 B 轉化速率亦將係緩慢的。無論加晶種及溫度如何，形式 F→形式 B 轉化均緩慢且在 12 小時後獲得兩種形式之混合物。

【0539】 為在更短之時間尺度內促進形式 F→形式 B 轉化，採取溶劑合物途徑，其中形式 F 將經由丙酮溶劑合物或水合物形成而轉化為形式 B，隨後將其去溶劑化為形式 B。將形式 F 於純淨水、丙酮及 1:1 丙酮:水混合物中製漿隔夜，不進行任何加晶種。形式 F 在 100%丙酮中保持不變，但在水存在下轉化為水合物(形式 D)。當將水合物於純淨乙醇中製漿時，產生形式 D 及形式 F 之混合物，由此指示水合物去溶劑化為介穩無水形式之傾向。在 50°C下於 95:5 丙酮:水及 97:3 丙酮:水中製漿之形式 F 展示形式 B 出現，但轉化係不完全的。使用形式 B

晶種在 50°C下自 95:5 丙酮:水重結晶形式 F 產生形式 F →形式 B 之完全轉化。

圖 25 及圖 26 提供形式 A、B、D 與 F 之間的形式轉化之示意圖。

【0540】 根據無水形式 B 與 F 之間的漿液競爭之無水形式 B 與形式 F 之間的熱力學關係。為測定形式 B 與 F 之間的熱力學穩定性，如表 32 中所列示在室溫 (25 ± 3°C)及 50°C下於丙酮/EtOH/EtOAc 之溶劑系統中進行競爭性漿液實驗。將相等質量比之形式 B 及 F 之混合物懸浮於形式 B 之飽和丙酮/EtOH/EtOAc 溶液中，且接著在目標溫度下以磁力方式攪拌。在製漿約 4-11 天後，分離剩餘固體以進行 XRPD 表徵。觀察到形式 B 及 F 之混合物，此指示形式 B 與 F 之間的緩慢轉變。

表 32：化合物 B 形式 B 與形式 F 之間的熱力學關係之漿液競爭條件。

起始形式	溶劑	溫度(°C)	固體形式
形式 B+F	丙酮	50	形式 B+F (5 天後取樣)
	EtOH	室溫	形式 B+F (4 天後取樣)
		50	形式 B+F (11 天後取樣)
	EtOAc	室溫	形式 B+F (8 天後取樣)

【0541】 經由漿液競爭及平衡溶解度量測測定無水形式 B 與 F 之間的熱力學穩定性關係。作為結果，在所有漿液競爭實驗中均觀察到形式 B 及 F 之混合物，此指示形式 B 與 F 之間的緩慢轉變。不受任何特定理論束縛，形式 B 及形式 F 之低溶解度可係由其在所測試溶劑(丙酮/EtOH/EtOAc)中之低溶解度引起的。因此，分別在 25°C、35°C及 50°C下於 EtOH 中量測平衡溶解度(17 小時)，以確定其熱力學穩定性關係。與形式 B 相比，形式 F 在所有三個所測試溫度下均顯示更高之於 EtOH 中之溶解度，此指示形式 B 自 25°C至 50°C在熱力學上較形式 F 更穩定。

【0542】 在室溫下在各種水活性條件下經由漿液競爭測定無水形式 B 與水合形式 D 之間的 a_w 。於 0.6 及 0.8 之 a_w 下在一週後及於水中在 36 天後觀察到形式 D。於 EtOH ($a_w < 0.2$) 中在一週後觀察到形式 B。在室溫下攪拌 36 天後，在 0.2 及 0.4 之 a_w 系統中觀察到形式 D 及 B 之混合物。為進一步確認在室溫下在 0.2 及 0.4 之 a_w 系統中形式 B 與形式 D 之間的熱力學穩定性關係，收集其在相應條件下之平衡溶解度(24 小時)。在 0.2 及 0.4 之兩種 a_w 系統中，與以形式 B 開始之樣品相比，以形式 D 開始之樣品中觀察到更低之溶解度(最終有限固體之晶體形式未檢查)。

【0543】 無水形式 B 及 F 之平衡溶解度量測。為進一步測定形式 B 與 F 之間的熱力學穩定性，分別在 25°C、35°C 及 50°C 下於 EtOH 中進行平衡溶解度量測實驗。詳細程序彙總如下：在目標溫度下將形式 B 及 F 之固體懸浮於 0.4 mL EtOH 中且以磁力方式攪拌 17 小時(750 rpm)。離心後，測試濾液中游離鹼之濃度及 HPLC 純度。藉由 XRPD 檢查剩餘固體之晶體形式。

【0544】 與形式 B 相比，形式 F 在 25°C、35°C 及 50°C 下顯示於 EtOH 中之更高溶解度(表 33)。基於 XRPD 結果，在溶解度測試後未觀察到形式變化，此指示形式 B 有可能自 25°C 至 50°C 在熱力學上較形式 F 更穩定。

表 33：形式 B 及形式 F 於 EtOH 中之平衡溶解度量測之彙總

起始形式	溫度(°C)	最終形式	溶解度 (mg/mL)*
形式 B	25	形式 B	0.23
形式 F		形式 F	0.26
形式 B	35	形式 B	0.30
形式 F		形式 F	0.36
形式 B	50	形式 B	0.49
形式 F		形式 F	0.82

【0545】 形式 B 與 D 之間的臨界水活性測定。為測定無水形式 B 與水合形式

D 之間的臨界水活性，如表 34 中所列示在室溫下於各種水活性條件中實施漿液競爭。將相等質量比之形式 B 及 D 之混合物懸浮於形式 B 之飽和 EtOH-水(具有各種 a_w)溶液中，且接著在室溫下以磁力方式攪拌。在製漿約 7 至 36 天後，分離剩餘固體以進行 XRPD 表徵。

表 34：形式 B 及形式 D 在各種 a_w 條件下之漿液競爭之彙總

起始形式	溶劑 (v:v, a_w)	取樣時間 (d)	固體形式
形式 B-D	EtOH	7	形式 B
	EtOH:H ₂ O (97:3, 0.2)	36	形式 D+B
	EtOH:H ₂ O (92.7:7.3, 0.4)	36	形式 D+B
	EtOH:H ₂ O (86:14, 0.6)	7	形式 D
	EtOH:H ₂ O (71:29, 0.8)	7	形式 D
	H ₂ O	36	形式 D

【0546】 於 0.6 及 0.8 之 a_w 下在製漿一週後及於水中在 36 天後觀察到形式 D。於 EtOH 中在製漿一週後觀察到形式 B。在室溫下攪拌 36 天後，在 0.2 及 0.4 之 a_w 系統中觀察到形式 D 及 B 之混合物。

【0547】 形式 B 及 D 之溶解度量測。為進一步確認在室溫下在 0.2 及 0.4 之 a_w 條件下形式 B 與形式 D 之間的熱力學穩定性關係，收集在如表 35 中所示條件下之平衡溶解度。

表 35：形式 B 及 D 於 $a_w=0.2/0.4$ 系統中之平衡溶解度量測之彙總

起始形式	A_w , 溶劑系統	溶解度 (mg/mL)
形式 B	0.2	24.4
形式 D	EtOH:H ₂ O (97:3, v:v)	21.7
形式 B	0.4	27.5
形式 D	EtOH:H ₂ O (92.7:7.3, v:v)	18.6

【0548】 將無水形式 B 及水合形式 D 之固體分別懸浮於 0.5 mL 目標溶劑系統 ($a_w=0.2/0.4$)中，且以磁力方式攪拌 24 小時(750 rpm)。將懸浮液過濾且測試濾液中游离鹼之濃度。在以形式 D 開始之樣品中觀察到較低之溶解度。在室溫

(25±3°C)下在 $a_w \geq 0.2$ 時，水合形式 D 似乎在熱力學上較無水形式 B 更穩定。

實例 31：

丙二酸鹽形式 M

【0549】 自篩選獲得一種具有低結晶度之丙二酸鹽命中物，亦即丙二酸鹽形式 M。其 XRPD 圖案示於圖 30 中。在 TGA 中觀察到直至 110°C 重量損失為 4.1% 且 DSC 結果顯示多個吸熱(圖 31)。化學計量學經測定為 0.50 (酸/游離鹼)，且藉由 ¹H NMR 偵測到 6.2% 之 THF (與游離鹼之莫耳比為 0.58)。由於觀察到多個吸熱及大量之 THF，故丙二酸鹽形式 M 係 THF 溶劑合物，但由於其結晶度低，因此並未進行進一步表徵。

實例 32：

富馬酸鹽形式 1

【0550】 自篩選獲得一種結晶富馬酸鹽命中物，亦即富馬酸鹽形式 1。在 TGA 中觀察到直至 150°C 重量損失為 0.9% 且 DSC 結果顯示在 164.3°C (起始溫度)處有一個熔融吸熱峰。化學計量學經測定為 0.88 (酸/游離鹼)，且藉由 ¹H NMR 偵測到 1.5% 之 EtOAc (與游離鹼之莫耳比為 0.11)。

【0551】 富馬酸鹽形式 1 之製備。將約 44.7 mg 富馬酸稱重至中 5-mL 玻璃小瓶中，且添加 2.0 mL EtOAc。酸仍未溶解。以 1:1 之莫耳比將約 2.0 mL 於 EtOAc 中之游離鹼原液(約 100 mg/mL)添加至 5-mL 小瓶中，且在室溫下攪拌。添加約 3 mg 富馬酸鹽形式 1 晶種，且溶液變渾濁。將懸浮液攪拌隔夜且藉由 XRPD 取樣(圖 27A)，確認之圖案符合富馬酸鹽形式 1。將懸浮液在 50°C 下再攪拌 3 天以增加結晶度，之後離心。將濾餅在 50°C 下乾燥 4 小時。產量：186.6 mg，產率為約 76.2%。

表 36. 化合物 C 形式 1 之代表性 XRPD 峰。

2-θ (°2θ)	d(Å)
-----------	------

7.589	11.6401
10.596	8.3423
11.449	7.7224
11.844	7.4662
12.5	7.0758
14.444	6.1275
15.454	5.729
15.782	5.6107
16.097	5.5017
17.555	5.0479
18.921	4.6865
19.696	4.5038
19.866	4.4657
20.233	4.3853
21.35	4.1585
22.046	4.0288
23.162	3.837
23.897	3.7206
24.238	3.669
24.672	3.6055
25.236	3.5261
25.932	3.4331

表 37. 化合物 C 形式 2 之代表性 XRPD 峰。

2-θ (°2θ)	d(Å)
11.521	7.6744
11.879	7.4439
15.558	5.691
16.04	5.5211
16.515	5.3633
17.324	5.1146
18.361	4.8281
19.004	4.6662
19.439	4.5628
19.876	4.4634
20.244	4.383
21.355	4.1574
22.035	4.0306
23.238	3.8246
23.917	3.7175
25.439	3.4985
26.039	3.4193

【0552】 總結。化合物 A 游離鹼鑑別為非晶形固體形式，其中在分解前重量損失<0.5%且熔點為約 87°C。其在 95% RH 下之吸濕性為<1%，且具有<1%之差向異構物含量。其在 37°C下之溶解度為約 6.6 mg/mL。該非晶形式之 XRPD 圖案提供於圖 32 中。化合物 C 形式 1 係結晶固體，其中在分解前重量損失<0.5%且熔點為約 165°C-174°C。端視溶劑而定獲得化合物 C 之多種形式。其在 95% RH 下之吸濕性為<1.5%，且具有<1%之差向異構物含量。其在 37°C下之溶解度為約 6.6 mg/mL。化合物 B 形式 B 係結晶固體，其中在分解前重量損失<0.5%且熔點為約 168°C。無水形式 B 中存在單一形式。其在 95% RH 下之吸濕性為<1%，且具有<2.5%之差向異構物含量。其在 37°C下之溶解度為約 5.9 mg/mL。發現化合物 B 形式 B 之無水形式係穩定之純結晶形式，其性質較如本文所闡述之形式 D、E 及 F 更有利。

實例 33：

【0553】 化合物 B 之安全性、藥物動力學及活性之評估。乳癌係在女性中診斷之最常見之癌症，估計 2012 年所報告之全球新發病例之發病率為 167 萬(Ferlay 等人，2013)。乳癌佔所有癌症死亡之大約 15% (大約 522,000 個病例)。

【0554】 所有乳癌之大約 80%表現雌激素受體(ER)因子，且該等中之絕大多數依賴於 ER 以供腫瘤生長及進展。調節雌激素活性及/或合成係在患有 ER 陽性乳癌之女性中之主要治療方法。然而，儘管諸如 ER 拮抗劑(例如，他莫昔芬)、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑、來曲唑及依西美坦)及全 ER 拮抗劑/降解劑(例如，氟維司群)等可獲得之內分泌療法具有有效性，但許多患者最終復發或產生對該等劑之抗性，且因此需要進一步治療以實現最佳疾病控制。

【0555】 儘管對於芳香酶抑制劑或他莫昔芬變得難治，但抗性腫瘤細胞之生長及存活仍依賴於 ER 信號傳導；因此，患有 ER 陽性乳癌之患者在先前療法進

展後仍可對二線或三線內分泌治療產生反應(Di Leo 等人，2010；Baselga 等人，2012)。愈來愈多之證據表明，在內分泌抗性狀態下，ER 可經由來自其他信號傳導路徑之輸入以不依賴於配位體之方式產生信號(Miller 等人，2010；Van Tine 等人，2011)。不受任何特定理論束縛，具有雙重作用機制(ER 拮抗加降解)之劑具有靶向配位體依賴性及配位體非依賴性 ER 信號傳導二者之潛力，且因此改良晚期 ER 陽性乳癌之治療結果。此外，近期研究已鑑別出 *ESR1* (亦即，編碼 ER α 之基因)中影響 ER 之配位體結合結構域(LBD)之突變(Segal 及 Dowsett，2014)。在非臨床模型中，突變 ER 可在不存在雌激素下驅動轉錄及增殖，此表明 ER 之 LBD 突變形式可參與介導對一些內分泌療法之臨床抗性(Li 等人，2013；Robinson 等人，2013；Toy 等人，2013)。針對該等配位體非依賴性、組成型活性之 ER 突變受體有效之 ER 拮抗劑可具有實質性治療益處。

【0556】 因此，業內需要具有增加之抗腫瘤活性之新穎 ER 靶向療法以進一步延遲疾病進展及/或克服對目前可用內分泌療法之抗性且最終延長患有 ER 陽性乳癌之女性之存活。

【0557】 化合物 B 係正在開發中以用於治療患有 ER 陽性乳癌之患者之強效、口服生物可利用之小分子治療劑。如本文所提供，化合物 B (包括其固體形式(例如形式 B))係具有用於繼續醫藥開發之有利性質之穩定化合物。不受任何特定理論束縛，化合物 B 似乎經由以奈莫耳功效競爭性結合至野生型及突變型 ER 二者之 LBD 來拮抗雌激素之效應。如藉由共活化劑肽之置換所量測，在結合時且不受任何特定理論束縛，化合物 B 誘導 ER LBD 之無活性構形。不受任何特定理論束縛，除其直接拮抗劑性質以外，化合物 B 之作用機制亦包括經由蛋白酶體介導之降解降低 ER α 蛋白之水準。假定 ER 之降解能夠完全抑制 ER 信號傳導，此係展示部分促效作用之第一代 ER 治療劑(諸如他莫昔芬)所不能達成的。

化合物 B 強效地抑制活體外多種 ER 陽性乳癌細胞株之增殖，包括經工程化以表現臨床上相關之 ER 中突變之細胞。

【0558】 在活體內，化合物 B 在 ER 陽性乳癌之異種移植模型中、包括在攜帶 *ESR1* 突變之患者源異種移植模型(ER.Y537S)中展現劑量依賴性抗腫瘤活性。發現有效劑量範圍為 0.1 mg/kg/天-10 mg/kg/天，且所有劑量均具有良好耐受性。當根據臨床上相關之投藥方案投藥時，氟維司群在所評價之異種移植模型中不如化合物 B 有效。因此，化合物 B 在荷 *ESR1* 野生型之疾病及荷 *ESR1* 突變之疾病之 ER 陽性乳癌模型中展示強勁之非臨床活性。

實例 34：

【0559】 化合物 B 之活體外及活體內效能分析。當與 GDC-0927 及 GDC-0810 二者相比時，化合物 B 展示優異之 ER 降解及 ER 路徑抑制。此外，化合物 B 具有優於 GDC-0927 及 GDC-0810 二者之 DMPK 性質，產生與 GDC-0927 相同之活體內效能，但劑量低 100× (例如 1 mg 或 10 mg 劑量)。(參見圖 34 及圖 35)。

【0560】 藥物動力學及代謝。在向大鼠、狗及猴進行單次 IV 投與之後，發現化合物 B 具有低至中等清除率、大量分佈及 7 至 24 小時之終末消除半衰期。口服生體可用率在大鼠及狗中係中等的(41%-55%)且在猴中較低(17%)。活體外數據顯示化合物 B 之血漿蛋白質結合跨越所有物種均較高，範圍為結合 98%至 99%。

【0561】 活體外代謝物鑑別實驗顯示，UGT1A4 介導之葡萄糖醛酸化係化合物 B 之主要活體外代謝路徑。來自 CYP450 同種型之貢獻較小且包括 CYP3A4 及 CYP2C9 二者。人類肝微粒體中之活體外 CYP 抑制研究及人類肝細胞中之誘導研究表明藥物-藥物相互作用之低至中等潛力。化合物 B 直接抑制 CYP3A4，其中 50% 抑制濃度 (IC₅₀) 值為 6.5 μM (1'-羥基化咪達唑侖 (midazolam

1'-hydroxylation))及 26 μM (6 β -羥基化甾固酮)；CYP2B6 及 CYP2C8 抑制之 IC_{50} 分別為 13 μM 及 21 μM 。化合物 B 顯示對 CYP2C9 之弱代謝依賴性抑制。

【0562】 毒理學。在雌性大鼠及猴中進行四週良好實驗室規範(GLP)重複劑量口服毒性研究且對神經系統(大鼠、猴)、呼吸系統(猴)及心血管(猴)功能進行綜合評價以表徵化合物 B 之非臨床安全性概況。

【0563】 在大鼠研究中，化合物 B 在例示性劑量水準(10 mg/kg、30 mg/kg 及 100 mg/kg)下耐受，其中在 100 mg/kg 下不良效應主要在腎臟及肝臟中。在猴研究(20 mg/kg、60 mg/kg 及 200 mg/kg)中，由於 200 mg/kg 之高劑量不耐受，故認為最大耐受劑量(MTD)為 60 mg/kg。不良效應主要在 200 mg/kg 之高劑量水準下觀察到，且缺乏耐受性歸因於腎臟及肝臟損傷及營養不足(inanition)。

【0564】 在大鼠及猴二者中，在高於在 I 期中人類起始劑量所預期之彼等暴露(分別基於濃度-時間曲線下面積[AUC]至少 44 倍及 6 倍)之暴露下在多個器官中觀察到劑量依賴性 PLD，其中不利之器官效應主要侷限於腎臟及肝臟。在大鼠中，在 10 mg/kg (18 倍暴露因子)下未記錄 PLD，但發病率及嚴重程度自 30 mg/kg 至 100 mg/kg 增加。在猴中，劑量反應性 PLD 在所有劑量下均存在，但限於在 20 mg/kg (6 倍暴露因子)下肺中之極小變化。該等暴露倍數提供之證據表明，在 I 期起始劑量中 PLD 相關毒性對人類之風險較低。

【0565】 PLD 自非臨床物種至患者之轉換性(translatibility)尚不確定，但可推斷(Reasor 等人，2006)。儘管諸如他莫昔芬及帕博西尼等藥物在非臨床研究中存在 PLD 發現，但其尚未展示出任何臨床問題。儘管在大鼠及猴二者中化合物 B 在多個組織中與 PLD 相關，但在該等研究中無光學顯微鏡證據表明涉及諸如心臟、眼睛或神經元等關鍵器官(Chatman 等人，2009)。

【0566】 在 28 天經口投與大鼠及猴後，化合物 B 之全身性暴露之增加與劑量

成比例。基於臨床徵象、臨床病理學及組織病理學發現之性質及可逆性，大鼠之對 10%動物產生嚴重毒性之劑量(STD₁₀)界定為 100 mg/kg，其中相應最大血漿濃度(C_{最大})及 0 至 24 小時之 AUC (AUC₀₋₂₄)值分別為 6560 ng/mL 及 143,000 ng • 小時/mL。在猴中，由於在 200 mg/kg/天下存在臨床徵象及瀕死情況，故最高非嚴重毒性劑量界定為 60 mg/kg/天，其中相應 C_{最大}及 AUC₀₋₂₄ 值分別為 841 ng/mL 及 16,200 ng • 小時/mL。

【0567】 總之，來自迄今為止完成之非臨床毒性及安全性藥理學研究之結果提供對化合物 B 之毒性概況之有力表徵及在 I 期試驗中對癌症患者之支持投與。

【0568】 化合物 B 作為單劑單一療法之投與。化合物 B 在荷 *ESR1* 野生型疾病及荷 *ESR1* 突變疾病之 ER 陽性乳癌模型中展示強勁非臨床活性。在患有局部晚期或轉移性 ER 陽性乳癌之患者之 Ia/Ib 期、多中心、開放標籤研究中分析化合物 B 作為單劑之安全性、藥物動力學(PK)、藥效學(PD)活性及初步抗腫瘤活性。患者加入劑量遞增階段，之後加入擴展階段。在單劑劑量遞增期間，在遞增劑量水準下評估同類群組以確定 MTD 或最大投與劑量(MAD)。

【0569】 在已確立單劑 MTD 或 MAD 後，利用化合物 B (以 MTD 或 MAD 或低於 MTD 或 MAD)或化合物 B 與帕博西尼之組合治療之遞增同類群組可加入。另外，患者將加入擴展階段且以單獨之化合物 B 或與帕博西尼及/或 LHRH 促效劑之組合的單劑 MTD 或 MAD 或低於單劑 MTD 或 MAD 進行治療。單劑劑量擴展可評估具有及不具有 LHRH 促效劑之化合物 B 之兩種不同劑量水準。

【0570】 在劑量限制性毒性(DLT)評價窗期間監測患者之不良事件，該評價窗定義為週期 1 之第-7 天至第 28 天(單劑同類群組)。對於 DLT 評估，根據國家癌症研究院常見不良事件評價準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 版(NCI CTCAE 4.0 版)對毒性進行分級。

【0571】 患者加入單劑化合物 B 劑量遞增階段，其係由篩選期、PK 引入期、治療期及安全性隨訪期組成。在週期 1 第 1 天起始之治療期期間展開連續每天一次投藥。單劑化合物 B 之起始劑量為 10 mg，在 28 天週期中連續經口向第一同類群組中之患者投與。對於每一相繼同類群組，劑量將增加高達先前劑量水準之 200%，直至觀察到所關注之安全性發現(亦即，DLT、任一患者具有 ≥ 2 級之臨床上顯著毒性或對於 200%增量不當之總體不良事件概況)為止。一旦觀察到所關注之安全性發現，則劑量遞增將不會超過 100%增量。

【0572】 化合物 B 之半衰期為約 40 小時。如上所述，化合物 B 之暴露自 10 mg 至 30 mg 按比例增加且變化性正常。

【0573】 在如本文所闡述之 28 天週期中，6 名患者以 10 mg QD 之初始劑量起始。如下表 38 中所註明，所有經 FES-PET 治療之患者均具有定性之近完全(NC)或完全反應(CR)。在所治療之患者中未觀察到 DLT、SAE、AESI 或臨床上顯著之實驗室異常。所有相關之 AE 均係 1 級或 2 級事件。

表 38：患者對利用化合物 B 治療之反應：

患者	同類群組 (劑量)	天數(狀態)	BL 疾病(SLD)	反應
C3	3 (90 mg)	15 (活躍)	僅骨(NM)	NA
C2	3 (90 mg)	36 (活躍)	肺, 肝臟, LN, 骨(>100 mm)	NA
C1	3 (90 mg)	57 (活躍)	僅骨(NM)	NA
B6	2-BF (30 mg)	2 (活躍)	LN, 骨(87 mm)	NA
B5	2-BF (30 mg)	28 (活躍)	LN, 骨(35 mm)	NA
B4	2-BF (30 mg)	29 (活躍)	僅骨(NM)	NA
B3	2 (30 mg)	62 (PD)	肝臟(30 mm)	PD
B2	2 (30 mg)	119 (活躍)	肺門(38 mm)	SD (-9%)
B1	2 (30 mg)	127 (活躍)	僅骨(NM)	SD (NM)
A6	1-BF (10 mg)	64 (臨床PD)	肝臟, LN, 骨(62 mm)	SD (NM)
A5	1-BF (10 mg)	21 (臨床PD)	肝臟, LN, 骨(13 mm)	cPD
A4	1-BF (10 mg)	45 (臨床PD)	僅骨(NM)	cPD
A3	1 (10 mg)	183 (活躍)	乳房(50 mm)	uPR (-40%)
A2	1 (10 mg)	183 (活躍)	肺(36mm)	SD (-27%)
A1	1 (10 mg)	64 (PD)	僅骨(NM)	PD

【0574】 一名治療患者診斷患有 ER+PR+乳癌。該患者在入選及治療之前已經歷先前手術及先前抗癌劑治療，包括 SERM 療法及 AI 療法。該患者用 10 mg 化合物 B 治療，且如圖 36A 及圖 36B 中所指示，在 3 個週期後顯示對治療之反應。

【0575】 另一患者診斷患有早期 HR+乳癌，且已接受先前手術及抗癌劑治療，包括細胞毒性劑、CDK4/6 抑制劑及 AI。該患者用 10 mg 化合物 B 治療，且如圖 37A 及圖 37B 中所指示，在 3 個週期後顯示對治療之反應。於 2018 年 3 月入選吾人之 10 mg 試驗。

【0576】 迄今為止，所治療之患者展示投與 10 mg 及 30 mg 之化合物 B 耐受性良好，僅具有 1 級及 2 級 AE。一般而言，在單次劑量之後，化合物 B 之血漿暴露與自 10 mg 至 30 mg 之劑量成比例地增加。穩態暴露似乎以高於劑量比例之方式自 10 mg 至 30 mg 增加。所估計之約 40 小時之半衰期支持每天一次投藥。

【0577】 此書面闡述使用實例來揭示本發明(包括最佳模式)，且亦使得任一熟

習此項技術者能夠實踐本發明，包括製造及使用任何裝置或系統且實施任何所併入之方法。本發明之專利性範疇係由申請專利範圍來界定，且可包括熟習此項技術者構想出之其他實例。若此等其他實例具有與申請專利範圍之字面語言無差異之結構要素，或若其包括與申請專利範圍之字面語言具有非實質性差異之等效結構要素，則此等其他實例意欲涵蓋在申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司

<120> 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮雜環丁-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-B]呋喃-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇之固體形式及用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物之製程，包括其使用方法

<130> P34807-TW

<140>

<141>

<150> 62/719,896

<151> 2018-08-20

<150> 62/687,930

<151> 2018-06-21

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 457

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe

1 5 10 15

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn

20 25 30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly

35 40 45

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Phe Cys Val Asn Val Gly

50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu

I846704

65						70						75					80
Leu	Ala	Tyr	Tyr	His	Ser	Phe	Val	Gly	His	Gly	Thr	Glu	Ala	Ser	Ile		
				85					90					95			
Thr	Leu	Ala	Lys	Met	Ile	Leu	Asp	Arg	Ala	Pro	Lys	Asn	Met	Ser	Lys		
			100					105					110				
Val	Tyr	Phe	Gly	Leu	Gly	Gly	Ser	Asp	Ala	Asn	Glu	Thr	Asn	Val	Lys		
		115					120					125					
Leu	Ile	Trp	Tyr	Tyr	Asn	Asn	Ile	Leu	Gly	Arg	Pro	Glu	Lys	Lys	Lys		
	130					135					140						
Ile	Ile	Ser	Arg	Trp	Arg	Gly	Tyr	His	Gly	Ser	Gly	Leu	Val	Thr	Gly		
145					150					155					160		
Ser	Leu	Thr	Gly	Leu	Glu	Leu	Phe	His	Lys	Lys	Phe	Asp	Leu	Pro	Val		
				165					170					175			
Glu	Gln	Val	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Arg	Arg	Glu	Asp		
		180						185					190				
Leu	Asn	Gln	Thr	Glu	Glu	Gln	Phe	Val	Ala	His	Cys	Val	Ala	Glu	Leu		
		195					200					205					
Glu	Ala	Leu	Ile	Glu	Arg	Glu	Gly	Ala	Asp	Thr	Ile	Ala	Ala	Phe	Ile		
	210					215					220						
Gly	Glu	Pro	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ile	Val	Pro	Pro	Pro	Ala	Gly		
225					230					235					240		
Tyr	Trp	Glu	Ala	Ile	Gln	Thr	Val	Leu	Asn	Lys	His	Asp	Ile	Leu	Leu		
				245					250					255			
Val	Ala	Asp	Glu	Val	Val	Thr	Gly	Phe	Gly	Arg	Leu	Gly	Thr	Met	Phe		
			260					265					270				

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Leu Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 2

<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2
Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe
1 5 10 15

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn
 20 25 30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly
 35 40 45

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Trp Cys Val Asn Val Gly
 50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu
65 70 75 80

Leu Ala Tyr Tyr His Ser Phe Val Gly His Gly Thr Glu Ala Ser Ile
 85 90 95

Thr Leu Ala Lys Met Ile Leu Asp Arg Ala Pro Lys Asn Met Ser Lys
 100 105 110

Val Tyr Phe Gly Leu Gly Gly Ser Asp Ala Asn Glu Thr Asn Val Lys
 115 120 125

Leu Ile Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Leu Gly Arg Pro Glu Lys Lys Lys
 130 135 140

Ile Ile Ser Arg Trp Arg Gly Tyr His Gly Ser Gly Leu Val Thr Gly
145 150 155 160

Ser Leu Thr Gly Leu Glu Leu Phe His Lys Lys Phe Asp Leu Pro Val
 165 170 175

Glu Gln Val Ile His Thr Glu Ala Pro Tyr Tyr Phe Arg Arg Glu Asp
180 185 190

Leu Asn Gln Thr Glu Glu Gln Phe Val Ala His Cys Val Ala Glu Leu
195 200 205

Glu Ala Leu Ile Glu Arg Glu Gly Ala Asp Thr Ile Ala Ala Phe Ile
210 215 220

Gly Glu Pro Ile Leu Gly Ala Gly Gly Ile Val Pro Pro Pro Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Trp Glu Ala Ile Gln Thr Val Leu Asn Lys His Asp Ile Leu Leu
245 250 255

Val Ala Asp Glu Val Val Thr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Thr Met Phe
260 265 270

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Leu Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 3
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe
1 5 10 15

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn
20 25 30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly
35 40 45

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Phe Cys Val Asn Val Gly
50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu

65					70						75					80
Leu	Ala	Tyr	Tyr	His	Ala	Phe	Val	Gly	His	Gly	Thr	Glu	Ala	Ser	Ile	
				85					90					95		
Thr	Leu	Ala	Lys	Met	Ile	Leu	Asp	Arg	Ala	Pro	Lys	Asn	Met	Ser	Lys	
			100					105					110			
Val	Tyr	Phe	Gly	Leu	Gly	Gly	Ser	Asp	Ala	Asn	Glu	Thr	Asn	Val	Lys	
		115					120					125				
Leu	Ile	Trp	Tyr	Tyr	Asn	Asn	Ile	Leu	Gly	Arg	Pro	Glu	Lys	Lys	Lys	
	130					135					140					
Ile	Ile	Ser	Arg	Trp	Arg	Gly	Phe	His	Gly	Ser	Gly	Leu	Val	Thr	Gly	
145					150					155					160	
Ser	Leu	Thr	Gly	Leu	Glu	Leu	Phe	His	Lys	Lys	Phe	Asp	Leu	Pro	Val	
			165						170					175		
Glu	Gln	Val	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Arg	Arg	Glu	Asp	
		180						185					190			
Leu	Asn	Gln	Thr	Glu	Glu	Gln	Phe	Val	Ala	His	Cys	Val	Ala	Glu	Leu	
		195					200					205				
Glu	Ala	Leu	Ile	Glu	Arg	Glu	Gly	Ala	Asp	Thr	Ile	Ala	Ala	Phe	Ile	
	210					215					220					
Gly	Glu	Pro	Ile	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Met	Val	Pro	Pro	Pro	Ala	Gly	
225					230					235					240	
Tyr	Trp	Glu	Ala	Ile	Gln	Thr	Val	Leu	Asn	Lys	His	Asp	Ile	Leu	Leu	
			245						250					255		
Val	Ala	Asp	Glu	Val	Val	Thr	Gly	Phe	Gly	Arg	Leu	Gly	Thr	Met	Phe	
			260					265					270			

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Met Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 4

<211> 464

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4

Met Ala Thr Ile Thr Asn His Met Pro Thr Ala Glu Leu Gln Ala Leu

1 5 10 15

Asp Ala Ala His His Leu His Pro Phe Ser Ala Asn Asn Ala Leu Gly

20 25 30

Glu Glu Gly Thr Arg Val Ile Thr Arg Ala Arg Gly Val Trp Leu Asn

35 40 45

Asp Ser Ala Leu Ala Gln Lys Leu Ala Glu Leu Ala Gly Leu Trp Cys

50 55 60

Val Asn Ile Gly Tyr Gly Arg Asp Glu Leu Ala Glu Val Ala Ala Arg

65 70 75 80

Gln Met Arg Glu Leu Pro Tyr Tyr Asn Thr Phe Phe Lys Thr Thr His

85 90 95

Val Pro Ala Ile Ala Leu Ala Gln Lys Leu Ala Glu Leu Ala Pro Gly

100 105 110

Asp Leu Asn His Val Phe Phe Ala Gly Gly Gly Ser Glu Ala Asn Asp

115 120 125

Thr Asn Ile Arg Met Val Arg Thr Tyr Trp Gln Asn Lys Gly Gln Pro

130 135 140

Glu Lys Thr Val Ile Ile Ser Arg Lys Asn Ala Tyr His Gly Ser Thr

145 150 155 160

Val Ala Ser Ser Ala Leu Gly Gly Met Ala Gly Met His Ala Gln Ser

165 170 175

Gly Leu Ile Pro Asp Val His His Ile Asn Gln Pro Asn Trp Trp Ala
180 185 190

Glu Gly Gly Asp Met Asp Pro Glu Glu Phe Gly Leu Ala Arg Ala Arg
195 200 205

Glu Leu Glu Glu Ala Ile Leu Glu Leu Gly Glu Asn Arg Val Ala Ala
210 215 220

Phe Ile Ala Glu Pro Val Gln Gly Ala Gly Gly Val Ile Val Ala Pro
225 230 235 240

Asp Ser Tyr Trp Pro Glu Ile Gln Arg Ile Cys Asp Lys Tyr Asp Ile
245 250 255

Leu Leu Ile Ala Asp Glu Val Val Cys Gly Phe Gly Arg Thr Gly Asn
260 265 270

Trp Phe Gly Thr Gln Thr Met Gly Ile Arg Pro His Ile Met Thr Ile
275 280 285

Ala Lys Gly Leu Ser Ser Gly Tyr Ala Pro Ile Gly Gly Ser Ile Val
290 295 300

Cys Asp Glu Val Ala His Val Ile Gly Lys Asp Glu Phe Asn His Gly
305 310 315 320

Tyr Thr Tyr Ser Gly His Pro Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Glu Asn
325 330 335

Leu Arg Ile Leu Glu Glu Glu Asn Ile Leu Asp His Val Arg Asn Val
340 345 350

Ala Ala Pro Tyr Leu Lys Glu Lys Trp Glu Ala Leu Thr Asp His Pro
355 360 365

Leu Val Gly Glu Ala Lys Ile Val Gly Met Met Ala Ser Ile Ala Leu
370 375 380

Thr Pro Asn Lys Ala Ser Arg Ala Lys Phe Ala Ser Glu Pro Gly Thr
385 390 395 400

Ile Gly Tyr Ile Cys Arg Glu Arg Cys Phe Ala Asn Asn Leu Ile Met
405 410 415

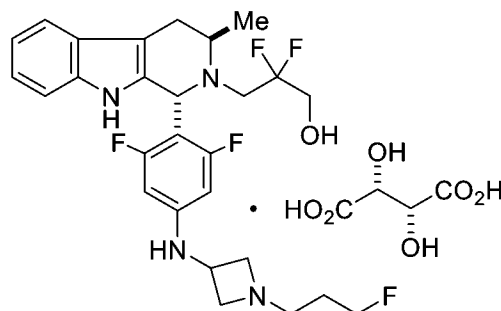
Arg His Val Gly Asp Arg Met Ile Ile Ser Pro Pro Leu Val Ile Thr
420 425 430

Pro Ala Glu Ile Asp Glu Met Phe Val Arg Ile Arg Lys Ser Leu Asp
435 440 445

Glu Ala Gln Ala Glu Ile Glu Lys Gln Gly Leu Met Lys Ser Ala Ala
450 455 460

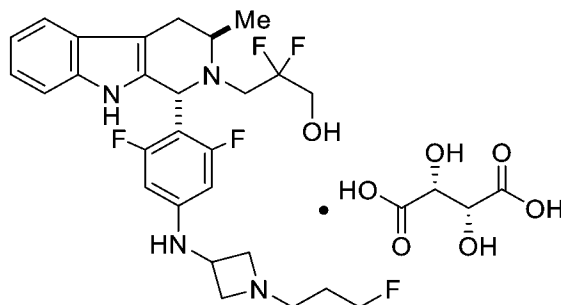
【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種化合物，其具有以下結構：



B。

【第 2 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 A，



B

其具有包含在 19.32、20.26、21.63、23.28 或 24.81 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 處之峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 3 項】如申請專利範圍第 2 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個使用 CuK α 輻射在大約 4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81 或 25.96 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

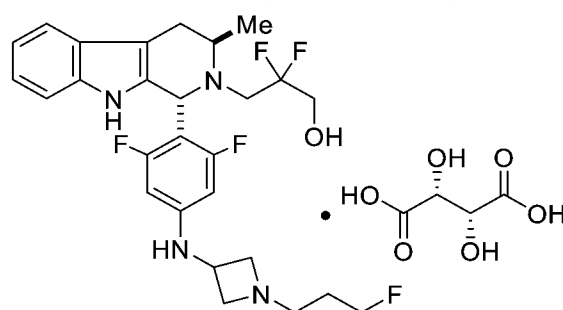
【第 4 項】如申請專利範圍第 2 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具

有實質上如圖 1 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 5 項】如申請專利範圍第 2 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 10 個或更多個使用 CuK α 輻射在大約 4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81 或 25.96 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 6 項】如申請專利範圍第 2 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有使用 CuK α 輻射在大約 4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81 及 25.96 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 7 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 B，



B

其具有包含在 11.49、12.54、19.16、19.42 或 $24.67 \pm 0.1^\circ 2\theta$ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 處之峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 8 項】如申請專利範圍第 7 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個使用 CuK α

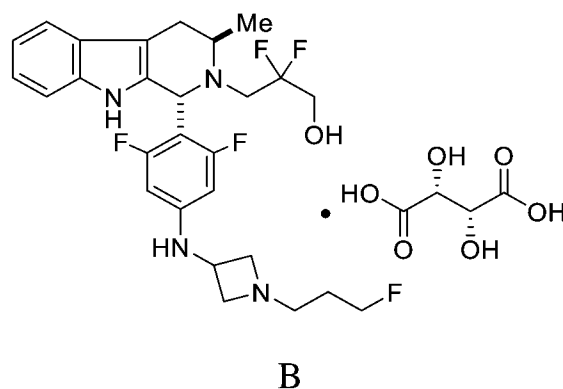
輻射在大約 7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07 或 25.91 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 9 項】如申請專利範圍第 7 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有實質上如圖 4 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 10 項】如申請專利範圍第 7 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 10 個或更多個使用 CuK α 輻射在大約 7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07 或 25.91 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

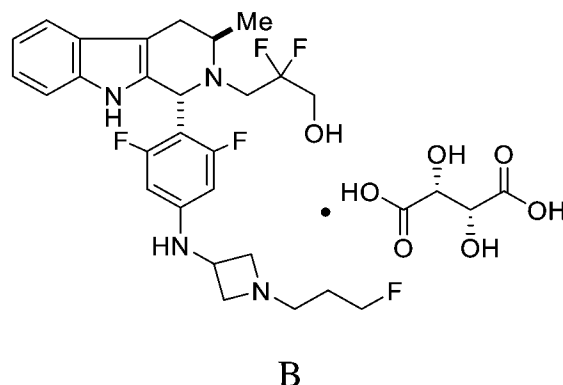
【第 11 項】如申請專利範圍第 7 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有使用 CuK α 輻射在大約 7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07 及 25.91 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 12 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 C，



其具有實質上如圖 10 中所示之形式 C 的 X 射線粉末繞射圖案。

【第 13 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 D，



其具有包含在 11.31、15.70、16.54、19.10 或 $22.76 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 處之峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 14 項】如申請專利範圍第 13 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射在大約 7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33 或 23.56 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

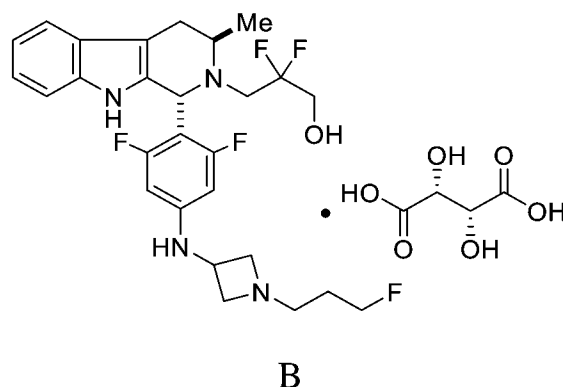
【第 15 項】如申請專利範圍第 13 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有實質上如圖 12 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 16 項】如申請專利範圍第 13 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 10 個或更多個使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射在大約 7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33 或 23.56 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 17 項】如申請專利範圍第 13 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式

具有含有使用 CuK α 輻射在大約 7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33 及 23.56 ($\pm 0.1^\circ$ 2 θ) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

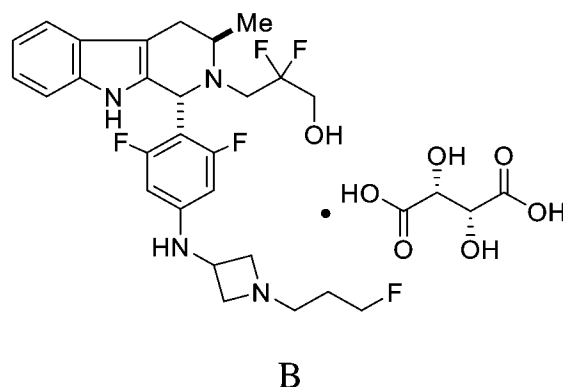
【第 18 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 E，



B

其具有實質上如圖 14 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 19 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 F，



B

其具有包含在 12.52、15.90、19.66、20.65 或 $24.99 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 處之峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 20 項】如申請專利範圍第 19 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個使用 CuK α 輻射在大約 3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、

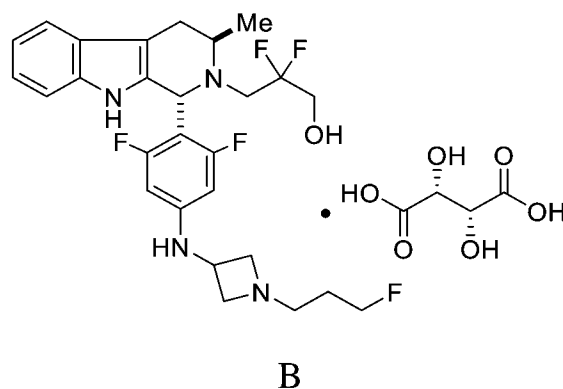
第 5 頁(發明申請專利範圍)

21.16、21.28、21.95、22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67 或 24.99 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$)之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 21 項】如申請專利範圍第 19 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有實質上如圖 16 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 22 項】如申請專利範圍第 19 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有使用 CuK α 輻射在大約 3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、21.16、21.28、21.95、22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67 及 24.99 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$)之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 23 項】一種包含化合物 B 之晶體形式，其為形式 G，



其具有包含在 11.46、12.51、19.29、19.42 或 $20.23 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 處之峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 24 項】如申請專利範圍第 23 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個使用 CuK α 輻射在大約 7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04 或 25.88 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$)之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線

粉末繞射圖案。

【第 25 項】如申請專利範圍第 23 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有實質上如圖 19 中所示之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 26 項】如申請專利範圍第 23 項之晶體形式，其中該化合物 B 之晶體形式具有含有使用 CuK α 輻射在大約 7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04 及 25.88 ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) 之特徵性 X 射線粉末繞射峰之 X 射線粉末繞射圖案。

【第 27 項】一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或如申請專利範圍第 2 項至第 26 項中任一項之晶體形式及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第 28 項】一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、如申請專利範圍第 2 項至第 26 項中任一項之晶體形式或如申請專利範圍第 27 項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療患有肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌之患者之該等癌症之藥物。

【第 29 項】一種如申請專利範圍第 1 項之化合物、如申請專利範圍第 2 項至第 26 項中任一項之晶體形式或如申請專利範圍第 27 項之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療乳癌患者之乳癌之藥物。

【第 30 項】如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該乳癌係激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌或三陰性乳癌。

【第 31 項】如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該乳癌係轉移性乳癌。

【第 32 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該藥物係作為輔助療法之組分投與。

【第 33 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該藥物係作為前導性療法之組分投與。

【第 34 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該乳癌係階段 0、I、II、III 或 IV。

【第 35 項】如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該激素受體陽性乳癌係 HER2 陰性的。

【第 36 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該患者已用一或多種抗癌劑或放射療法進行先前治療。

【第 37 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該患者在用該藥物治療之前已進行手術。

【第 38 項】如申請專利範圍第 29 項至第 31 項中任一項之用途，其中該藥物進一步包含抗癌劑或係與放射療法、激素療法或抗癌劑中之一或多者組合投與。

【第 39 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中抗癌劑包含以下各項中之一或多者：多柔比星(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星(epirubicin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、長春瑞濱(vinorelbine)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、伊沙匹隆(ixabepilone)、艾瑞布林(eribulin)、奧拉帕尼(olaparib)、胺甲喋呤(methotrexate)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、托瑞米芬(toremifene)、來曲唑(letrozole)、他莫昔芬(tamoxifen)、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺

(bicalutamide)、拉帕替尼(lapatinib)、長春鹼(vinblastine)、戈舍瑞林(goserelin)、柳培林(leuprolide)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、非格司亭(filgrastim)、維奈托克(venetoclax)。

【第 40 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑包含以下各項中之一或多者：AKT 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、PARP 抑制劑、芳香酶抑制劑。

【第 41 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑係阿貝西尼(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)或帕博西尼(palbociclib)。

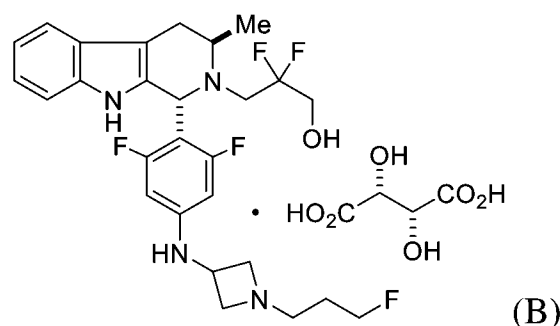
【第 42 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑係帕他色替(ipatasertib)。

【第 43 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑係依維莫司(everolimus)或氟維司群(fulvestrant)。

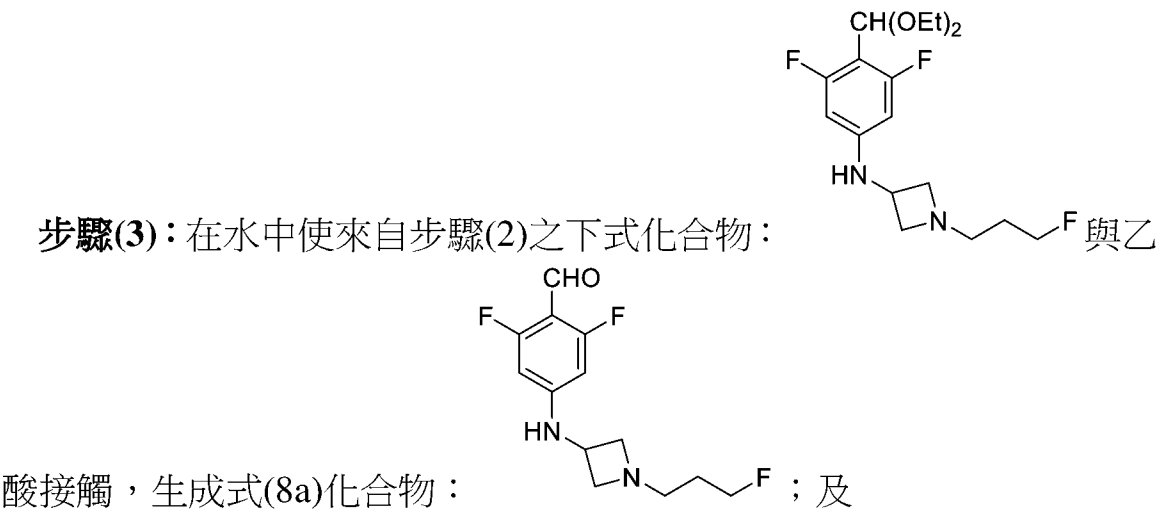
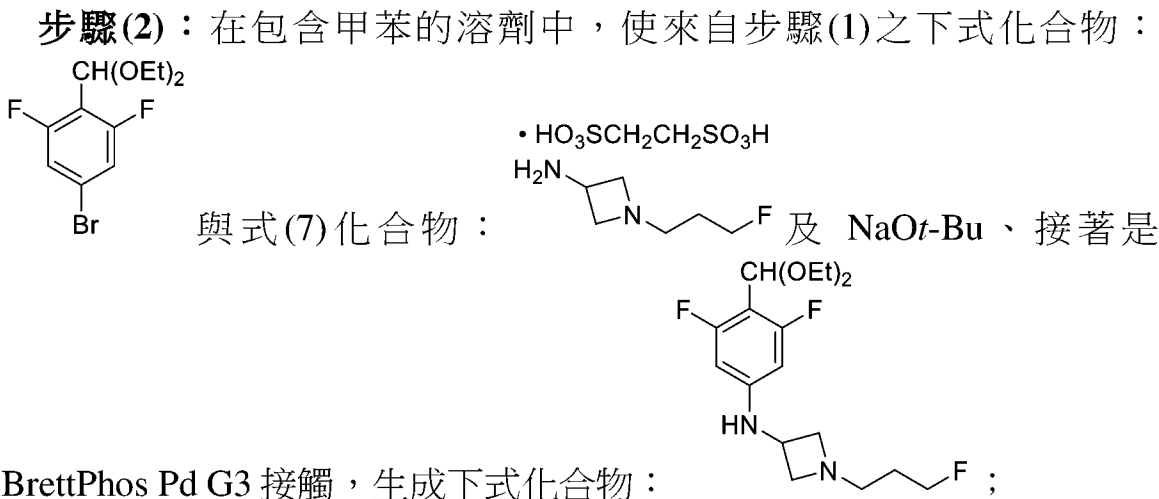
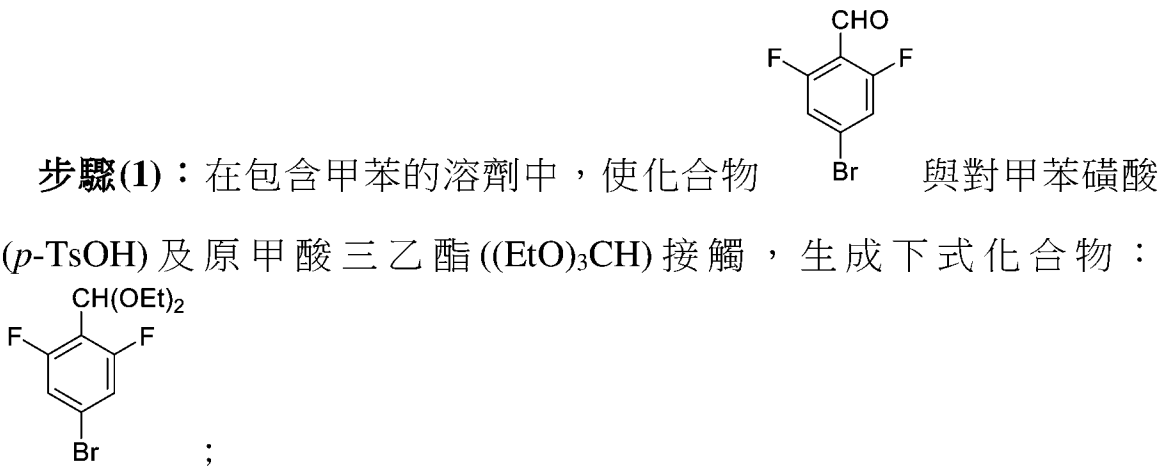
【第 44 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑係阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)或阿替珠單抗(atezolizumab)。

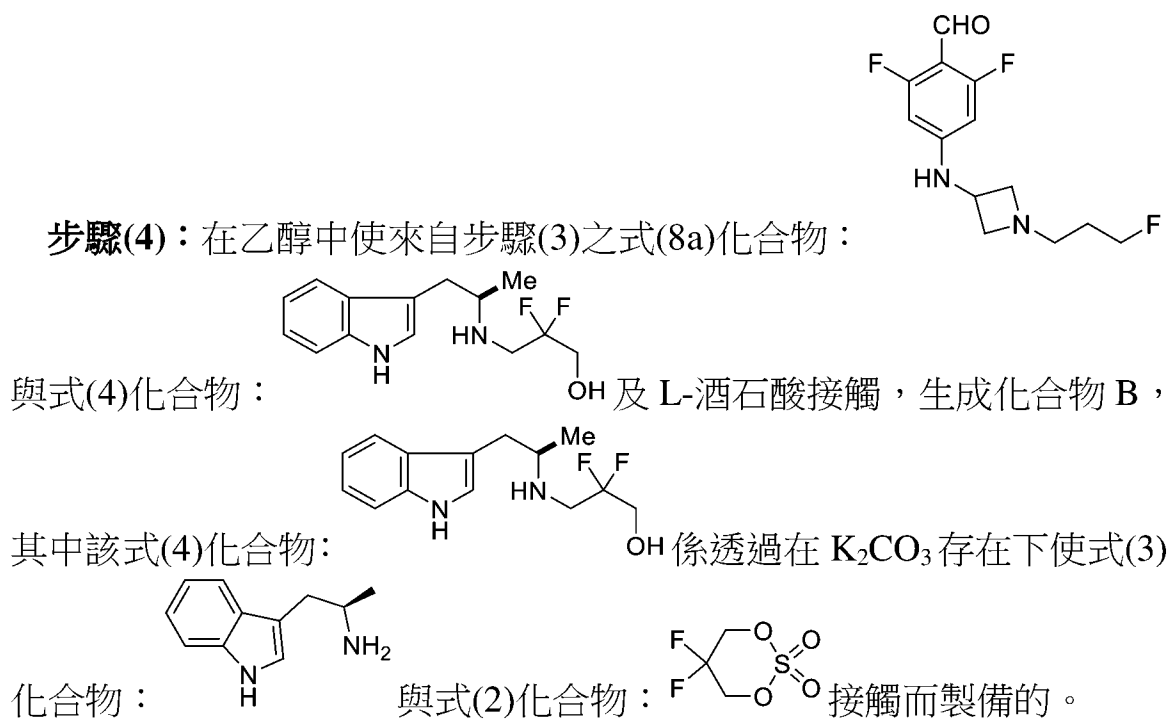
【第 45 項】如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該抗癌劑係阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)或其組合。

【第 46 項】一種用於製備化合物 B 之方法，

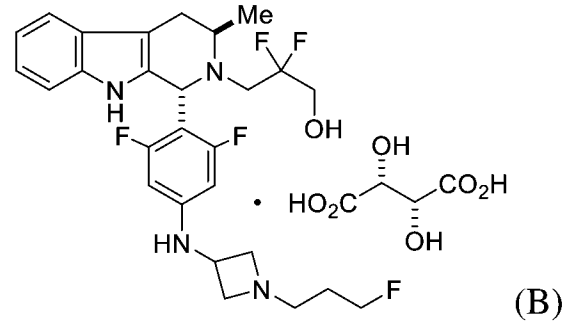


其中該方法包含以下步驟：

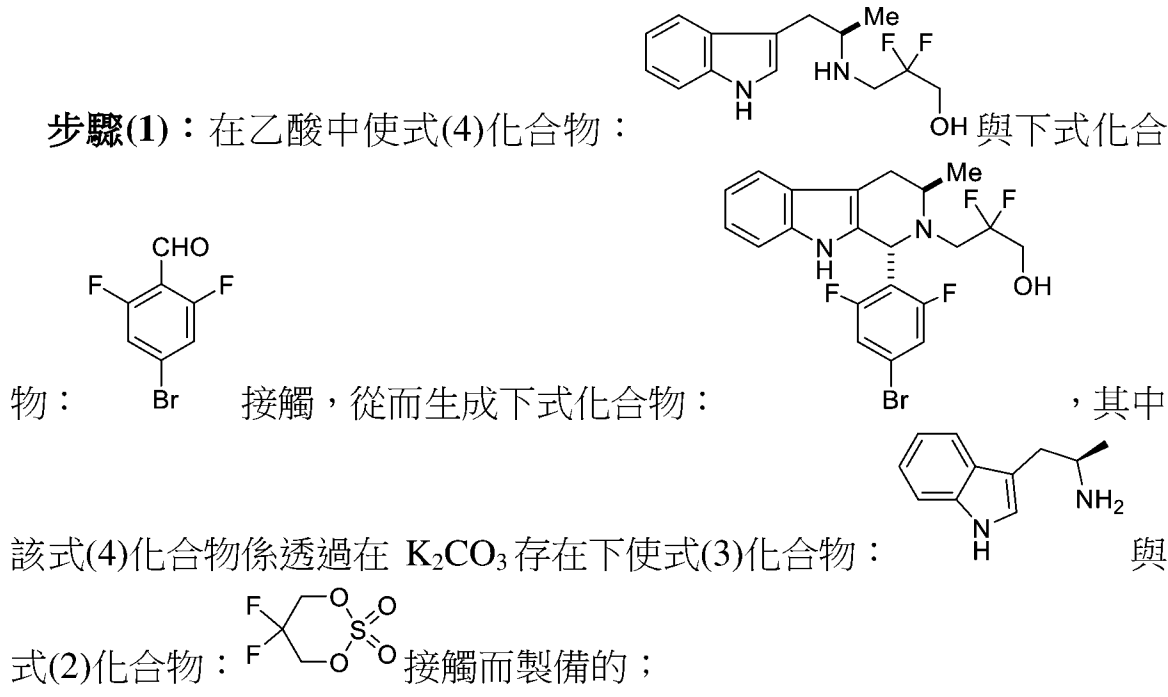




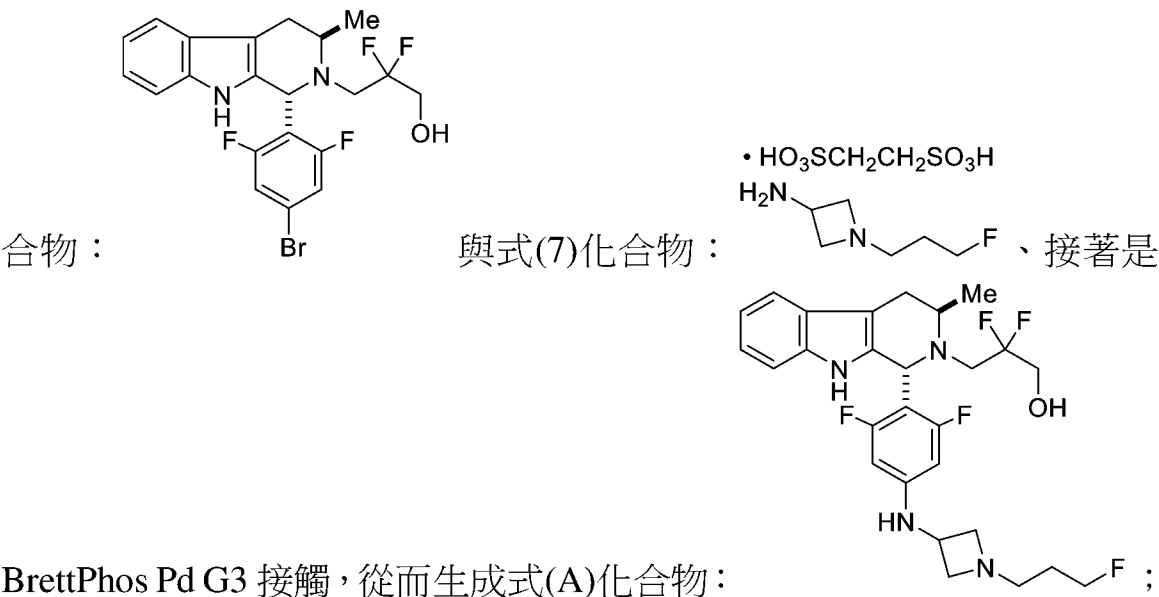
【第 47 項】一種用於製備化合物 B 之方法，



其中該方法包含以下步驟：



步驟(2)：在 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在下，使下式化

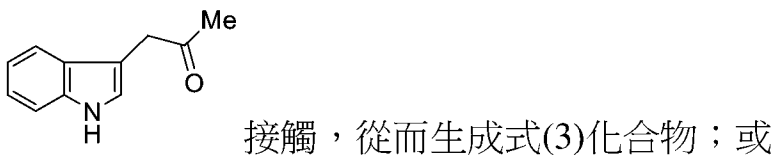


步驟(3)：使來自步驟(2)之式(A)化合物與(2*R*-3*R*)-酒石酸接觸，從而生
成化合物 B。

- 【第 48 項】如申請專利範圍第 46 項或第 47 項之方法，其中該方法進一步包含
使化合物 B 於甲醇及乙醇中重結晶。
- 【第 49 項】如申請專利範圍第 46 項或第 47 項之方法，其中該方法進一步包含
使化合物 B 於 MTBE、水、NaOH 及乙醇中重結晶。
- 【第 50 項】如申請專利範圍第 46 項或第 47 項之方法，其中式(3)化合物係根據
方案 E 來合成，其中方案 E 包含包括以下步驟之一的方法：

選項 1：

步驟(1)：在包含異丙胺的緩衝液中使胺基轉移酶與式(XXI)化合物：



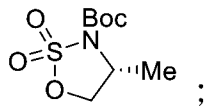
選項 2：

步驟(1)：使下式化合物：

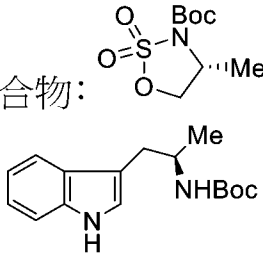
與 SOCl₂、咪唑及三甲胺(TEA)

接觸；

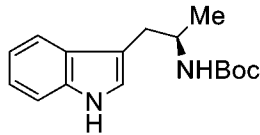
步驟(2)：使步驟(1)的混合物與 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 接觸，然後加入過硫酸氫鉀複合鹽，從而生成下式化合物：



步驟(3)：使步驟(2)的下式化合物：



接觸，從而生成下式化合物：

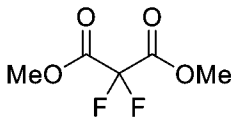


步驟(4)：使步驟(3)的下式化合物：

【第 51 項】如申請專利範圍第 50 項之方法，其中胺基轉移酶包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:4。

【第 52 項】如申請專利範圍第 46 項或第 47 項之方法，其中式(2)化合物係根據包含以下步驟之方法來合成：

步驟(1)：使下式化合物：

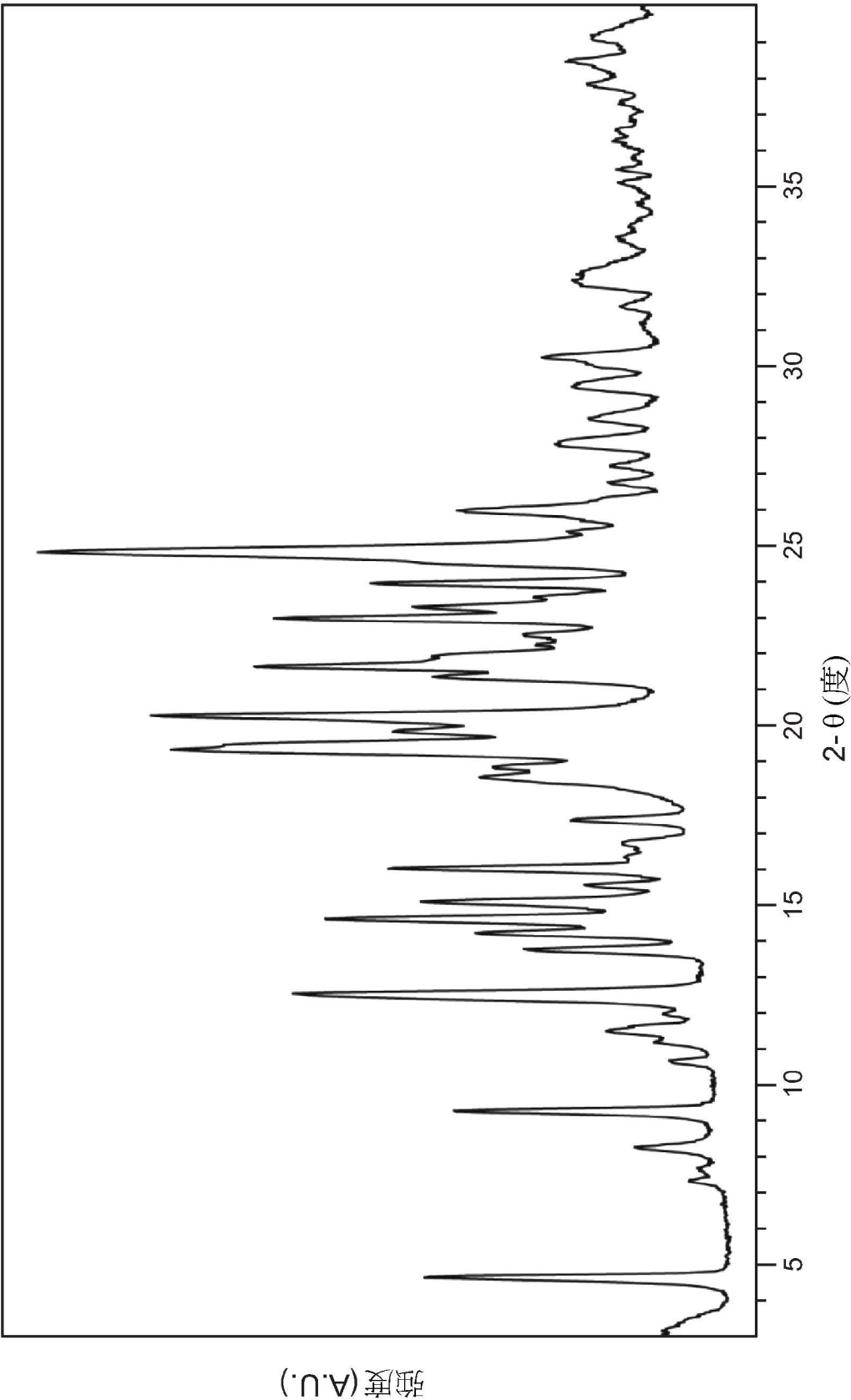


(1)化合物：

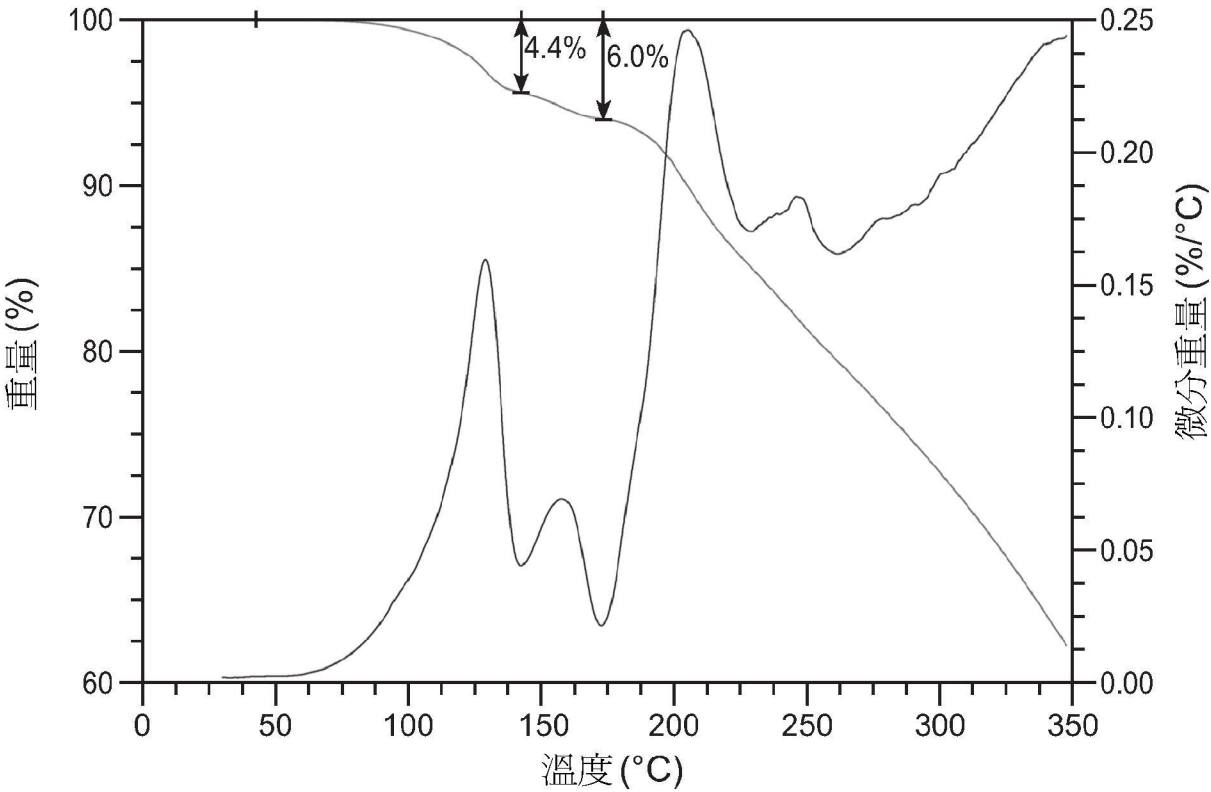


步驟(2)：使式(1)化合物與 SOCl_2 、 NaClO 及 NiCl_2 接觸，從而合成式(2)化合物。

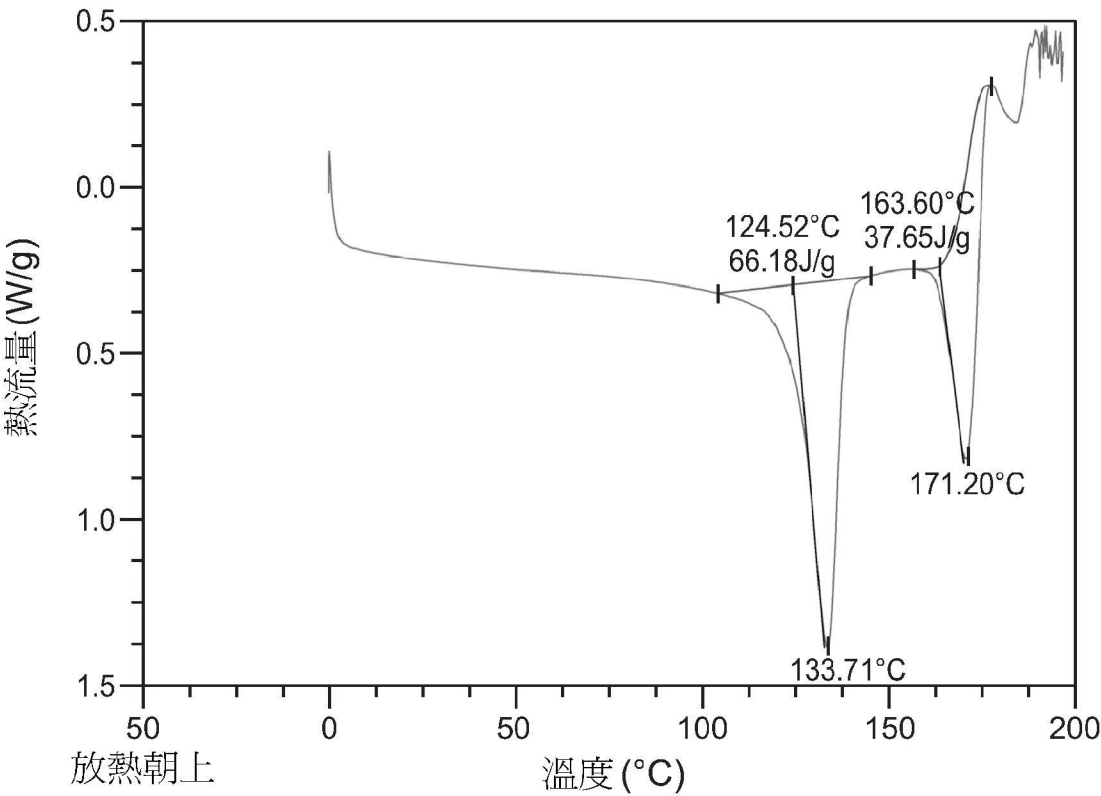
【發明圖式】



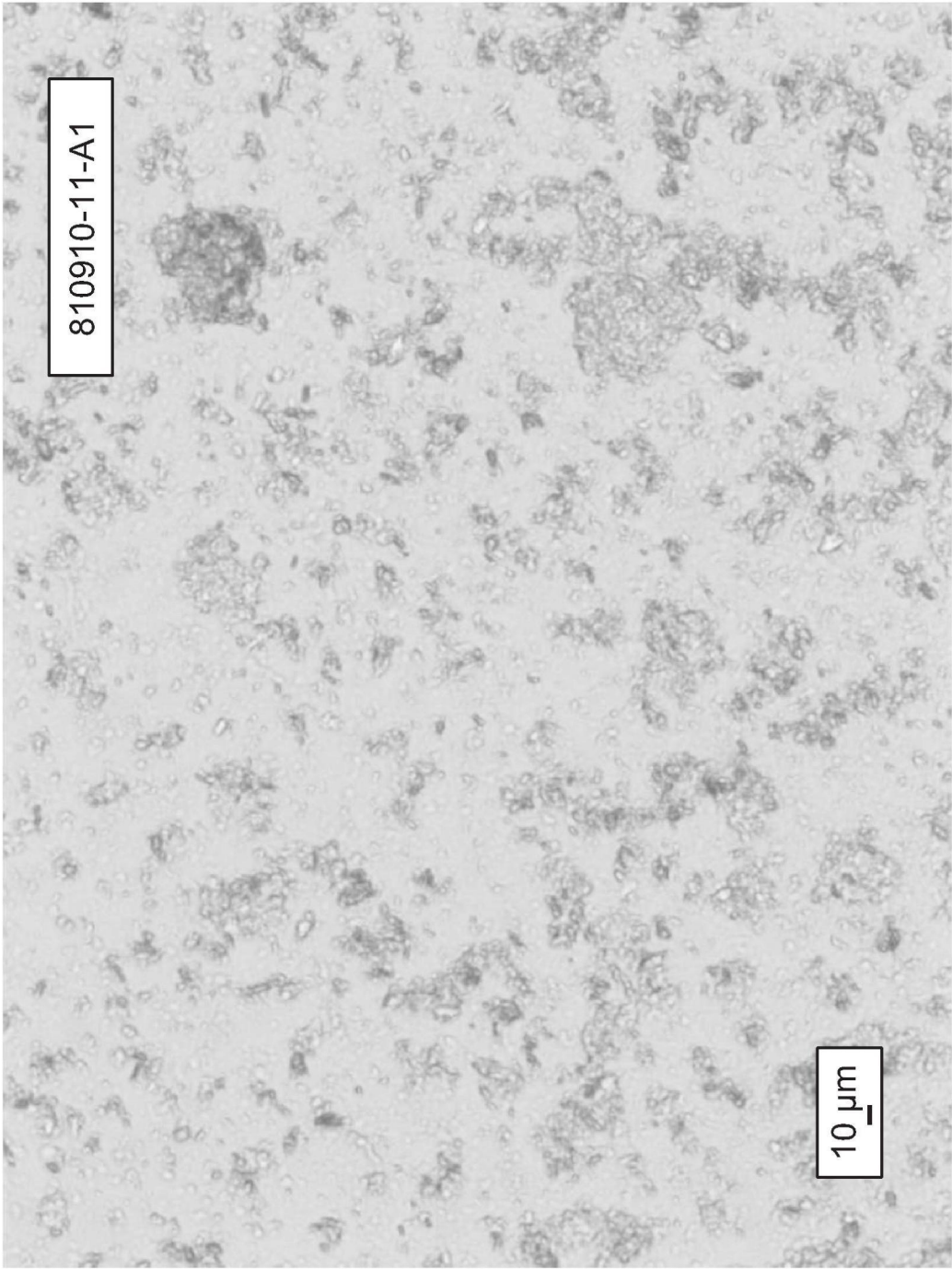
【圖 1】



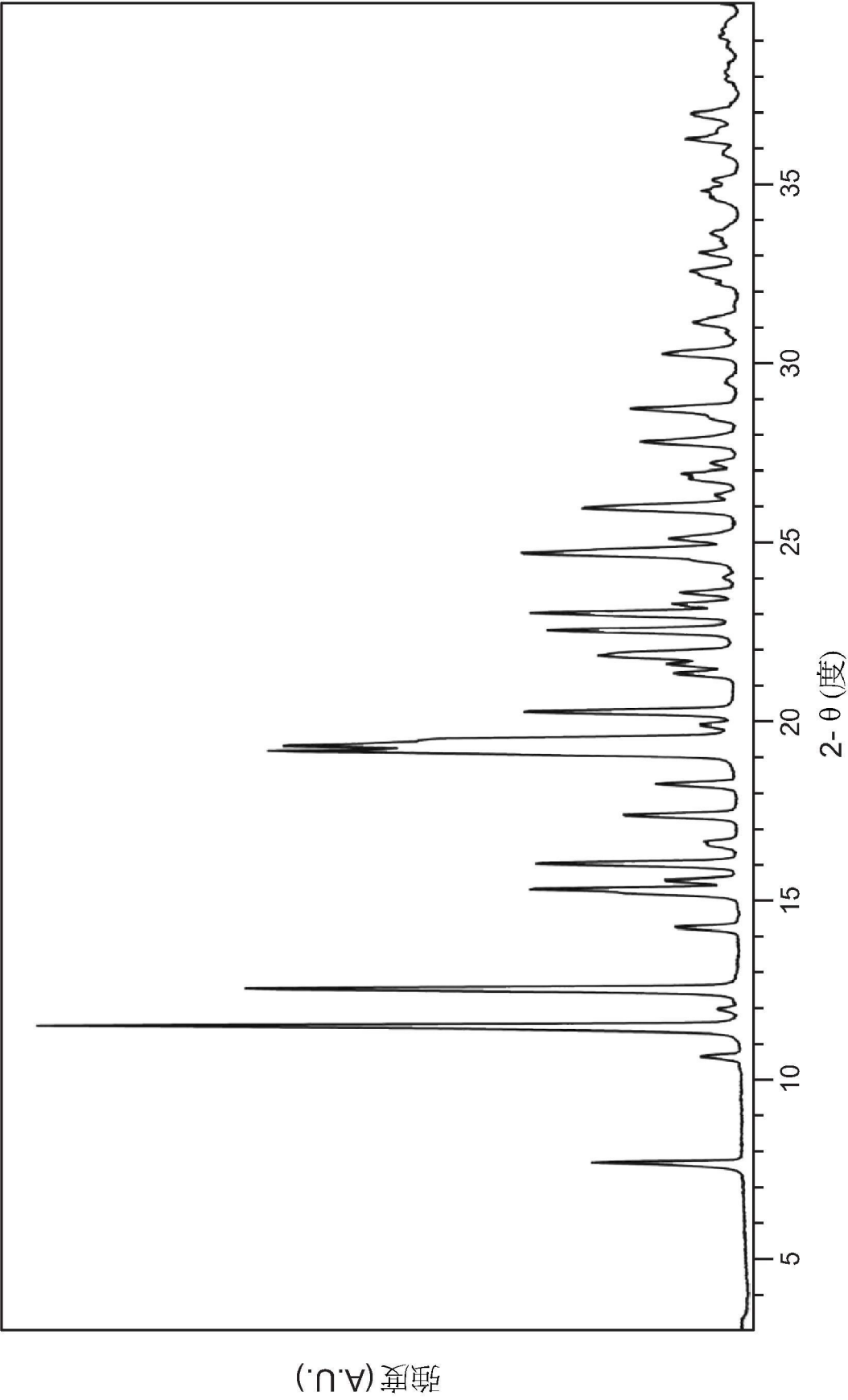
【圖 2A】



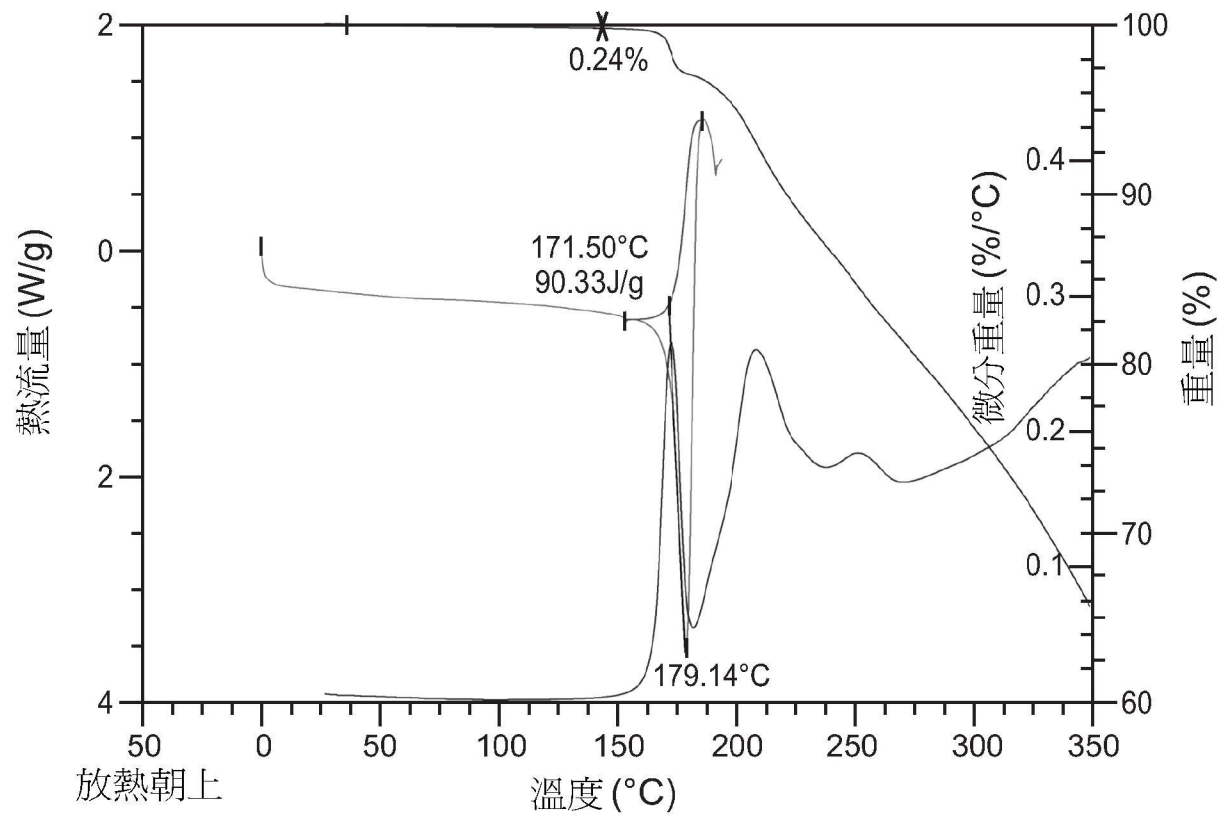
【圖 2B】



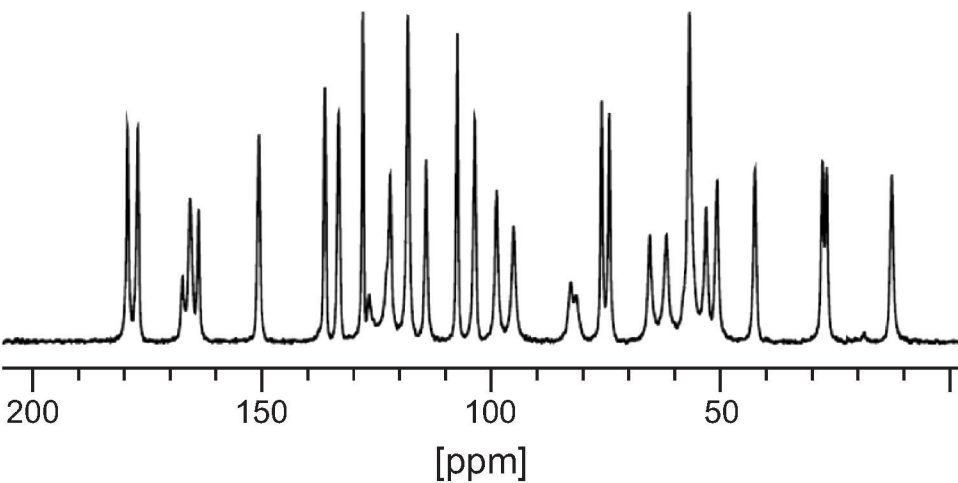
【圖 3】



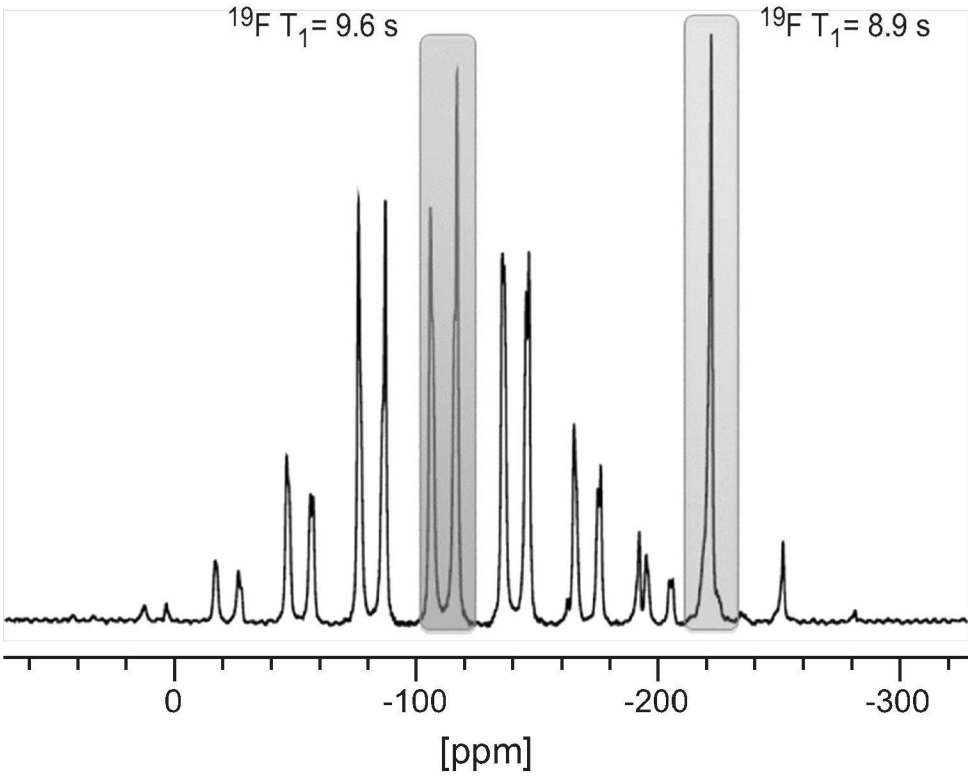
【圖 4】



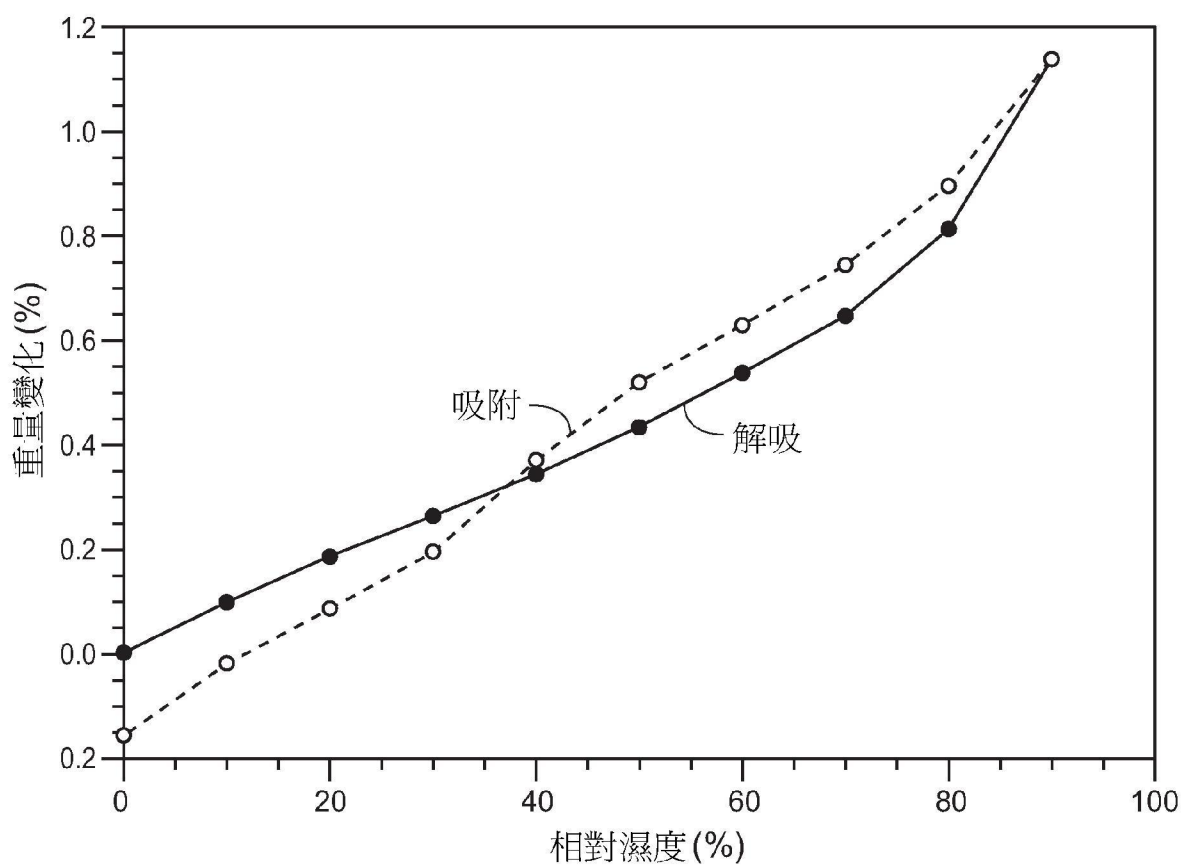
【圖 5】



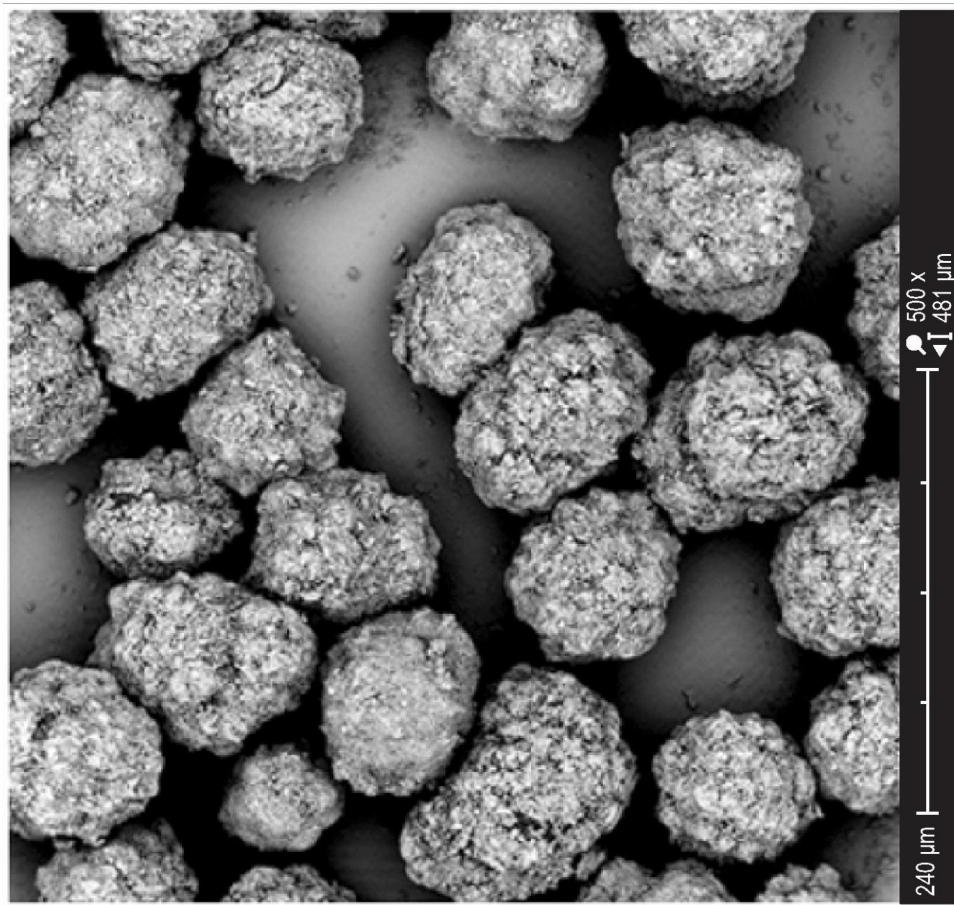
【圖 6】



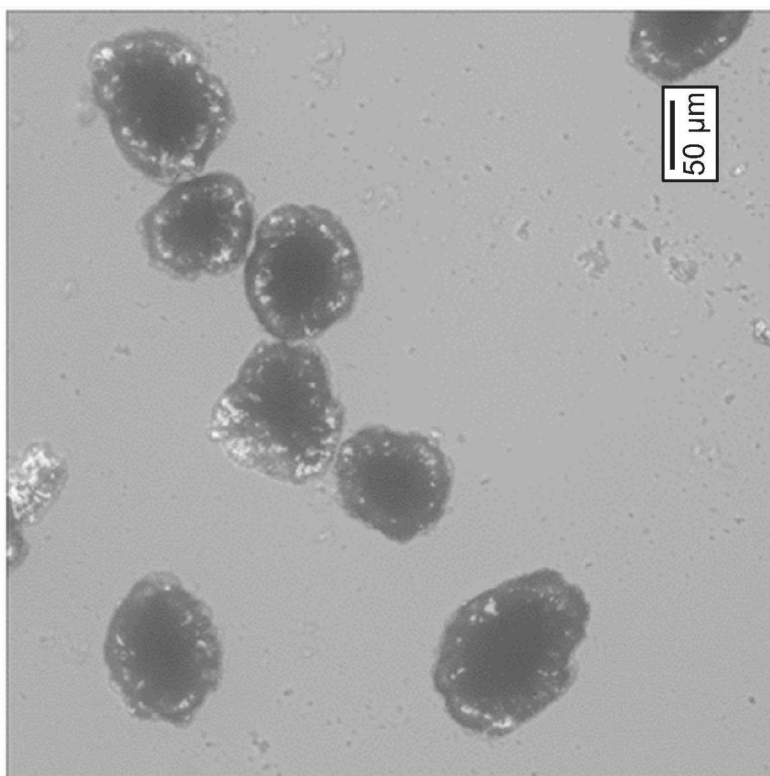
【圖 7】



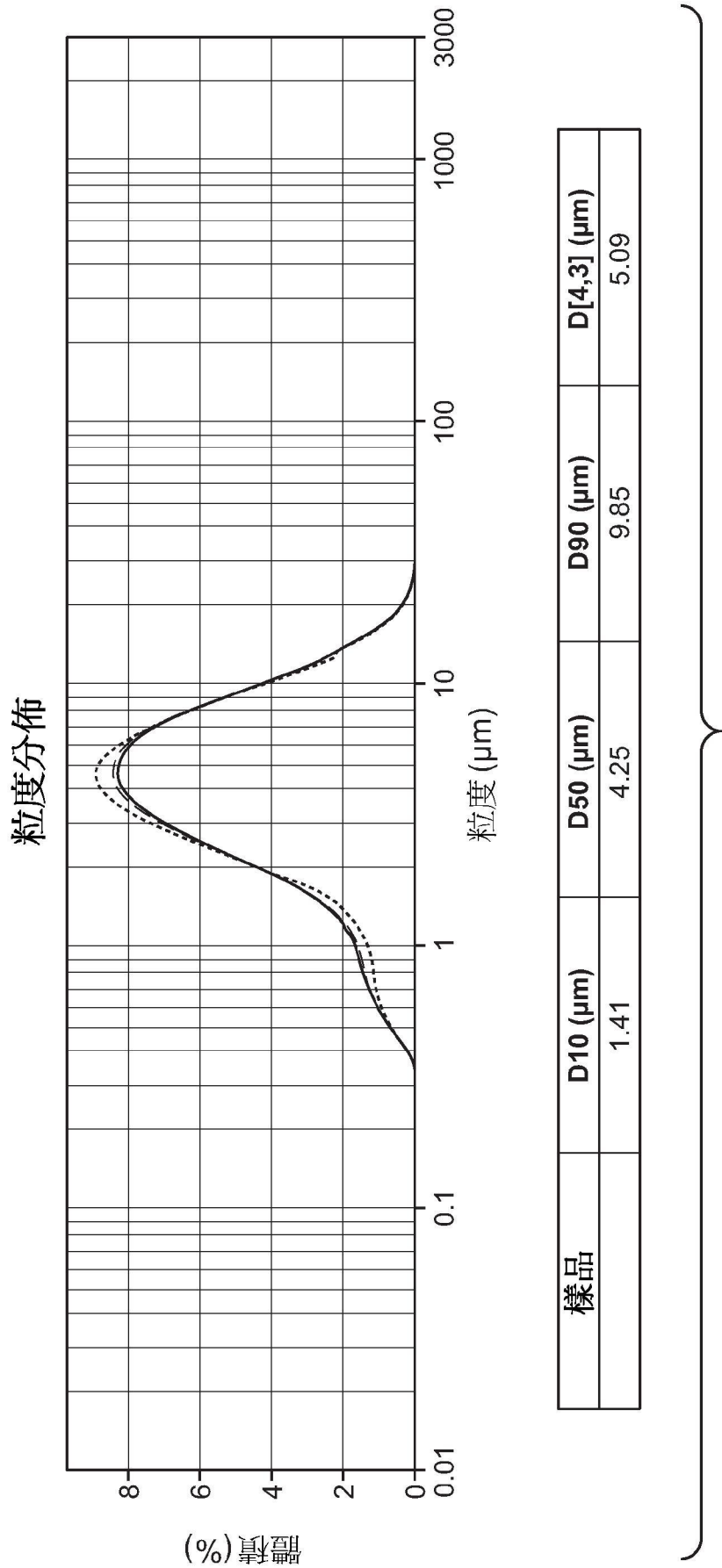
【圖 8】



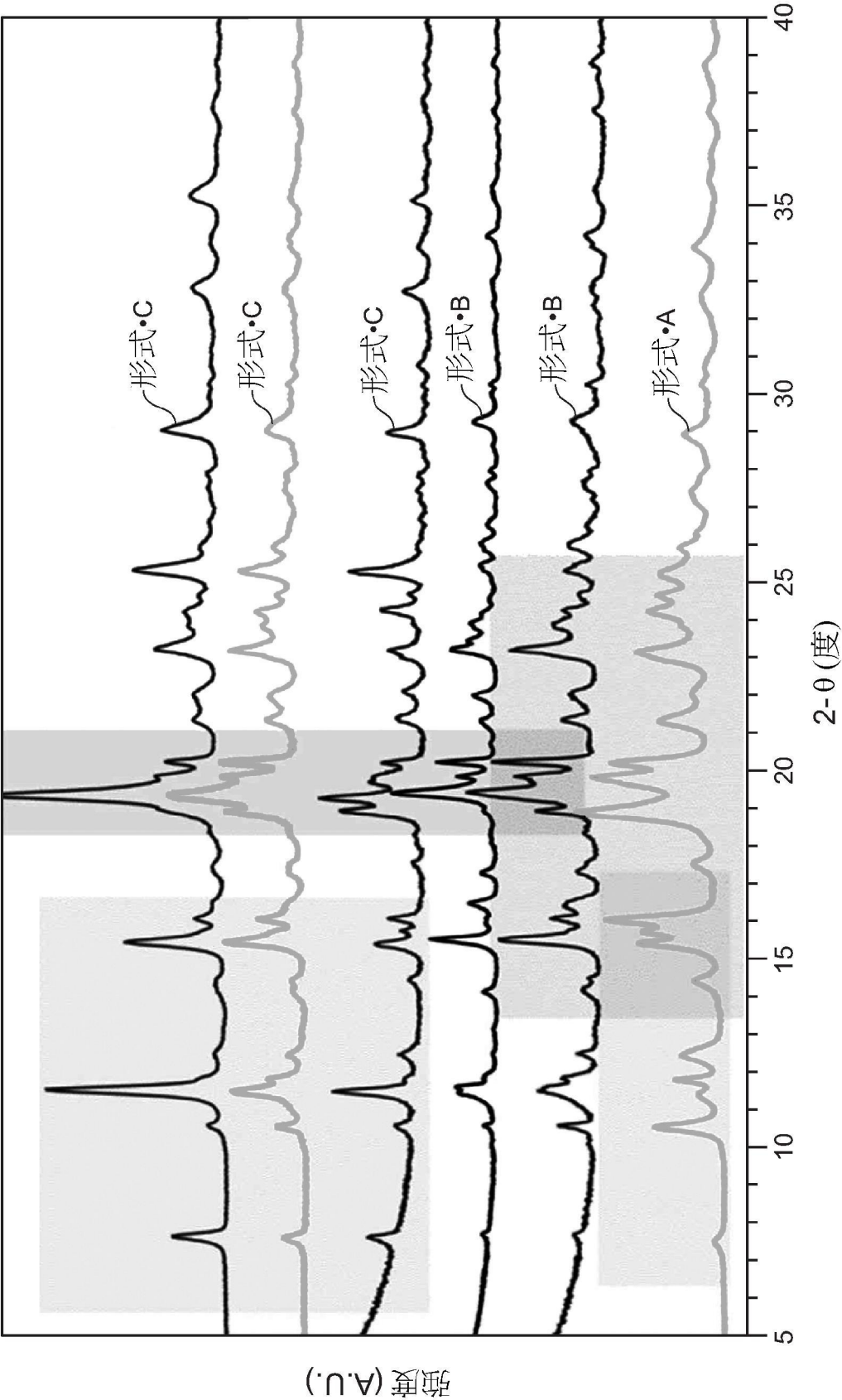
【圖 9A】



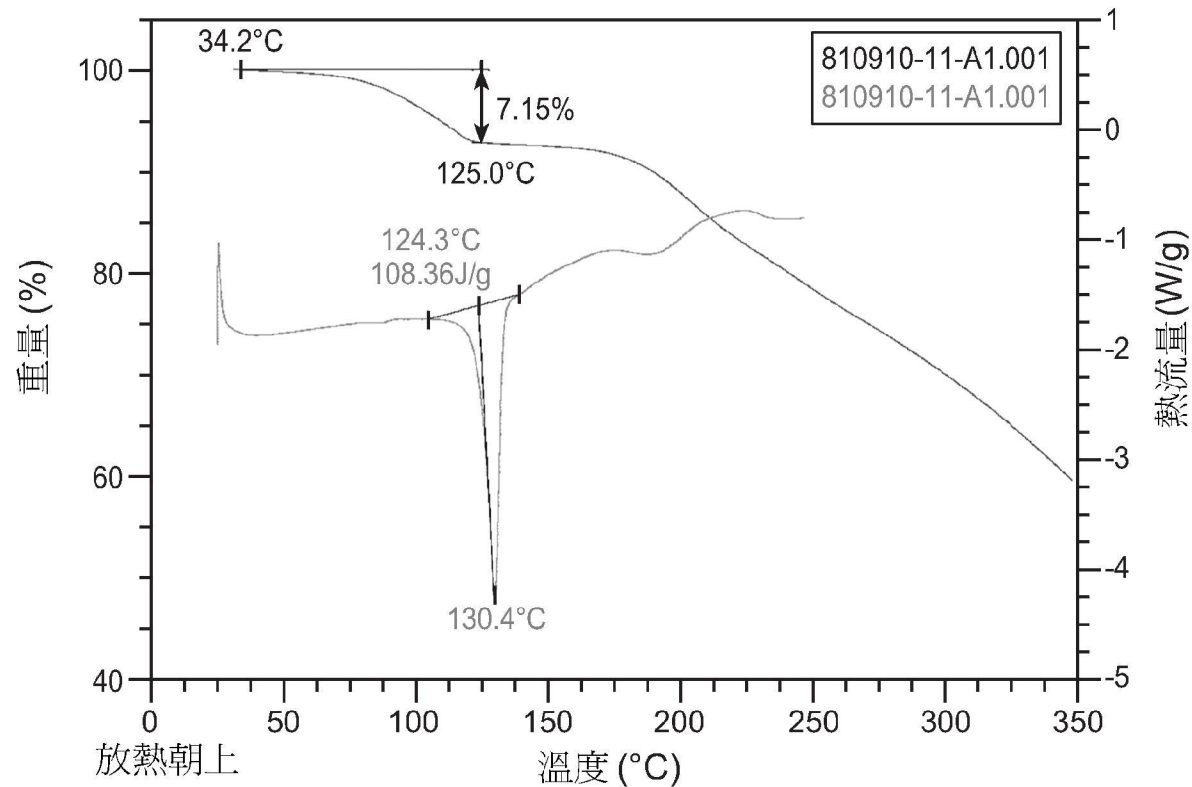
【圖 9B】



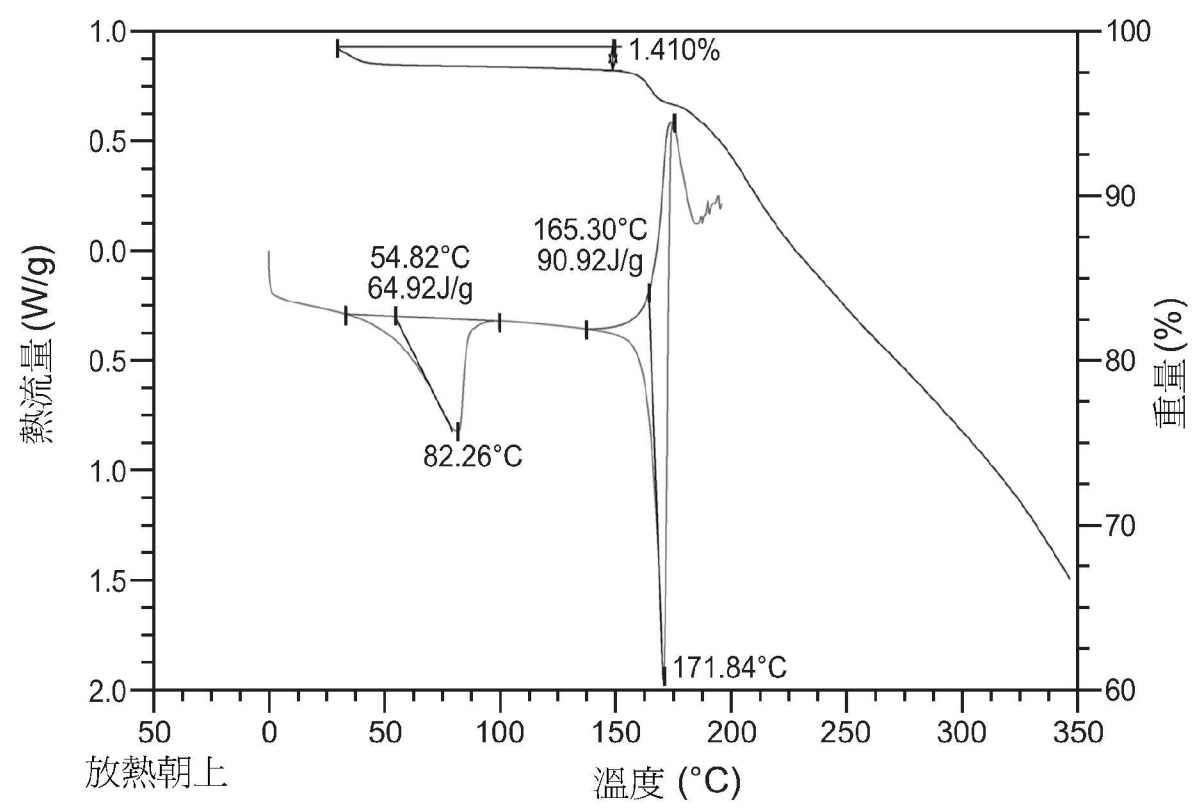
【圖 9C】



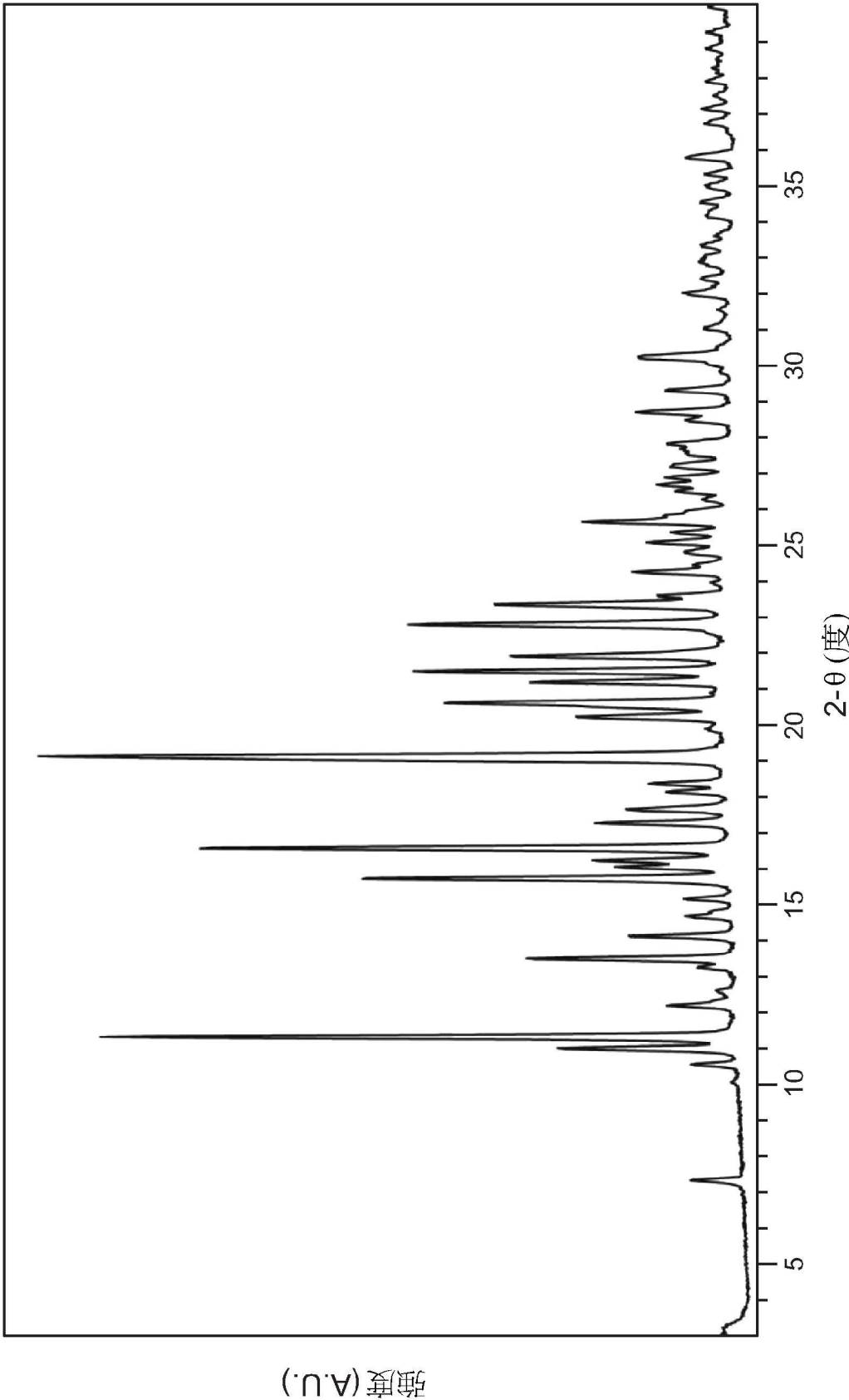
【圖 10】



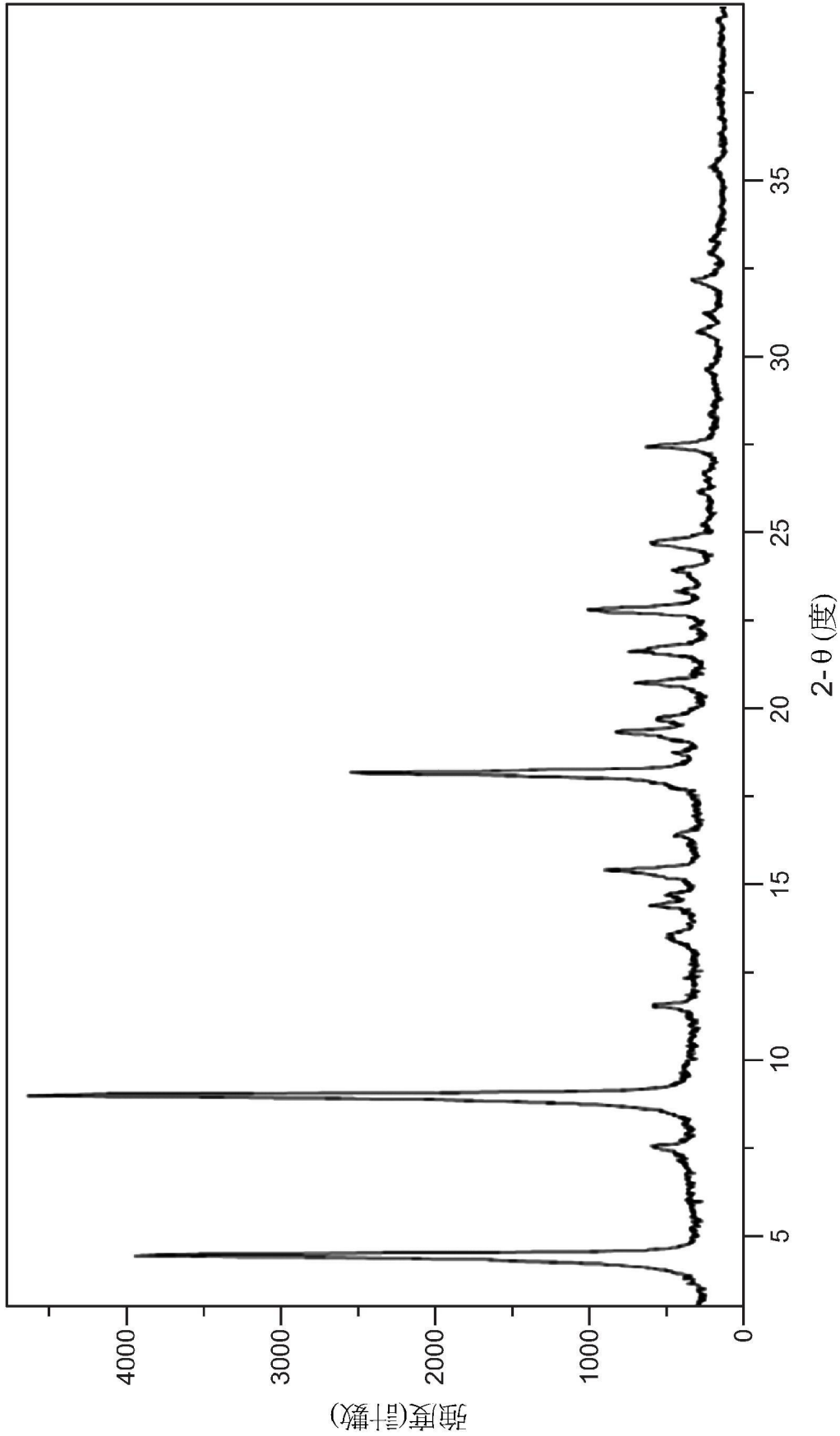
【圖 11】



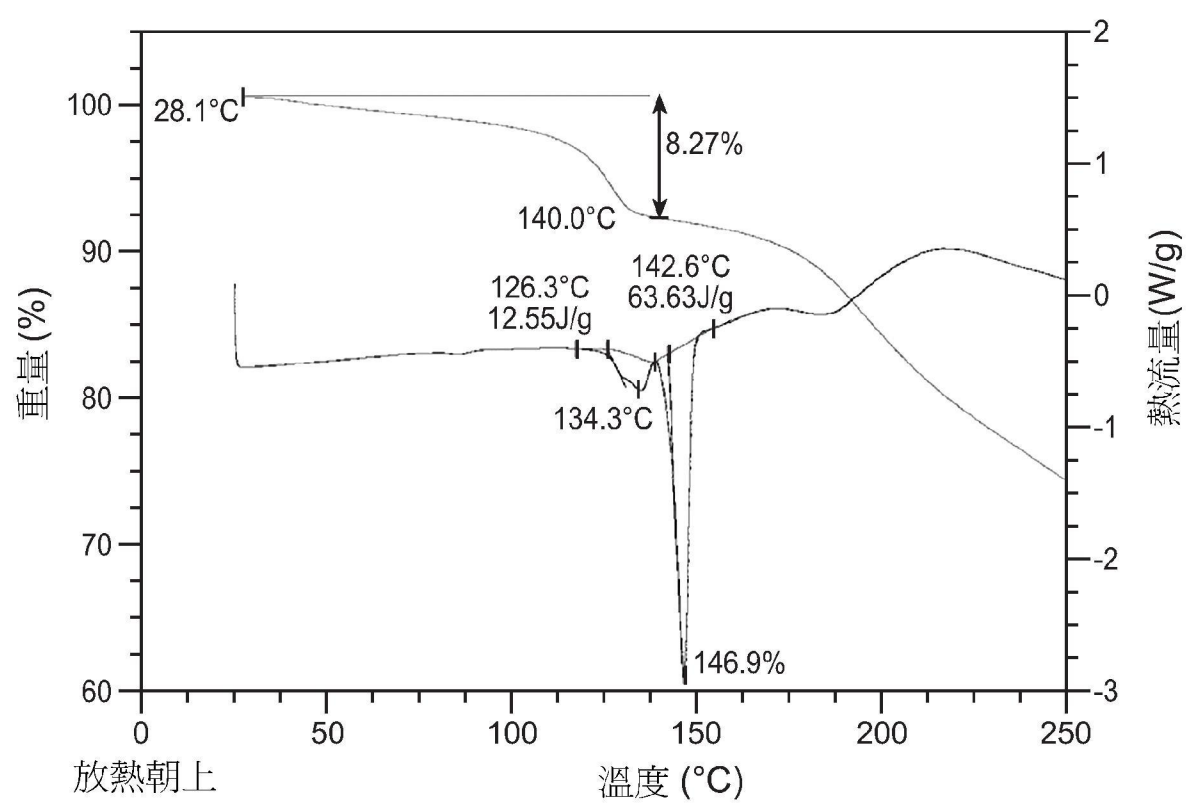
【圖 13】



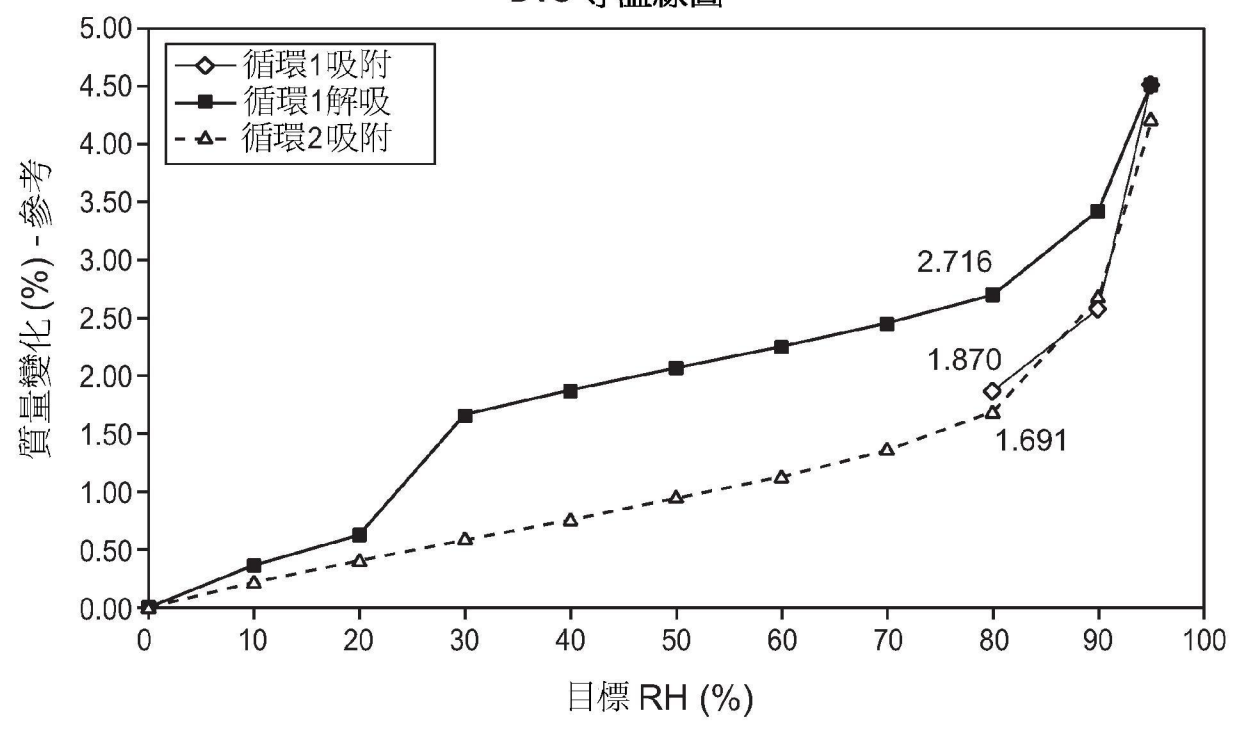
【圖 12】



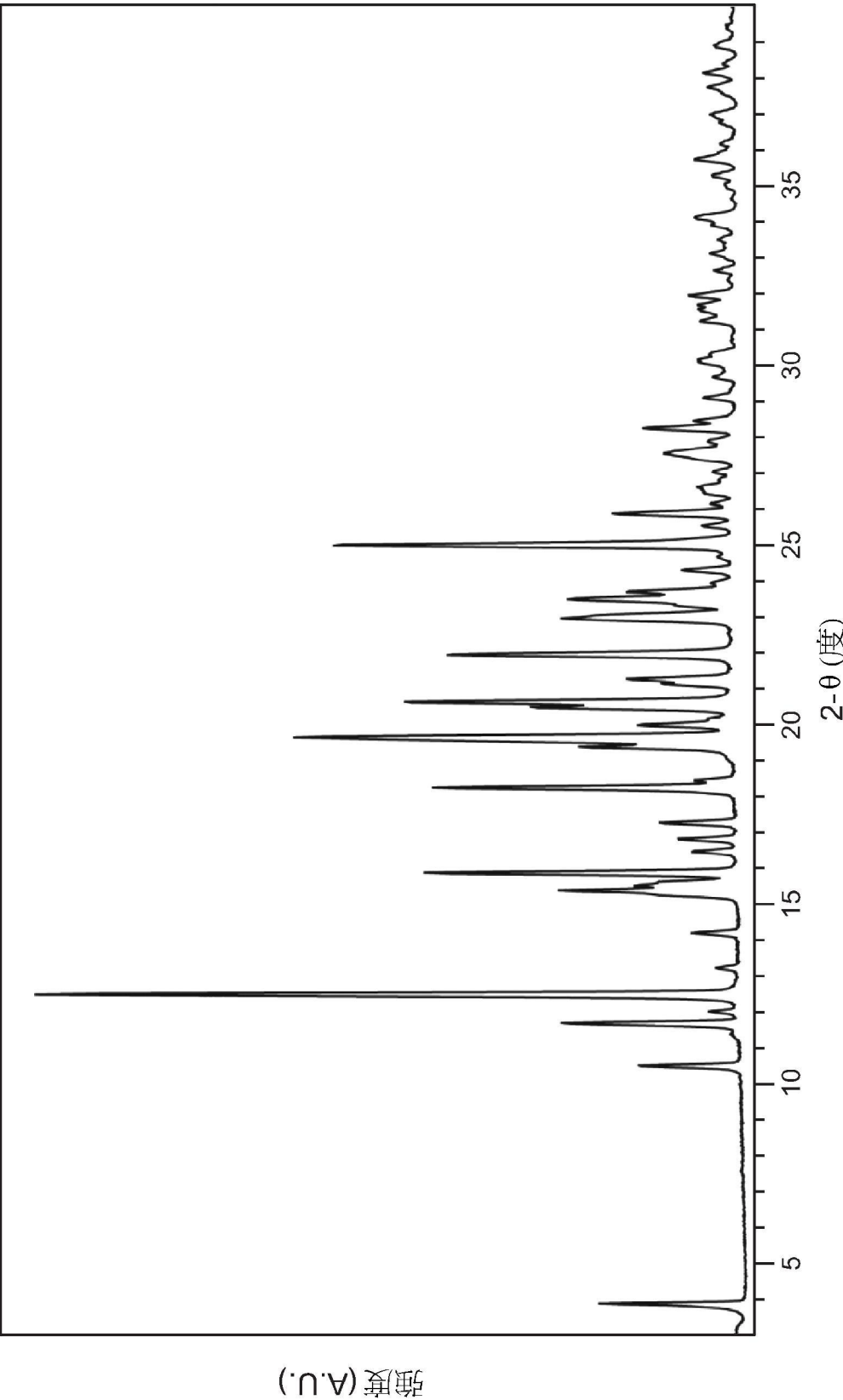
【圖 14】



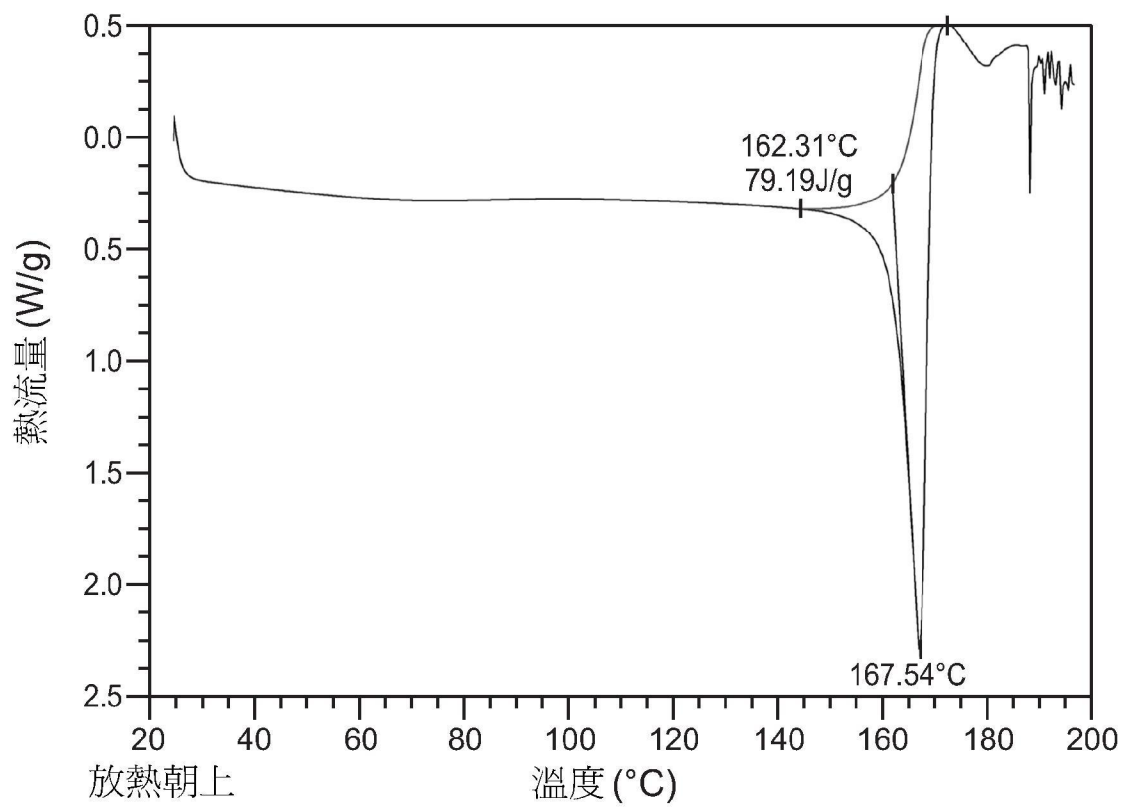
【圖 15】
DVS 等溫線圖



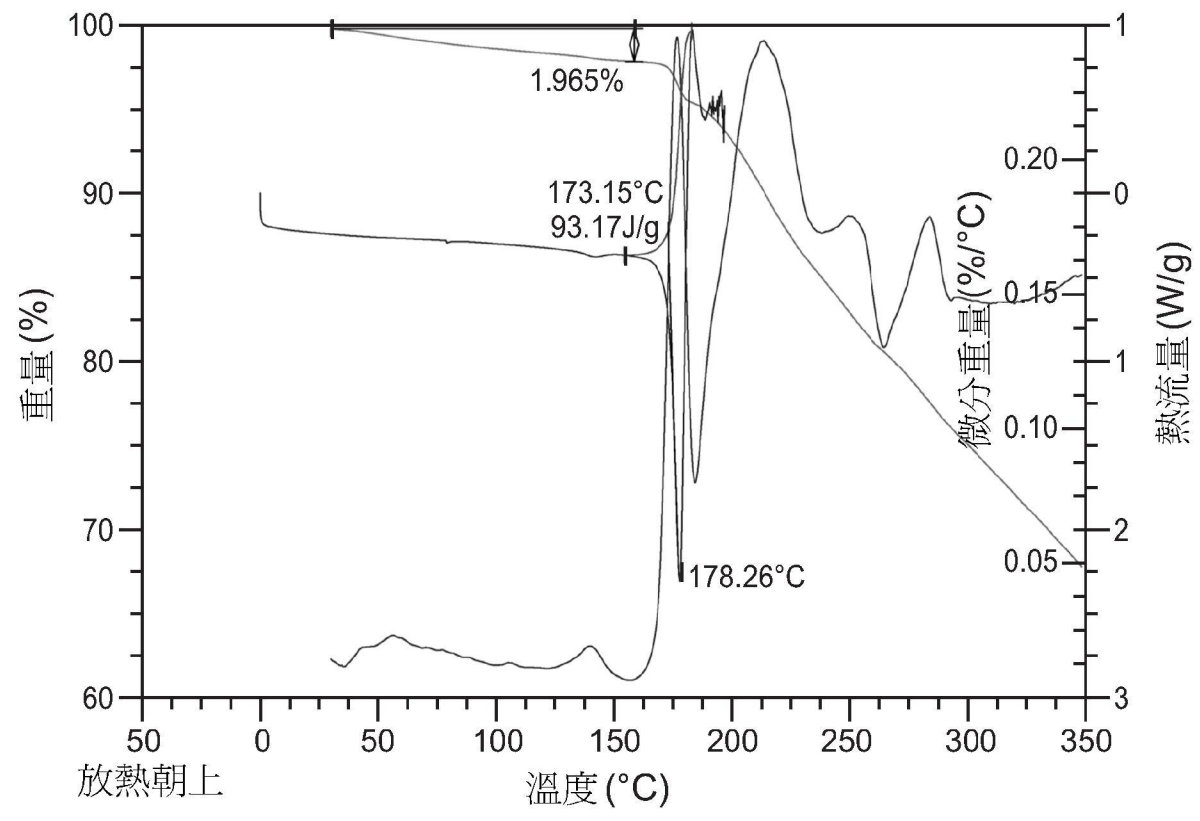
【圖 17】



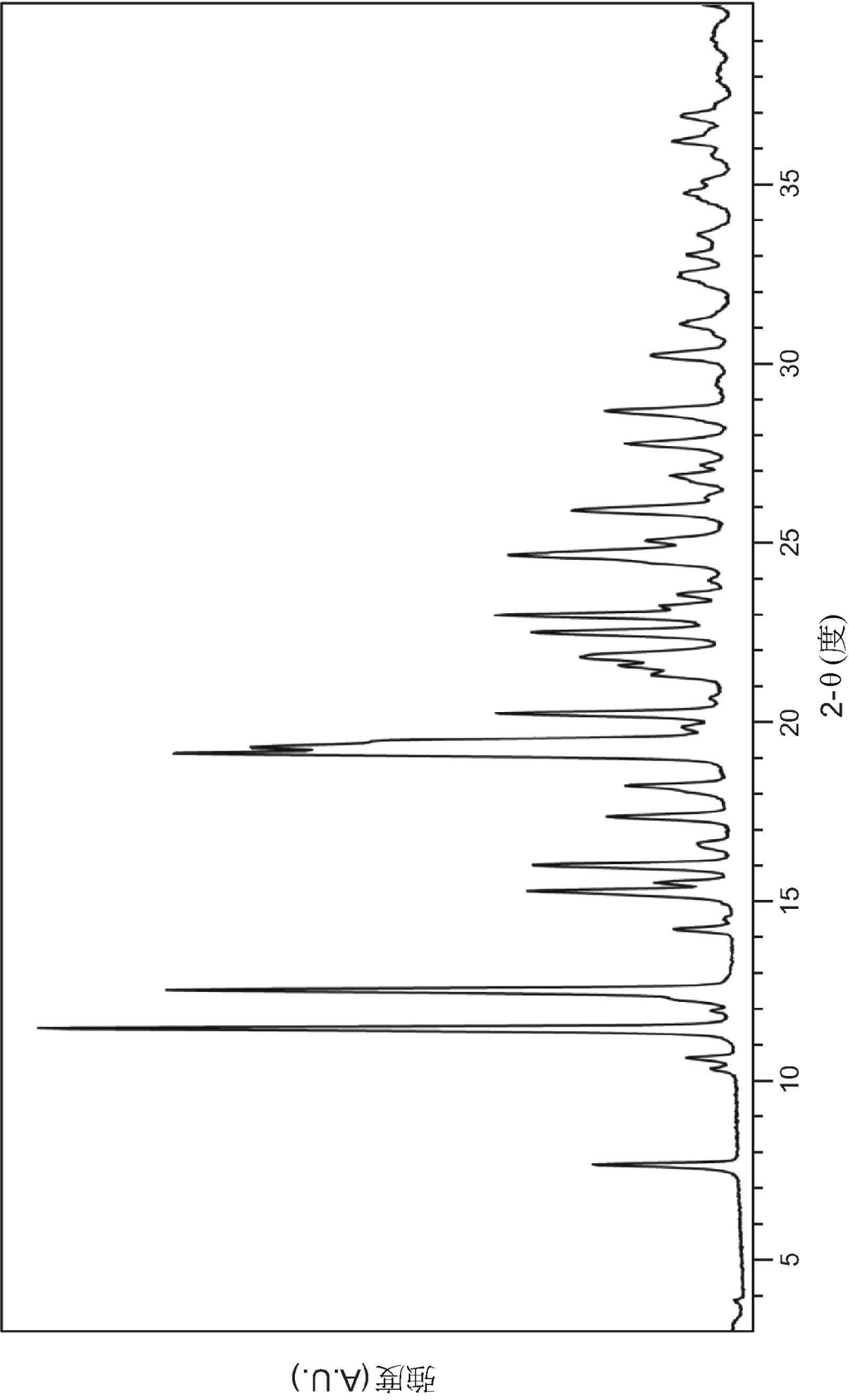
【圖 16】



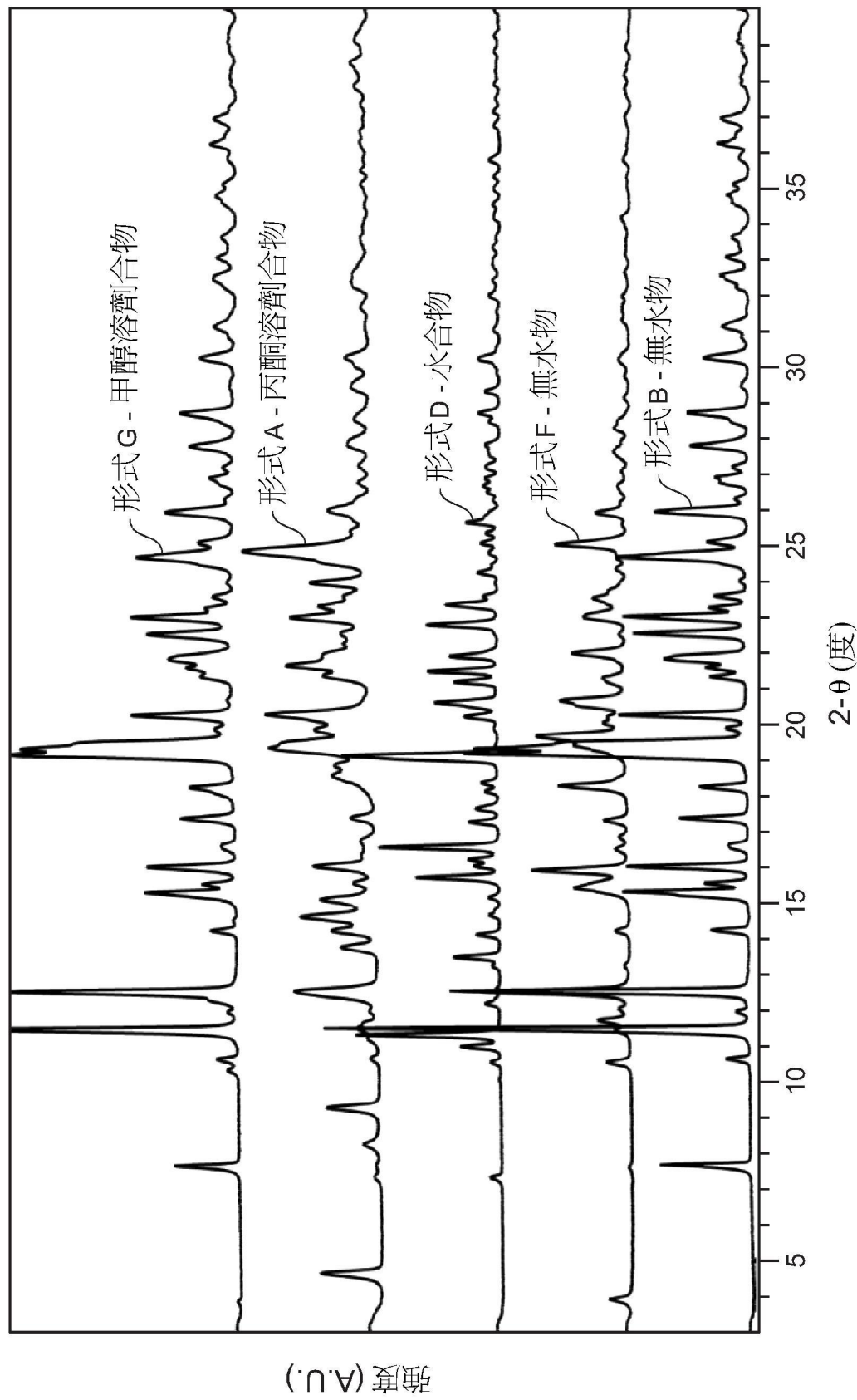
【圖 18】



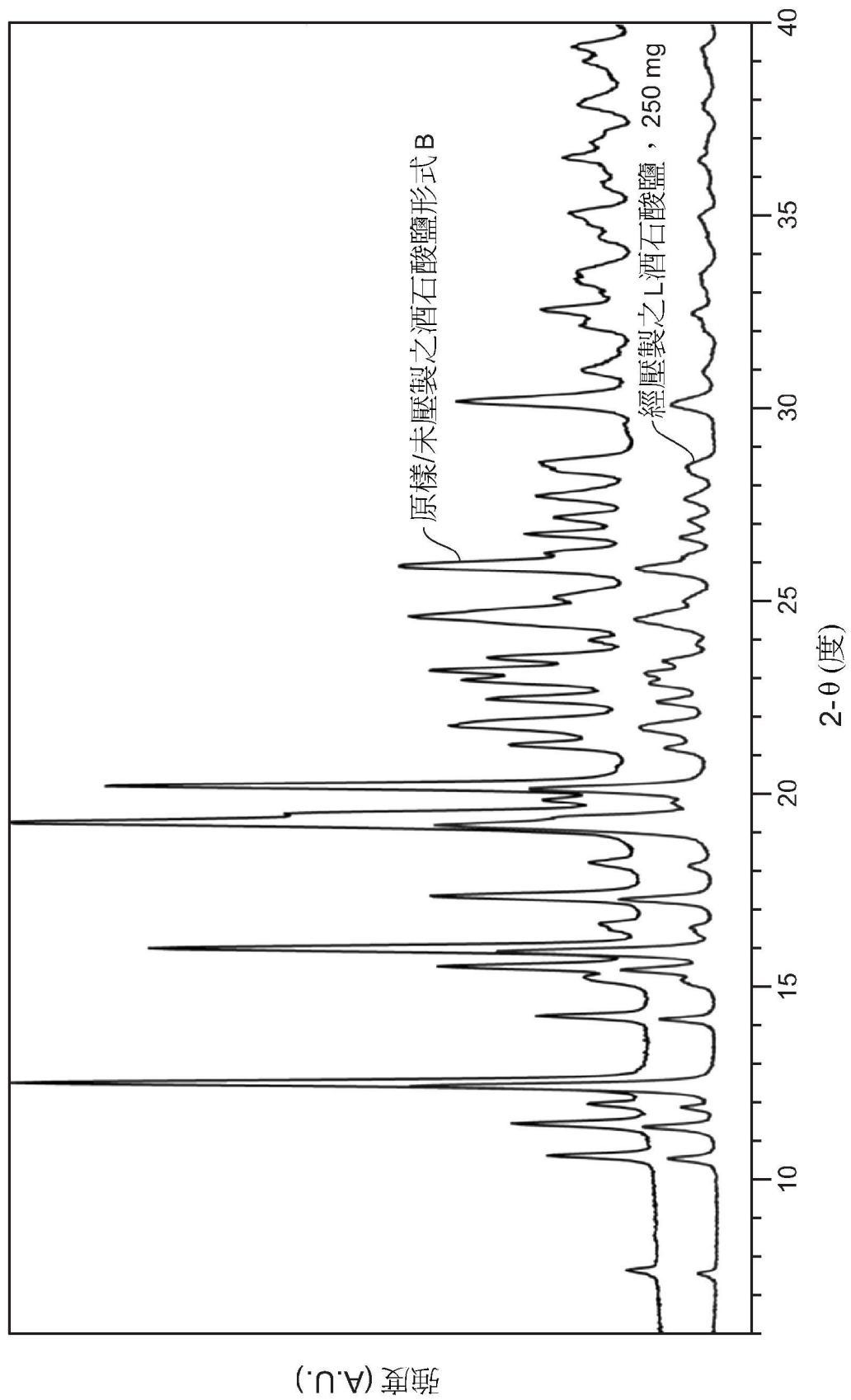
【圖 20】



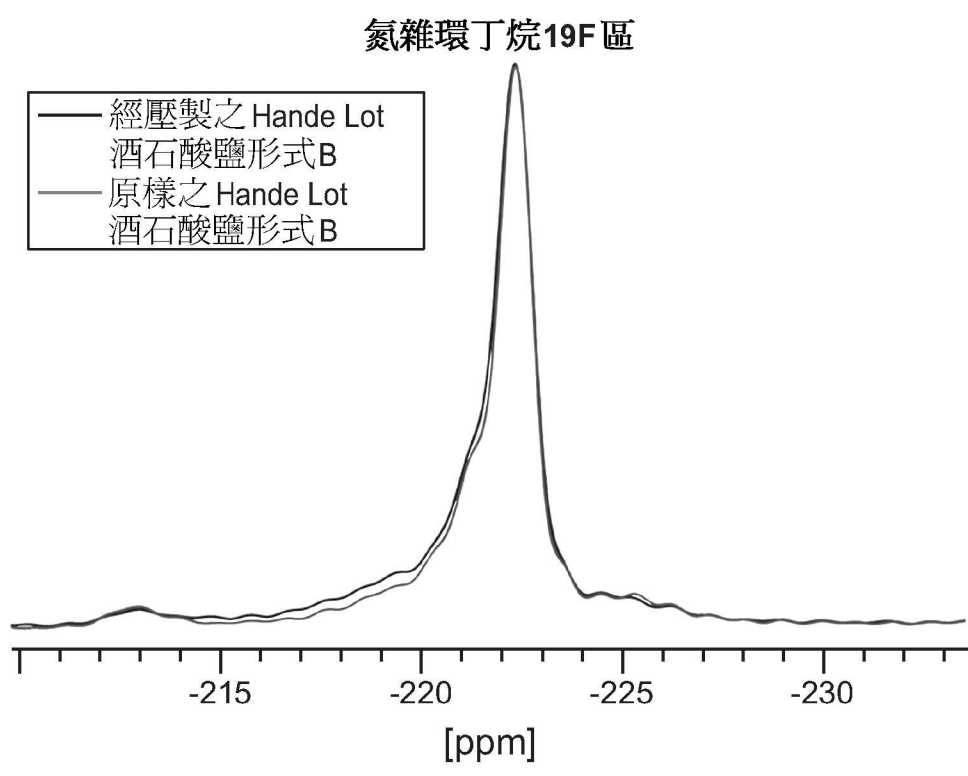
【圖 19】



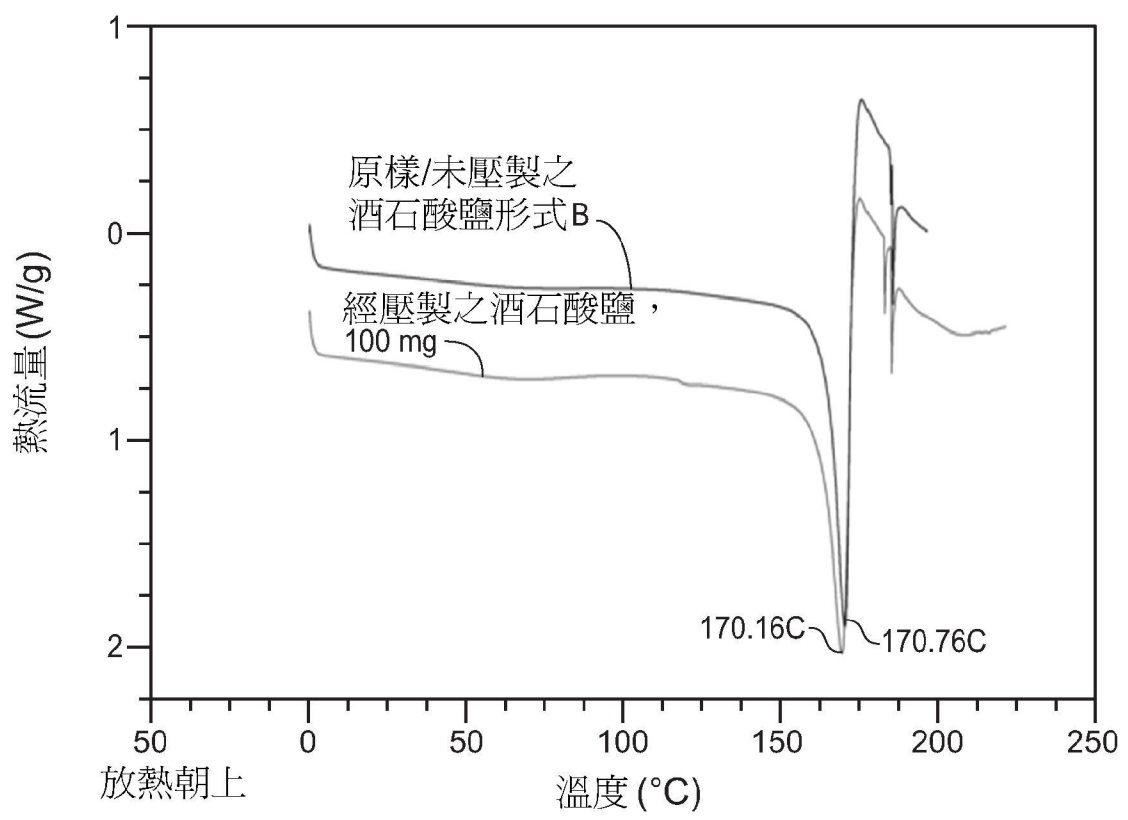
【圖 21】



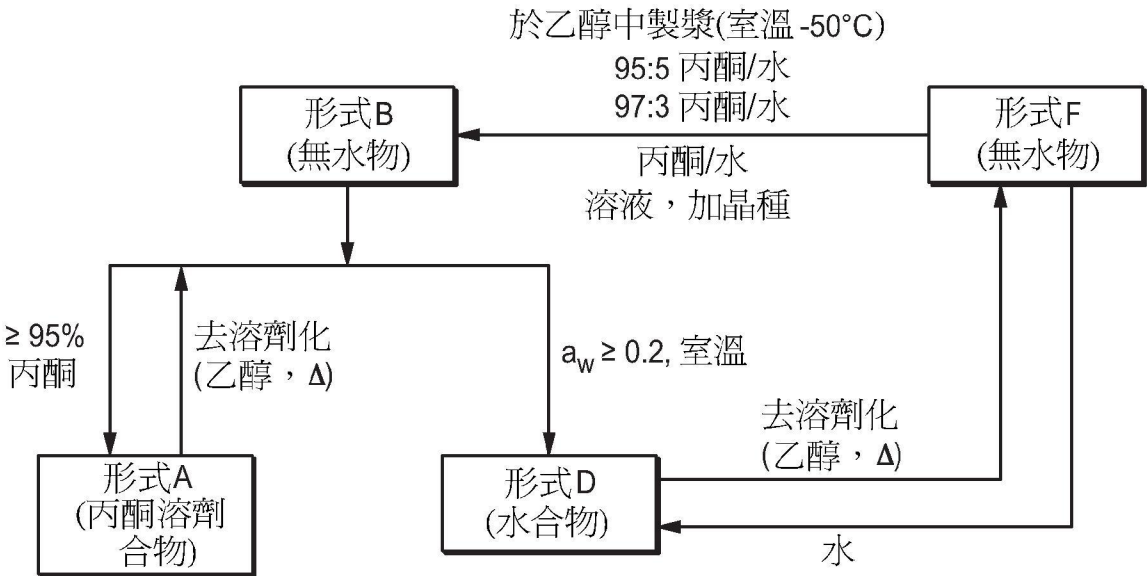
【圖 22】



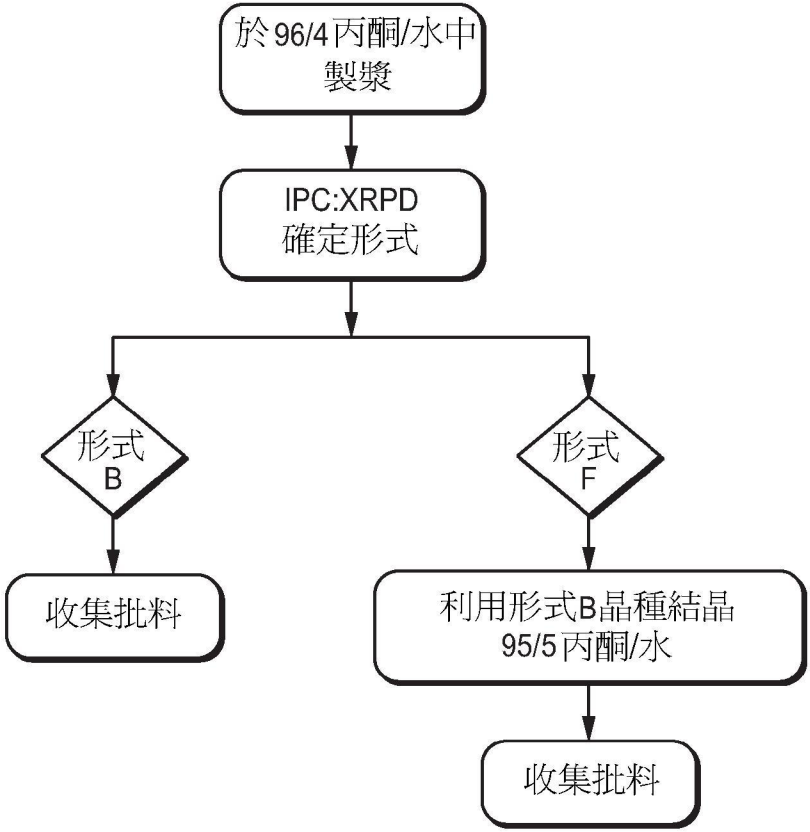
【圖 23】



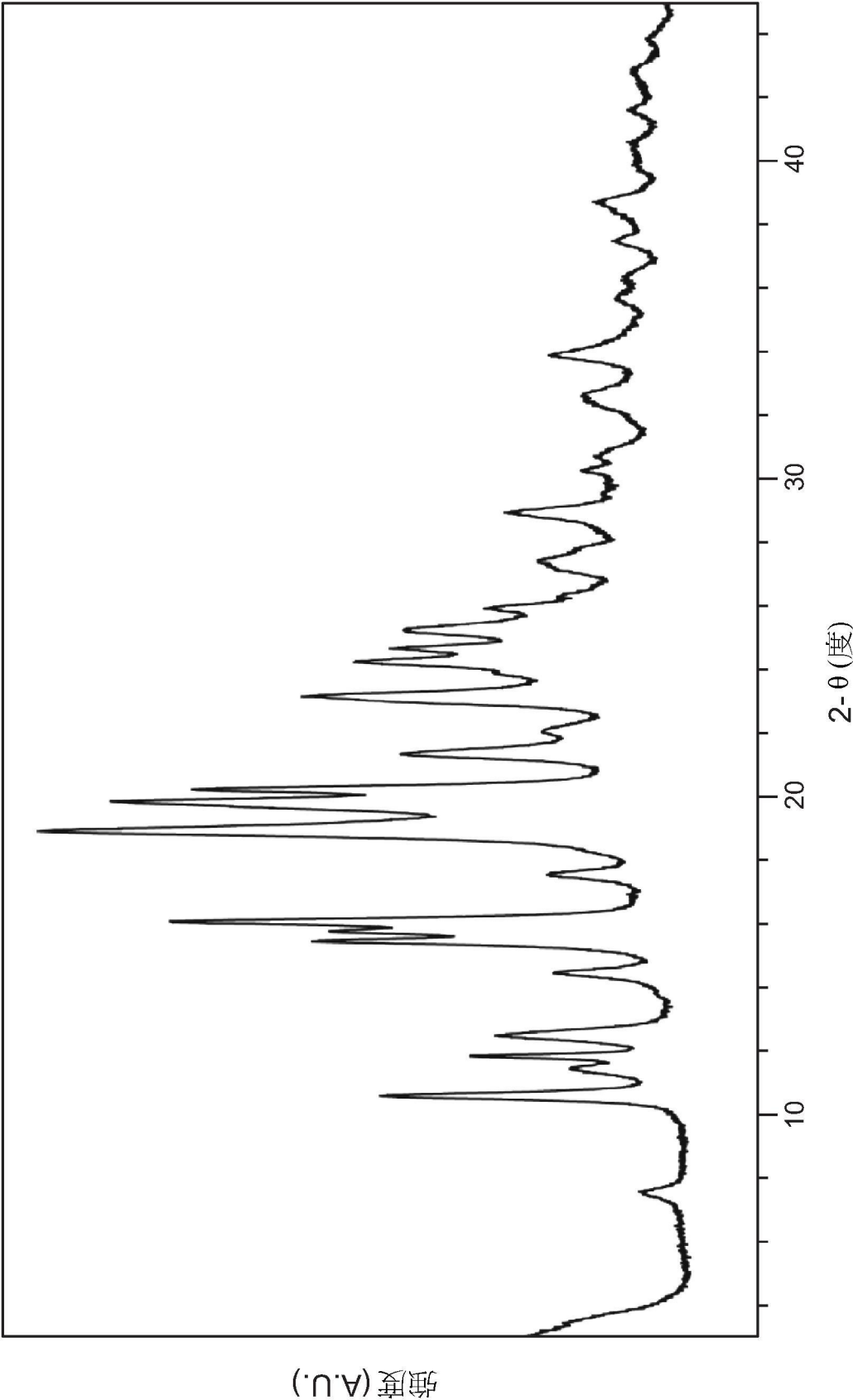
【圖 24】



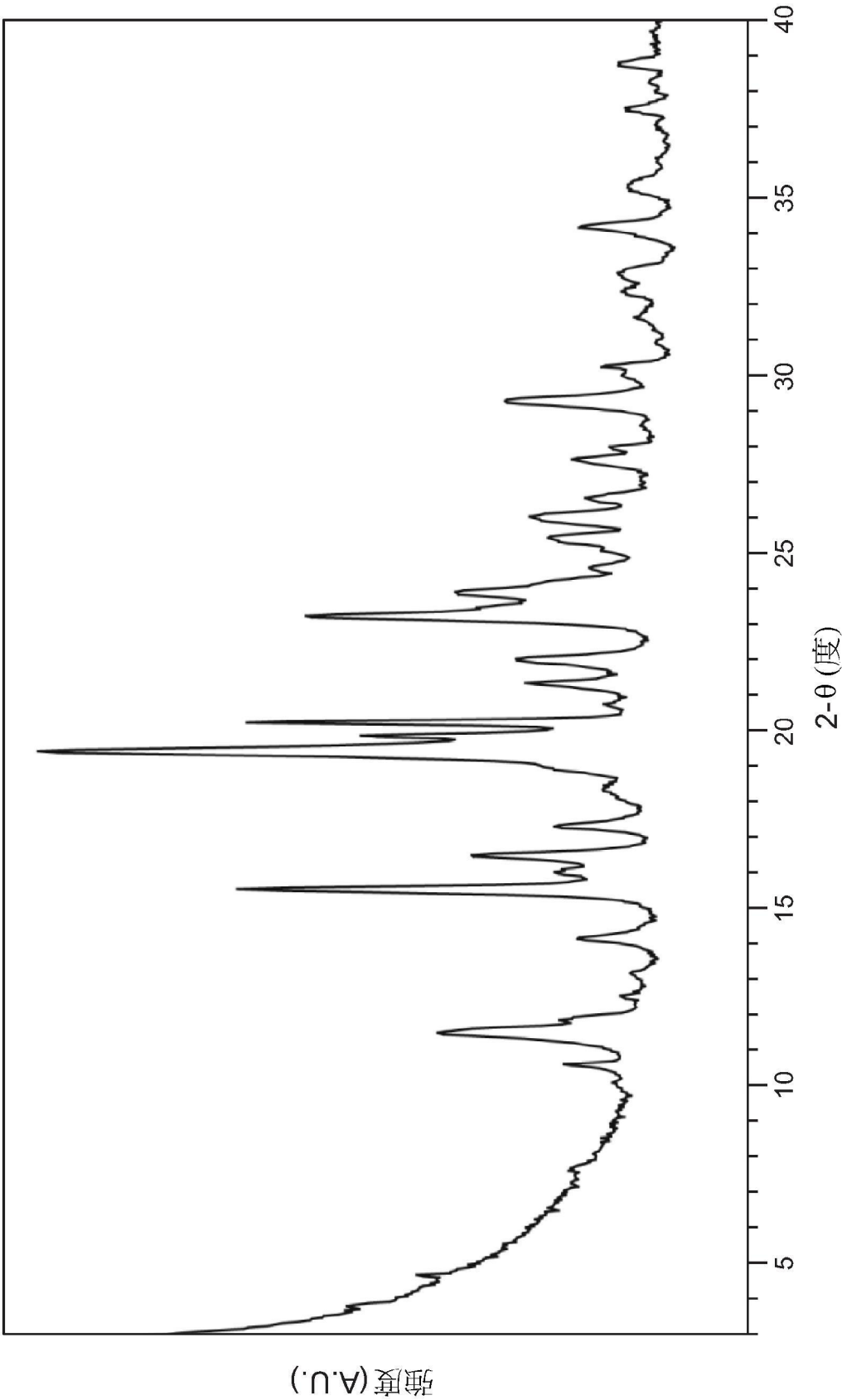
【圖 25】



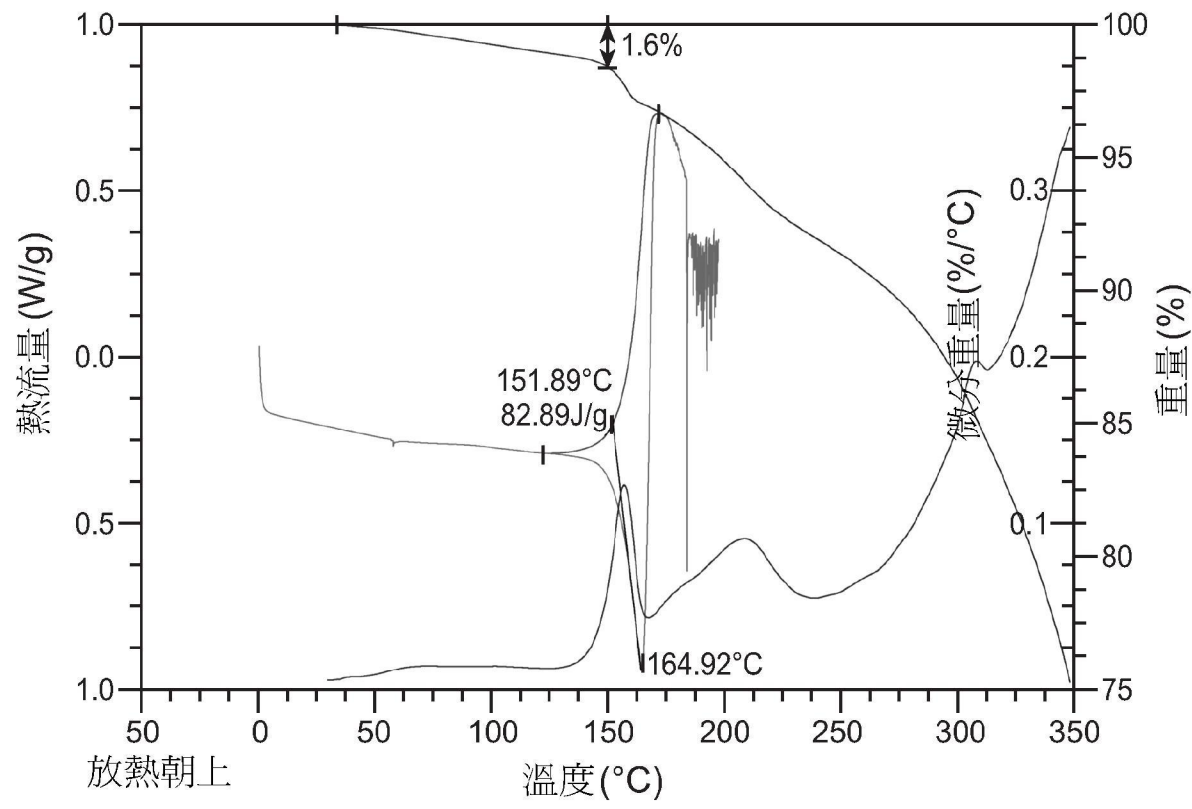
【圖 26】



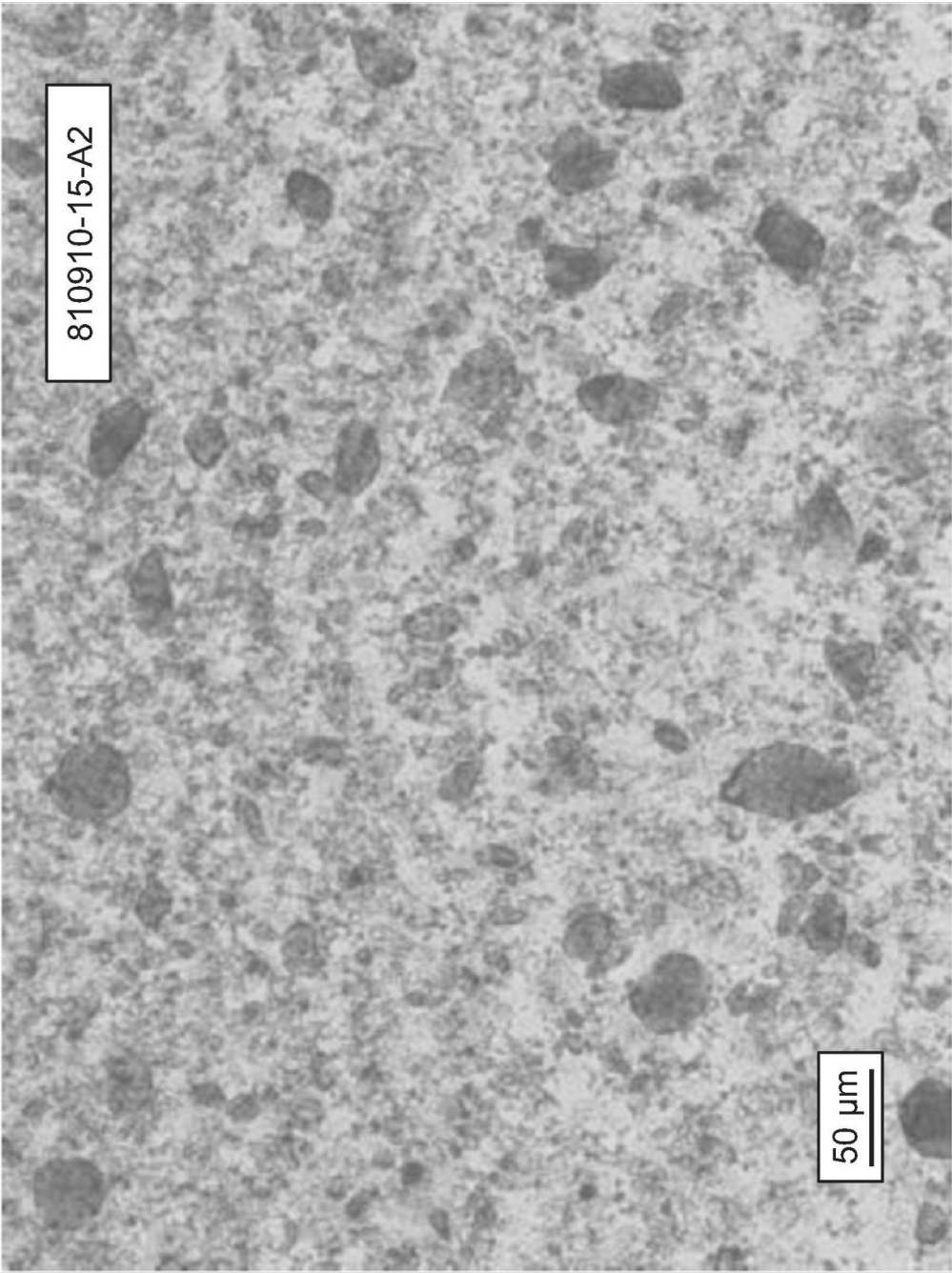
【圖 27A】



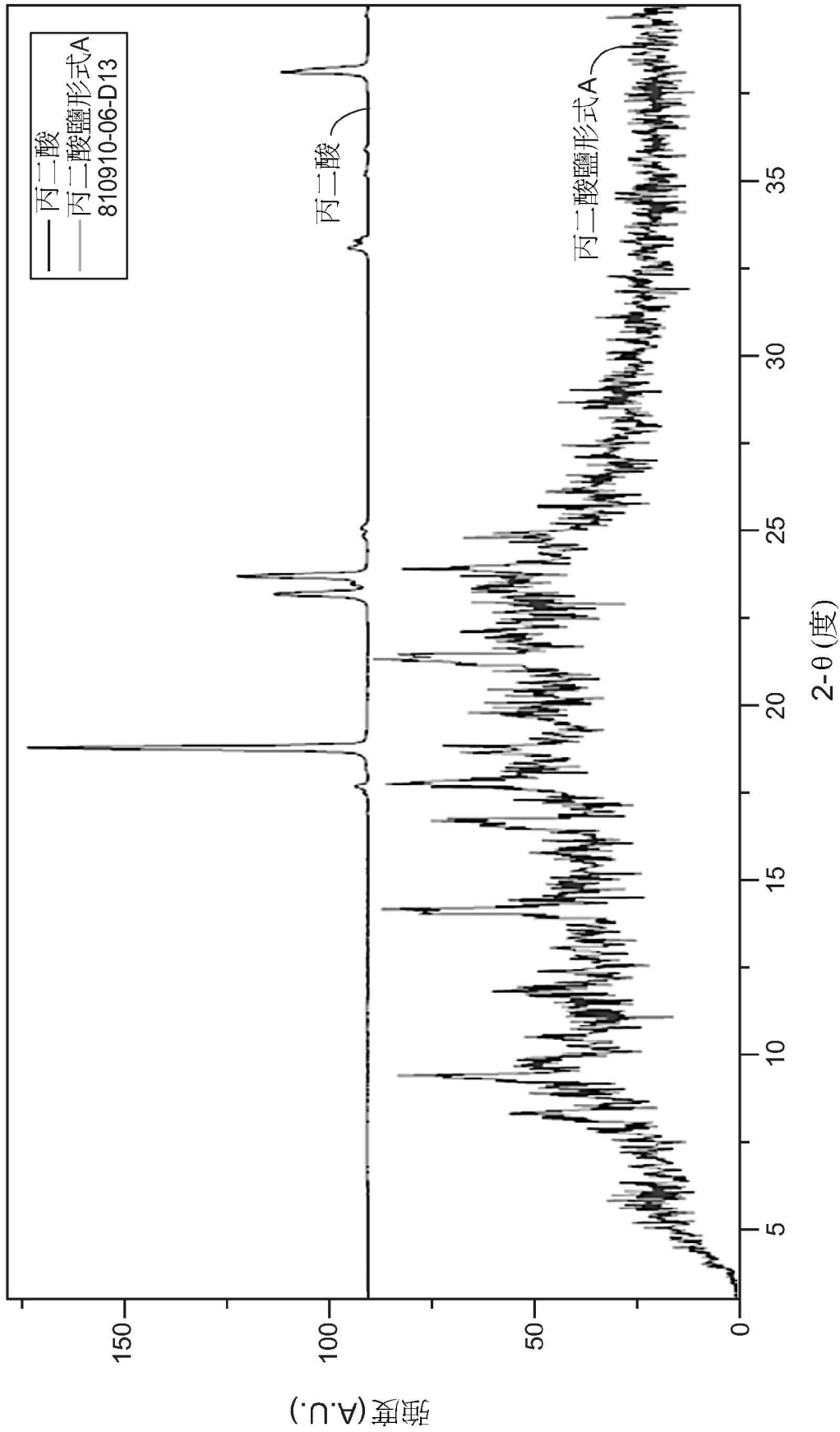
【圖 27B】



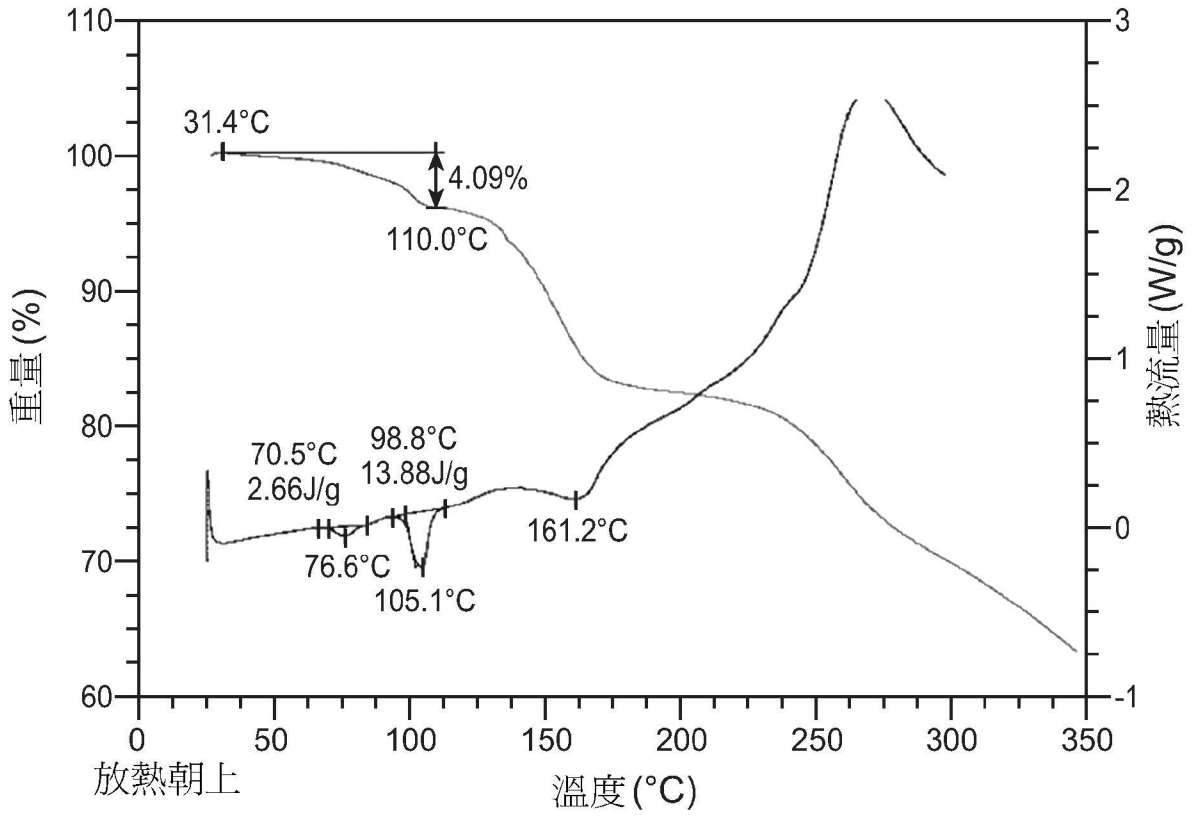
【圖 28】



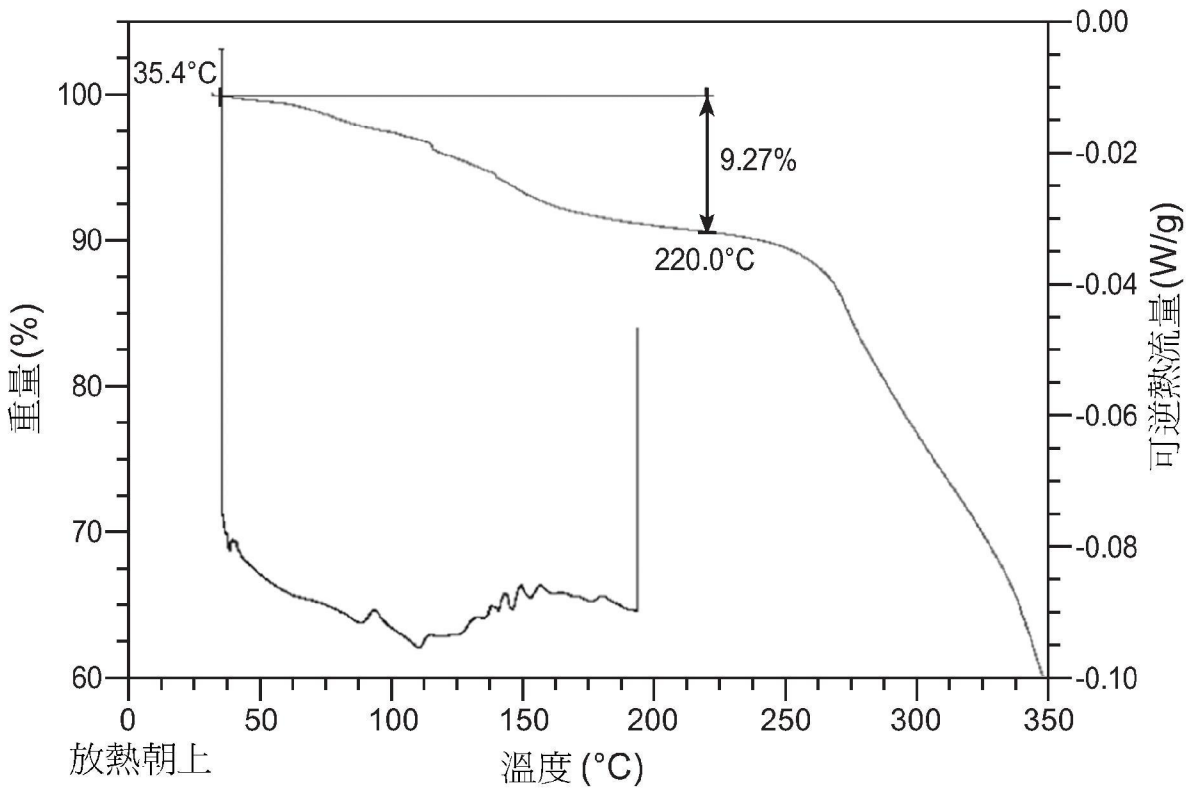
【圖 29】



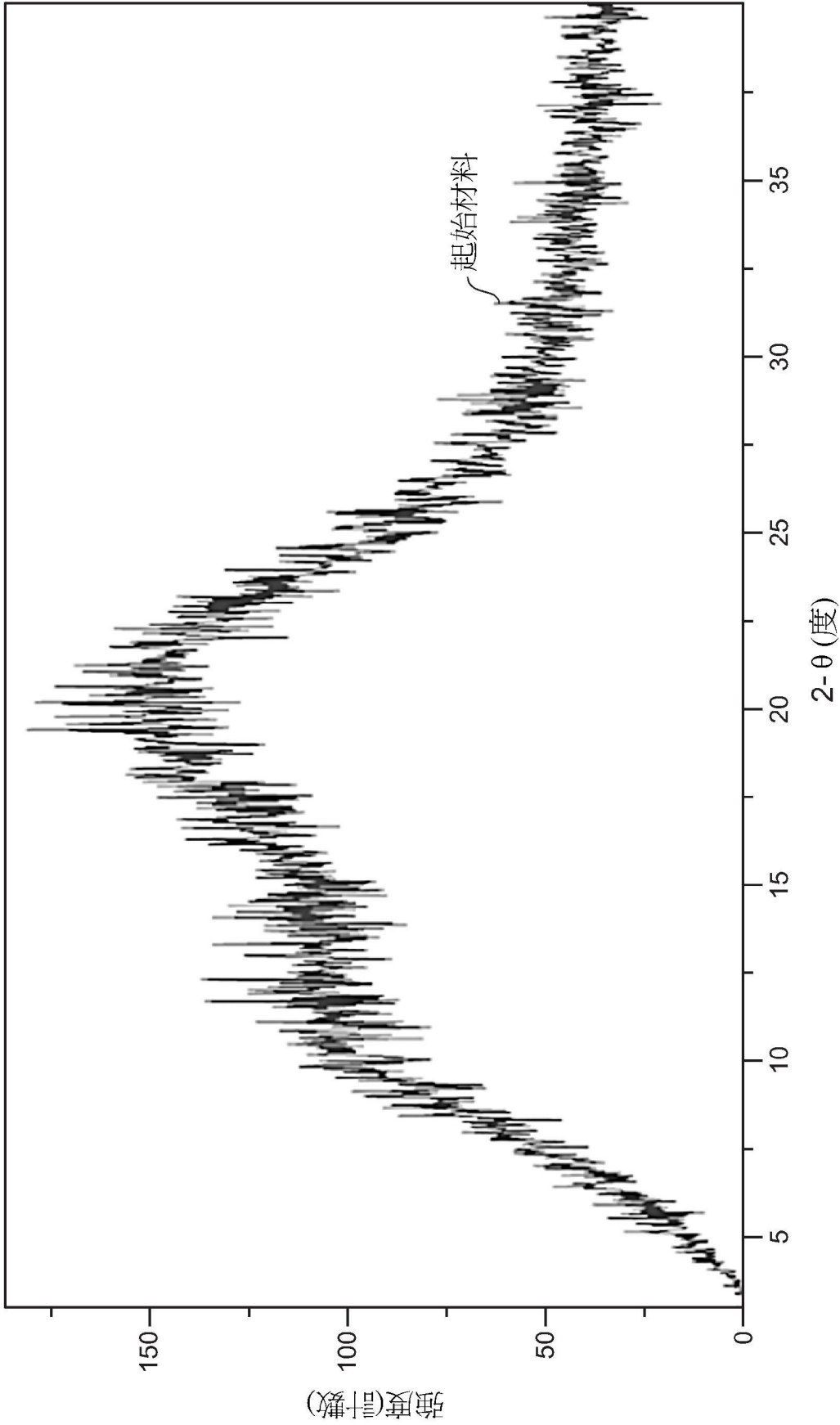
【圖 30】



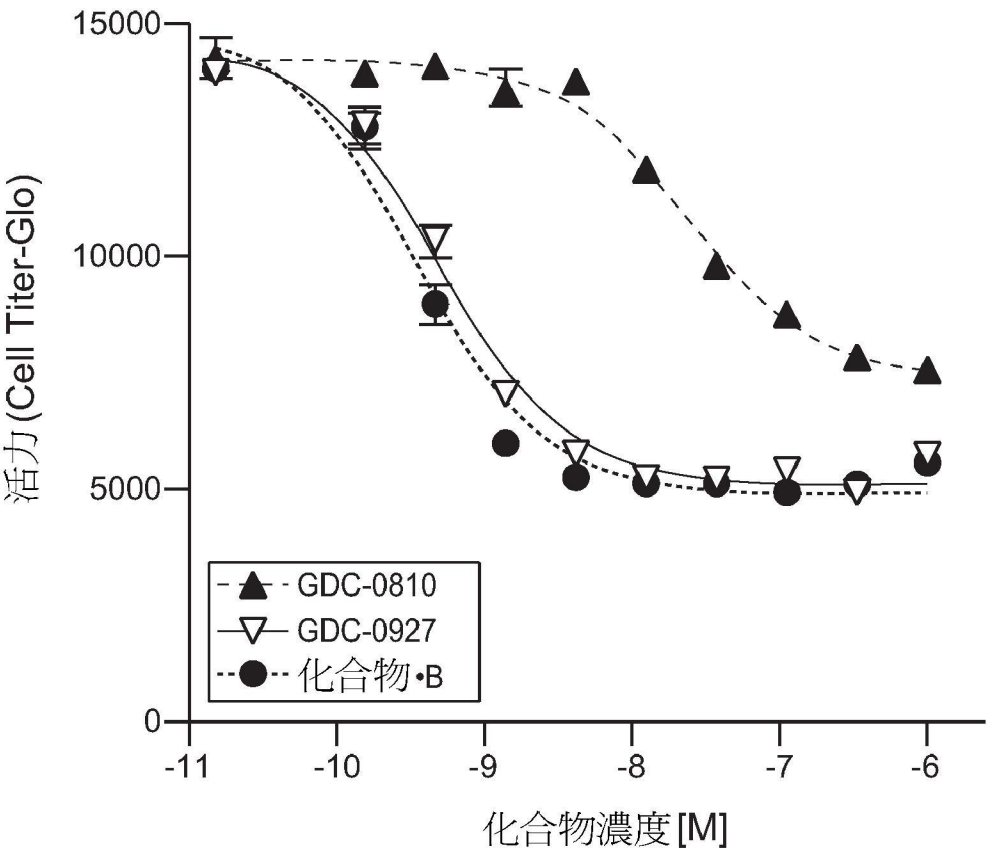
【圖 31】



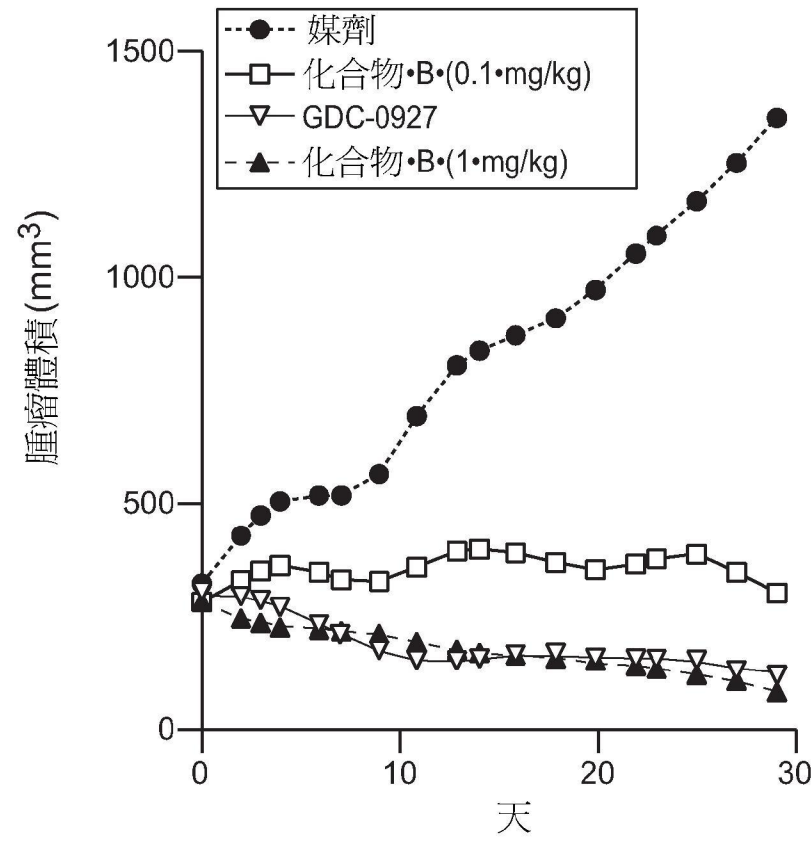
【圖 33】



【圖 32】

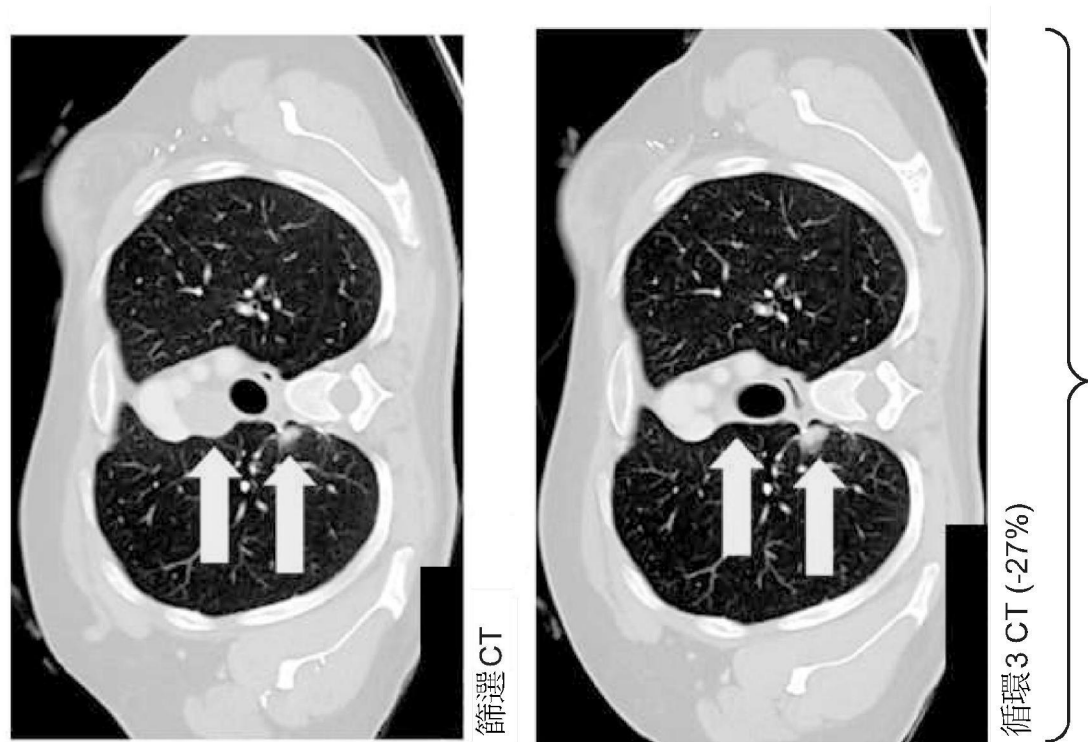


【圖 34】



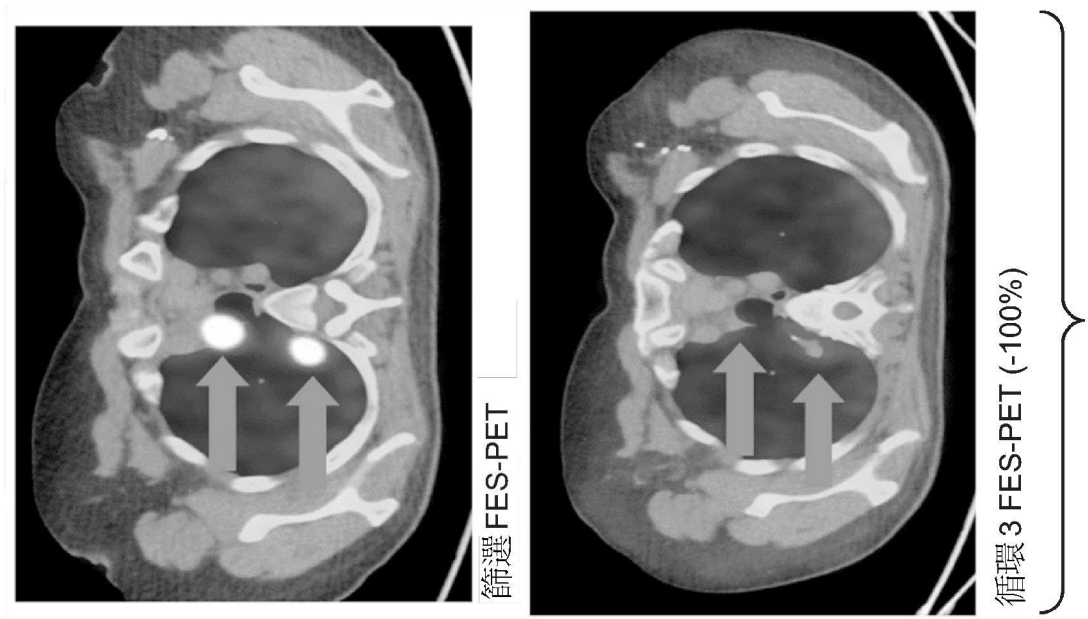
【圖 35】

放射照相微小反應

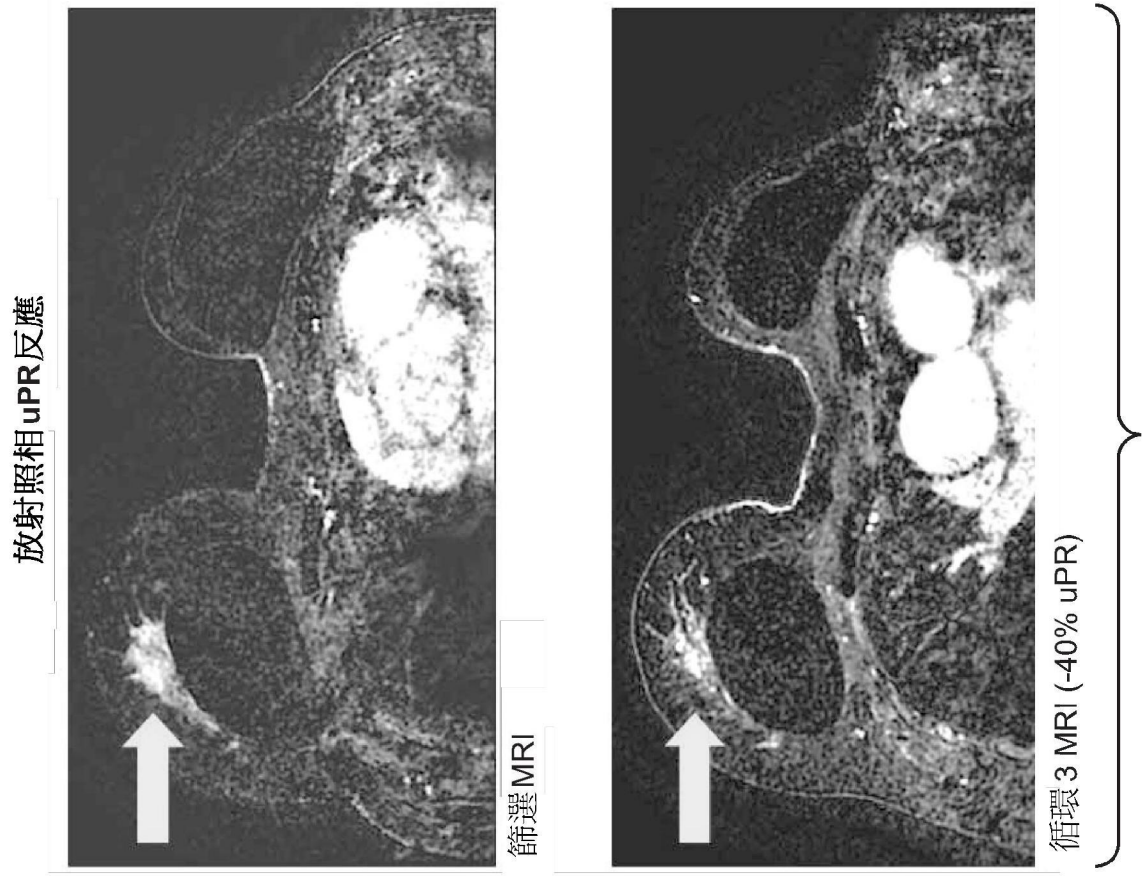


【圖 36A】

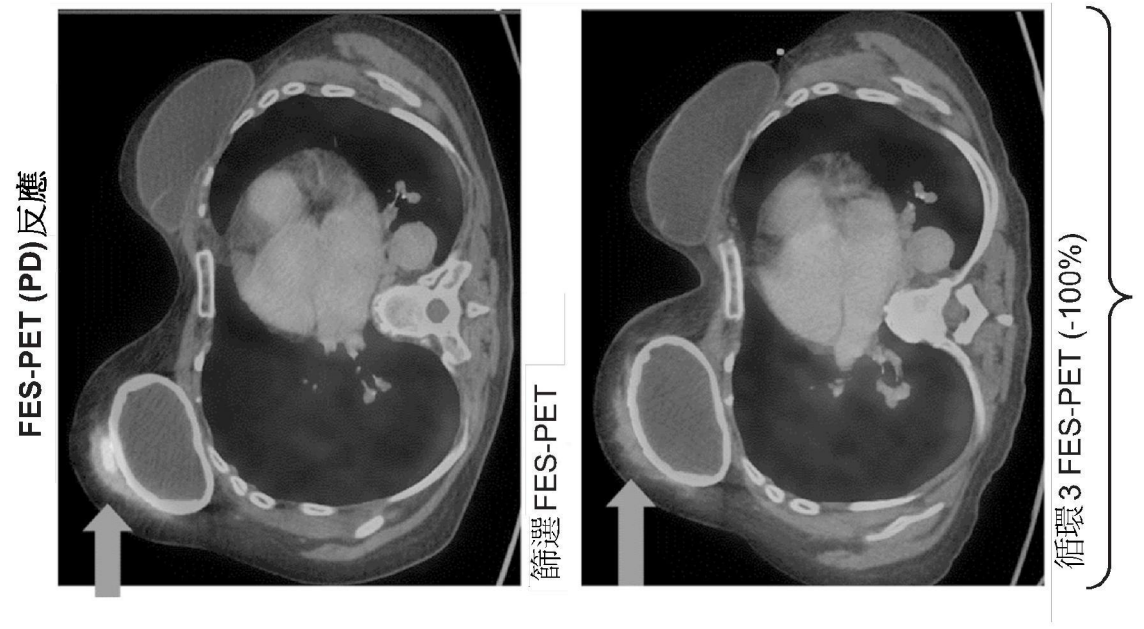
FES-PET (PD) 反應



【圖 36B】



【圖 37A】



【圖 37B】