



(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 I865579 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：109126448

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/06 美國

62/883,350

2019/08/21 美國

62/889,848

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

美國

(72)發明人：賈 忠將 JIA, ZHONGJIANG (US)；弗列茲 威廉 FRIETZE, WILLIAM (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/058348A1

WO 2016/205942A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：30 共 120 頁

(54)名稱

HPK 1 抑制劑之固體形式

(57)摘要

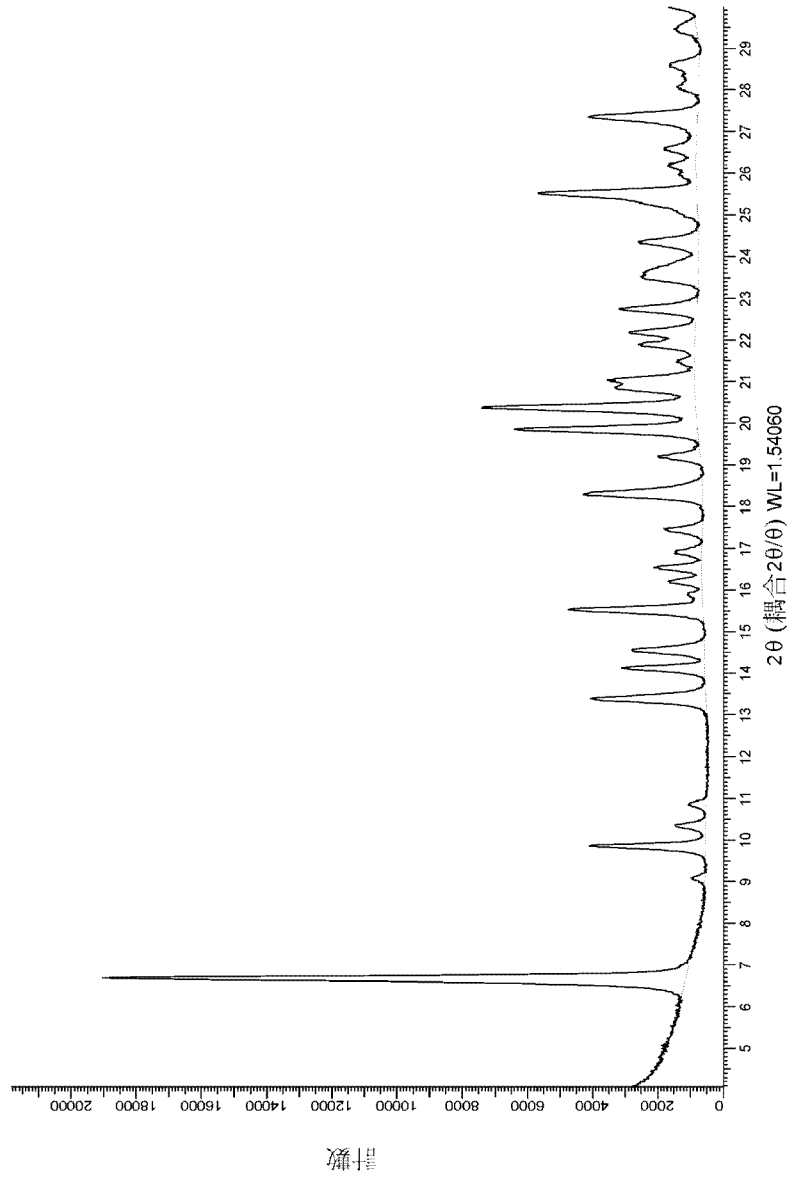
本發明係關於造血前驅細胞激酶 1 (HPK1) 抑制劑 N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲醯胺及 N-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲醯胺之鹽形式，包括其製備方法，其中該等化合物可用於治療 HPK1 介導之疾病，諸如癌症。

The present invention relates to salt forms of the hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) inhibitors N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-5-fluorophenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide and N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide, including methods of preparation thereof, where the compounds are useful in the treatment of HPK1 mediated diseases such as cancer.

指定代表圖：

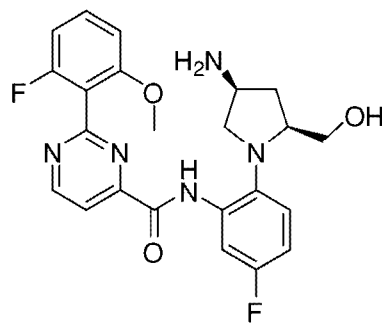
I865579

TW I865579 B



【圖 1】

特徵化學式：



化合物 1



I865579

【發明摘要】

【中文發明名稱】HPK1 抑制劑之固體形式

【英文發明名稱】SOLID FORMS OF AN HPK1 INHIBITOR

【中文】

本發明係關於造血前驅細胞激酶 1 (HPK1)抑制劑 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲醯胺之鹽形式，包括其製備方法，其中該等化合物可用於治療 HPK1 介導之疾病，諸如癌症。

【英文】

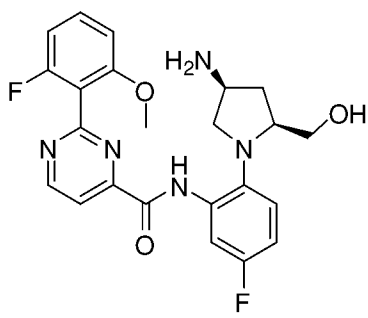
The present invention relates to salt forms of the hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) inhibitors *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-5-fluorophenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide and *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-2-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxamide, including methods of preparation thereof, where the compounds are useful in the treatment of HPK1 mediated diseases such as cancer.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物 1

【發明說明書】

【中文發明名稱】HPK1 抑制劑之固體形式

【英文發明名稱】SOLID FORMS OF AN HPK1 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於造血前驅細胞激酶 1 (HPK1)抑制劑 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺之鹽形式，包括其製備方法，其中該等化合物可用於治療 HPK1 介導之疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 最初自造血前驅細胞選殖之造血前驅細胞激酶 1 (HPK1)係 MAP 激酶激酶激酶激酶(MAP4K)家族之成員，該家族包括 MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS 及 MAP4K6/MINK (Hu, M. C.等人, *Genes Dev*, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁)。HPK1 尤其受到關注，因為其主要在諸如 T 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞、嗜中性球及肥大細胞之造血細胞中表現(Hu, M.C.等人, *Genes Dev*, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁；Kiefer, F.等人, *EMBO J*, 1996. 15(24): 第 7013-25 頁)。已證明在活化 T 細胞受體(TCR) (Liou, J.等人, *Immunity*, 2000. 12(4): 第 399-408 頁)、B 細胞受體(BCR) (Liou, J.等人, *Immunity*, 2000. 12(4): 第 399-408 頁)、轉型生長因子受體(TGF-βR) (Wang, W.等人, *J Biol Chem*, 1997. 272(36): 第 22771-5 頁；Zhou, G.等人, *J Biol Chem*, 1999. 274(19): 第 13133-8 頁)或 G_s 偶合之 PGE₂ 受體(EP2 及 EP4) (Ikegami, R.等人, *J Immunol*, 2001. 166(7): 第 4689-96 頁)後誘發 HPK1 激酶活性。因而，HPK1 調控多種免疫細胞之不同功能。

【0003】 HPK1 在調控多種免疫細胞之功能方面具有重要作用，且其與自體免疫疾病及抗腫瘤免疫相關(Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁；Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。HPK1 敲除之小鼠更易於誘發實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE) (Shui, J.W.等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁)。人類中，在牛皮癬性關節炎患者之外周血單核細胞或全身性紅斑狼瘡(SLE)患者之 T 細胞中 HPK1 下調(Batliwalla, F.M.等人, Mol Med, 2005. 11(1-12): 第 21-9 頁)。彼等觀測結果表明 HPK1 活性之減弱可在患者中促進自體免疫性。此外，HPK1 亦可經由 T 細胞依賴性機制控制抗腫瘤免疫。在產生 PGE2 之路易斯肺癌腫瘤模型(Lewis lung carcinoma tumor model)中，與野生型小鼠相比，腫瘤在 HPK1 敲除之小鼠中發展更慢(參見 US 2007/0087988)。此外，顯示 HPK1 缺乏之 T 細胞之過繼轉移比野生型 T 細胞更有效地控制腫瘤生長及轉移(Alzabin, S.等人, Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): 第 419-29 頁)。類似地，與野生型 BMDC 相比，來自 HPK1 敲除之小鼠之 BMDC 更有效地開始 T 細胞反應以根除路易斯肺癌(Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。此等資料結合 HPK1 在造血細胞中之限制表現及缺乏對免疫細胞之正常發育之作用，表明 HPK1 係用於增強抗腫瘤免疫之藥物標靶。

【0004】 當前正研發用於治療癌症之 HPK1 抑制劑。舉例而言，在例如美國專利申請案第 16/278,865 號(以美國專利公開案第 2019/0382380 號公開)中報導分子 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺及其他小分子 HPK1 抑制劑。因此，需要抑制 HPK1 之分子之新固體形式及鹽，以製備醫藥學上有用之調配物及劑型，該等調配物及劑型具有與例如幫助製造安全、有效且高品質之

藥品相關的合適特性。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 1)及其鹽之固體形式。

【0006】 本發明進一步係關於化合物 1 之鹽。本發明進一步係關於化合物 1 之磷酸鹽、化合物 1 之鹽酸鹽、化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽、化合物 1 之蘋果酸鹽、化合物 1 之樟腦磺酸鹽、化合物 1 之苦杏仁酸鹽及化合物 1 之檸檬酸鹽。

【0007】 本發明係關於 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 2)及其鹽之固體形式。

【0008】 本發明進一步係關於化合物 2 之鹽。本發明進一步係關於化合物 2 之磷酸鹽及化合物 2 之鹽酸鹽。

【0009】 本發明進一步係關於本文所述之鹽之結晶形式。

【0010】 本發明進一步係關於醫藥組合物，該等醫藥組合物包含本文所述之鹽或結晶形式及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0011】 本發明進一步係關於使用本文所述之鹽及固體形式之治療方法。本揭示案亦提供本文所述之鹽及固體形式於製造用於療法中之藥物的用途。本揭示案亦提供本文所述之鹽及固體形式，其用於療法中。

【0012】 本發明進一步係關於用於製備本文所述之鹽及固體形式之方法。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1 示出化合物 1 形式 I 之 XRPD 圖案。

圖 2 示出化合物 1 形式 I 之 DSC 熱分析圖。

圖 3 示出化合物 1 形式 I 之 TGA 熱分析圖。

圖 4 示出化合物 1 磷酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 5 示出化合物 1 磷酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 6 示出化合物 1 磷酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 7 示出化合物 1 鹽酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 8 示出化合物 1 鹽酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 9 示出化合物 1 鹽酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 10 示出化合物 1 *L*-酒石酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 11 示出化合物 1 *L*-酒石酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 12 示出化合物 1 *L*-酒石酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 13 示出化合物 1 蘋果酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 14 示出化合物 1 蘋果酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 15 示出化合物 1 蘋果酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 16 示出化合物 1 樟腦磺酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 17 示出化合物 1 樟腦磺酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 18 示出化合物 1 樟腦磺酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 19 示出化合物 1 苦杏仁酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 20 示出化合物 1 苦杏仁酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 21 示出化合物 1 苦杏仁酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 22 示出化合物 1 檸檬酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 23 示出化合物 1 檸檬酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 24 示出化合物 1 檸檬酸鹽之 TGA 熱分析圖。

圖 25 示出化合物 2 磷酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 26 示出化合物 2 磷酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 27 示出化合物 2 磷酸鹽之 TGA 熱分析圖。

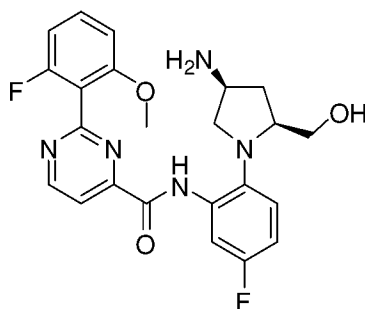
圖 28 示出化合物 2 鹽酸鹽之 XRPD 圖案。

圖 29 示出化合物 2 鹽酸鹽之 DSC 熱分析圖。

圖 30 示出化合物 2 鹽酸鹽之 TGA 熱分析圖。

【實施方式】

【0014】 本發明尤其係關於 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 1)及其鹽之固體形式，其結構展示於下文中。



化合物 1

【0015】 化合物 1 描述於美國專利申請案第 16/278,865 號(以美國專利公開案第 2019/0382380 號公開)中，該申請案之整體以引用之方式併入本文中。

【0016】 化合物 1 及其鹽可呈一或多種固體形式分離。本文所述之固體形式(例如結晶形式)具有許多優點，例如其具有合乎需要之特性，諸如容易處理、容易加工、儲存穩定性及容易純化。此外，該等結晶形式可用於改良醫藥產品之效能特徵，諸如溶解概況、儲存期限及生體可用率。舉例而言，化合物 1 之檸檬酸鹽係有利的，因為其高度結晶，可呈單個多晶型物分離，不吸潮，在水性調配物中穩定，且可再現地製造。

【0017】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽為化合物 1 之酸式鹽。在一些實施例中，酸係選自磷酸、鹽酸、*L*-(+)-酒石酸、蘋果酸、樟腦磺酸、苦杏仁酸及檸

第 5 頁(發明說明書)

檬酸。

【0018】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之磷酸鹽。化合物 1 之磷酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 磷酸鹽(Compound 1 phosphate salt)」、「化合物 1 磷酸鹽形式」、「化合物 1 磷酸」或「化合物 1 磷酸鹽(Compound 1 phosphate)」。
該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺磷酸鹽。

【0019】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之鹽酸鹽。化合物 1 之鹽酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 鹽酸鹽(Compound 1 hydrochloride salt)」、「化合物 1 鹽酸鹽形式」、「化合物 1 鹽酸」或「化合物 1 鹽酸鹽(Compound 1 hydrochloride)」。
該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽。

【0020】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽。化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 *L*-酒石酸鹽(Compound 1 *L*-tartrate salt)」、「化合物 1 *L*-(+)-酒石酸鹽形式」、「化合物 1 *L*-(+)-酒石酸」或「化合物 1 *L*-酒石酸鹽(Compound 1 *L*-tartrate)」。
該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺 *L*-酒石酸鹽。

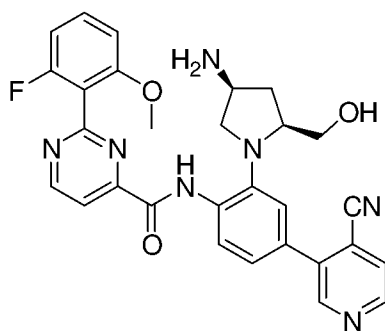
【0021】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之蘋果酸鹽(例如 *L*-(-)-蘋果酸鹽)。化合物 1 之蘋果酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 蘋果酸鹽(Compound 1 malate salt)」、「化合物 1 *L*-蘋果酸鹽」、「化合物 1 蘋果酸鹽形式」、「化合物 1 蘋果酸」、「化合物 1 蘋果酸鹽(Compound 1 malate)」或「化合物 1 *L*-蘋果酸鹽」。
該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺蘋果酸鹽。

【0022】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之樟腦磺酸鹽。化合物 1 之樟腦磺酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 樟腦磺酸鹽(Compound 1 camsylate salt)」、「化合物 1 樟腦磺酸鹽形式」、「化合物 1 (1S)-(+)-10-樟腦磺酸」、「化合物 1 樟腦磺酸」或「化合物 1 樟腦磺酸鹽(Compound 1 camsylate)」。該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺樟腦磺酸鹽。

【0023】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之苦杏仁酸鹽。化合物 1 之苦杏仁酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 苦杏仁酸鹽(Compound 1 mandelate salt)」、「化合物 1 苦杏仁酸鹽形式」、「化合物 1 苦杏仁酸」、「化合物 1 (S)-(+)-苦杏仁酸」、「化合物 1 苦杏仁酸鹽(Compound 1 mandelate)」或「化合物 1 (S)-(+)-苦杏仁酸鹽」。該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽。

【0024】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 1 之檸檬酸鹽。化合物 1 之檸檬酸鹽形式在本文中稱為「化合物 1 檸檬酸鹽(Compound 1 citrate salt)」、「化合物 1 檸檬酸鹽形式」、「化合物 1 檸檬酸」或「化合物 1 檸檬酸鹽(Compound 1 citrate)」。該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺檸檬酸鹽。

【0025】 本發明尤其係關於 *N*-(2-((2S,4S)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 2)及其鹽之固體形式，其結構展示於下文。



化合物 2

【0026】 化合物 2 描述於美國專利申請案第 16/278,865 號(以美國專利公開案第 2019/0382380 號公開)中，該申請案之整體以引用之方式併入本文中。

【0027】 化合物 2 及其鹽可呈一或多種固體形式分離。本文所述之固體形式(例如結晶形式)具有許多優點，例如其具有合乎需要之特性，諸如容易處理、容易加工、儲存穩定性及容易純化。此外，該等結晶形式可用於改良醫藥產品之效能特徵，諸如溶解概況、儲存期限及生體可用率。舉例而言，化合物 2 之磷酸鹽(例如化合物 2 之二水合物磷酸鹽)係有利的，因為其高度結晶，可呈單個多晶型物分離，不吸潮，在水性調配物中穩定，且可再現地製造。

【0028】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽為化合物 2 之酸式鹽。在一些實施例中，酸係選自磷酸及鹽酸。

【0029】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 2 之磷酸鹽。化合物 2 之磷酸鹽形式在本文中稱為「化合物 2 磷酸鹽(Compound 2 phosphate salt)」、「化合物 2 磷酸鹽形式」、「化合物 2 磷酸」或「化合物 2 磷酸鹽(Compound 2 phosphate)」。該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺磷酸鹽。

【0030】 在一些實施例中，本發明之鹽為化合物 2 之鹽酸鹽。化合物 2 之鹽酸鹽形式在本文中稱為「化合物 2 鹽酸鹽(Compound 2 hydrochloride salt)」、「化合物 2 鹽酸鹽形式」、「化合物 2 鹽酸」或「化合物 2 鹽酸鹽(Compound 2

hydrochloride)」。該鹽之一個替代名稱為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽。

【0031】 本發明之鹽可呈一或多種固體形式分離。如本文所用，片語「固體形式」係指呈非晶狀態或結晶狀態(「結晶形式」或「結晶固體」)之本發明之鹽，其中呈結晶狀態之本發明之鹽可視情況在晶格內包括溶劑或水，例如以形成溶劑化或水合結晶形式。在一些實施例中，本發明之鹽呈如本文所述之結晶狀態。如本文所用，術語「水合」意指在晶格中包括一或多個水分子之結晶形式。示例「水合」結晶形式包括半水合物、單水合物、二水合物及諸如此類。諸如通道型水合物及諸如此類之其他水合形式亦包括在該術語之含義內。

【0032】 在一些實施例中，本發明之鹽可藉由任何適用於製備酸加成鹽之方法製備。舉例而言，化合物(例如化合物 1 或化合物 2)之游離鹼可與期望酸組合在溶劑中或呈熔融物組合。可替代地，化合物之酸加成鹽可藉由陰離子交換轉變成不同酸加成鹽。在溶劑系統中製備之本發明之鹽可藉由自溶劑沈澱來分離。沈澱及/或結晶可例如藉由蒸發、溫度降低、添加抗溶劑或其組合來誘發。

【0033】 在一些實施例中，本發明之鹽為結晶的，包括無水、水合、未溶劑化或溶劑化之結晶形式。示例水合物包括半水合物、單水合物、二水合物及諸如此類。在一些實施例中，結晶鹽為無水且未溶劑化。「無水」意謂結晶鹽在晶格結構中不含結合水，亦即化合物未形成結晶水合物。

【0034】 在一些實施例中，本發明之鹽基本上分離。「基本上分離」意謂鹽至少部分或基本上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富集本發明鹽之組合物。基本上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%該鹽的組合物。

【0035】 發現本發明之鹽形式高度結晶，此係合乎需要之特性，可有助於例如根據需要諸如藉由結晶及再結晶純化藥物。此外，結晶形式往往更穩定，且當調配藥物時可更易於碾磨或微粉化。結晶鹽往往亦具有溶解性方面之優良特性，且可更適於以明確酸/鹼比可再現地製造，有助於製備用於經口以及靜脈內應用之液體調配物。

【0036】 如本文所用，術語「結晶」或「結晶形式」係指化合物之結晶固體形式，包括(但不限於)單組分或多組分晶形，例如包括溶劑合物、水合物、晶籠化合物及共晶體。如本文所用，「結晶形式」意指結晶物質之某種晶格組態。相同物質之不同結晶形式通常具有不同晶格(例如晶胞)，此歸因於表徵各結晶形式之不同物理特性。在一些情況下，不同晶格組態具有不同水或溶劑含量。不同晶格可藉由固態表徵方法，諸如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD)來鑑別。諸如差示掃描量熱法(DSC)、熱解重量分析(TGA)、動態蒸氣吸附(DVS)、固態 NMR 及其類似方法之其他表徵方法進一步幫助鑑別結晶形式以及幫助測定穩定性及溶劑/水含量。

【0037】 物質之結晶形式包括溶劑化(例如水合)及未溶劑化(例如無水)形式。水合形式為在晶格中包括水之結晶形式。水合形式可為化學計量水合物，其中水以一定水/分子比率存在於晶格中，諸如半水合物、單水合物、二水合物等。水合形式亦可為非化學計量的，其中水含量為可變的且視諸如濕度之外部條件而定。

【0038】 如本文所用，術語「基本上結晶」意謂本發明之鹽(或其水合物或溶劑合物)之樣品或製劑的大部分重量為結晶的，且樣品其餘部分為相同化合物之非結晶形式(例如非晶形式)。在一些實施例中，基本上結晶樣品具有至少約 95% 結晶度(例如約 5% 之相同化合物之非結晶形式)，較佳至少約 96% 結晶度(例如約

4%之相同化合物之非結晶形式)，更佳至少約 97%結晶度(例如約 3%之相同化合物之非結晶形式)，甚至更佳至少約 98%結晶度(例如約 2%之相同化合物之非結晶形式)，更佳至少約 99%結晶度(例如約 1%之相同化合物之非結晶形式)，且最佳約 100%結晶度(例如約 0%之相同化合物之非結晶形式)。在一些實施例中，術語「完全結晶」意謂至少約 99%或約 100%結晶度。

【0039】 結晶形式最常藉由 XRPD 表徵。反射之 XRPD 圖案(峰)通常視為特定結晶形式之指紋。熟知 XRPD 峰之相對強度可廣泛地變化，尤其視樣品製備技術、晶體大小分佈、過濾器、樣品安裝程序及所用特定儀器而定。在一些情況下，可能觀測到新峰，或已存在之峰可能消失，視儀器類型或環境(例如使用還是未使用 Ni 濾光片)而定。如本文所用，術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器變化及其他因素可影響 2θ 值。因此，峰分配，諸如本文中報告之峰分配，變化範圍可為 \pm 約 0.2° (2θ)，且如本文中 XRPD 背景下使用之術語「基本上」意圖涵蓋上述變化。

【0040】 以同樣的方式，與 DSC、TGA 或其他熱實驗有關之溫度讀數可變化約 $\pm 3^\circ\text{C}$ ，視儀器、特定環境、樣品製備等而定。例如，在 DSC 下，已知所觀測到之溫度將視溫度變化速率以及樣品製備技術及所採用之特定儀器而定。因此，本文中報告之與 DSC 熱分析圖有關之值可變化，如上所指出， $\pm 3^\circ\text{C}$ 。因此，應瞭解本文中報告之具有「基本上」如任一圖中所示之 DSC 熱分析圖的結晶形式涵蓋該變化。

【0041】 本文揭示之鹽及化合物可包括其中存在之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫同位素包括氕及氘。本發明之鹽及化合物亦可包括中間物或最終化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，

氫同位素包括氕及氘。本發明之化合物之一或多個組成原子可經天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，化合物包括 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或 8 個氕原子。用於將同位素包括於有機化合物中之合成方法為所屬領域中已知。

【0042】 如本文所用且除非另作說明，否則術語「約」在結合為描述特定固體形式而提供之數值或值範圍(例如特定溫度或溫度範圍，諸如描述熔融、脫水或玻璃轉變；質量變化，諸如作為溫度或濕度函數之質量變化；溶劑或水含量，根據例如質量或百分比；或峰位置，諸如在藉由例如 ^{13}C NMR、DSC、TGA 及 XRPD 分析中)使用時，指示該值或值範圍可在所屬領域之一般技術人員認為合理之程度上偏離，同時仍描述特定固體形式。具體而言，術語「約」在用於此背景下時指示該數值或值範圍可變化達所述值或值範圍的 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或 0.1%，同時仍描述特定固體形式。術語「約」在提及 2θ 度數值使用時係指 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0043】 本文中片語「醫藥學上可接受」用以指在合理醫學判斷範圍內，適合與人類及動物之組織接觸使用，無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理利益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0044】 如本文所用，術語「熔點」係指在例如 DSC 實驗中觀測到之吸熱事件。吸熱事件為樣品自其周圍吸收能量，如 DSC 實驗中呈例如熱形式之過程或反應。放熱事件為樣品釋放能量之過程或反應。吸熱及放熱之過程可藉由 DSC 偵測。在一些實施例中，術語「熔點」用以描述在特定 DSC 熱分析圖上揭露之主要吸熱事件。

【0045】 如本文所用，術語「室溫」為所屬領域中所瞭解，且一般係指約等於進行反應之空間之溫度的溫度，例如反應溫度，例如約 20°C 至約 30°C 之溫度。

【0046】 如本文所用，術語「高溫(elevated temperature)」為所屬領域中所瞭解，且一般係指超過室溫，例如超過 30°C 之溫度，例如反應溫度。

化合物 1 之固體形式

化合物 1 形式 I

【0047】 本文提供呈結晶之化合物 1 之固體形式，稱為形式 I，下文在實例中進行描述。

【0048】 本文亦提供用於製備化合物 1 之形式 I 之方法，該方法包括使化合物 1 在溶劑中再結晶。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇溶劑。在一些實施例中，溶劑為異丙醇。

【0049】 在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有在約 6.7° 2 θ 處之 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有在約 9.9° 2 θ 處之 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有在約 13.4° 2 θ 處之 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有在約 15.5° 2 θ 處之 XRPD 峰。

【0050】 在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 15.5、約 18.3、約 19.9 及約 20.4° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 15.5、約 18.3、約 19.9 及約 20.4° 2 θ 。在一些實施例中，形式

I 具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 15.5、約 18.3、約 19.9 及約 20.4° 2 θ 。

【0051】 在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 14.6、約 15.5、約 18.3、約 19.9、約 20.4、約 21.0、約 22.8 及約 25.5° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 14.6、約 15.5、約 18.3、約 19.9、約 20.4、約 21.0、約 22.8 及約 25.5° 2 θ 。在一些實施例中，形式 I 具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4、約 14.1、約 14.6、約 15.5、約 18.3、約 19.9、約 20.4、約 21.0、約 22.8 及約 25.5° 2 θ 。

【0052】 在一些實施例中，形式 I 具有特徵峰基本上如圖 1 中所示之 XRPD 圖案。

【0053】 在一些實施例中，形式 I 展示在約 86°C 及約 183°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 展示在約 86°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 展示在約 183°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 具有基本上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 具有基本上如圖 3 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0054】 在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ ；且形式 I 展示在約 86°C 及約 183°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ ；且形式 I 展示在約 86°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.9、約 13.4 及約 15.5° 2 θ ；且形式 I 展示

在約 183°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0055】 在一些實施例中，形式 I 可以至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% 或約 99% 之純度分離。在一些實施例中，形式 I 可以超過約 99% 之純度分離。

磷酸鹽

【0056】 化合物 1 之磷酸鹽可藉由任何適用於製備磷酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與磷酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量磷酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量磷酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.05 莫耳當量磷酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0057】 可使化合物 1 之磷酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽之結晶包括使化合物 1 之磷酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，結晶溶劑為水。

【0058】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有在約 6.4° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有在約 7.0° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有在約 11.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有在約 12.5°

2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0059】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 19.9 及約 22.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 19.9 及約 22.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 19.9 及約 22.9° 2 θ 。

【0060】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 15.8、約 17.0、約 18.0、約 19.9、約 22.9、約 24.5 及約 25.2° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 15.8、約 17.0、約 18.0、約 19.9、約 22.9、約 24.5 及約 25.2° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.3、約 6.4、約 7.0、約 8.9、約 11.2、約 12.5、約 15.8、約 17.0、約 18.0、約 19.9、約 22.9、約 24.5 及約 25.2° 2 θ 。

【0061】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有特徵峰基本上如圖 4 中所示之 XRPD 圖案。

【0062】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽展示在約 92°C 及約 229°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽展示在約 92°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽展示在約 229°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有基本上如圖 5 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有基本上如圖 6 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0063】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ ；且磷酸鹽展示在約 92°C 及約 229°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ ；且磷酸鹽展示在約 92°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.4、約 7.0、約 11.2 及約 12.5° 2 θ ；且磷酸鹽展示在約 229°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0064】 在一些實施例中，化合物 1 之磷酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

鹽酸鹽

【0065】 化合物 1 之鹽酸鹽可藉由任何適用於製備鹽酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與鹽酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量鹽酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量鹽酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.05 莫耳當量鹽酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0066】 可使化合物 1 之鹽酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽之結晶包括使化合物 1 之鹽酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，結晶溶劑為水。

【0067】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5°

2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有在約 6.7° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有在約 9.1° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有在約 13.5° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有在約 15.5° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0068】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1 及約 23.4° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1 及約 23.4° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1 及約 23.4° 2 θ 。

【0069】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.5、約 6.0、約 6.7、約 9.1、約 10.6、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1、約 18.2、約 21.2、約 22.7 及約 23.4° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.5、約 6.0、約 6.7、約 9.1、約 10.6、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1、約 18.2、約 21.2、約 22.7 及約 23.4° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.5、約 6.0、約 6.7、約 9.1、約 10.6、約 11.0、約 12.7、約 13.5、約 15.5、約 17.1、約 18.2、約 21.2、約 22.7 及約 23.4° 2 θ 。

【0070】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有特徵峰基本上如圖 7 中所示之 XRPD 圖案。

【0071】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽展示在約 107°C 及約 233°C 之溫

度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽展示在約 107°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽展示在約 233°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有基本上如圖 8 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽基本上如圖 9 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0072】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5° 2 θ ；且鹽酸鹽展示在約 107°C 及約 233°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5° 2 θ ；且鹽酸鹽展示在約 107°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 9.1、約 13.5 及約 15.5° 2 θ ；且鹽酸鹽展示在約 233°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0073】 在一些實施例中，化合物 1 之鹽酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

L-(+)-酒石酸鹽

【0074】 化合物 1 之 *L-(+)-酒石酸鹽* 可藉由任何適用於製備 *L-(+)-酒石酸* 加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與 *L-(+)-酒石酸* (例如約 1.0 莫耳當量或更多) 組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量 *L-(+)-酒石酸* 組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量 *L-(+)-酒石酸* 組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.15 莫耳當量 *L-(+)-酒石酸* 組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0075】 可使化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽之結晶包括使化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，結晶溶劑為水。

【0076】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有在約 4.9° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有在約 7.9° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有在約 9.8° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0077】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9、約 9.8、約 15.9、約 16.9、約 19.6 及約 23.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9、約 9.8、約 15.9、約 16.9、約 19.6 及約 23.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9、約 9.8、約 15.9、約 16.9、約 19.6 及約 23.0° 2 θ 。

【0078】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.5、約 7.9、約 9.8、約 10.5、約 13.7、約 14.7、約 15.9、約 16.0、約 16.9、約 18.1、約 19.6、約 20.8、約 23.0 及約 24.7° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.5、約 7.9、約 9.8、約 10.5、約 13.7、約 14.7、約 15.9、約 16.0、

約 16.9、約 18.1、約 19.6、約 20.8、約 23.0 及約 24.7° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.5、約 7.9、約 9.8、約 10.5、約 13.7、約 14.7、約 15.9、約 16.0、約 16.9、約 18.1、約 19.6、約 20.8、約 23.0 及約 24.7° 2 θ 。

【0079】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有特徵峰基本上如圖 10 中所示之 XRPD 圖案。

【0080】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽展示在約 102°C 及約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，吸熱峰在約 102°C 之溫度下。在一些實施例中，吸熱峰在約 217°C 之溫度下。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有基本上如圖 11 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有基本上如圖 12 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0081】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ ；且 *L*-(+)-酒石酸鹽展示在約 102°C 及約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ ；且 *L*-(+)-酒石酸鹽展示在約 102°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 7.9 及約 9.8° 2 θ ；且 *L*-(+)-酒石酸鹽展示在約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0082】 在一些實施例中，化合物 1 之 *L*-(+)-酒石酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

蘋果酸鹽

【0083】 化合物 1 之蘋果酸鹽可藉由任何適用於製備蘋果酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與 *L*-(-)-蘋果酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量 *L*-(-)-蘋果酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量 *L*-(-)-蘋果酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.2 莫耳當量 *L*-(-)-蘋果酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0084】 可使化合物 1 之蘋果酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽之結晶包括使化合物 1 之蘋果酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0085】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有在約 5.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有在約 10.4° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有在約 21.0° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0086】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、約 21.0 及約 21.2° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、

約 21.0 及約 21.2° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、約 21.0 及約 21.2° 2 θ 。

【0087】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 8.2、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、約 19.2、約 21.0、約 21.2、約 25.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 8.2、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、約 19.2、約 21.0、約 21.2、約 25.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 7.9、約 8.2、約 10.4、約 14.3、約 15.8、約 16.6、約 18.0、約 19.2、約 21.0、約 21.2、約 25.9° 2 θ 。

【0088】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有特徵峰基本上如圖 13 中所示之 XRPD 圖案。

【0089】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽展示在約 71°C 及約 198°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽展示在約 71°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽展示在約 198°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有基本上如圖 14 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有基本上如圖 15 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0090】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ ；且蘋果酸鹽展示在約 71°C 及約 198°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ ；且蘋果

酸鹽展示在約 71°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.2、約 10.4 及約 21.0° 2 θ ；且蘋果酸鹽展示在約 198°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0091】 在一些實施例中，化合物 1 之蘋果酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

樟腦磺酸鹽

【0092】 化合物 1 之樟腦磺酸鹽可藉由任何適用於製備樟腦磺酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與(*IS*)-(+)-樟腦磺酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量(*IS*)-(+)-樟腦磺酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量(*IS*)-(+)-樟腦磺酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.1 莫耳當量(*IS*)-(+)-樟腦磺酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0093】 可使化合物 1 之樟腦磺酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽之結晶包括使化合物 1 之樟腦磺酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為水。

【0094】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有在約 4.9° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有在約 5.9° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有在約 15.1°

2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0095】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 10.9、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 19.8、約 20.1 及約 25.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 10.9、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 19.8、約 20.1 及約 25.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 10.9、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 19.8、約 20.1 及約 25.8° 2 θ 。

【0096】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 9.8、約 10.9、約 12.2、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 16.5、約 19.8、約 20.1、約 20.9 及約 25.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 9.8、約 10.9、約 12.2、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 16.5、約 19.8、約 20.1、約 20.9 及約 25.8° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9、約 9.8、約 10.9、約 12.2、約 14.4、約 15.0、約 15.1、約 16.5、約 19.8、約 20.1、約 20.9 及約 25.8° 2 θ 。

【0097】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有特徵峰基本上如圖 16 中所示之 XRPD 圖案。

【0098】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽展示在約 64°C 及約 236°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽展示在約 64°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽展示在約 236°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有基本上如圖 17 中所描繪之 DSC 熱分析

圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有基本上如圖 18 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0099】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2θ；且樟腦磺酸鹽展示在約 64°C 及約 236°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2θ；且樟腦磺酸鹽展示在約 64°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 5.9 及約 15.1° 2θ；且樟腦磺酸鹽展示在約 236°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0100】 在一些實施例中，化合物 1 之樟腦磺酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

苦杏仁酸鹽

【0101】 化合物 1 之苦杏仁酸鹽可藉由任何適用於製備苦杏仁酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與(S)-(+)-苦杏仁酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量(S)-(+)-苦杏仁酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量(S)-(+)-苦杏仁酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.2 莫耳當量(S)-(+)-苦杏仁酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0102】 可使化合物 1 之苦杏仁酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽之結晶包括使化合物 1 之苦杏仁酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為水。

【0103】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有在約 4.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有在約 5.0° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有在約 5.8° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有在約 6.9° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0104】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 14.2、約 15.3、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 14.2、約 15.3、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 14.2、約 15.3、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。

【0105】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 10.1、約 12.6、約 14.2、約 15.0、約 15.3、約 17.1、約 18.7、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 10.1、約 12.6、約 14.2、約 15.0、約 15.3、約 17.1、約 18.7、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.4、約 5.8、約 6.9、約 10.1、

約 12.6、約 14.2、約 15.0、約 15.3、約 17.1、約 18.7、約 19.0 及約 19.6° 2 θ 。

【0106】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有特徵峰基本上如圖 19 中所示之 XRPD 圖案。

【0107】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽展示在約 93°C 及約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽展示在約 93°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽展示在約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有基本上如圖 20 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有基本上如圖 21 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0108】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ ；且苦杏仁酸鹽展示在約 93°C 及約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ ；且苦杏仁酸鹽展示在約 93°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 4.2、約 5.0、約 5.8 及約 6.9° 2 θ ；且苦杏仁酸鹽展示在約 217°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0109】 在一些實施例中，化合物 1 之苦杏仁酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

檸檬酸鹽

【0110】 化合物 1 之檸檬酸鹽可藉由任何適用於製備檸檬酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 1 可與檸檬酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑

中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 2 莫耳當量檸檬酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1 至約 1.5 莫耳當量檸檬酸組合。在某些實施例中，化合物 1 與約 1.05 莫耳當量檸檬酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為丙酮。在一些實施例中，溶劑為丙酮與水之混合物。

【0111】 可使化合物 1 之檸檬酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽之結晶包括使化合物 1 之檸檬酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為丙酮。在一些實施例中，結晶溶劑為丙酮與水之混合物。

【0112】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6 及約 18.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6 及約 18.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6 及約 18.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有在約 7.3° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有在約 9.0° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有在約 13.6° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有在約 18.3° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0113】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 19.5、約 20.1 及約 20.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 19.5、約 20.1 及約 20.9° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少三個選自

以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 19.5、約 20.1 及約 20.9° 2 θ 。

【0114】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 13.9、約 14.9、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 18.8、約 19.5、約 20.1、約 20.9、約 21.6、約 22.4 及約 24.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 13.9、約 14.9、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 18.8、約 19.5、約 20.1、約 20.9、約 21.6、約 22.4 及約 24.5° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6、約 13.9、約 14.9、約 16.6、約 18.1、約 18.3、約 18.8、約 19.5、約 20.1、約 20.9、約 21.6、約 22.4 及約 24.5° 2 θ 。

【0115】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有特徵峰基本上如圖 22 中所示之 XRPD 圖案。

【0116】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽展示在約 210°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有基本上如圖 23 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有基本上如圖 24 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0117】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 7.3、約 9.0、約 13.6 及約 18.3° 2 θ ；且檸檬酸鹽展示在約 210°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0118】 在一些實施例中，化合物 1 之檸檬酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

化合物 2 之固體形式

磷酸鹽

【0119】 化合物 2 之磷酸鹽可藉由任何適用於製備磷酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 2 可與磷酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 2 與約 1 至約 2 莫耳當量磷酸組合。在某些實施例中，化合物 2 與約 1 至約 1.5 莫耳當量磷酸組合。在某些實施例中，化合物 2 與約 1.05 莫耳當量磷酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為丙酮。

【0120】 可使化合物 2 之磷酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽之結晶包括使化合物 2 之磷酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為丙酮。

【0121】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有在約 6.7° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有在約 10.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有在約 14.5° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有在約 18.0° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0122】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.7、約 10.2、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 16.5、約 17.4 及約 18.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.7、約 10.2、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 16.5、約 17.4

及約 18.0° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.7、約 10.2、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 16.5、約 17.4 及約 18.0° 2 θ 。

【0123】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.3、約 6.7、約 10.2、約 11.0、約 11.9、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 15.9、約 16.5、約 17.4、約 18.0、約 19.2、約 20.4 及約 23.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.3、約 6.7、約 10.2、約 11.0、約 11.9、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 15.9、約 16.5、約 17.4、約 18.0、約 19.2、約 20.4 及約 23.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 5.9、約 6.3、約 6.7、約 10.2、約 11.0、約 11.9、約 13.4、約 14.5、約 15.5、約 15.9、約 16.5、約 17.4、約 18.0、約 19.2、約 20.4 及約 23.3° 2 θ 。

【0124】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有特徵峰基本上如圖 25 中所示之 XRPD 圖案。

【0125】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽展示在約 116°C 及約 200°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽展示在約 116°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽展示在約 200°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有基本上如圖 26 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有基本上如圖 27 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0126】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ ；且化合物 2 之磷酸鹽展示在約 116°C 及約 200°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化

合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ ；且化合物 2 之磷酸鹽展示在約 116°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.2、約 14.5 及約 18.0° 2 θ ；且化合物 2 之磷酸鹽展示在約 200°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0127】 在一些實施例中，化合物 2 之磷酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。在一些實施例中，鹽為水合物。在某些實施例中，鹽為二水合物。

鹽酸鹽

【0128】 化合物 2 之鹽酸鹽可藉由任何適用於製備鹽酸加成鹽之方法來製備。舉例而言，化合物 2 可與鹽酸(例如約 1.0 莫耳當量或更多)組合在溶劑中且所得鹽可藉由自溶液過濾鹽來分離。在某些實施例中，化合物 2 與約 1 至約 2 莫耳當量鹽酸組合。在某些實施例中，化合物 2 與約 1 至約 1.5 莫耳當量鹽酸組合。在某些實施例中，化合物 2 與約 1.05 莫耳當量鹽酸組合。在一些實施例中，溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，溶劑為甲醇。

【0129】 可使化合物 2 之鹽酸鹽結晶以提供結晶固體形式。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽之結晶包括使化合物 1 之鹽酸鹽自結晶溶劑沈澱。在一些實施例中，結晶溶劑為極性溶劑。在一些實施例中，結晶溶劑為 C₁₋₆ 烷基醇。在一些實施例中，結晶溶劑為甲醇。

【0130】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3°

2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有在約 6.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有在約 6.8° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有在約 11.2° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有在約 17.3° 2 θ 處之特徵 XRPD 峰。

【0131】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 17.3、約 18.4、約 21.6 及約 22.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 17.3、約 18.4、約 21.6 及約 22.3° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 17.3、約 18.4、約 21.6 及約 22.3° 2 θ 。

【0132】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 13.8、約 16.8、約 17.3、約 18.4、約 21.6、約 22.3 及約 24.1° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 13.8、約 16.8、約 17.3、約 18.4、約 21.6、約 22.3 及約 24.1° 2 θ 。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2、約 12.5、約 13.6、約 13.8、約 16.8、約 17.3、約 18.4、約 21.6、約 22.3 及約 24.1° 2 θ 。

【0133】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有特徵峰基本上如圖 28 中所示之 XRPD 圖案。

【0134】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 130°C 及約 249°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 130°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 249°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有基本上如圖 29 中所描繪之 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有基本上如圖 30 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【0135】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3° 2 θ ；且化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 130°C 及約 249°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3° 2 θ ；且化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 130°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：約 6.2、約 6.8、約 11.2 及約 17.3° 2 θ ；且化合物 2 之鹽酸鹽展示在約 249°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【0136】 在一些實施例中，化合物 2 之鹽酸鹽基本上為結晶的。在一些實施例中，鹽為結晶的。

使用方法

【0137】 研究已確定，HPK1 為 T 細胞及 B 細胞活化之負調控因子(Hu, M.C. 等人, Genes Dev, 1996. 10(18): 第 2251-64 頁; Kiefer, F. 等人, EMBO J, 1996. 15(24): 第 7013-25 頁)。缺乏 HPK1 之小鼠 T 細胞顯示在抗 CD3 刺激後 TCR 近側信號傳導之活化顯著增加，IL-2 產生增強，且活體外過度增殖(Shui, J.W. 等人, Nat Immunol, 2007. 8(1): 第 84-91 頁)。類似於 T 細胞，HPK1 敲除之 B 細胞在 KLH 免疫之後產生水準高得多之 IgM 及 IgG 同功型且可能由於 BCR 信號傳導增強而

顯示過度增殖。Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁。機械學上而言，在 TCR 或 BCR 信號傳導期間，HPK1 由 LCK/ZAP70 (T 細胞)或 SYK/LYN (B 細胞)介導之 Tyr379 磷酸化及其隨後結合於銜接蛋白 SLP-76 (T 細胞)或 BLNK (B 細胞)而活化(Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。活化之 HPK1 使 SLP-76 在 Ser376 上或使 BLNK 在 Thr152 上磷酸化，導致信號傳導分子 14-3-3 之募集及最後泛素化介導之 SLP-76 或 BLNK 之降解(Liou, J.等人, Immunity, 2000. 12(4): 第 399-408 頁；Di Bartolo, V.等人, J Exp Med, 2007. 204(3): 第 681-91 頁)。因為 SLP-76 及 BLNK 對 TCR/BCR 介導之信號傳導活化(例如 ERK、磷脂酶 C γ 1、鈣通量及 NFAT 活化)而言不可或缺，所以 HPK1 介導之此等銜接蛋白下調提供負反饋機制，從而減弱 T 細胞或 B 細胞活化期間的信號傳導強度(Wang, X.等人, J Biol Chem, 2012. 287(14): 第 11037-48 頁)。

【0138】 來自 HPK1 敲除之小鼠的骨髓來源樹突狀細胞(BDMC)顯示共刺激分子(例如 CD80/CD86)之較高表現，及增強之促炎性細胞因子(IL-12、TNF- α 等)之產生，且在活體外及活體內展示與野生型 DC 相比卓越的刺激 T 細胞增殖之能力(Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。此等資料表明 HPK1 亦為樹突狀細胞活化之重要負調控因子(Alzabin, S.等人, J Immunol, 2009. 182(10): 第 6187-94 頁)。然而，HPK-1 介導之對 DC 活化之負調控的根本信號傳導機制有待闡明。

【0139】 相比之下，HPK1 似乎為調控 T 細胞(Treg)之抑制功能之正調控因子(Sawadikosol, S.等人, The journal of immunology, 2012. 188(增刊 1): 第 163 頁)。HPK1 缺乏之小鼠 Foxp3⁺ Treg 在抑制 TCR 誘發之效應 T 細胞增殖方面有缺陷，且在 TCR 接合後反常地獲得產生 IL-2 之能力(Sawadikosol, S.等人, The Journal of Immunology, 2012. 188(增刊 1): 第 163 頁)。此等資料表明 HPK1 係 Treg 功能

及外周自耐受性之重要調控因子。

【0140】 HPK1 亦與 PGE2 介導之對 CD4+ T 細胞活化之抑制相關(Ikegami, R. 等人, J Immunol, 2001. 166(7): 第 4689-96 頁)。US 2007/0087988 中公開之研究表明, HPK1 激酶活性因暴露於 CD4+ T 細胞中生理濃度之 PGE2 而增加, 且此作用由 PEG2 誘發之 PKA 活化介導。缺乏 HPK1 之 T 細胞的增殖抵抗 PGE2 之抑制作用(參見 US 2007/0087988)。因此, PGE2 介導之 HPK1 活化可代表一種調節免疫反應之新穎調控路徑。

【0141】 本揭示案提供調節(例如抑制) HPK1 活性之方法, 該等方法係藉由使 HPK1 與本發明之化合物或其固體形式或鹽接觸來實施。在一些實施例中, 接觸可為向患者投與本文提供之化合物或其固體形式或鹽。在某些實施例中, 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可用於治療性投與以增強、刺激及/或增加癌症中之免疫性。舉例而言, 治療與抑制 HPK1 相互作用相關之疾病或病症的方法可包括向有需要之患者投與治療有效量之本文提供之化合物或其固體形式或鹽。本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可單獨使用, 與其他藥劑或療法組合使用, 或作為治療包括癌症在內之疾病或病症之輔助藥或新輔助藥。對於本文所述之用途, 可使用任一本揭示案之化合物或其固體形式或鹽, 包括其任一實施例。

【0142】 可使用本揭示案之化合物或其固體形式或鹽治療之癌症的實例包括(但不限於)骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包

括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、兒童期實體腫瘤、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T 細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由石棉誘發之癌症)及該等癌症之組合。

【0143】 在一些實施例中，可用本揭示案之化合物或其固體形式或鹽治療之癌症包括黑色素瘤(例如轉移性惡性黑色素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳癌、三陰性乳癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)。另外，本揭示案包括生長可使用本揭示案之化合物或其固體形式或鹽抑制之難治性或復發性惡性病。

【0144】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物或其固體形式或鹽治療之癌症包括(但不限於)實體腫瘤(例如前列腺癌、結腸癌、食道癌、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、DLBCL、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤)及該等癌症之組合。

【0145】 在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物或其固體形式或鹽治療之疾病及適應症包括(但不限於)血液癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌症、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0146】 例示性血液癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血

病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET))、脊髓發育不良症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)、多發性骨髓瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

【0147】 示例性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0148】 示例性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管原癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨錯構瘤及間皮瘤。

【0149】 示例性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島瘤、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、VIP 瘤(vipoma))、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纖維神經瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0150】 示例性泌尿生殖道癌包括以下各者之癌症：腎(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤])、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)及睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。

【0151】 示例性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管細胞癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0152】 示例性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、軟骨骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨肌瘤樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0153】 示例性神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、膠質母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、寡突膠質瘤、許旺細胞瘤(schwannoma)、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌(纖維神經瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經母細胞瘤及萊爾米特-杜卡洛斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0154】 示例性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、顆粒膜細胞瘤、塞爾托利氏細胞-萊氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤))及輸卵管癌(癌瘤)。

【0155】 示例性皮膚癌包括黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)、發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍痕瘤。在一些實施例中，可使用本揭示案之化合物治療之疾病及適應症包括(但不限於)鎌狀細胞病(例如鎌狀細胞貧血)、三陰性乳癌(TNBC)、骨髓增生異常症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿路上皮癌。

【0156】 示例性頭頸部癌包括膠質母細胞瘤、黑色素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴瘤瘤、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻及鼻側癌、甲狀腺及甲狀旁腺癌。

【0157】 在一些實施例中，HPK1 抑制劑可用於治療產生 PGE2 (例如過度表現 Cox-2 之腫瘤)及/或腺苷(過度表現 CD73 及 CD39 之腫瘤)之腫瘤。已在諸如結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌及肺癌之許多腫瘤中偵測到 Cox-2 過度表現，其中其與不良預後相關。已在諸如 RAJI (伯基特氏淋巴瘤)及 U937 (急性前單核球白血病)之血液癌症模型中以及在患者母細胞中報導 COX-2 之過度表現。在包括結腸、肺、胰臟及卵巢癌之多種人類腫瘤中 CD73 上調。重要地，較高表現水準之 CD73 引起腫瘤新血管形成、侵襲性及轉移且引起乳癌中患者存活時間較短。

【0158】 如本文所用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所指示部分在一起，使得其足夠物理接近而能相互作用。

【0159】 術語「個體」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0160】 片語「治療有效量」係指活性化合物或藥劑引起組織、系統、動物、個體或人類中研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應的量。

【0161】 如本文所用，術語「治療(treating 或 treatment)」係指以下中之一或多者：(1)抑制疾病；例如抑制經歷或顯示疾病、疾患或病症之病變或症狀之個體的疾病、疾患或病症(亦即阻止病變及/或症狀進一步發展)；及(2)改善疾病；例如改善經歷或顯示疾病、疾患或病症之病變或症狀之個體的疾病、疾患或病症(亦即逆轉病變及/或症狀)，諸如減輕疾病之嚴重程度。

【0162】 在一些實施例中，本發明之化合物或其固體形式或鹽可用於預防或降低顯現本文中提及之任一種疾病之風險；例如預防或降低易患疾病、疾患或病症但尚未經歷或顯示疾病之病變或症狀之個體中顯現疾病、疾患或病症之風險。

組合療法

I. 免疫檢查點療法

【0163】 在一些實施例中，本文提供之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合用於治療如本文所述之癌症。本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種免疫檢查點抑制劑組合使用。示例性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子之抑制劑：CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之刺激性檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT 及 VISTA。在一些實施例中，本文提供之本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種選自以下之藥劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFR β 抑制劑。

【0164】 在一些實施例中，本文提供之化合物或其固體形式或鹽可與例如以下之免疫檢查點分子之一或多種促效劑組合使用：OX40、CD27、GITR 及 CD137 (亦稱為 4-1BB)。

【0165】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1

抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0166】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)(亦稱為 MK-3475)、度伐魯單抗(durvalumab, Imfinzi®)、皮利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122 或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏托米單抗(utomilumab))。

【0167】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0168】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 及 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1/PD-L1 為 MCLA-136。

【0169】 在一些實施例中，抑制劑為 MCLA-145。

【0170】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美利單抗(tremelimumab)、AGEN1884 或 CP-675,206。

【0171】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CSF1R 之抑制劑，例如抗 CSF1R 抗體。在一些實施例中，抗 CSF1R 抗體為 IMC-CS4 或 RG7155。

【0172】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例

如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781 或 INCAGN2385。

【0173】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 TIM3 之抑制劑，例如抗 TIM3 抗體。在一些實施例中，抗 TIM3 抗體為 INCAGN2390、MBG453 或 TSR-022。

【0174】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體為 TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323 或 MEDI1873。

【0175】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 OX40 之促效劑，例如 OX40 促效型抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體為 INCAGN01949、MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998 或 BMS-986178。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白為 MEDI6383。

【0176】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CD20 之抑制劑，例如抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為阿托珠單抗(obinutuzumab)或利妥昔單抗(rituximab)。

【0177】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與雙特異性抗體組合使用。在一些實施例中，雙特異性抗體之結構域之一靶向 PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3 或 TGF β 受體。

【0178】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種代謝酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，代謝酶抑制劑為 IDO1、TDO 或精胺酸酶之抑制劑。IDO1 抑制劑之實例包括艾卡噪司他(epacadostat)、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099 及 LY338196。精胺酸酶抑制劑之一實例為 CB-1158。

【0179】 如通篇所提供，其他化合物、抑制劑、藥劑等可與本發明之化合物呈單一或連續劑型組合，或其可同時或作為分開劑型相繼投與。

II. 癌症療法

【0180】 癌細胞生長及存活可受多個信號傳導路徑影響。因此，將不同酶/蛋白質/受體抑制劑組合以治療此等疾患係有用的，該等抑制劑對其調節活性之標靶展現不同偏愛。可與本揭示案之化合物或其固體形式或鹽組合的藥劑之實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑、 β 鏈蛋白路徑之抑制劑、notch 路徑之抑制劑、刺蝟路徑(hedgehog pathway)之抑制劑、Pim 激酶抑制劑及伴侶蛋白及細胞週期進展之抑制劑。靶向超過一個信號傳導路徑(或超過一種涉及既定信號傳導路徑之生物分子)可降低細胞群體中出現抗藥性之可能性，及/或減少治療毒性。

【0181】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種其他酶/蛋白質/受體抑制劑組合用於治療諸如癌症之疾病。癌症實例包括實體腫瘤及液體腫瘤，諸如血液癌症。舉例而言，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與以下激酶之一或多種抑制劑組合用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。在一些實施例中，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種以下抑制劑組合用於治療癌症。可與本揭示案之化合物或其固體形式或鹽組合用於治療癌症之抑制劑的非限制性實例包括 FGFR 抑

制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4，例如 AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼(lucitanib)、多韋替尼(dovitinib)、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、INCB54828、INCB62079 及 INCB63904)、JAK 抑制劑(JAK1 及/或 JAK2，例如魯索利替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)或 INCB39110)、IDO 抑制劑(例如艾卡噪司他及 NLG919)、LSD1 抑制劑(例如 GSK2979552、INCB59872 及 INCB60003)、TDO 抑制劑、PI3K- δ 抑制劑(例如 INCB50797 及 INCB50465)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、CSF1R 抑制劑(例如 PLX3397 及 LY3022855)、TAM 受體酪胺酸激酶(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、含溴及額外末端家族成員抑制劑(例如布羅莫結構域(bromodomain)抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 OTX015、CPI-0610、INCB54329 及 INCB57643)及腺苷受體拮抗劑或其組合。以下亦可與本揭示案之化合物組合：HDAC 之抑制劑，諸如帕比司他(panobinostat)及伏瑞斯特(vorinostat)；c-Met 之抑制劑，諸如奧拉珠單抗(onartumzumab)、替伐替尼(tivantinib)及 INC-280；BTK 抑制劑，諸如依魯替尼(ibrutinib)；mTOR 抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)；Raf 抑制劑，諸如威羅菲尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib)；MEK 抑制劑，諸如曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973；Hsp90 抑制劑(例如坦螺旋黴素(tanespimycin))、細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑(例如帕博西尼(palbociclib))、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib))及 Pim 激酶抑制劑(LGH447、INCB053914 及 SGI-1776)。

【0182】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與一或多種藥劑組合用於治療諸如癌症之疾病。在一些實施例中，藥劑為烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括苯達莫司汀(bendamustine)、氮芥

類(nitrogen mustards)、乙炔亞胺衍生物(ethylenimine derivatives)、烷基磺酸鹽(alkyl sulfonates)、亞硝基脲(nitrosourea)及三氮烯(triazene)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide, Cytosan™)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙炔-三聚氰胺(triethylene-melamine)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米(carfilzomib)。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone, DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑為來那度胺(lenalidomide, LEN)或泊馬度胺(pomalidomide, POM)。

【0183】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可進一步與其他癌症治療方法，例如化學療法、放射療法、靶向腫瘤之療法、輔助療法、免疫療法或外科手術組合使用。免疫療法之實例包括細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207 免疫療法、癌症疫苗、單株抗體、過繼性 T 細胞轉移、加強 T 細胞活化之 CAR (嵌合抗原受體) T 細胞治療、溶瘤病毒療法及免疫調節小分子，包括沙利度胺(thalidomide)或 JAK1/2 抑制劑及諸如此類。化合物可與一或多種抗癌藥物，諸如化學治療劑組合投與。示例化學治療劑包括以下任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿利維 A 酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿非迪黴素(aphidicolin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、巴瑞克替尼、比卡米特(bicalutamide)、博萊黴素(bleomycin)、硼替

佐米、硼替佐米、布立尼布(brivanib)、布帕利布(buparlisib)、靜脈內白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfan oral)、卡魯寧酮(calusterone)、開普拓(camptosar)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西地尼布(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、達克替尼(dacomitinib)、放線菌素 D (dactinomycin)、達特肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素 D、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地蓋瑞利(degarelix)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-地替托斯(denileukin diftitox)、去氧柯福黴素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈洛昔芬(droloxafine)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表鬼白毒素(epidophyllotoxin)、表柔比星(epirubicin)、埃坡黴素(epothilones)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他米特(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、艾德拉尼(idelalisib)、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a (interferon alfa 2a)、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、

洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mecllorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光神黴素(mithramycin)、絲裂黴素 C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸南諾龍(nandrolone phenpropionate)、諾維本(navelbene)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、諾非單抗(nofetumomab)、奧舍瑞林(oserelin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培加帕酶(pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、皮拉利司(pilaralisib)、哌泊溴烷(pipobroman)、光神黴素、帕納替尼(ponatinib)、卟吩姆(porfimer)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼、奎吖因(quinacrine)、蘭尼單抗(ranibizumab)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈非尼(regorafenib)、雷洛昔芬(reloxafine)、來那度胺(revlimid)、利妥昔單抗、魯索利替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼、馬來酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺、替尼泊昔(teniposide)、辜內酯(testolactone)、沙利度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維 A 酸(tretinoin)、曲普瑞林(triptorelin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏瑞斯特(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0184】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab，Herceptin)、針對諸如 CTLA-4 (例如伊匹單抗或曲美利單抗)、4-1BB 之共刺激分

子之抗體、針對 PD-1 及 PD-L1 之抗體或針對細胞介素(IL-10、TGF- β 等)之抗體。可與本揭示案之化合物組合用於治療癌症或諸如病毒、細菌、真菌及寄生蟲感染之感染的針對 PD-1 及/或 PD-L1 之抗體之實例包括(但不限於)納武單抗、派姆單抗、MPDL3280A、MEDI-4736 及 SHR-1210。

【0185】 其他抗癌劑包括激酶相關之細胞增生性病變之抑制劑。此等激酶包括但不限於 Aurora-A、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、ephrin 受體激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk 及 SGK。

【0186】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，諸如針對包括 CCR2 及 CCR4 之趨化介素受體的拮抗劑。

【0187】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可進一步與一或多種消炎劑、類固醇、免疫抑制劑或治療性抗體組合使用。類固醇包括但不限於 17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睪丸激素(testosterone)、潑尼松(prednisone)、氟羥甲睪酮(flouxymesterone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、甲基睪甾酮(methyltestosterone)、潑尼松龍(prednisolone)、去炎松(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羥孕酮(hydroxyprogesterone)、胺魯米特(aminoglutethimide)及乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesteroneacetate)。

【0188】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽亦可與洛那法尼(lonafarnib) (SCH6636)、替匹法尼(tipifarnib) (R115777)、L778123、BMS 214662、替紮他濱(tezacitabine) (MDL 101731)、Sml1、曲平(triapine)、代多克斯(didox)、曲米多克斯(trimidox)及阿米多克斯(amidox)組合使用。

【0189】 本揭示案之化合物或其鹽或固體形式可與另一免疫原性劑組合，該

免疫原性劑諸如癌細胞、經純化之腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染之細胞。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，諸如 gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 及/或酪胺酸酶之肽，或經轉染以表現細胞介素 GM-CSF 之腫瘤細胞。

【0190】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與用於治療癌症之疫苗接種方案組合使用。在一些實施例中，腫瘤細胞經轉導以表現 GM-CSF。在一些實施例中，腫瘤疫苗包括來自與人類癌症有關之病毒(諸如人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV 及 HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(KHSV))的蛋白質。在一些實施例中，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與諸如自腫瘤組織本身分離之熱休克蛋白的腫瘤特異性抗原組合使用。在一些實施例中，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與活化有效抗腫瘤反應之樹突狀細胞免疫組合使用。

【0191】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與使表現 $Fe\alpha$ 或 $Fe\gamma$ 受體之效應細胞靶向至腫瘤細胞的雙特異性大環肽組合使用。本揭示案之化合物或其固體形式或鹽亦可與活化宿主免疫反應之大環肽組合。

【0192】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與用於治療多種造血來源腫瘤之骨髓移植組合使用。

【0193】 涵蓋與本揭示案之化合物組合使用的合適抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0194】 示例合適 NRTI 包括疊氮胸苷(zidovudine, AZT); 去羥肌苷(didanosine, ddl); 紮西他濱(zalcitabine, ddC); 司他夫定(stavudine, d4T); 拉米夫定(lamivudine, 3TC); 阿巴卡韋(abacavir, 1592U89); 阿德福韋二匹伏酯

(adefovir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir, BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]； β -L-FD4 (亦稱為 β -L-D4C 及名為 β -L-2', 3'-雙去氧-5-氟-胞苷)；DAPD, ((-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧戊環)；及洛德腺苷(Iodensosine, FddA)。典型合適 NNRTI 包括奈韋拉平(nevirapine, BI-RG-587)；地拉夫定(delaviradine, BHAP, U-90152)；依法韋侖(efavirenz, DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)；及(+)-綿毛胡桐內酯(calanolide) A (NSC-675451)及 B。典型合適蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir, Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir, ABT-538)；茛地那韋(indinavir, MK-639)；奈非那韋(nelfinavir, AG-1343)；胺普那韋(amprenavir, 141W94)；拉西那韋(lasinavir, BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括脛基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及 Yissum 項目第 11607 號。

【0195】 當向患者投與超過一種藥劑時，其可同時、分開、相繼或組合(例如超過兩種藥劑)投與。

【0196】 在一些實施例中，本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可與 INCB086550 組合使用。

調配、劑型及投與

【0197】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽在用作醫藥時可呈醫藥組合物形式投與。因此，本揭示案提供一種組合物，其包含本揭示案之化合物或其固體形式或鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，視指示局部還是全身治療及待治療之部位而定。投與可為局部(包括經皮、表皮、眼睛及至黏膜，包括鼻

內、陰道及直腸遞送)、肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠,包括藉由噴霧器;氣管內或鼻內)、經口或非經腸。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注;或顱內,例如鞘內或腦室內投與。非經腸投與可呈單一推注劑量形式,或可例如藉由連續灌注泵。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類可為需要或合乎需要的。

【0198】 本發明亦包括含有本揭示案之化合物或其固體形式或鹽作為活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合的醫藥組合物。在一些實施例中,組合物適合於局部投與。在製備本發明之組合物時,活性成分通常與賦形劑混合,藉由賦形劑稀釋,或封閉在該載劑內,呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器之形式。當賦形劑用作稀釋劑時,其可為固體、半固體或液體物質,其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。由此,組合物可呈錠劑、丸劑、粉劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體或於液體介質中)、含有例如多達 10 重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑的形式。

【0199】 在製備調配物時,活性化合物可在與其他成分組合之前碾磨以提供適當粒徑。若活性化合物基本上不溶解,則其可碾磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物基本上水溶,則粒徑可藉由碾磨進行調整以在調配物中基本上均勻分佈,例如約 40 目。

【0200】 本揭示案之化合物或其固體形式或鹽可使用已知之碾磨程序,諸如濕磨來碾磨,以獲得適合於錠劑形成及其他調配物類型之粒徑。本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒)製劑可藉由所屬領域中已知之方法製備,例如參見 WO

2002/000196。

【0201】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可藉由採用所屬領域中已知之程序調配以使活性成分在投與患者後快速、持久或延遲釋放。

【0202】 在一些實施例中，醫藥組合物包含矽化微晶纖維素(SMCC)及至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98% w/w 微晶纖維素及約 2% w/w 二氧化矽。

【0203】 在一些實施例中，組合物為包含本揭示案之化合物或其固體形式或鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的持續釋放組合物。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種選自微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚氧化乙烯之組分。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組合物包含至少一種本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚氧化乙烯。在一些實施例中，組合物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施例中，乳糖單水合物為 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚氧化乙烯

為聚氧化乙烯 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0204】 在一些實施例中，濕式粒化製程用以產生組合物。在一些實施例中，乾式粒化製程用以產生組合物。

【0205】 組合物可呈單位劑型調配，每劑含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)、更通常約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。在一些實施例中，每劑含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，每劑含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，每劑含有約 25 mg 活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為人類個體及其他哺乳動物之單一劑量的物理離散單元，每一單元含有經計算以產生期望治療作用之預定量之活性物質，結合適合之醫藥賦形劑。

【0206】 用於調配醫藥組合物之組分具有高純度且基本上不含可能有害之污染物(例如至少國家食品等級，一般至少分析等級，且更通常至少藥品等級)。特別對於人類服用，組合物較佳依照如美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之適用規定中定義之優良製造規範標準(Good Manufacturing Practice standards)製造或調配。舉例而言，合適調配物可無菌及/或基本上等張及/或完全依從美國食品與藥物管理局之優良製造規範規定。

【0207】 活性化合物可在寬劑量範圍內為有效的且一般以治療有效量投與。然而，將瞭解實際上投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情形，包括待治療之疾患、所選投與途徑、實際投與化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素來決定。

【0208】 本發明之化合物或其固體形式或鹽之治療劑量可根據例如治療所用於之具體用途、化合物投與方式、患者健康狀況以及主治醫生之判斷改變。醫藥組合物中本揭示案之化合物之比例或濃度可視諸多因素而改變，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本發明之化合物或其鹽或固體形

式可提供於含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 化合物之水性生理緩衝溶液中，供非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約 1 μg 至每日每公斤體重約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約 0.01 mg 至每日每公斤體重約 100 mg。劑量可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之整體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑調配及其投與途徑之變數而定。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

【0209】 為製備固體組合物，諸如錠劑，主要活性成分與醫藥賦形劑混合，形成含有本發明化合物之均一混合物的固體預調配組合物。當稱此等預調配組合物為均一時，活性成分通常均勻分散在組合物中，以便組合物可容易再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著此固體預調配物再分成含有例如約 0.1 mg 至約 1000 mg 本發明活性成分之上述類型單位劑型。

【0210】 本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式配製以提供產生延長作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分，後者呈於前者上之包膜形式。兩種組分可藉由腸層分離，腸層用以抵禦在胃中崩解且允許內組分完整進入十二指腸或延遲釋放。多種物質可用於此腸層或包衣，此等物質包括大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之物質的混合物。

【0211】 可併入本發明之化合物及組合物以經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及用可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0212】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中的溶液及懸浮液，以及粉末。液體或固體組合物可含有如上文所述之適合醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由口腔或鼻呼

吸途徑投與，用於實現局部或全身效應。組合物可藉由使用惰性氣體來霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置呼吸或霧化裝置可附接至面罩、帷罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0213】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及諸如此類之疏水性載劑。乳膏之載劑組合物可基於水與甘油及一或多種其他組分組合，例如甘油單硬脂酸酯、PEG-甘油單硬脂酸酯及鯨蠟硬脂醇。凝膠可使用異丙醇及水，適當與諸如甘油、羥乙基纖維素及諸如此類之其他組分組合調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 wt%、至少約 0.25 wt%、至少約 0.5 wt%、至少約 1 wt%、至少約 2 wt%或至少約 5 wt%之本發明化合物。局部調配物可適當包裝在例如 100 g 管內，其視情況附有關於選擇適應症，例如牛皮癬或其他皮膚疾患之治療之說明書。

【0214】 投與患者之化合物或組合物之量將視所投與之物質、投與目的(諸如預防還是治療)、患者狀態、投與方式及諸如此類而改變。在治療應用中，組合物可以足夠治癒或至少部分阻止疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患疾病之患者。有效劑量將視所治療之疾病病狀而定，以及臨床醫師依據諸如疾病嚴重程度、患者年齡、體重及整體情況及其類似因素之因素來判斷。

【0215】 向患者投與之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習知殺菌技術殺菌，或可無菌過濾。水溶液可原態包裝使用，或凍乾，在投與之前凍乾製劑與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值通常將在 3 與 11 之間，更佳 5 至 9 且最佳 7 至 8。將瞭解，某些上述賦形劑、載劑或穩定劑之使用將形成醫藥鹽。

【0216】 本發明之化合物或其固體形式或鹽之治療劑量可根據例如治療所用於之具體用途、化合物投與方式、患者健康狀況以及主治醫生之判斷改變。醫藥組合物中本發明之化合物或其固體形式或鹽之比例或濃度可視諸多因素而改變，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本發明之化合物或其固體形式或鹽可提供於含有約 0.1% w/v 至約 10% w/v 化合物之水性生理緩衝溶液中，供非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約 1 μg 至每日每公斤體重約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約 0.01 mg 至每日每公斤體重約 100 mg。劑量可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之整體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑調配及其投與途徑之變數而定。有效劑量可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推。

實例

實驗方法

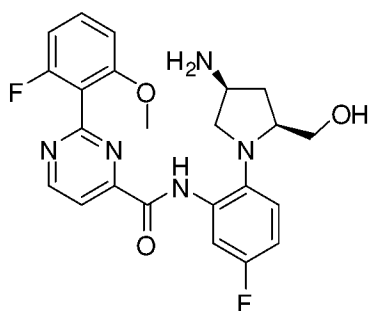
【0217】 在以下實例中，在 Bruker D8 Advance ECO X 射線粉末繞射(XRPD)儀上進行 X 射線粉末繞射分析。XRPD 之通用實驗步驟為：(1) 1.5418 Å 下自銅之 X 射線輻射及 LYNXEYE™ 偵測器；(2) X 射線粉末在 40 kV, 25 mA 下；及(3) 樣品粉末分散在零背景樣品固持器上。XRPD 之通用量測條件為：開始角度 3°；中止角度 30°；取樣 0.015°；及掃描速度 2°/分鐘。

【0218】 在具有自動取樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱儀 Discovery DSC2500 上進行差示掃描量熱法(DSC)。DSC 儀器條件如下：20-300°C，10°C/min；Tzero 鋁樣品盤及蓋；及氮氣流為 50 mL/min。

【0219】 在具有自動取樣器之 TA Instruments 熱解重量分析儀 Discovery TGA5500 上進行熱解重量分析(TGA)。TGA 的通用實驗條件為：自 25°C至

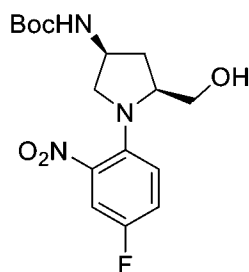
300°C，以 10°C/min 勻速上升；氮氣吹掃氣流為 25 mL/min；鉑樣品固持器。

實例 1：製備化合物 1



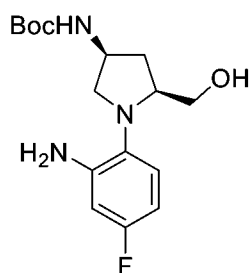
化合物 1

步驟 1. ((3S,5S)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯



【0220】 將 1,4-二氟-2-硝基苯(68.2 μL ，0.629 mmol)及((3S,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(136 mg，0.629 mmol)於 DMSO (2.5 mL)中之溶液用三乙胺(131 μL ，0.943 mmol)處理且將反應混合物加熱至 80°C，保持 3 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物用 DCM 稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步。LCMS $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)⁺之計算值： $m/z = 300.1$ ；實驗值：300.1。

步驟 2. ((3S,5S)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯



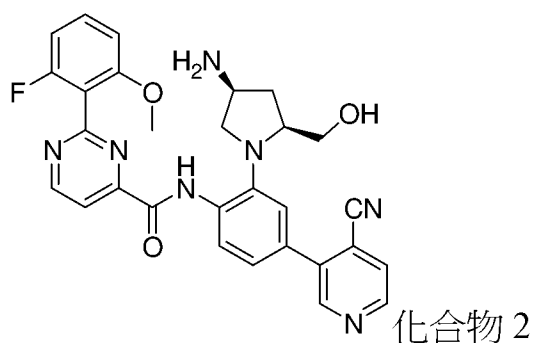
【0221】 將((3*S*,5*S*)-1-(4-氟-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.281 mmol)、鐵(79 mg, 1.407 mmol)及氯化銨(90 mg, 1.7 mmol)於 THF (2 mL)、水(2 mL)及甲醇(2 mL)中之混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。在冷卻至室溫後，混合物經矽藻土塞過濾且用 DCM 稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步。LCMS $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 326.2$ ；實驗值： 326.2 。

步驟 3. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 1)

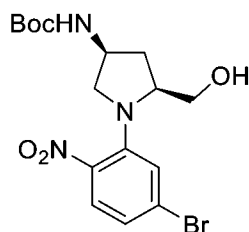
【0222】 將 HATU (175 mg, 0.461 mmol)添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-4-氟苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.307 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯(實例 1 步驟 1 之產物, 76 mg, 0.307 mmol)及 DIPEA (107 μ L, 0.615 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著添加水且藉由過濾收集沈澱產物，用水洗滌且風乾。使固體溶於 TFA 中且在室溫下攪拌所得溶液 10 分鐘。接著用乙腈稀釋溶液且用製備型 LCMS 純化。LCMS $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 456.2$ ；實驗值： 456.3 。製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含有 0.1% NH_4OH 之乙腈/水之梯度溶離，流量為 60 mL/min)。游離鹼： 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.34 - 9.18 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (dd, $J = 11.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (dt, $J = 14.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 1H) ppm。製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含有 0.1% TFA 之乙腈/水之梯度溶離，流量為 60 mL/min)。TFA 鹽： 1H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.78 - 10.58 (s, 1H), 9.32 - 9.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 2H), 7.93 - 7.77 (br, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.62 - 7.53 (td, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (dt, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H) ppm。

實例 2：製備化合物 2

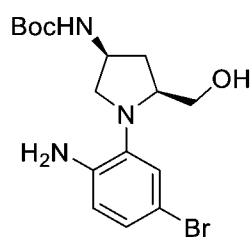


步驟 1. ((3S,5S)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯



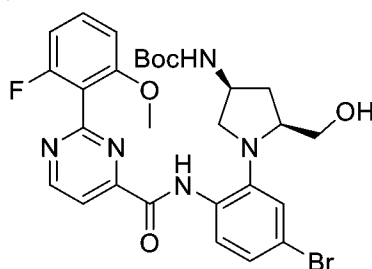
【0223】 將 4-溴-2-氟-1-硝基苯(532 mg, 2.42 mmol)及((3S,5S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(523 mg, 2.42 mmol)於 DMSO (8 mL)中之溶液用三乙胺(506 μ L, 3.63 mmol)處理且將反應混合物加熱至 80°C, 保持 2 小時。在冷卻至室溫後, 添加水且藉由過濾收集沈澱產物, 用水洗滌且風乾。其未經進一步純化即用於下一步。LCMS $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺之計算值: $m/z = 360.0/362.0$; 實驗值: 360.0/362.0。

步驟 2. ((3S,5S)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯



【0224】 將((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-硝基苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1 g, 2.45 mmol)、鐵(684 mg, 12.25 mmol)及氯化銨(786 mg, 14.70 mmol)於 THF (5 mL)、水(5 mL)及甲醇(5 mL)中之混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。在冷卻至室溫後，其經矽藻土塞過濾且用 DCM 稀釋。分離有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空蒸發溶劑。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步。LCMS $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 386.1/388.1$ ；實驗值： $386.1/388.1$ 。

步驟 3. ((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯



【0225】 將 HATU (1196 mg, 3.15 mmol)添加至((3*S*,5*S*)-1-(2-胺基-5-溴苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(810 mg, 2.097 mmol)、2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘓啶-4-甲酸(實例 1 步驟 1 之產物, 520 mg, 2.097 mmol)及 DIPEA (732 μ l, 4.19 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著添加水且藉由過濾收集沈澱產物，用水洗滌且風乾。固體未經進一步純化即用於下一步。LCMS $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ (M+H)⁺之計算值： $m/z = 616.2/618.2$ ；實驗值： $616.2/618.2$ 。

步驟 4. *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氟基嘓啶-3-基)苯

基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物2)

【0226】 將((3*S*,5*S*)-1-(5-溴-2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-5-(羥基甲基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(10 mg, 0.016 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)異菸鹼脲(9.8 mg, 0.043 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg, 1.6 μ mol)及磷酸鉀(6.7 mg, 0.032 mmol)之混合物與 1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)組合且抽空反應燒瓶，用氮氣回填，接著在 80°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，真空蒸發溶劑且添加 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 10 分鐘，接著用 CH₃CN 及水稀釋且用製備型 LCMS 純化。LCMS C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺之計算值：m/z = 540.2；實驗值：540.1。製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含有 0.1% NH₄OH 之乙腈/水之梯度溶離，流量為 60 mL/min)。游離鹼：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 - 9.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.98 - 8.93 (s, 1H), 8.84 - 8.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (td, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 3H), 3.28 - 3.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (dt, *J* = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.29 (dt, *J* = 12.7, 6.2 Hz, 1H) ppm。製備型 LCMS (XBridge C18 管柱，用含有 0.1% TFA 之乙腈/水之梯度溶離，流量為 60 mL/min)。TFA 鹽：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 - 10.59 (s, 1H), 9.31 - 9.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 9.03 - 8.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.88 - 8.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (br, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (td, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz,

1H), 7.05 - 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (dt, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 1H) ppm。

實例 3：合成化合物 1 之結晶形式 I

【0227】 藉由在室溫下在 4 mL 透明玻璃小瓶中之 1 mL 異丙醇(IPA)中攪拌 52.63 mg 非晶形游離鹼隔夜來獲得化合物 1 之形式 I。藉由過濾來收集結晶固體且風乾。

【0228】 根據 XRPD 分析證實形式 I 為結晶固體。形式 I 之 XRPD 圖案展示於圖 1 中且峰資料在下表 1 中給出。

表 1. 游離鹼形式 I 之 XRPD 峰資料。

2 θ (°)	相對強度(%)
6.7	100
9.1	2.1
9.9	19.9
10.4	5.0
10.9	2.6
13.4	19.7
14.1	14.2
14.6	12.4
15.5	23.1
15.9	2.4
16.2	5.5
16.5	8.0
16.9	4.4
17.5	6.3
18.3	20.5
19.2	7.2
19.9	31.5
20.4	36.8
20.9	13.8
21.0	14.3
21.5	3.0
21.9	9.6
22.2	11.3

2θ (°)	相對強度(%)
22.8	13.3
23.5	9.7
24.4	10.2
25.1	3.5
26.0	2.5
25.5	27.2
26.0	2.9
26.2	4.5
26.6	5.5
27.4	18.8
28.1	3.5
28.6	4.8
29.5	3.8

【0229】 游離鹼形式 I 之 DSC 分析揭露開始溫度為 57.3°C 且最大值在 86.2°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 182.8°C 且最大值在 183.4°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 2 中。

【0230】 游離鹼形式 I 之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 100°C 下 10.4% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 3 中。

實例 4：化合物 1 磷酸鹽之製備及表徵

【0231】 在攪拌下將 104.5 mg 化合物 1 添加在 4 mL 透明玻璃小瓶中之 1 mL 甲醇中。向該溶液/懸浮液添加 60.2 μL 4M 磷酸水溶液(1.05 當量)且充分混合。將溶液在室溫下蒸發至乾。將所得固體用 1 mL 水處理且在室溫下攪拌 2 小時。固體磷酸鹽藉由過濾來收集且風乾。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與磷酸之間的鹽比率為 1.05。

【0232】 根據 XRPD 分析證實磷酸鹽為結晶固體。磷酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 4 中且峰資料在下表 2 中給出。

表 2. 磷酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
6.3	63.3
6.4	100

2θ (°)	相對強度(%)
7.0	65.3
8.9	22.2
10.7	2.3
11.2	47.8
11.4	5.4
12.5	60.8
12.8	10.0
14.1	19.1
14.4	13.1
15.4	8.0
15.8	33.0
16.8	10.8
17.0	33.5
17.2	1.5
18.0	37.1
18.8	11.8
19.2	8.3
19.4	17.3
19.9	64.7
20.3	17.6
20.7	4.8
20.9	1.1
21.2	21.8
21.6	21.6
21.9	7.3
22.1	4.8
22.6	32.4
22.9	90.0
23.1	13.6
23.4	6.4
23.7	3.1
23.9	1.9
24.5	48.3
25.2	55.7
26.2	15.0
26.6	22.1
27.0	19.4
27.5	13.5
28.2	2.3
28.4	15.5
28.9	6.1

2θ (°)	相對強度(%)
29.1	2.1
29.5	3.0

【0233】 磷酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 56.6°C 且最大值在 92.5°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 220.3°C 且最大值在 228.9°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 5 中。

【0234】 磷酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 100°C 下 18.7% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 6 中。

實例 5. 化合物 1 鹽酸鹽之製備及表徵

【0235】 在攪拌下將 112.4 mg 化合物 1 與 1 mL 甲醇組合在 4 mL 透明玻璃小瓶中。向該溶液/懸浮液添加 86.4 μL 3M HCl 水溶液(1.05 當量)且充分混合。將溶液在室溫下蒸發至乾。將所得固體用 1 mL 水處理且在室溫下攪拌 2 小時。固體鹽酸鹽藉由過濾來收集且風乾。

【0236】 根據 XRPD 分析證實鹽酸鹽為結晶固體。鹽酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 7 中且峰資料在下表 3 中給出。

表 3. 鹽酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
4.5	73
6.0	5.0
6.7	100
9.1	25.3
9.7	6.1
10.6	12.1
11.0	15.0
11.5	0.6
12.1	1.8
12.7	13.8
12.9	3.6
13.5	18.5
13.9	7.1
14.4	1.0
14.8	2.4

20 (°)	相對強度(%)
15.5	30.6
16.5	14.0
17.1	22.7
17.2	7.9
18.2	17.2
18.5	1.3
19.2	10.7
19.5	3.6
20.0	4.1
20.3	3.6
20.9	8.1
21.2	15.4
21.4	11.1
21.8	5.1
22.2	3.1
22.5	3.0
22.7	20.8
23.2	21.8
23.4	36.3
23.8	4.9
24.2	1.6
24.6	6.8
25.3	11.3
26.0	7.8
26.8	5.3
27.4	4.3
28.2	6.4
28.6	3.8
28.9	4.9
29.3	4.8

【0237】 鹽酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 106.3°C 且最大值在 107.2°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 230.9°C 且最大值在 232.7°C 下之第二吸熱峰。亦在 160-175°C 附近觀測到放熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 8 中。

【0238】 鹽酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 125°C 下 11.2% 之重量損失及高於 225°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 9 中。

實例 6：化合物 1 L-酒石酸鹽之製備及表徵

【0239】 在攪拌下將 98.9 mg 化合物 1 與 2 mL 甲醇組合在 4 mL 透明玻璃小瓶中。向該溶液/懸浮液添加 37.53 mg *L*-酒石酸(1.15 當量)且充分混合。固體迅速沈澱。將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。固體 *L*-酒石酸鹽藉由過濾來收集且風乾。在 4 mL 透明玻璃小瓶中將經乾燥之固體用 2 mL 水處理且在室溫下攪拌隔夜。*L*-酒石酸鹽之再結晶固體藉由過濾來收集且在 30°C 下真空乾燥隔夜。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與 *L*-酒石酸之間的鹽比率為 1.0。

【0240】 根據 XRPD 分析證實 *L*-酒石酸鹽為結晶固體。*L*-酒石酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 10 中且峰資料在下表 4 中給出。

表 4. *L*-酒石酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
4.9	29.1
7.5	10.9
7.9	31.7
9.0	5.7
9.8	100
10.0	12.0
10.5	18.2
12.4	4.4
13.0	3.4
13.7	26.4
14.4	6.3
14.7	23.3
15.1	4.7
15.4	2.7
15.9	72.1
16.0	63.5
16.5	6.1
16.9	71.6
17.5	7.3
18.1	30.1
18.3	5.4
18.8	10.7
19.6	71.2
20.2	6.1
20.8	24.8

20 (°)	相對強度(%)
21.2	19.3
22.4	7.5
23.0	60.2
23.4	7.7
24.0	13.0
24.7	23.3
24.8	13.9
25.2	10.6
25.9	23.8
26.3	8.0
26.9	8.0
27.7	4.8
28.2	3.1
28.7	9.9
29.1	1.8
29.6	5.7

【0241】 *L*-酒石酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 76.4°C 且最大值在 101.5°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 213.9°C 且最大值在 216.6°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 11 中。

【0242】 *L*-酒石酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 100°C 下 6.3% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 12 中。

實例 7：化合物 1 蘋果酸鹽之製備及表徵

【0243】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中在攪拌下將 64.4 mg 化合物 1 用 1 mL 甲醇處理。向該溶液/懸浮液添加 23.0 mg (-)-*L*-蘋果酸(1.2 當量)且充分混合。所得溶液在室溫下蒸發至乾。將所得固體用 1 mL 甲醇處理且在室溫下攪拌 2 小時。蘋果酸鹽之固體藉由過濾來收集且風乾。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與蘋果酸之間的鹽比率為 1.0。

【0244】 根據 XRPD 分析證實蘋果酸鹽為結晶固體。蘋果酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 13 中且峰資料在下表 5 中給出。

表 5. 蘋果酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
5.2	54.6
7.9	17.8
8.2	6.9
9.3	0.6
10.4	100
11.3	8.0
12.5	5.5
12.8	7.3
13.4	6.7
14.3	15.7
14.7	5.6
15.8	40.3
16.6	47.6
17.3	3.2
18.0	43.8
18.3	8.1
19.2	14.5
20.4	5.5
21.0	80.1
21.2	73.2
21.8	3.5
22.9	12.0
23.7	10.0
24.3	7.6
24.9	11.0
25.4	9.1
25.9	15.7
27.1	8.3
28.1	1.3
28.7	3.1
29.5	4.8

【0245】 蘋果酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 23.7°C 且最大值在 71.2°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 195.9°C 且最大值在 198.4°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 14 中。

【0246】 蘋果酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 100°C 下 1.5% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 15 中。

實例 8：化合物 1 樟腦磺酸鹽之製備及表徵

第 71 頁(發明說明書)

【0247】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中在攪拌下將 62.17 mg 化合物 1 用 1 mL 甲醇處理。向該溶液/懸浮液添加 35.4 mg (1S)-(+)-10-樟腦磺酸(1.1 當量)且充分混合。所得溶液在室溫下蒸發至乾。將所得固體用 1 mL 水處理且在室溫下攪拌 2 小時。樟腦磺酸鹽之固體藉由過濾來收集且風乾。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與 (1S)-(+)-10-樟腦磺酸之間的鹽比率為 1.0。

【0248】 根據 XRPD 分析證實樟腦磺酸鹽為結晶固體。樟腦磺酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 16 中且峰資料在下表 6 中給出。

表 6. 樟腦磺酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
4.9	90.7
5.9	96.6
8.1	1.8
9.8	17.5
10.1	6.5
10.9	32.4
11.8	2.7
12.2	25.4
12.8	9.1
13.2	3.1
14.0	15.7
14.4	67.9
15.0	84.0
15.1	100
15.7	35.5
16.2	27.9
16.5	28.2
17.6	7.7
18.5	10.1
19.2	4.0
19.8	45.9
20.1	37.9
20.5	15.8
20.9	24.7
23.0	6.5
23.4	5.7
24.1	3.5

2θ (°)	相對強度(%)
25.8	43.3
26.5	29.6
27.6	9.2
28.1	4.5
28.8	9.8

【0249】 樟腦磺酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 21.6°C 且最大值在 64.4°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 227.2°C 且最大值在 235.6°C 下之第二主要吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 17 中。

【0250】 樟腦磺酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 150°C 下 0.9% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 18 中。

實例 9：化合物 1 苦杏仁酸鹽之製備及表徵

【0251】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中在攪拌下使 65.18 mg 化合物 1 溶於 1 mL 甲醇中。向溶液添加 26.58 mg (S)-(+)-苦杏仁酸(1.2 當量)且充分混合。所得溶液在室溫下蒸發至乾。將所得油狀物用 1 mL 水處理且在室溫下攪拌 2 小時。苦杏仁酸鹽之固體藉由過濾來收集且風乾。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與(S)-(+)-苦杏仁酸之間的鹽比率為 1.1。

【0252】 根據 XRPD 分析證實苦杏仁酸鹽為結晶固體。苦杏仁酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 19 中且峰資料在下表 7 中給出。

表 7. 苦杏仁酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
4.2	100
5.0	33.2
5.4	30.4
5.8	46.6
6.9	32.1
8.4	2.6
8.9	1.6
10.1	13.3
10.4	2.6
11.0	5.4

2θ (°)	相對強度(%)
12.0	8.1
12.6	11.2
13.0	5.8
13.4	8.4
13.9	16.8
14.2	25.1
15.0	23.6
15.3	28.9
16.1	7.2
16.4	16.3
17.1	15.3
17.6	8.0
18.0	2.4
18.7	20.0
19.0	42.4
19.6	36.7
20.1	10.1
20.2	13.2
20.7	3.2
21.0	10.8
21.6	15.7
22.0	10.8
22.3	16.2
23.0	9.6
23.8	13.9
24.4	10.5
25.0	17.2
25.5	15.7
25.9	13.4
26.3	13.7
26.9	4.1
27.3	13.3
27.7	10.0
28.1	3.4
28.4	3.8
29.3	1.9

【0253】 苦杏仁酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 81.5°C 且最大值在 92.8°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 187.5°C 且最大值在 217.4°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 20 中。

【0254】 苦杏仁酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 150°C 下 4.6% 之重量損失及高於 170°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 21 中。

實例 10：化合物 1 檸檬酸鹽之製備及表徵

【0255】 向 2 L 圓底燒瓶饋入化合物 1 (59.7 g, 131 mmol) 及丙酮(600 mL)。將混合物在周圍溫度下攪拌 30 分鐘，直至獲得溶液。檸檬酸單水合物(28.9 g, 138 mmol)呈於 60 mL 水中之溶液饋入。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。藉由真空過濾來收集沈澱，且將濕濾餅用 3×50 mL 丙酮(亦用於沖洗容器)洗滌，接著藉由將濕濾餅抽真空而乾燥 5 小時。接著在 80°C 下使固體溶於水中(溶解大部分樣品需要約 20 體積)。將混合物研磨過濾(polish filtered)，接著慢慢冷卻。在 15 小時之後，藉由過濾來收集沈澱。將濕濾餅用 20 mL 冷水洗滌，接著用 100 mL 庚烷洗滌，且藉由將濕濾餅抽真空而乾燥 5 小時。淺黃色樣品在 50°C 真空烘箱中乾燥 48 小時，得到 66.2 g 檸檬酸鹽(78%產率)。XRPD 符合。254 nm 下，HPLC 純度 = 99.1%。KF = <0.1%。MS: 456.2 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (br m, 1H), 3.55 - 3.51 (br m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 4H), 2.59 - 2.55 及 2.52 - 2.48 (檸檬酸鹽峰, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H)。

【0256】 根據 XRPD 分析證實檸檬酸鹽為結晶固體。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與檸檬酸之間的鹽比率為 1.0。檸檬酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 22 中且峰資料在下表 8 中給出。

表 8. 檸檬酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
6.1	1.1
6.6	0.3
7.3	26.9
9.0	50.4

第 75 頁(發明說明書)

20 (°)	相對強度(%)
11.3	2.6
12.2	6.4
13.3	2.1
13.6	54.2
13.9	9.9
14.6	1.3
14.9	12.6
16.2	4.0
16.4	5.7
16.6	26.8
17.0	2.3
17.8	1.3
18.1	51.7
18.3	100
18.8	12.6
19.5	40.9
20.1	33.9
20.4	9.4
20.9	47.6
21.6	23.8
21.8	12.8
22.0	4.2
22.4	30.8
22.7	10.0
23.5	9.5
23.8	2.4
24.1	10.2
24.5	29.4
24.9	2.8
25.3	23.6
25.7	16.3
26.4	7.6
26.8	8.4
27.3	24.2
27.5	4.7
28.0	34.7
28.4	4.5
28.9	1.0
29.1	0.4
29.5	16.3
29.8	13.2

【0257】 檸檬酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 205.8°C 且最大值在 210.0°C 下之一個主要吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 23 中。

【0258】 檸檬酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 200°C 下 0.8% 之重量損失及高於 200°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 24 中。

實例 11：化合物 2 磷酸鹽

【0259】 向 3 L 圓底燒瓶饋入化合物 2 (21.5 g, 39.8 mmol) 及丙酮 (1000 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。經 5 分鐘添加 1 M 磷酸水溶液 (41.8 mL, 41.8 mmol)。將所得稠漿狀物在室溫下攪拌 16 小時，接著真空過濾。將濕濾餅用 3×50 mL 丙酮 (亦用於沖洗容器) 洗滌，接著用 100 mL 庚烷洗滌，且藉由將濕濾餅抽真空而乾燥 5 小時。淺黃色樣品在 50°C 真空烘箱中乾燥 48 小時，得到 25.1 g 單磷酸鹽二水合物 (94% 產率)。XRPD 符合。254 nm 下，HPLC 純度 = 98.7%。KF = 5.2%。MS: 540.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (br s, 1H), 9.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (td, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.57 - 3.48 (br m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (dt, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (dt, *J* = 12.1, 5.2 Hz, 1H)。使用磷酸三苯酯作為內標，藉由 ³¹P NMR 測定磷酸鹽比率。

【0260】 根據 XRPD 分析證實磷酸鹽為結晶固體。藉由 NMR 分析，測得游離鹼與磷酸之間的鹽比率為 1.0。磷酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 25 中且峰資料在下表 9 中給出。

表 9. 磷酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度 (%)
5.9	11.8
6.3	5.5

第 77 頁 (發明說明書)

20 (°)	相對強度(%)
6.7	60.6
10.2	39.5
11.0	11.0
11.9	15.6
12.6	4.2
13.4	24.1
13.7	1.1
14.5	52.7
15.5	37.1
15.9	24.7
16.1	2.9
16.5	40.8
17.4	36.3
18.0	100
18.3	3.2
18.8	6.8
19.0	18.6
19.2	28.8
19.8	19.0
20.0	15.1
20.4	57.3
21.2	13.3
21.6	0.7
22.0	25.7
22.2	26.0
23.0	37.9
23.3	65.2
23.6	26.2
24.0	6.9
24.7	42.6
25.2	15.5
25.7	11.5
26.2	23.0
26.5	6.2
27.1	10.7
27.3	7.4
27.5	6.6
28.0	21.5
28.3	17.3
28.9	4.6
29.3	11.6

2θ (°)	相對強度(%)
29.5	6.6

【0261】 化合物 2 磷酸鹽藉由 DSC 來表徵。磷酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 76.8°C 且最大值在 115.5°C 下之一個主要吸熱峰及開始溫度為 194.8°C 且最大值在 199.5°C 下之第二主要吸熱峰。亦觀測到小的吸熱峰，最大值在 179.7°C 下。DSC 熱分析圖提供於圖 26 中。

【0262】 磷酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 125°C 下 5.0% 之重量損失及高於 175°C 下顯著重量損失。藉由卡爾-費雪(Karl Fischer)，測得水含量為 5.2-5.3%，此表明磷酸鹽可能為二水合物。TGA 熱分析圖提供於圖 27 中。

實例 12：化合物 2 鹽酸鹽

【0263】 在 4 mL 透明玻璃小瓶中在攪拌下使 53.83 mg 化合物 2 游離鹼溶於 1 mL 甲醇中。向溶液添加 35 μL 3M HCl 水溶液(1.05 當量)且充分混合。溶液在室溫下無蓋蒸發至乾。向所得固體添加 1 mL MeOH 且在室溫下攪拌 2 小時。鹽酸鹽之固體藉由過濾來收集且風乾。

【0264】 根據 XRPD 分析證實鹽酸鹽為結晶固體。鹽酸鹽之 XRPD 圖案展示於圖 28 中且峰資料在下表 10 中給出。

表 10. 鹽酸鹽之 XRPD 峰資料。

2θ (°)	相對強度(%)
6.2	100
6.8	21.1
11.2	17.1
12.0	0.2
12.5	9.5
13.6	13.2
13.8	7.0
14.7	0.3
16.3	0.3
16.8	11.3
17.3	33.2
17.7	0.8

2θ (°)	相對強度(%)
18.4	12.6
18.3	3.5
19.5	0.7
19.9	4.9
20.2	3.1
20.4	2.6
21.1	4.9
21.3	8.4
21.6	10.8
22.3	11.7
22.7	4.5
23.1	2.3
23.3	4.4
24.1	7.9
23.7	1.6
25.1	6.2
25.3	6.7
25.8	6.3
26.6	1.0
27.2	1.9
27.5	5.7
27.9	7.6
29.2	1.8
29.6	0.7

【0265】 鹽酸鹽之 DSC 分析揭露開始溫度為 121.9°C 且最大值在 130.3°C 下之第一吸熱峰及開始溫度為 243.9°C 且最大值在 249.3°C 下之第二吸熱峰。DSC 熱分析圖提供於圖 29 中。

【0266】 鹽酸鹽之 TGA 分析揭露由樣品分解引起的低於 150°C 下 2.9% 之重量損失及高於 225°C 下顯著重量損失。TGA 熱分析圖提供於圖 30 中。

實例 A. HPK1 激酶結合分析

【0267】 在 DMSO 中製備 1 mM 測試化合物之儲備溶液。藉由 3 倍及 11 點連續稀釋製備化合物板。將 0.1 μL 於 DMSO 中之化合物自化合物板轉移至白色 384 孔聚苯乙烯板。分析緩衝液含有 50 mM HEPES pH 7.5、0.01% Tween-20、5 mM

MgCl₂、0.01% BSA 及 5 mM DTT。將在緩衝液中製備之 5 μL 4 nM 活性 HPK1 (SignalChem M23-11G) 添加至板。所給出之酶濃度係基於由供應商報導之給定原液濃度。添加 5 μl 18 nM 示蹤劑 222 (ThermoFisher PV6121) 及 4 nM LanthaScreen Eu-抗 GST 抗體(ThermoFisher PV5595)。在 25°C 下培育一小時之後，在 PHERAstar FS 板式讀數器(BMG Labtech)上讀取板。確定 Ki 值。

【0268】 如美國專利申請案第 16/278,865 號(以美國專利公開案第 2019/0382380 號公開)之實例 6 及 42 中舉例說明，本揭示案之化合物顯示以下範圍內之 K_i 值：+ = K_i ≤ 100 nM；++ = 100 nM < K_i ≤ 500 nM；+++ = 500 nM < K_i ≤ 5000 nM。

表 11.

化合物	K _i , nM
1	+
2	+

實例 B. p-SLP76S376 HTRF 分析

【0269】 可使用如下所述之 p-SLP76S376 HTRF 分析來測試本發明之一或多種化合物。收集 Jurkat 細胞(在具有 10% FBS 之 RPMI1640 培養基中培養)且離心，接著以 3×10⁶ 個細胞/毫升再懸浮於適當培養基中。Jurkat 細胞(35 mL)分配至 384 孔板中之各孔中。將測試化合物用細胞培養基稀釋，稀釋 40 倍(添加 39 mL 細胞培養基至 1 mL 化合物中)。在 37°C、5% CO₂ 下將孔板中之 Jurkat 細胞用多種濃度之測試化合物處理(添加 5 ul 稀釋之化合物至 35 mL Jurkat 細胞中且以 1:3 稀釋自 3 uM 開始) 1 小時，接著用抗 CD3 (5 mg/mL，OKT3 純系)處理 30 分鐘。用 4x 溶解緩衝液(LB) 1:25 稀釋 100x 阻斷試劑(來自 p-SLP76 ser376HTRF 套組)，且將 15 mL 具有阻斷試劑之 4x LB 緩衝液添加至各孔中，且在室溫下在緩緩震盪下培育 45 分鐘。將細胞溶解產物(16 mL)添加至 Greiner 白板中，用 p-SLP76 ser376HTRF 試劑(2 mL 供體，2 ul 接受體)處理且在 4°C 下培育隔夜。次日，在

PHERASTAR 板式讀數器上量測均相時間解析螢光(HTRF)。藉由使用 GraphPad Prism 5.0 軟體，擬合抑制百分比相對於抑制劑濃度 log 之曲線，來確定 IC₅₀。

實例 C. CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞之分離及細胞介素量測

【0270】 自健康供體收集血液樣品。藉由使用 CD4⁺或 CD8⁺富集套組 (lifetech, USA)陰性選擇來分離 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞。藉由流式細胞術測定經分離之 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞之純度且通常>80%。將細胞在補充有 10% FCS、麩醯胺酸及抗生素之 RPMI 1640 (Invitrogen Life Technologies, USA)中培養。為量測細胞介素，Jurkat 細胞或初級 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞以 200000 個細胞/孔鋪板，且在多種濃度之測試化合物存在或不存在下用抗 CD3/抗 CD28 珠粒刺激 24 小時。接著將 16 μL 上清液轉移至白色偵測板且使用人類 IL2 或 IFN γ 分析套組 (Cisbio)分析。

實例 D. Treg 分析

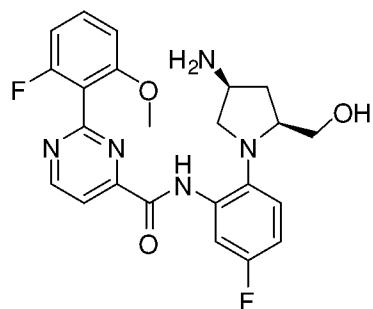
【0271】 可使用如下所述之調控 T 細胞增殖分析來測試一或多種化合物。使用來自 Thermo Fisher Scientific 之分離套組(11363D)，自人類捐贈之外周血單核細胞分離初級 CD4⁺/CD25⁻ T 細胞及 CD4⁺/CD25⁺調控 T 細胞。根據供應商提供之方案，將 CD4⁺/CD25⁻ T 細胞用 CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554)標記。使 CFSE 標記之 T 細胞及 CD4⁺/CD25⁺調控 T 細胞以 1×10⁶個細胞/毫升之濃度再懸浮於 RPMI-1640 培養基中。將 100 mL CFSE 標記之 T 細胞與或不與 50 mL CD4⁺/CD25⁺調控 T 細胞混合，用 5 μl 抗 CD3/CD28 珠粒(Thermo Fisher Scientific, 11132D)及在 50 μl RPMI-1640 培養基中稀釋之多種濃度之化合物處理。將混合細胞群體培養 5 天(37°C、5% CO₂)且在第 5 天，藉由 BD LSRFortessa X-20 使用 FITC 通道來分析 CFSE 標記之 T 細胞之增殖。

【0272】 除本文中描述之外，所屬領域之技術人員自以上描述將顯而易見本

發明之多種修改。此等修改亦意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中引用之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，均以引用之方式整體併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種化合物 1 之固體形式，該化合物 1 具有下式：



化合物 1，

其中該固體形式具有結晶形式 I，其具有至少一個選自以下之特徵 X 射線粉末繞射(「XRPD」)峰：6.7、9.9、13.4、14.1、15.5、18.3、19.9 及 20.4° 2θ ± 0.2° 2θ。

【請求項 2】 如請求項 1 之固體形式，其具有至少一個選自以下之特徵 XRPD 峰：6.7、9.9、13.4 及 15.5° 2θ ± 0.2° 2θ。

【請求項 3】 如請求項 1 之固體形式，其具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：6.7、9.9、13.4 及 15.5° 2θ ± 0.2° 2θ。

【請求項 4】 如請求項 1 之固體形式，其具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：6.7、9.9、13.4 及 15.5° 2θ ± 0.2° 2θ。

【請求項 5】 如請求項 1 之固體形式，其具有至少兩個選自以下之特徵 XRPD 峰：6.7、9.9、13.4、14.1、15.5、18.3、19.9 及 20.4° 2θ ± 0.2° 2θ。

【請求項 6】 如請求項 1 之固體形式，其具有至少三個選自以下之特徵 XRPD 峰：6.7、9.9、13.4、14.1、15.5、18.3、19.9 及 20.4° 2θ ± 0.2° 2θ。

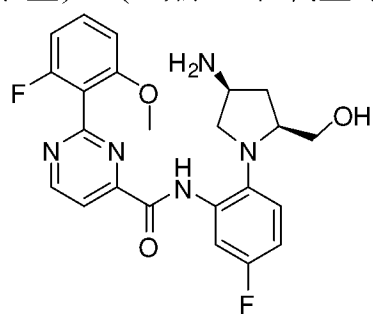
【請求項 7】 如請求項 1 之固體形式，其具有特徵峰基本上如圖 1 中所示之 XRPD 圖案。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之固體形式，其展示在 86°C ± 3°C 及 183°C ± 3°C 之溫度下具有吸熱峰的 DSC 熱分析圖。

【請求項 9】 如請求項 1 至 7 中任一項之固體形式，其具有基本上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱分析圖。

【請求項 10】 如請求項 1 至 7 中任一項之固體形式，其具有基本上如圖 3 中所描繪之 TGA 熱分析圖。

【請求項 11】 一種鹽，其為具有以下結構之 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺之酸式鹽：



化合物 1；

其中該酸係選自磷酸、鹽酸、*L*-(+)-酒石酸、蘋果酸、樟腦磺酸、苦杏仁酸及檸檬酸。

【請求項 12】 如請求項 11 之鹽，其中該鹽為結晶的。

【請求項 13】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺磷酸鹽。

【請求項 14】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽。

【請求項 15】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺 *L*-酒石酸鹽。

【請求項 16】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基

基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺蘋果酸鹽。

【請求項 17】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺樟腦磺酸鹽。

【請求項 18】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽。

【請求項 19】 如請求項 11 或 12 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺檸檬酸鹽。

【請求項 20】 如請求項 13 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 4 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 21】 如請求項 14 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 7 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 22】 如請求項 15 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 10 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

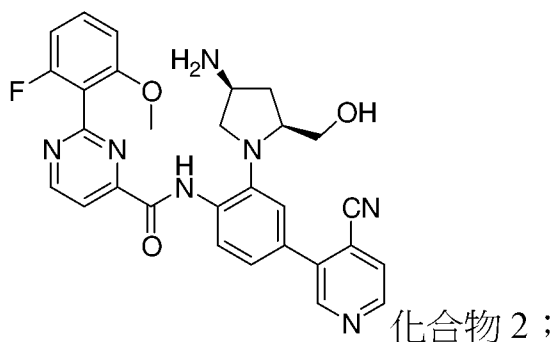
【請求項 23】 如請求項 16 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 13 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 24】 如請求項 17 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 16 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 25】 如請求項 18 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 19 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 26】 如請求項 19 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 22 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 27】 一種鹽，其為具有以下結構之 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺之酸式鹽：



其中該酸係選自磷酸及鹽酸。

【請求項 28】 如請求項 27 之鹽，其中該鹽為結晶的。

【請求項 29】 如請求項 27 或 28 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺磷酸鹽。

【請求項 30】 如請求項 27 或 28 之鹽，其中該鹽為 *N*-(2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)-4-(4-氰基吡啶-3-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽。

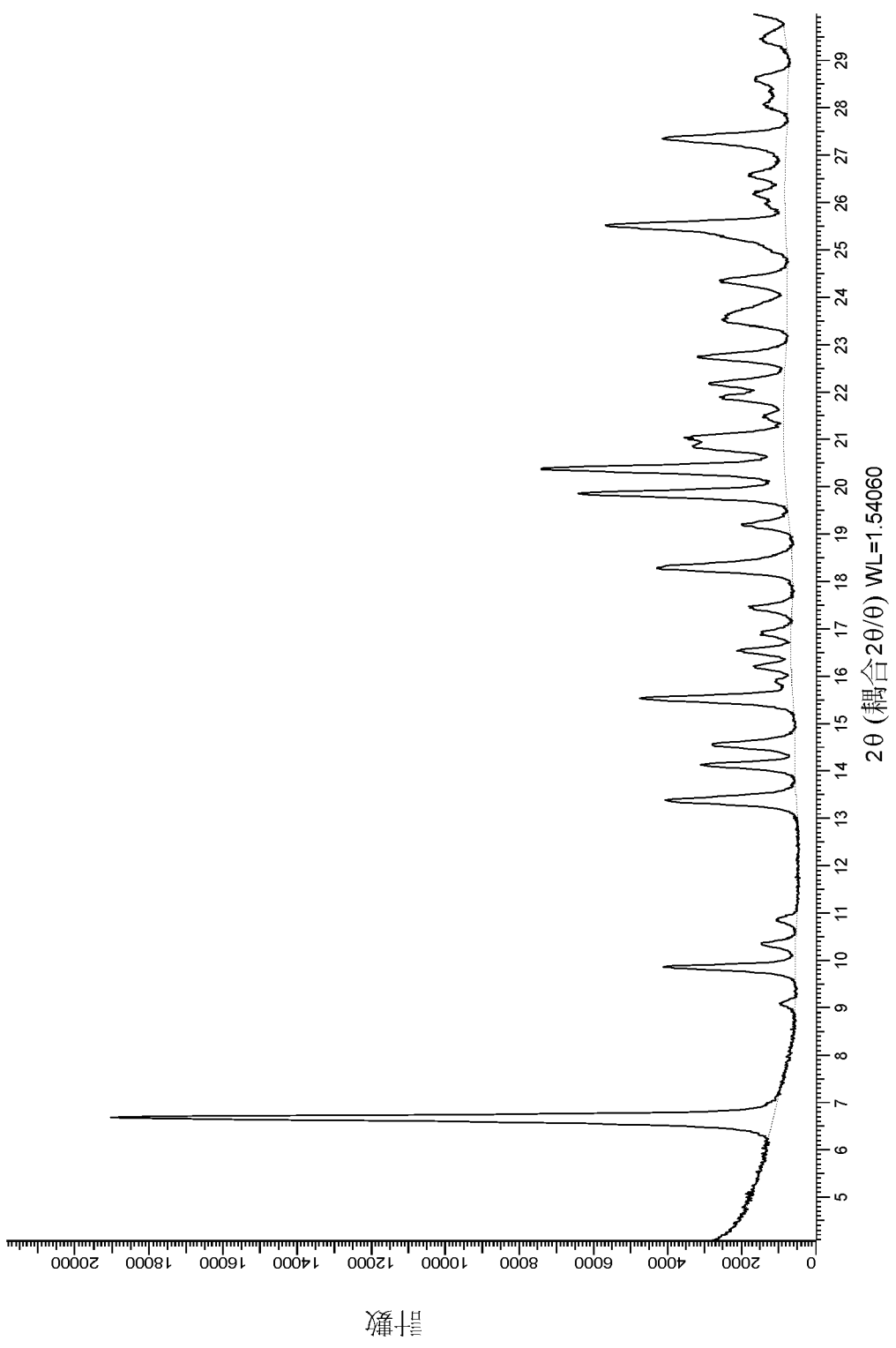
【請求項 31】 如請求項 29 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 25 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

【請求項 32】 如請求項 30 之鹽，其具有特徵峰基本上如圖 28 中所示的 X 射線粉末繞射圖案。

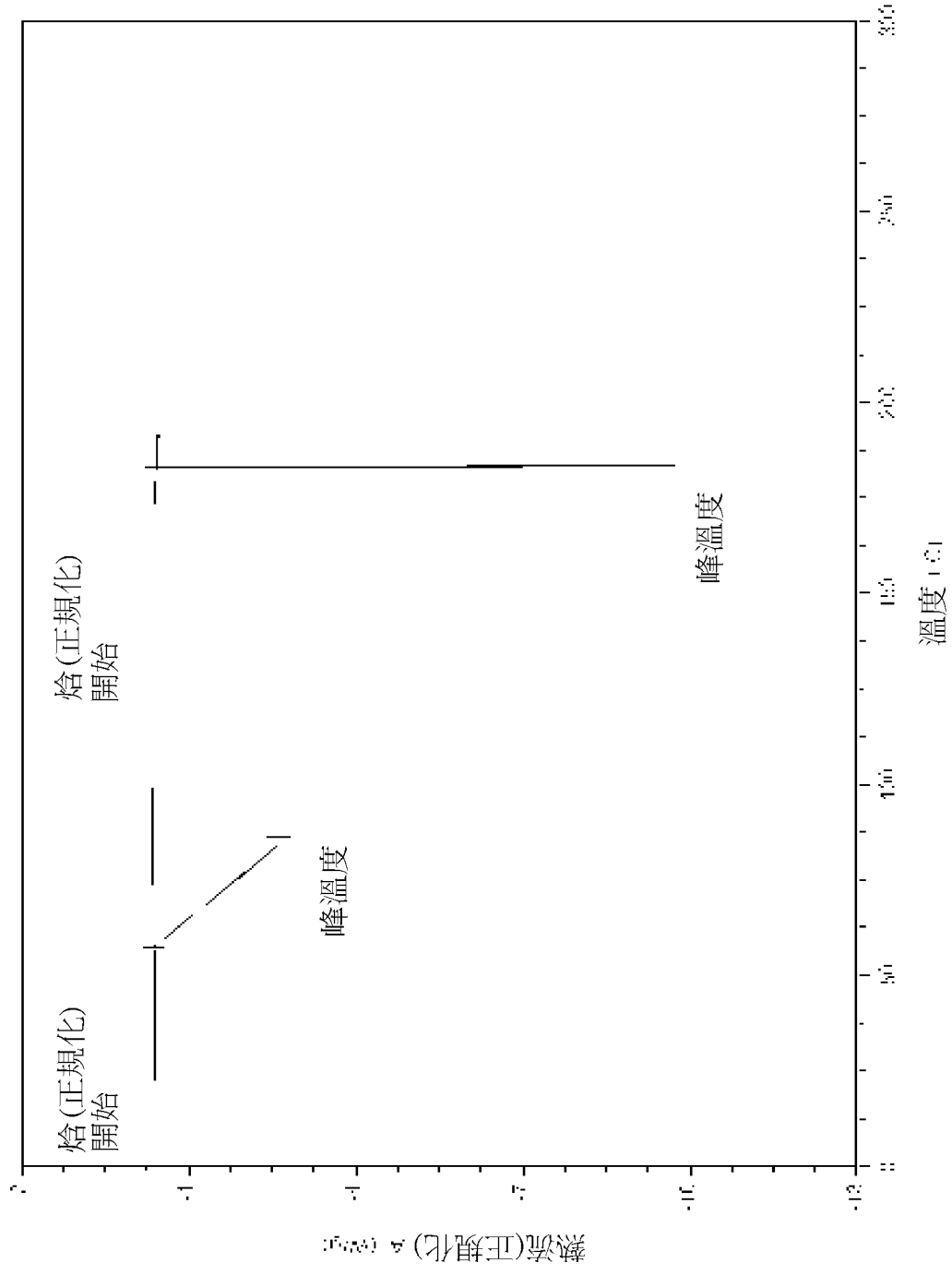
【請求項 33】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 10 中任一項之固體形式或如請求項 11 至 32 中任一項之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

- 【請求項 34】 一種如請求項 1 至 10 中任一項之固體形式或如請求項 11 至 32 中任一項之鹽之用途，其係用以製備用於抑制 HPK1 活性之藥物。
- 【請求項 35】 如請求項 34 之用途，其中該藥物係投與給患者。
- 【請求項 36】 一種如請求項 1 至 10 中任一項之固體形式或如請求項 11 至 32 中任一項之鹽之用途，其係用以製備用於治療與抑制 HPK1 相互作用相關之疾病或病症之藥物。
- 【請求項 37】 一種如請求項 1 至 10 中任一項之固體形式或如請求項 11 至 32 中任一項之鹽之用途，其係用以製備用於治療患者之癌症之藥物。
- 【請求項 38】 如請求項 37 之用途，其中該癌症係選自乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌及胰臟癌。

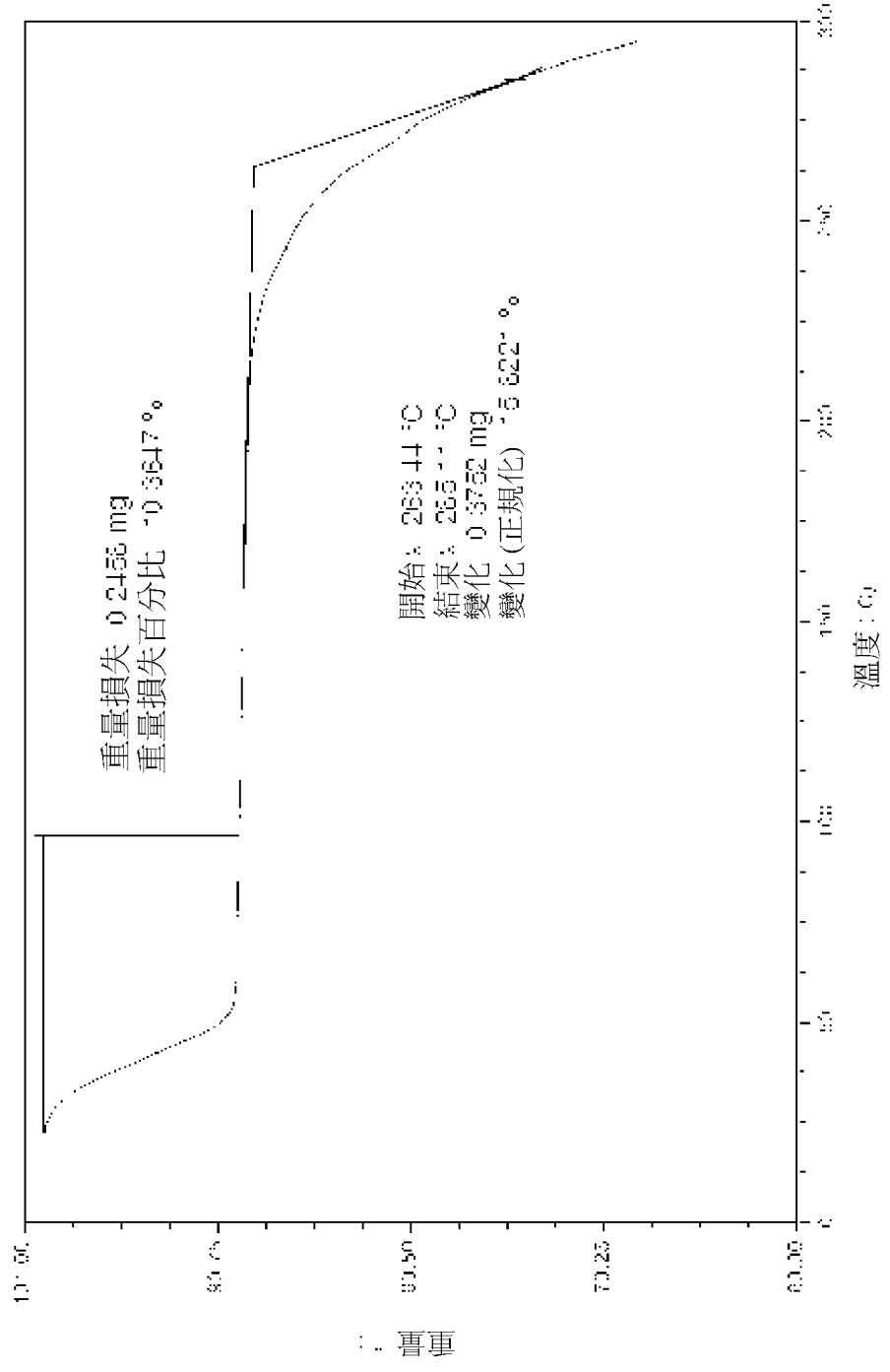
【發明圖式】



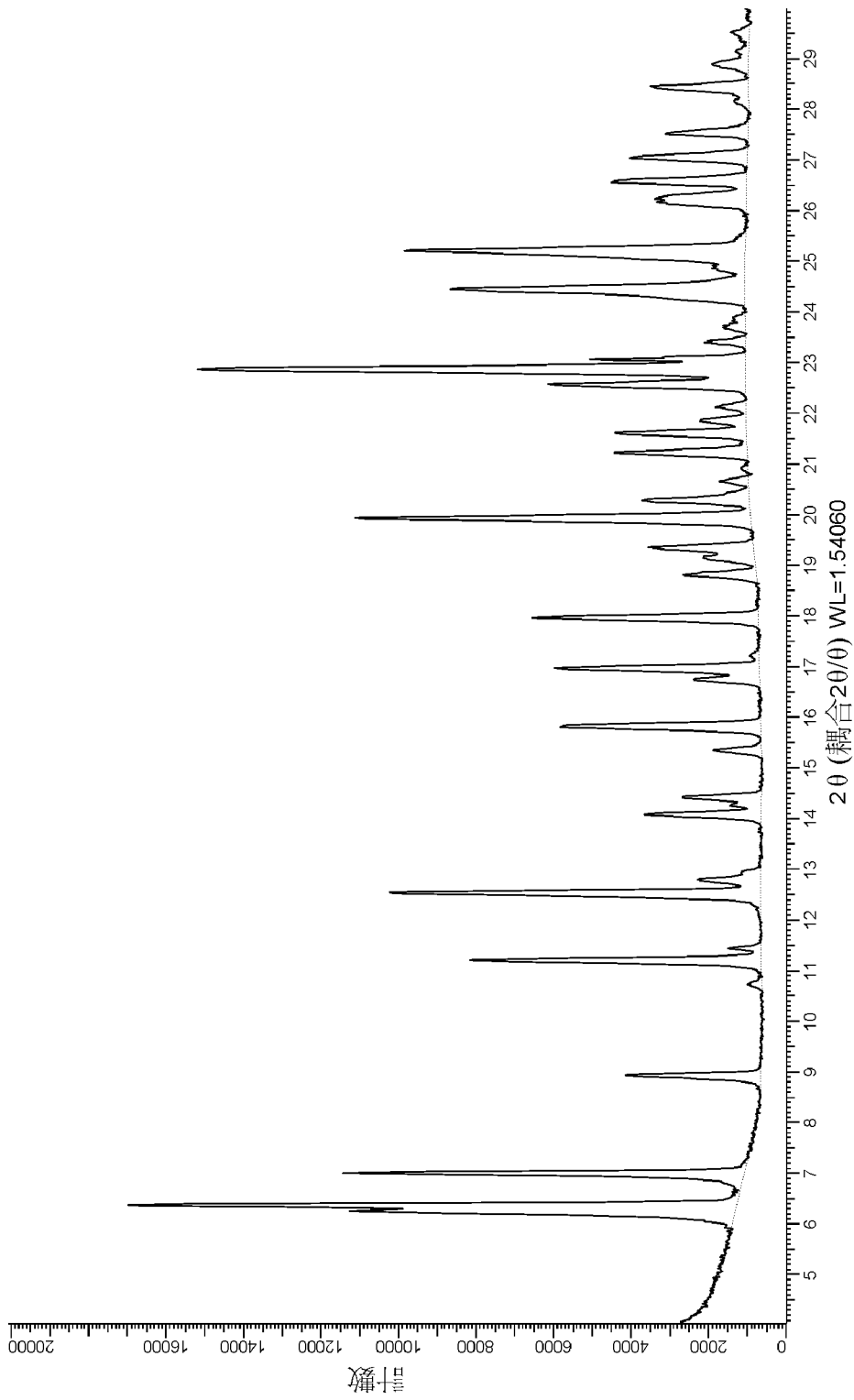
【圖 1】



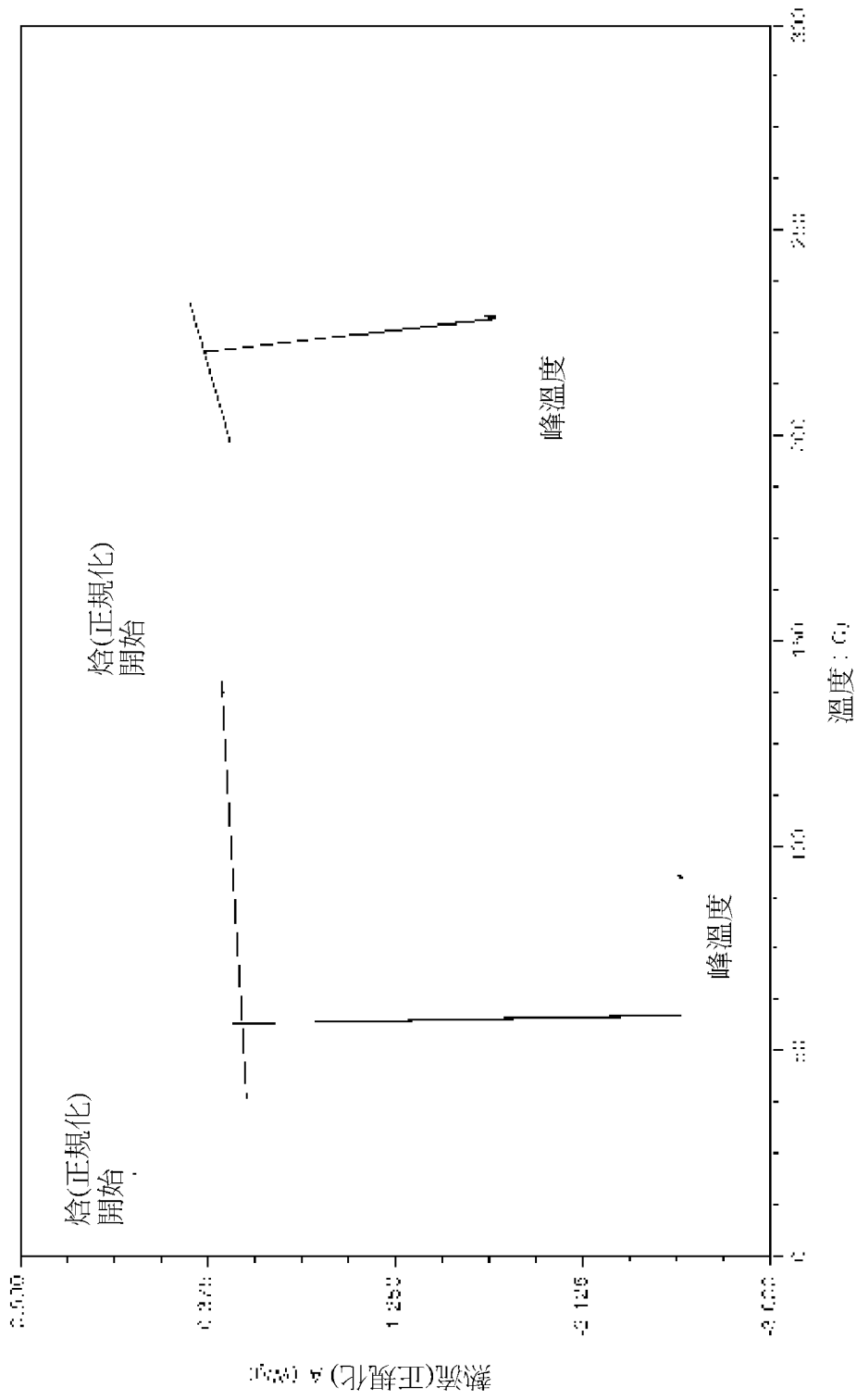
【圖 2】



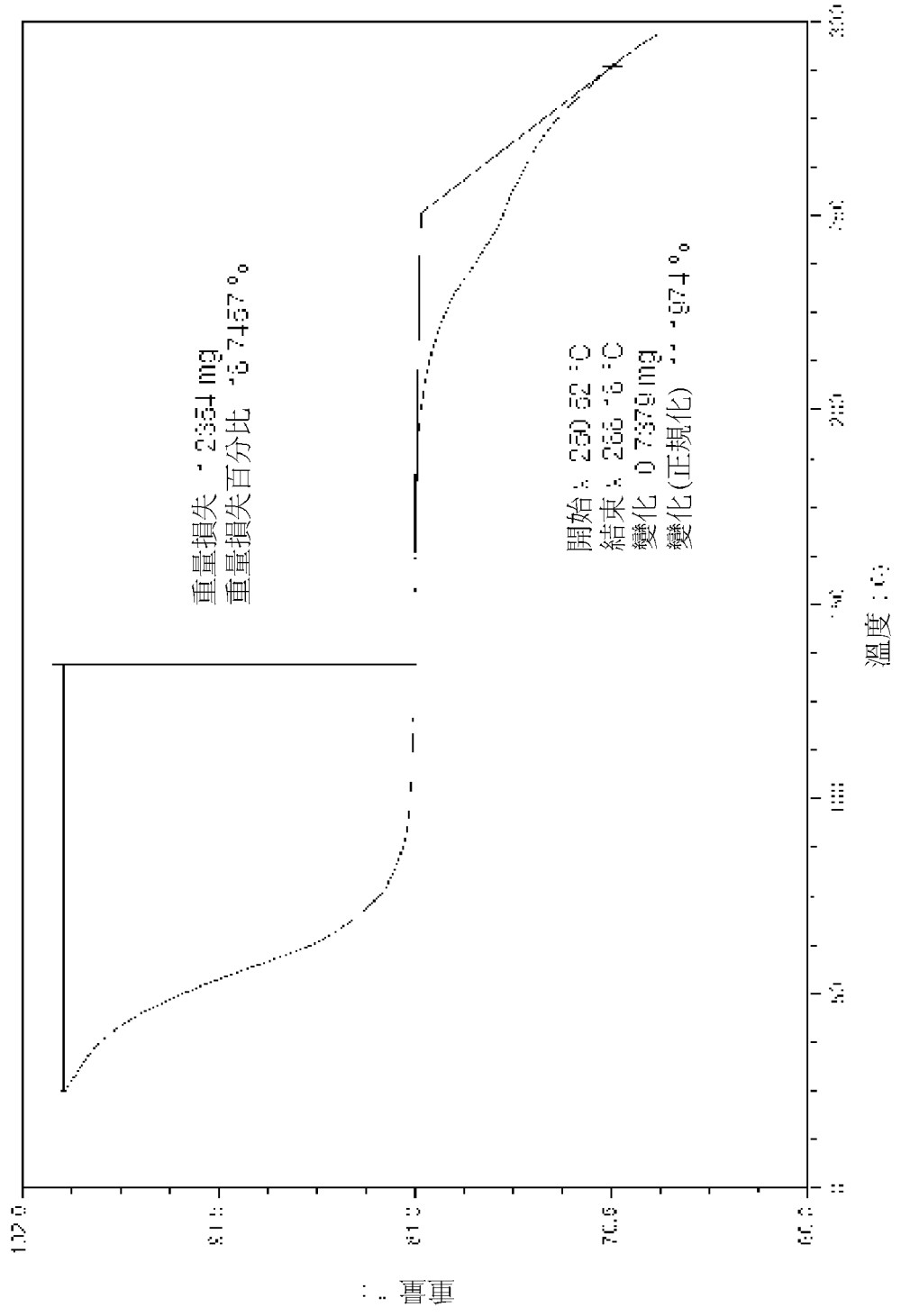
【圖 3】



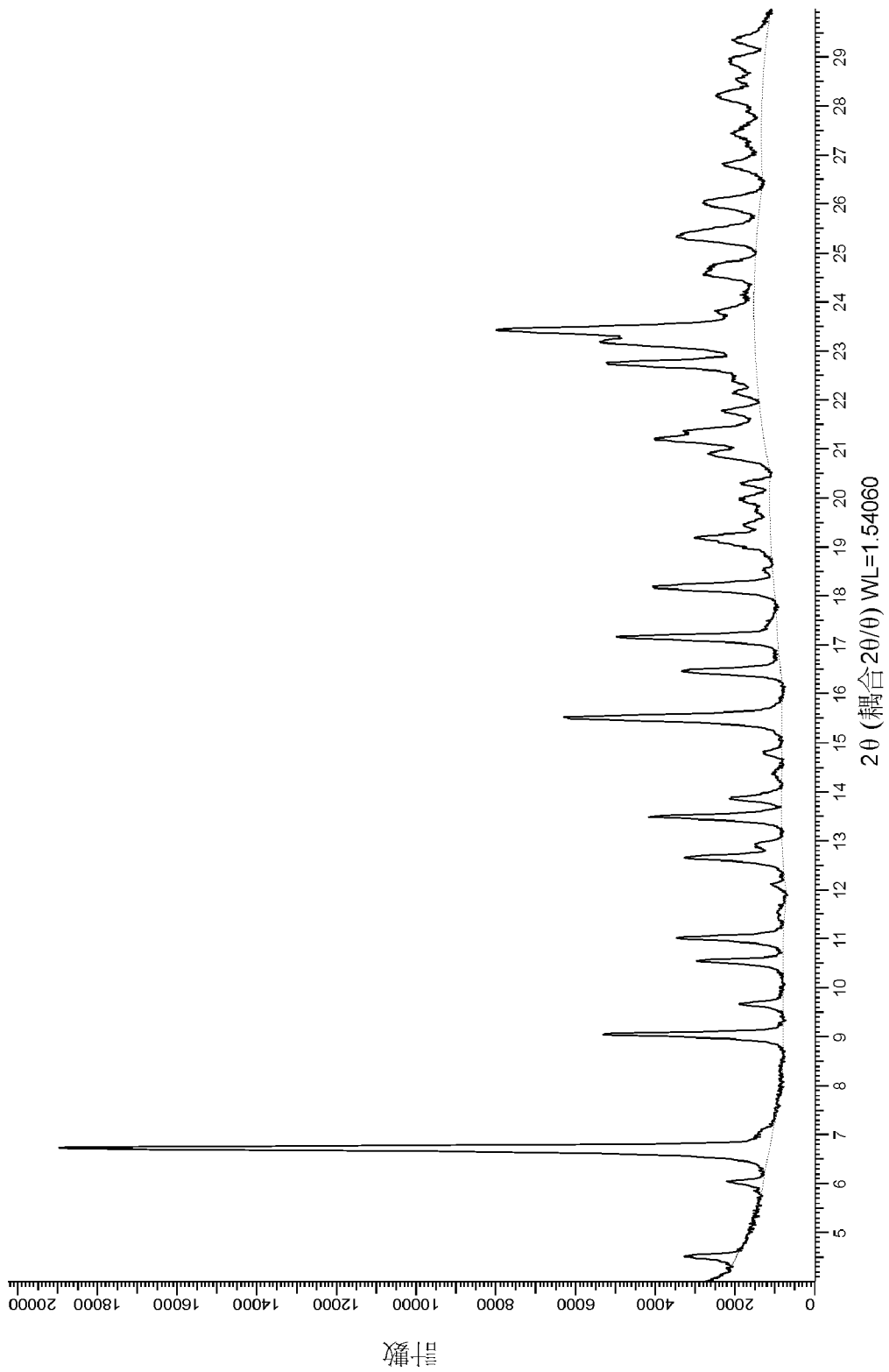
【圖 4】



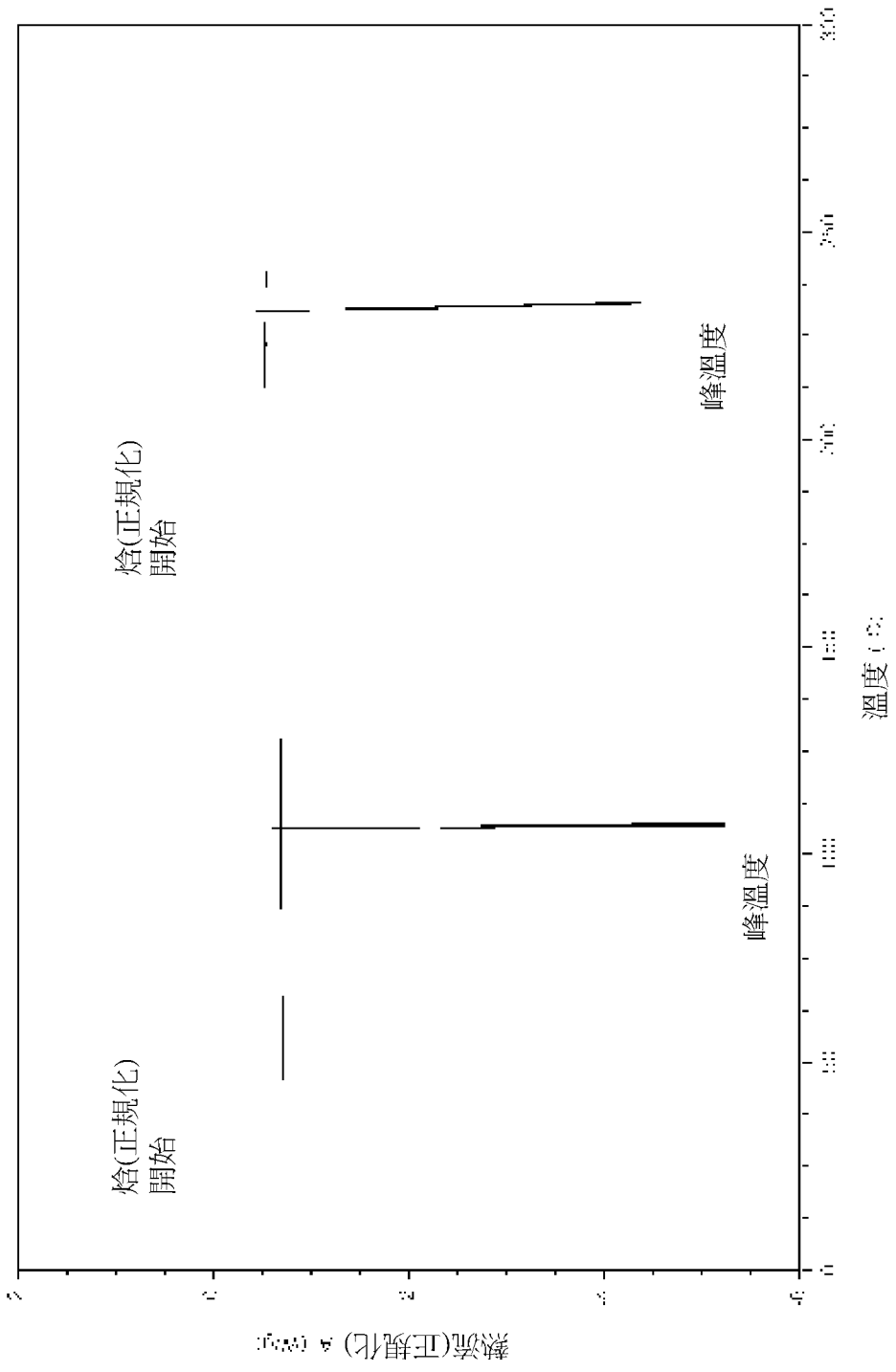
【圖 5】



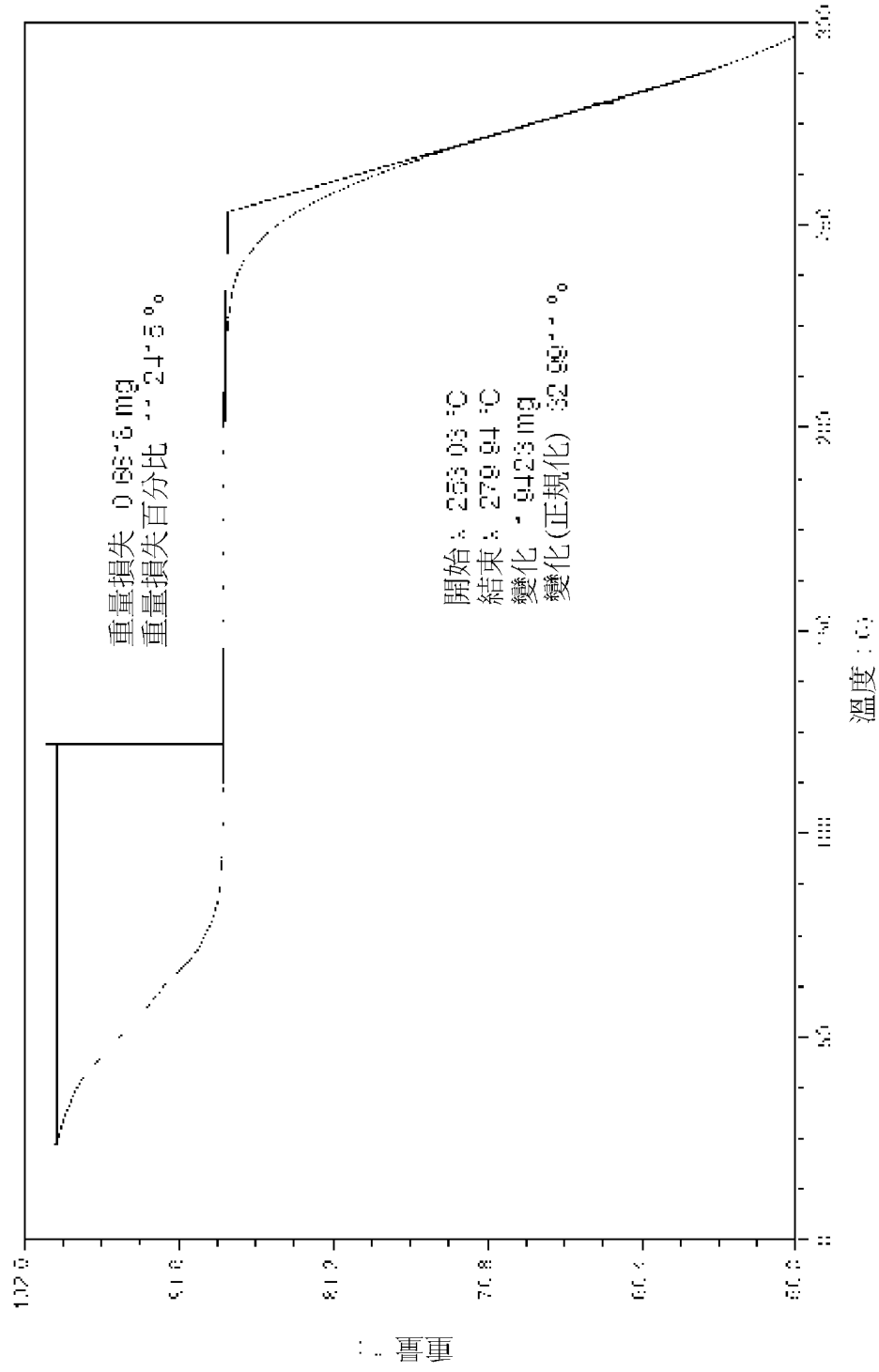
【圖 6】



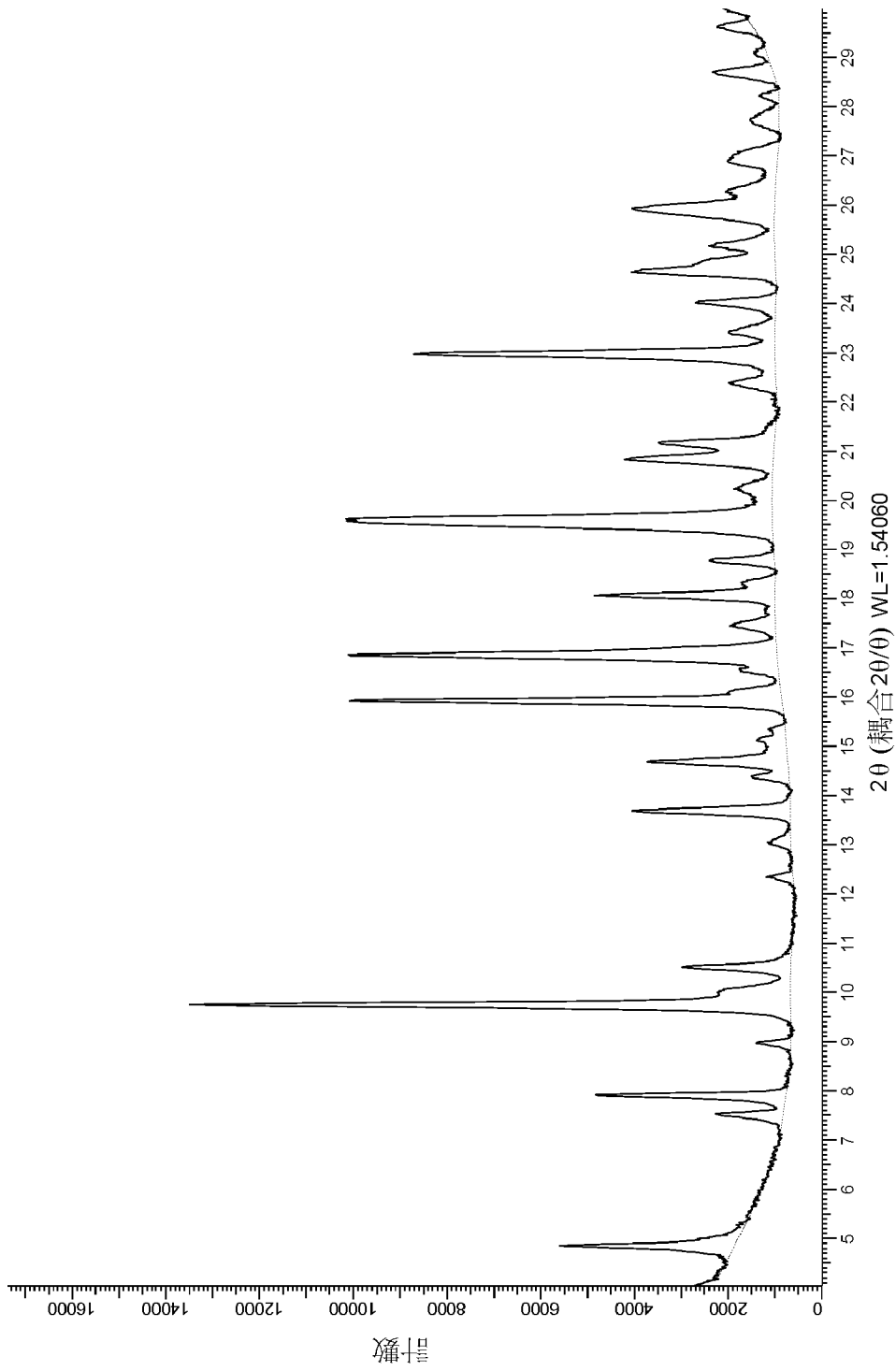
【圖 7】



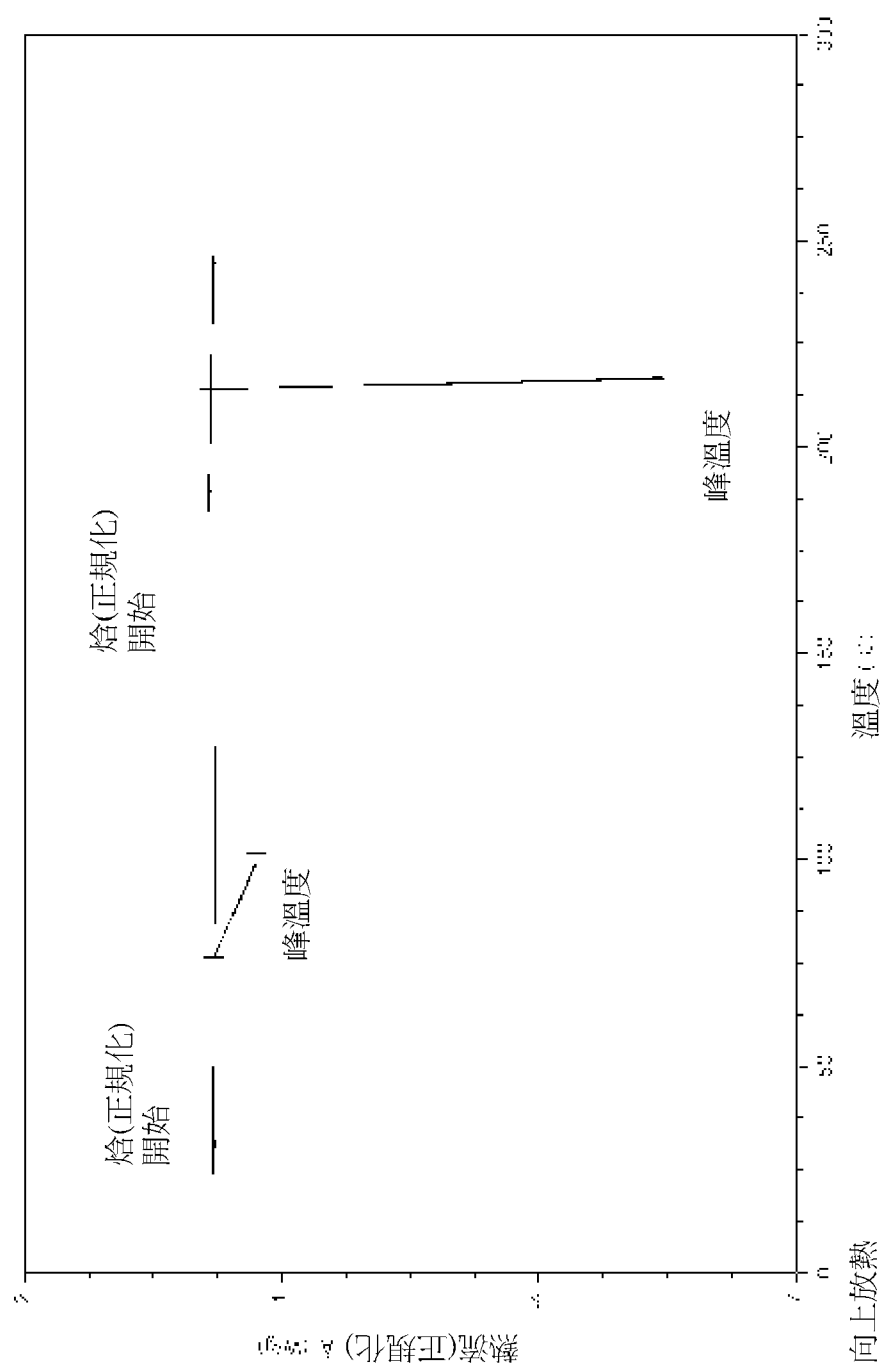
【圖 8】



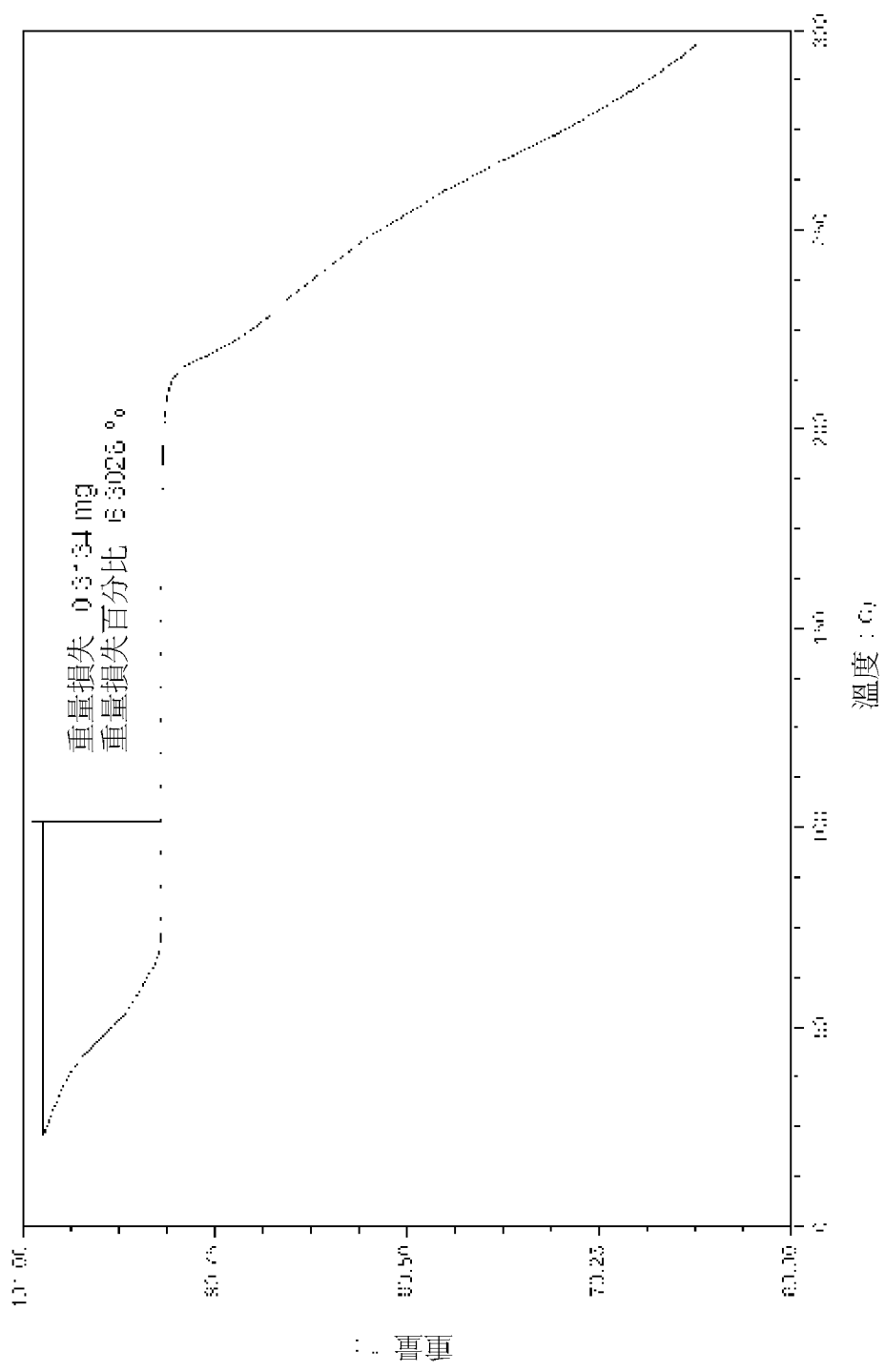
【圖 9】



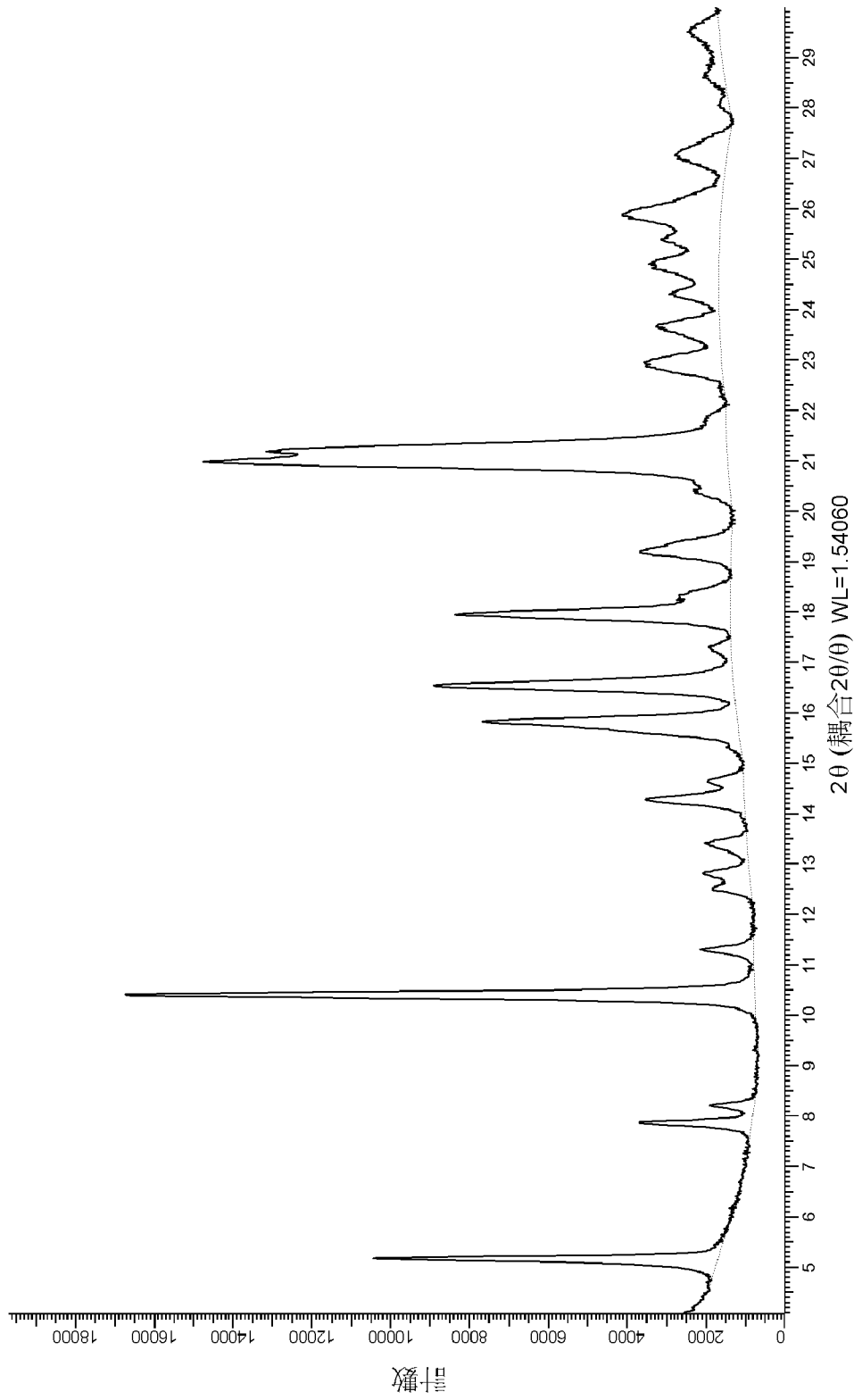
【圖 10】



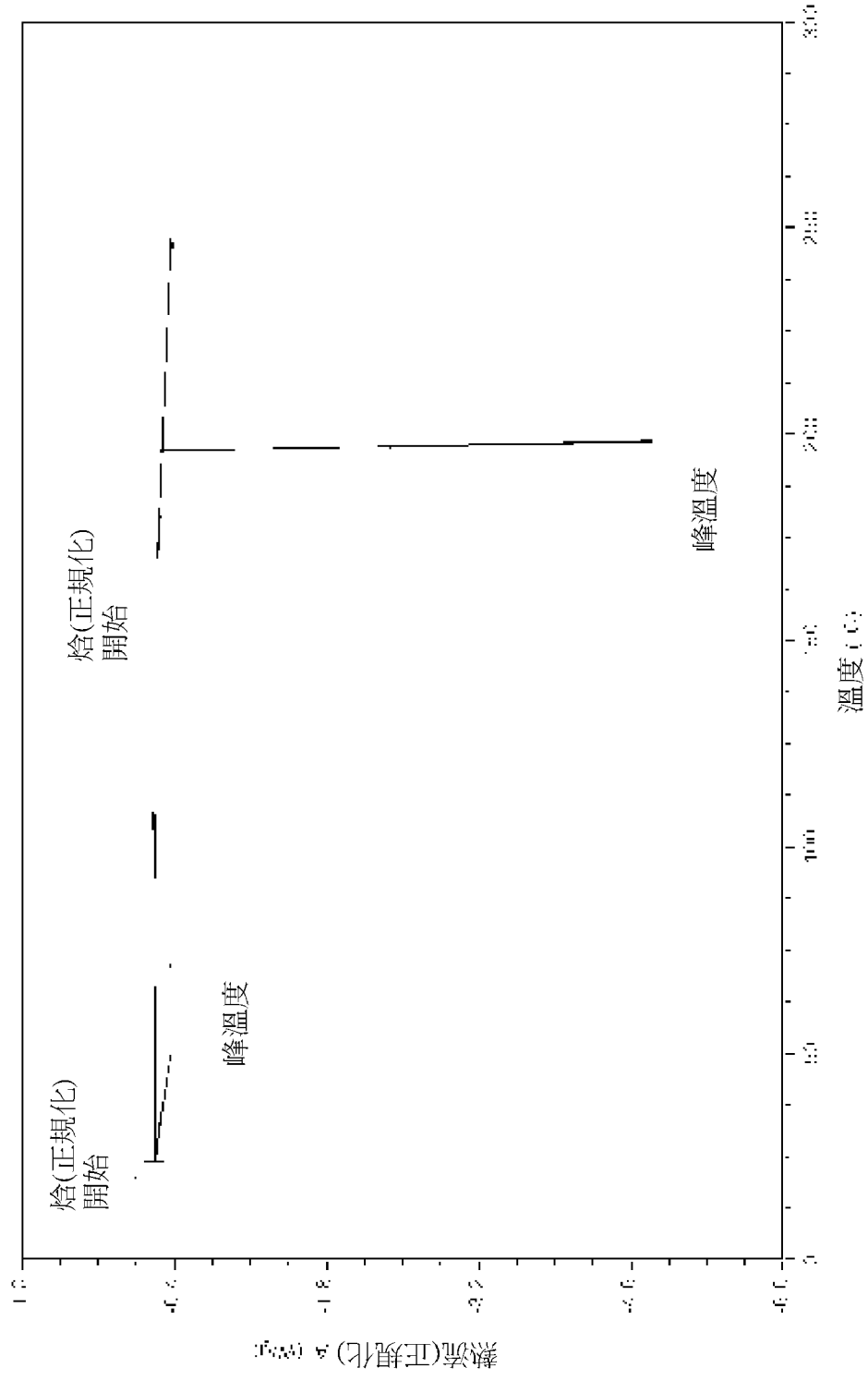
【圖 11】



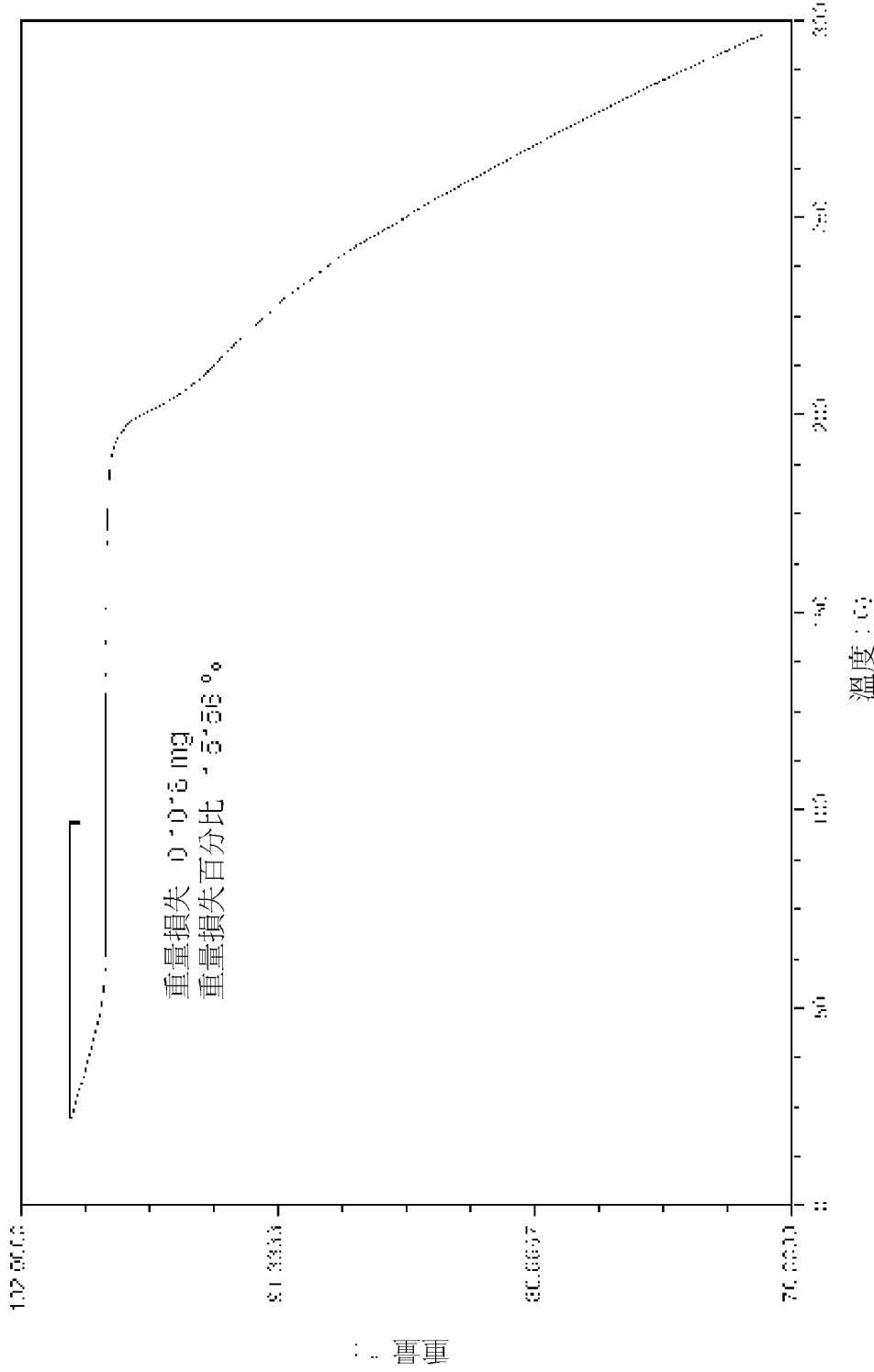
【圖 12】



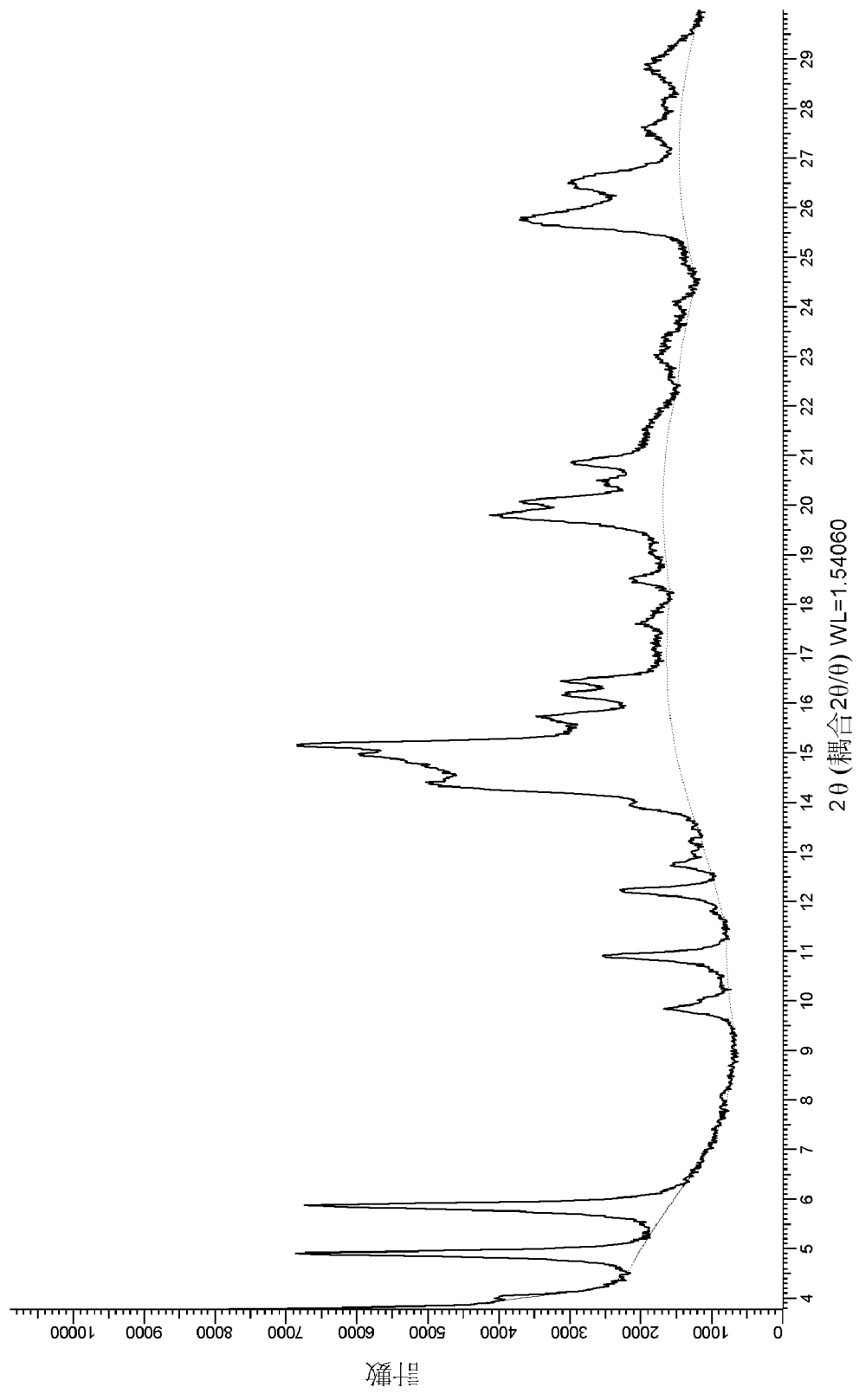
【圖 13】



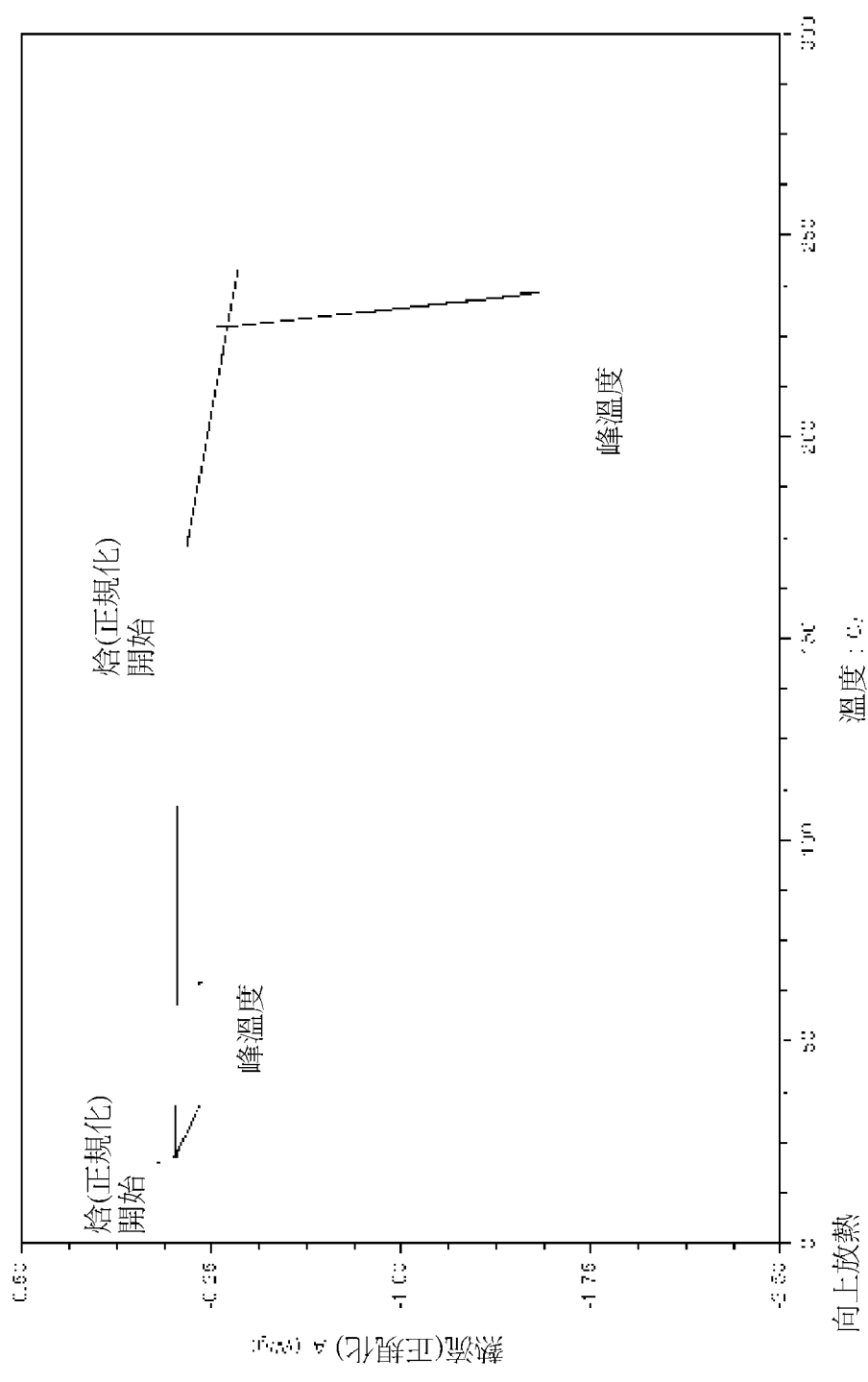
【圖 14】



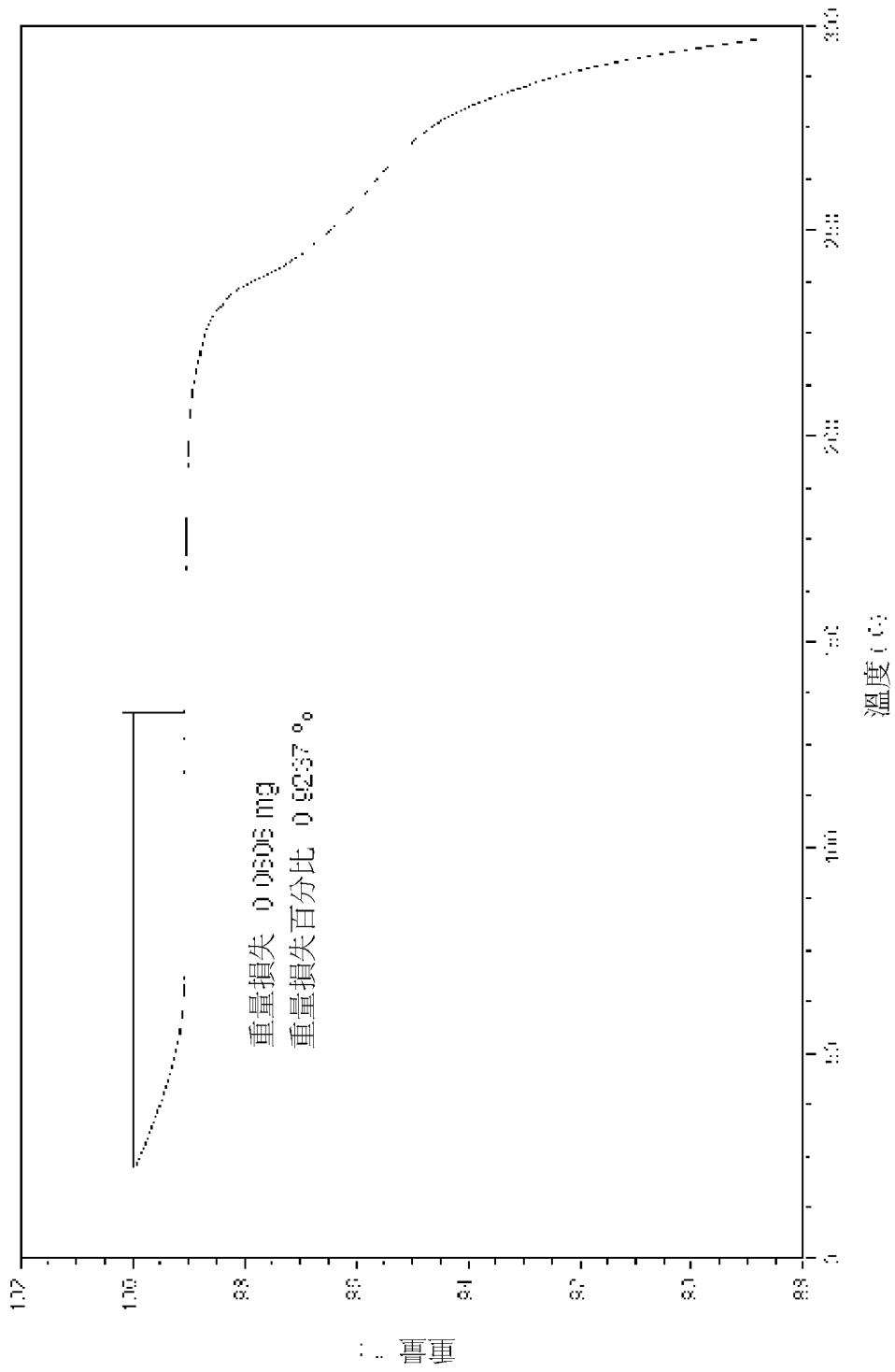
【圖 15】



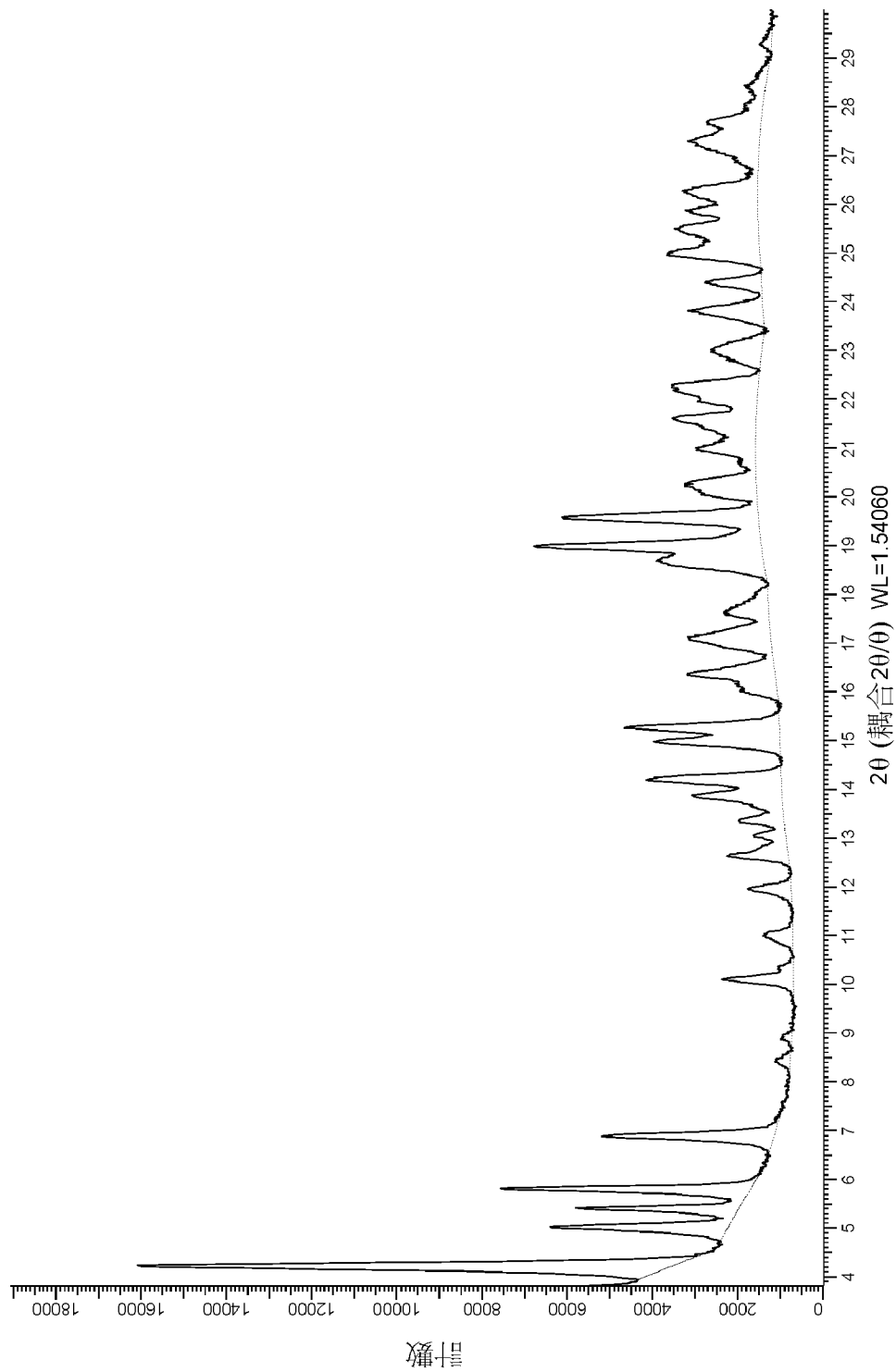
【圖 16】



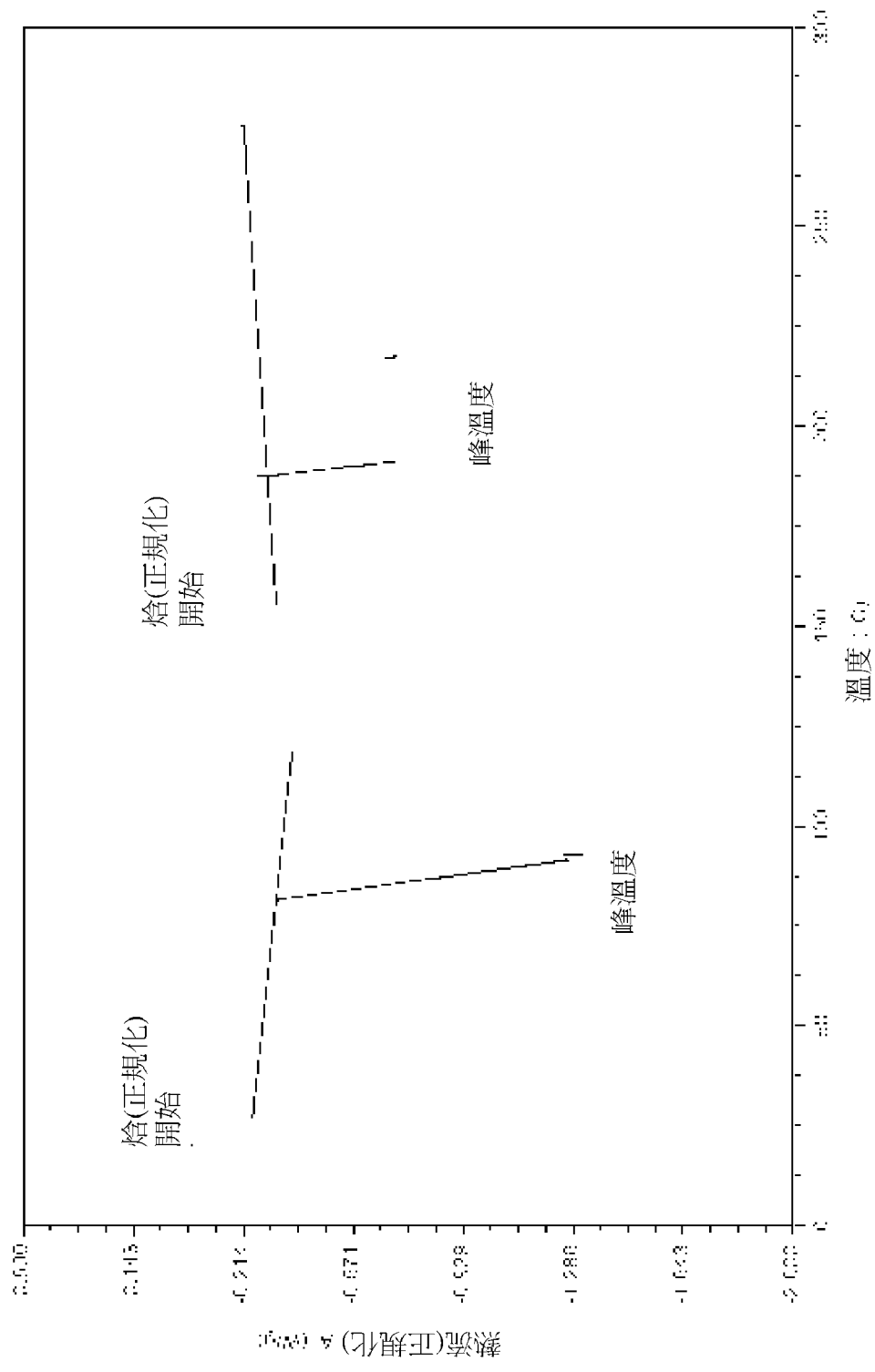
【圖 17】



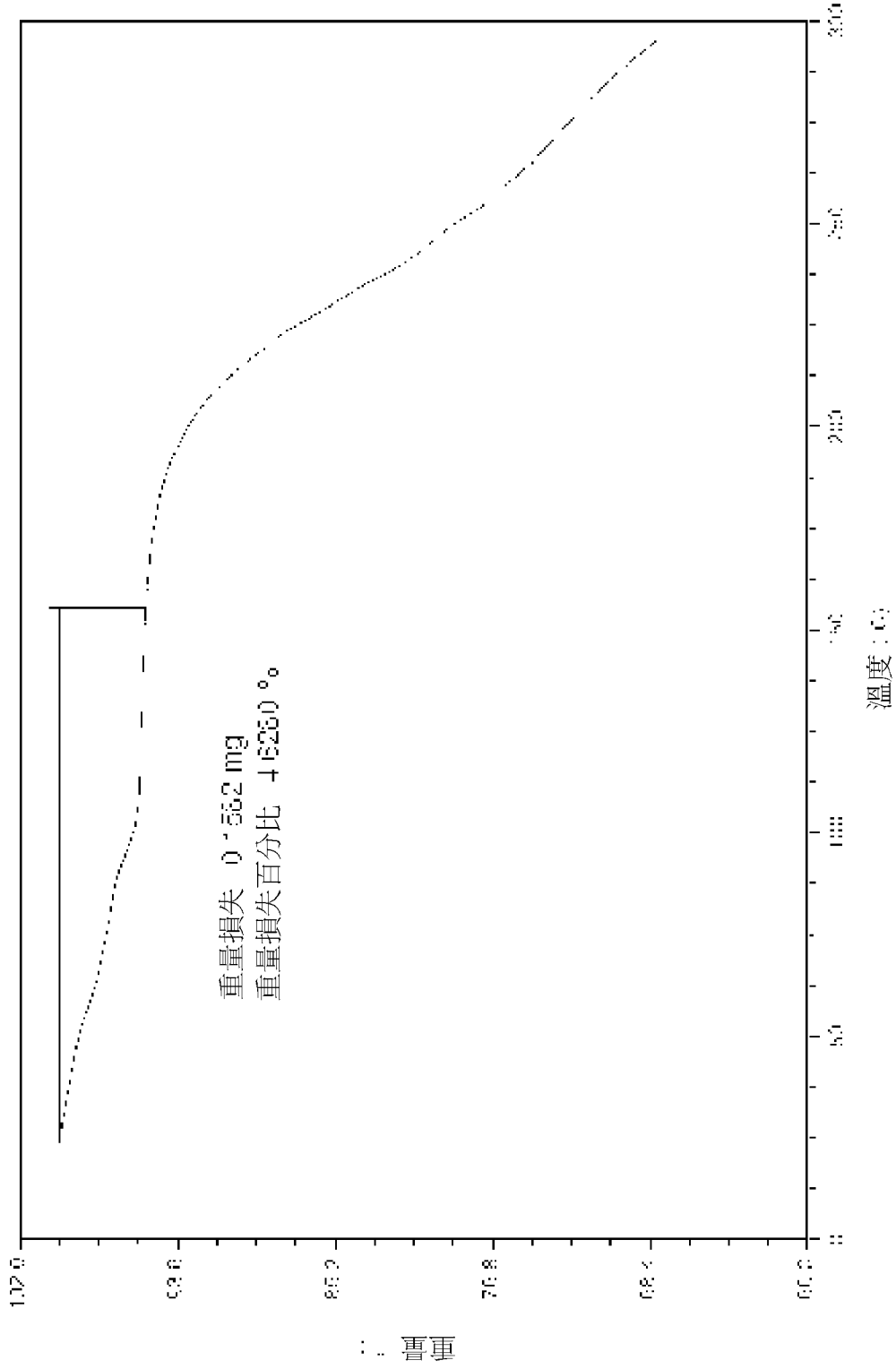
【圖 18】



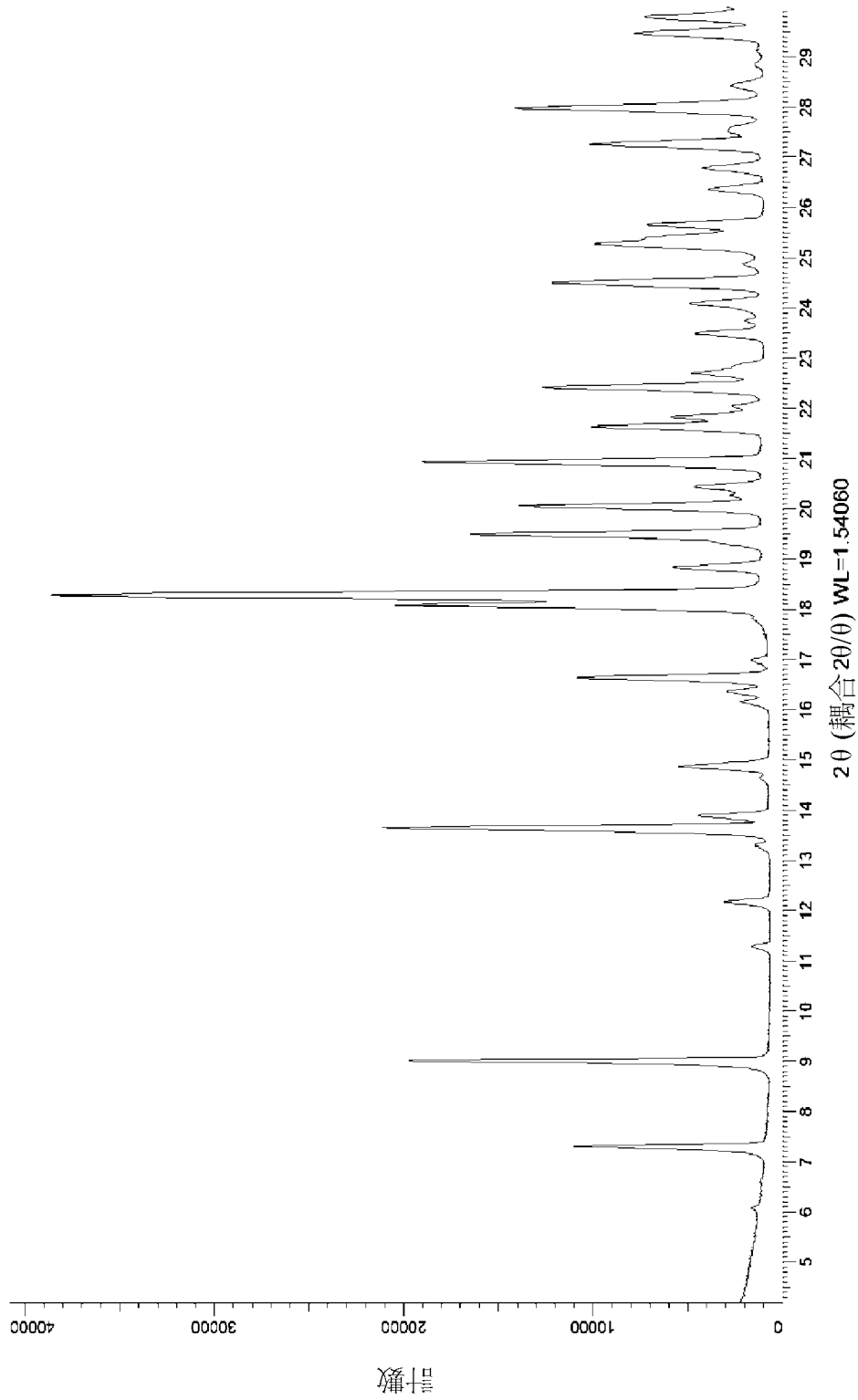
【圖 19】



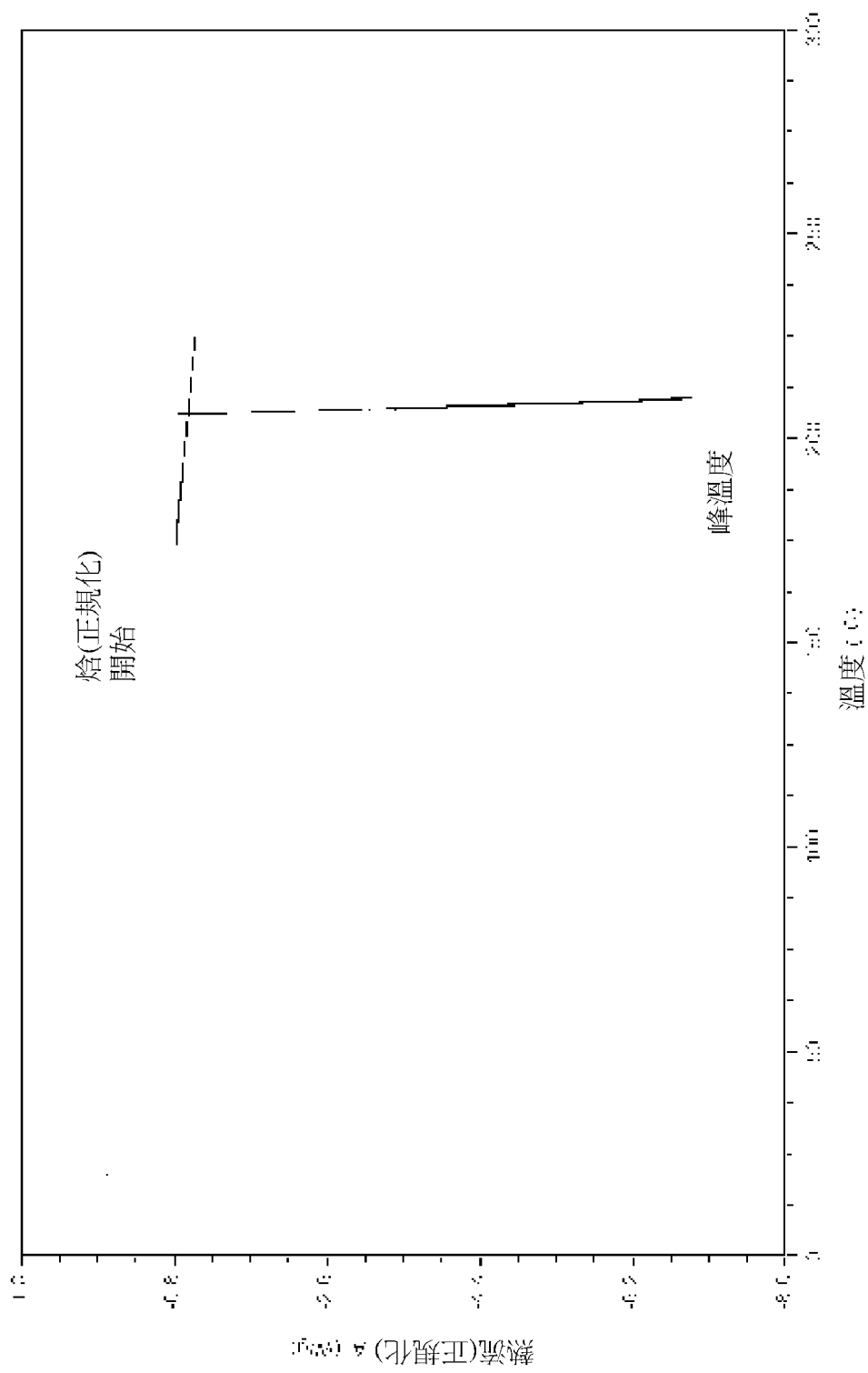
【圖 20】



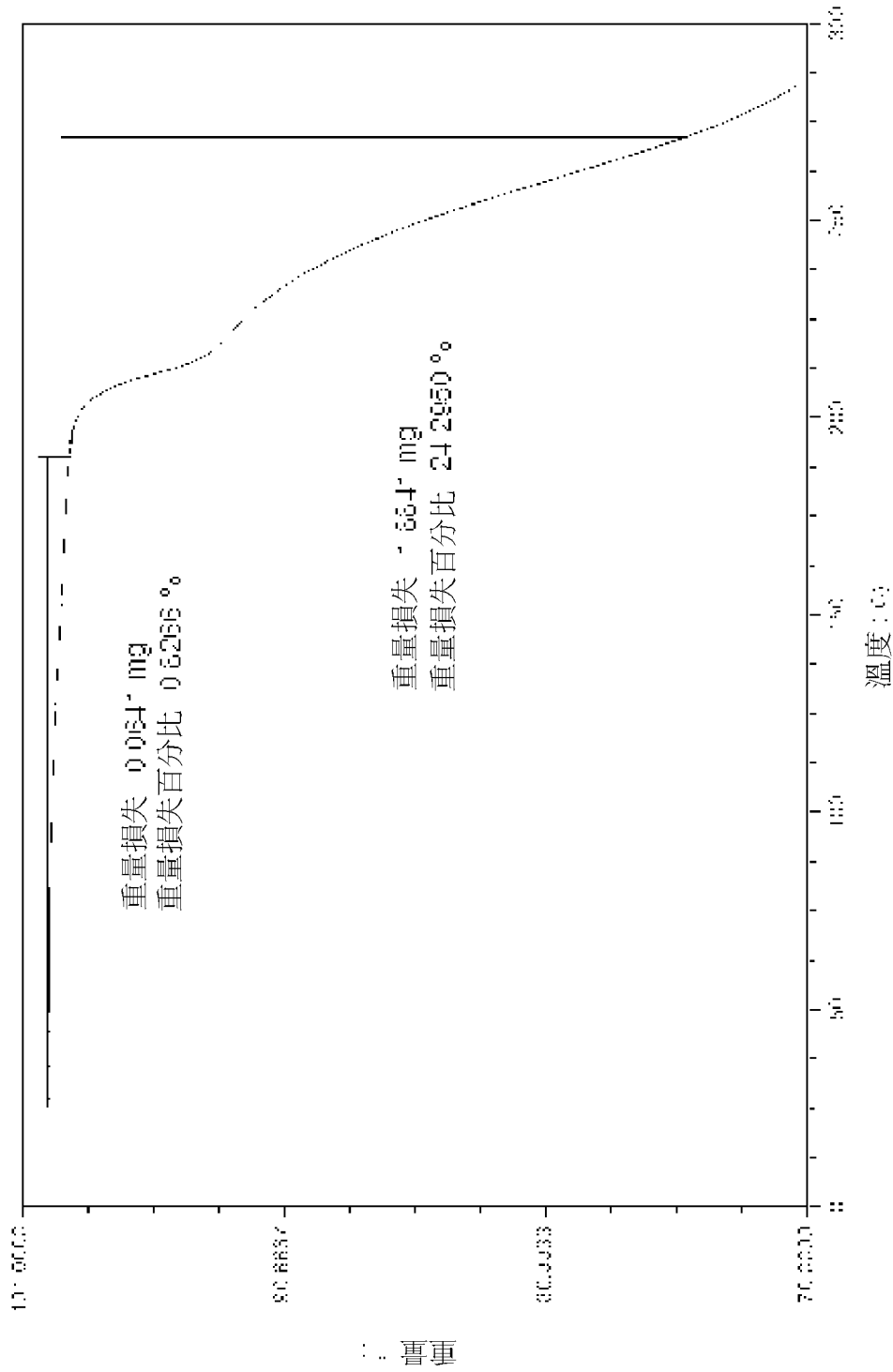
【圖 21】



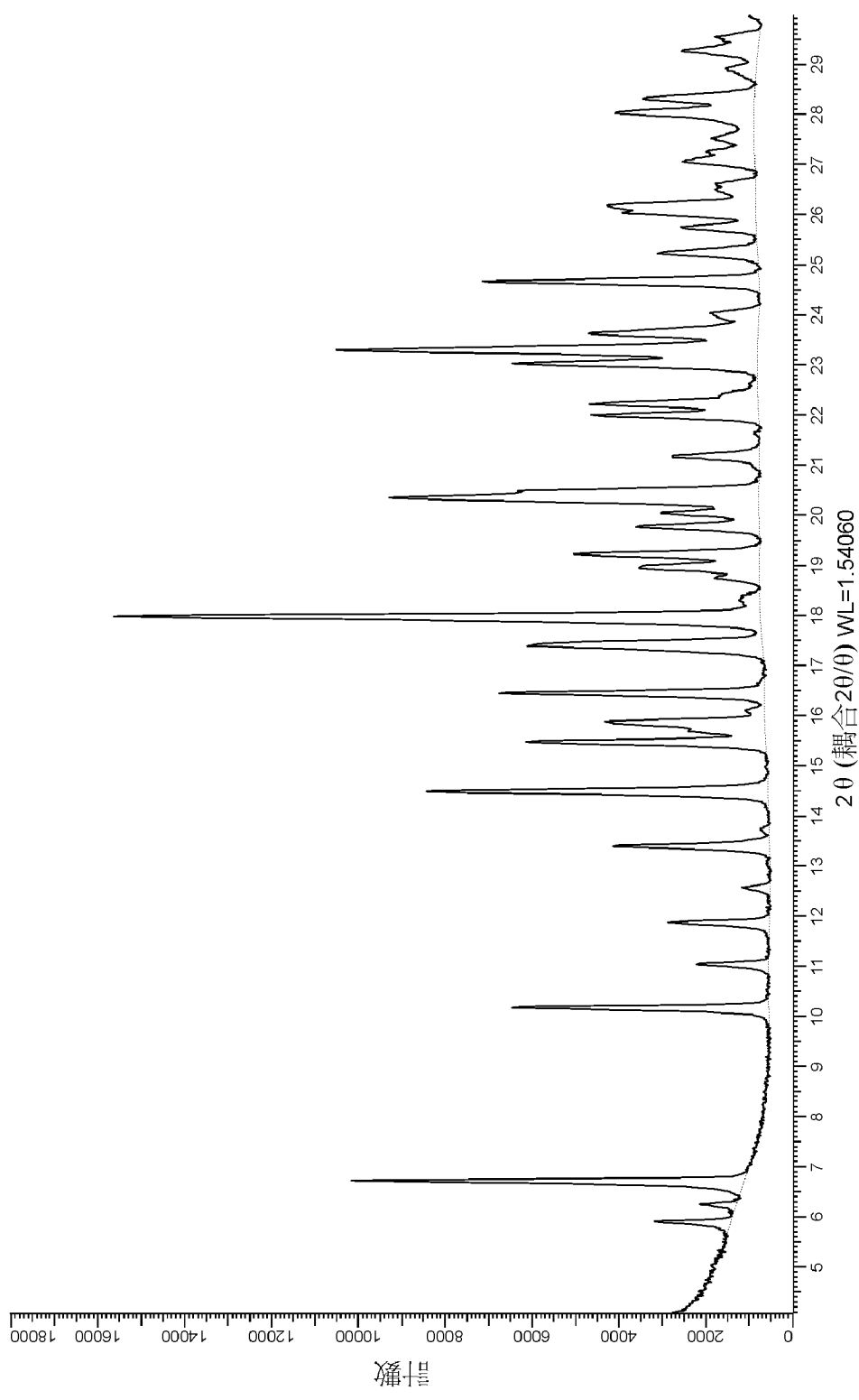
【圖 22】



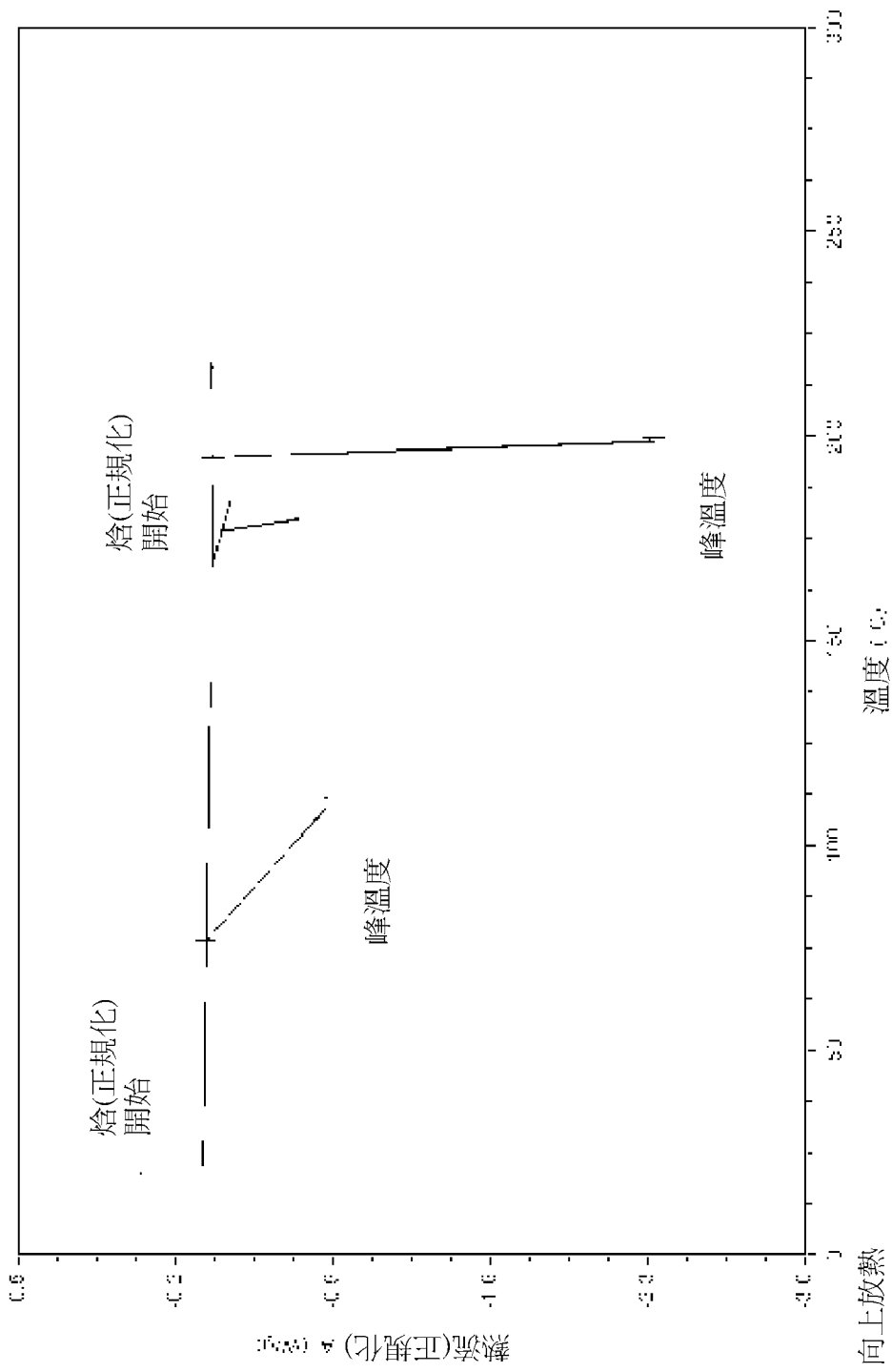
【圖 23】



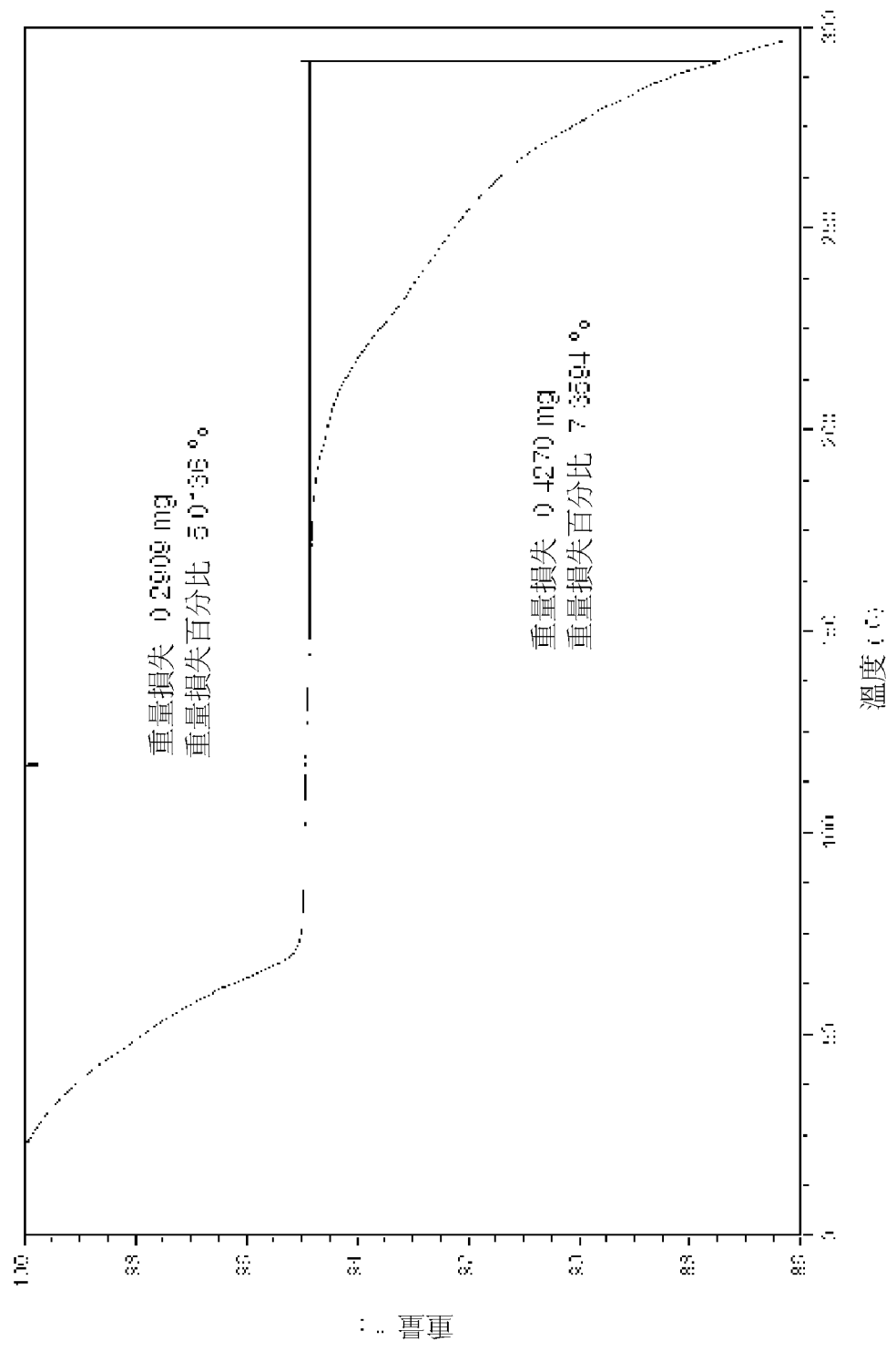
【圖 24】



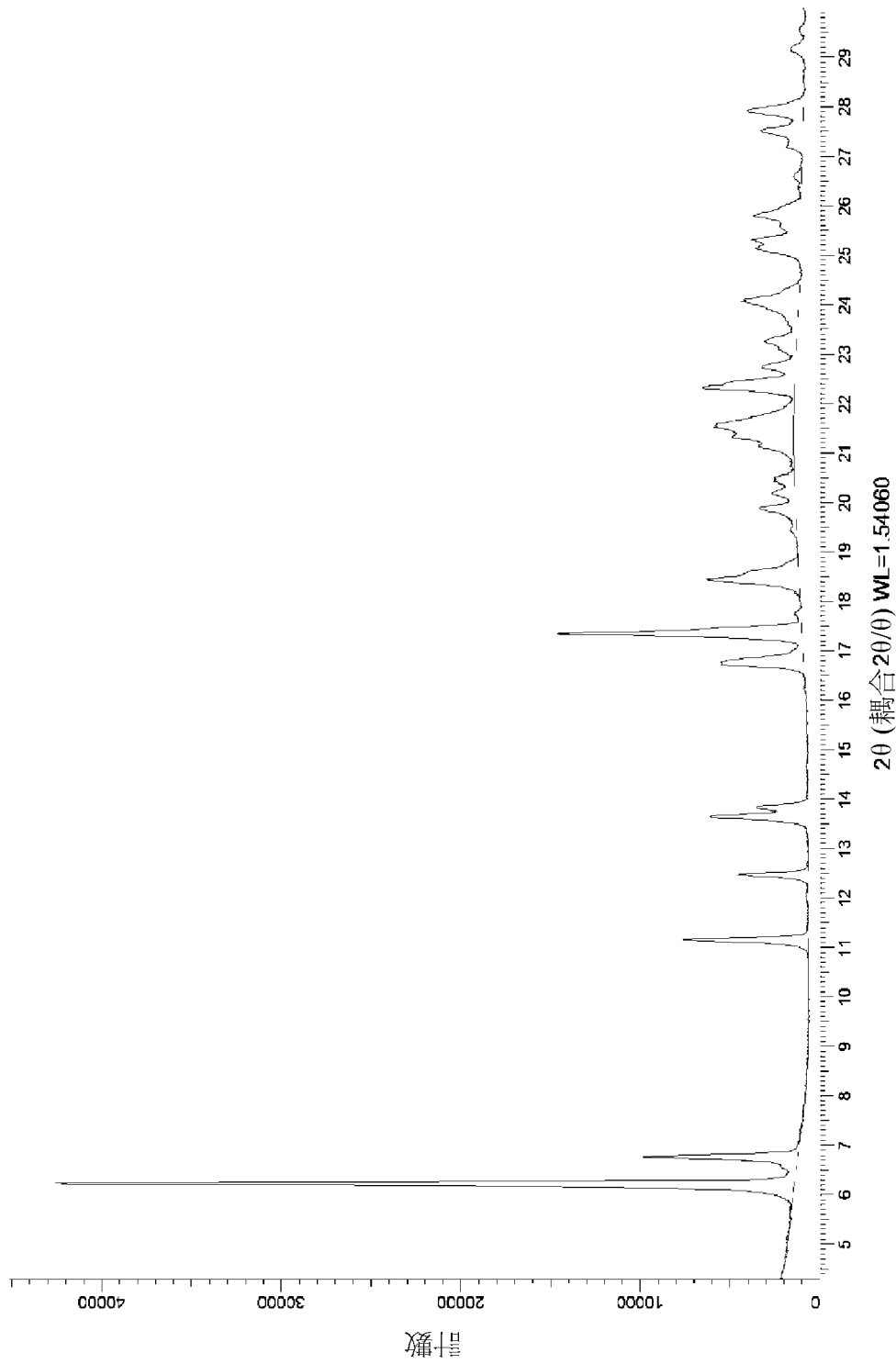
【圖 25】



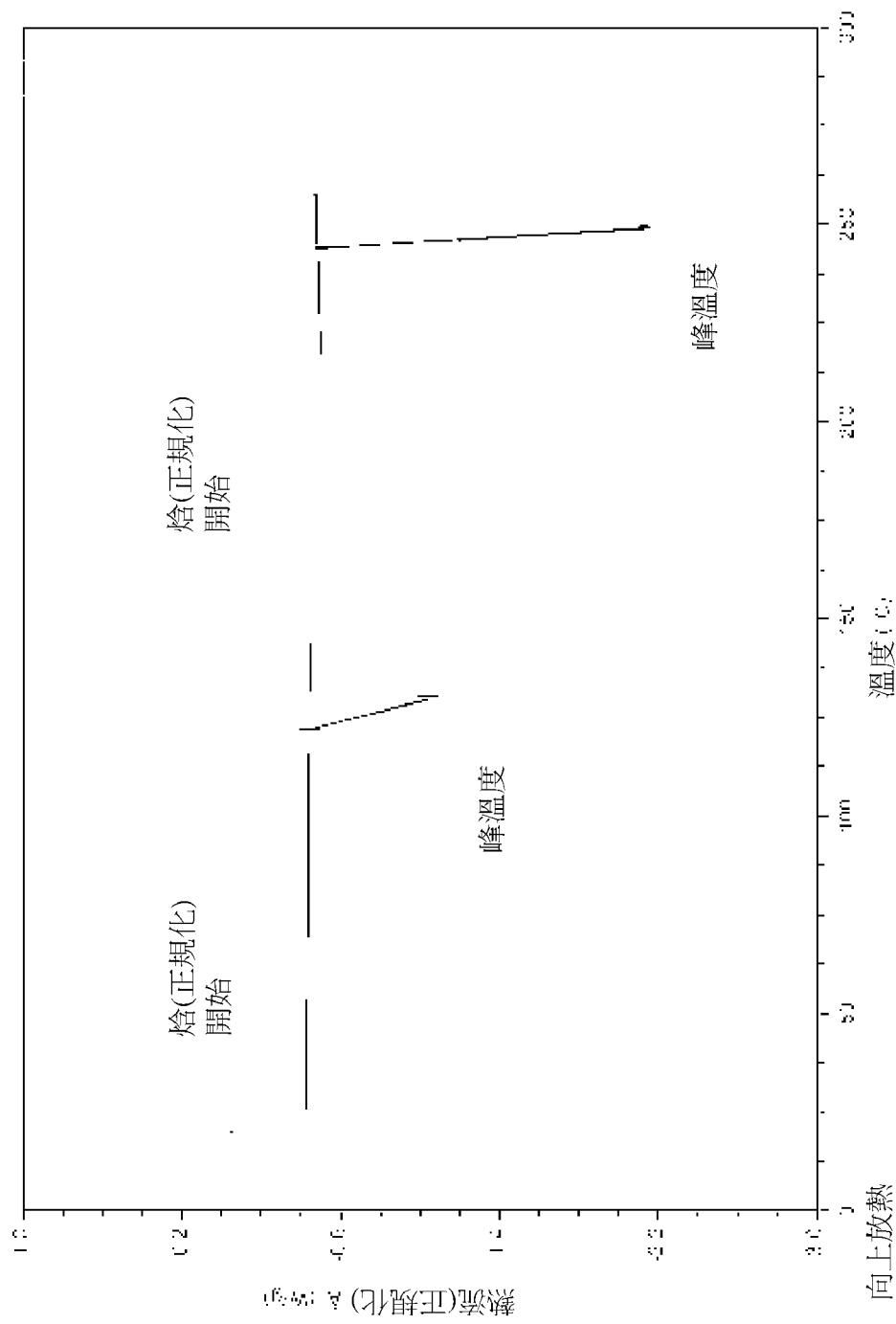
【圖 26】



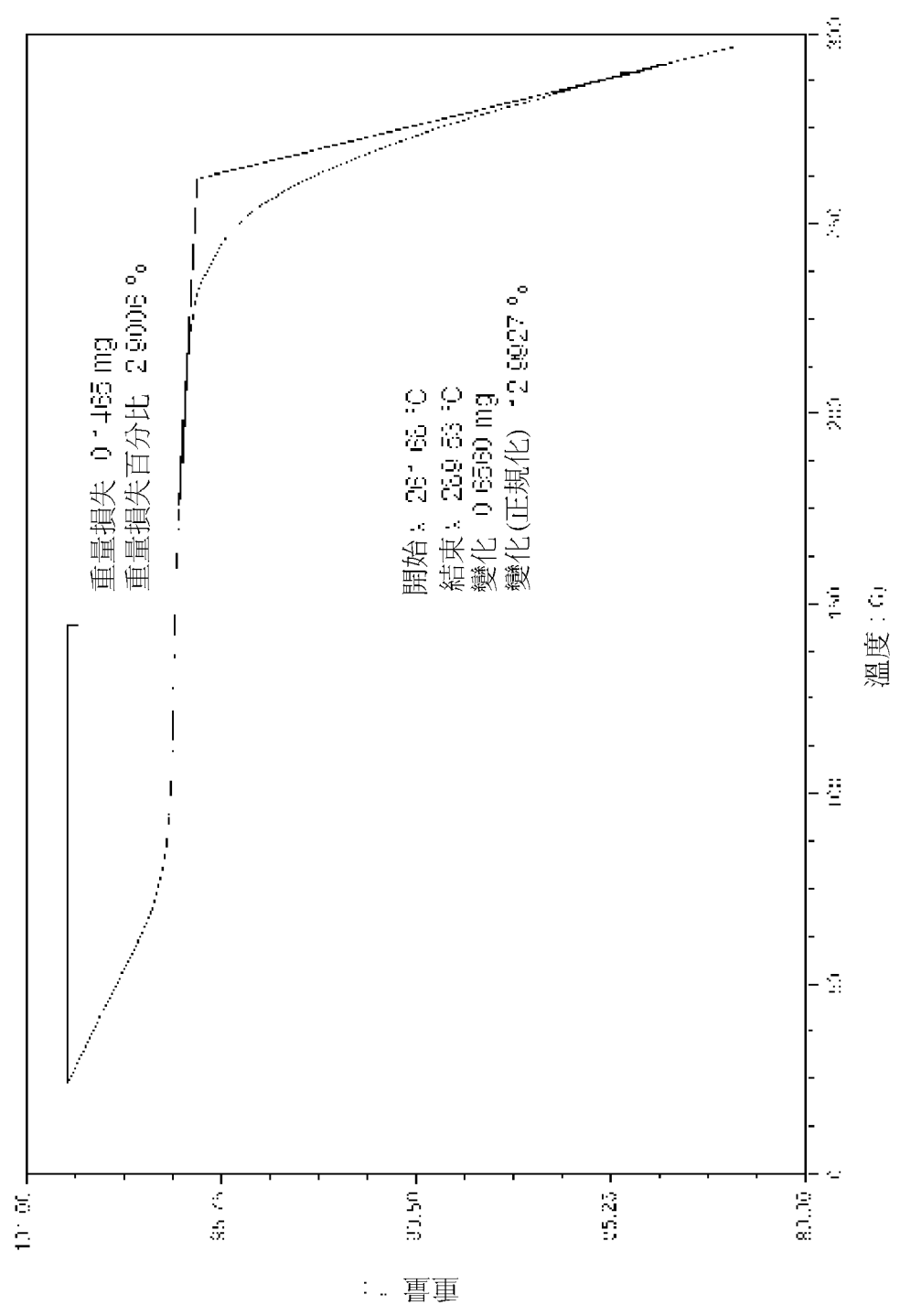
【圖 27】



【圖 28】



【圖 29】



【圖 30】